



T.C.
SAKARYA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

**RAT TRAVMA MODELİNDE SPİNAL KORD HASARI
ÜZERİNE İNTRATEKAL VE ORAL EUGENOL'ÜN ANTİ-
ENFLAMATUVAR VE NÖROPROTEKTİF ETKİLERİNİN
KARŞILAŞTIRILMASI**

DR. MUHAMMET TALHA YENER

UZMANLIK TEZİ

BEYİN VE SİNİR CERRAHİSİ ANABİLİM DALI

DANIŞMAN

PROF. DR. DAVUT CEYLAN

2023-SAKARYA

T.C.
SAKARYA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

RAT TRAVMA MODELİNDE SPİNAL KORD HASARI
ÜZERİNE İNTRATEKAL VE ORAL EUGENOL'ÜN ANTİ-
ENFLAMATUVAR VE NÖROPROTEKTİF ETKİLERİNİN
KARŞILAŞTIRILMASI

DR. MUHAMMET TALHA YENER

UZMANLIK TEZİ

BEYİN VE SİNİR CERRAHİSİ ANABİLİM DALI

DANIŞMAN
PROF. DR. DAVUT CEYLAN

2023-SAKARYA

İÇİNDEKİLER

İÇİNDEKİLER.....	iv
ÖZET.....	vi
ABSTRACT.....	vii
KISALTMA VE SİMGELER LİSTESİ.....	viii
ŞEKİL LİSTESİ.....	ix
TABLO LİSTESİ	x
RESİM LİSTESİ	xi
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. Epidemiyoloji.....	3
2.2. Tarihçe.....	5
2.3. Omurilik Yaralanma Modelleri.....	6
2.4. Anatomi.....	6
2.5. Spinal Kord Hasarı.....	11
2.5.1. Primer yaralanma.....	11
2.5.2. Sekonder yaralanma.....	11
2.6. Spinal Kord yaralanmasında tedavi yaklaşımları.....	12
2.6.1. Medikal tedavi.....	12
2.6.1.1 Hemodinamik tedavisi.....	13
2.6.1.2 Destek tedavi.....	13
2.6.1.3. Kortikosteroidler.....	14
2.6.1.4. GM-1 Gangliosid.....	15
2.6.1.5. Lökotrien antagonistleri.....	15
2.6.2 Deneysel tedaviler.....	16
2.6.3. Cerrahi tedavi.....	17
2.6.3.1. Endikasyonlar.....	17
2.6.4. Eugenol.....	18
2.6.4. Antienflamatuvar ve antioksidan aktiviteleri.....	20
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	22
3.1. Evren ve Örneklem.....	22

3.1.1. Deney grupları.....	22
3.1.1.1. Grup 1	23
3.1.1.2. Grup 2	23
3.1.1.3. Grup 3	24
3.1.1.4. Grup 4	24
3.1.2. Histolojik yöntem.....	25
3.1.2.1. Örneklerin hazırlanması.....	25
3.1.3. Biyokimyasal yöntem.....	26
3.1.3.1. Kan örneklerinin alınması ve hazırlanması.....	26
3.1.4. Klinik yöntem.....	27
3.1.4.1. Drummond Moore testi.....	27
3.1.4.2. Eğik düzlem (Inclined Plane) testi:	27
3.1.5. İstatistiksel analizler.....	28
3.1.5.1. Histolojik analizler.....	28
3.1.5.2. Biyokimyasal ve klinik analizler.....	28
4. BULGULAR.....	29
4.1. Klinik Bulgular.....	29
4.1.1. Drummond Moore testi.....	29
4.1.2. Eğik Düzlem testi.....	30
4.2. Histolojik Bulgular.....	31
4.3. Biyokimyasal Bulgular.....	43
5. TARTIŞMA VE SONUÇ	44
6.KAYNAKLAR.....	48

ÖZET

Giriş ve Amaç: Biz bu çalışmada önceden anti-enflamatuvar ve nöroprotektif etkisi gösterilmiş olan eugenolün spinal kord hasarı sonrası omurilik üzerindeki ikincil hasara oral ve intratekal yol arasındaki farkı araştırmak istiyoruz. Sıçanlar rastgele dört gruba ayrıldı(N:8).

Yöntem: Her biri rastgele olarak seçilmiş 8 sıçan içeren toplam 4 gruba ayrıldı. 1. gün sıçanlar Drummond-Moore ve eğik düzlem testi ile klinik değerlendirilmesi yapıldıktan Tüm sıçanlara, sıçanların spontan solunumunu korumak için intraperitoneal 60mg/kg ketamin ve 5mg/kg Xyzaline enjekte edilerek anestezi altına alındı. Grup 1'e sadece laminektomi yapıldı. Grup 2 laminektomi sonrası kord kompresyonu yapıldı. Grup 3 laminektomi sonrası kord kompresyonu yapıldı ve günlük oral eugenol tedavisi verildi. Grup 4 laminektomi sonrası kord kompresyonu ve tek seferlik intratekal eugenol tedavisi verildi. Sıçanların 21. güne kadar solunum sayısı, kan oksijen saturasyonu ve vücut sıcaklıkları sürekli izlendi. Sıçanlar bu süre içerisinde oral beslendi. 21. gün tekrardan yapılan klinik değerlendirmeden sonra sıçanlar tekrardan anestezi altına alındı. Aort içi kan alındıktan sonrasında Sıçanlar ötenazi yapıldı ve kord eksizyonu yapıldı. Alınan kan örnekleri sarı biyokimya tüpüne kondu. Alınan kord %10'luk formalde içerisinde saklandı. Kan örnekleri santrifüj edilerek biyokimyasal inceleme için kullanıldı. Doku örneği histolojik incelemesi için ilgili bölüme iletildi.

Bulgular: Oral ve intratekal eugenol spinal kord hasarı sonrası hem klinik hem de histopatolojik olarak anti enflamatuvar ve nöroprotektif etki göstermiştir. Biyokimyasal olarak ise belirgin fark izlenmemiştir.

Sonuç: İntratekal eugenol spinal kord hasarı sonrası etkinliği gösterilmiş olan oral eugenole ek destek tedavisi veya ayrı bir modalite olarak kullanılabilir. Ancak yaptığımız çalışma bu konuda yapılan ilk çalışma olması sebebiyle ile ilaveten yeni benzer çalışmalar ile desteklenmelidir.

Anahtar Kelimeler: Eugenol, nöroproteksiyon, Spinal kord hasarı,

ABSTRACT

Comparison of the anti-inflammatory and neuroprotective effects of intrathecal and oral eugenol on spinal cord injury in a rat trauma model

INTRODUCTION AND OBJECTIVE: In this study, we want to investigate the difference between the oral and intrathecal pathways to secondary damage to the spinal cord after EUD spinal cord injury, which has previously shown anti-inflammatory and neuroprotective effects. Rats were randomly divided into four groups (N:8).

MATERIALS AND METHODS: They were randomly divided into 4 groups, each containing 8 subjects. On the 1st day, after clinical evaluation of the subjects using the Drummond-Moore criteria and inclined plane test, the subjects were anesthetized by i.p (intraperitoneal) route with a combination of 10mg/kg xylazine + 90 mg/kg ketamine. Group 1 only laminectomy was performed. Cord compression was performed after group 2 laminectomy. After group 3 laminectomy, cord compression was performed and daily oral eugenol therapy was given. After group 4 laminectomy, cord compression and intrathecal eugenol treatment were given. . Until the 21st day, the respiratory rate, oxygen saturation and body temperature of the subjects were constantly monitored.21. After the clinical evaluation with the same method, the subjects were anesthetized the next day. Spinal cord removal and sacrifice process has been completed. Histopathological and biochemical samples taken from the subjects were delivered to the relevant departments.

RESULTS : Oral and intrathecal eugenol showed anti-inflammatory and neuroprotective effects both clinically and histopathologically after spinal cord injury. No significant biochemical difference was observed.

CONCLUSION : Intrathecal eugenol can be used as a supportive treatment or as a separate modality with oral eugenol, which has been shown to be effective after spinal cord injury. However, since this result is the first study on this subject, it should be supported by additional studies.

Keywords: Eugenol, Neuroprotection, Spinal cord Injury

KISALTMA VE SİMGELER LİSTESİ

AA	:	Araşidonik Asit
AANS	:	Amerikan Nörolojik Cerrahlar Birliği
BTLAB	:	Bioassay Technology Laboratory
CA++	:	Kalsiyum İyonunun
COX	:	Siklooksijenaz
ETS 123	:	European Conventionfor The Protection Of Vertebrate Animals Usedfor Experimental And Other Scientific Purposes
EUG	:	Eugenol
HE	:	Hematoksilen Eozin
İL	:	İnterlökin
İNOS	:	Nitrooksidaz
İP	:	İntraperitoneal
MAO	:	Monoamin Oksidazl
NASCİS	:	National Acute Spinal Cord Injury Study
NO	:	Nitrik Oksit
OAB	:	Ortalama Arteriyel Kan Basıncı
PAF	:	Trombosit Aktive Edici Faktör
PG	:	Prostoglandin
ROS	:	Reaktif Oksijen Türleri
SF	:	Serum Fizyolojik
SKH	:	Spinal Kord Hasarı
TLICS	:	Torakolomber Yaralanma Şiddeti Skoru
TNF	:	Tümör Nekroz Faktör
TRPV	:	Transient Reseptör Potansiyel Vanilloid

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 2.1. İnsan anatomik omurga dizilimi.....	7
Şekil 2.2. Torakal omurga anatomisi.....	7
Şekil 2.3. İnsan sinir sistemi lifleri.....	9
Şekil 2.4. İnsan-Fare Omurga dizilimi karşılaştırması	10
Şekil 4.1. Drummond Moor testi karşılaştırmalı istatistikleri.....	29
Şekil 4.2. Eğik düzlem testi karşılaştırmalı istatistikleri.....	30
Şekil 4.3. Malinovsky skorlamasına göre gruplar arasındaki hasar dağılımı.....	42

TABLO LİSTESİ

Tablo 2.1.	TLICS skorlaması.....	18
Tablo 3.1.	Deney grupları.....	22
Tablo 3.2.	Drummond-moore kriterleri.....	27
Tablo 4.1.	Drummond Moor testi Değerleri.....	29
Tablo 4.2.	Drummond Moor testi istatistikleri.....	30
Tablo 4.3.	Eğik düzlem testi sonuçları.....	30
Tablo 4.4.	Eğik düzlem testi sonuçları karşılaştırmalı istatistikleri.....	31
Tablo 4.5.	Deney sonrası Biyokimyasal Test sonuçları.....	43

RESİM LİSTESİ

Resim 4.1.	Grup 1 HE boyaması spinal kord kesiti Bar 200 µm.....	31
Resim 4.2.	Grup 1 HE boyaması spinal kord kesiti Bar 100 µm.....	32
Resim 4.3.	Grup 1 HE boyaması spinal kord kesiti Bar 50 µm.....	32
Resim 4.4.	Grup 2 HE boyaması spinal kord kesiti Bar 200 µm.....	33
Resim 4.5.	Grup 2 HE boyaması spinal kord kesiti Bar 100 µm.....	33
Resim 4.6.	Grup 2 HE boyaması spinal kord kesiti Bar 50 um	34
Resim 4.7.	Grup 2 HE boyaması spinal kord kesiti Bar 20 um.....	35
Resim 4.8.	Grup 3 HE boyaması spinal kord kesiti Bar 200 um.....	35
Resim 4.9.	Grup 3 HE boyaması spinal kord kesiti Bar 100 um.....	36
Resim 4.10.	Grup 4 HE boyaması spinal kord kesiti Bar 100 um.....	36
Resim 4.11.	Grup 4 HE boyaması spinal kord kesiti Bar 20 um.....	37
Resim 4.12.	Grup 1 Masson trikrom boyaması spinal kord kesiti Bar 200 um....	37
Resim 4.13.	Grup 1 Masson trikrom boyaması spinal kord kesiti. Bar 100 um...	38
Resim 4.14.	Grup 2 Masson trikrom boyaması spinal kord kesiti Bar 200 um.....	38
Resim 4.15.	Grup 2 Masson trikrom boyaması spinal kord kesiti Bar 50 um.....	39
Resim 4.16.	Grup 3 Masson trikrom boyaması spinal kord kesiti Bar 200 um....	40
Resim 4.17.	Grup 3 Masson trikrom boyaması spinal kord kesiti Bar 100 um....	40
Resim 4.18.	Grup 4 Masson trikrom boyaması spinal kord kesiti Bar 200 um....	41
Resim 4.19.	Grup 4 Masson trikrom boyaması spinal kord kesiti Bar 100 um....	41

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Spinal kord hasarı (SKH); dünya toplumda yüksek sıklıkla izlenmesi, fiziksel, psikolojik, sosyal ve ekonomik açıdan oluşturduğu hasarın büyüklüğü ve tüm dünyada kabul gören bir tedavi protokolünün ortaya konmamış olması nedeniyle günümüzde halen önemini sürdürmektedir (Busto ve ark., 1987).

Spinal kord hasarı ile ilgili şimdiye kadar gerçekleştirilen epidemiyolojik çalışmaların sonuçları; toplumun sosyal, ekonomik ve eğitim düzeyine göre değişiklik göstermektedir. Örneğin Amerika Birleşik Devletleri'nde Spinal kord yaralanması sıklığı yaklaşık olarak bir milyonda 40'tır (Ma, ve ark., 2015).

Majör travma merkezlerini normal hastanelerden ayırırsak bu majör travma merkezlerine %2,5'i akut SKH ile başvurmaktadır (Ma, ve ark., 2015). Akut SKH nedenleri arasında motorlu araç içeren trafik kazaları (%36-48), fiziksel şiddet (%5-29), düşmeler (%17-21) ve eğlence ve/veya hobi etkinlikleri (%7-16) bulunmaktadır (McDonald ve Sadowsky, 2002).

SKH sonrası merkezlerden toplanıp bildirimi yapılan vakalara göre ortalama yaş 27'dir (Kraus ve ark., 1996). Erkek /kadın oranı 3-4,1'dir (Griffin ve ark., 1985; Kraus, ve ark., 1975; Stover ve Fine, 1987). Kaza anından, hastaneye varış ve tedavi başlanmasına kadar olan mortalite oranı %48,3-%79 arasında değişmektedir (Kraus ve ark., 1975). Hastaneye başvuru sonrası tedavi başlanan hastalarda ise ölüm oranı %4,4-%16,7 arasındadır (Stover ve Fine, 1987). Ayrıca SKH sonrası yaralanma miktarının durumu mortalite ve morbidite sebep olmakla haricinde hem etkin iş gücü kaybı hem de hastanın kendi ve yakınlarına olumsuz psikolojik ve sosyal etkileri izlenebilmektedir (Kraus, 1980).

SKH vücudun birçok sistemini birlikte etkileyen karmaşık ve yıkıcı bir olaydır. SKH'den sonra, hasar oluşumunu takiben ilk 24 saatte serbest oksijen radikallerinin dokuda hızla artması, oksijenizasyonun bozulması sonrası mitokondri fonksiyonlarının bozulması ve hasarlı hücrelerdeki potasyum ve genetik materyalin hücre dışına çıkması ile spinal korda özelleşmiş makrofajlar olan mikroglialar aktifleşir. Prostaglandin E2, Siklooksijenaz 2 (COX2), nitrooksidad (İNOS) ve aktifleşen mikroglialar tarafından Tümör Nekroz Faktör (TNF)- α , İnterlökin(IL)-1 β ,

IL-6 gibi proinflatuar sitokinler salgılanır. Özetle, enflamasyon sürecinde görevli moleküler yolaklar aktive olur (Shen ve ark., 2009).

Karanfil ve etken maddesi Eugenol(EUG) geçmiş zamanlardan beri başta diş ağrısı olmak üzere çeşitli alanlarda kullanılmaktaydı. Karanfil yağının etken maddesi olarak ortaya çıkan EUG, allilbenzen kimyasal bileşik sınıfının bir üyesi olan bir alil zinciri eklenmiş guaiacoldur. EUG hafif asidik, suda az çözünen ama organik çözücülerle çözünür. Geçtiğimiz yıllarda yapılan birçok araştırmalarda EUGün vazodilatör, anti-enflamatuvar ve anti-oksidan özelliği gösterilmiştir. (Irie ve ark., 2006)

EUG, nöropati sonrası intratekal yol ile verilerek analjezik, antienflamatuvar ve nöroprotektif etkisi gösterilmiştir (Lionet ve ark., 2010). SKH sonrası tedavi ikincil mekanizmalarında TNF-a inhibisyonu, IL-1 ve IL-6 ile TRPV1 nörosensitivesini arttırmaktadır (Nicotera ve ark., 1997). EUG lipofilik özelliği sayesinde TRPV-1 blokajı yaparak hem sitokin salınımını engeller ve antienflamatuvar etki gösterir (Takahashi ve ark., 2021).

Benzer bir çalışmada spinal kord hasarına oral EUG kullanımının etkinliği gösterilmiştir (Ma ve ark., 2018). Farklı bir araştırmada nöropatik ağrıya yönelik intratekal EUG kullanımının etkinliği gösterilmiştir (Lionet ve ark., 2010). Önceden anti-enflamatuvar ve nöroprotektif etkisi gösterilmiş olan EUG'ün spinal kord hasarı sonrası omurilik üzerindeki ikincil hasara oral ve intratekal yol arasındaki farkı araştırmak istiyoruz.

2. GENEL BİLGİLER

SKH'ler dünyada modernleşme ile oldukça sık görülür hale gelmiştir (McDonald ve Sadowsky, 2002). Travma sonrası patogeneze, erken tanı ve tedavi konusunda önemli ilerlemeler kaydedilmesine rağmen, bu patolojinin yüksek mortalite ve morbiditeye yol açması engellenememiştir (Devivo ve ark. 2002). Genç erişkin grubunda görülme sıklığının yüksek olduğu düşünüldüğünde SKH toplum için maddi ve manevi yükü yüksek bir sorundur. Bir çalışmada, SKH sonrası bir hastanın ömür boyu sürecektir tıbbi tedavi süreci için yapılan harcamalar 2 milyon ABD dolarına kadar çıkabilmektedir (Amerika Birleşik Devletleri) (Sekhon ve Fehlings, 2001).

Akut SKH birçok ülkede milyonda 20-40 oranında ortaya çıkmakta ve ABD'de 183.000-230.000 kişi SKH sonrası engelli olarak yaşamaktadır. Bununla birlikte her yıl aralarına 10.000'e yakın yeni kişi eklenmektedir. Bu sayı, tüm dünyadaki toplam gelişmiş ülke popülasyonunda yılda 30.000 hastaya, yani her 16 dakikada bir yeni hastaya karşılık gelmektedir (Anderson ve ark., 1982; Guha ve ark., 1989). SKH'den kurtulanların yarısından fazlası, yaralanma öncesi aktif yaşamlarına geri dönemeyecektir. Bu hayal kırıklığı yaratan prognoz ve SKH'den sonra ikincil yaralanma mekanizmasının daha iyi anlaşılması ile gelecekte daha umut verici sonuçlar beklenmektedir. SKH'li hastaların yaklaşık yarısında kord tamamen hasarlanmıştır ve lezyon altında istemli motor ve duyu fonksiyon elde edilemez. Şu anda, metilprednizolon (NASCIS-III) dışında, total lezyonlu hastalarda nörolojik işlevi iyileştirebilecek etkili bir tedavi yoktur. SKH sonrası hastalarda fiziksel aktivite, aile ve topluma psikososyal ve ekonomik zarar yüksektir (Kong ve Gao, 2017; Kuo ve ark., 2015). Bu nedenle SKH sonrası etkin tedavi yöntemlerinin geliştirilmesi, aile ve topluma yük olmasının yanı sıra toplumda aktif rol alan kişilerin kayıplarının önlenmesi açısından faydalı olacaktır.

2.1. Epidemiyoloji

SKH, motor yeteneklerinin kaybıyla seyreden ve yıllık insidansı milyonda 40-80 vaka ile dünyadaki sekonder sakatlığın ilk nedenlerinden biridir. Dünya çapında tedavinin de ilerlemesiyle mortalite azalmış ancak morbiditesi sebebiyle her geçen gün sayıları artmakla birlikte yaklaşık iki buçuk milyon insan SKH'den etkilenmektedir. SKH

alanlarının birçoğu erkektir (ABD'de %82, Hindistan'da %72,7) ve ortalama yaşları 2000 yılından önce 22 iken 2010 yılında yapılan çalışmada 37'ye yükselmiştir. (McDonald ve Sadowsky, 2002) Sebepler dünyada ülkeden ülkeye değişiklik göstermekle birlikte ve çoğunlukla motorlu araçlarla gerçekleşen trafik kazaları, yüksekten düşmeler, fiziksel şiddet veya spor etkinlikleri ile ilgilidir. Ayrıca insidansı ülke içindeki bölgeye bağlı olarak değişmektedir. Örneğin Nijerya'daki palmye ağacı tırmanıcıları arasında oluşan düşmeler, sörfün popüler olduğu bölgelerde kazalardan sonra görülen sörfçü miyelopatisi, Tanzanya'da ısınmak için yakacak odun ve meyve toplamak için ağaçlara tırmananlarda meydana gelen düşmeler, Hindistan'da geceleyin çatılarda korkuları olmadan uyumaları sebepli yaz mevsimindeki düşmeler, İran'da Khaneh Takani adlı baharı karşılayan derin ev temizliği türü sırasında oluşan kazalar veya İspanya'da insan kuleleri ile oluşturulan geleneksel akrobatik gösteriler sırasındaki kazalar gibi farklı travma çeşitleri SKH nedeni olarak ortaya çıkabilmektedir (Witt ve ark., 2018).

