

TC
KARADENİZ TEKNİK ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
NÖROŞİRÜRJİ ANABİLİM DALI

SPİNAL KORD İSKEMİ REPERFÜZYON YARALANMASI ÜZERİNE BİR
RAT MODELİNDE ESMOLOL' UN ETKİLERİNİN ARAŞTIRILMASI

Uzmanlık Tezi

Dr. Gürkan UZUN

Trabzon-2016

T.C.
KARADENİZ TEKNİK ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
NÖROŞİRÜRJİ ANABİLİM DALI

SPİNAL KORD İSKEMİ REPERFÜZYON YARALANMASI ÜZERİNE BİR
RAT MODELİNDE ESMOLOL' UN ETKİLERİNİN ARAŞTIRILMASI

Uzmanlık Tezi

Dr. Gürkan UZUN

Tez Danışmanı : Prof.Dr.Haydar USUL

Trabzon-2016

ÖNSÖZ

Uzmanlık eğitimim boyunca bana verdikleri desteklerinden ötürü Prof.Dr. Süleyman BAYKAL, Prof.Dr. Kayhan KUZEYLİ, Prof.Dr. Haydar USUL, Prof.Dr. Ertuğrul ÇAKIR, Doç.Dr.Erhan ARSLAN, Yrd.Dç.Dr.Gürkan GAZİOĞLU,Ydr.Dç.Dr.Uğur YAZAR ve Ydr.Dç.Dr. Ali Rıza GÜVERCİN hocalarıma, deney aşamasında vermiş olduğu destekten ötürü Dr. Mehmet Selim GEL, Dr. Mehmet AKTOKLU ve değerli mesai arkadaşlarıma ,dua ve emeklerini üzerimden hiç eksik etmeyen Babam (Rasim UZUN), Annem (Mukaddes UZUN), dedem (Mustafa YILDIRIM) ve kardeşlerim (Ayşen UZUN ÖZ ve GÜLŞEN UZUN KESKİN), eniştelерim, tüm beyin ve sinir cerrahisi servis ve ameliyathane personeline,

TEŞEKKÜR EDERİM...

Dr. Gürkan UZUN

İÇİNDEKİLER;

1-GİRİŞ

2-GENEL BİLGİLER

2-1-TARİHÇE

2-2-OMURİLİK ANATOMİSİ

2-3-OMURİLİK VASKÜLER ANATOMİSİ

2-4-OMURİLİK YARALANMASININ PATOFİZYOLOJİSİ

2-5-OMURİLİK YARALANMASININ TEDAVİSİ

2-6-ESMOLOL'ÜN FARMAKOLOJİSİ

3-MATERYAL VE METOD

4-BULGULAR

5-TARTIŞMA

6-SONUÇ

7-TÜRKÇE ÖZET

8-İNGİLİZCE ÖZET

9-KAYNAKLAR

1. GİRİŞ

Spinal kord yaralanması (SKY); fiziksel, psikolojik ve sosyal fonksiyon bozukluklarına neden olabilen yıkıcı bir hastalık olarak tanımlanmaktadır (1). Spinal kord yaralanmasını takiben gelişen ağrı, hayat boyu devam edebilen, baş edilmesi en zor klinik durum olarak tanımlanır. Spinal kord yaralanması sonrası yaşanan travmaya ağrının da eklenmesiyle motivasyonlarını kaybeden hastalar rehabilitasyona uyum sağlamakta güçlük çekmekte ve günlük yaşam aktiviteleri ve uyku düzenleri olumsuz yönde etkilenmekte, yaşam kaliteleri belirgin olarak azalmaktadır (2-5).

Akut travmatik omurilik hasarlanmasının dünyadaki yıllık görülme olasılığı yaklaşık milyonda 15-40 olarak bildirilmiştir(6). 2002 verilerine göre Kuzey Amerika’da her yıl yaklaşık ortalama 10000 yeni olgu, 2004 verilerine göre İngiltere’de yıllık 700 yeni akut omurilik yaralanma olgusu bildirilmektedir. Türkiye’de ise yıllık ortalama 1600-2000 ciddi akut omurilik yaralanması bildirilmektedir(7).

Spinal kord hasar (SKH)’nın başlıca 3 nedeni motorlu taşıt kazaları, ateşli silah yaralanmaları ve düşmelerdir (8). SKH’nın en önemli nedenleri olarak düşmeler (%43) ve otomobil kazaları(%41) tanımlanırken, bunları takiben bir nesnenin çarpması(%7), ateşli silah yaralanması (%5) ve bıçak yaralanması (%2) olarak saptanmıştır(9). Erkek kadın oranları 4/1 dir.(10). ABD’de % 40 motorlu taşıt kazası, % 25 şiddet, %20 düşme, % 5-10 spor kazası görülmektedir. Avrupa’da spor kazası oranı daha yüksek, şiddet oranı ise daha azdır. Yüksek servikal lezyonlar tetraplejiye neden olurken, daha aşağı lezyonlar paraplejiye neden olurlar. Tetrapleji ve parapleji yaralanan vakaların yarısında saptanmıştır (11).

Spinal kord yaralanması sonrası hayatta kalanların yarısından fazlası normal yaşantısına geri dönememektedirler. Bu ümit kırıcı prognoz sonuçları sekonder yaralanma mekanizmasının çok iyi anlaşılabilmesine bağlanmaktadır. Spinal kord travmalı hastaların yaklaşık yarısı total yaralanmaya sahiptir. Lezyon altında istemli motor ya da duysal

fonksiyon korunmamıştır. Spinal kord travmalarının yaklaşık 2/3 ü servikal bölgededir (12). Günümüzde total lezyonlu olgularda, metilprednizolon dışında nörolojik fonksiyonu düzeltebilecek etkili tedavi bulunmamaktadır. Her bir total kord yaralanması topluma ortalama tedavi masrafları ve kişisel iş gücü kaybı nedeniyle yaşam boyu 1,5 milyon dolara mal olmaktadır (12). Bu nedenle spinal kord yaralanmasında etkin tedavi yöntemlerinin bulunması toplumda işgücü kaybının engellenmesi yönünden fayda sağlayacaktır.(12)

Omurilik yaralanmasından sonra omuriliği hasara uğratan başlıca iki mekanizma bulunmaktadır (12):

1. Primer(mekanik) yaralanma
2. Sekonder yaralanma

Akut spinal kord yaralanması sonrası nörolojik hasar primer(mekanik) yaralanma ile olduğu kadar ikincil doku hasarına yol açan hücre ölümü aktivasyon kaskatlarından da kaynaklanmaktadır. Eş zamanlı mekanik doku tahribatından kaynaklanan primer yaralanma nekrotik hücre ölümü ile sonuçlanır. Sekonder yaralanma ise, oluşan primer yaralanmanın başlattığı ve bunun sonucu saatler içinde, metabolik ve biokimyasal nedenlerle oluşan hasardır (12, 13, 14). Sekonder yaralanma ile tetiklenen bir olaylar kaskadı, endojen hücre ölümü yollarının aktivasyonunun eseridir. Sekonder yaralanmanın ortaya çıkmasındaki en önemli etkenlerden biri iskemiye bağlı enerji yetersizliğidir. İskemi, dokulara yeterli glukoz ve oksijen sağlanamamasına, dolaylı olarakta enerji yetersizliği ve ATP depolarında azalmaya neden olmakta. Bu nedenle sistem anaerobik solunuma geçer. İskemi ve takip eden anaerobik solunum pek çok patolojik sürecin tetiklenmesine yol açarak spinal şok ta, omurilik vasküler yatağında otoregülasyonun bozulması ve perfüzyon basıncının düşmesi ile dokulara gereksinim duyduğu kadar metabolit ve oksijen ulaşmasını engelleyen nedenlerden biridir (12, 13, 14). Fehlings ve Tator (75), posttravmatik iskeminin sekonder yaralanmanın merkezini oluşturduğunu ve tedavi edilebilir ve geri dönüşümlü olduğunu savunmaktadırlar. Tator ve arkadaşları (12), posttravmatik omurilik kan akımını artıran; kan transfüzyonu, dopamin, adrenalin ve nimodipin kombinasyonu, nimodipin ve dekstran kombinasyonunun aksonal fonksiyonları düzelttiğini gözlemlemişler. Yüksek doz steroidler spinal kord yaralanması tedavisinde birçok sekonder yaralanma mediyatörlerini hedef alarak yaygın olarak kullanılmaktadır. Fakat sonuçlar yüz güldürücü değildir (15, 16). Sekonder yaralanma

konsepti ilk defa 1911'de Allen tarafından ortaya atılmıştır (13, 12, 17). Allen (17), köpeklerde myelotominin ve posttravmatik hematomyelinin çıkarılmasının nörolojik fonksiyonlarda düzelme sağladığını deneysel olarak gösterilmiştir. Allen (17), teorisinde spinal korda kord hasarlandıktan sonra var olan hemorajik nekrotik materyalde zararlı bir ajanın varlığından bahsetmiş ve bunu biyokimyasal faktör olarak adlandırmıştır. Bu posttravmatik otodestruksiyonun ilk deneysel kanıtıdır (13, 12). Nöronal yaralanmada deneysel ve klinik araştırmaların büyük kısmı sekonder yaralanmayı önlemek ya da azaltmaya yöneliktir. Eksitotoksisite oksidatif hasar, iskemi, sekonder yaralanma kaskadının içerikleridir. Sekonder yaralanmada yer alan mekanizma ve faktörler; artmış glutamat seviyesi, nitrik oksidin Ca'a bağlı üretimi, hücrel membranlara serbest radikal hasarı ve lipid peroksidasyonudur (13). Bir çok çalışma intraselüler Ca akışı için ana rotanın NMDA reseptörleri olduğunu göstermiştir. NMDA antagonistlerinin bir çok spinal kord yaralanması tedavi modelinde etkili olduğu gösterilmiştir. Fakat deneysel spinal kord yaralanması patofizyolojisinin evriminde son çalışmalar nonNMDA tip glutamat reseptörleri olan AMPA (alfa-amino-3-hidroksi-5-metil-4-izoksazol propiyonik asit) ve kainatın rolü olduğunu desteklemektedir (18, 19). Akut deneysel spinal kord yaralanmasının erken fazında (30-60 dakika) endojen protektif enzim SOD spesifik bir nonNMDA antagonisti olan 2,3 dihidroksi-6-nitro-7-sulfamoyl-benzo-quinoxaline (NBQX) ve kompetitif NMDA antagonisti 3-(2-karboksipiperazin-4-yl) propil-1-fosforik asit (CPP)'in lipid peroksidasyonuna karşı olan etkileri de ortaya çıkarılmıştır (19). MgSO₄ kontüzyon yaralanmasından sonra nöroprotektif özellik göstermiştir. NMDA reseptör blokajı ile nöral yapılarda glutamat toksisitesini önler. Magnezyum eksikliği endotel hücrelerinde serbest radikal kaynaklı intraselüler oksidasyon ve sitotoksisiteye neden olmaktadır (20). NO'nin en küçük endojen biyolojik mediyatörlerden biri olduğu ve diğer dokularda olduğu gibi santral sinir sisteminde de bir takım fizyolojik ve patolojik olaylar içinde yer aldığı bilinmektedir. Nonspesifik NOS inhibitörü olan L-NAME enjeksiyonları sıçanda spinal kord yaralanması sonrası motor kayıpları azaltmış ve görece spesifik iNOS inhibitörü olan aminoguanidin uzun dönem fonksiyonel sonuçları iyileştirip ve pottravmatik kavitenin volümünü azaltmıştır (20). Spinal kord yaralanmasının erken dönemlerinde NOS inhibisyonunun nörolojik fonksiyonun iyileştirilmesi için ve kronik dönemde histopatolojik değişimlerin düzeltilmesi için faydalı etkileri vardır (21). Apoptotik hücre ölümü indüklenebilir hücreler tarafından spesifik indükleyici bir uyarana aktif olarak regüle fizyolojik ya da programlanmış hücre ölümüdür (22, 23). Akut spinal

kord yaralanmasını takiben apoptotik hücre ölümü bilgisi nöronal hücre ölümünü sınırlamak ve nörolojik fonksiyonu iyileştirmek için yeni ek stratejiler sağlayabilir. Bir çok antiapoptotik ajan spinal kord yaralanma bölgesinde nöral doku ölümünü sınırlar (23). Bcl 2 onkogeninin akut spinal kord yaralanması sonrasında histolojik sağ kalımı artırdığı gösterilmiştir. Bcl 2 radikal jenerasyonunu, radikal düzenlenmesini sınırlayan antioksidan yolağı regüle ederek apoptotik hücre ölümünü inhibe eder görünmektedir (23). PARG (Poly (ADP-Ribose) Glycohydrolase) inhibitörlerinin deneysel spinal kord yaralanmasını belirgin azalttığı gösterilmiştir. PARG aktivasyonu spinal kord yaralanmasında histolojikve motor hasar, nötrofil infiltrasyonu, İL-1 beta, TNF-alfa artmış apoptoz, BCL-2 down regülasyonu ile karakterize major bir rol oynar. PARG geni tahribatı ve enzimatik inhibisyonu yukarıdaki bulguları tersine çevirir (24). Klinik gözlemler spinal kord lezyonunun sekonder yaralanma ile büyüdüğünü gösterir. Altta yatan moleküler ve hücresel mekanizma tam olarak anlaşılamamıştır. Mevcut kanıtlar serbest oksijen radikal oluşumu ve membran lipidlerinin peroksidasyonunun rol oynadığını göstermektedir (25, 26). Deneysel olarak lipid peroksidasyon seviyesini belirleyerek bazı terapötik yaklaşımların etkinliği değerlendirilmiştir (27, 28). Peroksidasyon, lipid peroksidasyon ürünlerinden olan malondialdehid (MAD) in dokudaki miktarı ölçülerek değerlendirilmiştir (29). Peroksidasyon artışı hücresel tahribatı değerlendirmede değerli bir parametredir. Yaralı spinal kord soğutmak lipid peroksidasyonunu azaltarak sekonder hasara karşı etkili bir yöntem olmuştur. Doku asidozu ve oksijen metabolit oranını azaltarak hipotermi, serbest radikallerin üretimi ve lipid peroksidasyonunda kısmen de olsa rol oynar (29). Yaşlanma önüne geçilemez biyolojik bir süreçtir. Fonksiyon ve strese karşı direnç kaybıyla seyreder. Oksidatif stres aerobik hücrelerde yaşa bağlı değişikliklerin en önemli sebeplerinden biri kabul edilen oksijen metabolizmasının önlenemez bir sonucudur (30). Yaşlı ve genç sıçanlarla yapılan spinal kord yaralanması deneylerinde, genç spinal kord yaralanması yapılmış sıçanlarda 15 gün sonra mortalite % 20 iken yaşlı sıçanlarda yaşlanmanın etkisi spinal kord yaralanması kaynaklı hasarı artırmış, izlem sonunda % 50 mortalite saptanmıştır (31). Yaşlanmanın spinal kord yaralanması patofizyolojisi üzerinde belirgin etkisi vardır. Yaşlı sıçanlarda down modülasyon aktivitesinin azalması kalıcı nötrofil infiltrasyonu ile sonuçlanır. Yaşlılarda antioksidatif defans mekanizmasının etkinliği azalmıştır (32). Metilprednizolonun spinal kord yaralanmasında radikal kurtarıcı, anti lipid peroksidasyon ve nöroprotektif etkilerinden dolayı yararlı olduğu gösterilmiştir (33). Metilprednizolon sentetik bir glukokortikoid ilaçtır ve uzun zamandır beyin ödemi ve

kord yaralanmasında kullanılmaktadır (34). Hafiften orta dereceye hipotermimin sağladığı nöroproteksiyon mekanizması tam olarak anlaşılamamıştır. Hipotermimin nöroprotektif etkisinin başlangıçta serebral metabolizmada belirgin düşüş sağlaması sonucu olduğuna inanılırdı. Fakat hipotermimin nöroprotektif etkisi sadece metabolik depresyon ile açıklanamaz (35, 36). Hipotermimin diğer potansiyel nöroprotektif mekanizmaları (35);

1. Serbest radikal üretiminin azaltılması,
2. Beyin ödeminin azaltılması,
3. İntraselüler kalsiyum konsantrasyonunu azaltması,
4. Artmış GABA salınımı ve glutamat salınımının engellenmesidir.

Spinal kordu soğutmak için kullanılan sistemik soğutma metodları soğuk intravenöz sıvı infüzyonları ve eksternal soğutma araçları uygulanmasıdır, lokal soğutma ise epidural yada intratekal kataterler yolu ile soğuk salin infüzyonu ile olur. Fakat spinal kord yaralanmalı hastada hipotermimin klinik uygulaması sıkıntılıdır, çünkü hipotansiyonun giderek artması, bradikardi ve enfeksiyon gibi komplikasyonları mevcuttur. Spinal kord yaralanmasında hipotermi güvenli ve uygulanabilir hale gelmedikçe nöroproteksiyonda kullanımı tavsiye edilemez (35, 36)

Esmolol hidroklorür; etkisi hızlı başlayan ve çok kısa süreli olan, beta-1 selektif (kardiyoselektif) adrenerjik reseptör blokeridir. Terapötik dozlarda anlamlı intrinsik sempatomimetik veya membran stabilize edici aktivitesi yoktur. İntravenöz infüzyondan sonraki eliminasyon yarı-ömrü yaklaşık 9 dakika olan esmolol hidroklorür esas olarak kalp kasında bulunan beta-1 reseptörleri inhibe eder, ancak bu selektif etki mutlak değildir ve yüksek dozlarda bronş ve damar kaslarında bulunan beta-2 reseptörlerini de inhibe etmeye başlar.

Adreneseptör antagonistleri ile oluşan nöron korumadafarklı mekanizmalar rol oynar. Sıçanlarda beta 2 reseptörlerinaktivasyonunun kanda glutamat seviyesinin homeostazındaönemli rol oynadığı gösterilmiştir (37).

Beyin iskemisinde noroprotektif etki oluşturmaları sonucu aynı etkiyi spinal kordda oluşup oluşturmadağı da araştırılmıştır(36).Sıçanlarda spinal kord iskemisinden 30 dk. once başlayarak salin, esmolol (200 µg/kg/dk) ve landiolol (50 µg/kg/dk) reperfuzyon suresince infuze edilmiştir. Spinal kord iskemisi intraaortik balon okluzyonu ile birlikte 10 dk. süre

ile proksimal arter hipotansiyonu ile sağlanmıştır. Esmolol ve landiolol gruplarında motor defisit indeks skorları salin grubuna gore daha duşuk saptanmıştır (36).

Bu çalışmada esmololun ratlarda spinal kord yaralanmasında nöroprotektif etkisini araştırmak amacıyla yapılmıştır.



