

DENEYSEL AKUT MEDULLA SPİNALİS TRAVMASINDA NİMODİPİNİN LİPİD PEROKSİDASYON ÜZERİNE ETKİSİ

E. TOMATIR¹, S. ÇOBANOĞLU², M. İMER³, S. ÖZAKBAŞ³, A. KULALI²,

ÖZET

Bu çalışmamızda; bir kalsiyum antagonisti olan nimodipin'in lipid peroksidasyonu üzerinden etkisini gösteren, serbest oksijen radikallerinin başlattığı patolojik sürece katkılarını ve tedavide alabileceği rolü incelemeyi amaçladık.

Bu amaçla çalışmamızda, çiftlikte yetiştirilmiş, sağlıklı yaşları 6-9 ay, ağırlıkları ise 1600-2400 gr arasında değişen, dişi ve erkek karışık 20 adet tavşan kullanıldı.

Denekler eşit sayıda 2 gruba ayrıldı. Kontrol grubuna travmadan sonra 1. dakika içinde Nimodipin'e eş volumde serum fizyolojik, tedavi grubuna 0.2mg/kg Nimodipin, intraperitoneal uygulandı. Her iki grupta da, travmanın 1. saati sonunda, travma oluşturmuş medulla spinalis parçası çıkartılarak, malondialdehit tayini için -80°C'deki derin dondurucuya yerleştirildi. Nöral dokudaki lipid peroksit miktarı; MDA cinsinden, TBA yöntemiyle belirlendi.

Çalışmamızın sonunda elde edilen MDA değerleri açısından istatistiksel olarak önemli bir fark saptanmadı. Bu da bize Nimodipin'in lipid peroksidasyonunu inhibe edici etkisinin olmadığını düşündürdü.

Anahtar Kelimeler: Nimodipine, Spinal Kord Yaralanması, Tavşan

SUMMARY

EFFECT OF NIMODIPINE ON LIPID PEROXIDATION IN EXPERIMENTAL SPINAL CORD TRAUMA

Aim of this study was to investigate the effect of nimodipine, a calcium channel blocker, on lipid peroxidation in experimental spinal cord trauma.

In our study, used twenty rabbits (each weighing 1600-2400gm, 6-9 months of age, mixed male and female), and divided into two equal group. We used normal saline

1 Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroşirürji Anabilim Dalı Araştırma Görevlisi-
EDİRNE

2 Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nöroşirürji Anabilim Dalı Doçent Doktor
EDİRNE

3 Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nöroşirürji Anabilim Dalı Uzm. Dr. EDİRNE

equal to the volume of nimodipine after experimental spinal cord trauma within first minute in control group and 0.2 mgm/kg nimodipine, administered intraperitoneally after clip compression injury within one hour in experiment group.

Part of the medulla spinalis was removed after clip compression injury within one hour and all of the specimen was kept in deep freeze at -80°C. Amount of the lipid peroxide in neural tissue was determined as MDA by TBA. In conclusion, we thought that nimodipine was not effective on the inhibition of lipid peroxidation.

Key Words: Nimodipine, Spinal Cord Injury, Rabbit.

GİRİŞ

Gelişen teknoloji yaşamı her alanda kolaylaştırmayı amaçlarken; beraberinde getirdiği savaş, trafik, iş ve spor kazaları sonucu gelişen akut medulla spinalis travmalarına, travmanın yarattığı nörolojik sekellere sosyo-ekonomik problemlere çözüm arayışını sürdürmektedir.

Multipl travmalı hastaya yaklaşımda unutulmaması gereken, aksi ispat edilene dek bunun bir akut medulla spinalis travması olabileceğinin kabul edilmesidir. Tanısında genellikle gecikildiğinden, ölümler ya da ağır sekeller travma yerinde oluşmakta, hastanın transportu anında; prognozu belirlemede kıymetli olan ilk saatler uygun olmayan davranışlar ve tedavilerle harcanmaktadır.

Travma anında oluşan primer hasar; direkt biyomekanik faktörler ile ilgili süreç olup önlenememektedir. Sekonder hasarı ortaya çıkaran otodestruktif mekanizmaların daha iyi anlaşılmasına yönelik çabalar tedavi yaklaşımlarına yeni boyutlar kazandırmasına rağmen, klinik iyileşme üzerine etkili olabilecek tedavi protokolü henüz saptanamamıştır (1, 2, 3, 4).

