



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

**SIÇANLARDA MONTELUKAST VE METİLPREDNİSOLON'
UN SPİNAL TRAVMA HASARI ÜZERİNE ETKİLERİNİN
İNCELENMESİ**

UZMANLIK TEZİ

**Dr. Gökhan ÇAVUŞ
BEYİN VE SİNİR CERRAHİSİ ANABİLİM DALI**

**TEZ DANIŞMANI
Yrd. Doç. Dr. Murat ALTAŞ**

HATAY - 2012

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

**SIÇANLARDA MONTELUKAST VE METİLPREDNİSOLON'
UN SPİNAL TRAVMA HASARI ÜZERİNE ETKİLERİNİN
İNCELENMESİ**

UZMANLIK TEZİ

**Dr. Gökhan ÇAVUŞ
BEYİN VE SİNİR CERRAHİSİ ANABİLİM DALI**

**TEZ DANIŞMANI
Yrd. Doç. Dr. Murat ALTAŞ**

TEZ ONAY SAYFASI
T.C.
MUSTAFA KEMAL ÜNİVERSİTESİ
TAYFUR ATA SÖKMEN TIP FAKÜLTESİ
BEYİN VE SİNİR CERRAHİSİ ANABİLİM DALI

**Tez Adı: SIÇANLARDA MONTELUKAST VE
METİLPREDNİSOLON' UN SPİNAL TRAVMA HASARI
ÜZERİNE ETKİLERİNİN İNCELENMESİ**

Tezi Hazırlayanın Adı: Dr. Gökhan ÇAVUŞ

Tıp Fakültesi Dekanlığı Onayı

(İmza).....
Prof.Dr.....
Tıp Fakültesi Dekanı

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

(İmza).....
.....Dr.....
Anabilim Dalı Başkanı

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

(İmza).....
.....Dr.....
Tez Danışmanı

TEZ JÜRİSİ:

1.(İsim ve imza).....
2.(İsim ve imza).....
3.(İsim ve imza).....
4.(İsim ve imza).....
5.(İsim ve imza).....

İÇİNDEKİLER

İÇ KAPAK SAYFASI	i
TEZ ONAY SAYFASI	ii
İÇİNDEKİLER	iii
TABLOLAR VE ŞEKİLLER	v
RESİMLER.....	viii
KISALTMA VE SİMGELER.....	ix
TEŞEKKÜR.....	xi
ÖZET	xii
ABSTRACT.....	xiv
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	6
2.1.Omurilik Embriyolojisi	6
2.2.Omurilik Anatomisi	8
2.2.1.Medulla Spinalis İç Yapısı.....	11
2.2.2.Omuriliğin Vasküler Yapısı	15
2.3.Ratlarda Vertebral Kolon ve Omurilik.....	17
2.3.1.Vertebral Kolon.....	17
2.3.2.Omurilik	17
2.4.Epidemiyoloji ve İnsidans.....	19
2.5.Omurilik Yaralanması.....	19
2.5.1.Tarihçe	19
2.5.2.Omurilik Yaralanması Modelleri	21
2.5.3.Deneysel Omurilik Yaralanmasında Takip.....	23
2.5.4.Omurilik Yaralanmalarının Sınıflandırılması	25
2.5.5.Omurilik Yaralanmalarının Fizyopatolojisi	26
2.5.6.Omurilik Yaralanmasında Patolojik Değişiklikler.....	51
2.5.7.İnsan Omurilik Yaralanması: Deneysel Modeller İle Benzerlikleri ve	

Farklılıkları.....	54
2.5.8.Omurilik Yaralanmasında Tedavi Yöntemleri.....	55
2.5.9.Sisteinil Lökotrienler.....	64
2.5.10.Montelukast Sodyum	66
3. GEREÇ VE YÖNTEM	71
3.1.Anestezi Tekniği	72
3.2.Cerrahi Teknik ve Omurilik Travması Modeli	72
3.3.Patolojik İnceleme.....	75
3.4.Motor Muayene	76
3.5.Biokimyasal İnceleme	76
3.5.1.Dokularda Homojenizasyon İşlemleri.....	76
3.5.2.Biokimyasal Analizler.....	81
3.6.İstatistiksel Analiz.....	87
4. BULGULAR.....	88
4.1.Motor İşlevlerin Değerlendirilmesi.....	88
4.2.Histopatolojik Bulgular.....	89
4.3.Biokimyasal Bulgular.....	92
4.3.1.MDA Değerleri	92
4.3.2.SOD Değerleri.....	92
4.3.3.GPX Değerleri.....	93
4.3.4.CAT Değerleri.....	93
4.3.5.CK Değerleri	94
4.3.6.CK-BB Değerleri	94
4.3.7.LDH Değerleri	94
5. TARTIŞMA	96
6. SONUÇLAR	102
7. KAYNAKLAR	103
8. ÖZGEÇMİŞ	118

TABLÖLAR ve ŞEKİLLER

Şekil 1: 20 günlük embriyo (arkadan görünüş)	6
Şekil 2: İntrauterin 5½ haftada omuriliğin transvers kesiti	7
Şekil 3a ve 3b: Omurga ve omurilik dokusu bütün olarak grterilmektedir.....	8
Şekil 4: Dura ve araknoid membran, subaraknoid aralık, piamater, arka köklerin omurilikten cıkıőı ve ligamentum dentikulatum gösterilmiştir	10
Şekil 5: Filum terminale	11
Şekil 6: Omuriliğin farklı seviyelerdeki transvers kesitleri.....	12
Şekil 7: Başlıca lif ve traktlar	14
Şekil 8: Omuriliğin arteryal dolaşımını sağlayan radiküler arter, anterior spinal arter ve posterior spinal arter	16
Şekil 9: Omuriliğin venleri	16
Şekil 10: Ratta iskelet sistemi.....	17
Şekil 11: Ratlarda omuriliğin servikal ve lumbar bölgedeki geniőtlemeleri	18
Şekil 12: Ratın omurilik kesiti.....	19
Şekil 13: Omurilik yaralanmasında olası mekanizmalar	32
Şekil 14: Serbest radikal oluőtum kaynakları	39

Şekil 15: Omurilik yaralanması fizyopatogenezi	51
Şekil 16: Lökotrienlerin üretimin şematik gösterilmesi	64
Şekil 17: Montelukast Sodyum' un moleküler yapısı	66
Şekil 18: Katalaz enzim aktivitesi	83
Şekil 19: Gruplara göre histopatolojik skorlar.....	89
Tablo 1: Deneysel omurilik hasarlanma modelleri	21
Tablo 2: Deneysel omurilik yaralanmalarında takip parametreleri.....	24
Tablo 3: Tarlov puanlama sistemi.....	24
Tablo 4: Omurilik yaralanmasına fizyolojik cevap.....	26
Tablo 5: Omurilik yaralanmasında bölgesel fizyolojik değişiklikler.....	28
Tablo 6: İnsan omurilik yaralanmasında birincil mekanizmalar.....	30
Tablo 7: İkincil yaralanma mekanizmaları.....	33
Tablo 8: Potansiyel sitotoksik serbest oksijen radikalleri	39
Tablo 9: Serbest radikallerden etkilenen hücre bölümleri ve geliştirdikleri reaksiyonlar	40
Tablo 10: Histopatolojik skorlama.....	75
Tablo 11: Tarlov puanlama sistemi.....	76
Tablo 12: Lowry metodu.....	79
Tablo 13: Protein standart grafiğinin çizimi	80
Tablo 14: Protein standart grafiği	81
Tablo 15: Total-SOD deney metodu	82
Tablo 16: CAT enzim aktivitesi çalışılması.....	84

Tablo 17: GSH-PX enzim aktivite tayini deneyi yapılışı.....	85
Tablo 18: MDA deneyinin yapılışı	86
Tablo 19: Gruplara göre Tarlov skorlama sisteminin ortalama, standart sapma ve one way Anova testi değerleri.....	88
Tablo 20: Gruplara göre histopatolojik skorların değerlendirilmesi.....	89
Tablo 21: Dokuda MDA, SOD, GPX, CAT sonuçları ve one way Anova yöntemi ile istatistiksel değerlendirilmesi.....	93
Tablo 22: Dokuda CK, CK-BB, LDH sonuçları ve one way Anova yöntemi ile istatistiksel değerlendirilmesi.....	95

RESİMLER

Resim 1: Total Laminektomi sonrası omurilik görünümü	73
Resim 2: Omurilik hasarının oluşturulması.....	73
Resim 3: Cerrahi sonrası katların primer kapatılması	74
Resim 4: Omurilikten örnek alınması.....	74
Resim 5: Kontrol Grubu; normal histolojik bulgular	90
Resim 6: Travma grubu; Hemoraji, spongiotik değişiklikler, konjesyon ve Glial hücre proliferasyonu.....	90
Resim 7: Montelukast ile düzelmiş morfolojik değişiklikler	91
Resim 8: Metilprednisolon ile azalmış hasar bulguları	91

KISALTMALAR VE SİMGELER

5-LO: 5-Lipoksigenaz

Anova: Analysis of Variences

AMPA: Amino-3-hidroksi-5-Metil-4-izoksazola-Propionik Asit

APAF-I: Apopitoz Proteaz Aktive Edici Faktör-I

BOS: Beyin Omurilik Sıvısı

COX-2: Siklooksijenaz-2 (Cyclooxygenase-2)

DREZ: Dorsal Rot Enter Zone

EAA: Eksitator Aminoasitler

HSP 70: Isı şok protein 70 (Heat Shock Protein 70)

IKK: Inter Kapa B Kinase

LTs: Leukotrienes

MAPK: Mitojen Aktive edici Protein Kinaz (Mitogen-Activated Protein Kinase)

MPO: Myeloperoksidaz

NASCIS II: Second National Acut Spinal Cord İnjury Study

NMDA: N-Metil Daspartat

PG: Prostaglandin

PMNL: Polimorfo Nükleer Lokositler

SCI: Traumatic Spinal Cord Injury

SKY: Spinal Kord Yaralanması

SOD: Süperoksit Dismutaz

SR: Serbest Radikal

TNF-alfa: Tümör Nekrozis Faktör-alfa (Tumour Necrosis Factor-alfa)

TEŞEKKÜR

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 Doç. Dr. Nebi YILMAZ' a, Doç. Dr. Ümit ÖZKAN' a, Yrd. Doç. Dr. Yurdal SERARSLAN' a, Yrd. Doç. Dr. Murat ALTAŞ' a, Yrd. Doç. Dr. Mustafa ARAS' a ve Yrd. Doç. Dr. Seyit Kağan BAŞARSLAN' a; kliniğimizde birlikte çalıştığım meslektaşlarıma,

Tez araştırmamda bana yardımcı olan Yrd. Doç. Dr. Fatih SEFİL, Yrd. Doç. Dr. Tümay ÖZGÜR, Doç. Dr. Hasan ÖZTÜRK' e,

Her zaman sevgi ve desteklerini hissettiğim, anne ve babam ile değerli eşim Dr. Yeliz ÇAVUŞ' a, canım oğlum Batu ÇAVUŞ' a teşekkürlerimi sunuyorum.

Dr. Gökhan ÇAVUŞ

ÖZET

Amaç: Travma sonrası sekonder hasar gelişiminde birçok hücrel mediatörün rol aldığı bilinmektedir. Bu çalışmada sıçanlarda travmatik omurilik hasarında montelukast ve steroid kullanım etkinliğini araştırdık.

Yöntem: Travmatik omurilik hasarının başlangıcı hücrel kaskad ve moleküler olaylara dayanır. Progresif nöronal hasar sonucu uzun dönemde iskemi, inflamasyon, ödem elektrolit bozukluğu, nörotransmitter birikimi, membran hasarı, hasara bağlı lipit peroksidasyonu ve serbest oksijen radikalleri, apoptoza bağlı hücre ölümü gibi sekonder hasar bileşenleri oluşur. İnflamatuar ve immun yanıtın sekonder hasarın major komponenti olduğu, akut ve kronik omurilik hasarı patogeneğinde santral rol aldığı düşünülmektedir. Omurilik travması sonrası nöronal hasarda mitojen aktive edici protein (MAPK) aktivasyonunun, inflammatuar yanıtın başlamasında ve nöron dejenerasyonunda rol aldığı gösterilmiştir (Proinflammatuar mediatörler nitrik oksit, TNF-alfa, prostoglandinler ve lökotrienler). Steroidler 1960' lı yıllardan beri güçlü antiinflammatuar etki ve kord ödemi azaltmak için kullanılmıştır. Ayrıca steroidler lipit oksidasyonunu inhibe ederek iskemi progresyonunu önlemede ve prostaglandin F2 alfa ve tromboksan A2 inhibisyonu ile sinir hücrelerinin aktivasyonunu arttırmışlardır. Travma sonrası sekonder hasar gelişiminde birçok hücrel mediatörün rol aldığı bilinmektedir. Bu çalışmada travmatik omurilik hasarında montelukast ve steroid kullanım etkinliğini araştırdık.

Çalışmamız, Temmuz 2012-Eylül 2012 tarihleri arasında, Mustafa Kemal Üniversitesi Tayfur Ata Sökmen Tıp Fakültesi Beyin ve Sinir Cerrahisi' nde 320-370 gram 28 adet erkek Wistar sıçanlar dört gruba ayrılarak ve torokal 9-10 segmentlerine laminektomi yaptıktan sonra 10 gram ağırlık 5 cm yüksekten

omuriliğe dik açıyla düşürölüp deneysel omurilik travması oluşturuldu. Kontrol grubuna sadece cerrahi uygulandı. Travma grubuna cerrahi+travma uygulandı. Metilprednisolon grubuna travmadan hemen sonra 30 mg/kg metilprednisolon uygulandı. Montelukast grubuna travmadan hemen sonra Montelukast 5 mg/kg uygulandı. Travmadan 24 saat sonra omurilik dokusunda MDA, SOD, GSH-PX, CAT düzeyleri ve kanda CK, CK-BB, LDH düzeyleri ölçüldü. Ayrıca zedelenen omurilik dokusundaki histopatolojik değışiklikler incelendi. Veriler SPSS 15 programında analiz edilmiştir. Gruplar arasında anlamlı fark olup olmadığı one-way-Anova ile değerlendirilmiştir.

Bulgular: Metilprednisolon ve montelukast verilen gruplarda Tarlov skorunda travma grubuna göre istatistiksel olarak iyileşme yönünde anlamlı fark ($p=0.001$) mevcuttur. Histopatolojik değerlendirmede montelukast grubunda düzelmiş morfolojik değışiklikler, metilprednisolon grubunda ise azalmış hasar bulguları gözlendi. Ancak istatistiksel olarak anlamlı bir fark ($p=0,277$) bulunmadı. Biokimyasal değerlendirmede ise metilprednisolon ve montelukast gruplarında travma grubuna göre MDA ($p<0,05$), SOD ($p<0,001$), CK -BB ($p<0,001$), LDH ($p<0,05$) düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulundu. GSH-PX, CAT ve CK düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı fark gözlenmedi.

Sonuçlar: Çalışmamızda montelukast deneysel omurilik yaralanması ile ilişkili enflamatuvar olaylarda önemli bir azalma sağladı. Verilerimiz nörotravmada montelukastın öneminin altını çizmektedir.

Anahtar Kelimeler: Medulla spinalis, Spinal travma, Metilprednisolon, Montelukast, Süperoksid dismutaz, Malondialdehit

ABSTRACT

Background and Aim: The development of secondary brain injury after trauma is known to be involved in many cellular mediators. In this study, we investigated the effectiveness of montelukast and steroid use in traumatic spinal cord injury in rats.

Methods: It is known that traumatic spinal cord injury (SCI) initiates a cascade of cellular and molecular events. Progressive neuronal injury results from a combination of secondary injury factors, including ischaemia, biochemical alterations, apoptosis, excitotoxicity, neurotransmitter accumulation and lipid peroxidation/free radical injury. It is believed that inflammatory and immune responses are the major component of secondary injury and play a central role in regulating the pathogenesis of acute and chronic spinal cord injury. Studies, mostly carried out in vitro, have disclosed a series of events related to the occurrence of neuronal damage following SCI: mitogen-activated protein kinase (MAPK) activation, initiation of inflammatory responses (liberation of pro-inflammatory mediators, such as nitric oxide, tumour necrosis factor- α (TNF- α), prostaglandins (PGs) and leukotrienes (LTs)). They have been used since the 1960s for their strong anti-inflammatory effects and ability to reduce spinal cord edema. In addition, steroids inhibits lipid oxidation, prevents the progression of ischemia, inhibits the formation of prostaglandin F $_{2\alpha}$ and thromboxane A $_2$, and increases the activity of nerve cells. The development of secondary spinal injury after trauma is known to be involved in many cellular mediators. In this study, we aimed to investigate the effectiveness of montelukast and steroid use in traumatic spinal cord injury.

The experimental spinal cord injury model was applied on 28 male 320-370 gr. weighted rats in Mustafa Kemal University Tayfur Ata Sökmen Medical Faculty Neurosurgery Department between the dates July 2012 and September 2012. The rats were divided into four groups and underwent thoracic 9-10 segments laminectomy. Weight of 10 grams was dropped from 5 cm height with a right angle to the spinal cord to create experimental spinal cord injury. The control group only underwent surgery. Trauma group underwent surgery and trauma. Immediately after the trauma 30 mg / kg methylprednisolone was administered to the methylprednisolone group. Immediately after the trauma 5 mg / kg montelukast was administered intraperitoneally to the montelukast group. 24 hours after the trauma, spinal cord tissue levels of MDA, SOD, GSH-PX, CAT levels and blood CK, CK-BB, LDH levels were measured. In addition, histopathological changes were examined in injured spinal cord tissue. The data were analyzed in SPSS 15 program. Whether there is a significant difference between the groups was evaluated by one-way-Anova.

Results: There was a statistically significant difference ($p = 0.001$) in the direction of Tarlov score improvement compared to the trauma group and Methylprednisolone, montelukast treated groups. In the histopathological evaluation, improved morphological changes in the montelukast group and decreased signs of damage in the methylprednisolone group were observed. However, no statistically significant difference ($p = 0.277$) was found. Biochemical assessment of trauma compared with methylprednisolone and montelukast groups, MDA ($p < 0.05$), SOD ($p < 0.001$), and CK-BB ($p < 0.001$), LDH ($p < 0.05$) levels were found to be statistically significant. GSH-PX, CAT and CK levels were not statistically significant.

Conclusion: In our study, experimental spinal cord injury associated with montelukast provided a significant reduction in inflammatory events. Our data underline the important role of montelukast in neurotrauma.

Keywords: Medulla spinalis, Spinal trauma, Methylprednisolone, Montelukast, Superoxide dismutase, Malondialdehyde

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Papiruslara ait yazılardan anlaşıldığı üzere MÖ. 5000 yıllarında In Hoptes' in yazılarında omurilik yaralanmalarına ilişkin bilgiler bulunmaktadır. Günümüze kadar hekimlerin başlıca ilgi odaklarından biri olan omurilik yaralanmalarına ilişkin sayısız klinik ve deneysel çalışmalara dayalı yayınların giderek arttığı görülmektedir. Özellikle 19. yüzyılda birçok deneysel çalışma modeli ve sağaltım olanaklarının araştırıldığı izlenmektedir. Buna karşın günümüzde gerek cerrahi gerekse medikal olarak klinik yarar sağlayan sonuçlanmış bir yöntem ortaya konamamıştır (1).

Omurilik yaralanması, günümüzde de mortalitesi ve morbiditesi yönünden bireysel, sosyal ve ekonomik yaşamı olumsuz etkileyen bir durumdur. Omurilik yaralanması nedeniyle paraparezik olan ve günlük işlerini yapabilen, hafif sakatlanmış bireyler yanı sıra, tetraplejik olup solunumu olmayan, tamamen bakıma muhtaç bireyler ortaya çıkarabilir. En önemlisi bu bireyler omurilik yaralanması öncesi bir başkasına bağımlı değil iken, aniden bu değişiklik sonucu yaşam mücadelesi vermelerinin yanı sıra psikolojik sorunlarıyla da savaşmak zorunda kalırlar. Bu hastaların yakınlarından da rehabilitasyon aşamasında büyük fedakarlıklar yapmaları beklenmektedir. Omurilik yaralanması olan hastalarda ilaçla tedavinin yanında çeşitli cerrahi girişimler yapılmakta, ancak bu girişimler nörolojik işlevlerin düzelmesinde belirgin katkı sağlayamamıştır (2). Omurilik yaralanmasına bağlı geri dönüşümsüz paralizi, uzun süredir tanınmakta (3) ve nörobiyolojisi açıklanmaya çalışılmaktadır (4).

Akut omurilik yaralanması milyonda 20-40 oranında görülür, ABD' de 183.000-230.000 kişi omurilik yaralanması kaynaklı sakatlıkla yaşamaktadır. Her yıl bunlara 10.000 yeni olgu eklenmektedir. Omurilik yaralanma insidansı yılda 7.500-10.000 arasındadır. Bu sayı tüm dünyada total gelişmiş ülke popülasyonu içinde yılda 32.000 lezyona yani her 16 dakikada bir lezyona tekabül eder. Avrupa ve kuzey ABD istatistiklerine göre en yüksek yaralanma oranları 16-30 yaşlarında olmaktadır (5).

Kraus ve Ark. (6) 1975 yılında yaptığı bir çalışmada omurilik yaralanmalarının sıklık nedenlerini,

1. Motorlu araç kazaları (% 56)
2. Düşmeler (%19)
3. Ateşli silah yaralanmaları (%12)
4. Spor ve değişik sportif oyunlar (%7)
5. Diğer (%6)

olarak belirlemişken, Tator ve Ark.'nın (7) 1984 yılında yaptığı çalışmada ise;

1. Trafik kazaları (%41)
2. Spor ve sportif oyunlar (%23)
3. İş kazaları (%17)
4. Evde düşmeler (%10)
5. Diğer (%12)

olarak bildirmişlerdir.

Ülkemizde akut medulla spinalis yaralanmalarının insidansı yılda 500-600 yeni vaka olarak bildirilmekte ve prevalansın her yıl 12.7/1.000.000 olduğu tahmin edilmektedir. Omurilik yaralanmasına ait ülkemizde yapılan epidemiyolojik çalışmaların sayısı azdır. Yapılan bir çalışmada, omurilik yaralanma insidansı İstanbul'da milyonda 21, Güneydoğu Anadolu Bölgesinde ise milyonda 16,9 olarak saptanmıştır. En sık omurilik yaralanma sebebi olarak yüksekten düşme saptanmış, bunu İstanbul'da trafik kazaları Güneydoğu Anadolu Bölgesi'nde ise ateşli silah yaralanmaları izlemiştir. Hastaların % 61'inin 16-30 yaşları arasında olması, problemin ciddiyetini daha da arttırmaktadır. Hastaların % 64-80'i erkektir ve 3'te 2'lik çoğunluğu 2. ve 3. dekatlar arasındadır. Vakaların yaklaşık yarısı norolojik acıdan komplet hasara sahiptir, komplet hasarın % 54'u kuadripleji, % 46'sı parapleji şeklindedir (8).

Deneysel ve klinik çalışmalar göstermiştir ki omurilik yaralanmasından sonra omuriliği hasara uğratan iki mekanizma:

- 1-Primer-mekanik yaralanma (travmanın mekanik etkisi)

2-Sekonder yaralanma

vardır. Sekonder yaralanmalar, primer travmayı takip eden ilk birkaç gün içinde hemodinamiğin bozulması, elektrolit dengesindeki bozukluklar ve ödem v.b. gibi nedenlerle oluşmaktadır (9).

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 (10).

Sekonder yaralanma ile tetiklenen bir olaylar kaskadı, endojen hücre ölümü yollarının aktivasyonunun eserdir. Sekonder yaralanmanın ortaya çıkmasındaki en önemli etkenlerden biri iskemiye bağlı enerji yetersizliğidir. İskemi, dokulara yeterli glukoz ve oksijen sağlanamamasına, dolaylı olarak ta enerji yetersizliği ve ATP depolarında azalmaya neden olur. Bu nedenle sistem anaerobik solunuma geçer. İskemi ve takip eden anaerobik solunum pek çok patolojik sürecin tetiklenmesine yol açar. Spinal şokta, omurilik vasküler yatağında otoregülasyonun bozulması ve perfüzyon basıncının düşmesi ile dokulara gereksinim duyduğu kadar metabolit ve oksijen ulaşmasını engelleyen nedenlerden biridir (11).

Sekonder yaralanmada altta yatan olaylar iskemi, hücre içi asidoz, Ca²⁺ iyon yoğunluğundaki değişimler, sitotoksik mediyatörler, glutamat toksisitesi, hücre zarlarında serbest radikal oluşumu ve lipid peroksidasyonudur (12).

Nöronal yaralanmada deneysel ve klinik araştırmaların büyük kısmı sekonder yaralanmayı önlemek ya da azaltmaya yöneliktir (13). Yüksek doz steroidler omurilik yaralanması tedavisinde birçok sekonder dejenerasyon mediyatörlerini hedef alarak yaygın olarak kullanılmaktadır. Fakat sonuçlar yüz güldürücü değildir (14) ve sekonder dejenerasyon mekanizmalarının çok iyi anlaşılmasına bağlıdır (15).

Sekonder yaralanmanın ortaya çıkmasındaki en önemli etkenlerden biri iskemiye bağlı enerji yetersizliğidir (16). İskemi sebebi olarak laktik asidoza bağlı doku pH' sının düşmesi, fibrin ve trombosit birikimine bağlı venöz staz ve konjesyon, kapiller endotelial hasar, ödem, peteşiyal kanamalar, vazoaktif ajanların

ortamda bulunması şeklinde teoriler ileri sürülmüştür. İskemi, dokulara yeterli glukoz ve oksijen sağlanamamasına, dolaylı olarak da enerji yetersizliği ve ATP depolarında azalmayla neden olur (17). İskemi, endojen eksitator aminoasit nörotransmitterlere bağımlılığı nedeni ile eksitotoksisite diye tanımlanan sekonder patogenetik mekanizmalar kaskadını başlatır (18). Yaralanmanın ciddiyetiyle değişmekle birlikte omurilik kan akımında azalma ve yaralanmadan sonra zamanla kötüleşen bir omurilik kan akımı azalması olduğu gösterilmiştir. Omurilik kan akımı dopamin, steroidler, nimodipin ya da volüm ekspansiyonu ile düzeltilebilir (17). Kalsiyum kanal blokerlerinin faydalı etkilerinin, eksitotoksisiteden daha çok yaralanma sonucunda oluşan vazospazma uğrayan mikrovasküler yapılar üzerinden olabileceği düşünülmektedir (19). Kalsiyumun hem Na⁺, K⁺ akımında önemli rolü olduğu, hem de bazı nörotransmitterlerin depolanması ve salınmasında rolü olduğu saptanmıştır. Ca²⁺ ile aktive olan fosfotazlarda nitrik oksit sentetaz gibi enzimleri aktive eder ve bunun sonucu açığa çıkan nitrik oksit de Na⁺ geçirgenliğinde artmaya neden olur (20).

Travmatik yaralanma doku tamirinde lökositlerin aktivitelerinin kritik olduğu enflamatuvar cevap başlar. İsitilacı lökositler fagositoz ile hücrel debrisini kaldırır ekstraselüler matriksi gevşeten enzimler salgırlar ve yaralı bölgede endotelial epitelyal ve konnektif doku hücrelerinin proliferasyonunu yönlendiren sitokinler salgırlar (21). Omurilik hasarı olduğunda ilk o bölgeye ulaşan lökosit nötrofildir (22) ve sitokinler (23), nitrik oksid (24), siklooksijenaz-2 (COX-2) (25) ve 5-lipoksijenaz (5-LO) metabolitleri (26) gibi birkaç enflamatuvar mediatör salgılayarak endotelial hücre hasarına sebep olur (27). İlk nöral hücre öldüğünde yaşayan diğer nöronlara saldıran toksinler salar. Bu toksinlerin bazıları serbest radikaller adı verilen kaçak oksijen molekülleridir (20). Yoğun serbest radikal oluşumunun önlenmesi hücre yaşamı için hayati önem taşır. 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 Ca²⁺ a bağlı üretimi, hücrel membranlara serbest radikal hasarı ve lipit peroksidasyonudur (28).

Sekonder hasarın birçok mekanizmaya bağlı kompleks olmasına bağlı prelinik çalışmalar sınırlı kalmaktadır. Bu mekanizmaları hedef alacak tedavi protokolleri sekonder hasar üzerine etkili olacaktır.

Mevcut çalışmalarda travmatik omurilik hasarında steroid kullanımı ile ilgili birçok çalışma bulunmakla birlikte lökotrien inhibitörü montelukast kullanımı ve etkinliği ile ilgili yeterli çalışma olmadığını belirledik.

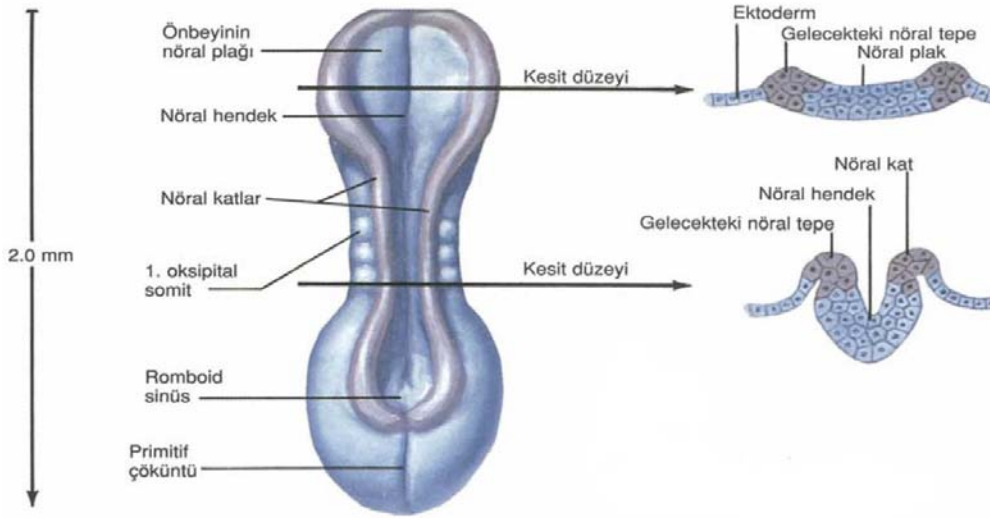
Travma sonrası sekonder hasar gelişiminde birçok hücresel mediatörün rol aldığı bilinmektedir. Bu çalışmada ratlarda deneysel omurilik travma modeli ile oluşturulan omurilik yaralanmasında montelukast ve steroid kullanım etkinliğinin araştırılmasını amaçladık.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Omurilik Embriyolojisi

Embriyonik dönemin 3. haftasında ektodermin kalınlaşmasıyla sinir sistemi gelişimi başlar. Ektoderm altında yer alan notokord ve mezodermin indüklenmesiyle nöral plak oluşur. Nöral plaktan da nöral tüp ve krista nöralis gelişir. Nöral tüp, merkezi sinir sistemine yani omurilik ve beyne farklılaşırken, krista nöralis de periferik sinir sistemine yani kranial ve spinal sinir ve otonom ganglionlara farklılaşır (29).

