

**T. C.
İNÖNÜ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
NÖROŞİRÜRJİ ANABİLİM DALI**

**DENEYSEL SPİNAL KORD YARALANMA
MODELİNDE EDARAVONE'UN
NÖROPROTEKTİF ETKİSİNİN
ARAŞTIRILMASI**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Ali Alper TAKMAZ

TEZ DANIŞMANI

Yrd. Doç. Dr. M. Akif DURAK

MALATYA 2014

TEŞEKKÜR

Maddi ve manevi destekleri ve fedakârlıkları için aileme, Nöroşirürji eğitimimde büyük emeği olan değerli tez hocam Yrd. Doç. Dr. M. Akif DURAK'a, bilgi ve deneyimleri sayesinde mesleki gelişmemde katkıları olan Prof. Dr. Arif ÖNDER, Prof. Dr. S. Rüştü ÇAYLI, Prof. Dr. Ayhan KOÇAK, Prof. Dr. S. Çağatay ÖNAL, Doç. Dr. M. Arif ALADAĞ ve Yrd. Doç. Dr. M. Namık ÖZTANIR'a ve tezimin ışık mikroskopi incelemelerinde katkıda bulunan hastanemiz Histoloji Öğretim üyesi Doç. Dr. Mehmet GÜL'e, birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum ve çalışmamın her aşamasında bana yardımcı olan eski ve yeni tüm asistan arkadaşlarıma, servis, yoğun bakım ve ameliyathane hemşire ve personeline teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Ali Alper TAKMAZ

İÇİNDEKİLER

| | |
|---|------------|
| TEŞEKKÜR | i |
| İÇİNDEKİLER | ii |
| ŞEKİLLER DİZİNİ | iii |
| GRAFİKLER DİZİNİ | iv |
| GİRİŞ VE AMAÇ | 1 |
| GENEL BİLGİLER | 4 |
| Omurilik Travmasının Tarihçesi | 4 |
| Omurilik Embriyolojisi | 5 |
| Omurilik Anatomisi | 6 |
| Medulla Spinalis'in içyapısı..... | 8 |
| Omuriliğin Vasküler Yapısı | 10 |
| Omurilik Travmasının Fizyopatolojisi..... | 11 |
| 1. Primer Mekanik Zedelenme..... | 11 |
| 2. Sekonder Omurilik Zedelenmesi | 12 |
| Travma Sonrası Genetik ve İmmünolojik Yanıt | 25 |
| Omurilik Yaralanmasında Patoloji | 26 |
| Omurilik Travmasında Cerrahi Tedavi..... | 34 |
| Omurilik Travmasında Medikal Tedavi..... | 35 |
| MATERYAL VE METOD | 43 |
| BULGULAR | 46 |
| TARTIŞMA | 51 |
| SONUÇ | 55 |
| ÖZET | 56 |
| SUMMARY | 58 |
| KAYNAKLAR | 60 |

ŞEKİLLER DİZİNİ

| | |
|--|----|
| Şekil 1: MSS'nin embriyolojik gelişimi | 6 |
| Şekil 2: Omurilik katmanları..... | 7 |
| Şekil 3: Medulla spinalis iç yapısını gösteren transvers kesit | 10 |
| Şekil 4: Medulla spinalis vasküler yapısı..... | 11 |
| Şekil 5: Kontrol grubu | 46 |
| Şekil 6: Travma grubu | 47 |
| Şekil 7: İlaç (EDARAVONE) grubu | 48 |



GRAFİKLER DİZİNİ

| | |
|---|----|
| Grafik 1: Travma sonrası deney gruplarının omurilik dokusu ödem oranları..... | 49 |
| Grafik 2: Travma sonrası deney gruplarının 1 haftalık izlem sonrası eğik düzlem derecelerinin değerlendirilmesi..... | 50 |
| Grafik 3: Travma sonrası deney gruplarının 1 haftalık motor muayenelerinin değerlendirilmesi..... | 50 |



GİRİŞ VE AMAÇ

Omurilik yaralanmaları hakkında ilk yazılı belge günümüzden beş bin yıl önce İmhotep tarafından yazılmış olduğu düşünülen "Edwin Smith" cerrahi papirüsüdür (1). Bu belgede çeşitli olgular tanımlanarak tanı ve tedavilerine değinilmektedir. Akut omurilik yaralanması toplumda fiziksel, psikolojik, sosyal ve ekonomik yıkıma neden olmaktadır. Ancak yapılan tüm çalışmalara rağmen spinal yaralanma sonrası omurilikte oluşan yaralanmanın rejenerasyonu sağlanamamıştır. Travma sonrası primer hasar tarvmadan dakikalar sonra başlamakta ve primer hasarda moleküler ve hücrenel değışikliklere neden olmaktadır. Yapılan çalışmalardaki asıl amaç travma sonrası primer hasarı önlemekten çok sekonder hasarı önlemektir. Spinal travma sonrası oluşan patoloji sadece omurilikte sınırlı kalmayıp tüm vücutta ağır ve geri dönülmesi zor patolojik tablolara ve mortaliteye neden olmaktadır (2).

Avrupa ve Kuzey Amerika istatistiklerine göre en yüksek yaralanma oranları 16-30 yaşlarında olmaktadır (3). Spinal kord yaralanmasının ana nedeni motorlu taşıt kazaları, spor yaralanmaları, iş kazaları ve evde düşmelerdir (4, 5). ABD'de %40 motorlu taşıt kazası, %25 şiddet, %20 düşme, %5-10 spor kazası görülür. Yüksek servikal lezyonlar tetraplejiye neden olurken, torakal ve lomber bölge lezyonları paraplejiye neden olurlar (3). Bir çok ülkede akut spinal kord yaralanması milyonda 20-40 oranında görülmektedir. Amerika Birleşik Devletleri'nde her yıl yaklaşık olarak 8. 000-12. 000 arasında omurilik yaralanması meydana gelmekte ve diğer ülkeler de göz önüne alındığında omurilik yaralanmaları için yıllık görülme sıklığının her 1. 000. 000 nüfus için 20-40 arasında olduğu tahmin edilmektedir (3). Türkiye'de görülen akut omurilik yaralanmalarının insidansı ve prevelansı ile ilgili kesin veriler bulunmamakla birlikte, 1992 yılında yapılan bir çalışmada omurilik yaralanmaları için yıllık görülme sıklığının her 1. 000. 000 nüfus için 12. 7 olduğu tahmin edilmiştir (6). Erkek kadın oranının 2, 5:1 olduğu, yaralanma sebebinin de yüksek oranla (%48, 8) taşıt kazalarının olduğu bildirilmiştir (6, 7). Güneydoğuda yapılan bir başka çalışmada ise yıllık insidansın milyonda 16, 9;erkek kadın oranı 5, 8:1 bulunmuş, yaralanma nedeni olarak en fazla yüksekten düşme (%37, 3) olarak gösterilmiştir (6, 7).

Akut omurilik hasarının en sık nedeni travmadır. Motorlu araç kazaları özellikle genç erişkin erkeklerde birinci sırada yer alırken yüksekten düşme, spor yaralanmaları ve ev kazaları diğer önemli nedenler arasındadır. Omurga yaralanmalarında servikal bölge genel olarak ilk sırada yer almaktadır. Hareket yeteneği göreceli olarak kısıtlı olan torakal bölgeden hareketli lomber bölgeye geçiş yeri olan torakolomber bileşke, omurga yaralanmalarında

ikinci sıklıkla etkilenen bölge durumundadır. Omurga yaralanmaları sıklıkla kırık, çıkık veya kırıklı çıkık şeklinde ortaya çıkmaktadır (8). Spinal kord yaralanması sonrası hayatta kalanların yarısından fazlası normal yaşantısına geri dönememektedirler. Bu kötü prognoz sonuçları sekonder yaralanma mekanizmasının çok iyi anlaşılmasına bağlıdır. Spinal kord travmalı hastaların yaklaşık yarısı total yaralanmaya sahiptir. Lezyon altında istemli motor ya da duysal fonksiyon korunmamıştır. Spinal kord travmalarının yaklaşık 2/3ü servikal bölgededir (5). Günümüzde total lezyonlu olgularda, metilprednizolon dışında nörolojik fonksiyonu düzeltebilecek etkili tedavi yoktur. Her bir total kord yaralanması topluma ortalama tedavi masrafları ve kişisel iş gücü kaybı nedeniyle yaşam boyu 1, 5 milyon dolara malolmaktadır (5). Bu nedenle spinal kord yaralanmasında etkin tedavi yöntemlerinin bulunması toplumda işgücü kaybının engellenmesi yönünden fayda sağlayacaktır.

DeneySEL ve klinik çalışmalar omurilikte yaralanma sonrası primer hasar (travmanın mekanik etkisi) ve sekonder hasar olmak üzere iki ayrı fizyopatolojik sürece işaret etmektedir. Sekonder hasar, primer hasarı takip eden ilk birkaç gün içinde hemodinaminin bozulması, elektrolit dengesindeki değişiklikler ve ödem nedeni ile ortaya çıkmaktadır (9). Yaralanan omurilik dokusunun sekonder patolojik değişiklikleri peteşiyal hemorajinin hemorajik nekroza ilerlemesi (10, 11), eiokozanoid üretimi ile sonuçlanan enzimatik lipit hidrolizi (12, 13), serbest radikal bağımlı lipit peroksidasyonu (12, 13, 14), ekstrasellüler alandan kalsiyum kaybı (15), intrasellüler alana kalsiyum geçişi (16), ekstrasellüler alanda potasyum birikmesi (17, 18), tüm dokularda sodyumun artması ve magnezyumun azalması (19), Na⁺-K⁺ ATPaz aktivitesinin azalması (12, 20, 21), nötral proteaz aktivitesinin artması (22, 23), eksitator aminoasitlerin birikmesi (24), serotonin birikmesi (25), kininlerin birikmesi (26), dinorfinlerin birikmesi (27, 28), doku oksijenlenmesinin azalması ile sonuçlanan iskemi (15, 29, 30), laktik asit benzeri enerji metabolitlerinin birikmesi (31, 32), vasküler geçirgenliğin artması ve ödem (33, 34) ve polimorfonükleer lökositlerin nöronları fagosite etmesi ile sonuçlanan (nöronofaji) inflamasyon yolu ile meydana gelmektedir (35, 36). İskemi ve takip eden anaerobik solunum pek çok patolojik sürecin tetiklenmesine yol açar. Spinal şokta, omurilik vasküler yatağında otoregülasyonun bozulması ve perfüzyon basıncının düşmesi ile dokulara gereksinim duyduğu kadar metabolit ve oksijen ulaşmasını engelleyen nedenlerden biridir (5, 37, 38). Fehlings ve Tator (5), posttravmatik iskeminin sekonder yaralanmanın merkezini oluşturduğunu ve tedavi edilebilir ve geridönüşümlü olduğunu savunmaktadırlar. Posttravmatik omurilik kan akımını artıran; kan transfüzyonu, dopamin, adrenalin ve nimodipin kombinasyonu, nimodipin ve dekstran kombinasyonunun aksonal fonksiyonları düzelttiğini gözlemlemişlerdir (5). Yüksek doz steroidler spinal kord yaralanması tedavisinde

birçok sekonder yaralanma mediyatörlerini hedef alarak yaygın olarak kullanılmaktadır. Fakat sonuçlar yüz güldürücü değildir (39, 40).

Yapılan çalışmalar edaravone'un enflamasyon hücrelerini, iskemi reperfüzyon hasarını, lipit peroksidasyon ürünü olan malondialdehit seviyesinin artışı, glutatyon seviyesini ve süperoksit dismutaz aktivitesini azaltarak antioksidan etkisi olduğunu göstermiştir (41, 42, 43, 44, 83). Yine yapılan çalışmalarda, edaravone'un antienflamatuvar, endoteli koruyucu etkileri olduğu da gösterilmiştir (45, 46). Direk koruyucu etkisinin yanısıra Edaravone, anti-inflamatuvar ve immunregülatuar özellikleri olan IL-10 salınımını güçlü bir şekilde uyarır. Spinal kord hasarı ile IL-10 salınımını arasındaki ilişki rapor edilmiştir (47, 48). Karaciğer hücrelerinin serbest oksijen radikallerine (SOR) yanıt olarak interlökin-10 (IL-10) salgıladığı ileri sürülmüştür (47). Fakat ciddi iskemi reperfüzyon hasarında toksik hidroksil radikallerinin aşırı üretimi ile IL-10 salınımını baskılanabilir. Bundan dolayı edaravone ile tedavinin, IL-10 salınımı artırarak bu negatif regülasyonun önüne geçebileceği düşünülür (48). Literatürde deneysel olarak edaravone'un omurilik travma modeli sonrası omurilik yaralanmasında etkisi ile ilgili kısıtlı sayıda çalışma saptanmıştır (48). Bizim çalışmamızda ratlarda deneysel travma sonrası spinal kordun histopatolojisi incelenmiş ve sekonder yaralanma mekanizmasında antioksidan, antienflamatuvar etkileri olan edaravone'un nöroprotektif etkisini araştırmak amaçlanmıştır.

GENEL BİLGİLER

Omurilik Travmasının Tarihçesi

Hipokrat ilk olarak paraplejiyi tariflerken omurilik fonksiyonu yerine travma sonrası omurga deformitelerinin iyileştirilmesi amacıyla traksiyon kullanılması gerektiğini söylemiştir. Daha sonra Aulus Cornelius Celsius tarafından ilk olarak traksiyon spinal travmalı hastaya uygulanmıştır. Galen ise kesilen medulla segmenti altında hareket ve duyu kaybı olduğunu yaptığı deneyler sonrası ifade etmiştir (49).

Egeli Paulus (625-690) dekompresif cerrahi fikrini ilk kez ortaya atmıştır. Paulus palpasyon ile tanı koyduğu spinöz proses kırığında dekompresif laminektomi yapılmasını tavsiye etmekle birlikte dekompresif cerrahi uygulaması ile kayıtlara geçmiş olan ilk olguya 1814'te Henry Cline tarafından Londra'da girişim yapılmıştır (37, 50).

Fransız cerrah Pare 16. yüzyılda spinal dislokasyonları tedavi etmek amacıyla odundan bir düzenek kurmuştur (37, 51). Omurilik travması ile ilgili ilk çalışma 1890'da Schamus tarafından yapılmıştır (37).

İnsan omurgasının anatomi ve patolojisi ile ilgili ilk defa Hipokrat tarafından çalışmalar yapılmıştır. Eserlerinde vertebra yapısı, spinal segmentler, omurilik damarlanması ile ilgili bilgiler verilmiştir. Travma sonrası kifoz, skolyoz, dislokasyon ve kırıkları incelemiştir (52). Galen ve Hipokrat'ın spinal yaralanmalar üzerine çalışmaları mevcuttur. Galen'in ayrıca spinal anatomi ve fizyoloji üzerine yaptığı çalışmalar bilinmektedir (53).

Günümüze kadar spinal travmaların tanı ve tedavisinde yardımcı olabilecek birçok deneysel spinal travma modeli oluşturulmuştur. Omurilik yaralanmaları ile ilgili ilk çalışma 1890 ve 1897 yıllarında Lundberg tarafından yapılmıştır. Standardize edilmiş ilk çalışma ise 1911 yılında Allen ve arkadaşları tarafından gerçekleştirilmiştir (37). Allen köpeklerde laminektomi sonrası omurilik üzerine ağırlık düşürerek yaptığı travma sonrası oluşan hasarın myelotomi ve posttravmatik hematomyelinin çıkarılması ile nörolojik fonksiyonlarda düzelmeye sağladığını deneysel olarak göstermiştir. Bu çalışma sekonder hasar mekanizmasının öncülüğünü yapmıştır (54). 1978 de Tator ve arkadaşları tarafından yapılan klip kompresyon modelinde bir diğer deneysel spinal travma oluşturma modelidir. Bu model daha avantajlıdır; çünkü, klip kapanma gücü ayarlanarak istenen şiddette yaralanma oluşturulabilmekte ve omuriliğin tamamı travmaya maruz bırakılarak aynı zamanda iskemi oluşturulmaktadır (55). Hasar oluşturulması için çeşitli mekanik ya da iskemik yöntemler kullanılabilir. Bunlar arasında en sık kullanılan yöntemler ağırlık düşürme, klipkompresyon, fotokimyasal travmatik yaralanma, akut kinetik kompresyon ve akut statik kompresyon modelleridir (57,

58, 64). Ağırılık düşürme modelinde travma başlangıç çarpma etkisi göstermekte ancak sürekli kompresyon oluşmamaktadır. Kinetik kompresyon bir saniyeden daha kısa sürede, statik kompresyon ise bir saniyeden daha uzun sürede gerçekleştirilen omurilik kompresyonu olarak tanımlanmaktadır. Fotokimyasal travmatik yaralanma modelinde ise omurilik vasküler endotelinde fotokimyasal hasar oluşturulmakta ve buna bağlı olarak sırası ile tromboz, iskemi ve vazojenik ödem meydana gelmektedir (56).

Çolak ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmalarda, neodyum YAG lazerin de omurilik yaralanma modeli oluşturulması amacı ile başarılı şekilde kullanılabileceği gösterilmiştir (59). Diğer primer yaralanma mekanizmalarından biri olan akut distraksiyon da deneysel olarak ratlarda kullanılmıştır (54). Bütün bu deneysel modellerle spinal kord yaralanmasında oluşan sekonder değişiklikler incelenmiştir. (19, 60)

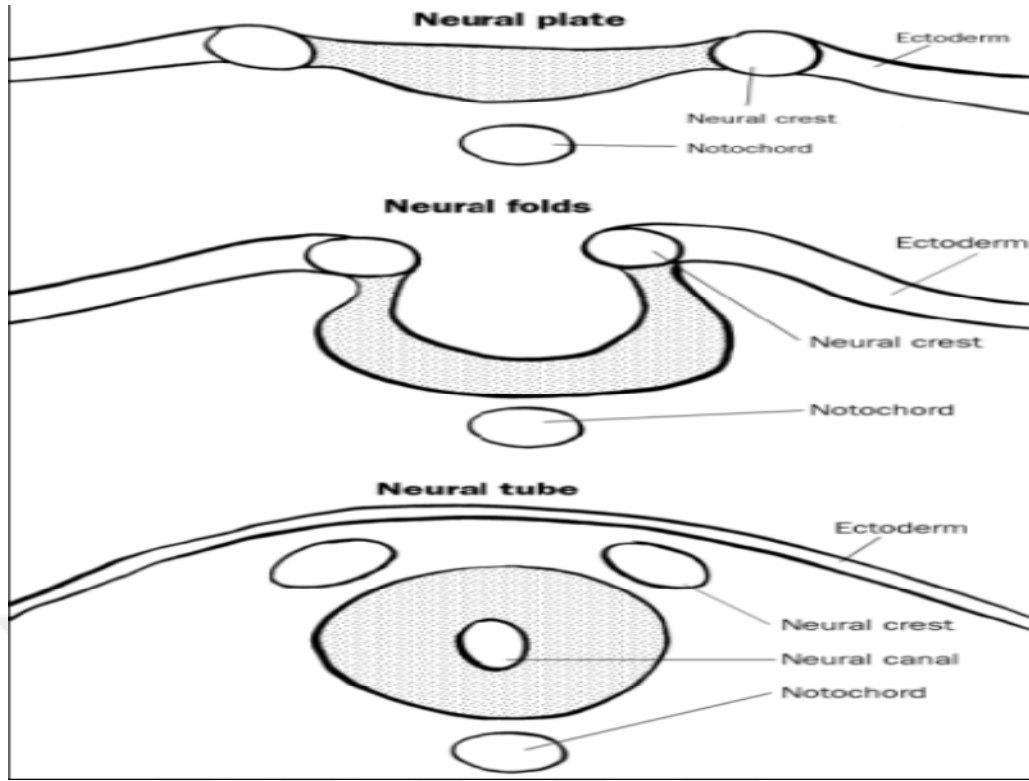
İnsan spinal kord yaralanmalarının büyük çoğunluğunda primer yaralanma spinal kordun kemik ya da disk materyalinin fraktür, dislokasyon sonrası basıya uğraması ya da yırtılması sonucu gelişmektedir.

Omurilik Embriyolojisi

Sinir sistemi embriyonik hayatın 3. haftasında ektodermin kalınlaşması sonrası oluşan embriyonik diskten gelişir. Embriyonik gelişmenin 18. gününde nöral plak, nöral ve krista nöralis meydana gelir (Şekil 1) (88). Daha sonra nöral tüp, merkezi sinir sistemine (omurilik, beyin); krista nöralis, periferik sinir sistemine farklılaşır (kraniyal sinir, spinal sinir ve otonom ganglionlar) (88).

Nöroepitelyal hücrelerden dışta marjinal zon gelişir. Bu zondan medulla spinalisin beyaz cevheri oluşur. Nöral tüp oluşurken lümeninin her iki yanında oluşan oluğa sulcus limitans adı verilir. Sulcus limitans omuriliği ventral ve dorsal kısımlara ayırır. Dorsal kısma alar plak (alar lamina), ventral kısma ise bazal plak (bazal lamina) adı verilir. Alar plak kornu posteriodaki gri cevheri meydana getirir. Bazal plak kornu anterior ve kornu lateralisteki efferent nukleus gruplarını oluşturur (88). Gri cevher, beyaz cevher ile sarılı H harfi şeklinde bir yapı görünümü alır.

Arka planda yer alan Alar plak hücreleri duysal, ön planda yer alan bazal plak hücreleri motor işlevleri düzenler (89).



Şekil 1: MSS'nin embriyolojik gelişimi

Omurilik Anatomisi

Spinal kord medulla oblongatanın uzantısı olup yaklaşık olarak erkeklerde 46 cm., kadınlarda 43 cm. dir. Atlas'ın üst kenarından başlayıp L1-2 vertebra seviyesine kadar iner. Omurilik vertebral kanalın üst 2/3'ünü kaplayan bir santral sinir sistemi parçasıdır (90).

Omurilik tam olarak silindirik değildir, üst servikal ve alt lomber bölgelerde iki geniş kısmı vardır. Servikal genişleme üst ekstremitelere giden büyük sinirlerin buraya bağlanması nedeniyle daha belirgindir. Servikal 4. vertebradan üst torakale kadar uzanır ve en kalın yeri C6 seviyesinde 38 mm dir. Lomber genişleme alt ekstremitelere giden sinirleri verir. Alt torakalden başlar, maksimum çevresi 33 mm dir ve torakal 12 den itibaren hızlıca conus medullaris ile sonlanır (90).

Alt kısımda sonlandığı conus medullaris adı verilen kısmı filum terminale adı altında coccyx'in ilk kısmına kadar uzanır (90). Fetal hayatın 3. ayına kadar medulla spinalis uzunluğu vertebral kolonun uzunluğu kadarken, 5. ayın sonunda omurilik sakrumun tabanında ve doğum sırasında ise yaklaşık L3 seviyesinde sonlanır.

Omurilik dura adı verilen koruyucu bir membranla örtülüdür. Membranlar dıştan içe doğru dura, araknoid ve piamater olarak adlandırılır (90). Dura fibröz bir membrandır, S2'nin alt sınırı seviyesinde sonlanır. Dura vertebral kanal duvarından gevşek yağ dokusu ve venöz

plexuslar içeren epidural boşluk yoluyla ayrılır. Duramater ile araknoid membran arasında bir boşluk bulunmakta olup bu boşlukta lenfe benzer sıvı bulunmaktadır. Araknoid ile piamater arasında ise subaraknoid boşluk adı verilen mesafe yer alır. Bu mesafede BOS yer almaktadır. Piamater ise medulla spinalis içine doğru ilerleyen septalar aracılığıyla duraya bağlanır. Ligamentum dentikulatum adı verilen bu bağlar 22 adet olup lateral yüzey boyunca ilerleyerek noktasal çıkıntılarla duranın iç kısmına bağlanır (Şekil 2) (90).



Şekil 2: Dura ve araknoid membran, subaraknoid aralık piamater, arka köklerin omurilikten çıkışı ve ligamentum dentikulatum gösterilmiştir.

Spinal korddan 31 çift (8 servikal, 12 torakal, 5 lomber, 5 sakral, 1 koksigeal) sinir çıkar ve her birinin dorsal/posterior ve ventral/anterior kökleri vardır. Her kök birçok sinir lif demeti içerir. Her dorsal sinir kökü üzerinde spinal (duysal) ganglion adı verilen genişlemeler bulunur. Spinal segment uzunlukları yaklaşık olarak; servikal bölgede 13 mm, mid-torakik bölgede 26 mm, lomber ve sakral bölgelerde ise yaklaşık 15 mm dir. Omurilik ve vertebral kolon gelişimindeki eşitsizliğin bir sonucu olarak üst servikal bölge hariç embriyoda intervertebral foramenlere transvers olarak ulaşan sinir kökleri, yukarıdan aşağıya doğru gittikçe obikleşerek lomber ve sakral seviyelerde çıkış noktalarında neredeyse vertikal hale gelmişlerdir. Medulla spinalis alt kısmındaki sinir köklerinin oluşturduğu görüntü Cauda Equina olarak adlandırılır (90).

Filum terminale ise conus medullarisin apeksinden aşağı doğru uzanan, yaklaşık 20 cm uzunluğunda ince bir filamenttir. Üst kısım (filum terminale internum) yaklaşık 15 cm uzunluğundadır ve S2 nin alt sınırına kadar uzanır. Alt kısım (filum terminale externum) dura matere yapışıktır. Tubuler kılıfın apeksinden başlar ve coccyx'in ilk segmentinin arkasına tutunur. Filum terminale fibröz doku içerir ve üstte pia mater ile devam eder. Dış yüzeyine yapışmış olan birkaç sinir lifi belki de coccyxin rudimenter 2. ve 3. sinirleri olabilir. Ayrıca omuriliğin santral kanalı içine doğru 5- 6 cm ilerler (90).

Medulla Spinalis'in içyapısı

Omuriliğin transvers kesiti incelendiğinde gri ve beyaz cevherden oluştuğu görülmektedir. Gri cevher spinal nöron hücre gövdeleri ve dendritleri ile bunlardan çıkan aksonlardan oluşmaktadır. Beyaz cevher ise sinir lifleri ve kan damarlarından oluşmuştur. Beyaz cevher; gri cevheri çevreler ve myelinli sinir liflerinden dolayı beyaz olarak görülür. (91)

Beyaz cevher servikal bölgede daha kalın olup aşağı indikçe inceler. Gri cevher ise servikal ve lomber bölgede fazla gelişmiş olup bu kısımlar ekstremitelerin motor ve duysal işlevlerini düzenleyen nöronlardan oluşmuştur (İntumescientia servikalıs, İntumescientia lumbosakralıs) (92). Gri madde (substantia grisea centralıs) enine kesitte kolumna anterior ve posteriordan oluşan H harfi şeklindedir. Koronal planda santral kanaldan geçen hayali bir çizgi her iki hilal şeklini bölümlere ayırır: anterior (ventral), posterior (dorsal) kolonlar.

Anterior kolon (kolumna anterior): Arka kısmı taban, ön kısmı baş olarak adlandırılır. Sinir hücreleri büyük ve multipolardır. Spinal sinir ön köklerinden çıkan aksonları iskelet kaslarını inerve eder (90). 8. servikalden 4. lombere uzanır, L5-S1 seviyesinde kaybolur fakat S2-3 te tekrar belirir. Bunun arkasında küçük hücrelerden oluşan dorsomedial kolon yer alır. Muhtemelen dorsal spinal kasları destekler.

Posterior kolon (kolumna posterior): Posterolateral sulkustan ince bir ak madde tabakası olan Lissauer traktusu ile ayrılır. Taban, boyun, baş ve apeks kısımlarından oluşur. 4 sinir hücre grubundan oluşur. Substantia jelatinoza kolumna apexinde yer alır, ağrı-ısı ve dokunma duyusunu alır. Nukleus proprius posterior kolumnadaki hücrelerin ana gövdesini meydana getirir, pozisyon-hareket-iki nokta ayrımı ve vibrasyon duyusunu alır. Nukleus dorsalis (Clark sütünü) 8. servikalden 4. lombere uzanır, proprioseptif duyuları alır. Visseral afferent çekirdek 1. torakalden 3. lombere uzanır ve visseral afferent bilgi alımı ile ilgilidir (91).

