

T.C  
DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
ANESTEZİYOLOJİ VE REANİMASYON  
ANABİLİM DALI

**RATLARDA OLUŞTURULAN MEDULLA SPİNALİS  
TRAVMA MODELİNDE İNTRATEKAL YOLLA  
VERİLEN KETOROLAK TROMETAMİN'İN SPİNAL  
HÜCRE HASARINA ETKİSİ**

DR. ERGİN ALAYGUT

UZMANLIK TEZİ

İZMİR – 2007

T.C  
DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
ANESTEZİYOLOJİ VE REANİMASYON  
ANABİLİM DALI

**RATLARDA OLUŞTURULAN MEDULLA SPİNALİS  
TRAVMA MODELİNDE İNTRATEKAL YOLLA  
VERİLEN KETOROLAK TROMETAMİN'İN SPİNAL  
HÜCRE HASARINA ETKİSİ**

UZMANLIK TEZİ

DR. ERGİN ALAYGUT

Danışman Öğretim Üyesi: Prof. Dr. Ali Günerli

## **İÇİNDEKİLER**

<b>TEŞEKKÜR</b>	i
<b>TABLO LİSTESİ</b>	ii
<b>ŞEKİL LİSTESİ</b>	iii
<b>RESİM LİSTESİ</b>	iv
<b>GRAFİK LİSTESİ</b>	v
<b>KISALTMALAR</b>	vi-vii
<b>ÖZET</b>	viii
<b>SUMMARY</b>	ix
<b>GİRİŞ</b>	1
<b>AMAÇ</b>	2
<b>GENEL BİLGİLER</b>	3
Primer hasar mekanizmaları	4
Sekonder hasar mekanizmaları	5
Sistemik etkiler	5
Lokal etkiler	8
Spinal kord yaralanması sonrası temel mekanizmalar	8
DeneySEL spinal kord travması sonrası dejeneratif olaylar	9
İnsan spinal kord yaralanması, deneySEL modeller ile benzerlikleri ve farklılıkları	10
Spinal kord yaralanmalarında medikal tedaviler	12
Omurilik hasarında potansiyel olarak etkili olabilecek ilaçlar	12
Nonsteroid antiinflatuvar ilaçların sınıflandırılması	13
Nonsteroid antiinflatuvar ilaçların santral etkileri	13
Ketorolak trometamin	14
Farmakodinamik özellikleri	14
Yan etkileri	14
Santral sinir sistemi etkileri	14
Gastrointestinal etkileri	15
Hematolojik etkileri	15
Renal etkileri	15
Ratlarda vertebral kolon, spinal kord ve beyin omurilik sıvısı (BOS)	16

Basso, Beattie, Bresnahan (BBB) skorlaması	19
<b>GEREÇ VE YÖNTEM</b>	22
Hayvanların türü, bakım yeri ve koşulları	25
Çalışma dışı bırakılma kriterleri	22
Hazırlık	23
Kateterin hazırlanması	23
İlacın hazırlanması	23
Deneklere kateter uygulaması ve anestezi	23
Spinal travma oluşturulması	25
Deney grupları ve ilaç dozları	27
Davranış testi ve fonksiyonel kayıpların değerlendirilmesi	27
Histopatolojik değerlendirme	27
Lezyon Alanı	28
İstatistiksel yöntem	28
<b>BULGULAR</b>	30
Vücut Ağırlıkları	30
BBB Skorları	30
Lezyon alanı	31
Histopatolojik Bulgular	32
<b>TARTIŞMA</b>	34
<b>SONUÇ VE ÖNERİLER</b>	39
<b>KAYNAKLAR</b>	40
<b>Ek 1: ETİK KURUL İZİN BELGESİ</b>	48

## TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım, hekimlik sanatının ve anesteziyolojinin temel ilkelerini öğrendiğim hocalarım; Sayın Prof. Dr. Zahide Elar'a, Sayın Prof. Dr. Emel Sağıroğlu'na, Sayın Prof. Dr. Atalay Arkan'a, Sayın Prof. Dr. Erol Gökel'e,

Tez araştırmamı destekleyen, katkı ve yardımlarını esirgemeyen danışman hocam Sayın Prof. Dr. Ali Günerli'ye,

Tez araştırmamın yapımı sırasında katkı ve yardımlarını esirgemeyen Doç. Dr. Necati Gökmen'e,

Tez araştırmamı yapmaya başladığım ilk günden bitimine kadar tüm aşamalarında yardımlarını esirgemeyen Prof. Dr. Osman Yılmaz, Doç. Dr. Semih Küçükgüçlü, Yard. Doç. Dr. Alper Bağrıyanık, Dr. Kubilay Oransay, Arş. Gör. Efsun Kolatan'a

Asistanlığım süresince birlikte çalıştığım, eğitimime katkıda bulunan bölümümüz tüm öğretim üyelerine ve uzmanlarına,

Tez araştırmamda bana yardımcı olan Uzm. Dr. Can Canatan, Uzm. Dr. Ertuğrul Öğün, Uzm. Dr. Hacı Baklaya, Dr. Alper Doğan ve Dr. Burak Küçükebe başta olmak üzere tüm asistan arkadaşlarıma,

Anestezi teknikerlerine, ameliyathane, yoğun bakım, derlenme ünitesi, ağrı ünitesi, gündüz hastanesi hemşire ve personeline, bölüm sekreterlerine ve tanıma fırsatı bulduğum tüm hastane çalışanlarına,

Beni bugünlere getiren hayatım boyunca benden desteğini, sevgisini ve sabrını esirgemeyen aileme,

İyi ve kötü günde her zaman yanımda olan sevgili eşim Dr. Demet Alaygut'a  
Sonsuz sevgi ve saygılarımı sunar, teşekkür ederim.

Dr. Ergin Alaygut

## **TABLO LİSTESİ**

<b>Tablo No</b>	<b>Başlık</b>	<b>Sayfa No</b>
1	Deneysel omurilik hasarlanma modelleri	4
2	Sekonder yaralanma mekanizmaları	6
3	İnsan ve kemiricilerde spinal kord yaralanmasında benzerlik ve farklılıklar	11
4	Rat ve insan beyin omurilik sıvısının biyokimyasal özellikleri	19
5	Histopatolojik Skorlama	28
6	Deneklerin vücut ağırlık ortalamaları	30
7	Grupların lezyon alanlarının ortalama değerleri	31
8	Grupların histopatolojik skorlarının ortalama değerleri	32

## **SEKİL LİSTESİ**

<b>Şekil No</b>	<b>Başlık</b>	<b>Sayfa No</b>
1	Spinal kord sekonder yaralanma patofizyolojisi	7
2	Ketorolak Trometamin	14
3	Ratta iskelet sistemi	16
4	Ratta spinal kordun servikal ve lumbar genişlemeleri	17
5	Ratın spinal kord kesiti	18

## **RESİM LİSTESİ**

<b>Resim No</b>	<b>Başlık</b>	<b>Sayfa No</b>
1	Spinal kord kliplenmesi	26
2	Klips'in kaldırılması	26
3	Grup K50'deki 3.denekten alınan kesitte görülen glial hücre artışı	33
4	Grup K400'deki 3.denekte vaskülarizasyonda artış, hemoraji, glial hücre artışı	33



## **GRAFİK LİSTESİ**

<b>Grafik No</b>	<b>Başlık</b>	<b>Sayfa No</b>
1	Grupların davranış derecelendirme skorları ortalama değerleri	31

## **KISALTMALAR**

KT.....	Ketorolak Trometamin
İT.....	İntratekal
NSAİ.....	Nonsteroid antiinflamatuvar
TRH.....	<i>Thyrotropin releasing hormone</i>
NMDA.....	<i>N-Methyl D-Aspartate</i>
AMPA.....	<i>α-Amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazole propionate</i>
NOS.....	Nitrik oksit sentaz
COX.....	<i>Cyclo-oxygenase</i>
COX1.....	<i>Cyclo-oxygenase 1</i>
COX2.....	<i>Cyclo-oxygenase 2</i>
5-LO.....	5 Lipoksigenaz
PG.....	Prostaglandin
Tx.....	<i>Thromboxane</i>
PMN.....	Polimorf nötrofil
ATP.....	Adenozin trifosfat
Ca <sup>++</sup> .....	Kalsiyum
Na <sup>+</sup> .....	Sodyum
Cl <sup>-</sup> .....	Klor
NO.....	Nitrik oksit
NSAİİ.....	Nonsteroid antiinflamatuvar ilaçlar
BOS.....	Beyin omurilik sıvısı
BBB.....	Basso, Beattie, Bresnahan
AE.....	Arka ekstremit
ÖE.....	Ön ekstremit
g.....	Gram
sn.....	Saniye
mL.....	Mililitre
mg.....	Miligram
SF.....	Serum Fizyolojik
G.....	<i>Gauge</i>

Polietilen.....PE  
kg.....Kilogram  
cm .....Santimetre  
mm.....Milimetre  
 $\mu$ L..... Mikrolitre  
 $\mu$ g.....Mikrogram  
 $\mu$ m.....Mikrometre  
H-E.....Hematoksilen eozin  
SS.....Standart sapma  
PGI.....Prostasiklin  
LTC<sub>4</sub>.....Lökotrien C<sub>4</sub>  
°C.....Santigrad derece

## **ÖZET**

### **RATLARDA OLUŞTURULAN MEDULLA SPİNALİS TRAVMA MODELİNDE İNTRATEKAL YOLLA VERİLEN KETOROLAK TROMETAMİN'İN SPİNAL HÜCRE HASARINA ETKİSİ**

**Dr. Ergin Alaygut, Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı, İzmir/Türkiye.**

**Amaç:** Çalışmamızda spinal kord travması oluşturulan ratlarda, intratekal verilen ketorolak trometamin'in spinal hücre hasarına etkisinin araştırılması amaçlandı.

**Gereç ve Yöntem:** Çalışmaya 18 adet rat alındı. Anestezi altında deneklere spinal kateter takıldı ve tespit edildi. Sonrasında spinal kord travması oluşturuldu. Denekler randomize olarak 3 gruba ayrıldı. **Grup S (n:6);** Deneklere spinal kateterden 10 µL serum fizyolojik verildi. **Grup K50 (n:6);** Deneklere spinal kateterden 10 µL SF içinde sulandırılmış 50 µg KT, **Grup K400 (n:6);** Deneklere spinal kateterden 10 µL SF içinde sulandırılmış 400 µg KT verildi.

Tüm gruplara ilaç verildikten sonra spinal kateter 5 µL SF ile yıkandı. İntratekal ketorolak trometamin uygulaması sonrası 4.,12., 24., 48. ve 72.saat davranış derecelendirme skorlamaları yapıldı. Deneklerin spinal kordundan alınan kesitler histopatolojik olarak değerlendirildi.

**Bulgular:** Davranış derecelendirme skorlamaları karşılaştırıldığında; 48 ve 72. saatlerde Grup K400'de davranış derecelendirme skorlarının ortalama değerleri anlamlı yüksek bulundu ( $p<0.05$ ). Lezyon alanı ortalama değerleri karşılaştırıldığında; Grup K50 ve Grup K400'de lezyon alanı ortalama değerleri anlamlı düşük bulundu ( $p<0.05$ ). Histopatoloji skorları ortalama değerleri karşılaştırıldığında, Grup K400 histopatoloji skorları ortalama değerleri anlamlı düşük bulundu ( $p<0.05$ ).

**Sonuç:** Spinal kord travması oluşturulan ratlarda intratekal verilen 400 µg ketorolak trometamin'in spinal hücre hasarını azaltıcı etkisi olduğunu saptadık.

**Anahtar kelimeler:** İntratekal, ketorolak trometamin, spinal travma, spinal hücre hasarı

## **SUMMARY**

### **EFFECTS OF THE INTRATHECALLY ADMINISTERED KETOROLAC TROMETAMIN ON SPINAL CELL INJURY IN TRAUMA MODEL OF MEDULLA SPINALIS IN RATS**

**Objective:** The aim of this study was to investigate the effects of intrathecally administered ketorolac trometamin on spinal cell damage, in spinal cord traumatized rats.

**Material and Method:** Eighteen rats were included in this study. The spinal cord was traumatized, after spinal catheter was placed and fixed to the each rat under anesthesia. The subjects were randomized into three groups: **Group S (n:6)**; Sterile saline solution (10 µL) was administered by spinal catheters; **Group K50(n:6)**; Fifty microgram ketorolac trometamin solution was diluted in 10 µL of saline and was administered to subjects through spinal catheters; **Group K400 ( n:6)**; Four hundred microgram ketorolac trometamin was diluted in 10 µL of saline and was administered to subjects through spinal catheters. The spinal catheters were flushed with 5 µL of sterile saline solution after the drug administration in all groups. The scores according to the “Behavior Rating Scale (BRS)” were determined at the 4th, 12th, 24th, 48th and 72nd hours after intrathecally administration of ketorolac tromethamin. The cross sections of spinal cord were examined pathologically. The percentage of the damaged spinal cord area was determined in cross sections.

**Results:** When groups were compared according to the BRS scores; the mean values of the BRS scores was significantly high in group K400 ( $p < 0.05$ ) at 48th and 72nd hours. The mean values of the damaged spinal cord area were significantly low in group K50 and group K400 ( $p < 0.05$ ). The mean values of the histopathology scores were compared and it was significantly low in group K400 ( $p < 0.05$ ).

**Conclusion:** In this study, intrathecally administration of 400 µg ketorolac tromethamine resulted in the attenuation of the spinal cell damage in spinal cord traumatized rats.

**Keywords:** intrathecally, ketorolac trometamin, spinal trauma, spinal cell damage

## GİRİŞ

Spinal kord yaralanmasına bağlı geri dönüşümsüz paralizi, yüzyılı aşkın süredir tanınmakta (1) ve nörobiyolojisi açıklanmaya çalışılmaktadır (2). Spinal kord hasarına bağlı olarak istemli motor, duyuşal, ürolojik ve seksüel fonksiyonların yanında solunumsal, kardiyovasküler, gastrointestinal ve kas-iskelet sistemleri de etkilenir (3). Spinal kord hasarı oluşturulması ile ilgili birçok deneysel model geliştirilmiştir. Bu deneysel modeller; kesi (4-6), darbe (7,8), klip (kompresyon) (9,10), ve yan spinal dislokasyon (11) oluşturulmasıdır. Deneysel modeller ile insanda spinal kord yaralanması sonrası gelişen patofizyolojik süreçler açıklanmaya çalışılmakta ve nöron koruyucu tedavi seçenekleri geliştirilmektedir (12). Akut spinal kord yaralanmasında kabul edilen tek standart tedavi seçeneğinin metilprednizolon olduğu bildirilmiştir (13,14).

Spinal kord yaralanmasında pek çok farmakolojik ajan (GM-1 gangliozid, nalokson, *thyrotropin releasing hormon* (TRH), nimodipin, tirilazad mesilat ve gasilidin) denenmesine rağmen klinik yararı gösterilememiştir (15). Yeni nöron koruyucu ilaçlar içinde minosiklin ve eritropoetin ile ilgili yapılan deneysel çalışmalar ümit vermektedir (15).