Nöral plak, tüp ve tepe embriyolojik gelişimin 18. gününde oluşur.



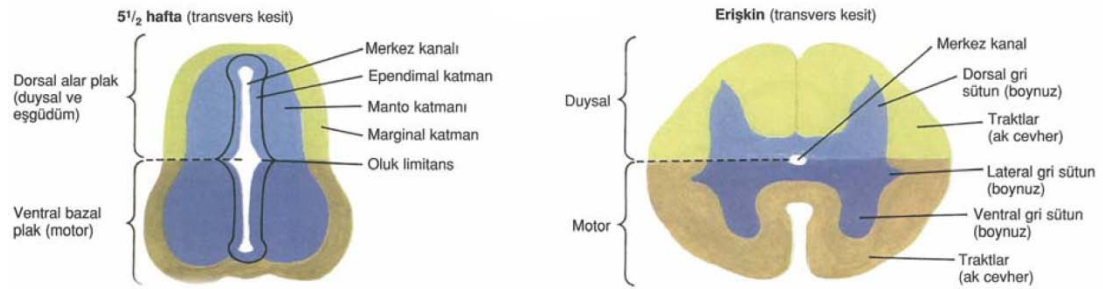
Şekil 1: 20 günlük embriyo (arkadan görünüş) (30)

Önce, blastoporun önünde yer alan orta hat notokord dokusu, üzerinde yer alan baş uzantısının kalınlaşmasını ve bir plak halini almasını indükler. Daha sonra plak üzerinde midsagittal bir nöral hendek gelişir. Bu hendeğin her iki tarafında bulunan ektodermal doku, nöral tepenin nöral katlar halinde zeminden yüksek bir yapı haline dönüşmesini sağlar (Şekil 1) (30).

Bu katlar orta hat üzerinde bir nöral tüp yapmak için birbirleriyle kaynaşırken bu sırada tüp köken aldığı ektodermden ayrılır. Katların kenarlarındaki bazı hücreler nöral tüp duvarına veya yeni oluşan tüpün üstünü örten yüzeyel ektoderme katılmaz. Bu hücreler nöral tepe hücreleri halini alır. Nöral tüp oluşurken lümenin her iki tarafında uzanan bir hendek olan oluk limitans belirir ve tüpü bir dorsal yarı (alar plak) ile bir ventral yarıya (bazal plak) ayırır.

Omurilikte temel üç bölge kalıp erişkinde de korunur. Ependimal bölge merkez kanalın lümenini kaplayan silindirik hücreler halinde korunur. Manto bölgesi hücreleri gri cevheri oluştururken marjinal bölgenin hücreleri beyaz cevheri yapar. Gri cevher, beyaz cevher ile sarılı "H" harfi şeklinde bir yapı şeklini alır.

Sinir sisteminin alar ve bazal plaklara bölünmesiyle oluşan kalıbı izleyerek gri cevherin arka sütun nöral hücreleri (alar) duysal fonksiyonlar ile ilgilenirken yan-ön gri sütunlardaki hücreler (bazal) motor fonksiyonlara sahiptir. Beyaz cevherin büyük bölümünde destek nörogliyanın serpiştirilmiş hücre gövdeleri bir yana bırakılırsa nöral hücreler bulunmaz. Bu dokuyu omurilik ve beyin tüm dezeylerine yerleşmiş nöronlardan çıkan akson demetlerinin yaptığı çeşitli traktuslar ve funikuluslar oluşturur (Şekil- 2) (30).



Şekil 2: İntrauterin 5½ haftada omuriliğin transvers kesiti (30)

Duysal hücreleri oluşturacak hücreler nöral tepeden göç eder ve omuriliğin her iki yanında, her segment için bir ganglion yapmak üzere omurilik boyunca yerleşir. Bu hücreler unipolar hücrelere dönüşürken merkezi uzantıları, manto katmanının dorsal gri sütunundaki nöral hücre gövdeleri üzerinde sonlanmak üzere

nöral tüp içine doğru büyür. Eş zamanlı olarak periferik uzantılar, omuriliğin aynı segmentine ait motor kök lifleri veya aksonların yanı sıra, distale doğru aynı bağ dokusu kılıfı ile sarılmak üzere büyür: tüm bu oluşum bir spinal siniri meydana getirir (30).

2.2. Omurilik Anatomisi

Omurilik vertebral kanalın üst 2/3' ünü kaplayan bir santral sinir sistemi parçasıdır. Ortalama uzunluğu erkeklerde 45 cm, kadınlarda 42-43 cm iken ağırlığı ise yaklaşık 30-35 gr arasındadır (Şekil-3) (31).



Şekil 3a ve 3b: Omurga ve omurilik dokusu bütün olarak gösterilmektedir (32).

Omurilik, embriyoda omurga kanalının tümünü doldurur. Spinal sinirler, kendi seviyesinde bulunan foramen intervertebraleden çıkarlar. Ancak omurga kanalının ve dura materin büyüme hızının omuriliğe göre daha hızlı olmasından dolayı omurilik üst seviyelerde kalır.

Yeni doğanda omurilik L2 veya L3 vertebra düzeyinde sonlanır (33). Atlas'ın üst kenarından başlar ve L1 vertebranın alt sınırı veya L2' nin üst kenar sınırına kadar uzanır.

Üst kısımda beyinle devamlılığı vardır altta ise conus medullaris olarak sonlanır. Conus medullaris apeksinden ince bir filaman olan filum terminale coccyxin ilk kısmına kadar uzanır (31).

Omurilik T12 vertebra seviyesinde sonlanabildiği gibi, L3 vertebranın alt hizasında da sonlanabilmektedir (33).

Omurilik koruyucu membranla örtülüdür. Membranlar dıştan içe doğru duramater, araknoidmater ve piamater adlı zarlarla sarılıdır. Dura fibröz yapıda bir membrandır, omuriliğin sonlandığı yerin aşağısındaki cul-de-sac noktasında, S2' nin alt sınırı seviyesinde sonlanır.

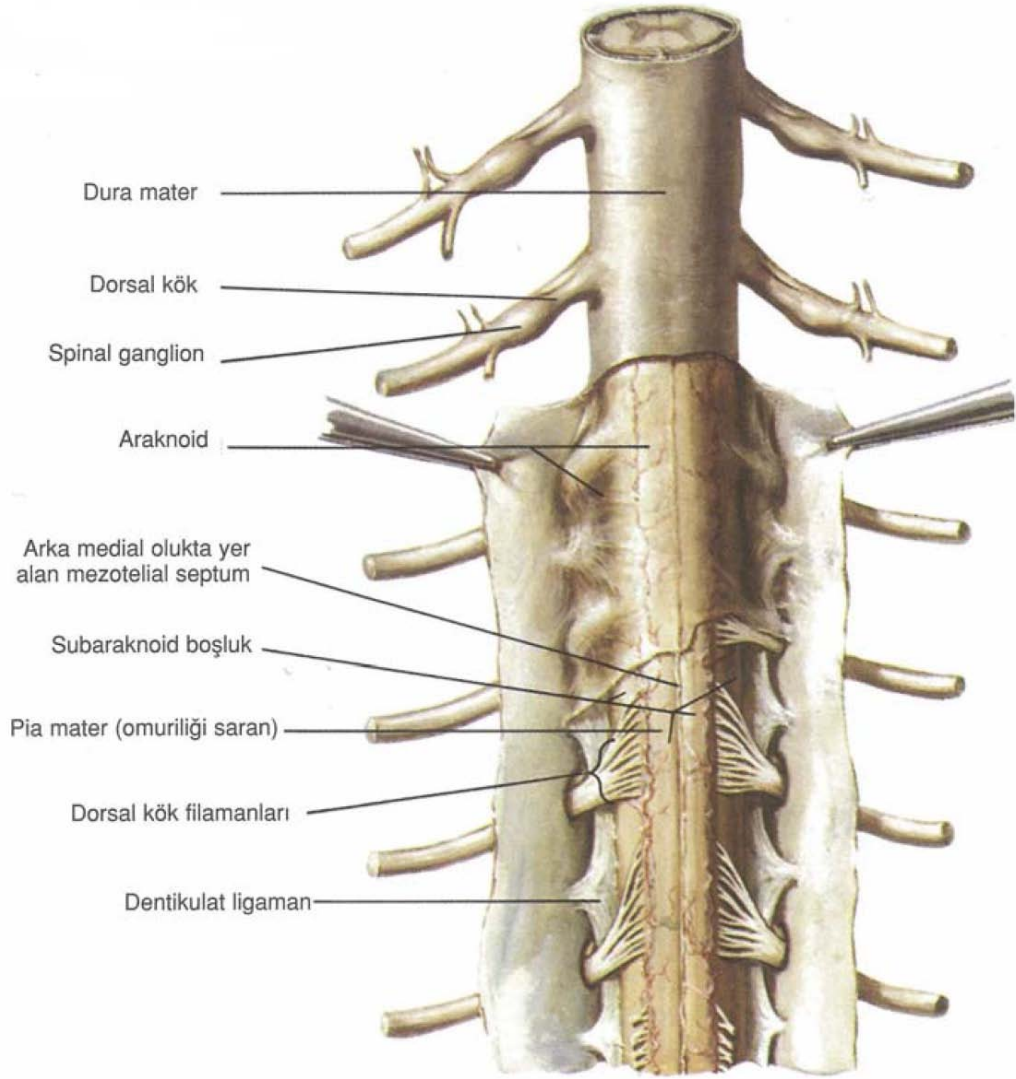
Dura vertebral kanal duvarından gevşek yağ dokusu ve venöz plexuslar içeren epidural kavite ile ayrılır. Araknoid, ince, transparan yapıda bir membrandır.

Araknoid ve pia zarlarını biraz daha geniş olan ve BOS içeren subaraknoid aralık ayırır. Pia, m. spinalise yapışarak içine doğru ince septalar gönderir.

Dar bir bant olan ligamentum dentikulatum, lateral yüzeyler boyunca seyrederek duranın iç kısmına bağlanır.

Omurilik, duramater spinalise bu bağlar yardımıyla bağlanmıştır (Şekil 4) (32). Omurilikten 31 çift spinal sinir çıkar. Bu sinirlerin 8 çifti servikal, 12 çifti torakal, 5 çifti lomber, 5 çifti sakral, 1 çift de koksigealdir.

Spinal sinirler, ön ve arka köklerin birleşmesiyle oluşur. Birinci servikal ve koksigeal sinirlerin arka köklerinin olmaması nedeniyle dermatomları da yoktur.



Şekil 4: Dura ve araknoid membran, subaraknoid aralık, piamater, arka köklerin omurilikten çıkışı ve ligamentum dentikulatum gösterilmiştir (34).

Her bir çift spinal sinir kendi seviyesindeki foramen intervertebraleden çıkar. Lomber bölgede her bir spinal sinir kendi foramen intervertebralesinden çıkabilmek için, dura içerisinde aşağıya doğru seyir göstererek at kuyruğuna benzer bir görüntü oluşturur, bu görüntüye cauda equina adı verilir.

Omuriliğin koni şeklinde sonlanması conus medullaris, bu noktadan aşağıya doğru uzanan pia lifleri de filum terminale olarak isimlendirilir (Şekil 5) (33).

Sinir lifleri omuriliğe ön-yan ve arka-yan bölgelerinden bağlanır. Ventral lifler iki veya üç tane düzensiz kök halinde doğar.



Şekil 5: Filum terminale

Bunlar başlıca ön sütun ve veya boynuzlardaki hücre aksonları olan efferent liflerden kurulu olup istemli kaslara motor komutlar götürür. Dorsal filamanlar posterolateral oluk boyunca düzenli diziler halinde bağlanmış olup ilgili sinir arka köklerin spinal ganglionlarına yerleşmiş psödounipolar sinir hücrelerinin merkezi uzantılarıdır.

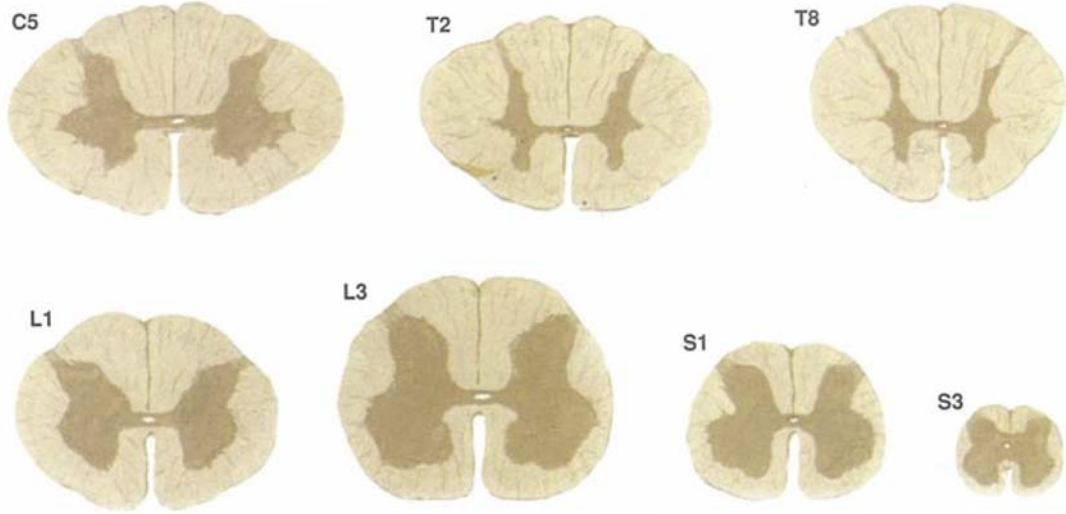
Omurilik bir ön medyan yarık ve bir arka medyan oluk göstermekte olup buradan nöroglanın yaptığı medyan bir septum ileri doğru 4-6 mm uzanır. Yapı bu yarık, oluk ve septum tarafından iki simetrik yarım küreye ayrılmıştır. Ventral ve dorsal sinir kökleri pia mater ve araknoid tarafından sarılmıştır. Her bir sinir çifti bir intervertebral foramenden çıkan kökler bir dura mater örtüsü ile sarılır (34).

2.2.1 Medulla Spinalis İç Yapısı

Omuriliğin transvers kesiti incelendiğinde gri ve beyaz maddeden oluştuğu görülmektedir (31). Gri cevher spinal nöronların hücre gövdeleri ve dendritleri ile bunlardan çıkan veya bunların üzerinde sonlanan aksonlar ve akson sonlanmalarından oluşur. Beyaz cevher, boylamasına giden lif traktlarının aksonlarından oluşur (34). Medulla spinalisin beyaz cevheri, sinir lifleri, nöroglia ve kan damarlarından oluşur iken gri cevher ise sinir hücreleri uzantıları, nöroglia ve

kan damarlarından oluşur (35). Gri cevher (substantia grisea centralis): Gri cevher her iki yarısı hilal şeklindedir ve laterale yönelen konkavite ve gri komissur ile bütün olarak H şeklini alır. Koronal planda santral kanaldan geçen hayali bir çizgi her iki hilal şeklini bölümlere ayırır; anterior (ventral), posterior (dorsal) kolonlar (31).

Gri ve beyaz cevher sınırları farklı omurilik seviyelerinde farklı şekildedir (Şekil 6). Beyaz cevher servikal bölgede görece kalın olup aşağı indikçe kütlesi giderek azalır. Gri cevher ise servikal ve lomber genişlemelerde en fazla gelişmiş olup buralar ekstremitelerin motor ve duysal işlevlerine katılan nöronlardan yapılmıştır. Bu genişlemeler; intumescentia servikalıs ve intumescentia lumbosakralıs adı verilen fuziform genişlemelerdir (34).



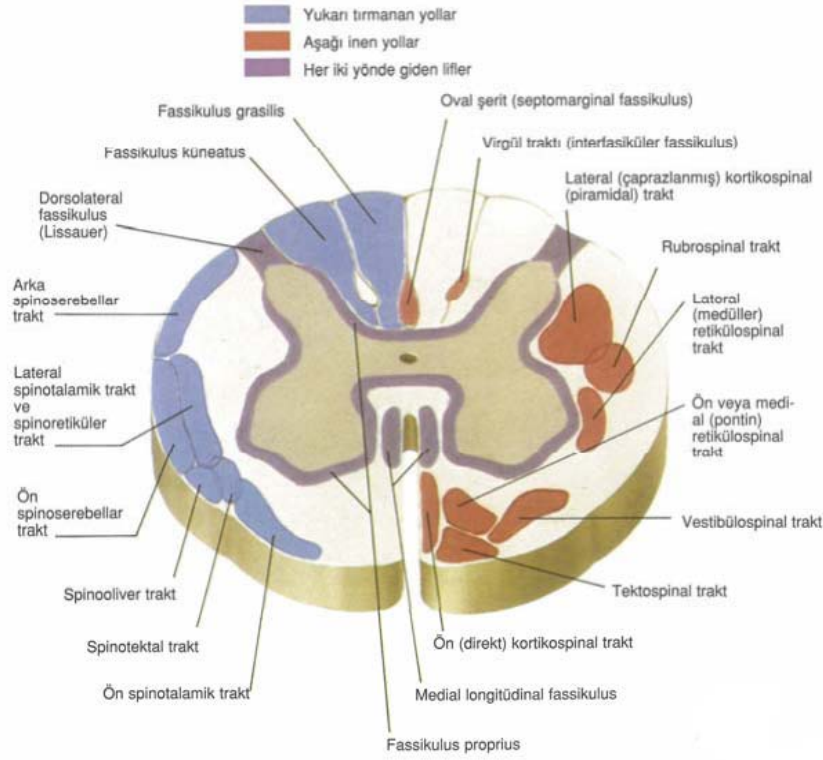
Şekil 6: Omuriliğin farklı seviyelerdeki transvers kesitleri (34)

Anterior kolon (kolumna anterior): Öne doğru yönelmiş, geniş, dörtgen şeklindedir. Arka kısmı taban, ön kısmı baş olarak adlandırılır. Torasik bölgede anterior kolonun posterolateral üçgen bir alan oluşturarak lateral kolon adını alır (31). Sinir hücrelerinin çoğu büyük ve multipolardır. Aksonları spinal sinirlerin ön köklerinden iskelet kaslarını innerve eden alfa afferentler olarak çıkarlar. Daha küçük olanlar nöromusküler içciklerin intrafusul kas liflerini innerve eden gamma efferentler olarak çıkarlar. Medial grup, çoğu segmentte bulunur. Boyun ve gövdenin iskelet kaslarının innervasyonundan sorumludur. Santral grup bazı servikal ve lumbosacral segmentlerde bulunur (nucleus nervi phrenici, n.nervi accesorii,

n.lumbosacralis). Lateral grup, servikal ve lumbosacral segmentlerde bulunur ve iskelet kası innervasyonundan sorumludur (35).

Posterior kolon (kolumna posterior): Uzun ve silindirik, arka ve laterale doğru yönelir. Dorsal nucleus posterior kolon tabanının medialinde yer alır. L2-L3 seviyesinde başlayarak T12 sinirinin karşısında maksimum büyüklüğüne ulaşır. T9 seviyesinde ise kaybolur. Dağınık hücreler C3 sinirinin karşısında bir araya gelerek servikal nukleusu ve sakral bölgede sakral nukleusu oluşturur. Oval şekilli hücrelerin aksonları aynı tarafın lateral funikulusundan geçerek yukarı doğru dorsal spinoserebellar fasikulusa uzanır. Soliter hücreler ise posterior kolona saçılmış durumdadır. Bazıları gruplaşarak posterior bazal kolonu oluşturur. Posterolateral sulkustan ince bir beyaz cevher tabakası olan Lissauer traktusu ile ayrılır. Ak madde süngerimsi bir nöroglia ağının içine gömülmüş olan sinir hücrelerinden oluşmuştur ve 3 funikulusa ayrılır; anterior, lateral ve posterior. Sinir liflerinin en küçükleri fasikulus gracilis (Lissauer traktusu) te yer alırken daha büyük sinirler anterior funikulustadır. Taban, boyun, baş ve apeks kısımlarından oluşur. Gri cevher lateral funikulusa doğru çıkıntılar yaparak anterior ve posterior kolonlar arasında retikuler formasyon denilen bir ağ sistemi oluşturur (31). Substansiya jelatinoza kolumnanın apeksinde bulunur, ağrı-ısı ve dokunma ile ilgili afferent alır. Nucleus proprius, omurilik boyunca posterior kolumnada bulunan hücrelerin ana kitlesini oluşturur, pozisyon, hareket duyusu, iki nokta ayrımı ve vibrasyon duyusu ile ilgili lifler alır. Nucleus dorsalis (Clark sütunu), 8. Servikal segmentten 3. ve 4. lomber segmente uzanır, proprioseptif sonlanmalarla ilgilidir. Visseral afferent çekirdek; 1.torasik segmentten 3. Lomber segmente uzanır, visseral afferent bilgi alımı ile ilgilidir.

Lateral kolon: 1.torasik segmentten 2. veya 3. Lomber segmente kadar uzanır. Preganglionik sempatik lifleri verir (35). Bu kolonun hücreleri fusiform veya yıldız şeklindedir. Sempatik sistemin preganglionik liflerine de katılır. Diğer aksonlar anterior ve lateral funikulusa geçerek longitudinal bir şekil alır (31). Santral kanal: omurilik boyunca bulunur. Yukarıda m. oblongatanın distal yarısının santral kanalı ile devam eder ve 4. Ventrikül boşluğuna açılır. Aşağıda konus medullaris içinde ventrikulus terminalis olarak genişler, filum terminalenin kökü olarak sonlanır. İçerisi BOS ile doludur ve epandim denilen silialı kolumnar epitel ile döşelidir (Şekil 7) (35).



Şekil 7: Başlıca lif ve traktlar (34)

Beyaz cevher funikulus anterior, lateralis ve posterior olarak bölünebilir. Anterior, her iki taraf orta hat ile ön sinir kökü çıkışı arasında; lateralis, ön sinir kökü çıkışı ile arka sinir kökü girişi arasında; posterior, arka sinir kök girişi ile orta hat arasında yer alır (35).

Çıkan yollar arasında vücudun alt ve üst parçalarından ince, ayırtedici duyuları taşıyan fassisulus grasilis ve fassisulus küneatus yer almaktadır. Daha az ayırt ettirici duyular ön ve yan spinoalamik traktlar tarafından taşınmaktadır. Bu ikincisi ağrı ve sıcaklık duyularının taşınmasında önemlidir.

Refleks aktivitesi ve motor denetime yakından katılan diğer çıkan yollar arasında arka ve ön spinoserebellar traktlar ile spinoooliver, spinotektal ve spinoretiküler traktlar bulunmaktadır. İnen yollar iki gruba ayrılır;

Birinci grubun içinde kortikospinal traktlar ile rubrospinal trakt yer alır. Bu grup omuriliğin ekstremite distal kaslarını denetleyen nöronları içeren dorsolateral bölgelerinde sonlanır. Bu traktların harabiyeti ekstremite distal kademeli kontrolünün kaybı ile sonuçlanır.

İkinci grup içinde medial longitudinal fassisulus içinde seyreden ve omuriliğin ventromedialinde sonlanan ön ve yan retikülospinal traktlar, tektospinal trakt, yan ve

medial vestibülospinal traktlar ve interstiospinal trakt bulunmaktadır. Bu yolların harabiyeti postür ve doğrulma bozuklukları ile sonuçlanır.

Motor etkilerine ek olarak inen yolların her iki takımı da duysal iletimi spinal yollar tarafından modülasyona uğratan lifleri de içerir (34).

2.2.2. Omuriliğin Vasküler Yapısı

Omurilik vertebral arterin dalları olan anterior spinal arter, posterior spinal arterler ve her segmentten intervertebral foramenden giren radiküler arterlerden beslenir (36).

Omuriliğin ana besleyicisi olan arteria spinalis anterior, her iki vertebral arterden çıkan iki dalın C2 seviyesinde birleşmesiyle meydana gelir. Arteria spinalis anterior orta servikal ve torakal bölgelerde segmental radiküler arterlerle anastomozlar yapar.

Omuriliğin posteriorunu besleyen posterolateral arterler de her iki posterior inferior serebellar arter ya da her iki arteria vertebralisten çıkarlar ve aşağıya doğru seyrederek. Arteria spinalis anterior ve posteriorlar foramen intervertebralislerden vertebral kanala giren arteria radikularislerce desteklenirler (37).

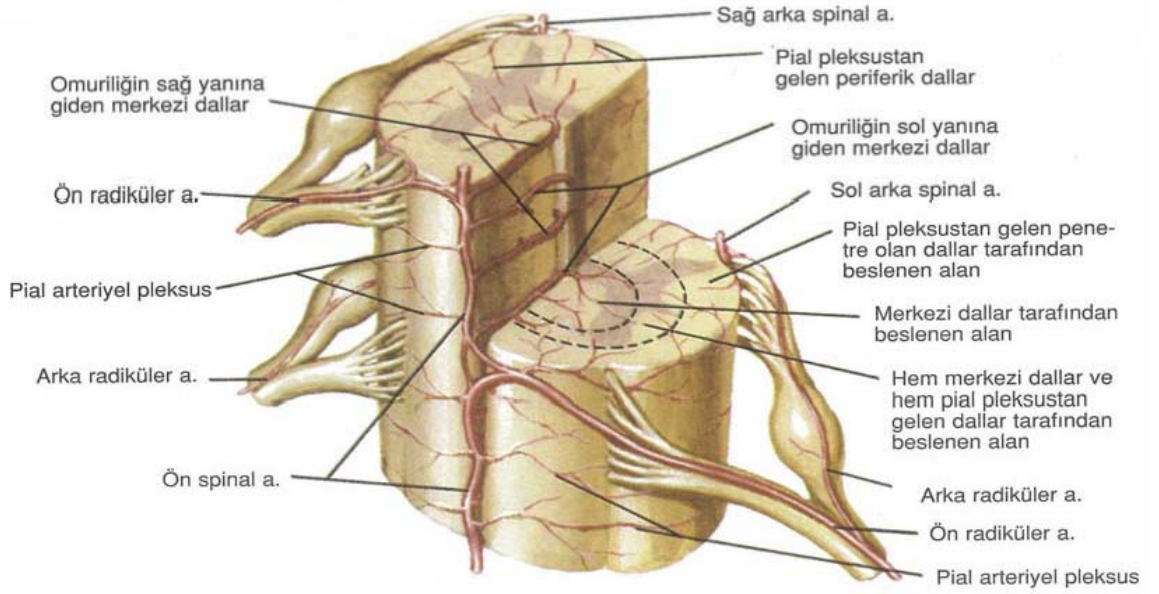
Radiküler arterler servikal bölgede omurganın iki yanında vertebral foramenlerde seyreden vertebral arterlerden, tiroservikal ve kostoservikal trunkustan kan alırlar. Torakolomber bölgede lomber ve interkostal arterden, sakral bölgede lateral sakral ve iliolumber arterden beslenirler.

Omuriliğin dorso-lumbosakral bölümü (T8-konus medullaris) Adamkiewicz adı verilen en büyük anterior radiküler arter ile beslenir.

Adamkiewicz % 80 sol interkostal lomber arterden köken alıp T9-L2 sinir köklerine kadar ulaşır. Büyük bir anterior, daha küçük posterior bir dalı vardır. Omuriliğin anterior bölümüne ulaşarak anterior radiküler dal yukarı doğru yükselir ve dönüş yapar (37).

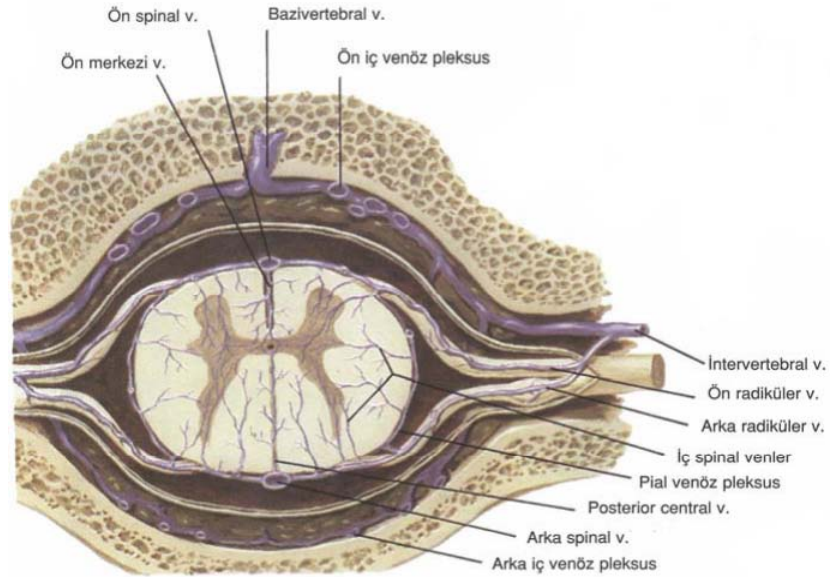
Venler omurilikte arterlere eşlik eder ve arter dallarıyla aynı ismi alır. Bu venler pia materde büklümlü bir pleksus oluşturur.

Venüller, ventral ve dorsal sinir köklerine bitişik olarak uzanan iki çift ön-yan ve arka-yan longitudinal venlere ve iki median longitudinal vene boşalan ön ve arka merkezi vene açılır.



Şekil 8: Omuriliğin arteriyal dolaşımını sağlayan radiküler arter, anterior spinal arter ve posterior spinal arter (34).

Yukarıda foramen magnum aracılığı ile medulla oblongatayı ve serebellumun alt yüzünü boşaltan venlerle bağlantı halindedir. Sinir kökleri ve radiküler arterlere eşlik eden ön ve arka radiküler venler intervertebral venleri yapmak üzere ön ve arka iç vertebral pleksuslardan gelen dallarla birleşir (Şekil 9) (34).

