

T.C.  
TANBUL ÜNİVERSİTESİ  
ERRAHPAŞA TIP FAKÜLTESİ  
ORŞİRURJİ ANABİLİM DALI

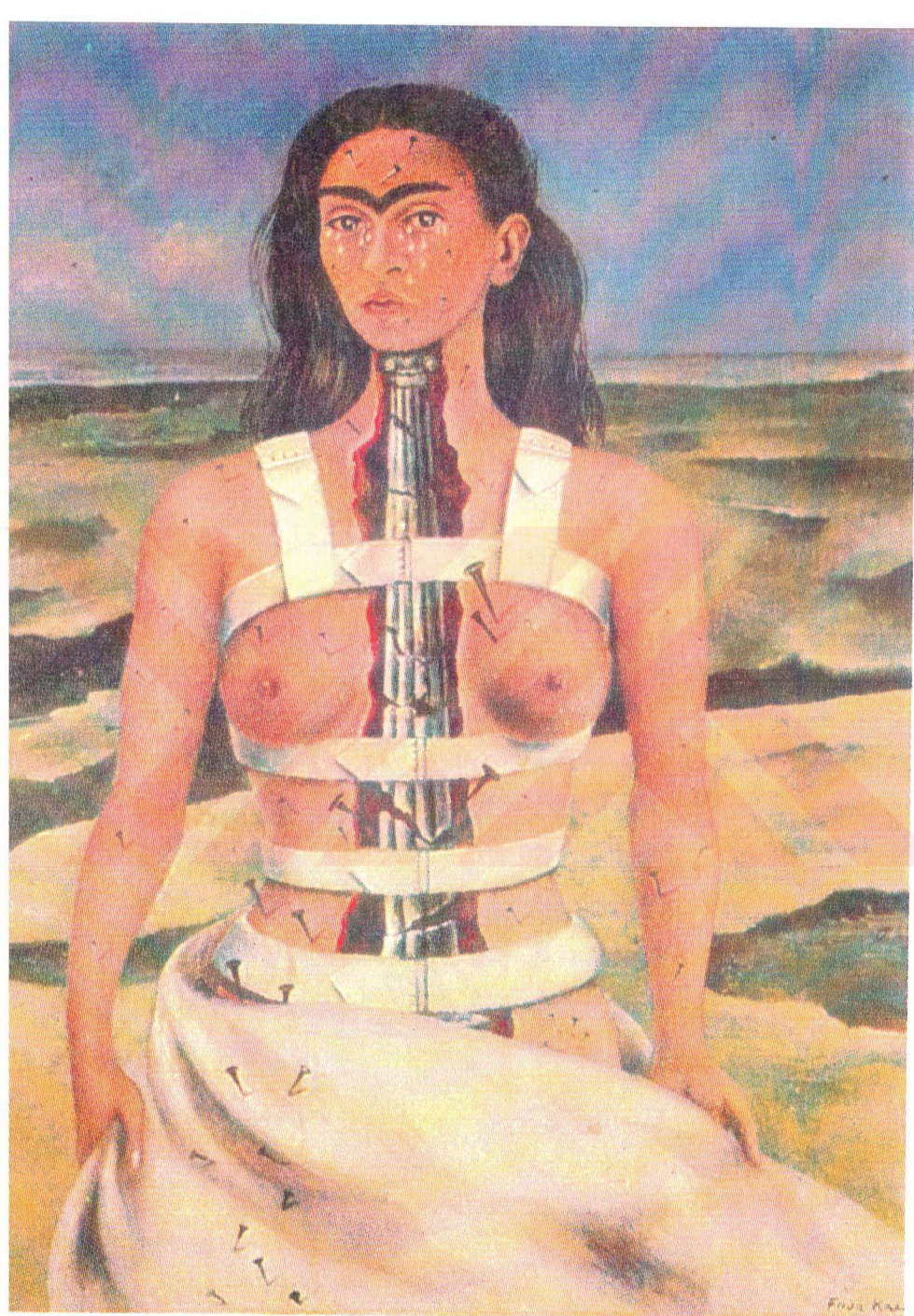
# DENEYSEL MEDULLA SPİNALİS YARALANMASINDA SENTETİK BÜYÜME HORMONUNUN ETKİSİNİN İNCELENMESİ

(UZMANLIK TEZİ)

Dr. Murat Hancı

İSTANBUL, 1991

**Geçirdiği Vertebromedüller  
Travmadan Sonra Paraplejik Olan  
Meksikalı Ressam "Frida Kahlo"nun  
"Kırık Sütun" Tablosu (1944).**



FRIDA KAHLO



**Bu tez konusu  
Prof.Dr. Cengiz Kудay  
tarafından verilmiş  
ve denetiminde hazırlanmıştır.**

# İÇİNDEKİLER

## GENEL BİLGİLER

GİRİŞ.....	1
TARİHÇE .....	3
EMBRYOLOJİ .....	4
ANATOMİ ve FİZYOLOJİ .....	5
PATOLOJİ - FİZYOPATOLOJİ .....	8
FARMAKOLOJİK TEDAVİ GİRİŞİMLERİ .....	12

## MATERYAL ve METOD

DENEKLER .....	15
ANESTEZİ .....	15
TRAVMA AYGITI .....	15
GİRİŞİM .....	15
POSTOPERATİF BAKIM .....	16
DROGUN UYGULANMASI .....	16
MOTOR FONKSİYONLARIN DEĞERLENDİRİLMESİ .....	16
ÖRNEKLERİN ALINMASI .....	16
HİSTOPATOLOJİK İNCELEMELER .....	21

## BULGULAR

GLOBAL MOTOR PERFORMANSIN DEĞERLENDİRİLMESİ .....	22
HİSTOPATOLOJİK DEĞERLENDİRME SONUÇLARI .....	28

TARTIŞMA .....	38
----------------	----

SONUÇ .....	53
-------------	----

KAYNAKLAR .....	54
-----------------	----

# GENEL BİLGİLER

## GİRİŞ

Kazalar; ölüm nedenleri arasında yılda 100 000 de 50 oranı ile kalp hastalıkları, kanserler ve serebrovasküler hastalıkların ardından gelmektedir. Ölümle sonuçlanan bu kazaların %3 izole medulla spinalis yaralanmaları olup, %2 olguda meduller yaralanma politravmanın bir komponenti olarak karümüze çıkmaktadır. Ayrıca yılda 100 000 de 80 oranında travmatik medulla hasarına bağlı yeni sakatlıklar oluşmaktadır. Bu oranlar bütün dünya genelinde ele alındığı zaman yıldan yıla değişmek üzere 11,5 ila 53,4 milyon olgu gibi çok büyük bir boyuta ulaşmaktadır.

Başlıca nedenleri trafik kazası, yüksekten düşme, denize atlama ve spor yaralanmaları olan vertebro medüller yaralanmalara erkeklerde kadınlara nazaran 5 kat daha fazla rastlanmaktadır. Olguların büyük çoğunluğu 15-34 yaş arasındaki genç erişkinlerdir. Bu olgular için saptanan median survival 18 yıl olup, 22 yıllık bir kayıp söz konusudur. Kalıcı sakatlığı olan böyle bir olgunun maliyeti iş gücü kaybı hariç 181 000 \$ olarak hesaplanmıştır [136].

Yukarıda sunulan bilgiler ile vertebro medüller yaralanmaların önemi vurgulanmaya çalışılmıştır. Vertebromedüller yaralanmalar binlerce yıldan beri bilinmesi ve ayrıntıları ile incelenmesine rağmen etkin bir şekilde tedavi edilememeleri sorununun önemini artırmaktadır.

Bu konuda yapılan sayısız deneysel ve klinik çalışma mevcuttur. Bizde bu çalışmamız ile "deneysel omurilik travmasında sentetik growth hormonun etkisi"ni incelemeyi amaçladık.

## TARİHÇE

Vertebromedüller yaralanmalar ile ilgili ilk yazılı belge İ.Ö. 3000'de kalemle alınmış olan "Edwin Smith" papirüsdür. Burada eski Mısırlı cerrahlar 6 vertebromedüller yaralanmadan bahis etmekte ve kırılan vertebraya bağlı olarak medulla spinalis hasarı olanlara da kol ve bacakların hareket etmediğini idrar ve gaita inkontinansının mevcut olduğunu, erektil impotansın geliştiğini kaydetmişlerdir. Bu olguları ümitsiz olgular kapsamına alan cerrah, şahsın boyununa hergün bal ve et tatbik edilmesini tavsiye etmiştir. Hipokrat vertebra dislokasyonları ile ekstremitelerde ortaya çıkan paralizilerin varlığından bahis etmiş ise de bunların oluşumunda meddulla spinalisin rolüne açıklık getirememiştir. Galen ise yaptığı deneylerin sonuçlarına dayanarak medulla kesisinin altında his ve hareket kaybının ortaya çıktığını kanıtlamıştır. Talmud yüksekten düşen bir koyunda yaptığı gözlemlere dayanarak travmatik paraplejide kemik lezyonu ile medulla spinalis lezyonunun ilişkisini tanımlamıştır. Ortaçağda vertebromedüller yaralanmalar umutsuz olgular olarak değerlendirilmiş ve traksiyon ve manüplasyonla tedavi edilmeye çalışılmıştır. Rönesans döneminde Fabricius Hildanus (1646) konservatif tedavinin başarısız kaldığı olgular için cerrahi girişim tavsiye etmiştir. 1883 Macewen'nin yapmış olduğu başarılı girişimden sonra bir süre medullada mevcut olan anatomik kesilere sütür tatbik edilmiş ise de bu yöntemin yararsız kaldığının gözlenmesi üzerine terkedilmiştir. Chiphault medulla lezyonunun altında yapılacak radikals anastomozlarının yararlı olacağını ileri sürmüştür. Frazier 1912'de cauda equina düzeyinde yapmış olduğu başarılı bir anastomozu bildirmiştir [136].

İnsanlardaki gözlem ve tedavi çabaları bu kadar eskilere dayanmasına karşın sistemli deneysel çalışmalar 19. yüzyılın sonlarında başlamıştır. 1890'da Schmaus sırtına tahta blokları bağladığı tavşanları yüksekten düşürerek yaptığı deneylerinde medulla spinaliste dejenerasyon ve kavitasyon saptadığını belirtmiştir. 20. yüzyılın başlarında Roussy domuz ve tavşanlarda yaptığı çalışmalarda postravmatik demyelinizasyonu saptamıştır. Mc Veigh medullayı ekspoze ettikten sonra parmağı ile bası uygulamış ve santral gri madde de hemoraji, lateral ve anterior funiculuslarda ödem saptamıştır [31]. Standardize edilebilen ve kalitatif olarak

ölçülebilen travma ilk olarak 1911'de Allen tarafından uygulanmıştır [3]. Köpeklerde thoracal bölgede laminektomi yaptıktan sonra buraya yerleştirdiği bir tüp içinden değişik ağırlıkları farklı yüksekliklerden düşürerek yaptığı çalışmalar sonucunda 300 gr-cm lik kuvvetin geçici paraplejiye neden olduğunu fakat 400 gr-cm'lik kuvvetin irreversibl lezyonlara neden olduğunu saptamıştır. Tarlov 1953 yılında köpeklerde ekstradural balon kompresyon metodu ile akut ve derecelendirilebilen medulla basısı yapılabileceğini belirtmiştir [124]. Fakat bu yöntemin yalnızca büyük hayvanlarda uygulanabilmesi gibi bir sakıncasının olması nedeniyle, standart travmayı oluşturacak başka yöntemler aranmıştır. 1978 de Rivlin ve Tator sıçanlarda ekstradural klip uygulayarak bu arayışa çözüm getirmişlerdir [106]. Standard travma oluşturulduktan sonra medulla spinaliste bölgesel kan akımı ölçümü, elektrofizyolojik incelemeler (SSEP, MEP, EMG), değişik boyama tetkikleri ile histopatolojik incelemeler, elektron mikroskopisi ile ultrastruktürel incelemeler, global motor performans ölçümü yapılmış ve 1970'lerin başında Ducker [39] ve Osterholm [96] tarafından "second injury" kavramı ortaya atılmıştır. Önceden beri ilgi çeken bir konuda periferik sınırlarda eskiden beri bilinen regenerasyonun medulla spinalistede olup olamayacağı idi. Bu konudaki ilk çalışmaların 1967'de Harvey ve Srebnik tarafından yapıldığı Dhormann tarafından bildirilmektedir [31]. Daha sonra bu konuda Black [16], Montalcini [93] çalışmalarını sürdürmüş ve rejenerasyonun hangi koşullar altında geliştiğini ortaya koymaya çalışmışlardır.



## EMBRİYOLOJİ

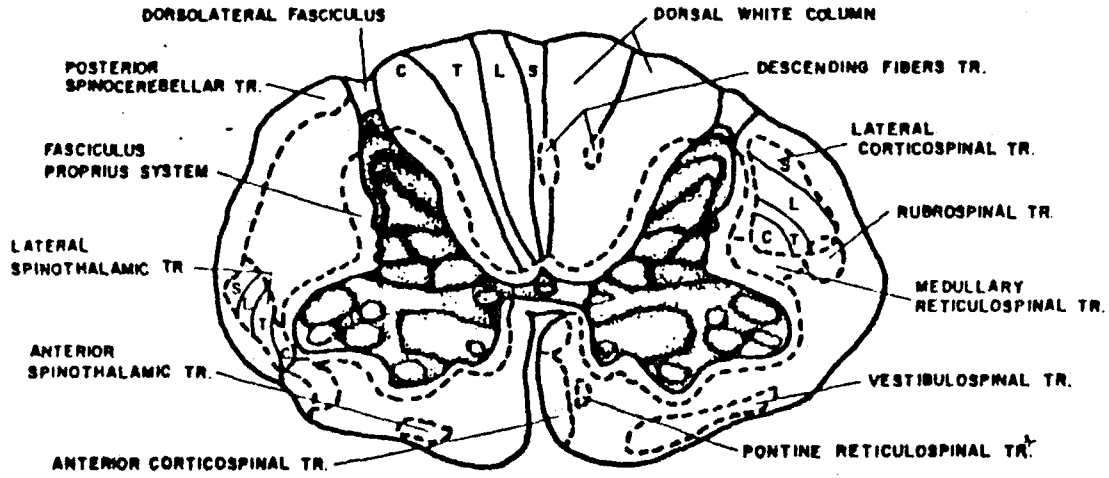
Nöral aks embriyoner yaşamın erken dönemlerinde oluşur. İnsan embriyosu 1 mm. den küçük olduğu dönemde, paraaksiyel mesodermin yoğunlaşması sonucu nöral oluk ortaya çıkar. 19. gün nöral çıkıntı belirginleşerek nöral tübü oluşturur. Bu tübün cranial tarafından beyin gelişecektir. 3. haftada embriyo 2.1 mm uzunluğa ulaştığında paraaksiyel mesodermin yoğunlaşması artar ve intermedier hücre katmanının yardımı ile somitler ve ilkel notocord oluşur. Nöral tümseğin hücrelerinin lateral migrasyonu ile sempatik zincir oluşurken, nöral tüp dorsal ve ventral yönde glial hücreler ile dolar. Ventral yerleşimli sinir hücreleri somitler boyuca dışarıya doğru gelişir ve hedef organlara ulaşır. Dorsal yerleşimli sinir hücrelerinin gövdeleri spinal ganglionlara yerleşirken dendritleri somitler boyunca beyine doğru yönelir. Fetus 2 aylık olduğu zaman medulla spinalis basis kraniden koksige değin uzanır. 10. haftada motor nöronlar belirir ve mesodermden oluşan kaslarla ilişki kurar. Axon tomurcuklanması ile tractuslar oluşurken periferik sinirleri oluşturacak hücrelerin etrafına gelen schwann hücreleri kılıfların oluşmasını sağlar. 4. ayda intumesensia servikalıs ve lumbalis belirir [136]. 6. aydan itibaren columna vertebralisin artan gelişme hızına bağlı olarak medulla spinalıs vertebral kanal içinde yükselir ve T12-L1 düzeyine gelir [102].

## ANATOMİ ve FİZYOLOJİ

Medulla spinalis vertebral kanal içinde dura mater, araknoidea ve pia ile çevrelenmiş olarak bulunur. Epidural mesafede vertebral venöz pleksus (Batson venleri) ve yağlı doku bulunur. Spinal arterler; boyunda vertebral arterler, toraks ve batında interkostal arterlerin posterior dallarından, pelvis te ise lateral sacral arterlerden kaynaklanırlar. Intervertebral foramenlerden giren bir arter üçe ayrılır, ön dalı corpus vertebraya, arka dalı laminaya giderken, orta dal sinir kökü boyunca seyrederek ve medulla spinalisi kanlandırır. Medulla spinalis yanlarda pia ve araknoidden oluşan dentat ligamanlar olarak isimlendirilen bağlarla C1 düzeyinden T12 düzeyine kadar tespit edilmiştir.

Medulla spinalis erişkinlerde L1 düzeyinde inceleyerek konus medullarisini oluştururak bitirir bundan sonra devam eden filum terminale nöral yapıda değildir. Medulla spinalisten 31 çift sinir kökü kaynaklanır. Medulla spinaliste yer alan ak madde kolonlarında çok sayıda traktus yer almaktadır. Anterolateral traktuslar ağrı, ısı ve dokunma duyusunu taşıırken posterior traktuslar pozisyon, vibrasyon ve basıncı hissini taşır. Solunum C3-5 düzeyindeki Nervus Phrenicus motor nöronları, bulbustan kaynaklanan retikulo spinal lifler ve lateral pyramidal tractus tarafından sağlanır. İstemli hareketlerin oluşumu gyrus precentralisten başlayan ve decussatio pyramidumda %80 çaprazlanan ve lateral funiculusta seyrederek ilgili segmentte ön boynuz nöronları ile sinaps yapan kortikospinal traktus ile sağlanır. Çaprazlanmayan %20 lif ise ipsilateral anterior funiculusta ilgili segmente kadar iner (Şekil 1).

Medulla spinalisin kanlanması iki arter sağlamaktadır. Vertebral arterlerin inferior dalları birleşerek anterior median fissürde seyreden anterior spinal arteri oluştururken posterior spinal arter PICA'dan kaynaklanır. Alt torakal arterlerden bir tanesi ve üst lomber arterler birleşerek medulla spinalisin genellikle solunda yer alan Adamkiewicz arterini oluşturur. Kan akımı yukarıdan aşağıya ve aşağıdan yukarıya doğru olması nedeniyle ilk dört torakal segmentin kanlanması iyi değildir. Medulla spinalisin üzerinde anterior ve posterior spinal arterler vasa cornu olarak isimlendirilen anastomotik şebeke ile birbirlerine bağlanırlar. Burada medulla



ŞEKİL 1: SERVİKAL MEDULLA SPİNALİSİN ENİNE KESİTİ

spinalisin temel fizyolojisi ile ilgili bilgilerden ziyade medulla lezyonunun yaratacağı değişiklikleri sunmayı uygun bulduk. Medulla kesisi olduğu zaman spinal refleksler üzerinde fasilitasyon veya inhibisyon yapan desendan traktusların etkileri ve asandan traktuslardaki ileti ortadan kalkacağı için kesinin altında arefleksi, flasidite, istemli hareketlerin kaybı, bütün hissi modalitelerin kaybı, idrar retansiyonu, paralitik ileus, vazomotor paralizi, terlemenin kaybolması ile karakterize olan ve ilk kez 1850 de Marshall Hall tarafından tanımlanan "Spinal şok" tablosu ortaya çıkacaktır. Bir süre sonra bu tablo ortadan kalkmakta ve üst merkezlerin kontrolünden kurtulan medulla spinalis otonom olarak fonksiyon göstermeye başlamaktadır. Bu durumda spinal refleksler şiddetlenmekte, mass refleks, klonus, hipertoni, viseral otonomik fonksiyonlar ortaya çıkmaktadır [136]. İnkomplet medulla hasarı olanlarda ise değişik klinik tablolar ortaya çıkmaktadır. Anterior Spinal Kord Sendromu: Hasar medulla spinalisin ventral bölümündedir. Değişen derecelerde motor kusur mevcut olup pozisyon ve dokunma duyusu korunurken, ağrı ve ısı duyusu

su kaybolur. Posterior Kord Sendromu: Hasar medulla spinalisin dorsal bölümündedir. Pozisyon ve dokunma duyusu lezyon seviyesinin altında kaybolmuştur, fakat ısı ve ağrı duyusu korunmuştur. Santral Kord Sendromu: Servikal medulla segmentlerinin santral hemorajik nekrozuna bağlı olarak ortaya çıkar. Medulla spinalisteki laminasyona bağlı olarak sensori-motor kusurlar üst ekstremitelerde belirgindir. Brown-Sequard sendromu: Medulla spinalisin hemiseksiyonu sonucu ortaya çıkar. Ipsilateral motor kusur, kontrilateral ağrı ve ısı duyusu kaybı ile şekillenir [102].