Lateral kolon (kolumna lateralis): 1. Torakalden 3. Lombere uzanır, preganglionik sempatik lifler verir. Torakal bölgede en belirgin olmak üzere retiküler formasyon anteriorunda görülürler.

Santral kanal (kanalis santralis): Medulla spinalis boyunca seyrederek. Kanal önündeki gri madde anterior gri kommissur, arkası ise posterior gri kommissur olarak adlandırılır. Kanal medulla oblongatanın alt kısmında ilerleyerek 4. ventriküle açılır ve filum terminaleye ulaşır. Konus medullarisin alt bölümünde genişler ve ventrikül terminalisi oluşturarak filum terminale kökü olarak sonlanır. (91)

Ak madde (substansia alba): Ak madde süngerimsi bir nöroglia ağının içine gömülmüş olan sinir hücrelerinden oluşmuştur ve 3 funikulusa ayrılır; anterior, lateral ve posterior. Sinir liflerinin en küçükleri fasikulus graciliste (Lissauer traktusu) yer alırken daha büyük sinirler anterior funikulustadır. İki gruba ayrılırlar;

1. grup; m.spinalisi beyine bağlayarak impulsları iletenler.

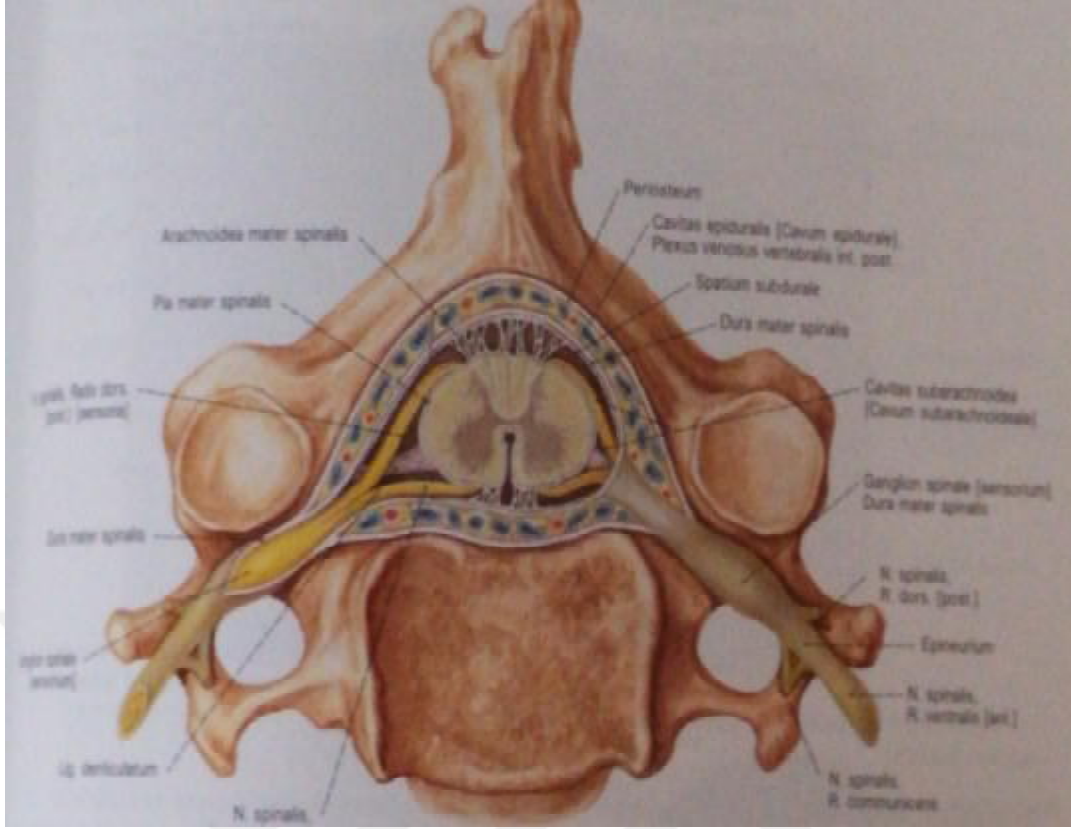
2 grup; m.spinalisin farklı segmentlerini bağlayanlar, intersegmental.

Funikuluslar inen ve çıkan yollar tarafından oluşturulmuştur (Fasikülus, traktus).

Çıkan yollar arasında bulunan: Fasikulus gracilis ve cuneatus ağrı ve ısı duyusu iletiminde; Spinoooliver, Spinotektal, Spinoretiküler traktuslar ise reflex aktivite ve motor duyudan sorumludurlar. Funikulus anterior ve lateraliste inen (piramidal veya efferent) ve çıkan (afferent) yollar bulunur. Funiculus posteriorda ise yalnız çıkan yollar yer alır. Afferent yolların çaprazlaştığı dekussasyo kommissura alba anterior, fissura mediana anteriorun hemen arkasındadır (90).

İnen yollar iki gruba ayrılır:1-Kortikospinal ve Rubrospinal trakt; ekstremitelelerin distal kaslarını kontrol eder (92).

2- Medial longitudinal fasikül içinde seyreden retikülospinal, tektospinal, vestibülospinal traktlar; aksiyel ve proximal ekstremiteler kaslarını kontrol ederler (92).



Şekil 3: Medulla spinalis iç yapısını gösteren transvers kesit

Omuriliğin Vasküler Yapısı

Omurilik vertebral arterin dalları olan bir ön ve iki adet arka spinal arter ile çok sayıda radiküler arterlerden beslenir.

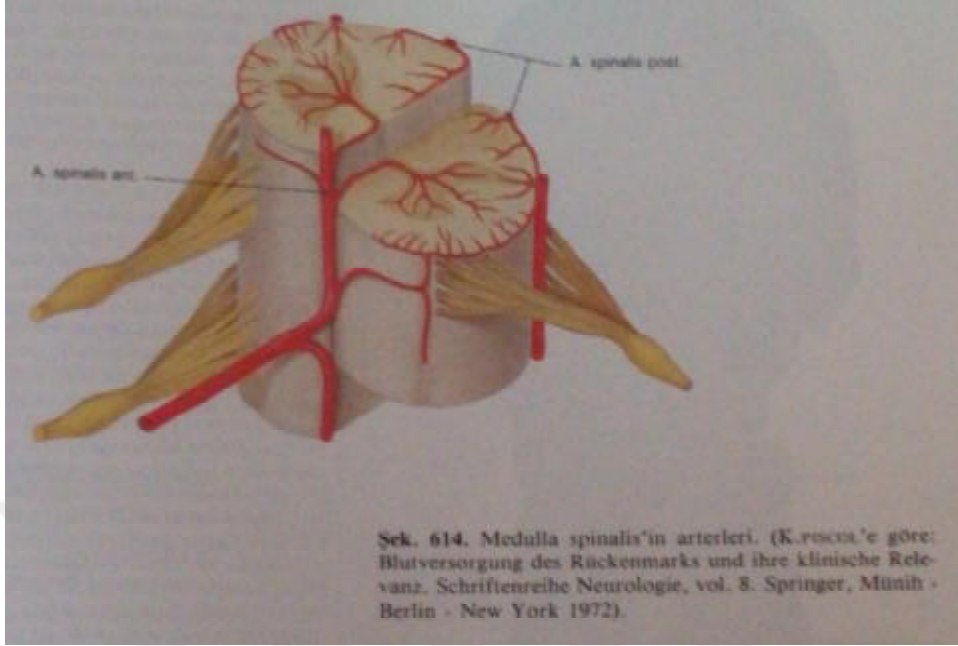
Anterior spinal arter; her iki vertebral arter dördüncü segmentinden doğan arterlerin birleşmesinden oluşur. Omuriliğin 2/3 ön kısmını besler (93).

Posterior spinal arterler, posterolateral sulkuslar boyunca iki taraflı aşağıya inerler ve radiküler arterlerin posterior dalları ile anastomoz yaparlar. Omuriliğin 1/3 arka kısmını beslerler (93).

Radiküler arterler: vertebral, inferior tiroidal, asendan servikal, interkostal, iliolumbalis ve sakral arterlerden çıkan ve her intervertebral foramenden giren segmental arterlerdir. İntumescencia lumbalisi besleyen anterior radiküler arter, Adamkiewicz arteri (A. Radikularis Magna) adını alır. Adamkiewicz arteri %80 sol interkostal lomber arterden orjin alıp, omuriliğin Th8 den konus medullaris'e kadar olan ana arter desteğini sağlar (93).

Omurilik venleri dağılım şekilleri bakımından arterlere eşlik eder ve arter dallarıyla aynı ismi alırlar. Piamaterde venöz pleksus oluştururlar. Longitudinal venler internal juguler ven ve vertebral ven yoluyla vana cava superiora dökülür. İntervertebral venler hem internal

vertebral venöz pleksus hem de foramenden kanal dışına çıkarak sakral, lumbar, interkostal ve servikal venlere ve bu yolla inferior vena kavaya dökülür (93).



Şekil 4:Medulla spinalis vasküler yapısı

Omurilik Travmasının Fiziopatolojisi

Yaralanmaya yol açan travma, hipoksi, hipoglisemi, epilepsi, toksinler, nörodejeneratif hastalıklar, tümör ya da diğer patofizyolojik olayların tümünde sonuçlar benzer özellikler göstermektedir (94). Yapılan deneysel çalışmalarda travma sonrası gelişen omurilik hasarında kompleks fiziopatolojik mekanizmaların rol oynadığı ve hasarın birincil hasar ve ikincil hasar olmak üzere iki aşamada geliştiği gösterilmiştir. Travmanın şiddeti ve oluş şekline bağlı olarak ortaya çıkan omurilik yaralanması birincil hasar olarak adlandırılmaktadır. Birincil hasardan sonraki saatler ve günler içerisinde gelişen bir dizi fiziopatolojik olaya bağlı olarak ortaya çıkan omurilik yaralanması ise ikincil hasar olarak adlandırılmaktadır. Omurilik hasarı ödem, iskemi, membran hasarı, hücre içi kalsiyum artışı ve eksitator amino asitler ile serbest radikallerin ortaya çıkması ile kendini göstermektedir (95, 96).

1. Primer Mekanik Zedelenme

Primer zedelenme travma anında olan hasardır. Distraksiyonel kuvvetler ve penetran yaralanmalar nöral elemanların bütünlüğünü bozar veya omurilik damarlarında gerilme ve yırtılmalara neden olurlar. Yaralanmaya bağlı birincil hasarın oluşum mekanizması mekanik

doku hasarını, nöral dokunun sıkışma ya da gerilme sonucu laserasyonunu, nöral dokunun bütünlüğünün ve beslenmesinin bozulmasını, hemorajiyi, elektrolit akışını ve hasarlı hücrelerden metabolitlerin salınımını içermektedir (97).

Omurilik yaralanmalarında uygulanan mekanik kuvvet aksonların ve genel olarak dokunun bütünlüğünü bozarak damar hasarına, ödeme ve hücre membranlarının parçalanmasına neden olmaktadır. Bu etkilerin tümü "primer hasar" olarak adlandırılmaktadır (96).

Darbenin olduğu anda akson ve nöronlarda meydana gelen mekanik hasar "birincil nöronal hasar" olarak adlandırılmaktadır. Travma sonrasında omurilik etrafındaki dokularda meydana gelen ödem, hematoma, kemik parçaları ve ligamentler aracılığı ile omurilik üzerinde bası oluşabileceği gibi, travmanın direkt etkisi de bası oluşturmaksızın omurilikte hasarlanmaya neden olabilmektedir. Bunun sonucu olarak omurilikte küçük kanamalardan tam kesilere kadar değişik düzeylerde hasarlanmalar saptanabilmektedir (96).

Tator ve arkadaşları torakal bölgeyi ilgilendiren omurilik yaralanmalarında meydana gelen yüksek orandaki nörolojik defisitlerin, hasar gören bölgedeki kanlanma azlığı ve spinal kanalın darlığı ile bağlantılı olduğunu ileri sürmüşlerdir (97). Primer olarak birincil hasarı travmanın şiddeti ve oluş şekli belirlemektedir. Bununla birlikte, travmanın şiddeti ve oluş şekli dışında kalan birçok etkenin de birincil hasar üzerinde etkili olduğu gösterilmiştir (96).

2. Sekonder Omurilik Zedelenmesi

Primer hasarın başlattığı yaralanma sürecini sekonder hasar takip etmektedir. Sekonder hasar oluşum mekanizması vasküler değişikliklere, elektrolit değişikliklerine, biyokimyasal değişikliklere, ödeme, ortamdaki enerji kaybına, inflamasyona, büyüme faktörlerinin artışına, sitokinlerin artışına ve astrositlerin artmasına (bu yol ile nöral dokuda fibrozis ortaya çıkmaktadır) bağlıdır (97).

Omurilik yaralanmalarının seyri ve yaralanma sonrası oluşan patolojik bulgular sadece birincil hasara bağlı değildir ve ikincil hasarın oluşturduğu patolojik olay ile de ilişkili olabilmektedir (97). İkincil patolojik olaylar daha çok iskemiye kapsayan ciddi hasarlanmalara neden olmaktadır. Bu patolojik olaylar eksitotoksinite, hücre içi nöronal kalsiyum artışı, serbest radikal oluşumu ve serbest yağ asitlerinin lipit peroksidasyonunu içermektedir. Omurilik yaralanması sonrası ortaya çıkan iskemi, patofizyolojik olarak sekonder hasarın başlamasına neden olmaktadır (97, 98, 99). Sekonder hasarda oluşan etkiler;

Sistemik Etkiler (Nörojenik şok):

- Kalp hızında kısa süreli artış, daha sonra uzun süreli bradikardi
- Kan basıncında kısa süreli artış, sonra uzun süreli hipotansiyon
- Periferik dirençte azalma
- Kardiak debide azalma

Omurilik Dolaşımında Lokal Vasküler Hasar

- Sistemik hipotansiyon (nörojenik şok)
- Otoregülasyon kaybı
- Hemoraji (özellikle gri cevherde)
- Mikrodolaşımda kayıp, tromboz, vazospazm

Biyokimyasal Değişiklikler

- Nörotransmitter birikimi
- Katekolaminler (noradrenalin, dopamin)
- Araşidonik asit salınımı
- Serbest radikal üretimi
- Eikozonoid üretimi: Prostaglandinler
- Lipid peroksidasyonu
- Endojen opioidler
- Sitokinler
- Eksitotoksik aminoasitler (glutamat)

Elektrolit Kaymaları

- İntasellüler kalsiyum artışı
- Ekstrasellüler potasyum artışı
- Sodyum geçirgenliğinde artış

Enflamatuar Yanıt

- Serbest Radikal üretimi
- Makrofajlar
- Aksonal Yıkım, Miyelin Artıklarının Salınımı
- Sitokinlerin artışı
- Glial hücre aktivasyonu
- Oligodendritlerde sitotoksik etkiler
- Wallerian dejenerasyon
- Büyüme faktörleri (Özellikle Transforming Growth Faktör-Beta)

Ödem

Apoptozis

Enerji metabolizmasında kayıp

-Azalmış ATP üretimi

Akut omurilik yaralanmasından sonra gelişen ikincil yaralanmalar nöronda gelişen olaylar, vasküler yapılarda gelişen olaylar, astrositlerde gelişen olaylar, mikroglia da gelişen olaylar ve travma sonrası genetik yanıt olmak üzere beş ana bölümde değerlendirilebilir.

Sekonder Yaralanma Mekanizmaları

Sekonder hasar mekanizmalarından üzerinde en fazla durulan eksitotoksisite, apoptoz, Ca'un hücre içine girmesi, spinal şok, vasküler değişiklikler, serbest radikal teorisi ve enflamatuar değişiklik teorileridir (63).

Eksitator Aminoasitlerin Salınması

Omurilik yaralanması sonrası oluşan iskemi, endojen eksitator aminoasit nörotransmitterlerin etkisiyle glutamat aracılı eksitator aminoasitlerin toksisitesine neden olmaktadır (Eksitotoksisite) (100, 101). Glutamat, santral sinir sisteminin en önemli ve en sık görülen eksitator nörotransmitteridir. Glutamat spesifik membran reseptörleri ile etkileşerek motor aktivite, spinal reflekslerin düzenlenmesi, hafıza ve öğrenme gibi birçok olayda rol alır. Deneysel beyin travma modellerinde, glutamat ve aspartat gibi eksitator nörotransmitterlerin hücre dışı konsantrasyonlarında artış görülmüştür (100, 102). Eksitotoksitenin epilepsi, nörodejeneratif hastalık, travma, serebral iskemi gibi birçok hastalıkta doku hasarını artırdığı düşünülmektedir (101). İskemi adenozin 5 trifosfat kaynağını engeller. Bu durumda selüler homeostazisi sağlayan Na/K Atp-az pompasını bozar. Sonuçta hücre içi ve dışı arasında iyon dengesi bozulur. K hücre dışına çıkar; Na, Cl ve Ca hücre içine girer (Hücre şişmesi) (103). Glutamat kalsiyumun hücre içine girişine izin vererek nöronları zedeler. Bunun sonucu olarak ortaya çıkan depolarizasyon ise voltaj bağımlı kalsiyum kanallarının açılmasına neden olur ya da N-metil-D-aspartat (NMDA), a-amino-3-hidroksil-5-metil-4-izoksazol propionik asit (AMPA) ve kainat (KA) reseptörlerini aktive eder. Glutamat artışı, NMDA reseptörlerinin aşırı şekilde uyarılmasına neden olarak yüksek kalsiyum girişine bağlı olarak mitokondriyal işlev kaybı, nükleer şişme ve rüptür oluşturur (nekrotik hücre ölümü). NMDA reseptör aracılığı ile Ca düzeyinin yükselmesi sonucu serbest radikal oluşumu, mitokondriyal hasar PLA2 gibi Ca bağımlı enzim düzeyindeki yükselmeler hücre hasarını şiddetlendirmektedir (103). Daha az hasarlı yaralanmalarda hücre içine kalsiyum girişi olmasına karşın mitokondri fonksiyonu bozulmaz ve hücreler apoptozis ile ölümü seçerler. Apoptozise hücre içine aşırı kalsiyum girişi ve aktifleşmiş fosfataz girişi neden olur. Hücre içi yüksek kalsiyum seviyeleri

fosfolipaz, proteaz ve endonükleaz gibi enzimlerin aktivasyonuna neden olur (104).

Voltaja bağılı olarak çalışan NMDA reseptörleri glutamik asitin bağlanması sonrasında sodyum ve kalsiyumun hücre içine girişine ve potasyumun hücre dışına çıkışına sebep olmaktadır. NMDA reseptörleri magnezyum ile bloke edilirler.

AMPA reseptörleri voltaj bağımsız olarak çalışırlar. Bu reseptörlerin aktivasyonu sonucunda sodyum hücre içine girerken potasyum hücre dışına çıkar. Bu durum da sitotoksik ödem ve intraselüler asidoz oluşmasına yol açar (105). Ancak, yapılan son çalışmalarda bazı AMPA reseptörlerinin de kalsiyum için geçirgen olabileceği gösterilmiştir.

Metabotropik EAA reseptörleri aktive olduklarında fosfolipaz C'yi aktif hale getirerek hücre içinde bağılı olarak bulunan kalsiyumun serbest hale getirilmesini sağlarlar (100, 106, 107).

Eksitator aminoasitlerin tetiklediği hücre ölümünün nedeni halen açıklanamamakla birlikte, uzamış postsinaptik eksitasyon ile birlikte olan glutamat salınımının iki anayol üzerinden etkili olduğu düşünülmektedir. Bu anayollardan birincisi AMPA reseptörleri aracılığı ile hücre içinde bulunan sodyumun erken dönemde aşırı derecede birikerek akut nöronal şişmeye sebep olması, ikincisi ise daha geç olarak kalsiyumun hücre içine NMDA reseptörleri aracılığı ile girip nöronlarda metabolik bozukluklar kaskadına sebep olması olarak düşünülmektedir (108).

Hücre dışı eksitator aminoasitler omurilik nöronlarına karşı oldukça toksik özellik göstermektedir ve omurilik yaralanması sonrası lezyon kenarlarında yüksek seviyelerde glutamat saptanmaktadır. NMDA antagonistlerinin uygulanması sonrasında belirgin nörolojik düzelme ve ödemde azalma meydana gelmektedir. Benzer olarak, AMPA antagonistlerinin uygulanması sonrasında lezyon genişliğinin küçüldüğü ve fonksiyonel düzelmeye geldiği gösterilmiştir (100, 102).

Apoptoz

Apoptotik hücre ölümü indüklenebilir hücreler tarafından spesifik indükleyici bir uyarı ile aktif olarak regüle fizyolojik ya da programlanmış hücre ölümüdür (109). Apoptotik hücre ölümü spinal travmayı takiben 3 saat ile 8 hafta arasında oluşabilir. Apoptoz sırasında hücre büzülür ve plazma membranındaki mikrovilluslar bozulur. Nükleus fragmanlara ayrılır ve içerdikleri tüm selüler yapılarla birlikte parçalanırlar (110, 111). Antiapoptotik ajanlar spinal kord yaralanma bölgesinde nöral doku ölümünü sınırlar. Bcl 2 onkogeninin akut spinal kord yaralanması sonrasında serbest radikal oluşumunu sınırlayan antioksidan yolağı regüle ederek apoptotik hücre ölümünü inhibe ettiği ve histolojik sağ kalımı artırdığı gösterilmiştir (109). Apoptoz wallerian dejenerasyon sahası ile birlikte lezyon merkezi çevresinde

görülür. Spinal kord hasarında apopitoz nöronlarda, oligodendrositlerde, mikroglia ve astrositlerde aktive olmaktadır. Mikroglia'daki apopitoz sekonder inflamatuvar hasarı kötüleştirmektedir.

Kaspaz 1 (IL-1 beta konverting enzim)'in akut santral sinir sistemi hasarında (iskemi ve travma) olduğu gibi kronik nörodejenerasyon (ALS, Parkinson hastalığı, Huntington hastalığı) modellerinde de kritik bir apopitoz mediyatörüdür. Hayvan modellerinde kaspaz-1 aktivasyonu gösterilmiş ve kaspaz inhibisyonunun doku hasarını azaltmakla kalmayıp nörolojik fonksiyonları düzelttiği de görülmüştür. Kaspaz-3 aktivasyonunun da spinal kord yaralanması sonrası iskemi ve travmada rol aldığı gösterilmiştir (112). Spinal korddaki nöronların rejenerasyon yeteneği yoktur. Glianın rejenerasyon olabileceğine rağmen glial ölümü inhibe etmek nöronal korunmayı en azından iki benzer mekanizma ile destekler. Birincisi glia hasarlı nöronlara aksonal yolakların ölmek üzere olan yaralı hücrelerin iyileşmesi için gerekli olduğu gibi nörotrofik ve metabolik destek sağlar. İkincisi apopitoz sırasında ölen hücreler; sitokinler, serbest radikaller gibi ek apopitoz mediyatörleri salgılar ki bunlar diğer komşu hücrelere fazladan toksik etkilidir (112).

Spinal kord travması sonrası oluşan apopitoz, hem fas ligant-fas reseptörleri aracılığıyla yönetilen ve makrofajlar tarafından i NOS üretimi artışı ile ekstrinsik (reseptör aracılı) yoldan; hem de kaspaz 3 proenzim aktivasyonu ve mitokondrial hasar, sitokrom C salınımı ile intrinsik (reseptör bağımsız) olarak meydana gelmektedir (60). Reseptör aracılı apopitoz TNF ile aktive olurken; reseptör bağımsız yol hücre içi sinyallerle aktive edilmektedir.

Kalsiyumun Hücre İçine Girmesi

SSS de yaralanmayı takiben nöronal hasarlanma patogeneğinde Ca'a karşı oluşan membran geçirgenliğindeki değişiklikler önemli rol alır. Normal şartlarda kalsiyumun iyonik aktivitesi hücre içinde sıkı bir şekilde regüle edilir. Hücre içindeki sarkoplazmik ve endoplazmik retikulumlar kalsiyumu bağlamamakla birlikte bazı mekanizmalarla hücre içi kalsiyum salınımını kontrol altında tutarlar (113). Ayrıca, mitokondriler de intrasellüler kalsiyum deposu görevini görürler (114). Yapılan çalışmalar hasarlı dokuların Ca depoladığını göstermiştir (115). Mitokondriler, kalsiyumun giriş ve çıkışına izin veren özel porlara sahip organellerdir ve oksidatif stres durumunda bu porlar açılmaktadır (106). Normalde intrasellüler kalsiyumun ekstrasellüler mesafeye doğru gitmesini sağlayan transmembran pompaların bozulması ve sodyum ve kalsiyum için yer değiştirici özellikte olan membran porlarının travma sonucu kapanması nedeni ile etkisiz hale gelirler. Bu sürecin sonucunda intrasellüler alanda aşırı derecede artan kalsiyum, hücre içerisinde birçok koldan

hasar oluşturmaya başlar. Nöronal kültürlerde glutamat sitotoksitesi çalışmaları, beyaz cevher yaralanmasında hipoksi çalışmaları, spinal kord travması sonrası aksonlarda Ca akümülyasyonu ultrastrüktürel çalışmaları, optik sinir ve spinal kordda aksonal ve glial Ca seviye değişikliklerini görüntüleme çalışmaları ve posttravmatik spinal kord kan akımı çalışmaları nöronal yaralanmanın Ca hipotezini kuvvetle desteklemektedir (116).

Hücre içinde anormal miktarda kalsiyum birikmesi, birçok kalsiyum bağımlı mekanizmayı harekete geçirir. Bu mekanizmalar arasında fosfolipaz A2 aktivasyonu, serbest yağ asitlerinin salınımı, toksik eikozanoidlerin sentezi, kalsiyum bağımlı adenosin-5-trifosfataz aktivitesinin artması yolu ile enerji tüketiminin artırılması, reseptör proteinlerinin düzenlenmesi, hücre iskeletinin mikrotübül ve nöroflament yapılarının düzenlenmesi, mitokondrial oksidatif fosforilasyonun bozulması aksonal dejenerasyon ve proteaz fosfataz endonükleaz gibi litik enzimlerin aktive edilmesi sayılabilir (117, 118). Mitokondrilere bağlanan kalsiyum, elektron transportunun bozulmasına neden olup serbest radikal oluşumunda artışa yol açar (113, 115, 119).

Voltaaj bağımlı Ca kanalları, uyarılabilir hücrelerde Ca girişi için önemli bir yolak oluştururlar. Fizyolojik özelliklerinin temelinde ve farmakolojik profillerine göre bu kanallar düşük voltaaj aktivasyonlu ya da T tip kanallar ve birkaç yüksek voltaaj aktivasyonlu kanal olarak L, N, P, Q ve R tipleri şeklinde sınıflandırılabilirler (120).

Kalsiyum iyonları, nöronlarda bulunan bazı fosfolipazları aktive ederek membran fosfolipitlerinin yıkımına neden olarak araşidonik asit oluşumuna neden olmakta ve prostoglandin ve lökotrienler benzeri maddelerin ilk yapı taşlarını oluşturmaktadır (115, 119). Hücre içi kalsiyum iyonları nükleazları uyararak DNA yapımını bozarlar ve bu şekilde, programlanmış hücre ölümü olarak adlandırılan apoptozise sebep olurlar. Kalsiyum hücre içinde fosfatları da aktive eder. Fosfatlardan en önemlisi olan 2B fosfataz kalsinorin içerir. Bunun aktivasyonu sonrası interlökinlerin hem yapımını, hem de salınımını artırır ve çekirdekteki immün yanıt bozulur. Transkriptaz enzimi ayrıca prostoglandinlerin, lökotrienlerin ve nitrik oksitin sentezlenmesini sağlar. Ancak, kalsiyumun aktive ettiği otodestruktif mekanizma aşağıda sıralanan nedenlerden dolayı organizmaya yarar sağlamaktadır:

a. Ölmek üzere olan ancak enerji kullanarak yaşayabilecek durumdaki hücrelerin ölümüne yol açacak bazı hücre gruplarını hızlı bir şekilde ortamdaki uzaklaştırır.

b. Nöronal dokudaki fosfat konsantrasyonlarının yüksek olması nedeni ile, bu dokudaki hücrelerin ortadan kaldırılması yolu ile yeterli fosfat ve fosfatid ortama salınır. Bu şekilde dakikalar, hatta saatler, süresince kalsiyum düşük seviyelerde tutulur.

c. Yaralanma yerinde oksijen ve ATP ihtiyacını en alt düzeye indirir.

d. Ekstrasellüler alanda kalsiyumun düşmesi sonucu membran kalsiyum geçişini azaltarak çevredeki hücrelere kalsiyum girişini azaltır. Ortadan kaldırılan hücreler, büyük bir olasılıkla herhangi bir şekilde ölecek olan hücrelerdir. Böylece organizma, bu hücrelerin çevredeki kurtulabilecek hücre grubunu olumsuz yönde etkileme riskini azaltır ve dolaylı olarak hücrelerdeki kalsiyum homeostazisinin sağlanması amacı ile gerekli olan enerji harcamasını azaltmış olur (113, 114, 119).

