



T.C.  
ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
ORTOPEDİ VE TRAVMATOLOJİ ANABİLİM DALI

AKUT SPİNAL YARALANMANIN TEDAVİSİNDE RİLUSOL,  
METİLPREDNİSOLON VE BU İKİ İLACIN KOMBİNASYONUNUN  
SPİNAL DEKOMPRESYONA ETKİSİNİN IN VIVO SIÇAN  
MODELİNDE KARŞILAŞTIRILMASI

Dr. Cem ÖNDER

UZMANLIK TEZİ

BURSA - 2022



T.C.  
ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
ORTOPEDİ VE TRAVMATOLOJİ ANABİLİM DALI

AKUT SPİNAL YARALANMANIN TEDAVİSİNDE RİLÜZOL,  
METİLPREDNİSOLON VE BU İKİ İLACIN KOMBİNASYONUNUN  
SPİNAL DEKOMPRESYONA ETKİSİNİN IN VIVO SIÇAN  
MODELİNDE KARŞILAŞTIRILMASI

Dr. Cem ÖNDER

UZMANLIK TEZİ

Danışman: Prof. Dr. Burak AKESEN

BURSA - 2022

## İÇİNDEKİLER

Özet .....	iii
İngilizce Özet .....	v
Giriş .....	1
Genel Bilgiler .....	3
Epidemiyoloji .....	3
Spinal Yaralanmanın Patofizyolojisi.....	4
Primer Yaralanma .....	4
Sekonder Yaralanma.....	5
Immediate (Ani) Faz.....	5
Akut Faz.....	5
Erken Akut Faz .....	5
Subakut Faz.....	7
Intermediate (Ara) Faz .....	7
Kronik Faz.....	7
Anatomi .....	8
Klinik Bulgular .....	10
Sınıflandırma .....	10
Nörolojik Defisitinin Tespiti .....	15
Görüntüleme.....	16
Akut Spinal Yaralanmada Tedavi Yaklaşımları.....	16
Cerrahi Tedavi.....	17
Medikal Tedavi .....	18
Metilprednisolon (MPS).....	19
Riluzol .....	20
Sistemik Komplikasyonlar .....	22
Gereç ve Yöntem .....	23
Denek Grupları .....	25
Grup 1 .....	26
Grup 2 .....	26
Grup 3 .....	26

Grup 4 .....	27
Değerlendirme Parametreleri.....	32
Elektrofizyolojik Değerlendirme .....	32
Histopatolojik Değerlendirme.....	38
Histopatolojik Muayene için Kullanılan Solüsyonlar .....	38
Rutin Doku Takip Prosedürü .....	40
Hematoksilen & Eozin (H & E) Boyama Algoritması .....	40
İstatistiksel Değerlendirme .....	43
Bulgular.....	44
Nöromonitorizasyon Sonuçları.....	44
Histopatoloji Sonuçları .....	45
Gruplar Arası İstatistiksel Karşılaştırma Verileri.....	47
Tartışma ve Sonuç.....	54
Kaynaklar.....	65
Ekler.....	76
Ek-1 .....	76
Ek-2 .....	78
Teşekkür .....	79
Özgeçmiş.....	80

## ÖZET

**Amaç:** Çalışmamızda amaç riluzol, MPS ve iki ilacın kombinasyonun akut spinal travma oluşturulmuş bir sıçan modelinde medikal tedavi etkinliğinin elektrofizyolojik ve histopatolojik olarak belirlenmesi ve karşılaştırılmasıdır.

**Gereç ve Yöntem:** Çalışmamızda 59 adet sıçan kontrol, riluzol, MPS ve riluzol + MPS olmak üzere 4 gruba ayrılmıştır. Akut spinal travma, sıçanlara laminektomi uygulanıp epidural aralıkta ilerletilen embolektomi kateterinin şişirilmesi yöntemiyle yaratılmış ve denekler 7 gün boyunca izlenmiştir. Medikal tedavi uygulanmış, nöromonitörizasyon ile elektrofizyolojik kayıt yapılmış ve gruplar arası amplitüd–latans değerleri karşılaştırılmıştır. 7 gün sonunda denekler sakrifiye edilmiş ve gruplar arası histopatolojik inceleme ve karşılaştırma yapılmıştır.

**Bulgular:** İstatistiksel olarak deney prosedürünün benzer akut spinal travma yaratması ve deneklerin elektrofizyolojik olarak homojen olması test edilmiştir. Spinal kord hasarı gerçekleştirilmesi sonrası alınan amplitüd ve latans değerlerinin farklılığı açısından anlamlı bir ilişki gözlenmemiştir. İlaç üstünlükleri de karşılaştırılmış ve amplitüd açısından riluzol tedavi grubu amplitüd değerinde en fazla artışı sağlamasına rağmen, hiçbir tedavinin kontrol grubuna göre anlamlı bir iyileşme sağlamadığı görülmüştür. Tedavi gruplarının birbirlerine üstünlüklerine bakıldığında ise riluzol ve riluzol + MPS tedavi gruplarının, MPS tedavi grubuna göre amplitüdde anlamlı olarak daha fazla iyileşme sağladığı gözlenmiştir. Latans açısından, hiçbir tedavinin kontrol grubuna göre ve birbirlerine göre anlamlı bir iyileşme sağlamadığı görülmüştür. Son olarak histopatolojik inceleme, alınan medulla spinalis kesitlerinde kavitasyon alanı hesabına dayanarak yapılmış ve riluzol tedavi grubunda, kontrol grubuna ve MPS tedavi grubuna göre anlamlı olarak daha az kavitasyon alanı olduğu görülmüştür. Bunlara karşılık MPS ve riluzol + MPS tedavi gruplarının kontrol grubuna göre anlamlı bir fark sağlamadığı gözlenmiştir.

**Sonuç:** Akut spinal yaralanmada klasik MPS tedavisinin fayda göstermediği grlmektedir. Elektrofizyolojik sonuçlara anlamlı düzeyde etki etmemesine rağmen histopatolojik iyileşme olarak riluzolün kendini kanıtladığı düşünülmektedir.

**Anahtar Kelimeler:** Riluzol, Metilprednisolon, Akut spinal yaralanma.

## SUMMARY

**Purpose:** The aim of our study was to determine and compare the efficacy of riluzole, methylprednisolone, and the combination of two drugs in a rat model with acute spinal trauma, electrophysiologically and histopathologically.

**Material and Methods:** 59 rats were divided into 4 groups as control, riluzole, MPS and riluzole+MPS. Acute spinal trauma was created on subjects by inflating the embolectomy catheter which was advanced in the epidural space after applying laminectomy and the subjects were followed for 7 days. Medical treatment was administered, electrophysiological recording was made with neuromonitoring and the amplitude–latency values between the groups were compared. At the end of 7 days, subjects were sacrificed and histopathological examination and comparison was made between the groups.

**Results:** Statistically, no significant relationship was observed in terms of the difference in amplitude and latency values obtained after spinal cord injury for experimental homogeneity. Drug superiorities were compared and although the riluzole group provided the greatest increase in amplitude, no treatment provided a significant improvement. The riluzole and riluzole + MPS groups provided significantly more improvement in amplitude than the MPS group. For latency, no treatment provided a significant improvement compared to the control group and each other. Finally, histopathological examination was made and found that there was significantly less cavitation area in the riluzole group than the control and MPS groups. However, MPS and the riluzole + MPS groups didn't provide a significant difference compared to the control group.

**Conclusion:** It seems that MPS treatment does not show any benefit in acute spinal injury. Although it does not affect the electrophysiological

results significantly, it is thought that riluzole has proven itself in histopathological recovery.

**Keywords:** Riluzole, Methylprednisolone, Acute spinal injury.



## GİRİŞ

Akut spinal hasar, travma sonrası gerçekleşen ve yarattığı etkiler sebebiyle tedavisi güç olan bir süreçtir. Dolayısıyla bu durum endüstriyelmiş ülkelerde yarattığı sosyoekonomik ve fonksiyonel kayıplarla önemli bir sorun teşkil etmektedir. Spinal kord yaralanması geçiren bireylerin çoğunluğu, yaralanma öncesi genç, aktif ve üretken genç kişilerdir (1).

Akut spinal yaralanmanın global insidansı yaklaşık olarak 100.000'de 10,5 olarak bilinmektedir (100.000'de 0,8-24,6 vaka) (2). Ülkelere göre örnek vermek gerekirse bu sayılar Brezilya'da 1,7, İrlanda'da 19,5, Kanada'da ve Amerika Birleşik Devletleri (ABD)'nde 5,3 ve Birleşik Krallık'ta 1,3 (100.000'de) olarak değişiklik göstermektedir (3,4). Türkiye'de ise bu sayıların 1992 yılında milyonda 21, 1997 yılında milyonda 16,9, 2000 yılında milyonda 12,7 olduğu görülmüş ve 2015-2019 yılları arasında toplam 2.677.301 kişinin akut spinal yaralanma sebebiyle acil servis başvurusu yaptığı görülmüştür (5–8). Spinal kord yaralanmalı bir bireyin ömür boyu bakım masrafının ise 1,2 – 3,6 milyon pound (GBP) (1,6–4,8 milyon dolar (USD)) arasında değiştiği ve her yıl artış gösterdiği bilinmektedir. ABD'de Akut spinal yaralanmaya her yıl 9,7 milyar USD bütçe ayrılmaktadır (9,10). Bütün bu sayılar akut spinal yaralanmanın ekonomik ve psikososyal etkilerini göz önüne sermekte ve geliştirilecek tedavi seçeneklerinin önemini vurgulanmasını dolaylı olarak sağlamaktadır.

Geçmişten günümüze gelmiş tedavi seçenekleri arasında en sık uygulanan medikal (ilaç) tedaviler arasında en popülerleri metilprednizolondur (MPS, Steroid). MPS hücre membranlarını lipid peroksidasyonu ve nörofilaman yıkımını inhibe ederek stabilize etmekte ve kan-beyin bariyerini korumaktadır. Teorik olarak bu antienflamatuar özelliklerinden dolayı araşidonik asit metabolizmasından açığa çıkan vazoaktif metabolitleri azalttığı ve bu sayede spinal kord ödemi azalttığı ve kord perfüzyonunu arttırdığı düşünülmektedir (9,11,12). Ancak bu ilacın faydalı olduğu konusunda bilimsel veriler tartışmalı olup, yan etkileri olduğundan bahsedilmektedir (13–15).

Nörolojik bazı hastalıklarda (Amyotrofik Lateral Skleroz, ALS) kullanım alanı olan riluzol adlı ilacın akut spinal travmalı hastalarda kullanıma girmesi ile ilgili araştırmalar devam etmektedir (16). Bu alışmalar spinal travma sırasında gerçekleşen, glutamatın hücre dışı akümüasyonu, hücre içi kalsiyum artışı, reaktif oksijen radikallerinin aşırı üretimi ve lipid peroksidasyonu gibi bazı biyokimyasal aktivitelerin bulunmasıyla hız kazanmıştır (17–26).

Riluzol sodyum kanal blokörü olan benzotiazol türevi antikonvülsan grubundadır ve 1995 yılında nöroprotektif etkileri sebebiyle FDA tarafından ALS tedavisinde kullanımı onaylanmıştır (16). Akut spinal travma sonrası nöronlarda zararlı miktarda sodyum akümüasyonu gerçekleşmektedir (27) sodyumun hücrenel olarak uzaklaştırılamaması membran depolarizasyonu meydana getirmekte ve sodyumun hücre içine girişini arttırmaktadır. Sodyum kanal blokörleri nöroprotektif etkisini hücre içi sodyum artışını engelleyerek ve aksonal sodyum/kalsiyum pompalarının çalışmasını tersine çevirerek gerçekleştirmektedir.

Bu çalışmanın amacı riluzol, MPS ve bu iki ilacın kombine etkisinin akut spinal kord hasarı yaratılmış bir sıçan modeli üzerinde, elektrofizyolojik ve histopatolojik olarak incelemektir. Daha önce yapılan çalışmalar hasarın elektrofizyolojik incelemesi konusunda eksiklik göstermekte veya ilaç kombinasyon karşılaştırmaları konusunda yetersiz kalmaktadır. Numerik verilerin elde edilmesiyle, gözleme dayalı subjektif ölçümlerle yapılmış olan eski deneysel araştırmaların önüne geçilmesi sağlanmış olacaktır. Nöromonitarizasyon ile objektif veriler elde edilebilirken deney bitiminde yapılacak histopatolojik inceleme ile doğrulama yapılabilecektir. Eski çalışmalarda kullanılmış olan gözleme dayalı yöntemler de incelemeye dahil edilecek ve bu sayede aradaki fark net olarak ayırt edilebilecektir.

## 1. Genel Bilgiler

Akut spinal yaralanma, gelişmiş ve gelişmekte olan ülkelerde yarattığı morbidite, yüksek bakım masrafları ve kesin, yüz güldürücü tedavi seçeneklerinin bulunmaması sebebiyle tıp dünyasının popüler konularından birini oluşturmaktadır. Akut spinal yaralanma kişilerin yarısından fazlasında komplet/inkomplet parapleji veya tetrapleji gelişebilmekte ve bu durum ciddi iş gücü kayıplarına, yüksek tedavi/bakım maliyetlerine sebebiyet vermektedir (14). Motorlu taşıt kazaları, yüksekten düşmeler ve spor yaralanmaları akut spinal yaralanmanın en sık sebepleri arasındadır (28). Akut spinal yaralanmanın patofizyolojisi belirsizliğini korumakla beraber (29), primer ve sekonder yaralanma olarak ikiye ayrılmış, moleküler düzeyde birçok yolak bunun sorumlusu olarak gösterilmiştir.

## 2. Epidemiyoloji

Akut spinal yaralanmanın global insidansı yaklaşık olarak 100.000'de 10,5 olarak bilinmektedir (100.000'de 0,8-24,6 vaka) (2). Ülkelere göre örnek vermek gerekirse bu sayılar Brezilya'da 1,7, İrlanda'da 19,5, Kanada'da ve ABD'de 5,3 ve Birleşik Krallık'ta 1,3 (100.000'de) olarak değişiklik göstermektedir (3,4). Türkiye'de ise bu sayıların 1992 yılında milyonda 21, 1997 yılında milyonda 16,9, 2000 yılında milyonda 12,7 olduğu görülmüş ve 2015-2019 yılları arasında toplam 2.677.301 kişinin akut spinal yaralanma sebebiyle acil servis başvurusu yaptığı görülmüştür (5–8). Her yıl ABD'de 12.000 kişi spinal kord yaralanması geçirmekte ve 1,3 milyon kişinin buna sekonder paralizye sahip olduğu düşünülmektedir (9,11). Travmatik spinal kord yaralanması erkeklerde 4 kat daha sık görülmekte ve yaralanmanın ortalama yaşı 33 olarak bilinmektedir (4). Spinal kord yaralanmalı bir bireyin ömür boyu bakım masrafının ise 1.2-3.6 milyon GBP (1,6–4,8 milyon USD) arasında değiştiği ve her yıl artış gösterdiği bilinmektedir. ABD'de Akut spinal yaralanmaya her yıl 9,7 milyar USD bütçe ayrılmaktadır (9,10). Yapılan

literatür taramalarında ise ülkemiz için akut spinal yaralanmanın ekonomik yükünü değerlendiren bir çalışma olmadığı görülmüştür.

Omurgada travmatik kırık kaynaklı akut spinal yaralanmanın bölgelere göre dağılımına bakılacak olursa sırasıyla %50 servikal, %37 torakal ve %11 oranında lomber yerleşimli olduğu görülmektedir. Servikal bölgede ise en çok C6/7 (%50) ve C2 (%33) seviyelerinden kaynaklandığı görülmüştür (28).

### **3. Spinal Yaralanmanın Patofizyolojisi**

Spinal kord yaralanması patolojik süreç gelişimine göre 2 fazda incelenebilir (29). Primer yaralanma, yaralanma anında oluşan mekanik etkilerin sonucunu açıklarken sekonder yaralanma mekanizması, mekanik sebep ortadan kalktıktan sonra zaman içinde gelişen hücresel süreci açıklamaktadır.

#### **3.A. Primer Yaralanma**

Akut spinal yaralanmanın en sık rastlanan formu, bütünlüğünü kaybeden vertebral elemanların, disk ve ligamanların dış bir güçle korda kompresyon uygulanmasına sebep olan kompresif-kontuziv tiptir (30). Buna sebep olan en sık mekanizmalar ise makaslama, laserasyon, akut uzama ve ani akselerasyon–deselerasyon yaralanmalarıdır (31). Primer yaralanma sırasında, yaralanma bölgesinde nadiren kordun tamamının anatomik bütünlüğü bozulmaktadır. Aksonlar genellikle lezyon bölgesini çaprazlar vaziyettedir ve subpial bölgede korunmuş beyaz cevher alanları bulunmaktadır. Aksonların çaprazladığı lezyon bölgesini ise korunmuş fakat demiyelinize olmuş uzun aksonlar oluşturmaktadır (32–36). Yeni terapötik tedaviler ve stratejiler bu anatomik olarak korunmuş aksonları hedeflemektedir. Yapılan hayvan deneylerinde, %5'lik korunmuş aksonla birlikte önemli bir nörolojik fonksiyon kazanılabildiği gösterilmiştir (37,38).

### **3.B. Sekonder Yaralanma**

Primer yaralanma tarafından tetiklenen birçok patofizyolojik süreç sekonder yaralanma fazını meydana getirmektedir. Bu faz 4 alt grupta incelenebilmektedir; Immediate (Ani), Akut, Intermediate (Ara) ve Kronik faz (29).

#### **3.A.a. Immediate (Ani) Faz**

Yaralanma anında başlar ve 2 saat süresince devam eder. Primer yaralanma fazıyla iç içe geçmiştir (39). Bu faz primer yaralanmanın direkt etkileri sonucu meydana gelir, akson harabiyeti, nöron ve gliaların ani ölümü ve lezyonun alt seviyesinde meydana gelen fonksiyon kaybıyla süregelen spinal şok durumu ile karakterizedir (29). Saptanan ilk patolojik değişiklik spinal kordun jeneralize ödemi ve gri cevher içine hemoraji olmasıdır. Bu süreç nekrozu başlatır ve hücre membranlarının mekanik olarak bütünlüğünü kaybetmesi ve vasküler dolaşımın bozulmasıyla iskemi oluşumuyla devam eder. Mikrovasküleritenin bozulmasıyla gri cevheri çevreleyen beyaz cevher içinde peteşiyal kanama odakları meydana gelir (38,40). Moleküler seviyede ise bu fazda mikroglial hücre aktivasyonu, IL- $\beta$ , TNF $\alpha$  ve ekstraselüler glutamat artışı olduğu düşünülmektedir (41–43).

#### **3.A.b. Akut Faz**

Bu faz erken akut ve subakut olarak iki dönemde incelenmektedir. Hastalar hastaneye genellikle bu dönemde başvurması sebebiyle nöroprotektif medikal tedaviler için en uygun olduğu düşünülen dönemdir (29). Erken akut faz 2-48 saatlik dönemi kapsarken subakut dönem 2 gün-2 haftalık dönemi kapsar.

#### **3.A.b.i. Erken Akut Faz**

Bu dönemde de hemoraji, ödem ve enflamasyon artışı meydana gelmekte ve serbest oksijen radikallerin artışı, iyonik disregülasyon, glutamat kaynaklı eksitotoksite ve immün ilişkili nörotoksite gibi diğer sekonder yaralanma mekanizmaları süregelmektedir (29). Bu dönemin temelini ise vasküler devamsızlık sonucu gelişen iskemi süreci oluşturmaktadır (40,44). Her ne kadar majör spinal arterler yaralanma esnasında intakt olsa uzamış

iskemi ve hipoperfüzyon durumunun mikrovasküler akımın bozulması, otoregülatuar mekanizmaların kaybı, santral hipotansiyon ve artmış interstisyel basınç gibi sebeplere bağlı olduğu düşünülmektedir (40,44,45).

İyonik hemostazın kaybı hücre ölümünde önemli bir sebeptir. Özellikle Ca iyon konsantrasyonunun regüle edilememesi hücre ölüm mekanizmalarının ortak özelliği olarak görülmektedir (46). Eksitotoksite, travma sırasında direkt hasar gören hücrelerden Na-K ATPaz membran taşıyıcılarının bozulmasıyla ekstraselüler alana glutamat yayılmasıyla gerçekleşir. Artan glutamat seviyesi, Na ve Ca'un, NMDA ve alfa-amino-3-hidroksi-5-metil-izoksalopropiyonat/kainat reseptörleri (AMPA) vasıtasıyla hücre içine girmesine sebep olur ve eksitotoksiteye sebebiyet verir (47). Na kanal blokörlerinin nöroprotektif özelliği ise yaralanmanın bu fazında etkisini gösterdiği düşünülmektedir (16).

Serbest oksijen radikallerin artması sekonder yaralanma mekanizmasına dahildir ve lipid peroksidasyon yolağıyla hücre membran lizisine sebep olur. MPS ise nöroprotektif etkisini bu yolak yani lipid peroksidasyonu engelleyerek gerçekleştirdiği düşünülmektedir (45,48).

Kan beyin bariyeri (KBB) santral sinir sisteminde filtre görevi gören yapıdır ve akut spinal travmada fonksiyonu bulunmaktadır. Akut spinal yaralanma sırasında KBB primer yaralanma mekanizmasıyla hem bütünlük kaybı hem de inflamatuvar mediatörler sebebiyle endotel hasarı sebebiyle işlevini kaybeder (29). Sıçanlarda yapılan hayvan deneyleri göstermiştir ki, KBB'de pik permeabilite artışı yaralanmanın 24. saatinde olmakta ve başlangıç seviyelerine 2 haftada dönmektedir (49). Permeabilite artışı sorumlusu olarak ise akut spinal yaralanma sonrası artış gösteren, vasküler permeabilite artışına sebep olan IL-1 $\beta$  ve TNF $\alpha$  gösterilmiştir (42,50).

Bu süreç sonunda hücre ölümü ve demyelinizasyon çoğunlukla nekroz ve az kanıta sahip olsada, apoptoz sebebiyle gerçekleşmektedir. Oligodendrositler nöronlar gibi iskemiye hassastır ve Fas ligandı ile p75 nörotrofin reseptörüne bağımlı olarak apoptoza meyillidir (51–54). Apoptozun enerji bağımlı olması medikal tedavi için bir hedef haline gelmektedir (55).

### **3.A.b.ii. Subakut Faz**

Akut spinal yaralanma sonrası 2 gün ile 2 haftalık periyodu kapsamaktadır. Baskın patofizyolojik olay ise makrofaj infiltrasyonudur. Reaktif astrositozis ile astroglial skar oluşumu tetiklenir. Kan beyin bariyeri onarımı başlar ve ödem azalır (29). Astrositlerin bu gecikmiş cevabının sebebi bilinmemekle beraber, lezyon periferinde proliferasyon ve hipertrofi göstererek astrositik ara filaman glial fibriller asidik proteinlerin salınmasına sebep olur. Bunun sonucunda ise astroglial skar oluşur. Hücre bazlı araştırma aşamasında olan tedavi stratejileri bu periyodu hedeflemektedir (56). Bu skar fiziksel ve kimyasal bariyer oluşturarak aksonal rejenerasyona engel olmasına rağmen aynı zamanda iyon homeostazının ve KBB'nin yeniden oluşturulmasını sağlamaktadır. Bu sayede ödem azalır ve fazla immün hücrelerin lezyon sahasına hücmunu engellemiş olur (57).

