



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

**DENEYSEL SPİNAL KORD YARALANMASINDA SİLDENAFİLİN
METİLPREDNİZOLONE İLE KARŞILAŞTIRMALI NÖROPROTEKTİF
ETKİLERİ**

**Dr. DOĞAN DEĞİRMENCİ
TIPTA UZMANLIK TEZİ**

DİYARBAKIR-2011



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

**DENEYSEL SPİNAL KORD YARALANMASINDA SİLDENAFİLİN
METİLPREDNİZOLONE İLE KARŞILAŞTIRMALI NÖROPROTEKTİF
ETKİLERİ**

**Dr. DOĞAN DEĞİRMENCİ
TIPTA UZMANLIK TEZİ**

Doç. Dr. ÜMİT ÖZKAN

DİYARBAKIR-2011

Derin'e

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince yetişmemde büyük emekleri olan Sayın Prof. Dr. Adnan CEVİZ, Prof. Dr.M. Serdar KEMALOĞLU, Doç. Dr. Aslan GÜZEL, Doç Dr. Mehmet TATLI, Yrd. Doç. Dr. Kağan KAMAŞAK, Yrd. Doç. Dr. Cüneyt GÖÇMEZ, tez danışmanım Doç. Dr. Ümit ÖZKAN'a, histopatolojik çalışmalarına yardım eden Yrd. Doç. Dr. Uğur FIRAT'a ve ayrıca tüm çalışma arkadaşlarıma, sevgili eşim Makbule'ye, beni yetiştiren anne ve babama teşekkürlerimi sunarım.

ÖZET

Omurilik yaralanmalarına bağı gelişen spinal kord hasarı halen ciddi bir sağık sorunu olmaya devam etmekte ve önemli oranda işgücü, ekonomik ve sosyal problemlere yol açmaktadır. Amacımız erektil fonksiyon bozukluğunun tedavisinde etkinliğı kanıtlanmış olan ve periferik vazodilatatör olarak kullanılan bir cGMP inhibitörü olan sildenafilin, spinal travmalı hastalarda standart tedavi olarak kullanılan metil prednizolone'a alternatif veya destek etkisinin olup olmadığını incelemektir.

Otuzbeş adet Spraque-Dawley rat kullanıldı. Grup1 (Laminektomi yapılan Kontrol grubu), Grup 2 (Laminektomi + SCI), Grup 3 (Laminektomi + SCI + Sildenafil), Grup 4 (Laminektomi + SCI + Metil-prednisolone), Grup 5 (Laminektomi + SCI + Sildenafil + Metil-prednisolone) olarak, her biri 7 rat içeren beş gruba ayrıldı. Tüm ratlara T3-T4 laminektomi uygulandı. SCI + tedavi gruplarına anevrizma klipsi (Yaşargil, 180 gr closing force) kullanılarak 30 saniye spinal cord üzerine tutularak, omurilik hasarı oluşturuldu. Uygulamaların bitiminden 24 saat sonra tüm gruptaki fareler yüksek doz barbitürat ile sacrikiye edilerek süratle cerrahi biyopsi işlemi ile travma oluşturulan bölgeden spinal kord kesiti histopatolojik değerlendirme için alındı. Bu çalışmada travmatik spinal kord hasarı sonucunda meydana gelen iskeminin, sildenafil ve metilprednizolon tedavisi sonrası meydana gelen histopatolojik değişiklikler üzerine olan etkisi incelendi. Elde ettiğimiz veriler sildenafilin nöroprotektif etkisi histopatolojik incelemede anlamlı bir farklılık göstermezken, Drummond-Moore skorlamasında motor fonksiyonlarda anlamlı bir iyileşme olduğunu göstermiştir. Sildenafilin spinal kord hasarında motor fonksiyonlardaki bu anlamlı iyileşmenin insan üzerinde çalışmalar yapılmadan önce, ratlarda daha ileri tetkiklerle yan etkileri ve güvenli doz aralıkları çalışılmalıdır.

ABSTRACT

Spinal cord damage related to cerebrospinal injuries are still very serious medical issues and cause very serious labour, economical, and social problems. Our goal is to use sildenafil which is a CGMB inhibitor, proven to treat the erectile dysfunction and used as a peripheral vasodilator, to study alternative or supported effect of methyl prednisolone which is used to treat the spinal traumatic patients as a standard treatment.

35 Sprague-Dawley rats were used. Group 1: (Control group which has Laminectomy) Group 2: (Laminectomy + SCI) Group 3: (Laminectomy + SCI + Sildenafil), Group 4: (Laminectomy + SCI + Methyl Prednisolone) Group 5: (Laminectomy + SCI + Sildenafil + Methyl-Prednisolone) divided as 5 groups which consist of 7 rats at each group. T3-T4 Laminectomy were applied to each and every rat. Aneurysm clips (Yaşargil, 180 gr closing force) were used and held for 30 seconds to create a damage on spinal cord to each rat at SCI+ treatment groups. 24 hours after application all of the rats in all of the groups were sacrificed with high dosage of barbiturate and a section from spinal cord were taken immediately for histopathological evaluation at damaged area by biopsy. In this study, the effects of ischemia that happen after the traumatic spinal cord to histopathological variations after the sildenafil and methylprednisolone treatment were observed. Data we obtained showed that neuroprotective effects of sildenafil did not show a significant difference while, according to the Drummond Moore score, motor functions show significant progress. The effects of sildenafil on spinal cord damages shows a progress on motor functions. However, before using on human there should be more advanced studies related on side effects and reliable doses on rats.

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	i
ÖZET	ii
ABSTRACT	iii
İÇİNDEKİLER	iv
ŞEKİL LİSTESİ	vi
TABLO LİSTESİ	vii
RESİM LİSTESİ	viii
SİMGELER VE KISALTMALAR.....	ix
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1 TARİHÇE.....	3
2.2.OMURİLİK EMBRİOLOJİSİ.....	4
2.3 ANATOMİ.....	6
2.3.1 Spinal Kord Makroskobik Anatomisi (194220).....	6
2.3.2 Spinal kordun Mikroskobik anatomisi	10
2.3.3 Spinal Kordun Arteriyel Beslenmesi.....	12
2.4 OMURİLİK YARALANMASININ FİZYOPATOLOJİSİ.....	13
2.4.1 Sekonder Hasar Oluşumunu Etkileyen Faktörler.....	17
2.4.1.1 İyon mekanizmaları.....	17
2.4.1.2 Eksitator aminoasitler	17
2.4.1.3 Opiat reseptörleri.....	17
2.4.1.4 İnflamatuvar cevap	17
2.4.1.5 Vasküler mekanizmalar ve endotel hasarı.....	18
2.4.1.6 Apoptozis.....	19
2.4.2 Lezyon Bölgesinde Patolojik Değişiklikler.....	19
2.5. Spinal Kord Yaralanmasında Tedavi Yaklaşımları.....	22
2.5.1 Cerrahi Tedavi.....	22
2.5.2 Cerrahi olmayan tedaviler.....	23
2.5.1 Farmakolojik tedavi yöntemleri.....	24

2.5.2 Hiperbarik oksijen tedavisi.....	27
2.5.3 Hipotermi.....	28
3.MATERYAL VE METOD.....	31
4.BULGULAR	32
6.TARTIŞMA	42
7.SONUÇLAR.....	45
8.KAYNAKLAR	46

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1: 20 günlük embriyo (arkadan görünüş) (12)	4
Şekil 2: İntrauterin 5½ haftada omuriliğin transvers kesiti (12)	5
Şekil 3: Serebral, serebellar ve Omurilik dokusu bütün olarak gösterilmektedir. (İnteractive atlas of human anatomy, F.Netter MD)	6
Şekil 4: Dura ve araknoid membran , subaraknoid aralık, piamater, arka köklerin omurilikten çıkışı, ve ligamentum dentikulatum gösterilmiştir. (İnteractive atlas of huma anatomy, F.Netter MD)	7
Şekil 5: Omuriliğin değişik seviyelerdeki transvers kesitleri(23)	11
Şekil 6: Spinal Kord Arteriyel Kanlanması	12
Şekil 7: Spinal kord sekonder yaralanma patofizyolojisi (69)	15
Şekil 8: Sildenafil sitratın biyokimyasal formülü	29

TABLO LİSTESİ

Tablo 1: Omurilik yaralanmasının patofizyolojisindeki sekonder hasar mekanizmaları	16
Tablo 2: Drummond ve Moore kriterleri	34
Tablo 3: Drummond ve Moore kriterleri sonuçları	36
Tablo 4: Drummond-Moore puanlaması-grup karşılaştırılması	37
Tablo 5: Işık mikroskopi ile inceleme sonuçları	38

RESİM LİSTESİ

Resim 1: Cilt insizyonu öncesi lokal antisepsiyon uygulandı	34
Resim 2: Laminektomi uygulaması	35
Resim 3: Spinal korda yaşargil klipsi yerleştirilmesi	35
Resim 4: Grup 2 travma grubunda yoğun kanama alanları mevcut (H&E boyama,x40 büyütme)	40
Resim 5 : Grup 4 travma sonrası metil prednizolon uygulanan grup kanama alanlarında azalma olduğu görüldü. (H&E boyama,x40 büyütme)	40
Resim 6: Grup 3 travma sonrası sildenafil uygulanan grupta kanama açısından anlamlı farklılık görülmedi (H&E boyama,x40 büyütme)	41
Resim 7 : Grup 5 travma sonrası kombine tedavi verilen grupta kanama açısından azalma olduğu görüldü.....	41

SİMGELER VE KISALTMALAR

AMP	:	Alfa amino 3 hidroksi metil 4 izosazolpropionik asit
AMPA	:	Alfa amino-3-hidroksi-5-metilizoksazol-4-propiyonat
4-AP	:	4 - aminopyridine
ASA	:	Anterior Spinal Arter
EAA	:	Eksitator aminoasit
FDE	:	Fosfodiesteraz
GM-1 Ganglioside		Monosialotetrahexosylganglioside
HE	:	Hemotoksilen-Eozin
LPO	:	Lipit peroksidasyonu
MAK	:	Maksimum Plazma Konsantrasyonuna
MDA	:	Malonildialdehit
MÖ	:	Milattan Önce
MPD	:	Metil Prednisolon
Na	:	Sodyum
NASCİS	:	Ulusal spinal kord yaralanma çalışması
NMDA	:	N-Metil-D-aspartat
NO	:	Nitrik oksit
NOS	:	Nitrik oksit sentetaz
OKA	:	Omurilik kan akımı
PAF	:	Trombosit aktive edici faktör
PLSA	:	Posterolateral Spinal Arter
ROS	:	Reaktif oksijen türevleri
c-GMP	:	Siklik guanidin monofosfatın
SOD	:	Süperoksit dismutaz
SPSS	:	Statistical package for social sciences
SR	:	Serbest radikal
SSS	:	Merkezi sinir sistemi
TM	:	Trizalad mesilad
TNF-alfa	:	Tümör nekrozis faktör

Tr	:	Traktus
VPL	:	Ventral post lateral nucleus

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Omurilik yaralanmalarına bağılı gelişen spinal kord hasarı halen ciddi bir sağılık sorunu olmaya devam etmekte ve önemli oranda iş gücü kaybına, ekonomik ve sosyal problemlere yol açmaktadır.

Spinal kord yaralanmaları en sık motorlu araç kazaları sonucu karşımıza çıkmaktadır. Daha sonra iş kazaları, yüksekten düşmeler ve spor kazaları görülmektedir. Travma sonrası medikal ve cerrahi tedaviler, uzun süreli yoğun bakım tedavileri ve rehabilitasyon süreçleri sonrasında hastanın tam olarak iyileşememesi, meydana gelen sekellerin kalıcılığı hastanın kendisinde ve yakın çevresinde ciddi psikososyal problemlere neden olmaktadır. Ayrıca ciddi iş kaybı ve yüksek tedavi maliyetlerine de neden olmaktadır.

Spinal kord yaralanmalarında ilk yaralanma sırasında dış etkenlerle oluşan kompresyon, patlama kırıkları, laserasyon, ezilme sonucu omurilikte oluşturdukları hasar primer hasar olarak anılmaktadır. Mekanik etkinin yarattığı ezilme ve kontüzyon, omurilik için gerekli kan akımının azalmasına neden olur ve bu gibi omurilikte birincil hasara neden olan etmenler engellenemez(1). Bu primer hasar sonrası spinal kordda gelişen birtakım patofizyolojik olaylar omuriliğin daha fazla zarar görmesine neden olur. Bu sürece de sekonder hasar denmektedir. Deneysel çalışmalarda, omurilik yaralanması sonrası meydana gelen nörolojik tabloya bu sekonder sürecin neden olduğu gösterilmiştir. Omurilik yaralanmasındaki fizyopatolojik sürece bakıldığında yaralanmadan sonraki 2 saat içinde omurilik kan akımında önemli düşme meydana gelmektedir. Laktik asit seviyesi yükselmekte, ATP ve yüksek enerjili fosfatlar düşmektedir. Yani anlamlı iskemi erken dönemde başlamaktadır. Omurilikte ödem gelişir, interstisyel basınç artar ve omurilik perfüzyonu daha da azalır. Oksijen basıncı düşer, korbondioksit basıncı yükselir. Vasküler otoreaaktivite kaybolur, hipoksi, iskemi ve enfarkt gelişebilir(2). Bu ilerleyici iskemi sekonder doku yıkımının ana nedenidir. Biyokimyasal sürece bakıldığında da yaralanma sonrası omurilikte artan norepinefrin hasarlı omurilikteki lezyon düzeyinde kan akımının azalmasından doğrudan sorumlu tutulmuştur. Meydana gelen bir dizi biyokimyasal süreç sonrasında kan akımı azalarak hasarın ilerlemesine neden olurlar. Sonuç olarak sekonder hasara neden olan en önemli

etmen iskemidir ve erken dönemde meydana gelmektedir. Omurilik yaralanmaları sonrası nörolojik iyileşme için iskeminin önlenmesi gerekmektedir. Bir cGMP spesifik fosfodiesteraz tip 5 inhibitörü olan sildenafil sitrat bugün erektil fonksiyon bozukluğunda yaygın olarak kullanılmaktadır. cGMP'ı dokuda yüksek düzeyde tutacak bir ilaç doğal mekanizmayı indükliyerek korpus kavernozum düz kasında kan akımını arttırır. cGMP' nin korpus kavernozum düz kasında inaktif hale geçmesi için gerekli enzim fosfodiesterazdır (FDE). Sildenafil sitrat FDE tip 5'in selektif bir inhibitörüdür.

Amacımız erektil fonksiyon bozukluğunun tedavisinde etkinliği kanıtlanmış olan ve periferik vazodilatatör olarak kullanılan bir cGMP inhibitörü olan sildenafilin, spinal travmalı hastalarda standart tedavi olarak kullanılan metil prednizolone'a alternatif veya destek etkisinin olup olmadığını incelemektir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1 TARİHÇE

Spinal travma günümüzde çok sık karşılaşılan bir durum olmakla beraber çok eski dönemlere ait belgelerde de karşılaşıldığına dair bulgular mevcuttur. Omurilik yaralanması ile ilgili bulunan en eski belgeler MÖ 2500-3000 yıllarına ait Edwin Smith papiruslarıdır(3-4). Burada omurilik yaralanması ‘ tedavisi olmayan hastalık ‘ olarak belirtilmiştir. Hipokrat ta yaklaşık M.Ö 400 yıllarında paraplejiyi tarif etmiş ve sonraki yıllarda Aulus Cornelius Celsus tarafından bildirilen bir traksiyon cihazı geliştirilmiştir. Fransız cerrah Pare 16.yüzyılda spinal dislokasyonları redükte etmek için odundan bir düzene k kurmuştur(6-7). Omurilik travması ile ilgili ilk fizyopatolojik çalışma 1890’da Schamus tarafından tavşan omuriliğinde travma sonucu gelişen patolojik değişiklikleri inceleyerek yapılmıştır (6).

