

T 1771



T.C.
AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
NÖROŞİRÜRJİ ANABİLİM DALI

AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ
MERKEZ KÜTÜPHANESİ

**DENEYSEL OMURİLİK TRAVMA MODELİNDE⁺
NİMODİPİN VE MELATONİNİN LİPİD
PEROKSİDASYON VE FONKSİYONEL İYİLEŞME
ÜZERİNE ETKİSİ**

Uzmanlık Tezi

Dr. Serkan TORUN

Tez Danışmanı : Yrd.Doç.Dr. Tanju UÇAR

“Tezimden Kaynakça Gösterilerek Faydalanılabilir”

Antalya, 2005

ÖNSÖZ

Uzmanlık eğitimime başladıktan sonra edindiğim izlenim; nöroşirürjinin sevinci ve hüznü büyük olur. Bu iki duygu paylaşılmalıdır.

Benimle bu iki duyguyu paylaşan, eğitimimde büyük katkıları olan başta **Prof.Dr.Recai Tuncer** olmak üzere hocalarım, **Doç.Dr.Saim Kazan'a**, **Doç.Dr.Cem Açıkbaş'a**, **Yrd.Doç.Dr.Mahmut Akyüz'e**, birlikte çalışmaktan övündüğüm asistan arkadaşlarıma, hemşire ve klinik çalışanlarına teşekkürlerimi sunmayı borç bilirim. Asistanlığım süresince her zaman desteğini yanımda hissettiğim, tez hocam, ağabeyim **Yrd.Doç.Dr.Tanju Uçar'a** teşekkür ederim. Tezimin hazırlanması aşamasında yardımlarını esirgemeyen **Araş.Gör.Dr.Cenk Ermol'a**, Patoloji Anabilim Dalı'ndan **Doç.Dr.İnanç Gürer'e**, Biyokimya Anabilim Dalı'ndan **Prof.Dr.Aslı Baykal'a** teşekkür ederim.

Ve ilk eğitimimi veren ve beni ben yapan sevgili anne – babama ve uzmanlık eğitimim süresince desteğini ve sabrını esirgemeyen eşim **Av.İşıl Ece Torun'a** teşekkür ederim.

Dr. Serkan TORUN
Antalya, 2005

İÇİNDEKİLER

	<u>SAYFA</u>
SİMGELER ve KISALTMALAR DİZİNİ	v
ŞEKİLLER DİZİNİ	vi
ÇİZELGELER DİZİNİ	vii
1. GİRİŞ ve AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1 Tarihçe	3
2.2 Epidemiyoloji	4
2.3 Omurilik Anatomisi	5
2.4 Omurilik Yaralanmasında Fizyopatoloji	10
2.5 Nörolojik İyileşmenin Biyolojik Temeli	20
2.6 Omurilik Yaralanmasında Klinik Bulgular	22
2.7 Deneysel Omurilik Yaralanma Modelleri	23
2.8 Omurilik Yaralanmasının Değerlendirilmesi	26
2.9 Omurilik Yaralanmasında Farmakolojik Tedavi	28
2.10 Omurilik Yaralanmasında Cerrahi Tedavi	31
3. GEREÇLER VE YÖNTEM	32
3.1 Deney Protokolü ve Cerrahi Girişim	32
3.2 Biyokimyasal Analiz	36
3.3 Işık Mikroskopi Çalışması	36
3.4 Fonksiyonel İyileşmenin Değerlendirilmesi	36
3.5 İstatistiksel Analiz	36
4. BULGULAR	37
4.1 Fizyolojik Parametreler	37
4.2 Lipid Peroksid Seviyeleri	40
4.3 Eğik Düzlem Testi Sonuçları	41
4.4 Modifiye Tarlov Motor Skala Sonuçları	41
4.5 Işık Mikroskopi sonuçları	42
5. TARTIŞMA	46
ÖZET	54
KAYNAKLAR	55

KISALTMALAR VE SİMGELER DİZİNİ

ARA	Arteria radikularis anterior
ARP	Arteria radikularis posterior
ASA	Arteria spinalis anterior
ASP	Arteria spinalis posterior
AV	Arteria vertebralis
BHT	Butilated hidroksi-toluen
cc	Santilitre
cm	Santimetre
kg	Kilogram
L	Lipid radikali
LH	Doymuş yağ asidi
LOO	Lipid peroksi radikali
LOOH	Lipid hidroperoksit
MDA	Malondialdehit
MEP	Motor uyarılmış potansiyel
mg	Miligram
mmHg	Milimetreciva
M Ö	Milattan önce
NMDA	N-metil-D-aspartat
nmol	Nanomol
OAB	Ortalama arter basıncı
RA	Radiküler arter
SEP	Duysal uyarılmış potansiyel
TBA	Tiobarbitürik asit
TCA	Triklo asetik asit
TRH	Tirotropin salgılatıcı hormon
C°	Santigrad derece

ŞEKİLLER DİZİNİ

<u>Şekil</u>	<u>Sayfa</u>
2.3.1.1 Omurilik vasküler anatomisi	6
2.3.2.1 Omuriliğin iç yapısı	7
2.3.2.2 Omurilik, inen ve çıkan yollar	9
2.4.1.1 Omurilik travmasında primer yaralanma	11
2.4.2.1 Nöronlardaki sekonder yaralanma mekanizması	14
2.8.1.1 Eğik düzlem testi	27
3.1.1 Torakal laminektomi sonrası omuriliğin görünümü	33
3.1.2 Ratdan alınan yaklaşık 2 cm lik omurilik örneği	34
3.1.3 Omuriliğe uygulanan klip kompresyon modeli	35
4.5.1 Grup I x100 büyütme	43
4.5.2 Grup I x200 büyütme	43
4.5.3 Grup II x100 büyütme	44
4.5.4 Grup II x200 büyütme	44
4.5.5 Grup III x200 büyütme	45
4.5.6 Grup IV x200 büyütme	45

ÇİZELGELER DİZİNİ

<u>Cizelge</u>	<u>Sayfa</u>
2.4.1.1	İnsan omurilik yaralanmasında primer mekanizmalar
2.4.2.1	Omurilik travmasında sekonder yaralanma
2.4.2.2	Lipid peroksidasyon mekanizması
2.7.1	Omurilik yaralanma modelleri
2.8.1.1	Modifiye Tarlov Skalası
4.1.1	Cerrahi prosedür öncesi OAB (ort $\pm$ SD)
4.1.2	Grup I: Preop, perop ve postop OAB (ort $\pm$ SD)
4.1.3	Grup II: Preop, perop ve postop OAB (ort $\pm$ SD)
4.1.4	Grup III: Preop, perop ve postop OAB (ort $\pm$ SD)
4.1.5	Grup IV: Preop, perop ve postop OAB (ort $\pm$ SD)
4.2.1	Omurilik doku MDA seviyeleri (ort $\pm$ SD)
4.3.1	Eğik düzlem testi sonuçları (ort $\pm$ SD)
4.4.1	Modifiye Tarlov Gradeleme sonuçları (ort $\pm$ SD)

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Akut omurilik yaralanmaları, günümüzde oldukça yaygın görülen, mortalite ve morbiditesi yönünden bireysel, sosyal ve ekonomik yaşama olumsuz etkileri olan sağlık sorunlarından biridir.

Omurilik yaralanması paraparezi ile günlük işlerini yapabilen, hafif sakatlanmış bireyler yanında, tetraplejik, solunumu olmayan, tamamen bakıma muhtaç bireyler doğurabilir. Hepsinden önemlisi bu bireyler omurilik yaralanması öncesi aktif, bir başkasına bağımlı değilken, aniden başlarına gelen bu değişiklik sonucu yaşam mücadelesi vermelerinin yanı sıra, psikolojik sorunlarıyla da savaşmak zorunda kalmaktadırlar. Bunun yanında, bu olguların yakınlarından rehabilitasyon aşamasında büyük fedakarlıklar yapmaları da beklenmektedir.

Omurilik yaralanmasının bir diğer boyutu ekonomik kayıplardır. Her bir olgunun ortalama üç ay hastane tedavisine ihtiyaç duyması ve bıraktığı ciddi sekeller nedeniyle iş gücü kaybı ekonomik kayıplara yol açar. Omurga ve omurilik yaralanmalarından, ilk tanımlandığı yıllardan bu yana hep dramatik bir olay olarak bahsedilmiştir. Amerika Birleşik Devletleri'nde yapılan istatistiksel bir çalışmaya göre bir total omurilik yaralanması topluma yaşam boyu 1.5 milyon dolarlık bir tıbbi harcama yükü getirmektedir (1). Buna kazazedenin işini ve yakınlarının zamanlarını eklersek rakam daha da büyür. Ülkemizin de gelişmekte olan ve trafik kazalarının sık rastlandığı bir ülke olduğunu göz önünde bulundurursak omurga ve omurilik yaralanmalarının ekonomiye ağır bir yük getirdiği kaçınılmaz bir gerçek olarak karşımıza çıkmaktadır.

Omurilik yaralanmasının bu denli olumsuz etkilerinin olması, şu ana kadar olan gelişmelere rağmen tam anlamıyla tedavi edilememesi klinisyenleri ve araştırmacıları yeni tedavi arayışlarına itmektedir. Araştırmacılar bir yandan omurilik yaralanmasında rol oynayan fizyopatolojik olayları araştırırken, diğer yandan bulunan yeni fizyopatolojik mekanizmalardan hareket ederek yeni terapötik etkileri keşfetmeye çalışmaktadırlar. İşte tüm

bu çabalar için insan omurilik yaralanmalarına benzer modelleri hayvanlarda oluşturmak gereği vardır.

2000 – 2010 yılları arası tüm dünyada "Decade of the spine" olarak kabul edilmiştir. Bu dekatta omurilik travmalarının tedavisinde de önemli yollar alınacağı umulmaktadır

Bu çalışmada; melatonin ve nimodipinin deneysel oluşturulmuş omurilik yaralanması üzerindeki etkileri çeşitli fizyolojik, biyokimyasal ve histopatolojik parametreler kullanılarak araştırılmaya çalışılmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1 TARİHÇE

Omurga ve omurilik travmaları hakkındaki ilk yazılı belgeye M.Ö. 3000 – 2500 yılları arasında Mısır'da Edwin Smith papirüslerinde rastlanmıştır (2). Hipokrat'da yaklaşık M.Ö. 400 yıllarında paraplejiyi tarif etmiştir (3). İlk kez Galen 2. yüzyılda omurilik insizyonu yapmış ve longitudinal insizyonun fonksiyonel, transvers insizyonun total kayıba neden olduğunu tariflemiştir (4).

Araştırmacılar, omurilik yaralanmasının fizyopatolojisini incelemek ve tedavi yöntemlerini keşfetmek için deney hayvanlarında insandakine benzer omurilik yaralanması oluşturma çabası içine girmişlerdir. İlk deneysel çalışmalar 1890 yılında Schmaus tarafından tavşanda laminektomiye takiben spinal korda parmakla basılması şeklinde yapılmıştır (5). Daha sonra travma şeklinin standardize edilmesine yönelik çalışmalar yapılmıştır. Bunun ilk örneği 1911 yılında Allen tarafından tarif edilmiştir. Bu modelde Allen travmayı omurilik üzerine yüksekten ağırlık düşürerek uygulamıştır (6). 1953 de Tarlov epidural aralıkta balon şişirerek, 1954 de Fontaine klemp ile omuriliği sıkıştırarak, 1978 de Rulin anevrizma klibi ile deneysel omurilik yaralanma modeli oluşturmuştur (6). Watson 1986 da laser ile omurilik insizyonu yapmıştır (7). 1992 de Stokes omuriliğe yapılacak darbenin şiddetini ve hızını önceden belirleyip darbe sonunda ön görülen travmanın olup olmadığını denetleyen elektromekanik bir cihaz geliştirmiştir (8). Omurilik yaralanmasında sekonder yaralanma kavramını da ilk olarak Allen bildirmiştir. Omurilik yaralanması sonucu ortaya çıkan hematomiyelinin boşaltıldığı köpeklerde klinik düzelme olduğunu gözleyerek, hemorajik nekrotik bir doku içindeki zararlı bir ajanın sekonder yaralanmaya neden olduğu teorisini öne sürmüştür (9,10). Nemecek, bu durumu "otodestruksiyon" olarak tanımlamıştır (11). Seksenli yıllarda yaralanmadan sonra omurilik kan akımında azalma, mikrosirkülasyon bozukluğu, tromboz, hemoraji, vazospazm ve nörojenik şok olduğu deneysel çalışmalarda gösterilmiştir (12,13).

Deneysel çalışmalarda omurilik yaralanmasının tedavisi için pek çok farmakolojik ajan (Nimodipin, Verapamil, Melatonin, GM-1 gangliozyd, Trilazad, TRH, Mexiletin vs.) ve yöntem denemiştir. Nimodipinin ve melatoninin deneysel çalışmalarda kullanımı seksenli yılların ortalarında başlamıştır ve günümüzde de hala deneysel araştırmalarda kullanılmaktadır.

Faden 1992 yılında omurilik yaralanmasında hayvan modellerindeki varyasyonların en aza indirgenmesi gerektiğini vurgulamaktadır (6). Bu nedenle aynı travma şiddeti uygulanan sıçanlarda aynı travmatik etkiyi elde edebilmek, doğru çalışma sonuçlarını elde etmenin ilk basamağını oluşturmaktadır.

2.2 EPİDEMİYOLOJİ

Epidemiyoloji ile ilgili en kapsamlı çalışma 1975 de Kurtzke'nin değişik serileri karşılaştıran makalesi olmuştur (14)

Yıllık görülme sıklığının 30 – 40 / 1.000.000, prevalansının ise 906 / 1.000.000 olduğunu göz önüne alırsak, ülkemizde her yıl yaklaşık 1800 yeni olgunun çıktığı hesaplanabilir. Omurga ve omurilik yaralanmalarında genç ve erkek nüfus hakimiyeti ön plandadır. Yaş ortalaması yaklaşık 29, kadın / erkek oranı ise ¼ dür (15). Yaralanmaların 2/3 ü trafik kazaları ve yüksekten düşme sonucu olmaktadır.

Yıllık ölüm oranlarına bakıldığında, bu oranın travma sonrası 1. yılda en yüksek olduğu, daha sonra azaldığı ve 10 yıllık toplam ölüm oranının lezyonun ağırlığına göre farklı olmak üzere %20 ile %65 olduğu saptanmıştır. Ölüm nedenleri arasında, günümüzde sepsis (bası yarası ve pnömoni) üriner komplikasyonların önüne geçmiştir (16).

2.3 OMURİLİK ANATOMİSİ

2.3.1. Vasküler Anatomi

Omuriliği arteria vertebralisin (AV) dalları olan; önde arteria spinalis anterior (ASA) ve iki adet arteria spinalis posterior (ASP) ile her segmentte intervertebral foramen içine giren radiküler arterler (RA) beslerler (17). (Şekil 2.3.1.1.)

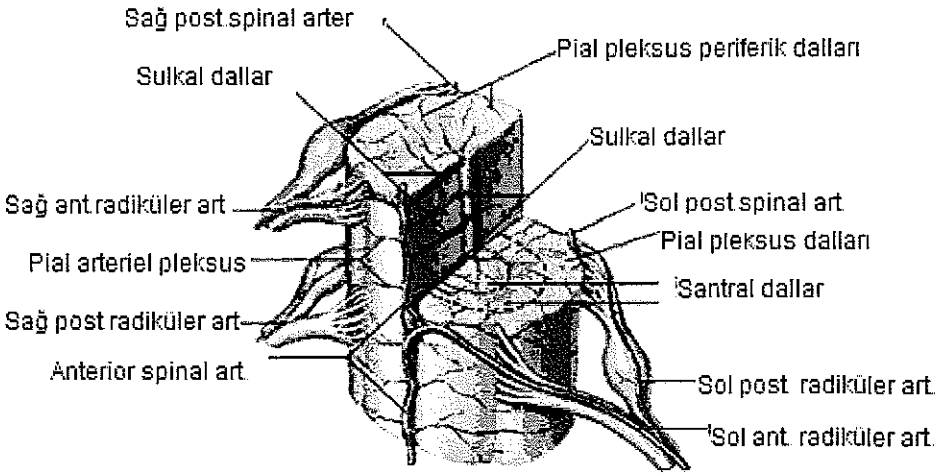
ASA; iki AV den ayrılan ince dalların Y harfi biçiminde birleşmesiyle oluşur. Fissura mediana anterior ön yüzünde, omurilik boyunca conus medullaris kadar iner. Oradan cauda equina ve filum terminaleyi izleyen ince dallara dönüşür. Her internal foramenden giren RA'lerin arteria radikularis anterior (ARA) dallarıyla anastomoz yapar. ASA'un arka yüzünden çıkan central arterioller fissür boyunca merkezi gri cevhere dağılırlar (17).

ASP; vertebral arterin hemen foramen magnumdan geçtiği yerden çıkarak medulla oblongatanın arkasından dolanırlar. Foramen magnumu geçtikten sonra, arka köklerin hemen çıkış kenarlarını izleyerek, iki taraflı aşağı inerler. Arterler, RA'in arteria radikularis posterior (ARP) adı verilen dallarıyla anastomoz yaptığı gibi, iki tarafın arterleride birbirleriyle anastomoz yapar.

RA; her bir foramen intervertebralis içinden geçerek kanala giren segmental arterlerdir. Bulundukları düzeye göre yukarıdan aşağı doğru arteria vertebralis, arteria thyroidea inferior, arteria servikalis profunda, arteria interkostalis, arteria iliolumbalis ve arteria sacralis den çıkarlar. Foramenden kanalın içine girer girmez bir kalın periferik dal ile bir ince nöral dala ayrılırlar. Periferik dal epidural aralığa dağılırken, nöral dal durayı delerek sinir köklerini izler. Ön kökü izleyen bir ARA ile arka kökü izleyen bir ARP dalına ayrılırlar. Sonuçta omuriliğin derin ve yüzeysel bütün arterleri birbirleri ile anastomoz yaparlar (17).

ASA; omuriliğin 2/3 ön bölümünü, ASP ise 1/3 arka bölümünü besler. ASA ve ASP den gelen kan üst servikal segmentleri beslemeye yeterli olur. Daha alt segmentlerin kanının çoğunluğu segmental radiküler arterlerden gelir (17).