2.GENEL BİLGİLER

2.1. Tarihçe

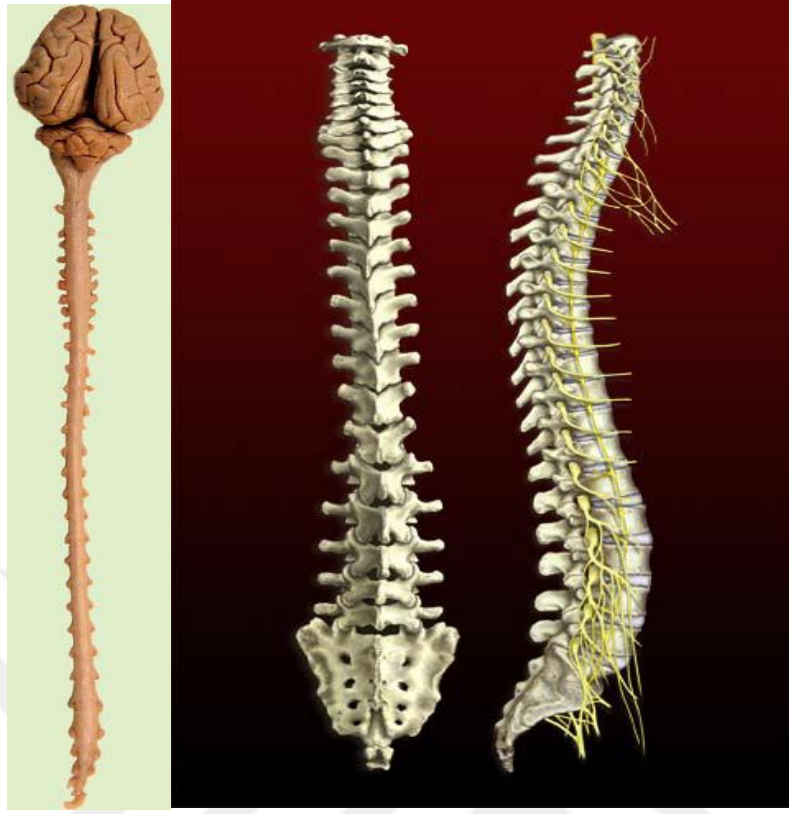
Spinal kord yaralanması yüzyıllardır bilinen patolojik bir süreçtir. Spinal kord yaralanması ile ilgili bilinen ilk yazılı eser 4630 yıllık Edwin Smith Papirüsü'dür (M.Ö:500) (39,40). İmhotep (M.Ö. 2686-2613), bu papirüsde sözü edilen ilk cerrahlardandır. İmhotep, bazıları omurga ile ilgili 48 kemiksel lezyonu anlatarak, ligaman hasarını, vertebral subluksasyon ve dislokasyonu tanımlamış, üst ve alt servikal vertebra yaralanmalarında kuadripleji ve parapleji olacağını belirtmektedir (40). Mevcut kayıtlar M.Ö. 400 yıllarında Hipokrat'ın bal, eşek sütü ve beyaz şaraptan oluşan yüksek hacimli sıvı tedavisi önerdiğini göstermektedir. Hipokrat kırık ve dislokasyonları redükte etmek için kendine özgü bir traksiyon cihazı geliştirmiştir ve paraplejiyi tarif etmiştir. M.Ö. 150 yıllarında Galen, gladyatörlerin resmi hekimi olduğu için birçok anatomik ve nörofizyolojik çalışma yapma imkanı bulmuş ve spinal korda uzunlamasına yapılan kesilerin fonksiyon değişikliği yapmazken, enine kesilerin fonksiyon kaybına neden olduğunu göstermiştir (41). 7. yüzyılda Aegina'lı Paulus omuriliğe bası yapan kırıkların tedavisinde ilk defa laminektomi yapan hekimdir (40).

Vertebral kolon ve spinal kord yaralanmaları tarih boyunca ilgi çekici bir konu olmakla birlikte, ilk fizyopatolojik çalışma ancak 1890 yılında Schamus tarafından yapılabilmektedir (42). Schamus, tahtalardan hazırladığı bir düzeneği kullanarak tavşanların sırtına travma uygulamış; travmadan sonra spinal kord içinde dejenerasyon ve kavitasyonların oluştuğunu gözlemiştir (42). 1897'de Lundberg (42), kobay kordunda kontüzyonu takiben anterolateral beyaz cevher dejenerasyonunun geliştiğini bildirmiştir. 19. yüzyılda spinal kord yaralanmasının mekanizmaları hakkında modern temeller atılmaya başlanmış ve takiben tedavi metodları geliştirilmeye başlanmıştır. Bu dönemde, insan spinal kord zedelenmelerini taklit eden deneysel akut spinal kord travma modelleri geliştirilmiştir. 1911 yılında, Alfred Reginald Allen tarafından hala daha en çok kullanılan modellerden birisi olan ağırlık düşürme metodu geliştirilmiştir (43). Bu model duramateri açılmamış spinal kord üzerine değişik ağırlıkların düşürülmesi ve takiben, ağırlıkların hemen uzaklaştırılmasını temel alan çarpma modeline dayanmaktadır. Allen köpeklerde

torasik laminektomi yaptıktan sonra, hayvanların durasının yüzeyine dik açıyla bir tüp yerleştirmiş, bu tüp aracılığı ile spinal kordun üzerine farklı miktarlarda ağırlıklar düşürmüş, böylece farklı şiddette travmalar oluşturmuştur. Ağırlık düşürme modeli olarak bilinen bu modelde travmanın şiddeti, ağırlık ile yüksekliğin çarpımı; şiddetin değeri ise gr-cm'dir. Allen, köpekte 345 gr-cm şiddetindeki travmanın orta şiddette yaralanmaya, 420 gr-cm'nin spastik parapareziye, 450 gr-cm'nin ise kalıcı paraplejiye yol açtığını tespit etmiştir (44). Bugüne kadar birçok araştırmacı tarafından kullanılan, halen de yaygın olarak kullanılmakta olan bu modelin en büyük dezavantajı, posterior kord kompresyonu oluşturmastır. Oysa insanlarda anterior kord kompresyonu yaygın olmaktadır. Buna karşın bu model, insanlardaki spinal kord yaralanmasının biyomekaniğini çok iyi taklit etmektedir. Bu durum özellikle lezyonun gross histolojik görünümünde çok belirgindir (39,42,45,46). Allen'in ağırlık düşürme modelinden başka birçok deneysel spinal kord travma modeli tanımlanmıştır(47). Bunlardan travmatik yaralanma modelleri (özellikle akut kinetik kompresyon, akut statik kompresyon ve çarpma) kullanılmaktadır. Kinetik kompresyon 1 saniyeden daha kısa bir sürede, statik kompresyon ise 1 saniyeden daha uzun bir sürede gerçekleştirilen spinal kord kompresyonudur. Tamamen farklı bir model olan fotokimyasal modelde ise, spinal kord vasküler endotelinde fotokimyasal hasar oluşturmaktadır. Buna bağlı olarak sırasıyla tromboz, iskemi ve vazojenik ödem meydana gelir. Bu modelin en önemli avantajı laminektomi gerektirmemesidir (39,47).

2.2. Omurilik Anatomisi

Omurilik; vertebral kanalın 2/3 üst kısmını kaplayan, santral sinir sisteminin bir parçasıdır. Uzunluğu erkeklerde ortalama 45 cm, kadınlarda ise ortalama 42-43 cm iken ağırlığı ise yaklaşık olarak 30 gr'dır (**Şekil 1a ve 1b**) (48).

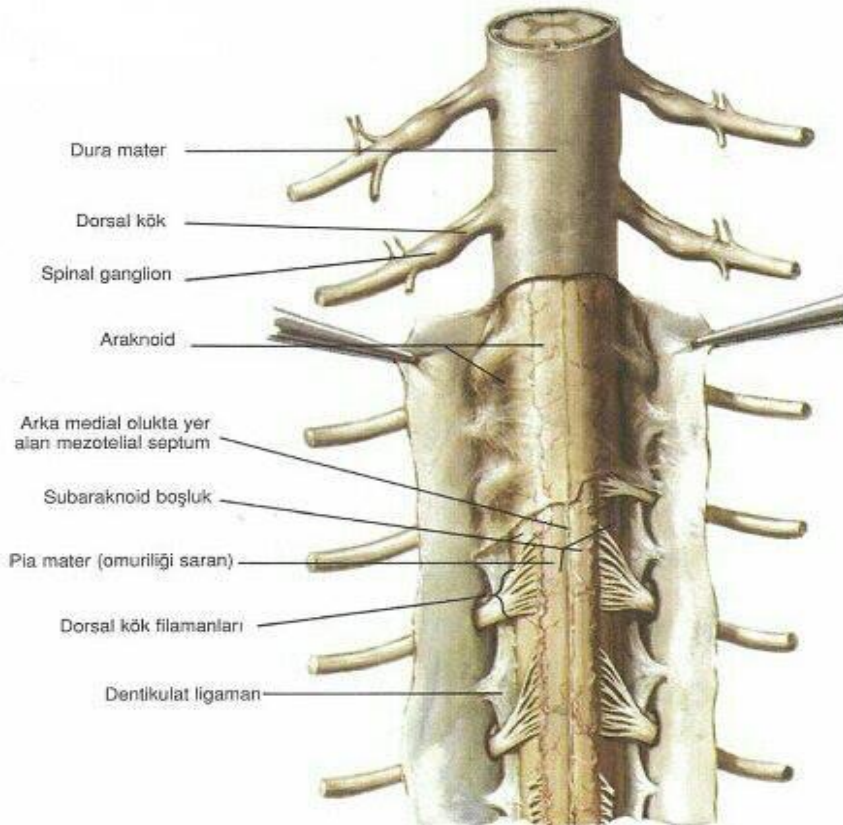


Şekil 1. Serebral ,serebellar ve omurilik dokusu bütün olarak gösterilmektedir. (İnteractive atlas of human anatomy, F.Netter MD)

Omurilik; medulla oblongatanın uzantısı olup Atlas'ın üst kenarından başlayarak, L1 vertebra alt sınırı veya L2 vertebra üst sınırına kadar uzanmaktadır. Beyin ile bütünlüğü olup conus medullaris olarak sonlanmaktadır. Conus medullaris daha sonra filum terminale olarak coccyx'in ilk kısmına kadar uzanır (48). Fetal yaşamın 3.ayına kadar medulla spinalis'in uzunluğu vertebral kolonun uzunluğu kadarken, vertebralar medulla spinalisten daha hızlı uzadığı için 5.ayın sonunda omurilik sakrumun tabanında kalır ve doğum sırasında ise yaklaşık L3 seviyesinde bulunur. Omurilik, silindire benzer şekilde olup ön-arka yönde hafifçe basık ve yassı şeklindedir .Omurilik tam olarak silindirik bir yapıya sahip değildir, arka kısmı hafifçe düzdür. Üst servikal ve alt lomber bölgelerde iki yerde genişlemiş kısmı vardır . Servikal bölgedeki genişleme üst ekstremitelere giden büyük sinirlerin buraya bağlanması nedeniyle daha belirgindir. C3'ten T2'ye kadar uzanım gösterir ve maksimum çevre uzunluğu, C6 sinir çifti seviyesinde yaklaşık 38 mmdir. Lomber genişleme; alt ekstremitelere giden sinirleri vermekte olup T9 seviyesinden başlar,

maksimum çevresi yaklaşık 33 mmdir ve son torasik vertebra seviyesinin altından, hızlıca conus medullaris'e doğru ilerlemiştir (48).

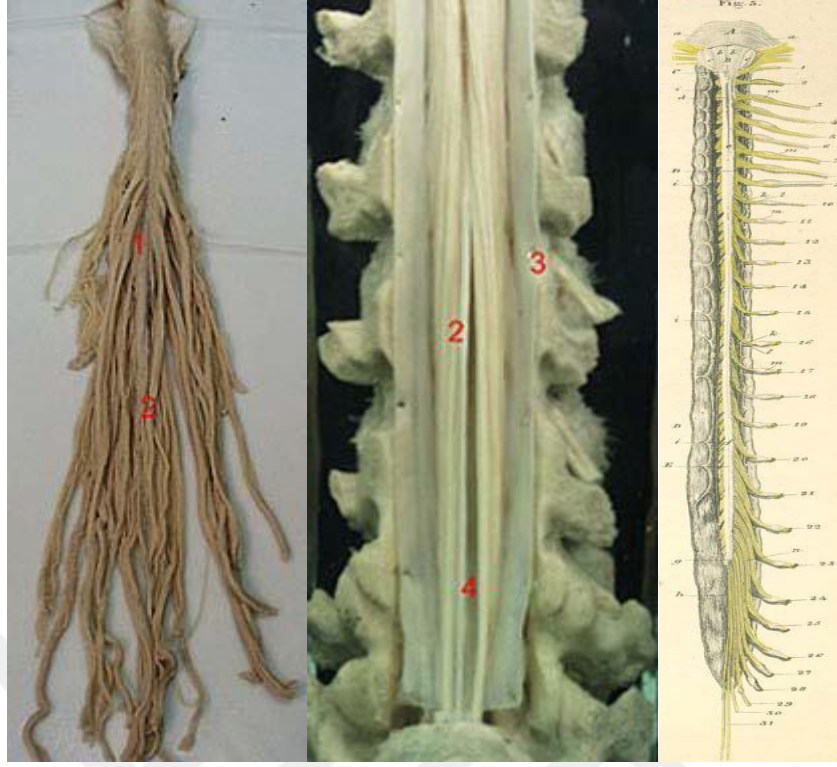
Omurilik, koruyucu zarlarla örtülüdür. Bu zarlardan en dışta duramater, içte araknoidmater ve en içte ise piamater bulunmaktadır (48). Dura fibröz bir zar olup, S2'nin alt sınırı seviyesinde, omuriliğin sonlandığı yerin aşağısındaki cul-de-sac noktasında, sonlanır. Dura, spinal kanalın duvarından gevşek yağ dokusu ve venöz plexuslar içeren epidural kavite yoluyla ayrılmaktadır. Duramater ile araknoid arasında potansiyel bir subdural boşluk bulunmaktadır ve burada son derece sıg, lenfe benzer bir sıvı bulunmaktadır (49). Araknoid; ince, transparan bir zar olup, araknoid ve pia zarlarını, biraz daha geniş olan ve BOS içeren subaraknoid boşluk ayırır. Piamater, medulla spinalise yapışarak içine doğru ince septalar gönderir. Dar bir bant olan ligamentum dentikulatum, lateral yüzeyler boyunca uzanarak noktasal bir kaç uzantı ile duranın iç kısmına tutunmaktadır. Omurilik, duraya bu bağlar sayesinde bağlanır (şekil 2) (48).



Şekil 2. Dura ve araknoid zarlar, subaraknoid aralık, piamater, arka köklerin omurilikten çıkışı, ve ligamentum dentikulatum gösterilmiştir. (Interactive atlas of human anatomy, F.Netter MD) (47).

Omurilikten 31 çift sinir çıkmaktadır, her birinin arka/dorsal / posterior ve ön/ventral / anterior kökleri vardır. Kökler birçok sinir lif demeti içerir ve tutunma noktaları omuriliğin kenarından biraz daha ileriye kadar uzanır. Her dorsal spinal sinir kökünün üzerinde oval bir genişleme olan spinal (duysal) ganglion bulunmaktadır (49). Omurilik sinir çiftleri şu şekilde gruplandırılır: 8 servikal, 12 torasik, 5 lumbal, 5 sakral, 1 koksigeal. Tanımlama açısından omurilik servikal, torakal, lumbal ve sakral olmak üzere bölgelere ayrılmıştır. Sinir çiftlerinin bağlanma noktalarının uzunluğu bölgelere göre farklılık göstermişse de yaklaşık olarak spinal segment uzunlukları şöyledir; servikal bölgede 13 mm, mid-torasik bölgede 26 mm, lumbal ve sakral bölgelerde ise yaklaşık 15 mm. Erişkinlerde, üst servikal bölge hariç, omurilik segmentleri karşılıkları olan omurdan değişik derecede daha yukarıda yer alır. (49). Omurilik ve vertebral kolon gelişimindeki rölatif eşitsizliğin bir sonucu olarak embriyoda intervertebral foramenlere transvers olarak ulaşan sinir kökleri, yukarıdan aşağıya doğru gittikçe oblikleşerek lumbal ve sakral seviyelerde çıkış noktalarında neredeyse vertikal hale gelmişlerdir. Omuriliğe tutunduklarında oluşturdukları görüntü Cauda Equina olarak adlandırılır(48)

Filum terminale; conus medullarisin tepesinden aşağı doğru uzanan, yaklaşık 20 cm uzunluğunda ince bir filamenttir. Üst ve alt kısım olmak üzere ikiye ayrılır. Üst kısım (filum terminale internum) yaklaşık 15 cm uzunluğundadır ve S2 nin alt sınırına kadar uzanır. Duranın tubuler kılıfının içindedir, cauda equina liflerince çevrelenmiştir ve mavi-beyaz rengiyle kolaylıkla fark edilir. Alt kısım (filum terminale externum) dura matere yapışıktır. Tubuler kılıfın tepesinden başlar ve coccyx'in ilk segmentinin arkasına tutunur. Filum terminale fibröz doku içerir ve üstte pia mater ile devam etmektedir. Dış yüzeyine yapışmış olan birkaç sinir lifi belki de coccyxin rudimenter 2. ve 3. sinirleri olabilir. Ayrıca omuriliğin santral kanalı içine doğru 5- 6 cm ilerler(3a-c) (48).



