

T.C.
DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
NÖROŞİRÜRJİ ANABİLİM DALI

**DENEYSEL OMURİLİK YARALANMASINDA
ETOMİDAT'IN NÖROPROTEKTİF ETKİNLİĞİNİN
DEĞERLENDİRİLMESİ**

DR. CENK ERGÜDEN

UZMANLIK TEZİ

İZMİR - 2009

T.C.
DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
NÖROŞİRÜRJİ ANABİLİM DALI

**DENEYSEL OMURİLİK YARALANMASINDA
ETOMİDAT'IN NÖROPROTEKTİF ETKİNLİĞİNİN
DEĞERLENDİRİLMESİ**

UZMANLIK TEZİ

DR. CENK ERGÜDEN

İÇİNDEKİLER

TABLO LİSTESİ	iii
ŞEKİL LİSTESİ	iii
GRAFİK LİSTESİ	iv
RESİM LİSTESİ	v
KISALTMALAR	vi
ÖZET	1
ABSTRACT	2
GİRİŞ VE AMAÇ	3
GENEL BİLGİLER	5
1- OMURİLİK TRAVMASININ TARİHÇESİ	5
2- OMURİLİK TRAVMASI İLE İLGİLİ ARAŞTIRMALAR.....	6
3- OMURİLİK YARALANMALARINDA HASAR MEKANİZMALARI	9
3.1- PRİMER HASAR MEKANİZMALARI	9
3.2- SEKONDER HASAR MEKANİZMALARI	10
3.2.1. <i>Sistemik Etkiler</i>	13
3.2.2. <i>Lokal Vasküler Etkiler</i>	14
3.2.3. <i>Biyokimyasal Etkiler</i>	15
3.2.4. <i>Elektrolit Dengesizlikleri</i>	16
3.2.5. <i>Serbest Radikal Oluşumu ve Lipid Peroksidasyonu</i>	17
3.2.6. <i>Ödem</i>	19
3.2.7. <i>İleti Bloğu</i>	19
3.2.8. <i>Apoptoz</i>	20
3.2.9. <i>İnflamasyon</i>	21
4- SPİNAL KORD HASARININ PATOLOJİSİ	22
4.1- MAKROSKOPİK GÖRÜNÜM	22
4.2- MİKROSKOPİK GÖRÜNÜM.....	23
4.2.1. <i>Akut Dönem Patolojisi</i>	23
4.2.2. <i>Subakut Dönem Patolojisi</i>	24
4.2.3. <i>Kronik Dönem Patolojisi</i>	24

5- SPİNAL KORD YARALANMASINDA FARMAKOTERAPİLERİN ETKİNLİĞİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ	25
6- SPİNAL KORD YARALANMASINDA MODERN FARMAKOLOJİK YAKLAŞIMLAR	27
7- ETOMİDAT.....	31
GEREÇ VE YÖNTEMLER.....	33
1- KULLANILAN DENEKLERİN BAKIM YERİ VE KOŞULLARI	33
2- KULLANILAN FARMAKOLOJİK AJANLAR.....	33
3- ANESTEZİ.....	34
4- DENEY GRUPLARI.....	34
5- CERRAHİ İŞLEM	34
6- DENEY HAYVANLARININ POSTOPERATİF İZLEMLERİ	38
7- DAVRANIŞ TESTİ VE FONKSİYONEL İYİLEŞMENİN DEĞERLENDİRİLMESİ.....	39
7.1- INCLINED PLANE TESTİ.....	39
7.2- BASSO, BEATTIE, BRESNAHAN (BBB) SKORLAMASI	39
8- HİSTOPATOLOJİK DEĞERLENDİRME	42
9- LEZYON ALANI ÖLÇÜMLERİ.....	42
10- İSTATİSTİKSEL YÖNTEM	43
BULGULAR.....	44
1- VÜCUT AĞIRLIKLARI.....	44
2- INCLINED PLANE TESTİ SONUÇLARI.....	44
3- BBB SKORLARININ DEĞERLENDİRİLMESİ	48
4- LEZYON ALANI ÖLÇÜMLERİ.....	51
5- HİSTOPATOLOJİK BULGULAR	52
TARTIŞMA	58
SONUÇLAR	63
KAYNAKLAR	65

TABLO LİSTESİ

Tablo 1: Omurilik yaralanma modellerinin tarihsel gelişimi.....	7
Tablo 2: Deneysel omurilik yaralanma modelleri.....	8
Tablo 3: Omurilik yaralanmasında primer hasar mekanizmaları	9
Tablo 4: Spinal kord yaralanmasında sekonder hasar mekanizmaları	12
Tablo 5: Akut spinal kord hasarının patolojisi.....	22
Tablo 6: Spinal kord hasarının kronik döneminde izlenen patolojik değişiklikler	25
Tablo 7: Deneysel çalışmalarda farmakoterapilerin değerlendirilmesini etkileyen faktörler.....	26
Tablo 8: İnsan ve kemirgenlerde spinal kord yaralanmasında cevabın Karşılaştırılması	27
Tablo 9: Omurilik hasarında potansiyel olarak etkili olabilecek ilaçlar	28
Tablo 10: BBB davranış derecelendirme skalası	41
Tablo 11: Histopatolojik skorlama	42
Tablo 12: Deneklerin vücut ağırlık ortalamaları.....	44
Tablo 13: Zamana göre inclined plane dereceleri	45
Tablo 14: Zamana göre BBB skorları.....	48
Tablo 15: Grupların lezyon alanı ortalama değerleri	51
Tablo 16: Grupların lezyon yüzdelerinin ortalama değerleri.....	51
Tablo 17: Deneklerin histopatolojik skorları.....	57

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1: Spinal kord yaralanmasının patofizyolojisi.....	13
Şekil 2: Akut omurilik hasarının mekanizmaları.....	21
Şekil 3: R-(+)-ethyl-1-(alpha-methyl-benzyl)imidazole-5-carboxylate (Etomidat)	31

GRAFİK LİSTESİ

Grafik 1: Zamana göre inclined plane dereceleri	45
Grafik 2: Grupların inclined plane açısı ortalamaları	47
Grafik 3: Zamana göre BBB skorları	49
Grafik 4: Grupların BBB skor ortalamaları.....	50

RESİM LİSTESİ

Resim 1: Denekte preoperatif hazırlığı takiben yapılan orta hat İnsizyonu.....	36
Resim 2: Paravertebral kasların sıyrılmasını takiben laminaların görünümü.....	36
Resim 3: Total laminektomiyi takiben duranın görünümü	37
Resim 4: Spinal kordun kliplenmesi	37
Resim 5: Klip kaldırılması sonrasında travma alanının görünümü	38
Resim 6: Kontrol gruplarına ait bir deneğin medulla spinalisinin transvers kesiti. (Hemaktoksilen&Eosin).....	52
Resim 7: Kontrol gruplarına ait bir deneğin medulla spinalisinin transvers kesitinde hemorajik alan. (Hemaktoksilen&Eosin)	53
Resim 8: Kontrol Gruplarına ait bir deneğin medulla spinalisinin transvers kesitinde polimorfonükleer lökosit infiltrasyon alanı.	54
Resim 9: İlaç Gruplarına ait bir deneğin medulla spinalisinin transvers kesiti. (Hemaktoksilen&Eosin).....	55
Resim 10: İlaç Gruplarına ait bir deneğin medulla spinalisinin transvers kesiti. (Hemaktoksilen&Eosin).....	56

KISALTMALAR

AOY	Akut omurilik yaralanması
İP	İntraperitoneal
GABA	Gama amino bütirik asit
Tx	Tromboxan
NMDA	N-metil D-aspartat
Ca⁺⁺	Kalsiyum
NA⁺	Sodyum
Cl⁻	Klor
Fe	Demir
K⁺	Potasyum
NO	Nitrik oksit
IPA	İnclined plane açısı
IPT	İnclined plane testi
BBB	Basso, Beattie, Bresnahan
AE	Arka ekstremitte
ÖE	Ön ekstremitte
4-AP	4-aminopiridin
5-HT	Seratonin
Th	Torakal
H-E	Hematoksilen- eozin
Ort	Ortalama
SS	Standart sapma

TEŞEKKÜR

Nöroşirürji eğitimim boyunca bilgi ve tecrübelerini esirgemedi doktorluk sanatının inceliklerini bana öğreten, başta tez danışmanım Prof.Dr.Ümit ACAR olmak üzere değerli hocalarım Prof.Dr.Nuri ARDA ve Prof.Dr.Metin GÜNER'e, mesleki gelişimdeki katkılarının yanında bir ağabey olarak desteklerini hep hissettiğim Prof.Dr.Nurullah YÜCEER, Doç.Dr.Kemal YÜCESOY, Doç.Dr.Serhat ERBAYRAKTAR ve Doç.Dr.Ercan ÖZER'e, asistanlık hayatım boyunca uykusuz geceleri paylaştığım, dosttan öte ailem gibi hissettiğim Dr.Levent FIRAT, Dr.Gündüz İSTAN ve Dr.Birol BAYRAKTAR başta olmak üzere tüm asistan arkadaşlarıma, tez çalışmalarım sırasında desteklerini esirgemeyen Anesteziyoloji ve Reanimasyon A.D.'dan Doç.Dr.Necati GÖKMEN ve Histoloji A.D.'da Doç.Dr.Alper BAĞRIYANIK'a, ameliyatta geçen günlerimde güleryüzleri ve çalışkanlıkları ile hayatı bizler için kolaylaştıran, dostlarım, ameliyathane hemşirelerimiz Gülay ÇÖREKÇİ ve Sema AKIN, ameliyathane personelimiz Hüseyin VARLI ve Arif KIVRAKOĞLU başta olmak üzere tüm ameliyathane çalışanlarına, servisteki hastalarımıza büyük bir özveri ile bakan servis sorumlu hemşiremiz Şirin AKYIL başta olmak üzere, tüm servis hemşireleri ve personellerine, anabilim dalı sekreterimiz Şule UYANIKER'e ve hayatımın her anında desteklerini ve sevgilerini yanımda hissettiğim eşim İpek ERGÜDEN ve tüm aileme sonsuz teşekkür ederim.

Dr.Cenk Ergüden

DENEYSSEL OMURİLİK YARALANMASINDA ETOMİDAT'IN NÖROPROTEKTİF ETKİNLİĞİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Dr. Cenk Ergüden, Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi

DEÜ Tıp Fakültesi Hastanesi, Nöroşirürji Anabilim Dalı, 35330 İnciraltı/ İZMİR

ÖZET

Amaç: Ratlarda deneysel omurilik yaralanması modelinde, Etomidat'ın travma öncesi ve travma sonrası uygulanmasının nöroprotektif açıdan, histopatolojik ve nörodavranışsal olarak etkinliğinin değerlendirilmesi planlanmıştır.

Gereç ve Yöntem: Çalışmamızda, normal motor aktiviteye sahip Wistar Albino türü 30 adet dişi rat kullanıldı. Çalışma, her grupta 6 denek bulunan 5 grup şeklinde planlandı. Deneklerde, cerrahi işlem öncesi 35 mg ketamin ve 5 mg ksilazin verilerek anestezi sağlandı. **Grup 1:** Laminektomi ve travma uygulanan grup, **Grup 2:** Laminektomi, Etomidat (2mg/kg intraperitoneal), 5 dakika sonra travma uygulanan grup, **Grup 3:** Laminektomi , travma ve hemen sonrasında Etomidat uygulanan grup, **Grup 4:** Laminektomi, %10'luk lipid emülsiyonu (1ml intraperitoneal) 5 dakika sonra travma uygulanan grup, **Grup 5:** Laminektomi, travma ve hemen sonrasında %10'luk lipid emülsiyonu uygulanan grup olarak düzenlendi. Standart travma amacıyla, 63 gramlık kuvvet uygulayan Yaşargil anevrizma klibi (Aesculap FE 721 K) ile dura ve spinal kordu çepeçevre saracak şekilde bir dakika süreyle kliplendi. Cerrahi sonrasında tüm deneklere, fonksiyonel iyileşmenin değerlendirilmesi amacı ile 1.,3.,5.,7.,10. günlerde nörodavranışsal testler uygulandı ve 10. gün sonunda denekler sakrifiye edilerek travma alanından alınan örnekler histopatolojik değerlendirmeye alındı.

Bulgular: Nörodavranışsal testlerin ve histopatolojik değerlendirmelerin sonuçları karşılaştırıldığında, Etomidat uygulanan gruptaki iyileşmenin diğer gruplardan anlamlı derecede iyi olduğu görüldü. Grup 2 ve grup 3 karşılaştırıldığında; nörodavranışsal olarak grup 2'deki iyileşme anlamlı derecede iyi bulunurken, histopatolojik olarak belirgin fark saptanmadı.

Sonuçlar: Spinal kord travması oluşturulan ratlarda Etomidat uygulamasının, nörodavranışsal ve histopatolojik olarak iyileşmeyi arttırdığı saptanmıştır.

Anahtar Kelimeler: Etomidat, nöroprotektif etki, Spinal travma, spinal kord yaralanması

EVALUATION OF NEUROPROTECTIVE EFFICACY OF ETOMIDATE IN EXPERIMENTAL SPINAL CORD INJURY (SCI)

Cenk Ergüden, MD., Dokuz Eylül University, School of Medicine, Department of
Neurosurgery, Inciralti – Izmir / Turkey

ABSTRACT

Objective: Purpose of this study was to evaluate the neuroprotective efficacy of pre- and post- traumatic Etomidate administration in histopathological and neurobehavioral recovery in a rat experimental spinal cord injury (SCI) model.

Material and Method: Thirty Wistar Albino female rats having normal motor activities were allocated randomly into five groups to contain six rats in each. Rats were preoperatively anesthetized with 35 mg ketamine and 5 mg ksilozin. Model was constructed so that Group 1 had laminectomy and traumatized; Group 2 had laminectomy, administered with etomidate (2 mg/kg intraperitoneal) and then traumatized 5 minutes after induction; Group 3 had laminectomy, traumatized and induced with etomidate immediately after trauma, Group 4 had laminectomy, administered with 10% lipid emulsion (1ml intraperitoneal) and then traumatized 5 minutes after administration; Group 5 had laminectomy, traumatized and administered with 10% lipid emulsion immediately after trauma. For the purposes of creating a standard trauma, a Yasargil aneurysm clip (Aesculap FE 721 K) with a 63-gram closing force was applied for one minute around the dura and the spinal cord. In order to assess the functional recovery following the surgical procedure, neurobehavioral tests were carried out in all rats on days 1,3,5,7 and 10. At the end of the tenth day, all rats were killed and samples obtained from the traumatized area were sent for histopathological assessment.

Results: Comparison among the results of neurobehavioral tests and histopathological assessments showed that Groups administered with Etomidate revealed significantly better recovery than other groups. While Group 2 showed significantly better neurobehavioral recovery than Group 3, no significant difference was noted between the two in terms of histopathological results.

Conclusion: Treatment of spinal cord injury (SCI) with Etomidate improves histopathological and neurobehavioral recovery in experimentally traumatized rats.

Keywords: Etomidate, neuroprotective effect, spinal trauma, spinal cord injury (SCI)

GİRİŞ VE AMAÇ

Santral sinir sisteminin travmatik hasarlanması elli yaş altındaki ölüm ve fonksiyonel kayıpların en önemli nedenlerinden biri olma özelliğini halen devam ettirmektedir [1]. Özellikle travmatik spinal kord hasarının travmaya uğramış kişi üzerindeki fiziksel ve emosyonel etkileri sonucu kişinin yaşam kalitesindeki bozulma ve toplum üzerindeki sosyoekonomik etkileri çok ciddi problemler olarak karşımıza çıkmaktadır [2].

Çoğu ülkede spinal kord yaralanmasının yıllık insidansı 15- 40 /1000000 arasında değişmektedir ve tüm yaş gruplarını etkilemekle beraber ortalama 16-30 yaşlarında görülmektedir. ABD’de her yıl 12.000 yeni parapleji veya kuadrupleji olgusu ortaya çıktığı tahmin edilmektedir, 4.000 olgu hastaneye yetiştirilemeden ölürken, 1.000 olgu hastane izlemi sırasında kaybedilmektedir [3]. Bu değerler akut spinal kord yaralanmasının toplum üzerinde yarattığı etkinin büyüklüğü hakkında çok net bilgi vermektedir.

Spinal kord travmasına maruz kalan hastalar lezyonun seviyesine bağlı olarak çeşitli derecelerde motor ve duysal defisite sahiptirler. Komplet hasarlanma; zedelenen spinal kord seviyesinin altında total motor ve duysal fonksiyon kaybı ile karakterize iken, inkomplet hasarda lezyon altında motor veya duysal fonksiyonların kısmi mevcudiyeti söz konusudur. Seviye ise normal motor ve duysal fonksiyonlara sahip en kaudal spinal kord segmenti olarak tarif edilmektedir [4]. Bu tip yaralanmaların yaklaşık yarısında lezyon seviyesi altında hiçbir motor ve duysal fonksiyonun bulunmadığı komplet hasarlanma mevcuttur [5].

Travmatik spinal kord yaralanmasının patofizyolojisi komplekstir ve tam olarak anlaşılmamıştır. Omuriliğe ilk mekanik darbe primer hasar olarak adlandırılır ve kaçınılmazdır. Sekonder hasar, primer travmayı takiben kademeli olarak gelişen patofizyolojik değişiklikleri içerir. Bu değişiklikler iskemi, değişen iyonik homeostaz, lipid hidrolizi, peroksidasyon, serbest radikal salınımı, eksitatör aminoasitlere bağlı gelişen eksitotoksite, inflamasyon ve apoptoz gibi etkileri kapsamaktadır [6-8]. Omurilik hasarının akut safhasındaki farmakolojik girişimler sekonder nörotoksik oluşumları engellemeyi ya da bu sürecin ilerlemesini durdurabilmeyi amaçlar [6]. Akut

omurilik yaralanmasının tedavisine adanan araştırma çabaları, çağdaş yaklaşıma değerli katkılarda bulunmaktadır, fakat kalıcı ve anlamlı derecede etkili ve aynı zamanda evrensel bir tedavi protokolü geliştirilebilmiş değildir [9-12].

Etomidat (Etomidate-Lipuro, B.Braun, Melsungen, Germany); barbitürlara alternatif olarak geliştirilmiş çok kısa etkili hipnotik ajandır. Santral sinir sistemi üzerindeki etkisini gamma amino bütirik asit (GABA) reseptörlerini uyararak gösterir [6, 13]. Etomidat güçlü bir antioksidant ajandır. Serebral metabolizmayı yavaşlatır, dopamin ve glutamat salınımını azaltır, enerji depolarını korur ve hipoksi ve iskemi esnasında oluşan iyonik hareketliliği hafifletir [13-15]. Etomidat'ın rat kortikal sinaptozomlarında potasyum kloridin harekete geçirdiği GABA salınımını arttırdığı gösterilmiştir [13]. Aynı zamanda Etomidat'ın inkomplet önbeyin iskemisi olan ratlarda hippokampal nöronal hasarı azalttığı [16], hipokampüste iskemiyle harekete geçen glutamat ve gliserin artışını bloke ettiği [17], akut omurilik hasarında travma sonrası uygulanım ile nörodavranışsal ve nörofizyolojik olarak Metilprednizolon'a eşdeğer nöroproteksiyon sağladığı gösterilmiştir [6].

Literatürde Etomidat'ın nöroprotektif etkisini gösteren pek çok çalışma olmasına rağmen deneysel omurilik travma modelinde, travma öncesinde uygulanarak nöroprotektif etkinliğinin değerlendirildiği çalışma bulunmamaktadır. Travma öncesi Etomidat uygulaması ile, cerrahi olarak spinal travmaya açık, riskli nöroşirürjikal olgularda cerrahi travmanın olumsuz etkilerinin azaltılması söz konusu olabilir. Bu çalışmada, ratlarda deneysel omurilik yaralanması modelinde, travma öncesi ve sonrası Etomidat uygulanarak histopatolojik ve nörodavranışsal olarak iyileşme sürecinin izlenmesi ve iyileşmeye katkıda bulunup bulunmadığının değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

GENEL BİLGİLER

1- OMURİLİK TRAVMASININ TARİHÇESİ

Akut omurilik yaralanması yüzyıllardır bilinen bir patolojik durum olup, toplumu sosyal ve ekonomik açıdan derinden etkilemektedir. Spinal kord hasarı, ciddi ve harap edici bir nörolojik problem olması ve evrensel kabul gören bir tedavi protokolünün düzenlenememesi nedeniyle günümüzün en ciddi sağlık sorunlarından biri olmaya devam etmektedir [2, 18].

