

Deneyssel Spinal Kord Travmasında Hiperbarik Oksijen Uygulamasının Sonuçları (Ön Çalışma)

Dr. M. Nusret DEMİRCAN (x)
Dr. İbrahim ÖZTEK (xx)

ÖZET

Spinal kord travması fizyopatolojisinde iskemi ve hipoksinin rol oynadığı belirlenmiştir. Bu nedenle Hiperbarik Oksijen (=HBO) uygulaması mantıklı görülmektedir. Deneyssel kord travması oluşturulan 20 tavşandan 10 denek kontrol grubu, 10 denek HBO-tedavi grubu olarak alındı. HBO-tedavi grubuna 7 gün süreyle günde bir seans halinde, 2 absolut atmosfer (ATA) basınç altında % 100 oksijen (O₂) deneyssel basınç odasında uygulandı. Kontrol ve tedavi grubu nörolojik ve histopatolojik olarak değerlendirildi. Sonuçta, deneyssel spinal kord travmasında, HBO uygulamasının yararlı bir etkisi olduğu belirlendi. 2 ATA basınç altında % 100 O₂ nin sağlam spinal kord üzerine olumsuz etkileri görülmedi.

GİRİŞ

HBO tedavisinin beyin ödemi (9,13), multiple sklerosis (3),myelopati(10) kord travmalarında (7) ve deneyssel kord travmalarında (8,17) bir etkisi olduğu bildirilmiştir. İleri sürülen etki mekanizmaları arasında;

- Kan akımını azaltarak yüksek pO₂ ye sahip kanın dokulara daha fazla nüfuz ettiği ve böylece iskemi ve hipoksinin oluşturduğu ödemle savaşmak (13,16),
- Hipoksik bölgede O₂ kullanımı artarak glikolizis düzelecek, toxic metabolitlerin, serbest radikallerin veya otolitik enzimlerin birimini önlemek(15),
- Kanda doygun O₂'nin non-iskemik bölgelerde vazokonstriksiyon oluşturup iskemik bölgelere akımı arttırmakla, iskemik bölgede mikrosirkülasyonun fonksiyonel bozukluğunu önlemek (4,9) bulunmaktadır.

(x) GATA HAYDARPAŞA Eğt. Hast. NÖROŞİRÜRJİ Kl. Yrd. Doç. Tbp. Bnb.

(xx) GATA HAYDARPAŞA Eğt. Hast. PATOLOJİ Kl. Doç. Tbp. Alb.

İnsanda O₂ toksisitesi yaklaşık 69 feet (= 35 m) eğiti 2 ATA basınçdan daha fazla basınç altında %100 O₂ solumakla başlamaktadır. (2,6) Bu belirtiler; görme bozukluğu, kulak çınlaması, mide bulantısı, huzursuzluk, baş dönmesi olup toksisite arttıkça grand mal örnekte epilepsiler görölmektedir.

Deneyssel spinal kord travmalarında, travmatize bölümde hipoksi oluştuğu, santral lezyonun progressif natürünün olduğu gösterilmiştir. (5.12).

- Şiddetli travmadan 30 dakika sonra santral gri cevherde küçük birkaç kanama vardır. Bu kanamalar ince duvarlı damarların rüptüre olmasından kan elemanlarının perivasküler mesafeye sızmaları sonucudur. Bu zamanda küçük peteşial kanamalar gri cevherde santral kanal veya anterior horn'da sınırlı bulunmaktadır.
- Travmadan sonraki iki saat içinde; polumorfnukleer ve mikrogial reaksiyonlar belirginleşmeye başladıkça santral peteşiler genişler. Bu zamanda oluşan belirgin nöronal bozukluklara ghost hücreler, nukleusları seçilemeyen, sitoplazmaları dumanlanmış gibi olan eozinofilik hücreler, Nissl cisimcikleri kaybı dahildir. En dikkati çeker mikroskobik değışim santra gri cevherde gelişen hemorajik nekrozdur.
- Travmanın 4. saatinde santral gri cevherin % 40 ına varan koagölasyon nekrozu gelişmektedir. Nekrotik sınırda polimorf nukleer lökositler ve nekrotik granüler materyel görölebilir. Glial hücre reaksiyonu yoktur. Myelin kılıflarında fragmentasyon başlamıştır.
- Travmadan 24 saat sonra spinal kord, başlıca amorf nekrotik doku ve eritrosit kümelerinden ibarettir. Ancak, beyaz cevher küçük bir kenarla seçilebilmektedir. 2. saatte hemoraji nekroz total kord sahasının % 23.3 ü iken, 24. saatte % 69.9 una ulaşır.