SPİNAL KORD VASKÜLER ANATOMİSİ



Şekil 2.3.1.1 Omurilik Vasküler Anatomisi (18)

2.3.1. Omuriliğin İç Yapısı:

Gri Cevher (Substantia Grisea): Nuclei ve laminae olarak organize olan sinir hücresi grupları; cornu posterius (arka boynuz), cornu laterale (dışyan boynuz), ve cornu anterius (ön boynuz) ile santral gri bölge olarak düzenlenir (19). (Şekil 2.3.1.2)

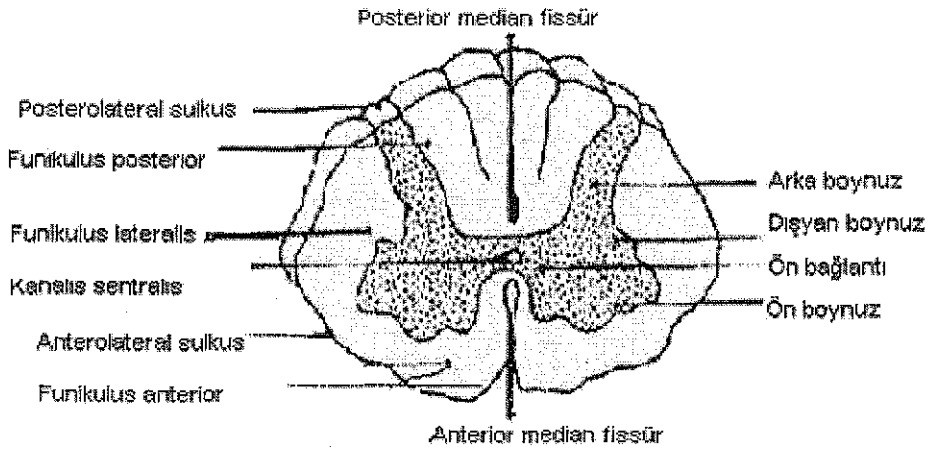
Arka boynuz laminaları (lamina I-III) duysaldır. Lamina II, spinotalamik duysal yolların ikinci nöronları ile basit refleks arkuslarını içerir (19).

Dışyan boynuzdaki çekirdekler (lamina VII), otonom sinir sisteminin sempatik bölümünün preganglionik nöronlarını içermektedir. Bunların aksonları, T1 ve L2 seviyeleri arasındaki ventral kökler yolu ile

omuriliği terk ederler ve periferik bir gangliondaki postganglionik nöronlar ile sinaps yaparlar (19).

Ön boynuzdaki çekirdekler (lamina IX), istemli hareketler için alt motor nöronları (alfa motor nöronlar) ve kas tonusunu düzenleyen daha küçük nöronları (gama motor nöronlar) içerir. Bu nöronlar omuriliği (pars intermedia) ventral kökler yolu ile terk ederler (19).

Santral gri alan (lamina VIII) ise birçoğu refleksler ile ilişkili, bir kısmı da traktus spinoretikularisin parçası olan küçük internöronların bir kümesini kapsar (19).



Şekil 2.3.2.1 Omuriliğin İç Yapısı (19)

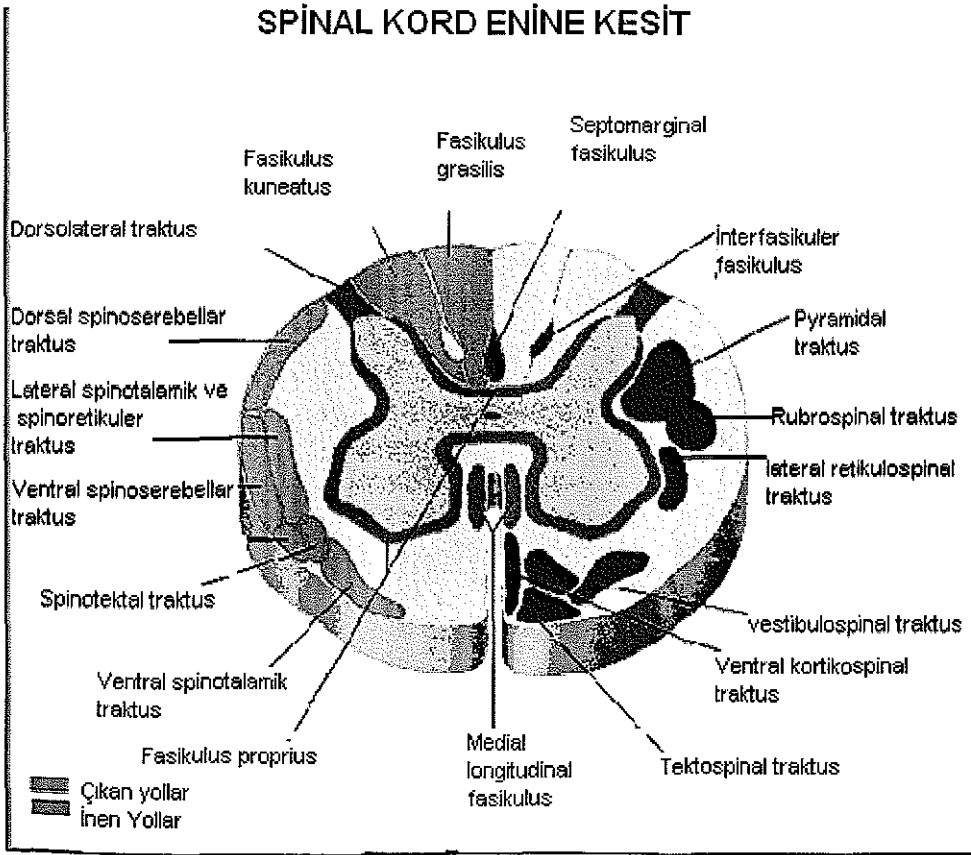
Beyaz Cevher (Substantia Alba): Sinir aksonlarının demetleri, traktuslar (sütunlar) şeklinde organize olurlar. Bazıları kommissura anteriorda karşı tarafa geçen çok sayıda inen (motor) ve çıkan (duysal) traktuslar omurilikde üç kolon (funikulus) halinde tanımlanır. Funikulus anterior, funikulus lateralis ve funikulus posterior (19) (şekil 2.3.2.1 ve 2.3.2.2.)

Motor yollar; traktus kortikobulbaris, traktus kortikospinalis, traktus vestibulospinalis ve traktus retikülospinalisden oluşur. Traktus kortikobulbaris, ancak beyin sapına kadar uzanır ve baş ile boyunun istemli hareketlerine aracılık eder. Aksonları, kranial sinir çekirdeklerinde

alt motor nöron aktivitesini ipsilateral, kontralateral ve bir kısımda mikst olarak gösterirler. Traktus kortikospinalis (piramidal yol), çoğunluğu beyin sapının alt kısmında çaprazlaşır böylece beyinin her bir tarafı vücudun karşı tarafını kontrol eder. Aksonları, traktus kortikospinalis lateralis olarak omurilik içinde aşağı inerler, gri cevherin ön boynuzundaki alt motor nöronlarda sonlanırlar. Bu yol boyunun alt tarafındaki istemli hareketlere aracılık eder. Traktus vestibulospinalis ve traktus retikulospinalis gibi ekstrapiramidal yollar alt motor nöron aktivitesine etki yapar ve bu ilişki sayesinde, sırasıyla kas tonusunu ve visseral sempatik fonksiyonu etkilerler (19).

Duysal (çıkan) yollar, farklı duysal modaliteleri (örneğin; hafif dokunma, ağrı, basınç, sıcaklık) beyin sapına taşımaktadır. Bazıları çaprazlaşır, diğerleri ise beyin sapında çaprazlaşmak üzere omuriliğin aynı tarafında yükselirler. Başlıca funikulus posterior, traktus spinotalamikus lateralis, traktus spinotalamikus anterior, traktus spino retikulotalamikus ve spinoserebellar yollardan oluşur (19). Funikulus posterior (fasikulus kuneatus ve fasikulus grasilis) üç nöronlu bir yol olup, dokunma ve proprioseptif (derin) duyuları taşır. 1. nöronları dorsal kök ganglionunda (ganglion spinale) yerleşir ve bunların santral uzantısı funikulus posteriora gider. Bunların aksonları, ipsilateral olarak medulla oblangatadaki nukleus grasilis (alt ekstremité için) ve nukleus kuneatus (üst ekstremité için) doğru yukarı çıkmaktadır. 2. nöronu beyin sapı içinde yer alır ve aksonları çaprazlaşarak talamusun nukleus ventralis posterolateralisine ulaşır. 3 nöron, talamusta bulunur ve beynin duysal korteksine (gyrus postcentralis) ulaşır (19). Traktus spinotalamikus lateralis, ağrı ve ısı duyusunu iletir. Traktus spinotalamikus anterior ise hafif dokunma duyusunu taşır. 1. nöron, dorsal kök ganglionunda bulunur ve bunun santral uzantıları substantia grisea da arka boynuzda sonlanır. 2. nöron, arka boynuz laminasında bulunur ve kommisura anterior da çapraz yaparak karşı funikulus anteriora geçer. Bu yol talamusta 3. nöronla sinaps yaptığı yer olan diensefalona yükselir. Talamusta yerleşen 3. nöron nukleus ventralis posterolateralisden beynin duysal korteksine

kaba ve yaygın ağrıyı taşır. 1. nöron, dorsal kök ganglionunda yer alır ve santral uzantıları substantia grisea'nın arka boynuzundaki 2. nöronlarda sonlanır. 2. nöron arka boynuz laminasında yer alır ve substantia alba'nın anterolateral kısmında, medulla oblongatanın formatio retikularisine yükselir. Daha sonra üst düzeydeki nöronlar formatio retikularis de yerleşir ve hipotalamusun otonom, talamusun intralaminar çekirdeklerine ve korteksin limbik lobuna ulaşır. Spinoserebellar yollar, bilinçsiz proprioseptif ve basınç duyusunu serebelluma taşır. Çaprazlaşmayan traktus spinoserebellaris posterior ve çaprazlaşan traktus spinoserebellaris anterior, funikulus lateraliste seyrederek ponsa girer ve koordinasyonla ilgili olarak korteks serebellarisde dağılır (19). (Şekil 2.3.2.2)



Şekil 2.3.2.2 Omurilik, İnen ve Çıkan Yollar (18)

2.4. OMURİLİK YARALANMASINDA FİZYOPATOLOJİ

Son yüzyılda omurilik yaralanmasının tedavisine yönelik çalışmalar hızlanmış, omurilik yaralanmasında etkili olan fizyopatolojik süreçlerin araştırılmasına girilmiştir.

2.4.1.Omurilik Yaralanmasında Primer Yaralanma Mekanizmaları

Omurilik yaralanmasında görülen patolojik görüntü travmadan sonraki ilk birkaç gün içinde dramatik olarak değişir. Bu değişim sürecinin açıklanması için araştırmacılar primer ve sekonder hasar mekanizmalarını öne sürmüşlerdir (20). İnsan omurilik yaralanmasında rol oynayan primer mekanizmalar çizelge 1. de gösterilmiştir.

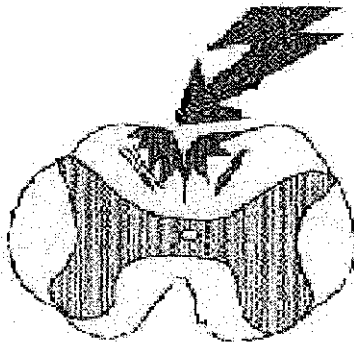
Çizelge 2.4.1.1. İnsan Omurilik Yaralanmasında Primer Mekanizmalar(20).

Mekanik Güç	Hasar Mekanizması
Darbe ve kalıcı kompresyon	Patlama fraktürü, fraktür dislokasyon, disk basısı
Darbe ve geçici kompresyon	Hiperekstansiyon
Distraksiyon	Hiperfleksiyon
Laserasyon, transseksiyon	Patlama fraktürü, laminar fraktür, dislokasyon, ateşli silah yaralanması

İnsan omurilik yaralanmasında en sık görülen mekanizma, darbe sonrası devam eden omurilik kompresyonudur. Darbe ve geçici kompresyon servikal spondilozda hiperekstansiyonla osteofit ve disk bombeleşmesinin anteriordan, ligamentum flavumun da posteriordan basısı ile olur. Omurga dislokasyonu, çocuklarda hiperfleksiyonla ligaman

laksisitesi ve paraspinal kasların zayıf olması nedeniyle ortaya çıkabilir. Bu yaralanma mekanizması, "Radyolojik Anormallik Olmaksızın Omurilik Yaralanması" SCIWORA da (=Spinal Cord Injury Without Radiologic Abnormality) rol oynayan mekanizmalardan birisidir. Çocuklarda sık görülmesine rağmen, erişkinlerde de görülebilir (21). Omuriliğin laserasyonu keskin kemik fragmanlarından veya ciddi dislokasyondan kaynaklanabilir. Ateşli silah yaralanmasında laserasyon, kompresyon ve kontüzyonun birlikte olduğu mekanizma görülür. (Şekil 2.4.1.1.)

Primer yaralanma



Şekil 2.4.1.1 Omurilik Travmasında Primer Yaralanma (22).

2.4.2. Omurilik Yaralanmasında Sekonder Yaralanma Mekanizmaları

Akut omurilik yaralanmasında primer hasar önlenemez. Ancak primer hasardan sonra ortaya çıkan sekonder hasarın yan etkilerinden nöronlar korunabilir. Bu nedenle sekonder hasar mekanizmalarının bilinmesi, yeni tedavi yöntemlerine yönelik teorilerin kurulmasını sağlar. Akut omurilik yaralanmasında görülen sekonder yaralanma mekanizmaları çizelge 2.4.2.1 de özetlenmiştir. Şekil 2.4.2.1. de sekonder hasar mekanizmalarını şematik olarak göstermiştir.

Sistemik Etkiler ve Nörojenik Şok: Omurilik yaralanması nörojenik şokun bir nedenidir. Omurilik yaralanmasının şiddeti ve seviyesi, nörojenik şokun ağırlığı ile yakından ilişkilidir. Servikal düzeyde komplet omurilik

yaralanması, ciddi hipotansiyon ve bradikardi yapar. Periferik rezistans ve kardiak output azalır. Omurilik yaralanmasında nörojenik şokun nedeni, sempatik tonus azalması, vagusun anormal kardiak etkisi ile bradikardi gelişmesidir (24). Omurilik yaralanması sonrasında bu sistemik olumsuzlukların iyi bilinmesi ve tedavisi, omurilikteki mevcut iskeminin daha da derinleşmemesi açısından çok önemlidir.

Çizelge 2.4.2.1 Omurilik Travmasında Sekonder Yaralanma (20)

Sistemik etkiler	Bradikardi, hipotansiyon, periferik vasküler rezistans ↓, kardiak output ↓
Lokal vasküler değişiklikler	Kapiller ve venüllerde parçalanma, mikrosirkülasyonda ve omurilik kan akımında azalma, otoregülasyonda bozulma
Biyokimyasal değişiklikler	Glutamat ↑, noradrenalin ↑, dopamin ↑, araşidonik asit salıverilmesi, serbest radikal oluşumu, eikosanoid oluşumu, lipid peroksidasyonu, opioidler ve sitokinler
Elektrolit değişiklikleri	Hücre içi kalsiyum ve sodyum düzeyi ↑, hücre dışı potasyum düzeyi ↑
Yangısal yanıt	Serbest radikal üretimi, makrofajlar, aksonal yıkım sitokinlerin salınması, glial hücre aktivasyonu, wallerian dejenerasyon
Ödem	Mekanik etki ve / veya iskemiye bağlı, hücre içi sodyum ↑ bağlı
Enerji metabolizması	ATP üretimi ↓

Lokal Vasküler Değişiklikler: Tüm modellerde ve insan omurilik yaralanmalarında en sık görülen etki, özellikle gri cevher ve omuriliğin santralinde görülen hemorajidir. İlk mekanik darbenin etkisi ile kapiller, venüller ve bazı arteriollerde yırtılmalar olur. Saatler içinde hemorajide progresyon görülür. Deneysel çalışmalarda ASA ve anterior sulkal arterin

akımının mekanik travma sonrasında da devam ettiği görülmüştür. Büyük arter ve arteriollerde yaralanma sonrası akım devam eder (25). Omurilik yaralanması sonrası venüllerde ve kapillerlerde akım bozulur. Mikrosirkülasyon bozukluğu yalnız travma alanında değil, rostral ve kaudalde de görülür. Mikrosirkülasyonun bozulmasına, direkt mekanik etkiye bağlı ortaya çıkan vazospazm yanında, travma sonrası açığa çıkan kateşolaminler, glutamat ve prostaglandinlere bağlı vazospazmda etkili olmaktadır (26). İntravasküler tromboz tromboksan A2 etkisi ile başlar, buda iskemiye yol açar (27).

Çoğu araştırmacı omurilik yaralanması sonrası, omurilik kan akımının otoregülasyon mekanizmasının kaybolduğunu bildirmektedir. Normalde omurilik kan akımı, sistemik kan basıncı değişikliklerinde sabit olarak devam eder. Omurilik yaralanması sonucu hem sistemik kan basıncının düşmesi, hem de otoregülasyonun bozulması omurilik iskemisini artırır. Sistemi kan basıncının artırılması, omurilik yaralanması sonrası omurilik kan akımının otoregülasyonunun bozulması nedeniyle hiperemilere ve ikincil hemorajiler yol açar.

Biyokimyasal Değişiklikler: Biyokimyasal hasar ile ilgili pekçok teori vardır. Bunlar içinde eksitatör aminoasitlerin birikimi en çok öne çıkmaktadır. Glutamatın hücre membranındaki reseptörleri aktive etmesi ile hücre içine sodyum girişi artar, sitotoksik ödem başlar, bunun yanı sıra kalsiyum hücre içine akar. Kalsiyumun hücre içinde artması kalsiyuma bağlı proteazların ve lipazların aktivasyonuna yol açar. Söz konusu enzimlerin aktivasyonu hücre membranının ve nöroflamanların hasarına neden olur. Eksitatör aminoasit reseptörleri içinde en çok bilineni N-metil-D-aspartat (NMDA) reseptörleridir. MK-801 NMDA reseptör blokeridir. Deneysel omurilik yaralanmasında olumlu etkileri vardır (28).

Araşidonik asit, eikosanoid ve prostaglandinlerin travma sonrası aşırı üretimi lipid peroksidasyonuna neden olur ve oksijen serbest radikallerinin açığa çıkmasına yol açar. Sonuçta hücre hasarı olur (29). Endojen opioidlerinde sekonder hasara neden olduğu bilinmektedir (30).

Elektrolit Dengesizlikleri: Omurilik yaralanması sonrası kalsiyumun hücre içinde belirgin artışı söz konusudur. Kalsiyumun hücre içine girişi, santral sinir sisteminde "toksik hücre ölümünün son yolu" şeklinde adlandırılmaktadır (31). Kalsiyumun travma sonrası hücre içine girişi üç yolla olur. Hasar görmüş hücre membranından, voltaja duyarlı kalsiyum kanallarında hücre içine girer. Kalsiyumun hücre içine girişi nörotoksisitenin başlamasını tetikler. Kalsiyum, protein kinaz C enzimini aktive ederek nöroflaman ve mikrotübül parçalanmasına yol açar. Fosfolipaz C enzimini aktive ederek hücre membranını oluşturan yağ asitlerini yıkar. Kalsiyumun yaralı omurilik mikrosirkülasyonunda düz kas kasılmasına neden olarak vazospazma ve dolayısıyla iskemiye neden olduğu bildirilmektedir. Kalsiyum kanal blokeri nimodipin omurilik yaralanmasında bu mekanizmayı kırmak için kullanılır (12).

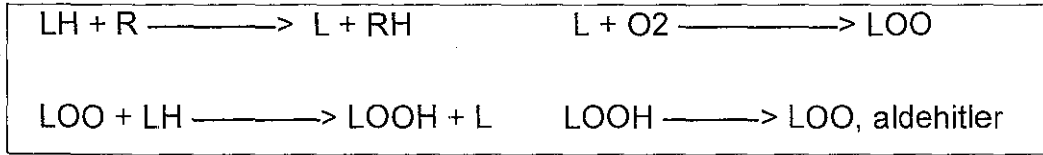
Ödem: Ödemin yaralanma mekanizmasının bir sonucu mu olduğu, yoksa kendi başına mı hasar yarattığı tam bilinmemektedir. Ancak travma sonrası ciddi ve progressif ödem başlamaktadır. İskemi ile sodyumun hücre içinde artışı, sitotoksik ödeme neden olabilir. Ödem travma sahasının belli miktar rostralinde ve kaudalinde görülebilir (23).