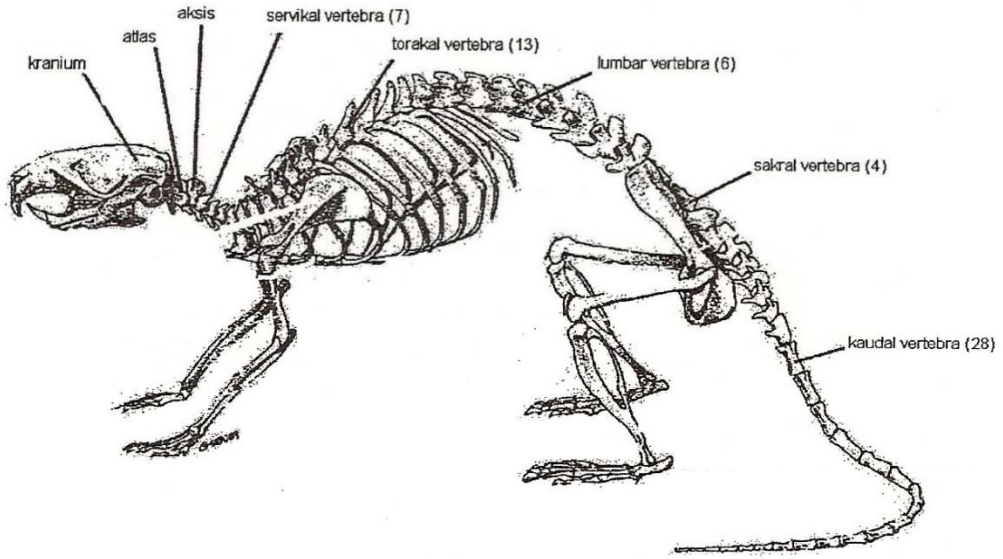


Şekil 9: Omuriliğin venleri (34)

2.3. Ratlarda Vertebral Kolon ve Omurilik

2.3.1. Vertebral Kolon

Kraniyalden kaudale doğru 7 adet servikal, 13 adet torakal, 6 adet lumbar, 4 adet sakral, 28 adet kaudal olmak üzere 58 adet vertebradan oluşmaktadır (Şekil 10).

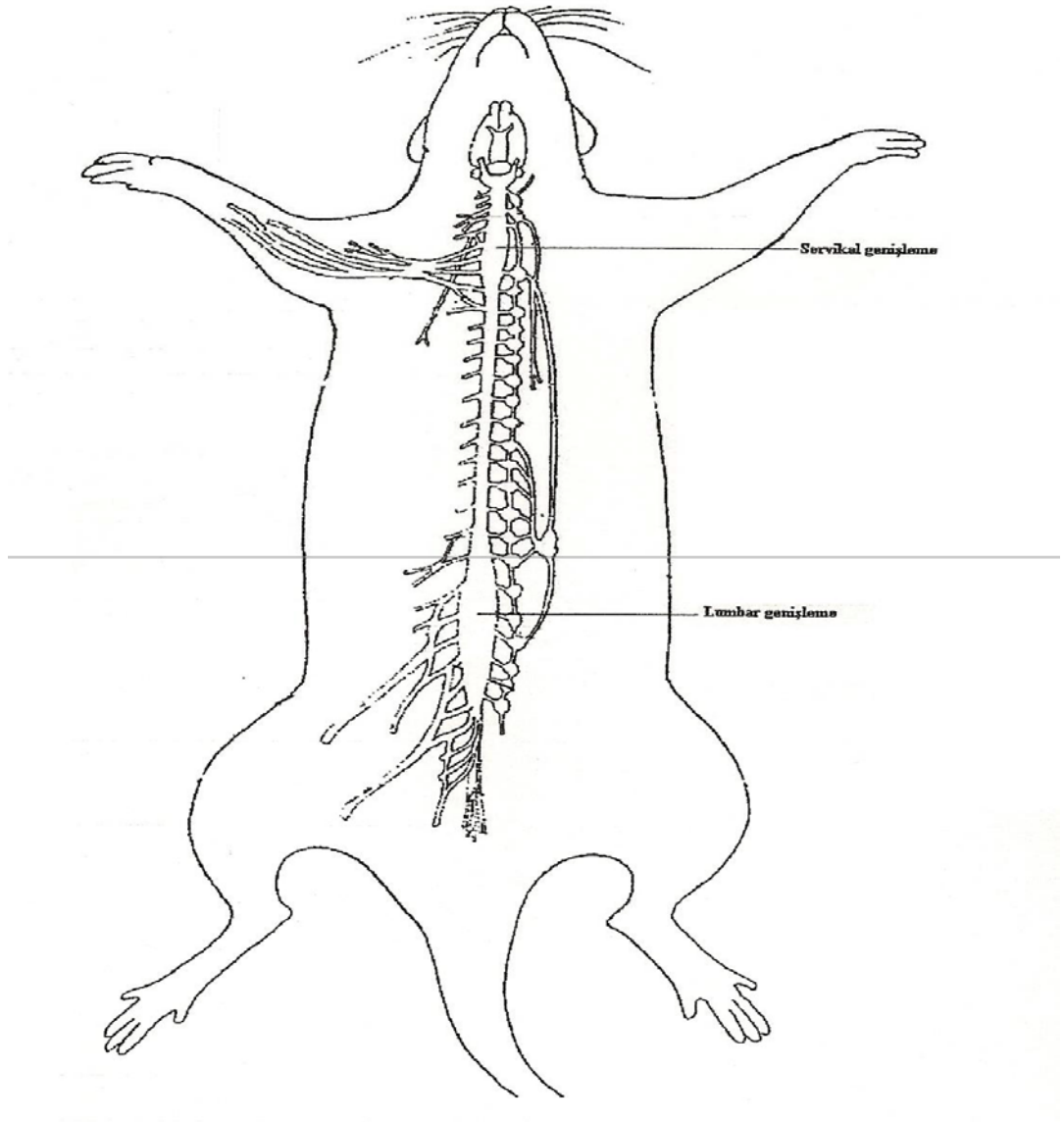


Şekil 10: Ratta iskelet sistemi (38)

2.3.2. Omurilik

Medulla oblongatanın devamı olarak başlar. Nöral kanal içinde yerleşir ve ince filamentlerle (filum terminale) sonlanır. Servikal ve lumbar alanlarda çıkan sinirlerin olduğu genişlemeler vardır (Şekil 11).

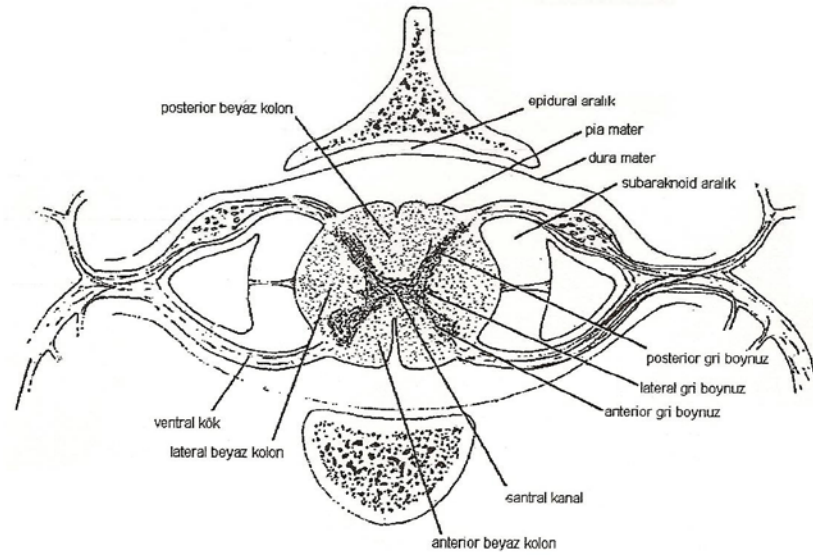
Meninksler; dışta dura mater, ortada araknoid ve içte pia mater mevcuttur. Araknoid ve pia mater serebrospinal sıvıyı içeren subaraknoid boşlukla birbirinden ayrılır. Gri cevherin iki ventral kolu anterior gri boynuz, iki dorsal kolu posterior gri boynuz, daha küçük lateral yansımaları lateral gri boynuzlardır. Ortadaki küçük boşluk ise santral kanaldır. Gri madde destek doku ve nöron hücre cisimciklerinden oluşur.



Şekil 11: Ratlarda omuriliğin servikal ve lumbar bölgedeki genişlemeleri (38).

Fonksiyonel olarak ventral taraf motor ve dorsal taraf duyuşal sinir liflerini içermektedir.

Beyaz cevher, gri cevheri çevreler. Omurilik kesitlerinde bir ventral, bir dorsal ve iki lateral olmak üzere dört kolon olarak gözlenir. Duyuşal liflerin asendan yolunu ve motor liflerin desendan yolunu birleştirebilir (Şekil 12).



Şekil 12: Ratın omurilik kesiti (38).

2.4. Epidemiyoloji ve İnsidans

Omurilik yaralanma insidansı yılda 7.500-10.000 arasındadır. Bu sayı tüm dünyada total gelişmiş ülke popülasyonu içinde yılda 32.000 lezyon anlamına gelir. Avrupa ve kuzey ABD istatistiklerine göre en yüksek yaralanma oranları 16-30 yaşlarında olmaktadır. ABD’ de omurilik yaralanmaları % 40 motorlu taşıt kazası, % 25 şiddet, % 20 düşme, % 5-10 spor kazası nedeni ile olur (39). Yüksek servikal lezyonlar tetraplejiye neden olurken, aşağı lezyonlar paraplejiye neden olurlar. Tetrapleji ve parapleji yaralanmalarının yarısında mevcuttur (40).

Ülkemizde, epidemiyolojik çalışmada yıllık insidansın milyonda 12,7 erkek kadın oranının 2,5: 1 olduğu, yaralanma sebebinin de yüksek oranla (% 48,8) taşıt kazalarının olduğu bildirilmiştir. Güneydoğuda yapılan bir başka çalışmada ise yıllık insidansın milyonda 16,9 erkek kadın oranı 5,8: 1 bulunmuş, yaralanma nedeni olarak en fazla yüksekte düşme (% 37,3) olarak gösterilmiştir (41).

2.5. Omurilik Yaralanması

2.5.1. Tarihçe

Omurilik yaralanmalarıyla ilgili ilk yazılı belge yaklaşık 3000 yıl önce yazılmış olan ve 1930 yılında Bearsted’ in tercüme ettiği Edwin Smith papirusudur.

Bu papirusta eski mısırlı cerrahlar çeşitli vakalar sunmakta ve omurilik yaralanmalarının tedavisinin olmadığı ifade edilmektedir (3). Sonraki yıllarda Aulus Cornelius Celcius tarafından bir traksiyon cihazı geliştirilmiştir (42). Yunanlı filozof Hipokrat (M.Ö. 460–377) vertebra dislokasyonuna eslik eden ekstremitte paralizileriyle ilgili detaylı bilgiler vermiş ve paraplejiyi tarif etmiştir (43). Galen M.S. 150 yılında omurilikte longitudinal insizyonun fonksiyon kaybına, fakat transvers insizyonunun total kayba neden olduğunu söylemiştir (42). M.S. 625–690 yıllarında yaşamış olan Paul of Aegina omuriliğe bası yapan kırıkların tedavisinde ilk kez laminektomi yapan hekimdir (44). 1842’ de omuriliğin seri kesitleri üzerinde ilk çalışmayı Benedikt Stilling gerçekleştirmiş, 1850’ de spinal şok terimini Marshall Hail kullanmıştır. Kolliker, omuriliğin ön boynuzundan motor sinirlerin nasıl çıktığını 1852’ de tarif etmiştir. sinir sistemi cerrahisi üzerine ilk kitabı Ernst von Bergmann 1870’ de yazmıştır. Omurilik travması ile ilgili ilk fizyopatolojik çalışma ise Schamus tarafından 1890’ da tavşan omuriliğinde travma sonucu gelişen patolojik değişiklikleri incelenerek yapılmıştır (45). Allen 1911 yılında köpeklerde yüksekte omurilik üzerine ağırlık düşürerek, deneysel omurilik yaralanması oluşturmuştur. Tarlov epidural aralıkta balon şişirerek omurilik yaralanmasını 1953’ de yaratmıştır. Tator 1978’ de omuriliği ekstradural olarak anevrizma klibiyle komprese etmiş, klip kapanma gücü ve kompresyon süresi ile omurilik yaralanma şiddeti arasında ilişki bulmuştur. Watson, lazer ile omurilik insizyonu 1986’ da yapmıştır. 1990’ da Stokes ve Reider, omuriliğe yapılacak darbenin şiddetini ve hızını önceden belirleyip darbe sonunda ön görülen travmanın olup olmadığını denetleyen elektromekanik bir cihaz geliştirmiştir (46).

Omurilik yaralanması modelinde travma düzeyi, mekanik faktörler, tür ve cinsiyet farklılıkları önemli parametrelerdir. Travmanın şiddeti, ilaç etkisini değerlendirme çalışmalarında en önemli parametredir.

İdeal hayvan modelleri için şu ölçütler önerilmiştir (33);

1. Travma, doku hasarı ya da nöronal işlev bozukluğu, hayvandan hayvana değişmez şekilde oluşturulabilmeli, travma sonrası değerlendirilecek parametrelerdeki değişkenlikler kabul edilebilir sınırlarda olmalı, klinik çalışma başlamadan önce bu sınırlar belirlenmelidir.

2. Hayvan modelindeki kaçınılmaz yan etkiler (cerrahi yaralanma, anestezi ajanlarının etkisi, metabolik ve hemodinamik değişiklikler) en aza indirilmeli, çalışma başlamadan olası etkiler tanımlanmalıdır.

3. Çalışmanın sonuçları tekrarlanabilir ve sayısal hale getirilebilir olmalıdır.

2.5.2. Omurilik Yaralanması Modelleri

Omurilik yaralanmaları ile ilgili ilk çalışma 1890 ve 1897 yıllarında Lundberg tarafından yapılmıştır. Standardize edilmiş ilk model çalışma ise 1911 yılında Allen ve ark. (47) tarafından yapılmıştır. Ağırılık düşürme modeli adındaki bu modelde, dura üzerine dik açı ile belli bir yükseklikten belirli bir ağırılık tüp içinden düşürülmüş, böylelikle travma oluşturulmuştur. İnsanlarda, anterior kord kompresyonu daha sık görülür. Bu modelin en büyük dezavantajı ise posterior kord kompresyonu yapmasıdır. Ağırılık düşürme modelinin farklı sonuçlara yol açtığı da bildirilmiştir. Buna karşın bu model, insandaki omurilik yaralanmasının biyomekaniğini en iyi taklit eden modeldir (48).

Omurilik yaralanma modelleri Tator tarafından sınıflandırılmıştır (Tablo 1) (49).

Tablo -1: Deneysel omurilik hasarlanma modelleri (49)

A-Travmatik yaralanma
1-Akut kinetik bası (klip, balon, omurga kırığı, darbeli cihaz)
2-Akut statik bası (ağırılık uygulanması)
3-Ağırılık düşürme
4-Akselerasyon-deselerasyon
5-Germe
6-Yatay düzlemde kesi (kısmi, tam, lazer, bistüri)

B- Travmatik olmayan yaralanma

1-İskemi (aort kapatılması, seçici arter ya da ven kapatılması)

2-Tümör basısı

3-Kimyasal

4-Fiziksel (yüksek sıcaklık)

Başka birçok deneysel omurilik travma modelleri tanımlanmıştır. Bunların arasında en çok kullanılanlar, kompresyon, fotokimyasal travmatik yaralanma, akut kinetik kompresyon ve akut statik kompresyon modelleridir. Kinetik kompresyon bir saniyeden daha kısa bir sürede, statik kompresyon ise bir saniyeden daha uzun bir sürede gerçekleştirilen omurilik kompresyonudur. Fotokimyasal modelde ise, omurilik vasküler endotelinde fotokimyasal hasar oluşturulur; buna bağlı olarak sırayla tromboz, iskemi ve vazojenik ödem oluşur (50).

İnsan omurilik yaralanmalarının büyük çoğunluğunda birincil yaralanma mekanizması kemik yada disk materyalinin fraktür dislokasyon ya da patlama kırığında omuriliğin akut kompresyonu yada laserasyonu ile oluşur. Akut kord travmasında bu kompresyonu örneklemek için birkaç deneysel model geliştirilmiştir. 1911' de Allen tarafından köpeklerde ağırlık düşürme tekniği bunların ilk uygulanıdır. Laminektomi sonrası omurilik üzerine ağırlık düşürerek kontüzyon tipi omurilik hasarı oluşturmuş ve uygulanan myelotominin ve posttravmatik hematomyelinin kaldırılmasının nörolojik fonksiyonlarda iyileşme sağladığını ortaya koymuştur.

Diğer birincil yaralanma mekanizmalarından akut distraksiyonda deneysel modellerde kullanılmıştır. 1978 yılında Tator ve Rivlin tarafından geliştirilen klip kompresyon modelinde omurilik çeşitli zaman aralıklarında anevrizma klipleri ve klibe edilmekte ve bu sayede değişik miktarlarda travma oluşturulabilmektedir (10). Ekstradural balon kompresyon modeli, Tarlov tarafından tanımlanarak geliştirildi. Bu modellerin her birinin kısıtlamaları mevcuttur. Balon kompresyonu yavaş hızda

kompresyon sağlar. Travmatik kompresyondan daha çok tümör büyümesini temsil eder. Ağırlık düşürme modeli dinamik kompresyon sağlamakla beraber, deneysel parametrelerde değişkenlikler nedeni ile kompresyon miktarı ve temas hızının ayarlanmasına izin vermez.

Yavaş hızda kompresyon eş miktarda dinamik kompresyon ile karşılaştırıldığında kord disfonksiyonunun genişliğinin miktarı kompresyonun temas hızı ile belirlenir. Balon şişirilmesi ile yavaş kord kompresyonu nöral iletimi kompresyon bölgesinde bloke eder.

Yapılan çalışmalar yavaş kompresyona omurilik iletiminin dirençli olduğu görüşünü desteklemektedir. Dinamik kompresyon, ağırlık düşürme ya da hızlı balon şişirme ile olsun farklı sonuçlara sahiptir. Dinamik kompresyon sonrası yavaş uygulanırken etki etmeyen kompresyon seviyelerinde ani bir iletim kaybı gerçekleşebilir (51).

Travma modelleri insanda omurilik yaralanmasında gerçek etkiyi oluşturma açısından deneysel dizaynlar olmaları nedeni ile şüphelidirler. İnsan omurilik yaralanmalarında kapalı vertebral sistemde fraktür dislokasyonların yarattığı çevresel etki ve anterior kord kompresyonu sözkonusudur.

Hayvan modelinde ise laminektomi sonrasında posterior kompresyon oluşturulur (18).

2.5.3. Deneysel Omurilik Yaralanmasında Takip

Deneysel omurilik yaralanması oluşturulan hayvanlarda, iyileşmenin takibi amacıyla bir çok parametre (tablo 2) geliştirilmiştir. Bu parametrelerden biri olan Tarlov Grading sistemi (tablo 3) klinik nörolojik muayenenin derecelendirilmesi esasına dayanan, subjektif bir yöntemdir (52).

Rivlin ve ark. Tarafından 1977’ de geliştirilen ‘Eğik Düzlem’ tekniği ise objektif bir testtir.

Bu testte, hayvanın eğik bir düzlem üzerine yatay pozisyonda yerleştirilmesinden sonra, düzlemin zeminle olan açısı giderek arttırılır; hayvanın 5

saniye süresince devrilmeden durabildiği en yüksek açı, o hayvanın eğik düzlem derecesi olarak belirlenir (53).

Tablo 2: Deneysel omurilik yaralanmalarında takip parametreleri (54).

<ol style="list-style-type: none">1. Klinik muayene<ol style="list-style-type: none">a. Subjektif: Tarlov Motor Skalası.b. Objektif: Inclined Plane.2. Histolojik muayene<ol style="list-style-type: none">a. Subjektif.b. Objektif: Akson sayımı.3. Görüntüleme: CT, MRI.4. Anjiyografik değerlendirme.5. Omurilik kan akımı ölçümü.6. Aksonal tarayıcılar ile değerlendirme.7. Biyokimyasal ölçümlerle değerlendirme.8. Nörofizyolojik değerlendirme: Uyarılmış potansiyeller.

Tablo 3: Tarlov puanlama sistemi (55)

<p>Tarlov 0: Bu hayvanlarda istemli hareket hiç yok. Spastik parapleji mevcut.</p> <p>Tarlov I: Arka ayaklarda fark edilebilir hareket mevcut.</p> <p>Tarlov II: Arka ayaklarda iyi hareket vardır fakat hayvanlar ayakta duramaz.</p> <p>Tarlov III: Ayakta durabilir ve yürüyebilir.</p> <p>Tarlov IV: Tam düzelme vardır.</p>

2.5.4. Omurilik Yaralanmalarının Sınıflandırılması

Omurilik yaralanmalarının, tam ve kısmi lezyon şeklinde sınıflandırılması kazanılabilecek nörolojik fonksiyonların miktarını belirlemede en güvenilir yöntemdir (56).

2.5.4.1. Tam Lezyon

Travma seviyesinin distalinde motor, duysal ve otonom işlevlerin tam kaybı gelişir. İlk 24 saat içerisinde hastaların % 3'ünde bazı fonksiyonların düzelme işaretleri görülebilir. Tam fonksiyon kaybının 24 saatten fazla sürmesi nörolojik iyileşme olmayacağını gösterir (56).

2.5.4.2. Kısmi Lezyon

Travma seviyesinin distalinde herhangi bir motor veya duyu fonksiyonunun korunmuş olmasını ifade eder. Üç temel tipi vardır. Yarı kesi sendromu, santral kord sendromu, anterior kord sendromu. Bunların dışında posterior kord sendromu ve kök sendromu nadir görülen klinik tablolardır (56).

2.5.4.2.1 Yarı Kesi Omurilik Sendromu (Brown-Sequard Sendromu)

Genellikle delici-kesici yaralanmalar ile görülür. Lezyonun olduğu seviyenin altında aynı tarafta derin duyu kaybı (posterior kolon lezyonu) ve motor paralizi (kortikospinal traktus lezyonuna bağlı) gelişir. Karşı tarafta ise; dissosiyasyon duyu kaybı yani, çok sayıda aynı ve karşı taraf yollara (anterior spinotalamik traktus) bağlı olarak korunmuş yüzeysel dokunma ile birlikte lezyonun 1-2 segment altından başlayarak altta ağrı ve ısı duyusunun kaybı görülür. Prognozu en iyi olan yarı kesi lezyondur. Hastaların % 90' ı bağımsız hareket ve sfinkter kontrolü fonksiyonunu kazanır (56).

2.5.4.2.2. Santral Omurilik Sendromu

Genellikle kemik hipertrofinin ve hipertrofik ligamentum flavum katlanması bir sonucu olarak değişen derecelerde edinsel stenozla birlikte önceden var olan doğumsal spinal stenoza sahip bir hastada akut hiperekstansiyon yaralanmasını takiben görülür.

Distalde fazla olmak üzere üst ekstremitelerin kuvvetsizliği ve alt ekstremitelerin daha az etkilenmesi başlıca bulgudur. Lezyon seviyesi altında his kusuru ve sfinkter foksiyon bozukluğu olabilir. Travma sonrası siringomiyeli veya omurilik basısına bağlı geç ilerleyici bozukluk oluşabilir (56).

2.5.4.2.3. Anterior Omurilik Sendromu (Anterior Spinal Arter Sendromu)

Anterior spinal arter tarafından beslenen alanda omurilik enfarktı, anterior spinal arter tıkanmasından veya anterior omurilik basısından kaynaklanır. Parapleji, ağrı ve ısı duyularının kaybı (kortikospinal traktlar ve anterolateral spinotalamik sistemler) ile beraber posterior kolon fonksiyonlarının korunması vardır. Motor iyileşme %10–20 arasındadır (56).

2.5.5. Omurilik Yaralanmalarının Fizyopatolojisi

Travmanın şiddeti ve kompresyon, distraksiyon, laserasyon, transeksiyon gibi oluş sekline bağlı olarak gelişen omurilik yaralanmasına birincil yaralanma denir.

Birincil yaralanmadan sonraki saatler ve günler içerisinde fizyopatolojik sürece bağlı olarak oluşan omurilik yaralanmasına ise, ikincil yaralanma denir (57).

Omurilik yaralanmasına fizyolojik cevap çok hızlı ve karmaşıktır. İlk mekanik doku yırtılması (birincil yaralanma) ilişkili olayları tetikler (Tablo 4).

Lokal doku elementlerindeki kimyasal, yapısal değişiklikleri ve oluşan sistemik cevapları içerir.

Yaralanmanın ilk dakikalarında gri cevher içindeki kan damarlarının yırtılmaları sonucu oluşan kanama, merkezden çevreye doğru genişleyerek beyaz cevher ve lateral kolona ulaşabilir. Endotelial hücrelerdeki yırtılmalar, sıvı ekstravazasyonunu ve ödemi artırır.

Gri maddedeki reaktif hücresel değişiklikler, travmanın ilk bir saatinde meydana gelir. Beyaz cevherde nekroz travmanın 4. saatinde başlar. Çok yoğun hücre ölümleri ise yaralanmanın ilk saatlerinde başlar (58).

Tablo 4: Omurilik yaralanmasına fizyolojik cevap

Olay	Yaralanmadan sonra geçen süre
Kanama	İlk dakikalar
Hızlı nekroz ve apoptozisin ilk piki	İlk saatler
İnflamatuar hücre infiltrasyonu	6–48 saat
Reaktif mikroglia formasyonu	2 gün–2 hafta
Reaktif astrosit formasyonu	3 gün–2 hafta
Apoptozisin ikinci piki	7. gün
Kavite ve skar oluşumu	2 hafta
Wallerian dejenerasyon	2 hafta

Akut santral sinir sistem hipoksisi veya diğer nedenlerle de oluşabilen kırmızı nöron, HE preparatlarında olaydan 12–24 saat sonra izlenir. Bu morfolojik özellikler, hücre sitoplazmasının büzülmesi, piknozis, nükleol kaybı, Nissl cisimciğinin kaybı ve sitoplazmik eozinofilidir. Sıklıkla nükleus köşeli şekilde olabilir.

Deneyisel çalışmalarda olaydan 4–8 saat sonra hücre içindeki küçük vakuoller gibi geri dönüşümsüz yapısal değişiklikler gösterilmiştir (59).

Birincil mekanik yaralanmaya karşı oluşan bu patofizyolojik cevaplar doku yıkımını ve işlevsel kaybı artırarak ikincil yaralanmayı oluşturur. Bu olaylardaki önemli mekanizmalar iskemi ve inflamasyondur.

İnflamatuar cevap ilk 6 saatteki polimorfonükleer hücre infiltrasyonunu içerir. Ardından 24 saatten itibaren ortamda makrofaj yoğunluğu artar.

Tablo 5’ de omurilik yaralanmasında kan akımı ve metabolik değişiklikler görülmektedir (59).

Tablo 5: Omurilik yaralanmasında bölgesel fizyolojik değişiklikler (60).

Kan akımı değişiklikleri	Metabolit değişiklikleri
Travma sonrası hipotansiyon	Kalsiyum
Otoregölasyonun kaybı	Kalsiyumun intra aksonal akumulasyonu
Kan damarlarında mekanik yırtıklar	Artmış total doku kalsiyumu
Gri maddede hipoperfüzyon	Kalsiyuma bağlı Fosfalipaz C ve A2nin aktivasyonu
Beyaz maddede hiperemi ve iskemi	Hücre membranının bozulması
Azalmış oksijen dağılımı	Araşidonik asid üretimi
Azalmış doku oksijen basıncı	Tromboksan üretimi
Azalmış yüksek enerjili fosfatlar	Lökotrenlerin üretimi
Azalmış doku metabolik oranı	Serbest radikallerin üretimi
Anaerobik doku metabolizması	Artmış platelet aktivasyon faktörü
Laktik asidoz	İnflamasyon
Canlı dokuların artmış metabolik oranı	Potasyum
İnflamasyon	Artmış hücre dışı potasyum
Endotelial hasar	Nöronların kısmi depolarizasyonu
İnflamatuar mediatörlerin salınımı	Blok kondüksiyon
Vasküler permabilite değişiklikleri	Hasarlı dokulardan potasyumun kronik kaybı
Ödem	Bozulmuş membran fonksiyonu
Periferel inflamatuvar hücrelerin göçü	Hücre ölümü

Mikroglia aktivasyonu	Fosfolipit hidrolizi
Ödem	Doymamış yağ asidlerinin akümülyasyonu (yaralanmanın 5 dakikasında)
Kan damarlarının mekanik yırtılması	Normal seviyesine gelmesi (yaralanmanın 1. saati)
Kan beyin bariyerinin bozulması	Doymamış yağ asidlerinin tekrar akümülyasyonu (yaralanmanın 24. saati)
Omuriliğin santral kısmının	Vazojenik ödemi Serbest radikaller
Doku basısı	Membran yaralanması
Lokal elektrolit değişiklikleri	Serbest radikaller Araşidonik asid metabolitleri Nötrofillerin oksidatif hasar vermesi Katekolaminlerin otooksidasyonu Kanama sonucu hemoglobinde oluşan demir Eksotoksinler Glutamat salınımı Aspartam salınımı
Hücre içi sodyum ve kalsiyum Akümülyasyonu	Hücre şişmesi

2.5.5.1. Birincil Yaralanma Mekanizmaları

Travmatik akut omurilik yaralanmasında, yaralanma anında oluşan hasarlardır. Travma anında vertebra patlama fraktürü veya fraktür, dislokasyon sonucu omurilikte meydana gelen akut kompresyon, laserasyon, gerilme, yırtılma, kemik, disk veya yabancı cismin omuriliğe çarpması sonucu oluşan yaralanmalara birincil omurilik yaralanması denilir (Tablo 6).

Tablo 6: İnsan omurilik yaralanmasında birincil mekanizmalar (57).