Deneyssel spinal kord travmasında iskemi ve hipoksinin fizyopatolojide rol oynamasının belirlenmesi üzerine, yapılan çalışmalarda HBO ile tedavi edilen grubta kontrol grubuna göre daha iyi sonuçların alındığı rapor edilmiştir(8,17) Yine aynı konuda yapılan deneyssel diğeri bir çalışmada, 5 ATA varan basınç altında verilen %100 O₂ nin başlangıçta klinik semptomu neden olmayan axon ve dendritlerde non-selektif dejenerasyon varken, HBO uygulaması devam etmesiyle grand mal örnekte epilepsi, quadripleji veya parapleji, ölümden önce dispnea (pnömotoraksa bağılı) görölmüştür. Otopside servikal ve/veya lomber genişlemelerde hemorajik nekroz saptanmıştır(2) Mikroskobik incelemeyle, travma ile oluşan spinal kord patolojisine benzediğı rapor edilmiştir(11).

Literatürdeki bu çelişkiye açıklık getirmek, normal ve travmatize spinal kord bölgeleri üzerine HBO nun etkisini araştırmak amacıyla bu deneyssel çalışma planlanmıştır.

GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışma PENDİK Hayvan Hastalıkları Araştırma Enstitüsünde yapılmıştır. Ağırlıkları 320-480 gr arasında değişen, 40-50 günlük Hollanda tipi tavşan kullanıldı. 10 denek kontrol, 10 denek HBO-tedavi grubunu oluşturdu. Eter ile anestezisi sağlanan tüm deneklere ALLEN tarafından tarif edilen deneysel spinal kord travması uygulandı.(1) Operasyon mikroskobu altında torakal laminektomi yapıldı, dura açılmadı (Şekil 1). 15 gr ağırlığındaki demir bir bilye 30 cm yükseklikten, bir boru içinden geçirilerek, laminektomi sahasına düşürüldü. Anestezi sonlandırılıp uyanma kafesine kondu. (14)

Nörolojik değerlendirmede TARLOW tarafından tarif edilen skala kullanıldı. (Tablo 1).

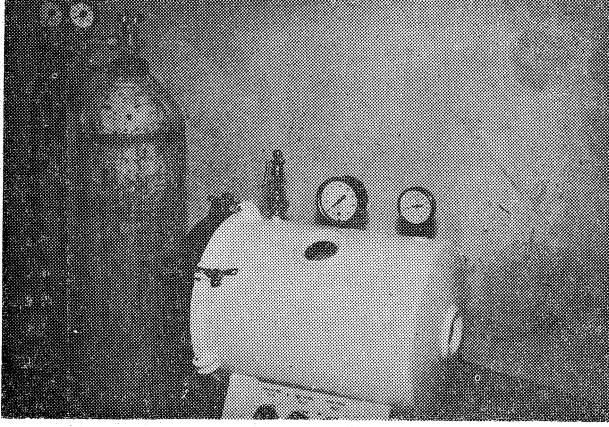


Şekil 1 : Torakal laminektomi ile spinal kord explorasyonu.

TABLO 1: Nörolojik muayene skalası (arkabacak için)

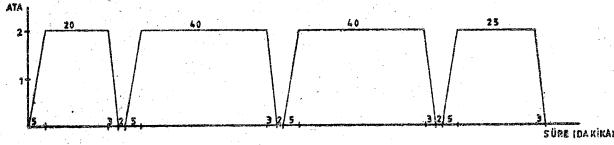
Volenter hareket yok	0
Minimal volenter hareket	1
Volenter hareket var destek yok	2
Destek var, yürüyememek	3
Yürüyebiliyor, fakat ataksik	4
Normal fonksiyon	5

HBO-tedavi grubu denekler, deneysel basınç odasına(xxx) (Şekil 2) günde bir seans olmak üzere, yedi gün 2 ATA basınç altında %100 O₂ uygulaması için TABLO II de belirtilen program kapsamına alındı.