İleti Bloğu: Akut fazda ileti bloğu elektrolitlerin düzeyindeki belirgin değişikliklere bağlıdır. Örneğin artmış ekstrasellüler potasyum, aşırı depolarizasyona neden olabilir. Spinal şoktan bu sorumludur (23). Membran parçalanması sonucu gelişen aksonal yaralanma kalıcı ileti bozukluğuna neden olur. İnsan total omurilik lezyonunda iletinin potasyum kanal blokerleri ile düzelebildiğinin son yıllarda gösterilmesi, omurilik yaralanmasının kronik fazındaki demiyelinize canlı kalmış nöronlarda ekstrasellüler potasyumun rolünü vurgulamaktadır (32). Ayrıca posttravmatik iskeminin şiddeti ile ileti bloğu arasında direkt ilişki vardır (32).

Lipid Peroksidasyonu: Lipid peroksidasyonu en çok tartışılan serbest radikal zincir reaksiyonudur. Lipid peroksidasyonu kimyasal bir

olaydır ve serbest radikaller tarafından başlatılarak membran yapısındaki poliansatüre yağ asitlerinin oksidasyonuna neden olur (33). Tüm biyolojik moleküller, özellikle lipidler serbest radikal hasarına açıktırlar. Doymamış yağ asitlerinden zengin hücre membranları serbest radikalleri kolayca tutmaktadır. Lipid peroksidleri, doymamış yağ asidinin oksidatif ürünüdür. Lipid peroksidasyonu kendiliğinden ilerleyen zincir reaksiyonu olması nedeniyle önemlidir (34, 35). Hedef doymamış yağ asidi (LH), okside edici radikal ile oksidasyonu sonucu, lipid radikali (L) oluşmaktadır. Daha sonra lipid radikalinin (L) moleküler oksijen ile reaksiyona girmesiyle lipid peroksi radikali (LOO) meydana gelmektedir. Bunlar da zar yapısındaki poliansatüre yağ asitlerini etkileyerek yeni lipid radikallerinin oluşumunu sağlamakta ve kendileride açığa çıkan hidrojen atomlarını alarak lipid hidroperoksitlere (LOOH) dönüşmektedir. Böylece reaksiyonun otokatalitik ilerlenmesi sağlanmaktadır. Lipid peroksidasyonu LOOH ların aldehit ve diğer karbonil bileşiklerine dönüşmesi ile sona ermektedir (Çizelge 3.)

Çizelge 2.4.2.2. Lipid Peroksidasyon Mekanizması (35).



Lipid hidroperoksit (LOOH) in yıkımı sonucu lipid peroksi radikali ve aldehitler açığa çıkmaktadır (34). Lipid peroksidasyonunun, zarların lipid yapısındaki değişiklikler nedeniyle fonksiyonların bozulması, oluşan serbest radikallerin enzimler ve diğer hücre bileşenlerine etkisi, son ürünler olan aldehitlerin sitotoksik etkileri gibi farklı yollarla hücre hasarına neden oldukları düşünülmektedir. Bununla birlikte aldehit yapısındaki bileşiklerin dayanıklı ve zarı geçebilme özelliğinde olmaları, lipid peroksidasyonunun hedef organlardaki etkilerinden bu bileşiklerin sorumlu olduğu düşünülmektedir (34).

Peroksidasyonla oluşan malondialdehit (MDA) membran komponentlerinin çapraz bağlanma ve polimerizasyonuna neden olur.

Böylece deformasyon, iyon transportu, enzim aktivitesi ve hücre yüzey bileşenlerinin agregasyonu gibi intrensek membran özelliklerini değiştirir. Bu etkiler, MDA'nın neden mutajenik, genotoksik ve karsinojenik olduğunu açıklar (34).

2.4.3. Omurilik Yaralanmasının Akut Dönemindeki Patolojik Değişiklikler

Günümüzde omurilik yaralanmasının patolojisi ile ilgili bilgilerin az bir kısmı klinik çalışmalardan, büyük kısmı ise deneysel çalışmaların patolojik özelliklerinden gelmektedir. Deneysel modellerle, klinik omurilik yaralanması arasında benzerlik belirgindir.

Yaralanmanın santral alanı: Yaralanmanın olduğu omuriliğin merkezindeki gri cevher ve hemen onun komşuluğundaki beyaz cevher en çok etkilenir. Daha periferdeki beyaz cevher daha az etkilenir. Patlama fraktüründe ve fraktür dislokasyonlarda özellikle bu tip patolojik görüntü vardır. Gri cevher daha yumuşaktır ve vaskülaritesi daha fazladır (36). Travmanın başlangıç safhasında küçük damarlardan diapedez yoluyla küçük peteşial kanamalar olur. Kanama; kapiller, venüller ve arteriollerden olur. Ancak hiçbir zaman ASA gibi büyük damarlarda olmaz. Kanama, travmadan iki saat sonrasına kadar devam edebilir. Yer kaplayan, kitle etkisi olan büyük hematomiyeli görülmez. Küçük kanamalar yaralanma sahasının belli miktar rostralinde ve kaudalinde olur. Daha çok dorsal kolonda santral kanalın hemen dorsalinde olur. Deneysel çalışmalarda bu kanamanın venöz kökenli olduğu görülmüştür. Travmadan 12 – 24 saat sonra hemorajik alanların belirginleştiği ve hemorajik nekrozun başladığı görülür. Gri – beyaz cevher ayırımı zorlaşır. Patolojik görüntü zaman içinde kötüleşme eğilimindedir. Travmadan 24 saat sonra omurilik kan akımının azlığına veya hiç olmamasına bağlı olarak büyük iskemik alanlar görülmüştür (36). 24 saat içinde omurilikte belirgin şişme, yumuşama görülür. Bu bulgulara travmanın şiddetine bağlı olarak travma alanının belli mesafe kaudalinde ve rostralinde rastlanır (20).

Transseksiyonun derecesi: Genel olarak omurilik yaralanmasında omuriliğin devamlılığının kaybolmadığı kabul edilir. Bununla beraber Bunge, 22 klinik omurilik yaralanmasının sadece %62 sinde lezyonun çevresinde nöral doku devamlılığını göstermiştir (37). Bunge, insan omurilik yaralanmasını 4 patolojik tipte incelemiştir.

Birincisi, kontüzyon ve kist olan tiptir. %23 oranında görülür. Santralde yerleşmiş hemato miyeli vardır. İkincisi, %32 oranında görülen omurilik maserasyonudur. Hemen tüm nöral doku destrükte olmuştur. Pia yırtıktır ve çevresindeki bağ dokusu zamanla skar dokuya dönüşür. Üçüncüsü omurilik laserasyonudur ve %27 oranında görülür. Açık yaralanmalarda sık görülür. Omurilik parankimi yırtılmıştır. Yaralanma yerinde yoğun bir skar dokusu oluşur. Sonuncusu, solit yaralanmadır. Hasar daha çok lateral funikulustaki kortikospinal traktustaki aksonlarda oluşmuştur. Omurilik dokuları korunmuştur, hematomiyeli ve kist yoktur. Gri cevher hasar görmemiştir.

Büyük damar oklüzyonu: Wolman'ın omurilik yaralanması serisinde 95 olgudan 3 ünde ASA'de tromboz bildirilmiştir. Bu 3 olguda omurilik yaralanması, omurilik kanlanması'nın "water shade" bölgesi olan torakal düzeydedir. Deneysel çalışmalarda da ağır travma sonrasında dahi ASA'in patent kaldığı görülmüştür (38).

Akson ve miyelin kılıfı hasarı: Elektron mikroskopik çalışmalarda travmadan 15 dakika sonra aksonal değişikliklerin başladığı ve ilk 24 saat içinde devam ettiği gösterilmiştir. Aksonal değişiklikler şunlardır; aksolemma rüptüre olur, hücre organelleri ekstrasellüler mesafeye saçılır. Aksoplazmada granüler dejenerasyon olur. Akson şişer, dev aksonlar gelişir. Mitokondri gibi organeller aksoplazma içinde aşırı birikirler (39).

Miyelin kılıfdaki değişiklikler ilk birkaç saat içinde hızla progresyon gösterir. Miyelin kılıf rüptüre olur. Miyelin aksondan ayrılır. Geniş periaksonal boşluklar oluşur. Veziküler miyelin gelişir (39).

2.4.4. Omurilik Yaralanmasının Kronik Dönemindeki Patolojik Değişiklikler

Akut dönemde ortama gelen polimorf nüveli lökositlerin sayısı azalırken, ortamdaki mikrogliyalardan gelişen veya dolaşımdan yaralanma sahasına oluşan makrofajların sayısı giderek artar. Makrofajlar, ortamdaki hasarlı miyelini ve eritrositleri fagosite ederler. İnterlökin-1 salgırlarlar. İnterlökin-1 in anjiogenetik etkisi vardır.

Ağır omurilik yaralanmasında küçük veya geniş kaviteler oluşur. Bunların bazıları, ependim döşeli santral kanala komünike olabilir. Omurilik yaralanmalarının %10 unda küçük kaviteler rostrale ve kaudale doğru genişleyerek, posttravmatik siringomiyeli oluşturur (20).

Klinik ve deneysel çalışmalarda travma sonrası canlı kalan aksonlar hep subpial yerleşimli olurlar. Bu aksonlar ya demiyelinizedir, yada ince miyelin kılıfa sahiptirler. Bu nedenle travma alanındaki aksonlar, normal aksonlara göre daha incedir (42).

İnfarkt alanları ile birlikte keskin sınırlı nekroz alanları kronik dönemde daha kolay gözlenmeye başlanır. Bu lezyonlar travma sahasının belli mesafe kaudal ve rostralinde görülebilir. Söz konusu infarkt ve nekroz alanlarının bazıları anterior sulkal arterin sulama alanına uyarken, bazıları herhangi bir arterin sulama alanına uymaz. Bunlar venöz orijinli infarkt ve nekroz lezyonlarıdır. Bu lezyonların fizyopatolojisi bilinmemektedir (38).

Omurilik yaralanmasının kronik döneminde mikrokistik miyelomalazi adı verilen siringomiyeliden farklı bir posttravmatik santral dejenerasyon söz konusudur. Araknoidit, miyelomalazi ve siringomiyeli oluşumunda etyolojik faktör olabilir. Omurilik içinde yoğun skar dokusu ve köprü yapmış araknoid – dura, dura laserasyonunun sekeli olarak ortaya çıkar. Dura laserasyonunun olmadığı travmalarda intramedüller kollajenöz skar genellikle az oluşur. Benzer şekilde astrositik skar ve gliozisin dereceside azalır. Aksonal dejenerasyon ve demiyelinizasyonla ilgili

Wallerian dejenerasyon, travmanın rostralinde afferent traktuslarda, travmanın kaudalinde efferent traktuslarda gözlenebilir (20).

Sonuç olarak, kronik dönemde omurilik yalnız travma alanında değil, aynı zamanda travmanın kaudalinde ve rostralinde de atrofiktir. Kronik dönemde rejeneratif değişiklikler görülebilir. En belirgin rejenerasyon değişiklikleri Schwann hücrelerinde, periferik aksonlarda ve periferik miyelinde gelişmektedir. Bazı hastalarda Schwann hücreleri öyle proliferer olur ki hastalarda intramedüller nörinom ortaya çıkar. Küçük damarlarda da proliferasyon görülür. Ayrıca ependim proliferasyonu olur. Ependim hücreleri, santral kanaldan belli mesafe uzaklığa migre olabilirler (43).

Omurilik yaralanmasının fizyopatolojisi ile ilgili pek çok şey bilinmekle beraber, pek çok soru da cevapsızdır. Ancak omurilik yaralanmasında iskeminin, eksitotoksitenin, lipid peroksidasyonunun, intrasellüler kalsiyum artışının kötü etkileri olduğu kanıtlanmıştır. Söz konusu süreçlerle mücadele, pek çok yeni tedavi edici çalışmalara hız vermektedir.

2.5. NÖROLOJİK İYİLEŞMENİN BİYOLOJİK TEMELİ

Omurilik yaralanmasından sonra fonksiyonel düzelme, sinir kökleri, omurilik ve damarsal yapıları içeren çeşitli farklı anatomik yapılar üzerinde gelişen çok sayıda farklı işlevlerin kombinasyonunu içerir. Hasarlı nöral elemanların, fonksiyonel sinaptik birleşmelerle düzelmesiyle beraber, yeniden büyümesi olan rejenerasyon, yaralanmadan aylar yada yıllar sonra oluşan geç düzelmeyi açıklayabilir (44)

Kök iyileşmesi: Yaralanma sahasında veya aşağısındaki sinir kökleri en sık iyileşen yapılardır. Zira periferik sinir sistemi yaralanmaya daha dirençli olup, merkezi sinir sistemine göre daha çok iyileşme yeteneğine sahiptir. Yaralanma bölgesinde segmental işlevin yeniden kurulması, motor köklerin genelde yaralanmaya daha hassas olmaları ve

duyu köklerine göre azalmış düzelme kapasitesine sahip olmalarına rağmen, bu seviyede bir yada daha fazla kök iyileşmesini gösterir şekilde belli kas gruplarının ve dermatomların inervasyonunu sağlayabilir. Kök iyileşmesi, hem komplet hemde inkomplet lezyonlarda, hastaların büyük oranında beklenir (44).

Omurilik İyileşmesi: Omurilik iyileşmesi iki büyük anatomik gruba ayrılabilir. Beyaz cevher, gri cevher veya her ikisini birden içerebilen lokal iyileşme; beyaz cevher yollarını içeren inen çıkan yolların iyileşmesi. Yaralanma sahasındaki nörolojik iyileşme, yaralanma bölgesindeki omurilik dokusunun innerve ettiği yapıların bölgesel iyileşmesi yada yaralanma bölgesinin birkaç segment altındaki yapıların iyileşmesinden kaynaklanır. Omurilik iyileşmesinden kaynaklanan nörolojik fonksiyondaki kaudal düzelme, yaralanmanın şiddetine bağlıdır (44). Omuriliğin merkezi gri cevheri travmaya daha duyarlıdır, zira daha yüksek metabolik aktiviteye sahiptir ve biyomoleküler tamir mekanizmalarına sahip nöronal yapılar doğrudan hasar görebilir. Ayrıca, omuriliğin merkezi kısmı, daha önce bahsedildiği üzere, yaralanmanın vasküler etkileriyle özellikle yaralanabilir. Buna karşın, yaralanma sahasındaki beyaz cevher yolları daha düşük metabolik aktivite oranlarına sahiptirler ve yaralanma sahasından uzakta olan sağlam hücre gövdeleri mevcuttur (23). Klinik olarak, kaudal nörolojik düzelmenin çeşitli tiplerini ayırmak, düzelmenin kök iyileşmesinden mi yoksa omurilik iyileşmesinden mi kaynaklandığına karar vermek zor, hatta imkansız olabilir.

Omurilik İskemisinin Rezolüsyonu: Geri dönüşsüz iskemik hasarın çevresindeki alan, hipoksik dokunun bir halesidir (penumbra), öyleki buranın hücreleri normal nöronal fonksiyonu yerine getirme kapasitesinden yoksun olsalar da, canlı kalabilirler. Eğer iske mi kritik bir düzeyi aşarsa, bunu kalıcı hasar izler ve infarkt alanı genişler. Eğer kalıcı hasar başlamadan kan akımı düzeltilebilirse, işlev yeniden sağlanabilir (44).

Diğer Yaralanma Olaylarının Rezolüsyonu: Elektrolit

düzensizliklerinden kaynaklanan eksitabilite ve membran polarizasyon düzensizlikleri, akut omurilik yaralanmasına eşlik edebilir. İyon dengesindeki bu değişimler, spinal şokla beraber olan erken nöronal disfonksiyonu açıklayabilir. Benzer şekilde, normal sodyum ve potasyum gradientlerinin düzelmesi, inen yollardan uyarı iletimin yeniden sağlayabilir ve klinik düzelme özelliklerini gösterebilir (44).

2.6. OMURİLİK YARALANMASINDA KLİNİK BULGULAR

Omuriliğin tam ve tam olmayan yaralanmalara bağlı değişik klinik tablolar karşımıza çıkar.

2.6.1 Tam Omurilik Lezyonu

Zedelenmenin olduğu düzeyde sinir kökü basısına bağlı radiküler ağrı, kas güçsüzlüğü ve refleks kaybı bulunabilir. Bu düzeyin altında ise bacaklarda flask paralizi izlenir. Flask paralizi yaklaşık 4 hafta sonra sona erer ve spastik tipte güç kaybı ön plana çıkar. Babinski ve klonus ortaya çıkar. Stümüstasyonla alt ekstremitelerde şiddetli kasılmalar, tüylerde diken diken olma, terleme, bağırsak ve mesanede aniden boşalma şeklinde refleksler görülür. Flask dönemde mesane distansiyonu ile birlikte olan üriner retansiyon söz konusu iken, spastik dönemde refleks olarak boşalan ufak bir mesane ortaya çıkar. Lezyon düzeyinin altında ise tam bir duyu kaybı izlenir (45).

2.6.2 Brown- Sequard Sendromu

Travmalarda nadir görülür. Özellikle diskin sağ ve sol posterolateralden fırlayarak omuriliği zedelemesi ile ortaya çıkar. Lezyonun olduğu tarafta motor ve derin duyu kaybı ve karşı tarafta ağrı, ısı duyuları kaybı vardır (45)

2.6.3. Anterior Omurilik sendromu

Lezyon omuriliğin ön 2/3'ünü tutmuştur. Klinik, bilateral motor, ısı ve ağrı duyusunun kayıp olmasına karşın derin duyunun korunmuş olması ile şekillenir (45).

2.6.4. Posterior Omurilik Sendromu

Omuriliğin dorsal bölümünde lezyon olduğundan ağrı, ısı ve dokunma duyuları ve motor fonksiyon değişen derecelerde korunmuştur. Fakat tüm dorsal kolon fonksiyonları (derin duyu) bozulmuştur (45).

2.6.5. Santral Omurilik Sendromu

Asıl olarak gri cevheri tutmakta olup değişen oranlarda çevredeki beyaz cevhere uzanım göstermektedir. Nörolojik fonksiyonda gerek motor, gerekse duyu kaybı üst ekstremitelerde alt ekstremitelere göre daha belirgindir (45).

2.7. DENEYSEL OMURİLİK YARALANMA MODELLERİ

İdeal hayvan modeli için Chung şu kriterleri önermiştir (46):

- Oluşturulacak travma, doku hasarı yada nöronal disfonksiyon, hayvandan hayvana değişmez şekilde yaratılabilmelidir. Travma sonrası değerlendirilecek parametrelerdeki varyasyonlar kabul edilebilir sınırlarda olmalı, prelinik çalışma başlamadan önce bu sınırlar belirlenmelidir.

