

T.C.
CELAL BAYAR ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
NÖROŞİRURJİ ANABİLİM DALI

DENEYSEL OMURİLİK YARALANMA MODELİNDE
HİPERBARİK OKSİJEN TEDAVİSİNİN YERİ

UZMANLIK TEZİ

Tez Danışmanı
Doç. Dr. Cüneyt Temiz

Dr. Onur YAMAN
MANİSA-2009

TEŞEKKÜR

Eğitimim süresince bilgi, birikim ve tecrübelerinden faydalandığım, bana her konuda destek veren ve beni sürekli yüreklendiren tez danışmanım değerli hocam Doç. Dr. Cüneyt Temiz'e sonsuz şükran ve teşekkürü borç bilirim.

Mesleki gelişimime kıymetli katkıları olan Prof. Dr. Mehmet Selçuki'ye, Yrd.Doç. Dr. Ahmet Şükrü Umur'a, Yrd.Doç. Dr. Mustafa Barutçuoğlu'na, Op.Dr. Yusuf Duransoy'a, Op.Dr. Murat Sayın'a sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Birlikte ihtisas yapmaktan mutluluk duyduğum arkadaşlarım başta Dr. Can Yıldız olmak üzere, Dr. Mehmet Eminoğlu, Dr. Adem Bursalı, Dr. Seymen Özdemir, Dr. Tamay Şimşek'e; servis ve ameliyathane hemşire ve personeline, tezimin histopatolojik incelemelerini değerlendiren değerli eşim Dr. Banu Yaman'a, biyokimyasal çalışmalarımı yapan Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyokimya Anabilim Dalı öğretim üyesi Prof. Dr. Ahmet Var'a, hiperbarik oksijen tedavisi sırasında her türlü olanağı sunan Sualtı Hekimi Dr. Figen Aydın'a teşekkürlerimi sunarım.

Bugünlere gelmemi sağlayan, desteklerini hep hissettiğim geniş aileme; babaannem, babam, annem ve kardeşlerime; benimle her türlü güzelliği ve zorluğu paylaşan yol arkadaşım sevgili eşim Banu'ya, yaşama sevincim, birtanecik kızım Selin'e, bana gösterdikleri sabır için teşekkür ederim.

Dr. Onur Yaman

<i>KISALTMALAR:</i>	4-5
<i>GİRİŞ VE AMAÇ</i>	6-8
<i>GENEL BİLGİLER</i>	
<i>Tarihçe</i>	9-10
<i>Omurilik Embriyolojisi</i>	11-12
<i>Omurilik Anatomisi</i>	13-18
<i>Epidemiyoloji ve İnsidans</i>	18-19
<i>Omurilik Travmasının Patofizyolojisi</i>	19-29
<i>Omurilik Yaralanmasında Patoloji</i>	29-34
<i>DeneySEL Spinal Kord Yaralanma Modelleri:</i>	34-36
<i>Omurilik Yaralanmalarında Tedavi</i>	37-41
<i>Hiperbarik Oksijen Tedavisi</i>	42-52
<i>MATERYAL VE METOD</i>	53-64
<i>BULGULAR</i>	65-78
<i>TARTIŞMA</i>	79-86
<i>ÖZET</i>	87-89
<i>ABSTRACT</i>	90-91
<i>KAYNAKLAR</i>	92-100

KISALTMALAR

ATP:	Adenozin Tri Fosfat
Ca ⁺² :	Kalsiyum
NO:	Nitrik oksit
NO ₂ :	Nitrit
NO ₃ :	Nitrat
DNA:	Deoksiribonükleik Asit
NOS:	Nitrik Oksit Sentetaz
nNOS:	Nöronal nitrik oksit sentaz
eNOS:	Endotelyal nitrik oksit sentaz
iNOS:	İndüklenebilir nitrik oksit sentaz
MgSO ₄ :	Magnezyum sülfat
NMDA:	N-metil-D-aspartat
O ₂ :	Oksijen
ATA:	Absolu atmosfer basıncı
HBO:	Hiperbarik Oksijen
MÖ:	Milattan Önce
MS:	Milattan Sonra
cm:	Santimetre
L:	Lomber
C:	Servikal
T:	Torakal
S:	Sakral
BOS:	Beyin Omurilik Sıvısı

MPSS:	Metilprednizolon
BDNF:	Beyinden köken alan nörotrofik faktör
NMDA:	N-metil-D-aspartat
AMPA:	α -Amino-3-hidroksi-5-metil-4-isoksazol propionat
Mg ⁺² :	Magnezyum
MgCl ₂ :	Magnezyum klorür
H ₂ O ₂ :	Hidrojen Peroksit
Fe:	Demir
HO:	Hidroksil radikali
TNF:	Tümör Nekrozis Faktör
apaf:	Apopitoz proteaz aktive edici faktör
SSS:	Santral Sinir Sistemi
İL:	İnterlökin
ICAM-1:	İntrasellüler Adezyon Molekülü-1
PNL:	Polimorf Nüveli Lökosit
EPO:	Eritropoetin
pO ₂ :	Parsiyel Oksijen Basıncı
Hb:	Hemoglobin
CO:	Karbonmonoksit
HE:	Hematoksilen-eozin
Örn:	Örneğin
ABD:	Amerika Birleşik Devletleri
CO ₂ :	Karbondioksit

GİRİŞ VE AMAÇ

Omurilik yaralanmaları ölüm ve sakatlık oranı oldukça yüksek bir sorundur. Yapılan çalışmalara rağmen, omurilik yaralanmalarında omuriliğin kendini tamiri henüz başarılamamıştır. Omuriliğin kendini yenileme yeteneği olmadığından omurilik zedelenmesi geçiren insanlarda kalıcı hasarlar oluşmaktadır. Omurilik yaralanma insidansı yılda 7.500–10.000 arasındadır. Gelişmiş ülkelerde toplamda her yıl 32.000 yeni vaka, yani her 16 dakikada bir yeni omurilik hasarı oluşmaktadır. Yapılan incelemelere göre yaralanmalara en sık 16–30 yaşlarında maruz kalınmaktadır (1, 2). Omurilik yaralanmasının ana nedenleri olarak %40 oranında motorlu taşıt kazaları, %25 şiddet, %20 düşme, %5–10 spor kazaları sayılabilir (3).

Omurilik yaralanması sonrası yaşamına devam edenlerin %50'sinden fazlası normal yaşantısına geri dönememektedir (4). Omurilik yaralanması, tedavi masrafları ve kişisel iş gücü kaybı nedeniyle yaşam boyu topluma 1,5 milyon dolara mal olmaktadır. İş gücü kaybının engellenmesi ortaya konulabilecek etkin tedavi yöntemlerine bağlıdır.

Omurilik yaralanmasından sonra omuriliği hasara uğratan iki mekanizma vardır (4).

- 1- Birincil-mekanik yaralanma
- 2- İkincil yaralanma

Mekanik zedelenme darbe anında ortaya çıkan hasardır. Eğilme, bükülme, kayma, delici batıcı yaralanmalar, sinir elemanlarında veya omurilik damarlarında hasara neden olur (5).

İkincil yaralanma, oluşan birincil yaralanmanın başlattığı saatler içinde ortaya çıkan metabolik ve biyokimyasal nedenlerle oluşan hasardır (6). Bunun erken dönemdeki asıl nedeni dokunun yetersiz perfüzyonudur. Yani iskemi, ikincil yaralanmanın ortaya çıkmasındaki en önemli etkenlerden biridir. İskemi sonrası enerji yetmezliği dokuda adenozin tri fosfatta (ATP) azalmaya neden olur. Anaerobik solunum başlar. Sonrasında pek çok patolojik süreç tetiklenir. Fehlings ve Tator (4), travma sonrası ortaya çıkan iskeminin ikincil yaralanmanın esasını oluşturduğunu belirtmişlerdir. İskeminin tedavi

edilebilir ve geri döndürülebilir olduğunu öne sürmektedirler. Yapılan tüm deneysel ve klinik çalışmaların temel amacı ikincil yaralanmayı azaltmaktır.

Omurilik yaralanmasında yer alan ilerleyici olaylar tam olarak bilinmemekle birlikte kalsiyum (Ca^{+2}) artışına bağlı nitrik oksit artışı, glutamat artışı, serbest radikal artışı sonrası lipid peroksidasyonu gibi bazı yollardan bahsedilmektedir.

Nitrik Oksit (NO) merkezi sinir sisteminde fizyolojik ve patolojik olaylarda yer alır NO renksiz ve kısa ömürlü bir serbest radikal olup sitotoksik etkisi bilinmektedir. EDRF olarak da bilinir. Düşük moleküler ağırlıklıdır ve lipofiliktir. Ignarro ve arkadaşları (7) yaptıkları çalışmada EDRF'yi damar endotelinden izole etmişler. NO, vasküler tonusun düzenlenmesinde, nöronal iletişimde ve vücut savunması gibi birçok fizyolojik süreçte anahtar rol oynayan bir sinyal molekülüdür.

Özellikle inflamasyon ve enfeksiyon durumlarında NO ve metabolitlerinin arttığı bildirilmiştir. Serebral iskemi veya epilepside aşırı NO üretimi nörotoksositeye yol açmaktadır. NO, oksijensiz ortamda oldukça stabildir ve suda erir. Düşük konsantrasyonda toksik değildir. Havadaki NO, oksijenle oksitlenerek çok kısa sürede NO_2 -(nitrit) ve NO_3 -(nitrat) oluşur. NO ve diğer nitrojen oksitleri güçlü nitrozleyici edici ajanlardır. Aminleri nitrozleyerek nitrozaminleri oluşturur. Nitrozaminler deoksiribonükleik asitte (DNA) malign transformasyona neden olur. Düşük konsantrasyonda NO hemoglobine oksijenden daha yüksek affinite ile bağlanır.

NO, L-arjininden nitrik oksit sentetaz (NOS) olarak adlandırılan 3 enzim tarafından sentezlenir ve salıverilir. NO sentezi için gerekli olan L-arjinin önemli oranda organizmada protein sentezi ve metabolizmasıyla elde edilmektedir (8). Nöronal (Nnos 1), endotelial (enos 3) ve indüklenebilir (inos 2-4) izoformları mevcuttur (9). Nnos 1 ve enos 3 hücre içinde kalsiyum artışından etkilenir. inos 2-4 hücre kalsiyumundan etkilenmez. NO, 1992 yılında yılın molekülü seçilmiştir.

L-NAME, NO sentezini inhibe eder ve yapılan çalışmalarda omurilikte hasarı ve motor kayıpları azalttığı gösterilmiştir (10). Ayrıca uzun dönemde histopatolojik değişimleri düzeltmede faydalı etkileri bulunmaktadır (11).

Metilprednizolon, omurilik yaralanmasında lipid peroksidasyonunu azaltır ve sinir dokusunu koruyucu etkilerinden dolayı yararlı bir maddedir (12). Ayrıca magnezyum sülfat'ın ($MgSO_4$) kontüzyon yaralanmasından sonra sinir koruyucu özelliği mevcuttur. Magnezyum eksikliği serbest radikal artışına bağlı lipid oksidasyonunu arttırır ve hasarı arttırır (13). N-metil-D-aspartat (NMDA) blokajı ile glutamat toksisitesi azaltılarak sinir dokusu korunur.

Oksijen (O_2) Yunanca asit oluşturan anlamındadır. Renksiz, kokusuz ve tatsız bir gazdır. Sembolü: O, atom numarası: 8, atom ağırlığı: 16.000'dir. Atmosferik basınçta toksik değildir. Ancak, 0,5 ATA (absolu atmosfer basıncı) basıncın üzerinde toksik etki göstermeye başlar. Oksijen, hücre içinde enerji açığa çıkaran biyokimyasal reaksiyonlar zincirinde mutlak gereklidir. Anaerobik canlılar dışındaki canlılar normal hayati fonksiyonlarını devam ettirebilmek için oksijene muhtaçtır.

Hiperbarik oksijen (HBO) tedavisi; kapalı bir basınç odasında, bir atmosferden daha yüksek basınç altında, saf oksijenin maske, solunum başlığı, oksijen çadırı veya endotrakeal tüp ile hastaya solutulması ile uygulanan bir tedavi yöntemidir. Genel olarak HBO tedavisinin fizyolojik etkileri, tüm vücut dokularındaki oksijen parsiyel basıncının ve konsantrasyonunun artması ile ortaya çıkar. Nötrofillerin oksijene bağımlı bakterisid etkisini düzenler, fibroblast aktivitesini arttırır, yeni oluşan kollagen çerçevede kapiller endotelinin oluşumunu sağlar, eritrositlerin elastikiyetinin artışı sağlar. HBO tedavisi, son yıllarda tedaviye yardımcı, bazen de primer tedavi yöntemi olarak kullanılmaktadır. Son yıllarda ülkemizde de oldukça revaçtadır.

Çalışmamızda deneysel sıçan omurilik travma modeliyle omurilikte hasar oluşturmayı ve deneklerde eğik düzlem testi ile motor güçleri tespit etmeyi amaçladık. Travma ve kontrol grupları oluşturduk. Ayrıca omurilik iskemisini azaltmak amacıyla hiperbarik oksijen tedavisine almayı planladık. Tedavi gruplarına 1. saat, 6. saat ve 24. saatte HBO tedavisi vererek omurilikte gelişen histolojik ve patolojik değişikliklerin ultrastrüktürel incelenmesini, ayrıca deneklerden elde edilen dokularda Griess reaksiyonu ile nitrit düzeylerini tespit ederek gruplar arasındaki farkları karşılaştırmayı amaçladık.

GENEL BİLGİLER

OMURİLİK TRAVMASININ TARİHÇESİ

Eski Mısır'da Edwin Smith Papirüslerinde omurilik yaralanmalarının medikal tarihçesine ilk kez rastlanmaktadır (14, 15). İmhotep (16), Büyük Piramitlerin yapımı sırasında 48 travmanın altısında omurilik hasarı tespit etmiştir. Bu yüksek oranda omurilik hasarı nedeni ile spinal travmalar üzerine çalışma yapılabilmektedir. Boyun bölgesine darbe alan 33 no'lu vakada el ve kolların hareketsizliğinden (tetrapleji), ayrıca hasar düzeyinin altında hissizlikten ve idrar kaçırmadan bahsedilmektedir. İmhotep, boyunda omurilik travmalarını tedavi edilemez bir hastalık olarak tanımlanmıştır.

Hipokrat [Milattan Önce (MÖ) 460–377], 'Hipokrat Tahtası'nı geliştirmiş ve omurga deformiteleri düzeltmek ve desteklemeyi amaçlamıştır. Ayrıca omurga deformitesinin düzeltilmesi amacıyla traksiyon uygulamasını geliştirmiştir (17). Destek amacıyla diyet olarak eşek sütü, bal ve beyaz şaraptan oluşan bir karışım önermiştir. Hipokrat bu hastaların dizüri, konstipasyon, cilt sorunlarından da bahsetmektedir.

Hayvan deneyleri ilk kez Galen [Milattan Sonra (MS) 130–201] tarafından yapılmıştır. Omuriliğe boylamasına yapılan kesinin hasar oluşturmadığını ancak enine yapılan kesinin motor ve duyuşal bozukluğuna neden olduğunu söylemiştir.

500 yıl sonra ilk kez Cerrah Paulus (MS 625–690) omuriliği dekomprese etmek amacıyla laminektomiye tarif etmiştir (18). 1543'de yayınlanan kitabında Andreas Vesalius, insan sinir sistemi üzerine detaylı şekilde çizimler yapmıştır. 16. yüzyılda Fransız cerrah Pare, odundan bir düzenek kurmuş ve spinal dislokasyonları redükte etmeyi amaçlamıştır. Bu amaçla vertebra ve sinirleri öne itmeyi önermiştir.

1646'da Fabricius Hildanus, yumuşak dokular ve spinöz çıkıntılara bir çivi takıp klemp ile çekerek servikal fraktür ve dislokasyonlarda redüksiyon ve traksiyonu amaçlamıştır. 1762'de Louis, lomber bölgede paraplejiye yol açan metal bir fragmanı komplikasyonsuz olarak çıkartmış ve tam iyileşme bildirmiştir.

1890 ve 1897 yılları arasında omurilik yaralanmalarıyla ilgili ilk deneysel çalışmalar Lundberg tarafından yapılmıştır (19). Deneysel travma sonucu gelişen patolojik değişiklikler ilk kez tavşan omuriliği üzerinde Schamus tarafından incelenmiştir (20).

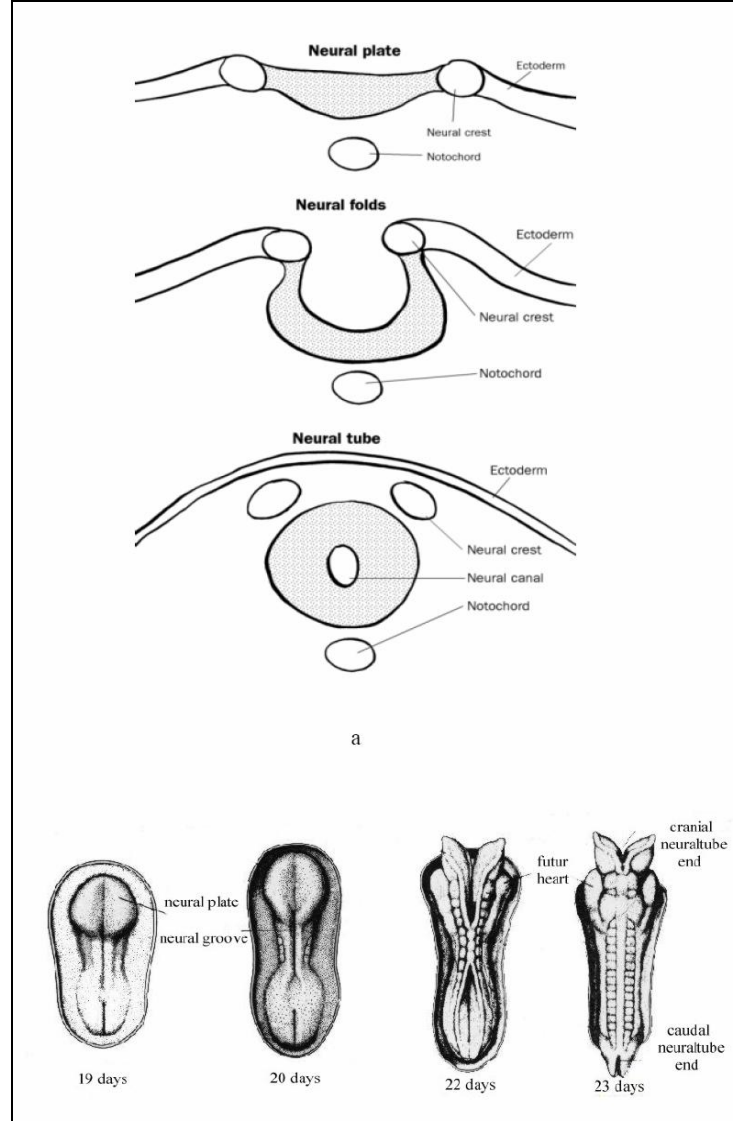
1906'da Santiago Ramon Cajal, santral sinir sistemi yapısını tarif ederek Nobel ödülünü kazanmıştır. 1911'de Reginald Allen omurilik üzerine ağırlık düşürerek hasar oluşturma tekniğini anlatmıştır.

1943'de rehabilitasyon amacıyla Sir Ludwig Guttmann, Ulusal Stoke-Mandeville Omurga Merkezi'ni açmıştır. Birinci Dünya Savaşı sırasında servikal omurilik hasarlarında %80 oranında 1-2 hafta içinde ölüm gerçekleşmekteyken bu merkezde yapılan özel programlarla birlikte bu grup hastalarda ilerleme kaydedilmiştir.

1978 yılında Tator, klip kompresyon modelini geliştirmiştir. Omurilik üzerine çeşitli zaman aralıklarında anevrizma klipleri, kapanma gücü ve kompresyon süresi değiştirilerek istenen şiddette hasar oluşturulmaktadır ve insanlardaki omurilik yaralanmasına benzer bir model yaratılmaktadır (6, 21, 22).

OMURİLİK EMBRİYOLOJİSİ

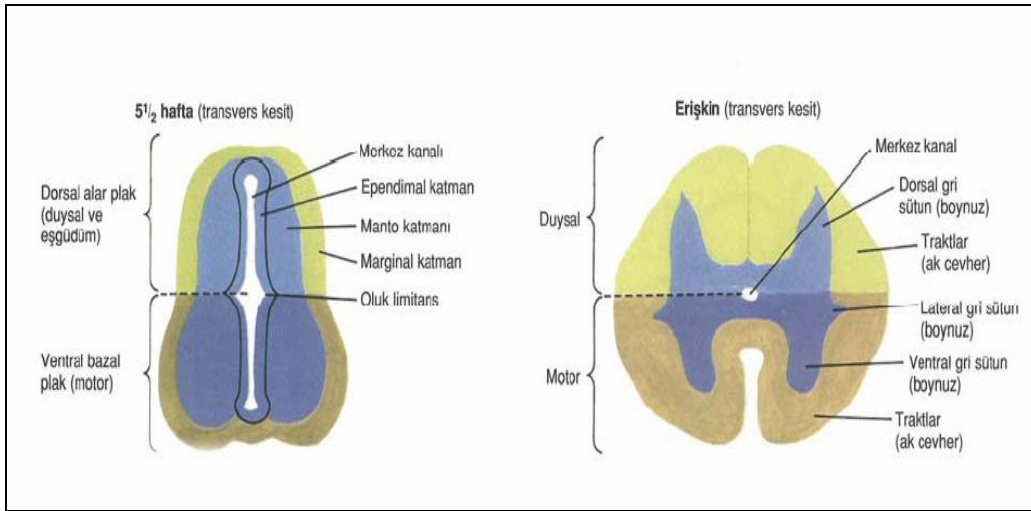
Embriyolojik dönemin üçüncü haftasında sinir sistemi ektodermden şekillenmeye başlar. Notokord ve mezodermin indüklenmesiyle nöral plak oluşur. Nöral plaktan da orta hatta nöral tüp ve krsta nöralis gelişir (23) (Şekil-1).



Şekil-1: Omurilik gelişimi (23)

Beyin nöral plağın ve nöral tüpün kranial 2/3'lük kısmından, omurilik ise 1/3'lük kısmından gelişir. Krista nöralis, kranial ve spinal sinir ile otonom ganglionlara farklılaşır (23). Nöral tüpün duvarları çok katlı silindirik epitelden oluşur. Bu hücrelerden endotelial tabaka gelişir.

Nöral tüp oluşumu sırasında sulcus limitans adı verilen bir oluk oluşur. Omuriliği alar plak (alar lamina) denilen dorsal kısma ve bazal plak (bazal lamina) denilen ventral kısma ayırır. Alar plak daha sonra kornu posteriordaki gri cevheri meydana getirir. Alar plak hücreleri duysal işlevler ile ilgilenirken, bazal hücreler ise motor işleve sahiptir. Beyaz cevheri nöronlardan çıkan akson demetlerinin yaptığı çeşitli traktuslar ve funikuluslar oluşur (24) (Şekil-2).



Şekil-2: Omuriliğin aksiyel kesit görüntüsü (24)

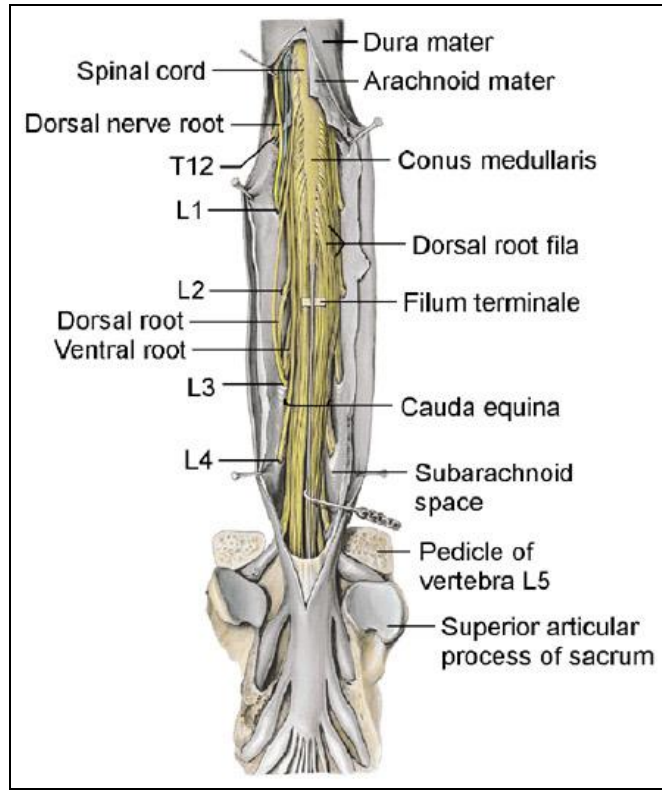
Ganglionlar, duysal hücrelerin omuriliğin iki yanında kümelenmesi ile oluşur. Bu arada periferik uzantıları, omuriliğin aynı segmentine ait motor kök lifleri veya aksonları distale doğru ilerleyerek bir spinal siniri oluşturur (24).

Fetal hayatın üçüncü ayına kadar omurilik uzunluğu vertebral kolon uzunluğu kadardır. Vertebralar omurilikten daha hızlı uzayarak doğum sırasında yaklaşık üçüncü lomber (L) vertebra seviyesinde sonlanır (24).

OMURİLİK ANATOMİSİ

MAKROSKOPİK GÖRÜNÜM

Omurilik bulbus uzantısı olup yaklaşık 30 gram kadardır. Ortalama uzunluğu erkeklerde 45 santimetre (cm), kadınlarda 42–43 cm'dir. Atlasan başlar L1-L2 vertebra düzeyine kadar uzanır. Konus medullaris denilen yassılaştırmış bir uçta sonlanır. Konustan çıkan filum terminale ile koksikse tutunur. Duramater ikinci sakral omura kadar uzanır (25) (Şekil-3).

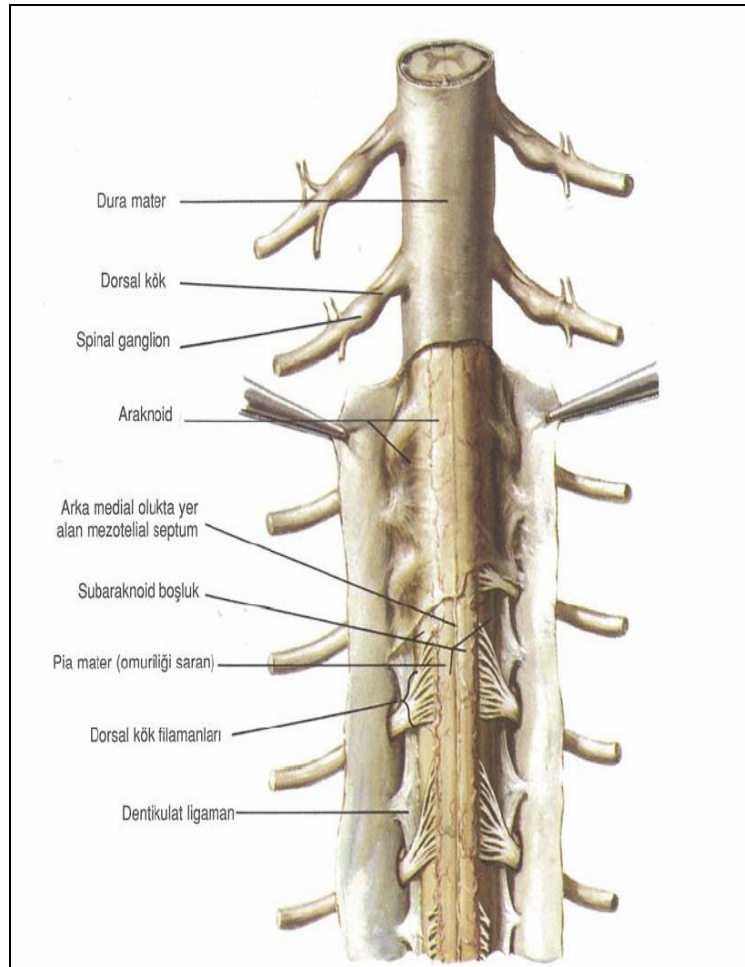


Şekil-3: Omurilik vertebra ilişkisi (24, 25)

Omurilik hafifçe yassıdır. Üst ekstremitiyi innerve eden sinirler dördüncü servikalden (C) ikinci torakal (T) segmente kadar genişleme gösterirken alt ekstremité ise üçüncü lomberden üçüncü sakrale (S) kadar olan segmentlerde genişleme mevcuttur (25).

MENİNKSLER

Omurilik dura, araknoid ve piamater ile sarılıdır. En dış kısımda yer alan duramater üzerinde bir epidural boşluk mevcut olup burada epidural yağ dokusu ve ven pleksusu bulunmaktadır. Duramater ile araknoid arasında lenfe benzer bir sıvı bulunmaktadır (25). Spinal araknoid, ince bir membrandır. Subaraknoid boşlukta beyin-omurilik sıvısı (BOS) yer almaktadır. Piamater ince bir vasküler bağ doku olup omurilik ve sinir köklerini sıkıca sarmalamıştır. Ligamentum dentikulatum adı verilen 22 adet uzantı ile pia her iki yanda duramaterine tutunmuştur (25) (Şekil-4).



Şekil-4: Dura ve araknoid membran, subaraknoid aralık, piamater, arka köklerin omurilikten çıkışı ve ligamentum dentikulatum gösterilmiştir (25).

SPİNAL SİNİRLER

31 çift spinal sinir bulunmaktadır. 8 servikal, 12 torasik, 5 lomber, 5 sakral ve 1 koksigeal. Her biri ventral ve dorsal sinir kökçüklerinden oluşur. Arada spinal ganglion adı verilen genişleme görülür. Omuriliğin alt kısmına bağlanmış sinir kökleri dışarı çıkış noktalarına kadar kauda ekina olarak aşağı inmektedir (25).

