

OMURİLİK TRAVMALARINDA İKİNCİL HASAR MEKANİZMALARI

Dr. Murat DÖŞOĞLU* Dr. Talat KIRIŞ** Dr. Nail İZGİ** Dr. Ö. Faruk ÜNAL**

Omurilik yaralanmalı tam veya tam olmayan kesi bulguları ile fizyolojik ve anatomik lezyon oluştururlar. ABD'de yapılan araştırmalarda omurilik travmalı hastalarda bakım masraflarının yılda 300-400 milyon dolara ulaştığı bildirilmektedir (1). Bu masrafların yanında, işgücü kaybı, organik ve psikolojik yönden sorunlu kitle toplum için büyük bir yük oluşturmakta, bu nedenle de birçok klinisyen ve araştırmacının ilgisini çekmektedir. Hayvan modellerinde fizyopatolojik süreçlerle ilgili toplanan bilgi birikimine ve tedavide başarılı ilaçların geliştirilmesine karşın, klinik planda sonuçlar hala tatmin edici değildir.

Omurilik yaralanmalarında yıllık insidens milyonda 20-53 arasında değişir ve en sık 16-30 yaşlar arasındaki genç erişkinler etkilenir (2,3). Yaralanmaların %33-50'si servikal bölgededir ve %82'sini erkek popülasyon oluşturur (4). Etiyolojik nedenler arasında trafik kazası (%40) ve düşme (%21) başta gelmekte, bunları iş kazası, darp ve spor yaralanmaları izlemektedir (5).

Omurilik travmaları ile ilgili en eski kayıt bundan 5000 yıl önce Mısır papirüslerinde vertebra dislokasyonuna bağlı el ve bacaklarını oynatamayan, hastalığı ümitsiz ve tedavi edilemez olarak tarif edilen bir erkek hastaya aittir (6,7). 1911 yılında Allen'in deneysel medulla spinalis travma modelini geliştirmesi ile konuya ilgi artmıştır (8). Özellikle son 20 yılda yapılan deneysel çalışmalarda travma anında oluşan primer hasar sonrası gelişen ikincil hasar mekanizmaları ve buna yönelik tedavi yöntemleri detaylı olarak araştırılmıştır.

GENEL BİLGİLER

Deneysel omurilik travma modelleri

Deneysel çalışmalar ilk defa Allen'in 1911 yılında tarif ettiği, omurilik üzerine bilinen bir ağırlığı, bilinen bir yükseklikten düşürmekle, gram-santimetre (gr-cm) birimi ile ifade edilen ağırlık düşürme (WD = Weight dropped) modelini tanımlaması ile başlamıştır. Bu modelde oluşan

hematomiyeli, miyelotomi ile tedavi edilebilmiş ve tedavi uygulanmamış gruptaki kötü sonuçlar biyokimyasal (otodestruktif) faktörlere bağlanmıştır. Modelin avantajları tekrarlanabilir ve kolay oluşudur. Ancak bu modelde travmanın sadece çarpma yerini ilgilendirmediği, şok dalgasının nöral doku ve beyin omurilik sıvısı ile yayıldığı bilinmektedir (8). Modelin bu dezavantajı nedeni ile parmak, bıçak sapı, parmak forsepsi, Kocher klampı, bone-wax, epidural sahaya parafin injeksiyonu, epidural sahaya yerleştirilen aralıklı, progressif veya akut kompresyon yapabilen şişirilebilir balon (9,10) gibi çeşitli modellerle kompresyonlar denenmiştir. Klinik planda travma tiplerinin çok çeşitli olduğu gözönüne alınarak daha sonradan aort oklüzyonu ile iskemi oluşturulması, DeBakey klipi ile kompresyon fraktürü oluşturarak ventral kompresyon, epidural tümör ile kompresyon, epidural çevresel sıkma ile kompresyon (11,12,13,14,15), "static load" olarak tanımlanan yavaş kompresyon (16,17,18), "dynamic load" olarak tanımlanan hızlı kompresyon (19,20,21), distraksiyon (22) ve Rivlin ve Tator'un 1978 yılında geliştirdikleri anevrizma klipi ile ekstradural kompresyon (4,23) gibi modeller geliştirilmiştir. Deneysel çalışmalarda amaç modelin tekrarlanabilir, kuvvet ve süre olarak ölçülebilir, ayarlanabilir, insan modeline yakın ve kolay uygulanabilir olmasıdır. İnsan travma modeline en yakın olan ve araştırmacılar tarafından en çok kullanılan modeller ağırlık düşürme ve anevrizma klipi ile ekstradural kompresyondur. Ağırlık düşürme modelinin avantajları ayarlanabilirlik ve ölçülebilirlik, dezavantajları ise travmanın komşu segmentlere yayılımı ve travma yerinin solunum ile değişebilmesi nedeni ile standardizasyon zorluğudur. Anevrizma klipi modelinde ise standardizasyon ve tekrarlama kolaylığı, basit uygulanabilirlik gibi avantajlara karşılık çeşitli düzeylerde iskemik süreçlerin travmaya eklenmesi gibi dezavantajlar (19) söz konusudur.

Akut omurilik yaralanmalarında birincil ve ikincil mekanizmalar

Akut omurilik travmalarında ilk anda oluşan birincil yaralanma ve bunun başlattığı ikincil süreçler olmak üzere iki adet yaralanma söz konusudur (24). Omurilik travmalı hastalar primer mekanik travmanın etkisi ile tam veya

* Abant İzzet Baysal Üniversitesi, Düzce Tıp Fakültesi, Nöroşirürji Anabilim Dalı, Bolu

** İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, Nöroşirürji ABD
Yazışma Adresi: Dr. Murat DÖŞOĞLU
Abant İzzet Baysal Üniversitesi, Düzce Tıp Fakültesi, Nöroşirürji Anabilim Dalı, Bolu

Tablo I: Akut omurilik yaralanmalarında birincil ve ikincil yaralanma mekanizmaları

Birincil yaralanma mekanizmaları	İkincil yaralanma mekanizmaları
Akut kompresyon	Vasküler değişiklikler
İmpakt (darbe, çarpma)	Otoregülasyon kaybı
Kurşunlanma	Sistemik hipotansiyon (nörojenik şok)
Distraksiyon	Hemoraji ve ekstrasvazasyon
Laserasyon	Mikrosirkülasyon kaybı
Kesilme	Kan akımında azalma
Deformasyon	Vazospazm
	İntravasküler koagülasyon
	Elektrolit değişiklikleri
	İntrasellüler kalsiyum artışı
	Ekstrasellüler potasyum artışı
	Sodyum geçirgenliği artışı
	Biyokimyasal değişiklikler
	Nörotransmitter birikmesi
	Serotonin
	Katekolaminler (noradrenalin, dopamin gibi)
	Eksitotoksik aminoasitler (glutamat gibi)
	Araşidonik asit salınımı
	Serbest radikal yapılması
	Eikosanoid yapılması
	Prostaglandinler
	Lökotrienler
	Lipid peroksidasyonu
	Endojen opioidler (Ör: beta endorfin)
	Ödem
	Enerji metabolizması kaybı
	Azalmış ATP yapımı

kısmi kesiyle karşılaşılabilir. Kısmi yaralanmalarda, daha sonradan bu sürece eklenen ikincil değişiklikler tabloyu daha da kötüleştirir. İkincil, otodestruktif, ilerleyici sürecin fizyopatolojisinde; iskemi, biyokimyasal ve inflamatuvar değişiklikler ve ödem formasyonu gibi birçok faktör gösterilmiştir (Tablo I).

1) Vasküler Değişiklikler

Akut omurilik yaralanmaları sistemik ve lokal vasküler değişikliklere neden olur. Travmadan sonra omurilikte otoregülasyon bozulmakta (25,26), nörojenik şok (27) ve posttravmatik hipotansiyon (28,29) gelişebilmektedir. Özellikle servikal ve üst torakal yaralanmalarda sempatik liflerin kesilmesi ve miyokard disfonksiyonuna bağlı hipotansiyon ve yetersiz atım hacmi omurilik hemodinamiğinin daha da bozulmasına yol açmaktadır (30,31). Tüm bu mekanizmalar sonunda mikrosirkülasyon azalır veya durur. Posttravmatik dönemde oluşan hipotansiyonu düzeltmeye yönelik tedaviler hiperemi ile hemoraji ve ödemi arttırdığından normotansiyon korunmalıdır (32).