- Hayvan modelindeki kaçınılmaz yan etkiler (cerrahi yaralanma, anestezi ajanlarının etkisi, metabolik ve hemodinamik değişiklikler) en aza indirgenmeli, çalışma başlamadan olası etkiler tanımlanmalıdır

- Çalışma sonuçları tekrarlanabilir ve sayısal hale getirilebilir olmalıdır

Omurilik yaralanma modelleri Tator tarafından sınıflandırılmıştır (12), (Çizelge-4).

Çizelge 2.7.1 Omurilik Yaralanma Modelleri (12)

A- Travmatik Yaralanma	3-Ağırlık düşürme
1-Akut kinetik kompresyon	4-Akselasyon-deselasyon
kaf	5-Distraksiyon
klip	6-Transseksiyon, parsiyel veya komplet
balon	B- Nontravmatik yaralanma
vertebral dislokasyon	1-İskemi
2-Statik ağırlık uygulaması	2-Tümör kompresyonu
	3- Kimyasal

2.7.1. Klip Kompresyon Modeli

Rivlin ve Tator tarafında 1978'de geliştirilmiştir (47). Mekanik travma yanında vasküler etkilenme ile iskemiye yol açar. Laminektomi sonrası omurilik lateralinden konan anevrizma klipi ile belli bir süre omurilik komprese edilir Maliyeti ucuzdur. Klip kapanma gücü ve kompresyon süresi değiştirilerek değişik şiddetlerde yaralanma oluşturulabilir. Kompresyon sirkumferensiyel olduğu için insanda olan travma tipine daha uygundur. Öte yandan yalnız küçük hayvanlarda uygulanır. Ağırlık düşürme ve balon kompresyon modeline göre daha güvenilir bir yöntemdir (48)

2.7.2 Ağırılık Düşürme Modeli

1911'de ilk defa Allen tarafından uygulanmıştır (6). Kinetik enerjinin tamamının aktarılamaması, cismin cam tüpe sürtünmesi, omuriliğe birden çok kez çarpması gibi dezavantajları vardır. Klip kompresyon gibi vasküler yaralanma yapmaması bir diğer dezavantajdır (48). Bu sorunlarına karşın en yaygın kullanılan ve kolay yöntemlerden birisi olmuştur. Ağırılık düşürme modelinin klip ve balon kompresyon modellerine göre klinik çalışmalara daha uygun olduğunu bildiren yayınlar vardır (48).

2.7.3 Ventral Kompresyon Tekniği

1990'da Benzel tarafından tarif edilmiştir (49). Omurga ventrali ve dorsali klempin arasında sıkıştırılarak kemik yapıda da travma oluşturulan bir yöntemdir. İnsan omurilik yaralanmasında vertebra ve bağ dokusunun etkisi olduğu düşünülerek vertebranında hasar gördüğü bir model olarak öngörülmüştür. Aynı tür hayvanların omurga kalınlıkları arasındaki varyasyonlar, sonucu etkileyebilir (10).

2.7.4 Omurilik İskemi Modeli

Renal arterin hemen distalinde aort oklüzyonu omurilikte iskemi oluşturur (10). Günümüzde kullanılmamaktadır.

2.7.5 Kesi Modeli

Omuriliğin bistüri yada laserle horizontal planda parsiyel yada komplet kesilmesidir. Omurilik rejenerasyonunu inceleyen araştırmalar için daha uygundur (50).

2.7.6. Radyofrekans Akımla Segmental Omurilik Yaralanması

Dorsal insizyonla ortaya konan vertebraların üzerine konan 2 Mhz. radyofrekans ısı çemberi yerleştirilerek ısı etkisiyle omurilik hasarı yapılmıştır. Sakamoto ve arkadaşları tarafından uygulanmıştır (51).

2.8. OMURİLİK YARALANMASININ DEĞERLENDİRİLMESİ

Oluşturulan travmanın hayvan üzerindeki etkilerinin standart şekilde ölçümü, denenen terapötik etkinin anlaşılmasında birincil etkindir. Travmanın ve travmalı hayvanda terapötik etkinin sonuçlarının standart ve kantitatif olarak ölçümü çalışmanın sonuçlarını etkileyecektir. Farklı çalışmalarda farklı araştırmacıların elde ettikleri sonuçların standart olması, bu çalışmaların sonuçlarının birbiriyle karşılaştırılmasını kolaylaştıracaktır (10).

2.8.1 Klinik Muayene

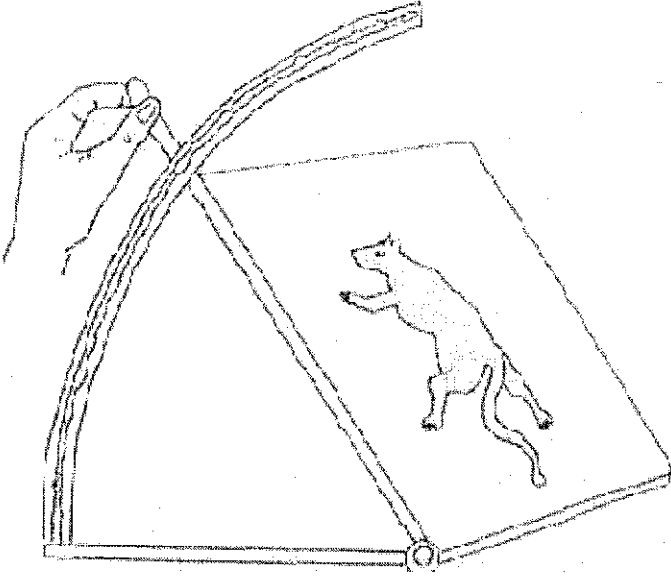
Tarlov, sıçanın motor fonksiyonlarını altı sınıfta toplayarak subjektif muayeneyi kantitatif hale getirdi. paralitik sıçana 0 puan, normal motor davranışı olan sıçana 5 puan vermiş (52). Bu test daha sonra stokes ve Reier tarafından modifiye edilmiştir (52) (Çizelge-6).

Çizelge 2.8.1.1 Modifiye Tarlov Skalası (53).

0 puan	Flask paralizi
1 puan	Sadece hareket var. Ancak bu refleks olmamalı ve bilekte görülmemeli
2 puan	Bir ekstremitenin 3 eklemi arasında koordinasyon var
3 puan	İnkoordine duruş ile gövdeye aktif destek var
4 puan	Arka ve ön ekstremiteler arasında bilek ve ayak kontrolü olmadan koordinasyon olabilir. Gövde desteğinde değişiklikler var.
5 puan	Normal duruş

Deneyssel omurilik travmasında, değerlendirmede kullanılan bir diğer yöntemde eğik düzlem testidir. Denek hayvanında omurilik yaralanması sonrası motor fonksiyonun ölçülmesi için Rivlin ve Tator tarafından 1977'de önerilmiştir. Hayvanın 5 saniye süre ile kaymadan

kalabildiği en yüksek açılı hayvanın skoru olarak değerlendirilir(10) (şekil-2.8.1.1).



Şekil 2.8.1.1 Eğik Düzlem Testi (10)

2.8.2 Histoloji

Histopatolojik kesitlerde nekroz alanı ve hemoraji miktarı kantitatif hale getirilebilir. Akson sayımının ölçümünün çok anlamlı bir yöntem olduğu görülmüştür (10). Ayrıca hemoraji, konjesyon, vakuoler dejenerasyon ve ödemdeki değişikliklerde ışık mikroskopik olarak değerlendirilebilir. Yine elektron mikroskopik olarak aksoplazmadaki ödem, nöroflamanlar ve miyelin kılıftaki değişiklikler değerlendirilebilir (10).

2.8.3. Biyokimyasal Ölçümler

Kalsiyum iyonunun hücre içine girişi sitotoksik zinciri başlatır. Kalsiyum iyonunun ölçümü mümkündür. Mikrodiyaliz yöntemiyle omurilikte in vivo laktat, pirüvat, aspartat, glutamat düzeylerinin ölçüm yöntemleri bildirilmiştir. Lipid peroksidasyonunun son ürünlerinin kantitatif ölçümleri yapılabilmektedir. Antioksidan enzim (katalaz, süperoksit dismutaz) düzeylerine bakılabilmektedir (23, 54).

2.8.4 Omurilik Kan Akımının Ölçülmesi

Ağır omurilik yaralanmasından hemen sonra omurilik kan akımında belirgin azalma olur. Omurilik yaralanmasından 1-2 saat sonra posttravmatik iskemide progresyon başlar (55). Günümüzde bu amaçla kullanılan en yaygın yöntem hidrojen elektrod yöntemidir.

2.8.5. Elektrofizyoloji (SEP, MEP)

Duysal uyarılmış potansiyel (SEP), omurilik yaralanması sırasında dorsal kolondaki aksonlar üzerindeki stresi monitorize etmektedir. Travma sonrası SEP ölçümleri sonuçta olacak iyileşmeyi tahmin etmede iyi bir yöntemdir (56).

Motor uyarılmış potansiyel (MEP), son yıllarda popüler olmuştur. Piramidal yolları monitorize ettiği için motor fonksiyon düzelmesini tahmin etmede SEP'e göre daha değerlidir. Ancak rubrospinal, vestibulospinal ve retikuluspinal traktusların da MEP'e katkıda bulunduğu bildirilmektedir (12).

2.9. OMURİLİK TRAVMASINDA FARMAKOLOJİK TEDAVİ

Omurilik travmasında şimdiye kadar birçok farmakolojik ajan kullanılmıştır ve birçok yeni ajanda araştırılmaktadır.

2.9.1 Kalsiyum Kanal Blokörleri (Nimodipin)

Kalsiyum kanal blokerlerinin, kalsiyumun hücre içine girişini engelleyerek omurilik yaralanmasında etkili olabileceği düşünülmüştür. Ancak deneysel omurilik yaralanması sonrası kalsiyum kanal blokerlerinin doku hasarını azaltmada veya nörolojik fonksiyonların düzelmesinde belirgin etkisinin olmadığını bildirilmiştir. Tator nimodipinin omurilik kan akımına etkilerini araştırmıştır (12). Klip kompresyonla omurilik yaralanması oluşturulan hayvanlarda nimodipin verildiğinde ciddi hipotansiyon gelişmiştir. Adrenalin verilerek kan basıncı 100-120 mmHg

civarında tutulmaya çalışılmıştır. Bu iki ilacın kombinasyonu ile posttravmatik omurilik kan akımında düzelme saptanmıştır. Nimodipin-dextran kombinasyonu ile verildiğinde omurilik yaralanması olan sıçanlarda omurilik kan akımı, kardiyak debi, kan basıncı yükselmiş MEP ve SEP iletileri düzelmiştir nimodipin omurilik yaralanmasından sonra, en geç 2 saat içinde verilmesi gereklidir. Bu süreden sonra olumlu etkileri daha az görülmektedir (12). Nimodipin insan omurilik yaralanmalarında FDA'ya göre faz III konumundadır. Nimodipinle ilgili birçok çalışma halen devam etmektedir. Nimodipinin MDA düzeylerini azalttığına yönelik yayınlar da vardır (57, 58).

2.9.2. Melatonin

Melatonin (N-asetil-5-metoksitriptamin); pineal glanddan üretilen bir hormondur. Son zamanlara kadar melatoninin etkisinin hücrelerdeki değişik reseptörlerle etkileşim ile olduğu düşünülmekteydi. Melatoninin bu membrana bağlı reseptörlerle etkileşiminin endokrin fonksiyon ve sirkadiyen ritme yol açtığına inanılır. Ancak son zamanlarda melatoninin çok güçlü bir serbest radikal yok edicisi olduğu anlaşılmıştır (59, 60). Melatoninin antioksidan etkisi mannitol ve glutatyondan fazladır ki, bunlar en etkili endojen ve eksojen hidroksiradikal yok edicilerdir. Melatoninin antioksidan aktivitesi reseptöre ihtiyaç duymaz, bütün hücrelere girer, bütün morfolojik bariyerleri aşar, nukleusa bağlandığı gösterilmiştir (59). Nontoksik, hem hidrofilik, lipofilik, hızla absorbe edilen, kolay üretilen, pahalı olmayan bir moleküldür. Melatonin, OH radikalini baskılayarak teorik olarak kendisi de indolil katyon radikaline dönüşür ve bu da O₂ radikalini baskılayarak N-asetil-N-formil-5-metoksikinuramin'e dönüşür (60).

2.9.3. Metilprednizolon

Omurilik yaralanması sonucu oluşan lipid peroksidasyonunu bozar. İntrasellüler ve ekstrasellüler kalsiyum akımını stabilize eder. Hücre enerji durumunun ve asit-baz dengesinin restorasyonuna yardım eder. N – K ATPaz aktivitesinin tekrar oluşumunu provake eder. Travma sonrası kan

akımını artırır. Nöroflaman dejenerasyonunu azaltır. Aksonal dejenerasyonu yavaşlatır, vazoaktif prostaglandin ve tromboksan üretimini inhibe eder. Klinik olarak sık kullanılmasına rağmen yeni çalışmalarda etkili olmaması ilaca olan güveni sarsmıştır (50).

2.9.4. GM-1 Gangliozid

Memeli santral sinir sistemi hücrelerinde bulunan bir glikolipiddir. İn vitro çalışmalarda eksitator aminoasitlere bağlı nörotoksisiteye karşı nöronu koruyucu etkisi bulunmuştur. Bir çalışmada metilprednizolonun nöroprotektif etkisini bloke ettiği bildirilmektedir (21, 62)

2.9.5. Trilazad

21-aminosteroiddir. Lipid peroksidasyonunu inhibe eder. Serbest radikal tutucu ve membran stabilize edici etkisi vardır.

2.9.6. Tirotropin Salgılatıcı Hormon (TRH) ve Analogları

Hipofiz üzerinden tiroid stimulan hormon (TSH) salgılanmasından başka otodestruktif etkileri antagonize edici etkiside vardır. Bu etki omurilik yaralanmalarında TRH'dan beklenen yararların başında gelir. TRH ve analogları omurilik yaralanmalarında umut verici ajanlardır. Hatta bazı deneysel çalışmalarda TRH, metilprednizolon, deksametazon, kalsiyum kanal blokerleri gibi tedavi seçeneklerinden belirgin olarak üstün bulunmuştur (63).

Bunların dışında farmakolojik ajan olarak nalokson, eksitator aminoasit antagonistleri, potasyum kanal blokerleri, serbest radikal tutucular, meksiletin gibi birçok ajan kullanılarak çalışmalar yapılmış ve yapılmaya devam etmektedir. Henüz prelinik aşamadaki birçok ilaç omurilik yaralanması için ümit vericidir (14, 62).

2.10. OMURİLİK YARALANMASINDA CERRAHİ TEDAVİ

Omurilik yaralanmalarında cerrahi amaç, nöral dokuda yeterli dekompresyonu sağlamak ve vertebral kolonda füzyonu sağlamaktır. Bu amaçla dekompresyona ek olarak eksternal ve internal stabilizasyon sistemleri kullanılabilir.

Omurilik yaralanmalarında travma anında çıkan primer hasar, sekonder yaralanma sürecini etkiler. Primer hasar genellikle vertebra kırığı nedeniyle ortaya çıkan akut omurilik kompresyonudur. Bu konuyla ilgili çok sayıda hayvan deneyi ve klinik çalışmalar vardır. Bu çalışmalarda değişik travma modelleri ve deney hayvanı grupları kullanılmıştır. 1988'de Nystrom ve 1993 yılında Zhang tarafından ratlar üzerinde yapılan ve omurilik üzerine sabit ağırlığın bırakılmasıyla ortaya çıkarılan yaralanmada erken dönemde yapılan dekompresyonun iyileşmeyi artırdığı, dokudaki laktat, hipoksantin ve metabolik değişiklikleri normale getirdiği saptanmıştır. 1997'de Carlson ve arkadaşları tarafından ratlar üzerinde yapılan bir çalışmada omurilik dekompresyonunun erken dönemde yapılmasının uyarılmış potansiyeller üzerinde olumlu etkilerinin olduğu saptanmıştır. Gruplara ayrılarak belli zamanlarda yapılan dekompresyonlardan iyileşme üzerinde en etkili dönemin 5 dakika ve 1 saatte dekompresyon yapılan gruplarda olduğu saptanmıştır (64). Primer hasarın sekonder yaralanmanın tetiklenmesindeki rolü düşünülecek olursa omurilik kompresyonunun mümkün olan en kısa sürede ortadan kalkması gerektiği ortaya çıkar.

Genel olarak deneysel çalışmalarda erken dekompresyonun iyileşme üzerine iyi etkisi olduğu kuvvetli kanıtlarla gösterilirken, klinik çalışmalarda çok kuvvetli kanıtlar elde edilememiştir. Omurilik travmalarında cerrahinin etkinliğini gösterecek prospektif randomize klinik çalışmalara ihtiyaç vardır.

3. GEREÇLER VE YÖNTEM

Çalışmamız Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı Deneysel Beyin Araştırma Laboratuvarı, Biyokimya Anabilim Dalı Laboratuvarı ve Patoloji Anabilim Dalı Laboratuvarı'nda yapılmıştır.

Bu çalışmamızda, Fizyoloji Anabilim Dalı Deney Hayvanları Laboratuvarı'nda yetiştirilmiş, ağırlıkları 270 – 320 gram arasında değişen toplam 48 Wistar Albino rat kullanılmıştır. 6 rat cerrahi sırasında ölen ratlar, 2 ratda işlem esnasında dural yaralanma olan ratlar yerine kullanıldı. Çalışma periyodu boyunca ratların, su ve yiyecek ihtiyaçları standart biçimde karşılanarak, ısısı yaklaşık 18 – 21 C° olan odada bırakılmıştır. Melatonin verilen grupta ratlar 12 saat ışık, 12 saat karanlıkta kalacak şekilde ritimde bulunduruldu.

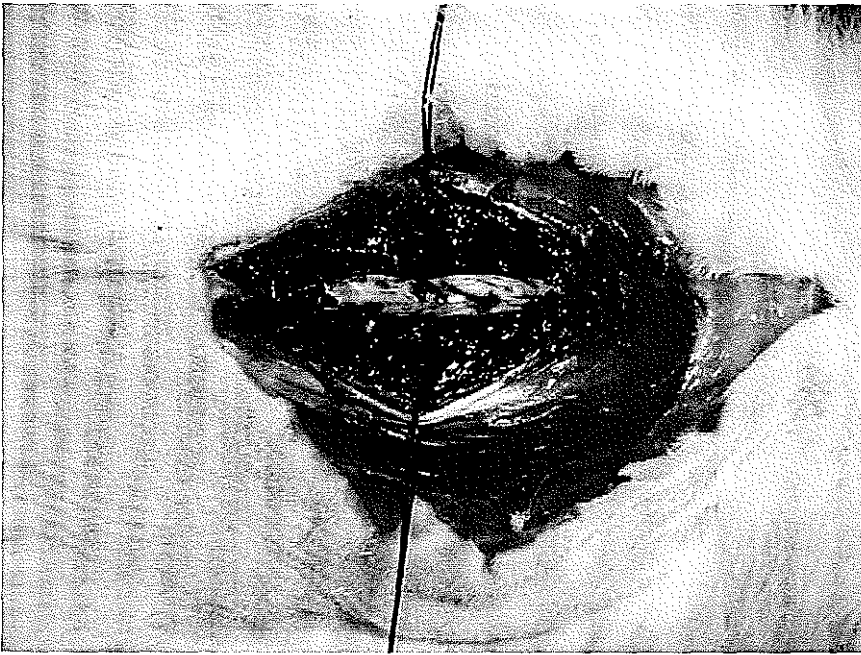
Cerrahi işlemler öncesinde ratlara anestezi olarak intramusküler olarak 60 mg/kg ketamin (Ketalar, Eczacıbaşı, İstanbul) ve 9 mg/kg xylazin (Rompun, Bayer-Türkiye, İstanbul) verilerek anestezi sağlandı. Rataların sırt bölgesi traş edildi ve povidon iodin (İsosol, Merkez Laboratuvarı, İstanbul) solüsyonu ile cilt temizlendi. Bazı ratlarda intraoperatif ek ketamin ve xylazin dozuna ihtiyaç duyuldu. Ratların vücut sıcaklığı, ısıtıcı blanket (Harvard Homeothermic Blanket Control Unit) yardımıyla yaklaşık 37 C° de tutulacak şekilde ısıtıldı ve rektal termometre ile gözlendi. Ortalama arter basıncı ve kalp hızı sürekli monitorize edildi. Uç seviyeli laminektomi (T6 – 8) x10 büyütmeli mikroskop (Nikon SMZ80) ile yapıldı. Dura mater hasarına karşı dikkatli olundu.