Spinal kord yaralanmasının akut döneminde hem yaralanma bölgesinde hem de birçok dejeneratif mekanizma ile uzak sinir dokularında ilerleyici sekonder hasar oluşmaktadır. Spinal kord hasarının oluşması, birçok endojen nöron koruyucu bileşiklerin salgılanmasına ve iyileşme yanıtlarının başlamasına neden olur. Bu iyileşme yanıtlarının mekanizmaları açıklandığında, spinal kord hasarının tedavisinde yeni seçeneklerin gelişmesi sağlanacaktır (16).

Ketorolak Trometamin (KT) güçlü analjezik aktivitesi olan nonsteroid anti-inflamatuvar (NSAİ) bir ilaçtır. Uygun dozlarda kullanıldığında orta ve şiddetli ağrılarda opioidlere alternatif veya adjuvan olarak kullanılabilir (17). Opioidlerle karşılaştırıldığında uzun süreli tedavide fiziksel bağımlılık ve tolerans geliştirmedeği bildirilmiştir (18). Deneysel modellerde KT solusyonlarının irritan etkisinin olmadığı, ayrıca *Cyclo-oxygenase* (COX) inhibitör aktivitesi nedeniyle ateşli durumlarda, akut ve kronik inflamasyonda etkili olduğu gösterilmiştir (19).

İntratekal (İT) yolla KT'in analjezik etkinliği; farelerde (20), ratlarda (21-23), köpeklerde (24) ve insanda (25) gösterilmiştir. Ratlara İT yolla mikromolar konsantrasyonlarda uygulanan KT'in belirgin antinosiseptif etkisi saptanmıştır. (21,26). Hsieh ve ark. (27) spinal kord iskemisi oluşturulan ratlarda İT Ketorolak trometamin'in nöron koruyucu etkisinin olduğu ve motor fonksiyonları koruduğunu bildirmişlerdir.

*Pubmed'de* (2006 Ağustos tarihine kadar) yaptığımız literatür taramasında, deneysel spinal kord travması oluşturulan ratlarda intratekal yolla uygulanan KT'nin, motor fonksiyon, lezyon alanı ve spinal hücre hasarına etkisini araştıran çalışma bulunmadığını saptadık.

### **Amaç:**

Çalışmamızda spinal kord travması oluşturulan ratlarda intratekal verilen KT'nin motor fonksiyon, lezyon alanı ve spinal hücre hasarına etkisinin araştırılması amaçlandı.

## **GENEL BİLGİLER:**

Spinal kord hasarı yüzyıllardır bilinen, farklı klinik özellikler gösteren, mortalite ve morbidite açısından bireysel, sosyal, psikolojik ve ekonomik yaşamı olumsuz etkileyen patolojik bir durumdur. Her yıl yaklaşık 20-40/milyon kişide bu hasar oluşur (28).

Spinal kord hasarı ve diğer hastalıklarının tanı ve tedavisi ile ilgili çalışmalar antik döneme kadar uzanmaktadır (29). Hipokrat, paraplejiyi tanımlamıştır (30). Ancak omuriliğin fizyolojik fonksiyonunu açıklamaktan çok, travma sonrası oluşan omurga deformitelerinin düzeltilmesi amacıyla traksiyon uygulamasının yapılmasını önermiştir (30). Sonntag (31) ise 'Nöroşirürji Tarihi' adlı kitabında Galen'in çalışmalarına dikkat çekmiş ve deneysel olarak kesilen medulla segmentinin altında duyu ve hareket kaybını saptadığını belirtmiştir.

Günümüze kadar insan omurilik hasarını taklit edebilecek, tanı ve tedavide gelişmeler sağlanmasında yardımcı olacak, birçok deneysel omurilik hasar modeli geliştirilmiştir. 1978 yılında Rivlin ve Tator (9) klip kompresyon modelini açıklamış ve omuriliğe değişik süre ve güçte kompresyon uygulamıştır. Bu modelde klip kapanma gücü değiştirilerek istenen şiddette hasar oluşturulmuştur. Deneysel modelin en önemli avantajı; omuriliğin tamamının travmaya maruz bırakılması ve aynı zamanda kan akımının da kesilerek iskemi oluşturmasıdır ki bu da insanlarda meydana gelen travma sonrası omurilik hasarına benzer bir model olmasını sağlamaktadır (32). Bu modellerle birlikte birçok deneysel omurilik hasarı modeli geliştirilmiştir (Tablo 1).



**Tablo-1: Deneysel omurilik hasarlanma modelleri (33)**

**A) Travmatik Yaralanma**

- 1- Akut Kinetik Kompresyon – kaf, klip, balon, vertebral dislokasyon, *impactor*.
- 2- Akut Statik Kompresyon –ağırlık uygulanması
- 3- Ağırlık Düşürme
- 4- Akselerasyon-Deselerasyon
- 5- Distraksiyon
- 6- Transeksiyon-parsiyel, tam, lazer, bistüri

**B) Non-travmatik Yaralanma**

- 1- İskemi-aort oklüzyonu, selektif arter veya ven oklüzyonu
- 2-Tümör kompresyonu
- 3- Kimyasal

**PRİMER HASAR MEKANİZMALARI**

Medulla spinalise darbe olduğu ilk anda nöron ve aksonlarda oluşan mekanik hasar; primer hasar olarak adlandırılmaktadır. Primer hasar spinal kordun kendisine veya çevresindeki vertebral kolona ait çeşitli travma oluşma şekillerini takiben gelişir (34).

Medulla spinalis içindeki kanama, mekanik hasar sonrası erken dönemde ortaya çıkarken, kan akımının kesintiye uğraması daha geç meydana gelir. Kan akımının kesilmesi hipoksi ve iskemi ile birlikte lokal enfarkt oluşmasını sağlar. Bu özellikle yüksek metabolik gereksinimi olan gri cevherin hasarlanmasına yol açar. Hasarlanan alandan geçen nöronlar fiziksel olarak kesintiye uğrar ve myelin kalınlıklarında azalma meydana gelir. Gelişen ödem ve makrofajlar da sinir iletilisinin bozulmasına katkıda bulunur (35). Sonuç olarak gri cevherin geri dönüşümsüz hasarının ilk saatler içinde olduğu, beyaz cevherin ise 72 saat içerisinde geri dönüşsüz hasarlandığı düşünülmektedir (36).

## **SEKONDER HASAR MEKANİZMALARI**

Primer mekanik hasar daha sonra hasarlanmanın büyümesine neden olacak sekonder mekanizmaların oluşmasında bir çekirdek işlevi görür. Bu sekonder hasar mekanizmaları; nörojenik şok, hemoraji ve iskemi-reperfüzyonu içeren damarsal problemler, eksitotoksisite, kalsiyumla ilişkili sekonder hasar, sıvı elektrolit dengesizliği, immünolojik hasar, apoptoz ve mitokondriyal disfonksiyonu içermektedir. Sekonder hasarın meydana gelmesine neden olan mekanizmalar sistemik ve lokal etkiler olmak üzere iki kısımda incelenir (37).

## **SİSTEMİK ETKİLER**

Akut omurilik hasarının olası sistemik etkileri nörojenik şok ve solunum yetmezliğidir (37). Oluşan nörojenik şokun derecesi meydana gelen omurilik hasarının seviyesi ile ilişkilidir (38). Spinal kordun travmatik hasarı sonucunda spinal kord otoregülasyonunun kaybolması ve sistemik hipotansiyon oluşması posttravmatik iskemiye şiddetlendirir (32).

**Tablo-2: Sekonder yaralanma mekanizmaları (39)**

**SİSTEMİK FAKTÖRLER**

Nörojenik şok

Respiratuvar yetmezlik

**LOKAL FAKTÖRLER**

Vasküler etki

Glutamat salınımı

Membran hasarı

Ödem

Kord basısı

İnflamasyon

**Sistemik Etkiler ( Nörojenik şok)**

Kalp hızında kısa süreli artış, daha sonra uzun süreli bradikardi

Kan basıncında kısa süreli artış, sonra uzun süreli hipotansiyon

Periferik dirençte azalma

Kardiyak debide azalma

**Omurilik Dolaşımında Lokal Vasküler Hasar**

Kapiller ve venüllerde mekanik bozulma

Özellikle gri cevherde hemoraji

Mikrodolaşımda kayıp-mekanik, tromboz,vazospazm

**Biyokimyasal Değişiklikler**

Eksitotoksisite-glutamat

Nörotransmitter birikimi

Ketakolaminler-noradrenalin, dopamin

Araşidonik asit salınması

Serbest radikal üretimi

Eikozanoid üretimi

Prostaglandinler

Lipid peroksidasyonu

Endojen opioidler

Sitokinler

**Elektrolit Kaymaları**

Hücre içi kalsiyum ve sodyumda artış

Hücre dışı potasyumda artış

**Yangısal Yanıt**

Serbest radikal üretimi

Makrofajlar

Aksonal yıkım, miyelin artıklarının salınımı

Sitokinlerin salınması

Glial hücre aktivasyonu

Oligodendrositlerde sitotoksik etkiler

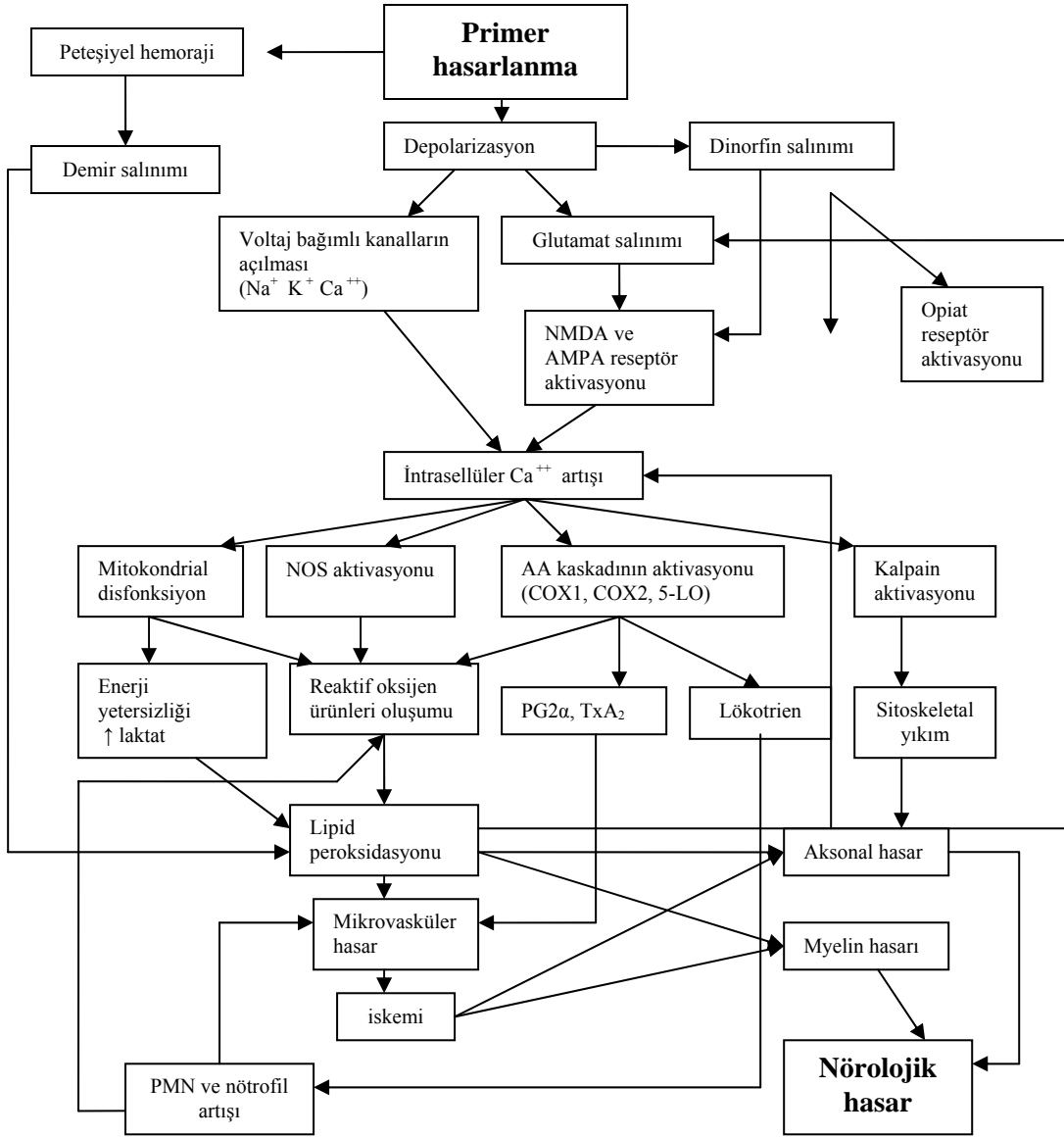
Wallerian dejenerasyon

**Ödem**

**Apoptoz**

**Enerji metabolizmasında kayıp**

ATP üretiminde azalma



**Şekil-1: Spinal kord sekonder yaralanma patofizyolojisi (40)**

## LOKAL ETKİLER

Akut spinal kord travmasının başlangıcında ve sonrasında çeşitli mekanizmaların meydana getirdiği etkilerle, omurilik üzerinde vasküler hasara bağlı ciddi değişiklikler oluşmaktadır. Bu vasküler hasar hemorajik ve iskemik hasarlanmayı da beraberinde getirmektedir (35). Başlangıçta mekanik travma ile venül ve kapiller damarlarda oluşan yaralanma, mikrosirkülasyonun bozulmasına ve spinal kord hasarının rostral-kaudal yayılmasına neden olur (41,42).

## SPİNAL KORD YARALANMASI SONRASI TEMEL MEKANİZMALAR

Spinal kord yaralanması sonrası dejeneratif mekanizmalar, akut, ara ve kronik faz olmak üzere üç dönemde incelenebilir. Akut faz direkt mekanik hasar nedeniyle oluşur. Acil tedavi uygulanmaz ise hasarlanmış nöral ve endotelial dokulardaki hücre ölümü hızla gelişir.

Ara dönem spinal kord hasarından dakikalar ile haftalar sonra gelişir. Hipoksiyi izleyen vasküler yaralanma, Adenozin trifosfat (ATP) rejenerasyon yetersizliği, hücre içine kalsiyum girişi sonucu gelişen eksitotoksikite ve serbest radikal üretiminin neden olduğu lipid peroksidasyonu sekonder olayların neden olduğu hasarı artırır. Ayrıca apoptoz ve oluşan inflamatuvar reaksiyonlar hasarı daha da şiddetlendirir.

Kronik dönem, spinal kord yaralanmasından günler sonra başlar ve yıllarca sürebilir. Bu dönem spinal kord hücrelerinin apoptozu ve demyelinizasyonu ile karakterizedir (43).

