



Omurilik Yaralanmalarında Medikal Tedavi

Medical Treatment in Spinal Cord Injury

Halil Can¹®, Eyüp Can Savrunlu²®, Serdar Kabataş²®

¹Biruni Üniversitesi Tıp Fakültesi, Beyin ve Sinir Cerrahisi Anabilim Dalı, İstanbul

²Sağlık Bilimleri Üniversitesi Gaziosmanpaşa Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi, Beyin ve Sinir Cerrahisi Kliniği, İstanbul

Atf/Cite as: Can H, Savrunlu EC, Kabataş S. Omurilik Yaralanmalarında Medikal Tedavi. J Nervous Sys Surgery 2021;7(1):8-13.

Geliş tarihi / Received: 14.07.2020 **Kabul tarihi / Accepted:** 27.04.2021 **Yayın tarihi / Publication date:** 11.06.2021

ÖZ

Omurilik yaralanmaları insanlarda sosyal ve psikolojik sorunlara yol açar, pahalı bakımlar ve tedaviler gerektirir. Son yıllarda çeşitli farmakolojik ajanlar akut omurilik yaralanmalarında test edilmiştir. Büyük ölçüde prospektif, randomize, kontrollü klinik çalışmalar, laboratuvaradaki başarılarının aksine belirgin nörolojik yararlılık göstermede başarısız olmuşlardır. Akut omurilik yaralanmalarında sekonder hasarı önlemek için etkili bir nöroprotektif farmakolojik ajan arayışı, temel bilimler ve aynı şekilde klinisyenler için öncelikli hedefler olmaya devam etmektedir.

Anahtar kelimeler: Omurilik yaralanmaları, metil prednizolon, hücre hasarı

ABSTRACT

Spinal cord injuries cause psychological in humans and require expensive care and treatments. In recent years, various pharmacological agents have been tested in acute spinal cord injuries. Prospective randomized controlled clinical trials on a large scale have failed to demonstrate significant neurological progression, in contrast to their success in the laboratory. The search for an effective neuroprotective pharmacological agent to prevent secondary damage in acute spinal cord injuries remains primary goals for basic sciences and clinicians.

Keywords: Spinal cord injury, methyl prednisolone, cell injury

Sorumlu yazar / Corresponding author: Eyüp Can Savrunlu, Sağlık Bilimleri Üniversitesi Gaziosmanpaşa Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi, Beyin ve Sinir Cerrahisi Kliniği, İstanbul / esavrunlu@gmail.com / 0000-0001-9022-200X

ORCID:

H. Can 0000-0002-5699-4089, **S. Kabataş** 0000-0003-2691-6861



© Telif hakkı Sinir Sistemi Cerrahisi Dergisi. Logos Tıp Yayıncılık tarafından yayınlanmaktadır.
Bu dergide yayınlanan bütün makaleler Creative Commons 4.0 Uluslararası Lisansı (CC-BY) ile lisanslanmıştır.
© Copyright Journal of Nervous System Surgery. This journal published by Logos Medical Publishing.
Licenced by Creative Commons Attribution 4.0 International (CC BY)

GİRİŞ

Akut omurilik yaralanmalarının patofizyolojisinin daha iyi anlaşılmasıyla klinik tedavi stratejileri ortaya çıkmıştır. Yaralanmadan sonra omurilikte oluşan yapısal hasar genel olarak primer ve sekonder hasar olarak sınıflandırılır. Yaralanma anında primer hücre ölümü söz konusu olur. Primer hücre ölümü; makaslama, laserasyon, distraksiyon ve kompresyon gibi doğrudan mekanik güçlerden dolayı oluşur ve ani hücre ölümü ile spinal kord da nöronal, glial ve vasküler yapıların bozulmasıyla sonuçlanır. Primer hasarın dakikaları içinde biyokimyasal olaylar kaskadı başlatılır. Bu durum günler veya haftalar içinde gecikmiş veya sekonder hücre ölümüne yol açar. Sekonder hücre hasarı; hipoksi, iskemi, ekstrasellüler ve intrasellüler iyon değişiklikleri, lipid peroksidasyonu, serbest radikal üretimi, ekzitotoksisite, ekasonoid üretimi, nötral proteazların aktivasyonu, prostoglandin üretimi, programlanmış hücre ölümü veya apoptozis gibi birçok karmaşık biyokimyasal olayları içerir⁽¹³⁾.

Sekonder hasarın birincil sorunu nekroz ve apoptozisdir. Glutamat gibi eksitator nörotransmitterler, nekroz gelişiminde önemli rol oynarlar ve patolojik koşullar altında eksitotoksisteye neden olurlar. Apoptozis hücre protein ve enerji kullanan aktif bir süreçtir. Enzimatik reaksiyonlar ve makrofajlar yoluyla hücrelerin kendini sindirdiği programlanmış hücre ölümüdür. Kaspaz bağımlı sinyal yolları apoptozu indüklemeye önemli bir role sahiptir. Kaspazlar yani sistein proteazlar apoptozisin düzenlenmesinde önemlidir^(1,5). Sonuç olarak, omurilik yaralanmasından günler veya haftalar sonra, başlangıçta kurtulan nöronal ve glial destek hücreleri ölür⁽¹³⁾.

Akut omurilik yaralanmaları için uygulanan medikal tedavilerin amacı başlangıçtaki yaralanmayı izleyen sekonder yaralanmanın derecesini azaltmaktır. Bu durum nöroprotektif tedaviler olarak adlandırılır. Akut omurilik yaralanmalarının

tedavisi için umut veren tedavi şekli, hücre nakli gibi hasarlanmış spinal kord dokusunu restore etmeyi amaçlayan rejenerasyon tedavileridir.

Günümüzde omurilik yaralanmalarının tedavisinde kullanılan ve kabul edilen farmakolojik ajanlar yaygın değildir fakat bazı klinik çalışmalar etkili bir farmakolojik ajan ortaya çıkarmak için yapılır⁽²¹⁾.

Tıbbi Destek

Hasarlanan spinal kord üzerine hipotansiyonun olumsuz etkileri saptanmıştır. Yaralanma sonrası hipotansiyonun önlenmesi ve agresif olarak kan basıncı hedeflerinin sürdürülmesi, nörolojik iyileşmeyi artırır ve mortaliteyi azaltır⁽¹⁵⁾. Amerikan Nörolojik Cerrahlar Birliği, büyük ölçüde var olan retrospektif verilere dayanarak, yaralanma sonrası ilk 7 gün için hastaların ortalama arter basıncının 85-90 mmHg seviyelerinde tutulmasını önermiştir⁽¹¹⁾.

Cerrahi Zamanlama

Akut omurilik yaralanmalarında cerrahi zamanlama çalışması (STASCIS) prospektif, çok merkezli ve nonrandomize kohort çalışmasıdır. Bu çalışmada, erken cerrahi (yaralanmadan sonraki ilk 24 saat içerisinde) ve geç cerrahi (yaralanmadan sonraki 24. saat ve sonrasında) uygulanan 313 hasta kıyaslanmıştır. Erken cerrahinin 6 ayda daha iyi nörolojik iyileşme sağladığı ve geç cerrahi ile kıyaslandığında akut komplikasyonlarda artış olmadığı gösterilmiştir⁽⁷⁾.

Sonuç olarak, cerrahi zamanlama üzerine yapılan birçok çalışma, erken cerrahi müdahalenin, güvenilir ve uygulanabilir olduğunu, klinik ve nörolojik sonuçları iyileştirdiğini, sağlık maliyetlerini düşürdüğünü ve travmadan sonraki spinal kord kompresyonunun neden olduğu sekonder hasarı azalttığını göstermiştir⁽¹⁹⁾.

Omurilik Yaralanması Olan Hastalarda Antikoagülan Kullanımı

Omurilik yaralanması olan hastalar, nörolojik disfonksiyon, immobilizasyon, intimal yaralanma ve hiperkoagülobiliteden dolayı derin ven trombozu (DVT) için artmış bir riske sahiptirler. DVT'ler yayılabilir, pulmoner sisteme embolize olarak pulmoner arterleri tıkaçabilirler ve yaşamı tehdit eden çok sayıda fizyolojik değişikliklere yol açabilirler ⁽¹⁷⁾. Antikoagülan kullanımı ile DVT'nin ve pulmoner embolinin önlenmesi bu yüksek riskli hasta grubunda kritik bir öneme sahiptir. Aynı zamanda profilaktik antikoagülan kullanımı, semptomatik hematoma oluşumu, spinal kord kontüzyonunun büyümesi, nörolojik defisitlerin kötüleşmesi ve mortaliteyi de içeren önemli riskler ile ilişkilidir.

Tromboembolik olayların önlenmesi ve tedavisi için bazı rehberler geliştirilmiştir. Bunlardan biri, Amerikalı Paralizili Gaziler tarafından geliştirilmiş ve önerilmiştir: 1) Mekanik kompresyon araçlarının erken kullanımı, 2) Primer hemostazdan önce düşük molekül ağırlıklı heparin kullanımı, 3) İntrakranial kanamalı, spinal hematoma ve hemotorakslı hastalarda antikoagülan kullanılmaması, 4) 72 saatten fazla sürmesi beklenen aktif kanamalı hastalarda antikoagülan kullanılmaması ⁽⁸⁾.

Antikoagülan stratejileri üzerine var olan rehberlerin oldukça yoğun olmasına rağmen, profilaksinin tipi ve zamanlaması hâlâ tartışmalıdır.

Nöroprotektif Tedaviler

Akut omurilik yaralanmalarının tedavisi için kesin yönetim şekilleri, metilprednizolon gibi kortikosteroidlerin kullanımı, cerrahi müdahalenin uygun zamanlaması, antikoagülan profilaksinin kullanımı ve zamanlaması gibi konular hâlâ tartışmalıdır.

Metilprednizolon

Metil prednizolon (MP), güçlü antiinflamatuvar

etkilerinden dolayı omurilik yaralanmalarında ve beyin ödeminde uzun zamandır geniş çapta kullanılan sentetik bir glukokortikostreoiddir. MP spinal kordun nöroflaman proteinlerinin kaybını önler, nöronal eksitabiliteyi ve impuls iletimini kolaylaştırır, kan akımını iyileştirir, Na-K ATPase aktivitesini artırır, lipid peroksidasyonunu azaltarak ve iskimi bağımlı doku hasarını önleyerek spinal kord yapısını korur ⁽⁸⁾.

MP'nin yaygın kullanımı için NASCIS (National Acute Spinal Cord Injury Studies) I, II ve III olarak adlandırılan üç büyük ölçekli, prospektif randomize, çift kör, çok merkezli çalışmalar yapılmıştır. NASCIS I'de, 48 saat içinde akut omurilik yaralanmalı hastalarda başlatılan 100 ve 1.000 mg'lık dozların 10 günlük kullanımının etkileri değerlendirilmiştir ⁽²⁾. İki doz arasında motor ve duysal iyileşmeler açısından bir fark bulunmamıştır. Hayvan deneylerinin bir sonucu olarak, 1.000 mg'lık bir dozun etkili bir nöroproteksiyon için gerekli olan dozun çok altında olduğu ve 30-40 mg'lık bir başlangıç dozundan sonra intravenöz tedavi dozunun devam etmesinin daha uygun olduğu gösterilmiştir ⁽²²⁾.

Bracken ve ark. tarafından yapılan NASCIS II çalışmasında, yaralanmanın ilk 8 saati içinde başlatılan ve daha sonra MP'nin 24 saatlik infüzyonunu alan hastalarda nörolojik fonksiyonlarda önemli iyileşmeler olduğu belirtilmiştir. Bu çalışmada, MP 30 mg/kg'lık başlangıç dozundan sonra, 23 saat boyunca saat başına 5.4 mg/kg olarak verilmiştir ⁽³⁾. Dört yüz seksen yedi hasta değerlendirilmiş ve yaralanma sonrası ilk 8 saat içerisinde MP verildiğinde istatistiksel olarak anlamlı motor ve duysal iyileşme olduğu bildirilmiştir. Daha sonra NASCIS II çalışmasının yoğun eleştiriler alması üzerine trilazad mezilat'ın etkinliğini değerlendirmek ve farklı zaman aralıklarında MP tedavisi ile karşılaştırmak için NASCIS III çalışması yapılmıştır ⁽⁴⁾. Trilazad mezilat membran stabilize edici bir farmakolojik ajan olarak geliştirilmiştir ⁽¹³⁾. Bu çalışmada, anti-

oksidan özelliklerinden dolayı steroid kullanımının çeşitli komplikasyonlarından kaçınılması amaçlanmıştır. MP travmadan sonra 499 hastanın tümüne ilk 8 saat içinde bolus şeklinde 30 mg/kg verilmiş ve daha sonra 24 veya 48 saat boyunca MP infüzyonu veya 48 saat trilizad mezilad rastgele uygulanmıştır. Tedavi seçeneklerinin tümünde motor ve duysal iyileşme ilk 3 saat sonra benzer olarak bulunmuştur. Bu hastalarda, MP'nin 24 saatlik infüzyonunun yeterli olduğu belirtilmiştir. Bununla birlikte, MP travmadan sonra 3-8 saat arasında başlanıldığında ve 48 saate uzayan infüzyonlar verildiğinde daha yararlı olduğu ileri sürülmüştür ⁽³⁾.

Birçok araştırmacı, NASCIS II ve III denemelerinin analizlerini yayınlamıştır. Özellikle 48 saat içinde NASCIS III uygulanmasının, nörolojik iyileşmede minimal etkinliği olduğu, yara yeri infeksiyon oranında artış olduğu, pulmoner emboli, ciddi pnömoni, sepsis ve hatta solunum komplikasyonlarından dolayı sekonder ölümlerin arttığı bildirilmiştir ⁽¹²⁾.

2013'te AANS/CNS tarafından sunulan rehberde benzer kanıtlara dayanmasına rağmen, MP kullanımı için farklı önerilerde bulunulmuştur ⁽¹⁴⁾. Birtakım nedenlerden dolayı bu tedaviye karşı seviye I öneriler geliştirilmiştir: 1) MP'nin omurilik yaralanmasındaki uygulanması FDA (Food and Drug Administration) tarafından onaylanmamıştır. 2) MP'nin klinik yararlarını destekleyen sınıf I ve II bulguları yoktur. 3) Yüksek doz steroidlerin ölümü de içeren sınıf I, II ve III bulguları vardır. Sonuç olarak, bu rehber 2002 ve 2013 kılavuzları arasındaki açığı kapatmayı amaçlamıştır. MP'nin 24 saate karşı 48 saatlik verilmesi, yaralanmadan 8 saat sonra verilmesine karşın ilk 8 saat içinde verilmesi önerilmiştir.

GM-1 Gangliozid

Omurilik yaralanmaları için klinik deneyler yoluyla resmi olarak belirlenmiş olan diğer bile-

şik GM-1 ganglioziddir. Memelilerde santral sinir sistemi (SSS) hücre membranlarında bulunan bir bileşiktir ve antioksidant aktivitesinin yanı sıra nöritik filizlenmeyi teşvik etmek, sinir büyüme faktörlerinin etkisini artırmak ve apoptozisi önlemek gibi etkilere sahiptir ⁽¹³⁾.

Omurilik yaralanmalı hastalarda iyileşme için başlangıç sonuçları, plasebo alan kişiler ile kıyaslandığında, ilacı alan kişilerde umut verici olmuş fakat daha geniş çok merkezli çalışmalarda uzun süreli takipler ile bu sonuçlar elde edilememiştir ⁽¹⁰⁾.

Riluzole

Riluzole FDA tarafından onaylanan bir sodyum kanal blokeridir ve ALS (amyotrofik lateral sklerozis) tedavisinde, nöroprotektif etkilere sahip olduğu ve motor nöron dejenerasyonunu azaltarak yaşamda kalma süresini uzattığı belirtilmiştir. Riluzole, presnaptik seviyede glutamat atılımını inhibe eder ve sinapslardan glutamat transferini düzenler. Ayrıca voltaj bağımlı sodyum kanallarını bloke ederek, kanil siklaz kaskadını inhibe eder ve hücre ölümünden sonra salgılanan glutamik asidin eksitotoksik etkilerinden hücreyi korur ⁽⁵⁾. Riluzol'un hayvan modellerinde spinal kordun klip kompresyonundan sonra, nöroprotektif etkilere sahip olduğu, gri ve beyaz cevherde hasarı azalttığı gösterilmiştir ⁽²¹⁾.

Minosiklin

Kimyasal olarak modifiye edilmiş bir tetrasiklin formu olan minosiklinin hayvan omurilik yaralanması modellerinde nöroprotektif etkilerinin olduğu gösterilmiştir ⁽⁹⁾. Akne gibi diğer klinik durumlarda kullanılması, insanlarda kullanımı için elverişli bir güvenliğe sahip olabileceğini gösterir. Randomize plasebo kontrolü Faz II denemelerinde, minosiklinin omurilik yaralanmalarında, motor iyileşmeye doğru bir eğilim oluşturduğu bildirilmiştir ⁽⁶⁾.

Temel Fibroblast Büyüme Faktörü

Hayvan hasar modellerinde temel fibroblast büyüme faktörü enjeksiyonunun, muhtemelen glutamat bağımlı eksitotoksisiteyi azaltarak fonksiyonel ve solunum parametrelerini azalttığı gösterilmiştir ⁽¹⁸⁾. Bu molekülün rekombinant bir versiyonu insanlarda Faz I-II denemelerinde kullanılmıştır.

Nimodipin

Nimodipin bir kalsiyum kanal blokeridir. Kalsiyum kanal blokerlerinin mikrovasküler dolaşımın düzenlemesi ile posttravmatik spinal kord kan akımını iyileştirdiği belirtilmiştir. İnsanlar da omurilik yaralanması denemesi 1996'da Fransa da yapılmıştır ⁽¹⁶⁾. Deneme 100 hastada 4 tedavi grubunda yapılmıştır: nimodipin, MP (NASCIS II protokolü), her iki ajan ve plasebo. Plaseboya göre teröpatik etkinliği hiçbir hasta grubunda gösterilememiştir.

Opioid Reseptör Antagonistleri

Omurilik yaralanmasından sonra endojen bir opioid olan dinorfin A salınımı olur ve nörotoksik etkiler meydana gelir. Naloksan nonspesifik bir opioid resptör anatagonistidir. Omurilik yaralanmasının hayvan modellerinde naloksan uygulanması, fonksiyonel ve nörofizyolojik iyileşmeye yol açar. Ayrıca spinal şoku tersine çevirir ve spinal kord kan akımını iyileştirir ⁽²⁰⁾. NASCIS II'de naloksan ile ilgili çalışmalardan elde edilen ilk sonuçlarda üç tedavi grubundan hiçbirinde, plaseboya göre önemli nöroprotektif yarar gösterilememiştir ⁽²⁾.

Yıllardır birçok araştırmacı akut omurilik yaralanmalarında nörolojik fonksiyonları iyileştirmek için uygun bir yöntem bulmaya çalışmış, fakat spinal kordun rejenerasyonu henüz insanlarda gösterilememiştir. Farmakolojik ve cerrahi yaklaşımlarda büyük gelişmelere rağmen, omurilik yaralanmaları kompleks medikal sorunlar olmaya devam etmektedir.

Çıkar çatışması: Çalışmamızda herhangi bir çıkar çatışması bulunmamaktadır.

Finansal Destek: Çalışmamızda finansal destek alınmamıştır.

Hasta Onamı: Makalemiz derleme çalışması olup, klinik çalışma olmadığı için hasta onamı alınmamıştır.

Conflict of Interest: There is no conflict of interest in our study.

Funding: No financial support was received in our study.

Informed Consent: Our article is a review study and patient consent was not obtained since there is no clinical study.

KAYNAKLAR

1. Aydoseli A, Can H, Aras Y, Sabancı PA, Akçakaya MO, Ünal ÖF. Memantine and Q-VD-Oph Treatments in Experimental Spinal Cord Injury: Combined Inhibition of Necrosis and Apoptosis. *Turk Neurosurg.* 2016; 26(5):783-9. <https://doi.org/10.5137/1019-5149.JTN.12999-14.1>
2. Bracken MB, Collins WF, Freeman DF, Shepard MJ, Wagner FW, Silten RM, et al. Efficacy of methylprednisolone in acute spinal cord injury. *JAMA* 1984; 251: 45-52. <https://doi.org/10.1001/jama.1984.03340250025015>
3. Bracken MB, Shepard MJ, Collins WF, Holford TR, Young W, Baskin DS, et al. 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* 1990; 322: 1405-1411. <https://doi.org/10.1056/NEJM199005173222001>
4. Bracken MB, Shepard MJ, Holford TR, Leo-Summers L, Aldrich EF, Fazl M, et al. 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* 1997; 277: 1597-1604. <https://doi.org/10.1001/jama.1997.03540440031029>
5. Can H, Aydoseli A, Gömleksiz C, Göker B, Altunrende ME, Dolgun M, et al. Combined and individual use of pancaspase inhibitor Q-VD-Oph and NMDA receptor antagonist riluzole in experimental spinal cord injury. *Ulus Travma Acil Cerrahi Derg.* 2017; 23(6):452-458. <https://doi.org/10.5505/tjtes.2017.09694>
6. Casha S, Zygun D, McGowan M, Bains I, Yong VW, Hurlbert RJ. Results of a phase II placebo-controlled

- randomized trial of minocycline in acute spinal cord injury. *Brain* 2012; 135:1224-36.
<https://doi.org/10.1093/brain/aws072>
7. Fehlings MG, Vaccaro A, Wilson J, Singh A, W Cadotte D, Harrop JS, et al. Early versus delayed decompression for traumatic cervical spinal cord injury: results of the Surgical Timing in Acute Spinal Cord Injury Study (STASCIS). *PLoS ONE* 2012; 7: e32037.
<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0032037>
 8. Fehlings MG, Tetreault LA, Wilson JR, Kwon BK, Burns AS, Martin AR, et al. A Clinical Practice Guideline for the Management of Acute Spinal Cord Injury: Introduction, Rationale, and Scope. *Global Spine J*. 2017 Sep;7(3 Suppl):84S-94S.
<https://doi.org/10.1177/2192568217703387>
 9. Festoff BW, Ameenuddin S, Arnold PM, Wong A, Santacruz KS, Citron BA. Minocycline neuroprotects, reduces microgliosis, and inhibits caspase protease expression early after spinal cord injury. *J Neurochem* 2006; 97:1314-26.
<https://doi.org/10.1111/j.1471-4159.2006.03799.x>
 10. Geisler FH, Coleman WP, Grieve G, Poonian D. The Sygen multicentre acute spinal cord injury study. *Spine* 2001; 26:87-98.
<https://doi.org/10.1097/00007632-200112151-00015>
 11. Hadley MN, Walters BC, Grabb PA, Oyesiku NM, Przybylski GJ, Resnick DK, et al. Blood pressure management after acute spinal cord injury. *Neurosurgery* 2002; 50: S58-62.
<https://doi.org/10.1097/00006123-200203001-00012>
 12. Hurlbert RJ. Methylprednisolone for acute spinal cord injury: an inappropriate standard of care. *J Neurosurg* 2000; 93: 1-7.
<https://doi.org/10.3171/spi.2000.93.1.0001>
 13. Hurlbert RJ. Strategies of medical intervention in the management of acute spinal cord injury. *Spine (Phila Pa 1976)*. 2006 May; 15;31: 16-21.
<https://doi.org/10.1097/01.brs.0000218264.37914.2c>
 14. Hurlbert RJ, Hadley MN, Walters BC, Aarabi B, Dhall SS, Gelb DE, et al. Pharmacological therapy for acute spinal cord injury. *Neurosurgery*. 2013; 72(suppl 2):93-105.
<https://doi.org/10.1227/NEU.0b013e31827765c6>
 15. Levi L, Wolf A, Belzber H. Hemodynamic parameters in patients with acute cervical cord trauma: description, intervention, and prediction of outcome. *Neurosurgery*. 1993 Dec; 33(6):1007-16.
<https://doi.org/10.1227/00006123-199312000-00008>
 16. Petitjean ME, Pointillart V, Dixmieras F, Wiart L, Sztark F, Lassie P, et al. Medical treatment of spinal cord injury in the acute stage. *Ann Fr Anesth Reanim* 1998; 17: 114-122.
[https://doi.org/10.1016/S0750-7658\(98\)80058-0](https://doi.org/10.1016/S0750-7658(98)80058-0)
 17. Teasell RW, Hsieh JT, Aubut JA, Eng JJ, Krassioukov A, Tu L, et al. Venous thromboembolism after spinal cord injury. *Arch Phys Med Rehabil*. 2009; 90: 232-245.
<https://doi.org/10.1016/j.apmr.2008.09.557>
 18. Teng YD, Mocchiatti I, Taveira-DaSilva AM, Gillis RA, Wrathall JR. Basic fibroblast growth factor increases long-term survival of spinal motor neurons and improves respiratory function after experimental spinal cord injury. *J Neurosci* 1999; 19:7037-47.
<https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.19-16-07037.1999>
 19. Wilson JR, Forgione N, Fehlings MG. Emerging therapies for acute traumatic spinal cord injury. *CMAJ*. 2013 Apr 2; 185(6):485-92.
<https://doi.org/10.1503/cmaj.121206>
 20. Winkler T, Sharma HS, Stålberg E, Olsson Y. Naloxone reduces alterations in evoked potentials and edema in trauma to the rat spinal cord. *Acta Neurochir Suppl (Wien)* 1994; 60: 511-515.
https://doi.org/10.1007/978-3-7091-9334-1_140
 21. Yılmaz T, Kaptanoğlu E. Current and future medical therapeutic strategies for the functional repair of spinal cord injury. *World J Orthop*. 2015 Jan 18;6(1):42-55.
<https://doi.org/10.5312/wjo.v6.i1.42>
 22. Young W, DeCrescito V, Flamm ES, Blight AR, Gruner JA. Pharmacological therapy of acute spinal cord injury: studies of high dose methylprednisolone and naloxone. *Clin Neurosurg* 1988; 34: 675-697.