



T.C.

**HATAY MUSTAFA KEMAL ÜNİVERSİTESİ
TAYFUR ATA SÖKMEN TIP FAKÜLTESİ**

**SPİNAL KORD TRAVMASI OLUŞTURULMUŞ RATLARDA
RİLUZOLE ve TRİMETAZİDİNE ETKİNLİĞİNİN
ARAŞTIRILMASI ve METİLPREDNİZOLON ETKİNLİĞİ İLE
KARŞILAŞTIRILMASI**

UZMANLIK TEZİ

**Dr. Mustafa Emrah KAYA
BEYİN ve SİNİR CERRAHİSİ ANABİLİM DALI**

**TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. Yurdal SERARSLAN**

HATAY – 2018

T.C.
HATAY MUSTAFA KEMAL ÜNİVERSİTESİ
TAYFUR ATA SÖKMEN TIP FAKÜLTESİ

SPİNAL KORD TRAVMASI OLUŞTURULMUŞ RATLARDA
RİLUSOLE VE TRİMETAZİDİNE ETKİNLİĞİNİN
ARAŞTIRILMASI VE METİLPREDNİZOLON ETKİNLİĞİ İLE
KARŞILAŞTIRILMASI

UZMANLIK TEZİ

Dr. Mustafa Emrah KAYA
BEYİN ve SİNİR CERRAHİSİ ANABİLİM DALI

TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. Yurdal SERARSLAN

HATAY – 2018

TEZ ONAY SAYFASI

T.C.
MUSTAFA KEMAL ÜNİVERSİTESİ
TAYFUR ATA SÖKMEN TIP FAKÜLTESİ
BEYİN ve SİNİR CERRAHİSİ ANABİLİM DALI

**Tez Adı: SPİNAL KORD TRAVMASI OLUŞTURULMUŞ RATLARDA
RİLUZOLE ve TRİMETAZİDİNE ETKİNLİĞİNİN ARAŞTIRILMASI ve
METİLPREDNİZOLON ETKİNLİĞİ İLE KARŞILAŞTIRILMASI**

Tezi Hazırlayanın Adı: Dr. Mustafa Emrah KAYA

Tıp Fakültesi Dekanlığı Onayı

(İmza).....

Prof. Dr. Yusuf ÖNLEN
Tıp Fakültesi Dekanı

Bu tez çalışmasının “Tıpta Uzmanlık” derecesine uygun ve yeterli bir çalışma olduğunu onaylıyorum.

(İmza).....

Prof.Dr. Yurdal SERARSLAN
Anabilim Dalı Başkanı

Bu tez tarafımdan okunmuş ve her yönü ile “Tıpta Uzmanlık” tezi olarak uygun ve yeterli bulunmuştur.

(İmza).....

Prof. Dr. Yurdal SERARSLAN
Tez Danışmanı

TEZ JÜRİSİ:

1. Prof. Dr. Yurdal SERARSLAN
2. Doç. Dr. Mustafa ARAS
3. Prof. Dr. Derviş Mansuri YILMAZ

TEŐEKKÜR

Hatay Mustafa Kemal Üniversitesi Beyin ve Sinir Cerrahisi Anabilim Dalı'nda yapmış olduğum uzmanlık eğitimim süresince bilgi, birikim ve desteğini esirgemeyen başta tez danışmanım olmak üzere hocalarım Prof. Dr. Yurdal SERARSLAN'a, Doç. Dr. Mustafa ARAS'a, Dr. Öğr. Gör. Atilla YILMAZ'a, Dr. Öğr. Gör. Boran URFALI'ya, Dr. Öğr. Gör. Şükrü ORAL'e, Klinik çalışmalarında sürekli yardımları ile bana destek olan çalışma arkadaşlarım Dr. Ali Maksut AYKUT'a, Dr. Selma İlkay ŞAHİN'e, Dr. Mehmet Selim ÜNVERDİ'ye, Beyin ve Sinir Cerrahisi Servis Sorumlu Hemşiresi Özlen KARENFİL ve ekibine, Beyin ve Sinir Cerrahisi yoğun bakım ünitesi sorumlu hemşiresi Onur ATEŐ ve ekibine, Beyin ve Sinir Cerrahisi Ameliyathane Hemşiresi Neőe UNCU'ya, Poliklinik Sekreteri Feride BAYRAKDAR'A, Servis sekreterimiz Ömer ATLI'ya, Mustafa Kemal Üniversitesi Tıp Fakültesi Araştırma Hastanesindeki tüm mesai arkadaşlarıma,

Tez çalışmalarımnda desteklerini gördüğüm Prof. Dr Sibel HAKVERDİ'ye, Dr. Öğr. Gör. Oğuzhan ÖZCAN'a,

Bugünlere gelmemi sağlayan annem Mualla Eriő KAYA'ya, babam Halil KAYA'ya, ablam Buket Burçin KIYGA'ya ve her zaman yanımda olup, tüm zor zamanlarımı atlatmamı sağlayan eşim Berna BALKAN KAYA'ya, kızım Lara Rengin KAYA ve oğlum Halil Aral KAYA'ya teşekkürlerimi sunuyorum.

Dr. Mustafa Emrah KAYA

Hatay/2018

İÇİNDEKİLER

İÇİNDEKİLER	I
TABLolar LİSTESİ.....	III
ŞEKİL VE RESİMLER LİSTESİ.....	IV
KISALTMALAR	V
ÖZET.....	VI
ABSTRACT.....	VIII
1. GİRİŞ ve AMAÇ.....	1
2. SPİNAL KORD TRAVMASI TARİHÇESİ.....	3
3. OMURİLİK EMBRİYOLOJİSİ.....	5
4. OMURİLİK ANATOMİSİ.....	6
4.1. Omuriliğin Vasküler Yapısı	9
5. SPİNAL KORD TRAVMASININ FİZYOPATOLOJİSİ.....	11
5.1 Primer Yaralanma.....	11
5.2. Sekonder Yaralanma	11
5.2.1 Nörojenik Şok	11
5.2.2 Lokal Vasküler Etkiler.....	11
5.2.3 Eksitotoksisite.....	12
5.2.4. Elektrolit Bozuklukları	13
5.2.5. Serbest Oksijen Radikalleri	14
5.2.6. Apoptoz.....	14
5.2.7 Enflamasyon	14
5.3. Spinal kord travmasında medikal tedavi.....	15
5.3.1. Metilprednisolon.....	16
5.3.2. Larazoidler(Trilazad)	16
5.3.3. Opiad antagonistleri	17
5.3.4. Kalsiyum Kanal Blokerleri	17
5.3.5. Potasyum Kanal Blokerleri.....	17
5.3.6. Serbest Radikal Tutucular.....	17
5.3.7. Anti İnflamatuar Ajanlar.....	17
5.3.8. Gangliozitler (GM-I).....	17

5.3.9. Nörotropik faktörler	18
5.3.10. Melatonin.....	18
5.3.11. Fetal Doku Transplantasyonu.....	18
5.3.12. Hiperbarik Oksijen Tedavisi.....	18
5.3.13. Sistemik Hipotermi.....	18
5.4. Riluzole	18
5.5. Trimetazidine	19
6. GEREÇ VE YÖNTEM	20
6.1. Anestezi Tekniği.....	21
6.2 Cerrahi Teknik ve Omurilik Travması	21
6.3. Motor Muayene:	23
6.4. Patolojik İnceleme.....	23
6.5 Biyokimyasal İnceleme	24
6.5.1 Total Antioksidan Durum ve Total Oksidan Durum ölçülmesi.....	24
6.5.2 Malondialdehid (MDA) Miktarının UV Spektro İle Ölçülmesi	24
6.6. İstatistik	25
7. BULGULAR.....	26
7.1 Histopatolojik İnceleme	26
7.2 Biyokimyasal İnceleme	29
7.3 Nörolojik Değerlendirme.....	34
8. TARTIŞMA.....	35
9. SONUÇ	40
10. KAYNAKLAR	41
11. ÖZGEÇMİŞ	48

TABLolar LİSTESİ

Tablo 1:	Tarlov puanlama sistemi (86).....	23
Tablo 2:	Histopatolojik Skorlama (91).....	24
Tablo 3:	MDA deneyinin yapılışı.....	25
Tablo 4:	Tüm Deneklerdeki Histopatolojik Değerlendirme Kriterleri.....	26
Tablo 5:	Travma Grubunda Histopatolojik Değerlendirme Kriterleri.....	26
Tablo 6:	Metilprednizolon Grubunda Histopatolojik Değerlendirme Kriterleri..	26
Tablo 7:	Sham Grubunda Histopatolojik Değerlendirme Kriterleri.....	27
Tablo 8:	Riluzole Grubunda Histopatolojik Değerlendirme Kriterleri.....	27
Tablo 9:	Trimetazidine+Riluzole Grubunda Histopatolojik Değerlendirme Kriterleri.....	27
Tablo 10:	Trimetazidine Grubunda Histopatolojik Değerlendirme Kriterleri.....	27
Tablo 11:	Gruplardaki TAS, TOS ve MDA Değerlerinin Karşılaştırılması.....	29
Tablo 12:	TAS Değerlerinin İkili Gruplarda Karşılaştırılması (p*).....	33
Tablo 13:	TOS Değerlerinin İkili Gruplarda Karşılaştırılması (p*).....	33
Tablo 14:	Cerrahiden 48 Saat Sonra Nörolojik Muayene.....	34
Tablo 15:	Gruplardaki Cerrahi Sonrası Nörolojik Muayene Dağılımları.....	34

ŞEKİL VE RESİMLER LİSTESİ

Şekil 1:	Nöral tüp gelişimi.....	5
Şekil 2:	Omuriliğin Segmentleri.....	7
Şekil 3:	Omuriliğin arteriyel ve venöz dolaşımı	10
Şekil 4:	Gruplardaki TAS Değerleri Boxplot Grafiği.....	30
Şekil 5:	Gruplardaki TOS Değerleri Boxplot Grafiği.....	31
Şekil 6:	Gruplardaki MDA Değerleri Boxplot Grafiği.....	32

Resim 1:	İmhotep tarafından yazıldığı varsayılan Edwin Smith papirüsü.....	3
Resim 2:	Cerrahi Safhası Laminektomi.....	22
Resim 3:	Kordun görüntüsü.....	23
Resim 4:	Polimorf Nüveli Lökositlerin Görüntüsü hematoksilin eozin (H-E) boya Olympus BX53 (Olympus, Tokyo, Japan) 40x10.....	28
Resim 5:	Likefaksiyon nekroz görüntüsü hematoksilin eozin (H-E) boya Olympus BX53 (Olympus, Tokyo, Japan) 20x10.....	28
Resim 7:	Kanama odakları hematoksilin eozin (H-E) boya Olympus BX53 (Olympus, Tokyo, Japan) 40x10.....	35

KISALTMALAR

TAS	:Total Antioksidan Durum
TOS	:Total Oksidan Durum
MDA	:Malon Di Aldehid
ATP	:Adenozin Tri Fosfat
GTP	:Guanozin Tri Fosfat
NMDA	:N-Metil D-Aspartat
AMPA	:Alfa Amino 3 Hidroksil-5 Metil-4 İsoksazol Propionat
TNF	:Tümör Nekrozis Faktör
IL	:İnterlökin
NASCIS	:National Acute Spinal Cord Injury Study (Ulusal Akut Spinal Kord Hasarı Çalıştayı)
TRH	:Tirotropin Salınım Hormonu
TBA	:Tio Barbürik Asit
TCA	:Tri Kloro Asetik Asit
PNL	:Polimorf Nükleer Lökosit

ÖZET

Spinal Kord Travması Oluşturulmuş Ratlarda Riluzole ve Trimetazidine Etkinliğinin Araştırılması ve Metilprednisolon Etkinliği İle Karşılaştırılması

Amaç: Spinal kord travması tedavisinde etkinliği kanıtlanmış olan Metilprednisolon tedavisine alternatif olarak Trimetazidine ve Riluzole tedavilerinin kombine veya ayrı ayrı olarak kullanımlarının histopatolojik, biyokimyasal ve motor fonksiyon değerlendirmeler etkinliklerini karşılaştırmak.

Yöntem: Spinal kord travmasında oluşan hasar fizyopatolojik olarak iki aşamada meydana gelmektedir. Birinci aşama primer hasardır ki bu aşama koruyucu yöntemler ile önlenabilir. İkinci aşama sekonder hasar evresi olup var olan klinik çalışmaların çoğu bu aşamaya yöneliktir. Etkinliği yapılmış olan çok merkezli çalışmalar ile kanıtlanmış olan metilprednisolon etkisini, lipid peroksidasyonunu azaltarak, hücre içi asit baz ve kalsiyum dengelerini düzenleyerek, Na-K ATP az aktivitesinde artış sağlayıp travma bölgesinde su ve Na tutulumunu azaltıp, K kaybını engelleyerek, kan akımı ve nöral doku perfüzyonunu arttırarak göstermektedir.

Bu çalışmada kardiyak antiiskemik etkinliği kanıtlanmış Trimetazidine ve nöroprotektif etkisi sayesinde spinal travma ve bazı nörodejeneratif hastalıklarda da kullanımı bulunan Riluzole ün kombine ve ayrı ayrı kullanılarak histopatolojik, biyokimyasal ve motor fonksiyon açısından etkinliklerini metilprednisolon ile karşılaştırdık.

Çalışmamız Nisan 2018-Temmuz 2018 tarihleri arasında Hatay Mustafa Kemal Üniversitesi Tayfur Ata Sökmen Tıp Fakültesi Beyin ve Sinir Cerrahisi kliniğinde 250-300 gram ağırlığında 49 adet Wistar Albino cinsi rat ile yapıldı. Ratlar 7 gruba ayrıldı Kontrol grubuna sadece günlük nörolojik muayene yapıldı. Sham grubuna sadece cerrahi işlem yapılarak torakal 7-8 laminektomi uygulandı. Travma grubuna cerrahi işlem sonrasında 5 cm yükseklikten bir tüp yardımı ile 5gr ağırlık düşürülerek travma oluşturuldu. Metilprednisolon grubuna cerrahi ve travma sonrası 30 mg/kg metilprednisolon uygulandı. Riluzole grubuna cerrahi ve travma sonrasında 1 mg/kg riluzole uygulandı. Trimetazidine grubuna cerrahi ve travma sonrası 3mg/kg trimetazidine uygulandı. Riluzole ve trimetazidine kombine grubuna cerrahi ve travma sonrası 3mg/kg trimetazidine yanında 1 mg/kg riluzole uygulandı. Cerrahiden 48 saat sonra sakrifiye edilen ratlardan alınan kan örnekleri ve kord örnekleri biyokimyasal olarak total antioksidan durum, total oksidan durum ve malondialdehid düzeyi çalışıldı. Patolojik incelemelerde yapıldıktan sonra histopatolojik, biyokimyasal ve nörolojik muayene sonuçları SPSS 20 programında analiz edilerek çıkan sonuçlar Kruskal Wallis dağılım cetveli ve Mann Whitney U test ile değerlendirilmiştir.

Bulgular: Trimetazidine ve riluzole kombine verilen grup ile Metilprednisolon verilen grup arasında travma grubuna kıyasla Tarlov travma skoru ve biokimyasal incelemelerde anlamlı fark olduğu ancak trimetazidine veya riluzole ün ayrı ayrı verildiği gruplarda anlamlı bir fark olmadığı değerlendirilmiştir.

Sonuç: Çalışmamızda spinal kord travmasında yüksek doz metilprednisolon tedavisine alternatif olarak trimetazidine ve riluzole kombine tedavisinin düşünülebileceği ancak bu konu için daha geniş zaman dilimli ve daha geniş çaplı çalışmalar yapılması gerektiği düşünülmüştür.

Anahtar kelimeler: Spinal Kord Travması, Trimetazidine, Metilprednizolon, Riluzole, Sekonder Hasar, Antioksidan



ABSTRACT

The Investigation of Riluzole and Trimetazidine effectiveness and comparison with Methylprednisolone efficiency in spinal cord traumatic rats

Background and aim: To compare, the efficiency of combined or separate use of Trimetazidine and riluzole treatment in terms of histopathological, biochemical and motor function findings, with the methylprednisolone therapy, which has proven to be effective in the spinal cord trauma treatment.

Methods: The physiopathology of spinal cord trauma is occur in two stages. First stage is primer injury which can be prevented by protective methods. The second stage is seconder injury stage that most of the existing clinical trials are including this stage. The efficiency of high dosage methylprednisolone, which has been proven by multicentric trials, has been demonstrated by decreasing lipid peroxidation, regulating intracellular acid base and calcium balances, increasing Na levels so reduces water and Na involvement in the trauma area, inhibits K loss and increases blood flow and neural tissue perfusion.

In this study we compare Trimetazidine which has proven efficiency in cardiac ischemia and Riluzole, which has usage in spinal cord trauma and some neurodegenerative diseases with the effect of neuroprotective, with methylprednisolone in terms of histopathological, biochemical and motor function findings.