Mekanik Kuvvet	Yaralanmanın Mekanizması
Darbe ile birlikte devamlı kompresyon	Burst fraktürü Disk yırtılması
Darbenin tek basına olduğu durum	Hiperekstansiyon
Distraksiyon	Hiperfleksiyon
Laserasyon, transeksiyon	Burst fraktürü Laminar fraktür Ateşli silah yaralanması

Birincil omurilik yaralanmasında farmakolojik tedavi bugün için yoktur. Yaralanmanın meydana gelmesini engellemek ve yaralanma sırasında aktif ve pasif güvenlik önlemleriyle vücudun stabilizasyonunu sağlamak ortaya çıkacak hasarı azaltabilir. Birincil yaralanmanın derecesi, yaralanmaya sebep olan gücün şiddetine, etki süresine ve omurilik tarafından absorbe edilen enerji miktarına göre değişir. Omuriliğin uzun süre bası altında kalması, nörolojik hasarın daha büyük ve prognozunun daha kötü olmasına neden olur. Omurilik yaralanmasını takiben spinal şok gelişebilir. Ortaya çıkan spinal şokun şiddeti yaralanmayı oluşturan kuvvetin şiddetine ve yaralanmanın olduğu seviyeye göre değişir (61).

En yaygın mekanizma devamlı kompresyon ve darbedir. Burst fraktürlerinde geriye doğru yer değiştiren kemik fragmanların kordu sıkıştırması, fraktür dislokasyon ve akut disk rüptürlerinde bu kanıtlanmıştır.

Tek başına darbe, altta yatan dejeneratif servikal omurga hastalığı olan kişilerde hiperekstansiyon yaralanmalarında görülür.

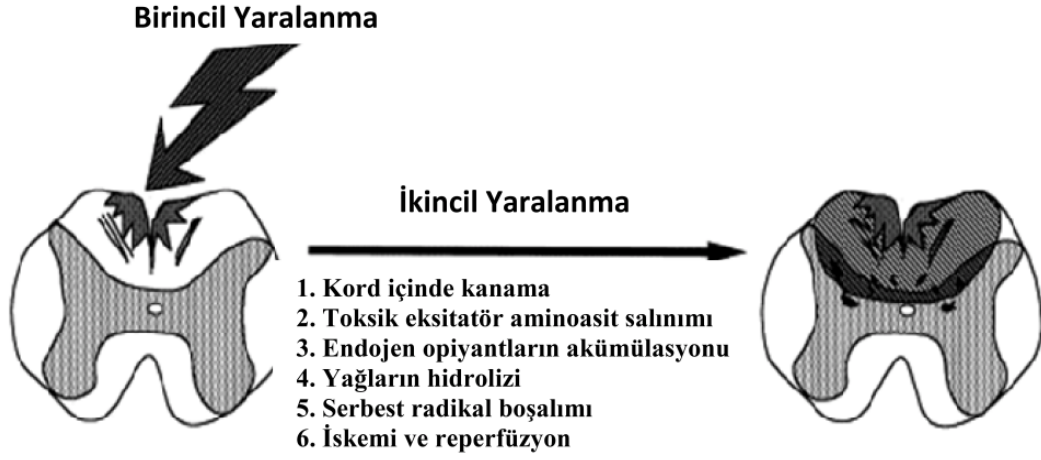
Distraksiyon, aksiyel planda spinal kolonu gerici kuvvetlerin oluşturduğu mekanizmadır. Fleksiyon, ekstansiyon, rotasyon ya da dislokasyondan kaynaklanan distraksiyonel kuvvetlerin omurilik ve/veya onun vasküler yapısını gerip yırtmasından kaynaklanır. Radyolojik anormallik olmaksızın omurilik yaralanmasının altında bu tip bir yaralanma yatabilir. Özellikle kartilajenöz vertebra cismi, gelişmemiş adale yapısı ve ligaman gevşekliği çocuklarda bu tip yaralanma için predispozan faktörlerdir. Aynı zamanda bu tip yaralanma travmanın radyolojik kanıtı olmadan yetişkinlerde altta yatan dejeneratif spinal hastalık durumunda omurilik yaralanmasına yol açan bir sendromdur.

Laserasyon ve transeksiyon yaralanması ise ateşli silah yaralanması, keskin kemik fragman dislokasyonu ya da ileri derecede distraksiyondan kaynaklanır. Minör yaralanmadan komplet transeksiyona kadar değişik derecede olabilir (62).

2.5.5.2. İkincil Yaralanma Mekanizmaları

Omurilikte akut yaralamadan sonra kanama, ödem, aksonal ve nöronal nekroz kist formasyonu ve enfarktın takip ettiği demiyelinizasyon gibi patolojik değişiklikler oluşur. Spinal şok, hemoraji ve iskemi-reperfüzyonu içeren damarsal problemler, eksitotoksisite, hücre içi Ca^{+2} artışı, serbest radikal teorisi, endojen opioidler, enflamasyon ve apopitoz teorileri üzerinde en fazla durulanlan ikincil hasar mekanizmalarıdır (17).

Omurilik yaralanmasıyla oluşan patoloji, omurilikteki yaralanma bölgesinde sınırlı kalmaz. Kortikospinal inen yollardaki nöronlar omurilikteki lokal yaralanmadan etkilenecek atrofi, apopitozis ya da nekroza kadar gidebilen patolojik olaylar oluşabilir (Şekil-13) .



Şekil 13: Omurilik yaralanmasında olası mekanizmalar (61).

Allen 1911’ de, kısa süreli omurilik travmasına maruz kalan hayvanlarda ilerleyici klinikle birlikte ilerleyici doku hasarı olduğunu bildirmiştir.

Omurilik yaralanması sonrasında, omurilikte hemoraji, ödem, demiyelinizasyon, aksonal ve nöronal nekroz ile kavite oluşumu ve infarkt ile sonlanan bir seri patolojik değişiklikler oluşur. Bu patolojik durum “santral hemorajik nekroz” olarak tanımlanır (61).

Akut yaralanma sonrası ilk 15 dakikada gri maddede peteşiyal kanamalar, beyaz maddede ödem oluşur. İlk 2 saatte gri maddedeki kanamalar artar. 4 saatte çok sayıda şişmiş silindir eksenleri bulunur.

Zamanla patolojik değişikliklerin kötüleştiği, öyle ki yaralanmadan 6 gün sonra ileri derecede nekroz olduğu 1978’ de Nemecek tarafından ışık mikroskopunda gösterilmiş ve “otodestruksiyon” olarak adlandırmıştır. (63).

İkincil hasar mekanizmalarının bilinmesi, yeni tedavi yöntemlerine olanak sağlar. Akut omurilik yaralanmasında görülen ikincil yaralanma mekanizmaları Tablo 7’ de özetlenmiştir.

Tablo 7: İkincil yaralanma mekanizmaları (17)

Sistemik etkiler (Nörojenik şok)

Kalp hızında kısa süreli artış, daha sonra uzun süreli bradikardi

Kalp basıncı kısa süreli hipertansiyon, daha sonra uzun süreli hipotansiyon

Periferik dirençte azalma

Kalp debisinde azalma

Omurilik mikrodolaşımında lokal vasküler hasar

Kapiller ve venüllerde mekanik bozulma

Hemoraji: özellikle gri cevherde

Mikrodolaşımında kayıp: mekanik, tromboz, vazospazm

Biyokimyasal değişiklikler

Serbest radikal üretimi

Lipid peroksidasyon

Eksitotoksisite: glutamat

Nörotransmitter birikimi

Endojen opioidler

Katekolaminler: noradrenalin, dopamin

Araşidonik asit salınımı

Eikozanoid üretimi

Prostaglandinler

Sitokinler

Elektrolit kaymaları

İntraselüler kalsiyumda artış

Ekstraselüler potasyumda artış

Sodyum geçirgenliğinin yükselmesi

Enflamatuar cevap

Serbest radikal üretimi

Akson yıkımı

Myelin artıklarının uzaklaştırılması

Sitokinlerin salınımı

Glial hücre aktivasyonu

Oligodentrositlerde sitotoksik etkiler

Wallerian dejenerasyon

Ödem

Apoptozis

Enerji metabolizmasında kayıp

Azalmış ATP üretimi

2.5.5.2.1. Sistemik Etkiler

Omurilik kanlanması etkileyen faktörler yaralanmanın şiddeti ve seviyesi, oluşan nörojenik şokun ağırlığı ile yakın ilişkilidir.

Nörojenik şok; sempatik tonus azalması, vagusun anormal kardiyak etkisi ve bradikardi gelişmesi sebebi ile ortaya çıkar. Servikal düzeydeki omurilik yaralanması hipotansiyon ve bradikardi yapabilir. Periferik rezistans ve kardiyak output azalırken tüm hemodinamik dengeler bozulur (64).

2.5.5.2.2. Lokal Mikrovasküler Yaralanma

İnsan omurilik yaralanmalarında ve deneysel modellerde, omurilik hasarının en önemli sebeplerinden birisi posttravmatik iskemidir. Posttravmatik omurilik iskemisi travma şiddeti ile doğru orantılıdır. Gelişen patolojilerin hepsi, azalmış doku perfüzyonu ve enerji azalmasından kaynaklanmaktadır. Omurilik yaralanmalarında en sık görülen bulgu özellikle gri cevher ve omuriliğin santralindeki hemorajidir (65). Mekanik darbenin ilk etkisi ile kapiller, venüller ve bazı arteriollerde yırtılmalar olur. Deneysel çalışmalarda anterior spinal arter ve anterior sulkal arterin akımının mekanik travma sonrasında da devam ettiği görülmüştür (66). Yaralanma bölgesinde mikrosirkülasyon bozukluğu rostral ve kaudal olarak da ilerlemektedir. Mikrosirkülasyonun bozulmasına, direkt mekanik etkiye bağlı vazospazmın yanında, glutamat, prostaglandinler, katekolaminler gibi travmaya sekonder salgılanan biyokimyasal ajanlarla oluşan vazospazm da sebep olmaktadır (54). İntravasküler tromboz ile vazospazm ve sonucunda oluşan iskemiden Tromboksan A2 sorumlu bulunmuştur. Araştırmalarda, omurilik yaralanması sonrası omurilikte kan akımı otoregülasyon mekanizmalarının bozulduğu tespit edilmiştir. Normalde omurilik kan akımı, sistemik kan basıncı değişikliklerinden etkilenmez. Otoregülasyonun bozulması iskemiyi artırır. Yaralanması sonrası, otoregülasyon bozukluğu sebebi ile hiperemiler ve sekonder hemorajiler oluşabilir. Oluşan bu reperfüzyon, serbest radikal ve diğer toksik maddelerin oluşumunu artırarak, doku hasarını fazlaştırmaktadır (61).

2.5.5.2.3. Biyokimyasal Değişiklikler

Omurilik yaralanmalarında birçok biyokimyasal mekanizmaların rol oynar. Bu olayların en önemlisi yaralanmadan sonra omurilikte norepinefrinin artmasıdır. Norepinefrin hasarlı omurilikteki lezyon düzeyinde kan akımının azalmasından sorumludur. Elektrolit konsantrasyonundaki değişiklikler lezyon düzeyinde iletimin durmasına neden olur. Hücre içinde Na^+ , hücre dışında ise K^+ konsantrasyonunun artması aksonal iletimi durdurur. Kalsiyum hem Na^+ hem de K^+ akımında önemli rol oynar. Normalde hücre dışı Ca^{++} konsantrasyonunun hücre içinden 1000 kat daha fazla olduğu bilinmektedir. Yaralanmadan sonra ise Ca^{++} pompasının bozulmasından veya hasarlı kalsiyum kanallarından sızma sonucu fazla miktarda

Ca⁺⁺ hücre içine girer. Bu da fosfolipaz, proteaz ve fosfatazları aktive eder. Fosfolipazlar membranın yapısını bozarak yağ asitleri ve araşidonik asidi serbestleştirir. Siklooksijenaz ve lipooksijenazlar araşidonik 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. Hücre içine giren Ca⁺⁺ mitokondrideki elektron transportunu da etkileyerek serbest radikalleri açığa çıkarır. Serbest radikaller ile diğer vazojenik ve inflamatuvar maddeler kan akımını azaltarak hasarın ilerlemesine sebep olur (67).

2.5.5.2.3.1. Eksitotoksisite

Omurilik yaralanmasıyla oluşan iskemi, eksitator aminoasitlerden (EAA) glutamat ve aspartatın artarak “eksitotoksisite” mekanizmasını aktive eder. Her iki aminoasit de omurilik ve beyinde düzensiz dağılım gösterirler. Glutamat omurilikte özellikle arka köklerde yüksek konsantrasyonlarda mevcuttur. Glutamatın duyuşal iletimin sağlanmasında, ayrıca motor fonksiyon ve spinal reflekslerin düzenlenmesinde rol aldığı düşünölmektedir. Aspartatın da omurilikte eksitator ara nöronlarda iletilici olması, motor ve spinal reflekslerin düzenlenmesinde rol alması olasıdır. İskemi, adenozin 5- fosfat azalmasına neden olarak, hücre homeostazını sağlayan Na-K pompası benzeri enerji bağımlı mekanizmaların çalışmalarını engeller. Ekstraselöler ve intraselöler alanlardaki iyonik kompozisyon değişiklikleri, membran polarizasyonunu değiştirerek, sinaptik keselerden EAA’ ların salınmasına yol açar (68). Glutamat post-travmatik ve post-iskemik ikincil yaralanmalarda eksitotoksik etkilerini başlıca 5 reseptöre bağlanarak oluşturur (69).

1. NMDA (N-metil D-Aspartat) reseptörü
2. AMPA (a-amino-3-hydroxy-5-metylisoxazole-4-propionic acid) reseptörü
3. Yüksek affiniteli kainate reseptörü
4. Düşük affiniteli kainate reseptörü
5. Metabotropik reseptörler.

Glutamat reseptörleri “iyonotropik” ve “metabotropik” olarak iki ana grupta toplanmaktadır. İyonotropik reseptörler farmakolojik özelliklerine göre, N-metil daspartat (NMDA), amino-3-hidroksi-5-metil-4-izoksazola-propionik asit (AMPA) ve kainat reseptörleri olarak gruplara ayrılırlar. Metabotropik reseptörler ise guanozin-5-trifosfat-bağlayıcı proteinlerini ya da siklik nükleotid benzeri intraselüler sekonder mesajcılar bağlantısıyla transmembran proteinlerini etkileyen reseptörler olarak ayrılmaktadırlar. Kafa travmasında en güçlü eksitotoksik etki NMDA reseptörleri vasıtasıyla olurken, travmatik omurilik yaralanmasında AMPA ve non-NMDA reseptörleri üzerinden olmaktadır. AMPA reseptörlerinin aktive olması ağırlıklı olarak sodyumun ve eşlik eden kalsiyumun hücre içine girişine neden olur. NMDA reseptörlerinin aktivasyonu hücre içi kalsiyum birikimi ile sonuçlanır. Glutamat aynı anda metabotropik reseptörleri de etkileyerek, inozitol fosfolipidlerin metabolize olmasına neden olur. Ayrıca hücre içi kalsiyum depolarının serbest kalmasına ve hücre duvarı, mitokondri ya da endoplazmik retikulum da bulunan kalsiyum pompalarının inaktivasyonuna da sebep olarak hücre içi kalsiyum miktarının irreversibl olarak yükselmesine yol açar. Artan hücre içi kalsiyum, kalsiyum bağımlı-proteaz ve lipazların aktive olması ve hücre iskeletinin yıkımına ve hücre membranının bozulmasına neden olur (70).

Kainate reseptörleri ise glutamat varlığında sodyum, potasyum ve hidrojen iyonlarının hücre içine akımında sorumludur ve bu mekanizmayla hücrel iyon dengesinin bozulmasında rol alırlar (71).

2.5.5.2.3.2. Araşidonik Asit ve Metabolizması

Kalsiyum bağımlı proteazlar ve kinazlar hücre membranını tahrip ederek hücrenin yapısını bozarlar. Lipaz, lipoksijenaz ve siklooksijenaz aktivasyonu, araşidonik asidin tromboksan, lökotrien ve prostaglandinlere dönüşmesine neden olur. Bu olaylar dakikalar içerisinde olur. Gecikmiş araşidonik asit yüksekliği 24 saat sonra görülür. Bunun sebebi; sodyum/potasyum ATPaz pompasının inhibisyonu ve doku ödemidir. Sonuçta COX 1' in persistan birikimi görülür. COX 1' den sonra ortaya çıkan ürünler lokal kan akımı yavaşlaması, platelet agregasyonu ve vazokonstriksiyona yol açar. Bu inflamatuvar cevap lipid peroksidasyonuna neden olur. Hasar görmüş membranlarda lipid peroksidasyonu sonucunda üretilen SR' ler

membran hasarına devam eder. Bu döngü endojen antioksidanlar olan SOD, alfa tokoferol (vitamin E) tarafından kırılana kadar devam eder. Hücre içine kalsiyum dolması, membran ilişkili fosfolipazları aktive ederek araşidonik asit serbestleşmesine yol açar. Artmış ekstraselüler eksitatör nörotransmitterler nöronal aktivasyonu uyarırlar ve kortikal nöronlardan COX 2' nin salınımına sebep olur. COX 2' nin selektif inhibisyonunun çeşitli hayvan deneylerinde SKY sonrasında düzelmeyi kolaylaştırdığı görülmüştür (62).

2.5.5.2.3.3. Serbest Oksijen Radikallerinin Oluşumu ve Lipid Peroksidasyonu

İlk kez 1970' lerde Demopoulos tarafından ortaya atılan hipoteze göre oksijen serbest radikalleri ve ürünleri (Tablo- 8) ilerleyici doku hasarına neden olurlar (72).

Serbest radikal, dış yörüngesinde fazladan (çiftlenmemiş) bir elektron, yani serbest elektron bulunan atom ya da molekül anlamına gelmektedir (73).

Bu tek elektron, çiftlenme eğiliminde olduğu için ileri derecede reaktiftir ve canlı hücrede bulunan tüm moleküllerle reaksiyona girebilir. İnsan vücudunda en yaygın olanı oksijen kaynaklı serbest radikallerdir.

Serbest radikaller protein yapılarla, nükleik asitler ve DNA' yla, hücrenin enerji kaynağı olan karbonhidratlarla reaksiyona girerek, orijinal yapıyı bozarlar. İskemik hasarın gelişmesinde poliansatüre membran lipidlerinin serbest radikallerle peroksidasyonu önemli bir mekanizmadır. Böylece fonksiyonu kaybolmuş, antijenitesi değişmiş hücre membranı ve hücre yapısındaki yıkımı gelişir.

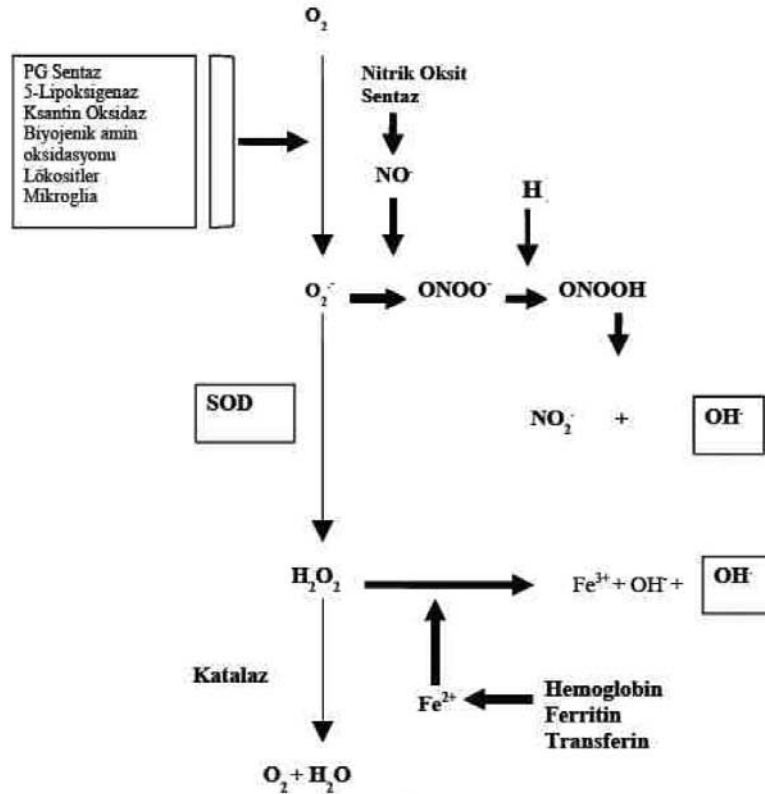
İskeminin ve reperfüzyonun serbest radikal oluşumundaki rolleri tam olarak açığa kavuşturulmamakla birlikte, iskemi sırasında artan hücre içi kalsiyumun fosfolipaz-A2 enzimini aktive ettiği ve karboksijenaz ve lipogenazların etkisiyle prostaglandinler ve lökotrienler oluşurken ortaya çıkan SOR' nin oluşumunda major rol oynadıkları düşünülmektedir.

Serbest radikaller normal koşullarda mitokondride oluşur ve antioksidan sistemler ile zararlı etkileri engellenir (74). Biyolojik dokularda serbest radikallerin en sık kaynağı moleküler oksijen radikalleridir. Reaktif oksijen türevleri arasında süperoksit radikali (O₂⁻), hidrojen peroksit (H₂O₂), hidroksil radikali (OH), organik

Tablo 8: Potansiyel sitotoksik serbest oksijen radikalleri

$O_2^{\cdot-}$	Süperoksit anyon radikali
HO_2^{\cdot}	Hidroperoksil radikali
H_2O_2	Hidrojen peroksit
OH^{\cdot}	Hidroksil radikali
LOO^{\cdot}	Peroksit radikali (L: lipit)
1O_2	Singlet oksijen

peroksit radikali (ROO) ve perhidroksi radikali (HO_2^{\cdot}) sayılabilir. Mitokondrideki yetersiz elektron transferi sunucunda süperoksit radikali oluşur. Süperoksit dismutaz enzimi (SOD) süperoksiti hidrojen peroksite, katalaz enzimi de hidrojen peroksidi H_2O ve O_2 ' ye dönüştürür (Şekil 14) (74).



Şekil 14: Serbest radikal oluşum kaynakları (74)

Serbest radikaller hücrede başlıca hücre membranı, hücre içi proteinleri, nükleusu ve DNA' yı etkiler (Tablo-9) (75).

Tablo-9: Serbest radikallerden etkilenen hücre bölümleri ve geliştirdikleri reaksiyonlar (75)

Lipitler	Plazma membranı ve organellerde bulunan doymamış yağ asitlerinin peroksidasyonu
Proteinler	Oksidasyon reaksiyonları ile yapısında sülfidril içeren enzimlerin inaktivasyonu
Karbonhidratlar	Polisakkarid depolimerizasyonu
Nükleik asitler	Protein, nükleotid ve yağ asitleri sentezinin inhibisyonu ve Mutasyon

Plazma membranındaki doymamış yağ asitleri, fosfolipidler, glikolipidler, gliserid ve steroller, okside olabilen aminoasit içeren transmembran proteinleri, glukoz, mannitol ve deoksi-şekerler serbest radikal hasarına çok duyarlıdır. Reaksiyonlar içinde en önemlisi hidroksil radikalının (OH) membran lipidleriyle reaksiyona girerek lipid peroksidasyonunu başlatmasıdır. Lipid peroksidasyon, poliansatüre lipidlerin oksidatif yıkımıdır 40. Bu yıkım, genişleyen bir zincir reaksiyonu şeklinde ilerler (76).

Santral sinir sistemi yüksek konsantrasyonda poliansatüre yağ asidi içerir. Bu nedenle serbest radikal reaksiyonları sonucu oluşan lipid peroksidasyonuna oldukça duyarlı bir dokudur (77). Lipit peroksidasyonu zincirleme bir reaksiyon olup baslama, ilerleme ve sonlanma olarak irdelenebilecek üç aşamada gerçekleşir (78).

Peroksidasyonun başlangıç basamağı: Bir serbest radikalın çoklu doymamış yağ asidinin metilen grubundan hidrojen atomu koparmasıyla başlar. Bu hidrojen geride eşleşmemiş elektron taşıyan dayanıksız bir bileşik olan bir lipid radikali

bırakır. Bu lipid radikali ise molekül içi çift bağ aktarılması sonucunda dien konjugatlarına dönüşür ve oluşan konjugat oksijen ile birleşmeye eğilimlidir. Sonuçta peroksit radikalini oksijen ile reaksiyona girerek oluşturur.

Peroksidasyonun ilerleme basamağı: Peroksit radikalleri birbirleriyle birleşebilir ya da membran proteinlerine saldırabilir. Zincirleme reaksiyonu başlatan asıl mekanizma peroksit radikalın membrandaki komşu yağ zincirinden bir hidrojen atomu çıkartmak suretiyle lipit hidroperoksidine dönüşmesidir. Bu radikaller reaksiyonun ilerlemesine neden olur.

Peroksidasyonun sonlanma basamağı: İki peroksit radikali ya da bir lipit peroksit radikali ile bir lipit radikali ya da iki lipit radikali bir araya gelirse; eşleşmemiş elektron kalmayacağından zincirsel reaksiyon lipit peroksitlerin kısa zincirli yağ asitlerine dönüşmesiyle sonlanmış olur (79).

2.5.5.2.3.4. Endojen Opioidler

Deneyisel modeller omurilik yaralanması sonrasında belirgin bir endojen opioid peptid lokal salınımı olduğunu göstermiştir (18). İnsan omurilik yaralanmasında en çok etkilenen opioidin dinorfin olduğu ve dinorfin düzeyinin travmanın şiddeti ile direkt ilişkili olduğu bildirilmiştir (80). İntratekal dinorfin uygulanmasıyla paralizi ve hücre hasarı bulguları ortaya çıkar. Opiat reseptörlerini aktive etmeyen bazı dinorfin fragmanlarının nörolojik fonksiyonu bozması, öte taraftan kappa selektif opioid reseptör antagonistlerinin omurilik yaralanmasında nöroprotektif olduklarının bulunması, bu mekanizmanın oldukça karmaşık olduğunu göstermektedir (81). NMDA reseptör blokerlerinin intratekal uygulanan dinorfinin hasar veren etkisini önlemesi opioidlerin eksitoksik aminoasit salınımını artırdığını ve zararlı etkilerini eksitator aminoasitler üzerinden yaptığını göstermektedir (82).

2.5.5.2.3.5. Monoaminler

Omurilik hasarında katekolamin hipotezi 1970' lerde geniş kabul görmüştür. Bu görüşe göre akut omurilik hasarı histamin, norepinefrin ve onun prekürsörü dopamin gibi katekolaminlerin birikmesiyle sonuçlanır. Buna rağmen bu teze karşı

çıkılmış ve çürütülmüştür. Akut omurilik hasarında başka bir monoaminin olan serotoninin önemli bir rol oynadığı kanıtlanmıştır (83).

2.5.5.2.3.6. Prostaglandinler (PG)

PGE2 ve PGF2 konkuzif omurilik yaralanmalarında artar. Bunlar vazospazmı, trombositlerin agregasyon ve agrevasyonunu sağlar (84).

2.5.5.2.3.7. Sitokinler

Sitokinlerin hücreler arasında sinyal ileten, peptid veya glikoprotein yapısında, molekül ağırlıkları 20-30 kDa arasında değişen, çözünebilir biyolojik mediyatörlerdir. Makrofajlar, monositler, lenfositler, fibroblastlar, endotel hücreler, tümöral hücre klonları gibi çok çeşitli hücre grupları tarafından sentezlenerek, immun ve inflamatuvar olaylara katılan hücrelerin etkinliklerini arttırırlar. Lenfositler tarafından sentezlenen sitokinlere lenfokinler, monosit ve makrofajlardan sentezlenenlere ise monokinler denilmektedir. Lökositler arasında etkileşim yapan interlökinler, TNF- α ve hematopoetik büyüme faktörleri sitokin adı altında toplanmışlardır. Sitokinlerin çoğu multifonksiyoneldir. Bir kısmı birbiri ile benzer aktivite gösterirler ancak genetik olarak farklı moleküllerdir. Etki şekilleri son derece komplekstir. Herhangi bir stimülasyonu takiben izole sitokin aktivasyonu değil, bir sitokin kaskadının aktivasyonu mevcuttur. Organizmada endokrin (sistemik), parakrin (salındıkları hücre çevresindeki hücrelere), otokrin (salındıkları hücre üzerine) etki gösterirler. Antijene spesifik olmamakla birlikte salgılanmaları ve hedef hücreleri etkilemeleri için antijenik stimülasyon gerekir. Etkileri çeşitli inhibitör ve antagonist madde ile modüle edilebilir. Bütün sitokinlerin hücreler üzerinde spesifik reseptörleri vardır ve bu reseptörlere yüksek afinite ile bağlanırlar.

IL-6' nın en önemli kaynağı mononükleer fagositik hücrelerdir. Aynı zamanda fibroblastlar, endotel hücreleri, B ve T lenfositler, hepatositler, keratinositler, glial hücreler ve kemik iliği stroma hücreleri tarafından da sentezlenir. İmmun yanıtı, akut faz reaksiyonlarını ve hematopoezi regüle ederek konağın savunma mekanizmasında IL-6 önemli bir rol oynar. TNF- α , IL-1 α , platelet kaynaklı büyüme faktörü, IFN-beta gibi sitokinler, antijenler, mitojenler ve bakteriyel endotoksinler (lipopolisakkarit) farklı hücre tiplerinde IL-6 oluşumunu uyarır.

Virüsler ve fibroblastlar BOS' taki IL-6 yapımını indükler. Glukokortikoidler ise IL-6 gen ekspresyonunu negatif yönde etkiler. Hepatositlerden akut faz proteinlerinin sentezi IL-6, IL-1 α ve TNF- α gibi baz sitokinler tarafından düzenlenir. Her üç sitokin aktive monositlerden salınabilir ve biri diğerini etkileyebilir. Kortikosteroidlerde IL-1 α ve TNF- α ' nin salınımını inhibe eder. Bu özellik TNF- α ve IL-6' da da mevcuttur.

Diğer bir sitokin olan IL-8 ise, lökositler ve fibroblastlar için kemotaktik aktivitesi olan yeni bir sitokindir. Bu kemotaktik sitokinler kemokinler olarak adlandırılmıştır. Kemokinler çeşitli hücreler tarafından üretilirler. Bu hücreler aktive monosit-makrofaj ve endotel hücreleridirler ve çeşitli hücre tipi kombinasyonları için kemotaktiktirler. Miktar olarak oldukça fazla üretilirler (85).