3.1. Deney Protokolü ve Cerrahi Girişim

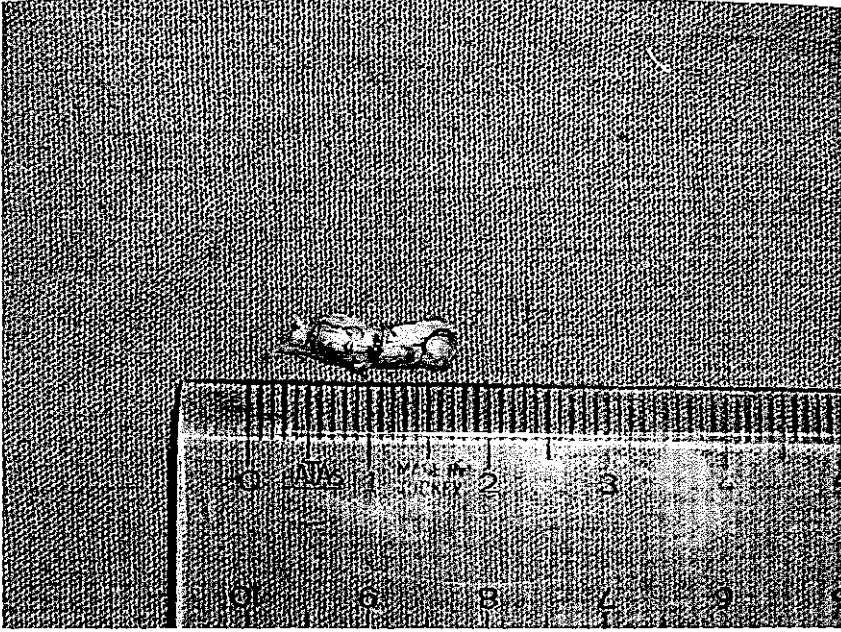
40 rat randomize olarak her birinde 10 adet rat bulunan 4 gruba ayrıldı. Dört rat grubunda spinal kord örneklerinin ve hasar sonrası fonksiyonel iyileşmenin değerlendirilmesi yapıldı.

Grup I (Kontrol Grubu): Gerekli saha temizliğinden sonra ratların sırt bölgesine orta hattın bir cilt insizyonu uygulandı. Paravertebral kaslar

15 nolu bistüri (Paragon No:15) ile disseke edildi. Laminalar ortaya çıkartıldı. Daha önce bahsedildiği gibi x10 büyütmeli mikroskop altında, yaklaşık T6 – 8 seviyelerine laminektomi uygulandı. Laminektominin tamamlanmasından sonra kanama kontrolü sağlanarak paravertebral kaslar ve cilt 3.0 ipek (Boz 3.0 ipek) ile kapatıldı. Operasyondan 2 saat sonra 7 rata letal dozda intraperitoneal pentobarbital (Pental Sodyum, İbrahim Ethem Ulugay, İstanbul) enjeksiyonu yapıldı. Takiben laminektomi uygulanan saha açıldı ve yaklaşık 2 cm lik omurilik parçası mikroskop altında çıkartıldı (Şekil 3.1.1). Dura omurilikten disseke edildi. Omurilik örnekleri 7 hayvanın 52 sinde cam biyokimya tüpü içinde -27 C° de dondurularak (İndesit derin dondurucu) doku MDA düzeyi çalışılmak üzere Biyokimya Araştırma Laboratuvarı'na gönderildi. Diğer iki hayvanda ise omurilik örnekleri %10 formaldehit solüsyonu içinde ışık mikroskobu değerlendirmesi için Patoloji Laboratuvarı'na gönderildi. Geriye kalan 3 hayvan fonksiyonel iyileşme çalışmaları için kullanıldı. Bu ratların nörolojik durumları 1., 3. ve 5. günler eğik yüzey tekniği ve Modifiye Tarlov Motor Gradeleme Skalası ile değerlendirildi.

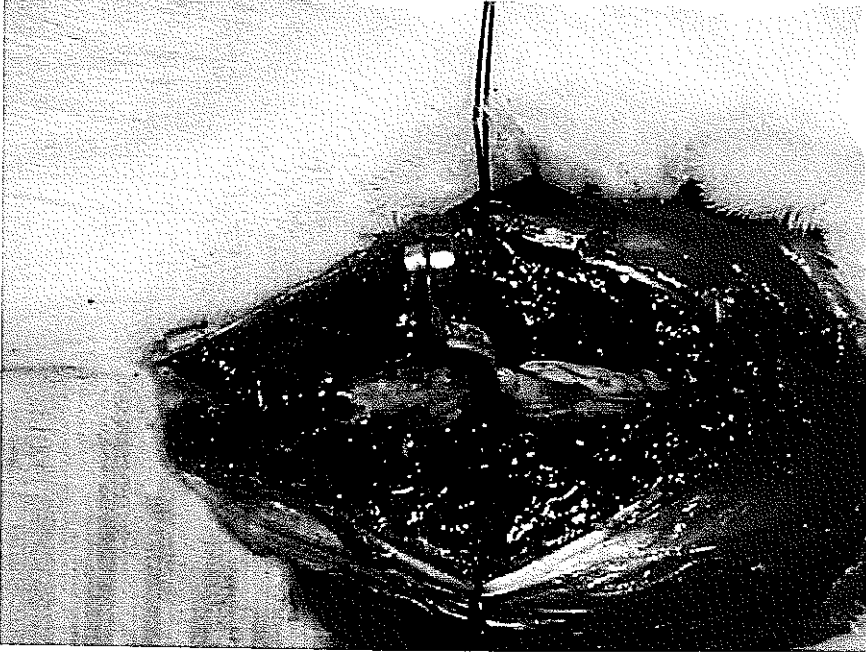


Şekil 3.1.1. Torakal Laminektomi Sonrası Omuriliğin Görünümü



Şekil 3.1.2 Ratdan Alınan Yaklaşık 2 cm lik Omurilik Örneği

Grup II (Travma Grubu): Grup I deki prosedürleri takiben omuriliğe 11 mm uzunluğunda, 70 gram kapanma basınçlı klip (Sugita geçici anevrizma klibi) ile 20 saniye kompresyon uygulanarak travma uygulandı (şekil 3.2). Ratlara intravenöz olarak 1 cc serum fizyolojik (%0.9 NaCl, Eczacıbaşı, İstanbul) verildi. Travmadan 2 saat sonra 7 rat sakrifiye edildi. Omurilik örnekleri alınarak grup I deki prosedürler sonrası Biyokimya ve Patoloji Laboratuvarı'na gönderildi. Kalan 3 rat ise fonksiyonel iyileşme için kullanıldı.



Şekil 3.1.3. Omuriliğe Uygulanan Klip Kompresyon Modeli

Grup III (Travma + Nimodipin Grubu): Bütün ratlara aynı laminektomi ve travma prosedürleri uygulandı. Ratlara klip çıkartıldıktan 1 dakika sonra 0.02 mg/kg nimodipin (Nimotop, Bayer-Türkiye, İstanbul) 3 cc serum fizyolojik içinde yaklaşık 15 dakika içinde intravenöz infüzyon şeklinde verildi. Takiben sistemik hipotansiyon yan etkisinden dolayı %20 lik human albumin (Uman Albumin Biagini, Onko, İstanbul) 0.6 ml intravenöz bolus verildi. Aynı tedavi 12 saat sonra tekrarlandı. Ratlar 24. saatte sakrifiye edilip, omurilik örnekleri alındı ve daha önce belirtildiği gibi hazırlandı. 3 hayvan fonksiyonel iyileşme için kullanıldı.

Grup IV (Travma + Melatonin Grubu): Yine tüm ratlara Grup II ve III deki gibi aynı laminektomi ve travma prosedürleri uygulandı. Ratlara klip uygulanmasından 1 dk. sonra, etil alkol ile çözülüp %1 lik solüsyon şeklinde hazırlanmış melatonin (Sigma Chemical Company) 50 mg/kg dozunda intraperitoneal olarak uygulandı. Aynı tedavi 12 saat sonra tekrarlandı. Ratlar 12 saat karanlık, 12 saat aydınlık olacak şekilde kendi fizyolojik ritimlerinde tutuldu. 24. saat de öldürülen 7 rat Biyokimya ve Patoloji Laboratuvarı'na gönderildi. Yine 3 rat fonksiyonel iyileşme için kullanıldı.

3.2 Biyokimyasal Analiz

Lipid peroksidasyonu, dokudaki MDA düzeyi ile ölçüldü. Ölçümler tiobarbitürik asit (TBA) metodu ile ölçüldü. Sıvı azotta saklanan omurilik dokuları tartılıp, üzerine 9 katı soğuk triklo asetik asit (TCA) eklendi ve buzlu ortamda homojenize edildi. Daha sonra 15 dakika süre ile 18 C° 4000 devirde santrifüj (Universal 32 R Hettich Zentrifugen) edildi. Daha sonra örneğin üzerine %1 lik butilated hidroksi-toluen (BHT) ve TBA eklendi. Örnekler 100 C° de kaynayan su banyosunda 15 dakika bekletildi. Her bir örnek için doku MDA düzeyi nmol / gram olarak omurilikte ölçüldü.

3.3 Işık Mikroskopi Çalışması

Daha önce belirtildiği gibi omurilik örnekleri travma sonrası grup I ve II de 2. grup III ve IV de 24. saatte hazırlandı. Her örnek %10 nötral formaldehit solüsyonu ile fiske edildi ve parafin ile saklandı. 5 mikrometre kalınlığında koronal kesitler alındı ve lama alınıp hematoksilen eosin ile boyandı. Kesitlere ışık mikroskopunda x100 ve x200 büyütme ile bakıldı. Patolog preparatları hangi gruba ait olduğunu bilmeden inceledi.

3.4 Fonksiyonel İyileşmenin Değerlendirilmesi

Her gruptan 3 ratın 1., 3. ve 5. günlerde fonksiyonel iyileşme değerlendirilmesi objektif ve subjektif testler kullanılarak yapıldı. Subjektif test olarak Modifiye Tarlov Motor Gradleme Skalası kullanıldı. Objektif test olarak eğri yüzey testi kullanıldı. Ratın 5 saniye süre ile kaymadan kalabildiği en yüksek açılı hayvanın skoru olarak değerlendirildi.

3.5 İstatistiksel Analiz

Gruplar arasındaki farklılıkların istatistiksel analizi Mann-Whitney U testi kullanılarak yapıldı. Sonuçların ortalama değerleri ve $\pm$ standart sapma değerleri hesaplandı. Analiz sonunda p değerinin 0.05 den küçük olması istatistiksel açıdan anlamlı kabul edildi.

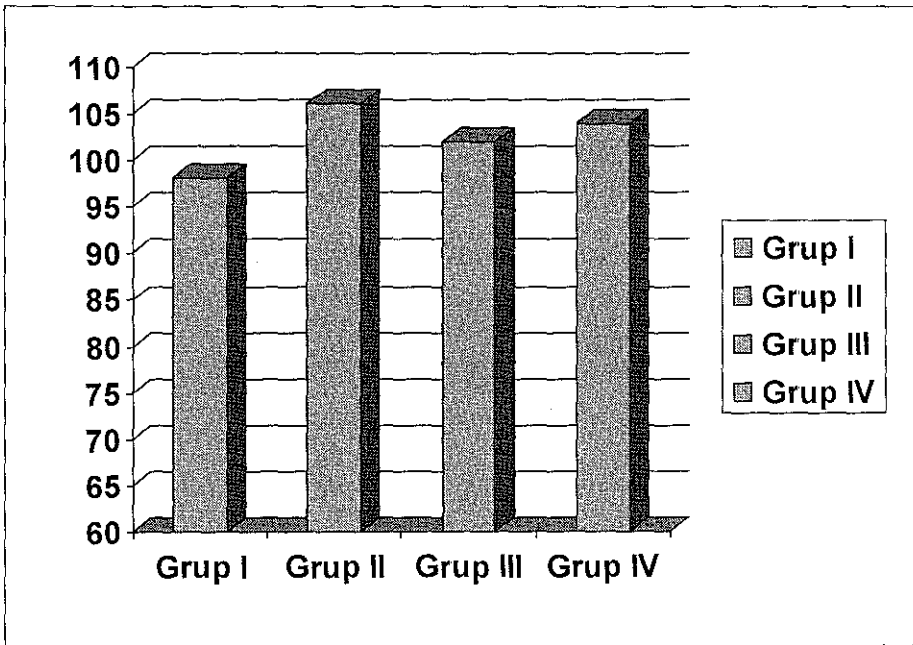
4. BULGULAR

4.1. Fizyolojik Parametreler

Rektal ısı: Ratların vücut ısıları rektal termometre ile ölçüldü. Tüm ratlarda deney süresince rektal ısı; Grup I'de 37 ± 0.1 C° (ort $\pm$ SD), grup II'de 37.2 ± 0.2 C° (ort $\pm$ SD), Grup III'de 37.1 ± 0.2 C° (ort $\pm$ SD), Grup IV'de 37.1 ± 0.3 C° (ort $\pm$ SD) olarak ölçüldü. İşlem esnasında ve takip eden 1 saat süresince ratların hiçbirinde rektal ısıda anlamlı değişiklik ($p > 0.05$) olmadı.

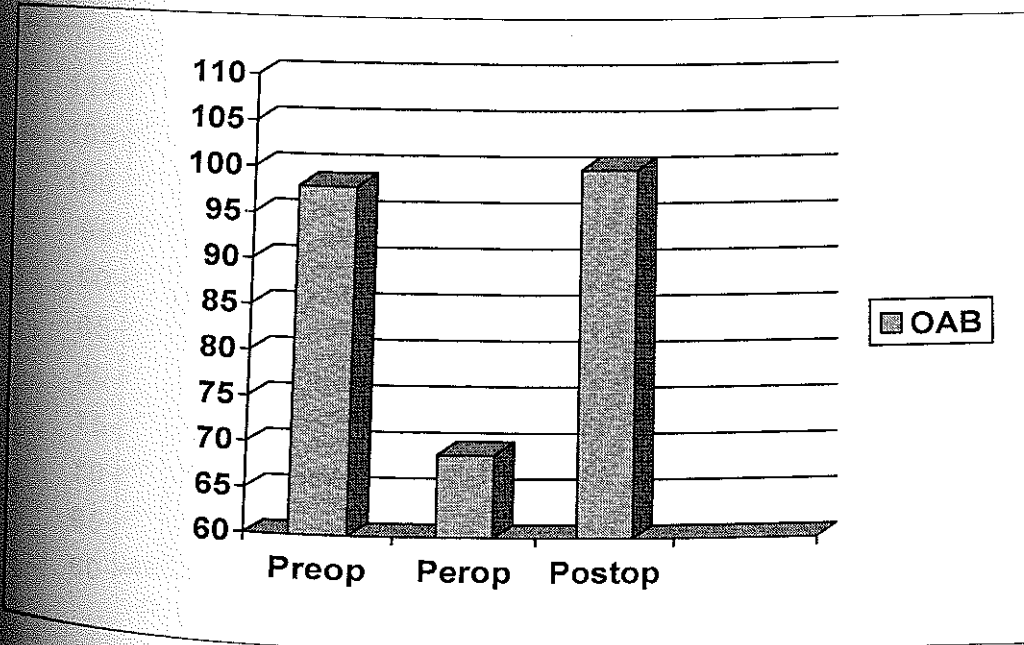
Ortalama arter basıncı (OAB): Tüm ratlarda OAB cerrahi prosedür öncesinde, prosedür esnasında ve cerrahi sonrası 1 saat süre ile monitorize edildi. Ratların OAB ortalaması cerrahi öncesinde grup I'de 98 ± 4 (ort $\pm$ SD) mmHg, grup II'de 106 ± 3 (ort $\pm$ SD) mmHg, grup III'de 102 ± 1 (ort $\pm$ SD) mmHg ve grup IV'de 104 ± 4 (ort $\pm$ SD) mmHg olarak ölçüldü (çizelge 4.1.1).

Çizelge 4.1.1 Cerrahi Prosedür Öncesi OAB (ort $\pm$ SD)

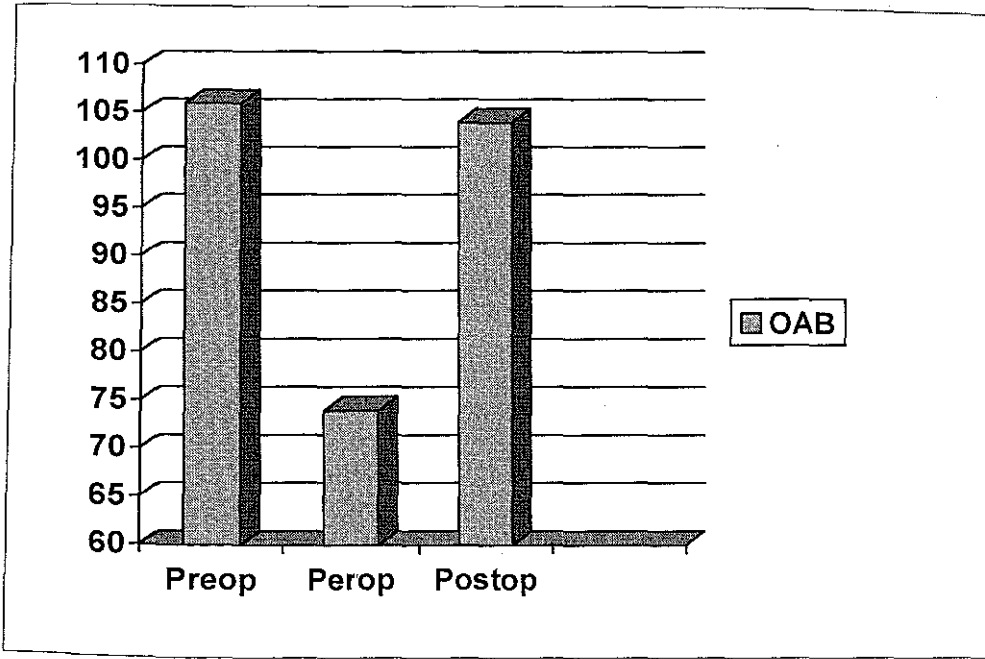


Tüm ratlarda OAB'ı travma sonrası birkaç dakika düşüş gösterse de gruplar arasında istatistiksel olarak fark ($p>0.05$) saptanmadı (çizelge 4.1.2.). Travma sonrası OAB'da görülen bu düşme sırasındaki değerler Grup I'de 69 ± 5 mmHg (ort $\pm$ SD), Grup II'de 74 ± 3 mmHg (ort $\pm$ SD), Grup III'de 72 ± 2 mmHg (ort $\pm$ SD), Grup IV'de ise 75 ± 2 mmHg (ort $\pm$ SD) olarak ölçüldü. Nimodipinin sistemik hipotansiyon etkisine bağlı OAB'da cerrahi işlem sonrası devam eden düşme 1 rat dışında görülmedi. Bu ratdaki OAB cerrahi öncesi 104 mmHg iken, cerrahi işlem sonrası yaklaşık 20 dakika süre ile ortalama 76 mmHg seviyesinde seyretti OAB'daki bu düşüş çok anlamlı kabul edilmedi ($p>0.05$). Cerrahi sonrası 1 saat süre ile ölçülen OAB değerleride preop ölçülen değerlere yakındı. Cerrahi sonrası 1 saatteki OAB değerleri ise Grup I'de 100 ± 4 mmHg (ort $\pm$ SD), Grup II'de 104 ± 4 mmHg (ort $\pm$ SD), Grup III'de 98 ± 1 mmHg (ort $\pm$ SD), Grup IV'de 108 ± 2 mmHg (ort $\pm$ SD) olarak ölçüldü.