Biz bu çalışmamızda, Demopoulos ve arkadaşlarının, post-travmatik nöronal dejenerasyonu, serbest oksijen radikallerinin neden olduğu lipid peroksidasyonuna bağlamış olmalarından hareketle; post-travmatik iskemi patogenezinde ve iskemik hücre ölümünde önemli rol oynayan Ca⁺⁺ iyonunun, lipid peroksidasyonundaki yeri ve önemini, Santral Sinir Sistemi için Sitoprotektif özelliği kanıtlamış 1,4 dihidropiridin türevi kalsiyum kanal blokeri olan Nimodipin kullanarak göstermeye çalıştık (5, 6).

MATERYAL VE METOD

Çalışmamızda, çiftlikte yetiştirilmiş, sağlıklı, yaşları 6-9 ay, ağırlıkları ise 1600-2400 gr arasında değişen, dişi ve erkek karışık 20 adet tavşan kullanıldı.

Denekler eşit sayıda 2 gruba ayrıldı. (K: Kontrol grubu, T: Tedavi grubu) Kontrol grubuna travmadan sonraki 1. dakika içinde Nimodipin'e eş volümde serum fizyolojik, tedavi grubuna 0.2 mg/kg Nimodipin (Nimotop S-Bayer), intraperitoneal uygulandı. Her iki grubda da, travmanın 1. saati sonunda, travma oluşturulmuş medulla spinalisler çıkartılıp, malondialdehit tayini için -80°C'deki derin dondurucuya yerleştirilerek, muhafazaya alındı.

Ayrıca histopatolojik olarak travmatik değişiklikleri saptamak için; 1 adet denekten travma oluşturulduktan 1 saat sonra medulla spinalis çıkarılarak %10 luk formaldehit içinde tespit edildi. Rutin takip işlemleri sonrasında elde edilen parafin bloklardan 5 mikronluk kesitler hazırlandı. Kesitler hematoksilin eozin ile boyanarak ışık mikroskopunda incelendi.

Cerrahi İşlem: Denekler, 40 mg/kg Sodium Thiopentone BP (Pentothal Sodium, Abbott) intraperitoneal verilerek uyutulup prone pozisyonda tespit edildi. Alt servikal bölgeden başlayıp, tüm torakal bölgeyi içine alan median cilt, ciltaltı kesi yapıldı. Paravertebral adaleler dekole edilip, vertebral posterior elemanlar ortaya kondu. Orta ve alt torakal bölgeler arasında, 5 seviyeli laminektomi ve fasetektomi yapıldı. (Resim 1). Bu işlemler esnasında medulla spinaliste travma oluşmamasına azami özen gösterildi. Medulla spinaliste, orta torakal seviyede kapa-basıncı 110 gr olan düz Yaşargil anevrizma klibinin (Aesculap, FE 710) sagittal planda ekstradural 1 dakika süreyle tatbikiyle lezyon oluşturuldu. Klip alındığında sirküler kontüzyon alanının olduğu görüldü. Tüm deneklerde travmanın 1. saati sonunda, medulla spinalisleri travma bölgesinin 1 cm üst ve 2 cm alt bölümlerini içerecek şekilde, vertebral kolonla birlikte çıkartılıp, önceden kodlanmış alüminyum kağıda sarıldı ve süratle -80°C'deki derin dondurucuya yerleştirildi.

Tüm deneklerde Tarlov skorlamasına göre Tarlov-O parapleji geliştiği görüldü (7, 8, 9).



Resim 1. Paravertebral adaleler dekolle edildikten sonraki görünüm.

Materyalin Muhafazası: Örnekler, -80°C 'de derin dondurucuya yerleştirildi. Lipid peroksit tayinine kadar, enzimatik reaksiyonların durdurulması amacıyla bu ortamda saklandı.

Lipit Peroksit Tayini: Nöral dokuda, lipid peroksit miktarı TBA yön-temiyle belirlendi. MS örnekleri, kemik yapı içinden çıkarılarak, $\%10$ 'luk Triklor asetik asit (TCA) ile (1 gr nöral doku+ağırlığın 10 katı hacminde ml TCA'ya tamamlanarak) Ultra-Turrax doku homojenizatörü ile homojenize edildi. Homojenat, 3000 devir/dakika, $+4^{\circ}\text{C}$ 'de 15 dakika santrifüje edildi. Oluşan süzuntu alınıp, eşit hacimde $\%0.67$ 'lik tiobarbitrik asit (TBA) ilave edildi. Karışım kaynayan su banyosunda 15 dakika tutuldu (Bu arada karışımın pembeleştiği görüldü). Örneklerin sıcaklığı oda ısısına düşüğünde, Spektrofotometre (Shimadzu-UV 15002) 532 nm 'de absorbansiyon değerleri okundu. Okunan değerler $1,56 \times 10^5 \text{ M}^{-1} \text{ cm}^{-1}$ spesifik katsayı ile çarpılarak, nmol/gr doku cinsinden malondialdehit (MDA) seviyeleri tespit edildi (10, 11, 12, 13).