The experimental spinal cord injury model was applied on 49 female, 250-300 gr. weighted Wistar Albino rats in Hatay Mustafa Kemal University Tayfur Ata Sökmen Medical Faculty Neurosurgery Department between the dates April 2018 and July 2018. We divided the rats in to seven groups. We only perform daily neurological examination to control group. We made surgery, thoracal 7-8 laminectomy, and daily neurological examination to sham group. Trauma was induce by a five gram weight with a help of a 5 cm high tube after the surgical procedure to the trauma group. Methylprednisolone group was treated with 30 mg/kg methylprednisolone , riluzole group was treated with 1mg/kg riluzole, trimetazidine group was treated with 3mg/kg trimetazidine, combined trimetazidine and riluzole group was treated with 3 mg/kg trimetazidine and 1 mg/kg riluzole after the surgical procedure and trauma. Total antioxidant status, total oxidant status and malondialdehyde levels were studied biochemically in blood samples and cord samples taken from rats that were sacrificed 48 hours after surgery. Histopathologic, biochemical and neurological examination results were analyzed in the SPSS 20 program after the pathological examinations. The results were evaluated with the Kruskal Wallis distribution chart and Mann Whitney U test.

Findings: The Tarlov trauma score and biochemical parameters are significantly different between the trauma group via the Methylprednisolone and combined riluzole, trimetazidine groups. On the otherwise there was not a significant different in riluzole or trimetazidine groups.

Keywords: Spinal Cord Trauma, Trimetazidine, Methylprednisolone, Riluzole, Secunder Injury, Antioxidant

1. GİRİŞ ve AMAÇ

Spinal kord travması, sonuçları itibariyle hem bireysel hem de toplumsal açıdan çok önemli, ayrıca sosyal ve ekonomik etkileri ile de devlet politikalarını da etkileyen önemli bir problemdir. Omurilik hasarları, toplum içinde yaşamına kendi kendine devam edebilen bireyler arasında tamamen bakıma muhtaç bireylerde olmasına neden olabilir. Spinal kord travması üzerine yapılan birçok araştırma ve çalışma olmasına rağmen, primer kord hasarını tam iyileştiren kalıcı, kabul gören bir protokol henüz geliştirilememiştir (1,2).

Omurilik yaralanma insidansı yılda ortalama 7.500 ile 10.000 arasındadır. Gelişmiş ülkelerde toplamda yılda 32.000 yeni olgu, yani her 16 dakikada bir yeni omurilik hasarı oluşmaktadır. Yapılan incelemelere göre yaralanmalara en sık genç yaşlarda, 16-30, maruz kalınmaktadır ve erkeklerde görülme sıklığı daha fazladır (3, 4). Omurilik yaralanmasının ana nedenleri olarak %40 oranında motorlu taşıt kazaları, %25 şiddet, %20 düşme, %5-10 spor kazaları sayılabilir (5).

Tam hasarlı olguların %54'ü tetraplejik, %46'sı paraplejiktir. Omurga yaralanmalarında servikal bölge genel olarak ilk sırada yer almaktadır. Hareket yeteneği göreceli olarak kısıtlı olan torakal bölgeden hareketli lomber bölgeye geçiş yeri olan torakolomber bileşke, omurga yaralanmalarında ikinci sıklıkla etkilenen bölge durumundadır. Omurga yaralanmaları sıklıkla kırık, çıkık veya kırıklı çıkık şeklinde ortaya çıkmaktadır (6-8).

Türkiye'de akut omurilik yaralanmalarının insidansı ve prevalansı ile ilgili kesin veriler mevcut olmamakla beraber, 1992 yılında yapılan bir çalışmada omurilik yaralanmaları için yıllık görülme sıklığının her 1.000.000 nüfus için 12,7 olduğu tahmin edilmiştir (9). Erkeklerin kadınlara olan oranının 2,5:1 olduğu, yaralanma nedeninin de yüksek oranla (%48,8) motorlu taşıt kazalarının olduğu bildirilmiştir. Güneydoğu Anadolu bölgesinde yapılan bir başka çalışmada ise yıllık insidans 16,9/1.000.000 ve erkeklerin kadınlara olan oranı 5,8:1 olarak bulunmuş, yaralanma

sebebi olarak ta en fazla yuksekten dusme (%37, 3) gosterilmisttir (9,10).

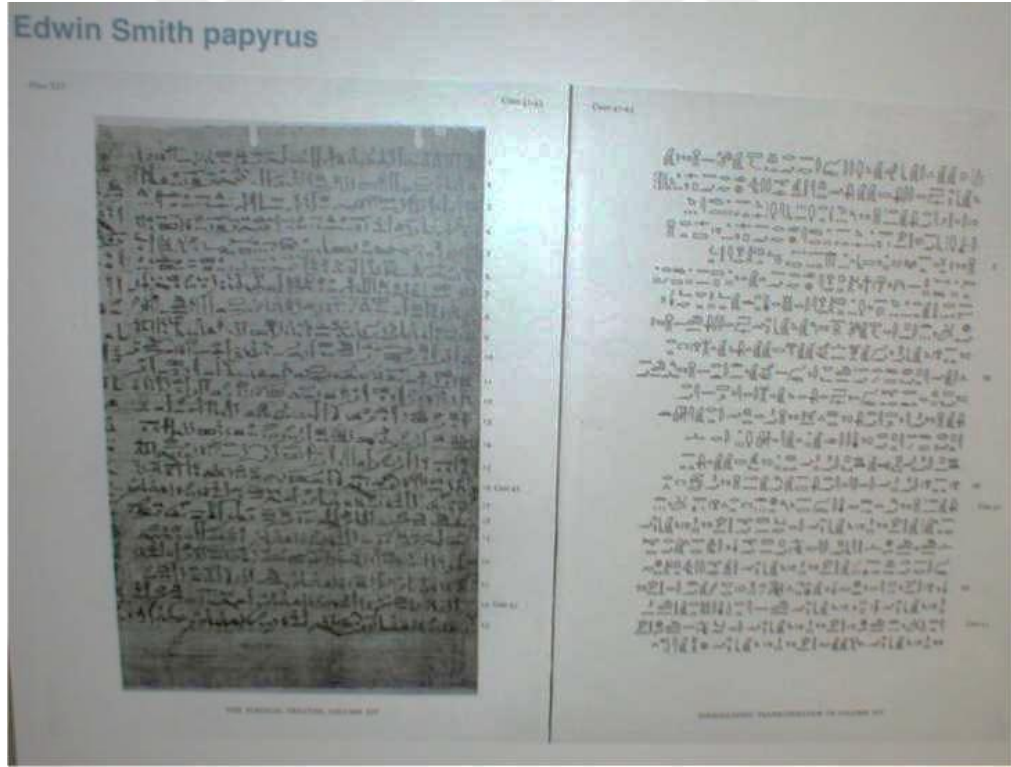
Deneysel ve klinik calismalar akut Spinal kord travmasi sonrası primer hasar (travmanın mekanik etkisi) ve sekonder hasar olmak üzere iki ayrı fizyopatolojik süreç olduğunu göstermektedir. Sekonder hasar, primer hasarı takip eden ilk birkaç gün içinde hemodinaminin bozulması, elektrolit dengesindeki değişiklikler ve ödem nedeni ile ortaya çıkmaktadır (11). Allen ve ark. 1911 yılında, ikincil hasarı tanımlayarak mevcut olan klasik yaklaşımın değişmesini sağlayıp spinal kord hastarı tedavisinin gelişmesine olanak tanımışlardır. Sonrasında yapılan çalışmalarda spinal kord travması sonrası gelişen nörolojik defisitlerden primer hasarın ardından gelişen hücre ölümü basamaklarının harekete geçmesi ile başlayan sekonder hasarın sorumlu olduğu ileri sürülmüştür (12).

Mevcut durumda travmaya bağlı omurilik hasarlanmalarında özellikle ikincil hasarı önlemek için farklı tedavi yöntemleri üzerinde çalışmalar sürmektedir. Ancak metilprednizolon tedavisi hariç hiçbir tedavi yöntemi rutin tedavi şemasına girememiştir (13-15). Akut omurilik hasarlanmasında metilprednizolonun spinal kord travmasına bağlı omurilik hasarlanmasında sekonder yaralanma nedeni ile gelişen lipid peroksidasyonunu, serbest radikal formasyonunu ve ödemi sınırlandırarak etki ettiği düşünölmekle beraber etkinliği hakkında halen tartışmalar bulunmaktadır. Young ve arkadaşları tarafından omurilik hasarına yönelik tüm tedavi yaklaşımlarının metilprednizolon agonist çalışmasıyla karşılaştırılması tavsiye edilmiştir (16). Literatürde yeni tedavi yöntemlerinin yüksek doz metilprednizolon tedavisiyle karşılaştırılması yapılmış ve kombine tedavileri denenmiş birçok çalışma mevcuttur (17-20).

Bizim bu çalışmada amacımız deneysel spinal kord travması oluşturulmuş ratlarda riluzole ve trimetazidine nin etkilerini, ayrı ayrı ve beraber kullanarak, biyokimyasal ve patolojik olarak değerlendirip metilprednisolonun etkisi ile karşılaştırmaktır.

2. SPİNAL KORD TRAVMASI TARİHÇESİ

Spinal kord travması çok eski zamanlardan beri bilinmekle beraber üzerinde sayısız çalışmaların yapılmış olan bir hastalıktır. Spinal kord travması ile ilgili bilinen en eski belge yaklaşık 5000 yıl önce "İmhotep" tarafından yazıldığı varsayılan "Edwin Smith" cerrahi papirüsüdür (şekil 1) (21). Bu papirüste spinal kord travması neticesinde yaralanan kişilere yapılan tedaviler anlatılmakla beraber, hastalar yaralanma düzeyine göre tedavi edilebilir durumda olanlar, tedavi için uğraşılması gerekenler ve kesinlikle tedavi edilemezler diye 3 ana gruba ayrılmıştır.



Resim 1: İmhotep tarafından yazıldığı varsayılan Edwin Smith papirüsü.

Hipokrat (M.Ö 460-375) da çalışmalarında vertebral kırık ve çıkıklarda gelişen paraplejiyi tarifleyerek bu durum için bir traksiyon cihazı geliştirmiştir ki bu cihaz günümüzde kullandığımız traksiyon aletlerinin temelini oluşturmaktadır (22).

Galen (M.S.130-201) spinal kord travması incelemelerinde ilk kez hayvan deneyi yapmış olup kesilen omurilik segmentinin altında duyu ve hareket kaybı olduğunu göstermiştir (23). Omuriliğe boylamasına yapılan kesinin hasar oluşturmadığını ancak enine yapılan kesinin motor ve duysal bozukluğuna neden olduğunu söylemiştir.

Egeli Paulus (625-690) Hipokrat'ın önerdiği traksiyon ile omurilik hasarının önlenemeyeceğini düşünerek ilk kez cerrahi yapılmasını öngörerek, dekompresif cerrahi planlayarak laminektomi uygulamasını tanımlamıştır (24-25).

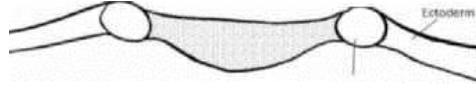
İlerleyen zamanlarda spinal kord travması ile ilgili çok fazla katkı sağlayan çalışmalara rastlamamakla beraber 19 yüzyıldan itibaren Brown Sequard, Myles, Harrison gibi bilim insanları tarafından yapılmış kapsamlı çalışmalar sonrasında 1911 yılında Allen tarafından tanımlanmış olan ve bugünkü deneysel çalışmalarımızın da temelini oluşturan hayvan deney modeli tanımlanarak spinal kord travması konusunda bizlere yol göstermişlerdir (26-31).

3. OMURİLİK EMBRİYOLOJİSİ

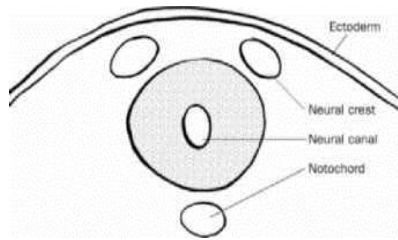
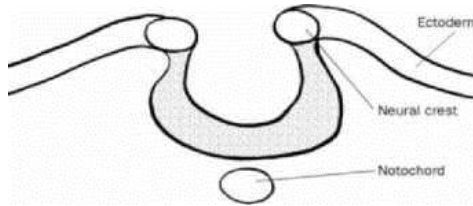
Sinir sistemi embriyonik dönemin üçüncü haftasında Ektoderm altında yer alan notokord ve mezodermin uyarılması ile birlikte nöral plak oluşumu ile başlamaktadır. Nöral plaktan da merkezi sinir sistemine yani beyin ve omuriliğe farklılaşan nöral tüp ve kranial, spinal sinirler ile otonom gangliyonlara yani periferik sinir sistemine farklılaşan krista nöralis adlı yapı meydana gelir (32) (şekil 2).

Nöroepitelyal hücrelerden dış tarafta marjinal zon gelişir ki bu zondan medulla spinalisin beyaz cevheri oluşmaktadır. Omurilik duvarında Sulcus Limitans adı verilen uzunlamasına sığ bir oluk oluşur. Bu oluk omuriliği dorsal (alar plak-alar lamina) ve ventral (bazal plak –bazal lamina) olmak üzere iki kısma ayırmaktadır. Alar plak kornu posteriordaki gri cevheri oluşturur iken Bazal plak kornu anterior ve kornu lateralisteki efferent nükleus gruplarını oluşturur (32) .

Nöral plak



Nöral katlantı



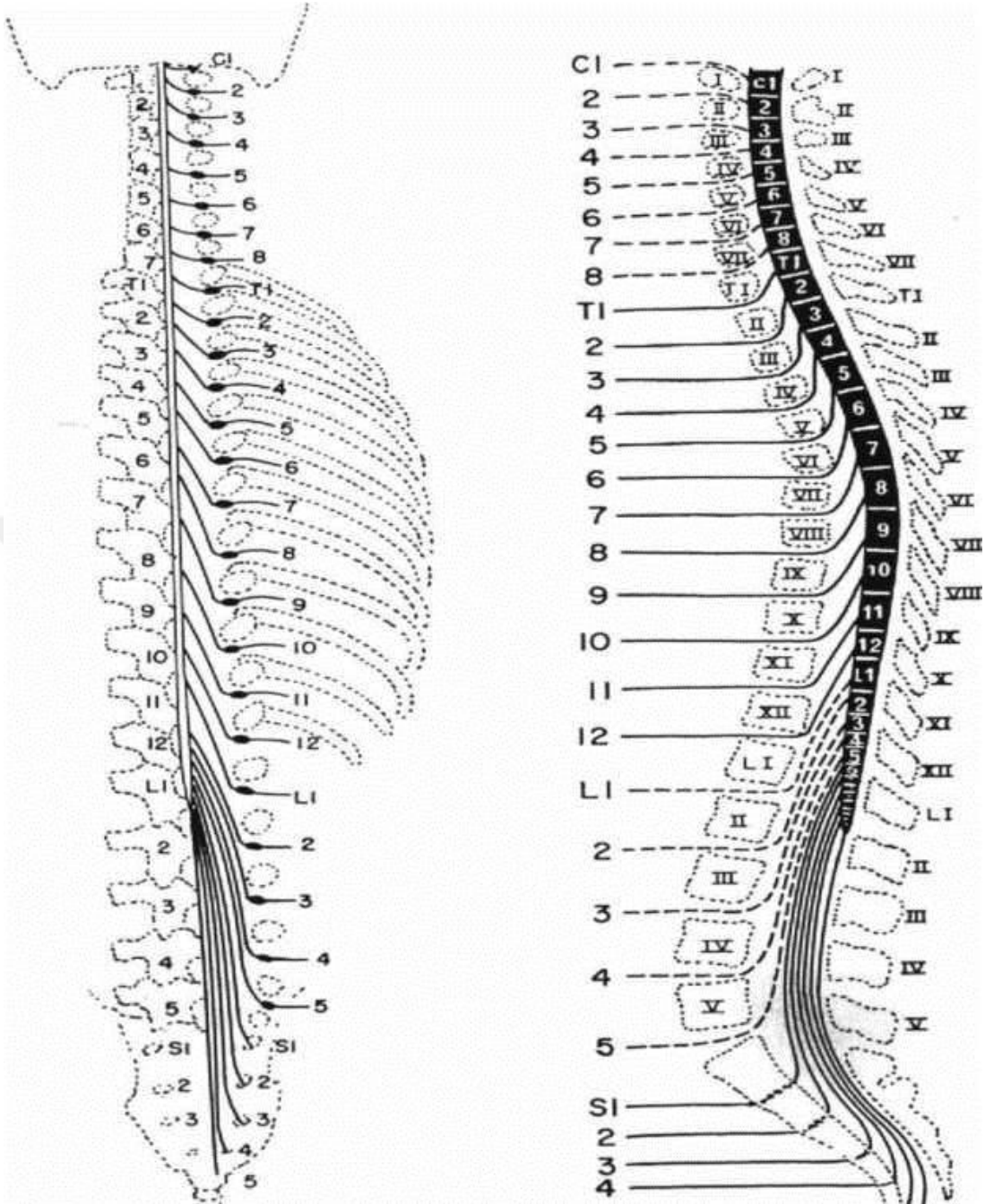
Şekil 1: Nöral tüp gelişimi

4. OMURİLİK ANATOMİSİ

Atlastan başlayarak L1-L2 vertebra düzeyine kadar uzanım göstermekte olan omurilik mezensefalon, pons ve bulbustan oluşan beyin sapının devamı niteliğindedir. Konus medullaris denilen yassılaştırmış bir uç ile sonlanmakta olup, L1- L2 vertebra seviyesinde bu uçtan çıkan lifler filum terminale ile koksikse yapışır. Ortalama uzunluğu kadınlarda 42 veya 43 cm olmakta iken erkeklerde 45 cm olarak belirtilmiştir (33).