### **3.A.c. Intermediate (Ara) Faz**

2 hafta ile 6 ay arası dönemi kapsar. Bu dönemde astrositik skarın matürasyonu devam eder ve rejeneratif aksonal filizlenme gerçekleşir (58). Medulla spinalis içerisindeki inen ve çıkan yolların iyileşme becerileri ise farklılık göstermektedir. Kontüziv spinal yaralanma gerçekleştirilmiş sıçanlarda kortikospinal yolda 3 hafta ile 3 ay içinde aksonal filizlenme gerçekleşirken, retikülospinal yolda aksonal filizlenmenin 3-8 ay içinde gerçekleştiği gösterilmiştir (58). Erişkin spinal kordun rejenerasyon kapasitesinin olduğuna dair yeterli kanıt olmaması ve bu aksonal filizlenmenin arkasındaki mekanizmaların bilinmemesi sebebiyle bu aşamada bir tedavi stratejisinin geliştirilmediği görülmektedir (29).

### **3.A.d. Kronik Faz**

Kronik faz, yaralanma sonrası 6. ayda başlar ve ömür boyu sürer. Daha önce bahsedilen skarın maturasyonu, kist ve kavite oluşumuyla bu süreç devam etmektedir. Yaralanmayı takiben yaklaşık 1-2 yıllık süreçte, nörolojik defisit stabilize olur ve lezyon tamamen matür haline ulaşır. Lezyonun kendisi kistik kavitasyonlar ve myelomalazi göstermekte ve spinal yaralanma sonrası oluşan nekrotik hücre ölümünün son safhasını temsil etmektedir (29).

Hastaların %30'nda ise lezyon stabil kalmaz ve gecikmiş nörolojik disfonksiyona sebep olur (asendan paralizi, nöropatik ağrı vb.) (59). Kök hücre araştırmalarının bu aşamada etki göstermesi planlanmış olsa da henüz yüz güldürücü bir ilerleme kaydedilememiştir.

#### 4. Anatomi

Spinal kord, santral sinir sisteminin diğer elemanlarından farklı olarak embriyolojik tubüler yapısını korumuştur (60). Matriks, mantle ve marjinal tabakalardan oluşan embriyonik yapılar farklılaşarak periferde beyaz madde, santralde ise gri maddeye dönüşür. Spinal korddan 31 parça spinal sinir çıkar ve spinal kord aynı sayıda segmentte incelenir. Bunlar 8 servikal, 12 torakal, 5 lomber, 5 sakral, and 1 koksigeal olarak sayılabilir (60). Spinal segmentlere karşılık gelen spinal sinirler C1-8, T1-12, L1-5 ve S1-5 olarak incelenir. C1 haricinde tüm segmentler ventral ve dorsal sinir köklerine sahiptir ve birleşerek intervertebral forameni terkeder (60). Doğumda conus medullaris L3 seviyesinde sonlanırken, erişkin dönemde genellikle L1-2 seviyelerinde sonlanmaktadır (60).

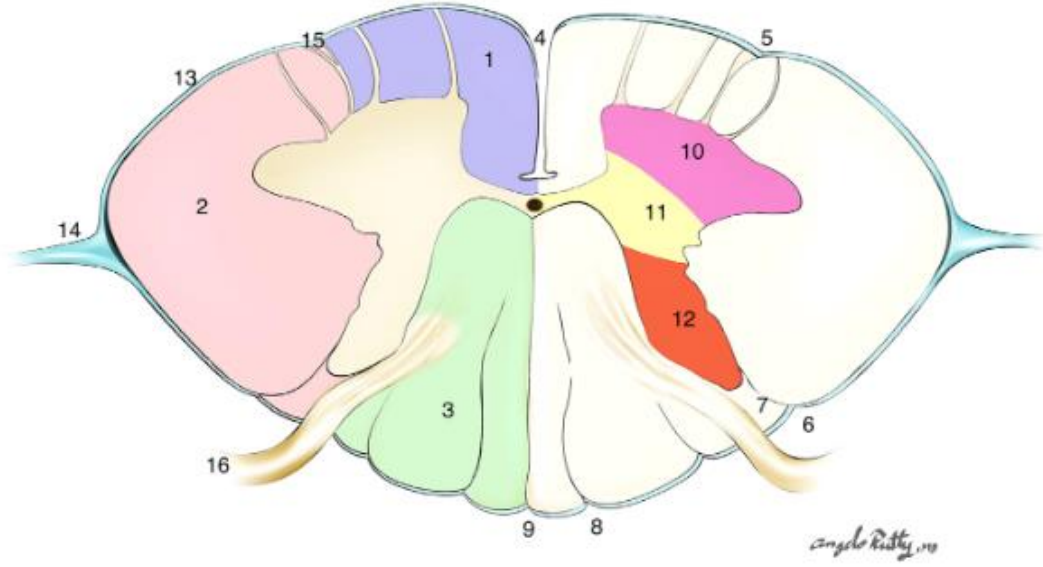
Spinal kordun transvers bir kesitte genel anatomisi incelenecek olursa; periferde anterior, lateral ve posterior funikül, santralde ise anterior boynuz, intermediate gri zon ve posterior boynuz olduğu görölmektedir (şekil-1) (60). 2 anterior funikül arasında anterior median fissür bulunurken, anterior ve lateral funikül arasında anterolateral sulcus, lateral ve posterior funikül arasında posterolateral sulkus bulunur (şekil-1).

Spinal kordun majör arteryel kaynağı anterior spinal arterdir (ASA). Superiorda intrakranyal vertebral arterlerin 2 küçük dalından meydana gelmekte, medulla seviyesinde orta hatta birleşmektedir. ASA aynı zamanda birçok segmentte radikülomeduller arterlerden beslenmekte ve bunların en büyüğu Adamkiewicz arteri olarak bilinmektedir. Adamkiewicz arteri, posterior intercostal arterin T9-12 seviyelerinde genellikle soldan köken almaktadır.



ASA, en geniş kalibrasyonuna alt torakal seviyede, Adamkiewicz arterinin girişinin kaudalinde ulaşmaktadır (61).

Beyaz madde, fonksiyonel olarak asendan, desendan ve propriyospinal yolları içermektedir. En büyük desendan yolak ise lateral kortikospinal yol olarak bilinmektedir (62). Asendan yolak ise posterior ve anterolateral kolonlardan oluşmaktadır. Dokunma, vibrasyon, ağrı ve ısı iletiminden sorumludur (60). Gri madde bünyesinde bulunan anterior boynuzdan motor iletiyi taşıyan anterior sinir kökü çıkarken, posterior boynuzdan sensöryal iletiyi taşıyan dorsal sinir kökü çıkar. Intermediate gri zon ise otonomik iletiden sorumludur (60).



**Şekil – 1:** Erişkin spinal kordun servikal seviyesinden alınmış transvers kesiti. 1: Anterior funikül 2: Lateral funikül, 3: Posterior funikül, 4: Anterior median fissür, 5: Anterolateral sulkus, 6: Posterolateral sulkus, 7: Lissauer traktı, 8: Posterior intermedian sulkus, 9: Posterior median sulkus, 10: Anterior boynuz, 11: Intermediate gri zon, 12: Posterior boynuz, 13: Pia-arachnoid 14: Dentikulat ligaman, 15: Ventral sinir kökleri, 16: Dorsal sinir kökü (60).

## 5. Klinik Bulgular

### 5.A. Sınıflandırma

Spinal travma primer-sekonder olarak, komplet-inkomplet olarak ve stabilitesine göre sınıflandırılabilir. Geçmiş tarihten günümüze stabiliteyi baz alan birçok sınıflandırma geliştirilmiştir. 1963 yılında Holdsworth iki kolon teorisini öne sürmüştür (63). 1975 yılında White ve Punjabi yeni bir instabilite tanımı yapmış ve yük altında görüntüleme yapmanın önemini vurgulamıştır (64). 1983 yılında ise Denis üç kolon teorisini öne sürmüştür (65). 1994 yılında ise Magerl ve ark. AO sınıflandırmasının temelini oluşturmuş ve mekanizmasına göre kompresyon, distraksiyon ve rotasyon olacak şekilde 3 kategoride incelemiştir (66). Takiben 2005 yılında Thoracolumbar Injury Classification and Severity (TLICS) ve 2007 yılında Cervical spine Injury Classification System (SLICS) öne sürülmüştür (67,68).

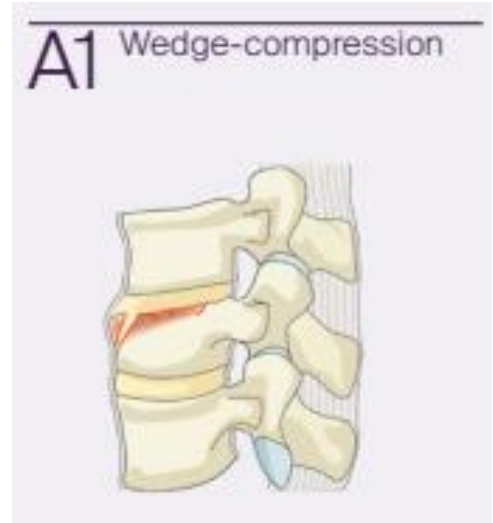
2013 yılına gelindiğinde ise, günümüzde de temel sınıflandırma prensibini oluşturan AO omurga derneği tarafından oluşturulmuş Magerl ve ark.'nın sınıflaması ve TLICS sınıflamasını kombine eden AO Spine Thoracolumbar Spine Injury Classification System yapılandırılmıştır. Bu sınıflandırma hem kırığın oluşum mekanizması hem de nörolojik durumu birleştirmeyi amaçlamıştır (69).

AO sınıflaması kırığı, tip A, B ve C olarak inceler. Tip A kompresyon, tip B distraksiyon (anterior/posterior tension band) ve tip C translasyonel omurga kırıklarını tariflemek için kullanılır. A tipi 0, 1, 2, 3, 4 alt gruplarında incelenirken, B tipi 1, 2 ve 3 olarak incelenir. C tek gruptur (69). Nörolojik defisit varlığı da bu sınıflamaya dahildir ve N0, 1, 2, 3, 4 ve X olarak incelenir. Ligamentöz ve komorbiditeleri açıklayan M1 ve 2 modifikatörleri de tanımlanmıştır. 2016 yılında AO omurga derneği tarafından bu sınıflamaya Subaxial Cervical Injury Classification olarak adlandırılan sınıflama da dahil edilmiş ve Tip BL (Bilateral) ve tip F (Faset) sınıflamaya eklenmiştir (70).

- A0: Kırık yok veya klinik öneme sahip olmayan spinöz/transvers proçes kırığı (Şekil-2)
- A1: Wedge kompresyon/impaksiyon tipi olup tek end-plate'i içeren ve corpus'un posterior duvarını içermeyen kırıklar (Şekil-3).
- A2: Split/pincer tip olup her iki end-plate'i de içeren, corpus'un posterior duvarını içermeyen kırıklar (Şekil-4).
- A3: İnkomplet burst tipi olup, tek end-plate ile corpus posterior duvarını içeren kırıklardır. Lamina kırığı eşlik etmektedir fakat posterior band bütünlüğü korunmuştur (Şekil-5).
- A4: Komplet burst tipi olup, her iki end-plate ve corpus posterior duvarını içeren kırıklardır. . Lamina kırığı eşlik etmektedir fakat posterior band bütünlüğü korunmuştur (Şekil-6).



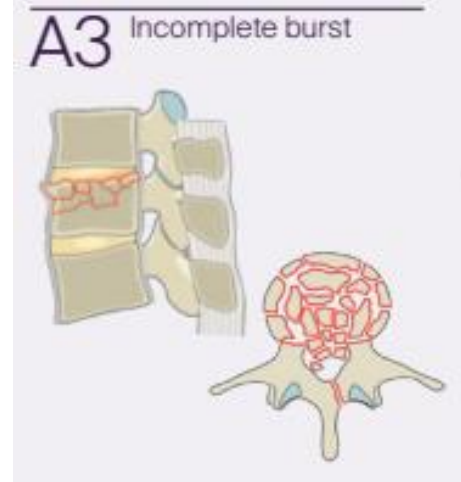
**Şekil – 2:** A0 (©2020 AO Foundation, AO Spine).



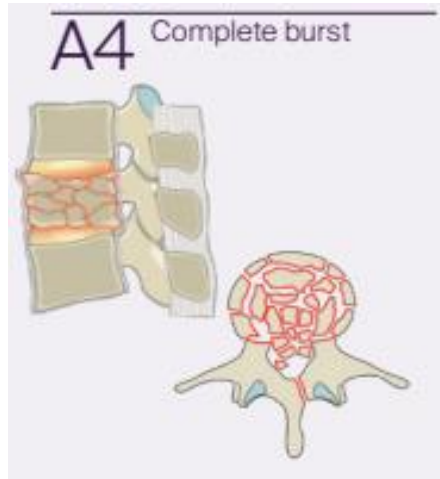
**Şekil – 3:** A1 (©2020 AO Foundation, AO Spine).



**Şekil – 4:** A2 (©2020 AO Foundation, AO Spine).



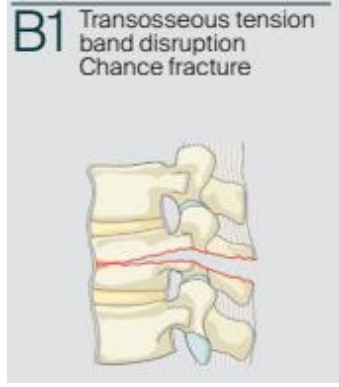
**Şekil – 5:** A3 (©2020 AO Foundation, AO Spine).



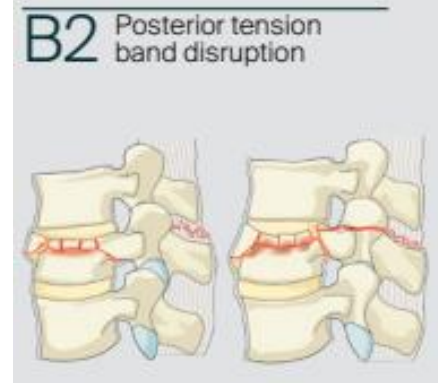
**Şekil – 6:** A4 (©2020 AO Foundation, AO Spine).

- B1: Corpus'a uzanan, posterior band'ın monosegmental osseöz ayrılmasıdır. Özel ismi "Chance" kırığıdır. B2'nin aksine intervertebral seviyeye ulaşmaz (Şekil-7).
- B2: Posterior band'ın osseöz ve/veya ligamentöz ayrılmasıdır. Genellikle A tipi bir kırık eşlik eder (Şekil-8).

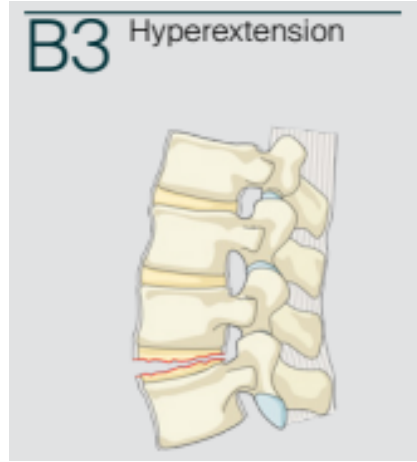
- B3: Hiperekstansiyon yaralanması olarak bilinir. Disk veya disk ile vertebral corpus'u içerir. Anterior longitudinal ligaman bütünlüğü kaybolmuştur (Şekil-9).



**Şekil – 7:** B1 (©2020 AO Foundation, AO Spine).

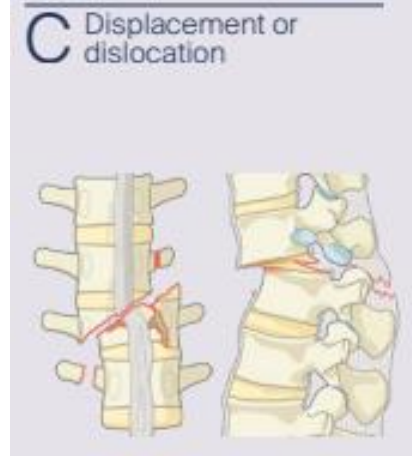


**Şekil – 8:** B2 (©2020 AO Foundation, AO Spine).



**Şekil – 9:** B3 (©2020 AO Foundation, AO Spine).

- C: Vertebral elemanların fizyolojik sınırlarının dışına çıkarak yer değiştirmesidir. Anterior ve posterior elemanların distraksiyonu mevcuttur, komplet ayrılma eşlik edebilir. Dislokasyon mevcuttur. A veya B tipi kırık eşlik eder (Şekil-10).



**Şekil – 10:** C (©2020 AO Foundation, AO Spine).

Nörolojik defisit N0, 1, 2, 3, 4 ve X olarak incelenir.

- N0: Nörolojik intakt
- N1: Geçici nörolojik defisit, şu an iyileşmiş durumda
- N2: Radikülopatik semptomlar
- N3: İnkomplet spinal hasar/Kauda Equina hasarı
- N4: Komplet spinal hasar
- NX: Muayene edilemiyor
- + : Spinal kord basısı devam etmekte

M1 ve 2 modifikatörleri de tanımlanmıştır.

- M1: Belirsiz yaralanmalarda, osseöz açıdan stabil görünen kırıkların ligamentöz yetmezliklerini (MRG ile) tanımlamayı sağlar.
- M2: Hasta spesifik komorbiditeleri tanımlar. Örneğin; ankilozan spondilit, diğer romatolojik hastalıklar, diffüz idiopatik skeletal hiperosteozis (DISH), osteopeni/osteoporoz veya insizyon sahasında bulunan yanıklar gibi.

## 5.B. Nörolojik Defisitın Tespiti

Nörolojik defisitın sınıflandırılması için ASIA skalası (Şekil-11) kullanılmakta ve evrensel kabul görmektedir. Kas kuvvetlerini baz alan bir skaladır ve spinal yaralanmanın değerlendirilmesini sağlar. Kas kuvvetleri 6 evrede incelenmekte ve 0-5 arası puanlama yapılmaktadır.

INTERNATIONAL STANDARDS FOR NEUROLOGICAL CLASSIFICATION OF SPINAL CORD INJURY (ISNCSCI) **ASIA** AMERICAN SPINAL INJURY ASSOCIATION **ISCS** INTERNATIONAL SPINAL CORD SOCIETY

Patient Name \_\_\_\_\_ Date/Time of Exam \_\_\_\_\_  
 Examiner Name \_\_\_\_\_ Signature \_\_\_\_\_

**RIGHT** **LEFT**

**MOTOR KEY MUSCLES** **SENSORY KEY SENSORY POINTS** **SENSORY KEY SENSORY POINTS** **MOTOR KEY MUSCLES**

Light Touch (LTR) Pin Prick (PPR) Light Touch (LTJ) Pin Prick (PPL)

**UUR** (Upper Extremity Right) **UUL** (Upper Extremity Left)

Elbow flexors C5  
 Wrist extensors C6  
 Elbow extensors C7  
 Finger flexors C8  
 Finger abductors (little finger) T1

**LER** (Lower Extremity Right) **LEL** (Lower Extremity Left)

Hip flexors L2  
 Knee extensors L3  
 Ankle dorsiflexors L4  
 Long toe extensors L5  
 Ankle plantar flexors S1

(VAC) Voluntary Anal Contraction (Yes/No)  (DAP) Deep Anal Pressure (Yes/No)

**RIGHT TOTALS** (MAXIMUM)  (50)  (56)  (56) **LEFT TOTALS** (MAXIMUM)  (56)  (56)  (50)

**MOTOR SUBSCORES** **SENSORY SUBSCORES**

UUR  + UUL  = UEMS TOTAL  (25) LER  + LEL  = LEMS TOTAL  (25) LTR  + LTL  = LT TOTAL  (56) PPR  + PPL  = PP TOTAL  (112) MAX (56) MAX (56)

**NEUROLOGICAL LEVELS** 1. SENSORY  R  L 2. MOTOR  R  L

3. NEUROLOGICAL LEVEL OF INJURY (NLI)  4. COMPLETE OR INCOMPLETE?  (In injuries with absent motor OR sensory function in S4-5 only) Incomplete = Any sensory or motor function in S4-5

5. ASIA IMPAIRMENT SCALE (AIS)  6. ZONE OF PARTIAL PRESERVATION  R  L SENSORY MOTOR

Most caudal levels with any innervation

Page 52 This form may be copied freely but should not be altered without permission from the American Spinal Injury Association. REV 04/19

Şekil – 11: ASIA skalası (© 2019 American Spinal Injury Association).

ASIA skalası (AIS – ASIA Impairment Scale) A, B, C, D ve E engellilik parametrelerince incelenir ve sınıflandırılır (Şekil-11).

- ASIA A: Komplet–S4-5 sakral segmentlerini de içeren motor ve duysal defisit.
- ASIA B: Duysal inkomplet-duysal fonksiyon mevcut fakat yaralanma distalinde motor kayıplı mevcut. Bilateral en fazla 3 motor segmentte motor fonksiyon korunmuştur. S4-5 seviyesi korunmamıştır. (yüzeysel dokunma veya derin anal tonus)

- ASIA C: Motor inkomplet–motor fonksiyon mevcut, lezyon distalinde %50'den daha az ana kas grubunda kas kuvveti 3 ve daha fazla olarak ölçülmüştür. En kaudal sakral segmentlerde istemli anal tonus mevcuttur veya B'ye uymasına rağmen 3'ten fazla motor segmentte motor kayıp olmayabilir.
- ASIA D: Motor inkomplet–motor fonksiyon mevcut, lezyon distalinde en az %50 ve daha fazla ana kas grubunda kas kuvveti 3 ve daha fazla olarak ölçülmüştür.
- ASIA E: Normal

## 6. Görüntüleme

Servikal travma varlığı veya şüphesi, görüntüleme algoritmasını belirlemede en önemli etmendir. Güncel kılavuzlara göre tamamen uyanık, asemptomatik hastada servikal görüntüleme gerekmemektedir (13). Uyanık ama semptomatik hastada 3 yönlü servikal x-ray (BT çekilemediği durumlarda) veya BT ile değerlendirilme yapılmalı, 48 saat içinde normal bir MRG elde edildiğinde immobilizasyon sonlandırılmalıdır (13). Değerlendirme yapılamayan hastalarda ise BT ilk seçenek olmalıdır (13).

Politravmalı hastada da ilk seçenek BT olmalıdır. Vertebral kolonda ligamentoz hasarlara bağlı instabiliteyi değerlendirmede ise altın standart (T2 sekans) MRG'dir (71). MRG ile aynı zamanda akut kord basıları, vasküler yaralanmalar (ödem, iskemi, enfarkt gibi) değerlendirilebilmektedir. Hemodinamik olarak instabil olan hastalarda ise kullanımı uygun değildir (71).

## 7. Akut Spinal Yaralanmada Tedavi Yaklaşımları

Cerrahi ve medikal tedavi olarak iki anabashlıkta incelenebilir. Fakat bu yaklaşımlar iki ayrı seçenekten daha çok birbirleriyle iç içe geçmiş durumdadır. Cerrahi prensip, nörolojik defisit oluşumunu önlemek veya azaltmak, spinal



dizilimi ve stabilizeyi yeniden oluşturmayı amaçlar. Medikal tedavinin ise stabilizasyona bir katkısı bulunmamakla birlikte “sekonder yaralanma” ile birlikte gelen metabolik olayları önlemeyi veya tersine çevirmeyi hedeflemektedir.

### **7.A. Cerrahi Tedavi**

Cerrahi tedavinin türü ve zamanlaması hastanın yaşı, eşlik eden komorbiteler, eşlik eden diğer sistem yaralanmaları, yeterli omurga cerrahisi eğitimi olan bir cerrahın ve anesteziistin bulunması gibi birçok faktörlere bağlıdır. Birçok çalışmadan edinilen farklı bilgilere bakılacak olursa net bir zamanlama konusunda henüz bir fikir birliğinin olmadığı görülmektedir. Bazı yazarlar ise zamanlamanın spinal yaralanmanın şiddetiyle ilişkili olduğunu savunmuş ve inkomplet yaralanmaların, komplet yaralanmalardan daha acil bir şekilde opere edilmesini öngörmüştür.