Vazospazm teorisine göre mekanik hasar ve vazoaktif aminler posttravmatik iskemiye yol açmaktadır (33,34). Yaralanma damar endotelinde hasar ve şişmeye (35), gri madde hemorajiye (36), trombüs oluşması ile iskemiye ve sürecin gri maddeden ak maddeye yayılmasına neden olur (4,37). Ak maddede ilk 5 dakikada görülen perfüzyon azalması 15-30. Dakikalarda düzelmeye başlamakta, gri maddede ise 1. saat sonunda hemorajik infarktüs gelişmekte, perfüzyon bozukluğu 24. saate kadar uzayabilmektedir (9,38). Dolaşım bozukluğu travma merkezinden kaudal ve kranial bölgelere doğru yayılır. Doku hasarı 48. Saatte geriler, 1 hafta sonunda ise dejeneratif değişiklikler saptanır (39).

2) Kimyasal Değişiklikler

İkincil yaralanma, eksitator aminoasit (EAA) nörotoksitesisi, serbest radikal hasarı ve hücre membranında lipid peroksidasyonu yolu ile olmaktadır. Hücre membranı esas olarak lipoprotein, glikoprotein ve glikolipitlerden oluşmaktadır. Hücre membranı sıvı ve bazı gazlara serbest geçirgen iken Na, K, Ca, Cl ve bikarbonat

gibi büyük yapılı iyonlar için geçiş seçici ve kontrollüdür. Makromoleküller için protein yapılı özel kanallar vardır. Geçiş diffüzyon gradienti ve enerji gerektiren aktif transport şeklinde olmaktadır. Hücrenin yaşaması ve işlevlerini sürdürmesinde hücre membranı düzenleyici rol oynar.

Hücre membranı, serbest radikal reaksiyonlarında kritik bölgeyi oluşturur. Ekstrasellüler ve intrasellüler serbest radikaller hücre içi komponentlerle reaksiyona girmeden önce hücre membrnında toksik reaksiyonları başlatır. Membranda bulunan doymamış yağ asitleri ve transportla görevli proteinler serbest radikal hasarından sorumludurlar. Ayrıca artmış membran geçirgenliği membranın iki tarafındaki iyon gradientinin değişmesine, sekretuar fonksiyonların kaybına ve zincirleme ilişkili sellüler metabolik süreçlerin inhibisyonuna neden olur. Hücre membrnının yıkılması hücre içinde mitokondri, endoplazmik retikulum, peroksizomlar, nukleus membranı ve hücre içi enzimlerde devamlı yeni radikal oluşumuna, hücrenin tamamen harabiyetine, böylece hasarın komşu hücrelere yayılarak patolojik sürecin ilerlemesine neden olur (40,41).

Travma sonrası en önemli erken değişiklik membran potansiyellerinin değişmesi ve iyon pompasının bozulması ile kalsiyumun intrasellüler bölgeye, potasyumun da ekstrasellüler bölgeye geçmesidir. Böylece doku Na ve su içeriğinin artması ile ödemli hale gelir (14,42,43). Potasyum 2 saat içerisinde normal düzeye gelirken, Ca uzun süre yüksek kalır. Bu nedenle Ca artışı ikincil hasardan sorumlu en önemli faktördür. Kalsiyum; miyelinı yıkan plazmogenaz enzimini, proteinazlar gibi proteolitik enzimleri ve lipid peroksidasyonunu başlatan fosfolipaz enzimini aktive eder. Kalsiyum fosfatlar ile tamponlandığından travmatik dokuda ATP ve fosfokreatinin gibi enerji fosfatları kaybolur. ATP, önce ADP daha sonra AMP'ye yıkılır. AMP'den oluşan ksantin, ksantin oksidaz ile yıkılması sonucu ürik asit ve süperoksit radikali (O₂⁻) oluşur. Kalsiyum, ksantin oksidaz enzimini de aktive eder (44,45,46,47,48). Hücrede enerji fosfatlarının ve glikozun azalması, oksidatif fosforilasyonun anaerobik glikolizise kaydığını gösterir. Böylece dokuda oksijen ve piruvatlar azalmış, laktat seviyesi artmış (49) ve ortam asidozise kaymıştır (9,50).

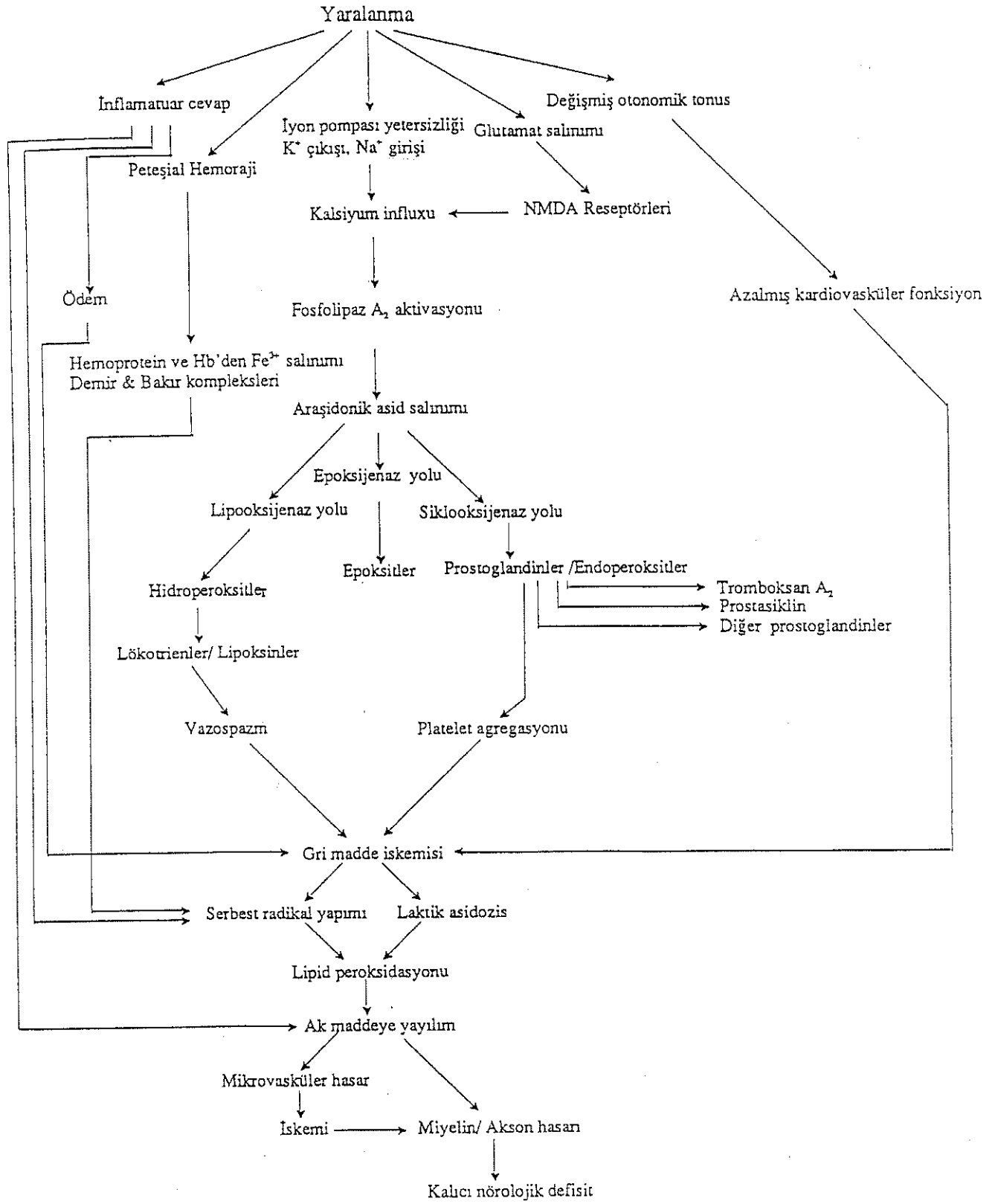
Omurilik travmalarında diğer önemli bir değişiklik de vazoaaktif etkili biyolojik amin (Nörotransmitter) birikimi ile ilgilidir. Normalde omuriliğin inen liflerindeki sempatik sinir uçlarından salınan bu aminlerin en önemlileri Dopamin, Serotonin ve Norepinefrindir. Bu transmitterler yaralı sinir liflerinden salınarak spazmojenik etkileri ile ikincil hasarı arttırmırlar. Serotoninin diğer bir kaynağı hemoraji bölgesindeki trombositlerdir (51,52). Travma sonrası salınan otodestruktif diğer mediatörler substans P₁₃₀, histamin, lizozomal enzimler, glutamat ve aspartat gibi eksitator aminoasitler (EAA), araşidonik asit (AA) ve metabolitleri (prostoglandin ve lökotrienler), kinin-kallikrein sistemleri, ve beta endorfinlerdir. EAA'ler