Şekil 3. Omuriliğin sonlandığı kısım (1) ,Filum terminale interna (2), dura (3), subaraknoid aralık (4) ve santral sinir sisteminin bir bütünlük içerisinde medulla spinalis ile devamlılığı

Medulla Spinalisin İç Yapısı

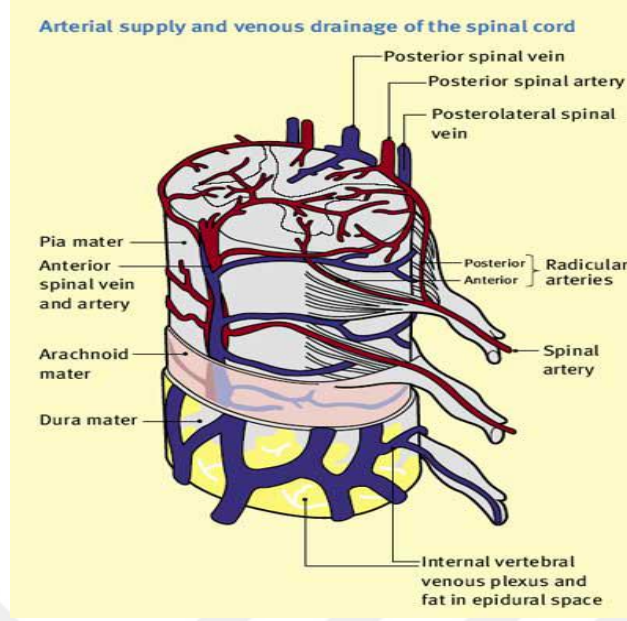
Omurilik; transvers bir kesit alınarak incelendiğinde, omuriliğin gri ve beyaz olmak üzere farklı iki yapıdan oluştuğu görülmektedir. Omurilik; bir dış lif katmanı olan beyaz cevher ile sarılmış nöropil bir nüve olan gri cevherden yapılmıştır. Gri cevher; bir kaç çeşit hücre topluluğundan oluşmaktadır. Spinal nöronların hücre gövdeleri ve dendritleri ile bunlardan çıkan veya bunların üzerinde sonlanan aksonlar ve akson sonlanmalarından kuruludurlar (49). Beyaz cevher (substantia alba), süngerimsi bir nöroglia ağının içine gömülmüş olan longitudinal lif traktlarının aksonlarından oluşmaktadır (49). Merkezi sinir sisteminin diğer bölgelerinde olduğu gibi, medulla spinalisin beyaz cevheri; sinir lifleri, nöroglia ve kan damarlarından oluşmuştur (50). Gri maddeyi çevreler ve myelinli sinir liflerinin yüksek oranda bulunması nedeni ile beyaz olarak görülür (50). Gri madde (substantia grisea centralis); heriki yarısı hilal şeklinde olan ve laterale yönelen konkavite ve gri komissur ile bütün olarak "H" şeklinde olan yapıdır. Koronal düzlemde canalis

santralisden geçtiği düşünölen hayali bir çizgi, her iki hilal görünümünü; anterior(ventral), posterior (dorsal) kolonlar olmak üzere bölömlere ayırır.(48)

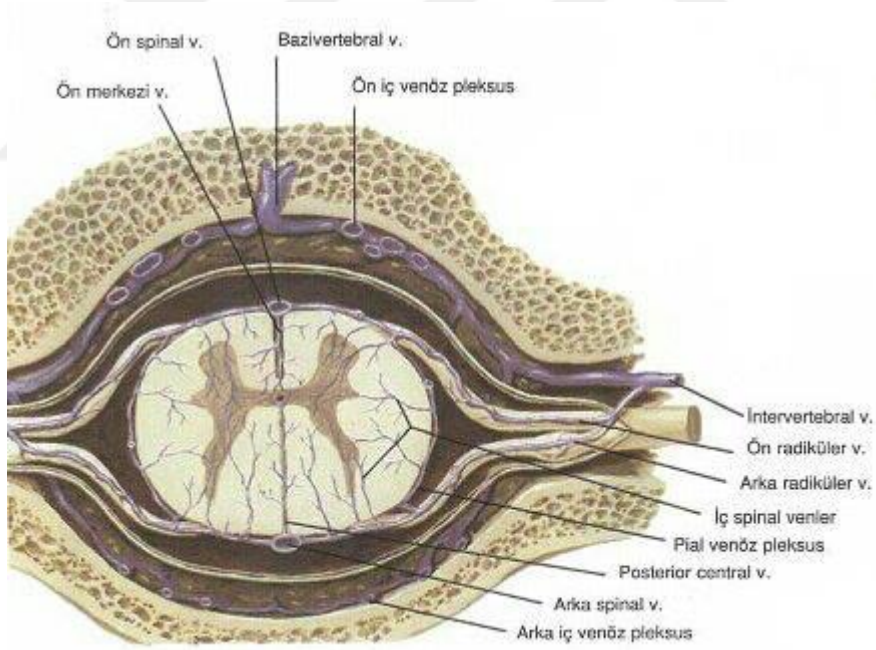
Beyaz cevher; funikulus anterior, lateralis ve posterior olmak üzere 3 bölümde incelenebilirler. Funikuluslar inen ve çıkan yollar tarafından oluşturulmuştur. Bu yollara fasikulus veya traktus adı verilir. Funikulus anterior ve lateraliste inen (piramidal veya efferent) ve çıkan (afferent) yollar bulunur. Funiculus posteriorda ise yalnız çıkan yollar yer alır.(48) Funiculus anterior; bilateral orta hat ile ön sinir kökünün çıkış yeri arasında; funiculus lateralis; ön sinir kökünün çıkış yeriyle arka sinir kökünün giriş yeri arasında; funiculus posterior, arka sinir kökünün giriş yeri ile orta hat arasında yer almaktadır (50)

2.3. Omuriliğın Vasküler Yapısı

Omurilik vertebral arterin dalları olan anterior spinal arter, posterior spinal arterler ve her segmentten intervertebral foramenden giren radiköler arterlerden beslenmektedir. Anterior spinal arter, fissura mediana anterior boyunca konus medullarise kadar iner ve kauda ekuina ve filum terminalede dağılan ince dallara ayrılır (51). Posterior spinal arterler, posterolateral sulkuslar boyunca iki taraflı aşağıya inerler ve radiköler arterlerin posterior dalları ile anastomoz yaparlar. Radiköler arterler: vertebral, inferior tiroidal, asendan servikal, interkostal, iliolumbalis ve sakral arterlerden çıkan ve her intervertebral foramenden giren segmental arterlerdir İntumesentia lumbalisi besleyen anterior radiköler arter, Adamakiewicz arteri (A. Radikölaris Manga) adını alır. Adamkiewicz % 80 sol interkostal lomber arterden orjin alıp T9-L2 sinir köklerine kadar ulaşır (51). Venler omurilikte arterlere eşlik eder ve arter dallarıyla aynı ismi alır. Longitudinal venler üst uçta internal juguler ven ve vertebral ven yoluyla vana cava superiora dökölür. Her segmentten çıkan intervertebral venler hem internal vertebral venöz pleksüs hem de foramenden kanal dışına çıkarak sakral, lomber, interkostal ve servikal venlere ve bu yolla inferior vena kavaya dökölür(Şekil 4 ve Şekil 5) (51).



Şekil-4: Omuriliğin arterleri ve venleri



Şekil 5: Omuriliğin venleri görünüm

2.4. Omurilik Yaralanmasının Patofizyolojisi

Fizyopatoloji

1-Sistemik Değişiklikler: Omurilikteki patolojik değişikliklere fizyolojik bozukluklar da eşlik edebilmektedir. Yaralanmadan sonraki 2 saat içinde omurilik kan akımında önemli düşme meydana gelir. Başlangıçta beyaz cevherde kan akımı hafifçe daha yüksektir. Ciddi vasküler konjesyon gelişebilir ve bu omurilikte ödeme neden olur. İnterstisyel basınç artar ve omurilik perfüzyonu daha da azalır, oksijen basıncı düşer, karbondioksit basıncı yükselir. Vasküler oto reaktivite kaybolmakta hipoksi, iskemi ve enfarkt gelişebilmektedir (52, 53).

2-Biyokimyasal Değişiklikler: Omurilik yaralanmalarında birçok biyokimyasal mekanizmaların rol oynadığı bildirilmiştir. Bu olayların en önemlisi yaralanmadan sonra omurilikte norepinefrinin artmasıdır. Norepinefrin hasarlı omurilikteki lezyon düzeyinde kan akımının azalmasından doğrudan sorumlu tutulmuştur (10). Na^+ , K^+ ve Ca^{++} gibi iyonların yer değiştirmesi, lizozomal ve fosfolipaz aktivasyonu, prostoglandin, tromboksan ve eksitator aminoasit gibi nörotoksik maddeler, opiat reseptör aktivasyonu, lipid peroksidasyonu gibi birçok biyokimyasal olay bu nokta üzerine odaklanmıştır. Yaralanmadan sonraki ilk 30 dakika içinde birincil nöronal hasarı başlamaktadır. Elektrolit konsantrasyonundaki değişiklikler lezyon düzeyinde iletimin durmasına yol açmakta ve hücre içinde Na^+ , hücre dışında ise K^+ konsantrasyonunun artmasının aksonal iletimi durdurduğu gösterilmiştir. Kalsiyum hem Na^+ hem de K^+ akımında önemli rol oynar. Normalde hücre dışı Ca^{++} konsantrasyonunun hücre içinden 1000 kat daha fazla olduğu saptanmıştır. Yaralanmadan sonra ise Ca^{++} pompasının bozulmasından veya hasarlı kalsiyum kanallarından sızma sonucu fazla miktarda Ca^{++} hücre içine girerek fosfolipaz, proteaz ve fosfatazları aktive ederek fosfolipazlar membranın yapısını bozarak yağ asitleri ve arakidonik asidi serbestleştirir. Siklooksijenaz ve lipooksijenazlar arakidonik asidi, prostoglandinlere ve lökotrienlere çevirir. Ca^{++} ile aktive olan fosfatazlar, nitrik oksid sentaz gibi enzimleri aktive ederler. Sonuç olarak Ca^{++} iyonları birçok enzimin salınmasına, metabolizma ve taşınmasına neden olarak hücre fonksiyonunu bozar. Hücreye giren Ca^{++} mitokondrideki elektron transportunu da etkileyerek serbest radikalleri açığa çıkarır. Serbest radikaller ile diğer vazojenik ve inflamatuvar maddeler kan akımını azaltarak hasarın ilerlemesine neden olur (54, 55, 56).

tromboza bağlı iskemik alanlar oluştuğunu bildirmiştir(54). Omurilik kan akım (OKA) ölçümlerinde ciddi oranda azalma saptanmıştır. Omurilik kan akımında % 50 oranında azalma oligemiye yol açar. Bu düşme gricevherde dahada fazla olur. Beyaz cevherde hipoperfüzyona neden olur, vasküler oto regölasyon bozulur, doku oksijenasyonu azalır ve omurilikte metabolik artıklar birikir. Akut omurilik yaralanmasında sempatik tonus azalmakta ve nörojenik şok gelişmektedir. Hipoperfüzyona sekonder olarak ödem gelişir. İlk birkaç saat içinde ilerleyici posttravmatik iskemi bulunmuştur. Sistemik hipotansiyon OKA'da belirgin düşme yapar. Sistemik kan basıncını 160 mmHg üzerine çıkarmak bile bozulan otoregölasyon nedeniyle yaralanma bölgesindeki OKA'yı arttırmaz, sadece komşu bölgelerde hiperemi yaratır. Bunu tansiyon ve kardiyak debide düşme izler (54, 60).Posttravmatik iskeminin nedeni henüz tam olarak anlaşılamamıştır. Olası nedenler :

1. Mekanik hasar veya vazoaktif amin salınımına bağlı olarak gelişen vazospazm
2. Endotelyal hasar veya şişme
3. Kanama
4. Tromboz veya trombosit agregasyonu
5. Eksitotoksik aminoasitlerdir. (54-61, 62-64)

Glutamat bir eksitotoksik aminoasit olup nörotransmitterdir. Glutamat reseptör aktivasyonu iskemik hasarda anahtar rol oynayabilmektedir. Glutamat reseptörlerinin uyarılmaları ile Na+'nın hücre içine toplanması sitotoksik ödeme ve hücre içi Ca++konsantrasyonunun artması hücre yıkımına neden olur.İntrasellüler Ca++ daha sonra kalsiyuma bağlı proteazları aktive ederek daha fazla hasara yol açar. Postsinaptikreseptörlerden N-methyl-D-aspartate (NMDA)glutamatın nörotoksik etkilerini uyarır. MK-801 gibi çeşitli NMDA reseptör antagonistlerinin hücre içine kalsiyum girişini engelleyerek beyin hasarını azalttıkları saptanmıştır (3,4,10,16,18). Young, iskeminin kalsiyum iyonlarının lezyon yerine ulaşmasını engelleyerek koruyucu bir etkisi olabileceğini bildirmiştir (63).Yıllardır yaralanmış omuriliğin farmakolojik tedavisinde biyokimyasal değişikliklerden ziyade hemodinamik değişikliklerin tedavisi amaçlanmıştır.Kalsiyum kanal blokerlerinin omurilikte kan akımında artışa neden olduğu gösterilmiştir, ancak daha sonradan sistemik etkisiyle omurilikte hipotansiyona neden olduğuiin faydasının sınırlı olduğu bildirilmiştir (65). Dolan veTator, yaralanma sonrası omurilik iskemisi için kan transfüzyonu, dopamin ve gama hidroksibutirat uygulamış, gri ve beyaz cevher kan akımında artış ve tedavi edilen hayvanlarda önemli düzelme

bildirmişler(66). Son yıllardaki deneysel çalışmalar daha çok farmakolojik ajanların biyokimyasal bulguları üzerine odaklanmıştır. Farmakolojik tedavilerle önemli nöral rejenerasyonun artması olumlu gelişmeler olarak değerlendirilmiştir (67 , 68).

5-Ödem: Yaralanan omurilikte ödem tek başına bir fenomen olmayıp, glutamat eksitotoksitesisi gibi diğer yaralanma mekanizmalarına bağlı olarak gelişmektedir. İntrasellüler Na⁺ birikimine bağlı sitotoksik ödem buna örnek olarak gösterilebilir. Ödem sadece lezyon seviyesinde kalmaz rostral ve kaudale doğru ilerleme gösterir (57).

6-Omurilik İletiminin Kesintiye Uğraması: Akut omurilik yaralanmasında geçici veya kalıcı olarak aksonal iletim kesintiye uğrar. Akut evrede iletimin kesintiye uğraması biyokimyasal değişikliklere özellikle elektrolit değişikliklerine bağlı olarak ortaya çıkmaktadır. Ekstrasellüler K⁺ artışı aşırı depolarizasyon ve spinal şoktan sorumlu tutulmuştur. Membran bozukluğu ile birlikte olan daha şiddetli mekanik aksonal yaralanmada kalıcı iletim bozukluğu görülebilir (58, 64).

7-Apopitozis: Programlanmış hücre ölümü veya genetik olarak düzenlenmiş hücre ölümü olarak tanımlanır (65,66). Diğer sistemlerde olduğu gibi, sinir sisteminin de gelişim ve devamlılık sürecinde istenmeyen hücrelerin ortadan kaldırılmasında doğal seyreden bir süreç olarak tanımlar. İkincil omurilik hasarının oluşumunda da önemli rol oynar. Hücre ve çekirdeğinin büzülmesi ve DNA'nın parçalanması ile karakterize bir mekanizmadır(67). Omurilik hasarında ikincil hasar mekanizmaları apoptotik hücre kaybına neden olabilmektedir (68). Glutamat artışı, serbest radikallerin artışına bağlı oluşan omurilik hasarı, sitokinler ve inflamatuvar hasar gibi mekanizmalar, iskemi ile ortaya çıkan gen ekspresyonu değişiklikleri apoptozun başlatılmasında önemli rol alan faktörlerdendir. Apoptozun en belirleyici moleküler işaretleyicisi kaspas aktivasyonudur. Hasarın başlangıcından sonra günler ya da aylar sürebilir. Apoptozise uğrayan hücre, inflamatuvar reaksiyon olmaksızın proteazlarla kendi kendini sindirip fagositozla ortadan kaldırılmaktadır. (67).

Özetle; apoptotik uyarı (iskemi, oksidatif etki,eksitoksik enzimler) hücre çekirdeğinde büzülme ve küçülmesine, DNA parçalanmasına, parçaların proteazlar ve fagositler tarafından ortadan kaldırılması şeklinde gerçekleşir. Nekrozdan farklı olarak bu hücrelere karşı belirgin bir inflamatuvar tepki görülmez (69).

8-İnflamasyon: Omurilik yaralanması sonuç fazında inflamasyon ve demiyelinizasyon gelişir. Periferdeki lökositler lezyon bölgesine göç eder. Erken fazda nötrofiller baskındır. Daha sonra makrofajlar kanamalı ve nekrotik dokuların ortadan kaldırılması olayına katılırlar. Litik enzimler vasküler, nöronal ve glial hücrelerde daha fazla hasar oluşturur. İnflamasyon omurilik yaralanmasının ilk 24 saatinde başlar ve birkaç gün devam eder. Wallerian dejenerasyonu ve skar dokusu oluşumu ile sonuçlanan bu olayda astrositler ve diğer glial hücreler ağırlıklı rol oynar, fibroblastlarda ayrıca katkıda bulunmaktadır (18)

Omurilik Yaralanmasının Patolojisi

1-Primer Hasar: Yaralanma sırasında dış etkenlerle akson ve nöronların mekanik olarak parçalanması olarak tanımlanmaktadır. Mekanik darbenin yarattığı ezilme ve kontüzyo, omurilik için gerekli olan kan akımının azalmasına yol açmaktadır. Omurilikte birincil hasara neden olan yırtılma veya kesilme gibi yaralanmalar, patlama kırıkları, laminar kırık, fraktür-dislokasyon, yabancı cisim yaralanması veya ateşli silah yaralanması sonucunda olabilmektedir. Beklenmedik nedenlere bağlı olduğu için genellikle engellemez ve şiddeti değiştirilemez (51, 70, 57).

2-Sekonder Hasar: Primer hasar sonrası gelişen fizyopatolojik değişiklikler sonucu ödem, iskemi, membran hasarı, hücre içi kalsiyum artışı, eksitator aminoasit ve serbest radikallerin ortaya çıkması sonucu vasküler, elektrolit, biyokimyasal, enerji metabolizmasındaki değişikliklere bağlı olarak oluşmaktadır (51, 70, 57).

Omurilikte birincil omurilik yaralanması ile birlikte pek çok fizyopatolojik süreç başlar. Bu olayların doğrudan ve dolaylı etkileri ikincil hasarı yaratır (70). İkincil hasar görüşü ilk kez 1911 de Allen tarafından ortaya atılmıştır (71). Omurilik yaralanmasında tıbbi tedavi yöntemleri tamamıyla ikincil hasarın gelişimini önlemeye yöneliktir.

Omurilik Yaralanmaları

Yaralanmalar, omurilikte akut, subakut ve kronik değişiklikler meydana getirir.

Akut Değişiklikler: Omuriliğe şiddetli darbe geldikten sonraki ilk bir kaç dakika içinde omuriliğin kabaca görünümü ve histolojisi normaldir. İlk saatler içinde geri dönüşebilen patolojik değişiklik ve nekroza giden bir kontüzyon oluşmaktadır. Akut

omurilik yaralanmasının fizyopatolojik süreci birincil ve ikincil yaralanma mekanizmaları tarafından oluşturulmaktadır. Işık ve elektron mikroskopisi çalışmalarında 5. dakikada aksonlar normal olup, gri cevherdeki venüller şişer, 15 -30. dakikada eritrositler kapiller ve venüllerin etrafına sızar. Omurilik gri cevherinde peteşiyal kanamalar gözlenir. Bu kanamalar bir kaç saat içinde beyaz cevher ve arka gri cevheride kapsar. Yaralanmadan 2 saat sonra mikrogliya ve polimorfonükleer lökositler gibi inflamatuvar hücrelerin invazyonu başlar, 4. saatte miyelin kılıfları yırtılır ve aksonlar dejenere olur, 6. saatte vazojenik ödem gelişir. Omurilik hasarı sonrası 12-24. saatlerde omuriliğin santral bölgesi anatomik yapıları normal görünümünü kaybederler. 24-48. saatte santral hemoraji bölgelerinde nekroz oluşur. Bu dönemde gri ve beyaz cevher ayrımı yapılamaz. Akut dönemde lezyon bölgesinde görülen polimorf nüveli lökositlerin yerini sonraki günlerde makrofajlar almaktadır. Bir hafta sonunda nekrotik alanların kistik dejenerasyonu belirginleşir (72,73,54). Akut dönemde omurilikte kontüzyon ve laserasyona neden olan patolojik olaylarla birlikte subaraknoid kanamada sık olarak görülmektedir.

Subakut Değişiklikler: Yaralanmadan günler sonra ortaya çıkar. Nekrotik dokuların rezorbsiyonu ile “Lückenfelder” denilen boş kistik alanlar oluşur. Ayrıca Wallerian dejenerasyonu, kromatolizis ve nöronofaji de olabilir (73, 54).