IL-8' in kaynağı monositler, makrofajlar, fibroblastlar, keratinositler ve endotel hücreleridir. Kemokinler hedef hücrelerin dominant olarak büyümelerinden ziyade fonksiyonlarını etkiler. Doku yaralanması ve inflamasyonu olan yerlere spesifik tipte hücrelerin göçünde önemli rol oynar. IL-8' in hedef hücreleri ise nötrofiller ile T hücreleridir.

Nötrofillerin mobilizasyonunu, aktivasyonunu ve degranulasyonunu sağlar, angiogenezde rolü vardır. Akut faz reaksiyonu ve inflamatuvar yanıt üzerindeki etkileri diğer kemotaktiklerle karşılaştırıldığında IL-8 daha geç ortaya çıkar. Kemokinler akut inflamatuvar reaksiyonlarda major rol oynayıcı olarak pyojenik olmamaları ve akut faz reaktanlarını indüklememelerine rağmen görülürler (85).

2.5.5.2.4. Elektrolit Mekanizmaları

2.5.5.2.4.1. Potasyum kanalları

Potasyum kanalları myelin tarafından sarılmış olan paranodal ya da internodal bölgelerde yerleşmişlerdir. Potasyum kanalları myelin hasarı oluştuğunda hızla aktive olurlar. Membran potansiyeli, potasyum denge potansiyeline yaklaşır ve aksonal ileti bloğu oluşur.

DeneySEL ve insan omurilik yaralanmaları sonrasında Potasyum kanal blokerlerinin aksonal iletiyi arttırdığı gösterilmiştir (86).

2.5.5.2.4.2. Sodyum kanalları

Omurilik yaralanması sonrasında iskemi hipoksiye / anoksiye sebep olur. Bu da nörondaki membran depolarizasyonuna ve ATP kaybına neden olarak sodyum kanallarının fonksiyonunu bozar. Sodyum hücre içine girerek konsantrasyonu artar. Membran depolarizasyonu ile birlikte Sodyum – Kalsiyum değişimi başlar. İntrasellüler sodyum konsantrasyonundaki bu artış, membran depolarizasyonu ile birlikte olunca, Sodyum-Potasyum değiştiricinin ters çalışması ile hücre içine zararlı miktarda kalsiyum girişine neden olur. Voltaj bağımlı kanalların bloke edilmesi ile koruyucu etkinlik oluşur (86).

2.5.5.2.4.3. Kalsiyum kanalları

Kalsiyumun hücre içi artışı iskemi ve travmada daha fazla olmak üzere, tüm nöral yaralanmalarda etkilidir. Hücre içi kalsiyum girişi merkezi sinir sisteminde “toksik hücre ölümünün son ortak yolu” olarak adlandırılır (87). Kalsiyum iyon konsantrasyonu ekstrasellüler aralıkta hücre içine göre 1000 kat daha fazladır. Omurilik yaralanmasında, gradient farkı ile hücre içine kalsiyum girer. Kalsiyumun travma sonrası hücre içine girişi 3 yolla olur:

1. Hasar görmüş olan hücre membranından
2. Voltaja duyarlı kalsiyum kanallarından
3. Glutamat ile aktive olan kalsiyum kanallarından.

Hücre içinde fosfolipazları, proteazları ve fosfatazları aktifleştirerek hücre hasarının ilerlemesine sebep olur. Hücre içine giren kalsiyum, proteinkinaz C enzimini aktive ederek nöroflaman ve mikrotübül parçalanmasına neden olur. Fosfolipaz C enzimini aktive ederek hücre membranını oluşturan yağ asitlerini yıkar. Ayrıca yaralı mikrosirkülasyonda düz kas kasılmasına sebep olarak vazospazma ve iskemiye neden olmaktadır (88).

Araşidonik asit metabolizmasını başlatmakta ve serbest radikal üretimine de katkıda bulunmaktadır. Serbest radikallerin etkisiyle de araşidonik asit

metabolizması, hücre yıkımını ve iskemiye arttıran prostanooid üretimini arttırmaktadır (89).

2.5.5.2.5. Enflamatuar Cevap

İnflamasyon, canlı dokunun her türlü zedelenmeye karşı gösterdiği bir reaksiyondur. Amaç zedeleyici etkeni çevreleyerek yok etme ve zararlı süreçleri sınırlandırmasını sağlayıp doku onarımını sağlamaktır (61). İnflamasyonun ortaya çıkmasındaki en büyük etken yaralanma bölgesindeki vasküler yanıtıdır. Yaralanmadan hemen sonra kısa süren bir vazokonstriksiyon ve ardından arterioller vazodilatasyon oluşur. Bu da kapiller yatağa daha fazla kan gelerek konjesyona ve takiben vasküler permeabilitede artışa sebep olur. Lezyon bölgesine inflamatuvar hücre infiltrasyonu, polimorfonükleer granulositlerin (PMNL) lezyon bölgesini birkaç saat içinde infiltre etmesiyle başlar ve travmanın ilk gününde en yüksek seviyeye ulaşır (90).

Omurilik yaralanmasından sonra, inflamatuvar cevabın oluştuğu ve ikincil hasarlanma üzerine etkisi olduğu düşünülmektedir. İnflamasyon cevabı saatler içinde başlar ve 72 saat içinde de maksimum düzeye ulaşır. İnflamasyon cevabı; endotel yaralanması, inflamasyon mediatörlerinin salınımı, endovasküler geçirgenliğin artışı, yaralanma bölgesinde ödem oluşması, periferik inflamatuvar hücrelerin yaralanma bölgesine göç etmesi ve mikrogliaların aktivasyonu olarak gözlenir.

Lezyon bölgesine inflamatuvar hücre infiltrasyonu iki dalga halindedir. Birinci dalgada polimorfonükleer granulosit infiltrasyonu varken, ikinci dalga monosit ve makrofajlar yer alır. Ratlarda, omurilik yaralanmasında 4-6 saat içinde polimorfonükleer lokositler (PMNL), lezyon çevresinde artmaya başladığı ve 24 saat içinde maksimum düzeye ulaşır ve üçüncü günde kaybolurlar. Makrofaj ve monositlerin, omuriliğin yaralanma bölgesinde lezyon oluşumundan 2 gün sonra artmaya başlar ve 7. günde maksimum seviyeye ulaşır. Kanama miktarı ile PMNL infiltrasyonu arasında yaralanma bölgesinde doğru orantı vardır. Yaralanma bölgesinde kanamanın oluşması, granülositik hücrelerin yaralanma bölgesinde birikmesini sağlayan mediatörlerin infiltrasyon miktarını belirlemede önemini göstermiştir. Bu

mediatörler, bradikinin, prostaglandinler, lökotrienler, trombositler ve serotoninidir. Enflamasyon hücrelerin birikmesiyle proteazlar ve serbest oksijen radikalleri artar. Böylece yaralanma bölgesindeki doku hasarı artar (91). İkinci dalgada yaralanma bölgesine migrasyon gösteren periferel hücreler monosit/makrofaj ve mikroglial gruptur. Burada asıl foksiyon hücre debrisinin fagositozudur (92).

Myeloperoksidaz (MPO), lökositlerden salınan oksidatif bir enzimdir. Omurilikteki enflamatuar hücrelerin aktivitesini gösteren oksidatif bir enzimdir. Bunun aşırı artması omurilikte nöron hücrelerin membranının da öldürücü hasara neden olur (91).

TNF-alfa; travmatik omurilik yaralanması sonrası gelişen iskemi/reperfüzyon, kompleman sistemini aktive eder. Kompleman aktivasyonu ile oluşan, proinflatuar komponentler bir yandan lökositleri aktive ederken, diğer yandan TNF-alfa, İnterlökin-1 (IL-1) ve İnterlökin-6 (IL-6) oluşumunu uyararak inflamatuvar cevabı arttırır. TNF-alfa, konakçı cevabının oluşumuna yol açan ilk ve en güçlü mediyatörlerden biridir. TNF-alfa sentezinin kaynağı, monositler, makrofajlar ve T lenfosit hücreleridir. TNF-Alfa proenflamatuar olarak görev alan sitokin olduğu gibi nöron hücrelerinin apoptoz mekanizmasını uyaran yolların önemli bir yapıtaşdır (93).

Nötrofiller, nötrofil proteazlarını ve serbest oksijen radikallerini serbestleştirirler. Enflamasyonun mediatörleri endotelial lökosit adezyon moleküllerinin ekspresyonunu arttırır. Aktive olmuş nötrofil ve endotel hücresi arasında sıkı yapışma nedeniyle buraya dolaşımdaki antiproteazlar ve antioksidanlar ulaşamaz. Aktive nötrofillerin başlattığı endotel hasarı ilerler (61).

Isı şok protein 70(HSP 70); TNF-Alfa' nın enflamatuar etki mekanizmasını, Inter Kapa B Kinase (IKK)' ı bloke ederek inhibe eder. (91).

İL-1 beta enflamasyonun majör bir mediyatörüdür ve travmatik SKY' nda önemli rol oynayan birçok hücrenin büyüme öncüsüdür. Sıçanlarda SKY sonrasında İL-1 beta mRNA' sı ölçüldüğünde SKY' ndan 1 saat sonra lezyon bölgesinde artış görüldüğü, travmadan en az 72 saat sonra bile belirgin olarak yüksek olduğu saptanmıştır (94).

İL-10 potent bir antiinflamatuvar sitokindir. İnvivo olarak başarılı olarak enflamasyonu azaltmıştır. İnsan ve hayvan inflamatuvar hastalık modellerinde hastalıkları iyileştirmiştir. T hepler hücreleri, monosit, makrofaj, mikroglia ve astrositler tarafından sentezlenir. İL-10 nöroprotektiftir, sistemik enflamasyonu azaltır ve motor fonksiyonu iyileştirir (95). İL-10' un TNF üretimini azalttığı ve SKY sonrasında monositler ve immün hücreler üzerinde inhibitör etki yapar (62).

Tüm bu süreçler sırasında, giderek ilerleyen aksonal zedelenme ve demyelinizasyon oluşmaktadır. Hasarlı bölgede kavitasyonlar meydana gelmekte ve bunlar da birleşerek posttravmatik syringomyeliyi oluşturabilmektedirler (90).

2.5.5.2.6. Doku Ödemi

Şiddetli yaralanmalarda omurilik ödemi 4. Saatte belirginleşir; hafif şiddetteki konkuzif yaralanmalarda ise 2-3. günlerde en şiddetli düzeye ulaşır (96). Ödem SSS' de sadece posttravmatik irreverzibl doku hasarının bir göstergesi olmayabilir, direkt olarak spinal travma sonrası sekonder hasara da neden olabilir (97).

2.5.5.2.7. Apoptozis

Apoptoz terimi, biyomedikal terminolojiye ilk defa 1972' de Kerr tarafından sokulmuştur (98). Apoptoz, hücrelerin parçalanması için endojen hücrel enzimlerin aktif katılımını gerektiren otonom hücre ölüm süreci olarak tanımlanmaktadır. Bu süreç, hücre volüm kaybını, plazma membran şişmesini, sıklıkla subplazmalemmal olmak üzere endoplazmik retikulumun dilatasyonunu, nükleer kromatinin ve sitoplazmik organellerin yoğunlaşmasını içerir. Tüm bu morfolojik değişiklikler ardından, hücrel komponentler apoptotik cisim adı verilen membran ile kaplanmış veziküller haline getirilerek, komşu hücreler tarafından hızla fagosite edilirler (99).

Apoptoz intrasellüler proteolitik bir süreç tarafından regüle edilir. Birincil olarak sistein proteinlerinden oluşan kaspaz ailesinin üyelerinin proteolitik olarak birbirlerini ve birçok intrasellüler anahtar hedef proteinini bölerek aktifleşmesi ile hücre ölümünün gerçekleştirilmesi esasına dayanır. Apoptozun başlatılması için üç

prototip sinyal yolu tanımlanmıştır: Birinci yolda ölüm reseptörleri pro-kaspaz-8' i ve muhtemelen diğer başlatıcı kaspazları aktifler. İkinci yol mitokondri tarafından kontrol edilir ve mitokondride yerleşmiş apopitoz proteaz aktive edici faktör-I (APAF-I) ve kaspaz-9' u içerir. Bir kez sitokrom-c tarafından aktive edildiğinde Apaf-I kofaktor nukleotid trifosfatlarla birlikte (d-ATP veya ATP) pro-kaspaz- 9' a bağlanır ve aktifler. Böylece kaspaz-8 ve kaspaz-9 ölüm reseptörleri ve mitakondri için en önemli kaspazlardır. Yakın zaman önce endoplazmik retikulum apopitoz yolu tanımlanmıştır (100).

Apoptozise bağlı olarak hücrede büzüşme, çekirdeğin küçülmesi ve piknotik bir hal alması, kronatin kondansasyonu ve apoptotik cisimcik oluşumları ortaya çıkar ve hücre sonunda parankimal hücreler veya fagositlerce ortadan kaldırılır. Bu sırada, nekrozun aksine çevre hücreler bu ölümden etkilenmez ve ortaya inflamatuvar bir yanıt çıkmaz. Apoptozisde amaç, ekstraselüler ortama salındıklarında, immünogenetik, otoreaktif ve inflamatuvar istenmeyen etkiler oluşturabilecek sitoplazmik komponentleri zararsızca uzaklaştırmaktır. Bu sayede çevredeki hiçbir hücreye zarar vermeden hücre ortadan kaldırılmış olur (99).

Apoptotik hücre ölümü travmatik SKY' ndan sonra 3 saat - 8 hafta arasında gözlemlenir. Apoptoz inen ve çıkan beyaz cevher traktuslarında wallerian dejenerasyon sahasında olduğu kadar lezyon merkezinin çevresinde de görülür (101).

Ağırlık düşürme metodu ile oluşturulan kontüzyon omurilik yaralanmasında kaspaz-8 ve kaspaz-9 lezyon merkezinde 30 dakika gibi kısa bir sürede aktiflenirler. Omurilik yaralanmasının ileri evrelerinde bu kaspazlar beyaz cevherde de artmaya başlar (100).

Kaspaz 1 (İL-1 beta konverting enzim)' in akut SSS hasarında (iskemi ve travma) olduğu gibi kronik nörodejenerasyon (ALS, Parkinson hastalığı, Huntington hastalığı) modellerinde de kritik bir apoptoz mediyatörü vardır. Kaspas-1 aktivasyonu hayvan modellerinde gösterilmiştir. Kaspaz inhibisyonu doku hasarını azaltmakla beraber nörolojik fonksiyonları da düzeltir. SKY' sı sonrası iskemi ve travmada Kaspaz 3 aktivasyonunun da rol aldığı bilinmektedir. Tüm omurilik hücresel komponentlerinde (nöronlar, astrositler, oligodendrositler ve mikrogliya)

apoptotik hücre ölümü gerçekleşir. Omurilikteki nöronların rejenerasyon yeteneği olmadığından nöronal koruma çok önemlidir (14).

MSS' de apoptozis, hem nöronları hem de glial hücreleri etkiler. Glutamat, Ca²⁺ iyonları, serbest radikaller, fas bağımlı protein faktörleri ve hücreler tarafından salınan sitokinler ve nitroz oksitler apoptozisin oluşumundan sorumludur (102).

Glianın rejenerere olabilme faktörüne rağmen glial ölümü inhibe etmek nöronal korunmayı en azından iki benzer mekanizma ile desteklemektedir. Birincisi glia hasarlı nöronlara aksonal yolların ölmek üzere olan yaralı hücrelerin iyileşmesi için gerekli olduğu gibi nörotrofik ve metabolik destek sağlar. İkincisi apoptoz sırasında ölen hücreler sitokinler, serbest radikaller gibi ek apoptoz mediyatörleri salgılar bunlar da diğer komşu hücrelere fazladan toksik etki gösterir (14).

Omurilik yaralanmasında apoptotik kaskat nöronlarda, oligodendrositlerde, mikrogliya ve kesin olmamakla birlikte astrositlerde aktive olmaktadır. İnflamatuar sekonder hasarı mikrogliadaki apoptoz kötüleştirir (62).

Hücre apoptoz sırasında büzülür ve plazma membranındaki mikrovillusler kaybolur. Nükleus yoğunlaşarak fragmanlara ayrılır. Son aşamada ise hücreler içerdikleri tüm sellüler yapılarla birlikte parçalanırlar. Kromozomal DNA' nın nükleosom büyüklüğündeki ünitelere ayrılması apoptozun biyokimyasal bir işaretidir (103).

Omurilik yaralanması sonrası nöronda oluşan apoptoz iki yoldan oluşur. Birinci yol, fas ligant-fas reseptörleri ile yönetilen ve/veya makrofajlar tarafından İNOS üretiminin artışı ile ekstrinsik (reseptör bağımlı) yoldur. İkinci yol ise direk kaspaz 3 proenzim aktivasyonu ve/veya mitokondrial hasar, sitokrom c salınımı ve kaspaz doku aktivasyonu ile intrinsik (reseptör bağımsız) kaspaz ile yönetilen apoptotik ölüm yoludur.

Tümör nekroz faktör ile uyarılan reseptör bağımlı apoptozdur. Hasarlı alanda TNF hızla birikir. Nöronların, mikrogliya ve oligodendrositlerin fas reseptör aktivasyonu programlı bir takım ardışık kaspas aktivasyonuna sebep olur. Bunlar

kaspas 3 ve kaspas 6' dır. Ekstrinsik yolun alternatif mekanizmasında İNOS' un kaspaz 3 aktivasyonu ile programlı hücre ölümünün oluşmasıdır.

Reseptör bağımsız yol, hücre içi sinyallerle aktive edilir. Bu yüzden intrinsik yol denilir. Bu yolun aktivasyonu SKY sonrası nöronlarda tanımlanmış ve artan intranöronal kalsiyum konsantrasyonunun mitokondrial hasarını sitokrom c salınımını ve alternatif programlı kaspaz aktivasyonunu teşvik ettiği düşünülmüştür. Bu aşamada kaspaz 9 aktivasyonu için sitokrom c ile apoptoz aktive edici faktör birleşir. Kaspaz 6 ve kaspaz 3 aktive edilir (62).

Başlangıç yaralanmasından sonra omurilika uygulanan travma ani fiziksel yaralanmaya neden olur. Günler ve aylarca süren doku yaralanması bu olayı izler. Sonuç olarak, hücre nekroza veya apoptozise giderek son bulur (91).

2.5.5.2.8. Azalmış ATP Üretimi

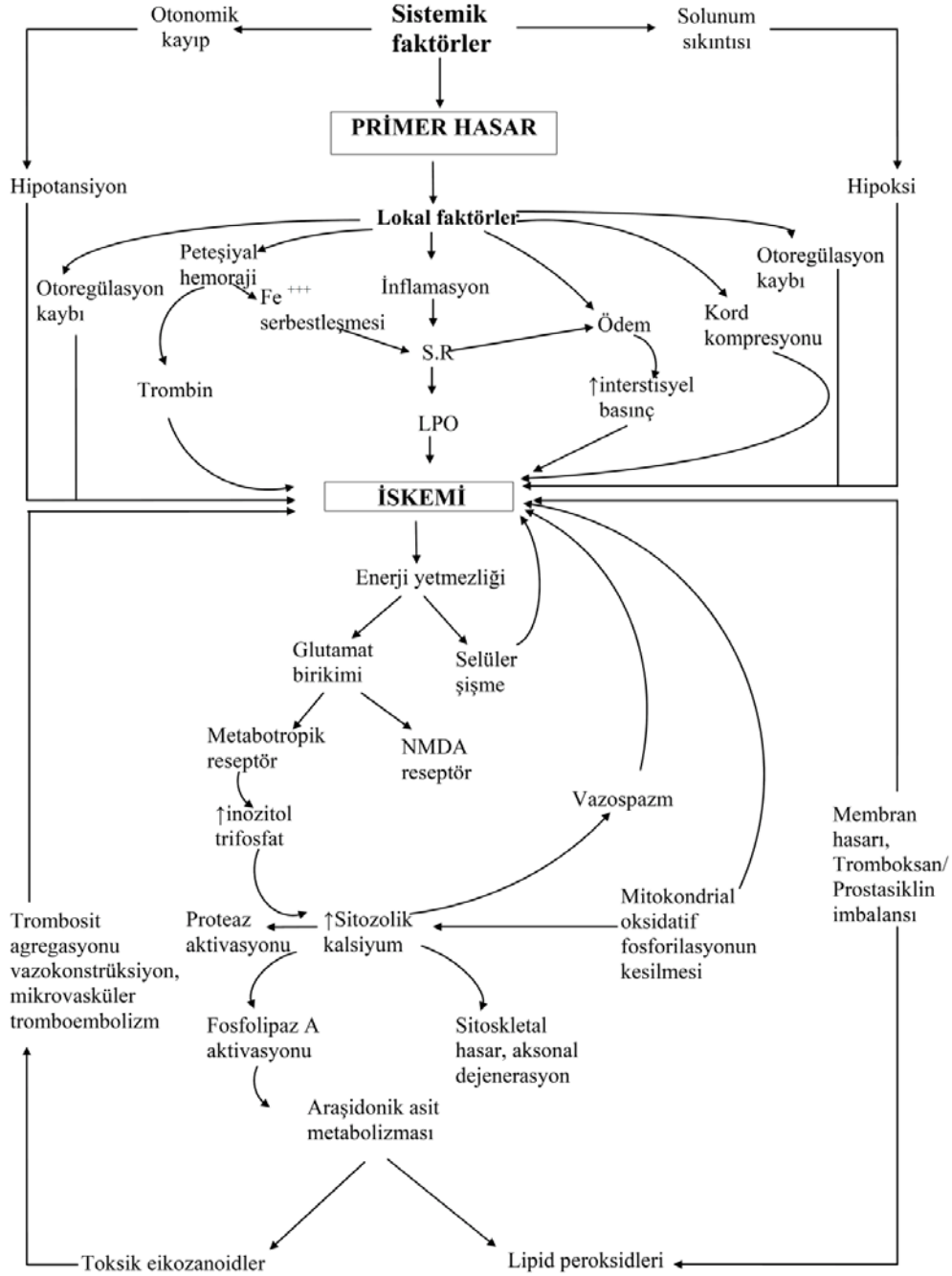
Omurilik yaralanması tedavi edilmez ise posttravmatik iskemi ilk 24 saat içinde artar ve kalıcı hale gelir.

Dokudaki enerji kaynaklarında ATP seviyeleri iskemik durumda azalır. Bu hipokampal nöronal ATP seviyelerinde dramatik postiskemik azalma ile benzerlik gösterir (104).

İleri derecede oksijen eksikliğinde santral sinir sistemi anaerobik metabolizmaya ile pek çok patolojik sürecin tetiklenmesine sebep olur (17).

Oksijen eksikliği sonucunda mitokondrial fonksiyonlar bozulur ve enerji yetersizliğine neden olur. Böylece ATP, ADP' ye hidrolize olur. Serbest radikal kurtarıcılarının hipoksi sonrası sekonder hipoperfüzyonu önlediği düşünülmektedir.

Vücuttaki en önemli enerji bileşeni ATP' dir. Doku hipoksisi ATP katabolizmasına yol açar. Beynin duysal bölgeleri ve omuriliğin dorsal arka boynuz dış tabakaları ATP ile eksite olmaktadır. Kan akımında azalma ve iskemi hızlı bir Mg-ATP kaybına yol açar. ATP-MgCl₂ mikrosirkülasyonu düzenleyerek hücrel fonksiyonları tedavi ederek enerji kaynaklarını yeniden doldurur. Magnezyum ATP' nin negatif yükünü azaltır ve hücre içine girişini kolaylaştırır (104).



Şekil 15: Omurilik yaralanması fizyopatogenezi (18)

2.5.6. Omurilik Yaralanmasında Patolojik Değişiklikler

2.5.6.1. Makroskopik Görünüm

Omurilik yaralanması olan olgularda lezyon etrafındaki vertebral kolonda kırık ya da dislokasyon görülür ve yumuşak doku hemorajiktir. Ekstradural

boşluklarda ve kord etrafındaki subaraknoid boşluklarda genelde kan görülebilir. Omurilik komşuluğunda makroskopik hasar hafif düzeyden ciddi hemorajik distrupsiyona kadar gidebilir. Bu görüntü kırık seviyesinin üst ve alt birkaç segmentine kadar uzanabilir (105).

2.5.6.2. Mikroskopik Görünüm

Travma sonrası apoptotik hücre ölümü devam eder. Yaralanma ve demyelinizasyon, kesi noktasının distalindeki aksonların dejenerasyonu olarak tanımlanan wallerian dejenerasyon ile sonuçlanır. Travmatik omurilik yaralanması nöron ve aksonların kaybı nedeni ile kalıcı nörolojik defisiti bırakır. Aksonal kayıp yaralanma sonrası 48 saatte oldukça belirgindir. Oksidatif stres SKY patofizyolojisinde önemli rol oynar. İskemi reperfüzyon hasarı, serbest radikallerin jenerasyonu fagositoz sırasında aktive mikroglia tarafından gerçekleştirilir.

Kavitasyon yaralanma merkezine rostral ve kaudal yerleşimlidir. 4. saatte lezyonda nöronal ve glial hücre kaybı görünür. Günler yıllar içerisinde apoptotik ölüm devam eder nedbeleşme ve demyelinizasyon wallerian dejenerasyona yol açar. Sunçta bu değişiklikler iletim defisitine yol açar. Kronik durumda sıvı dolu kistler oluşur. SKY' nda yapılan çalışmalar retrograd nöronal hücre ölümünü ve sağlam nöronların kalan birkaç aksonunu rejenere etmedeki başarısızlığını desteklemektedir (106).

Omurilik yaralanması sonrası gelişen patolojik süreç akut, subakut ve geç faz olarak 3 kısımda incelenir (107).

2.5.6.2.1. Akut Faz

Akut yaralanmanın en erken makroskopik bulguları, zedelenmenin şiddetine bağlı olarak omurilikte yumuşama, yuvarlaklaşma ve pembe-kırmızı renk değişikliği oluşmasıdır (86). Histolojik görüntü ödem, belirgin aksonal şişmeyle birlikte uzun traktların bozulması, kanama ve enfarkt fokuslarının kombinasyonu şeklindedir. Kan akımı azalır, iskemik nekroz oluşur (106). Travmadan sonra 15 dakika içinde gri cevherde peteşiyal kanamalar, beyaz cevherde ise ödem olur. İkinci saatte gri cevher kanamaları artar, 8. saatten sonra beyaz cevhere yayılır. Ön boynuz hücrelerinde arka boynuz hücrelerine göre daha erken nekroz görülür. 8-24 saatler arasında

hemodinamik bozukluk ve nekroz ışık mikroskobu ile incelenebilir düzeyde olur (108).

Lezyon kenarlarındaki sağlam hücreler morfolojik bütünlüklerini kaybeder ve belirgin hücresel profil artık izlenemez. Küçük kistler ve interaksonal boşluklar hacim ve sayıca artmıştır. Aksonal dejenerasyon zonu rostrokaudal genişleme gösterir. Nötrofiller kan damarlarından göç etmeye başlamıştır, primer lezyonda ve komşu sağlam dokuda belirgindir. Ancak halen makrofajlar görülmez (109).

Nöron hücresi öldüğünde (1-4) saat içinde hücre ve stoplazması üçgen şeklinde büzülür. Çekirdekte kromatin yapısının kabalaşıp parçalanarak dağılması, stoplazmada nissl cisimciklerinin kaybı ve koyu eozinofilik boyanma şeklindeki "Kırmızı nöron" olarak adlandırılan değişikliğe uğrar. Ölen nöronlar makrofajlar ve mikroglialar tarafından fagosite edilirler ve bu olay travmadan (10-12) saat sonra ışık mikroskopunda saptanabilir (86).

2.5.6.2.2. Subakut Akut Faz

Omurilik yaralanmasından sonra 8. günde akut dönemdeki değişiklikler azalmaya başlamıştır. Ödem azalmış, küçük kanamalar rezorbe olmuştur. Büyük kanamalar organizasyon ile giderilir ve rekanalizasyon izlenir. Santral hemorajik nekroz oluşmuşsa, onarım boru şeklinde kistik boşluk olarak gerçekleşir. Aksonal bağlantısı kesilmiş nöronda "santral kromatolizis" yani sitoplazmanın belirgin homojenizasyona uğradığı ve şiştiği, çekirdeğin ise kenara itildiği değişiklikler görülür (110).

Primer lezyon uzamış progresif nekroz ve kavitasyonla karakterizedir. Yoğun makrofaj akümülyasyonu yoğun kan damarı ve glial skar dokusu kaviteleri çevreler. Diğer yandan dorsal lezyon ise yara iyileşmesine gider, lezyon boyutu kararlı olarak küçülür, kavitasyon azalır (109).

2.5.6.2.3. Kronik Faz

Travma bölgesinde omurilik üzerinde dura mater ve araknoid membran kalınlaşmıştır. Meningial zar, adheziv araknoidit olarak isimlendirilen bu durum korda veya duraya yapışır. Medulla spinalis makroskopik olarak büzülerek

küçülmüştür, gri ve sert kıvamlıdır. Mikroskopik olarak fibrozis ve meningeal hücre proliferasyonu görülür (86).

Omurilik yaralanmasından 8 hafta sonra, yaralanmanın olduğu omurilik bölgesinde santral kanal ile birleşmiş ve içlerinde beyin omurilik sıvısı bulunan kistik oluşumlar gelişir.

Guizar ve arkadaşları omurilik yaralanması sonrasında kist oluşumunda 3 dönemin olduğunu bildirmişlerdir.

1- Nekroz dönemi; yaralanmadan sonraki ilk gün başlar, 14 güne kadar devam eder.

2- Tamir dönemi; omurilik yaralanmasından sonraki 2. – 8. haftalar arası zamanı kapsar.

3- Stabilizasyon dönemi; omurilik yaralanmasından sonraki 8. hafta ile 1. yıl arasındaki süredir. Kistik oluşumların nedeni makrofajların yaralanmadan sonra oluşan nekrotik dokuları adsorbe etmesidir (86).

Geç faz döneminin ikinci önemli kompeneti myelin kaybıdır. Myelin kaybı oranı yaralanmanın şiddetine göre değişmektedir. İlk 24 saat içinde myelin kaybı başlar, 2.haftanın sonuna da maksimum seviyeye ulaşır. 3.haftadan sonra myelinizasyon oluşmaya başlar. Bu fonksiyondan oligodentrositler sorumlu tutulmuş olmasına rağmen DREZ (Dorsal rot enter zone) bölgesinden göç eden schwann hücrelerinin de rol alabileceği belirtilmiştir (86).