Omurilik dışarıdan içeriye doğru Duramater, Araknoidmater ve Piamater ile sarılı halde bulunmaktadır. Duramaterin üzerinde ven pleksusu ve epidural yağ tabakasının bulunduğu bir boşluk bulunmaktadır. Duramater ve Araknoidmater arasında lenf sıvısına benzer bir sıvı, daha geniş bir aralık olan Araknoidmater ve Piamater arasında ise Beyin Omurilik Sıvısı bulunmaktadır (34).

Omurilikten servikal, torakal, lomber ve sakral olarak ayrılmasını sağlayabilecek şekilde 31 çift sinir kökü çıkmaktadır ki bunlardan 8 tanesi servikal, 12 tanesi torakal, 5 tanesi lomber ve 4 veya 5 tanesi sakral olarak gruplandırılmaktadır (34) (şekil 3).



Şekil 2: Omuriliğın Segmentleri

Omurilik yapı olarak arka taraftan hafif basık bir düzlüğe sahip olmakla beraber servikal ve lomber bölgede büyük sinir yapıların bağlantıları nedeni ile 2 adet genişleme yapmaktadır. Servikal bölgedeki genişleme C4-T2 arasında olmakla birlikte en geniş yeri 38 mm dir. Lomber bölgedeki genişleme ise T9 dan başlayarak sakral bölgeye kadar devam etmekte olup en geniş yeri 33 mm dir (34).

Omurilik ön tarafta anterior median fissür, arka tarafta da posterior median sulcus tarafında 2 simetrik parçaya ayrılmış vaziyettedir. Transvers kesit olarak incelendiği zaman içte spinal nöronların hücre gövdeleri ve dendritleri tarafından oluşturulan gri cevher, dışta ise sinir lifleri, kan damarları ve nöroglidan oluşan beyaz cevher görülmektedir (33).

Transvers kesitte gri cevher ortasında kanalis santralisin yer aldığı, anterior gri komisür ve posterior gri komisür ile birbirine bağlanmış H şeklinde görülmektedir ön kısmına kolumna anterior arka kısmına da kolumna posterior adı verilmektedir.

- Anterior kolon da sinir hücreleri büyük ve multipolar olup buradan çıkan lifler iskelet kaslarını innerve etmektedir.C8 den L4 e kadar uzanım göstermekle beraber L5 seviyesinde kaybolur ama S2 seviyesinde tekrar ortaya çıkar (34).
- Posterior kolon 4 tip sinir hücresi grubundan meydana gelmektedir;
 1. posterior kolondaki hücrelerin ana gövdesini oluşturan Nukleus Proprius, pozisyon, iki nokta ayırımı, vibrasyon ve hareket duyusunu almaktadır.
 2. Nukleus Dorsalis (clarck sütunu), proprioseptif duyuları almaktadır.
 3. apekte yer alan Substantia Gelatinosa, ağrı, dokunma ve ısı duyularını almaktadır.
 4. Visseral afferent çekirdek
- Lateral kolon preganglionik sempatik lifleri vermektedir, T1–L3 arasında bulunmaktadır.
- Kanalis santralis bulbusun alt kısmından ilerleyerek 4. Ventriküle açılmakta aşağıda ise filum terminale kökü olarak sonlanmaktadır (34,35).

Süngerimsi bir nöroglia ağının içine gömülü halde bulunan nöronlardan oluşan ak madde ise anterior, posterior ve lateral olmak üzere 3 funikulusa ayrılmıştır. En küçük sinir lifleri fasciculus gracilis te yer alırken daha büyükçe sinirler anterior funikulusta yer almaktadır. Omuriliği beyine bağlayarak impulsları ileten ve

omuriliğin farklı segmentlerini birbirine intersegmental olarak bağlayan iki gruptan oluşmaktadır. Funikuluslar fasikülüs ve traktus adı verilen inen ve çıkan yollardan oluşmuştur. Funikulus posteriorda sadece çıkan yollar bulunmakta iken funikulus anterior ve funikulus lateralis de hem inen hem de çıkan yol bulunmaktadır (34,36).

4.1. Omuriliğin Vasküler Yapısı

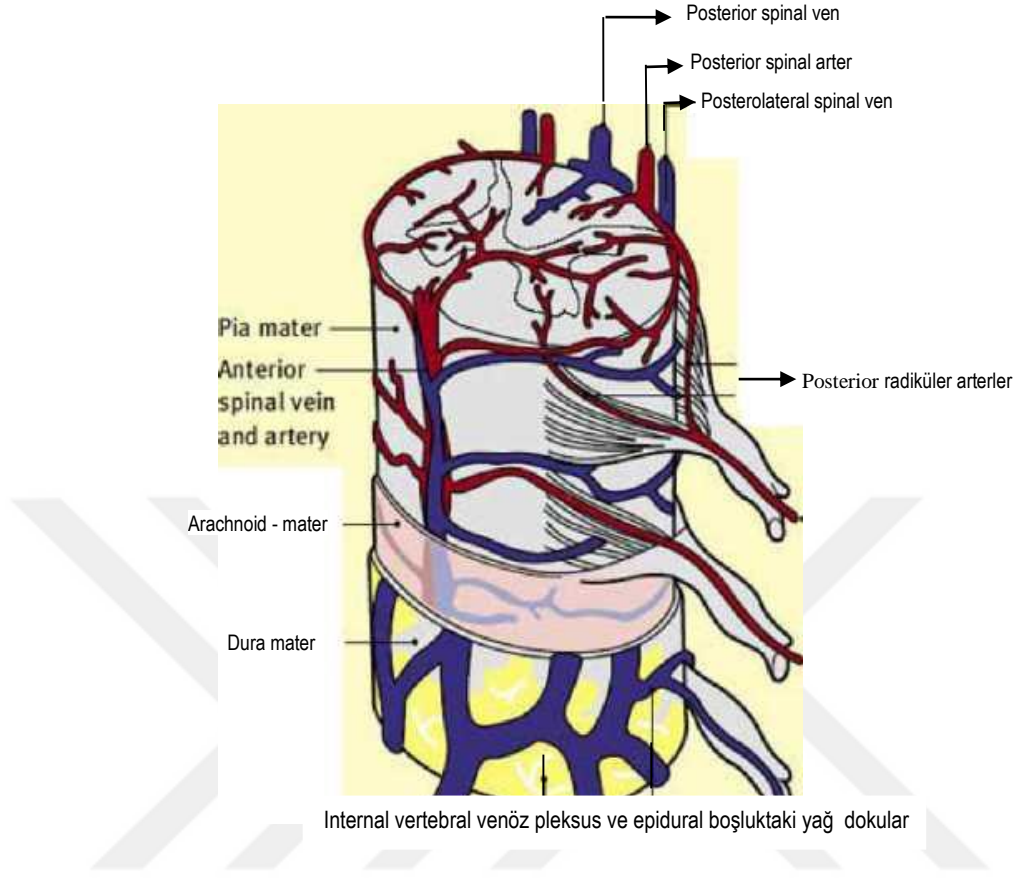
Omurilik esas olarak 3 ana arterden beslenmektedir;

1-Vertebral arterin dalı olan anterior spinal arter ki fissura mediana anteriorda konus medullaris kadar inerek filum terminale ve kauda equinaya yayılan ince liflere ayrılır.

2- Vertebral arterin diğer bir dalı olan posterior spinal arter ise her iki tarafta posterior sulkuslar boyunca iner ve omurilik etrafındaki radiküler arterlerin posterior kısımları ile anastomoz yapar.

3- Radiküler arterler ise herbir vertebral segment hizasında bulunan komşu arterlerden kaynaklanarak intervertebral foramenden içeri giren arterlerdir (37).

Arterlere eşlik ederek onlar ile aynı ismi alan venler ile de venöz dönüşüm sağlanmaktadır. Üst vertebral bölge venleri internal juguler ven ve vena cava superiora boşalırken alt vertebral segmentlerde boşaltım inferior vena kavaya olmaktadır (37) (şekil 3).



Şekil 3 : Omuriliğin arteriyel ve venöz dolaşımı (33)

5. SPİNAL KORD TRAVMASININ FİZYOPATOLOJİSİ

Spinal kord travmasında yaralanma 2 nedene bağlı olmaktadır.

5.1 Primer Yaralanma

Yaralanmanın şiddetine bağlı olarak küçük kanama odaklarından tam kat kesilere kadar olabilen doku bütünlüğünü ve kanlanmasını bozarak omurilik bası ve hasarına neden olabilen yaralanmadır.

5.2. Sekonder Yaralanma

Primer yaralanma neticesinde gelişen fizyopatolojik değişiklikler sonucu meydana gelmektedir. Hücre içi nöronal kalsiyum miktarında artma, serbest radikallerin oluşması, lipid peroksidasyonunda artış olması, eksitotoksisite ve en nihayetinde iskemi sekonder fizyopatolojik yaralanmayı oluşturmaktadır (38).

Sekonder yaralanmadaki fizyopatolojik değişiklikler; nörojenik şok, lokal vasküler hasar, biyokimyasal değişiklikler, elektrolit bozuklukları, ödem, enerji metabolizmasının bozulması ve apoptoz ile oluşmaktadır.

5.2.1 Nörojenik Şok

Yaralanmanın şiddeti ve seviyesine bağlı olarak kardiyak outputun düşmesi, periferik rezistansın azalması ve sempatik tonusun düşmesi sonrasında gelişen hipotansiyon ve bradikardi tablosuna nörojenik şok denmektedir. Kanlanmanın bozulması sonucu olarak ta kord yeterli beslenemez ve iskemi gelişerek hasar oluşmaya başlar (39,40).

5.2.2 Lokal Vasküler Etkiler

Yaralanma sonrasında oluşan iskemiyeye, direkt travmaya bağlı vasküler zedelenmelerin yanı sıra bazı ajanlarında etki ettiği ve vazospazm yaparak iskemiyeye neden olduğu düşünülmektedir (41,42).

İskemi neticesinde gelişen lokal infarkt sonucu metabolik gereksinimi en fazla olan gri cevher en fazla hasara maruz kalır. Gri cevherdeki hasarın ilk 3 saatte beyaz cevherdeki hasarın ise ilk 72 saatte olduğu düşünülmekte olup kesin olarak anlaşılammıştır (43). İskemi nedeni ile yeterli kan sağlanamayan dokularda glikoz ve oksijen desteği verilememesinden dolayı enerji eksikliği ve ATP depolarında azalma meydana gelmektedir. Bundan dolayıdır ki dokular anaerobik solunuma geçerek ATP ihtiyaçlarını karşılamaya çalışırlar. Bundan dolayıda hücre içinde laktik asit miktarında artış meydana gelir ve asidoz daha fazla hücre ölümüne neden olur (44).

5.2.3 Eksitotoksisite

Santral sinir sisteminin en önemli nörotransmitteri olan Glutamat ın reseptörlerinin hiperaktivasyonu neticesinde nöronal hasara yol açtığı ve bu hasarın büyük çoğunluğunuda hücre içerisine kalsiyum girişini artırarak yaptığı bilinmektedir. Glutamat 2 grup reseptör aracılığı ile etki etmektedir;

- a) Metabotropik reseptörler: Transmembran proteinlerine bağlı olarak bulunurlar uyarı geldiği zaman GTP üretimine yol açarak fosfatidil inozitol hidrolizini gerçekleştirip inozitol1,4,5 trifosfat oluşumunu sağlarlar ki bu da hücre içi depolardan kalsiyum serbestleşmesine neden olur.
- b) İyonotropik reseptörler: Ligand kapısı bulunan iyon resöptlerleridir.

N-Metil-D-Aspartat (NMDA) reseptörleri: Glisin ve glutamat için ayrı ayrı bağlanma yeri içermektedir. Yani aktive olabilmesi için hem glisin hem de glutamatın beraber bağlanması gerekmektedir. NMDA reseptörleri esas olarak hücre içerisine kalsiyum girmesine aracılık ederler. Hiperaktivasyon durumunda hücre içerisine fazla miktarda kalsiyum girmesine neden olurlar (45,46).

Alfa-amino-3 hidroksil-5-metil-4-isoksazolpropionat reseptörleri (AMPA): GluR1,GluR2,GluR3 ve GluR4 isimli 4 subunitin ikişerli kombinasyonundan oluşup esas olarak sodyum iyon geçişine aracılık etmektedirler. Ancak GluR2 subuniti olmayanlar kalsiyum iyonuna da geçirgen olmakla beraber eksitotoksiteyedeki etkilerini de voltaj bağımlı kalsiyum kanallarını açarak oluşturmaktadırlar (47).

5.2.4. Elektrolit Bozuklukları

Kalsiyumun hücre içerisinde artışı pek çok doku tipinde hücre ölümünün son ortak noktası olarak görülmektedir (48). kalsiyumun hücre içerisine girişi üç yolla olmaktadır; Hasarlanmış hücre membranından, glutamat ile hiperaktive olmuş kalsiyum kanallarından ve voltaja duyarlı kalsiyum kanallarından. Kalsiyumun hücre içerisine fazla miktarda girmesi ile hücrel proteaz aktivitesinde artış olur ve sinir sisteminde hücre ölümüne neden olur (49.) Hücre içinde aşırı Ca^{+2} girişi neticesinde; serbest yağ asitlerinin salınımı, fosfolipaz A2 aktivasyonu, kalsiyum bağımlı ATPaz aktivasyonuna bağlı enerji kaynaklarının tükenmesi, serbest radikallerin oluşumu, reseptör proteinlerinin kovalent modifikasyonu, hücre iskeletinin mikrotübüler ve nörofilament komponentlerinin modifikasyonu, mitokondrial oksidatif fosforilasyonun bozulması, aksonal dejenerasyon gelişimi, proteaz, fosfatase ve endonükleaz gibi litik enzimlerin aktivasyonu oluşur. Hücre içindeki Ca^{+2} , fosfatları aktifler, aktiflenen fosfatlarda lipid peroksidasyonunu arttırırlar. Ayrıca fosfatlar nitrik oksit sentetaz gibi enzimleride aktive ederek, nitrik oksit üretimini arttırır ki oluşan nitrik oksitte serbest radikal hasarı meydana getirir (49).

Normal hemostazis şartlarında hücre içerisinde sodyum konsantrasyonu hücre dışındakinden 12 kat daha az iken potasyum konsantrasyonu hücre içerisinde 50 kat daha fazladır. Bu denge sağlam bir hücre membranı ve membran üzerinde normal görev yapabilen bir Na^{+}/K^{+} ATPaz aktivitesi gerektirmektedir (50,51). İskemi neticesinde gelişen enerji yetmezliği ile hücre membranından salınan serbest yağ asitleri ve serbest radikaller sayesinde oluşan lipid peroksidasyonu ile Na^{+}/K^{+} ATPaz aktivitesi düşer ve böylece K^{+} hücre dışına çıkar iken Na^{+} da hücre içine girmeye başlar. Sonuçta Na^{+} ile beraber su girişide olacağından akut hücre şişmesi meydana gelir. Bu tablonun devam etmesi durumunda membran polarizasyonundaki değişim Ca^{+2} un hücre içerisine girmesine ve eksitator aminoasitlerin sinaptik veziküllerden salınmasına neden olur (48,52,53). Hall ve ark. larının yaptığı bir çalışmada (52) deneysel omurilik travması oluşturulmuş ratların spinal kordunda bulunan Na^{+}/K^{+} ATPaz aktivitesinin metil prednisolon tedavisi ile anlamlı bir biçimde arttırılabildiği gösterilmiştir.