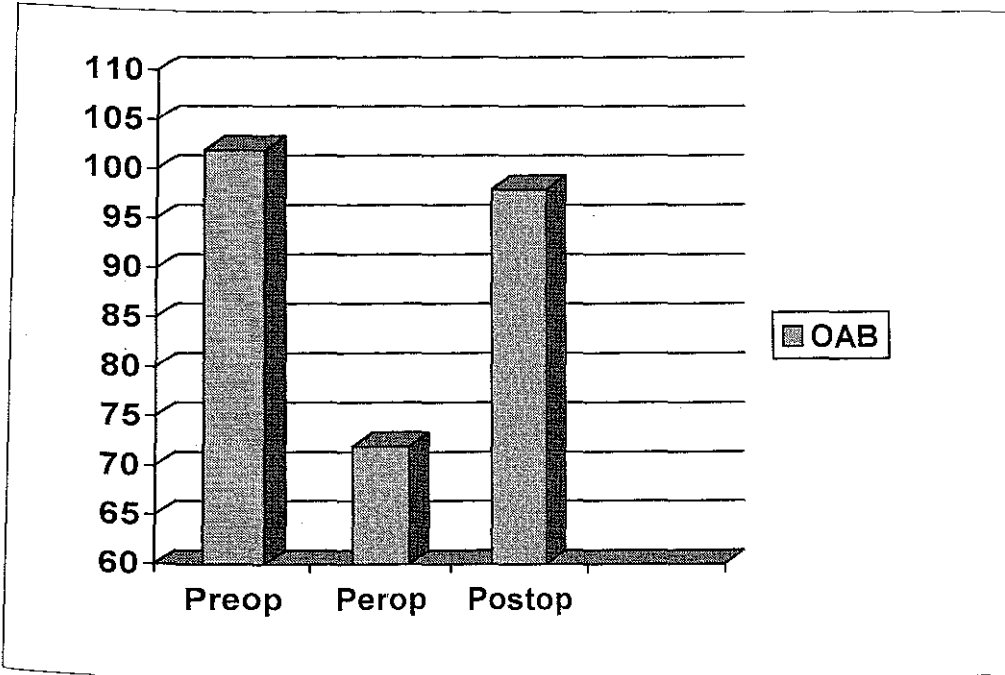
Çizelge 4.1.2 Grup I: Preop, Perop ve Postop OAB (ort $\pm$ SD)



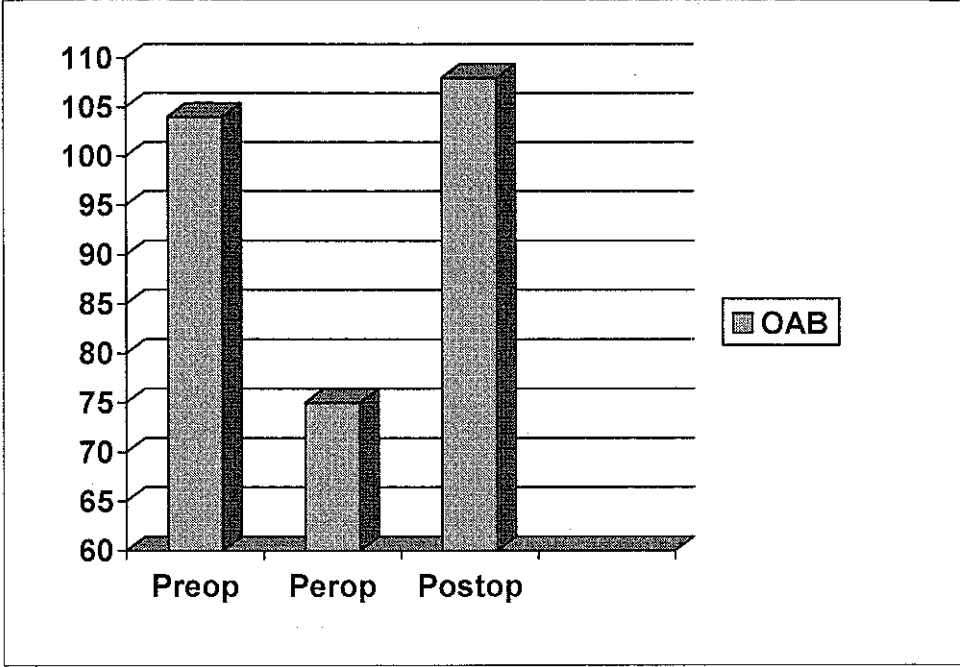
Çizelge 4.1 3 Grup II: Preop, Perop ve Postop OAB (ort±SD)



Çizelge 4.1.4 Grup III: Preop, Perop ve Postop OAB (ort±SD)



Çizelge 4.1.5 Grup IV: Preop, Perop ve Postop OAB (ort±SD)



4.2. Lipid Peroksidasyon (MDA) Seviyeleri

Grup II (Travma Grubu) de MDA düzeyleri Grup I (kontrol grubu) e göre anlamlı olarak yüksekti ($p < 0.05$). Grup III (Nimodipin+Travma Grubu) de MDA düzeyleri Grup I den istatistiksel olarak anlamlı düzeyde ($p < 0.05$) yüksekti. MDA seviyeleri bu grupta Grup II ye göre biraz daha düşük olsada istatistiksel olarak anlamlı ($p > 0.05$) bulunmadı. Grup IV (Travma+Melatonin Grubu) de ise gerek Grup I, gerekse Grup II ye göre MDA düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı ($p < 0.05$) düşme vardı. Grup IV deki MDA seviyeleri Grup III e göre ise anlamlı düzeyde ($p < 0.05$) düşüktü. Ancak tüm gruplardaki ölçülen MDA seviyeleri Grup I den istatistiksel olarak anlamlı ($p < 0.05$) düzeyde yüksekti.

Çalışmada Grup I, II, III ve IV de omurilik doku MDA seviyeleri çizelge 8 de gösterilmiştir.

Çizelge 4.2 1 Omurilik Doku MDA Seviyeleri (ort $\pm$ SD)

	Grup I	Grup II	Grup III	Grup IV
MDA	254 $\pm$ 16.7	325 $\pm$ 27.3	319 $\pm$ 30.6	290 $\pm$ 25.9
nmol / mg				

4.3. Eğik Düzlem Testi Sonuçları

Çalışmamızda 1., 3. ve 5. günlerde elde edilen eğik düzlem testi sonuçları çizelge 9 da özetlenmiştir.

Çizelge 4.3 1 Eğik Düzlem Testi Sonuçları ($^{\circ}$ açı) (ort $\pm$ SD)

Eğik Düzlem Testi	Grup I	Grup II	Grup III	Grup IV
1. gün	66 $\pm$ 2.1	47.5 $\pm$ 2.4	56.6 $\pm$ 2.5	51.8 $\pm$ 2.3
3. gün	65 $\pm$ 2	42 $\pm$ 2.2	55.6 $\pm$ 2.5	52.4 $\pm$ 2.7
5. gün	66.2 $\pm$ 1.8	41.1 $\pm$ 2.9	60.2 $\pm$ 2.7	53.1 $\pm$ 2.4

Grup II de, kontrol grubuna göre eğik düzlem açılarında belirgin azalma vardı ($p < 0.05$). bu grupta 5. günde eğik düzlem açısı daha da azaldığı görüldü. Grup III de ise grup II ye göre eğik düzlem açısında anlamlı düzeyde ($p < 0.05$) artış saptandı. Grup IV ün sonuçları ise Grup II ye göre yüksekti ama istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p > 0.05$) Grup III ün sonuçları Grup IV e göre biraz daha iyi görünse de istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p > 0.05$).

4.4. Modifiye Tarlov Motor Skala Sonuçları

Grup II de Tarlov Motor skalası kontrol Grubuna göre belirgin düşüktü ($p < 0.05$). nimodipin ve melatonin verilen grupta özellikle 3 günden sonra Tarlov Motor Skalada istatistiksel olarak anlamlı yükselme vardı ($p < 0.05$). Nimodipin verilen grupta motor skaladaki düzelme melatonin grubuna göre daha iyiydi.

1., 3. ve 5. günlerdeki Modifiye Tarlov Motor Gradeleme Skala'sı sonuçları Çizelge 4 4.1 de gösterilmiştir.

Çizelge 4 4.1 Modifiye tarlov Motor Gradeleme Sonuçları (ort±SD)

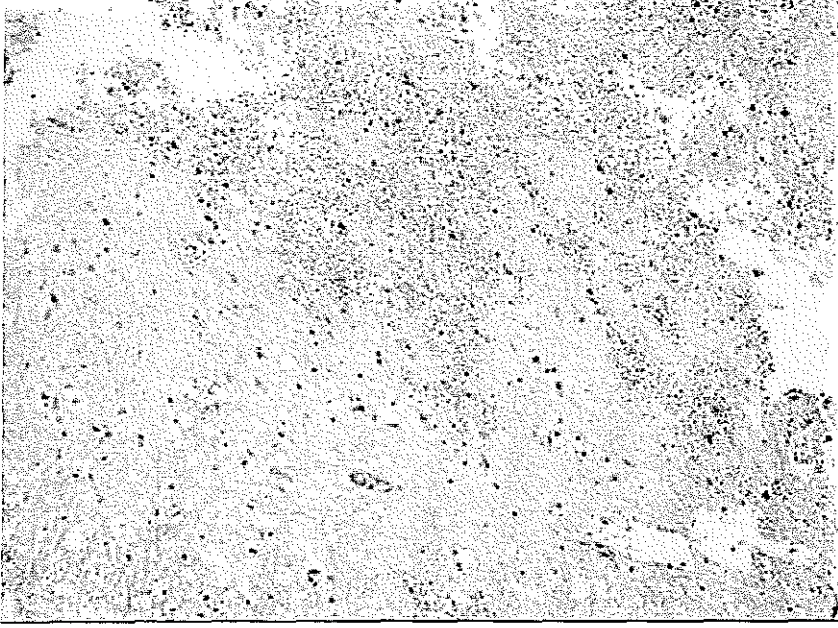
Modifiye Tarlov Motor Skalası	Grup I	Grup II	Grup III	Grup IV
1. gün	5 ± 0	1.9±0.7	1.9±0.5	1.9±0.7
2. gün	5 ± 0	1.2±0.2	2.2±1.1	2.1±0.9
3. gün	5 ± 0	1 ± 0	2.6±1.2	2.1±0.9

4.5. Işık Mikroskopi Sonuçları

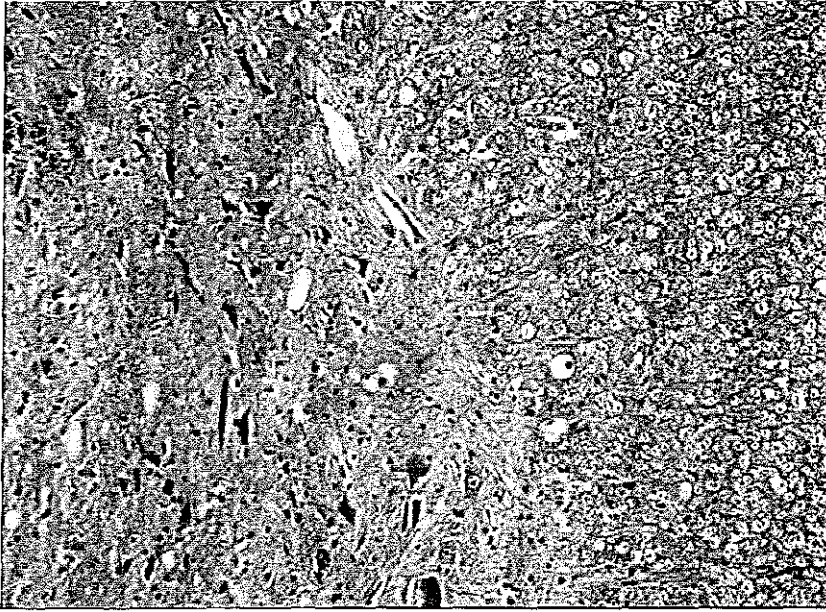
Beklendiği gibi ışık mikroskopi bulguları Grup I de normal histolojik görünümle uyumluydu (Şekil 4.5.1 – 4.5.2).

Grup II deki doku örneklerinde normal gri ve beyaz cevher düzeninin bozukluğu ve bazı alanlarda normal yapının tamamen kaybı görünüyordu. Travmadan 2 saat sonra alınan örneklerde hemoraji, konjesyon ve ödem en göze çarpan görünümdü. Bazı alanlarda ise hemorajik nekroz ve vasküler tromboz görünüyordu. Kistik vakuoler dejenerasyon ve ödem hem gri hemde beyaz cevherde göze çarpıyordu (Şekil 4.5.3 – 4.5.4).

Grup III ve IV de ise ışık mikroskobik değerlendirmede Grup II ye göre çok anlamlı değişiklik yoktu. Yine benzer olarak hemoraji, konjesyon ve kistik vakuoler dejenerasyon vardı. Hemoraji ve konjesyon bir miktar daha az şiddetliydi. Ayrıca hemorajik ve vasküler nekroz alanları anlamlı sayılacak kadar olmasa da daha az görünümdeydi (Şekil 4.5.5 – 4.5.6).



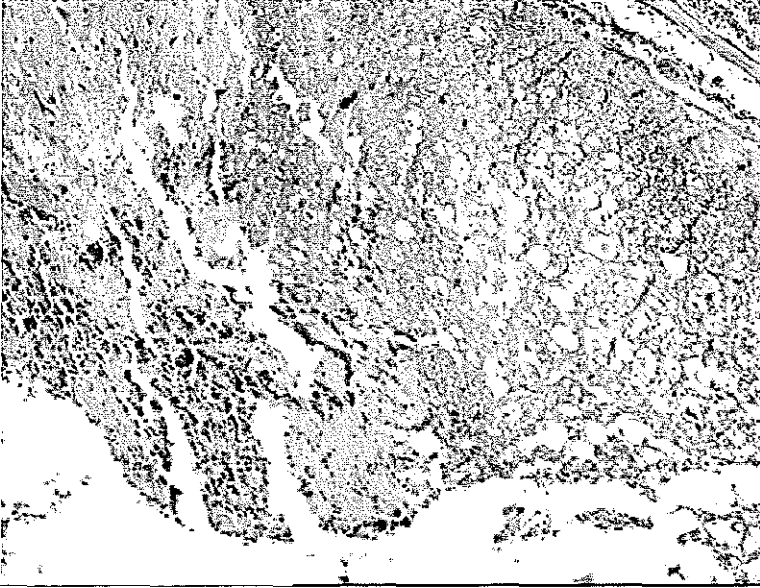
Şekil 4.5.1 Grup I x100 büyütme. Normal histopatolojik görünüm



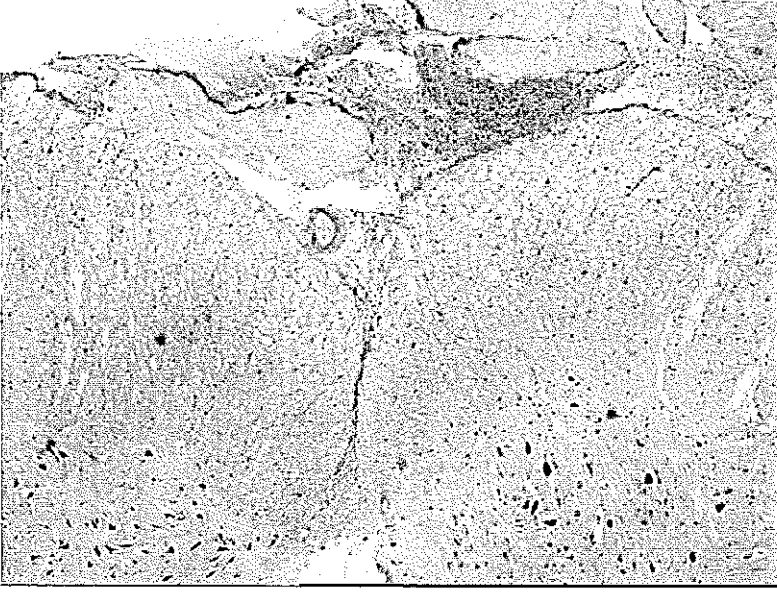
Şekil 4.5.2 Grup I x200 büyütme. Normal histopatolojik görünüm



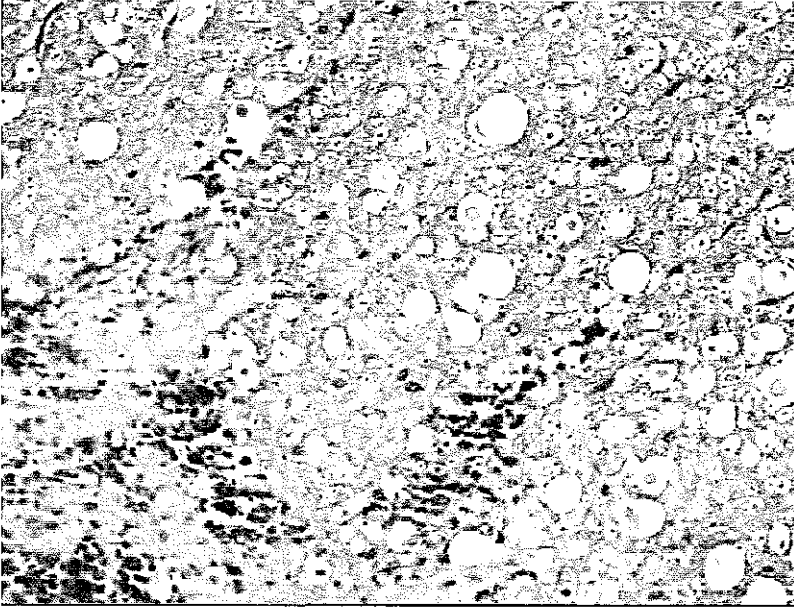
Şekil 4.5.3 Grup II x100 büyütme. Hemoraji, yaygın kistik vakuoler dejenerasyon ve ödem göze çarpmakta



Şekil 4.5.4 Grup II x200 büyütme. Hemoraji ve kistik vakuoler dejenerasyon daha belirgin olarak izlenmekte



Şekil 4.5.5 Grup III x200 büyütme. Grup II ye göre daha az olmak üzere hemoraji ve fokal kistik vakuoler dejenerasyon izlenmekte



Şekil 4.5.6 Grup IV x200 büyütme. Hemoraji ve kistik dejenerasyon daha fokal olarak izlenmekte, nadir olmakla beraber histiyositler göze çarpmakta.