## PATOLOJİ - FİZYOPATOLOJİ

İnsan medulla spinalisinde travmatik patolojiler şı dönemde incelenir:

- 1- Başlangıç Dönemi
- 2- İskemik Dönem
- 3- Onarım Dönemi

Yapılan ayrıntılı çalışmalar sonucunda şı genellemelere gidilmiştir:

- 1- Meduller patolojinin görünümü ile nörolojik tablo arasında direkt bir korelasyon yoktur.
- 2- Lezyon santral gri maddede başlar ve çevreye yayılır, sonuçta bütün medulla spinaliste demyelinizasyon ortaya çıkar (Anterograd ve retrograd dejenerasyon).
- 3- Hafif şiddetteki travmada lezyon santral gri madde de lokalize iken, daha ağır travmada çevre akmadeyi, daha da ağır travmada bütün medulla spinalisi tutar [38].

Travmatik değişikliklerin zaman içindeki değişimi incelenirse aşığıdaki sonuçlar elde olunabilir:

Travmadan sonra 1. saat: Travmaya uğrayan medulla segmenti yumuşak kıvamda ve ödemlidir. Mikroskopik incelemede gri maddede peteşiyal kanamalarla birlikte ak maddede birkaç küçük kanama odağı görülebilir. Ön boynuzdaki nöronlarda mikrovakuolizasyon, sınırlarında düzensizlik, hiperkromazi ve büzülme saptanır. Myelin incelendiği zaman boya tutma özelliğinde azalma ve longitudinal traktuslarda küçük vakuoller saptanır. Elektron mikroskopik çalışmalarla periaksonal mesafenin genişlediği, myelin kılıflarının şeklini yitirdiği, özellikle kalın liflerde yanklar oluştuğu saptanır.

Travmadan sonra 1. gün: Medullanın travmaya uğrayan segmenti daha da yumuşamıştır. Gri maddenin yaklaşık yarısına değin yayılan kanama ve ak maddede bası saptanır. Büzüşmüş durumdaki birkaç nöron dışında nöronlar ayırt edilemez. Lezyon sahasında belirgin lökosit infiltrasyonu

mevcuttur. Lezyonun distal bölümünde de myelinde bozulmalar saptanır. Ak maddede saptanmış olan vakuollerin sayı ve büyüklüğünde artma mevcuttur, bütün lezyon sahasını kaplamaktadır.

Travmadan sonraki 4. gün: Medullanın kıvamı ilk gündeki gibidir. İlk günde saptanan santral hemoraji nekroza dönüşmüştür. Makrofaj ve lökosit infiltrasyonu ile birlikte glial hücre proliferasyonu saptanır. Myelin boyamasındaki donuk görünüm çevreye de yayılmıştır ve ak madde vakuolizasyonu şiddetlenmiştir.

Travmadan sonraki 9. gün: Medulla spinalis lezyon bölgesinde normal boyutlarına dönmüştür. Kanamaların büyük bölümü rezorbe olmuştur. Santral gri maddedeki nekroz 4. güne nazaran biraz daha genişlemiş ve ak maddenin derinliklerinde de nekrotik sahalar belirlemiştir. Lezyon bölgesinde ve distalindeki myelin bozulması iyice belirgin bir hal almıştır. Vakuolizasyon lezyonun distalinde de ortaya çıkmasına karşın, sağlam kalmış olan nöronlar normal görünümüne dönmüşlerdir.

Travmadan sonraki 21. gün: Medulla normal görünüm ve boyutlarını kazanmıştır. Santral gri madde nekrozu küçülmüş yada kaybolmuştur. Ventral motor nöronlar artık görülememektedir. Glial hücre proliferasyonu devam etmekte olup ak maddenin görünümü 9. gündeki gibidir [70].

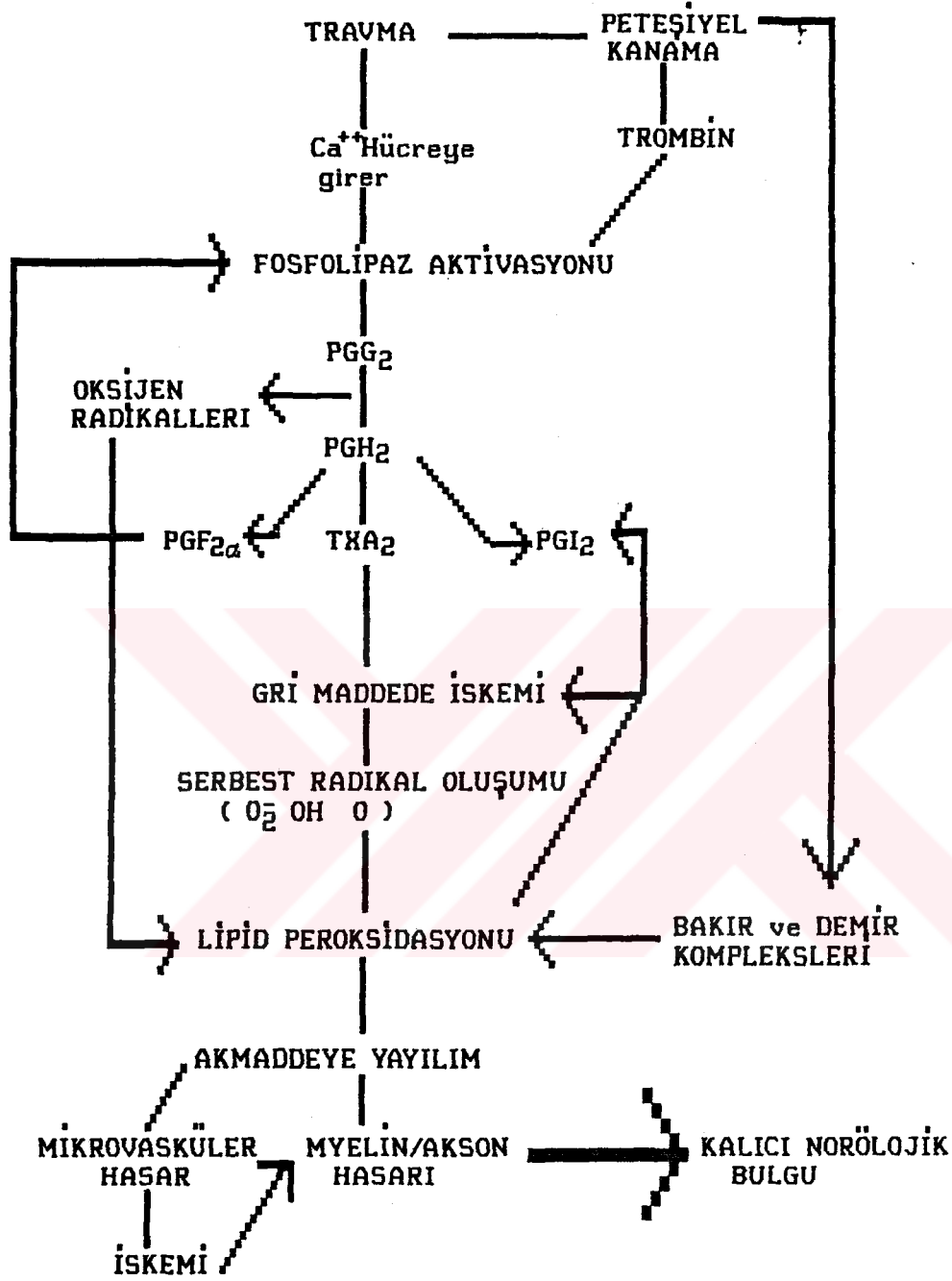
Travmadan sonraki 4. ay: Erken dönemlerde gözlemlenen vakuollerin birleşmesi sonucunda medullanın içinde gevşek glial doku ile çevrelenen bir kavite oluşmuştur. Bu kavite subaraknoid mesafe ile ilişki kurmadığı takdirde travmatik syrinks oluşmaktadır [102]. Medulla spinalis ile leptomeninksler arasında fibroblastların çevrelediği yapışıklıklar oluşmuştur [127].

Travmanın medulla spinalis damar yapısında yarattığı değişiklikler incelendiği zaman travmadan sonraki 5. dakikada gri maddedeki post kapiller venşillerin distansiyonu endotel aralıklarının açılması, 15. dakikada venülerin ruptürü, 4. saatte endotelde iskemik vakuolizasyonun bulunduğu saptanmıştır [33]. Endotel bütünlüğünün bozulmasına bağlı olarak vazojenik ödemin ortaya çıktığı, glial dokunun şişmesinin ise sitotoksik ödeme bağlı olduğu gösterilmiştir [136]. Ortaya çıkan bu ödemin 72.

saatte zirveye ulaştığı ve travmadan sonraki 20. güne değin sürdüğü gözlemlenmiştir [135].

Şimdi de meduller travmanın fizyopatolojisine kısaca değinelim. Medulla spinalis travmasından sonra travmaya uğrayan segmentte progresif değişiklikler ortaya çıkar, bunun sonucu olarak SCBF (medulla spinalis kan akımı) azalır ve buna bağlı olarak doku oksijen konsantrasyonu düşer ve "secondary injury" ortaya çıkar. İskemik bir dönemi takiben ekstraselüler potasyum konsantrasyonu artar ve buna bağlı olarak kalsiyum konsantrasyonu azalır. Kalsiyum konsantrasyonundaki bu azalma kalsiyumun hücre içine girişine işaret etmektedir. Hücre içinde artmış olan kalsiyum konsantrasyonuna bağlı olarak aksiyon potansiyeli eşığı nörotransmitter serbestleşmesi azalır, aksoplasmik ileti yavaşlar ve hücre duvarındaki fosfolipazlar aktive olur [59]. Buna bağlı olarak PGF2 ve TXA2 aktive olmakta ve trombosit agregasyonu ve vazokonstriksiyon ortaya çıkmakta, dolayısı ile zaten iskemik olan dokuda perfüzyon daha da bozulmaktadır, sonuç olarak ortama "serbest radikal"ler çıkmakta ve lipid peroksidasyonu başlamaktadır. Lipid peroksidasyonu mevcut olan kanama alanlarından açığa çıkan demir ve bakır kompleksleri ile daha da şiddetlenmekte ve ak maddeye yayılmaktadır. Bu durum ak maddenin de kan akımını bozarak iskekiye neden olmakta, aynı zamanda myelin ve aksonlara direkt toksik etki ile kalıcı nörolojik hasara neden olmaktadır [61] (Şekil 2).

# POSTTRAVMATİK MEDULLA HASARI OLUŞUM MEKANİZMASI



PG : PROSTAGLANDİN

TX : TROMBOKSAN

ŞEKİL 2



## FARMAKOLOJİK TEDAVİ GİRİŞİMLERİ

Günümüzde uygulanan yöntemlerle şifanın söz konusu olmadığı medulla spinalis yaralanmalarında etkin bir tedavi yöntemi geliştirmek amacıyla pek çok araştırma sürdürülmektedir. Bu araştırmaların çoğu travmadan sonra gelişen ve irreversibl değişikliklerin ikincil bir fenomen olduğunu ileri süren araştırmacıların yaptığı çalışmalardır. Burada amaç "second injury"nin etkilerini azaltmaya yöneliktir. Bir başka grup araştırmacı ise akut dönemde oluşan medulla hasarından arta kalan fonksiyonların, medullanın rejenerasyon potansiyelinin artırılarak düzeltilmesi üzerinde çalışmalarını sürdürmektedirler.

Mannitol ve üre medulla spinalisteki ödemi birkaç dakika içinde etkilemeleri nedeniyle klinikte uygulama alanı bulurken, güçlü diüretik özellik gösteren dimetilsulfoksit (DMSO) deneysel çalışmalarla etkinliği kanıtlanmış bir drogtur [136]. Kortikosteroidler {Deksamethason, Metilprednisolon sodyum suksinat (MPSS)} [4, 11, 29, 60, 68, 72, 92, 138] ve steroid analogları [22, 62], antiinflamatuvar etkileri, kan akımını artırma, lipid peroksidasyonunu azaltma, fibröz doku gelişimini azaltma gibi özellikleri nedeniyle pekçok klinik ve laboratuvar çalışmasına konu olmuştur. Elde edilen sonuçlar birbirleriyle uyum içinde olmasa bile bir takım yararlarından dolayı yaygın klinik kullanım alanı bulmuştur. Kortikosteroidler tek başına uygulandığı zaman etkin olamayan Epsilon amino kaproik asit (EACA), ile birlikte uygulandığı taktirde nörolojik tablonun olumlu bir şekilde etkilenmesini sağlamıştır [23].

Düşük molekül ağırlıklı dekstran (LMWD) uygulaması ile medullanın kan akımının (SCBF) arttırılabileceği düşünülerek yapılan çalışmalar sonucunda yaratılan hipervolemik hemodilüsyon ile ortalama arter basıncı (MAP) yükseltılarak SCBF'un arttırılabilmesi ve santral hemorajik nekroz alanının minimal de olsa küçültülebileceği gösterilmiş olmasına karşın sonuç üzerinde anlamlı bir etki elde edilememiştir [65, 130]. Osterholm medulla travmasından sonra katekolamin düzeyinin yükseldiğini ve bunun santral hemorajik nekrozun nedeni olduğunu ileri sürerek noradrenalin düzeyinin düşürülmesinin yararlı olacağı hipotezini ileri sürmüş ve alfa metil tirozin ile yaptığı çalışmadan olumlu sonuçlar elde ettiğini bil-

dirmiş [97] ise de bu durum diğer araştırmacılar tarafından kabul edilme-miştir. Katekolaminlerin etkilerinin modifiye edilmesi amacıyla alfa [84] ve beta [85] blokerlerler kullanılarak yapılan çalışmaların sonuçları kli-nik kullanıma uygun olmamıştır. Gama hidroksibütirat ile yapılan çalışmalar bu drogun meduller kan akımını attırmakta etkin olduğunu fakat nörolojik tabloyu düzeltemediğini göstermiştir [36,136].

Posttravmatik iskeminin oluşumunda endorfinlerin etkin olması nede-niyle medulla spinaliste mevcut olan "mü ve kappa" reseptörlerinin bloke edilerek SCBF'un artırılması amacıyla Naloxon [7,14,20,21,47,57,63,137] ve TRH [9,41,42] ile TRH analogları [43] uygu-lamaya alınmış ve olumlu etkileri olduğu bildirilmiştir. Birçok araştırmacı medullada ortaya çıkan değişikliklerin iskemiye bağlı olduğunu ileri sürerken Kobrine posttravmatik olarak lateral funikulusta ortaya çıkan hiperemiye dikkati çekmiş ve bunun histamin deşarjına bağlı "luxury perfussion" olduğunu ve H<sub>1</sub>, H<sub>2</sub> reseptör blokerleri uygulan-a-rak ortadan kaldırılabileceğini göstererek tartışmalara değişik bir boyut getirmiştir [83]. İnisiyal travmayı takiben hücre içine giren kalsiyumun sekonder hasara neden olan reaksiyonlar zincirini başlatması gözönünde tutularak kalsiyum kanal blokerleri kullanılmış [17,54,59,61,66] fakat neden oldukları hipotansiyon ilave edilecek bir başka drog ile düzeltilmediği taktirde etkin olamadıkları görölmüştür. Nonsteroid anti-enflamatuar droglar da araşıdonik asit metabolizmasını bloke ederek lip-id peroksidasyonunu ve progresif iskeminin ortaya çıkmasını engellemek amacıyla kullanılması ile yararlı sonuçlar elde edilmesine karşın klinikde uygulamaya değer bulunmamışlardır.

Lidokaine [58] ve thiopental [136] medulla spinalis'in metabolizmasını düşürerek oksijen gereksinimini azaltacağı hipotezi ile uygulanmış fakat yararlı etkileri olduğu gösterilememiştir. Medulla spinaliste oksijen utili-zasyonunu arttırdığı ileri sürölen "croctin" [49] deneysel çalışmalarda kullanılmış fakat kliniğe uygulanamamıştır. E vitamini ve Selenium antioksidan etkisi ile yararlı sonuç vermesine rağmen, travma öncesi uygu-lanmadığı zaman etkisiz kalması nedeniyle pratikte kullanılamamaktadır [61]. Medullada posttravmatik olarak gelişen hipoksik ortamda glikozun laktik asite yıkılması doku hasarını arttırmakta olması nedeniyle ortam-daki glikoz konsantrasyonunu azaltmak [109] veya glikoz yıkımının tri-

karbosiklik asit metabolizması üzerinden olmasını sağlamak [90] amacıyla yapılan deneysel çalışmalar orta derecede hasara uğrayan medullanın etkin bir şekilde korunabileceğini göstermiştir. Hipoksik / iskemik ortamda glutamatın sitotoksik ödemi ağırlaştırdığı hipotezinden yola çıkılarak sekonder doku hasarının engellenmesinde MK-801 ve Keta-  
min gibi glutamat antagonistleri kullanılması ile özellikle subakut seyirli medulla basılarında yararlı sonuçlar elde edilebildiği bildirilmektedir [120,122].

Akut dönemde tedavi amacıyla yapılan bu girişimlerden sonra kısaca rejenerasyonun düzenlenmesi amacıyla yapılan çalışmalara değinelim. Bu dönemde uygulanan tedavilerin büyük çoğunluğunu embriyojenik doku transferleri [2, 136] ve otolog periferik sinir greftleri [79] ile ilgili olup farmakolojik tedavi girişimleri kısıtlı sayıdadır. Medulla spinaliste rejenerasyonun engellenmesinin otoimmüniteye bağlı olduğunu ileri süren Feringa immünosupresif tedavi ile rejenerasyon yeteneğinin artırılabilirliğini ileri sürmüştür [45,46]. Bunlardan başka rejenerasyonun düzenlenmesi amacı ile medullaya kronik olarak doğru akım uygulanması ile yararlı sonuçlar elde edilmiş [44,100] olmasına karşın alternatif akımın böyle bir etkisi olmadığı ortaya konulmuştur [128]. Ayrıca etki mekanizması açıklığa kavuşturulamamış olmasına karşın deneysel medulla kesilerinde uygulanan HCG (Human chorionic gonadotropin) nin medulla rejenerasyonunda istatistik olarak anlamlı düzeyde yararlı sonuç verdiği bildirilmiş [99], ise de deneyde kullanılan yöntemler nedeniyle elde edilen sonuç şüphe ile karşılanmıştır. Günümüzde NGF'nin (Nerve Growth Factor) medulla spinalis rejenerasyonundaki etkileri ile ilgili çalışmalar sürdürülmektedir.