5.2.5. Serbest Oksijen Radikalleri

Serbest oksijen radikalleri dış yörüngesinde çiftlenmemiş serbest elektron ihtiva eden kimyasal bileşiklerdir. Bu radikaller metabolizmanın normal yan ürünü olarak üretilebilmekle beraber çevresel faktörlerin etkisi ile de oluşabilmektedir. Ayrıca iskemi ve erken reperfüzyon dönemlerinde yapımlarında anlamlı bir artış olmaktadır. Bu artış neticesinde oksidatif strese artmaya neden olmaktadır. oksidatif stresi azaltmak için serbest oksijen radikalleri askorbik asit, vitamin E ve glutatyon gibi antioksidanlar ve süper oksit dismutaz, katalaz ve glutatyon peroksidaz gibi enzimler yardımı ile O₂ ve H₂O ya çevirilerek ortadan kaldırılmaktadır. Oksidatif streste artış engellenemez ise serbest oksijen radikalleri proteinlerin, lipidlerin ve nükleik asitlerin oksidasyonuna neden olurlar (54). Ayrıca lipid peroksidasyonun başlaması ve hasar verici etkisine ek olarak mitokondrial respiratuar zincir enzimlerinin inaktivasyonu, gliseraldehit 3-fosfat dehidrojenazın inaktivasyonu, Na-K ATPaz inhibisyonu ve Na membran kanallarının inaktivasyonuna yol açarak spinal kord hasarında önemli katkısı bulunmaktadır (39).

5.2.6. Apoptoz

Programlanmış hücre ölümü anlamına gelmekte olan apoptozun, travmatik omurilik hasarı sonrasında 2 farklı yol ile oluştuğu gösterilmiştir (55).

- a- Kaspaz 3 enzim aktivasyonu ile apoptoz (reseptör bağımsız yol-intrensek): Artan intranöral Ca⁺² artması neticesinde bir proteaz olan KASPAZ aktivasyonu ile olmaktadır
- b- Faz ligand- faz reseptörleri aracılığı ile (reseptör bağımlı-ekstrensek) : Bu grupta en önemli reseptör Tümör Nekrozis Faktör (TNF) reseptör ailesidir ki aktivasyonu neticesinde kaspaz aktivasyonuna neden olarak etkilenen hücrenin ölümüne yol açarlar (56).

5.2.7 Enflamasyon

Travma sonrası oluşan fizyopatolojik değişikliklerden sorumlu bir diğer olay da inflamatuvar reaksiyondur. Santral sinir sistemi inflamatuvar yanıtının diğer dokulardan daha yavaş geliştiği, makrofaj, nötrofil ve T hücreleri tarafından

başlatıldığı bilinmektedir (57). Travmayı takiben lezyonun içine aktive astrositler ve mikrogliyal hücreler göç ederler. T hücreleri makrofajların aktivasyonu ve hücrel immün yanıt meydana getirmek için gereklidir. Makrofajlar ve nötrofiller doku harabiyetini ve lezyonun büyümesini sağlarlar. Makrofaj ve mikrogliya, sitokinlerin salınması ile (IL-1, IL-6, IL-10, TNF) sekonder patolojik ve inflamatuvar yanıtın oluşmasında rol alırlar. Sitokinler, inflamatuvar yanıtta ek olarak sitokinlerin, kemokinlerin, nitrik oksidin, reaktif oksijen ve nitrojen türevlerinin ekspresyonunu arttırarak SSS enflamatuvar cevabını hızlandırır. Aktive lökositler yara iyileşmesi için önemli olan büyüme faktörleri ve proteolitik enzimlerin salgılanmasında sağlarlar. Enflamasyonun spinal kord yaralanması sonrası hem nörokonstrüktif hem de nörodestrüktif işlemlere yardımcı olduğu düşünülmektedir.

IL-1 beta enflamasyonun majör bir mediyatörü olmakla beraber spinal kord yaralanmasından 1 saat sonra lezyon bölgesinde arttığı ve travmadan en az 72 saat sonra bile belirgin olarak yüksek düzeylerde bulunduğu gösterilmiştir. IL-10 güçlü bir antiinflamatuvar sitokin olup T helper hücreleri, monosit, makrofaj, mikrogliya ve astrositler tarafından sentezlenmektedir (58).

5.3. Spinal kord travmasında medikal tedavi

Omurilik yaralanmasının medikal tedavisi akut dönem, iyileşme dönemi ve kronik dönemlerinde farklı farklı olmaktadır. Akut dönemde kullanılan medikal tedavilerde nöroprotektif etki ön plandadır (59);

a-Antioksidanlar

b-Fosfokinaz stimülatörleri

c-Fosfataz inhibitörleri

d-Nörotransmitter reseptör blokerleri

İyileşme döneminde kullanılmakta olan ilaçlar hücre onarımı ve büyümesinde görev alan inflamatuvar faktörleri içererek aksonların remyelinizasyonu ve plastisitesinde düzelmeye yardımcı olarak fonksiyonel geri kazanımın hızı ve kapsamını arttırmaktadır.

- * Potasyum kanal blokerleri
- * Nörotransmitter reseptör antagonistleri
- * İnflamatuar faktörler

Kronik dönem tedavileri ise;

- Büyüme ve büyümeyi inhibe eden faktör blokerleri
- Nakledibilen materyaller veya hücreler
- İntrasellüler haberci modülatörler

olarak belirtilmektedir. Spinal kord travmasında en çok kullanılmakta olan ajanlar ise;

5.3.1. Metilprednisolon

Hasar görmüş olan dokunun rejenerasyonuna veya fonksiyonun düzelmesine faydası olmamakla beraber spinal kord travması ile gelişen lipid peroksidasyonunu önleyerek sekonder doku hasarını azalttığı, hücre içi asit baz dengesini düzenlediği, hücre içi ve hücre dışı kalsiyum dengesini sağladığı, Na-K ATPaz aktivitesini arttırarak travma sahasında sodyum ve su tutulumunu azaltıp potasyum kaybını engellediği ve yüksek doz verilmesi durumunda omurilik kan akımını ve perfüzyonunu arttırarak nörolojik hasarı azalttığı bildirilmiştir. NASCIS II protokolü gereğince ilk 8 saat içerisinde 30mg/kg bolus yükleme 15 dakika içerisinde ve idame olarak 5,4mg/kg /23 saat uygulanan metilprednisolonun mortalite ve morbiditeyi azalttığı bildirilmiş olmakla beraber NASCIS III çalışmasında travmayı takip eden ilk 3 saatte tedaviye başlanan ve tedaviye 48 saat devam ettirilen olgulardaki sonuçların daha anlamlı olduğu bildirilmiştir (60-63).

5.3.2. Larazoidler (Trilazad)

Bir tür steroid olup antioksidan etkinliği metilprednisolondan daha fazladır ve yan etki insidansı daha azdı (61).

5.3.3. Opiad antagonistleri

Naloksan, Tirotropin Salınma Hormonu (TRH) ve TRH analogu olan YM-14673 gibi opioid reseptör blokerlerinin travma sonrası endorfin salınımını nötralize ederek omurilik kan akımını arttırdığı gösterilmiştir (60).

5.3.4. Kalsiyum Kanal Blokerleri

Kalsiyumun hücre içerisine girişini engelleyerek etki etmektedirler. En geç posttravmatik 1. saatte verilmesi gerekmekte olup bu süreçten sonra etkisinin olmadığı gösterilmiştir. Bu amaçla en sık Nimodipin kullanılmaktadır (63,64) .

5.3.5. Potasyum Kanal Blokerleri

4- Aminopiridin gibi potasyum kanal blokerlerinin aksiyon potansiyeli süresini uzatarak demyelinize alanlarda sinir iletimini arttırdığı ve bu yolla kronik dönemde nöronal fonksiyonların tekrar oluşmasında etkili olduğu bildirilmiştir (64,65).

5.3.6. Serbest Radikal Tutucular

Selenyum, glutatyon peroksidaz ko-faktörüdür. E vitamini hücre membranının yapısına katılarak poliansatüre yağ asitlerinin oksidasyonunu önler (65,66).

5.3.7. Anti İnflamatuar Ajanlar

İndometazin, glukokortikoid, siklooksijenaz inhibitörleri ve lipooksijenaz inhibitörleri gibi anti inflammatuar ajanlar travmaya uğramış olan omurilikte eikosanoid serbestleşmesini azaltıp araşidonik asit metabolizmasını bozarak etki gösterirler ancak nöroprotektif etki gösterecek dozlarının toksik olduğu belirtilmiştir (65).

5.3.8. Gangliozitler (GM-I)

Gangliozitler, santral sinir sisteminde özellikle sinaptik boşlukta bulunan hücre membranlarının dış yüzeyinde bulunan glikosfingolipid yapılarıdır. Yapılarında sialik asit bulundurmaktadırlar (67). Eksitator aminoasitlerin salınımını selektif olarak antogonize ederek etki göstermektedirler (68).

5.3.9. Nörotropik faktörler

Nöronların yaşam sürelerini arttırdıkları ve nekrotik sahaları azalttıkları bildirilmiş ve spinal kord travmalı olgularda kronik dönemde kullanımları olmuştur (65).

5.3.10. Melatonin

Lipid peroksidasyonunu azaltarak sekonder hasarı önleyerek etki etmektedir (68).

5.3.11. Fetal Doku Transplantasyonu

Fetal omurilik dokusu transplantasyonunun hücre atrofisini engellemede ciddi etkileri olduğu bildirilmiştir (69).

5.3.12. Hiperbarik Oksijen Tedavisi

Vazojenik ödemi, vazokonstruksiyonu azaltarak sınırladığı ve bu sayede spinal kord travmasını akut safhasında (ilk 6 saat içerisinde) uygulanması durumunda iskemiye engelleyip akson ve miyelin hasarını azalttığı ve nöronal rejenerasyonu sağlayarak nörolojik iyileşmeyi arttırdığı bildirilmiştir (70,71).

5.3.13. Sistemik Hipotermi

Nöroprotektif etki mekanizması tam olarak anlaşılamamış olmak ile beraber omurilik kan akımını azaltarak perfüzyonu azalttığı bu sayede serbest oksijen radikali oluşumunu azaltarak, hücre içi kalsiyum birikimini engelleyerek, eksitator aminoasit salınımı baskılayarak ve polimorf nükleer lökosit birikimini azaltarak etki ettiği bildirilmiştir (72).

5.4. Riluzole

Na kanal blokeri olan riluzole nöroprotektif özelliği olan bir antikonvülzan olup bu etkisi sayesinde sıklıkla spinal kord yaralanmaları olmakla beraber bazı nörodejeneratif hastalıklarda da kullanılmıştır (73). Nörodejeneratif hastalık ve nöronal doku hasarı oluşturulmuş hayvan modellerinde, riluzole voltaj bağımlı sodyum kanallarını bloke ederek presinaptik glutamat salınımını engellemiş ve bulguların azalmasını sağlamıştır (74 -78). Riluzolun omurilik hasarından sonra motor

fonksiyon iyileşmesini destekleyerek ve spinal nöronların elektrofizyolojik durumlarını düzelterek, omurilik lezyonlarının şiddetini azalttığı gösterilmiştir. Sinir hasarlanmasından sonra aksonal dejenerasyonu hafiflettiği ve aksonal rejenerasyonu desteklediğide gösterilmiştir (79 - 81).

5.5. Trimetazidine

Selektif olarak 3-Ketoaçil Koenzim A Tiolaz ı inhibe ederek serbest yağ asidi oksidasyonunu azaltıp, oksidatif stresi kontrol altında tutup iskemik reperfüzyonun şiddetlendirdiği mitokondrial hasarı önleyerek kardiyak anti iskemik etkinliği kanıtlanmış bir ajandır (82,83). Trimetazidinin ratlar üzerinde aksonal rejenerasyon ve myelinizasyonda faydalı etkileride gösterilmiştir (84).

6. GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmamızın cerrahi işlem bölümü Hatay Mustafa Kemal Üniversitesi Tıp Fakültesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu'ndan onay aldıktan sonra Hatay Mustafa Kemal Üniversitesi Tıp Fakültesi Deneysel Araştırmalar Uygulama ve Araştırma Merkezi'nde gerçekleştirildi. Işık mikroskopi incelemeleri, aynı hastanenin Patoloji Kliniği Laboratuvarında, biyokimyasal incelemeler ise Biyokimya Kliniği Laboratuvarında yapıldı.

Çalışmada; toplam 49 adet, 8-12 haftalık, 250-300 gram ağırlığında dişi Wistar Albino rat kullanıldı. Hayvanlar ortama adaptasyonları için 1 hafta öncesinden kafeslerine yerleştirildi. 12 saat aydınlık ve 12 saat karanlıkta, yaklaşık %55 nemli ortamda, 20-22 °C' de musluk suyu ve standart rat yemi ile beslenmeleri sağlandı. Ratlar, her bir grupta 7 adet olmak üzere 7 gruba ayrıldı.

- **Kontrol grubu:** Bu gruptaki hayvanlara Tarlov skalasına göre günlük nörolojik muayene takibi yapıldı, herhangi bir cerrahi işlem yapılmadı ve medikal tedavi verilmedi.
- **Sham grubu:** Bu gruptaki hayvanlara cilt insizyonu yapıldı, paravertebral kaslar disseke edildi. T7-T8 seviyesine total laminektomi yapıldı. Günlük modifiye Tarlov skalasına göre nörolojik muayene yapıldı.
- **Travma Grubu:** Sham grubundaki işlemlere ek olarak yüksekliği 5 cm ve kanal çapı 10 mm olan metal tüp içinden, ağırlığı 5 gram, çapı 9 mm olan titanyum çubuk bırakılarak omurilik yaralanması oluşturuldu.
- **Trimetazidin grubu:** Travma grubundaki tüm işlemler uygulandı. Günde iki defa 3 mg / kg trimetazidin (Sitorel 20 mg Film Tablet Mustafa Nevzat ilaç Sanayii A.S. /İstanbul) gavajla verildi.
- **Metilprednisolon grubu:** Travma grubundaki tüm işlemler uygulandı ve 30 mg/kg yükleme 5,4 mg /kg idame metilprednisolon (Prednol 20 mg flakon Mustafa Nevzat

İlaç Sanayii A.Ş./İstanbul) gavajla verildi.

- **Riluzole grubu:** Travma grubundaki tüm işlemler uygulandı ve 1mg/kg riluzole (Rilutek 50 mg tablet Sanofi Sağlık Ürünleri L.T. D. Şti/İstanbul) gavajla verildi
- **Trimetazidin + Riluzole grubu:** Travma grubundaki işlemlere ek olarak Doz hesaplamaları Reagan-Shaw tarafından 2007 de tanımlanan hayvan equivalent doz formülüyle yapıldı (85).3 mg/kg trimetazidine (Sitorel 20 mg Film Tablet Mustafa Nevzat ilaç Sanayii A.S. /İstanbul) ve 1mg/kg riluzole (Rilutek 50 mg tablet Sanofi Sağlık Ürünleri L.T. D. Şti/İstanbul) gavajla verildi.

Kontrol grubu haricindeki tüm gruplarda işlem sonrası cerrahi katlar steril kapatıldı, 48. saatin sonunda TAS, TOS ve MDA ölçümü için serum örneği alındı.

6.1. Anestezi Tekniği

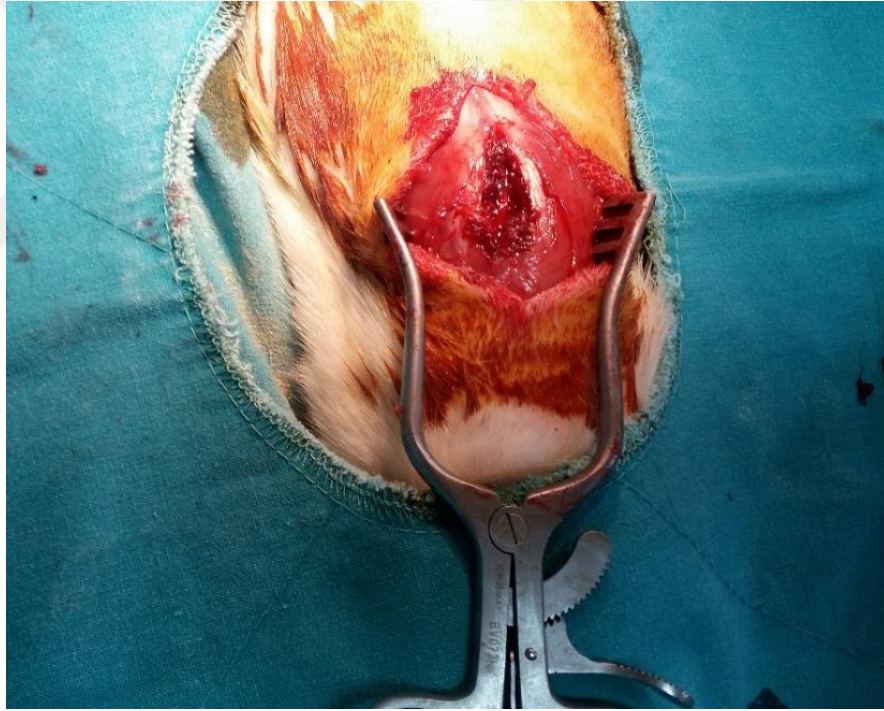
Tüm gruplardaki sıçanlara intraperitoneal (5-10mg/kg) xylazin hidroklorür (Rompun^R, Bayer, İstanbul) ve (50-60mg/kg) ketamin (Ketalar^R, Eczacıbaşı, İstanbul) ile genel anestezi sağlandı.