Kerwin ve ark.'nın 1.3 milyon vaka üzerinde yaptıkları incelemede 497 hasta 72 saat içerisinde opere edilmişken, 374 hasta 72 saat sonra opere edilmiştir. Erken opere edilenlerin ise YBÜ kalış sürelerinin daha kısa olduğu görülmüştür (72). Papadopoulos ve ark.'nın yaptığı prospektif çalışmaya göre ise akut spinal yaralanma sonrası 9. saatte gelen 66 hasta ile 25 adet kontrol hastası karşılaştırılmış ve erken cerrahi uygulanmış hastaların %50'sinde nörolojik iyileşme görülürken kontrol grubunda sadece %24 oranında iyileşme görülmüş (73). Akut spinal yaralanmada cerrahi zamanlaması çalışması (STASCIS) multimerkezli, uluslararası, prospektif kohort bir çalışma olup 313 hasta üzerinde uygulanmış ve sonuç olarak ilk 24 saatte yapılan operasyonun, nörolojik fayda sağladığına kanaat getirmiştir (74). Lenehan ve ark.'nın yaptığı çalışmada fraktürün olmadığı akut santral kord sendromuna sahip hastalar incelenmiş ve ASIA-C durumunda olan hastaların erken cerrahiden fayda gördüğü düşünülürken, ASIA-D durumunda olan hastalarda cerrahi için beklemenin ve nörolojik gelişimi takip etmenin daha uygun olduğu sonucuna varılmıştır (75). Wilson ve ark.'nın yaptığı derlemede cerrahinin zamanlaması ile hangi hastaların cerrahiden fayda göreceği sorularına cevap aranmıştır (76). Bu çalışmada 3 zaman tanımlanmıştır; ultra erken (8-12 saat), erken (24 saat) ve geç (48-72 saat). Erken ve ultra erken cerrahinin iyileşme potansiyeli

ile ilişkili olduğu görülmüş ve inkomplet yaralanması olan hastaların cerrahiden fayda gördüğü, komplet yaralanması olan hastaların cerrahi tedaviden bile fayda görmeyeceği söylenmiştir (76).

Dekompresyon için kapalı redüksiyon ve açık cerrahi prosedürler tanımlanmıştır fakat zamanlama gibi, yöntem üzerinde de bir fikir birliği bulunmamaktadır. Servikal subluksasyon içeren yaralanmalarda kapalı redüksiyon kullanılabilirken torakal ve lomber yaralanmalar için bir seçenek teşkil etmemektedir (77). Açık cerrahi prosedürler arasında da birçok seçenek mevcuttur ve fikir birliği bulunmamaktadır. Stabilizasyon mu yoksa dekompresyon mu gereklidir? Hangi cerrahi yaklaşım kullanılmalıdır? Anterior mu posterior mu yaklaşım kullanılmalıdır? Entrumantasyon ne olmalıdır? Kemik grefti kullanılmalı mıdır? Bütün bu sorular subjektiftir ve cerrahlar arası değişiklik göstermektedir (78). Bagnall ve ark.'nın yaptığı çalışmada, konuyla ilgili diğer çalışmalar incelenmiş ve akut spinal yaralanmalı hastaya uygulanması gereken spinal fiksasyon yöntemine açıklık getirilemediği görülmüştür (78).

### **7.B. Medikal Tedavi**

Akut spinal yaralanmada meydana gelen sekonder yaralanma etkilerini engellemeye yönelik medikal tedaviler popülaritesini her dönem korumuştur. Bunlardan en bilineni metilprednisolon (steroidler) olup diğer tedavi ajanlarının (GM-1 gangliozid, fampridin, lityum karbonat, riluzol (16)) etkinliği de araştırılmaya devam etmektedir. Aynı zamanda Kuzey Amerika Klinik Araştırmalar Ağı Konsorsiyumu (NACT), 1966 ve 2011 yılları arasında spinal yaralanma için farmakolojik tedavilerle ilgili yayınlanan raporların sistematik çalışmalarını yürütmüştür. NACT Tedavi Stratejisi Seçim Komitesi, spinal yaralanma tedavisinde 5 ilacın etkili olduğunu öne sürülmüş ve bunlar riluzol, gliburid, magnezyum sülfat, nimodipin ve minosiklin şeklinde sıralanmıştır (79).

Medikal tedavi düzenlenirken göz önüne alınması gereken önemli bir durum ise ilaçların farmakokinetik özellikleri açısından spinal yaralanmalı kişilerde farklılık göstermesidir. Biyoyararlanım (F) azalırken, pik zamanı ( $t_{max}$ ) uzamaktadır. Bunun sebebinin sempatik iletinin kesilmesiyle gastrik boşaltımın

spinal yaralanmalı kişilerde sağlanamaması ve azalmış mikrovasküler gastrointestinal kan akımı ve intestinal motilite sebebiyle olduğu düşünülmektedir. Kronik spinal yaralanmalı bireylerde kapiller permeabilitenin değişimi, bası yaraları ve üriner enfeksiyon gibi bakteriyemi sebeplerine bağlı olarak gelişen hipoalbuminemi sebebiyle ilaçların plazma proteinlerine bağlanma oranlarında değişimler meydana gelmekte, bu da ilaçların dağılımını değiştirmektedir. Hepatik klerens mekanizmasında da azalma görülmekte ve bu durumda karaciğerde mikrovasküler kan akımının bozulmasına bağlı olduğu düşünülmektedir. Bu akım bozulması spinal yaralanmanın akut fazında meydana geldiği ve 24. saatte pik yaptığı düşünülmektedir. Renal klerenste azalma ise bazı ilaçların yarı ömürlerinin uzamasına sebep olmaktadır (80–85).

### **7.B.a. Metilprednisolon (MPS)**

MPS hücre membranlarını lipid peroksidasyonu ve nörofilaman yıkımını inhibe ederek stabilize etmekte ve kan-beyin bariyerini koruduğu düşünülmektedir. Teorik olarak bu antiinflamatuvar özelliklerinden dolayı araşidonik asit metabolizmasından açığa çıkan vazoaaktif metabolitleri azalttığı ve bu sayede spinal kord ödemi azalttığı ve spinal kord perfüzyonunu arttırdığı düşünülmektedir (9,11,12). ABD Ulusal Akut Spinal kord yaralanması araştırmaları (NASCIS) 3 aşamada yapılmış olup (I, II, III) MPS'nin literatüre girmesinde önemli ölçüde katkıda bulunmuştur.

NASCIS I; 330 hasta üzerinde yapılmıştır. Randomize olarak bir gruba ilk gün 100 mg IV bolus/gün ve takip eden 10 günde 6 saatte bir 25 mg MPS verilirken diğer gruba aynı sürede 10 katı doz verilmiştir. Plasebo grubu oluşturulmamıştır çünkü akut spinal yaralanmalı bir bireyin tedavisiz bırakılması etik bulunmamıştır. 6 hafta, 6 ay ve 12 aylık sürede iki grup arasında anlamlı fark görülmemiştir (86).

NASCIS II; MPS, 487 hastalık popülasyonda naloksan tedavi grubu ve plasebo uygulanmış kontrol grubuyla karşılaştırılmıştır. MPS 30 mg/kg IV bolus olarak verilmiş ve takip eden 23 saat boyunca 5,4 mg/kg IV infüzyon olarak verilirken, naloksan 5,4 mg/kg IV bolus olarak verilmiş ve takip eden 23

saat boyunca 4 mg/kg IV infüzyon olarak verilmiş. Motor ve duysal gelişim üzerinde fark saptanmamıştır. Fakat ilk 8 saatlik tedaviyi içeren 12 hastalık bir analiz grubu seçilmiş ve naloksan grubunun aksine, MPS grubunun bu dönemde motor ve duysal fonksiyonel gelişim gösterdiği kaydedilmiştir (14,87). Bu çalışmanın sonucunda eleştirilere rağmen bazı merkezler ilk 8 saat akut MPS tedavisini benimsemiştir (88).

NASCIS III; 499 hastalık popülasyonda MPS'nin 24 ve 48. saat etkilerini trilazad ile 3 tedavi grubu üzerinden karşılaştırmıştır. Tüm hastalara 30 mg/kg IV bolus MPS verilmiş, ilk tedavi grubuna 24 saat 5,4 mg/kg/saat IV MPS verilmiş, ikinci tedavi grubuna 48 saat 5,4 mg/kg/saat IV MPS verilmiş ve üçüncü tedavi grubuna 2,5 mg/kg IV bolus uygulamayı takiben 48 saat süresince 6 saatte bir 2,5 mg/kg IV trilazad verilmiştir. 48 saat MPS verilen grupta ilk 3-8 saatlik dönemde motor fonksiyonda olumlu olarak anlamlı fark gözlenmiştir (15,89).

Bu çalışmaların ortak özelliği ise sepsis, pnömoni, yara yeri enfeksiyonu gibi komplikasyonların MPS'a bağlı olarak artış göstermesi olmuştur.

Güncel akut spinal yaralanma yönetim ve tedavi kılavuzlarına bakıldığında ise 2002 versiyonunda MPS'un ilk 24-48 saat kullanımının komplikasyon açısından fayda-zarar ilişkisi gözetilerek bir opsiyon olarak sunulmuştur (13). 2013 yılında yapılan güncellemede ise MPS'un akut spinal yaralanma tedavisinde kullanım önerisinin kalktığı, klinisyenlerin bu ilacın, bu endikasyonda FDA onayının olmadığını göz önüne almaları, seviye 1 ve 2 kanıtın olmadığı, seviye 3 kanıtların ise tesadüfen ortaya çıktığı ve zararlı yan etkiler konusunda seviye 1-2-3 kanıtların mevcut olduğu bilgileri kılavuza eklenmiştir (13).

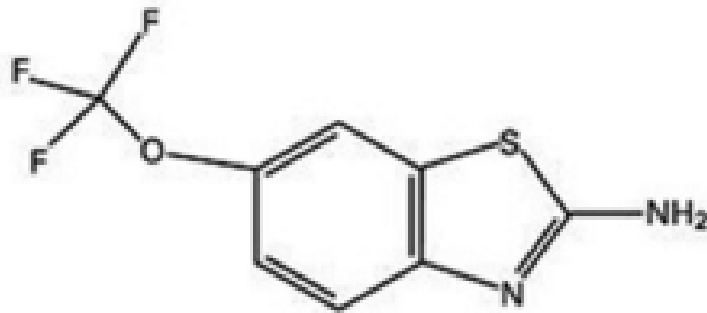
### **7.B.b. Riluzol**

Yeni bir tedavi ajanı olarak akut spinal yaralanma tedavisinde riluzol sodyum kanal blokörü ve antiglutamaterjik etkisiyle popüleritesi artmaktadır. Riluzol sodyum kanal blokörü olan benzotiazol türevi antikonvülsan grubundadır ve 1995 yılında nöroprotektif etkileri sebebiyle FDA tarafından ALS tedavisinde kullanımı onaylanmıştır (16). Standart kullanımı günde 2 defa

50 mg peroral (PO) şeklindedir. Kimyasal adı 2-amino-6-(triflurometoksi) benzotiazoldür.

Riluzolün yarılanma ömrü 12 saat olup kararlı plazma konsantrasyonuna ulaşma süresi 48-60 saattir. Riluzol proteinlere bağlanma özelliği gösterir ve %96 oranında lipoprotein ve serum albümine bağlanarak etkisini göstermektedir. Bu durum diğer proteinle bağlanan ilaçların alımında (fenitoin gibi) yarışmalı etkiyle plazmada serbest riluzolün artması, dolayısıyla aktivitesinin artmasına sebebiyet verebilir. Riluzol karaciğerde metabolize olmaktadır ve CYP 450 enzim ailesine mensup CYP 1A2 tarafından metabolize edilmektedir (16).

Riluzolün potansiyel nöroprotektif etkisi ise sodyum kanal blokörü olarak yaralanmanın immedie (ani) fazı ( $\leq 2$  saat) ve erken akut fazı ( $\leq 48$  saat) dönemlerinde ortaya çıktığı düşünülmektedir. Spinal yaralanma sırasında nöronlarda sodyum birikmekte ve meydana gelen membran depolarizasyonu sodyumun hücre dışına atılımını engelleyerek hücre içinde daha fazla sodyum artışına sebep olmaktadır (27). Sodyum kanal blokasyonu, sodyum/kalsiyum değişim pompasını tersine çalışmasını sağlayarak intraselüler sodyum miktarını düşürebilmektedir. Aynı zamanda sodyum/hidrojen antiport pompasını bozulmasını önleyerek aksiyon potansiyellerini korumaktadır (90). Aynı zamanda presinaptik kalsiyum bağımlı glutamat boşaltımını inhibe etmektedir (91).



**Şekil – 12:** Riluzolün moleküler yapı modeli (16).

## 8. Sistemik Komplikasyonlar

Otonomik disrefleksi, yaralanma seviyesi T6 ve yukarısında olan hastalarda görülebilmektedir. %75-85 oranında görülebilmektedir ve kaynağı yaralanma seviyesinin distalinde meydana gelen uyarılara bağlı gerçekleşir. Bu uyarılar konstipasyon, tıkalı üriner kateterler, rektal muayene ve hatta sıcak-soğuk bile olabilmektedir. Şiddetli başağrısı, flushing, terleme, bulanık görme, hipertansiyon, bradikardi, aritmi ve hatta epileptik nöbet/inme ile karakterize olabilir (88).

Tromboemboli bir diğer komplikasyon olup, fatal pulmoner emboli oranı %3 civarındadır. Derin Ven Trombozu (DVT) riski %90 olup non-fatal emboli riski %10 civarındadır (4). İlk 3 aydan sonra emboli riski azalacağı için, ilk 3 ay Düşük Molekül Ağırlıklı Heparin (DMAH) proflaksisi önerilmektedir. Yaralanmanın ilk 24-48. saatinden itibaren DMAH proflaksisi başlanması önerilmektedir (88).

Nörojenik mesane spinal yaralanmanın bir diğer komplikasyonu olup üriner retansiyona sekonder idrar yolu enfeksiyonlarına yol açabilmektedir. Aynı zamanda detrüsr sfinkter dissinerjisine bağlı vezikoüreter reflü de gerçekleşebilirken bunun sonucunda renal yetmezlik ve taşlar da görülebilmektedir (88).

Diğer komplikasyonlar ise paralitik ileus ve konstipasyon, terleme azalması ve üst merkezlerden gelen uyarının iletilmemesine bağlı termoregülasyonda bozulma, nöropatik ağrılar, spastisite, dekübit ülserleri, osteoporoz ve psikososyal bozukluklar şeklinde sıralanabilir (88).

## GEREÇ VE YÖNTEM

Yaptığımız bu çalışma randomize kontrollü hayvan deneyidir. Çalışmaya Bursa Uludağ Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu (HADYEK)'nin 2021-02/05 karar no'lu etik onayı alınarak başlanmıştır (Ek-1). Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Deney Hayvanları Yetiştirme ve Araştırma Birimi'nden temin edilen 59 adet erişkin 250-300 gram ağırlığında dişi Wistar-Albino türü sıçan randomize olarak 4 gruba ayrılmıştır (Tablo-1).

1. gün deneklere %2 dozda sevofluran (Sevorane %100, AbbVie, Illinois, ABD) inhalasyonu ile anestezi indüksiyonu uygulanmış ve 60 mg/kg dozda intramusküler (IM) ketamin (92), Ketax (VEM, İstanbul, Türkiye) 500 mg/10 mL ampul formunda kullanılarak anestezi tamamlanmıştır. Oksijen ile ventilasyon sağlanmıştır. Pedal refleks kontrolü ile anestezi derinliği anlaşılmış ve reflekte göz rengi ile mukoz membran renkleri vital takip amaçlı belli aralıklarla takip edilmiştir. Anestezik ajan olarak Motor Evoked Potentials (MEP) değerleri üzerinde çok az etkisi olduğu bilinmesi sebebiyle ketamin kullanılmıştır (93). İnhaler anestezinin MEP değerleri üzerindeki bilinen depresif etkisinden dolayı MEP ölçümü öncesi kesilmiş (94) ve 8 dakika alveolar konsantrasyonun düşmesi beklenmiştir (95). İnsanlarda riluzolün ALS güvenli tedavi dozunun 2x1 50 mg olduğu bilinmektedir (96). 2005 yılı FDA (Food and Drug Administration) endüstriyel klavuzundaki hayvan deneylerinden baz alınmış İnsan ekivalan doz (HED) formülü ( $HED=Hayvan\ dozu\ (mg/kg) \times (hayvan\ ağırlığı/insan\ ağırlığı\ kg\ cinsinde)^{0,33}$ ) kullanılarak deneyimizde kullanılacak ortalama riluzol dozu 2x1 6 mg/kg olarak bulunmuştur (16,97). Riluzol, gıda endüstrisinde de emülsifikatör olarak kullanımı olan, içeriği polioksietilensorbitan monooleat (polisorbat) olarak bilinen Tween 80 (ZAG Kimya, İstanbul, Türkiye) isimli çözelti içinde Zgrajka ve ark. ile Rejdak ve ark.'nın yaptığı deney modeline benzer şekilde fikse edilerek gavaj formu oluşturulmuştur (98,99). Çalışmamızda kullanılan MPS dozlaması 30 mg/kg 1. gün 2x1 şeklinde, Bracken protokolü tarafından

öngörölmüş kg/mg olarak belirlenmiştir (15,100,101). Detayları ilerleyen bölümde anlatıldığı üzere travmatik spinal kord yaralanması deney modelimiz, AO tip B veya tip C gibi stabil olmayan vertebral fraktürlere sekonder meduller kanala retropulse olan fragmanların ve yarattığı hematomun spinal korda bası yaptığı bir travmayı en iyi şekilde taklit ettiğini düşündüğümüz için Stutzmann ve ark.'nın daha önce uyguladığı deney modeline benzer şekilde tasarlanmıştır (102). MEP ölçümü Bursa Uludağ Üniversitesi Ortopedi ve Travmatoloji Anabilim Dalı bünyesinde ihale ile rutin vertebra cerrahisinde kullanılmakta olan Medtronic–Xomed marka NIM-ECLIPSE SD nöromonitarizasyon cihazı (Medtronic Sofamor Danek ABD) ile gerçekleştirilmiştir. Çalışma öncesi MEP değerleri ölçülerek bazal değerler kaydedilmiştir. Ardından gruplara göre deneklere ilerleyen bölümlerde bahsedilecek cerrahi işlemler gerçekleştirilmiş, test edilecek medikal tedavi ajanları belirlenmiş dozlarda uygulanmış ve 7 gün boyunca takip edilmiştir.

Tüm denekler ayrı kafeslerde 12-12 saat aydınlık-karanlık döngüsünde tutulmuş ve oda sıcaklığı deney süresince stabil tutulmuştur ( $20^{\circ}\text{C}\pm 2^{\circ}\text{C}$ ). Hiçbir hayvanın yemek veya suya ulaşımı kısıtlanmamıştır. Parapleji sonrası günde 3 defa elle mesane boşaltımı yapılmış ve deneklere pozisyon verilmiştir.

Cerrahi işlemin safhalarında, 1. gün işlem sonu, 4. gün ve 7. günde sakrifikasyon öncesi nöromonitarizasyon ile alınan değerler kaydedilmiş ve anestezi altında sakrifikasyon sonrası histopatolojik inceleme amaçlı çıkarılan spinal kord örnekleri ilgili branşa gönderilmiştir.

**Tablo - 1:** Deney grupları ve gruplara uygulanan işlemler.

<b>Gruplar</b>	<b>Sayı (n)</b>	<b>Cerrahi işlem ve Tedavi</b>
Grup 1	13 (8)*	Laminektomi + Spinal kord hasarı (Kontrol)
Grup 2	13 (8)*	Laminektomi + Spinal kord hasarı + Riluzol
Grup 3	19 (8)*	Laminektomi + Spinal kord hasarı + MPS
Grup 4	14 (8)*	Laminektomi + Spinal kord hasarı + MPS + Riluzol

\* Eksitüsler sonrası istatistik ve histopatolojik değerlendirme için kalan denek sayıları.



## 1. Denek Grupları

Denek grupları kontrol (grup 1), riluzol (grup 2), MPS (grup 3) ve Riluzol + MPS (grup 4) tedavi grubu olacak şekilde 4'e ayrılmıştır. Tüm gruplara 1. gün %2 dozda sevofluran (Sevorane %100 AbbVie, Illinois, ABD) inhalasyonu ile anestezi indüksiyonu uygulanmış ve 60 mg/kg dozda IM ketamin, Ketax (VEM, İstanbul, Türkiye) 500 mg/10 mL ampul formunda kullanılarak anestezi tamamlanmıştır. Oksijen ile ventilasyon sağlanmıştır. Pedal refleks kontrolü ile anestezi derinliği anlaşılmış ve reflekte göz rengi ile mukoz membran renkleri vital takip amaçlı belli aralıklarla takip edilmiştir. Daha sonra nöromonitarizasyon işlemi için her birinde 2 adet prob bulunan 3 adet elektrot deneklere bağlanmıştır. Bunlardan 1 tanesi vertex bölgesine, 1 tanesi sol quadriceps kasına, 1 tanesi de topraklama amaçlı sağ quadriceps kasına bağlanmıştır (Şekil-13). Cerrahi işlem öncesi bazal MEP değerleri kaydedilmiştir.

Denek prone pozisyonunda stabilize edilmiştir ve sırt kılları traşlanmıştır. Povidin iyot ile cerrahi alan sterilize edilmiştir (Şekil-14). Torakal vertebral seviyede dorsal insizyon yapılmıştır ve disseksiyonla paraspinal kaslar ekarte edilerek posterior vertebral elementlere ulaşılmıştır (Şekil-15,16,17). Yüksek devirli drill kullanılarak laminektomi yapılmıştır (Şekil-18). Nöromonitarizasyon ile tekrar MEP değeri kaydedilmiştir. Alınan MEP değerleri ile laminektomi sırasında spinal kord hasarı gelişmediğinden emin olunduktan sonra cavum epiduralden uygun boyda Fogarty embolektomi kateteri (french 2 boy) T10-12 seviyesine ilerletilmiş (13. kosta palpe edilmiş ve kranyale doğru spinöz proçesler sayılarak istenilen vertebraya ulaşılmıştır) ve tekrar MEP değerleri alınmıştır (Şekil-19). Spinal kord hasarı gelişmediğinden emin olunduktan sonra şişirilerek (2,5 bar 8 dakika süreyle) spinal kordda kompresyon hasarı yapılmıştır. Nöromonitarizasyon ile MEP değeri alınmış ve spinal kord hasarının geliştiği görülmüştür. İnsizyon sahası SF ile irrigate edildikten sonra cilt stapler yardımıyla suture edilmiş ve povidin iyot ile pansuman yapılmıştır (Şekil-20). Aynı zamanda spinal kord hasarının yaratılıp paraplejinin geliştiği Basso, Beattie, Bresnahan (BBB) lokomotor

skorlamasına (Ek-2) (103) göre tanımlanmış arka ekstremitede gözlenebilir hareket olmaması ile teyit edilmiştir.

### **1.A. Grup 1**

Bu grup kontrol grubu olup medikal tedavi almamıştır. 4. gün ve 7. gün tekrar anestezi uygulanarak nöromonitarizasyon ile MEP değerleri kaydedilmiştir. 7. gün yüksek doz sevofluran ile sakrifiye edilmiştir. Diseksiyon uygulanmış ve kateterin şişirilerek kompresyon hasarı uygulanmış spinal kord bölgesi paraspinal kaslar ve vertebra ile birlikte eksize edilmiştir. Daha sonra bu örnekler histopatolojik inceleme için ayrılmıştır.