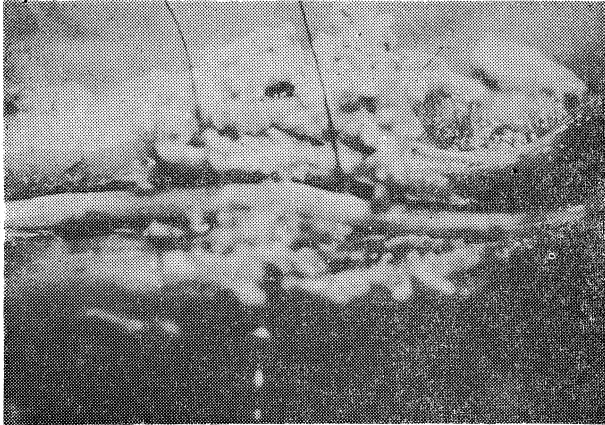


Şekil 2: Deneysel basınç odası.

TABLO II: HBO uygulama programı. (6)



8. gün kontrol ve HBO grubu denekler aşırı eter koklatılarak feda edildi. Her denegin laminektomi bölgesinden ve enaz 5 vertebra üstü sağlam bölgesinden spinal kord kesitleri alındı. (Şekil 3)



Şekil 3: Denegın feda edildikten sonra çıkartılan spinal kordu.

Alınan materyaller kodlanıp histopatolojik değerlendirmeye tabi tutulmak için alkol tesbiti ile parafin blok kesiti için takip edildi. Normal yapısı için Hema-toxylene-eozin, hücresel ürünler için Periodic Acid Schiff, sinir lifleri için Bodian, kollagen lif ve damar duvarları için Van Gieson boyaları uygulandı. Hazırlanan preparatlar ışık mikroskobunda incelendi.

Stromal ve hücresel olmak üzere şu faktörler değerlendirildi:

- stromanın yapısı
- Mikrokistler
- Makrokistler
- Duraya ait kanamalar
- Duraya ait damar genişlemeleri
- Kord damar genişlemeleri
- Ekstravaze eritrositler
- Gri ve beyaz cevhere ait geniş kanama
- Mikronekroz
- Makronekroz
- Hyalin cisimcikler
- Bazofilik madde birikimi
- Myelin fragmantasyonu
- Kalsifikasyon
- Damar duvarlarında parçalanma
- Damar duvarında hyalinisasyon
- Stromal ödem
- Glial hücrelerde azalma
- Glial hücrelerde nekroz
- Nöronlarda karyorexis
- Nöronlarda karyolizis
- Nöronlarda sitolizis ve Nissl cisimcikleri kaybı
- Polimorf nüveli lökosit ve lenfosit infiltrasyonu

Yukarıdaki faktörlerin eşliğinde histopatolojik değerlendirme sonuçları, bulunan en yüksek pozitiflik(+) değeri tavan kabul edilerek;

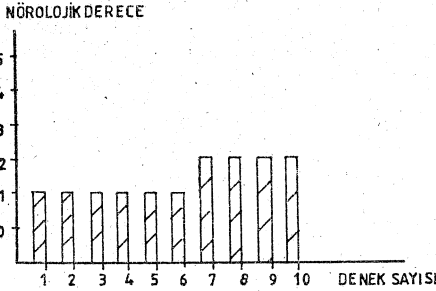
- İYİ : Tavan pozitiflik sayısının ilk 1/3 üne girenler,
- ORTA : Tavan pozitiflik sayısının 2/3 üne girenler,
- KÖTÜ : Tavan pozitiflik sayısının 2/3 ünden yukarı olanlar dahil edildi.

BULGULAR

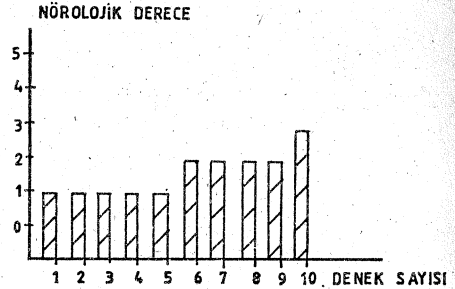
1- Nörolojik değerlendirme:

- a- Kontrol grubunun anestezinin etkisinden sonra (travma günü) ve travmanın 7. günü nörolojik değerlendirme sonuçları TABLO III ve IV de özetlenmiştir. Bu grupta bir denekte nörolojik derecede artma gözlenmiştir.