Kronik Değişiklikler: Yaralanmadan haftalar sonra açığa çıkmaktadır. Lezyon bölgesinin rostral ve kaudalinde dejeneratif ve rejeneratif olaylar gelişir. Polimorfonükleer lökositler azalırken, makrofajların sayısı giderek artar. Makrofajlar yaralanma bölgesindeki hücresel artık, miyelin ve eritrositleri fagosite ederek astrositik ve fibrotik bir skar dokusu oluşur. Arka köklerde amputasyon nöromaları oluşur. Nekrotik bölge, kist formasyonu veya posttravmatik siringomiyeliye dönüşebilir. Kronik dönemde görülen diğer patolojik olaylar kistik miyelomalazi, Wallerian dejenerasyon, skar, gliosis, araknoidit ve atrofi şeklinde sıralanabilir (70).

2.5. Spinal Kord Yaralanmasında Tedavi

Cerrahi Tedavi;

Spinal korda bütün hasar ilk travma anında oluşmamış olabilir, kısmen de kompresyon süresine bağlıdır. Nörolojik iyileşmenin miktarı, kordun elektrofizyolojik sinyalleri iletme yeteneği ile nörohistolojik karakteristikler ve kompresyon süresi arasında

yakın bir ilişki vardır. Tam yaralanmanın kısmen de olsa geri dönüşümlü olabildiği bir zaman dilimi mevcuttur (32,74). Hemoraji, ekstradural hematoma, kemik ve disk fragmanları gibi yer kaplayan lezyonların çıkarılmasını içeren dekompresif yaklaşımlar bu zaman diliminde fayda sağlayabilmektedir (75). Spinal kord yaralanmasında nörolojik iyileşme için cerrahi zamanlama halen belirgin değildir. Birçok cerrah erken cerrahiye sıcak baksa da

zamanlamaya bağlı nörolojik sonuçlarla ilgili kanıt eksikliği mevcuttur. Erken tanımı da 24 saatten az ve bir haftadan az gibi geniş bir zaman dilimini içermektedir. Birçok cerrah kısmen hasarlanmış nöral dokuların maksimum restorasyonu ve vertebral kolonun erken mobilizasyonu ve rehabilitasyonu yönünden erken cerrahiye savunmaktadır. Acil dekompresyon aksi takdirde kötüleşecek olan hastanın nörolojik durumunu iyileştirebilir. Vertebral kolonun kemik yapısının ve disk anormalliklerinin stabilizasyon ve hatta solid füzyon teknikleri ile anatomik pozisyonda düzeltilmesi sekonder yaralanmanın alevlenmesini engelleyebilir. Geç cerrahi işlem kalan spinal kord fonksiyonunu iyileştirebilmekte ve rehabilitasyonu etkileyen deformiteleri önleyebilir veya düzeltebilmektedirler.(76).

Medikal Tedavi;

Birçok tıbbi acil durumda olduğu gibi hastanın kardiyopulmoner stabilizasyonu kritik öneme sahiptir. Temel primer ve sekonder yaşamsal resüsitasyon yöntemleri uygulanır. Spinal kord yaralanması nörojenik şokla sonuçlanır. Şokun ciddiyeti yaralanmanın anatomik seviyesi ve büyüklüğü ile karakterizedir. Kalp hızı, kan basıncı ve katekolaminler geçici olarak artabilmekle birlikte uzamış bradikardi ve hipotansiyonla sonuçlanır. Bu komplet servikal kord yaralanmalarında kötüleştirici bir faktördür ve yaralanma sonrası günler hatta aylarca kalıcı olabilmektedir. Tedavide iskemik yaralanmayı artırıcı sistemik hipotansiyon ve hipoperfüzyonun önlenmesine odaklanılır. Etkelil tedavi vazopressör desteğinde (efedrin, fenilefrin gibi) sıvı verilmesidir. Santral venöz basıncı ve arteryel basıncı takip edebilmek için invaziv elektromonitörizasyon gerekir. Birçok hastada basınç desteğindenise volüm desteği güvenilirliir. Çünkü yoğun vazopressör verilmesi özellikle yetersiz volüm resüsitasyonunda organ perfüzyonu azalabilir. Kısaca nörojenik şok volüm ve pressör desteği ile tedavi edilir ve spinal kord dokusuna ek iskemik yaralanma önlenmeye çalışılır (77).

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

1. Metilprednizolon

Metilprednizolonun spinal kord yaralanmasında radikal kurtarıcı, anti lipid peroksidasyonu ve nöroprotektif etkilerinden dolayı yararlı olduğu gösterilmiştir (16). Metilprednizolon sentetik bir glukokortikoid ilaçtır ve uzun zamandır beyin ödemi ve kord yaralanmasında kullanılmaktadır.

Oksijen radikallerince indüklenen lipid peroksidaz sekonder hasarın önemli bir mediatörüdür. Metilprednizolonun nöroprotektif etkisinin primer mekanizması, posttravmatik lipid peroksidaz inhibisyonudur. Böylece biyolojik membranın yapısal ve fonksiyonel entegrasyonu korunur. Sonuçlar göstermektedir ki sıçan spinal kordunda kompresyon yaralanması tedavisinde metilprednizolon verilmesini takiben MDA seviyelerinde belirgin düşme olmuştur (78). Metilprednizolon spinal kord yaralanmalı hastalarda yaralanmanın 8. saatinden başlayarak 24 saat içinde yüksek doz verildiğinde 14 kas grubunda motor fonksiyonda iyileşme sağlamıştır (78). Yüksek doz metilprednizolon lipid peroksidasyon inhibisyonuna bağlı işlemler sonucu hasarlı spinal kordda bir dizi etkilere sahiptir. Bunlar; enerji metabolizmasının düzenlenmesi, progresif posttravmatik iskeminin önlenmesi, nöroflaman degradasyonunun önlenmesi ve membran lipid hidrolizinin inhibisyonudur(78).

2.Magnezyum

MgSO₄ kontüzyon yaralanmasından sonra nöroprotektif özellik göstermiştir. NMDA reseptör blokajı ile nöral yapılarda glutamat toksisitesini önler. Magnezyum eksikliği endotel hücrelerinde serbest radikal kaynaklı intraselüler oksidasyon ve sitotoksositeye neden olmaktadır. Posttravmatik nöronal dejenerasyonu tetikleyen önemli faktörlerden birisi de spinal kord mikrosirkülasyonunun hasarıdır. Azalmış mikrovasküler kan akımı kompresyon yaralanması ya da ciddi kontüzyondan dakikalar sonra başlayan spinal kord iskemisi ile sonuçlanır, ciddi vazospazm gelişir. Kan- spinal kord bariyerinin bozulması ve enflamatuar süreç nöronları kan hücreleri ile temas ettirir. Erken hemorajik nekroz yaralanma bölgesinde majör enfarkta gider. Primer yaralanma önlenemezse de

sekonder yaralanma farmakolojik yaklaşımlarla önlenabilir. Mg iyi bilinen nöroprotektif ajandır. Kan- spinal kord kaşışını endotelde glutamat antagonizması ile önleyebilir. İskemi - reperfüzyon hasarı glutamat ve serbest radikal oluşumunda belirgin yükselmeye neden olur. İskemide vasküler sistemde serbest radikallerin ilk hedefi özellikle endoteldir. Mg'un lipid peroksidasyon yan ürünlerini glutamat antagonizmasından kaynaklanan indirekt etkisi ile azalttığına inanılmaktadır. Mg, spinal kord yaralanmasından sonra serbest radikal ve glutamatın vasküler yapıda hasarının yönlendirilmesinde anahtar rol oynar. Serbest radikal düzenlenmesini azaltarak nöral yapılarda vazoproteksiyon sağlar. Ayrıca endotelyal prostasiklin salınımını stimüle ederek spinal kordu besleyen damarlarda dilatasyon sağlar (20).

3.Hipotermi

Hafiften orta dereceye hipotermi sağladığı nöroproteksiyon mekanizması tam olarak anlaşılamamıştır. Hipotermi nöroprotektif etkisinin başlangıçta serebral metabolizmada belirgin düşüş sağlaması sonucu olduğuna inanılırdı. Fakat hipotermi nöroprotektif etkisi sadece metabolik depresyon ile açıklanamaz. Hipotermi diğer potansiyel nöroprotektif mekanizmaları; serbest radikal üretiminin azaltılması beyin ödeminin azaltılması, intraselüler kalsiyum konsantrasyonunu azaltması, artmış GABA salınımı ve glutamat salınımının engellenmesidir. Spinal kord soğutmak için kullanılan sistemik soğutma metodları soğuk intravenöz sıvı infüzyonları ve eksternal soğutma araçları uygulanmasıdır, lokal soğutma ise epidural yada intratekal kataterler yolu ile soğuk salin infüzyonu ile olur. Fakat spinal kord yaralanmalı hastada hipotermi klinik uygulaması sıkıntılıdır, çünkü hipotansiyon, bradikardi ve enfeksiyon gibi komplikasyonları mevcuttur. Spinal kord yaralanmasında hipotermi güvenli ve uygulanabilir hale gelmedikçe nöroproteksiyonda kullanımı tavsiye edilemez(33, 79).

4. Na kanal blokörleri (TTX)

Potent güçlü bir voltaja bağlı Na kanal blokeri olan Tetrodotoksin (TTX) in fokal mikroenjeksiyonu spinal kord yaralanmasından sonra nörolojik defisitleri ve doku kaybını azaltır. Yaralanmadan 8 hafta sonra belirgin kurtarılmış beyaz cevher görülür. Ve bu fonksiyonel defisitlerin azalması ile eş zamanlıdır. TTX tedavisi büyük çaplı aksonların kaybını belirgin azaltmıştır. Eksternal Na konsantrasyonunu azaltmak sitoskeletal ve organel hasarını dramatik olarak azaltır. Düz endoplazmik retikulum ve mitokondrinin her

biri internal Ca regülasyonu için önemlidir ve Na⁺ a bağlı hasara hassastır. Yaralanma sonrası intraselüler Na yükselmesini önlemek bu yapılardaki yıkımı azaltabilir. İnternal Ca regülasyonunu koruyabilir. Mitokondri tarafından Na alımı internal konsantrasyonları

yükseltebilir ve içeri su girer. Bu şişmeye ve mitokondriyal lizise neden olur. Mitokondriyal kayıp Na-K ATP az ve Ca ATP az ın çalışması için gerekli olan ATP yi azaltır. Bu sitozole mitokondriyal Ca salımına neden olur. ATP kaybı aksonal yaralanmayı arttırabilir. TTX sodyuma bağlı mitokondri ve DER gibi önemli organellerin yıkımını azaltabilir. Böylece mitokondri gibi hücresel fonksiyonları yürüten yaşamsal bir metabolik enerji kaynağı korunmuş olur. TTX tedavisi aksonal patolojinin azaltılmasını sağlar (80, 81). Voltaja duyarlı Na kanallarının persistan aktivasyonu hücresel toksisite ile ilişkilidir ve travmatik spinal kord yaralanması sonrası nöral dokunun dejenerasyonuna katkıda bulunur. Bu kanalların farmakolojik blokajı sekonder patofizyolojiyi etkileyerek fonksiyonel defisitleri akut olarak azaltabilir (82).

5.Eritropotein(EPO)

Eritropoetin ve deriveleri santral sinir sisteminde bulunan ve doku koruyucu etkileri olan endojen sitokin mediyatörleridir. EPO'nun hematopoetik etkisi nöroprotektif etkilerinden farklıdır. Çünkü her bir fonksiyon için molekül konsantrasyonu ve reseptör afinitesi farklıdır. Sıçanda spinal kord yaralanmasında EPO lipid peroksidasyonunu azaltmış ve ultrastrüktürel nöroproteksiyon sağlamıştır. Spinal kontüzyonundan 7 gün sonra histolojik inceleme sonuçlarına göre kavitasyon hacminde rhEPO tedavisi sonrası dramatik azalma gösterildi. Apoptoz inhibisyonu, inflamasyon reduksiyonu, eksitabilite modülasyonu, ve nöronal kök hücrelerinin modülasyonu ve proliferasyonuna katkıda bulunurlar (83).

6. Minosiklin

İkinci jenerasyon siklidir. Spinal kord yaralanması modellerinde nöroprotektif özellikleri gösterilmiştir (83). Kaspaz-1 aktivasyonunu inhibe ederek apoptozu azaltır. Akut spinal kord yaralanması sonrası minosiklin lezyon boyutunu azaltır (83). Önceki stratejiler spinal kord yaralanması sonrasında acil farmakolojik tedaviye başlangıçta kaspaz inhibisyonunu amaçlamışlardı. Bu ajanlarla klinik fizibilite eksikliği inhibisyon odağını daha üst hedeflere (mitokondrial sitokrom c salınımı gibi) odaklandırdı. Mitokondrial

sitokrom c salınımı kaspaza bağılı hücre ölümünü aktive eden oligodendroglial apoptoza ve glia kaybına giden major bir sekonder olaydır. Minosiklin kan beyin bariyerini kolaylıkla geçer, mitokondrial sitokrom c ve deneysel spinal kord travmasında yaralanmadan bir hafta sonraki fonksiyonel defisitleri, sekonder spinal doku kaybını efektif olarak azaltabilir (83).

7. Kadın seks hormonları

Laboratuvar kanıtları kadın seks hormonlarının hormona bağılı nöroproteksiyonda rol alabileceğini desteklemektedir. Östrojen bağılı nöroproteksiyon antiapoptotik faktör bcl-2 nin artmış ekspresyonu ve protein kinaz yollarının aktivasyonu ile olmaktadır.

Progesteronun sekonder nöronal yaralanmada etkisini eksitoksisiteyi artıran enflamatuvar sitokin üretimini azaltarak gösterir. Spinal kord yaralanması modelinde progesteronun oksidan üretimini ve serbest radikalleri azaltabildiği ve spinal kordda nörotrofinlerin stabilitesini sağlayabildiği gösterilmiştir (33).

Progesteronun santral sinir sistemi üzerine etkilerine artan bir ilgi ile son yıllarda odaklanılmıştır. Progesteron reseptörleri SSS’de yaygın olarak dağılmıştır. Onun de novo sentezi ve steroidojenik gland sekresyon oranından bağımsız sinir sistemi akümüasyonu nedeni ile bir nörosteroid olduğu düşünülmektedir. Klasik olarak sinir hücrelerinde etkisinin steroidin spesifik sitozolik- nükleer reseptörler rolü ile olduğu düşünülmüştür. Daha yakın zamanda progesteronun SSS’de inhibitör GABA ve eksitator aminoasitler gibi geleneksel nörotransmitter sistemlerini modifiye ettiği gösterilmiştir (84).

8. UV Kan irradyasyonu ve oksijenasyon

UV kan irradyasyonu ve oksijenasyon (UBIO), belli bir miktar venöz kanın hastadan alınıp, spesifik dozda irradyasyon ve oksijenasyona tabii tutularak nonspesifik bazı hastalıkların tedavisi amacıyla geri infüze edilmesidir. UBIO nun serbest radikal hasarını hafiflettiği ve spinal kord yaralanması sonrası tavşanlarda antioksidazların aktivasyonunu arttığı saptanmıştır (85).

9. Fetal santral sinir sistemi transplantasyonu

Fetal sıçan santral sinir sisteminden, yaralı erişkin sıçan spinal kord bölgesine hücre transplantasyonu sonrası gelişen hücrelerin yaşatılması ve entegre olması sağlanmıştır.

Transplante sıçanların % 60 ında lezyon bölgesinde fetal dokunun yaralı kısımda canlı kalabildiği gözlenmiştir (86).

10. Opiat antagonistleri

Deneyisel modeller spinal kord yaralanması sonrasında belirgin bir endojen opioid peptid lokal salınımı olduğunu göstermiştir. Dinorfin kappa reseptörleri üzerinden etkilidir.

Mikrosirkülatuar kan akımını azaltır, sekonder yaralanmayı artırır. Naloksan ve tiotropin releasing hormon gibi endojen antagonistler bazı havyan modellerinde spinal kord kan akımını artırıp nörolojik defisitleri azaltmışlardır. Bazı çalışmalarda ise nörolojik iyileşmeye katkıları olmamıştır. NASCİS faz II çalışmasında naloksan plasebodan daha iyi klinik gösterememiştir. Fakat toplanan verinin reanalizi yaralanma sonrası ilk 8 saatte fonksiyonel iyileşmeye katkısını göstermiştir (18).

11. Kalsiyum kanal blokörleri

Bir çok çalışma posttravmatik spinal kord kan akımını düzelttiğini göstermektedir. Ca kanal blokörlerinin faydalı etkileri yaralanma kaynaklı vazospazm üzerine mikrovasküleritenin düzenlenmesi ile ilgilidir. Periferik vazodilatasyonu engellemek için selektif olarak santral sinir sistemi damarlarına etki ederler. Sistemik hipotansiyona ve buna bağlı iskemik defisite engel olurlar. Artmış perfüzyonun aksonal perfüzyonu iyileştirdiği motor ve somatosensoryal uyarılmış potansiyeller ölçülerek gösterilmiştir (18).

12. Gangliozidler

Gangliozidler sialik asit içeren bir glikosfingolipid grubudur ve santral sinir sistemi dokularında hücre dışı membranında özellikle sinaptik alanda yüksek konsantrasyonda bulunurlar. Tam fonksiyonları çok iyi bilinmese de deneyisel kanıtlara göre nörit büyümesini ve sinaptik transmisyonu artırdığı, nöronal rejenerasyonu indüklediği, nöral gelişme ve plastisiteye öncülük ettiği gösterilmiştir (18).

13. Aminosteroidler

Yüksek doz metilprednizolon ile lipid peroksidasyonu inhibisyonu glukokortikoid reseptörlerine bağımlı değildir. Glukokortikoid reseptör aktivasyonu olmadan lipid peroksidasyonu inhibe edecek bir analog madde sentezlenebilir diye ön görülmüştür(19). Sentezlenebilecek olan analog madde spinal kord yaralanmasının sekonder hasarına karşı koruyucu etkisi olabileceği ve glukokortikoidlerin klasik yan etkilerinden ve serbest mineralokortikoid aktiviteden sakınılabılır. U-74600F (Trilazad mesilat TM) akut beyin ve spinal kord zedelenmesinde, subaraknoid kanamada ve strok tedavisinde parenteral bir ajan olarak geliştirilmiştir.

TM'nin üç majör mekanizması vardır (77).

1. Vitamin E' ninkine analog olan bir lipid peroksil radikal kurtarma mekanizmasıdır.
2. Endojen vit E lipid peroksidasyon önlenmesi
3. Hidroksil radikal kurtarılması ve membran stabilizasyonudur ki membran akışkanlığında azalma ile sonuçlanır. TM'nin deneysel spinal kord yaralanması kedi modellerinde etkili olduğu gösterilmiştir (77).

14. Gen ekspresyon analizi

Sekonder hasarın otodestrüktif işlemleri aksonal hasar ve hücre kaybı ile sonuçlanan fizyolojik, metabolik biyoloji değişiklikleri içerir. Ek olarak sinir sisteminin travmaya cevap olarak nöroprotektif ve rejeneratif reaktif prosesleri de başlattığı anlaşılmıştır. Spinal kord yaralanmasına bütün bu cevaplar gen ekspresyonunda değişiklikler olarak yansır. Son 10 yılda santral sinir sisteminin moleküler seviyede cevabını ortaya çıkaracak yeni teknolojiler artmıştır. Mikroarray analizi binlerce genin ekspresyonunu hızlıca örnekleyebilen güçlü ve hızlı bir araçtır. Komplementer DNA (cDNA) mikroarray teknolojisi ile spinal kord yaralanması sonrası değişmiş olan genler ortaya çıkarılabilmektedir(87).

15. NOS

NOS'ın selektif uzun dönem inhibitörleri spinal kord yaralanmasında nöroproteksiyonu indükleyebilir. NOS hasarlı nöronlarda NOS upregülasyonu gerçekleşir. Bu NO'nın nörotoksik olduğunu gösterir.(88)

16. İnterlökin

IL-10 potent bir antienflamatuvar sitokindir. İn vivo olarak enflamasyonu başarıyla azaltmıştır. İnsan ve hayvan enflamatuvar hastalık modellerinde hastalıkları iyileştirmiştir. T helper hücreleri, monosit, makrofaj, mikrogliya ve astrositler tarafından sentezlenirler. İki bağımsız spinal kord yaralanma modelinde yaralanmadan 30 dk sonra sistemik IL-10 uygulanmasını takiben sistemik enflamasyonun azaldığı görülmüştür. IL-10 nöroprotektiftir, ve motor fonksiyonu iyileştirir (109)

17. Lipopolisakkarit

İskemik bir yaralanma sonrasında önceden enjekte edilen lipopolisakkaritin nöroproteksiyon sağladığı gösterilmiştir. Birçok durumda korunmanın antienflamatuvar hemoostatik mekanizmaları aktive eden enflamasyon ilişkili sinyal yollarının aktivasyonundan köken aldığı inanılmaktadır. Kısmen, lipopolisakkarit ilişkili korunma TNF alfa ve TNF alfa bağımlı sinyal yollarının indüksiyonundan köken alabilir (90).

18. AMPA reseptörleri

İnotropik glutamat reseptörü, AMPA tercihli subtipi, 4 subünitin çeşitli kombinasyonlardan derlenmiş, hetero oligomerik iyon kanalıdır. Bu reseptörlerin antagonistleri deneysel spinal kord yaralanması etkilerini azaltabilir. Bu, bu reseptörlerin spinal kord yaralanması sonrası patofizyolojide önemli rol oynadığını gösterir (91).

19. Araşidonik asit mekanizması

Ca bağımlı proteazlar ve kinazlar hücre membranını tahrip ederek hücrenin ultrastrüktürünü bozarlar. Lipaz, lipoksijenaz ve siklooksijenaz aktivasyonu, arşidonik asidin tromboksan, lökotrien ve prostaglandinlere dönüşmesini sağlar (92,93). Bu, dakikalar içerisinde olur. 24 saat sonra ortaya çıkan gecikmiş arşidonik asit yüksekliğinin sebebi; Na/K ATPaz pompasının inhibisyonu ve doku ödemeine bağlıdır. Bunun sonucunda

COX 1' in persistan birikimi görülür. COX 1' den sonra ortaya çıkan ürünler lokal kan akımı yavaşlaması, platelet agregasyonu ve vazokonstrüksiyona yol açar. Bu inflamatuvar cevap lipid peroksidasyonuna neden olur. Hasar görmüş membranlarda lipid peroksidasyonu sonucunda SR'ler üretilir. Bu SR'ler membran hasarına devam eder ve bu döngü endojen antioksidanlar olan SOD, alfa tokoferol (vitamin E) tarafından kırılana kadar devam eder.

Hücre içine Ca dolması, membran ilişkili fosfolipazları aktive ederek araşidonik asit serbestleşmesine yol açar. Artmış ekstraselüler eksitator nörotransmitterler nöronal aktivasyonu uyarırlar. Bu da kortikal nöronlardan COX 2'nin salınımına yol açar COX 2'nin selektif inhibisyonunun çeşitli hayvan deneylerinde SKY sonrasında düzelmeyi kolaylaştırdığı görülmüştür (77). PRGI2 (prostosiklin) ve indometazin gibi siklooksijenaz inhibitörleri ile yapılan çalışmalarda platelet agregasyonunun engellediği ve vazodilatator etki kord kan akımının artışı ile mikrosirkülasyonun düzeldiği görülmüştür (77). COX 2 inihibitörü olan SC-236 ile spinal kord yaralanması sonrasında tavşanlarda nöroproteksiyon sağlanmıştır ve davranışsal defisitlerde düzelme görülmüştür (77).

2.6. Esmolol

Esmolol hidroklorür, etkisi hızlı başlayan ve çok kısa süreli olan, betal-selektif (kardiyoselektif) adrenerjik reseptör blokeridir. Terapötik dozlarda anlamlı intrinsik sempatomimetik veya membran stabilize edici aktivitesi yoktur. İntravenöz infüzyondan sonraki eliminasyon yarı-ömrü yaklaşık 9 dakika olan esmolol hidroklorür esas olarak kalp kasında bulunan betal-reseptörleri inhibe eder, ancak bu selektif etki mutlak değildir ve yüksek dozlarda bronş ve damar kaslarında bulunan beta2-reseptörlerini de inhibe etmeye başlar. Adreneseptör antagonistleri ile oluşan nöron korumadafarklı mekanizmalar rol oynar. Sıçanlarda beta 2 reseptörlerinaktivasyonunun kanda glutamat seviyesinin homeostazındaönemli rol oynadığı gösterilmiştir (37).Beyin iskemisinde noroprotektif etki oluşturması sonucu aynı etkiyi spinal kordda oluşup oluşturmadığı da araştırılmıştır. Sıçanlarda spinal kord iskemisinden 30 dk. once başlayarak salın, esmolol (200 µg/kg/dk) ve landiolol (50 µg/kg/dk) reperfuzyon suresince infuze edilmiştir. Spinal kord iskemisi intraaortik balon okluzyonu ile birlikte 10. dk.suresinde proksimal arter hipotansiyonu ile sağlanmıştır.

Esmolol ve landiolol gruplarında motor defisit indeks skorları salin grubuna göre daha düşük saptanmıştır (36).



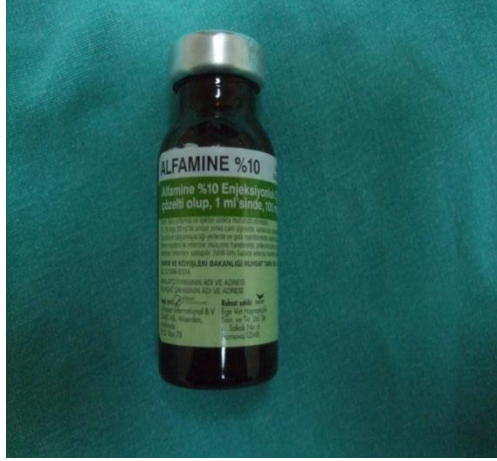
3-MATERYAL ve METOD

Deneysel çalışma olan bu araştırma K.T.Ü. Tıp Fakültesi Deneysel Araştırma Merkezinde yapılmıştır. Bu deneyin çalışma safhaları T.C. Karadeniz Teknik Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurul Başkanlığınca incelenmiş olup ve 15/04/2015 tarihli,53488718-282 dosya numaralı, rapor ile onaylanmıştır.Araştırmanın ışık mikroskopi incelemeleri ve histopatolojik değerlendirilmesi Patoloji A.D.'ca ve istatistiksel değerlendirilmesi de Halk sağlığı A.D.' ca yapılmıştır.

ESMOLOL, Hayvanların sedasyonunda kullanılan anestezik ajanlar, iskemi oluşturmada kullanılan anevrizma klibi;



Şekil-7 :Esmolol



Şekil -8: Ketamin hidroklorür (Ticari ismi : Alfamine %10 ‘luk enjeksiyonluk çözelti)



Şekil-9 : Ksilazin hidroklorür(Ticari ismi : Rompun ampul %2 ‘lik 25 ml’ lik enjeksiyonluk çözeltide)



Şekil-10 : Yaşargil titanyum standart düz geçici anevrizma klibi

3.1 Deney Hayvanları

Çalışmamızda, K.T.Ü. Tıp Fakültesi Deneysel Araştırma Merkezinden temin edilen, ağırlıkları 220 gr ile 280 gram arasında değişen 32 (otuziki) adet sağlıklı sprague

dawley cinsi dişi sıçan kullanılmıştır. Sıçanlar deney süresince K.T.Ü. Tıp Fakültesi Deneysel Araştırma Merkezinde ayrı kafeslerde izlenmiştir.

GRUPLAR

Sprague dawley cinsi sıçanlar rastgele seçilmiş, dört guruba ayrılmış ve her grupta sekiz sıçan olacak şekilde sınıflandırılmıştır.

GRUP-1;(Kontrol grubu); sıçanlara laparotomi yapılarak abdominal aortaları ortaya koyuldu. Anevrizma klibi ve herhangi bir ilaç uygulaması yapılmadan, katlar usulüne uygun olarak kapatıldı. 24 saat sonra spinal kordları çıkarıldı. Çıkarılan materyaller 1k'dan 8k'ya kadar isimlendirildi.

GRUP-2;(İskemi grubu); sıçanlara laparotomi yapılarak abdominal aortaları ortaya koyuldu. Anevrizma klibi yardımı ile 45 dakika süreyle kliplenerek iskemi oluşturuldu. Herhangi bir ilaç uygulaması yapılmadı.Çıkarılan materyaller 1i'den 8i'ye kadar isimlendirildi.

Grup-3;(Esmolol grubu); Sıçanlara laparotomi yapılarak abdominal aortaları ortaya koyuldu. Anevrizma klibi yardımı ile 45 dakika süreyle kliplenerek iskemi oluşturuldu. Periton kapatılmadan hemen önce intraperitoneal olarak 0.5 mg/kg/gün esmolol uygulandı. 24 saat sonunda sıçan spinal kordları çıkarıldı. Çıkarılan materyaller 1e'den 8e'ye kadar isimlendirildi.

Grup-4;(prednol grubu); sıçanlara laparotomi yapılarak abdominal aortaları ortaya koyuldu. Anevrizma klibi yardımı ile 45 dakika süreyle kliplenerek iskemi oluşturuldu. Periton kapatılmadan hemen önce intraperitoneal olarak 30 mg/kg dozunda metil prednizolon uygulandı. 24 saat sonunda sıçan spinal kordları çıkarıldı. Çıkarılan materyaller 1p'den 8p'ye kadar isimlendirildi.

METOD;

Sıçanlar işlemiden 12 saat önce aç bırakıldı. Deneklere intraperitoneal yoldan preanestezik ajan olarak 10 mg/kg dozunda Ksilazin Hcl (Ticari ismi: Rompun ampul % 2 'lik olup 25 ml'lik) ve yine intraperitoneal yoldan 50 mg/kg dozunda ketamine Hcl (Ticari ismi: Ketalar ampul 500 mg) verilerek anestezi sağlandı.



Şekil-11 : Spraque-Dawley cinsi sıçanın supine pozisyonda operasyon masasına alınışı ve batikon solüsyon ile boyanması.

Anestezi sağlanmasının ardından denekler operasyon masasına alındı. Cerrahi saha povidon iyot ile boyandı. Ardından deneğin karın ön duvarına orta hat insizyonu ile laparotomi yapıldı. Batın içi organlar sağa deviye edilerek abdominal aorta bulundu.



Şekil 12: Sıçanlara uygulanan laparotomi ve abdominal aortun klip kompresyonu



Şekil 13: Sıçan spinal kordunun çıkarılması

Grup-1 (kontrol gurubu) deki sıçanlara laparotomi yapıldı. Anevrizma klibi ve herhangi bir ilaç uygulaması yapılmadan katlar usulüne uygun olarak kapatıldı. 24 saat sonra kansızlaştırma yoluyla sakrifiye edilerek, T8-T12 arası spinal kordlar çıkarıldı. Alınan örnekler histopatolojik değerlendirme için %10 luk formaldehit çözeltisi içeren k1' den k8' e kadar isimlendirilmiş cam kavanozlar içinde KTÜ Tıp Fakültesi Patoloji A.D. na gönderildi. Diğer örnekler ise aynı şekilde isimlendirilmiş etüvler içinde KTÜ Tıp Fakültesi Biyokimya A.D. da yapılacak olan biyokimyasal analiz için -76 santigrad derecede saklandı.

Grup-2 (iskemi gurubu)' deki sıçanlara laparotomi yapıldı. Batın içi organlar sağa devriye edilerek abdominal aorta bulundu ve düz, geçici, Yaşargil anevrizma klibi ile 45 dakika boyunca komprese edildi. 45 dakika sonunda klip çıkartılarak katlar usulüne uygun olarak kapatıldı. Denekler kansızlaştırma yöntemiyle sakrifiye edildi ve T8-T12 arası spinal kordları çıkarıldı. Alınan örnekler histopatolojik değerlendirme için %10 luk formaldehit çözeltisi içeren İ1' den İ8' ya kadar isimlendirilmiş cam kavanozlar içinde KTÜ Tıp Fakültesi Patoloji A.D.' na gönderildi. Diğer örnekler ise aynı şekilde

isimlendirilmiş etüvler içinde KTÜ Tıp Fakültesi Biyokimya A.D.' da yapılacak olan biyokimyasal analiz için -76 santigrat derecede saklandı.

Grup-3 (Esmolo gurubu)' deki sıçanlara laparotomi yapıldı. Batıniçi organlar sağa deviye edilerek abdominal aorta bulundu ve düz, geçici,Yaşargil anevrizma klibi ile 45 dakika boyunca komprese edildi.45 dakika sonunda klip çıkartıldı ve periton kapatılmadan hemen önce 0.5mg/kg/gün esmolol intraperitoneal olarak uygulandı ve katlar usulüne uygun olarak kapatıldı. Denekler 24 saat sonra kansızlaştırma yoluyla sakrifiye edilerek, T8-T12 arası spinal kordlar çıkarıldı. Alınan örnekler histopatolojik değerlendirme için %10 luk formaldehit çözeltisi içeren E1' den E8' e kadar isimlendirilmiş cam kavanozlar içinde KTÜ Tıp Fakültesi Patoloji A.D. na gönderildi. Diğer örnekler ise aynı şekilde isimlendirilmiş etüvler içinde KTÜ Tıp Fakültesi Biyokimya A.D. da yapılacak olan biyokimyasal analiz için -76 santigrat derecede saklandı.

Grup-4 (prednol gurubu)' deki sıçanlara laparotomi yapıldı. Batıniçi organlar sağa deviye edilerek abdominal aorta bulundu ve düz, geçici,Yaşargil anevrizma klibi ile 45 dakika boyunca komprese edildi. 45 dakika sonunda klip çıkartıldı ve periton kapatılmadan hemen önce 30mg/kg dozunda metil prednizolon intraperitoneal olarak uygulandı ve katlar usulüne uygun olarak kapatıldı. Denekler kansızlaştırma yöntemiyle sakrifiye edildi ve T8-T12 arası spinal kordları çıkarıldı. . Alınan örnekler histopatolojik değerlendirme için %10 luk formaldehit çözeltisi içeren P1' den P8' ya kadar isimlendirilmiş cam kavanozlar içinde KTÜ Tıp Fakültesi Patoloji A.D. na gönderildi. Diğer örnekler ise aynı şekilde isimlendirilmiş etüvler içinde KTÜ Tıp Fakültesi Biyokimya A.D. da yapılacak olan biyokimyasal analiz için -76 santigrat derecede saklandı.

Bütün guruplara 1. Ve 24. Saatlerde motor muayene yapılmasının ardından sakrifikasyon işlemi yapıldı.

Histopatolojik inceleme için alınan doku numuneleri numaralandırılmış 32 adet cam kavanoz içerisine koyularak incelenmek üzere K.T.Ü Tıp Fakültesi Patoloji A.D.'na götürüldü.

Alınan spinal kord numuneleri K.T.Ü. Tıp Fakültesi Tıbbi Biyokimya A.D.'nea biyokimyasal olarak spinal kord malondialdehit (MDA) düzeylerinin ölçülmesiyle değerlendirildi.

Histopatolojik İnceleme;

Histopatolojik inceleme ışık mikroskobu altında yapıldı. Yaklaşık 5 mm kalınlığındaki spinak kord parçalarından örnekler hazırlandı. Hazırlanan örnekler alkol, ksiloz ve formol solüsyonlarından geçirildi ve parafin bloklara gömüldü. Ardından doku örnekleri mikrotom yardımı ile 5 mikronmetre kalınlığında kesilerek etüvde 60 derece altında 3 defa ksilen yardımıyla deparafinizasyon işlemine tabi tutuldu. Rehidratasyonu alkol yardımı ile yapılan örnekler su ile yıkandı. Ardından hemotoksilen-eozin boyası ile boyandı. Işık mikroskopunda 100'lük ve 400'lük büyütmelemlerde incelendi. İncelenen örneklerin olympus BX51, DP71 mikroskopunda dijital fotoğrafları çekildi.

DOKU Malondialdehit (MDA) Düzeyinin Belirlenmesi

MDA ölçümü, Mihara ve Uchiyama yöntemi (94) modifiye edilerek yapıldı. Bu metodun esası, MDA'nın asidik ortamda tiyobarbitürik asit (TBA) ile oluşturduğu molekülün renginin 532 nm'deki absorbansının ölçülmesi esasına dayanmaktadır.

MDA Ölçümünde Kullanılan Çözeltilerin Hazırlanması:

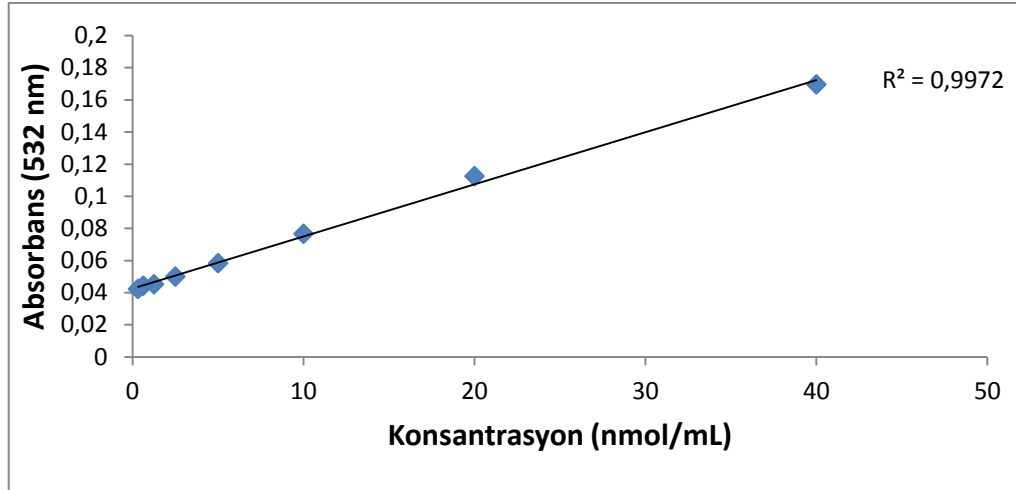
1. Doku homojenizasyon tamponu (0.01 M Fosfat Tampon Çözeltisi (PBS), pH 7.4): 10 adet PBS tableti (Medicago, 09-2051-100, Uppsala, Sweden) içerisinde yaklaşık 900 mL saf su bulunan beherde çözüldü ve çözeltinin pH'sı, pH metrede (Hanna Instrument, HI 9321, USA) 7.4'e ayarlandı. pH'sı ayarlanan çözeltinin son hacmi 1 L'ye tamamlandı.
2. % 1'lik H₃PO₄ çözeltisi: Bir miktar saf su üzerine 2.94 mL % 85'lik H₃PO₄ (Sigma, 04107, St. Louis, MO, USA) alındı ve son hacim saf su ile 250 mL'ye tamamlandı.
3. Tiyobarbitürik asit (TBA) çözeltisi: 0.67 g TBA (Merck, 1.08180.0025, Darmstadt, Germany) tartıldı, 50 mL saf su ve 50 mL asetik asit (Sigma, A6283, St. Louis, MO, USA) ilave edilerek magnetik bar yardımıyla karıştırılıp çözüldü.