### **1.B. Grup 2**

Bu grup MPS tedavi grubudur. İlk gün 30 mg/kg MPS, Prednol-L 20 mg (Gensanta, İstanbul, Türkiye) ampul formunda intraperitoneal (IP) olarak ilk gün deney tamamlandıktan 2. ve 4. saatlerde bolus olarak uygulanmıştır. 4. gün ve 7. gün tekrar anestezi uygulanarak nöromonitarizasyon ile MEP değerleri kaydedilmiştir. 7. gün yüksek doz sevofluran ile sakrifiye edilmiştir. Diseksiyon uygulanmış ve kateterin şişirilerek kompresyon hasarı uygulanmış spinal kord bölgesi paraspinal kaslar ve vertebra ile birlikte eksize edilmiştir. Daha sonra bu örnekler histopatolojik inceleme için ayrılmıştır.

### **1.C. Grup 3**

Bu grup riluzol tedavi grubu olup 6 mg/kg riluzol 12 saat arayla gavaj olarak 7 gün boyunca uygulanmıştır. Riluzol, Rilutek (Sanofi-Aventis, Paris, Fransa) 50 mg tablet formunda kullanılmıştır, 50 mg'lık tablet ezilerek toz haline getirilmiş ve Tween 80 (ZAG Kimya, İstanbul, Türkiye) solüsyonunda homojen olarak fikse edilmiş ve gavaj formu elde edilmiştir. 4. gün ve 7. gün tekrar anestezi uygulanarak nöromonitarizasyon ile MEP değerleri kaydedilmiştir. 7. gün yüksek doz sevofluran ile sakrifiye edilmiştir. Diseksiyon uygulanmış ve kateterin şişirilerek kompresyon hasarı uygulanmış spinal kord bölgesi paraspinal kaslar ve vertebra ile birlikte eksize edilmiştir. Daha sonra bu örnekler histopatolojik inceleme için ayrılmıştır.

#### **1.D. Grup 4**

Bu grup riluzol ve MPS kombine edildiği tedavi grubudur. İlk gün 30 mg/kg MPS, Prednol-L 20 mg (Gensanta, İstanbul, Türkiye) ampul formunda IP olarak ilk gün deney tamamlandıktan 2. ve 4. saatlerde bolus olarak uygulanmıştır. Daha sonra bu gruba 6 mg/kg riluzol 12 saat arayla gavaj olarak 7 gün boyunca uygulanmıştır. Riluzol, Rilutek (Sanofi-Aventis, Paris, Fransa) 50 mg tablet formunda kullanılmıştır, 50 mg'lık tablet ezilerek toz haline getirilmiş ve Tween 80 (ZAG Kimya, İstanbul, Türkiye) solüsyonunda homojen olarak fikse edilmiş ve gavaj formu elde edilmiştir. 4. gün ve 7. gün tekrar anestezi uygulanarak nöromonitarizasyon ile MEP değerleri kaydedilmiştir. 7. gün yüksek doz sevofluran ile sakrifiye edilmiştir. Diseksiyon uygulanmış ve kateterin şişirilerek kompresyon hasarı uygulanmış spinal kord bölgesi paraspinal kaslar ve vertebra ile birlikte eksize edilmiştir. Daha sonra bu örnekler histopatolojik inceleme için ayrılmıştır.

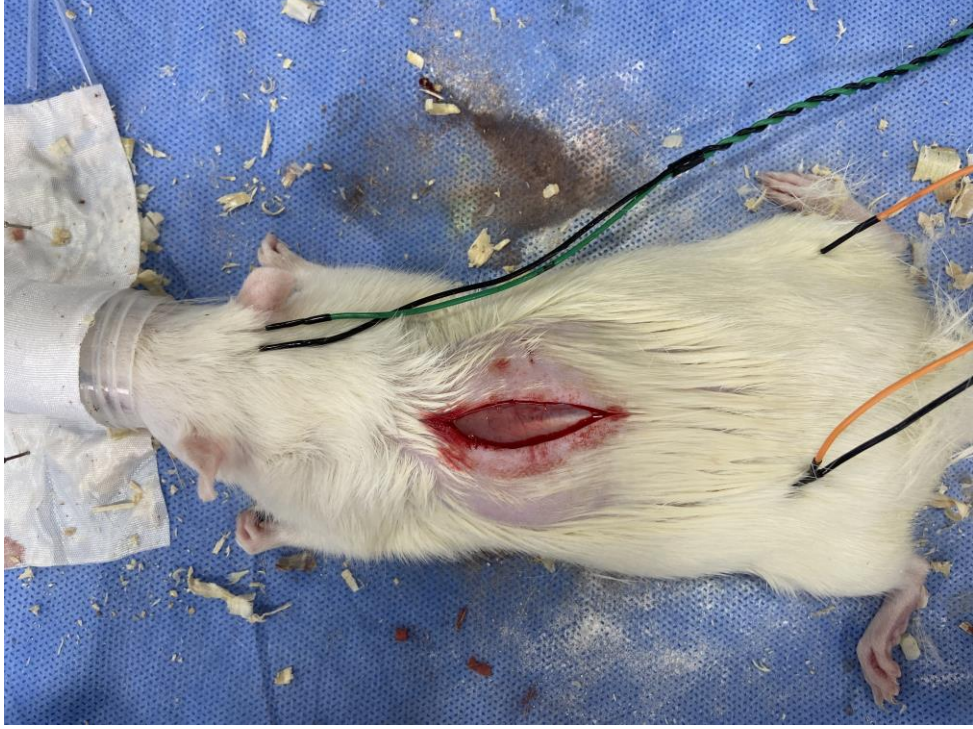


**Şekil – 13:** Nöromonitarizasyon elektrotlarının yerleşimi.



**Şekil – 14:** Cerrahi alan hazırlığı.





**Şekil – 15:** Median insizyon.



**Şekil – 16:** Fasya geçilmesi ve paraspinal kasların ekartasyonu.





**Şekil – 17:** Posterior elementlere ulaşım ve spinöz proseslerin eksizyonu.



**Şekil – 18:** Laminektomi ve medulla spinalis ekspozite edilmesi.





**Şekil – 19:** Fogarty kateterin cavum epiduraleden ilerletilmesi ve şişirilmesi.



**Şekil – 20:** Sutürasyon.

## 2. Değerlendirme Parametreleri

Değerlendirme elektrofizyolojik ve histopatolojik olarak yapılmıştır.

### 2.A. Elektrofizyolojik Değerlendirme

Bursa Uludağ Üniversitesi Ortopedi ve Travmatoloji Anabilim Dalı bünyesinde ihale ile rutin vertebra cerrahisinde kullanılmakta olan Medtronic - Xomed marka NIM-ECLIPSE SD nöromonitarizasyon cihazı (Medtronic Sofamor Danek ABD) ile MEP (Motor Evoked Potentials) değerleri ölçülmüştür.

Nöromonitarizasyon cihazı bir motor sinirin kasıtsız manipülasyon nedeniyle risk altında olduğu cerrahi prosedürlerde intraoperatif kullanım için sekiz kanallı bir EMG ve uyarılmış potansiyel monitörüdür (Şekil 21). Etkilenen sinir tarafından inerve kasların elektromiyografik (EMG) aktivitesini kaydeder. Aynı zamanda MEP ve SEP (Sensory Evoked Potentials) değerlerinin ölçümüne imkan verir.

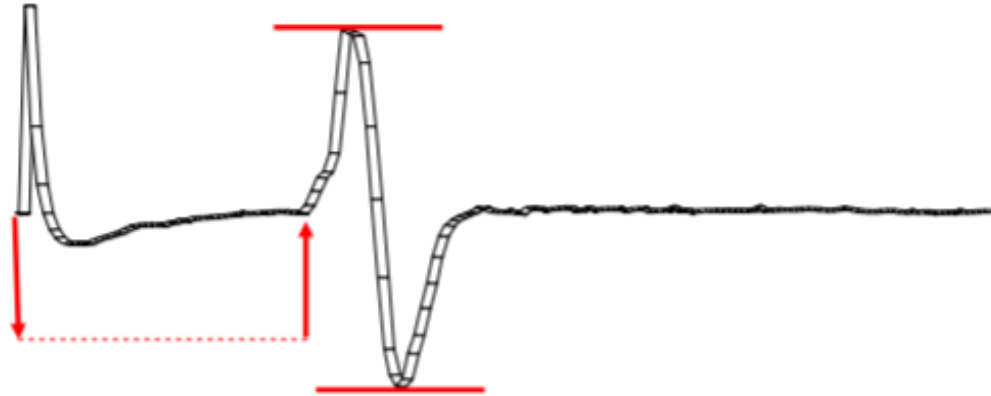


**Şekil – 21:** Nöromonitarizasyon cihazı.

MEP, basit olarak verilen elektriksel uyarının hedef kasta yarattığı cevabın (motor aksiyon potansiyeli) ölçümüdür, bu da motor iletinin kesintiye uğrayıp uğramadığını göstermektedir. MEP, kontralateral spinal korddaki alfa motor nöronlarına monosinaptik olarak projekte olan yüksek ileti hızlı kortiko-motonöronal bağlantıların elektriksel ölçümü olup kortikospinal yolağın



transinaptik aktivasyonunu yansıtmaktadır (104). MEP, tek bir transkranyal elektriksel uyarının (TES) yarattığı multipl inen vuruların toplamından oluşmaktadır (104). MEP oluşumu için eşik uyarı değeri aşılmalıdır (104). Bu inen vuruların hedef kasa ulaşmasına kadar geçen süre (ileti hızı) latans değerini oluşturmaktadır (104). İlk olarak D (Direct) dalga oluşurken bunu I (Indirect) dalgası takip etmektedir (105). D dalgaları kortikospinal aksonların direkt uyarımını yansıtmaktadır. I dalgaları anestezi altında yok olurken D dalgalarının ölçümü invaziv olarak yapılabilir (105). TES, uyarılan anotta D dalgasını oluştururken, uyarılan anotun kontralateral kaslarında bileşke motor aksiyon potansiyelini oluşturmakta ve bu M dalgası olarak adlandırılmaktadır (105). M dalgasını oluşturan en pozitif ve en negatif 2 pik arası ölçüm (Şekil 22) ise amplitüd değerini (eksitabilite) göstermektedir (104). M dalgası noninvaziv olarak ölçülebilmektedir (105), bu yüzden çalışmamızda kullanılmıştır.

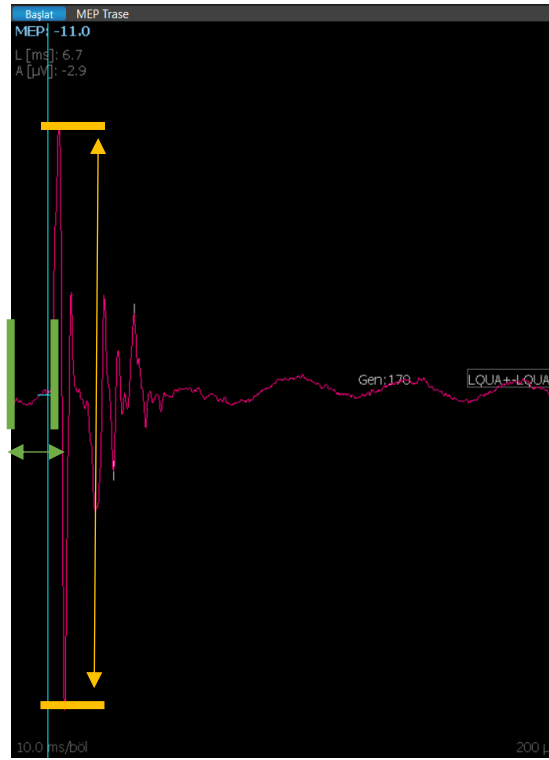


**Şekil – 22:** Örnek MEP grafiği. Vertikal kırmızı oklar Latans ölçümünü gösterirken horizontal kırmızı çizgilerin kestiği piklerin arası amplitüdü göstermektedir (104).

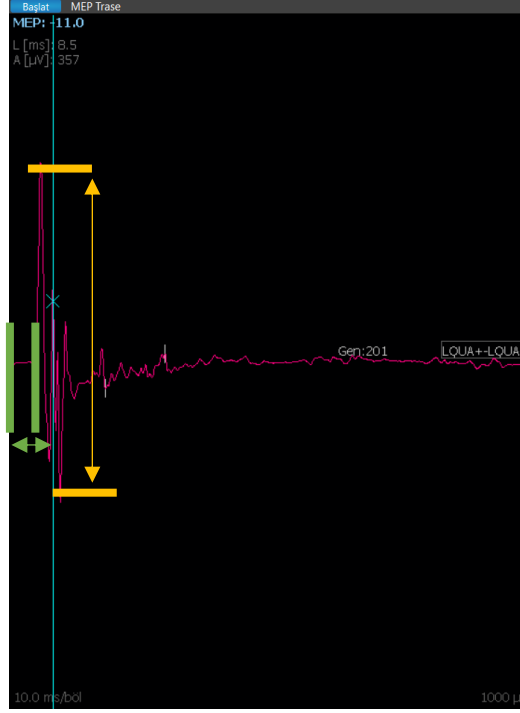
Çalışmamızda nöromonitarizasyon işlemi için her birinde 2 adet prob (iğne) bulunan 3 adet elektrot deneklere bağlanmıştır. Bunlardan 1 tanesi vertex bölgesine, 1 tanesi sol quadriceps kasına, 1 tanesi de topraklama amaçlı sağ quadriceps kasına bağlanmıştır. Ortalama 5-10 mA ile uygun dalga formu görülene kadar kademeli uyarı verilmiş, latans (ms) ve amplitüd (mV) değerleri kaydedilmiştir (106). Pencere aralığı 15-3000 Hz olarak, kayıt trasesi

10 ms/böl olarak belirlenmiştir. Değerlerin anlamlı olup olmadığının anlaşılabilmesi için tekrarlanabilir olması amaçlanmış ve ortalama beş uyarı verilerek benzer cevapların alındığı görülmüştür.

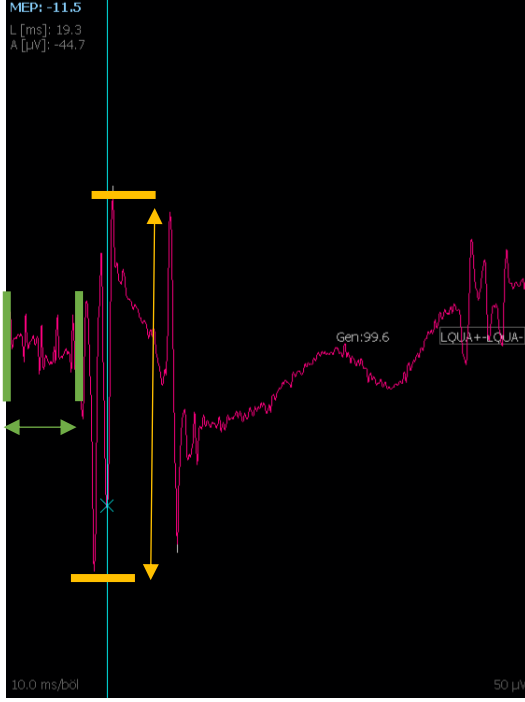
Deney başlangıcında (cerrahi öncesi), laminektomi sonrası, kateter ilerletilmesi sonrası, kateter şişirilmesi sonrası, 4. gün ve 7. günde MEP değerleri alınmıştır. Deney sırasında alınan MEP değerleri ile spinal yaralanma modelinin tüm denekler için homojen olarak yaratıldığının anlaşılması hedeflenmiştir.



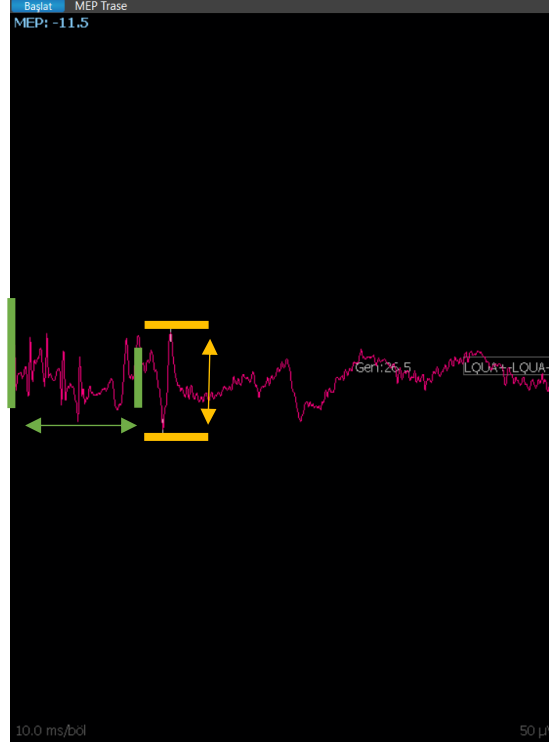
**Şekil – 23:** Örnek başlangıç MEP değeri. Sarı ok ile gösterilen mesafe amplitüd değerini verirken yeşil ok ile gösterilen mesafe latans değerini vermektedir.



**Şekil – 24:** Örnek laminektomi sonrası MEP değeri. Sarı ok ile gösterilen mesafe amplitüd değerini verirken yeşil ok ile gösterilen mesafe latans değerini vermektedir.



**Şekil – 25:** Örnek kateter ilerletilmesi sonrası MEP değeri. Sarı ok ile gösterilen mesafe amplitüd değerini verirken yeşil ok ile gösterilen mesafe latans değerini vermektedir.



**Şekil – 26:** Örnek kateter şişirilmesi sonrası MEP değeri. Sarı ok ile gösterilen mesafe amplitüd değerini verirken yeşil ok ile gösterilen mesafe latans değerini vermektedir.

Şekil 23 ve 24’te görüldüğü üzere deney modelimizde başlangıç ve laminektomi sonrası değerlerinin (latans ve amplitüd) benzer olduğu görülmektedir. Şekil 25 incelendiğinde ise kateter ilerletilmesi sonrası latansın uzamaya başladığı, fakat amplitüdün başlangıç değerleriyle benzer olduğu görülmüştür. Bu da spinal kord üzerinde irritasyonun olduğu fakat paraplejiye yol açacak spinal kord hasarının henüz gerçekleşmediğini göstermiştir. Son olarak Şekil 26’te görüldüğü üzere kateterin şişirilmesi sonrası latans değeri daha fazla uzamış ve amplitüd düşmüştür. Bu durum da paraplejiye yol açacak spinal kord hasarının gerçekleştiğini göstermiştir.

İlk gün sonrası (4. ve 7. gün) kaydedilen MEP değerleri ise karşılaştırılarak latansta azalma ve amplitüde artışa göre gruplar arası iyileşmenin düzeyinin belirlenmesi ve karşılaştırılması hedeflenmiştir.

## **2.B. Histopatolojik Değerlendirme**

Columna vertebralis örnekleri %10'luk nötral formalin solüsyonu (1 litre %10'luk formalin solüsyonu içeresine 4 gram Potasyum dihidrojen fosfat ( $\text{KH}_2\text{PO}_4$ ), 6.5 gram Sodyum hidrojen fosfat ( $\text{Na}_2\text{HPO}_4$ ) eklenmiştir) içeresinde 48 saat tespit edildikten sonra Formik asit (150 ml Formik asit, 50 ml %37 'lik Formaldehit, 800 ml Distile su) solüsyonu içeresinde kemik dokunun dekalsifikasyonu geręekleşene kadar (7-10 gün) bekletilmiştir. Dekalsifikasyon işleminde sonra columna vertebralis koronal düzlemde horizontale dik açıyla dilimlenip kasetlere alınmıştır.

### **2.B.a. Histopatolojik Muayene için Kullanılan Solüsyonlar**

Nötral %10'luk Formalin Solüsyonu

- a) 900 ml Distile su
- b) 100 ml %37 Formaldehit
- c) 4 gram Potassium dihydrogen phosphate ( $\text{KH}_2\text{PO}_4$ )
- d) 6.5 gram Sodium hydrogen phosphate ( $\text{Na}_2\text{HPO}_4$ )

Formik Asit Dekalsifikasyon Solüsyonu

- a) 150 ml Formik asit
- b) 50 ml %37 Formaldehit
- c) 800 ml Distile su



**Şekil – 27:** Dekalsifikasyon sonrası dilimlenmiş örnekler.



**Şekil – 28:** Dekalsifikasyon sonrası dilimlenmiş örnekler.

Örnekler rutin (50° Alkol, 70° Alkol, 80° Alkol, 90° Alkol, Absolute 1 (100°), Absolute 2 (100°), Ksilen 1, Ksilen 2, Parafin 1, Parafin 2, Parafin 3 solüsyonların her birinde 1 saat kalmıştır) doku takibi prosedüründen geçirilerek parafine gömülmüş ve parafin bloklardan 4 µm kalınlığında kesitler alınmıştır. Histopatolojik muayene için, kesitler Hematoksilen ve Eozin (H&E) ile boyanmış ve ışık mikroskobu altında incelenmiştir.

### **2.B.b. Rutin Doku Takip Prosedürü**

- 1) %50'lik Alkol (1 saat)
- 2) %70'lik Alkol (1 saat)
- 3) %80'lik Alkol (1 saat)
- 4) %90'lık Alkol (1 saat)
- 5) %100'luk Absolute Alkol (1) (1 saat)
- 6) %100'luk Absolute Alkol (2) (1 saat)
- 7) Ksilen (1) (1 saat)
- 8) Ksilen (2) (1 saat)
- 9) Parafin (1) /Parafin (2) /Parafin (3) (3 saat)

### **2.B.c. Hematoksilen & Eozin (H & E) Boyama Algoritması**

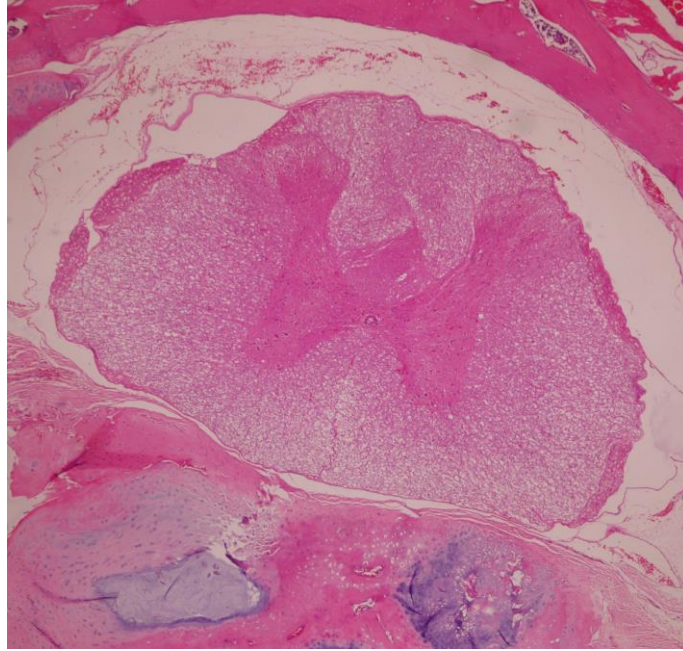
- 1) Ksilen 1 (10 dakika)
- 2) Ksilen 2 (10 dakika)
- 3) %100 Absolute alkol (3 dakika)
- 4) %90 Alkol (3 dakika)
- 5) %80 Alkol (3 dakika)
- 6) %70 Alkol (3 dakika)
- 7) Akan suda durulanır (1-2 dakika)
- 8) Hematoksilen, Mayer (10-12 dakika)
- 9) Akan su altında durulanır (2-3 dakika)
- 10) Asit alkol (3-5 defa batırıp çıkarma)
- 11) Amonyaklı su (10 saniye–Kesitler mavi-gri renk alana kadar)
- 12) Eozin-floksin (3-4 dakika)
- 13) Musluk suyuna 3-5 kere daldırılır.
- 14) Dereceli alkollere sırasıyla birer kere daldırılır. (%70, %80, %90, %100 Absolute)

Kuruyan preparatlar ksilol ile berraklaştırılmış ve kesitlerin üzeri entellan ile kapatılmıştır.