Sodyuma bağlı hücre yaralanmasının potansiyel mekanizmaları; Na un hücre içine girmesi ve hücre dışında K konsantrasyonu artması aksonal iletimi engeller (121). Ayrıca hücre içi Na artması;

1. Sitotoksik ödem indüksiyonu,

2. İntraselüler fosfolipaz aktivitesinin stimülasyonu,

3. Na/H kapısı yolu ile intraselüler asidoz,

4. Na/Ca değiştiricisinin ters çalışması ile intraselüler Ca artışına neden olmaktadır.

Travmatik aksonal yaralanma voltaj bağımlı kanallar yolu ile Na girişi sonrası sodyumda bir yükselme ile ilişkilidir ve membran bağımlı Na/K ATP az disfonksiyonu ile sodyum çıkışı azalır. Na artışı Na/H değişimi yoluyla intraselüler asidoza neden olur. Na/H değişimi intraselüler pH'ın regülasyonunda primer role sahiptir (116). Mg nöroprotektif etkili bir iyondur. Mg'un lipid peroksidasyonunu glutamat antagonizması etkisi ile azalttığı düşünülmektedir (123).

Serbest radikal oluşumu ve lipid peroksidasyonu

Travma sonrası nöral doku hasarı açısından en önemli etken serbest radikallerin üretimidir. Serbest radikal oluşumu önlenmesi hücre yaşamı açısından önemlidir. Serbest oksijen radikallerinin en önemli kaynağı hücre membranlarının lipid peroksidasyonudur. Normal hücresel solunum işlemlerinde sürekli olarak O₂ toksik metabolitleri meydana gelir (124, 125). Lipit peroksitler hücre membranındaki doymamış yağ asitleri ile etkileşmekte ve zincir reaksiyonu oluşturmaktadır. Bu etki ise hücre membranının yapısını bozarak hızlı hücre ölümüne yol açmaktadır (118).

Serbest radikal, dış yörüngesinde çiftlenmemiş serbest elektron bulunduran kimyasal bileşiktir. H₂O₂ ve OH⁻ hücre metabolizmasının serbest radikalleridir. Serbest radikallerinin oluşumuna, araşidonik asit üretiminin aracılık ettiği eikozanoidler, nörotransmitterlerin otoenzimatik oksidasyonu, mitokondriyal ksantin oksidaz aktivasyonu ve hemoglobinin oksidasyonu neden olmaktadır. Serbest radikaller askorbik asit, glutatyon ve vitamin E benzeri antioksidanlar aracılığı ve süperoksit dismutaz, glutatyon peroksit ve katalaz benzeri

enzimlerin katkısı ile O₂ ve H₂O'ya çevrilerek ortadan kaldırılmaktadır. Omurilik yaralanmalarından sonra endojen antioksidanların ve süperoksit dismutazın azalması serbest radikallerde aşırı birikime yol açmaktadır. Biriken serbest radikaller doğrudan sinir hücrelerinin vasküler bütünlüğünü ve hücrel proteinlerin, nükleik asitlerin ve lipidlerin yapısını bozmaktadır. Serbest radikaller travmatik ve iskemik omurilik yaralanmalarında çok önemli bir yere sahiptirler (126).

Ayrıca, travma sonrası birkaç saat ya da birkaç gün içinde aktive olduğu düşünülen mikroglia ve nötrofiller ile makrofajlar da süperoksit radikalleri oluşturmaktadır (127). Antioksidan mekanizmalar (124);

1. Serbest radikal oluşumunu önlerler
2. Toksik ürün oluşumu azaltırlar
3. Reaktif maddeleri hücrel yapılardan uzaklaştırırlar
4. Serbest radikallere bağlı meydana gelen moleküler yaralanmayı azaltırlar.

O₂ molekülünün elektron atlatması, univalan oksijen redüksiyonu üzerinden gerçekleşen bir çok reaksiyonda, reaktif ara metabolitlerin oluşturulmasını gerektirir. Hücrel oksidatif fosforilasyon sırasında ciddi serbest radikal oluşumu meydana gelir. Fakat mitokondride, solunum zincirinde metabolize edilen oksijenin büyük kısmı suya indirgenir. Oksijenin suya sitokrom oksidaz ile indirgenmesi antioksidan etki gösterir (124). Hipoksi gibi sitokrom-c düzeyini azaltan durumlar; mitokondrial elektron transport zincirinde serbest oksijen radikal düzeyinin artmasına neden olur. Diğer hücrel toksik oksidan kaynakları; peroksizomlar, mikrozoimler, çekirdek ve hücre membranına bağlı enzimler (siklooksijenaz, lipoksijenaz) ve çözülebilen enzimlerdir. Fe ve Cu gibi metal iyonları, oksidan kaynaklı doku hasarı üzerinde majör rol oynarlar. Bunlar,

1. Sitotoksik aldehytleri oluşturan lipid peroksidasyonu
2. Hidrojen peroksit (H₂O₂) ve O₂ den OH radikali oluşturan kimyasal reaksiyonda etkili olurlar (124).

Katalaz tetramerik bir proteindir. Katalaz; H₂O₂ varlığında 2H₂O₂... 2H₂O+O₂ reaksiyonunu katalizler. Katalaz, SOD ve glutatyon gibi redoks siklusundaki enzimler artmış oksidan stresiyle başa çıkacak primer antioksidan defans mekanizmalarıdır. Hidroperoksitlerin redüksiyonundan sorumlu ana enzim glutatyon peroksidazdır. Glutatyon; 4 selenyum atomu bağlı tetramerik bir proteindir (124).

Hidrojen peroksit (H₂O₂) genellikle iki süperoksit radikalinin birbiriyle reaksiyona girmesi sonucu oluşur. Zayıf oksidan ve zayıf redüktandır. Elektronları çiftlenmiş olduğu için serbest radikal olarak kabul edilmez (128). Serbest demir veya demir şelatları iki seviyede

serbest radikal oluşumunda etkili olur. Bunlardan birincisi süperoksit iyonu oluşumunda Fe+2 nin otooksidasyonu olup, ikincisi ise Fe+2'nin H2O2 varlığında okside olup hidroksil iyonu oluşumuna sebep olmasıdır (129). Hidroksil radikali (OH) bilinen en güçlü oksidan radikaldir, hidrojen peroksite bir elektron ilavesi veya oksijen molekülüne 3 elektron verilmesiyle oluşur. Aktive nötrofillerce oluşturulan hipoklorik asit (HOCl) güçlü bir oksidandır ve demir bağımlı veya bağımsız reaksiyonlarla hidroksil radikalini oluşturulabilir (130).

Lipid, nükleik asit, karbonhidrat veya protein gibi biyolojik moleküllere okside edici bir radikalın etki etmesiyle karbon merkezli radikaller oluşur ve O2 ile birleşerek peroksil radikalini (ROO) oluşturur, bu radikal lipid peroksidasyonun başlamasına neden olur (130). Serbest radikallerle en fazla lipidler reaksiyona girerler (130). Yüksek oranda poliansatüre yağ asitleri içeren hücre membranının yıkılması, serbest radikallere bağlı nöronal hasar oluşmasının en önemli aşamasıdır (41). Serbest yağ asitlerinin serbest radikal ile oksidasyonu lipid peroksidasyonu oluşumuna neden olur. Lipid peroksidasyon düzeyi malondialdehit (MDA) gibi ara ürünler aracılığı ile tayin edilmektedir (121, 131). Hücre membranında meydana gelen lipid peroksidasyonu membran lipoproteinlerinin oksidasyonu ve yapısal bütünlüğün bozulmasına yol açarak, hücre membranına anormal iyon girişine neden olarak hücre ölümüne yol açar (129).

Sistemik ve lokal vasküler etkiler

Omurilik yaralanmasında sıklıkla görülen ve etkisi dramatik şekilde hissedilen olaylardan en önemlisi, yaralanma sonrası erken dönemde ortaya çıkan ve ilerleme gösteren kanamadır. Kanamanın lokalizasyonu çoğunlukla gri maddededir ve oluşma mekanizması darbeye bağlı olarak mekanik kuvvetlerin kapillerlerde, arteriollerde ya da venüllerde yarattığı doğrudan hasardır (97, 99). Spinal kord yaralanmalı hastalarda primer ya da mekanik travma fonksiyonel kayıp tam olmasına rağmen nadiren total transeksiyon nedenidir.

Akut spinal kord yaralanmasının sistemik etkileri, hipotansiyon ve azalmış kardiak output içerir. Lokal etkiler, hasarlı spinal kord segmentinde otoregülasyon kaybı, gri ve beyaz cevherde hemorajik alanlarda mikrosirkülasyonda belirgin azalmadır (97). Otoregülasyon; omuriliğin farklı arteriyel basınçlarda spinal kord kan akımını sabit tutma özelliğidir. Omurilikte otoregülasyon bozulması, perfüzyon basıncı düşmesi sonrası dokulara yeterince metabolit ve O2 ulaşmasını engelleyen tablo, spinal şok olarak adlandırılır (97). Primer yaralanma ilk olarak santral gri maddede hasarlanmaya neden olur. Gri maddenin daha fazla hasarlanma nedeni, yumuşak yapısı ve daha fazla vasküler yapısı nedeniyle olmaktadır. Gri maddenin yaralanma sonrası 24 saatte geri dönüşümsüz hasarlandığı buna karşın beyaz

maddenin 72 saatte geri dönüşümsüz hasarlandığı görülmüştür (60). Posttravmatik vasküler etkiler tedavi edilebilir. Volüm ekspansiyonu ve vazopressörlerle sistemik normotansiyon sağlandıktan sonra spinal kord kan akımında dopamin, steroidler ve nimodipin (Ca kanal blokeri) ile düzeltilebilir (97).

Yapılan deneysel çalışmalar, omurilik içindeki kanamaların bazı durumlarda saatler içinde arttığını göstermiştir. Anterior servikal arter ve anterior spinal arter benzeri büyük arterler doğrudan travma etkisinden genellikle kurtulmaktadır. Travma sonrası kapillerler ve venüllerde otoregülasyon kaybı görülmekte ve bu kayıp sadece yaralanma yerinde sınırlı kalmayıp rostral ve kaudale doğru da ilerlemektedir. Yaralanma sonrası iskeminin bir nedeni olarak da intravasküler tromboz, tromboksan A2 gibi bazı maddelerin ortama salınmasında suçlanmaktadır (56). Bu değişikliklerdeki ilerleme, omurilik kan akımı ölçümleri ile ortaya konulmuş durumdadır. Bu amaçla kolloidal karbon anjiyografisi kullanılmıştır (99, 132).

İlerleyici yaralanma sonrası iskemi birçok yaralanma modelinde değişik kan akımı ölçüm yöntemleri ile gösterilmiştir (56, 58). Akut spinal kord yaralanmasına bağlı fonksiyonel defisitler motor ve somatosensoryel uyarılmış potansiyeller ile elektrofizyolojik olarak ölçülmüş ve posttravmatik iskeminin derecesine göre orantılı olarak bulunmuştur (97). Bu çalışmalarda saptanan önemli bir diğer bulgu da hemorajik ve iskemik zonlar arasındaki ilişkidir. Allen ve arkadaşları hemorajik nekrotik bölge tarafından ortama salınan bazı maddelerin geliştirdiği varsayılan biyokimyasal irritasyon sonucu bir iskemik bölgenin oluştuğunu saptamışlardır (133). Doğrudan mekanik vazospazmın yanında salgılanan prostoglandin, glutamat ve katekolaminler benzeri biyokimyasal maddeler de mikrosirkülasyonu etkilemektedir (56).

İnflamatuar yanıt

Omurilikte oluşan travmada fiziksel yaralanmadan saatler ya da günler sonra ilerleyici doku hasarı meydana gelir. Doku hasarına neden olan patofizyolojik olaylardan biri travma sonrası inflamatuvar reaksiyondur. Spinal kord yaralanması sonrası santral sinir sistemi inflamatuvar yanıtları makrofaj, nötrofil, T hücreleri tarafından başlatılır. Aynı zamanda erişkin SSS inflamatuvar yanıtının diğer dokulara göre daha yavaş hızda geliştiği bildirilmiştir (134).

Akut inflamasyon, inflamatuvar medyatörlerin yapımı, polimorfonükleer lökosit infiltrasyonu, endotel hücre hasarı ve aktivasyonu, vasküler permeabilite artışı ve ödem oluşumu ile birliktelik göstermektedir. Akut inflamasyon, polimorfonükleer nötrofillerin etkisi ile doku yıkıcı proteazların salınımı ve serbest radikallerin ortama verilmesinin sonucunda oluşur. Serbest radikaller ve proteazlar, normalde endotel hücreleri vasküler

yapının bütünlüğünü sağlar ve intravasküler pıhtılaşmayı engeller. Polimorfonükleer lökosit, endotel hücre reaksiyonu sonucu vasküler hasara sebep olur. Endotel hücreleri bir kez hasar gördüklerinde inflamasyonda aktif hale gelirler (135). Yaralanmayı takiben lezyon bölgesine aktive astrositler ve mikroglial hücreler göç ederler. T hücreleri makrofaj aktivasyonu ve hücrel immün cevabı oluşturmak için gereklidir. Makrofaj, lenfositler ve mikroglia sitokinlerin salınımıyla (TNF, IL-1, IL-6, IL-10) sekonder patolojik ve inflamatuvar yanıtta rol alırlar (134). Sitokinler, inflamasyon ve immün cevaptan sorumlu interlökinleri, interferonları, TNF alfa'yı, lösemi inhibitör faktörleri ve koloni stimulan faktörleri içeren geniş bir gruptur. Sitokinler hücre reseptörlerine etki ederek hücrelerin proliferasyonuna, farklılaşmasına ve aktivasyonuna neden olmaktadır. Santral sinir sisteminde meydana gelen travma, kan beyin bariyerinin bozulmasına ve nötrofiller ile makrofajların invazyonuna neden olmaktadır (32).

IL-1 beta enflamasyon majör mediyatörüdür. IL-1 beta seviyeleri ELİSA ile lezyon bölgesi BOS ve serum örneklerinde saptanmıştır. Artmış IL-1 seviyeleri, lezyon bölgesinde gecikmiş diğer cevapları tetikleyen erken ve lokal yanıt olduğunu göstermiştir (136). IL-10 potent bir antiinflamatuvar sitokindir. IL-10'un TNF üretimini azalttığı ve spinal kord travması sonrası monositler ile immün hücreler üzerinde inhibitör etkisi olduğu görülmüştür (105). IL-10 nöroprotektiftir ve motor fonksiyonu iyileştirir (134). Sitokinler SSS'in inflamatuvar yanıtını; sitokinlerin, kemokinlerin, nitrik oksidin relatif oksijen ve nitrojen türevlerinin ekspresyonunu indükleyerek hızlandırır (134). Aktive lökositler yara iyileşmesi için önemli olan büyüme faktörleri ve proteolitik enzimleri de salgırlar. Enflamasyon spinal kord yaralanması sonrası nörokonstrüktif ve nörodestrüktif reaksiyonlara yardımcı olmaktadır (134).

Trombositler ve polimorfonükleer lökositler; inflamatuvar medyatörler (tromboksan A2, trombosit aktive faktör, serotonin) ve proteolitik enzimleri salgırlar. Hasarlanan endotel hücreleri, polimorfonükleer lökositleri ve trombositleri uyararak koagülasyonu tetikler. Trombositlerin ve polimorfonükleer lökositlerin etkileri tromboksan A2, prostoglandinler, lökotrienler, trombosit aktive faktör ve sitokinler gibi birçok faktörler tarafından sağlanmaktadır (132). Eikozanoidler inflamasyon medyatörleri olarak bilinmekte ve damar geçirgenliğinin ve kan akımının düzenlenmesinde rol oynamaktadır. Travma ve iskemi sonrasında prostoglandinler de kan akımı değişikliklerine ve hücre şişmesine neden olurlar. Spinal kord travması sonrası eikozanoid üretimindeki artış, indometazin ve glukokortikoidler benzeri anti-inflamatuvar ajanlar kullanılarak azaltılabilir. Araşidonik asitin prostoglandin ve eikozanoidlere dönüşümünü siklooksijenaz enzimleri katalizler (Siklooksijenaz-1 ve siklooksijenaz-2). Siklooksijenaz inhibitörlerinin, prostoglandin ve

eikozanoid üretimini engelleyerek, omurilik yaralanması sonrasında nöroprotektif etki gösterdiği bilinmektedir (127).

Sitokinler inflamatuvar hücreler tarafından aktive edilerek salgılanan çözünebilir proteinlerdir ve hücreler arasında iki yönlü olarak ilişki kurarak inflamatuvar olayın devamlılığını sağlamaktadır. Sitokinlerin bir kısmı anti-inflamatuvar etki gösterirken, diğer bir kısmı ise proinflamatuvar özelliklere sahiptir. Omurilik travmalarında interlökin-1, interlökin-2, interlökin-6 ve tümör nekroz faktör düzeylerinin arttığı gösterilmiştir (137).

Hücre Adheziv Moleküller

Sitokinler aracılığı ile gerçekleşen proinflamatuvar bir uyarıya cevap olarak oluşan hücre adheziv moleküller, salgılandıkları yapılar göz önüne alınarak değerlendirildiklerinde, iki ana grupta incelenmektedir. Lökositlerden salgılanan hücre adheziv moleküller L-selektin ve integrinlerdir. L-selektin, dolaşımdaki lökositlerden salgılanıp lökositlerin endotele geri dönüşümlü olarak bağlanmasını sağlamaktadır. Integrinler hücrenin ekstrasellüler matrikse ve başka bir hücreye yapışmasına neden olmaktadır (137).

Nitrik Oksit

Nitrik oksit sekonder hasarda önemli rol oynar. NO, basit bir radikal gaz olup su ve yağda kolayca çözünebilir ve hücre içine serbestce diffüze olabilir. En küçük biyolojik mediyatörlerden biridir. Nitrik oksit sentaz tarafından L-Argininden sentezlenir (82). NO, O₂ ile reaksiyona girerek nitrojendioksit ve peroksinitrit benzeri okside edici özellikleri olan moleküllere dönüşebilir ve daha toksiktirler. Nitrik oksit düşük miktarlarda oluşması durumunda Fe'in hem molekülüne bağlanmakta, ancak ortamdaki nitrik oksit miktarının artması durumunda, fazla olan nitrik oksitler tiollere bağlanarak ya da hücrelerin proteinler ve lipitler ile nitrazyon veya nitrozilasyonunu bozarak oksidatif yaralanmaya yol açmaktadır (138).

NO, sentezinde görev alan NOS un 3 izoformu vardır. İnflamatuvar uyarılarla sentezlenen iNOS (inducible NOS) ve nNOS (nöronal NOS), eNOS (endotelial NOS) (140). Özellikle patolojik koşullarda iNOS a bağlı aşırı NO üretimi; lipit peroksidasyon artışı, protein hasarı, DNA replikasyon inhibisyonu ile birlikte hücre ölümüne neden olmaktadır (105). Peroksinitrit, süperoksit ile nitrik oksitin reaksiyonundan ortaya çıkan toksik bir serbest radikaldir ve travma gibi patolojik durumlarda nitrik oksit ototoksitesine neden olur (139).

Yapılan çalışmalarda NOS inhibitörü olan L-NAME'in spinal kord travması sonrası motor kayıpları azalttığı gösterilmiştir. Başka bir çalışmada rölatif spesifik iNOS inhibitörü olan aminoguanidinin uzun dönemde sonuçları iyileştirdiği izlenmiştir (140).

iNOS genetik inhibisyonu, travma sonrası sekonder hasarda belirgin azalmayla

sonuçlanır. NOSun selektif uzun dönem inhibitörleri spinal kord travmasında nöroprotektif etkiyi artırabilir. Torasik spinal kordda NOS (+) hücreler dorsal boynuzda, santral kanalda, dorsolateral funikulusta ve lateral spinal nöronlarda bulunur. NOS ekspresyonunun selektif inhibitörlerle blokajı, travmanın indüklediği kan-spinal kord bariyer tahribatı, ödem formasyonu, hücre reaksiyonlarının azaltılması gibi iyileşmiş motor fonksiyonlarla ilişkilidir (140).

Araşidonik asit metabolizması

Hücre içi Ca artması fosfolipazları aktive ederek araşidonik asit serbestleşmesine yol açar. Lipaz, lipooksijenaz ve siklooksijenaz aktivasyonu, araşidonik asitin tromboxan, lökotrien ve prostoglandinlere dönüşmesini sağlar (105). Travma sonrası dakikalar içinde bu olay gerçekleşir. Ortaya çıkan ürünler lokal kan akımı yavaşlaması, platelet agregasyonu ve vazokonstriksiyona yol açar. Sonuçta lipid peroksidasyonu meydana gelir. Ayrıca artmış extraselüler eksitator nörotransmitterler nöronal aktivasyon artışına ve nöronlardan COX2 salınımına yol açarlar. COX2 inhibisyonu ile travma sonrasında düzelme olduğu yapılan deneylerde görülmüştür (105).

ATP üretimi azalması

ATP en önemli enerji bileşeni olup vücuttaki her dokunun yapı ve fonksiyonu ATP ve yüksek enerjili nükleoidlere bağlıdır. Yapılan klinik çalışmalarda travma sonrası ilk 8 saat içinde (30 mg/kg) yapılan metilprednizolon tedavisi ile motor fonksiyonlarda düzelme olduğu görülmüştür (141). Travma sonrası gelişen iskemi durumlarında ATP seviyeleri azalır. İskemi sonrası gelişen anaerobik solunum mitokondrial fonksiyonları bozarak enerji eksikliğine yol açar (97). İskemi sonrası Mg-ATP kaybı meydana gelir. ATP, MgCl dolaşımını düzenleyerek hücre fonksiyonları ve enerji açığını düzeltir. ATP ve MgCl travmadan 8 saat sonra verilse bile spinal kord MDA seviyelerinde azalmaya neden olmaktadır (141).

Spinal şok

Omurilik yaralanması sonrası yaralanmanın şiddeti ve seviyesine bağlı olarak sempatik tonus azalması, periferik rezistans ve kardiyak debi azalmasına bağlı ciddi hipotansiyon ve bradikardi gelişmesidir. Spinal şok nedeniyle omurilik vasküler yatağında otoregülasyonun bozulması ve perfüzyon basıncının düşmesine bağlı olarak dokulara yeterli metabolit ve oksijen ulaşması engellenir. Spinal şoktaki bir hastada sistemik kan basıncının düşmesi mutlaka kontrol altına alınmalıdır. Perfüzyon basıncı=Sistemik kan basıncı-lokal doku basıncı şeklinde formüle edilebilir (97, 105).

Travma Sonrası Genetik ve İmmünolojik Yanıt

Santral sinir sisteminde çeşitli uyaranlar erken dönemde bazı genlerin aktifleşmesini sağlamaktadır. Normal şartlarda erken dönemde vücutta genlerin ekspresyonu genellikle düşük düzeydedir. Yaralanmış MSS bölgesine gelen immün sistem hücreleri birçok protein sistemini de harekete geçirir. Bu mediatörlerden birisi ICAM-1 (hücre adezyon molekülü) dir. ICAM-1 nötrofillerin dokuya infiltrasyonuna yol açar. Travma sonrası ICAM-1 karşı spesifik antikörlerle yapılan çalışmalar myeloperoksidaz aktivitesi ve doku ödeminde azalmaya neden olmaktadır (60).

Fizyolojik özellikteki uyaran varlığında, erken dönemdeki gen fonksiyonlarının ortaya çıkışı uyarana bağlı olarak santral sinir sisteminin farklı yerlerinde artabilmektedir. Örnek olarak, su kısıtlaması seçici olarak antidiüretik hormon yapımının gerçekleştiği paraventriküler nükleuslarda c-fos fonksiyonunda artışa sebep olabilmektedir. Ancak, bu bulgudan farklı olarak, iskemi benzeri fizyopatolojik özellikte olan durumlarda bu genlerin ekspresyonu santral sinir sisteminin daha geniş alanlarında artmaktadır (106).

Yapılan birçok çalışmada kord hasarını takiben brain derived neurotrophic faktör (BDNF) ün nöroprotektif etkisi olduğu görülmüştür. Travma sonrası dönemde glutamik asitin salgılanması ilk haberci olarak değerlendirilmektedir. Hipokampal nöronlarda glutamat seviyesi artışı sonrası BDNF, glutatyon redüktaz ve SOD içeren antioksidan sistemlerin aktivasyonu ile glutamat seviyelerini azaltarak glutamatın eksitotoksik etkilerine karşı koruyucudur (142).

Akut spinal kord travmasında yaralanmayı takiben 6 saat içinde kompleman 3 reseptörleri düzeyinde artış izlenmiştir. Daha sonraki 12-72 saatler arasında proinflamatuvar sitokinlerde (IL-1, IL-3, IL-6) artış izlenmiştir.

İntrasellüler kalsiyum seviyesinin artması, hücrenin sitoplazmasındaki biyokimyasal değişiklikler ya da protein kinaz A ve protein kinaz C'nin aktivasyonu ikincil haberci olay olarak ortaya çıkmaktadır. Bu kinazlar daha sonra serum yanıtı elemanı (SRE) ve kalsiyum/siklik AMP yanıt elemanı (Ca²⁺/cAMP) benzeri fosforile DNA proteinlerine bağlanmaktadır. DNA'ya bağlanan bu proteinler yanıt elemanları olarak adlandırılan genomik DNA'da kendilerine özgü bağlanma bölgeleri tarafından tanınmaktadır. Bu sinyal iletişim yolu ile erken dönemde genlerin yapımı sağlanmaktadır. Bu genler c-fos, c-jun, fos-B, jun-D ve benzerleridir. Çok erken dönemde sentezlenen bu genler, her biri tek başına ya da birleşik halde, geç dönemdeki etkili genlerin oluşumunu kontrol ederler. Geç dönemde ortaya çıkan bu etkili genlerden bazıları hücre onarımına ya da iyileşmeye yardımcı olurken, bazı

genler ise apoptozise neden olmaktadır. Bununla birlikte, yapılan çalışmalarda hücrenin ne zaman koruyucu genleri aktive edeceği ve ne zaman programlanmış hücre ölümüne yöneleceği tam olarak gösterilebilmiş değildir. Ayrıca, hücreyi apoptozise götüren bir gen de saptanabilmiş değildir (102, 106).

PolyADP –Ribose Glycohydrolase (PARG) inhibitörleri sekonder yaralanmayı belirgin azaltmaktadır. PARG aktivasyonu spinal kord travması sonrası motor hasar, nötrofil infiltrasyonu, IL-1 beta, TNF alfa, apoptoz, Bcl-2 düzeyinde azalmaya neden olur.

Birincil ve ikinci hasar arasındaki en önemli fark, birincil hasarın kısa sürede pasif olarak ortaya çıkması ve geri dönüşümsüz özellikte olması, ikincil hasarın ise daha karmaşık mekanizmalar aracılığı ile ortaya çıkması ve erken müdahale edilmesi durumunda hasarın geri dönebilir özellikte olmasıdır (58).

Omurilik Yaralanmasında Patoloji

Patolojik değişiklikler

Omurilik yaralanmalarında nöropatolojik bulgular yaralanmayı oluşturan etkinin şiddetine, süresine ve yaralanmadan sonra geçen zamana bağlı olarak değişiklikler göstermektedir. Açık (delici) yaralanmalar ya da kapalı (künt) yaralanmalar farklı değişiklikler oluşturmakla birlikte, her iki koşulda da ilk patoloji vasküler kaynaklıdır (143, 103). Akut spinal kord travması iki kısımda incelenir:

1. Primer hasar (yaralanmanın mekanik etkisi); Kord kompresyonu, kontüzyon, laserasyon ve hemoraji ortaya çıkar.

2. Sekonder hasar; travma ile başlar, birkaç saat ya da günler içinde gelişir. Travma, hipoksi ve iskemiye karşı fizyolojik cevapları içerir. Sistemik hipotansiyon, hemodinaminin bozulması, lokal ödem, serbest radikallerin oluşması ve eksitotoksik nörotransmitterlerin salınımı gerçekleşir.

