



Travmatik Omurilik Yaralanmasında Konservatif Tedavi (Güncel Farmakolojik Tedavi Yöntemleri)

Conservative Treatment in Traumatic Spinal Cord Injury (Current Pharmacological Treatment Methods)

Osman BOYALI, Erdinç CİVELEK, Serdar KABATAŞ

Sağlık Bilimleri Üniversitesi Gaziosmanpaşa Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Beyin ve Sinir Cerrahisi Kliniği, İstanbul, Türkiye

Yazışma adresi: Osman BOYALI ✉ drosmanboyali@gmail.com

ÖZ

Travmatik Omurilik yaralanması dünya üzerinde 10.4-83 olgu / milyon / yıl insidansına sahiptir ve toplumda maddi ve manevi külfeti yüksek önemli bir morbidite nedenidir. Günümüzde patofizyolojisinin daha iyi anlaşılmasına rağmen, tedavide kord hasarını önlemeyi amaçlayan nöroprotektif ve nöronal yeniden büyümeyi veya miyelinizasyonun iyileştirilmesini amaçlayan nörorejeneratif yaklaşımların klinik kullanımı maalesef bugüne kadar sınırlı kalmıştır. Yapılan son çalışmalarda mevcut yönetim stratejileri erken cerrahi dekompresyon ve fiksasyon, omurilik perfüzyonunu iyileştirmek için ortalama arter basıncının artırılması için vazopresör ilaçların kullanımı, metilprednizolon, amantadin, tirilazad mesilat, nalokson, tirotropin releasing hormon, minosiklin, gliburit, magnezyum, granülosit koloni uyarıcı faktör, riluzol ve glisikidin gibi nöroprotektif ajanları, ayrıca miyelinle ilişkili inhibitörler (örn. Anti-Nogo antikorları [ATI-355]), Rho inhibitörü VX-210 / Cethrin, gangliosidler, fibroblast büyüme faktörü gibi nöral rejenerasyonu artırmayı amaçlayan tedavileri ve güncel yaklaşım olan kök hücre naklini içeren farmakolojik tedavinin güncel yöntemleri literatür eşliğinde gözden geçirildi.

ANAHTAR SÖZCÜKLER: Farmakolojik tedavi, Kök hücre, Nörorejeneratif, Nöroprotektif, Travmatik omurilik yaralanması

ABSTRACT

Traumatic spinal cord injury has an incidence of 10.4-83 cases/million/year worldwide and is an important cause of morbidity with a high material and moral burden in the society. Despite the better understanding of the pathophysiology today, the clinical use of neuroprotective and neuronal regrowth or neuroregenerative approaches aimed at preventing cord injury in the treatment has been limited to date. Current management strategies in recent studies include early surgical decompression and fixation, the use of vasopressor drugs to increase the mean arterial pressure and improve spinal perfusion, and treatment with methylprednisolone, amantadine, thyrlazad mesylate, naloxone, thyrotropin releasing hormone, minocycline, glyburide, magnesium, granulocyte factor and neuroprotective agents such as glycidine, as well as myelin-related inhibitors (eg Anti-Nogo antibodies [ATI-355]) aimed at increasing neural regeneration, such as the Rho inhibitor VX-210/ Cethrin, gangliosides, fibroblast growth factor, and stem cell transplantation. Current methods of pharmacological treatment have been reviewed with the literature.

KEYWORDS: Pharmacological treatment, Stem cells, Neuroregenerative, Neuroprotective, Traumatic spinal cord injury

■ GİRİŞ

Travmatik Omurilik Yaralanması (TOY) küresel insidansı yılda bir milyonda 10.4 ila 83 olgu arasındadır. Yaralanmalar en sık 30 lu yaşlarda erkeklerde görülür, ancak günümüzde yaşlılarda düşme nedeniyle giderek artan oranda akut TOY görülmektedir. İlk yaralanmanın ardından, birden fazla moleküler mekanizmayı içeren karmaşık bir ikincil patofizyolojik süreç ortaya çıkar ve bu da ilk yaralanmadan sonra aylar ve hatta yıllar sonra daha fazla hasara neden olur. TOY tedavisine yönelik mevcut klinik yaklaşımlar, agresif yoğun bakım önlemleri, erken cerrahi dekompresyon ve stabilizasyonu, ardından ikincil yaralanmayı azaltmak için kan basıncını artırmayı içerir. Ayrıca ikincil hasarı önleme fikri nöroproteksiyon olasılığını sağlar ve bu amaçla çok sayıda terapötik hedef tanımlanmıştır (6,27,39). Ayrıca, TOY'da iyileşmeyi artırmak için terapötik olarak hedeflenebilecek çeşitli merkezi sinir sistemi (MSS) rejenerasyon inhibitörleri vardır. Bu derlemede, akut TOY tedavisi için insanlarda araştırılan çeşitli güncel tıbbi tedaviler tartışılmıştır.

■ TRAVMATİK OMURİLİK YARALANMASINDA MEKANİZMA

Travmatik omurilik yaralanmasında biyolojik süreçleri ilk kez 1911'de Allen birincil ve ikincil yaralanma şeklinde tanımlamış, bilim çevreleri tarafından yakın zamana kadar genel kabul görmeyen bu görüş günümüzde ise yaygın olarak kabul edilmektedir. Birincil yaralanma, omurilikte nöronal hasara yol açan yıkıcı kuvvetler ve enerji transferinden kaynaklanan ve kaçınılmaz ilk travmatik etkiyi ifade eder (Tablo I) (52). Nöronların yaralanması direkt olarak kesilme, laserasyon, kontüzyon, kompresyona bağlı olabileceği gibi nöronların, glianın ve omuriliğin vasküler yapılarının ani gerilmesi ile de olabilir. TOY'da tam anatomik bozulma nadiren görülür; oran değerlendirilen çalışmaya göre büyük ölçüde değişmekle birlikte olguların yaklaşık %50'si tam yaralanma ve %50'si inkomplet yaralanma gösterir (63,87). MSS dokusuna aşamalı olarak zarar veren karmaşık ve birbiriyle ilişkili moleküler süreçlerle tanımlanan ikincil yaralanma, iskemi, vazospazm, tromboz, inflamatuvar sitokinler, kan-beyin bariyerinin bozulması, iyon aracılı hücresel hasar, glutamatla ilişkili eksitotoksisite, oksidatif hücresel hasar, membran peroksidasyonu dâhil olmak üzere ilk travmadan sonra hemen başlayan ve haftalarca süren bir dizi mekanizmayı içerir (5,47). Sıklıkla hipotansiyon ve hipoksiyi içeren omuriliğe yetersiz

besin kaynağı ile sonuçlanan sistemik olayları temsil eden ikincil etki, ikincil yaralanmalardan farklıdır. İkincil yaralanma, birbiriyle ilişkili karmaşık bir sinyalleme kaskadını ve birincil yaralanma durduktan uzun süre sonra hasara neden olan doku değişikliklerini içerir (89). Travmaya bağlı oluşan bu kaskadlar teorik olarak farmakolojik tedaviler tarafından hedeflenebilir, ancak bugüne kadar bu konuda çok az başarı elde edilmiştir (41,87). TOY sonrası zamana göre çeşitli sekonder yaralanma tipleri meydana gelir (Tablo I).