SKH sebepleri içinde trafik kazaları (%36–48), fiziksel şiddet (%5–29), yüksekten veya kendi seviyesinden düşmeler (%17- 21) ve eğlence ve/veya hobi etkinlikleri (%7-16) bulunmaktadır (McDonald ve Sadowsky, 2002). Motorlu taşıt kazaları SKH için en yaygın sebep olmaya devam etmektedir. Ancak yakın zamandaki demografik veriler toplumda yaşlı bireylerdeki artışa sekonder olarak kendi seviyesinden düşmek gibi düşük enerjili travmalardan bile sonra SKH oluşması özellikle yaşlılarda insidansının arttığını göstermektedir (Ahuja ve ark., 2017).

Travmatik SKH travmanın şiddetine sekonder, SKH mağdurlarının büyük bir yüzdesi (%15- 56) tedaviye başlayamadan önce ölmektedir. Travmayı ve travma sonrasında ilk 24 saati atlatabilen bireyler, ortaya çıkan morbidite özellikle parapleji ile tetrapleji ve ayrıca sağlık sisteminin bu hastalarda tedavi olanaklarına bağlı olarak SKH olmayan topluma göre daha yaşam beklentisi daha düşüktür (Papa ve ark., 2020).

İsveç Stockholm bölgesinde yaşayan 320 SKH'lı birey ile yapılan bir çalışmada; SKH olan insanlarda yaşam kalitesinin normal popülasyona kıyasla tüm kriterlerde anlamlı derecede düşük olduğunu ortaya koymuştur (Westgren ve Levi, 1998).

Ayrıca SKH'lerin görülmesinde alkol tüketimi %25'e varan önemli bir rol oynamaktadır (Sekhon ve Fehlings, 2001; Vitale ve ark., 2006). Bununla beraber altta

yatan bazı spinal hastalıklar bazı hastaları SKH'ye daha yatkın hale getirmektedir (Myers ve Wilson, 1997 ; Sekhon ve Fehlings, 2001). Bu durumlar arasında:

- Servikal spondiloz
- C1-C2 vertebral instabilite
- Konjenital rahatsızlıklar (Gergin Omurilik Sendromu gibi)
- Osteoporoz
- Omurga ve eklem hastalıkları (ankilozan spondilit ve romatoid artrit gibi) içermektedir.

2.2. Tarihçe

SKH vb. diğer patolojilerin tanı ve tedavisine yönelik çalışmalar eski çağlara kadar dayanmaktadır (Xarchas ve Bourandas, 2003). Omurga ve omurilik yaralanmaları ile ilgili ilk yazılı belge M.Ö. 3000 yılında "İmhotep" tarafından yazıldığı sanılan "Edwin Smith" cerrahi papirüsüdür. Bu papirüste çeşitli hastalar değerlendirilmektedir. Vakaları tedavi reçete edilenler, çaba gösterilmesi gerekenler ve umutsuz vakalar olarak 3 gruba ayırır (Hughes, 1988). Umutsuz vakaların kliniği, toplam omurilik lezyonunun mevcut tanımına çok benzemektedir. Ancak Hipokrat ve Galen dönemine kadar SKH ile ilgili önemli bir gelişme olmamıştır (Marketos ve Skiadas, 1999). Hipokrat paraplejiyi tanımladı, ama omurilik fonksiyonunu açıklamak yerine traksiyonu travma sonrası spinal deformiteleri düzeltmek için uygulamıştır. Galen ise deneysel olarak kesilen omurilik segmentinin altında duyu ve hareket kaybı olduğunu göstermiştir (Sonntag, 1997). Egeli Paulus (625-690) omurilik zedelenmesinin sadece traksiyonla tedavi edilemeyeceğini düşünmüş ve dekompresif cerrahi fikrini ilk kez ortaya atmıştır. 19. yüzyıla kadar SKH'de birincil tedavi olarak konservatif yaklaşım yaygın olarak tercih edilse de, Paulus'un dekompresif cerrahi fikrine dayanan cerrahi girişimler ilerlemeye devam etmiştir (Ohry ve Ohry, 1989).

2.3. Omurilik Yaralanma Modelleri

Bugüne kadar, insan omurilik yaralanmasına benzeyen ve tanı ve tedavide iyileştirmeler sağlamada faydalı olacağı düşünülen çok sayıda deneysel SKH modeli geliştirilmiştir. Bu konuda Allen 1911'de; köpeklerde laminektomi sonrası omurilik üzerine ağırlık düşmesinin kontüzyon tipi omurilik hasarına neden olduğunu ve omurilik yaralanmasından sonra miyelotomi ve travma sonrası hematomiyeli çıkarılmasının nörolojik fonksiyonları iyileştirdiğini göstermiştir. Bu çalışma, bu

çalışmadan sonra yapılan deneysel çalışmaların belirli kriterlere uymasını sağlamıştır (Amar ve Levy, 1999; Kwon, vd., 2002). Bu modelden sonra birçok deneysel omurilik yaralanması modeli geliştirilmiştir. Ve bu modeller temelde üçe ayrılır. Kontüzyon modeli, Kompresyon modeli, Distraksiyon modeli.

1978 yılında Tator ve Rivlin, omuriliği anevrizma klipsleri ile çeşitli zaman aralıklarında sıkıştırılmakla ve böylece 5 farklı travma modeli oluşturulabilen klips kompresyon modelini geliştirmiştir. Bu modelde klips kapama kuvveti ve kompresyon süresi değiştirilerek istenilen yaralanma şiddeti oluşturulabilir. Bu modelin avantajı, tüm omuriliğin travmaya maruz kalması ve aynı zamanda insanlarda travma sonrası SKH'ye benzer bir model olan iskemiye neden olmasıdır (Xarchas ve Bourandas, 2003). Bu çalışmada klips kompresyon yöntemini seçtik çünkü istenen şiddette yaralanma meydana getirebilmesi ve tüm omuriliğin etkilenmesi ile insanlarda benzer bir mekanizma oluşturabilmektedir.

2.4. Anatomi

Spinal travmaya geçmeden önce anatomiden kısaca bir özet geçecek olursak; beyin ve omurilikten oluşan merkezi sinir sistemi dışardan bilginin duyarlar yardımıyla alınması, değerlendirilmesi ve kaydedilmesi ve gerektiğinde bilgi aktarımından sorumlu merkezdir. Omurilik onu koruyan omurga kanalında liflerden oluşarak yerini alır. İnsanlarda, ortalama 8 -10 mm orta çaplı, kafatasının tabanından başlayan silindirik devam edip ilk lomber vertebralarla bittiğinden konik bir forma sahiptir ve bu nedenle tüm uzunluğu boyunca vertebral kanalını kaplamaz. Omurga dizilimi servikal, torasik, lomber, sakral ve koksiks olarak beş bölgeye ayrılır (Şekil 2.1). Omurga 33 omurdan oluşur. Her vertebra bir vertebra cismi, pedikül, spinöz çıkıntılar ve laminadan oluşur. Spinöz çıkıntılar lamina aracılığı ile vertebra cismi ile birleşir (Şekil 2.2).

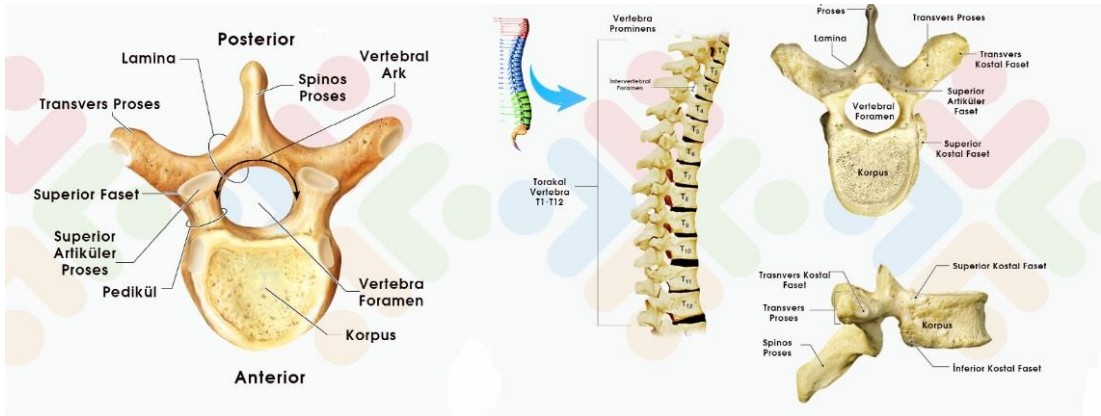
Üst ve alt ekstremitelerin innervasyonunu sağlayan servikal ve lumbosakral bölgelerde genişleme vardır. Omuriliğin ventral kısmı motor yollarını içerirken, dorsal kısmı duyu yollarını içerir.

Omurganın zarar görmesini önleyen stabilize edici bağlar, dıştan içe doğru supraspinöz bağ, interspinöz bağ, ligamentum flavum, posterior longitudinal ligament ve anterior longitudinal bağlardır. Bu bağlar, kordona zarar verebilecek aşırı hareketi kısıtlar iken esneklik sağlar. İnsan omurgası ilerleyen yaşla birlikte dejenerasyona uğrar. Omurlar arası diskler daha kuru, daha fibröz hale gelip esnekliğini kaybeder.



Şekil 2.1. İnsan anatomik omurga dizilimi

(Frank H. Netter, İnsan Anatomisi Atlası, 7. Baskı'dan değiştirilerek kullanılmıştır.)



Şekil 2.2. Torakal omurga anatomisi

(Frank H. Netter, İnsan Anatomisi Atlası, 7. Baskı'dan değiştirilerek kullanılmıştır.)

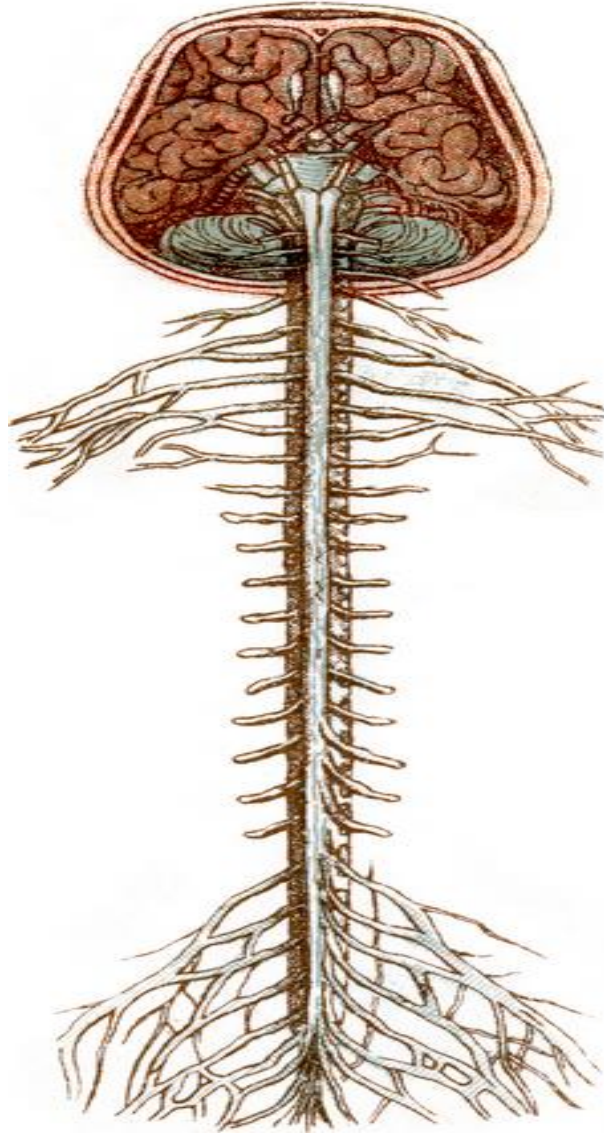
Omuriliğin, üst ve alt ekstremitelerin innervasyonuna karşılık gelen servikal ve lumbosakral olmak üzere iki genişleme bölgesi vardır.

Periferik sinirler, tüm vücuda motor hareket sağlayan ve duyuşal uyarınları almaktan sorumlu olan omurilikten başlar. Örneğin, cilt tarafından algılanan bir dış uyarın, aksonlar boyunca omuriliğin dorsal kısmına ve sonunda beyne yorumlanan kimyasal bir uyarana dönüşür(Şekil 2.3.). Beyinde detaylandırılır ve duyarlı motor uyarı omuriliğin ventral tarafından uyarını alınan bölgeye geri döner.

Meninks adı verilen üç adet zar, omuriliği ve beyni baştan sona kaplar. Dıştaki daha sağlam ve kalın olan zar dura mater olarak adlandırılmıştır. Ortadaki ince zar örümcek ağına benzetildiğinde araknoid mater olarak adlandırılmıştır. İç zara ise pia mater olarak adlandırılmıştır. Pia mater ve araknoid mater arasındaki boşluk, beyin omurilik sıvısı ile doludur.

Omurilik iki farklı doku tipinden meydana gelir. İç kısım grimsi görünür ve gri madde, dış kısım beyazdır ve beyaz madde olarak adlandırılır. Beyaz madde, her biri belirli fonksiyonlarla ilişkili nöronlar içeren kolonlara bölünmüştür. Lateral kolonlar, serebral korteksten omurgaya uzanan motor nöronlara uzanan aksonları içerir. Dorsal bölgede, duyu uyarıları beyne doğru taşınır. Ventral kolonlar ise ısı ve ağrı duyuunun çıkan ve inen motor uyarıları taşır. Gri madde dorsal ve ventral boynuzlara ayrılır. Dorsal olanlar deride uyarı alımı içindir; ventral olanlar propriyoseptif duyu alır ve orta kısım kaslardan ve iç organlardan duyu uyarıları alır. Kasın motor aktivitesi, birbiriyle ilişkili ancak farklı nöron grupları arasındaki iş birliğinin sonucudur. Bunlardan biri zarar görürse bilgi akışı bozulur ve sonuç olarak istenilen işlem gerçekleşmez.

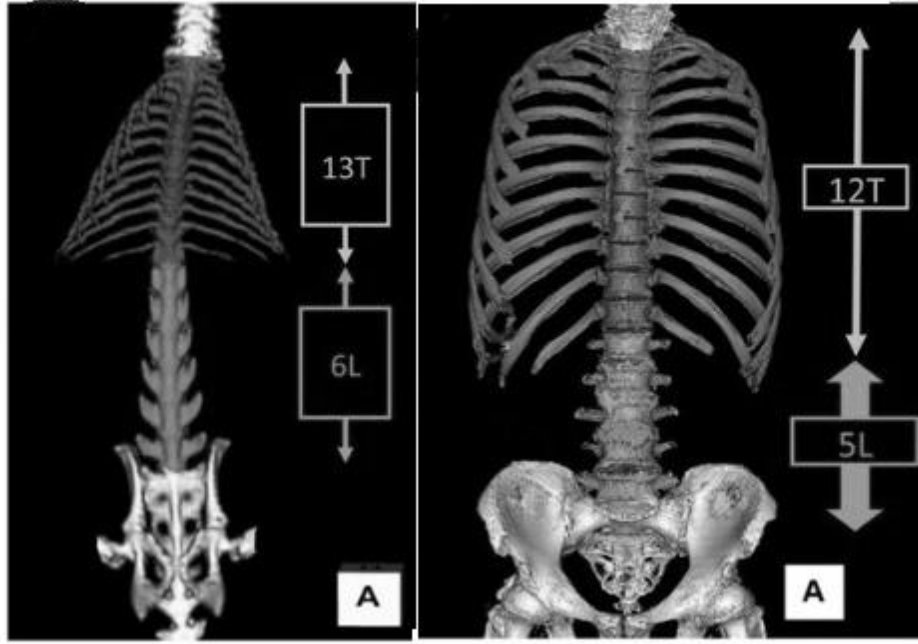
Duyu yollar omuriliğin dorsal kolonunda bulunur ve uyarı seviyesinden çıkar ve medullada son bulur. Medullayı çaprazlayarak geçtikten sonra, sekonder duyu nöronları yükselen bir demet oluşturur ve daha sonra üçüncül duyu nöronları yoluyla postsantral girusa ulaşacakları talamusa gelirler. Kortikospinal sistem adı verilen inen yollar, motor hareketleri düzenler. Kortikospinal kanal lifleri, presentral girustaki serebral korteksten kaynaklanır ve %90'ı medulla oblongatada çaprazlanır. Bu çaprazlanma seviyesinin üzerindeki hasarlanma kontralateral felce neden olurken, medüller çaprazlanma seviyesinin altındaki hasarlanma ipsilateral felce neden olur.



Şekil 2.3. İnsan sinir sistemi lifleri

(Frank H. Netter, İnsan Anatomisi Atlası, 7. Baskı'dan değiştirilerek kullanılmıştır.)

Sıçan anatomisinden bahsedecek olursak, İskelet sistemi ossa cranii, columnae vertebralis, sternum, thorax, pelvis ve iki çift ekstremité bulunmaktadır. Omurga formülü 7C.13T 6S 28C(Şekil-4) şeklindedir. Ön bacakları 4, arka bacakları 5 parmaklıdır. Sinir sistemi ise omurilik üzerinde plexus brachialis ve plexus lumbosacralis'in oluşumunu sağlayan Intumescencia cervicalis(4), ve Intumescencia lumbalis(6) mevcuttur. Omurilik L4 seviyesinde sonlanır. 12 çift kranial siniri bulunur. İnsan ve fare anatomisinin karşılaştırılması Şekil 2.4'te gösterilmiştir.



Şekil 2.4. İnsan-Fare Omurga dizilimi karşılaştırması

(Ishiguro ve ark., 2020'den değiştirilerek kullanılmıştır.

Vertebral kolon ve omurilik arasındaki boşlukta komşu dokulara kan sağlayan arterler içerir ki bu arterler travma durumunda kanamaya meyillidir.

Servikal ve lomber bölgelerde kordun ortalama kan akım hızı, torasik segmenttekinden %40 daha yüksektir. Spinal kan akımının biriktiği bölge orta torasik bölgedir. Kord, kan dolaşımını esas olarak üç uzunlamasına damardan alır. Kordun ön %75'ini besleyen tek anterior spinal arter ve lateral olarak iki vertebral arterden oluşur. Posterior inferior serebellar arter tarafından iki posterior spinal arter oluşturulur ve kordonun arka %25'ini besler. Anterior ve posterior arterler, kordun yalnızca üst servikal segmentlerinin işlevini sürdürmek için yeterli kan akışını sağlayabilir. Kordun alt seviyelerine kan temini, anterior ve posterior spinal arterlerle anastomoz yapan radiküler arterler tarafından sağlanır. Üst lomber ya da alt torasik bölgede yer alan büyük bir radiküler arter olan major anterior meduller segmentel arter, yani Adamkiewicz arteri, kordun alt segmentlerine kan akışının en büyük bölümünü sağlar. Otoregüle ederek, yani ortalama arteriyel kan basıncındaki (OAB) değişimlere yanıt olarak vasküler direnci düzenleyerek omurilik kan akışını ideale yakın seviyede sürdürür.

2.5. Spinal Kord Hasarı

2.5.1. Primer yaralanma

Omurilik yaralanmalarında travmanın şiddetine bağlı olarak dokulara uygulanan mekanik kuvvet, aksonlara zarar verir, omurilik dokusunun bütünlüğünü bozar, kan damarlarını yaralayarak geçirgenliğin artması sonrası hücre içi sıvı artışı ile beraber ödeme sebep olur ve hücre zarını parçalar. Bunlar primer yaralanmanın tanımlanmasında yer alır. Primer yaralanma travma sonrasında medulla spinalis etrafındaki kemik ve bağ dokuları omurilik dokusuna bası ile meydana gelebileceği gibi, travmanın etkisi sonrası basıya sebep olmadan whiplash etkisi ile de omuriliğin hasarına neden olabilir. Bu hasarlanmalar medulla spinaliste, peteşiyel kanamalardan medulla spinaliste tam kesilere kadar uzanan hasara neden olabilmektedir (Dinç, 2013).