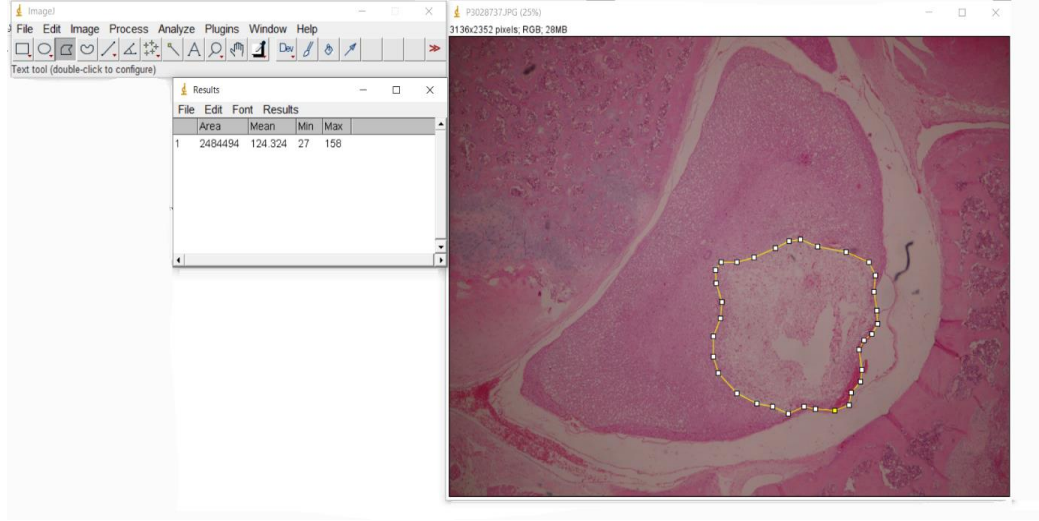
Dokulardan hazırlanan medulla spinalis kesitlerinin H&E boyama sonrasında her bir lamdan x4 magnifikasyonlu objektifle fotoğrafları çekilmiştir. ImageJ® (Ulusal Sağlık Enstitüleri ve Optik ve Hesaplama Enstrümantasyon



Laboratuvarında geliştirilen Java tabanlı bir görüntü işleme programı) programı ile şekil 30 ve 31’de örneği verildiği haliyle her denek için, deneğe ait her preparatta toplam medulla spinalis ve kavitasyon alanları piksel/inç (PPI) olarak ayrı ayrı hesaplanmıştır. Her denek için, deneğe ait tüm preparatların ortalaması hesaplanmış ve ortalama lezyon alanı ortalama toplam medulla spinalis alanına oranlanmıştır. Bu oran, yüzde şeklinde gruplar arası karşılaştırma amaçlı kullanılmıştır.



**Şekil – 29:** Sağlıklı sıçan medulla spinalis kesiti.



**Şekil – 30:** Medulla spinaliste oluşmuş olan kaviter lezyon alanının hesaplanması.



**Şekil – 31:** Medulla spinalis toplam alanının hesaplanması.

## 2.C. İstatistiksel Değerlendirme

Yapılan power analiz sonrası %5 anlamlılık, %80 güç ve etki büyüklüğü 0,6 olmak üzere gerekli denek sayısının her grup için 8 adet olduğu bulunmuştur. Verinin istatistiksel analizi IBM SPSS 23.0 (IBM Corp. Released 2015. IBM SPSS Statistics for Windows, Version 23.0. Armonk, NY: IBM Corp.) istatistik paket programında yapılmıştır. Verinin normal dağılım gösterip göstermediği Shapiro-Wilk testi ile incelenmiştir. Tanımlayıcı istatistikler nicel veri için ortalama ve standart sapma veya medyan (minimum-maksimum), nitel veri için frekans ve yüzde olarak belirtilmiştir. Normal dağılım gösteren veri için ikiden fazla grup karşılaştırmasında tek yönlü varyans analizi normal dağılım göstermemesi durumunda Kruskal Wallis testi kullanılmıştır. Anlamlılık bulunması durumunda çoklu karşılaştırma testlerinden Bonferroni Dunn testi kullanılmıştır. Tekrarlı ölçümlerin gruplar arasında karşılaştırılmasında başlangıç ölçüme göre yüzde değişim değeri ( $\text{yüzde değişim} = (\text{son ölçüm} - \text{ilk ölçüm}) \div \text{ilk ölçüm}$ ) hesaplanarak yapılmıştır. Spearman korelasyon katsayısı ile incelenmiştir. Anlamlılık düzeyi  $p=0,05$  olarak belirlenmiştir.

## BULGULAR

Toplam 59 denekle çalışmaya başlanmış olup kontrol grubunda 5 deneğin cerrahi işlem sırasında veya takip süresince eksitus olduğu görüldü. MPS grubunda 11 deneğin cerrahi işlem sırasında veya takip süresince eksitus olduğu görüldü. Riluzol grubunda 5 deneğin cerrahi işlem sırasında veya takip süresince eksitus olduğu görüldü. Riluzol + MPS grubunda 6 deneğin cerrahi işlem sırasında veya takip süresince eksitus olduğu görüldü. Toplam 27 deneğin eksitus olduğu gözlenmiş ve her gruptan 8 denek ile çalışma devam etmiştir. MPS grubunda diğer gruplara göre daha fazla eksitus gözlenmiştir.

### 1. Nöromonitorizasyon sonuçları

Kontrol grubu için ortalama (Mean) deney öncesi latansın 9,35 ms, amplitüdün 236 mV olduğu görüldü. Kontrol grubu için ortalama cerrahi bitimi (kateter şişirilmesi) latansın 20,45 ms, amplitüdün 31,13 mV olduğu görüldü. Kontrol grubu için ortalama cerrahi sonrası 4. gün latansın 20,48 ms, amplitüdün 84,66 mV olduğu görüldü. Kontrol grubu için ortalama cerrahi sonrası 7. gün latansın 8,24 ms, amplitüdün 58,25 mV olduğu görüldü (Tablo-2).

MPS tedavi grubu için ortalama (Mean) deney öncesi latansın 8,43 ms, amplitüdün 214,25 mV olduğu görüldü. MPS tedavi grubu için ortalama cerrahi (kateter şişirilmesi) bitimi latansın 25,01 ms, amplitüdün 27,61 mV olduğu görüldü. MPS tedavi grubu için ortalama cerrahi sonrası 4. gün latansın 8,54 ms, amplitüdün 104,91 mV olduğu görüldü. MPS tedavi grubu için ortalama cerrahi sonrası 7. gün latansın 1 ms, amplitüdün 0,75 mV olduğu görüldü (Tablo-2).

Riluzol tedavi grubu için ortalama (Mean) deney öncesi latansın 6,69 ms, amplitüdün 1207,5 mV olduğu görüldü. Riluzol tedavi grubu için ortalama

cerrahi bitimi (kateter şişirilmesi) latansın 11,66 ms, amplitüdün 10,19 mV olduğu görüldü. Riluzol tedavi grubu için ortalama cerrahi sonrası 4. gün latansın 8,59 ms, amplitüdün 1136,38 mV olduğu görüldü. Riluzol tedavi grubu için ortalama cerrahi sonrası 7. gün latansın 6,14 ms, amplitüdün 1062,75 mV olduğu görüldü (Tablo-3).

Riluzol + MPS tedavi grubu için ortalama (Mean) deney öncesi latansın 7.3 ms, amplitüdün 686,63 mV olduğu görüldü. Riluzol + MPS tedavi grubu için ortalama cerrahi bitimi (kateter şişirilmesi) latansın 18,91 ms, amplitüdün 23,54 mV olduğu görüldü. Riluzol + MPS tedavi grubu için ortalama cerrahi sonrası 4. gün latansın 21,54 ms, amplitüdün 65,04 mV olduğu görüldü. Riluzol + MPS tedavi grubu için ortalama cerrahi sonrası 7. gün latansın 16,51 ms, amplitüdün 148,58 mV olduğu görüldü (Tablo-3).

## **2. Histopatoloji Sonuçları**

Kontrol grubunun patolojik incelemesi için ortalama toplam medulla spinalis alanının 2379101,50 PPI, kaviter lezyon alanının 646065,50 PPI olduğu görüldü (Tablo-2). MPS tedavi grubunun patolojik incelemesi için ortalama toplam medulla spinalis alanının 2286334,75 PPI, kaviter lezyon alanının 1048489,38 PPI olduğu görüldü (Tablo-2). Riluzol tedavi grubunun patolojik incelemesi için ortalama toplam medulla spinalis alanının 1784187,25 PPI, kaviter lezyon alanının 138623,63 PPI olduğu görüldü (Tablo-3). Riluzol + MPS tedavi grubunun patolojik incelemesi için ortalama toplam medulla spinalis alanının 2346447,63 PPI, kaviter lezyon alanının 246183,38 PPI olduğu görüldü (Tablo-3).

**Tablo - 2:** Kontrol ve MPS tedavi grubunun ortalama ve standart sapma numerik değerleri.

	Kontrol		MPS	
	Ortalama	SD	Ortalama	SD
<b>Deney öncesi L</b>	9,35	2,94	8,43	2,55
<b>Deney öncesi A</b>	236,00	122,04	214,25	122,04
<b>Laminektomi sonrası L</b>	7,80	1,83	8,09	1,77
<b>Laminektomi sonrası A</b>	273,75	115,50	326,25	174,90
<b>Kateter ilerletilme sonrası L</b>	16,10	5,10	20,78	9,52
<b>Kateter ilerletilme sonrası A</b>	291,25	387,87	142,50	135,92
<b>Kateter şişirilme sonrası L</b>	20,45	4,94	25,01	16,08
<b>Kateter şişirilme sonrası A</b>	31,13	21,54	27,61	34,55
<b>Gün 4 L</b>	20,48	11,84	8,54	1,27
<b>Gün 4 A</b>	84,66	81,52	104,91	34,14
<b>Gün 7 L</b>	8,24	4,47	1,00	1,07
<b>Gün 7 A</b>	58,25	28,24	0,75	1,04
<b>Toplam medulla spinalis Alanı (PPI)</b>	2379101,50	93137,69	2286334,75	14663,21
<b>Kavitasyon Alanı (PPI)</b>	646065,50	207995,59	1048489,38	30664,29

**A:** Amplitüd

**L:** Latans

**PPI:** Pixels per Inch

**SD:** Standart sapma

**Tablo - 3:** Riluzol ve MPS + Riluzol tedavi grubunun ortalama ve standart sapma numerik değerleri.

	Riluzol		Riluzol + MPS	
	Ortalama	SD	Ortalama	SD
Deney öncesi L	6,69	0,68	7,30	0,53
Deney öncesi A	1207,50	1252,78	686,63	558,12
Laminektomi sonrası L	7,70	1,79	6,89	1,81
Laminektomi sonrası A	955,13	1283,86	1025,88	725,07
Kateter ilerletilme sonrası L	9,14	6,24	21,44	15,81
Kateter ilerletilme sonrası A	128,10	167,13	194,96	256,38
Kateter şişirilme sonrası L	11,66	15,79	18,91	14,28
Kateter şişirilme sonrası A	10,19	10,05	23,54	15,29
Gün 4 L	8,59	1,91	21,54	1,90
Gün 4 A	1136,38	929,42	65,04	2,74
Gün 7 L	6,14	0,38	16,51	0,29
Gün 7 A	1062,75	370,93	148,58	5,66
Toplam medulla spinalis Alanı (PPI)	1784187,25	152261,33	2346447,63	176981,16
Kaviteşyon Alanı (PPI)	138623,63	114643,24	246183,38	26246,03

**A:** Amplitüd

**L:** Latans

**PPI:** Pixels per Inch

**SD:** Standart sapma

### 3. Gruplar Arası İstatistiksel Karşılaştırma Verileri

Deneklerin elektrofizyolojik değerlendirme açısından homojen olup olmadığının anlaşılması için deney süresince alınan (deney öncesi, laminektomi sonrası, kateterin cavum epidurale içinde ilerletilmesi sonrası ve kateterin cavum epidurale içerisinde şişirilip spinal kord hasarı

gerçekleştirilmesi sonrası) amplitüd ve latans değerleri Kruskal-Wallis ve Dunn testleri kullanılarak gruplar arası karşılaştırma yapılmıştır.  $P < 0,05$  değerleri anlamlı olarak kabul edilmiştir. Deney öncesi alınan amplitüd değerlerinin ( $p=0,001$ ) laminektomi sonrası alınan amplitüd değerlerinin ( $p=0,007$ ) ve kateterin cavum epidurale içerisinde ilerletilmesi sonrası alınan latans değerlerinin ( $p=0,038$ ) gruplar arası anlamlı ölçüde birbirinden farklı olduğu görülmüştür. Deney öncesi alınan latans değerleri ( $p=0,07$ ), laminektomi sonrası alınan latans değerleri ( $p=0,697$ ), kateterin cavum epidurale içerisinde ilerletilmesi sonrası alınan amplitüd değerleri ( $p=0,542$ ), kateterin cavum epidurale içerisinde şişirilip spinal kord hasarı gerçekleştirilmesi sonrası alınan amplitüd ve latans değerlerinin ( $p=0,151$  ve  $p=0,165$ ) farklılığı açısından anlamlı bir ilişki gözlenmemiştir.

Grupların deney öncesi amplitüd değerleri %100 olarak kabul edilmiş, spinal kord hasarı gelişmesi sonrası alınan değer, başlangıç değerine oranlanarak % olarak düşüş belirlenmiştir. 4. gün ve 7. gün değerleri aynı şekilde oranlanmış ve % olarak değişimi hesaplanmıştır. Benzer şekilde deney öncesi latans değerleri %100 olarak kabul edilmiş, spinal kord hasarı gelişmesi sonrası alınan değer, başlangıç değerine oranlanarak % olarak yükselme belirlenmiştir. 4. gün ve 7. gün değerleri aynı şekilde oranlanmış ve % olarak değişimi hesaplanmıştır. Cerrahi işlemin benzer spinal kord hasarı oluşturması açısından homojen olduğunun gözlenebilmesi için deney öncesi alınan amplitüd ve latans değerleri ile kateterin cavum epidurale içerisinde şişirilmesi sonrası alınan amplitüd ve latans değerleri arasındaki yüzdesel değişim, gruplar arası Kruskal-Wallis ve Dunn testleri kullanılarak karşılaştırılmıştır. Amplitüd değişimlerinin gruplar arası anlamlı olarak farklı olduğu görülmüştür ( $p=0,009$ ). Buna karşılık latans değişimlerinin gruplar arası anlamlı fark görülmemiştir ( $p=0,360$ ) (Tablo-4).

Tanımlanan yüzdesel değişimler riluzol, MPS ve riluzol + MPS tedavi gruplarının kontrol grubuna göre ve birbirlerine göre tedavi üstünlüğü açısından değerlendirilmiştir.



4. gün tedavi sonuçları incelendiğinde ise riluzol tedavi grubunun MPS+riluzol tedavi grubuna göre amplitüdde anlamlı şekilde daha fazla artış sağladığı görülmüştür ( $p=0,07$ ). Latans açısından, hiçbir tedavinin kontrol grubuna göre ve birbirlerine göre anlamlı bir iyileşme sağlamadığı görülmüştür ( $p=0,134$ ) (Tablo-4).

Kontrol grubunda amplitüdün, spinal kord hasarı oluştuktan (kateterin cavum epidurale içerisinde şişirilmesi) 7. gün sonuna kadar geçen sürede ortalama olarak %15,89 arttığı gözlenmiştir. Bu oran riluzol tedavi grubu için %210,93 artış, MPS tedavi grubu için %18,91 düşüş ve MPS + riluzol tedavi grubu için %24,75 artış olarak bulunmuştur (Şekil-32). Bahsedilen sürede gruplar arası amplitüd değişimleri anlamlı olarak farklılık göstermiştir ( $p=0,00$ ). Amplitüd açısından riluzol tedavi grubu amplitüd değerinde en fazla artış sağlamasına rağmen, hiçbir tedavinin kontrol grubuna göre anlamlı bir iyileşme sağlamadığı görülmüştür. MPS tedavisinin amplitüd yükselişi yerine tam tersine düşüş meydana getirdiği görülmüştür. Tedavi gruplarının birbirlerine üstünlüklerine bakıldığında ise riluzol tedavi grubunun, MPS tedavi grubuna göre amplitüdde anlamlı olarak daha fazla iyileşme sağladığı gözlenmiştir ( $p=0,00$ ). Benzer şekilde riluzol + MPS tedavi grubunun, MPS tedavi grubuna göre amplitüdde anlamlı olarak daha fazla iyileşme sağladığı gözlenmiştir ( $p=0,028$ ). Riluzol + MPS tedavi grubunun da riluzol tedavi grubuna göre anlamlı bir üstünlüğü görülmemiştir ( $p=0,239$ ) (Tablo-4).

**Tablo 4.** Grupların nöromonitorizasyon sonuçlarının yüzdesel değişimleri ve gruplar arası anlamlılık değerleri.

	Kontrol		MPS		Riluzol		Riluzol + MPS		<i>p</i>
	Ortalama	SD	Ortalama	SD	Ortalama	SD	Ortalama	SD	
<b>DÖ-KŞ% A</b>	-81,74	19,36	-80,66	30,16	-98,90	1,37	-95,30	3,98	<b>0,009</b>
<b>DÖ-KŞ% L</b>	134,13	77,53	214,60	206,45	76,67	245,83	162,75	190,73	0,360
<b>DÖ-G7% A</b>	-65,86	22,29	-99,57	0,57	112,03	199,28	-70,55	12,54	<b>0,000</b>
<b>DÖ-G7% L</b>	-11,20	42,28	-86,16	14,58	-7,63	8,69	127,17	15,91	<b>0,000</b>
<b>KŞ-G4% A</b>	23,01	32,69	43,59	39,28	252,72	259,17	8,14	4,24	<b>0,006</b>
<b>KŞ-G4% L</b>	5,44	167,85	-205,96	194,87	-46,32	260,64	33,19	181,77	0,134
<b>KŞ-G7% A</b>	15,89	20,00	-18,91	30,01	210,93	199,44	24,75	10,13	<b>0,000</b>
<b>KŞ-G7% L</b>	-145,34	102,06	-300,76	198,53	-84,30	246,39	-35,58	187,66	<b>0,050</b>

**A:** Amplitüd

**L:** Latans

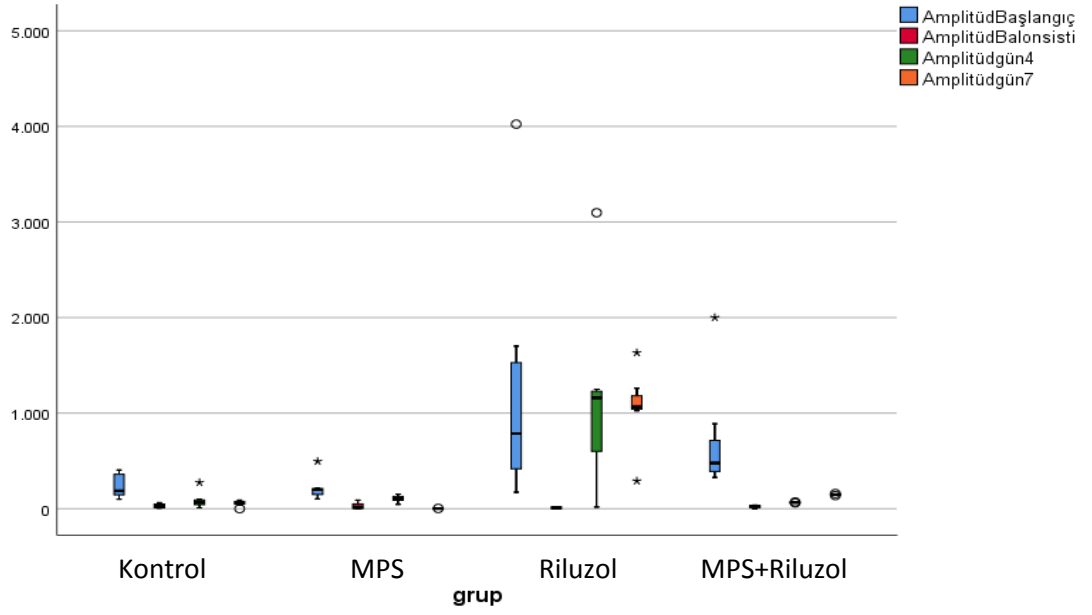
**DÖ:** Deney öncesi

**KŞ:** Kateter şişirilmesi

**G4:** Gün 4

**G7:** Gün 7

**SD:** Standart sapma



**Şekil-32:** Grupların amplitüd yüzdesel değişimlerinin grafiği.

Kontrol grubunda latansın, spinal kord hasarı oluştuktan 7. gün sonuna kadar geçen sürede ortalama olarak %145,34 azaldığı gözlenmiştir. Bu oran riluzol tedavi grubu için %84,3 düşüş, MPS tedavi grubu için %300,75 düşüş ve MPS + riluzol tedavi grubu için %35,58 düşüş olarak bulunmuştur (Şekil-33). Latans açısından, hiçbir tedavinin kontrol grubuna göre ve birbirlerine göre anlamlı bir iyileşme sağlamadığı görülmüştür ( $p=0,050$ ) (Tablo-5).

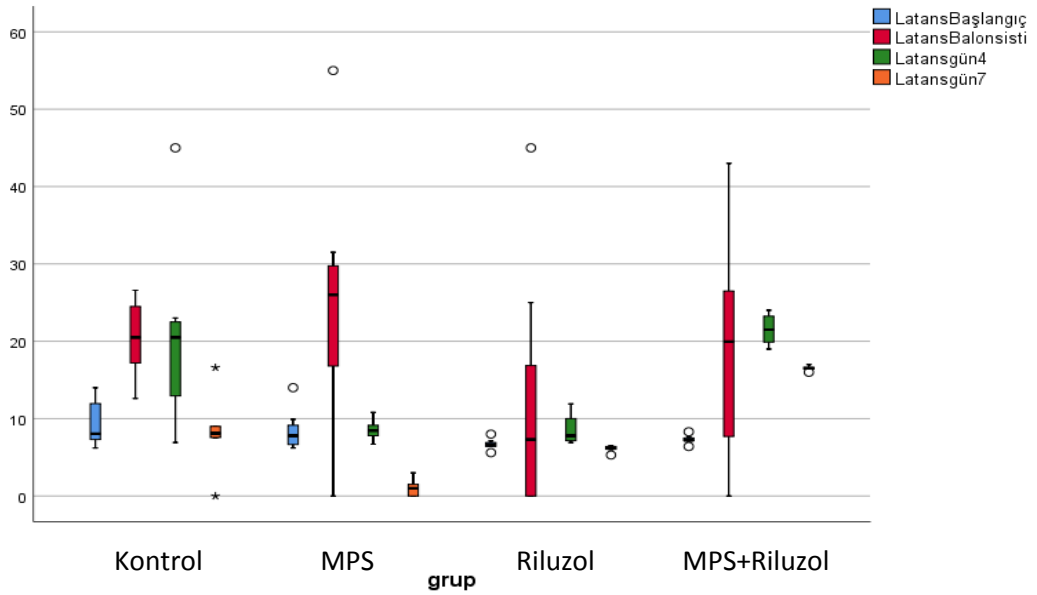
**Tablo-5:** Gruplar arası spinal kord hasarı yaratılmasından 7. gün sonuna kadar olan amplitüd ve latans yüzdesel değişim ve histopatolojik sonuç ikili karşılaştırmasının istatistiksel anlamlılık verileri.