Yaralanmanın mekanizması ne şekilde olursa olsun, akut omurilik yaralanmasında histopatolojik değişiklikler dikkate değer şekilde benzerlik göstermektedir. Travma omurilikte akut, subakut ve kronik değişiklikler meydana getirmektedir.

Makroskopik görünüm

Yüksek şiddetteki delici yaralanmalar (bıçak yaralanmaları ile şarapnel, mermi ve bomba parçaları benzeri silahlı yaralanmalar) omurilikte ciddi hasar meydana getirmektedir. Bu gibi travmalar omurilikte tam ya da yarım kesi oluşturabilmekte ya da etki doğrudan omurilik üzerinde oluşmamış olsa bile travma ile oluşan titreşimin etkisi ile hasar oluşturabilmektedir (144). Travma sonrası vertebral kolon etrafındaki yumuşak doku

hemorajiktir ve kırık ya da dislokasyon görünür durumdadır.

Kapalı yaralanmalarda ise omurilik üzerine geçici ya da kısa süreli olarak uygulanan basınç patolojik değişiklikleri meydana getirmektedir. Omurilik üzerine hafif şiddetteki künt yaralanmalarda erken dönemde klinikte gözlenen bulgular belirgin özellikte olmayabilir. Patolojik değişiklikler subakut olarak ilerlemekte ve izlemde fonksiyon bozuklukları ortaya çıkabilmektedir. Kord komşuluğunda makroskopik hasar hafif fokal tutulumdan ciddi hemorajik harabiyete kadar gidebilir, bu görüntü kırık seviyesinin üst ve alt birkaç segmentine kadar görülebilir (144).

Mikroskopik görünüm

Spinal yaralanma sonrası histolojik görüntü ödem, belirgin aksonal şişmeyle birlikte uzun traktların bozulması, kanama ve enfarkt odaklarının kombinasyonu şeklindedir. Yaralanma ve demyelinizasyon wallerian dejenerasyonla sonuçlanır. Spinal kord yaralanması nöron ve aksonların kaybı nedeniyle nörolojik defisitlere neden olmaktadır. Birkaç hafta sonra makrofaj infiltrasyonu, myelin ve nöronal debrisin kaldırılması gerçekleşir. Yaralanma seviyesinde gri cevher nekrotik olabilir ve daha sonra kaviteleşir. Yoğun kan damarı proliferasyonu sonrası küçük kan damarlarının hyalin kalınlaşması gerçekleşir. Zamanla fibroblast ve bununla ilişkili kollajen fibroz infiltrasyonu olur. Sıklıkla kavitasyon posterior kolonun anterior kısmını içine alır (posttravmatik siringomyeli). Kavitasyon ilerleyen dönemlerde yaralanma merkezine rostral ve kaudal olarak yerleşir (145).

Akut Dönem

Akut faz travma sırasında başlar ve ilk birkaç gün görülür. Akut fazda histolojik görüntü ödem, aksonal şişme, uzun traktların bozulması, kanama ve enfarkt odaklarının kombinasyonu şeklindedir. Konküzyon, yaralanma sonrası merkezi sinir sisteminde ve omurilikte ortaya çıkabilen geçici fonksiyon kaybıdır. Bu olaya ait morfolojik değişikliklerin insanda incelenememesi beklenen bir durumdur. Ancak, bazı otopsi serilerinde de hiçbir morfolojik değişiklik saptanmamıştır (144). Bazı deneysel çalışmalarda kısa süreli kan akımı değişikliklerinin bu tablodan sorumlu olabileceği belirtilmektedir (146).

Kontüzyon ise omurilikte travma sonrası meydana gelen ezilme ve küçük yırtılmalar benzeri patolojilerdir. Omuriliğin tam ya da yarım kesilerinden sonra daha sık olarak görülmektedir. Daha ciddi zedelenmeler, ezilmeler ve yırtılmalar laserasyon olarak adlandırılmaktadır (147).

Travmadan sonra 15 dakika içinde gri cevherde peteşiyal kanamalar, beyaz cevherde ödem görülür. 2. saat içinde gri cevher kanamaları artarak 8 saatten sonra beyaz cevhere yayılır. Ön boynuz hücrelerinde daha erken nekroz meydana gelir. Işık mikroskopisi ve

elektron mikroskopi çalışmalarında akut yaralanmadan sonraki beşinci dakikada aksonlar normal olarak değerlendirilmekte iken gri cevherdeki venüllerin şiştiği, 15 ile 30 ncu dakikalar arasında eritrositlerin, kapillerlerin ve venüllerin etrafına sızdığı ve gri cevherde peteşiyal hemoraji, beyaz cevherde ise ödem meydana geldiği saptanmaktadır (148, 149).

Omurilik yaralanmasının patolojik değişiklikleri hemoraji, ödem, aksonal ve nöronal nekroz, demiyelinizasyon ve infarktı içermektedir. 8-24 saatler arasında nekroz ışık mikroskopisinde belirgin olarak gri cevherde görülmekte ve sonrasında basamaklı ve ilerleyici şekilde beyaz cevher komşuluğuna kadar genişlemektedir. Genişleyen nekroz ekstrasellüler matriksin bozulmasını artırmakta ve polimorfonükleer lökositlerin ve mikrogliaların lezyon bölgesine göçüne neden olmaktadır. Lezyon bölgesi ve komşu bölgede oluşan kavitasyon ve koagülasyon nekrozu ile birlikte histopatolojik olarak bir infarkt yapısı göstermektedir (58).

Spinal kanalın içine olan kanamalar hemoraji olarak adlandırılmaktadır. Kanama ayrıca ekstradural, subdural ya da subaraknoidal boşluklarda görülebilmektedir. Hematomyelia omurilik içine masif kanama olarak tanımlanmaktadır ve hemorajik nekroz ile karıştırılmamalıdır (143). Hemorajik nekroz, omurilik yaralanmalarında ortaya çıkan beslenme bozukluğuna bağlı iskemik nekrozdur ve hematomyeliden daha sık olarak görülmektedir (143, 146). Travmanın etkisi ile hemorajik nekrozun meydana gelmiş olması durumunda inflamasyon daha da şiddetli olmaktadır. Hemorajik nekroz en sık olarak santral gri cevherde ve ona komşu olan posterior traktus üzerinde izlenmektedir. Progresif nekrozun spinal kord yaralanması sırasında oluşan iskemik değişikliklerden kaynaklandığı kabul edilir (144, 147). Nöron hücresi öldüğünde 1-4 saat içinde morfolojik olarak şekil değiştirmektedir. Nöron hücrelerinin çekirdekleri ve sitoplazmaları birlikte üçgen şeklinde büzülür. Çekirdekte kromatin yapısının kabalaşıp parçalanarak dağılması, sitoplazmada nissl cisimciklerinin kaybı ve koyu eozinofilik boyanma şeklindeki "kırmızı nöron" olarak adlandırılan değişiklik ortaya çıkar. Ölen nöron hücreleri, mikroglialar ve makrofajlar tarafından fagosite edilirler. Bu durum "nöronofaji" olarak adlandırılmaktadır. Hasardan 10-12 saat sonra fagositoz ışık mikroskopisi ile saptanabilir durumdadır (150).

Akut hasarın en erken makroskopik bulguları, travmayı takip eden dönemde 48 saat ya da daha uzun süreli olarak hayatta kalabilen kişilerde omurilikte yumuşama, şişme, yuvarlaklaşma (normalde oval şekilde iken), kanama ve yaralanmanın şiddetine bağlı olarak oluşan laserasyonlar şeklinde görülebilmektedir. Omurilikteki şişme meningeal mesafenin de daralmasına neden olacaktır. Omurilikte şişme ile birlikte pembe-kırmızı renk değişikliği görülmektedir. Renk değişikliği mikrokanamalara ve venöz staza bağlı olarak ortaya

çıkılmaktadır (143, 146, 147).

Kan akımı değişiklikleri açısından ilk olarak kan akımında azalma ve staz meydana gelmektedir. Ödem ise kanın sıvı bileşeninin ekstravasküler alana çıkmasıdır. Ödem beyaz cevherde perivasküler astroglial hücre sitoplazmalarında, gri cevherde ise nöronlar çevresinde belirgindir. Hafif olduğunda sadece damarlar çevresinde, yoğun olduğunda ise etkilenen segmentin tümünde yaygın olarak izlenmektedir. Ödem travmayı izleyen ilk 15 dakika içinde ortaya çıkmakta, 12-18 saat arasında maksimum düzeye ulaşmakta ve üç ile beş gün sonunda şiddetini kaybetmektedir. Travma sonrası 15 gün boyunca özellikle beyaz cevherde ödem belirgin olarak kalabilir.

Omurilik parankimine ait travmatik değişiklikler; nöronlarda aksonların ve myelin kılıflarının şişerek bütünlüklerini kaybetmeleridir. Travma sonrası 7. saatte değişiklikler başlamaktadır. Ultrastrüktürel değişiklikler olarak aksonlarda mikrotübüllerde ve nörofilamentlerde kesilmeler ve parçalanmalar izlenmektedir. Akson membranında hasara bağlı olarak iyon kanallarında fonksiyonel bozukluklar ve vasküler endotelial hasar ortaya çıkmaktadır. Akut dönemde gelişen spinal şok bu patolojiler ile açıklanmaya çalışılmaktadır (144, 146).

Travma sonrası sekonder hasarı azaltmaya yönelik nöroprotektif ajanlarla birçok girişim denenmiştir. Sadece yaralanma sonrası ilk saatlerde verilen yüksek doz metilprednizolon yaygın klinik kullanımdadır (86). Lezyon onarılırken 4 temel strateji vardır (151).

1. Büyüme stimüle edici faktörler ya da nöronal ekstansiyon inhibitörlerini, baskılayıcı molekülleri kullanarak kesilmiş sinir lifi traktlarının yeniden büyümesini sağlamak

2. Sinir büyüme faktörleri ile lezyonu köprüleyip akson büyümesini tetiklemek ve skar tarafından oluşturulan bariyeri azaltmak

3. Hasarlı myelinin onarımı ve bölgede sinir lifi impuls iletimini düzeltmek

4. İntakt lezyonun altında ve üstünde sağlam kalan sinir liflerinin kompensatuar büyümesini tetikleyerek santral sinir sistemi plastisitesini sağlamak

İnvitro çalışmalarda spontan rejenerasyonun kısa ömürlü olduğu ortaya konulmuştur. Yetişkin santral sinir sistemi (kısmen yetişkin sinir myelin kılıfları) nörit büyümesini bloke eden spesifik inhibitör proteinler üretirler. Bu nedenle lezyonlu kordun rejenerasyonunu sağlamak için bu inhibitör faktörleri nötralize eden ya da ablasyon sağlayan çok sayıda girişimde bulunulmuştur. 30'dan fazla nörotrofik faktör bilinmesine rağmen bunların altısından azı hayvan modellerinde lezyonlu spinal kordun tedavisi amacı ile çalışılmıştır (152)

Subakut Dönem

Erken döneme ait değişiklikler yaralanmayı takip eden 2-3 hafta sonrasında yavaşlar ve onarıcı değişiklikler devreye girer (150). Bu dönemde ödem büyük oranda azalmıştır ve küçük boyuttaki kanamalar geri emilmiştir. Mevcut damarlarda rekanalizasyon (granülasyon dokusu) izlenir. Damarların çoğunun lümeninde fibrin trombüsleri bulunmaktadır (143, 146).

Travmadan etkilenen nöron hücrelerinin aksonlarında kesi olduğunda aksonun distal kısmında inen ve çıkan lif traktlarında Wallerian dejenerasyon meydana gelir. Bu dejenerasyon proksimaldeki motor traktuslarda ve distaldeki sensoryal traktuslarda daha belirgin durumdadır. Wallerian dejenerasyon, parçalanmış akson ve myelinin makrofajlar tarafından fagosite edilerek ortamdaki uzaklaştırılması olarak tanımlanmaktadır. Myelin parçalanması sonrası bol miktarda serbest lipit meydana gelir. Bundan dolayı, fagositoz yapmış olan makrofajlar vakuollü görünüme sahiptir. Wallerian dejenerasyon aksotominin başlangıç patolojilerinden biri olmakla birlikte spinal kord travması sonrası kaçınılmaz sonuçlardan biridir. Santral sinir sisteminde Wallerian dejenerasyon periferik sinir sistemine oranla çok daha yavaş şekilde seyrederek (146, 147, 150).

Erken dönemdeki polimorfonükleer lökosit infiltrasyonunun yerini lenfosit ve makrofaj infiltrasyonu almaktadır. Ortamda çoğunluğu oluşturan hücreler ise lipit yüklü (ölen nöron ve parçalanmış myelinin fagosite etmiş) ya da hemosiderin yüklü (kanamayı fagosite etmiş) makrofajlardır. Yıkıma uğramış olan nöron, akson ve myelin kılıfa ait nekrotik kalıntılar, makrofajlar ve artmış olan mikroglial hücreler tarafından fagosite edilerek ortamdaki uzaklaştırılmaya çalışılır. Nöron ve myelinin yağdan zengin olması dolayısıyla makrofajlar lipit yüklü olarak görünmektedir ve yağ boyaları ile pozitif boyanmaktadır. Ayrıca immunhistokimyasal olarak myelin yıkım ürünlerinin fagosite edildiği "myelin basic protein" birincil antikoru kullanılarak da gösterilebilir. Fagositer hücreler hasarın olduğu alanda, özellikle damarlar çevresinde, rozetler şeklinde gruplar oluşturur. Yaralanmanın olduğu alanda sayılamayacak kadar bol fagosit izlenirken periferik doğru lenfositler sayıca azalır (144).

Onarım dokusu hem glial hücrelerin, hem de genç myofibroblastların çoğalmaya başlaması ile gelişir. Genç myofibroblastlar zamanla kollajen üreten olgun fibrositlere dönüşür ve ortamda skar dokusu meydana gelir. Ayrıca, sinir sisteminin onarımından sorumlu astrositik ağırlıklı glial hücre çoğalması ile birlikte gliozis de izlenir (146, 147).

Tanımlanan ara dönem değişiklikler klinik gelişmelerden de sorumlu tutulmaktadır. Travmadan bir yıl sonra nörolojik fonksiyonlarda olumlu yönde gelişmeler olabilmektedir. Bu iyileşmenin az sayıda nöronda aksonal rejenerasyonun devamı ile gerçekleştiği

düşünülmektedir. Yapılan deneysel çalışmalarda patolojik iyileşmenin büyük çoğunluğunun travma sonrası bir yıl içinde gerçekleştiği, rejenerasyonun ise üç yıla kadar yavaş hızda devam ettiği gösterilmiştir (144, 147, 150).

Kronik Dönem

Omurilik yaralanmalarında geç dönem değişiklikler yaralanmayı takip eden altı ay ve sonrasında izlenen ve bu dönemde hayatta kalabilmiş olan bireylerde daha sonra yapılan otopsi çalışmaları ve deneysel çalışmalar ile gösterilebilmiş değişikliklerdir.

Yaralanma bölgesinin rostral ve kaudalinde dejeneratif ve rejeneratif olaylar gelişir. Santral kanal ile birleşmiş BOS ile dolu kistik kaviterler meydana gelir. Geç lezyonun önemli bir komponenti de myelin kaybıdır (153). Polimorfonükleer lökositler azalırken makrofajların sayısı artar. Makrofajlar yaralanma bölgesindeki hücresel artık myelin ve eritrositleri fagosite eder; astrositik ve fibrotik bir skar dokusu oluşur. Arka köklerde amputasyon nöromaları oluşur. Nekrotik bölge, kist formasyonu ya da yaralanma sonrası kaviterlerin rostral ve kaudale ilerlemesi sonrası siringomyeliye dönüşebilir (150).

Yaralanma bölgesinde omurilik üzerindeki dura ve araknoidal membran kalınlaşmış ve eski kanamalara bağlı olarak kahverengi-gri renk almıştır. Mikroskopik olarak fibrozisin geliştiği ve meningeal hücrelerin proliferasyonu olduğu görülmektedir. Hasar kronikleştiğinde distrofik kalsifikasyona ossifikasyon eşlik edebilir ve bu durum zarlar üzerinde sert bir plak oluşturabilir (146). Omurilik yaralanması kronik döneminde, mikrokistik myelomalazi denilen posttravmatik santral dejenerasyon gelişebilir. Meningeal zar sıklıkla altındaki omurilik segmentine ve duraya yapışıklık göstermektedir (adhesiv araknoidit). Adhesiv araknoidit özellikle kauda equina hasarından sonra daha sık olarak görülmektedir (143, 146, 150).

Skar dokusu oluşumunun yanı sıra, zarar görmüş ancak hayatta kalabilmiş bazı nöron hücrelerinde aksonal rejenerasyon, Schwann hücrelerinde ise remyelinizasyon görülebilir (150). Remyelinizasyon 3. haftada başlar. Remyelinizasyonda oligodendrositlerin rolü olabileceği gibi dorsal root entry zone bölgesinden Schwann hücreleri göçünün de rolü olabileceği düşünülür. Ayrıca remyelinizasyon nadiren skar dokusu içinde bulunan posterior kök ganglia hücrelerinin aksonlarının rejenerasyona gitmesi yolu ile gerçekleşir. Bu uzantılar çevrede sağlam kalmış Schwann hücrelerinin artışı ve myelin üretmeleri ile düzensiz bir kitle oluşturur. Bu durum periferik sinir kesilerini izleyen dönemde görülen amputasyon nöromasına benzeyen yuvarlakça yapılanmalar meydana getirmektedir. Bu tür proliferasyon, hasarın bulunduğu bölgede sınırlı kalmaktadır ve sağlam sinir dokusu içine ilerlememektedir (147).

Kronik dönemde görülen diğer patolojik olaylar kistik miyelomalazi, Wallerian dejenerasyon, skar gelişimi, gliozis, araknoidit ve atrofi şeklinde sıralanabilir (150).

Nöronal Plastisite ve Rejenerasyon

Kısa bir süre öncesine kadar hasarlanmış insan sinir dokusunun kendisini tamir etme kapasitesinin hemen hiç olmadığına ve herhangi bir nedenle hasarlanan sinir dokusuna bağlı olarak kaybolan fonksiyonların bir daha yerine konamayacağına inanılmaktaydı. Günümüzde yapılan çalışmalar modern teknolojinin de sağladığı olanakların ışığında insan sinir dokusunda tamirin mümkün olabileceğini söylemektedir. Bu olayı olası kılan iki altın sözcük ise nöronal plastisite ve rejenerasyondur.

Nöronal Plastisite

Nöronal plastisite, sinir sisteminin kendi içinde ya da bulunduğu ortamda gösterdiği uyum yeteneğini ifade etmektedir (154). Nöronal plastisite, özellikle gelişimini sürdüren immatür sinir sistemi dokuları için varsayılmakla birlikte, yaşam boyunca da bazı durumlarda belli oranlarda görülebilmektedir. Plastisite sinir dokusunda meydana gelmiş olan hasarın etkisinin azaltılmasında ve iyileşmede rol oynamaktadır (155). Plastisite, kendisini nöron sayısında olduğu kadar aksonal gelişimdeki fazlalık ve çeşitlilik ile dendritik gelişim ve sinaptik bağlantılar yolu ile de göstermektedir.

İnsan korteksinin özellikle yaşamın ilk yıllarında oluşmuş olan hasar sonrası inanılması güç derecede reorganize olma yeteneği gösterdiği bilinmektedir (156). Bu şekilde gerçekleşen yapısal yeniden düzenlenmeler fonksiyon seviyesindeki değişimler ile birlikte görülebilir ve fonksiyonel plastisite olarak adlandırılır (157).

Nöronal Rejenerasyon

Nöronal rejenerasyon travma, iskemi, enfeksiyon ve diğer etkenlere bağlı olarak bütünlüğü bozulmuş, hasarlanmış ve sonuçta fonksiyonlarını yitirmiş olan sinir dokusunun bu olay sonrası kendisini tamir etme işlemini ifade etmektedir.

Periferik sinir sistemi üzerine gerçekleşen travmaların tersine, santral sinir sistemi dokusunda meydana gelen hasar şiddetli ve geri dönüşsüz özellikte olup bu bulgunun nedeni olarak santral nöronların aksonal rejenerasyonu gerçekleştirilememeleri gösterilmektedir. Zedelenmiş aksonun kökünden bazı kısa oluşumlar gelişebilmekle birlikte, çok az olguda rejenerasyon fonksiyonel bağlantıları tamir edip eski haline getirebilmektedir (157, 158).

Nöral gelişimin erken dönemlerinde hem santral sinir sisteminin, hem de periferik sinir sisteminin ekstrasellüler matriksi aksonal büyümeyi destekleyen glikoproteinler içermektedir. Bunlardan laminin ve fibronektin, yetişkin periferik sinir dokularında bulunmalarına karşın aynı türün beyin ve omurilik dokularında bulunmamaktadır. Yetişkin

santral sinir sistemi dokusunun ekstrasellüler matriksinde aksonal rejenerasyon için gereksinim duyulan kritik moleküller bulunmamakta ve rejenerasyon olası olmamaktadır. Gelişmekte olan aksonlar bu proteinlerin dışında aktif büyüme ile birliktelik gösteren intrasellüler proteinleri de taşımaktadır (159).

Hasarlı santral sinir sistemi dokusunun çevresi astrositlerin oluşturduğu glial skar dokusu ile çevrenmekte ve bu dokunun kendisi de aksonal rejenerasyonu önleyici etkiye bulunmaktadır. Glial skar oluşumu, sadece olgun astrositlere özgü bir özelliktir. Bu bulgu, fare korpus kallosumlarının değişik yaşlarda kesilmesi yolu ile gösterilmiştir. Yetişkin farelerde, aksonlar lezyon bölgesinde orta hattı geçemeyip karışık bir düğüm yapısı oluştururken, orta hatta cerrahi yöntemlerle yerleştirilen ve içine immatür astrositlerin implante edildiği nitrosellüloz bir filtre uygulaması yolu ile aksonal büyüme uyarılabilmektedir. Anlatılan bu mekanizmalar, gelişim sırasında aksonal büyümeyi destekleyen moleküllerin ortamdaki kaybolması ve inhibitor moleküllerin ortaya çıkması ile santral nöronların neden rejenerasyon kapasitelerini kaybettiklerini kısmen de olsa açıklayabilmektedir (156, 158).

Monoaminerjik ve myelinize olmamış kolinerjik santral sinir sistemi aksonlarının rejenerasyonu olduğu, fetal monoaminerjik nöral greftlerin yetişkin alıcı beyin merkezlerinde muhtemelen bağımsız olarak yaşayabildikleri ve uyarılmamış hedefleri yeniden uyararak fonksiyonu yeniden sağlayabildikleri gösterilmiştir (158).

Erişkin santral sinir sisteminde büyümeyi hızlandıran ve destekleyen moleküllerin eksikliği yanında aksonal büyümeyi aktif olarak inhibe eden moleküllere de rastlanmaktadır. Örnek olarak, oligodendrositler farklılaşıp santral aksonal myelinizasyonunu başlattıkları zaman, aksonal büyümeyi aktif olarak baskılayan glikoproteinleri de sentezlemeye başlarlar. Bunun dışında, farelerde bu inhibitor moleküllere karşı oluşan antikorlar aksonal rejenerasyon açısından uyarıcı etki yapmaktadırlar. Bu inhibitor glikoproteinler, periferdeki aksonları çevreleyen Schwann hücrelerinin myelinizasyon sürecinde de bulunmaktadırlar (160).

Bu çalışmalardan elde edilen bulgular sadece bugüne dek geçerli kabul edilen santral sinir sistemindeki rejenerasyon yetmezliğini açıklamak için "yetersizlik ya da yeteneksizlik" hipotezlerini kullanan görüşü çürütmekle kalmamış, aynı zamanda santral sinir sisteminin büyüme uyarıcı maddeleri salgılayamamasının ya da hasar görmüş olan santral sinir sistemi dokularının salgıladığı maddelerin aksonal büyümeyi inaktive ediyor olmasının da bu bulgunun nedenleri arasında olabileceğini düşündürmüştür.

OMURİLİK TRAVMASINDA CERRAHİ TEDAVİ

Spinal kordda bütün hasar ilk travma anında oluşmamış olabilir, kompresyon süresince de gelişebilir. Hemoraji, ekstradural hematoma, kemik ve disk fragmanları gibi yer kaplayan lezyonların çıkarılması için uygulanan dekompresif yaklaşımlar bu dönemde fayda sağlayabilir (161). Nörolojik iyileşmenin miktarı, kordun elektrofizyolojik sinyalleri iletmeye yeteneği ile nörohistolojik karakteristikler ve kompresyon süresi arasında yakın bir ilişki vardır. Komplet yaralanmanın geri dönüşümlü olabildiği bir dönem olabilir (8).

Nörolojik iyileşme için cerrahi zamanlama konusunda henüz bir kesinlik sağlanamamıştır. Cerrahi zamanlama konusunda NASCIS II (Second National Acute Spinal Cord Injury Study) den alınan bilgiler halen kullanılmaktadır. NASCIS II spinal travmalı hastalarda metilprednizolon veya naloksan ile yapılmış çok merkezli, randomize, kontrollü çift kör bir çalışmadır. Çalışma sonrası 1 yıllık takipte cerrahi olan ve olmayan hastalar arasında anlamlı fark bulunamamıştır. Cerrahi iki majör avantaj sağlar; 1) Nörolojik iyileşme, spinal kord ve sinir köklerini dekomprese ederek erken rehabilitasyonu; 2) Kolonun stabil fiksasyonu ile deformite önleme

Birçok cerrah erken cerrahiye sıcak baksa da zamanlamaya bağlı nörolojik sonuçlarla ilgili kanıt eksikliği mevcuttur. Erken tanımı 24 saat ve 1 hafta gibi geniş bir dönemi içerir. Bu grup; hasarlanmış nöral dokuların maksimum temizlenmesi ve vertebral kolonun erken mobilizasyonu ve rehabilitasyonu yönünden erken cerrahiye savunmaktadırlar. Acil dekompresyon hastanın nörolojik durumunu iyileştirebilir. Vertebral kolonun kemik yapısının ve disk anormalliklerinin stabilizasyonu ve hatta solid füzyon teknikleri ile anatomik pozisyonda düzeltilmesi sekonder yaralanmanın artmasını engelleyebilir. Sonuç olarak tedavinin primer amacı spinal kord, cauda equina ve spinal kanal arasındaki anatomik bütünlüğü sağlamak olmalıdır (162).

OMURİLİK TRAVMASINDA MEDİKAL TEDAVİ

Omurilik yaralanması kişisel, sosyal, psikolojik ve ekonomik yaşamı olumsuz etkileyen patolojik bir durumdur. Tüm vücut yaralanmalarının içinde medikal tedaviye en az yanıtın alındığı yaralanma şekli omurilik yaralanmasıdır. Tıptaki gelişmelere karşın omurilik yaralanmalarının günümüzde bile tam anlamı ile tedavi edilemiyor durumda olmaları hem klinisyenleri, hem de araştırmacıları yeni tedavi arayışlarına yöneltmektedir. Bir yandan omurilik yaralanmasında rol oynayan fizyopatolojik mekanizmalar incelenirken, diğer taraftan çeşitli farmakolojik ajanların deneysel omurilik yaralanma modellerindeki etkileri araştırılmaktadır. Ancak, metilprednizolon dışında, etkinliği kanıtlanmış herhangi bir ajan henüz tanımlanmış değildir. Bugüne kadar omurilik yaralanmasında kullanılmış olan terapötik ajanlar şunlardır:

Metilprednizolon

Metilprednizolon sentetik bir glukokortikoid drogdur ve uzun zamandır spinal kord yaralanmasında kullanılmaktadır. Omurilik yaralanmasından sonra yüksek doz metilprednizolon tedavisi yolu ile insanlarda klinik olarak fonksiyonel iyileşme (39) ve deneysel olarak oluşturulan omurilik yaralanmasında nörolojik iyileşme gösterilmiştir (163). Metilprednizolonun etkisinin altında yatan mekanizma tam olarak anlaşılammış olmakla birlikte Metilprednizolonun spinal kord yaralanmasında serbest radikal nötralizasyonu, antilipid peroksidasyonu, ödem azaltıcı, hücre membran stabilizasyonu ve nöroprotektif etkilerinden dolayı yararlı olduğu gösterilmiştir (22, 118). Nöroprotektif etkisinin primer mekanizması, posttravmatik lipid peroksidaz inhibisyonudur.