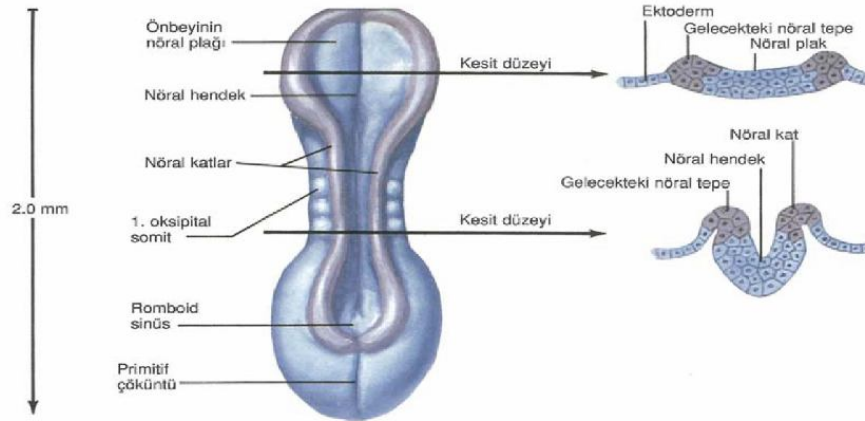
İnsan spinal kord yaralanmalarının büyük çoğunluğunda primer yaralanma mekanizması spinal kordun kemik yada disk materyalinin fraktür dislokasyon ya da patlama kırığında spinal kordun akut kompresyonu yada lasesyonu ile gerçekleşir. Akut kord travmasında bu kompresyonu stimüle etmek için birkaç deneysel model geliştirilmiştir (10-9-11-8). Bunların ilki 1911 de Allen tarafından köpeklerde ağırlık düşürme tekniğidir (9). Bu teknik ile omurilik yaralanmalarının belli bir standarda kavuşması ve kantitatif olarak ölçülmesi Allen tarafından uygulanarak, kedilerde yapılan çalışmada geçici ve kalıcı paraplejiye neden olan ağırlık miktarlarını belirlemiş, omurilikte birkaç saat içerisinde gri cevherde başlayıp beyaz cevhere yayılan hemorajik nekrozu gözlemiş ve “santral hemorajik nekroz” olarak isimlendirmiştir. Diğer primer yaralanma mekanizmalarında biri olan akut distraksiyon da eksperimental modellerde kullanılmıştır(9). 1978’ de Kanada Toronto Üniversitesi parapleji birliği spinal kord yaralanması araştırma laboratuvarında kordun akut ekstradural klip kompresyonunu gerçekleştirdi(10). Bu modellerle akut spinal kord yaralanmasında sekonder patofizyolojik olaylar bir çok laboratuvar da yoğun olarak çalışılmıştır (11-8).

1970’li yıllardan sonraki çalışmalarda travmada omurilik kan akımının azaldığı ve omurilikte kan akımını arttıran tedavilerin doku harabiyetini azalttığı saptanmıştır. Tator ve Fehlings’in yaptıkları çalışmalar ile sekonder yaralanma

sonucu oluşan vasküler, elektrolit dengesi, biyokimyasal ve enerji metabolizmasına ait değişiklikler ortaya konarak, sekonder yaralanmanın önemine dair önemli bilgiler elde edilmiştir (5).

2.2.OMURİLİK EMBRİOLOJİSİ

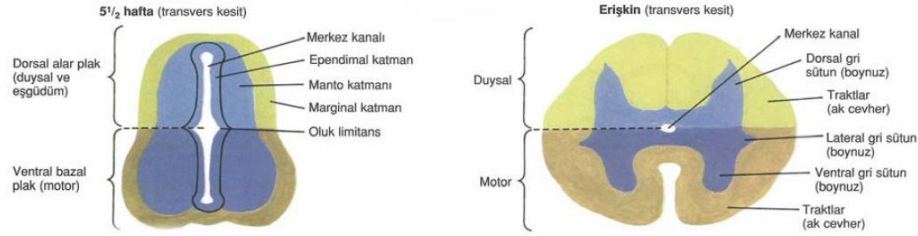
Sinir sisteminin gelişmesi embriyonik diskin oluşması ile başlar. Sinir sistemi ektoderm katmanından meydana gelir. Disk ektodermini çember şeklinde kuşatan bölümler sinir sisteminin özgül parçalarının oluşmasına katkıda bulunmak için önceden programlanmıştır (12). Embriyonik gelişmenin 18. Günlük evresinde nöral plak, tüp ve tepe oluşur. Önce, blastoporu önünde yer alan orta hat notokord dokusu, üzerinde yer alan baş uzantısının kalınlaşmasını ve bir nöral plak halini almasını indükte eder. Daha sonra plak üzerinde midsagital bir nöral hendek belirir ve bunun her iki yanında yer alan ektodermal doku, nöral tepenin nöral katlar halinde zeminden yüksek bir yapı haline dönüşmesine katkıda bulunmak üzere programlanmıştır (12).



Şekil 1: 20 günlük embriyo (arkadan görünüş) (12).

Bu katlar ise daha sonra orta hat üzerinde bir nöral tüp yapmak üzere birbirleriyle kaynaşırken aynı anda tüp köken aldığı ektodermden ayrılır. Katların kenarlarındaki bazı hücreler nöral tüp duvarına veya yeni oluşan tüpün üstünü örten

yüzeyel ektoderme katılmaz ve bu hücreler nöral tepe hücreleri halini alır (12). Nöral tüp oluşurken bunun lümeninin her iki yanında boylamasına bir hendek olan oluk limitans belirir ve tüpü bir dorsal yarı (alar plak) ile bir ventral yarıya (bazal plak) böler (12). Omurilikte temel üç bölgeli kalıp erişkinde de korunur. Ependimal bölge merkez kanalın lümenini kaplayan silindirik hücreler halinde korunur. Manto bölgesi hücreleri gri cevheri yaparken marjinal bölgenin hücreleri beyaz cevher haline dönüşür. Gri cevher, beyaz cevher ile sarılı “H” harfi şeklinde bir kütle görünümü kazanır (12). Sinir sisteminin alar ve bazal plaklara bölünmesiyle oluşan kalıbı izleyerek gri cevherin arka sütun nöral hücreleri (alar) duysal işlevler ile ilgilenirken yan-ön gri sütunlardaki hücreler (bazal) motor işleve sahiptir. Beyaz cevherin büyük bölümünde destek nöroglıyanın serpiştirilmiş hücre gövdeleri bir yana bırakılırsa nöral hücreler bulunmaz. Bu dokuyu omurilik ve beynin tüm düzeylerine yerleşmiş nöronlardan çıkan akson demetlerinin yaptığı çeşitli traktuslar ve funikuluslar oluşturur (12).



Şekil 2: İntrauterin 5½ haftada omuriliğin transvers kesiti (12).

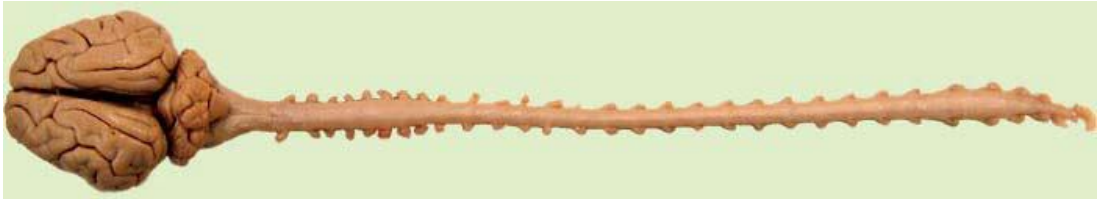
Geleceğin duysal hücreleri nöral tepeden göç eder ve omuriliğin iki yanında, bunun her segmenti için tek bir ganglion yapmak üzere omurilik boyunca kümelenir. Bu hücreler unipolar hücrelere dönüşürken merkezi uzantıları, manto katmanının dorsal gri sütunundaki nöronal hücre gövdeleri üzerinde sonlanmak üzere nöral tüp içine doğru büyür. Eş zamanlı olarak periferik uzantılar, omuriliğin aynı segmentine ait motor kök lifleri veya aksonların yanı sıra, aynı bağ dokusu kılıfı ile sarılmak üzere distale doğru büyür; bu bileşim bir spinal siniri oluşturur (12). Gelişme hızlarının farklı olması nedeni ile, omuriliğin ucu ile omurganın ucu arasındaki ilişki

gelişmenin devam etmesi ile değişikliğe uğrar. Doğum sırasında omurilik ikinci lomber omur hizasında son bulmaktadır (12).

2.3 ANATOMİ

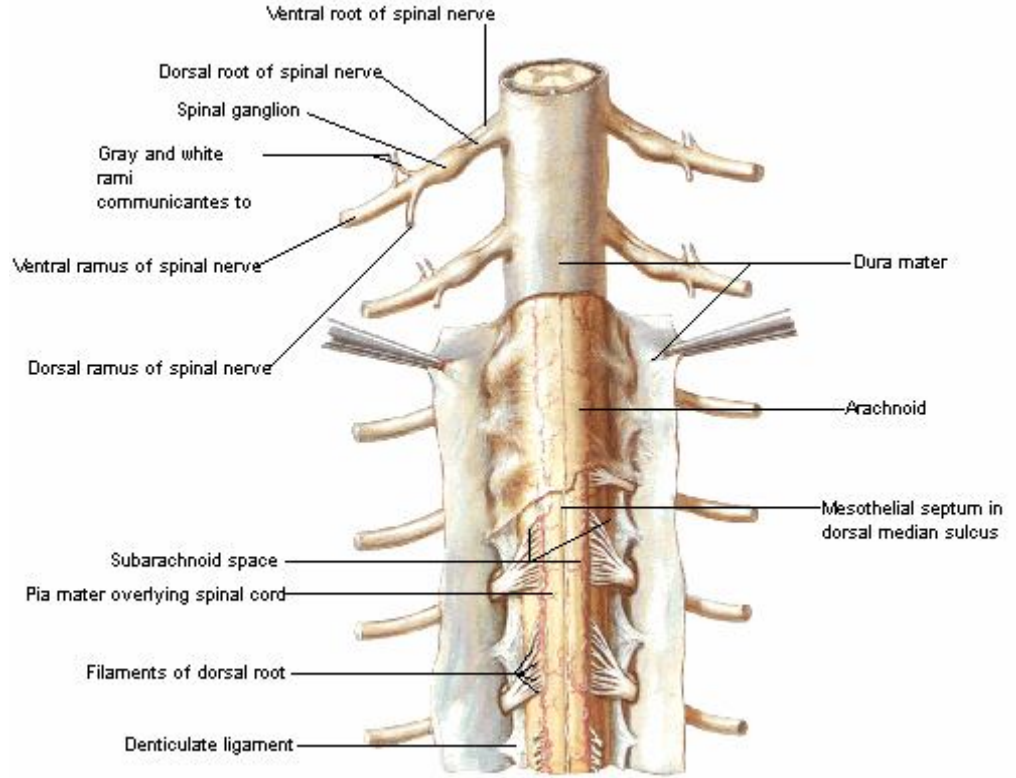
2.3.1 Spinal Kord Makroskopik Anatomisi (194220)

Ortalama uzunluğu 40-45 cm, ağırlığı 30-35 gr'dır. İntrauterin hayatın 3. ayına kadar tüm kanalis vertebralis, daha sonraki gelişim döneminde ise kanalis vertebralisin daha hızlı büyümesi nedeniyle proximal 2/3'ünü kapsar(13).



Şekil 3: Serebral, serebellar ve Omurilik dokusu bütün olarak gösterilmektedir. (Interactive atlas of human anatomy, F.Netter MD)

Spinal korddan 31 çift spinal sinir çıkar. İlki foramen magnum ile birinci servikal vertebra arasından olup 8 çifti servikal, 12 çifti torakal, 5 çifti lomber, 5 çifti sakral, 1 çifti de koksigeal'dir. Birinci servikal ve koksigeal spinal sinirlerin arka kökleri olmadığından dermatomları da yoktur. Her bir çift spinal sinir kendi seviyesindeki foramen intervertebraleden çıkar. Üst servikal seviye sinirlerin çıkışı yaklaşık transverstir. Servikal seviyede spinal sinir çıkışları kemik seviyesi ile uyumludur. Ancak C7 segmentleri, kemiğe göre 2 seviye üsttedir. Alt torakal ve üst lomber spinal kord segmentleri ile kemik seviyesi arası 3 segment vardır. Yani her bir spinal sinir kendi foramen intervertebralisinden geçmek için aşağıya doğru uzanır. Bu at kuyruğu benzeri yapıya kauda equina adı verilir. Spinal kordun koni şeklinde sonlanması konus medullaris, buradan aşağıya uzanan pia lifleri de filum terminale adını alır. Spinal kord iki yerde genişler: intumescentia servikalis (C4-T1 arası, brakial pleksusu oluşturan lifler çıkar), intumescentia lumbalis (T9-L1 arası, Lomber L1-4 ve sakral L4-S2 pleksusu oluşturan kökler çıkar)(14).



Şekil 4: Dura ve araknoid membran, subaraknoid aralık, piamater, arka köklerin omurilikten çıkışı, ve ligamentum dentikulatum gösterilmiştir. (Interactive atlas of huma anatomy, F.Netter MD)

Spinal kord içte gri cevher, dışta beyaz cevherin olduğu, enine kesitte kelebeğe benzer yapıdadır. Gri cevherde hücre gövdeleri, bazı aksonlar, nöroglia ve kan damarları bulunur. Beyaz cevher ise miyelinli sinir lifleri, nöroglia ve kan damarları içerir. Beyaz cevher miktarı spinal kordun üst kısmında artar. Çünkü merkeze taşınan perifer uyarıların tümü üst servikalden geçer. Gri cevher miktarı ise innerve olacak kas miktarına bağlıdır ve doğru orantılıdır(14).

Spinal kordun ön tarafındaki yarık fissura mediana anterior, arka yüzündeki oluk sulcus mediana posterior, fissura mediana anteriorun sağ ve solunda sulcus anterolateralisler, sulcus mediana posteriorun sağ ve solunda sulcus posterolateralisler, sulcus mediana posterior ile sulcus posterolateralisler arasında

sulcus intermedius posterior bulunur. Sulcus intermedius posterior vücut üst ve alt bölgelerinden gelen proprioseptif duyuları merkeze taşıyan fasciculus gracilis ve fasciculus cuneatusu ayırır. Sulcus posterolateralislerden arka kökler (duyu lifleri) spinal korda girer, sulkus anterolateralislerden ön kökler (motor lifler) spinal kordu terk eder (14).

Gri cevherde öne uzanan cornu anterior, arkaya uzanan cornu posterior, T 1-2 veya L3 seviyesinde yana uzanan cornu lateralis yer alır. Ortada epandim hücrelerince sarılan kanal kanalis santralis'tir. Epandim hücreleri serebro spinal sıvının akış yönünü belirler. Kanalis santralis önündeki gri cevher bandı commissura grisea anterior, arkasındaki commissura grisea posteriordur (15).

Beyaz cevher funiculus posterior-lateralis-anteriordan oluşur. Aferent yolların çaprazlaştığı (decussatio) commissura alba anterior fissura mediana anteriorun hemen arkasındaki beyaz cevherdir (15).

Spinal kordu saran en dıştaki zar duramater olup foramen intervertebraleeye kadar kökleri sarar. Epidural aralık, yağ dokusu ve venlerle doludur. Ortadaki zar araknoid, en içteki ise piamaterdir. Serebrospinal sıvı araknoid ve pia arasındaki subaraknoid aralıkta dolaşır. Pia konustan sonra aşağıya filum terminale adıyla devam eder. Dura ile araknoid S2 hizasına kadar uzanır. Spinal kord pia katlantıları olan ligamentum denticulatumlarla (ortalama 18-23 adet) dura dış yaprağına tutunarak sabitlenir. Spinal kord beyaz cevheri merkezden perifer, periferden merkeze uzanan akson demetlerinden oluşur ve üç tip yol mevcuttur (16).

1. Intersegmental yollar : (Refleks mekanizmalarında önemli.)

2. Çıkan yollar(afferent)

Funiculus posteriorda çıkan yollar:

(proprioseptif duyuları, vibrasyon, iki nokta duyarlılık, dokunma ve basınç duyuları). Sakral bölgeden gelenler medialde, servikal bölgeden gelenler lateralde, lomber ve torakal bölgeden gelenler ikisinin arasındadır. Fasciculus gracilis T-6 altından, fasciculus cuneatus T-6 üstünden taşırlar. psilateral yükselerek medulla oblongatada nukleuslarına ulaşırlar. Burada decussatio lemniscorum'da çapraz yapıp yükselen liflere medial lenniscus adı verilir. Yükselerek talamus VPL (ventral post lateral) nucleus ve oradan postsantral girusa ulaşırlar (16).

Funiculus anteriorda çıkan yollar:

a- Tr. Spinothalamicus anterior: Hafif dokunma ve basınç duyusunu merkeze taşır. Sakral ve lomberden gelen lifler lateralde, servikal ve torakalden gelen lifler medialde taşınır. M. Spinalise arka kökten giren duyular komissura alba anteriorda decussatio yaparak yükselir. Pons ve mezensefalonda medial lemniscus ile yakın ilişkidir. Mezensefalonda lateral ve medial bölümlere ayrılır. Büyük olan lateral parça talamusun posterior ve ventral posterolateral nucleusunda, medial parça ise aqueductus mezensefali etrafındaki gri cevher ve talamusun intralaminar nucleusunda sonlanır. Postsinaptik lifler kapsula interna ve korona radiata ile duyu korteksine ulaşır.