6.2 Cerrahi Teknik ve Omurilik Travması

Kontrol grubuna herhangi bir cerrahi işlem uygulanmadı, günlük muayene takibi yapıldı. Diğer gruptaki hayvanlara anestezi ajanları verilirken sedasyon sağlandıktan sonra sırt bölgesi tıraş edilerek ameliyat masasına prone pozisyonda yerleştirildi. Cerrahi işlem sırasında aseptik ve antisepsis kurallarına uyuldu. Profilaktik olarak 25mg/kg sefazolin sodyum (İespor İ.E. ULAGAY İlaç Sanayii TÜRK A.Ş./İstanbul) gavajla verildi. Polivinil piroolidon iyod (Polyod^R %10 solüsyon, Drogosan, Ankara) ile yapılan lokal antisepsiden sonra, mikroskop altında torakal 7-10 düzeyinden orta hat vertikal insizyon ile cilt ve cilt altı geçildi. Fascia açılarak paravertebral adeleler künt disseksiyonla subperiosteal sıyrıldı (Resim 1). Torakal 8-9 laminaları ortaya konulduktan sonra bu laminalara total laminektomi yapıldı. Duramater intakt bırakıldı (Resim 2). Sham grubundaki hayvanların cerrahi yaraları 3/0 keskin ipek ile anatomiye uygun olarak kapatıldı ve steril gazlı bez ile pansuman yapıldı.

Kontrol ve Sham grubu hariç diğer grupta hayvanlara yüksekliği 5 cm ve kanal

çapı 10 mm olan metal tüp yerleştirilerek tüpün içinden ağırlığı 5 g, çapı 9 mm olan titanyum çubuk bırakıldı ve spinal kord travması oluşturuldu (Resim 3-4). Travma oluşturulduktan sonra katlar 3/0 keskin ipek ile anatomiye uygun kapatıldı ve steril gazlı bez ile pansuman yapıldı. Deneklerin bakımı ayrı kafeslerde yapıldı. Cerrahi işlem tamamlandıktan 48 saat sonra nörolojik değerlendirme sonrası sıçanlara tekrar intraperitoneal 10 mg/kg xylazin hidroklorür (Trompun, Bayer, İstanbul-Türkiye) ve 60 mg/kg ketamin (Ketalar, Eczacıbaşı, İstanbul Türkiye) ile genel anestezi uygulandı. Biyokimya için kan örnekleri alındı. Her örnek biyokimya tüpüne konarak 10 dakika 3000 devirde santrifüj edildi. Plazma kısmı 2 adet epanorf tüpüne aktarıldı. Örnekler -80 °C de saklandı. İnsizyon bölgesi açıldı. T7-8 düzeyinde omurilik proksimal ve distalden serbestleştirilip yaklaşık 1cm' lik travmatik alanı da içerecek şekilde örnekler alındı. Parçalar patolojik inceleme için % 10' luk formaldehit içine konuldu.



Resim 2: Cerrahi Safhası Laminektomi



Resim 3: Kordun görüntüsü

6.3. Motor Muayene:

Tüm deneklerde, cerrahi işlemden sonra arka ayakların motor işlevleri günlük takip edildi ve 48 saat sonra Tarlov Sklaları' na göre (Tablo 1) kaydedildi.

Tablo 1: Tarlov puanlama sistemi (86)

Tarlov 0: Hiçbir şekilde istemli hareket mevcut değil. Spastik parapleji mevcut.

Tarlov I: Arka ayaklarda fark edilebilecek düzeyde hareket mevcut.

Tarlov II: Arka ayaklarda hareket mevcut ancak hayvanlar ayakta duramaz.

Tarlov III: Ayaklarda hareket var, ayakta durabilir ve yürüyebilir.

Tarlov IV: Tam düzelme mevcuttur.

6.4. Patolojik İnceleme

Histopatolojik incelemeler Hatay Mustafa Kemal Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı'nda, çalışmada uygulanan tedavileri, tedavi gruplarını ve

deneklerdeki nörolojik değerlendirme sonuçlarını bilmeyen bir patoloji uzmanı tarafından yapıldı.

Spinal yaralanma bölgesi ortada olacak şekilde 1 cm'lik bir spinal kord kesiti çıkarılarak %10'luk formalin solüsyonu içerisinde 24 saat süre ile fikse edildi. Yaralanma bölgesi ortada olacak şekilde 2 mm kaudal, 4 mm rostral alan içeren kesitler alınarak doku takip işlemi yapıldı. Parafin bloklara gömülen bu dokulardan mikrotom ile 5 µm'lik transvers seri kesitler alındı. Lezyon alanları, kavitasyon ve kollajen doku değerlendirmesi; hematoksilin eozin (H-E) boyası ile Olympus BX53 mikroskopunda (Olympus, Tokyo, Japan) yapıldı. Spinal korddan alınan örneklemelerdeki anormallikler ve hasarlanmalar Malinovsky ve ark. (91) tarafından tanımlanan skorlamaya göre düzenlendi (Tablo 2).

Tablo 2: Histopatolojik Skorlama (91)

Grade 0	Anormal hücre ve değişiklik bulunmamakta
Grade 1	Hafif düzeyde hemoraji ve glial hücre değişikliği
Grade 2	Şiddetli hemoraji ve glial hücrelerde likefaksiyon nekrozu ile birliktelik gösteren değişiklikler Şiddetli hemoraji ve glial hücre proliferasyonu ve likefaksiyon nekrozu ile beraber olan süngerleşme

6.5 Biyokimyasal İnceleme

6.5.1 Total Antioksidan Durum ve Total Oksidan Durum ölçülmesi

Alınan numunler, Architec C8000 Abbott biyokimya cihazında çalışıldı. Çalışma gruplarındaki TAS ve TOS düzeyleri serumda Erel tarafından tanımlanmış olan kalorimetrik yöntemle göre ölçüldü (88,89).

6.5.2 Malondialdehid (MDA) Miktarının UV Spektro İle Ölçülmesi

Deneyin prensibi:

EDTA' lı kan örneklerinden çalışılır.

Deneyin yapılışı: % 10' luk triklorasetik asit (TCA): 10 gr TCA al -> 100 mL distile suya tamamla.

% 0.675' lik tiobarbitürik asit (TBA) 0.675 gr TBA al 100 mL distile suya tamamla.

Bir deney tüpüne (vidalı kapaklı, 10 mL olan) 2,5 mL % 10' luk triklorasetik asit (TCA), üzerine 0,5 mL numune (plazma, homojenat, eritrosit pelletinin 5 kat dilüe olan) ilâve edilerek 3-5 sn. vortekslenir.

Tablo 3: MDA deneyinin yapılışı.

10 mL' lik vidalı-kap cam tüp	Kör tüpü	Numune tüpü
% 10' luk TCA (mL)	2.5	2.5
Numune (mL) (plazma, homojenat)	-	0.5
Distile su (mL)	0.5	-
10 mL' lik vidalı-kap cam tüp	Kör tüpü	Numune tüpü
Süpernatant (mL)	2	2
% 0.675' lik TBA (mL)	1	1
% 0.675' lik TBA (mL)	1	1

3-5 sn vortekslenir. Tüpün ağzı kapatılarak 90 °C' de 15 dakika inkübe edilir. Soğuk çeşme suyu ile soğutulur. 3000 x g' de 10 dakika santrifüj edilir (süpernatant) (Tablo 3).

Vortekslenir. Tüpün ağzı kapatılarak 90 °C' de 15 dakika tekrar inkübe edilir. Soğuk çeşme suyu ile soğutulur. 532 nm' de köre karşı okunur (90).

Hesaplama: TBA-MDA kompleksinin ekstinksiyon katsayısından ($1.56 \times 10^5 \text{ cm}^{-1} \text{ M}^{-1}$) yararlanılarak nmol / mL cinsinden MDA değerleri hesaplanır.

6.6.İstatistik

İstatistik analiz, SPSS istatistik programının 20 versiyonu kullanılarak yapıldı. Muayene bulguları ve patoloji bulguları Kruskal Wallis testi, biyokimyasal bulgular Mann Whitney-U testi ve Kruskal Wallis dağılım cetveli testleriyle değerlendirildi.

7. BULGULAR

7.1 Histopatolojik İnceleme

Histopatolojik inceleme için Malinovsky ve ark. tarafından belirlenmiş olan skorlama kriterleri kullanılmıştır (91). Tüm deneklerdeki ve gruplardaki kanama, likefaksiyon, PNL, lenfosit ve ödem dağılımları **Tablo 4 - 10**'da özetlenmiştir.

Tablo 4. Tüm Deneklerdeki Histopatolojik Değerlendirme Kriterleri

	-	+	++	+++
Kanama	32	6	4	
Likefaksiyon	6	11	19	6
PNL	19	16	5	2
Lenfosit	41	1		
Ödem	7	27	8	

Tablo 5. Travma Grubunda Histopatolojik Değerlendirme Kriterleri

	-	+	++	+++
Kanama	4	1	2	
Likefaksiyon	2		5	
PNL	4	3		
Lenfosit	7			
Ödem		5	2	

Tablo 6. Metilprednizolon Grubunda Histopatolojik Değerlendirme Kriterleri

	-	+	++	+++
Kanama	3	4		
Likefaksiyon		1	2	4
PNL	2	5		
Lenfosit	7			
Ödem		7		

Tablo 7. Sham Grubunda Histopatolojik Değerlendirme Kriterleri

	-	+	++	+++
Kanama	7			
Likefaksiyon		3	4	
PNL	4	3		
Lenfosit	7			
Ödem	2	5		

Tablo 8. Riluzole Grubunda Histopatolojik Değerlendirme Kriterleri

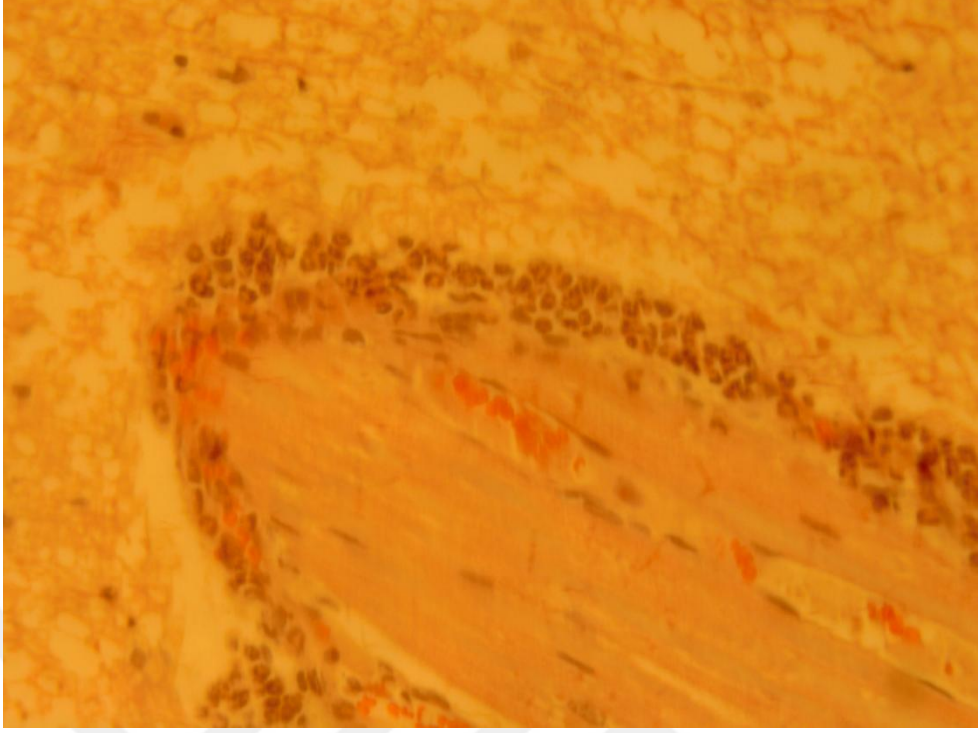
	-	+	++	+++
Kanama	7			
Likefaksiyon	1	4	2	
PNL	3	4		
Lenfosit	7			
Ödem	5	2		

Tablo 9. Trimetazidine+Riluzole Grubunda Histopatolojik Değerlendirme Kriterleri

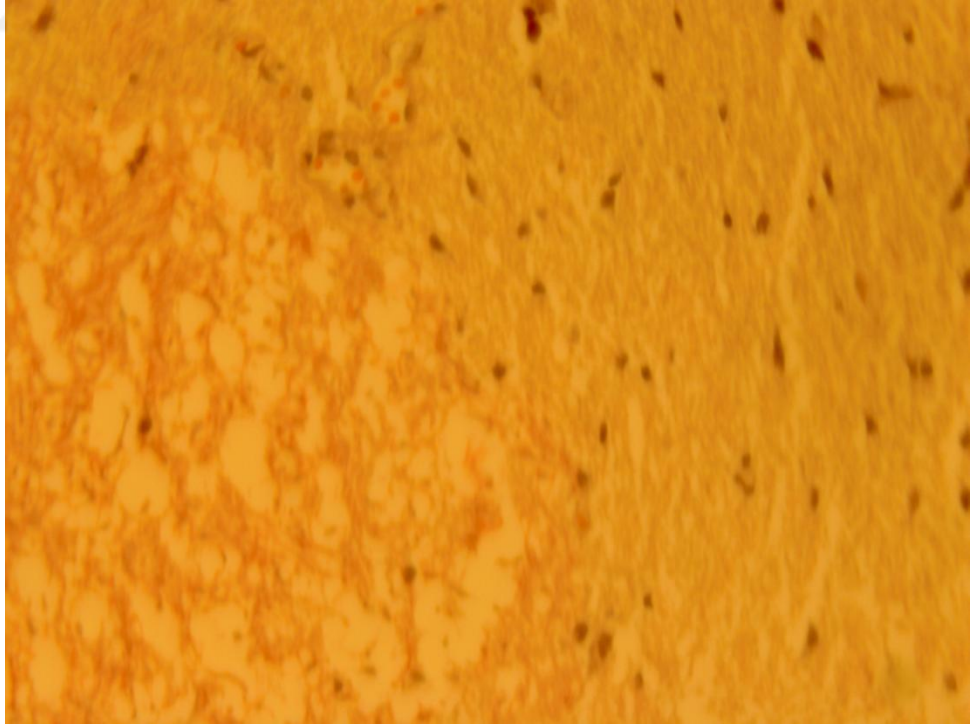
	-	+	++	+++
Kanama	5	2		
Likefaksiyon			5	2
PNL	1	1	3	2
Lenfosit	6	1		
Ödem		2	5	

Tablo 10. Trimetazidine Grubunda Histopatolojik Değerlendirme Kriterleri

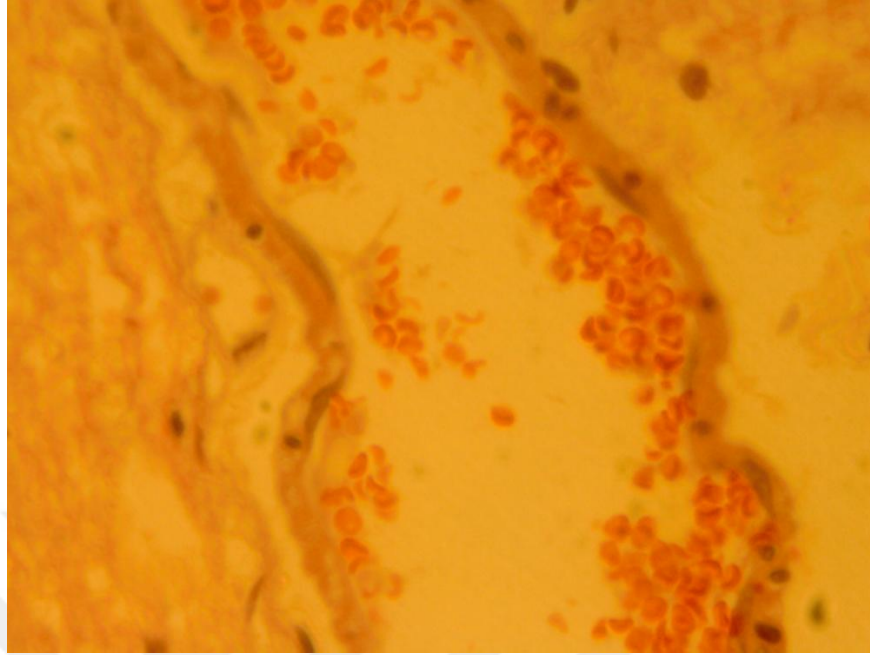
	-	+	++	+++
Kanama	6	1		
Likefaksiyon	3	3	1	
PNL	5	2		
Lenfosit	7			
Ödem		6	1	



Resim 4: Polimorf Nükleer Lökositlerin Görüntüsü hematoksilin eozin (H-E) boya Olympus BX53 (Olympus, Tokyo, Japan) 40x10.