TABLO III: Kontrol grubu travma günü.

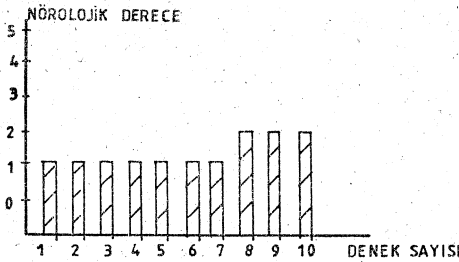


TABLO IV: Kontrol grubu post-travmatik 7. gün.

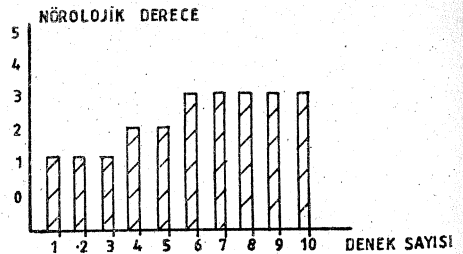


- b- HBO-tedavi grubunun travma ve 7. gün nörolojik değerlendirme sonuçları TABLO V ve VI da gösterilmiştir. Bu grupta beş denekte nörolojik derecede artma gözlenmiştir.

TABLO V: HBO-tedavi grubu travma günü.



TABLO VI: HBO-tedavi grubu post-travmatik 7. gün.

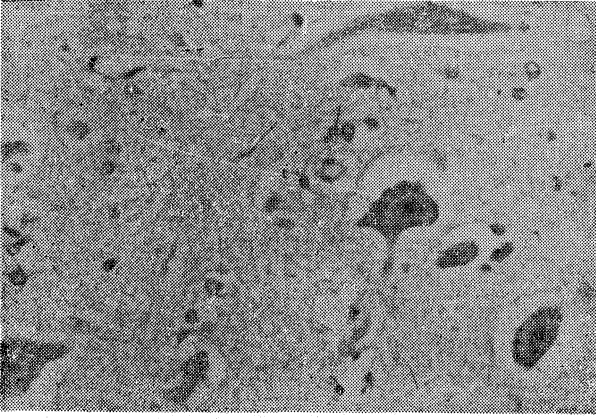


2- Patolojik değerlendirme: (D₁), (D₂), (D₃), (D₄), olarak adlandırılan bütün gruplara ait bulgular kendi adını alan dört ayrı tablo da işaretlendi. (TABLO VII,VIII,IX,X)

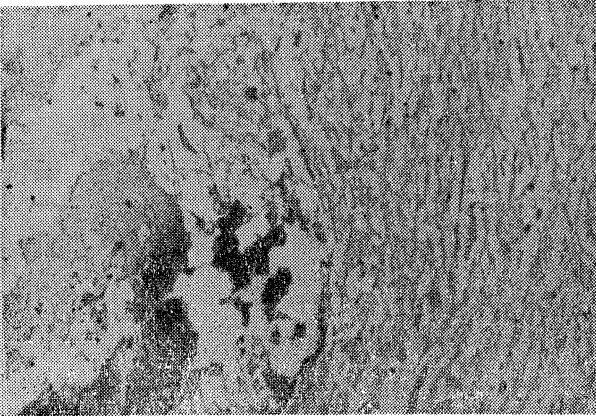
- a- TABLO VII'de; (D₁) grubunda ağır derecede stromal ve hücreseî değişiklikler izlendi. Bu grub kontrol grubunun travmatize kord bölümünden

alınan materyaller oluşturmuş olup N3, N23, N55, N63 deneklerinde travma en kötü histopatolojik tabloyu sergiledi. (Şekil 4,5,6). Tavan kabul edilen en yüksek pozitiflik değeri bu gruptan N3 denegine aitti. (16 pozitiflik değeri).