Tek taraflı lezyonunda çok az dokunma duyusu kaybı görülür. (Aynı uyarıyı funiculus posteriorda taşır). Bilateral lezyonunda hafif dokunma duyusu kaybolur.

b- Tr. Spinotectalis: Baş, boyun ve gözün kaynağa doğru isteğimiz dışı hareketini sağlar.

c- Tr. spino-olivarius posterior: Nucleus olivarius aksesoriusta sonlanır.

d- Tr. Spino-olivarius anterior: Serebellumda sonlanır.

e- Tr. Spinoretikularis: Beyin sapı retikuler nucleuslarda sonlanır. Davranış, bilinç ve elektrokortikal aktivite modülasyonu ile ilgili yoldur.

Funiculus Lateraliste çıkan yollar:

a-Tr. Spinothalamicus lateralis: Ağrı ve ısı duyularını merkeze taşır. Sakral ve lomber uyarılar lateralde, torakal ve servikal uyarılar medialde taşınır. Ağrı uyarıları önde, ısı uyarıları arkada yer alır. Spinal korda arka kökten giren uyarılar komissura alba anteriorda girdiği seviye veya bir alt ve bir üstten karşıya geçerek duyu korteksine (talamustaki ventral posterolateral nukleus vasıtası ile) ulaşır. Unilateral lezyonlarda vücut karşı tarafında ağrı ısı duyu kaybı olur.

b-Tr. Spinocerebellaris posterior: Kas içiği, golgi tendon organı, dokunma ve basınç reseptörlerinden aldığı bilinçsiz proprioseptif duyuları serebelluma taşır.

Postürün ince koordinasyonu ve ekstremiteler kaslarının hareketleriyle ilgisi yoktur.

Çapraz yapmadan serebelluma ulaşır.

c-Tr. Spinocerebellaris anterior: Tr. spino cerebellaris posterior ile benzer

uyarıları taşır. Ancak commissura alba anteriorda çapraz yaparlar ve pedunculus cerebellaris süperiorda ikinci çaprazını yaparlar.

d-Tr. Cuneocerebellaris:

3- İnen Yollar (Piramidal, efferent yollar)

Somatik hareketler, visseral inervasyon, kas tonusu modifikasyonu, refleks ve duyu uyarılarının merkezi iletimi ile ilgilidir.

a-Tr. Corticospinalis:

Liflerin %30'u pirimer motor alandan, %30'u premotor alandan, %40'ı duyu korteksinden kaynaklanır. Bu lifler yelpaze şeklinde olup corona radiata adını alır. Capsula interna krus posteriorundan geçip mezensefalonda krus serebruma ulaşır. Ponsda eminensia pyramidalisleri, medulla oblongatada piramidleri oluşturur. Beyin sapında 3,6 ve 12 kranialler ile yakın ilişkidir. Medulla oblongata alt sınırında %75-90 lif çapraz yapar. Bu lifler decussatio pyramiderum adını alır ve tr. corticospinalis lateralis oluşturur. Çapraz yapmayanlar ise tr. corticospinalis anterior olarak isimlendirilir. Tr. Corticospinalis lateralis liflerinin %55'i servikal, %20'si torakal ve %25'i lumbosakral seviyede sonlanır. İnce, istemli hareketlerle ilgili bu yolun herhangi bir seviyede lezyonu paralizi ile sonuçlanır. Kas tonusu kaybı, antigravite, kas tonusu artışı, hiperaktif derin tendon refleksleri, abdominal ve kremasterik refleks kaybı ve Babinski (+)'liği gözlenir.

b-Tr. Tectospinalis: Çoğu lif C1-C4 arası sonlanır. Görme ve işitme uyarılarına bağlı postür refleksini düzenler.

c-Tr. Rubrospinalis:

d-Tr. Vestibulospinalis (Ekstansör kasları stimüle eder)

e-Tr. Fastigiospinalis (16,17).

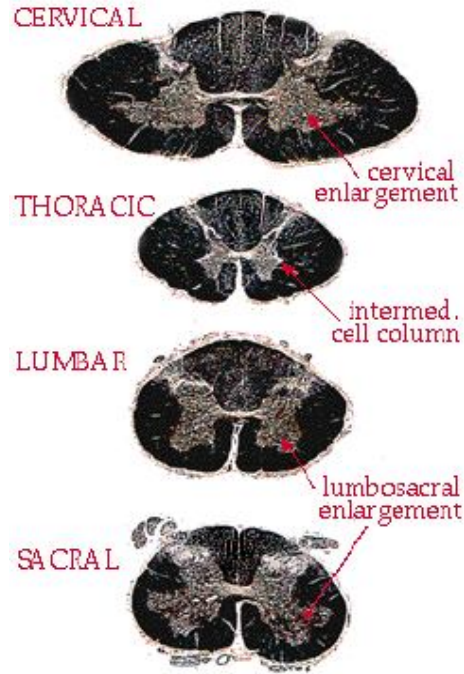
2.3.2 Spinal kordun Mikroskobik anatomisi

Omuriliğin transvers kesiti incelendiğinde gri ve beyaz maddeden oluştuğu görülmektedir. Gri madde (substantia grisea centralis): Gri maddenin her iki yarısı hilal şeklindedir ve laterale yönelen konkavite ve gri komissur ile bütün olarak H şeklini alır. Koronal planda santral kanaldan geçen hayali bir çizgi her iki hilal şeklini bölümlere ayırır; anterior(ventral), posterior (dorsal) kolonlar.

Anterior kolon (kolumna anterior): Öne doğru yönelmiş, geniş, dörtgen şeklindedir. Arka kısmı taban, ön kısmı baş olarak adlandırılır. Torasik bölgede anterior kolonun posterolaterali üçgen bir alan oluşturarak lateral kolon adını alır (23).

Posterior kolon (kolumna posterior): Uzun ve silindiriktir, arka tarafa ve laterale doğru yönelir. Posterolateral sulkustan ince bir ak madde tabakası olan Lissauer traktusu ile ayrılır. Taban, boyun, baş ve apeks kısımlarından oluşur. Gri madde lateral funikulusa doğru çıkıntılar yaparak anterior ve posterior kolonlar arasında retikuler formasyon denilen bir ağ sistemi oluşturur (23).

Santral kanal (kanalis santralis): Omurilik boyunca seyreder. Kanal önündeki gri madde anterior gri kommissur, arkası ise posterior gri kommissur olarak adlandırılır. Kanal medulla oblongatanın alt kısmında ilerleyerek 4.ventriküle açılır ve filum terminaleye ulaşır. Konus medullarisin alt bölümünde fuziform bir genişleme ile terminal ventrikülü oluşturur (vertikal uzunluk 8-10 mm dir ve bu ventrikül 40 yaş sonrasında oblitere olur).

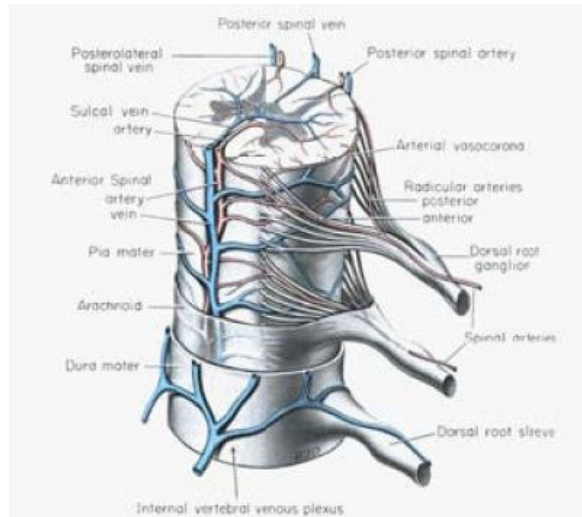


Şekil 5: Omuriliğin değişik seviyelerdeki transvers kesitleri(23)

2.3.3 Spinal Kordun Arteriyel Beslenmesi

Peroperatif dönemde, spinal kordun hasar görmesine neden olan en önemli etken iskemidir. Bu nedenle spinal kordun arteriyel dolaşımının ve beslenme özelliklerinin bilinmesi, iskemik hasar mekanizmalarının anlaşılmasını kolaylaştıracaktır (18).

İnsan spinal kordu, 1 adet anterior spinal arter (ASA) ve 2 adet posterolateral spinal arter'le (PLSA) perfüze olmaktadır (19). Bunlar, üst bölgede vertebral arterlerden çıkarlar ve subaraknoid aralık içinde aşağıya doğru devam ederler. Bu seyir esnasında, birbirleriyle iyi belirlenemeyen, sayıları da tahmin edilemeyen sirkumferensiyel anastomotik kanallar vasıtasıyla ilişkidirler. Bazen, posterolateral spinal arterler postero-inferior serebellar arterlerden çıkabilmektedir. ASA, spinal kord kanının %75'ini sağlamaktadır. Genellikle anatomik devamlılığı olan düz bir damar şeklindedir. Oysa PLSA daha çok pleksus görünümündedir (19). Ayrıca, aorta ve dallarından çıkan, sayıları 25-30 çift arasında değişen segmental damarlar da mevcuttur. Bunların ASA ile anastomoz yapabilme potansiyelleri vardır. Bunlardan 12- 14'ü direkt olarak aortadan diğerleri ise vertebral arterler, tiroservikal ve kostoservikal turunkuslar ve iliak arterlerden çıkmaktadır. Bu damarlar arkaya doğru seyrederken anterior ve posterior kollara ayrılırlar. Anterior dal interkostal arter olarak göğüs duvarında devam eder (Abdominal bölgede karın duvarının posterolateral bölümünü ve bel bölgesini kanlandırırlar) (19).



Şekil 6: Spinal Kord Arteriyel Kanlanması

Posterior dal ise anterior ve posterior radiküler arterlere ayrılarak spinal arterlere ulaşırlar. Anterior radiküler arter, ASA ile birleşerek spinal kordun ve spinal korddan direk olarak çıkan sinirlerin beslenmesine katkıda bulunur. Segmental arterlerin bazıları da direk olarak spinal korda ulaşmaktadır. Spinal kordun üst bölümüne (C1-T2/T3 düzeyi) 3-5 adet anterior radiküler arter beslenme desteği verirken, midtorasik bölüme (T4—T7/T8) sadece bir adet anterior radiküler arter ulaşır, bazen o da yoktur. Spinal kordun alt torasik ve lomber bölümü ise (T8-L5) 3-5 adet anterior radiküler arterlerden beslenir. Bunlardan biri çok önemlidir ve "Adamkiewicz" adını almıştır. Bu arter insanların %90' nında T8 -L3 düzeyinden ve genellikle de sol taraftan çıkmaktadır (%20 sağdan) (20).

Geniş çalışma serilerine göre insanlarda Adamkiewicz arteri %15 olguda T5-T8, % 7 5 olguda T9-T12, %10 olguda ise L1-L2, düzeyinde aortadan çıktığı gösterilmiştir (21).

Wadouh ve arkadaşları (22) bu arterin lomber spinal kord perfüzyonundaki önemini, ligatüre edildiği deneklerin %70'inde parapleji geliştiğini göstererek vurgulamışlardır. Dolayısıyla bu arterin çıktığı düzeyin bilinmesi büyük önem taşımaktadır.

2.4 OMURİLİK YARALANMASININ FİZYOPATOLOJİSİ

Akut omurilik yaralanmalarının patofizyolojisi, dakikalar içinde oluşan ve günler veya haftalar boyunca devam eden moleküler ve hücresel değişiklikleri tetikleyen ilk (primer) hasar ve primer hasarı takiben gelişen ve spinal korda daha fazla zarar veren sekonder hasar ile açıklanmaktadır. Sekonder hasar zincirinin durdurulması için nöral dokunun korunması (nöroproteksiyon) önemlidir. Otopsi çalışmalarında, spinal kord yaralanmalarının önemli bir kısmında klinik olarak tam yaralanma olsa dahi, omuriliğin bütünlüğünün korunduğu göstermiştir. Ayrıca deneysel çalışmalar, spinal aksonların az bir oranda dahi korunmasının (%12 kadar) nörolojik iyileşmeyi destekleyeceğini göstermektedir. Böylece, hasarlı bölgeyi geçebilen fonksiyonel akson oranını artıran ya da bu aksonlardan gelen zayıf uyarılara alt motor nöronların yanıtını artırıcı her türlü girişim, nörolojik iyileşmede

belirgin etki gösterebilir(25).

Omurilik yaralanmalarında en etkin tedavi, sekonder hasarın önlenmesidir. Omurilik yaralanmasında sekonder hasarın önlenmesi için hedefler: iskeminin önlenmesi, glutamaterjik, kolinerjik ve katokolinerjik nörotransmisyon sistemleri, serbest radikal üretiminin engellenmesi, lipid peroksidasyon, kalsiyum ve diğer iyon kanalları, büyüme faktörleri, nörotrofik faktörler, inflamasyon süreci, endojen opioid reseptörleri, enzimler, apoptotik hücre ölümü ve rejenerasyon mekanizmalarıdır(25).

Primer Hasar

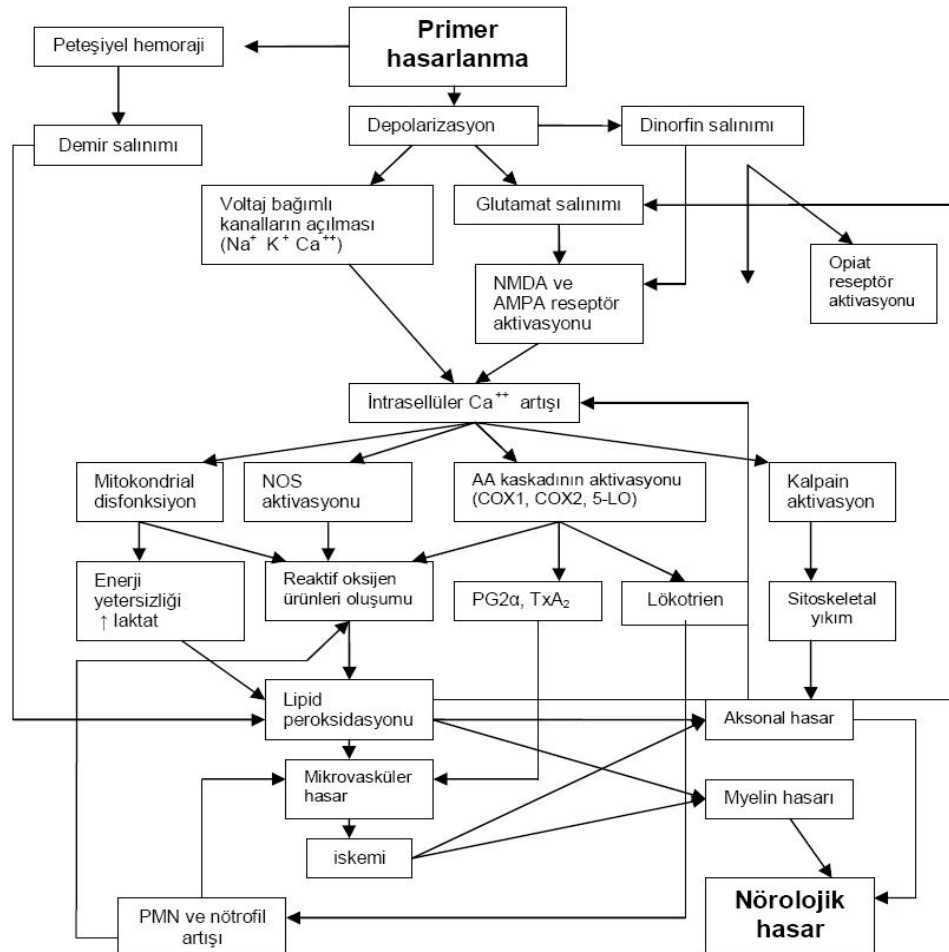
Primer hasar spinal kordun kendisine veya çevresindeki vertebral kolona ait çeşitli travma oluşma şekillerini takiben gelişir (26). Omurilikte oluşan yaralanma miktarında basıdan çok darbe etkeninin daha etkili olduğu bilinmektedir (2,25,43,61,62,63,64). Travma sonucu omurilikte primer hasarın oluşumunda omuriliğin maruz kaldığı mekanik travmanın şekli ve etkinliğinin anlaşılması amacıyla Thomas E. Anderson'nun ağırlık düşürme ve klip kompresyon yöntemiyle yaptığı deneysel çalışmada, travma etkeninin omuriliğe dokunma hızı ile bası miktarının omurilik üzerinde oluşturduğu yaralanmanın fonksiyonel özellikleri belirlenmiştir(24,43,61,62,63,64,65,66,67).

Medulla spinalis içindeki kanama, mekanik hasar sonrası erken dönemde ortaya çıkarken, kan akımının kesintiye uğraması daha geç meydana gelir. Kan akımının kesilmesi hipoksi ve iskemi ile birlikte lokal enfarkt oluşmasını sağlar. Bu özellikle yüksek metabolik gereksinimi olan gri cevherin hasarlanmasına yol açar. Hasarlanan alandan geçen nöronlar fiziksel olarak kesintiye uğrar ve myelin kalınlıklarında azalma meydana gelir. Gelişen ödem ve makrofajlar da sinir iletilisinin bozulmasına katkıda bulunur (35). Sonuç olarak gri cevherin geri dönüşümsüz hasarının ilk saatler içinde olduğu, beyaz cevherin ise 72 saat içerisinde geri dönüşsüz hasarlandığı düşünülmektedir (36).

Sekonder Hasar

Omurilik yaralanmasında iki basamaklı mekanizma kavramı Allen'in 1900'lerin başlarında, omurilik travmalı hayvanlarda ilerleyici hasar oluştuğunu

göstermesi ile ortaya atılmıştır (31). Dohrmann ve Wick'in (24) 1971 yılında yaptıkları deneysel çalışmada travma oluşturulan omurilikten çeşitli zaman dilimlerinde alınan parçaların elektron mikroskopik incelemesinde; ilk 5. dakikada gri madde içerisinde yer alan venüllerde değişikliklerin başladığı ancak aksonlarda herhangi bir değişimin olmadığı izlenmiş, travmadan sonraki 15 ile 30 dakika arasında yapılan kesitlerde postkapiller ve musküler venüllerin perivasküler bölgelerinde eritrosit ekstrasvazasyonu ile küçük hemorajiler olduğu ve bazı aksonal değişikliklerin başladığı tesbit edilmiştir. Travmadan sonraki 4. saatte myelin kılıfında yırtılmalar, aksonal dejenerasyon ve iskemik endotelial yaralanmalar görülmekte ve takip eden 5 gün içerisinde aksonal değişiklikler ilerleyerek nekrotik odakların oluşması ve kist formasyonu ile sonuçlanmaktadır.



Şekil 7: Spinal kord sekonder yaralanma patofizyolojisi (69)

Tablo 1: Omurilik yaralanmasının patofizyolojisindeki sekonder hasar mekanizmaları

Sistemik etkiler (Nörojenik şok) Kalp hızında kısa süreli artış, daha sonra uzun süreli bradikardi Kan 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 Kanama (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 Eikosanoid üretimi Prostaglandinler Sitokinler
Elektrolit kaymaları İntrasellüler kalsiyumda artış İntrasellüler potasyumda artış İntrasellüler sodyumda artış
İnflamatuar Cevap Serbest radikal üretimi Akson yıkımı Miyelin artıklarının uzaklaştırılması Sitokinlerin salınımı Glial hücre aktivasyonu Oligodendrositlerde sitotoksik etkiler Waller dejenerasyonu
Ödem
Apoptozis
Enerji Metabolizmasında Kayıp Azalmış ATP üretimi

2.4.1 Sekonder Hasar Oluşumunu Etkileyen Faktörler

2.4.1.1 İyon mekanizmaları

Tüm nöronal yaralanmaların patogeneğinde temel mediatör olarak rol oynayan faktör hücre içerisinde miktarı oldukça artan serbest kalsiyum iyonlarıdır. Kalsiyum travma sonrası kısa ve uzun süre içerisinde yaptığı etki ile nöronal fonksiyon ve sonradan oluşacak olan reorganizasyonda önemli derecede etkilidir (32,31,33,34-36).

2.4.1.2 Eksitator aminoasitler

Omurilik yaralanması sonrası eksitator aminoasitlerden (EAA) glutamat ve aspartat dakikalar içinde hızla yükselir. EAA hasarında, hücre içinde sodyum ve kalsium artışı hücre şişmesi ile proteazlar, kinazlar ve fosfolipazlar gibi kalsium bağımlı olayların başlamasına neden olur. Kafa travmasında en güçlü eksitotoksik etki NMDA reseptörleri aracılığıyla olurken, travmatik omurilik yaralanmasında AMPA ve kainat gibi non-NMDA reseptörleri üzerinden olmaktadır (25).

2.4.1.3 Opiat reseptörleri

Opiat reseptör blokajının ilerleyici doku hasarını önlemesi, sekonder yaralanma patofizyolojisinde endojen opioidlerin rolü olabileceğini düşündürmüştür (25).

2.4.1.4 İnflamatuvar cevap

Omuriliğin travmatik yaralanması sonrası enflamasyon cevabı saatler içinde başlar. Bu cevap endotel hasarı, enflamasyon mediatörlerinin salınımı, vasküler permeabilite artışı, ödem gelişimi, periferik enflamatuvar hücrelerinin göçü ve mikroglianin aktivasyonu olarak gözlemlenir. Polimorfonükleer granülositler lezyon bölgesini ilk birkaç saat içerisinde infiltre etmeye başlar. birinci günde en üst değerine ulaşır ve üçüncü günde kaybolurlar. İkinci dalgada yaralanma bölgesine migrasyon gösteren periferik hücreler monosit, makrofaj ve mikrogliyal gruptur.

Metilprednizolon, PAF antagonistleri, siklooksijenaz ve lipogenezlerin hepsi etkilerini enflamatuvar cevapları kısmen azaltarak ya da tamamen inhibe ederek

göstermektedirler (25,37,38).

2.4.1.5 Vasküler mekanizmalar ve endotel hasarı

Tator ve Fehlings'in (5) 1991 yılında kolloidal karbon anjiyografi yöntemiyle yaptığı deneysel çalışmada şiddetli travma sonrası omurilikten 15. dakika, 2. ve 24. saatlerde aldığı kesitlerde hem travma bölgesinde hem de travma bölgesinin kranial ve kaudal bölgelerinde yer alan venüllerde, kapiller yapılarda ve arteriollerde yetersiz dolum olduğunu tesbit etmiştir. Postravmatik iskeminin kesin nedeni tam olarak bilinmemektedir. Vasküler etkiler, hem spinal kord hasarının basında hem de takip eden zamanda ciddi hasar yaratmaktadır. Bu vasküler etkiler hemorajik ve iskemik hasar oluşturmaktadır. Hasarların hem rostral hem de kaudalinde ki alanlarda ilk mekanik travmaya bağlı olarak mikrosirkülasyon, özellikle de venüller ve kapillerlerde hasar görülmektedir. Anterior spinal arter gibi geniş damarlarda bu mekanik zarara bağlı hasarlar daha az görülmektedir (39,31). Kanama veya peteşilere neden olan bu hasar, zaman içerisinde hemorajik nekroza gitmektedir.

Pekçok araştırmada posttravmatik iskeminin mevcudiyeti değişik spinal kord kan akımı ölçme teknikleri ile gösterilmiştir (31). Direkt travmaya bağlı vazospazm ve intravasküler tromboz da posttravmatik iskemiye katkıda bulunmaktadır (31). Sonuç olarak medulla spinalis yaralanmasındaki vasküler etki, muhtemelen altta yatan mekanik travma, mikrosirkülasyon kaybı ve otoregülasyonun bozulmasına bağlı olarak kanamaya neden olmaktadır. İskemi ise bu vasküler etkinin bir sonucu olarak tromboz, vazospazm ve mikrosirkülasyon kaybı veya sistemik hipoperfüzyona bağlı düşk kan akımından kaynaklanmaktadır. Yaralanmayı oluşturan mekanik travma, vazoaaktif aminlerin salınımı, hemoraji, trombozis, trombosit agregasyonu, endotel hasarı ve şişme vazospazmı tetikleyebilir. Bir nörotransmitter ve eksitatör aminoasit olan Glutamatın da sekonder vasküler yaralanmada etkisi olduğu düşünülmektedir. Glutamat reseptörlerinin uyarılmaları sonucu sodyum hücre içine toplanarak sitotoksik ödeme yol açar. Ayrıca hücre içi kalsium konsantrasyonunun artması sonucu hücre yıkımı gelişir (32,34,35). Endoteldeki NMDA reseptörlerinin blokajı ile hücre içi kalsiyum blokajı önlenir. Bir NMDA reseptör blokörü olan MK-801 in omurilik yaralanmasında nöroprotektif

etkisi gösterilmiştir (5,25).

2.4.1.6 Apoptozis

Apoptozis ölen hücrenin fagositozu ile sonuçlanan, nüklear kromatinin kondansasyonu, sitoplazmik organellerin paketlenmesi ve plazma membranında değişiklikler ile karakterize bir hücre ölümü çeşididir. Apoptozis intrasellüler proteolitik bir süreç tarafından regüle edilir. Primer olarak sistein proteinlerinden oluşan kaspas ailesinin üyelerinin proteolitik olarak birbirlerini ve birçok intrasellüler anahtar hedef proteinini bölerek aktiflemesi ile hücre ölümünün gerçekleştirilmesi esasına dayanır (25,40).

Yakın zaman önce yapılan çalışmalar antiapoptotik ajanların nöroprotektif olabileceğini göstermiştir. Li ve ark. (41) akut omurilik yaralanmasından sonra kaspas-1 ve kaspas-3 inhibisyonunun lezyon boyutunu küçülttüğünü ve nörolojik iyileşmeye neden olduğunu gösterdiler. Ancak Ozawa ve ark. (42) ratlarda omurilik yaralanması sonrası uygulanan caspase blokerleri gibi apoptotik inhibitörlerin apoptozu önlemediği, histolojik ve klinik düzelmeye neden olmadığını göstermişlerdir. Omurilik yaralanmalarında apoptoz inhibitörlerinin denenmesi çok yenidir. Omurilik yaralanmasında apoptoz mekanizmasının anlaşılması ve peptid olmayan apoptoz inhibitörlerinin geliştirilmesi ile ileride daha başarılı sonuçlar alınabilir.

2.4.2 Lezyon Bölgesinde Patolojik Değişiklikler

Yaralanmadan sonraki ilk değişiklik omurilik gri cevher mikrovaskülaritesindeki ilk değişikliklerdir. Santral kanal etrafı ve ön boynuzdaki multifokal peteşial hemorajiler saatler içinde radial olarak yayılma eğilimindedirler. Mikrotrombüslerin gözlenmesi ve kanın ektravaze olması ilk 24 saatte belirginleşir. Yaralanmadan dakikalar sonra endotel bileşkeleri açılmaya başlar. Santral peteşiler genişledikçe glial reaksiyon ve nöronal dejenerasyon belirgin hale gelir. Gri cevherdeki nekrotik değişiklikler ilk saatlerde artar, 8. saatten sonra beyaz cevhere yayılmaya başlar. hücre içi kalsium artışı sonucu nükleazlar, proteazlar, kinazlar, lipazlar ve NO sentetazın aktivasyonu ile hücre hasarı artar ve hücre ölümü nekroz

yada apopitoz şeklinde gerçekleşir (25).

Histopatolojik Degisiklikler:

Doku ödemi, iskemi, hücre içine iyon kaçısı, serbest radikal hasarı gibi reversibl olan, nörolojik fonksiyonların azalmasına neden olan sekonder hasar; dakikalar, saatler içinde gelişir. Birçok araştırmacı degisikliklerin 24 saat içinde olustugunu göstermistir. Travma sonrası gelisen histopatolojik degisiklikler medulla spinalis travması sonrası sekonder hasarı önlemeye yönelik tedavi metodlarının araştırılmasında akut patolojiler değerlendirilmesi gerekiyor.

Travma sonrası 5. dakika :

Santral kanal çevresindeki müsküler damarlarda lümenin intakt görülmesine rağmen hafif bir şişme ve gerilme, ciddi sıvı artışı dikkati çeker. Eritrosit dejenerasyonu ve trombüs formasyonu yoktur. En çok gri cevherde olmak üzere beyaz gri cevher sınırında irili ufaklı birbirine karışmış kapiller venül kaynaklı hemorajiler mevcuttur. Elektron mikroskopik olarak primer hemoraji kapiller ve venüllerin duvarındaki defektler ile karakterizedir. Bu defektlerin etrafı sirküler hemoraji, trombosit, fibrin ve granüositlerle sarılmış bir granüler tıkaçla doldurulmuştur. Venüllerin endotelial yüzeylerinde pinositotik veziküllerde artış vardır. Endotelial birleşim yerlerinde açılma yoktur. Nöronlar santral yerleşimli nükleusları, stoplazma içinde düzgün dağılımlı kromatinleri ile normal görünümelerini korurlar. Zaman geçtikçe hücre membranları angüler olur ve çevresindeki nöropillerden periselüler temiz alanla ayrılırlar (54).

Travma sonrası 15. dakika

Nörolojik lezyon oluşmuştur. Hücrelerin ve sinir liflerinin çoğu lezyon bölgesinde intakt olmasına rağmen travma bölgesinden geçen impuls iletisi kaybolmuştur ve hayvan paraplejik hale gelmiştir. Nöronlarda astroglial sisme ve periaksonal genişleme mevcuttur (54,54). Gri maddedeki arteriol ve venüllerin izole rüptürü ile perivasküler alana eritrosit sızması olur. Elektron mikroskopik olarak perivasküler alanlarda, postkapiller venülle ve musküler venüllerde eritrosit mevcuttur. Lümen perivasküler alanla ilişkilidir. Gri maddede kapiller çevresindeki astrositik yapılarda şişme mevcuttur, perivasküler alan, postkapiller venül, musküler

venüllerdeki eritrosit foküsleri dışında ak madde de normal limitlerdedir.

Travma sonrası 30. dakika

Eritrosit ve seröz sıvının perivasküler birikimi ve çevre parenkime yayılmasında artma görülür. Bu değişiklikler daha çok santral kanal çevresi ve dorsal boynuzda belirgindir. Gri maddenin büyük bölümü hemorajik ve ekstrasvazasyon belirgindir. Ak maddede peteşial kanamaların da arttığı gözlenir. Nöronlarda ve ultrastürüktürel myelin liflerde aksonal dejenerasyon görülür. Ak maddede laküner bal peteği görünümü oluşmuştur. Akson çapları ve myelin kılıfı kalınlığında artış olmamıştır (54,55).

Travma sonrası 1. saat

Gri maddede peteşial kanamalarla beraber ak maddede birkaç küçük kanama odağı görülebilir. Ön boynuzdaki nöronlarda sınırlarında düzensizlik, hiperkromazi ve büzülme saptanır. Myelin incelendiğinde boya tutma özelliğinde azalma ve longitudinal traktuslarda küçük vaküoller saptanır. Elektron mikroskopik çalışmalarla peri aksonal mesafenin genişlediği, myelin kılıfların şeklini yitirdiği özellikle kalın liflerde yarıklar oluştuğu saptanır (54).

Travma sonrası 4. saat

Gri maddede belirgin olmak üzere hemorajik lezyon en üst düzeyine ulaşmıştır.

Sekonder iskemik hasarın göstergesi olan kapiller ve postkapiller venül endotelinde vakuolleşme ve endotelial şişme tespit edilir(54,55). Elektron mikroskopik olara serbest eritrosit gri maddede belirgin ak maddede ise 1.saate göre artmıştır. Gri madde ağırlıklı olmak üzere perivenüller alanda bol eritrosit görülür. Gri ve ak madde kapiller ve postkapiller venüllerinin endoteli vaküol formasyonu gösterir. Endotelde belirgin ödem saptanır. Perikapiller astrositik yapı ileri derecede ödemlidir. Kapiller ve postkapiller venüllerin lümenlerinde belirgin daralma yoktur (54,55). Nöronlarda merkezi kromatolizise bağlı olarak kromatin tozlu görünümündedir ve boyanma özelliği azalmıştır. 1.saate göre aksonal ve periaksonal arlıkta şişme artmıştır. Bazı nöronlarda nukleus içi vaküoller görülür. Nöronal iskemi ve nekroza bağlı olarak bazı hücreler eozinofilik boyanma özelliklerini kaybederler (hayalet hücreleri). Ultrastürüktürel olarak posterolateral kısımlarda belirgin aksonal granüler

dissolüsyonu ve myelin kılfin en dış tabakalarından başlayan karakteristik veziküllenme görülür (54,55).

Travma sonrası 24. saat

Gri maddenin yaklaşık yarısına kadar yayılan kanama ve ak maddede bası saptanır. Büzüşmüş durumdaki birkaç nöron dışında nöronlar ayırt edilemez. Lezyon sahasında belirgin lökosit infiltrasyonu mevcuttur. Lezyonun distal bölümünde de myelinde bozulmalar saptanır. Ak maddede saptanmış olan vaküollerin sayı ve büyüklüğünde artma mevcuttur Büyük lezyon sahasını kaplamaktadır (54,55)

2.5. Spinal Kord Yaralanmasında Tedavi Yaklaşımları

Spinal kord hasarında tedavi yaklaşımları iki ana grupta sınıflandırılabilir:

1. Cerrahi tedavi yaklaşımları
- 2.Cerrahi olmayan tedavi yaklaşımları.

2.5.1 Cerrahi Tedavi

Spinal kord hasarında, omuriliğin dekomprese edilmesi, miyelotomi ve fetal doku transplantasyonları cerrahi tedavi yöntemleridir.

a) Dekompresyon: Dekompresyon, tarihi olarak omurilik yaralanmasında ilk denenilen cerrahi tedavi yöntemlerindendir. Yıllarca omurilik yaralanması olan hastalara dekompressif laminektomi yapılmıştır. Eski yıllarda görüntüleme yöntemleri basının nereden olduğunu göstermede yetersizdi. Ayrıca sadece posterior girişim teknikleri bilinmekte, anterior girişim uygulanmamakta, laminektomi sonrası stabilizasyon yapılmadığı için operasyon sonrasında tekrar stabilite kaybına bağlı bası ortaya çıkabilmekteydi. Dekompressif laminektominin yararı konusunda kuşkular ortaya çıkınca, dekompressif cerrahinin yararını araştıran deneysel çalışmalar başlamıştır. Bu araştırmaları neticesinde erken dekompresyon sadece inkomplet spinal kord yaralanmasında faydalı olabileceği yorumları yapılmıştır. Şu anda spinal travma sonrası spinal cerrahların farklı yaklaşımları vardır. Çoğu spinal cerrah, komplet omurilik yaralanmasının 24 saat sonunda da komplet omurilik yaralanması olarak devam ediyorsa bu hastaların nörolojik düzelme göstermeyeceği

düşüncesini taşımaktadır.

b) Miyelotomi: İlk olarak Allen ağırlık düşürerek omurilik yaralanması oluşturduğu köpeklerde miyelotomi uygulamış, omurilik yaralanması olan köpeklerin miyelotomiden faydalandığını gözlemiştir. Rivlin ve Tator 1979' da sıçanlarda dorsal miyelotomi ile posteriordan anteriora kadar uzanan tam miyelotomiyi karşılaştırmış dorsal miyelotominin yararsız olduğunu, tam miyelotominin ise faydalı olduğunu bildirmiştir. Miyelotomi klinik olarak da denenmiştir ve hastaların faydalandığı bildirilmiştir. Miyelotominin yararlı etkisi, artmış intramedüller basınç azalmasına kan ve vazoaktif maddelerin ortamdan uzaklaştırılmasına açılan yüzeyde oksijenle ilişkinin artmasına bağlanmıştır. Miyelotomi ile debride doku ile birlikte ileride işlev görebilecek dokularında eksise edildiği ve miyelotominin zararlı olacağı da bildirilmektedir(44).

c) Fetal Doku Transplantasyonu: Son yıllarda belli nörolojik bozukluklar için fetal nöronal doku transplantasyonu yapılmaya başlanmıştır. Klinik kullanımları yanında, deneysel çalışmalarda sürmektedir. Santral sinir sistemi ile ilgili transplantasyon çalışmaları daha çok striatal, neokortikal ve hipokampal bölgelere yönelik yapılmaktadır. Bununla beraber, omurilik yaralanmasında fonksiyonel iyileşmeyi arttıracak fetal SSS hücrelerinin transplantasyonuna yönelik çalışmalarda vardır. Deneysel omurilik yaralanması ile ilgili transplantasyon çalışmalarında, konakçı doku ile greft arasında uzun traktuslarla ve intersegmental sistemlerle ilişki sağlayan aksonal uzanımlar gösterilmiştir. Sıçanlarda intraspinal fetal greftler, segmental refleks fonksiyonları ve lokomotor fonksiyonu etkilemiştir(45).

2.5.2 Cerrahi olmayan tedaviler

Birçok tıbbi acil durumda olduğu gibi hastanın kardiyopulmoner stabilizasyonu kritik öneme sahiptir. Temel primer ve sekonder yaşamsal resüsitasyon yöntemleri uygulanır. Spinal kord yaralanması nörojenik şokla sonuçlanır. Şokun ciddiyeti yaralanmanın anatomik seviyesi ve büyüklüğü ile alakalıdır. Kalp hızı, kan basıncı ve katekolaminler geçici olarak artabilmekle birlikte uzamış bradikardi ve

hipotansiyonla sonuçlanır. Bu komplet servikal kord yaralanmalarında kötüleştirici bir faktördür ve yaralanma sonrası günler hatta aylarca kalıcı olabilir. Tedavide iskemik yaralanmayı artırıcı sistemik hipotansiyon ve hipoperfüzyonun önlenmesine odaklanılır. Etkatif tedavi vazopressör desteğinde (efedrin, fenilefrin gibi) sıvı verilmesidir. Santral venöz basıncı ve arteriyel basıncı takip edebilmek için invaziv elektromonitörizasyon gerekir. Birçok hastada basınç desteğindense volüm desteği güvenilirdir. Çünkü yoğun vazopressör verilmesi özellikle yetersiz volüm resüsitasyonunda organ perfüzyonu azalabilir. Kısaca nörojenik şok volüm ve pressör desteği ile tedavi edilir ve spinal kord dokusuna ek iskemik yaralanma önlenmeye çalışılır (53).

Başlangıç resüsitasyon tedavisinin ardından omurilik travmasında patofizyolojik mekanizmalar göz önünde bulundurularak üzerinde çalışılmış ve çalışmaya devam edilen farmakolojik tedavi yöntemleri değerlendirilmelidir.

2.5.1 Farmakolojik tedavi yöntemleri

a) Metilprednizolon: Omurilik yaralanmasında kullanılan temel farmakolojik ajanlardan biridir. Deneysel çalışmalarda metilprednizolonun omurilik yaralanmasında etki mekanizması gösterilmiştir. Omurilik yaralanmasından sonra metilprednizolon uygulaması ile lipid peroksidasyonu oluşumu engellenir. İntraselüler-ekstraselüler kalsiyum akısını stabilize eder. Hücre enerji durumunun ve asit baz dengesinin restorasyonuna yardım eder. Na-K ATPaz aktivitesinin tekrar oluşumunu provake eder. Omurilik yaralanması sonrası omurilik kan akımını artırır. Nöroflaman dejenerasyonunu azaltır. Çok sayıda deneysel çalışma sonrası metilprednizolonun yararlı etkileri gösterildikten sonra, insan omurilik yaralanmasında çok sayılı bir grupta, plasebo kontrollü bir çalışma ile yararları araştırılmıştır. Gastrointestinal kanama spinal kord travması sonrası yoğun glukokortikoid tedavisi alan hastalarda en sık beklenen komplikasyondur. NASCIS-2 (National Acute Spinal Cord Study) adı verilen çalışmada omurilik yaralanması sonrası ilk 12 saat içinde metilprednizolon, hastalara 30 mg/kg 9V bolus, sonra 5,4 mg/kg /saat dozda 23 saat boyunca infüzyon şeklinde verilmiştir. Altı hafta, altı ay ve 12 ay sonra yapılan nörolojik bakıda travmadan sonraki ilk 8 saat içinde

metilprednizolon verilen hastalarda anlamlı düzelme görülmüştür. Travmadan 8 saat sonra metilprednizolon uygulanan hastalarda bir yıl sonunda daha az nörolojik düzelme saptanmıştır. Bu çalışma ile omurilik yaralanmasından sonraki ilk 8 saat içinde metilprednizolon tedavisi rutin olmuştur(46).

b) Gangliozidler: Monosialotetrahexosylganglioside (GM-1 Ganglioside) Memeli santral sistemi hücrelerinde bulunan bir glikolipiddir. Protein kinaz aktivitesini modüle eder. Deneysel çalışmalarda nöroprotektif ve nöronal fonksiyon restorasyonunda potansiyel etkileri bulunmuştur. İn vitro çalışmalarda GM-1in, eksitatör aminoasitlere bağlı nörotoksisiteye karşı nöronu koruyucu etkisi olduğu bulunmuştur. Ayrıca inmede ve diabetik nöropatide GM-1 gangliozidin nöroprotektif etkileri olduğunu bildiren hayvan çalışmaları da vardır. GM-1 ile metilprednizolonun kombine kullanıldığı bir hayvan çalışmasında GM-1 in metilprednizolonun nöroprotektif etkisini bloke ettiği bildirilmektedir(47).

c) Tirilazad: 21-aminosteroiddir. Steroid olmasına karşın steroid yan etkilerini taşımaz. Lipid peroksidasyonunu inhibe eder. İyonik demir ile şelat yapar. Hidrojen peroksit ve süperoksit adlı serbest radikallerin tutucusudur. Antilipolitiktir, membran stabilize edici etkisi vardır. Posttravmatik omurilik kan akımını artırır. NASCIS-3 çalışması sonucunda tirilazadın klinik kullanıma yönelik rasyonel bir temel olmadığı ortaya çıkmıştır (46).

d) Eksitatör aminoasit antagonistleri: Eksitatör aminoasitler (glutamat) NMDA reseptörlerini uyararak hücre içine kalsiyum girişini başlatırlar. Travma sonrası sinaptik aralıkta eksitatör aminoasit konsantrasyonunun artışı hücre içine kalsiyum girişini artırır. Kalsiyumun hücre içine girişi ile hücre ölümüne kadar giden reaksiyonlar zinciri başlar. Eksitatör aminoasit reseptör antagonistleri, sıçan omurilik yaralanması modellerinde alt ekstremitte fonksiyonlarını arttırmıştır. MK-801, NMDA reseptör antagonistidir. Deneysel omurilik yaralanmasında nörolojik fonksiyonlarda düzelmeye neden olmuştur(47).

e) Potasyum kanal Blokerleri: Demiyelinizasyon, uzun dönemde omurilik yaralanması sonrası motor ve duyuşal bozukluklara katkıda bulunan önemli bir faktördür. Miyelin kaybı, hasarlı miyelinize aksonların internodal bölgelerinde potasyum kanallarının açılmasına neden olur. Bu durumda nöron içine potasyum akışı olur, akson içinde potasyum fazlalığı aksiyon potansiyelinin blokajına yol açar. 4- aminopyridine (4-AP) internodal bölgede sınırlı olan voltaja duyarlı hızlı potasyum kanallarının blokeridir. 4-AP aksiyon potansiyelinin durasyonunu uzatarak demiyelinize alanlarda sinir iletisini arttırır. Potasyum kanal blokerlerinin omurilik yaralanmasında kronik döneminde fonksiyonun restorasyonunda olumlu etkilerinin olduğuna inanılmaktadır. Bunu yaşayan ancak demiyelinize nöronlarda iletiyi düzelterek yaptığı düşünülmektedir(47).

f) Serbest radikal tutucuları: Omurilik yaralanması sonucu omurilikteki hemorajiyi takiben hemoglobin ürünleri açığa çıkar. Hemoglobinin yıkılması ile demir iyonu serbestleşir. Polimorf lökositlerin aktive olması, prostaglandin, lökotien sentezi, araşidonik asit salınımı serbest radikallerin oluşumuna yol açar. Serbest radikaller instabil moleküllerdir. Hücre içinde hücre membranında lipid peroksidasyonuna ve hücre ölümüne yol açarlar. E vitamini serbest radikalleri redükte eder hücre membranına girerek poliansatüre yağ asitlerinin oksidasyonunu engeller. Selenyum, hidrojen peroksidi redükleyen glutatyon peroksidazın kofaktörüdür. Hücre içindeki hidrojen peroksidi ve diğer bazı lipid peroksitleri temizler. Tirilazadın serbest radikal temizleyici mekanizmayla da etkili olduğu bildirilmektedir(52).

g) Barbitüratlar: Serabral olaylarda, barbitüratların hızlanan metabolik süreci yavaşlatıcı, hızlanan metabolizmanın zararlı etkilerini azaltıcı faydasının görülmesinden sonra omurilik yaralanmasından sonrada kullanılması önerilmiştir. Deneysel çalışmalarda thiopentalin parapleji oranını düşürdüğü, histopatolojik görünümde ve SEP (somatosensoriyel evoked potansiyel) lerde düzelme yarattığı bildirilmiştir.

h) Kalsiyum Kanal Blokerleri: Travma sonrası santral sinir sisteminde kalsiyum kanallarında meydana gelen depolarizasyon neticesinde vazospazm ve iskemi oluşur. Aynı anda nöronlarda oligodendrositlerde bulunan kalsiyum kanallarının aktivasyonu ile hücre içine kalsiyum akışı olmaktadır. Spinal travma sonrası kalsiyum kanal blokerleri travmayı takiben oluşan vazospazmı önlemek ve gelişecek iskemiye azaltabilmek için kullanılmıştır. Kalsiyum kanal blokerlerinin serebral kan akımını arttırdığını biliyoruz. Diltiazem hidroklorid kalsiyum iyonunun hücresel influxunu inhibe eden yavaş (L tipi) kalsiyum kanal blokörüdür. Diltiazem tedavi edici etkilerini kardiyak ve vasküler düz kasında membran depolarizasyonu esnasında kalsiyum influxunu inhibe ederek gösterir. Bu etkiyi L tipi kalsiyum kanallarının yanındaki allosterik noktalara bağlanarak açılmasını bloke ederek gösterir (50).

Diltiazem tedavi amaçlı antihipertansif olarak kullanılmaktadır. Kan basıncını düşürmedeki etkinliği hipertansiyon şiddetine bağlıdır. Hipertansif hastalarda antihipertansif etkinlik gösterirken normotansif gönüllülerde orta dereceli bir kan basıncı düşüklüğü gösterir.

Spinal kord hasarında travmadan sonra uygulanan diltiazem hem vasküler düz kasında membran depolarizasyonunu engelleyerek spinal iskemiye azaltır hemde kalsiyumun hücre içine influxunu azaltır. Kalsiyuma bağlı sekonder spinal hasarlardan apoptoz sürecine etkileyecek L tipi kalsiyum kanalları, nöronlar da astrositlerde ve oligodendrositlerde mevcuttur. Hücreler arası kalsiyum sinyalizasyonunun hücre içi kalsiyum depoları ve stoplazmik kalsiyum tamponu gibi birçok aşaması olduğu ve bunun neticesinde bu adımlarda bir patolojik süreç tüm astrositik iletişim dalgalarında bir akım bozukluğuna sebep olabilmektedir (48). Spinal travmadan sonra uygulanan diltiazem birleşik aksiyon potansiyelini anlamlı olarak arttırmıştır ve 80 dakika kadar sonra bu etki kaybolmuştur. Dozun arttırılması süreyi arttırmıştır (51).

2.5.2 Hiperbarik oksijen tedavisi

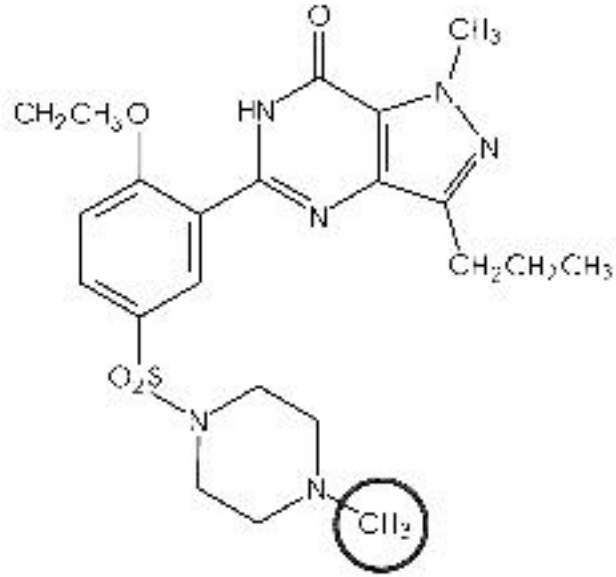
Omurilik yaralanması sonrası ciddi doku hipoksisi ortaya çıkar. Doku hipoksisini azaltmak için oksijen tedavisi önerilmiştir. Ancak oksijenin dokulara

penetre olabilmesi için yüksek basınçlarda verilmesi gereklidir. Oksijen %100 konsantrasyonda ve 2-3 atm basınçta verilmelidir. Hiperbarik oksijen tedavisi akut omurilik yaralanmasının yanı sıra kronik omurilik yaralanmasında da denenmiştir. Holbach ve ark, kronik omurilik yaralanması olan 13 hastaya 1,5 atm basınçla oksijen vermiş, 5 hastada motor fonksiyonlarda düzelme gözlenmiştir.

2.5.3 Hipotermi

Santral sinir sistemi sıcaklığını düşürme uygulaması 1950 li yıllarda başlamıştır. Kardiovasküler cerrahinin gelişmesine paralel olarak genel vücut hipotermisinin operasyon sırasında kullanımı giderek yaygınlaştı. Çünkü hipoterminin beyin ve omurilik iskemisine karşı koruyucu etkisi gösterildi. Ancak hipoterminin çok düşük sıcaklıklarda zararlı etkileri görüldü. Dev intrakranial anevrizmaların cerrahisi sırasında 16 derecelik sistemik hipotermi uygulanmakta, ancak bu anda hastaya komplet sirkülatuar arrest (kardiopulmoner by-pass) uygulanması ve hastanın pompaya bağlanması gerekmektedir. Sirkülatuar arrest, sistemik hipoterminin zararlı etkilerini önlemesi yanında, serebral vasküler yatakta dolaşımı durdurmasıyla anevrizmanın manipülasyonunu kolaylaştırmaktadır. Hipotermi ve farmakolojik koruma ile 50 dakikaya kadar olan iskemik süreç için tolerans sağlanabilmektedir. Sistemik hipoterminin artmış kafa içi basıncını azaltmada etkili olduğu gösterilmiştir(49).

3. SİLDENAFİL



Şekil 8: Sildenafil sitratin biyokimyasal formülü.

Sildenafil Sitratin kimyasal formülasyonu ‘1-[[3-(6,7-dihidro-1-metil-7okso-3-propil-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-5-yl)-4-etoksifenil]sülfonil]-4metilpi perazin sitrat’ olup, spesifik bir 5-Fosfodiesteraz (5-PDE) enzim inhibitörüdür (Şekil 8).

Fosfodiesteraz enzimi özellikle periferik vasküler yapıların endotelinde bulunan ve Potasyum (K⁺) kanalları aracılığıyla damar düz kasında vazodilatasyon yapan siklik guanidin monofosfatın (c-GMP) yıkımını sağlar. Dolayısıyla sildenafil sitrat, 5-PDE enzimini inhibe ederek, ortamdaki c-GMP’nin etkinliğini artırır ve periferik vazodilatasyona neden olur (56).

Sildenafil Sitratin Farmakodinamik ve Farmakokinetik Özellikleri

Sildenafil sitrat oral alımda gastrointestinal sistemden hızla emilir. Maksimum Plazma Konsantrasyonuna (MAK), oral alımdan sonra 30 - 120 dk arasında ulaşır (ortalama 60 dk). Mutlak oral biyoyararlanım ortalama olarak %40’dır(%25-%63 arasında değişir). Sildenafil sitrat insanlarda 5-PDE enzimini, in vitro olarak 3.5 nM konsantrasyonda % 50 oranında inhibe eder. İnsanlarda 100

mg'lık tek bir oral dozu takiben sildenafil sitratın ortalama maksimum serbest plazma konsantrasyonu yaklaşık 18 ng/ml veya 38 nM'dir. Sildenafil sitrat yemekle birlikte alındığında gastrointestinal sistemden absorpsiyonunda ortalama 60 dk'lık bir gecikme olur. Oral alımdan yaklaşık 180 dk sonra kanda en yüksek seviyesine ulaşır. Sildenafil sitratın vücut dağılımına ait ortalama kararlı durum hacmi 105 litre (L) ya da 1.5 L/kg'dır ve bu değer ilacın vücut dokularına yeterli miktarda dağıldığını gösterir. Hem sildenafil sitrat hem de sildenafil sitratın dolaşımdaki en önemli aktif metaboliti olan '*N-desmetil* metaboliti', yaklaşık %96 oranında plazma proteinlerine bağlanarak taşınır. Plazma proteinlere bağlanması total ilaç konsantrasyonundan bağımsızdır. Sildenafil sitrat karaciğerde, özellikle *CYP3A4* (majör yol) ve *CYP2C9* (minör yol) mikrozomal enzimleri ile metabolize edilir. Sildenafil sitrat, Ndemetilasyon yolu ile dolaşımdaki majör metabolitine dönüşür. Bu metabolitin, sildenafil sitrata benzer şekilde 5-PDE selektivitesi mevcuttur. N-desmetil metabolitinin 5-PDE enzimi için gösterdiği inhibisyon kapasitesi, sildenafil sitratın gösterdiği inhibisyon kapasitesinin yaklaşık yarısıdır. Bu metabolitin plazma konsantrasyonları, sildenafil sitrat için ölçülen plazma konsantrasyonunun yaklaşık %40'ıdır. N-desmetil'de metabolize olur ve terminal yarı ömrü yaklaşık 4 saattir.

Sildenafil sitratın 3-5 saatlik terminal faz yarılanma ömrünün bileşkesi olarak vücut klerensi 41L/saattir. Oral veya parenteral verilen sildenafil sitratın vücuttan atılımı, ağırlıklı olarak metabolitleri şeklinde feçesle (yaklaşık %80'i) ve daha az bir miktarda idrarla (yaklaşık % 13'ü) olur (56,57-58). Özellikle 65 yaş üzeri hastalarda, sildenafil sitrat klerensinin azalması nedeniyle, normalden yaklaşık %40 oranında daha fazla serbest sildenafil sitrat plazma konsantrasyonu sağlanır. Kreatinin klerensinin ≤ 30 mL/ dak. altında olduğu ileri renal yemezlik durumunda, plazma ilaç konsantrasyonları artar. Hafif ve orta derece karaciğer yetmezliklerinde sildenafil sitratın klerensi belirgin olarak azalır (56).

2.7.2. Sildenafil Sitratın Endikasyonları

Sildenafil sitratın bilinen tek endikasyonu erektil disfonksiyonun semptomatik tedavisidir. Özellikle pediatrik pulmoner hipertansiyon tedavisinde kullanımına yönelik ciddi çalışmalar devam etmektedir (59,60).

2.7.3. Sildenafil Sitratın Kontrendikasyonları

Sildenafil sitrat, periferik vazodilatasyon ile uyumlu olarak, nitratların hipotansif etkilerini potansiyelize eder. Bu nedenle NO açığa çıkaran bileşikler (amil nitrat, butil nitrat gibi) veya nitratların herhangi bir formu ile beraber (Nitrogliserin, isosorbid mononitrat, isosorbid nitrat, pentaeritritol tetranitrat, eritritol tetranitrat, isosorbid dinitrat, fenobarbital gibi) verilmesi kontrendikedir. Non-arteritik anterior iskemik optik nöropatisi olanlarda hipotansif etkilerinden dolayı kontrendikedir. Sildenafil sitrat, seksüel aktivitenin tavsiye edilmediği hastalarda (stabil olmayan anjina gibi ciddi kardiyovasküler bozukluklarda) önerilmez. Sildenafilin güvenilirliği aşağıdaki hasta gruplarında çalışılmamıştır. Dolayısıyla daha ileri bilgi edininceye kadar bu hastalarda kullanılması kontrendikedir:

- 1- Ciddi karaciğer yetmezliği, hipotansiyon (Kan basıncı < 90/50 mmHg),
- 2- Geçirilmiş miyokard enfarktüsü olanlar,
- 3- Retinitis pigmentosa gibi herediter dejeneratif retinal bozukluğu olanlar (bu hastaların az bir kısmında genetik retinal fosfodiesteraz bozukluğu vardır) (56,57).

3. MATERYAL VE METOD

Bu deneysel çalışma Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroşirürji Anabilim Dalı Dicle Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu (DÜHADEK) Laboratuvarı (Şekil 1), Patoloj Anabilim Dalı Laboratuvarlarında gerçekleştirildi. Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu'ndan onay alındı (Bkz. Ek1). Kullanılan denekler Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Deney Hayvanları Birimi'nden temin edildi.

35 adet Spranque Dawley cinsi (250-300 gr) rat kullanılmıştır. Ratlar 12 saat gece 12 saat gündüz siklusta, oda ısısı $23 \pm 2^{\circ}\text{C}$, ortam nemi %60-70 olacak şekilde barındırılmıştır.

Çalışmamız 5 grup üzerinden planlanmıştır (n=7)

Grup I: Sadece laminektomi yapılan kontrol grubu

Grup II: Laminektomi +spinal cord injury (SCI) yapılan fakat herhangi bir tedavi verilmeyen

Grup III: Laminektomi + SCI + Sildenafil (10 mg/kg intraperitoneal)

Grup IV: Laminektomi + SCI + Metil-prednisolone (30 mg/kg) (6)

Grup V: Laminektomi + SCI + Sildenafil + Metil-prednisolone

Cerrahi işlem öncesinde tüm ratların normal motor fonksiyonda olup olmadığı kontrol edildi. Kullanılacak tüm sıçanlar bir gün öncesinde aç bırakıldıktan sonra intramüsküler olarak Ketamin (60 mg/kg) + Xylazine (9 mg/kg) anestezisi yapıldı ve gerekli tüm preoperatif sterilizasyon işlemlerinden sonra cerrahi işleme başlandı. Hayvanların vücut ısıları rektal termometre ile takip edilerek 37°C civarında tutulmaya çalışıldı. Daha sonra sırt bölgeleri traş edilerek Polivinil pirolidon iyod (Drogsan Ankara) yapılan lokal antisepsiden sonra, interscapular mesafe referans alınarak cilt insizyonu yapıldı (Resim 1). Cilt altı dokusu ve Paravertebral kas fasyası geçilerek paravertebral kaslar künt diseksiyonla sıyrıldı, Thorakal 3 ve 4. vertebra laminaları ortaya konduktan sonra total laminektomi yapıldı (Resim 2). Bu işlem sırasında duramater intakt bırakıldı.

Grup I'de bulunan hayvanların katları laminektomiden sonra 3/0 vicryl atravmatik ipek ile anatomisine uygun kapatıldı.

Grup II,III,IV ve V'teki ratlara total laminektomi yapıldıktan sonra,

anevrizma klipsi (Yaşargil, 180 gr closing force) kullanılarak 30 saniye spinal cord üzerine tutularak travma oluşturulduktan sonra(Resim3),

Grup II'deki hayvanların katları 3/0 vicryl atravmatik ipek ile anatomisine uygun kapatıldı.

Grup III'teki hayvanlara travma oluşturulduktan 1 saat sonra intraperitoneal olarak tek doz sildenafil 10mg/kg (1:1 oranında etanol:serum fizyolojik karışımında çözülmüş olarak) uygulandı.

Grup IV'teki ratlara travmadan 1 saat sonra intra peritoneal olarak Metil-prednisolone (30 mg/kg),

Grup V'teki ratlara ise Sildenafil + Metil-prednisolone kombine olarak verildi.

Sıçanların 24 saat sonra motor fonksiyonları Drummond ve Moore kriterleri (38) kullanılarak değerlendirildi.

Uygulamaların bitiminden 24 saat sonra tüm gruptaki fareler yüksek doz barbitürat ile sacri fiye edilerek süratle cerrahi biyopsi işlemi ile travma oluşturulan bölgeden spinal cord kesiti histopatolojik değerlendirme için alındı.

Patolojik değerlendirme için söz konusu dokular, uygun miktarlarda alınarak %10 formaldehit solüsyonunda plastik ve kapaklı kaplara koyuldu. Histopatolojik analiz yapmak amacıyla dokular %10 formalinde tespit edilerek histoloji laboratuvarına gönderildi. 24 saatlik fiksasyondan sonra dokular akar suda yıkanarak %70- 80-90-96 ve %100'lük alkollerden geçirilip dehidrate edilip ,daha sonra ksilolde şeffaflandırılıp parafine gömüldü. Parafin bloklarından elde edilecek 5 mikrometre kalınlığında kesitler Hemotoksilen-Eozin (HE), ile boyandıktan sonra ışık mikroskobisinde incelenip, mikrofotografları çekildi.

Tablo 2: Drummond ve Moore kriterleri

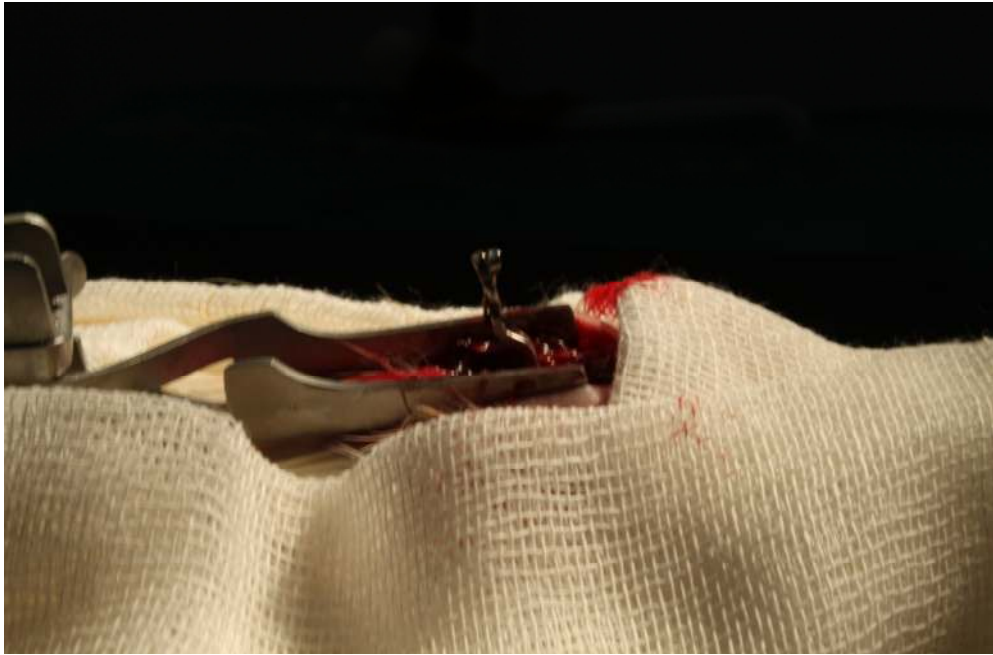
0	Paraplejik, alt ekstremitelerde motor fonksiyon yok.
1	Alt ekstremitelerde motor fonksiyon zayıf, sadece yer çekimine karşı zayıf hareket.
2	Orta derecede alt ekstremitelerde motor fonksiyonu, yer çekimine karşı güç iyi fakat bacaklarını vücudun altına çekemiyor.
3	Motor fonksiyon çok iyi, bacaklarını vücudun altına çekip zıplayabiliyor, fakat tam normal motor fonksiyon değil.
4	Normal motor fonksiyon.



Resim 1: Cilt insizyonu öncesi lokal antisepsiyon uygulandı.



Resim 2: Laminektomi uygulaması



Resim 3: Spinal korda yaşargil klipsi yerleştirilmesi

4.BULGULAR

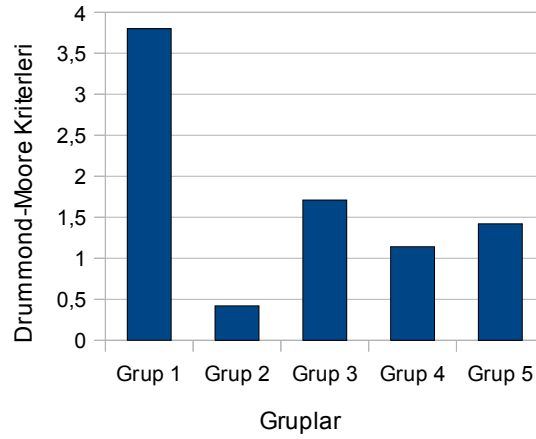
Deney sonucunda hiçbir grupta mortalite görülmedi. Ratların motor fonksiyonları Drummond-Moore kriterlerine göre değerlendirildi. Veriler tablo 3'te sunulmuştur.

Tablo 3: Drummond ve Moore kriterleri sonuçları

	1.Rat	2.Rat	3.Rat	4.Rat	5.Rat	6.Rat	7.Rat
Grup 1	4	4	4	4	4	4	3
Grup 2	0	0	0	1	1	0	1
Grup 3	2	2	2	1	2	1	2
Grup 4	1	1	1	1	1	2	1
Grup 5	2	2	1	0	2	2	1

Drummond-Moore scorlamasına göre Grup 1'de tüm ratların motor fonksiyonları doğalken, grup 2 travma yapılan ratlarda arka extremitelerde 4 rat paraplejik iken 2 ratta ağır paraparazi mevcuttu. Ratlar yerçekimine karşı minimal hareket gösterirken ayaklarını vücut altına çekemiyordu. Travma grubu ile Sildenafil ve metilprednizolone verilen grup 3 ve grup 4 motor fonksiyonları karşılaştırıldığında ratların yer çekimine karşı hareket ettirebildiği fakat vücut altına ayaklarını çekemediği görüldü ($p=0.04, p=0.019$). Sadece her iki gruptan 2 ratta ağır parapleji görüldü. Sildenafil ve metil prednizolone tedavisi verilen gruplar arasında anlamlı bir farklılık görüldü ($p=0.037$). Travma grubu hem Sildenafil hem metil prednizolone kombine tedavi verilen grup 5 ile karşılaştırıldığında anlamlı bir farklılık görüldü ($p=0.025$).