Metilprednizolon ayrıca hasarlanmış omurilik üzerinde oluşturulan yaralanma sonrası iskemik bölgenin azaltılması (164), nöroflaman yıkımının azaltılması (101, 102), hücre içi kalsiyum azaltılması (164), MDA seviyelerinde belirgin düşüş oluşturması (39) ve omurilik kan akımının artırılması (164) gibi farklı etkilerinden ötürü de kullanılmaktadır. Yüksek doz metilprednizolon lipid peroksidasyon inhibisyonuna bağlı hasarlı spinal kordda bir dizi etkilere sahiptir. Bunlar; enerji metabolizmasının düzenlenmesi, progresif posttravmatik iskeminin önlenmesi, nöroflaman degradasyonunun önlenmesi ve membran lipid hidrolizinin inhibisyonudur (39).

Omurilik yaralanmasında kortikosteroidlerin etkilerini büyük oranda antioksidan kapasiteleri üzerinden gösterdiklerine inanılmaktadır. Kortikosteroidler hücre membranındaki lipid peroksidazların etkisini inhibe ederler ve serbest radikallere bağlı doku hasarını azaltırlar (118). Yapılan deneylerle travma sonrası ilk 8 saatte uygulanan yüksek doz

kortikosteroidlerin yararlı etkileri gösterilmiş ve tedavide kullanılacak optimal doz (30 mg/kg), tedaviye başlanma zamanı ile tedavi süresi belirlenmiştir. İnsanlarda da kortikosteroidlerin kullanıldığı pek çok çalışma gerçekleştirilmiştir.

Na kanal blokörleri (Riluzole, mexiletin, TTX)

Beyin ve omurilik yaralanmalarında voltaja duyarlı sodyum kanallarının aktive olması, hücrel toksisiteye ve nöral dejenerasyona neden olur. Bu durumun ikincil hasarın patogeneziinde erken ortaya çıkan olaylarda anahtar rol oynadığı düşünülmektedir. Bu kanalların bloke edilmesi yolu ile ikincil hasarın azaldığı ve nörolojik iyileşmenin gerçekleştiği bir çok çalışmada gösterilmiştir (165). Na kanal blokörü olan Tetrodotoksin (TTX) in fokal mikroenjeksiyonu spinal kord yaralanmasından sonra nörolojik defisitleri ve doku kaybını azaltır. Yaralanmadan 8 hafta sonra beyaz cevherde belirgin düzelme görülür. TTX tedavisi büyük çaplı aksonların kaybını belirgin azaltmıştır. Yaralanma sonrası intraselüler Na yükselmesini önlemek bu yapılardaki yıkımı azaltabilir. İnternal Ca regülasyonunu koruyabilir. Mitokondri tarafından Na alımı internal konsantrasyonları yükseltebilir ve içeri su girer. Bu şişmeye ve mitokondriyal lizise neden olur. Mitokondriyal kayıp Na-K ATPaz ve Ca-ATP-az ın çalışması için gerekli olan ATP'yi azaltır. ATP kaybı aksonal yaralanmayı arttırabilir. TTX sodyuma bağlı mitokondri ve DER (Düz endoplazmik retikulum) gibi önemli organellerin yıkımını azaltabilir. Böylece mitokondri gibi hücrel fonksiyonları yürüten yaşamsal bir metabolik enerji kaynağı korunmuş olur. TTX tedavisi aksonal patolojinin azaltılmasını sağlar (166). Bu kanalların farmakolojik blokajı sekonder patofizyolojiyi etkileyerek fonksiyonel defisitleri akut olarak azaltabilir (166).

Aminosteroidler

Yüksek doz metilprednizolon ile lipid peroksidasyonu inhibisyonu glukokortikoid reseptör bağımlı değildir. Aminosteroidler; glukokortikoid reseptör aktivasyonu olmaksızın lipid peroksidasyonu inhibe ederler ve spinal kord yaralanmasının sekonder hasarına karşı koruyucu etkileri vardır. Glukokortikoidlerin klasik yan etkilerini ve serbest mineralokortikoid aktiviteyi engellerler. 21-aminosteroidler'den olan U-74600F (Trilazad mesilat-TM) akut beyin ve spinal kord yaralanması, subaraknoid kanama ve strok tedavisi için parenteral bir ajan olarak geliştirilmiştir. TM nin etki mekanizması; lipid peroksidasyonunun inhibe edilmesi, hücre membranlarının stabilize edilmesi, serbest radikal tutucu özelliği ve omurilik kan akımının arttırılması üzerinde etkili olduğunu düşündürmektedir (167). TM'nin deneysel spinal kord yaralanma kedi modellerinde etkili olduğu gösterilmiştir (167).

Minosiklin

İkinci jenerasyon siklidir. Omurilik travma modellerinde nöroprotektif özellikleri gösterilmiştir (168). Kaspaz-1 aktivasyonunu inhibe ederek apoptozu azaltır. Akut spinal kord yaralanması sonrası minosiklin lezyon boyutunu azaltır (168). Mitokondrial sitokrom-c salınımı, kaspaza bağlı hücre ölümünü aktive eden oligodendroglial apoptoza ve glia kaybına neden olan majör bir sekonder olaydır. Minosiklin kan beyin bariyerini kolaylıkla geçer. Minosiklin; mitokondrial sitokrom-c düzeyini, deneysel spinal kord travmasında yaralanmadan bir hafta sonraki fonksiyonel defisitleri, sekonder spinal doku kaybını efektif olarak azaltabilir (168).

Magnezyum

MgSO₄'un, kontüzyon yaralanmasından sonra NMDA reseptör blokajı ile nöral yapılarda glutamat toksisitesini düzenleyerek nöroprotektif etki gösterdiği ifade edilmiştir (123). Magnezyum eksikliği endotel hücrelerinde serbest radikal kaynaklı intraselüler oksidasyon ve sitotoksositeye neden olmaktadır. Posttravmatik nöronal dejenerasyonu tetikleyen önemli faktörlerden birisi de spinal kord mikrosirkülasyonunun hasarındır. Azalmış mikrovasküler kan akımı kompresyon yaralanması ya da ciddi kontüzyondan dakikalar sonra başlayan spinal kord iskemisi ile sonuçlanır, ciddi vazospazm gelişir. Kan-spinal kord bariyerinin bozulması ve enflamatuvar süreç nöronları kan hücreleri ile temas ettirir. Erken hemorajik nekroz yaralanma bölgesinde majör enfarkta gider. Primer yaralanma önlenemezse de sekonder yaralanma farmakolojik yaklaşımlarla önlenabilir. Mg iyi bilinen bir nöroprotektif ajandır. Kan-spinal kord kaçışını endotelde glutamat antagonizması ile önleyebilir. İskemi-reperfüzyon hasarı glutamat ve serbest radikal oluşumunda belirgin yükselmeye neden olur. İskemide vasküler sistemde serbest radikallerin ilk hedefi özellikle endoteldir. Mg'un lipid peroksidasyon yan ürünlerini glutamat antagonizmasından kaynaklanan indirekt etkisi ile azalttığına inanılmaktadır. Mg, spinal kord yaralanmasından sonra serbest radikal ve glutamatın vasküler yapıda hasarının yönlendirilmesinde anahtar rol oynar. Serbest radikal düzenlenmesini azaltarak nöral yapılarda vazoproteksiyon sağlar. Ayrıca endotelyal prostasiklin salınımını stimüle ederek spinal kord besleyen damarlarda dilatasyon sağlar (123).

Eksitatör Aminoasit Reseptör Blokörleri (MK801, kynurenate, dextromethorphan)

Eksitatör aminoasit reseptör blokörleri hücre içine kalsiyum girişini önleyerek nörolojik fonksiyonlarda düzelmeye neden olurlar (103).

Gangliozitler (GM-I)

Gangliozitler, santral sinir sisteminde özellikle sinaptik boşlukta bulunan hücre membranlarının dış yüzeyinde yer alan ve sialik asit içeren bir grup glikosfingolipittir (103). GM-I, eksitator aminoasitlerin aşırı salınımını selektif olarak antagonize eder, santral sinir sisteminde glukoz tüketimini azaltır (169) ve sinir büyüme faktörü ile fibroblast büyüme faktörünün nöroprotektif ve nörotropik etkilerini arttırarak etkisini gösterir (169). Bu ajanların birçok beyin hasarından sonra yaralanan dokunun sekonder yaralanmasını azaltarak fonksiyonel iyileşme sağladığı gösterilmiştir. Prospektif randomize plasebo kontrollü çift kör bir GM-1 gangliozid çalışmasında majör motor defisiti olan hastalarda belirgin faydaları gösterilmiştir. İyileşme alt ekstremitelerle sınırlı kalmıştır. Bu da yaralanma alanını geçen aksonların fonksiyonlarının düzeldiğine fakat yaralanma seviyesinde gri maddeye bir etkisinin olmadığına işaret etmektedir (103).

Kalsiyum Kanal Blokörleri (nimodipin)

Kalsiyum kanal blokörleri, yaralanmadan sonra meydana gelen vazospazmı önleyerek serebral kan akımını arttırlar (103). Periferik vazodilatasyonu engellemek için selektif olarak santral sinir sistemi damarlarına etki ederler. Sistemik hipotansiyona ve buna bağlı iskemik defisite engel olurlar. Artmış perfüzyonun aksonal perfüzyonu iyileştirdiği motor ve somatosensoryal uyarılmış potansiyeller ölçülerek gösterilmiştir (103).

Potasyum Kanal Blokörleri (4-aminopyridin)

Potasyum kanal blokörleri aksonlardaki voltaja duyarlı potasyum kanallarını inhibe ederek ve aksiyon potansiyelini uzatarak demiyelinize alanlarda sinir iletisini arttırlar (170).

Fetal Doku Transplantasyonu

Fetal omurilik dokusu transplantasyonu tedavisinin ciddi hücre atrofisini önlemede etkili olduğu belirtilmiştir (171). Fetal sıçan santral sinir sisteminden, yaralı erişkin sıçan spinal kord bölgesine hücre transplantasyonu sonrası gelişen hücrelerin yaşatılması sağlanmıştır. Transplantasyon sonrası sıçanların %60'ında lezyon bölgesinde fetal dokunun yaralı kısımda canlı kalabildiği izlenmiştir (171).

Sistemik Hipotermi

Hipoterminin sağladığı nöroproteksiyon mekanizması tam olarak anlaşılamamıştır. Hipoterminin nöroprotektif etkisinin serebral metabolizmada belirgin düşüş sağlaması sonucu olduğuna inanılırdı. Sistemik hipotermi omurilik kan akımını azaltarak perfüzyonu etkiler, serbest oksijen radikallerini azaltır, eksitator aminoasitlerin salınımını baskılar, hücre içi kalsiyum birikimini önler, inflamatuvar cevabı baskılar ve polimorfonükleer lökositlerin birikimini azaltarak etki eder (172). Spinal kordu soğutmak için kullanılan sistemik soğutma metodları soğuk intravenöz sıvı infüzyonları ve eksternal soğutma araçları uygulanmasıdır.

Lokal soğutma ise epidural ya da intratekal kataterler yolu ile soğuk salin infüzyonu ile olur. Spinal kord travmalı hastada hipotermi kötü klinik sonuçlara da neden olabilir. Bunu da hipotansiyonu artırarak bradikardi yaratması ve enfeksiyon riskini artırarak yapar (172).

Hiperbarik Oksijen ve UV kan irradyasyonu

Hiperbarik oksijen tedavisinin vazokonstriksiyonu azaltarak vazojenik ödemi sınırladığı ve kanamanın yayılımını azalttığı bildirilmiştir. Hiperbarik oksijen tedavisinin, omurilik yaralanmasının erken dönemi olarak değerlendirilen ilk 6 saat içinde uygulanması durumunda, iskemiye önleyerek akson ve miyelin hasarını azalttığı, nöronal rejenerasyonu sağladığı ve nörolojik iyileşme üzerine etkili olduğu bildirilmiştir (98, 173).

UV kan irradyasyonu ve oksijenasyon (UBIO), belli bir miktar venöz kanın hastadan alınmasını takiben uygun dozda irradyasyon ve oksijenasyonla işlendikten sonra hastaya tekrar verilmesidir. UBIO'nun serbest radikal hasarını azalttığı ve spinal kord yaralanması sonrası tavşanlarda antioksidanların aktivasyonunu arttığı saptanmıştır (173).

Anti-İnflamatuvar Ajanlar (indometazin, interferon, glukokortikoidler)

Travma sonrası hasara uğramış nöronlarda özellikle araşidonik asit benzeri serbest yağ asitleri serbestleşir. Eikozanoidler ve sitokinler araşidonik asiti siklooksijenaz ve lipooksijenaz aracılığıyla prostoglandin ve lökotrienlere dönüştürürler. Prostoglandin ve lökotrienler de hücre şişmesine ve kan akımı değişikliklerine neden olur. Anti-inflamatuvar ajanlar yaralanmış omurilikte eikozanoidlerin serbestleşmesini azaltırlar (105). Araşidonik asit yüksekliğinin nedeni; Na/K-ATPaz pompasının inhibisyonu ve doku ödemeine bağlıdır. PRGI2 (prostosiklin) ve indometazin gibi siklooksijenaz inhibitörleri ile yapılan çalışmalarda bu ajanların platelet agregasyonunu engellediği ve vazodilatatör etki ile kord kan akımını artırarak mikrosirkülasyonu düzelttiği görülmüştür (174). COX-2 inhibitörü olan SC-236 ile spinal kord yaralanması sonrasında tavşanlarda nöroproteksiyon sağlanmıştır ve davranışsal defisitlerde düzelme görülmüştür (174).

Nörotransmitter Reseptör Analogları

Spinal aksonlar, GABA, norepinefrin ve serotonin benzeri nörotransmitter resöpterlerine sahiptir. Sentetik reseptör agonistlerinin spinal aksonlar üzerinde eksitatör etkileri vardır. Bunların deneysel omurilik modellerinde nöroprotektif özellikte oldukları bildirilmiştir (175).

Nörotropik Faktörler (NT3)

Nörotropik faktörlerin nöronların yaşam sürelerini uzattıkları ve nekrotik alanları azalttıkları bildirilmiştir. Nörotropik faktörler, omurilik yaralanmalarından günler ya da haftalar sonra, hasarlanmış aksonlarda görülen atrofi ve retrograd hücre ölümlerinin

önlenmesi amacı ile kullanılmıştır (175).

Diğer Ajanlar

Melatonin lipit peroksidasyonunu azaltarak omuriliği sekonder hasardan korur (169).

Nötralizan bir antikör olan IN-1' in, santral sinir sistemi miyelinlerinde üretilen inhibitör proteinlerden en büyüğü olan NI-250 adlı proteinin etkilerini bloke ettiği bildirilmiştir. Omurilik yaralanmalarında bu antikörün bazı aksonlarda rejenerasyona ve dallanmaya yol açtığı tespit edilmiştir. Oligodentrositlerden elde edilen myelin-associated glikoprotein de nötralizan bir antikör olarak etkili bulunmuştur (169).

Fosfolipaz A2 inhibitörleri (176); mitokondriyal membran proteini olan kardiyolipin ve sifingomyelini koruyarak, fosfokolin ve fosfatidiletanolamini artırarak, araşidonik asit salınımını azaltarak, glutasyon sentezini artırıp glutasyon redüktazı aktive ederek, lipit peroksidasyonunu azaltarak, Na/K-ATP az aktivitesini düzenleyerek, ödemi azaltarak etki ederler böylece nöroprotektif etki gösterirler. Ayrıca asetil kolin sentezi için kolin sağlar ve tirozin hidroksilaz aktivitesini ve dopamin salınımını artırır (176).

Deneyisel çalışmalarda üzerinde çalışılan, ancak etkileri henüz net olarak gösterilememiş olan, çok sayıda ajan bulunmaktadır. Bu ajanlara örnek olarak mannitol, düşük molekül ağırlıklı dekstran, gliserol, dimetilsulfoksitin, progesteron, astrosit, oligodendrogial ve Schwann hücre transplantasyonu, TGF-beta verilebilmektedir.

Edaravone

Edaravone 2001 yılından bu yana Japonya'da serebral infarkt tedavisinde nöroprotektif etkili ilaç olarak tanıtılmıştır. Aynı zamanda Amerika'da inme hastalarının erken tedavisinde etkili olduğu ifade edilmiştir (41, 42). Edaravone'un antioksidan etkili olduğu ve bu etkisini; prostosiklin üretimini artırarak, araşidonik asit metabolizmasındaki lipooksijenaz inhibisyonu ile hidroksi radikalleri yakalayarak, alloksan inhibisyonu ile lipit peroksidasyonu inhibe edip, aktif O₂ metabolitlerini azaltarak ve reaktif O₂ radikallerinin oluşturduğu hücre hasarını önleyerek etkili olduğu izlenmiştir (43). Ebselen, tirilazad and NXY-059 gibi çeşitli radikal temizleyicilerinin etkilerinin de edaravone ile aynı olduğu çeşitli klinik çalışmalarla kanıtlanmıştır (44, 45). Ancak ebselen ve tirilazad etkilerinin travma sonrası iskemide yetersiz olduğu, NXY-059 un ise akut iskemik stroke sonrası tedavide semptomların başlamasından sonra 6 saat içinde verildiğinde yine etkisiz kaldığı izlenmiştir (87). Son zamanlarda edaravone'un antioksidan etkisi dışında başka etkileri de olduğu tespit edilmiştir. Edaravone kolaylıkla kan-beyin bariyerini geçen düşük molekül ağırlıklı bir ajandır (40, 43). Ayrıca edaravone'un doku plazminojen aktivatörü ile tedavi edilen deneklerde MMP-9

(metalloproteinaz-9) inhibiyonu ile serebral hemoraji oranını azalttığı izlendi. Yine AQP-4'ü baskılayarak serebral enfakt sonrası hasar oranını hafiflettiği saptandı (39, 42). Nöronal hücrelerde high-mobility group box-1 (HMGB-1) düzeyini azaltarak hasar oranını hafiflettiği izlendi (41).

Klinik çalışmalar sonucu spinal kord hasarının (SCI) yıllık insidansının giderek arttığı tespit edilmiştir. Spinal kord onarımı nöroşirürjiyenler açısından halen karmaşık bir problemdir. Spinal kord travmalı hastanın fonksiyonel iyileşmesi önemli bir majör sorun olarak gücelliğini halen korumaktadır (52, 53). SCI sonrası mortalite %5 den az olmasına rağmen, morbidite oranı halen yüksektir (13). Edaravone'un ; tavşanlarda yapılan bazı deneylerde serbest radikalleri baskılayarak nöronlarda nörolojik ve histolojik düzelmeye neden olduğu izlenmiştir (55, 57). Ayrıca yine tavşanlarda yapılan deneylerde edaravone'un geçici iskemi sonrası nitrik oksit sentaz ve süperoksit dismutaz enzim düzeylerini azaltarak spinal kordda hasar oranını azalttığı görülmüştür (32). Ayrıca, edaravone spinal kordda geçici iskemi sonrası hücrel oksidatif hasarı azaltarak DNA onarım fonksiyonunu artırır (59). Akut spinal kord travması sonrası lipid peroksit oluşumunu %45 azalttığı görülmüştür (59). Reaktif oksijen türevlerinin biyolojik membranlarda hasar oluşturan lipid peroksidasyonuna neden olduğuna inanılmaktadır. Hücrelerin dokuları serbest radikal hasarına karşı koruyan antioksidan mekanizmaları mevcuttur. Endojen antioksidanlar olan glutatyon (GSH) ve süper oksit dismutaz (SOD) bu defans mekanizmalarının başında gelirler. Potansiyel olarak hasar yapan serbest radikal gruplarını kurtararak etki gösterirler (11). Daha önceki çalışmalarda mannitol, askorbik asit, E vitamini, allopurinol gibi bazı maddelerin reaktif oksijen türevlerinin etkilerini baskılayarak ve metabolik dengeyi sağlayarak etki gösterdikleri gösterilmiştir (70). Lipit peroksidasyonunun son ürünleri aldehitler, hidrokarbon gazları ve malondialdehittir. Dokulardaki oksidan hasarın büyüklüğünü belirlemek için bir lipit peroksidasyon son ürünü olan malondialdehit miktarı ölçülebilir (2). Edaravone hidroksi radikallerinin iyi bir toplayıcısıdır ve demir kaynaklı peroksidasyon hasarını azaltmaktadır. Edaravone proinflatuar sitokin üretimini inhibe eder ve lipid peroksidasyonunu baskılar (74). Edaravone karaciğerde edaravon glukonata metabolize olur ve sulfatla konjüge olarak hızlı bir şekilde idrarla atılır. Edaravone düşük molekül ağırlığına (MW: 174, 2g) sahiptir. Hem yağda hem de suda çözünür ve hücre membranından kolayca geçer (75).

Edaravone'un antioksidan aktiviteyi etkileme mekanizması şu şekilde açıklanır: Edaravone anyonundan bir elektronun peroksil radikale transfer olması sonucunda edaravone radikali ve peroksil anyonu oluşur. Daha sonra edaravone peroksil radikali bir hidrojen atomu ve bir elektron eliminasyonu ile 4, 5-dion'a ve bu da -okso-3- (fenilhidrazon)-

butonoik asite (OBP) dönüşür ve OBP de antioksidan özellik gösterir (75). Direk koruyucu etkisinin yanısıra edaravone, anti-inflamatuar ve immunregülatuar özellikleri olan IL-10 salınımını güçlü bir şekilde uyarır. Spinal kord hasarı ile IL-10 salınımı arasındaki ilişki rapor edilmiştir (50, 66). Karaciğer hücrelerinin serbest oksijen radikallerine (SOR) yanıt olarak interlökin-10 (IL-10) salgıladığı ileri sürülmüştür (66). Fakat ciddi iskemi reperfüzyon hasarında toksik hidroksil radikallerinin aşırı üretimi ile IL-10 salınımı baskılanabilir. Bundan dolayı edaravone ile tedavinin, IL-10 salınımı artırarak bu negatif regülasyonun önüne geçebileceği düşünülür (2, 47, 48). Edaravone, serebral iskemi reperfüzyon hasarında karaciğere nötrofil infiltrasyonunu azaltmaktadır (74). Ayrıca histolojik bulgularda serebral iskemi reperfüzyon hasarında edaravone'un koruyucu etkileri gösterilmiş, reperfüzyon hasarı başlamadan hemen önce verilen edaravone'un daha efektif olacağı rapor edilmiştir (47, 48, 74). Yapılan bir çalışmada lipid peroksidasyonun bir ürünü olan lipid hidroperoksidaz, edaravone tedavisi ile azaltılmış ve sıcak iskemi reperfüzyon hasarında karaciğerdeki lipid peroksidasyonunun radikal toplayıcılarla baskılandığı öne sürülmüştür (74). Edaravone kronik iskemi tedavisinde kullanılan bir ajandır. Deneysel akut iskemi rat modelinde edaravone tedavisinin karaciğerde, adale ve plazmada MDA seviyelerindeki artışı önlediği, adale ve eritrositlerde glutatyon seviyesindeki azalmayı engellediği, bütün dokularda SOD aktivitesinin azalmasını önlediği gösterilmiştir (41, 42, 43, 47).

MATERYAL VE METOD

Çalışma için İnönü Üniversitesi Hayvan Etik Kurulu'ndan onay alındı. Çalışmada İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Deney Hayvanları Laboratuvarı'nda üretilmiş olan ve ağırlıkları 210-270 gram arasında değişen 24 adet Wistar albino rat kullanıldı. Çalışma İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Deney Hayvanları Laboratuvarı'nda, cerrahi işlemlerde mikroşirurji aletleri, normal cerrahi aletler ve cerrahi mikroskop kullanılarak gerçekleştirildi. Omurilik dokusunun yaş-kuru ağırlık tayini İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı laboratuvarında, histopatolojik inceleme ise İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Histopatoloji Anabilim Dalı laboratuvarında gerçekleştirildi. Ratlar çalışma öncesi ve çalışma sırasında her kafeste en fazla beş adet hayvan bulunacak şekilde sabit oda sıcaklığında, her gün düzenli kafes temizliği ve beslenme gereksinimi sağlanmak şartı ile barındırıldı.

Grup I (n:8 sıçan);Sadece laminektomi yapılan grup (kontrol grubu)

GrupII (n:8 sıçan);Laminektomi yapıp omurilik yaralanması oluşturulan grup (travma grubu)

Grup III (n:8 sıçan);Laminektomi yapıp, omurilik travması oluşturulan ve 1. , 7. günlerde 1mg/kg bolus edaravone izotoniksodyum klorid solüsyonu (pH 2) içinde çözünmüş olarak intraperitoneal yolla verilen grup (ilaç grubu)

Anestezi

Cerrahi işlemler öncesi tüm ratlara 10mg/kg dozunda xycilacine (Bayer Birleşik Alman İlaç Fabrikaları, İstanbul) ve 50mg/kg dozunda ketamine hidroklorür (Parke Davis, İstanbul) intraperitoneal yol ile uygulandı. Gereksinim duyulması durumunda başlangıçta uygulanan dozların % 10'unu aşmayan dozlar aralıklı olarak tekrarlandı.

Cerrahi işlem

Cerrahi işlemler öncesi ratların nörolojik muayeneleri yapıldı. Tarlov kriterlerine göre normal motor fonksiyona sahip olan hayvanlar çalışmaya alındı. Anestezi uygulaması sonrasında ratlar prone pozisyonda yatırıldı. Steril şartlar altında Th5-12 vertebralar düzeyinde yapılan orta hat insizyonunu takiben paravertebral adeleler subperiosteal olarak sıyrıldı. Th7-10 vertebraların spinöz çıkıntıları ve laminaları, dura sağlam bırakılacak şekilde çıkarıldı. Kontrol grubu dışında kalan 16 rata Allen tarafından tanımlanan yüksekten ağırlık düşürme modeli (Cite) kullanılarak omurilik travması oluşturuldu. Omurilik dorsal yüzüne 10 cm yüksekliğinde, 2 mm iç çapı olan düz bir boru içerisinden 5 g ağırlık düşürülerek (50g-cm) spinal travma oluşturuldu. Travmadan sonra katlar anatomiye uygun olarak 4/0 vicryl (Ethicon) ile sütüre edildi. Mortalite ihtimaline karşı her grupta ek olarak iki hayvana aynı

deneysel protokol uygulandı.

Ratlar işlem sırasında elektrikli ısıtma pedi üzerinde yatırıldı. Travma sonrası ratlara 1 haftalık süre içinde 3 gün ara ile günde iki kez üriner enfeksiyon profilaksisi amacı ile 1. 5 mg/kg dozunda gentamisin intraperitoneal olarak uygulandı ve günde iki kez el ile mesaneleri boşaltıldı. Her grupta yer alan ratlar omurilik ödeminin değerlendirilmesi ve histopatolojik inceleme için 1. haftada sakrifiye edildi.

Perfüzyon ve Doku Örneklerinin Alınması

Tüm gruplarda yer alan hayvanlara, anestezi uygulanmasını takiben torakotomi uygulanarak serum fizyolojik ile 5 dakika süre ile intrakardiyak perfüzyon yapıldı. Perfüzyonu sonrası omurilik hızlı bir şekilde çıkarıldı. Yaş-kuru ağırlık için alınan örnekler sıvı nitrojen içerisine, histopatolojik inceleme için alınan örnekler ise % 10 formaldehid içine konuldu.