Omurilik bir ön medyan yarık ve sığ bir arka medyan oluk göstermekte olup buradan nöroglanın yaptığı medyan bir septum uzanır. Omurilik bu yarık, oluk ve septum tarafından iki simetrik yarım küreye ayrılmıştır (25).

MEDULLA SPİNALİS İÇYAPISI

Omurilik dışta beyaz cevher içte gri cevherden oluşmaktadır. Spinal nöronların hücre gövdeleri ve dendritleri gri cevheri oluşturmaktadır (25). Beyaz cevher, boylamasına giden lif traktlarının aksonlarından kurulmuş olup sinir lifleri, nöroglia ve kan damarlarından meydana gelmektedir. Gri ve beyaz cevher sınırları farklı omurilik seviyelerinde farklı şekildedir. Beyaz cevher servikal bölgede görece kalın olup aşağı indikçe kütlesi giderek azalır. Gri cevher ise servikal ve lomber genişlemelerde en fazla gelişmiş olup buralar ekstremitelerin motor ve duysal işlevlerine katılan nöronlardan oluşmaktadır. Omurilik bazı bölgelerde genişlemeler gösterir ki bunlar intumescentia servikalis ve intumescentia lumbosakralistir (25).

Enine kesitte gri madde, kanalis sentralisi içeren komissura grisea ile birbirine bağlanmış kolumna anterior ve kolumna posteriorlardan oluşan bir “H” harfi şeklinde görülür. Torasik ve üst lomber segmentlerinde küçük bir kolumna lateralis bulunur (25).

Kolumna posteriorda dört sinir hücre grubu vardır: Ağrı-ısı ve dokunma ile ilgili afferentleri alan substansiya gelatinoza, pozisyon, hareket duyusu, iki nokta ayırımı ve vibrasyon duyusu ile ilgili lifleri alan nukleus proprius ve proprioseptif sonlanmalarla ilgili olan visseral afferent çekirdek Nukleus dorsalis. Clark sütunu ise 1. torasik segmentten 3. lomber segmente uzanır, visseral afferent bilgi alımı ile ilgilidir (25).

Kolumna lateralis, 1.torasik segmentten 2. veya 3. lomber segmente kadar uzanır, preganglionik sempatik lifleri verir (25).

Kanalis sentralis, medulla spinalis boyunca bulunur. 4. ventrikül boşluğunun devamıdır. BOS ile doludur ve ependim denilen silyalı kolumnar epitel ile döşelidir. Rexed adlı araştırmacı (23) tarafından medulla spinalis gri cevherinin dokuz özgün laminasyonun bulunduğunu göstermiştir. Bunlar kornu posteriordan anteriora doğru romen rakamları ile ifade edilir. Kanalis sentralis etrafındaki bölge ise lamina X olarak tarif edilmektedir.

Çıkan yollar arasında vücudun alt ve üst parçalarından ince, ayırt edici duyuları taşıyan fasikulus grasilis ve fasikulus kuneatus yer almaktadır. Diğer çıkan yollar arasında arka ve ön spinoserebellar traktlar ile spinooliver, spinotektal ve spinoretiküler traktlar bulunmaktadır (25).

İnen yollar iki gruba ayrılabilir; kortikospinal traktus ve rubrospinal traktus. Bu grup omuriliğin ekstremitelerin distal kaslarını denetleyen kısmını oluşturur. Bu traktların harabiyeti ekstremitelerin ince kademeli kontrolünün kaybı ile sonuçlanır (25). Ön ve yan retikülospinal traktlar, tektospinal trakt, yan ve medial vestibülospinal traktlar ve interstiospinal traktlar diğer inen yollardır. Bu yolların harabiyeti postür ve doğrulma bozuklukları ile sonuçlanır. Motor etkilerine ek olarak inen yolların her iki takımı da duysal iletimi spinal yollar tarafından modülasyona uğratan lifleri de içerir (25).

Propriospinal yollar: Dorsolateral fasikulus (Lissauer), fasikulus grasilis veya fasikulus kuneatus içinde çıkan veya inen afferent liflerden kurulmuştur. Diğer propriospinal lifler, spinal gri cevherdeki ara nöronlardan kaynaklanır. Omuriliğin farklı düzeydeki aktiviteyi koordine ve spinal reflekslere aracılık etmesinde önem taşımaktadır.

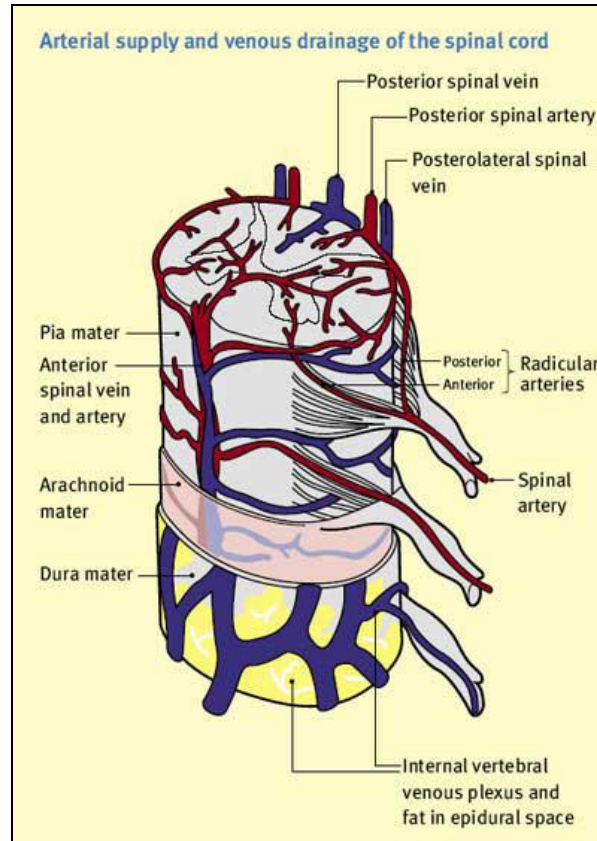
OMURİLİĞİN VASKÜLER YAPISI

Omurilik başlıca aşağıdaki yapılardan beslenir:

Her vertebral segment hizasında komşu arterlerden doğan radiküler arterler esas olarak sinir kökünün beslenmesi ile ilişkilidir. Bazıları duramatere erişir, ince meningial dallar verir sonra spinal arterleri oluşturmak üzere yukarı tırmanır. Bazıları da kaudale yönelir. Bunlara radikülomedüller arterler de denir (25).

Orta hatta tüm omurilik boyunca seyreden ön spinal arter genel olarak her vertebral arterin dördüncü segmentinden doğan iki ön spinal dalın birleşmesinden oluşur. Ön spinal arterden omuriliğin ön üçte ikisine dağılır. Omuriliğin dorsolumbosakral kısmı (T8'den konus medullaris kadar olan) ana arter desteğini %80 oranında sol taraf lomber arterden doğan Adamkiewicz arterinden alır (25).

Omuriliğin tüm uzunluğu boyunca posterolateral yüzde seyreden arka spinal arterler omuriliğin arka üçte bir kısmına dağılır. Radiküler arterlerin posterior dalları ile anastomoz yaparlar (25) (Şekil-5).



Şekil-5: Omuriliğin arteriyel ve venöz dolaşımı (25)

Omuriliğin venleri, kendilerine karşılık gelen arterlere benzer ve piamaterde bükümlü bir pleksus oluşturur. Venüller, ventral ve dorsal sinir köklerine bitişik olarak uzanan iki çift ön-yan ve arka-yan longitudinal venlere ve iki median longitudinal vene boşalan ön ve arka merkezi vene açılır. Yukarıda foramen magnum aracılığı ile medulla oblongatayı ve serebellumun alt yüzünü boşaltan venlerle bağlantı halindedir. Sinir kökleri ve radiküler arterlere eşlik eden ön ve arka radiküler venler intervertebral venleri yapmak üzere ön ve arka iç vertebral pleksuslardan gelen dallarla birleşir (25).

OMURİLİK TRAVMASINDA EPİDEMİYOLOJİ VE İNSİDANS

Omurilik yaralanmaları günümüzde hala mortalite ve morbitide ile sonuçlanan önemli bir sorundur. Omurilik yaralanma insidansı yılda 7.500–10.000 arasındadır. Gelişmiş ülkelerde yılda 32.000 yeni lezyon oluşmaktadır. Türkiye’de ise yılda ortalama 1600–2000 ciddi akut omurilik yaralanması mevcuttur (26). Omurilik hasarı ciddi işgücü kaybı ve ekonomik zarara neden olmaktadır.

2,4:1 ile 4:1 arasında değişkenlik gösteren kadın ve erkeklerde görülme oranı saptanmıştır. Omurilik yaralanması nedenleri farklı coğrafi bölgelere göre de değişkenlik göstermektedir (27). Omurilik yaralanmalarının en sık sebebi trafik kazaları (%41), düşmeler (%36), şiddet ve spor yaralanmalarıdır. Nörotravmanın nedenlerinden biri de evde düşmelerdir ve erkekler arasında sık olarak izlenir. Avrupa ve Kuzey Amerika istatistiklerine göre en yüksek yaralanma oranları 16–30 yaşlarında olmaktadır (28). Güneydoğu bölgemizde yapılan bir başka çalışmada ise yıllık insidans milyonda 16,9 olup erkek-kadın oranı 5,8:1 olarak bulunmuştur. Yaralanma nedeni olarak ise en sık yüksekten düşme (%37,3) gösterilmiştir (29, 30).

Her bir total kord yaralanması topluma ortalama tedavi masrafları ve kişisel iş gücü kaybı nedeniyle yaşam boyu 1,5 milyon dolara mal olmaktadır. Omurilik yaralanması sonrası hayatta kalanların yarısından fazlası normal yaşantısına geri dönememektedir. Bu ümit kırıcı sonuçlar ikincil yaralanma mekanizmasının çok iyi anlaşılamamasına bağlıdır. Son 15 yıldır bu mekanizmalar çok daha anlaşılır hale gelmiştir. Spinal kord travmalı hastaların yaklaşık yarısı total yaralanmaya sahiptir (28). Günümüzde total lezyonlu olgularda, metilprednizolon (MPSS) dışında nörolojik fonksiyonu düzeltebilecek etkili

tedavi yoktur (28). MPSS; enerji metabolizmasını düzenleyerek, kan beyin bariyerini etkileyerek ödemi azaltır. Posttravmatik iskemiye azaltarak serbest radikal oluşumunu azaltır ve fosfolipid-membran yapısını stabilize eder. MPSS'nin inflamasyonu azaltarak omurilik yaralanmasında olumlu etkileri mevcuttur. Spinal hasar ile ilgili olarak Tator ve Fehlings tarafından yapılan randomize çalışmalarda metilprednizolonun etkin olduğu gösterilmekle beraber sepsis oranının arttığı gösterilmiştir (31). Halen omurilik yaralanmasında etkin tedavi yöntemi bulunamamıştır.

OMURİLİK TRAVMASININ FİZYOPATOLOJİSİ

Omurilik yaralanmasından sonra omuriliği hasara uğratan iki mekanizma vardır (28).

- 1- Birincil yaralanma
- 2- İkincil yaralanma

1- Birincil Yaralanma: Mekanik darbenin etkisi ile oluşan yaralanma.
2- İkincil Yaralanma: İkincil yaralanmanın ortaya çıkmasındaki en önemli etkenlerden biri iskemiye bağlı enerji yetersizliğidir (32). İskemi, dokulara yeterli glikoz ve oksijen sağlanamamasına ve enerji yetersizliğine neden olur.

Birincil Yaralanma Mekanizmaları

Beklenmedik nedenlere bağlı olduğu için genelde değiştirilemez. Kontüzyon, hemoraji, patlama kırıkları, dislokasyonlar gibi travma anında olan hasardır. Oluşan hasarın büyüklüğü birçok biyomekanik faktöre bağlıdır. En sık görülen mekanizma halen devam eden basıdır (33). Dejeneratif servikal omurga hastalığında olduğu gibi yalnızca darbenin geçici süre ile olduğu kompresyon mevcuttur. Distraksiyon yaralanmada; spinal kord ve onun kan akımını sağlayan elemanlarının gerilmesi ve yırtılması söz konusudur. Laserasyon; mermi ile yaralanma, keskin kemik fragmanlarının dislokasyonu veya ciddi distraksiyon sonucu meydana gelir ve minör hasardan komplet transeksiyona kadar çeşitli derecelerde olabilir (34). Bu kuvvetler sadece yaralanma esnasında akut olarak değil, kalıcı deformiteye sekonder olarak, kronik olarak da omuriliği tahrip edebilir. Travma sonrası

gelişen kifoz gibi kalıcı yapısal deformiteler kronik olarak da ileri nörolojik defisitte kötüleşmeye neden olabilir.

Mekanik kompresyon ile miyelinli aksonlar miyelinlerini kaybederler. Demiyelinizasyon sonucu beyaz cevherde inen ve çıkan yollardaki hücre gövdelerinden ayrılan aksonlarda Wallerian dejenerasyon ortaya çıkar. Akson hasarı ayrıca ana gövdenin ölmesine de neden olabilir. Görevini yerine getiremeyen nöronların tekrar işlev görebilmesi için inen yollarla ya da çıkan yollarla bağlantılar kurması gerekir.

1980’li yıllarda bilinenin aksine David ve Aguayo (35) deneysel olarak santral sinir sistemi aksonlarının rejenerasyon yeteneği olduğunu göstermiştir. Nörotrofik faktör olan BDNF (Beyinden köken alan nörotrofik faktör) Schwann hücrelerinde dramatik olarak artışa neden olmakta, ayrıca hasarlı spinal kordda miyelinizasyon ve aksonal rejenerasyon sağlamaktadır (36).

İkincil Yaralanma Mekanizmaları

Mekanizmalar tam olarak anlaşılamamış olmakla beraber onlarca etkene bağlı olarak ikincil hasar oluşmaktadır. Neredeyse bütün araştırmacılar ciddi yaralanmadan sonra kan akımında azalma saptamışlardır. Mikroanjyografik ve kan akım ölçümü tekniği ile travmanın trombosit agregasyonu ve vazospazm ile erken dönemde arteriyel ve venöz hemorajiye neden olduğu gösterilmiştir (34, 37). Mikrodolaşımdaki kayıp, yaralanma bölgesinin proksimaline ve distaline yayılarak perfüzyon kaybını neden olmaktadır. Travma sonrası ilk birkaç saatte erken tedavi mümkün olabilirse iskemi önlenabilir. Tüm mekanizmaları tetikleyecek olan iskemi geri döndürülebilir (38).

Bizim çalışmamızın temel amaçlarından bir tanesi de bu sürenin sınırlarını belirlemeye çalışmaktır. Mikrodolaşımdaki bozukluk sonucu damarlardan ekstrasvazasyon olması nedeni ile omurilikte ödem ortaya çıkmaktadır. Bu da omurilikteki basıncın artmasına ve kan akımının bozulmasına neden olur (38). İskeminin neden olduğu lokal infarkt sonucu özellikle yüksek metabolik gereksinimi dolayısıyla gri cevher hasarlanır. Gri cevherin geri dönüşsüz hasarının ilk saatler içinde olduğu, beyaz cevherin ise 72 saat içerisinde geri dönüşsüz hasarlandığı düşünülmektedir (39). İskemi, dokulara yeterli glikoz ve oksijen sağlanamamasına, dolaylı olarak da enerji yetersizliği ve ATP depolarında

azalmayla neden olur. Bu nedenle sistem anaerobik solunuma geçer (40). Hücre içi laktik asit artar. Asidoz daha fazla hücre ölümüne neden olur. Yaşlanmanın omurilik yaralanma patofizyolojisi üzerinde belirgin etkisi vardır. Yaşlı sıçanlarda modülasyon aktivitesinin azalması kalıcı nötrofil infiltrasyonu ile sonuçlanır. Yaşlılarda antioksidatif savunma mekanizmasının etkinliği azalmıştır (41).

Eksitator aminoasitlerin nörotoksik etkilerini açıklamak üzere birçok mekanizma ileri sürülmüştür. Deneysel omurilik yaralanması sonrası omurilik içinde eksitatuvar amino asid konsantrasyonun 15 dakika sonra toksik düzeye ulaştığı gösterilmiştir (42). Glutamat, santral sinir sisteminin en önemli eksitator nörotransmitteridir (34, 39, 43). Diğer eksitator aminoasitler L-Glutamik asit ve L-Aspartik asittir. Glutamat motor aktivite, spinal reflekslerin düzenlenmesi, hafıza ve öğrenme gibi birçok fonksiyonda önemli rol oynar (43).

Olney (43), glutamat reseptörlerinin aşırı aktivasyonunun nöronal hasara yol açtığını belirtmiştir. Postsinaptik reseptörlerden salınan N-metil-D-aspartat (NMDA), glutamatın nörotoksik etkilerini uyarır. NMDA, α -Amino-3-hidroksi-5-metil-4-isoksazol propionat (AMPA) ve kainat reseptörleri ligand kapılı iyon kanalları içerdiğinden "ionotropik" olarak adlandırılırlar. İkincil haberci sistemi üzerinden etkili "metabotropik" reseptörler de mevcuttur (42). AMPA ve kainat reseptörlerine AMPA/KA veya non-NMDA adı verilmektedir.

Glutamat hücre içi Ca^{+2} artışına neden olur. Ca^{+2} konsantrasyonundaki artış birçok doku tipinde hücre ölümünün son ortak yolu olarak gözükmemektedir (42). Ca^{+2} , üç şekilde hücre içine girer: Hasar görmüş hücre membranından, voltaja duyarlı Ca^{+2} kanallarından ve glutamat ile aktive olan Ca^{+2} kanallarından. Kalsiyum artışı proteaz aktivasyonuna neden olur (34). Kalsiyumun aşırı miktarda hücre içine girmesi santral sinir sisteminde, toksik hücre ölümüne neden olur (32). Yapılan deneysel bir çalışmada omurilik travması sonrası sonucunda total Ca^{+2} seviyesi lezyon bölgesinde progresif olarak artarak sekizinci saatte pik yapmış ve yüksek kalmıştır. Hücre içinde aşırı Ca^{+2} birikimi sonucunda; serbest yağ asitlerinin salınımı, fosfolipaz A2 aktivasyonu, kalsiyum bağımlı ATPaz aktivasyonuna bağlı enerji rezervlerinin tükenmesi, serbest radikal oluşumu, reseptör proteinlerinin kovalent modifikasyonu, hücre iskeletinin mikrotübüler ve nörofilament komponentlerinin modifikasyonu, mitokondrial oksidatif fosforilasyonun

bozulması, aksonal dejenerasyon, proteaz, fosfotaz ve endonükleaz gibi litik enzimlerin aktivasyonu meydana gelir. Hücre içindeki Ca^{+2} , fosfatları aktive eder ve fosfatlarda lipid peroksidasyonunu arttırmaktadır. Yine bu fosfatlar nitrik oksit sentetaz gibi enzimleri aktive ederek, nitrik oksit oluşumunu arttırır. NO'de serbest radikal hasarı meydana getirir. Dumont (44), iskeminin kalsiyum girişini engelleyerek beyin hasarını azalttığını saptamıştır.

İntrasellüler magnezyum (Mg^{+2}) düzeyindeki düşüş, magnezyum iyonunu kofaktör olarak kullanan enzimatik reaksiyonlardaki bozulma sonucu glikoliz, oksidatif fosforilasyon ve protein sentezi gibi metabolik olayların etkilenmesine neden olur. Mg^{+2} iyonu ayrıca NMDA reseptör blokajı ile nörotoksitede koruyucu rol oynadığından, seviyesindeki azalma nöronal hasarın şiddetlenmesinde rol oynamaktadır (44). $MgSO_4$ kontüzyon yaralanmasından sonra nöroprotektif özellik göstermiştir (13). Mg^{+2} mikrodolaşımı düzenleyerek enerji kaynaklarını düzenler. Mg^{+2} , ATP'nin negatif yükünü azaltır ve daha stabil hale getirip hücre içine girişini kolaylaştırır. Magnezyum klorür ($MgCl_2$), iskemik dokularda efektifir. İskemi-reperfüzyon yaralanmasından sonra hücresel Mg^{+2} azalır. $MgCl_2$ verilmesi ile seviyeleri tamamlanır (45).

Serbest radikallerin nöral doku iskemisini takibi sonrası patolojik değişikliklere neden olur. Antioksidan sistemlerin yetersiz kalması sonucu hücre ölümüne neden olur (46). Serbest radikal ile serbest yağ asitleri oksitlenir. Hücre membranında meydana gelen lipid peroksidasyonu, membran lipoproteinlerinin oksidasyonuna neden olarak yapısal bütünlüğü bozar. Hücre içine anormal iyon girişiyle birlikte hücre ölümüne neden olur. Hücre içi kalsiyum artışı, fosfolipaz, proteaz ve fosfotazları aktive eder (47). Fosfotaz aktivasyonu ile nitrik oksit sentaz (NOS) enzimleri aktive olur. Fosfolipazlar, siklooksijenaz ve lipooksijenazları aktive eder. Lökotrien ve prostoglandinler oluşur (48). Peroksidasyon artışı hücresel tahribatı değerlendirmede değerli bir parametredir. Dönüşümsüz olarak hasarlanan hücreler, sağlam hücreler için toksik olan serbest radikaller adı verilen kaçak oksijen molekülleri salgırlar (49). Bu serbest radikaller dış yörüngelerinde bir fazla elektron bulunan reaktif moleküllerdir. Bu elektron başka biyolojik moleküllere kolayca aktarılarak oksidasyonu sağlar (46).

Süperoksit radikali oksijen molekülünün bir elektron daha alarak redükte olması sonucu oluşur. Mitokondride elektron transportu, süperoksit ile yapılır. Süperoksit

dismutaz, süperoksit radikalini, hidrojen peroksit'e (H₂O₂) çevirir. H₂O₂ zayıf oksidan ve zayıf redüktandır. Demir (Fe) ve diğer katalazlar tarafından hidroksil radikali (HO) çevirirler. Hidroksil radikali hidrojen peroksit'e bir elektron ilavesi veya oksijen molekülüne üç elektron verilmesiyle oluşur. Bilinen en güçlü oksidan radikalidir ve küçük miktarlarda bile bulunduğu yerde aşırı hasar yapabilir. Bunun yanında süperoksit dismutaz, glutatyon peroksidaz, katalaz gibi reaktif oksijen türevlerini daha az toksik ürünlere çeviren antioksidan enzim sistemleri de mevcuttur. Alfa tokoferol, askorbik asit, ürik asit, glutatyon, beta karoten, ferritin, transferin, serüloplazmin de diğer antioksidanlardır (50). Bu antioksidanların yetersiz kaldığı durumlarda serbest radikaller lipidlerle, proteinlerle ve nükleik asitlerle reaksiyona girerler ve daha çok serbest radikal açığa çıkaran lipid peroksidleri yaparlar (51). Barut ve arkadaşları (52) lipid peroksidasyonunun travmadan 15 dakika sonra arttığı, birinci saatte maksimum seviyede olduğu ve sonrasında düştüğünü göstermişlerdir.

Travmaya uğramış sinir sisteminde travmadan birkaç dakika veya saatler sonra birçok sebepten dolayı süperoksit radikali oluşur. Bu mekanizmalar; araşidonik asit kaskadı, biyojenik amin nörotransmitterlerin otoenzimatik otooksidasyonu, mitokondrial ksantin oksidaz aktivasyonudur.

Apoptoz ise yaşlanmış, fonksiyonunu yitirmiş, fazla üretilmiş, düzensiz gelişmiş veya genetik olarak hasarlı hücrelerin güvenli bir şekilde yok edilmelerini sağlayan, genetik olarak programlı hücre ölümüdür (53). Yunanca bir kelime olan *apoptosis*, *apo*=ayrı, *ptosis*=düşen kelimelerinden oluşur ve ağaçtan düşen yapraklar olarak tarif edilmiştir. İlk olarak 1972 yılında Kerr ve arkadaşları tarafından kullanılan bir terimdir. Apoptoz embriyonel ve fetal gelişimde, rejenerasyon ve tamir olaylarında, hücrel homeostazın sağlanmasında, tümör regresyonunda, viral hastalıklarda ve hormonal faktörlere bağlı organ regresyonunda önemlidir. Erişkin bir insanda günde 50–70 milyon hücre apoptoza uğramaktadır. Yapım ile yıkım (apoptoz) arasındaki kontrollü dengenin bozulması önemli hastalıkların patogeneze katkıda bulunur (53). Apoptoz aktif bir süreçtir ve bu süreç için ATP gereklidir.

Apoptozu düzenleyen genler ilk olarak *Caenorhabditis elegans* adlı bir nematoda gösterilmiştir. Bu genler *ced-3*, *ced-4* ve *ced-9*'dur. Memelilerde bunların karşılığı olan homolog genler bulunmaktadır (54). Apoptoz hücre içinden veya dışından gelen sinyallerle başlatılan ve birbirini takip eden olaylar zinciri olarak seyreder.

İnsanlarda travmatik omurilik hasarı sonrası apoptozun varlığı gösterilmiştir. Programlanmış hücre ölümü anlamına gelen apoptozis terimi ilk defa 1965 yılında Kerr ve arkadaşları (53) tarafından kullanılmıştır. Aktif programlanmış hücre ölümüdür. Apoptoz doku dengesinde, farklılaşmada ve gelişmede önemli rol oynayan genetik olarak düzenlenmiş hücre ölüm şeklidir (55). Omurilik yaralanması sonrası nöronlarda ortaya çıkan apoptoz iki yolla olmaktadır:

- 1)Faz ligand-faz reseptörleri ile ekstrinsek yoldan.(Reseptör bağımlı)
- 2)Kaspaz 3 proenzim aktivasyonu ile intrinsek yoldan .(Reseptör bağımsız)

Omurilik yaralanmasında apoptozun her iki ana yolu da aktive olmaktadır. Reseptör bağımlı apoptozda görevli en önemli grup Tümör nekrozis faktör (TNF) reseptör ailesidir. TNF reseptör içinde apoptoz oluşturan reseptörlerden en önemlileri *Fas* ve TNFR1'dir. Diğer reseptörleri ise DR3, DR4, DR5 ve DR6'dır. Bu reseptörler *Fas* ligand, DR3 ligandı veya TRAIL (*TNF-related apoptosis-inducing ligand*) olarak adlandırılan ligandlarla uyarıldığında hücrenin sitoplazmasında bulunan parçalar adaptör proteinlere bağlanırlar. Adaptör proteinler nöronların, mikroglia ve oligodendrositlerin faz reseptör aktivasyonu birtakım programlı ardışık kaspaz aktivasyonuna neden olur. Bunlar kaspaz 8 ve tetikleyici kaspazlar olarak bilinen kaspaz 3 ve kaspaz 6'dır. Bu kaspazların aktivasyonu etkilenen hücrenin ölümü ile sonuçlanır (53).

Reseptör bağımsız (intrinsek) apoptoz yolu hücre içi sinyallerle aktive edilir. Reseptör bağımsız yolun aktivasyonu, omurilik yaralanması sonrası nöronlarda tanımlanmış ve artan intranöral kalsiyum konsantrasyonunun mitokondrial hasarını sitokrom c salınımını ve alternatif programlı kaspaz aktivasyonunu teşvik ettiği düşünülmüştür. İç ve dış sinyallerle hücre içinde bulunan bir grup proteaz aktive olur. Bu proteazlara kaspaz (caspase=cysteine-containing aspartate specific proteases) adı verilir. Kaspazlar başlatıcı ve sonlandırıcı olmak üzere ikiye ayrılırlar. Günümüze dek kaspaz

ailesinin 14 üyesi tespit edilmiştir. Kaspaz 2, 3, 6, 7, 8, 9 ve 10 hücre ölümüyle ilişkilidir. Bunlardan en yaygını ve apoptozdan asıl sorumlu olanı kaspaz 3'tür. Bu aşamada kaspaz 9 aktivasyonu için sitokrom c ile apoptoz aktive edici faktör birleşir (53).

Glutamat artışı, serbest radikallerin artışı, inflamatuvar hasar gibi mekanizmalar, iskemi ile ortaya çıkan gen ekspresyonu değişiklikleri apoptozun başlatılmasında önemli olan faktörlerdir (56). Apoptozun nöronal kaybı arttırarak sonuçları olumsuz yönde etkilediği tahmin edilmektedir (34). Apoptotik hücre ölümü omurilik yaralanmasını takiben üç haftaya kadar saptanmaktadır.

İç sinyallerle oluşan apoptozda mitokondri önemli rol oynamaktadır. Sinyaller dış mitokondri zarında geçirgenlik artışına neden olur. Mitokondri dış zarının geçirgenliğini ayarlayan bazı proteinler vardır ki bunlardan en önemlisi *bcl 2* grubu proteinlerdir. Yirmi çeşit proteinden oluşan *bcl 2* protein ailesinin bir kısmı antiapoptotik, bir kısmı da proapoptotiktir (Tablo-1).

Tablo-1: Bcl 2 protein ailesi

<u>Antiapoptotik Proteinler</u>	<u>Proapoptotik Proteinler</u>
bcl 2	Bax
Bcl xl	BAK
bcl w	BAD
Mcl 1	Bcl xs

Üzerinde en çok çalışılan *Bcl 2* proteini antiapoptotiktir ve mitokondri dış membranı ile apoptoz proteaz aktive edici faktör 1 (apaf 1)'e tutunmuştur. Hücre içinden kaynaklanan apoptotik sinyaller apaf 1'in mitokondriden ayrılmasına neden olur. Bu ayrılma dış mitokondri zarının geçirgenliğini artırarak mitokondrinin iki zarı arasında bulunan sitokrom c'nin sitoplazmaya çıkmasına yol açar. Sitokrom c, sitoplazmada apaf 1, kaspaz 9 ve ATP ile birleşerek apoptozomu oluşturur. Apoptozom sonlandırıcı kaspaz olan kaspaz 3'ü aktive ederek apoptoza neden olur.