Spinal kord hasarı ve diğer hastalıklarının tanı ve tedavisi ile ilgili çalışmalar antik döneme kadar uzanmaktadır [19]. Bilinen ilk yazılı belge milattan önce 17. yüzyılda yazıldığı düşünülen ve 1930'da Breasted tarafından tercüme edilmiş olan "Edwin Smith" cerrahi papirüsüdür. İmhotep bu papirüsde sözü edilen ilk cerrahdır. İmhotep, omurga ile ilgili 48 kemiksel lezyonu anlatarak, ligaman hasarını, vertebral subluksasyon ve dislokasyonu tanımlamış; üst ve alt servikal vertebra yaralanmalarında kuadripleji ve parapleji olacağını belirtmiştir. Bu belgede değerlendirilen olgulara göre hastalar, tedavi edilebilecek olgular, tedavi edilmeye çaba gösterilmesi gereken olgular ve umutsuz olgular olarak sınıflandırılmıştır. Edwin Smith papirüsünde bulunan spinal hasar hakkındaki bilgiler yaklaşık 4500 yıl geçmiş olmasına rağmen geçerliliğini korumaktadır [20, 21]. Edwin Smith papirüsüne göre:

Boyunda omurga kırığı tarifnamesi: Boynunda omurga kırığı bulunan birini incelediğinizde bir omurganın diğerinin içine geçtiğini; bundan dolayı kişinin sessiz kaldığını ve konuşmadığını, başının öne aşağı doğru sallandığını, kişinin kol ve bacaklarının farkında olmadığını ve idrarını damla damla yaptığını görürsünüz. Bu kişi ile ilgili söyleyebileceğiniz şudur: "Boynunda omurga kırığı olan kişi her iki kolunun ve bacağına hissinin ve de konuşma yetisini kaybetmiştir. Aslında kişi kaybedilmiştir, çünkü bu rahatsızlık tedavi edilemeyecektir." [20]

Spinal travma ve omurilik hasarlanması konusunda Hipokrat ve Galen dönemine kadar önemli bir gelişme söz konusu değildir. Hipokrat paraplejiyi tarif etmiş, kırık ve dislokasyonları redükte etmek için kendine özgü bir traksiyon cihazı geliştirmiştir[22]. Ayrıca mevcut kayıtlar MÖ. 400 yıllarında Hipokrat'ın, spinal

hasarlanması bulunan hastalara bal, eşek sütü ve beyaz şaraptan oluşan yüksek hacimli sıvı tedavisi önerdiğini göstermektedir. Galen ise deneysel olarak kesilen medulla segmentinin altında duyu ve hareket kaybı olduğunu göstermiştir [23].

Egeli Paulus (625-690) traksiyon ile omurilik hasarının önlenemeyeceğini düşünerek ilk kez dekompresif cerrahi fikrini ortaya koymuş ve laminektomi uygulamasını tanımlamıştır. 19. yüzyıla kadar omurilik yaralanmalarında yaygın olarak konservatif yaklaşım tercih edilmesine karşın, Paulus'un dekompresif cerrahi fikrine dayanarak uygulanan cerrahi girişimlerde gelişimini devam ettirmiştir [24, 25].

2- OMURİLİK TRAVMASI İLE İLGİLİ ARAŞTIRMALAR

Omurilik yaralanmasının patofizyolojisini araştırmak ve nöroprotektif ajanların etkilerini değerlendirmek amacıyla çeşitli deneysel modeller geliştirilmiştir (Tablo 1). Deneysel omurilik yaralanması modelleri kullanılarak omurilik işlevlerini incelemek konusuna ilgi, Galen zamanına dek uzanmaktadır. Deneysel omurilik yaralanmasında modern çalışmalar, 1911 yılında Allen tarafından başlatılmıştır. Allen yöntemi, köpeklerde laminektomi sonrası omurilik üzerine ağırlık düşürerek gerçekleştirilmiş ve kontüzyon tipi omurilik hasar modeli olarak bilinmeye başlanmıştır [26]. 1978 yılında Rivlin ve Tator sıçanlarda klip kompresyon yaralanma modelini geliştirmiştir. 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 [5, 7, 8]. Diğer deneysel çalışmalar, nöronal hücre kültürleri ya da omuriliğin anatomik olarak intakt kesitlerinin, ağırlık düşürme, ekstradural balon kompresyonu, fotokimyasal veya termal hasar, germe kuvvetleri veya piston travma gibi çeşitli mekanik veya iskemik hasarlara maruz bırakılmasını içermektedir [8, 26] (Tablo 2).

Araştırmacı	Tarih	Model
Galen	2. yy	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

Tablo 1: Omurilik yaralanma modellerinin tarihsel gelişimi [27]

A) Travmatik Yaralanma
1- Akut Kinetik Kompresyon Kaf Klip Balon Vertebral dislokasyon <i>Impactor.</i>
2- Akut Statik Kompresyon Ağırlık uygulanması
3- Ağırlık Düşürme
4- Akselerasyon- deselerasyon
5- Distraksiyon
6- Transeksiyon parsiyel, komplet lazer, bistüri
B) Non-travmatik Yaralanma
1- İskemi Aort oklüzyonu Selektif arter ya da ven oklüzyonu
2-Tümör kompresyonu
3- Kimyasal

Tablo 2: Deneysel omurilik yaralanma modelleri [27]

Deneysel omurilik yaralanması modellerinde oluşturulan hasar, histolojik değerlendirme, elektrofizyolojik sonuç ölçümleri, klinik değerlendirmeler ile incelenebilir [28]. Omurilik yaralanmasında izlenen patolojik görüntü travmadan sonraki ilk birkaç gün içinde dramatik olarak değişim göstermektedir. Bu değişikliklerin anlaşılması klinik ve deneysel gözlemlerin en önemli noktasını oluşturmaktadır [29, 30]. Bu değişim sürecinin açıklanması için araştırmacılar primer ve sekonder hasar mekanizmalarını öne sürmüşlerdir. Akut omurilik yaralanmasında

primer hasar önlenemez fakat primer hasardan sonra ortaya çıkan sekonder hasarın yan etkilerinden nöronlar korunabilir. Bu nedenle sekonder hasar mekanizmalarının bilinmesi, yeni tedavi yöntemlerine ait teorilerin kurulmasını sağlar [2, 3, 18, 31].

3- OMURİLİK YARALANMALARINDA HASAR MEKANİZMALARI

3.1- PRİMER HASAR MEKANİZMALARI

Medulla spinalise darbe olduğu ilk anda nöron ve aksonlarda oluşan mekanik hasar primer yaralanma olarak adlandırılır. Primer hasarlanma beklenmedik nedenlere bağlı olduğu için genellikle engellenemez ve şiddeti değiştirilemez. Travma omuriliğin kendisini veya çevresini etkileyebilir ve sonuçta ortaya çıkan hasarın boyutu çeşitli biyomekanik faktörlere dayanır [32] (Tablo 3).

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

Tablo 3: Omurilik yaralanmasında primer hasar mekanizmaları [32]

İnsan omurilik yaralanmasında en sık görülen mekanizma, darbe sonrası devam eden omurilik kompresyonudur [33]. Bu özellikle akut disk rüptüründe, fraktür-dislokasyonda ve retropulse kemik fragmanın spinal korda bastığı patlama kırıklarında belirgindir. İkinci mekanizmada yalnızca darbenin geçici süre ile oluşturduğu kompresyon mevcuttur ve altta yatan dejeneratif servikal omurga hastalığı ön plandadır. Spinal kolonun aksial planda kuvvetle gerilmesine yol açan

distraksiyon tipi üçüncü mekanizmada; spinal kord ve/veya onun kan akımını sağlayan elemanlarının gerilmesi ve yırtılması söz konusudur. Bu tip hasarda özellikle çocuklarda kartilajenöz vertebra cismi, kas yapısının tam gelişmemiş olması ve ligaman esnekliğinin predispozan olduğu, radyolojik olarak patolojinin bulunmadığı spinal kord hasarı mevcuttur. Ayrıca bu tip hasarda erişkinlerde travmanın radyolojik kanıtının olmadığı ve altta yatan dejeneratif omurga hastalığının sıklıkla eşlik ettiği bir durum olarak ortaya çıkmaktadır. En son primer hasar mekanizması laserasyon ve transeksiyondur. Laserasyon; mermi ile yaralanma, keskin kemik fragmanların dislokasyonu veya ciddi distraksiyon sonucu meydana gelir ve minör hasardan komplet transeksiyona kadar çeşitli derecelerde olabilir [18].

Medulla spinalis içindeki kanama başlangıç mekanik hasar sonrası erken dönemde ortaya çıkarken, kan akımının kesintiye uğraması daha geç meydana gelir. Kan akımının kesilmesi hipoksi ve iskeminin neden olduğu lokal enfarkt sonucunu doğurur. İlk mekanik yaralanma primer olarak santral gri maddeyi hasarlamaya eğilimlidir. Özellikle periferde beyaz madde rölatif olarak korunabilir. Gri maddenin artmış hasarlanabilirliği daha yumuşak yapısı ve vasküler yapıda olmasından kaynaklanmaktadır. Kan akımının bozulması, oluşan hipoksi ve iskemi ile lokal enfarkta neden olur. Bu gri maddeyi yüksek metabolik ihtiyacı nedeni ile kısmen hasarlar. Yaralanma bölgesinden geçen nöronlar fiziksel olarak bozulurlar ve myelin kalınlıkları azalır. Yaralanma alanı yakınlarında mikrohemoraji ve ödem nedeni ile nörotransmisyon bozulur. Gri maddenin yaralanma sonrası 24 saatte geri dönüşümsüz olarak hasarlandığı düşünülürken beyaz madde, yaralanma sonrası 72 saatte geri dönüşümsüz olarak hasarlanır [18, 33, 34].

3.2- SEKONDER HASAR MEKANİZMALARI

Allen 1911'de, kısa süreli spinal kord travmasına maruz kalan hayvanlarda ilerleyici klinikle birlikte ilerleyici doku hasarı geliştiğini bildirmiştir. Bu durumun açıklanması için çeşitli patofizyolojik mekanizmalar öne sürülmüş ve ikincil hasar kavramı ortaya atılmıştır. Omurilik yaralanması sonrasında, omurilikte hemoraji, ödem, demiyelinizasyon, aksonal ve nöronal nekroz ile kavite oluşumu ve infarkt ile sonlanan bir seri patolojik değişiklikler oluşur. Ducker bu patolojik değişikliklerin

zamana bağlı olarak artarak, hasardan sonraki 6 güne kadar kötüleştiğini göstermiştir [35, 36]. 1978'de Nemecek, ışık mikroskopunda yaralanmış dokudaki intravasküler trombusları göstermiş ve bu ciddi nekrozu "otodestrüksiyon" olarak tanımlamıştır [37].

Spinal kord yaralanmalarında sekonder hasar mekanizmaları birbiriyle ilişkili ve tetikleyen dört ana teoride toplanmıştır:

1. Serbest oksijen radikalleri teorisi: İskemik dokuda fazla miktarda biriken radikaller ve onların ürünleri doku hasarının ilerlemesine neden olurlar.

2. Kalsiyum teorisi: Serbest kalsiyum iyonlarının nörotransmitter kanallardan fazla miktarda geçişi sonucu doku yıkım enzimleri olan fosfolipaz, proteaz ve fosfatazın aktive olmaları doku harabiyetine neden olur.

3. Opiat reseptör teorisi: Naloxone gibi opiat reseptör blokörleri nörolojik iyileşmeyi hızlandırır.

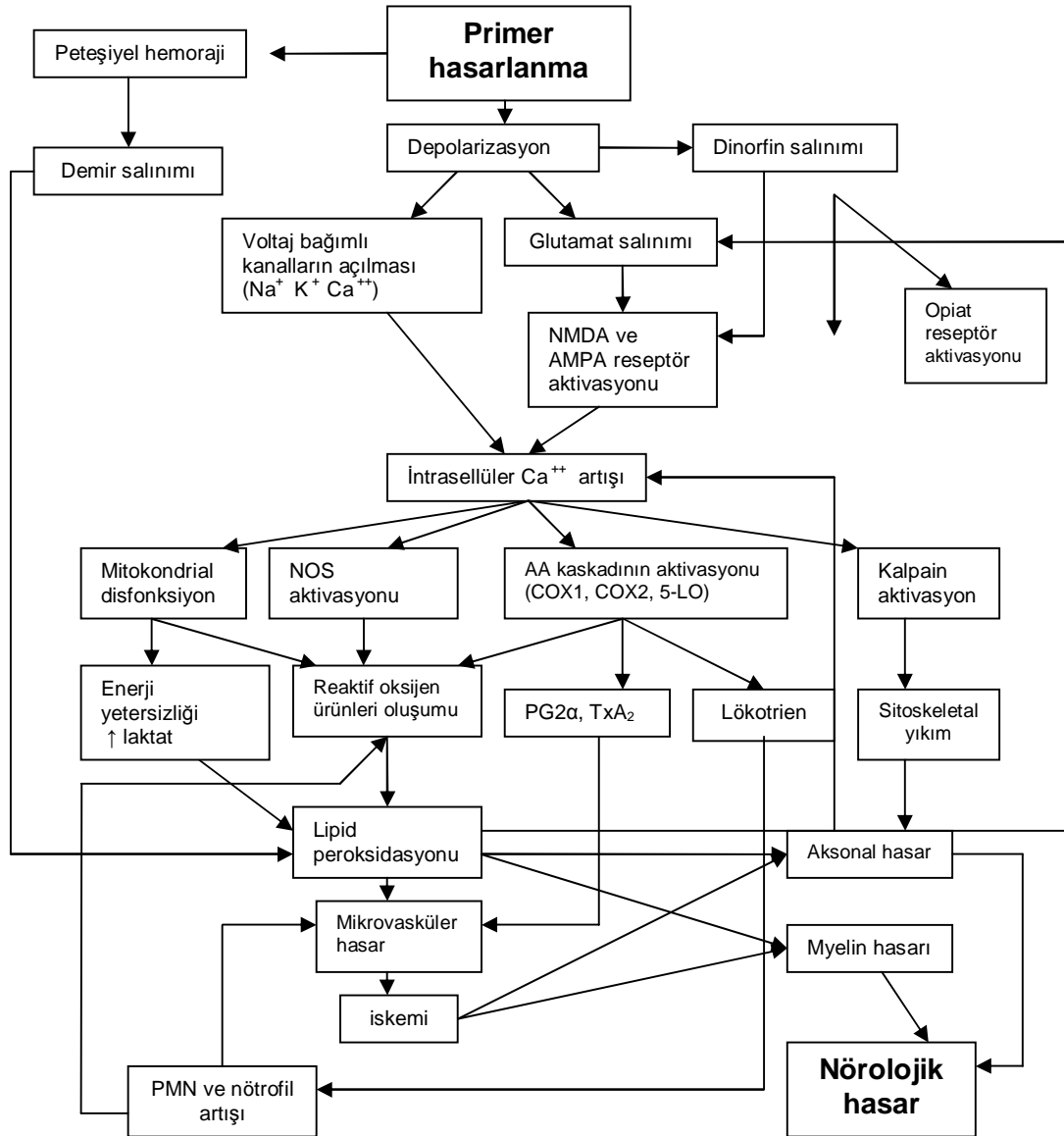
4. Enflamasyon teorisi: Lipid enflamasyon mediatörleri ve diğer sitokinler lezyon sahasında birikirler ve takiben makrofaj ve polimorfonükleer lökosit infiltrasyonuna neden olurlar.

Bu teoriler baz alınarak spinal kord yaralanmalarının medikal tedavisinde nöroprotektör etkisi olduğu düşünölen pek çok madde denenmiştir. Opiat reseptör antagonistleri, steroidler (metilprednizolon), antioksidan maddeler ve serbest radikal tutucular, gangliozidler, tirotropin salıcı hormon ve analogları, araşidonik asit modölatörleri, glutamat reseptör blokerleri, monoamin modölatörleri, kalsiyum kanal antagonistleri, nonsteroidal antiinflamatuvarlar, immünsupresifler, büyüme faktörleri, serotonin reseptör blokerleri ve sodyum kanal blokerleri bu amaçla kullanılmışlardır. Bunlar arasından sadece metilprednizolon klinik uygulamada yaygın olarak kullanılmaktadır [9, 10, 31, 38, 39].

Sekonder hasar oluşumunda etkili olan mekanizmalar tablo 4'te özetlenmiştir.

Sistemik Etkiler(Nörojenik şok)
Kalp hızında kısa süreli artış, daha sonra uzun süreli bradikardi Kan basıncında kısa süreli artış, sonra uzun süreli hipotansiyon Periferik dirençte azalma Kardiak debide azalma
Omurilik Dolaşımında Lokal Vasküler Hasar
Kapiller ve venüllerde mekanik bozulma Özellikle gri cevherde hemoraji Mikrodolaşımda kayıp: mekanik, tromboz, vazospazm
Biyokimyasal Değişiklikler
Serbest radikal üretimi Lipid peroksidasyonu Eksitotoksitite: glutamat Nörotransmitter birikimi Ketakolaminler-noradrenalin, dopamin Araşidonik asit salınması Eikazanoid üretimi Prostaglandinler Endojen opioidler Sitokinler
Elektrolit
İntasellüler kalsiyumda artış Ekstrasellüler potasyumda artış İntasellüler sodyumda artış
Yangısal Yanıt
Serbest Radikal üretimi Makrofajlar Aksonal Yıkım, Miyelin Artıklannın Salınımı Sitokinlerin Salınması Glial hücre aktivasyonu Oligodendritlerde sitotoksik etkiler Wallerian dejenerasyon
Ödem
Apoptozis
Enerji metabolizmasında kayıp
ATP üretiminde azalma

Tablo 4: Spinal kord yaralanmasında sekonder hasar mekanizmaları [40]



Şekil 1: Spinal kord yaralanmasının patofizyolojisi

3.2.1. Sistemik Etkiler:

Akut omurilik yaralanması olası sistemik etkilerini nörojenik şok ve respiratuar yetmezlik olarak göstermektedir [18].

Omurilik yaralanması nörojenik şokun bir nedenidir. Omurilik yaralanmasının şiddeti ve seviyesi, nörojenik şokun şiddeti ile yakından ilişkilidir. Akut omurilik yaralanmasına bağlı gelişen spinal kord ve diğer organların iskemisine neden olan

nörojenik şok tablosu, tedavi edilmezse nöral doku hasarını şiddetlendirir [18]. Klinik tablo, kardiyak output'un depresyonu, periferel dirençte azalma ile oluşan hipotansiyon ve bradikardi ile karakterizedir. Omurilik yaralanmasında nörojenik şokun nedeni, sempatik tonusun azalması ve vagusun anormal kardiyak etkisi ile bradikardi gelişmesidir [31]. Omurilik yaralanması sonrasında bu sistemik değişikliklerin iyi bilinmesi ve tedavisi, omurilikteki mevcut iskeminin daha da derinleşmemesi açısından çok önemlidir.

3.2.2. Lokal Vasküler Etkiler:

Akut spinal kord travmasında, erken ve geç safhalarda, omurilik üzerinde vasküler hasara bağlı ciddi değişiklikler oluşmaktadır. Tüm modellerde ve insan omurilik yaralanmasında en sık görülen etki, özellikle gri cevher ve omuriliğin santralinde görülen hemorajidir. İlk mekanik darbenin etkisi ile kapiller, venüller ve bazı arteriollerde yırtılmalar olur ve saatler içinde hemorajide progresyon görülür. Ayrıca nadiren direkt travmaya bağlı anterior spinal arter gibi geniş damarlarda hasar meydana gelmektedir, bu damarlar direkt mekanik travmadan genellikle kurtulmaktadır [5, 41]. Omurilik yaralanması sonrası venüllerde ve kapillerlerde akım bozulur. Mikrosirkülasyon bozukluğu yalnız travma alanında değil, rostral ve kaudalde de görülür. Mikrosirkülasyonun bozulmasına, direkt mekanik etkiye bağlı ortaya çıkan vazospazm yanında, travma sonrası açığa çıkan katekolaminler, glutamat ve prostoglandinlere bağlı ortaya çıkan vazospazm da etkili olmaktadır [5]. İntravasküler tromboz, tromboxan A2 etkisi ile başlar ve bu da iskemiye neden olur.

Omurilik yaralanması sonrasında omurilik kan akımının otheregülasyon mekanizması bozulmaktadır ve bu durum sistemik kan basıncının düşmesi ile birlikte omurilik iskemisini arttırmaktadır. Fakat kan basıncının arttırılmasından kaçınılmalı, intramedüller hiperemi ve hemorajiyi önlemek amacıyla kan basıncı normotansif seviyede tutulmalıdır [31].