5. TARTIŞMA

Edwin smith papirusunda "tedavisiz hastalık" terimini omurilik travması için kullanmasından 20. yüzyıla dek geçen 4000'i aşkın yıldır hep aynı düşünce ile konuya yaklaşılmıştır (64). 1911'de Allen'in başlattığı omurilik travmalarında tedavi çalışmaları bu anlayışın değişmesindeki ilk ciddi kilometre taşıdır (65). Son 20 yılda omurilik hasarının, bazı fizyopatolojik süreçler sonucunda doku nekrozu ve fonksiyon yitimi ile sonuçlandığının anlaşılmasından sonra omurilik travmaları ile ilgili araştırmalar ivme kazanmıştır.

Omurilik hasar patofizyolojisi, primer mekanik hasar ve sekonder hasarın neden olduğu otodestruktif fenomenleri kapsar. Nöral disfonksiyon primer hasardan çok sekonder hasara bağlıdır.

Bu patofizyolojik mekanizmaların en önemlilerinden birisi posttravmatik nöronal dejenerasyonu artıran serbest oksijen radikallerine bağlı lipid peroksidasyonudur (66). Merkezi sinir sistemi, yüksek oranda poliansatüre yağ asitleri, yüksek metabolik hız, düşük oranda koruyucu sistemler ve diğer dokulara nazaran düşük antioksidan sistem aktivitesine sahip olmasından ötürü serbest radikal hasarına daha duyarlıdır (67). Günümüzde sekonder hasarı önlemeye yönelik farmakolojik yaklaşımlar, tedavide en çok üzerinde durulan konu olmuştur.

Günümüze kadar yapılan çalışmalarda sekonder otodestruktif mekanizmaların patogeneğinde vazospazm, otoregülasyon ve mikrosirkülasyon kaybı gibi vasküler değişiklikler, intrasellüler ve ekstrasellüler sodyum, potasyum, kalsiyum gibi iyon değişiklikleri, serotonin, noradrenalin, dopamin gibi nörotransmitterler, araşidonik asit metabolizma ürünleri, serbest oksijen radikalleri, lipid peroksidasyonu ve ödem sorumlu tutulmuştur (68, 69). Otodestruktif olayların çok faktörlü ve karmaşık bir dizi reaksiyon ile ilgili olduğu sanılmaktadır. Biyomoleküllerin tüm büyük sınıfları serbest radikaller tarafından etkilenirler, fakat lipidler en hassas olanıdır (70, 71). Uç yada daha fazla bağ ihtiva eden yağ

asitlerinin peroksidasyonu, malondialdehit (MDA) meydana getirirler, buda TBA ile ölçülebilir. Bu yöntem lipid peroksit düzeyi ölçülmesinde sıklıkla kullanılır. MDA, yağ asidi oksidasyonunun spesifik yada kantitatif bir indikatörü değildir, ancak lipid peroksidasyonunun derecesiyle korelasyon gösterir. Bu nedenle çalışmamızda lipid peroksidasyonu üzerine etkiyi araştırmak için daha önceki bu konuda yapılmış deneysel çalışmalara benzer şekilde MDA düzeylerini ölçmeyi tercih ettik (72, 73, 74, 75, 76).

Deneysel çalışmalarda birçok deney hayvanı kullanılmıştır. Ratları omurilik damarlanması ve kan akım özellikleri insanların vasküler yapısına çok benzemektedir. Ayrıca ucuz ve kolay bulunur olmaları, anesteziye dayanıklı olmaları deney hayvanı olarak seçilmelerini artırmıştır (47). Bu çalışmada da birçok çalışmada olduğu gibi Wistar-albino cinsi ratları kullandık.

Travma şekli olarak bugün için akut travmatik omurilik modeli oluşturmada en çok kullanılan yöntem 1978'de Rivlin ve Tator tarafından tanımlanan ratlarda ekstradural klip kompresyonu ile travma oluşturma yöntemidir. Bizde bu çalışmamızda maliyetinin ucuz olması, klip kapanma gücü ve kompresyon süresi değiştirilerek değişik şiddetlerde yaralanma oluşturmaları, mekanik yaralanma yanında iskemiye de yol açtığı için klip kompresyon modelini kullandık (47, 48)

Yaptığımız bu çalışmada biz, nimodipin ve melatonin olmak üzere iki farklı ilaç kullandık. Bu ilaçların akut omurilik yaralanmalarındaki klinik, biyokimyasal ve histopatolojik sonuçlarını araştırdık.

1990'da Hall (77), 1996'da Kaptanoğlu ve arkadaşları (59) yaptıkları çalışmalarda omurilik hasarında, lipid peroksidasyon ürünü olan MDA düzeylerini yüksek bulmuşlardır. Çalışmamızda da bu araştırmalara paralel olarak travma sonrası MDA seviyeleri kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı sayılacak düzeyde yüksek saptandı. Biz literatürdeki birçok çalışma gibi melatoninin MDA düzeylerini travma sonrası belirgin düşürdüğünü bulduk. Buda melatoninin kuvvetli bir serbest

radikal temizleyicisi olduğu yönündeki bilgileri desteklemektedir. Önk ve Baykaner (78) yaptıkları bir çalışmada deneysel omurilik hasarında melatoninin antioksidan sistemler üzerinde etkisini araştırmışlar ve melatoninin 1. ve 4. saatte intraperitoneal verilmesiyle MDA düzeylerinde anlamlı düşme tespit etmişlerdir. Ancak 1 saatte verilmesi ile 4. saatte verilmesi arasında antioksidan aktivite özelliği açısından fark olmadığını rapor etmişlerdir. Yine aynı çalışmada ışık mikroskopisinde melatonin sonrası yapılan histopatolojik incelemede anlamlı farklılık bildirilmemiştir. Fujimoto ve arkadaşları da (77) yaptıkları deneysel çalışmalarda melatoninin lipid peroksidasyona etkisini incelemişler ve melatoninin omurilik hasarında koruyucu etkisini göstermişlerdir.

Yine Kaptanoğlu ve arkadaşları (59) deneysel omurilik hasarı ile ilgili bir çalışmalarında melatonin ve metilprednizolonu karşılaştırmışlardır. Her iki farmakolojik ajanda lipid peroksid (MDA) seviyesini anlamlı düzeyde azaltmış, ancak her iki ilaç arasında anlamlı farklılık bulunamamış. Bu çalışmada ışık mikroskopik olarak bizim çalışmamızla da uyumlu olarak belirgin değişiklik rapor edilmemiştir. Bizim deneyimizde olduğu gibi hemorajik ve vasküler nekroz alanları kısmen daha az görülmüş. Ancak elektron mikroskopik çalışmada ise belirgin histopatolojik farklılık bildirmişler. Elektron mikroskopik çalışmada beyaz cevherde anormal aksonlara rastlandığı rapor edilmiştir. Beyaz cevherdeki en tipik aksonal değişiklik aksoplazmada göze çarpan ödem ve nöroflamanlar ve veziküllerdeki dağınıklık olarak gözlenmiş. Bu aksonal hasara ek olarak miyelin kılıfta çatlama veziküler dejenerasyon saptanmış. Gri cevherde de benzer aksonal değişikliklere rastlandığı rapor edilmiştir. Bu çalışmada melatonin verilen rat grubunda ise aksoplazmik ödem belirgin değilmiş ve nöroflamanlar normal olarak izlenmiş. Ayrıca veziküller daha az görülmüş ve miyelin katmanların düzenli olarak sıralandığı izlenmiş. Bu çalışma deneysel omurilik travma modelinde melatoninin antioksidan ve histopatolojik etkisinin ayrıntılı olarak gösterildiği ilk çalışmadır.

Bu ve literatürdeki benzeri çalışmaların ışığında melatoninin lipid peroksid seviyeleri üzerine olumlu yönde etkisi olduğunu söyleyebiliriz. Histopatolojik olarak ışık mikroskopisinde anlamlı yönde fazla değişiklik olmasa da elektron mikroskopik olarak özellikle akson ve miyelinlerde nöroprotektif olduğu kaçınılmaz bir gerçektir.

Melatoninin travmatize ratlardaki fonksiyonel iyileşme üzerindeki etkileri değerlendirildiğinde; istatistiksel olarak anlamlı olmayan ($p>0.05$) olumlu etkileri olduğunu gördük. Modifiye Tarlov Motor Skala'sı 3 gün sonunda travma grubunda 1 ± 0 iken melatonin grubunda 2.1 ± 0.9 du ($p>0.05$). Eğik düzlem testinde ise kaydedilen açı 3.günde travma grubunda $41.1^\circ\pm2.9$ iken melatonin grubunda $53.1^\circ\pm2.4$ idi. Erten ve arkadaşlarının (80) yaptığı bir çalışmada, deneysel olarak tavşanların torasik aortalarına klip konularak iskemi modeli oluşturulmuştur. Takiben melatonin verilen grupta kontrol grubuna göre MDA düzeylerinde azalma saptanmış, ancak nörolojik muayenelerinde anlamlı fark saptamamışlar. Yine Çaylı ve arkadaşlarının (81) bir çalışmasında ratlara ağırlık düşürme metodu ile travma oluşturulmuş ve melatonin ve metilprednizolonun nörolojik iyileşme üzerine etkisini incelemişler. Tek başına melatonin ve metilprednizolon verilen grupta nörolojik iyileşme anlamlı bulunmazken, melatonin ve metilprednizolonun birlikte verildiği grupta nörolojik iyileşmenin belirgin olarak daha iyi olduğunu rapor etmişlerdir. Yine aynı çalışmadaki bulguları uyarılmış potansiyel değerlendirmeleride desteklemekteydi. Van De Meent'in (82) yaptığı başka bir çalışmada melatonin verilen grupta, Tarlov Motor Skor'ları grade I den grade II ye yükselmiş ancak istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Bunun yanında biyokimyasal, histopatolojik (elektron mikroskobu) ve elektrofizyolojik değerlendirmede anlamlı düzeyde olumlu değişiklikler rapor etmişlerdir.

Genel olarak literatürdeki sonuç melatoninin lipid peroksidasyonu üzerine etkisinin çok fazla olduğu, ancak fonksiyonel iyileşme üzerine etkisinin çok fazla olmadığı yönündedir. Bizde çalışmamızda literatürdeki çalışmalara paralel sonuçlar bulduk. Ayrıca histopatolojik çalışmalarda

elektron mikroskobisi düzeyinde çok anlamlı düzelme görülmektedir (59, 80, 81, 82, 83). Çalışmamızda ki eksik yönlerden bir tanesi sonuçların değerlendirilmesine elektron mikroskopi incelemelerini dahil edemeyişimiz olmuştur.

Literatürde nimodipinin deneysel çalışmalarda kullanımı melatonininden daha öncesine dayanmaktadır. Bizde bir kalsiyum kanal antagonisti olan ve yüksek yağda çözünürlük özelliğine sahip olan, o yüzden santral sinir sistemine iyi oranda giren nimodipinin omurilik yaralanması sonrası sonuç üzerinde olumlu etkisi olacağını düşündük. Bu maddenin etkisi iki farklı mekanizma ile olmaktadır (12). Birincisi santral sinir sistemi vasküler yapısını dilate ederek hasarlı omurilikte kan akımını artırır, ikincisi nöronlardaki voltaj bağımlı kalsiyum kanallarını bloke ederek hücrel toksisiteyi veya travmatize hücrelere kalsiyum girmesiyle oluşan sekonder süreçleri engeller. Tüm bu olumlu nöroprotektif etkilerinin yanı sıra, hipotansiyon nimodipinin istenmeyen bir yan etkisi olarak göze çarpmaktadır (84). Biz çalışmamızda bu etkiden kaçınmak için nimodipin grubunda %20 lik human albumin kullandık ve yalnızca bir ratta hipotansiyon gözlemlendi. Sistemik hipotansiyon için yüksek molekül ağırlık dekstran kullanıldığında bildirilmiş, ancak alerjik özelliği nedeniyle bir çok ratın deney bitmeden ölmesine neden olduğu için artık kullanılmamaktadır (84).

Bu çalışmamızda nimodipinin nöroprotektif etkisini değerlendirmek için lipid peroksid (MDA) ve fonksiyonel iyileşme üzerine etkisine baktık. MDA düzeylerindeki düşmeyi kontrol ve travma grubuna göre istatistiki olarak anlamlı bulmadık. Ancak fonksiyonel iyileşme üzerindeki etkisi istatistiksel olarak anlamlı ölçüde olumluydu ($p < 0.05$) ve bu etki melatonine göre daha belirgindi. Biz nimodipinin bu etkisinin lipid peroksidasyon üzerine etkisinden çok omurilik kan akımı üzerine olumlu etkileri sonucu olabileceğini düşünmekteyiz. Çünkü, literatürdeki birçok çalışmada olduğu gibi bizim çalışmamızda da doku MDA düzeylerinde anlamlı düşme sağlamasak da fonksiyonel iyileşmede düzelme göze

çarpıyordu (84). Bunu da mikrosirkülasyon üzerine olumlu etkileri ile iskemik süreci engellemesi sayesinde sağladığı düşünülebilir. Literatürde nimodipinin omurilik kan akımı üzerine olumlu etkisini gösteren birçok çalışma vardır (84, 85, 86). Yine melatonin grubunda olduğu gibi histopatolojik olarak ışık mikroskobu değerlendirmesinde travma grubundaki bulgulara göre anlamlı sayılacak düzeyde düzelme saptamadık.

Ross (84) ratlar üzerinde yaptığı deneysel çalışmada nimodipinin omurilik kan akımını artırıcı etkisini göstermiş ancak bu artışı anlamlı bulmamıştır. Aynı çalışmada ratlarda nörolojik iyileşme görülse de, tedaviye uzun süre devam edilirse nörolojik düzelmenin daha iyi olacağı rapor edilmiştir. Literatür tarandığında, nimodipinin etkisi araştırılırken tek başına nörolojik değerlendirmenin anlamlı sonuç vermeyeceği, elektrofizyolojik çalışmalarında beraberinde değerlendirilmesi gerektiğini bildiren yayınlara rastlanmaktadır. Fehlings ve arkadaşları (32) uyarılmış potansiyellerde nimodipin tedavisi sonrası olumlu değişiklikler görüldüğünü bildirmişlerdir. Özellikle MEP'deki olumlu değişikliğin, nörolojik düzelme ile doğru orantılı olduğunu rapor etmişlerdir. Yine Ross ve arkadaşlarının çalışmasında da anlamlı olarak bulunmasa da uyarılmış potansiyellerde düzelme bildirilmektedir. Bu çalışmaların ışığında omurilik yaralanmasında fonksiyonel iyileşmeyi değerlendirirken tek başına Tarlov Motor Skalası ve Eğik Düzlem Testi'nin yeterli sonuç vermeyeceği, elde edilen sonuçların omurilik kan akımı ve uyarılmış potansiyel ölçümleri ile desteklenmesi gerektiğini düşünmekteyiz.

Nimodipinin lipid peroksidasyon üzerine etkisine baktığımızda doku MDA düzeylerinde çok anlamlı düşmeye neden olmadığını görmekteyiz. Tomatır ve arkadaşlarının (87), ratlarda yaptığı deneysel omurilik travma çalışmasında MDA düzeylerinde azalma saptanmış, ancak bunu istatistiksel olarak anlamlı bulmamıştır. Ceviz'in (88) 2001 yılında yaptığı bir çalışmada ise deneysel omurilik travması sonrası ratlarda nimodipin ve metilprednizolonu karşılaştırmış. Nimodipin sonrası

MDA düzeylerinde minimal bir düşme gösterilirken, fonksiyonel olarak anlamlı düzelme saptanmış. Nimodipinin metilprednizolon ile kombine edilmesi sonucu MDA düzeyindeki düşmenin daha fazla, nörolojik iyileşmenin ise daha iyi olduğunu rapor etmişlerdir. Yine nimodipinin adrenalinle kombine edilerek özellikle fonksiyonel değerlendirmede daha iyi sonuçlar alındığını söyleyen yayınlar vardır (89). Ancak, adrenalin teorik olarak omurilik damarlarında vazokonstrüksiyon yapan bir vazokonstrüktör ajandır ve nimodipinin vazodilatör etkilerini tersine çevirir (84).

Her iki grupta da histopatolojik olarak, bizim çalışmamızda hemorajik ve vasküler nekroz alanları anlamlı olmasada travma grubuna göre daha azdı. Literatürdeki çalışmalarda da nimodipin sonrası histopatolojik olarak anlamlı değişiklikler olmadığı yönünde bilgiler mevcuttur (84, 88). Yine elektronmikroskopi çalışmalarında nimodipin sonrası miyelin ve aksonal dejenerasyon, ödem üzerinde anlamlı değişiklik bildirilmemiştir (84).

Histopatolojik olarak, ışık mikroskopisinde her iki grupta da çok anlamlı değişiklik saptanmamasının bir nedenide histopatolojik incelemenin sadece erken dönemde yapılmış olması olabilir. Bilindiği gibi makrofajlar travma sonrası ortamla 5.günde aktivasyona geçip ölü hücreleri fagosite ederler ve bu sayede iyileşmeye katkıda bulunurlar (90). 2000 yılında Fujimoto'nun yaptığı bir çalışmada, ratlara deneysel omurilik travması sonrası melatonin uygulanmış. Travmadan 3 hafta sonra alınan spinal kord örneklerinde travma grubunda büyük kistik kavitasyonlar, demiyelinizasyon gözlenirken, melatonin grubunda kistik kavitasyonların daha az ve küçük olduğu, demiyelinizasyonun daha hafif şiddette olduğu görülmüş (79). Eğer histopatolojik inceleme için bir grup ratda da 5.günde inceleme yapmış olsaydık daha anlamlı sonuçlar elde edebilirdik diye düşünmekteyiz. Ama literatür göstermektedirki histopatolojik değerlendirmede elektron mikroskopisinin artık altın standart olduğu kaçınılmazdır.

Sonuç olarak bizim çalışmamızda biyokimyasal ve fonksiyonel sonuçlar çok korele bulunmamıştır. Nimodipinin iyileşmede etkisi belirginken, lipid peroksid (MDA) seviyeleri üzerindeki etkisi anlamlı bulunmadı. Melatoninde ise tam tersi bir durum söz konusuydu. Bu çalışmadan elde ettiğimiz bulgu, melatoninin omurilik travması sonrasında gelişen lipid peroksidasyonunu baskıladığı ve bu mekanizmayla sekonder yaralanmada yararlı olabileceğidir.