Omurilik Ödem Oranı Ölçümü

Omurilik ödemi yaş-kuru ağırlık yöntemi ile ölçüldü. Travmadan 1 hafta sonra ratlar sakrifiye edilip 1 cm uzunluğunda travmatize omurilik çıkartıldı. Örnekler önceden numaralandırılmış ve ağırlıkları tespit edilmiş olan alüminyum kağıtlara sarılarak yaş ağırlıkları tartılıp kaydedildi. Tartı işleminden sonra örnekler etüvde 105 derecede 48 saat bekletildikten sonra çıkartılıp yeniden tartılarak kuru ağırlıkları tespit edildi.

Omurilik dokusunun su oranı şu şekilde hesaplandı:

$\% \text{ omurilik dokusu su oranı} = \frac{\text{Yaş omurilik ağırlığı (gram)} - \text{Kuru omurilik ağırlığı (gram)}}{\text{Yaş omurilik ağırlığı (gram)}} \times 100$ (177).

İlaç uygulaması

Çalışmamızda kullanılan edaravone (Sigma-Aldirch, India) dan sağlandı. Laminektomi yapılarak ağırlık düşürme modeli ile omurilik yaralanması oluşturulan grup III'teki 8 rata travma sonrası intraperitoneal yolla 1 mg/kg/gün dozunda edaravone verildi.

Grup I (kontrol grubu) sadece laminektomi yapıldı. Grup II ve grup III'e laminektomi sonrası ağırlık düşürülerek spinal travma oluşturuldu. Grup II ye travma sonrası intraperitoneal SF, grup III'e travma sonrası intraperitoneal edaravone uygulandı.

Ratların işlem sonrası motor muayeneleri yapıldı. Omurilik travması oluşturulan 16 sıçanın paraplejik olduğu görüldü. Sadece laminektomi yapılan kontrol grubundaki 8 denekte motor kuvvetin tam olduğu izlendi. Ratlar mesane fonksiyonları, idrar çıkışı takibi ve motor fonksiyonları değerlendirilmek amacı ile kafeslerine konuldu. Laminektomi sonrası ağırlık düşürülerek travma oluşturulan grup III'teki , 8 sıçana işlem sonrası edaravone 1mg/kg/gün dozunda intraperitoneal yolla verildi. Ratlar uygun ortam ısısının sağlandığı odada her grup 2 ayrı kafeste olmak üzere standart fare yemi ile beslendi.

Ratların klinik nörolojik muayeneleri kör iki çalışmacı tarafından yapıldı. Tarlov (184) tarafından tanımlanan motor hareket fonksiyon skorları spinal kord yaralanması sonrası 1. , 7. günlerde değerlendirildi. Tarlov'a göre motor hareket fonksiyon skoru değerlendirmesi şu şekilde yapıldı:

1. Hareket yok.
2. Arka bacaklarında minimal istemli hareket var, ancak arka ayakları üzerinde duramıyor.
3. Ayakta durabiliyor, ancak yürüyemiyor.
4. Yürüyebiliyor, ancak arka bacaklarında bir miktar spastisite ve inkoordinasyon var.
5. Normal motor hareket.

Eğilimli yüzey derecesi değerlendirmesi, Rivlin ve Tator (178) tarafından tanımlandığı şekilde yapıldı. Eğilimli yüzey derecesi değerlendirmesi için hayvan eğik bir düzlem üzerine yatay yerleştirilerek eğik düzlemin yatay düzlemle olan açısı gittikçe artırıldı. Hayvanın 5 saniye süre ile düşmeden durabildiği en yüksek derece, o hayvanın eğik düzlem derecesi olarak kabul edildi. ratlara cerrahi işlem sonrası 1 ve 7. günlerde eğik düzlem (inclined plane) testi uygulandı.

Histopatolojik inceleme

Makroskopik Bulgular:

Histopatolojik inceleme için alınan 4cm. uzunluğundaki spinal kord torakal segment parçaları % 10'luk formaldehit ile 48 saat tespit edildi. Her spinal kord parçasının iki ucu ve orta kısmından 2-3 mm kalınlığında tam kat-transvers kesi ile örnekler alındı. Alınan doku örnekleri rutin histolojik doku takip prosedüründen geçirildikten sonra parafin bloklara gömüldü. Parafin bloklardan 6 µm kalınlığında kesitler hazırlandı. Lamlar üzerine alınan kesitler hematoksilin-eozin (H-E) ile boyandıktan sonra Nikon Optiphot-2 ışık mikroskobu ve Nikon DS-L3 Görüntü Analiz Sistemi (Nikon Corporation, Tokyo, Japan) ile incelenerek fotoğraflar çekildi.

İncelen medulla spinalis kesitlerinde hemoraji, nekroz ve ödem alanlarının tüm medulla spinalis kesit alanı içindeki oranına göre aşağıdaki şekilde skora yapıldı.

Medulla spinalis kesitlerinde hemoraji, nekroz ve ödem skorlanması:

- hasar yok

+ hasar alanı tüm medulla spinalisin <% 10

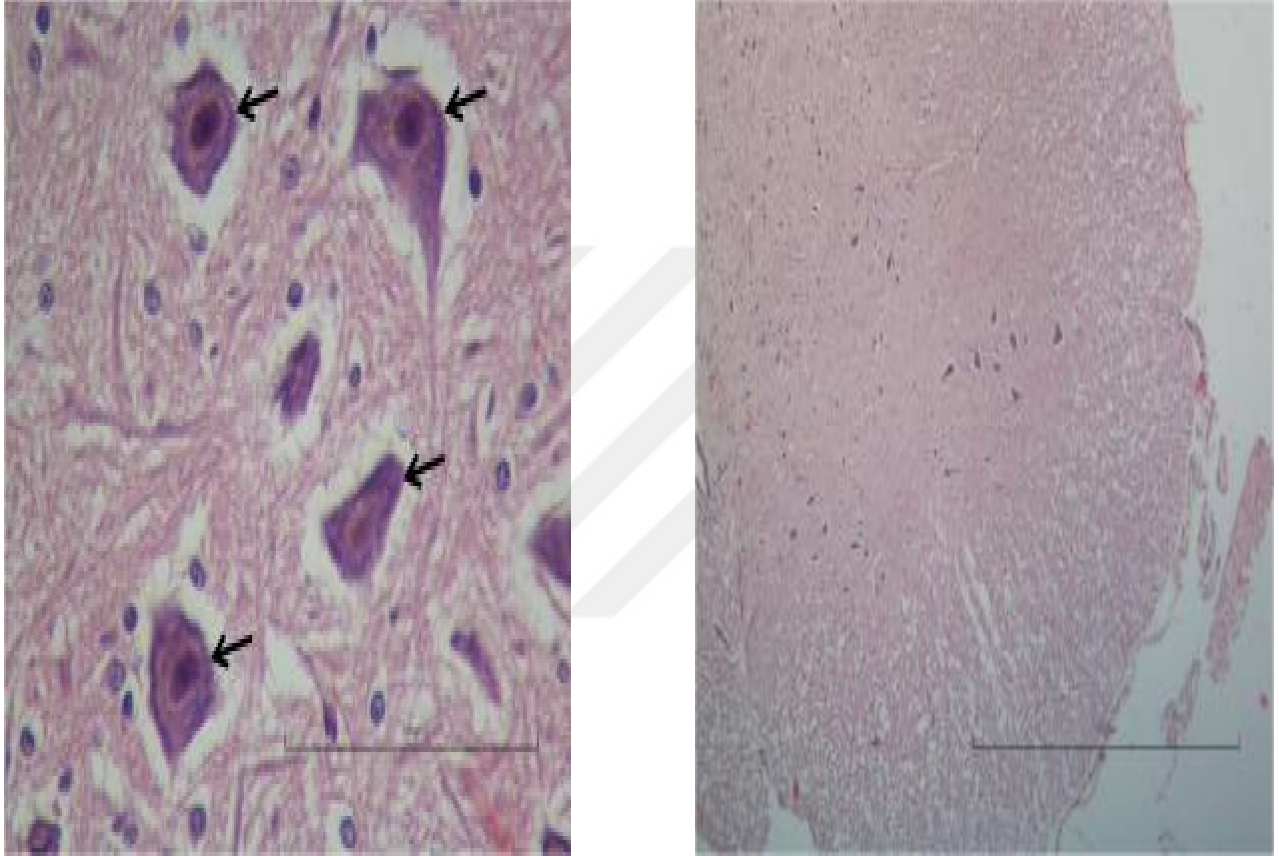
++ hasar alanı tüm medulla spinalisin > % 10, < % 25

+++ hasar alanı tüm medulla spinalisin > % 25, < % 50

++++ hasar alanı tüm medulla spinalisin > % 50

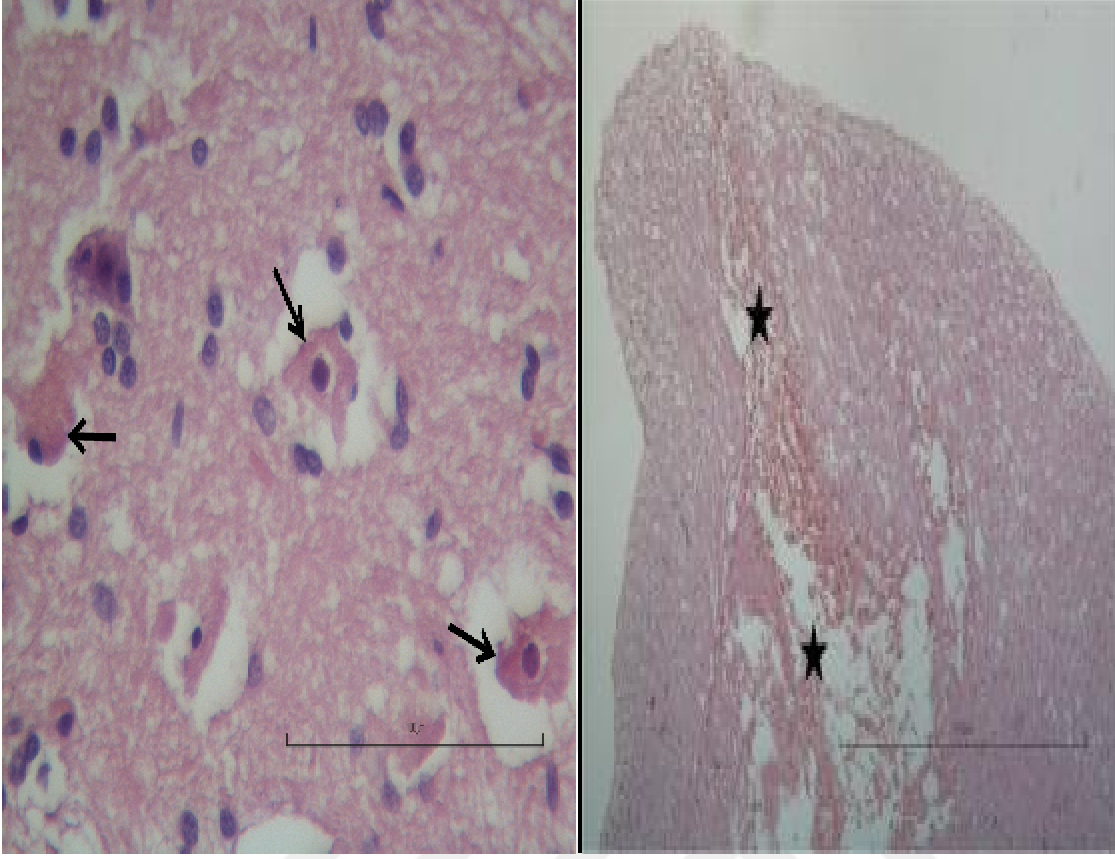
BULGULAR

Grup 1:Kontrol grubunda medulla spinalis kesitleri dıştan piamater ile çevriliydi. Nöronlar ve glial hücreleri içeren substansiya grisea medulla spinalisin merkezinde H harfi şeklinde normal histolojik görünümde izlendi. Substansiya griseayı dıştan kuşatan, ağırlıklı olarak myelinli sinir liflerinden oluşan ve glia hücre nükleusları içeren substansiya alba normal histolojik yapıdaydı.



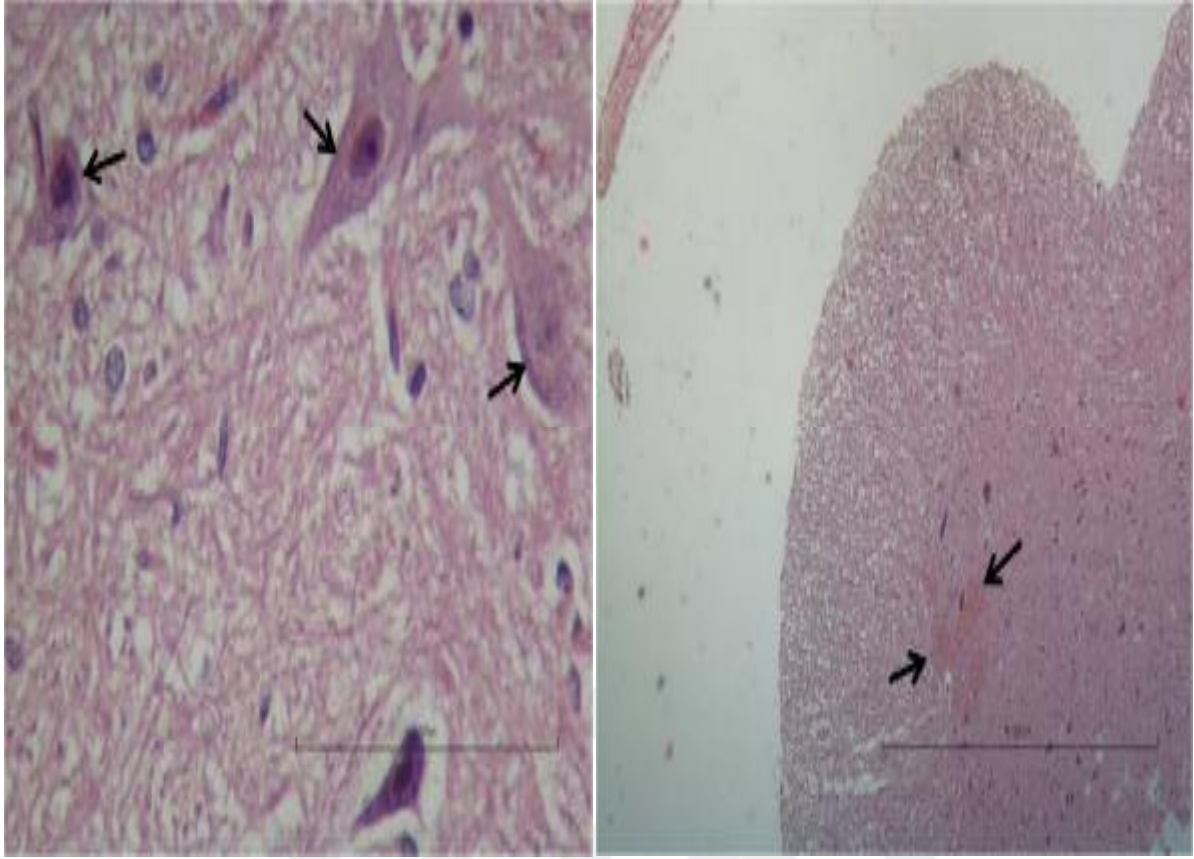
Şekil5:Kontrol grubu (ok:hasarlanmamış glial hücre nükleusları)

Grup 2:Travma grubuna ait kesitlerde substansiya alba ve substansiya grisea tabakalarında yaygın ve geniş hemoraji, nekroz ve ödematöz alanlar saptandı. Substansiya grisea içinde hasar alanları ve yakın bölgedeki nöronlarda kromatolizis, eozinofilik sitoplazma ve piknotik nükleus yapısı dikkati çekti. Hasarlı alanlarda polimorfonükleer hücre infiltrasyonu izlendi. Hasar bölgesindeki substansiya alba içinde yaygın şekilde aksonal dilatasyon ve dejenerasyon ile glia hücre nükleuslarında piknoz saptandı.



Şekil6: Travma grubu (ok: duvar yapısı bozulmuş glial hücre nükleusları; yıldız: dokudaki hemoraji alanları)

Grup 3: İncelenen kesitlerde substansiya alba ve substansiya grisea tabakalarında yer yer küçük odaklar şeklinde hemoraji, nekroz ve ödematöz alanlar saptandı. Substansiya grisea içinde nadiren eozinofilik sitoplazmalı ve piknotik nükleuslu nöronlar görüldü.



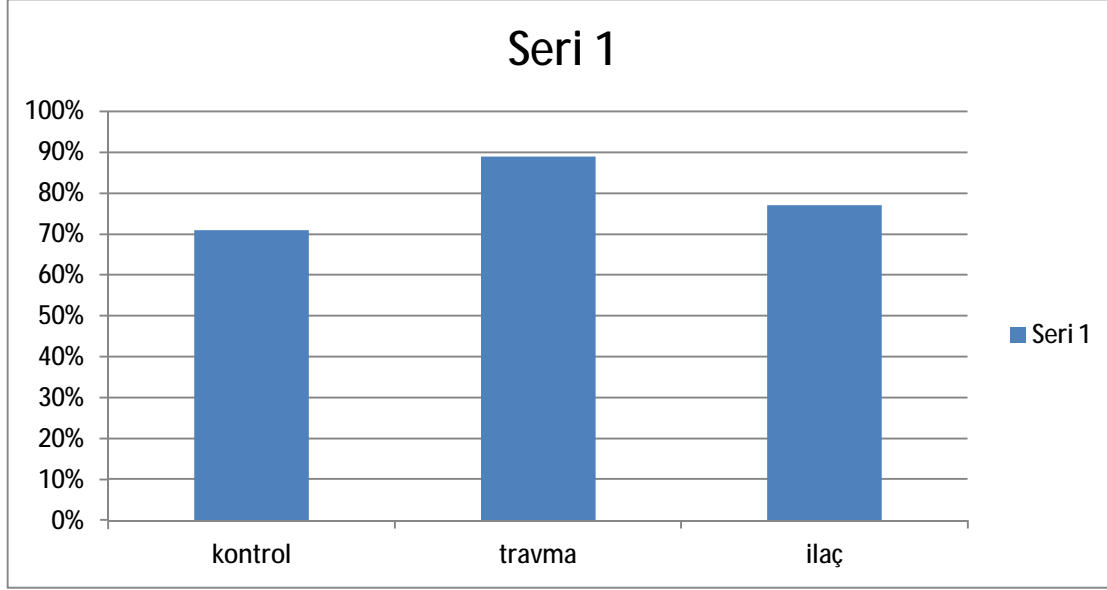
Şekil7:İlaç (EDARAVONE) grubu (ok:glial hücre nükleuslarında meydana gelen piknozis ve dokudaki hemoraji ve ödem alanları)

İstatiksel Analiz

Deney gruplarının tümü değerlendirilirken, istatistiksel analizler için SPSS (Statistical Package for Social Sciences) for Windows 10. 0 programı kullanıldı. Çalışma verileri değerlendirilirken niceliksel verilerin karşılaştırılmasında parametreler normal dağılıma uygunluk göstermediğinden parametrelerin gruplar arası karşılaştırmalarında Kruskal Wallis testi ve parametrelerin grup içi ikili karşılaştırmalarında ise Conover testi kullanıldı. Sonuçların %95'lik güven aralığında, $p < 0.001$ olması istatistiksel anlamlılık olarak kabul edildi.

Omurilik Ödem Oranı

Yaş ve kuru ağırlık modeli ile omurilik dokusu su oranları değerlendirildi. Bu modele göre, kontrol grubunda su oranı 71.2 ± 2.5 iken, travma grubunda bu oran 89.37 ± 12.93 olarak bulundu ($p < 0.0002$). Omurilik ödem oranı edaravone tedavi grubunda 77.5 ± 13.36 olarak bulundu. Tedavi grubu omurilik su oranları ile travma grubu omurilik su oranları arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlıydı ($p < 0.001$, $p < 0.0002$, $p < 0.0004$). (**Grafik1**).

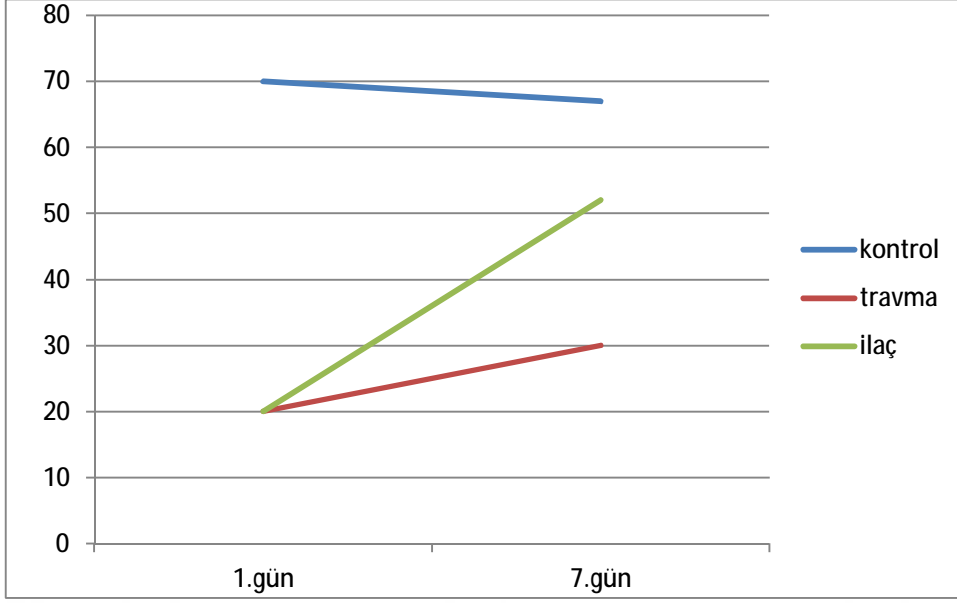


Grafik 1: Travma sonrası deney gruplarının omurilik dokusu ödem oranları

Nörolojik değerlendirme

Çalışma 3 grupta ve her grupta 8 adet olmak üzere toplam 24 adet rat üzerinde yapıldı. Kontrol grubu “Grup I”, Travma grubu “Grup II” ve edaravone uygulanan grup “Grup III” olarak adlandırıldı.

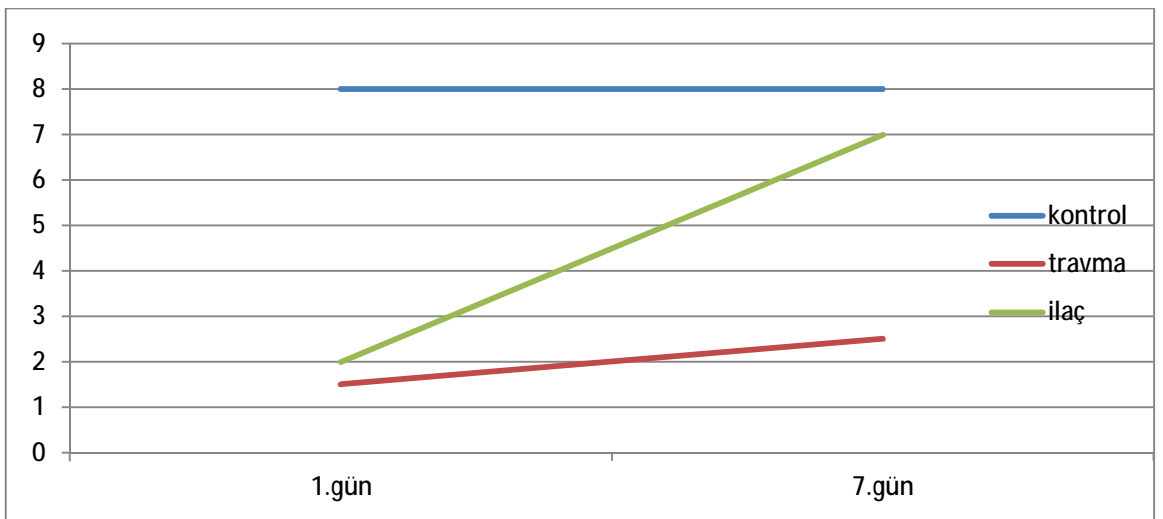
Ratların eğimli düzey derecesine göre 1 ve 7. günlerde yapılan nörolojik muayenelerinde tedavi grubunda daha belirgin olmak üzere iyileşme görüldü. Eğimli düzey derecesinde iyileşme sırasıyla, kontrol grubunda 70 ± 1.8 ve 67 ± 2.5 , travma grubunda 20 ± 2.9 ve 30 ± 2.8 , edaravone grubunda 36 ± 4.0 ve 52 ± 1.6 olarak değerlendirildi. Kontrol grubu ile travma grubunun nörolojik muayeneleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulundu ($p < 0.001$). Tedavi grupları ile travma grubu nörolojik muayene değerleri arasında da istatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit edildi ($p < 0.001$). (**Grafik 2**).



Grafik 2: Travma sonrası deney gruplarının 1 haftalık izlem sonrası eğik düzlem derecelerinin değerlendirilmesi

Motor Hareket Değerlendirilmesi:

Motor hareket fonksiyonlarına göre değerlendirilen ratlarda 1. hafta sonunda, ilk gün ile karşılaştırıldığında belirgin iyileşme gözlemlendi. İlk gün ile 1. hafta sonunda yapılan nörolojik muayeneler kontrol grubunda 8.0 ± 0.0 ve 8.0 ± 0.0 , travma grubunda 1.5 ± 0.8 ve 2.5 ± 0.6 , edaravone tedavi grubunda 2.5 ± 0.6 ve 7 ± 0.5 olarak değerlendirildi. Kontrol grubu ile travma grubunun nörolojik muayene değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulundu ($p < 0.001$). Tedavi grupları ile travma grubu nörolojik muayene değerleri arasında da istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptandı ($p < 0.001$) (**Grafik 3**).



Grafik 3: Travma sonrası deney gruplarının 1 haftalık motor muayenelerinin değerlendirilmesi

TARTIŞMA

Omurilik yaralanmaları konusundaki ilk yazılı belgeler günümüzden beş bin yıl önce yazılmış olan Edwin Smith papirüsüne dayanmaktadır (1). Omurilik travması sonrası meydana gelen hücre ölümü eski zamanlarda doku hasarına eşlik eden iskemik ve inflamatuvar reaksiyonların bir sonucu olarak gelişen nekroz ile açıklanmaya çalışılmıştır (179). Günümüzde, spinal kordda meydana gelen primer hasarın vasküler hasar ve membran bütünlüğünün bozulması benzeri birçok olaya neden olduğu ve nörodejenerasyona yol açan sekonder hasarın başlamasını da tetikleyen mekanizmaların başlamasına neden olduğu bilinmektedir (178). Primer hasar sonrası ikincil hasar evresinde erken dönemde tedavi uygulanması durumunda omurilikte hasar oranı azaltılabilir ve klinik olarak daha anlamlı nörolojik iyileşme sağlanabilir. Primer hasar kısa sürede mekanik etkilere bağlı olarak meydana gelir ve bu hasara tıbbi olarak müdahale edilmesi mümkün değildir. Bu nedenle, sekonder hasarın gelişmesini önlemek için alınacak tedbirler önem kazanmaktadır.

Sekonder hasar mekanizmalarından bazıları serbest radikal teorisi, lipid peroksidasyonu ve enflamatuvar değişikliklerdir. Serbest radikal dış yörüngesinde çiftlenmemiş serbest elektron bulduran kimyasal bileşiktir. Bu elektron başka biyolojik moleküllere aktararak oksidasyona yol açar. Serbest radikallerin aşırı artışı hücre ölümüne neden olur (48, 121). Yoğun serbest radikal oluşumunun önlenmesi hücre yaşamı için önemli bir ilk hayati adımdır. Çünkü, normal hücresel solunum işlemlerinde devamlı olarak potansiyel oksijen toksik metabolitleri oluşturulur (51). Serbest radikaller hücreyi oluşturan tüm yapılarla reaksiyona girebilirler ancak bu etkileşime en hassas yapılar lipidlerdir (75). Yüksek oranda poliansatüre yağ asitleri içeren hücre membranının yıkılması, serbest radikallere bağlı nöronal hasar oluşmasının en önemli aşamasıdır (39). Serbest yağ asitlerinin serbest radikal ile oksidasyonu lipid peroksidasyonu olarak adlandırılır. Lipid peroksidasyon düzeyi lipid peroksidasyonu sırasında oluşan malondialdehit (MDA) gibi ara ürünler aracılığı ile tayin edilmektedir (55, 75). Bu çalışma da kullanılan Edaravone (MCI-186, 3-metil-1-fenil-2-pirazolin-5-one) hidroksi radikallerinin iyi bir toplayıcısıdır ve demir kaynaklı peroksidasyon hasarını azaltmaktadır. Edaravone serebral akım volümünü ve beyin enerji gereksinimini azaltır. Proinflamatuvar sitokin üretimini inhibe eder ve lipid peroksidasyonunu baskılar (47). Edaravone karaciğerde edaravone glukonata metabolize olur ve sulfatla konjüge olarak hızlı bir şekilde idrarla atılır. Edaravone düşük molekül ağırlığına (MW: 174, 2g) sahiptir. Hem yağda hem de suda çözünür ve hücre membranından kolayca geçer (48).