nöronlarda depolarizasyon ile eksitasyon oluşturularak Na, Cl gibi iyonların toplanması ile ödem ve lizise neden olur. Ayrıca kalsiyumun hücre içine girmesi ile gecikmiş hasarlanmalara yol açar. Bradikinin ve kallidin gibi kinin-kallikrein sistemleri, kan beyin bariyerini açar ve ekstrasellüler ödemi arttırmırlar. Opioidlerden endojen β endorfinler ise motor aktiviteyi azaltırlar (53,54,55,56,57).

Travmanın direkt etkisi ve membran stabilizasyonunu sağlayan Na-K-ATP'ase enziminin yıkımı sonunda hücre içinde Ca yükselmesi, oksidatif fosforilasyon ve ATP yapımının azalmasına veya durmasına yol açar. Kalsiyumun yükselmesi ile fosfolipaz A₁, A₂, C ve D gibi fosfolipazlar aktive olur (50,58). Fosfolipaz aktivasyonu sonucunda membran fosfolipitlerinden AA salınır. Primer hasar bölgesinde kan ürünlerinden fosfolipaz A ve C, vasküler yataktan da membran enzimi sitozol ve AA salınır (37). AA'nın yıkılması sonunda lökotrien (LT), epoksit, prostoglandin (PG) ve tromboksan (Tx) oluşur. Lökotrienler; LTA₄, LTB₄, LTC₄, LTD₄, LTE₄'ten, Prostoglandinler; PGD₂, PGE₂, PGF₁, PGF₂, PGG₂, PGH₂, PL₂'den, Tromboksanlar ise TxA₂ ve TxB₂'den oluşmaktadır. Son ürünler LTE₄, LTB₄, PGF₂ ve TxB₂'dir. Son ürünler gibi ara ürünlerinde vazoaaktif oldukları bilinmektedir (59,60). AA metabolizmasının tümüne birden eikosanoidler adı verilir. Eikosanoidler vazokonstriksiyon ve trombosit agregasyonu ile lokal iskemiye neden olmaktadır. İskemi ise serbest radikallerin oluşmasına ve lipid peroksidasyonu ile hasarın ilerlemesine neden olur (Şekil 1).

Serbest oksijen radikalleri otodestruktif süreçte önemli basamak taşıdır. Atom veya moleküllerin orbitallerinde elektronlar (e⁻) bulunur. Her bir orbital birbirinin tersi yönde olmak üzere iki e⁻ içerebilir. Eğer bir orbitalde bir e⁻ varsa buna çiftleşmemiş (unpaired) e⁻ denilir. Radikal ise bir veya birkaç çiftleşmemiş e⁻ içeren atom veya moleküllerdir. Oksijen molekülü (O₂) iki orbitalinde aynı yönde dönen bir çiftleşmemiş e⁻ içeren bir radikaldir. O₂ molekülünün bir molekülü okside etmesi zordur, ancak mevcut e⁻ların tersi yönde bir çift e⁻ alması ile olur. İlişki Fe, Cu gibi metallerle ve O₂ molekülüne enerji eklemesi ile kolaylaşır. Süperoksit radikali (O₂⁻) ise, O₂ molekülünün bir e⁻ alması ile oluşur ve bir orbitalinde çiftleşmemiş e⁻ vardır (61,62). Serbest radikaller organik ve inorganik moleküllerden oluşabilir. İn vivo olarak hücre metabolizmasında, in situ olarak anestezi, antibiyotik ve antineoplastik ilaçlar, aromatik ajanlar, sigara dumanı, hava kirliliği, radyasyon, hiperoksi, pestisitler, solvent gibi çevresel faktörlerle oluşabilirler. Serbest radikallerin intrasellüler kaynakları ise: hücre membranı, küçük moleküllerin otoksidasyonu, ksantin oksidaz, aldehit oksidaz, peroksidaz gibi hücre enzimleri, sitokrom P₄₅₀, b₅, b₅ gibi sitokrom enzimleri ve Koenzim Q gibi enzim sistemleri ile mitokondri ve endoplazmik retikulumdaki elektron transport sistemleridir. Serbest radikaller iskemi, travma, reperfüzyon etkisi ve kan hücrelerinin yaralanma bölgesine gelmesi ile oluşur. Ayrıca

Şekil 1: Akut spinal yaralanmaların patofizyolojisi (ischemic cascade)



AA metabolizmasında katekolamin ve PG'lerin etkisi ile ve Hb'nin otooksidasyonu ile de meydana gelebilir. (40,63) Ençok bilineni süperoksit radikali (O_2^-) olmasına rağmen en reaktif olanı hidroksil (OH) radikalidir. Radikaller kısa yaşam süreleri nedeni ile uzağa gidemezler ve hücrede buldukları yerde DNA, nükleus gibi organellerde yeni radikal oluşumuna ve birçok reaksiyona neden olarak zarar oluştururlar. Katekolaminleri etkileyerek homeostazisi bozabilirler. Membranı geçerek karbonhidratlarda depolimerizasyon, proteinlerde denatürasyon, enzimlerde inaktivasyon, lipidlerde peroksidasyon ve DNA'da mutasyon oluşturabilirler (40,64).

Serbest radikal reaksiyonlarında Fe; radikallerle direkt reaksiyona girmesi veya katalize etmesi ve enzimlerin yapısında bulunması ile daha reaktif OH radikalinin oluşmasına neden olur. Diğer bir radikal olan H_2O_2 'nin en önemli kaynağı süperoksit dismutaz (SOD) enzimidir. SOD katalizörülüğünde süperoksit radikalinden H_2O_2 oluşur. Başta OH ve O_2^- radikali olmak üzere bir dizi reaksiyon sonunda ortaya çıkan organik, inorganik radikaller ve potansiyel oksidan iyonlar membranda lipid peroksidasyonunun başlatır (50,61,62,65,66). Membranda lipid peroksidasyonunun yayılmasında NADPH, sitokrom P450, flavoprotein redüktaz ve Fe bileşikleri önemli roller oynarlar. Her reaksiyondan sonra oluşan ferril, perferril, alkil, alkoksil, peroksil vb gibi yeni radikaller lipidlerle tekrar reaksiyona girerek destrüksiyonun yayılmasına neden olur (58,66,67,68).

Hücrede bulunan katalaz, peroksidaz, glutation peroksidaz (GSH-Px), miyeloperoksidaz gibi enzimler H_2O_2 ve O_2^- radikalini yıkarak dokunun enzimatik korunmasını sağlarlar (69,70,71,72,73). Nonenzimatik koruyucu reaksiyonlar ve Fe, Fe tuzları ve diğer metallerle sağlanan reaksiyonlardır (65,74,75,76,77,78). Organizmada radikal hasarına karşı intra ve ekstrasellüler potansiyel antioksidanlar ve enzimler mevcuttur. İntrasellüler antioksidanlar: a tokoferol, B karoten, glutation, sistein, askorbat, tirozin, DOPA ve glikokortikoidlerdir. İntrasellüler enzimatik radikal temizleyiciler arasında peroksidasyon inhibitör protein (PIP), SOD, katalaz (CAT), GSH-Px, ve GSH-Red. Sayılabilir. Ekstrasellüler antioksidanlar ise α tokoferol, β karoten, kortikosteroidler, askorbat, ürat, glikoz, seruloplazmin, laktoferrin, haptoglobulin, albumin ve transferrindir (64,73,77,79,80).