# MATERYAL ve METOD

**DENEKLER:** Toplam olarak 32 "Wistar Albino" sıçan kullanıldı. Epidemiyolojik olarak genç erişkin insanlar daha çok meduller yaralanmaya maruz kaldığı için bu uyan yaklaşık 1 yaşındaki sıçanlar seçildi. Preoperatif ağırlıkları 293 +/-56 gr. (ortalama +/-standard deviasyon) olarak ölçüldü. Deneklerin % 59'u erkek, %41'i dişi idi.

**ANESTEZİ:** Cerrahi girişimler genel anestezi altında yapıldı. Bu amaç ile % 2,5 sodyum tiopental çözeltisi intraperitoneal olarak 10ml/kg dozunda uygulandı.

**TRAVMA AYGITI:** Standart travma yaratılması amacıyla Yaşargil anevrizma klipi AESCULAP FE752 kullanıldı. Kapanma kuvveti 192 gr. (Tolerans 162-198 gr) uzunluğu 9 mm., açıklığı 6.8 mm. olup kıvrık olarak biçimlendirilmişti.

**GİRİŞİM:** Sıçanlara genel anestezi uygulandıktan yaklaşık 20 dakika sonra cerrahi girişimi olanaklı kılacak anestezi derinliği elde edildi ve sıçanlar platformun üzerine dekubitus ventralis pozisyonunda yatırıldı. Alt servikal üst dorsal bölgede 2x2 cmlik bir alan traş edildi ve bu alan dezenfektan solüsyonla temizlendi. C7 düzeyinde 1 cmlik insizyon ile cilt ve ciltaltı geçildi paraspinal adaleler iki yanda künt diseksiyon ile sıyrılarak laminalar ortaya konuldu. Mikroşirurjikal olarak bir seviyeli laminektomi yapıldı (Şekil 3) (Resim 1). Ekstradural olarak klip 30 saniye süre ile uygulandı, klip takıldığı (Resim 2) anda yaygın tonik spazmın ortaya çıktığı, yaklaşık 20 saniye sonra ise flask paraplejinin yerleştiği gözlemlendi. Klip yerinden çıkartıldığı zaman 1 mm. kalınlığında sirküler tarzda hemorajik kontüzyon alanının belirdiği saptandı (Resim

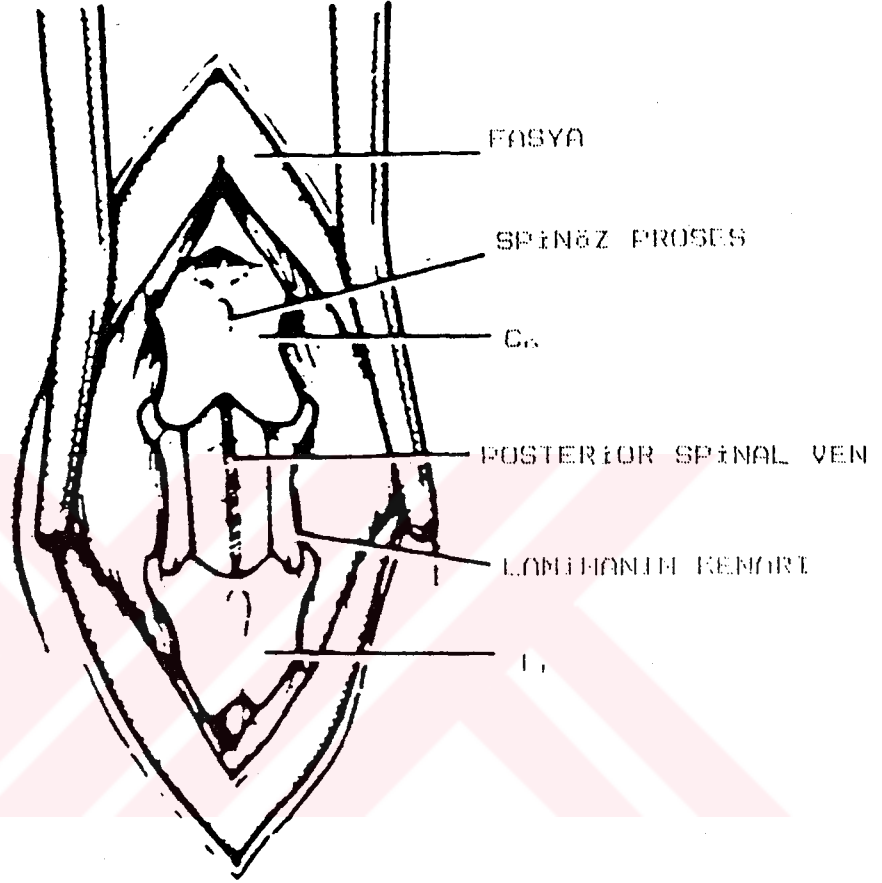
3). İşlem sırasında durası yırtılan sıçanlar çalışma dışı bırakılarak sakrifiye edildiler. Daha sonra paravertebral adaleler ve cilt 3/0 ipekle separe sütürlerle kapatıldı. önsizyonun üzerine sıvı kollodyum püskürtülerek kafeslere alındı.

**POSTOPERATİF BAKIM:** Sıçanlar girişimi takiben sıcaklığı 24oC olan zemini ince odun talaşı ile döşeli, her birinde dört sıçanın barındığı kafeslere alındı. Pentotalin sebep olacağı hipotansiyonu engellemek için intraperitoneal olarak 3 cc. %0.9 NaCl çözeltisi injekte edildi. Aynı gün 100mg/kg ampicilline intraperitoneal olarak başlandı ve mesane fonksiyonları iyileşene değin devam edildi (ortalama 17 gün). Sfinkter kusuru nedeniyle idrar retansiyonu geliştiği için 12 saat aralıklı olarak elle kompresyon yapılarak mesane boşaltıldı. Sıçanlar haftada bir kez ılık su ile yıkanarak hijyenik koşulları düzeltilmeye çalışıldı. Yem ve suya ulaşamayacakları göz önünde bulundurularak girişimden sonraki ilk hafta günde iki kez 3 cc. %5 Dekstroz-%045 NaCl intraperitoneal olarak injekte edildi.

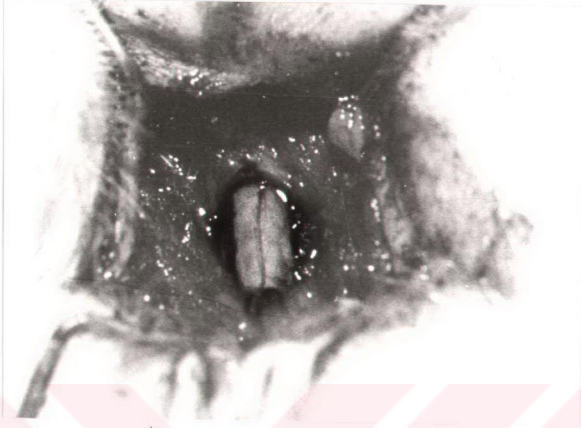
**DROGUN UYGULANMASI:** Deney grubunu oluşturan sıçanlara cerrahi girişimin sonlanmasından 4 saat sonra 0,5 IU/kg sentetik growth hormon intramüsküler yolla tek doz olarak uygulandı. Anılan drog {SOMATONORM} 2 ml de 4IU olarak piyasadan temin edildi ve injeksiyon yapılmadan hemen önce çözücüsü ile karıştırıldı.

**MOTOR FONKSİYONUN DEĞERLENDİRİLMESİ:** Motor performans "Eğimli Alan Metodu" ile değerlendirildi. Bu amaçla 90o maksimum eğime ulaşabilen ve üzeri 2mm eninde 2mm yüksekliğinde ve 4mm aralıklı kabartmaları olan lastikle kaplanmış alan hazırlandı. Test edilecek sıçan başı yukarıya gelecek şekilde bu alanın üzerine yerleştirildi (Resim 4-5) ve 5 saniye tutunabildiği maximum eğime kadar her defasında 5o eğim arttırıldı, sıçanların tutunmayı başaramadıkları dereceden itibaren 2,5o lik azaltmalar yapılarak ölçüm tamamlandı. Bu ölçümler bütün sıçanlar için hafta bazında tekrarlandı.

**ÖRNEKLERİN ALINMASI:** Girişimden sonra 4. haftalarını (Resim 6) tamamlayan sıçanların motor fonksiyonu test edildikten sonra yüksek dozda pentotal intrakardiak olarak verilmek suretiyle sakrifiye edildiler ve 5



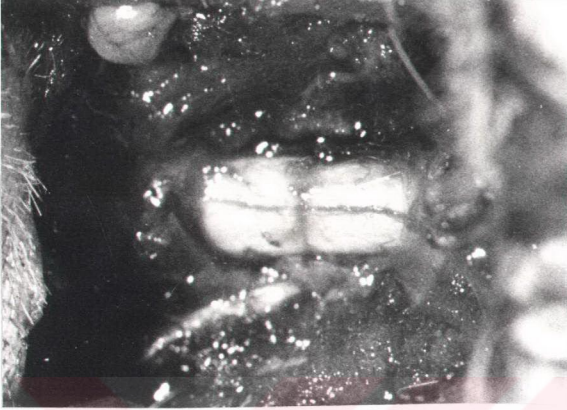
Şekil 2. Servikal medullanın laminektomi sonrası görünümü.



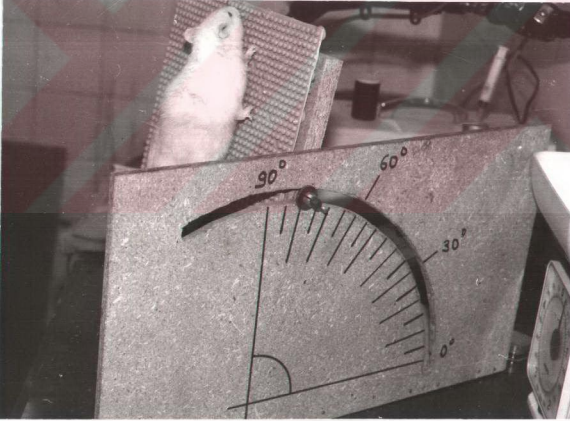
Resim 1. Klip uygulanmadan önce medullanın görünümü.



Resim 2. Medulaya FE anevrizma klibinin uygulanması.



Resim 3. Klip kaldırdıktan sonra görülen hemorragik konfüzyon alanı.

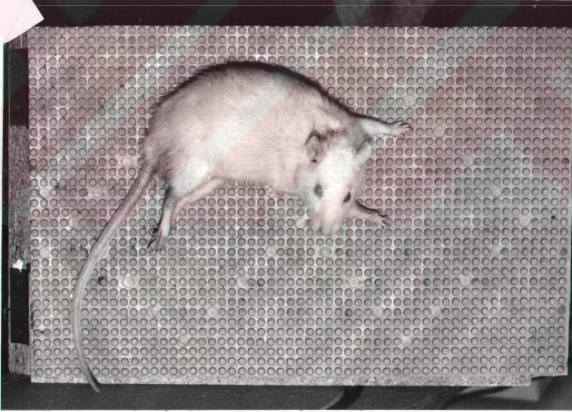


Resim 4 . Eğimli alanda global motor performansı ölçülen medulla hasarı olmayan sıçan.





Resim 5. Eğimli alanda global motor performansı ölçülen medulla hasarı olmayan sıçan.



Resim 6. Eğimli alanda üst ekstremiteleri ile tutunmaya çalışan paraplejik sıçan.

seviye daha laminektomi yapılarak medulla spinalis lezyonun 1 cm. proksimal ve 1 cm. distalinden kesilerek çıkartıldı. Alınan medulla proksimal, lezyon bölgesi, distal olmak üzere üçe ayrılarak elektron mikroskopisi için glutaraldehit, ışık mikroskopisi için % 10 formalin çözeltisinde fikse edildi.

#### HİSTOPATOLOJİK İNCELEME:

Örneklerin fiksasyondan sonra ışık mikroskopisi için parafin bloklara gömüldü, enine seri kesitler alındı ve "Hematoksilen-Eozin", myelin için "Sudan Siyahı", Nisl maddesi için "Krezil Viole" ile boyandı. Elektron mikroskopisi için ise westopal'e gömülerek ultramikrotomla 200-400 A kalınlığında kesitler alındı, "uranil asetat" ve "kurşun sitrat" ile boyandı. Bu şekilde hazırlanan preparatlar lezyon genişliği, myelin ve aksonun göstermiş olduğu özellikler yönünden incelendi.

## BULGULAR

### Global Motor Performansın Değerlendirilmesi:

Kontrol ve deney gruplarını oluşturan sıçanların travma öncesi global motor performansı  $81^0 \pm 3^0$  olarak ölçüldü. 192 gr. 30 saniye ekstradural uygulanarak travma oluşturulduktan sonra 1. hafta sonunda yapılan ölçümlerde global motor performans kontrol grubu için  $23.5 \pm 3^0$ , deney grubu için  $24 \pm 3^0$  bulundu.

2.haftanın sonunda yapılan ölçümlerde global motor performans kontrol grubu için  $31 \pm 2.7^0$ , deney grubu için  $32 \pm 2.1^0$  bulundu.

3. haftanın sonunda yapılan ölçümlerde global motor performans kontrol grubu için  $36.2 \pm 2.8^0$ , deney grubu için  $37.5 \pm 2.9^0$  olarak bulundu.

4. haftanın sonunda global motor performans kontrol grubu için  $43.2 \pm 4.8^0$ , deney grubu için  $47.2 \pm 5^0$  olarak ölçüldü (Tablo I,II).

Yapılan ölçümlerden elde edilen sonuçlardan global motor performansın zaman içindeki değişimini yansıtan grafikler hazırlandığı zaman travmadan sonra ileri derecede azalan global motor performansın zaman içinde lineer bir artış gösterdiği, deney grubunu oluşturan sıçanlarda 4. haftada motor performansın geriye dönüşünün hızlandığı izlenebilmektedir.

(Grafik 1 - 2) Global motor performansın gruplara göre zaman içindeki değişimi aynı grafik üzerinde işaretlenerek karşılaştırıldığında deney grubunun lehine olmak üzere 3. haftada başlayan ve 4. haftada daha belirgin olan motor fonksiyonların geriye dönüşü izlenebilmiştir (Grafik 3). iyileşme yüzde oranları olarak ifade edildiği takdirde de benzer sonuçlar bulunmuştur (Grafik 4-5-6).

Elde edilen sayısal parametreler varyans analizi (ANOVA) ile incelendiği zaman "F" değerlerinin haftalar içinde yükselmekte olduğu fakat 4. haftada bile istatistik anlamlılık sınırına giremediği bulundu. Düzeltme hızının yükselen bir trend izlemesi göz önünde bulundurulunca ilerleyen zaman dilimleri içerisinde istatistik anlamlılık sınırına gireceği düşünülmektedir (Tablo III).

KONTROL GRUBUNUN GLOBAL MOTOR PERFORMANSI

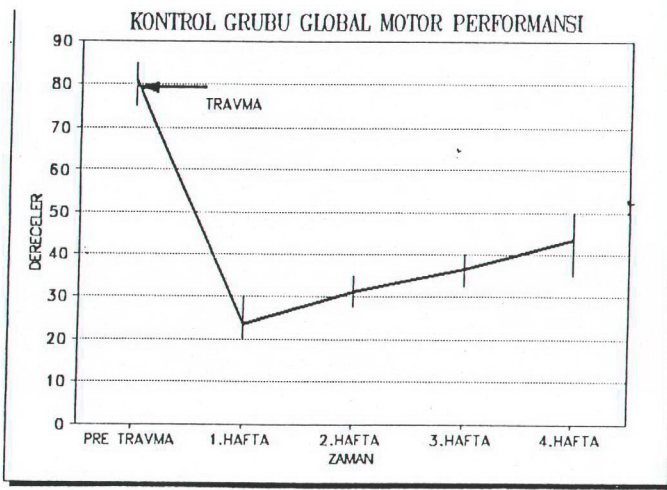
PRE TRAV	1. HAFTA	2. HAFTA	3. HAFTA	4. HAFTA	
85	20	35	37.5	50	D
80	25	27.5	32.5	45	E
75	25	32.5	35	42.5	R
82.5	22.5	32.5	40	47.5	E
85	20	27.5	40	45	C
80	22.5	35	40	50	E
80	20	27.5	35	40	L
75	27.5	30	32.5	35	E
85	30	32.5	35	37.5	R
82.5	22.5	30	35	40	
81	23.5	31	36.25	43.25	MEAN
3.57	3.20	2.78	2.80	4.88	STDEV
12.75	10.25	7.75	7.81	23.81	VARIANCE
75	20	27.5	32.5	35	MIN
85	30	35	40	50	MAX

TABLO I

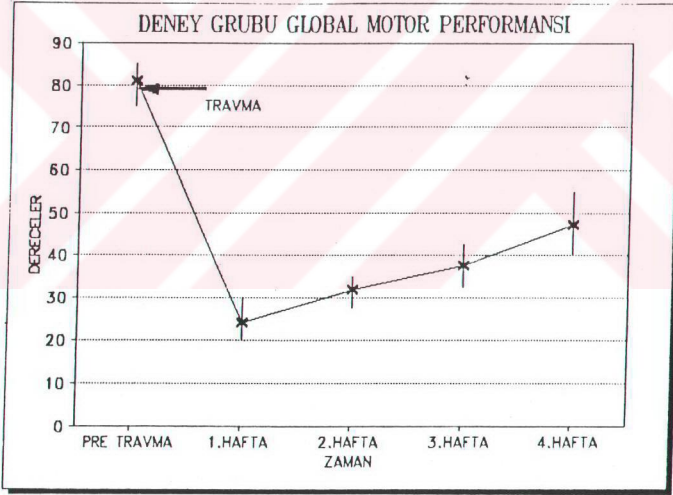
DENEY GRUBUNUN GLOBAL MOTOR PERFORMANSI

PRE TRAV	1. HAFTA	2. HAFTA	3. HAFTA	4. HAFTA	
82.5	25	32.5	40	55	D
80	22.5	27.5	35	47.5	E
77.5	20	32.5	37.5	45	R
82.5	22.5	30	40	52.5	E
85	25	32.5	42.5	55	C
75	20	30	32.5	42.5	E
80	22.5	32.5	35	40	L
82.5	27.5	35	35	42.5	E
80	25	32.5	40	45	R
85	30	35	37.5	47.5	
81	24	32	37.5	47.25	MEAN
3.00	3.00	2.18	2.96	5.06	STDEV
9.00	9.00	4.75	8.75	25.56	VARIANCE
75	20	27.5	32.5	40	MIN
85	30	35	42.5	55	MAX

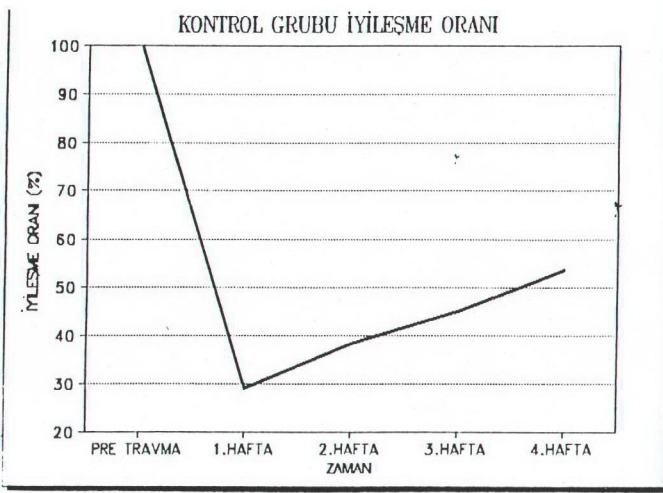
TABLO II



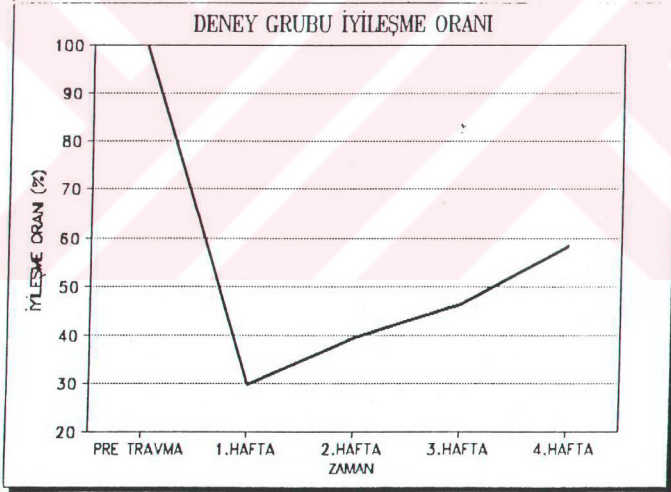
Grafik 1 : Kontrol grubunu oluşturan sıçanların global motor performansının zaman içinde değişimi görülüyor.