Sonlandırıcı kaspazlar aktive olunca sitoplazma ve çekirdek içindeki hedef proteinler yıkılır. Kaspazlar DNA endonükleazı serbestleştirerek DNA kırıklarına neden olurlar. Kaspazların aktifleştirdiği bir diğer protein olan aktin yıkan protein, hücrenin

normal şeklinin bozulmasına yol açar. Hücre zarının iç yüzündeki fosfatidilserin zarın dış yüzüne çıkar. Bazı apoptotik hücreler hücre zarında trombospondin adlı adheziv bir glikoprotein ve adhezyon molekülleri içerirler. Bu değişiklikler çevredeki fagositler tarafından apoptotik hücrelerin fark edilmelerini sağlar. Apoptotik cisimler çevredeki parankim hücreleri ve fagositler tarafından fagosit edilerek dokulardan temizlenirler.

Apoptoz kesin olarak regüle bir işlem olduğundan bu bulgular apoptotik yolları manüple ederek omurilik yaralanmasında tedavi fırsatı sağlamaktadır. Kaspazların buradaki kritik rolü iyi bilinmektedir. Bütün omurilik hücresel komponentlerinde (nöronlar, astrositler, oligodendrositler ve mikroglia) apoptotik hücre ölümü gerçekleşir. Küçülmüş lezyon boyutu düzelen motor fonksiyon gibi bütün farklı hücre çeşitlerinde hücre ölümü inhibisyonundan kaynaklanır. Nöronal koruma çok açık olarak önemlidir, çünkü omurilikteki nöronların rejenerasyon yeteneği yoktur (57).

Omurilik yaralanması sonrası santral sinir sisteminde (SSS) oluşan inflamatuvar yanıtlar periferik immun hücreler tarafından başlatılır (makrofaj, nötrofil, T lenfositler). Yaralanmayı takiben lezyonun içine aktive astrositler ve mikroglial hücreler göç ederler. T lenfositler makrofaj aktivasyonu için ve hücresel immun cevabı oluşturmak için şarttır. Makrofajlar ve nötrofiller doku harabiyeti ve lezyonun büyümesinde rol alırlar. Makrofaj ve mikroglial sitokinlerin salınımıyla [TNF, İnterlökin-1 (IL-1), IL-6, IL-10]sekonder patolojik ve inflamatuvar yanıtta rol alırlar.

Travma sonrası saatler içerisinde doku tamirinde lökositlerin aktivitelerinin kritik olduğu inflamatuvar cevap başlar. Başlangıçta nötrofil infiltrasyonu predominanttır. Bu esnada lökositlerden salınan litik enzimler nöroglia ve kan damarındaki hasarı artırır. İkinci fazda ise, makrofaj migrasyonu ile birlikte hasarlı dokunun fagositozu söz konusudur. İstilacı lökositler fagositoz ile hücresel debriyi ortadan kaldırır, ekstrasellüler matriksi gevşeten enzimler salgırlar ve yaralı bölgede endotelial, epitelyal ve konnektif doku hücrelerinin proliferasyonunu yönlendiren sitokinler salgırlar. Nötrofiller, nötrofil proteazları serbestleştirirler. Lökosit infiltrasyonunun her iki fazı da ayrılan aksonların demyelinizasyonunu şiddetlendirir. Bu; özellikle ilk 24 saat içinde başlayıp, takip eden birkaç gün içerisinde pik yapmaktadır. Bu süreç gri ve beyaz cevherdeki kavitasyonları belirgin hale getirmektedir. Daha sonra Wallerian dejenerasyon ve skar oluşumu meydana gelmektedir (58, 59).

Sitokinler; yabancı antijenlere, lökosit ve diğer hücrelerin farklılaşması sonucu ortaya çıkan zararlı ajanlara karşı konağın cevabını düzenlerler. Sitokinler, inflamatuvar yanıtta ek sitokinlerin, kemokinlerin, nitrik oksidin, reaktif oksijen ve nitrojen türevlerinin ekspresyonunu indükleyerek SSS inflamatuvar cevabını hızlandırırlar. İnflamasyonun omurilik yaralanması sonrası hem nörokonstrüktif hem de nörodestrüktif işlemlere yardımcı olduğuna inanılır. Erişkin SSS inflamatuvar yanıtının diğer dokulara göre daha yavaş hızda işlediği bildirilmiştir.

IL-1 β inflamasyonun majör bir mediyatörüdür ve travmatik omurilik yaralanmasında önemli rol oynayabilen birçok hücrenin büyüme öncüsüdür. IL-10 potent bir antiinflamatuvar sitokindir. İn vivo olarak başarılı şekilde inflamasyonu azaltmıştır. T helper lenfositler, monosit, makrofaj, mikroglia ve astrositler tarafından sentezlenirler. İki bağımsız omurilik yaralanma modelinde, yaralanmadan 30 dakika sonra sistemik IL-10 uygulanmasını takiben inflamasyonun azaldığı görülmüştür. IL-10 nöroprotektiftir ve motor fonksiyonu iyileştirir.

Hasarlı dokuya immun hücrelerin gelişi birçok protein tarafından etkilenmektedir. Bu mediyatörlerden biri intrasellüler adezyon molekülü 1 (ICAM-1)'dir. ICAM-1 dokuya nötrofil infiltrasyonunu başlatarak immun cevabı kötüleştirir (60).

Nitrik Oksit

NO, renksiz, kısa ömürlü serbest radikaldir. Sitotoksiktir. EDRF olarak isimlendirilen NO kimyasal olarak stabil değildir. Reseptöre bağımlı olmadan kolayca diffüze olabilir. Düşük moleküler ağırlıklıdır ve lipofiliktir. Ignarro ve arkadaşları (7) yaptıkları çalışmada EDRF'yi damar endotelinden izole etmişler. Bu molekülün etkin kısmı NO'dur. Palmer ve arkadaşları (61) bu molekülün etki süresinin kısa olduğu ve hemen başka forma dönüştüğü göstermiştir. 1992 yılında yılın molekülü seçilmiştir (62).

NO, vasküler tonusun düzenlenmesinde, nöronal iletişiminde ve vücut savunması gibi birçok fizyolojik süreçte anahtar bir sinyal molekülüdür. Özellikle inflamasyon ve enfeksiyon durumlarında NO ve metabolitlerinin arttığı bildirilmiştir. Serebral iskemi veya epilepside aşırı NO üretimi nörotoksositeye yol açmaktadır. Ortamdaki yüksek miktardaki

NO ile aşırı derecede uyarılma sinir hücrelerinin tahribine yol açar. Beyin hasarı olan hastalarda serebrospinal sıvıda NO düzeylerinin arttığı bildirilmiştir. NO, oksijensiz ortamda oldukça stabildir ve suda erir. Düşük konsantrasyonda toksik değildir. Havadaki NO oksijenle oksitlenerek çok kısa sürede NO₂-(nitrit) ve NO₃-(nitrat) oluşur. NO ve diğer nitrojen oksitleri güçlü nitroze edici ajanlardır. Aminleri nitrozeleyerek nitrozaminleri oluşturur. Nitrozaminler DNA'da malign transformasyona neden olur. Düşük konsantrasyonda NO hemoglobine oksijenden daha yüksek affinite ile bağlanır.

L-arjininden NOS olarak adlandırılan 3 enzim tarafından sentezlenir ve salıverilir. NO sentezi için gerekli olan L-arjinin önemli oranda organizmada protein sentezi ve metabolizmasıyla elde edilmektedir (63). Nnos 1, enos 3, inos 2-4 4 izoformu mevcuttur. Nnos 1 ve enos 3 hücre içinde kalsiyum artışından etkilenir inos 2-4 hücre kalsiyumundan etkilenmez (64).

Tip 1 NOS (nNOS) santral sinir sisteminde görev yapar. İlk olarak sinir dokularında nöromodulator olarak görev yaptığı gösterilmiştir. Serebellum, olfaktor bulbus, orta beyin, hipokampus, hipotalamus ve medulla oblongata gibi dokularda nörotransmisyon için NO üretir. Nöronal plastisite ve ağrı duyusunu düzenler.

Makrofaj, polimorf nüveli lökosit (PNL), damar düz kası, damar endoteli tarafından üretilir. Sinapsların şekillenmesi, koku alma, görme, ağrıyı algılama, öğrenme, hafıza işleminde etkilidir.

Endoteliyal NOS (eNOS): İzofom 3 olarak da isimlendirilir. Vasküler endotel hücrelerinde tespit edilmiştir. Endotel hücreleri dışında nöronlarda, epidermal keratinositler, fibroblastlar, iskelet kasları, kardiyak myositler, trombositler, apokrin bez hücrelerinde mevcuttur. L-arjininden NOS ile NO sentezlenir. Oluşan NO endotel hücresinden düz kas hücresine geçer. Burada eriyebilir guanilat siklazı aktive ederek cGMP'yi artırır ardından gevşemeye yol açar. Lökositlerin endotele adezyonu, trombosit agregasyonunun ve damar düz kas hücre proliferasyonunun önlenmesi ve anjiyogeneziste rol almaktadır.

İndüklenebilir NOS (iNOS): Tip 2 ve Tip 4 NOS vücutta yapısal olarak bulunmaz. Kalmoduline çok sıkı bağlanır. Kalsiyuma bağımlı değildir. iNOS spesifik olmayan

immunitede rol oynar. Bakteri virüs, mantar ve tümör hücelerine kaşı sitotoksik etki oluşturur. iNOS enziminin uyarılması inflamasyondan 3–4 saat sonra meydana gelir ve enzim 24–48 saat boyunca NO üretir.

Damar duvarında trombosit agregasyonu ve adezyonunu inhibe ederek antitrombotik etkinlik sağlar. Ayrıca NO lökosit adezyonunu, aktivasyonunu ve agregasyonunu azaltır (65). NO tek başına hem peroksinitrit oluşturarak hem de süperoksit ile kombine olarak transmitter salınımındaki artışı etkileyebilir (66).

Hem L-NNA hem de L-NAME sistemik uygulamalarda kan beyin bariyerini geçerek yaklaşık 2–6 saat içerisinde beyinde tüm bölgelerde maksimum NOS inhibisyonu sağlar. L-NNA, iNOS enzimi oldukça zayıf inhibe ederken, eNOS ve nNOS enzimlerini oldukça kuvvetli bir şekilde inhibe etmektedir (67).

Tator ve arkadaşları (5) posttravmatik omurilik kan akımını arttıran; dopamin, steroidler, nimodipin ya da volüm ekspansiyonu ile düzeltilebilir olduğunu söylemişlerdir. Yüksek doz steroidler spinal kord yaralanmasının tedavisinde birçok sekonder yaralanma mediyatörlerini hedef alarak yaygın olarak kullanılmaktadır (68).

Yapılan çalışmaların tamamı ikincil hasarı önlemeye yöneliktir (68). Amaç lezyon bölgesinde canlılığını koruyan sinir hücrelerini korumak ve ilerleyici hasarlanmayı arttıracak patolojik süreçleri engellemektir (4).

OMURİLİK YARALANMASINDA PATOLOJİK DEĞİŞİKLİKLER

Akut omurilik yaralanmasında meydana gelen patolojik değişiklikler hakkındaki bilgiler az sayıdaki klinik çalışmadan ziyade, yapılan deneysel çalışmalara dayanmaktadır. Ortaya çıkan patolojik değişiklikler santral hemoraji, hematomyeli, uzak kanamalar, santral hemorajik nekroz, posttravmatik infarkt, subaraknoid kanama, subdural ve epidural kanamalar, ödem, aksonal hasar, myelin kılıf hasarı, inflamasyonu olarak özetlenebilir (69). Omurilik yaralanmalarında nöropatolojik bulgular hasarlanmayı oluşturan etkenin şiddetine, süresine ve yaralanmadan sonra geçen süreye bağlı olarak değişiklik göstermektedir.

Akut yaralamadan sonra kordda kanama, ödem, aksonal ve nöronal nekroz, kist formasyonu ve infarktın takip ettiği demiyelinizasyon gibi patolojik değişiklikler oluşur. Allen, ilk olarak köpeklerde patolojik değişikliklerin evrimini açıklamıştır. Akut yaralanma sonrası ilk 15 dakikada gri maddede peteşiyal kanamalar, beyaz maddede ödem oluştuğunu, ilk iki saatte gri maddedeki kanamaların arttığını, dördüncü saatte çok sayıda şişmiş silindir eksenleri bulunduğunu tarif etmiştir (69).

Elektron mikroskobu ile yaralanmadan sonra beş dakika içinde gri maddenin kaslar venüllerinin eritrositlerle şiştiği fakat aksonların değişmediği görülür. Travma sonrası 15 ve 30 dakika arası eritrositlerin postkapiller perivasküler boşluğa ve kaslar venlere ekstrasvazasyonu ile birlikte küçük kanamalar olduğu ve aksonal değişikliklerin görünür hale geldiği izlenir.

Omurilik yaralanması sonrası patolojik süreç, akut, subakut ve geç faz olarak üç fazda incelenir (70).

Akut Faz (hemorajik nekroz):

Hemorajik nekroz olarak da isimlendirilen akut omurilik hasarının en erken makroskopik bulgusu, gri cevherin mikrovasküler yapısındaki patolojilerden kaynaklandığı bilinen, yaralanmanın şiddetine göre omurilikte yumuşama, yuvarlaklaşma ve pembe-kırmızı renk değişikliği oluşmasıdır (70). Travma bölgesindeki omurilikte kan akımı azalır, iskemik nekroz gelişir. İlk belirti gri cevherde peteşiyal kanama, beyaz cevherde ise ödemdir (70, 71). Travma sonrası 7. saatte ilk olarak omurilik parankimine ait travmatik değişiklikler sonucu nöronlarda hem akson hem de myelin kılıfta şişme, bütünlüklerinde bozulma izlenir (70). Sekonder doku hasarı fazında artmış serbest radikal oluşumu, eksitator nörotransmitter aşırı salınımı ve inflamatuvar olaylar meydana gelir (39).

Travmadan sonraki 8–24 saatleri arasında oluşan nekroz, ışık mikroskobu ile görülebilir hale gelir (70). Ölü nöronlar, makrofaj ve mikroglialar tarafından fagosite edilmeye başlanır, bunun ışık mikroskobu ile de görünür hale gelmesi travmadan 10–12 saat sonrasına denk gelir (70, 72).

Ultrastrüktürel düzeyde de aksonlarda mikrotübül ve nörofilamanlarda kesilme, parçalanma izlenir. Aksondaki parçalanma sonucu tamamen yırtıldığı ve koptuğu noktada “terminal tanecik” adı verilen terminal şişme meydana gelir (70). Hasarlanan nöronun çekirdek ve sitoplazması büzülerek üçgen şeklini alır, kromatin parçalanarak dağılır. Sitoplazmada Nissl cisimcikleri kaybolup sitoplazmik eozinofili gelişir. Tüm bunlar sonucunda hayalet hücreler, küçülmüş nöronlar, hiperkromatik, irregüler şekiller ortaya çıkar. Bu durum ‘kırmızı nöron’ olarak isimlendirilir (70).

Subakut faz:

Subakut fazdaki değişiklikler erken ve geç dönemlerde izlenenlerden farklıdır. Erken döneme ait değişiklikler yaralanmayı takip eden 2–3 hafta içinde yavaş yavaş durulmaya başlar. Majör travmadan 24–48 saat sonra özellikle daha önce kanla kaplı olan santral bölge olmak üzere yaralanma alanı nekrotiktir, komşu alanlarda da sıklıkla keskin sınırları olan yama tarzında nekrozlar görülür. Progresif olarak izlenen bu değişiklikler ve kavitasyon oluşumu, infarktların patolojik özellikleridir. Bu sürece post travmatik infarkt ismi verilmektedir (73).

Omurilik yaralanmasından sonra 8. günde akut dönemdeki değişiklikler azalmaya başlamıştır. Ödem azalır, küçük kanamalar rezorbe olur. Büyük kanamalar ise organizasyon ve rekanalizasyon ile giderilmeye çalışılır. Damarların çoğunun lümeninde fibrin trombüsleri, ortamda da lipid ve hemosiderin yüklü makrofajlar mevcuttur. Fagositik hücreler hasarın olduğu alanda özellikle damarlar çevresinde rozetler halinde gruplar oluştururken, miyofibroblastlar kollojen üreten fibrositlere dönüşerek nedbe dokusunu meydana getirir, astrositik glial hücre artışı ile de gliosis izlenir. Travma bölgesindeki asrositik yanıt yaralanmadan 14 gün sonra maksimum düzeye ulaşır. İnflamatuvar hücrelerin yaralı omuriliğe göç etmesi sonucu sitotoksik etkileri ile nöronofaji yaptıkları belirtilmiştir. Nekrotik dokuların rezorbsiyonu ile Luckenfelder denilen kistik alanlar oluştuğu, Wallerian dejenerasyon geliştiği ve bunun sonucunda kromatolizis oluştuğu görülmüştür.

Burada anlatılanlardan da anlaşılacağı gibi, spinal kordun belirgin yara iyileşmesi kapasitesi mevcuttur. Ancak yara iyileşmesinin progresif doku nekrozu etkileriyle başa çıkabilmesi için düzgün bir kan akımına ihtiyacı bulunmaktadır. İyi vaskülarize olan

astrositik çevre omurilik yaralanma bölgelerinde aksonların yenilenmesine olanak sağlar (73).

Geç faz:

Omurilik yaralanmasında geç dönem travmayı takip eden 6 ay ve sonrasında ortaya çıkan değişiklikleri kapsamaktadır. Bu zaman sonunda travma bölgesinde dura ve araknoid membran kalınlaşmış, meningeal zarın duraya yapışıklık gösterdiği izlenir. Fibrozisin geliştiği medulla spinalis makroskopik olarak gri ve sert kıvamlı olup, büzülerek küçülmüştür. Eski kanamalar nedeniyle kahverengi-gri renk değişimi izlenebilir (73). Kronik dönemde omurilik yaralanmasından 8 hafta sonra, yaralanmanın olduğu bölgede içi sıvı dolu kistler oluşur. Kist oluşumu: Nekroz, tamir, stabilizasyon evresinden oluşur (74). Kistik oluşumların nedeni olarak makrofajların yaralanmadan sonra oluşan nekrotik dokuları absorbe etmesi görülmüştür (74). Geç lezyonun önemli bir komponenti de myelin kaybıdır. Demiyelinizasyon ilk 24. saatte başlar, 2. haftada maksimum seviyesine ulaşır. Gri renkli ve sert kıvamlıdır. Etrafında ince bir korunmuş doku tabakası bulunur. Kavitasyon yaralanma merkezine rostral ve kaudal yerleşimlidir (73).

Skar dokusu oluşumunun yanı sıra geç evrede, hayatta kalabilmiş bazı nöronlarda aksonal rejenerasyon, Schwann hücrelerinde remiyelinizasyon görülebilir (71, 73, 75).

Omurilik Yaralanmasında Vasküler Değişiklikler (Mikrosirkülasyon):

Yapılan araştırmalarda travma sonrası 15. dakika, 2 ve 24. saatlerde omurilikte kolloidal karbon anjiyografisi yapılmış ve sonuçta yaralanma bölgesinde arteriyol, kapiller ve venüllerde belirgin dolum defekti olduğu saptanmıştır. Ayrıca hemorajik gri maddeyi transvers geçen arterlerin suladığı beyaz madde alanında da spesifik anatomik dağılımı olan iskemi alanları görülmüştür. Örneğin ventral funikulus iskemisi, ventral gri cevherdeki hemoraji komşuluğunda görülmüştür. Benzer olarak dorsal beyaz kolonların iskemisi, dorsal gri cevheri besleyen damarları çevreleyen hemorajik lezyonlarla ilişkilidir. Anterior kolondaki sulkusta bulunan anterior spinal arterin bir veya daha fazla spinal dalının hasar görmesine bağlı olarak fibrinoid nekroz oluşur (76). Bu sonuçlar değerlendirildiğinde beyaz cevherdeki iskemik lezyonların anatomik olarak gri cevherdeki hemorajik lezyonlarla ilişkili olduğu söylenebilir (38).

Doku Nekrozunun Gelişmesi:

Yoğun makrofaj akümülayonu yoğun kan damarı ve glial skar dokusu kaviteleri çevreler. Diğer yandan dorsal lezyon ise yara iyileşmesine gider. Lezyon boyutu kararlı olarak küçülür. Kavitasyon azalır. İnflamasyon, yara iyileşme mekanizmaları ve doku onarımı vücudun bütün organ ve dokularında yüksek oranda saklı işlemlerdir. Kordun yaralanmaya cevabı karşılıklı glial ve nöronal etkileşimler, nöronal büyüme ve yangı hücrelerinin fizyolojik aktivitesi ile düzenlenmektedir. Bu hücre tipleri, büyüme faktörü ile aksonal büyümeye direkt ve indirekt etkisi olan sitokinler salgılayan makrofaj ve lenfositlerdir. Histopatolojik analizler bu lezyonun inisiyal formasyonuna yardımcı anahtar faktörün; Wallerian dejenerasyon olduğunu destekler ve revaskülarizasyon majör rol oynar (77).

Omurilik yaralanmasında travmadan sonraki 5–20 dakika içinde hücreler şişer, mitokondriler genişler, organeller çözülmeye ve plazma membranları yırtılmaya başlar. Beyaz cevherde ödem gelişir. Sitoplazmik içerik hücre dışına geçerek gelişecek inflamasyon için zemin hazırlar. Bu değişiklikler ışık mikroskopunda nötrofillerde vakuoler şişme olarak izlenir (77).

Travmadan sonraki 2–4. saatlerde omurilikte yumuşama, şişme, oval şekilden yuvarlaklaşma, kanama ve travmanın şiddetine göre yırtılmalar meydana gelir, organellerdeki şişme tüm hücreyi kapsar, akson ve dendritlere kadar ilerler. Hemotoksilen-eozin ile yapılan boyamada sitoplazmik eozinofili dikkat çekici olur. Gri cevherde kanamalar, beyaz cevherde ödem formasyonu gelişir. Kan akımında da yavaşlama ile birlikte staz gelişmesi sonucu akson membranındaki hasarla iyon kanallarındaki fonksiyonel bozukluk ortaya çıkar ve vasküler endotelial hasar oluşur (70, 72).

Travmayı takiben ortalama 15. dakikada başlayan ödem, travmadan 4–8 saat sonra da ilerlemeye devam eder. Hemorajik nekroz santral gri cevherde ve ona komşu posterior traktusta belirginleşmeye başlar. Çekirdekte de karyolizis başlamış ve travmaya uğramış bütün hücreler homojen olarak eozinofilik boyanırlar. Ultrastrüktürel olarak nekrozun bulguları olan aksonlarda mikrotübül ve nörofilamentlerde kesilme ve parçalanma izlenebilir. Omurilik parankiminde ise hem akson hem miyelin kılıfta şişme ve

bütünlüklerinde kaybolma izlenir. Nekroz hemen hemen tamamlanmıştır. Gri ve beyaz cevher arasındaki sınır belirginleşmiştir (70, 72).

Travmadan 1–3 gün sonra, hücre ve organellerindeki şişme maksimum iken, ödem şiddetini kaybederek gerilemeye başlar. Organellerdeki hasar belirgin olarak görülebilir düzeydedir. PNL infiltrasyonunun yerini yavaş yavaş lenfosit ve makrofaj infiltrasyonu almak üzere lezyon bölgesine mononükleer hücre göçü başlar (70, 72).

Travmadan 1 hafta–1 ay sonra, yıkıma uğramış nöron, akson ve myelin kılıfa ait nekrotik kalıntılar, makrofaj ve artmış mikrogial hücreler tarafından fagosit edilecek ortamdan uzaklaştırılmaya çalışılır. Burada izlenen makrofajlar, ortamdaki nöron ve myelin lifler yağdan zengin olduğu için lipid yüklü olarak görünür ve yağ boyaları ile pozitif boyanırlar. Travmadan aylar sonra fagositoz bitmiş ve ortam artıklardan temizlenmiş durumdadır. Nekrotik materyalin yerini vakuoller ve sıvı dolu kistik yapılar doldurur. Onarım süreci için ortam hazırlanır. Genç miyofibroblastlar kollojen üreten olgun fibrositlere dönüşerek travma bölgesinde nedbe dokusu meydana gelir (70, 72).

DENEYSEL SPİNAL KORD YARALANMA MODELLERİ

İnsan spinal kord yaralanmalarının büyük çoğunluğunda primer yaralanma, omurgadaki fraktürler veya fraktür-dislokasyonlar sonucu spinal kordun akut basısı veya laserasyonu ile gelişmektedir (4). Korda yönelen kuvvet en az iki yönlü olmakta ve değişik hareketlerin sonucunda gelişmektedir. Yaralanmaya neden olan kuvvet çoğu kez fleksiyon, ekstansiyon, kompresyon ve rotasyon hareketlerinin farklı kombinasyonlarından oluşmaktadır (78).

Hem primer hem sekonder yaralanma için deneysel model geliştirme çalışmalarının temeli yüzyıl öncesinde Schaus'a kadar dayandırılmaktadır. Bu çalışmalarda yaralanma oluşturmak için spinal kord üzerine ağırlık düşürme, kompresif balon ve kompresif klip uygulama gibi travma teknikleri uygulanmıştır. Araştırmacılar ve uyguladıkları spinal kord yaralama modelleri ile ilgili örnekler Tablo-2'de gösterilmiştir (79).

Tablo-2: Araştırmacılar ve uyguladıkları spinal kord yaralama modelleri ile ilgili örnekler (79)

Araştırmacı	Tarih	Model
Galen	2.yüzyıl	Omurilik insizyonu
Watson	1891	Köpekleri yüksekten düşürme
Allen	1911	Omurilik üzerine ağırlık düşürme
McVeigh	1923	Omurilik üzerine parmakla basma
Tarlov	1953	Epidural aralıkta balon
Fontaine	1954	Klemp ile omuriliği sıkıştırma
Rivlin	1978	Omuriliğe anevrizma klibi
Watson	1986	Omuriliğe lazer ile insizyon
Benzel	1990	Omurgayı klemp ile sıkıştırma
Stokes	1990	Elektromekanik kontüzyon

İnsanlarda spinal kord yaralanması ile deneysel spinal kord yaralanması arasında bir takım farklılıklar bulunmaktadır. İnsanlarda spinal kord yaralanması çok fazla sayıda değişken içerirken, deneysel modellerde yaş, seks gibi değişkenleri kontrol altında tutmak mümkündür. Ancak diğerlerini taklit edebilmek çok güçtür. Yukarıda anlatıldığı gibi insanlarda yaralanma farklı kuvvetlerin kombinasyonu ile oluşmaktadır. Oysa deneysel çalışmalarda uygulanan kuvvet genellikle tek yönlüdür ve kompresyon tarzındadır (78). Yine insanlarda spinal kord yaralanması kapalı vertebral sistem içinde gerçekleşirken, deneysel modellerde genellikle açık laminektomi sonrası yaralanma oluşturulmaktadır (78).

Deneysel modellerde yaralanma genel anestezi altında yapılmaktadır. Kullanılan anesteziik maddenin spinal kord yaralanmasına herhangi bir aşamada bilinmeyen ve kontrol edilemeyen etkileri olabilir (78).

Hastaların yaralanmadan sonra değerlendirilip medikal ve cerrahi tedaviye başlanması için geçen süre oldukça değişkendir. Bu süre olguların bir kısmında 48 saate kadar uzayabilmektedir. Oysa deneysel çalışmalarda uygulanan tedaviler genellikle ilk saatlerde verilmektedir.

Deneysel spinal kord yaralanma modelleri arasında da oluşan hasar yönünden bir takım farklılıklar oluşabilmektedir. Khan ve Griebel (80), ratlarda deneysel spinal kord yaralanma tekniklerini karşılaştırmışlardır. Sonuçta ağırlık düşürme yönteminde spinal kord hasarının büyük oranda mekanik nedenle oluştuğunu oysa balon kompresyonu ve klip kompresyonu yöntemlerinde hem mekanik ve hem de vasküler faktörlerin devreye girdiğini belirtmişlerdir. Çalışmalarında uygulanan klibin kapanma kuvvetinde ve uygulama süresinde de büyük farklılıklar görülebilmektedir. Duncan ve arkadaşları (81), ratlarda 30 gr kapanma kuvveti olan klibi 60 saniye uygulamakla orta şiddette bir yaralanma oluşturulabildiğini saptamışlardır. 1978 yılında Tator ve Rivlin tarafından geliştirilen klip kompresyon modelinde omurilik çeşitli zaman aralıklarında anevrizma klipleri ile klibe edilmekte ve bu sayede değişik miktarlarda travma oluşturulabilmektedir (82). Bu modelde klip kapanma gücü ve kompresyon süresi değiştirilerek istenen şiddette yaralanma oluşturulabilmektedir. Bu modelin avantajı omuriliğin tamamının travmaya maruz bırakılarak, aynı zamanda iskemiye yol açmasıdır ki bu da insanlarda meydana gelen travma sonrası omurilik yaralanmasına benzer bir model olmaktadır.

OMURİLİK TRAVMALARINDA TEDAVİ

1. Metilprednizolon

Oksijen radikallerince indüklenen lipid peroksidasyon, sekonder hasarın önemli bir medyatörüdür. Metilprednizolonun nöroprotektif etkisinin primer mekanizması, posttravmatik lipid peroksidasyon inhibisyonudur. Metilprednizolonun spinal kord yaralanmasında radikal kurtarıcı, anti lipid peroksidasyonu ve nöroprotektif etkilerinden dolayı yararlı olduğu gösterilmiştir (12). Metilprednizolonun SSS travmalarından sonra yüksek doz verilmesinin antioksidan etki gösterdiği kanıtlanmıştır. Steroidler ayrıca vitamin E gibi moleküllere tutunarak serbest radikal tutucu rolü oynarlar (83). Metilprednizolon sentetik bir glukokortikoid ilaçtır ve uzun zamandır beyin ödemi ve kord yaralanmasında kullanılmaktadır. NASCIS çalışmaları ile genel kabul gören tedavi protokolü şöyledir: Metilprednizolon ilk önce 30 mg/kg bolus (15 dakika içerisinde) verilir. Sonraki 23 saatte 5,4 mg/kg doza devam edilir.

2. Aminosteroidler

U-74600F (Trilazad mesilat TM) akut beyin ve spinal kord yaralanması, subaraknoid kanama ve stroke tedavisi için parenteral bir ajan olarak geliştirilmiştir. TM'nin üç majör mekanizması vardır (44).