4. Standart çözeltiler: 82.5 µL 1,1,3,3 tetrametoksipropan (Sigma, T1642, St. Louis, MO, USA) 0.01 M 50 mL HCl (Sigma, 258148, St. Louis, MO, USA) çözeltisine ilave edildi. Çözelti 50 oC’de 1 saat inkübe edildi. Bu şekilde hazırladığımız ana stok çözeltisinden çeşitli oranlarda dilüsyonlar yapılarak 40, 20, 10, 5, 2.5, 1.25, 0.625 ve 0.3125 nmol/mL’lik standart çözeltiler ve kör hazırlandı.

Örneklerin Hazırlanışı: Alınan dokuların her birinden yaklaşık 50’şer mg’lık kesimler yapıldı. Sonrasında bu dokular 2 mL fosfat tamponu (PBS, pH=7.4) içerisinde 9500 rpm (4x10s, 40°C)’de Ultra-Turrax homejenizatör (model T25, Jane and Kunkel, Germany) ile homojenize edildi. Homojenatlar 4000 rpm’de 10 dakika santrifüjlendi. Santrifüj sonucu elde edilen süpernatantlar 1:10 oranında PBS ile seyreltilerek MDA ölçümü gerçekleştirildi.

Doku MDA Ölçümü:

1. 500 µL homojenata 3 mL % 1’lik H₃PO₄ eklenerek karıştırıldı.
2. Karışıma 1 mL % 0,672’lik TBA eklendikten sonra 60 dakika kaynar su banyosunda inkübe edildi.
3. Süre sonunda tüpler oda sıcaklığında soğumaya bırakıldı ve sonrasında oda sıcaklığında 4000 rpm’de 10 dakika santrifüj edildi.
4. Santrifüj sonucu süpernatant kısımlardan 200’er µL alınıp 96 kuyucuklu pleytlere yüklenerek mikropleyt okuyucu spektrofotometrede (Versamax, Molecular Devices, California, USA) 532 nm dalga boyunda absorbanslar okundu. Elde edilen standart absorbans sonuçları konsantrasyona karşı grafiğe geçirilerek MDA standart grafiği çizildi. Bu grafikten yararlanılarak doku MDA miktarı nmol MDA/gram ıslak doku olarak hesaplandı.



Tablo 1. Doku MDA ölçümünde kullanılan standart grafiği

Doku Malondialdehit (MDA)

MDA ölçümü, Mihara ve Uchiyama yöntemi (94) modifiye edilerek yapıldı. Bu metodun esası, MDA'nın asidik ortamda tiyobarbitürik asit (TBA) ile oluşturduğu molekülün renginin 532 nm'deki absorbansının ölçülmesi esasına dayanmaktadır.

MDA Ölçümünde Kullanılan Çözeltilerin Hazırlanması:

1. Doku homojenizasyon tamponu (0.01 M Fosfat Tampon Çözeltisi (PBS), pH 7.4): 10 adet PBS tableti (Medicago, 09-2051-100, Uppsala, Sweden) içerisinde yaklaşık 900 mL saf su bulunan beherde çözüldü ve çözeltinin pH'sı, pH metrede (Hanna Instrument, HI 9321, USA) 7.4'e ayarlandı. pH'sı ayarlanan çözeltinin son hacmi 1 L'ye tamamlandı.
2. % 1'lik H₃PO₄ çözeltisi: Bir miktar saf su üzerine 2.94 mL % 85'lik H₃PO₄ (Sigma, 04107, St. Louis, MO, USA) alındı ve son hacim saf su ile 250 mL'ye tamamlandı.
3. Tiyobarbitürik asit (TBA) çözeltisi: 0.67 g TBA (Merck, 1.08180.0025, Darmstadt, Germany) tartıldı, 50 mL saf su ve 50 mL asetik asit (Sigma, A6283, St. Louis, MO, USA) ilave edilerek magnetik bar yardımıyla karıştırılıp çözüldü.

4. Standart çözeltiler: 82.5 µL 1,1,3,3 tetrametoksipropan (Sigma, T1642, St. Louis, MO, USA) 0.01 M 50 mL HCl (Sigma, 258148, St. Louis, MO, USA) çözeltisine ilave edildi. Çözelti 50 oC’de 1 saat inkübe edildi. Bu şekilde hazırladığımız ana stok çözeltisinden çeşitli oranlarda dilüsyonlar yapılarak 40, 20, 10, 5, 2.5, 1.25, 0.625 ve 0.3125 nmol/mL’lik standart çözeltiler ve kör hazırlandı.

Örneklerin Hazırlanışı: Alınan dokuların her birinden yaklaşık 50’şer mg’lık kesimler yapıldı. Sonrasında bu dokular 2 mL fosfat tamponu (PBS, pH=7.4) içerisinde 9500 rpm (4x10s, 40°C)’de Ultra-Turrax homejenizatör (model T25, Jane and Kunkel, Germany) ile homojenize edildi. Homojenatlar 4000 rpm’de 10 dakika santrifüjlendi. Santrifüj sonucu elde edilen süpernatantlar 1:10 oranında PBS ile seyreltilerek MDA ölçümü gerçekleştirildi.

Doku MDA Ölçümü:

1. 500 µL homojenata 3 mL % 1’lik H₃PO₄ eklenerek karıştırıldı.
2. Karışıma 1 mL % 0,672’lik TBA eklendikten sonra 60 dakika kaynar su banyosunda inkübe edildi.
3. Süre sonunda tüpler oda sıcaklığında soğumaya bırakıldı ve sonrasında oda sıcaklığında 4000 rpm’de 10 dakika santrifüj edildi.
4. Santrifüj sonucu süpernatant kısımlardan 200’er µL alınıp 96 kuyucuklu pleytlere yüklenerek mikropleyt okuyucu spektrofotometrede (Versamax, Molecular Devices, California, USA) 532 nm dalga boyunda absorbanslar okundu. Elde edilen standart absorbans sonuçları konsantrasyona karşı grafiğe geçirilerek MDA standart grafiği çizildi. Bu grafikten yararlanılarak doku MDA miktarı nmol MDA/gram ıslak doku olarak hesaplandı.

Motor Muayene;

Tüm denekler 1. Saat ve sakrifiye edilmeden hemen önceki 24. Satte Tarlov'un tanımladığı motor muayene skorlamasına göre değerlendirildi.(tablo-3)

Tablo 2: Tarlov skalası

Grade 0: Tam plejik
Grade 1: Eklemlerde minimal hareket mevcut
Grade 2: Arka bacaklarını iyi oynatıyor fakat ayağa kalkamıyor
Grade 3: Ayağa kalkabiliyor fakat normal olarak yürüyemiyor
Grade 4: Normal olarak yürüyebiliyor

Motor muayenenin tarlov skorlamasına göre guruplardaki dağılımı;

Tablo3. Tarlov motor muayene skorlarının dağılımı

Gruplar	1.saat	24.saat
K1	4	4
K2	4	4
K3	4	4
K4	4	4
K5	4	4
K6	4	4
K7	4	4
K8	4	4
I1	2	2
I2	2	2
I3	2	2
I4	3	3
I5	2	2
I6	2	3
I7	3	3
I8	2	2
E1	2	3
E2	3	3
E3	2	3
E4	2	3
E5	3	4
E6	2	4
E7	2	3
E8	2	4
P1	2	4
P2	2	3
P3	3	4
P4	2	2
P5	2	2
P6	3	3
P7	2	3
P8	2	3

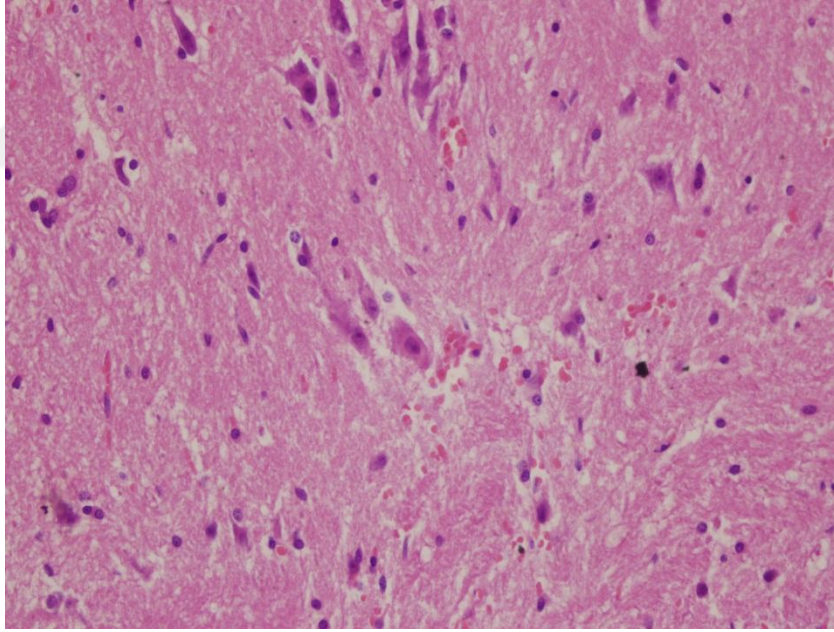
4-BULGULAR

Deneysel çalışmamızda 4 grup bulunmaktadır. Gruplar kontrol grubunda 8 adet, iskemi grubunda 8 adet, esmolol grubunda 8 adet, prednol grubunda 8 adet olmak üzere, toplam 32 adet rat üzerinden çalışılmıştır.

Histopatolojik Değerlendirme;

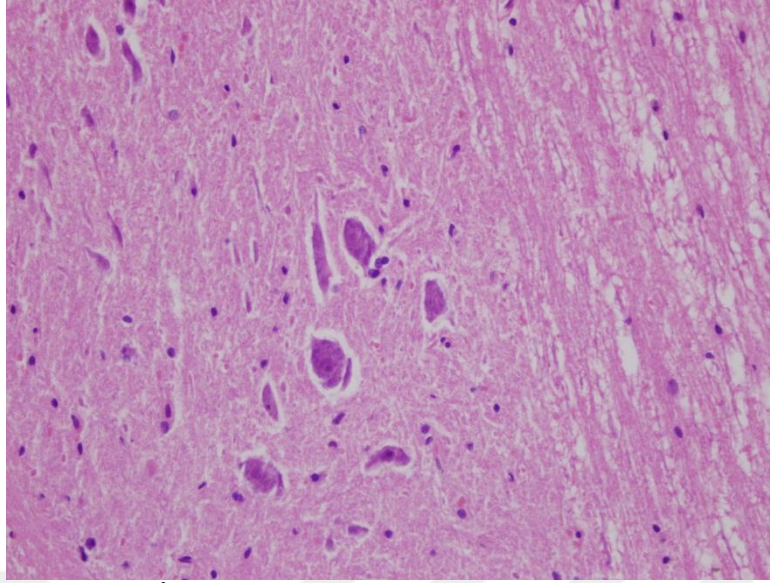
Işık mikroskopisi ;

Grup-1(Kontrol grubu): kontrol grubundan elde edilen transvers kesitlerin ışık mikroskop incelemesinde normal omurilik yapısı ile uyumlu bulgular izlendi.(Resim-1)



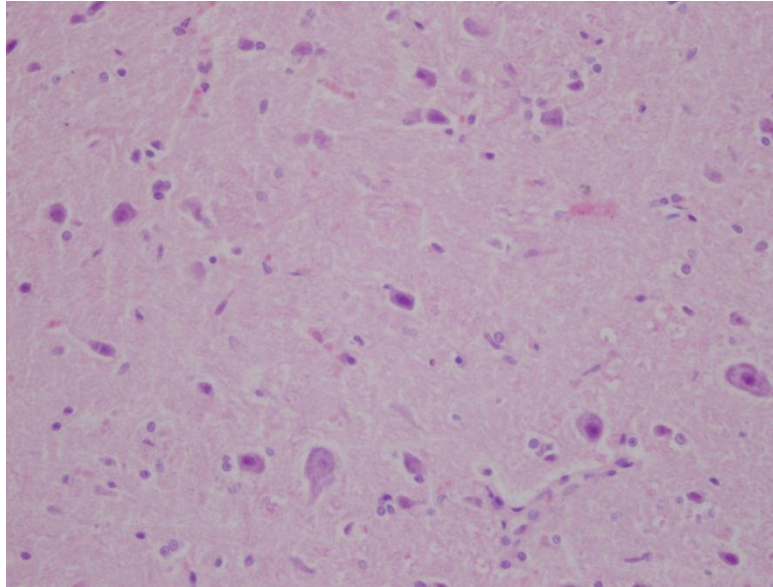
Resim 1. Kontrol grubunun histopatolojik incelenmesi(Olympus BX51, DP71)

Grup-2(İskemi grubu) :); iskemi grubundan elde edilen transvers kesitlerin ışık mikroskop incelemesinde piknotik nükleus, nükleal kaybı ,nöronal nekroz ve kromatin kümelenmesi ile karakterize iskemik hasar bulgusu görüldü. (Resim-2)



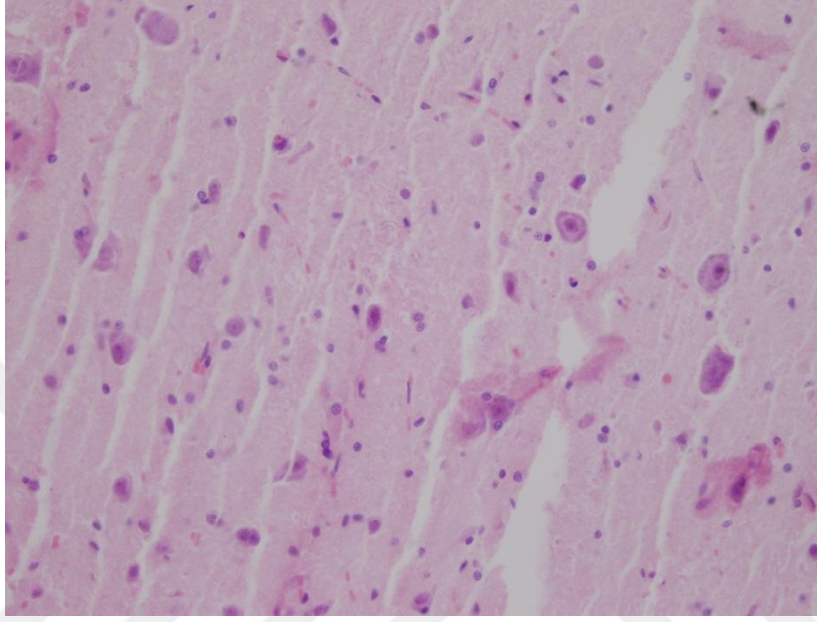
Resim 2. İskemi grubunun histopatolojik incelenmesi(Olympus BX51, DP71)

Grup-3 (Esmolol grubu) : Esmolol uygulanan grupta elde edilen transvers kesitlerin ışık mikroskop incelenmesinde geri dönüşümlü hücre zedelenmesi olan kromatin kümelenmesi,seyrek nöronal nekroz bulguları saptandı.(Resim-3)



Resim 3. Esmolol grubunun histopatolojik incelenmesi (Olympus BX51, DP71)

Grup-4 (Prednol grubu) : Prednol grubundan elde edilen transvers kesitin ışık mikroskobu incelemesinde; Esmolol grubuyla karşılaştırıldığında aynı morfolojik değişiklikler saptanmış olup farklı patolojik bulgu saptanmamaktadır.(Resim-4)



Resim 4. Prednol grubunun histopatolojik incelenmesi (Olympus BX51, DP71)

Motor Muayene ve MDA Değerlerinin Bulguları ;

İstatistiksel Değerlendirme;

Değerlendirme sonuçlarının tanımlayıcı istatistikleri; kategorik değişkenler için sayı ve yüzde, sayısal değişkenler için ortalama, standart sapma, minimum, maksimum olarak verilecektir. Bağımsız iki grup arasında sayısal değişkenlerin karşılaştırmaları; normal dağılım koşulu sağlandığı koşulda Student-T Test, sağlanmadığı koşulda Mann Whitney U testi ile, bağımsız ikiden çok grup arasında sayısal değişkenlerin karşılaştırmaları normal dağılım koşulu sağlandığı koşulda One-Way Anova, sağlanmadığı koşulda Kruskal Wallis testi ile yapılacaktır. Alt grup karşılaştırmaları parametrik testte Tukey, nonparametrik testte Mann Whitney U testi ile yapıp Bonferroni düzeltmesi ile değerlendirilecektir. Bağımsız gruplarda kategorik değişkenlerin oranları

arasındaki farklar Ki-Kare Analizi ile test edilerek bulunacaktır. Bağımlı iki grup karşılaştırmaları; normal dağılım koşulu sağlandığı koşulda İki Eş Arasındaki Farkın Önemlilik Testi, sağlanmadığı koşulda Wilcoxon Testi, bağımlı ikiden çok grup arasında sayısal değişkenlerin karşılaştırmaları normal dağılım koşulu sağlandığı koşulda Tekrarlayan Ölçümlerde Varyans Analizi, sağlanmadığı koşulda Freidman 2 Yönlü Varyans Analizi testi ile yapılacaktır. İstatistiksel alfa anlamlılık seviyesi $p<0,05$ olarak kabul edilecektir.