Literatürde bu iki farmakolojik ajanın kombine edildiği bir çalışmaya rastlamadık. Bu iki ajanın kombine edilerek melatoninin biyokimyasal, nimodipininde fonksiyonel iyileşme üzerine belirgin etkisinden faydalanılabileceği kanaatindeyiz. Yine literatür bize, bu ilaçların gündelik kullanıma giren metilprednizolonla kombine edildiğinde sinerjik etki yarattığını göstermektedir (81, 84). Ayrıca, omurilik kan akımı ve uyarılmış potansiyellerin (SEP, MEP) monitorize edilmesi, histopatolojik incelemenin elektron mikroskopi ile yapılmasının ve daha fazla deney hayvanı kullanılarak yapılacak bir deneysel çalışmanın omurilik travmasının tedavisi yönündeki araştırmalara ışık tutacağını düşünmekteyiz.

Halen akut omurilik travmasında nöral doku hasarını doğruda tedavi edebilecek bir farmakolojik ajan yoktur. Bu konuda yoğun deneysel çalışmalar devam etmektedir. Diğer taraftan son yıllarda dev adımlarla ilerleme gösteren genetik mühendisliği ve kök hücre çalışmaları, omurilik yaralanmasında restoratif tedaviler konusunda deneysel bazda çalışmalara başlamıştır. Henüz deneysel aşamada olan bu çalışmalar, yakın bir gelecekte omurilik travmalarının tedavisinde önemli gelişmeler sağlayabilecek buluşların habercisi olabilir.

ÖZET

Deneyisel akut omurilik yaralanmasında, melatonin ve nimodipinin lipid peroksidasyonu, fonksiyonel iyileşme ve histopatoloji üzerine etkileri incelendi.

Çalışmada her grupta 10 rat olacak şekilde kontrol, travma, travma + nimodipin ve travma + melatonin olmak üzere 4 gruba ayrıldı.

Travma uygulanan grupta MDA seviyeleri belirgin olarak yükselmişti. Melatonin travma sonrası yükselen MDA değerlerinde anlamlı düşme sağladı. Ancak nimodipinin MDA seviyelerindeki sağladığı düşme anlamlı kabul edilmedi.

Fonksiyonel iyileşmeye bakıldığında nimodipin verilen grupta iyileşmenin daha iyi olduğunu saptadık. Ama nimodipin ve melatonin grubu arasında istatistiksel olarak fark yoktu.

Histopatolojik olarak travma grubunda hemoraji, konjesyon, ödem ve nekroz vardı. Kistik vakuoler dejenerasyon göze çarpıyordu. Nimodipin ve melatonin verilen ratlarda ise anlamlı düzeyde olmasada hemoraji ve konjesyon daha az şiddetliydi. Hemorajik ve vasküler nekroz alanları daha azdı.

Sonuç olarak; melatonin lipid peroksidasyon, nimodipin ise fonksiyonel iyileşme üzerinde etkiliydi. Histopatolojik olarak ışık mikroskopide çok anlamlı değişiklik görülmeyebilir. Nimodipin ve melatoninin kombine olarak kullanıldığı, daha fazla sayıda deney hayvanı ile yapılan çalışmaların faydalı olacağını düşünmekteyiz.

KAYNAKLAR

1. Stripling TE. The cost of economic consequences of traumatic spinal cord injury. Paraplegia News August 1990; 50 - 54
2. Wiltse LL. The history of spinal disorders. Frymayer SW (edt): The adult spine. Principles and practice. Lippincott Raven, Philadelphia, 1997 S. 340
3. Sonntag VKH. History of spinal disorders. In: Menezes AH and Sonntag VKH (ed): Principles of spinal surgery. Mc Graw-Hill, New York, 1996, 3-23
4. Marketos SG, Skiadas PK: Galen. A Pioneer of spine research. Spine 1999, 2358 – 2362
5. Schamus H. Beitrage zur pathologischen anatomie der rücken merserschütrung, Virchow Arch 124, 1980, 470 – 495
6. Faden A. Need for standardization of animals models of spinal cord injury. J Neurotrauma 1992; 9: 169 – 172
7. Watson BD, Prado R, Dietrich WD: Photochemically induced spinal cord injury in the rat. Brain Res. 1986; 367: 296 – 300
8. Stokes BT, Noyes DH, Behrmann DL: An electromechanical spinal injury technique with dynamic sensitivity. J Neurotrauma 1992; 9: 187 – 195
9. Allen AR: Surgery of experimental lesion of spinal cord equivalent to crush injury of fracture dislocation of spinal column. Jama 1981; 57: 878 – 880
10. Zileli M., Gülmen V. Omurilik ve omurga cerrahisi. İçinde: Zileli M. (ed) : Deneysel omurilik yaralanması. Meta kitabevi, İzmir 2002: S 951 - 956
11. Nemecek S: Morphological evidence of microcirculatory disturbances in experimental spinal cord trauma. Adv Neurology 1978; 20: 395 – 405
12. Tator CH: Rewiev of experimental spinal cord injury with emphasis on the local and systemic circulatory effects J Neurosurgery 1991; 37: 291 – 302

13. Tator CH: Ischemia as a seconday neuronal injury. Neurobiology of central nervous system trauma Oxford University Prss 1994; 209 - 215
14. Zileli M. Omurilik ve omurga cerrahisi. İçinde: Zileli M.(ed): Omurilik yaralanmasında epidemiyoloji ve prognoz. Meta kitabevi, İzmir 2002: S.885
15. Keene JS, Fischer SP, Vanderberry R. Signicance of acute posttraumatic bony encroachment of neural canal. Spinal Cord 1987; 35: 531 – 533
16. Zileli M, Ovul I, Tunçbay E. A prospective study on acute spinal injures. Neurosurgery Rev 1989; 12: 107 – 113
17. Dere F. Nöroanatomi ve fonksiyonel nöroloji. İçinde: Dere F(ed): Merkezi sinir sisteminin kan dolaşımı. Okullar kitabevi, Adana 1990: S.309 – 312
18. Staubesand J. Sobotta insan anatomi atlası. İçinde: Medulla spinalis. Beta yayıncılık, İstanbul 1990: S.373
19. April EW. National medical series of independent study: clinical anatomy, 1996; S.273 – 276
20. Tator CH: Pathophysiology and pathology of spinal cord injury. Neurosurgery (eds Wilkins R, rengachary SS). New york, The Mc Graw-Hill 1996; S 2847 – 2859
21. Greene K. Pharmacological management of spinal cord injury: Current status of dugs designed to augmentfonctional recovery of the injured human spinal cord. J Spinal Disorders 1995; 9: 355 - 366
22. Taoka Y, Okajima K: Spinal cord injury in the rat. Progress in Neurobiology 1998; 56: 341 – 358
23. Arun PA, Levy ML: Pathogenesis and pharmacological strategies for mitigating secondary damage in acute spinal cord injury Neurosurgery 1999; 44: 1027 – 1040
24. Guha A, Tator CH: Acute cardiovascular effects of experimental spinal cord injury. J Trauma 1988; 28: 481 – 490

25. Schanne FA, Kane AB, Young EE: Calcium dependence of toxic cell death: A final common pathway. *Science* 1989; 206: 700 – 702
26. Tator CH, Fehlings MG: Secondary injury in experimental spinal cord injury. *J Neurosurgery* 1992; 57: 172 – 175
27. De La torre JC: Spinal cord injury: review of basic and applied research. *Spine* 1991; 6: 315 – 335
28. Faden AL, Simon RP: A potential role for excitotoxins in the pathophysiology of spinal cord injury. *Ann Neurology* 1991; 23: 623– 626
29. Hall ED: Effects of the 21-aminosteroid U74006F on posttraumatic spinal cord ischemia in rats. *J Neurosurgery* 1988; 68: 462 – 465
30. Faden AL, Jacobs TP, Holaday JW: Comparison of early and late naloxone treatment in experimental spinal cord injury. *Neurology* 1988; 32: 677 – 681
31. Cheung JY, Banventre JV, Malis CD: Calcium and ischemic injury. *N England J Medicine* 1986; 314: 1670 – 1676
32. Fehlings MG, Tator CH, Linden RD: The relationship among the severity of spinal cord injury, motor and sensory evoked potentials and spinal cord blood flow. *Electroencephalography Clinical Neurophysiology* 1990; 74: 241 – 259
33. Ween Y, Killalea S, Mc Gettigan P, Feely J: Lipid peroxidation and antioxidant vitamins C and E in hypertensive patients. *Hypertension* 1996; 165: 210 – 212
34. Cheeseman KH, Slater TF: An introduction to free radical biochemistry. *British Medical Bulletin* 1993; 149: 481 – 493
35. Gutteridge JMC: Lipid peroxidation and antioxidants as biomarkers of tissue damage. *Clinical Chemistry* 1995; 41: 1819 – 1828
36. Sandler AN, Tator CH: Effects of spinal cord compression injury on regional spinal cord blood flow in primates. *J Neurosurgery* 1980; 45: 660 – 676
37. Bunge RP, Puckett WR, Becerra JL: Observations on the pathology of human spinal cord injury. A review of and classification of 22 new

- cases with details from a case of chronic cord compression with extensive focal demyelination. *Adv Neurology* 1993; 59: 75 – 89
38. Koyanagi F, Tator CH, Theriault E: Silicone rubber microangiography of acute spinal cord injury in the rat. *Neurosurgery* 1993; 32: 260 – 268
39. Anthes DL, Theriault E, Tator CH: Characterization of ultrastructural pathology following experimental spinal cord compression injury. *J Neurotrauma* 1995; 41: 201 – 209
40. Gülmen V, Zileli M. Omurilik ve omurga cerrahisi. İçinde: Zileli M (ed): Omurilik yaralanmasında farmakolojik tedavi. Meta Kitabevi, İzmir 2002, S.833 - 839
41. Blight AR: Delayed demyelination and macrophage invasion: a candidate for secondary cell damage in spinal cord injury. *Central Nervous System Trauma* 1985; 2: 299 – 305
42. Fehlings MG, Lewicki M, Tator CH: The relationship between axon counts and neurological function after experimental spinal cord injury. *J Neurotrauma* 1989; 6: 218
43. Wallace MC, Tator CH, Lewis AJ: chronic degenerative changes in the spinal cord after compression in injury in rats. *Surgery of Neurology* 1987; 27: 209 – 219
44. Tator CH: Biology of neurological recovery and functional restoration after spinal cord injury. *Neurosurgery* 1998; 42: 696 – 708
45. Hancı M, gençosmanoğlu BE. Omurilik ve omurga cerrahisi. İçinde: Zileli M (ed): Omurilik yaralanmalarında sınıflama. Meta kitabevi, İzmir 2002, S.867 - 868
46. Chung YH: Experimental spinal cord injury *J Neurotrauma* 1992; 9: 177 – 181
47. Rivlin AS, Tator CH: Regional spinal cord blood flow in rats, after severe cord trauma. *J Neurosurgery* 1978; 49: 844 – 847
48. Kahn M: Acute spinal cord injury in the rat: Comparision of three experimental techniques . *j Neuroscience* 1983; 10: 161 – 164

49. Croft TJ, Brodkey J, Nulsen FE: Reversible spinal cord trauma: a model for electrical monitoring of spinal cord function. *J Neurosurgery* 1982; 36: 402 – 406
50. Chen A, Xu XM, Kleitman E, Bunge MB: methylprednisolone administration improves aksonal regeneration into schwan cell grafts in transected adult rat thoracic spinal cord. *Experimental Neurology* 1996; 138: 261 – 276
51. Sakamoto T, Monafo W, Hickey W: Noncontusive segmental spinal cord injury using radiofrequency current. *J Trauma* 1998; 49: 844 – 847
52. Colak A, Soy O, Uzun H, Aslan O, Barut S, Belce A, et al : Neuroprotective effects of GYKI 52466 on experimental spinal cord injury in rats. *J Neurosurgery (Spine 3)* 2003; 98: 275 – 281
53. David C, Curtis G, Jeffrey S, James J, Gohari R, Jayson m, et al : Adenosine A2a analogue improves neurologic outcome after spinal cord trauma in the rabbit. *J Trauma* 2002; 53: 225 – 229
54. Tymianski M, Tator CH: Normal and abnormal calcium homeostasis is neurons: A basis for the pathophysiology of traumatic and ischemic central nervous system injury. *Neurosurgery* 1996; 38: 1176 – 1195
55. Cheng H, Cao Y, Olson L: Spinal cord repair in adult paraplgic rats: partial restoration of hind limb function. *Science* 1996; 273: 510 – 513
56. Zileli M, Dalbastı T, Ovul I: Deneysel omurilik yaralanmasında naloxanın etkisi. *Ege Nörolojik Bilimler Dergisi* 1990, 2: 21 – 26
57. Siavashi S, Haghighi: Evalution of the calcium chanel antagonist nimodipine after experimental spinal cord injury. *Surgery of Neurology* 1993; 39: 403 – 408
58. Kaynar MY, Erdinçler B, Tadayyon E, Belce A, Gumustas K, Cipla N : effect of nimodipine and N-acetylcysteine on lipid peroxidation after experimental spinal cord injury. *Neurosurgery Review* 1998; 21: 260 – 264

59. Kaptanoglu E, Tuncel M, Palaoglu S, Konan A, Demirpence E, Kılinc K: Comparison of the effects of melatonin and methylprednisolone in experimental spinal cord injury J Neurosurgery (Spine) 2000; 93: 77 – 83
60. Reiter RJ, Poeggeler B, Dun-xian Tan : Antioxidant capacity of melatonin: A novel action not requiring receptor. Neuroendocrinol Lett 1993; 15: 103 – 116
61. Reiter RJ, Melchiorri D, Sewrynek E, Poeggeler B, Barlow-Walden L : Pharmacological actions of melatonin in oxygen radical pathophysiology. Life Science 1997; 60: 2255 – 2271
62. Pitts LH, Ross A, Chase GA : Treatment with tyrotropin-releasing hormone (TRH) in patients with traumatic spinal cord injuries J Neurotrauma 1995; 12: 235 – 243
63. Fehlings MG, Sekhon LH, Tator CH : The role and timing of decompression in acute spinal cord injury Spine 2001; 26: 101 – 110
64. Breasted JH: The Edwin Smith surgical Papyrus University of Chicago Press. Chicago 1957, s.337 – 342
65. Allen AR: Surgery of experimental lesion of spinal cord equivalent to crush injury or fracture dislocation of spinal column. JAMA 1911; 57: 878 – 880
66. Diaz-Ruiz A, Rios C, Duarte I, Correa D, Guizar-Sahagun G, Grijalva I, Ibarra A: Cyclosporin-A inhibits lipid peroxidation after spinal cord injury in rats. Neuroscience 1999; 266: 61 – 64
67. Halliwell B, Gutteridge JMC: Oxygen radicals and the nervous system. Neuroscience 1985; 8: 22 – 26
68. Koyanagi I, Tator C.H, Lea PJ: Three-dimensional analysis of the vascular system in the rat spinal cord with scanning electron microscopy of vascular corrosion casts. Neurosurgery 1993; 33: 285 – 292
69. Hancı M Vertebromedüller Yaralanmaların Tarihçesi. İçinde: Hancı M., Aydıngöz Ö (ed.). Medulla Spinalis Yaralanmaları Logos Tıp Yayıncılığı, İstanbul 2000; S.1 – 4

70. Siegal T, Shapira Y: Indomethacin and dexamethason treatment in experimental neoplastic spinal cord compression. *Neurosurgery* 1988; 22: 328 – 333
71. Amar AP, Levy ML: Pathogenesis and pharmacological strategies for mitigating secondary damage in acute spinal cord injury *Neurosurgery* 1999; 44: 1027 – 1040
72. Faden A : Pharmacotherapy in spinal cord injury: A critical review of recent developments *Clin. Neuropharmacology* 1987; 10: 193 – 204
73. Siegal T : Participation of serotonergic mechanism in the pathophysiology of experimental neoplastic spinal cord compression. *Neurology* 1991; 41: 571 – 580
74. Anderson DK., Demediuk P, Saunders RD, Dugan ED, Means ED : Spinal cord injury and protection. *Ann Emerg Med.* 1985 14: 816 – 821
75. Cheeseman KH, Slater TF: An introduction to free radical biochemistry. *Br. Med. Bull* 1993; 49: 479 - 480
76. Erden M. Serbest Radikaller. *Temel Klinik Tıp Bilimleri*, İstanbul 1992; 12: 201 – 207
77. Hall ED, Braughler M: Effects of intravenous methylprednisolone on spinal cord lipid peroxidation and Na-K-ATP ase activity Dose response analysis curing 1 st hour after contusion injury in the cat. *J neurosurgery* 1982; 57: 247 – 253
78. Önk A, Baykaner K: Deneysel akut spinal kord hasarında melatoninin oksidan ve antioksidan sistemler üzerine etkisi. Tez çalışması. Yüksek Öğretim Kurumu Dökümantasyon Merkezi. 2002; sayfa: 39 – 41
79. Fujimoto T, Nakamura T, Ikeda T, Takagi K: Potent protective effects of melatonin on experimental spinal cor injury. *Spine* 2000; 25: 769 – 775
80. Erten SF, Kocak A, Ozdemir I, Aydemir S, Colak A, Reeder BS: Protective effects of melatonin on experimental spinal cord ischemia. *Spinal Cord* 2003; 41: 533 – 538

81. Cayli SR, Kocak A, Yilmaz U, Tekiner A, Erbil M, Ozturk C: Effects of combined treatment with melatonin and methylprednisolone on neurological recovery after experimental spinal cord injury. *Euro Spine Journal* 2004; 7: 42 – 46
82. Van de Meent, Hendrik MD, Alex J, Elbert AJ: Benefical effects of the melanocortin (alfa)- melanocyte stimulating hormone on clinical and neurophysiological recovery after experimental spinal cord injury. *Neurosurgery* 1997; 40: 122 – 131
83. Topsakal C, Kilic N, Ozveren F, Akdemir I, Kaplan M, Tiftikci M: Effects of prostaglandin E1, melatonin and oxytetracycline of lipid peroxidation, antioxidant defense system, paraoxonase (PON1) activities nad homocysteine levels in an animal models of spinal cord injury. *Spine* 2003; 28: 1643 – 1652
84. Ian B Ross, Tator CH: Spinal cord blood flow and evoked potential responses after treatment with nimodipine or methylprednisolone in spinal cord – injured rats. *Neurosurgery* 1993; 33: 470 – 476
85. Haghighi SS, Cherazi BB, Wagner FC: Effect of nimodipine associated hypotension on recovery from acute spinal cord injury in cats. *Surg. Neurology* 1988; 29: 293 – 297
86. Gula A, Tator CH, Piper I: effect of calcium channel blocker on post-traumatic spinal cord blood flow. *J Neurosurgery* 1987; 66: 423 – 430
87. Tomatır E: deneysel akut medulla spinalis travmasında nimodipinin lipid peroksidasyon üzerine etkisi. Tez çalışması. Yüksek Öğretim Kurumu Dökümantasyon Merkezi 1993; sayfa: 33 – 34
88. Ceviz A: Experimental omurilik yaralanmasında metilprednizolon ve nimodipin birlikteliğinin etkinliği. Tez çalışması. Yüksek Öğretim Kurumu Dökümantasyon Merkezi 2001; sayfa: 29 – 30
89. Gambardella G, Collufio D, Caruso GN, Abbate F, Germana G, Tomasello F: Experimental incomplete spinal cord injury; treatment with combination of nimodipine and adrenaline. *J Neurosurgery Science* 1995; 39: 64 – 67