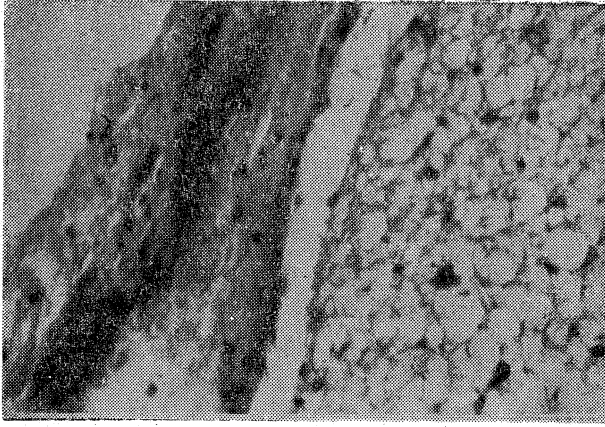
- b- TABLO VIII'de; (D₂) non-travmatize kontrol spinal kord grubundan beşinde stromada gözenekli bir yapı ortaya çıkmış, ikisinde mikro kist, ikisinde dura, üçünde de kord damarlarında genişleme, birinde ekstravaze eritrositler, birinde bazofilik madde birikimi birinde hafif myelin fragmentasyonu ile bir denekte de hafif derecede sitoliz izlenmiştir.
- c- TABLO IX; (D₃) grubu travmatize kord üzerinde HBO etkisi araştırılan deneklere ait histopatolojik inceleme sonucunda, deneklerin biri hariç



Şekil 4: Normal nöronlar yanı sıra karyolize ve sitomize olmuş nöronlar. (H.E. X200) N3) deneginden örnek).

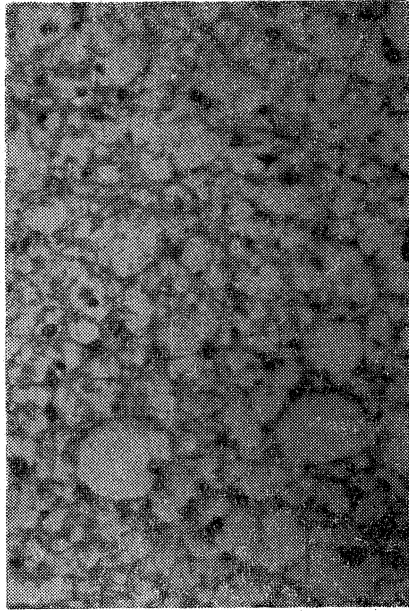


Şekil 5: Solda geniş nekroz kalsifikasyon, Ynama, ksistik de'enerasyon, nöronlarda sitolizis ve myelin fragmentasyonu. (H.E. X100) (N23 deneginden örnek).

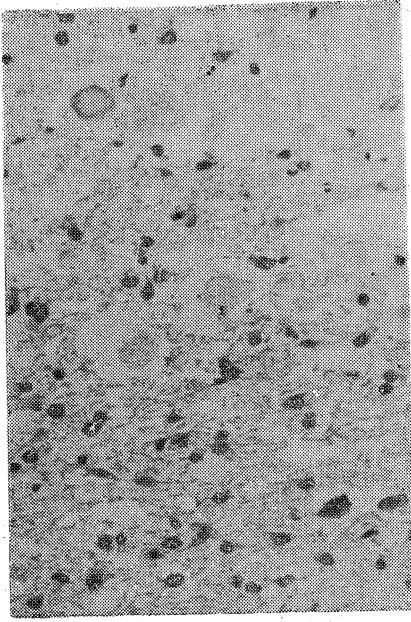


Şekil 6: Solda durada geniş kanama, sağda gözenekli stroma, glial hücrelerde azalma. (H.E. (H.E. X200) (N 55 deneginden örnek.)

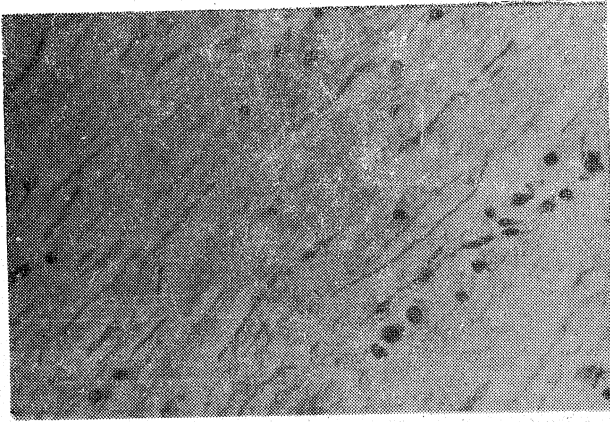
hepsinde mikrokistler oluşmuş, hyalin cisimcikler artmış, myelin fragmantasyonu bazılarında devam etmiş, bazılarında ortadan kalkmış, bazısında yeni fragmantasyonlar oluşmuştur. Bir denekte damar duvarı genişlemesi, birinde damar duvarında hyalinizasyon, birinde geniş kanama, bir denekte de ekstravaze eritrositler görülmüştür. Mikronekroz da bir denekte izlenmiştir. (Şekil 7,8,9).



Şekil 7: Gözenekli ve mikrokistik stroma. (H.E. (x200) (HN65-deneginden örnek)



Şekil 8: Minik boşluklar içinde hyalin cisimcikler. (H.E. X200) (N17 deneginden örnek)



Şekil 9: Myeli fragmantasyonu. (Bodian X200) N13) deneginden örnek)

d- TABLO X'da; (D₄) grubu HBO uygulamasının sağlam spinal kord üzerindeki histopatolojik etkilerinin araştırıldığı gruptur. Bu grupta, stromada gözenekli bir yapı, üç denekte mikrokist iki denekte hyalin cisimcikler, bir denekte bozofilik madde birikimi üç denekte de çok hafif nöron değişiklikleri farkedilmiştir.

TABLO XI'de görüldüğü gibi (D1) grubunda histopatolojik değerlendirme-ye göre; 2-denek İYİ 4 denek ORTA, 4 denek KÖTÜ olarak bulunmuştur. TABLO XII.de ise,)D3) HBO-tedavi grubunda; 7 denek İYİ, 3 denek ORTA bulunmuştur. (D₂) kontrol grubu sağlam spinal kord bölgelerinin ve (D₄) HBO uygulanan sağlam spinal kord bölgelerinin histopatolojik değerlendirilmeleri sonucunda; her iki grubun tüm denekleri İYİ örnekler olarak bulunmuştur.

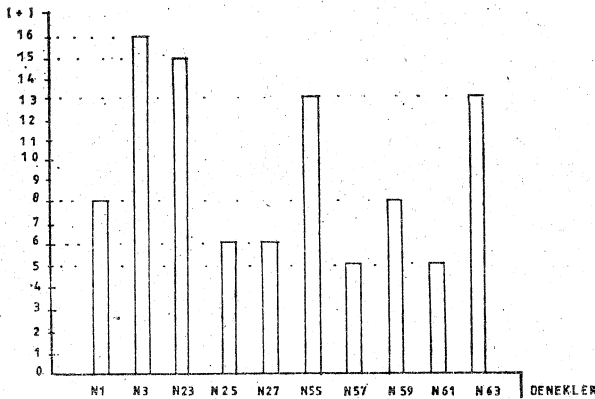
TARTIŞMA

Fizyopatolojisine lokal iskemi ve hipoksi karışan spinal kord travmasında HBO uygulamasının bir etkisi olduğunu deneysel çalışmamızda elde ettiğimiz nörolojik derecede artma sonucunda gördük. Kontrol deneklerinden birinde nörolojik düzelme derecesi artarken, HBO-tedavi grubunda nörolojik derecesi artan denek sayısı beştir. Bu anlamlı bir düzelme olup literatürde rapor edilen çalışmalarla uyumludur.(6.7.8.17)

Literatürde belirtilen HBO uygulamasının yan etkilerini görmedik.

TABLO -XI

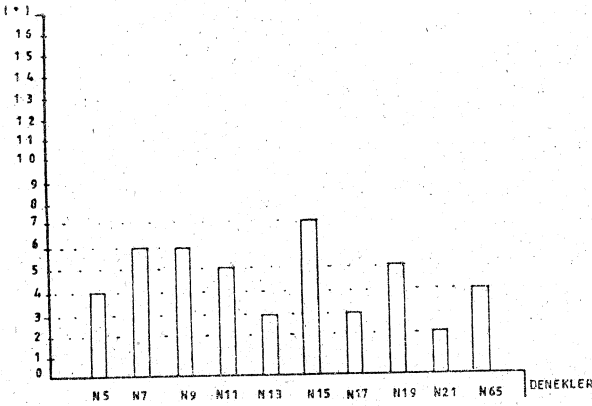
(D1) Kontrol Grubunda Pozitiflik Durumuna Göre Histopatolojik Değerlendirme Sonuçları



Ancak uyguladığımız 2 ATA basıncıdır. BALENTİNE çalışmasında 5 ATA basınca varan basınç uygulamıştır. (2) Eğer uygulamamızda HBO nun yan etkileri olsaydı, ön extremitelere özgü bulgular klinik tabloya eklenecekti. Ayrıca epilepsi ve 7 gün içinde exitüs olgusuna rastlanacaktı. HBO uygulama grubu deneklerinin hiçbirinde ön ekstremit bulguları, epilepsi ve exitüs olgusuna rastlamadık. Daha önce yapılan çalışma ile çelişkili gibi görünen bu sonuç aslında uygulanan basınç farklılığından kaynaklanmaktadır.

TABLO-XII

(D3) HBO Tedavi Grubunda pozitiflik Durumuna Göre Histopatolojik Değerlendirme sonuçları



Literatürde histopatolojik değerlendirmede daha çok spinal kord santral kısmındaki segmental nekroz, nöronlardaki nekroz, glial reaksiyonlar ve nekroz, kanamalar, mikrokavitasyon ve myelin fragmentasyonu ile hyalin cisimcikler ve bazofilik madde birikimi üzerinde durulmuştur(17,15,16). Biz yukarıdaki bulgularıda kapsayan 23 ayrı bulguyu aynı anda değerlendirdik. Travmatize kontrol grubu deneklerdeki bulgularımızı, HBO uygulamasından sonra elde ettiğimiz bulgularla karşılaştırdık. HBO -tedavi grubu travmatize deneklerde damarsal değişikliklerin ortadan kalktığını veya çok az kaldığını, bir denek hariç kanama alanlarının, ve ayrıca geniş nekroz sahalarının bulunmadığını ve nöronlara ait dejeneratif bulgularının büyük bir kısmının bulunmadığını gördük. Oransal olarak, pozitiflik değerlerine göre, 45/95 yani % 50 den biraz fazla bir iyilik bulduk. HBO uygulaması ile histopatolojik değerlendirme arasında ilişkiyi ortaya koyan -2 ATA basınç altında- bir çalışmaya literatürde rastlamadık.

HBO uygulanan deneklerin sağlam spinal kord bölümlerinin histopatolojik incelemesinde, stromada gözenekli bir yapı veya mikrokistlerin varlığı dikkati çekmekteydi. Nadiren hyalin cisimcikler ve nöronlara ait çok hafif değişiklikler farkettilik. Bu grupta beklemediğimiz halde ortaya çıkan gözenekli yapı ve mikrokistlerin varlığını kesitlerimizin çok ince alınmasına bağladık. Zira daha sonra bu durumu kontrol için yapılan 5 ve 10 mikronluk kesitlerde (D2) ve (D4) gruplarında gözenekli stromanın normale yakın bir görünüm aldığını gördük.

Çalışmamızda, somatosensoriyel evoked potansiyel, bölgesel kan akımı ve periferik kan gazlar çalışmaları ile destekleyebilse idik elde ettiğimiz sonuçlar çok daha kesin olacaktı.

SONUÇ

Yaptığımız deneysel çalışmadan elde ettiğimiz şunlardır:

- HBO tedavsinin spinal kord travmasında olumlu bir etkisi vardır. Ancak bu etki nörolojik olarak çok tatmin edici düzeyde değildir.
- 2ATA basınç altında % 100 O₂ uygulaması normal spinal kord üzerinde zararlı etkisi yoktur. Bu nedenle insan uygulamaları kord travmalarında yapılabilir. Ancak daha etkin bir yaklaşım için deneysel çalışmalara -Özellikle terapötik ajanlarla kombine edilmiş olarak- ihtiyaç vardır.
- Histopatolojik olarak spinal kord travması sonucu deneklerde oluşan stroma ve hücresel değişik derecedeki olumsuz bulgular HBO uygulaması ile 7 gün sonra %50 oranında bir düzelme göstermiştir.