2.5.7. İnsan Omurilik Yaralanması: Deneysel Modeller İle Benzerlikleri ve

Farklılıkları

Kemiricilerde ve insanlarda omurilik yaralanmasındaki morfolojik değişiklikler benzerdir. İnsanlarda inflamatuvar komponent daha az etkilidir. Ratlarda spinal kontüzyonda sitokinlerin hızlı artışı insanlarla benzerdir (111). Astroglial yanıt insanlarda belirgin şekilde ratlara göre azalmış ve gecikmiş olup ılımlı bir astroglial skar gelişir (112). Kontüzyon modeli, insanlardaki hasara en yakın omurilik hasarıdır (113).

2.5.8. Omurilik Yaralanmasında Tedavi Yöntemleri

2.5.8.1. Omurilik Yaralanmasında Cerrahi Tedavi

Omurilikte bütün hasar ilk travma anında oluşmamış olabilir, kısmen de kompresyon süresine bağlıdır. Nörolojik iyileşmenin düzeyi, omuriliğin elektrofizyolojik sinyalleri iletme yeteneği ile nörohistolojik karakteristikler ve kompresyon süresi arasında yakın ilişki vardır (114).

SKY' da bir kısım iyileşme şişme, hemoraji, ekstradural hematoma, kemik ve disk fragmanlar gibi yer kaplayan lezyonların çıkarılmasını içeren genel resüsitatif ve spesifik terapötik yaklaşımlardır. Hemoraji, ekstradural hematoma, kemik ve disk fragmanlar gibi yer kaplayan lezyonların çıkarılmasını içeren dekompresif yaklaşımlar bu zaman diliminde fayda sağlayabilir (115).

Optimal cerrahi zamanlama konusunda kesinlik kazanmamış görüşler vardır. Günümüzde halen SKY tedavisinde cerrahinin zamanlamasını ve değerini doyurucu olarak verebilmiş örnek bir çalışma yoktur. Bir çok çalışma cerrahi zamanlama konusunda NASCIS II (second national acut spinal cord injury study)' den alınan bilgiyi kullanmıştır. Sonuca göre erken cerrahi veya geç cerrahi, artmış nörolojik iyileşme, motor fonksiyonlarda gelişme ile ilişkili olabilir ancak sonuçlar eşittir. Cerrahi genellikle iki potansiyel majör avantaj sunar; birincisi daha fazla nörolojik iyileşme sağlamak, omurilik ve sinir köklerini dekomprese ederek erken rehabilitasyona başlayabilmektir. İkincisi ise erken nörolojik kötüleşmeyi önlemek ve kolonun stabil fiksasyonu ile deforme etmeyi engellemektir (116).

Birçok cerrah kısmen hasarlanmış nöral dokuların maksimum restorasyonu ve vertebral kolonun erken mobilizasyonu ve rehabilitasyonu yönünden erken cerrahiyi savunmaktadırlar. Acil dekompresyon cerrahi yapılmaz ise kötüleşecek olan hastanın nörolojik durumunu iyileştirebilir. Vertebral kolonun kemik yapısının ve disk anormalliklerinin stabilizasyonu ve hatta solid füzyon teknikleri ile anatomik pozisyonda düzeltilmesi sekonder yaralanmanın alevlenmesini engelleyebilir (116). Sonuç olarak tedavinin primer amacı omurilik, kauda equina ve spinal kanal arasındaki ilişkiyi ve anatomik bütünlüğü korumak olmalıdır (117).

2.5.8.2. Omurilik Yaralanmasında Medikal Tedavi

Acil durumlarda olduğu gibi ilk önce hastanın kardiyopulmoner stabilizasyonu kritik öneme sahiptir. Ardından temel primer ve sekonder yaşamsal resüsitasyon yöntemleri uygulanır. Omurilik yaralanması nörojenik şokla sonuçlanır. Gelişen şokun ciddiyeti yaralanmanın anatomik seviyesi ve büyüklüğü ile ilişkilidir. Spinal şokta nabız, kan basıncı ve katekolaminler artar. Uzamış bradikardi ve hipotansiyon gelişir. Tedavide iskemik yaralanmayı artırıcı sistemik hipotansiyon ve hipoperfüzyonun önlenmesine odaklanılır. Etkatif tedavi vazopressör desteğinde (efedrin, fenilefrin gibi) sıvı verilmesidir. Kısaca nörojenik şok volüm ve pressör desteği ile tedavi edilir ve omurilik dokusuna ek iskemik yaralanma önlenmeye çalışılır (118).

2.5.8.2.1. Metilprednisolon

Metilprednisolonun omurilik yaralanmasında radikal kurtarıcı, anti lipid peroksidasyonu ve nöroprotektif etkilerinden dolayı yararlı olduğu gösterilmiştir (119). Metilprednisolon, glukokortikoid potansi kortizondan daha büyük ama deksametazondan daha düşük olan sentetik steroidlerin grubu bir ilaçtır. 1960' lardan beri beyin ödemi ve omurilik yaralanmasında kullanılmaktadır (120). Diğer glukokortikoidler gibi antiinflamatuvar etkiye sahiptir. Akut inflamasyon, nötrofil infiltrasyonu, trombosit parçalanması, endotel hücre fonksiyon değişiklikleri, vasküler permeabilite artışının pik yapması ve ödem formasyonunu içeren kompleks hormonal ve selüler cevaptır. Yaralanmadan sonra 8 saat içinde başlayıp 24 saat süren tedavide verilen yüksek doz MPSS uygulamasının (total doz 154,2 mg/kg/24 st), nörolojik fonksiyonu iyileştirdiğini göstermiştir. Yüksek dozda intravenöz MPSS sağaltımının klinik faydalarını NASCIS II ortaya koymuştur. Birçok yazara göre akut omurilik hasarından sonraki ilk sekiz saat içinde uygulanan yüksek doz glukokortikosteroid faydalıdır. Glukokortikosteroidlerin ilk mantıklı kullanımı glukokortikosteroidlerin peritümoral serebral ödemi azalttıkları gibi post-travmatik omurilik ödemi de azaltması gerektiği hipotezine dayanmaktadır. İlk deneysel çalışmalar köpeklerde omurilik hasarının sağaltımında plasebo, hipotermi ve glukokortikosteroidlerin karşılaştırılması olmuştur. Bu çalışmada hipotermi ve

steroid sağaltımı hasardan hemen sonra uygulandığında antienflamatuar yanıtta değişiklik ve nörolojik düzelmede gelişme olmuştur (121).

Omurilik yaralanmalarının sağaltımında MPSS sekonder yaralanmaları önemli derecede önlemiş, diğer ilaçlara oranla daha etkili olmuş ve rutin uygulamalarda en fazla kullanım alanı bulmuştur. Ayrıca omurilik iskemisinin önlenmesi, ekstrasellüler kalsiyumun ayarlanması, enerji metabolizmasının düzenlenmesi, doku LP' nun engellenmesi, sinir impuls iletiminin sağlanması ve hasarlı omurilikten kolesterol kaybı, serbest yağ asitlerinin ve eicosanoid salınımının engellenmesinde önemli rolü vardır (122). Hall ve ark. kedilere küt omurilik hasarından sonra verilen 30 mg/kg İV. MPSS' ın post-travmatik lipid peroksidasyonunu azalttığı gibi enerji metabolizmasını desteklediğini, postravmatik iskemi ve nörofilaman yıkımını engellediğini vurgulamışlardır (121). Akut omurilik hasarı olan hastalarda 30 mg/kg bolus MPSS' ı takiben 5.4 mg/kg/saat 23 saat süreyle devam edildiğinde, ilk 8 saatte medikasyona başlananlarda nörolojik iyileşme sağlamıştır (123).

Glukokortikoidlerin inflamasyonu baskılamalarının kemotaksisi, fagositozu, inflamatuvar mediatör sentezi ve lizozomal enzim salınımını da içeren lökosit fonksiyon inhibisyonu yoluyla olur. Antiinflamatuvar etkiler, en azından kısmen lipokortin, vazokortin ve anjiotensin konverting enzimler gibi antiinflamatuvar polipeptitlerin sentezi üzerine uyarıcı etkisi vardır. Ayrıca membran fosfolipidlerinden araşidonik asit salınımını ve sonrasında eikosanoidler ve serbest radikallerin oluşumunu katalizleyen fosfolipaz A2 inhibisyonu yapar. Hasar bölgesinde kan akımını arttırır (61). Demopoulos ve arkadaşları, steroidlerin membranları stabilize etmede travma ile indüklenen serbest radikal reaksiyonlarını inhibe ederek önemli bir rol oynayabileceğini öne sürmüşlerdir (124). Tüm bu sonuçlar ışığında, MPSS' nin omurilik hasarındaki koruyucu etkisinin en muhtemel açıklaması, MPSS' nin hasar bölgesinde lipid peroksidasyonu ve hidrolizi inhibe ederek membran bozukluğunu baskılamasıdır (125). MPSS ve diğer glukokortikoidlerin, nötrofil bağımlı hücre apoptozu üzerinde inhibitör etkileri olduğu gösterilmiştir. Kato ve arkadaşları bu etkinin doz bağımlı olarak hem spontan hem de tümör nekroz faktörü nötrofil bağımlı hücre apoptozda etkili olduğunu

göstermişlerdir. Ayrıca devamlı prednisolon uygulamasının, sağlıklı popülasyonda hücrel apoptozu azalttığı gösterilirken, inflamatuvar reaksiyonlara bağlı olaylarda apoptozu normal seviyelere kadar indirmiştir. Prednisolonun bu etkisinin, sitokin oluşumunu azaltmasına ve reseptör düzeyindeki etkilerine bağlı olduğu öngörülmektedir. Sitokinler ve benzeri kemotaktik maddelerin azalması, PMNL göçünü engeller. Reseptör değişiklikleri ise nötrofillerin endotel yüzeyine yapışabilirliklerini ve doku içine infiltrasyonlarını engellemektedir (126).

MPSS tedavi süresini belirlemek için NASCIS-III yapılmıştır. Bu çalışmada yaralanmadan sonraki ilk 3 saatte MPSS başlanan hastalarda, tedavinin 24 saatten fazla sürmesinin nörolojik değişiklik yapmadığı saptanmıştır. Yaralanmadan sonraki 3–8 saat içinde başlanan MPSS tedavisinin 48 saate uzatılmasının ise nörolojik iyileşmeyi artırdığı gösterilmiştir (127). Yüksek doz MPSS' nin nörolojik iyileşmeyi artırdığı bildirilmesine rağmen, uzun süreli kullanımlarında makrofajların antijen sunumunu ve immün hücre aktivitesini azaltarak nöronal iyileşmeyi zayıflatabildiği de bildirilmiştir (128).

2.5.8.2.2. Kalsiyum Kanal Blokörleri

Kalsiyum, ikincil hasarda voltaj bağımlı kanallardan girerek hücre içinde aşırı miktarda artmakta ve nöral yaralanmalarda rol oynamaktadır. Kalsiyum kanal blokerlerinin nöroprotektif etkilerini mikrosirkülasyon üzerindeki anti-vazospazmik etkileriyle gösterdikleri düşünülmektedir (54).

Periferik vazodilatasyonu engellemek için selektif olarak SSS damarlarına etki ederler. Sistemik hipotansiyona ve buna bağlı iskemik defisite engel olurlar (129). Kalsiyum kanal blokerleri ile kan basıncının düşmesine engel olan ajanların birlikte kullanılmasıyla yapılan çalışmalarda bir miktar koruma gösterilmiştir (130).

Nimodipin-dekstran birlikte verildiğinde omurilik yaralanması olan sıçanlarda omurilik kan akımı, kalp debisi, kan basıncı yükselmiş, MUP ve SUP iletileri düzelmiştir. Nimodipinin omurilik yaralanmasından sonra, en geç bir saat içinde verilmesi gereklidir. Bu süreden sonra olumlu etkilerini görmek mümkün değildir (66).

2.5.8.2.3. Sodyum Kanal Blokerleri

Potent güçlü bir voltaja bağlı Na kanal blokeri olan Tetrodotoksin' in fokal mikroenjeksiyonu omurilik yaralanmasından sonra nörolojik defisitleri ve doku kaybını azaltır. Tetrodotoksin tedavisi büyük çaplı aksonların kaybını belirgin azaltmıştır. Eksternal sodyum konsantrasyonunu azaltmak sitoskeletal ve organel hasarını dramatik olarak azaltır. Düz endoplazmik retikulum ve mitokondrinin her biri internal kalsiyum regülasyonu için önemlidir ve sodyuma bağlı hasara hassastır. Yaralanma sonrası intraselüler sodyum yükselmesini önlemek bu yapılardaki yıkımı azaltabilir. Mitokondri tarafından sodyum alımı internal konsantrasyonları yükseltebilir ve içeri su girer. Bu şişmeye ve mitokondriyal lizise neden olur. Mitokondriyal kayıp sodyum - potasyum ATP az ve kalsiyum ATPaz' ın çalışması için gerekli olan ATP' yi azaltır. Bu sitozole mitokondriyal kalsiyum salımına neden olur. ATP kaybı aksonal yaralanmayı arttırabilir. Tetrodotoksin sodyuma bağlı mitokondri ve düz endoplazmik retikulum gibi önemli organellerin yıkımını azaltabilir. Böylece mitokondri gibi hücresel fonksiyonları yürüten yaşamsal bir metabolik enerji kaynağı korunmuş olur. Tetrodotoksin tedavisi aksonal patolojinin azaltılmasını sağlar (131).

Sodyum kanallarının farmakolojik blokajı sekonder patofizyolojiyi etkileyerek fonksiyonel defisitleri akut olarak azaltabilir (132).

2.5.8.2.4. Potasyum Kanal Blokerleri

Demyelinizasyon uzun dönemde omurilik yaralanması sonrası motor ve duysal bozukluklara sebep olan bir faktördür. Myelin kaybı hasarlı myelinize aksonların internodal bölgelerinde potasyum kanallarının açılmasına neden olur. Böylece nöron içine potasyum geçişi olur, akson içinde potasyum fazlalığı aksiyon potansiyelinin blokajına yol açar (133).

Demyelinize aksonlara potasyum girişini önlemek için tasarlanan bir potasyum kanal blokeri olan 4 aminopiridin ile farmakoterapi sonrası inkomplet SKY' da fiziksel tıp yöntemleri ve rehabilitasyonda kronik fazda fonksiyonel iyileşme gösterilmiştir (115).

2.5.8.2.5. Antioksidanlar ve Serbest Radikal Tutucular

Glutasyon, α -tokoferol (vitamin E), askorbik asit gibi antioksidanlar merkez sinir sisteminde çok miktarda bulunmaktadır. Bu antioksidanların serbest radikalleri tutucu özelliği ile nöroprotektif etkili olduğu ileri sürülmüştür. Son yapılan çalışmalarda, serbest radikal tutucu olan melatoninin nöroprotektif etkisi olduğu gösterilmiştir (134). Askorbik asit, hipotermi ya da ikisinin kombinasyonu süperoksit ve lipid peroksidasyonunu belirgin suprese eder. Kombinasyon tedavisinin ayrı ayrı tedavi ile karşılaştırıldığında daha efektif olduğu saptanmıştır. Askorbik asit serbest radikal türevlerini sitozolde kurtarır ve alfatokoferoksil radikalini hücrel membranlar için alfa-tokoferole indirger. Hipotermi oksijen metabolizma hızını eksitotoksositeyi azaltır. Farklı mekanizmalarla olsa da askorbik asit ve hipotermi sinerjik etki ile ROS üretimini ve ilişkili hasarı azaltır (135).

E vitamini serbest radikalleri indirger, hücre zarına girerek poliansatüre yağ asidlerinin oksidasyonunu engeller. Selenyum hidrojen peroksidi indirgeyen glutasyon peroksidazın kofaktörüdür. Hücre içindeki hidrojen peroksidi ve diğer bazı lipid peroksitleri temizler (33).

2.5.8.2.6. Opioid Reseptör Antagonistleri

Deneyisel omurilik yaralanmasından sonra endojen opioid peptidlerde lokal artış olmaktadır. Bu peptidler opioid reseptörleri aracılığı ile sekonder hasarda önemli rol oynar (87). Dinorfin kappa reseptörleri üzerinden etkilidir. Mikrosirkülatuar kan akımını azaltır, sekonder yaralanmayı arttır. Naloksan ve tiotropin releasing hormon gibi endojen antagonistler bazı havyan modellerinde omurilik kan akımını artırıp nörolojik defisitleri azaltmışlardır (18).

Yapılan çalışmalarda naloksanın etkisi opioid benzeri maddelerin etkisini antagonize etmesine, sodyum ve potasyum/magnezyum ATPaz' in inaktivasyonunu azaltmasına, lizozomal membranı stabilize etmesine, cAMP' yi etkilemesine, proteolizisi inhibe etmesine, kalsiyum akımını değiştirmesine, antioksidan aktivitesine, lipid peroksidasyonunu inhibe etmesine, travma sonrası omurilik kan akımını düzeltmesine bağlanmıştır (80).

2.5.8.2.7. NMDA ve AMPA-Kainat Reseptör Antagonistleri

Omurilik yaralanmalarının erken fazında (30-60 dakika) kompetitif NMDA antagonisti 3-(2-karboksipiperazin-4-yl) propil-1-fosforik asit' in lipid peroksidasyonuna karşı olan etkileri ortaya çıkarılmıştır (136).

MK 801 (Dizocilpine) selektif, nonkompetitif NMDA blokleri, omurilik hasarı sonrası eksitotoksik hasarı engellemesi nedeniyle önem kazanmıştır. NMDA reseptör blokleri olan Dexanabinol (HU 211)' ün faz 1 klinik çalışmalarda iyi tolere edilmiş, omurilik hasarlı hastalar üzerinde faz 2 çalışmaları yapılmaktadır (137). Dekstrometorfan da deneysel omurilik yaralanmalarında benzer etkileri göstermiştir. NMDA reseptör antagonisti GK11' in faz III çalışmaları hala devam etmektedir (18).

AMPA ve Kainat reseptör etkileri de çalışılmıştır. Örneğin 2,3 dihidroksi-6-nitro-7-sulfamoyl-benzo-quinoline (NBQX), nonNMDA iyonotropik EAA reseptörlerinin yüksek selektif bir antagonistidir. SKY sonrası lokal veya sistemik olarak 15. Dakikada verildiğinde histopatolojik ve fonksiyonel defisitleri düzelttiği gösterilmiştir (18).

2.5.8.2.8. Gangliozidler

Gangliozidler sialik asit içeren bir glikosfingolipid grubudur ve SSS dokularında hücre dışı membranında özellikle sinaptik alanda yüksek konsantrasyonda mevcuttur. Tam fonksiyonları çok iyi bilinmemekle birlikte deneysel kanıtlara göre nörit büyümesini ve sinaptik transmisyonu artırdığı, nöronal rejenerasyonu indüklediği, nöral gelişme ve plastisiteye öncülük ettiği gösterilmiştir (18).

Yapılan çalışmalarda nöroprotektif ve nöronal fonksiyon restorasyonunda potansiyel etkileri bulunmuştur. İn vitro çalışmalarda GM-1 gangliozidin, eksitator aminoasitlere bağlı nörotoksisiteye karşı nöronu koruyucu etkisi olduğu görülmüştür (61).

GM-1 ile metilprednisolonun kombine kullanımlarında, GM-1' in metilprednisolonun nöroprotektif etkisini bloke ettiği bildirilmiştir (138).

2.5.8.2.9. Aminosteroidler

Yüksek doz metilprednisolon ile lipid peroksidasyonu inhibisyonu glukokortikoid reseptör bağımlı görülmemektedir. Aminosteroidler, Glukokortikoid reseptör aktivasyonu olmaksızın lipid peroksidasyonu inhibe eder. Böylece omurilik yaralanmasının koruyucu etkilerine karşı koruyucu olur. Aynı zamanda glukokortikoidlerin klasik yan etkilerinden ve serbest mineralokortikoid aktiviteden sakınılabılır (118).

Trilazad mesilat, lipid peroksidasyonunu inhibe eder, iyonik demir ile şelat oluşturur. Hidrojen peroksid ve süperoksid adlı serbest radikallerin tutucusudur, antilipolitikdir. Hücre zarını düzenleyici etkisi vardır. Travma sonrasında omurilik kan akımını artırır. İn vitro çalışmalarda GM-1 gangliozidin, eksitator aminoasitlere bağlı nörotoksisiteye karşı nöronu koruyucu etkisi olduğu bulunmuştur (33).

2.5.8.2.10. Magnezyum

Magnezyum 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.

Kan – omurilik kaçışını endotelde glutamat antagonizması ile önleyebilir. Ayrıca magnezyumun lipid peroksidasyon yan ürünlerini glutamat antagonizmasından kaynaklanan indirekt etkisi ile azalttığına inanılmaktadır. Omurilik yaralanmasından sonra serbest radikal ve glutamatın vasküler yapıda hasarının yönlendirilmesinde anahtar rol oynar. Serbest radikal düzenlenmesini azaltarak nöral yapılarda vazoproteksiyon sağlar. Ayrıca endotelial prostasiklin salınımını stimüle ederek omuriliği besleyen damarlarda dilatasyon sağlar (139).

2.5.8.2.11. Eritropoetin

Eritropoetin ve deriveleri santral sinir sisteminde bulunan ve doku koruyucu etkileri olan endojen sitokin mediyatörleridir. Ratlarda omurilik yaralanmasında lipid peroksidasyonunu azaltmış ve ultrastrüktürel nöroproteksiyon sağlamıştır. Apoptoz

inhibisyonu, inflamasyon reduksiyonu, eksitabilite modülasyonu, nöronal kök hücrelerinin modülasyonu ve proliferasyonuna katkıda bulunurlar (140).

2.5.8.2.12. Kadın Seks Hormonları

Laboratuvar kanıtları kadın seks hormonlarının hormona bağlı nöroproteksiyonda rol alabileceğini desteklemektedir. Östrojen, antiapoptotik faktör bcl-2' nin artmış ekspresyonu ve protein kinaz yollarının aktivasyonu ile nöroproteksiyon yapar. Progesteronun sekonder nöronal yaralanmada etkisini eksitoksisiteyi artıran enflamatuvar sitokin üretimini azaltarak gösterir (141).

2.5.8.2.13. Tirotropin Salıcı Hormon ve Tirotropin Salıcı Hormon Analogları

Faden ve arkadaşlarının tirotropin salıcı hormonun omurilik kan akımının artmasında ve nörolojik fonksiyonu düzeltmede etkili olduğunu gösteren çalışmaları vardır (142). Tirotropin salıcı hormonun omurilik yaralanmasındaki spesifik etkisi iyi bilinmemekte ise de spinal refleksleri potansiyelize ettiği ve kolinerjik nöronlar üzerinde trofik etkileri olduğu saptanmıştır (20).

2.5.8.2.14. Hipotermi

Orta derecede hipotermi apoptotik nöronal ölümü azalmıştır. Hipoterminin potansiyel nöroprotektif mekanizmaları; metabolik depresyon, serbest radikal üretiminin azaltılması, beyin ödeminin azaltılması, intraselüler kalsiyum konsantrasyonunu azaltılması, artmış GABA salınımı ve glutamat salınımının engellenmesidir. Omurilik yaralanması olan hastada hipoterminin klinik uygulamasının komplikasyonları hipotansiyon, bradikardi ve enfeksiyondur. O yüzden hipotermi güvenli ve uygulanabilir hale gelmedikçe nöroproteksiyonda kullanımı tavsiye edilemez (140).

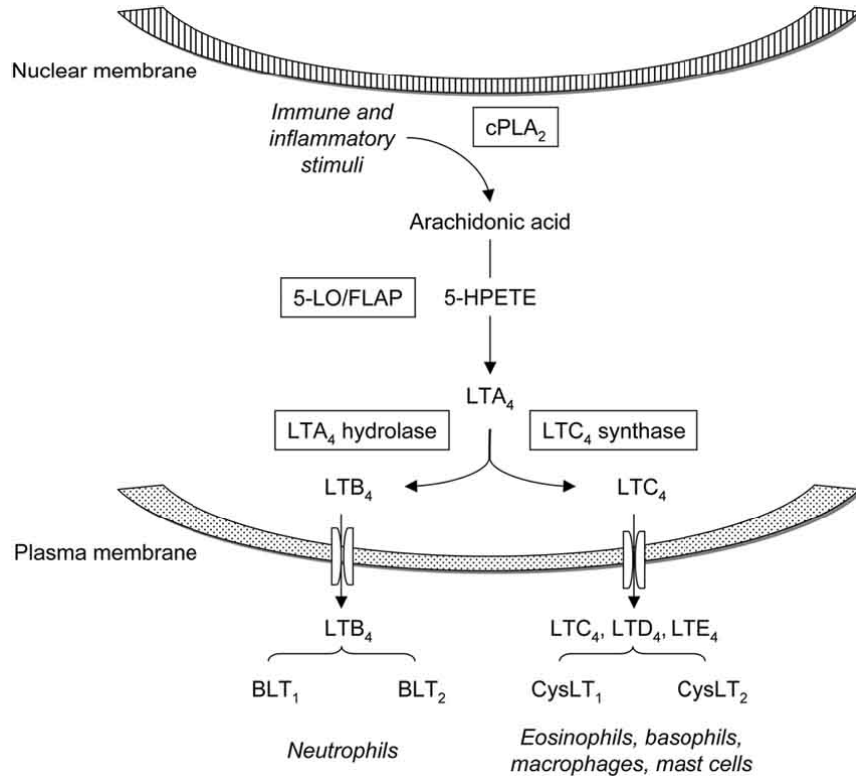
2.5.8.2.15. UV Kan İrradyasyonu ve Oksijenasyon

UV kan irradyasyonu ve oksijenasyon, belli bir miktar venöz kanın hastadan alınıp, spesifik dozda irradyasyon ve oksijenasyona tabii tutularak nonspesifik bazı hastalıkların tedavisi amacıyla geri infüze edilmesidir. UV kan irradyasyonu ve

oksijenasyonun serbest radikal hasarını hafiflettiği ve omurilik yaralanması sonrası tavşanlarda antioksidazların aktivasyonunu arttığı saptanmıştır (143).

2.5.9. Sisteinil Lökotrienler

Lökotrienler araşidonic asitten türeyen kuvvetli lipit mediyatörlerdir, proenflamatuvar etkileri vardır. Çeşitli immün ve enflamatuvar uyarılara yanıt olarak sentez edilirler. Lökotrienlerin üretimi nötrofiller, eozinofiller, makrofajlar ve mast hücreleri gibi enflamatuvar hücrelerin nükleer membranlarında başlar, burada araşidonic asit 5-lipooksijenaz enzimi ile araşidonic asit gliserofosfolipitlerden ayrılır. 5-lipooksijenaz araşidonic asidin unstabil LTA_4 ' e dönüşümünü aksesuar protein 5-lipooksijenazı aktive eden protein (FLAP) yardımı ile katalize eder. LTA_4 , LTA_4 hidrolaz etkisi ile LTB_4 ' e metabolize olur veya glutasyon ile konjuge olarak sistein içeren LT' lere (sisteinil lökotrienlere, yani LTC_4 , LTD_4 ve LTE_4 ' e) dönüşür. LTC_4 sentezinin alternatif bir yolu da transsellüler metabolizme olarak bilinen hücreden hücreye kooperasyon yoludur (Şekil 16) (144).



Şekil 16: Lökotrienlerin üretimin şematik gösterilmesi (145).

Sisteinil lökotrienlere yanıt veren iki reseptör kopyalanmıştır, CysLT1 ve CysLT2 olarak adlandırılırlar (146). Sisteinil lökotrienler G-proteini ile eşleşmiş spesifik reseptörleri aktive ederek biyolojik etkilerini gösterirler. CysLT reseptörleri lökositler ve dalakta mevcuttur. Diğer organlarda varlıkları özelliğidir. CysLT1 reseptörü solunum ve gastrointestinal sistemlerde mevcut iken CysLT2 reseptörü esas olarak kardiyovasküler sistem ve beyin dokusunda bulunur (145).

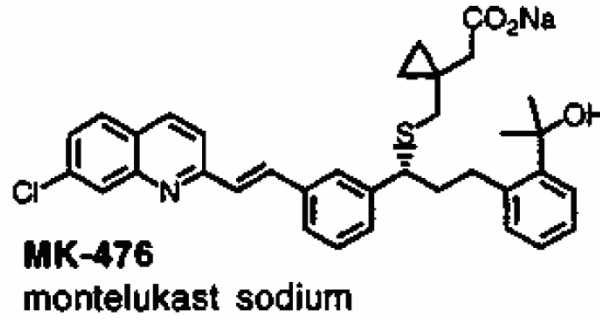
Northern blot ile tespit edildiği üzere CysLT1 dalak ve periferik kan lökositlerinde büyük miktarda varken, beyin, akciğer, kolon, kalp, pankreas, prostat, iskelet kası, böbrek, karaciğer, plasenta ve ince bağırsakta azdır. Sisteinil lökotrienler LTC4, LTD4 ve LTE4 periferik organlarda ve merkezi sinir sistemindeki çeşitli hastalıklarda yer alan güçlü enflamatuvar mediyatörlerdir. CysLT' ler düz kas kontraksiyonunu, mikrovasküler sızıntıyı, eozinofillerin olay yerine gelmesini, astım ve rinit gibi enflamatuvar hastalıklarda diğer yanıtları başlatırlar. SSS' de serebral iskemi, beyin travması ve tümörleri dâhil beyin hasarlarında CysLT lerin düzeyleri yükselir. Rat modelinde CysLT' lerin beyin travması sonrasında yükseldiği, 4. saat ve 7. günde pik yaptığı, bunun da ödeme ve hücrel enflamatuvar yanıtla bağlı olduğu bildirilmiştir (147). Ayrıca omurilik yaralanmasında lökotrien C4 sentezinde artış belirtilmiştir (148). Köpeklerde yapılan omurilik yaralanmalarında lökotrien C4 düzeylerinde nelirgin artış gözlenmiştir. Ayrıca beyin omurilik sıvısında lökotrien C4 düzeyi ile nörolojik hasarın ciddiyeti arasında korelasyon mevcuttur (149). 5-hidroksieikosatetraenoik asid gibi diğer 5-lipoksijenaz ürünleri de tavşanlarda deneysel omurilik yaralanmasında arttığı gösterilmiştir (150).