2.5.2. Sekonder yaralanma

Omurilik yaralanmalarının seyri ve yaralanma sonrasında oluşan patolojik olaylara sadece primer travmadan çok daha fazla durum sebep olmaktadır. Primer yaralanma sonrası oluşan fizyopatolojik olaylar uzun dönemde sekonder yaralanmaya neden olur. Sekonder patolojik olaylar, iskemi dahil olmak üzere önemli hasara neden olur (Koyanagi ve ark., 1993; Kwon ve ark., 2004). Bunlar eksitotoksisite, hücre içi nöronal kalsiyum iyonunda (Ca^{++}) artış, serbest radikal oluşumu ve lipid peroksidasyonunda artıştır. SKH'den sonra ortaya çıkan iskemi, doğrudan sekonder patofizyolojik sürece katılır (Anthes ve ark. 1996; Koyanagi ve ark. 1993; Tator ve Fehlings 1991). Bunlar, hücre içi Ca^{++} konsantrasyonundaki artışı, hücre ölümünü, akson ve miyelin birimlerini yıkımı içerir ve enflamasyondur (Young ve Woolsey, 1995; Keane ve ark., 2001). Nöronlardaki NMDA reseptörlerine bağlanan ve hücreler için toksik olan yüksek bir Ca^{++} akımına glutamat sebep olur (Choi, 1985). Hücre içi serbest Ca^{++} , lipaz aktivitesini, kademeli olayları ve proteinaz aktivasyonunu içerir (Cheung ve ark., 1986; Choi, 1985). Mitokondri normalde ATP üretmek için sitokrom-c içerir. Mitokondriyal stres durumunda salınan sitokrom-c, apoptotik hücre ölümü ve kaspaz 3 aktivasyonunda önemli rol oynar (Braughler ve ark., 1985; Yuan ve ark., 2003). Kaspazlar sistein proteazlardır, hücre içinde aktif değildirler ancak proteolitik olarak birbirlerini aktive ederler. Birçok farklı hedef proteini parçalayarak hücre apoptozunda yer alırlar. Başlatıcı kaspazlar (Caspase 2,8,9,10), Efektör kaspazlar (Caspase 3,6,7)

ve inflamatuvar kaspazlar (Caspase 1,4,5,11,12,13,14) olarak sınıflandırılırlar. DNA onarımı ve replikasyonu için gereken enzimlerin çalışmasını engellerler. Hücre iskeleti proteinlerini parçalayarak hücre zarının tomurcuklanmasını meydana getirir (Coşkun ve Özgür, 2011). Ca^{++} bağımlı bir sistein proteazı olan kalpain, omurilik yaralanmasında, travmatik beyin yaralanmasında ve diğer nörodejeneratif durumlarda doku hasarı ve hücre ölümünde de etkilidir (Orrenius ve ark., 2003). SKH'yı takiben kaspaz aracılı apoptoz, sitozolik sitokrom-c salınımı ve bax/bcl-2 oranında artış gözlenir (Takahashi ve ark., 1999; Lu ve ark., 2000).

İleri tedavi yöntemlerinin uygulanmasında en önemli faktörlerden biri yaralanma sonrası meydana gelen nöronal hasara neden olan sekonder yaralanma mekanizmalarının anlaşılmasıdır (Lou ve ark. 1998; Lu ve ark. 2000). Sekonder yaralanmada yer alan birçok fizyopatolojik mekanizma tanımlanmıştır.

Yaralayıcı olayın kısa süreli etkileri görülür. Bu dönemde travmaya sekonder nöronların ve gliaların hızlı ölümüne ve buna eşlik eden tanımlanması zor sublezyonel fonksiyon kaybına neden olan spinal şok meydana gelebilir. Yaralanmayı takiben omurilikte meydana gelen ilk değişiklik, kordonun şişmesidir. Tüm mekanizmaların altında yatan patoloji, kord perfüzyonunun bozulması ve hücresel düzeyde enerji azalmasıdır (Amar ve Levy, 1999). İskeminin travmatik omurilik yaralanmasından hemen sonra başladığı, tedavi edilmezse ilk 3 saat içinde daha kötüye gittiği ve en az 24 saat sürdüğü bildirilmiştir (Dumont ve ark. 2001). İskemi gri cevherde en şiddetlidir ve kraniyal ve kaudal olarak uzanır (Amar ve Levy, 1999). Primer yaralanma aynı zamanda birçok sekonder etkiye neden olur. Bunlar, artan hücre içi Ca^{++} konsantrasyonu, hücre ölümü, akson ve miyelin birimlerinin yıkımı ve inflamasyonu içerir (Keane, ve ark., 2001; Young ve Woolsey, 1995).

2.6. Spinal Kord Yaralanmasında Tedavi Yaklaşımları

2.6.1. Medikal tedavi

SKH'si hastaların yoğun bakıma ihtiyacı vardır ve vital bulguların, kardiyak ritmin, arteriyel oksijenizasyonun ve nörolojik bulgularının sürekli izlenmesi gereklidir (Hadley, 2002; Jia ve ark., 2013). SKH sonrası ilk günler ve haftalarda bir takım sistemik ve nörolojik komplikasyonlar yaygındır, bunlar prognozu büyük ölçüde etkiler ve potansiyel olarak önlenabilir veya erken müdahale ile düzeltilebilirler (Jia, ve ark., 2013).

Akut omurilik yaralanmasının tedavisi destekleyici olmaya devam etmektedir. İkincil yaralanmayı önlemek, rejenerasyonu teşvik etmek ve tedavisi farmakolojik için çalışmalar devam etmektedir.

2.6.1.1. Hemodinamik tedavisi

Travma sonrası hemorajik şok olmasa bile omurilik semptomatik etki bozulması sebebiyle oluşan nörojenik şok sonrası hipotansiyon ortaya çıkabilir. Yayınlanmış birkaç çalışmada travma sonrası hipotansiyonun önlenmesinin ve hatta ortalama arter basıncının artırılmasının iyileşmeye katkısının olduğunu ortaya koymuştur. Sonuç olarak sistolik kan basıncının <90 olmasını önlemek ve OAB $>85-90$ arasında tutulması Amerikan Nörolojik Cerrahlar Birliği (AANS) kılavuzlarında önerilmiştir. (Hadley ve ark., 2002) Bunu sağlamak için çalışmalarda 24 sa ve 7 gün arası süreler denenmiş olup Dopamin, noradrenalin ve fenilefrin ancak dopaminle ilgili daha fazla komplikasyon ortaya konmuştur. Hem alfa hem beta adrenerjik etkisi sebebiyle dopamin ve noradrenalin önermektedir. Ancak klinisyenler OAB artırarak morbiditeyi azaltmayı amaçlar. Bu esnada kalp hızı, kan basıncı doku perfüzyonu gibi hemodinamik son kontrol noktalarını atlamamalıdır (Walters ve ark., 2013).

2.6.1.2. Destek tedavi

Ayrıca nörojenik şokun belirtilerinden bradikardi olursa pacemaker veya atropin uygulama gerekebilir. (Bilello ve ark., 2003; Lehmann ve ark., 1987). Bunun yanında solunuma destek olan kasların yeterince kasılamaması ve de diyafram kasının etkinliğinin azalması ve de immobil olmaya bağlı olarak solunum yetmezliği akciğer ödemi, pnömoni ve pulmoner emboli gibi solunum sistemini etkileyen komplikasyonlar sık görülmektedir ve erken mortalite ve morbiditeye etki eder. (Eli ve ark., 2021) Bu komplikasyonlar üst servikal lezyonlarda daha sık olmakla beraber tüm lezyonlarda görülebilir. (Eli ve ark., 2021)

Ayrıca solunum sayısının artışı vital kapasitenin azalması hava yolunun korunması açısından servikal bölge yaralanması olan hastalarda entübasyon kaçınılmaz olmaktadır. (Eli ve ark., 2021) Ayrıca yakın zamanda ekstübasyonu tolere edilemeyeceği düşünülen hastalarda 7-10 gün içerisinde trakeostomi planlanmalıdır bu planlama özellikle şiddetli Servikal lezyonu olan hastalarda sıklıkla görülmektedir (Childs, ve ark., 2015)

Ayrıca ateletaksi ve akciğer ödemeine bağılı erken dönem bağılı solunum yolu enfeksiyonların önlenmesi amacıyla solunum fizyoterapisti en kısa sürede başlanılmalı ve gerektiğı durumlarda hava yolu aspirasyonu yapılmalıdır (Eli ve ark., 2021).

Bu hastalarda sık görülen başka bir komplikasyon ise derin ven trombozudur ve de tedavisiz hastaların bazı çalışmalarda %100'e Varan oranda sıklık izlenmiştir (Merli ve ark., 1993; Velmahos ve ark., 2000). En yüksek görülme sıklığı 72 saat ve 14 gün arasında izlenmektedir bu komplikasyonun kord yaralanmasının seviyesi veya şiddetinin etkisi bulunmamaktadır ve mümkün olan en kısa sürede profilaktik tedavi uygulaması önerilmektedir.

Ayrıca bu hastalarda ağrı kontrolü, basınç yaraları yer etmekte ve gastroenterik ülserleri görülebilmektedir bunların engellenmesi açısından hastanın ilaçlarının düzenlenirken bu komplikasyonlar göz önünde bulundurulması gerekir. (Simons ve ark., 1995)

Ayrıca hastanın bakımı esnasında aynı pozisyonda 2-3 saatten daha fazla kalmaması ve sık sık pozisyonu değıştirilmesi önemlidir (Eli ve ark., 2021)

Spinal travmaya bağılı olarak sık görülen komplikasyonlardan biri ise mesane distansiyonu ve hastanın globa girmesidir ve bundan korunmak için erken dönemlerinde kalıcı üriner kateter kullanılmalıdır. (Jia, ve ark., 2013). 3 gün sonra gereğinde mesane egzersizi sonrası kalıcı kateter çekilir ve normal üriner fonksiyonlara kavuşması ya da aralıklı kateterizasyon ihtiyacı gelişebilir. (Bellucci, ve ark., 2013).

Bu rahatsızlıklar sonrası hastaları iyilik değeriendiriliyor hastaların fonksiyonel iyileşmelerinin kazanmaması ve de kontraktürlerin gelişmemesi açısından fizyoterapi ve gereken tedavi ilk fırsatta başlanmalıdır. (Eli ve ark., 2021) Ayrıca hasta ve hasta yakınlarına da psikolojik danışmanlık erken dönemde başlanması önerilir

Hastalarda enteral veya paranteziler beslenmeye birkaç gün zarfında sağlanmalıdır özellikle enteral floranın bozulmaması ve de villusların kaybı yaşanmaması açısından 72 saat içerisinde Enteral beslenmeye geçilmesi önerilmektedir (Jia, ve ark., 2013).

2.6.1.3. Kortikosteroidler

Kortikosteroidler SKH için tartışmalı bir nöroprotektif tedavidir. Metilprednizolon etki mekanizmaları arasında travma sonrası iskeminin azaltılması, doku kanlanması ve enerji metabolizmasının düzenlenmesi, hücre içi kalsiyum metabolizmasının

korunması, lipid peroksidasyonunu baskılaması, spinal nöronlardaki uyarılabilirliği azaltması, prostaglandin F2 α ve tromboksan A2 gibi mediyatörlerin oluşmasını engellemesi gösterilir (Tumar ve ark., 1997). NASCIS benzeri sayılı büyük randomize kontrollü çalışmalarda metilprednizolonun rolünü değerlendirmiştir (Bracken ve ark., 1985). Steroid kullanımıyla birincil sonlanım noktalarında iyileşme görülmesi de ikincil analizler 8 saat içinde tedavinin 1 yılda Fonksiyonel Bağımsızlık Ölçümü skorlarında iyileşme sağladığını göstermiştir (Bracken ve ark., 1990). Steroid kullanımına ilişkin başlıca endişeler arasında yara enfeksiyonu, gastrointestinal kanama, sepsis, pulmoner emboli ve ölüm riskinin artması yer almaktadır; bu da steroid kullanımı kararının önemli riskler taşıdığını göstermektedir. AANS Ortak Bölüm kılavuzları, olası zararı gösteren seviye I-III kanıtların yanı sıra destekleyici seviye I ve II kanıtların eksikliğini gerekçe göstererek OY sonrası steroid kullanımını önermesi de SKH'dan sonraki 8 saat içerisinde hastalara 24 saatlik metilprednizolon tedavisi önermektedir. 48 saat aşılmamalıdır. 5,4 mg/kg/sa idame infüzyonu eğer ilk 3 sa içerisinde ise 24 sa 3-8 saat arasında ulaşırsa 48 sa infüzyon önerilmektedir. Eğer bu süre aşılmışsa tedavinin bir katkısı olmadığı ortaya konmuştur (Bracken ve ark., 1997).

2.6.1.4. GM-1 Gangliosid

SKH'de kullanım için klinik deney yoluyla resmi olarak test edilen diğer tek ilaç GM-1 gangliosiddir . Bu normalde memelilerde MSS dokusunun hücre zarlarında bulunan bir bileşiktir ve anti eksitotoksik aktiviteye sahip olduğu, nörotik filizlenmeyi teşvik ettiği, sinir büyüme faktörünün etkilerini güçlendirdiği ve apoptozu önlediği düşünülmektedir. SKH hastalarında fonksiyonel iyileşme için ilk sonuçlar, plasebo ajanlara kıyasla bu ilacı alanlarda çok umut vericiydi (Geisler ve ark., 1991). Ancak, çok daha büyük ve çok merkezli bir çalışmada, bu sonuçlar uzun süreli takip sırasında tekrarlanamamıştır (Geisler ve ark., 2001). Sonuç olarak, nöroproteksiyon aktivitesinin klinik kanıtlarına rağmen, GM-1 gangliosid şu anda SKH tedavisinde rutin klinik uygulamada kullanılmamaktadır.

2.6.1.5. Lökotrien antagonistleri

Lökotrienler enflamasyonda görev alan önemli moleküllerden biri olup etkilerine bakıldığında damar duvarında kasılma ve ödem oluşumunu arttırma etkilerine sahiptir. Ayrıca oluşan hasar sonrası mevcut dokuya giren enflamatör hücre toplanmasını

sağlayan özelliğe de sahiptirler ve Lökotrienlerin hasar mekanizmasındaki önemini vurgulamıştır (Saiwai ve ark., 2010). Başka bir çalışmada ise montelukast ve metilprednizolon etkileri karşılaştırmış ve montelukastın nöroprotektif ve antiödem etkileri olduğunu belirtmiştir (Çavuş ve ark., 2018; Engin ve ark., 2022; Genovese ve ark., 2014).

2.6.2. Deneysel tedaviler

Allen ve arkadaşları SKH'yi iki zaman dilimine ve fizyolojik süreç tipine ayırmıştır. Bunlardan ilki birincil yaralanma ile ilgilidir ve fiziksel kontüzyonları, kordda yırtılmaları ve travmadan kaynaklanan mikro kanamaları içerir. Daha sonra, birincil yaralanma sona erdikten sonra omurilikte daha fazla hasara neden olan değişmiş hemostaz, apoptosis ve doku yıkımı ile sonuçlanan karmaşık birbiriyle ilişkili sinyalleşme durumlarını ve doku değişikliklerini içeren gecikmeli ve ilerleyici bir süreç olarak ikincil yaralanma ortaya çıkar. İkincil hasarın tanınması alan için büyük bir ilerleme olmuştur. Bu kavram başlangıçta tartışmalıydı ancak artık kabul görmektedir ve bu gecikmiş hücre ve doku kaybını durdurabilecek müdahaleler için bir gerekçe ve terapötik pencere sağlamaktadır. Son araştırmalar adjuvan tedaviler (diğer adıyla nöroproteksiyon) kullanarak ikincil hasarın azaltılması ve hücresel transplantasyon ve diğer yöntemler kullanılarak SKH rejenerasyonunun artırılması üzerine odaklanmıştır. İkincil yaralanmada özellikle önemli olan, yaralanma sonrası enflamatuvar kaskaddır, kapsamlı olarak çalışılmış ve çok sayıda yeni incelemeye konu olmuştur Çok sayıda hedefe yönelik prelinik ajan akut SKH tedavisi için klinik çalışmalarda test edilmiştir ancak çok azı klinik uygulamaya geçirilmiştir.

-Glyburide Glyburide ile Omurilik Yaralanmasında Nöroproteksiyon (SKHNG) çalışması

-Hepatosit büyüme faktörü, Granülosit koloni uyarıcı faktör, Temel fibroblast büyüme faktör Asubio Omurilik Erken Nöro İyileşme Akut Omurilik Yaralanması Tedavisi (ASCENT-ASKH)

-Riluzole Akut Omurilik Yaralanmasında Riluzol Çalışması (RISKHS)

-Minosiklin Akut Omurilik Yaralanmasında Minosiklin (MASC) NCT01828203

-C3 transferaz Omurilik Yaralanması Rho İnhibisyon Araştırması (SPRING)

-Biyoresprobable polimer iskeletler, Mezenkimal kök hücreler Nöro-Spinal İskelet desteği

Schwann hücreleri Nöral kök hücreler Fonksiyonel elektrik stimülasyonu gibi deneysel tedaviler FDA onaylı mevcut klinik araştırmalar boyutunda devam etmektedir.

2.6.3. Cerrahi tedavi

SKH için cerrahi tedavi hedefleri, dislokasyonların redüksiyonunla azaltılmasına ek olarak nöral elemanların dekompresyonunu ve omurganın stabilizasyonu içerir. SKH’de cerrahinin zamanlaması için endikasyonlara ilişkin kanıta dayalı kılavuzlar mevcut değildir (Bagnall ve ark., 2008). Genel olarak, servikal, torasik ve lomber omurga ve SKH özellikli tedavisi cerrahin deneyimine ve merkezdeki pratik uygulamalarıyla ilişkilidir.

2.6.3.1. Endikasyonlar

Servikal spinal cerrahi endikasyonları, nörolojik defisitlerin eşlik ettiği şiddetli kord basılarını ve stabil olmayan servikal vertebral fraktür veya dislokasyonlar bulunmaktadır (Huang ve ark., 2009). Vertebral kolonda bir instabilite olmadığı sürece nörolojik olarak belirgin kaybı olmayan hastalar konservatif olarak tedavi edilmektedir. Penetran yaralanmaların çoğu yabancı cisimleri dokudan temizlemek ve sekonder enfeksiyonu önlemek için yarayı temizlemek için cerrahi eksplorasyon gerektirir (Eli ve ark., 2021).

Üç sütunlu bir spinal stabilite modeline dayanan Denis anatomik tabanlı sınıflandırma, tüm kırık tiplerini açıkça kapsamadığı için sınırlı bir klinik kullanıma sahiptir (Denis, 1994).Torakolomber yaralanma sınıflaması ve skorlaması(TLICS) bir alternatif olarak geliştirilmiş olup : yaralanmanın oluş mekanizmasını , posterior ligaman kompleksinin bütünlüğünü ve hastanın nörolojik muayenesini içeren üç değişkenli bir skorlama sistemi kullanılmaktadır(Tablo 2.1.) (Lewkonia ve ark., 2012; Vaccaro, ve ark., 2005).

Tablo 2.1. TLICS skorlaması

TLICS skorlaması	
1. Kırık Mekanizmaları	
Kompresyon kırığı	1
Burst kırığı	1
Rotasyonel veya Translasyonel	3
Distraksiyon kırığı	4
2. Nörolojik muayene durumu	
Defisit yok	0
Sinir kökü hasarı	2
Konus medullaris inkomplet hasarı	3
Konus medullaris komplet hasarı	2
Cauda Equina	3
3. Posterior ligament kompleksi	
Sağlam	0
Hasarlanma şüphesi	2
Hasarlanmış	3

2.6.4. Eugenol

EUG (4-allyl-2-methoxyphenol) başlıca Uçucu ve biyolojik olarak nokta. Karanfil yağının aktif bileşeni kurutulmuş *Eugenia caryophyllata* Thunb'un çiçek tomurcuklarından elde edilmiştir. Tıbbi olarak, bir diş ağrısını tedavi etmek için karanfil yağı sürmenin iyi bilinen geleneksel çaresi ilk kez 1640 yılında Fransa'da 'Practice of Physics'te belgelenmiştir (Barceloux ,2008). Geleneksel Çin tıbbında karanfil yağı, gaz giderici, antispasmodik, antibakteriyel ve antiparazitik ajan olarak kullanılırken, tomurcukları dispepsi, akut/kronik gastrit ve ishali tedavi etmek için kullanılmıştır (Harborne ve Baxter, 1993). Bu Fitokimyasal eski zamanlardan beri çok sayıda uygulama alanına sahip bir molekül olarak ilaç, Gıda ve Kozmetik endüstrilerinde, tarımda kullanılması ile bilinir. Tıp açısından EUG'ü inceleyecek

olursak en orjinal olanı lokal anestezi etkisi ve analjezik özelliği ile diş hekimliğinde dolgu işleminde kullanılmasıdır.

Bununla birlikte sistematik bir bileşik olarak tek başına veya geleneksel ve modern tedaviler sinerjisi birliktelik içinde uygulandığında çok sayıda diğer farmakolojik anti-enfektif (antimikrobiyal, antihelmintik, antiviral, antifungal, antiparazitik ve insektisidal) anti-enflamatuvar, antioksidan ve antikanserojenik etkileri ile destekler (Chang ve ark., 2002; Miyazawa ve ark., 2002; Zheng ve ark., 1992).

Hücre içi sinyal yollarını çoklu modülasyonu bu Fitokimyasalın ayırt edici özelliğidir (Daniel ve ark., 2009). Bu durum özellikle onların oksidatif stres ve düşük dereceli enflamasyon ve birbirlerine bağlı patomekanizmalar ile bulaşıcı olmayan hastalıkların Örneğin Kardiyak, metabolik, böbrek, karaciğer patolojileri ya da kanser yaşlanma da faydası olacağı düşünülmektedir (Hüseyin ve ark., 2011; Kabuto ve ark., 2011).

EUG in vivo ve in vitro hayvan deneyi modellerinde doza bağlı olarak serbest radikallerin azaltılması ve çeşitli enflamatuvar aktiviteler aracılığı ile kronik hastalıkların kontrol altına alınmasında ve bunların yanı sıra kanser hücreleri üstünde antiproliferatif ve sitotoksik etkileri gösterilmiştir (Jaganathan ve ark., 2011; Yoo ve ark., 2005).

EUG insanlarda oral uygulamadan sonra hızla emilir ve metabolize olur ve de neredeyse tamamı sülfat ve glukuronid konjugatları olarak idrar yoluyla atılır (Irie ve ark., 2006). Bu istenmeyen durumun üstesinden gelebilmek için çalışmalarda EUG'ün in vivo ve in vitro deneylerde nanoyapılar içine kapsüllenmesi ile iyi termal stabilite ve kapsülleme verimliliği sağlamaktadır. Ayrıca dolaşımdaki yaşam süresinin uzatılmasına rağmen nanotaşıyıcılar tarafından hücreye giriş kolaylaştırılabilir (Garg ve Singh 2011).

EUG hücre içine girişi sonrası organelleri etkileyen kapsamlı bir karakterizasyona sahip olmakla birlikte özellikle mitokondriye yönelik etkileri bulunmaktadır (Ueda-Nakamura ve ark., 2006). Bu organellerde işlev bozukluklarında oksidatif stres tetikler ortamda enflamasyon güçlenir ve kronolojik patolojilerin tüm aşamalarının oluşması hatta onkogeneze sebep olabilmektedir.

EUG, tek başına ve poliüretan nano formülasyonları içinde mitokondriyal biyoenerjetik ve glikoliz işlemlerindeki oksidatif stres azaltır (Kim ve ark., 2003).

2.6.4.1. Antienflamatuvar ve antioksidan aktiviteleri

Enflamasyon vücudumuzun çeşitli saldırganlara (fiziksel veya kimyasal ajanlar) karşı doğal tepkisidir. Patojenler, yaralı hücreler, bağışıklık kompleksleri, vb.

akut fazda koruyucu etkiler gösterir ancak kronik olanda zararlı hale gelir.

Oksidatif stres klasik olarak aşırı üretim olarak reaktif oksijen türleri (ROS) ve/veya azalmış antioksidan savunma tanımlanır (Bremner ve ark., 2000).

ROS ve/veya azalmış antioksidan savunma ve enflamasyon ile birlikte büyük çoğunluğunda kapsamlı hücrel hasardan sorumludur (Bremner ve ark., 2000).

Kronik bulaşıcı olmayan patolojilerin örneğin kardiyovasküler hastalıklar, metabolik, renal, nörodejeneratif hastalıklar, kanser ve yaşlanma ve enflamasyon arasında çift yönlü bir ilişki vardır (Chen ve ark., 2002; Poplawski, ve ark., 2000; Rag havenara ve Ark., 2006; Rajakumar ve Rao , 1993; Raskind ve ark., 2000; Refolo ve ark., 2000).

Oksidatif stres bu enflamasyonda ortaya çıkar. ROS aracılı bir savunma reaksiyonu olarak ortaya çıkar lokal doku hasarı salgıladığı oksi radikaller nedeniyle ek bir doku hasarı kaynağı haline gelebilir. Dahası, her iki durum da ortak olarak paydası, uzun vadede bu kişilerin yukarıda bahsedilen başlıca sistemik patomekanizmalar kronik hastalıklar (Reiter ,1998). ROS'un başlıca kaynakları mitokondrilerdir, NADPH oksidazlar, ksantin oksidaz, eNOS ve son zamanlarda öne çıkan monoamin oksidazlardır (MAO'lar) (Santarelli ve ark., 2003). Antioksidan enzimler esas olarak süperoksit ile temsil edilir dismutazlar, katalaz, glutatyon peroksidazlar, tiyoredoksin peroksidazlar ve hem oksijenaz-1. Herhangi bir bozulma pro- ve antioksidan sistemlerin kırılma dengesi sorumludur oksidatif stresin ortaya çıkması için (Schenk ve ark., 1999) daha fazla olabilir enflamatuvar reaksiyonu tetikler/potansifleştirir. Yakın bağlantı redoks durumu ve enflamasyon arasındaki ilişki sistematik olarak ağırlaştırılmış iltihaplı hastalık raporları ile belgelenmiştir. EUG'ün Antienflamatuvar üzerine iki mükemmel özetleyici inceleme antioksidan aktivitesi, Sırasıyla, yakın zamanda yayınlanmıştır (Bergman ve ark., 2002, Schober ve ark., 2004).

Çeşitli enflamatuvar aracılarda ekspresyonunda azalma (TNF- α , NF- κ B, COX-2, IL-1, IL-4, IL-5, IL-6, iNOS, ve NO) hem in vitro hem de in vivo modellerde ve ayrıca bunlardan süperoksit dismutazlar (SOD), glutatyon peroksidaz, katalaz ve glutatyon peroksidaz gibi antioksidan enzimlerde bir artış ile ilişkilidir (Bergman ve ark., 2002).

İkincisi ise EUG'ün araşidonik asit (AA-) türevi enzimlerde üzerindeki etkisi artış ile enflamasyonun azalmasına sebep olur. Bu nedenle, bu yazarlar inhibitör EUG PG'ler ve lökotrienler üretimi üzerine etkisi ve enflamasyon modelleri ile çeşitli hayvanlarda ödem oluşumunda azalma izlemiştir. Ayrıca, insan trombositlerinde EUG AA ve trombosit aktive edici faktör- (PAF-) inhibe edip trombosit agregasyonunu indüklemiştir. Ayrıca EUG ve sodyum EUG asetat, AA ile indüklenen tromboksan B2 ve PG E2 oluşumu konsantrasyona bağlı bir şekilde artırdığı izlenmiştir. Yapısal olarak benzer bir bileşiği, metil-EUG serebral iskemide modellerinde kullanılmış ve süperoksit dismutazı artırdığı bildirilmiştir.

Ve katalaz aktivitesini azaltır, NO üretimini inhibe eder, NO pro-enflamatuvar sitokinler (TNF- α , IL-1 β ve IL-6) ve antienflamatuvar olanları (IL-10 ve TGF- β) arttırdığı olduğu değerlendirildi Böylece, iskemi ile ilişkili enflamatuvar hastalıklar tedavisinde potansiyel bir role işaret etmektedir (Schober ve ark., 2004).

Dokuya lökosit geçişi enflamatuvar süreçte büyük önem taşır. Bu bağlamda, EUG lökosit yuvarlanmasını, yapışmasını ve yapışmasını azalttığı kanıtlanmıştır (Volterra ve ark., 1994). Bu sonuçlar SKH sonrasında tedavi edilen fareler üzerinde yapılan diğer çalışmalarla desteklenmiştir. EUG'un nötrofil ve makrofajlar ile akciğer infiltrasyonunu azalttığı ve enflamatuvar sitokinler (TNF- α , IL-1 β , ve IL-6) salınımını ve bu sitokinlerin aktivasyonu azaltmıştır. (Mahapatra ve ark., 2009; Morsy ve ark., 2008; Wie ve ark., 1997). Ayrıca, antienflamatuvar ve antioksidan etkileri EUG sinnamaldehit ile birlikte periferik hastalardan toplanan kan mononükleer hücreleri rhe ile nekroz yoluyla; tersine, orta derecede enflamasyon ortamında, içsel, mitokondriyal bağımlı apoptotik yol ölüm ortaya çıkacaktır (Carrasco ve ark., 2008; Hüseyin ve ark.,2011; Okada ve ark., 2005). Bu nedenle hem kronik enflamasyonu hem de oksidatif stres (esas olarak mitokondriyal kaynaklı) bir çeşitli patolojilerde umut verici terapötik strateji olduğunu göstermektedir. Bu özelliklerin Her ikisi de antikarsinojenik etkilerle ilişkili olarak da tanımlanmıştır.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Evren ve Örneklem

Yapmış olduğumuz çalışma rastgele kontrollü hayvan deneyidir. Avrupa Konseyi'nin önerdiği standartlara (European Convention For the Protection of Vertebrate Animals Used For Experimental and Other Scientific Purposes) (ETS 123) Çalışmaya Sakarya Üniversitesi Hayvan Etik Kurulu onayı ve 191518001 no ile. Onay kararı ile gerçekleştirilmiştir.

SÜDETAM'dan temin edilen 32 adet erişkin 8-10 haftalık 200-300 gr ağırlığında dişi Sprague Dawley cinsi sıçan kullanılmıştır. Sıçanlar işlem öncesi ve sonrasında takibi kafeslerde oda sıcaklığı (22-25C)'nda 12 saat gündüz/12 saat gece sirkadiyen siklusu halinde izlendi. Normal diyet ve suya erişimi deney sürecinde serbest bırakıldı

3.1.1. Deney grupları

Her biri rastgele olarak seçilmiş 8 sıçan içeren toplam 4 gruba ayrıldı. 1. gün sıçanlar Drummond-Moore ve eğik düzlem testi ile klinik değerlendirilmesi yaptıktan sonra Tüm sıçanlara, sıçanların spontan solunumunu korumak için intraperitoneal 60mg/kg ketamin ve 5mg/kg Xyzaline enjekte edilerek anestezi altına alındı. Grup 1'e sadece laminektomi yapıldı. Grup 2 laminektomi sonrası kord kompresyonu yapıldı. Grup 3 laminektomi sonrası kord kompresyonu yapıldı ve günlük oral EUG tedavisi verildi. Grup 4 laminektomi sonrası kord kompresyonu ve tek seferlik intratekal EUG tedavisi verildi. Sıçanların 21. güne kadar solunum sayısı, kan oksijen satürasyonu ve vücut sıcaklıkları sürekli izlendi. 21. gün tekrardan yapılan klinik değerlendirmeden sonra sıçanlar tekrardan anestezi altına alındı. Spinal kord eksizyonu ve ötenazi işlemleri yapıldı. Sıçanlardan alınan histopatolojik ve biyokimyasal örnekler ilgili bölümlere teslim edildi. Deney grupları ile ilgili veriler Tablo 3.1'de gösterilmiştir

Tablo 3.1. Deney grupları

Gruplar	Sayı(n)
Grup I	8
Grup II	8
Grup III	8
Grup IV	8

3.1.1.1. Grup 1 (n:8)

Çalışmanın 1. gününde sıçanlara Drummond moore ve eğik düzlem testi yapıldı. Sıçanlar , spontan solunumu korumak için intraperitoneal 60 mg/kg ketamin ve 5mg/kg Xyzaline enjekte edilerek anestezi altına alındı. Deneklere prone pozisyonu verildi. Sırttaki 3x2 cm'lik alan traş edildi, lokal antisepsi için povidon iyot ile uygulandı, kaslar T5-T12 vertebra seviyesinde deri, deri altı dokusu 15 no bistüri ile geçildi, sonrasında paravertebral kaslar geniş diseksiyonla lateral olarak sıyrılacaktır ve T7-10 arası vertebral laminalar görülecektir. Dura maddeye zarar vermemeye dikkat edilerek T8-9 total laminektomi uygulandı. Sonrasında katlar 3/0 ipek ile kas ve cilt dokusu kapatıldı. Sıçanların 21. güne kadar solunum sayısı, kan oksijen satürasyonu ve vücut sıcaklıkları sürekli izlendi. Sıçanlar bu süre içerisinde oral beslendi.

21. gün tekrardan yapılan klinik değerlendirmeden sonra sıçanlar tekrardan anestezi altına alındı. povidon iyot ile lokal antisepsi sonrasında eski dikişler alındı. Laminektomi alanı ortaya kondu. Aort içi kan alındıktan sonrasında Sıçanlar ötenazi yapıldı ve kord eksizyonu yapıldı. Alınan kan örnekleri sarı biyokimya tüpüne kondu. Alınan kord %10'luk formaldehit içerisinde saklandı. Kan örnekleri santrifüj edilerek biyokimyasal inceleme için kullanıldı. Doku örneği histolojik incelemesi için ilgili birime iletildi.

3.1.1.2. Grup 2 (n:8)

Çalışmanın 1. gününde sıçanlara Drummond moore ve eğik düzlem testi yapıldı. Sıçanlar, spontan solunumu korumak için intraperitoneal 60 mg/kg ketamin ve 5mg/kg Xyzaline enjekte edilerek anestezi altına alındı. Deneklere prone pozisyonu verildi. Sırttaki 3x2 cm'lik alan traş edildi, lokal antisepsi için povidon iyot ile uygulandı, kaslar T5-T12 vertebra seviyesinde deri, deri altı dokusu 15 no bistüri ile geçildi, sonrasında paravertebral kaslar geniş diseksiyonla lateral olarak sıyrılacaktır ve T7-10 arası vertebral laminalar görülecektir. Dura maddeye zarar vermemeye dikkat edilerek T8-9 total laminektomi uygulandı. Dura ve omurilik çevresi 50 g kuvvetle Yaşargil anevrizma klipsi ile 1 dakika süreyle sıkıştırılıp spinal kord hasarı verildi. Sonrasında katlar 3/0 ipek ile kas ve cilt dokusu kapatıldı. Sıçanların 21. güne kadar solunum sayısı, kan oksijen satürasyonu ve vücut sıcaklıkları sürekli izlendi. Sıçanlar bu süre içerisinde oral beslendi.

21. gün tekrardan yapılan klinik değerlendirmeden sonra sıçanlar tekrardan anestezi altına alındı. Povidon iyot ile lokal antisepsi sonrasında eski dikişler alındı. Laminektomi alanı ortaya kondu. Aort içi kan alındıktan sonrasında Sıçanlar ötenazi yapıldı ve kord eksizyonu yapıldı. Alınan kan örnekleri sarı biyokimya tüpüne kondu. Alınan kord %10'luk formaldehit içerisinde saklandı. Kan örnekleri santrifüj edilerek biyokimyasal inceleme için kullanıldı. Doku örneği histolojik incelemesi için ilgili birime iletilildi.

3.1.1.3. Grup 3 (n:8)

Çalışmanın 1. gününde sıçanlara Drummond moore ve eğik düzlem testi yapıldı. Sıçanlar , spontan solunumu korumak için intraperitoneal 60 mg/kg ketamin ve 5mg/kg Xyzaline enjekte edilerek anestezi altına alındı. Deneklere prone pozisyonu verildi. Sırttaki 3x2 cm'lik alan traş edildi, lokal antisepsi için povidon iyot ile uygulandı, kaslar T5-T12 vertebra seviyesinde deri, deri altı dokusu 15 no bistüri ile geçildi, sonrasında paravertebral kaslar geniş diseksiyonla lateral olarak sıyrılacaktır ve T7-10 arası vertebral laminalar görülecektir. Dura maddeye zarar vermemeye dikkat edilerek T8-9 total laminektomi uygulandı. Dura ve omurilik çevresi 50 g kuvvetle Yaşargil anevrizma klipsi ile 1 dakika süreyle sıkıştırılıp spinal kord hasarı verildi. Sonrasında katlar 3/0 ipek ile kas ve cilt dokusu kapatıldı. Sıçanların 21. güne kadar solunum sayısı, kan oksijen saturasyonu ve vücut sıcaklıkları sürekli izlendi. Sıçanlar bu süre içerisinde oral beslendi. Sıçanlara oral gavaj ile %99 EUG su ile emülsifiye edilerek (50 mg/kg) verildi.

21. gün tekrardan yapılan klinik değerlendirmeden sonra sıçanlar tekrardan anestezi altına alındı. Povidon iyot ile lokal antisepsi sonrasında eski dikişler alındı. Laminektomi alanı ortaya kondu. Aort içi kan alındıktan sonrasında Sıçanlar ötenazi yapıldı ve kord eksizyonu yapıldı. Alınan kan örnekleri sarı biyokimya tüpüne kondu. Alınan kord %10'luk formaldehit içerisinde saklandı. Kan örnekleri santrifüj edilerek biyokimyasal inceleme için kullanıldı. Doku örneği histolojik incelemesi için ilgili birime iletilildi.

3.1.1.4. Grup 4 (n:8)

Çalışmanın 1. gününde sıçanlara Drummond moore ve eğik düzlem testi yapıldı. Sıçanlar, spontan solunumu korumak için intraperitoneal 60 mg/kg ketamin ve 5mg/kg Xyzaline enjekte edilerek anestezi altına alındı. Deneklere prone pozisyonu verildi.

Sırttaki 3x2 cm'lik alan traş edildi, lokal antisepsi için povidon iyot ile uygulandı, kaslar T5-T12 vertebra seviyesinde deri, deri altı dokusu 15 no bistüri ile geçildi, sonrasında paravertebral kaslar geniş diseksiyonla lateral olarak sıyrılacaktır ve T7-10 arası vertebral laminalar görülecektir. Dura maddeye zarar vermemeye dikkat edilerek T8-9 total laminektomi uygulandı. Dura ve omurilik çevresi 50 g kuvvetle Yaşargil anevrizma klipsi ile 1 dakika süreyle sıkıştırılıp spinal kord hasarı verildi. Klips açıldıktan sonra 26G iğne ile spinal korda girilerek 1cc %5 EUG (50 mg/kg) verildi. Sonrasında katlar 3/0 ipek ile kas ve cilt dokusu kapatıldı. Sıçanların 21. güne kadar solunum sayısı, kan oksijen saturasyonu ve vücut sıcaklıkları sürekli izlendi. Sıçanlar bu süre içerisinde oral beslendi.

21. gün tekrardan yapılan klinik değerlendirmeden sonra sıçanlar tekrardan anestezi altına alındı. Povidon iyot ile lokal antisepsi sonrasında eski dikişler alındı. Laminektomi alanı ortaya kondu. Aort içi kan alındıktan sonrasında Sıçanlar ötenazi yapıldı ve kord eksizyonu yapıldı. Alınan kan örnekleri sarı biyokimya tüpüne kondu. Alınan kord %10'luk formaldehit içerisinde saklandı. Kan örnekleri santrifüj edilerek biyokimyasal inceleme için kullanıldı. Doku örneği histolojik incelemesi için ilgili birime iletildi.

3.1.2. Histolojik yöntem

3.1.2.1. Örneklerin hazırlanması

Histolojik inceleme için tüm doku örnekleri çıkarıldıktan sonra %10'luk formaldehit içine alınarak fiksasyonu sağlandı. Sonrasında dokular dekalsifikasyon işlemi için 48 saat dekalsifikasyon çözeltisinde bekletildi ve ardından rutin ışık mikroskopik doku takip prosedürü uygulanarak mikrotomla 5 µm'luk kesitler alındı. Kesitler Hematoksilen Eozin (HveE) ve Masson Trikrom üçlü boyaması ile boyandı ve ışık mikroskopunda (Olympus BX51) değerlendirildi.

Histopatolojik değerlendirme için, tüm örneklerden Malinovsky ve ark.,adaşları tarafından tanımlanan skorlama sistemi modifiye edilerek gruplar arasındaki histopatolojik farklılıklar istatistiksel olarak değerlendirildi.

Malinovsky ve arkadaşlarının skorlamasına göre: Anormal hücre ve değişiklik yok (derece 0), Hafif hemoraji/konjesyon, vakualizasyon, glial hücre reaksiyonu, ödem, bu değişikliklerin birkaç alanda gözlenmesi (derece 1), Belirgin nekroz, şiddetli

hemoraji/konjesyon, ödem, vakuolizasyon ve yaygın demiyelinizasyon, fibrozis ve enflamatuvar hücrelerin varlığı (derece 2) olarak değerlendirildi.

3.1.3. Biyokimyasal yöntem

3.1.3.1. Kan örneklerinin alınması ve hazırlanması

Sıçanlardan alınan arteriyel kan örnekleri antikoagülan içermeyen sarı kapaklı biyokimya tüplerine alınarak biyokimya laboratuvarına gönderildi. Sarı kapaklı tüplerde gelen örnekler pıhtılaşma süreci tamamlandıktan sonra 4000g'de 10 dakika santrifüj edilerek serumlarına ayrıldı. Numuneler gruplanıp çalışma gününe kadar -80°C'de saklandı. Çalışma günü oda sıcaklığına getirilen numuneler homojenize edilerek çalışılmıştır.

Serum Sıçan Toplam oksidan durumu (TOS), Sıçan Toplam antioksidan durumu (TAS), sıçan Endothelin-1, Sıçan Caspas 3 seviyeleri, BT LAB'den (Bioassay Technology Laboratory, Zhejiang, Çin) ticari bir ELISA kiti ile enzime bağlı immünoabsorban yöntemiyle incelenmiştir.

Çalışma şu aşamalarla işledi:

- 1- Örnekler monoklonal antikorlarla kaplı kuyucuklara uygun hacimde pipetlendi.
- 2- İşaretli monoklonal antikorlar kuyucuklardaki antikorlara bağlanan numunedeki partiküllere bağlanacak şekilde pipetlendi.
- 3- Streptavidin-HRP konjugatı kör kuyu hariç tüm kuyucuklara pipetlendi ve reaksiyona girmesi için 37°C'de 60 dakika inkübe edildi.
- 4- İnkübasyon sonrası numune ile bağlanmamış antikorları uzaklaştırmak için yıkama işlemi uygulandı.
- 5- Ortaya çıkan bileşiği renklendirmek için sırasıyla kromojen A ve B solüsyonları eklendi ve 37°C'de 10 dakika inkübe edildi.
- 6- Reaksiyon sonunda mavi renk oluştu ve her kuyucuğa stop solüsyonu ilave edilerek reaksiyonu sonlandırıldı. Ortaya çıkan mavi rengin sarıya dönmesi ile reaksiyonun sonlandırıldığı anlaşıldı. Oluşan sarı rengin yoğunluğunun analizi, ölçüm dalga boyuna ayarlanmış bir mikroelisa okuyucuda kolorimetrik olarak yapılmıştır.
- 7- Standart değerler ile karşılık gelen optik yoğunluk değerleri eşleştirildikten sonra standartların lineer regresyon denklem grafiği oluşturulmuştur. Numunelerin optik yoğunluk değerleri standart grafikteki konsantrasyonlarla eşleştirildikten sonra numune konsantrasyonları otomatik olarak hesaplanmıştır.

Sonuçlar, Sıçan TOS ve Sıçan TAS için U/mL, sıçan Endotelin-1 için ng/L ve Sıçan Kaspaz 3 için ng/mL olarak verildi.

ELISA Kit ekinde, Aralık: 0,02-60 U/mL Hassasiyet:Sıçan için 0,013 U/mL Toplam antioksidan durumu, Aralık: 0,02-60 U/mL Hassasiyet:0,013 U/mL, sıçan Endotelin-1 için Aralık: 2- 600 ng/L Hassasiyet: 1,02 ng/L, Sıçan Kaspaz 3 için Aralık 0,05-10 ng/mL Hassasiyet: 0,02 ng/mL olarak verildi.

Üretici tarafından yürütülen kesinlik çalışmasında, kitlerin çalışma içi %CV'si <%8 ve çalışmalar arası %CV <%10 idi.

3.1.4. Klinik yöntem

3.1.4.1. Drummond-moore kriterleri

Bu nörolojik muayene yöntemi gözleme dayanmaktadır. Sıçanlar için geliştirilmiştir (Gezici ve ark., 2017). 1. ve 21. günlerde tüm sıçanlara uygulanmıştır. Drummond-moore kriterleri Tablo 3.2’de gösterilmiştir.

Tablo 3.2. Drummond-moore kriterleri

Drummond-moore kriterleri	
0	Alt ekstremitelerde motor fonksiyon ve duyuşal fonksiyon yok, Paraplejik
1	Alt ekstremitelerde motor fonksiyon az, yalnızca yer çekimine karşı az hareket
2	Alt ekstremitelerde motor fonksiyonu orta seviyede, yerçekimini yenebiliyor ancak bacaklarını gövdenin altında toplayamıyor.
3	Alt ekstremitelerde Motor fonksiyon üst seviyede, bacaklarını vücudun altına çekip zıplayabiliyor, ancak normal değil.
4	Normal motor fonksiyon.

3.1.4.2. Eğik düzlem testi:

Sıçanların motor iyileşmesi, daha önce Rivliv ve Tator tarafından açıklanan ve deneysel omurilik yaralanması modelinde sıklıkla kullanılan eğimli düzlem yöntemi ile değerlendirildi.

Sıçan düz bir yüzey üzerine yere paralel olarak yerleştirilen ve gerektiğinde 60 dereceye kadar açılabilen bir platform üzerine yerleştirildi. Daha sonra platformun eğimi 1 derece artırılarak sıçanın 5 saniye düşmeden durabileceği en yüksek açı eğik düzlem açısı olarak kabul edildi.

3.1.5. İstatistiksel analizler

3.1.5.1. Histolojik analizler

Çalışmamızda elde edilen bulgulara, istatistiksel analizler için Graphpad Prism 8.3.1 programı kullanıldı. Gruplar arasındaki farkın istatistiksel olarak kıyaslanması için One-Way ANOVA (Tek Yönlü Varyans Analizi) kullanıldı ve $P \leq 0,05$ değeri anlamlı olarak kabul edildi. Gruplar arasındaki çoklu karşılaştırma için Post hoc testi olarak Tukey's testi kullanıldı.

3.1.5.2. Biyokimyasal ve klinik analizler

Çalışmada elde edilen sonuçlar için IBM Statistical Package for Social Sciences (SPSS)22 programı kullanılmış ve analiz edilmiştir. Tüm veriler medyan, minimum ve maksimum değerleri ile temsil edildi. Verilerin normal dağılıp dağılmadığı kontrol edilmiş ve tüm veriler parametrik olmayan testlerle analiz edilmiştir. (Gruplar arası karşılaştırmalarda parametrik olmayan Kruskal Wallis testi, çoklu karşılaştırmalarda Dunn Bonferroni çoklu karşılaştırma testi kullanıldı.) Fark, $p < 0,05$ 'ten küçük olanlar anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

4.1. Klinik Bulgular

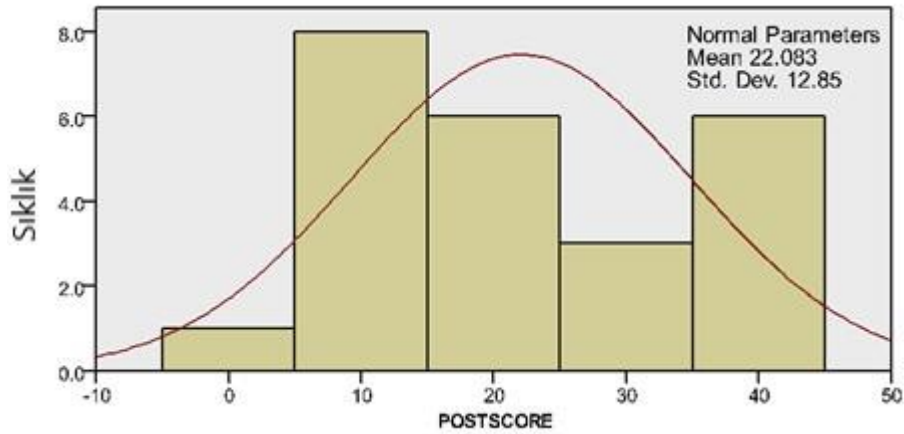
4.1.1. Drummond Moor testi

Bu nörolojik muayene yöntemi gözleme dayanmaktadır. Sıçanlar için geliştirilmiştir. Deney öncesi 1. Gün ve deney sonrası ve 21. günlerde tüm sıçanlara uygulandı.

Yaptığımız çalışmanın işlem öncesinde tüm sıçanlarda Drummond Moor Testi puanı 4 iken; 21. gün grup 1’de ortalama 4 puan, grup 2’de $1,3 \pm 0,3$ puan, grup 3’te $1,2 \pm 0,2$ puan, Grup 4’te $1,9 \pm 0,6$ puan olarak değerlendirildi. Test sonuç verileri Tablo 4.1 Şekil 4.1’de gösterilmiştir.

Tablo 4.1. Drummond Moor testi Değerleri

Gruplar	Prescore 1.gün	Post score 21.gün
Grup 1	4	4
Grup 2	4	$1,3 \pm 0,3$
Grup 3	4	$2,2 \pm 0,2$
Grup 4	4	$1,9 \pm 0,6$



Şekil 4.1. Drummond Moor testi karşılaştırmalı istatistikleri

Tüm gruplar arasında anlamlı farklılık olduğu izlendi. Grup 1 tüm gruplardan anlamlı bir şekilde yüksek olarak izlendi. Grup 2’de ise belirgin azalma izlenmiştir. Grup 3 ve grup 4, grup 2’den istatistiksel olarak anlamlı daha yüksek olmakla beraber Grup 3, grup 4’e nazaran da anlamlı olarak yüksek izlendi. (Tablo 4.2)($p < 0.05$)

Tablo 4.2. Drummond Moor testi Değerleri

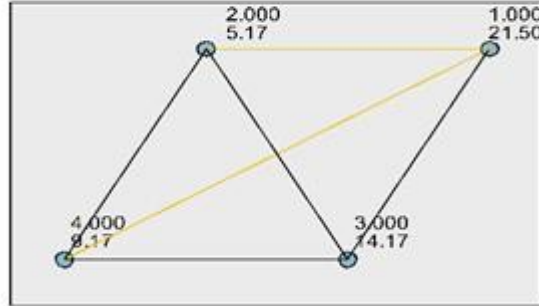
Toplam		24
P değeri	Pozitif	0.20
	Negatif	0.16
İstatistik sonuçları		0.20
İkili p değeri		0.01

4.1.2. Eğik düzlem testi

1.Gün ve 21. gün yapılan ölçümlere göre veriler Tablo 4.3 ve Şekil 4.2’de gösterilmiştir

Tablo 4.3. Eğik düzlem testi sonuçları

Gruplar	Deney Öncesi	Deney Sonrası
Grup 1	59.17±2.23	58.83±2.75
Grup 2	59.17±2.79	38.83±2.23
Grup 3	59.17±1.18	45.83±2.88
Grup 4	58.33±0.97	42±2.37

Karşılaştırmalı Eğik düzlem grupları**Şekil 4.2. Eğik düzlem testi karşılaştırmalı istatistikleri**

Tüm gruplar arasında anlamlı farklılık olduğu izlendi. Grup 1 tüm gruplardan anlamlı bir şekilde yüksek olarak izlendi. Grup 2’de ise belirgin azalma izlenmiştir. Grup 3 ve grup 4, grup 2’den istatistiksel olarak anlamlı daha yüksek olmakla beraber Grup 3, grup 4’e nazaran daha yüksek izlenmiştir ancak bu fark istatistiksel olarak anlamlı görülmedi. ($p < 0.05$) (Tablo 4.4)

Tablo 4.4. Eğik düzlem testi sonuçları karşılaştırmalı istatistikleri

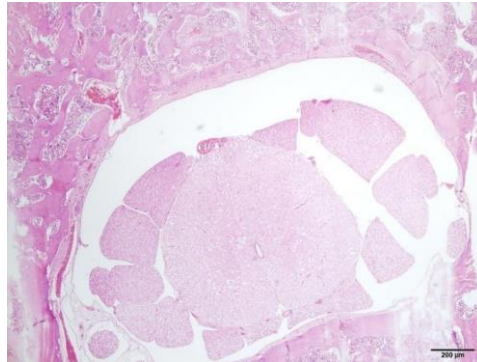
Gruplar	İstatistik	Standart sapma	P değeri	İkili P değeri
Grup 2-4	-4.00	-0.98	0.32	1
Grup 2-3	-9.00	-2.21	0.03	0.16
Grup 2-1	16.33	4.02	0.0	0.00
Grup 4-3	5.00	1.23	0.22	1.00
Grup 4-1	12.33	3.04	0.02	0.01
Grup 3-1	7.33	1.80	0.07	0.42

4.2. Histolojik Bulgular

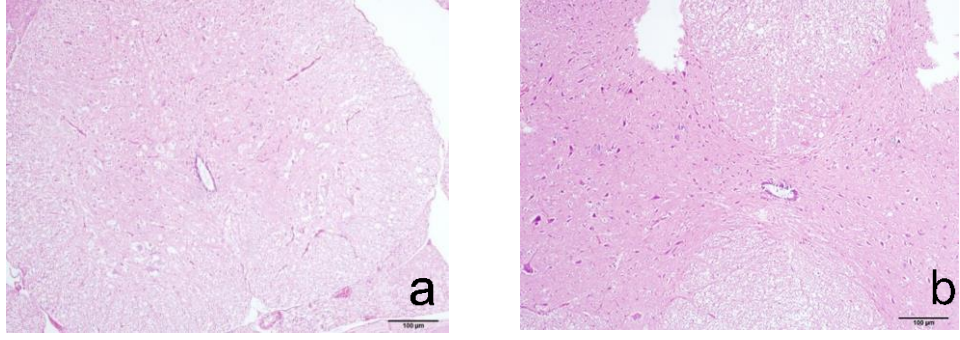
Histolojik inceleme için tüm doku örnekleri çıkarıldıktan sonra %10'luk formaldehid içine alınarak fiksasyonu sağlandı. Sonrasında dokular dekalsifikasyon işlemi için 48 saat dekalsifikasyon çözeltisinde bekletildi ve ardından rutin ışık mikroskobik doku takip prosedürü uygulanarak mikrotomla 5 µm'luk kesitler alındı. Kesitler Hematoksilen Eozin (H&E) ve Masson Trikrom üçlü boyaması ile boyandı ve ışık mikroskobunda (Olympus BX51) değerlendirildi.

Histopatolojik değerlendirme için, tüm örneklerden Malinovsky ve arkadaşları tarafından tanımlanan skorlama sistemi modifiye edilerek gruplar arasındaki histopatolojik farklılıklar istatistiksel olarak değerlendirildi.

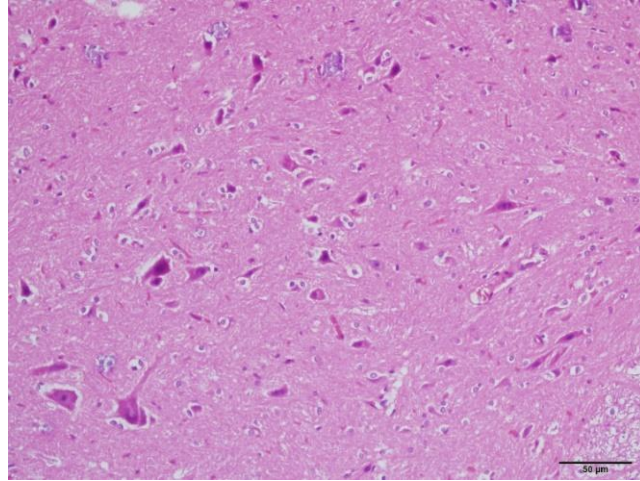
Malinovsky ve arkadaşlarının skorlamasına göre: Anormal hücre ve değişiklik yok (derece 0), Hafif hemoraji/konjesyon, vakualizasyon, glial hücre reaksiyonu, ödem, bu değişikliklerin birkaç alanda gözlenmesi (derece 1), Belirgin nekroz, şiddetli hemoraji/konjesyon, ödem, vakualizasyon ve yaygın demiyelinizasyon, fibrozis ve inflamatuvar hücrelerin varlığı (derece 2) olarak değerlendirildi.



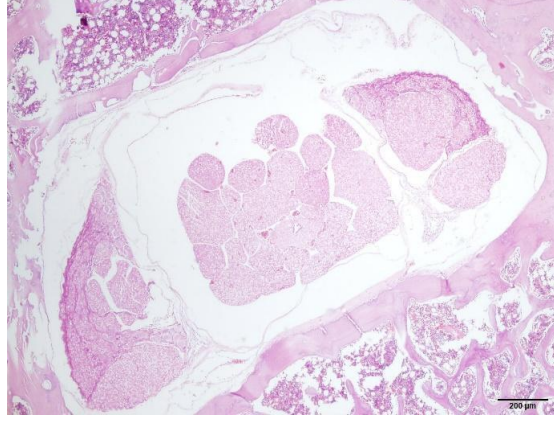
Resim 4.1. Grup 1 grubu HE boyaması spinal kord kesiti. Gri ve beyaz cevher normal histolojik yapıda gözlenmektedir. Bar 200 µm



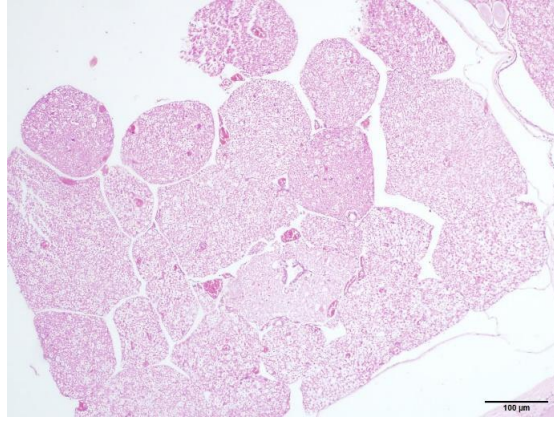
Resim 4.2.a-b. Grup 1 HE boyaması spinal kord kesiti. Gri ve beyaz cevher ile sentral kanalı çevreleyen ependim hücrelerinin normal histolojik yapısı gözlenmektedir. Beyaz cevher yapısı ve bu yapıda yer alan aksonlar ve gri cevherde ön boynuzda bulunan multipolar motor nöronlarla birlikte normal doku yapısı görülmektedir. Bar 100 µm



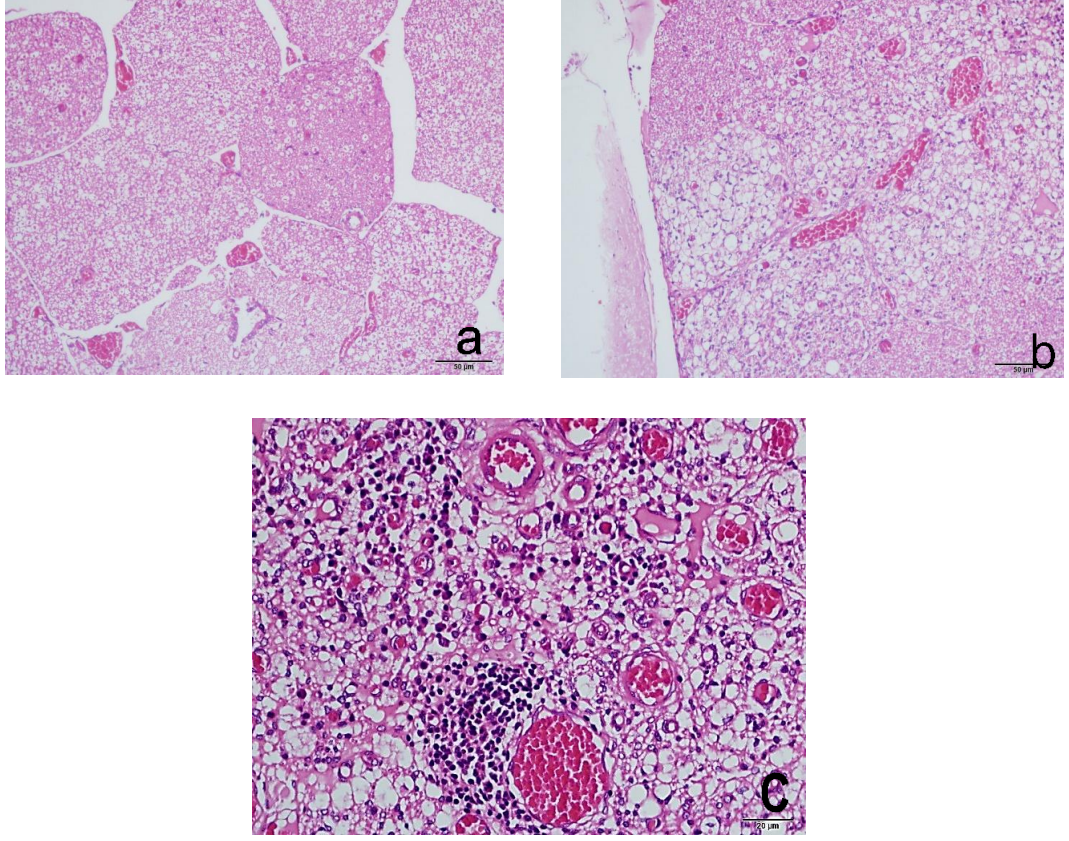
Resim 4.3. Grup 1 HE boyaması spinal kord kesiti. Gri cevherde ökromatik çekirdekli motor nöronlar normal yapıda gözlenmektedir. Bar 50 µm



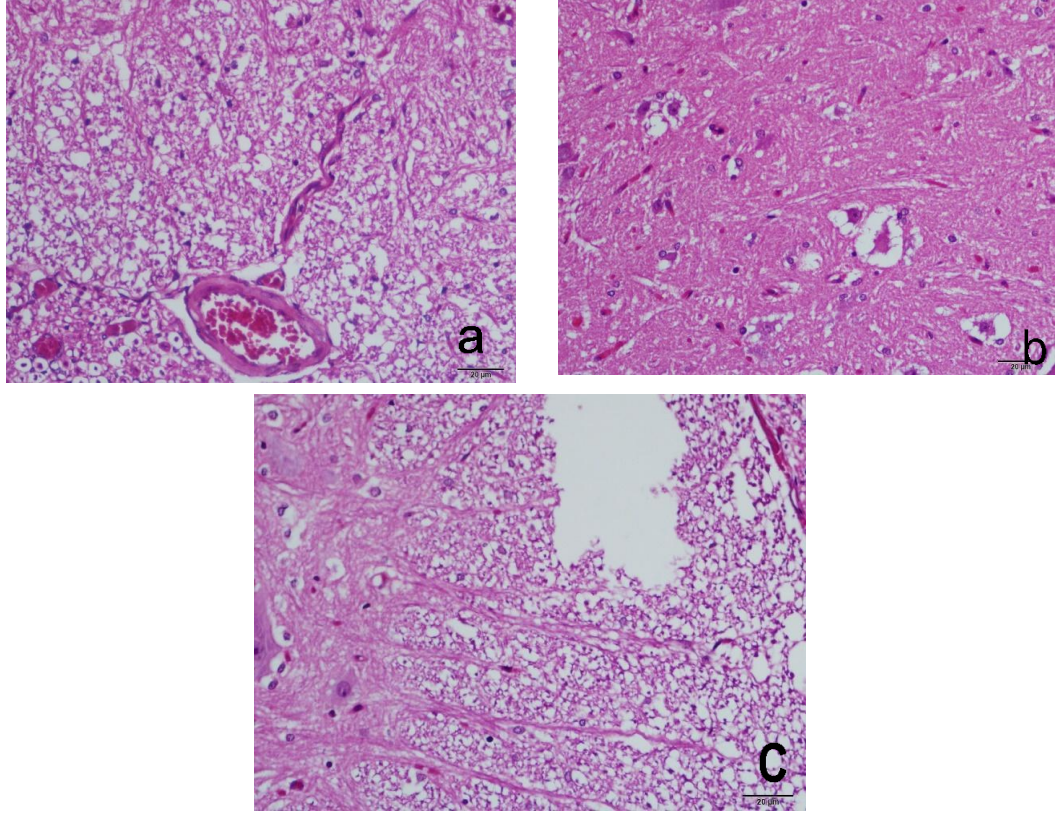
Resim 4.4. Grup 2 HE boyaması spinal kord kesiti. Bar 200 µm



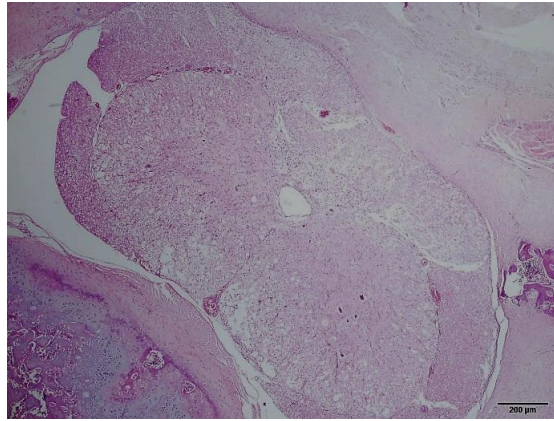
Resim 4.5. Grup 2 HE boyaması spinal kord kesiti. Gri ve beyaz cevherde doku bütünlüğünün bozulduğu görülmektedir. Bar 100 µm



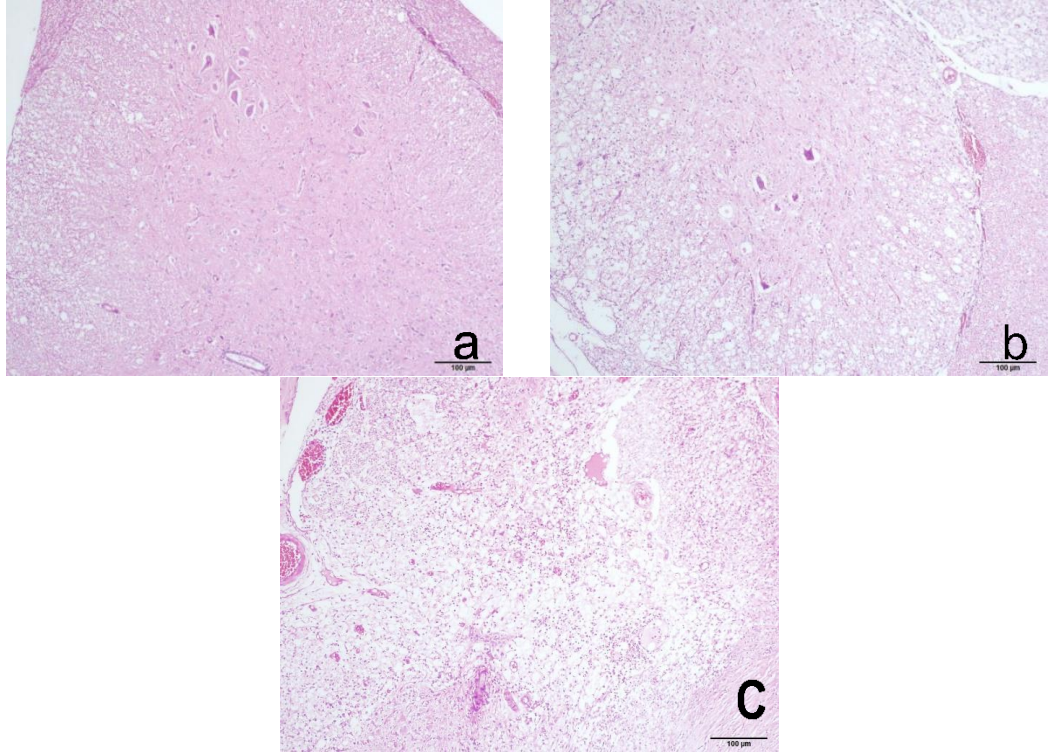
Resim 4.6.a-c Grup 2 HE boyaması spinal kord kesiti. Şiddetli hemoraji ve konjesyon yüksek derecede dejenere bazofilik nekrotik nöronlar ve dejenere ependimal hücreler görülmektedir. Beyaz cevherdeki miyelinlerde yoğun dejeneratif değişiklikler, vakualizasyon ile yoğun konjesyon görülmektedir. Yaygın ödem, konjesyon ve hemorajik alanlar, vakualizasyon ile damar çevresinde yaygın lökosit infiltrasyonu görülmektedir. Bar 50 um



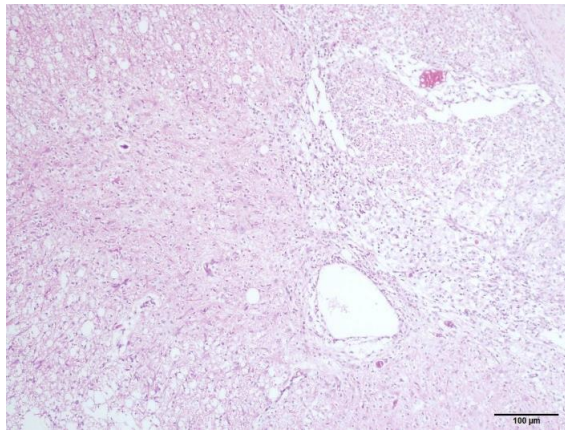
Resim 4.7.a-c Grup 2 HE boyaması spinal kord kesiti. Hemorajik alanlarla beraber geniş fibrinoid nekroz alanları Dejeneratif nöron yapıları gözlenmektedir. Beyaz cevherde geniş kavitasyon alanı . Bar 20 um



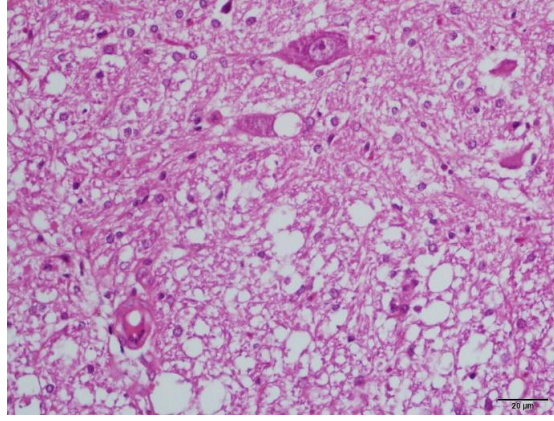
Resim 4.8. Grup 3 HE boyaması spinal kord kesiti. Gri ve beyaz cevher ayrımının yapıldığı görülmektedir. Bar 200 um



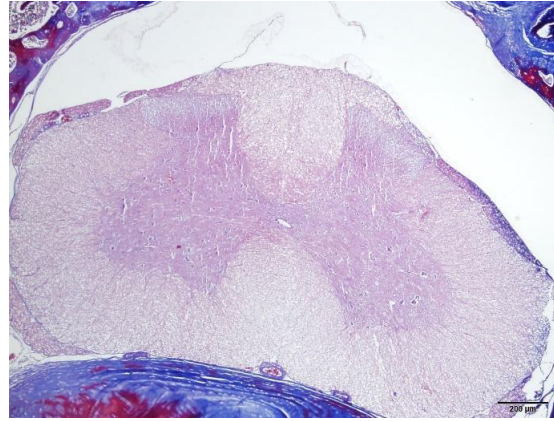
Resim 4.9.a-c Grup 3 HE boyaması spinal kord kesiti. Dejenere ve dejenere olmayan nöronlar izlenmektedir. Ependimal hücrelerin normal histolojik yapısını koruduğu görülmektedir. Miyelin kılıfından yoksun şişmiş ve dejenere aksonlar ve yaygın olmayan konjesyon görülmektedir. Yaygın olmayan konjesyon ve ödem görülmektedir. Bar 100 um



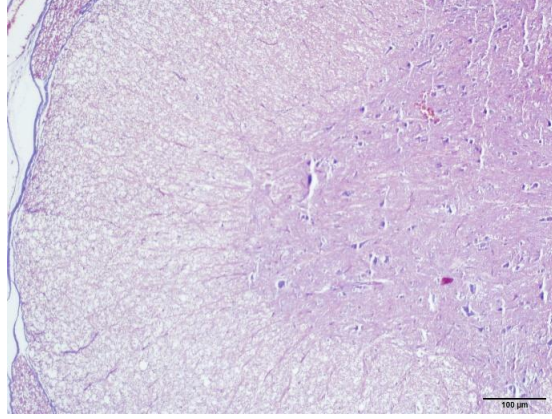
Resim 4.10. Grup 4 HE boyaması spinal kord kesiti. Geniş kavite alanı ve vakuollerin içindeki aksonal kalıntıların varlığı görülmektedir. Bar 100 um



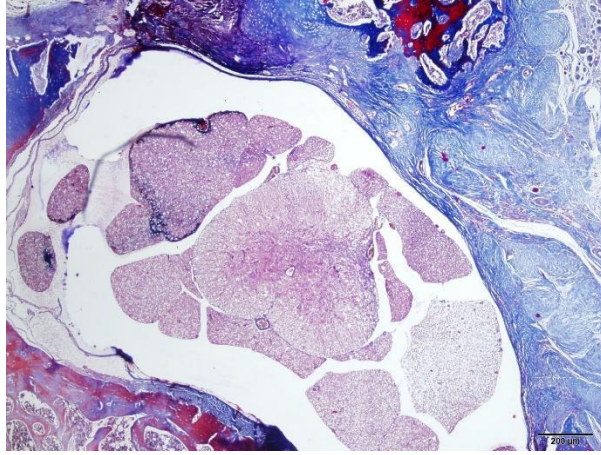
Resim 4.11. Grup 4 HE boyaması spinal kord kesiti. Normal histolojik yapısını koruyan ökromatik nukleuslu nöronlar ve bazılarının ise dejenere olduğu görülmektedir. Bazı aksonların şişmiş olduğunu ve dokunun akson ve miyelin kılıflarının kaybından dolayı vakuolleştiği alanlar gözükmemektedir. Bar 20 um



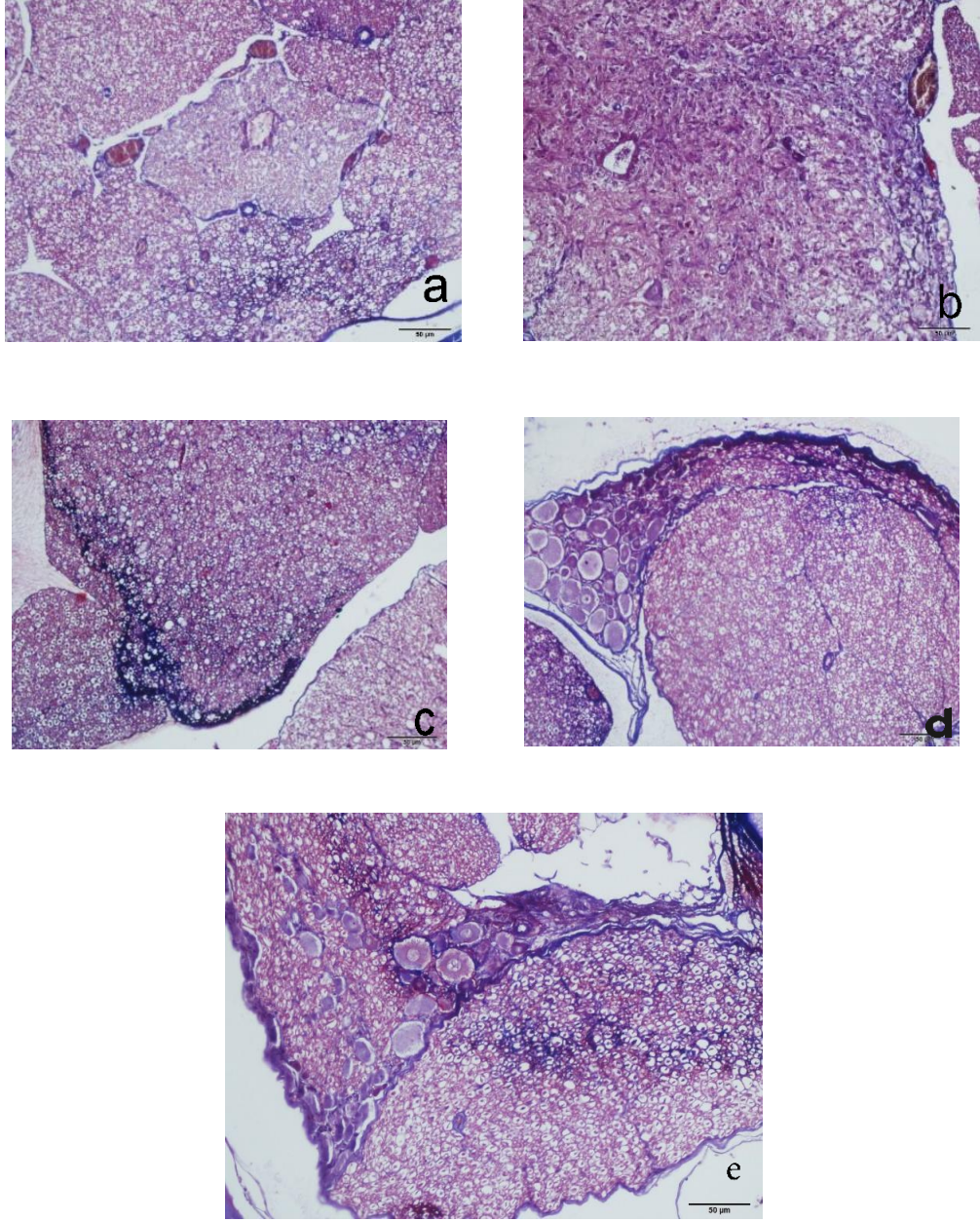
Resim 4.12. Grup 1 Masson trikrom boyaması spinal kord kesiti. Kollajen lif miktarı normal miktarda olup düzenli dağılım göstermektedir. Bar 200 um



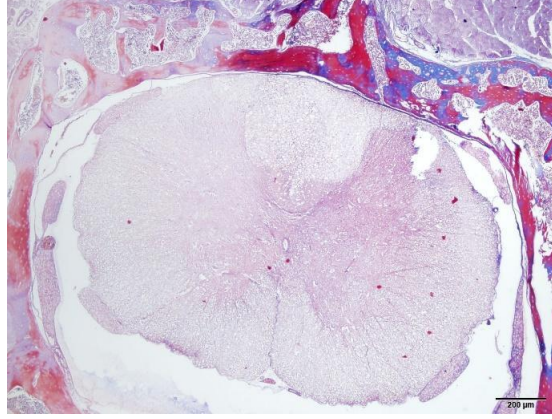
Resim 4.13. Grup 1 Masson trikrom boyaması spinal kord kesiti. Kollajen lif miktarı normal miktarda olup düzenli dağılım göstermektedir. Bar 100 um



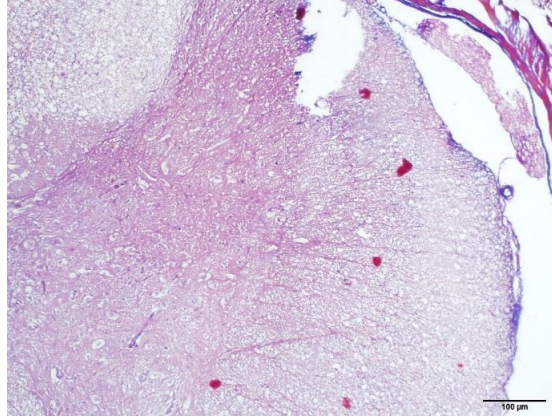
Resim 4.14. Grup 2 Masson trikrom boyaması spinal kord kesiti. Düzensiz dağılımlı ve artmış kollejen lif miktarı görülmektedir. Bar 200 um



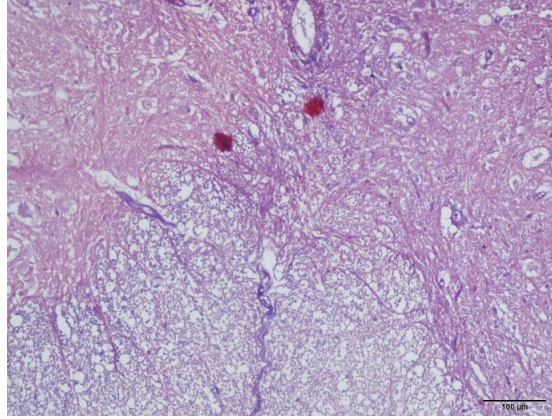
Resim 4.15.a-e. Grup 2 Masson trikrom boyaması spinal kord kesiti. Düzensiz dağılımlı ve artmış kollejen lif miktarı miktarı ve damar çevresinde yoğun olduğu görülmektedir. Düzensiz dağılımlı ve artmış kollejen lif miktarı ve damar çevresinde yoğun olduğu görülmektedir. Düzensiz dağılımlı ve artmış kollejen lif miktarı aksonların etrafında görülmektedir. Aksonların ve ganliyonların arasın-da düzensiz dağılımlı ve artmış kollejen lif miktarıgörülmektedir. Aksonların ve ganliyonların arasında düzensiz dağılımlı ve artmış kollejen lif miktarı görülmektedir. Bar 50 um



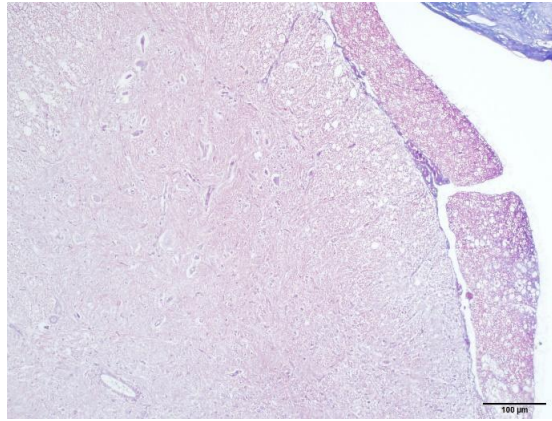
Resim 4.16. Grup 3 Masson trikrom boyaması spinal kord kesiti. Kollajen lif miktarı Grup 1'e yakın olup düzenli dağılım göstermektedir. Bar 200 um



Resim 4.17. Grup 3 Masson trikrom boyaması spinal kord kesiti. Kollajen lif miktarı Grup 1'e yakın olup düzenli dağılım göstermektedir. Bar 100 um



Resim 4.18. Grup 4 Masson trikrom boyaması spinal kord kesiti. Kollajen lif miktarı Grup 1'e yakın olup düzenli dağılım göstermektedir. Bar 200 µm



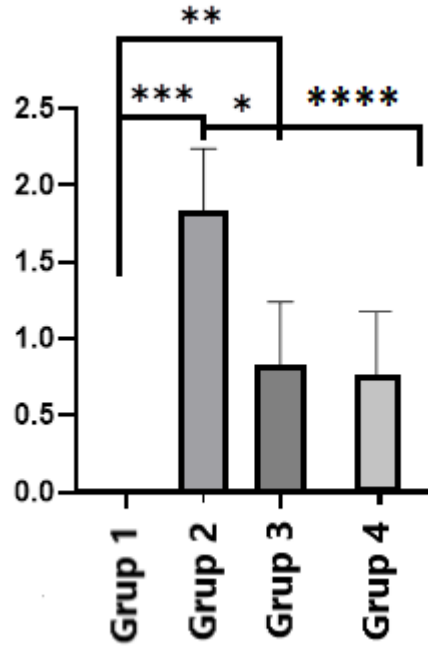
Resim 4.19. Grup 4 Masson trikrom boyaması spinal kord kesiti. Kollajen lif miktarı Grup 1'e yakın olup düzenli dağılım göstermektedir. Bar 100 µm

Grup 1, omuriliğin normal histolojik yapısını koruduğu beyaz ve gri cevher ayrımı yapılmaktaydı. Beyaz cevher yapısındaki aksonlar ve miyelin kılıfları ile gri cevherdeki ön boynuzda bulunan multipolar motor nöronlar ökromatik çekirdek yapısını korumaktaydı.

Grup 2, histopatolojik bulgulara hasarın en şiddetli olduğu gruptu. Spinal kordun gri cevherinde ön boynuzdaki motor nöronlarda dejenerasyon, Yaygın hemoraji/konjesyon, belli alanlarda kavitasyon oluşturan nekroz, miyelinlerde yoğun dejeneratif değişiklikler ve aksonal şişmelerden kaynaklı miyelin kaybı, ödem, vakuolizasyon, diffüz lökosit infiltrasyonu öne çıkan bulgulardır.

Grup 3 ve Grup 4, Grup 2 karşılaştırıldığında gri ve beyaz cevher ayrımının yapıldığı, hemoraji/ konjesyonun, ödemin, nöronal dejenerasyonun, vakuolizasyonun ve nekroz alanlarının azaldığı, diffüz lökosit infiltrasyonun görülmediği ve sonuç olarak genel morfolojide hasarlı alanların azaldığı tespit edildi ve istatistiksel olarak anlamlı bulundu. Ependim hücreleri ile gri cevherdeki motor nöronlardan çoğunun normale yakın histolojik yapı sergilediği görüldü. Grup 3 ve 4 birbirleri ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak belirgin fark izlenmedi.

Masson trikrom boyama bulgularında, artmış kollajen miktarına bağlı fibrozis Grup 2 nda izlenirken , kollajen miktarının Grup 3 ve Grup 4'te azalarak Grup 1'e yakın olduğu bulundu. İstatistiki veriler Şekil 4.3'te gösterilmiştir



Şekil 4.3. Malinovsky skorlamasına göre gruplar arasındaki hasar dağılımı.

P<0.001, **p<0.002, *p<0.033 *p<0.05

4.3. Biyokimyasal Bulgular

Deney sonrası biyokimyasal sonuç verileri Tablo 4.3'te gösterilmiştir.

Tablo 4.3. Deney sonrası Biyokimyasal Test sonuçları

Gruplar	Kaspaz	ET-1	TAS	TOS
Grup 1	0.19±0.08	9.04±3.56	1.75±0.26	1.42±0.05
Grup 2	0.12±0.03	2.83±1.01	1.37±0.19	1.37±0.07
Grup 3	0.14±0.05	6.84±2.84	1.59±0.23	1.43±0.07
Grup 4	0.13±0.05	5.34±3.39	1.60±0.31	1.40±0.08

Gruplar arasındaki fark kaspaz TAS ve TOS da istatistiksel olarak anlamsız izlendi.

Ancak ET-1 Grup 3 ve Grup 4'te Grup 2'den istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek izlenmiştir($p<0.05$). Kan örneklerinin alınması sürecinde geçen zaman diğer özelliklerdeki değişime sebep olmuş olabilir.

5. TARTIŞMA VE SONUÇ

SKH morbidite ve mortaliteye sebep olan ciddi bir sağlık problemidir (Fehling ve Tator, 1999; Mcdonald ve Sadowsky, 2002). SKH'ye maruz kalan insan hastalar fiziksel psikolojik ve ekonomik olarak önemli ölçüde etkilenir maliyetleri de ülkelere ciddi bir yük oluşturmaktadır (Kraus, 1980). Hala dünya genelinde kabul gören bir tedavi Protokolü olmayışı buna rağmen dünyadaki yaygınlığı ve oluşturduğu sorunların ciddi fiziksel ve psikososyal etkileri olması nedeniyle SKH üzerine yoğun bir çalışma yapılmaktadır.

SKH birçok sebeple olabilir bunların başlıcası trafik kazaları oluşturmaktadır (McDonald ve Sadowsky, 2002). Spinal kord ve etrafındaki dokuları etkileyebilir. Primer hasar sonrası oluşabilecek kemik ya da ligaman hasarı veya kanal içinde kanama sonrası inflamasyon nedeniyle gelişen sekonder hasar kalıcı deformite ve kalıcı SKH'ye sebep olabilir (Gerçek ve ark., 2007). Bunlara ek olarak instabilite ile kifotik deformite gibi benzer yapısal bozukluklar gelişip ilerleyen süreçten nörolojik durumu kötüleştirebilir (Huges ve ark., 1995). Geliştirilebilecek farmakolojik tedavi yöntemleri açısından hasar sonrası gelişen bu patofizyolojik süreçlerin daha iyi anlaşılması önemlidir (Dimitrijevic ve ark., 2017). Öncelikli olarak başlangıçtaki primer hasar ve sonrasında gelişen vasküler biyokimyasal ve histolojik değişikliklerden oluşan sekonder hasar mekanizması ile açıklanır. Doku hasarına primer nedenleri ile apoptoz mekanizması ile veya artan oksidatif stresin sebep olduğu hücre zehirlenmesi ve sekonder hasar olarak devam ettiği gösterilmiştir (Gerçek ve ark., 2017). Bu nedenle SKH başta olmak üzere insan sağlığına ilgilendiren tüm travmaların tedavisinde cerrahi tedavi yöntemlerin yanı sıra hücre ve doku düzeyine etki eden ve bu sürecin yıkıcı etkilerini tedavi etmeye yönelik çalışmalar sürdürülmektedir. Rivliv ve Tator tarafından ortaya konan ve sonrasında Poon ve arkadaşları ile geliştirilen klip kompresyon modeli ağılık düşürme modeline nazaran özellikle omuriliğin sürekli bası altında kalmasını içermeye yeteneğidir. Ayrıca düşük maliyetli, davranışsal, işlevsel ve histolojik sonuçlar, açısından tutarlı olması, gücü ve süreyi değiştirebilme yeteneği, sıkıştırma ve çift yönlü kuvvet uygulaması omurilik, insan

SKH'deki yaygın klinik sendromları simüle eder. Bizde bu nedenlerden ötürü çalışmamızda bu metodu kullandık.

Sıçanlarda etkenlerin kontrollü bir şekilde uygulanması ve tek tip bir yaralanma modeli oluşturulurken insanlarda SKH farklı yaralanma kuvvetlerinin kombinasyonu ile oluşturmaktadır. Hayvan deneylerinde travma olduğu andan hemen sonra tedavi süreci başlamaktadır ancak insanlarda tedavi sürecinin başlaması 48 saati bulabilmektedir (Carpenter ,1985 ; Wannapakhe ve ark., 2015). SKH sonrasında hastalarda ilk saatlerden itibaren primer doku hasarı ve kanamaya karşı fizyolojik bir enflamasyon oluşur endojen medyatörler üsttekilerin salgılanması ve bunla beraber karmaşık bir olaylar zinciri spinal kordun doğal iyileşme sürecini sağlamaya çalışır ancak enflamasyondaki aşırılık, iyileşmeye engel olup buna ek olarak çoklu organ yetmezliği ve sistemik enflamasyon gibi olumsuz sonuçlara sebep olabilir (Blight ve ark., 2001).

Yakovlev ve Faden ile Paterniti ve arkadaşları enflamasyona sebep olan bu yanıtta öncelikli rolün İnterlökin-1 ve İnterlökin 6 ve TNF-Alfa olduğunu göstermişlerdir (Yakovlev ve Faden 1994; Paterniti ve ark., 2009). Ayrıca Birer ve arkadaşları ile Gürkan ve arkadaşlarının SKH üzerine yaptığı çalışmalarda birçok molekülün dokularda ve hücre düzeyinde oksidatif stresi araştırdığı gösterilmiş olsa da TAS ve TOS analizi gibi uzun ömürlü reaktifler kullanarak kolay, otomatik ve ucuz bir yöntemle güvenilir ve hassas sonuçlar elde edilebileceğini göstermişlerdir (Birer ve ark., 2019). Biz de çalışmamızda bu analizleri yaptık. Birer ve arkadaşları TAS ve TOS arasında tedavi grubuna göre anlamlı düşük bulmalarına rağmen bizim çalışmamızda gruplar arasında anlamlı bir fark izlenmemiştir. Bu fark örneklerin alım zamanlarının farklı olmasından kaynaklanabilir.

Daha öncelerinde Poon ve arkadaşları , Gürkan ve arkadaşları, Çelik ve arkadaşları ile Ma ve arkadaşları SKH sonrası sekonder hasar süreçlerinde görev alan oksidatif stresi düzeylerinin ve tüm patolojik süreçleri nihai sonucu olan doku düzeyindeki histopatolojik değişikliklere travma modelinin ve ozonun ve oral EUG'un etkisini çalışmışlardır (Çelik ve ark., 2015; Gürkan ve ark., 2020; Ma ve ark., 2017; Poon ve ark., 2007) .Daha öncesinde antienflamatuvar ve antioksidan etkileri bilinen bu maddeler de tedavi gruplarında kontrol grubuna kıyasla anlamlı farklar izlenmiştir. Biz

de çalışmamızda oral ve intratekal EUG verdiğimiz ratlarda kontrol grubuna göre anlamlı değişiklikler izlenmiş olmakla birlikte oral ve intratekal tedavi arasında anlamlı fark izlenmemiştir. Malinovsky skorlamasına göre gruplar arasındaki hasar dağılımı ($p<0.033$) olarak izlendi.

Ma ve arkadaşları ile Gürkan ve arkadaşları sinir sistemi ile ilgilenen patolojiler doku düzeyinde de olsa fiziksel aktiviteye yansıdığı için tedavi yönteminin motor fonksiyonlara olan etkisinin tedavinin etkinliğinin ölçümünde kullanılabileceğini göstermişlerdir (Gürkan ve ark., 2020; Ma ve ark., 2017). Biz de ratlarda nörolojik muayenede kullanılan Drummond Moore testi ve Eğik Düzlem testi ile hasar öncesi ve sonrası 21 günde yaptığımız bu muayenelerle ratlarda motor fonksiyonları değerlendirdik. Daha tedavi sonrası ratların kontrol grubuna kıyasla skorlarının anlamlı olarak daha iyi olduğu gözlenmiştir. Biz de çalışmamızda literatüre uygun sonuçlar izledik. Ayrıca oral EUG tedavisinin, intratekal EUG tedavisine kıyasla daha iyi sonuçlar verdiğini gördük ($p<0.05$). Bu oral EUG tedavisinin düzenli olarak devam etmesine kıyasla intratekal tedavinin tek doz uygulanmasından ötürü kaynaklanmış olabilir.

Ayrıca, bu araştırma EUG'ün sıçan SKH modelinde enflamasyonu, oksidatif stresi ve apoptozu azalttığını göstermektedir. Bu nedenle, mevcut çalışma EUG'ü tedavide yeni bir ajan olabileceğini düşündürmektedir.

İkincil yaralanma başlangıçta büyük bir üreten enflamatuvar hücrelerin sayısı güçlü enflamatuvar reaksiyonu gösterir (Tan ve ark., 2013). EUG ile tedavi SKH kaynaklı TNF-a, IL-1 ve IL-6, yaygın enflamatuvar sitokinlerini önemli ölçüde baskılar. Önemli bir transkripsiyon faktörü olan NF- κ B ve IL-1ve TNF-a gibi enflamasyonla ilişkili çeşitli enflamatuvar sitokinler bir dizi bağışıklık sisteminin cevabını düzenler. SKH tedavisinde kullanılan ilaçlar metilprednizolon da dâhil olmak üzere NF- κ B ekspresyonu üzerinde önemli inhibitör etki göstermiştir. NF- κ B aktivasyonunun sinir sistemi ve hafıza plastisite, öğrenme ve öğrenme süreçlerindeki roller de dâhil çeşitli işlevleri bulunmaktadır.

Nitrik oksit (NO), bu da süperoksit ile reaksiyona girerek zarar verebilen güçlü bir oksidan olan peroksi nitrit üretir. iNOS'un genetik ablasyonu ve farmakodinamik iNOS inhibisyonu omurilik travmasında fonksiyonel iyileşmeyi destekler (Isaksson ve ark., 2005; Pearse, ve ark., 2003). Literatürde EUG tedavisi MDA ve iNOS'u önemli

ölçüde azalttığı gösterilmiştir . EUG fonksiyonel iyileşmeyi destekler ve enflamasyonu hafifletir SOD'un serum aktivitesini artırır (Ma ve ark., 2017).

Apoptoz karmaşık bir patofizyolojik süreç olarak proteaz kaskadı tarafından tamamlanan bir süreçtir kaspaz ailesi üyelerinin aracılık ettiği kaspaz-3 kilit bir rol oynamaktadır (Rodríguezbarrera ve ark., 2013). p38 MAPK'ın, insan vücudunda nöronal apoptozun sinyal iletimini sağlar (Gong ve diğerleri, 2014). Başka bir çalışmada Eugenol'un anti-apoptotik etkisi şu nedenlere bağlı olabilir. p38 MAPK ve kaspaz-3'ün aşağı regülasyonu için kaspaz-3 ve p38 ekspresyonunda bir artışa sebep olur. SKH'yi takiben hücrelerde artan MAPK nöron ve glial apoptozunu gösterir (Kim ve ark., 2012; Wang ve ark., 2016). Bir fenilpropan olarak EUG'un SKH sonrası süreç esnasında çeşitli patolojik durumları düzenlemek için çok işlevli bir tedavi seçeneği olduğunu gösteren çalışmalar literatürde bulunmaktadır.

Biz bu çalışmada anevrizma klipleri ile kompresyon kontüzyon yöntemleriyle ratlarda oluşturulan SKH sonrasında uygulanan oral EUG ve intratekal EUG tedavisinin enflamasyona ve histopatolojik sürece etkisini incelemek ve kıyaslamak istedik. Sonuç olarak, Eugenol tedavisi travmatik SKH sonrası sıçanları MAPK ve NF-κB'nin aşağı regülasyonu yoluyla inflamatuvar yanıt, oksidatif stres ve apoptozu azaltarak fonksiyonel iyileşmeyi teşvik ettiği gösterilmiştir. EUG SKH'de tedavi edici bir rol oynar. Biz bu çalışmamızda oral ve intratekal EUG kullanımı arasında belirgin fark fonksiyonel kapasite dışına belirgin bir fark izlemedik. EUG'un tedavi protokolüne eklenmesi için kesin mekanizmaların daha fazla araştırılması gerektiği aşıkardır.

6. KAYNAKLAR

Ahuja, C. S., Wilson, J. R., Nori, S., Mrn, K., Druschel, C., Curt, A., & Fehlings, M. G. (2017). Traumatic spinal cord injury. *Nature Reviews Disease Primers*, 3, 17018.

Amar, A. P., & Levy, M. L. (1999). Pathogenesis and pharmacological strategies for mitigating secondary damage in acute spinal cord injury. *Neurosurgery*, 44(5), 1027-1039.

Anderson, D. K., Means, E. D., Waters, T. R., & Green, E. S. (1982). Microvascular perfusion and metabolism in injured spinal cord after methylprednisolone treatment. *Journal of neurosurgery*, 56(1), 106-113.

Anthes, D. L., Theriault, E., & Tator, C. H. (1996). Ultrastructural evidence for arteriolar vasospasm after spinal cord trauma. *Neurosurgery*, 39(4), 804-813.

Bagnall, A. M., Jones, L., Duffy, S., & Riemsma, R. P. (2008). Spinal fixation surgery for acute traumatic spinal cord injury. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, (1).
Barceloux, D. G. (2008). *Medical Toxicology of Natural Substances. Foods, Fungi, Medicinal Herbs, Plants and Venomous Animals*. Wiley.

Bellucci, C. H., Wöllner, J., Gregorini, F., Birnböck, D., Kozomara, M., Mehnert, U., & Kessler, T. M. (2013). Acute spinal cord injury—do ambulatory patients need urodynamic investigations?. *The Journal of urology*, 189(4), 1369-1373.

Bergman, H., & Deuschl, G. (2002). Pathophysiology of Parkinson's disease: From clinical neurology to basic neuroscience and back. *Movement Disorders*, 17(Suppl. 4), S28-S40.

Bilello, J. F., Davis, J. W., Cunningham, M. A., Groom, T. F., Lemaster, D., & Sue, L. P. (2003). Cervical spinal cord injury and the need for cardiovascular intervention. *Archives of Surgery*, 138(10), 1127-1129.

Birer, S., Arda, H., Kilic, D., & Baskol, G. (2019). Systemic oxidative stress in non-arteritic anterior ischemic optic neuropathy. *Eye*, 33(7), 1140-1144.

Blight, A. R., & Zimmer, M. P. (2001). Acute spinal cord injury: Pharmacotherapy and drug development perspectives. *Current Opinion in Investigational Drugs*, 2(6), 801-808.

Bracken, M. B., Shepard, M. J., Holford, T. R., et al. (1997). Administration of Methylprednisolone for 24 or 48 Hours or Tirilazad Mesylate for 48 Hours in the Treatment of Acute Spinal Cord Injury: Results of the Third National Acute Spinal Cord Injury Randomized Controlled Trial. *JAMA*, 277(20), 1597–1604.

- Bremner, J. D., Narayan, M., Anderson, E. R., Staib, L. H., Miller, H. L., & Charney, D. S. (2000). Hippocampal volume reduction in major depression. *American Journal of Psychiatry*, 157, 115-118.
- Braughler, J. M., Duncan, L. A., & Goodman, T. (1985). Calcium enhances in vitro free radical induced damage to brain synaptosomes, mitochondria, and cultured spinal cord neurons. *Journal of Neurochemistry*, 45(4), 1288-1293.
- Busto, R., Dietrich, W. D., Globus, M. Y., Valdés, I., Scheinberg, P., & Ginsberg, M. D. (1987). Small differences in intraischemic brain temperature critically determine the extent of ischemic neuronal injury. *Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism*, 7(6), 729-738.
- Carpenter, M. B. (1985). *Core Textbook of Neuroanatomy* (3rd ed., pp. 53-95). Baltimore: Williams Wilkins.
- Carrasco, A. H., Espinoza, C. L., Cardile, V., Gallardo, C., Cardona, W., Lombardo, L., ... Russo, A. (2008). Eugenol and its synthetic analogues inhibit cell growth of human cancer cells (Part I). *Journal of the Brazilian Chemical Society*, 19, 543–548.
- Cavus, G., Altas, M., Aras, M., Ozgür, T., Serarslan, Y., Yilmaz, N., et al. (2014). Effects of montelukast and methylprednisolone on experimental spinal cord injury in rats. *European Review for Medical and Pharmacological Sciences*, 18(12), 1770-1777.
- Celik, H., Mut, S., Harman, F., Yilmaz, G., & Berkman, M. Z. (2015). Therapeutic effects of vitamin D3 on motor functions following experimental spinal cord injury. *Turkish Journal of Neurology*, 21, 55-61.
- Chang, M. C., Uang, B. J., Wu, H. L., Lee, J. J., Hahn, L. J., & Jeng, J. H. (2002). Inducing the cell cycle arrest and apoptosis of oral KB carcinoma cells by hydroxychavicol: Roles of glutathione and reactive oxygen species. *British Journal of Pharmacology*, 135, 619–630.
- Chen, Y., Irie, Y., Keung, W. M., & Maret, W. (2002). S-nitrosothiols react preferentially with zinc thiolate clusters of metallothionein III through transnitrosation. *Biochemistry*, 41, 8360-8367.
- Cheung, J. Y., Bonventre, J. V., Malis, C. D., & Leaf, A. (1986). Calcium and ischemic injury. *New England Journal of Medicine*, 314(26), 1670-1676.
- Childs, B. R., Moore, T. A., Como, J. J., & Vallier, H. A. (2015). American spinal injury association impairment scale predicts the need for tracheostomy after cervical spinal cord injury. *Spine*, 40(18), 1407-1413.
- Choi, D. W. (1985). Glutamate neurotoxicity in cortical cell culture is calcium dependent. *Neuroscience Letters*, 58(3), 293-297.

Chung, T. H., Deane, K. H., Ghazi-Noori, S., Rickards, H., & Clark, C. E. (2003). Systematic review of antidepressant therapies in Parkinson's disease. *Parkinsonism & Related Disorders*, 10, 59-65.

Coşkun, G., & Özgür, H. (2011). Apoptoz ve nekrozun moleküler mekanizması. *Arşiv Kaynak Tarama Dergisi*, 20(3), 145-158.

Daniel, A. N., Sartoretto, S. M., Schmidt, G., Caparroz-Assef, S. M., Bersani-Amado, C. A., & Cuman, R. K. N. (2009). Anti-inflammatory and antinociceptive activities of eugenol essential oil in experimental animal models. *Revista Brasileira de Farmacognosia*, 19, 212-217.

Denis, F. (1994). The three column spine and its significance in the classification of acute thoracolumbar spinal injuries. *Spine*, 8, 817-831.

DeVivo, M. J., Kartus, P. L., Stover, S. L., Rutt, R. D., & Fine, P. R. (1989). Cause of death for patients with spinal cord injuries. *Archives of Internal Medicine*, 149(8), 1761-1766.

Dimitrijevic, M. R., Danner, S. M., & Mayr, W. (2017). Neurocontrol of movement in humans with spinal cord injury. *Artificial Organs*, 39, 823-833.

Dinç, O. (2013). Deneysel omurilik yaralanmasında metilprednizolonun ve klopidogrelinin etkinliğinin karşılaştırılması ,Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıpta Uzmanlık Tezi. (Danışman: Doç. Dr. M. Vural)

Dumont, R. J., Okonkwo, D. O., Verma, S., Hurlbert, R. J., Boulos, P. T., Elleg

Eli, I., Lerner, D. P., & Ghogawala, Z. (2021). Acute Traumatic Spinal Cord Injury. *Neurologic Clinics*, 39(2), 471-488.

Engin, T., Tunçkale, T., Çalışkan, T., İş, M., Ceman, D., Aker, F., & Erdoğan, B. (2022). Diklofenak Sodyum ve Montelukast Sodyumun Travmatik Omurilik Yaralanmalarında Akut Enflamasyon Üzerindeki Koruyucu Etkileri: Sıçanlarda Deneysel Bir Çalışma ,*Namık Kemal Tıp Dergisi*, 10(3), 302-307.

Fehlings, M. G., & Tator, C. H. (1999). An evidence-based review of decompressive surgery in acute spinal cord injury: rationale, indications, and timing based on experimental and clinical studies. *Journal of Neurosurgery*, 91(1 Suppl), 1-11. doi:10.3171/spi.1999.91.1.0001

Garg, A., & Singh, S. (2011). Enhancement in antifungal activity of eugenol in immunosuppressed rats through lipid nanocarriers. *Colloids and Surfaces B: Biointerfaces*, 87, 280-288.

Geisler, F. H., Dorsey, F. C., & Coleman, W. P. (1991). Recovery of motor function after spinal-cord injury--a randomized, placebo-controlled trial with GM-1 ganglioside. *New England Journal of Medicine*, 324(26), 1829-1838.