Edaravone'un antioksidan aktiviteyi etkileme mekanizması şu şekilde açıklanır: Edaravone anyonundan bir elektronun peroksil radikaline transfer olması sonucunda edaravone radikali ve peroksil anyonu oluşur. Daha sonra edaravone peroksil radikali bir hidrojen atomu ve bir elektron eliminasyonu ile 4, 5-dion'a ve bu da -okso-3- (fenilhidrazon)-butonoik asite (OBP) dönüşür ve OBP de antioksidan özellik gösterir (47). Direk koruyucu etkisinin yanısıra edaravone, anti-inflamatuar ve immunregülatuar özellikleri olan IL-10 salınımını güçlü bir şekilde uyarır. Spinal kord hasarı ile IL-10 salınımı arasındaki ilişki rapor edilmiştir (48). Karaciğer hücrelerinin serbest oksijen radikallerine (SOR) yanıt olarak interlökin-10 (IL-10) salgıladığı ileri sürülmüştür (66). Fakat ciddi iskemi reperfüzyon hasarında toksik hidroksil radikallerinin aşırı üretimi ile IL-10 salınımı baskılanabilir. Bundan dolayı edaravone ile tedavinin, IL-10 salınımı artırarak bu negatif regülasyonun önüne geçebileceği düşünülür (2).

Omurilikte oluşan yaralanma, progresif destrüktif olaylar zincirini başlatır. Destruksiyon nöronal, glial ve endotelyal hücre membranlarının travmatik olarak bozulmasıyla başlar. Bu durum, yaralanmanın ciddiyetine göre paraliziden doku nekrozuna kadar ilerleyen değişik yelpazede hasara neden olur. Yaralanan omurilik dokusundaki patolojik değişiklikler hemorajik nekroza ilerleyen peteşiyal kanama, lipit peroksidasyonu, serbest oksijen radikalleri ve araşidonik asit salınımı, prostaglandin ve eikozanoid üretimiyle sonuçlanan lipit hidrolizi, eksitator aminoasitlerin salınımı, iskemi, ödem, ekstrasellüler kalsiyum kaybı, intrasellüler potasyum kaybı, laktik asidozis, inflamasyon ve nöronofajiyi içerir. Sellüler membranlarda yaralanmanın başlattığı hasar lipit peroksidasyon ve hidrolizine neden olur. Lipit peroksidasyon ve hidroliz hücrelerde doğrudan hasar oluşturur (76, 87).

Tator ve arkadaşları tarafından kompresyon ve ağırlık düşürme benzeri çok sayıda deneysel travma modeli tanımlanmıştır (48). Bu deneysel modellerin içinde en sık olarak kullanılan model, yüksekte ağırlık düşürme modelidir. Bu model ciddi ve standart bir travmaya neden olmaktadır. Bu çalışmada da, insan travma modeli ile oldukça benzer olduğu düşünülen ratlarda 50 g-cm ağırlık düşürme modeli uygulanmıştır. Bu model ile oluşturulan omurilik yaralanmasının hemen sonrasında tüm ratların alt ekstremitelerinde oldukça belirgin motor fonksiyon kaybı görülmüştür. Tator ve arkadaşları ratlarda oluşturulan omurilik yaralanmasını başlatan primer hasarın hemen sonrasında dakikalar içinde nekrotik hücre ölümünün meydana geldiğini bildirmişlerdir (178). Crowe ve arkadaşları ise, omurilik yaralanmasının primer hasar sonrasında tetiklenen sekonder hasar mekanizmasının ilerleyici bir nörodejenerasyona neden olduğunu rapor etmişlerdir (163).

Nöral doku yüksek oranda aktif oksidatif savunma mekanizmalarına sahip değildir.

Nöronların, diğer hücreler gibi mitoz yoluyla kendini yenileme yetenekleri yoktur. Lipit peroksidasyonu benzeri herhangi bir yaralanma durumunda nöronlarda harabiyet gelişir ve kalıcı hasar meydana gelir (180).

Omurilik yaralanması sonrasında nöronal ölüme neden olan sekonder yaralanma mekanizmalarının anlaşılması, gelişmiş tedavilerin uygulanması açısından en önemli etkidir. Lipit peroksidasyonunun doku hasarına olan etkisinin anlaşılması, serbest radikal oluşumunu ve peroksidatif reaksiyonları önleyen ajanlar kullanarak travma sonrası doku kaybının ve paraplejinin azaltılmasını sağlayabilir. Bu amaçla deneysel ve klinik çalışmalarda bir çok ajan denenmiştir (180).

Sinir sistemi yaralanmasında hücre membranlarının lipit peroksidasyonu ve serbest oksijen radikallerinin patofizyolojik olaylardaki önemi pek çok deneysel çalışmada gösterilmiştir. Yaralanmış sinir sisteminde serbest oksijen radikallerinin kaynağı araşidonik asit kaskadı (siklooksijenaz ve lipooksijenaz aktivitesi), katekolamin oksidasyonu, mitokondrial kaçış, damar dışına çıkmış hemoglobin oksidasyonu ve nötrofillerdir. Nöronal, glial ve vasküler hücre membranları ile miyelin kılıfında radikallerin başlattığı peroksidasyonu hemoglobin, transferin ve ferritinden salınan serbest demir ve doku pH'sının düşmesi ya da oksijen radikallerinin varlığı katalize eder (46). Lipit peroksidasyonu travma sonrası doku nekrozuna ve canlı hücreler ile aksonların yıkımı yolu ile paralizi gelişmesine katkıda bulunur. Travmalı dokuda peroksidasyon reaksiyonlarının erken dönemde başlaması, peroksidasyonun canlı hücrelerde meydana geldiğini düşündürmüştür.

Sekonder hasar patogeneğinde, travma sonrası dört saat içinde ödem gelişir ve ödem aksonal şişme şeklinde periaksonal aralığa ve ekstrasellüler boşluğa ilerler. Doğrudan mekanik yaralanma, mikrovaskülariteyi bozarak serum ve kırmızı kürelerin ekstrasellüler alanda artmasına katkıda bulunur. Yaralanmayı takip eden birinci saatte beyaz cevher periferinde ödem meydana gelir. Vasküler permeabilitenin değişmesi ya da hemorajinin bir kanıtı olarak periferik vaskülaritenin aksaması, periferik alanda erken dönemde ödem oluşmasına neden olur. Ayrıca, glutamat salınımının ve serbest radikallerin artması da ödem oluşumuna katkıda bulunur (104, 146, 182).

Bu çalışmada, tüm ratların haftalık motor fonksiyon ve eğimli yüzey muayeneleri yapıldı. Bu muayenelerin sonucunda bütün gruplarda birinci hafta sonunda motor fonksiyonlarda belirgin şekilde artan şekilde bir düzelme olduğu gözlemlendi. Eğimli yüzey muayenelerinde de benzer şekilde bir düzelme saptandı. Tedavi grubunda muayeneler ile saptanan düzelme oranları, travma grubundaki düzelme oranlarından daha belirgin olarak saptandı.

Deneyisel omurilik yaralanmasının histopatolojik incelemelerimde omurilik yaralanmasını izleyen ilk 24 saat içinde ortaya çıkan başlıca özellik, gri cevherden beyaz cevhere doğru ilerleyen hemorojik nekrozun varlığıdır (87). Yaralanmayı takip eden dakikalar içinde kan, damar dışına çıkarak omurilik parankimine doğru ilerler. Bu çalışmada da, yüksekte ağırlık düşürülerek omurilikte meydana gelen yaralanma sonrasında histopatolojik incelemede makroskopik kanama alanları görüldü. Demonopolus ve arkadaşları bu durumun serbest radikal bağımlı lipid peroksidasyonuna neden olduğunu öne sürmüştür (181). Lipid peroksidasyonunu, bazı kan elemanları (serbest bakır demir metalleri, hemoglobinin indirgenme ürünleri) katalize etmektedir. Bu durum ise mikrosirkülatur hasara ve omurilik zedelenmesine neden olmaktadır (87).

Bu çalışmada edaravone uygulanan grupta hasar bölgesinin ilaç verilmeyen travma grubuna göre daha az bir segmenti kapladığı, hasar bölgesindeki morfolojik değişikliklerin travma grubundan daha hafif olduğu görülmüştür. Deneyisel omurilik travması yapılan ratlardan edaravone verilen grupta nörolojik fonksiyonlarda klinik iyileşmeler görülmüştür. Deneyisel akut iskemi rat modelinde edaravone tedavisinin karaciğerde, adale ve plazmada MDA seviyelerindeki artışı önlediği, adale ve eritrositlerde glutatyon seviyesindeki azalmayı engellediği, bütün dokularda SOD aktivitesinin azalmasını önlediği gösterilmiştir (47). Edaravone'un MDA seviyesinin artışı, glutatyon ve SOD aktivitesinde azalmayı, dolayısıyla lipid peroksidasyonunu engelleyerek bu iyileşmeyi sağladığını düşünmek mümkündür. Omurilik dokusunun, ışık mikroskopi inceleme sonuçları bu düşüncemizi desteklemekle birlikte istatistiksel olarak da anlamlı fonksiyonel iyileşmeler tespit edilmiştir. Sonuç olarak; edaravone'un Modifiye Allen Ağırlık Düşürme Modeli Yöntemiyle yapılan omurilik hasarlanmasında; histopatolojik inceleme sonuçları, eğik düzlem testi ve Tarlov kriterleri (184) ile tedaviyi takiben yapılan motor fonksiyon değerlendirmeleri verileri ışığında yapılan değerlendirimde nöroprotektif etkisinin olduğu düşünülmüştür.

SONUÇ

Akut omurilik yaralanma sonrası oluşan hücresel hasar patogeneğinde lipit peroksidasyonu önemli bir rol oynamaktadır. Lipit peroksidasyonu, yaralanmanın erken döneminde ve sonrasında saatler ya da günler içinde hasarlanmamış hücrelerde hücre hasarına neden olabilmektedir. Bu nedenle antioksidan ajanların omurilik yaralanmasında kullanılması, travma sonrası dejenerasyonun önlenmesinde yararlı ve etkili bir uygulamadır. Omurilik yaralanmasında klinik ve deneysel çalışmalarda etkinliği kanıtlanmış olan tek ajan, yüksek doz uygulanması durumunda, metilprednizolondur (30mg/kg). Metilprednizolonun etkinliği doz ve travma sonrasında kullanılma zamanına bağlıdır.

Omurilik yaralanmasında nöroprotektif ajanların erken dönemde lipit peroksidasyonunu engellemesi, bu ajanların etkinliğinin dolaylı bir göstergesi olarak düşünülmelidir. Nöroprotektif ajanların kronik dönemde nörolojik iyileşme ve omurilikteki morfolojik düzelme üzerindeki etkilerinin daha güvenilir olduğu kabul edilmektedir. Bu nedenle, deneysel omurilik hasarı çalışmalarında kronik dönemde morfolojik ve nörolojik iyileşmeyi ortaya koyan modellerin kullanılması yolu ile daha güvenilir bilgiler sunulabilmektedir.

Bu çalışmada elde edilen sonuçlar, edaravone grubunda, travma grubuna göre ışık mikroskopi incelemesi ve motor fonksiyonlarda anlamlı düzelme olduğunu gösterdi. Travma grubuna ait kesitlerde substansiya alba ve substansiya grisea tabakalarında yaygın ve geniş hemoraji, nekroz ve ödematöz alanlar saptandı. Substansiya grisea içinde hasar alanları ve yakın bölgedeki nöronlarda kromatolozis, eozinofilik sitoplazma ve piknotik nukleus yapısı dikkati çekti. Hasarlı alanlarda polimorfonukleer hücre infiltrasyonu izlendi. Hasar bölgesindeki substansiya alba içinde yaygın şekilde aksonal dilatasyon ve dejenerasyon ile glia hücre nukleuslarında piknoz saptandı. Edaravone grubunda incelenen kesitlerde substansiya alba ve substansiya grisea tabakalarında yer yer küçük odaklar şeklinde hemoraji, nekroz ve ödematöz alanlar saptandı. Substansiya grisea içinde nadiren eozinofilik sitoplazmalı ve piknotik nukleuslu nöronlar görüldü.

Günümüzde omurilik yaralanmaları üzerine gerçekleştirilen araştırmaların amacı etkinliği metilprednizolon ile eşdeğer olan, ancak kullanım kolaylığı ve yan etki profili nedeni ile avantaj sağlaması olası olan ajanların ortaya konmasıdır. Bu çalışmamızda Modifiye Allen Ağırlık Düşürme Modeli ile yapılan spinal travma sonrası oluşan sekonder hasar tedavisinde edaravone'un nöroprotektif etkilerini araştırdık. Deneklerde nörolojik fonksiyonlarda iyileşme sonrası klinik ve mikroskopik incelemelerde belirgin düzelme meydana geldiği izlenmiştir.

ÖZET

Omurilik travması önemli bir mortalite ve morbidite nedenidir ve spinal kord yaralanması sonrası hayatta kalanların yarısından fazlası normal yaşantısına geri dönememektedirler. Bu durum toplumda önemli bir işgücü kaybına neden olmaktadır. Günümüzde total lezyonlu olgularda, metilprednizolon dışında nörolojik fonksiyonu düzeltebilecek etkili tedavi yoktur. Omurilikte yaralanmaya yol açan nedenler olarak bildirilen travma, hipoksi, hipoglisemi, epilepsi, toksinler, nörodejeneratif hastalıklar, tümör ya da diğer patofizyolojik olayların tümünde yaralanmalar benzer özellikler göstermektedir. Yapılan deneysel çalışmalarda, travma sonrası gelişen omurilik hasarında kompleks fizyopatolojik mekanizmaların rol oynadığı ve hasarın primer ve sekonder olarak iki aşamada geliştiği gösterilmiştir. Travmanın şiddeti ve oluş şekline bağlı olarak ortaya çıkan omurilik yaralanması primer hasar olarak adlandırılmaktadır. Travma sonrası büyük miktarda akson kaybı ile sonlanan patofizyolojik olaylar süreci ise sekonder hasar olarak adlandırılmaktadır. Omurilikte yaralanma sonrası dejenerasyonu başlatan en önemli faktör lipid peroksidasyonudur. Klinik gözlemler spinal kord lezyonunun sekonder yaralanma ile büyüdüğünü gösterir. Altta yatan moleküler ve hücresel mekanizma tam olarak anlaşılammıştır. Mevcut kanıtlar serbest oksijen radikal oluşumu ve membran lipidlerinin peroksidasyonunun rol oynadığını göstermektedir. Edaravone (MCI-186, 3-metil-1-fenil-2-pirazolin-5-one) hidroksi radikallerinin iyi bir toplayıcısıdır ve demir kaynaklı peroksidasyon hasarını azaltmaktadır. Direk koruyucu etkisinin yanısıra edaravone; anti-inflamatuar ve immunregülatuar özellikleri olan IL-10 salınımını güçlü bir şekilde uyarır. Spinal kord hasarı ile IL-10 salınımı arasındaki ilişki rapor edilmiştir. Bundan dolayı edaravone ile tedavinin, IL-10 salınımını artırarak bu negatif regülasyonun önüne geçebileceği düşünülür. Literatürde deneysel olarak oluşturulan spinal kord travmasında edaravone'un nöroprotektif etkisi yeterince çalışılmamıştır. Bu çalışma ratlarda oluşturulan deneysel travma modelinde antioksidan, anti-inflamatuar etkileri olan edaravone'un nöroprotektif etkinliği araştırılmak amaçlı yapılmıştır.

Çalışmamızda 24 adet (230-270 gr) Wistar albino rat kullanıldı. Genel anestezi altında yüksekten ağırlık düşürme modeli ile akut spinal kord travması oluşturuldu. Ratlar randomize olarak kontrol grubu, travma grubu, edaravone tedavi grubu olarak üç gruba ayrıldı. Ratlar 1. hafta sonunda sakrifiye edilerek omurilik ödem oranı ve travmatize omurilik bölgeleri histopatolojik olarak incelendi.

Travma grubu ile karşılaştırıldığında tedavi grubunda ödem oranlarının ve

histopatolojik inceleme sonrası hasarlı alan oranlarının daha düşük olduğu belirlendi. Grupların tümünde 1. hafta sonunda nörolojik iyileşme izlendi. Ancak, travma grubu ile karşılaştırıldığında tedavi grubunda bu oran istatistiksel olarak anlamlı bulundu.

Sonuç olarak, incelenen tüm parametreler akut spinal kord travması sonrası edaravone'un nöroprotektif etkisi olduğunu göstermektedir. Bu özelliği dolayısıyla edaravone'un travmatik spinal kord hasarlanması olan hastalarda kullanılabilmesi için daha fazla çalışma yapılması gerektiğini ve elde edilen sonuçların daha sonra yapılacak klinik çalışmalar için temel oluşturacağını düşünmekteyiz.



SUMMARY

Spinal trauma is an important cause of mortality and morbidity. More than half of the survivors are not capable of returning to their previous life style. This situation results a significant loss of human power in daily life. There are no medications except methylprednisolone which may improve the neurological function in patients with total spinal cord lesion. All those insults which can cause harm to the spinal cord such as trauma, hypoxia, hypoglycemia, epilepsy, toxins, neurodegenerative diseases, tumors show similar characteristics of damage. Experimental work revealed that posttraumatic spinal cord injury is caused by a complex physiopathological process and the mechanisms are primary and secondary. The primary injury is the damage caused due to the mechanism and the severity of the initial trauma. The posttraumatic interval which ends up with huge amounts of axonal loss is called the secondary injury. The most important factor which initiates the degeneration after the spinal cord damage is lipid peroxidation. Clinical observations showed that the posttraumatic spinal cord lesions enlarge due to the secondary insults. The underlying molecular and cellular mechanisms are not yet fully understood. Recent information discloses that free oxygen radical production and membrane lipid peroxidation have an important role in this issue. Edaravone is a good collector of hydroxy radicals and decreases the iron originated peroxidation injury. Besides its direct protective effect, edaravone triggers the release of IL-10 which has strong antiinflammatory and immunoregulatory characteristics. A correlation between spinal cord injury and IL-10 release has been reported. For these reasons, therapy with edaravone may trigger the release of IL-10 prevent this negative regulations. The neuroprotective effect of edaravone on experimental spinal cord injury has not been thoroughly studied. Present study has been performed to investigate the neuroprotective effect of edaravone which has antioxidant and antiinflammatory effects on an experimental trauma model in rats.

24 Wistar-Albino rats (230-270 gr) have been used in our study. Acute spinal cord trauma has been performed by weight drop method in general anesthesia. The animals are randomly grouped in three- control, trauma and therapy. The rats are sacrificed one week after the experimental procedure and the ratio of spinal cord edema and the histopathology of traumatized spinal cord region are studied.

When compared to the trauma group, the ratio for spinal cord edema and the damaged area of the spinal cord after histopathologic examination in therapy group were less.

Neurologic improvement has been observed in all groups after one week; but the improvement in therapy group was statistically better compared to the trauma group.

In conclusions, all parameters revealed that edaravone has a neuroprotective effect after acute spinal cord trauma. Due to this results, more extensive research is needed for the confirmation of this fact in traumatic spinal cord injury and the future experimental results may create a better basis for clinical research.



KAYNAKLAR

1. Huges JT. The Edwin Smith Surgical Papirüs: An analysis of the first case reports of spinal cord injuries. *Paraplegia* 1988; 26: 71-82.
2. Schwab ME, Bartholdi D. Degredation and regeneration of axons in the lesioned spinal cord .*Physiol rev* 1996; 76:319-70.
3. Fehlings MG, Sekhon LH, Tator C: The role and timing of decompression in acute spinal cord injury. *Spine* 2001; 26: s 101-s110.
4. Tator CH, Edmonds VE: Acute spinal cord injury; analysis of epidemiological factors. *Can J Surg.* 22: 575-578, 1979
5. Tator CH, FRCS, Fehlings MG: Review of the secondary injury theory of acute spinal cord trauma with emphasis on vascular mechanisms: *J Neurosurg*, 75: 15-26, 1991
6. Karacan I, Koyuncu H, Pekel O, Sumbuloğlu G, Kimap M, Dursun H, KalkanA, Cengiz A, Yalınkılıç A, Unalan HI, Nas K, Orkun S, Tekeoğlu I. Traumatic spinal cord injuries in Turkey: a nation-wide epidemiological study. *Spinal Cord* 2000; 38:697-701.
7. Karamehmetoğlu SS, Nas K, Karacan I, Sarac AJ:Traumatic spinal cord injuries in southeast Turkey:an epidemiological study. *Spinal Cord*, 35 (8): 531-533, 1997
8. Delamarter RB, Sherman J and Carr JB.Phatophysiology of spinal cord injury.*The Journal of Bone and Joint Surgery* 1995; 77-A (7): 1042-49.
9. Hardman JM. Cerebrospinal Trauma.Davis R. L. ,Robertson D. M. , ed. *Textbook of Neurophatology*. Baltimore, William-Wilkins 1997; 1212-15.
10. Means ED, Anderson DK. The phatophysiology of acut spinal cord injury, in Davidoff RA (ed): *Handbook of the Spinal Cord*. New York-Basel, Marcel Dekker, 1987; p 19-61.
11. Wagner FC, Dohrmann GJ, Bucy PC. Histopathology of transitory traumatic paraplegia in the monkey.*J Neurosurg* 1971; 35: 272-6.
12. Demeduk P, Saunders RD, et al. Spinal cord injury and protection. *AnnEmergMed* 1985; 14: 816-21.
- 13.Faden AI, Chan PH, Longar S. Alterations in lipid metabolism, Na-K-ATP ase activity and tissue water content of spinal cord following experimental traumatic injury. *J Neurochem* 1987; 48: 1809-16.
14. Saunders RD, Dugan LD, Demeduk P, et al. Effects of metylprednisolone and the combination of alpha-tocopherol and selenium on arachidonic acid metabolism and lipid peroxidation in traumatized spinal cord tissue. *J Neurochem* 1987; 49: 24-31

15. Young W, Flame ES. Effects of high dose corticosteroid therapy in blood flow, evoked potentials and extracellular calcium in experimental spinal injury. *J Neurosurg* 1982; 57: 667-73.
16. Balentine JD, Spector MN. Calcification of axons in experimental spinal cord trauma. *Ann Neurol* 1977; 2: 520-3.
17. Eidelberg E, Sullivan JH, Brigham A. Immediate consequences of spinal cord injury. Possible role of potassium in axonal conduction block. *Surg Neurol* 1975; 3: 317-21
18. Chesler M, Sakatani K, Hassan AZ. Elevation and clearance of extracellular K⁺ following contusion of rat spinal cord. *Brain Res.* 1991; 556: 71-7.
19. Lemke M, Demediuk P, McIntosh TK, et al. Alterations in tissue Mg⁺², Na⁺ and spinal cord edema following impact trauma in rats. *Biochem Biophys Res commun* 1987; 147: 1170-5.
20. Wang CX, Shuaib A. Neuroprotective effects of free radical scavengers in stroke. *Drugs Aging.* 2007;24:537–546.
21. Goldman SS, Elowitz E, Flamm ES. Effect of traumatic injury on membran phosphatase activity in cat spinal cord. *Exp Neurol* 1983; 82: 650-62.
22. Braugher JM, Hall ED. Effects of multidose methylprednisolone sodium succinate administration on injured cat spinal cord neurofilament degradation and energy metabolism. *J Neurosurg* 1984; 61: 290-5.
23. Iwasaki Y, Yamamoto H, Lizuka H, et al. Suppression of neurofilament degradation by protease inhibitors in experimental spinal cord injury. *Brain res* 1987; 406: 99-104.
24. Panter SS, Yum SW, Faden AI. Alterations in extracellular amino acids after traumatic spinal cord injury. *Ann Neurol* 1990; 27: 96-9.
25. Zizin JA, Doppman JL, Reid JL, et al. Biochemical and histochemical studies of biogenic amines in spinal cord trauma. *Neurology* 1976; 26: 99-107.
26. Xu J, Hsu CY, Junker H, et al. Kinogen and kinin in experimental spinal cord injury. *J Neurochem* 1991; 57: 975-80.
27. Faden AI, Molineaux CJ, Rosenberger JG, et al. Endogenous opioid immunoreactivity in rat spinal cord following traumatic injury. *Ann Neurol* 1985; 17: 386-90.
28. Przewlocki R, Harmann I, Nikolarakis K, et al. Prodynorphin gene expression in spinal cord is enhanced after traumatic injury in the cat. *Mol Brain Res* 1988; 4: 37-41.
29. Ducker TB, Saleman M, Perot PI, et al. Experimental spinal cord trauma: I. Correlation of blood flow, tissue oxygen and neurologic status in the dog. *Surg Neurol* 1978; 10: 60-3.

30. Holtz A, Nystrom B, Gerdin B. Effect of methylprednisolone on motor function and spinal cord blood flow after spinal cord compression in rats. *Acta Neurol Scand* 1990; 82: 68-70.
31. Walker JG, Yates RR, Yashon D. Regional canine spinal cord energy state after experimental trauma. *J Neurochem* 1979; 33: 397-401.
32. Braughler JM, Hall ED. Lactate and pyruvate metabolism in injured cat spinal cord before and after a single large intravenous dose methylprednisolone. *J Neurosurg* 1983; 59: 256-61.
33. Beggs JL, Waggener JD. Transendothelial vesicular transport of protein following compression injury to the spinal cord. *Lab Invest* 1976; 34: 428-39.
34. Griffiths IR, Miller R. Vascular permeability to protein and vasogenic edema in experimental concussive injuries to the canine spinal cord. *J Neurol Sci* 1974; 22: 291
35. Docker TB, Kindy GW, Kemp LG. Pathological findings in acute experimental spinal cord trauma. *J Neurosurg* 1971; 35: 700-8.
36. Means ED, Anderson DK. Neuronophagia by leukocytes in experimental spinal cord injury. *J Neuropath Exp Neurol* 1983; 42: 707-19.
37. İplikçioğlu C: Omurilik yaralanmasının fizyopatolojisi. Omurilik Omurga Cerrahisi, Ed. M. Zileli, Fahir Özer, 1. Baskı, İzmir, Saray Medikal Yayıncılık, 2002, s: 459-465
38. Kwon BK, Oxland TR, Tetzlaff W: Animal models used in spinal cord regeneration research. *Spine*, 27: 1504-1510, 2002.
39. Kokoszka J. E, Coşkun P, Esposito L. A, Wallace D. C: Increased mitochondrial oxidative stress in the *sod2* (+/-) Mouse results in the age related decline of mitochondrial function in increased apoptosis. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A*, 98: 2278-2283, 2001
40. Topsakal C, Erol FS, Özveren MF, et al: Effects of methylprednisolone and dextromethorphan on lipid peroxidation in an experimental model of spinal cord injury. *Neurosurg. Rev*, 25: 258-266, 2002
41. Sakamoto A, Ohnishi ST, Ohnishi T, et al: Relationship between free radical production and lipid peroxidation during ischemia-reperfusion injury in the rat brain. *Brain Res*. 554: 186-192, 1991
42. Schwab M. E: Repairing the injured spinal cord, *Science*, 295: 1029-1031, 2002
43. Schwab M. E, Bartholdi D: Degeneration and regeneration of axons in lesioned spinal cord. *Physiol. Rev*. 76, 319-370, 1996
44. Kellogg EW 3rd, Fridovich I: Superoxide, hydrogen peroxide and singlet oxygen in lipid peroxidation by a xanthine oxidase system. *J. Biol. Chem*. 250: 8812-8817, 1975.
45. Nakamura T, Kuroda Y, Yamashita S, Zhang X, Miyamoto O, Tamiya T, Nagao S, Xi G,

Keep RF, Itano T. :Edaravone attenuates brain edema and neurologic deficits in a rat model of acute intracerebral hemorrhage. *Stroke*. 2008 Feb;39 (2):463-9. Epub 2007 Dec 20.