Yukarıda anlatılan bir dizi kimyasal değişiklik sonunda hücre membranında lipid metabolizmasına bağlı erken değişiklikler meydana gelir. Membran lipazlarının aktivasyonu ve AA metabolizması ile ürünlerinin serbest yağ asitlerini (Free fatty acids = FFA) deasile etmesi ile omurilikte iskemi, ödem inflamasyon devreye girer. Bu safhada kolesteralde azalma, FFA, diğliserid yıkım ürünlerinde ve kolesterol yıkım ürünlerinde artma saptanır. Böylece membran yapısı, geçirgenliği ve fonksiyonları bozulmuştur. Bu erken değişikliklere elektrolit dengesinde bozulma, lökositlerin nöronofajisi ve vasküler faktörlerde eklenince dokuda nekroz ve fonksiyon kaybı meydana gelir

(81,82,83).

Klinik planda serbest radikallerin amfizem, ARDS, retrolental fibroplazi, katarakt, miyokard ve diğer dokularda iskemi reperfüzyon yaralanmaları, Parkinson hastalığı, CVA, multipl skleroz, ateroskleroz, yaşlanma, karsinogenezis, psoriasis, lipofusinozis, Fanconi anemisi, Hashimoto tiroiditi, RA, SLE gibi hastalıklarda rolü olduğu kabul edilmektedir (40,52,61,64,72,84).

3) Anatomo-patolojik Değişiklikler:

Omurilik yaralanmalarında nöronlar, aksonlar, vasküler yapılar ve kan akımı etki altında kalmaktadır. Omurilikte damarlanmanın torasik bölgeden servikal bölgeye doğru arttığı, ayrıca gri maddedeki kan dolaşımının ak maddeye göre 4 kat fazla olduğu deneysel çalışmalarda gösterilmiştir (38). Bu özellik, fizyopatolojik değişikliklerin neden gri maddeden başladığını açıklayan önemli bir bulgudur. Travma erken dönemde gri maddedeki küçük damarlarda yırtılmaya ve kanamaya neden olmaktadır. Çalışmalarda travma sonrası ilk 5 dakikada gri madde venlerinde gerilme, 15-30. dakikalarda perivasküler peteşileler ve ak maddede ödem, 2. saatte gri madde hemorajisinde artma, 4. saatte miyelin kılıflarında yırtılma, bazı aksonlarda ödem, dejenerasyon ve iskemik endotel yaralanmaları, 6. günde ise ciddi nekroz saptanmıştır (4,35,85,86). Ödem 2-3. Günlerde en ciddi boyutlardadır ve 7. Günden sonra gerilemeye başlar. Ödem 2 saat içinde travma yerinin 2 cm proksimal ve distaline doğru yayıldığı bilinir (20,87,88). Ak madde kanlanması ise başlangıçta azaltmakta ancak daha sonradan vasküler tonusun kazanılması ile hiperemi oluşabilmektedir (89,90,91).

Omurilikte yaralanma sonrası, sırası ile hemoraji, ödem, akson ve nöron nekrozu, kist formasyonu, infarktüs ve demiyelinizasyon oluşmaktadır. Böylece gri maddede hemorajik yumuşama ile başlayan hasar zamanla nekroza ve nöron kaybına dönüşmekte, ak maddede ise daha az ciddi olmak üzere akson kaybı oluşmakta (32,52,92,93), geç dönemde sirengomiyelik değişiklikler ortaya çıkmaktadır (94).

4) Fonksiyonel Değişiklikler:

Travma sonrası oluşan fonksiyon bozuklukları travmanın tipi, derecesi ve süresi ile yakın ilişki göstermektedir (20,95). Travmadan sonra omurilikte çeşitli fonksiyon kayıpları meydana gelebilir. Spinal şok, travmadan hemen sonra supraspinal uyarıcı yolun kesilmesi, asandan inhibitör uyarıların devam etmesi, kaslara gamma efferent sisteminden gelen akımın azalması ve yaralı hücrelerden salınan K⁺ ekstrasellüler kontrasyonunun artması ile oluşan ve lezyon altında tam sensorimotor kayıp ile giden bir tablodur. Spinal şok dakikalar veya saatler içinde kaybolur. Ancak ciddi travmalarda en fazla 6 gün sürdüğü saptanmıştır (5).

Fonksiyon bozukluklarının tanısında morfometrik, davranışsal ve nörofizyolojik testlerden faydalanılabilir. Kortikal ve spinal SEP'ler, köklerin transkütan EMG'si, transkortikal elektirik veya magnetik stimülasyon, sfinkter EMG'si ve ürodinamik testler gibi elektrofizyolojik incelemeler ilave travma oluşturmaması açısından avantajlıdır. Ayrıca gece spazmları, huzursuzluk, uykuya dalma ve sürdürmede zorluk ve uyku apnesi gibi frenik sinir hasarında kan gazı monitorizasyonunun yararlılığı açıktır (94, 96, 97). Uzun traktüs monitorizasyonu (SER = spinal evoked responsa) ve lokal kan akımı ölçümlerinde geçici ve reversibl bulgular saptanabilir. Mekanizması henüz tam aydınlatılmamış olan progressif, metabolik ikincil yaralanmaların ise kalıcı nörolojik bulgulardan sorumlu olduğu sonucuna varılmıştır (98).

Tanı Yöntemleri:

Deneyisel çalışmalarda tanı yöntemleri direkt ve indirekt metodlar olarak iki başlık altında irdelenebilir.

A) Direkt yöntemler: Klinik, elektrofizyolojik, nöroradyolojik ve patolojik yöntemlerdir.

Klinik Yöntemler: Motor ve davranış fonksiyonlarının değerlendirilmesidir (95,99,100). Değerlendirmede Bederson sınıflaması, Tarlov ve modifiye Tarlov puanlaması, kombine davranış puanlaması, eğimi değiştirebilir düzlem testi kullanılır.

Elektrofizyolojik yöntemler: Elektrokortikografi, spinal ve kranial SEP'lerdir (80,94,96,97,101,102).

Nöroradyolojik yöntemler: Anjiografi, koloidal karbon yöntemi ile mikroanjiografi (4,86,103), Floresan izleme (60) ve omurilik kan akımı ölçümleridir (32,38,60,85). Kan akımı ölçümlerinde antipirin otoradyografik yöntem, mikroskop fotometre görüntüleme ve hidrojen temizleme tekniği kullanılmaktadır.

Patolojik ve elektron mikroskopik yöntemler (35)

B) İndirekt yöntemler:

Lipid peroksidasyon ürünleri: Volatil hidrokarbonların özofagus veya rektal yoldan gaz kromatografisi ile tespiti (62,66), malonik dialhedid (MDA) ve fluoresans veren ürünlerin tayini (104,105,106), oksijen tüketiminin polarografik ölçümü (66), ADP ve laktik asitin kimyasal luminesans ile ölçümü (50), High performance liquid chromatography (HPLC) (15), SOD aktivitesi ölçümü (107), β endorfin düzeyinin radioimmunoassay ile ölçümü (89), serbest radikallerin direkt olarak elektron spin rezonans ile ölçümü (62,108), morfometrik ölçümler (20), doku su içeriğinin hesaplanması (14,109) ve kalsiyumun atomik absorpsiyon spektroskopisi ile tayini (46) kullanılarak yapılır.