- Geisler, F. H., Coleman, W. P., Grieco, G., & Poonian, D. (2001). The Sygen multicenter acute spinal cord injury study. *Spine*, 26(24 Suppl), S87-S98.
- Genovese, T., Rossi, A., Mazzon, E., Di Paola, R., Muià, C., Caminiti, R., et al. (2008). Effects of zileuton and montelukast in mouse experimental spinal cord injury. *British Journal of Pharmacology*, 153(3), 568-582.
- Gerçek, A., Adil, M., Konya, D., & Özgen, S. (2007). Propofol Reduces Reactive Oxygen Radical Dependent Lipid Peroxidation after Experimental Spinal Cord Injury in Rats. *Journal of Neurological Sciences (Turkish)*, 24, 129-134.
- Gong, G., Yuan, L., Cai, L., Ran, M., Zhang, Y., Gong, H., & Dong, H. (2014). Tetramethylpyrazine Suppresses Transient Oxygen-Glucose Deprivation-Induced Connexin32 Expression and Cell Apoptosis via the ERK1/2 and p38 MAPK Pathway in Cultured Hippocampal Neurons. *PLOS ONE*, 9, e105944.
- Habgood, M. D., Bye, N., Dziegielewska, K. M., Ek, C. J., Lane, M. A., Potter, A., et al. (2007). Changes in blood-brain barrier permeability to large and small molecules following traumatic brain injury in mice. *European Journal of Neuroscience*, 25, 231-238.
- Hadley, M. N. (2002). Management of acute spinal cord injuries in an intensive care unit or other monitored setting. *Neurosurgery*, 50(3), S51-S57.
- Harborne, J. B., & Baxter, H. (1993). *Phytochemical Dictionary*. Taylor and Francis.
- Huang, Y. H., Yang, T. M., Lin, W. C., Ho, J. T., Lee, T. C., Chen, W. F., & Wang, H. C. (2009). The prognosis of acute blunt cervical spinal cord injury. *Journal of Trauma and Acute Care Surgery*, 66(5), 1441-1445.
- Hughes, J. T. (1988). The Edwin Smith Surgical Papyrus: An analysis of the first case reports of spinal cord injuries. *Spinal Cord*, 26(2), 71.
- Hussein, M. M. A., Wada, S., & Hatai, K. (2000). Antimycotic activity of eugenol against selected water molds. *Journal of Aquatic Animal Health*, 12, 224-229.
- Irie, Y. (2006). Effects of eugenol on the central nervous system: Its possible application to treatment of Alzheimer's disease, depression, and Parkinson's disease. *Current Bioactive Compounds*, 2(1).
- Isaksson, J., Farooque, M., & Olsson, Y. (2005). Improved functional outcome after spinal cord injury in iNOS-deficient mice. *Spinal Cord*, 43, 167.
- Ishiguro, K., Kaho, & Kawashima, T., & Sato, F. (2020). The phenotypic morphology of human lumbar plexus roots associated with changes in the thoracolumbar vertebral count and trade-off. *Scientific Reports*, 10, 127.

- Jaganathan, S. K., Mazumdar, A., Mondhe, D., & Mandal, M. (2011). Apoptotic effect of eugenol in human colon cancer cell lines. *Cell Biology International*, 35, 607-615.
- Jia, X., Kowalski, R. G., Sciubba, D. M., & Geocadin, R. G. (2013). Critical care of traumatic spinal cord injury. *Journal of Intensive Care Medicine*, 28(1), 12-23.
- Kabuto, H., & Yamanushi, T. T. (2011). Effects of zingerone and eugenol on the pathological progress in the 6-hydroxydopamine-induced Parkinson's disease mouse model. *Neurochemical Research*, 36, 2244-2249.
- Keane, R. W., Kraydieh, S., Lotocki, G., Bethea, J. R., Krajewski, S., Reed, J. C., & Dietrich, W. D. (2001). Apoptotic and anti-apoptotic mechanisms following spinal cord injury. *Journal of Neuropathology & Experimental Neurology*, 60(5), 422-429.
- Kim, J. H., Choi, J. S., & Lee, B. H. (2012). PI3K/Akt and MAPK pathways evoke activation of FoxO transcription factor to undergo neuronal apoptosis in brain of the silkworm *Bombyx mori* (Lepidoptera: Bombycidae). *Cellular Molecular Biology (Noisy-le-grand)*, (suppl 58), OL1780-1785.
- Kong, L. D., Cheng, C. H., & Tan, R. X. (2004). Inhibition of MAO A and B by some plant-derived alkaloids, phenols and anthraquinones. *Journal of ethnopharmacology*, 91(2-3), 351-355
- Koyanagi, I., Tator, C. H., & Lea, P. J. (1993). Three-dimensional analysis of the vascular system in the rat spinal cord with scanning electron microscopy of vascular corrosion casts. Part 2: Acute spinal cord injury. *Neurosurgery*, 33(2), 285-292.
- Kraus, J. F., Franti, C. E., Riggins, R. S., Richards, D., & Borhani, N. O. (1975). Incidence of traumatic spinal cord lesions. *Journal of chronic diseases*, 28(9), 471-492.
- Kraus, J. F. (1980). Injury to the head and spinal cord. The epidemiological relevance of the medical literature published from 1960 to 1978. *Journal of neurosurgery*, S3-10.
- Kraus, J., Silberman, T., & McArthur, D. (1996). Epidemiology of spinal cord injury. In: Benzel EC, Cahill DW, McCormack P, eds. *Principles of Spine Surgery*. New York, McGraw-Hill, 41-58.
- Kuo, C. Y., Liou, T. H., Chang, K. H., Chi, W. C., Escorpizo, R., Yen, C. F., & Tsai, J. T. (2015). Functioning and Disability Analysis of Patients with Traumatic Brain Injury and Spinal Cord Injury by Using the World Health Organization Disability Assessment Schedule 2.0. *International Journal of Environmental Research & Public Health*, 12, 4116-4127.
- Kwon, B. K., Oxland, T. R., & Tetzlaff, W. (2002). Animal models used in spinal cord regeneration research. *Spine*, 27(14), 1504-1510.
- Kwon, B. K., Tetzlaff, W., Grauer, J. N., Beiner, J., & Vaccaro, A. R. (2004). Pathophysiology and pharmacologic treatment of acute spinal cord injury. *The spine journal*, 4(4), 451-464.

- Lehmann, K. G., Lane, J. G., Piepmeier, J. M., & Batsford, W. P. (1987). Cardiovascular abnormalities accompanying acute spinal cord injury in humans: incidence, time course and severity. *Journal of the American College of Cardiology*, 10(1), 46-52.
- Lewkonia, P., Paolucci, E. O., & Thomas, K. (2012). Reliability of the thoracolumbar injury classification and severity score and comparison with the Denis classification for injury to the thoracic and lumbar spine. *Spine*, 37(26), 2161-2167.
- Lionnet L, Beaudry F, Vachon P. Intrathecal eugenol administration alleviates neuropathic pain in male Sprague-Dawley rats. *Phytother Res*. 2010 Nov,24(11):1645-53.
- Lou, J., Lenke, L. G., Ludwig, F. J., & O'Brien, M. F. (1998). Apoptosis as a mechanism of neuronal cell death following acute experimental spinal cord injury. *Spinal cord*, 36(10), 683-690.
- Lu, J., Ashwell, K. W., & Waite, P. (2000). Advances in secondary spinal cord injury: role of apoptosis. *Spine*, 25(14), 1859-1866.
- Ma, N. T., Zhou, R., Chang, R. Y., Hao, Y. J., Ma, L., Jin, S. J., & .. Sun, T. (2015). Protective effects of aloperine on neonatal rat primary cultured hippocampal neurons injured by oxygen–glucose deprivation and reperfusion. *Journal of natural medicines*, 69(4), 575-583.
- Ma, L., Mu, Y., Zhang, Z., & Sun, Q. (2018). Eugenol promotes functional recovery and alleviates inflammation, oxidative stress, and neural apoptosis in a rat model of spinal cord injury. *Restorative Neurology and Neuroscience*, 36(5), 659-668.
- Marketos, S. G., & Skiadas, P. (1999). Hippocrates: The father of spine surgery. *Spine*, 24(13), 1381.
- Mahapatra, S. K., Chakraborty, S. P., Majumdar, S., Bag, B., & Roy, S. (2009). Eugenol protects nicotine-induced superoxide mediated oxidative damage in murine peritoneal macrophages in vitro. *European Journal of Pharmacology*, 623, 132–140.
- McDonald, J. W., & Sadowsky, C. (2002). Spinal-cord injury. *The Lancet*, 359(9304), 417-425.
- Merli, G. J., Crabbe, S., Paluzzi, R. G., & Fritz, D. (1993). Etiology, incidence, and prevention of deep vein thrombosis in acute spinal cord injury. *Archives of physical medicine and rehabilitation*, 74(11), 1199-1205.
- Miyazawa, M., Hisama, M. (2001). Suppression of chemical mutagen-induced SOS response by alkylphenols from clove (*Syzygium aromaticum*) in *Salmonella typhimurium* TA1535/pSK1002 umu test. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 49, 4019–4025.

Morsy, M. A., & Fouad, A. A. (2008). Mechanisms of gastroprotective effect of eugenol in indomethacin-induced ulcer in rats. *Phytotherapy Research*, 22, 1361–1366.

Myers, E. R., & Wilson, S. E. (1997). Biomechanics of osteoporosis and vertebral fracture. *Spine*, 22(24), 25S-31S.

Nicotera, P., Ankarcrona, M., Bonfoco, E., Orrenius, S., & Lipton, S. (1997). Neuronal necrosis and apoptosis: two distinct events induced by exposure to glutamate or oxidative stress. *Advances in neurology*, 72, 95-101.

Ohry, A., & Ohry, K. (1989). Spinal cord injuries in the 19th century. *Churchill Livingstone, Edinburgh*, (9)35.

Orrenius, S., Zhivotovsky, B., & Nicotera, P. (2003). Calcium: Regulation of cell death: the calcium–apoptosis link. *Nature reviews Molecular cell biology*, 4(7), 552.

Okada, N., Hirata, A., Murakami, Y., Shoji, M., Sakagami, H., Fujisawa, S. (2005). Induction of cytotoxicity and apoptosis and inhibition of cyclooxygenase-2 gene expression by eugenol-related compounds. *Anticancer Research*, 25, 3263–3269.

Papa, S., Mauri, E., Rossi, F., Perale, G., & Veglianesi, P. (2020). Introduction to spinal cord injury as clinical pathology. In *Spinal Cord Injury (SCI) Repair Strategies Elsevier*.1-11

Paterniti I., Genovese T., Crisafulli C., Mazzon E., Di Paola R., Galuppo M., et al. (2009). Treatment with green tea extract attenuates secondary inflammatory response in an experimental model of spinal cord trauma. *Naunyn Schmiedeberg's Arch Pharmacol*, 380(2), 179-192.

Pearse, D. D., Chatzipanteli, K., Marcillo, A. E., Bunge, M. B., & Dietrich, W. D. (2003). Comparison of iNOS Inhibition by Antisense and Pharmacological Inhibitors after Spinal Cord Injury. *Journal of Neuropathology & Experimental Neurology*, 62, 1096.

Pineau, I., & Lacroix, S. (2007). Proinflammatory cytokine synthesis in the injured mouse spinal cord: multiphasic expression pattern and identification of the cell types involved. *Journal of Comparative Neurology*, 500, 267–285.

Poplawski, J., Lozowicka, B., Dubis, A.T., Lachowska, B., Witkowski, S., Siluk, D., Petruszewicz, J., Kaliszan, R., Cybulski, J., Strzalkowska, M., Chilmonczyk, Z. (2000). Synthesis and hypolipidemic and antiplatelet activities of alpha-asarone isomers in humans (in vitro), mice (in vivo), and rats (in vivo). *Journal of Medicinal Chemistry*, 43, 3671-3676.

Raghavendra, H., Diwakar, B. T., Lokesh, B. R., & Naidu, K. A. (2006). Eugenol-The active principle from cloves inhibits 5-lipoxygenase activity and leukotriene-C4 in

human PMNL cells. Prostaglandins, Leukotrienes and Essential Fatty Acids, 74, 23-27.

Rajakumar, D. V., & Rao, M. N. (1993). Dehydrozingerone and isoeugenol as inhibitors of lipid peroxidation and as free radical scavengers. Biochemical Pharmacology, 46, 2067-2072.

Raskind, M. A., Peskind, E. R., Wessel, T., & Yuan, W. (2000). Galantamine in AD: A 6-month randomized, placebo-controlled trial with a 6-month extension. Neurology, 54, 2261-2268.

Refolo, L. M., Pappolla, M. A., Malester, B., LaFrancois, J., BryantThomas, T., Wang, R., Tint, G. S., Sambamurti, K., & Duff, K. (2000). Hypercholesterolemia accelerates the Alzheimer's amyloid pathology in a transgenic mouse model. Neurobiology of Disease, 7, 321-331.

Reiter, R. J. (1998). Oxidative damage in the central nervous system: protection by melatonin. Progress in Neurobiology, 56, 359-384.

Rodríguez-Barrera, R., Fernandez-Presas, A. M., García, E., Flores-Romero, A., Martínón, S., & González-Puertos, V. Y. (2013). Immunization with a neural-derived peptide protects the spinal cord from apoptosis after traumatic injury. Biomed Research International, 2013, 827517.

Santarelli, L., Saxe, M., Gross, C., Surget, A., Battaglia, F., Dulawa, S., Weisstaub, N., Lee, J., Duman, R., Arancio, O., Belzung, C., Hen, R. (2003). Requirement of hippocampal neurogenesis for the behavioral effects of antidepressants. Science, 301, 805-809.

Saiwai, H., Ohkawa, Y., Yamada, H., Kumamaru, H., Harada, A., Okano, H., et al. (2010). The LTB4-BLT1 axis mediates neutrophil infiltration and secondary injury in experimental spinal cord injury. The American Journal of Pathology, 176(5), 2352-2366.

Schenk, D., Barbour, R., Dunn, W., Gordon, G., Grajeda, H., Guido, T., Hu, K., Huang, J., Johnson-Wood, K., Khan, K., Kholodenko, D., Lee, M., Liao, Z., Lieberburg, I., Motter, R., Mutter, L., Soriano, F., Shopp, G., Vasquez, N., Vandever, C., Walker, S., Wogulis, M., Yednock, T., Games, D., Seubert, P. (1999). Immunization with amyloid-beta attenuates Alzheimer's disease-like pathology in the PDAPP mouse. Nature, 400, 173-177.

Schober, A. (2004). Classic toxin-induced animal models of Parkinson's: 6-OHDA and MPTP. Cell and Tissue Research, 318, 215-224.

Sekhon, L. H., & Fehlings, M. G. (2001). Epidemiology, demographics, and pathophysiology of acute spinal cord injury. Spine, 26(24S), S2-S12.

Shen, Q., Li, W., Li, W. (2007). The effect of clove oil on the transdermal delivery of ibuprofen in the rabbit by in vitro and in vivo methods. *Drug Development and Industrial Pharmacy*, 33, 1369–1374.

Simons, R. K., Hoyt, D. B., Winchell, R. J., Holbrook, T., & Eastman, A. B. (1995). A risk analysis of stress ulceration after trauma. *Journal of Trauma and Acute Care Surgery*, 39(2), 289-294.

Sonmez, E. (2020). Deneysel Spinal Kord Travma Modelinde Aloperine'nin Anti-Enflamatuvar Ve Anti-Oksidatif Özelliklerinin Spinal Hasar Üzerine Etkisi ,Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Nöroşirurji Anabilim Dalı Tıpta Uzmanlık Tezi Danışman: Prof. Dr. Y. Kocaoğullar.

Sonntag, V. K. (1997). History of degenerative and traumatic diseases of the spine. In *A History of Neurosurgery: In Its Scientific and Professional Contexts* (pp. 71-95). Park Ridge, IL, USA: American Association of Neurological Surgeons.

Stover, S. L., & Fine, P. R. (1987). The epidemiology and economics of spinal cord injury. *Spinal Cord*, 25(3), 225.

Takahashi, K., Schwarz, E., Ljubetic, C., Murray, M., Tessler, A., & Saavedra, R. A. (1999). DNA plasmid that codes for human Bcl-2 gene preserves axotomized Clarke's nucleus neurons and reduces atrophy after spinal cord hemisection in adult rats. *Journal of Comparative Neurology*, 404(2), 159-171.

Tumar, F., Vasthare, U. S., Arfors, K. E., & Young, W. F. (1997). Hypertonic saline administration attenuates spinal cord injury. *The Journal of Trauma*, 42(5 Suppl), S54-S60.

Ueda-Nakamura, T., Mendonça-Filho, R. R., Morgado-Díaz, J. A., Korehisa Maza, P., Prado Dias Filho, B., Aparício Garcia Cortez, D., Alviano, C. S. (2006). Antileishmanial activity of eugenol-rich essential oil from *Ocimum gratissimum*. *Parasitology International*, 55, 99-105.

Usta, J., Kreydiyyeh, S., Barnabe, P., Bou-Moughlabay, Y., & Nakkash-Chmaisse, H. (2003). Comparative study on the effect of cinnamon and clove extracts and their main components on different types of ATPases. *Human & Experimental Toxicology*, 22, 355-362.

Vaccaro, A. R., Zeiller, S. C., Hulbert, R. J., Anderson, P. A., Harris, M., Hedlund, R., ... Fisher, C. (2005). The thoracolumbar injury severity score: A proposed treatment algorithm. *Clinical Spine Surgery*, 18(3), 209-215.

Velmahos, G. C., Kern, J., Chan, L. S., Oder, D., Murray, J. A., & Shekelle, P. (2000). Prevention of venous thromboembolism after injury: An evidence-based report—part I: Analysis of risk factors and evaluation of the role of vena caval filters. *Journal of Trauma and Acute Care Surgery*, 49(1), 132-139.

- Vitale, M. G., Goss, J. M., Matsumoto, H., & Roye Jr, D. P. (2006). Epidemiology of pediatric spinal cord injury in the United States: Years 1997 and 2000. *Journal of Pediatric Orthopaedics*, 26(6), 745-749.
- Volterra, A., Trotti, D., Racagni, G. (1994). Glutamate uptake is inhibited by arachidonic acid and oxygen radicals via two distinct and additive mechanisms. *Molecular Pharmacology*, 46, 986-992.
- Volterra, A., Trotti, D., Tromba, C., Floridi, S., Racagni, G. (1994). Glutamate uptake inhibition by oxygen free radicals in rat cortical astrocyte. *Journal of Neuroscience*, 14, 2924-2932.
- Walters, B. C., Hadley, M. N., Hurlbert, R. J., Aarabi, B., Dhall, S. S., Gelb, D. E., ... Theodore, N. (2013). Guidelines for the management of acute cervical spine and spinal cord injuries: 2013 update. *Neurosurgery*, 60(Suppl 1), S82-S91.
- Wang, J., Su, B., Zhu, H., Chen, C., & Zhao, G. (2016). Protective effect of geraniol inhibits inflammatory response, oxidative stress and apoptosis in traumatic injury of the spinal cord through modulation of NF- κ B and p38 MAPK. *Experimental & Therapeutic Medicine*, 12, 3607.
- Wannapakhe, J., Arrayawichanon, P., Saengsuwan, J., & Amatachaya, S. (2015). Medical complications and falls in patients with spinal cord injury during the immediate phase after completing a rehabilitation program. *Journal of Spinal Cord Medicine*, 38(1), 84-90.
- Westgren, N., & Levi, R. (1998). Quality of life and traumatic spinal cord injury. *Archives of Physical Medicine and Rehabilitation*, 79, 1433-1439.
- Wie, M. B., Won, M. H., Lee, K. H., Shin, J. Y., Lee, J. C., Suh, H. W., ... Kim, Y. H. (1997). Eugenol protects neuronal cells from excitotoxic and oxidative injury in primary cortical cultures. *Neuroscience Letters*, 225, 93-96.
- Witt, A., Kumru, H., Opisso, E., & Vidal, J. (2018). Traumatic spinal cord injury due to human tower accident in Catalonia. *Spinal Cord Series and Cases*, 4, 1-4.
- Xarchas, K. C., & Bourandas, J. (2003). Injuries and diseases of the spine in the ancient times. *Spine*, 28(13), 1481-1484.
- Xiong, Y., Rabchevsky, A. G., & Hall, E. D. (2007). Role of peroxynitrite in secondary oxidative damage after spinal cord injury. *Journal of Neurochemistry*, 100, 639-649.
- Yakovlev, A. G., & Faden, A. I. (1994). Sequential expression of c-fos protooncogene, TNF-alpha, and dynorphin genes in spinal cord following experimental traumatic injury. *Molecular and Chemical Neuropathology*, 23(2-3), 179-190.
- Yoo, C. B., Han, K. T., Cho, K. S., Ha, J., Park, H. J., Nam, J. H., ... Lee, K. T. (2005). Eugenol isolated from the essential oil of *Eugenia caryophyllata* induces a reactive

oxygen species-mediated apoptosis in HL-60 human promyelocytic leukemia cells. *Cancer Letters*, 225, 41-52.

Young, R. R., & Woolsey, R. M. (1995). *Diagnosis and management of disorders of the spinal cord*. WB Saunders Company.

Zheng, G. Q., Kenney, P. M., & Lam, L. K. T. (1992). Sesquiterpenes from clove (*Eugenia caryophyllata*). *Journal of Natural Products*, 55, 999-1003.