Akut enflamasyonun özelliği olarak dokuya PMN lokosit infiltrasyonu kemotaktik mediatörlerin kolektif etkisinin var olduğunu işaret eder. Çeşitli kemokinler ve bir lipit mediatör metoboliti olan CysLT' ler iskemide güçlü inflamator mediatörlerdir. Nötrofiller iskemik alana göç ettiğinde reaktif oksijen ürünleri, proteazlar, elastazlar, MPO, sitokinler ve doku zedelenmesinde yer alan çeşitli diğer sitokinleri salarlar. Montelukast eozinolitik enflamasyonu bu hücrelerden enflamatuvar sitokin salınımını inhibe eder (151). LTD4' ün bağlanması

montelukast gibi yapısal olarak farklı CysLT1 antagonist sınıfları tarafından kuvvetle ve yarışmalı olarak inhibe edilir (152).

2.5.10. Montelukast Sodyum

MK-0476 (1-(((1(R)-(3-(2-(7-chloro-2-quinolinyl)-(E)-ethenyl)phenyl)(3-2-1(1-hydroxy-1-methylethyl)phenyl)propyl)thio)methyl)cyclopropane asetik asit sodyum tuzu (Şekil 17) olarak da bilinir. Montelukast sodyum, LTD4 ün kuvvetli ve selektif bir inhibitörüdür. Biyokimyasal ve farmakolojik biyoanalizlere dayanarak CysLT1 reseptörüne yüksek bir afinite ve seçicilikle bağlanır. Montelukast, herhangi bir agonistlik aktivite göstermeksizin CysLT1 reseptörüne LTC4, LTD4 ve LTE4' ün fizyolojik etkilerini kuvvetle inhibe eder (153).



Şekil 17: Montelukast Sodyum' un moleküler yapısı (154).

2.5.10.1. Farmakokinetik Özellikleri

Oral uygulamadan sonra montelukast hızla ve hemen hemen tümüyle emilir. Maksimum plazma konsantrasyonuna (Cmax) 3 saatte ulaşır. Montelukast plazma proteinlerine % 99' dan fazla bağlanır. Montelukast karalı durum dağılım hacmi ortalama 8-11 litredir. Montelukast büyük oranda metabolize olur. Montelukastın metabolizmasında sitokrom P450 3A4 ve 2C9' un rolü olduğu gösterilmiştir. Montelukastın plazma klerensi ortalama 45 ml/dk' dır. Montelukastın metabolitlerinin hemen hemen tümü safra ile atılmaktadır. Montelukastın ortalama plazma yarılanma ömrünün 2,7-5,5 saat arasında değiştiği gösterilmiştir. Ortalama

oral biyoyararlanım, %64' tür. Tedavi dozlarıyla yapılan çalışmalarda, erişkin ve çocuk hastalarda montelukastın metabolitlerinin plazma konsantrasyonları kararlı durumda saptanamaz (144).

2.5.10.2. Farmakolojik Etkileri

Montelukast sodyum sisteinil lökotrien CysLT1 reseptörünü spesifik olarak inhibe eden, selektif ve oral yoldan etkin bir lökotrien reseptör antagonistidir. Sisteinil lökotrienler (LTC₄, LTD₄, LTE₄) mast hücresi ve eozinofiller dâhil çeşitli hücrelerden salınan güçlü enflamatuar eikozanoidlerdir.

Bu önemli pro-astmatik mediatörler, insanın solunum yolunda bulunan CysLT reseptörlerine bağlanır. CysLT1 reseptörü, solunum yolu düz kas hücreleri ve solunum yolu makrofajları da dâhil olmak üzere insan solunum yolunda ve diğer pro-enflamatuar hücrelerde (eozinofiller ve belirli miyeloid kök hücreler dâhil) bulunur. Astım ve alerjik rinitin patofizyolojisiyle, CysLT' ler arasında ilişki vardır. Astımda lökotrien aracılı etkiler; bronkokonstriksiyon, müköz sekresyon, damar geçirgenliği ve eozinofil birikimi gibi bir dizi solunum yolu aktivitesini içerir. Alerjik rinitte, CysLT' ler hem erken hem de geç fazlı reaksiyonlar sırasında alerjene maruz kaldıktan sonra burun mukozasından salgılanır ve alerjik rinitin semptomlarıyla ilişkilidir. CysLT' lerin intranazal yoldan uygulanması sonucu, nazal solunum yolu direncinin ve nazal tıkanma semptomlarının arttığı gösterilmiştir.

Montelukast, astıma bağlı enflamasyon parametrelerini anlamlı derecede iyileştiren, güçlü oral yoldan etkin bir bileşiktir. Biyokimyasal ve farmakolojik biyoanalizlere dayanarak CysLT1 reseptörüne (prostanoid, kolinerjik veya -adrenejik reseptör gibi diğer farmakolojik açıdan önemli havayolu reseptörleri yerine) yüksek bir afinite ve seçicilikle bağlanır. Montelukast herhangi bir agonist aktivite göstermeksizin CysLT1 reseptöründe LTC₄, LTD₄, LTE₄' ün fizyolojik etkilerini kuvvetle inhibe eder (144).

Sisteinil lökotrienler astımın akut ve kronik belirtileri ile alerjik rinit ve diğer nasal hastalıkların fizyopatolojisinde önemli rol oynarlar. Sisteinil lökotrienlerin astım ve alerjik rinitin klinik belirtilerindeki önemi Lökotrien reseptör antagonistlerinin tedavideki faydaları gösterilerek anlaşılmıştır. Kolon kanseri, atopik

dermatit ve ürtiker dâhil diğerk enflamatuvar durumların fizyopatoljisinde sisteinil lökotrienlerin oynadığı rol üzerine yazılan güncel yazılar lökotrien reseptör antagonistlerinin bu hastalıkların tedavisinde potansiyel etkisi olduğuna dikkat çekilmesi için yeterlidir (145).

İskemi, travma, tümör, MS, ensefalomyelit ve yaşlanma gibi çeşitli merkezi sinir sistemi hastalıklarında yer alan güçlü enflamatuvar mediatörlerdir. İskemik beyinlerde sisteinil lökotrienlerin üretimi artar. Artan sisteinil lökotrienler kan-beyin bariyer disfonksiyonu ve beyin ödemi ile uyumludur (151).

Sisteinil LT1 reseptör antagonisti olan montelukastın, iskemik reperfüzyonun indüklediği nötrofil birikmesini, oksidatif hasarı ve renal disfonksiyonunu azalttığını kesin olarak gösterilmiştir. Montelukastın reperfüzyonun neden olduğu hasarı önleyici bu etkileri en azından nötrofil infiltrasyonunu inhibe etmesine, oksidan-antioksidan durumu dengelemesine ve enflamatuvar mediyatör oluşumunu düzenlemesine bağlanabilir (155).

Omurilik yaralanması modelinde nöroproteksiyon etki yaptığını gösterilmiştir (156).

2.5.10.3. Yan etkileri

Tüm ilaçlar gibi montelukast maddesine duyarlı olan kişilerde yan etkiler olabilir.

Yan etkiler aşağıdaki kategorilerde gösterildiği şekilde tanımlanmıştır:

Çok yaygın: 10 hastanın en az 1' inde görülebilir.

Yaygın: 10 hastanın birinden az, fakat 100 hastanın birinden fazla görülebilir.

Yaygın olmayan: 100 hastanın birinden az, fakat 1000 hastanın birinden fazla görülebilir.

Seyrek: 1.000 hastanın birinden az görülebilir.

Çok seyrek: 10.000 hastanın birinden az görülebilir.

2.5.10.3.1. Kan ve lenf sistemi hastalıkları

Yaygın olmayan: Kanama eğiliminde artış.

2.5.10.3.2. Bağışıklık Sistemi Hastalıkları

Yaygın olmayan: Alerjik reaksiyonlar [yüz, dudaklar, dil ve/veya boğazda şişme (solunum veya yutma zorluğu yaratabilir), kurdeşen (ürtiker) ve kaşıntı].

2.5.10.3.3. Psikiyatrik Bozukluklar

Yaygın olmayan: Davranış ve ruh hali değişiklikleri bildirilmiştir: sınırlı davranış ve düşmanlık içeren huzursuzluk hali (ajitasyon), kötü/canlı rüyalar, depresyon, endişe duyguları, halüsinasyonlar (gerçekte var olmayan şeyler görmek), huzursuzluk, sinirlilik, uykusuzluk, uyurgezerlik, intihar düşüncesi ve davranışı (intihar dahil), titreme, uyuma güçlüğü.

2.5.10.3.4. Sinir Sistemi Hastalıkları

Yaygın: Baş dönmesi, baş ağrısı.

Yaygın olmayan: Uyuklama, karıncalanma/uyuşma, nöbetler (konvülsiyonlar veya krizler).

2.5.10.3.5. Kardiyak Hastalıkları

Yaygın olmayan: Çarpıntı.

2.5.10.3.6. Solunum, Göğüs Bozuklukları ve Mediastinal Hastalıklar

Yaygın: Burun tıkanıklığı, öksürük, grip, üst solunum yolu enfeksiyonu.

Yaygın olmayan: Burun kanaması.

2.5.10.3.7. Mide-Bağırsak Hastalıkları

Yaygın: Karın ağrısı, mide ağrısı, mide veya bağırsak rahatsızlığı, mide yanması.

Yaygın olmayan: İshal, ağız kuruluğu, hazımsızlık, pankreas iltihabı, bulantı, kusma.

2.5.10.3.8. Karaciğer ve Safra Hastalıkları

Yaygın olmayan: Hepatit (kolestatik (safra yollarının tıkanmasına bağlı sarılık), karaciğer hücrelerine bağlı ve karışık düzenli karaciğer yarasının da dahil olduğu karaciğer iltihabı).

2.5.10.3.9. Deri ve Deri Altı Doku Hastalıkları

Yaygın olmayan: Morluklar, kaşıntı, ürtiker (kurdeşen), genelde bacakların alt kısmında görülen kırmızı, ciltten kabarık sertçe lezyonlar (eritema nodozum).

2.5.10.3.10. Kas-İskelet Bozuklukları ve Bağ Doku ve Kemik Hastalıkları

Yaygın olmayan: Eklem ağrısı, kas ağrıları ve kas krampları, şişlik.

2.5.10.3.11. Genel Bozukluklar ve Uygulama Bölgesine İlişkin Hastalıklar

Yaygın: Susama, yorgunluk, ateş.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

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

Çalışmada 320-370 gr ağırlığındaki erişkin erkek Wistar Albino cinsi sıçan kullanıldı. Denekler standart laboratuvar koşullarında (12 saat gündüz - 12 saat gece olacak şekilde ışıklandırma, 20 - 22 °C oda ısısı, % 50 - 60 nem) bulunduruldu. Yiyebilecekleri kadar su ve yiyecek verildi. Sıçanlar 4 gruba ayrıldı ve her grupta 7 adet olmak üzere toplam 28 adet sıçan üzerinde çalışıldı.

Deney hayvanları rastgele seçilerek 4 gruba ayrıldı.

1. Grup: Kontrol grubu (K) 7 adet sıçandan oluşmaktadır. Bu gruba laminektomi yapıldı, travma yapılmadı ve medikasyon verilmedi.

2. Grup: Travma grubu (T) 7 adet sıçandan oluşmaktadır. Bu gruba laminektomi yapıldı, travma yapıldı ve medikasyon verilmedi.

3. Grup: Metilprednisolon grubu (MP) 7 adet sıçandan oluşmaktadır. Bu gruba laminektomi yapıldı, travma yapıldı ve spinal travmadan hemen sonra 30 mg/kg metilprednisolon (Prednoll 40 mg ampul, Mustafa Nevzat İlaç Grubu, İstanbul) uygulandı.

4. Grup: Montelukast grubu (MN) 7 adet sıçandan oluşmaktadır. Bu gruba laminektomi yapıldı, travma yapıldı ve spinal travmadan hemen sonra 5 mg/kg montelukast (Singulair 10 mg tablet, Merck Sharp&Dohme İlaç Grubu, Amerika Birleşik Devletleri) uygulandı.

3.1. Anestezi Tekniği

Her gruptaki sıçanlara intraperitoneal 10 mg/kg xylazin hidroklorür (Trompun, Bayer, İstanbul-Türkiye) ve 60 mg/kg ketamin (Ketalar, Eczacıbaşı, İstanbul Türkiye) ile genel anestezi sağlandı.

3.2. Cerrahi Teknik ve Omurilik Travması Modeli

Deney hayvanları anestezi ajanları verilip sedasyonun sağlandıktan sonra sırt bölgesi tıraş edilen hayvanlar ameliyat masasına prone pozisyonda yerleştirildi. Cerrahi işlem sırasında aseptik ve antisepsi kurallarına uyuldu. Polivinil piroolidon iyod (Drogsan, Ankara) ile yapılan lokal antisepsiden sonra, mikroskop altında torakal 8-11 düzeyinden orta hat vertikal cilt insizyonu ile cilt altına geçildi. Fascia açılarak paravertebral adeleler künt disseksiyonla subperiosteal sıyrıldı. Torakal 9-10 laminaları ortaya konulduktan sonra bu laminalara total laminektomi yapıldı. Bu işlem sırasında duramater intakt bırakıldı (Resim 1).

Bundan sonraki aşamalarda gruplara göre farklı işlemler uygulandı. I. gruptaki hayvanların katları 3/0 atravmatik ipek ile anatomisine uygun kapatıldı ve steril gazlı bez ile pansuman yapıldı. II. III. ve IV gruptaki hayvanların durasına dik açıyla yüksekliği 5 cm. ve kanal çapı 10 mm olan metal tüp yerleştirildi. Bu tüpün içinden ağırlığı 5 gram, çapı 9 mm olan titanyum çubuk bırakılarak omurilik yaralanması oluşturuldu (Resim 2). Travma oluşturulduktan sonra katlar 3/0 atravmatik ipek ile anatomisine uygun kapatıldı ve steril gazlı bez ile pansuman yapıldı (Resim 3). Deneklerin bakımı ayrı kafeslerde yapıldı.

Cerrahi işlem tamamlandıktan 24 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. İnsizyon bölgesi açıldı. T9-10 düzeyinde omurilik proksimal ve distalden serbestleştirilip yaklaşık 1cm' lik travmatik alanı da içerecek şekilde örnekler alındı (Resim 4). Omurilik iki eşit parçaya bölündü. Parçalardan birisi patolojik inceleme için % 10' luk formaldehit içine konuldu. Diğer parçada immünobiyokimyasal çalışma için saklama kabına konuldu ve -80°C' de derin

dondurucuya yerleştirildi. Ardından sıçanlardan intrakardiyak 5-6 cc kan alınarak biokimyasal analiz için -30°C derin dondurucuya yerleştirildi. Analizler 30 gün içinde tamamlandı.



Resim 1:Total Laminektomi sonrası omurilik görünümü.



Resim 2: Omurilik hasarının oluşturulması



Resim 3: Cerrahi sonrası katların primer kapatılması



Resim 4: Omurilikten örnek alınması.

3.3. Patolojik İnceleme

Bu çalışma Mustafa Kemal Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji A.D.' da yapılmıştır.

Deneklerin travmadan 24 saat sonra nörolojik durumları değerlendirildi. Spinal yaralanma bölgesi merkezde olacak şekilde 1 cm' lik bir spinal kord parçası çıkarılarak %10' luk formalin solüsyonu içerisinde 24 saat süre ile fikse edildi.

Parafin bloklara gömülen bu dokulardan mikrotom ile 5 µm' lik transvers seri kesitler alındı. Yaralanma bölgesi merkezde olacak şekilde iki mm kaudal, dört mm rostral alan içeren kesitler uygulanarak doku takip işlemi yapıldı.

Lezyon alanları, kavitasyon ve kollajen doku değerlendirmesi hematoksilin eozin (H-E) boyası ile yapıldı.

Omurilikten alınan örneklemelerdeki anormallikler ve zararlanmalar Malinovsky ve ark. (157) tarafından tanımlanan skorlamaya göre belirlendi (Tablo 10).

Tablo 10: Histopatolojik skorlama (157).

0	Anormal hücre yok
	Hemoraji
1	Glial hücre reaksiyonu
	Bu değişikliklerin birkaç alanda gözlenmesi
	Gri cevherde belirgin nekroz,
2	Büyük hemoraji veya yaygın demyelinizasyon,
	Fibrozis ve inflamatuvar hücrelerin varlığı

İstatistiksel analizde SPSS programının 11.0 versiyonu kullanıldı ve sonuçlar ortalama \pm standart sapma biçiminde verildi. Gruplar arası karşılaştırmalarda Kruskal-Wallis testi kullanıldı. $P < 0.05$ ise istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

3.4. Motor Muayene

Tüm deneklerde cerrahi işlemden sonra arka ayakların motor işlevleri 24 saat sonra Tarlov puanlama sistemine göre (Tablo 11) belirlendi ve kaydedildi.

Tablo 11: Tarlov puanlama sistemi (55).

Tarlov 0: Bu hayvanlarda istemli hareket hiç yok. Spastik parapleji mevcut.

Tarlov I: Arka ayaklarda fark edilebilir hareket mevcut.

Tarlov II: Arka ayaklarda iyi hareket vardır fakat hayvanlar ayakta duramaz.

Tarlov III: Ayakta durabilir ve yürüyebilir.

Tarlov IV: Tam düzelme vardır.

3.5. Biokimyasal İnceleme

3.5.1 Dokularda Homojenizasyon İşlemleri

3.5.1.1 Dokularının çıkarılarak biyokimyasal analizlere hazırlanması:

Dokular hemen soğuk izotonik su ile yıkandı ve alüminyum folyeye sarılıp -85°C derin dondurucuda biyokimyasal testlerin yapılacağı zamana kadar saklandı. Alınan kanlar $1500 \times g$ ' de 15 dakika santrifüj edilerek serumları ayrıldı ve ependorf tüplerine aktarıldı ve numaralandırılıp derin dondurucuya kondu.

3.5.1.2 Homojenizasyonda kullanılan reaktifler:

PH 7.5, 0.2 mM Tris-HCl tamponu; 0.2 mM olarak hazırlanan Tris solüsyonu ve HCl solüsyonu 50 / 39.9 (v/v) oranında karıştırılarak hazırlandı. Tüm çalışmalarda bu tampon kullanıldı. Myeloperoksidaz enzim tayininde kullanılacak süpernatanın elde edilmesi için ise % 0.5' lik hexadecyltrimethyl ammonium bromid, doku ağırlığının 5 katı olacak şekilde ilave edilerek 16000 devir/dakika hızda 2 dakika homojenize edildi.

3.5.1.3 Homojenizasyonda yapılan işlemler ve numunelerin hazırlanması:

Yaş ağırlıkları 1 gr olarak ayarlanan dokuları soğukluğu muhafaza edilerek temiz cerrahi makasla küçük parçalara ayrıldı. Cam tüpe aktarılan doku üzerine 2 ml Tris-HCl tamponu eklendi. Buz doldurulmuş plastik kap içerisine yerleştirilen cam tüpteki doku 16.000 devir/dakika hızda homojenize edildi.

Son hacim doku ağırlığının 15 katı olacak şekilde tampon ilave edildi. Tekrar homojenize edilerek süre 3 dakikaya tamamlandı. Homojenatın ısı artırılmadan ependorf tüplerine aktarıldı ve tüplerin üzeri numaralandı. Yaş doku ağırlığı ve ilave edilen tampon miktarları kaydedildi. Elde edilen homojenatlardan MDA tayinleri yapıldı.

Homojenatlar 3220 rpm / 30 dakika +6 °C soğutmalı santrifüjde santrifüj edilerek süpernatın elde edildi. Ayrılan süpernatınlardan CAT, GSH-Px ve protein tayinleri yapıldı. Süpernatın 1/1 (v/v) oranında kloroform/etanol (3/5, v/v) ile (158) vortexlenip cam tüpte 3220 rpm / 40 dakika +4°C' de santrifüj edildi. Üstte oluşan etanol fazından protein ve SOD enzim aktivite tayini yapıldı. .

3.5.1.4 Ekstraksiyonlu ve Ekstraksiyonsuz numunelerde protein tayini (Lowry Metodu):

3.5.1.4.1. Deneyin prensibi

Alkali çözeltide bakır-protein kompleksi oluşmaktadır. Bu kompleks fosfomolibdat-fosfotungstat reaktifini (Folin-Ciocalteu-Phenol reaktifi) redükler ve koyu mavi bir renk oluşur (159). Burada rengin koyuluğu ortamdaki protein konsantrasyonu ile doğru orantılıdır.

Folin reaktifinin ilavesinde şunlara dikkat edilmesi gerekmektedir. Bu reaktif sadece asit ortamda dayanıklıdır. Fakat ifade edilen bu redükleme ise pH 10 da oluşmaktadır. Bu yüzden folin reaktifi süratle alkali bakır-protein çözeltilisine ilâve edilmeli ve vortekslenmelidir. Bu uygulama ile fosfomolibdat-fosfotungstat (folin) reaktifi parçalanmadan önce redüklenme olayı gerçekleşir.

3.5.1.4.2 Kullanılan kimyasallar:

CuSO_4 , Na_3Sitr at, Na_2CO_3 , NaOH , Phenol-Folin-Ciocalteu reaktifi.

Kullanılan reaktifler:

A reaktifi: 0.5 gr $\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ ve 1 gr Na_3Sitr at (susuz) 100 mL distile suda çözülür.

B reaktifi: 20.0 gr Na_2CO_3 ve 4 gr NaOH , 1 L distile suda çözülür.

C reaktifi: 50.0 mL B çözeltilisine 1 mL A çözeltisi ilave edilir (Taze hazırlanmalıdır). A ve B reaktifleri hazırlandıktan sonra, nmune sayısına göre C reaktifi hazırlanıp bekletilmeden kullanılmalıdır.

D reaktifi: (Phenol-Folin-Ciocalteu reaktifi): 1500 mL' lik bir balon jøjeye 100 gr sodyum tungstat ($\text{Na}_2\text{WO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$), 25 gr sodyum molibdat ($\text{Na}_2\text{MoO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$), 700 mL distile su, 50 mL %85 fosforik asitve 100 mL konsantre hidroklorik asit (HCl) konulur. 10 saat geri soğutucu altında yavaşça ısıtılır.

Soğuduktan sonra üzerine 100 gr lityum sülfat, 50 mL distile su ve 5 damla brom ilave edilir (reaktifler asla teneffüs edilmemelidir). 15 dakika kaynatılarak bromun fazlası uçurulur (bu kaynatma havalandırılmalı bir yerde ağzı açık olarak yapılır). Karışım soğuduktan sonra 1 L' lik balon jøjeye aktarılır ve distile su ile 1 L' ye hacim tamamlanır.

Reaktif koyu renkli cam şişede 1-2 yıl oda ısısında muhafaza edilebilir. Elde edilen reaktifin rengi normalde sarı olur. Eğer yeşil renk oluşmuş ise reaktif bozulmuş demektir. Protein ölçümünde kullanılırken 1 / 1 (v / v) oranında distile su

ile seyreltilmelidir. Bu metod biüre metodunun geliştirilmiş şekli olup daha hassastır. Buna Lowry metodu denilir (Tablo 12).

3.5.1.4.3 Deneyin Yapılışı:

Ağızı kapanan mika 5 mL tüplere,

Tablo 12: Lowry metodu

Lowry Metodu	KÖR tüpü	NUMUNE tüpü
Numune (µL)	-	10
Distile su (µL)	500	490
C reaktifi (µL)	2500	2500
D reaktifi (µL)	250	250

Karıştırılır, 10 dakika beklenir.

Tüpler vortekslenir, 20-30 dakika oda ısısında inkübe edilir.

700 nm' de numunenin ve standardın absorbansı köre karşı okunur.

3.5.1.4.4 Hesabı

Protein (mg/mL) = grafikten okunan değer x F

F (faktör) = standart hacmi (0.5 mL) / numune hacmi (0.010mL) = 50

Faktör, kullanılan numunenin miktarına göre değişir. Kullanılan numunenin miktar değişikliği, distile su hacminde azaltma yapılarak tüplere pipetlenir. Yani standart hacim (numune + distile su) 500 µL' dir.

3.5.1.4.5 Protein Standart Grafiğinin çizimi

Tablo 13: Protein standart grafiğinin çizimi

Tüp numaraları (proplen tüpler)	KÖ R	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Standart protein çözeltisi (mL)	-	0.05	0.10	0.15	0.20	0.25	0.30	0.35	0.40	0.45	0.50
Distile su (mL)	0.50	0.45	0.40	0.35	0.30	0.25	0.20	0.15	0.10	0.05	-
C reaktifi (mL)	2.50	2.50	2.50	2.50	2.50	2.50	2.50	2.50	2.50	2.50	2.50
D reaktifi (mL)	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25

Alt-üst ederek karıştırılır, 10 dakika oda ısısında beklenir.

Ağızı kapalı olarak karıştırılır, 20-30 dakika 25 °C’ de bekletilir ve 700 nm’ de köre karşı okunur.

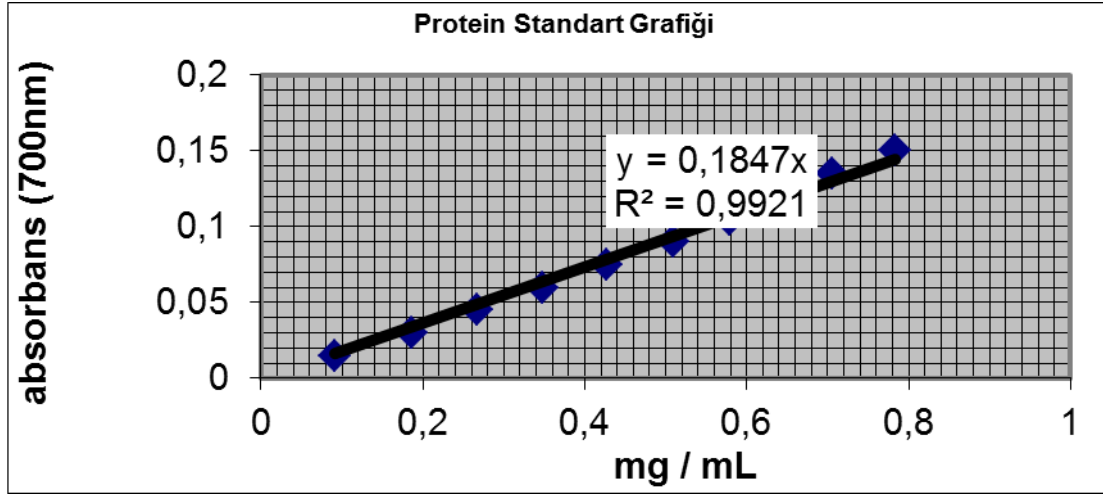
Daha sonra OD – konsantrasyon (mg protein/mL) grafiği çizilir.

3.5.1.4.6 Protein Standart Grafiği

Standart grafiği çizmek için konsantrasyonunu bildiğimiz Bovin serum albuminden hazırlanmış çözeltiler kullanıldı.

“Optik dansite (OD) – mg / mL protein konsantrasyonu” grafiği çizilerek numunelerin protein değerleri bu grafikten okundu (hesaplama $y = 0.1847x$ denkleminde yapıldı) (Tablo 14).

Tablo 14: Protein standart grafiği



3.5.2 Biokimyasal Analizler

3.5.2.1 Superoxide Dismutase (Total) Enziminin Aktivite Tayini

Süperoksit dismutaz (SOD, EC 1.15.1.1) aktivitesi; Sun ve arkadaşlarının metoduna (158) ve Durak ve arkadaşlarının tariflediği modifikasyona (160) göre tayin metodu: ksantin/ksantin oksidaz sistemi ile üretilen süperoksitin nitro blue tetrazoliumu (NBT) indirgemesi esasına dayanır. Oluşan süperoksit radikalleri (O_2^-) ortamdaki NBT' yi indirgeyerek renkli formazon oluşturur. Bu kompleks 560 nm' de maksimum absorbans verir. Enzimin olmadığı ortamda bu indirgeme meydana gelip mavi-mor renk oluşmaktadır. Ortamda SOD olduğunda ise NBT indirgenmesi olmayıp mavi-mor renk meydana gelmemekte ve enzim miktar ve aktivitesine bağlı olarak açık renk oluşmaktadır. Enzim bulunmayan (Kör) değer ile enzim bulunan numune absorbans değerleri hesaba katılır.

Hesaplama:

$$\text{Enzimin \% inhibisyonu} = (\text{Abs}_{\text{kör}} - \text{Abs}_{\text{num}}) / \text{Abs}_{\text{kör}} \times 100$$

Bir SOD ünitesi; NBT redüksiyonunu % 50 oranında inhibe eden enzim aktivitesidir. Sonuçlar doku için; U/mg protein, eritrosit için; U/gr Hb, plazma için; U/mL olarak ifade edilir.

Süperoksit dismutaz aktivitesinin hesaplanması:

- % İnhibisyon = [Absorbans kör (AK) - Absorbans numune(AN)] / (AK) x 100
- % 50' lik inhibisyona 1 Ü denildiği için;
- %50 inhibisyon = (% İnhibisyon / 50) x 1 / 0.1 = Ü / mL = (AK-AN)/AK x 20 = Spesifik aktivite (SA)

Birimi:

- Plazma için: Ü / mL

-Doku için: SA / (mg protein / mL) = (Ü/mL) / (mg protein/mL) =Ü / mg protein

Örnek Hesaplama: 0,3 mmol / L Xanthine : (M = m / [mw x V (L)] den; m = M x mw x V(L) = 93/1000 x 152,1 x 4 x 10⁻² → m = 1,825 mg alınır. 40 ml. d. suda çözülür.) Sonuç: 0.00913 g/200 mL distile su.

Deneyin yapılışı tablo 15' te gösterilmiştir.

Tablo 15: Total-SOD deney metodu

Total-SOD DENEY METODU

Yarım hacim çalışılırsa

	Kör (mL)	Numune (mL)	Kör (µL)	Numune (µL)
ASSAY reaktifi	2.85	2.85	1425	1425
Ekstrakt (Etanol fazı)	-	0.10	-	50
Bidistile su	0.10	-	50	-
167 U/L XO	0.05	0.05	25	25
0.08 mM/L CuCl ₂	1	1	500	500

Kör tüpüne enzim ilâvesi ile tüp altüst edilir ve inkübasyon süresi başlatılır.

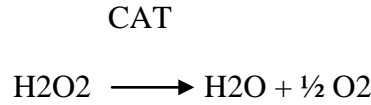
25 °C' de 20 dakika inkübasyon sonu hemen;

İlavesi ile reaksiyon durdurulur.