Means

Case Processing Summary

	Cases					
	Included		Excluded		Total	
	N	Percent	N	Percent	N	Percent
MDA * dokuadi	32	100,0%	0	,0%	32	100,0%

Report

MDA

dokuadi	Mean	N	Std. Deviation	Minimum	Maximum	Std. Error of Mean	Median
kontrol	352,2125	8	77,91777	240,10	465,60	27,54809	327,2500
iskemi	620,3875	8	137,31680	492,60	928,90	48,54882	602,2500
prednol	384,9375	8	37,63501	335,90	446,80	13,30599	385,1000
esmolol	526,8750	8	212,47776	309,70	888,80	75,12223	452,4000
Total	471,1031	32	168,10888	240,10	928,90	29,71773	418,5000

Oneway

Descriptives

MDA

	N	Mean	Std. Deviation	Std. Error	95% Confidence Interval for Mean		Minimum	Maximum
					Lower Bound	Upper Bound		
kontrol	8	352,2125	77,91777	27,54809	287,0716	417,3534	240,10	465,60
iskemi	8	620,3875	137,31680	48,54882	505,5878	735,1872	492,60	928,90
prednol	8	384,9375	37,63501	13,30599	353,4738	416,4012	335,90	446,80
esmolol	8	526,8750	212,47776	75,12223	349,2392	704,5108	309,70	888,80
Total	32	471,1031	168,10888	29,71773	410,4934	531,7128	240,10	928,90

ANOVA

MDA

	Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
Between Groups	375646,6	3	125215,526	7,006	,001
Within Groups	500431,9	28	17872,568		
Total	876078,5	31			

Oneway

Test of Homogeneity of Variances

MDA

Levene Statistic	df 1	df 2	Sig.
4,142	3	28	,015

Oneway

Test of Homogeneity of Variances

MDA

Levene Statistic	df 1	df 2	Sig.
4,142	3	28	,015

ANOVA

MDA

	Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
Between Groups	375646,6	3	125215,526	7,006	,001
Within Groups	500431,9	28	17872,568		
Total	876078,5	31			

Post Hoc Tests

Multiple Comparisons

Dependent Variable: MDA

Tamhane

(I) dokuadi	(J) dokuadi	Mean Difference (I-J)	Std. Error	Sig.	95% Confidence Interval	
					Lower Bound	Upper Bound
kontrol	iskemi	-268,17500*	55,82012	,003	-446,3023	-90,0477
	prednol	-32,72500	30,59324	,892	-132,3646	66,9146
	esmolol	-174,66250	80,01404	,299	-443,9852	94,6602
iskemi	kontrol	268,17500*	55,82012	,003	90,0477	446,3023
	prednol	235,45000*	50,33922	,009	61,3546	409,5454
	esmolol	93,51250	89,44461	,898	-187,5482	374,5732
prednol	kontrol	32,72500	30,59324	,892	-66,9146	132,3646
	iskemi	-235,45000*	50,33922	,009	-409,5454	-61,3546
	esmolol	-141,93750	76,29154	,478	-412,3999	128,5249
esmolol	kontrol	174,66250	80,01404	,299	-94,6602	443,9852
	iskemi	-93,51250	89,44461	,898	-374,5732	187,5482
	prednol	141,93750	76,29154	,478	-128,5249	412,3999

*. The mean difference is significant at the .05 level.

NPar Tests

Wilcoxon Signed Ranks Test

NPar Tests

NPar Tests

dokuadi = kontrol

Descriptive Statistics^a

	N	Mean	Std. Deviation	Minimum	Maximum
saat1	8	4,0000	,00000	4,00	4,00
saat24	8	4,0000	,00000	4,00	4,00

a. dokuadi = kontrol

Wilcoxon Signed Ranks Test

Ranks^d

	N	Mean Rank	Sum of Ranks
saat24 - saat1 Negative Ranks	0 ^a	,00	,00
Positive Ranks	0 ^b	,00	,00
Ties	8 ^c		
Total	8		

- a. saat24 < saat1
- b. saat24 > saat1
- c. saat24 = saat1
- d. dokuadi = kontrol

Test Statistics^{b,c}

	saat24 - saat1
Z	,000 ^a
Asymp. Sig. (2-tailed)	1,000

- a. The sum of negative ranks equals the sum of positive ranks.
b. Wilcoxon Signed Ranks Test
c. dokuadi = kontrol

dokuadi = iskemi

Descriptive Statistics^a

	N	Mean	Std. Deviation	Minimum	Maximum
saat1	8	2,2500	,46291	2,00	3,00
saat24	8	2,3750	,51755	2,00	3,00

- a. dokuadi = iskemi

Wilcoxon Signed Ranks Test

Ranks^d

	N	Mean Rank	Sum of Ranks
saat24 - saat1 Negative Ranks	0 ^a	,00	,00
Positive Ranks	1 ^b	1,00	1,00
Ties	7 ^c		
Total	8		

- a. saat24 < saat1
b. saat24 > saat1
c. saat24 = saat1
d. dokuadi = iskemi

Test Statistics^{b,c}

	saat24 - saat1
Z	-1,000 ^a
Asy mp. Sig. (2-tailed)	,317

a. Based on negative ranks.

b. Wilcoxon Signed Ranks Test

c. dokuadi = iskemi

dokuadi = prednol

Descriptive Statistics^a

	N	Mean	Std. Deviation	Minimum	Maximum
saat1	8	2,2500	,46291	2,00	3,00
saat24	8	3,0000	,75593	2,00	4,00

a. dokuadi = prednol

Wilcoxon Signed Ranks Test

Ranks^d

	N	Mean Rank	Sum of Ranks
saat24 - saat1 Negative Ranks	0 ^a	,00	,00
Positive Ranks	5 ^b	3,00	15,00
Ties	3 ^c		
Total	8		

a. saat24 < saat1

b. saat24 > saat1

c. saat24 = saat1

d. dokuadi = prednol

Test Statistics^{b,c}

	saat24 - saat1
Z	-2,121 ^a
Asy mp. Sig. (2-tailed)	,034

a. Based on negative ranks.

b. Wilcoxon Signed Ranks Test

c. dokuadi = prednol

dokuadi = esmolol

Descriptive Statistics^a

	N	Mean	Std. Deviation	Minimum	Maximum
saat1	8	2,2500	,46291	2,00	3,00
saat24	8	3,3750	,51755	3,00	4,00

a. dokuadi = esmolol

Wilcoxon Signed Ranks Test

Ranks^d

	N	Mean Rank	Sum of Ranks
saat24 - saat1 Negative Ranks	0 ^a	,00	,00
Positive Ranks	7 ^b	4,00	28,00
Ties	1 ^c		
Total	8		

a. saat24 < saat1

b. saat24 > saat1

c. saat24 = saat1

d. dokuadi = esmolol

Test Statistics^{b,c}

	saat24 - saat1
Z	-2,460 ^a
Asymp. Sig. (2-tailed)	,014

a. Based on negative ranks.

b. Wilcoxon Signed Ranks Test

c. dokuadi = esmolol

Tarlov skalasına göre Motor muayene ve biyokimyasal olarak MDA değerleri wilcoxon testi ve ANOVA testi uygulaması kullanılmıştır. Grupların normal dağılıma uygun olup olmadığını kolmogrov smimov testiyle değerlendirildi. MDA değerleri ND'a uyduğu için ANOVA testi yapıldı. ANOVA testine göre grupların homojenitesi bakıldı, homojen olmadığından Posthoc test olarak Tamhane testi kullanıldı.

Gruplar arası yapılan ANOVA testinde kontrol grubu MDA ortalaması $352,21 \pm (77,91)$, iskemi grubu MDA ortalaması $620,38 \pm (137,31)$, prednol grubu MDA ortalaması $384,93 \pm (37,63)$, esmolol grubu MDA ortalaması $526,87 \pm (212,47)$ fark istatistiksel olarak anlamlıdır. ($p=0,01$)

Farkın hangi gruplar arasında olduğunu bulmak için homojenite bakıldı, gruplar homojen olmadığından Posthoc, Tamhane testi kullanıldı. Testin sonucuna göre P değerleri, kontrol-iskemi $p=0,03$, kontrol-prednol $p=8,92$, kontrol-esmolol $p=0,29$, iskemi-esmolol $p=8,98$, prednol-esmolol $p=4,78$ bulundu. Bu verilere göre kontrol-iskemi ve iskemi-prednol grubu arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmaktadır.

Gruplarda 1. ve 24. saat arasındaki fark olup olmadığı için Wilcoxon testi yapıldı.

Kontrol grubu 1. saat ve 24. saat ortalamaları; 1. saat $4 \pm 0,00$ ve 24. saat $4 \pm 0,00$ bulunarak, arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildir. ($p=1,00$)

İskemi grubunda 1. saat ve 24. saat ortalamaları; 1. saat $2,25 \pm 0,46$ ve 24. Saat $2,37 \pm 0,51$ bulunarak, arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildir. ($p=0,317$)

Prednol grubunda 1.saat ve 24. Saat ortalamaları ; 1. Saat $2,25 \pm 0,46$ ve 24. Saat $3,0 \pm 0,75$ bulunarak,arasındaki fark istatiksel olarak anlamlı değildir.(p=0,34)

Esmolol grubunda 1.saat ve 24.saat ortalamaları ; 1 saat $2,25 \pm 0,46$ ve 24. Saat $3,37 \pm 0,51$ bulunarak,arasındaki fark istatiksel olarak anlamlı değildir.(p=0,14)



5. TARTIŞMA

Spinal kord yaralanması (SKY); fiziksel, psikolojik ve sosyal fonksiyon bozukluklarına neden olabilen yıkıcı bir hastalıktır (1). Spinal kord yaralanmasını takiben gelişen ağrı, hayat boyu devam edebilen, baş edilmesi en zor klinik durum olarak tanımlanmıştır. Spinal kord yaralanması sonrası yaşanan travmaya ağrının da eklenmesiyle motivasyonlarını kaybeden hastalar rehabilitasyona uyum sağlamakta güçlük çekmektedir. Günlük yaşam aktiviteleri ve uyku düzenleri olumsuz yönde etkilenmekte, yaşam kaliteleri azalmaktadır (2-5).

Akut travmatik omurilik hasarlanmasının dünyadaki yıllık görülme olasılığı milyonda 15-40 olarak bildirilmiştir.(6) 2002 verilerine göre Kuzey Amerika'da her yıl ortalama 10000 yeni olgu, 2004 verilerine göre İngiltere'de yıllık 700 yeni akut omurilik yaralanma olgusu bildirilmektedir. Türkiye'de ise yıllık ortalama 1600-2000 ciddi akut omurilik yaralanması bildirilmektedir.(7)

Omurilik yaralanmasından sonra omuriliği hasara uğratan iki mekanizma vardır (12):

1. Primer-mekanik yaralanma
2. Sekonder yaralanma

Akut spinal kord yaralanması sonrası nörolojik hasar primer mekanik yaralanma ile olduğu kadar ikincil doku hasarına yol açan hücre ölümü aktivasyon kaskatlarından da kaynaklanmaktadır. Eş zamanlı mekanik doku tahribatından kaynaklanan primer yaralanma nekrotik hücre ölümü ile sonuçlanır. Sekonder yaralanma ise, oluşan primer yaralanmanın başlattığı ve bunun sonucu saatler içinde, metabolik ve biokimyasal nedenlerle oluşan hasardır (12, 13, 14). Sekonder yaralanma ile tetiklenen bir olaylar kaskadı, endojen hücre ölümü yollarının aktivasyonunun eseridir. Sekonder yaralanmanın ortaya çıkmasındaki en önemli etkenlerden biri iskemiye bağlı enerji yetersizliğidir. İskemi, dokulara yeterli glukoz ve oksijen sağlanamamasına, dolaylı olarak da enerji yetersizliği ve ATP depolarında azalmaya neden olur. Bu nedenle sistem anaerobik solunuma geçer. İskemi ve takip eden anaerobik solunum pek çok patolojik

sürecin tetiklenmesine yol açar. Spinal şok ta, omurilik vasküler yatağında otoregülasyonun bozulması ve perfüzyon basıncının düşmesi ile dokulara gereksinim duyduğu kadar metabolit ve oksijen ulaşmasını engelleyen nedenlerden biridir (12, 13, 14). Metilprednizolonun spinal kord yaralanmasında radikal kurtarıcı, anti lipid peroksidasyon ve nöroprotektif etkilerinden dolayı yararlı olduğu gösterilmiştir (33).

Esmolol hidroklorür, etkisi hızlı başlayan ve çok kısa süreli olan, betal-selektif (kardiyoselektif) adrenerjik reseptör blokeridir. Terapötik dozlarda anlamlı intrinsik sempatomimetik veya membran stabilize edici aktivitesi yoktur. İntravenöz infüzyondan sonraki eliminasyon yarı-ömrü yaklaşık 9 dakika olan esmolol hidroklorür esas olarak kalp kasında bulunan betal-reseptörleri inhibe eder, ancak bu selektif etki mutlak değildir ve yüksek dozlarda bronş ve damar kaslarında bulunan beta2-reseptörlerini de inhibe etmeye başlar.

Adreneseptör antagonistleri ile oluşan nöron korumadafarklı mekanizmalar rol oynar. Sıçanlarda beta 2 reseptörlerinaktivasyonunun kanda glutamat seviyesinin homeostazındaönemli rol oynadığı gösterilmiştir (37)Beyin iskemisinde noroprotektif etki oluşturması sonucu aynıetkiyi spinal kordda oluşup oluşturmadığı da araştırılmıştır.Sıçanlarda spinal kord iskemisinden 30 dk. once başlayarak salın, esmolol (200 µg/kg/dk) ve landiolol (50 µg/kg/dk) reperfüzyon suresince infuze edilmiştir. Spinal kord iskemisi intraaortik balon okluzyonu ile birlikte 10. dk.suresinde proksimal arter hipotansiyonu ile sağlanmıştır. Esmolol ve landiolol gruplarında motor defisit indeks skorları salın grubuna göre daha düşük saptanmıştır (38)

Çalışmada metilprednizolonun spinal kord yaralanmasında bilinen olumlu etkilerini,esmolol ile karşılaştırdık.iskemi sonrası reperfüzyon hasarına esmololun etkilerini araştırmak ve etkilerinin metil prednizolon ile karşılaştırmak için yapılmıştır.

Çalışmamızda kullanılması güvenilir, kolay, ve ucuz olan Zivin ve arkadaşlarının sol renal arter altından abdominal aort kliplenmesi yöntemi kullanılmıştır. Bizim çalışmamızda da literatürle paralellik gösteren, değişik derecelerde nörolojik defisit sağlanmıştır.

Doku örneklerinin yapılan histopatolojik değerlendirilmesinde, grup-1 (kontrol)'de normal spinal kord yapısı ile uyumlu görünüm mevcuttur. Diğer tüm gruplarda piknotik

nukleus,nukleal kaybı ,nöronal nekroz ve kromantin kümelenmesi ile karakterize iskemik hasar bulgusu elde edilmiş olup ve bu görünüm gruplar arasında belirgin farklılık veya üstünlük sağlamamıştır. Esmolol uygulanan grupla iskemi gurubunun aynı histopatolojik paterne sahip olması nedeniyle, Esmolol'un spinal iskemi-reperfüzyon yaralanması sonrası yeterli nöroprotektif etkinliğe sahip olmadığı yönünde yorumlanmıştır.

1. ve 24. Saatlerde yapılan motor muayene skorları karşılaştırıldığında, kontrol grubu ile diğer gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark olması tüm guruplarda yeterli nörolojik defisit oluşturulduğunun göstergesi olarak kabul edilmiş olup kontrol grubu dışındaki gruplar karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamadı.

Deneysel çalışmamızda biyokimyasal değişiklikleri değerlendirebilmek için ölçülen MDA değerlerinin istatistiklerine göre; kontrol-iskemi ve iskemi-prednol grubu arasındaki fark istatikselsel olarak anlamlı bulunmaktadır.Esmolol uygulanan grupla kontrol gurubu arasında farklı sonuçlar elde edilmesine rağmen istatistiksel olarak bu farklılık anlamsız kabul edildi. Aynı şekilde Esmolol ve metil-prednizolon uygulanan guruplar arasında farklı sonuçlar olmasına rağmen istatistiksel olarak anlamsız kabul edildi. Esmolol verilen deneklerde MDA değerinde düşüş olmasına rağmen istatistiksel olarak, bu düşüş anlamlı kabul edilmedi. Fakat metilprednizolon uygulanan deneklerdeki doku MDA değişikliği, kontrol ve iskemi gruplarıyla karılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlıydı. MDA değerindeki bu değişiklikler, metil prednizolon'un spinal kord iskemi reperfüzyon yaralanmasında faydalı etkileri olduğu yönünde kabul edildi.Esmolol uygulanan deneklerde MDA değerinde azalma olmasına rağmen istatikselsel olarak anlamsız kabul edildi.

Çalışmamızda süre 24 saatle sınırlı tutulmuş ve Esmolol sadece ilk gün tek dozda 10 mg/kg şeklinde verilmiştir. Esmolol verilen ve verilmeyen gruplar arasında fark izlenmiş ancak istatikselsel olarak anlamlı bulunmamıştır. İlaç verdikten sonraki gün bekleme süresi daha uzun tutulsaydı ve esmolol tekrarlayan dozlarda verilseydi belki de anlamlı sonuçlar elde edilip istatikselsel anlamdada anlamlı kabul edilebilirdi.

6. SONUÇ

Spinal kord iskemi reperfüzyon yaralanması üzerine bir rat modelinde esmolol' un etkilerinin araştırılması adlı çalışmamızda; Abdominal Aort üzerine anevrizma klibi ile geçici kompresyon uygulanarak, spinal iskemi ve ardından reperfüzyon hasarı oluşturuldu. Sınıflandırılan gruplar arasında yaptığımız karşılaştırmada, değişik derecelerde nörolojik hasar olduğu görüldü. Spinal kord iskemi-reperfüzyon hasarının önlenmesindeki etkinliği araştırılan Esmolol'un diğer gruplarla karşılaştırıldığında etkinliğinin istatistiksel olarak anlamlı olmadığı görüldü. Metil prednizolon uygulanan grupta ise özellikle MDA değerleri baz alınarak yapılan değerlendirmede, diğer gruplarla karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı sonuçlar elde edildi.

Sonuç olarak;Esmolol'un spinal kord iskemi reperfüzyon hasarının önlenmesinde, Esmolol'u uyguladığımız doz ve sürede yeterli etkinliğe sahip olmadığı görülmüştür.

7. ÖZET

Spinal kord iskemi reperfüzyon yaralanması üzerine bir rat modelinde esmolol' un etkilerinin araştırılması adlı çalışmamızda spinal kord iskemi-reperfüzyon hasarının azaltılmasında veya engellenmesinde Esmolol etkinliğini değerlendirmek için bu çalışma planlanmıştır. Çalışmada 32 adet dişi rat 4 gruba ayrılarak yapılmıştır. 1. Grup kontrol grubu olarak belirlendi. Kontrol grubu dışındaki gruplara Abdominal Aort'a 45 dakika klip kompresyonu uygulandı. 3. Gruba Esmolol, 4. Gruba metil prednizolon intraperitoneal yoldan uygulandı. Tüm gruplara 1. Ve 24. Saatte Tarlov skalasına göre motor muayene yapılarak 24 saat sonra tüm rat modellerinin spinal kordları çıkartıldı. Histopatolojik inceleme ve MDA düzeyi tayini için spinal kord doku örnekleri alındı. Sonuç olarak; Esmolol, spinal kord iskemi-reperfüzyon hasarlanmasını azaltmada veya önlemede yeterli etkinliğe sahip olmadığı anlaşılmıştır.

Anahtar kelime; spinal kord, iskemi , reperfüzyon, Esmolol , Metilprednizolon

8. İNGİLİZCE ÖZET

In a rat model of spinal cord ischemia reperfusion injury esmolol 's study has investigated the effects of spinal cord ischemia-reperfusion injury in the reduction or prevention of activities aimed to evaluate Esmolol. This study was conducted in 32 female rats were divided into 4 groups. Group 1 was the control group. Groups except the control group underwent 45 minutes Abdominal Aortic compression clips. 3 Group esmolol, 4. methylprednisolone was administered intraperitoneally to the group. All group 1 hour and 24 made by the Tarlov scale engine examination of all rat model of spinal cord was removed after 24 hours. Histopathological examination and spinal cord tissue samples were taken for determination of MDA. As a result; Esmolol, it revealed that spinal cord ischemia-reperfusion injury or not having enough to reduce the effectiveness of prevention.