3.2.3. Biyokimyasal Etkiler:

Biyokimyasal hasar teorileri içinde eksitatör aminoasitlerin birikimi en çok öne çıkanıdır. Elektrofizyolojik çalışmalar, nörotransmitter olarak işlev yapan aminoasit ileticilerin iki grupta toplanabileceğini göstermiştir. Eksitatör aminoasitler iki karboksilik asit grubu içerirler (L-Glutamik asit ve L-Aspartik asit), inhibitör aminoasitler ise monokarboksiliktir (Gama aminobütirik asit, Glisin, Taurin, Prolin, B-Alanin). Glutamat santral sinir sisteminin en önemli eksitatör nörotransmitteridir [18]. Spesifik membran reseptörleri ile etkileşerek duysal enformasyonun iletilmesi, motor aktivite, spinal reflekslerin düzenlenmesi, hafıza ve öğrenme gibi birçok fonksiyonda önemli rol oynar. Spinal kord yaralanmasıyla oluşan iskemi, eksitator aminoasitler olan glutamat ve aspartatın artarak “eksitotoksosite” mekanizmasının aktive olmasına neden olur. Her iki aminoasit de spinal kord ve beyinde düzensiz dağılım gösterirler. Glutamat spinal kordda özellikle arka köklerde yüksek konsantrasyonlarda bulunur. Glutamatın duysal iletimin sağlanmasında, ayrıca motor aktivite ve spinal reflekslerin düzenlenmesinde rol aldığı düşünülmektedir. Aspartatın da spinal korda eksitator ara nöronlarda iletilmesi, motor ve spinal reflekslerin düzenlenmesinde rol alması olasıdır [42]. Glutamat reseptörlerinin aşırı aktivasyonunun nöronal hasara yol açtığı Olney ve ark. tarafından tanımlanmış ve eksitotoksosite olarak isimlendirilmiştir [18, 43]. Glutamat ve aspartat salınımının omurilik yaralanmasının şiddeti ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Orta şiddetli yaralanmalarda 2-4 kat yükselme olurken, şiddetli yaralanmalarda 10 kat kadar yükselme olabilir. Glutamat, yaralanmadan sonra 15 dakikada tepe değerine ulaşırken 120 dakika kadar yüksek kalabilir [44]. Bu eksitotoksitenin epilepsi, nörodejeneratif hastalıklar, travma, serebral iskemi gibi birçok nörolojik hastalıkta doku hasarını arttırdığı düşünülmektedir [43]. Glutamatın hücre membranındaki reseptörleri aktive etmesi ile hücre içine sodyum girişi artar, sitotoksik ödem başlar, bunun yanı sıra kalsiyumun hücre içine akımı artar. Hücre içi kalsiyumun artması, kalsiyuma bağımlı proteazların ve lipazların aktivasyonuna yol açar. Bu enzimlerin aktivasyonu hücre membranının ve nöroflamanların hasarına neden olur [45].

Omurilik yaralanmasında glutamat antagonistleri ile pek çok çalışma yapılmıştır. N-methyl D-Aspartate (NMDA) reseptör antagonisti olan 3-propyl-l-phosphonic acid (CPP) ve dizocilopine (MK-801) ile yapılan çalışmalar travmatik ve iskemik omurilik hasarında histolojik ve klinik iyileşmeye neden olduklarını göstermiştir [46].

GABA beyindeki ana inhibitör transmitterdir. İyonotropik GABA_A ve GABA_C (Cl⁻ iyonu geçişine izin verir) ve metabotropik GABA_B (G proteinlerine bağlı olup K⁺ kanallarında geçirgenliği artırırken adenilil siklazı ve buna bağlı Ca⁺ akışını inhibe eder) bilinen üç GABA reseptörüdür. GABA_B ve GABA_C reseptörleri nikotik ACh ve birçok glutamat reseptöründeki gibi bir kanal oluşturacak şekilde yan yana dizilmiş beş alt birimden oluşur. GABA_A reseptörleri de beş alt birimden oluşur, ancak burada altı α , dört β , dört γ , bir δ ve bir ϵ bulunur. Bu çok sayıda farklı bağlanma yerleri nedeni ile GABA_A çok sayıda ilaç için hedefdir. Benzodiazepinler GABA_A üzerinden etkiyerek hücre içine Cl⁻ akışını artırır ve güçlü aksiyolitik, kas gevşetici, antikonvülzan ve sedatif etkiler oluşur. Barbitüratlar ve alkol de kısmen Cl⁻ kanalları üzerinden Cl⁻ geçişini artırırlar. Barbitüratlar GABA yokluğunda direkt olarak bu reseptörleri uyarırlar. Etomidat, GABA_A tipi reseptörlere bağlanarak bu reseptörlerin GABA'ya olan afinitesini artırır ve nöronları eksitator nörotransmitterlerin stimülasyonuna dirençli duruma gelirler

Araşidonik asit, eikosanoid ve prostoglandinlerin travma sonrası aşırı üretimi lipid peroksidasyonuna neden olur ve serbest oksijen radikallerinin açığa çıkmasına yol açarak hücre hasarına neden olur [31].

Endojen opioidlerin travma sonrası lokal ve sistemik dolaşıma etkilerinin sekonder hasara neden olduğu bildirilmektedir [43].

3.2.4. Elektrolit Dengesizlikleri:

Spinal kord yaralanmasının ardından hücre içi ve dışı kompartmanlar arasında ciddi elektrolit değişiklikleri olmaktadır. Kalsiyumun hücre içi artışı, özellikle iskemi ve travmada daha fazla olmak üzere, tüm nöral yaralanmalarda başrol oynamaktadır.

Hücre içi kalsiyum girişi merkezi sinir sisteminde “toksik hücre ölümünün son ortak yolu” olarak isimlendirilmektedir [47]. Kalsiyum iyon konsantrasyonu ekstrasellüler aralıkta hücre içine göre 1000 kat daha fazladır. Spinal kord yaralanmasında, bu büyük gradient farkı ile hücre içine kalsiyum iyon girişi olur. Kalsiyumun travma sonrası hücre içine girişi 3 yolla olmaktadır:

- 1) Hasar görmüş olan hücre membranından,
- 2) Voltaja duyarlı kalsiyum kanallarından,
- 3) Glutamat ile aktive olan kalsiyum kanallarından.

Kalsiyumun hücre içine girmesi nörotoksisiteyi tetikler [47]. Hücre içinde aşırı kalsiyum birikimi sonucunda, serbest yağ asitlerinin salınımı, fosfolipaz A2 aktivasyonu, Ca^{+2} bağımlı Adenozin 5'trifosfotaz aktivasyonuna bağlı enerji rezervlerinin tükenmesi, toksik eikozonoid sentezi, serbest radikal oluşumu, reseptör proteinlerin kovalent modifikasyonu, hücre iskeletinin mikrotubuler ve nörofilament komponentlerinin modifikasyonu, mitokondrial oksidatif fosforilasyonun bozulması, aksonal dejenerasyon, proteaz, fosfotaz, endonüklaz gibi litik enzimlerin aktivasyonu meydana gelir [28]. Sekonder hasarın önlenmesine yönelik çalışmalarda kalsiyum kanal blokörleri denenmiş ve iyileşmeyi olumlu yönde etkilediğine dair sonuçlar elde edilmiştir [48].

Omurilik travmasında elektrolit konsantrasyonundaki anormallikler ile gradient değişiklikleri olduğu görülmüştür. Na^{+} 'un hücre içine girmesi ve hücre dışında K^{+} konsantrasyonu artmasının aksonal iletimi durdurduğu gösterilmiştir [31]. Kalsiyum'un hem Na^{+} , K^{+} akımında önemli rolü olduğu, hem de bazı nörotransmitterlerin depolanması ve salınmasında rolü olduğu saptanmıştır [31].

3.2.5. Serbest Radikal Oluşumu ve Lipid Peroksidasyonu:

Serbest radikaller dış yörüngelerinde fazladan (çiftlenmemiş) bir elektron bulduran moleküllerdir [49]. Bu tek elektron, çiftlenme eğiliminde olduğu için ileri derecede reaktiftir ve canlı hücrede bulunan tüm moleküllerle reaksiyona girebilir. İnsan vücudunda pek çok serbest radikalın varlığı gösterilmekle birlikte, en yaygın

olanı oksijen kaynaklı serbest radikallerdir. Reaktif oksijen türevleri arasında süperoksit radikal (O_2^-), hidrojen peroksit (H_2O_2), hidroksil radikal (OH), perhidroksi radikali (HO_2) ve organik peroksi radikal (ROO) sayılabilir. Mitokondrideki yetersiz elektron transferi neticesinde süperoksit radikali oluşur. Süperoksit dismutaz enzimi (SOD) süperoksiti hidrojen peroksite, katalaz enzimi de hidrojen peroksiti H_2O ve O_2 'ye dönüştürür. Ortamda demir (Fe^{+2}) gibi katalizörlerin varlığında hidrojen peroksit hidroksil radikaline dönüşür. Serbest radikaller normal koşullarda mitokondride oluşur ve antioksidan sistemler ile zararlı etkileri engellenir. Hücrenin maruz kaldığı iskemi ve bunu takip eden reperfüzyon esnasındaki serbest oksijen radikali artışı karşısında, endojen antioksidanlar, serbest oksijen radikal temizleyicileri ve peroksidazlar yetersiz kalmaktadır ve hücre ölümü gelişmektedir [50]. SSS, süperoksit dismutaz, katalaz ve glutatyon peroksidaz aktivitelerinin az olması nedeni ile serbest radikal hasarına daha yatkındır. Ayrıca serbest radikaller ile kolayca reaksiyona girebilen doymamış yağ asitleri ve kolesterol ile serbest radikal oluşma reaksiyonlarını katalizleyen askorbik asit ve demirin fazla miktarda olması, SSS'nin travmatik ve iskemik yaralanmadan daha çok etkilenmesine neden olur [50, 51].

Serbest radikaller hücreyi oluşturan tüm yapılarla reaksiyona girebilirler ancak bu etkileşime en hassas yapılar lipidlerdir [52]. Yüksek oranda poliansatüre yağ asitleri içeren hücre membranının yıkılması, serbest radikallere bağlı nöronal hasar oluşmasının en önemli aşamasıdır [53].

Serbest yağ asitlerinin serbest radikal ile oksidasyonu lipid peroksidasyonu olarak adlandırılır. Lipid peroksidasyonu, radikallerin ortaya çıkması ve doymamış yağ asitlerinin bir hidrojen atomu alması ile başlar. Oksijen molekülü ile birleşerek peroksit radikali oluşturur. Peroksit radikali, yağ asidinden bir hidrojen daha kopararak reaksiyonun zincir şeklinde devamına neden olur. Lipid peroksidasyonu bir kez başladığında, demir özellikle lipid hidroperoksitleri oluşumunda önemli rol oynar. Fe^{+2} ; Fe^{+3} ve demir şelatları ile reaksiyona girerek yeni radikallerin oluşmasına neden olur [50, 51].

Hücre membranında meydana gelen lipid peroksidasyonu, membran lipoproteinlerinin oksidasyonu ve yapısal bütünlüğünün bozulmasına yol açarak, anormal iyon girişiyle birlikte hücre ölümüne neden olur. Bu olayın kontrol

edilememesi halinde oluşan zincir reaksiyon ile hücrel ölümün yayılması ortaya çıkar [54].

Vücutta aşırı serbest radikal oluşumunu engelleyen ya da oluşmuş olan serbest radikalleri yok etme işlevine sahip birçok antioksidan mekanizma mevcuttur. Bunlar; süperoksid dismutaz, glutatyon peroksidaz, katalaz gibi reaktif O₂ radikallerini daha az toksik ürünlere dönüştüren antioksidan enzim sistemleri, α-tokoferol, askorbat, ürik asid, glutatyon, betakaroten gibi radikal nötralizatörleri ve Haber-Weiss reaksiyonunu katalize eden demir ve bakırı bağlayan ferritin, transferin, serüloplazmin gibi reaktif O₂ radikallerinin oluşumunu ve yayılmasını engelleyen, ayrıca mitokondride oluşan radikalleri suya indirgeyen sitokrom oksidaz gibi antioksidan sistemlerdir [55, 56].

3.2.6. Ödem:

Ödemin yaralanma mekanizmasının bir sonucu mu olduğu, yoksa kendi başına mı hasar yarattığı tam bilinmemektedir. Ancak travma sonrası ciddi ve progresif bir ödem başlamaktadır. İskemi ile sodyumun hücre içinde artışı, sitotoksik ödeme neden olur. Ödem travma sahasının belli miktar rostralinde ve kaudalinde de görülür [31].

3.2.7. İleti Bloğu:

Akut fazda ileti bloğu elektrolitlerin düzeyindeki belirgin değişikliklere bağlıdır. Örneğin artmış ekstrasellüler potasyum, aşırı depolarizasyona neden olur ve spinal şok oluşmasından sorumludur [57]. Membran parçalanması sonucu gelişen aksonal yaralanma kalıcı ileti bozukluğuna neden olur. İnsan total omurilik lezyonunda iletinin potasyum kanal blokerleri ile düzelebildiğinin son yıllarda gösterilmesi, omurilik yaralanmasının kronik fazındaki demiyelinize canlı kalmış nöronlarda ekstrasellüler potasyumun rolünü vurgulamaktadır. Ayrıca posttravmatik iskeminin şiddeti ile ileti bloğu arasında direkt ilişki mevcuttur [31].

3.2.8. Apoptoz:

Programlanmış hücre ölümü terimi olarak ilk kez 1965 yılında kullanılmıştır. Programlanmış hücre ölümü gelişim sırasında belirli zamanda ve bölgelerde görülür.

Ayrıca programlanmış hücre ölümünün istenmeyen ve potansiyel zararlı hücrelerin ortadan kaldırılmasında rol oynadığı da bildirilmiştir. Apoptoz terimi ilk kez Kerr ve ark. tarafından 1972 yılında kullanılmıştır [58].

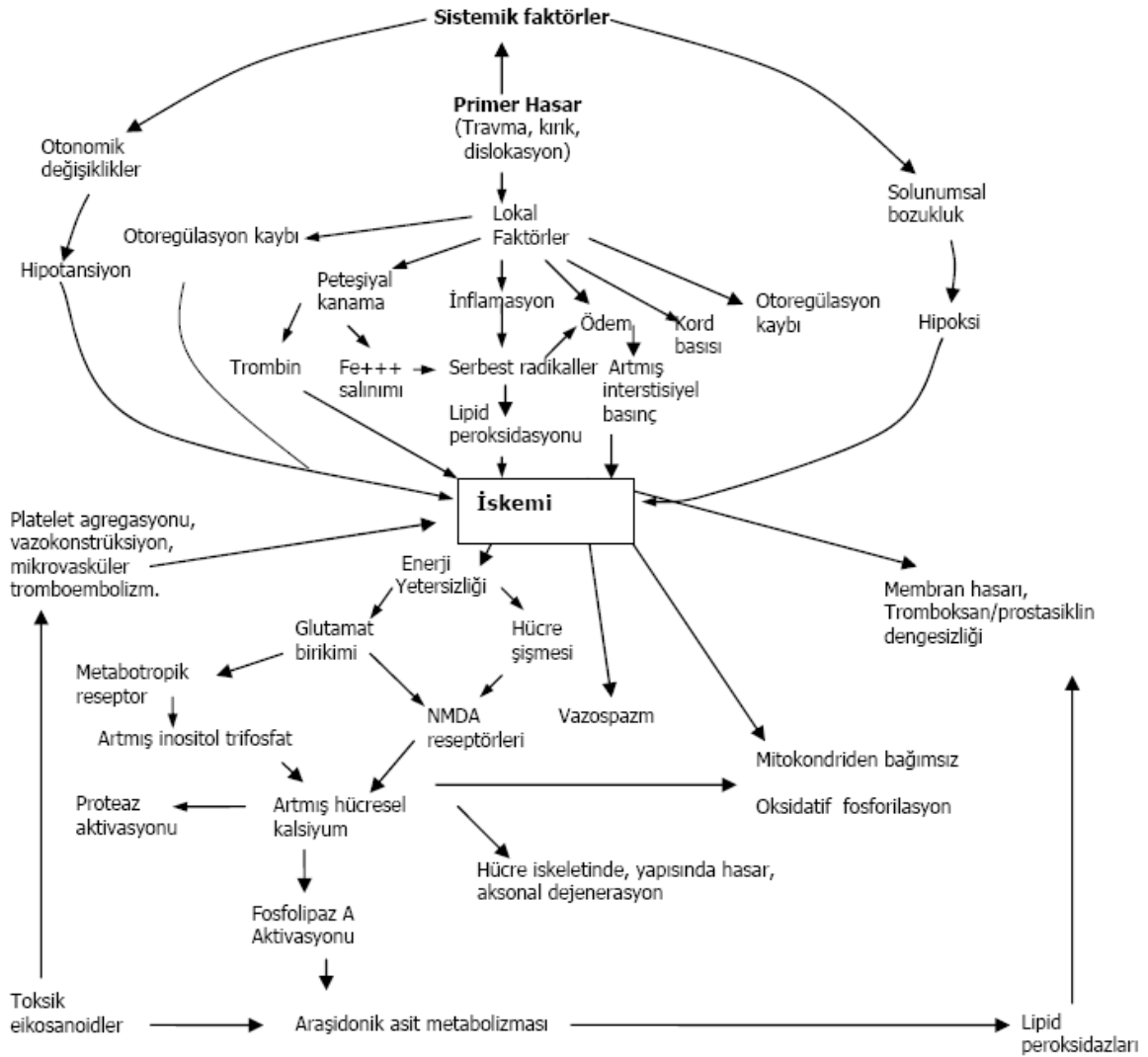
Apoptoz ölen hücrenin fagositozu ile sonuçlanan, nüklear kromatinin kondensasyonu, sitoplazmik organellerin paketlenmesi ve plazma membranında değişiklikler ile karakterize bir hücre ölümü çeşitidir. Apoptoz intrasellüler proteolitik bir süreç tarafından regüle edilir. Apoptoz, protein sentezi ve enerji gerektiren hücrenin aktif ölümüdür [59]. Primer olarak sistein proteaz enzimi olan kaspaz ailesinin üyelerinin, proteolitik olarak birbirlerini ve birçok intrasellüler anahtar hedef proteinini bölerek aktiflemesi ile hücre ölümünün gerçekleştirilmesi esasına dayanır. Apoptoz sitokinlerin salınımı, inflamatuvar hasar, serbest radikal hasarı ve eksitotoksiteteyle ilgili olarak tetiklenebilir. İnsanlarda travmatik spinal kord hasarı sonrası apoptozun varlığı gösterilmiştir. Buna ek olarak deneysel çalışmalardan gelen bilgiler, spinal kord yaralanmasının, özellikle kaspaz enzim aktivasyonunu anlamlı derecede arttırdığı yönündedir [18]. Kaspazlar nöronal apoptozda önemli bir yer teşkil ederler [60]. Günümüze kadar 14 kaspaz rapor edilmiştir. Merkezi sinir sistemi yaralanmasında görülen apoptozda en önemli rol kaspaz 3'e aittir [61]. Buna bağlı olarak, kaspaz inhibitörlerinin, spinal kord yaralanmasında sekonder hasardan korunmada yeni bir hedef olabileceği düşünülmektedir [62].

Apoptoz veya programlanmış hücre ölümü spinal kord hasarında önemli rol oynar ve glutaminerjik eksitotoksite, serbest radikal hasarı, sitokinler ve inflamatuvar yaralanma tarafından tetiklenir. Başlangıç yaralanmasından sonra spinal korda uygulanan travma ani fiziksel yaralanmaya neden olur. Günler ve aylarca süren doku yaralanması bu olayı izler. Sonuç olarak hücre nekroza veya apoptoza giderek son bulur [63, 64].

Apoptotik sekonder hasar henüz tam aydınlatılabilmemiş değildir. Spinal kord hasarındaki apoptozun kötüleşme nedenleri ve terapatik korunma çabaları için çalışmalar sürdürülmektedir [18].