Travmatik hasar sonucu astrositler ortama ATP salınmasına neden olur. Salınan ATP, pürin reseptörlerine bağlanır. Böylece spinal nöronlardaki iyon kapılı kanalların açılıp, hücre içine kalsiyum ( $Ca^{++}$ ) girişi artarak sitozolde  $Ca^{++}$  düzeyinin artışına neden olur. Bu da eksitotoksik hücre ölümünü artırır. Spinal kord travması oluşturulan ratlarda pürin reseptörleri geçici bloke edildiğinde, hasar bölgesinde hücre ölümünde azalma ve belirgin fonksiyonel iyileşme saptandığı bildirilmiştir (44).

## Deneysel Spinal Kord Travması Sonrası Dejeneratif Olaylar

Spinal kord travması, hasar bölgesindeki nöronlar, astrositler, oligodendrositler ve endotelial hücrelerin ölümüne neden olur. Gerilen aksonların özellikle kalın myelinli olanları membran hasarına uğrar(45). Bunu ilerleyici akson hasarı izler. Ayrıca lokal kan damarlarındaki endotelial hücrelerin ölümü hemoraji ile sonuçlanır. Böylece hasarlanan bölge ve çevresine oksijen ve beslenme desteği sağlanamaz. Yaralanmanın akut fazında lezyon ve çevresindeki parankime nötrofil infiltrasyonu ile birlikte kompleman aktivasyonu gelişir (46,47). Vasküler hasar ve inflamasyona bağlı spinal kordda ödem oluşur. Hemorajik bölge başlangıçta yüksek derecede vaskularize gri cevherle sınırlı iken dakikalar ve saatler içerisinde beyaz cevherin, rostral - kaudal bölgelerine yayılır. Bu yayılma, hasara sekonder olarak subakut fazda hatta bazen kronik fazda yıllarca sürebilir. Devam eden hücre ölümü ile birlikte hücre dışı sıvıda glutamat gibi aminoasitler artarak eksitotoksisiteye neden olur (48).

Birçok lokal ve uzak mikroglia hücresi yaralanmadan sonra aktive olur ve aktivasyon süreci dört haftayı geçmez (16).

Lipid peroksidasyonu ve serbest radikal oluşumu yakındaki sinir dokusunun hasarına katkıda bulunmaktadır. Eksitator aminoasitlerin indüklediği  $Ca^{++}$  girişi, enerji yetmezliği, nitrik oksit (NO) üretimi oksidatif stres ve membran hasarı gibi birçok mekanizma hasarın başlangıcındaki hücre ölümüne neden olabilir (49) .

İlk hafta monositler, makrofajlar ve T lenfositler hasarlı bölgeye hareket eder . Lenfosit invazyonu daha erken başlar (50). Sinir dokusunda makrofaj ve lenfositlerin geliştirdiği hasar daha şiddetlidir (51). Oligodendrositler ise apoptoz sonucu ölür. Sekonder fazda skar oluşumunda rolü olan meningeal fibroblastlar ve astrositler tarafından ekstrasellüler aksonal büyüme inhibitörü proteoglikanlar salınır.

Kronik faz ise spinal kordun atrofiyle sonuçlanır. Apoptotik hücre ölümü hasarın uzağında halen devam etmektedir. Oligodendrositler yok olsa da demyelinizasyon uzun süreler devam eder. Skar dokusu yaralanma bölgesinin çevresinde kalır. Dokuların kaybı ve temizliği, içi sıvı dolu kistlerin oluşumuna neden olur. Bazı hücreler ve moleküller sinir dokusunu koruma ve tamir görevi üstlenir ancak yine de motor ve sensoriyal sistemleri içeren birçok dokuda fonksiyon kaybı gelişir (16)

## **İnsan Spinal Kord Yaralanması: Deneysel Modeller İle Benzerlikleri ve Farklılıkları**

İnsanlarda ve kemiricilerde spinal kord yaralanmasındaki morfolojik değişiklikler birbirine benzemektedir. İnsanlarda inflamatuvar komponent daha az etkilidir. Ratlarda spinal kontüzyonda sitokinlerin hızlı artışı insanlarla benzerdir (52). İnsanlarda ratlara göre astroglial yanıt belirgin şekilde azalmış ve gecikmiş olup ılımlı bir astroglial skar gelişir (53). Spinal kord hasarında *Schwann* hücre yanıtı insanlarda sık kemiricilerde ise daha az sıklıkta görülür.

Spinal kord hasarında yanıtları ve yeni tedavileri değerlendirmek için birçok deneysel model geliştirilmiştir. Kontüzyon modeli, insanlardaki hasara en yakın spinal kord hasarı gibi görünmektedir (16).

**Tablo-3: İnsan ve kemiricilerde spinal kord yaralanmasında benzerlik ve farklılıklar (16)**

	<b>Kemirici</b>	<b>İnsan</b>
<b>Dejeneratif süreçler</b>		
Vasküler yanıt	Hemoraji, anjiogenezis	Hemoraji, anjiogenezis
İnflamasyon	Aşırı	Daha az olmasına rağmen benzer sitokin ekspresyonu
Demyelinizasyon	Evet	Evet (daha az oranda)
Aksonal dejenerasyon	<i>Wallerian</i> dejenerasyon	<i>Wallerian</i> dejenerasyon (daha belirgin)
Gliyal skar	Aşırı	Aşırı değil
Kist oluşumu	Rat evet; fare hayır	Evet
<i>Schwann</i> hücre yanıtı	Az oranda invazyon	Aşırı invazyon
<b>Rejeneratif süreçler</b>		
Sinir liflerinde filizlenme	Evet	Evet
Remyelinizasyon	Evet	Evet
Zarar görmeyen sinir liflerinin uyumu	Evet	Evet



## **SPİNAL KORD YARALANMALARINDA MEDİKAL TEDAVİLER (28)**

### **Akut tedaviler**

Akut tedaviler nöroprotektif ilaçları içerir ve dört gruba ayrılır:

- Antioksidanlar,
- Nörotransmitter reseptör blokerleri,
- Fosfokinaz stimulatörleri,
- Fosfataz inhibitörleri.

### **Kronik tedaviler**

Rejenerasyon ve remiyelinizasyon yoluyla fonksiyonların iyileşmesini sağlar.

İyileştirici tedavi üç kategoride incelenir:

- Büyüme ve büyümeyi inhibe eden faktör blokerleri,
- İntrasellüler haberci modulatörler,
- Nakledilebilen hücreler veya materyaller

### **Omurilik Hasarında Potansiyel Olarak Etkili Olabilecek İlaçlar (28)**

- 1- Metilprednizolon
- 2- Gangliozid (gm-1)
- 3- Larazoidler (trilazad mesilat)
- 4- Opioid antagonistleri (naloksan)
- 5- Eksitatör aminoasit antagonistleri
- 6- Kalsiyum kanal blokerleri
- 7- Potasyum kanal blokerleri
- 8- Serbest radikal tutucuları
- 9- Antiinflamatuvar ajanlar
- 10- Nörotransmitter reseptör agonistleri
- 11- Nörotropik faktörler
- 12- Fetal doku transplantasyonu
- 13- Nötralizan antikorlar
- 14- Melatonin
- 15- Hiperbarik oksijen
- 16- Sistemik hipotermi

## NONSTEROİD ANTIİNFLAMATUVAR İLAÇLARIN (NSAİ) SINIFLANDIRILMASI

NSAİ, kimyasal yapılarına göre dokuz gruba ayrılırlar.

1. Salisilatlar (aspirin ve sodyum salisilat)
2. Para-aminofenol türevleri (parasetamol)
3. Pirazolon türevi ilaçlar (aminopirin, propifenazon, dipiron, fenilbutazon, oksifenbutazon)
4. Profenler (ibuprofen, naproksen, fenbufen, tiaprofenik asit, ketoprofen, fenoprofen kalsiyum)
5. Fenilasetik asit türevleri (diklofenak sodyum, nabumeton)
6. İndolasetik asit türevleri (indometasin, tolmetin, ketorolak trometamin, sulindak)
7. Fenamik asit türevleri (mefenamik asit, flufenamik asit, etofenamit, sodyum meklofenamat)
8. Oksikamlar (piroksikam, tenoksikam)
9. Diğerleri (Prokuazon, Azopropazon, metotrimoprazin) (54)

## NONSTREEROİD ANTIİNFLAMATUVAR İLAÇLARIN SANTRAL ETKİLERİ

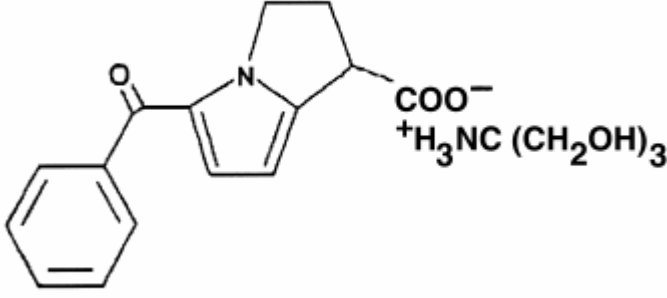
Yapısal yönden çeşitli farklılıklar olmakla birlikte NSAİ ilaçların hepsi COX enziminin etkilerini baskılayarak prostaglandin (PG), tromboksan A<sub>2</sub> (TxA<sub>2</sub>) ve prostasiklin oluşumuna engel olur (55). NSAİ ilaçların santral sinir sistemindeki (SSS) etkileri tam olarak bilinmemekle birlikte, etki mekanizmaları ile ilgili birçok teori ortaya atılmıştır. Bunlar inen inhibitör yolağın inhibisyonu, çeşitli nörotransmitterlerin (*calcitonin gene related peptide* (CGRP), Substans P, endojen opioidler, serotonin) salınımının engellenmesi ve PG oluşumunun önlenmesidir (56).

Santral yolla uygulanan NSAİ ilaçların analjezik etkinlikleri, mekanik ve termal uyarılar veya inflamasyon ile ilişkili deneysel ağrı modellerinde değerlendirilmiştir. İndometazin, flurbiprofen, asetaminofen, ketorolak, ibuprofen, asetilsalisilik asit, diklofenak, ketoprofen ve naproksen gibi birçok NSAİ ilaç, İT ve epidural yollarla uygulanmıştır (55).

## KETOROLAK TROMETAMİN

Ketorolak Trometamin, analjezik, antiinflamatuvar ve antipiretik etkileri olan NSAİ ilaçtır. Pirolasetik asit derivativesidir.

Kimyasal formülü: C<sub>19</sub>H<sub>24</sub>N<sub>2</sub>O<sub>6</sub>



**Şekil 2. Ketorolak Trometamin** ((±)-5-benzol-2,3-dihidro-1H-pirozolin-1-karboksilik asit,2-amino-2-(hidroksimetil)-1,3-propanediol) (57).

### Farmakodinamik Özellikleri

Prostaglandin, prostasiklin ve tromboksanın sentezini sağlayan COX enzim inhibisyonu başlıca etki mekanizması olarak kabul edilmektedir (17).

NSAİ ilaçlar santral yolla verildiklerinde sistemik yolla verilen dozun yüzde biri ile aynı düzeyde analjezi sağlamaktadır. COX inhibitörlerinin, İT yolla uygulandıklarında ağrılı stimuluslara elektrofizyolojik ve davranışsal cevapları azalttığı gösterilmiştir (55).

### Yan etkileri

Klinik olarak en önemli yan etkileri gastrointestinal ve hematolojik sistem ile böbrekler üzerindeki olumsuz etkileridir (58).

### Santral sinir sistemi etkileri

Ketorolak Trometamin'in sağlıklı gönüllülere intratekal olarak 0.25, 0.5, 1, ve 2 mg dozlarda verilmesi ile yapılan Faz 1 çalışmada ciddi bir yan etki gözlenmemiştir (25).

Ketorolak'ın ratlara ve köpeklere intratekal yolla uygulandığı bir çalışmada KT'nin spinal hücre hasarı oluşturmadığı ve spinal hücrelerde PG sentezini azalttığı bulunmuştur (24).

### **Gastrointestinal etkileri**

Diğer NSAİ ilaçlar gibi, PG bağımlı gastrik asit inhibisyonunu azaltmaktadır. Gastrik mukozal irritasyondan şiddetli ülserasyon ve kanamaya kadar değişen hasarlanmalara neden olabilir.

### **Hematolojik etkileri**

Tromboksan A<sub>2</sub> oluşumunun önlenmesine bağlı olarak kanama zamanını uzatır. KT'in neden olduğu kanama zamanı uzaması diğer NSAİ ilaçlar ile benzerdir.

### **Renal etkileri**

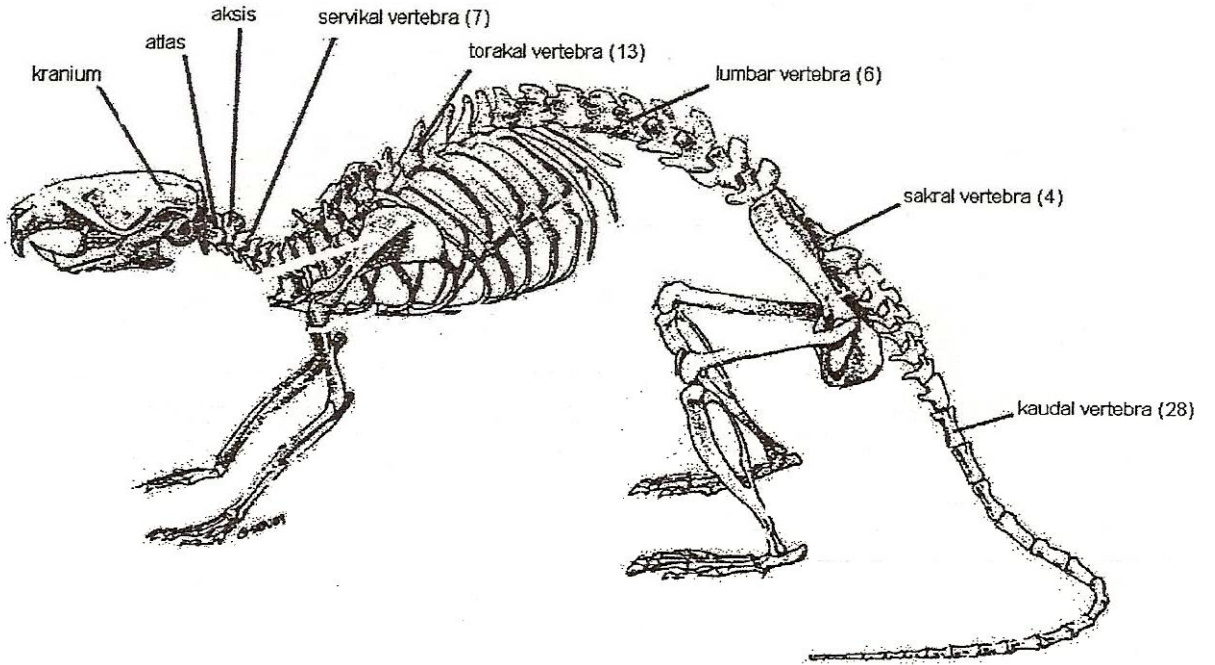
Prostaglandinlerin vazodilatatör etkileri böbrek fonksiyonları normal olan hastalarda önemsiz sayılacak derecede azdır.