	<i>p</i>		
	Amplitüd	Latans	Histopatoloji (KA+TMSA)
<b>MPS vs Kontrol</b>	0,292	1,000	0,310
<b>MPS vs Riluzol+MPS</b>	<b>0,028</b>	0,106	<b>0,004</b>
<b>MPS vs Riluzol</b>	<b>0,000</b>	0,106	<b>0,000</b>
<b>Riluzol+MPS vs Kontrol</b>	1,000	1,000	0,856
<b>Riluzol vs Kontrol</b>	0,054	1,000	<b>0,020</b>
<b>Riluzol+MPS vs Riluzol</b>	0,472	1,000	0,856

**KA:** Kavitasyon alanı

**TMSA:** Toplam Medulla Spinalis Alanı

P<0,05 anlamlı kabul edilmiştir.



**Şekil-33:** Grupların latans yüzdesel değişimlerinin grafiği.

Histopatolojik inceleme yapılırken tüm gruplardaki her denek için toplam medulla spinalis kesit alanı ile spinal kord hasarına sekonder gelişen kavitasyon kesit alanı hesaplanmış ve birbirine oranlanarak yüzdesel değerler bulunmuştur. Kavitasyon alanındaki yüzdesel değişimler gruplar arası anlamlı farklılık göstermiştir ( $p=0,00$ ). Riluzol tedavi grubunda, kontrol grubuna göre

anlamli olarak daha az kavitasyon alanı olduğu görülmüştür ( $p=0,020$ ). Aynı zamanda riluzol tedavi grubunun, MPS tedavi grubuna göre anlamli olarak daha az kavitasyon oluşmasını sağladığı gözlenmiştir ( $p=0,00$ ). MPS+riluzol tedavi grubunun da MPS tedavi grubuna göre anlamli olarak daha az kavitasyon oluşmasını sağladığı gözlenmiştir ( $p=0,004$ ). MPS tedavi grubunun kontrol grubuna göre anlamli bir fark sağlamadığı gözlendi ( $p=0,310$ ). MPS+Riluzol tedavi grubunun da kontrol grubuna göre anlamli bir fark sağlamadığı gözlendi ( $p=0,856$ ). Aynı zamanda MPS+riluzol tedavi grubunun riluzol tedavi grubuna göre anlamli olarak üstünlük sağlamadığı görüldü ( $p=0,856$ ) (Tablo-5).

## TARTIŞMA VE SONUÇ

Akut spinal yaralanma insan vücudunda yarattığı etkiler sebebiyle uzun süredir medikal tedavi arayışının sürdüğü popüler bir konudur. Akut spinal yaralanmalı kişilerin yarısından fazlasında parapleji veya tetrapleji gelişebilmekte (14) ve bu durum ciddi iş gücü kayıplarına ve yüksek tedavi–bakım maliyetlerine sebep olmaktadır. Akut spinal yaralanma sürecinin primer ve sekonder olarak 2 ana bölümde ilerlemesi tedavi modalitelerinin bu düzeylerde geliştirme çalışmalarını artırmıştır (29). Özellikle sekonder yaralanma mekanizmalarının araştırılmasının, süreç ile oluşan morbiditenin önlenmesi veya geri dönüşümünde etkinlik sağlayacak tedavinin geliştirilmesine olanak sağlayacağı düşünülmektedir.

Literatüre giriş sağlamış ve spinal dekompresyona etkisi olduğu düşünülen, çoğu klinik tarafından uzun yıllar kullanılmış ve bazı merkezlerde hala kullanımı devam eden metilprednisolon ile Kuzey Amerika Klinik Araştırmalar Ağı Konsorsiyumu (NACT) Tedavi Stratejisi Seçim Komitesi 'nin de spinal yaralanma tedavisinde etkili olduğunu öne sürdüğü, içinde çalışmamızda da kullanılan riluzol ve gliburid, magnezyum sülfat, nimodipin ve minosiklin'in de bulunduğu tedavi ajanları öne sürülmüştür (79). Metilprednisolonun vazoaktif metabolitlerin ortaya çıkışını azaltıcı etkisinin spinal yaralanma sonrası ortaya çıkan spinal kord ödemi azalttığı düşünülmürken, riluzolün sodyum kanal blokasyonu etkisiyle hücrel glutamat ve sodyum giriş çıkışına etki ederek nöroprotektif etkisinin olduğu düşünülmektedir (9,90,91). Dolayısıyla bu tedavi ajanlarının gerek hayvan deneylerinde incelenmesi, gerekse klinik çalışmalarda değerlendirmesinin, akut spinal yaralanmanın yarattığı yıkıcı etkilerin önüne geçilmesi yönünde fayda sağlayacağı öngörülmektedir.

Mu ve ark.'nın yaptığı çalışmada 36 adet sıçan kontrol, MPS, riluzol ve MPS + riluzol tedavisi şeklinde 4 gruba ayrılmış, akut spinal yaralanma sonrası BBB lokomotor testi (Ek-2) karşılaştırılmış ve histopatolojik olarak incelenmiştir

(107). Tüm hayvanlar, ilk test gününde belirgin bir arka uzuv lokomotor defisiti ve zaman içinde kademeli bir fonksiyon gelişimi sergilemiştir. İki yönlü bir ANOVA testi, tedaviler arasında BBB testi (Ek-2) puanlarında önemli farklılıklar olduğunu göstermiştir. Farklı zaman kesitlerinde, Post-hoc Fisher's LSD testi kullanılarak, farklı tedavilerin etkileri her bir grupta farklı zaman kesitleri için karşılaştırılmıştır. Genel olarak, kontrol grubu ve tek MPS tedavisi (30 mg/kg 2. ve 4. saat) veya tek riluzol (8 mg/kg – 2. ve 4. saat) tedavi grupları arasında hareket puanları açısından önemli bir fark olmadığı gözlenmiştir. Yaralanma sonrası 4, 5 ve 6. haftalarda, kombinasyon (ancak tek başına MPS veya riluzol değil) tedavi grubunun hareket skorları, kontrol grubu ile karşılaştırıldığında önemli ölçüde daha yüksek olduğu görülmüştür (107).

Spinal kord yaralanması, dorsal beyaz madde dokusundan oluşan ince bir periferik kenara sahip merkezi bir kavitasyon lezyonuyla histolojik olarak izlenmiştir. Spinal kordun, merkezindeki kavitasyonla karakterize genel görünümü kontrol, MPS, riluzol ve kombinasyon tedavi gruplarında benzer olduğu görülmüştür. Merkezi kavitenin tedavi gruplarında da baskın olduğu ve kaviteyi çevreleyen alanda gri maddenin korunduğuna dair de net bir kanıt olmadığı gözlenmiştir. Yapılan ANOVA testi, gruplar arası korunan doku yüzdesindeki farklılıkların istatistiksel olarak anlamlı olduğunu göstermiştir. Post-hoc Fisher's LSD testi, kombinasyon tedavisinde, (tek başına riluzol veya MPS 'nun değil), kontrol grubuna kıyasla korunmuş dokunun daha fazla olduğunu göstermiştir. Ortalama korunan doku yüzdesi kontrol grubunda %21,7, riluzol tedavi grubunda %27,7, MPS tedavi grubunda %29,9 ve kombinasyon tedavi grubunda %38,8 olarak bulunmuştur. MPS tedavi grubu ve riluzol tedavi grubu arasında korunan doku yüzdesi açısından istatistiksel olarak önemli bir fark bulunmamıştır (107).

Mu ve ark.'nın yaptığı bu deneyden farklı olarak deneyimizde riluzol dozu 6 mg/kg olarak belirlenmiş ve MPS dozu benzer olarak 30 mg/kg olarak belirlenmiştir. Mu ve ark.'nın çalışmasından farklı olarak çalışmamızda histopatolojik olarak tek riluzol tedavi ajanının kullanıldığı grup, diğer tedavi gruplarına göre (kombinasyon / Riluzol+MPS grubu dahil) anlamlı olarak daha iyi tedavi üstünlüğü göstermiştir. Amplitüd açısından bakıldığında ise yine farklı

olarak Riluzol + MPS tedavi grubunun da riluzol tedavi grubuna göre anlamlı bir üstünlüğü görülmemiştir ( $p=0,239$ ). Bunun sebebinin ise çalışmamızda da bahsedildiği üzere MPS tedavi grubunda en çok eksitus bulunması da göz önüne alınarak MPS'nin bilinen immunsupresif etkisinden kaynaklandığı düşünülmüştür. Mu ve ark.'nın çalışmasına ek olarak elektrofizyolojik değerlendirme yapılmış olup BBB motor skalası (Ek-2) gibi gözleme dayalı sübjektif verilerle oluşturulan, gözlemci hatalarına açık değerlendirme tercih edilmemiştir. Çalışmamız 7 gün ile sınırlandırılmış olup tedavi ajanlarının akut etkisinin sonuçlarına önem verilmiştir, Mu ve ark.'nın ise 6 haftalık bir deney süreci mevcuttur.

Stutzmann ve ark.'nın yaptığı çalışmada 20 sıçan kontrol ve riluzol tedavisi (2 mg/kg 2x1) şeklinde 2 gruba ayrılmış, akut spinal yaralanma sonrası nöromonitörizasyon ile SEP değerleri karşılaştırılmış ve histopatolojik olarak incelenmiştir (102). Bu çalışmada yapılan deney modelinde, cerrahi işlem öncesi iki adet SEP değeri alınmış, laminektomi ve Fogarty kateteri ilerletilmesi sonrası yaralanma olmadığını gözlem amaçlı tekrar iki adet SEP değeri alınmış ve kateterin şişirilmesi sonrası ve takip eden 2 ile 7 gün süresince SEP değerleri alınmaya devam edilmiştir. SEP değerleri 5 mV uyarımda, 16-3000 Hz pencere aralığında ve 50 ms'lik traselerde alınmıştır. Deney boyunca kontrol grubu iyileşme göstermezken, riluzol tedavisi alan grupta SEP amplitüdü, süresi ve latansı açısından farkedilir iyileşme gözlenmiştir. Yapılan histolojik incelemeye göre, subdural aralıkta hemoraji, gri maddede hemorajik nekroz, gri ve beyaz maddede lenfositlerin enflamatuar reaksiyonu gözlenmiştir. Alınan seri kesitlerde lezyon hacmi hesaplanmış ve kontrol grubu için  $1,99 \pm 0,23 \text{ mm}^3$ , riluzol grubu için  $1,03 \pm 0,12 \text{ mm}^3$  olarak ölçülmüştür. Beyaz maddenin riluzol grubunda daha fazla korunduğu gözlenmiştir (102).

Çalışmamızın deney modeli Stutzmann ve ark.'nın çalışmasına benzer olarak uygulanmıştır. Riluzol dozu olarak 2 mg/kg yerine 6 mg/kg tercih edilmiştir. Stutzmann ve ark.'dan farklı olarak MPS ve MPS+riluzol tedavi kombinasyonlarının etkinliği de test edilmiş ve SEP yerine MEP değerlendirmesi motor hasara daha spesifik olması (108) sebebiyle tercih



edilmiştir. Histopatolojik değerlendirme çalışmamızda da benzer olarak riluzolün anlamlı üstünlüğü şeklinde bulunmuştur, fakat Stutzmann ve ark.'nın yaptığı çalışmaya ek olarak sadece kaviter lezyonun alanı değil, alınan kesitteki medulla spinalis total alanının preparatlar arası farklılık göstereceği göz önüne alınarak kavitasyonun toplam medulla spinalis alanına oranı kullanılmıştır. Bu sayede medulla spinalis kalibrasyonunun vertebral seviyelere göre farklılık göstermesinin (109) deney sonucuna olası bir yanıtıcı etkisinin engellenmesi sağlanmıştır. Çalışmamızda histopatolojik incelemede beyaz madde gri madde ayrımı yapılmamıştır.

Wu ve ark.'nın yaptığı immünohistokimyasal ve elektrofizyolojik bazlı çalışmada 109 sıçan kullanılmış, 48 tanesi deney öncesi ve sonrası (spinal kord hasarı) IL- 1 $\beta$  ekspresyonu açısından riluzol (6 mg/kg – tek doz) ve kontrol grubuna ayrılarak kısa dönemde incelenmiştir. İkinci aşamada ise 54 sıçan sham (cerrahi uygulanmış ama spinal kord hasarı yaratılmamış), kontrol (spinal kord hasarı yaratılmış ve plasebo tedavi uygulanmış) ve riluzol tedavi grubuna ayrılarak nöronal apoptoz ve uzun dönem motor fonksiyon açısından incelenmiştir (110). Lokomotor fonksiyonlar BBB skoru, eğik düzlem testi ve MEP değeri ile değerlendirilmiştir. Sonuç olarak riluzol tedavi grubunda kısa dönemde (1 gün) proenflamatuar sitokin olan IL- 1 $\beta$  ekspresyonunun azaldığı, IL-33 ve mikrogliya/makrofajda ST2 ekspresyonunun arttığı, mikrogliya/makrofaj M1 ekspresyonunun inhibe olduğu, nöronal apoptozisin daha az olduğunu ve uzun dönemde (42 gün) MEP amplitüdünde artış ve latansta azalma olduğu, aynı zamanda BBB skoru (Ek-2) ve eğik düzlemde testinde daha yüksek skor elde edildiği gözlenmiştir (110).

Çalışmamızda Wu ve ark.'nın çalışmasına benzer dozda riluzol kullanılmıştır. Wu ve ark.'nın çalışmasında denek sayısı çalışmamıza göre daha fazla olup aynı zamanda MEP değerlendirmesine ek olarak BBB motor skalası (Ek-2) ve eğik düzlem testi de değerlendirmede kullanılmıştır. MPS ve riluzol + MPS kombinasyon tedavisinin etkileri bu çalışmada değerlendirilmemiştir. Wu ve ark.'nın deney süreci çalışmamızdan daha uzundur. Histopatolojik değerlendirme ise bizim çalışmamızdan farklı olarak kavitasyon alanı yerine enflamatuar sitokinlerin ekspresyonu ve apoptoz

sürecini incelemeye yönelik olduğu görülmüştür. Riluzolün spinal kord üzerindeki nöroprotektif etkisinin varlığı ve bunu hangi yollar üzerinden gerçekleştirdiğini göstermeye çalışmış olup, çalışmamızda riluzolün nöroprotektif etkisinin varlığı ve en bilinen tedavi ajanı MPS'ye olan üstünlüğü sorgulanmıştır. Wu ve ark.'nın çalışmasının histopatolojik olarak çalışmamızdan daha detaylı olduğu görülmektedir. Wu ve ark.'nın da çalışmamıza benzer olarak riluzolün tedavideki başarılı olduğu şeklinde benzer bir sonuç bulunduğu görülmüştür.

Çağlar ve ark.'nın yaptığı çalışmada 32 sıçan tek kontrol ve 7 tanesi riluzolün (6 mg/kg) farklı zaman dilimlerinde kullanıldığı toplam 8 gruba ayrılmış, spinal hasar yaratılmış, 4 hafta takip edilmiş ve gruplar motor fonksiyon ile histopatolojik (glial hücre sayısı, myelinize beyaz madde aksonları, nöron sayısı ve semikantitatif evreleme) açıdan karşılaştırılmıştır. Motor fonksiyon BBB skoru (Ek-2) kullanılarak incelenmiştir. Yaralanma sonrası 7 gün boyunca 12 saatte bir riluzol verilen grup 4, yaralanma öncesi tek doz ile yaralanma sonrası 7 gün boyunca 12 saatte bir riluzol verilen grup 6 ve sadece yaralanma öncesi 5 gün riluzol verilen grup 8'in motor fonksiyon olarak diğer gruplara anlamlı üstünlük gösterdiği görülmüştür. Özellikle profilaktik olarak riluzol tedavisi almış olan grup 8'in diğer gruplara göre hem motor fonksiyon hem histopatolojik olarak üstünlük gösterdiği görülmüştür (111).

Çalışmamızda Çağlar ve ark.'nın yaptığı çalışmadan farklı olarak riluzolün akut spinal travmanın profilaksi ve farklı evrelerinde tedavinin etkinliği araştırılmamıştır. Aynı zamanda motor fonksiyon gözleme dayalı BBB motor skala (Ek-2) ile değil, objektif verilere dayanan elektrofizyolojik (MEP) deney prosedürüyle değerlendirilmiştir. Çalışmamızda ek olarak MPS ve riluzol + MPS kombinasyon tedavisi de değerlendirilmiştir. Çağlar ve ark.'nın çalışmasına benzer olarak çalışmamızda da riluzolün 7 gün boyunca 12 saatte bir uygulanmasının, diğer tedavi grupları ve kontrol grubuna göre histopatolojik olarak anlamlı üstünlük sağladığı sonucu elde edilmiştir.

Vasconcelos ve ark.'nın yaptığı çalışmada 19 sıçanda spinal yaralanma yaratılmış, salin verilen (kontrol), riluzol verilen (2,5 mg/kg – günde 2x1), magnezyum klor verilen ve kombine tedavi verilen şekilde 4 gruba ayrılmış, 4 hafta takip edilmiş ve motor (BBB lokomotor skala (Ek-2)) ve davranışsal fonksiyon ile histopatolojik olarak karşılaştırılmıştır (112). Sonuç olarak riluzol tedavi grubunun hem davranışsal hem de motor fonksiyon olarak anlamlı olarak üstün olduğu görülmüştür. Aynı zamanda riluzol tedavi grubunda korunmuş doku miktarının daha fazla olduğu, daha az lezyon hacmine sahip olduğu (kavitasyon), aksonal korunmanın daha fazla olduğu ve lezyon kaudalinde serotonerjik fibrillerin korunduğu görülmüştür. Buna ek olarak Riluzol ve magnezyum klor kombine tedavisinin tek riluzol tedavisine göre üstün olmadığı bulunmuştur (112).

Çalışmamızda Vasconcelos ve ark.'nın yaptığı çalışmadan farklı olarak riluzol magnezyum klor yerine tedavide çeşitli merkezlerce kullanımı devam eden MPS karşılaştırılmıştır. Motor fonksiyon gözleme dayalı BBB motor skala (Ek-2) ile değil, objektif verilere dayanan elektrofizyolojik (MEP) deney prosedürüyle değerlendirilmiştir. Çalışmamızda Vasconcelos ve ark.'nın çalışmasından farklı olarak riluzol dozu 2,5 mg/kg yerine 6 mg/kg olarak belirlenmiş ve davranışsal değerlendirme yapılmamıştır. Çalışmamızda benzer olarak kavitasyon alanının riluzol tedavi grubunda anlamlı olarak daha az olduğu bulunmuştur. Farklı olarak, riluzol tedavi grubunun, motor fonksiyon tedavi değerlerinde daha iyi sonuçlara sahip olmasına rağmen anlamlı üstünlük göstermediği sonucuna ulaşılmıştır.

Srinivas ve ark.'nın yaptığı derleme çalışmada, 1996-2018 yılları arasında yapılmış 37 adet spinal kord yaralanması ve riluzol etkinliği ile ilgili çalışma incelenmiştir (113) . Bunlardan 3 tanesi plasebo kontrollü klinik çalışma olup toplam 73 hasta değerlendirilerek yapılmış çalışmadır, ana sonuçları ise riluzol lehine azalmış nosisepsiyon, artmış motor fonksiyon ve azalmış spastik refleksler olarak bulunmuştur. 26 tanesi hayvan deneyi olup, toplam 520 hayvan riluzol tedavisi alırken 515 tanesi diğer tedavi ajanlarından almıştır. Bu çalışmalarda ortalama olarak 6,5 mg/kg riluzol (1-10 mg/kg) IP olarak verilmiştir. Bu çalışmalarda ise ana sonuçlar; iyi yönde davranışsal

gelişim, daha fazla histopatolojik korunma ve daha iyi elektrofizyolojik sonuçlar şeklinde riluzol lehine sıralanmıştır. 8 tane çalışma ise riluzolün farmakolojik etkisi üzerine olup, hem klinik hem hayvan çalışmalarında glutamat uptake 'in ve spinal hasar sonrası biyouyumluluğunun doz bağımlı olduğu şeklinde sonuç bildirmiştir (113).

Çalışmamızı benzer çalışmaların olduğu derleme bir çalışma olan Srinivas ve ark.'nın yaptığı çalışmayla karşılaştırdığımızda sonuçlarımızın literatürle benzer olduğu görülmektedir. Riluzolün histopatolojik değerlendirmede kazandığı anlamlı üstünlük ve elektrofizyolojik olarak (özellikle amplitüd değerleri) daha iyi sonuçlar göstermesi çalışmamızda elde edilen sonuçlardan olup, literatüre benzerlik göstermektedir.

Schwartz ve ark.'nın yaptığı çalışmada 60 adet sıçan 4 gruba ayrılmış, spinal hasar yaratılmış ve riluzol (5 mg/kg), fenitoin, CNS5546A ve kontrol grubu olarak tedaviler belirlenmiş, gruplar arası motor fonksiyon (1. ve 6. hafta) ve histopatolojik (7. hafta) olarak karşılaştırma yapılmıştır (97). Kullanılan bu 3 sodyum kanal blokörü ilacın anlamlı ortak etkisinin spinal kord lezyon bölgesinde daha fazla doku korunması olduğu gösterilirken, aralarından sadece riluzol tedavi grubunda anlamlı nörolojik iyileşme sağlandığı (BBB motor skala (Ek-2) ve eğik düzlem testi) görülmüştür (97).

Çalışmamızı Schwartz ve ark.'nın yaptığı çalışmayla karşılaştırdığımızda motor fonksiyonun gözleme dayalı BBB motor skala ve eğik düzlem testi ile değil, objektif verilere dayanan elektrofizyolojik (MEP) deney prosedürüyle değerlendirildiği söylenebilmektedir. Çalışmamızda Schwartz ve ark.'nın çalışmasından farklı olarak riluzol dozu 5 mg/kg yerine 6 mg/kg olarak belirlenmiştir. Schwartz ve ark. 7 haftalık bir deney süreci izlerken bizim çalışmamızda bu süre 1 hafta olarak belirlenmiştir. Çalışmamızda benzer olarak kavitasyon alanının riluzol tedavi grubunda kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha az olduğu bulunmuştur. Riluzol tedavi grubunun, motor fonksiyon tedavi değerlerinde daha iyi sonuçlara sahip olmasına rağmen anlamlı üstünlük göstermemesi sonucu bu çalışmadan ayrılan nokta olmuştur.

Wu ve ark.'nın yaptığı çalışmada servikal spinal travma yaratılmış 36 adet sıçan üç gruba ayrılmış, yaralanmanın 1. saatinde (P1) ve 3. saatinde (P3) riluzol (8 mg/kg) verilmiş, 3. grup ise kontrol grubu olarak belirlenmiştir (114). P1 ve P3 grupları 6 mg/kg dozda takip eden 7 gün boyunca 12 saatte bir riluzol almaya devam etmiştir, gruplar arası lokomotor fonksiyon (BBB skor (Ek-2)), SEP değerleri histopatolojik ve farmakokinetik açıdan karşılaştırılmıştır. P1 ve P3 gruplarında kontrol grubuna göre anlamlı lokomotor fonksiyon artışı kaydedilmiştir. P1 ve P3 grubunun SEP değerleri kontrol grubuna göre amplitüd açısından anlamlı artış gösterirken, latans değerleri açısından anlamlı fark görülmemiştir. Histopatolojik olarak P1 grubunda kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha fazla korunmuş medulla spinalis dokusu olduğu görülmüştür. Aynı zamanda P1 grubunda anlamlı olarak daha azalmış apoptozis ve enflamasyon olduğu görülmüştür. Farmakokinetik olarak kromatografi yöntemi ile inceleme yapılmış, riluzolün 15 dakika içinde spinal korda geçiş yaptığı, spinal travmanın riluzolün kordda eliminasyon süresini uzattığı, plazma ve kordda daha uzun yarı ömre sahip olduğu sonuçlarına ulaşılmıştır (114).

Wu ve ark.'nın yaptığı çalışma riluzolün spinal travmada uygulanma zamanının önemini değerlendiren bir çalışma olup bizim çalışmamızda bu parametreye bakılmamıştır. Aynı zamanda çalışmamızda elektrofizyolojik parametre olarak MEP değeri kullanılırken, Wu ve ark.'nın çalışmasında SEP değeri kullanılmıştır. Çalışmamızda riluzolün tedavi etkinliği değerlendirilmiş ve Wu ve ark.'nın çalışmasıyla sonuçlar benzerlik göstermiştir. Amplitüd değeri riluzol tedavi grubunda artış gösterirken istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Latans değerleri çalışmamızda da benzer olarak anlamlı değişim göstermemiştir. Histopatolojik olarak ise riluzol grubunda anlamlı olarak daha az lezyon alanı görülmüştür. Wu ve ark.'nın çalışmasına ek olarak MPS ve iki ilacın kombinasyonu da değerlendirmemize dahil edilmiştir. Çalışmamızda farklı olarak servikal travma yerine torakal travma yaratılmış, BBB motor skala (Ek-2) subjektif bir tanımlama olduğu için kullanılmamış ve benzer olarak riluzol 6 mg/kg dozda kullanılmış, deney süreci 7 gün olarak

sınırlandırılmıştır. Aynı zamanda farklı olarak riluzolün farmakokinetik özellikleri değerlendirilmemiştir.

Çalışmamızda deney prosederünün tüm deneklerde benzer amplitüd yükselmesi ve latans düşmesinin oluştuğunun gözlenmesi için istatistiksel değerlendirme, bulgular başlığı altında anlatıldığı gibi yapılmış ve deney öncesi-kateter şişirilmesi amplitüd yüzdesel değişimlerinin gruplar arası anlamlı olarak farklı olduğu görülmüştür ( $p=0,009$ ). Buna karşılık latans yüzdesel değişimlerinin gruplar arası anlamlı olarak fark olmadığı görülmüştür ( $p=0,360$ ). Amplitüd yüzdesel değişimlerinin farklı çıkması deney prosedüründe de anlatıldığı üzere inhaler anestezinin MEP değerleri üzerindeki bilinen depresif etkisi (94) ve inhaler anestezi dozunun kontrol edilmesinin zorluğu ile açıklanabilir.

Bulgular başlığı altında da incelendiği üzere, çalışmamızda deneklerin elektrofizyolojik açıdan homojen olup olmadığı da değerlendirilmiş ve deney öncesi alınan amplitüd değerlerinin ( $p=0,001$ ) laminektomi sonrası alınan amplitüd değerlerinin ( $p=0,007$ ) ve kateterin cavum epidurale içerisinde ilerletilmesi sonrası alınan latans değerlerinin ( $p=0,038$ ) gruplar arası anlamlı ölçüde birbirinden farklı olduğu görülmüştür. Bu farklılıkların sebebinin ise Fujiki ve ark. ile Maeda ve ark.'nın çalışmalarında (115,116) belirttiği üzere denekler arası olası biyolojik farklılıklar olduğu düşünülmüştür.

Deney süreci boyunca en fazla eksitus MPS tedavi grubunda görülmüştür. Bunun sebebinin MPS'un bilinen immunsupresif etkilerinin deneği enfeksiyon (yara yeri enfeksiyonu, pnömoni, sepsis gibi) ve gastrointestinal kanamalar gibi mortalite arttırıcı nedenlere yatkın hale getirmesinin (117,118) sonucu olduğu düşünülmektedir.

Çalışmamızda SEP yerine MEP parametresi kullanılmasının sebebi MEP'in motor fonksiyonun, periferik sinirlerin ve köklerin elektrofizyolojik aktivitesinin bir göstergesi olması (119) ve deneğin paraplejik olduğunun gözlenebilmesi sebebiyle tercih edilmiştir.

Çalışmamızda MPS tedavisinin en başarısız tedavi olduğu sonucu bulunmuştur. MPS'nin lipid peroksidasyonu ve nörofilaman yıkımını inhibe etmesi ve kan-beyin bariyerini koruması, vazoaktif metabolitleri azalttığı ve bu sayede kord ödemi azalttığı ve kord perfüzyonunu arttırdığı düşünülmekte olup bu mekanizmalar üzerinden etkisini gösterdiği (9,11,12) düşünülse de 2013 ve 2017 yılında yapılan spinal kord hasarına yaklaşım kılavuz güncellemelerinde ise MPS'nin akut spinal yaralanma tedavisinde kullanım önerisinin kalktığı, bahsedilen bu faydalı moleküler bazda olan etkilerin tartışmalı olduğu, klinisyenlerin bu ilacın, bu endikasyonda FDA onayının olmadığını göz önüne almaları, seviye 1 ve 2 kanıtın olmadığı, seviye 3 kanıtların ise şans eseri ortaya çıktığı ve zararlı yan etkiler konusunda seviye 1-2-3 kanıtların mevcut olduğu bilgileri kılavuza eklenmiştir (13,120). Çalışmamızda da MPS'nin kord iyileşmesi üzerinde negatif etkilerinin olduğu gösterilmiştir. Hatta çalışmamızda MPS'nin kord üzerinde iyileştirici özelliğinden çok zarar verici özelliği olduğu görülmüş (her grupta zamanla amplitüd yüzdesel artışı bulunmasına rağmen MPS grubunda düşüş görülmesi) ve MEP değerleri üzerindeki bu depresif etkinin sebebinin, her ne kadar çalışmamızda değerlendirilmemiş parametrelerden olsa da, MPS'nin immunsupresyon sebebiyle yara yeri enfeksiyonunu arttırması (86,118) ve olası buna sekonder gelişen spinal enfeksiyonların olduğu düşünülmüştür. MPS, latans değerlerinde düşüş yaratmış olsa da hiçbir grup arasında latans değerindeki yüzdesel değişimler açısından istatistiksel anlamlılık olmaması sebebiyle bilimsel değeri olmadığı düşünülmüştür (Tablo-5).

Çalışmamızda riluzol tedavisinin genel anlamda başarılı olduğu görülmüştür. Riluzol amplitüd ve latans değerlerinde istatistiksel anlamlılık düzeyinde bir olumlu etki yaratmamış olsa da sayısal olarak diğer tedavi ajanlarına ve kontrol grubuna üstünlük sağladığı gözden kaçırılmamalıdır (Tablo-4 ve 5). Bahsedilen bu sayısal üstünlükler elektrofizyolojik değerlendirmeler olup, aynı zamanda nihai sonuca ulaşılan histopatolojik değerlendirmede de riluzolün istatistiksel anlamlılık düzeyinde tedavi edici olduğu görülmüştür. Riluzolün sodyum kanal blokasyonu, sodyum/kalsiyum değişim pompasını tersine çalışmasını sağlayarak intraselüler sodyum

miktarını düşürebilmekte ve aynı zamanda sodyum/hidrojen antiport pompasını bozulmasını önleyerek aksiyon potansiyellerini korumakta (90) ve presinaptik kalsiyum bağımlı glutamat boşaltımını inhibe etmektedir (91). Bu nöroprotektif etkilerin literatürde de desteklendiği (75,89,94,100-104) üzere spinal kord yaralanması üzerinde pozitif sonuçların ortaya çıkmasını sağladığı düşünülmekte ve çalışmamızın da bununla korele olduğu gözlenmiştir.

Riluzolün MPS ile kombine kullanılmasının riluzol kadar başarı elde etmemesinin ise MPS'un daha önce anlatılmış negatif etkilerinin riluzolün tedavi başarısının önüne geçmesi sebebiyle olduğu düşünülmüştür.

Çalışmamızın geçmişte benzer konu üzerine yapılmış olan çoğu çalışmaya olan majör üstünlüğü (97,107,111,112), değerlendirmede subjektif sonuçlar sağlayan BBB skoru (Ek-2) veya eğik düzlem testi gibi gözlemsel veriler yerine numerik ve daha kesin veriler elde edilmesine olanak sağlayan nöromonitorizasyon kullanılmasıdır. Bu sayede gözlemci kaynaklı hatalı sonuçların engellenmesi sağlanmıştır. Nöromonitorizasyon kullanılmış diğer çalışmalara (102,110,114) üstünlüğü ise klinik kullanımı yaygın olan MPS'nin bu çalışmalarda değerlendirilmeyip, çalışmamızda MPS'nin de değerlendirilmiş olmasıdır.

Akut spinal yaralanmada klasik MPS tedavisinin fayda göstermediği görülmekte ve güncel kılavuzlar bu bilgiyi destekler niteliktedir. Yeni, umut vadeden tedavi ajanlarından riluzolün ise kesin olmamakla birlikte, bu endikasyon ile yakın gelecekte kullanıma girebilmesi söz konusudur.

Elektrofizyolojik sonuçlara anlamlı düzeyde etki etmemesine rağmen histopatolojik iyileşme olarak riluzolün kendini kanıtladığı düşünülmektedir. Riluzolün hücrel sodyum sirkülasyonunu düzenleyerek oluşturduğu nöroprotektif etkinin, spinal kordun travma sonrası gelişen sekonder hasar mekanizmalarının zarar verici etkilerini engellemesi sayesinde her yıl binlerce hastaya umut olacağını düşünmekteyiz. Riluzolün spinal kord yaralanmalarında insanlar üzerinde rutin uygulanması için bundan sonra daha fazla klinik çalışmalarla desteklenmesi gerekmektedir.



## KAYNAKLAR

1. Devivo MJ. Epidemiology of traumatic spinal cord injury. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins. Kirshblum SC, Campagnolo D, DeLisa JE, editors.; 2002;69-81.
2. Kumar R, Lim J, Mekary RA, Rattani A, Dewan MC, Sharif SY, vd. Traumatic Spinal Injury: Global Epidemiology and Worldwide Volume. World Neurosurg. 01 Mayıs 2018;113:345-63.
3. Jazayeri SB, Beygi S, Shokraneh F, Hagen EM, Rahimi-Movaghar V. Incidence of traumatic spinal cord injury worldwide: a systematic review. Eur Spine J. 01 Mayıs 2015;24(5):905-18.
4. Bonner S, Smith C. Initial management of acute spinal cord injury. Contin Educ Anaesth Crit Care Pain. 01 Aralık 2013;13(6):224-31.
5. Karacan İ, Koyuncu H, Pekel Ö, Sümbüloğlu G, Kirnap M, Dursun H, vd. Traumatic spinal cord injuries in Turkey: a nation-wide epidemiological study. Spinal Cord. Kasım 2000;38(11):697-701.
6. Karamehmetoğlu ŞS, Ünal Ş, Karacan I, Yılmaz H, Togay HŞ, Ertekin M, vd. Traumatic spinal cord injuries in Istanbul, Turkey. An epidemiological study. Spinal Cord. Ağustos 1995;33(8):469-71.
7. Karamehmetoğlu SS, Nas K, Karacan I, Sarac AJ, Koyuncu H, Ataoğlu S, vd. Traumatic spinal cord injuries in Southeast Turkey: an epidemiological study. Spinal Cord. Ağustos 1997;35(8):531-3.
8. Akar A, Malçok ÜA. Distribution of Traumatic Spinal Injuries in Turkey In Accordance with ICD-10 Codes between the Years 2015 and 2019. Eskisehir Med J Eskisehir City Hosp. 11 Temmuz 2021;2(2):68-73.
9. Taghva A, Hoh DJ, Laurysen CL. Chapter 7 - Advances in the management of spinal cord and spinal column injuries. Verhaagen J, McDonald JW, editörler. Handbook of Clinical Neurology. Elsevier; 2012. s. 105-30. (Spinal Cord Injury; c. 109).
10. Bellon K, Kolakowsky-Hayner S, Chen D, McDowell S, Bitterman B, Klaas S. Evidence-Based Practice in Primary Prevention of Spinal Cord Injury. Top Spinal Cord Inj Rehabil. 09 Ocak 2013;19(1):25-30.
11. Dooney N, Dagal A. Anesthetic considerations in acute spinal cord trauma. Int J Crit Illn Inj Sci. 2011;1(1):36-43.

12. Grover VK, Tewari MK, Gupta SK, Kumar KV. Anaesthetic and intensive care aspects of spinal injury. *Neurol India*. 2001;49(1):11.
13. Walters BC, Hadley MN, Hurlbert RJ, Aarabi B, Dhall SS, Gelb DE, vd. Guidelines for the Management of Acute Cervical Spine and Spinal Cord Injuries: 2013 Update. *Neurosurgery*. 01 Ağustos 2013;60(1):82-91.
14. Bracken MB, Shepard MJ, Collins WF, Holford TR, Young W, Baskin DS, vd. A randomized, controlled trial of methylprednisolone or naloxone in the treatment of acute spinal-cord injury. Results of the Second National Acute Spinal Cord Injury Study. *N Engl J Med*. 17 Mayıs 1990;322(20):1405-11.
15. Bracken MB, Shepard MJ, Holford TR, Leo-Summers L, Aldrich EF, Fazl M, vd. Administration of methylprednisolone for 24 or 48 hours or tirilazad mesylate for 48 hours in the treatment of acute spinal cord injury. Results of the Third National Acute Spinal Cord Injury Randomized Controlled Trial. National Acute Spinal Cord Injury Study. *JAMA*. 28 Mayıs 1997;277(20):1597-604.
16. Chow DSL, Teng Y, Toups EG, Aarabi B, Harrop JS, Shaffrey CI, vd. Pharmacology of riluzole in acute spinal cord injury. *J Neurosurg Spine*. Eylül 2012;17(1):129-40.
17. Panter SS, Yum SW, Faden AI. Alteration in extracellular amino acids after traumatic spinal cord injury. *Ann Neurol*. Ocak 1990;27(1):96-9.
18. Barut S, Canbolat A, Bilge T, Aydın Y, Cokneşeli B, Kaya U. Lipid peroxidation in experimental spinal cord injury: time-level relationship. *Neurosurg Rev*. 1993;16(1):53-9.
19. Hall ED. Lipid antioxidants in acute central nervous system injury. *Ann Emerg Med*. Haziran 1993;22(6):1022-7.
20. Ildan F, Oner A, Polat S, Isbir T, Göcer AI, Kaya M, vd. Correlation of alterations on Na(+)-K+/Mg+2 ATPase activity, lipid peroxidation and ultrastructural findings following experimental spinal cord injury with and without intravenous methylprednisolone treatment. *Neurosurg Rev*. 1995;18(1):35-44.
21. Farooque M, Hillered L, Holtz A, Olsson Y. Changes of extracellular levels of amino acids after graded compression trauma to the spinal cord: an experimental study in the rat using microdialysis. *J Neurotrauma*. Eylül 1996;13(9):537-48.
22. Farooque M, Hillered L, Holtz A, Olsson Y. Effect of 21-aminosteroid on extracellular energy-related metabolites and amino acids after compression injury of rat spinal cord. *Exp Brain Res*. Ocak 1997;113(1):1-4.

23. Agrawal SK, Fehlings MG. Role of NMDA and non-NMDA ionotropic glutamate receptors in traumatic spinal cord axonal injury. *J Neurosci Off J Soc Neurosci*. 01 Şubat 1997;17(3):1055-63.
24. Azbill RD, Mu X, Bruce-Keller AJ, Mattson MP, Springer JE. Impaired mitochondrial function, oxidative stress and altered antioxidant enzyme activities following traumatic spinal cord injury. *Brain Res*. 15 Ağustos 1997;765(2):283-90.
25. Springer JE, Azbill RD, Mark RJ, Begley JG, Waeg G, Mattson MP. 4-hydroxynonenal, a lipid peroxidation product, rapidly accumulates following traumatic spinal cord injury and inhibits glutamate uptake. *J Neurochem*. Haziran 1997;68(6):2469-76.
26. Watanabe M, Fujimura Y, Nakamura M, Yato Y, Ohta K, Okai H, vd. Changes of amino acid levels and aspartate distribution in the cervical spinal cord after traumatic spinal cord injury. *J Neurotrauma*. Nisan 1998;15(4):285-93.
27. Stys PK. White matter injury mechanisms. *Curr Mol Med*. Mart 2004;4(2):113-30.
28. Connor D, Greaves I, Porter K, Bloch M, consensus group, Faculty of Pre-Hospital Care. Pre-hospital spinal immobilisation: an initial consensus statement. *Emerg Med J EMJ*. Aralık 2013;30(12):1067-9.
29. Rowland JW, Hawryluk GWJ, Kwon B, Fehlings MG. Current status of acute spinal cord injury pathophysiology and emerging therapies: promise on the horizon. *Neurosurg Focus*. 2008;25(5):2.
30. Sekhon LH, Fehlings MG. Epidemiology, demographics, and pathophysiology of acute spinal cord injury. *Spine*. 15 Aralık 2001;26(24):2-12.
31. Baptiste DC, Fehlings MG. Pharmacological approaches to repair the injured spinal cord. *J Neurotrauma*. Nisan 2006;23(3-4):318-34.
32. Bunge RP, Puckett WR, Becerra JL, Marcillo A, Quencer RM. Observations on the pathology of human spinal cord injury. A review and classification of 22 new cases with details from a case of chronic cord compression with extensive focal demyelination. *Adv Neurol*. 1993;59:75-89.
33. McDonald JW, Belegu V. Demyelination and remyelination after spinal cord injury. *J Neurotrauma*. Nisan 2006;23(3-4):345-59.
34. Totoiu MO, Keirstead HS. Spinal cord injury is accompanied by chronic progressive demyelination. *J Comp Neurol*. 13 Haziran 2005;486(4):373-83.

35. Radojicic M, Reier PJ, Steward O, Keirstead HS. Septations in chronic spinal cord injury cavities contain axons. *Exp Neurol*. Aralık 2005;196(2):339-41.
36. Nashmi R, Fehlings MG. Changes in axonal physiology and morphology after chronic compressive injury of the rat thoracic spinal cord. *Neuroscience*. 2001;104(1):235-51.
37. Fehlings MG, Tator CH. The relationships among the severity of spinal cord injury, residual neurological function, axon counts, and counts of retrogradely labeled neurons after experimental spinal cord injury. *Exp Neurol*. Nisan 1995;132(2):220-8.
38. Kakulas BA. Neuropathology: the foundation for new treatments in spinal cord injury. *Spinal Cord*. Ekim 2004;42(10):549-63.
39. Norenberg MD, Smith J, Marcillo A. The pathology of human spinal cord injury: defining the problems. *J Neurotrauma*. Nisan 2004;21(4):429-40.
40. Tator CH, Koyanagi I. Vascular mechanisms in the pathophysiology of human spinal cord injury. *J Neurosurg*. Mart 1997;86(3):483-92.
41. Donnelly DJ, Popovich PG. Inflammation and its role in neuroprotection, axonal regeneration and functional recovery after spinal cord injury. *Exp Neurol*. Şubat 2008;209(2):378-88.
42. Pineau I, Lacroix S. Proinflammatory cytokine synthesis in the injured mouse spinal cord: multiphasic expression pattern and identification of the cell types involved. *J Comp Neurol*. 10 Ocak 2007;500(2):267-85.
43. Wrathall JR, Teng YD, Choiniere D. Amelioration of functional deficits from spinal cord trauma with systemically administered NBQX, an antagonist of non-N-methyl-D-aspartate receptors. *Exp Neurol*. Ocak 1996;137(1):119-26.
44. Tator CH, Fehlings MG. Review of the secondary injury theory of acute spinal cord trauma with emphasis on vascular mechanisms. *J Neurosurg*. Temmuz 1991;75(1):15-26.
45. Kwon BK, Tetzlaff W, Grauer JN, Beiner J, Vaccaro AR. Pathophysiology and pharmacologic treatment of acute spinal cord injury. *Spine J Off J North Am Spine Soc*. Ağustos 2004;4(4):451-64.
46. Schanne FA, Kane AB, Young EE, Farber JL. Calcium dependence of toxic cell death: a final common pathway. *Science*. 09 Kasım 1979;206(4419):700-2.
47. Lipton SA, Rosenberg PA. Excitatory amino acids as a final common pathway for neurologic disorders. *N Engl J Med*. 03 Mart 1994;330(9):613-22.

48. Fehlings MG, Spine Focus Panel. Summary statement: the use of methylprednisolone in acute spinal cord injury. *Spine*. 15 Aralık 2001;26(24):55.
49. Noble LJ, Wrathall JR. Distribution and time course of protein extravasation in the rat spinal cord after contusive injury. *Brain Res*. 13 Mart 1989;482(1):57-66.
50. Schnell L, Fearn S, Schwab ME, Perry VH, Anthony DC. Cytokine-induced acute inflammation in the brain and spinal cord. *J Neuropathol Exp Neurol*. Mart 1999;58(3):245-54.
51. Casha S, Yu WR, Fehlings MG. FAS deficiency reduces apoptosis, spares axons and improves function after spinal cord injury. *Exp Neurol*. Aralık 2005;196(2):390-400.
52. Casha S, Yu WR, Fehlings MG. Oligodendroglial apoptosis occurs along degenerating axons and is associated with FAS and p75 expression following spinal cord injury in the rat. *Neuroscience*. 2001;103(1):203-18.
53. Beattie MS, Harrington AW, Lee R, Kim JY, Boyce SL, Longo FM, vd. ProNGF induces p75-mediated death of oligodendrocytes following spinal cord injury. *Neuron*. 24 Ekim 2002;36(3):375-86.
54. Chu GKT, Yu W, Fehlings MG. The p75 neurotrophin receptor is essential for neuronal cell survival and improvement of functional recovery after spinal cord injury. *Neuroscience*. 07 Eylül 2007;148(3):668-82.
55. Park E, Velumian AA, Fehlings MG. The role of excitotoxicity in secondary mechanisms of spinal cord injury: a review with an emphasis on the implications for white matter degeneration. *J Neurotrauma*. Haziran 2004;21(6):754-74.
56. Karimi-Abdolrezaee S, Eftekharpour E, Wang J, Morshead CM, Fehlings MG. Delayed transplantation of adult neural precursor cells promotes remyelination and functional neurological recovery after spinal cord injury. *J Neurosci Off J Soc Neurosci*. 29 Mart 2006;26(13):3377-89.
57. Herrmann JE, Imura T, Song B, Qi J, Ao Y, Nguyen TK, vd. STAT3 is a critical regulator of astrogliosis and scar formation after spinal cord injury. *J Neurosci Off J Soc Neurosci*. 09 Temmuz 2008;28(28):7231-43.
58. Hill CE, Beattie MS, Bresnahan JC. Degeneration and sprouting of identified descending supraspinal axons after contusive spinal cord injury in the rat. *Exp Neurol*. Eylül 2001;171(1):153-69.
59. Stoodley MA. Pathophysiology of syringomyelia. *J Neurosurg*. Haziran 2000;92(6):1069-70; author reply 1071-1073.

60. Diaz E, Morales H. Spinal Cord Anatomy and Clinical Syndromes. Semin Ultrasound CT MRI. 01 Ekim 2016;37(5):360-71.
61. Byrne JV. Tutorials in Endovascular Neurosurgery and Interventional Neuroradiology. Springer International Publishing; 2017.
62. Mai JK, Paxinos G. The human nervous system. Academic press; 2011.
63. Holdsworth F. Fractures, dislocations, and fracture-dislocations of the spine. J Bone Joint Surg Am. Aralık 1970;52(8):1534-51.
64. White AA, Panjabi MM. The basic kinematics of the human spine. A review of past and current knowledge. Spine. Mart 1978;3(1):12-20.
65. Denis F. The three column spine and its significance in the classification of acute thoracolumbar spinal injuries. Spine. Aralık 1983;8(8):817-31.
66. Magerl F, Aebi M, Gertzbein SD, Harms J, Nazarian S. A comprehensive classification of thoracic and lumbar injuries. Eur Spine J Off Publ Eur Spine Soc Eur Spinal Deform Soc Eur Sect Cerv Spine Res Soc. 1994;3(4):184-201.
67. Vaccaro AR, Lehman RA, Hurlbert RJ, Anderson PA, Harris M, Hedlund R, vd. A new classification of thoracolumbar injuries: the importance of injury morphology, the integrity of the posterior ligamentous complex, and neurologic status. Spine. 15 Ekim 2005;30(20):2325-33.
68. Vaccaro AR, Hulbert RJ, Patel AA, Fisher C, Dvorak M, Lehman RA, vd. The subaxial cervical spine injury classification system: a novel approach to recognize the importance of morphology, neurology, and integrity of the disco-ligamentous complex. Spine. 01 Ekim 2007;32(21):2365-74.
69. Vaccaro AR, Oner C, Kepler CK, Dvorak M, Schnake K, Bellabarba C, vd. AOSpine thoracolumbar spine injury classification system: fracture description, neurological status, and key modifiers. Spine. 01 Kasım 2013;38(23):2028-37.
70. Vaccaro AR, Koerner JD, Radcliff KE, Oner FC, Reinhold M, Schnake KJ, vd. AOSpine subaxial cervical spine injury classification system. Eur Spine J Off Publ Eur Spine Soc Eur Spinal Deform Soc Eur Sect Cerv Spine Res Soc. Temmuz 2016;25(7):2173-84.
71. Yue JK, Winkler EA, Rick JW, Deng H, Partow CP, Upadhyayula PS, vd. Update on critical care for acute spinal cord injury in the setting of polytrauma. Neurosurg Focus. 01 Kasım 2017;43(5):19.
72. Kerwin AJ, Frykberg ER, Schinco MA, Griffen MM, Murphy T, Tepas JJ. The effect of early spine fixation on non-neurologic outcome. J Trauma. Ocak 2005;58(1):15-21.

73. Papadopoulos SM, Selden NR, Quint DJ, Patel N, Gillespie B, Grube S. Immediate spinal cord decompression for cervical spinal cord injury: feasibility and outcome. *J Trauma*. Şubat 2002;52(2):323-32.
74. Fehlings MG, Vaccaro A, Wilson JR, Singh A, W Cadotte D, Harrop JS, vd. Early versus delayed decompression for traumatic cervical spinal cord injury: results of the Surgical Timing in Acute Spinal Cord Injury Study (STASCIS). *PLoS One*. 2012;7(2):32037.
75. Lenehan B, Fisher CG, Vaccaro A, Fehlings M, Aarabi B, Dvorak MF. The urgency of surgical decompression in acute central cord injuries with spondylosis and without instability. *Spine*. 01 Ekim 2010;35(21):180-186.
76. Wilson JR, Witiw CD, Badhiwala J, Kwon BK, Fehlings MG, Harrop JS. Early Surgery for Traumatic Spinal Cord Injury: Where Are We Now? *Glob Spine J*. 01 Ocak 2020;10(1):84-91.
77. Hansebout RR, Kachur E. Acute traumatic spinal cord injury. 2014.
78. Bagnall AM, Jones L, Duffy S, Riemsma RP. Spinal fixation surgery for acute traumatic spinal cord injury. *Cochrane Database Syst Rev*. 2008;(1).
79. Tator CH, Hashimoto R, Raich A, Norvell D, Fehlings MG, Harrop JS, vd. Translational potential of preclinical trials of neuroprotection through pharmacotherapy for spinal cord injury. *J Neurosurg Spine*. 2012;17(1):157-229.
80. Fealey RD, Szurszewski JH, Merritt JL, DiMugno EP. Effect of traumatic spinal cord transection on human upper gastrointestinal motility and gastric emptying. *Gastroenterology*. Temmuz 1984;87(1):69-75.
81. Hijazi Y, Bodonian C, Bolon M, Salord F, Boulieu R. Pharmacokinetics and haemodynamics of ketamine in intensive care patients with brain or spinal cord injury. *Br J Anaesth*. Şubat 2003;90(2):155-60.
82. Cruz-Antonio L, Flores-Murrieta FJ, García-López P, Guízar-Sahagún G, Castañeda-Hernández G. Understanding drug disposition alterations induced by acute spinal cord injury: role of injury level and route of administration for agents submitted to extensive liver metabolism. *J Neurotrauma*. Ocak 2006;23(1):75-85.
83. Brunnemann SR, Segal JL. Amikacin serum protein binding in spinal cord injury. *Life Sci*. 1991;49(2):1-5.
84. Frisbie JH. Anemia and hypoalbuminemia of chronic spinal cord injury: prevalence and prognostic significance. *Spinal Cord*. Temmuz 2010;48(7):566-9.

85. Ring J, Seifert J, Lob G, Stephan W, Probst J, Brendel W. Elimination rate of human serum albumin in paraplegic patients. *Spinal Cord*. Ağustos 1974;12(2):139-44.
86. Bracken MB, Collins WF, Freeman DF, Shepard MJ, Wagner FW, Silten RM, vd. Efficacy of methylprednisolone in acute spinal cord injury. *JAMA*. 06 Ocak 1984;251(1):45-52.
87. Bracken MB, Shepard MJ, Collins WF, Holford TR, Baskin DS, Eisenberg HM, vd. Methylprednisolone or naloxone treatment after acute spinal cord injury: 1-year follow-up data. Results of the second National Acute Spinal Cord Injury Study. *J Neurosurg*. Ocak 1992;76(1):23-31.
88. Sinha P. KT. *Spinal and Neurological Trauma. İçinde: Textbook of Acute Trauma Care*. Springer; 2022;615-40.
89. Bracken MB, Shepard MJ, Holford TR, Leo-Summers L, Aldrich EF, Fazl M, vd. Methylprednisolone or tirilazad mesylate administration after acute spinal cord injury: 1-year follow up. Results of the third National Acute Spinal Cord Injury randomized controlled trial. *J Neurosurg*. Kasım 1998;89(5):699-706.
90. Agrawal SK, Fehlings MG. Mechanisms of secondary injury to spinal cord axons in vitro: role of Na<sup>+</sup>, Na<sup>(+)</sup>-K<sup>(+)</sup>-ATPase, the Na<sup>(+)</sup>-H<sup>+</sup> exchanger, and the Na<sup>(+)</sup>-Ca<sup>2+</sup> exchanger. *J Neurosci Off J Soc Neurosci*. 15 Ocak 1996;16(2):545-52.
91. Wang SJ, Wang KY, Wang WC. Mechanisms underlying the riluzole inhibition of glutamate release from rat cerebral cortex nerve terminals (synaptosomes). *Neuroscience*. 2004;125(1):191-201.
92. Youth RA, Simmerman SJ, Newell R, King RA. Ketamine anesthesia for rats. *Physiol Behav*. 01 Mart 1973;10(3):633-6.
93. Ghaly RF, Stone JL, Aldrete JA, Levy WJ. Effects of incremental ketamine hydrochloride doses on motor evoked potentials (MEPs) following transcranial magnetic stimulation: a primate study. *J Neurosurg Anesthesiol*. 01 Haziran 1990;2(2):79-85.
94. Reinacher PC, Priebe HJ, Blumrich W, Zentner J, Scheufler KM. The Effects of Stimulation Pattern and Sevoflurane Concentration on Intraoperative Motor-Evoked Potentials. *Anesth Analg*. Mart 2006;102(3):888-95.
95. Ruxanda F, Bel L, Rațiu C, Miclăuș V, Peștean C, Oana L. Clinical Evaluation in Isoflurane and Sevoflurane Anesthesia in Rat. *Bull Univ Agric Sci Vet Med Cluj-Napoca Vet Med*. 27 Temmuz 2016;73:253.



96. Amyotrophic Lateral Sclerosis/Riluzole Study Group II, Lacomblez L, Bensimon G, Meininger V, Leigh PN, Guillet P. Dose-ranging study of riluzole in amyotrophic lateral sclerosis. *The Lancet*. Mayıs 1996;347(9013):1425-31.
97. Schwartz G, Fehlings MG. Evaluation of the neuroprotective effects of sodium channel blockers after spinal cord injury: improved behavioral and neuroanatomical recovery with riluzole. *J Neurosurg Spine*. 01 Nisan 2001;94(2):245-56.
98. Rejdak K, Nieoczym D, Czuczwar M, Kiś J, Wlaź P, Turski WA. Orphenadrine-induced convulsive status epilepticus in rats responds to the NMDA antagonist dizocilpine. *Pharmacol Rep*. 01 Haziran 2014;66(3):399-403.
99. Zgrajka W, Nieoczym D, Czuczwar M, Kiś J, Brzana W, Wlaź P, vd. Evidences for pharmacokinetic interaction of riluzole and topiramate with pilocarpine in pilocarpine-induced seizures in rats. *Epilepsy Res*.ubat 2010;88(2):269-74.
100. Wu Y, Hou J, Collier L, Pan J, Hou L, Qin W, vd. The administration of high-dose methylprednisolone for 24 h reduced muscle size and increased atrophy-related gene expression in spinal cord-injured rats. *Spinal Cord*. Ağustos 2011;49(8):867-73.
101. Peng Y, Zhao W, Hu Y, Guo XE, Wang J, Hao K, vd. Administration of High-Dose Methylprednisolone Worsens Bone Loss after Acute Spinal Cord Injury in Rats. *Neurotrauma Rep*. Aralık 2021;2(1):592-602.
102. Stutzmann JM, Pratt J, Boraud T, Gross C. The effect of riluzole on post-traumatic spinal cord injury in the rat. *Neuroreport*. 01 Ocak 1996;7(2):387-92.
103. A Sensitive and Reliable Locomotor Rating Scale for Open Field Testing in Rats | *Journal of Neurotrauma*.
104. Abbruzzese G, Trompetto C. Motor Evoked Potential☆. İçinde: *Reference Module in Neuroscience and Biobehavioral Psychology*. Elsevier; 2017.
105. Legatt AD, Emerson RG, Epstein CM, MacDonald DB, Deletis V, Bravo RJ, vd. ACNS Guideline: Transcranial Electrical Stimulation Motor Evoked Potential Monitoring. *J Clin Neurophysiol*. Şubat 2016;33(1):42-50.
106. Fehlings MG, Tator CH, Linden RD, Piper IR. Motor and somatosensory evoked potentials recorded from the rat. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*. 01 Ocak 1988;69(1):65-78.

107. Mu X, Azbill RD, Springer JE. Riluzole and Methylprednisolone Combined Treatment Improves Functional Recovery in Traumatic Spinal Cord Injury. *J Neurotrauma*. 01 Eylül 2000;17(9):773-80.
108. Lotto ML. Chapter 219 - Complications of Spinal Surgery. İçinde: Atlee JL, editör. *Complications in Anesthesia (Second Edition)*. Philadelphia: W.B. Saunders; 2007;871-4.
109. Watson C, Paxinos G, Kayalioglu G, Heise C. Chapter 15 - Atlas of the Rat Spinal Cord. İçinde: Watson C, Paxinos G, Kayalioglu G, editörler. *The Spinal Cord [Internet]*. San Diego: Academic Press; 2009;238-306.
110. Wu Q, Zhang W, Yuan S, Zhang Y, Zhang W, Zhang Y, vd. A Single Administration of Riluzole Applied Acutely After Spinal Cord Injury Attenuates Pro-inflammatory Activity and Improves Long-Term Functional Recovery in Rats. *J Mol Neurosci*. 06 Ocak 2022.
111. Caglar YS, Demirel A, Dogan I, Huseynov R, Eroglu U, Ozgural O, vd. Effect of Riluzole on Spinal Cord Regeneration with Hemisection Method Before Injury. *World Neurosurg*. 01 Haziran 2018;114:247-53.
112. Vasconcelos NL, Gomes ED, Oliveira EP, Silva CJ, Lima R, Sousa N, vd. Combining neuroprotective agents: effect of riluzole and magnesium in a rat model of thoracic spinal cord injury. *Spine J*. 01 Ağustos 2016;16(8):1015-24.
113. Srinivas S, Wali AR, Pham MH. Efficacy of riluzole in the treatment of spinal cord injury: a systematic review of the literature. *Neurosurg Focus*. 01 Mart 2019;46(3):E6.
114. Wu Y, Satkunendrarajah K, Teng Y, Chow DSL, Buttigieg J, Fehlings MG. Delayed Post-Injury Administration of Riluzole Is Neuroprotective in a Preclinical Rodent Model of Cervical Spinal Cord Injury. *J Neurotrauma*. 15 Mart 2013;30(6):441-52.
115. Fujiki M, Steward O. High frequency transcranial magnetic stimulation mimics the effects of ECS in upregulating astroglial gene expression in the murine CNS. *Mol Brain Res*. 01 Mart 1997;44(2):301-8.
116. Maeda F, Keenan JP, Tormos JM, Topka H, Pascual-Leone A. Interindividual variability of the modulatory effects of repetitive transcranial magnetic stimulation on cortical excitability. *Exp Brain Res*. 01 Ağustos 2000;133(4):425-30.
117. Gerndt SJ, Rodriguez JL, Pawlik JW, Taheri PA, Wahl WL, Micheals AJ, vd. Consequences of High-Dose Steroid Therapy for Acute Spinal Cord Injury. *J Trauma Acute Care Surg*. Şubat 1997;42(2):279-84.

118. Pettiford JN, Bikhchandani J, Ostlie DJ, St. Peter SD, Sharp RJ, Juang D. A review: the role of high dose methylprednisolone in spinal cord trauma in children. *Pediatr Surg Int.* 01 Mart 2012;28(3):287-94.
119. Beckman J. M. , Uribe J. S. *Electrophysiologic Studies and Monitoring.* İçinde: Youmans and Winn *Neurological Surgery.* s. 278, 2307-2314.2.
120. Fehlings MG, Tetreault LA, Wilson JR, Kwon BK, Burns AS, Martin AR, vd. A Clinical Practice Guideline for the Management of Acute Spinal Cord Injury: Introduction, Rationale, and Scope. *Glob Spine J.* Eylül 2017;7(3):84-94.

## EKLER

### Ek-1

T.C.  
BURSA ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ  
HAYVAN DENEYLERİ YEREL ETİK KURULU (HADYEK)

---

Sayı: B.30.2.ULU.0.8Z.00.00/19  
Konu: Araştırma Projeniz

16.02.2021

Sayın Doç. Dr. Burak AKESEN

Yürütücüsü olduğunuz “Akut Spinal Yaralanmanın Tedavisinde Riluzol, Metilprednisolon ve Bu İki İlacın Kombinasyonunun Spinal Dekompresyona Etkisinin in vivo Sıçan Modelinde Karşılaştırılması” isimli çalışmanız Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu'nun 16.02.2021 tarihli toplantısında görüşülmüş olup kurul kararı ekte sunulmuştur. Bilgilerinizi ve gereğini rica ederim.

  
Prof. Dr. Gökhan GÖKTALAY  
HADYEK Başkanı

T.C.  
BURSA ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ  
HAYVAN DENEYLERİ YEREL ETİK KURULU  
Görükle Yerleşkesi, 16059 Nilüfer/ BURSA-TÜRKİYE  
ARAŞTIRMA BAŞVURUSU ONAYI

<b>BAŞVURU BİLGİLERİ</b>	ARAŞTIRMANIN ADI	<i>Akut Spinal Yaralanmanın Tedavisinde Riluzol, Metilprednisolon ve Bu İki İlacın Kombinasyonunun Spinal Dekompresyona Etkisinin in vivo Sıçan Modelinde Karşılaştırılması</i>
	PROJE YÜRÜTÜCÜSÜ KURUMU	Doç. Dr. Burak AKESEN BUÜ Tıp Fakültesi Ortopedi ve Travmatoloji AD
	YARDIMCI ARAŞTIRICILAR	Araş. Gör. Dr. Cem ÖNDER Doç. Dr. Ahmet AKKOÇ
	ARAŞTIRMANIN NİTELİĞİ	Cem ÖNDER'in Tıpta Uzmanlık Tez Projesi
	ARAŞTIRMANIN SÜRESİ	Mart 2021 – Eylül 2021
	KULLANILACAK HAYVAN TURU VE SAYISI	40 Adet Dişi Sıçan

<b>DEĞERLENDİRİLEN İLGİLİ BELGELER</b>	Belge Adı	Tarihi
	ARAŞTIRMA BAŞVURU FORMU	01.02.2021

<b>KARAR BİLGİLERİ</b>	Karar No : 2021 - 02 / 05	Tarih : 16.02.2021
	<p>Yukarıda başvuru bilgileri verilen araştırma projesi gerekçe, amaç ve yöntemler dikkate alınarak görüşüldü ve ilgili belgeler incelendi. Projenin etik açıdan uygun olduğuna, çalışmanın aşağıdaki hususlar dikkate alınarak yürütülmesine ve sorumlu araştırmacıya iletilmesine oy birliğiyle çoğunluğu ile karar verildi.</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) Projede herhangi bir değişiklik gerektiğinde kurulumuzdan onay alınması,</li> <li>2) Projede çalışacağı bildirilen araştırmacılarında değişiklik olduğunda kurulumuzdan onay alınması,</li> <li>3) Deney hayvanları üzerinde yapılacak girişimin başlangıç ve bitiş tarihinin bildirilmesi,</li> <li>4) Çalışma süresinde tamamlanamaz ise ek süre talebinde bulunulması,</li> <li>5) Çalışma tamamlandığında sonuç raporunun gönderilmesi.</li> </ol>	

**ETİK KURUL BİLGİLERİ**

<b>ÜYELER</b>						
Unvanı / Adı / Soyadı EK Üyeliliği	Uzmanlık Dalı	Kurumu	İlişki (*)	İmza		Düşünceler
				Kabul	Ret	
Prof. Dr. Gökhan GÖKTALAY Başkan	Tıp- Farmakoloji	Tıp Fakültesi	<input type="checkbox"/> E <input checked="" type="checkbox"/> H			
Prof. Dr. Erdoğan ŞENDEMİR Üye	Tıp- Anatomi	Tıp Fakültesi	<input type="checkbox"/> E <input checked="" type="checkbox"/> H			
Dr.Öğr. Üyesi Sezer ERER KAFA Üye	Tıp - Tıp Tarihi ve Etik	Tıp Fakültesi	<input type="checkbox"/> E <input checked="" type="checkbox"/> H			
Prof. Dr. Veli Yılmaz ÇIRAK Üye	Veteriner-Parazitoloji	Veteriner Fakültesi	<input type="checkbox"/> E <input checked="" type="checkbox"/> H			
Prof. Dr. Özgür ÖZYİĞİT Üye	Veteriner-Patoloji	Veteriner Fakültesi	<input type="checkbox"/> E <input checked="" type="checkbox"/> H			
Prof. Dr. Aydın İPEK Üye	Ziraat- Zootekni	Ziraat Fakültesi	<input type="checkbox"/> E <input checked="" type="checkbox"/> H			
Prof. Dr. Nilüfer ÇINKILIÇ Üye	Fen Edebiyat - Biyoloji	Fen Edebiyat Fakültesi	<input type="checkbox"/> E <input checked="" type="checkbox"/> H			
Asiye İpeş SEZER Üye	Sivil Toplum Kuruluş Üyesi	Diş Hekimi	<input type="checkbox"/> E <input checked="" type="checkbox"/> H			
Filiz KUNLAR Üye	Sivil Üye	Emekli	<input type="checkbox"/> E <input checked="" type="checkbox"/> H			
Faruk KÜÇÜKYILDIZ Üye	Veteriner Hekim	BUÜ-DEHYUAM	<input type="checkbox"/> E <input checked="" type="checkbox"/> H			

Rat #: \_\_\_\_\_ Date: \_\_\_\_\_ Score: L \_\_\_\_\_ R \_\_\_\_\_

DPO: \_\_\_\_\_

Limb Movement		Trunk Position		Abdomen		Paw Placement				Stepping				Coordination		Toe Clear.		Predominant Paw Position				Trunk Instability		Tail		
Hip	Knee	Ankle	Side		Prop	Sweep	Plastral Pl.				Dorsal		Plantar		D	C	L	R	I	E	P	L	R	Up	Down	
			W/O Supp.	W Supp.			L	R	L	R	L	R	Initial Contact	Lift Off												
L	R	L	L	R	L	R	L	R	L	R	L	R	L	R	L	R	L	R	L	R	L	R	L	R	L	R
Ø	Ø	Ø	L	R	L	R	L	R	L	R	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø
S	S	S	L	R	Mid	L	R	L	R	L	R	O	O	O	O	O	O	O	O	O	O	O	O	O	O	O
E	E	E	L	R	High	L	R	L	R	L	R	F	F	F	F	F	F	F	F	F	F	F	F	F	F	F
E	E	E	L	R	High	L	R	L	R	L	R	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C

Comments: \_\_\_\_\_

Ø - No Movement  
 S - Slight Movement  
 E - Extensive Movement

Ø - Never 0%, \*Clearance <= 5%  
 O - Occasional <= 50%  
 F - Frequent 51 - 94%  
 C - Consistent 95 - 100%  
 † D. Steps > 4/HL. \*\* Toe Drags > 4/HL.

I - Internal Rotation  
 E - External Rotation  
 P - Parallel

## TEŞEKKÜR

Bu tezin planlama, değerlendirme ve yazım aŐamalarında bana yardımcı olan değerli hocam Prof. Dr. Burak AKESEN'e Őükranlarımı sunarım. Asistanlığım boyunca bilgi ve becerilerinden yararlandığım Prof. Dr. H. Tufan KALELİ, Prof. Dr. Kemal DURAK, Prof. Dr. M. Bartu SARISÖZEN, Prof. Dr. M. Sadık BİLGEN, Doç. Dr. Teoman ATICI, Doç. Dr. Cenk ERMUTLU hocalarıma da sonsuz teŐekkürü borę bilirim. Bölümde geçirdiğim 5 yıl boyunca birlikte çalıŐtıđım eğitimime katkıda bulunan tüm araştırma görevlisi doktor arkadaşlarıma da teşekkür ederim. Beni eğiten, hayata hazırlayan, maddi manevi her türlü desteği sağlayan anne ve babama da sonsuz teşekkür ederim. Bir ortopedi hekiminin zorlu ve yoğun yaŐamını hayatına kabul eden, bana her zaman güvenen ve bu süreçte hiç yalnız bırakmayan eŐim Çiğdem'e teŐekkürlerimi ve sevgilerimi sunarım.

## ÖZGEÇMİŞ

Ankara'nın Çankaya ilçesinde 12.11.1992 tarihinde doğdum. İlk ve orta öğrenimimi TED Ankara Kolejinde tamamladım. Tıp Fakültesi eğitimimi Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesinde 2016 yılında tamamladım. Mecburi hizmetimi Nevşehir Ürgüp Devlet Hastanesinde acil hekimi olarak yaptım. Nisan 2017 tarihinde Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Ortopedi ve Travmatoloji bölümüne başladım.