Hüresel etkiler omurilik vaskülaritesinin bozulmasına bağlı olarak meydana gelen vazospazm, lokal iskemi, tromboz, oksidatif stres, reperfüzyon hasarı ve iskemiye içerir (76). İskemi, dokunun gerekli metabolik ihtiyacını karşılayacak yeterli oksijenin sağlanamamasıdır. Adenosin trifosfat (ATP) üretiminin azalması, sitotoksik hücre içi ödem ve iyon aracılı hücre hasarı ile sonuçlanan enerjiye bağımlı sodyum-potasyum kanallarının işlevinin bozulmasına neden olurken, hücre içi asidoz, hücresel enzimatik disfonksiyon ve DNA onarımının azalmasına neden olur (47). Hücre içi kalsiyum seviyesinin yükselmesi, miyelin işlev bozukluğunun yanı sıra faydalı anti-oksidan enzimlerin inaktivasyonuna ve kalpain, kaspazlar ve nitrik oksit sentaz gibi hücreye zarar verenlerin aktivasyonuna neden olur ve nihayetinde apoptoz yoluyla hücre ölümü gerçekleşebilir (45). Mitokondriyal disfonksiyon, yüksek hücre içi kalsiyum ile tetiklenebilir ve bu, mitokondriyal geçiş gözeneği yoluyla artmış mitokondriyal geçirgenliğe neden olur. Bu da, oksidatif strese neden olan serbest radikallerin üretimine ve mitokondriyal ATP üretme kabiliyetinin bozulmasına neden olur (30,47). TOY'dan sonra nöroinflamatuvar kaskadlar ve bağışıklık sisteminde bozulma ortaya çıkar. Tümör nekroz faktörü alfa (TNF-a), interlökinler ve interferonlar gibi enflamatuvar sitokinlerin yukarı regülasyonu anormal hücre sinyalini indükleyebilir. Mikroglia, T hücreleri, nötrofiller ve monositler gibi bağışıklık hücreleri, TOY'dan sonra yaralanan bölgeyi istila edebilir. Omurilikte yaralanmadan sonra meydana gelen enflamasyon, hem iyileşmeyi tetikleyip hem de engelleyebileceği için zorlu bir terapötik hedefdir. Örneğin, enflamatuvar yanıt, aksonal yeniden büyümeyi engelleyen miyelin kalıntılarını temizlerken, aynı zamanda zararlı serbest radikallerin ortaya çıkmasına neden olur.

Son zamanlarda yapılan araştırmaların büyük bir kısmı, TOY'da iyileşmeyi ve rejenerasyonu engelleyen mekanizmaların anlaşılmasına ve bunların ortadan kaldırılmasına yöneliktir (41,87). Çeşitli inhibitörlerin TOY sonrasında yeniden büyümeye hedef-

Tablo I: Omurilik Yaralanmasında Yaralanmanın Zamana Göre Mekanizması

Kategori	Zamanlama	Mekanizma
Birincil yaralanma	Saniyeler	Kompresyon, laserasyon, distraksiyon, kesilme, kontüzyon, gerilme
İkincil yaralanma	Saniyeler -Dakikalar	Kanama, adenosin trifosfat azalması, Laktat artışı
	Saatler	Vazojenik ve sitotoksik ödem, mikrodamar vazospazmı, tromboz, iyonik eksitotoksisite, Na / K gradyan kaybı, nörotoksik opioidlerin salınımı, inflamatuvar kaskad, lipit peroksidasyonu, glutamaterjik eksitotoksisite, oksidatif stres
	Günler / Haftalar	Mikroglial stimülasyon, gliosis, makrofaj aktivasyonu, apoptoz

lenmesi, TOY için umut verici bir terapötik yaklaşımdır. MSS hücrelerinin, periferik sinirlerinkine kıyasla yenilenme kapasitesinin çok düşük olduğu uzun zamandır bilinmektedir. Bununla birlikte, yapılan bir çalışmada, MSS'den gelen aksonların periferik sinir greftleri ile büyüebilme kabiliyeti gösterilmiş ve bu da MSS'nin rejenerasyon için daha önce inanıldığından daha fazla kapasiteye sahip olduğunu göstermektedir (15). MSS aksonlarının yenilenme kabiliyeti gösterilirken bunun gerçekleşmemesi, MSS ortamının bu doğal rejeneratif kapasiteyi inhibe ettiği anlamına gelir.

■ SPİNAL KORD YARALANMASINDA FARMAKOLOJİK TEDAVİ YÖNTEM ve AMAÇLARI

Devam eden araştırmalar, hipotansiyon ve hipoksiyi içine alan ikincil etkinin yanı sıra ikincil yaralanmaların etkilerini önlemeyi veya azaltmayı hedeflemektedir. Genel olarak tedaviler, daha fazla kord hasarını önlemeyi amaçlayan nöroprotektif ve/veya nöronal yeniden büyüymeyi, tekrar miyelinasyonun sağlanmasını amaçlayan nörorejeneratif olarak sınıflandırılabilir. Burada, özellikle sempatik tonus kaybı ile nörojenik şok sırasında, spinal perfüzyonun korunmasında önemli bir rol oynayabilen vazoaaktif ilaçları, metilprednizolon (MPS), tirilazad mesilat, nalokson, tirotropin releasing hormon (TRH), minosiklin, gliburit, magnezyum, amantadin, granülosit koloni uyancı faktör (G-CSF), riluzol ve gisiklidin gibi nöroprotektif ajanlar, ayrıca miyelinle ilişkili inhibitörler (MAI) (örn., Anti-Nogo antikorları [ATI-355]), Rho inhibitörü VX-210 / Cethrin, gangliosidler (GM-1) ve fibroblast büyüme faktörü (FGF) gibi nöral rejenerasyonu artırmayı amaçlayan tedavilerden ve son olarak da gelecek vaad eden rejenerasyon için önemli bir hedef olarak TOY'da kök hücre naklinden bahsedilecektir.

■ YERLEŞİK ve GÜNCEL FARMAKOLOJİK TEDAVİ

Omurilik Yaralanmasında Nöroprotektif Tedaviler

Nöroproteksiyon kavramı, antik Yunan'da hekimlerin kraniyal yaralanmaları buz banyosu ile hipotermiyi indükleyerek tedavi ettiği döneme dayanmaktadır (5). Birçok nörolojik durum için nöroprotektif ilaç tedavileri denenmiş ve etki mekanizmalarından, belirli ajanların birden fazla hastalığı tedavi etme potansiyeline sahip olabildiği saptanmıştır. Nöroprotektif tedavilerin optimal zamanlaması genellikle mümkün olan en kısa sürede yapılmasıdır.

Hemodinamik Tedavi ve Vazoaaktif Ajanlar: Travma sonrası hemorajik şok olmasa bile, sempatik innervasyonun bozulması ile hipotansiyon ortaya çıkabilir. "Nörojenik şok" denen bu durum omurilik hipoperfüzyonuna ve omuriliğin daha da kötüleşmesine neden olabilir. Bradikardi nörojenik şokun ayırt edici özelliğidir. Akut TOY'un ilk destekleyici tedavisi, omurilik perfüzyonu ve oksijenasyonunun sürdürülmesini amaçlar. Bazı araştırmalarda, TOY sonrası hipotansiyonun önlenmesinin ve hatta ortalama arter basıncının (OAB) artırılmasının nörolojik iyileşmeye fayda sağlayabileceği ileri sürülmüş ve artık günümüzde spinal yaralanma sonrası yapılması gereken temel ilke hâline gelmiştir (55,81). T6 seviyesinin üzerindeki yaralanmalar, düşük kardiyak debi, düşük inotropik aktivite, bradikardi, hipotansiyon ve hipotermi ile karakterize sempatik bozulma ve

nörojenik şokla sonuçlanabilir. Uygun hacim replasmanından sonra, kan basıncını artırmak için vazopresör ilaçlar kullanılarak omurilik perfüzyonu optimum seviyede tutulabilir. Bunun için çoğu hastaya vazopresör verilmesi gerekir. Farmakolojik seçenekler arasında dopamin (1-10 mg/kg/dk), dobutamin (5-15 mg/kg/dk), epinefrin (1-8 mg/dk), norepinefrin (1-20 mg/dk) ve fenilefrin (10-100 mg/dk) verilebilir. α -agonist ve β -agonist aktiviteleri sonucunda vazokonstriksiyon ve artmış kalp aktivitesi sağladıkları için norepinefrin ve dopamin diğer ajanlara tercih edilir. Sonuç olarak, 2002 ve 2013 AANS / CNS yönergelerinde hem hipotansiyondan (sistolik kan basıncı < 90 mmHg olarak tanımlanır) kaçınmak gerektiği, hem de > 85-90 mmHg'ye kadar OAB'lerin artırılması gerektiği önerilmiştir (27,39,70). Yapılan bazı çalışmalarda omurilik kan akışını artırmak amacıyla Beyin Omurilik Sıvısı (BOS) drenajı da incelenmiş ve BOS drenajı ve OAB yükseltme kombinasyonu ile 5.45 mmHg'lik artmış intratekal basınç ile birlikte kord perfüzyonunda %24'lük bir artış gözlenmiştir (75).