1. Lipid peroksil radikal kurtarma mekanizmasıdır.
2. Endojen vitamin E lipid peroksidasyon önlenmesi
3. Hidroksil radikal kurtarılması ve membran stabilizasyonudur ki membran akışkanlığında azalma ile sonuçlanır.

3. Magnezyum

Mg iyi bilinen nöroprotektif ajandır. MgSO₄ kontüzyon yaralanmasından sonra nöroprotektif özellik göstermiştir. Kan-spinal kord kaçışını endotelde glutamat antagonizması ile önleyebilir. NMDA reseptör blokajı ile nöral yapılarda glutamat toksisitesini önler. Mg'un lipid peroksidasyon yan ürünlerini glutamat antagonizmasından kaynaklanan indirekt etkisi ile azalttığına inanılmaktadır. Mg, spinal kord yaralanmasından

sonra serbest radikal ve glutamatın vasküler yapıda hasarının yönlendirilmesinde anahtar rol oynar. Serbest radikal düzenlenmesini azaltarak nöral yapılarda vazoproteksiyon sağlar. Magnezyum eksikliği endotel hücrelerinde serbest radikal kaynaklı intraselüler oksidasyon ve sitotoksositeye neden olmaktadır (13).

4.Kalsiyum kanal blokörleri

Ca²⁺ kanal blokörlerinin faydalı etkileri yaralanma kaynaklı vazospazm üzerine mikrovasküleritenin düzenlenmesi ile ilgilidir. Periferik vazodilatasyonu engellemek için selektif olarak santral sinir sistemi damarlarına etki ederler. Sistemik hipotansiyona ve buna bağlı iskemik defisite engel olurlar. Artmış perfüzyonun aksonal perfüzyonu iyileştirdiği motor ve somatosensoryal uyarılmış potansiyeller ölçülerek gösterilmiştir (42).

5.Hipotermi

Hipoterminin nöroprotektif mekanizmaları; serebral metabolizmada belirgin düşüş sağlaması sonucu serbest radikal üretiminin azaltılması, beyin ödeminin azaltılması, intraselüler kalsiyum konsantrasyonunu azaltması, artmış GABA salınımı ve glutamat salınımının engellenmesidir. Spinal kordu soğutmak için kullanılan sistemik soğutma metodları soğuk intravenöz sıvı infüzyonları ve eksternal soğutma araçları uygulanmasıdır, lokal soğutma ise epidural ya da intratekal kataterler yolu ile soğuk salin infüzyonu ile olur (84).

6. Eritropoetin (EPO)

Sıçanda spinal kord yaralanmasında EPO lipid peroksidasyonunu azaltmış ve ultrastrüktürel nöroproteksiyon sağlamıştır. Spinal kontüzyonundan 7 gün sonra histolojik inceleme sonuçlarına göre kavitasyon hacminde rhEPO tedavisi sonrası dramatik azalma gösterildi. Apoptoz inhibisyonu, inflamasyon redüksiyonu, eksitabilite modülasyonu, ve nöronal kök hücrelerinin modülasyonu ve proliferasyonuna katkıda bulunurlar (85).

7. NOS

NOS'un selektif uzun dönem inhibitörleri spinal kord yaralanmasında nöroproteksiyonu indükleyebilir. NOS hasarlı nöronlarda NOS upregülasyonu gerçekleşir. Bu NO'un nörotoksik olduğunu gösterir. NOS nöronları spinal kord kan akımına etki eder ve kan-spinal kord bariyeri fonksiyonunu regüle ediyor görülmektedir. NOS ekspresyonunun selektif inhibitörlerle blokajı spinal kord yaralanmasının indüklediği kan-spinal kord bariyer tahribatı, ödem formasyonu, hücre reaksiyonlarının azaltılması düzelmiş motor fonksiyonlarla ilişkilidir (86).

8. Lipopolisakkarit

İskemik bir yaralanma sonrasında önceden enjekte edilen lipopolisakkaritin nöroproteksiyon sağladığı gösterilmiştir. Birçok durumda korunmanın antienflamatuvar hemoostatik mekanizmaları aktive eden enflamasyon ilişkili sinyal yollarının aktivasyonundan köken aldığına inanılmaktadır (87).

9. Kadın seks hormonları

Östrojen bağlı nöroproteksiyon antiapoptotik faktör bcl-2 nin artmış ekspresyonu ve protein kinaz yollarının aktivasyonu ile olmaktadır. Progesteronun sekonder nöronal yaralanmada etkisini eksitoksisiteyi artıran inflamatuvar sitokin üretimini azaltarak gösterir. Progesteron reseptörleri SSS'de yaygın olarak dağılmıştır. Sinir sistemi akümüasyonu nedeni ile bir nörosteroid olduğu düşünülmektedir. Spinal kord yaralanması modelinde progesteronun oksidan üretimini ve serbest radikalleri azaltabildiği ve spinal kordda nörotrofinlerin stabilitesini sağlayabildiği gösterilmiştir (84).

10. Opiat antagonistleri

Naloksan ve tiotropin releasing hormon gibi endojen antagonistler bazı hayvan modellerinde spinal kord kan akımını artırıp nörolojik defisitleri azaltmışlardır. Bazı çalışmalarda ise nörolojik iyileşmeye katkıları olmamıştır (42). Kedi ve sıçanlarda ağırlık düşürme travması sonrası ortaya çıkan posttravmatik hipotansiyonu önlediğini, omurilik kan akımını ve klinik iyileşmeyi düzelttiğini Faden ve ark. (88) saptamışlardır.

11. Minosiklin

Spinal kord yaralanması modellerinde nöroprotektif özellikleri gösterilmiştir. Kaspaz-1 aktivasyonunu inhibe ederek apoptozu azaltır. Akut spinal kord yaralanması sonrası minosiklin lezyon boyutunu azaltır. Mitokondrial sitokrom c salınımı kaspaza bağlı hücre ölümünü aktive eden oligodendroglial apoptoza ve glial hücre kaybına giden majör bir sekonder olaydır. Minosiklin kan beyin bariyerini kolaylıkla geçer, mitokondrial sitokrom c'deki fonksiyonel defisitleri, sekonder spinal doku kaybını efektif olarak azaltabilir (85).

12. İnterlökin

IL-10 potent bir antiinflamatuvar sitokindir. İnsan ve hayvan inflamatuvar hastalık modellerinde hastalıkları iyileştirmiştir. T helper hücreleri, monosit, makrofaj, mikroglia ve astrositler tarafından sentezlenirler. İki bağımsız spinal kord yaralanma modelinde yaralanmadan 30 dakika sonra sistemik IL-10 uygulanmasını takiben sistemik inflamasyonun azaldığı görülmüştür. IL-10 nöroprotektiftir ve motor fonksiyonu iyileştirir (59).

13. Araşidonik asit mekanizması

Lipaz, lipoksijenaz ve siklooksijenaz aktivasyonu, araşidonik asidin tromboksan, lökotrien ve prostaglandinlere dönüşmesini sağlar (89). COX 1'den sonra ortaya çıkan ürünler lokal kan akımı yavaşlaması, platelet agregasyonu ve vazokonstrüksiyona yol açar. Bu inflamatuvar cevap lipid peroksidasyonuna neden olur. Hasar görmüş membranlarda lipid peroksidasyonu sonucunda serbest radikaller üretilir. PRGI2 (prostosiklin) ve indometazin gibi siklooksijenaz inhibitörleri ile yapılan çalışmalarda platelet agregasyonunun engellediği ve vazodilatatör etki kord kan akımının artışı ile mikrosirkülasyonun düzeldiği görülmüştür (44).

14. Antioksidanlar:

Alfa tokoferol (E vitamini) tedavisinin posttravmatik omurilik iskemisini azalttığı ve nörolojik iyileşmeyi hızlandırdığı görülmüştür. Omurilik travmasında kullanılan lipit antioksidan etkili farmakolojik ajanların nöroprotektif özelliği olduğu ortaya çıkmıştır.

15. Kaspaz İnhibitörleri:

En şiddetli apopitoz gelişen hücre grubu medüller oligodendrositlerdir. Oligodendrosit kaybı myelin yapımını önemli derecede aksatır. Apopitoza yol açan pek çok intrinsek molekül olmasına karşın kaspaz ortak yolu farmakolojik açıdan müdahale etmeye en uygun yol gibi görünmektedir. Özellikle nörolojik dokulardaki apopitozdan sorumlu olan kaspaz-3 hedef molekül olarak görülmektedir. Omurilik yaralanmasını takiben günler ve haftalar içinde görülen apopitotik hücre ölümleri, bu mekanizmayı bloke edecek farmakolojik ajanların aranmasını teşvik etmektedir. Bu amaçla pek çok kaspaz inhibitörü halen deneysel modellerde kullanılmaktadır (90).

15. HİPERBARİK OKSİJEN (HBO) TEDAVİSİ

Oksijen Yunanca asit oluşturan anlamındadır. Renksiz, kokusuz ve tatsız bir gazdır. Sembolü: O, atom numarası: 8, atom ağırlığı: 16000'dir. Atmosferik basınçta toksik değildir. Ancak, 0,5 ATA (absolu atmosfer basıncı) basıncın üzerinde toksik etki göstermeye başlar (91, 92).

Oksijen, hücre içinde enerji açığa çıkaran biyokimyasal reaksiyonlar zincirinde mutlak gereklidir. Anaerobik canlılar dışındaki canlılar normal hayati fonksiyonlarını devam ettirebilmek için oksijene muhtaçtır.

HBO tedavisi; kapalı bir basınç odasında, 1 atmosferden daha yüksek basınç altında, saf oksijenin maske, solunum başlığı, oksijen çadırı veya endotrakeal tüp ile hastaya solutulması ile uygulanan bir tedavi yöntemidir (93). Genel olarak HBO tedavisinin fizyolojik etkileri, tüm vücut dokularındaki oksijen parsiyel basıncının ve konsantrasyonunun artması ile ortaya çıkar. HBO tedavisi, son yıllarda tedaviye yardımcı, bazen de primer tedavi yöntemi olarak kullanılmaktadır. Son yıllarda ülkemizde de oldukça revaçtadır.

Tarihçe:

Hiperbarik hava sistemi, ilk olarak 1662'de Henshaw tarafından, kapalı bir oda içinde, hem yüksek hem de alçak basınç sağlamak amacıyla kurulmuştur. Oluşturulan bu düzenekle, yüksek basınç, akut hastalıkların, alçak basınç ise kronik hastalıkların tedavisinde kullanılmıştır.

Hiperbarik tedavinin tarihi vurgun yiyen dalgıçların basınçlı ortamda tedavisiyle başlamıştır. 1775'de İngiliz bilim adamı Joseph Priestly'nin oksijeni bulması HBO tedavisi için dönüm noktası olmuştur (93). 1789'da Lavoisier ve Seguin basınçlı oksijenin toksik etkisi olduğunu belirtmiştir. Fransa'da Junod, Tabarie ve Pravaz 1830'da hiperbarik oda sisteminde bazı hastalıkları tedavi etmeye çalışmışlardır (93, 94).

İnsanlarda ilk dekompresyon hastalığı 1841'de Fransa'da basınçlı tünel işinde görüldü. Triger, Loiré nehri yatağı kazılırken, çalışan işçilerde problemlerin oluştuğunu

tespit ederek, ilk Caisson deneyimini bildirmiştir (94–96). Daha sonra santral sinir sistemi üzerindeki ayrıntılı çalışmalar 19. yüzyılda Paul Bert ve Lorrain Smith tarafından yapılmıştır (95, 96).

1854'de Pol ve Watelle, ilk kez çalışmalarında derinlik, dip zamanı, çıkış hızı ve dekompresyon zamanından bahis etmektedir. Büyük damarlar içinde kabarcıkların oluştuğunu, kardiyak aritmilerden söz etmişlerdir. Hastalık halinde rekompresyonu yani tekrar basınç altına alınmayı ilk öneren de bu araştırmacılarıdır (93).

Paul Bert, 1878'de oksijen toksisitesinden söz etmiştir. Dekompresyon hastalığında, basınç altında eriyik azotun, gaz haline dönüşüp kabarcıklar oluşturmaya bağlı olduğunu açıklamış ve “yeniden basınç” odasına almakla düzelme olduğunu gözlemiştir (92).

1917'de Drager basınçlı oksijenin dalgıçlarda dekompresyon hastalığında faydalı olduğunu söylemiştir. Behnke ve Shaw'ın 1937'de dekompresyon hastalığında hiperbarik oksijen tedavisi dönemi başlamıştır. HBO, 1930'dan itibaren Amerikan ve İngiliz donanmaları tarafından dekompresyon hastalığı için rutin olarak kullanılmaya başlanmıştır (93).

Borema ve Brummelkamp, 1961 yılında HBO'yu gazlı gangren tedavisinde kullanmaya başlamışlardır.

Bu konuda çalışmalar International Committee of Hyperbaric Medicine (ICHM) ve Underwater and Hyperbaric Medical Society (UHMS)'in düzenleme ve denetimi altında sürdürülmektedir.

Ülkemizde Hiperbarik Tıp ile ilgili, biri İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi'nde Sualtı Hekimliği Anabilim Dalı; diğer ikisi de Gülhane Askeri Tıp Akademisi bünyesinde, Haydarpaşa'da Deniz ve Sualtı Hekimliği Anabilim Dalı ile Eskişehir'de Hava ve Uzay Hekimliği Anabilim Dalı olmak üzere üç akademik merkez bulunmaktadır.

Etki Mekanizması Ve Teknik:

Belli bir hacim sıvıda çözülen gaz miktarı gazın parsiyel basıncı ile ilgilidir. HENRY Yasası olarak bilinen bu yasaya göre vücut dokuları ve sıvıları, artan basınç altında, solunum havasındaki gazları normalde ihtiva ettiğinden daha fazla miktarda eriyik halinde barındırabilmektedir.

BOYLE-MARIOTT YASASI'nda da sabit ısıdaki bir gazın hacmi, onu etkileyen basınçla ters orantılıdır denmektedir (97, 98). (Örn. 10 m'de $\frac{1}{2}$ hacim; 20 m'de $\frac{1}{3}$ hacim; 30 m'de $\frac{1}{4}$ hacim gibi).

DALTON Yasası'na göre ise bir gaz karışımında karışımdaki her gazın basıncı, hacimde yalnız bulunduğu zamandaki basıncına eşittir.

Su altında derinlik “her 10 m” arttığında:

Çevre basıncı “1 ATA” artmaktadır. (Örn. 10 m'de 2 ATA; 20 m'de 3 ATA)

Gazların parsiyel basınçları da bununla doğru orantılı olarak artmaktadır

Normal atmosferik basınçta 1 ATA, arteriyel parsiyel oksijen basıncı (pO₂) 95–97 mm Hg'dır. Solunan havanın karışımı da yaklaşık %78 Azot, %21 Oksijen ve %1 diğer gazların karışımıdır. 3 ATA basınç altında %100 oksijen solunduğu zaman pO₂ 2100–2200 mm Hg'ya yükselir. Doku pO₂'si de buna yakın değerlere çıkar. Arttırılan pO₂'nin etkisiyle normal fonksiyone kapillerlerden, hipoperfüze hipoksik yara bölgesine artan düzeyde oksijen perfüzyonu sonucunda hipoksik dokuda oksijen basıncı yükseltilir (97).

Erimiş oksijen: Normal barometrik basınçta çok az miktarda (%2) O₂ kanda eriyik halde bulunur. Hiperbarik oksijenasyonda O₂, %6'lık miktara varan erime gösterir. Yani, kanda eriyik haldeki oksijen HBO ile 2 ile 3 katına çıkarılabilmektedir. Bu da, dokuların metabolik ihtiyaçlarını karşılayacak düzeydedir. Bununla ilgili olarak yapılan hayvan deneylerinde, tüm eritrositleri alınmış tavşanların üç atmosfer basınç altında normal yaşamlarını sürdürdükleri gösterilmiştir. Hastanın durumuna ve hastalığına göre yapılan protokollere uygun olarak günlük bir ya da iki seans HBO uygulanır (97).

HBO dalgıçlarda görülen dekompresyon hastalığında koagülasyon ve benzeri mekanizmaları tetikleyen doku ve intravasküler gaz kabarcıklarının yok edilmesini sağlar.

İatrojenik intravasküler gaz embolisinde, pulmoner sendromda oluşan intravasküler gaz embolisinin hasara uğratacağı santral sinir sistemi başta olmak üzere, diğer hayati organları etkileyen gaz kabarcıklarının kompresyonunu sağlar ve oksijen perfüzyonunu düzeltir (98).

HBO tedavisi kollojen üretimini ve fibroblast bölünmesini arttırarak kapiller proliferasyonu sağlar. Bu amaçla enfekte açık amputasyonlarda kullanılır. Damarsal zenginleşme ve doku pO_2 artışı ile bölgesel perfüzyon yetmezliği sonucu oluşan enfekte diyabetik ülserde, dekübit ülserinde, kronik osteomyelitte, kompartman sendromunda, parçalı enfekte kırıkta iyileşme hızı artmış olur (96).

Enfekte dokuda fonksiyonlarını tam olarak yerine getiremeyen lökositlerin fagositoz yeteneğini arttırarak bakterilerin ölüm hızında artış meydana getirir. Gazlı gangrende olduğu gibi toksin üretimi ile ortaya çıkan hastalılarda toksin üretimini azaltarak bakterisidal etki gösterir (98).

Fiziksel olarak çözünen oksijenin artan miktardaki varlığı, merkezi sinir sistemi enzim yapılarını ve hemoglobini (Hb) tutan karbonmonoksitin ayrışma hızını artırır. Santral sinir sisteminde, miyokard hücrelerinde, hücresel solunum enzimlerine bağlanan karbonmonoksitin eliminasyon hızı ileri derecede artar. Yapılan çalışmalar bu hızın 23 dakika gibi çok kısa bir süre olduğunu göstermiştir (98).

Beyin ödemi ilk uygulamada %30'un üzerinde azaltan HBO, çevre dokunun normal arteriyollerinin vazokonstrüksiyonunu sağlayarak ve hipoksik kapillerlerin permeabilite artışını düzelterek beyin ödemi geriletir. pO_2 'nin yükseltildiği durumlarda oksijen difüzyonu normalin 4 katına çıkarılabilir ki bu da ödem gelişmiş dokularda iki kapiller arasındaki mesafenin genişlemesiyle ortaya çıkan hipoksiyi ortadan kaldırır (97).

Hiperbarik oksijenizasyonun klinikte uygulanışı sırasında, insan vücudu üzerine iki temel etki söz konusudur;

1. Mekanik etki veya basıncın direkt etkisi:

Yüksek basınçta gazlar sıvı hale geçerler. Buna göre basıncın artışı ile dolaşımdaki ve dokulardaki gazların hacimleri azalır ve gaz kabarcıklarının da çapları küçülür. Böylelikle hücrelere olan difüzyonları artar. Basıncın mekanik etkisinden, en iyi dekompresyon hastalığının ve iyatrojenik hava embolisi olgularının tedavisinde yararlanılmaktadır (99).

2. Kanda ve dolayısıyla tüm hücre ve dokularda parsiyel oksijen basıncının artışı:

Hiperbarik ortamda %100 oksijen solunduğunda, Henry Yasası gereğince plazmada oksijenin çözünürlüğü artar. Hastanın fizyopatolojik koşullarına bağlı olarak, artmış oksijen basıncının etkisi, dokularda, hücresel düzeyde gerçekleşen biyokimyasal reaksiyonlarda ortaya çıkar.

Normalde 1 gr hemoglobin 1,34 ml O₂ bağlayabilir. 1 ATA'lık atmosfer basıncında hava solunduğunda, %97 satüre olan hemoglobinin saturasyonunu %100'den daha da fazla arttırmak mümkün olmayacağından, kanda hemoglobin ile taşınan O₂ miktarı da artmayacaktır. Ama hiperbarik koşullarda, solunan havadaki artmış O₂ parsiyel basıncından dolayı, sadece hemoglobine bağlı olan O₂ miktarı değil, aynı zamanda, plazmada çözünen O₂ miktarı da artar. 1 ATA'da hava solunduğunda, plazmanın 100 ml'sinde 0,3 ml olan çözünmüş O₂ bulunurken, 3 ATA'da %100 O₂ solunduğunda, 100 ml plazmada çözünmüş O₂ miktarı 6,8 ml'ye kadar yükselir (93).

Hiperbarik ortam, miyokard hücreleri üzerine doğrudan etkiyle uyarılabilirliği ve iletiyi azaltır. Böylece bradikardiye neden olur. HBO tedavisi kalp atım hacmindeki azalmadan ziyade, oluşturduğu bradikardiden dolayı, kardiyak outputta %10–20 arasında düşmeye yol açar. Ancak kan basıncında herhangi bir değişiklik olmaz.

Plazmada artmış olan çözünmüş O₂ parsiyel basıncının yüksek olması nedeniyle, kan akımının azalmış olmasına rağmen dokuların yüksek düzeyde oksijenizasyonu

sağlanır. Hiperbarik oksijenin oluşturduğu vazokonstriksiyon, aynı zamanda kapiller kan basıncını düşürerek vasküler permeabilite artışını ve diapedezisi azaltır. Dolayısıyla HBO tedavisi, transkapiller sıvı geçişinde değişikliklere yol açar. Ekstravasküler sıvı rezorpsiyonu hızlanır. Bu olay, interstisyel sıvı basıncını düşürerek, hipoksi ve iskeminin yarattığı ödemin gerilemesine yardımcı olmaktadır. Hiperbarik oksijenin bu etkisinden, yanıklarda, serebral ödemde, sinir yaralanmalarında, periferik ekstremitte travmalarında, embolilerde, purpura fulminans tedavisinde yararlanılmaktadır (93, 99–102).

Yaralanmış doku hipoksiktir. Bu tür dokulardaki parsiyel O₂ basıncının 5,15 mmHg'ye, hatta daha da küçük değerlere kadar düşebildiği gösterilmiştir (103). Oysa yara iyileşmesi için gerekli kollojenin, fibroblastlarca sentezlenebilmesi için, en az 30–40 mmHg parsiyel oksijen basıncına gereksinim vardır. HBO uygulaması, doku oksijen parsiyel basıncının ve fibroblastik aktivitenin artmasına yol açar. Buna ek olarak, angiogenezis hipoksi ile de uyarılır. Böylece günde 2,4 saat süreyle uygulanacak HBO tedavisi, kollojen matriks birikimini sağlarken, geri kalan sürede oluşan rölatif hipoksinin angiogenezisi uyarıcı etkisiyle, vasküler proliferasyonun artışına da katkıda bulunur (101, 103, 104).

HBO tedavisi, yumuşak doku yaralanmalarında olduğu gibi, kemik dokuda da bozulan iyileşme süreçlerinde hipoksiyi ortadan kaldırıp, osteogenezisi uyarak iyileşmeyi hızlandırır, dolayısıyla iyileşme sürecini kısaltır (105). Yukarıda bahsedilen etkileri nedeniyle, HBO tedavisinden, diyabet ve varis ülserlerinde, yanıklarda, deri greft ve fleplerinde, osteoradyonekrozda, osteomyelit tedavisinde yararlanılmakta, ayrıca bazı merkezlerde mikro cerrahi girişimlerinden sonra yara iyileşmesini hızlandırmak için, yardımcı tedavi olarak da kullanılmaktadır (103).

Enfeksiyonlara karşı kullanıldığında, oksijenin tedavi sınırları oldukça önemlidir. 1 ATA'da ve %100 oksijenli ortamda, Escherishia Coli, Psödomonas aeroginosa, Stafilokokkus aureus gibi aerop bakterilerin gelişmeleri hızlanır. Buna karşın, 1,3 ATA üzerindeki oksijenin ise bu mikroorganizmaların gelişmeleri üzerine inhibisyon yaptığı saptanmıştır (106). Lökositlerdeki oksijen-NADPH oksidaz sistemi, temel mikrobisidal sistem olsa da, bu sistem lökositlerin bakterisitik etkilerinin tek mekanizması değildir. Temelde ikiye ayrılan bu mikrobisidal mekanizmaların birincisi oksijenden bağımsız, ikincisi ise oksijene bağımlı antimikrobial sistemlerdir.

Oksijenden bağımsız antibakteriyel sistemler: Lökositler, her ne kadar hipoksik koşullarda bakterileri fagosite edilebilseler de, bakterisid etkileri tam verimli olmayabilir. Lökositlerin bakterisid etkileri dışında, fagositoz anında vakuol içinde pH düşer ve asit vakuol, pnömokoklar gibi bazı organizmalar için öldürücü olabilir. Ayrıca düşük moleküler ağırlıklı olan lizozomların yardımı ile hücre duvarı hidrolize edilmesi ile bakteri lizise uğratılır. Tüm bunlara ek olarak laktoferrin adlı protein de, bakterinin gelişimi için gerekli olan demir (Fe^{+2}) ile şelasyon oluşturarak, mikrobiyostatik etki gösterir. Ayrıca ek olarak vakuol içine salınan diğer bazı hidrolitik enzimler ve katyonik proteinler mikroorganizmanın lipid, karbonhidrat ve proteinlerini bozarak etkili olurlar. Bu oksijenden bağımsız antimikrobiyal sistemlerin, oksijene bağımlı sistemlerden daha az ve yavaş etkili olduğu ortaya konmuştur (107).

Oksijene bağımlı antibakteriyel sistemler: HBO, bakteriyostatik ve/veya bakteriyositik özelliğini, serbest oksijen radikalleri aracılığı ile göstermektedir. Fagositoz, düşük oksijen parsiyel basıncından etkilez, ancak oksidatif patlama ile bakterilerin öldürülmesi, yine de dokudaki oksijen basıncı ile yakından ilişkilidir. HBO tedavisi ile de, hipoksik ve enfekte dokulardaki oksijen basıncı, nötrofillerin bakterileri öldürebileceği seviyeye kadar yükseltilerek bu olay kolaylaştırır (108).

Serbest oksijen radikalleri, membran lipid proteinlerini okside edip, DNA'ya hasar vererek, mikroorganizmanın yaşaması için gerekli olan metabolik fonksiyonları inhibe ederler. Serbest radikaller ve reaktif oksijen ürünlerinin oluşumunu arttıran HBO, antioksidan savunma sistemleri olmayan veya sınırlı olan bazı mikroorganizmaların, hızla ortadan kaldırılmasını sağlar. Anaerobların serbest radikallere ve diğer oksidanlara karşı savunma mekanizmaları olmadığı için, oksijenin öldürücü etkisine oldukça duyarlıdır. HBO, enfekte ve nekrotik dokulardaki, onarım ve yenileme olaylarını kolaylaştırıp hızlandırarak, mikroorganizmalar için gerekli uygun ortamı ortadan kaldırır, böylece indirekt olarak da iyileşmede olumlu yönde rol oynar (101, 106).

Ayrıca hiperbarik oksijenizasyon, mikroorganizmalarda toksinlerin doğrudan üretimini veya etki mekanizmalarını inhibe ederek antitoksik özellik gösterir. Toksin üretimini inhibe etmesine örnek olarak, canlılarda hücre membranını parçalayarak kapiller

geçirgenliği bozan Klostridial alfa toksin ve lesitinaz üretiminin inhibisyonu gösterilebilir (95, 96, 108).

Karbonmonoksit (CO) zehirlenmesinde de, toksinin etki mekanizmasını inhibe ederek antitoksik özellik göstermektedir (95, 96). Bilindiği gibi CO toksik bir gaz olup, yangınlarda ya da intihar amaçlı solunduğunda öldürücü olabilmektedir. CO'nun hemoglobine affinitesi O₂'den 200 kat daha fazla olduğundan, hemoglobine O₂ bağlandığında ortaya çıkan oksihemoglobin yerine CO bağlanması ile karboksihemoglobin oluşur, böylece dokulara yeterli düzeyde oksijen taşınmasını zorlaştırır. HBO uygulanması ile de, parsiyel oksijen basıncı artırılarak, karboksihemoglobine veya sitokroma bağlanmış olan CO'nun eliminasyonu hızlandırılır. HBO tedavisi bu yolla plazmada yeterli miktarda çözünmüş oksijen taşınmasına katkıda bulunarak, hücre metabolizmasının ve dolayısıyla yaşamının devamlılığını sağlamada yardımcı olur (101, 103, 108).

HBO tedavisi ile aminoglikozidler, trimetoprim, sulfisoksazolün bakteriyostatik ve amfoterisinin bakterisitik etkilerinin artırıldığı da gösterilmiştir (93). Günümüze dek yapılan çalışmaların sonuçları HBO'nun birçok hastalığın tedavisinde yer alabileceğini göstermiştir. Tedavi sonuçları ve başarı yüzdeleri üzerine yapılmış çalışmalara göre günümüze kadar 150'nin üzerinde farklı klinik tabloda denenerek, HBO'nun hangi hastalıklarda tedaviye ne oranda katılabileceği saptanmaya çalışılmıştır. Yukarıda anlatılanların ışığı altında HBO tedavisinin genel kullanım alanları şöyle sıralanabilir (91):

- | | |
|--|-----------------------------------|
| — Hava veya gaz embolisi | — Dekompresyon hastalığı |
| — Gazlı gangren | — Karbonmonoksit zehirlenmesi |
| — Beyin ödemi | — Termal yanıklar |
| — Ani işitme kaybı | — Ani görme kaybı |
| — Ani gelişen ekstremitte arter yetmezliği | — Orak hücre krizi |
| — Siyanür zehirlenmesi | — Karbon tetraklorür zehirlenmesi |
| — Aşırı kan kaybına bağlı anemiler | — Progressif dermal gangren |

- Akut ve kronik osteomyelit
- Crush tarzı yaralanmalar
- Osteoradyonekroz ve yumuşak doku radyasyon nekrozları
- Anaerobik ve mikst beyin abseleri
- Aseptik nekroz
- Nekrozitan fassiit
- Tedavide dirençli atonik yaralar
- Hipoksik ensefalopati
- Pseudomembranöz enterokolit
- Örümcek ve yılan sokması
- Bazı mantar enfeksiyonları
- Malign otitis externa
- Kompartman sendromu ve travmatik iskemiler
- Kemik grefti uygulamaları
- Stump enfeksiyonları
- Diabetik, dekubitus, arteryel yetmezlik ülserleri
- Spinal kord kontüzyonu
- Frostbite (Donmalar)
- Radyasyon myeliti, enteriti
- Anaerobik enfeksiyonlar
- Gecikmiş yara iyileşmesi

HBO tedavisinin kontrendikasyonları:

HBO tedavisinin kesin kontrendike olduğu tek durum, göğüs tüpü yerleştirilerek tedavi edilmemiş olan pnömotorakstır.

Diğer kontrendike olduğu durumlar ise görecelidir. Bunlara örnek verecek olursak (91, 92, 94, 95, 108):

1. Üst solunum yolu enfeksiyonları: Otobarotravma ve sinüs sıkışmasına yol açabilir.
2. Bayılma ve bilinç kaybı nöbeti ile gelen hastalar. Ancak bu tip hastaları tedaviye alırken yine de çok dikkatli olmak gerekir. Hatta HBO tedavisi bazı durumlarda nöbeti geciktirir.
3. Akciğer grafisinde asemptomatik pulmoner lezyonun varlığı.
4. Geçirilmiş göğüs veya kulak ameliyatı hikayesinin bulunması.
5. Malignite varlığında, HBO tedavisinin, bazı hastalarda tümör oluşumunu provake ettiği, bazı hastalarda ise metastazı hızlandığı görülmüştür.
6. Hamilelik: Çeşitli hayvan deneylerinde, hamileliğin ilk dönemlerinde HBO tedavisi uygulandığında, konjenital malformasyon insidansının arttığı saptanmıştır.
7. Optik nörit: Bu durum görme bozukluğuna sebep olabileceğinden, HBO tedavisinin kontrendike olduğu haller arasındadır.

Hiperbarik Oksijenin Yan Etkileri:

Kardiyovasküler etkileri: HBO tedavisi kardiyak atımda %10–20 düşüğe neden olur. Arter kan basıncı genelde sabit kalır. Artmış pO_2 'nin vazokonstrüksiyon etkisinin, hücre hipoksisinin üstesinden geldiği unutulmamalıdır. HBO'nun bu vazokonstrüksiyon etkisi, bazı durumlarda arzu edilen yan etki olarak ortaya çıkar. Örneğin, yanıklarda gaz embolisinde, dekompresyon hastalığında, periferik travmadaki ödem ve şişlikte HBO, hipoksinin oluşturduğu ödemi azaltır (98).

Karbondioksit birikimi: HBO sonucu venöz kandaki Hb %100 doygunluğa ulaşır. Bu durumda kan pCO_2 'si artar ve pH asit tarafa kayar. Bu asidoz, Hb'nin CO_2 taşıma kapasitesindeki düşüş sonucudur, ciddi bir sonuç oluşturmaz, çünkü CO_2 'in sadece %20'si venöz kandaki Hb ile taşınır.

HBO tedavisi alan hastalarda dikkat edilmesi gereken noktalar:

İnsan vücudunun hava dolu boşlukları olan orta kulak ve sinüslerdeki gazlar sıkıştırılabilir nitelikte olduklarından basınç değişikliklerinden etkilenirler. HBO tedavi odasına girenlerde en sık rastlanan problemlerin başında orta kulak ve paranasal sinüs şikayetleri gelir (BAROTRAVMA). Hastalara eşitleme eğitimi verilmelidir (97).

Vazokonstriktör burun damlaları, HBO tedavisi sırasında oluşan problemleri azaltmada yardımcı olur. Üst solunum yolu infeksiyonları bu eşitleme işlemindeki zorlukları artırır. Bu nedenle, böyle durumda olan hastalar kulak burun boğaz tedavisi olmadan tedavi odasına alınmamalıdır veya bilinçsiz hastalarda timpan zarının perforasyonunu önlemek için iki taraflı myringotomi ve ventilasyon tüpü yerleştirilmesi uygulanmalıdır (98).

Boyle Yasası'na uygun olarak genişleyen solunum gazları alveoler gerilme ve yırtılmaya neden olur. Yırtılma sonucu pnömomediastinum, pnömotoraks veya gaz embolisi gelişir. Böyle bir tehlikeden korunmak için hasta tedavi odası içinde iyi gözlenmeli ve daha önceden akciğerlere ait hastalık olup olmadığı belirlenmelidir. Hasta hikayesinin tam alınmadığı durumda dekompresyon hızı çok yavaş ayarlanmalıdır. Endotrakeal tüp ve buna benzer balonlu aletler iyi gözlenmelidir. Atmosferik basınçta şişirilmiş balonlar, HBO sırasında hacimleri küçüleceğinden hipoventilasyona yol açar. Buna karşılık, dekompresyon sırasında balon hacmi genişlemesi trakea yırtılmalarına yol açar. Bu nedenle, balonların istenilen basınçta kalmaları sağlanmalıdır. Bu etkiler, balonlara hava yerine fizyolojik serum doldurmakla önlenabilir (99).

Günümüze dek yapılan çalışma ve sonuçları HBO'nun birçok hastalığın tedavisinde yer alabileceğini göstermiştir. Çeşitli tedavi protokolleri yaygın şekilde kullanılarak geniş kabul görmüştür. Tedavi sonuçları ve başarı yüzdeleri üzerine yapılmış çalışmalara göre HBO'nun hangi hastalıklarda tedaviye ne oranda katılabileceği saptanmıştır; günümüze kadar gelişerek 150'nin üzerinde farklı klinik tabloda denenmiştir.

MATERYAL - METOD

Bu çalışmanın cerrahi işlem bölümü Celal Bayar Üniversitesi ve Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastaneleri Deney Hayvanları Araştırma Laboratuvarları'nda yapıldı. Burada üretilmiş; beş grupta, sekizer adet olmak üzere toplam 40 adet Spraque-Dawley cinsi sıçan kullanıldı. Her grupta kullanılan sıçanların ağırlıkları 200–250 gram arasında değişmekteydi. Çalışmamızın ışık mikroskopik incelemeleri Sağlık Bakanlığı Manisa Devlet Hastanesi Patoloji Laboratuvarı'nda yapıldı.

Çalışmamızda kullanılan beş grubun özellikleri şu şekilde sıralanabilir:

Grup I (n: 8 sıçan) Sadece laminektomi yapılan (kontrol = sham grubu)

Grup II (n: 8 sıçan) Laminektomi yapıp omurilik yaralanması oluşturulan (travma grubu)

Grup III (n: 8 sıçan) Laminektomi yapıp, omurilik yaralanması oluşturulan ve 1. saatte hiperbarik oksijen tedavisine alınan grup

Grup IV (n: 8 sıçan) Laminektomi yapıp, omurilik yaralanması oluşturulan ve 6. saatte hiperbarik oksijen tedavisine alınan grup

Grup V (n: 8 sıçan) Laminektomi yapıp, omurilik yaralanması oluşturulan ve 24. saatte hiperbarik oksijen tedavisine alınan grup

Anestezi

Cerrahi işlem yapılacak olan tüm gruplardaki sıçanlara genel anestezi amaçlı 2 mgr/kg ketamin HCl (Ketalar, Parke-Davis Eczacıbaşı-İstanbul) + ksilasin intraperitoneal verilerek sedasyon sağlandı.

Cerrahi işlem

Sıçanlar tespit tahtalarına prone pozisyonunda yerleştirildi. Torakal bölgesi önce PVD iyodin (Batticon st solüsyon Adeka-Samsun) ile sterilize edildikten sonra tıraşlandı. Cilt traşından sonra tekrar PVD iyodin ile sterilizasyon sağlandı. Operasyon boyunca ve anestezi etkisi sonlanana kadar ısıtıcı ped ile vücut ısısı 37 C tutuldu. İnterskapular mesafe referans alınarak T7-T11 seviyesinde iki cm'lik insizyon ile cilt, cilt altı geçilip paravertebral kaslar sıyrıldı (Resim 1–4).



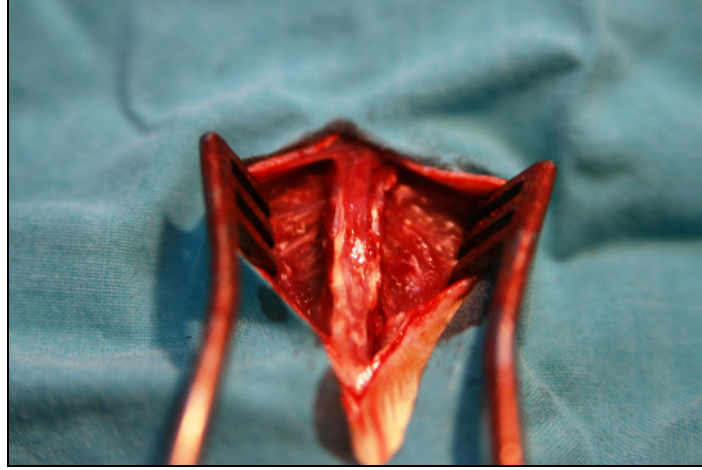
Resim-1: Cilt temizliği yapılp kesi yeri belirlenen denek



Resim-2: Cilt kesisi sonrası spinöz çıkıntı ve paravertebral kaslar



Resim-3: Cilt ekartmanı ile paravertebral kaslar



Resim-4: Paravertebral kasların sıyrılmış görüntüsü

Laminalar ortaya konup T9'a laminektomi yapıldı (Resim-5).



Resim-5: T9 laminektomi sonrası omurilik görüntüsü

Omurilik travması oluşturulması

Çalışmamızda, T9 total laminektomi yapılan hayvanların duramaterleri sağlam olarak ortaya kondu. Tator yöntemi ile spinal hasar oluşturuldu (Resim-6).



Resim-6: Omurilikte anevrizma klipi ile hasar oluşturulması

Hemostazı takiben paravertebral kaslar ve cilt, anatomik katlarına uygun olarak primer suture edildi (Resim-7, 8). Sıçanlar normal oda ısısında, normal olarak uyandırıldı.



Resim-7: Paravertebral kas ve fasianın kapatılması sonrası deneğin görüntüsü



Resim-8: Cildin ipekle kapatılma görüntüsü

Tedavi

Laminektomi yapıp omurilik yaralanması oluşturulan grup II'ye tedavi verilmezken, grup III'teki 8 sıçan 1. saatte, grup IV'teki 8 sıçan 6. saatte, grup V'teki 8 sıçan 24. saatte HBO tedavisine alındı. Grup I'e ise sadece laminektomi yapıp travma uygulanmadı (Resim-9).



Resim-9: Grup I'de laminektomi sonrası travma yapılmamış omuriliğin görünüşü

Grup III, grup IV ve grup V'e laminektomi ve anevrizma klibi ile travma oluşturuldu (Resim-10). Bu gruplara laminektomi ve klipleme sonrası HBO tedavisi verildi.



Resim-10: Laminektomi ve travma sonrası omuriliğin görünümü

Sıçanlar uyandığında motor muayeneleri yapıldı. Omurilik travması oluşturulan 32 sıçanın paraplejik olduğu görüldü. Sadece laminektomi yapılan, sham grubundaki sekiz sıçanın motor kuvvetlerinin tam olduğu gözlendi. Sıçanlar mesane fonksiyonları, idrar çıkışı takibi ve motor fonksiyonları değerlendirilmek amacı ile her biri ayrı kafeste olacak şekilde kafeslerine kondu.

Laminektomi sonrası hayvanların duramaterleri sağlam olarak ortaya konuldu. Standart travma amacıyla Yaşargil anevrizma klibi ile dura ve spinal kord çepeçevre olarak klibe edildi. Burada Tator ve Rivliv'in tarif ettiği klipleme yöntemi kullanıldı. Grup III'deki sekiz sıçan postop 1. saat HBO tedavisine, grup IV'deki sekiz sıçan postop 6. saatte HBO tedavisine, grup V'teki sekiz sıçan postop 24. saatte HBO tedavisine alındı. Sıçanlar uygun ortam ısısının sağlandığı her biri ayrı kafeste olmak üzere standart fare yemi ile beslendi.

Bütün deneklere operasyondan 30 dakika kadar önce intramuskuler Sefotaksim 40 mg/kg profilaktik olarak yapıldı.

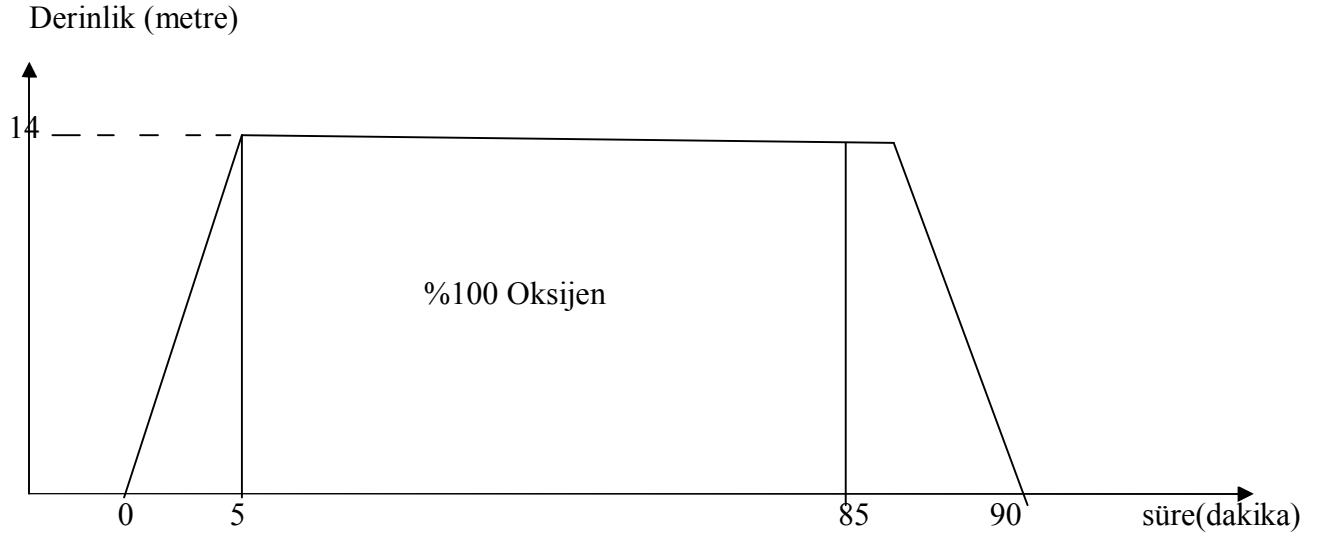
III., IV. ve V. gruplara HBO tedavisi yapılabilmesi için özel olarak imal edilmiş deneysel basınç kabini kullanıldı (Resim-11). Su altı hekimi tarafından belirlenen özel protokol ile denekler günde iki kez beş gün süreyle bu kabinlerde tedavi edildiler. Tedavilere III. grupta birinci saate, IV. grupta 6. saatte, V. grupta da 24. saatte başlandı. Resim-11’de görüldüğü gibi denekler her iki seansta 2,4 ATA basınçta %100 oksijene 90 dakika boyunca tabi tutuldular.



Resim-11: Hayvanlar için geliştirilmiş özel hiperbarik oksijen tankı

Hiperbarik Oksijen Tedavisi Modeli:

Hiperbarik oksijen tedavisi deney hayvanları için özel olarak yapılmış monoplace basınç odası içinde gerçekleştirilir. Tedavi, operasyonun hemen ardından başlatılacak ve günde iki kez olacak şekilde beş gün süre ile uygulanıp, 10 seans sonunda tedavi sonlandırılarak hayvanlar sakrifiye edilir. Tedaviler 2,4 ATA basınçta ve her biri 90 dakika süren seanslar halinde uygulanır. Tedavi öncesinde kabin beş dakika süre ile %100 oksijen ile yıkanıp, ardından beş dakikada istenen tedavi derinliğine ulaşırır. 2,4 atmosfer basınçta 80 dakika süre ile tedavi uygulanıp, dekompresyon ise beş dakikada sağlanır. Toplam 90 dakikada tedavi sonlanmış olur (Şekil-6).



Şekil-6: Hiperbarik Oksijen Tedavisi Uygulama Modeli

TAKİP VE TEDAVİ

Sıçanların motor fonksiyonları Drummond ve Moore kriterleri (Tablo-3) kullanılarak spinal kord yaralanması sonrası 1., 3. ve 5. günlerde değerlendirildi.

Tablo-3: Drummond ve Moore Kriterleri

0: Paralejik, alt ekstremitelerde motor fonksiyon yok.
1: Alt ekstremitelerde motor fonksiyon zayıf, sadece yer çekimine karşı zayıf hareket
2: Orta derecede alt ekstremitelerde motor fonksiyonu, yerçekimine karşı güç iyi fakat bacaklarını vücudun altına çekemiyor.
3: Motor fonksiyon çok iyi, bacaklarını vücudun altına çekip zıplayabiliyor, fakat tam normal motor fonksiyon değil.
4: Normal motor fonksiyon

Hayvanlarda glob vezikale gelişeceği düşünülerek her gün bir kez mesane sonda ile boşaltıldı. Denekler ayrı kafeslerde, aynı nitelik ve miktarlardaki su ve yem ile beslendi (Resim-12).



Resim-12: Sıçanlar ayrı kafeslerde su ve yem ile beslendi.

Deneklerin kontrol grubunun tamamında, 24. saatte HBO'ya girenlerin altısında; 6. saatte girenlerin dördünde; 1. saatte girenlerin ikisinde arka ekstremitte medialinde dekübit ülseri gelişti. Sham grubunda dekübit ülseri görülmedi. Kontrol grubunun üçü, 24. saatte tedaviye girenlerin ise birinde denekler kendi alt ekstremitelerini yediler.

Denekler 6. günde intraperitoneal pentotal ile sakrifiye edildi. Lojdan üç cm'lik parçalar alındı. Orta hat histopatolojik incelemeye alınırken kraniyal ve kaudal bir cm'lik parçalar biyokimyasal analize tabi tutuldu.

Fonksiyonel iyileşmenin değerlendirilmesi

a) Eğik düzlem (Inclined plane) testi: Sıçanların fonksiyonel iyileşmeleri, Rivliv ve Tator tarafından tanımlanan ve deneysel akut omurilik yaralanmalarında sıkça kullanılan eğimli alan (eğik düzlem) yöntemi ile değerlendirildi (Resim-13).



Resim-13: Eğik düzlem testindeki denek

Sıçan, düzgün zemin üzerinde yere paralel olarak yerleştirilmiş bir tabla üzerine kondu. Daha sonra tabla sabit olmayan tarafından kaldırılarak eğimi arttırıldı. Hayvanın, tabla üzerinde beş saniye boyunca düşmeden durabildiği en yüksek açı, eğik düzlem açısı olarak kabul edildi. Test esnasında sıçanlara besin motivasyonu yapılabilir. Bu çalışmamızda bütün gruptaki sıçanlara cerrahi işlem sonrası 1., 3. ve 5. günlerde eğik düzlem testi uygulandı.

b) Klinik motor muayene: Çalışmamızda sıçanların fonksiyonel iyileşmelerini değerlendirmek için düzenli olarak motor muayeneleri yapıldı. Sıçanların motor fonksiyonları cerrahi işlem sonrası 1., 3. ve 5. günlerde Drummond ve Moore kriterleri ile değerlendirildi (Tablo-3).

Histopatolojik inceleme

Işık mikroskopik değerlendirmeler için, %10'luk formalin fiksatifı hazırlandı. Sıçanlar altıncı günün sonunda perkutan intraperitoneal 2mgr/kg ketamin HCl anestezi ile uyutularak supin pozisyonda yerleştirildi. Anestezi tamamlandıktan sonra eski insizyonlar açılarak T7–8–9 seviyesinde 10 mm'lik omurilik segmenti patolojik inceleme için alındı.

Travma grubunda ortalama bir cm uzunluğunda 0,3 cm çapında silindirik şekilli, bir alanda hafif koyu renkli görünüm izlenen toplam sekiz adet doku parçası mevcuttu.

Travmadan sonra HBO uygulanan doku parçalarında da ortalama bir cm uzunluğunda 0,3–0,4 cm çapında, makroskopik olarak travma grubuna göre düzensiz, çökük ve daha koyu renk değişikliği izlenen doku örnekleri görüldü.

Kontrol grubu ise ortalama bir cm uzunluğunda, 0,4 cm çapında dış yüzeyleri düzgün kirli beyaz renkli silindirik şekilli doku parçalarından oluşmakta idi.

Kontrol, travma ve HBO uygulanan gruptaki doku parçalarının hemen tamamı takibe alındı. Rutin doku takip prosedüründen sonra hazırlanan parafin doku bloklarından 40–100 nm kalınlığında ince kesitler alındı ve hemotoksilen-eozin (HE) boyası ile boyandı. Alınan omurilik doku örnekleri ışık mikroskopunda (Olympus CH40, Japonya) değerlendirildi.

Nitrit (NO₂⁻) Seviye Tespiti:

NO dokularda hızlıca NO₂ dönüşür. NO₂⁻ düzeyi Griess reaksiyonu ile NO₂⁻ düzeyinin NO yapımının göstergesi olarak kullanılması uygundur.

Deneklerden elde edilen dokular santrifüje edilerek süpernatantları elde edildi. Nitrit düzeyleri diazotizasyon yöntemi kullanıldı. Bu yöntemle göre nitrit ve sülfonamidin asit ortamda N-(1-naftil)etilendiamin ile reaksiyon vererek pembe renkli kompleks oluşturması ve bunun 540 nm dalga boyunda spektrofotometrede emiliminin ölçülmesi esasına dayanır. Bu reaksiyon Griess reaksiyonu olarak bilinmektedir ve sadece nitrit ile reaksiyon verir. NO oksidasyon ürünleri olan nitrit ve nitrat karışım halinde bulunur, bu

yüzden reaksiyon ortamına nitrat redüktaz katılarak nitrat nitrite dönüştürülür. Gerekli reaktifler; NADPH çözeltisi (distile su içerisinde 0,86 mM. Konsantrasyonda), FAD çözeltisi (distile su içerisinde 0,11 mM konsantrasyonda), Nitrat redüktaz (pH 7,5 luk fosfat tamponu içeren 1 U/ml konsantrasyonda), sülfonamid çözeltisi (%5 'lik fosforik asit içerisinde %1 lik konsantrasyonda), N-(1-naftil)etilendiamin (distile su içerisinde %0,1 konsantrasyonda), Griess reaktifi (1–1 oranında sülfonamid ve N–1 naftiletilediamin karışımı), pH 7,5 fosfat tamponu (0,33 M konsantrasyonda) dur. Hazırlanan süpernatantlar 3ml.'lik propilen tüplere 18 mikrolitre olacak şekilde eklenip üzerine 132 mikrolitre distile su, 60 mikrolitre fosfat tamponu, 30 mikrolitre NADPH çözeltisi, 30 mikrolitre FAD çözeltisi ve 30 mikrolitre nitrat edüktaz eklendi. Oda ısısında ve karanlıkta bir saat inkübe edildi. Üzerine taze hazırlanmış 600 mikrolitre Griess reaktifi eklenip oda ısısında 10 dakika daha inkübe edildi. Her örnek için iki ölçüm yapılarak ortalaması kullanıldı. Oluşan pembe rengin absorbanısı 540 nm'de spektrofotometrede ölçüldü.

İstatistiksel analiz:

Çalışmamızda elde edilen bulgular değerlendirilirken, istatistiksel analizler için bilgisayar ortamında çalışan SPSS (Statistical Package for Social Sciences) for Windows 13.0 programı kullanıldı. Çalışma verileri değerlendirilirken, niceliksel verilerin karşılaştırılmasında parametreler normal dağılıma uygunluk göstermediğinden parametrelerin gruplararası karşılaştırmalarında Kruskal Wallis testi ve farklılığa neden çıkan grubun tespitinde Student t testi kullanıldı. Parametrelerin grup içi karşılaştırmalarında ise Wilcoxon işaret testi kullanıldı. Sonuçlar %95'lik güven aralığında, anlamlılık $p \leq 0,05$ düzeyinde değerlendirildi.

BULGULAR

1. EĞİK DÜZLEM TESTİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ:

Gruplardaki 1. gün, 3. gün ve 5. gün eğik düzlem dereceleri Tablo-4’de ve Şekil-7’de gösterilmiştir.

Tablo-4: Grupların Eğik Düzlem Testi Sonuçları

GRUPLAR	Eğik Düzlem Dereceleri		
	1. Gün	3. Gün	5. Gün
Kontrol	60	60	60
Travma	13,13±3,8	11,88±2,6	11,25±2,3
HBO 1. saat	27,50±4,6	31,88±4,6	35,00±3,8
HBO 6. saat	16,25±3,5	18,13±3,7	21,25±4,4
HBO 24. saat	15,00±4,6	16,25±3,5	17,50±2,7

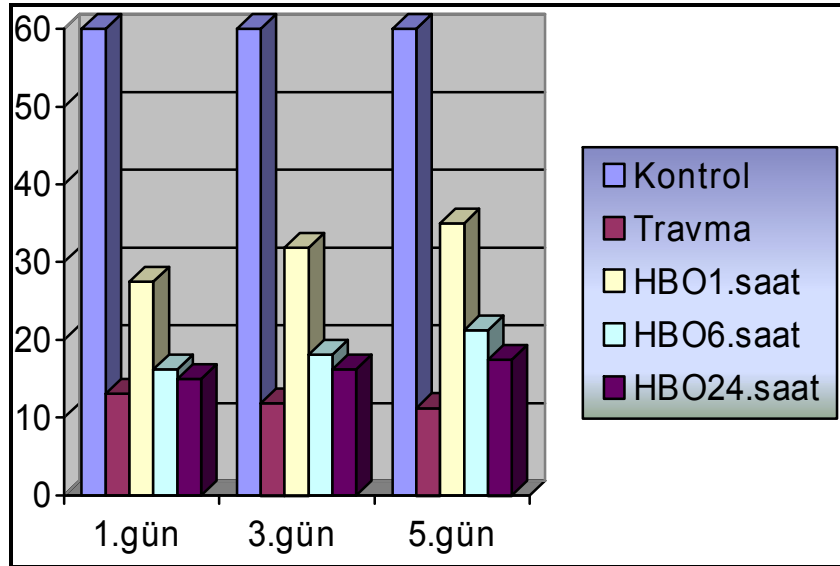
Tablodan da görüldüğü gibi, travma grubunda her üç günde de eğik düzlemde durma dereceleri, kontrol grubundan belirgin olarak düşüktü. HBO tedavisi alan üç grupta da eğik düzlemde durma dereceleri, travma grubundan daha yüksek saptandı. Bu oranlar gruplar HBO tedavisine ne kadar erken alınırsa o kadar yüksek bulundu. En yüksek değerler, HBO tedavisine birinci saatte başlanan grupta izlendi.

Gruplar arası değerler istatistiksel olarak karşılaştırıldığında, kontrol grubu ile travma grubu ve tedavi grupları arasında anlamlı fark olduğu görüldü (Student t test, $p<0,001$).

Birinci gündeki eğik düzlem dereceleri arasında travma grubu ile HBO tedavisine birinci saatte başlanan grup arasında ($p=0,01$) anlamlı sonuç çıktığı, travma grubu ile 6. ve 24. saatlerde tedaviye başlanan gruplar arasında bir fark olmadığı ($p=0,2$) görüldü. Ancak travma grubu ile tedaviye 6. ve 24. saatlerde başlanan gruplar arasında üç ve beşinci gün eğik düzlem dereceleri açısından ($p<0,01$), tedaviye birinci saatte başlanan grupta ($p<0,0001$) olduğu gibi anlamlı fark olduğu saptandı.

Buradaki sonuçlar incelendiğinde HBO tedavisinin kısa sürede (24 saatten az) sonuç vermediği, ancak HBO tedavisine daha geç başlanan gruplarda bile üç ve beşinci günlerdeki eğik düzlem derecelerinin yükseldiği, tedavinin etkili olduğu söylenebilir.

HBO tedavisi uygulanan üç grubun kendi içinde 1, 3 ve 5. günlerdeki eğik düzlem dereceleri karşılaştırıldığında; tedaviye 24. saatte başlanan grupta üç gündeki eğik düzlem derecelerinin gün geçtikçe hafif yükselmesine rağmen bu farkın istatistiksel olarak anlam taşımadığı ($p>0,1$) görüldü. Oysa tedaviye birinci saatte başlanan grupta her üç gündeki derecelerin istatistiksel olarak da farklı olduğu ($p<0,02$), tedavi etkinliğinin gün geçtikçe arttığı saptandı. Tedaviye 6. saatte başlanan grupta ise bir ve üçüncü gün eğik düzlem dereceleri arasında fark saptanmazken ($p=0,08$), 1 ve 5. gün ($p=0,3$) ile 3 ve 5. gün ($p=0,5$) dereceleri arasında fark olduğu görüldü. Sonuçta 6. saatte tedavi alan deneklerde kısa sürede eğik düzlem dereceleri arasında fark olmazken, daha uzun sürede derecelerin arttığı, HBO tedavisinin etkisinin uzun sürede daha net ortaya çıktığı görüldü.



Şekil-7: Gruplardaki 1., 3. ve 5. gün Eğik-Düzlem Derecelerini Değerlendirilen Grafik

Motor Kuvvet Sonuçları:

Tüm beş gruptaki deneklere 1., 3. ve 5. günlerde motor kuvvet testi uygulanmıştır. Gruplardaki sekiz denegin ort. motor kuvvet değerleri Tablo-5’de ve Şekil-8’de sunulmuştur.

Tablo-5: Grupların Motor Kuvvet Değerleri

GRUPLAR	Motor Kuvvet Değerleri		
	1. Gün	3. Gün	5. Gün
Kontrol	4	4	4
Travma	0	0	0
HBO 1. saat	1,50±0,5	2,25±0,5	2,37±0,5
HBO 6. saat	1,25±0,5	1,38±0,5	1,50±0,5
HBO 24. saat	1,13±0,4	1,13±0,4	1,38±0,5

Tablodan da görüldüğü gibi, travma grubunda her üç günde de motor kuvvet değerleri 0 iken, kontrol grubunda dört olarak bulundu. HBO tedavisi alan üç grupta da eğik düzlemde durma dereceleri, tüm günlerde travma grubundan daha yüksek saptandı (Student t test, $p<0,0001$). Bu oranların, gruplar HBO tedavisine ne kadar erken alınırsa o kadar yüksek olduğu görüldü. İlerleyen günlerdeki değerler de bu oranlara paralel artış gösterdi. En yüksek değerler, HBO tedavisine 1. saatte başlanan grupta izlendi.