KAYNAKLAR

1. Furlan JC, Noonan V, Singh A, Fehlings MG. Assessment of disability **in patients with acute traumatic spinal cord injury: a systematic review of the literature**. *J Neurotrauma* 2011;28:1413-30.
2. Dijkers M. Comparing quantification of pain severity by verbal rating and numeric rating scales. *J Spinal Cord Med* 2010;33:232-42.
3. Ravenscroft AJ. Chronic pain after spinal cord injury: a survey of practice in spinal injury units in the USA. *Spinal Cord* 2000;38:658-60.
4. Rekand T, Hagen EM, Gronning M. Chronic pain following spinal cord injury. *Tidsskr Nor Laegeforen* 2012;132:974-9.
5. Norrbrink Budh C, Hultling C, Lundeberg T. Quality of sleep in individuals with spinal cord injury: a comparison between patients with and without pain. *Spinal Cord* 2005;45:85-95.
6. Sekhan LH, Fehlings MG. Epidemiology, demographics and pathophysiology of acute spinal cord injury. *Spine* 26;s2-s12
7. Karaahmetoğlu SS, Unal S, Karacan I, Yılmaz H, Togay HS, Ertekin M, Dosoglu M, Ziyal MI, Kasaroglu D, Hakan T, Traumatic spinal cord injuries
8. Montgomerie JZ, Maeder K. In: Mayhall CG (ed). *Hospital Epidemiology and Infection Control*. 2nd ed. Philadelphia: Williams & Wilkins, 1999:737-44.
9. Karamehmetoğlu SS, Nas K, Karacan I et al. Traumatic spinal cord injuries in southeast Turkey: An epidemiological study. *Spinal Cord* 1997;35:531-3.
10. Pearse DD, Sanchez AR, Preriera FC, et al. ; Transplantation of schwann cells and/or olfactory ensheathing glia into the contused spinal cord; *Glia* 55:976-1000,2007
11. Fehlings MG, Sekhon LH, Tator C: The role and timing of decompression in acute spinal cord injury. *Spine* 2001; 26: s 101-s110.
12. Tator CH, FRCS, Fehlings MG: Review of the secondary injury theory of acute spinal cord trauma with emphasis on vascular mechanisms: *J Neurosurg*, 75: 15-26, 1991
13. İplikçioglu C: Omurilik yaralanmasının fizyopatolojisi. Omurilik Omurga Cerrahisi, Ed. M.Zileli, Fahir Özer, 1. Baskı, İzmir, Saray Medikal Yayıncılık, 2002, s: 459-465

14. Kwon BK, Oxland TR, Tetzlaff W: Animal models used in spinal cord regeneration research. *Spine*, 27: 1504-1510, 2002.
15. Kokoszka J.E, Coşkun P, Esposito L.A,Wallace D.C: Increased mitochondrial oxydative stressin the sod2 (+/-) Mouse results in the age related decline of mitochondrial function in increased apopitosis. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A*, 98: 2278-2283, 2001
16. Topsakal C, Erol FS, Özveren MF, et al: Effects of methylprednisolone and dextromethorphan on lipid peroxidation in an experimental model of spinal cord injury. *Neurosurg. Rev*, 25: 258-266, 2002
17. Koozekanani SH, Vise WM, Hashemi RM et al: Possible mechanisms for observed pathophysiological variability in experimental spinal cord injury by the method of Allen. *J Neurosurg*; 44: 429-434, 1976.
18. Amar AP, Levy ML: Pathogenesis and pharmacological strategies for mitigating secondary damage in acute spinal cord injury. *Neurosurgery*, 44: 1027-1040, 1999.
19. Görgülü A, Kırış T, Ünal F, et al: Superoxide dismutase activity and the effects on NBQX and CPP on lipid peroxidation in experimental spinal cord injury. *Res Exp Med* 199: 285-293, 2000
20. Kaptanoğlu E, Beşkonaklı E, Solaroğlu İ, et al: Magnesium sulfate treatment in spinal cord injury: emphasis on vascular changes and early clinical results. *Neurosurg. Rev*, 26: 283-287, 2003
21. Suzuki T, Tatsuoka H, Chiba T, et al: Beneficial effects of nitric oxide synthase inhibition on the recovery of neurological function after spinal cord injury in rats. *Naunyn Schmiedeberg's Arch Pharmacol*, 363: 94-100, 2001
22. Emery E, Aldana P, Bunge MB, et al: Apoptosis after traumatic human spinal cord injury. *J Neurosurg*, 89: 911-920, 1998
23. Lou J, Lenke LG, Ludwig FJ, O'Brien MF: Apoptosis as a mechanism of neuronal cell death following acute experimental spinal cord injury. *Spinal cord*, 36: 683-690, 1998
24. Cuzzocrea S, Genovese T, Mazzon E, et al: Poly (ADP-Ribose) glycohydrolase activity mediates post-traumatic inflammatory reaction after experimental spinal cord injury, *JPED*, 319: 127-138, 2006
25. Braugler JM, Hall ED: Central nervous system trauma and stroke, I.Biochemical considerations for oxygen radical formation and lipid peroxidation. *Free Radic Biol Med*, 6: 2289-2301, 1989
26. Hall ED, Braugler JM: Central nervous system trauma and stroke II. Physiological and pharmalogical evidence fort he involvement of oxygen radicals and lipid peroxydation. *Free Radic Biol Med*. 6: 303-313, 1989

27. Hall ED, Braugler JM: Acute effects of glucocorticoid pretreatment on the in vitro peroxidation of cat spinal tissue. *Exp Neurol*. 73: 321-324, 1981
28. Koç RK, Akdemir H, Karaküçük Eİ, et al: Lipid peroxidation in experimental spinal cord injury. *Res. Exp Med* 195: 117-123, 1995
29. Tüzgen S, Kaynar MY, GÜner A, et al: The effect of epidural cooling on lipid peroxidation after experimental spinal cord injury. *Spinal Cord*, 36: 654-657, 1998
30. Koç RK, Akdemir H, Karaküçük Eİ, et al: Effect of methylprednisolone, tirilazad mesylate and vitamin E on lipid peroxydation after experimental spinal cord injury. *Spinal Cord*, 37: 29-32, 1999
31. Genovese T, Mazzon E, Di Paola R, et al: Increased oxidative – related mechanisms in the spinal cord injury in old rats. *Neuroscience letters*, 393: 141-146, 2006
32. Delamarter RB, Sherman J, Carr J: Pathophysiology of spinal cord injury. *J Bone Joint Surg Am*, 77: 1042-1049, 1995
33. Fu ES, Tummala RP: Neuroprotection in brain and spinal cord trauma. *Current opinion in anaesthesiology*, 18: 181-187, 2005
34. Vanicky I, Marsala M, Galik J, Marsala J: Epidural perfusion cooling protection against protracted spinal cord ischemia in rabbits. *J Neurosurg*, 79: 736-731, 1993
35. Hagelken A, Naurnberg B, Harhammer R, Schunack W, Seifert R: Lipophilic beta-adrenoceptor antagonists are effective direct activators of G-proteins. *Biochem Pharmacol* 47: 1789-1795, 1994
36. Umehara S, Goyagi T, Nishikawa T, Tobe Y, Masaki Y: Esmolol and landiolol, selective beta1 adrenoceptor antagonists, provide neuroprotection against spinal cord ischemia and reperfusion in rats. *Anesth Analg* 110:1133-1137, 2010
37. Schwab ME, Bartholdi D: Degeneration and regeneration of axons in the lesioned spinal cord. *Physiol Rev*, 76: 319-370, 1996.
38. Naderi S, Zileli M, Özer AF: Omurga cerrahisinin tarihçesi. *Omurga ve Spinal Kord Cerrahisi*. Editörler: M. Zileli, AF Özer. Bölüm: 1 s:1-13, 2002, İzmir
39. Marketos SG, Skiadas PK, Galen: A Pioneer of spine research. *Spine*, 24: 2358-2362, 1999
40. Dohrmann GB: Experimental spinal cord trauma. *Arc Neurol*, 27: 468-473, 1972.
41. Taoka Y, Okajima K: Spinal cord injury in the rat. *Prog Neurobiol*, 56: 341-358, 1998.

- 42 Allen AR: Surgery of experimental lesion of spinal cord equivalent to crush injury of fracture dislocation of spinal column. Preliminary report. JAMA, 57: 877-880, 1911.
- 43 Collins WF: A review and update of experiment and clinical studies of spinal cord injury. Paraplegia, 21: 204-219, 1983.
44. Osterholm JR: The pathophysiological response to spinal cord injury. The current status of related research. J Neurosurg, 40: 5-33, 1974.
45. Tator CH: Review of experimental spinal cord injury with emphasis on the local and systemic circulatory effects. Neurochirurgie, 37: 291-302, 1991.
46. Gray's Anatomy of the Human Body-Find-in depth information on the anatomy and
- 47 .Netter FH: Beyin ve omurluğun anatomisi, The Netter Collection of Medical illustration Nervous System, Volume 1: Part I: Anatomy and Physiology, Ed: Brass A, Elsevier Saunders, 2007, pp: 36-66.
48. Snell RS: Medulla spinalis, Klinik Nöroanatomisi, Lipicott-Williams & Wilkins/Nobel, İstanbul, 2000, s: 157-177.
49. Aydoğan S. A. Fahir Özer : Omurluğun vasküler anatomisi ve kan akımı, Omurluk ve Omurga Cerrahisi , Ed. M.Zileli, A. Fahir Özer, 2. baskı, Meta Basım, Bornova, İzmir, 2002, s: 87-90
50. Young W. Blood flow metabolic and neurophysiologic mechanisms in spinal cord injury. In: Becker D, Pöhlischok JT (eds): Central Nervous System Trauma Status Report. Bethesda: NIH, NINCDS, 1985; 463 - 473.
51. Tator CH. Experimental and clinical studies of the pathophysiology and management of acute spinal cord injury. J Spinal Cord Med 1996; 19: 206-214.
52. Young W, Huang PP, Kume-Kick J. Cellular, ionic and biomolecular mechanisms of the injury process. In: Benzel EC, Tator CH (eds). Contemporary management of spinal cord injury. AANS 1995; 27- 42
53. Puniak MA, Freeman GM, Agresta CA, et al. Comparison of a serotonin antagonist, opioid antagonist and TRH analog for the acute treatment of experimental spinal trauma. J Neurotrauma 1991; 8: 193 - 203.
54. Bullock R, Fujisawa H. The role of glutamate antagonist for the treatment of CNS injury. J Neurotrauma 1992; 9: 443-462
55. Fehlings MG, Tator CH, Linden RD. The relationships among the severity of spinal cord injury, motor and somatosensory evoked potentials and spinal cord blood flow. Electroencephalogr Clin Neurophysiol 1989; 74:241-259.

56. Halls ED, Wolf DL, Braughler JM. Effects of a single large dose of methylprednisolone sodium succinate on experimental posttraumatic spinal cord ischemia döşe response and time-action analysis. *J Neurosurg* 1984; 61: 124-130
57. Kaptanoğlu E, Tator CH. Omurilik yaralanması sonrası nöral koruma stratejileri. In: Zileli M, Özer F (eds): Omurilik ve omurga cerrahisi, 2. baskı. İzmir: META Basım ve Matbaacılık Hizmetleri; 2002: 813-832.
58. Wilberger JE: Pharmacological resuscitation for spinalcord injury. In: Narayan RK, Wilberger JE, Povlishock JT(eds): Neurotrauma, New York: McGraw-Hill, 1996; 1219-1221.
59. Young W. The post injury respons in trauma and ischemia. Secondary injury or protective mechanisms. *Cent Nerv Syst Trauma* 1991; 4: 27-51.
60. Faden AL, Simon RP. A potential role for excitotoxins inthe pathophysiology of spinal cord injury. *Ann Neurol* 1988; 23: 623-626.
61. Guha A, Tator CH, Piper I: Effect of calcium channelblocker on post traumatic spinal cord blood flow. *JNeurosurg* 1987; 66: 423-430.
62. Dolan EJ, Tator CH. The effect of blood transfusion,dopamine, and gamma hydroxybutyrate on posttraumatic ischemia of the spinal cord. *J Neurosurg* 1982; 56: 350-358
63. Dietrich WD, Chatzipanteli K, Vitarbo E, et al. The role of inflammatory processes in the pathophysiology and treatment of brain and spinal cord trauma. *ActaNeurochir Suppl.* 2004; 89: 69-74.
64. Chatzipanteli K, Garcia R, Marcillo AE, et al. Temporal and segmental distribution of constitutive and inducible nitric oxide synthases after traumatic spinal cord injury: effect of aminoguanidinetreatment. *J Neurotrauma.* 2002;19: 639-651
65. Burke RE. Programmed cell death and Parkinson's disease. *Mov Disord* 1998;13:17-23.
66. Kerr JFR, Wyllie AH, Currie AR. Apoptosis: a basicbiological phenomenon with wide-ranging implications intissue kinetics. *Br J Cancer* 1972;26:239-257.
67. Lu J, Ashwell KW, Waite P. Advances in secondary spinal cord injury: role of apoptosis. *Spine.* 2000,15;25:1859-1866.
68. Whalley K, O'Neill P, Ferrereti P. Changes in response to spinal cord injury with development: vascularization, hemorrhage and apoptossis. *Neuroscience* 2006;137: 821-832.
69. Kwon BK, Tetzlaff W, Grauer JN, Beiner J, Vaccaro AR. Pathophysiology and pharmacologic treatment of acute spinal cord injury. *Spine J.* 2004;4:451-64.

70. Gülmen V, Zileli M. Omurilik yaralanmasında farmakolojik tedavi. In: Zileli M, Özer F (eds): Omurilik ve omurga cerrahisi, 2. baskı. İzmir: META Basım ve Matbaacılık Hizmetleri; 2002: 833-839.
71. Allen AR. Surgery of experimental lesion of spinal cord equivalent to crush injury of fracture dislocation of spinal column. JAMA 1911;57:878-880.
72. Wagner FC, Dohrmann GJ, Bucy PC. Histopathology of transitory traumatic paraplegia in the monkey. J Neurosurg 1981;35: 272-276.
73. Dohrmann GJ, Wagner FC, Bucy PC. The microvascularity in transitory traumatic paraplegia. Anelectron microscopic study in monkey. J Neurosurg 1971;35: 263-271.
74. Fehlings MG, Tator CH: An evidence-based review of surgical decompression for acute spinal cord injury: rationale, indications and timing based on experimental and clinical studies. Neurosurg Focus, 6 (1): Article 1, 1999
75. Tator CH: Strategies for recovery and regeneration after brain and spinal cord injury. Injury Prevention 8: 33-36, 2002
76. Duh MS, Shepard MJ, Wilberger JE, Bracken MB: The effectiveness of surgery on the treatment of acute spinal cord injury and its relation to pharmacological treatment. Neurosurgery, 35: 240-249, 1994.
77. Dumont RJ, Verma S, Okonkwo DO, Hurlbert RJ: Acute spinal cord injury, Part II: Contemporary Pharmacotherapy. Clin.Neuropharmacology, 24 (5): 265-279, 2001
78. Kokoszka J.E, Coşkun P, Esposito L.A,Wallace D.C: Increased mitochondrial oxydative stressin the sod2 (+/-) Mouse results in the age related decline of mitochondrial function in increased apoptosis. Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A, 98: 2278-2283, 2001
79. Vanicky I, Marsala M, Galik J, Marsala J: Epidural perfusion cooling protection against protracted spinal cord ischemia in rabbits. J Neurosurg, 79: 736-731, 1993 80. Rosenberg LJ, Teng YD, Wrathall JR: Effects of the sodium channel blocker tetrodotoxin on acute white matter pathology after experimental contusive spinal cord injury. The Journal of Neuroscience, 19(14): 6122-6133, 1999
81. Teng YD, Wrathall JR: Local blockade of sodium channels by tetrodotoxin ameliorates tissue loss and long term functional deficits resulting from experimental spinal cord injury. The journal of neuroscience, 17 (11): 4359-4366, 1997
82. Schwats G, Fehlings M: Evaluation of the neuroprotective effects of sodium channel blockers after spinal cord injury:improved behavioral and neuroanatomical recovery with riluzole. J Neurosurg (Spine2), 94: 245-256, 2001

83. Gorio A, Gökmen N, Erbayraktar S, et al: Recombinant human erythropoietin counteracts secondary injury and markedly enhances neurological recovery from experimental spinal cord trauma. *PNAS*, 99: 9450-9455, 2002
84. Thomas AJ, Nockels RP, Pan HQ, et al: Progesteron is neuroprotective after acute experimental spinal cord trauma in rats, *Spine*, 24 (20): 2134-2138, 1999
85. Yinghai D, Tiande S, Yifeng Z, et al: Ultraviolet blood irradiation and oxygenation affects free radicals and antioxydase after rabbit spinal cord injury. *Chin. Med*, 113 (11): 991-995, 2000
86. Barros Filho TEP, Oliveria RP, Tsanaclis AM, et al : An experimental model for the transplantation of fetal central nervous system cells to the injured spinal cord in rats. *Rev. Hosp. Clin. Fac. Med. S. Paolo*, 57 (69): 257-264, 2002
87. Tachibana T, Noguchi K, Ruda MA: Analysis of gene expression following spinal cord injury in rat using complementary DNA microarray: *Neuroscience Letters*, 327: 133-137, 2002
88. Sharma H, Badgaiyan RD, Alm P, et al: Neuroprotective effects of nitric oxide synthase inhibitors in spinal cord injury-induced pathophysiology and motor functions. *Ann. N.Y.Acad. Sci.* 1053: 42-434, 2005
89. Bethea JR, Dietrich WD: Targeting the host inflammatory response in traumatic spinal cord injury. *Current Opinion in Neurology*, 15: 355-360, 2002
90. Davis AE, Campbell SJ, Wilainam P, et al: Post conditioning lipopolysaccharide reduces the inflammatory infiltrate to the injured brain and spinal cord: a potential neuroprotective treatment. *Journal of Neuroscience*, 22: 2441-2450, 2005
91. Grossman S, Wolfe BB, Yasuda RP, Wrathall JR: Alterations in AMPA receptor subunit expression after experimental spinal cord injury. *The journal of neuroscience* 19 (14): 5711-5720, 1999: 200-209, 2000.
92. Kellogg EW 3rd, Fridovich I: Superoxide, hydrogen peroxide and singlet oxygen in lipid peroxidation by a xanthine oxidase system. *J. Biol. Chem.* 250: 8812-8817, 1975.
93. Kanko M, Hale M, Akbaş M.H, et al: Protective effects of clopidogrel on oxidant damage in a rat model of acute ischemia. *Tohoku J.Exp Med.* 205:133-139, 2005
94. Mihara M, Uchiyama M, (1978). Determination of malonaldehyde precursor in tissues by thiobarbituric acid test. *Anal Biochem* 86: 271-278.