Kortikosteroidler: Kortikosteroidlerin, omuriliğin hipoperfüzyonu ile ilişkili oksidatif stresi azalttığı, kalsiyum akışını ve eksitotoksisiteyi azalttığı ve immün aracılı nöronal fagositozu azalttığı düşünülmüyordu (18). MPS TOY'da yaygın olarak kullanılan anti-enflamatuar faktörleri yukarı regüle eden, oksidatif stresi azaltan ve membran lipid peroksidasyonunu inhibe eden güçlü bir kortikosteroiddir. 1984'te yayınlanan Uluslararası Akut Omurilik Yaralanması Çalışması (NASCIS) I'de, düşük doz ve yüksek doz MPS (100 mg bolus ve 100 mg /gün ile 1000 mg bolus ve 1000 mg /gün) karşılaştırılmıştır. Bu çalışmada nörolojik iyileşmede bir fark saptanmamış, ancak yüksek doz MPS uygulaması, daha yüksek yara enfeksiyonu, gastrointestinal kanama, sepsis, pulmoner emboli ve ölüm riski ile ilişkili bulunmuştur (8). NASCIS II'de, yüksek doz MPS, opioid antagonisti nalokson ve TOY'dan sonraki 24 saat içinde bir plasebo ile karşılaştırılmış. Sonuçta gruplar arasında nörolojik fayda açısından hiçbir farklılık saptanmamış; bununla birlikte, önceden planlanan alt grup analizi, yaralanmadan sonraki 8 saat içinde MPS ile tedavi edilen hastaların motor iyileşmesinin önemli ölçüde gerçekleştiği gösterilmiş (9,29). Kortikosteroid tedavi grubunda yara enfeksiyonu ve pulmoner emboli riskinde artış saptanmamış. Fonksiyonel bir sonuç ölçüsü kullanılan ilk NASCIS çalışması olan, NASCIS III'de travmanın ilk 8 saati içinde MPS'ye karşı tirilazad mesilat (antioksidan etkisi olan 21-aminosteroid) değerlendirilmiş. 24 saat ve 48 saatlik kortikosteroid infüzyonları (30 mg / kg bolus ve 5.4 mg / kg / sa idame) 48 saatlik tirilazad mesilat infüzyonu (6 saatte bir 2.5 mg / kg) ile karşılaştırılmış. Tirilazad mesilat ve kortikosteroid tedavi grupları arasında fark saptanmamış. Yaralanmadan 3 ila 8 saat sonra MPS bolusu yapılan hastalarda, 48 saatlik infüzyonun ardından 1 yılda nörolojik fonksiyonda gelişme gösterilmiş. Bu çalışmanın ardından, yaralanmadan 3 saat sonra tedavi edilen hastalar için 24 saatlik bir MPS infüzyonu önerilirken, yaralanmadan 3 ila 8 saat sonra tedavi edilenler için 48 saatlik infüzyon önerilmiştir. Son dönemde akut TOY sonrası MPS uygulamayı seçenlerin çoğu, daha düşük bir komplikasyon oranıyla ilişkili olan 24 saatlik MPS'yi tercih etmektedir (10).

Amantadin: Amantadin Parkinson tedavisinde de kullanılan antiviral bir ajandır. Etki mekanizması çok net olarak bilinmemekle birlikte dopaminerjik reseptörlerin sayısını

artırıp, sinaptik aralıktan dopaminin geri alımını engelleyerek ve veziküllerden dopamin sekresyonunu artırarak etki ettiği düşünülmektedir (42). Amantadin kullanımının sağkalım ile olan olumlu ilişkisinin semptomatik etkisine, N-metil-D-aspartat (NMDA) reseptör antagonistik etkinliğine ya da dopaminerjik etkileri sonucu ortaya çıkan nöroprotektif özelliklerine bağlı olabileceği düşünülmektedir (79). Ülkemizde ticari kullanım için amantadin sülfat preparatları bulunmaktadır (PK-Merz®).

Minocycline: Minosiklin, inme, Alzheimer hastalığı, nöro-onkoloji ve TOY gibi nörolojik bozukluklar dahil olmak üzere bir dizi hastalıkta kullanılan yağda çözünen sentetik bir tetrasiklin sınıfı antibiyotiktir. Etki mekanizmasının ilacın anti-enflamatuar, antioksidan ve antiapoptotik özellikleri yoluyla olduğu düşünülmektedir. Mekanizması, nitrik oksit sentaz (NOS), metaloproteinazlar, interlökin 1 beta, siklooksijenaz-2'yi inhibe ederken mikrogliyal aktivasyon ve TNF-alfa'nın azaltılması dahil olmak üzere çok yönlüdür. Klinik öncesi çalışmalar, minosiklinin TOY sonrası nöroprotektif bir etkiye sahip olduğunu, motor fonksiyonu iyileştirdiğini, lezyon boyutunu azalttığını ve aksonal koruma sağladığını göstermiştir (28,84).

Glyburide: Glyburide veya glibenclamide, sülfonilüre reseptörü 1 (SUR1) düzenleyicisi, TRPM4-kanalı ve Ca⁺² ile aktive edilen spesifik olmayan katyon kanalı blokeridir. İnsülin salımını teşvik ederek diyabet tedavisinde kullanılır. Bileşiğin ayrıca iskemik ve hemorajik inme ve travmatik beyin hasarı modellerinde etkili olduğu gösterilmiştir. TOY'da mikrodamarlara etki ederek hemorajik nekroz, ödem ve enflamasyonu azalttığı düşünülmektedir (68,73). Hayvan modellerinde, glyburidin yaralanmadan 24 saat sonra kanamayı ve 6 haftaya kadar lezyon büyüklüğünü azalttığı ve fonksiyonel iyileşmeyi sağladığı gösterilmiştir (73).

Magnezyum ve Polietilen Glikol (PEG): Magnezyum, serebral palsy dâhil olmak üzere MSS'ye çeşitli etkileri için potansiyel bir nöroprotektif ajan olarak kullanılmaktadır. Glutamat N-metil-D-aspartat (NMDA) reseptörlerini bloke ederek, serbest radikallerin azaltılması ve enflamatuar sitokinlerin inhibisyonu yolu ile etki eder, böylece glutamaterjik eksitotoksisteyi önler (7,52). Kan-beyin bariyerinden daha iyi geçiş sağlamak için polietilen glikol (PEG) içinde Mg klorür kombinasyonu ile yapılan bir hayvan çalışmasında, lokomotor geri kazanımı MPS'den daha iyi sağladığı gösterilmiştir (54). Ayrıca, PEG'nin kendisi, oksidatif stresi azaltan, aksonal membranları koruyan ve/veya yeniden kaplayan önemli nöroprotektif özelliklere sahiptir (58).

Riluzole (Rilutek; Sano-Aventis, Bridgewater, NJ):1990'lar da motor nöronların dejenerasyonunu yavaşlattığı ve hayatta kalma süresini uzattığı için amiyotrofik lateral skleroz (ALS) tedavisinde kullanımına başlayan benzotiyazol sınıfı antikonvülsan ilaç olan Riluzol şu anda nöroprotektif olarak kullanım için onaylanmış tek ilaçtır; voltaj bağımlı kalsiyum kanallarını bloke, hücre içi sodyum girişini ve glutamat eksitotoksisteyi inhibe ederek etki eder (72, 82). Yakın zamanda yapılan 36 hastalık (28 servikal ve 8 torasik) bir çalışmada, riluzol ile tedavi edilen servikal hastaların American Spinal Injury Association (ASIA) skalası kontrol grubuna göre 15.5 puan daha fazla bulunmuştur (p = .021) (34)

Ganglioside GM1(Glutamat ilişkili Eksitotoksiste İnhibitörleri): Gangliosidler nöronal zarlarda bulunan glikolipid molekülleridir. Laboratuvar çalışmaları, apoptozun önlenmesi ve anti-eksitotoksik aktivite gibi çeşitli nöroprotektif etkilere sahip olmanın yanı sıra aksonal rejenerasyonu artırabileceklerini göstermiş (38). Erken akut TOY'da GM1'i (100 mg / gün) MPS ile kombine eden bir çalışmada nörolojik fonksiyonun düzeldiği ve prognozun daha iyi olduğu görülmüş (88). Bir başka randomize ve plasebo kontrollü çalışma da, 100 mg / gün (intravenöz, 30 gün) GM1'in duyuşal iletimi düzelttiği, ancak motor fonksiyon üzerine etki etmediği gösterilmiş (43). GM-1 (Sygen) klinik yarar gösterilmemesine rağmen 2002 kılavuzuna kadar terapötik bir seçenek olarak önerilmiştir (32). Bununla birlikte, gangliosid bileşiğinin randomize kontrollü bir çalışmasında, altı ay sonunda nörolojik iyileşmede bir fark bildirilmediğinden artık önerilmemektedir.

Granülosit koloni-stimulan faktör: G-CSF kemik iliğinden türetilen kök hücrelerin kana mobilizasyonu da dâhil olmak üzere hematopoietik fonksiyonları (lökosit ve granülosit proliferasyonunu) ile bilinen endojen bir glikoproteindir. G-CSF'nin kemik iliği stromal hücrelerinin TOY bölgelerine mobilizasyonu ve hayvan modelinde fonksiyonel iyileşmeyi indüklediği gösterilmiş ve nörodejeneratif hastalıklarda nöroprotektif özellikleri saptanmıştır (50). Ayrıca bir başka çalışmada, miyelinin korunması, TNF-alfa ve IL-1'in baskılanması, anjiyogenezin teşvik edilmesi ve kök hücrelerin yaralanma bölgesine çekilmesi ile TOY ve inmede nöroprotektif etkiler de dâhil olmak üzere G-CSF'nin hematopoietik olmayan birçok fonksiyonu olduğu bildirilmiştir (48). TOY hastalarında yapılan iki çalışma, otolog kemik iliği kök hücreleriyle birlikte granülosit makrofaj koloni uyarıcı faktörü (GM-CSF) değerlendirilmiş ve takipte ASIA skorlarında düzelme saptanmış, kontrol hastaları ile karşılaştırma yapılmamasına rağmen, tedaviden sonra nörolojik fonksiyonda veya toksisitede azalma gözlenmemiştir (65, 90).

Diğer Farmakolojik Ajanlar

TOY'da klinik öncesinde çok geniş araştırmalar yapılmakta ve sayısız ajan nöroprotektif özellikler açısından incelenmektedir.

1- Eritropoetin: Eritropoietin, medüller kaviteasyonu, hücreyel infiltrasyonu, nöronal hücre apoptozunu azaltan, enflamasyonu inhibe eden ve anjiyogenez artırır hematopoietik olmayan glioprotektif ve nöroprotektif özelliklere sahiptir (4). Rekombinant teknikler ile eritropoezi uyarmaktan kaçınan ancak henüz insanlarda test edilmemiş eritropoietin türevleri üretilmiştir (61).

2- Rolipram: Sıçan TOY'unda fonksiyonel sonuçları iyileştirdiği gösterilen anti-enflamatuar özelliklere sahip bir fosfodiesteraz 4 inhibitörüdür (62).

3- Naloksan: Nitrik oksit sentaz (NOS) ve süperoksit dismutaz aktivitesini azaltan opiat reseptör antagonisti Nalokson, NASCIS II'de MPS ve plasebo ile birlikte denenmiş ve gruplar arasında motor skorlarda farklılık saptanmamıştır (9).

4- Tirilazad mesilat: Nöronal membran lipitlerinin peroksidasyonunu inhibe etmek için özel olarak tasarlanmış sentetik bir 21-aminosteroid olan Tirilazad mesilat, NASCIS III'te MPS'ye eşdeğer etkinlik göstermiş, ancak plasebo-kontrol eksikliği ve

benzer komplikasyon oranları bu maddeye olan ilgiyi daha da azaltmıştır (11).

5- Nimodipin: Nimodipin, kalsiyuma bağlı apoptotik enzimleri önlediği ve glutamatın presinaptik salınımını engellediği düşünülen L tipi bir kalsiyum kanal blokeridir. Bununla birlikte, yapılan çalışmalarda plasebo ile karşılaştırıldığında, bir yılda nörolojik tabloda fark saptanmamıştır (67).

6- Mannitol: Mannitolün, kontrendike olmadığı durumlarda erken uygulanmasının ikincil omurilik ödemi azalttığı gösterilmiştir (43).

Endojen Tirotropin Releasing Hormon (TRH): Hipotalamik-hipofizer aksta rol oynar, ancak hayvan deneylerinde omurilikteki sinaptik terminallerde bulunduğu ayrıca TOY sonrası motor ve duysal nöronların uyarılabilirliğini artırdığı gösterilmiştir (85).

Uyarılmış Hipotermi

Hipotermi, yaralı dokuların metabolizmasını ve oksijen tüketimini azaltabilen sistemik ve lokal hipotermi tedavilerini içerir. Çalışmalar net bir faydayı ortaya koymasa da yıllar önce omuriliğin intraoperatif doğrudan soğutması yaygın bir şekilde kullanılmaktaydı (24). 2007 yılında profesyonel bir futbolcunun ciddi servikal travma sonrası (ASIA B veya C) sistemik hipotermi ile tedavi edilmesi sonrası sadece aylar sonra yürümesi (ASIA D'ye iyileşme) sonrasında tekrar gündeme gelmiştir. Nörolojik iyileşmenin, erken dekompresyon veya kendiliğinden görülen yüksek spontan iyileşme oranlarının aksine sistemik hipotermiye ne ölçüde dayandırılabilceği hâlen spekülatif olmaya devam etmekte (53), hayvan deneylerinde ikincil hasarı hafifletmek için yapılan intravasküler soğutma (orta derecede hipotermi 32-34 °C) sistemik tedavi için en etkili aralık gibi görünmektedir (1,13). Açık veya kapalı yolla 6 °C soğuk suyla epidural ve/veya subdural bölgenin yıkanarak soğutulmasına dayanan lokal hipotermide etkili bir yöntemdir (23, 40). Hipotermi tedavileri hâlâ araştırma aşamasındadır; şimdiki kadar akut TOY için kabul edilmiş bir endikasyon veya kontrendikasyon yoktur. Terapötik öneri, tıbbi ve hasta koşulları izin veriyorsa hem lokal hipotermi hem de sistemik hipotermi tedavisinin yapılması gerektiğidir (59,66).

Omurilik Yaralanmasında Nörorejeneratif Tedaviler

TOY'lu hastalarda iyileşmeye yardımcı olmak için dünya çapında çok sayıda strateji geliştirilmiş ve geliştirilmeye çalışılmaktadır. Rejeneratif yaklaşımlar, ikincil yaralanmayı durdurmak yerine endojen ve eksojen onarım mekanizmalarını uyarmaya veya yükseltmeye odaklanırlar. Amaç, yapısal çerçeve kaybı, kistik kavitasyon, skarlaşma ve inhibitör moleküler sinyalleşme gibi iyileşmenin önündeki engelleri aşmaktır (2). Bu müdahalelerin optimal zamanlaması henüz belirlenmemiştir, bazı onarım stratejileri yaralanmadan hemen sonra büyük etkiye sahip olabilirken, diğerleri ikincil yaralanma azaldıktan sonra kronik faz için daha uygundur. Diğer taraftan yaralanma sonrasında iyileşme görülen hastaların ilerleyen dönemde yapılacak olan tedavilerinin seçiminde iyileşmeyi gereksiz riske atmamak için riskli müdahalelerin (cerrahi prosedür gibi) titizlikle seçilmesi gerekmektedir.

Miyelin ile ilişkili inhibitör hedefleme

1- Anti Nogo-A Antikorları: Nogo, monoklonal antikor, NI-220 / 250'ye karşı yükseltilmiş monoklonal antikor (IN-1) kullanılarak miyelin inhibe edici protein taraması sırasında keşfedilmiştir (15). Miyelin proteini Nogo-A, Rho yola benzer şekilde nöron büyümesini güçlü bir şekilde inhibe ettiği düşünülmektedir. Sıçanlarda ve primatlarda Nogo-A için seçici olan monoklonal antikorların intratekal enjeksiyon yoluyla verilmesi sonrasında yaralı omuriliğin aksonal rejenerasyonun ve yeniden düzenlenmesinin arttığı gösterilmiştir (31,56). 5 yıl boyunca intratekal pompa yoluyla monoklonal anti-Nogo-A antikorunu (AT1355 - Novartis Pharmaceuticals Corporation, East Hanover, NJ) uygulanarak takip edilen 51 hastalık faz I denemesinin sonuçları yayınlanmayı beklemektedir, faz II denemesi devam etmektedir (17,92).

2- Cethrin: Eskiden Cethrin® (Vertex Pharmaceuticals, Boston, MA) olarak bilinen VX-210, TOY'da etkinliği incelenen bir diğer umut verici terapötiktir. Cethrin, doğrudan dura matere intraoperatif olarak uygulanabilen Guanozin trifosfataz Rho -inhibitörü olan VX-210'un macun formülasyonudur. C3 transferazın modifiye versiyonudur ve Clostridium botulinum'dan türetilir. Rho sinyal yolu, hücre iskeletini ve hareketliliğini düzenler ve sonuçta nöronal büyümeyi engeller. Rho'nun veya bunun alt hedefi Rho ile ilişkili kinazın (ROK) inaktivasyonu, aksonal büyümeyi ve fonksiyonel iyileşmeyi kolaylaştırır ve antiapoptotik etkiler gösterir (22). VX-210'un artan dozları ile yapılan servikal ve torakal travmaya maruz kalmış çok merkezli 48 hastalık (ASIA A) faz I / II a çalışmanın ilk sonuçları, torakal hastalar ASIA motor skorunda 1.8 ± 5.1 puan, servikal hastalar ASIA motor skorunda 18.6 ± 19.3 puan iyileşme göstermiş, torakal travmalı hastalarda duysal iyileşmeye doğru bir eğilim gösterilmiştir (26, 60).

Non Steroid Anti-Enflamatuar İlaçlar (NSAID): İbuprofen gibi yaygın olarak kullanılan steroidal olmayan anti-enflamatuar ilaçlar (NSAID), Rho yolunda inhibe edici özelliklere sahiptir. Aksonal filizlenmenin arttığını ve fonksiyonel iyileşmeyi gösteren çok sayıda hayvan deneyi yapılmakta ve tedavide siklooksijenaz hedeflemenin olası bir strateji olabileceği düşünülmektedir (51,83).

Kondroitinaz ABC: Rejenerasyona alternatif bir yaklaşım da, yaralanma bölgesinde oluşan glial skarın hedef alınmasıdır. Reaktif astrositler ve mikroglia, aylar boyunca hücre dışı matris proteinleri üretir bu da, glial skar oluşumuna neden olarak nöronal büyümeyi ve rejeneratif tedavilerin penetrasyonunu engeller. Hayvanlarda yapılan bir çalışmada bakteri türevi bir enzim olan kondroitinaz ABC'nin, skar içindeki şeker zincirlerini ve kondroitin sülfat proteoglikanları parçalayarak faydalı olduğu ve fonksiyonel iyileşmeyi uyardığı gösterilmiştir (12). Ayrıca, kondroitinaz ABC ve anti-Nogo-A ile kombine tedavinin terapötik yararları, multimodal TOY tedavilerinin gelecek beklentisine ışık tutmaktadır (91).

Hepatosit Büyüme Faktörü (HGF): Hepatosit büyüme faktörü (HGF) nörotrofik bir faktör gibi davranır ve anjiyogenezi teşvik eder. Ayrıca, servikal TOY'un primat modelinde, kortikospinal yol liflerini koruması ve el işlevinin iyileşmesini desteklemesi nedeniyle umut vaat etmektedir (49). Rekombinant insan

HGF'sinin (KP-100IT) güvenliğini ve etkinliğini değerlendirmek üzere faz I / II plasebo kontrollü çalışmalar devam etmektedir (16).

Fibroblast büyüme faktörü (FGF): Kesildikten sonra omuriliklerini yeniden oluşturabilen Zebra balıklarında, yenilenen aksonların geçebileceği "glial köprü" oluşturmak için FGF sinyalinin kullandıklarının keşfinden sonra çeşitli FGF formları araştırılmıştır (19,33). FGF, FGF reseptörleri de dâhil olmak üzere farklı tirozin kinaz reseptörleri yoluyla sinyal veren 22 proteinden oluşan bir ailedir. FGF'nin mekanizması kesin bir şekilde anlaşılamamıştır ve asidik - bazik FGF arasında etkileri değişmektedir. FGF'ler, hücre proliferasyonunu ve kök hücrelerin kendini yenilemesini indükleyen güçlü mitojenlerdir. FGF glutamat ile ilişkili eksitotoksisiteyi azaltıp, aksonal yeniden büyümeyi ve kök hücre çoğalmasını artırarak TOY tedavisinin kombine yaklaşımlarında faydalı olabilir (78). Ayrıca yapılan bir hayvan çalışmasında, TOY sonrası anjiyogenezin başlamasında rol oynadığı gösterilmiştir (20). Sıçan modellerinde temel fibroblast büyüme faktörü (bFGF)'nin intravenöz veya intratekal uygulanmasının arka ekstremite fonksiyonunu önemli ölçüde iyileştirdiği gösterilmiştir (69).

Nöropatik Ağrı Yönetimi

Gabapentin ve Pregabalin: Nöropatik ağrı, TOY'da anksiyete, depresyon ve uyku bozukluklarından sonra en zorlu tıbbi durumlardan biridir (14,46). Hastaların yaşam kalitesi üzerinde günlük aktivite ve normal işleyişte bozulmaya neden olan önemli bir olumsuz etkisi vardır (37). TOY sonrası hastaların yarısından fazlasının nöropatik ağrıdan muzdarip olduğu tahmin edilmektedir (86). Geçmişte çeşitli nöropatik ağrı tipleri için antikonvülsan ilaçlar kullanılmıştır (77). Günümüzde TOY'a bağlı nöropatik ağrı için ilk basamak tedavi olarak gabapentin (GBP) ve pregabalin (PGB) önerilmektedir (21). PGB, GBP'ye benzer şekilde etki eden yeni nesil gabapentinoiddir (36). Her iki ilacın da postherpetik nevralji ve diyabetik periferik nöropatiye bağlı nöropatik ağrının tedavisinde etkili olduğu gösterilmiştir (35). PGB, Gıda ve İlaç Dairesi (FDA) tarafından TOY'da nöropatik ağrı yönetimi için onaylanan tek ilaçtır.

Komplikasyonlar ve Yönetimi

Solunumsal komplikasyonlar

TOY sonrasında solunum sıkıntısı ve akciğer enfeksiyonu, ana solunum sistemi komplikasyonlarıdır. Bunlar tekrarlayan pnömoni, atelektazi ve plevral efüzyona neden olabilir (80). Yoğun bakım ve servis takiplerinde nedene göre uygun antibiyoterapi ve bronkodilatatör tedavi yapılmalıdır.

Dolaşımla ilgili komplikasyonlar

Servikal TOY'dan sonra sempatik sinir aktivitesi baskılanır, bu nedenle hastalarda sekresyon artar, bradikardi ve hipotansiyon görülür. Bunun için Anizodamin (500 ml izotonik içinde 20 mg), yetişkinlerde dakikada 11-15 damla hızında intravenöz olarak uygulanabilir, doz çocuklarda vücut yüzey alanına göre değiştirilmelidir (44).

Hiponatremi: Çeşitli klinik çalışmalarda, servikal TOY sonrası % 45-100 oranında yaygın ve ciddi bir komplikasyon olan hiponatremi gösterilmiştir. Hiponatremi genellikle yaralan-

madan 6 ila 9 gün sonra ortaya çıkmakta, en düşük serum sodyum konsantrasyonu yaralanmadan 9 ila 17 gün sonra olmaktadır. Genel olarak, hiponatremi 24-36 gün sonra kaybolur. Hiponatremi ile ilgili nedenler arasında servikal travmanın seviyesi, enfeksiyonlar, ventilatör kullanımı ve ilaçlar (diüretikler vs) bulunur. Rafine karbamid uygunsuz antiüretik hormon sendromu için (30 mg / gün / po) ve serebral tuz kaybı sendromu için fludrokortizon (oral uygulama, 0.1-0.2 mg / gün / po) kullanılabilir (64,74).

Derin Ven Trombozu Profilaksisi: TOY sonrası klinik semptom veren derin ven trombozu (DVT) insidansı yaklaşık % 16.3 iken, ultrason veya venografi ile saptanan DVT insidansı % 79'a kadardır. DVT için hastalara ekstremitte egzersizi yaptırılarak ve varis çorabı giydirilmeli ayrıca profilaksi amaçlı antitrombotik Clexane® anti-Xa (Sanofi, İstanbul) (düşük molekül ağırlıklı heparin - enoksaparin sodyum) 20-40 mg / gün, dozda verilmelidir (44).

Üriner komplikasyonlar

TOY sonrasında İdrar yolu enfeksiyonu, ana üriner sistem komplikasyonudur. Hidronefroz ve böbrek yetmezliğini önlemek için haftalık kateter değişimi ve düzenli aralıklarla mesane yıkama ile idrar sondasının kullanılması önemlidir. Üriner enfeksiyon gelişmesi durumunda uygun antibiyoterapi ile tedavi edilmelidir.

Omurilik Yaralanmasında Hücre Transplantasyon Yaklaşımları

Kök hücre (KH) naklinin TOY'da nörolojik geri kazanımı sağlamada başarılı bir rol oynayacağına dair büyük umutlar vardır. KH çalışmaları yapılmadan önce canlıların MSS'sinde rejenerasyon yeteneği olmadığı düşünülüyordu. Bu düşünce, uygun şartlarda nöron, astrosit / oligodendrosit olarak differansiye olabilen multipotent nöronal KH'lerin varlığının gösterilmesi ile değişmeye başladı (3). TOY için tasarlanan hücre nakil stratejileri, hasarlı nöronların değiştirilmesi, trofik faktörlerin salgılanması ve/veya zarar gören mikro ortamın düzenlenmesi dâhil olmak üzere çeşitli hedeflere sahiptir (71). Omurilik yaralanması geçirmiş insanlarda kök hücre tedavisinin kullanımı, çeşitli sonuçlara sahip küçük çalışmalarla sınırlı kalmıştır (25). Bazı çalışmalarda iyileşme görülürken, diğerlerinde önemli bir etki gösterilememiştir. Ayrıca, nakledilmiş kök hücrelerin neoplastik potansiyeli ve mevcut çalışmalarda sınırlı fonksiyonel entegrasyon konusundaki kaygılar hâlen devam etmektedir. Farmakolojik adjuvan tedavilerin birlikte kullanılması ve beyin türevi nörotrofik faktör, NT-3, FGF, epidermal büyüme faktörü ve G-CSF gibi nörotrofin ile kombinasyonları hasta sonuçlarının daha iyi olmasını sağlayabilir (57).

Omurilik Yaralanması Yönetiminin Geleceği

TOY'da kullanılan tedavi yöntemlerinin geleceği, ikincil yaralanma mekanizmalarını anlamada ve başarılı rejenerasyona yönelik engelleri birlikte değerlendirerek ortak strateji alanı belirlemede yatmaktadır. Tek tek çeşitli nöroprotektif ajanların, rejeneratif ilaçların, kök hücre transplantasyonu ve yapısal iskelelerin etkilerini değil, aynı zamanda hasta ve hekim açısından tedavisi zor ve yıpratıcı olan bu süreçte

önümüze çıkan engelleri sistematik olarak değerlendirerek kombine yaklaşımları denemeliyiz. Bu yaklaşım, olası sayısız kombinasyon ve olası stratejilerin permütasyonları nedeniyle araştırmaya büyük bir karmaşıklık katacak olsa da denemekten vazgeçilmemelidir.

■ SONUÇ

TOY karmaşık patofizyolojisi, hasta heterojenliği ve önemli komorbiditesi nedeniyle araştırılması zor bir hastalık grubundan oluşsa da ikincil yaralanma kaskadının ve rejenerasyon inhibitörlerinin daha iyi anlaşılması tedavisinde bir dizi yeni yaklaşım, vazopresör ilaçların, steroidlerin ve anti-inflamatuar tedavilerin kullanımının yanı sıra maksimum etki için, epidural elektrik stimülasyonu ve fonksiyonel elektrik stimülasyonunu içeren rehabilitasyon tedavileri planlanmalıdır. Ayrıca, omurilik perfüzyonunu artırmayı sağlayan yöntemler geliştirilmelidir.

■ KAYNAKLAR

1. Ahmad FU, Wang MY, Levi AD: Hypothermia for acute spinal cord injury—a review. *World Neurosurgery* 82(1–2):207-214, 2014
2. Ahuja CS, Martin AR, Fehlings MG: Recent advances in managing spinal cord injury secondary to trauma. *F1000 Research* 5(F1000 Faculty Rev):1017, 2016
3. Akyuva Y, Diren F, Bulduk EB, Saraç ME, Kabataş S: Nöroşirürji'de kök hücre uygulamaları ve kök hücre tedavisindeki yenilikler. *Türk Nöroşir Derg* 28(3):366-371, 2018
4. Alibai EA, Baghban F, Farrokhi MR, Mohebbi N, Ashraf MH: Effects of human erythropoietin on functional outcome of patients with traumatic cervical cord injury; a pilot randomised clinical trial. *Bull Emerg Trauma* 3(3):79-85, 2015
5. Allan RM, Aleksanderek I, Fehlings GM: Diagnosis and acute management of spinal cord injury: Current best practices and emerging therapies. *Curr Trauma Rep* 1:169-181, 2015
6. Badhiwala JH, Ahuja CS, Fehlings MG: Time is spine: A review of translational advances in spinal cord injury. *J Neurosurg Spine* 30(1):1-18, 2018
7. Berger R, Soder S: Neuroprotection in preterm infants. *Biomed Res Int* 2015:257139, 2015
8. Bracken MB, Shepard MJ, Hellenbrand KG: Methylprednisolone and neurological function 1 year after spinal cord injury. Results of the National Acute Spinal Cord Injury Study. *J Neurosurg* 63(5):704-713, 1985
9. Bracken MB, Shepard MJ, Collins WF, Holford TR, Young W, Baskin DS: A randomized, controlled trial of methylprednisolone or naloxone in the treatment of acute spinal cord injury: Results of the Second National Acute Spinal Cord Injury Study. *N Engl J Med* 322(20):1405-1411, 1990
10. Bracken MB, Shepard MJ, Holford TR: Administration of methylprednisolone for 24 or 48 hours or tirilazad mesylate for 48 hours in the treatment of acute spinal cord injury. Results of the third National Acute Spinal Cord Injury Randomized Controlled Trial. *National Acute Spinal Cord Injury Study. JAMA* 277(20):1597–1604, 1997
11. Bracken MB, Shepard MJ, Holford TR: Methylprednisolone or tirilazad mesylate administration after acute spinal cord injury: 1- year follow up. Results of the Third National Acute Spinal Cord Injury Randomized Controlled Trial. *J Neurosurg* 89:699–706, 1998
12. Bradbury EJ, Moon LD, Popat RJ: Chondroitinase ABC promotes functional recovery after spinal cord injury. *Nature* 416:636-640, 2002
13. Cappuccino A, Bisson LJ, Carpenter B, Snyder K, Cappuccino H: Systemic hypothermia as treatment for an acute cervical spinal cord injury in a Professional football player: 9-year follow-up. *Am J Orthop Belle Mead NJ* 46(2):79-82, 2017
14. Castro MM, Daltro C: Sleep patterns and symptoms of anxiety and depression in patients with chronic pain. *Arq Neuropsiquiatr* 67:25-28, 2009
15. Chen MS, Huber AB, van der Haar ME: Nogo- A is a myelin-associated neurite outgrowth inhibitor and an antigen for monoclonal antibody IN-1. *Nature* 403(6768):434-439, 2000
16. ClinicalTrials.gov website. A phase I/II study to evaluate the safety and efficacy of intrathecal injection of KP-100IT in subjects with acute spinal cord injury. <http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02193334>. Accessed November 20, 2014
17. ClinicalTrials.gov website. Acute safety, tolerability, feasibility and pharmacokinetics of intrath. administered ATI355 in patients with acute SCI. <http://clinicaltrials.gov/show/NCT00406016>. Accessed November 21, 2014
18. Coutinho AE, Chapman KE: The anti-inflammatory and immunosuppressive effects of glucocorticoids, recent developments and mechanistic insights. *Mol Cell Endocrinol* 335(1):2-13, 2011
19. David S, Aguayo AJ: Axonal elongation into peripheral nervous system “bridges” after central nervous system injury in adult rats. *Science* 214(4523):931-933, 1981
20. De Laporte L, des Rieux A, Tuinstra HM: Vascular endothelial growth factor and fibroblast growth factor 2 delivery from spinal cord bridges to enhance angiogenesis following injury. *J Biomed Mater Res A* 98(3):372-382, 2011
21. DeFrates S, Cook AM: Pharmacologic treatment of neuropathic pain following spinal cord injury. *Orthopedics* 34: 203, 2011
22. Dergham P, Ellezam B, Essagian C: Rho signaling pathway targeted to promote spinal cord repair. *J Neurosci* 22(15):6570–6577, 2002
23. Dididze M, Green BA, Dietrich WD, Vanni S, Wang MY, Levi AD: Systemic hypothermia in acute cervical spinal cord injury: A case-controlled study. *Spinal Cord* 51(5):395-400, 2013
24. Dietrich WD, Levi AD, Wang M, Green BA: Hypothermic treatment for acute spinal cord injury. *Neurotherapeutics* 8:229-239, 2011
25. Donnelly EM, Lamanna J, Boulis NM: Stem cell therapy for the spinal cord. *Stem Cell Res Ther* 3(4):24, 2012
26. Fehlings MG, Theodore N, Harrop J: A phase I/IIa clinical trial of a recombinant Rho protein antagonist in acute spinal cord injury. *J Neurotrauma* 28(5):787–796, 2011

27. Fehlings MG, Tetreault LA, Wilson JR, Kwon BK, Burns AS, Martin AR: A clinical practice guideline for the management of acute spinal cord injury: Introduction, rationale, and scope. *Global Spine J* 7 Suppl 3:84-94, 2017
28. Festoff BW, Ameenuddin S, Arnold PM: Minocycline neuroprotects, reduces microgliosis, and inhibits caspase protease expression early after spinal cord injury. *J Neurochem* 97:1314-1326, 2006
29. Flamm ES, Young W, Collins WF: A phase I trial of naloxone treatment in acute spinal cord injury. *J Neurosurg* 63(3):390-397, 1985
30. Frantseva M, Perez Velazquez JL, Tonkikh A: Neurotrauma/neurodegeneration and mitochondrial dysfunction. *Prog Brain Res* 137:171-176, 2002
31. Freund P, Schmidlin E, Wannier T: Nogo-A-specific antibody treatment enhances sprouting and functional recovery after cervical lesion in adult primates. *Nat Med* 12:790-792, 2006
32. Geisler FH, Coleman WP, Grieco G, Poonian D: The Sygen multicenter acute spinal cord injury study. *Spine* 26 Suppl 24:87-98, 2001
33. Goldschmidt Y, Sztal TE, Jusuf PR, Hall TE, Nguyen-Chi M, Currie PD: Fgf-dependent glial cell bridges facilitate spinal cord regeneration in zebrafish. *J Neurosci* 32(22):7477-7492, 2012
34. Grossman RG, Fehlings MG, Frankowski RF: A prospective, multicenter, phase I matched comparison group trial of safety, pharmacokinetics, and preliminary efficacy of riluzole in patients with traumatic spinal cord injury. *J Neurotrauma* 31(3):239-255, 2014
35. Guan Y, Ding X, Cheng Y, Fan D, Tan L, Wang Y: Efficacy of pregabalin for peripheral neuropathic pain: Results of an 8-week, flexible-dose, double-blind, placebo-controlled study conducted in China. *Clin Ther* 33:159-166, 2011
36. Guay DR: Pregabalin in neuropathic pain: A more "pharmacologically elegant" gabapentin? *Am J Geriatr Pharmacother* 3:274-287, 2005
37. Gustorff B, Dorner T, Likar R, Grisold W, Lawrence K, Schwarz F: Prevalence of self-reported neuropathic pain and impact on quality of life: A prospective representative survey. *Acta Anaesthesiol Scand* 2:132-136, 2008
38. Hadley MN, Walters BC, Grabb PA, Oyesiku NM, Przybylski GJ, Resnick DK, Ryken TC: Guidelines for the management of acute cervical spine and spinal cord injuries. *Neurosurgery* 50 Suppl 2:S1, 2002
39. Hadley MN, Walters BC: Introduction to the guidelines for the management of acute cervical spine and spinal cord injuries. *Neurosurgery* 72 Suppl 2:5-16, 2013
40. Hansebout RR, Hansebout CR: Local cooling for traumatic spinal cord injury: Outcomes in 20 patients and review of the literature. *J Neurosurg Spine* 20(5):550-561, 2014
41. Hawryluk G, Fehlings M: Current status and future direction of management of spinal cord injury. In: Winn R, (ed), *Youman's Neurological Surgery*. 6. Baski, Philadelphia: Elsevier, 2006:2730-2740
42. Horvath K, Aschermann Z, Komoly S, Kovacs A, Kovacs N: Treatment of tardive syndromes. *Psychiatr Hung* 29:214-224, 2014
43. Huang H, Raisman G, Sanberg PR, Sharma H, Chen L: *Neurorestoratology*, cilt 2, New York: Nova Biomedical, 2015: 3-83
44. Huang H, Young W, Skaper S, Chen L, Moviglia G, Saberi H, Al-Zoubi Z, Sharma HS, Muresanu D, Sharma A, El Masry W, Feng S: Clinical Neurorestorative Therapeutic Guidelines for Spinal Cord Injury (IANR/CANR version 2019). *J Orthop Translat* 20:14-24, 2019
45. Juurlink BH, Paterson PG: Review of oxidative stress in brain and spinal cord injury: Suggestions for pharmacological and nutritional management strategies. *J Spinal Cord Med* 21(4):309-334, 1998
46. Kamble SV, Motlekar SA, D'souza LL, Kudrigikar VN, Rao SE: Low doses of amitriptyline, pregabalin, and gabapentin are preferred for management of neuropathic pain in India: Is there a need for revisiting dosing recommendations? *Korean J Pain* 30:183-191, 2017
47. Karsy M, Hawryluk G: Pharmacologic management of acute spinal cord injury. *Neurosurg Clin N Am* 28(1):49-62, 2017
48. Kawabe J, Koda M, Hashimoto M: Granulocyte colony-stimulating factor (G-CSF) exerts neuroprotective effects via promoting angiogenesis after spinal cord injury in rats. *J Neurosurg Spine* 15:414-421, 2011
49. Kitamura K, Fujiyoshi K, Yamane J: Human hepatocyte growth factor promotes functional recovery in primates after spinal cord injury. *PLoS One* 6:e27706, 2011
50. Koda M, Nishio Y, Kamada T: Granulocyte colony-stimulating factor (G-CSF) mobilizes bone marrow-derived cells into injured spinal cord and promotes functional recovery after compression-induced spinal cord injury in mice. *Brain Res* 1149:223-231, 2007
51. Kopp MA, Liebscher T, Niedeggen A: Small-molecule-induced Rho-inhibition: NSAIDs after spinal cord injury. *Cell Tissue Res* 349(1):119-132, 2012
52. Kwon BK, Tetzlaff W, Grauer JN, Beiner J, Vaccaro AR: Pathophysiology and pharmacologic treatment of acute spinal cord injury. *Spine J* 4:451-464, 2004
53. Kwon BK, Mann C, Sohn HM: Hypothermia for spinal cord injury. *Spine J* 8:859-874, 2008
54. Kwon BK, Roy J, Lee JH: Magnesium chloride in a polyethylene glycol formulation as a neuroprotective therapy for acute spinal cord injury: Preclinical refinement and optimization. *J Neurotrauma* 26:1379-1393, 2009
55. Levi L, Wolf A, Belzberg H: Hemodynamic parameters in patients with acute cervical cord trauma: Description, intervention, and prediction of outcome. *Neurosurgery* 33(6):1007-1016, discussion 1016-1017, 1993
56. Liebscher T, Schnell L, Schnell D: Nogo-A antibody improves regeneration and locomotion of spinal cord-injured rats. *Ann Neurol* 58:706-719, 2005
57. Lu P, Yang H, Jones LL: Combinatorial therapy with neurotrophins and cAMP promotes axonal regeneration beyond sites of spinal cord injury. *J Neurosci* 24(28):6402-6409, 2004
58. Luo J, Borgens R, Shi R: Polyethylene glycol immediately repairs neuronal membranes and inhibits free radical production after acute spinal cord injury. *J Neurochem* 83:471-480, 2002

59. Martirosyan NL, Patel AA, Carotenuto A, Kalani MY, Bohl MA, Preul MC: The role of therapeutic hypothermia in the management of acute spinal cord injury. *Clin Neurol Neurosurg* 154:79-88, 2017
60. McKerracher L, Anderson KD: Analysis of recruitment and outcomes in the phase I/IIa cethrin clinical trial for acute spinal cord injury. *J Neurotrauma* 30:1795-1804, 2013
61. Mofidi A, Bader A, Pavlica S: The use of erythropoietin and its derivatives to treat spinal cord injury. *Mini Rev Med Chem* 11:763-770, 2011
62. Nikolina E, Tidwell JL, Dai HN: The phosphodiesterase inhibitor rolipram delivered after a spinal cord lesion promotes axonal regeneration and functional recovery. *PNAS* 101(23):8786-8790, 2004
63. Ning GZ, Wu Q, Li YL: Epidemiology of traumatic spinal cord injury in Asia: A systematic review. *J Spinal Cord Med* 35(4):229-239, 2012
64. Ohbe H, Koakutsu T, Kushimoto S: Analysis of risk factors for hyponatremia in patients with acute spinal cord injury: A retrospective single-institution study in Japan. *Spinal Cord* 57(3):240-246, 2019
65. Park HC, Shim YS, Ha Y: Treatment of complete spinal cord injury patients by autologous bone marrow cell transplantation and administration of granulocyte-macrophage colony stimulating factor. *Tissue Eng* 11(5-6):913-922, 2005
66. Pelletier JH, Mann CH, German BT, Williams JG, Piehl M: Therapeutic systemic hypothermia for a pediatric patient with an isolated cervical spinal cord injury. *J Spinal Cord Med* 19:1-4, 2018
67. Petitjean ME, Pointillart V, Dixmieras F, Wiart L, Sztark F, Lassié P: Medical treatment of spinal cord injury in the acute stage. *Ann Fr Anesth Reanim* 17(2):115-122, 1998
68. Plane JM, Shen Y, Pleasure DE: Prospects for minocycline neuroprotection. *Arch Neurol* 67(12):1442-1448, 2010
69. Rabchevsky AG, Fugaccia I, Turner AF: Basic fibroblast growth factor (bFGF) enhances functional recovery following severe spinal cord injury to the rat. *Exp Neurol* 164:280-291, 2000
70. Ryken TC, Hurlbert RJ, Hadley MN, Aarabi B, Dhall SS, Gelb DE: The acute cardiopulmonary management of patients with cervical spinal cord injuries. *Neurosurgery* 72 Suppl 2:84-92, 2013
71. Sahni V, Kessler JA: Stem cell therapies for spinal cord injury. *Nat Rev Neurol* 6(7):363-372, 2010
72. Schwartz G, Fehlings MG: Evaluation of the neuroprotective effects of sodium channel blockers after spinal cord injury: Improved behavioral and neuroanatomical recovery with riluzole. *J Neurosurg* 94 Suppl 2:245-256, 2001
73. Simard JM, Woo SK, Norenberg MD: Brief suppression of Abcc8 prevents autodestruction of spinal cord after trauma. *Sci Transl Med* 2(28):28-29, 2010
74. Song PW, Dong FL, Feng CC, Shen YN, Wang Y, Zhang RJ: A study of predictors for hyponatremia in patients with cervical spinal cord injury. *Spinal Cord* 56(1):84-89, 2018
75. Streijger F, So K, Manouchehri N, Tigchelaar S, Lee JHT, Okon EB: Changes in pressure, hemodynamics, and metabolism within the spinal cord during the first 7 days after injury using a porcine model. *J Neurotrauma* 34(24):3336-3350, 2017
76. Tator CH, Koyanagi I: Vascular mechanisms in the pathophysiology of human spinal cord injury. *J Neurosurg* 86(3):483-492, 1997
77. Teasell RW, Mehta S, Aubut JA, Foulon B, Wolfe DL, Hsieh JT: Spinal Cord Injury Rehabilitation Evidence Research Team. A systematic review of pharmacologic treatments of pain after spinal cord injury. *Arch Phys Med Rehabil* 91:816-831, 2010
78. Turner N, Grose R: Fibroblast growth factor signalling: From development to cancer. *Nat Rev Cancer* 10(2):116-129, 2010
79. Uitti RJ, Rajput AH, Ahlskog JE, Offord KP, Schroeder DR, Ho MM: Amantadine treatment is an independent predictor of improved survival in Parkinson's disease. *Neurology* 46:1551-1556, 1996
80. Urbin MA, Ozdemir RA, Tazoe T, Perez MA: Spike-timing-dependent plasticity in lower-limb motoneurons after human spinal cord injury. *J Neurophysiol* 118(4):2171-2180, 2017
81. Vale FL, Burns J, Jackson AB, Hadley MN: Combined medical and surgical treatment after acute spinal cord injury: Results of a prospective pilot study to assess the merits of aggressive medical resuscitation and blood pressure management. *J Neurosurg* 87(2):239-246, 1997
82. Wang SJ, Wang KY, Wang WC: Mechanisms underlying the riluzole inhibition of glutamate release from rat cerebral cortex nerve terminals (synaptosomes). *Neuroscience* 125(1):191-201, 2004
83. Wang X, Buddel S, Baughman K: Ibuprofen enhances recovery from spinal cord injury by limiting tissue loss and stimulating axonal growth. *J Neurotrauma* 26:81-95, 2009
84. Wells JEA, Hurlbert RJ, Fehlings MG, Yong VW: Neuroprotection by minocycline facilitates significant recovery from spinal cord injury in mice. *Brain* 126:1628-1637, 2003
85. White SR, Crane GK, Jackson DA: Thyrotropin-releasing hormone (TRH) effects on spinal cord neuronal excitability. *Ann N Y Acad Sci* 553:337-350, 1989
86. Wollaars MM, Post MW, van Asbeck FW, Brand N: Spinal cord injury pain: The influence of psychologic factors and impact on quality of life. *Clin J Pain* 23:383-391, 2007
87. Wyndaele M, Wyndaele JJ: Incidence, prevalence and epidemiology of spinal cord injury: What learns a worldwide literature survey? *Spinal Cord* 44(9):523-529, 2006
88. Xu D, Yang L, Li Y, Sun Y: Clinical study of ganglioside (GM) combined with methylprednisolone (MP) for early acute spinal injury. *Pak J Pharm Sci* 28 Suppl 2:701-704, 2015
89. Yanagawa Y, Marcillo A, Garcia-Rojas R: Influence of post-traumatic hypoxia on behavioral recovery and histopathological outcome following moderate spinal cord injury in rats. *J Neurotrauma* 18(6):635-644, 2001
90. Yoon SH, Shim YS, Park YH: Complete spinal cord injury treatment using autologous bone marrow cell transplantation and bone marrow stimulation with granulocyte macrophage-colony stimulating factor: Phase I/II clinical trial. *Stem Cells* 25(8):2066-2073, 2007
91. Zhao RR, Andrews MR, Wang D: Combination treatment with anti-Nogo-A and chondroitinase ABC is more effective than single treatments at enhancing functional recovery after spinal cord injury. *Eur J Neurosci* 38:2946-2961, 2013
92. Zorner B, Schwab ME: Anti-Nogo on the go: From animal models to a clinical trial. *Ann N Y Acad Sci* 1198 Suppl 1:E22-34, 2010