SUMMARY

Results of Hyperbaric Oxygenation in Experimental Spinal Cord Trauma (Preliminary Report)

Ischemia and hypoxia in pathophysiology of spinal cord trauma have been known for two decade. So it appears reasonable to treat by Hyperbaric Oxygenation (HBO). Experimental spinal cord traumas were performed on 20 rabbits. Ten of them were taken as control group, the rest were taken as HBO-therapy group. At 2 absolute atmosphere (ATA) pressure 100 % Oxygene (O₂) was used in only HBO -therapy group daily one session in experiment-pressure room for seven days. The results were evaluated neurologically and pathologically. In conclusion, there is a beneficial effect of HBO-Treatment on experimental traumas. At 2 ATA pressure 100 % O₂ did not effect on non-traumatized spinal cord regions.

KAYNAKLAR

- 1-ALLEN, AR: Surgery Experimental Lesion of Spinal Cord Equivalent to Crush Injury of Fracture Dislocation of Spinal Column. JAMA 57: 878-880, 1911.
- 2- BALENTINE D J: Central Necrosis of the Spinal Cord Induced by Hyperbaric Oxygen Exposure. J Neurosurg 43: 150-155, 1975.
- 3- BARNES M P, BATES D. CARLIDGE N E F, FRENCH J M, SHAW D A: Hyperbaric Oxygen and Multiple Sklerosis: Final Results of a Placebo-controlled Double-blind Trial. J Neurol Neurosurg Psychiatry 50: 1402-1406, 1987.

- 4- DUCKER, T B, PEROT P L: Spinal Cord Oxygen and Blood Flow in Trauma. Surg. Forum 22: 413-415, 1971.
- 5- DUCKER TB, KİNDT G W, KEMPE L G: Pathological Findings in Acute Experimental Spinal Cord Trauma. J Neurosurg 35: 700-708, 1971.
- 6- FİSCHER B, JAİN K K, BRAUN E, LEHRL S: Handbook of Hyperbaric Oxygen Therapy. Springer-Werlag. Berlin, 1988. Pp: 134-175.
- 7- HOLBACH K H, WASSMANN H, LİNKE D: The Use of Hyperbaric Oxygenation in the Treatment of Spinal Cord Lesions. Eur Neurol 16: 213-221, 1977.
- 8- KELLY D L, LASSİTER K R L, VONGSVİVUT A, SMİTH J M: Effect of hyperbaric Oxygenation and Tissue Oxygen Studies in Experimental Paraplegia. J Neurosurg 36: 425-429, 19712.
- 9- MİLLER J D, LEDİNGHAM I M, JENNETH W B: Effect of Hyperbaric Oxygen on Intracranial Pressure and Cerebral Blood Flow in Experimental Cerebral Edema. J Neurol Neurosurg Psychiatry 33: 745-755, 1970.
- 10- NERETİN V I: Effect of Hpyperbaric Oxygenation on the Recovery of Motor Functions in Vertebrogenic Myelopathies. 24 Neuropathol Psikiatr 85: 1774-1778, 1985. (Eng-Abstr.) (Rus.)
- 11- OGİLVİE R, BALENTİNE D J: Oxygen Tension in Spinal Cord Gray Matter during Exposure to Hyperbaric Oxygen. J Neurosurg 43: 156-161, 1975.
- 12- OSTERHOLM J L: The Pathophysiological Response to Spinal Cord Injury. The Current Status of Ralated Research. J Neurosurg 40: 5-33, 1974.
- 13- SUKOFF M H, RAGATZ R E: Hyperbaric Oxygenation for the Treatment of Acute Cerebral Edema. Neurosurgery Vol 10 No: 1: 29-38, 1982.
- 14- TARLOW I M: Spinal Cord Compression. Mechanism of Paralysis and Treatment. Springfield, III. Charles C Thomas. 1957, p 23.
- 15- WEİNSTEİN P R, ANDERSON G G, TELLES A D Results of Hyperbaric Oxygen Therapy During Temporary Middle Cerebral Artery Occlusion in ananesthetized Cats. Neurosurgery Vol 20 No: 4: 518-524, 1987.
- 16- WEİNSTEİN P R, HAMEROFF S R, JOHNSON P C, ANDERSON G G: Effec of Hyper baric Oxygen or Dimetyl Sulphoxide on Cerebral Ischemia in Unanesthetized Gerbils. Neurosurgery Vol 18 : 5: 528-532, 1986.
- 17- YEO J D, STABBACK S, Mc KENZİ B: A study of the Effects of Hyperbaric Oxygen on the Experimental Spinal Cord Injury. Med J Aust 2: 145-7, 1977.