Distile suya karşı körden başlanarak numuneler 560 nm.' de okunur.

3.5.2.2 Catalase (CAT) Enziminin Aktivite Tayini

Metodun prensibi: Katalaz (CAT, EC 1.11.1.6) aktivitesi Aebi' nin metoduna göre çalışıldı (161). Hidrojen peroksit (H₂O₂) 240 nm' de maksimum absorbans verir. Deney ortamına ilâve edilen H₂O₂, katalaz tarafından su ve oksijene parçalanmakta, bu ise kendini ultraviyole spektrumda absorbans azalması şeklinde göstermektedir. Absorbanstaki bu azalma CAT enziminin aktivitesi ile doğru orantılıdır. Reaksiyon şu şekildedir:



Şekil 18: Katalaz enzim aktivitesi (162).

Kullanılan reaktifler:

- [Fosfat tamponu (pH 7, 50 mM)]

- [H₂O₂ çözeltisi] : Absorbansı 0.500 nm' ye tampon ile ayarlanmış olan H₂O₂' li fosfat tamponu olup; yaklaşık 300 mL pH 7, 50 mM olan fosfat tamponu renkli kaba (plastik, cam olabilir) aktarılır.

Spektrofotometre fosfat tamponuna göre sıfırlanıp renkli kabdaki tampona 10-20 µL hacimlerle H₂O₂ ilâve edilir.

Optik Dansite (OD) 0.500 nm oluncaya kadar devam edilir ve aralarda karıştırılır.

Deneyin yapılışı:

Fosfat tamponuna göre 240 nm dalga boyunda fosfat tamponuna göre sıfırlanan köre karşı H₂O₂ çözeltisinin absorbansı 0.500' e ayarlandı.

Tablo 16: CAT enzim aktivitesi çalışılması.

	Kör (mL)	Numune (mL)
Fosfat Tamponu	2.99	-
H ₂ O ₂ çözeltisi	0.01	2.99
Süpernatan	-	0.01

Numune ilâvesi ile quartz küvetin ağzı bekletilmeden kapatılır ve hemen küvet alt-üst edilip absorbans okunur (içinizden 10 kadar sayarak standardize ediniz).

Absorbans azalması her 15 sn' de bir defa olmak üzere 5 dakika süre ile kaydedilir (Aktivite hızlı ilerliyorsa 10 sn' de bir kayıt yapılır. Lineer azalma tespit edilirse okuma bitirilebilir).

Hesaplama 1 dakikalık lineer absorbans azalmasının en yüksek (OD₁) ve en düşük (OD₂) değerleri esas alınır (Tablo16).

Hesaplama

$$K = \{[2.3 \times \log (OD_1/ OD_2)] / \square t (sn)\}$$

$$K/mg \text{ protein} = k / [(mg/mL \text{ protein}) \times 1000]$$

3.5.2.3 Glutathione Peroxidase (GSH-PX) Enziminin Aktivite Tayini

Prensip: GSH-Px (EC 1.11.1.9) aktivitesi Paglia ve arkadaşlarının metoduna göre çalışıldı (GSH-Px-Lit1). Glutatyon peroksidaz, hidrojen peroksit (H₂O₂)

varlığında redükte glutatyonun (GSH) okside glutatyon (GSSG)' a yükseltgenmesini katalizler. Hidrojen peroksidin bulunduğu ortamda GSH-Px' in oluşturduğu GSSG, glutatyon redüktaz ve NADPH yardımı ile GSH' a indirgenir. GSH-Px aktivitesi NADPH' ın NADP⁺ ya yükseltgenmesi sırasındaki absorbans azalmasının 340 nm' de okunmasıyla hesaplanır.

Enzim Ünitesi: Birim zamanda okside olan NADPH' ın mikromol miktarıdır.

Deneyin yapılışı:

GSH-PX enzim aktivite tayini deneyi yapılışı aşağıdaki gibidir (Tablo 17).

Tablo 17: GSH-PX enzim aktivite tayini deneyi yapılışı.

	Numune (mL)
Fosfat tamponu (pH 7, 50 mM) 5 mM EDTA' lı	2.650
150 mM Redükte GSH	0.100
8 mM NADPH	0.100
GSH-Redüktaz	0.010
1 M NaN ₃	0.010
Numune	0.020
2 mM H ₂ O ₂	0.100

30 dakika oda ısısında inkübasyon

Dalga boyu 340 nm'ye ayarlanmış spektrofotometrede numunelerin absorbans değerleri 5 dakika boyunca kaydedildi. Lineer aktivite azalışının olduğu absorbans aralığının 1 dakikalık süresi esas alınarak hesap yapıldı.

GSH-Px aktivitesinin hesaplanması:

$$\text{Hesap: IU/L} = [(\square A/t) / 6.22 \times 10^6] \times (1 / 0.02)$$

$$\text{IU/mg protein} = (\text{IU/L}) / (1000 \times W)$$

$$\text{Spesifik aktivite IU/mg protein} = (\text{IU/L}) / (1000 \times W)$$

ΔA = OD dęişimi, t = zaman (dk), W = Enzim çözeltilisinin protein miktarı (mg/mL)

$$\text{NADPH} = 6.22 \times 10^{+3} \text{ M}^{-1} = 6.22 \text{ mM}^{-1}$$

3.5.2.4 Malondialdehid (MDA) Miktarının UV Spektro İle Tayini

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 18: 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 18).

Vortekslenir. Tüpün ağzı kapatılarak 90 °C' de 15 dakika tekrar inkübe edilir. Soğuk çeşme suyu ile soğutulur. 532 nm' de köre karşı okunur (162).

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

3.5.2.5 Kreatin Kinaz, Kreatin Kinaz-BB, LDH çalışılması

LDH, CK tayinleri Roche firmasına ait biyokimya Cobas-İntegra 800 otoanalizör cihazında Roche tarafından hazırlanan ticari test kasetleri ile spektrofotometrik yöntemle yapıldı.

CK-BB tayini ise Roche firmasına ait biyokimya Cobas-İntegra 800 otoanalizör cihazında Roche tarafından hazırlanan ticari test kasetleri ile immunoinhibisyon yöntemi ile yapıldı.

3.6. İstatistiksel Analiz

Çalışma sonrası elde edilen veriler SPSS® paket programı (SPSS® 11.0 for Windows®) kullanılarak istatistiksel açıdan değerlendirildi.

4. BULGULAR

4.1. Motor İşlevlerin Değerlendirilmesi

Tüm deneklerde cerrahi işlemden sonra arka ayakların motor işlevleri 24 saat sonra Tarlov skorlama sistemine göre belirlendi ve kaydedildi. Kaydedilen verilerin ortalama ve standart sapma değerleri hesaplanıp Anova (Analysis of Variences) testi ile değerlendirildi (Tablo 19). $P<0,05$ değeri anlamlı kabul edildi.

Bu sonuçlara göre metilprednisolon ve montelukast verilen gruplarda Tarlov skorunda travma grubuna göre iyileşme yönünde anlamlı fark ($p=0.001$) mevcut iken montelukast ve metilprednisolon grupları arasında iyileşme yönünde anlamlı bir fark tespit edilmedi.

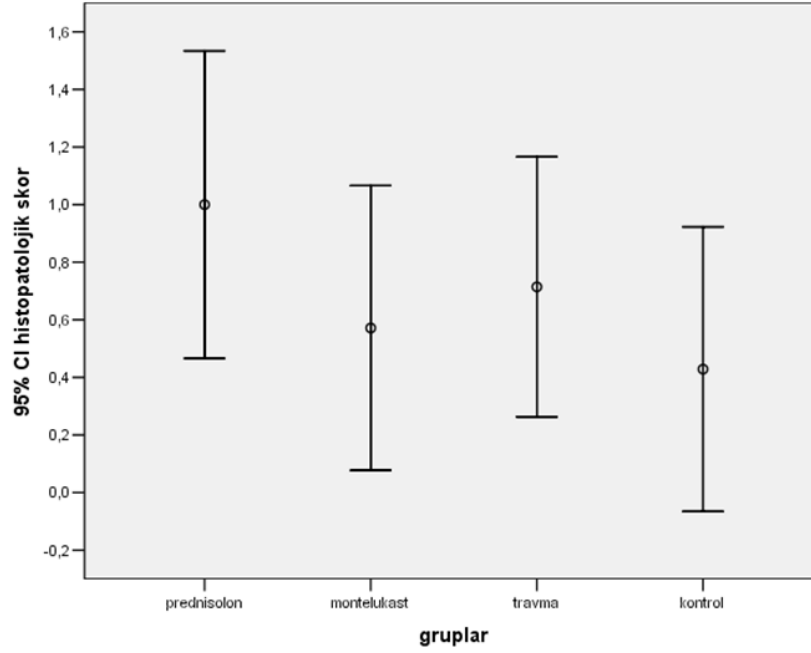
Tablo 19: Gruplara göre Tarlov skorlama sisteminin ortalama, standart sapma ve one way Anova testi değerleri

		Örnek sayısı	Ortalama	Std. sapma	One Way Anova
TARLOV SKORLAMA	KONTROL	7	4	0	4±0
	TRAVMA	7	1,1	0,3	1,1±0,3 ^a
	METİLPREDNISOLON	7	2,5	0,7	2,5±0,7 ^{a, d}
	MONTELUKAST	7	2,3	0,7	2,3±0,7 ^{a, d}

- (a) $p<0.01$; kontrolle kıyaslandığında
- (b) $p<0.05$; kontrolle kıyaslandığında
- (c) $p<0.05$; travma ile kıyaslandığında
- (d) $p<0.001$; travma ile kıyaslandığında

4.2. Histopatolojik Bulgular

Gruplara göre histopatolojik skora aşağıdaki gibidir (Şekil 19).



Şekil 19: Gruplara göre histopatolojik skorlar

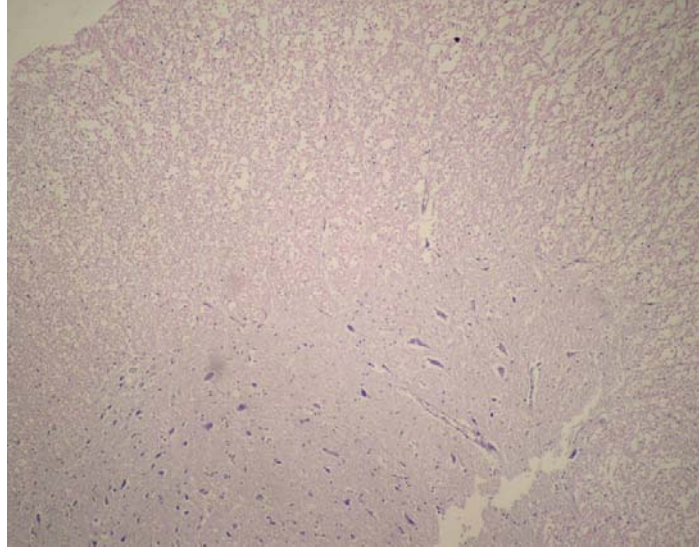
Histopatolojik sınıflamada travma, prednisolon ve montelukast grupları histopatoloji skorları ortalama değerleri arasında Kruskal-Wallis testi kullanıldı. Anlamlılık düzeyi $p < 0.05$ olarak kabul edildi. İstatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamadı ($p=0,277$) (Tablo 20).

Tablo 20: Gruplara göre histopatolojik skorların değerlendirilmesi.

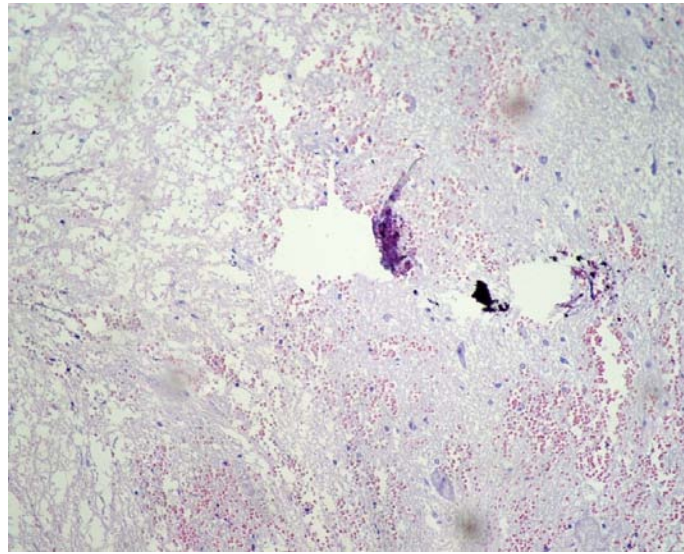
	Prednisolon Median (min- maks)	Montelukast Prednisolon Median (min-maks)	Travma Prednisolon Median (min- maks)	Kontrol Prednisolon Median (min- maks)	P
Histopatolojik skor	1 (0-2)	1 (0-1)	1 (0-1)	0 (0-1)	0.277

Travma grubunda kontrol grubundan (Resim 5) farklı olarak hemoraji, spongiotik değişiklikler, konjesyon ve glial hücre proliferasyonu gözlemlendi (Resim 6).

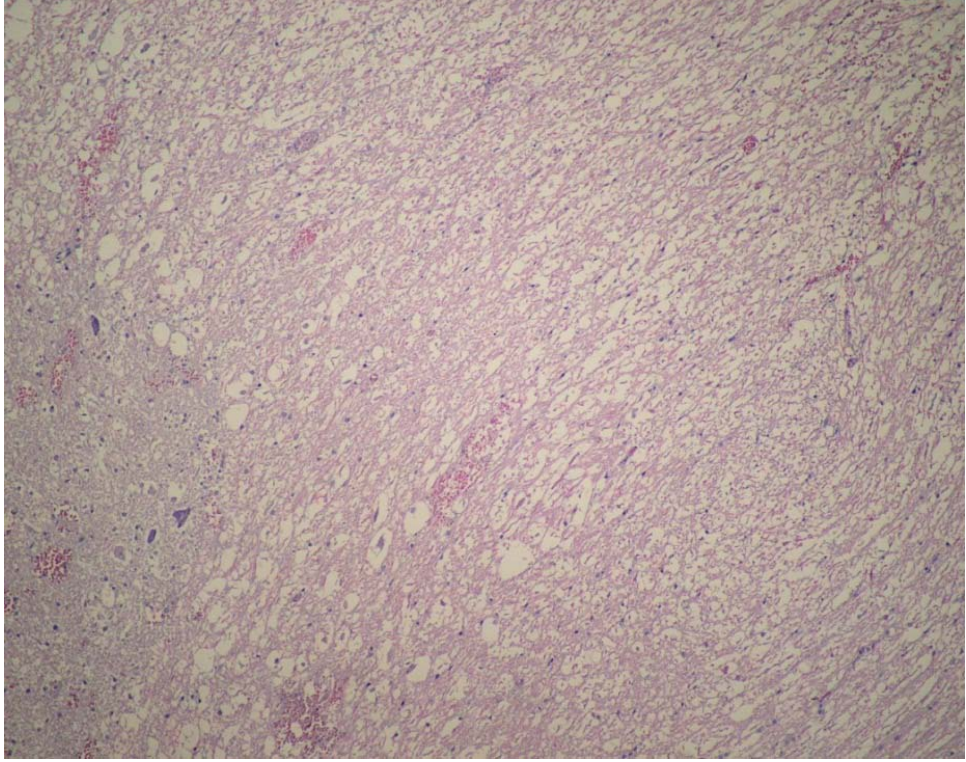
Montelukast grubunda düzelmiş morfolojik değişiklikler (Resim 7), Metilprednisolon grubunda ise azalmış hasar bulguları (Resim 8) gözlemlendi.



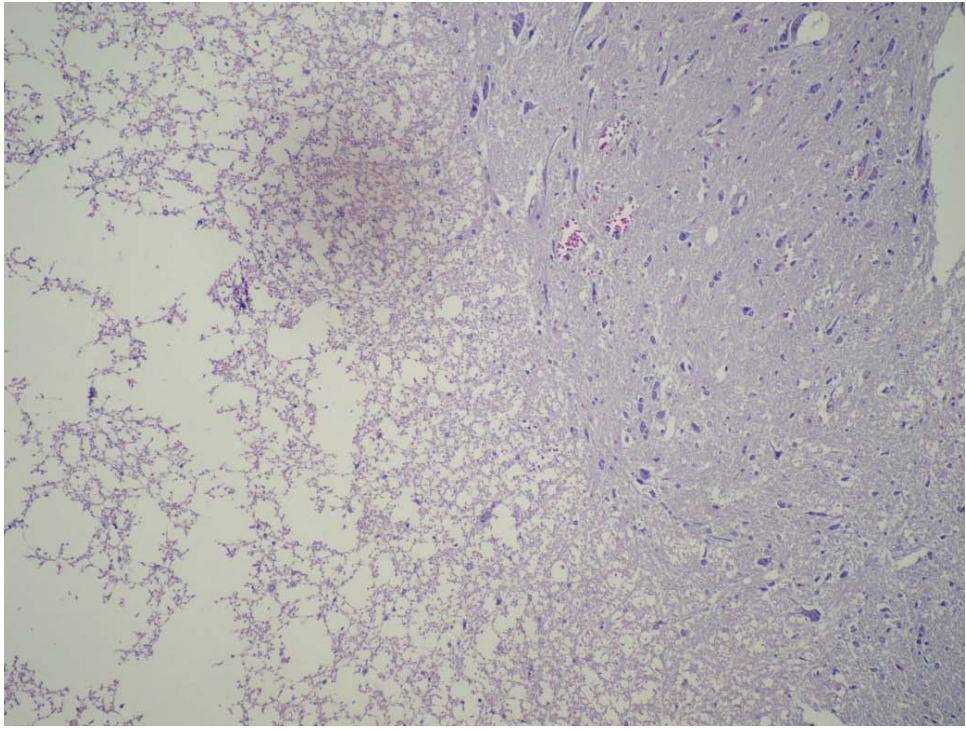
Resim 5: Kontrol Grubu; normal histolojik bulgular (HEX100)



Resim 6: Travma grubu; Hemoraji, spongiotik değişiklikler, konjesyon ve glial hücre proliferasyonu(HEX200)



Resim 7: montelukast ile düzelmiş morfolojik değişiklikler (hex100)



Resim 8: Metilprednisolon ile azalmış hasar bulguları (HEX100)

4.3. Biokimyasal Bulgular

4.3.1 MDA Değerleri

Travma sonrası 24. Saatte doku homojenatında ölçülen MDA değerleri kontrol grubunda 25.2 ± 4.7 nmol/g yaş doku, travma grubunda 44.5 ± 8.5 nmol/g yaş doku, metilprednisolon grubunda 19.1 ± 3.3 nmol/g yaş doku, montelukast grubunda 17.7 ± 3.5 nmol/g yaş doku olarak bulunmuştur (Tablo 21). Sonuçlar one way Anova testi ile değerlendirildi.

Sonuç olarak travma grubunda kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı yükseklik bulunmuştur ($p < 0.001$).

Metilprednisolon grubunda travma ve kontrol grubu ile kıyaslandığında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur ($p < 0.05$).

Montelukast grubunda travma ve kontrol grubu ile kıyaslandığında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur ($p < 0.05$).

4.3.2 SOD Değerleri

Travma sonrası 24. saatte doku homojenatında ölçülen SOD değerleri kontrol grubunda 0.144 ± 0.048 U/mg protein, travma grubunda 0.079 ± 0.032 U/mg protein, metilprednisolon grubunda 0.105 ± 0.025 U/mg protein, montelukast grubunda 0.109 ± 0.029 U/mg protein olarak bulunmuştur (Tablo 21). Sonuçlar one way Anova testi ile değerlendirildi.

Sonuç olarak travma grubunda kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur ($p < 0.001$).

Metilprednisolon grubunda travma ve kontrol grubu ile kıyaslandığında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur ($p < 0.001$).

Montelukast grubunda travma ve kontrol grubu ile kıyaslandığında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur ($p < 0.001$).

4.3.3 GPX Değerleri

Travma sonrası 24. saatte doku homojenatında ölçülen GPX değerleri kontrol grubunda 4.24 ± 0.35 U/mg protein, travma grubunda 4.37 ± 0.63 U/mg protein, metilprednisolon grubunda 4.11 ± 0.39 U/mg protein, montelukast grubunda 4.15 ± 0.35 U/mg protein olarak bulunmuştur (Tablo 21). Sonuçlar one way Anova testi ile değerlendirildi, gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı.

4.3.4 CAT Değerleri

Travma sonrası 24. saatte doku homojenatında ölçülen CAT değerleri kontrol grubunda 0.041 ± 0.011 k/g protein, travma grubunda 0.042 ± 0.013 k/g protein, metilprednisolon grubunda 0.043 ± 0.014 k/g protein, montelukast grubunda 0.043 ± 0.01 k/g protein olarak bulunmuştur (Tablo 21). Sonuçlar one way Anova testi ile değerlendirildi. Sonuç olarak gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı.

Tablo 21: Dokuda MDA, SOD, GPX, CAT sonuçları ve one way Anova yöntemi ile istatistiksel değerlendirilmesi.

	MDA (nmol/g yaş doku)	SOD (U/mg protein)	GPX (U/g protein)	CAT (k/g protein)
Kontrol	25.2 ± 4.7	0.144 ± 0.048	4.24 ± 0.35	0.041 ± 0.011
Travma (Sham grup)	44.5 ± 8.5^a	0.079 ± 0.032^a	4.37 ± 0.63	0.042 ± 0.013
Metilprednisolon	$19.1 \pm 3.3^{b,c}$	$0.105 \pm 0.025^{a,d}$	4.11 ± 0.39	0.043 ± 0.014
Montelukast	$17.7 \pm 3.5^{b,c}$	$0.109 \pm 0.029^{a,d}$	4.15 ± 0.35	0.043 ± 0.01

- (a) $p < 0.001$; kontrolle kıyaslandığında
- (b) $p < 0.05$; kontrolle kıyaslandığında
- (c) $p < 0.05$; travma ile kıyaslandığında
- (d) $p < 0.001$; travma ile kıyaslandığında

4.3.5 CK Değerleri

Travma sonrası 24. saatte kan serumunda ölçülen CK değerleri kontrol grubunda 1344 ± 379 U/L, travma grubunda 1471 ± 428 U/L, metilprednisolon grubunda 1135 ± 455 U/L, montelukast grubunda 1304 ± 399 U/L olarak bulunmuştur (Tablo 22). Sonuçlar one way Anova testi ile değerlendirildi.

Sonuç olarak gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı.

4.3.6 CK-BB Değerleri

Travma sonrası 24. saatte kan serumunda ölçülen CK-BB değerleri kontrol grubunda 2045 ± 201 U/L, travma grubunda 2755 ± 582 U/L, metilprednisolon grubunda 1424 ± 349 U/L, montelukast grubunda 1510 ± 378 U/L olarak bulunmuştur (Tablo 22). Sonuçlar one way Anova testi ile değerlendirildi.

Sonuç olarak travma grubunda kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı yükseklik bulunmuştur ($p<0.01$).

Metilprednisolon grubunda kontrol grubu ile kıyaslandığında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur ($p<0.01$).

Metilprednisolon grubunda travma grubu ile kıyaslandığında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur ($p<0.001$).

Montelukast grubunda travma ve kontrol grubu ile kıyaslandığında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur ($p<0.05$).

4.3.7 LDH Değerleri

Travma sonrası 24. saatte kan serumunda ölçülen LDH değerleri kontrol grubunda 1462 ± 677 U/L, travma grubunda 1709 ± 550 U/L, metilprednisolon grubunda 1176 ± 362 U/L, montelukast grubunda 1155 ± 316 U/L olarak bulunmuştur (Tablo 22). Sonuçlar one way Anova testi ile değerlendirildi.

Sonuç olarak travma grubunda kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı yükseklik bulunmuştur ($p<0.01$).

Metilprednisolon grubunda travma grubu ile kıyaslandığında LDH değerlerinde istatistiksel olarak düşüş yönünde anlamlı fark bulunmuştur ($p<0.05$).

Montelukast grubunda travma grubu ile kıyaslandığında LDH değerlerinde istatistiksel olarak düşüş yönünde anlamlı fark bulunmuştur ($p<0.05$).

Tablo 22: Dokuda CK, CK-BB, LDH sonuçları ve one way Anova yöntemi ile istatistiksel değerlendirilmesi.

	CK (U/L)	CK-BB (U/L)	LDH (U/L)
Kontrol	1344±379	2045±201	1462±677
Travma (Sham grup)	1471±428	2755±582 ^a	1709±550 ^a
Metilprednisolon	1135±455	1424±349 ^{a, d}	1176±362 ^c
Montelukast	1304±399	1510±378 ^{b, d}	1155±316 ^c

- (a) $p<0.01$; kontrolle kıyaslandığında
- (b) $p<0.05$; kontrolle kıyaslandığında
- (c) $p<0.05$; travma ile kıyaslandığında
- (d) $p<0.001$; travma ile kıyaslandığında

5. TARTIŞMA

Toplumda görülme sıklığının yüksekliği, fiziksel, psikososyal ve ekonomik açıdan oluşturduğu hasarın büyüklüğü nedeni ile günümüzde de önemini kaybetmemiştir. Halen omurilik yaralanması sonrası oluşan nöral hasarın azaltılması ve motor fonksiyonların korunmasına yönelik moleküler ve hücresel düzeyde laboratuvar ve klinik çalışmalar devam etmektedir.

Travmatik omurilik yaralanmasında birincil zedelenme travma anında olan zedelenmedir. İkincil zedelenme ise oluşan birincil zedelenmenin başlattığı saatler içerisinde metabolik ve biokimyasal nedenlerle oluşan hasarlardır. Travmatik omurilik yaralanmasında medikal tedavide amaç bu ikincil mekanizmaların önlenmesidir. İkincil zedelenme mekanizmalarından bugün üzerinde en fazla durulanlar; vasküler değişiklikler, hücre içi kalsiyum artması, endotel hücre hasarı, enflamatuvar değişiklikler, serbest radikal teorisi, endojenopoidler ve iskemi-reperfüzyon hasarı teorileridir.

Omurilik yaralanması sonrası oluşan birincil yaralanmalar doku bütünlüğünün bozulmasına, kan damarlarının yaralanmasına, aksonların haraplanmasına, ödeme ve hücre membranının parçalanmasına neden olur. Birincil yaralanmadan sonraki saatler ve günler içerisinde gelişen ikincil yaralanma ise iskemi, iyon geçişi, serbest radikal üretimi ve lipid peroksidasyonu gibi bir dizi fizyopatolojik süreci içerir (163).

Serbest radikaller dışyörüngelerinde fazladan (çiftleşmemiş) bir elektron bulunduran kuvvetli reaktif moleküllerdir. Bu elektron başka biyolojik moleküllere kolaylıkla aktarılarak oksidasyona yol açar.

Serbest radikaller normal koşullarda mitokondride oluşur ve antioksidan sistemler ile zararlı etkileri engellenir. Ancak travma sonrası dokuda bu antioksidan mekanizmalar hızla azalır. Oluşan serbest radikaller, lipidler, proteinler, nükleik asitler ile reaksiyona girerek sıklıkla lipid peroksitler oluştururlar ve bunun sonucunda daha fazla serbest radikal oluşur.

Ayrıca serbest oksijen radikallerinin oluşturduğu endotel hasarına bağlı olarak kan-omurilik bariyeri bozulur. Bunun sonucunda yaralanma bölgesine zararlı

maddelerin birikimi olur. Merkezi sinir sisteminde SOD, katalaz ve glutatyon peroksidaz aktivitelerinin az olması nedeni ile serbest radikal hasarına yatkındır. Serbest radikaller ile kolayca reaksiyona girebilen doymamış yağ asitleri ve kolesterol ile serbest radikal oluşma reaksiyonlarını katalizleyen askorbik asit ve demirin fazla miktarda olması, merkezi sinir sisteminin travmatik ve iskemik yaralanmadan daha çok etkilenmesine neden olur.

Merkez sinir sistemi askorbat, glutatyon ve alfa-tokoferol gibi antioksidan mekanizmalara yüksek oranda sahipken, travma sonrası dokuda bu antioksidan mekanizmalar hızla azalır ve oluşan serbest radikaller lipidler, proteinler, nükleik asitler ile reaksiyona girerek doku hasarına neden olur (164). Metilprednisolon omurilik hasarından sonra sekonder hasarı sınırlayan etkinliği kabul edilmiş antioksidan ve antiinflamatuvar bir ajandır. Travmatik omurilik hasarından sonra yüksek doz metilprednisolon posttravmatik lipid peroksidasyonunu inhibe eder ve nörolojik fonksiyonları düzeltir (165).

Hasar görmüş omurilik dokusunda IL-1 β , TNF- α , IL-6 ve intersellüler adezyon molekülü-1 gibi moleküllerin nöronal hasar ve hücre ölümüne katkıda bulunduğu inanılmaktadır (166). İkincil yaralanma mekanizmalarının ortaya çıkmasındaki en önemli etkenlerden biri dokuda enerji yetersizliğidir. Bunun erken dönemdeki başlıca sebebi bozulmuş perfüzyona bağlı iskemidir. Santral sinir sistemi vücutta, kısıtlı anaerobik metabolizması ve glikojen depoları nedeniyle iskemiye en çok duyarlı olan dokulardan biridir. İskemik organda reperfüzyon, lökosit aktivasyonu ve serbest radikal üretimini arttırarak doku harabiyetini de arttırmaktadır. Reperfüzyon hasarının en önemli nedeni, artan serbest radikaller aracılığı ile omurilik hücresi, plazma ve organel membranları, vasküler endotel hücre membranı ve myelinde başlattıkları lipid peroksidasyonudur. Radikal aracılığı ile bir zincirleme reaksiyon mekanizması şeklinde gelişen lipid peroksidasyonu sırasında doymamış yağ asitlerinin yan zincirlerinde yeniden düzenlenme söz konusudur (167).

Arişidonik asidin 5-lipooksijenaz metaboliti olan sisteinil lökotrienler travma yanı sıra iskemi, tümör, MS, ensefalomyelit ve yaşlanma gibi çeşitli merkezi sinir sistemi hastalıklarında da artar (168).

Akut enflamasyonun özelliği olarak dokuya olan PMN lökosit infiltrasyonu kemotaktik mediatörlerin kolektif etkisinin var olduğunu işaret etmektedir. