

**T.C.
GAZİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
BEYİN VE SİNİR CERRAHİSİ ANABİLİM DALI**

**DENEYSEL SPİNAL KORD İSKEMİ-REPERFÜZYON
YARALANMASINDA GABAPENTİNİN
ETKİLERİ**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Aydemir KALE

**TEZ DANIŞMANI
Doç. Dr. Fikret DOĞULU**

ANKARA-2009

ÖZET

Bu çalışmada, tavşanda iskemi-reperfüzyon modeli kullanılarak, daha önce farklı çalışmalarda nöroprotektif etkisi çalışılmış olan gabapentinin, koruyucu etkisi araştırıldı.

Çalışma, Gazi Üniversitesi rektörlüğü Deney Hayvanları Etik Kurul Başkanlığı' nın izniyle, Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Deneysel Araştırma Merkezinde gerçekleştirildi. Benzer amaçtaki çalışmalarda sıklıkla tercih edilen, abdominal aortaya kros-klemp uygulaması örnek alınıp, omurilikte meydana gelecek iskemi-reperfüzyon hasarı değerlendirildi.

Kontrol, iskemi, düşük doz ve yüksek doz tedavi grupları 6' şar adet tavşandan oluşan gruplara ayrıldı. Kontrol grubu sadece abdominal cerrahiye maruz kalırken, diğer gruplardaki deneklere 30 dakika süresince aortik kros-klemp uygulaması sonrası reperfüzyon sağlandı. Düşük doz grubuna 30mg/kg, yüksek doz grubuna 200mg/kg gabapentin %0.9 NaCl ile karıştırılarak intraperitoneal olarak verildi. 6, 24, 48 saatlerde nörolojik muayeneleri takip edildi ve 48 saatin sonunda deneklerin doku ve kan örnekleri alınarak sakrifiye edildiler.

Etkileri değerlendirmek için, plazma ve doku örneklerinde, malondialdehit (MDA), ileri düzey oksidasyon protein ürünleri (AOPP), nitrik oksid (NO), glutatyon (GSH), süperoksid dizmutaz (SOD) düzeyleri biyokimyasal olarak, omurilik dokusu da histopatolojik olarak değerlendirilip, sonuçlar istatistiksel olarak hesaplanıp, gruplar arasında mukayese edildi. Ayrıca deneklerin Tarlov skoru ile fonksiyonel değerlendirmeleri yapıldı.

Sonuç olarak, düşük doz ve yüksek doz gabapentinin intraperitoneal olarak uygulanması, tavşan spinal kordunda, infrarenal aortik oklüzyon modeliyle oluşturulan iskemi-reperfüzyon hasarına karşı koruyucu etkisi olduğu gösterilmiştir. Her iki grup arasında, nöroprotektif etki bakımından, istatistiksel anlamlı fark saptanmamıştır.

ABSTRACT

In that study, we applied ischemia – reperfusion model to rabbits and researched protective effect of gabapentin which neuroprotective effect was examined by diverse previous studies.

The study has completed in Experimental Research Center of Gazi University Medical School by permission of Laboratory Animals Ethical Board of Gazi University Rectorship. Ischemia – reperfusion injury on spinal cord was evaluated with imitation of preference abdominal aorta cross – clamping procedure in studies own resembling aim.

Groups composed of control, iskemi, low dose and high dose treatment were divided into groups consisting of six rabbits. Although control group experienced with only abdominal surgery, subjects in other groups experienced with abdominal aorta cross – clamping for 30 minutes and then reperfusion supplied. Gabapentin was mixed with % 0.9 NaCl and applied intraperitoneally of subject, 30 mg / kg for low dose group, and 200 mg / kg for high dose group. Neurologic examination was done at. 6th, 24th and 48th hours and subjects were sacrificed at the end of 48. hour after tissue and blood sample had obtained.

Biochemical examination of malondialdehyde (MDA), advanced oxidation protein products (AOPP), nitric oxide (NO), glutathione (GSH), and super oxide dismutase (SOD) levels in plasma and tissue sample, and histopathological examination of spinal cord were evaluated and compared between groups after statistical results had obtained.

Taking all these points in to the consideration, protective effect of intraperitoneal apply of low and high dose gabapentin to ischemia – reperfusion injury by infrarenal aortik occlusion model is exposed. There is no significant difference between two groups from the point of neuroprotective effect.

TEŞEKKÜR

Zorlu uzmanlık eğitimim ve özellikle bu çalışma süresince her konuda yardımını ve desteğini esirgemeyen tez danışmanım, değerli ağabeyim Doç. Dr. Fikret Doğulu’ ya, ayrıca bu süreçte, bilgi ve deneyimleriyle yanımda olan başta anabilim dalı başkanı Prof. Dr. Şükrü Aykol, değerli hocalarım Prof. Dr. Necdet Çeviker, Prof. Dr. Aydın Paşaoğlu ve Prof. Dr. Kemali Baykaner’ e, akademik katkıları yanında, her türlü dostça yaklaşımlarından dolayı uzmanlık eğitimim boyunca çalışmaktan büyük zevk aldığım ağabeylerim Doç. Dr. Memduh Kaymaz, Doç. Dr. Gökhan Kurt ve Yrd. Doç. Dr. Hakan Emmez’ e, tez çalışmamda yardımlarından dolayı Uzm. Biyolog Zuhal Yıldırım, histoloji uzmanı Dr. Neşe Lortlar ve istatistiksel analizleri yapan Zeynep Aydın’ a, yıllarca birlikte çalıştığım tüm asistan doktor, hemşire ve personel arkadaşlarıma, yoğun çalışma temposunda ve zorlu günlerimde her an yanımda olan fedakar eşim Dr. Ümran Gökgöz Kale başta olmak üzere sevgili aileme saygı ve teşekkürlerimi sunarım.

Ayrıca, “Deneysel Spinal Kord İskemi-Reperfüzyon Hasarında Gabapentin’in Etkisi” adlı projemiz Türk Nöroşirürji Derneği’ nin ilgili komisyonunca incelenip kabul edilmiştir. 2009 yılı Türk Nöroşirürji Derneği Nöroşirürji Bilimsel Araştırma Destek Bursu’ nu sağlayan, başta Türk Nöroşirürji Derneği Yönetim Kurulu Başkanı Doç. Dr. Ethem Beşkonaklı olmak üzere tüm dernek yönetimine teşekkür ederim.

Dr.Aydemir KALE

İÇİNDEKİLER

Sayfa No

ÖZET	i
ABSTRACT	ii
TEŞEKKÜR	iii
İÇİNDEKİLER	iv
TABLO VE ŞEKİLLER DİZİNİ	vi
RESİM VE GRAFİKLER DİZİNİ	ix
KISALTMALAR	xi
GİRİŞ VE AMAÇ	1
 GENEL BİLGİLER	 3
 I. 1. 1. OMURİLİK ANATOMİSİ	 3
I. 1. 2. OMURİLİĞİN KAN DOLAŞIMI	5
I. 1. 3. OMURİLİK YARALANMASI VE FİZYOLOGİSİ	8
I. 2. 1. İSKEMİ VE REPERFÜZYON	12
A) İskemi	12
a) Reversibl İskemik Hasar	15
b) İrreversibl İskemik Hasar	15
B) İyon Dengesinin Bozulması	16
C) Reperfüzyon	18
D) İskemide Sonuç	21
 I. 3. 1. AORTİK KROS-KLEMPLEMENİN ETKİLERİ	 22
I. 3. 2. İSKEMİ-REPERFÜZYON HASARININ ÖNLENMESİ VE TEDAVİSİ	 23
I. 4. GABAPENTİN	26
 GEREÇLER VE YÖNTEM	 33
 II. 1. DENEY GRUBU	 33
II. 2. ANESTEZİ VE MONİTORİZASYON	34
II. 3. İSTATİSTİKSEL ANALİZ	34

II. 4. CERRAHİ TEKNİK.....	34
II. 5. FİZYOLOJİK PARAMETRELER	35
II. 6. DOKU VE KAN ÖRNEKLERİNİN ALINMASI	36
II. 7. HİSTOPATOLOJİK DEĞERLENDİRME	37
II. 8. BİYOKİMYASAL DEĞERLENDİRME	40
 BULGULAR	 46
 III. 1. HİSTOPATOLOJİK BULGULAR	 46
III. 2. BİYOKİMYASAL ANALİZ SONUÇLARI	57
III. 2. 1. Spinal kord dokusunda MDA düzeyleri	57
III. 2. 2. Spinal kord dokusunda SOD düzeyleri	61
III. 2. 3. Spinal kord dokusunda AOPP düzeyleri	65
III. 2. 4. Spinal kord dokusunda GSH düzeyleri	69
III. 2. 5. Spinal kord dokusunda NO düzeyleri	73
III. 2. 6. Plazma MDA düzeyleri	77
III. 2. 7. Plazma SOD düzeyleri	82
III. 2. 8. Plazma AOPP düzeyleri	86
III. 2. 9. Plazma GSH düzeyleri	90
III. 2. 10. Plazma NO düzeyleri	94
 III. 3. FİZYOLOJİK DEĞERLENDİRME	 98
 TARTIŞMA VE SONUÇ	 99
KAYNAKLAR	109
ÖZGEÇMİŞ	126
EK	

TABLO VE ŞEKİLLER

<i>Tablo 1: Omurilik yaralanmasının patofizyolojisindeki ikincil hasar mekanizmaları</i>	10
<i>Tablo 2: Kontrol grubunun histopatolojik değerlendirmesi</i>	47
<i>Tablo 3: İ/R grubunun histopatolojik değerlendirmesi</i>	48
<i>Tablo 4: dT grubunun histopatolojik değerlendirmesi</i>	48
<i>Tablo 5: yT grubunun histopatolojik değerlendirmesi</i>	49
<i>Tablo 6: Bağımsız örneklem t testinde kontrol grubu ile İ/R grubunun karşılaştırması</i>	58
<i>Tablo 7: Bağımsız örneklem t testinde dT grubu ile İ/R grubunun karşılaştırması</i>	58
<i>Tablo 8: Bağımsız örneklem t testinde dT grubu ile kontrol grubunun karşılaştırması</i>	59
<i>Tablo 9: Bağımsız örneklem t testinde dT grubu ile yT grubunun karşılaştırması</i>	59
<i>Tablo 10: Doku MDA analiz sonuçları ve ortalama değerler</i>	60
<i>Tablo 11: Bağımsız örneklem t testinde kontrol grubu ile İ/R grubunun karşılaştırması</i>	62
<i>Tablo 12: Bağımsız örneklem t testinde dT grubu ile İ/R grubunun karşılaştırması</i>	62
<i>Tablo 13: Bağımsız örneklem t testinde dT grubu ile kontrol grubunun karşılaştırması</i>	63
<i>Tablo 14: Bağımsız örneklem t testinde dT grubu ile yT grubunun karşılaştırması</i>	63
<i>Tablo 15: Doku SOD analiz sonuçları ve ortalama değerler</i>	64
<i>Tablo 16: Bağımsız örneklem t testinde kontrol grubu ile İ/R grubunun karşılaştırması</i>	66
<i>Tablo 17: Bağımsız örneklem t testinde dT grubu ile İ/R grubunun karşılaştırması</i>	66
<i>Tablo 18: Bağımsız örneklem t testinde dT grubu ile kontrol grubunun karşılaştırması</i>	67
<i>Tablo 19: Bağımsız örneklem t testinde dT grubu ile yT grubunun karşılaştırması</i>	67
<i>Tablo 20: Doku AOPP analiz sonuçları ve ortalama değerler</i>	68
<i>Tablo 21: Bağımsız örneklem t testinde kontrol grubu ile İ/R grubunun karşılaştırması</i>	70
<i>Tablo 22: Bağımsız örneklem t testinde dT grubu ile İ/R grubunun karşılaştırması</i>	70
<i>Tablo 23: Bağımsız örneklem t testinde dT grubu ile kontrol grubunun karşılaştırması</i>	71

<i>Tablo 24: Bağımsız örneklem t testinde dT grubu ile yT grubunun karşılaştırması</i>	<i>71</i>
<i>Tablo 25: Doku GSH analiz sonuçları ve ortalama değerler</i>	<i>72</i>
<i>Tablo 26: Bağımsız örneklem t testinde kontrol grubu ile İ/R grubunun karşılaştırması</i>	<i>74</i>
<i>Tablo 27: Bağımsız örneklem t testinde dT grubu ile İ/R grubunun karşılaştırması</i>	<i>74</i>
<i>Tablo 28: Bağımsız örneklem t testinde dT grubu ile kontrol grubunun karşılaştırması</i>	<i>75</i>
<i>Tablo 29: Bağımsız örneklem t testinde dT grubu ile yT grubunun karşılaştırması</i>	<i>75</i>
<i>Tablo 30: Doku NO analiz sonuçları ve ortalama değerler</i>	<i>76</i>
<i>Tablo 31: Bağımsız örneklem t testinde kontrol grubu ile İ/R grubunun karşılaştırması</i>	<i>78</i>
<i>Tablo 32: Bağımsız örneklem t testinde dT grubu ile İ/R grubunun karşılaştırması</i>	<i>78</i>
<i>Tablo 33: Bağımsız örneklem t testinde yT grubu ile İ/R grubunun karşılaştırması</i>	<i>79</i>
<i>Tablo 34: Bağımsız örneklem t testinde dT grubu ile kontrol grubunun karşılaştırması</i>	<i>80</i>
<i>Tablo 35: Bağımsız örneklem t testinde dT grubu ile yT grubunun karşılaştırması</i>	<i>80</i>
<i>Tablo 36: Plazma MDA analiz sonuçları ve ortalama değerler</i>	<i>81</i>
<i>Tablo 37: Bağımsız örneklem t testinde kontrol grubu ile İ/R grubunun karşılaştırması</i>	<i>83</i>
<i>Tablo 38: Bağımsız örneklem t testinde dT grubu ile İ/R grubunun karşılaştırması</i>	<i>83</i>
<i>Tablo 39: Bağımsız örneklem t testinde dT grubu ile kontrol grubunun karşılaştırması</i>	<i>84</i>
<i>Tablo 40: Bağımsız örneklem t testinde dT grubu ile yT grubunun karşılaştırması</i>	<i>84</i>
<i>Tablo 41: Plazma SOD analiz sonuçları ve ortalama değerler</i>	<i>85</i>
<i>Tablo 42: Bağımsız örneklem t testinde kontrol grubu ile İ/R grubunun karşılaştırması</i>	<i>87</i>
<i>Tablo 43: Bağımsız örneklem t testinde dT grubu ile İ/R grubunun karşılaştırması</i>	<i>87</i>
<i>Tablo 44: Bağımsız örneklem t testinde dT grubu ile kontrol grubunun karşılaştırması</i>	<i>88</i>
<i>Tablo 45: Bağımsız örneklem t testinde dT grubu ile yT grubunun karşılaştırması</i>	<i>88</i>
<i>Tablo 46: Plazma AOPP analiz sonuçları ve ortalama değerler</i>	<i>89</i>
<i>Tablo 47: Bağımsız örneklem t testinde kontrol grubu ile İ/R grubunun karşılaştırması</i>	<i>91</i>
<i>Tablo 48: Bağımsız örneklem t testinde dT grubu ile İ/R grubunun karşılaştırması</i>	<i>91</i>

<i>Tablo 49: Bağımsız örneklem t testinde dT grubu ile kontrol grubunun karşılaştırması.....</i>	<i>92</i>
<i>Tablo 50: Bağımsız örneklem t testinde dT grubu ile yT grubunun karşılaştırması</i>	<i>92</i>
<i>Tablo 51: Plazma GSH analiz sonuçları ve ortalama değerler</i>	<i>93</i>
<i>Tablo 52: Bağımsız örneklem t testinde kontrol grubu ile İ/R grubunun karşılaştırması</i>	<i>95</i>
<i>Tablo 53: Bağımsız örneklem t testinde dT grubu ile İ/R grubunun karşılaştırması</i>	<i>95</i>
<i>Tablo 54: Bağımsız örneklem t testinde dT grubu ile kontrol grubunun karşılaştırması</i>	<i>95</i>
<i>Tablo 55: Bağımsız örneklem t testinde dT grubu ile yT grubunun karşılaştırması</i>	<i>96</i>
<i>Tablo 56: Plazma NO analiz sonuçları ve ortalama değerler</i>	<i>96</i>
<i>Tablo 57: 6,24,48 saatlerde tarlov skalasına göre toplam denek sayılarının gruplara göre dağılımı.....</i>	<i>98</i>
<i>Şekil 1: Akut spinal kord yaralanması patogenezi</i>	<i>11</i>
<i>Şekil 2: Glutamat ve GABA metabolizmaları</i>	<i>14</i>
<i>Şekil 3: İ/R hasarının oluşma mekanizmaları</i>	<i>20</i>
<i>Şekil 4: İ/R hasarında araşidonik asit metabolitlerinin rolü</i>	<i>20</i>

RESİM VE GRAFİKLER

<i>Resim 1: Bifurkasyonun proksimaline klipaj</i>	35
<i>Resim 2: Renal arter çıkışı distalinde klipaj</i>	35
<i>Resim 3: Lumbosakral kordun çıkarılmış görünümü</i>	36
<i>Resim 4: Kontrol grubuna ait medulla spinalis izleniyor. Gri cevher (K), beyaz cevher (M), normal yapıda nöron gövdeleri (↑), izleniyor. (Bar: 2000 µm, Hematoksilen-Eozin)</i>	50
<i>Resim 5: Kontrol grubuna ait medulla spinalis gri cevheri izleniyor. Nöron gövdeleri(↑), nöroglial hücreler (*) normal yapıda dikkati çekiyor (Bar: 2000µm, Hematoksilen-Eozin)</i>	50
<i>Resim 6: Kontrol grubuna ait medulla spinalis beyaz cevheri izleniyor. Aksonlar (A), nöroglial hücreler (↑) normal yapıda dikkati çekiyor (Bar: 2000 µm, Hematoksilen-Eozin)</i>	51
<i>Resim 7: Kontrol grubuna ait medulla spinalis caspase-3 immünhistokimya kesitleri izleniyor. nöronlar (↑), nöroglia hücreleri (*) normal yapıda ve negatif immünreaktivite izleniyor. (Bar: 500 µm, Caspase-3 İmmünperoksidaz)</i>	51
<i>Resim 8: İ/R grubuna ait medulla spinalis izleniyor. Multipolar özelliğini, çekirdeğini ve Nissl cisimciklerini yitirmiş, eozinofilik nöronlar (↑), genişlemiş ve şişmiş aksonal yapılar (*) dikkati çekiyor (Bar: 2000 µm, Hematoksilen-Eozin)</i>	52
<i>Resim 9: İ/R grubuna ait medulla spinalis beyaz cevheri izleniyor. Aksonlarda akuolizasyon ve ödem izleniyor (Bar: 2000 µm, Hematoksilen-Eozin)</i>	52
<i>Resim 10: İ/R grubuna ait medulla spinalis caspase-3 immünhistokimya kesiti izleniyor. Nöron gövdelerinde orta kuvvetliye doğru değişen derecelerde, nöroglia hücrelerinde yer yer orta dereceli caspase-3 immünreaktivitesi dikkati çekiyor (Bar: 500 µm, Caspase-3 İmmünrepoksidaz)</i>	53
<i>Resim 11: dT grubuna ait medulla spinalis izleniyor (Bar: 2000 µm, Hematoksilen-Eozin.)</i>	53
<i>Resim 12: dT grubuna ait medulla spinalis gri cevheri izleniyor. Normal yapıda nöronlar ve Nissl cisimcikleri(*), nöroglia hücreleri (↑) izleniyor (Bar: 2000 µm, Hematoksilen-Eozin)</i>	54
<i>Resim 13: dT grubuna ait medulla spinalis beyaz cevheri izleniyor. Normal yapıda aksonlar(*) ve nöroglia dokusu izleniyor (Bar: 2000 µm, Hematoksilen-Eozin)</i>	54
<i>Resim 14: dT grubuna ait medulla spinalis caspase-3 immünhistokimya kesiti izleniyor. Hafif derceli nöroglial caspase3 immünreaktivitesi izleniyor (Bar: 500 µm, Caspase-3 İmmünperoksidaz)</i>	55

<i>Resim 15: yT grubuna ait medulla spinalis izleniyor. Normal yapıda nöronlar, aksonlar ve nöroglia hücreleri izleniyor (Bar: 2000 μm, Hematoksilen-Eozin).....</i>	<i>55</i>
<i>Resim 16: yT grubuna ait medulla spinalis beyaz cevheri izleniyor. Normal yapıda aksonlar ve nöroglia hücreleri(↑) izleniyor (Bar: 2000 μm, Hematoksilen-Eozin).....</i>	<i>56</i>
<i>Resim 17: yT grubuna ait medulla spinalis caspase-3 immünohistokimya kesiti izleniyor. Hafif dereceli nöronal ve nöroglial caspase-3 immünreaktivitesi izleniyor (Bar: 500 μm, Caspase-3 İmmünperoksidaz).....</i>	<i>56</i>
<i>Grafik 1: MDA için Q-Q ve P-P grafikleri</i>	<i>57</i>
<i>Grafik 2: Ortalama doku MDA değerleri</i>	<i>60</i>
<i>Grafik 3: SOD için Q-Q ve P-P grafikleri</i>	<i>61</i>
<i>Grafik 4: Ortalama doku SOD değerleri</i>	<i>64</i>
<i>Grafik 5: AOPP için Q-Q ve P-P grafikleri</i>	<i>65</i>
<i>Grafik 6: Ortalama doku AOPP değerleri</i>	<i>68</i>
<i>Grafik 7: GSH için Q-Q ve P-P grafikleri</i>	<i>69</i>
<i>Grafik 8: Ortalama doku GSH değerleri</i>	<i>72</i>
<i>Grafik 9: NO için Q-Q ve P-P grafikleri</i>	<i>73</i>
<i>Grafik 10: Ortalama doku NO değerleri</i>	<i>76</i>
<i>Grafik 11: MDA için Q-Q ve P-P grafikleri</i>	<i>77</i>
<i>Grafik 12: Ortalama plazma MDA değerleri</i>	<i>81</i>
<i>Grafik 13: SOD için Q-Q ve P-P grafikleri</i>	<i>82</i>
<i>Grafik 14: Ortalama plazma SOD değerleri</i>	<i>85</i>
<i>Grafik 15: AOPP için Q-Q ve P-P grafikleri</i>	<i>86</i>
<i>Grafik 16: Ortalama plazma AOPP değerleri</i>	<i>89</i>
<i>Grafik 17: GSH için Q-Q ve P-P grafikleri</i>	<i>90</i>
<i>Grafik 18: Ortalama plazma AOPP değerleri</i>	<i>93</i>
<i>Grafik 19: NO için Q-Q ve P-P grafikleri</i>	<i>94</i>
<i>Grafik 20: Ortalama plazma NO değerleri</i>	<i>97</i>
<i>Grafik 21: Ortalama tarlov skoru değerlerinin gruplara göre dağılımı</i>	<i>98</i>

KISALTMALAR

» AOPP	İleri düzey oksidasyon protein ürünleri
» ATP	Adenozin trifosfat
» AMPA	Amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazole propionic acid
» A-M	Astrosit-mikroglia
» BCAA-T	Branched-chain aminotransferaz
» BSA	Sığır serum albumini
» Ca ⁺⁺	Kalsiyum
» dT	Düşük doz tedavi
» EAA	Eğri altı alanı
» EEG	Elektroansefalogram
» ER	Endoplazmik retikulum
» GABA	Gamma Aminobütirik Asit
» GAD	Glutamik asit dekarboksilaz
» GSH	Glutasyon
» H ₂ O ₂	Hidrojen peroksit
» H ⁺	Hidrojen
» İ/R	İskemi-reperfüzyon
» K ⁺	Potasyum
» KA	Kainik Asit
» MDA	Malondialdehit
» Na ⁺	Sodyum
» NMDA	N-Methyl-D-Aspartate
» NO	Nitrik oksit
» NOS	Nitrik oksit sentaz
» O ₂ ⁻	Süperoksid anyonu
» OH ⁻	Serbest hidroksil radikali
» PAF	Platelet aktive eden faktör
» PBS	Fosfat tampon solüsyonu
» PSS	Periferik Sinir Sistemi

»	SEP	Somatosensoriel uyarılmış potansiyeller
»	SOD	Süperoksid dizmutaz
»	SOR	Serbest oksijen radikalleri
»	SSS	Santral Sinir Sistemi
»	TBA	Tiobarbitrük asit
»	TBARS	Tiyobarbütirik asit reaktif madde
»	TCA	Trikloraasetik asit
»	Tx A2	Tromboksan A2
»	$t_{1/2}$	Yarılanma ömrü
»	yT	Yüksek doz tedavi

1. GİRİŞ ve AMAÇ

Spinal kord, merkezi sinir sisteminin serebrum ve serebellumla birlikte diğer önemli bileşeni olup kraniyal merkezlerle periferik sinirleri, organları birbirine bağlayan önemli yolları barındıran bir köprü gibi konumlanmıştır. Evrim süresince kendini kemik bir yapı içerisinde korumaya almıştır. Buna rağmen gelişen dünya şartlarında, daha sık karşılaşılan travmalar ve gelişen cerrahi tekniklerle birlikte daha komplike olgulara müdahale edilebilmesi nedeniyle spinal kord yaralanma riski hızla artmaktadır.

Spinal kord yaralanması, komplet ya da inkomplet olsun, kordun major fonksiyonlarında (motor, duyu, otonomik ve refleks) yitime sebebiyet veren, fiziksel, psikolojik, sosyal ve ekonomik boyutları olan bir antitedir. Amerika Birleşik Devletlerinde spinal kord travma insidansı yılda 40/1 000 000' dir ve her yıl 10 000 yeni olgu gözlenmektedir. Spinal kord yaralanması sonrası hayatta kalanların yarısından fazlası normal yaşantısına geri dönememektedir. Son yıllarda her konuda olduğu gibi, posttravmatik rehabilitasyondaki gelişmeler neticesinde hastaların yaşam süresi uzayabilmekte, bununla birlikte pek çok komplikasyonla karşılaşmamız kaçınılmaz hale gelmiştir. Omurilik yaralanmalarının etiolojisinde, neredeyse yarısının sebebinin motorlu araç kazaları olduğunu görmekteyiz. Bunu, ev ve iş kazaları, spor kazaları, ateşli silah ve kesici alet yaralanmaları ve diğer sebepler takip etmektedir.

Olguların %60' ında servikal spinal kord yaralanmakta, bunların %5-10' u quadriplejik olmaktadır. Rijid torasik bölge ile hareketli lomber bölge arasında bir geçiş bölgesi olan torakolomber bileşke (T9-12) en sık ikinci sıklıkla gözlenen travma bölgesidir.

Bugün için spinal kord travması sonrası, kabul edilmiş etkin ve geçerli bir terapi yöntemi yoktur, çünkü post-travmatik patofizyolojik bulgular henüz tam olarak açıklanamamıştır. Akut omurilik yaralanmasında en yararlı klinik sınıflandırma, patolojik, elektrofizyolojik veya görüntüleme yöntemlerinden çok, klinik

değerlendirmeye fonksiyonel nörolojik hasarın belirlenmesi üzerine kurulan sınıflandırmadır.

Akut spinal kord yaralanmasına bağlı oluşan hasarın meydana gelmesinde iki mekanizma olduğu hipotezi ileri sürülmektedir. Bunlar birincisi primer mekanik hasarlanma ikincisi ise bunun tarafından tetiklenen bir veya birçok etkenin rol oynadığı sekonder hasarlanma olarak bildirilmektedir [1,2]. Nöronal yaralanmada deneysel ve klinik araştırmaların büyük kısmı sekonder yaralanmayı önlemek ya da azaltmaya yöneliktir [3]. Bu amaçla pek çok ilaç hayvan çalışmalarında denenmiş ve bir kısmı etkin bulunmuştur. Bu ilaçların bazıları klinik çalışmalarda denenmiş ancak insanda etkinliği ispatlanamamıştır. Metil prednizolon klinik pratikte yaygın olarak kullanılmakla birlikte son yıllarda etkinliği ciddi tartışmaları da beraberinde getirmiştir. Omurilik yaralanmasında ikincil hasarın önlenmesi için hedefler: glutamaterjik, kolinerjik ve katekolinerjik nörotransmisyon sistemleri, serbest radikal üretimi, lipid peroksidasyonu, kalsiyum ve diğer iyon kanalları, büyüme faktörleri, nörotrofik faktörler, inflamasyon prosesi, endojen opioid reseptörleri, enzimler, apoptotik hücre ölümü ve rejenerasyon mekanizmalarıdır. Etkin nöroprotektif tedavinin bulunması için omurilik yaralanmasının patofizyolojisi daha iyi anlaşılmalıdır.

İskemi, dolaşımsal problemlere, cerrahi girişimlere ya da travmaya bağlı meydana gelebilir ve ilgili alanda doku hasarına yol açan bir olaydır. Sinir dokusunun iskemiye dayanma süresi, anaerobik kapasitedeki yetersizlikten dolayı diğer dokulara göre daha azdır. Reperfüzyon ise biyokimyasal mekanizmaların aracılık ettiği sekonder hasara neden olan bir olaydır. Spinal kord ve aort cerrahisi sonrasında hasara engel olmak için iskemi süresi kısa tutulmalı, hızla kan akımı tekrar sağlanmalı, ve reperfüzyonun yol açacağı istenmeyen reaksiyonlara engel olunmalıdır.

Gabapentin, epilepsi hastalarında ve nöropatik ağrıda yaygın olarak kullanılan bir ajandır. Son yıllarda yapılan çalışmalarda, gabapentinin farklı özellikleri ve etki mekanizmaları vurgulanmaktadır. Bunlardan birisi de nöroprotektif etkisidir. Daha

önce tavşan modelinde iskemi-reperfüzyon hasarı üzerine gabapentinin etkisi araştırılmamıştı. Literatürdeki bilgiler sentez edildiğinde gabapentinin sinir dokusundaki hasarı azaltmada etkili olabileceğini düşündük ve bu çalışmayı yaptık. Sonuçlar biyokimyasal, histopatolojik ve nörolojik olarak değerlendirilip karşılaştırıldı.

GENEL BİLGİLER

I. 1. 1. OMURİLİK ANATOMİSİ

Erişkinde yaklaşık 72-75cm uzunluğa sahip olan vertebral kolon 33 vertebradan oluşur. Ortasında oluşturduğu spinal kanal ile medulla spinalise, çıkan sinirlere, bunların besleyen damarlar ve saran meninkslere bir koruyucu kafes gibi fonksiyon görür. Her bir vertebra önde yoğun bir kemik yapıya sahip olan gövde (korpus) arkada pediküller, laminalar ve spinoz çıkıntıların oluşturduğu kemerden (arkus) oluşmuştur. Korpusun arka yüzü ile arkus ortada vertebral kanalı oluştururlar. Pediküllerin üst ve altlarındaki oluklar olan insisura vertebralis superior ve inferiorlar birleşerek de intervertebral foramenleri oluştururlar ki bu foramenlerden spinal sinir kökleri ve eşlik eden vasküler yapılar geçer. Vertebral kolon ve spinal kordun gelişim hızları farklı olduğundan, spinal kord segmenti, vertebral kolon segmentine karşılık gelmez. Genellikle bu seviye farkı T1 ile T10 arasında iki seviyedir.

Erişkin omuriliği, C1' in (atlas) üst sınırından başlayıp genellikle L1-2 intervertebral disk seviyesinde sonlanır, ortalama 46cm uzunluğundadır. Yeni doğanda bu seviye L3 düzeyindedir. Yassılaşmış alt ucuna konus medullaris adı verilir, koksiksin arkasına kadar uzanan kısım ise filum terminaledir. Spinal kordu çevreleyen dura, spinal sinirleri intervertebral foramenin hemen dışına kadar takip eder ve filum terminale çevresindeki devamlılığı da dural keseyi oluşturur. İkinci sakral vertebra seviyesinde ise, spinal dura filum terminale ile birleşerek koksigeal ligamanı oluşturur ve bu ligamanda koksikse bağlanır. Duranın dışındaki epidural bölgede, sistemik venlerle bağlantıyı sağlayan internal vertebral venöz pleksus yer almaktadır.

Spinal kord 8 servikal, 12 torasik, 5 lumbal, 5 sakral ve birkaç koksigeal segment olmak üzere toplam 32-33 segmentten oluşur. Bunlar omuriliğe sinir köklerini yapmak üzere kümelenmiş ventral ve dorsal sinir kökçükler veya filamentlerin yaptığı lineer bir dizi halinde bağlanmıştır. Her dorsal spinal sinir kökü üzerinde oval bir genişleme olan spinal (duysal) ganglion bulunur. Gri cevher spinal nöronları içerir ve santral kanalı 'H' şeklinde çevreler. Arka boynuz sensoriyel fonksiyonlardan (ağrı, dokunma ve ısı) sorumlu iken ön boynuz motor fonksiyon ve spinal reflekslerden sorumludur. Çevrede yer alan beyaz cevher ise miyelinli ve miyelinsiz lifler aracılığı ile aşağı ve yukarı merkezlerin ilişkisini sağlar.

Spinal kordun araknoid membranı avasküler yapıda ve gevşek olup, spinal korddaki sulkuslar içine devamlılık göstermez. Pia yapısı ise 2 tip olup, bunlardan epi-pia daha dışta olup geniş damarları içinde bulundurur ve dorsal ve ventral kökler arasında foramen magnumdan L1 seviyesine kadar boylu boyunca uzanarak spinal kordu duraya bağlayan falsiform (dentat ligaman) ligamanları oluşturur ki bu ligaman yapısı kordun süspansiyon mekanizmasında etkindir. İntima-pia tabakası ise korda sıkıca karışmıştır. Konus medullaris ile 2. sakral vertebra seviyesi arasında yer alan filum terminale, aslında yoğunlaşmış bir pia yapısıdır. Pia ve araknoid spinal sinirler çevresinde devam ederken perinerium olarak adlandırılır. Filum terminale etrafında genişleyen subaraknoid mesafe, lumbal sisternayı oluşturur.

Omurilik bir dış lif katmanı olan beyaz cevher ile sarılmış nöropil bir nüve olan gri cevherden yapılmıştır. Gri cevher spinal nöronların hücre gövdeleri ve dendritleri ile bunlardan çıkan veya bunların üzerinde sonlanan aksonlar ve akson sonlanmalarından kuruludur.

Beyaz cevher, boylamasına giden lif traktlarının aksonlarından kurulmuştur. Merkezi sinir sisteminin diğer bölgelerinde olduğu gibi medulla spinalisin beyaz cevheri, sinir lifleri, nöroglia ve kan damarlarından oluşmuştur. Gri maddeyi çevreler ve myelinli sinir liflerinin yüksek oranda bulunması nedeni ile beyaz olarak görülür. Gri ve beyaz cevher sınırları farklı omurilik seviyelerinde farklı şekildedir. Beyaz cevher servikal bölgede görece kalın olup aşağı indikçe kütlesi giderek azalır. Gri cevher ise

servikal ve lomber genişlemelerde en fazla gelişmiş olup buralar ekstremitelerin motor ve duysal işlevlerine katılan nöronlardan yapılmıştır. Bu genişlemeler; intumescencia servikalis ve intumescencia lumbosakralis adı verilen fuziform genişlemelerdir.

Kanalis sentralis, medulla spinalis boyunca bulunur. Yukarıda medulla oblongatanın distal yarısının kanalis sentralisi ile devam eder ve 4. ventrikül boşluğuna açılır. Aşağıda konus medullaris içinde ventrikulus terminalis olarak genişler, filum terminalenin kökü olarak sonlanır. BOS ile doludur ve ependim denilen silialı kolumnar epitel ile döşelidir.

I. 1. 2. OMURİLİĞİN KAN DOLAŞIMI

Spinal kord kan akımı, kaynakları ve dağılımı açısından karmaşık bir özellik gösterir. Cerrahi manipülasyon ve enstrümantasyon, direkt travma, bireysel anatomik değişiklikler, anestezi ajan ve teknikler spinal kord kan akımı otoregülasyonu etkileyebilir.

Vertebral arter, servikal spinal kordun ana besleyicisi olup, çoğunlukla subklavian arterden köken alır. Üst 6 servikal vertebraanın transvers foramenleri içerisinde seyir gösterip, atlanto-oksipital membranı delip geçerek foramen magnumdan kranial boşluğa girdiğinde, anterior ve posterior spinal, meningial ve medüller dalları verir. Daha sonra her iki vertebral arter birleşerek baziler arteri oluşturur.

Spinal kord kan akımı serebral kan akımının yaklaşık % 40' ı, servikal ve lumbosakral bölgelerdeki kan akımı ise torakal bölgedekinin iki katı kadardır. Otoregülasyon ve kimyasal regülasyon yönünden spinal kord kan akımının düzenlenmesi serebral kan akımına benzerlik gösterir. Spinal kordun perfüzyon basıncı otoregülasyon sınırının altında tutulursa iskemi gelişir. Aynı şekilde, spinal kord kan akımı oksijen ve karbondioksit parsiyel basınçlarındaki değişimlerden de etkilenir. Bunların dışında, anestezi ajanlar, travma, kanama, ödem vb. gibi

faktörler de kan akımını etkilemektedir. Spinal kord, vertebral kolon boyunca uzanan bir anterior ve iki posterolateral arter ile vertebral foromenlerden sinir kökleri ile birlikte spinal korda ulaşan segmental arterler tarafından beslenir. Anterior spinal arter (ASA) spinal korda segmental düzeyde bir kan akımı sağlar. Anterior spinal artere sol vertebral arterden, tiroservikal trunkustan, interkostal arterlerden ve sakral arterden segmental kan akımı sağlanır [5,6].

Anterior spinal arter, her iki vertebral arterden çıkan birer yan dalın birleşmesiyle oluşur ve orta hat boyunca (anterior median sulcusta) tüm omurilik boyunca seyreder. İntrinsik kan dolaşımının en önemli elemanıdır, perforan santral dallar aracılığı ile spinal kordun ön üçte ikisine dağılır. Anterior ve lateral beyaz kolonun tamamı ile gri kolonun posterior kısmı dışında büyük kısmını besler. Torakolomber bölgede adamkiewicz arteri ile anastomoz yapar.

Posterior spinal arterler, iki adet olup vertebral arter veya posterior serebellar arterlerden köken alırlar. Medulla oblongatadan başlayarak kaudale doğru omuriliğin tüm uzunluğu boyunca posterolateral yüzde seyreder. Radiküler arterlerin posterior dalları ile anastomoz yaparlar. Kanı omuriliğin kendilerine karşılık gelen tarafında arka üçte bir kısmına dağıtır [4].

Radiküler arterler, ekstrinsik dolaşımın komponentidir, her vertebral segment hizasında komşu arterlerden doğarlar. Birçok ince radiküler arter vertebral foraminadan sinir köklerine eşlik ederek mediale doğru seyreder. Esas olarak sinir kökünün beslenmesi ile ilişkilidir. Daha kalın arterlerden bazıları duramatere erişir, ince meningial dallar verir, sonra spinal arterleri oluşturmak üzere yukarı ve aşağı uzanan dallara ayrılır. Hem sinir kökü hem de omuriliği besleyen kalın radiküler arterlere ayırmak için radikülomedüller arterler adı verilir [4].

Torokolomber segmenti besleyen arter en gelişmiş radikülomedüller arter olup arteria radikularis magna veya adamkiewicz arteri olarak isimlendirilir. Genellikle bir interkostal arterden köken alır, bazen de direkt olarak aortadan çıkar. Vakaların büyük kısmında tekdir ve sol taraftan köken alır. Yapılan bir çalışmada, adamkiewicz

arterinin %91 vakada T8-L1 seviyesi arasından çıktığı, % 70'den fazla vakada sol tarafta bulunduğu, %26 vakada iki adet olduğu, %10 vakada bilateral olarak izlendiği gösterilmiştir [7]. Wadouh ve arkadaşları, bu arterin lomber spinal kord perfüzyonundaki önemini, ligatüre edildiği deneklerin %70'inde parapleji geliştiğini göstererek vurgulamışlardır [44]. Dolayısıyla bu arterin çıktığı düzeyin bilinmesi büyük önem taşımaktadır.

İntrinsik ve ekstrinsik dolaşıma ek olarak, spinal kord kan akımına katkıda bulunan kollateral damarlar da mevcuttur. Kostoservikal trunkus, oksipital, derin ve çıkan servikal arterler, interkostal ve lomber arterler, internal mammarian arter, hipogastrik arter, orta sakral arterler, iliolumbar arterlerin kollateral dolaşıma önemli katkıları mevcuttur [8]. Servikal ve üst torasik spinal kord segmentleri zengin kollateral ağ ile beslenirler. Anterior spinal arter, üst torasik segmentte iyi gelişmiş olarak seyrederken, orta torasik segmentte inceler. Ayrıca torakolumbar segmentte spinal kord kan dolaşımına katkıda bulunan tek bir radikükomedüller arter mevcuttur. Bundan ötürü, alt torasik ve lomber segmentler, aortik kros klempleme esnasında iskemik hasara maruz kalması en muhtemel bölgelerdir.

Omuriliğin venleri: Dağılım şekilleri yönünden kendilerine karşılık gelen arterlere benzer ve pia materde büküntülü bir plexus oluştururlar. Venüller, ventral ve dorsal sinir köklerine bitişik olarak uzanan iki çift ön-yan ve arka-yan longitudinal venlere ve iki median longitudinal vene boşalan ön ve arka merkezi vene açılır. Yukarıda foramen magnum aracılığı ile medulla oblongatayı ve serebellumun alt yüzünü boşaltan venlerle bağlantı halindedir. Sinir kökleri ve radiküler arterlere eşlik eden ön ve arka radiküler venler intervertebral venleri yapmak üzere ön ve arka iç vertebral plexuslardan gelen dallarla birleşir [4]. Venler omurilikte arterlere eşlik eder ve arter dallarıyla aynı ismi alır. Longitudinal venler üst uçta internal juguler ven ve vertebral ven yoluyla vana cava superiora dökülür. Her segmentten çıkan intervertebral venler hem internal vertebral venöz plexüs hem de foramenden kanal dışına çıkarak sakral, lumbar, interkostal ve servikal venlere ve bu yolla inferior vena kavaya dökülür.

I. 1. 3. OMURİLİK YARALANMASI VE FİZYOPATOLOJİSİ

Tüm çabalara rağmen, omurilik yaralanmalarında nöroproteksiyon ve yaralanmış omuriliğin rejenerasyonu insanda henüz başılamamıştır. İlk hasar, dakikalar içinde oluşan ve günler ya da haftalar boyunca devam eden moleküler ve hücrel değişimler kaskadını tetikler. Bunu takip eden ikincil hasar kaskadının durdurulması için nöroproteksiyon çalışmaları yapılmaktadır. Hasarlı nöronların yaşamlarına devam etmeleri, aksonların uygun hedeflere uzanması ve sonuçta fonksiyonel sinapsların oluşması ise rejenerasyon sürecindeki esas basamaklardır. Omurilik yaralanmasından sonra nöronal dejenerasyon ve nöronların yaşamlarını sürdürme mekanizmalarını anlamak amacı ile pek çok çalışma yapılmıştır. İnsanda, periferik sinir sisteminde (PSS) spontan aksonal rejenerasyon varken, santral sinir sistemi (SSS) rejenere olamaz. Düşük omurgalılarda beyin nöronlarının inen aksonlarının kesilmesi, aksonların lezyon sahasını geçerek büyümesi ve uzak hedeflere doğru uzaması ile sonuçlanır. Rejenere olan bu aksonlar, lezyondan daha aşağıdaki spinal hedefler ile sinaptik bağlantılar yaparlar ve fonksiyonlar aşamalı olarak düzelir. Kuşlar ve memelileri de içeren immatür yüksek omurgalılarda, omurilik yaralanmasından sonra aksonal rejenerasyon ve fonksiyonel iyileşme olabilirken, erişkinlerde rejenerasyon ve fonksiyonel iyileşme genellikle çok sınırlıdır. Otopsi çalışmaları, omurilik yaralanmalarının çoğunda klinik olarak tam yaralanma olsa dahi omuriliğin anatomik olarak sağlam kaldığını göstermiştir. Ayrıca, deneysel çalışmalar, spinal aksonların %12 kadar az bir oranının korunmasının, nörolojik iyileşmeyi destekleyeceğini göstermektedir. Böylece, hasarlı bölgeyi geçebilen fonksiyonel akson oranını arttıran ya da bu aksonlardan gelen zayıf uyarılara alt motor nöronların yanıtı artırıcı her türlü müdahale, nörolojik iyileşmede belirgin etki gösterebilir.

Spinal kord hasarı oldukça uzun bir zaman öncesinden bu güne (Allen 1911) primer ve sekonder hasarlanma olarak iki önemli başlık altında değerlendirilir [9]. Travma anında, travma sahasındaki dokuların kompresyon, distraksiyon, laserasyon gibi mekanizmalarla nekroz ve fonksiyon kaybıyla sonuçlanan fiziksel hasarlanmalar primer hasar, bundan sonraki saatler ve günler ve hatta haftalar içinde gelişen bir takım patofizyolojik, hemodinamik ve biyokimyasal mekanizmalarla devam eden, artan doku kaybı dönemi de sekonder hasar olarak isimlendirilir [10,11]. Yapılan

Çalışmalarda, travmanın tipinin yanı sıra primer hasardan çok sekonder doku hasarlanmasının daha gürültülü seyrettiği bildirilmiştir. Primer hasarlanmayı o an önleyebilecek fazla bir şey olmamasına rağmen sekonder hasarlanma evresinde nöronları koruyabilecek tedavi sistemleri söz konusu olabilir. Bu nedenle son dönemde yapılan deneysel çalışmalarda bu sekonder yaralanmayı önleyebilecek medikal tedaviler üzerinde durulmaya başlanmıştır [11-13]. Hasarlanma mekanizmalarına daha ayrıntılı bakacak olursak; primer hasarlanma akut faza da karşılık gelecek şekilde primer mekanik travmaya fizyolojik ve hücrenel cevabı içeren faz olup; çarpma, kompresyon, distraksiyon, laserasyon gibi mekanizmalar sonucu kordda oluşan hasarlanmadır. Travma bölgesinde, 15 dakika içinde ince kapiller damarların ayrılması ve ince duvarlı venlerin yırtılmasıyla ekstrasellüler ve periaksonal boşluklarda progressif noktasal kanamalar ortaya çıkar. Hemorajik sahanın büyüklüğü zorlanmanın etkisiyle bağlantılıdır ve en belirgin olarak da gri cevher ile posterior kolonların ventral yüzeylerinin sınırında 2–4 saat içinde görülür. Primer hasarlanmayı takiben sekonder hasarlanma mekanizmaları hemen devreye girerler. Hemorajik nekrozun gelişimi ve yayılımına interstisyel ödem de eşlik eder. Bu ilk ödem non-proteinöz bir ödem olmakla birlikte zaman içinde hasarlanan damar-kord bariyeri varlığı ve elektrolit denge bozuklukları sayesinde protein ekstrasvazasyonu ile birlikte vazojenik ödem görülür. Ciddi kapalı spinal travma varlığında ödem ve hemorajik nekroz 4 saat içinde belirgin yayılım gösterir ve bu tablo 18 saate kadar uzar [11]. Omurilik yaralanması sonrasında, omurilikte hemoraji, ödem, demiyelinizasyon, aksonal ve nöronal nekroz ile kavite oluşumu ve infarkt ile sonlanan bir seri patolojik değişiklikler oluşur. Ducker bu patolojik değişikliklerin zamana bağlı olarak artarak, hasardan sonraki 6 güne kadar kötüleştiğini göstermiştir [15]. Nemecek bu ciddi nekrozu "otodestruksiyon" olarak tanımlamıştır [14].

Sekonder yaralanma mekanizmaları

Sistemik etkiler (Nörojenik şok)

Kalp hızında kısa süreli artış, daha sonra uzun süreli bradikardi
 Kalp basıncı kısa süreli hipertansiyon, daha sonra uzun süreli hipotansiyon
 Periferik dirençte azalma
 Kalp debisinde azalma

Omurilik mikrodolaşımında lokal vasküler hasar

Kapiller ve venüllerde mekanik bozulma
 Hemoraji: özellikle gri cevherde
 Mikrodolaşımda kayıp: mekanik, tromboz, vazospazm

Biyokimyasal değişiklikler

Serbest radikal üretimi
 Lipid peroksidasyon
 Eksitotoksisite: glutamat
 Nörotransmitter birikimi
 Endojen opioidler
 Katekolaminler: noradrenalin, dopamin
 Araşidonik asit salınımı
 Eikozanoid üretimi
 Prostaglandinler
 Sitokinler

Elektrolit kaymaları

İntraselüler kalsiyumda artış
 Ekstraselüler potasyumda artış
 Sodyum geçirgenliğinin yükselmesi

Enflamatuvar cevap

Serbest radikal üretimi
 Akson yıkımı
 Myelin artıklarının uzaklaştırılması
 Sitokinlerin salınımı
 Glial hücre aktivasyonu
 Oligodentrositlerde sitotoksik etkiler
 Wallerian dejenerasyon

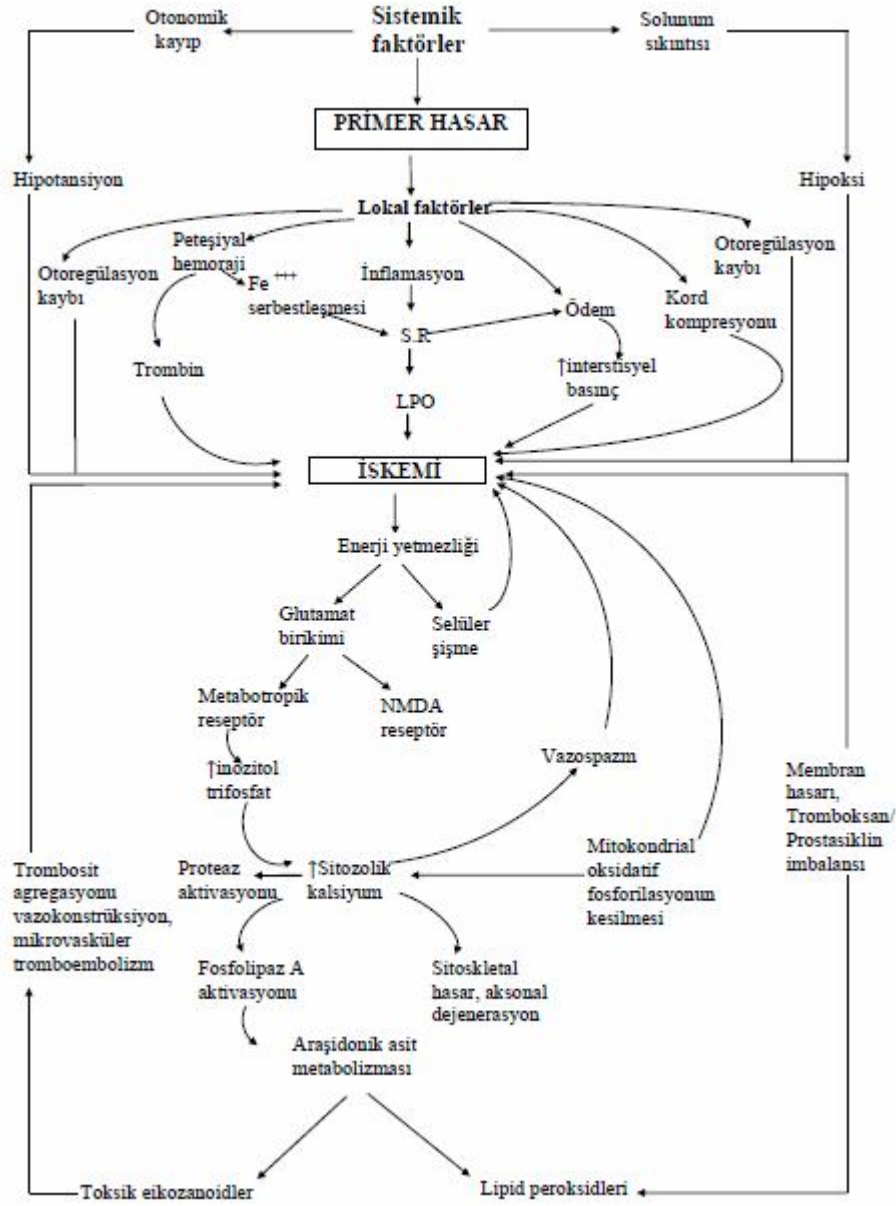
Ödem

Apopitozis

Enerji metabolizmasında kayıp

Azalmış ATP üretimi

Tablo 1: Omurilik yaralanmasının patofizyolojisindeki ikincil hasar mekanizmaları [17].



Şekil 1: Akut spinal kord yaralanması patogenezi [16].

I. 2. 1. İSKEMİ ve REPERFÜZYON

A) İskemi

İskemi, kan akımı yetersizliği nedeniyle dokuların ihtiyacı olan oksijen ve metabolik substratların karşılanamadığı patolojik bir olaydır. Nöral doku iskemiye çok duyarlı olup oksijen depo edemediği ve rejenere olamadığı için, oksijen desteği kritik değerlerin altına düştüğü zaman canlılığını sürdüremeyecektir. Hasarın şiddeti, hipoksinin süresi ve derinliğine bağlıdır.

Medulla spinalisin metabolik ihtiyaçları ve bunun için gerekli olan kan akımı arasında hassas bir denge vardır. Bazal şartlarda spinal kordun total kan akımı 30-35 ml/100 gr. doku/dk.'dır [18]. Enerji üretimi için gerekli olan oksijen ve diğer substratların temini, atık maddelerin uzaklaştırılması otoregülasyon mekanizmalarıyla dengede tutulmaktadır. Spinal kord kan akımı, 50-135 mmHg. ortalama sistemik arter basıncında, bu intrensek kontrol mekanizmalarıyla güvenli bir şekilde sürdürülmektedir [18,19].

Uzamış iskemi hücrede metabolik ve yapısal değişikliklere neden olur. İskemi nedeniyle hücresel oksidatif fosforilizasyon azalır. Hücre membranında adenosin trifosfat (ATP) bağımlı iyon pompası fonksiyonunun bozulması sonucu hücre içine kalsiyum (Ca^{++}), sodyum (Na^{+}) ve su girişi artar. İskemi sırasında adenin nukleotid katabolizması sonucu hücre içinde hipoksantin birikir. Bu arada, endotelde bazı proinflamatuvar ürünlerin (lökosit adhezyon molekülleri, sitokinler) ve biyoaktif ajanların (endotelin, tromboksan A2 (Tx A2)) yapımı artarken, diğer bazı koruyucu ürünlerin (yapısal nitrikoksit sentaz, trombomodulin) ve biyoaktif ajanların (prostosiklin, nitrik oksit (NO)) yapımı baskılanır. Böylece iskemi, daha sonraki reperfüzyon döneminde doku zedelenebilirliğini arttıran proinflamatuvar bir durum başlatır.

İskemik dokuların reperfüzyonu ile iskeminin şiddetine ve süresine bağlı olarak, bir kısım hücre nekroz veya apoptozis ile ölmeye devam eder. Etkilenen dokularda

sıklıkla nötrofil infiltrasyonu gözlenir. Parenkimal hücreler, endotel hücreleri ve lökositlerce serbest oksijen radikalleri (SOR)' nin yapımı artar. Bu arada hasarlı mitokondrilerde oksijen yetersizliği veya alternatif yollardan oksijenin indirgenmesi ile de SOR oluşabilir. Hücresel antioksidan savunma sistemleri de iskemi nedeniyle zayıflar.

Sonuç olarak, iskemi-reperfüzyon (İ/R) hasarının fizyopatolojisi tam olarak açığa kavuşmamış, birbiriyle ilişkileri karmaşık, hücresel ve hümorale olaylar dizisidir.

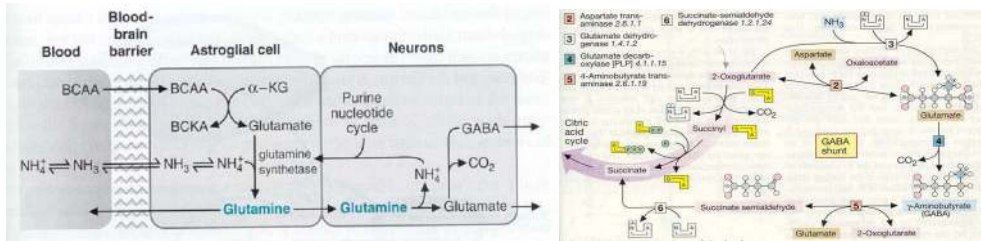
Hipoksi durumunda, hücre canlılığının devamı için gerekli olan enerji (adenozin trifosfat) (ATP), glikojen depolarından glikoliz yoluyla yani anaerobik olarak üretilmeye başlar. Bu esnada, aerobik glikoliz neredeyse durma noktasına gelmekte, ATP' nin sadece %7'si bu yolla üretilmektedir [20]. Normal ısı derecesinde, 3-4 dakikalık iskemiye takiben ATP depoları tamamen boşalır, mitokondriyal oksidatif fosforilasyon durur. ATP düzeyi sıfıra yaklaştığında intraselüler iyonik homeostazis için gerekli olan ve ATP' ye bağımlı membran iyon pompaları çalışamaz olur [21]. İrreversibl sellüler hasar sürecinin başlamasında Ca^{++} iyon homeostazisinin bozulması en kritik noktadır. İskemi esnasında, intrasellüler Ca^{++} hızla çoğalmakta, Ca^{++} seviyesindeki bu artış sitoplazmik proteazlar ve nükleazların salınımını aktive etmektedir. Bunlar yapısal proteinlerin ve DNA' nın hasar görmesinden sorumlu olan enzimlerdir. Ca^{++} un aktive ettiği fosfolipazlar, membran lipidlerini, araşidonik asit ve diğer çeşitli vazoaktif metabolitlere dönüştürecektir. Endotelial ksantin dehidrogenaz, ksantin oksidaza dönüşür ve bu da reperfüzyon esnasında serbest radikal üretiminde rol alan önemli bir ajandır. Bununla birlikte, intrasellüler Ca^{++} konsantrasyonundaki yükselme, beraberinde her ikisi de şiddetle nörotoksik olan aspartat ve glutamat gibi eksitator aminoasitlerin miktarının artmasına neden olur [21].

Glutamat beyin metabolizmasında önemli bir yer tutmaktadır. İskemi sonrasında temel eksitatuvar mediyatörü olan glutamat lokal olarak artınca, hücre zarında N-Methyl-D-Aspartate (NMDA) ve amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazole propionic acid (AMPA) reseptörlerini etkileyip, bir dizi reaksiyon sonrası hücre içi yıkım

enzimlerinin etkileşmesine yol açmaktadır [110]. Glutamat metabolizması sırasında oluşan ara ve son ürünler, değişik aşamalarda sitrik asit döngüsüne katılmaktadırlar. Glutamatın dekarboksilasyonu sonucu oluşan, diğer dokularda çok düşük miktarlarda bulunan Gamma Aminobütirik Asit (GABA), beyin ve omurilikte yüksek konsantrasyondadır. GABA ile alfa-ketoglutaratın transaminasyon tepkimesi sonucu süksinat semialdehit ve glutamat elde edilmekte, daha sonra süksinat semialdehitin oksitlenmesiyle oluşan süksinat da sitrik asit döngüsüne katılmaktadır. Alfa-ketoglutaratın %20-30 kadarı GABA şantı olarak bilinen bu yolda kullanılmaktadır. Plazmadan alınan etanolamin beyinde fosfatidiletanolamine çevrilmekte ve daha sonra fosfatidiletanolaminin metillenmesiyle fosfatidilkolin oluşmaktadır.

Beyinde üre sentezi yapılamamaktadır. Çünkü üre döngüsünde görevli enzim olan karbamoil fosfat sentetaz I enzimi beyinde yoktur. Amino asitlerin deaminasyonu sonucu oluşan amonyak (NH_3), glutamattan glutamin oluşturarak beyini terkeder. Beyinde küçük miktarda glutamin birikintisi vardır.

İntrasinaptik glutamat birikimi postsinaptik nöron düzeyinde iyon hareketlerinde bir dengesizlik oluşturur. Böylece, Na^+ kanallarının aktivasyonu yoğun bir su ve Na^+ akışı sağlayarak intrasellüler bir ödeme yol açarken, aşırı Ca^{++} yüklü lipid ve proteinlerde degradasyon reaksiyonlarının aktive ederek sonuçta nöronal nekroz oluşturabilir.



Şekil 2: Glutamat ve GABA metabolizmaları

a) Reversibl iskemik hasar

İskemiyle birlikte hızla gelişen hipoksiye bağlı olarak hücrenin aerobik solunumu (mitokondrial oksidatif fosforilasyon) felç olur ve hücrenin enerji kaynağı olan ATP'nin düzeyi azalır ve hücrede ATP'ye bağımlı birçok fonksiyonda azalma ve bunlarla paralel çeşitli yapısal bozukluklar meydana gelir:

- Na^+ - K^+ -ATPase pompasının yavaşlamasına bağlı olarak intrasellüler ortamda Na^+ ve Ca^{++} birikirken K^+ azalır, neticede hücre ve endoplazmik retikulum (ER) su alarak şişer.
- Hücrede anaerobik solunum olan glikoliz devreye girer ve neticede pH düşer; bu durum nükleustaki kromatinde kümeleşmeye, lizozomların saliverilmesine ve buna bağlı olarak membran hasarına neden olur.
- ER'deki ribozomlar ayrılır ve protein sentezi azalır.

Yukarıda belirtilen biyokimyasal ve patolojik bozukluklar, kan akımı tekrar sağlanırsa geriye dönebilir; eğer iskemi devam ederse ATP'deki tükenme şiddetlenir ve morfolojik hasar irreversibl sınıra doğru ilerler.

b) İrreversibl iskemik hasar

Reversibl iskemik hasarın irreversibl hasara dönüşümünün altında yatan biyokimyasal olaylar tam olarak aydınlatılamamıştır; ancak bunun habercisi olan bazı morfolojik değişiklikler tespit edilmiştir. İrreversibl hasarın ortaya çıkmasıyla ilişkilendirilen en önemli morfolojik değişiklik sitoplazma membranının hasarıdır ve bunun oluşumuyla ilgili oldukları ileri sürülen bazı mekanizmalar vardır: 1) ATP'nin azalması sitoplazma membranının yapısına giren fosfolipid kaybına eden olur; bu, fosfolipid biyosentezinin azalmasına ve ATP tükenmesi sonucu yükselen intrasellüler Ca^{++} 'un fosfolipaz aktive edip fosfolipid yıkımını arttırmasına bağlıdır, 2) Artan Ca^{++} proteaz aktivitesinin artmasına ve membranla ilişkili hücre iskeletinin yıkılmasına neden olur, 3) Serbest oksijen radikalleri lipid peroksidasyonu

membran hasarı meydana getirir. Sitoplazma membran hasarı sonrasında sitoplazma içerisine masif Ca^{++} influksu meydana gelir; içeri giren bu Ca^{++} un önemli bir kısmı mitokondriler tarafından alınır ve bu organelin şişmesine ve fonksiyon kaybına neden olur. Yukarıda sayılan olayları lizozomal membran hasarı ve bunların enzimlerinin serbestleşip hücrede sindirimi başlatması izler. Sonuçta oluşan bir dizi olay sonucu hücre ölümü gerçekleşir.

B) İyon Dengesinin Bozulması

Sinir hücresi membranının da iyon trafiği başlıca üç tip transport sistemi ile gerçekleşmektedir.

- * Aktif transport sistemi: Direkt veya indirekt olarak enerjiye (ATP) bağımlıdır. (Örn: Na^+/K^+ ATPaz pompası)
- ** Pasif transport sistemi: Elektrokimyasal gradientlere bağlı olarak membran kanalları aracılığı ile gerçekleşir. Enerji bağımlı değildir.
- *** İyon Kanalları (İyonoforlar) : Reseptör protein yapısında kanallardır [187,188].

Hücreye enerji sağladığı sürece aktif ve pasif transport sistemleri uyum içinde çalışarak iyon dengesini sağlamaktadır. İyon dengesi, hücre içi metabolizma ve sinyal iletimi gibi temel fonksiyonlar ile elektrofizyolojik anlamda sinir hücresinde uyarı iletim fonksiyonu için gerekli olan membran potansiyelinin oluşturulmasında birinci derecede önem taşımaktadır. Sağlıklı polarize bir sinir hücresinde, sözü edilen aktif ve pasif transport sistemleri ile sağlanan ve iyonların membranın iki yüzünde eşit olmayan dağılımı ile oluşturulan 60 mV luk bir membran potansiyeli bulunmaktadır. Sinirsel uyarı iletimi membranın ardışık olarak depolarizasyon-repolarizasyon ile gerçekleşmektedir. Sinir hücresinin bu elektriksel aktivitesi de elektroensefalogram (EEG) dalgaları ve somatosensoriel uyarılmış potansiyeller (SEP) ile gösterilmektedir [188,189].

KALSİYUM

Santral sinir sisteminde yaralanmayı takiben nöronal dejenerasyonun patogeneğinde Ca^{++} a karşı oluşan membran geçirgenliğindeki değişiklikler önemli yer tutar. Örneğin, nöronal kültürlerde glutamat sitotoksitesi çalışmaları, beyaz cevher yaralanmasında hipoksi çalışmaları, spinal kord travması sonrası aksonlarda Ca^{++} akümüasyonu ultrastrüktürel çalışmaları, optik sinir ve spinal kordda aksonal ve glial Ca^{++} seviye değişikliklerini görüntüleme çalışmaları ve posttravmatik spinal kord kan akımı çalışmaları nöronal yaralanmanın Ca^{++} hipotezini kuvvetle desteklemektedir [43]. Voltaj bağımlı Ca^{++} kanalları, uyarılabilir hücrelerde Ca^{++} girişi için önemli bir yolak oluştururlar. Voltaj bağımlılığı kinetik ve farmakolojik duyarlılık gibi birtakım özelliklerle karakterize heterojen bir aile oluştururlar. Ca^{++} kanallarının fonksiyonel heterojenitesi esas olarak alfa-1 subünitindeki farklılıklardan kaynaklanır. Günümüzde alfa-1 subünitinin 6 majör subtipi tanımlanmıştır. Fizyolojik özelliklerinin temelinde ve farmakolojik profillerine göre bu kanallar düşük voltaj aktivasyonlu ya da T tip kanallar ve birkaç yüksek voltaj aktivasyonlu kanal olarak L, N, P, Q ve R tipleri şeklinde sınıflandırılabilirler. Beyaz cevher hasarında Ca^{++} a bağlı mekanizma çok açık değildir. Hipoksi iskemi ya da travmatik yaralanmaya maruz kalan nöronlarda iyonotropik glutamat reseptörlerinin aşırı aktivasyonundan Ca^{++} aşırı yüklenmesi bildirilmiştir. AMPA ve Kainik Asit (KA) reseptörleri hızlı eksitator sinaptik aşırımda rol oynarlar. Glial dokuda AMPA/KA reseptörlerinin aktivasyonu santral sinir sistemi beyaz cevherinde eksitotoksik yaralanma ile ilişkilendirilmiştir. Bu AMPA/KA reseptörleri Ca^{++} akışını yönlendirirler. İntraselüler Ca^{++} artışı proteazların, endonükleazların aktivasyonuna, apoptoz, nekroz, mitokondrial hasar ve asidoza öncülük eder ve artmış serbest radikal üretimi, aksonal yaralanma ile sonuçlanır. Periaksonal gliada voltaj bağımlı Ca^{++} kanalları boyunca Ca^{++} akışı posttravmatik aksonal iletim azalmasını hızlandırır. Oligodendrositlerde Ca^{++} kanallarının yoğun aktivasyonu, bu hücreleri destrukte eder, böylece myelini hasara uğratar. Bu kanalların blokajı oligodendrosit ve myelinlerini koruyabilir. Böylece travmatik yaralanmayı takiben aksonal iletim korunması artar [43].

Normal şartlar altında Ca^{++} , hücre içinde kalmodilin ve kalsibindin gibi proteinlere bağlanarak tamponlanır. Ancak hidrojen (H^+) iyonu da aynı proteinlerle tamponlanmaktadır. Bu nedenle patolojik olaya asidozun eşlik etmesi durumunda bağlayıcı proteinlerin daha büyük bir bölümü H^+ iyonunu tamponlayacaktır. Bu durum hücre içi serbest Ca^{++} konsantrasyonunda ek artışa yol açacaktır [111,112].

SODYUM

Sodyuma bağlı hücre yaralanmasının potansiyel mekanizmaları,

1. Sitotoksik ödem indüksiyonu.
2. İntraselüler fosfolipaz aktivitesinin simülasyonu.
3. Na^+/H^+ kapısı yolu ile intraselüler asidoz.
4. $\text{Na}^+/\text{Ca}^{++}$ değiştiricisinin ters çalışması ile intraselüler Ca^{++} artışı.

Travmatik aksonal yaralanma, voltaj bağımlı kanallar yolu ile Na^+ girişi sonrası sodyumda bir yükselme ile ilişkilidir ve membran bağımlı Na/K ATP az disfonksiyonu ile sodyum çıkışı azalır. Na artışı Na^+/H^+ değişimi yoluyla intraselüler asidoza neden olur. Na^+/H^+ değişimi intraselüler pH' ın regölasyonunda primer role sahiptir [42].

C) Reperfüzyon

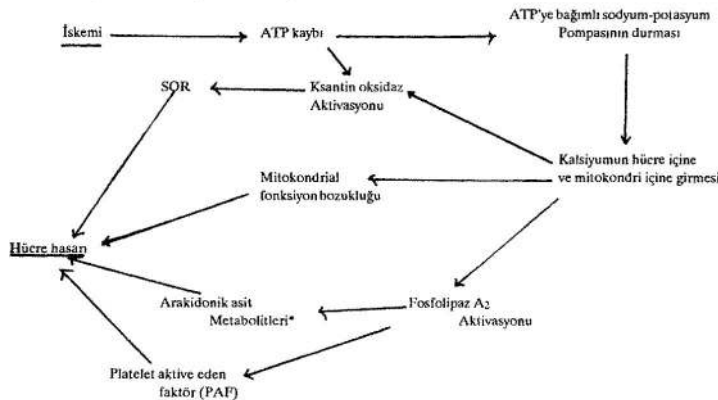
Dokulara kan sağlayan damarların, bir pıhtı veya mekanik etkenle tıkanması sonucu dokunun beslenmesinin bozulmasına iskemi denir. Doku kanlanmasının ilaçlarla veya mekanik müdahalelerle yeniden sağlanıp sellüler homeostazisin yeniden restorasyonu ise reperfüzyondur [20]. Çok da masum olmayan bu durum sırasında ortaya çıkan bazı toksik ajanlar doku hasarına yol açmaktadırlar. Son yıllarda iskemi-reperfüzyon (İ/R) hasarında SOR' nin rolü ayrıntılı olarak araştırılmıştır. Kalp,

akciğer, karaciğer, böbrek, intestinal sistem ve diğer dokular üzerinde SOR' nin etkileri hakkında geniş bilgiler elde edilmesine rağmen spinal kord üzerine olan etkileri konusundaki bilgiler sınırlı kalmıştır.

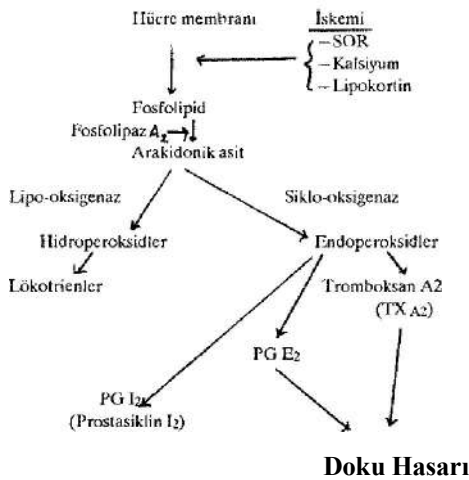
Bazen operasyondan sonra nörolojik fonksiyonlar normal iken, ilerleyen günlerde nörolojik defisit ortaya çıkabilir [24]. Bu fenomen spinal kord hasarının yalnızca iskemi sırasında değil, aynı zamanda reperfüzyon fazında da geliştiğini düşündürmektedir. Reperfüzyon hasarı, moleküler oksijenin toksik metabolitleri ile oluşur. Normalde oksijen, karbondioksit ve suya metabolize olur. Hipoksi sonucu, elektron transport sisteminde bozulmaya bağlı olarak reperfüzyon döneminde ani olarak artan oksijen, su ve karbondioksit yerine sitotoksik SOR' ye dönüşmeye başlar [25]. Aerobik hücrelerde oluşan en önemli sitotoksik oksijen metabolitleri, süperoksid anyonu (O_2^-), hidrojen peroksit (H_2O_2) ve serbest hidroksil radikalidir ($OH^\cdot$); süperoksid dizmutaz (SOD), O_2^- anyonun H_2O_2 ve moleküler oksijene dönüşümünü katalizler. Katalaz ise yine toksik bir metabolit olan H_2O_2 ' nin moleküler oksijen ve suya dönüşümünü sağlar [26]. SOR' nin, membran lipidlerinin peroksidasyonuna neden olarak membranın kompozisyonunu, morfolojisini ve fonksiyonunu bozduğu düşünülmektedir [27,28]. Ayrıca glutamat toksisitesinde de serbest radikallerin olaya katıldığı bilinmektedir.

Serbest radikallerin zararlı etkileri, DNA hasarı, lipid peroksidasyonu sürecinin başlatılması, kollagen ve hiyalüronik asit gibi yapısal elementlerin parçalanması şeklindedir. Lipid peroksidasyonu, hücre membran bütünlüğünün bozulması, bazı kritik membran bağımlı enzim sistemlerinin inaktivasyonu ve tromboksan A2 gibi vazokonstriktif prostaglandinlerin artmasından sorumludur [21]. Prostaglandin üretimindeki bu olağandışılık, nihayet inflamatuvar hücrelerde ve platelet agregasyonunda artış, ardından mikrovasküler vazospazm ve trombozisle sonuçlanacaktır. Bu olay "no-reflow fenomeni" olarak ta anılır [30]. Reperfüzyon sırasında oluşan hiperemi, permeabilite artışı ve kompartman sendromunun da, spinal kord hasarından sorumlu olabileceği ileri sürülmektedir [20].

İ/R hasarının tek sorumlusu SOR değildir. Şekil 3' te görüldüğü gibi iskemi ile birlikte Ca^{++} iyonu hem bizzat hem de diğer mekanizmaları uyararak zararlı olmaktadır [35,36]. Araşınodik asit metabolitlerinin İ/R hasarında önemli rolleri vardır. Şekil 4' te araşınodik asit şelalesi basitleştirilerek gösterilmiştir [37]. Görüldüğü gibi tüm metabolitler zararlı etki göstermemektedir. Hatta prostasiklin I2 ve analogları İ/R hasarı profilaksisinde kullanılmaktadır [35,38,39]. Prostaglandin E2 hakkındaki düşünceler çelişkilidir [36,190]. Tx A2 ise şiddetli hücre hasarı yapan bir metabolittir. Hücre membranında mevcut bulunan fosfolipidler aktive edildiğinde başlayan kimyasal zincir tüm metabolitleri ortaya çıkarırsa da Tx A2 etkisi ağır basar. Dolayısıyla araşınodik asit şelalesinin net sonucu doku hasarı yönündedir [35].



Şekil 3: İ/R hasarının oluşma mekanizmaları. Özellikle lökosit ve trombositler bu olaylar zincirinde, kısır döngünün meydana gelmesinde önemli rol oynarlar. Araşınodik asit metabolitlerinin bir kısmı hücre hasarına sebep olurken bir kısmı sitoprotektif rol oynar. Ancak net etki hücre hasarı yönündedir.



Şekil 4: İ/R hasarında araşınodik asit metabolitlerinin rolü.

Platelet aktive eden faktör (PAF) de bağımsız bir mekanizma ile hücre hasarına sebep olur. PAF, Tx A2 gibi trombosit agregasyonu, nötrofil aktivasyonu, SOR salınımı, vasküler endotel hasarı ve vazospasm yapar [41]. Sayılan bütün mekanizmalar aslında iç içe ve birbirini bir kısır döngü oluşturacak şekilde uyaran mekanizmalardır. Bu mekanizmaların merkezinde lökositler, trombositler, makrofajlar bulunmaktadır [35]. Bu hücreler, ya sayılan mediyatörlerin etkisi ile aktifleşmekte ve inflamatuvar cevap ile birlikte doku hasarına sebep olmakta veya bizzat başka mediyatörler salgılayarak doku hasarını ağırlaştırmaktadırlar [190].

D) İskemide sonuç

Spinal kordaki iskemi sırasında hücre düzeyinde giderek ortaya çıkan enerji eksikliği, asidoza, fosfolipid, polisakkarid, protein, nükleik asit gibi makromoleküllerin sentezinin durmasına hücre membranındaki iyon pompalarının çalışmaması sonucu hücre içi ve dışı iyon dengesinin bozulmasına ve hipoksantin, ksantin gibi ATP yıkım ürünlerinin birikmesine neden olmaktadır. İntrasellüler kalsiyum konsantrasyonundaki yükselme, beraberinde her ikisi de şiddetle nörotoksik olan aspartat ve glutamat gibi eksitatör aminoasitlerin miktarının artmasına neden olur. Tüm bu olaylar resirkülasyon sırasında oksijen ve kan ürünlerinin yeniden gelmesiyle oksijen kaynaklı serbest radikallerin oluşumu için iskemik dokuda uygun bir ortam hazırlamaktadır. Fizyolojik koşullarda organizmadaki oksidan-antioksidan denge sınırları içinde serbest radikal üreten kaynaklar reperfüzyonda ani ve yüksek konsantrasyonda, moleküler oksijenin ortama gelmesi ile aşırı miktarda oksijen kaynaklı serbest radikal meydana getirmektedir. Sonuç olarak, spinal kord vasküler ve parankim dokusu, iskemi ve reperfüzyonda gelişen olayların kümülâtif etkileri ile ortaya çıkan İ/R hasarına uğramaktadır.

I. 3. 1. AORTİK KROS-KLEMPLEMENİN ETKİLERİ

Tahmin edilebileceği gibi, klemp distalindeki organlarda iskemi gelişmektedir. En fazla da klempin yerine göre, böbrekler, karaciğer, barsaklar ve spinal kord etkilenebilir. İçlerindeki en hassas organ spinal kord olup, iskemisi ciddi sonuçlar doğurmaktadır [22,23]. Aort cerrahisinde spinal kord disfonksiyonunu önleyen tam etkili ve güvenli bir koruma yönteminin varlığından söz edilemez. Bu hasarı önlemeye yönelik pek çok çalışma yapılmıştır ve arayışlar halen sürmektedir.

İnen aortanın klemplenmesiyle birlikte, distalde akım kesintiye uğrarken, proksimalde, venöz sisteme de yansıyan ani bir basınç yüksekliği gözlenir. Bazal şartlarda, enerji üretimi için gerekli olan oksijen ve diğer substratların temini, atık maddelerin uzaklaştırılması otoregülasyon mekanizmalarıyla dengede tutulmaktadır. Klempleme sonrası kan akımı yetersizliğine bağlı olarak oldukça duyarlı olan nöral doku oksijen depolayamayıp rejenere olamayacağından, yaşamını bir dizi reaksiyon neticesinde yitirmektedir. Normal ısı derecesinde, 3-4 dakikalık iskemiyi takiben ATP depoları tamamen boşalır, ve yukarıda da detaylı değinildiği üzere intrasellüler kalsiyum konsantrasyonundaki yükselme, beraberinde her ikisi de şiddetle nörotoksik eksitator aminoasitler olan aspartat ve glutamat miktarının artmasına neden olur [21].

Spinal kan akımı, distale doğru inildikçe progresif olarak azalmaktadır, dolayısıyla distal lomber bölge en fazla etkilenecek alandır. Spinal kordaki iskemiye en duyarlı hücreler ise anterior boynuz hücreleri olup, hasarlanmaları durumunda motor kayıp ortaya çıkar. Yapılan bir çalışmada, tavşanlarda, iki dakikalık aortik oklüzyonla tüm deneklerde paralizi geliştiğini, 16 dakika içinde kan akımı yeniden sağlandığında motor fonksiyonlardaki geriye dönüşün kesin olduğunu, 27 dakikalık oklüzyon sonrasında ise paralizinin kalıcı olduğunu göstermişlerdir [34].

Reperfüzyonda, iskemik dokunun yeniden kanlanması ile oksijen ve enerjiye yeniden kavuşan hücrelerde iskemik hasarın azalacağı beklenir; ancak belli durumlarda bu mümkün olmaz ve aksine hasarın arttığı tespit edilir. İskemi sırasında bazı hücrelerin

hasara karşı duyarlı hale gelebileceği ve reperfüzyon sırasında ortaya çıkan bazı zararlı etkenler karşısında bütünlüklerini kaybedebilecekleri ve duyarlı hale gelmiş bu hücreleri öldürebilen en olası zararlı etkenin serbest oksijen radikalleri olduğu düşünülmüştür. Bunlar endotel ve parenkimal hücrelerinden ve inflamasyon nedeniyle dokuya nüfuz etmiş nötrofillerden kaynaklanabilir. Serbest oksijen radikalleri lipid peroksidasyonu ile membranlara zarar verebildikleri gibi, protein, DNA ve mitokondrilere de zarar verebilirler. Bunun dışında reperfüzyon içinde kalsiyumun da önemli rol oynadığı pek çok mekanizma ile hasar çok daha büyük boyutlara ulaşabilmektedir.

Bunların dışında, mikrosirkülasyon akım disfonksiyonu da iskemi süresinin uzunluğu ile orantılı olarak reperfüzyon yetmezliğine katkıda bulunmaktadır.

1. 3. 2. İSKEMİ-REPERFÜZYON HASARININ ÖNLENMESİ VE TEDAVİSİ

Özellikle torakoabdominal aort cerrahisi sonrası spinal kord iskemisine bağlı ortaya çıkan nörolojik defisitler, vasküler cerrahinin gösterdiği gelişmelere rağmen, halen büyük bir problem olarak karşımıza çıkmaktadır. Bu amaçla pek çok koruyucu strateji geliştirilmiştir, genel olarak bu stratejileri üç ana başlıkta toplamak mümkündür:

- 1) Spinal kordun kan akımının cerrahi sırasında devam ettirilmesi
- 2) Spinal kordun iskemiye toleransının artırılması
- 3) Reperfüzyon hasarının azaltılması

İskemik komplikasyonların önlenmesinde ilk adım kros-klemp zamanının kısa tutulmasıdır. Bununla birlikte cerrahi sırasında klemp zamanı uzayabilmekte, bunu da önceden kestirmek her zaman mümkün olmamaktadır. Çalışmaların çoğunda süre ile iskemi arasında kuvvetli ilişki mevcutken [51,191,192], bazı çalışmalar kros-klemp zamanı ile kord iskemisi arasında mutlak ilişki kurulamayacağını, kısa klemp

süresinde bile uzun iskemi periyodundan daha ciddi defisitler görülebileceğini belirtmişlerdir [193]. Cerrahi sırasında spinal kordun arteriyel beslenmesini idame ettirebilmek için distal aortik perfüzyon, intratekal vazodilatör ajan kullanımı, interkostal ve lomber arterlerin reimplantasyonu ve BOS basıncının azaltılması için serebrospinal sıvının boşaltılması gibi yöntemler rutin kullanım alanı bulmalarına rağmen, spinal kord üzerinde istenen koruyuculuğu sağlayamamaktadırlar [46-51,53-64].

Tek başına yukarıdaki yöntemler kullanıldığında, iskemi süresinin kısa tutulması halen hayati önemini korumaktadır. Zorunlu olarak iskemi süresinin uzadığı, özellikle kritik olan 30 dakikayı aştığı durumlarda farklı stratejilerin kullanılması gereği doğmaktadır.

İkinci olarak, spinal kord iskemiye karşı daha tolerabl kılacak yöntemler üzerinde de durulması gerekmektedir. Bu amaçla, hipotermi, anestezi ajanları, kortikosteroidler, kalsiyum kanal blokörleri, eksitatuvar aminoasit antagonistleri ve preconditioning (önceden hazırlanma) gündeme gelmiştir [65-71].

Süre kadar önemli faktörlerden biri de iskemi sırasında metabolizma hızının düşürülmesidir. Ancak soğukta bile metabolizma tamamen durmadığı için iskemik hasar zamanla paralel olarak az ya da çok gelişmektedir. Spinal kordun iskemiye karşı toleransını artırmak için hipotermi'nin nöroprotektif etkisi geniş bir çalışma alanı yarattı. Hipotermi'nin nöroprotektif etkisinin dokunun metabolizmasını düşürüp oksijen ihtiyacını azaltmasına sekonder olduğu bilinmesine rağmen, hipotermi'nin membran stabilizasyonu ve uyarıcı aminoasit salınımını azaltıcı etkileri olduğu da gösterildi [65,66]. Son yıllarda çalışmalar, inferior vena kavadan retrograd yolla hipotermik solüsyon verilmesi üzerine yoğunlaşmaktadır [65,72,73]. Nörolojik defisit gelişimi açısından daha önceki çalışmalara göre daha iyi sonuçlar vermekle birlikte, diğer çalışmalarda ortaya çıkan sistemik komplikasyonların görülmemesi de bu yöntemin üstün bir yanı olarak göze çarpmaktadır. Yapılan bir çalışmada, spinal kord iskemisi meydana getirilen köpeklere, hipotermi eşliğinde inferior vena kavadan retrograd yolla fenitoin verilmiş ve 75 dakika gibi uzun bir iskemi süresine

rağmen fenitoin kullanımının yüksek oranda nöroprotektif etki gösterdiği tespit edilmiş [45].

Metilprednisolon, omurilik yaralanması sonrası oluşan lipid peroksidasyonunu bozar, intrasellüler ekstrasellüler kalsiyum akımını stabilize eder, hücre enerji durumunun ve asid-baz dengesinin restorasyonuna yardım eder. Na-K ATPaz aktivitesinin tekrar oluşumunu provake eder, omurilik kan akımını artırır, nörofilaman dejenerasyonunu azaltır, aksonal dejenerasyonu yavaşlatır, vazoaktif prostoglandin F2a ve tromboksan üretimini inhibe eder, akut ve kronik dönemde elektrofizyolojik iyileşmeyi ve doku korunmasını artırır. Uzun yıllardır sıklıkla kullanılan metilprednisolon üzerine yapılan yeni bazı çalışmalar neticesinde, metilprednisolonun etkili olmaması, ilaça olan güveni azaltmış ve birçok merkezde rutin kullanımdan kaldırılmıştır [76].

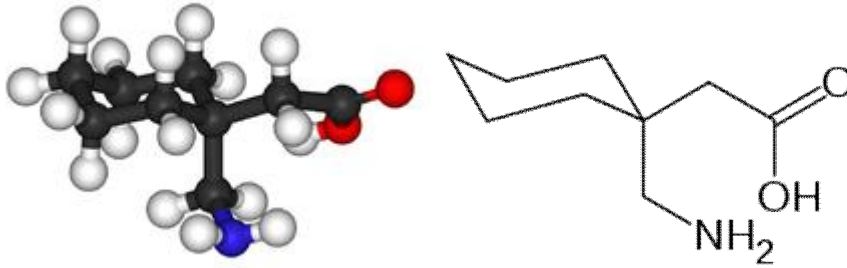
Reperfüzyon hasarının azaltılması amacıyla serbest radikal temizleyicileri (süperoksit dismutaz gibi enzimler, allopurinol, E vitamini, koenzim q, sistein, glutatyon, albümin, serüloplasmin, transferin vb.), immün sistem düzenleyicileri, adenozin gibi birçok ajan denenmektedir [74].

Konu ile ilgili çok sayıda yayın olmamakla birlikte PAF antagonizması gelecekte ümit vaad etmektedir [41].

Sonuç olarak, iskemi ile karşılaşma süresi ne kadar kısa olursa iskemi-reperfüzyon hasarının şiddeti de o kadar az olmaktadır. Hasarı önlemek için çok sayıda teori üretilip birçok kimyasal madde geliştirilmiştir. Ancak bugüne kadar pek azı klinik kullanıma girmiştir. Bunda İ/R hasarının çok karmaşık ve çok parametrelili bir "kompleks" olmasının rolü vardır ve bu önemli sorunun çözülmesini geciktirmektedir.

I. 4. GABAPENTİN

2-[1-(aminometil)sikloheksil]asetik asit $C_9H_{17}NO_2$ 171.237 g/mol



FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLERİ

Farmakodinamik Özellikleri

Gabapentin, GABA' ya yapısal olarak benzeyen bir lipofilik analogdur. Kesin etki mekanizması halen bilinmemekle birlikte gabapentin, GABA sinapslarında etki gösteren bazı ilaçlardan farklı etki mekanizmasına sahiptir. Gabapentin, GABA_A ve GABA_B' de veya beyindeki GABA alım taşıyıcılarında etkin değildir. Gabapentinin, beyinde voltaja duyarlı kalsiyum kanallarının alfa₂delta alt üniteleri ile birlikte bulunan bağlanma bölgelerine yüksek afinitesi vardır.

In vitro olarak, gabapentin, GABA sentezleyen glutamik asit dekarboksilaz (GAD) enzimi ile glutamat sentezleyen enzimi modüle eder.

Gabapentinin analjezik etkisi, enflamatuvar ve nöropatik ağrı hayvan modelleri üzerinde gösterilmiştir.

Farmakokinetik Özellikleri

Farmakokinetik çalışmalar, 300-4800 mg dozlarında yapılmıştır. En yüksek plazma konsantrasyonu ve eğri altı alanı (EAA) ortalama değerleri, dozla birlikte artış göstermiştir; ancak, bu artış doz artışının hafif altındadır. Her iki parametre için de, 600 mg' a kadar olan dozlarda doğrusallıktan sapma çok hafiftir.

Emilim:

Oral yoldan uygulanan 300 mg'lık gabapentinin mutlak biyoyararlanımı yaklaşık % 60' ıdır. Tekrarlanan doz uygulamalarında, 300 mg ve 400 mg'lık dozlarda gabapentinin biyoyararlanımı değişmez. Yemeklerle birlikte alınması gabapentinin biyoyararlanımını anlamlı olarak etkilemez.

Dağılım:

Gabapentin plazma proteinlerine bağlanmaz ve dağılım hacmi 57.7 litredir. Epilepsili hastalarda, beyin-omurilik sıvısındaki konsantrasyonu, kararlı durumdaki plazma konsantrasyonlarının yaklaşık % 20' sidir. Gabapentin dozlarının tekrarlanmasıyla, kararlı durum plazma düzeylerine tekrarlanan doz başlangıcından itibaren 1-2 gün içinde ulaşılır ve bu düzey tedavi süresince devam eder.

Metabolizasyon:

Gabapentin insanlarda metabolize edilmez ve karma fonksiyonlu hepatik oksidaz enzimlerini indüklemeyebilir.

Atılım:

Gabapentinin atılım yarılanma ömrü ($t_{1/2}$) 5-7 saattir. Gabapentinin atılım parametreleri, yani plazma yarılanma süresi ve renal klerensi, doza bağlı değildir ve tekrarlanan doz uygulamalarında değişmez. Renal klerens, gabapentin için başlıca atılım yoludur, düşük oranda da feçesle atılır.

ENDİKASYONLARI

Nöropatik ağrı: Erişkinlerde postherpetik nevralji gibi nöropatik ağrıların semptomatik tedavisinde kullanılır.

Epilepsi: Sekonder jeneralize konvülziyonların eşlik ettiği ya da etmediği, basit ya da kompleks parsiyel konvülziyonlu erişkin ve 12 yaş üstü çocuk hastaların tedavisinde monoterapi (yeni tanı konulan konvülziyonlu hastaların tedavisi dahil) ya da ek tedavi olarak kullanılır.

Sekonder jeneralize konvülziyonların eşlik ettiği ya da etmediği, parsiyel konvülziyonlu 3 yaş ve daha büyük çocukların ek tedavisinde kullanılır.

KONTRENDİKASYONLAR

Etken maddeye birine aşırı duyarlılığı olduğu bilinen hastalarda, akut pankreatitli hastalarda, laktoz içerdiğinden, galaktozemili (galaktoz intoleransı olan) hastalarda kullanılmamalıdır.

UYARILAR/ÖNLEMLER

Klinik çalışmalar, gabapentinin güvenli kullanımı amacıyla klinik laboratuvar parametrelerinin düzenli izlenmesinin gerekli olmadığını ortaya koymuştur. Kontrollü klinik çalışmalarda, hastaların % 16' sında, muhtemelen klinik açıdan önemli sayılabilecek derecede kan şekeri düzeyi dalgalanmaları gözlenmiştir.

Böbrek fonksiyonları bozuk hastalarda kreatinin klerens değerleri göz önüne alınarak gabapentin dozu ayarlanmalıdır.

Gabapentin tedavisi sırasında hemorajik pankreatit bildirilmiştir. Kronik pankreatitte gabapentin kullanımı ile ilgili yeterli deneyim yoktur.

YAN ETKİLER

Gabapentin tedavisi sırasında en sık bildirilen yan etkiler somnolans (uykuya eğilim), uyuşukluk, halsizlik, baş dönmesi, baş ağrısı, uykusuzluk, kilo alma, anoreksi, bulantı, kusma ve ataksidir.

Daha az sıklıkta, vücuttaki tüm sistemlere ait yan etkiler görülebilir.

Laboratuvar Bulguları:

Kontrollü klinik çalışmalarda, hastaların % 16'sında muhtemelen klinik açıdan önemli sayılabilecek derecede kan şekeri düzeyi dalgalanmaları [<3.3 mmol/l ya da >7.8 mmol/l (normal değer: 3.5-5.5 mmol/l)] gözlenmiştir. Diğer anti-epileptik ilaçlarla kombine kullanıldığında, karaciğer fonksiyon testlerinde yükselme bildirilmiştir.

Klinik öncesi güvenlilik verileri:

Geleneksel güvenlilik farmakolojisi, tekrarlanan doz toksisitesi, genotoksosite, karsinojenik potansiyel ve üreme toksisitesi çalışmalarına dayalı olan insanlara yönelik özel bir tehlike ortaya koymamaktadır.

Gabapentinin Etkileri

Gabapentin çeşitli hayvan epilepsi modellerinde etkin, farklı bir antikonvülzan ilaçtır ve gabapentinin plasebo-kontrollü klinik çalışmalarda parsiyel ve jeneralize tonik-klonik nöbetleri önlediği gösterilmiştir [77-80]. Klinik kullanımında çeşitli yan etkiler görülebilmekle birlikte genellikle iyi tolere edilir [81]. Gabapentin esas olarak spastisite tedavisi ve polisinaptik spinal refleksleri azaltmak için sentez edilmiştir ve hayvan modellerinde spastisite üzerine etkin bulunmuştur. Son zamanlarda, hayvan modellerinde, hiperaljezide nosiseptif yanıtları önlediği görülmüştür [82-85]. Diğer çalışmalarda, hayvan modellerinde anksiyolitik etkisi belirtilmiştir [86]. Ayrıca

invitro amiyotrofik lateral skleroz modelinde, motor nöron dejenerasyonunu önlediği gösterilmiştir [87].

Gabapentinin hücrel mekanizmalardaki farmakolojik rolü net olarak anlaşılabilmiş değilse de bazı hipotezler öne sürülmektedir. Hayvan modellerinde antikonvülzan, antinosiseptif, anksiyolitik ve nöroprotektif etkinliğinde farklı mekanizmalar rapor edilmiştir. Gabapentinin farmakolojik etkilerini açıklamak için hücrel mekanizmalardaki çeşitli hipotezler: 1) Gabapentin, vücuttaki çeşitli membran bariyerlerden, spesifik aminoasit transport sistemini (sistem L) kullanarak ve bazı aminoasitlerle yarışarak geçmektedir [89,90]. 2) GABA' nın konsantrasyon ve sentez hızını artırır [94,136]. 3) Beyinde, muhtemelen voltaj bağımlı Ca^{++} kanallarının subunit' i ile ilişkili, farklı bir bölgeye yüksek affinite ile bağlanır [137]. 4) Çeşitli monoamin nörotransmitterlerin salınımını azaltır [138-140]. 5) Elektrofizyolojik çalışmalar voltaj ile aktive olan Na^{+} kanallarını inhibe ettiğini gösterse de, başka çalışmalar zıt düşmektedir [141-143]. 6) Kanda serotonin konsantrasyonunu yükseltmektedir [145]. 7) Birçok modelde nöronal hücre ölümünü önlemektedir [87,99,100].

Gabapentin, bir inhibitör nörotransmitter olan GABA' nın yapısal analogu olarak dizayn edilmiş, bununla birlikte, çalışmanın sonuçlarında, gabapentinin farmakolojik rolünde farklı mekanizmaların da rol oynadığı bildirilmiştir [88].

Sistem L aminoasit transporter özelliğinden dolayı, gabapentin molekülleri membran bariyerleri kolaylıkla geçebilmekte ve sitozolde yüksek konsantrasyona ulaşabilmektedir [89,90]. Gabapentinin, ekstrasellüler ortama göre on kat fazla bulunması, beyin sitozolünde de transport mekanizmalarının geçerli olduğunu düşündürür [91,92]. Ratlarda, gabapentinin bolus intravenöz doz sonrası, gecikmiş antikonvülzan etkisi, uygulamadan sonra (maksimum konsantrasyona ulaşması 60 dk.) ilaın beyin kompartmanına gecikmiş distürbisyonuna bağlıdır [92,93]. Bununla birlikte ratlarda hiperaleji modelinde, intratekal uygulamadan hemen sonra etkisinin görüldüğü gösterilmiştir, bu da muhtemelen antikonvülzan ve analjezik etkinin farklı mekanizmaları olduğundandır [82,84].

Çok iyi bilinmektedir ki, GABA beyine major inhibitör nörotransmitter olarak görev yapmakta ve GABA sinapslarının hasarı nöbete yol açmaktadır. GABA üzerinden etkinliği olan pek çok ilaç epilepside kullanılmaktadır. GABA ve gabapentinin kimyasal yapısal benzerliği, fonksiyonel ilişkiyi de akla getirmektedir.

İn vitro ve in vivo çalışmalarda, gabapentinin GAD aktivitesini arttırdığı gösterilmiştir. Bu da beyin dokusunda GABA' nın glutamattan sentezini arttırmaktadır [94,95]. Bununla birlikte, GABA nöronal dokudan, Ca^{++} bağımlı ya da bağımsız mekanizmalarla salınabilmektedir [96,97].

Glutamat agonistleri ile indüklenen nöbetler gabapentin ile önlenemese de, yüksek doz kullanım ile nöbetler önemli ölçüde geciktirilmekte, bu da gabapentinin glutamaterjik sinapslarla etkileştiğini düşündürmektedir [77,98]. İn vitro yapılan bir çalışmada, gabapentin tedavisi ile nöral hücre ölümünün engellendiği gösterilmiş [87]. Nöronal ölümün azalması, glutamat reseptörünün AMPA tipinin selektif antagonize edilmesine bağlanmış. Gabapentinin protektif etkisi glutamat metabolizmasıyla ilişkilidir. ALS' nin transgenik fare modeli ile yapılan çalışmalar göstermektedir ki, yüksek doz, kronik gabapentin tedavisi, önemli ölçüde paralizi ve ölümü geciktirmektedir [99,100].

Yapılan bir çalışmada, gabapentinin nöroprotektif etkisinde iki hipotez sunulmuştur [101]. Beyin dokusunda glutamat sentezi için bir yolak, alfa-ketoglutaratın, branched-chain aminoasitlerden (lösin, izolösin, valin) branched-chain aminotransferaz enzimiyle (BCAA-T) transaminasyonudur. Gabapentin BCAA-T' in kompetatif inhibitörüdür. Gabapentin, beyin sitozolünde bulunan BCAA-T' in isoform (nöronal form)' una selektif etkiliyken, mitokondrial BCAA-T' a etkisi minimaldir [102]. Gabapentin in vivo olarak BCAA-T' in etkisini önemli oranda inhibe ederek, glutamatın sitozolik konsantrasyonunu düşürmektedir, bu da glutamata bağımlı hücre ölümünü azaltmaktadır. Rat beyninde, NMR spektroskopisi ile, gabapentin tedavisi ile glutamatın %20 oranında azaldığı gösterilmiştir [103]. Gabapentin sonrası, L-lösin'den glutamat sentezi in vivo olarak da gösterilmiştir.

İn vitro çalışmalarda, yüksek doz gabapentin, bir katabolik enzim olan glutamat dehidrogenazın aktivitesini stimüle etmektedir [104]. Bazı çalışmalar desteklemektedir ki bu aktivite in vivo olarak ta olasıdır [105].

İzole hipokampal dokuda in vitro olarak, gabapentin, glutamat ve GABA' nın metabolik prekürsörü olan glutaminin de dokudaki miktarını düşürmektedir [106]. Bu da glutamat sentezinin azalmasıyla ilişkili olabilir.

Oral gabapentinin yüksek dozlarda kullanımı, farmakokinetik kısıtlamalar nedeniyle sınırlıdır [108]. Bu küçük, aminoaside benzer molekülün absorpsiyonu kısıtlı olup, kanda yarılanma ömrü kısadır. Bu sebeplerle kararsız bir biyoyararlanım ve önceden tahmin edilemeyen kan seviyesi problemleri mevcuttur [89].

Sonuç olarak, gabapentinin hücrel ve moleküler aktivitesi konusunda çok sayıda çalışma yapılmasına rağmen halen tam olarak bilgi sahibi değiliz. Gabapentin glutamat, glutamin veya GABA' nın metabolizma veya konsantrasyonu üzerine etki etmektedir. Bazı sonuçlar voltaj bağımlı Ca^{++} kanalları subtipleri ile ilişkisini göstermiş. Bundan sonra yapılacak yeni çalışmalar, potansiyel etki mekanizmaları ile ilgili daha fazla bilgi sahibi olmamızı sağlayacaktır.

GEREÇLER VE YÖNTEM

II. 1. DENEY GRUBU

Bu çalışma Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Deneysel Araştırma Merkezinde yapıldı. Toplam 24 adet, ortalama ağırlığı 2,5 ile 3,0 kg olan erkek sağlıklı Yeni Zellenda türü beyaz tavşan, n=6 olacak şekilde 4 grup oluşturulmak üzere Gazi Üniversitesi deney hayvanları etik kurulundan alınan onayla denek olarak seçildi.

Grup 1 - Kontrol (n=6): Sadece abdominal cerrahiye maruz kalan grup

Grup 2- İskemi-Reperfüzyon (İ/R) (n=6): Tedavi yapılmayan post-iskemik spinal kord grubu

Grup 3- Düşük Doz Tedavi (dT) (n=6): 30mg/kg gabapentin verilen post-iskemik spinal kord grubu

Grup 4- Yüksek Doz Tedavi (yT) (n=6): 200mg/kg gabapentin verilen post-iskemik spinal kord grubu

Kontrol grubu deneklere normal cerrahi prosedür uygulanırken klemp uygulanmadı. İskemi-reperfüzyon ve tedavi gruplarına cerrahi prosedür ve klemp uygulandı. Aortik oklüzyon için 50gr kapanma basıncı olan klipler kullanıldı (YAŞARGİL FE 693). Denekler cerrahi takiben yaklaşık iki saat süren anesteziden uyanma periyodu sonrası normal olarak beslenmelerine izin verildi. Nörojenik mesane gelişen deneklere günde en az iki kez crede manevrası uygulanarak mesanelerinin boşaltılması sağlandı. Mesanesi crede manevrası ile boşaltılmayan deneklere silikon lumboperitoneal shunt kateterinden hazırlanan sondalarla trans üretral boşaltma uygulandı. Deneklerin kan ve doku örnekleri cerrahi prosedürü takiben 48 saatlik takip sonrasında alındı.

II. 2. ANESTEZİ VE MONİTORİZASYON

Tüm deneklerde anestezi, ketamin HCL 50mg / kg ve xylazin 5mg / kg ile intramusküler olarak uygulandı. Gerekğinde doz ketamin 25 (mg/kg) ve xylazin (5 mg/kg) kokteyli olarak tekrarlandı. Anestezi süresince denekler solunum desteğine ihtiyaç duymadan spontan solunumda izlendiler.

II. 3. İSTATİSTİKSEL ANALİZ

Gruplar arası ortalamaları karşılaştırırken kullanılacak olan bağımsız örneklem t testinin varsayımlarını kontrol etmek açısından değişkenlerin dağılımının normal dağılıma yaklaştığı Q-Q ve P-P grafikleriyle test edilmiştir. Sonuçlar, değişkenlerin dağılımının normale yakın olduğunu göstermektedir. Levene's testi sonuçlarına göre eşit varyanslar veya eşit olmayan varyanslar varsayımı altında bağımsız çift örneklem t testinde değerlendirildi. Yapılan analizler Windows için spss istatistik programında değerlendirildi. Tedavi ve kontrol grupları sonuçları arasında anlamlı farkın olmadığına yönelik kurulan H_0 hipotezi $p>0.05$ ' de kabul edildi.

II. 4. CERRAHİ TEKNİK

Denekler anesteziyi takiben supin pozisyonda steril sahada operasyona alındı. Batın traş edildikten sonra %10 povidon iyot solüsyonuyla dezenfeksiyon sonrası steril örtüler örtülüp orta hat laparotomi yapıldı. Bağırsaklar sağa devrilip retroperitoneal bölgeye ulaşıldı. Cerrahi mikroskop altında mikrocerrahi yöntemle abdominal aorta, sol renal arter çıkışından yaklaşık 1 cm inferiora ve bifurkasyondan yaklaşık 1 cm superiore doğru çevre dokulardan diseke edilerek çepeçevre döndü. Aort oklüzyonundan 5 dk. önce intravenöz uygulanan 150 U/kg heparin ile antikoagülasyon sağlandı. Kontrol grubu dışındaki deneklere, distale ve proksimale aortik klemp uygulandı (Resim 1, 2). 30 dk. sonra İ/R, dT ve yT gruplarının klempleri kaldırıldı, distal aortada pulsatil basınç yeniden görüldü. dT grubuna

30mg/kg, yT grubuna 200mg/kg dozunda gabapentin %0.9 NaCl solüsyonu ile karıştırılarak intraperitoneal olarak verildi. Kanama kontrolünü takiben batın kasları ve cilt iki kat olarak 3/0 ipek sütür materyali ile kapatıldı.



Resim 1: Bifurkasyonun proksimaline klipaj.



Resim 2: Renal arter çıkışı distalinde klipaj.

II. 5. FİZYOLOJİK PARAMETRELER

Nörolojik değerlendirme, reperfüzyonu izleyen 6. 24. ve 48. saatlerde arka bacakların motor fonksiyonları, uygulanan tedaviyi bilmeyen bir araştırmacı tarafından, Tarlov kriterlerine göre (109) değerlendirildi.

TARLOV SKALASI:

- 0 alt ekstremitede hareket yok (tam parapleji)
- 1 hafif hareket
- 2 yardımla oturabiliyor
- 3 tek başına oturabiliyor
- 4 yürüyebiliyor ancak normal değil
- 5 normal yürüyebiliyor

II. 6. DOKU ve KAN ÖRNEKLERİNİN ALINMASI

Reperfüzyon sonrası 48. saatte yüksek doz tiyopental (120 mg/kg intraperitoneal) anestezisi altında önce batına eski insizyonda girildi ve vena kava inferior bulunarak 10 cc kan örneği alındı. Sonra prone pozisyonuna getirilerek torakolumbosakral orta hat cilt insizyonu yapıp paravertebral adeleler laterallere sıyrıldı ve torakolomber bileşkeden sakral segmente kadar total laminektomi yapılarak tüm posterior vertebral elemanlar çıkarıldı. Sonra rootlar kesildi ve spinal kord aynı sınırlardan (L2-S1) kesilerek çıkartıldı. Çıkarılan kord bistüri ile L5 düzeyinden transvers olarak kesilerek iki parçaya bölündü. L2-L5 kord segmenti biyokimyasal inceleme için alimünyum folyoya sarılıp kodlandıktan sonra sıvı azot içine atıldı. L5-S1 segmenti ise sakral kısmı 5/0 ipek iplik ile bağlanmak suretiyle işaretlendikten sonra histopatolojik inceleme için %10'luk fosfat ile tamponlanmış formaldehit solüsyonuna konuldu.



Resim 3: Lumbosakral kordun çıkarılmış görünümü

II. 7. HİSTOPATOLOJİK DEĞERLENDİRME

Doku Takibi ve Hematoksilen-Eozin Boyama

Medulla spinalis segmentleri %10'luk nötral formaldehit solüsyonunda 72 saat süreyle tespit edildi. Akar suda 1 gece yıkanan dokular artan etil alkol gradiyent serilerinden geçirilerek sedir yağında şeffaflandırıldılar. Ardından ksilol ve parafin serilerinden geçirilen dokular parafin blok haline getirildiler.

Elde edilen parafin bloklardan 5 mikron kalınlığında kesitler alınarak hematoksilen eozin ile boyandı. Kesitler mikroskop altında değişik büyültmelerde incelenerek değerlendirildi.

Her gruba ait kesitlerde ön boynuzda bulunan randomize seçilen 10 nöron değerlendirilmeye alındı.

Değerlendirmede;

Nöronlar: Medulla spinalis ön boynuza ait substansia grisea da bulunan multipolar özellikte, bazofilik sitoplazmalı, Nissl cisimcikleri içeren, ökromatik çekirdekli nöronlar normal yapılı nöronlar olarak değerlendirildi. Medulla spinalis ön boynuzuna ait substansia grisea da bulunan multipolar özelliğini yitirmiş, genellikle triangular şekilli, Nissl cisimciklerini yitirmiş, eozinofilik sitoplazmalı nöronlar ise hasarlı nöron olarak değerlendirildi.

Aksonlar: Medulla spinalis substansia albasında yer alan, myelin kılıfla çerelenmiş aksonlar incelendi. İskemik hasar sonucu akson yapısında meydana gelen dejenerasyon, şişme ve vakuolizasyon, şiddet ve yoğunluklarına göre derecelendirdi.

Buna göre;

G-0: Normal akson yapısı

G-1: Aksonlarda orta dereceli şişme ve vakuolizasyon

G-2: Aksonlarda ileri derecede şişme, dejenerasyon ve vakuolizasyon

Olmak üzere üç grupta değerlendirildi.

Astrosit ve mikrogliyal hücre infiltrasyonu hücre yoğunluğuna göre değerlendirildi. Yoğunluğun derecesi +1, +2, +3, +4 olarak gösterildi.

Tüm değerlendirme bulguları birleştirilerek spinal korddaki hasar 3 grade de değerlendirildi.

Grade 1: Normal histolojik görünüm

Grade 2: Orta derecede hasar

Grade 3: İleri derecede hasar

İmmünohistokimyasal Boyama ve Değerlendirme

İmmünohistokimyasal Yöntem

Parafin bloklara gömülen doku kesitleri indirekt immünohistokimya yöntemi kullanılarak, 5 mikron kalınlığındaki kesitler poli-lizinli lamlara alınarak etüvde ve ksilolde deparafinize ve azalan alkol gradiyentinde rehidrate edilerek distile suya kadar indirgendiler. Ardından %10 0.1 M Citrate tampon solüsyonunda, maskelenen antijenleri açığa çıkarmak amacıyla yüksek dereceli mikrodalga fırında 20 dakika süreyle, “retrieval” aşamasına alındılar. Oda ısısında soğuyan dokular distile suda yıkandıktan sonra 3 kez 5'er dakika tuzlu fosfat tamponunda (PBS= Phosphate Buffer Saline) bekletildiler. Bu aşamada dokuların çevresi hidrofobik kalemle (Super PAP Pen, PN IM3580, Immunotech, Beckman Coulter Company, Marseille Cedex 9, France) sınırlandırıldı ve ardından endojen peroksidaz aktivitesini ortadan kaldırmak için dokular 15 dk süreyle %3' lük hidrojen peroksitte inkübe edildiler. PBS ile yıkanan dokular Ultra V blokta 5 dk tutulduktan sonra 1: 200 oranında dilüe edilmiş (Large Volume UltraAb Diluent, TA-125-UD, Thermo Scientific, Fremont, CA, USA) Caspase-3 primer antikoru (Cat. No:RB-1197 -P, Thermo Scientific, Fremont, CA, USA) ile nemlendirilmiş chamber' da, oda ısısında, 1 saat inkübe edildiler. Tekrar PBS ile yıkanan dokulara biotinile sekonder antikor (Biotinylated Goat Anti-Polyvalent, TP-125-BN, Thermo Scientific, Fremont, CA, USA) 15 dk. süreyle

uygulandı. Takiben PBS de yıkanan dokulara 15 dk “streptavidin peroksidaz” (Streptavidin Peroxidase, TS-125-HR, Thermo Scientific, Fremont, CA, USA) ve yeniden PBS uygulandı. Reaksiyonun görünür hale gelmesi için AEC kromojen (AEC Substrate System TA-125-HA, Thermo Scientific, Fremont, CA, USA) 10 dk. uygulandıktan sonra PBS’ de yıkanan dokulara 2 dk. “Mayer’s hematoksisilen” ile zıt boyama uygulandı. Akan musluk suyunda yıkanan dokular su bazlı yapıştırıcı ile kapatıldı. Değerlendirmeler bord sınavı başarı belgeli histolog tarafından Leica DMI 4000 B (Leica, Wetzlar, Germany) imaj analizerli fotoışık mikroskopta değerlendirildi.

İmmünohistokimyasal Değerlendirme ve Skorlama

Dokularda mikroskopik incelemede ekspresyonunun miktarının nicelik olarak belirtilmesi için büyültmede pozitif olan hücrelerin ekspresyon yoğunluğu ve incelenen kesitlerde ekspresyon yaygınlığı göz önüne alındı.

Bunun için Hscore uygulandı. Kişisel farklılıkları ortadan kaldırmak amacıyla tüm dokular tek bir histopatolog tarafından çift kör yöntemiyle değerlendirildi. Daha önceden McCarty ve ark. tarafından uygulanan immünreaktivitenin yoğunluğu ve özgün boyanmanın yaygınlığı temeline dayanan HScore (histological score) kantitatif değerlendirme yöntem, kullanıldı [194]. HScore değeri pozitif boyanmış hücrelerin toplam yüzdesinin boyanma yoğunluğunun 1 fazlasıyla çarpımından elde edilmektedir.

$$HSCORE = \sum P_i (I+1)$$

I: boyanma yoğunluğu (0=boyanma yok, 1=hafif, 2=orta, and 3=yoğun, kuvvetli)

P_i: her yoğunluktaki boyanmış hücre yüzdesi

II. 8. BİYOKİMYASAL DEĞERLENDİRME

Kullanılan Aletler

- Homojenizatör (Virtis-Virtishear, The virtis Company, INC. USA)
- Hassas terazi (Schimadzu, Libror AEG 220)
- Santrifüj (Damon IEC, B-20A Hermle Z 323 K, soğutmalı Germany)
- Spektrofotometre BLOKIT EL X 800 Bioelisa Reader
- Spektrofotometre (Schimadzu UV 1601)
- Vortex (Heidolph Reax 2000)
- Benmari (Heto Maxi-Shake)
- Derin dondurucu (Sanyo CFC Free Japan)
- pH-metre (Nel Elektronik) (Nel)
- Santrifüj (Hermle Z 380 K)

Kullanılan Kimyasal Maddeler

EDTA, asetik asit, TCA, KH_2PO_4 , K_2HPO_4 , Na_2CO_3 , CuCl_2 , $(\text{NH}_4)_2\text{SO}_4$, NaOH , $\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$, HCl , NaK tartarat, tris, etanol, kloroform Merck firmasından sağlandı.

5,5' ditiyobis 2-nitrobenzoik asit (DTNB), sığır serum albumin (BSA), ksantin, ksantin oksidaz, tiyobarbitürik asit (TBA), $\text{Na}_2\text{HPO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$, KI, nitroblue tetrazolium (NBT), sodyum sitrat, Kloramin T, Folin Ciocalteu fenol reaktifi Sigma firmasından sağlandı.

Yöntemlerin Uygulanması

Spinal Kord Dokusu TBARS Düzeyinin Ölçülmesi

Spinal kord dokusunda lipid peroksidasyon düzeyi tiyobarbitürik asit reaktif madde oluşumu yöntemi ile çalışıldı [156]. Doku örnekleri homojenizatör ile soğuk trikloroasetik asit (TCA) (1 g doku + 9 ml % 10'luk TCA) içinde buzlu ortamda homojenize edildi. Daha sonra 15 dakika süreyle 4.000 rpm'de santrifüj edildi ve süpernatant alınarak 4.000 rpm'de 8 dakika tekrar santrifüj edildi. Örnekten 750 µl alınarak üzerine 750 µl % 0.67'lik tiobarbitürik asit (TBA) eklendi. Daha sonra örnekler 100°C'de kaynayan su banyosunda 15 dakika bekletildi. Daha sonra soğutularak 4.000 rpm'de santrifüj edildi. Süpernatant alınarak her bir örneğin

absorbansı 532 nm’de tayin edildi. Spinal kord lipid peroksidasyon düzeyi $1.56 \times 10^5 \text{ M}^{-1} \text{ cm}^{-1}$ katsayısı kullanılarak malondialdehit (MDA) eşdeğeri olarak ifade edildi.

Spinal Kord Dokusu Glutasyon Düzeyinin Ölçülmesi

Spinal kord dokusunda glutasyon (GSH) tayini için modifiye Ellman yöntemi kullanıldı [157]. Lipid peroksidasyonunda anlatıldığı şekilde spinal kord dokuları homojenize edilip santrifüj edildikten sonra, 2 hacim süpernatant, 8 hacim 0.3 M $\text{Na}_2\text{HPO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ ve 1 hacim ditiyobisnitrobenzoat (0.4 mg/ml % 1’lik sodyum sitrat) çözeltisi ile karıştırıldı. Örnekler oda ısısında 5-10 dakika inkübasyona bırakıldı. Daha sonra spektrofotometrede karışımın 412 nm dalga boyunda absorbansı ölçüldü ve glutasyon düzeyleri $13.600 \text{ M}^{-1} \text{ cm}^{-1}$ katsayısı kullanılarak hesaplandı.

Spinal Kord Dokusu Süperoksit Dismutaz Aktivitesinin Ölçülmesi

SOD enzim aktivitesi Sun ve arkadaşlarının modifiye ettiği spektrofotometrik yöntemle ölçülmüştür [158]. Bu metodun prensibi nitroblue tetrazolium (NBT)’ un süperoksit üreticisi olan ksantin-ksantin oksidaz sistemi tarafında indirgenmesi esasına dayanmaktadır. Süperoksit dismutaz aktivitesi ünite/mg doku proteini olarak ifade edildi.

Reaktifler

- 3mmol/L stok ksantin çözeltisi
- 0.6 mol/L EDTA
- 150 mmol/L NBT (nitroblue tetrazolium)
- 400 mmol/L Na_2CO_3
- 1 g/L BSA (sığır serum albumini)
- 0.8 mmol/L CuCl_2
- 2 M $(\text{NH}_4)_2\text{SO}_4$
- Ksantin oksidaz 16.66 Ü/ml

Deneyin Yapılışı

Distile su ile %10 (w/v) homojenize edilen doku 5.000 g’de 30 dakika $+4^\circ\text{C}$ ’ de santrifüj edilip süpernatant alındı. 500 µl kloroform etanol çözeltisi üzerine süpernatandan 500 µl eklenip, vortekslendi. Daha sonra 5.000 g’de 2 saat $+4^\circ\text{C}$ ’de

santrifüj edilip süpernatant alındı. Reaktif karışımı hazırlandıktan sonra, 100 µl süpernatant 2.85 µl reaktif karışımı ve 50 µl ksantin oksidaz enzim çözeltisi eklendikten sonra karışım vortekslendi. Oda sıcaklığında (25°C) 20 dakika inkübasyondan sonra üzerine 1 ml CuCl₂ eklenerek 560 nm dalga boyunda spektrofotometrik ölçüm yapıldı.

$$\% \text{ inhibisyon} = \frac{\text{Kör Absorbansı} - \text{Numune Absorbansı}}{\text{Kör Absorbansı}} \times 100$$

Kör Absorbansı

% 50 inhibisyonu 1 Ü aktivitenin sağladığı düşünülerek hesaplandı. Süpernatandan da Lowry metodu ile protein tayini yapılarak süperoksit dismutaz aktivitesi Ü/mg protein olarak verildi [159].

Lowry Protein Tayini

Doku protein düzeyleri sığır serum albumini (BSA)'nın standart olarak kullanıldığı Lowry yöntemine göre ölçüldü [159].

Reaktifler

- BSA (sığır serum albumini): 1 mg/ml
- Alkalen reaktif: 0.1 N NaOH içinde % 2'lik Na₂CO₃:32 kısım
NaK tartarat: % 2: 1 kısım
CuSO₄5H₂O: % 1: 1 kısım
- Folin Ciocalteu fenol reaktifi: 1/1 oranında distile su ile seyreltilir.

Deneyin Yapılışı

Her bir numune tüpüne 20 µl süpernatant, 80 µl distile su, 2 ml alkalen reaktif eklenip, karıştırıldı. Tüpler oda ısısında, karanlıkta 15 dakika inkübe edildikten sonra, 0.2 ml Folin Ciocalteu's fenol reaktifi eklenip, karıştırıldı. Tüpler oda ısısında, karanlıkta 1 saat inkübe edildi. 750 nm'de köre karşı absorbans ölçüldü. BSA'nın ölçülen absorbansı, standart olarak kullanıldı.

Hesaplama

Protein Miktarı= (Numune absorbansı/Standart absorbansı) x Standart Konsantrasyonu

Sonuçlar mg/ml cinsinden verilir.

Plazma SOD Aktivitesinin Ölçülmesi

500 µl kloroform etanol çözeltisi üzerine 500 µl plazma eklenip, vortekslendi. Daha sonra 5.000 g'de 2 saat +4°C'de santrifüj edilip süpernatant alındı. Reaktif karışımı hazırlandıktan sonra, 100 µl süpernatant 2.85 µl reaktif karışımı ve 50 µl ksantin oksidaz enzim çözeltisi eklendikten sonra karışım vortekslendi. Oda sıcaklığında (25°C) 20 dakika inkübasyondan sonra üzerine 1 ml CuCl₂ eklenerek 560 nm dalga boyunda spektrofotometrik ölçüm yapıldı [158]. Süperoksit dismutaz aktivitesi Ü/ml olarak verildi.

Spinal Kord Dokusu AOPP Düzeyinin Ölçülmesi

Doku AOPP (ileri düzey oksidasyon protein ürünleri) Witko-Sarsat ve arkadaşlarının tanımladığı spektrofotometrik yöntemle ölçülmüştür [160].

Reaktifler

- 20 mM Tris-HCl (pH=7.4)
- 20 mM PBS (fosfat tampon solüsyonu, pH=7.4)
- 1.16 M KI (potasyum iyodür)
- Asetik asit % 100
- Kloramin T (0-100 µM arasındaki konsantrasyonlarda standart olarak hazırlandı).

Deneyin Yapılışı

20 mM Tris-HCl (pH=7.4) ile % 20 (w/v) homojenize edilen doku 5.000 g'de 10 dakika +4°C'de santrifüj edilip süpernatant alındı. 200 µl süpernatant 1:5 oranında PBS ile dilue edildi. Üzerine 10 µl KI ve 20 µl asetik asit eklenerek numuneler vortekslendi ve 340 nm absorbanda PBS'ye karşı spektrofotometrik ölçüm yapıldı. 0-100 µM Kloramin T standartları numune gibi çalışıldı. Sonuçlar standart eğriden

hesaplanarak, süpernatandan da Lowry metodu ile protein tayini yapılarak AOPP düzeyi nmol/mg protein olarak verildi [159].

Plazma AOPP Düzeyinin Ölçülmesi

200 µl plazma 1:5 oranında fosfat tampon solüsyonu (PBS) ile dilue edildi. Üzerine 10 µl KI ve 20 µl asetik asit eklenerek numuneler vortekslendi ve 340 nm absorbansda PBS'ye karşı spektrofotometrik ölçüm yapıldı. 0-100 µM Kloramin T standartları numune gibi çalışıldı. Sonuçlar standart eğriden hesaplanarak, µmol/L olarak verildi [160].

Spinal Kord Dokusu ve Plazmada Nitrik Oksit Düzeyinin Ölçülmesi

Doku ve plazma NO' un göstergesi olarak nitrit+nitrat (NO) düzeyleri tayininde modifiye Griess yöntemi kullanıldı [161,162].

Plazmaların Hazırlanması

Plazma örneklerini deproteinize edilmek üzere; 0.25 ml plazma üzerine 0.25 ml 0.3M NaOH eklenerek oda ısısında 5 dakika inkübe edildi. Üzerine 0.25 ml % 10'luk ZnSO₄ konularak vorteks ile karıştırıldı. Karışım +4°C 14.000 rpm'de 5 dakika santrifüj edildi. Alınan süpernatantlar tekrar +4°C 14.000 rpm'de 5 dakika santrifüj edildi.

Dokuların Hazırlanması

Spinal kord dokusunda NO miktarı Griess metodu ile çalışıldı. Bunun için alınan doku beş katı hacimde PBS eklenerek homojenize edildi. PBS Çözeltisi için; 8 g NaCl, 0,2 g KCl, 0,92 g (Na₂HPO₄, 0,2 g KH₂PO₄; 1 lt suda çözüldü, pH=7,4 olacak şekilde ayarlandı). 2.000 RCF' de +4°C'de 5 dakika santrifüj edildi. Sonra üzerine 250 µl 0,3 N NaOH ilave edilerek oda ısısında 5 dakika inkübasyona bırakıldı. 250

μl % 10'luk ZnSO_4 ilave edilip, vortekslendi. 3.000 RCF'de $+4^\circ\text{C}$ 'de 20 dakika santrifüj edildi. 500 μl süpernatant 14.000 rpm'de $+4^\circ\text{C}$ 'de 5 dakika santrifüj edildi.

Plazma ve spinal kord dokusunda NO miktarını belirlemek için, 1 birim VaCl_3 (400 mg VaCl_3 tartılır, 1 M HCl çözeltisi ile 50 ml'ye tamamlanarak karıştırılır). 0,5 birim sülfanilamid (2 gr Sülfanilamid tartılır, 100 ml olacak şekilde % 5'lik HCl çözeltisinde çözülür) 0,5 birim N-(1-Naphthyl) Ethyl-Enediamine (NEED) karışımı (100 mg NEED tartıldı, 100 ml olacak şekilde deiyonize su içerisinde çözüldü) karıştırılıp, 37°C 'de 30 dakika inkübe edildikten sonra Elisa okuyucuda 540 nm dalga boyunda okundu. NO miktarı hazırlanan standart çözeltiye göre hesaplandı.

Plazmada Sülfidril Bileşiklerinin Düzeyinin Ölçümü

500 μl plazma alındı. 1000 μl Tris/Etilendiamin tetraasetik asit (EDTA) / NaDS (Na dedusülfat) eklenip vorteks ile karıştırıldı. 3 dakika oda ısısında bekletildikten sonra 3 dakika 10.000 g'de santrifüj edildi. Süpernatant alındı. 40 μl ditiyonitrobenzoik asit (DTNB) eklendi. 20 dakika 37°C 'de inkübasyona bırakıldı. Elisa okuyucuda 405 nm dalga boyunda okundu (363). $(\text{abs}-0.756)/0.0136 \times 3.08$ nmol/RSH/ml şeklinde hesaplandı.

Plazmada MDA Düzeyi Ölçümü

Plazmada MDA düzeyi tiobarbitürik asit reaktif madde oluşumu yöntemi ile çalışıldı [164].

Reaktifler

- TCA 200 g/L
- TBA 6.7 g/L
- n.Butanol
- Standart: Tetraetoksipropan

Deneyin Yapılışı

0.5 ml plazma üzerine sırasıyla 2.5 ml TCA ve 1 ml TBA eklenerek vortekslendi. Tüpler 30 dakika kaynatılıp, oda sıcaklığına soğutulduktan sonra 2ml n.butanol eklenerek 3.000 g'de 5 dakika santrifüj edildi. Santrifüj sonrası üst faz alınarak spektrofotometrede n.butanole karşı 532 nm'de okundu. 5-20 nmol/ml tetraetoksipropan standartları numune gibi çalışıldı. Sonuçlar standart eğriden hesaplanarak, nmol/ml olarak verildi.

III. 1. HİSTOPATOLOJİK BULGULAR

Abdominal cerrahi yapılan kontrol grubuna ait spinal kord segmentlerinden alınan kesitler Hematoksilen-Eozin ile boyandıktan sonra çeşitli büyütmelerde incelendi. Bu grupta alınan kesitlerde normal nöronal ve aksonal yapı izlendi. Ayrıca astrosit-mikroglia (A-M) hücre infiltrasyonunun normal düzeyde olduğu dikkati çekti. Bu gruptaki hasar Grade 1 olarak değerlendirildi (Resim 4,5,6). Apoptotik değişiklikleri değerlendirmek için yapılan immünohistokimya boyamasında tutulum saptanmadı (Resim 7).

Post-iskemik spinal cerrahi grubuna ait kesilerde motor nöronlarda hasar %75 oranında gözlenirken, Nissl cisimciğinde kayıp (kromatolizis), aksonlarda yoğun vakuolar dejenerasyon, astrosit- mikroglial hücre infiltrasyonu ve ödem dikkati çekti. Bu gruptaki hasar Grade 3 olarak değerlendirildi (Resim 8,9). Caspase-3 immünohistokimya boyamasında nöron gövdelerinde ortadan kuvvetliye, nöroglial hücrelerde hafiften orta dereceye değişim gösteren immünreaktivite saptandı (Resim 10).

Düşük doz gabapentin grubundaki motor nöronların %26,6' sının hasarlı olduğu, aksonlarda hafif şişme, az boyutta vakuolizasyon ve birkaç hücreyle sınırlı astrosit-mikroglial infiltrasyon izlendi. Bu grup Grade 1 olarak değerlendirildi (Resim 11,12,13). Caspase-3 immünohistokimya boyamasında nöron gövdelerinde ve nöroglial hücrelerde hafif dereceli immünreaktivite saptandı (Resim 14).

Yüksek doz gabapentin grubundaki motor nöronların ortalama ortalama %21,6' sının hasarlı olduğu, aksonlarda hafif şişme, az boyutta vakuolizasyon ve birkaç hücreyle sınırlı astrosit-mikroglial infiltrasyon izlendi. Bu grup Grade 1 olarak değerlendirildi (Resim 15,16). Caspase-3 immünohistokimya boyamasında nöron gövdelerinde ve nöroglial hücrelerde hafif dereceli immünreaktivite saptandı (Resim 17).

Gruplar arasındaki hasarlı nöron, hasarlı akson ve astrosit-mikroglial hücre infiltrasyonu kantitatif değerleri istatistiksel olarak birbirinden anlamlı düzeyde farklı bulundu ($p < 0.05$).

Tablo 2: Kontrol grubunun histopatolojik değerlendirmesi

Denek No	Hasarlı Nöron	Hasarlı Akson	A-M Hücre İnfiltrasyonu	Caspase-3 İmmünreaktivitesi	HScore
1	0/10	G-0	+	0	0.7
2	1/10	G-0	+	0	0.7
3	0/10	G-0	+	0	0.7
4	0/10	G-0	+	0	0.8
5	1/10	G-0	+	0	0.7
6	0/10	G-0	+	1	0.7

Tablo 3: İ/R grubunun histopatolojik değerlendirmesi

Denek No	Hasarlı Nöron	Hasarlı Akson	A-M Hücre İnfiltrasyonu	Caspase-3 İmmünreaktivitesi	HScore
1	7/10	G-2	++++	3	2.8
2	7/10	G-2	+++	3	3.2
3	6/10	G-1	+++	3	2.8
4	8/10	G-2	+++	2	2.1
5	8/10	G-1	+++	2	2.1
6	9/10	G-2	+++	3	3.2

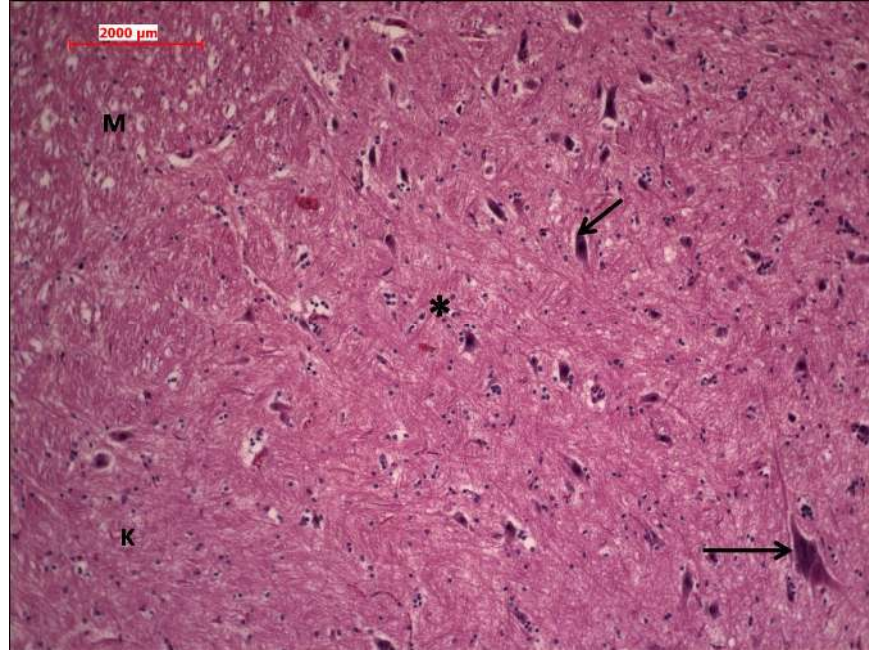
Tablo 4: dT grubunun histopatolojik değerlendirmesi

Denek No	Hasarlı Nöron	Hasarlı Akson	A-M Hücre İnfiltrasyonu	Caspase-3 İmmünreaktivitesi	HScore
1	3/10	G-1	++	1	1.4
2	2/10	G-1	++	1	1.4
3	3/10	G-1	++	2	2.1
4	2/10	G-1	++	2	2.1
5	3/10	G-0	+	1	1.4
6	3/10	G-0	++	1	1.4

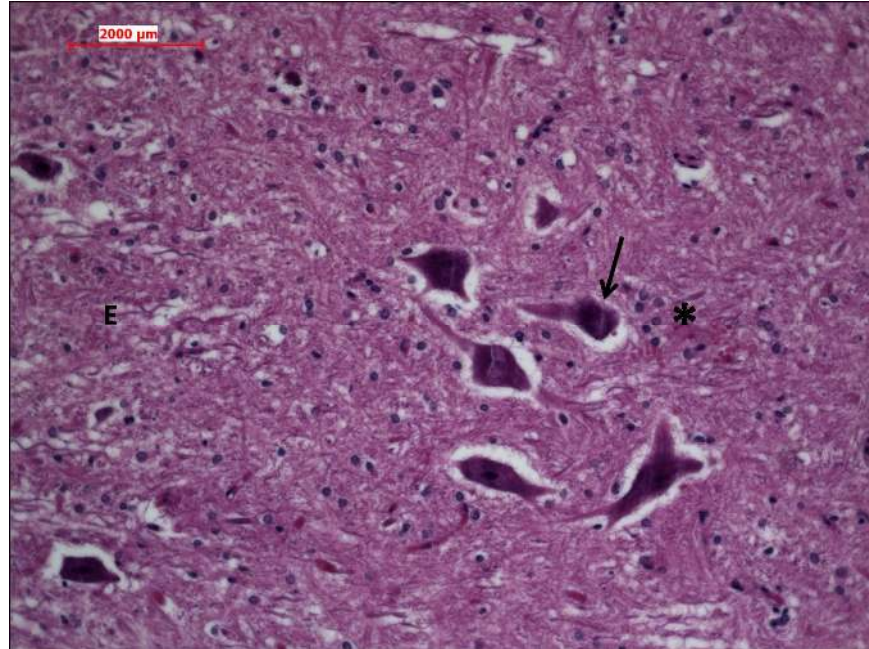
Tablo 5: yT grubunun histopatolojik değerlendirmesi

Denek No	Hasarlı Nöron	Hasarlı Akson	A-M Hücre İnfiltrasyonu	Caspase-3 İmmünreaktivitesi	HScore
1	2/10	G-1	++	1	1.4
2	3/10	G-1	++	1	1.4
3	1/10	G-0	+	1	1.4
4	2/10	G-1	++	1	1.4
5	2/10	G-0	++	2	2.1
6	3/10	G-0	+	1	1.4

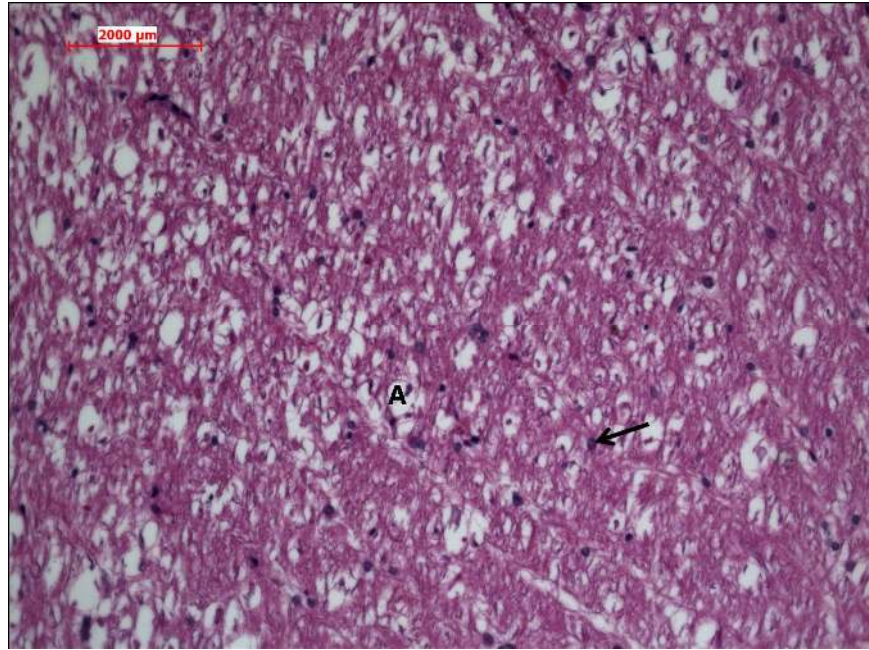
Astrosit-mikroglia hücre infiltrasyonu, hasarlı nöronlar, hasarlı aksonlar ve histolojik skorelama (HScore) açısından gruplar istatistiksel olarak değerlendirildiğinde, kontrol ve İ/R grubu, kontrol ve dT grubu, kontrol ve yT grubu, ayrıca İ/R ve dT grubu, İ/R ve yT grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ($p<0.05$), fakat dT ve yT grupları arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p>0.05$). Sonuçlar bize, gabapentinin doza bağlı olmaksızın astrosit mikroglia infiltrasyonunu, nöron hasarını ve aksonal dejenerasyonu azalttığını göstermektedir.



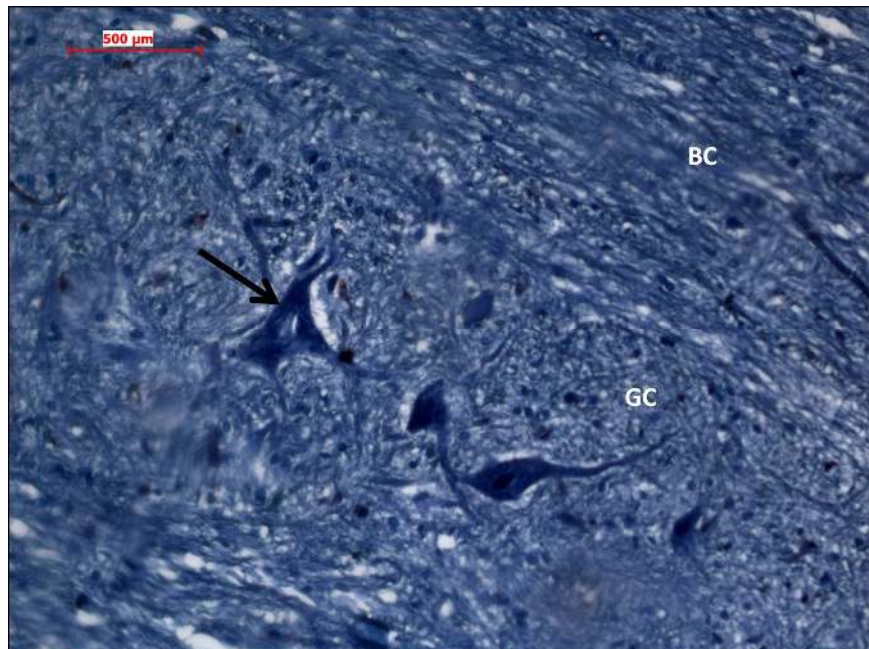
Resim 4: Kontrol grubuna ait medulla spinalis izleniyor. Gri cevher (K), beyaz cevher (M), normal yapıda nöron gövdeleri (↑), izleniyor. (Bar: 2000 μm, Hematoksilen-Eozin).



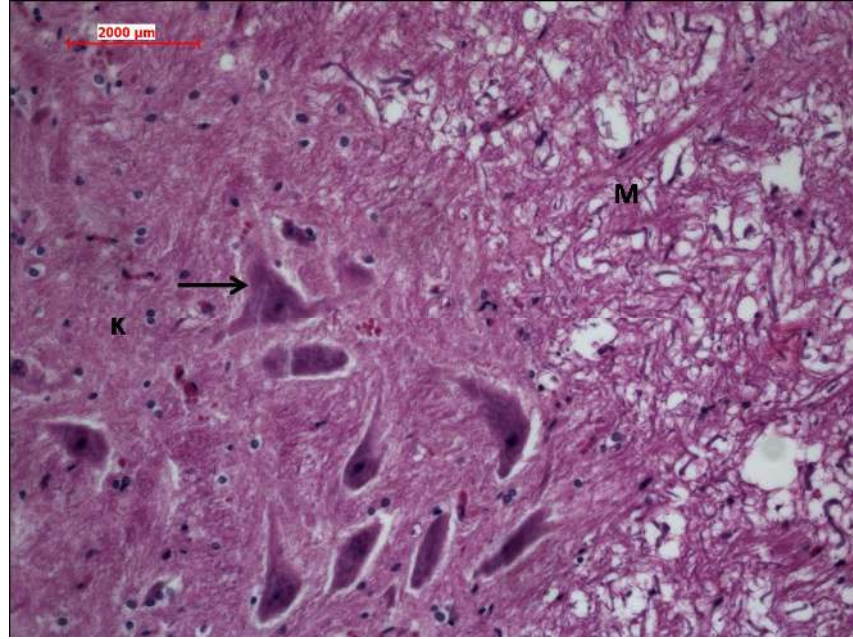
Resim 5: Kontrol grubuna ait medulla spinalis gri cevheri izleniyor. Nöron gövdeleri(↑), nöroglial hücreler (*) normal yapıda dikkati çekiyor (Bar: 2000μm, Hematoksilen-Eozin).



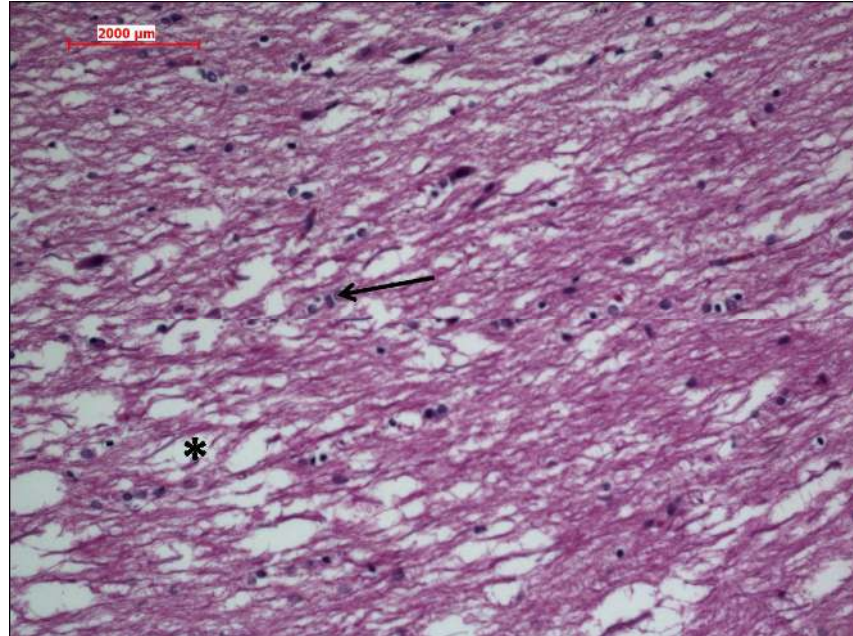
Resim 6: Kontrol grubuna ait medulla spinalis beyaz cevheri izleniyor. Aksonlar (A), nöroglial hücreler (↑) normal yapıda dikkati çekiyor (Bar: 2000 μm, Hematoksilen-Eozin).



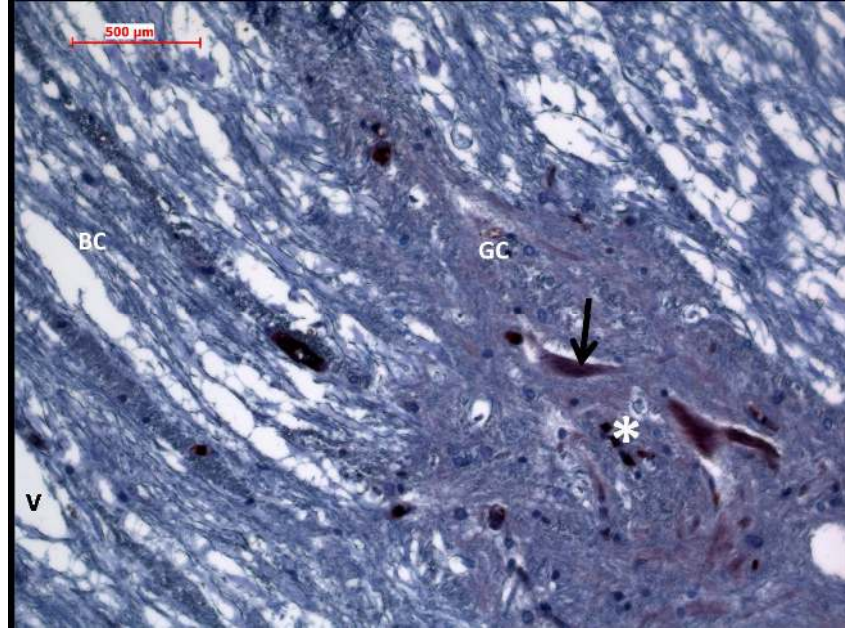
Resim 7: Kontrol grubuna ait medulla spinalis caspase-3 immünohistokimya kesitleri izleniyor. nöronlar (↑), nöroglia hücreleri (*) normal yapıda ve negatif immünreaktivite izleniyor. (Bar: 500 μm, Caspase-3 İmmünperoksidaz).



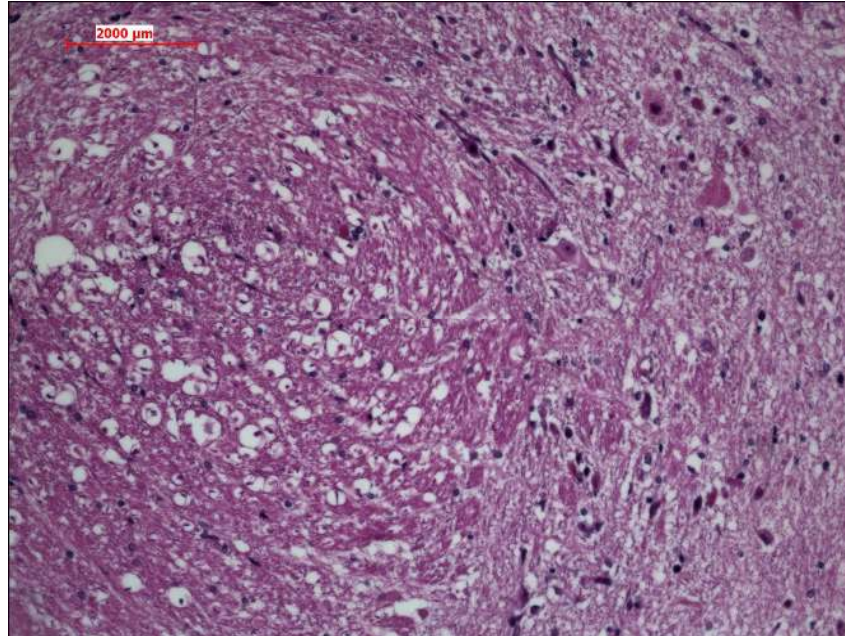
Resim 8: İ/R grubuna ait medulla spinalis izleniyor. Multipolar özelliğini, çekirdeğini ve Nissl cisimciklerini yitirmiş, eozinofilik nöronlar (↑), genişlemiş ve şişmiş aksonal yapılar (*) dikkati çekiyor (Bar: 2000 μm, Hematoksilen-Eozin).



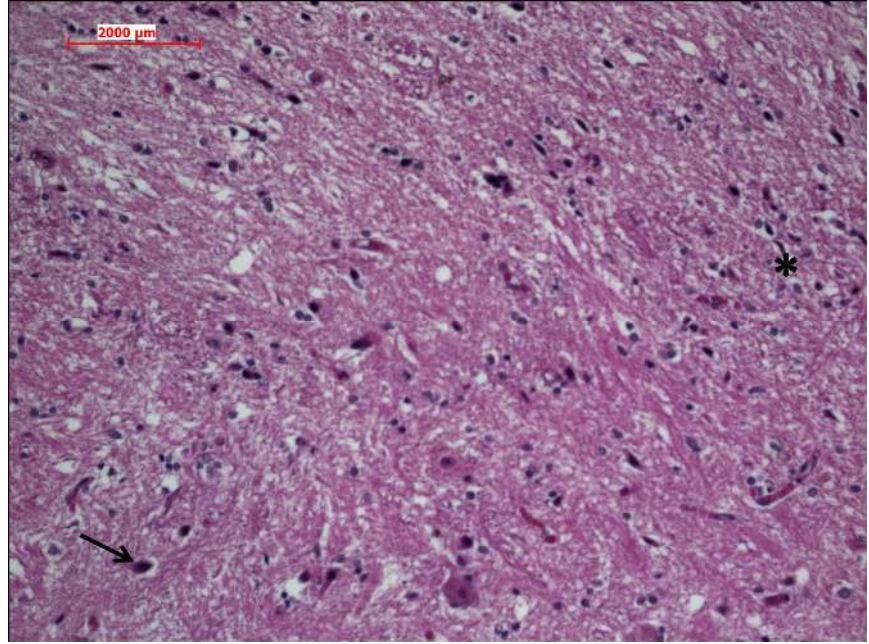
Resim 9: İ/R grubuna ait medulla spinalis beyaz cevheri izleniyor. Aksonlarda akuolizasyon ve ödem izleniyor (Bar: 2000 μm, Hematoksilen-Eozin).



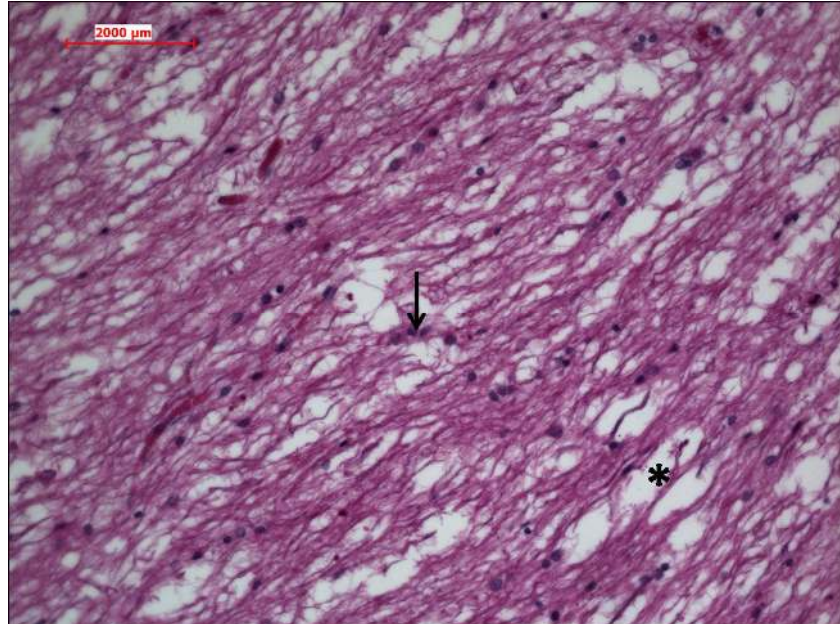
Resim 10: İ/R grubuna ait medulla spinalis caspase-3 immünohistokimya kesiti izleniyor. Nöron gövdelerinde orta kuvvetliye doğru değişen derecelerde, nöroglia hücrelerinde yer yer orta dereceli caspase-3 immünreaktivitesi dikkati çekiyor (Bar: 500 µm, Caspase-3 İmmünrepoksidaz).



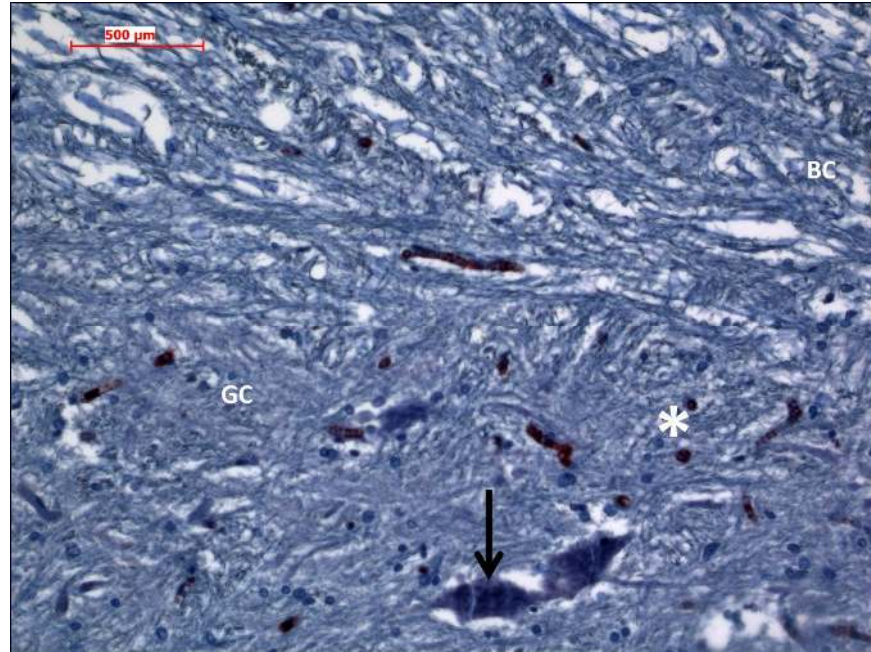
Resim 11: dT grubuna ait medulla spinalis izleniyor (Bar: 2000 µm, Hematoksilen-Eozin).



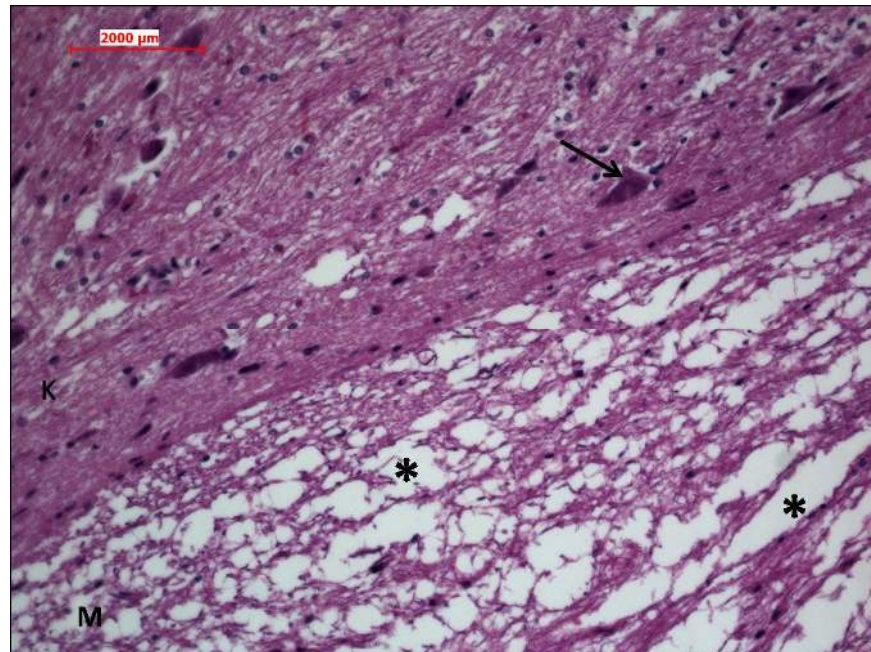
Resim 12: dT grubuna ait medulla spinalis gri cevheri izleniyor. Normal yapıda nöronlar ve Nissl cisimcikleri(*), nöroglia hücreleri (↑) izleniyor (Bar: 2000 μ m, Hematoksilen-Eozin).



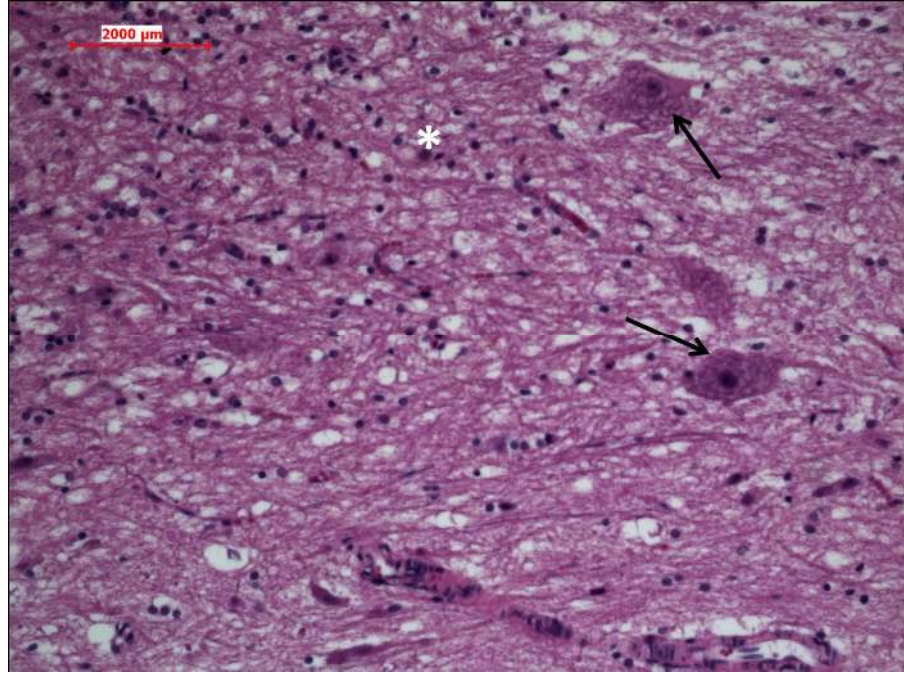
Resim 13: dT grubuna ait medulla spinalis beyaz cevheri izleniyor. Normal yapıda aksonlar(*) ve nöroglia dokusu izleniyor (Bar: 2000 μ m, Hematoksilen-Eozin).



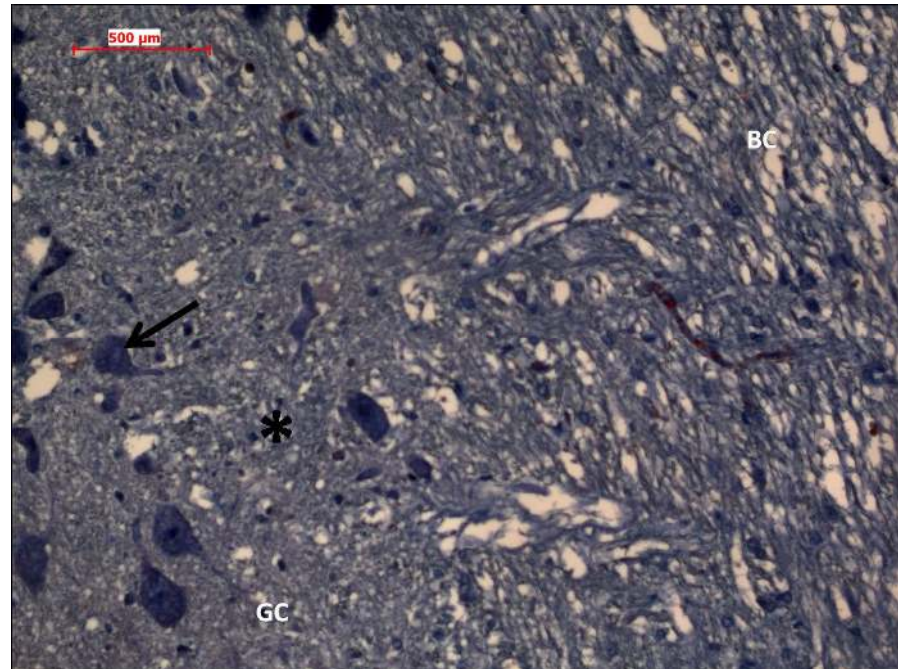
Resim 14: dT grubuna ait medulla spinalis caspase-3 immünhistokimya kesiti izleniyor. Hafif derceli nöroglial caspase3 immünreaktivitesi izleniyor (Bar: 500 µm, Caspase-3 İmmünperoksidaz).



Resim 15: yT grubuna ait medulla spinalis izleniyor. Normal yapıda nöronlar, aksonlar ve nöroglia hücreleri izleniyor (Bar: 2000 µm, Hematoksilen-Eozin).



Resim 16: yT grubuna ait medulla spinalis beyaz cevheri izleniyor. Normal yapıda aksonlar ve nöroglia hücreleri(↑) izleniyor (Bar: 2000 µm, Hematoksilen-Eozin).



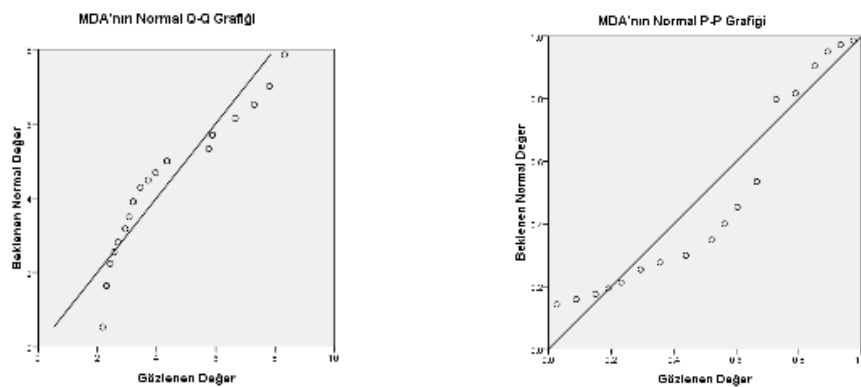
Resim 17: yT grubuna ait medulla spinalis caspase-3 immünohistokimya kesiti izleniyor. Hafif dereceli nöronal ve nöroglial caspase-3 immünreaktivitesi izleniyor (Bar: 500 µm, Caspase-3 İmmünperoksidaz).

III. 2. BİYOKİMYASAL ANALİZ SONUÇLARI

Gruplar arası ortalamaları karşılaştırırken kullanılacak olan bağımsız örneklem t testinin varsayımlarını kontrol etmek açısından değişkenlerin dağılımının normal dağılıma yaklaştığı Q-Q ve P-P grafikleriyle test edilmiştir. Sonuçlar, değişkenlerin dağılımının normale yakın olduğunu göstermektedir. Levene's testi ile gruplar arası varyans homojenitesi test edilmiş ve grupların varyans dağılımı açısından da anlamlı bir fark göstermediği görülmüştür. Bunun üzerine, gruplar arasındaki ortalama farkı bağımsız örneklem t testi ile değerlendirilmiştir.

III. 2. 1. SPİNAL KORD DOKUSUNDA MDA DÜZEYLERİ

Gruplar arası ortalamaları karşılaştırırken kullanılacak olan bağımsız örneklem t testinin varsayımlarını kontrol etmek açısından MDA' nın dağılımının normal dağılıma yaklaştığı, aşağıda gösterilen Q-Q ve P-P grafikleriyle test edilmiştir. Sonuçlar, MDA dağılımının normale yakın olduğunu göstermektedir. Levene's testi ile gruplar arası varyans homojenitesi test edilmiş ve grupların varyans dağılımı açısından da anlamlı bir fark göstermediği görülmüştür. Bunun üzerine, gruplar arasındaki ortalama farkı bağımsız örneklem t testi ile değerlendirilmiştir.



Grafik 1: MDA için Q-Q ve P-P grafikleri

Levene's testi ile gruplar arası varyans homojenitesi test edilmiş ve grupların varyans dağılımı açısından da anlamlı bir fark göstermediği görülmüştür ($p=0.222$).

Bunun üzerine, gruplar arasındaki ortalama farkı bağımsız örneklem t testi ile değerlendirilmiştir. Doku MDA düzeyleri değerlendirilmesinde kontrol grubu ile

karşılaştırıldığında İ/R grubunda spinal kord MDA düzeyleri anlamlı olarak artmış bulundu ($p=0.001$) (Tablo 6). İ/R grubundaki anlamlı MDA yüksekliği, spinal kordun İ/R hasarından etkilendiğini göstermektedir.

Tablo 6: Bağımsız örneklem t testinde kontrol grubu ile iskemi grubunun karşılaştırması

Bağımsız örneklem testi

		Varyans eşitliği için Levene's testi		ortalama eşitliği için t testi				
		F	P değeri	T	serbestlik derecesi	P değeri (2- kuyruklu)	Ort. fark	Std. hata farkı
MDA	Eşit varyanslar varsayıldı	1.692	.222	-4.539	10	.001	-3.41333	.75195

MDA ortalamaları açısından, düşük doz gabapentin ile İ/R grupları arasında $\alpha=0.05$ düzeyinde istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmuştur ($p=0.003$) (Tablo 7). Düşük doz gabapentin grubunun MDA düzeyleri İ/R grubununkinden anlamlı olarak düşük bulunurken, kontrol grubu ile benzerlik göstermiştir (Tablo 8)

Tablo 7: Bağımsız örneklem t testinde dT grubu ile İ/R grubunun karşılaştırması

Bağımsız örneklem testi

		Varyans eşitliği için Levene's testi		ortalama eşitliği için t testi				
		F	P değeri	T	serbestlik derecesi	P değeri (2- kuyruklu)	Ort. fark	Std. hata farkı
MDA	Eşit varyanslar varsayıldı	.473	.507	3.917	10	.003	3.34933	.85509

Tablo 8: Bağımsız örneklem t testinde dT grubu ile kontrol grubunun karşılaştırması**Bağımsız örneklem testi**

	Varyans eşitliği için Levene's testi		ortalama eşitliği için t testi				
	F	P değeri	T	serbestlik derecesi	P değeri (2- kuyruklu)	Ort. fark	Std. hata farkı
MDA Eşit varyanslar varsayıldı	.231	.641	-.104	10	.919	-.06400	.61631

Bu sonuç düşük doz gabapentin uygulamasının spinal kordu İ/R hasarından koruduğunu göstermektedir.

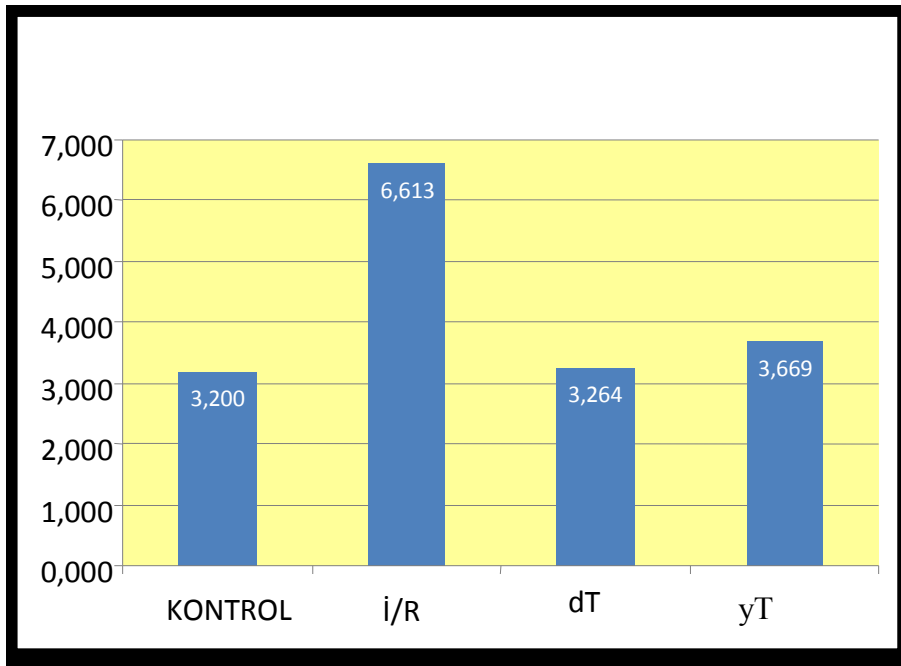
Son olarak, MDA ortalamaları açısından düşük doz gabapentin uygulanan grup ile yüksek doz gabapentin uygulanan grup karşılaştırıldığında iki grup arasında da istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır ($p=0.598$) (Tablo 9). Bu sonuçlar bize, düşük doz ve yüksek doz gabapentin uygulanmasının dokuda bulunan MDA seviyesini normal düzeye getirmekte benzer etkinliği olduğunu göstermektedir.

Tablo 9: Bağımsız örneklem t testinde dT grubu ile yT grubunun karşılaştırması**Bağımsız örneklem testi**

	Varyans eşitliği için Levene's testi		ortalama eşitliği için t testi				
	F	P değeri	T	serbestlik derecesi	P değeri (2- kuyruklu)	Ort. fark	Std. hata farkı
MDA Eşit varyanslar varsayıldı	.080	.783	-.545	10	.598	-.40533	.74374

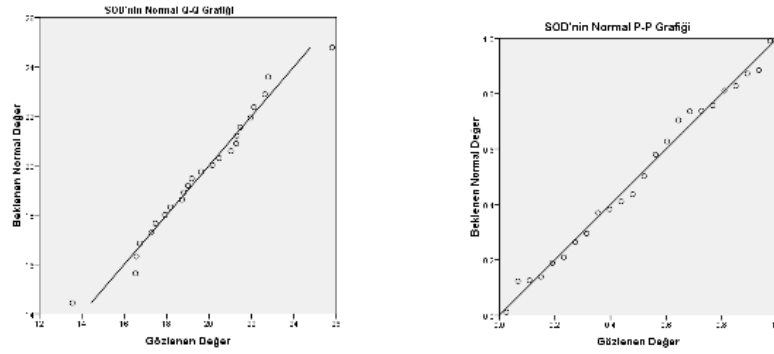
Tablo 10: Doku MDA analiz sonuçları ve ortalama değerler

MDA (nmol/g doku)	KONTROL	i/R	dT	yT
	4,352	7,808	3,200	3,200
	2,944	3,712	2,304	2,944
	2,560	8,320	5,760	5,888
	2,304	7,296	2,688	3,456
	3,968	6,656	3,200	4,352
	3,072	5,888	2,432	2,176
ORTALAMA	3,200	6,613	3,264	3,669

**Grafik 2:** Ortalama doku MDA değerleri

III. 2. 2. SPİNAL KORD DOKUSUNDA SOD DÜZEYLERİ

Gruplar arası ortalamaları karşılaştırırken kullanılacak olan bağımsız örneklem t testinin varsayımlarını kontrol etmek açısından SOD' ın dağılımının normal dağılıma yaklaştığı aşağıda gösterilen Q-Q ve P-P grafikleriyle test edilmiştir. Sonuçlar, SOD dağılımının normale yakın olduğunu göstermektedir. Levene's testi ile gruplar arası varyans homojenitesi test edilmiş ve grupların varyans dağılımı açısından da anlamlı bir fark göstermediği görülmüştür. Bunun üzerine, gruplar arasındaki ortalama farkı bağımsız örneklem t testi ile değerlendirilmiştir.



Grafik 3: SOD için Q-Q ve P-P grafikleri

Levene's testi ile gruplar arası varyans homojenitesi test edilmiş ve grupların varyans dağılımı açısından da anlamlı bir fark göstermediği görülmüştür ($p=0.3$).

Bunun üzerine, gruplar arasındaki ortalama farkı bağımsız örneklem t testi ile değerlendirilmiştir. Doku SOD düzeyleri değerlendirilmesinde kontrol grubu ile karşılaştırıldığında İ/R grubunda spinal kord SOD düzeyleri anlamlı olarak azalmış bulundu ($p=0.021$) (Tablo 11). İ/R grubundaki anlamlı SOD azlığı, spinal kordun İ/R hasarından etkilendiğini göstermektedir.

Tablo 11: Bağımsız örneklem t testinde kontrol grubu ile İ/R grubunun karşılaştırması**Bağımsız örneklem testi**

	Varyans eşitliği için Levene's testi		ortalama eşitliği için t testi				
	F	P değeri	T	serbestlik derecesi	P değeri (2-kuyruklu)	Ort. fark	Std. hata farkı
SOD Eşit varyanslar varsayıldı	1.195	.300	2.730	10	.021	3.84717	1.40904

Dokuda bulunan SOD ortalamaları açısından, düşük doz gabapentin ile İ/R grupları arasında $\alpha=0.05$ düzeyinde istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmuştur ($p=0.006$) (Tablo 12). Düşük doz gabapentin grubunun SOD düzeyleri İ/R grubununkinden anlamlı olarak artmış bulunurken, kontrol grubu ile benzerlik göstermiştir (Tablo 13).

Tablo 12: Bağımsız örneklem t testinde dT grubu ile İ/R grubunun karşılaştırması**Bağımsız örneklem testi**

	Varyans eşitliği için Levene's testi		ortalama eşitliği için t testi				
	F	P değeri	T	serbestlik derecesi	P değeri (2-kuyruklu)	Ort. fark	Std. hata farkı
SOD Eşit varyanslar varsayıldı	.215	.653	-3.468	10	.006	-4.01550	1.15803

Tablo 13: Bağımsız örneklem t testinde dT grubu ile kontrol grubunun karşılaştırması

Bağımsız örneklem testi

	Varyans eşitliği için Levene's testi		ortalama eşitliği için t testi				
	F	P değeri	T	serbestlik derecesi	P değeri (2- kuyruklu)	Ort. fark	Std. hata farkı
SOD Eşit varyanslar varsayıldı	.442	.521	-.11232	10	.913	-.16833	1.49874

Bu sonuç düşük doz gabapentin uygulamasının spinal kordu İ/R hasarından koruduğunu göstermektedir.

Son olarak, SOD ortalamaları açısından düşük doz gabapentin uygulanan grup ile yüksek doz gabapentin uygulanan grup karşılaştırıldığında iki grup arasında da istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır ($p=0.624$) (Tablo 14) . Bu sonuçlar bize, düşük doz ve yüksek doz gabapentin uygulanmasının dokuda bulunan SOD seviyesini normal düzeye getirmekte benzer etkinliği olduğunu göstermektedir.

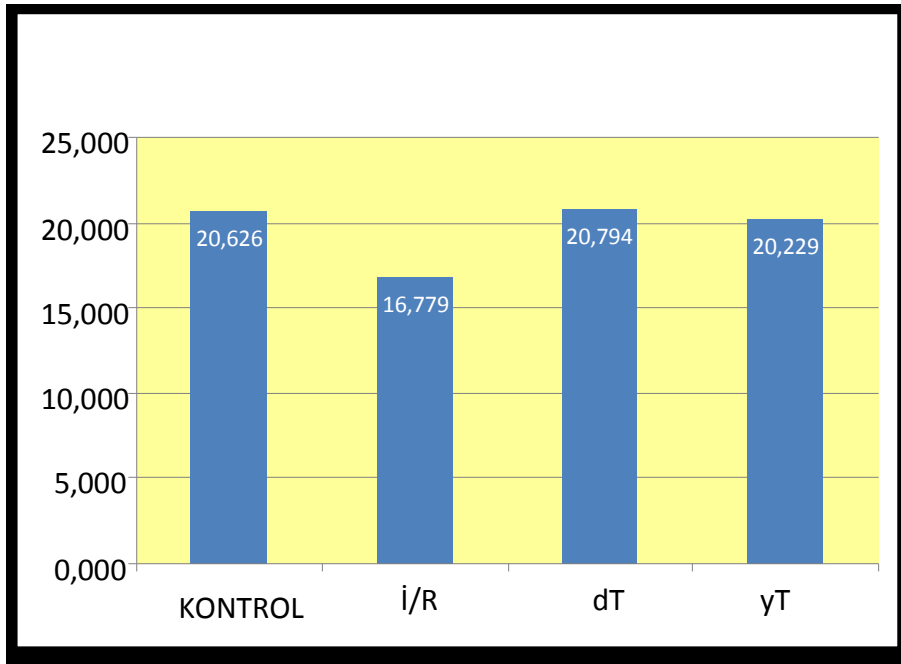
Tablo 14: Bağımsız örneklem t testinde dT grubu ile yT grubunun karşılaştırması

Bağımsız örneklem testi

	Varyans eşitliği için Levene's testi		ortalama eşitliği için t testi				
	F	P değeri	T	serbestlik derecesi	P değeri (2- kuyruklu)	Ort. fark	Std. hata farkı
SOD Eşit varyanslar varsayıldı	.183	.678	.506	10	.624	.56517	1.11679

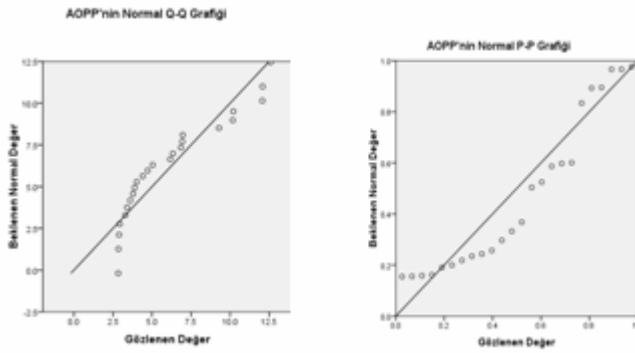
Tablo 15: Doku SOD analiz sonuçları ve ortalama değerler

SOD (Ü/mg protein)	KONTROL	İ/R	dT	yT
	25,801	17,267	22,119	22,627
	21,282	18,816	16,733	18,181
	19,183	16,568	20,147	20,473
	21,302	13,557	21,032	21,464
	18,721	16,533	22,788	19,008
	17,467	17,932	21,947	19,622
ORTALAMA	20,626	16,779	20,794	20,229

**Grafik 4:** Ortalama doku SOD değerleri

III. 2. 3. SPİNAL KORD DOKUSUNDA AOPP DÜZEYLERİ

Gruplar arası ortalamaları karşılaştırırken kullanılacak olan bağımsız örneklem t testinin varsayımlarını kontrol etmek açısından AOPP' nin dağılımının normal dağılıma yaklaştığı aşağıda gösterilen Q-Q ve P-P grafikleriyle test edilmiştir. Sonuçlar, AOPP dağılımının normale yakın olduğunu göstermektedir. Levene's testi ile gruplar arası varyans homojenitesi test edilmiş ve grupların varyans dağılımı açısından da anlamlı bir fark göstermediği görülmüştür. Bunun üzerine, gruplar arasındaki ortalama farkı bağımsız örneklem t testi ile değerlendirilmiştir.



Grafik 5: AOPP için Q-Q ve P-P grafikleri

Levene's testi ile gruplar arası varyans homojenitesi test edilmiş ve grupların varyans dağılımı açısından da anlamlı bir fark göstermediği görülmüştür ($p=0.672$).

Bunun üzerine, gruplar arasındaki ortalama farkı bağımsız örneklem t testi ile değerlendirilmiştir. Doku AOPP düzeyleri değerlendirilmesinde kontrol grubu ile karşılaştırıldığında İ/R grubunda spinal kord AOPP düzeyleri anlamlı olarak artmış bulundu ($p=0.000$) (Tablo 16). İ/R grubundaki anlamlı AOPP yüksekliği spinal kordun İ/R hasarından etkilendiğini göstermektedir.

Tablo 16: Bağımsız örneklem t testinde kontrol grubu ile İ/R grubunun karşılaştırması**Bağımsız örneklem testi**

	Varyans eşitliği için Levene's testi		ortalama eşitliği için t testi				
	F	P değeri	t	serbestlik derecesi	P değeri (2- kuyruklu)	Ort. fark	Std. hata farkı
AOPP Eşit varyanslar varsayıldı	.190	.672	-7.402	10	.000	-6.30350	.85161

AOPP ortalamaları açısından, düşük doz gabapentin ile İ/R grupları arasında $\alpha=0.05$ düzeyinde istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmuştur ($p=0.000$) (Tablo 17). Düşük doz gabapentin grubunun AOPP düzeyleri İ/R grubununkinden anlamlı olarak düşük bulunurken, kontrol grubu ile benzerlik göstermiştir (Tablo 18).

Tablo 17: Bağımsız örneklem t testinde dT grubu ile İ/R grubunun karşılaştırması**Bağımsız örneklem testi**

	Varyans eşitliği için Levene's testi		ortalama eşitliği için t testi				
	F	P değeri	T	Serbestlik derecesi	P değeri (2- kuyruklu)	Ort. fark	Std. hata farkı
AOPP Eşit varyanslar varsayıldı	.897	.366	7.392	10	.000	6.73117	.91058

Tablo 18: Bağımsız örneklem t testinde dT grubu ile kontrol grubunun karşılaştırması**Bağımsız örneklem testi**

	Varyans eşitliği için Levene's testi		ortalama eşitliği için t testi				
	F	P değeri	T	Serbestlik derecesi	P değeri (2- kuyruklu)	Ort. fark	Std. hata farkı
AOPP Eşit varyanslar varsayıldı	.185	.677	.438	10	.670	.42767	.97559

Bu sonuç düşük doz gabapentin uygulamasının spinal kordu İ/R hasarından koruduğunu göstermektedir.

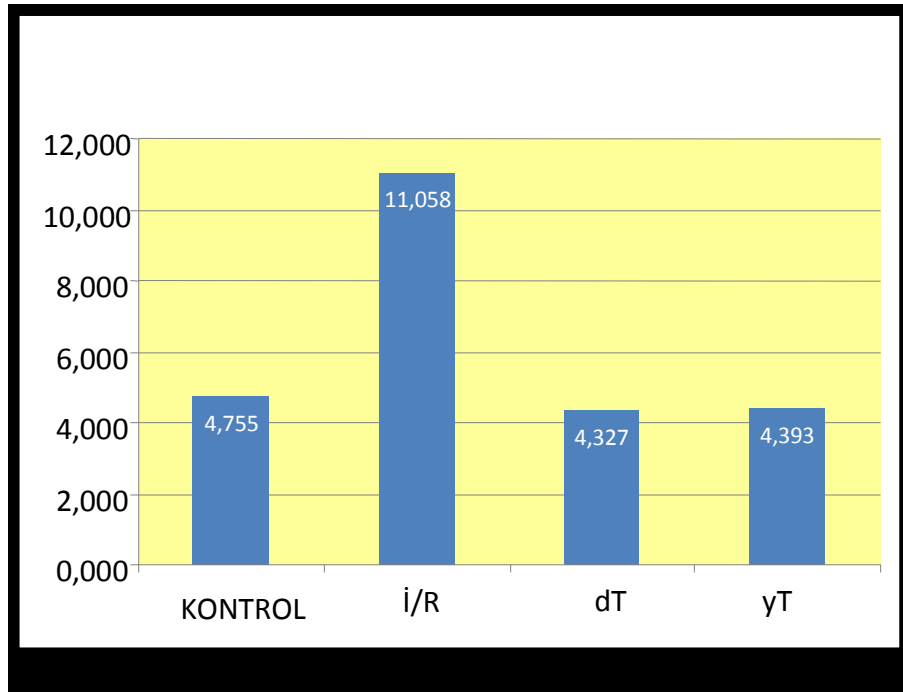
Son olarak, AOPP ortalamaları açısından düşük doz gabapentin uygulanan grup ile yüksek doz gabapentin uygulanan grup karşılaştırıldığında iki grup arasında da istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır ($p=0.945$) (Tablo 19). Bu sonuçlar bize, düşük doz ve yüksek doz gabapentin uygulanmasının dokuda bulunan AOPP seviyesini normal düzeye getirmekte benzer etkinliği olduğunu göstermektedir.

Tablo 19: Bağımsız örneklem t testinde dT grubu ile yT grubunun karşılaştırması**Bağımsız örneklem testi**

	Varyans eşitliği için Levene's testi		ortalama eşitliği için t testi				
	F	P değeri	T	Serbestlik derecesi	P değeri (2- kuyruklu)	Ort. fark	Std. Hata farkı
AOPP Eşit varyanslar varsayıldı	1.205	.298	-.071	10	.945	-.06550	.92743

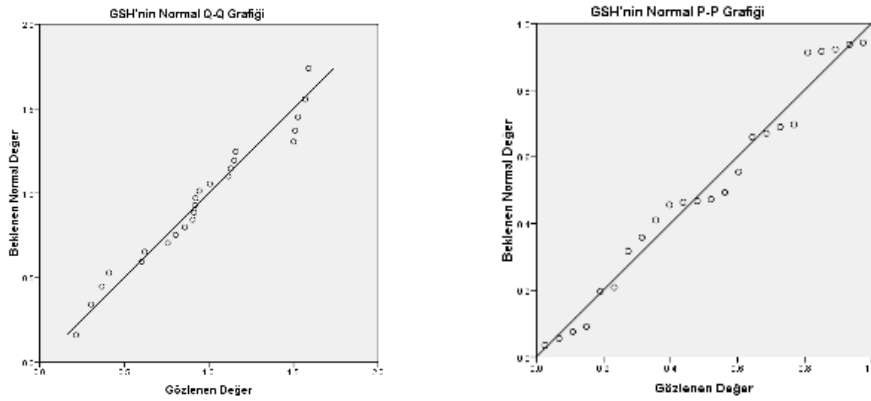
Tablo 20: Doku AOPP analiz sonuçları ve ortalama değerler

AOPP (nmol/mg protein)	KONTROL	I/R	dT	yT
	2,833	10,161	6,162	4,012
	5,037	9,281	2,926	3,401
	3,607	10,200	3,288	4,725
	3,875	12,058	3,782	6,933
	6,842	12,580	2,845	4,401
	6,335	12,070	6,960	2,884
ORTALAMA	4,755	11,058	4,327	4,393

**Grafik 6:** Ortalama doku AOPP değerleri

III. 2. 4. SPİNAL KORD DOKUSUNDA GSH DÜZEYLERİ

Gruplar arası ortalamaları karşılaştırırken kullanılacak olan bağımsız örneklem t testinin varsayımlarını kontrol etmek açısından GSH nin dağılımının normal dağılıma yaklaştığı aşağıda gösterilen Q-Q ve P-P grafikleriyle test edilmiştir. Sonuçlar, GSH dağılımının normale yakın olduğunu göstermektedir. Levene's testi ile gruplar arası varyans homojenitesi test edilmiş ve grupların varyans dağılımı açısından da anlamlı bir fark göstermediği görülmüştür. Bunun üzerine, gruplar arasındaki ortalama farkı bağımsız örneklem t testi ile değerlendirilmiştir.



Grafik 7: GSH için Q-Q ve P-P grafikleri

Levene's testi ile gruplar arası varyans homojenitesi test edilmiş ve grupların varyans dağılımı açısından da anlamlı bir fark göstermediği görülmüştür ($p=0.285$).

Bunun üzerine, gruplar arasındaki ortalama farkı bağımsız örneklem t testi ile değerlendirilmiştir. Doku GSH düzeyleri değerlendirilmesinde kontrol grubu ile karşılaştırıldığında İ/R grubunda spinal kord GSH düzeyleri anlamlı olarak azalmış bulundu ($p=0.001$) (Tablo 21). İ/R grubundaki anlamlı GSH azlığı spinal kordun İ/R hasarından etkilendiğini göstermektedir

Tablo 21: Bağımsız örneklem t testinde kontrol grubu ile İ/R grubunun karşılaştırması**Bağımsız örneklem testi**

	Varyans eşitliği için Levene's testi		Ortalama eşitliği için t testi				
	F	P değeri	T	Serbestlik derecesi	P değeri (2- kuyruklu)	Ort. Fark	Std. Hata farkı
GSH Eşit varyanslar varsayıldı	1.278	.285	4.412	10	.001	.72617	.16461

GSH ortalamaları açısından, düşük doz gabapentin ile İ/R grupları arasında $\alpha=0.05$ düzeyinde istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmuştur ($p=0.001$) (Tablo 22). Düşük doz gabapentin grubunun GSH düzeyleri İ/R grubununkinden anlamlı olarak artmış bulunurken, kontrol grubu ile benzerlik göstermiştir (Tablo 23).

Tablo 22: Bağımsız örneklem t testinde dT grubu ile İ/R grubunun karşılaştırması**Bağımsız örneklem testi**

	Varyans eşitliği için Levene's testi		Ortalama eşitliği için t testi				
	F	P değeri	T	Serbestlik derecesi	P değeri (2- kuyruklu)	Ort. Fark	Std. Hata farkı
GSH Eşit varyanslar varsayıldı	.003	.960	-5.018	10	.001	-.65083	.12970

Tablo 23: Bağımsız örneklem t testinde dT grubu ile kontrol grubunun karşılaştırması**Bağımsız örneklem testi**

	Varyans eşitliği için Levene's testi		Ortalama eşitliği için t testi				
	F	P değeri	T	Serbestlik derecesi	P değeri (2- kuyruklu)	Ort. fark	Std. Hata farkı
GSH Eşit varyanslar varsayıldı	1.182	.302	.450	10	.662	.07533	.16736

Bu sonuç düşük doz gabapentin uygulamasının spinal kordu İ/R hasarından koruduğunu göstermektedir.

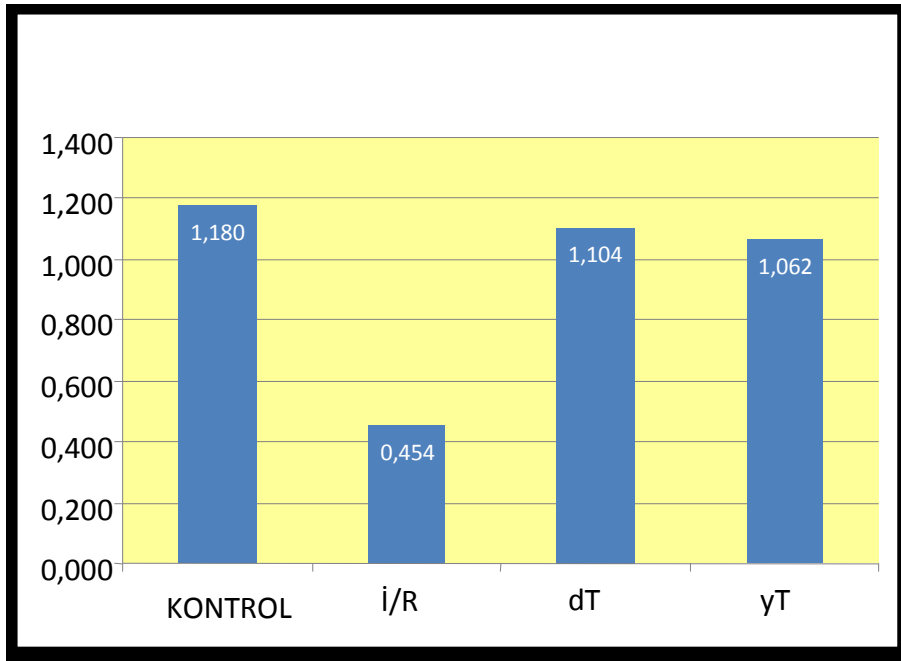
Son olarak, GSH ortalamaları açısından düşük doz gabapentin uygulanan grup ile yüksek doz gabapentin uygulanan grup karşılaştırıldığında iki grup arasında da istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır ($p=0.817$) (Tablo 24). Bu sonuçlar bize, düşük doz ve yüksek doz gabapentin uygulanmasının dokuda bulunan GSH seviyesini normal düzeye getirmekte benzer etkinliği olduğunu göstermektedir.

Tablo 24: Bağımsız örneklem t testinde dT grubu ile yT grubunun karşılaştırması**Bağımsız örneklem testi**

	Varyans eşitliği için Levene's testi		Ortalama eşitliği için t testi				
	F	P değeri	T	serbestlik derecesi	P değeri (2- kuyruklu)	Ort. fark	Std. Hata farkı
GSH Eşit varyanslar varsayıldı	2.240	.165	.238	10	.817	.04233	.17806

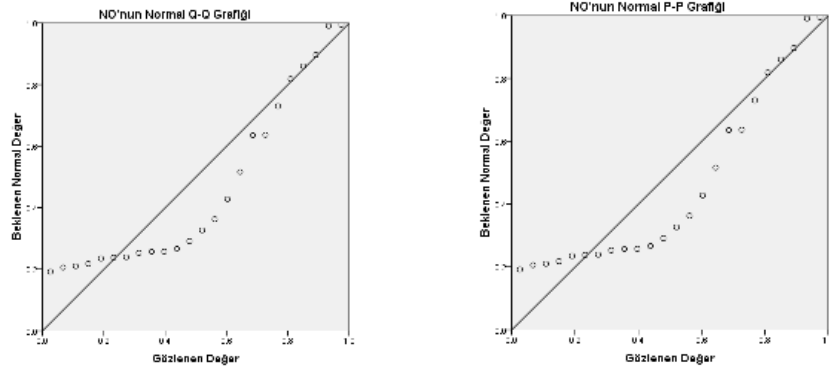
Tablo 25: Doku GSH analiz sonuçları ve ortalama değerler

GSH ($\mu\text{mol/g}$ doku)	KONTROL	I/R	dT	yT
	1,129	0,621	0,858	1,527
	0,917	0,215	1,006	0,913
	0,757	0,304	1,510	0,905
	1,569	0,410	0,943	1,501
	1,116	0,803	1,159	0,604
	1,590	0,368	1,150	0,922
ORTALAMA	1,180	0,454	1,104	1,062

**Grafik 8:** Ortalama doku GSH değerleri

III. 2. 5. SPİNAL KORD DOKUSUNDA NO DÜZEYLERİ

Gruplar arası ortalamaları karşılaştırırken kullanılacak olan bağımsız örneklem t testinin varsayımlarını kontrol etmek açısından NO' in dağılımının normal dağılıma yaklaştığı aşağıda gösterilen Q-Q ve P-P grafikleriyle test edilmiştir. Sonuçlar, NO dağılımının normale yakın olduğunu göstermektedir. Levene's testi ile gruplar arası varyans homojenitesi test edilmiş ve varyans dağılımı açısından anlamlı fark gösteren gruplar olduğu gözlemlenmiştir. Bu gruplarda farklı varyanslar için geliştirilmiş olan bağımsız örneklem t testi kullanılarak gruplar arası farklar değerlendirilmiştir.



Grafik 9: NO için Q-Q ve P-P grafikleri

Levene's testi ile gruplar arası varyans homojenitesi test edilmiş ve grupların varyans dağılımı açısından anlamlı bir fark gösterdiği görülmüştür ($p=0.012$). Bu sebeple, aşağıda gösterilen tablonun ikinci satırı kullanılacaktır.

Gruplar arasındaki ortalama farkı bağımsız örneklem t testi ile değerlendirilmiştir. Aşağıdaki tablonun ikinci satırında görüldüğü gibi Doku NO düzeyleri değerlendirilmesinde kontrol grubu ile karşılaştırıldığında İ/R grubunda spinal kord NO düzeyleri anlamlı olarak artmış bulundu ($p=0.006$) (Tablo 26). İ/R grubundaki anlamlı NO yüksekliği spinal kordun İ/R hasarından etkilendiğini göstermektedir.

Tablo 26: Bağımsız örneklem t testinde kontrol grubu ile İ/R grubunun karşılaştırması**Bağımsız örneklem testi**

		Varyans eşitliği için Levene's testi		Ortalama eşitliği için t testi				
		F	P değeri	T	serbestlik derecesi	P değeri (2- kuyruklu)	Ort. Fark	Std. Hata farkı
NO	Eşit varyanslar varsayıldı	9.356	.012	-4.461	10	.001	-2.58152E1	5.78655
	Eşit varyanslar varsayılmadı			-4.461	5.152	.006	-2.58152E1	5.78655

NO ortalamaları açısından, düşük doz gabapentin ile İ/R grupları arasında $\alpha=0.05$ düzeyinde istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmuştur ($p=0.006$) (Tablo 27). Düşük doz gabapentin grubunun NO düzeyleri İ/R grubununkinden anlamlı olarak düşük bulunurken, kontrol grubu ile benzerlik göstermiştir (Tablo 28).

Tablo 27: Bağımsız örneklem t testinde dT grubu ile İ/R grubunun karşılaştırması**Bağımsız örneklem testi**

		Varyans eşitliği için Levene's testi		Ortalama eşitliği için t testi				
		F	P değeri	T	Serbestlik derecesi	P değeri (2- kuyruklu)	Ort. fark	Std. Hata farkı
NO	Eşit varyanslar varsayıldı	2.698	.132	3.522	10	.006	2.22783E1	6.32589

Tablo 28: Bağımsız örneklem t testinde dT grubu ile kontrol grubunun karşılaştırması**Bağımsız örneklem testi**

		Varyans eşitliği için Levene's testi		Ortalama eşitliği için t testi				
		F	P değeri	T	Serbestlik derecesi	P değeri (2- kuyruklu)	Ort. fark	Std. Hata farkı
NO	Eşit varyanslar varsayıldı	12.224	.006	-1.288	10	.227	-3.53683	2.74563
	Eşit varyanslar varsayılmadı			-1.288	5.711	.247	-3.53683	2.74563

Bu sonuç düşük doz gabapentin uygulamasının spinal kordu İ/R hasarından koruduğunu göstermektedir.

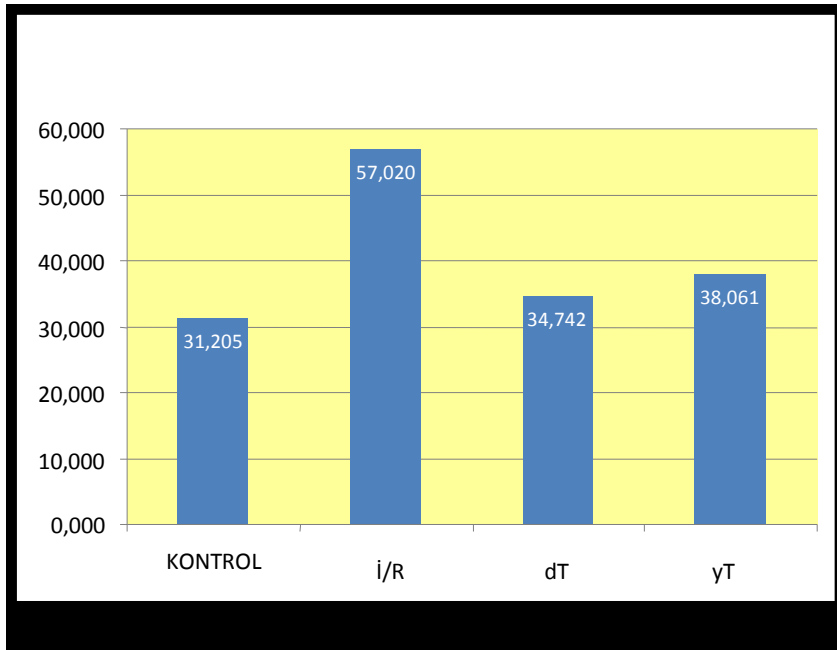
Son olarak, NO ortalamaları açısından düşük doz gabapentin uygulanan grup ile yüksek doz gabapentin uygulanan grup karşılaştırıldığında iki grup arasında da istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır ($p=0.506$) (Tablo 29). Bu sonuçlar bize, düşük doz ve yüksek doz gabapentin uygulanmasının dokuda bulunan NO seviyesini normal düzeye getirmekte benzer etkinliği olduğunu göstermektedir.

Tablo 29: Bağımsız örneklem t testinde dT grubu ile yT grubunun karşılaştırması**Bağımsız örneklem testi**

		Varyans eşitliği için Levene's testi		Ortalama eşitliği için t testi				
		F	P değeri	T	Serbestlik derecesi	P değeri (2- kuyruklu)	Ort. fark	Std. Hata farkı
NO	Eşit varyanslar varsayıldı	1.173	.304	-.691	10	.506	-3.31950	4.80686

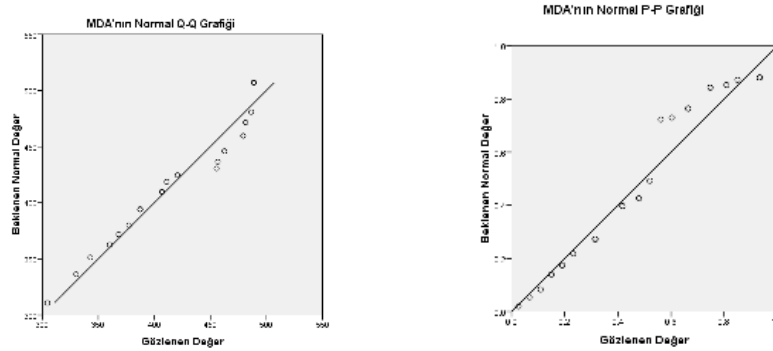
Tablo 30: Doku NO analiz sonuçları ve ortalama değerler

NO (nmol/g doku)	KONTROL	I/R	dT	yT
	34,272	71,854	31,945	32,925
	29,866	52,381	28,643	30,758
	31,392	74,516	40,794	54,681
	30,821	48,429	44,864	35,569
	31,563	57,101	31,581	29,518
	29,314	37,838	30,622	44,915
ORTALAMA	31,205	57,020	34,742	38,061

**Grafik 10:** Ortalama doku NO değerleri

III. 2. 6. PLAZMA MDA DÜZEYLERİ

Gruplar arası ortalamaları karşılaştırırken kullanılacak olan bağımsız örneklem t testinin varsayımlarını kontrol etmek açısından MDA' nın dağılımının normal dağılıma yaklaştığı aşağıda gösterilen Q-Q ve P-P grafikleriyle test edilmiştir. Sonuçlar, MDA dağılımının normale yakın olduğunu göstermektedir. Levene's testi ile gruplar arası varyans homojenitesi test edilmiş ve grupların varyans dağılımı açısından da anlamlı bir fark göstermediği görülmüştür. Bunun üzerine, gruplar arasındaki ortalama farkı bağımsız örneklem t testi ile değerlendirilmiştir.



Grafik 11: MDA için Q-Q ve P-P grafikleri

Levene's testi ile gruplar arası varyans homojenitesi test edilmiş ve grupların varyans dağılımı açısından da anlamlı bir fark göstermediği görülmüştür ($p=0.913$).

Bunun üzerine, gruplar arasındaki ortalama farkı bağımsız örneklem t testi ile değerlendirilmiştir. Plazma MDA düzeyleri değerlendirilmesinde kontrol grubu ile karşılaştırıldığında İ/R grubunda plazma MDA düzeyleri anlamlı olarak artmış bulundu ($p=0.002$) (Tablo 31). İ/R grubundaki anlamlı MDA yüksekliği spinal kordun İ/R hasarından etkilendiğini göstermektedir.

Tablo 31: Bağımsız örneklem t testinde kontrol grubu ile İ/R grubunun karşılaştırması**Bağımsız örneklem testi**

	Varyans eşitliği için Levene's testi		ortalama eşitliği için t testi				
	F	P değeri	T	serbestlik derecesi	P değeri (2-kuyruklu)	Ort. fark	Std. hata farkı
MDA Eşit varyanslar varsayıldı	.013	.913	4.257	10	.002	8.10385E1	1.90377E1

Düşük doz gabapentin grubu ile İ/R grubu arasında varyans dağılımı açısından bir farklılık bulunmaktadır ($p=0.072$). Bu yüzden MDA ortalamaları açısından, düşük doz gabapentin ile İ/R grupları arasında $\alpha=0.05$ düzeyinde istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmaktadır ($p=0.08$) (Tablo 32). Bu da, düşük dozda ilaç kullanımının plazmada bulunan MDA seviyesini anlamlı düzeyde azalttığını göstermemektedir. Bu yüzden yüksek doz gabapentin kullanımının iskemi grubuyla arasındaki fark incelenecektir.

Tablo 32: Bağımsız örneklem t testinde dT grubu ile İ/R grubunun karşılaştırması**Bağımsız örneklem testi**

	Varyans eşitliği için Levene's testi		ortalama eşitliği için t testi				
	F	P değeri	T	serbestlik k derecesi	P değeri (2-kuyruklu)	Ort. fark	Std. hata farkı
MDA Eşit varyanslar varsayıldı	4.057	.072	-2.069	10	.065	-6.72615E1	3.25167E1
Eşit varyanslar varsayılmadı			-2.069	6.609	.080	-6.72615E1	

MDA ortalamaları açısından, yüksek gabapentin ile İ/R grupları arasında $\alpha=0.05$ düzeyinde istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmuştur ($p=0.115$) (Tablo 33). Bu da, yüksek dozda ilaç kullanımının plazmada bulunan MDA seviyesini anlamlı düzeyde azalttığını göstermektedir.

Tablo 33: Bağımsız örneklem t testinde yT grubu ile İ/R grubunun karşılaştırması

Bağımsız örneklem testi

	Varyans eşitliği için Levene's testi		ortalama eşitliği için t testi				
	F	P değeri	T	serbestlik derecesi	P değeri (2-kuyruklu)	Ort. Fark	Std. hata farkı
MDA Eşit varyanslar varsayıldı	1.613	.233	-1.728	10	.115	4.26142E1	2.46636E1

Diger taraftan, MDA ortalamaları açısından düşük doz gabapentin uygulanan grup ile kontrol grubu karşılaştırıldığında iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır ($p=0.689$) (Tablo 34). Bu da düşük doz gabapentin uygulamasının plazmada bulunan MDA seviyesini normal düzeye getirebileceğini göstermektedir.

Tablo 34: Bağımsız örneklem t testinde dT grubu ile kontrol grubunun karşılaştırması**Bağımsız örneklem testi**

	Varyans eşitliği için Levene's testi		ortalama eşitliği için t testi				
	F	P değeri	T	serbestlik derecesi	P değeri (2-kuyruklu)	Ort. fark	Std. hata farkı
MDA Eşit varyanslar varsayıldı	3.228	.103	.412	10	.689	1.37770E1	3.34631E1

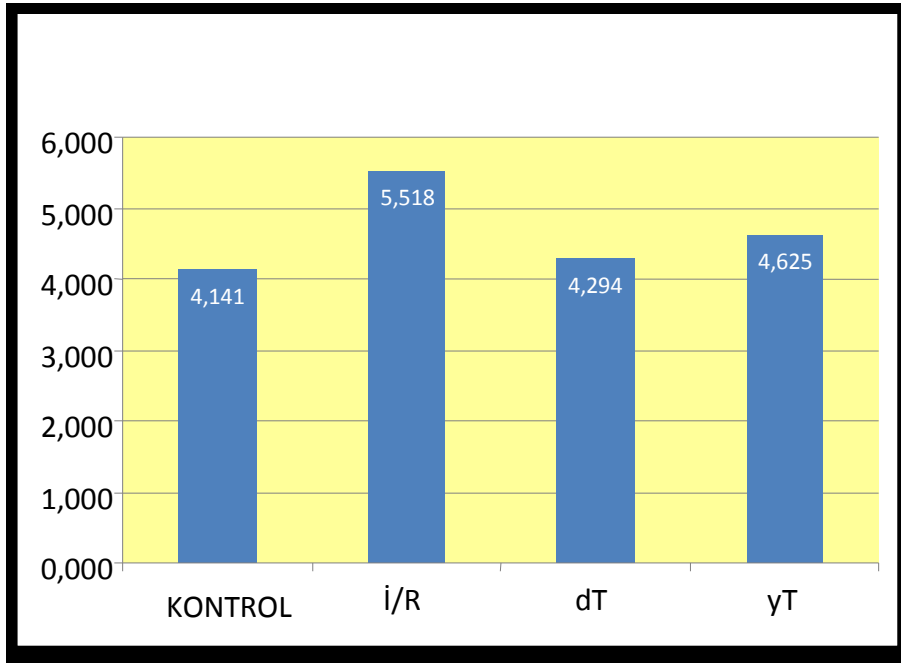
Son olarak, MDA ortalamaları açısından düşük doz gabapentin uygulanan grup ile yüksek doz gabapentin uygulanan grup karşılaştırıldığında iki grup arasında da istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır ($p=0.667$) (Tablo 35). Bu sonuçlar bize, düşük doz ve yüksek doz gabapentin uygulanmasının plazmada bulunan MDA seviyesini normal düzeye getirmekte benzer etkinliği olduğunu göstermektedir. Düşük doz gabapentin kullanımının İ/R grubuyla fark yaratmaması, sınır değerın çok yakın olmasından kaynaklanabilir ve düşük doz gabapentin kullanımının plazmadaki MDA miktarını da düşürdüğü yorumu yapılabilir.

Tablo 35: Bağımsız örneklem t testinde dT grubu ile yT grubunun karşılaştırması**Bağımsız örneklem testi**

	Varyans eşitliği için Levene's testi		ortalama eşitliği için t testi				
	F	P değeri	T	serbestlik derecesi	P değeri (2-kuyruklu)	Ort. fark	Std. hata farkı
MDA Eşit varyanslar varsayıldı	.765	.402	.667	10	.520	2.46473E1	3.69545E1

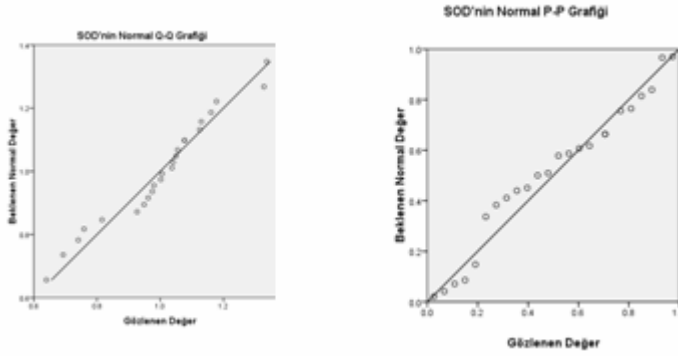
Tablo 36: Plazma MDA analiz sonuçları ve ortalama değerler

MDA (nmol/ml)	KONTROL	I/R	dT	yT
	5,102	6,122	5,051	5,000
	4,336	5,255	3,418	4,693
	4,438	4,438	5,000	5,102
	3,673	5,357	4,693	4,948
	3,265	5,510	2,551	4,081
	4,030	6,428	5,051	3,928
ORTALAMA	4,141	5,518	4,294	4,625

**Grafik 12:** Ortalama plazma MDA değerleri

III. 2. 7. PLAZMA SOD DÜZEYLERİ

Gruplar arası ortalamaları karşılaştırırken kullanılacak olan bağımsız örneklem t testinin varsayımlarını kontrol etmek açısından SOD' ın dağılımının normal dağılıma yaklaştığı aşağıda gösterilen Q-Q ve P-P grafikleriyle test edilmiştir. Sonuçlar, SOD dağılımının normale yakın olduğunu göstermektedir. Levene's testi ile gruplar arası varyans homojenitesi test edilmiş ve grupların varyans dağılımı açısından da anlamlı bir fark göstermediği görülmüştür. Bunun üzerine, gruplar arasındaki ortalama farkı bağımsız örneklem t testi ile değerlendirilmiştir.



Grafik 13: SOD için Q-Q ve P-P grafikleri

Levene's testi ile gruplar arası varyans homojenitesi test edilmiş ve grupların varyans dağılımı açısından da anlamlı bir fark göstermediği görülmüştür ($p=0.059$).

Bunun üzerine, gruplar arasındaki ortalama farkı bağımsız örneklem t testi ile değerlendirilmiştir. Plazma SOD düzeyleri değerlendirilmesinde kontrol grubu ile karşılaştırıldığında İ/R grubunda plazma SOD düzeyleri anlamlı olarak azalmış bulundu ($p=0.08$) (Tablo 37). İ/R grubundaki anlamlı SOD azlığı spinal kordun İ/R hasarından etkilendiğini göstermektedir.

Tablo 37: Bağımsız örneklem t testinde kontrol grubu ile İ/R grubunun karşılaştırması**Bağımsız örneklem testi**

	Varyans eşitliği için Levene's testi		ortalama eşitliği için t testi				
	F	P değeri	t	serbestlik derecesi	P değeri (2- kuyruklu)	Ort. fark	Std. hata farkı
SOD Eşit varyanslar varsayıldı	4.552	.059	1.948	10	.080	.19783	.10157

Plazmada bulunan SOD ortalamaları açısından, düşük doz gabapentin ile İ/R grupları arasında $\alpha=0.05$ düzeyinde istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmuştur ($p=0.198$) (Tablo 38). Düşük doz gabapentin grubunun SOD düzeyleri İ/R grubununkinden anlamlı olarak yüksek bulunurken, kontrol grubu ile benzerlik göstermiştir (Tablo 39).

Tablo 38: Bağımsız örneklem t testinde dT grubu ile İ/R grubunun karşılaştırması**Bağımsız örneklem testi**

	Varyans eşitliği için Levene's testi		ortalama eşitliği için t testi				
	F	P değeri	t	serbestlik derecesi	P değeri (2- kuyruklu)	Ort. fark	Std. hata farkı
SOD Eşit varyanslar varsayıldı	.066	.803	-1.379	10	.198	-.16917	.12264

Tablo 39: Bağımsız örneklem t testinde dT grubu ile kontrol grubunun karşılaştırması**Bağımsız örneklem testi**

	Varyans eşitliği için Levene's testi		ortalama eşitliği için t testi				
	F	P değeri	t	serbestlik derecesi	P değeri (2- kuyruklu)	Ort. fark	Std. hata farkı
SOD Eşit varyanslar varsayıldı	1.918	.196	.274	10	.790	.02867	.10467

Bu sonuç düşük doz gabapentin uygulamasının spinal kordu İ/R hasarından koruduğunu göstermektedir.

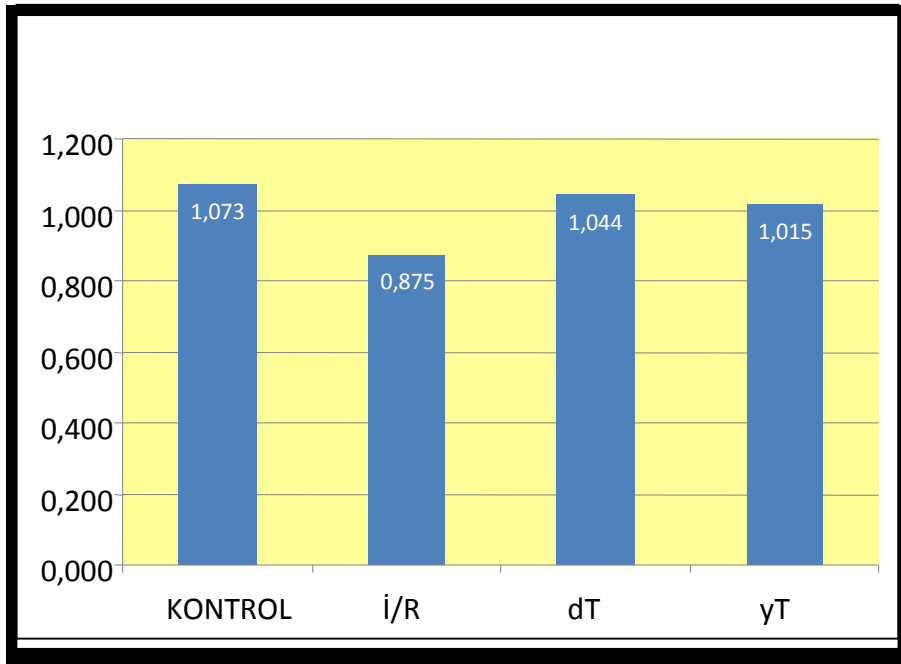
Son olarak, SOD ortalamaları açısından düşük doz gabapentin uygulanan grup ile yüksek doz gabapentin uygulanan grup karşılaştırıldığında iki grup arasında da istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır ($p=0.624$) (Tablo 40). Bu sonuçlar bize, düşük doz ve yüksek doz gabapentin uygulanmasının plazmada bulunan SOD seviyesini normal düzeye getirmekte benzer etkinliği olduğunu göstermektedir.

Tablo 40: Bağımsız örneklem t testinde dT grubu ile yT grubunun karşılaştırması**Bağımsız örneklem testi**

	Varyans eşitliği için Levene's testi		ortalama eşitliği için t testi				
	F	P değeri	t	serbestlik derecesi	P değeri (2- kuyruklu)	Ort. fark	Std. hata farkı
SOD Eşit varyanslar varsayıldı	4.382	.063	.304	10	.768	.02917	.09607

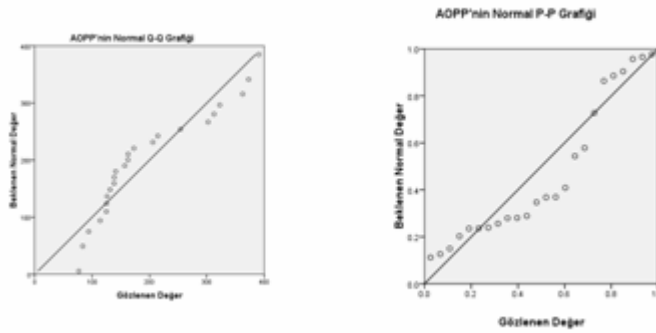
Tablo 41: Plazma SOD analiz sonuçları ve ortalama değerler

SOD (Ü/ml)	KONTROL	I/R	dT	yT
	0,975	1,130	1,161	0,949
	0,962	1,041	1,077	1,002
	1,337	0,741	1,328	1,178
	1,077	1,006	0,759	0,980
	1,037	0,693	1,125	0,927
	1,050	0,640	0,816	1,055
ORTALAMA	1,073	0,875	1,044	1,015

**Grafik 14:** Ortalama plazma SOD değerleri

III. 2. 8. PLAZMA AOPP DÜZEYLERİ

Gruplar arası ortalamaları karşılaştırırken kullanılacak olan bağımsız örneklem t testinin varsayımlarını kontrol etmek açısından AOPP' nin dağılımının normal dağılıma yaklaştığı aşağıda gösterilen Q-Q ve P-P grafikleriyle test edilmiştir. Sonuçlar, AOPP dağılımının normale yakın olduğunu göstermektedir. Levene's testi ile gruplar arası varyans homojenitesi test edilmiş ve grupların varyans dağılımı açısından da anlamlı bir fark göstermediği görülmüştür. Bunun üzerine, gruplar arasındaki ortalama farkı bağımsız örneklem t testi ile değerlendirilmiştir.



Grafik 15: AOPP için Q-Q ve P-P grafikleri

Levene's testi ile gruplar arası varyans homojenitesi test edilmiş ve grupların varyans dağılımı açısından da anlamlı bir fark göstermediği görülmüştür ($p=0.852$).

Bunun üzerine, gruplar arasındaki ortalama farkı bağımsız örneklem t testi ile değerlendirilmiştir. Plazma AOPP düzeyleri değerlendirilmesinde kontrol grubu ile karşılaştırıldığında İ/R grubunda plazma AOPP düzeyleri anlamlı olarak artmış bulundu ($p=0.000$) (Tablo 42). İ/R grubundaki anlamlı AOPP yüksekliği spinal kordun İ/R hasarından etkilendiğini göstermektedir.

Tablo 42: Bağımsız örneklem t testinde kontrol grubu ile İ/R grubunun karşılaştırması**Bağımsız örneklem testi**

	Varyans eşitliği için Levene's testi		ortalama eşitliği için t testi				
	F	P değeri	T	serbestlik k derecesi	P değeri (2- kuyruklu)	Ort. Fark	Std. hata farkı
AOPP Eşit varyanslar varsayıldı	.037	.852	-9.361	10	.000	2.15000E2	2.29684E1

AOPP ortalamaları açısından, düşük doz gabapentin ile İ/R grupları arasında $\alpha=0.05$ düzeyinde istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmuştur ($p=0.000$) (Tablo 43). Düşük doz gabapentin grubunun AOPP düzeyleri İ/R grubununkinden anlamlı olarak düşük bulunurken, kontrol grubu ile benzerlik göstermiştir (Tablo 44).

Tablo 43: Bağımsız örneklem t testinde dT grubu ile İ/R grubunun karşılaştırması**Bağımsız örneklem testi**

	Varyans eşitliği için Levene's testi		ortalama eşitliği için t testi				
	F	P değeri	t	serbestlik derecesi	P değeri (2- kuyruklu)	Ort. fark	Std. hata farkı
AOPP Eşit varyanslar varsayıldı	4.637	.057	11.151	10	.000	1.93678E2	1.73692E1

Tablo 44: Bağımsız örneklem t testinde dT grubu ile kontrol grubunun karşılaştırması**Bağımsız örneklem testi**

	Varyans eşitliği için Levene's testi		ortalama eşitliği için t testi				
	F	P değeri	t	serbestlik k derecesi	P değeri (2- kuyruklu)	Ort. Fark	Std. hata farkı
AOPP Eşit varyanslar varsayıldı	.734	.412	-1.075	10	.308	2.13220E1	1.98379E1

Bu sonuç düşük doz gabapentin uygulamasının spinal kordu İ/R hasarından koruduğunu göstermektedir.

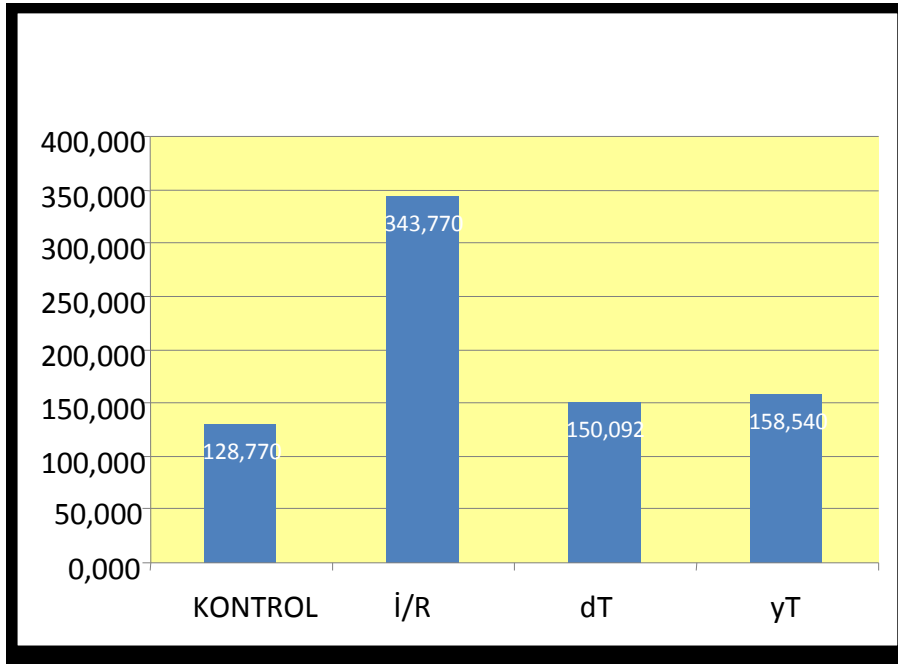
Son olarak, AOPP ortalamaları açısından düşük doz gabapentin uygulanan grup ile yüksek doz gabapentin uygulanan grup karşılaştırıldığında iki grup arasında da istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır ($p=0.771$) (Tablo 45). p değeri için tablonun ikinci satırının kullanılmasının nedeni gruplar arasında varyans dağılımı açısından anlamlı bir fark bulunmasıdır ($p=0.044$). Bu sonuçlar bize, düşük doz ve yüksek doz gabapentin uygulanmasının plazmada bulunan AOPP seviyesini normal düzeye getirmekte benzer etkinliği olduğunu göstermektedir.

Tablo 45: Bağımsız örneklem t testinde dT grubu ile yT grubunun karşılaştırması**Bağımsız örneklem testi**

	Varyans eşitliği için Levene's testi		ortalama eşitliği için t testi				
	F	P değeri	T	serbestlik derecesi	P değeri (2- kuyruklu)	Ort. fark	Std. hata farkı
AOPP Eşit varyanslar varsayıldı	5.316	.044	-.304	10	.768	-8.44817	2.78160E1
Eşit varyanslar varsayılmadı			-.304	6.198	.771	-8.44817	2.78160E1

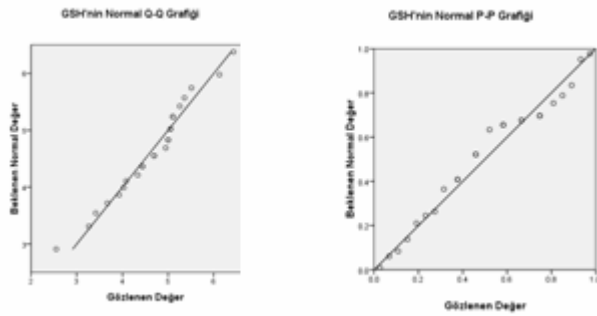
Tablo 46: Plazma AOPP analiz sonuçları ve ortalama değerler

AOPP (μmol/L)	KONTROL	I/R	dT	yT
	124,862	312,448	114,172	126,241
	94,172	302,103	172,793	214,517
	205,896	322,448	131,413	138,310
	138,655	390,379	162,448	76,931
	125,206	372,793	156,931	141,068
	83,827	362,448	162,793	254,172
ORTALAMA	128,770	343,770	150,092	158,540

**Grafik 16:** Ortalama plazma AOPP değerleri

III. 2. 9. PLAZMA GSH DÜZEYLERİ

Gruplar arası ortalamaları karşılaştırırken kullanılacak olan bağımsız örneklem t testinin varsayımlarını kontrol etmek açısından GSH' in dağılımının normal dağılıma yaklaştığı aşağıda gösterilen Q-Q ve P-P grafikleriyle test edilmiştir. Sonuçlar, GSH dağılımının normale yakın olduğunu göstermektedir. Levene's testi ile gruplar arası varyans homojenitesi test edilmiş ve grupların varyans dağılımı açısından da anlamlı bir fark göstermediği görülmüştür. Bunun üzerine, gruplar arasındaki ortalama farkı bağımsız örneklem t testi ile değerlendirilmiştir.



Grafik 17: GSH için Q-Q ve P-P grafikleri

Levene's testi ile gruplar arası varyans homojenitesi test edilmiş ve grupların varyans dağılımı açısından da anlamlı bir fark göstermediği görülmüştür ($p=0.933$).

Bunun üzerine, gruplar arasındaki ortalama farkı bağımsız örneklem t testi ile değerlendirilmiştir. Plazma GSH düzeyleri değerlendirilmesinde kontrol grubu ile karşılaştırıldığında İ/R grubunda plazma GSH düzeyleri anlamlı olarak azalmış bulundu ($p=0.005$) (Tablo 47). İ/R grubundaki anlamlı GSH azlığı spinal kordun İ/R hasarından etkilendiğini göstermektedir.

Tablo 47: Bağımsız örneklem t testinde kontrol grubu ile İ/R grubunun karşılaştırması**Bağımsız örneklem testi**

	Varyans eşitliği için Levene's testi		ortalama eşitliği için t testi				
	F	P değeri	T	serbestlik derecesi	P değeri (2- kuyruklu)	Ort. fark	Std. hata farkı
GSH Eşit varyanslar varsayıldı	.007	.933	-3.556	10	.005	-1.37767	.38743

GSH ortalamaları açısından, düşük doz gabapentin ile İ/R grupları arasında $\alpha=0.05$ düzeyinde istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmuştur ($p=0.04$) (Tablo 48). Düşük doz gabapentin grubunun GSH düzeyleri iskemi grubununkinden anlamlı olarak yüksek bulunurken, kontrol grubu ile benzerlik göstermiştir (Tablo 49).

Tablo 48: Bağımsız örneklem t testinde dT grubu ile İ/R grubunun karşılaştırması**Bağımsız örneklem testi**

	Varyans eşitliği için Levene's testi		ortalama eşitliği için t testi				
	F	P değeri	T	serbestlik derecesi	P değeri (2- kuyruklu)	Ort. fark	Std. hata farkı
GSH Eşit varyanslar varsayıldı	2.075	.180	2.362	10	.040	1.22433	.51845

Tablo 49: Bağımsız örneklem t testinde dT grubu ile kontrol grubunun karşılaştırması**Bağımsız örneklem testi**

	Varyans eşitliği için Levene's testi		ortalama eşitliği için t testi				
	F	P değeri	T	serbestlik derecesi	P değeri (2- kuyruklu)	Ort. fark	Std. hata farkı
GSH Eşit varyanslar varsayıldı	2.700	.131	-.303	10	.768	-.15333	.50523

Bu sonuç düşük doz gabapentin uygulamasının spinal kordu İ/R hasarından koruduğunu göstermektedir.

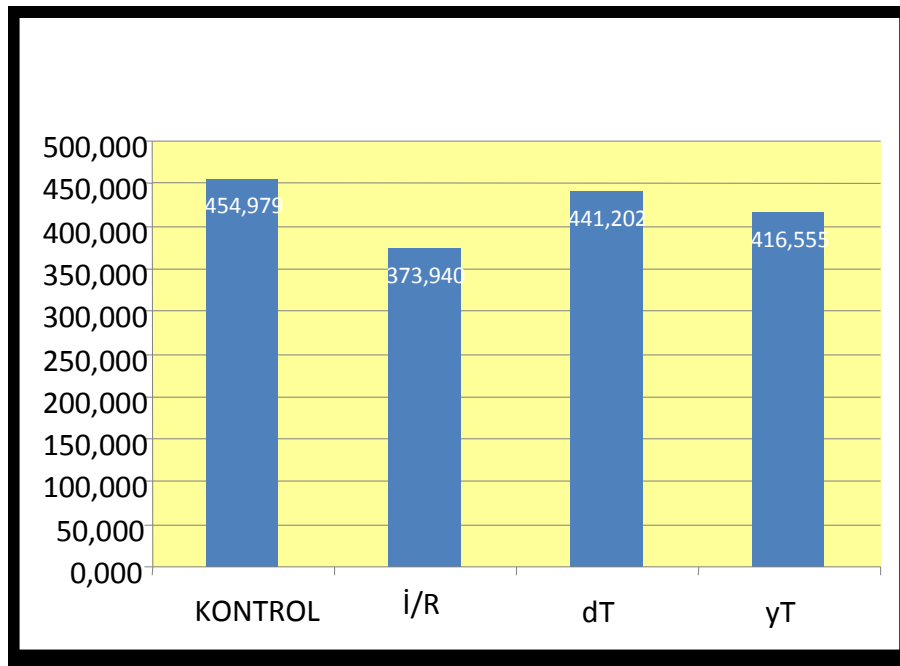
Son olarak, GSH ortalamaları açısından düşük doz gabapentin uygulanan grup ile yüksek doz gabapentin uygulanan grup karşılaştırıldığında iki grup arasında da istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır ($p=0.504$) (Tablo 50). Bu sonuçlar bize, düşük doz ve yüksek doz gabapentin uygulanmasının plazmada bulunan GSH seviyesini normal düzeye getirmekte benzer etkinliği olduğunu göstermektedir.

Tablo 50: Bağımsız örneklem t testinde dT grubu ile yT grubunun karşılaştırması**Bağımsız örneklem testi**

	Varyans eşitliği için Levene's testi		ortalama eşitliği için t testi				
	F	P değeri	t	serbestlik derecesi	P değeri (2- kuyruklu)	Ort. fark	Std. hata farkı
GSH Eşit varyanslar varsayıldı	4.989	.050	-.692	10	.504	-.33133	.47847

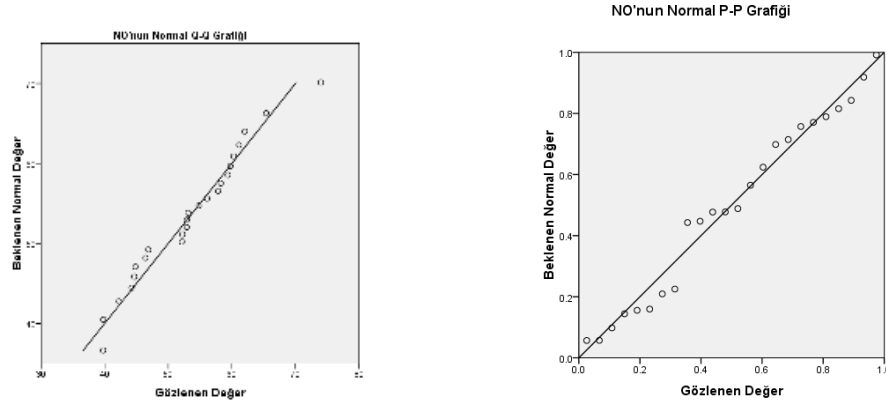
Tablo 51: Plazma GSH analiz sonuçları ve ortalama değerler

GSH (nmol/ml)	KONTROL	I/R	dT	yT
	455,432	368,241	406,741	387,264
	462,679	387,264	304,602	488,723
	479,211	330,194	488,723	342,876
	456,564	360,088	486,458	406,741
	488,723	420,555	479,211	462,679
	387,264	377,300	481,476	411,044
ORTALAMA	454,979	373,940	441,202	416,555

**Grafik 18:** Ortalama plazma AOPP değerleri

III. 2. 10. PLAZMA NO DÜZEYLERİ

Gruplar arası ortalamaları karşılaştırırken kullanılacak olan bağımsız örneklem t testinin varsayımlarını kontrol etmek açısından NO' in dağılımının normal dağılıma yaklaştığı aşağıda gösterilen Q-Q ve P-P grafikleriyle test edilmiştir. Sonuçlar, NO dağılımının normale yakın olduğunu göstermektedir. Levene's testi ile gruplar arası varyans homojenitesi test edilmiş ve varyans dağılımı açısından anlamlı fark gösteren gruplar olduğu gözlemlenmiştir. Bu gruplarda farklı varyanslar için geliştirilmiş olan bağımsız örneklem t testi kullanılarak gruplar arası farklar değerlendirilmiştir.



Grafik 19: NO için Q-Q ve P-P grafikleri

Levene's testi ile gruplar arası varyans homojenitesi test edilmiş ve grupların varyans dağılımı açısından anlamlı bir fark göstermediği görülmüştür ($p=0.993$).

Gruplar arasındaki ortalama farkı bağımsız örneklem t testi ile değerlendirilmiştir. Plazma NO düzeyleri değerlendirilmesinde kontrol grubu ile karşılaştırıldığında İ/R grubunda plazma NO düzeyleri anlamlı olarak artmış bulundu ($p=0.000$) (Tablo 52). İ/R grubundaki anlamlı NO yüksekliği spinal kordun İ/R hasarından etkilendiğini göstermektedir.

Tablo 52: Bağımsız örneklem t testinde kontrol grubu ile İ/R grubunun karşılaştırması**Bağımsız örneklem testi**

		Varyans eşitliği için Levene's testi		ortalama eşitliği için t testi				
		F	P değeri	t	serbestlik derecesi	P değeri (2- kuyruklu)	Ort. Fark	Std. hata farkı
NO	Eşit varyanslar varsayıldı	.000	.993	-5.295	10	.000	1.66425E1	3.14307

NO ortalamaları açısından, düşük doz gabapentin ile İ/R grupları arasında $\alpha=0.05$ düzeyinde istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmuştur ($p=0.003$) (Tablo 53). Düşük doz gabapentin grubunun AOPP düzeyleri İ/R grubununkinden anlamlı olarak düşük bulunurken, kontrol grubu ile benzerlik göstermiştir (Tablo 54).

Tablo 53: Bağımsız örneklem t testinde dT grubu ile İ/R grubunun karşılaştırması**Bağımsız örneklem testi**

		Varyans eşitliği için Levene's testi		ortalama eşitliği için t testi				
		F	P değeri	t	serbestlik derecesi	P değeri (2- kuyruklu)	Ort. fark	Std. hata farkı
NO	Eşit varyanslar varsayıldı	.751	.406	3.878	10	.003	1.40047E1	3.61089

Tablo 54: Bağımsız örneklem t testinde dT grubu ile kontrol grubunun karşılaştırması**Bağımsız örneklem testi**

		Varyans eşitliği için Levene's testi		ortalama eşitliği için t testi				
		F	P değeri	t	serbestlik derecesi	P değeri (2- kuyruklu)	Ort. fark	Std. hata farkı
NO	Eşit varyanslar varsayıldı	.978	.346	-.752	10	.470	-2.63783	3.50965

Bu sonuç düşük doz gabapentin uygulamasının spinal kordu İ/R hasarından koruduğunu göstermektedir.

Son olarak, NO ortalamaları açısından düşük doz gabapentin uygulanan grup ile yüksek doz gabapentin uygulanan grup karşılaştırıldığında iki grup arasında da istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır ($p=0.306$) (Tablo 55). Bu sonuçlar bize, düşük doz ve yüksek doz gabapentin uygulanmasının plazmada bulunan NO seviyesini normal düzeye getirmekte benzer etkinliği olduğunu göstermektedir.

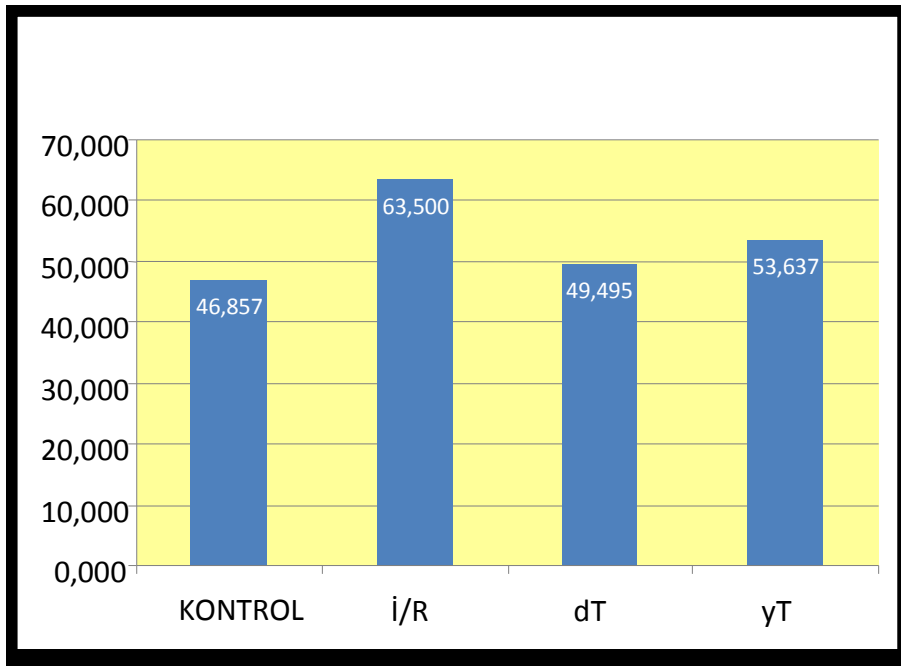
Tablo 55: Bağımsız örneklem t testinde dT grubu ile yT grubunun karşılaştırması

Bağımsız örneklem testi

	Varyans eşitliği için Levene's testi		ortalama eşitliği için t testi				
	F	P değeri	T	serbestlik derecesi	P değeri (2- kuyruklu)	Ort. fark	Std. hata farkı
NO Eşit varyanslar varsayıldı	.219	.650	-1.079	10	.306	-4.14183	3.83900

Tablo 56: Plazma NO analiz sonuçları ve ortalama değerler

NO (µM)	KONTROL	I/R	dT	yT
	52,892	60,285	54,776	59,364
	46,419	58,242	57,841	56,088
	44,248	73,966	46,882	52,139
	39,793	62,022	44,811	59,746
	44,669	61,102	39,780	52,234
	53,123	65,382	52,881	42,251
ORTALAMA	46,857	63,500	49,495	53,637



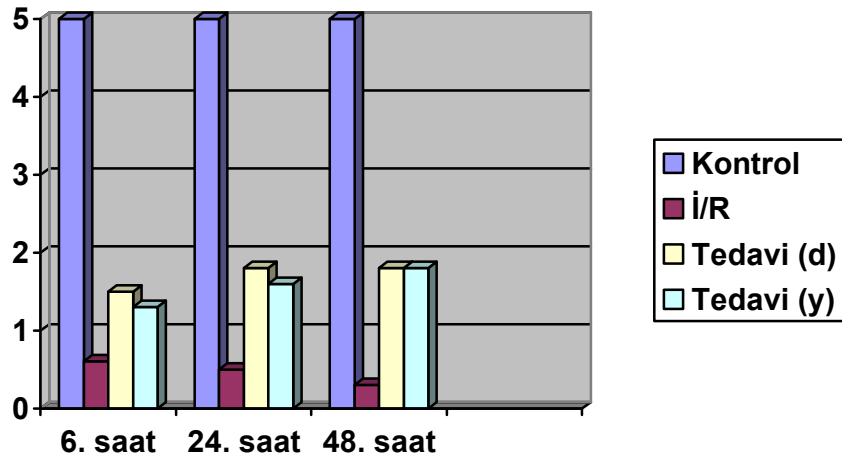
Grafik 20: Ortalama plazma NO değeri

Bu sonuçlara göre, İ/R hasarı meydana getirildiğinde, MDA, AOPP ve NO düzeyleri kanda ve dokuda kontrol grubuna göre yükselirken, SOD ve GSH değerleri düşmektedir. Düşük ve yüksek doz gabapentin kullanımıyla, değişen değerler normale yaklaşmaktadır. Bu da bize gabapentinin, antioksidan kapasiteyi artırarak, lipid peroksidasyonu ve protein oksidasyonunu azaltarak serbest radikal düzeylerini düşürüp organı koruduğunu düşündürmektedir.

III. 3. FİZYOLOJİK DEĞERLENDİRME (TARLOV SKALASI)

Tablo 57: 6,24,48 saatlerde tarlov skalasına göre toplam denek sayılarının gruplara göre dağılımı

	KONTROL			İ/R			TEDAVİ Düşük doz (d)			TEDAVİ Yüksek doz (y)		
TARLOV	6	24	48	6	24	48	6	24	48	6	24	48
0				3	4	4	1	1	1	2	1	1
1				2	1	2	2	1	1	1	1	1
2				1	1		2	2	2	2	3	2
3							1	2	2	1	1	2
4												
5	6	6	6									
ORTALAMA	5	5	5	0.6	0.5	0.3	1.5	1.8	1.8	1.3	1.6	1.8



Grafik 21: Ortalama tarlov skoru değerlerinin gruplara göre dağılımı

Cerrahi prosedür sonrası, kontrol grubunda herhangi bir nörolojik defisit izlenmezken (Tarlov 5), diğer gruplardaki deneklerde ciddi kuvvet kusurları ilk değerlendirmeden itibaren mevcuttu. İlerleyen saatlerde düşük doz ve yüksek doz tedavi grupları arasında belirgin muayene farkı yoktu. Her iki grup, İ/R grubuyla karşılaştırıldığında nörolojik anlamda kısmen iyileşme gözlemlendi.

TARTIŞMA ve SONUÇ

Dokulara kan sağlayan damarların, bir pıhtı veya mekanik etkenle tıkanması sonucu dokunun beslenmesinin bozulmasına iskemi denir. İskemi süresinin kısa tutulması halinde, dokulardaki fonksiyon bozukluğu tamamen geri dönebilmekle birlikte, uzamış iskemik periyodlarda ise hücrede metabolik ve yapısal değişikliklere neden olarak geri dönüşü olmayan nekroza kadar giden hasar oluşur. SSS, kısıtlı anaerobik metabolizma ve glikojen depoları nedeniyle vücutta iskemiye en duyarlı dokulardandır. Spinal kord kan akımı, otheregölasyon mekanizmaları ile hassas bir denge içerisinde kontrol altında tutulmaktadır. Hasarın şiddeti, hipoksinin süresi ve derinliğine bağlıdır [113]. Doku kanlanmasıyla ilaçlarla veya mekanik müdahalelerle yeniden sağlanmasına reperfüzyon denir. Dokunun yeniden kanlanmasıyla bir kısım hücrenin kurtarılması mümkün gibi gözükse de, fizyopatolojisi tam olarak açığa kavuşmamış, birbiriyle ilişkileri karmaşık, hücresel ve humoral olayların eşlik ettiği mekanizmalarla doku hasarı daha da şiddetlenebilmektedir [114].

Yetersiz distal perfüzyon, torakal veya torakoabdominal aort cerrahisinde kross-klomp uygulamasının kaçınılmaz bir sonucudur. Bu tip iskemik bir hasardan böbrekler, karaciğer, barsaklar ve medulla spinalis gibi birçok organ etkilenebilmektedir [115]. Spinal kord iskemiye en duyarlı organ olup, buradaki iskemik hasar, paraparezi veya parapleji ile sonuçlanabilmektedir [22,23]. Bugün için medulla spinaliste hipoksik iskemik hasara yol açan hücresel ve moleküler mekanizmalar bütünüyle açıklanamasa da, geriye dönüşümsüz hücresel hasar sürecinin başlamasındaki en kritik olayın kalsiyum iyon homeostazisinin bozulması olduğu kabul edilmektedir [115,116]. İskemi esnasında intrasellüler kalsiyum hızla çoğalmakta, artan intrasellüler kalsiyum konsantrasyonu da nörotoksik eksitator aminoasitler olan glutamat ve aspartat salınımına yol açmaktadır. Sonrasında meydana gelen proteaz aktivasyonu ve reaktif oksijen radikalleri ile nöronal hasar kaçınılmaz hale gelmektedir [179,180]. NMDA reseptör antagonisti [MK-801]' in nöronal ölümü geciktirdiği gösterilmiştir [133,134].

Reperfüzyon sırasında, serbest radikallerin neden olduğu lipid peroksidasyonu, intrasellüler kalsiyum dengesini değiştirmektedir. İntrasellüler kalsiyum artışı, proteaz ve endonükleaz aktivasyonu, mitokondriyal hasar, asidoz ve serbest radikal üretimi neticesinde nöronal hasar, apoptozis veya nekroz ile nörolojik disfonksiyona yol açmaktadır [179-181].

Tavşan modelinde, spinal kord iskemisi için gerekli aortik oklüzyon süresi konusunda kesin bir görüş birliği bulunmasa da, eşik değerin 13-45 dk. arasında olduğu bildirilmektedir [177,178,182-185]. Spinal kan akımı, distale doğru inildikçe progresif olarak azalmaktadır, dolayısıyla distal lomber bölge en fazla etkilenecek alandır. Aortik oklüzyon süresi ile nörolojik hasar gelişme riski artmaktadır. Yapılan bir çalışmada, tavşanlarda, iki dakikalık aortik oklüzyonla tüm deneklerde paralizi geliştiği, 16 dakika içinde kan akımı yeniden sağlandığında motor fonksiyonlardaki geriye dönüşün kesin olduğu, 27 dakikalık oklüzyon sonrasında ise paralizinin kalıcı olduğu gösterilmiştir [34]. Başka bir çalışmada, 25 dk.' dan sonra ek koruyucu önlemlerin yokluğunda nörolojik hasar riskinin lineer olarak arttığı bildirilmiştir [53].

Aort cerrahisinde spinal kord disfonksiyonunu önleyen tam etkili ve güvenli bir koruma yönteminin varlığından söz edilemez. Bu hasarı önlemeye yönelik pek çok çalışma yapılmıştır ve arayışlar hala sürmektedir. Bu amaçla, halen pasif şantlar ya da parsiyel bypass yardımıyla distal aorta perfüzyonun artırılması, serebrospinal sıvıyı drene ederek spinal kord basıncının düşürülmesi, önemli interkostal ve lomber arterlerin korunması veya reimplantasyonu, hızlı cerrahi, operasyon esnasında cerraha spinal kord disfonksiyonu hakkında bilgi veren somatosensör ve evoke potansiyel ölçümü yaparak spinal kord fonksiyonlarının operasyon süresince izlenmesi, intratekal vazodilatörler ile kollateral kan dolaşımının artırılması, lokal ya da sistemik hipotermi ile spinal kordun iskemiyeye olan toleransının artırılması ve çeşitli farmakolojik ajanlarla reperfüzyon hasarının azaltılması gibi birçok yöntem tek tek veya farklı kombinasyonlarda kullanılmaktadır [146-155].

Brone ve ark. , 30 dakika süren torasik aort oklüzyonunu takiben resirkülasyon aşamasında distal spinal kord akımında bazal değerlere göre önemli derecede artış olduğunu deneysel olarak göstermişlerdir [31]. Svensson ve ark., nörolojik komplikasyon görülen deneklerde spinal kordun fazla hiperemik olduğunu saptamışlardır [32]. Jacobs ve ark. ise, reperfüzyon sırasında oluşan hiperemi ile kan-beyin bariyerinde albümine karşı geçirgenliğin artması sonucu ortaya çıkan medulla spinalis ödemi ve kompartman sendromunun bu komplikasyondan sorumlu olabileceğini ileri sürmektedirler [33]. Diğer bir çalışmada da reperfüzyon sırasında spinal kordun hiperemik cevabının azaltılması gerektiği savunulmaktadır [34].

İskemi-reperfüzyon hasarı ile savaşmanın ilk basamaklarından bir tanesi deneysel hayvan çalışmalarıdır. Bu çalışmalardan elde edilen sonuçlar klinik uygulamaya yol gösterecektir. Günümüzde artan deneysel hayvan modelleri, farklı modellerde iskemi-reperfüzyon hasarını gözlememize ve etkili olabilecek yöntemleri uygulamamıza olanak sağlamıştır. Tavşan, sıçan, rat, fare, domuz, köpek gibi hayvanlar spinal İ/R hasarında model olarak kullanılabilir [169-178]. Tavşanlarda spinal kord kan akımı segmentaldir ve aortaya renal arter çıkışından sonra uygulanacak klipaj ile iç organlar hasar görmeden omurilikte iskemi meydana getirilebilmektedir. Segmental arterler, abdominal aortadan orijin alır ve aralarında önemli kollateral dolaşım bulunmamaktadır. Ayrıca, tavşan spinal kordu, infrarenal aortik oklüzyon sonrası iskemik hasara duyarlı olup, oklüzyon süresi ile histopatolojik ve klinik sonuçlar arasındaki düzgün ilişki nedeniyle iyi bir model olarak sıklıkla kullanılmaktadır [177,186,182-185]. Bu nedenlerle çalışmamızda, iskemi reperfüzyon modeli için tavşan denek olarak seçildi.

Gabapentin esas olarak spastisite tedavisi ve polisinpaptik spinal refleksleri azaltmak için sentez edilmekle birlikte şu anda klinikte nöropatik ağrı ve epilepsi hastalarında etkin olarak kullanılmaktadır [128]. Ayrıca gabapentinin çeşitli nöroprotektif özellikleri bulunmaktadır. Voltaj bağımlı kalsiyum kanal inhibisyonu, GABA_B reseptörlerine agonist özellikleri, AMPA glutamat reseptör subtip antagonizması, glutamat salınımının inhibisyonu sayılabilir [129-132].

Farmakokinetik çalışmalar, 300-4800 mg dozlarında yapılmıştır. En yüksek plazma konsantrasyonu ve eğri altı alanı (EAA) ortalama değerleri, dozla birlikte artış göstermiştir; ancak, bu artış doz artışının hafif altındadır. Oral yoldan uygulanan 300 mg'lık gabapentinin mutlak biyoyararlanımı yaklaşık % 60' ır. Gabapentin dozlarının tekrarlanmasıyla, kararlı durum plazma düzeylerine tekrarlanan doz başlangıcından itibaren 1-2 gün içinde ulaşılır ve bu düzey tedavi süresince devam eder. Gabapentin insanlarda metabolize edilmez, atılım yarılanma ömrü 5-7 saattir, başlıca böbreklerden atılır.

Genel olarak iyi tolere edilir, en sık bildirilen yan etkiler somnolans (uykuya eğilim), uyuşukluk, halsizlik, baş dönmesi, baş ağrısı, uykusuzluk, kilo alma, anoreksi, bulantı, kusma ve ataksidir.

Gabapentinin hücresel mekanizmalardaki farmakolojik rolü net olarak anlaşılabilmiş değilse de bazı hipotezler öne sürülmektedir. Hayvan modellerinde antikonvülzan, antinoiseptif, anksiyolitik ve nöroprotektif etkinliğinde farklı mekanizmalar rapor edilmiştir. Gabapentinin farmakolojik etkilerini açıklamak için hücresel mekanizmalardaki çeşitli hipotezler: 1) Gabapentin, vücuttaki çeşitli membran bariyerlerden, spesifik aminoasit transport sistemini (sistem L) kullanarak ve bazı aminoasitlerle yarışarak geçmektedir [89,90]. 2) GABA' nın konsantrasyon ve sentez hızını artırır [94,136]. 3) Beyinde, muhtemelen voltaj bağımlı Ca kanallarının subunit' i ile ilişkili, farklı bir bölgeye yüksek affinite ile bağlanır [137]. 4) Çeşitli monoamin nörotransmitterlerin salınımını azaltır [138-140]. 5) Elektrofizyolojik çalışmalar voltaj ile aktive olan Na kanallarını inhibe ettiğini gösterse de, başka çalışmalar zıt düşmektedir [141-143]. 6) Kanda serotonin konsantrasyonunu yükseltmektedir [145]. 7) Birçok modelde nöronal hücre ölümünü önlemektedir [87,99,100].

Gabapentin, GABA' ya (gama-amino bütirik asit) yapısal olarak benzeyen bir lipofilik analogdur. Kesin etki mekanizması halen bilinmemekle birlikte, gabapentin GABA sinapslarında etki gösteren bazı ilaçlardan farklı etki mekanizmasına sahiptir.

Gabapentin, GABA_A ve GABA_B' de veya beyindeki GABA alım taşıyıcılarında etkin değildir. Gabapentinin, beyinde voltaja duyarlı kalsiyum kanallarının alfa₂delta alt üniteleri ile birlikte bulunan bağlanma bölgelerine yüksek afinitesi vardır. İn vitro olarak, gabapentin, GABA sentezleyen glutamik asit dekarboksilaz (GAD) enzimi ile glutamat sentezleyen enzimi modüle eder. Gabapentinin analjezik etkisi, enflamatuvar ve nöropatik ağrı hayvan modelleri üzerinde gösterilmiştir [117].

Akut retinal iskemi oluşturulan bir hayvan modeli çalışmada, gabapentin derivativesi olan gabapentin-laktam' ın, nöroprotektif etkisi gösterilmiş ve optik nöropatilerde kullanımının yararlı olabileceği vurgulanmıştır [118]. Bu etki muhtemelen, ATP duyarlı K kanallarının açılması sonrası glutamat ile indüklenen iskemiye inhibe etmesi nedeniyledir. Ayrıca, mitokondiyal ATP duyarlı K kanallarının da rolünün olabileceği düşünülmüştür.

Rekling JC, pek çok antikonvülzan ilacın rat hipokampusünde nöroprotektif olduğu bildirilirken, gabapentin ve valproik asid ile bu etkiyi gözlememiş [119]. Coderre ve ark. gabapentinin, spinal kord dorsal hornunda, eksitator aminoasitlerin salınımını inhibe ettiğini vurgulamışlardır [135].

Williams AJ ve ark. yaptığı bir çalışmada, ratlarda iskemik beyin hasarı sonrası gabapentin ve etosüksimid' in akut non-konvülzan nöbetler üzerine etkisini araştırmışlar; sonuç olarak, her iki ilacın nöroprotektif etkilerini, direkt olarak nöbetleri önlemelerine bağlamışlardır [120].

İN vitro ve in vivo çalışmalarda, gabapentinin glutamik asit dekarboksilazın (GAD) aktivitesini arttırdığı gösterilmiştir. Bu da beyin dokusunda GABA' nın glutamattan sentezini arttırmaktadır [94,95]. Bununla birlikte, GABA nöronal dokudan, Ca bağımlı ya da bağımsız mekanizmalarla salınabilmektedir [96,97].

İn vitro yapılan bir çalışmada, gabapentin tedavisi ile nöral hücre ölümünün engellendiği gösterilmiştir [87]. Nöronal ölümün azalması, glutamat reseptörünün AMPA tipinin selektif antagonize edilmesine bağlanmıştır. Gabapentinin protektif etkisi glutamat metabolizmasıyla ilişkilidir. ALS' nin transgenik fare modeli ile yapılan çalışmalar göstermektedir ki, yüksek doz, kronik gabapentin tedavisi, önemli ölçüde paralizi ve ölümü geciktirmektedir [99,100].

Welty ve ark. yaptığı bir çalışmada, gabapentinin nöroprotektif etkisinde iki hipotez sunmuşlardır [101]. Beyin dokusunda glutamat sentezi için bir yolak, alfa-ketoglutaratın, branched-chain aminoasitlerden (lösin, isolösin, valin) branched-chain aminotransferaz enzimiyle (BCAA-T) transaminasyonudur. Gabapentin BCAA-T' in kompetatif inhibitörüdür. Gabapentin, beyin sitozolünde bulunan BCAA-T' in isoform (nöronal form)' una selektif etkiliyken, mitokondrial BCAA-T' a etkisi minimaldir [102]. Gabapentin in vivo olarak BCAA-T' in etkisini önemli oranda inhibe ederek, glutamatın sitozolik konsantrasyonunu düşürmektedir, bu da glutamata bağlı hücre ölümünü azaltmaktadır. Rat beyinde, NMR spektroskopisi ile, gabapentin tedavisi ile glutamatın %20 oranında azaldığı gösterilmiştir [103]. Gabapentin sonrası, L-lösinden glutamat sentezi in vivo olarak ta gösterilmiştir.

Eksitotoksisite ile ilişkili olduğu bilinen Na ve K kanallarının aktivitesi gabapentin ile azaltılabilmektedir [121,122]. Gabapentinin, nöbet kontrolündeki muhtemel en önemli mekanizma, voltaj bağımlı kalsiyum kanallarının $\alpha 2\delta$ -1 ve $\alpha 2\delta$ -2 subüniteleri üzerinden nöronlara kalsiyum influsunu bloke etmesiyledir. Bu mekanizmayla, eksitator nörotransmitterlerin sinaptik salınımını ve post sinaptik eksitasyonu azaltabilir. Bunun da, akut iskemik nöbet ve beyin hasarını azaltması beklenir ve yapılan çalışmada yüksek dozda (150-200 mg/kg) gabapentin kullanımıyla bu etki gözlenmiştir [107].

Deneyisel bir çalışmada, diyabetik ratların beyinlerinde, glial ve nöronal markerlar değerlendirilerek gabapentinin etkisi araştırılmış; hipergliseminin, ekstrasellüler GABA miktarını azalttığı ve bunun da, inhibisyonun azalmasına yol açarak nöronal

hasarı alevlendirdiği gösterilmiştir [123,124]. Gabapentin tedavisi ile serebral kortekste GABAerjik aktivite artmaktadır [95]. Bu da gabapentinin nöroprotektif etkisindeki potent mekanizmadır. Gabapentinin etkisindeki diğer olası açıklama, glutamerjik nörotransmisyondaki azalmadır [125]. Diyabet, glutamat salınımını arttırmakta ve NMDA reseptörlerini aktive etmektedir [126]. Glutamat, iyon imbalansı ve serbest radikaller üzerinden, nöron ve glial hücrelerin proteinlerinde yapısal ve fonksiyonel değişikliklere neden olur. Bu çalışmada, diyabetes mellituslu ratlarda, glial ve nöronal markerların üretiminin artışının, gabapentin ile hafifletildiğini gözlemişler; gabapentinin nöroprotektif etkisinin, beyin dokusunda serbest radikal oluşumuna yol açan glutamat nörotoksitesini azaltarak meydana getirdiğini öne sürmüşlerdir [127].

Yapılan bir çalışmada, 20 dakikadan uzun süren iskemide, spinal kordda kalsiyum birikimi gözlenmiş ve irreversibl spinal kord hasarı ile ilişkilendirilmiştir [165]. Kalsiyum kanal antagonizmasıyla, deneysel spinal kord iskemisinde, nörolojik iyileşme bildirilmiştir [166,167]. Yine kalsiyum kanal antagonisti olan diltiazemin, spinal kord İ/R hasarındaki rolünün araştırıldığı bir çalışmada, plazmada İL-6 ve İL-10, spinal doku örneklerinde MDA, NO, GSH ölçümleri yapılmış; aynı zamanda histopatolojik ve nörolojik olarak da değerlendirilmiş ve sonuç olarak spinal kord hasarında nöroprotektif etkisi olduğu bildirilmiştir [168].

Çalışmamızda biyokimyasal olarak değerlendirmede, doku ve plazmada, MDA, AOPP, SOD, GSH ve NO düzeylerine bakıldı. Sonuçlar istatistiksel olarak değerlendirilip mukayese edildi.

MDA oksidatif hasarın belirlenmesinde yaygın olarak kullanılan markerdir [195,196]. Çoklu doymamış yağ asitlerinin serbest radikaller ile reaksiyonu sonucu ortaya çıkan MDA lipid peroksidasyonunun son ürünü olup, lipidler, proteinler ve nükleik asitler ile çapraz bağlanmaya neden olarak membran özelliklerini değiştirir [197]. Ayrıca lipid peroksidasyonu; reperfüzyon hasarı, kanser, ateroskleroz, romatoid artrit, inflamasyon, diabetes mellitus ve lupus gibi bir grup hastalığın

oluşumuna sebep olur [198]. Biz de spinal İ/R modelimizde serbest radikallerin neden olduğu hücre hasarının ve lipid peroksidasyonunun göstergesi olan doku ve plazma kaynaklı MDA düzeylerini değerlendirerek gabapentinin koruyucu etkisine baktık; iskemi grubunda yükselen MDA değerlerinin, dT ve yT gruplarında normale yaklaştığını gördük. Doz bağımsız olarak gabapentinin, aortik oklüzyondan etkilenebilecek dokuları, lipid peroksidasyonunun kötü sonuçlarından koruduğunu söyleyebiliriz.

Protein oksidasyonunun yeni bir belirteci olan AOPP (Advanced Oxidation Protein Products), ditirozin içeren çapraz bağlı protein ürünleri olarak tanımlanmaktadır [199]. AOPP düzeylerinin, protein oksidasyonunun göstergesi olan ditirozin ve ileri glikasyon son ürünü olan pentozeidin düzeyleri ile kolerasyon gösterdiği fakat lipid peroksidasyon belirteçleri ile kolerasyon göstermediği belirtilmiştir [200]. Çalışmamızda, doku ve plazmada ölçümleri yapılmış olup, iskemi grubunda anlamlı yüksekliği ve tedavi gruplarında kontrol grubu değerlere yaklaştığı izlenmiştir.

Oksidanların zararlı etkileri antioksidanlar tarafından azaltılır. Antioksidanlar; oksidanları engellemeden önce canlı biyolojik hedefler ile reaksiyona girerler, zincir reaksiyonlarını önlerler, oksijenin yüksek reaktif ürünler oluşturmalarını önlerler. Biyolojik sistemler, enzimatik sistemlerin gelişmesi SOD (süperoksit dismutaz), katalaz, glutatyon peroksidaz ve diğer antioksidanların kombinasyonu ile oksidatif hasara karşı korunurlar [201]. Antioksidanların azalması, SOR yapımının artması ya da her ikisinin birlikte olması halinde SOR yeterince ortadan kaldırılamaz ve oksidatif stres oluşur [202]. Hücrelerde GSH yüksek konsantrasyonlarda bulunur ve çeşitli stres cevaplarından sorumludur. GSH aynı zamanda toksinlere karşı savunmada vital bir role sahiptir, L-sistein depolanmasını ve transferini sağlamaktadır. Gama glutamil sistein sentetaz ve glutatyon sentetaz aracılığı ile sentezlenir [203]. Çalışmamızda, antioksidan olarak görev yapan, doku ve plazmada GSH ve SOD ölçümleri değerlendirildi. İskemi grubunda her iki değer düşük saptanırken, tedavi gruplarında anlamlı derecede yükselip normale yaklaşması, gabapentinin antioksidan etkisini düşündürmektedir.

NO, 1987 deki biyolojik tanımlanışından sonra yoğun ilgi konusu olmuştur. NO birçok biyolojik sistemde kritik bir mediatör olarak tanınmaktadır. Bir “hizmetçi” rolü vardır. NO küçük, difüze olabilen ve NOS olarak adlandırılan enzimler aracılığı ile L-argininden sentezlenen serbest radikaldir. Makrofaj, lenfosit, nötrofil ve monositlerde uyarılabilir NOS fonksiyonuna bağlı olarak yoğun miktarda yapılmaktadır. Yapılan çalışmalarda, organizmada bir çok fizyolojik ve fizyopatolojik olayların regülasyonunda NO’ nun önemli rolleri üstlendiği görülmüştür. Moleküler yapısının küçük olması nedeniyle NO ideal bir intersellüler ve transellüler aracı moleküldür. Yüksek konsantrasyonlardaki NO, proteinlerin yapısındaki geçiş metallerine bağlanarak, peroksinitrit üreterek, N-nitroso bileşiklerini oluşturarak toksik etkiye katkıda bulunur [144,204-206]. Bizim çalışmamızda da, doku ve plazmada NO düzeyi değerlendirildi. İskemi grubunda, anlamlı olarak yükselirken, tedavi gruplarında normal değerlere yaklaştığı gözlemlendi.

Sonuç olarak; çalışmamızda düşük ve yüksek doz gabapentin uygulamasının iskemi-reperfüzyon hasarında spinal kord dokusunda ve plazmada glutatyon düzeyleri ile süperoksit dismutaz enzim aktivitesinde bir artışa yol açarak antioksidan kapasitenin artışına neden olduğu, lipid peroksidasyonu ve protein oksidasyonunu azaltarak serbest radikal düzeylerini düşürüp organı koruduğu gösterilmiştir.

İki ayrı araştırmada, histolojik değişiklikleri ortaya koymak için, anterior spinal kordaki eozinofilik granülasyon gösteren ve ölü kabul edilen nöronların hasar görmemiş nöronlara oranını kullanılmış, bu şekilde hücre hasarı belli bir rakamsal değer haline getirilmiştir [52,75]. Berguer ve arkadaşları spinal kordaki iskemik değişiklikleri daha geniş bir şekilde değerlendirmişlerdir [70]. Buna göre eozinofilik perikarya, karyopiknoz, perikaryal şişme, nissl granüllerinin kaybolması ve nükleer disintegrasyon varlığı spinal korda iskemi bulguları olarak kabul edilmiştir.

Biz araştırmamızda, histolojik değişiklikleri hem istatiksel olarak daha iyi ortaya koymak hemde daha objektif bir değerlendirmeye almak için derecelendirme yolunu tercih ettik. Buna göre histolojik değerlendirme sonuçları üç derece halinde ortaya konulmuştur. Bu amaçla Simpson ve arkadaşlarının uyguladığı yöntem modifiye

edilerek kullanılmıştır [40]. Histolojik inceleme esnasında ön boynuz motor nöronlarından 10 tanesi randomize olarak seçilmiş ve hemen periferindeki aksonlar incelenmiştir. Normal spinal kord bulguları için Grade 1, orta derecede aksonal şişme, nadir mononükleer hücre-astrosit infiltrasyonu ve az sayıda hasar nöron varlığında (5>) Grade 2, ve aşırı aksonal şişmeye ek olarak yaygın nekrotik nöronların varlığı (5<) ve yoğun mononükleer hücre-astrosit infiltrasyonu tespit edildiğinde ise Grade 3 olarak kabul edildi. Derecelendirme yardımıyla histolojik değişiklikler nümerik hale getirilerek istatistiksel derecelendirmeye alındı.

Histolojik değişiklikler daha öncede belirtildiği gibi özellikle kros klemp uygulanan gruplarda ve lumbal segmentlerde yoğunlaşmaktadır. Bu sonuç distal aortik klemp uygulaması sonrası iskemiye en çok maruz kalan segmentin distal lumbal segment olması açısından önemlidir. İskemik hasarın oluşması ile histolojik değişikliklerin birlikteliği ve bu değişikliklerin derecelendirme yöntemi ile ortaya konması oldukça önemli bulgulardır. Histolojik değerlendirme skorlarına bakıldığında, tedavi grubunda hasarlı nöron, hasarlı akson ve mononükleer hücre-astrosit infiltrasyonunun, iskemi reperfüzyon grubundan daha az olduğu izlenmiştir.

Nörolojik muayene takibinde sıklıkla kullanılan Tarlov skoru değerlendirmesinde, zaten beklendiği üzere, iskemi, dT ve yT gruplarında ilk saatlerden itibaren ciddi defisitler ile karşılaşıldı. 6, 24 ve 48. saat değerlendirmelerinde, iskemi grubuna kıyasla, tedavi gruplarında bir miktar nörolojik düzelme gözlenirken, bu düzelmenin doz bağımsız olması, biyokimyasal ve histopatolojik bulgularla korelasyon göstermektedir.

Bulgular göstermektedir ki, spinal kord iskemi-reperfüzyon hasarında, biyokimyasal, histopatolojik ve nörolojik değerlendirmelere dayanarak, gabapentin kullanımı ile hasarın şiddeti azalmakta, fakat yüksek ve düşük doz uygulanması arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamaktadır. Daha önce gabapentin, spinal kord iskemi-reperfüzyon hasarı modelinde denenmemiş olup, farklı çalışmalarda nöroprotektif özellikleri bildirilmiştir ve ilerde yapılacak çalışmalarla bu bulgular desteklenip belki de klinik kullanıma girmesi mümkün olabilecektir.

KAYNAKLAR

1. Tator CH, Fehlings MG: Review of the secondary injury theory of acute spinal cord trauma with emphasis on vascular mechanisms. *J Neurosurg*. 75: 15-26, 1991.
2. Li M, Ona VO, Chen M, et al: Functional role and therapeutic implications of neuronal caspase-1 and -3 in a mouse model of traumatic spinal cord injury. *Neuroscience*. 99:333-342, 2000.
3. Hall ED, Wolf DL, M.S: A pharmacological analysis of the pathophysiological mechanisms of posttraumatic spinal cord ischemia. *J Neurosurg*. 64:951-961, 1986.
4. Netter FH: Beyin ve omurluğun anatomisi, The Netter Collection of Medical illustration Nervous System, Volume 1: Part I: *Anatomy and Physiology*. Ed: Brass A, Elsevier Saunders, pp: 36-66, 2007.
5. Snell RS: Medulla spinalis, Klinik Nöroanatomisi, Lipicott-Williams & Wilkins/*Nobel*, İstanbul, s:157-177, 2000.
6. Gharagozloo F, Larson J, Dausmann MJ, Neville RF, Gome MN: Spinal Cord Protection during surgical procedures on the descending thoracic aorta. *Chest*. 109:799-809, 1996.
7. Koshino T, Murakami G, Morishita K, Mawatari T, Abe T: Does the Adamkiewicz artery originate from the large segmental arteries? *J Thorac Cardiovasc Surg*. 117:898-903, 1999.
8. Giglia JS, Zelenock GB, Daley L: Prevention of paraplegia during thoracic aortic clamping: Importance of patent internal mammary arteries. *J Vasc Surg*. 19:1044-1051, 1994.
9. Vaccaro AR, Ahmad SS, Rauschnig W, Garfin SR: Anatomy and Pathophysiology of Spinal Cord Injury: *Spine Trauma*. Levine AM, Eismont FJ, Garfin SR, Zigler JE (ed) W.B. Saunders, Philadelphia, 75-86, 1998.
10. Kwon BK, Tetzlaff W, Grauer JN, Beiner J, Vaccaro AR: Pathophysiology and pharmacologic treatment of acute spinal cord injury. *Spine J*. 4(4):451-464, 2004.
11. Taoka Y, Okajima K: Spinal cord injury in the rat. *Prog Neurobiol*. 56(3): 341-58, 1998.
12. Kakulas BA: The applied neuropathology of human spinal cord injury. *Spinal Cord*. 37(2):79-88, 1999.

13. Vitellaro-Zuccarello L, Mazzetti S, Madaschi L, Bosisio P, Gorio A, De Biasi S: Erythropoietin-mediated preservation of the white matter in rat spinal cord injury. *Neuroscience*. 9;144(3): 865–77, Feb 2007.
14. Nemecek ST: Morphological evidence of microcirculatory disturbances in experimental spinal cord trauma. *Advances Neurol*. 20:395-405, 1987.
15. Ducker TB, Kindt GW, Kepme LG. Pathological findings in acute experimental spinal cord trauma. *J Neurosurg*. 35:700-708, 1971.
16. Amar AP, Levy ML: Pathogenesis and pharmacological strategies for mitigating secondary damage in acute spinal cord injury. *Neurosurgery*. 44: 1027-1040, 1999.
17. Kaptanoğlu E, Tator CH: Omurilik yaralanması sonrası nöral koruma stratejileri (Strategies for neuroprotection after spinal cord injury) *Omurilik ve omurga cerrahisi*. Editörler: M. Zileli, F.Özer. Bölüm 63, Sayfa:813-832, İzmir, 2002.
18. Bruce L. Gewertz: Improvements in intraoperative care in aortic surgery. In: John J. B, James S.T. Yao. *Aortic Surgery*. U.S.A.:Sounders Company.:75-87, 1989.
19. Svensson L.G, Crawford E.S: Aortic dissection and aortic aneurysm surgery: Clinical observations, experimental investigations, and statistical analyses. *Current Problems in Surgery*. Part-I:819-89, 1992.
20. With Jianping S: Ischemia, reperfusion, and no-reflow phenomenon.In:Svensson L.G, Crawford E.S, eds. *Cardiovascular and vascular disease of the aorta*. U.S.A. W.B. Saunders Company.194-218, 1997.
21. Krause G.S, White B.C, Aust S.D, et al: Brain cell death following ischemia and reperfusion: a proposed biochemical sequence. *Critical Care Med*. 16:714-26, 1988.
22. Jeffrey A. H, Scott E.L, Irving L.K, et al: Complete prevention of postischemic spinal cord injury by means of regional infusion with hypothermic saline and adenosine. *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*. 107:536-42, 1994.
23. Qayumi A.K, Michael T.J, Katerina D, et al: Additive effect of allopurinol and deferoxamine in the prevention of spinal cord injury caused by aortic crossclamping. *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*. 107:1203-9, 1994.
24. Hollier LH: Protecting the brain and spinal cord. *J Vasc Surg*. 5:524-8, 1987.
25. Kirshner DL, Kirshner RL, Heggeness LM, De-Weese JA: Spinal cord ischemia: An evaluation of pharmacologic agents in minimizing paraplegia after aortic occlusion. *J Vasc Surg*. 9:305-8, 1989.

26. McCord JM, Fridovich I: Superoxide dismutase. An enzymic function for erythrocyte (Hemocuprein). *J Biol Chem.* 244:6049-55, 1969.
27. Plaa GL, Witschi H: Chemicals, drugs and lipid peroxidation. *Ann Rev Pharmacol.* 26:203-17, 1976.
28. Majewska MD, Strosznajder J, Lazarewicz J: Effect of ischemia, anoxia and barbiturate anesthesia on free radical oxidation of mitochondrial phospholipids. *Brain Res.* 158:423-34, 1978.
29. Braughler J.M, Hall E.D: Central nervous system trauma and stroke. Biochemical considerations for oxygen radical formation and lipid peroxidation. *Free Radic. Biol. Med.* 6:289-301, 1989.
30. Michael C.M, Lorne H.B, Scott E.L, et al: Prevention spinal cord injury after repair of the thoracic or thoracoabdominal aorta. *Annals of Thoracic Surgery.* 59:245-52, 1995.
31. Brone G.W, Joob A.W, Flanagan T.L, et al: The effect of hyperemia on spinal cord function after temporary thoracic aortic occlusion. *Journal of Vascular Surgery.* 8:535-40, 1988.
32. Svensson L.G, Von Ritter C.M, Groeneveld H.T: Crossclamping of the thoracic aorta: influence of aortic shunts, laminectomy, papaverine, calcium channel blocker, allopurinol, and superoxide dismutase on spinal cord blood flow and paraplegia in baboons. *Annals of Surgery.* 206:38-47, 1986.
33. Jacobs T.P, Kempinski O, McKinley D, et al: Blood flow and vascular permeability during motor dysfunction in a rabbit model of spinal cord ischemia. *Stroke.* 23:367-73, 1992.
34. Moore W.M Jr, Hollier L.H: The influence of severity of spinal cord ischemia in the etiology of delayed-onset paraplegia. *Annals of Surgery.* 213:427-31, 1991.
35. Klausner JM, Paterson IS, Kobzik L, Rodzen C, Valeri CR, Shepro D, Hechtman HB: Vasodilating prostalands attenuate ischemic renal injury only if thromboxane is inhibited. *Ann Surg.* Vol 209: 219, 1989.
36. Ueda Y, Matsuo K, Kamei T, Ono H, Kayashima K, Tobimatsu M, Konomi K. Prostaglandin E₁ but not E₂ is cytoprotective of energy metabolism and reticuloendothelial function in the ischemic canine liver. *Trans Proc.* 19:1329-1330, 1987.
37. Sundberg R, Lindell S, Jamieson NV, Southard JH, Beizer FO. Preservation of rabbit livers by continuous hypothermic perfusion after donor pretreatment with chlorpromazine and methylprednisolone. *Trans Proc.* 20:998, 1988.

38. Steininger R, Mühlbacher F, Rauchs R, Roth E, Bursch W. Protective effect of PG h and diltiazem on liver ischemia and reperfusion in pigs. *Trans Proc.* 20:999-1002, 1988.
39. Ueda Y, Matsuo K, Kamei T, Kayashima K, konomi K: Protective effect of prostaglandin Ei on energy metabolism and reticuloendothelial function in the ischemically canine liver. *Liver.* 9:6-13, 1989.
40. Simpson JL, Eide TR, Scnff GA, et al: Effect of nitroglycerin on spinal cord ischmia after thoracic acric cross-clamping. *Annals of Thoracic Surgery.* 61:113-7, 1996.
41. Ontell SJ, Makowka L, Trager J, Mazzaferro V, Ove P, Starzl TE. Pharmacologic modulation of experimental postischemic hepatic function. *Ann Surg.* 209:200, 1989.
42. Agrawal SK, Fehlings MG: Mechanisms of secondary injury to spinal cord axons in vitro: Role of Na, Na-K ATPase, the NA-H exchanger and the Na-Ca exchanger. *J Neuroscience.* 16 (2):545-552, 1996.
43. Agrawal SK, Nashmi R, Fehlings MG: Role of L-and N-type calcium channels in the pathophysiology of traumatic spinal cord white matter injury. *Neuroscience.* 99:179-188, 2000.
44. Wadouh F, Lindemann E.F, Arndt C.M, et al: The arteria radicularis magna anterior as a decisive factor influencing spinal cord damage during aortic occlusion. *Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery.* 88:1-10, 1984.
45. Aşkın Ender Topal, Ayşe Yıldırım, Özlem Pamukçu, Gönül Ölmez. Aort Cerrahisinde Fenitoin ile Spinal Kord Korunması. *Dicle Tıp Dergisi*, Cilt:31, Sayı:3, (7-14), 2004.
46. Nicholas TK. Spinal cord ischemic injury: Is it preventable? *Seminars in Thoracic Cardiovascular Surgery.* 3:323-8, 1991.
47. Duhaylongsod FG, Glower DD, Wolfe WG. Acute traumatic aortic aneurysm: the Duke experience from 1970 to 1990. *J Vasc Surg.* 15:331-43, 1992.
48. Hilgenberg AD, Logan DL, Akins CW, et al. Blunt injuries of the thoracic aorta. *Ann Thorac Surg.* 53:233-9, 1992.
49. Svensson LG, Patel V, Robinson MF, et al. Influence of preservation or perfusion of intraoperatively identified spinal cord blood supply on spinal motor evoked potentials and paraplegia after aortic surgery. *Journal of Vascular Surgery.* 13:355-65, 1991.

50. Svensson LG, Klepp P, Hinder RA. Spinal cord anatomy of the baboon: comparison with man and implications of spinal cord blood flow during aortic crossclamping. *S Afr J Surg.* 24:32-4, 1986.
51. Svensson LG, Crawford ES, Hess KR. Experience with 1509 patients undergoing thoracoabdominal aortic operations. *Journal of Vascular Surgery.* 17:357-70, 1993.
52. Mutch WA, Graham MR, Halliday WC, et al: Use of neuroanesthesia adjuncts (hyperventilation and mannitol administration) improves neurological outcome after thoracic aortic cross-clamping in dogs. *Stroke.* 24:1204-11, 1993.
53. Sun J, Hirsh D, Svensson G. Spinal cord protection by papaverine and intrathecal cooling during aortic crossclamping. *J Cardiovascular Surgery.* 39:839-42, 1998.
54. Farid C, Joel L, Mary JD, et al. Spinal cord protection during surgical procedures on the descending thoracic and thoracoabdominal aorta. *Chest.* 109:799-809, 1996.
55. Maughan RE, Mohan C, Nathan IC, et al: Intrathecal perfusion of an oxygenated perfluorocarbon prevents paraplegia after aortic occlusion. *Ann Thorac Surg.* 54:815-25, 1992.
56. Heinemann MK, Brassel F, Herzog T, et al. The role of spinal angiography in operations on the thoracic aorta: Myth or reality ? *Ann Thorac Surg.* 65:346-51, 1998.
57. Koshino T, Murakami G, Morishita K, et al. Does the Adamkiewicz artery originate from the larger segmental arteries? *J Thorac Cardiovasc Surg.* 117:898-905, 1999.
58. Svensson LG, Hess KR, Coselli JS, et al: A prospective study of respiratory failure after high-risk surgery on the thoracoabdominal aorta. *Journal of Vascular Surgery.* 14:271-82, 1991.
59. Hollier LH, Moore WM. Avoidance of renal and neurologic complications following thoracoabdominal aortic aneurysm repair. *Acta Chir Scand*, Supp. 555:129-35, 1990.
60. Haan P, Kalkman CJ, Meylaerts SAG, et al. Development of spinal cord ischemia after clamping of noncritical segmental arteries in the pig. *Ann Thorac Surg.* 68:1278-84, 1999.
61. Griepp RB, Ergin MA, Galla JD, et al. Looking for the artery of Adamkiewicz: a quest to minimize paraplegia after operations for aneurysms of the descending thoracic and thoracoabdominal aorta. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 112:1202-13, 1996.

62. Blaisdell FW, Cooley DA. The mechanism of paraplegia after temporary thoracic aortic occlusion and its relationship to spinal fluid pressure. *Surgery*. 51:351-5, 1962.
63. McCullough JL, Hollier LH, Nugent M. Paraplegia after thoracic aortic occlusion: influence of cerebrospinal fluid drainage. *J Vasc Surg*. 7:153-60, 1988.
64. Crawford ES, Svensson LG, Hess KR, et al. A prospective randomized study of cerebrospinal fluid drainage to prevent paraplegia after high-risk surgery on the thoracoabdominal aorta. *J Vasc Surg*. 13:36-46, 1990.
65. 16. Gangemi JJ, Kern JA, Ross SD, et al. Retrograde perfusion with a sodium channel antagonist provides ischemic spinal cord protection. *Ann Thorac Surg*. 69:1744-9, 2000.
66. Rokkas CK, Kouchoukos NT. Profound hypothermia for spinal cord protection in operations on the descending thoracic and thoracoabdominal aorta. *Semin Thorac Cardiovasc Surg*. 10:57-60, 1998.
67. Robertazzi RR, Cunningham JN. Intraoperative adjuncts of spinal cord protection. *Semin Thorac Cardiovasc Surg*. 10:29-34, 1998.
68. Frank SM, Beattie C, Christopherson R, et al. Unintentional hypothermia is associated with postoperative myocardial ischemia. The Perioperative Ischemia Randomized Anesthesia Trial Study Group. *Anesthesiology*. 78:468-76, 1993.
69. Frank SM, Parker SD, Rock P, et al. Moderate hypothermia, with partial bypass and segmental sequential repair for thoracoabdominal aneurysm. *J Vasc Surg*. 19:687-97, 1994.
70. Berguer R, Porto J, Fedoronko B, Dragovic L. Selective deep hypothermia of the spinal cord prevents paraplegia after aortic cross-clamping in the dog model. *J Vasc Surg*. 15:62-72, 1992.
71. Maughan RE, Mohan C, Nathan IM, et al. Intrathecal perfusion of an oxygenated perfluorocarbon prevents paraplegia after aortic occlusion. *Ann Thorac Surg*. 54:818-25, 1992.
72. Ross SD, Kern JA, Gangemi JJ, Laurent CR, et al. Hypothermic retrograde venous perfusion with adenosine cool the spinal cord and reduces the risk of paraplegia after thoracic aortic clamping. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 119:588-95, 2000.
73. Svensson LG, Crawford ES. Pathophysiology of aortic crossclamping and influence of spinal cord anatomy. In:Svensson LG, Crawford ES, eds. *Cardiovascular and vascular disease of the aorta*. USA, WB Saunders Company, 226-47, 1997.

74. Chan P.H, Longar S, Fishman R.A: Protective effects of liposom entrapped superoxide dismutase on post-traumatic brain edema. *Ann Neurol*. 21:540- 7, 1987.
75. Mutch WAC, Graham MR, Halliday WC, et al: Paraplegia following thoracic aortic cross-clamping in dogs. No difference in neurological outcome with a barbiturate versus isoflurane. *Stroke*. 24:1554-60, 1993.
76. Omurilik Yaralanmasında Farmakolojik Tedavi. **Omurilik ve Omurga Cerrahisi** 2. Baskı, Cilt 1, Bölüm: Sayfa:837. Editörler: Mehmet Zileli, A.Fahir Özer. İzmir, 2002.
77. Taylor, C.P., Gabapentin: Mechanisms of Action. In: Levy, R.H., Mattson, R.H., Meldrum, B.S. (Eds.), *Antiepileptic Drugs*. Raven Press, New York, pp. 829–841, 1995.
78. Andrews, J., Chadwick, D., Bates, D., Gabapentin in partial epilepsy. *Lancet*. 335, 1114–1117, 1990.
79. Beydoun, A., Fischer, J., Labar, D.R., Harden, C., Cantrell, D., Uthman, B.M., Sackellares, J.C., Abou-Khalil, B., Ramsay, R.E., Hayes, A., Greiner, M., Garofalo, E., Pierce, M., Gabapentin monotherapy: II. A 26-week double-blind, dose-controlled, multicenter study of conversion from polytherapy in outpatients with refractory complex-partial or secondarily generalized seizures. *Neurology*. 49, 746–752, 1997.
80. Burgey, G.K., Morris, H.H., Rosenfeld, W., Blume, W.T., Penovich, P.E., Morrell, M.J., Liederman, D.B., Crockatt, J.G., Lamoreaux, L., Garofalo, E., Pierce, M., Gabapentin monotherapy: I. An 8-day double-blind, dosecontrolled, multicenter study in hospitalized patients with refractory complex-partial or secondarily generalized seizures. *Neurology*. 49, 739–745, 1997.
81. Ramsey, R.E., Gabapentin: toxicity. In: Levy, R.H., Mattson, R.H., Meldrum, B.S. (Eds.), *Antiepileptic Drugs*. Raven Press, New York, pp. 857–860, 1995.
82. Everhart, A.W., Willis, W.D., Hulsebosch, C.E., Gabapentin inhibits mechanical and thermal allodynia in a rodent model of chronic central pain following spinal hemisection [abstract]. *Soc Neurosci Abstr*. 23, 1812, 1997.
83. Field, M.J., Holloman, E.F., McCleary, S., Hughes, J., Singh, L., Evaluation of gabapentin and S-(+)-3-isobutyl-GABA in a rat model of postoperative pain. *J Pharmacol Exp. Ther*. 282, 1242–1246, 1997.
84. Field, M.J., Oles, R.J., Lewis, A.S., McCleary, S., Hughes, J., Singh, L., Gabapentin (Neurontin) and S-(+)-3- isobutyl GABA represent a novel class of selective antihyperalgesic agents. *Br J Pharmacol*. 121, 1513–1522, 1997.

85. Gillin, S., Sorkin, L.S., 1997. Gabapentin reverses the allodynia produced by the administration of anti-GD2 ganglioside, an immunotherapeutic agent. *Anesth Analg.* Jan;86(1):111-6, 1998.
86. Singh, L., Field, M.J., Ferris, P., Hunter, J.C., Oles, R.J., Williams, R.G., Woodruff, G.N., The antiepileptic agent gabapentin (Neurontin) possesses anxiolytic-like and antinociceptive actions that are reversed by D-serine. *Psychopharmacology.* 127, 1–10, 1996.
87. Rothstein, J.D., Kuncel, R.W., Neuroprotective strategies in a model of chronic glutamate-mediated motor neuron toxicity. *J Neurochem.* 65, 643–651, 1995.
88. Satzinger, G., Antiepileptics from g-aminobutyric acid. *Drug Res.* 44, 261–266, 1994.
89. Stewart, B.H., Kugler, A.R., Thompson, P.R., Bockbrader, H.N., A saturable transport mechanism in the intestinal absorption of gabapentin is the underlying cause of the lack of proportionality between increasing dose and drug levels in plasma. *Pharmaceut Res.* 10, 276–281, 1993.
90. Su, T., Lunney, E., Campbell, G., Oxender, D.L., Transport of gabapentin, a g-amino acid drug, by system L a-amino acid transporters: a comparative study in astrocytes, synaptosomes and CHO cells. *J Neurochem.* 64, 2125–2131, 1995.
91. Vollmer, K.O., vonHodenberg, A., Koelle, E.U., Pharmacokinetics and metabolism of gabapentin in rat, dog and man. *Arzneim Forsch Drug Res.* 36, 830–839, 1986.
92. Welty, D.F., Schielke, G.P., Vartanian, M.G., Taylor, C.P., Gabapentin anticonvulsant action in rats: disequilibrium with peak drug concentration in plasma and brain microdialysate. *Epilepsy Res.* 16, 175–181, 1993.
93. Welty, D.F., Wang, Y., Busch, J.A., Taylor, C.P., Vartanian, M.G., Radulovic, L.L., Pharmacokinetics and pharmacodynamics of CI-1008 (pregabalin) and gabapentin in rats using maximal electroshock [abstract]. *Epilepsia.* 38 (Suppl. 8), 35–36, 1997.
94. Taylor, C.P., Vartanian, M.G., Andruszkiewiewicz, R., Silverman, R.B., 3-alkyl GABA and 3-alkylglutamic acid analogues: two new classes of anticonvulsant agents. *Epilepsy Res.* 11, 103–110, 1992.
95. Petroff, O.A., Rothman, D.L., Behar, K.L., Lamoureux, D., Mattson, R.H., The effect of gabapentin on brain gamma-aminobutyric acid in patients with epilepsy. *Ann Neurol.* 39, 95–99, 1996.

96. Szerb, J.C., Effect of nipecotic acid, a g-aminobutyric acid transport inhibitor, on the turnover and release of g-aminobutyric acid in rat cortical slices. *J Neurochem.* 850–858, 1982.
97. Pin, J.P., Bockaert, J., Two distinct mechanisms, differentially affected by excitatory amino acids, trigger GABA release from fetal mouse striatal neurons in primary culture. *J Neurosci.* 9, 648–656, 1989.
98. Bartoszyk, G.D., Meyerson, N., Reimann, W., Satzinger, G., von Hodenberg, A., Gabapentin. In: Meldrum, B.S., Porter, R.J. (Eds.). *New Anticonvulsant Drugs*. John Libbey, London, pp. 147–163, 1986.
99. Gurney, M.E., Pu, H., Chiu, A.Y., Dal Canto, M.C., Polchow, C.Y., Alexander, D.D., Caliendo, J., Hentati, A., Kwon, Y.W., Deng, H.-X., Chen, W., Zhai, P., Sufit, R.L., Siddique, T., Motor neuron degeneration in mice expressing a human Cu, Zn superoxide dismutase mutation. *Science.* 264, 1772–1775, 1994.
100. Gurney, M.E., Cutting, F.B., Zhai, P., Doble, A., Taylor, C.P., Andrus, P.K., Hall, E.D., Benefit of vitamin E, riluzole and gabapentin in a transgenic model of familial amyotrophic lateral sclerosis. *Ann Neurol.* 39, 147–157, 1996.
101. Welty, D.F., Schielke, G.P., Rothstein, J.D., Potential treatment of amyotrophic lateral sclerosis by the anticonvulsant gabapentin: A hypothesis. *Ann Pharmacother.* 29, 1164–1167, 1995.
102. Hutson, S.M., Drown, P., I'lyosova, D., Reinhart, G.D., Role of gabapentin and branched chain aminotransferase isoenzymes in astrocyte neurotransmitter metabolism. *J Neurochem.* 66, S76, 1995.
103. Petroff, O.A., Manor, D., Behar, K.L., Gabapentin decreases cortical glutamate rapidly in a rat model. *Epilepsy Res.* (submitted) 1997.
104. Goldlust, A., Su, T., Welty, D.F., Taylor, C.P., Oxender, D.L., Effects of the anticonvulsant drug gabapentin on enzymes in the metabolic pathways of glutamate and GABA. *Epilepsy Res.* 22, 1–11, 1995.
105. Plaitakis, A., Glutamate dysfunction and selective motor neuron degeneration in amyotrophic lateral sclerosis: A hypothesis. *Ann Neurol.* 28, 3–8, 1990.
106. Kapetanovic, I.M., Taylor, C.P., Yonekawa, W.D., Kupferberg, H.J., Effect of gabapentin (GBP) on amino acids in rat hippocampal slices in vitro [abstract]. *Soc Neurosci.* Abstr. 21, 2117, 1995.
107. Traa BS, Mulholland JD, Kadam SD, Johnston MV, Comi AM. Gabapentin Neuroprotection and Seizure Suppression in Immature Mouse Brain Ischemia. *Pediatr Res.* Jul;64(1):81-5, 2008.

108. Gidal BE, Radulovic LL, Kruger S, et al. Inter- and intrasubject variability in gabapentin absorption and absolute bioavailability. *Epilepsy Res.* 40(2-3):123-127, 2000.
109. Tarlov IM: Acute spinal cord compression in paralysis. *J Neurosurg.* 36:10-20, 1972.
110. Choi D: Antagonizing excitotoxicity: a therapeutic strategy for stroke? *Mt Sinai J Med.* 65:133-138, 1998.
111. Siesjö BK, Memezawa H, Smith ML: Neurocytotoxicity: pharmacological implications. *Fundam Clin Pharmacol.* 5:755-767, 1991.
112. Siesjö BK, Smith ML: The biochemical basis of ischemic brain lesions. *Arzneim.-Forsch/ Drug Res.* 41:288-292, 1991.
113. Spetzler RF, Graham TAV, Nehls DG: Overview of cerebral ischemia: Rationale for cerebral protection. in: Suzuki J. Advances in surgery of cerebral stroke proceedings of the international symposium on surgery for cerebral stroke. Sendai, *Springer-Verlag Press*, pp. 231-5, 1987.
114. Chan PH. Role of oxidants in ischemic brain damage. *Stroke.* 27:1124-9, 1996.
115. Tetik Ö, Gürbüz A. Spinal Kord Korunması. *Journal of Turkish Thoracic and Cardiovascular Surgery.* 8:587-592, 2000.
116. Gelman S. The pathophysiology of aortic cross-clamping and unclamping. *Anesthesiology.* 82:1026-1060, 1995.
117. Charles P. Taylor, Nicolas S. Gee, Ti-Zhi Su, Jeffery D. Kocsis, Devin F. Welty, Jason P. Brown, David J. Dooley, Philip Boden, Lakhbir Singh. A summary of mechanistic hypotheses of gabapentin pharmacology. *Epilepsy Research.* 29(3):233–249, 1998.
118. Lagrèze WA, Müller-Velten R, Feuerstein TJ. The neuroprotective properties of gabapentin-lactam. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* Nov;239(11):845-9, 2001.
119. Rekling JC. Neuroprotective effects of anticonvulsants in rat hippocampal slice cultures exposed to oxygen/glucose deprivation. *Neurosci Lett.* Jan 2;335(3):167-70, 2003.
120. Williams AJ, Bautista CC, Chen RW, Dave JR, Lu XC, Tortella FC, Hartings JA. Evaluation of Gabapentin and Ethosuximide for Treatment of Acute Nonconvulsive Seizures following Ischemic Brain Injury in Rats. *J Pharmacol Exp Ther.* Sep;318(3):947-55. Epub 2006 May 25, 2006.

121. Liu Y, Qin N, Reitz T, Wang Y, Flores CM. Inhibition of the rat brain sodium channel Nav1.2 after prolonged exposure to gabapentin. *Epilepsy Res.* 70:263–268, 2006.
122. . Bertrand S, Nouel D, Morin F, Nagy F, Lacaille JC. Gabapentin actions on Kir3 currents and N-type Ca²⁺ channels via GABAB receptors in hippocampal pyramidal cells. *Synapse.* 50:95–109, 2003.
123. Guyot LL, Diaz FG, O'Regan MH, Song D, Phillis JW. The effect of topical insulin on the release of excitotoxic and other amino acids from the rat cerebral cortex during streptozotocin-induced hyperglycemic ischemia. *Brain Res.* 872:29–36, 2000.
124. Malcangio M, Tomlinson DR. A pharmacologic analysis of mechanical hyperalgesia in streptozotocin/diabetic rats. *Pain.* 76:151–7, 1998.
125. Shimoyama M, Shimoyama N, Hori Y. Gabapentin affects glutamatergic excitatory neurotransmission in the rat dorsal horn. *Pain.* 85:405–14, 2000.
126. Gupta M, Singh J, Sood S, Arora B. Mechanism of antinociceptive effect of nimodipine in experimental diabetic neuropathic pain. *Methods Find Exp Clin Pharmacol.* 25:49–52, 2003.
127. Baydas G, Sonkaya E, Tuzcu M, Yasar A, Donder E. Novel role for gabapentin in neuroprotection of central nervous system in streptozotocine-induced diabetic rats. *Acta Pharmacologica Sinica.* Apr; 26 (4):417–422, 2005.
128. Kahraman S, Duz B, Kayali H, et al. Effects of methylprednisolone and hyperbaric oxygen on oxidative status after experimental spinal cord injury: a comparative study in rats. *Neurochem Res.* 32:1547-51, 2007.
129. Chizh BA, Scheede M, Schlutz H: Antinociception and (R,S)-alpha-amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazole propionic acid antagonism by gabapentin in the rat spinal cord in vivo. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol.* 362:197-200, 2000.
130. Fink K, Meder W, Dooley DJ, Gothert M: Inhibition of neuronal Ca(2+) influx by gabapentin and subsequent reduction of neurotransmitter release from rat neocortical slices. *Br J Pharmacol.* 130:900-906, 2000.
131. Ng GY, Bertrand S, Sullivan R, Ethier N, Wang J, Yergey J, Belley M, Trimble L, Bateman K, Alder L, Smith A, McKernan R, Metters K, O'Neill GP, Lacaille JC, Hebert TE: Gamma-aminobutyric acid type B receptors with specific heterodimer composition and postsynaptic actions in hippocampal neurons are targets of anticonvulsant gabapentin action. *Mol Pharmacol.* 59:144-152, 2001.
132. Stefani A, Spadoni F, Bernardi G: Gabapentin inhibits calcium currents in isolated rat brain neurons. *Neuropharmacology.* 37:83-91, 1998.

133. Carlson GD, Gorden C: Current developments in spinal cord injury research. **Spine J.** 2:116-128, 2002.
134. Wada S, Yone K, Ishidou Y, Nagamine T, Nakahara S, Niiyama T, Sakou T: Apoptosis following spinal cord injury in rats and preventative effect of N-methyl-D-aspartate receptor antagonist. **J Neurosurg.** 91:98-104, 1999.
135. Coderre TJ, Kumar N, Lefebvre CD, Yu JS: Evidence that gabapentin reduces neuropathic pain by inhibiting the spinal release of glutamate. **J Neurochem.** 94:1131-1139, 2005.
136. Löscher, W., Honack, D., Taylor, C.P., Gabapentin increases aminooxyacetic acid-induced GABA accumulation in several regions of rat brain. **Neurosci Lett.** 128, 150–154, 1991.
137. Gee, N.S., Brown, J.P., Dissanayake, V.U.K., Offord, J., Thurlow, R., Woodruff, G.N., The novel anticonvulsant drug, gabapentin (Neurontin), binds to the $\alpha 2\delta$ subunit of a calcium channel. **J Biol Chem.** 271, 5768–5776, 1996.
138. Reimann, W., Inhibition by GABA, baclofen and gabapentin of dopamine release from rabbit caudate nucleus: are there common or different sites of action? **Eur J Pharmacol.** 94, 341–344, 1983.
139. Schlicker, E., Reimann, W., Gothert, M., Gabapentin decreases monoamine release without affecting acetylcholine release in the brain. **Drug Res.** 35, 1347–1349, 1985.
140. Dooley, D.J., Suman-Chauhan, N., Madden, Z., Inhibition of K^+ -evoked [3H]noradrenaline release from rat neocortical slices by the anticonvulsant gabapentin [abstract]. **Soc Neurosci.** Abstr. 22, 1992, 1996.
141. Taylor, C.P., The anticonvulsant lamotrigine blocks sodium currents from cloned α -subunits of rat brain Na channels in a voltage-dependent manner but gabapentin does not. **Soc Neurosci.** Abstr. 23, 1631, 1993.
142. Rock, D.M., Kelly, K.M., Macdonald, R.L., Gabapentin actions on ligand- and voltage-gated responses in cultured rodent neurons. **Epilepsy Res.** 16, 89–98, 1993.
143. Wamill, A.W., McLean, M.J., Limitation by gabapentin of high frequency action potential firing by mouse central neurons in cell culture. **Epilepsy Res.** 17, 1–11, 1994.
144. Tamir S, Tannenbaum SR: The role of nitric oxide (NO) in the carcinogenic process. **Biochim Biophys Acta.** 1288:F31-6, 1996.

145. Rao, M.L., Clarenbach, P., Vahlensieck, M., Kraetzschmar, S., Gabapentin augments whole blood serotonin in healthy young men. *J Neural Transm.* 73, 129–134, 1988.
146. Crawford E.S, Coselli J.S, Hazim J. S: Thoracoabdominal aortic aneurysm. In: Rutherford R.B, eds. Vascular Surgery third ed. U.S.A: **Sounders Company.** 927-42, 1989.
147. Jonathon G, Richard P, David C.B, et al: Coagulation changes during thoracoabdominal aneurysm repair. *Journal of Vascular Surgery.* 24:936-45, 1996.
148. Micheal C.M, Curtis G.T, Jeffrey T.C, et al: Is clamp and sew still viable for thoracic aortic resection ? *Annals of Surgery.* 223:534-43, 1996.
149. Yoshiro M, Kazutomo G, Norihiko S, et al: Clinical application of evoked spinal cord potentials elicited by direct stimulation of the cord during temporary occlusion of the thoracic aorta. *Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery.* 107:1519-27, 1994.
150. Cooley D.A: Further experience with exsanguination for descending thoracic aneurysms. *Journal of Cardiac Surgery.* 9:625-30, 1994.
151. Crawford E.S, Coselli J.S: Thoracoabdominal aneurysm surgery. *Seminars in Thoracic and Cardiovascular Surgery.* 3:300-22, 1991.
152. Sander J.K, Krogager G, Petterson G: Left atrial-aortic/femoral bypass with a centrifugal pump without systemic heparin during surgery on the descending aorta. *Artif Organs.* 19:774- 6, 1995.
153. Forbes A.D, Ashbaugh D.G: Mechanical circulatory support during repair of thoracic aortic injuries improves morbidity and prevents spinal cord injury. *Arch Surgery.* 129:494-97, 1994.
154. Von Segesser L.K, Killer I, Jenni R, et al: Improved distal circulatory support for repair of descending thoracic aortic aneurysms. *Annals of Thoracic Surgery.* 46:1373-80, 1993.
155. . Scott D.Ross, John A. Kern, James J. Gangemi et al: Hypothermic retrograde venous perfusion with adenosine cools the spinal cord and reduces the risk of paraplegia after thoracic aortic clamping. *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery,* 119:588-95, 2000.
156. Casini A, Ferrali M, Pompella A, et al, Lipid peroxidation and cellular damage in extrahepatic tissue of bromobenzene intoxicated mice, *Am J Pathol.* 123:520–531, 1986.

157. Aykaç G, Uysal M, Yalçın AS, Koçak-Toker N, Sivas A, Öz H, The effects of chronic ethanol ingestion on hepatic lipid peroxide, glutathione, glutathione peroxidase and glutathione transferase in rats. *Toxicology*. 36:71-76, 1985.
158. Sun Y, Oberley LW, Li Y, A simple method for clinical assay of superoxide dismutase, *Clin Chem*. 34(39):497–500, 1988.
159. Lowry OH, Rosebrough NJ, Farr AL, Randall RJ, Protein measurement with the folin phenol reagent. *J Biol Chem*. 193(1): 265-275, 1951.
160. Witko-Sarsat V, Friedlander M, Capeillere-Blandin C, Nguyen-Khoa T, Nguyen AT, Zingraff J, Jungers P, Descamps-Latscha B, Advanced oxidation protein products as a novel marker of oxidative stress in uremia, *Kidney Int*. 49(5):1304-1313, 1996.
161. Taşkıran D, Kutay FZ, Sozmen E, Pogun S, Sex difference in nitrite/nitrate levels and antioxidant defense in rat brain, *Neuro Report*. 8: 881-884, 1997.
162. Miranda KM, Espey MG, Wink DA, A rapid, simple spectrophotometric method for simultaneous detection of nitrate and nitrite. *Nitric Oxide*. 5(1): 62-71, 2001.
163. Kurtel H, Granger D, Tso A, Grisham MB, Vulnerability of intestinal fluid the oxidant stres. *Am j Physiol*. 263: G573-G578, 1992.
164. Yoshioka T, Kawada K, Shimada T, Mori M, Lipid peroxidation in maternal and cord blood and protective mechanism against activated-oxygen toxicity in the blood. *Am J Obstet Gynecol*. 135(3):372-376, 1979.
165. Chavko M, Kalincakova K, Kluchova D, et al: Blood flow and electrolytes in spinal cord ischemia. *Exp Neurol*. 112:299–303, 1991.
166. Johnson SH, Kraimer JM, Graeber GM: Effects of flunarizine on neurological recovery and spinal cord blood flow in experimental spinal cord ischemia in rabbits. *Stroke*. 24:1547–1553, 1993.
167. de Mol B, Hamerlijnck R, Janssen T, et al: Infrarenal aortic occlusion in the rabbit to assess the effect of flunarizine in the prevention of ischemic spinal cord injury. *Thorac Cardiovasc Surg*. 39:36–39, 1991.
168. Fansa I, Altug ME, Melek I, Ucar E, Kontas T, Akcora B, Atik E, Duman T. The neuroprotective and anti-inflammatory effects of diltiazem in spinal cord ischaemia-reperfusion injury. *The Journal of International Medical Research*. 37:520–533, 2009.
169. Rhee RY, Gloviczki P, Cambria RA, et al: The effects of nimodipine on ischemic injury of the spinal cord during thoracic aortic crossclamping. *Int Angiol*. 15:153–161, 1996.

170. Burns LH, Jin Z, Bowersox SS: The neuroprotective effects of intrathecal administration of the selective N-type calcium channel blocker ziconotide in a rat model of spinal ischemia. *J Vasc Surg.* 30:334–343, 1999.
171. Matsushita K, Wu Y, Qiu J, *et al*: Fas receptor and neuronal cell death after spinal cord ischemia. *J Neurosci.* 20:6879–6887, 2000.
172. Marsala M, Sorkin LS, Yaksh TL: Transient spinal ischemia in rat: characterization of spinal cord blood flow, extracellular amino acid release, and concurrent histopathological damage. *J Cereb Blood Flow Metab.* 14:604–614, 1994.
173. Hirose K, Okajima K, Taoka Y, *et al*: Activated protein C reduces the ischemia/reperfusion-induced spinal cord injury in rats by inhibiting neutrophil activation. *Ann Surg.* 232:272–280, 2000.
174. Danielisová V, Chavko M: Comparative effects of the N-methyl-D-aspartate antagonist MK-801 and the calcium channel blocker KB-2796 on neurologic and metabolic recovery after spinal cord ischemia. *Exp Neurol.* 149: 203–208, 1998.
175. Schitteck A, Bennink GB, Cooley DA, *et al*: Spinal cord protection with intravenous nimodipine. A functional and morphologic evaluation. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 104:1100–1105, 1992.
176. Toumpoulis IK, Papakostas JC, Matsagas MI, *et al*: Superiority of early relative to late ischemic preconditioning in spinal cord protection after descending thoracic aortic occlusion. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 128:724–730, 2004.
177. Caparrelli DJ, Cattaneo SM 2nd, Bethea BT, *et al*: Pharmacological preconditioning ameliorates neurological injury in a model of spinal cord ischemia. *Ann Thorac Surg.* 74:838–844, 2002.
178. Roseborough G, Gao D, Chen L, *et al*: The mitochondrial K–ATP channel opener, diazoxide, prevents ischemia–reperfusion injury in the rabbit spinal cord. *Am J Pathol.* 168:1443–1451, 2006.
179. Stys PK: White matter injury mechanisms. *Curr Mol Med.* 4:113–130, 2004.
180. Ouardouz M, Nikolaeva MA, Coderre E, *et al*: Depolarization-induced Ca²⁺ release in ischemic spinal cord white matter involves L-type Ca²⁺ channel activation of ryanodine receptors. *Neuron.* 40:53–63, 2003.
181. Tomes DJ, Agrawal SK: Role of Na⁺–Ca²⁺ exchanger after traumatic or hypoxic/ischemic injury to spinal cord white matter. *Spine J.* 2:35–40, 2002.
182. Lee CJ, Kim KW, Lee HM, *et al*: The effect of thalidomide on spinal cord ischemia/reperfusion injury in a rabbit model. *Spinal Cord.* 45:149–157, 2007.

183. Kawanishi Y, Okada K, Tanaka H, et al: The adverse effect of back-bleeding from lumbar arteries on spinal cord pathophysiology in a rabbit model. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 133:1553–1558, 2007.
184. Shi E, Kazui T, Jiang X, et al: NS-7, a novel Na⁺/Ca²⁺ channel blocker, prevents neurologic injury after spinal cord ischemia in rabbits. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 129:364–371, 2005.
185. Shi E, Jiang X, Kazui T, et al: Controlled lowpressure perfusion at the beginning of reperfusion attenuates neurologic injury after spinal cord ischemia. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 133:942–948, 2007.
186. Cassada DC, Tribble CG, Long SM, et al: Adenosine A2A agonist reduces paralysis after spinal cord ischemia: correlation with A2A receptor expression on motor neurons. *Ann Thorac Surg.* 74:846–849, 2002.
187. Lehninger AL, Nelson DL, Cox MM: *Principles of biochemistry*, New York, Worth Publishers Inc. ed2. pp.268-97, 1993.
188. Siesjö BK: Pathophysiology and treatment of focal cerebral ischemia part I: Pathophysiology. *J Neurosurg.* 77:169-84, 1992.
189. Symon L: The scientific basis of cerebral infarction. in: Suzuki J. Advances in surgery of cerebral stroke proceedings of the international symposium on surgery for cerebral stroke, Sendai, *Springer-Verlag Press*, pp.237-9, 1987.
190. Alvarez-Lopez A, de Hemptine B, Hoebke Y, Lambotte L.: Prostaglandin E₂ increases the tolerance of the rat liver to warm ischemia in absence of splanchnic congestion, *Trans Proc.* 19:4105, 1987.
191. Livesay J.J, Cooley D.A, Ventemiglia R.A: Surgical experience in descending thoracic aneurysmectomy with and without adjuncts to avoid ischemia. *Annals of Thoracic Surgery.* 39:37-46, 1995.
192. Katz N.M, Blacstone E.H, Kirklin J.W: Incremental risk factors for spinal cord injury following operation for acute traumatic aortic transection. *Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery.* 81:669-74, 1981.
193. Hollier L.H, Symmonds J.B, Pairolero P.C: Thoracoabdominal aortic aneurysm repair: analysis of postoperative morbidity. *Arch Surgery.* 123:871- 5, 1988.
194. McCarty KS Jr, Miller LS, Cox EB, et al. Estrogen receptor analyses. Correlation of biochemical and immunohistochemical methods using monoclonal antireceptor antibodies. *Arch Pathol Lab Med.* 109:716-21, 1985.
195. Basu, A.K., Marnett, L.J.: Unequivocal Demonstration that Malondialdehyde is A Mutagen. *Carcinogenesis.* 4(3), 331-333, 1983.

196. Shimizu, T., Kondo, K., Hayaishi, O.: Role of Prostaglandin Endoperoxides in The Serum Thiobarbituric Acid Reaction. *Arch Biochem Biophys.* 206(2):271-376, 1981.
197. Ray G, Batra S, Shukla NK, Deo S, Raina V, Ashok S, Husain SA. Lipit peroxidation, free radical production and antioxidant status in breast cancer. *Breast Cancer Res Treat.* 59:163–170, 2000.
- 198 . Gonenc A, Ozkan Y, Torun M, Simsek B. Plasma malondialdehyde (MDA) levels in breast and lung cancer patients. *J Clin Pharm Ther.* 26:141–144, 2001.
199. Alderman CJ, Shah S, Foreman JC, Chain BM, Katz DR. The role of advanced oxidation protein products in regulation of dendritic cell function. *Free Radic Biol Med.* Mar 1; 32 5:377-85, 2002.
200. Friedlander MA, Witko-Sarsat V, Nguyen AT, Wu YC, Labrunte M, Verger C, Jungers P, Descamps-Latscha B. The advanced glycation endproduct pentosidine and monocyte activation in uremia. *Clin Nephrol.* Jun; 45 6 :379-82, 1996.
201. Frenkel K. Carcinogen-mediated oxidant formation and oxidative DNA damage. *Pharmac Ther.* 53:127-166, 1992.
202. Harris C. Individual variation among humans in carcinogen metabolism, DNA adduct formation and DNA repair. *Carcinogenesis.* 10:1563-1566, 1989.
203. Wu G., Fang Y.Z., Yang S.: Glutathione metabolism and its implications for health. *J Nutr.* Mar, 134(3), 489-92, 2004.
204. Türктаş H. Astma Patogenezi, *Bozkır Matbaacılık*, S. 1996.
205. Erbaş D. Nitric Okside, *Gazi Medical Journal*, 9 (Suppl 1), S.1-11, 1998.
206. Salvemini D, Masini E, Anggard E, Mannaioni PF, Vane J. Synthesis of a nitric oxide factor from L-arginine by rat serosal mast cells: stimulation of guanylate cyclase and inhibition of platelet aggregation. *Biochem Biophys Commun.* 169:596-601, 1990.

ÖZGEÇMİŞ

ADI VE SOYADI : AYDEMİR KALE
DOĞUM YERİ VE TARİHİ : GÜLNAR / İÇEL , 01.08.1978
MEDENİ HALİ : Evli
MESLEK : Tıp doktoru
BRANŞ : Beyin ve Sinir Cerrahisi
YABANCI DİLİ : İngilizce
EV ADRESİ : 4.Cadde 1/12 B.Evler, Ankara
TELEFON (EV) : 0 312 222 66 68
CEP TEL : 0 533 223 31 32 - 05058441399
e-mail : aydemirkale@gmail.com

EĞİTİM:

1985 -1989 / İlk öğrenim = Kavaklıdere İlkokulu, Ankara
 1989 -1993 / Orta öğrenim = T.E.D. Ankara Koleji Vakfı Özel Lisesi, Ankara
 1993 -1996 / Lise öğrenim = T.E.D. Ankara Koleji Vakfı Özel Lisesi, Ankara
 1996 -2002 / Üniversite = Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Ankara
 2003 - 2009 = Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Beyin ve Sinir Cerrahisi A.D' da araştırma görevlisi.

Uluslararası Yayınlar

1- Seven distinct coexistent cranial and spinal anomalies.

Emmez H, Tokgoz N, Dogulu F, Yılmaz MB, Kale A, Baykaner MK

Pediatr Neurosurg. 2006;42(5):316-9.

2- Effectiveness of skull models and surgical simulation: comparison of outcome between different surgical techniques in patients with isolated brachycephaly.

Emmez H, Küçüködük I, Börcek AO, Kale A, Seçen E, Erbaş G, Yavuzer R, Baykaner MK.

Childs Nerv Syst. 2009 Jul 3. [Epub ahead of print]

26 Ekim 2008 tarihinde yapılan Türk Nöroşirürji Yeterlik yazılı sınavını kazanmıştır.