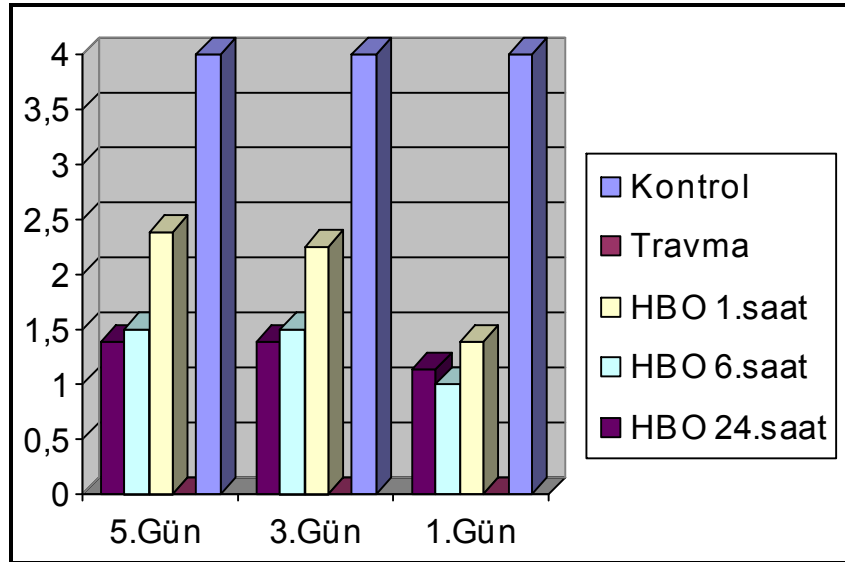
Tedavi alan gruplar tek tek incelendiğinde, sadece tedaviye birinci saatte başlanan grupta 1 ve 3. günler ile 1 ve 5. gün motor kuvvet değerleri arasında istatistiksel olarak fark olduğu ($p=0,003$ ve $p<0,001$) görüldü. HBO tedavisine 6. ve 24. saatte başlanan iki grupta ise ilerleyen günlerde motor kuvvet değerlerinde hafif artışlar saptanmasına karşın bu artışların istatistiksel olarak anlam taşımadığı görüldü ($p>0,1$).

Buradan çıkarılan sonuçta da, HBO tedavisine erken başlamanın ani motor kuvvet değişikliği yapmadığı, ancak tedaviye geç başlanana göre ilerleyen günlerde motor kuvvetteki artışın çok daha belirgin olduğu görüldü.

Tedavi alan üç grup kendi aralarında kıyaslandığında, birinci gün motor kuvvet değerleri açısından tedaviye 1 ve 6. saatte başlanan grup ($p=0,35$) ve 1 ve 24. saatte başlanan gruplar ($p=0,08$) arasında bir fark olmadığı saptandı.

Üç ve beşinci gün eğik düzlem dereceleri incelendiğinde, tedaviye başlama saati 1 olan grubun, 6. saatte ($p=0,02$) ve 24. saatte ($p=0,002$) tedaviye başlanan gruplardan istatistiksel olarak da anlamlı şekilde daha yüksek motor kuvvet değerlerine sahip olduğu görüldü. Oysa tedaviye başlama saati 6 ve 24 olan gruplar arasında 3 ve 5. gün motor kuvvet değerleri arasında fark bulunmadı ($p>0,1$).

Buradan da HBO tedavisinin erken zamanda verilmesinin, deneklerde motor kuvvette ani düzelmeye sağlamadığı, ancak erken verilen tedavinin etkinliğinin ilerleyen günlerde izlendiği saptandı. Daha geç tedavi verilen iki grupta ise ilerleyen günlerde motor kuvvetlerde belirgin fark olmadığı görüldü.



Şekil-8: Grupların motor fonksiyon skorlarını gösteren grafik

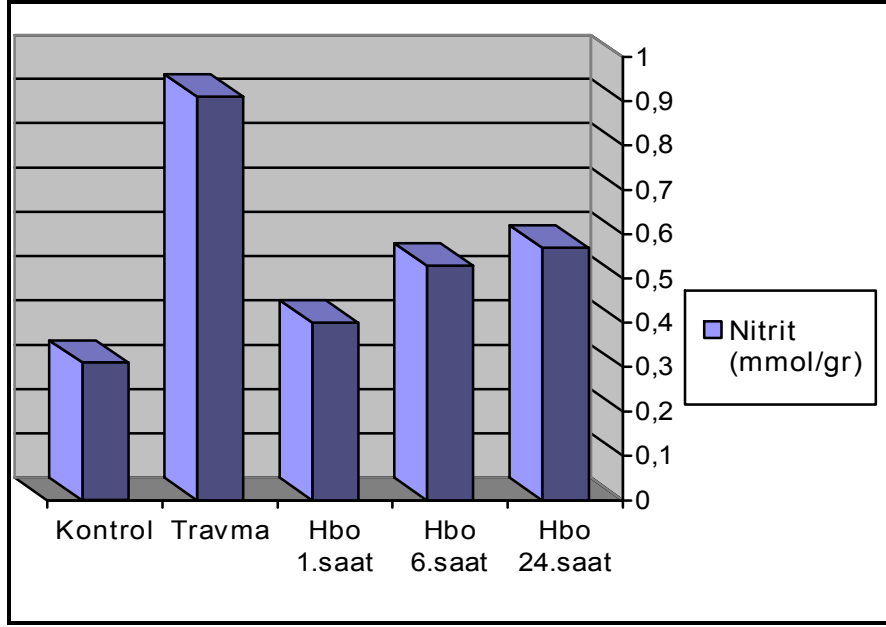
Nitrit Sonuçları:

Kontrol grubundaki sekiz deneğin ortalama nitrit değerleri $0,31\pm0,12$ milimol/gram (mmol/gr), travma grubundaki deneklerde ise $0,91\pm0,42$ mmol/gr olarak bulundu. 1. saatte HBO tedavisine alınan III. gruptaki deneklerde ort. nitrit değerleri $0,40\pm0,08$ mmol/gr iken, 6. saatte HBO tedavisine alınan IV. grupta ort. $0,53\pm0,12$ mmol/gr, 24. saatte HBO tedavisine alınan V. grupta ort. $0,57\pm0,30$ mmol/gr olarak hesaplandı (Tablo-6, Şekil-9).

Tablo-6: Tüm deneklerden elde edilen dokulardaki nitrit oranları

	Nitrit (mmol/gr)				
	Kontrol	Travma	HBO 1. saat	HBO 6. saat	HBO 24. saat
Denek 1	0,24	1,558	0,434	0,483	0,895
Denek 2	0,378	1,191	0,545	0,63	0,991
Denek 3	0,315	1,406	0,302	0,374	0,912
Denek 4	0,427	0,667	0,463	0,61	0,262
Denek 5	0,522	0,484	0,378	0,632	0,422
Denek 6	0,294	0,537	0,378	0,743	0,314
Denek 7	0,173	0,933	0,445	0,356	0,346
Denek 8	0,15	0,572	0,292	0,458	0,457
ORTALAMA	$0,31\pm0,12$	$0,91\pm0,42$	$0,40\pm 0,08$	$0,53\pm 0,12$	$0,57\pm 0,30$

Tablodan da görüldüğü gibi, yapılan HBO tedavisi ile travmaya maruz kalan deneklerdeki nitrit düzeylerinde bir düşüş sağlandı. Nitrit düzeyinde en büyük düşüş HBO tedavisine birinci saatte başlanan grupta izlendi.



Şekil-9: Gruplardaki ortalama nitrit düzeylerini gösteren grafik

İstatistiksel olarak nitrit düzeylerinin gruplar arasındaki farkları karşılaştırıldığında, travma grubundaki nitrit düzeyinin kontrol grubu (Student t testi, $p=0,008$), HBO tedavisine 1. saatte başlanan ($p=0,010$) ve 24. saatte başlanan gruptan ($p=0,003$) istatistiksel olarak da anlamlı şekilde yüksek olduğu görüldü. 6. saatte HBO tedavisine alınan gruptaki nitrit düzeyleri travma grubuna göre daha düşük değerlerde olmasına karşın istatistiksel olarak değerlendirildiğinde anlamlı sonuç saptanmadı (Student t testi, $p=0,069$).

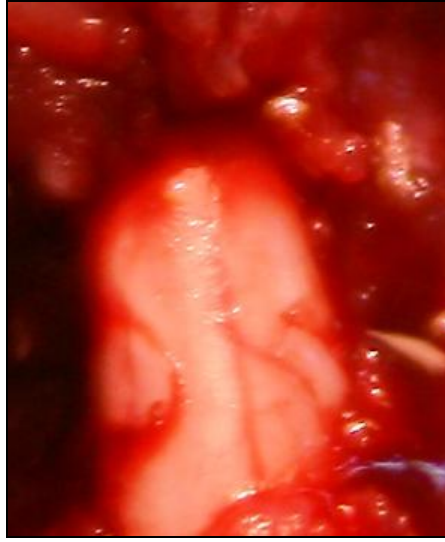
Tedaviye başlama saatleri aralarındaki farklar incelendiğinde de yalnızca 1. saatte HBO tedavisine başlanan grup ile 6. saatte başlanan grup arasında istatistiksel olarak fark bulundu ($p=0,03$).

Bu sonuçlar incelendiğinde travmayı takiben HBO uygulamasının tedavide etkili olduğu ve etkinliğin artırılması için, HBO tedavisine en erken saatte başlanması gerektiği sonucu çıkarılabilir.

PATOLOJİK İNCELEME

MAKROSKOPİK GÖRÜNÜM

Kontrol (sham) grubu ortalama bir cm uzunluğunda, 0,4 cm çapında dış yüzeyleri düzgün, kirli beyaz renkli, silindirik şekilli on adet doku parçasından oluşmakta idi. Çevre dokunun hemorajik görünümü dışında omurilik normal görünümdeydi (Resim-14).



Resim-14: Kontrol grubu makroskopik görünüm

Travma grubunda ortalama bir cm uzunluğunda 0,3–0,4 cm çapında silindirik şekilli, bir alanda yoğun kanamanın neden olduğu hafif koyu renk ve ezilmiş görünümlü toplam sekiz adet doku parçası mevcuttu (Resim-15).



Resim-15: Travma grubu makroskopik görünüm

Travmadan sonra HBO uygulanan 24 adet materyalde de ortalama bir cm uzunluğunda, 0,3–0,4 cm çapında, makroskopik olarak travma grubuna göre düzensiz, çökük ve daha koyu renk değişikliği izlenen doku örnekleri görüldü.

Travma sonrası 1. saatte HBO tedavisine alınan Grup III'de anevrizma klibinin konulduğu yerde hale şeklinde ekimotik alan mevcuttu. Kanamanın kraniale ve kaudale minimal ilerlediği görüldü. Ödemin travma ve diğer iki tedavi grubuna göre çok daha az olduğu görüldü (Resim–16).



Resim–16: HBO tedavisine 1. saatte başlanan Grup III'ün makroskopik görüntüsü

Travma sonrası 6. saatte HBO tedavisine alınan Grup IV'de anevrizma klibinin konulduğu yerde kanama alanı mevcuttu. Kanamanın kraniale ve kaudale 0,5–1 cm ilerlediği görüldü. Ödemin travma ve 24. saatte HBO tedavisine giren grubuna göre daha az olduğu görüldü. Yer yer peteşiyal kanamaları mevcuttu (Resim–17).



Resim-17: HBO tedavisine 6. saatte başlanan Grup IV'ün makroskopik görüntüsü

Travma sonrası 24. saatte HBO tedavisine alınan Grup V'de anevrizma klibinin konulduğu yerde diğer iki tedavi grubuna göre daha geniş kanama alanı mevcuttu. Kanamanın kraniale ve kaudale 1 ve 6. saatte tedaviye başlananlara göre daha fazla yayıldığı görüldü. Ödemin 1 ve 6. saatte HBO tedavisine giren grubuna göre daha fazla olduğu görüldü. Yaygın peteşiyal kanamalar mevcuttu (Resim-18).



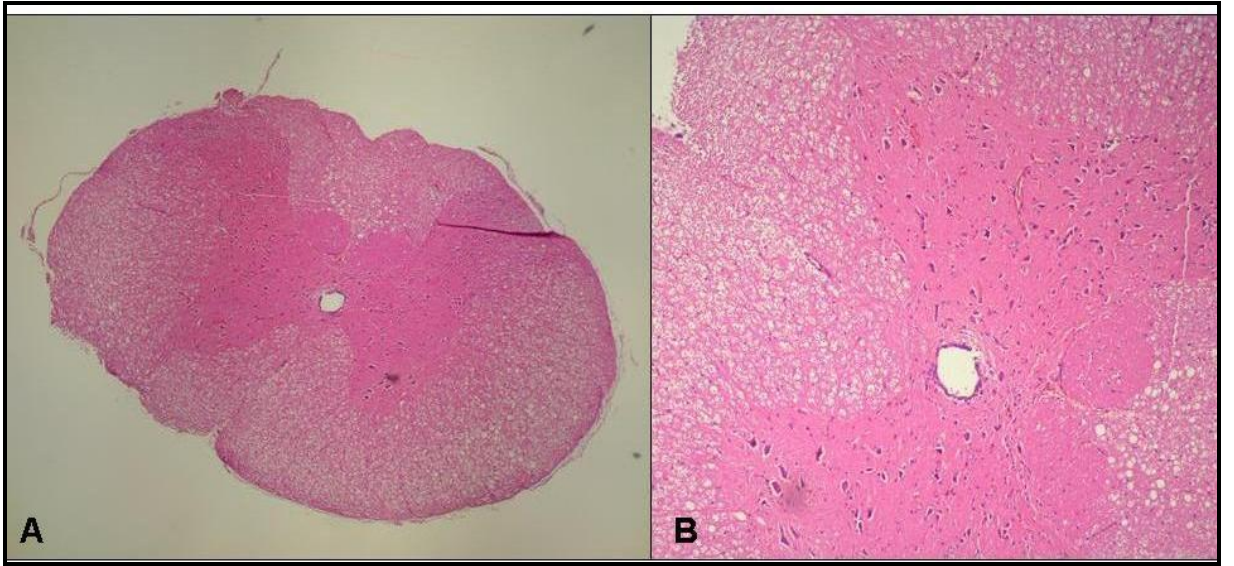
Resim-18: HBO tedavisine 24. saatte başlanan Grup V'in makroskopik görüntüsü

MİKROSKOPİK İNCELEME

Rutin hemotoksilen-eozin boyasında kontrol grubu dışında tüm gruplarda ana bulgu hemoraji idi.

Kontrol (Sham) Grubu:

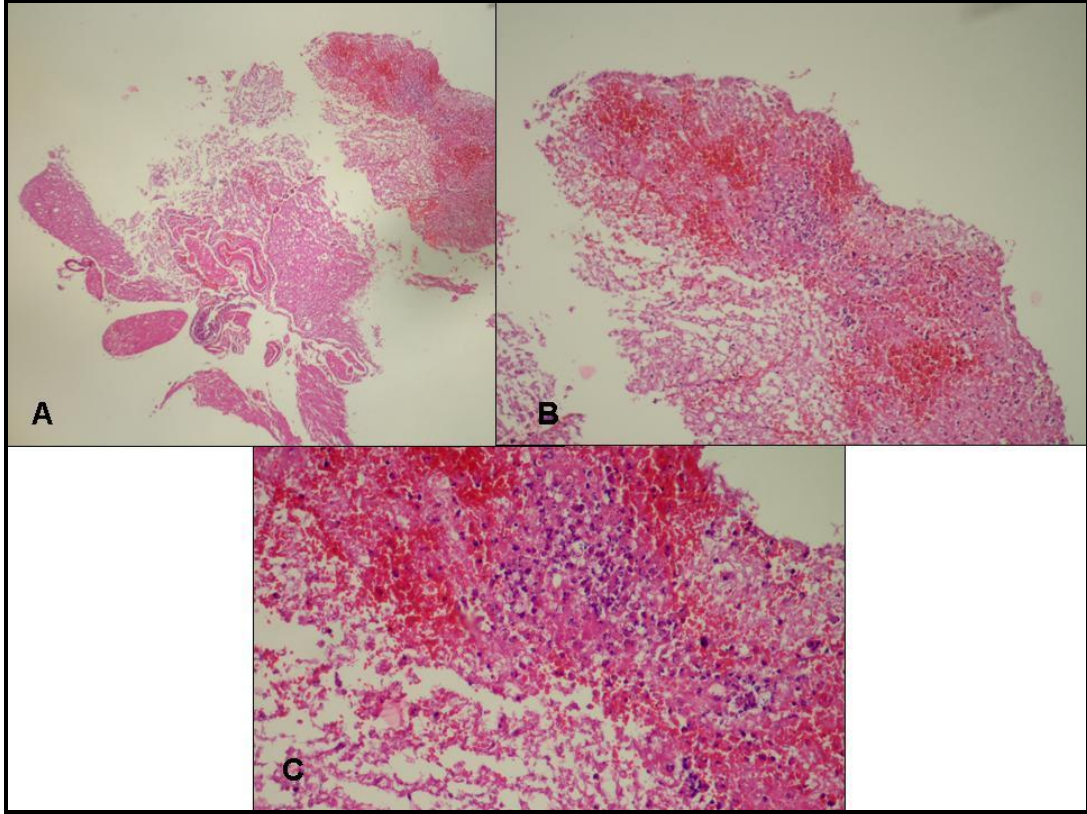
Işık mikroskopik incelemelerinde omuriliğin normal nöronal ve vasküler yapısı izlendi. Kesitlerde nukleus ve hücre sınırları belirgin, beyaz ve gri cevher ayrımı yapılabilmekteydi. Ödem, nekroz, kanama ve inflamasyona ait hücre görülmedi (Resim–19).



Resim–19: Laminektomi yapıp travma uygulanmayan kontrol grubunda omuriliğin mikroskopik görüntüsü (A: HE x 40, B: HE x100)

Travma Grubu:

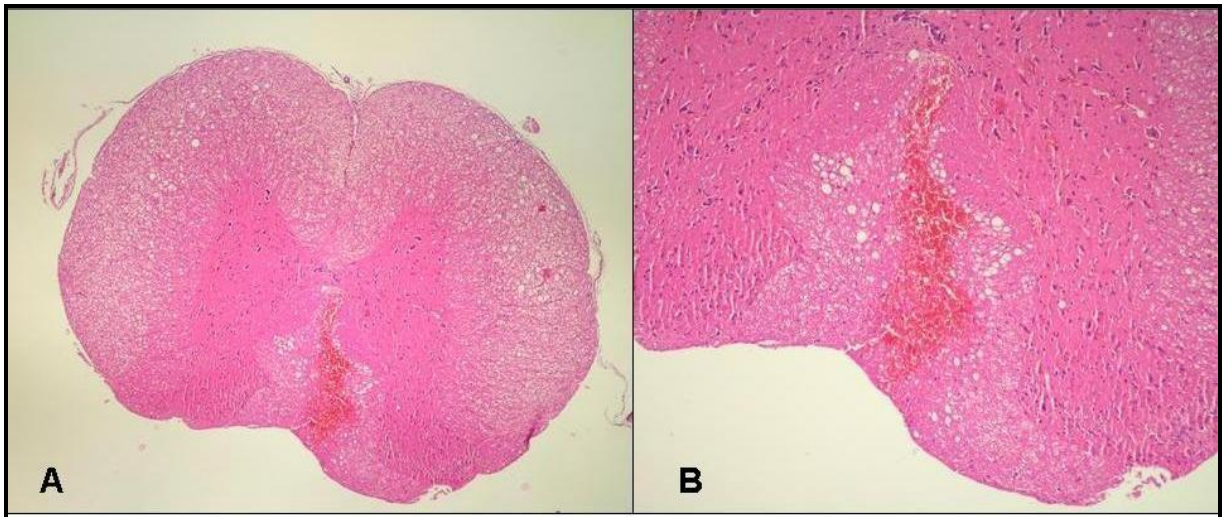
Gri ve beyaz cevher ayrımı tamamen bozulmuş olup, yaygın kanama, yer yer kavitasyon oluşturan likefaktif nekroz, ödem ve bol miktarda lökosit infiltrasyonu mevcuttu. Çevre dokuda infarkt ile uyumlu görünüm, aksonal şişme izlendi (Resim–20). Bu değişiklikler kontrol (sham) grubu ile karşılaştırıldığında belirgin olarak farklı olduğu görüldü.



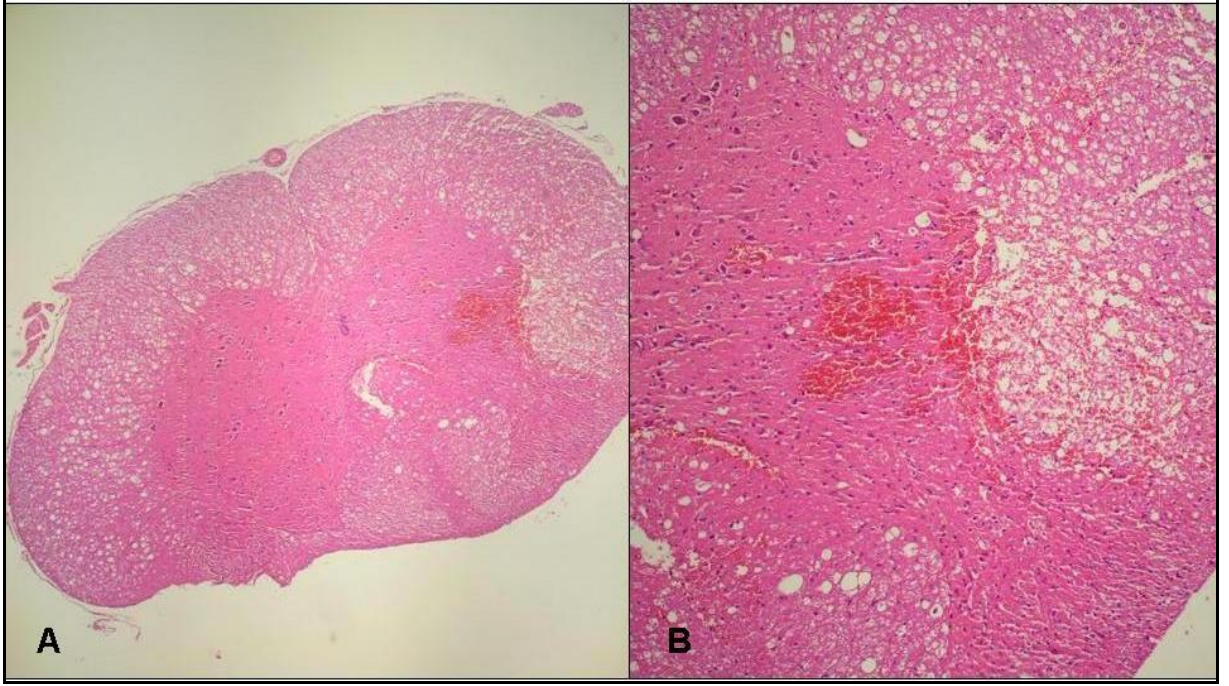
Resim-20: Travma uygulanıp HBO tedavisi yapılmayan grupta omuriliğin mikroskopik görüntüsü (A: HE x 40, B: HE x100, C: HE x 200)

Travma Sonrası 1. saatte HBO Tedavisi Alan Grup:

Gri ve beyaz cevher sınırları belirgindi. Hücre yapısı travma grubu ile karşılaştırıldığında çok daha az kanamalı ve ödemli idi. Nekroz alanları sağlam hücreye göre çok daha az idi. Lökosit yoktu (Resim-21, 22).



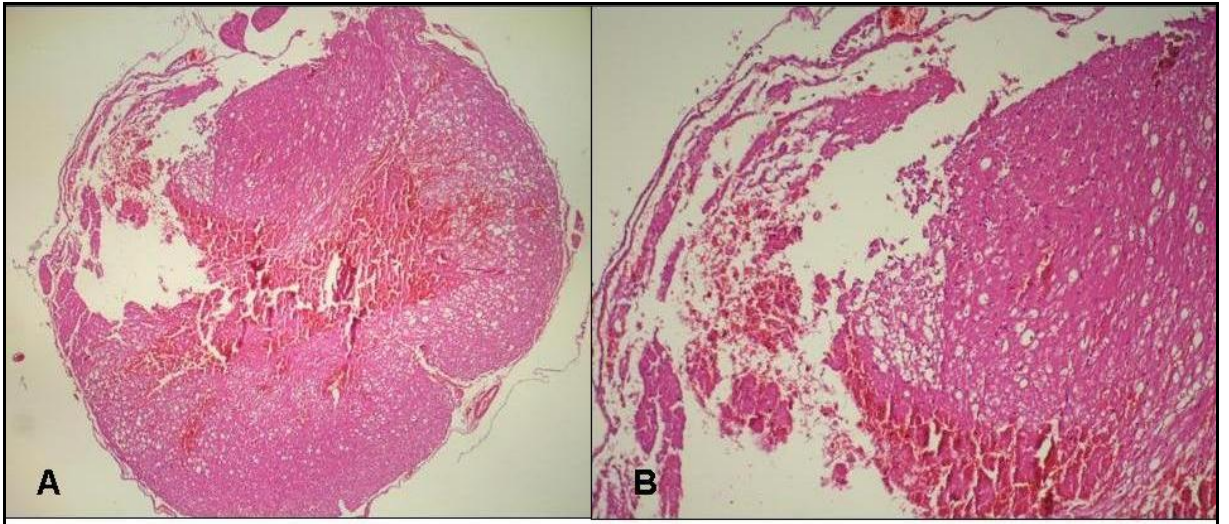
Resim-21: Travma sonrası 1. saatte HBO tedavisine alınan grup III'te omuriliğin mikroskopik görüntüsü (A: HE x 40, B: HE x100)



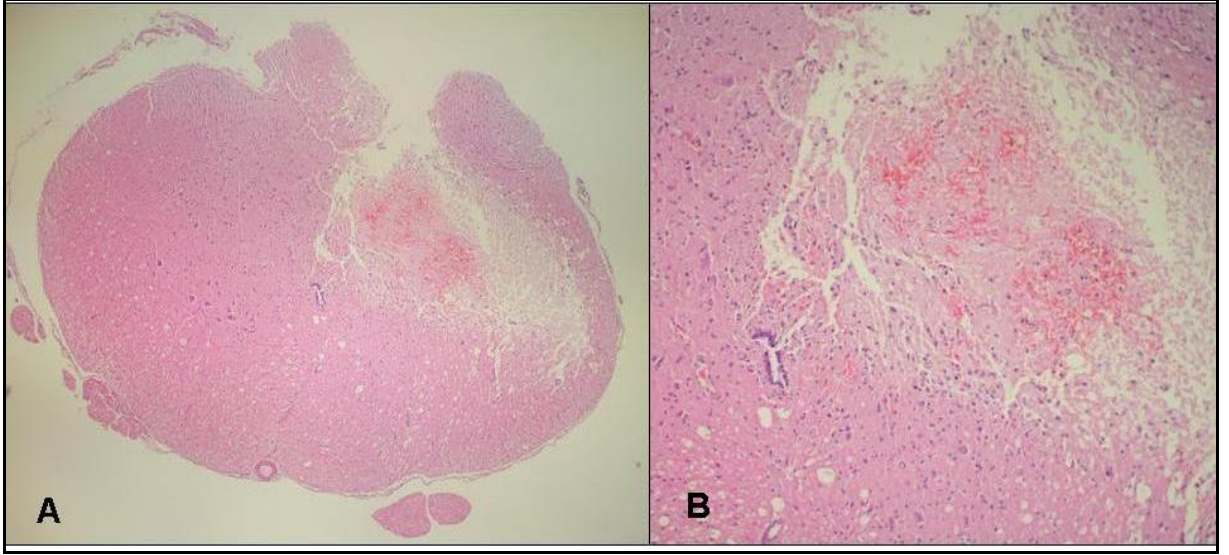
Resim-22: Travma sonrası 1. saatte HBO tedavisine alınan grup III'te omuriliğin mikroskopik görüntüsü (A: HE x 40, B: HE x100)

Travma Sonrası 6. saatte HBO Tedavisi Alan Grup:

Gri ve beyaz cevher sınırları tüm alanlarda keskin değildi. Morfolojik görünüm travma grubu ile karşılaştırıldığında belirgin şekilde daha az kanamalı ve ödemli idi. Nekroz alanları sağlam hücreye göre daha az idi. Ancak 1. saatte HBO tedavisine girenlere göre daha belirgin ödem ve nekroz izlendi. Lökosit görülmedi (Resim-23, 24).



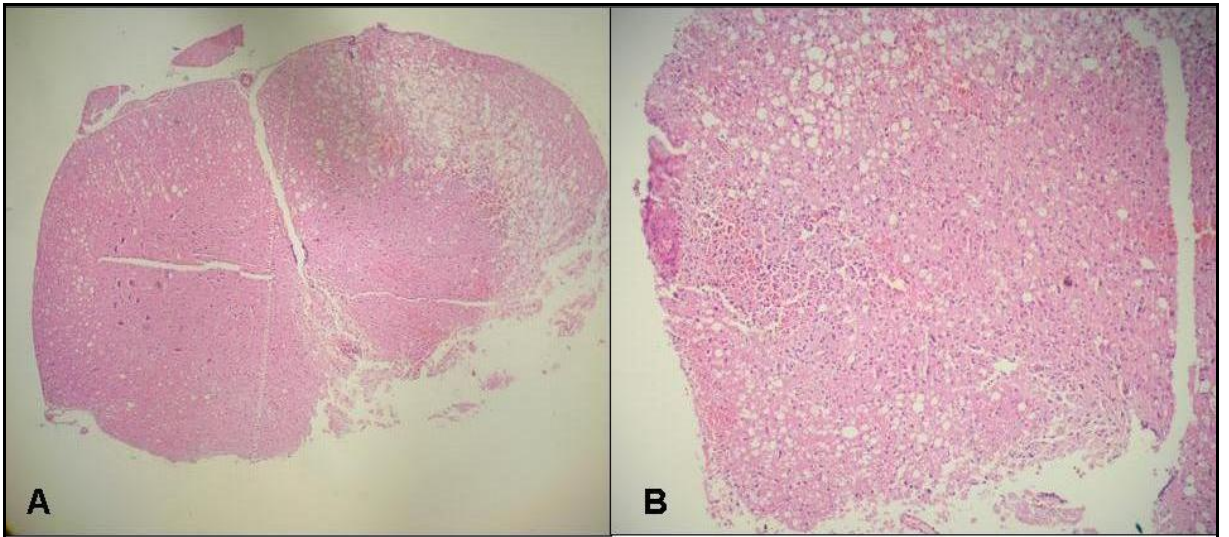
Resim-23: Travma sonrası 6. saatte HBO tedavisine alınan grup IV'te omuriliğin mikroskopik görüntüsü (A: HE x 40, B: HE x100)



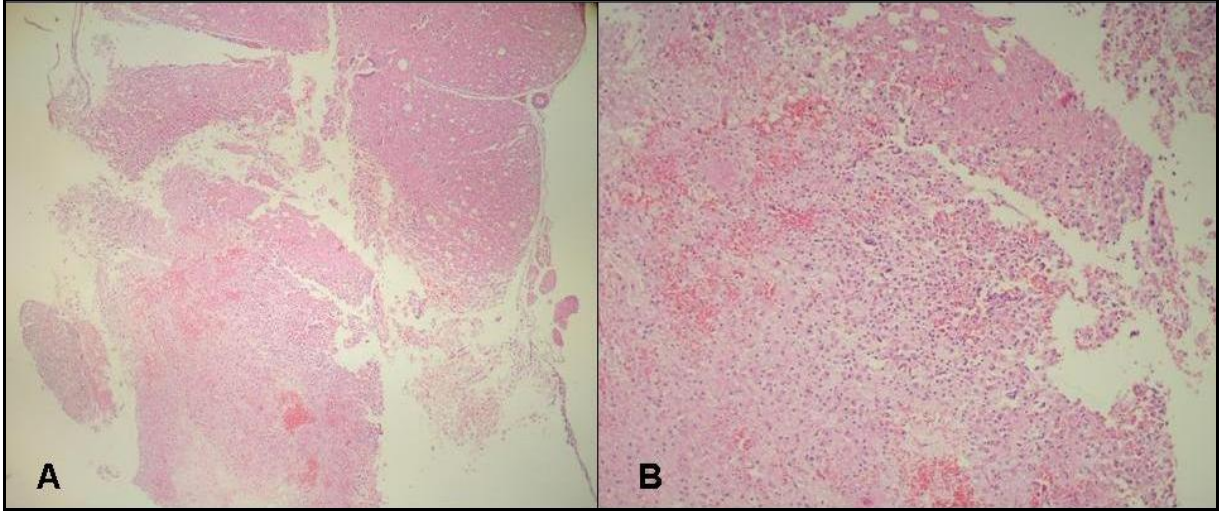
Resim-24: Travma sonrası 6. saatte HBO tedavisine alınan grup IV'te omuriliğin mikroskopik görüntüsü (A: HE x 40, B: HE x200)

Travma Sonrası 24. saatte HBO Tedavisi Alan Grup:

Gri ve beyaz cevher sınırları her alanda belirgin değildi. Gri cevherde daha belirgin olmak üzere kanama her iki alanda da izlendi, ancak travma grubu ile karşılaştırıldığında daha az kanama ve ödem görüldü. HBO tedavisine 1. saatte girenlere göre çok daha belirgin ödem ve nekroz izlendi. Travma grubunda izlendiği gibi bu grupta da lökosit infiltrasyonu mevcuttu (Resim-25, 26).



Resim-25: Travma sonrası 24. saatte HBO tedavisine alınan grup V'te omuriliğin mikroskopik görüntüsü (A: HE x 40, B: HE x100)



Resim-26: Travma sonrası 24. saatte HBO tedavisine alınan grup V’te omuriliğin mikroskopik görüntüsü (A: HE x 40, B: HE x100)

TARTIŞMA ve SONUÇ

Omurilik yaralanma oranı yaklaşık olarak yıllık milyonda 20–40 kişidir. Ekonomik açıdan büyük hasara neden olması ve standart bir tedavisi olmaması nedeni ile günümüzde halen önemini sürdürmektedir. Spinal kord yaralanması sonrası hayatta kalanların yarısından fazlası normal yaşantısına geri dönememektedirler. Omurilik travmasında doku harabiyeti iki mekanizma ile meydana gelmektedir (4, 109).

1. Primer mekanik zedelenme
2. Sekonder omurilik zedelenmesi oluşmaktadır.

Omurilik yaralanması acil olarak tespit edilmeli ve tedavisi planlanmalıdır. Tedaviye erken başlamak başarının sonucunu etkileyecektir.

Omuriliğe darbe olduğu ilk anda nöronlarda oluşan hasar primer yaralanma olarak adlandırılmakta ve fleksiyon, ekstansiyon, dislokasyon ve penetran yaralanmalar, nöral elemanlarda veya omurilik damarlarında gerilme ya da yırtılmaya neden olur (5, 110).

Primer yaralanmanın tetiklediği birçok mekanizmayla oluşan nörolojik hasar ise sekonder yaralanma olarak tarif edilmektedir

Çalışmamızda sekizer denekten beş grup oluşturuldu. Toplam 40 hayvan deneye dahil edildi. Kontrol grubuna sadece laminektomi yapıldı. Hasar oluşturulmadı. Travma grubuna T9 total laminektomi yapılarak duramaterleri sağlam olarak ortaya kondu. Tator yöntemi ile spinal hasar oluşturuldu. Deneklerde pleji oluşturuldu. Tedavi verilmedi.

III., IV. ve V. gruplara HBO tedavisi yapılabilmesi için özel olarak imal edilmiş deneysel basınç kabini kullanıldı. Su altı hekimi tarafından belirlenen özel protokol ile denekler günde iki kez beş gün süreyle bu kabinlerde tedavi edildiler. Tedavilere III. grupta birinci saate, IV. grupta 6. saatte, V. grupta da 24. saatte başlandı. Denekler her iki seansta 2,4 ATA basınçta %100 oksijene 90 dakika boyunca tabi tutuldular. Altıncı günün sonunda denekler sakrifiye edildi.

Sekonder yaralanmanın ortaya çıkmasındaki en önemli etkenlerden biri iskekiye bağı enerji yetersizliğidir. Bunun erken dönemdeki başlıca sebebi bozulmuş perfüzyondur. İskemi, omurilik gri cevherini beyaz cevherden daha fazla etkileyen bir olgudur. Bu nedenle doğrudan nöronal yaralanmayı başlatabilir (4). Postravmatik iskeminin sebepleri kesin olarak ortaya konmuş değildir. Birçok teori iskekiye sebebi olarak ileri sürülmüştür. Bu teoriler; laktik asidoza bağı doku pH'sının düşmesi, fibrin ve trombosit birikimine bağı venöz staz ve konjesyon, kapiller endotelyal hasar, ödem, peteşiyal kanamalar, yaralanma sonucunda organizmanın bir yanıtı olarak vazooaktif ajanların ortamda bulunması şeklinde sayılabilir (4). İskemi, dokulara yeterli glukoz ve oksijen sağlanamamasına, dolaylı olarak da enerji yetersizliği ve ATP depolarında azalmaya neden olur. Bu nedenle sistem anaerobik solunuma geçer. İskemi ve takip eden anaerobik solunum pek çok patolojik sürecin tetiklenmesine yol açar. Spinal şok da, omurilik vasküler yatağında otheregölasyonun bozulması ve perfüzyon basıncının düşmesi ile dokulara gereksinim duyduğu kadar metabolit ve oksijen ulaşmasını engelleyen nedenlerden birisidir. Fehlings ve Tator posttravmatik iskeminin sekonder yaralanmanın merkezini oluşturduğunu, tedavi edilebilir ve geri dönüşümlü olduğunu savunmaktadır (4). Osterholm ve Mathews, yaralanma bölgesinde noradrenalin biriktiğini ve bunun vazospazma yol açtığını belirtmektedir (4, 111). Yine Tromboksan A2 gibi ajanlara bağı trombosit agregasyonu ve trombozda sorumlu tutulmuştur.

Sekonder hasarın ilerlemesinde önemli diğeri bir mekanizma travma sonrası meydana gelen aşırı nitrik oksit sentezidir. NO birçok fizyolojik fonksiyonunun yanı sıra patolojik durumlarda yüksek miktarlarda üretimi sonucu nörotoksik hale dönüşür ve bir serbest radikal olarak sekonder hasarın ilerlemesinde önemli rol oynar (112, 113). NO sentezinde işlev gören üç enzimden biri olan İNOS sağlıklı dokularda bulunmazken patolojik süreçlerde inflamatuvar mediyatörler ve sitokinler tarafından uyarılarak aşırı nitrik oksit oluşumuna neden olur. Bu ise peroksinitrit oluşumu, protein hasarı, lipid peroksidasyonunda artış, hücresel enerji kaybı mitokondrial solunumun durması ve DNA replikasyon inhibisyonu ile hücre ölümüne neden olur. (113) Suzuki ve ark. (114) yaptıkları kompresyon tipi deneysel spinal kord travması çalışmasında erken dönemde İNOS inhibisyonun kronik fazda daha iyi fonksiyonel iyileşmeyi sağladığını gösterdiler. NO spinal kord hasarına cevap olarak artış göstermekte ve NOS'ın farklı kaynaklardan oluşumuna bağı olarak diğeri zamanlarda yükselme göstermektedir. Iadekola ve ark. (114) serebral iskekiye çalışmasında İNOS aktivitesindeki artışın travmadan 12 saat sonra

başladığını 96. saatte pik yaptığını ve 7. günde düştüğünü göstermişlerdir. Agrawal ve ark. (115) ise travmatik beyin hasarı sonrası İNOS aktivitesinin 1. gün sonunda ortaya çıktığını, 7. günde maksimuma ulaştığını ve 14. güne kadar aktivitesini sürdürdüğünü gösterdiler. Diaz-Ruiz ve ark. (112) spinal kord kontüzyonu sonrası İNOS aktivitesinin 7. gün gibi geç döneme kadar arttığını bildirdiler. NO oksijenle oksitlenerek çok kısa sürede NO₂-(nitrit) ve NO₃-(nitrat) oluşur. NO ve diğer nitrojen oksitleri güçlü nitoze edici ajanlardır. Aminleri nitrözleyerek nitrözaminleri oluşturur. Nitrözaminler DNA'da malign transformasyona neden olur. Düşük konsantrasyonda NO hemoglobine oksijenden daha yüksek affinite ile bağlanır ve NO önce NO₂'ye ardından NO₃'e oksitlenir.

Bizim çalışmamamızda nitrit düzeylerine bakıldı. Kontrol grubundaki sekiz deneğin ortalama nitrit değerleri $0,31 \pm 0,12$ (mmol/gr), travma grubundaki deneklerde ise $0,91 \pm 0,42$ mmol/gr olarak bulundu. 1. saatte HBO tedavisine alınan tedavi grubundaki deneklerde ort. nitrit değerleri $0,40 \pm 0,08$ mmol/gr iken, 6. saatte HBO tedavisine alınan grupta ort. $0,53 \pm 0,12$ mmol/gr, 24. saatte HBO tedavisine alınan grupta ort. $0,57 \pm 0,30$ mmol/gr olarak hesaplandı.

Yapılan HBO tedavisi ile travmaya maruz kalan deneklerdeki nitrit düzeylerinde bir düşüş sağlandı. Nitrit düzeyinde en büyük düşüş HBO tedavisine birinci saatte başlanan grupta izlendi. İstatistiksel olarak nitrit düzeylerinin gruplar arasındaki farkları karşılaştırıldığında, travma grubundaki nitrit düzeyinin kontrol grubu (Student t testi, $p=0,008$), HBO tedavisine 1. saatte başlanan ($p=0,010$) ve 24. saatte başlanan gruptan ($p=0,003$) istatistiksel olarak da anlamlı şekilde yüksek olduğu görüldü. 6. saatte HBO tedavisine alınan gruptaki nitrit düzeyleri travma grubuna göre daha düşük değerlerde olmasına karşın istatistiksel olarak değerlendirildiğinde anlamlı sonuç saptanmadı (Student t testi, $p=0,069$).

Tedaviye başlama saatleri aralarındaki farklar incelendiğinde de yalnızca 1. saatte HBO tedavisine başlanan grup ile 6. saatte başlanan grup arasında istatistiksel olarak fark bulundu ($p=0,03$). Bu sonuçlar incelendiğinde travmayı takiben HBO uygulamasının tedavide etkili olduğu ve etkinliğin artırılması için, HBO tedavisine en erken saatte başlanması gerektiği sonucu çıkarılabilir.

Akut omurilik yaralanmasından sonraki 15 dakika içinde gri cevherde peteşiyal hemorajiler oluşur ve beyaz cevherde ödem görülür. İlk iki saat süresince gri cevherde kanama artar. Dört saat içinde çok sayıda şişmiş akson silindirleri oluşur. Yaralanmadan sonraki altı gün içinde Nemecek tarafından otodestruksiyon olarak tanımlanan ciddi nekroz gelişir. Eksitotoksik aminoasitlerde iskemi yapabilir. Glutamat reseptör aktivasyonu bu iskemik hasarda anahtar rol oynayabilir. Glutamat reseptörlerinin uyarılması, önce Na⁺'nın hücre içine toplanarak sitotoksik ödem oluşmasına neden olur. Daha sonra hücre içi Ca²⁺ toplanması ile nöronal harabiyet olur. Hücre içi Ca²⁺, kalsiyum bağımlı proteazları aktive ederek daha fazla hasara yol açar. Serebral iskemide glutamatın hücre dışı konsantrasyonunda yoğun bir artış olur. Aynı zamanda serbest oksijen radikalleri de artar. Serbest radikaller öncelikle hücre ve organel membranındaki doymamış yağ asitleri ile reaksiyona girerek lipid peoksidasyonu başlatır (90).

Travma sonrası saatler içerisinde inflamatuvar cevap oluşur. Bu cevap endotel hasarı, inflamasyon mediatörlerinin salınımı, vasküler permeabilite artışı, ödem gelişimi, periferik inflamatuvar hücrelerin göçü ve mikroglianin aktivasyonu olarak gözlemlenir. Omurilikte travmadan sonra bradikinin, prostaglandin, lökotrien, platelet activating faktör, serotonin toplanır. İnflamatuvar hücreler için kemoatraktan olan bu maddeler doku hasarının hızla ilerlemesine neden olur. Nötrofiller, nötrofil proteazlarının ve serbest oksijen radikallerini serbestleştirirler. İnflamasyonun mediatörleri endotelial lökosit adezyon moleküllerinin ekspresyonunu artırır (109).

Deneklerden elde edilen doku parçalarından kontrol grubu (sham) hemorajik görünümü dışında omurilik normal görünümdeyken travma grubunda yoğun kanamanın neden olduğu hafif koyu renk ve ezilmiş görünümdeydi.

Travmadan sonra HBO uygulanan deneklerden elde edilen doku parçaları makroskopik olarak travma grubuna göre düzensiz, çökük ve daha koyu renkliydi. Travma sonrası 1. saatte HBO tedavisine alınan Grup III'de anevrizma klibinin konulduğu yerde hale şeklinde ekimotik alan mevcuttu. Kanamanın kraniale ve kaudale minimal ilerlediği görüldü. Ödemin travma ve diğer iki tedavi grubuna göre çok daha az olduğu görüldü. 6. saatte HBO tedavisine alınan Grup IV'de anevrizma klibinin konulduğu yerde kanama alanı mevcuttu. Kanamanın kraniale ve kaudale 0,5–1 cm ilerlediği görüldü. Ödemin travma ve 24. saatte HBO tedavisine giren grubuna göre daha az olduğu görüldü. Yer yer

peteşiyal kanamaları mevcuttu. Travma sonrası 24. saatte HBO tedavisine alınan Grup V'de anevrizma klibinin konulduğu yerde diğer iki tedavi grubuna göre daha geniş kanama alanı mevcuttu. Kanamanın kraniale ve kaudale 1 ve 6. saattekilere göre daha fazla yayıldığı görüldü.

Mikroskopik incelemede rutin hemotoksilen-eozin boyasında kontrol grubu dışında tüm gruplarda ana bulgu hemoraji idi. Kontrol grubunda ışık mikroskopik incelemelerinde omuriliğin normal nöronal ve vasküler yapısı izlendi. Kesitlerde nukleus ve hücre sınırları belirgin, beyaz ve gri cevher ayrımı yapılabilmekteydi. Ödem, nekroz, kanama ve inflamasyona ait hücre görülmedi Travma grubunda gri ve beyaz cevher ayrımı tamamen bozulmuş olup, yaygın kanama, yer yer kavitasyon oluşturan likefaktif nekroz, ödem ve bol miktarda lökosit infiltrasyonu mevcuttu. Çevre dokuda infarkt ile uyumlu görünüm, aksonal şişme izlendi. Bu değişiklikler sham grubu ile karşılaştırıldığında belirgin olarak farklı olduğu görüldü. Travma sonrası 1. saatte HBO'ya giren deneklerde gri ve beyaz cevher sınırları belirgindi. Hücre yapısı travma grubu ile karşılaştırıldığında çok daha az kanamalı ve ödemli idi. Nekroz alanları sağlam hücreye göre çok daha az idi. Travma sonrası 6. saatte HBO tedavisi alan grupta gri ve beyaz cevher sınırları tüm alanlarda keskin değildi. Morfolojik görünüm travma grubu ile karşılaştırıldığında belirgin şekilde daha az kanamalı ve ödemli idi. Nekroz alanları sağlam hücreye göre daha az idi ancak 1. saatte HBO'ya girenlere göre daha belirgin ödem ve nekrozlu izlendi. Travma sonrası 6. saatte HBO tedavisi alan grupta gri ve beyaz cevher sınırları her alanda belirgin değildi. Gri cevherde daha belirgin olmak üzere kanama her iki alanda da izlendi, ancak travma grubu ile karşılaştırıldığında daha az kanama ve ödem görüldü. HBO tedavisine 1. saatte girenlere göre çok daha belirgin ödem ve nekroz izlendi. Travma grubunda izlendiği gibi bu grupta da lökosit infiltrasyonu mevcuttu.

Deneklerin motor güçleri 1. gün, 3. gün, 5. günlerde eğik düzlem testi ile değerlendirildi. Travma grubunda her üç günde de eğik düzlemde durma dereceleri, kontrol grubundan belirgin olarak düşüktü. HBO tedavisi alan üç grupta da eğik düzlemde durma dereceleri, travma grubundan daha yüksek saptandı. Bu oranlar gruplar HBO tedavisine ne kadar erken alınırsa o kadar yüksek bulundu. En yüksek değerler, HBO tedavisine 1. saatte başlanan grupta izlendi. Gruplar arası değerler istatistiksel olarak karşılaştırıldığında, kontrol grubu ile travma grubu ve tedavi grupları arasında anlamlı fark olduğu görüldü (Student t test, $p<0,001$). Birinci gündeki eğik düzlem dereceleri arasında

travma grubu ile HBO tedavisine 1. saatte başlanan grup arasında ($p=0,01$) anlamlı sonuç çıktı. Ancak travma grubu ile tedaviye 6. ve 24. saatlerde başlanan gruplar arasında 3. ve 5. gün eğik düzlem dereceleri açısından ($p<0,01$), tedaviye 1. saatte başlanan grupta ($p<0,0001$) olduğu gibi anlamlı fark olduğu saptandı.

Buradaki sonuçlar incelendiğinde HBO tedavisinin kısa sürede (24 saatten az) sonuç vermediği, ancak HBO tedavisine daha geç başlanan gruplarda bile 3. ve 5. günlerdeki eğik düzlem derecelerinin yükseldiği, tedavinin etkili olduğu söylenebilir.

Altıncı saatte tedavi alan deneklerde kısa sürede eğik düzlem dereceleri arasında fark olmazken, daha uzun sürede derecelerin arttığı, HBO tedavisinin etkisinin uzun sürede daha net ortaya çıktığı görüldü.

Tüm beş gruptaki deneklere ayrıca 1., 3. ve 5. günlerde motor kuvvet testi uygulanmıştır. Travma grubunda her üç günde de motor kuvvet değerleri 0 iken, kontrol grubunda dört olarak bulundu. HBO tedavisi alan üç grupta da eğik düzlemde durma dereceleri, tüm günlerde travma grubundan daha yüksek saptandı (Student t test, $p<0,0001$). Bu oranların, gruplar HBO tedavisine ne kadar erken alınırsa o kadar yüksek olduğu görüldü. İlerleyen günlerdeki değerler de bu oranlara paralel artış gösterdi. En yüksek değerler, HBO tedavisine 1. saatte başlanan grupta izlendi.

Tedavi alan gruplar tek tek incelendiğinde, sadece tedaviye 1. saatte başlanan grupta 1 ve 3. günler ile 1 ve 5. gün motor kuvvet değerleri arasında istatistiksel olarak fark olduğu ($p=0,003$ ve $p<0,001$) görüldü. HBO tedavisine 6. ve 24. saatte başlanan iki grupta ise ilerleyen günlerde motor kuvvet değerlerinde hafif artışlar saptanmasına karşın bu artışların istatistiksel olarak anlam taşımadığı görüldü ($p>0,1$).

Buradan çıkarılan sonuçta da, HBO tedavisine erken başlamanın ani motor kuvvet değişikliği yapmadığı, ancak tedaviye geç başlananlara göre ilerleyen günlerde motor kuvvetteki artışın çok daha belirgin olduğu görüldü.

Buradan da HBO tedavisinin erken zamanda verilmesinin, deneklerde motor kuvvette ani düzelme sağlamadığı, ancak erken verilen tedavinin etkinliğinin ilerleyen

günlerde izlendiği saptandı. Daha geç tedavi verilen iki grupta ise ilerleyen günlerde motor kuvvetlerde belirgin fark olmadığı görüldü.

Günümüze dek yapılan çalışma ve çalışma sonuçları HBO'nun birçok hastalığın tedavisinde yer alabileceğini göstermiştir. Dünyanın çeşitli araştırma ve tedavi enstitülerinin verilerine göre süre ve doz (derinlik) profilleri ortaya konmuş ve benzer tedavi protokolleri yaygın şekilde kullanılarak geniş kabul görmüştür. Tedavi sonuçları ve başarı yüzdeleri üzerine yapılmış çalışmalara göre HBO tedavisinin hangi hastalıklara tedaviye ne oranda katılabileceği saptanmıştır; günümüze kadar gelişerek 150'nin üzerinde farklı klinik tabloda denenmiştir. Hiperbarik ortamda %100 oksijen solunduğunda, Henry Yasası gereğince plazmada oksijenin çözünürlüğü artar. Dokulara geçen oksijen miktarı artmaktadır. HBO ile dokularda ortaya çıkan hasar azalmaktadır. Ayrıca ortaya çıkacak olan ödem miktarını azaltmaktadır. Dokularda kapiller yeni damar oluşumuna neden olmaktadır. Hastanın fizyolojik ve fizyopatolojik koşullarına bağlı olarak, artmış oksijen basıncının etkisi ile omurilikte sekonder hasara neden olan iskemi düzeyi azaltılmış olur.

HBO tedavisi tek başına oksidasyona neden olmakla beraber patolojik durumlarda antioksidan özelliğe sahiptir. HBO ayrıca antioksidan olarak bilinen Cu-Zn _SOD aktivitesini artırarak omurilikteki hasarı azaltmaktadır. Nie ve arkadaşları (116) tarafından tavşanlar üzerinde yapılan bir çalışmada HBO ile antioksidan enzimlerin (SOD, katalaz) arttığını göstermiştir. Sonuç olarak HBO tedavisi ile oksidasyon ile omurilikte ortaya çıkan hasar azaltılmaktadır.

Çalışmamızda HBO tedavisine alınan grupların tamamında NOS ile ortaya çıkan nitrit düzeylerinin hepsi travma grubuna göre düşük çıktı. Bunlardan nitrit düzeyinde en büyük düşüş HBO tedavisine 1. saatte başlanan grupta izlendi. Ayrıca deneklerden elde edilen doku parçalarında kanamanın kraniale ve kaudale minimal ilerlediği görüldü. Ödemin travma grubuna göre çok daha az olduğu görüldü. Travma sonrası 1. saatte HBO'ya giren deneklerde gri ve beyaz cevher sınırları belirgindi. Nekroz alanları sağlam hücreye göre çok daha az idi.

Denekler ayrıca klinik olarak incelendi. Motor güçleri 1. gün, 3. gün ve 5. günlerde eğik düzlem testi ve motor güç ile değerlendirildi. HBO tedavisine 1. saatte başlanan gruptaki değerler incelendiğinde 1. gündeki eğik düzlem derecelerinde travma grubu ile

HBO tedavisine 1. saatte başlanan grup arasında ($p=0,01$) anlamlı sonuç çıktı. Ancak travma grubu ile tedaviye 6. ve 24. saatlerde başlanan gruplar arasında 3. ve 5. gün eğik düzlem dereceleri açısından ($p<0,01$), tedaviye 1. saatte başlanan grupta ($p<0,0001$) olduğu gibi anlamlı fark olduğu saptandı.

Sonuç olarak spinal travmalarda cerrahi ve medikal tedavi birlikte planlanmalıdır. Travmalarda oluşan primer yaralanmanın tedavisi mümkün değildir. Sekonder omurilik yaralanmalarına yönelik araştırmaların amacı, primer yaralanmadan sonra hala canlılığını ve distal nöronlarla bağlantılarını sürdürmekte olan lezyon bölgesindeki nöronları korumaya, dayanıklılığını artırmaya veya bunlara zarar verebilecek patolojik süreçleri durdurmaya yönelik farmakolojik ajanların bulunması ve kullanılmasıdır (90).

Bu çalışmanın asıl amacı omurilik için tek başına tedavi geliştirmek değildir. Tıbbi ve cerrahi tedaviye yardımcı olabilecek bir yöntem ortaya koymaktır. HBO'nun ödem çözücü ve dokularda oksijenizasyonu arttırıcı etkisi mevcuttur. Çalışmamızda sekonder hasarın en önemli mekanizmalarından olan iskemiye azaltması nedeni ile HBO tedavisi kullanılmıştır.

Klinik, histopatolojik ve biyokimyasal olarak HBO tedavisinin travma grubuna göre anlamlı iyileşmesi mevcuttur. Yapılacak yeni çalışmalarla HBO tedavi süresinin uzatılması ve HBO tedavisine eklenecek kombine tedavilerle omurilik hasarı daha da azaltılabilir.

ÖZET

Omurilik travması önemli bir mortalite ve morbidite nedenidir ve spinal kord yaralanması sonrası hayatta kalanların yarısından fazlası normal yaşantısına geri dönememektedirler. Bu durum toplumda önemli bir işgücü kaybına neden olmaktadır. Günümüzde total lezyonlu olgularda, Metilprednizolon dışında nörolojik fonksiyonu düzeltebilecek etkili tedavi yoktur.

Omurilik travmasında doku harabiyeti primer mekanik zedelenme ve sekonder omurilik zedelenmesi olmak üzere iki mekanizma ile meydana gelmektedir. Doku tahribatından kaynaklanan primer yaralanma nekrotik hücre ölümü ile sonuçlanır. Sekonder yaralanma ise, oluşan primer yaralanmanın başlattığı ve bunun sonucu saatler içinde, metabolik ve biyokimyasal nedenlerle oluşan hasardır. Sekonder yaralanmanın ortaya çıkmasındaki en önemli etkenlerden biri iskemiye bağlı enerji yetersizliğidir. İskemi, dokulara yeterli glukoz ve oksijen sağlanamamasına, dolaylı olarak enerji yetersizliği ve ATP depolarında azalmaya neden olur. Klinik gözlemler spinal kord lezyonunun sekonder yaralanma ile büyüdüğünü gösterir.

Çalışmamızda beş grup oluşturuldu. Toplam 40 hayvan deneye dahil edildi. Kontrol grubuna sadece laminektomi yapıldı. Hasar oluşturulmadı. Travma grubuna T9 total laminektomi yapılarak Tator yöntemi pleji oluşturuldu. Tedavi verilmedi. III. gruptakilere birinci saatte, IV. gruptakilere 6. saatte, V. gruptakilere 24. saatte HBO tedavisi başlandı. Denekler her iki seansta 2,4 ATA basınçta %100 oksijene 90 dakika boyunca tabi tutuldular.

Sekonder yaralanmanın ortaya çıkmasındaki en önemli etkenlerden biri iskemiye bağlı enerji yetersizliğidir. Bu nedenle sistem anaerobik solunuma geçer. İskemi ve takip eden anaerobik solunum pek çok patolojik sürecin tetiklenmesine yol açar. Hiperbarik ortamda %100 oksijen solunduğunda plazmada oksijenin çözünürlüğü artar. Oksijen basıncının etkisi ile omurilikte sekonder hasara neden olan iskemi düzeyi azaltılmış olur

Deneklerin motor güçleri 1. gün, 3. gün, 5. günlerde eğik düzlem testi ile değerlendirildi. Birinci saatte HBO tedavisine alınan gruptaki eğik düzlem derecelerinde görülen artışlar istatistiksel olarak en anlamlısı idi.

1., 3. ve 5. günlerde Drumond Moore kriterleri ile motor güçleri değerlendirilen deneklerden 1. saatte HBO tedavisine alınan gruptaki artış istatistiksel olarak anlamlı idi.

Aşırı nitrik oksit sentezi sekonder hasara neden olur. NO oksijenle oksitlenerek çok kısa sürede NO₂-(nitrit) oluşur. Biz çalışmamızda Griess reaksiyonu ile nitrit düzeylerini tespit ettik. Tedavi gruplarından 1. saatte HBO tedavisine girenlerle travma grubu arasında anlamlı fark mevcuttu.

Travma grubundan elde edilen dokuların makroskopik görünümü yoğun kanamanın neden olduğu hafif koyu renk ve ezilmiş görünümdeydi. Travmadan sonra HBO uygulanan deneklerden elde edilen doku parçaları makroskopik olarak travma grubuna göre düzensiz, çökük ve daha az kanamalıydı. Travma sonrası 1. saatte HBO tedavisine alınan Grup III'de anevrizma klibinin konulduğu yerde hale şeklinde ekimotik alan mevcuttu. 6. saatte ve 24. saatte HBO tedavisine giren gruptaki kanama alanı 1. saatten daha fazla yayıldığı görüldü.

Mikroskopik incelemede rutin hematoksil-eozin boyasında kontrol grubunda ışık mikroskopik incelemelerde omuriliğin normal nöronal ve vasküler yapısı izlendi. Travma grubunda gri ve beyaz cevher ayrımı tamamen bozulmuş olup, yaygın kanama, yer yer kavitasyon oluşturan likefaktif nekroz, ödem ve bol miktarda lökosit infiltrasyonu mevcuttu. Çevre dokuda infarkt ile uyumlu görünüm, aksonal şişme izlendi. Bu değişiklikler sham grubu ile karşılaştırıldığında belirgin olarak farklı olduğu görüldü. Travma sonrası 1. saatte HBO tedavisine giren deneklerde gri ve beyaz cevher sınırları belirgindi. Hücre yapısı travma grubu ile karşılaştırıldığında çok daha az kanamalı ve ödemli idi. Nekroz alanları sağlam hücreye göre çok daha az idi. Travma sonrası 6. ve 24. saatte HBO tedavisi alan gruptaki değişiklikler travma grubuna göre daha az olmakla birlikte çok belirgin fark görülmedi.

Bu çalışmanın asıl amacı omurilik için tek başına tedavi geliştirmek değildir. Tıbbi ve cerrahi tedaviye yardımcı olabilecek bir yöntem ortaya koymaktır. HBO tedavisinin ödem çözücü ve dokularda oksijenizasyonu artırıcı etkisi mevcuttur. Sekonder hasarın en önemli mekanizmalarından iskemiye azaltması nedeni ile HBO tedavisi kullanılmıştır.

Klinik, histopatolojik ve biyokimyasal olarak HBO tedavisinin travma grubuna göre anlamlı iyileşmesi mevcuttur. Yapılacak yeni çalışmalarla HBO tedavi süresinin uzatılması ve HBO tedavisine eklenecek kombine tedavilerle omurilik hasarı daha da azaltılabilir.

ABSTRACT

After the spinal cord injury half of the patients can not return to their normal lives. It causes loss of work. Today we don't have an effective treatment except metilprednisolon.

Spinal cord injury has two mechanisms; mainly primary and secondary injuries. The first one causes necrosis and ends with the death of the cell. And the second one is the injury, that has started with the primary mechanism, and causes tissue damage with methabolic and biochemical pathways. The most important reason that starts the second mechanism is ischemia. Ischemia causes lack of energy. More clinical studies have showed that the injury is increased because of the secondary mechanisms.

In our study we had five groups with total 40 animals. In the control group. only thoracal laminectomies were performed and no spinal cord injuries have been made. In the trauma group T9 total laminectomies were performed and spinal cord injuries were obtained with Tator method. In this group; no treatment options were used. Hyperbaric oksygen treatment were given at the 1. hour time point of spinal cord injury for the third group, at the 6. hour time point for the fourth group and at the 24. hour time point for the fifth group. The treatment was given at two cycles per day and the total treatment lasted for five days.

In the theuoretical basis of this study depends of this basic idea. In hiperbaric conditions when 100% of oxygen is inhaled, the amount of plasma oxygen increases. With the effect of high oxygen pressure the secondary spinal cord ischemia decreases.

The motor strength of the animals tested in the 1., 3., and in the 5. days with inclined plane tests. Increases of the angles in the first group, that took HBO treatment in the first hour, had statistically significant results comparing to control group.

The increases of motor strength in the first group, tested in the 1., 3. and 5. days, with Drumond Moore criterias had statistically significant results also.

NO transforms immediately to NO₂-(nitrite) with oxygen. In our study we compared the nitrite levels in spinal cord specimens with Griess reaction. There was a statistically significant difference between the trauma and the treatment group that took HBO in the first posttraumatic hour.

In trauma group; macroscopical examinations of specimens showed tissue degradations and heavy heamorrhagic contusions mainly. In the group that treated with HBO; macroscopical examinations revealed less heamorrhagic areas and tissue damage. In the first hour posttraumatically HBO treated group III; showed only minimal heamorrhagic areas in where clips applied. In the groups that HBO treatments were performed after 6 and 24 hours posttraumatically, heamorrhagic areas were spreaded extensively comparing to HBO - 1 hour group.

In the control group, the microscopical evaluation with hematoxylin and eosin showed normal neuronal and vasculer structures. In the trauma group the gray and white matter borders was not differentiated well. Great amount of haemorrhagic areas, and cavitation formation and liquefaction necrosis, oedema and leukocyte infiltration was seen. When these results compared with the sham group, there were significant quantitative differences. The group that took HBO in the first hour had clear border between gray and white matter areas with lesser heamorrhagic areas and less oedema. Histopathological findings of the groups that took HBO at the 6. and 24. hours time points had no big differences comparing with the trauma group.

In our study; HBO treatment had showed statistically significant effects in terms of clinical, histopathological and biochemical parameters at the treatment of spinal cord injury comparing to control group.

KAYNAKLAR

1. Fehlings MG, Tator CH. An evidence-based review of decompressive surgery in acute spinal cord injury: rationale, indications, and timing based on experimental and clinical studies. *J Neurosurg.* 1999 Jul;91(1 Suppl):1–11.
2. Horner PJ, Gage FH. Regenerating the damaged central nervous system. *Nature.* 2000 Oct 26;407(6807):963–970.
3. Tator CH, Edmonds VE. Acute spinal cord injury: analysis of epidemiologic factors. *Can J Surg.* 1979 Nov;22(6):575–578.
4. Tator CH, Fehlings MG. Review of the secondary injury theory of acute spinal cord trauma with emphasis on vascular mechanisms. *J Neurosurg.* 1991 Jul;75(1):15–26.
5. Fehlings MG, Sekhon LH, Tator C. The role and timing of decompression in acute spinal cord injury: what do we know? What should we do? *Spine.* 2001 Dec 15;26(24 Suppl):S101–110.
6. Kwon BK, Oxland TR, Tetzlaff W. Animal models used in spinal cord regeneration research. *Spine.* 2002 Jul 15;27(14):1504–1510.
7. Ignarro JJ, Bynrs RE, Wood KS. Biochemical and pharmacological properties of endothelium-derived relaxing factor and its similarity to nitric oxide radicals in vasodilatation. *Vascular smooth muscle, peptides, autonomic nerves and endothelium.* Raven Pres, New York, 1988:427–436.
8. Maxwell AJ: Mechanisms of dysfunction of the nitric oxide pathway in vascular diseases. *Nitric Oxide* 2002;6:101–124.
9. Alderton WK, Cooper CE, Knowles RG: Nitric oxide synthases: structure, function and inhibition. *Biochem J* 2001;357:593–615.
10. Isaksson J, Farooque M, Olsson Y. Improved functional outcome after spinal cord injury in iNOS-deficient mice. *Spinal Cord.* 2005 Mar;43(3):167–170.
11. Suzuki T, Tatsuoka H, Chiba T, Sekikawa T, Nemoto T, Moriya H, Sakuraba S, Nakaya H. Beneficial effects of nitric oxide synthase inhibition on the recovery of neurological function after spinal cord injury in rats. *Naunyn Schmiedeberg's Arch Pharmacol.* 2001 Jan;363(1):94–100.
12. Topsakal C, Erol FS, Ozveren MF, Yilmaz N, Ilhan N. Effects of methylprednisolone and dextromethorphan on lipid peroxidation in an experimental model of spinal cord injury. *Neurosurg Rev.* 2002 Aug;25(4):258–266.
13. Kaptanoglu E, Beskonakli E, Solaroglu I, Kilinc A, Taskin Y. Magnesium sulfate treatment in experimental spinal cord injury: emphasis on vascular changes and early clinical results. *Neurosurg Rev.* 2003 Oct;26(4):283–287.

14. Wilkins Rh. Neurosurgical Classic. XVIII. J Neurosurg. 1964 Apr;21:315–347.
15. Lifshutz J, Colohan A. A brief history of therapy for traumatic spinal cord injury. Neurosurg Focus. 2004 Jan 15;16(1):E5.
16. Anderberg L, Aldskogius H, Holtz A. Spinal cord injury--scientific challenges for the unknown future. Ups J Med Sci. 2007;112(3):259–288.
17. Sonntag VKH: History of degenerative and traumatic disease of the spine. In a history of neurosurgery. Greenblat SH. American Association of neurological Surgeons, Washington; pp: 355–357.1997.
18. Ohry A, Ohry KK: Spinal cord injuries in the 19th century. Churchill Livingstone, Edinburg; pp:9–35. 1989.
19. Allen AR: Surgery of experimental lesion of spinal cord equivalent to crush injury of fracture dislocation of spinal column. Preliminary report. JAMA 57:877–880, 1911.
20. İplikçioğlu C. Omurilik yaralanmasının fizyopatolojisi. Omurilik Omurga Cerrahisi, Ed. M.Zileli, Fahir Özer,1.Baskı, İzmir, Saray Medikal Yayıncılık, s: 459–465, 1997.
21. Ohnishi ST, Barr JK, Katagi C, Katsuoka M. Protection of rat spinal cord against contusion injury by new prostaglandin derivatives. Arzneimittelforschung. 1989 Feb;39(2):236–239.
22. Xarchas KC, Bourandas J. Injuries and diseases of the spine in the ancient times. Spine. 2003 Jul 1;28(13):1481–1484.
23. Çavdar S. Omurga ve Omurilik Anatomisi ve Embriyolojisi, Omurilik ve Omurga Cerrahisi Ed. M. Zileli ve A.Fahir Özer, 2.baskı, cilt 1, Meta Basım, Bornova, İzmir, 2002, s: 15–17.
24. Netter FH: Embriyoloji, The Netter Collection of Medical illustration Nervous System, Volume 1: Part I: Anatomy and Physiology, Ed: Brass A, Elsevier Saunders, 2007, pp: 130–147.
25. Netter FH: Beyin ve omurluğun anatomisi, The Netter Collection of Medical illustration Nervous System, Volume 1: Part I: Anatomy and Physiology, Ed: Brass A, Elsevier Saunders, 2007, pp: 36–66.
26. Karamehmetoğlu SS, Unal S, Karacan I, Yılmaz H, Togay HS, Ertekin M, Döşoğlu M, Ziyal MI, Kasaroğlu D, Hakan T. Traumatic spinal cord injuries in Istanbul, Turkey. An epidemiological study. Paraplegia. 1995 Aug;33(8):469–471.
27. Griffin MR, Opitz JL, Kurland LT, Ebersold MJ, O'Fallon WM. Traumatic spinal cord injury in Olmsted County, Minnesota, 1935–1981. Am J Epidemiol. 1985 Jun;121(6):884–895.

28. Tator CH. Experimental and clinical studies of the pathophysiology and management of acute spinal cord injury. *J Spinal Cord Med.* 1996 Oct;19(4):206–214.
29. Karacan I, Koyuncu H, Pekel O, Sümbüloglu G, Kirnap M, Dursun H, Kalkan A, Cengiz A, Yalinkiliç A, Unalan HI, Nas K, Orkun S, Tekeoglu I. Traumatic spinal cord injuries in Turkey: a nation-wide epidemiological study. *Spinal Cord.* 2000 Nov;38(11):697–701.
30. Karamehmetoğlu SS, Nas K, Karacan I, Sarac AJ, Koyuncu H, Ataoğlu S, Erdoğan F. Traumatic spinal cord injuries in southeast Turkey: an epidemiological study. *Spinal Cord.* 1997 Aug;35(8):531–533.
31. Tator C, Fehlings M. Clinical trials in spinal cord injury. In: Biller J, Bogousslavsky J, eds. *Clinical trials in neurologic practice. Blue books of practical neurology.* Boston, MA: Butterworth-Heinemann, 2001:99–120.
32. Agrawal SK, Nashmi R, Fehlings MG. Role of L- and N-type calcium channels in the pathophysiology of traumatic spinal cord white matter injury. *Neuroscience.* 2000;99(1):179–188.
33. Tator CH. Review of experimental spinal cord injury with emphasis on the local and systemic circulatory effects. *Neurochirurgie.* 1991;37(5):291–302.
34. Dumont RJ, Okonkwo DO, Verma S, Hurlbert RJ, Boulos PT, Ellegala DB, Dumont AS. Acute spinal cord injury, part I: pathophysiologic mechanisms. *Clin Neuropharmacol.* 2001 Sep-Oct;24(5):254–264.
35. David S, Aguayo AJ. Axonal elongation into peripheral nervous system "bridges" after central nervous system injury in adult rats. *Science.* 1981 Nov 20;214(4523):931–933.
36. Namiki J, Kojima A, Tator CH. Effect of brain-derived neurotrophic factor, nerve growth factor, and neurotrophin-3 on functional recovery and regeneration after spinal cord injury in adult rats. *J Neurotrauma.* 2000 Dec;17(12):1219–1231.
37. Gennarelli TA. Mechanisms of brain injury. *J Emerg Med.* 1993;11 Suppl 1:5–11.
38. Wallace MC, Tator CH, Frazee P. Relationship between posttraumatic ischemia and hemorrhage in the injured rat spinal cord as shown by colloidal carbon angiography. *Neurosurgery.* 1986 Apr;18(4):433–439.
39. Young W. The post-injury responses in trauma and ischemia: secondary injury or protective mechanisms? *Cent Nerv Syst Trauma.* 1987 Spring;4(1):27–51.
40. Tator CH. Strategies for recovery and regeneration after brain and spinal cord injury. *Inj Prev.* 2002 Dec;8 Suppl 4:IV33–6.

41. Genovese T, Mazzon E, Di Paola R, Crisafulli C, Muià C, Bramanti P, Cuzzocrea S. Increased oxidative-related mechanisms in the spinal cord injury in old rats. *Neurosci Lett*. 2006 Jan 30;393(2–3):141–146.
42. Amar AP, Levy ML. Pathogenesis and pharmacological strategies for mitigating secondary damage in acute spinal cord injury. *Neurosurgery*. 1999 May;44(5):1027–1039.
43. Faden AI, Simon RP. A potential role for excitotoxins in the pathophysiology of spinal cord injury. *Ann Neurol*. 1988 Jun;23(6):623–626.
44. Dumont RJ, Verma S, Okonkwo DO, Hurlbert RJ, Boulos PT, Ellegala DB, Dumont AS. Acute spinal cord injury, part II: contemporary pharmacotherapy. *Clin Neuropharmacol*. 2001 Sep-Oct;24(5):265–279.
45. Cakir E, Baykal S, Karahan SC, Kuzeyli K, Uydu H. Acute phase effects of ATP-MgCl₂ on experimental spinal cord injury. *Neurosurg Rev*. 2003 Jan;26(1):67–70.
46. Barut S, Canbolat A, Bilge T, Aydin Y, Cokneşeli B, Kaya U. Lipid peroxidation in experimental spinal cord injury: time-level relationship. *Neurosurg Rev*. 1993;16(1):53–59.
47. Zileli M: Omurilik yaralanmasının farmakolojik tedavisi. Omurilik ve Omurga Cerrahisi. Ed. Zileli M, Özer AF, 2. Baskı, Saray Medikal yayıncılık, İzmir, 2002, s: 833- 840.
48. Hall ED, Braughler JM. Central nervous system trauma and stroke. II. Physiological and pharmacological evidence for involvement of oxygen radicals and lipid peroxidation. *Free Radic Biol Med*. 1989;6(3):303–513.
49. Ildan F, Polat S, Oner A, Isbir T, Göçer AI, Tap O, Kaya M, Karadayi A. Effects of naloxone on sodium- and potassium-activated and magnesium-dependent adenosine-5'-triphosphatase activity and lipid peroxidation and early ultrastructural findings after experimental spinal cord injury. *Neurosurgery*. 1995 Apr;36(4):797–805.
50. Heffner JE, Repine JE. Pulmonary strategies of antioxidant defense. *Am Rev Respir Dis*. 1989 Aug;140(2):531–554.
51. Cheeseman KH, Slater TF. An introduction to free radical biochemistry. *Br Med Bull*. 1993 Jul;49(3):481–493.
52. Fujimoto T, Nakamura T, Ikeda T, Taoka Y, Takagi K. Effects of EPC-K1 on lipid peroxidation in experimental spinal cord injury. *Spine*. 2000 Jan;25(1):24–29.
53. Kerr JFR, Wyllie AH, Currie AR. Apoptosis: a basic biological phenomenon with wide-ranging implications in tissue kinetics. *Br J Cancer* 1972;26:239–257.
54. Adams JM, Cory S. The Bcl 2 protein family: arbiters of cell survival. *Science* 1998;281:1322–1326.

55. Xu RX, Nakamura T, Nagao S, Miyamoto O, Jin L, Toyoshima T, Itano T. Specific inhibition of apoptosis after cold-induced brain injury by moderate postinjury hypothermia. *Neurosurgery*. 1998 Jul;43(1):107–114.
56. Lou J, Lenke LG, Ludwig FJ, O'Brien MF. Apoptosis as a mechanism of neuronal cell death following acute experimental spinal cord injury. *Spinal Cord*. 1998 Oct;36(10):683–690.
57. Wang CX, Olschowka JA, Wrathall JR. Increase of interleukin-1beta mRNA and protein in the spinal cord following experimental traumatic injury in the rat. *Brain Res*. 1997 Jun 13;759(2):190–196.
58. Schwab ME, Bartholdi D. Degeneration and regeneration of axons in the lesioned spinal cord. *Physiol Rev*. 1996 Apr;76(2):319–370.
59. Bethea JR, Dietrich WD. Targeting the host inflammatory response in traumatic spinal cord injury. *Curr Opin Neurol*. 2002 Jun;15(3):355–360.
60. Klusman I, Schwab ME. Effects of pro-inflammatory cytokines in experimental spinal cord injury. *Brain Res*. 1997 Jul 11;762(1-2):173-184.
61. Palmer RMJ, Ferrige AG, Moncada S. Nitric oxide release accounts for the biological activity of endothelium derived relaxing factor. *Nature*, 1988;327:524–526.
62. Çekmen MB, Turgut M, Türköz Y, Aygün AD, Gözükar Em. Nitrik oksit ve nitrik oksit sentazın fizyolojik ve patolojik özellikleri. *T Klin Pediatri*, 2001;10:226–236.
63. Maxwell AJ: Mechanisms of dysfunction of the nitric oxide pathway in vascular diseases. *Nitric Oxide* 2002;6:101–124.
64. Dinerman JL, Lowenstein CJ, Snyder SH: Molecular mechanisms of nitric oxide regulation. Potential relevance to cardiovascular disease. *Circ Res* 1993;73:217–222.
65. Lefer DJ, Jones SP, Girod WG, Baines A, Grisham MB, Cockrell AS, Huang PL, Scalia R: Leukocyte-endothelial cell interactions in nitric oxide synthase-deficient mice. *Am J Physiol* 1999;276:H1943–1950.
66. Kieffer BL, Befort K, Gaveriaux-Ruff C, Hirth CG: The delta-opioid receptor: isolation of a cDNA by expression cloning and pharmacological characterization. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1992;89:12048–12052.
67. Darblade B, Batkai S, Causse E, Gourdy P, Fouque MJ, Rami J, Arnal JF: Failure of nitroarginine to inhibit the activity of aortic inducible nitric oxide synthase. *J Vasc Res* 2001;38:266–275.

68. Hall ED, Wolf DL. A pharmacological analysis of the pathophysiological mechanisms of posttraumatic spinal cord ischemia. *J Neurosurg.* 1986 Jun;64(6):951–961.
69. Tator CH in Wilkins RH, Rengechary SS (ed): *Neurosurgery.* McGraw-Hill, 2 nd edition; pp2847–2859.1996.
70. Öz B: *Medulla spinalis yaralanmalarında patoloji.; Medulla spinalis yaralanmaları;* Ed: Hancı M, Aydıngöz Ö. B Logos yayıncılık, İstanbul pp:137-142, 2000.
71. Huges T: *Neuropathology of the spinal cord.* Young RR, Woolsey RM ed. *Diagnosis and management of disorders of the spinal cord.*
72. Fried L, Goodkin R: Microangiographic observation of the experimentally traumatized spinal cord. *J Neurosurg.*;35: 709-714.1971.
73. Zhang Z, Guth L. Experimental spinal cord injury: Wallerian degeneration in the dorsal column is followed by revascularization, glial proliferation, and nerve regeneration. *Exp Neurol.* 1997 Sep;147(1):159–171.
74. Guizar-Sahagun G, Grijalva I, Madrazo I, Franco-Bourland R, Salgado H, Ibarra A, Oliva E, Zepeda A. Development of post-traumatic cysts in the spinal cord of rats-subjected to severe spinal cord contusion. *Surg Neurol.* 1994 Mar;41(3):241–249.
75. Hardman JM: *Cerebrospinal trauma.* Davis RL, Robertson DM ed. *Textbook of neuropathology,* Baltimore, William-Wilkins pp:1212–1215. 1997.
76. Dauglas J. Balentine M.D. Pathology of experimental spinal travma, The necrotic lesion as a function of vasküler injury , vol 39, no:3 ,p.236,1978.
77. Zhang Z, Krebs CJ, Guth L. Experimental analysis of progressive necrosis after spinal cord trauma in the rat: etiological role of the inflammatory response. *Exp Neurol.* 1997 Jan;143(1):141–152.
78. Martinez-Arizala, A., Gren, B. A., Bunge, R. P.: *Experimental Spinal Cord Injury: Pathophysiology and Treatment. The Spine. Voll* (eds) Herkowitz, H. N., Garfin, S. R., Balderston, R. A., Eismont, F. J., Bell, G. R., Wiesel, S. W. Philadelphia. W. B. Saunders Company. 1992, 1247–1276.
79. Pringle, R. G.: *Effects of Injury on the Spinal Cord.Surgery of the Spine. Vol.2.* (eds) Findlay, G., Owen, R. Oxford.Blackwell Scientific Publications.1992, 999-1008.
80. Khan M, Griebel R. Acute spinal cord injury in the rat: comparison of three experimental techniques. *Can J Neurol Sci.* 1983 Aug;10(3):161–165.
81. Duncan EG, Lemaire C, Armstrong RL, Tator CH, Potts DG, Linden RD. High-resolution magnetic resonance imaging of experimental spinal cord injury in the rat. *Neurosurgery.* 1992 Sep;31(3):510–517.

82. Xarchas K, Bourandas J: Injuries and disease of the Spine in ancient times. *Spine* 2003; 28(13):1481–1484.
83. Crowe MJ, Bresnahan JC, Shuman SL, Masters JN, Beattie MS. Apoptosis and delayed degeneration after spinal cord injury in rats and monkeys. *Nat Med.* 1997 Jan;3(1):73–76.
84. Fu ES, Tummala RP. Neuroprotection in brain and spinal cord trauma. *Curr Opin Anaesthesiol.* 2005 Apr;18(2):181–187.
85. Gorio A, Gokmen N, Erbayraktar S, Yilmaz O, Madaschi L, Cichetti C, Di Giulio AM, Vardar E, Cerami A, Brines M. Recombinant human erythropoietin counteracts secondary injury and markedly enhances neurological recovery from experimental spinal cord trauma. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2002 Jul 9;99(14):9450–9455.
86. Sharma HS, Badgaiyan RD, Alm P, Mohanty S, Wiklund L. Neuroprotective effects of nitric oxide synthase inhibitors in spinal cord injury-induced pathophysiology and motor Functions: an experimental study in the rat. *Ann N Y Acad Sci.* 2005 Aug;1053:422–434.
87. Davis AE, Campbell SJ, Wilainam P, et al: Post conditioning lipopolysaccharide reduces the inflammatory infiltrate to the injured brain and spinal cord: a potential neuroprotective treatment. *Journal of Neuroscience*, 22: 2441–2450, 2005.
88. Faden AI, Jacobs TP, Holaday JW. Comparison of early and late naloxone treatment in experimental spinal injury. *Neurology.* 1982 Jun;32(6):677–681.
89. Kellogg EW 3rd, Fridovich I. Superoxide, hydrogen peroxide, and singlet oxygen in lipid peroxidation by a xanthine oxidase system. *J Biol Chem.* 1975 Nov 25;250(22):8812–8817.
90. Palaoğlu S, Akbay A, Bozkurt G: Pharmacological and Surgical Interventions Effecting the Healing in Acute Spinal Cord Injury, 2002.
91. Braun E, Fisher B, Jain KK, Lehl S, Springer C: Handbook of Hyperbaric Medicine 1998, 219-223.
92. Jain KK. Textbook of Hyperbaric Medicine-with Contributions by R. Neubauer, J.G., E.M., Caporesi-Toronto: Lewiston. Hogrefe and Huber Publishers, 1990 67–69.
93. Grim S.P., Lawrence J., Boddie A., Batson E.: Hyperbaric Oxygen Therapy. *Jama* 2216–2220, 1990.
94. Tibbles PM, Edelsberg JS. Hyperbaric-oxygen therapy. *N Engl J Med.* 1996 Jun 20;334(25):1642–1648.
95. Kindwall E.P.: A History of Hyperbaric Medicine. In: Hyperbaric Medicine Practice. Kõndwall E.P.(Ed), Best Publishing Company, Arizona, 1995, 2- 16.

96. Kindwall E.P.: Wound Healing. In: Hyperbaric Medicine Practice. Kindwall E.P. (Ed) Best Publishing Company, Arizona, 172–206, 1995.
97. Jain K.K.: Textbook of Hyperbaric Medicine. 2 ndi Revised Ed. 1996, 11- 12.
98. Gökben M.: Hiperbarik Oksijen Tedavisi. Anestezi Dergisi 9: 237–244, 2001.
99. Hammerlund C.: The Physiologic Effects of Hyperbaric Oxygen, In: Hyperbaric Medicine Practice Kindwall E(Ed)., Best Publishing Company, Arizona 1995, 17-32.
100. Jensen JA, Hunt TK, Scheuenstuhl H, Banda MJ. Effect of lactate, pyruvate, and pH on secretion of angiogenesis and mitogenesis factors by macrophages. Lab Invest. 1986 May;54(5):574–578.
101. Marks N., Datte K., Lahjta K.: Prolidase Activity in Sciatic Nerve. J Neuro Chem. 17:53–63, 1970.
102. Nachum Z., Reissman P., Dolberg S., Melamed Y.: Hyperbaric Oxygen for Purpura Fulminans, Proceeding of the 15th Meeting of the E.U.B.S. Bitterman N., Lincoln N. (Ed). Eliat 1989, 251- 257.
103. Çimşit M.: Hiperbarik Oksijen Tedavisi. Sendrom 2: 67–69, 1990.
104. Hunt T.K., Niinioski J., Zederfelt B.H., Silver I.A.: Oxygen in Wound Healing Enhancement: Celluler Effect of Oxygen. Hyperbaric Oxygen Therapy. Davis J.C., Hunt T.K., (Ed). Undersea Medical Society Inc. Maryland 1977, 111–122.
105. Uhl E, Sirsjö A, Haapaniemi T, Nilsson G, Nylander G. Hyperbaric oxygen improves wound healing in normal and ischemic skin tissue. Plast Reconstr Surg. 1994 Apr;93(4):835–841.
106. Park M.K., Muhvöch K.H., Myers R.A., Marzella R.: Effects of Hyperbaric Oxygen in Infectious Disease: Basic Mechanisms. Hyperbaric Medicine Practice, Kindwall E.P., (Ed) Best Publishing Company, Arizona 1995 141-171.
107. Hohn D.O.: Host Resistance Infection. Established and Emerging Concepts. In Hunt T.K.(ed). Wound Healing and Wound Infection. Theory and Surgycal Practise. Appleton-Century-Crofts, New York, 1980, 264- 280.
108. Grim P.S., Gottlieb L.J., Boddie A., Baston E.: Hyperbaric Oxygen Therapy. Jama. Vol 263: 2216–2220, 1990.
109. Kaptanoğlu E: Omurilik yaralanması ve değerlendirilmesi, Ed. Aksoy K, Temel Nöroşirürji, Türk Nöroşirürji Derneği yayınları, Ankara, 2005, s: 1144–1162.

110. Tator CH. Review of experimental spinal cord injury with emphasis on the local and systemic circulatory effects. *Neurochirurgie*. 1991;37(5):291–302.
111. Zileli M. Omurilik Yaralanmasının Farmakolojik Tedavisi, Omurilik ve Omurga Cerrahisi. Ed. M. Zileli, Fahir Özer, 1. Baskı, İzmir. Saray Medikal yayıncılık, s; 466–478, 1997.
112. Díaz-Ruiz A, Ibarra A, Pérez-Severiano F, Guízar-Sahagún G, Grijalva I, Ríos C. Constitutive and inducible nitric oxide synthase activities after spinal cord contusion in rats. *Neurosci Lett*. 2002 Feb 22;319(3):129–132.
113. Chabrier PE, Demerlé-Pallardy C, Auguet M. Nitric oxide synthases: targets for therapeutic strategies in neurological diseases. *Cell Mol Life Sci*. 1999 Jul;55(8–9):1029–1035.
114. Blantz RC, Satriano J, Gabbai F, Kelly C. Biological effects of arginine metabolites. *Acta Physiol Scand*. 2000 Jan;168(1):21–25.
115. Wada K, Chatzipanteli K, Kraydieh S, Busto R, Dietrich WD. Inducible nitric oxide synthase expression after traumatic brain injury and neuroprotection with aminoguanidine treatment in rats. *Neurosurgery*. 1998 Dec;43(6):1427–1436.
116. Nie H, Xiong L, Lao N et al (2006) Hyperbaric oxygen preconditioning induces tolerance against spinal cord ischemia by upregulation of antioxidant enzymes in rabbits. *J Cereb Blood Flow Metab* 26:666–674.