Diğer NSAİ ilaçlarda olduğu gibi ketorolak tedavisi serum kreatinin, üre ve potasyum değerlerinde yükselmeye ve idrar çıkışında azalmaya neden olabilmektedir. Ancak tedavinin sonlandırılmasıyla bu durumun düzelebildiği bildirilmiştir (58)

## RATLARDA VERTEBRAL KOLON, SPİNAL KORD VE BEYİN OMURİLİK SIVISI (BOS)

### Vertebral Kolon

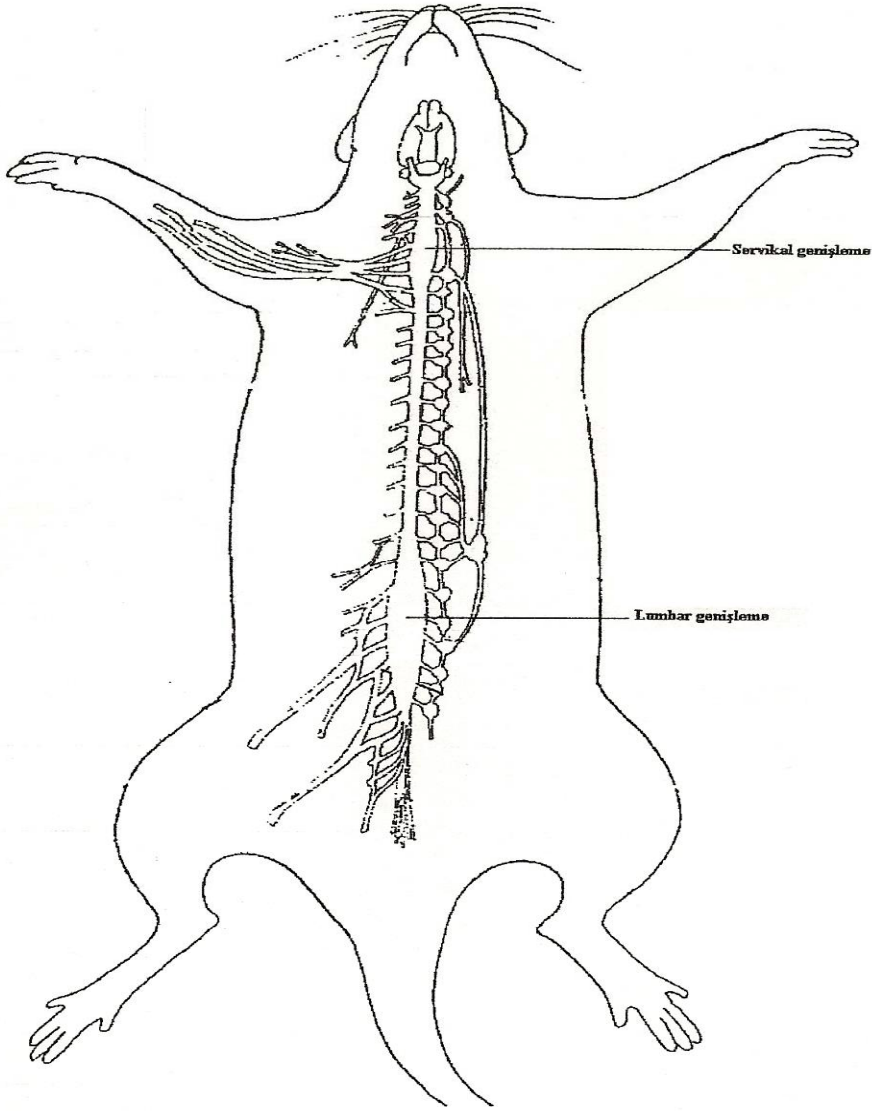
Kraniyalden kaudale doğru 7 adet servikal, 13 adet torakal, 6 adet lumbar, 4 adet sakral, 28 adet kaudal olmak üzere 58 adet vertebradan oluşmaktadır.



Şekil- 3: Ratta iskelet sistemi (59)

## Spinal Kord

Kraniyalde medulla oblongatanın devamı olarak başlar. Nöral kanal içinden geçer ve ince filamentlerle (*filum terminale*) sonlanır. Servikal ve lumbar alanlarda çıkan sinirlerin olduğu genişlemeler vardır.

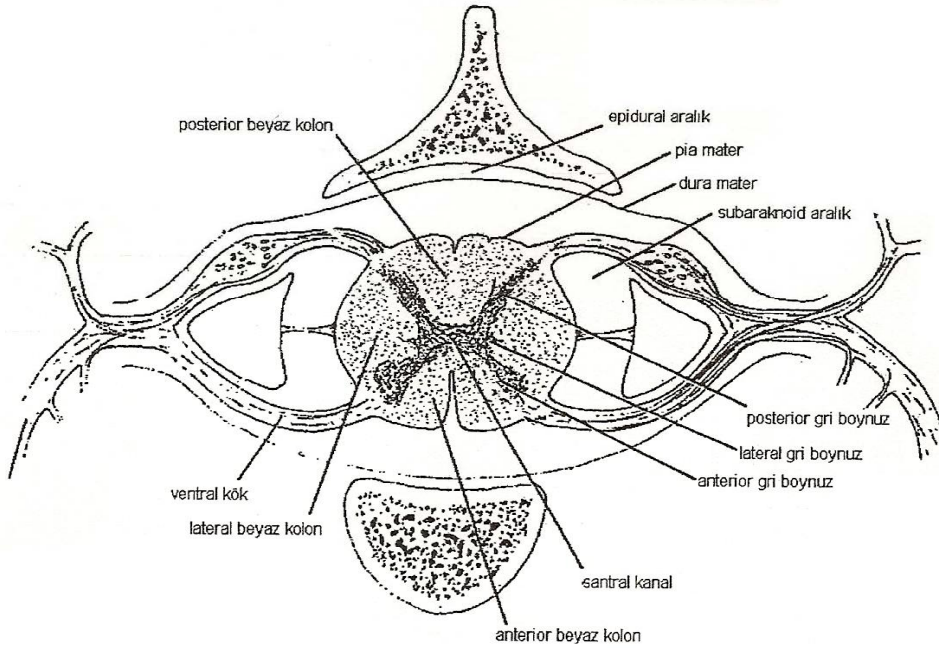


Şekil- 4: Ratta spinal kordun servikal ve lumbar genişlemeleri (59)

**Meninksler:** Beyini saran meninkslerin devamıdır. En dışta dura mater, ortada araknoid ve içte pia mater yer alır. Araknoid ve pia mater serebrospinal sıvıyı içeren subaraknoid boşlukla ayrılır.

**Gri cevher:** Spinal kordun merkezinde sinir dokusunun H şeklindeki kitlesidir. İki ventral kolu anterior gri boynuz, iki dorsal kolu posterior gri boynuz, daha küçük lateral yansımaları lateral gri boynuzlar olarak adlandırılır. Merkezindeki küçük boşluk santral kanaldır. Gri madde destek doku ve nöron hücre cisimciklerinden oluşur. Fonksiyonel olarak ventral taraf motor ve dorsal taraf duyuşal sinir liflerini içermektedir.

**Beyaz cevher:** Gri cevheri çevreleyen sinir dokusudur. Duyuşal liflerin asendan yolunu ve motor liflerin desendan yolunu birleştirebilir. Spinal kord kesitlerinde bir ventral, bir dorsal ve iki lateral olmak üzere dört kolon olarak gözlenir.



**Şekil- 5: Ratın spinal kord kesiti (59)**

**Tablo- 4: Rat ve insan beyin omurilik sıvısının biyokimyasal özellikleri (60)**

<b>PARAMETRELER</b>	<b>RAT</b>	<b>İNSAN</b>
Osmolalite (mOsm/kg)	302	295
pH	7.35	7.33
Günlük üretim (mL)	10.1	400–500
Sodyum (meq/L)	156	138
Potasyum (meq/L)	2.8	2.8
Klor (meq/L)	126	119
Glukoz (mg/dL)	60	65
BOS volümü (mL) (30 günlük rat)	0.25	120–150

#### **BASSO, BEATTIE, BRESNAHAN (BBB) SKORLAMASI**

Spinal kord yaralanması sonrası gelişen davranışsal sonuçları değerlendirmek için BBB skorlaması 1995'te Basso ve ark. (61) tarafından geliştirilmiştir. BBB skorlaması spinal kord yaralanması sonrası tedavilerde davranışsal sonuçların ölçümünde araştırmacılar tarafından sıklıkla tercih edilmektedir (61).

Bu skala çok merkezli hayvan spinal kord yaralanma çalışmalarında (*Multicenter Animal Spinal Cord Injury Study* (MASCIS)) ve halen nörotravma literatüründe yaygın olarak kullanılmaktadır (63).

Öncelikle kimyasal veya cerrahi müdahaleden en erken bir gün sonra 21 puanlı skala ile lökomotor durum değerlendirilir. Test 6-9 haftaya kadar belirli aralıklarla tekrarlanır. BBB skorlaması ile; arka ayaklarda hiç hareket olmamasından (0 puan) tam vücut stabilitesi ve kuyruğun havada olmasına kadar (21 puan) çok geniş aralıklarda lökomotor hareket değerlendirilir (63). 21 puanlı bu skalada 0 ile 7 puan arası ölçümler müdahale sonrası erken dönemde arka ayakların eklem hareketleri, 8 ile 13 puan arası ara dönemde adım atma ve koordinasyon, 14 ile 21 puan arası geç dönemde parmak temizleme hareketi ve pençe rotasyonu değerlendirilir (64). BBB skalası, veriler hakkında sürekli değil ara dönemlerde bilgi verir. (65).



Spinal kord yaralanmalarında ön ve arka ayaklar arasındaki koordinasyonun değerlendirilmesinde BBB testi yetersiz kalıp, lökomotor fonksiyon yanlış olarak daha düşük tahmin edilebilir (66).

## **BBB Davranış Derecelendirme Tablosu (61)**

### **I: İyileşmenin erken döneminde (Arka ekstremite hareketleri)**

- 0-Gözlenebilen arka ekstremite (AE) hareketi yok
- 1-Bir veya iki eklemden hafif hareket (Genelde diz ve/veya kalça)
- 2-Bir eklemden geniş hareket veya bir eklemden geniş hareket + diğer eklemden hafif hareket
- 3-İki eklemden geniş hareket
- 4-Üç eklemden hafif hareket (AE) (Kalça,diz,ayak bileği)
- 5-İki eklemden hafif hareket+üçüncü eklemden geniş hareket
- 6-İki eklemden geniş hareket +üçüncü eklemden hafif hareket
- 7-Üç eklemden geniş hareket (AE)

### **II: İyileşmenin Orta Döneminde (Adım atma koordinasyonu)**

- 8-Ağırlığını taşımadan sürünmek veya pençenin plantar yerleştirilmesi
- 9-Ağırlığını taşıyarak pençenin plantar yerleştirilmesi veya tek bir defa, ara sıra , sık sık , sürekli ağırlığını kaldırarak dorsal adımlama + plantar adımlama yok
- 10-Ara sıra ağırlığını taşıyarak plantar adımlama. Ön ekstremite (ÖE) arka ekstremite koordinasyonu yok
- 11-Sık sık, sürekli ağırlığını taşıyarak plantar adımlama ve ÖE, AE koordinasyonu yok
- 12-Sık sık, sürekli ağırlığını taşıyarak plantar adımlama ve ara sıra ÖE, AE koordinasyonu mevcut
- 13-Sürekli ağırlığını kaldırarak plantar adımlama ve sık sık ÖE, AE koordinasyonu

### **III: İyileşmenin Geç Döneminde (Ayrıntılar, ince hareketler)**

- 14-Sürekli ağırlığını taşıyarak adımlama, sürekli ÖE, AE koordinasyonu veya hareket sırasında predominant pençe pozisyonunda yuvarlanma veya sık plantar adımlama, sürekli ÖE, AE koordinasyonu, arasıra dorsal adımlama

15-Sürekli ÖE, AE koordinasyonu, parmak temizleme hareketi yok veya ekstremitenin öne ilerletilmesi ile ara sıra parmak temizleme hareketi, ilk dokunuşta predominant pençe hareketi vücuda paralel.

16-Yürüyüş sırasında sürekli ÖE, AE koordinasyonu, ekstremitenin öne ilerletilmesi ile sık sık parmak temizleme hareketi; ilk dokunuşta predominant pençe hareketi paralel ve kaldırıldığında yuvarlak

17-Yürüyüş sırasında sürekli ÖE, AE koordinasyonu, ekstremitenin öne ilerletilmesi ile sık sık parmak temizleme hareketi; ilk dokunuşta ve kaldırıldığında predominant pençe hareketi paralel

18-Yürüyüş sırasında sürekli ÖE, AE koordinasyonu ve ekstremitenin öne ilerletilmesi ile sürekli parmak temizleme hareketi, ilk dokunuşta predominant pençe hareketi paralel ve kaldırıldığında yuvarlak

19-Yürüyüş ile sürekli koordineli ÖE, AE hareketi, ekstremitenin öne hareketi ile sürekli parmağı temizleme hareketi; ilk dokunuşta ve kaldırıldığında predominant pençe hareketi paralel

20-Sürekli koordineli yürüyüş, sürekli parmak temizleme hareketi, ilk dokunuşta ve kaldırıldığında predominant pençe hareketi paralel; fakat gövde instabilitesi var; kuyruk sürekli havada

21-Koordineli yürüyüş, sürekli parmak temizleme, predominant pençe pozisyonu paralel, sürekli gövde stabilitesi, kuyruk sürekli havada

## **GEREÇ VE YÖNTEM**

Çalışma Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Deney Hayvanı Araştırmaları Etik Kurulu'ndan onay alındıktan sonra, Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Deney Hayvanları Laboratuvarında gerçekleştirildi.

### **Deneklerin türü, bakım yeri ve koşulları**

Dokuz Eylül Üniversitesi Deneysel Araştırma Laboratuvarında yetiştirilen, % 87 homojeniteye sahip, ağırlıkları 240-260 g arası değişen ve normal motor aktiviteye sahip 18 adet Wistar Albino türü erkek rat çalışmaya alındı. Denekler standart laboratuvar koşullarında (12 saat gündüz - 12 saat gece olacak şekilde ışıklandırma, 20-22 °C oda ısısı, % 50-60 nem) bulunduruldu. Yiyebilecekleri kadar su ve yiyecek verildi.

### **Çalışma dışı bırakılma kriterleri**

Çalışma sürecinde herhangi bir zamanda aşağıda belirtilen sorunların gözleendiği denekler çalışmadan çıkarıldı.