Tablo 4: Drummond-Moore puanlaması-grup karşılaştırılması



Histopatolojik incelemelerde; travma uygulanan bölgelerin proksimallerinden yapılan kesitlerde keskin sınırlı, bazılarında miyelin kırıntılarının da bulunduğu demiyelinasyon alanları gözlemlendi. Bu alanların etrafı çoğunlukla kanama alanlarıyla çevrili bulundu. Substantia griseadaki kanama ve demiyelinasyon alanları kanalis sentralise yakın olarak gözlenmekteydi. Yine bu alanların etrafında değişen şiddette gliosis, aksonal dejenerasyon fark edildi. Travma uygulanan bölge ve bu bölgenin distalinden yapılan kesitlerde de saptanan bulgular diğerlerine benzerlik gösterdi.

Ancak travma uygulanan bölgelere oranla bu bölgede saptanan kanama alanları çok belirgindi ve yer yer demiyelinasyon alanlarının etrafında gemistositik astrositler de bulunuyordu. Ayrıca, distalden yapılan kesitlerin bazılarında nöroplazmada vakuoller dikkati çekmekteydi. Lezyonların dağılımı açısından substantia albadaki değişiklikler substantia griseaya göre daha belirgindi. Dorsal ve ventral kornular arasında ise lezyonların dağılımı bakımından herhangi bir farklılık görülmedi. Ayrıca, her üç bölgede de değişen şiddette ödematöz değişiklikler görüldü.

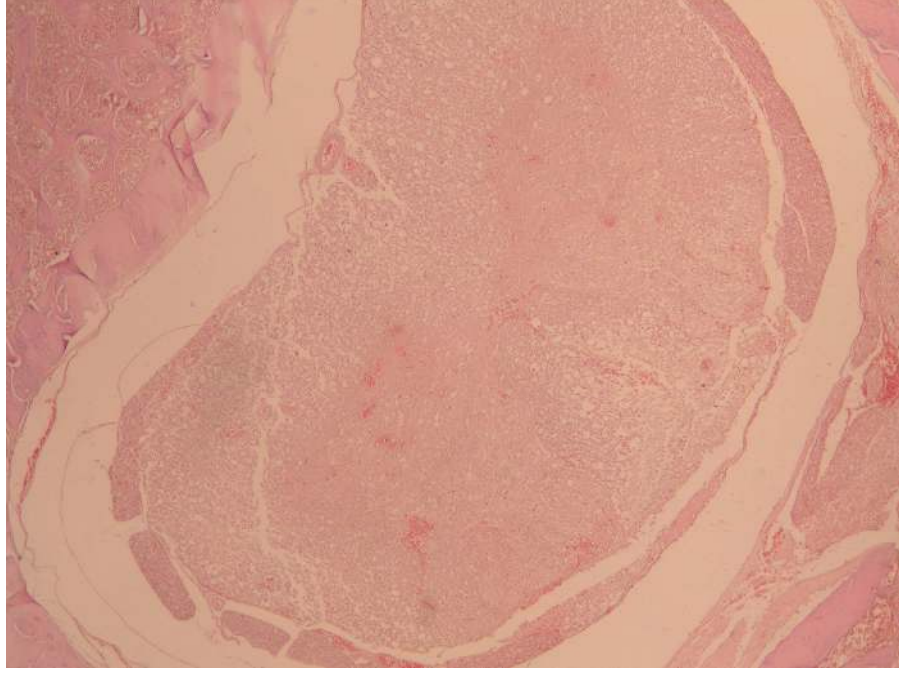
Işık mikroskopisi ile incelemede kanama ve ödem için skorlama yapıldıktan sonra Mann-Whitney U testi ile istatistiksel olarak incelendi. Grup 2 ile Grup 4 karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde kanamanın azaldığı

görülmüştür($p=0.006$). (Resim 4-5)Fakat aynı anlamlı farklılık Grup 2 ile Grup 3 arasında görülmedi(Resim 6). Kanamada anlamlı bir farklılık görülmedi ($p=0.08$). Grup 5 ile yapılan karşılaştırmada Metil prednizolone ile aynı sonuçlar çıktı(Resim 7). Kanama istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde azaldığı görüldü ($p=0.005$). Sildenafil ve Metil prednizolone tedavisi verilen gruplar karşılaştırıldığında kanama açısından anlamlı bir farklılık görülmedi ($p=0.393$). Hem beyaz cevher hem gri cevherde ödem ile ilgili incelemedeki sonuçlar kanama verileri ile paralellik göstermekteydi. Sadece Metil prednizolone ve Sildenafil + Metil prednizolone tedavisi verilen grup 4 ve grup 5'te ödemin anlamlı bir şekilde azaldığı görüldü ($p<0.05$). Fakat sildenafil ile karşılaştırıldığında travma grubunun ödem miktarında anlamlı bir farklılık görülmedi ($p>0.05$).

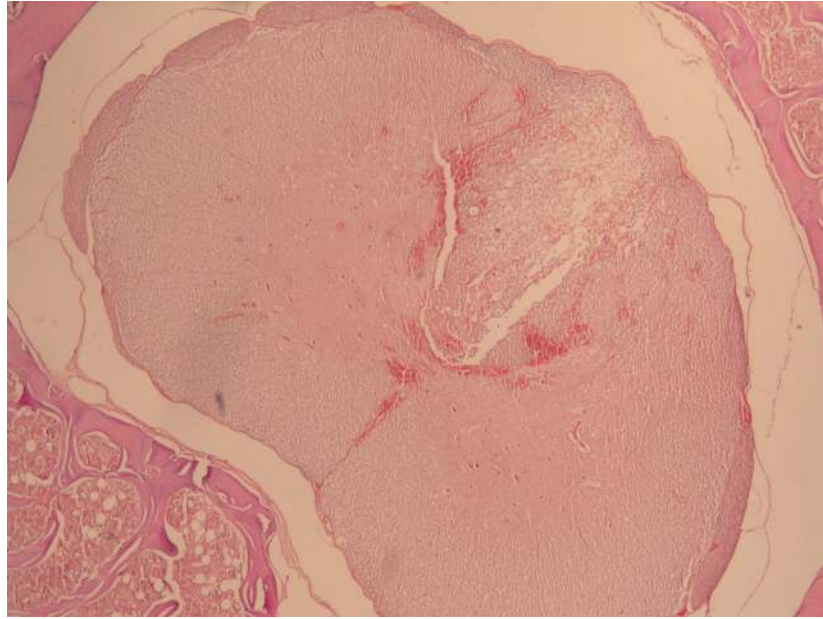
Tablo 5: Işık mikroskopi ile inceleme sonuçları.

		ÖDEM		KANAMA		
		1. minimal 2.hafif 3.orta 4. şiddetli		0. yok 3. çok	1. hafif	2. orta
		Beyaz Cevher	Gri Cevher			
Grup 1	1	0	0	0		
	2	0	0	0		
	3	0	0	0		
	4	0	0	0		
	5	0	0	0		
	6	0	0	0		
	7	0	0	0		
Grup 2	1	4	4	3		
	2	4	4	2		
	3	4	4	3		
	4	2	2	3		
	5	2	2	2		
	6	2	2	3		
	7	3	3	3		
Grup 3	1	2	2	2		

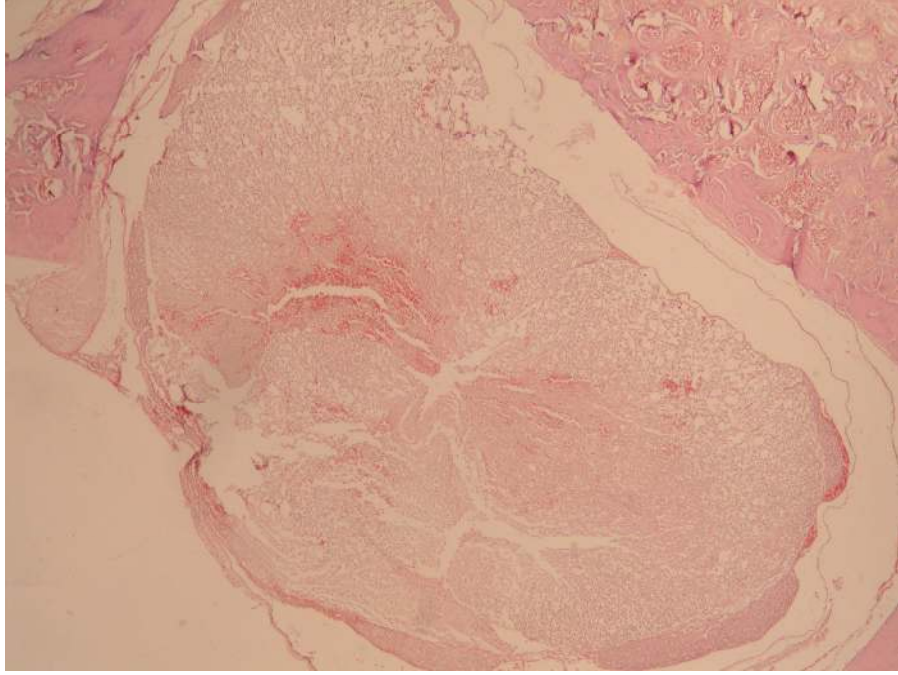
	2	2	2	3
	3	4	4	3
	4	2	2	2
	5	2	2	0
	6	3	3	3
	7	2	2	2
Grup 4	1	1	1	2
	2	3	3	2
	3	2	2	2
	4	1	1	0
	5	3	3	2
	6	1	1	0
	7	2	2	2
Grup 5	1	2	2	2
	2	2	2	2
	3	1	1	2
	4	1	1	0
	5	1	1	1
	6	3	3	1
	7	3	3	2



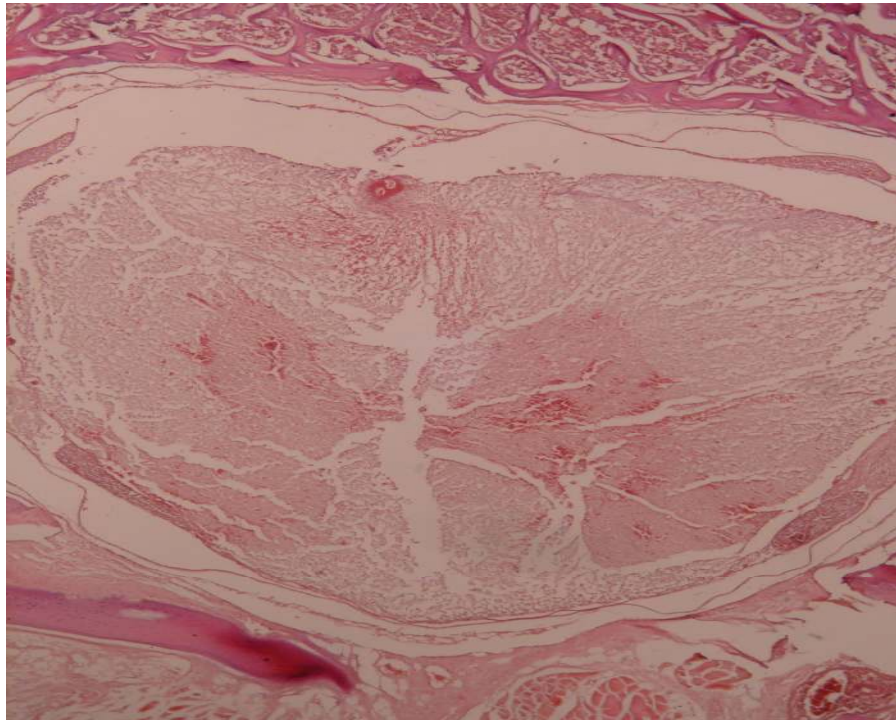
Resim 4: Grup 2 travma grubunda yoğun kanama alanları mevcut (H&E boyama,x40 büyütme)



Resim 5 : Grup 4 travma sonrası metil prednizolon uygulanan grup kanama alanlarında azalma olduğu görüldü.(H&E boyama,x40 büyütme)



Resim 6: Grup 3 travma sonrası sildenafil uygulanan grupta kanama açısından anlamlı farklılık görülmedi (H&E boyama,x40 büyütme)



Resim 7 : Grup 5 travma sonrası kombine tedavi verilen grupta kanama açısından azalma olduğu görüldü.

6.TARTIŞMA

Omurilik yaralanmalarına bağlı gelişen spinal kord hasarı halen ciddi bir sağlık sorunu olmaya devam etmekte ve önemli oranda işgücü, ekonomik ve sosyal problemlere yol açmaktadır. Omuriliğin travmatik ve/veya iskemik yaralanmalarının patofizyolojisinde primer ve sekonder mekanizmaların rol oynadığı bilinmektedir.

Her bir total spinal kord yaralanması topluma ortalama tedavi masrafları ve kişisel iş gücü kaybı nedeniyle yaşam boyu ortalama 1,5 milyon dolara mal olmaktadır. Bu nedenle spinal kord yaralanmasında etkin tedavi yöntemlerinin bulunması toplumda işgücü kaybının engellenmesi yönünden fayda sağlayacaktır.

Spinal kord yaralanmasının ana nedeni motorlu taşıt kazaları, spor yaralanmaları, iş kazaları ve evde düşmelerdir. Akut spinal kord yaralanması sonrası nörolojik hasar, primer mekanik yaralanma ile olduğu kadar ikincil doku hasarına yol açan hücre ölümü aktivasyon kaskatlarından da kaynaklanmaktadır. Eş zamanlı mekanik doku tahribatından kaynaklanan primer yaralanma nekrotik hücre ölümü ile sonuçlanır. Sekonder yaralanma ise, oluşan primer yaralanmanın başlattığı ve bunun sonucu saatler içinde, metabolik ve biyokimyasal nedenlerle oluşan hasardır. Sekonder yaralanma ile tetiklenen bir olaylar kaskadı, endojen hücre ölümü yollarının aktivasyonunun eserdir. Sekonder yaralanmanın ortaya çıkmasındaki en önemli etkenlerden biri iskemiye bağlı enerji yetersizliğidir. İskemi, dokulara yeterli glukoz ve oksijen sağlanamamasına, dolaylı olarak ta enerji yetersizliği ve ATP depolarında azalmaya neden olur. İskemi ve takip eden anaerobik solunum pek çok patolojik sürecin tetiklenmesine yol açar.

Normal hücrelerde doğal olarak oluşan antioksidan bileşikler zararlı etkileri kontrol etmesine rağmen omurilik yaralanması gibi patolojik durumlarda aşırı serbest radikal üretimi antioksidan kapasiteyi aşar. Serbest radikaller lipid peroksidasyonuna ve bunun sonucunda hücre membranlarının çözülmesine yol açar. Santral sinir sistemindeki antioksidanlar askorbat, glutatyon ve alfatokoferol dür. Bu antioksidanlar serbest radikalleri nötralize ederler. Travma ise bu maddeleri azaltır.

Yoğun serbest radikal oluşumunun önlenmesi hücre yaşamı için önemli bir ilk hayati adımdır. Oluşan serbest radikallerin önlenmesinde kullanılan tedavi

protokollerinden en önemlisi Metilprednizolondur. Kullanılan diğer ajanlar Glutamat, Na kanal blokerleri, hipotermi, eritropoetin, minosiklin, eritropoetin, opiat antagoistleri, Ca kanal blokörleri, gangliozidler, aminoasidler, NOS, interlökin, lipopolisakkaridlerdir. Kullanılan bu maddelerden hiçbirisi tek başına tedavi edici özelliği gösterilememiş ancak kombine kullanımda etkin olduğu anlaşılmıştır. Ancak bunlardan sadece Metilprednizolone yapılan çalışmalarda yeterli MAD düşmesine etkili olduğu anlaşılmıştır. Metilprednizolonun spinal kord yaralanmasında radikal kurtarıcı, anti lipid peroksidasyonu ve nöroprotektif etkilerinden dolayı yararlı olduğu gösterilmiştir.

Bir cGMP spesifik fosfodiesteraz tip 5 inhibitörü olan sildenafil sitrat bugün erektil fonksiyon bozukluğunda yaygın olarak kullanılmaktadır. Günümüzde 7 adet fosfodiesteraz enzim inhibitörü bulunmakta olup her biri dokularda farklı oranlarda dağılmaktadır. Post ganglionik sinir uçları ve damar endotelinde L-arjininden nitrik oksit sentetaz yardımıyla sentez edilen nitrik oksit (NO) guanilat siklazı aktive ederek guanozin trifosfattan cGMP yapımını sağlar. cGMP kavernoöz düz kas relaksasyonunun temel molekülüdür. cGMP'ı dokuda yüksek düzeyde tutacak bir ilaç doğal mekanizmayı indükliyerek korpus kavernoöz düz kasında kan akımını artırır. cGMP' nin korpus kavernoöz düz kasında inaktif hale geçmesi için gerekli enzim fosfodiesterazdır(FDE). İnsan vücudunda bugüne kadar tanımlanmış 7 tip FDE mevcuttur. Bunlardan tip 2, 3, 4 ve 5 korpus kavernoöz düz kasında tanımlanmıştır. Bunlardan FDE tip 5 normal penil aktivitenin kontrolunda (cGMP) en önemli rolü oynadığı bilinmektedir. Dolayısı ile ereksiyon için FDE tip 5 inhibe edilmelidir. Sildenafil sitrat FDE tip 5'in selektif bir inhibitörüdür ve bu fosfodiesteraz tip 5 kavernoöz düz kas dışında da bulunmaktadır ki yan etkilerde buna bağlı meydana gelmektedir. Bu çalışmamızda cGMP inhibitörü olan sildenafilin damarlardaki vazodilatatör etkisi ile spinal travmalı hastalara uygulanan metil-prednizolone tedavisine alternatif ya da destek bir etkisinin olup olmadığını incelemeyi amaçlamaktayız.