46. Ohnishi ST, Barr JK, Katagi C, et al: Protection of rat spinal cord against contusion injury by new prostaglandin derivatives. *Amzneim-Forsch/drug Res*. 39: 236-239, 1989

47. Itoh T, Imano M, Nishida S, Tsubaki M, Hashimoto S, Ito A, Satou T: Exercise increases neural stem cell proliferation surrounding the area of damage following rat traumatic brain injury. *J. Neural transm*. 2011 Feb;118 (2):193-202. doi: 10. 1007/s00702-010-0495-3. Epub 2010 Oct 6.

48. Edaravone Acute Infarction Study Group Effect of a novel free radical scavenger, edaravone (MCI-186), on acute brain infarction. Randomized, placebo-controlled, double-blind study at multicenters. *Cerebrovasc Dis*. 2003;15:222–229.

49. Marketos SG, Skiadas P. . Hippocrates. *Spine* 1999; 24:1381-91.

50. Ohry A, Ohry KK. Spinal cord injuries in the 19th century. Churchill Livingstone. Edinburgh, 1989; pp 9-35.

51. Naderi S, M. Zileli, A. Fahir Özer: Omurga Cerrahisinin Tarihçesi, Omurilik ve Omurga Cerrahisi Ed. M. Zileli, Fahir Özer, 2. baskı, cilt 1, Meta Basım, Bornova, İzmir 2002, s:1-13

52. Marketos SG, Panagiotis S: Hippocrates: The father of spine surgery, 1998

53. Xarchas K, Bourandas J: Injuries and disease of the spine in ancient times. *Spine*, 28 (13): 1481-1484, 2003

54. Koozekanani SH, Vise WM, Hashemi RM et al: Possible mechanisms for observed pathophysiological variability in experimental spinal cord injury by the method of Allen. *J Neurosurg*; 44: 429-434, 1976.

55. Ohnishi ST, Barr JK, Katagi C, et al: Protection of rat spinal cord against contusion injury by new prostaglandin derivatives. *Amzneim-Forsch/drug Res*. 39: 236-239, 1989

56. Tator CH. Spine-spinal cord relationship in spinal cord trauma. *Clin. Neurosurg*. 1991;49:479-94.

57. Young W. Secondary injury mechanisms in acute spinal cord injury. *J Emerg Med* 1993;11:13-22.

58. Tator CH. Review of experimental spinal cord injury with emphasis on the local and systemic circulatory effects. *Neurochirurgie* 1991;37:291-302.

59. Colak A, Nurlu G, Acikgoz B, Ozcan OE, Aydin E. A new experimental model: for further investigation of secondary changes following spinal cord injury. *J Neurosurg Sci* 1994; 38: 111-6.

- 60.** Genovese T, Mazzon E, Di Paola R, et al: Increased oxidative – related mechanisms in the spinal cord injury in old rats. *Neuroscience letters*, 393:141-146, 2006
- 61.** Maas AI, Stocchetti N, Bullock R. Moderate and severe traumatic brain injury in adults. *Lancet Neurol*. 2008;7:728–741.
- 62.** Greenwald BD, Burnett DM, Miller MA. Congenital and acquired brain injury.1 Brain injury: epidemiology and pathophysiology. *Arch Phys Med Rehabil*.2003;84:S3–S7. [PubMed]
- 63.** Nakamura T, Kuroda Y, Yamashita S, Zhang X, Miyamoto O, Tamiya T, Nagao S, Xi G, Keep RF, Itano T.:Edaravone attenuates brain edema and neurologic deficits in a rat model of acute intracerebral hemorrhage. *Stroke* 2008 Feb;39 (2):463-9. Epub 2007 Dec 20.
- 64.** Chirumamilla S, Sun D, Bullock MR, Colello RJ. Traumatic brain injury induced cell proliferation in the adult mammalian central nervous system. *J Neurotrauma*.2002;19:693–703.
- 65.** Yagi K, Kitazato KT, Uno M, et al. Edaravone, a free radical scavenger, inhibits MMP-9-related brain hemorrhage in rats treated with tissue plasminogen activator. *Stroke*.2009;40:626–631.
- 66.** Yoshida H, Yanai H, Namiki Y, Fukatsu-Sasaki K, Furutani N, Tada N. Neuroprotective effects of edaravone: a novel free radical scavenger in cerebrovascular injury. *CNS Drug Rev*. 2006;12:9–20.
- 67.** Kikuchi K, Kawahara K, Tancharoen S, et al. The free radical scavenger edaravone rescues rats from cerebral infarction by attenuating the release of high-mobility group box-1 in neuronal cells. *J Pharmacol Exp Ther*.2009;329:865–874.
- 68.** Kikuchi K, Tancharoen S, Matsuda F, et al. Edaravone attenuates cerebral ischemic injury by suppressing aquaporin-4. *Biochem Biophys Res Commun*.2009;390:1121–1125.
- 69.** Higashi Y, Jitsuiki D, Chayama K, Yoshizumi M. Edaravone (3-methyl-1-phenyl-2-pyrazolin-5-one), a novel free radical scavenger for treatment of cardiovascular diseases. *Recent Pat Cardiovasc Drug Discov*.2006;1:85–93.
- 70.** Lapchak PA, Zivin JA. The lipophilic multifunctional antioxidant edaravone (Radicut) improves behavior following embolic strokes in rabbits: a combination therapy study with tissue plasminogen activator. *Exp Neurol*. 2009;215:95–100.
- 71.** Clendenon NR, Allen N, Gordon WH, et al. Inhibition of Na⁺-K⁺-ATPase activity following experimental spinal cord trauma. *J Neurosurg* 1978; 49: 563-8.
- 72.** Van der Worp HB, Kappelle LJ, Algra A, et al. The effect of tirilazad mesylate on infarct volume of patients with acute ischemic stroke.*Neurology*.2002;58:133–135.

- 73.** Shuaib A, Lees KR, Lyden P, et al. NXY-059 for the treatment of acute ischemic stroke. *N Engl J Med.* 2007;357:562–571
- 74.** Kano T, Harada T, Hirayama T, Katayama Y:Combination Therapy Using tPA and Eदारavone Improves the Neurotoxic Effect of tPA. *Interv Neuroradiol.* 2007 Mar 15;13 Suppl 1:106-8. Epub 2007 Jun 27.
- 75.** Zhang N, Komine-Kobayashi M, Tanaka R, Liu M, Mizuno Y, Urabe T. Eदारavone reduces early accumulation of oxidative products and sequential inflammatory responses after transient focal ischemia in mice brain. *Stroke.*2005;36:2220–2225.
- 76.** Unno Y, Katayama M, Shimizu H. Does functional outcome in acute ischaemic stroke patients correlate with the amount of free-radical scavenger treatment? A retrospective study of edaravone therapy.*Clin Drug Investig.*2010;30:143–155.
- 77.** Papadopoulos MC, Krishna S, Verkman AS. Aquaporin water channels and brain edema.*Mt Sinai J Med.* 2002;69:242–248.
- 78.** Andersson U, Wang H, Palmblad K, et al. High mobility group 1 protein (HMG-1) stimulates proinflammatory cytokine synthesis in human monocytes. *J Exp Med.* 2000;192:565–570.
- 79.** Xarchas K, Bourandas J:Injuries and disease of the spine in ancient times. *Spine*, 28 (13): 1481-1484, 2003
- 80.** Rosenfeld JV, Bandopadhyay P, Goldschlager T, Brown DJ. The ethics of the treatment of spinal cord injury: stem cell transplants, motor neuroprosthetics, and social equity. *Top Spinal Cord Inj Rehabil.* 2008;14:76–88.
- 81.** Aoyama T, Hida K, Kuroda S, et al. Eदारavone (MCI-186) scavenges reactive oxygen species and ameliorates tissue damage in the murine spinal cord injury model. *Neurol Med Chir.*2008;48:539–545.
- 82.** Diaz-Ruiz A, Ibarra A, Perz-Severiano F, et al:Constitutive and inducible nitric oxide synthase activities after spinal cord contusion in rats. *Neuroscience Letters*, 319:129-132, 2002.
- 83.** Suzuki K, Kazui T, Terada H, et al. Experimental study on the protective effects of edaravone against ischemic spinal cord injury.*J Thorac Cardiovasc Surg.* 2005;130:1586–1592.
- 84.** Takahashi G, Sakurai M, Abe K, Itoyama Y, Tabayashi K. MCI-186 prevents spinal cord damage and affects enzyme levels of nitric oxide synthase and Cu/Zn superoxide dismutase after transient ischemia in rabbits. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2003;126:1461–1466.
- 85.** Takahashi G, Sakurai M, Abe K, Itoyama Y, Tabayashi K. MCI-186 reduces oxidative

cellular damage and increases DNA repair function in the rabbit spinal cord after transient ischemia. *Ann Thorac Surg.* 2004;78:602–607.

86. Ohta S, Iwashita Y, Takada H, Kuno S, Nakamura T. Neuroprotection and enhanced recovery with edaravone after acute spinal cord injury in rats. *Spine.*2005;30:1154–1158.

87. Green AR, Shuaib A. Therapeutic strategies for the treatment of stroke. *Drug Discov Today.* 2006;11:681–693.

88. Çavdar S. Omurga ve Omurilik Anatomisi ve Embriyolojisi, Omurilik ve Omurga Cerrahisi Ed. M. Zileli ve A. Fahir Özer, 2. baskı, cilt 1, Meta Basım, Bornova, İzmir, 2002, s: 15-17

89. Netter FH:Embriyoloji, The Netter Collection of Medical illustration Nervous System, Volume 1:Part 1:Anatomy and Physiology, Ed:Brass A, Elsevier Saunders, 2007, pp:130-147.

90. Gray's Anatomy of the Human Body-Find-in depth information on the anatomy and physiology of the human body an yahoo education. Philadelphia:Lea& Febiger, 1918, Newyork Bartleby. com. 2000

91. Snell RS:Medulla Spinalis, Klinik Nöroanatomii, Lipincott-Williams&Wilkins/Nobel, İstanbul 2000, s:157-177.

92. Netter FH:Beyin ve omuriliğin anatomisi, The Netter Collection of Medical illustration Nervous System, Volume 1:Part 1:Anatomy and Physiology, Ed:Brass A Elsevier Saunders , 2007, pp:36-66.

93. Aydoğan S. A. Fahir Özer: Omuriliğin vasküler anatomisi ve kan akımı, Omurilik ve Omurga Cerrahisi, Ed.M. Zileli, A. Fahir Özer, 2. baskı, Meta Basım, Bornova, İzmir, 2002, s: 87-90

94. Faden AI, Demediuk P, Panter SS, Vink R. The role of the excitatory amino acids and NMDA receptors in traumatic brain injury. *Science* 1989; 244: 798-800.

95. Anderson DK, Means ED, Waters TR, Gren ES. Micro vasculer perfusion and metabolism in injured spinal cord after methylprednisolone treatment. *J Neurosurg* 1982; 56:106-13.

96. Popp AJ, Feustel P, Kimelberg HK in. Wilkins R. H. ,Rengachary (ed). *Neurosurg McGraw Hill*, 1996; pp 2623-37.

97. Tator CH, Fehlings MG. Review of the secondary injury theory of acut spinal cord trauma with emphasis on vasculer mechanisms. *J Neurosurg* 1991; 75: 15-26.

98. Anthes DL, Theriault E, Tator CH. Ultrastructural evidence for arterioler vasospasm after spinal cord trauma.*Neurosurg* 1996; 39: 804-14.

- 99.** Koyanagi I, Tator CH, Lea PJ. Three-dimensional analysis of the vascular system in the rat spinal cord with scanning electron microscopy of vascular corrosion casts. Part 2: acute spinal cord injury. *Neurosurgery* 1983; 285-92.
- 100.** Agrawal SK, Fehlings MG. Role of NMDA and non NMDA ionotropic glutamate receptors in traumatic spinal cord axonal injury. *J Neurosci* 1997;17:1055-63.
- 101.** Faden AI, Lemke M, Simon RP, Noble LJ. N-methyl-D-aspartate antagonist MK 801 improves outcome following traumatic spinal cord injury in rats: Behavioral, anatomic and neurochemical studies. *J Neurotrauma* 1988;5:33-45.
- 102.** Lu J, Ashwell K, Ken WS, Wait P. Advances in spinal cord injury: Role of apoptosis. *Spine* 2000; 25: 1859-66.
- 103.** Amar AP, Levy ML: Pathogenesis and pharmacological strategies for mitigating secondary damage in acute spinal cord injury. *Neurosurgery*, 44:1027-1040, 1999.
- 104.** Choi DW. Ionic dependence of glutamate neurotoxicity. *J Neurosci* 1987; 7: 369-79.
- 105.** Dumont RJ, Verma S, Okonkwo DO, Hurlbert RJ: Acute spinal cord injury, Part I: Contemporary Pharmacotherapy. *Clin. Neuropharmacology*, 24 (5): 254-264, 2001
- 106.** Akins PT, Liu PK, Hsu CY. Immediate early gene expression in response to cerebral ischemia: Friend or foe?. *Stroke* 1996; 27:1682-6.
- 107.** Young W, Koreh I. Potassium and calcium changes in injured spinal cords. *Brain Res* 1986; 365: 42-53.
- 108.** Choi DW. Glutamate neurotoxicity in cortical cell culture is calcium dependent. *Neurosci Lett* 1985;58:293-7.
- 109.** Lou J, Lenke LG, Ludwig FJ, O'Brien MF: Apoptosis as a mechanism of neuronal cell death following acute experimental spinal cord injury. *Spinal cord*, 36:683-690, 1998
- 110.** Raff M: Cell suicide for beginners. *Nature*, 396:119-122, 1998.
- 111.** Voux DL and Korsmeyer SJ: Cell death in development, *Cell*, 96:245-25, 1999.
- 112.** Li M, Ona VO, Chen M, et al: Functional role and therapeutic implications of neuronal caspase-1 and -3 in a mouse model of traumatic spinal cord injury. *Neuroscience*, 99:333-342, 2000
- 113.** Brillantes AB, Ondrias K, Scott A, et al. Stabilization of calcium release channel function by FK 506 binding protein. *Cell* 1994 77:513-23.
- 114.** Bringley FJ, Tiffert T, Scarpa A. Mitochondria and other calcium buffers of squid axon studied in situ. *J Gen Physiol* 1978; 72: 101-27.
- 115.** Kumar K, Groszmann M, Krause GS, et al. Ultrastructural and ionic studies in global ischemic dog brain. *Acta Neuropathol (Berl)* 1987; 73: 393-9.

- 116.** Agrawal SK, Nashmi R, Fehlings MG:Role of L-and N-type calcium channels in the pathophysiology of traumatic spinal cord white matter injury. *Neuroscience*, 99:179-188, 2000.
- 117.** Choi DW. Calcium-mediated neurotoxicity:Relationship to specific channel types and role in ischemic damage. *Trends Neurosci* 1988; 11: 465-9.
- 118.** Hall ED, Wolf DL. A pharmacological analysis of the pathophysiological mechanisms of posttraumatic spinal cord ischemia.*J Neurosurg* 1986; 64: 951-61.
- 119.** Braughler JB, Duncan LA, Goodman T. Calcium enhances in vitro free radical-induced damage to brain synaptosomes, mitochondria and cultured spinal cord neurons. *JNeurochem* 1985;45:1288-93.
- 120.** Thomas AJ, Nockels RP, Pan HQ, et al:Progesteron is neuroprotective after acute experimental spinal cord trauma in rats, *Spine*, 24 (20):2134-2138, 1999
- 121.** Zileli M:Omurilik yaralanmasının farmakolojik tedavisi. *Omurilik ve Omurga Cerrahisi*. Ed. Zileli M, Özer AF, 2. Baskı, Saray Medikal yayıncılık, İzmir, 2002, s:833-840.
- 123.** Kaptanoğlu E, Beşkonaklı E, Solaroğlu İ, et al:Magnesium sulfate treatment in spinal cord injury:emphasis on vascular changes and early clinical results. *Neurosurg. Rev*, 26:283-287, 2003
- 124.** Heffner JE, Repine JE:Pulmonary strategies of antioxidant defense. *Rev Respir Dis*, 140:531-554, 1989
- 125.** Hall ED. Inhibition of lipid peroxidation in central nervous system trauma. *J Neurotrauma*.1991;8 (SI):31-41.
- 126.** Hall ED, Yokers PA, Andrus PK:Biochemistry and Pharmacology of LipidAntioxidant Inacute Brain and Spinal Cord Injury. *J Neuro Trauma*, 9 (1):165-172, 1992
- 127.** Lu J, Ashwell K, Ken WS, Wait P. Advance in spinal cord injury: Role of apoptosis. *Spine* 2000; 25:1859-66.
- 128.** Kellogg EW 3rd, Fridovich I:Superoxide, hydrogen peroxide and singlet oxygen in lipid peroxydation by a xanthine oxidase system. *J. Biol. Chem.* 250:8812-8817, 1975.
- 129.** Uzan M:Medulla spinalis yaralanmalarında fizyopatoloji, *Medulla Spinalis Yaralanmaları*, Ed. Hancı M, Aydınöz Ö, Logos Yayıncılık, istanbul, 2000, s:152-161
- 130.** Cheeseman KH, Salter TF:An introduction to free radical biochemistry. *Brit. Med Bul.* 49:481-493, 1993
- 131.** Görgülü A, Kırış T, Ünal F, et al:Superoxide dismutase activity and the effects on NBQX and CPP on lipid peroxidation in experimental spinal cord injury. *Res Exp Med* 199:285-293, 2000

- 132.** Kaptanoğlu E, Charles H, Tator CH: Omurilik yaralanması sonrası nöral koruma stratejileri. Omurilik ve Omurga cerrahisi, Ed. Zileli M, Özer AF, 2. baskı, Meta basım, Bornova, İzmir, 2002, s:813-832.
- 133.** Allen AR. Surgery of experimental lesion of spinal cord equivalent to crush injury of fracture dislocation of spinal column.Preliminary report.JAMA 1911;57:877-80.
- 134.** Bethea JR, Dietrich WD:Targeting the host inflammatory response in traumatic spinal cord injury. Current Opinion in Neurology, 15:355-360, 2002
- 135.** Anderson BO, Brown JM, Harken AH. Current research review: Mechanism of neutrofil-mediated tissue injury. J Surg Res 1991;51:170-9.
- 136.** Wang CX, Olschowka JA, Wrathall JR:İncrease of interleukin-1 beta m RNA and protein in the spinal cordfollowing experimental traumatic injury in the rat. Brain research, 759:190-196, 1997.
- 137.** Segal JL, Gonzales E, Yousefi S, Jamshi-Dipour L, Brunnemann SR. Circulating levels of IL-2R, ICAM-1, and IL-6 in spinal cord injuries.Arch Phys Med Rehabil 1997; 78: 44-7.
- 138.** Faraci FM, Brain JE. Nitric oxide and cerebral circulation.Stroke 1994; 25: 692-703.
- 139.** Beckman JS, Beckman TW, Chen J. Appearant hydroxyl radical production by peroxynitrite: Implications for endotelial injury from nitric oxide and superoxide. Proc Natl Acad Sei USA 1990;87:1620-4.
- 140.** Isaksson J, Faroogue M, Olsson Y:İmproved functional outcome after spinal cord injury in iNOS deficient mice. Spinal cord 43:167-170, 2005.
- 141.** Çakır E, Baykal S, Karahan SC, et all:Acute phase effects of ATP-MgCl₂ on experimental spinal cord injury. Neurosurg. Rev, 26:67-70, 2003.
- 142.** Ikeda O, Murakami M, İno H, et all:Acute up-regulation of brain derived neurotrophic factor expresion resulting from experimentally induced injury in the rta spinal cord. Acta Neuropathol, 102:239-245, 2001.
- 143.** Ducker TB, Spengler DM. Spinal cord injury and glucocortical steroid therapy. J Spinal Disorders 1990;3 (4):433-7.
- 144.** Kakulas BA. Phatology of Spinal Injuries.Cent Nerv Syst Trauma 1984;1 (2):117-29.
- 145.** Ellison D:Neuropathology. A reference text of CNS pathology. 1998 Mosbyİnternational ltd. Grafos SA. Barcelona, Spain, pp 1121-1123
- 146.** De Girolami U, Frosch MP, Richardson EP. Regional Neurophatology:Diseases of the spinal cord and vertebral column. Graham DI, Lantos PL ed. Greenfield's Neurophatology& Edition.London. Arnold Pub: 1997; 1905-21.

- 147.** Huges T. Neurophatology of spinal cord. Young RR, Woolsey RM, ed. Diagnosis and Management of Disorders of the Spinal Cord. Philadelphia: W B Saunders: 1995; 49-67.
- 148.** Dohrman GJ, Wagner FC, Bucy PC. The microvascularite in transitory traumatic paraplegia. An electron microscopic study in monkey. *J Neurosurg* 1971;35: 263-71.
- 149.** Tator CH. Experimental and clinical studies of pathophysiology and management of acute spinal cord injury. *J Spinal Cord Med* 1996; 19: 206-14.
- 150.** Esiri MM. Histology. Openheimer's Diagnostic Neurophatology. Practical Manual. London: Blackwell Science Ltd 1996; 51-61.
- 151.** Ellison D: Neurophatology. A reference text of CNS pathology. 1998 Mosby International Ltd. Grafos SA. Barcelona, Spain, pp 1121-1123
- 152.** Schwab M. E: Repairing the injured spinal cord, *Science*, 295:1029-1031, 2002
- 153.** Guizar-Sahagun G, Grijalva I, Madrazo I, et al: Development of posttraumatic cysts in the spinal cord of rats subjected to severe spinal cord contusion. *Surg Neurol* 41:241-249, 1990.
- 154.** Hayes KC, Kakulas BA. Neurophatology of human spinal cord sustained in Sports-related Activities. *J Neurotrauma* 1997;14:235-48.
- 155.** Finger S. Brain damage and neuroplasticity: mechanism of recovery or development? *Brain Res* 1985;10: 177-86.
- 156.** Farmer SF. Plasticity of central motor pathways in children with hemiplegic cerebral palsy. *Neurology* 1991;41:1505-10.
- 157.** Nirkko AC. Human cortical plasticity: functional recovery with minor movements. *Neurology* 1997;48:1090-3.
- 158.** Martin ES. Regeneration of lesioned corticospinal tract fibers in adult rat spinal cord under experimental conditions. *Spinal Cord* 1997;35:400-73.
- 159.** Meiri KF. Growth-associated protein, GAP-43, A polypeptide that is induced when neurons extend axons, is a component of growth cones and corresponds to pp46, a major polypeptide of a subcellular fraction enriched in growth cones. *Proc Natl Acad Sci USA* 1986; 83: 353
- 160.** Schnell L. Axonal regeneration in the rat spinal cord produced by antibody against myelin-associated neurite growth inhibitors. *Nature* 1990; 343: 269-72
- 161.** Tator CH: Strategies for recovery and regeneration after brain and spinal cord injury. *Injury Prevention* 8: 33-36, 2002
- 162.** Duh MS, Shepard MJ, Wilberger JE, Bracken MB: The effectiveness of surgery on the treatment of acute spinal cord injury and its relation to pharmacological treatment.

- 163.** Bracken MB, Shepard MJ, Collins WF, Holford TR, Young W, Baskin DS, Eisenberg HM, Flamm E, Leo-Summers L, Maroon J, et al. A randomized, controlled trial of methylprednisolone or naloxone in the treatment of acute spinal cord injury. Result of the Second National acute spinal cord Injury Study. *N Engl J Med* 1990; 322: 1405-11.
- 164.** Hall ED, Wolf DL, Braughler JM. Effects of single large dose methylprednisolone sodium succinate on experimental posttraumatic spinal cord ischemia: Dose-response and time-action analysis. *J Neurosurg* 1984; 61: 124-30.
- 165.** Schwartz G, and Fehlings MG. Evaluation of the neuroprotective effects of sodium channel blockers after spinal cord injury: improved behavioral and neuroanatomical recovery with riluzole. *J Neurosurg (Spine 2)* 2001; 94: 245-56.
- 166.** Rosenberg LJ, Teng YD, Wrathall JR: Effects of the sodium channel blocker tetrodotoxin on acute white matter pathology after experimental contusive spinal cord injury. *The Journal of Neuroscience*, 19 (14): 6122-6133, 1999
- 167.** Simpson RK, Hsu CY, Dimitrijevic MR. The experimental basis for early pharmacologic intervention in spinal cord injury. *Paraplegia* 1991; 29: 364-72
- 168.** Gorio A, Gökmen N, Erbayraktar S, et al: Recombinant human erythropoietin counteracts secondary injury and markedly enhances neurological recovery from experimental spinal cord trauma. *PNAS*, 99: 9450-9455, 2002
- 169.** Mao J, Hayes RL, Price DD, Coghill RC, Lu J, Mayer DJ. Postinjury treatment with GM-1 ganglioside reduce nociceptive behaviors and spinal cord metabolic activity in rats with experimental peripheral mononeuropathy. *Brain Res* 1992; 584: 18-27.
- 170.** Hyes KC, Potter PJ, Wolfe DL, et al. 4-Aminopyridine in patients with spinal cord injury. *J Neurotrauma* 1994; 11: 433-46.
- 171.** Barros Filho TEP, Oliveria RP, Tsanaclis AM, et al: An experimental model for the transplantation of fetal central nervous system cells to the injured spinal cord in rats. *Rev. Hosp. Clin. Fac. Med. S. Paolo*, 57 (69): 257-264, 2002
- 172.** Fu ES, Tummala RP: Neuroprotection in brain and spinal cord trauma. *Current opinion in anaesthesiology*, 18: 181-187, 2005
- 173.** Yinghai D, Tiande S, Yifeng Z, et al: Ultraviolet blood irradiation and oxygenation affects free radicals and antioxidant after rabbit spinal cord injury. *Chin. Med*, 113 (11): 991-995, 2000
- 174.** Dumont RJ, Verma S, Okonkwo DO, Hurlbert RJ: Acute spinal cord injury, Part II: Contemporary Pharmacotherapy. *Clin. Neuropharmacology*, 24 (5): 265-279, 2001

- 175.** Young W. Spinal cord injury pathophysiology and therapy. In: Narayan RK, Wilberger JE, Povlishock JT (eds). Neurotrauma. New York: McGraw-Hill; 1996; 1079-82.
- 176.** Moolenaar W. H. Lysophosphatidic acid, a multifunctional phospholipid messenger, *J Biol Chem* 1995; 270: 12949-52.
- 177.** Stewart PA, Hayakama K, Farrell C, Del Maestro RF. Quantitative study of microvessel ultrastructure in human peritumoral brain tissue. *J Neurosurg* 1987; 67: 697-705.
- 178.** Rivlin AS, Tator CH. Regional spinal cord blood flow in rats after severe cord trauma. *J Neurosurg* 1978; 49: 844-53.
- 179.** Farooqui AA, Haun SF and Horrocks LA. Ischemia and hypoxia, in *Basic Neurochemistry* 1994; 867-83.
- 180.** Braugler JM, Hall ED. Involvement of lipid peroxidation in central nervous system injuries. *J Neurotrauma* 1992; 9 (SI): SI-7.
- 181.** Demonopoulos HB, Flamm ES, Seligman MI. The free radical pathology and microcirculation in the major central nervous system disorders. *Acta Physiol Scand Supl* 1980; 492: 91-119.
- 182.** Wang GH, Jiang ZL, Li YC, Li X, Shi H, Gao YQ, Vosler PS, Chen J.: Free-radical scavenger edaravone treatment confers neuroprotection against traumatic brain injury in rats. *J Neurotrauma* 2011 Oct; 28 (10): 2123-34. doi: 10.1089/neu.2011.1939. Epub 2011 Sep 27.
- 183.** Hall ED, Braugler JM: Central nervous system trauma and stroke II. Physiological and pharmacological evidence for the involvement of oxygen radicals and lipid peroxidation. *Free Radic Biol Med.* 6: 303-313, 1989
- 184.** Tarlov IM. Spinal Cord Compression. Mechanism of Paralysis and Treatment. Springfield, III: Charles C Thomas, 1957.