- Kateter yerleştirildikten sonraki üç gün içerisinde ön ve arka ayaklarında motor fonksiyon bozukluğu gelişen denekler,
- İzlem sırasında enfeksiyon oluşması,
- İntratekal kateterden uygulanan lokal anestezi sonrasında, 30 saniye (sn) içinde arka bacaklarında paralizi ve sürüklenme davranışı gözlenmeyen denekler,
- Çalışmanın son aşamasında yapılan laminektomilerde, kateter ucunun İT boşlukta olmadığı gözlenen denekler,
- Çalışma dışı kalan denekler yerine yeni denekler ile çalışma tekrarlanacaktır.

## **Hazırlık**

### **Kateterin Hazırlanması**

Intratekal uygulamalar için, 20 G polyetilen (PE) bir kateter (Porteks®, Smiths Medical MD, International Ltd, London, İngiltere) kullanıldı. Kateter steril koşullarda 6 cm kalacak şekilde proksimal bölümünden kesilerek kısaltıldı. Hazırlanan kateter 5 µL serum fizyolojik (SF) ile dolduruldu ve cerrahi işlem süresince steril ambalajında saklandı.

### **İlacın hazırlanması**

Ketorolak Trometamin, Deva laboratuvarlarından toz formunda ve koruyucusuz olarak steril ambalajında alındı. (Molekül ağırlığı 376.41 Dalton, Ketrodol, DEVA, İstanbul, Türkiye). İlaç her uygulama öncesi hassas tartı (Libroarel 200, Shimadzu, Kyoto, Japonya) kullanılarak, 5 mg/mL ( 50µg/ 10µL) ve 40 mg/mL (400µg/ 10µL) olacak şekilde SF ile hazırlandı ve epandorflar içinde saklandı.

İlaç ve SF uygulamaları, intratekal kateterden Hamilton enjektörü (Hamilton Bonaduz AG, Bonaduz, İsviçre) kullanılarak yapıldı.

### **Deneklere kateter uygulaması ve anestezi**

Deneklere spontan solunumları korunacak şekilde intraperitoneal olarak 80 mg/kg Ketamin (Ketalar, ParkeDavis-Eczacıbaşı, İstanbul, Türkiye) ile anestezi uygulandı. Spontan hareketleri kaybolan denek yüz üstü pozisyonda masaya yatırıldı. İki kulak arasından kaudale doğru uzanan 4 cm x 2 cm'lik alan tıraş edildi. Alan povidon iyot ile silindi ve % 1'lik 1 mL lidokain cerrahi insizyon yapılacak bölgede cilt altına infiltre edildi.

Intratekal kateterizasyonlar, Yaksh ve Rudy'nin (67) 1976'da tanımladığı ve daha sonra 2004 yılında Korkmaz ve ark. nın (23) modifiye ederek kullandıkları yöntem ile atlantoaksiyal membrandan gerçekleştirildi.

Kafatası üzerinde iki kulak arasından kaudale yaklaşık 2 cm uzaklıkta çizgi şeklinde bir orta hat insizyonu yapılarak fasya kafatasından sıyrıldı. Alttaki boyun kaslarının yaklaşık 1 cm'lik bölümü görülene kadar, kafatasının tepesinden kaudale doğru eğimli bir retraktör kullanılarak yüzeysel boyun kasları yavaşça çekildi.

Altındaki kaslar orta hatta ayrıldı ve daha sonra kasların oksipital çıkıntısındaki tutunma noktalarından orta hattın her iki yanından 0,5 cm serbestleştirmek amacıyla küçük bir retraktör kullanıldı. Bu konumda kafatasının arka kısmındaki, fasiyal tabaka retrakte edilerek oksipital kemiğin ilk vertebraya bağlantısı ortaya çıkarıldı.

Atlantookspital membrana daha iyi erişmek ve insizyonu kolaylaştırmak amacıyla ratın başına öne doğru 30° fleksiyon verildi. Aksisin spinöz çıkıntısının ucundaki yaklaşık 2-3 mm'lik kıkırdak doku bir penset (Adson, Medicon, Tuttlingen, Almanya) yardımıyla çıkartılarak atlantoaksiyal membranın rahatlıkla görülmesi sağlandı.

Atlantoaksiyal membranın orta hattında kateterin girişini sağlamak amacıyla membranın hemen altında uzanan medulla spinalisin hasarlanmamasına dikkat edilerek, 21 G iğnenin keskin ucu ile küçük bir delik açıldı ve beyin omurilik sıvısının geldiği gözlemlendi.

Kateter 5 µL SF ile doldurulduktan sonra intratekal olarak 4 cm kaudale ilerletilip, dışarıda kalan kısmının ucu yakılarak kapalı hale getirildi. İnsizyon sahası anatomik katlara uygun olarak kapatıldı ve kateter tespit edilerek cerrahi işlem sonlandırıldı.

Anestezi etkisinden kurtulan ve motor fonksiyonları normal olan deneklere cerrahiden bir gün sonra kateterden, 10µL %2 lidokain (200 µg) (Aritmal, Biosel Şirket, İstanbul, Türkiye) verildi. Kateter lokal anestezi enjeksiyonunun ardından 5 µL SF ile yıkandı. Enjeksiyon sonrası 30 sn içinde deneklerin arka bacaklarında paralizi ve sürükleme davranışı gözlenmesi kateterin intratekal alanda yerleştiğini doğruladı.

Enfeksiyonu önlemek amacıyla ratlara kateter takıldığı günden itibaren altı gün boyunca intraperitoneal 40 mg/kg/gün sefazolin sodyum (Cefamezin, Eczacıbaşı İlaç San. ve Tic. A.Ş., İstanbul, Türkiye) uygulandı.

### **Spinal travma oluşturulması**

Kateter takılmasını izleyen 3. günde kateterin yerinde olduğu doğrulan ve motor fonksiyonları normal olan deneklere anestezi amacıyla 80 mg/kg dozunda Ketamin (Ketalar, ParkeDavis-Eczacıbaşı, İstanbul, Türkiye) uygulanarak anestezi sağlandı. Denekler yüz üstü pozisyonda yatırılarak rektal ısı probu monitorizasyonu eşliğinde, işlem süresince, vücut ısıları 37°C'de tutulacak şekilde servo kontrollü lamba ile ısıtıldı. Deneklerin interskapuler mesafe referans alınarak sırt bölgesinde 3x2 cm'lik alan traş edildi ve povidon iyot ile lokal antisepsi uygulandı. İnterskapuler mesafe referans alınarak yüz üstü pozisyonda T5-12 seviyesinde cilt, cilt altı dokular geçildi. Paravertebral kas fasyası geçilerek kaslar laterale künt disseksiyon ile sıyrıldı ve T7-10 laminaları görüldü. Tek seviye total laminektomi uygulandı ve deneklerin dura materlerinin zedelenmemesine dikkat edildi. Standart travma amacıyla 63 gramlık kuvvet uygulayan Yaşargil anevrizma klipi (Aesculap FE 721 K) ile dura ve spinal kordu çepeçevre saracak şekilde bir dakika süreyle klibe edildi (Resim-1 ). Daha sonra klip kaldırıldı (Resim-2) ve hemostazı takiben insizyon sahası anatomik katlarına uygun olarak 3/0 ipek ile kapatıldı. Denekler kafeslerine yerleştirildi. Serbestçe beslenmelerine izin verilerek günde iki kez manuel kompresyon ile mesaneleri boşaltıldı.



Resim-1: Spinal kord kliplenmesi



Resim-2: Klips'in kaldırılması

### **Deney grupları ve ilaç dozları**

**Grup S (n:6);** spinal kord travması oluşturulduktan sonra intratekal 10 µL SF verildi.

**Grup K50 (n:6);** spinal kord travması oluşturulduktan sonra intratekal tek doz 10 µL SF içinde sulandırılmış 50 µg KT verildi.

**Grup K400 (n:6);** spinal kord travması oluşturulduktan sonra intratekal tek doz 10 µL SF içinde sulandırılmış 400 µg KT verildi.

Tüm gruplarda intratekal kateterden yapılan SF ve ilaç uygulamaları 10 µL'lik Hamilton enjektörü kullanılarak oda sıcaklığında ve 45 saniye içinde gerçekleştirildi. Kateter ilaç uygulamalarının ardından 5 µL SF ile yıkandı.

### **Davranış Testi ve Fonksiyonel Kayıpların Değerlendirilmesi**

Davranış testleri ve fonksiyon kayıplarının değerlendirilmesi "Basso, Beattie, Bresnahan (BBB)" davranış derecelendirme skalası kullanılarak yapıldı (61). Tüm değerlendirmeleri tedavi grupları hakkında bilgi sahibi olmayan aynı kişi yapacak şekilde planlandı.

Deneklere davranış testi ve fonksiyonel kayıplarının değerlendirilmesi, spinal travma oluşturulmasından sonraki 4., 12., 24., 48. ve 72. saatte yapıldı ve fonksiyon kayıp skorları belirlendi.

### **Histopatolojik Değerlendirme**

Denekler altıncı günde 72.saatteki son BBB skorlaması yapıldıktan sonra sodyum pentobarbital (120mg/kg) verilerek transkardiyak SF ve bunu izleyen %10'luk formol ile perfüze edilerek sakrifiye edildi. Spinal yaralanma bölgesi merkezde olacak şekilde 1.5 cm'lik bir spinal kord parçası çıkarılarak %10'luk formalin solüsyonu içerisinde 24 saat süre ile fikse edildi. Parafin bloklara gömülen bu dokulardan mikrotom ile 5 µm'lik transvers seri kesitler alındı. Yaralanma bölgesi merkezde olacak şekilde iki mm kaudal, dört mm rostral alan içeren kesitler uygulanarak doku takip işlemi yapıldı. Lezyon alanları, kavitasyon ve kollajen doku değerlendirmesi hematoksilin eozin (H-E) boyası ile yapıldı. Spinal korddan alınan örneklemelerdeki anormallikler ve zararlanmalar Malinovsky ve ark. (68) tarafından tanımlanan skorlamaya göre belirlendi.



**Tablo- 5: Histopatolojik Skorlama (68)**

0	Anormal hücre yok
1	Hemoraji Glial hücre reaksiyonu Bu değişikliklerin birkaç alanda gözlenmesi
2	Gri cevherde belirgin nekroz, Büyük hemoraji veya yaygın demyelinizasyon, Fibrozis ve inflamatuvar hücrelerin varlığı

**Lezyon Alanı:**

H-E ile boyalı kesitlerde medulla spinalisin total alanı spinal alan ve lezyon alanının ölçümleri SPSS Sigma Scan Pro 5 image analizer programı ile yapıldı ve **rölatif alan [(total alan-lezyon alanı)/total alan] x100** formülü ile hesaplandı.

Histopatolojik incelemeler ve lezyon alanının hesaplanması Dokuz Eylül Üniversitesi Histoloji Anabilim Dalı'nda, çalışmada uygulanan tedavileri, tedavi gruplarını ve deneklerdeki nörolojik değerlendirme sonuçlarını bilmeyen bir histoloji uzmanı tarafından yapıldı.

**İstatistiksel yöntem;**

İstatistiksel analizde SPSS programının 11.0 versiyonu kullanıldı ve sonuçlar ortalama  $\pm$  standart sapma biçiminde verildi.

Gruplar arası karşılaştırmalarda *Kruskal-Wallis*, bunu izleyen *Mann-Whitney u* testleri kullanıldı.  $P < 0.05$  ise istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

**Deney protokolümüzün şematik görünümü:**

<b>0.GÜN</b>		<ul style="list-style-type: none"><li>→ Anestezi</li><li>→ Spinal kateter takılması</li><li>→ Antibiyotik profilaksisi</li></ul>
<b>1. GÜN</b>		<ul style="list-style-type: none"><li>→ Nörolojik değerlendirme</li><li>→ Kateter yerinin doğrulanması</li><li>→ Antibiyotik profilaksisi</li></ul>
<b>2. GÜN</b>		<ul style="list-style-type: none"><li>→ Antibiyotik profilaksisi</li></ul>
<b>3. GÜN</b>	<b>4.saat</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>→ Anestezi</li><li>→ Spinal travma</li><li>→ Kateterden ilaç uygulaması</li><li>→ Antibiyotik profilaksisi</li><li>→ BBB skoruması</li></ul>
<b>4. GÜN</b>	<b>12.saat</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>→ Mesane boşaltılması</li><li>→ BBB skoruması</li></ul>
	<b>24.saat</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>→ Mesane boşaltılması</li><li>→ BBB skoruması</li><li>→ Antibiyotik profilaksisi</li></ul>
<b>5. GÜN</b>	<b>36.saat</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>→ Mesane boşaltılması</li></ul>
	<b>48.saat</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>→ Mesane boşaltılması</li><li>→ BBB skoruması</li><li>→ Antibiyotik profilaksisi</li></ul>
<b>6. GÜN</b>	<b>60.saat</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>→ Mesane boşaltılması</li></ul>
	<b>72.saat</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>→ BBB skoruması</li><li>→ Sakrifikasyon</li></ul>

## BULGULAR

Kateter takıldıktan sonra izlem sırasında 5 ratta kateter yerleştirilmesinden sonra ön ekstremitelerde motor kayıp gelişmesi ve 10 ratın spinal travmadan sonra ölmesi üzerine toplam 15 denek çalışmadan çıkarıldı. Sayının 18'e tamamlanması için 15 rat daha çalışmaya alındı.

### Vücut Ağırlıkları

Gruplar arasında vücut ağırlıklarının ortalamalarının karşılaştırılmasında; anlamlı fark bulunmadı ( $p>0.05$ ) (Tablo 6).

**Tablo- 6: Deneklerin vücut ağırlık ortalamaları (g) Ort± SS.**

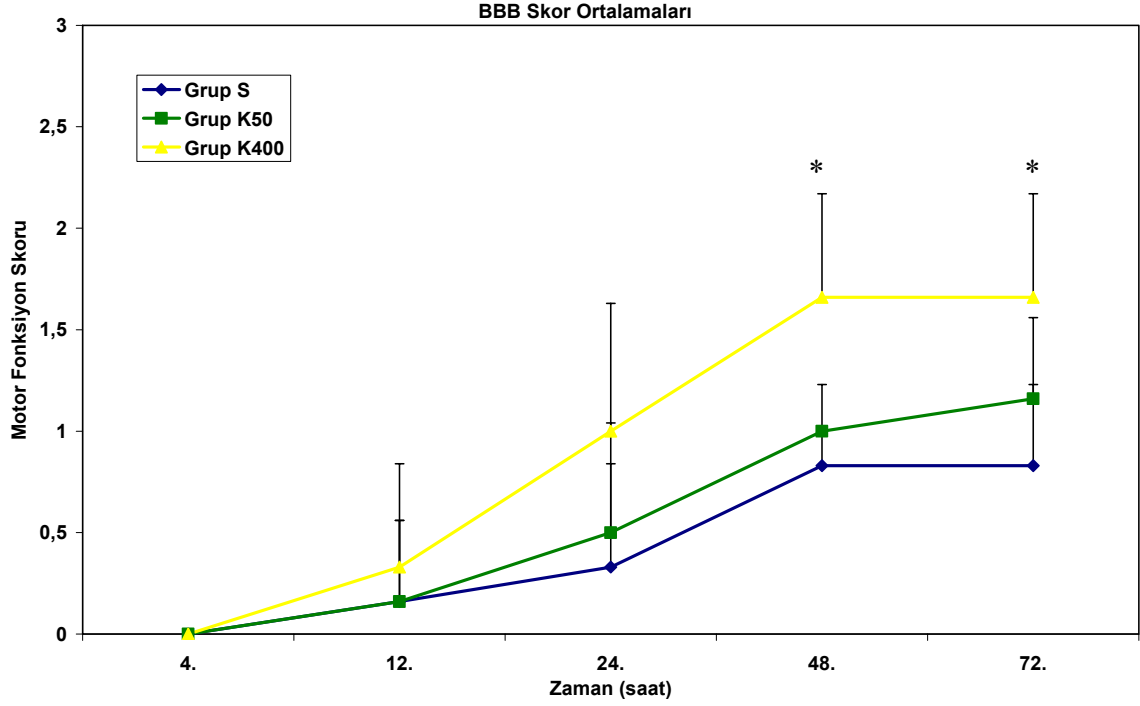
<b>Grup S (n=6)</b>	<b>254.83± 5.26</b>
<b>Grup K50 (n=6)</b>	<b>253.66± 3.38</b>
<b>Grup K400 (n=6)</b>	<b>254.83±1.32</b>

### BBB Skorları

Gruplar arasında BBB skorları ortalamaları karşılaştırıldığında; 4.,12. ve 24. saatler BBB skorları arasında istatistiksel anlamlı fark bulunmadı.

Gruplar arasında 48. saat BBB skorları ortalama değerleri Grup S ile Grup K50 ve Grup K400 karşılaştırıldığında; Grup K400 BBB skorları ortalama değerleri anlamlı yüksek bulunurken ( $p=0.041$ ), Grup S ile Grup K50 BBB skorları ortalama değerleri arasında anlamlı fark saptanmadı ( $p=0.699$ ). Grup K50 ile Grup K400 BBB skorları ortalama değerleri arasında anlamlı fark bulunmadı ( $p=0.065$ ) (Tablo 7).

Gruplar arasında 72. saat BBB skorları ortalama değerleri Grup S ile Grup K50 ve Grup K400 karşılaştırıldığında; Grup K400 BBB skorları ortalama değerleri anlamlı yüksek bulunurken ( $p=0.041$ ), Grup S ile Grup K50 BBB skorları ortalama değerleri arasında anlamlı fark saptanmadı ( $p=0.394$ ). Grup K50 ile Grup K400 BBB skorları ortalama değerleri arasında anlamlı fark bulunmadı ( $p=0.180$ ) (Tablo 7).



\*  $p < 0.05$  Grup S ve Grup K400 karşılaştırıldığında

**Grafik-1: Grupların BBB skorları ortalama değerleri**

### Lezyon Alanı

Gruplar arasında lezyon alanı ortalama değerleri Grup S ile Grup K50 ve Grup K400 karşılaştırıldığında; Grup K50 ve Grup K400'de lezyon alanı ortalama değerleri anlamlı düşük bulundu (sırasıyla  $p=0.015$ ,  $p=0.002$ ). Grup K50 ile Grup K400 karşılaştırıldığında; Grup K400'de lezyon alanı anlamlı düşük bulundu ( $p=0.002$ ) (Tablo 8).

**Tablo-7: Grupların lezyon alanlarının ortalama değerleri (Sonuçlar ortalama  $\pm$ SS olarak gösterilmiştir.)**

	Grup S	Grup K50	Grup K400
Lezyon alanı	79.52 $\pm$ 4.63	90.20 $\pm$ 6.81 <sup>¶</sup>	97.94 $\pm$ 0.90 <sup>*#</sup>

¶  $p < 0.05$  Grup S ve Grup K50 karşılaştırıldığında,

\*  $p < 0.05$  Grup S ve Grup K400 karşılaştırıldığında

#  $p < 0.05$  Grup Grup K50 ve Grup K400 karşılaştırıldığında

## Histopatolojik Bulgular

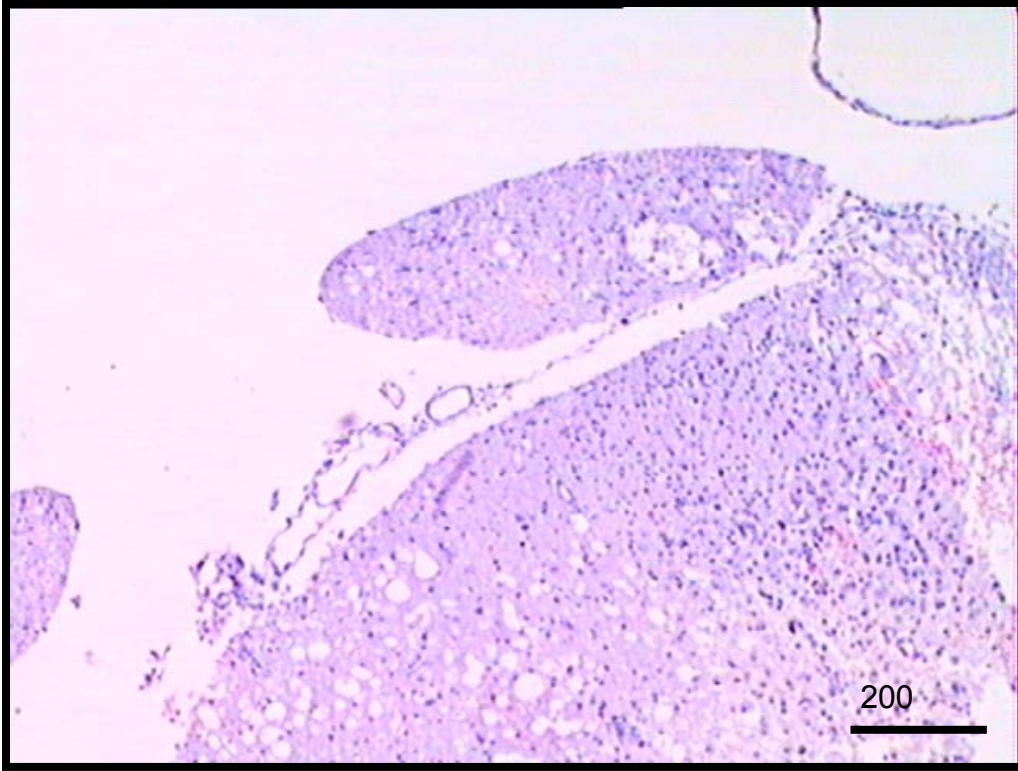
Gruplar arasında histopatoloji skorları ortalama değerleri Grup S ile Grup K50 ve Grup K400 karşılaştırıldığında; Grup K400 histopatoloji skorları ortalama değerleri anlamlı dūřuk bulunurken ( $p=0.015$ ), Grup S ile Grup K50 histopatoloji skorları ortalama değerleri arasında anlamlı fark saptanmadı ( $p=0.065$ ). Grup K50 ile Grup K400 histopatoloji skorları ortalama değerleri arasında anlamlı fark bulunmadı ( $p=0.699$ ) (Tablo 9).

**Tablo- 8: Grupların histopatolojik skorlarının ortalama değerleri.** (Sonuçlar ortalama  $\pm$ SS olarak gōsterilmiřtir)

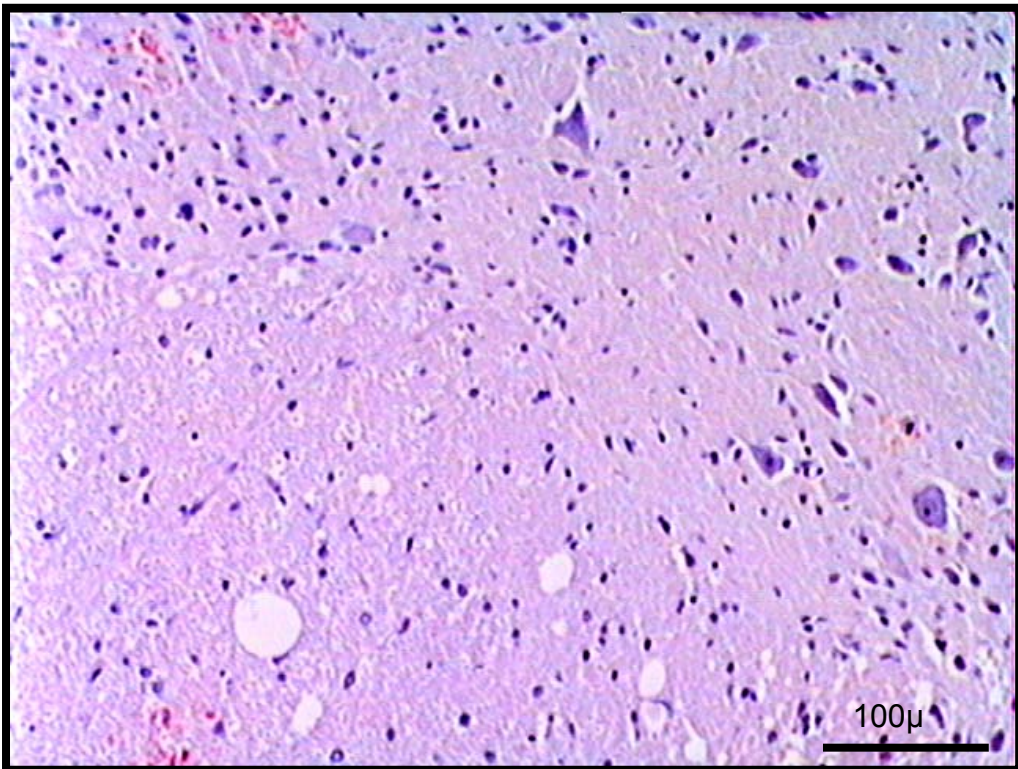
	<b>Histopatolojik skor</b>
<b>Grup S</b>	<b>1.83<math>\pm</math>0.40</b>
<b>Grup K50</b>	<b>1.16<math>\pm</math>0.40</b>
<b>Grup K400</b>	<b>1.00<math>\pm</math>0.00*</b>

\*  $p<0.05$  Grup S ve Grup K400 karşılaştırıldığında

Grup S de histopatolojik bulgular içinde geniş hemoraji alanları ve gri cevherde belirgin nekroz odakları gōrōlūrken, Grup K400'de ise hemoraji ve glial hōcre reaksiyonu birkaç alanda sınırlıydı. Grup K50' de bir ratın histopatolojisinde gri cevherde belirgin nekroz gōrōldō.



**Resim-3: Grup K50'deki 3.denekten alınan kesitte görülen glial hücre artışı**



**Resim-4: Grup K40'deki 3.denekte vaskülarizasyonda artış, hemoraji, glial hücre artışı**

## **TARTIŞMA**

Çalışmamızda intratekal uygulanan KT'in farklı dozlarda spinal kord travmasına karşı koruyuculuğunu ve histopatolojik etkilerini değerlendirmek için, temin edilmelerinin kolay olması ve özel donanımlı laboratuvar koşullarına gereksinimlerinin olmaması nedeniyle Wistar türü ratları seçtik.

Yaksh ve Rudy (67), ilaçların spinal düzeydeki etkilerini değerlendirmede, subaraknoid aralığa uygulanmasının en uygun yöntem olduğunu, böylece spinal kordun farmakolojik ajanla doğrudan temasının sağlanmış olduğunu bildirmişler, rat ve tavşanlarda anestezi uygulanmasına gerek olmadan ilaçların tekrarlayan dozlarda, spinal subaraknoid boşluğa verilmesine olanak sağlayan bir yöntem geliştirmişlerdir. Bahar ve ark. (69), atlantooksipital membrandan ponksiyon yoluyla PE bir kateterin lomber bölgedeki geniş alana ilerletilmesiyle (8.5cm) gerçekleştirilen bu yöntemi tanımlamışlardır. Bizde çalışmamızda T5-12 seviyesinde spinal travma oluşturacağımız için; kateter ucunun T4 seviyesinin üzerinde olacak şekilde kateteri 4 cm ilerlettik.

Storkson ve ark.(70) ise çalışmalarında ağırlıkları 290-340 gr arasında değişen 40 adet Sprague-Dawley rata atlantooksipital membrandan dış çapı 0.6 mm olan PE bir kateter yerleştirerek, kaudale doğru 8.5 cm ilerletmişler ve iki deneğin ilk iki günde öldüğünü, onbir denekte ise ilk bir hafta içinde nörolojik komplikasyonlar oluştuğunu gözlemişlerdir. Bu bulgularla ratlarda atlantooksipital membrandan kateter yerleştirilmesinin yüksek oranda spinal kordda hasarlanma oluşturduğunu ve intratekal kanamaya neden olduğunu belirtmişlerdir. Korkmaz ve ark. (23) araştırmalarının ön deney aşamasında 8 ratın 5 tanesinin kateter takılması sonrasında ilk saatler içinde ölmesi ve 3 ratta ise motor fonksiyonlarında kayıp gözlenmesi üzerine ölen deneklere otopsi uygulamışlar. Yapılan otopsilerinde ratların beyin köklerinde geniş kanama odakları olduğunu görmüşler ve ayrıca otopsiler sırasında ratların atlas ve aksis aralığının altında spinal kordun servikal genişlemesinin yer aldığını gözlemişlerdir. Böylece kateterin bu aralıktan yerleştirilmesinin komplikasyonları azaltabileceğini düşünerek, atlantoaksiyal membrandan kateteri takılma işlemini gerçekleştirmişlerdir. Çalışmamızda bu

nedenle Korkmaz ve ark (23) tanımladığı yöntemle atlantoaksiyal membran yoluyla intratekal kateter yerleştirdik.

Çalışmamızda spinal travma oluşturulmasını kateter yerleştirilmesinden 3 gün sonra uyguladık. Benzer şekilde Wong ve ark. (71) morfinin antinosiseptif etkisini araştırdıkları çalışmalarında intratekal kateter yerleştirilmesinden sonraki 3. günde COX inhibitörü olan metansulfonamid ve indometazin'i sorunsuz uygulamışlardır. Ancak Chiari ve ark. (72) ile Bahar ve ark. (69), deneklerin intratekal kateterizasyona uyum sağlaması ve derlenmesi için cerrahi işlemler sonrası en az 5 gün hiçbir uygulama yapılmaması gerektiğini bildirmişlerdir.

Kateter takıldıktan sonra izlem sırasında 5 ratta kateter yerleştirilmesinden sonra ön ekstremitelerde motor kayıp gelişmesi ve 10 ratın spinal travmadan sonra ölmesi üzerine toplam 15 denek çalışmadan çıkarıldı. Kateterizasyon sonrası motor kayıp gelişen ratlar sakrifiye edildiklerinde spinal kordda hasarlanma ve intratekal kanama görüldü. Spinal travmadan sonra ölen ratlarda ise torakal bölgeye uyan intratekal alanda yaygın kanama alanları görüldü. Korkmaz ve ark. çalışmasında 28 rattan sadece birinde parapleji gelişmesi ve aynı kateterizasyon yöntemini uyguladığımız halde deneklerimizin büyük oranda kaybedilmesi ise, bizim çalışmamızda iki kez , üçer gün arayla SSS'e yapılan sık müdahaleler ile artmış kan kaybı ve deneklerin normal beslenmelerini sağlayamamalarına bağlandı.

Ketorolak trometamin, kemirici ve insanlarda zayıf lipofilik özelliğinden dolayı kan-beyin bariyerini kolaylıkla geçemez (73). Ketorolak insanlarda plazmadaki miktarın %0.2'si oranında serebrospinal sıvıda bulunur. Bu da serebrospinal sıvıda terapötik konsantrasyona ulaşması için 500 kat oranında plazma konsantrasyonu gerektiği anlamına gelir (74). Ayrıca epidural ve spinal yolla uygulanan ilaç uygulamalarında santral sinir sisteminde oluşabilecek nörohistopatolojik değişiklikler; nöron hasarı, gliozis veya myelin kılıflarda hasar, araknoid hücrelerde inflamatuvar değişiklikler şeklindedir (75). Köpeklerde epidural yolla KT uygulanan bir çalışmada serebrospinal sıvı değerlerinde ve spinal kordda patolojik değişiklikler saptanmamıştır (77). Daha önce Korkmaz ve ark. (23) KT'in intratekal yolla yüksek dozda uyguladıkları nörotoksisite çalışmasında histopatolojik bir bulguya rastlamadıklarını belirtmişlerdir. Bu nedenle çalışmamızda KT'i subaraknoid aralığa verebilmek ve



böylece direkt spinal kord ile teması sağlayabilmek amacıyla ratların intratekal aralığına PE bir kateter yerleştirdik ve KT uygulamasını yaptık.

Çalışmamızda kullandığımız KT dozları Korkmaz ve ark. (23) uyguladıkları dozlarla benzerdir. Bununla birlikte literatürde genelde KT'in nosisepsiyondaki etkileri ile ilişkili çalışmalara rastladık (23, 77-79). Ancak bu çalışmalarda etkin analjezik dozlara ilişkin bilgiler tutarsızdı. Hall ve ark. (77) subaraknoid boşluğa striknin (glisin reseptör blokleri) uygulaması ile oluşturdukları ağrı modelinde intratekal olarak verilen 30 µg ketorolak ile analjezik etki elde ederken, Lashbrook ve ark. (78) L5-6 seviyesindeki spinal sinirlerin ligasyonu ile oluşturdukları ağrı modelinde intratekal 100 µg ketorolak ile yeterli analjezik etki elde edemediklerini bildirmişlerdir. Tejjwani ve ark. (79) ise intratekal ketorolak ve klonidin uyguladıkları, *hot plate* ve *tail flick* testleri ile analjezik etkilerini değerlendirdikleri çalışmalarında, efektif doz (ED50) değerinin ketorolak için yaklaşık 400 µg olduğunu belirtmişlerdir. Hsieh ve ark (27) spinal iskemi oluşturdukları ratlarda, KT'nin etkili dozunun 60 µg olduğunu bildirmişlerdir.

Brian ve ark. (80) spinal kord yaralanmasında ortaya çıkan inflamatuvar olaylarda araşidonik asitin siklooksijenaz ile metabolize edilerek tromboksan, prostasiklin ve prostaglandinlerin oluştuğunu ileri sürmüşlerdir. Prostasiklinin inflamasyon bölgesinde vazodilatör özelliği ile vasküler permeabilite artışına ve ödeme neden olduğunu ayrıca TxA<sub>2</sub> nin, trombosit agregasyonu ve vazokonstriksiyon ile venöz tromboz ve iskeminin artışına yol açtığını belirtmişlerdir. Benzer şekilde Mitsuhashi ve ark. (81) domuz ve ratlarda oluşturdukları spinal kord kompresyon yaralanmasında eikosanoid, tromboksan B<sub>2</sub>, PGI<sub>2</sub>, lökotrien C<sub>4</sub> de yaralanmadan bir saat sonra belirgin artış olduğunu bildirmişlerdir. Ayrıca Hsu ve ark. (82) spinal yaralanmadan yarım saat sonra ratlarda, bir saat sonrada tavşanlarda (83) belirgin TxB<sub>2</sub> artışını göstermişlerdir. Akpek ve ark. (84) spinal kord yaralanmasından yarım saat sonra lökotrien C<sub>4</sub> artışını göstermişlerdir. Nishisho ve ark. da (85) insan ve spinal kord yaralanmalarında serebrospinal sıvıda belirgin prostaglandin artışı olduğunu bildirmişlerdir. Tonai ve ark. da (86) ratlarda spinal kordun mekanik yaralanmasında serebrospinal sıvıda prostasiklin artışı olduğunu göstermişlerdir. Tüm bu çalışmaların sonucunda sekonder spinal doku hasarının oluşmasında, spinal

dokudaki lipid metabolizmasındaki değişikliklerin en önemli rolü oynadığı düşünölmektedir.

Çalışmamızda akut dönemde tek doz İT 400 µg KT uygulamasının motor fonksiyonda iyileşme oluşturduğunu saptadık. Benzer şekilde Pantovic ve ark. (87) spinal kord travması oluşturdukları tavşanlarda yüksek doz (3 mg/kg iv) indometazinin motor fonksiyonu düzelttiğini bildirmişlerdir. Hsieh ve ark. (27) ise spinal kord iskemisi oluşturulan ratlarda; 60 µg KT'in motor fonksiyondaki azalmayı önlediğini ve deneklerin yaşam süresi uzattığını bildirmişlerdir.

Çalışmamızda spinal travma oluşturulan alanın ve spinal hücre hasarının KT ile azaldığını saptadık. Hsieh ve ark. (27) spinal kord iskemisi oluşturulan ratlarda; 60 µg KT'in nöroprotektif etkisi olduğunu bulmuşlardır. Bu sonucun COX inhibisyonuna bağlı antiinflamatuvar yanıtın kaynaklandığını ileri sürmüşlerdir. KT'in bu etkisini açıklayan Kroin ve ark. (88) ratlarda yaptıkları postoperatif ağrı çalışmasında, İT 4 µg ve 80 µg ketorolak'ın serebrospinal sıvıdaki PGE<sub>2</sub> düzeyini azalttığını ancak selektif COX-2 inhibitörlerinin bu düzeyi değiştirmedini göstermişlerdir. Bu etkinin direkt spinal COX-1 inhibisyonuna bağlı olduğunu bildirmişlerdir. Ayrıca Hall ve ark.nın (89) kedilerde yaptıkları çalışmada ibuprofen ve meklofenamatın spinal kord kan akımının korunmasında yararlı olduğu gösterilmiştir. Spinal travmada tek standart tedavi olarak klinikte kullanılan metilprednizolonun lipid peroksidasyon inhibisyonu, spinal kord kan akımında artış, enerji metabolizması değişikliği ve COX-1,2 inhibisyonu gibi bir çok önemli etki mekanizması olduğu ileri sürölmektedir (90-92).

Spinal kord yaralanmalarında PG, lökotrien ve tromboksan artışı ve bunların nöronal hasara olası etkisi düşünöldüğünde; KT'in COX inhibisyonu ile bu ürünlerin oluşumunu engelleyerek, spinal kordda lezyon alanı ve hücre hasarını azaltmada katkısı olabilir. Benzer şekilde Sharma ve ark (93) ratlarda spinal travma modelinde, intraperitoneal yolla uygulanan indometazin'in travmatize bölgede ödem ve mikrovasküler permeabilite artışını azalttığını rapor etmişlerdir. Guth ve ark. (94) ratlarda T8 düzeyinde spinal travma oluşturmuşlar ve indometazinin hücre nekrozunu azalttığını, bakteriyel lipopolisakkaritlerle birlikte uygulandığında ise lökomotor fonksiyonlarda iyileşme sağladığını bildirmişlerdir.

Lapchak ve ark (95) tavşanlarda oluşturdukları spinal kord iskemisi modelinde, selektif COX inhibitörü SC-236' yı uygulamışlar ve SC-236 uygulanan grupta daha az sayıda parapleji geliştiğini belirtmişlerdir. Lapchak, bu nöroprotektif etkinin SC-236'nın oluşturduğu hipotermi veya hipertermi sonucunda olabileceğini düşünmüş ancak tavşanlar arasında anlamlı ısı farkı gözlemlenmemiştir. Çalışmamızda rektal ısı probu monitorizasyonu ile ratların ısıları 37 °C'de tutulmuş ve ratlar arasında anlamlı ısı farkı olmaması sağlanmıştır. Hains ve ark (96) T13'e spinal kord travması oluşturmadan önce intraperitoneal yolla 5 mg/kg selektif COX inhibitörü NS-398 uygulamışlar ve lökomotor fonksiyonları BBB skorlaması ile değerlendirmişler. Çalışmamızla benzer olarak lökomotor fonksiyonları iyileştirdiğini bulmuşlardır. Histolojik incelemede kontrol grupları ile karşılaştırıldığında lezyon genişliğinde azalma ve doku canlılığında artma görmüşler ve bunu COX-2' ye bağlı arşidonik asit kaskad inhibisyonuna bağlamışlardır.

Bu çalışmamızın limitasyonları, çalışmamızdaki deneklerin yaşamda kalma sürelerinin kaydedilmemiş olmasının yanında İT uygulanan ketorolak'ın diğer organ sistemlerine etkisinin araştırılmamış olmasıdır.

Sonuç olarak çalışmamızda; spinal kord travması oluşturulan ratlarda intratekal yolla uygulanan 50 µg KT'nin lezyon alanını azalttığını, 400 µg KT'in ise motor fonksiyonu iyileştirdiğini, lezyon alanı ve spinal hücre hasarını azalttığını saptadık.

## **SONUÇ ve ÖNERİLER**

Bu çalışmada spinal kord travması oluşturulan ratlarda intratekal yolla uygulanan 50 µg KT'nin lezyon alanını azalttığını, 400 µg KT'in ise motor fonksiyonu iyileştirdiğini, lezyon alanı ve spinal hücre hasarını azalttığını saptadık.

Klinik uygulamada spinal travma geçirmiş olan hastalarda intratekal ketorolak uygulamasının tek standart tedavi olan metilprednizolon ile birlikte veya tek başına kullanılabileceği düşünülebilir. Ancak bu öneriyi yapmadan önce tüm nörotoksikolojik değerlendirmelerin, değişik hayvan örneklerinde farklı doz ve uygulama rejimleri ile gerçekleştirilmesi gereklidir.

## **KAYNAKLAR:**

1. Hughes JT. The Edwin Smith Surgical Papyrus: An analysis of the first case reports of spinal cord injuries. *Paraplegia* 1988;26:71–82
2. Adams M, Cavanagh JF. International Campaign for Cures of Spinal Cord Injury Paralysis (ICCP): another step forward for spinal cord injury research. *Spinal Cord* 2004 ;42:273–80.
3. Sie I, Waters RL. Outcomes following spinal cord injury. In: Lin VW, ed. *Spinal Cord Medicine*. New York: Demos, 2003:87–103
4. Noble LJ, Wrathall JR. Spinal cord contusion in the rat: morphometric analyses of alterations in the spinal cord. *Exp Neurol* 1985;88:135–49
5. Gruner JA. A monitored contusion model of spinal cord injury in the rat. *J Neurotrauma* 1992;9:123–6.
6. Basso DM, Beattie MS, Bresnahan JC. Graded histological and locomotor outcomes after spinal cord contusion using the NYU weight-drop device versus transection. *Exp Neurol* 1996;139:244–56
7. Noyes DH. Electromechanical impactor for producing experimental spinal cord injury in animals. *Med Biol Eng Comput* 1987;25:335–40.
8. Stokes BT. Experimental spinal cord injury: a dynamic and verifiable injury device. *J Neurotrauma* 1992;9:129–31
9. Rivlin AS, Tator CH. Effect of duration of acute spinal cord compression in a new acute cord injury model in the rat. *Surg Neurol* 1978;10:38–43.
10. Joshi M, Fehlings MG. Development and characterization of a novel, graded model of clip compressive spinal cord injury in the mouse: Part 1. Clip design, behavioral outcomes, and histopathology. *J Neurotrauma* 2002;19:175–90.
11. Fiford RJ, Bilston LE, Waite P, et al. A vertebral dislocation model of spinal cord injury in rats. *J Neurotrauma* 2004;21:451–8
12. Kwon BK, Oxland TR, Tetzlaff W. Animal models used in spinal cord regeneration research. *Spine* 2002;27:1504–10
13. Hugenholtz H, Cass DE, Dvorak MF, et al. High-dose methylprednisolone for acute closed spinal cord injury: only a treatment option. *Can J Neurol Sci* 2002;29:227–35.
14. Apuzzo M. Pharmacological therapy after acute cervical spinal cord injury. *Neurosurgery* 2002;50:63–72

15. Kwon BK, Fisher CG, Dvorak MF, Tetzlaff W. Strategies to Promote Neural Repair and Regeneration After Spinal Cord Injury. *Spine* 2005; 30(17S): 3-13
16. Hagg T, Oudega M. Degenerative and spontaneous regenerative processes after spinal cord injury. *J Neurotrauma* 2006;23:264-80.
17. [Gillis JC](#), [Brogden R](#). Ketorolac. A reappraisal of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties and therapeutic use in pain management. [Drugs](#) 1997;53:139-88
18. Litvak KM, Mc Evoy GK. Ketorolac; an injectable nonnarcotic analgesic. *Clin Pharm* 1990; 9:938
19. Rooks WH. The pharmacologic activity of ketorolac tromethamine. *Pharmacotherapy* 1990;10(6): 30-32
20. Miranda HF, Sierralta F, Pinardi G. Previous administration of indomethacin or naloxone did not influence ketorolac antinociception in mice. *Anesth Analg* 1993;77:750-3.
21. Conklin DR, Eisenach JC. Intrathecal ketorolac enhances antinociception from clonidine. *Anesth Analg* 2003;96:191- 4.
22. Parris WC, Janicki PK, Johnson B Jr, Horn JL. Intrathecal ketorolac tromethamine produces analgesia after chronic constriction injury of sciatic nerve in rat. *Can J Anaesth* 1996;43:867-70
23. Korkmaz HA, Maltepe F, Erbayraktar S, Yılmaz O, et al. Antinociceptive and neurotoxicologic screening of chronic intrathecal administration of ketorolac tromethamine in the rat. *Anesth Analg* 2004;98:148-52
24. Yaksh TL, Horais KA, Tozier N. Intrathecal ketorolac in dogs and rats. *Toxicological Sciences* 2004;80:322-34
25. Eisenach JC, Curry R, Hood DD, Yaksh TL. Phase I safety assessment of intrathecal ketorolac. *Pain* 2002;99:599-604
26. Ma W, Du W, Eisenach JC. Intrathecal lidocaine reverses tactile allodynia caused by nerve injuries and potentiates the antiallodynic effect of the COX inhibitor ketorolac. *Anesthesiology* 2003;98:203-8.
27. Hsieh YC, Liang WY, Tsai SK, WongCS. Intrathecal ketorolac pretreatment reduced spinal cord ischemic injury in rats. *Anesth Analg* 2005;100:1134-9
28. Mehmet TATLI, Aslan GÜZEL, Ali İhsan ÖKTEN , Süleyman ÇAYLI Omurilik yaralanmalarının medikal tedavisi. *C. Ü. Tıp Fakültesi Dergisi* 2005; 27:165-172

29. Xarchas K, Bourandas J. Injuries and disease of the Spine in ancient times. *Spine* 2003; 28(13):1481-1484
30. Marketos SG, Skiadas P: Hippocrates. *Spine* 1999; 24:1381-1391
31. Sonntag VKH. History of degenerative and traumatic disease of the spine. In a history of neurosurgery. Greenblat SH. American Association of Neurological Surgeons 1997, pp355-357
32. Tator CH, Fehlings MG. Review of secondary injury theory of acute spinal cord trauma with emphasis on vascular mechanisms. *J Neurosurg* 1991; 75:15-26
33. Gülmen V, Zileli M: Deneysel omurilik yaralanması. Omurilik ve omurga cerrahisi İkinci baskı 2002; 951-956
34. Amar AP, Levy ML. Pathogenesis and pharmacological strategies for mitigating secondary damage in acute spinal cord injury. *Neurosurgery* 1999; 44(5):1027-1040
35. Young W. Secondary injury mechanisms in acute spinal cord injury. *J Emerg Med* 1993; 11:13-22
36. Bligt AR, Young W. Central axons in injured cat spinal cord recover electrophysiological function following remyelination by schwan cells. *J Neurol Sci* 1989; 91:15-34
37. Dumont RJ, Okonkwo DO, Verma S, Hurlbert J. Acute spinal cord injury, Part I: Pathophysiologic Mechanisms. *Clin Neuropharmacology* 2001; 24(5):254-264
38. Geisler FH: Neuroprotection and regeneration of the spinal cord, in Menezes AH, Sonntag VKH (eds): Principles of spinal surgery, Nev York, Mc Graw-Hill, 1996; 769-784
39. Tator CH in. Wilkins RH, Rengachary SS (ed): *Neurosurgery*. McGraw-Hill, 2 nd edition 1996; 2847-2859
40. Hall ED, Springer JE. Neuroprotection and Acute Spinal Cord Injury: A Reappraisal. *NeuroRx* 2004;1: 80-100
41. Koyonagi I, Tator CH, Lea PJ. Silicone rubber microangiography of acute spinal cord injury. *Neurosurgery* 1993; 32:260-268
42. 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; 18:433-4
43. Stefan Klussmann, Ana Martin-Villalba. Molecular targets in spinal cord injury. *J Mol Med* 2005; 83: 657–671

44. Wang X, Arcuino G, Takano T, Lin J, et al. P2X7 receptor inhibition improves recovery after spinal cord injury. *Nat Med* 2004; 10(8):821–827
45. Shi R, Pryor JD. Pathological changes of isolated spinal cord axons in response to mechanical stretch. *Neuroscience* 2002;110: 765–777.
46. Schnell L, Fearn S, Klassen H. Acute inflammatory responses to mechanical lesions in the CNS: differences between brain and spinal cord. *Eur J Neurosci.* 1999;11: 3648–3658.
47. Saville LR, Pospisil CH, Mawhinney LA. A monoclonal antibody to CD11d reduces the inflammatory infiltrate into the injured spinal cord: a potential neuroprotective treatment. *J Neuroimmunol* 2004; 156: 42–57.
48. Park E, Velumian AA, Fehlings MG. The role of excitotoxicity in secondary mechanisms of spinal cord injury: a review with an emphasis on the implications for white matter degeneration. *J Neurotrauma* 2004; 21: 754–774.
49. Casha S, Yu, WR, Fehlings MG. Oligodendroglial apoptosis occurs along degenerating axons and is associated with FAS and p75 expression following spinal cord injury in the rat. *Neuroscience* 2001; 103: 203–218
50. Popovich PG, Wei P, Stokes BT. Cellular inflammatory response after spinal cord injury in Sprague-Dawley and Lewis rats. *J Comp Neurol* 1997; 377: 443–464
51. Popovich, PG. Immunological regulation of neuronal degeneration and regeneration in the injured spinal cord. *Prog Brain Res* 2000; 128: 43–58.
52. Yang L, Blumbergs PC, Jones NR. Early expression and cellular localization of proinflammatory cytokines interleukin-1beta, interleukin-6, and tumor necrosis factor-alpha in human traumatic spinal cord injury. *Spine* 2004; 29: 966–971.
53. Buss A, Brook G.A, Kakulas B, et al. Gradual loss of myelin and formation of an astrocytic scar during Wallerian degeneration in the human spinal cord. *Brain* 2004; 127: 34–44
54. S. Oğuz Kayaalp. *Narkotik olmayan analjezikler Tıbbi Farmakoloji 7.baskı* 1995 2. cilt 1967-93
55. Malmberg AB, Yaksh TL. Antinociceptive actions of spinal nonsteroidal anti-inflammatory agents on the formalin test in the rat. *J Pharmacol Exp Ther* 1992;263:136–46
56. Malmberg AB, Yaksh TL. Hyperalgesia mediated by spinal glutamate or SP receptor by spinal cyclooxygenase inhibition. *Science* 1992; 257:1276-79



57. Micaela M, Buckley T, Brogden RN. Ketorolac: A review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties and therapeutic. *Drugs* 1990;39:86-109
58. Kenny GNC. Potential renal, haematological and allergic adverse effects associated with nonsteroidal antiinflammatory drugs. *Drugs* 1992;44:31-37
59. Wingard BD. Rat dissection manual. The Johns Hopkins University Press. Baltimore, London. 1999:5-40
60. Sharp PE, La Regina MC. The Laboratory Animal Pocket Reference Series: The Laboratory Rat. CRC Press. Boca Raton, Florida. 1998:12-13
61. Basso, DM, Beattie MS, Bresnahan JC. A sensitive and reliable locomotor rating scale for open field testing in rats. *J. Neurotrauma* 1995;12: 1–21
62. Basso, DM, Beattie MS, Bresnahan JC, et al. MASCIS evaluation of open field locomotor scores: effects of experience and teamwork on reliability. *J Neurotrauma* 1996;13: 343–359
63. Scheff SW, Saucier DA, Cain ME. A statistical method for analyzing rating scale data: the bbb locomotor score. *J Neurotrauma* 2002; 19(10):1251-60
64. Mikami Y, Toda M, Watanabe M, Nakamura M, Toyama Y, Kawakami Y. A simple and reliable behavioral analysis of locomotor function after spinal cord injury in mice. *J Neurosurg* 2002; 97(1S):142-7
65. Basso DM. Behavioral testing after spinal cord injury: congruities, complexities, and controversies. *J Neurotrauma* 2004; 21(4):395-404
66. Koopmans GC, Deumens R, Honig WM, Hamers FPT, et al. The assessment of locomotor function in spinal cord injured rats: the importance of objective analysis of coordination. *J Neurotrauma* 2005;22(2):214-25
67. Yaksh TL, Rudy TA. Chronic catheterization of the spinal subarachnoid space. *Physiology Behavior* 1976;17:1031-1036
68. Malinovsky JM, Cozian A, Lepage JY, Mussini JM, et al. Ketamin and midazolam neurotoxicity in the rabbit. *Anesthesiology* 1991;75:91-97
69. Bahar M, Rosen M, Vickers MD. Chronic cannulation of the intradural or extradural space in the rat. *Br J Anaesth.* 1984;56:405-410
70. Storkson RV, Kjorsvik A, Tjolen A, Hole K. Lumbar catheterization of the spinal subarachnoid space in the rat. *Journal of Neuroscience Methods* 1996;65:167-172
71. Wong S, Hsu M, Chou R; Intrathecal cyclooxygenase inhibitor administration attenuates morphine antinociceptive tolerance rats *BJA* 2000 85(5): 747-51

72. Chiari A, Yaksh TL, Myers RR, Provencher J, et al. Eisenach JC. Preclinical toxicity screening of intrathecal adenosine in rats and dogs. *Anesthesiology* 1999;91:824-832
73. Jett MF, Ramesha CS, Brown CD, et al. Characterization of the analgesic and anti-inflammatory activities of ketorolac and its enantiomers in the rat, *J Pharmacol Exp Ther* 1999;288:1288–97
74. Beiche F, Brune K, Geisslinger G, Goppelt-Struebe M. Expression of cyclooxygenase isoforms in the rat spinal cord and their regulation during adjuvant-induced arthritis. *Inflamm Res* 1998;47:482–7
75. Hodkson PS, Neal JM, Pollock JE, Liu SS. The neurotoxicity of drugs given intrathecally (spinal). *Anesth Analg* 1999; 51:639-56
76. Gallivan ST, Johnston SA, Broadstone RV, Jortner BS. The clinical, cerebrospinal fluid, and histopathologic effects of epidural ketorolac in dogs. *Veterinary Surgery* 2000; 29:436-441
77. Hall SR, Milne B, Loomis C. Spinal actions of Ketorolac, S(+) and R(-) ibuprofen on nonnoxious activation of the catechol oxidation in the rat locus coeruleus. *Anesthesiology* 1999;90:165-73
78. Lashbrook JM, Ossipov MH, Hunter JC et al. Synergistic antiallodinic effects of spinal morphine with ketorolac and selective COX1 and COX2 inhibitor in nerve injured rats. *Pain* 1999;82:65-72
79. Tejwani GA, Rattan AK. Antagonism of antinociception produced by intrathecal clonidine by ketorolac in the rat: the role of opioid system. *Anesth Analg* 2000;90:1152-6
80. Brian K. Kwon, MD, Wolfram Tetzlaff, Pathophysiology and pharmacologic treatment of acute spinal cord injury *The Spine Journal* 4 (2004) 451–464
81. Mitsuhashi T, Ikata T, Morimoto K et al. Increased production of eicosanoids, TXA<sub>2</sub>, PGI<sub>2</sub>, LTC<sub>4</sub> in experimental spinal cord injuries. *Paraplegia* 1994;32:524–30
82. Hsu C, Halushka P, Hogan E et al. Increased thromboxane level in experimental spinal cord injury. *J Neurol Sci* 1986;74:289–96
83. Hsu C, Halushka P, Hogan E, Banik N, Lee W, Perot P. Alteration of thromboxane and prostacyclin levels in experimental spinal cord injury. *Neurology* 1985;35:1003–9

84. Akpek E, Bulutcu E, Alanay A, et al. A study of adenosine treatment in experimental acute spinal cord injury. *Spine* 1999;24:128–32
85. Nishisho T, Tonai T, Tamura Y, Ikata T. Experimental and clinical studies of eicosanoids in cerebrospinal fluid after spinal cord injury. *Neurosurgery* 1996;39:950–7
86. Tonai T, Taketani Y, Ueda N, Nishisho T, Ohmoto Y, Sakata Y, Muraguchi M, Wada K, Yamamoto S. Possible involvement of interleukin-1 in cyclooxygenase-2 induction after spinal cord injury in rats. *J Neurochem* 1999; 72:302–309
87. R Pantovic, P Dragani, V Erakovi, B Blagovi. Effect of indomethacin on motor activity and spinal cord free fatty acid content after experimental spinal cord injury in rabbits. *Spinal Cord* 2005; 43: 519–526
88. Kroin JS, Buvanendran A, Watts DE, Saha C, Kenneth T. Upregulation of cerebrospinal fluid and peripheral prostaglandin e2 in a rat postoperative pain model. *Anesth Analg* 2006;103:334 –43
89. Hall ED, Wolf DL. A pharmacological analysis of the pathophysiological mechanisms of posttraumatic spinal cord ischemia. *J Neurosurg* 1986;64(6):951–61
90. Hall E, Wolf D, Braugher J. Effects of a single large dose of methylprednisolone sodium succinate on experimental posttraumatic spinal cord ischemia. *J Neurosurg* 1984;61:124–30
91. Young W, Flamm E. Effect of high dose corticosteroid therapy on blood flow, evoked potentials, and extracellular calcium in experimental spinal injury. *J Neurosurg* 1982;57:667–73
92. Yamagata K, Andreasson K, Kaufmann W et al. Expression of a mitogen inducible cyclooxygenase in brain neurons: regulation by synaptic activity and glucocorticoids. *Neuron* 1993;11:371–86
93. Sharma HS, Olsson Y, Nyberg F et al. Prostaglandins modulate alterations of microvascular permeability, blood flow, edema and serotonin levels following spinal cord injury: an experimental study in the rat. *Neuroscience* 1993;57: 443–9
94. Guth L, Zhang Z, DiProspero N et al. Spinal cord injury in the rat: treatment with bacterial lipopolysaccharide and indomethacin enhances cellular repair and locomotor function. *Exper Neurol* 1994;126:76–87

95. Lapchak PA, Araujo DM, Song D et al. Neuroprotection by the selective cyclooxygenase-2 inhibitor SC-236 results in improvements in behavioral deficits induced by reversible spinal cord ischemia. *Stroke* 2001;32: 1220-5
96. Hains BC, Yucra JA, Hulsebosch CE. Reduction of pathological and behavioral deficits following spinal cord contusion injury with the selective cyclooxygenase 2 inhibitor NS-398. *J Neurotrauma* 2001;18:409-23.

Ek 1: ETİK KURUL İZİN BELGESİ

Dr. Ergin ALAYGURT

DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ DENEY HAYVANI ARAŞTIRMALARI ETİK KURULU

35340, Inciraltı, İzmir-232 2777777-2254  
<http://tip.deu.edu.tr/etik/deneyetik/>

Sayı

: 99

Tarih: 09/10/2006

Toplantı No

: 09/19/2006

Toplantı Tarihi

: 06/10/2006

**DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞINA,**

**98 Protokol No'lu;** Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı Araştırma Görevlilerinden Dr.Ergin ALAYGURT'un sorumlu olduğu; **"Ratlarda oluşturulan medulla spinalis travma modelinde intratokal yolla verilen ketorolak trometaminin spinal hücre hasarına etkisi"** isimli projenin uygulanmasında etik açıdan sakınca yoktur.

Bilgilerinizi ve gereğini arz ederim.

**Prof. Dr. Mustafa OLGÜNER**  
Deney Hayvanı Araştırmaları  
Etik Kurulu Başkanı