3.2.9. İnflamasyon:

Omurilik yaralanması sonuç fazında inflamasyon ve demiyelinizasyon gelişir. Periferdeki lökositler lezyon bölgesine göç eder. Erken fazda nötrofiller baskındır. Litik enzimler vasküler, nöronal ve glial hücrelerde daha fazla hasar oluşturur. Daha sonra makrofajlar kanamalı ve nekrotik dokuların ortadan kaldırılması olayına katılırlar. İnflamasyon omurilik yaralanmasının ilk 24 saatinde başlar ve birkaç gün devam eder. Wallerian dejenerasyonu ve skar dokusu oluşumu ile sonuçlanan bu olayda astrositler ve diğer glial hücreler ağırlıklı rol oynar, fibroblastlar da ayrıca katkıda bulunurlar [28] (Şekil 2).



Şekil 2: Akut omurilik hasarının mekanizmaları [65]

4- SPİNAL KORD HASARININ PATOLOJİSİ

Günümüzde akut spinal kord hasarında meydana gelen patolojik değişiklikler hakkındaki bilgilerin az bir kısmı klinik çalışmalardan, büyük bir kısmı ise yapılan deneysel çalışmalardan elde edilmektedir. Burada dikkati çeken özellik deneysel ve klinik çalışmalardaki patolojik değişiklikler arasındaki benzerliğin belirgin olmasıdır [31] (Tablo 5). Medulla spinalis yaralanmalarında nöropatolojik bulgular yaralanmayı oluşturan etkenin şiddetine, süresine ve yaralanmadan sonra geçen zamana bağlı olarak değişiklikler göstermektedir.

Santral hemoraji: Kapiller , venüller ve arteriollerden özellikle gri cevher içine
Hematomyeli
Uzak kanamalar- özellikle venöz
Santral hemorajik nekroz
Post travmatik infarkt
Subaraknoid kanama
Subdural veya ekstradural kanamalar-nadir
Ödem: lokal, genişleyen
Aksonal hasar: transeksiyon, aksolemma rüptürü, şişme, dev aksonlar, organel kümelenmesi
Myelin kılıf hasarı: rüptür, veziküler ayrılma , periaksonal boşluklar
İnflamasyon: Makrofajlar, mikrogliya

Tablo 5: Akut spinal kord hasarının patolojisi

4.1- MAKROSKOPİK GÖRÜNÜM

Akut hasarın en erken makroskopik bulguları zedelenmenin şiddetine bağlı olarak kordda yumuşama, yuvarlaklaşma ve pembe-kırmızı renk değişikliği

oluşmasıdır. Bu renk değişikliği mikrokanamalara ve venöz staza bağlıdır. Birçok olguda vertebral kolon etrafındaki yumuşak doku hemorajiktir ve kırık ya da kırık-dislokasyon görünür durumdadır. Kolonun bölüdüğü piyeslerde kırık kısmı görünür haldedir. Ekstradural boşluklarda kan genelde görünür ve aynı zamanda kord etrafındaki subaraknoid boşluklarda da kan görülebilir. Kord komşuluğunda makroskopik hasar hafif fokal tutulumdan ciddi hemorajik distrupsiyona kadar gidebilir. Bu görüntü kırık seviyesinin üst ve alt birkaç segmentine kadar görülebilir [66].

4.2- MİKROSKOPİK GÖRÜNÜM

Spinal kord yaralanmalarında, patolojik olarak omurilikte akut, subakut ve kronik değişiklikler izleriz.

4.2.1.Akut Dönem Patolojisi:

Omuriliğe şiddetli darbe geldikten sonraki ilk birkaç dakika içinde omuriliğin kabaca görünümü ve histolojisi normaldir. İlk saatler içinde geri dönüşebilen kommosyo ve nekroza giden bir kontüzyon oluşur [65].

Akut omurilik yaralanmasının fizyopatolojik süreci birincil ve ikincil yaralanma mekanizmaları tarafından oluşturulmaktadır. Işık ve elektron mikroskopisi çalışmalarında 5. dakikada aksonlar normal olup, gri cevherdeki venüller şişer, 15 - 30. dakikada eritrositler kapiller ve venüllerin etrafına sızar. Omurilik gri cevherinde peteşiyal kanamalar gözlenir. Bu kanamalar birkaç saat içinde beyaz cevher ve arka gri cevheri de kapsar. Yaralanmadan 2 saat sonra mikroglia ve polimorfonükleer lökositler gibi inflamatuvar hücrelerin invazyonu başlar, 4. saatte miyelin kılıfları yırtılır ve aksonlar dejenere olur, 6. saatte vazojenik ödem gelişir. Omurilik hasarı sonrası 12-24. saatlerde omuriliğin santral bölgesi anatomik yapıları normal görünümünü

kaybederler. 24-48. saatte santral hemoraji bölgelerinde nekroz oluşur. Bu dönemde gri ve beyaz cevher ayrımı yapılamaz. Akut dönemde lezyon bölgesinde görülen polimorf nüveli lökositlerin yerini sonraki günlerde makrofajlar alır. Bir hafta sonunda nekrotik alanların kistik dejenerasyonu belirginleşir [67, 68]. Akut dönemde omurilikte kontüzyon ve laserasyona neden olan patolojik olaylarla birlikte subaraknoid kanama da sık olarak görülmektedir [65].

4.2.2.Subakut Dönem Patolojisi:

Travmayı takiben 2-3 hafta sonra akut dönemdeki değişiklikler azalmaya başlamıştır. Nekrotik dokuların rezorbsiyonu ile “Lückenfelder” denilen boş kistik alanlar oluşur. Ayrıca Wallerian dejenerasyonu, kromatoliz ve nöronofaji de olabilir [65]. Travmanın başında şişmiş olan spinal kord onarım sonuna doğru incelmış ve atrofik görünüm almıştır. Deneysel çalışmalarda rejenerasyonun üç yıla kadar yavaş hızla devam ettiği gösterilmiştir [69].

4.2.3.Kronik Dönem Patolojisi:

Yaralanmadan sonra 6 ay ve daha geç dönemde izlenen değişikliklerdir (Tablo 6). Lezyon bölgesinin rostral ve kaudalinde dejeneratif ve rejeneratif olaylar gelişir. Polimorfonükleer lökositler azalırken, makrofajların sayısı giderek artar. Makrofajlar yaralanma bölgesindeki hücresel artık, miyelin ve eritrositleri fagosite eder. Astrositik ve fibrotik bir skar dokusu oluşur. Arka köklerde amputasyon nöromaları oluşur. Nekrotik bölge, kist formasyonu veya posttravmatik siringomiyeliye dönüşebilir. Kronik dönemde görülen diğer patolojik olaylar kistik miyelomalazi, Wallerian dejenerasyon, skar, gliozis, araknoidit ve atrofi şeklinde sıralanabilir [65].

Santral Kavitasyon
Aksonların devamlı subpial rimi
Posttravmatik infakt
Posttravmatik syringomyeli
Kistik myelomalezi
Uzak nekrotik odak
Demiyelinizasyon
İnflamasyon
Wallerian dejenerasyon
Skar ve gliozis
Araknoidit
Atrofi
Rejeneratif süreçler-Aksonlar,Schwan hücreleri,epandim

Tablo 6: Spinal kord hasarının kronik döneminde izlenen patolojik değişiklikler

5- SPİNAL KORD YARALANMASINDA FARMAKOTERAPİLERİN ETKİNLİĞİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Omurilik yaralanmasında ilaç tedavilerinin etkilerini değerlendirmek amacıyla çok sayıda deneysel model kullanılmıştır. İnsanlarda ve kemirgenlerde spinal kord yaralanmasındaki morfolojik değişiklikler birbirine benzese de, deneysel modellerin insan omurilik yaralanmasını taklit etmede bazı eksiklikleri vardır. Çeşitli kompresyon veya kontüzyon modellerinin birebir aynı patofizyolojik mekanizmalara sahip olmadığı bilinmelidir. Örneğin, ağırlık düşürme modeli sadece ilk darbenin travmasını taklit eder, devam eden sıkışma kuvvetini ihmal eder. İnsanda oluşan spinal travmalarda, anterior veya anteroposterior omurilik kompresyonu olduğu halde, deneysel hayvan modellerinde çoğunlukla posterior kompresyon yaratılmaktadır. Bu nedenle, bir ilacı denerken tek bir model kullanmanın, klinik etkinliği değerlendirmedeki önemi kısıtlı

kalacaktır [26]. Deneysel çalışmalarda farmakoterapilerin değerlendirilmesini etkileyen faktörler Tablo 7’de gösterilmiştir.

Yaralanma modelinin tipi
Çarpma (kontüzyon) Kompresyon
Türler
Kemirgen Kedi Köpek Maymun
Yaralanmanın derecesi
Çok düşük (yanlış pozitif sonuçlar) Çok yüksek (yararlı etkileri gizleyebilir)
Anestezik ilaç
Doz Zamanlama Farmakokinetik Farmakodinamik
Sonuç ölçümleri
Davranışsal testler Biyokimyasal testler Histolojik değerlendirme Elektrofizyolojik değerlendirme
Veri analizi
Kör gözlemciler Uygun istatistikler

Tablo 7: Deneysel çalışmalarda farmakoterapilerin değerlendirilmesini etkileyen faktörler [26]

Spinal kord hasarında yanıtı ve yeni tedavileri değerlendirmek için birçok deneysel model geliştirilmiştir. Yapılan çalışmalarda insanlarda ve kemirgenlerde spinal kord yaralanmasındaki morfolojik değişikliklerin birbirine çok benzediği saptanmış ve oluşturulan modeller sayesinde spinal travmanın patofizyolojisi aydınlatılmaya başlanmıştır [70]. İnsanlarda ve kemirgenlerde spinal kord yaralanmasında oluşan cevaplar Tablo 8'de karşılaştırılmıştır.

	KEMİRGEN	İNSAN
Dejeneratif Proçesler		
Vasküler Yanıt	Hemoraji, anjiogenezis	Hemoraji, anjiogenezis
İnflamasyon	Aşırı	Daha az
Demiyelinizasyon	Evet	Evet; daha az oranda
Aksonal Dejenerasyon	Wallerian dejenerasyon	Wallerian dejenerasyon
Glial Skar	Aşırı	Aşırı değil
Kist Oluşumu	Rat; Evet, Fare; Hayır	Evet
Schwann hücre yanıtı	Az oranda invazyon	Aşırı invazyon
Rejeneratif Proçesler		
Sinir liflerinde filizlenme	Evet	Evet
Remyelinizasyon	Evet	Evet
Sinir liflerinin uyumu	Evet	Evet

Tablo 8: İnsan ve kemirgenlerde spinal kord yaralanmasında cevabın karşılaştırılması

6- SPİNAL KORD YARALANMASINDA MODERN FARMAKOLOJİK YAKLAŞIMLAR

Günümüzde akut omurilik yaralanmasının tedavisine yönelik çalışmalar, sekonder hasar mekanizmalarını engellemeye odaklanmıştır [48]. Akut omurilik

yaralanmasının patofizyolojisi hakkında geniş bir bilgiye sahip olunmasına rağmen, kalıcı ve ciddi derecede etkili, aynı zamanda evrensel kabul gören bir tedavi protokolünün bulunamamış olması nedeniyle, özellikle nöral hasarın azaltılmasına yönelik moleküler ve hücresel düzeyde laboratuvar ve klinik çalışmalar halen devam etmektedir [2]. Nöroprotektif etkilerinden dolayı deneysel omurilik yaralanma modellerinde denenen çok sayıda maddeden (Tablo 9) sadece birinin; metilprednizolonun, kontrollü, çok merkezli, geniş klinik çalışmalarda, insanlarda fonksiyonel iyileşmeyi arttırdığı gösterilmiştir. Faydaları konusunda karşıt fikirler olmasına rağmen, metilprednizolon, günümüzde klinik uygulamalarda yaygın olarak kullanılmaktadır [26].

Metilprednizolon
Gangliozid (GM-1)
Larazoidler (TRİLAZAD MESİLAT)
Opioid antagonistleri (NALOKSAN)
Eksitatör aminoasit antagonistleri
Kalsiyum kanal blokerleri
Potasyum kanal blokerleri
Serbest radikal tutucuları
Antiinflamatuvar ajanlar
Nörotransmitter reseptör agonistleri
Nörotropik faktörler
Fetal doku transplantasyonu
Nötralizan antikorlar
Melatonin
Hiperbarik oksijen
Sistemik hipotermi

Tablo 9: Omurilik hasarında potansiyel olarak etkili olabilecek ilaçlar [71]

Geliştirilmeye çalışılan farmakolojik tedavi protokolleri ilerleyici nöral hasarın azaltılmasını hedeflemekte ve oluşan nörolojik sekelin en aza indirilmesini amaçlamaktadır [48].

Omurilik yaralanmaları akut, iyileşme ve kronik dönem olmak üzere üç döneme ayrılabilir. Akut yaralanma fazı, yaralanma esnasında başlar, yaralanmanın şiddetine bağlı olarak birkaç saat ile birkaç gün içinde gelişen hasar sürecini kapsar. İyileşme fazı, birkaç saat içinde başlayabileceği gibi aylarca veya yıllarca sürebilen fonksiyonların geri dönme sürecidir. Kronik faz ise fonksiyonel iyileşme sürecini kapsar [71].

Akut dönemde etkili olan tedaviler nöroprotektif ilaçları içerir ve dört gruba ayrılır:

-Antioksidanlar:

Hasara uğramış hücreler tarafından üretilen serbest radikaller veya reaktif molekülleri nötralize eder.

-Nörotransmitter reseptör blokerleri:

Spinal akson ve hücreler nörotransmitter reseptörlere sahiptir. Glutamat reseptör blokerleri gibi bazı nörotransmitter reseptör blokörlerinin omurilik yaralanma modellerinde nöroprotektif etkisi olduğu bulunmuştur.

-Fosfokinaz stimulatörleri:

Endojen nöroprotektif mekanizmalar üzerine etkilidir.

-Fosfataz inhibitörleri:

Nitrik oksid sentaz, reseptör kanalları ve voltaja duyarlı iyonik kanalları aktive eden fosfatazlara etkilidir.

İyileşme fazını hızlandırıcı ilaçlar, fonksiyonel geri dönüşün kapsam ve hızını artırır. Aksonların remiyelinizasyonu ve denerve dokuların plastisitesi iyileşmeye katkıda bulunur. İyileşme fazı ilaçları, 3 grupta incelenir:

-Potasyum kanal blokörleri:

Miyelin kaybı aksonal uyarılabilirliği azaltır. Bazı ilaçlar ise demiyelinize aksonların uyarılabilirliğini artırır. Bunlardan en iyi bilineni 4-aminopiridin (4-AP)'dir. Aksonlardaki voltaj duyarlı K⁺ kanallarını bloke eder. Aksonlardaki sinyallerin amplitüd ve süresini artırır. 4-AP, yan etkilerinden dolayı uzun süreli kullanılamaz, kısa süreli tedavide yan etkileri tolere edilebilir ve iyileşme hızı ve oranını artırır.

-Nörotransmitter reseptör antagonistleri:

Spinal aksonlar, GABA, norepinefrin ve serotonin (5-HT) gibi reseptörlere sahiptir. Çeşitli ilaçlar bu nörotransmitterlerin endojen düzeylerini arttırabilirler. 5-HT₂ reseptör agonisti kipazin, çeşitli adrenerjik agonistler ve GABA antagonistleri, spinal aksonlar üzerinde kuvvetli eksitatör etkiye sahiptirler. Bu reseptörlerin antagonistleri de özellikle GABA, 5-HT ve adrenerjik antagonistlerin deneysel omurilik hasarı modellerinde nöroprotektif etkili olduğu yayınlanmıştır. 5-HT, lokomotor fonksiyon, duysal ve ağrı sistemi üzerine etkilidir.

-İnflamatuvar faktörler:

Beyin ve omuriliğin yaralanmalara uyumu ve reorganizasyonu sınırlıdır. İnflamasyon, reorganizasyon için temel uyarıcıdır. GM-1 gangliozidin faydalı etkisi proinflamatuvar etkisine bağlanmıştır. İnflamatuvar ajanlar aynı zamanda nöronlara da zarar verdiklerinden dikkatli ve antiinflamatuvar ajanlarla birlikte kullanılmalıdır. Son çalışmalarda güçlü inflamatuvar endotoksin lipopolisakkaridin indometasinle birlikte nörolojik düzelme sağladığı bildirilmiştir.

Kronik fazda etkili tedaviler, rejenerasyon ve remiyelinizasyon yoluyla fonksiyonların restorasyonunu sağlar. Restoratif tedavi üç kategoride incelenir:

-Büyüme ve büyümeyi inhibe eden faktör blokerleri:

Nörotropinler, rejenerasyonu stimüle eden diğer faktörleri ve büyümeyi inhibe eden proteinlere bağlı antikörleri içerir.

-İntrasellüler haberci modulatörler:

Hücre büyüme ve farklılaşmasını modüle eden protein kinaz ve fosfatazları etkiler.

-Nakledilebilen hücreler veya materyaller:

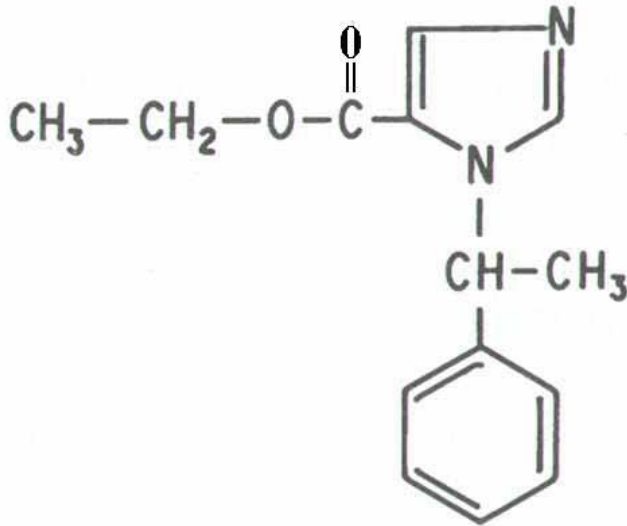
Genetik olarak modifiye fibroblastlar, astrositler ve oligodendrogialar gibi nakledilebilen hücreler veya materyalleri içerir. Bunların hızlandırıcı veya serbestleştirici faktörlerle aksonal büyümeyi hızlandırdığına veya rehberlik ettiğine inanılmaktadır [71].

Klinik olarak tartışmalı da olsa metilprednizolon dışında etkinliği kanıtlanmış başka bir ajan henüz bulunamamıştır. GM-1 gangliozidin iyileşme fazında, 4-aminopiridin'in kronik omurilik hasarında iyileşmeye olumlu etkisi olduğu bildirilmiş, trilazad ile ilgili çalışmalarda da olumlu veriler saptanmıştır.

7- ETOMİDAT

Etomidat, barbitüradlara alternatif olarak geliştirilmiş çok kısa etkili hipnotiktir. İlk kez 1964 yılında Belçika'da sentez edilmiş ve 1972 yılında klinik kullanıma girmiştir [72, 73]. En önemli özellikleri hemodinamik stabilite, minimal solunum depresyonu, serebral koruma ve tek doz veya sürekli infüzyon sonrası hızlı derlenmeye olanak sağlayan farmakokinetiğidir. Bu nedenle, yüksek riskli hastalar için anestezi indüksiyonu, idamesi ve sedasyonda ideal bir ajandır [74, 75].

Etomidat bir imidazol derivativesidir. Kimyasal yapısı R-(+)-fentiletil-1H-imidazol-5-karboksilat sülfat'tır [76] (Şekil 3). Etomidatın iki izomeri vardır ve yalnızca dekstroz izomeri (R+) hipnotik olarak aktiftir. Moleküller ağırlığı 342.36 kd' dur. Etomidat suda çözünmez ve nötral bir solüsyonda stabil değildir. Bu yüzden etomidat solventle formülize edilebilmiştir. ABD'de pH 6.9'da osmolalitesi 4640 mOsm/Lt olarak 2mg/ml propilen glikol (%35 volümde) solusyonu kullanılmıştır. Avrupa'da yan etkilerini azaltıcı bir formülasyon olan lipid emülsiyonu piyasaya sürülmüştür [77]. Şu an ülkemizde de lipid emülsiyonlu formu kullanılmaktadır.