Tedavi Yöntemleri:

A) Glikokortikoidler: Antiödem, antioksidan, antiinflamatuar, lizozomal membran stabilizatörü olarak görev

yaparlar. Membranda stabilizasyonu sağlayan Na-K ATP-ase enziminin aktivitesini koruyarak lipid peroksidasyonunu inhibe eder. Ayrıca elektrolit dengesini sağlayıcı, kan basıncını arttırıcı, fosfolipaz enzimini inhibe edici ve hipofizer endorfinlerin salınımını azaltıcı etkileri ile sekonder hasarı azaltırlar. En çok kullanılan formu metilprednisolon ve deksametazondur (14,93,110,111).

B) Araşidonik asit metabolizması inhibitörleri: Araşidonik asit metabolizmasının muhtelif safhalarını inhibe ederek lipid peroksidasyonunu engellerler.

-Kortikosteroidler: Lipid peroksidasyonu ve AA metabolizması inhibitörü.

-Fosfolipaz enzim inhibitörleri: α tokoferol (PGF₂ α ve TXB₂ inhibitörü) (67,84,112,113,114,115), Tirilazad Mesylate (A novel 21-aminosteroid) (116,117), İndometasin (13,14) ve Mepacrine (45).

-Siklooksijenaz inhibitörleri: İndometasin, İbuprofen, Aspirin, BW 755 C, Meclofenamate, Furgrelate (TX sentetaz inhibitörü). Dazoxiben (TX sentetaz inhibitörü), OKY-1581 (TX sentetaz inhibitörü), AH23848 (TX reseptör antagonisti) (9,52,65).

-Lipooksijenaz inhibitörleri: BW 755 C, Nafazatrom (45), LY 171883 (LT reseptör antagonisti) (45)

-Katekolaminler (118)

C) Antioksidanlar ve radikal temizleyicileri:

-Antioksidanlar (Radikal oluşumunu engelleyen droglar):

*Ksantin oksidaz inhibitörleri: Allopurinol ve Oksipurinol (119)

*Demir bağlayıcı ajanlar: Katekolaminler (Dopamin), DFO (76,120,121), α '- α '-dipiridil, 1-10 fenantrolin, Sitrata, EDTA, Apotransferrin (118), Tirilazad Mesylate, U 74500 A (122), 2-3 dihidroksi benzoik asit, 2,2 bipiridin, Fenantrolin (76),

*CH-402 (123)

*Siyanidanol-3 (Catergen) (124)

-Radikal temizleyiciler;

*Hidroksil radikalı temizleyicileri: C vitamini (62,75), İndometasin, Mannitol (9,115) Tioüre (9,125), Benzoat (77), 1-histidin, 2-5 dimetilfuran (118), Katalaz (61,72,80), Gliserol, Dekstran (9), Dimetilsülfoksit (DMSO) (63)

*Süperoksit radikalı temizleyicileri: SOD (Orgotein=bovin SOD) (67,80,84), α tokoferol, C vitamini, DMSO, Tirilazad Meyslate, DFO

*H2O2 yıkımı yapan enzimler: Katalaz, Peroksidaz, GSH-Px ve GSH-Red. (73,77,126), Selenyum (Se) (GSH-Px'in yapısına katılarak) (93,114), Miyeloperoksidaz (65,84)

*Diğer radikal temizleyiciler: A vitamini (127), DMSO, Kaptopril (Anjiotensin converting enzim inhibitörü) (69), Siyanidanol-3 (Catergen)

D) Kalsiyum kanal blokerleri: Nifedipin, nikardipin, diltiazem vb. (44,47,128,129)

E) Diğer tedaviler: Heparin 45, Prostatiklin (vazodilatör) (130), Opioid antagonistleri (TRH, Naloksan ve Diğer tiroid hormonları) (11,110,131,132,133), Klonidin (134), Lidokain (51,135), Serotonin antagonistleri (136), Fenitoin (115,137), Aminofilin (138), İsopterenol (138), Hipotermi

(139,140,141), CH-402 (123), Elektrik akımı (142,143,144), EACA (Epsilon aminokaproik asit) (145), Hiperbarik oksijen (146), Hipertonik ajanlar (115,125) ve EAA'lerdir. EAA'lar için NMDA (N-Methyl-D-Aspartate), quisqualate ve kainate gibi reseptörler tespit edilmiş ve tedavi amacı ile bu reseptörlere selektif ve nonselektif antagonistler geliştirilmiştir. Eksitator aminoasit (EAA) antagonistleri 2-amino, 5-fosfonovaleik asit, 2-amino-fosfonoheptanoik asit, Kinureik asit, Dizocilpine maleate, Dekstorfan, Dekstorfan, Dekstrometorfan, CPP, Glisin ve Taurin'den oluşmaktadır (55,147,148).

KAYNAKLAR

- Roye WJ Jr, Dunn EL, Moody JA: Cervical spinal cord injury - a public catastrophe. *J. Trauma* 28:1260-1264, 1988
- Kraus JF, Franti CE, Riggins RS, et al: Incidence of traumatic spinal cord lesions. *J. Chronic Dis.* 28: 471-492, 1975
- Stover SL, Fine PR: The epidemiology and economics of spinal cord injury. *Paraplegia* 25:225-228, 1987
- Tator CH, Fehungs MG: Review of the secondary injury theory of acute spinal cord trauma with emphasis on vascular mechanisms. *3. Neurosurg.* 75: 15-26, 1991
- Sonntag VKH, Douglas RA: Management of spinal cord trauma in Stein BM, McComick PC, Winn HR, Mayberg M (eds): *Neurosurgery Clinics of North America Vol. 1, No.3, Philadelphia, WB Saunders Comp., 1990, pp: 729-750*
- Bohiman HH, Ducker TB: Spine and spinal cord injuries, in Rothman RH, Simeone FA (eds): *The Spine, 3rd. ed. Philadelphia: WB Saunders Comp., pp 973-1104, 1992*
- Montane I: Historical perspectives of spinal trauma. in Errico TJ, Bauer RD, Waugh T (eds): *Spinal Trauma, Philadelphia, JB Lippincott comp. 1991, pp: 1-9*
- Allen AR: Surgery of experimental lesions of the spinal cord equivalent to crush injury of fracture dislocation of the spinal column: A preliminary report. *JAMA* 57: 878-880, 1911
- Janssen L, Hansebout RR: Pathogenesis of spinal cord injury and newer treatments. *Spine* 14: 23-31, 1989
- Tator CH: Acute spinal cord injury in primates produced by an inflatable extradural cuff. *Can. J. Surg.* 16: 222-231, 1973
- Benzel EC, Lancon JA, Bairnsfather S, et al: Effect of dosage and timing of administration of naloxane on outcome in the rat ventral compression model of spinal cord injury. *Neurosurg.* 27-4: 597-601, 1990
- Delattre JY, Arbit E, Thaler HT, et al: A dose response study of dexamethasone in a model of spinal cord compression caused by epidural tumor. *3. Neurosurg.* 70: 920-925, 1989
- Siegal T, Shohami E, Shapira Y, et al: Indomethacin and dexamethasone treatment in experimental neoplastic spinal cord compression: Part 2. Effect on edema and prostoglandin synthesis. *Neurosurg.* 22-2: 334-339, 1988
- Siegal T, Siegal T, Shapira Y, et al: Indomethacin and dexamethasone treatment in experimental neoplastic spinal cord compression: Part 1. Effect on water content and specific gravity. *Neurosurg.* 22-2: 328-333, 1988
- Simpson RI, Robertson CS, Goodman IC: Spinal cord ischemia-induced elevation of amino acids: Extracellular measurement with microdialysis. *Neurochem. Res. Vol. 15, No 6: 635-639, 1990*
- Black P, Markowitz RS, Cooper V, et al: Models of spinal cord injury: Part 1. Static load technique. *Neurosurg.* 19: 752-762, 1986
- Hung TI, Lin HS, Bunegin L, et al: Mechanical and neurological response of cat spinal cord under static loading. *Surg. Neurol.* 17: 213-217, 1982
- Kushner H, Markowitz RS, Mechanic A, et al: Models of spinal cord injury: Part 2. A Mathematical model. *Neurosurg.* 19: 763-766, 1986
- Black P, Markowitz RS, Damjanoy I, et al: Models of spinal cord injury: Part 3. Dynamic load technique. *Neurosurg.* 22: 51-60, 1988
- Noble U, Wrathall JR: Spinal cord contusion in the rat: Morphometric analyses of alterations in the spinal cord. *Exp. Neurol.* 88:135-149, 1985
- Wrathall JR, Peffegrew RK, Harvey F: Spinal cord contusion in the rat: Production of graded, reproducible, injury groups. *Exp. Neurol.* 88:108-122, 1985
- Dolan ET, Transfeldt EE, Tator CH: The effect of spinal distraction on regional spinal cord blood flow in cats. *3. Neurosurg.* 53: 756-764, 1980
- Rivlin AS, Tator CH: Effect of duration of acute spinal cord compression in a new acute cord injury model in the rat. *Surg. Neurol.* 10: 39-43, 1978
- Collins WF: A review and update of experimental and clinical studies of spinal cord injury. *Paraplegia* 21: 204-219, 1983
- Senter HI, Venes IL: Loss of autoregulation and posttraumatic ischemia following experimental spinal cord trauma. *3. Neurosurg.* 50:198-206, 1979
- Young W, DeCrescito V, Tomasula 33: Effect of sympathectomy on spinal blood flow autoregulation and posttraumatic ischemia. *I. Neurosurg.* 56: 706-710, 1982
- Tator CH: Acute management of spinal cord injury. *Br. J. Surg.* 77: 485-486, 1990
- Dolan EJ, Tator CH: The treatment of hypotension due to acute experimental spinal cord compression injury. *Surg. Neurol.* 13: 380-384, 1980
- Rawe SE, Perot PL: Pressor response resulting from experimental contusion injury to the spinal cord. *3. Neurosurg.* 50: 58-63, 1979
- Guha A, Tator CH: Acute cardiovascular effects of experimental spinal cord injury. *I. Trauma* 28: 481-490, 1988
- Tibbs PA, Young B, Todd EP, et al: Studies of experimental cervical cord transection Part4: Effects of cervical spinal cord transection on myocardial blood flow anesthetized dogs. *I. Neurosurg.* 52:197-202, 1980