Resim 5: Likefaksiyon nekroz görüntüsü hematoksilin eozin (H-E) boya Olympus BX53 (Olympus, Tokyo, Japan) 20x10.



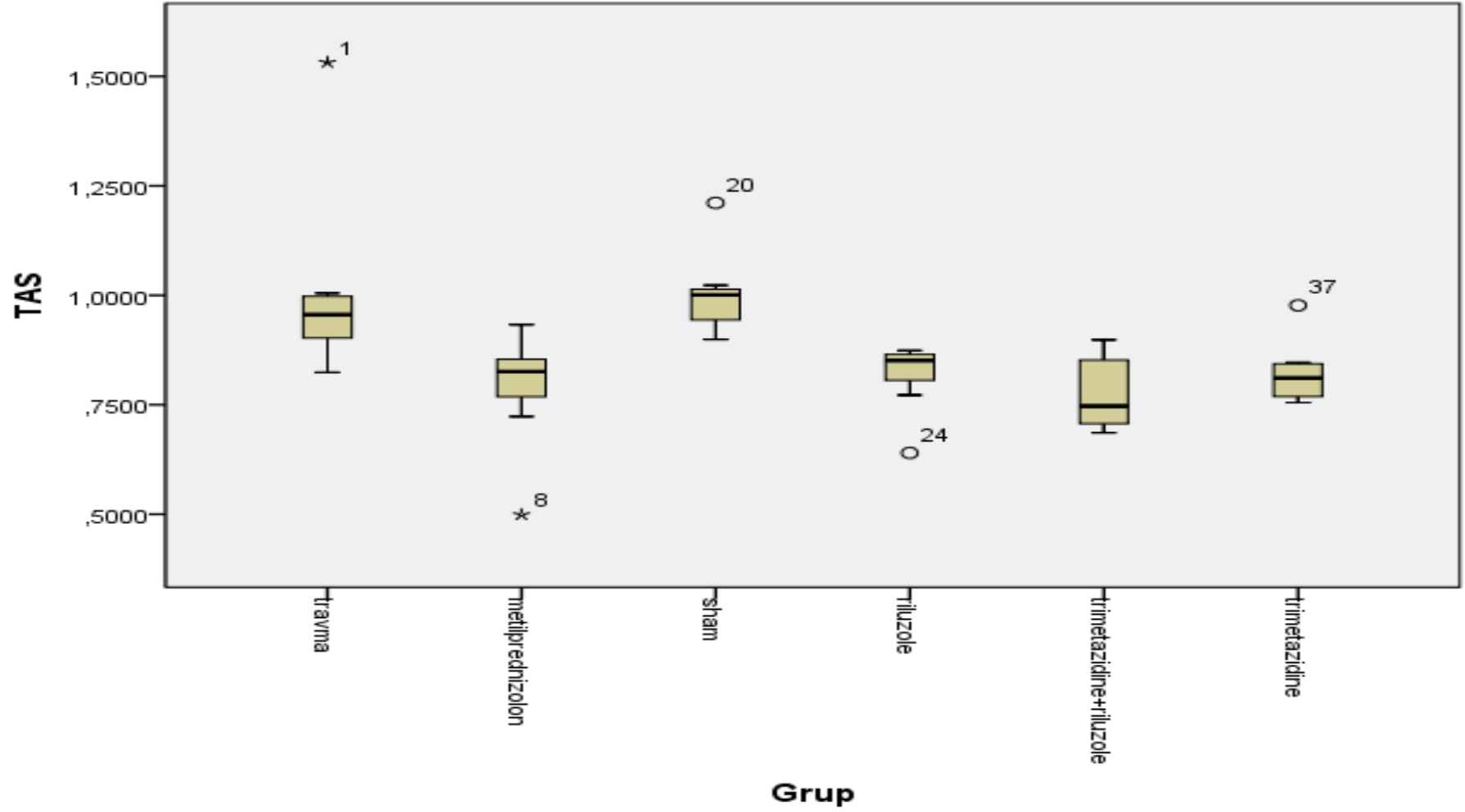
Resim 6: Kanama odakları hematoksin eozin (H-E) boya Olympus BX53 (Olympus, Tokyo, Japan) 40x10.

7.2 Biyokimyasal İnceleme

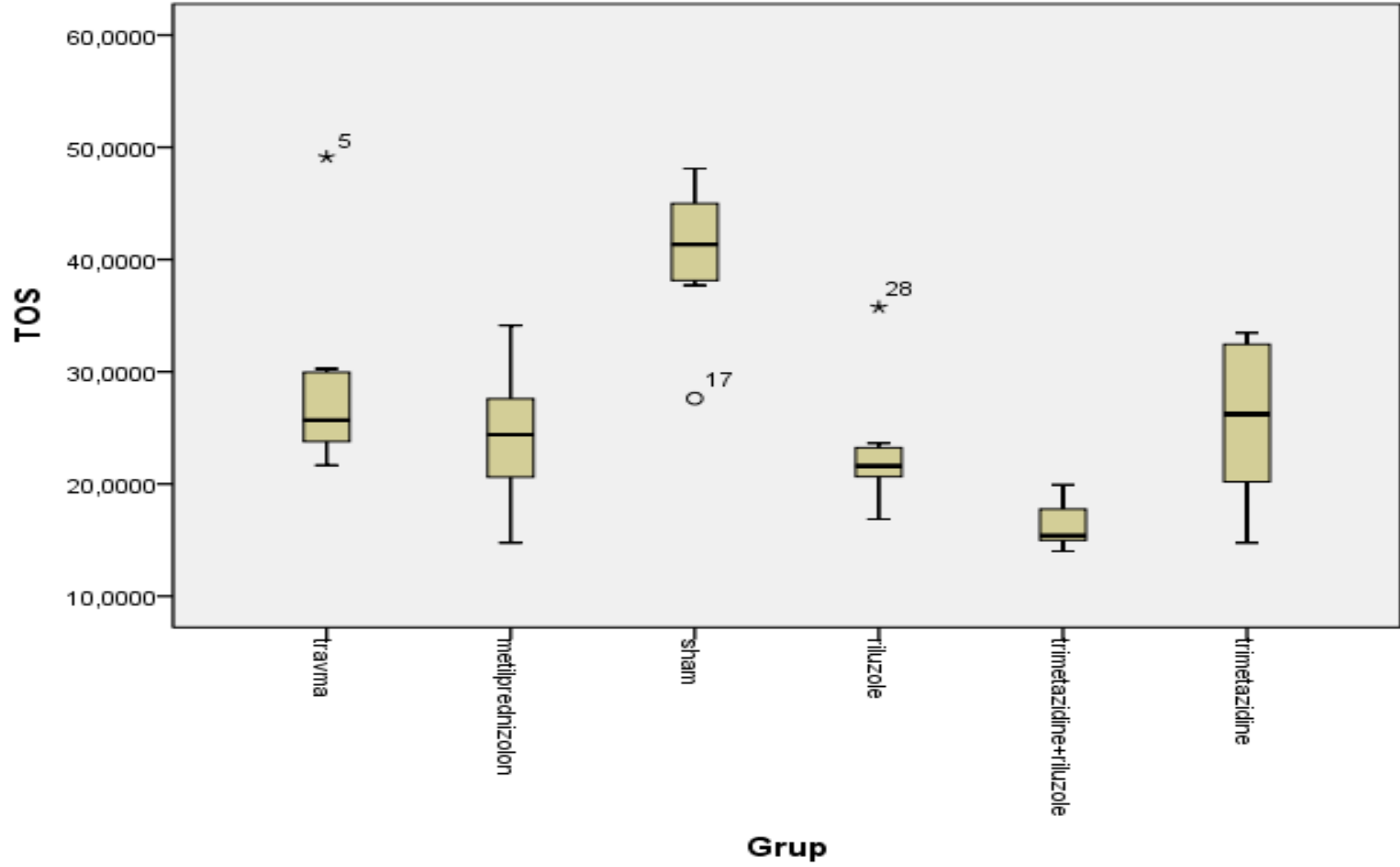
Biyokimyasal değerlendirme için Total Antioksidan Durum, Total Oksidan Durum ve Malondialdehid değerlendirilmesi yapıldı. Gruplar arasında TAS ve TOS değerleri arasında istatistiksel olarak önemli fark tespit edilmiş olup, MDA değerleri arasında anlamlı düzeyde fark bulunamadı (**Tablo 11**).

Tablo 11. Gruplardaki TAS, TOS ve MDA Değerlerinin Karşılaştırılması

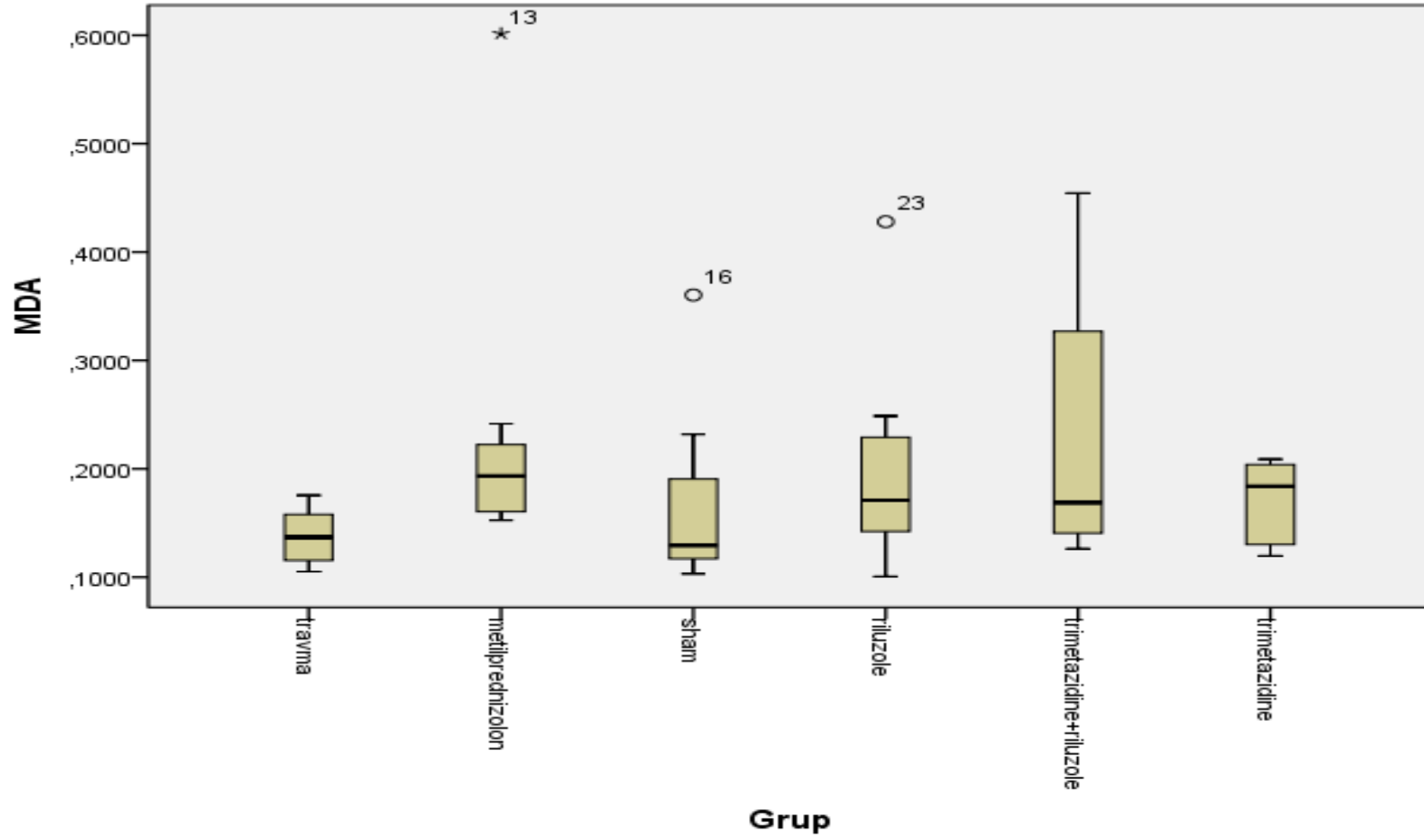
	Ortalama±Standart Sapma		
	TAS	TOS	MDA
Travma	1,02±0,24	29,14±9,43	0,14±0,03
Metilprednizolon	0,79±0,14	24,24±6,80	0,25±0,16
Sham	1,00±0,10	47,61±23,08	0,17±0,09
Riluzole	0,82±0,08	23,14±5,97	0,21±0,11
Trimetazidine+Riluzole	0,78±0,09	16,40±2,12	0,29±0,24
Trimetazidine	0,82±0,08	31,86±20,88	0,24±0,20
p*	0,001	<0,001	0,257
*Kruskal Wallis Testi			



Şekil 4. Gruplardaki TAS Değerleri Saplı Kutucuk Grafiği



Şekil 5. Gruplardaki TOS Değerleri Saplı Kutucuk Grafiği



Şekil 6. Gruplardaki MDA Değerleri Saplı Kutucuk Grafiği

TAS değerlerini ikili gruplarda karşılaştırdığımızda travma grubu ölçümleri sham grubu hariç diğer tüm gruplardan istatistiksel olarak anlamlı derecede farklı bulundu (**Tablo 12**). Sham grubu da diğer tüm gruplardan anlamlı olarak farklı idi. Diğer gruplardaki ölçümler arasında fark tespit edilemedi.

Tablo 12. TAS Değerlerinin İkili Gruplarda Karşılaştırılması (p*)

	Travma	Metilpred	Sham	Riluzole	Tri+Riluzole
Travma					
Metilprednizolon	0,017				
Sham	0,383	0,002			
Riluzole	0,011	0,620	0,001		
Trimetazidine+Riluzole	0,004	0,620	0,001	0,620	
Trimetazidine	0,017	0,949	0,004	0,450	0,318
*Mann Whitney-U Testi					

TOS değerlerini ikili gruplarda karşılaştırdığımızda sham grubu travma hariç diğer gruplardan farklı; trimetazidine+riluzole grubu metilprednizolon grubu hariç diğer gruplardan önemli derecede farklı idi (**Tablo 13**).

Tablo 13. TOS Değerlerinin İkili Gruplarda Karşılaştırılması (p*)

	Travma	Metilpred	Sham	Riluzole	Tri+Riluzole
Travma					
Metilprednizolon	0,456				
Sham	0,038	0,002			
Riluzole	0,073	0,456	0,001		
Trimetazidine+Riluzole	0,001	0,053	0,001	0,004	
Trimetazidine	0,902	0,620	0,038	0,620	0,026
*Mann Whitney-U Testi					

7.3 Nörolojik Değerlendirme

Tüm deneklerin travma öncesi, cerrahi işlem sonrası ve cerrahi işlemden 48 saat sonra nörolojik muayeneleri yapılarak Tarlov puanlama sistemine göre değerlendirildi (86). İşlem öncesi tüm hastaların nörolojik muayene skoru Tarlov'a göre 4 iken cerrahiden 48 saat sonraki dağılımları **Tablo 14**'de, gruplara göre dağılımlar ise **Tablo 15**'de özetlenmiştir.

Tablo 14. Cerrahiden 48 Saat Sonra Nörolojik Muayene

Nörolojik Muayene	Sayı	Frekans
0	19	45,2
1	15	35,7
2	2	4,8
3	4	9,5
4	2	4,8

Tablo 15. Gruplardaki Cerrahi Sonrası Nörolojik Muayene Dağılımları

		Nörolojik Muayene				
		0	1	2	3	4
Grup	Travma	4	3	0	0	0
	Metilprednizolon	2	4	1	0	0
	Sham	0	0	1	4	2
	Riluzole	5	2	0	0	0
	Trimetazidine+Riluzole	3	4	0	0	0
	Trimetazidine	5	2	0	0	0
Toplam		19	15	2	4	2

8. TARTIŞMA

Spinal kord travmasına bağlı omurilik yaralanma sıklığı yılda ortalama 7500 ile 10.000 arasında olmakla beraber her 16 dakikada bir yeni omurilik hasarı oluşmaktadır. Ayrıca yapılan incelemeler neticesinde spinal kord travmasına en sık genç yaşlarda, 16 ve 30 yaş arası, maruz kalındığını da göstermiştir (1 - 4). Türkiye’de 1992 yılında yapılmış bir çalışma spinal kord travmasına bağlı omurilik yaralanma sıklığını yıllık her 1.000.000 nüfus için 12,7 olarak göstermiştir (9). Güneydoğu Anadolu bölgesine yapılan bir başka çalışmada ise yıllık insidans her 1.000.000 nüfus için 16,9 olarak belirtilmiştir (9,10). Sonuçları itibarı ile de bireysel ve toplumsal açıdan önemli olduğu kadar sosyoekonomik etkilerinden dolayı devlet politikalarını ve sağlık sistemi harcamalarını da etkileyen ciddi bir hastalıktır.