İstatistik Çalışma: Araştırmada elde edilen kantitatif sonuçların istatistiksel anlamlılık dereceleri; denek sayısının 30'un altında olması nede-

niyle non-parametrik bir test olan "Mann-Whitney U" kullanılarak değerlendirildi.

P değerinin %5'ten küçük olması istatistiksel açıdan anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

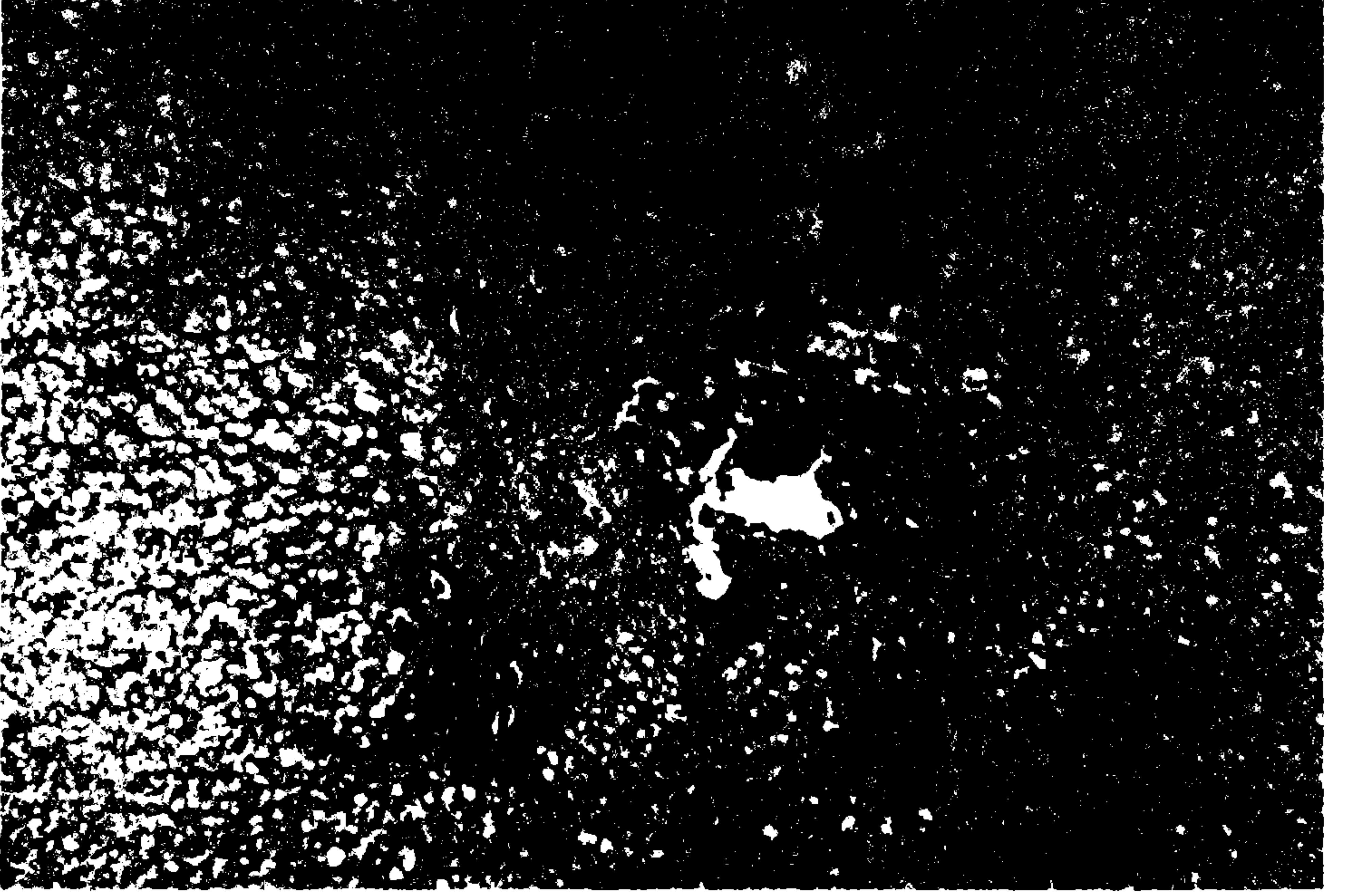
Tablo I'de kontrol ve tedavi grubundan elde edilen MDA değerleri görülmektedir. Tedavi grubunda ortalama MDA değeri: 19460 ± 39.400 nm (11.200-19800-25.100, n=10). kontrol grubunda ortalama MDA değeri: 21.400 ± 62.300 nmol/gr doku (10.300-23.100-30.600, n=10) bulunmuştur.

Tablo I: Kontrol ve Tedavi gruplarında Medulla Spinalis dokusunda ölçülen MDA* değerleri (nmol/gr. doku).

Denek no	Kontrol grubunda	Tedavi grubunda
1	23 900	20 700
2	22 500	18 100
3	23 700	18 400
4	28 200	25 100
5	20 300	21 400
6	25 000	19 200
7	15 300	11 200
8	30 600	17 300
9	17 500	20 400
10	17 300	24 600
ortalama ± st. sapma	21 400 ± 62.3	19 640 ± 39.4
(* malon di aldehit)		

Denek sayısının 30'dan az olması nedeniyle, kontrol ve tedavi gruplarının ortalama MDA değerleri, Mann-Whitney U testiyle karşılaştırılmıştır. İstatistiksel analiz sonucu iki ortalama arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır. (Mann-Whitney U testi; $z=0.56$, $P=0.571$)

Histopatolojik değerlendirmede, gri maddede belirgin hemorajik alanlar, mikrokavitasyonlar, ak maddede ödem saptandı (Resim 2).



Resim 2. Travma sonrası gri maddede hemorajik alanlar, mikrokavitasyon ve ak madde de ödem (Hematoksilen-Eozin, X 250).

TARTIŞMA

Allen'in medulla spinalis travmasını laboratuvara taşınmasıyla başlayan araştırmalar, travmanın oluşturduğu primer hasarı takip eden sekonder mekanizmaları anlama üzerinde yoğunlaşmıştır.

Nöral dokunun otodestürüksiyonuna yol açan sekonder mekanizmalar, iskemiyle sonuçlanmaktadır. İleri sürülen sekonder mekanizmaların çeşitliliği, tedavi arayışı içinde olan araştırmacıları oldukça farklı ilaç gruplarını denemeye yöneltmiştir. Sonuçta, laboratuvar dışına çıkıp ta, klinik tedavi protokolüne girebilecek "Mucize Tedavi" henüz bulunamamıştır.

Tedavide yaklaşım, beyaz cevherde gelişen iskemiye önlemeye yönelik olmuştur. Bu amaçla kullanılmış tedavi modalitelerini şu başlıklarla özetleyebiliriz (14, 15, 16, 17, 18, 19, 20).

- 1- Kalsiyum geçişinin bloke edilmesi.
- 2- Hipoperfüzyonun önlenmesi.
- 3- Asidozun önlenmesi
- 4- Eksitator nörotransmitterlerin blokajı.
- 5- Serbest oksijen radikallerinin yıkılması ve mikrovasküler lipid peroksidasyonunun inhibisyonu.
- 6- Ödem önlenmesi.
- 7- Vazoaktif prostanooidlerin (TXA₂, PGF₂ alfa gibi) sentezinin engellenmesi.

Daha önce yapılan araştırmalarda, sekonder mekanizmaların durdurulabilmesi için denenmiş ajanların başlıcaları şunlardır; Kortikosteroidler (9, 16, 21, 22, 23, 24, 25), Lidokain (14, 26, 27, 28, 29, 30), Vit E ve Selenyum (16, 22), Naloksan (8, 9, 14, 30, 31), TRH (9), Mannitol (28, 32), Barbituratlar (28), Hipotermi (14, 30), Nalorfin (18), Fenil Metil Sülfonil (33), MK 801 ve dekstrometorfan (15, 33, 34), direkt elektrik akımı (15, 35), U-74006F, U-72099E, U-74500A (16, 21, 22, 36), C vit. (13), transplan-tasyon (7, 29).

Ayrıca Ibuprofen, Meclofenomate, Tiopental, Magnezyum, EACA, Leupeptin, Bestatin, Dekstran 40, Aminofilin, Isoproterenol, Gamma Hidroksibutirat Pentobarbital, tedavide denenmişlerdir (16, 17, 22, 30, 32, 37, 38).

Sekonder otodestruktif süreçte önemli rol oynayan Ca⁺⁺ iyonunun; vasküler düz kaslarda vazokonstürüksiyon sonucu MS kan akımını azalttığı, mitokondrial fonksiyonları bozduğu, vazoaktif prostanooidlerin sentezini; Fosfolipaz A2'yi aktive ederek araşidonik asit metabolizmasını başlattığı ve progressif mikrovasküler lipid peroksidasyonunu arttırdığı çeşitli araştırmacılar tarafından gösterilmiştir (15, 33, 35, 39).

Kalsiyum antagonistleriyle yapılan çalışmalarla ilgili literatürleri gözden geçirdiğimizde; Ca⁺⁺ iyonunun mikrovasküler lipid peroksidasyonunu artırıcı rolü üzerine, kalsiyum antagonistlerinin etkilerinin incelenmediğini gördük.

Demopoulos ve arkadaşları; post-travmatik nöronal dejenerasyondan, travmayı takiben erken devrede (5. dakikada) ortaya çıkan serbest oksijen radikallerinin başlattığı lipid peroksidasyonunu sorumlu tutmuşlardır. Araştırmamızda Nimodipin'in; lipid peroksidasyonu üzerin-

de etkisini gösteren, serbest oksijen radikallerinin başlattığı patolojik sürece katkılarını ve tedavide alabileceği rolü incelemeyi amaçladık.

Serbest radikaller, çok kısa ömürlü ve dakikalar içinde üretiliyor olmaları nedeniyle direkt olarak ölçülemezler. Lipid peroksidasyonun yıkım ürünlerinden, malondi aldehitin (MDA) tiobarbütürik asit reaksiyonu yöntemiyle ölçümü yapılarak, araştırmamızın kantitatif değerlendirilmesi gerçekleştirildi (13).

Kolay temin edebilmemiz nedeniyle, denek olarak tavşan seçildi. Rivlin ve Tator tarafından geliştirilen ve ideal travma modeli kabul edilen "Klip Kompresyon" metodu ile deneklerde lezyon oluşturuldu (3, 7, 8, 28, 40, 41, 42). Kontrol grubundaki deneklere travmanın 1. dakikasında, Nimodipin'e eş volümde serum fizyolojik, tedavi grubuna ise 0.2 mg/kg Nimodipin intraperitoneal olarak uygulandı. Yapılan araştırmalarda en yüksek MDA değerlerinin travmanın 1. saatinde saptanması (15,43) nedeniyle; MS'ler travmanın 1. saati sonunda çıkartılarak, enzimatik faaliyetleri durdurulmak üzere -80°C'de saklandı. Kontrol ve tedavi gruplarından elde edilen MDA değerlerinin istatistiksel yorumları yapıldı.

Tedavide kalsiyum antagonistlerinin kullanılmasıyla; post-iskemik hipoperfüzyonun bloke edildiği; serotonin, kan yıkım ürünleri ve trombaxanın neden olduğu vazokonstürüksiyonun inhibe edildiği, pial damarlarda dilatasyonun olduğu ve MS kan akımında artışın sağlandığı görülmüştür (44). Serbest oksijen radikallerinin neden olduğu lipid peroksidasyonunun inhibisyonuyla; dokuda; enerji metabolizmasının desteklenmesi, progressif post-travmatik iskemi gelişmesinin engellenmesi intrasellüler kalsiyum akümülyasyonunun tersine çevrilebilmesi, nörofilament yıkımının önlenmesi, membran lipidlerinin hidrolizinin inhibisyonu ile vazoaktif prostanooidlerin sentezinin engellenmesi amaçlanmaktadır (16).

Gelbfish ve arkadaşları; Verapamil'in, nörolojik fonksiyonlar için protektif rol oynadığını göstermişlerdir. Hall ve Wolf kalsiyum antagonistlerinin MS kan akımı üzerine etkilerini araştırmışlar; Diltiazem ve Nifedipin'in post-travmatik kan akımı düşüşünü anlamlı derecede önlediğini, fakat Verapamil'in etkisiz kaldığını belirtmişlerdir. Nicardipin, yeni bir dihidropiridin kalsiyum antagonisti olup, kimyasal olarak Nimodipin'e benzemesine rağmen, histopatolojik ve fonksiyonel iyileşme üzerine belirgin etkisi gösterilememiştir. Black, Nicardipin'in sistemik

hipotansif etkisi nedeniyle, potansiyel iyileştirici etkisinin maskelenebileceğini ifade etmiştir (45).

Voltaj-sensitif 1,4 Dihidropiridin türevi kalsiyum antagonisti olan Nimodipin; lipolitik olup, kan-beyin ve kan-MS bariyerini aşarak Santral Sinir Sisteminde farmakolojik etkinlik gösterecek düzeye ulaşmaktadır. Direkt olarak sitoprotektif etkisi vardır. Ca⁺⁺ iyonuna bağlı sitotoksik süreci inhibe etmektedir. Serebral ve MS vasküler yatağında vazodilatasyona yol açmaktadır (16, 18, 34, 44, 46). Steen ve arkadaşları köpeklerde hipoperfüzyonu düzelttiğini, Menger ve arkadaşları, tavşanlarda serebral kan akımını arttırdığını göstermişlerdir. Van der Zee, yaşlı ratlarda yaptığı çalışmada periferik sinir dejenerasyonunu S. Finger; greft transplantı uyguladığı ratlarda, greft vaskülerizasyonunu ve volümünü arttırdığını göstermişlerdir (15, 44, 46).

Feden, Ford, Malm; nimodipinin histopatolojik ve nörolojik iyileşme üzerine etkisiz olduğunu bildirmişlerdir. Barnett; kedilerde yaptığı çalışmada, nimodipin'in infarkt sahası boyutlarında küçülme oluşturmadığını göstermiştir. Fujiwasa; nimodipin'in serebral iskemide faydalı olduğunu, Steen'de nörolojik ve histolojik iyileşme üzerine olan pozitif etkilerini savunmuşlardır (34, 45, 46).

Araştırmamızdan; kontrol grubunda ortalama MDA değeri 21.460±62.360 nmol/gr doku (10,300-23100-30600, n=10) tedavi grubunda ortalama MDA değeri 19.640±39.400 nmol/gr doku (11.200-19800-25.100, n=10) bulundu. İki ortalama arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı (Mann-Whitney U testi, z=0.56 P=0.57). Bu sonuç bize Nimodipin'in lipid peroksidasyonunu inhibe edici etkisinin olmadığını düşündürdü. Ancak yine de;

Nimodipin'in; lipid peroksidasyonu üzerinde etkisini gösteren serbest oksijen radikallerinin başlattığı patolojik sürece olabilecek katkıların ve tedavide alabileceği rolün daha iyi anlaşılabilmesi için;

-Daha geniş bir seriyle

-Farklı zaman ve doz uygulamalarıyla yapılacak yeni çalışmalara gereksinim vardır.

Sellüler travma; kompleks bir olay olup, tedavide tek bir modalitenin, anlamlı fonksiyonel iyileştirme sağlaması da beklenmemelidir.

SONUÇ

Akut medulla spinalis travmasıyla oluşan primer hasarı takiben gelişen, ve post-travmatik MS iskemisine yol açarak nörolojik tablonun kötüleşmesinden sorumlu tutulan bir seri biokimyasal süreç saptanmıştır. Son yıllarda araştırmacıların üzerinde yoğunlaştıkları, serbest oksijen radikallerinin indüklediği lipid peroksidasyonunun fizyopatolojik süreçteki rolü giderek önem kazanmaktadır.

Buradan yola çıkılarak kalsiyum antagonisti olan nimodipin'in sekonder yaralanmadaki etkisi; tavşanlarda deneysel akut medulla spinalis travması oluşturularak araştırıldı. Araştırmamızdan elde ettiğimiz sonuç; akut medulla spinalis travmasını takiben 1. dakikada 0,2 mg/kg dozda uygulanan nimodipin'in lipid peroksidasyonu üzerine etkisiz olduğunu gösterdi (p:0.571).

KAYNAKLAR

1. Anderson D.K., Raughler J.M., Hall E.D., et al: *Effects of treatment with U-4006F on neurological outcome following experimental spinal cord injury*. J. Neurosurg. 69:562-567, 198.
2. Gisvold S.E., Haraldsenth O.: *Pathophysiology of brain ischemia. Possible therapeutic targets. Nimodipine and CNS Function New Vistas*. J. Traber, WH. Gispen (Edc), Schattauer, pp:109-115, 1989.
3. Goodman M.R., Wachs K., Keller S., et al: *Spontaneous spinal cord "Injury Potential" in the rat*. Neurosurgery 17:757-759, 1985.
4. Krieglstein J., Korkouthly C., Nesr M.S., et al: *Ischemic brain damage and role of calcium. Nimodipine and CNS Function New Vistas*. J. Traber, WH gispen (Eds), Schattauer pp: 101-108, 1989.
5. Braughler J.M., Pregenzer J.F.: *Chase inhibitors of irondependent lipid peroxidation*. J. Bio. Chem 22: 10438-10440, 1987.
6. Hall E.D., Wolf D.L.: *A pharmacological analysis of posttraumatic spinal cord ischemia* J. Neurosurg. 64: 951-961, 1986.
7. Black P., Markowitz R.S., Keller S., et al: *Naloane and experimental spinal cord injury: Part 2. Megadose treatment in a dynamic load injury model*. Neurosurgery 19: 909-913, 1986.
8. Black P., Markowitz R.S., Finkelstein S.D., et al: *Experimental spinal cord injury: Effect of a calcium channel antagonist (Nicardipine)*. Neurosurgery 22 (1): 61-666, 1988
9. Faden A.I., Jacobs T.P., Smith M.T.: *Evaluation of the calcium channel antagonist nimodipine in experimental spinal cord ischemia*. J. Neurosurg. 60: 796-799, 1984.
10. Özer Pamir N., Yalçın A.S., Emerk K., Küllü S.: *The Effects of lidocanine on spinal cord lipid peroxide levels in acute spinal cord injury*. Turkish NEurosurgery, Suppl 1:3-4, 1989.

11. **Sekamoto T., Monafó W.W.:** *The effect of hypothermia on regional spinal cord blood flow in rats.* J. Neurosurg. 70:780-784, 1989.
12. **Senter H.J., Venes J.L.:** *Loss of autoregulation and post traumatic ischemia following experimental spinal cord trauma.* J. Neurosurg. 50:198-206, 1979.
13. **Siegal T., Shohami E., Shapira Y., Siegal T.Z.:** *Indomethacin and dexamethasone treatment in experimental neoplastic spinal cord compression: Part 2. Effect on edema and prostoglandin synthesis.* Neurosurgery 22: 334-339, 1988.
14. **Chehrizi B.B., Scremin O., Decima E.E.:** *Effects of regional spinal cord blood flow and central control in recovery from spinal cord injury.* J. Neurosurg. 71:747-753, 1989.
15. **Guha A., Tator C.H., Piperl.:** *Effect of a calcium channel blocker on posttraumatic spinal cord blood flow* J. Neurosurg 66: 423-430, 1987.
16. **Hall E.D., Yonkers P.A., McCall J.M., Braughler J.M.:** *Effects of the 21-aminosteroid U74006F on experimental head injury in mice.* J. Neurosurg. 68:456-461, 1988.
17. **Lizuka H., Iwasaki Y., Yamato T., Kadoya S.:** *Morphometric assessment of drug effects in experimental spinal cord injury.* J. Neurosurg. 65: 92-98, 1966.
18. **Robertson C., Foltz R., Grossman R.G., Goodman J.C.:** *Protection against iexperimental ischemic spinal cord injury.* J. Neurosurg. 64: 633-642. 1986.
19. **Southorn P.A., Powis G.:** *Free radicals in medicine. I. Chemical nature and biologic reactions.* Mayo Clin Proc 63: 381-389, 1988.
20. **Wallace M.C., Tator C.H.:** *Failure of naloxane to improve spinal cord injury.* Neurosurgery 18: 428-432, 1986.
21. **Hall E.D.:** *Effects of the 21- aminosteroid U74006F on Posttraumatic spinal cord ischemia in cats.* J. Neurosurg. 68:462-465, 1988.
22. **Hall E.D.:** *The neuroprotective pharmacology of methylprednisolone..* Review article. J. Neurosurg. 76: 13-22, 1992.
23. **Hassanzadeh J.:** *Deneysel omurilik yaralanmasında eksitator aminoasit reseptör antagonisti Dextromethorphan'ın lipid peroksidasyonuna etkileri.* İ.Ü. İst. Tıp Fak. Nöroşirürji Kliniği Uzmanlık Tezi, 1992.
24. **Schmidley J.W.:** *Free radicals in central nervous system ischemia.* Stroke 21 (7): 1086-1090, 1990.
25. **Scremin U.O., Decima E.E.:** *Control of blood flow in the cat spinal cord.* J. Neurosurg. 58: 742-748, 1983.
26. **Guha A., Tator C.H., Rochon J.:** *Spinal cord blood flow and systemic blood pressure after experimental spinal cord injury in rats.* Stroke 20: 372-377, 1989
27. **Kabrine A.L., Evans D.E., LeGrys D.C., Yaffe L.J., Bradley M.E.:** *Effect of intravenous lidocaine on experimental spinal cord injury.* J. Neurosurg. 60: 595-601, 1984.
28. **Nornes H., Björklund A., Stenevi D.:** *Reinnervation of the denevarted adult spinal cord of rats by intraspinal transplants of empryonic brain stem neurons.* Cell Tissue Res. 230:15-35, 1983.
29. **Reier J.P.:** *Neural tissue grafts and repair of the injured spinal cord.* Neuroptah. and App. Neurol. 11:81-104, 1985.

30. Rui P.L., Petruzzi V., Palmieri G., et al: *B-endorphin in experimental canine spinal ischemia*. Stroke 20:253-258, 1989.
31. Young W., Flamm E.S., Demopoulos H.B., Tomasula J.J., DeCrescito V.: *Effect of naloxane on posttraumatic ischemia in experimental spinal contusion*. J. Neurosurg. 55: 209-219, 1981.
32. Fehling M.G., Tator C.H., Linden D.R.: *The effect of nimodipine and dextran on axonal function and blood flow following experimental spinal cord injury*. J. Neurosurg. 71: 4903-416, 1989.
33. Tator C.H., Rivlin A.S., Lewis A.J., Schmoll B.: *Effect of acute spinal cord injury on axonal counts in the pyramidal tract of rats*. J. Neurosurg. 61:118-123. 1984.
34. Means E.D., Anderson D.K., Waters T.R., Kalaf L.: *Effects of methylprednisolone in compression trauma to the feline spinal cord*. J. Neurosurg.: 200-208, 1981.
35. Döşoğlu M.: *Deneysel medulla spinalis travmasında Deferoxamine'nin lipid peroksidasyonuna etkileri*. İ.Ü. Tıp. Fak. Nöroşirürji Kliniği Uzmanlık Tezi, 1992.
36. Anderson K.D., Braughler J.M., Hall E.D., et al.: *Effects of treatment with U-74006F on neurological outcome following experimental spinal cord injury*. J. Neurosurg. 69:562-567, 1988.
37. Kushner H., Markowitz R.S., Mechanic A., Black P.: *Models of spinal cord injury: Part 2. A mathematical model*. Neurosurgery 19: 763-766, 1986.
38. Saunders R.D., Dugan L.L. Demediuk P., et al.: *Effects of methylprednisolone and the combination of α -tocopherol and selenium on araxidation in traumatized spinal cord tissue*. J. Neurochem. 49: 24-31, 1987.
39. Simpson R.K., Robertson C.S., Goodman J.C: *Spinal cord ischemia induced elevation of amino acids: Extracellular measurement with microdialysis*. Neurochemical Research 15: 635-639, 1990.
40. Vonder der Zee C.E.E., Schurman T., Van der Hoop E.R., et al.: *Beneficial effect of nimodipine on peripheral nerve function in aged rats*. Neurobiology of Aging 11: 451-456, 1990.
41. Wagner F.C, Stewart W.B.: *Effect of trauma dose on spinal cord edema*. J. Neurosurg 54: 802-806, 1981.
42. Wallace M.C., Tator C.H.: *Failure of naloxone to improve spinal cord injury*. Neurosurgery 18: 428-432, 1986.
43. Hitchon P.W., Lobosky J.M., Yamada T., et al: *Effect of Hemorrhagic shock upon spinal cord blood flow and evoked potentials*. Neurosurgery 21: 849-857, 1987.
44. Fehligs M.G., Tator C.H., Linden D.R.: *The effect of direct current field on recovery from experimental spinal cord injury*. J. Neurosurg. 68: 781-792, 1988.
45. Black P., Markowitz R.S., Finkelstein S.D., et al.: *Experimental spinal cord injury: Effect of a calcium channel antagonist (Nicardipine)*. Neurosurgery 22 (1): 61-66, 1988.
46. Gower D.J., Hollman C., Lee K.S., Tytell M.: *Spinal cord injury and the stress protein response*. J. Neurosurg. 70: 605-611, 1989.