Şekil 3: R-(+)-ethyl-1-(alpha-methyl-benzyl)imidazole-5-carboxlyate (Etomidat)

Etomidat karaciğerde, primer olarak ester hidroliziyle, ana metaboliti olan karboksilik asid türevine dönüştürülerek ya da N-Dealkilasyonla metabolize edilir. Ana metaboliti inaktiftir. İlacın yalnızca %2'si değişmeden idrarla atılırken metabolize edilen kalan kısmın %85'i böbreklerden, %13'ü de safrayla atılır [78]. Etomidat'ın %75'i proteinlere bağlanır. Etomidat'ın nörofizyolojik etkileri barbitüratlar ve diğer intravenöz anesteziplerle benzerdir. Retiküler aktive edici sistemi deprese eder ve spinal nöronlarda inhibitör etkiye neden olur. Etomidat, GABA_A tipi reseptörlere bağlanarak bu reseptörlerin GABA'ya olan afinitesini artırır. Gama-amino bütirik asit (GABA), hücre membranında reseptöre bağlanınca, Cl⁻ iyonları hücre içine akar ve hücre membranının hiperpolarizasyonu gelişir. Sonuçta, nöronlar eksitator nörotransmitterlerin stimülasyonuna dirençli duruma gelirler. Etomidat; GABA-adrenarjik sistem üzerinden, GABA-mimetik etki göstermektedir. GABA'nın reseptörleri üzerinde etkisini artırarak nöroeksitabilitiyi azalttıkları düşünülmektedir.

Etomidat serebral metabolizmayı yavaşlatır, dopamin ve glutamat salınımını azaltır, enerji depolarını korur ve hipoksi ve iskemi esnasında oluşan iyonik hareketliliği hafifletir [13-15]. Etomidat'ın rat kortikal sinaptozomlarında potasyum kloridin harekete geçirdiği GABA salınımını arttırdığı gösterilmiştir [13]. Aynı zamanda Etomidat'ın inkomplet önbeyin iskemisi olan ratlarda hippokampal nöronal hasarı azalttığı [16], hipokampüste iskemiyle harekete geçen glutamat ve gliserin artışını bloke ettiği [17], akut omurilik hasarında travma sonrası uygulanım ile nörodavranışsal ve nörofizyolojik olarak Metilprednizolon'a eşdeğer nöroproteksiyon sağladığı gösterilmiştir [6].

GEREÇ VE YÖNTEMLER

Bu çalışma Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Deney Hayvanları Araştırmaları Etik Kurulu'ndan onay alındıktan sonra, Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Deney Hayvanları laboratuvarında gerçekleştirilmiştir.

1- KULLANILAN DENEKLERİN BAKIM YERİ VE KOŞULLARI

Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Deney Hayvanları laboratuvarında yetiştirilen, ağırlıkları 230-260 gr arasında değişen, normal motor aktiviteye sahip, 30 adet Wistar Albino türü dişi rat çalışmaya alınmıştır. Denekler, 12 saat gece ve 12 saat gündüz fotoperiyot uygulanan ve ad libitum olarak beslenen standart laboratuvar koşullarında izlenmiştir.

2- KULLANILAN FARMAKOLOJİK AJANLAR

Ketamin (Ketalar, Parke-Davis. Eczacıbaşı, İstanbul)

Ksilazin (Rompun, Bayer, İstanbul)

Etomidat (Etomidate-Lipuro, B.Braun, Melsungen, Germany)

%10'luk lipid emülsiyonu (Baxter, UK)

Polyvidon iyot (Batticon, Adeka, Samsun)

Sefazolin Sodyum (Sefazol, Mustafa-Nevzat, İstanbul)

3- ANESTEZİ

Cerrahi işlem öncesi tüm gruptaki hayvanlara intraperitoneal olarak 35 mg ketamin + 5 mg ksilazin uygulanarak anestezi sağlanmıştır.

4- DENEY GRUPLARI

Çalışma her grupta 6 adet rat kullanılan 5 ana grup olarak planlanmıştır.

Grup 1 (kontrol) : Laminektomi ve travma uygulanan grup

Grup 2 (ilaç) : Laminektomi ve Etomidat 2mg/kg intraperitoneal uygulanmasını takiben, 5 dakika sonra travma uygulanan grup

Grup 3 (ilaç) : Laminektomi ve travma uygulanmasının hemen sonrasında 2mg/kg Etomidat uygulanan grup

Grup 4 (lipid) : Laminektomi ve %10'luk lipid emülsiyonu 1ml intraperitoneal uygulanmasını takiben, 5 dakika sonra travma uygulanan grup

Grup 5 (lipid) : Laminektomi ve travma uygulanmasının hemen sonrasında %10'luk lipid emülsiyonu 1ml intraperitoneal uygulanan grup

5- CERRAHİ İŞLEM

Denekler, Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Deney Hayvanları laboratuvarı operasyon salonunda, steril şartlarda opere edildi. Cerrahi işlem öncesi tüm hayvanlara intraperitoneal olarak 35 mg ketamin+ 5 mg ksilazin uygulanarak anestezi sağlandı ve denekler yüzüstü pozisyonda tespit edildi. Tüm hayvanların genel anestezi altında sırt bölgesi traş edilerek Polyvidon iyot ile lokal antisepsi sağlandı. İnterskapuler mesafe referans alınarak prone pozisyonda T5-12 seviyesinde orta hat insizyonu yapıldı (Resim 1). Cilt, cilt altı dokuların geçilmesini takiben paravertebral

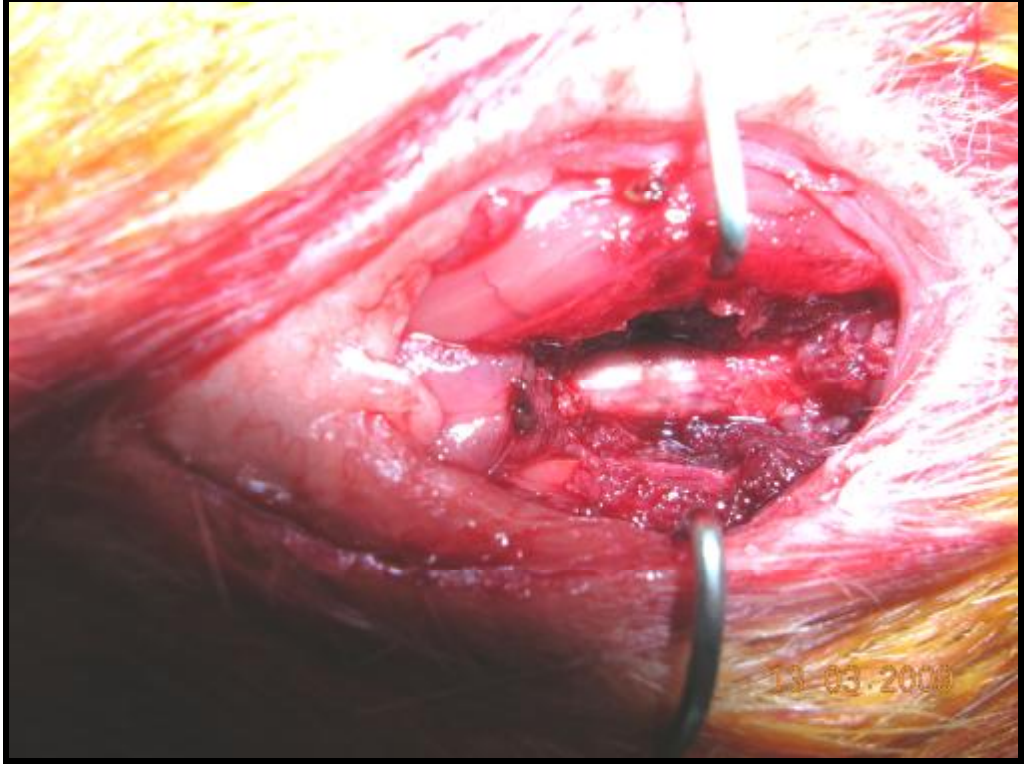
kas fasyası açıldı ve kasların laterale künt diseksiyon ile sıyrılmasını takiben torakal 7-10 laminaları görüldü (Resim 2) ve total laminektomi uygulandı (Resim 3). Bu işlemler yapılırken deneklerin dura materlerinin zedelenmemesine dikkat edildi. Grup 1'de yer alan deneklere herhangi bir farmakolojik ajan verilmedi. Laminektomiyi takiben Grup 2'deki deneklere Etomidat 2mg/kg intraperitoneal olarak verildi. İlacın uygulanmasından 5 dakika sonra, dura ve spinal kordu çepeçevre saracak şekilde, 1 dakika süre ile klip uygulanarak spinal travma oluşturuldu (Resim 4). Grup 3'deki deneklere laminektomiyi takiben ekstradural olarak 1 dakika süre ile klip uygulanarak travma yaratıldı ve hemen travma sonrasında Etomidat 2mg/kg intraperitoneal olarak uygulandı. Grup 4'deki deneklere %10'luk lipid emülsiyonu 1ml intraperitoneal uygulanmasından 5 dakika sonra ekstradural olarak 1 dakika süre ile klip uygulanarak spinal travma yaratıldı. Grup 5'deki deneklere deneklerde laminektomiyi takiben ekstradural olarak 1 dakika süre ile klip uygulanarak travma yaratıldı ve hemen travma sonrasında %10'luk lipid emülsiyonu 1ml intraperitoneal olarak uygulandı. Standart travma amacıyla 63 gramlık kuvvet uygulayan Yaşargil anevrizma klibi (Aesculap FE 721 K) ile dura ve spinal kordu çepeçevre saracak şekilde bir dakika süreyle klipaj uygulandı (Resim 5). Çalışmada Rivliv ve Tator'un tarif ettiği klip kompresyon yöntemi kullanıldı [79, 80]. Daha sonra hemostazı takiben kaslar ve insizyon usulüne uygun kapatıldı.



Resim 1: Denekte preoperatif hazırlığı takiben yapılan orta hat insizyonu



Resim 2: Paravertebral kasların sıyrılmasını takiben laminaların görünümü



Resim 3: Total laminektomiye takiben duranın görünümü



Resim 4: Spinal kordun kliplenmesi



Resim 5: Klip kaldırılması sonrasında travma alanının görünümü

6- DENEY HAYVANLARININ POSTOPERATİF İZLEMLERİ

Tüm denekler postoperatif dönemde, derlenme sürelerinin sonunda kafeslerine yerleştirildi ve serbestçe beslenmelerine izin verilerek, takip süreleri boyunca, günde iki kez manuel olarak mesaneleri boşaltıldı. Tüm ratlara cerrahi saha ve üriner enfeksiyondan korunmak amacı ile ilk 3 gün intraperitoneal 40 mg/kg/gün sefazolin sodyum (Cefamezin, Eczacıbaşı İlaç San. ve Tic. A.Ş., İstanbul, Türkiye) uygulandı. Denekler çalışma sonrası 10 günlük izlemi takiben intravenöz 2mg/kg fenobarbital uygulanarak sakrifiye edildi.

7- DAVRANIŞ TESTİ VE FONKSİYONEL İYİLEŞMENİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Davranış testi ve fonksiyonel iyileşmenin değerlendirilmesi inclined plane testi (İPT) ve Basso, Beattie, Bresnahan (BBB) davranış derecelendirme skalası kullanılarak yapıldı [79, 80]. Tüm değerlendirmeler, tedavi grupları hakkında bilgi sahibi olmayan, aynı kişi tarafından yapılacak şekilde planlandı.

Deneklerin davranış testi ve fonksiyonel iyileşmenin değerlendirilmesi, spinal travma sonrasında 1.,3.,5.,7.,10. günlerde yapıldı ve skorlar kaydedildi.

7.1- INCLINED PLANE TESTİ

Deneyel akut medulla spinalis yaralanmalarında sık kullanılan Rivliv ve Tator'un tarif ettiği eğimli alan yöntemi kullanıldı. Bu yöntemde hayvan düz bir tabla üzerine konulur. Tabla ilk olarak yere paralelken daha sonra eğimi arttırılarak hayvanın besin ile motivasyonu sağlanarak tablanın üzerinde tırmanması sağlanır. Hayvanın tabla üzerinde 5 saniye boyunca düşmeden durabildiği en yüksek açı hayvanın inclined plane açısı (İPA) olarak kabul edilir. Çalışmamızda tüm gruplardaki deneklere cerrahi işlem sonrası 1,3,5,7,10. günlerde Inclined Plane testi uygulandı.

7.2- BASSO, BEATTİE, BRESNAHAN (BBB) SKORLAMASI

Spinal kord yaralanması sonrası gelişen davranışsal sonuçları değerlendirmek için BBB skorlaması 1995'te Basso ve ark. tarafından geliştirilmiştir. BBB skorlaması spinal kord yaralanması sonrası tedavilerde davranışsal sonuçların ölçümünde araştırmacılar tarafından sıklıkla tercih edilmektedir [79].

Bu skala çok merkezli hayvan spinal kord yaralanma çalışmalarında (Multicenter Animal Spinal Cord Injury Study- MASCIS) ve halen nörotravma literatüründe yaygın olarak kullanılmaktadır [81].

BBB skoruması ile; arka ayaklarda hiç hareket olmamasından (0 puan) tam vucut stabilitesi ve kuyruğun havada olmasına kadar (21 puan) ok geniş aralıklarda lökomotor hareket değerlendirilir [81]. 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. BBB skalası, veriler hakkında sürekli değil ara dönemlerde bilgi verir.

Spinal kord yaralanmalarında, ön ve arka ayaklar arasındaki koordinasyonun değerlendirilmesinde BBB testi yetersiz kalıp, lökomotor fonksiyon yanlış olarak daha düşük tahmin edilebilir [82].

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 dominant 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 dominant pençe hareketi vücuda paralel
- 16-Yürüyüş sırasında sürekli ÖE, AE koordinasyonu, ekstremitenin öne ilerletilmesi ile sık sık parmak temizleme hareketi; ilk dokunuşta dominant 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 dominant pençe hareketi paralel
- 18-Yürüyüş sırasında sürekli ÖE, AE koordinasyonu ve ekstremitenin öne ilerletilmesi ile sürekli parmak temizleme hareketi, ilk dokunuşta dominant 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 dominant pençe hareketi paralel
- 20-Sürekli koordineli yürüyüş, sürekli parmak temizleme hareketi, ilk dokunuşta ve kaldırıldığında dominant pençe hareketi paralel; fakat gövde instabilitesi var; kuyruk sürekli havada
- 21-Koordineli yürüyüş, sürekli parmak temizleme, dominant pençe pozisyonu paralel, sürekli gövde stabilitesi, kuyruk sürekli havada

Tablo 10: BBB davranış derecelendirme skalası

8- HİSTOPATOLOJİK DEĞERLENDİRME

Denekler 10. gün muayenelerinin yapılmasını takiben, genel anestezi altında, spinal yaralanma bölgesi merkezde olacak şekilde, 2 cm'lik spinal kord örneği alınmasını takiben sakrifiye edildi. Alınan spinal kord örnekleri %10 formaldehit solüsyonu içerisinde konuldu ve Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Histoloji Anabilim Dalı'nda görevli, tedavi gruplarını, uygulanan tedavileri ve nörolojik değerlendirme sonuçlarını bilmeyen bir histoloji uzmanı tarafından değerlendirilmeye alındı. Örnekler fiksasyonu takiben parafin bloklara gömüldü ve mikrotom ile seri kesitler alınarak Hematoksilen-Eozin (H-E) ile boyandı. Elde edilen preparatlardan ışık mikroskopik bakı ve lezyon alanı ölçümleri yapıldı. Spinal kordan alınan örneklerdeki değişiklikler Malinovsky ve ekb. tarafından tanımlanan histopatolojik skorlamaya göre belirlendi [83].

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

Tablo 11: Histopatolojik skorlama

9- LEZYON ALANI ÖLÇÜMLERİ

Lezyon alanı ölçümleri H-E boyalı kesitlerde UTHSCSA Image Tool for Windows Ver. 3.00 programı kullanılarak yapıldı. Sonuçlar, medulla spinalis total alanı ve lezyon alanı ölçümlerini takiben lezyon alanının total alana oranı ve lezyon alanı olarak değerlendirildi.

10- İSTATİSTİKSEL YÖNTEM

İstatistiksel analizde SPSS programının 14.0 versiyonu kullanıldı ve sonuçlar ortalama±standart sapma biçiminde verildi.

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

BULGULAR

Her grupta 6 denek olmak üzere, beş grupta toplam 30 denek kullanıldı. Çalışmadan çıkarılan denek olmadı.

1- VÜCUT AĞIRLIKLARI

Vücut ağırlıklarının ortalamaları karşılaştırıldığında, gruplar arasında anlamlı fark bulunmadı ($p=0,866$)

<i>VÜCUT AĞIRLIKLARI</i>	
GRUP 1	246,17 ± 6,34
GRUP 2	245,50 ± 7,71
GRUP 3	244,67 ± 8,36
GRUP 4	247,33 ± 7,37
GRUP 5	249,00 ± 6,72

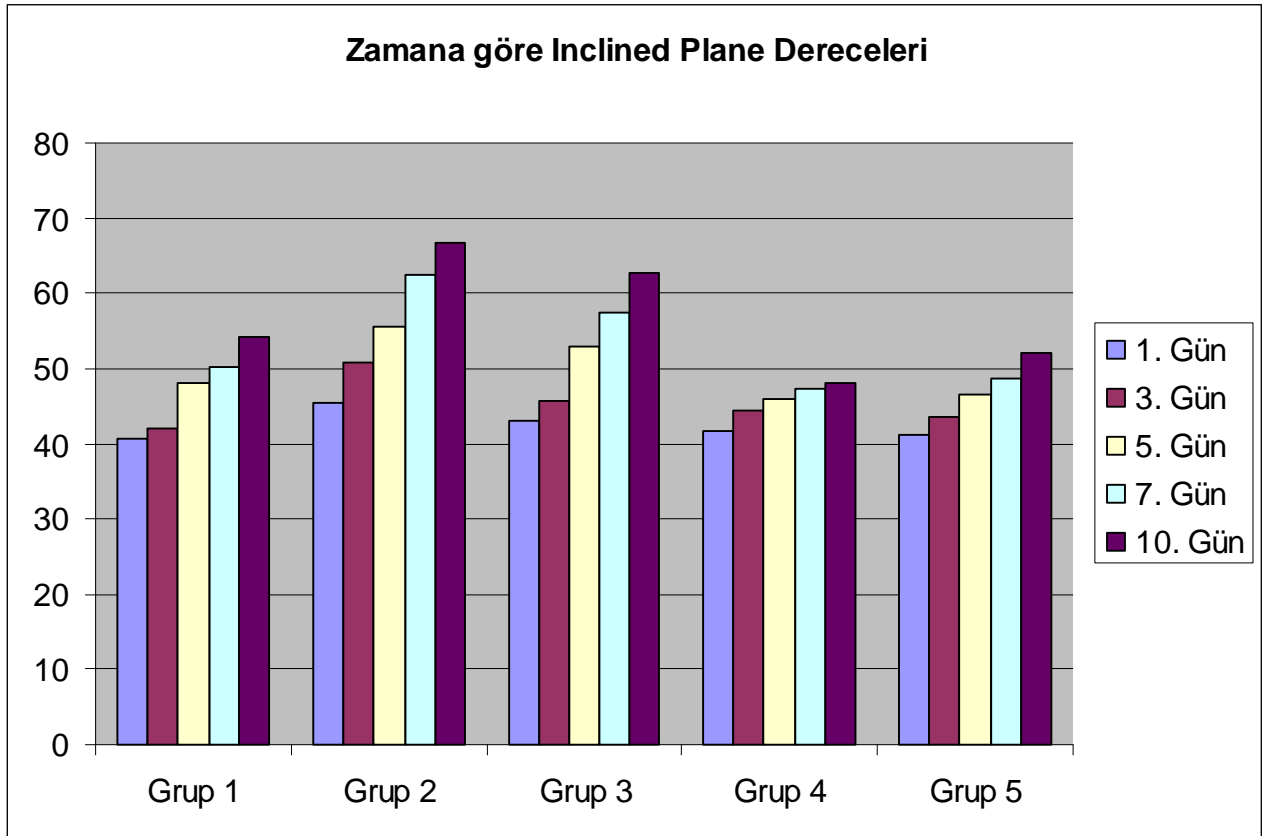
Tablo 12: Deneklerin vücut ağırlık ortalamaları (ort±SS)

2- İNCLINED PLANE TESTİ SONUÇLARI

Gruplardaki 1., 3., 5., 7., 10. günlerdeki inclined plane açıları tablo 13 ve grafik 1'de gösterilmiştir.