Omurga yaralanmalarında servikal bölge genellikle en sık etkilenen bölge olmakla beraber, kısıtlı hareket gösteren torakal bölgeden hareketli lomber bölgeye geçiş yeri olan torakolomber bileşke en sık etkilenen ikinci bölge olmaktadır (6,7).

Spinal kord travmasında hasar oluşma mekanizması fizyopatolojik olarak iki süreçte meydana gelmektedir. Birincisi olay anında oluşan küçük kanama odaklarından, tam kat kesilere kadar varabilen doku bütünlüğü ve kanlanmasını bozarak omurilik hasarına neden olan primer yaralanmalardır. Bu aşamada koruyucu önlemler alınması, hastanın travmaya uğradığı yerden hastahaneye kadar olan nakil işleminde omurga ve omuriliği koruyucu tedbirlerin tam uygulanması omurilikte hasar oluşumunu veya oluşmuş hasarın derinleşmesini engellemeye yeterli olacaktır. Diğer fizyopatolojik aşama ise sekonder yaralanma aşamasıdır ki primer yaralanma sonucunda gelişen fizyopatolojik değişiklikler neticesinde oluşmaktadır. Sekonder yaralanma, hücre içi nöronal kalsiyum miktarında artış, hücre içi serbest radikal oluşumu, lipid peroksidasyonunda artış olması, eksitotoksisite ve iskemi neticesinde nörojenik şok, lokal vasküler hasar, biyokimyasal bozukluklar, elektrolit dengesizlikleri, ödem, enerji metabolizmasında bozukluk oluşması ve en nihayetinde

apoptoz ile olmaktadır. Bu nedenle klinik çalışmalar sekonder yaralanma üzerinde daha fazla yoğunlaşmaktadır (38). Mevcut durumda pek çok klinik çalışma bulunmakla beraber tedavide Metilprednisolon, Larazoidler, opioid antagonistleri, kalsiyum kanal blokerleri, potasyum kanal blokerleri, serbest radikal tutucular, anti inflamatuvar ajanlar, gangliozitler, melatonin, fetal doku transplantasyonu, sistemik hipotermi ve hiperbarik oksijen tedavisi kullanılmakta iken NASCIS II ve NASCIS III çalışmaları ile yüksek doz metilprednisolon tedavisi dışında hiçbir tedavi rutin tedavi şemasına girememiştir (13 - 15).

Deneysel spinal kord travması modellerinde ulaşılabilirlik ve maliyet açısından en uygun koşullara sahip olması sebebi ile sıklıkla ratlar kullanılmaktadır (92). 1911 yılında Allen ve ark. ları tarafından standardize edilmiş olan ağırlık düşürme modeli belirli bir yükseklikten duramater üzerine dik açı ile bir tüp içerisinden ağırlık düşürülerek yapılmakta ve insan omurilik yaralanmasının biyomekaniğine en çok benzeyen yöntem olarak bildirilmektedir (93,94).

Young ve ark. ları tarafından omurilik hasarına yönelik tüm klinik çalışmaların metilprednisolon agonist çalışması ile karşılaştırılması tavsiye edilmekle beraber karşılaştırmalı olarak çalışılmış, çalışılmakta olan ve kombine tedavileri denen pek çok klinik çalışma bulunmaktadır (16 - 19).

Metilprednisolonun spinal kord travması sonucunda gelişen sekonder doku hasarını lipid peroksidasyonunu azaltarak sınırlandırdığı bunun dışında hücre içi asit baz dengesini düzenlediği, hücre dışı kalsiyum dengesini sağladığı ve Na K ATPaz aktivitesini artırarak travmatik sahada su ve tuz tutulumunu azaltıp potasyum kaybını engelleyerek etki ettiği gösterilmiştir. Bunun dışında yüksek doz metilprednisolon tedavisinin omurilik kan akımını ve nöral doku perfüzyonunu arttırdığı belirtilmiştir. NASCIS II ve NASCIS III çalışmalarında da metilprednisolonun spinal kord travmasında akut omurilik hasarının tedavisindeki önemi yapılan çokmerkezli ve geniş çalışmalar ile gösterilmiştir (60 - 63).

Topsakal C. ve ark. ları tarafından yapılan bir spinal kord travma modeli çalışmasında Metilprednisolonun etkinliği araştırılmış olup lipid peroksidasyonunu engellemesi ve nöroprotektif etkisinin olmasından dolayı spinal kord travmasında etkin olduğu bildirilmiştir (99).

Serarslan ve ark.ları tarafından yapılan deneysel spinal kord travması oluşturulmuş ve metilprednisolon ve tadalafilin tedavi etkinliklerinin karşılaştırıldığı bir çalışmada ise MDA düzeylerinin spinal kord travması sonrası artış gösterdiği ve metilprednisolon tedavisi sonrası azaldığı gösterilmiştir (103). Bizim çalışmamızda da spinal kord travması sonrası yükselen MDA düzeylerinin arttığı tespit edilmiş olup tedavi sonrasında metilprednisolone, trimetazidin ve riluzole grupları arasında anlamlı fark bulunmamıştır.

Çavuş G. ve ark.ları tarafından yapılan çalışmada ise metilprednisolon ve montelukast karşılaştırılmış olup bu çalışma içerisinde metilprednisolonun spinal kord travmasındaki etkinliği histopatolojik, motor kuvvet muayenesi ve biyokimyasal açıdan MDA , Süper Oksit Dismutaz ve Glutasyon Peroksidaz değerleri ölçülerek ortaya konulmuştur (102).

Riluzole nöroprotektif özelliği olan bir antikonvülzan ilaçtır. Esas olarak Na kanal blokajı ile etkisini göstermekte olup nöroprotektif etkinliğinden dolayı sıklıkla spinal kord yaralanmaları ve bazı nörodejeneratif hastalıklarda kullanımı söz konusudur (73). Yapılan çalışmalarda voltaj bağımlı Na kanallarını bloke ederek presinaptik alandan glutamat salınımını engellediği ve bu yolla omurilik hasarı neticesinde gelişen lezyonların şiddetini azaltarak iyileşmeyi arttırdığı, aksonal dejenerasyonu azaltarak, aksonal rejenerasyonu arttırdığı gözlenmiştir (75 - 81).

Trimetazidine ise kardiyak anti iskemik etkinliği kanıtlanmış bir ajan olup bu etkisini ATP üretimini arttırıp membrandaki lipid peroksidasyonunu azaltarak ve serbest radikal oluşumunu sınırlandırma yolu ile gerçekleştirdiği gösterilmiştir (95,96). Antioksidan etkinliğide bulunan trimetazidine'nin yapılan son çalışmalarda bu etkinlik sayesinde nöroprotektif olduğu da gösterilmiştir (84,97,98).

Biz bu çalışmamızda riluzole ve trimetazidine nin ayrı ayrı ve kombine kullanımında spinal kord travmasına bağlı omurilik hasarı üzerindeki etkisini histopatolojik, biyokimyasal ve motor fonksiyon değerlendirmesi ile araştırarak yüksek doz metilprednisolon tedavisi uygulamış olduğumuz grup ile kıyaslayarak tedavi etkinliğini araştırmaya çalıştık.

Motor fonksiyon değerlendirmesini Tarlov skalasına göre gerçekleştirdik. Cerrahi ncesi ve cerrahiden 48 saat sonra motor fonksiyon değerlendirmesi yapılan deneklerin sonuçlarını Tarlov skalasında değerlendirdik. Sonuç olarak trimetazidine ve riluzole n kombine kullanıldığı gruptaki motor fonksiyon değerlendirmenin metilprednisolon grubuna yakın olduğu ancak riluzole ve trimetazidine nin ayrı ayrı verildiği gruplarda anlamlı bir etki olmadığı görüldü.

Histopatolojik değerlendirmede Spinal kord travması modelinde Alaygut ve ark. larının yapmış oldukları bir çalışmada ketorolak trometamin intratekal yol ile uygulandıktan sonra spinal kord hücre hasarına olan etkisi incelenmiştir. alışmalarında histopatolojik olarak bizim çalışmamıza benzer şekilde hemoraji, nekroz alanlar ve glial hücre reaksiyonları izlenmiştir (101).

Biz alışmamızda Malinovsky ve ark. tarafından belirlenmiş olan skorlama kriterleri kullanılmış olmakla beraber nekroz gelişiminin yüksek doz metilprednisolon grubunda anlamlı olarak azaldığı ancak riluzole ve trimetazidine ayrı ayrı ve kombine verilen gruplarda anlamlı bir fark olmadığı gözlemlenmiştir (91). Serarslan ve ark larının Trimetazidin'in nöroprotektif etkinliği üzerine yapmış olduğu bir çalışmada etki gelişimini 7. günden sonra görmeye başlandığını belirtmiş olmalarından dolayı çalışmanın daha uzun bir zaman çizelgesine yayılarak değerlendirilmesi gerekmektedir (84).

Biokimyasal değerlendirmede ise Kanter ve ark.ları yaptıkları bir çalışmada spinal kord hasarında omurilik dokusunda MDA düzeylerinde artışı göstermişlerdir. Bizim alışmamızda da spinal kord travması oluşturulan olgularda MDA artışı tespit edilmiştir (100). Ancak tedavi sonrası MDA değerleri arasında anlamlı bir fark bulunamamış olmakla beraber Total Antioksidan Durum değerlendirmesinde trimetazidine ve riluzole kombine kullanılan grubun değerleri ile yüksek doz metilprednisolone kullanılan grubun değerleri birbirine yakın olarak tespit edilmiştir. Total Oksidan Durum değerlendirmesinde ise yüksek doz metil prednisolon verilen grup ile trimetazidine ve riluzeole kombine verilen grup ve riluzole n tek verildiği grupların değerleri birbirine yakın olarak bulunmuştur.

Bu bilgiler eşliğinde spinal kord travmasına bağlı omurilik hasarı tedavisinde etkinliği yapılmış olan çok merkezli ve geniş çaplı çalışmalar ile kanıtlanmış olan

metilprednisolon tedavisinin sekonder yaralanma üzerine olan etkileri ve etki mekanizmaları gösterilmiştir. Hali hazırda devam eden çalışmalarda da metilprednisolonun dozu ve veriliş süresi ile ilgili araştırmalar ve metilprednisolona alternatif ve/veya metilprednisolon ile kombine verilebilecek ajan arayışı ile ilgili çalışmalar devam etmektedir. Literatürde trimetazidine in ve riluzole ün nöroprotektif etkinliği üzerine yapılmış çalışmalar bulunmakla beraber kombine verildikleri ve metilprednisolonun etkisi ile motor fonksiyon, biyokimyasal değerler ve histopatolojik olarak kıyaslandığı çalışma bulunamamıştır.



9. SONUÇ

Bu çalışmadaki veriler eşliğinde spinal kord travması tedavisinde mevcut tedavi şemasında önemli bir yeri olan yüksek doz metilprednisolon tedavisinin yanında trimetazidine ve riluzole ün kombine kullanılması histopatolojik ve biokimyasal açıdan fayda sağlayabileceği gibi motor fonksiyonların düzelmesi ve motor fonksiyon hasarının sınırlandırılmasında da fayda sağlayacağı düşünölmektedir. Trimetazidine ve riluzolün ayrı ayrı kullanımlarında anlamlı bir etki görölmemiş olmakla beraber çalışmanın daha geniş bir zaman dilimine yayılarak ve daha geniş kapsamlı veriler kullanılarak yapılmasının da faydalı olacağı aşıkardır.

10.KAYNAKLAR

1. Agrawal SK, Nashmi R, Fehlings MG. Role of L- and N-type calcium channels in the pathophysiology of traumatic spinal cord white matter injury. *Neuroscience*. 2000;99(İ):İ79-İ88.
2. Allen AR: Surgery of experimental lesion of spinal cord equivalent to crush injury of fracture dislocation of spinal column. Preliminary report. *JAMA*. 1911; 57: 877-880.
3. Amar AP, Levy ML. Pathogenesis and pharmacological strategies for mitigating secondary damage in acute spinal cord injury. *Neurosurgery*. 1999 May;44(5):1027-1039.
4. Amar AP, Levy ML: Pathogenesis and pharmacological strategies for mitigating secondary damage in acute spinal cord injury. *Neurosurgery* 1999; 44:1027-1040
5. Amar AP, Levy ML: Pathogenesis and pharmacological strategies for mitigating secondary damage in acute spinal cord injury. *Neurosurgery*, 44:1027-1040, 1999
6. Anderson DK, Waters TR, Means ED. Pretreatment with alpha tocopherol enhances neurologic recovery after experimental spinal cord compression injury. *J Neurotrauma*. 1988;5(1):61-7.29
7. Anthes DL, Theriault E, Tator CH. Ultrastructural evidence for arteriolar vasospasm after spinal cord trauma. *Neurosurg* 1996; 39: 804-14.
8. Aubert A, Bernard C, Clauser P, Harpey C, Vaudry H. Effect of phenazine methosulfate on electrophysiological activity of the semicircular canal: antioxidant properties of trimetazidine. *European journal of pharmacology*. 1989;174(2):215-25.
9. Aydoğan S. A. Fahir Özer. Omuriliğin vasküler anatomisi ve kan akımı, Omurilik ve Omurga Cerrahisi, Ed. M.Zileli, A. Fahir Özer, 2. baskı, Meta Basım, Bornova, İzmir, 2002; s: 87-90.
10. 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
11. Bellingham MC: A review of the neural mechanisms of action and clinical efficiency of riluzole in treating amyotrophic lateral sclerosis: what have we learned in the last decade? *CNS Neurosci Ther* 17:4–31, 2011
12. Bethea JR, Dietrich WD, Targeting the host inflammatory response in traumatic spinal cord injury. *Current opinion in neurology*, 15:355-360, 2002
13. Bethea JR, Dietrich WD: Targeting the host inflammatory response in traumatic spinal cord injury. *Current Opinion in Neurology*, 15:355-360, 2002
14. Black P, Markowitz RS, Cooper V: Models of spinal cord injury: Part 1. Static load technique. *Neurosurgery* 1986: 19: 752-762
15. Bracken MB, Collins WF, Freeman DF, Shepard MJ, Wagner FW, Silten RM, Hellenbrand KG, Ransohoff J, Hunt WE, Perot PL Jr, et al.: Efficacy of methylprednisolone in acute spinal cord injury. *JAMA* 251: 45-52, 1984.15

16. Bracken MB, Shepard MJ, Collins WF, et al. A randomised, controlled trial of methylprednisolone or naloxone in the treatment of acute spinal cord injury. Results of the second National Acute Spinal Cord Injury Study. *N Engl J Med* 1990; 322:1405-1411.
17. Bracken MB, Shepard MJ, Collins WF, et al. A randomized controlled trial of methylprednisolone or naloxone in the treatment of acute spinal-cord injury. Results of the second National Acute Spinal Cord Injury Study. *N Engl J Med* 1990; 322:1405-1411.
18. Bracken MB, Shepard MJ, Collins WF, et al: Methylprednisolone or naloxone treatment after acute spinal cord injury: 1-year follow-up data. *J Neurosurg*. 1992; 76: 23-31.
19. Bracken MB, Shepard MJ, Holford TR, et al. Methylprednisolone or tirilazad mesylate administration after acute spinal cord injury: 1 year follow up. Results of the Third National Acute Spinal Cord Injury Study (NASCIS III). *J Neurosurg* 1998; 89: 699-706.
20. Bracken MB, Shepard MJ, Holford TR, Leo-Summers L, Aldrich EF, Fazl M, Fehlings M, Herr DL, Hitchon PW, Marshall LF, Nockels RP, Pascale V, Perot PL Jr, Piepmeyer J, Sonntag VK, Wagner F, Wilberger JE, Winn HR, Young W. Administration of methylprednisolone for 24 or 48 hours or tirilazad mesylate for 48 hours in the treatment of acute spinal cord injury. *JAMA* 277: 1597-1604, 1997.17
21. Braughler JM, Hall ED. Involvement of lipid peroxidation 15. in CNS injury. *J Neurotrauma* 1992; 9:1-7.
22. Çavdar S. Omurga ve Omurilik Anatomisi ve Embriyolojisi, Omurilik ve Omurga Cerrahisi Ed. M. Zileli ve A.Fahir Özer. 2.baskı, cilt 1, Meta Basım, Bornova, İzmir, 2002; s: 15-17
23. Çavdar S. Omurga ve Omurilik Anatomisi ve Embriyolojisi, Omurilik ve Omurga Cerrahisi Ed. M. Zileli ve A.Fahir Özer. 2.baskı, cilt 1, Meta Basım, Bornova, İzmir, 2002; s: 15-17
24. Cayli SR, Kocak A, Yilmaz U, Tekiner A, Erbil M, Ozturk C, et al. Effect of combined treatment with melatonin and methylprednisolone on neurological recovery after experimental spinal cord injury. *Eur Spine J* 2004; 13: 724-32.33
25. Coderre TJ, Kumar N, Lefebvre CD, Yu JSC: A comparison of the glutamate release inhibition and anti-allodynic effects of gabapentin, lamotrigine, and riluzole in a model of neuropathic pain. *J Neurochem* 100:1289–1299, 2007
26. Constantini S, Young W. The effects of methylprednisolone and the ganglioside GM1 on acute spinal cord injury in rats. *J Neurosurg* 1994; 80: 97-111.35
27. De La Torre JC. Spinal cord injury models. *Prog Neurobiol* 1984: 290-344
28. De La Torre JC: Spinal cord injury: review of basic and applied research. *Spine* 1981; 6: 315-335
29. Delamarter RB, Sherman J and Carr JB. Pathophysiology of spinal cord injury. *The Journal of Bone and Joint Surgery* 1995; 77-A (7): 1042-49.
30. Dhote V, Balaraman R. ANTI-OXIDANT ACTIVITY MEDIATED NEUROPROTECTIVE POTENTIAL OF TRIMETAZIDINE ON FOCAL CEREBRAL ISCHAEMIA-REPERFUSION INJURY IN RATS. *Clinical and Experimental Pharmacology and Physiology*. 2008;35(5-6):630-7.
31. Doble A: The pharmacology and mechanism of action of riluzole. *Neurology* 47 (6 Suppl 4):S233–S241, 1996