Bu çalışmada Rivlin ve Tatorun klip yöntemi kullandı. Spinal kord hasarı sonrası oluşan sekonder hasarlarda histopatolojik değişiklikler (ödem ve kanama) araştırıldı. 35 adet Spraque Dawley cinsi (250-300 gr) rat kullanıldı. 5 grup rattan

birincisi kontrol grubu, ikincisi travma grubu, üçüncüsü travma + sildenafil tedavisi verilen grup, dördüncüsü travma ve metilprednizolon verilen grup, beşincisi ise travma ve sildenafil/metilprednizolon ortak tedavisinin verildiği grup idi. Spinal kord hasarını takiben meydana gelen histopatolojik değişiklikler ve bu değişikliklere uygulanan medikal tedavilerin etkisi incelendi. Spinal kord yaralanmasında sekonder hasarlanmada en önemli etmen iskemidir. İskemi, dokulara yeterli glukoz ve oksijen sağlanamamasına, dolaylı olarak ta enerji yetersizliği ve ATP depolarında azalmaya neden olur ve pek çok patolojik sürecin tetiklenmesine yol açar. Bu çalışmamızda uygulanan sildenafil tedavisi ile iskeminin önlenmesi ve bu patolojik sürecin önüne geçilip geçilemeyeceği araştırıldı. Histopatolojik değişiklikler rutin hematoxilen eozin boyası ile boyanarak incelendi. Travma sonrası yirmidördüncü saatte ana bulgumuz kanama ve ödem idi. Kanama ve ödem gri cevherde belirgindi. Travma uygulanan grup ile sildenafil uygulanan grup arasında anlamlı bir farklılık yoktu. Ancak travma grubu ile metilprednizolon uygulanan grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde kanamanın azaldığı görüldü. Sildenafil ile Metilprednizolon tedavisi verilen gruplar karşılaştırıldığına istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık görülmedi. Fakat Drummond-Moore kriterleri açısından gruplar incelendiğinde sildenafilin istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde motor fonksiyonlarda düzelmeye sebep olduğu saptandı.

7. SONUÇLAR

Bu çalışmada travmatik spinal kord hasarı sonucunda meydana gelen iskeminin, sildenafil ve metilprednizolon tedavisi sonrası meydana gelen histopatolojik değişiklikler üzerine olan etkisi incelendi. Elde ettiğimiz veriler sildenafilin nöroprotektif etkisi histopatolojik incelemede anlamlı bir farklılık göstermezken, Drummond-Moore skorlamasında motor fonksiyonlarda anlamlı bir iyileşme olduğunu göstermiştir. Sildenafilin spinal kord hasarında motor fonksiyonlardaki bu anlamlı iyileşmenin insan üzerinde çalışmalar yapılmadan önce, ratlarda daha ileri tetkiklerle yan etkileri ve güvenli doz aralıkları çalışılmalıdır.

8. KAYNAKLAR

1. Tator CH, ‘‘Experimental and clinical studies of the pathophysiology and management of acute spinal cord injury’’ J. Spinal cord Med. 1996; 19: 206-214.
2. Osterholm JL, ‘‘ The pathophysiological response to spinal cord injury. The current status of related research. J. Neurosurg 1974; 40: 5-33.
3. Ikeda Y, Long DM. The Molecular Basis of Brain Injury and Brain Edema: The Role of Oxygen Free Radicals. Neurosurgery 1990;27:1-11.
4. Guha A, Tator CH, Piper I. Effect of a calcium channel blocker on posttraumatic spinal cord blood flow. J Neurosurgery 1987;66:423-30.
5. Tator CH, Fehlings MG. Review of the secondary injury theory of acute spinal cord trauma with emphasis on vascular mechanisms. J Neurosurgery 1991;75:15-26.
6. İplikçioğlu C: Omurilik yaralanmasının fizyopatolojisi. Omurilik Omurga Cerrahisi, Ed. M.Zileli, Fahir Özer, 1. Baskı, İzmir, Saray Medikal Yayıncılık, 2002, s: 459-465.
7. Naderi S, M.Zileli, A. Fahir Özer: Omurga Cerrahisinin Tarihçesi, Omurilik ve Omurga Cerrahisi Ed. M. Zileli, Fahir Özer, 2. baskı, cilt 1, Meta Basım, Bornova, İzmir /2002, s:1-13.
8. Anderson T: Spinal cord contusion injury: Experimental dissociation of hemorrhagic necrosis and subacute loss of axonal conduction. J Neurosurg, 62: 115-119, 1985.
9. Koozekanani SH, Vise WM, Hashemi RM et al: Possible mechanisms for observed pathophysiological variability in experimental spinal cord injury by the method of Allen. J Neurosurg; 44: 429-434, 1976.
10. Ohnishi ST, Barr JK, Katagi C, et al: Protection of rat spinal cord against contusion injury by new prostaglandin derivatives. Am J Neurosci Res. 39: 236-239, 1989.

11. Tator CH, FRCS, Fehlings MG: Review of the secondary injury theory of acute spinal cord trauma with emphasis on vascular mechanisms: J Neurosurg, 75: 15-26, 1991.
12. Netter FH: Embriyoloji, The Netter Collection of Medical illustration Nervous System, Volume 1: Part I: Anatomy and Physiology, Ed: Brass A, Elsevier Saunders, 2007, pp: 130-147.
13. 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).
14. Ersoy M, Kalkan A.: Anatomy and tracts of spinal cord. J. Med. Sci. 16:199-205. (1996)
15. Berk H: Spine anatomy. J. Med. Surg. Sci. 2(30):1-4. (2006).
16. Vaccaro AR: Spine Anatomy. In: Garfin SR, Vaccaro AR (ed): Orthopedic Knowledge Update Spine. American Academy of Orthopedic Surgery, pp: 3- 17. (1997).
17. Terman GW, Bonica JJ. Spinal mechanisms and their modulation. In: Loeser JD, editor. Bonica's management of pain. 3rd ed. Philadelphia; Lippincott Williams&Wilkins; p. 75-152. (2001).
18. Barut S, Canbolat A, Bilge T, Aydın Y, Çokneseli B, Kaya U: Lipid peroxidation in experimental spinal cord injury: time-level relationship. Neurosurgery Rev. 16:53-59. (1993).
19. Sliwa J.A, Maclean I.C: Ischemic myelopathy: a review of spinal vasculature and related clinical syndromes. Arch. Phys. Med. Rehabil. 73:365-72. (1992).
20. Dommissie G.F. The blood supply of the spinal cord. A critical vascular zone in spinal surgery. J. Bone. Joint. Surgery. 56:225-35. (1974).
21. Svensson L.G, Crawford E.S: Pathophysiology of aortic crossclamping and influence of spinal cord anatomy. In: Svensson L.G, Crawford E.S, eds. Cardiovascular and vascular disease of the aorta. U.S.A. W.B. Saunders Company. 226-47. (1997).

22. 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).
23. Gray's Anatomy of the Human Body-Find-in depth information on the anatomy and physiology of the human body an yahoo education. Philadelphia: Lea & Febiger, 1918, Newyork Bartleby. com. 2000.
24. Anderson TE. Spinal cord contusion injury: experimental dissociation of hemorrhagic necrosis and subacute loss of axonal conduction. J.Neurosurgery 1985;62:115- 9.Dickson RA.Spinal injuries:early surgical treatment. Paraplegia 1992;30:43-5.
25. Kaptanoğlu E. Omurilik yaralanması ve patofizyolojisi. Aksoy K. (Editör). Temel Nöroşirürji. Ankara: Türk Nöroşirürji Derneği Yayınları; 2005. s.1144-55.
26. Amar AP, Levy ML. Pathogenesis and pharmacological strategies for mitigating secondary damage in acute spinal cord injury. Neurosurgery 1999; 44(5):1027-1040.
27. Levasseur JE, Patterson JL, Ghatak NR, Kontos HA. Combined effect of respiratorinduced ventilation and superoxide dismutase in experimental brain injury. J Neurosurgery 1989;71:573-7.
28. Tator CH, Fehlings MG. Review of the secondary injury theory of acute spinal cord trauma with emphasis on vascular mechanisms. J Neurosurgery 1991;75:15-26.
29. Seven A, Candan G. Serbest radikaller ve lipid peroksidasyonu. Klinik Gelişim 1995;8:3906-11.
30. Seven A, Candan G. Radikal ve lipid peroksid düzeyini arttıran etkenler. Biyokimya Dergisi 1995; 4:43-56.
31. Anderson DK, Hall ED. Pathophysiology of spinal cord trauma. Ann Emerg Med 1993;22:987-92. tablo 1---25. Kaptanoğlu E, Tator CH. Omurilik yaralanması sonrası nöral koruma stratejileri. Zileli M,Özer F

(Editörler). Omurilik ve omurga cerrahisi. İzmir: Saray Medikal Yayıncılık San. Tic. Ltd. Şti; 2002. s.813-32.

32. Savitz SI, Rosenbaum DM. Apoptosis in Neurological Disease. *Neurosurgery* 1998;42:555-72.
33. Balentine JD. Spinal cord trauma: in search of the meaning of granular axoplasm and vesicular myelin. *J Neuropathol Exp. Neurol* 1986;47:77-92.
34. İldan F, Polat S. Effects of Naloxan on Sodium and Potassium activated and Magnesium dependent Adenosine5 Triphosphatase Activity and Lipid Peroxidation and Early Ultrastructural Findings after Experimental Spinal Cord Injury. *Neurosurgery* 1995;36:797-805.
35. Kurihara M. Role of monoamines in experimental spinal cord injury in rats. Relationship between Na⁺-K⁺-ATPase and lipid peroxidation. *J Neurosurgery* 1985;62:743-9.
36. Stokes BT, Fox P, Hollinden G. Extracellular Calcium Activity in the injured Spinal Cord. *Experimental Neurology* 1983;80:561-72.
37. Anderson DK, Means ED, Waters TR. Microvascularperfusion and metabolism in injured spinal cord after methylprednisolone treatment. *J Neurosurgery* 1982;56:106-13.
38. Braughler JM. Methylprednisolone in experimental spinal cord injury. *J Neurosurgery* 1987;67:102-5.
39. Faden AL, Simon RP. A potential role of excitotoxins in the pathophysiology of spinal cord injury. *Ann Neurol* 1988;23:623-6.
40. Barut S, Ünlü YA, Karaoğlu A, Tunçdemir M, Dağistanlı FK, Öztürk M. et al. The neuroprotective effect of z-DEVD.fmk, a caspase-3 inhibitor on traumatic spinal cord injury in rats. *Surgical Neurology* 2005;64:213-20.
41. Li M, Ona VO, Kaul M. Functional role and therapeutic implications of neuronal caspase- 1 and -3 in a mouse model of traumatic spinal cord injury. *Neuroscience* 2000;99:333-42.

42. Ozawa H, Keane RW, Marcillo AE, Diaz PH, Dietrich WD. Therapeutic strategies targeting caspase inhibition following spinal cord injury in rats. *Exp Neurol* 2002;177:306-13.
43. Iizuka H, Yamamoto T, Iwasaki Y. Experimental spinal cord injury: quantitation of axonal damage by automated image analysis. *J Neurosurgery* 1986;64:304-8.
44. Rivlin AS, Tator CH: Effect of vasodilators and myelotomy on recovery after acute spinal cord injury in rats. *J Neurosurg* 1979;50:349-352.
45. Reier PJ, Stos BT, Thomson FJ, et al: Fetal cell grafts into resection and contusion/compression injuries of the rat and cat spinal cord. *Exp Neurol* 1992;115:177-188.
46. Bracken MB, Shepard MJ, Holford TR: Methylprednisolone or tirilazad mesylate administration after acute spinal cord injury: 1-year follow up. Results of the third National Acute Spinal Cord injury randomized controlled trial. *J Neurosurg* 89(5):699-706, 1998.
47. Greene KA, Marciano FF, Sonntag VK: Pharmacological management of spinal cord injury. *J Spinal Dis* 9:355-366, 1996.
48. Christian G, Laurent V, Vancan. Intracellular calcium signaling and gap junctional communication in astrocytes. *glia* 1998;24:50-64.
49. Martinez-Arizala A, Gren BA: Hypothermia in spinal cord injury. *J Neurotrauma* 9:supp 2,497-505, 1992.
50. Kayaalp O. Kalsiyum antagonistleri. Rasyonel tedavi yönünden tıbbi farmakoloji cilt 2, Feryal matbaası Ankara 1990:1184-1195.
51. S. K. Agrawal, R. Nashmi. Role of L- and T-type calcium channels in the pathophysiology of traumatic spinal cord white matter injury. *Neuroscience*. 2000;99:179-188.
52. Cuzzocrea S, Riley DP, Caputi A et al. Antioxidant therapy: a new pharmacological approach in shock, inflammation and ischemia/reperfusion injury. *Pharmacol Rev*. 2001;53:135-159.

53. Dumont RJ, Verma S, Okonkwo DO, Hurlbert RJ: Acute spinal cord injury, Part II: Contemporary Pharmacotherapy. Clin. Neuropharmacology, 24 (5): 265-279, 2001
54. Wagner FC. Jr: Injuries to cervical spinal cord ch. 80, neurosurgery, 3d ED. Vol:4, ED. by: Youman S. Gulian R. W. B. Saunders comp. Philadelphia, London/Toronto/Montreal Sydney Tokyo pp:2378, 1990
55. Martinez Arizala A, Gren BA, Bunge RP: Experimental spinal cord injury: Pathophysiology and treatment, in Rothmann RH, Simeone FA(eds): The spine, Philadelphia/London/Toronto: WB Saunders, 1992, pp1247-76.
56. Glossmann H., Petrischor G., Bartsch G. Molecular mechanisms of the effects of sildenafil. Experimental Gerontology. 1994;34:305-318.
57. VIAGRA U.S. Physician Prescribing Information [Online]. http://www.pfizer.com/products/rx/rx_product_viagra.jsptml [14/06/200]
58. Sugiyama A., Takeuchi N., Yoshiki S., Sugita M., Hashimoto K. Molecular mechanisms of cardiostimulatory effects of sildenafil. The Japanese Journal of Pharmacology. 2002;88:362-364.
59. Yavaşcaoğlu İ., Vuruşkan H., Oktay B. Erektile disfonksiyonlu hastalarda sildenafil sitratın klinik etkinliği ve güvenilirliği. Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi. 2003;29(1):15-18.
60. Sarıgül A., Akalın N., Gökaslan G., Soyal T., Yücel E. Pulmoner hipertansiyonda postoperative dönemde sildenafil kullanımı. MNKardiyoloji. 2003;10/3:210-212.
61. Tator CH. Acute management of spinal cord injury. Br J Surg 1990;77:485-6.
62. Bravo P, Labarta C, Alcaraz MA. Outcome after vertebral fractures with neurological lesion treated either surgically or conservatively in Spain. Paraplegia 1993;31:358-66.
63. Brooks ME, Ohry A. Conservative versus surgical treatment of the cervical and thoracolumbar spine in spinal trauma. Paraplegia 1992;30:46-9.

64. 19. Dickson RA. Spinal injuries: early surgical treatment. *Paraplegia* 1992;30:43-5.
65. Ohi M, Ide C, Tohyama K. Nerve regeneration in the dorsal funiculus of the rat spinal cord: A Light and Electron microscopic study. *Arch Histol Cytol* 1989;52:373-86.
66. Wagner FC, Chehraz B. Early decompression and neurological outcome in acute cervical cord injury. *J Neurosurgery* 1982;56:699-705.
67. Rubinstein A, Arbit E. Spinal Cord Blood Flow in the Rat under Normal Physiological conditions. *Neurosurgery* 1990;27:882-6.
68. Harrison MBM, Pollard JD. Pattern of Schwann cell remyelination in a spinal cord lesion. *Neurosci Lett* 1984;52:275-80.
69. Hall ED, Springer JE. Neuroprotection and Acute Spinal Cord Injury: A Reappraisal. 2004 *NeuroRx*. 2004 Jan;1(1):80-100.