32. Guha A, Tator CH, Rochon S: Spinal cord blood flow and systemic blood pressure after experimental spinal cord injury in rats. *Stroke* 20: 372-377, 1989
33. Osterholm IL, Mathews GJ: Altered norepinephrine metabolism following experimental spinal cord injury. Part 1: Relationship to hemorrhagic necrosis and postwounding neurological deficits. *Neurosurg.* 36: 386-394, 1972
34. Osterholm IL, Mathews GJ: Altered norepinephrine metabolism following experimental spinal cord injury. Part 2: Protection against traumatic spinal cord hemorrhagic necrosis by norepinephrine synthesis blockade with alpha methyl tyrosine. *Neurosurg.* 36: 395-401, 1972
35. Dohrmann GJ, Wagner FC, Bucy PC: The microvasculature in transitory traumatic paraplegia. An electron microscopic study in the monkey. *Neurosurg.* 35: 263-271, 1971
36. Wallace MC, Tator CH, Frazee P: Relationship between posttraumatic ischemia and hemorrhage in the injured rat spinal cord as shown by colloidal carbon angiography. *Neurosurg.* 18: 433-439, 1986
37. Hall ED, Wolf DL: A pharmacological analysis of the pathophysiological mechanisms of posttraumatic spinal cord ischemia. *Neurosurg.* 64: 951-961, 1986
38. Rivlin AS, Tator CH: Regional spinal cord blood flow in rats after severe cord trauma. *Neurosurg.* 49: 844-853, 1978
39. Iizuka H, Yamamoto H, Iwasaki Y, et al: Evolution of tissue damage in compressive spinal cord injury in rats. *Neurosurg.* 66: 595-603, 1987
40. Freeman BA, Crapo JD: Biology of disease. Free radicals and tissue injury. *Lab. Invest.* 47-5: 412-426, 1982
41. Lewis DL, Lechleiter ID, Kim D, et al: Intracellular regulation of ion channels in cell membranes. *Mayo Clin. Proc.* 65: 1127-1143, 1990
42. Salzman SK, Hiroflij E, Lladó-Eckman C, et al: Monoaminergic responses to spinal trauma. *Neurosurg.* 66: 431-439, 1987
43. Yashon D, Bingham WG, Faddoul EM, et al: Edema of the spinal cord following experimental impact trauma. *Neurosurg.* 38: 693-697, 1973
44. Black P, Markowitz RS, Finkelstein SD, et al: Experimental spinal cord injury: Effect of a calcium channel antagonist (Nifedipine). *Neurosurg.* 22-1: 61-66, 1988
45. Faden M: Pharmacotherapy in spinal cord injury: A critical review of recent developments. *Clin. Neuropharmacol.* 10: 193-204, 1987
46. Happel RD, Smith K, Banik NL, et al: Calcium accumulation in experimental spinal cord trauma. *Brain Res.* 211: 476-479, 1981
47. Stokes BT, Fox P, Hollinden G: Extracellular calcium activity in the injured spinal cord. *Exp. Neurol.* 80: 561-572, 1983
48. Young W, Koreh I: Potassium and calcium changes in injured spinal cords. *Brain Res.* 365: 42-53, 1986
49. Braughler TM, Hall ED: Lactate and pyruvate metabolism in the injured cat spinal cord before and after a single large intravenous dose of methylprednisolone. *Neurosurg.* 59: 256-261, 1983
50. Braughler TM, Hall ED: Central nervous system trauma and stroke. 1. Biochemical consideration for oxygen radical formation and lipid peroxidation. *Free Radic. Biol. Med.* 6: 289-301, 1989
51. Ceylan S, Kalelioglu M, Aktürk G: Medical treatment of acute spinal cord injuries. *Res. Exp. Med.* 111-119, 1990
52. Hall ED, Braughler TM: Central nervous system trauma and stroke 2. Physiological and pharmacological evidence for involvement of oxygen radicals and lipid peroxidation. *Free Radic. Biol. Med.* 6: 303-313, 1989
53. Baethmann A, Maier-Hauff K, Kempf O, et al: Mediators of brain edema and secondary brain damage. *Crit. Care Med.* 16: 972-978, 1988
54. De Riu PL, Petrucci V, Palmieri G, et al: Beta endorphin in experimental canine spinal ischemia. *Stroke* 20: 253-258, 1989
55. Faden M, Simon RI: A potential role for excitotoxins in the pathophysiology of spinal cord injury. *Ann. Neurol.* 23: 623-626, 1988
56. Kurihara M: Role of monoamines in experimental spinal cord injury in rats. Relationship between Na⁺-ATPase and lipid peroxidation. *Neurosurg.* 62: 743-749, 1985
57. Siegal T, Siegal T: Participation of serotonergic mechanisms in the pathophysiology of experimental neoplastic spinal cord compression. *Neurol.* 41: 571-580, 1991
58. Ikeda Y, Anderson JH, Long DM: Oxygen free radicals in the genesis of traumatic and peritumoral brain edema. *Neurosurg.* 24-5: 679-685, 1989
59. Chen ST, Hsu CY, Hogan EL, et al: Thromboxane, prostacyclin and leukotrienes in cerebral ischemia. *Neurology* 36: 466-470, 1986
60. Hsu CY, Halushka PV, Hogan EL, et al: Alteration of thromboxane and prostacyclin levels in experimental spinal cord injury. *Neurol.* 35: 1003-1009, 1985
61. Halliwell B: Oxygen is poisonous: The nature and medical importance of oxygen radicals. *Med. Lab. Sci.* 41: 157-171, 1984
62. Southorn PA: Free radicals in medicine 1. Chemical nature and biologic reactions. *Mayo Clin. Proc.* 63: 381-389, 1988
63. Coles IC, Anmed SN, Mehta HU, et al: Role of free radical scavenger in protection of spinal cord during ischemia. *Ann. Thorac. Surg.* 41: 551-556, 1986
64. Cross CE, Halliwell B, Borish ET, et al: Oxygen radicals and human disease. *Ann. Int. Med.* 107: 526-545, 1987
65. Halliwell B, Hoult JR, Blake DR: Oxidants, inflammation and anti-inflammatory drugs. *Faseb J.* 3: 2867-2873, 1988
66. Sevanian A, Hochstein P: Mechanism and consequences of lipid peroxidation in biological systems. *Ann. Rev. Nutr.* 5: 365-390, 1985
67. Halliwell B, Gutteridge TM: Lipid peroxidation, oxygen radicals, cell damage and antioxidant therapy. *The Lancet*