32. Dumont RJ, Okonkwo DO, Verma S, Hurlbert RJ, Boulos PT, Ellegala DB, et al. Acute spinal cord injury, part I: pathophysiologic mechanisms. *Clinical neuropharmacology*. 2001;24(5):254-64.
33. Erel O. A new automated colorimetric method for measuring total oxidant status. *Clinical biochemistry*. 2005;38(12):1103-11.
34. Erel O. A novel automated method to measure total antioxidant response against potent free radical reactions. *Clinical biochemistry*. 2004;37(2):112-9.
35. Faden AI, Chan PH, Longar S. Alterations in lipid metabolism, Na⁺-K⁺ ATPase activity, and tissue water content of spinal cord following experimental traumatic injury. *J Neurochem*. 1987; 48: 1809-1816.
36. Fee DB, Swartz KR, Joy KM, Roberts KN, Scheff NN, Scheff SW. Effects of progesterone on experimental spinal cord injury. *Brain Res*. 2007 Mar 16;1137(1): 146-52. Epub 2007 Jan 3.39
37. Fehlings MG, Tator CH. An evidence-based review of decompressive surgery in acute spinal cord injury: rationale, indications, and timing based on experimental and clinical studies. *J Neurosurg*. 1999 Jul;91(1 Suppl):1-11.
38. Freeman LW, Wright TW. Experimental observations of concussion and contusion of the spinal cord. *Annals of Surgery* 1953: 137
39. Fu ES, Tummala RP: Neuroprotection in brain and spinal cord trauma. *Current opinion in anaesthesiology*, 18: 181-187, 2005
40. Gray's Anatomy of the Human Body-Find-in depth information on the anatomy and physiology of the human body an yahoo education. Philadelphia. Lea & Febiger, 1918; Newyork Bartleby. com. 2000.
41. Greenamyre JT, Porter RHP. Anatomy and physiology of glutamate in the CNS. *Neurology* . 1994; 44 (Suppl 8): S7-S13.
42. Greene K. Pharmacological management of spinal cord injury: Current status of drugs designed to augment functional recovery of the injured human spinal cord. *J Spinal Dis* 1995; 5:355-366.
43. Grossman RG, Fehlings MG, Frankowski RF, Burau KD, Chow DSL, Tator C, et al: A prospective, multicenter, phase I matched-comparison group trial of safety, pharmacokinetics, and preliminary efficacy of riluzole in patients with traumatic spinal cord injury. *J Neurotrauma* 31:239–255, 2014
44. Guarnieri C, Muscari C. Effect of trimetazidine on mitochondrial function and oxidative damage during reperfusion of ischemic hypertrophied rat myocardium. *Pharmacology*. 1993;46(6):324-31
45. Gülmen V, Zileli M. Omurilik yaralanmasında farmakolojik 55. tedavi. In: Zileli M, Özer F (eds): Omurilik ve omurga cerrahisi, 2. baskı. İzmir: META Basım ve Matbaacılık Hizmetleri; 2002: 833-839.
46. Hall ED, Braughler JM, McCall JM. Antioxidant effect in brain and spinal cord injury. *J Neurotrauma* 1992; 9:165172.
47. Hall ED, Braughler JM. Effects of intravenous methylprednisolone on spinal cord lipid peroxidation and Na⁺-K⁺-ATPase activity. *J Neurosurg*.1982; 57: 247-253.
48. Hall ED, Yokers PA, Andrus PK: *Biochemistry and Pharmacology of Lipid Antioxidant*

- Inacute Brain and Spinal Cord Injury. *J Neuro Trauma*, 9 (1): 165-172, 1992
49. Hammouda A el-R, Khalil MM, Salem A. Lipid peroxidation products in pleural fluid for seperation of transudates and exudates. *Clin Chem* 1995; 41: 1314-1315.
 50. Horner PJ, Gage FH. Regenerating the damaged central nervous system. *Nature*. 2000 Oct 26;407(6807):963-970.
 51. Hughes JT. The Edwin Smith Surgical Papyrus: an analysis of the first case reports of spinal cord injuries. *Paraplegia*. 1988;26(2):71-82.
 52. Janssen L, Hansebout RR. Pathogenesis of spinal cord injury and newer treatments. *Spine* 1989; 14: 23-32
 53. Jehle T, Bauer J, Blauth E, Hummel A, Darstein M, Freiman TM, et al: Effects of riluzole on electrically evoked neurotransmitter release. *Br J Pharmacol* 130:1227–1234, 2000
 54. Kantor PF, Lucien A, Kozak R, Lopaschuk GD. The antianginal drug trimetazidine shifts cardiac energy metabolism from fatty acid oxidation to glucose oxidation by inhibiting mitochondrial long-chain 3-ketoacyl coenzyme A thiolase. *Circulation Research*. 2000;86(5):580-8.
 55. 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.
 56. Karacan I, Koyuncu H, Pekel O, Sumbuloğlu G, Kimap M, Dursun H, Kalkan A, Cengiz A, Yalınkılıç A, Unalan Hİ, Nas K, Orkun S, Tekeoğlu L. Traumatic spinal cord injuries in Turkey: a nation-wide epidemiological study. *Spinal Cord* 2000; 38:697-701.
 57. Karamehmetoğlu SS, Nas K, Karacan I, Sarac A J: Traumatic spinal cord injuries in southeast Turkey: an epidemiological study. *Spinal Cord*, 35 (8): 531-533, 1997
 58. Kerr JFR, Wyllie AH, Currie AR. Apoptosis: a basic biological phenomenon with wide-ranging implications in tissue kinetics. *Br J Cancer* 1972;26:239-257.
 59. Khan M, Griebel R, Rozdilsky B et al.: Hemorrhagic changes in experimental spinal cord injury models. *Can J Neurol Sci* 1985; 12: 259-262
 60. Khan T, Havey RM, Sayers ST, Patwardhan A, King WW. Animal models of spinal cord contusion injuries. *Lab Anim Sci*. 1999;49(2):161-72.
 61. Kiss ZHT TC. Neurogenic shock. In: Geller ER, ed. *Shock and Resuscitation*. New York: McGraw-Hill; 1993. 40 p.
 62. Koyanagi I, Tator CH, Lea PJ. Three-Dimensional Analysis of the Vascular System in the Rat Spinal Cord with Scanning Electron Microscopy of Vascular Corrosion Casts. Part 2: Acute Spinal Cord Injury. *Neurosurgery*. 1993;33(2):285-92.
 63. Koyanagi I, Tator CH, Lea PJ. Three-Dimensional Analysis of the Vascular System in the Rat Spinal Cord with Scanning Electron Microscopy of Vascular Corrosion Casts. Part 1: Normal Spinal Cord. *Neurosurgery*. 1993;33(2):277- 84.
 64. Kumar K, Grossmann M, Krause GS, et al. Ultrastructure and ionic studies in global ischemic dog brain. *Acta Neuropathol (Berl)*. 1987; 73: 393-399.
 65. Lemke M, Demediuk P, McIntosh TK, Vink R, Faden AI. Alterations in tissue Mg⁺⁺, Na⁺ and spinal cord edema following impact trauma in rats. *Biochem Biophys Res*

Com.1987; 147: 1170-1175

66. Lipton SA, Rosenberg PA. Excitatory amino acids as a final common pathway for neurologic disorders. *N Eng J Med.* 1994;330: 613-622.
67. Malinovsky JM, Cozian A, Lepage JY, Mussini JM, Pinaud M, Souron R. Ketamine and midazolam neurotoxicity in the rabbit. *Anesthesiology.* 1991;75:91-7.
68. Mao J, Hayes RL, Price DD, Coghill RC, Lu J, Mayer DJ. Postinjury treatment with GM-1 ganglioside reduce nociceptive behaviors and spinal cord metabolic activity in rats with experimental peripheral mononeuropathy. *Brain Res* 1992; 584: 18-27
69. Marketos, S.G. and P. Skiadas, Hippocrates. The father of spine surgery. *Spine*, 1999. 24(13): p. 1381-7.
70. Means ED, Anderson DK. The pathophysiology of acute spinal cord injury, in Davidoff RA (ed): *Handbook of the Spinal Cord.* New York-Basel, Marcel Dekker, 1987; p 19-61.
71. Mironova O, Zarubina I, Krivoruchko B, Smirnov A. [Antioxidant effects of amilorid and trimetazidine in brain ischemia]. *Patologicheskaja fiziologija i eksperimental'naja terapija.* 2000(3):13-6.
72. Naderi, S., N. Andalkar, and E.C. Benzel, History of spine biomechanics: part I-the pre-Greco-Roman, Greco-Roman, and medieval roots of spine biomechanics. *Neurosurgery*, 2007. 60(2): p. 382-90; discussion 390-1.
73. Naderi, S., N. Andalkar, and E.C. Benzel, History of spine biomechanics: part II-from the Renaissance to the 20th century. *Neurosurgery*, 2007. 60(2): p. 392-403; discussion 403-4.
74. Netter FH: *Beşin ve omuriliğın 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.
75. Reagan-Shaw S, Nihal M, Ahmad N. Dose translation from animal to human studies revisited. *FASEB J.* 2008;22(3):659-61.
76. Schwab ME, Bartholdi D: Degeneration and regeneration of axons in the lesioned spinal cord. *Physiol Rev* 1996;76: 319-370
77. Schwartz G, Fehlings MG: Evaluation of the neuroprotective effects of sodium channel blockers after spinal cord injury: improved behavioral and neuroanatomical recovery with riluzole. *J Neurosurg* 94 (2 Suppl):245-256, 2001
78. Serarslan Y, Bal R, Altug ME, Konaş T, Keleş ON, Unal D, et al. Effects of trimetazidine on crush injury of the sciatic nerve in rats: a biochemical and stereological study. *Brain research.* 2009;1247:11-20.
79. Siniscalchi A, Bonci A, Mercuri NB, Bernardi G: Effects of riluzole on rat cortical neurones: an in vitro electrophysiological study. *Br J Pharmacol* 120:225-230, 1997
80. Snell RS: *Medulla Spinalis*, Klinik Nöroanatomi, Lipincott-Williams&Wilkins/Nobel, İstanbul 2000, s:157-177.
81. Sonntag VKH: History of degenerative and traumatic disease of the spine. In a history neurosurgery. Greenblatt SH (ed). American association of Neurological Surgeons,

- Washington 1997; pp:355-371
82. Sonntag, V.K., The development of spinal neurosurgery: a historical perspective. *Neurosurgery*, 2007. 60(4): p. 587-8.
 83. Stutzmann JM, Pratt J, Boraud T, Gross C: The effect of riluzole on post-traumatic spinal cord injury in the rat. *Neuroreport* 7:387–392, 1996
 84. Tarlov IM. Acute spinal cord compression paralysis. *J Neurosurg.* 1972; 36: 10-20.
 85. Tator CH, Edmonds VE. Acute spinal cord injury: analysis of epidemiologic factors. *Can J Surg.* 1979 Nov;22(6):575-578.
 86. Tator CH, Fehlings MG. Review of the secondary injury theory of acute spinal cord trauma with emphasis on vascular mechanisms. *J Neurosur* 1991: 75: 15-26
 87. Tator CH. Strategies for recovery and regeneration after brain and spinal cord injury. *Inj Prev.* 2002 Dec;8 Suppl 4:IV33-6.
 88. Tator CH: Biology of neurological recovery and functional restoration after spinal cord injury. *Neurosurg* 1998; 42; 4: 696-708
 89. Ustun N., Aras M., Ozgur T., Bayraktar H.S., Sefil F., Ozden R., Yagız A.E., *Thymoquinone attenuates trauma induced spinal cord damage in an animal model.* *Ulus Travma Acil Cerrahi Derg*, 2014. 20(5): p. 328-32.
 90. Wallace MC, Tator CH, Frazee P. Relationship between posttraumatic ischemia and hemorrhage in the injured rat spinal cord as shown by colloidal carbon angiography. *Neurosurgery.* 1986 Apr;18(4):433-439.
 91. Wrathall JR, Teng YD, Choiniere D. Amelioration of functional deficits from spinal cord trauma with systemically administered NBQX, an antagonist of non-N-methyl-D-aspartate receptors. *Exp Neurol.* 1996;137: 119-126.
 92. Wu Y, Satkunendrarajah K, Teng Y, Chow DSL, Buttigieg J, Fehlings MG: Delayed post-injury administration of riluzole is neuroprotective in a preclinical rodent model of cervical spinal cord injury. *J Neurotrauma* 30:441–452, 2013
 93. Xu RX, Nakamura T, Nagao S, Miyamoto O, Jin L, Toyoshima T, Itano T. Specific inhibition of apoptosis after cold-induced brain injury by moderate postinjury hypothermia. *Neurosurgery.* 1998 Jul;43(1):107-114.
 94. Yin R, Liang W, Liu T, Tao X, Zhu L, Al-Ghazali R. Inhibitory effect of trimetazidine on cardiac myocyte apoptosis in rabbit model of ischemia- reperfusion. *Chinese medical sciences journal= Chung-kuo i hsüeh k'o hsüeh tsa chih/Chinese Academy of Medical Sciences.* 2004;19(4):242.
 95. 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
 96. Young W, Bracken MB. The second national acute spinal cord injury study. *J Neurotrauma* 1992; 9 (Suppl 1): 397-405.18
 97. Young W. Spinal cord injury pathophysiology and therapy. In: Narayan RK, Wilberger JE, Povlishock JT (eds). *Neurotrauma.* New York: McGraw-Hill; 1996: 1079-1082.
 98. Young W. The post-injury responses in trauma and ischemia: secondary injury or protective mechanisms? *Cent Nerv Syst Trauma.* 1987 Spring;4(1):27-51.

99. 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.*2002; 25: 258-266.
100. Kanter M, Coskun O, Kalayci M, et al. Neuroprotective effects of Nigellasativa on experimental spinal cord injury in rats. *Hum Exp Toxicol* 2006;25:127-33.
101. Alaygut E. Ratlarda Oluşturulan Medulla Spinalis Travma Modelinde İntratekal Yolla Verilen Ketorolak Trometamin' in Spinal Hücre Hasarına Etkisi. Uzmanlık Tezi, 2007.
102. Cavus, G., et al. (2014). "Effects of montelukast and methylprednisolone on experimental spinal cord injury in rats." *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 18(12): 1770-1777.
103. Serarslan, Y., et al. (2010). "Protective effects of tadalafil on experimental spinal cord injury in rats." *J Clin Neurosci* 17(3): 349-352.

11.ÖZGEÇMİŞ

09/10/1978 yılında Mersin de doğdum. İlkokul, ortaokul ve lise öğrenimimi Mersin de tamamladıktan sonra Tıp Fakültesi eğitimimi 2004 yılında Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesinde tamamladım. 2005 ve 2013 yılları arasında Mardin Yeşilli! nolu acil sağlık hizmetleri istasyonu, Mardin Ömerli ilçe Hastahanesi ve Mardin Ömerli Toplum Sağlığı Merkezlerinde görev aldım. 2013 yılında başlamış olduğum ihtisas eğitimime halen Mustafa Kemal Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Beyin ve Sinir Cerrahisi A.D. da devam etmekteyim.