	Grup 1	Grup 2	Grup 3	Grup 4	Grup 5
Inclined plane 1	40,67 ± 2,07	45,33 ± 3,93	43,00 ± 5,66	41,67 ± 2,94	41,17 ± 3,92
Inclined plane 3	42,00 ± 2,83	50,67 ± 2,42	45,67 ± 2,58	44,50 ± 2,88	43,50 ± 2,81
Inclined plane 5	48,17 ± 3,31	55,67 ± 5,05	53,00 ± 4,24	46,00 ± 2,97	46,50 ± 2,51
Inclined plane 7	50,17 ± 3,49	62,50 ± 3,67	57,50 ± 4,14	47,33 ± 5,09	48,67 ± 3,93
Inclined plane 10	54,33 ± 2,16	67,83 ± 3,49	62,67 ± 2,94	48,17 ± 7,91	52,00 ± 4,77

Tablo 13: Zamana göre inclined plane dereceleri (ort±SS)



Grafik 1: Zamana göre inclined plane dereceleri

Gruplar arasında değerlendirme yapıldığında, inclined plane açıları arasında 1. günde istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p=0,274$).

Hiçbir günde, inclined plane açılarına göre grup 1, grup 4 ve grup 5 karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p>0,05$).

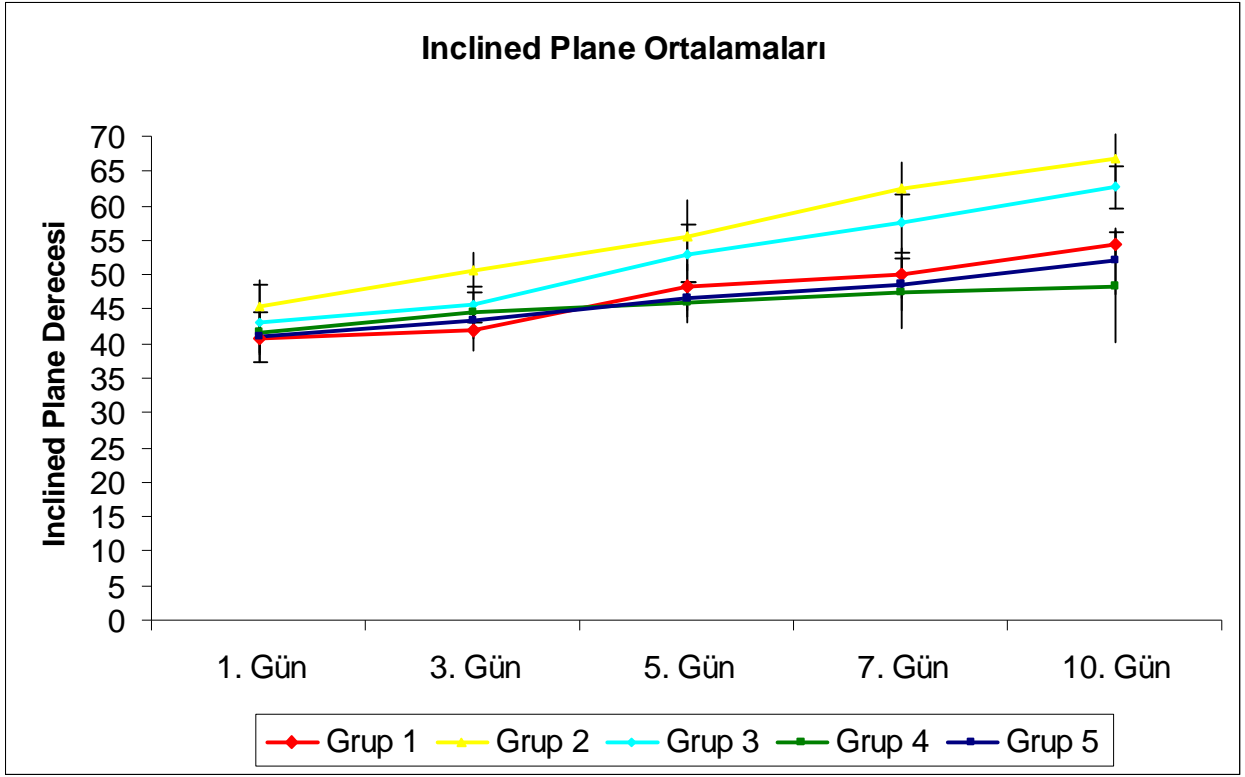
Grup 2 İPA'ları; grup 1 (3.gün $p=0,004$, 5.gün $p=0,010$, 7. gün $p=0,004$, 10.gün $p=0,004$), grup 4 (3.gün $p=0,010$, 5.gün $p=0,005$, 7. gün $p=0,004$, 10.gün $p=0,004$) ve grup 5 (3.gün $p=0,009$, 5.gün $p=0,005$, 7. gün $p=0,004$, 10.gün $p=0,004$) İPA'ları ile karşılaştırıldığında, 3. günden itibaren, istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulundu ($p<0,05$).

3. gün İPA'larına göre; grup 1 ve grup 3 arasındaki fark anlamlı bulunurken ($p=0,04$), grup 3 ile grup 4 ($p=0,467$) ve grup 3 ile grup 5 ($p=0,145$) arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p>0,05$).

Grup 3; grup 1 ($p=0,092$) ve grup 2 ($p=0,469$) ile karşılaştırıldığında, 5. gün İPA'larına göre, istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p>0,05$). 5. günden sonra grup 3; grup 1, grup 4 ve grup 5 ile inclined plane değerleri açısından karşılaştırıldığında, değerler istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulundu ($p<0,05$).

7. ve 10. günlerde ölçülen İPA'larına göre, grup 2 ile grup 3 karşılaştırıldığında, grup 2'in İPA değerleri anlamlı derecede yüksek bulundu (7.gün $p=0,045$, 10.gün $p=0,025$)

Grupların inclined plane açısı ortalamaları değerlendirildiğinde; travma öncesi etomidat verilen grup (grup 2), kontrol (grup 1) ve lipid uygulanan gruplar (grup 4- grup 5) ile karşılaştırıldığında, İPA'ları 3. günden itibaren anlamlı derecede yüksek bulunurken, travma sonrası etomidat verilen grup (grup 3), kontrol ve lipid grupları ile karşılaştırıldığında, İPA'ları 5. günden itibaren anlamlı derecede yüksek bulundu. Travma öncesi etomidat verilen grubun İPA'ları, travma sonrası etomidat verilen grupla karşılaştırıldığında 7. ve 10. günlerde anlamlı derecede yüksek olduğu görüldü (Grafik 2).



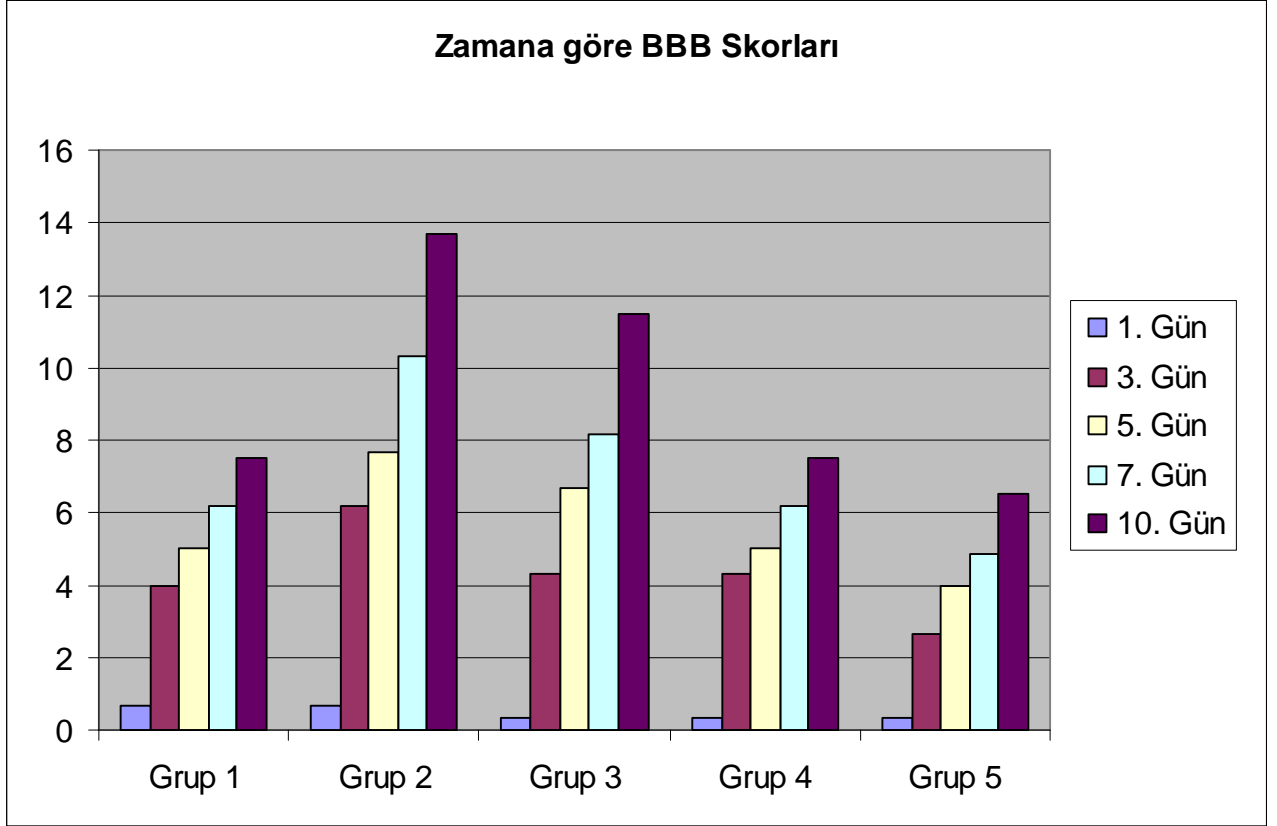
Grafik 2: Grupların inclined plane açısı ortalamaları

3- BBB SKORLARININ DEĞERLENDİRİLMESİ

Gruplardaki 1., 3., 5., 7., 10. günlerdeki BBB skorları tablo 14 ve grafik 3'te gösterilmiştir.

	Grup 1	Grup 2	Grup 3	Grup 4	Grup 5
BBB score 1	0,67± 0,52	0,67 ± 0,52	0,33 ± 0,52	0,33 ± 0,52	0,33 ± 0,52
BBB score 3	4,00 ± 1,55	6,17 ± 0,98	4,33 ± 1,51	4,33 ± 1,21	2,67 ± 1,86
BBB score 5	5,00 ± 1,10	7,67 ± 0,82	6,67 ± 0,82	5,00 ± 1,41	4,00 ± 2,19
BBB score 7	6,17 ± 0,75	10,33 ± 1,21	8,17 ± 0,41	6,17 ± 1,60	4,83 ± 1,94
BBB score 10	7,50 ± 1,22	13,67 ± 1,21	11,50 ± 1,38	7,50 ± 1,38	6,50 ± 1,87

Tablo 14: Zamana göre BBB skorları (ort±SS)



Grafik 3: Zamana göre BBB skorları

Gruplar arasında değerlendirme yapıldığında, BBB skorları arasında 1. günde istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p=0,540$).

Grup 1 BBB skorları; grup 4 ve grup 5 ile karşılaştırıldığında, hiçbir günde istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p>0,05$).

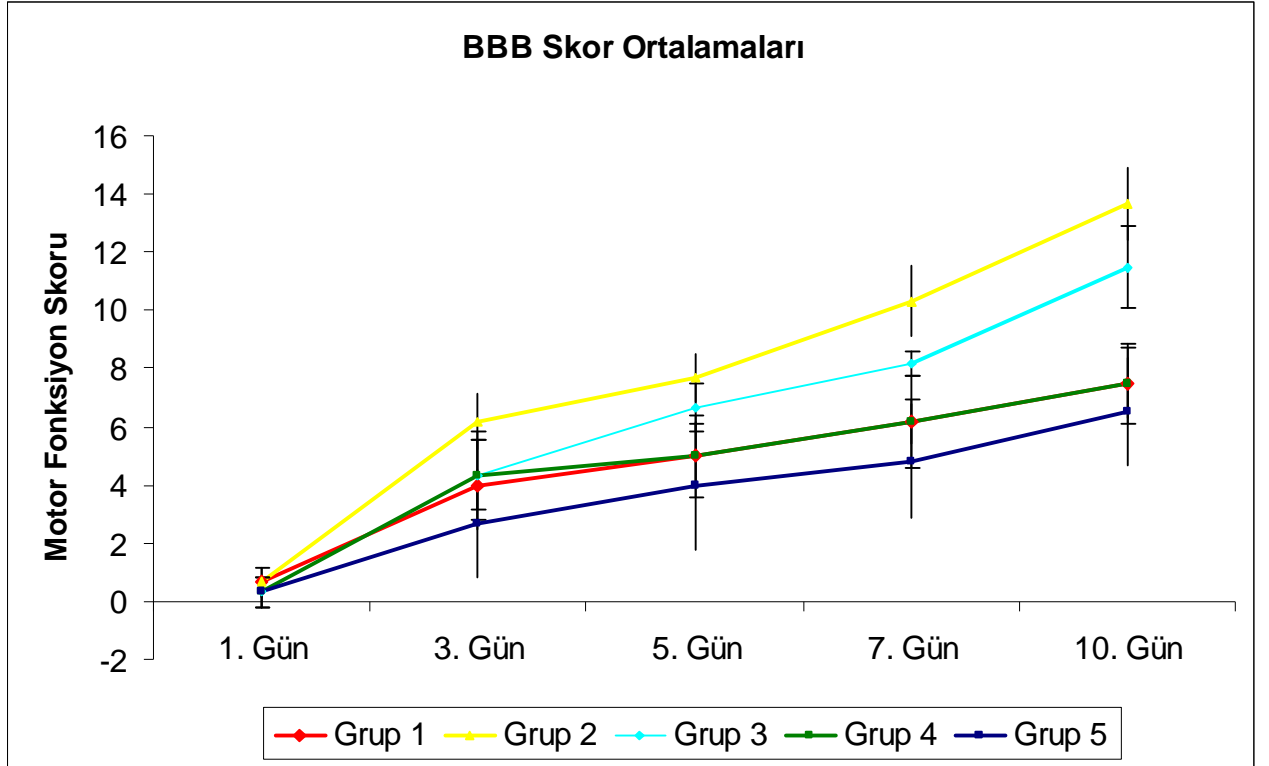
Grup 2; BBB skorları açısından grup 1 (3.gün $p=0,012$, 5.gün $p=0,003$, 7. gün $p=0,004$, 10.gün $p=0,004$), grup 4 (3.gün $p=0,026$, 5.gün $p=0,007$, 7. gün $p=0,004$, 10.gün $p=0,004$) ve grup 5 (3.gün $p=0,012$, 5.gün $p=0,007$, 7. gün $p=0,004$, 10.gün $p=0,004$) ile karşılaştırıldığında, grup 2 BBB skorları 3. günden itibaren istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulundu ($p<0,05$).

Grup 3 BBB skorları; grup 1 ($p=0,803$), grup 4 ($p=0,869$) ve grup 5 ($p=0,072$) ile karşılaştırıldığında, 3. günde anlamlı fark bulunmadı. Grup 3'ün BBB skorları 5., 7. ve 10. günlerde, grup 1 (5.gün $p=0,012$, 7. gün $p=0,003$, 10.gün $p=0,004$), grup 4 (5.gün $p=0,040$, 7. gün $p=0,020$, 10.gün $p=0,006$) ve grup 5 (5.gün $p=0,040$, 7. gün

p=0,003, 10.gün p=0,005) ile karşılaştırıldığında, grup 3 BBB skorları istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulundu ($p<0,05$).

Grup 2 ile grup 3 arasında, BBB skorları açısından 5. günde anlamlı fark bulunmadı ($p=0,064$). Grup 2 ve grup 3 BBB skorları arasında, 7. günde ($p=0,004$) ve 10. günde ($p=0,017$) istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu.

Grupların BBB skor ortalamaları değerlendirildiğinde; travma öncesi etomidat verilen grup (grup 2), kontrol (grup 1) ve lipid uygulanan gruplar (grup 4- grup 5) ile karşılaştırıldığında, BBB skorları 3. günden itibaren anlamlı derecede yüksek bulunurken, travma sonrası etomidat verilen grup (grup 3), kontrol ve lipid grupları ile karşılaştırıldığında, BBB skorları 5. günden itibaren anlamlı derecede yüksek bulundu. Travma öncesi etomidat verilen grubun BBB skorları, travma sonrası etomidat verilen grupla karşılaştırıldığında 7. ve 10. günlerde anlamlı derecede yüksek olduğu görüldü (Grafik 4).



Grafik 4: Grupların BBB skor ortalamaları

4- LEZYON ALANI ÖLÇÜMLERİ

Grupların lezyon alanı ortalama değerleri tablo 15'te gösterilmiştir. İstatistikî değerlendirmelerde lezyon alanının, toplam medulla spinalis alanına oranı ile elde edilen lezyon yüzdeleri kullanılmıştır (Tablo 16).

LEZYON ALANLARI	
GRUP 1	1216425,58 ± 147909,82
GRUP 2	680531,75 ± 305431,85
GRUP 3	599420,25 ± 219724,89
GRUP 4	979364,41 ± 177982,41
GRUP 5	1173539,44 ± 219101,09

Tablo 15: Grupların lezyon alanı ortalama değerleri (ort±SS)

LEZYON YÜZDELERİ	
GRUP 1	21,60 ± 3,85
GRUP 2	9,76 ± 5,04
GRUP 3	9,87 ± 2,85
GRUP 4	17,26 ± 3,23
GRUP 5	18,98 ± 2,32

Tablo 16:Grupların lezyon yüzdelerinin ortalama değerleri (ort±SS)

Lezyon alan yüzdeleri üzerinden yapılan değerlendirmede grup 1 ile grup 4 (p=0,055) ve grup 5 (p=0,20) karşılaştırılmış ve gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır (p>0,05).

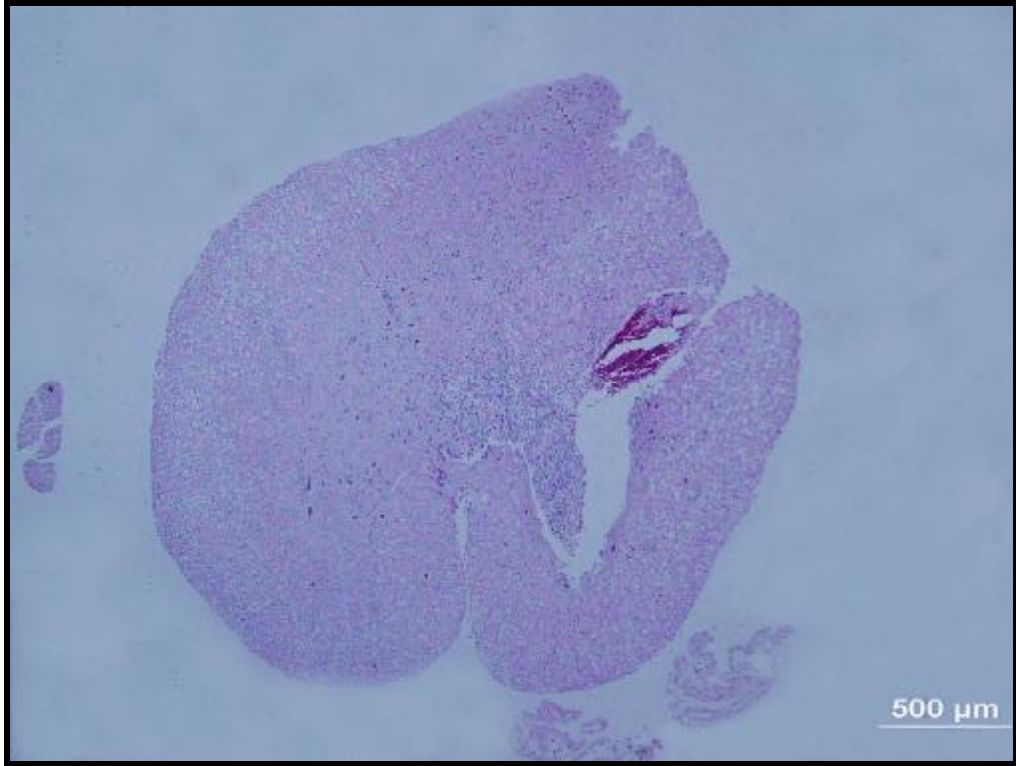
Grup 2 lezyon alan yüzdeleri; grup 1 (p=0,004), grup 4 (p=0,025) ve grup 5 (p=0,004) ile karşılaştırılmış ve grup 2 lezyon alan yüzdeleri anlamlı derecede düşük bulunmuştur (p<0,05).

Grup 3 lezyon alan yüzdeleri; grup 1 ($p=0,004$), grup 4 ($p=0,004$) ve grup 5 ($p=0,004$) ile karşılaştırılmış ve anlamlı derecede düşük bulunmuştur ($p<0,05$).

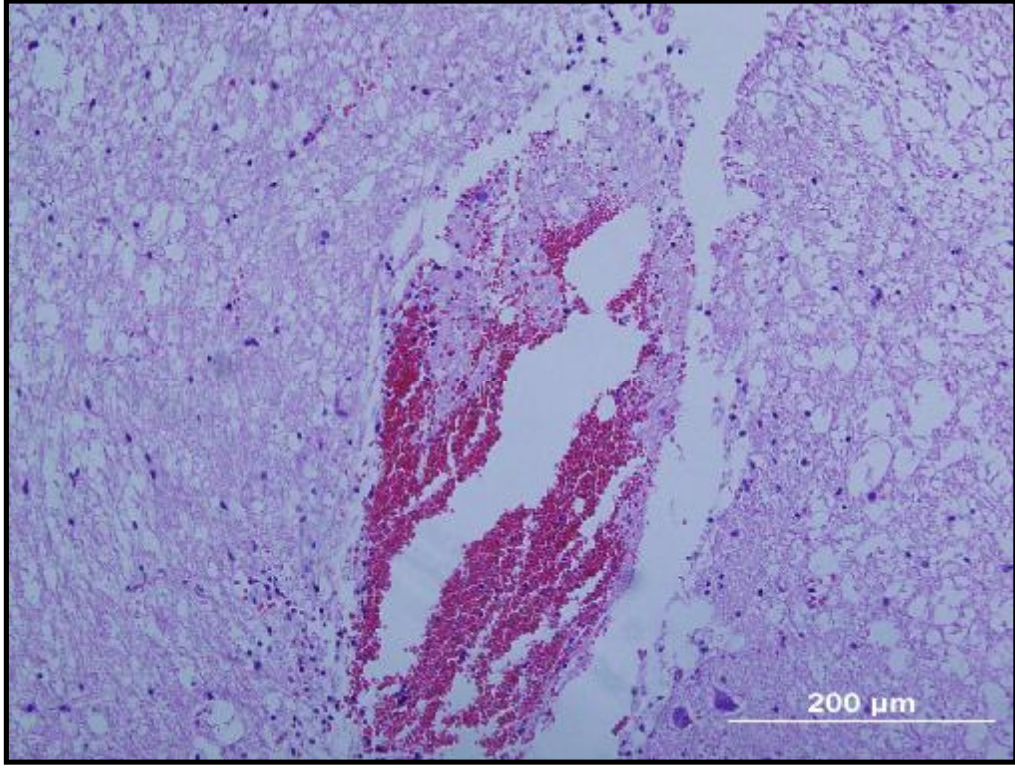
Grup 2 ve grup 3'ün lezyon alan yüzdeleri karşılaştırıldığında, aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır ($p=0,810$)

5- HİSTOPATOLOJİK BULGULAR

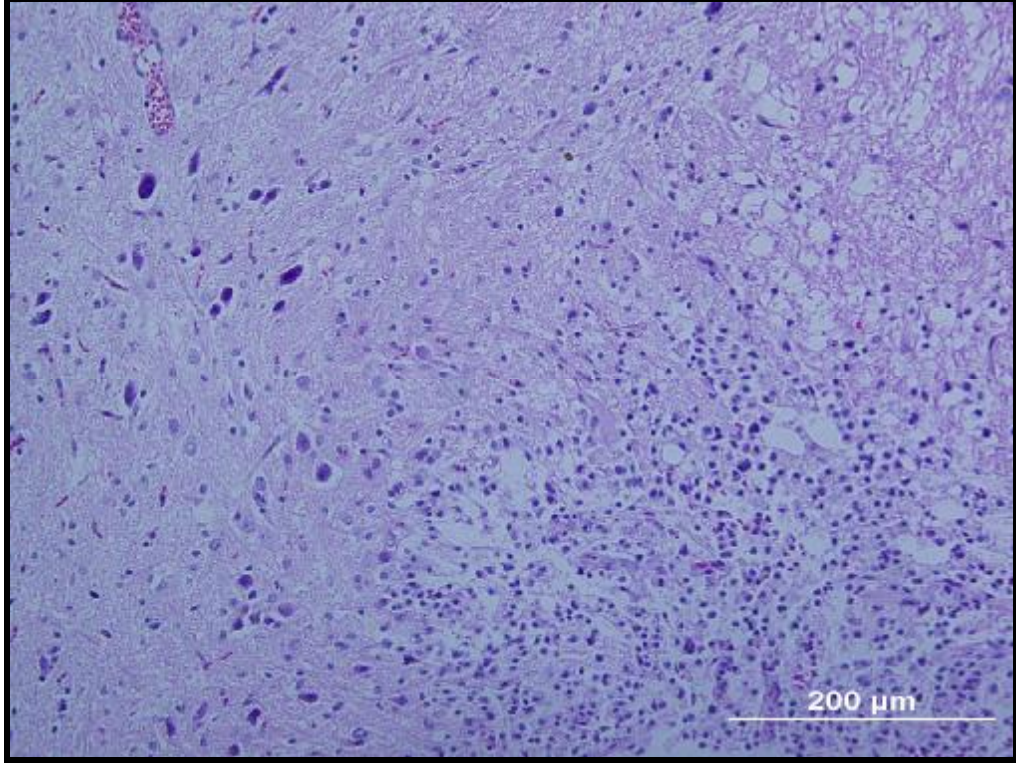
Grup 1 deneklerine ait medulla spinalis kesitlerinin incelenmesi sonucunda yaygın hemoraji, belirgin polimorfonükleer lökosit infiltrasyonu, glial hücre reaksiyonu ve yaygın demiyelinizasyon bulguları gözlenmiştir (Resim 6-7-8).



Resim 6: Kontrol gruplarına ait bir deneğin medulla spinalisinin transvers kesiti.
(Hemaktoksilen&Eosin)



Resim 7: Kontrol gruplarına ait bir deneğin medulla spinalisinin transvers kesitinde hemorajik alan. (Hemaktoksilen&Eosin)

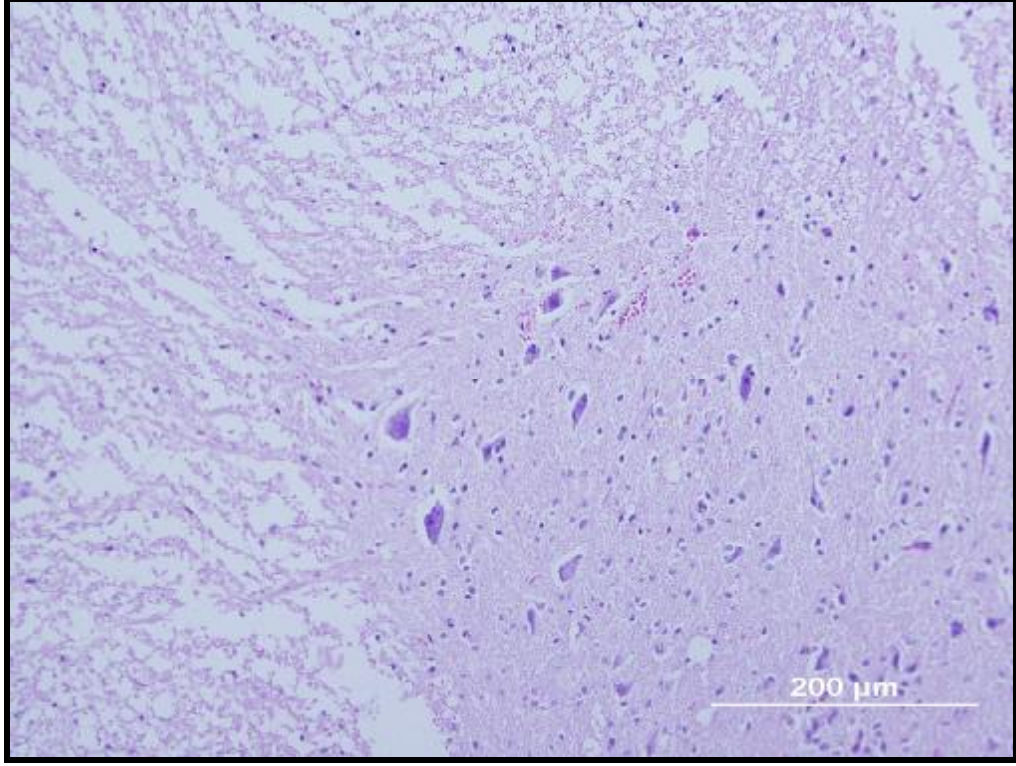


Resim 8: Kontrol Gruplarına ait bir deneğin medulla spinalisinin transvers kesitinde polimorfonükleer lökosit infiltrasyon alanı. (Hemaktoksilen&Eosin)

Grup 2 deneklerine ait medulla spinalis kesitlerinin incelenmesi sonucunda ise sınırlı alanlarda hemoraji, Grup 1'e göre daha az polimorfonükleer lökosit infiltrasyonu ve glial hücre reaksiyonu gözlenmiştir (Resim 9-10).



Resim 9: İlaç Gruplarına ait bir deneğin medulla spinalisinin transvers kesiti.
(Hemaktoksilen&Eosin)



Resim 10: İlaç Gruplarına ait bir deneğin medulla spinalisinin transvers kesiti.
(Hemaktoksilen&Eosin)

Grup 3 deneklerine ait medulla spinalis kesitlerinin incelenmesi sonucunda ise gene sınırlı alanlarda hemoraji, Grup 1'e göre daha az polimorfonükleer lökosit infiltrasyonu ve glial hücre reaksiyonu gözlenmiştir.

Grup 4 ve Grup 5'de yeralan deneklerde yapılan histopatolojik incelemelerde ise Grup 1 ile benzer bulgular izlendi.

Grupların histopatolojik skora değerleri tablo 17'de gösterilmiştir.

DENEK	1	2	3	4	5	6
GRUP 1	2	2	2	2	2	2
GRUP 2	1	1	1	1	1	1
GRUP 3	1	1	1	1	1	1
GRUP 4	2	2	2	2	2	2
GRUP 5	2	2	2	2	2	2

Tablo 17: Deneklerin histopatolojik skorları

Elde edilen histopatolojik skorlar gruplar arasında karşılaştırıldığında, grup2 ve grup 3'ün histopatolojik skorları, grup 1, grup 4 ve grup 5'e göre istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük saptanırken ($p=0,001$), grup 2 ve grup 3 arasında anlamlı fark bulunamadı ($p=1,00$).

TARTIŞMA

Bu çalışmada, deneysel omurilik yaralanmasında etomidat kullanımının nöroprotektif etkinliği ve morfolojik ve davranışsal iyileşme üzerinde katkısı olup olmadığı araştırılmıştır. Çalışmamızda, temin edilmesinin kolay olması ve özel donanımlı laboratuvar koşullarına gereksinimi olmaması nedeniyle Wistar Albino türü ratlar kullanılmıştır. Manuel olarak mesane boşaltımının daha kolay olması nedeniyle dişi rat tercih edilmiştir. Bu çalışma, deneysel omurilik yaralanmasında, travma öncesinde ve sonrasında yapılan Etomidat uygulanmasının histopatolojik ve nörodavranışsal iyileşmeye etkisinin değerlendirildiği ilk çalışmadır.

Akut omurilik yaralanması, yarattığı sosyal ve ekonomik etkilerin büyüklüğü nedeniyle, araştırmaların odağı olmuş; fakat etkin bir tedavi yöntemi geliştirilememiştir. Etkin bir tedavinin geliştirilebilmesi için omurilik hasarının patofizyolojisinin iyi anlaşılması gerekmektedir. Yaralanma sonrasındaki ilk birkaç gün içerisinde omurilikte oluşan lezyonun histopatolojik görüntüsündeki değişiklikler klinik ve deneysel gözlemlerin en önemli noktasını oluşturmaktadır [40].

Travmatik omurilik yaralanmaları, birincil hasarı nöral ve vasküler dokulara yapar, bunu sekonder hasar takip eder. Sekonder hasar, hücre membranında bozulmaya bağlı doku nekrozu ve fonksiyonel defisite [84], hem omurilik kan akımında [50] hem de metabolizmada [85] değişiklik ile sonuçlanan ciddi biyokimyasal ve patolojik durumlara yol açar. Nörolojik disfonksiyon, genellikle primer hasardan çok sekonder hasardan kaynaklanır [32].

Travma sonrası görülen glutamat toksitesi, aşırı nitrik oksit sentezi ve serbest oksijen radikallerinin neden olduğu lipid peroksidasyonu omurilikteki posttravmatik dejenerasyonu hızlandıran en önemli faktörlerdir.

Eksitotoksitite, glutamat reseptörlerinin aşırı aktivasyonunun nöronal hasarı şiddetlendirmesidir. Travma sonrası aşırı aktivasyon gösteren glutamat reseptörleri, erken evrede intrasellüler Na^+ artışı ile nöronal şişme ve lizise neden olurken, bir sonraki aşamada artan intrasellüler Ca^{+2} ile birlikte kalsiyum bağımlı lipaz ve proteazların aktivasyonuna yol açarak hücre membranının ve nöroflamanların hasarına neden olur. Ayrıca glutamat toksitesi, lipid peroksidasyonunun başlaması,

Na⁺-K⁺ ATP'az inhibisyonu, membran kanal inaktivasyonu ve solunum zinciri enzim inhibisyonu gibi mekanizmalarla nöronal ölümü şiddetlendiren reaktif oksijen ve nitrojen ürünlerinin meydana gelmesine yol açar [18]. Glutamat salınımı, omurilik yaralanmasının şiddeti ile ilişkilidir. Orta şiddetli yaralanmalarda 2-4 kat yükselme olurken, şiddetli yaralanmalarda 10 kat kadar yükselme olabilir. Glutamat, yaralanmadan sonra 15 dakikada pik değerine ulaşırken 120 dakika kadar yüksek kalabilir [44].

Etomidat, farmakolojik yönden GABA'ya benzer ve GABA_A tipi reseptörlere bağlanarak bu reseptörlerin GABA'ya olan afinitesini artırır. GABA, hücre membranında reseptöre bağlanınca Cl⁻ iyonları hücre içine akar ve hücre membranı hiperpolarize olur. Sonuçta, nöronlar eksitator nörotransmitterlerin stimülasyonuna dirençli duruma gelirler [86].

Rat'larda yapılan çalışmalarda Etomidat'ın intraperitoneal uygulamada etkinliğinin 1. dakikada başladığı ve 3,5- 5 dakikada maksimuma ulaştığı gösterilmiştir [87]. 5. dakikada ratların solunum hızı yaklaşık yarıya inmektedir. Anestezik etkinliği ortalama 35 dakikada azalmaya başlarken, total geri dönüş 90 dakika sürmektedir [87].

Etomidat'ın serebral iskemi sırasında koruyucu etkisi olduğu izlenmiştir [16]. Etomidat'ın nöroproteksiyon mekanizmasının serebral oksijen ve glikoz metabolizmasını baskılayan nöronal aktiviteyi azalttığı varsayılmıştır [16]. Ayrıca Etomidat'ın hipokampusta iskeminin tetiklediği ekstrasellüler glutamat ve glisin artışını durdurduğu gösterilmiştir [17]. Spinal kord hasarında, travma sonrasında uygulanan Etomidat'ın nöroprotektif etkinliği metilprednizolona eşdeğer bulunmuştur [6].

Çalışmamızın nörodavranışsal sonuçları değerlendirildiğinde, literatür ile uyumlu olarak, Etomidat uygulamasının fonksiyonel iyileşme üzerine olumlu etkisi olduğu görüldü. Çaylı ve ekb. Tarafından yapılan çalışmada [6], travma sonrasında uygulanan etomidat'ın nörolojik iyileşmeyi arttırdığı sonucu elde edilmiş ve bu sonuç bizim çalışmamız ile desteklenmiştir. Dixon ve ekb. tarafından yapılan çalışmada [88], travmatik beyin hasarı öncesi ve sonrasında Etomidat uygulamasının, sekonder hasarı azalttığı gösterilmiş ve nöroprotektif etkinin travma öncesi grupta, darbe sonrası aşırı glutamat artışına bağlı daha belirgin olduğu sonucuna varılmıştır. Bizim

çalışmamızda, spinal travma öncesi uygulanan Etomidat'ın etkinliği, nörolojik fonksiyonların iyileşmesi açısından, spinal travma sonrası uygulanan Etomidat'ın etkinliğinden yüksek bulunmuştur. Etomidat'ın nöroprotektif etkisi, nöronları eksitator nörotransmitterlerin stimülasyonuna dirençli duruma getirmesiyle oluşmaktadır. Glutamat'ın, yaralanmadan sonra 15 dakikada pik değerine ulaşması ve 120 dakika kadar yüksek kalması, travma öncesi Etomidat uygulanan grubun, eksitotoksik etkiye daha kısa süre ile maruz kaldığını göstermektedir. Literatür ile birlikte değerlendirildiğinde travma öncesi Etomidat uygulanan grup, darbe sonrası aşırı glutamat artışının neden olduğu eksitotoksik etkiye daha dirençli hale gelmektedir. Bu durum, grup 2'de yer alan deneklerdeki iyileşmenin, grup 3'deki deneklere göre daha erken dönemde başlamasını ve grup 2'deki iyileşmenin, grup 3'e göre daha iyi olmasını açıklamaktadır.

Çalışmamızda kullanılacak Etomidat dozu, literatürde bulunan çalışmalar göz önünde bulundurularak, 2mg/kg (İP) olarak belirlendi [6, 88]. Etomidat, ratlarda maksimum etkiye ulaşma süresi göz önüne alınarak, grup 2'de travmadan 5 dakika önce ve grup 3'te hemen travma sonrasında uygulandı [87]. Çaylı ve ekb. tarafından yapılan çalışmada [6] Etomidat uygulaması, hemen travma sonrası yapılırken, Dixon ve ekb. tarafından yapılan çalışmada [88] hemen travma öncesi ve travmadan 5 dakika sonra Etomidat uygulaması yapılmıştır. Ülkemizde Etomidat'ın lipid emülsiyonu içinde çözülmüş formu bulunması nedeniyle grup 4'e travmadan 5 dakika önce, grup 5'e hemen travma sonrasında %10'luk lipid emülsiyonu 1ml (İP) uygulandı. Lipid emülsiyonlarının iyileşme üzerinde etkisi saptanmadı. Deneklerin tamamı oda havasında solutuldu ve Etomidat uygulanmasına bağlı solunum depresyonu izlenmedi.

Çalışmamızda standart travma sağlayabilmek amacı ile Rivliv ve Tator tarafından tarif edilen klip kompresyon modeli uygulandı. 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. Anevrizma klipi olarak 63 gr basınç uygulayan Aesculap FE 721K kullanıldı. Klipaj süresi 1 dakika olarak belirlendi. Tüm gruplarda, BBB skorları ve inclined plane açılarının 1. gün

ölçümlerinin karşılaştırılmasında denekler arası anlamlı fark bulunmaması, uygulanan travmanın eşit olduğunun göstergesi olarak kabul edildi.

Omurilik travmasını takiben nörolojik defisitler, yaralanma sonrası birinci saatten birinci haftaya kadar artma gösterebilir. Çoğu deneysel ve klinik çalışma sekonder hasar mekanizmalarına odaklanmış ve travma sonrası bozulan nörolojik fonksiyonları düzeltmeyi amaçlamıştır. Hasar modeline uygun güvenilir bir test protokolü kullanılması, omurilik yaralanması sonrası fonksiyonel iyileşmeyi değerlendirmek açısından önemlidir [39, 81]. Çalışmamızda, oluşturulan omurilik hasarının şiddetini ve Etomidat'ın etkinliğini değerlendirmek amacıyla BBB davranış testi, inclined plane testi kullanılmıştır. Davranışsal testler, deneysel omurilik yaralanmalarının zaman içerisinde spontan fonksiyonel iyileşmeyi de içeren sonuçlarını ve farklı tedavilerin etkilerini tayin etmede önemli araçlardır [6]. BBB skorlaması ve inclined plane testleri, omurilik yaralanmalarının farklı derecelerini değerlendirmede güvenilir ve hassas test metodları olarak kabul edilmektedir. Testler travma sonrası 1., 3., 5., 7. ve 10. günlerde uygulanmıştır. Çalışmamızda iki nörodavranışsal testin kullanılması, hem test modellerinin karşılaştırılması hem de tedavi sonuçlarının güvenilirliği açısından önemlidir. Yapılan değerlendirmelerde BBB skorlaması ve inclined plane testleri benzer sonuçlar verdi ve omurilik yaralanmasında Etomidat uygulamasının iyileşmeye olumlu katkıda bulunduğunu gösterdi.

Hasarlı omurilik alanının tüm omurilik alanına oranı alınarak lezyon alan yüzdesi belirlenmiş ve çalışmada histopatolojik iyileşmeyi değerlendirmek için kullanılmıştır. Çalışmanın histopatolojik bulguları literatürle uyumlu olarak [6], Etomidat uygulamasının spinal travmada lezyon alanını azalttığını desteklemektedir. Travma öncesi ve travma sonrası Etomidat uygulanan gruplar karşılaştırıldığında, travma öncesi Etomidat uygulanan grupta lezyon alanlarının daha düşük olduğu görülmüş fakat istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır.

Işık mikroskopik bakı sonucunda, Etomidat uygulanmayan gruplarda; yaygın hemoraji, belirgin polimorfonükleer lökosit infiltrasyonu, glial hücre reaksiyonu ve yaygın demiyelinizasyon izlenirken, Etomidat uygulanan gruplarda; hemorajinin sınırlı olduğu ve polimorfonükleer lökosit infiltrasyonu ve glial hücre reaksiyonunun daha

hafif olduğu görüldü. Histopatolojik skortama sonucunda, Etomidat uygulanan gruptaki hasarın, lipid ve kontrol gruplarına göre daha hafif olduğu saptandı.

SONUÇLAR

1- Inclined plane testi sonuçları değerlendirildiğinde, Etomidat uygulanan grupların motor fonksiyonlarında iyileşme olduğu saptandı. Travma öncesi Etomidat uygulanan gruptaki iyileşmenin, travma sonrası Etomidat uygulanan grupla karşılaştırıldığında daha hızlı ortaya çıktığı ve daha iyi olduğu gösterildi.

2- BBB skorları değerlendirildiğinde, Etomidat uygulanan grupların motor fonksiyonlarında iyileşmenin diğer gruplara göre belirgin olduğu saptandı. Travma öncesi Etomidat uygulanan gruptaki iyileşmenin, travma sonrası Etomidat uygulanan grupla karşılaştırıldığında daha hızlı ortaya çıktığı ve daha iyi olduğu gösterildi.

3- Çalışmamızda kullanılan her iki nörodavranışsal testin benzer sonuçlar vermesi, kullanılan testlerin ve elde edilen tedavi sonuçlarının güvenilirliği açısından önemlidir. Yapılan değerlendirmelerde BBB skorlaması ve inclined plane testleri Etomidat uygulamasının iyileşmeye olumlu katkıda bulunduğunu gösterdi.

4- Çalışmada histopatolojik olarak yapılan lezyon alanı ölçümleri değerlendirildiğinde, Etomidat uygulamasının omurilikteki lezyon alanını azalttığı gösterildi. Travma öncesi ve travma sonrası Etomidat uygulamasının lezyon alanı üzerine etkileri arasında fark saptanmadı.

5- Işık mikroskopik bakı sonucunda, Etomidat uygulanan gruptaki hasarın, lipid ve kontrol gruplarına göre daha hafif olduğu saptandı.

Sonuç olarak; akut omurilik yaralanmaları, olumsuz sonuçları ve kısıtlı tedavi seçenekleri nedeniyle ümit kırıcı gözükse de, omurilik yaralanmalarındaki hasar mekanizmalarının anlaşılmasını sağlayacak deneysel modellerin gelişmesi ve hasarın engellenmesi yolunda yeni tedavi çalışmalarının hızlanması ve artması, gelecek günlerin sanıldığı kadar karanlık olmadığına göstergesidir.

Bizim çalışmamızda Etomidat'ın, spinal kord travması oluşturulan ratlarda nörodavranışsal ve histopatolojik olarak iyileşmeyi arttırdığı saptandı. Travma öncesi yapılan Etomidat'ın iyileşme üzerindeki etkisinin, nörodavranışsal olarak daha güçlü olduğu görüldü.

Etomidat'ın hem travma öncesi hem de travma sonrası uygulamalarında etkinliğinin yüksek bulunması, sadece spinal travma geçirmiş olgularda değil, cerrahi

olarak spinal travmaya açık, riskli nöroşirürjikal olgularda da, cerrahi travmanın olumsuz etkilerini azaltmak amacıyla kullanılabileceğini düşündürmüştür. Bu düşüncenin kullanıma geçirilebilmesi için değişik hayvan modellerinde, farklı doz, süre ve uygulama protokolleri ile çalışmanın geliştirilmesi gerekmektedir.

KAYNAKLAR

1. Marion, D.W., Head and spinal cord injury. *Neurol Clin*, 1998. 16(2): p. 485-502.
2. Dumont, A.S., R.J. Dumont, and R.J. Oskouian, Will improved understanding of the pathophysiological mechanisms involved in acute spinal cord injury improve the potential for therapeutic intervention? *Curr Opin Neurol*, 2002. 15(6): p. 713-20.
3. Sekhon, L.H. and M.G. Fehlings, Epidemiology, demographics, and pathophysiology of acute spinal cord injury. *Spine*, 2001. 26(24 Suppl): p. S2-12.
4. Simpson, R.K., C.Y. Hsu, and M.R. Dimitrijevic, The experimental basis for early pharmacological intervention in spinal cord injury. *Paraplegia*, 1991. 29(6): p. 364-72.
5. Tator, C.H. and M.G. Fehlings, Review of the secondary injury theory of acute spinal cord trauma with emphasis on vascular mechanisms. *J Neurosurg*, 1991. 75(1): p. 15-26.
6. Cayli, S.R., et al., Neuroprotective effect of etomidate on functional recovery in experimental spinal cord injury. *Int J Dev Neurosci*, 2006. 24(4): p. 233-9.
7. Joshi, M. and M.G. Fehlings, Development and characterization of a novel, graded model of clip compressive spinal cord injury in the mouse: Part 2. Quantitative neuroanatomical assessment and analysis of the relationships between axonal tracts, residual tissue, and locomotor recovery. *J Neurotrauma*, 2002. 19(2): p. 191-203.
8. Joshi, M. and M.G. Fehlings, 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(2): p. 175-90.
9. Apuzzo, M., Pharmacological therapy after acute cervical spinal cord injury. *Neurosurgery*, 2002. 50(3 Suppl): p. S63-72.

10. Fehlings, M.G., The Use of Methylprednisolone in Acute Spinal Cord Injury. *Spine*, 2001. 26(24s): p. s55.
11. Hugenholtz, H., et al., High-dose methylprednisolone for acute closed spinal cord injury--only a treatment option. *Can J Neurol Sci*, 2002. 29(3): p. 227-35.
12. Schwab, M.E., Repairing the injured spinal cord. *Science*, 2002. 295(5557): p. 1029-31.
13. Murugaiah, K.D. and H.C. Hemmings, Jr., Effects of intravenous general anesthetics on [3H]GABA release from rat cortical synaptosomes. *Anesthesiology*, 1998. 89(4): p. 919-28.
14. Hans, P. and V. Bonhomme, Neuroprotection with anaesthetic agents. *Curr Opin Anaesthesiol*, 2001. 14(5): p. 491-6.
15. Robertson, S.C., P. Brown, 3rd, and C.M. Loftus, Effects of etomidate administration on cerebral collateral flow. *Neurosurgery*, 1998. 43(2): p. 317-23; discussion 323-4.
16. Watson, J.C., et al., An assessment of the cerebral protective effects of etomidate in a model of incomplete forebrain ischemia in the rat. *Neurosurgery*, 1992. 30(4): p. 540-4.
17. Patel, P.M., et al., Etomidate reduces ischemia-induced glutamate release in the hippocampus in rats subjected to incomplete forebrain ischemia. *Anesth Analg*, 1995. 80(5): p. 933-9.
18. Dumont, R.J., et al., Acute spinal cord injury, part I: pathophysiologic mechanisms. *Clin Neuropharmacol*, 2001. 24(5): p. 254-64.
19. Xarchas, K.C. and J. Bourandas, Injuries and diseases of the spine in the ancient times. *Spine*, 2003. 28(13): p. 1481-4.
20. Hughes, J.T., The Edwin Smith Surgical Papyrus: an analysis of the first case reports of spinal cord injuries. *Paraplegia*, 1988. 26(2): p. 71-82.
21. Sanan, A. and S.S. Rengachary, The history of spinal biomechanics. *Neurosurgery*, 1996. 39(4): p. 657-68; discussion 668-9.
22. Marketos, S.G. and P. Skiadas, Hippocrates. The father of spine surgery. *Spine*, 1999. 24(13): p. 1381-7.
23. Sonntag, V.K., The development of spinal neurosurgery: a historical perspective. *Neurosurgery*, 2007. 60(4): p. 587-8.

24. Naderi, S., N. Andalkar, and E.C. Benzel, History of spine biomechanics: part I--the pre-Greco-Roman, Greco-Roman, and medieval roots of spine biomechanics. *Neurosurgery*, 2007. 60(2): p. 382-90; discussion 390-1.
25. Naderi, S., N. Andalkar, and E.C. Benzel, History of spine biomechanics: part II--from the Renaissance to the 20th century. *Neurosurgery*, 2007. 60(2): p. 392-403; discussion 403-4.
26. Kaptanoğlu, E., Omurilik yaralanmaları sonrası nöral korunma stratejileri, in Omurilik ve omurga cerrahisi, M. Zileli, Editor. 2002. p. 813.
27. Zileli, M., Deneysel omurilik yaralanması, in Omurilik ve omurga cerrahisi, M. Zileli, Editor. 2002. p. 951.
28. Amar, A.P. and M.L. Levy, Pathogenesis and pharmacological strategies for mitigating secondary damage in acute spinal cord injury. *Neurosurgery*, 1999. 44(5): p. 1027-39; discussion 1039-40.
29. Tator, C.H., Update on the pathophysiology and pathology of acute spinal cord injury. *Brain Pathol*, 1995. 5(4): p. 407-13.
30. Tator, C.H. and M.G. Fehlings, Review of clinical trials of neuroprotection in acute spinal cord injury. *Neurosurg Focus*, 1999. 6(1): p. e8.
31. Vehbi Gülmen, M.Z., Omurilik yaralanmalarında farmakolojik tedavi, in Omurilik ve omurga cerrahisi, M. Zileli, Editor. 2002. p. 833.
32. Tator, C.H., Review of experimental spinal cord injury with emphasis on the local and systemic circulatory effects. *Neurochirurgie*, 1991. 37(5): p. 291-302.
33. Hall, E.D., Pathophysiology of spinal cord injury. Current and future therapies. *Minerva Anesthesiol*, 1989. 55(3): p. 63-6.
34. Young, W., Secondary injury mechanisms in acute spinal cord injury. *J Emerg Med*, 1993. 11 Suppl 1: p. 13-22.
35. Ducker, T.B., G.W. Kindt, and L.G. Kempf, Pathological findings in acute experimental spinal cord trauma. *J Neurosurg*, 1971. 35(6): p. 700-8.
36. Taoka, Y. and K. Okajima, Spinal cord injury in the rat. *Prog Neurobiol*, 1998. 56(3): p. 341-58.
37. Nemecek, S., Morphological evidence of microcirculatory disturbances in experimental spinal cord trauma. *Adv Neurol*, 1978. 20: p. 395-405.

38. Fujimoto, T., et al., Potent protective effects of melatonin on experimental spinal cord injury. *Spine*, 2000. 25(7): p. 769-75.
39. Gok, B., et al., Effect of immunomodulation with human interferon-beta on early functional recovery from experimental spinal cord injury. *Spine*, 2007. 32(8): p. 873-80.
40. Tator, in *Neurosurgery*, S.S. Rengachary, Editor. 1996. p. 2847-2859.
41. Wallace, M.C., C.H. Tator, and P. Frazee, Relationship between posttraumatic ischemia and hemorrhage in the injured rat spinal cord as shown by colloidal carbon angiography. *Neurosurgery*, 1986. 18(4): p. 433-9.
42. Choi, D.W., Calcium-mediated neurotoxicity: relationship to specific channel types and role in ischemic damage. *Trends Neurosci*, 1988. 11(10): p. 465-9.
43. Faden, A.I. and R.P. Simon, A potential role for excitotoxins in the pathophysiology of spinal cord injury. *Ann Neurol*, 1988. 23(6): p. 623-6.
44. Giulian, D. and C. Robertson, Inhibition of mononuclear phagocytes reduces ischemic injury in the spinal cord. *Ann Neurol*, 1990. 27(1): p. 33-42.
45. Meldrum, B., Possible therapeutic applications of antagonists of excitatory amino acid neurotransmitters. *Clin Sci (Lond)*, 1985. 68(2): p. 113-22.
46. Faden, A.I., et al., N-methyl-D-aspartate antagonist MK801 improves outcome following traumatic spinal cord injury in rats: behavioral, anatomic, and neurochemical studies. *J Neurotrauma*, 1988. 5(1): p. 33-45.
47. Braughler, J.M., L.A. Duncan, and R.L. Chase, Interaction of lipid peroxidation and calcium in the pathogenesis of neuronal injury. *Cent Nerv Syst Trauma*, 1985. 2(4): p. 269-83.
48. Dumont, R.J., et al., Acute spinal cord injury, part II: contemporary pharmacotherapy. *Clin Neuropharmacol*, 2001. 24(5): p. 265-79.
49. Kehrer, J.P., Free radicals as mediators of tissue injury and disease. *Crit Rev Toxicol*, 1993. 23(1): p. 21-48.
50. Barut, S., et al., Lipid peroxidation in experimental spinal cord injury: time-level relationship. *Neurosurg Rev*, 1993. 16(1): p. 53-9.
51. Halliwell, B. and J.M. Gutteridge, Oxygen toxicity, oxygen radicals, transition metals and disease. *Biochem J*, 1984. 219(1): p. 1-14.

52. Cheeseman, K.H. and T.F. Slater, An introduction to free radical biochemistry. *Br Med Bull*, 1993. 49(3): p. 481-93.
53. Sakamoto, A., et al., Relationship between free radical production and lipid peroxidation during ischemia-reperfusion injury in the rat brain. *Brain Res*, 1991. 554(1-2): p. 186-92.
54. Uzan, M., Medulla spinalis yaralanmalarında fizyopatoloji, in *Medulla spinalis yaralanmaları*, M. Hancı, Editor. 2000. p. 152-161.
55. Freeman, B.A. and J.D. Crapo, Biology of disease: free radicals and tissue injury. *Lab Invest*, 1982. 47(5): p. 412-26.
56. Heffner, J.E. and J.E. Repine, Pulmonary strategies of antioxidant defense. *Am Rev Respir Dis*, 1989. 140(2): p. 531-54.
57. Eidelberg, E., J. Sullivan, and A. Brigham, Immediate consequences of spinal cord injury: possible role of potassium in axonal conduction block. *Surg Neurol*, 1975. 3(6): p. 317-21.
58. Kerr, J.F., A.H. Wyllie, and A.R. Currie, Apoptosis: a basic biological phenomenon with wide-ranging implications in tissue kinetics. *Br J Cancer*, 1972. 26(4): p. 239-57.
59. Wyllie, A.H., The genetic regulation of apoptosis. *Curr Opin Genet Dev*, 1995. 5(1): p. 97-104.
60. Chan, S.L. and M.P. Mattson, Caspase and calpain substrates: roles in synaptic plasticity and cell death. *J Neurosci Res*, 1999. 58(1): p. 167-90.
61. Yakovlev, A.G. and A.I. Faden, Caspase-dependent apoptotic pathways in CNS injury. *Mol Neurobiol*, 2001. 24(1-3): p. 131-44.
62. Li, M., et al., Functional role and therapeutic implications of neuronal caspase-1 and -3 in a mouse model of traumatic spinal cord injury. *Neuroscience*, 2000. 99(2): p. 333-42.
63. Lou, J., et al., Apoptosis as a mechanism of neuronal cell death following acute experimental spinal cord injury. *Spinal Cord*, 1998. 36(10): p. 683-90.
64. Lu, J., K.W. Ashwell, and P. Waite, Advances in secondary spinal cord injury: role of apoptosis. *Spine*, 2000. 25(14): p. 1859-66.

65. Güzel, A., Tatlı, M., Ökten, A., Çaylı, S., Omurilik Yaralanmasının Patoloji Ve Fizyopatolojisi. Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi, 2006. 28(2): p. 73-78.
66. Ellison, D., Neuropathology. A reference text of CNS pathology. 1998: Mosby International Ltd. Grafos SA. Barcelona. 1121-1123.
67. Kakulas, B.A., Pathology of spinal injuries. Cent Nerv Syst Trauma, 1984. 1(2): p. 117-29.
68. Tator, C.H., Experimental and clinical studies of the pathophysiology and management of acute spinal cord injury. J Spinal Cord Med, 1996. 19(4): p. 206-14.
69. Anderson, T.E., Spinal cord contusion injury: experimental dissociation of hemorrhagic necrosis and subacute loss of axonal conduction. J Neurosurg, 1985. 62(1): p. 115-9.
70. Hagg, T. and M. Oudega, Degenerative and spontaneous regenerative processes after spinal cord injury. J Neurotrauma, 2006. 23(3-4): p. 264-80.
71. Tatlı, M., Güzel, A., Ökten, A., Çaylı, S., Omurilik Yaralanmalarının Medikal Tedavisi. Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi, 2005. 27(4): p. 165 – 172.
72. Doenicke, A., Etomidate, a new intravenous hypnotic. Acta Anaesthesiol Belg, 1974. 25(3): p. 307-15.
73. Godefroi, E.F., et al., DI-1-(1-Arylalkyl)Imidazole-5-Carboxylate Esters. a Novel Type of Hypnotic Agents. J Med Chem, 1965. 8: p. 220-3.
74. Barash PG, C.B., Stoelting RK, Clinical Anesthesia. Vol. 227-253. 1989: JP Lippincott.
75. Schockenhoff, B. and P. Hoffmann, [Etomidate as a drug in emergency medicine]. Fortschr Med, 1984. 102(44): p. 1146-8.
76. Janssen, P.A., C.J. Niemegeers, and R.P. Marsboom, Etomidate, a potent non-barbiturate hypnotic. Intravenous etomidate in mice, rats, guinea-pigs, rabbits and dogs. Arch Int Pharmacodyn Ther, 1975. 214(1): p. 92 -132.

77. Doenicke, A., et al., A comparison of two formulations for etomidate, 2-hydroxypropyl-beta-cyclodextrin (HPCD) and propylene glycol. *Anesth Analg*, 1994. 79(5): p. 933-9.
78. Hadzija, B.W. and D.A. Lubarsky, Compatibility of etomidate, thiopental sodium, and propofol injections with drugs commonly administered during induction of anesthesia. *Am J Health Syst Pharm*, 1995. 52(9): p. 997-9.
79. Basso, D.M., M.S. Beattie, and J.C. Bresnahan, A sensitive and reliable locomotor rating scale for open field testing in rats. *J Neurotrauma*, 1995. 12(1): p. 1-21.
80. Rivlin, A.S. and C.H. Tator, Regional spinal cord blood flow in rats after severe cord trauma. *J Neurosurg*, 1978. 49(6): p. 844-53.
81. Scheff, S.W., D.A. Saucier, and M.E. Cain, A statistical method for analyzing rating scale data: the BBB locomotor score. *J Neurotrauma*, 2002. 19(10): p. 1251-60.
82. Koopmans, G.C., et al., The assessment of locomotor function in spinal cord injured rats: the importance of objective analysis of coordination. *J Neurotrauma*, 2005. 22(2): p. 214-25.
83. Malinovsky, J.M., et al., Ketamine and midazolam neurotoxicity in the rabbit. *Anesthesiology*, 1991. 75(1): p. 91-7.
84. Demediuk, P., et al., Changes in lipid metabolism in traumatized spinal cord. *Prog Brain Res*, 1985. 63: p. 211-26.
85. Rawe, S.E., W.A. Lee, and P.L. Perot, Spinal cord glucose utilization after experimental spinal cord injury. *Neurosurgery*, 1981. 9(1): p. 40-7.
86. Evans, R.H. and R.G. Hill, GABA-mimetic action of etomidate. *Experientia*, 1978. 34(10): p. 1325-7.
87. Gomwalk, N.E. and T.D. Healing, Etomidate: a valuable anaesthetic for mice. *Lab Anim*, 1981. 15(2): p. 151-2.
88. Dixon, C.E., et al., Acute etomidate treatment reduces cognitive deficits and histopathology in rats with traumatic brain injury. *Crit Care Med*, 2003. 31(8): p. 2222-7.