- 23:1396-1397, 1984
68. Kogure K, Arai H, Abe K, et al: Free radical damage of the brain following ischemia. *Prog. Brain Res.* 63: 237-259, 1985
 69. Bagchi D, Prasad R, Das DK: Direct scavenging of free radicals by captopril an angiotensin converting enzyme inhibitor. *Biochemical and Biophys. Res. Comm.* 158-1: 52-57, 1989
 70. Choi D: Free radicals. *Stroke* 21 (Suppl 3): 88-89, 1990
 71. Fridovich I: The biology of oxygen radicals. *Science* 201: 875-880, 1978
 72. Marx IL: Oxygen free radicals linked to many diseases. *Science* 235: 529-531, 1987
 73. Romero F3, Monsalve E, Hermenegilo C, et al: Oxygen toxicity in the nervous tissue: Comparison of the antioxidant defense of rat brain and sciatic nerve. *Neurochem. Res.* 16-2: 157-161, 1991
 74. Babbs CF: Role of iron ions in the genesis of reperfusion injury following successful cardiopulmonary resuscitation: Preliminary data and a biochemical hypothesis. *Ann. Emerg. Med.* 14: 777-783, 1985
 75. Halliwell B, Gutteridge JMC: Oxygen radicals and the nervous system. *Trends Neurosci.* 8:22-26, 1985
 76. Ikeda Y, Ikeda K, Long DM: Comparative study of different iron-chelating agents in cold-induced brain edema. *Neurosurg.* 24-6: 820-824, 1989
 77. Minotti G, Aust SD: The role of iron in the initiation of lipid peroxidation. *Chemistry and Physics of lipids* 44: 191-208, 1987
 78. Williams RE, Zweier IL, Flaherty IF: Treatment with deferoxamine during ischemia improves functional and metabolic recovery and reduces reperfusion-induced oxygen radical generation in rabbit hearts. *Circulation* 83:1006-1014, 1991
 79. Engerson TD, McKelvey TG, Rhyne DB, et al: Conversion of xanthine dehydrogenase to oxidase in ischemic rat tissues. *3. Clin. Invest.* 79:1564-1570, 1987
 80. Singh R, Pathak DN: Lipid peroxidation and glutathion peroxidase, glutathion reductase, superoxide dismutase, catalase, and glucose-6-phosphate dehydrogenase activities in FeCl₃-induced epileptogenic foci in rat brain. *Epilepsia* 31(1): 15-26, 1990
 81. Demediuk P, Saunders RD, Clendenon NR, et al: Changes in lipid metabolism in traumatized spinal cord. *Prog. Brain Res.* 63: 211-226, 1985
 82. Demopoulos HB, Flamm ES, Pietromigro DD, et al: The free radical pathology and microcirculation in major central nervous system disorders. *Acta Physiol. Scand. Suppl.* 492: 91-119, 1980
 83. Means ED, Anderson DK: Neuronophagia by leukocytes in experimental spinal cord injury. *3. Neuropathol. Exp. Neurol.* 42: 707-719, 1983. Dohrmann GJ, Wick KM, Bucy PC: Spinal cord blood flow patterns in experimental traumatic paraplegia. *3. Neurosurg.* 38: 52-57, 1973
 84. Southorn PA: Free radicals in medicine 2. Involvement in human disease. *Mayo Clin. Proc.* 63: 390-408, 1988
 85. Dohrmann GI, Wick KM, Bucy PC: Spinal cord blood flow patterns in experimental traumatic paraplegia. *3 Neurosurg.* 38: 52,57, 1973
 86. Fairholm DI, Tumbull IM: Microangiographic study of experimental spinal cord injuries. *3. Neurosurg.* 35: 277-286, 1971
 87. Griffiths IR, Miller R: Vascular permeability to protein and vasogenic oedema in experimental concussive injuries to the canine spinal cord. *3. Neurol. Sci.* 22: 291-304, 1974
 88. Sutton LN, Welsh F, Bruce DA: Bioenergetics of acute vasogenic edema. *1. Neurosurg.* 53:470-476, 1980
 89. Griffiths IR: Vasogenic edema following acute and chronic spinal cord compression in the dog. *3. Neurosurg.* 42:155-165, 1975
 90. Kobrine M, Doyle TF, Martins AM: Local spinal cord blood flow in experimental traumatic myelopathy. *3. Neurosurg.* 42:144-149, 1975
 91. Lockie GE, Yashon D, Feldman RA, et al: Ischemia in primate spinal cord injury. *3. Neurosurg.* 34: 614-617, 1971
 92. Ducker TB, Kindt GW, Kemps LG: Pathological findings in acute experimental spinal cord trauma. *3. Neurosurg.* 35: 700-707, 1971
 93. Saunders RD, Dugan LL, Demediuk P, et al: Effects of methylprednisolone and the combination of alpha tocopherol and selenium on arachidonic acid metabolism and lipid peroxidation in traumatized spinal cord tissue. *3. Neurochem.* 49: 24-31, 1987
 94. Frascarelli M, Oppido PA, Rocchi L, et al: Chronic damage after spinal trauma in rat: Neurophysiological and ultrastructural investigations. *3. Neurosurg. Sci.* 34:1-6, 1990
 95. Gale K, Kerasidis H, Wrathal JR: Spinal cord contusion in the rat: Behavioral analysis of functional neurologic impairment. *Exp. Neurol.* 88:123-124, 1985
 96. Iizuka H, Yamamoto T, Iwasaki Y, et al: Experimental spinal cord injury: Quantitation of axonal damage by automated image analysis. *3. Neurosurg.* 64: 304-308, 1986
 97. Jamal GA: Spinal cord neurophysiology. *Curr. Opin. Neurol. Neurosurg.* 4: 617-620, 1991
 98. Kobrine IA, Bernstein SI: *Experimental spinal cord injury, in Wilkins RH, Rengachary SS (eds): Neurosurgery, ed. 1. New York, Vol: 2, Mc Graw Hill Book Comp. 1985, pp: 1694-1700*
 99. Faden AI, Iacops TJ, Smith MI, et al: Comparison of thyrotropin-releasing hormone and dexamethasone treatments in experimental spinal injury. *Neurol.* 33: 673-678, 1983
 100. Means ED, Anderson DK, Waters TR, et al: Effect of methylprednisolone in compression trauma to the feline spinal cord. *3. Neurosurg.* 55: 200-208, 1981
 101. Moffat B: Spinal cord injury. *Curr. Op. in Neurol. and Neurosurg.* 4: 608-611, 1991
 102. Zileli M, Dalbasti T, Övül İ: Deneyisel omurilik yaralanmalarında Naloxonemin etkisi. *E. Norol. Bil.vD.* 1: 21-26, 1985

103. Fried LC, Goodkin R: Microangiographic observations of the experimentally traumatized spinal cord. *J. Neurosurg.* 35: 709-714, 1971
104. Ben-Shachar D, Riederer P, Youdim MBH: Iron-melanin interaction and lipid peroxidation: Implications for Parkinson's disease. *J. Neurochem.* 57:1609-1614, 1991
105. Goldberg WI, Dickens BF, Tadvalkar G, et al: Free radical-induced injury to C6 glioma cells. *Neurosurg.* 29-4: 532-537, 1991
106. Subbarao KV, Richardson IS: Iron-dependent peroxidation of rat brain. A regional study. *J. Neurosci. Res.* 26: 224-232, 1990
107. Goldstein S, Michel C, Bors W, et al: A critical reevaluation of some assay methods for superoxide dismutase activity. *Rad. Biol. & Med.* 4: 295-303, 1988
108. Awasthi D, Church D, Torbati D, et al: The generation of free radicals in experimental traumatic brain injury. *J. Neurosurg.* 70: 323A, 1989
109. Ciuffi M, Gentilini G, Franchi-Michelini S, et al: Lipid peroxidation induced "in Vivo" by iron-carbohydrate complex in the rat brain cortex. *Neurochem. Res.* 16-1: 43-49, 1991
110. Bracken MB, Shepard MI, Collins WF, et al: 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.* 76: 23-31, 1992
111. Hall ED: The neuroprotective pharmacology of methylprednisolone. *J. Neurosurg.* 76: 13-22, 1992
112. Dillard CI, Hu ML, Tappel AL: Vitamin E, Diethylmaleate and bromotracheloromethane interactions in oxidative damage in vivo. *Free Rad. Biol. & Med.* 10: 51-60, 1991
113. Erin AN, Spirin MM, Tabidze LV, et al: Formation of alpha tocopherol complexes with fatty acids. A hypothetical mechanism of stabilization of biomembranes by vitamin E. *Biochimica et Biophysica Acta* 774: 96-102, 1984
114. İzgi N, Bozboga M, Hamamcioglu MI, et al: The effects of selenium and alpha tocopherol on the free radicals in an experimental model of acute spinal cord injury. *Turkish Neurosurg.* 1: 119-123, 1990
115. Suzuki I, Abiko H, Mizoi K, et al: Protective effect of phenytoin and its enhanced action by combined administration with mannitol and vitamin E in cerebral ischemia. *Acta Neurochir. (Wien)* 88: 56-64, 1987
116. Anderson DK, Braughler TM, Hall ED, et al: Effects of treatment with U-74006 on neurological outcome following experimental spinal cord injury. *J. Neurosurg.* 69: 562-567, 1988
117. Hall ED: Effects of 21-aminosteroid U-74006F on posttraumatic spinal cord ischemia in cats. *J. Neurosurg.* 68: 462-465, 1988
118. Zaleska MM, Floyd RA: Regional lipid peroxidation in rat brain in vitro: Possible role of endogenous iron. *Neurochem. Res.* 10-3: 397-410, 1985
119. Das DK, Engelman RM, Clement R, et al: Role of xanthine oxidase inhibitor as free radical scavenger: A novel mechanism of action of allopurinol and oxypurinol in myocardial salvage. *Biochem. Biophys. Res. Comm.* 148-1: 314-319, 1987
120. Vollmer DG, Hongo K, Ogawa H, et al: A study of the effectiveness of the iron-chelating agent deferoxamine as vasospasm prophylaxis in a rabbit model of subarachnoid hemorrhage. *Neurosurg.* 28-1: 27-32, 1991
121. Yatscoff RW, Wayne EA, Tenenbein M: An objective criterion for the cessation of deferoxamine therapy in the acutely iron poisoned patient. *Clin. Toxicol.* 29: 1-10, 1991
122. Braughler TM, Pregenzer IF, Chase RL, et al: Novel 21-aminosteroids as potent inhibitors of iron-dependent lipid peroxidation. *J. Biol. Chem.* 262: 10438-10440, 1987
123. Blazovics A, Somogyi D, Ambrus D, et al: The effect of CH 402 dihydroquinoline type antioxidant on the activity of Na-K-ATP-ase and Mg-ATP-ase of rat brain subcellular fractions in the presence and absence of ascorbic acid. *Acta Physiol. Hungarica* 73: 3-7, 1989
124. Blazovics A, Vereckel A, Cornides A, et al: The effect of (+) cyanidanol-3 on the Na-K-ATP-ase and Mg-ATP-ase activities of the rat brain in the presence and absence of ascorbic acid. *Acta Physiol. Hungarica* 73: 9-14, 1989
125. Joyner I, Freeman LW: Urea and spinal cord trauma. *Neurol.* 13: 69-72, 1963
126. Ben-Shachar D, Eshel G, Finberg IPM, et al: The iron chelator desferrioxamine (Desferal) retards 6-hydroxydopamine-induced degeneration of nigrostriatal dopamine neurons. *J. Neurochem.* 56: 1441-1444, 1991
127. D'Aquino M, Dunster C, Willson RL: Vitamin A and glutathione-mediated free radical damage: Competing reactions with polyunsaturated fatty acids and vitamin C. *Biochem. Biophys. Res. Comm.* 161-3: 1199-1203, 1989
128. Faden AI, Iacops TJ, Smith MI: Evaluation of the calcium channel antagonist nimodipine in experimental spinal cord ischemia. *J. Neurosurg.* 60: 796-799, 1984
129. Zager EL, Ames A: Reduction of cellular energy requirements. Screening for agents that may protect against CNS ischemia. *J. Neurosurg.* 69: 568-579, 1988
130. Werns SW, Lucchesi BR: Leukocytes, oxygen radicals and myocardial injury due to ischemia and reperfusion. *Free Rad. Biol. & Med.* 4: 31-37, 1988
131. Faden AI, Iacops TJ, Holaday IW: Thyrotropine-releasing hormone improves neurologic recovery after spinal trauma in cats. *N. Eng. J. Med.* 309: 1063-1067, 1981
132. Flamm ES, Young W, Demopoulos HB, et al: Experimental spinal cord injury: Treatment with naloxane. *Neurosurg.* 10: 227-231, 1982
133. Tator CH, Vander Jagt RHC: The effect of exogenous thyroid hormones on functional recovery of the rat after acute spinal cord compression injury. *J. Neurosurg.* 53: 381-384, 1980
134. Naftchi NF: Functional restoration of the traumatically injured spinal cord in rats by clonidine. *Science* 217: 1042-1047, 1982
135. Kohnne AI, Evans DE, Le Gyrs DC, et al: Lidocaine on experimental spinal cord injury. *J. Neurosurg.* 60: 595-601, 1984
136. Zivin JA: Cyproheptadine reduces or prevents ischemic

- central nervous system damage. *Neurol.* 35:584-587 1985
137. Gerber AM, Olson WL, Harris IH: Effect of phenytoin on functional recovery after experimental spinal cord injury in dogs. *Neurosurg.* 7: 472-476, 1980
138. Dow-Edwards D, DeCrescito V, Tomasula II, et al: Effect of aminophylline and isoproterenol on spinal cord blood flow after impact injury. I. *Neurosurg.* 53: 385-390, 1980
139. Albin MS, White RI, Acosta-Rua G, et al: Study of functional recovery produced by delayed localized cooling after spinal cord injury in primates. I. *Neurosurg.* 29:113-119, 1968
140. Busto R, Globus MYT, Dietrich WD, et al: Effect of mild hypothermia on ischemia-induced release of neurotransmitters and free fatty acids in rat brain. *Stroke* 20: 904-910, 1989
141. Hansabout RR, Tanner AI, Romero-Sierra C: Current status of spinal cord cooling in the treatment of acute spinal cord injury. *Spine* 9: 508-511, 1984
142. Borgens RB, Roederer E, Cohen MI: Enhanced spinal cord regeneration in lamprey by applied electric fields. *Science* 213: 611-617, 1981
143. Fehlings MG, Tator CH, Linden RD: The effect of direct-current field on recovery from experimental spinal cord injury. 3. *Neurosurg.* 68: 781-792, 1988
144. Wallace MC, Tator CH, Piper I: Recovery of spinal cord function induced by direct current stimulation of the injured rat spinal cord. *Neurosurg.* 20: 878-884, 1987
145. Campbell IB, DeCrescito V, Tomasula II, et al: Effects of antifibrinolytic and steroid therapy on the contused spinal cord of cats. 3. *Neurosurg.* 40: 726-733, 1974
146. Gamache FW Jr., Myers RAM, Ducker TB, et al: The clinical application of hyperbaric oxygen therapy in spinal cord injury. A preliminary report. *Surg. Neurol.* 15: 85-87, 1981
147. George CI, Goldberg MJ, Choi DW, et al: Dextromethorphan reduces neocortical ischemic neuronal damage in vivo. *Brain Res.* 440: 375-379, 1988
148. Steinberg GK, George CI, DeLaPaz R, et al: Dextromethorphan protect against cerebral injury following transient focal ischemia in rabbits. *Stroke* 19:1112-1118, 1988