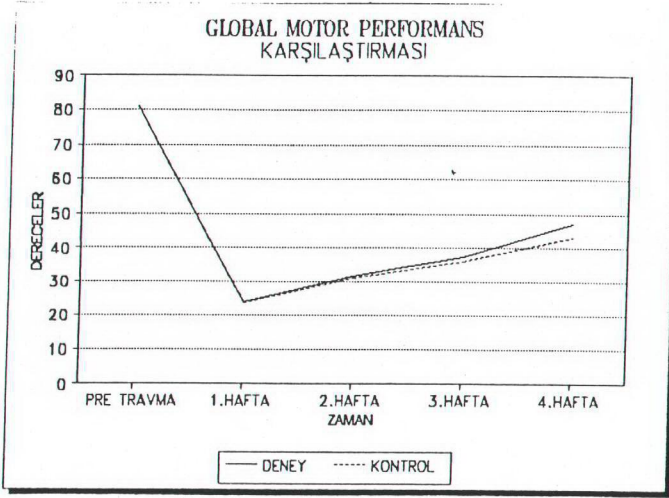
Grafik 2 : Deney grubunu oluşturan sıçanların global motor performansının zaman içinde değişimi görülüyor.



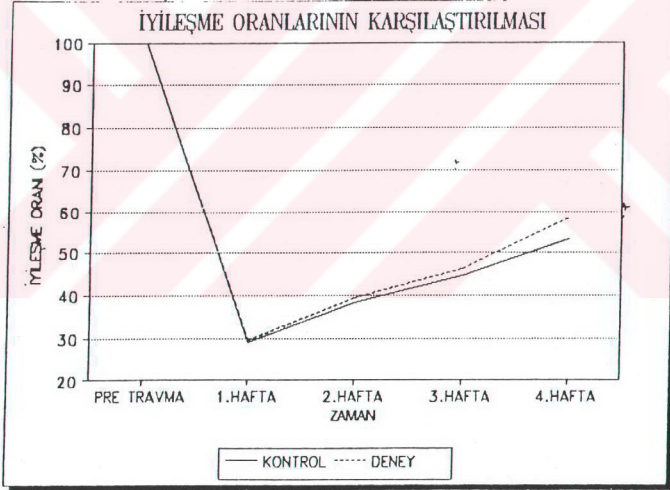
Grafiğ 4 : Kontrol grubu motor performansındaki düzelmenin pretravma motor performansa göre değişimi.



Grafiğ 5 : Deney grubu motor performansındaki düzelmenin pretravma motor performansa göre değişimi.



Grafik 3 : Kontrol ve deney gruplarının global motor performansını karşılaştırdığında deney grubunun motor performansının zaman içinde artan bir hızla düzeldiği izlenebilmekte.



Grafik 6 : Deney ve kontrol grupları karşılaştırıldığında ilk haftadan beri deney grubu lehine olan düzelleme hızının 4. haftada belirginleştiği görülmekte.

	1.HAFTA		2.HAFTA		3.HAFTA		4.HAFTA	
	20.00	400.00	35.00	1225.00	37.50	1406.25	50.00	2500.00
	25.00	625.00	27.50	756.25	32.50	1056.25	45.00	2025.00
	25.00	625.00	32.50	1056.25	35.00	1225.00	42.50	1806.25
	22.50	506.25	32.50	1056.25	40.00	1600.00	47.50	2256.25
	20.00	400.00	27.50	756.25	40.00	1600.00	45.00	2025.00
	22.50	506.25	35.00	1225.00	40.00	1600.00	50.00	2500.00
	20.00	400.00	27.50	756.25	35.00	1225.00	40.00	1600.00
	27.50	756.25	30.00	900.00	32.50	1056.25	35.00	1225.00
	30.00	900.00	32.50	1056.25	35.00	1225.00	37.50	1406.25
	22.50	506.25	30.00	900.00	35.00	1225.00	40.00	1600.00
TOPLAM	235.00	5625.00	310.00	9687.50	362.50	13218.75	432.50	18943.75
X1		81.00		23.50		31.00		43.25
X2		81.00		24.00		37.50		47.25
X1 - X2		0.00		0.50		1.25		4.00
SD2								
	1.HAFTA		2.HAFTA		3.HAFTA		4.HAFTA	
	25.00	625.00	32.50	1056.25	40.00	1600.00	55.00	3025.00
	22.50	506.25	27.50	756.25	35.00	1225.00	47.50	2256.25
	20.00	400.00	32.50	1056.25	37.50	1406.25	45.00	2025.00
	22.50	506.25	30.00	900.00	40.00	1600.00	52.50	2756.25
	25.00	625.00	32.50	1056.25	42.50	1806.25	55.00	3025.00
	20.00	400.00	30.00	900.00	32.50	1056.25	42.50	1806.25
	22.50	506.25	32.50	1056.25	35.00	1225.00	40.00	1600.00
	27.50	756.25	35.00	1225.00	35.00	1225.00	42.50	1806.25
	25.00	625.00	32.50	1056.25	40.00	1600.00	45.00	2025.00
	30.00	900.00	35.00	1225.00	37.50	1406.25	47.50	2256.25
TOPLAM	240.00	5850.00	320.00	10287.50	375.00	14150.00	472.50	22581.25
T2		11475.00		19975.00		27368.75		41525.00
KIF	10.69		6.94		9.20		27.43	
N-k	18		18		18		18	
t	0.34		0.85		0.92		1.71	
KAF		1.25		5.00		7.81		80.00
F	0.12		0.72		0.85		2.92	

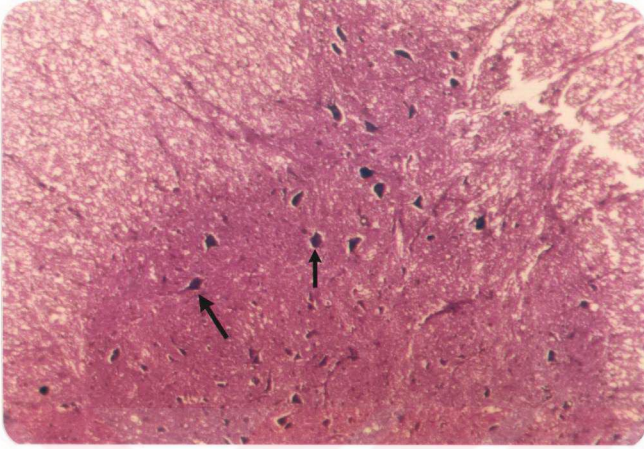
TABLO III DENEY VE KONTROL GRUPLARININ ANOVA İLE KARŞILAŞTIRILMASI



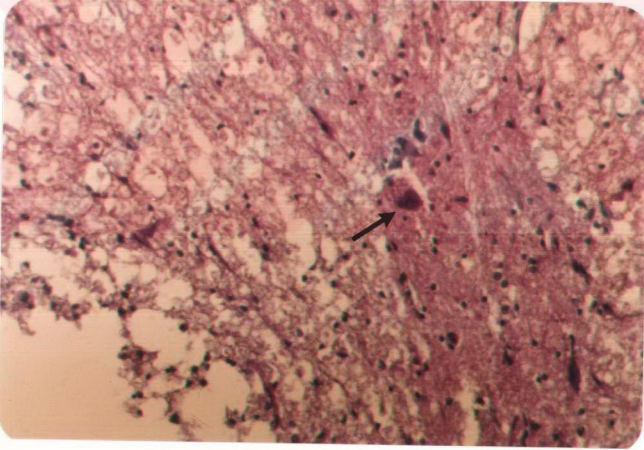
### Histopatolojik Değerlendirme Sonuçları:

Deneklere ait medulla spinalis parçaları makroskopik olarak incelendiğinde; proksimal kesit yüzünden 0.5 mm distalden başlayan ve distal uca kadar varan alanın dura ile örtülü olduğu dış yüzünün proksimal uçtaki sedefi beyaz rengini yitirdiği soluk gri-sarı renkte olduğu görüldü. Bu alanda damarlar daha dolgun görünümde idi. Yukarıda belirtildiği gibi hazırlanan parafin kesitler mikroskopik olarak incelendiğinde: Kontrol grubunda proksimal uçta, ön boynuzda çok sayıda nöronun bulunduğu (Resim 8), lezyon bölgesi ve distal uçta ön boynuzlarda tek tük nekrotik değişiklikler gösteren nöronların varlığı (Resim 9-10) bazı ön boynuz ganglion hücrelerinde ise vakuoler değişiklikler saptandı. Bir olguda santral kanalın düzgün ve ependima ile dşşeli olduğu saptanırken diğerlerinde, santral kanalın destrükte olduğu (Resim 11) küçük bir alan dışında santral kanalı dşşeyen ependim hücrelerinin tamamını yakınının ortadan kalktığı, dorsal bölgede santral kanalla ilişkili multilokuler, geniş kistikdegenerasyon alanı ve kavitasyon içinde, çoğu fagosit özelliğinde granüler hücreler mevcut idi (Resim 12-13). Dorsal bölgede subaraknoidal alanda hiperemik damar kesitleri, araknoideada hücre artışı gözlemlendi. Dene grubunun histopatolojik incelemesi yapıldığında santral kanalın düzgün ependim hücreleri ile dşşeli olduğu (Resim 14), bir örnekte (Biopsi No:311/91) lezyon bölgesinde araknoideada kalınlaşma saptandı (Resim 15). Bu grubu oluşturan deneklerin medulla spinalislerinin her üç bölümünde de (proksimal, lezyon, distal) ön boynuzlarda bol miktarda ganglion hücresinin varlığı, ak maddede bal peteği görünümü, lezyon bölgesi ve distalinde dorsal bölümde santral kanal ile ilişkisi olmayan (Resim 16) ince kistik dejenerasyon görüldü. Bu kistik boşlukların içinde çok sayıda fagositlerin mevcut olduğu ve çevrelerinde myelinli hücre uzantıları bulunduğu saptandı (Resim 17).

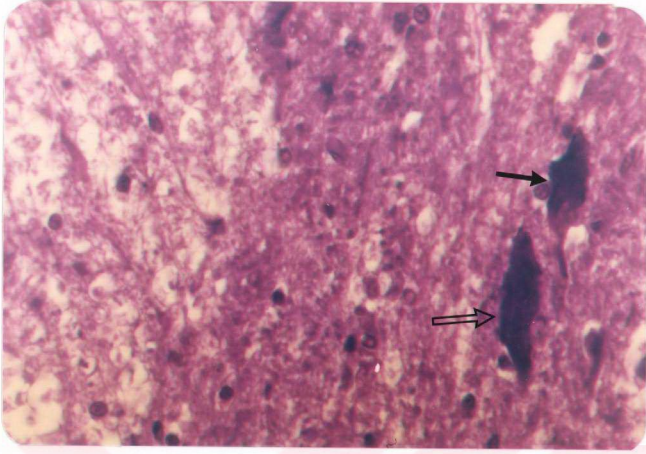
Ak maddenin EM (Elektron mikroskopik) incelenmesinde; proksimal segmentte myelin degradasyonunun değişik düzeylerde olduğu, bazı aksonların tamamen dejenere olduğu bazılarının myelininde ise vezikül formasyonu düzeyinde kaldığı, aksonların arasında myelin fagositozu yapan makrofajlar ile remyelinizasyonu sağlayan oligodendroliositler görülmekte. Genel olarak astrositer hücrelerde proliferasyon dikkati çekmekte. Kontrol (Resim 18) ve dene (Resim 19) grubunun ilgili seg-



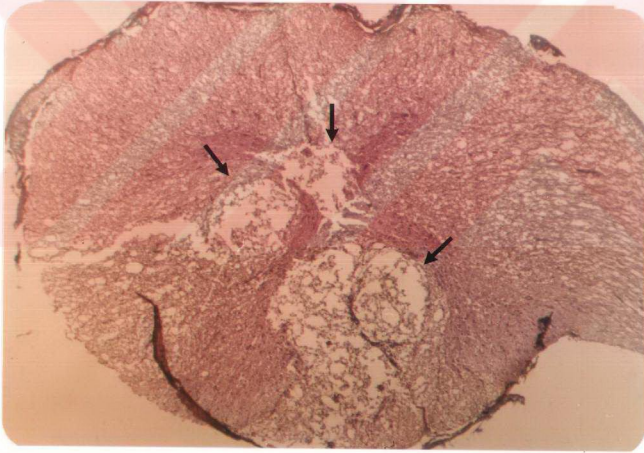
Resim 8. Proksimal bölümde ön boynuzda çok sayıda ganglion hücreleri görülüyor. Kresil viole x80 (222/91)



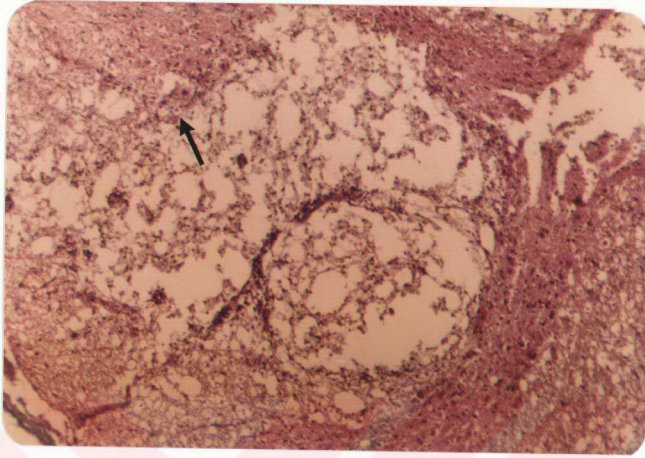
Resim 9. Ön boynuzda tek tük nekrotik ganglion hücreleri (OK) ve artmış glial hücreler görülüyor. HE x200 (222/91)



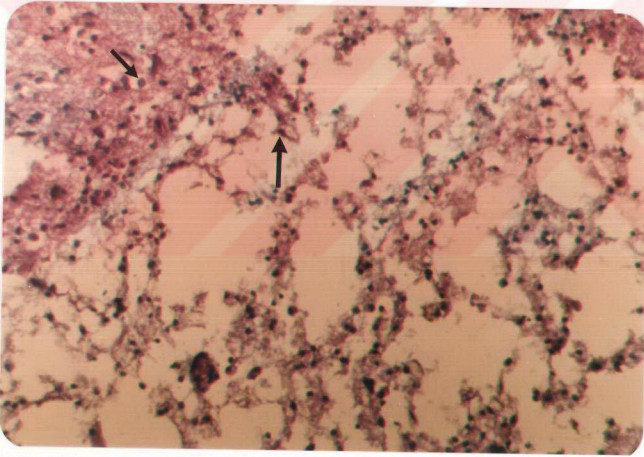
Resim 10. Lezyon bölgesinde ön boynuzda nekrotik ganglion hücreleri (OK) Kresil Viole x500 (222/91)



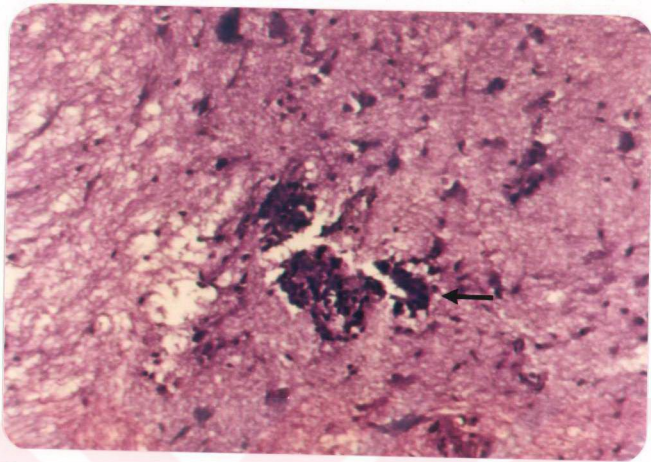
Resim 11. Dorsal bölgede santral kanal ile ilişkili kistik dejenerasyon alanları (OK). HE x32 (222/91).



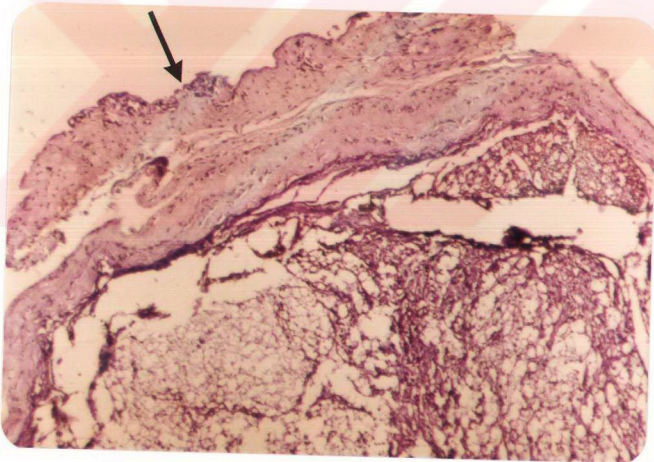
Resim 12. Kistik alan içinde çok sayıda fagositler (OK). HE x80 (222/91).



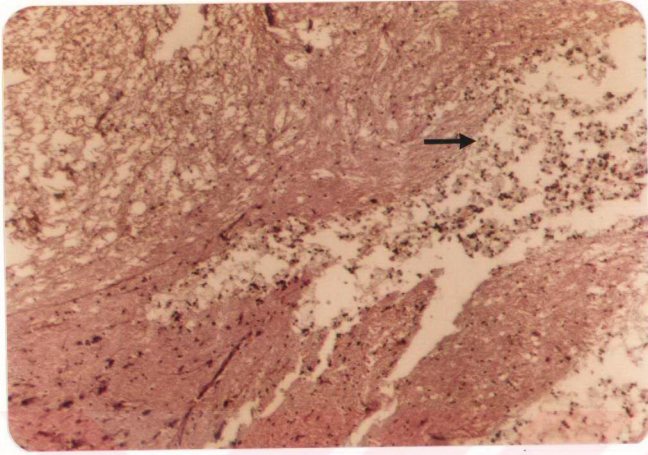
Resim 13. Kistik alan içinde fagositler (küçük ok), kist çevresinde artmış glial hücreler. HE x200 (222/91).



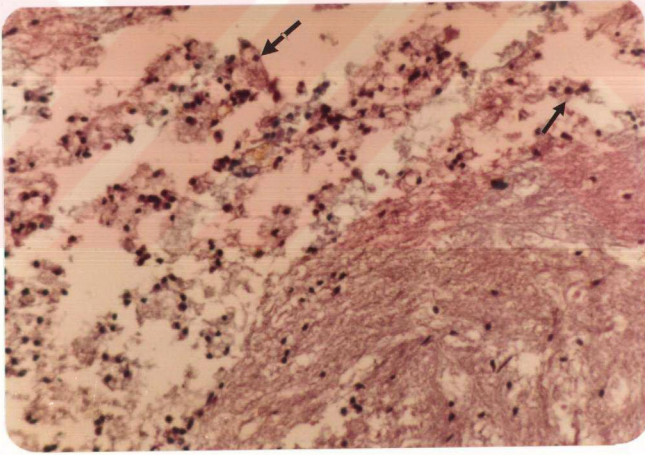
Resim 14. Santral kanalın düzgün ependima hücreleri (OK) ile döşeli olduğu görülüyor. Kresil Viole x200 (312/91).



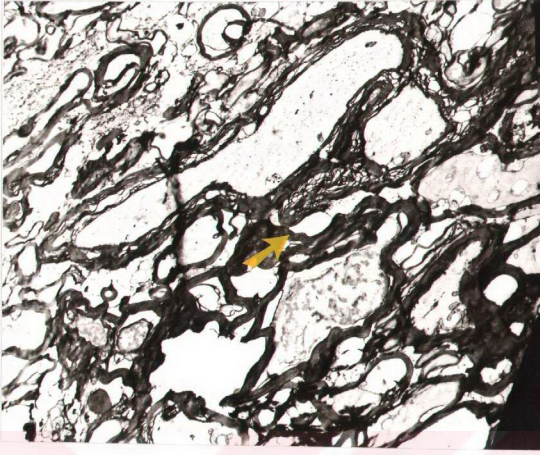
Resim 15. Araknoidea da kalınlaşma (OK) görülüyor. HE x80 (311/91).



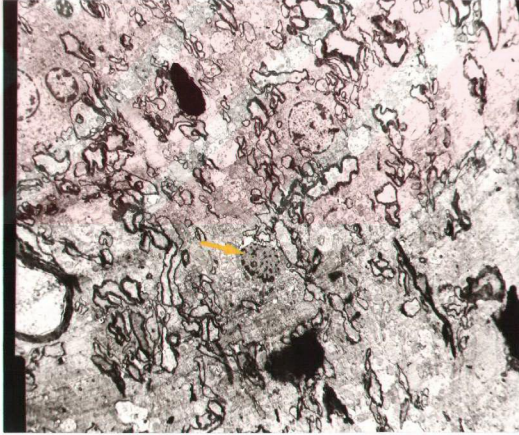
Resim 16. Akmadde içinde bal peteği görünümü (OK) izleniyor. HE x80 (312/91).



Resim 17. Kistik dejenerasyon gösteren sahalarda çok sayıda fagositler (OK) görülmekte. HE x200 (312/91).



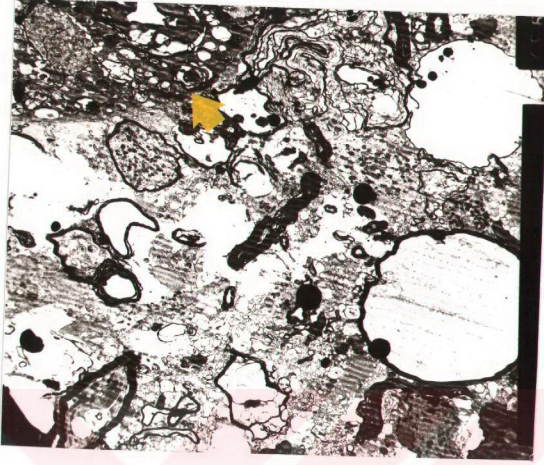
Resim 18. Kontrol grubu proksimal segmenti ak maddesinin EM incelemesinde sağlam ve dejenere aksonlar (OK), myelinde vezikül oluşumu izlenmekte x4500 (5936).



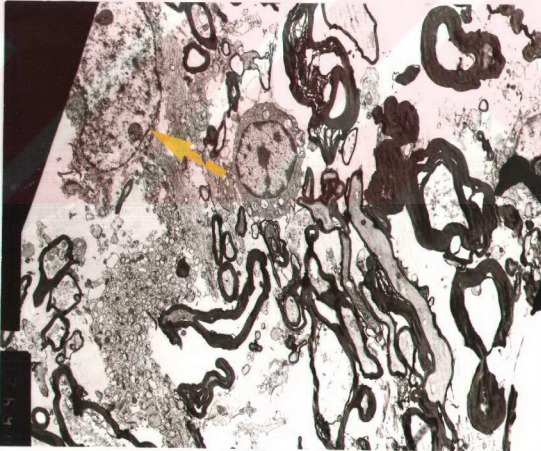
Resim 19. Deney grubu proksimal segment. Sağlam ve dejenere aksonların arasında myelinizasyonu sağlayan oligodendroglia hücreleri görülmüyor (OK, x1440 (5924).

menteleri karşılaştırıldığında myelin vezikülizasyonun kontrol grubuna nazaran draha hafif olduğu fakat her iki grupta da dikkati çekecek miktarda aksonun dejenere olduğu gözlemlendi. Lezyon segmentinin incelenmesinde dokunun stroma kaybı nedeniyle gevşek görünümde olduğu, çok sayıda dejenere aksonun yanında yapısal bütünlüğünü koruyan aksonların varlığı, ileri düzeylere varan myelin degradasyonu, makrofaj infiltrasyonu ve sitoplazmalarında veziküller belirmiş olan oligodendrogliositler saptandı. Deney grubunda (Resim 21), stroma kaybının kontrol grubuna (Resim 20) nazaran daha az olması dışında anlamlı bir farklılık saptanamadı. Distal segmentte ise kontrol grubunda (Resim 22) büyük veziküllerin bulunduğu, myelinde yeryer parçalanmaların sürdüğü az sayıda sağlam aksonun bulunduğu buna karşın deney grubunda (Resim 23) bu veziküllere rastlanmamış aynı zamanda myelinli aksonların daha iyi korumuş olduğu dikkati çekti. Fakat incelenen segmentlerde akson sayımı yapılamadığı için deney ve kontrol grupları kantitatif olarak karşılaştırılamamıştır. İncelenen kısıtlı sayıdaki olguda; deney grubunda hem gri madde hem de ak maddede ortaya çıkan posttravmatik değişikliklerin kontrol grubuna nazaran daha hafif olduğu izlenimini edindik.





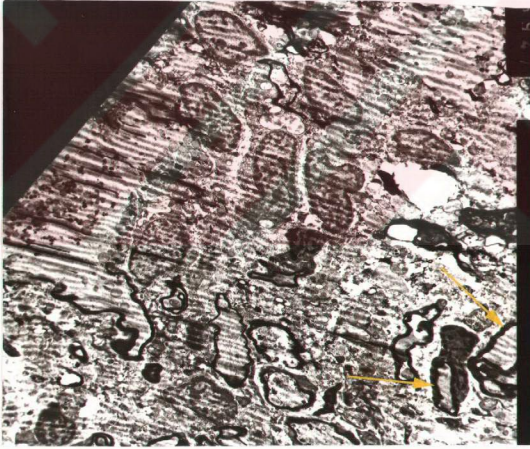
Resim 20. Kontrol grubu rubu lezyon segmenti. Dokunun gevşek görünümünü dikkatli çekmekte. Çok sayıda dejenere akson ve makrofaj (OK) görülmekte. x1900 (5932).



Resim 21. Deney grubu lezyon segmenti. Dejenere aksonlar arasında sitoplazmasında veziküller belirmiş oligodendroglisitler (OK) izlenebilmekte. x1900 (5920).



Resim 22. Kontrol grubu distal segment. Büyük veziküllerin geniş bir alanı kapsadığı, akson duvarındaki myelinin parçalandığı (OK) görülmet. x4500 (5951).

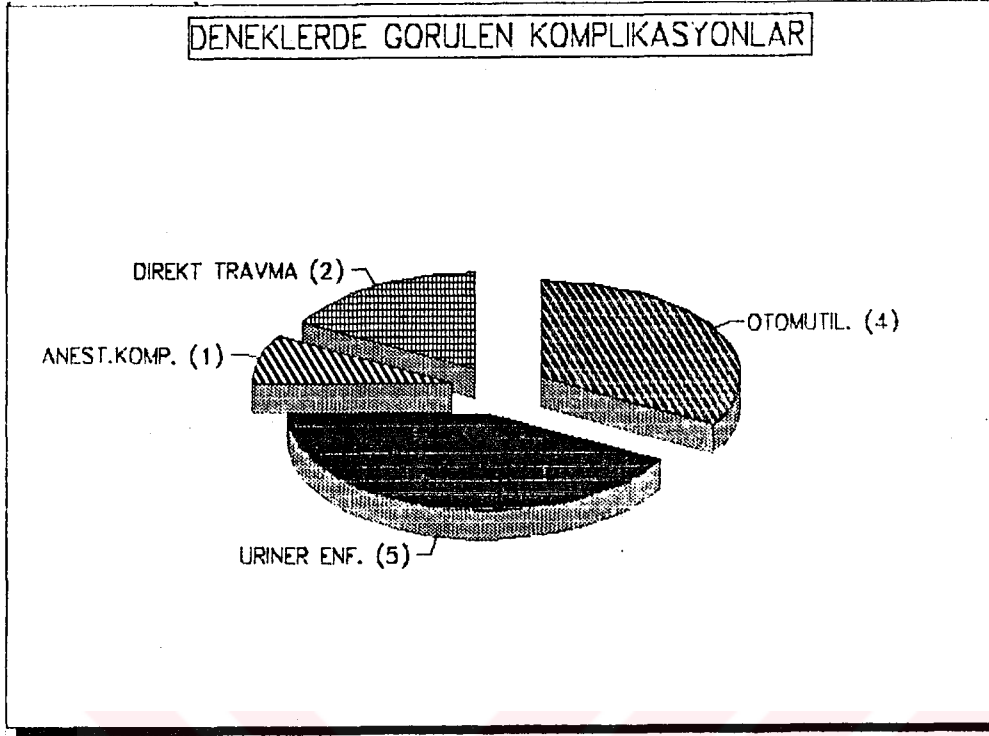


Resim 23. Deneş grubu distal segment. Vezikül formasyonu görülmemekte, yeryer sağlam aksonlara rastlanmakta (OK). x1900 (5947).

# TARTIŞMA

İnsanlarda görülen meduller yaralanmaların incelenmesi ve tedavisi amacı ile yapılacak hayvan deneylerinin tekrarlanabilir, sayısal olarak değerlendirilebilir, standart travma şiddeti ile fonksiyonel sonuçları ve medulla spinalis morfolojisi sonuçları arasında bağıntılar oluşturulabilir nitelikte olması gereklidir. Medulla yaralanmaları ile ilgili deneylerin ilk materyalini köpekler [3,124] oluşturmuş daha sonra kedi [23, 41,59,74], Rhesus maymunları [113,114], kullanılmış olup 1970'lerin ikinci yarısından itibaren sıçanlarla yapılan deneyler yaygınlık kazanmıştır. Sıçanlar, ucuz olmaları, kolay temin edilebilmeleri, bakımlarının kolay olması, uzun süreli anestezide dayanmaları [1, 133], standard travmaya verdikleri fonksiyonel cevaplarının kolay ve hassas olarak ölçülebilmesi [18] nedeniyle tercih edilmektedir. Biz de bu nedenlerden dolayı çalışma materyali olarak "Wistar Albino" sıçanlarını seçtik. Sıçanlar yukarıda belirttiğimiz avantajları yanında kolayca vücut ısılarını kaybetmeleri, idrar retansiyonuna bağlı üriner infeksiyon gelişmesi, medulla spinaliste inkomplet lezyonu olanlarda ortaya çıkan parestezilerin sonucu olarak görülen otomutilasyon gibi dezavantajlara haizdirler [28]. Biz de çalışmamız sırasında 4 sıçanda otomutilasyon saptadık ve çalışmanın dışında tutmak zorunda kaldık. Ayrıca kullanılan antibiotiklere ve mesanenin manuel kompresyonla boşaltılmasına rağmen 5 sıçan 2. ve 3. haftalarda gelişen üriner infeksiyon nedeniyle kaybedildi (Grafik 7). Sıçanlara uygulanan anestezinin yeterli derinliğe ulaştığı düzenli abdominal solunumun varlığı ve verilen ağırlı uyaranlara cevap alınmaması ile değerlendirildi [1], sistemik kan basıncı değişikliklerinin en alt düzeyde olması için anestezinin derinliğine önem verildi.

Standart travma oluşturmak amacıyla geliştirilen ilk aygıt 1911 de A.R. Allen'nin yaptığı; içinden değişik ağırlıkların değişik yüksekliklerden laminektomi yapılmış alanda medullanın üzerine düşürülmesini sağlayan



**Grafik 7:** Deneklerde görülen komplikasyonların frekansı gösterimi. Anest. Komp.: Pentotalin etkisi ile akut solunum depresyonu. Otomutil.: Alt ekstremitelerin sıçan tarafından yenilmesi. Direkt Travma: Cerrahi girişim sırasında ortaya çıkan dura yırtığı.

aygıttır [3]. Bu araç yardımı ile insanlarda vertebra fraktür/dislokasyonu sonucu ortaya çıkan medulla spinalis lezyonlarının benzerleri oluşturulabilmektedir. Orijinal aygıt köpekler için planlanmış olup daha sonra başka araştırmacılar tarafından geliştirilmiştir. Laminektomili alana ağırlığın çarpması sırasında deneğin inspirium yada ekpirium yapması ağırlığın çarpması ile toraksın hareket etmesi standart kabul edilen travmamayı biomekanik olarak önemli oranda etkilemektedir [32]. Bu nedenle özellikle sıçan gibi küçük denekler kullanılırken columna vertebralisin spinöz proseslerden klamplar yardımı ile tespit edilmesi önerilmektedir [133]. Sonuçta gr-cm olarak aynı değerleri oluşturmasına rağmen farklı ağırlıkların farklı yüksekliklerden (örneğin 5grx80cm, 10grx40cm, 80grx5cm) düşürülmesi değişik büyüklükte hemoraji, akson

hasarı ve ödeme yol açmaktadır [86]. Bu nedenlerden dolayı travmanın standartlığı hakkında şüpheler doğmuştur. 1950 lerde Tarlov hidrolik olarak işleyen ve ekstradural mesafeye semisirküler olarak yerleştirilen ve akut, subakut kompresyon yapılabilen balon sistemini geliştirmiştir [124]. Bu sistem büyüklüğü nedeniyle yalnızca köpek, maymun, kedi gibi deney hayvanlarına uygulanabilmektedir. Bu sistemin avantajı sonucu etkileyen önemli bir parametre olan kompresyon süresinin [34] kolayca değiştirilebilmesidir [124]. Sıçan gibi küçük hayvanlarda kolayca çalışmayı sağlamak ve etkin standardizasyon gereksinmelerinin sonucu olarak 1978 de Rivlin'nin gerçekleştirdiği modelde 180 gr. kapanma gücü olan Sugita klipi değişen sürelerle uygulamıştır [106]. Aynı klip tekrar tekrar kullanılabilen ve 1000 kullanıma kadar kapanma gücünden kayıp söz konusu olmamaktadır [35, 123]. Farklı kapanma kuvveti olan klipler kullanılarak travmanın ağırlığı değiştirilebilmekte, klip uygulama zamanı değiştirilerek kompresyon süresine müdahale edilebilmektedir. Fakat bu yöntemde de klip uzun süre yerinde tutulduğu takdirde doğrudan basıya bağlı sekonder iskemik değişiklikler ortaya çıkmakta, ayrıca kuvvetin uygulanma hızı gerçek fraktür /dislokasyona nazaran biraz daha yavaş olmaktadır [19]. Bu konunun önemine Anderson dikkat çekmiş ve aynı güçteki travmanın kısa zaman diliminde uygulanmasının uzun zaman diliminde uygulanmasından daha fazla akson hasarına neden olduğunu, lokal iskeminin ikincil rolü olduğunu ileri sürmüştür [6]. Bu modelin bir avantajı da bir seviye laminektomi ile uygulanabilmesi dolayısı ile uzun vadede instabilite yaratmaması ve travma sonrası gelişen medulla spinalis ödemi üzerinde dekompresyon etkisinin minimal olması ile medulla kompresyon yöntemleri arasında ideale yaklaşanlarındandır [14]. Daha sonra statik [18, 74] ve dinamik [19] medulla kompresyonu için karmaşık aygıtlar geliştirilmiş olmasına karşın klip yöntemi popülerliğini yitirmemiştir. Son zamanlarda ise sıçanlarda retroperitoneal mesafeden uygulanan De Bakey aorta klempisi ile korpus fraktürü oluşturularak ventral bası oluşturulabilmektedir, fakat bu yöntem lomber bölgede uygulanabilmesi dezavantajına sahiptir [14]. Yukarıda belirttiğimiz özelliklerinden dolayı travma yöntemi olarak "Rivlin ve Tator"un klip yöntemini uyguladık.

Deney sonuçlarının yorumlanması için bir çok yöntem mevcut ise de sıklıkla kullanılanlar Tarlov ve Rivlin "Eğimli Alan Metodu"dur. Tarlov

skalası maymunlar için geliştirilmiş olup yapılan gözlemler sırasında paraparetik hayvanda mevcut olan motor fonksiyona verilecek puanlarla yapılmaktadır. Daha sonra bu skala sıçanlara uygulanacak şekilde modifiye edilmiştir [18]. Rivlin metodunda ise eğimli alanda yapılan ölçümlerle objektif değerlendirme yapılmaktadır [107]. Bu yöntemler kadar sık kullanılmayan diğer değerlendirme yöntemleride şöyle özetlenebilir. **Ayak yayılması:** Zemine basabilirken gövdesi yerden kısmen kaldırılır ise arka ayaklarını açması gözlenir. **Mevzilenme:** Havada tutulan sıçanın ayağının sert bir zeminin kenarına dokunması sağlanırsa bu kenara tutunmaya çalışır. **Savunma refleksleri:** Ölçü değişik yöntemle ortaya çıkartılabilir. 1- Ekstansiyon; arka ayağı çekilerek ekstansiyona getirilirse fleksiyon ile cevap alınır. 2- Ağrılı uyaranla; arka ayağının tabanına çamaşır penci ile uyaran verildiği taktirde fleksiyon ortaya çıkar. 3-Basınç; arka ayak sıkıştırıldığı taktirde yine fleksiyona gelecektir. **Doğrultma refleksi:** Gövdesinden tutularak sırtüstü çevrilir ise aksi yöne dönmeye çabalar. Bu yöntemlerin hepsinde beklenen hareketin ortaya çıkıp, çıkmaması, eğer ortaya çıkabiliyorsa aktifliği değerlendirilerek puan verilmektedir. **Kuyruk fiskeleme:** Sıçanın kuyruğuna odaklanmış ışık düşürerek kısa sürede ısı üreterek kuyruğunu çekmesi arasında geçen süre ölçümü ile değerlendirme yapılır. **Sıcak tabla:** Arka ayakları ısınan bir tablanın üzerine konulan sıçanın ayağını çekmesi için geçen süre ölçülür. **Yüzme - tırmanma:** 30cm derinliğinde ve 40 cm uzunluğunda ve bir ucunda ağ gerili kabın içinde yüzüp ağa tırmanması için geçen süre ölçülür [50]. Bu yöntemlerin hepsi "Combined Behavioral Score" olarak isimlendirilmekte ve bu kadar kapsamlı olarak yapılan testler ile eğimli saha değerlendirmesi istatistik olarak anlamlı şekilde aynı sonuçları vermektedir [50]. Yukarıda belirttiğimiz nedenlerden dolayı kolayca uygulanabilen, hassasiyeti yüksek, objektif değerlendirme olanağı veren Rivlin'in "Eğimli Alan Metodu" ile motor performansı ölçtük.

Medulla spinalis'in fonksiyonlarının değerlendirilmesi amacı ile yapılan tetkiklerin önemli bir bölümünü elektrofizyolojik incelemeler oluşturmaktadır. Özellikle akut dönemde ortaya çıkan iyon değişiklikleri (travmadan hemen sonra  $Ca^{++}$  hücre içine girerken  $K^{+}$  ekstraselüler kompartmana çıkmaktadır) "Injury potential" olarak isimlendirilmekte ve travmanın yaygınlığı, mekanizması hakkında bilgi edinmemizi sağlamaktadır [51]. Invazif veya noninvazif yöntemlerle SSEP (somato

sensoriel evoked potential) ve MEP (motor evoked potential) kayıtlarının yapılması ile travmanın yarattığı motor ve sensitif bloklar hassas bir şekilde gösterilebilmektedir [26]. SSEP incelemeleri uzun bir süre yapılacak ise parietal epidural vidalama tekniğinin kullanılması yararlı olacaktır [139]. EMG (Elektromyografi) de akut ve kronik dönemde medulla spinalis fonksiyonlarının incelenmesinde kullanılan yöntemlerdendir. Travma öncesi ve hemen sonrasında medulla spinaliste lezyonun proksimal ve distalinden zemin aktivitesi ve bifazik dalga kayıtları alınarak akut dönem incelenebileceği [140] gibi yüzme ve diğer lokomotor aktiviteler sırasında kronik kayıtlarla inceleme yapılabilir [76]. Duyusal ileti dorsal funiculusta taşınmasına karşın kortikospinal traktusun ventral funikulusta seyretmesi, sistemik kan basıncındaki değişikliklerin periferik sınırların metabolizmasını etkileyerek latanslarda değişikliklere neden olması [67] SSEP tanı değerini azaltmaktadır. MEP, kortikospinal traktusun bütünlüğünün incelenmesi için diğer yöntemlerden daha hassastır. Fakat motor aktivite, anestezi ve metabolik değişiklikler elde edilen potansiyellerde önemli değişikliklere neden olması bu yöntemin kusurlu yanlarıdır [88]. Elektrofizyolojik incelemelerin özellikle akut dönemin incelenmesinde yararlı olması ve elde edilen sonuçların medulla spinalisin bütünlüğü hakkında çok duyarlı olmaması nedeniyle çalışmamızda elektrofizyolojik kayıt yöntemlerini kullanmadık.

Sıçanların medulla spinalis'i vaskülarizasyon ve kan akımı özellikleri bakımından insan ve diğer primatlarınkine benzerlikler göstermesi bu denekleri medüller kan akımı araştırmaları için değerli kılmaktadır [108]. Sıçanlarda da servikal ve lomber bölgede medüller kan akımı (SCBF) torakal bölgeye kıyasla oldukça düşüktür [110]. SBCF ak ve gri madde de ayrı ayrı ölçüldüğünde 1/5 oranı saptanmakta, bu durum kan akımı zaten az olan ve rezervi bulunmayan torakal bölgenin ak maddesini iskemiye ileri derecede hassas kılmaktadır [114]. Normal şartlar altında SCBF otoregulasyonunda sempatik sinir sistemi aktif rol oynamakta, düşük ve hafif yüksek MAP (ortalama arter basıncı) değerlerinde alfa adrenerjik sistem vazomotor tonusu değiştirerek SBCF'ü sabit tutmaktadır [85]. Alfa blokajı yapıldığı takdirde SCBF ile MAP arasında lineer bir ilişki ortaya çıkmaktadır [84]. MAP daha yüksek değerlere ulaştığı takdirde beta adrenerjik sistem öncelikle etkilenmekte belirgin vazodilatasyon ve hiperemi oluşmakta,

kan beyin bariyeri yıkılmaktadır [82,85]. Yüksek servikal kesilerin adrenajik sistem üzerinden işleyen bu düzenlemeleri etkilememesi sistemin spinal refleks bazında olduğuna işaret etmektedir [84, 85]. SCBF oto-regülasyonunda kimyasal kontrol mevcut ise de PaCO<sub>2</sub> değişikliklere CBF (serebral kan akımı) kadar hassas değildir [85]. Medüller kan akımı lokal ısı ve sistemik ısı değişikliklerinden de etkilenmektedir. Sistemik hipotermi uygulandığı takdirde medulla spinaliste hemodinamik oto-regülasyon etkilenmekte vasküler tonus azalmakta ve SCBF artmaktadır [111]. Aksine hipotermi lokal olarak uygulandığı takdirde lokal metabolik gereksinmelerin azalması ve üst merkezlerden gelen impulslara bağlı olarak bölgesel medulla spinalis kan akımı azalmaktadır [112]. Metabolik gereksinmelerin azalması özellikle glikoz metabolizmasının baskılanması [109] veya glikolizin trikarbosiklik asit siklusuna dönüştürülmesi [90] laktik asit birikimini, serbest radikal oluşumunu azaltarak, K<sup>+</sup> 'u hücre içine dönmeye zorlayarak dokunun orta derecede iskemiye direncini artırmaktadır. Otopregulasyon travma sonrası erken dönemde korunmuş olmasına karşın rezistans damarlarda vazokonstriksiyonun ortaya çıkması ile saatler içinde ortadan kalkmaktadır [117]. Dhorman "Thioflavin S" ile yaptığı çalışmasında gösterdiği üzere travmaya uğrayan medullada 1. saat içinde santral gri maddede progresif iskemi ve hemoraji ortaya çıkmakta, iskemi başlangıçta hiperemik olan akımaddeye 8. saate yayılmakta ve 24. saate akımadenin kan akımı normale dönmektedir [33, 115]. Daha sonra ana damarlarda aşırı genişleme ortaya çıksa bile terminal mikrosirkülasyon bozuk olduğu için [116], post travmatik nekroz ortaya çıkmakta ve 1-Endotel şişmesi, 2-ödem sıvısının baskısı, 3-Intravasküler koagülasyon, 4-Vazospazmın, etkisi ile merkezden çevreye yayılma eğilimi göstermektedir [113]. Means'da colloidal karbon perfüzyonu ile yaptığı çalışması ile bu görünümü desteklemiş ve travmatik paraplejide ak maddede gelişen hipoperfüzyonun kalıcı nörolojik defisitlerin asıl nedeni olduğunu ileri sürmüştür [91]. Osterholm da santral gri maddede başlayan ve periferik ak maddeye yayılan iskeminin nedeni olarak posttravmatik dönemde yükselen noradrenalin düzeyini göstermiştir [96]. Noradrenalinin hem vasküler hemde nöronal yapılara toksik etki yaptığını ve buna bağlı olarak gelişen santral hemorajik nekrozun "Alfa metil tirozin" kullanılarak küçültülebileceğini ileri sürmüştür [97].

Osterholm noradrenalin düzeyinde ki yükselmeyi yalnızca Dopaminin



noradrenaline dönüşme hızındaki artma ile açıklamaya çalışmıştır, fakat daha sonra Vise'in gösterdiği gibi bu artışın sebebi dönüşüm hızındaki artış ile birlikte katekolaminlerin yapımında ki artış, taşınma hızlarının ve serbestleşmenin artması, yıkılan kan-beyin bariyerinden ortama sızmalarıdır [125]. Hasara uğrayan nöronlardan açığa çıkan monoamin nörotransmitterlerin mevcut olan vazospazmı şiddetlendirmesinin merkez sinir sisteminin travmaya uğrayan diğer bölgeleri için de geçerli olan bir mekanizma olduğu gözlenmiştir [134]. Travma sırasında açığa çıkan noradrenalin hücre duvarını etkileyerek  $Na^+ - K^+$  ATP'ase enziminin etkinliğini azaltmakta, dolayısı ile lipid peroksidasyonuna, serbest radikal oluşumuna yolaçarak dokuda nekroz meydana getirmektedir [87]. Posttravmatik iskemik hasarın oluşum mekanizmasında noradrenalinin rolü ile ilgili bu savlar ileri sürülürken; Hedeman posttravmatik olarak "Dopamin" düzeyinin yükseldiğini "Noradrenalin" düzeyinin azaldığını saptamış ve vazospazmı etken mediatörün dopamin olduğunu ileri sürmüştür ve alfa metil tirozin travma öncesi uygulandığı takdirde dopamin düzeyindeki artışı engelleyebildiğini belirtmiştir [64]. Rawe de bu görüşü desteklemiş ve posttravmatik dönemde servikal ve lomber medulla spinaliste noradrenalin düzeyinin yükselmediğini belirtmiş [105] ve alfa metil tirozinin travmaya uğramamış medullanın noradrenalin düzeyini etkileyebildiği halde posttravmatik dönemde etkisiz olduğunu saptamıştır [104]. Naftchi de dopamin düzeyindeki artışın "dopamin beta hidroksilaz" enziminin (dopamini noradrenaline dönüştürür) blokajına bağlı olduğunu ileri sürmüştür [95].

Sistemik kan basıncındaki değişiklikler perfüzyon basıncını etkileyerek medüller kan akımında etkili olmaktadır. Medüller yaralanma sonrası ortaya çıkan kardiovasküler sistem değişiklikleri incelendiği zaman şu sonuçlar elde edilmiştir: Travmayı takiben hemen ortaya çıkan hipertansif fazı, travmanın ciddiyeti ile orantılı bir süre ve derinlikte olan hipotansiyon dönemi takip etmektedir. Hipotansiyon total periferik direnç, kalp atım hızı, santral venöz basınçtan bağımsız olup kardiak output'un ileri derecede azalmasına bağlıdır [55], böylece zaten yeterli kan alamayan medulla daha da fazla iskemiye maruz kalmaktadır. Bu durumu düzeltmek amacı ile yapılan çalışmalar hipervolemik hemodilüzyon [130] ve kan tranfüzyonunun [36] MAP yükselterek SCBF olumlu yönde etkilediğini ortaya koymuştur. Fakat sistemik kan basıncı hipertansiyon

düzeyine yükseltilmesinin SCBF'ü arttırmadığı aynı zamanda santral hemoraji sahasının genişlemesine neden olduğu saptanmıştır [56, 103]. Posttravmatik iskemiyi kalıcı nörolojik defisitın asıl nedeni olarak görenlerin dışında bunun aksini savunan ve nörolojik defisitlerin travma anında oluşan direkt akson hasarına bağlı olduğunu ileri süren bir grup araştırmacı da mevcuttur [10, 25,37,81]. Posttravmatik hipotansiyonun düzeltilmesi ile 8 hafta boyunca izlenen motor performans artışı arasında bağlantı olmadığı ileri sürülmüştür [37]. Chehrazî ise SCBF'un posttravmatik dönemde gelişen olaylara eşlik eden bir fenomen olduğunu medulla fonksiyonlarının düzeltilmesinde üst merkezlerin bütünlüğünün korunmuş olmasının sonucu belirleyen faktör olduğunu ileri sürmektedir [25]. Holtz ise bu hipotezleri birleştirici bir yaklaşımla SBCF'un prognozu etkileyen önemli bir faktör olmasına karşın sonucu belirleyen tek faktör olmadığını belirtmekte [69] ve medüller kan akımını ileri derecede azaltmasına başlangıçta irreversibl hasara yol açmayan medulla basılarının zaman içinde kalıcı nörolojik defisitlere yol açacağını ileri sürmektedir [71]. Travmanın ağırlığı sonucu belirleyen en önemli faktör olmasına rağmen, başlangıçta irreversibl doku hasarı meydana getirmeyen ağırlıktaki travmalarda ilk dört saat içinde yapılan dekompresyonun yararlı olduğu bildirilmektedir [53]. Dolan dekompresyonun zamanı hakkında genellemeye giderek inkomplet medula spinalis hasarlarında ne kadar erken dekompresyon yapılır ise o kadar yararlı olacağını savunmaktadır [34]. Fakat yapılacak dekompresyonda zaman kadar, dekompresyonun lokalizasyonu da önemlidir; genel kural olarak "bası nereden ise dekompresyon oradan yapılmalıdır", örneğin anterior bası söz konusu iken yapılacak posterior dekompresyon mevcut olan defisitleri ağırlaştıracaktır [13]. Mümkün olan en kısa sürede yapılacak dekompresyon ile posttravmatik 5. dakikada ortaya çıkan [135] ve 1. saatte doku yıkımını nonlizozomal proteaseleri aktive ederek başlatan [75] ve yukarıda da belirttiğimiz gibi mikrosirkülasyonu sağlayan damarlar üzerine yaptığı bası ile iskemiyi ak maddeye yayılmasına neden olan ödem, sonucu şişerek sıkışan dokuya genişleme olanağı sağlaması bakımından yararlı olmaktadır.

Posttravmatik SCBF'ü yeterli düzeyde tutarak sekonder değişikliklerin engellenmesi amacı ile yapılan çalışmalar sırasında medüller kan akımının progresif azalması travmaya verilen nonspesifik stress reaksiyonu

çerçevesinde ele alındığında stress reaksiyonunun endojen opioid peptid-ler tarafından regüle edildiği görülebilir [24]. Medulla spinaliste travma sonrası kan akımının azalması plazma beta endorfin düzeyinin artışı ile birlikte seyretmektedir [41], endorfinlerin etkileri medulla spinalisteki "mu" ve "kappa" reseptörleri üzerinden olmakta, nalokson uygulandı-ğında önce narkotik analjezi ve solunum depresyonundan sorum-lu olan mu reseptörlerini, doz yükselince direkt olarak nörotoksisiteden sorumlu olan kappa reseptörlerini bloke etmektedir [14]. Ayrıca nalokson lizozom membranlarını stabilize ederek proteolitik enzimlerin serbes-tleşmesini azaltmakta, miyokard depresan faktör serbestleşmesini, lipid peroksidasyonunu, serbest radikallerin oluşumunu kısmen engellemekte-dir [63].

Medüller yaralanmalarda azalmış olan kardiyak output'u MAP (ortalama arter basıncı) etkilemeksizin arttırdığı, erken dönemde yüksek dozlarda uygulandığı takdirde SBCF'u arttırdığı, nekroz genişliğini azalttığı ve nörolojik sekelleri azalttığı ileri sürülmüştür [7, 47, 137]. Karşıt görüşü savunan araştırmacılar ise rever-sibl medulla spinalis travması gerçekleştirdikleri ve travma sonrası 4 saat izledikleri deneklerin SSEP kayıtlarında kontrol grubuna göre bir üstünlük bulamadıklarını [57], 15 hafta süreyle izledikleri ve eğimli saha ile ölçtükleri motor performansta anlamlı artış saptamadıklarını [129], yüksek doz veya mega dozda uygulamanın aynı şekilde motor performan-sta anlamlı farklılık sağlayamadığını belirtmişlerdir [20, 21]. Bu konuda karşıt görüşler bildirilmeye devam etmekte olup "Benzel" değişik doz, uy-gulama zamanı ve uygulama yolunu karşılaştırdığı çalışmasında travma-dan 45 dakika sonra 2mg/kg dozunda intravenöz uygulanacak nalokso-nun optimum düzeyde etki göstereceğini ileri sürerek, naloksonun etkin olmadığını belirten araştırmacıların drogu uygun zaman ve uygun dozda uygulamadıklarını bu nedenle sonuçlarda farklılıklar doğduğunu düşünmektedir [14]. Nalokson hakkında bu tartışmalar sürerken "Faden" fizyolojik opioid antagonisti olan bir tripeptid "TRH" nun benzer etkileri olduğu ve SBCF'u arttırdığı inkomplet medulla spinalis lezyonlarında nörolojik sekelleri azalttığını, yan etkilerinin (postravmatik ağrıyı şiddetlendirmesi) az ve zaman toleransının daha yüksek olması nedeniyle insanlarda kullanımının daha kolay olacağını belirtmiştir [41]. Daha sonra yapılan çalışmalarla medulla spinalisin ventral boynuzunda TRH

reseptörlerinin varlığı ve postravmatik dönemde medullada TRH düzeyinin azaldığı gösterilmiştir [42]. Arias da klip kompresyon metodu ile yaptığı çalışmasında TRH'nun nalokson'a üstün olduğunu saptamıştır [9]. Yakın zamanlarda yapılan çalışmalarda TRH'nun medulla spinalis üzerindeki koruyucu etkisinin "P" maddesinin blokağına bağılı olduğu ve bunun moleküldeki "karboksı" terminali ile gerçekleştirildiğı belirlenmiştir [43]. Araştırmacıların ortak görüşü travmanın etkisi ile primer nöronal hasarın ortaya çıkması, bunu araşıdonik asit aktif metabolitlerinin oluşumu, ödem gelişmesi, iskeminin devreye girmesi ile sekonder hasar olması ile biçimlenen ve kalıcı nörolojik defisitlere neden olan olaylar zincirinin muhtelif aşamalarda bloke edilmeye çalışılması sırasında kalsiyum kanal blokerleri de kullanılmıştır. Hücre içine Ca<sup>++</sup> girmesi ile başlayan ve membran fosfolipaselerinin aktivasyonu ile devam edip araşıdonik asit yıkım ürünlerinin oluşumunu başlangıcında durdurmak amacı ile "Verapamil", "Nicardipine", "Nimodipin", "Nifedipin" kullanılmıştır [17, 59, 61, 66, 94]. Guha; sağılam sıçanlara "Nimodipin" vererek yaptığı çalışmasında 0,05mg/kg olarak uygulanan nimodipin ile SBCF'un % 40 arttığını, kardiyak output'un değışmediğini, doza bağılı olarak MAP azaldığını saptaması [54] üzerine medüller travmalarda kalsiyum kanal blokerleri denenmeye başlamıştır. Fakat yapılan çalışmaların sonucunda kalsiyum kanal blokerlerinin ortalama arter basıncını (MAP) düşürerek otoregulasyonu zaten bozulmuş olan medulla spinalisin daha fazla iskemi ile karşı karşıya kalmasına neden olmakta, motor performans ve histopatolojik tablonun düzelmesine katkılarının olmadığı gösterilmiştir [17, 59, 66]. Hall, ise verapamilin aksine nifedipin ve diltiazemin sistemik kan basıncını düşürmelerine rağmen travmadan 30 dakika önce uygulandığı taktirde SCBF koruyabildiklerini belirtmektedir [61]. Bu nedenle bu droglar kullanılacağı zaman MAP düşüren yan etkilerini antagonize edecek bir başka drogla kombine edilmeleri gerekliliğı ortaya çıkmaktadır. Olaylar zinciri kalsiyumun hücre içine girmesi aşamasında durdurulamadığında araşıdonik asit yıkımı bloke edilerek lipid peroksidasyonunun önüne geçilmeye çalışılmaktadır. Bilindiğı üzere araşıdonik asit siklooksigenaz yolundan prostasiklin ve tromboksana, lipooksigenaz yolundan lökotrienlere ve hidroperoksiaraşıdonik asite dönüşerek yıkılmaktadır [30].

Medüller travmalarda siklooksigenaz metaboliti tromboksan B<sub>2</sub> düzeyi

yükselmesi ve irreversibl doku hasarına yolaçması nedeniyle siklooksigenaz inhibitörlerinin (ibobrufen ve meklofenemat) kullanımı gündeme gelmektedir [30]. Hasarın oluşumunda diğer yol olan lökotrien B4 oluşumunun lipooksigenaz blokerleri (Indomethasine, fenilbutazon) kullanılarak ilk 4 saat içinde engellenmesi irreversibl hasarı önleyebilecek bir yöntem olarak araştırılmaktadır [94]. Bu araştırmalar çerçevesinde belirtildiği gibi indomethasinin medulla spinaliste kapiller permeabilite artışını PGE2 sentezinide bloke ederek [120] deksamethasondan daha etkin bir şekilde azalttığı [121] bildirilmektedir. Sekonder hasarın engellenmesi amacı ile çeşitli etkilerinden yararlanan bir başka grup drog da "kortikosteroid"lerdir.

Kortikosteroidler; 1- Impuls oluşumu ve iletimini arttırıcı 2- hasarlı bölgede kan akımını arttırıcı 3- lipid peroksidasyonunu ve doku hasarını azaltıcı 4- antiinflamatuaretkileri olduğu varsayılarak medüller travmalarda kullanılmaktadır [60, 72, 138]. Yüksek dozda uygulanan kortikosteroidler mikrosirkülasyonda trombosit agregasyonunu engellemekte [60], endotelde görülen şişme ve dejenerasyonu engelleyerek kan akımını arttırmaktadır [68]. Merkez sinir sistemi yüksek lipid içeriği nedeniyle lipid peroksidasyonuna karşı çok hassastır. Kortikosteroidlerde lipid peroksidasyonuna ve dokuda nekroza yol açan serbest radikal engellemekte [60] ve travma sonrası 1. saat içinde farmakolojik dozlarda uygulandığı takdirde posttravmatik medulla spinalis kavitasyonunu istatistik olarak anlamlı düzeyde azaltmaktadır [92]. Araştırmacıların çoğu 30mg/kg gibi yüksek bir doz kullanımını önermektedirler. Braughler de 165 mg/kg/48 saat dozunda MPSS (metil prednisolon sodyum süksinat) kullandığı çalışmasında kontrol grubuna nazaran ileri derecede anlamlı yarar sağlanabildiğini ve tedavinin kısa sürede kesilmesi nedeniyle yan etkilerinin minimal olduğunu belirtmiş [22] olmasına karşın, "Dellatre" yüksek doz kortikosteroidlerin düşük dozda uygulamaya üstünlüğü olmadığını hatta düşük dozda kullanmanın yan etkilerden sakınma açısından yararlı olduğunu savunmaktadır [29].

Kortikosteroidlerin yan etkileri nedeniyle kısıtlı olarak kullanılabilmeleri gluko ve mineralokortikoid etkileri ortadan kaldırılmış ve dokuyu koruyucu özellikleri baskın hale getirilmiş yeni maddelerin sentezini gerekli kılmıştır. Bu araştırmaların sonucunda sentez edilen U-74006F demire

bağlı lipid peroksidasyonunu MPSS 'den 100 kat daha etkin şekilde bloke ederken kortikosteroidlerin yan etkilerini göstermemesi [62], SBCF'u arttırması, motor performansı 4 haftalık inceleme süresinde anlamlı olarak arttırması [4] nedeniyle üzerinde en fazla durulan drog olmuştur.

Kortikosteroidlerin yararı hakkında pekçok olumlu yayın var olmasına karşın bu grup drogların tek başlarına kullanımının yararlı olmadığını [11, 65, 141], veya başka droglar ile kombine kullanımının yarar getireceğini [23] savunan araştırmacılar mevcuttur.

Akut dönemde ortaya çıkan doku hasarını engellemeye yönelik girişimleri kısaca gözden geçirdikten sonra akut dönemden arta kalan fonksiyonları arttırmaya yönelik ve bizim çalışmamızın da içinde yer aldığı rejenerasyonun oluşumunun incelenmesi ve düzenlenmesi ile ilgili araştırmaları irdelleyelim. Medüller travmalarda saptanan histopatolojik bulgular için şu genellemelere gidilebilir : 1- Saptanan histopatolojik değişiklikler ile nörolojik tablo arasında direkt ilişki yoktur [38, 70]. 2- Lezyon santral gri maddede başlar [38, 126], çevre ak meddeye daha sonra demyelinizasyon şeklinde bütün medullaya yayılır. 3- Lezyonun lokalizasyonu ve progresyonu direkt olarak travma şiddetine bağlıdır. Minimal travmada lezyon santral gri maddede sınırlı kalırken çok şiddetli bir travmada bütün medullayı kapsar [38].

Patolojik bulgular ile klinik bulgular arasındaki uyumsuzluğu gidermek amacı ile yeni histopatolojik inceleme yöntemleri geliştirilmektedir. Bu yöntemlerde amaç spesifik olarak lokomasyonla ilgili descenden traktusların incelenmesini sağlamaktır. Bilindiği üzere sıçanlarda piramidal traktus dorsal kolonun 1/3 ventralinde seyretmekte ve çaprazını medullanın içinde yaparak servikal bölgeden lomber bölgeye doğru akson sayısındaki azalmaya bağlı olarak incelen bir seyir göstermektedir, bu traktusta seyreden aksonların sayımı ile motor performans arasında direkt ilişki olduğu gösterilmiştir [8]. Fakat teknik nedenlerle uygulanması güç olan bu yöntemle serotonin boyanması alternatif olarak sunulmuş [40], ise de bu yöntemle lateral ve ventral funikuluslarda seyreden descenden traktusların spesifik akson terminallerinin saptanabileceği fakat bunun nörolojik tablo ile direkt ilişkisi olmadığı anlaşılmıştır [118]. Akut ve kronik dönemde saptanan bulgular hakkında daha önce ayrıntılı bilgi

sunulduğu için şimdi yalnızca rejenerasyon ve tamir süreci ile ilgili bilgilere değinelim. Kavitasyon dokuda iyileşmenin özel bir şekli olup yalnızca beyin ve medulla spinaliste izlenebilmektedir, lezyon bölgesinin kenarlarında yer alan hasara uğramış aksonların uçlarında aksoplasmik akıma bağlı şişmiş ve myelin ile çevrelenmiş mikrokistler oluşmakta daha sonra bu kistler yırtılarak küçük vezikülleri oluşturmakta [78], daha sonra bu veziküller birleşmekte [80], yapısal bütünlüğünü yitiren hücrelerdeki lizozomların aktive olup doku artıklarını temizlemeye başlaması ile de genişlemektedir [52]. Kavitasyon bu şekilde devam ederken bir yandan aksonlarda travmadan sonra 4. saatte granüler demyelinizasyon şeklinde başlayan, intraaksonal kalsifikasyonla devam edip yaygınlaşan demyelinizasyon [12] ve 53 mikron/gün hızında retrograd dejenerasyon [98] sürerken, aynı zamanda tamir sürecinin önemli bir bölümünü oluşturan spesifik myelin kılıfları bulunmayan sinir liflerinin varlığı saptanır [48]. Kavitasyon tamamlandıktan sonra ise gitmesi gereken yere ulaşan veya uzaması glia proliferasyonu tarafından engellenen myelinsiz, oligodendroglia tarafından myelinlendirilen sinir lifleri rejenerasyona devam eder [79]. Deneysel çalışmalarla gösterildiği üzere akson rejenerasyonu travmadan sonraki 7- 15. günler arasında başlamaktadır. önce astrositler hipertrofiye uğramakta, daha sonra oligodendroglisitler ve schwan hücreleri proliferasyon olarak matriksi hazırlamakta, bu matriksin içinde rejenerasyon olan aksonlar tarafından doldurulmaktadır. Eğer doku bütünlüğü korunur ve bu matriks uygun biçimde oluşturulur ise aksonun rejenerasyonu, yayılımı için gerekli ortam sağlanmış olunur. Bu şekilde uygun gelişme ortamı bulan aksonlar rejenerasyon ve tomurcuklanma ile büyümeye ve yeni sinaptik bağlantılar kurmaya başlarlar [132]. Bu süreç merkez sinir sistemi yapıları içinde olduğu kadar, buraya implante edilen periferik sinir sistemi yapılarındaki aksonlar için de geçerli olduğu deneysel olarak gösterilmiştir [27, 119].

Bu rejenerasyonun başlama komutu aktive olan membran reseptörlerinin sıklık nükleotidler tarafından aktive edilmesi ile faaliyete geçen fosfoinositol metabolizmasının protein fosforilasyonunu başlatması ile olmaktadır. Bu mekanizmanın işleminde etkin olan mesaj taşıyıcılar ise henüz kesin olarak açığa çıkartılamamıştır [89]. Bundan sonra rejenerasyonu yöneten faktör ise "NGF" (Nerve growth factor) olup, bu moleküller sinir dokusunun hayatiyetini devam ettirmesini, iletkenliğinin

sağlanmasını, fenotipik özelliklerini belirlemekte ve rejenere olan aksonların hedeflerinin belirlenmesini sağlamaktadır [16, 93]. Bu faktörler medulla spinaliste olduğu kadar serebellum gibi diğer merkez sinir sistemi yapılarının gelişmesi içinde elzemdir [5]. Medulla spinaliste rejenere olan aksonlar yeni sinaptik bağlantılar oluşturdukça beyinde de buna uyumlu yeni bağlantılar ortaya çıkmaktadır [15]. Medulla spinalis lezyonlarının düzelmesinde rejenere olan lifler ile birlikte descenden uzun traktuslarda sağlam kalmış liflerin reorganizasyonu etkin olmaktadır [46]. Travmayı takiben kronik dönemde proliferen olan schwan hücreleri, ependimal hücreleri ortaya çıkmaktadır, fakat bunların varlığı ve miktarı motor performans ile korelasyon göstermektedir.

Bunların yanında ventral boynuz çevresinde yeni myelinizasyon gösteren ve hasar bölgesini kateden lifler saptanır. Bu liflerin varlığı komşu bölgelerdeki aksonların tomurcuklanması, travma sırasında demyelinize olan liflerin remyelinizasyonu ile açıklanmaktadır. Fakat bu liflerin varlığı ile de motor performans arasında dakik bir ilişki kurulamamakta, buna neden olarak rejenere olan liflerin piramidal traktus dışındaki lifler olması gösterilmektedir [131]. Biz de dinamik bir süreç olan posttravmatik meduller değişikliklerin histopatolojik bulgularını ışık ve elektron mikroskopik olarak incelediğimizde devam etmekte olan yıkım ve rejenerasyonun daha önce yapılan incelemelerle uyumlu düzeyde olduğunu saptadık. Deney grubu lehine saptadığımız bulgular olgu sayısının kısıtlı olması ve morfolojik tablo ile motor performans arasında direkt korelasyon kurulamaması nedeniyle genellemelere gitmemizi engelledi.





Resim 7: (A) Sagittal düzlem



(B) Koronal düzlem

Travmadan 4 hafta sonra yapılan MRI incelemesinde General Electric MR max 0,5 Tesla manyetik rezonans görüntüleme cihazı ve 17 cm. çapında yuvarlak anten kullanıldı. Kesitlersagittal ve koronal düzlemlerde Spin Echo' da alındı. FOV: 15 TR: 600 TE: 25 Echo: 1 Intryl: 4mm Thckns: 3mm Nex: 4 Matrix: 96 x 96 Bu incelemede lezyon bölgesinin hipointens, distal medulla spinalisin proksimal bölüme nazaran atrofik olduğu izlenmekte.

## SONUÇ

Biz de bu çalışmamız ile bütünlüğü bozulmamış olan medulla dokusunda rejenerere olan aksonlara uygun bir gelişme ortamı hazırlamakta "sentetik büyüme hormonu"nun etkinliğini araştırdık. Bilindiği gibi büyüme hormonu organizmanın streslere karşı uzun dönemde kendisini savunması ve katabolik durumdan kurtulması amacıyla salgılanmaktadır [101]. Strese karşı direnci artırmasının yanında tamir dokusunun oluşumunu ve sağlamlığını arttırmaktadır [77]. Travma sonrası ortaya çıkan katabolizmayı azaltacağı ve medulla spinaliste spontan olarak gelişen tamir sürecini olumlu yönde etkileyeceği düşüncesi ile uyguladığımız büyüme hormonu tedavisi sonucunda bu görüşümüzü destekler nitelikte global motor performans artışı saptadık. Fakat deney süresinin 4 hafta olması rejenerasyon sürecinin tamamlanması için yeterli olmamakta ve bu nedenle saptanan iyileşmenin hangi düzeylere ulaşacağı hakkında kesin yorum yapılamamaktadır. Bir ön çalışma niteliğinde olan bu araştırma, doz-cevap ilişkileri ve drogun uzun vadeli etkilerinin inceleneceği çalışmalarla sürdürüldüğünde, elde edilen sonuçlar bizim bu çalışmada elde ettiğimiz sonuçları destekler ise, klinik uygulamaya alınarak özgün niteliklere sahip insan medulla spinalis [73] lezyonlarında ki etkinliği araştırılmalıdır.

# KAYNAKLAR

- 1-Acland RD: Rat anesthesia and preparation in Practice manual of microvascular surgery. (second edition) St.Louis, Washington D.C., C.V.Mosby Company.1989, pp 44-47
- 2-Albright L: Techniques of spinal cord surgery in fetal rats. Neurosurgery 20:240-242, 1987
- 3-Allen AR: Surgery of experimental lesion of spinal cord equivalent to crush injury of fracture dislocation of spinal column. JAMA 9:878-880, 1911
- 4-Anderson DK, Braughler JM, Hall ED, Waters R, Call JM, Means ED: Effects of treatment with U-74006F on neurological outcome following experimental spinal cord injury. Journal Neurosurgery 69:562-567, 1988
- 5-Anderson IK, Edwall D, Norstedt G, Rozell B, Skottner A, Hansson A: Differing expression of insulin like growth factor 1 in developing and in the adult rat cerebellum. Acta Physiol Scand 132:167-173, 1988
- 6-Anderson TE: Spinal cord contusion injury: experimental dissociation of hemorrhagic necrosis and subacute loss of axonal conduction. Journal Neurosurg 62:115-119, 1985
- 7-Arias MJ: Effect of Naloxone on functional recovery after experimental spinal cord injury in the rat. Surg Neurol 23:440-442, 1985
- 8-Arias JM, Lopez JM, Cilveti A: Morphometry of the pyramidal tract in the spinal cord of normal rats. Surg Neurol 28:38-40, 1987
- 9-Arias MJ: Treatment of experimental spinal cord injury with TRH, Naloxone, and Dexamethasone. Surg Neurol 28:335-338, 1987
- 10-Baletine JD: Spinal cord trauma: In search of meaning of granular axoplasm and vesicular myelin. Journal Neuropathology and Experimental Neurology. 47:77-92, 1988
- 11-Barth AB, Kahn T, Klose KJ: A comparative study of steroid therapy in acute experimental spinal cord injury. Surg Neurol 13:91-97, 1980
- 12-Banik NL, Powes JM, Hogan EL: The effects of spinal cord trauma on myelin. Journal Neuropathol. Exp. Neurology 39:232-244, 1980
- 13-Bennet MH, Callum JE: Experimental decompression of spinal cord. Surg Neurol 8:63-67, 1977
- 14-Benzel EC, Lancon JA, Birnsfather S, Kesterson L: Effect of dosage and timing of administration of Naloxone on outcome in ventral compression model of spinal cord injury. Neurosurgery 27:597-601, 1990
- 15-Bernstein JJ, Ganchrow D, Wells MR: Spinal cord injury results in alteration of brain microcircultry. Birth Defects: Original Article Series 19(4):135-149, 1983
- 16-Black IB, Bloom ED, Dreyfus CF: Nerve growth factor and the issue of mitosis in the nervous system. Current Topics in Developmental Biology 24:161-192, 1990
- 17-Black P, Markowitz MA, Finkelstein SD, Struco KM, Gillespie JA: Experimental spinal cord injury: Effect of a calcium channel antagonist (Nifedipine). Neurosurgery 22:61-66, 1988
- 18-Black P, Markowitz RS, Cooper V, Mechanic A, Kushner H, Damjanov I, Finkelstein S, Wachs K: Models of spinal cord injury. Part 1: Static load technique. Neurosurgery 19:752-762, 1986
- 19-Black P, Markowitz RS, Damjanov I, Finkelstein SD, Kushner H, Gillespie JA, Feldman M: Models of spinal cord injury: Part 3. Neurosurgery 22:51-60, 1980
- 20-Black P, Markowitz RS, Keller S, Wachs K, Gillespie J, Finkelstein SD: Naloxone and

- experimental spinal cord injury: Part 1 High dose administration in a static load compression model. *Neurosurgery* 19:905-908, 1986
- 21-Black P, Markowitz RS, Keller S, Wachs K, Gillespie J, Finkelstein SD: Naloxone and experimental spinal cord injury: Part 2 Megadose treatment in a dynamic load injury model. *Neurosurgery* 19: 909-913, 1986
- 22-Braugher JM, Hall ED, Means ED, Waters TR, Anderson DK: Evaluation of an intensive methylprednisolone sodium succinate dosing regimen in experimental spinal cord injury. *Journal Neurosurg* 67:102-105, 1987
- 23-Campbell JB, Crescito V, Tomasula HB, Flamm ES, Ortega BD: Effects of antifibrinolytic and steroid therapy on the contused spinal cord of cats. *Journal Neurosurg* 40:726-733, 1974
- 24-Carter D, Lightman SL: Opiates, in Lightman SL, Everit BJ (ed): *Neuroendocrinology*. Oxford, Blackwell scientific publications, 1986, pp 103-153
- 25-Chehrizi BB, Scremin O, Decima EE: Effect of regional spinal cord blood flow and central control in recovery from spinal cord injury. *Journal Neurosurg* 71:747-753, 1989
- 26-Croft TJ, Brodkey S, Nulsen FE: Reversible spinal cord trauma: a model for electrical monitoring of spinal cord function. *Journal Neurosurg* 36:402-406, 1972
- 27-David S, Aguayo AJ: Axonal elongation into peripheral nervous system "Bridges" after central nervous system injury in adult rats. *Science* 214:931-933, 1981
- 28-Das GD, Das KG, Brasko J, Riedl M, Rai P, Rajeswari P: Spinal traumas: Some postoperative complications in experimental animals. *Brain Research Bulletin* 23:33-37, 1989
- 29-Delattre JY, Arbit E, Rosenblum MK, Thaler HT, Lau N, Galicich JH, Posner JB: High dose versus low dose dexamethasone in experimental epidural spinal cord compression. 22:1005-1007, 1988
- 30-Demediuk P, Fden AI: Traumatic spinal cord injury in rats causes increases in tissue thromboxane but not peptidoleukotriens. *Journal Neuroscience Research* 20:115-121, 1981
- 31-Dhormann GJ: Experimental spinal cord trauma. A historical review. *Arch Neurol* 27:468-473, 1972
- 32-Dhormann GJ, Panjabi MM, Banks D: Biomechanics of experimental spinal cord trauma. *Journal Neurosurg*. 48:993-1001, 1978
- 33-Dohrmann GJ, Wick KM, Bucy PC: Spinal cord blood flow patterns in experimental traumatic paraplegia. *Journal Neurosurg* 38:52-58, 1973
- 34-Dolan EJ, Tator CH, Endrenyi L: The value of decompression for acute experimental spinal cord compression injury. *Journal Neurosurg*. 53:749-755, 1980
- 35-Dolan EJ, Tator CH: A new method for testing the force of clips for aneurysm or experimental spinal cord compression. *Journal Neurosurg* 51:229-233, 1979
- 36-Dolan EJ, Tator CH: The effect of blood transfusion, dopamine, and gamma hydroxybutyrate on posttraumatic ischemia of the spinal cord. *Journal Neurosurg* 56:350-358, 1982
- 37-Dolan EJ, Tator CH: The treatment of hypotension due to acute experimental spinal cord compression injury. *Surg Neurol*. 13:380-384, 1980
- 38-Ducker TB, Kindt GW, Kempe LG: Pathological findings in acute experimental spinal cord trauma. *Journal Neurosurg* 35:700-708, 1971
- 39-Ducker TB: Experimental injury of the spinal cord. In *Handbook of Clinical Neurology* (Vol 25) Vinken PJ, Bruyn GW (eds) Amsterdam, North Holland Publishing Company, 1976, pp 9-26
- 40-Faden AI, Gannon A, Basbaum AI: Use of serotonin immunocytochemistry as a marker

- of injury severity after experimental spinal trauma in rats. *Brain Research* 450:94-100, 1988
- 41-Faden AI, Jacobs TP, Holaday JW: Thyrotropin releasing hormone improves neurologic recovery after spinal trauma in cats. *The New England Journal Of Medicine* 305:1063-1067, 1981
- 42-Faden AI, Jacobs TP, Smith MT: Thyrotropin-releasing hormone in experimental spinal injury. *Neurology* 34:1280-1284, 1984
- 43-Faden AI, Scaksen I, Noble LJ: Structure activit relationships of TRH analogs in rat spinal cord injury. *Brain Research* 448:287-293, 1988
- 44-Fehling MG, Tator CH, Linden RD: The effect of direct current field on recovery from experimental spinal cord injury. *Journal Neurosurgery* 68:781-792, 1988
- 45-Feringa ER, Davis SW, Vahlsing L, Shuer LM: Fink-Heimer Nauta demonstration of regenerating axons in the rat spinal cord. *Arch Neurol* 35:522-526, 1978
- 46-Feringa ER, Kinning WK, Britten AG, Vahlsing HL: Recovery in the rats after spinal cord injury. *Neurology* 26:839-843, 1976
- 47-Flamm ES, Young W, Demopoulos HB, Crescito V, Tomasula JJ: Experimental spinal cord injury: Treatment with Naloxone. *Neurosurgery*. 10:227-231, 1982
- 48-Frascarelli M, Oppido PA, Rocchi L, Dellini R, Crazzi GD: Chronic damage after spinal trauma in rat: neurophysiological and ultrastructural investigations. *Journal Neurosurgical sciences* 34:1-6, 1990
- 49-Gainer JV: Use crocetin in experimental spinal cord injury. *Journal Neurosurg* 46:358-360, 1977
- 50-Gale K, Kerasidis H, Wrathall JR: Spinal cord contusion in the rat: Behavioral analysis of functional neurologic impairment. *Experimental Neurology* 88:123-134, 1985
- 51-Goodman RM, Wachs K, Black P: Spontaneous spinal cord "Injury Potential" in the rat. *Neurosurgery* 17:757-759, 1985
- 52-Greenberg J, Keever PE, Balentine JD: Lysosomal activity in experimental spinal cord trauma: An ultrastructural cytochemical evaluation. *Surg Neurol* 9:361-364, 1978
- 53-Guha AB, Tator CH, Endrenyi L, Piper I: Decompression of spinal cord improves recovery after acute experimental spinal cord compression injury. *Paraplegia* 25:324-339, 1987
- 54-Guha AB, Tator CH, Piper I: Increase in rat spinal cord blood flow with the calcium channel blocker, nimodipine. *Journal Neurosurg* 63:250-259, 1985
- 55-Guha AB, Tator CH: Acute cardiovascular effects of experimental spinal cord injury. *Journal Trauma* 28:481-490, 1988
- 56-Guha AB, Tator CH: Spinal cord blood flow and systemic blood pressure after experimental spinal cord injury in rats. *Stroke* 20:372-377, 1989
- 57-Haghighi S, Chehrizi B: Effect of naloxone in experimental acute spinal cord injury. *Neurosurgery* 20:385-388, 1987
- 58-Haghighi SS, Chehrizi BB, Higgins RS, Remington WJ, Wagner FC: Effect of lidocaine treatment on acute spinal cord injury. *Neurosurgery* 20:536-542, 1987
- 59-Haghighi SS, Chehrizi BB, Wagner FC: Effect of nimodipine associated hypotension on recovery from acute spinal cord injury in cats. *Surg Neurol* 29:293-297, 1988
- 60-Hall ED, Braughler JM: Glucocorticoid mechanisms in acute spinal cord injury: A review and therapeutic rationale. *Surg Neurol* 18:320-327, 1982
- 61-Hall ED, Wolf DL: pharmacological analysis of the pathophysiological mechanisms of posttraumatic spinal cord ischemia. *Journal Neurosurg* 64:951-961, 1986
- 62-Hall ED: Effects of the 21-aminosteroid U74006F on posttraumatic spinal cord ische-

- mla in cats. *Journal Neurosurg* 68:462-465, 1988
- 63-Hamilton AJ, Black PL, Carr DB: Contrasting actions of naloxone in experimental spinal cord trauma and cerebral ischemia: A review. *Neurosurgery* 17:845-849, 1985
- 64-Hedeman LS, Shelenberger MK, Gordon JH: Studies in experimental spinal cord trauma. Part 1: Alterations in catecholamine levels. *Journal Neurosurg* 40:37-43, 1974
- 65-Hedeman LS, Sil R: Studies in experimental spinal cord trauma. Part 2: Comparison of treatment with steroids, low molecular weight dextran and catecholamine blockade. *Journal Neurosurg* 40:44-51, 1974
- 66-Hitchon PW, Hansen T, Kay T, Girtan RA, Dyste GN, Sokol MD: Nicardipine after spinal cord compression in the lamb. *Surg Neurol* 31:101-110, 1989
- 67-Hitchon PW, Lobosky JM, Yamada T, Jhonson G, Girtan RA: Effect of hemorrhagic shock upon spinal blood flow and evoked potentials. *Neurosurgery* 21:849-857, 1987
- 68-Holtz A, Nystrom B, Gerdin B: Effect of methylprednisone on motor function and spinal cord blood flow after spinal cord compression in rats. *Acta Neurol Scand* 82:68-73, 1990
- 69-Holtz A, Nystrom B, Gerdin B: Relation between spinal cord blood flow and functional recovery after blocking weight induced spinal cord injury in rats. *Neurosurgery* 26:952-957, 1990
- 70-Holtz A, Nystrom B, Gerdin B, Olsson Y: Neuropathological changes and neurological function after spinal cord compression in the rat. *Journal Neurotrauma* 7:155-167, 1990
- 71-Holtz A, Nystrom B, Gerdin B: Spinal cord blood flow measured by C-iodoantipyrine autoradiography during and after graded spinal cord compression in rats. *Surg Neurol* 31:350-360, 1989
- 72-Hsu CY, Dimitrijevic R: Methylprednisolone in spinal cord injury: The possible mechanism of action. *Journal Neurotrauma* 7:115-119, 1990
- 73-Hughes JT: Regeneration in the human spinal cord: A review of the response to injury of various constituency of the human spinal cord. *Paraplegia* 22:131-137, 1984
- 74-Hung TK, Lin HS, Bunegin L, Albin MS: Mechanical and neurological response of cat spinal cord under static loading. *Surg. Neurol.* 17:213-217, 1982
- 75-Izuka H, Yamamoto H, Iwasaki Y, Yamamoto T, Konno H: Evolution of tissue damage in compressive spinal cord injury in rats. *Journal Neurosurg* 66:595-603, 1987
- 76-Jasmin BJ, Gardiner PF: Patterns of EMG activity of rat plantaris muscle during swimming and other locomotor activities. *Journal Appl Physiol.* 63:713-718, 1987
- 77-Jorgensen PH, Andreassen TT: A dose response study of the effects of biosynthetic human growth hormone on formation and strength of granulation tissue. *Endocrinology* 121:1637-1641, 1987
- 78-Kao CC, Chang LW, Bloodworth MB: The mechanism of spinal cord cavitation following spinal cord transection. Electron microscopic observation. *Journal Neurosurg.* 46:745-756, 1977
- 79-Kao CC, Chang LW, Bloodworth MB: The mechanism of spinal cord cavitation following spinal cord transection. Part 3: Delayed grafting with and without spinal cord retranssection. *Journal Neurosurg* 46:757-766, 1977
- 80-Kao CC, Chang LW: The mechanism of spinal cord cavitation following spinal cord transection. A correlated histochemical study. *Journal Neurosurg.* 46:197-209, 1977
- 81-Kobrine AI, Doyle TF, Martins AN: Local spinal cord blood flow in experimental traumatic myelopathy. *Journal Neurosurg* 42:144-149, 1975
- 82-Kobrine AI, Doyle TF, Rizzoli HV: Spinal cord blood flow as affected by changes in sys-

- temic arterial blood pressure. *Journal Neurosurg* 44:12-15, 1976
- 83-Kobrine AI, Doyle TF: Role of histamine in posttraumatic spinal cord hyperemia and luxury perfusion syndrome. *Journal Neurosurg* 44:16-20, 1976
- 84-Kobrine AI, Evans DE, Rizzoli HV: The effect of alpha adrenergic blockade on spinal cord autoregulation in the monkey. *Journal Neurosurg* 46:336-341, 1977
- 85-Kobrine AI, Evans DE, Rizzoli HV: The effects of beta adrenergic blockade on spinal cord autoregulation in the monkey. *Journal Neurosurg* 47:57-63, 1977
- 86-Koenig G, Dohrman J: Histopathological variability in "standardised" spinal cord trauma. *Journal Neurology, Neurosurgery and Psychiatry* 40:1203-1210, 1977
- 87-Kurihara M: Role of monoamines in experimental spinal cord injury in rats. *Journal Neurosurg* 62:743-749, 1985
- 88-Levy W, Caffrey M, York D: Motor evoked potential in cats with acute spinal cord injury. *Neurosurgery* 19:9-19, 1986
- 89-Lipton SA: Growth factors for neuronal survival and process regeneration. *Arch. Neurol.* 46:1241-1248, 1989
- 90-May DR, Zelenock GB, Alecy LG: Neurological protection by dichloroacetate depending on severity of injury in the paraplegic rat. *Journal Neurosurg* 73:118-122, 1990
- 91-Means ED, Anderson DK, Nicolosi G, Gaudsmith J: Microvascular perfusion experimental spinal cord injury. *Surg Neurol* 9:353-360, 1978
- 92-Means ED, Anderson DK, Waters TR, Kalaf L: Effect of methylprednisolone in compression trauma to feline spinal cord. *Journal Neurosurg* 55:200-208, 1981
- 93-Montalcini RL: The nerve growth factor-target cells interaction: A model system for the study of directed axonal growth and regeneration. *Birth defects: Original Article Series* 19 (4):3-22, 1983
- 94-Moreland DB, Soloniuk DS, Feldman MJ: Leukotriens ins experimental spinal cord injury. *Surg Neurol* 31:277-280, 1989
- 95-Naftchi NE, Memeny M, Crescito V, Tomasula JJ, Flamm ES, Campbell JB: Biogenic amine concentration in traumatized spinal cords of cats. *Journal Neurosurg* 40:52-57, 1974
- 96-Osterholm JL, Mathews GJ: Altered norepinephrine metabolism following experimental spinal cord injury. Part 1: Relationship to hemorrhagic necrosis and post-wounding neurological deficits. *Journal Neurosurg* 36:386-394, 1972
- 97-Osterholm JL, Mathews GJ: Altered norepinephrine metabolism following experimental spinal cord injury. Part 2: Protection against traumatic spinal cord hemorrhagic necrosis by norepinephrine synthesis blockade *Journal Neurosurg* 36:395-401, 1972
- 98-Pallini R, Fernandez E, Sbriccoli A: Retrograde degeneration of corticospinal axons following transection of the spinal cord in rats. *Journal Neurosurg* 68:124-128, 1988
- 99-Patil AA, Nagaraj MP: The effect of human chorionic gonadotropin (HCG) on functional recovery of spinal cord sectioned rats. *Acta Neurochirurgica* 69:205-218, 1983
- 100-Politis MJ, Zanakis MF: Short term efficacy of applied electric fields in the repair of the damaged rodent spinal cord: Behavioral and morphological results. *Neurosurgery* 23:582-588, 1988
- 101-Quabbe HJ: Growth Hormone, in Lightman SL, Verit BJ (ed): *Neuroendocrinology*. Oxford, Blackwell scientific publications, 1986, pp 409-449
- 102-Ravichandran G: Pathophysiology of acute spinal cord injury, in Alderson JD, Frost EAM (ed) *Spinal cord injuries*. London, Butterworths & Co Ltd, 1990, pp 1-19
- 103-Rowe ES, Lee WA, Perot PL: The histopathology of experimental spinal cord trauma.

- Journal Neurosurg. 48:1002-1007, 1978
- 104-Rowe SE, Roth RH, Collins WF: Norepinephrine levels in experimental spinal cord trauma. Part 2: Histopathological study of hemorrhagic necrosis. Journal Neurosurg 46:350-357, 1977
- 105-Rowe SE, Roth RH, Biber MB, Collins WF: Norepinephrine levels in experimental spinal cord trauma. Part 1: Biochemical study of hemorrhagic necrosis. Journal Neurosurg 46:342-349, 1977
- 106-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
- 107-Rivlin AS, Tator CH: Objective assessment of motor function after experimental spinal cord injury in the rat. Journal Neurosurg. 47:577-581, 1977
- 108-Rivlin AS, Tator CH: Regional spinal cord blood flow in rats after severe cord trauma. Journal Neurosurg. 49:844-853, 1978
- 109-Robertson CS, Grossman RG: Protection against spinal cord ischemia with insulin induced hypoglycemia. Journal Neurosurg 67:739-744, 1987
- 110-Rubinstein A, Arbit E: Spinal cord blood flow in the rat under normal physiological conditions. Neurosurgery 27:882-886, 1990
- 111-Sakamoto T, Monafó WW: The effect of hypothermia on regional spinal cord blood flow in rats. Journal Neurosurg 70:780-784, 1989
- 112-Sakamoto T, Monafó WW: Regional blood flow during local cooling. Neurosurgery 26:958-962, 1990
- 113-Sandler AN, Tator CH: Effect of acute spinal cord compression injury on regional spinal cord blood flow in primates. Journal Neurosurg. 45:660-676, 1976
- 114-Sandler AN, Tator CH: Regional spinal cord blood flow in primates. Journal Neurosurg 45:647-659, 1976
- 115-Sandler AN, Tator CH: Review of the effect of spinal cord trauma on the vessels and blood flow in the spinal cord. Journal Neurosurg 45:638-646, 1976
- 116-Sasaki S: Vascular change in the spinal cord after impact injury in the rat. Neurosurgery 10:360-363, 1982
- 117-Senter H, Venes JL: Loss of autoregulation and posttraumatic ischemia following experimental spinal cord trauma. Journal Neurosurg. 50:198-206, 1979
- 118-Shapiro S, Bride WM, Sartorius C, Chernet E, Sanders S, Hall P: Quantification of changes in serotonin uptake with spinal cord injury. Neurosurgery 26:424-428, 1990
- 119-Siegel JD, Kliot M, Smith GM, Silver J: A comparison of the regeneration potential of dorsal root fibers into gray or white matter of adult rat spinal cord. Experimental Neurology 109:90-97, 1990
- 120-Siegel T, Siegal TZ, Lossos F: Experimental neoplastic spinal cord compression: Effect of anti-inflammatory agents and glutamate receptor antagonists on vascular permeability. Neurosurgery 26:967-970, 1990
- 121-Siegel T, Siegal TZ, Shapira Y, Sandbak U, Catane R: Indomethacin and dexamethasone treatment in experimental neoplastic spinal cord compression. Neurosurgery 22:328-333, 1988
- 122-Siegel T, Siegal TZ, Shohami E, Lossos F: Experimental neoplastic cord compression: Effect of Ketamine and MK-801 on edema and prostaglandins. Neurosurgery 26:963-966, 1990
- 123-Sugita K, Hirota T, Iguchi I, Mizutani T: Comparative study of the pressure of various aneurysm clips. Journal Neurosurg 44:723-727, 1976



- 124-Tarlow IM, Klinger H, Vitale S: Spinal cord compression studies. Arch Neurol Psychiatry 70:813-819, 1953
- 125-Vise WM, Yashon D, Hunt WE: Mechanisms of norepinephrine accumulation within sites of spinal cord injury. Journal Neurosurg 40:76-82, 1974
- 126-Wagner FC, Dhormann GJ, Bucy PC: Histopathology of transitory traumatic paraplegia in the monkey. Journal Neurosurg. 35:272-276, 1971
- 127-Wagner FC, Vangilder JC, Dohrman GJ: Pathological changes from acute to chronic in experimental spinal cord trauma. Journal Neurosurg 48:92-98, 1978
- 128-Wallace MC, Tator CH, Gentles WM: Effect of alternating current stimulation of the spinal cord on recovery from acute spinal cord injury in rats. Surg Neurol. 28:269-276, 1987
- 129-Wallace MC, Tator CH: Failure of blood transfusion or naloxone to improve clinical recovery after experimental spinal cord injury. Neurosurgery 19:489-494, 1986
- 130-Wallace MC, Tator CH: Successful improvement of blood pressure, cardiac output and spinal cord blood flow after experimental spinal cord injury. Neurosurgery 20:710-715, 1987
- 131-Wallace MC, Tator CH: Chronic regenerative changes in the spinal cord after cord compression injury in rats. Surg Neurol 27:209-219, 1987
- 132-West NR, Collins GH: Cellular changes during repair of a cryogenic spinal cord injury in the rat: An electron microscopic study. Journal of Neuropathology and Experimental Neurology 48:94-108, 1989
- 133-Wrathall JR, Pettegrew RK, Harvey F: Spinal cord contusion in the rat: Production of graded, reproducible, injur groups. Experimental Neurology 88:108-122, 1985
- 134-Wurtman RJ, Zervas NT: Monoamine neurotransmitters and the pathophysiology of stroke and central nervous system trauma. Journal Neurosurg 40:34-36, 1974
- 135-Yashon D, Bingham GW, Faddoul EM, Hunt WE: Edema of spinal cord following experimental impact trauma. Journal Neurosurg 38:693-697, 1973
- 136-Yashon D: History, Epidemiology, in Spinal Injury (2.Edition), Connecticut, Appleton Century Crofts, 1986, pp 1-11
- 137-Young W, Flamm ES, Demopoulos HB, Tomasula JJ, Crescito V: Effect of naloxone on posttraumatic ischemia in experimental spinal contusion. Journal Neurosurg 55: 209-219, 1981
- 138-Young W, Flamm ES: Effect of high dose corticosteroid therapy on blood flow, evoked potentials, and extracellular calcium in experimental spinal injury. Journal Neurosurg. 57:667-673, 1982
- 139-Zileli M, Dalbastı T, Övül I: Sıçanda SEP monitorizasyonu modeli. Nöro-Psiklayatri Arşivi 23:109-113, 1986
- 140-Zileli M, Övül I, Canko S, Dalbastı T, İşlekel S, Tuncbay E: Beyaz sıçanlarda omurtalık yaralanmasının spontan elektromyograma etkileri. E Norol Bil D 2:8-15, 1985
- 141-Zileli M, Övül I, Dalbastı T: Effects of methylprednisolone, dimethylsulphoxide and naloxone in experimental spinal cord injuries in rats. Neurological Research 10:232-235, 1988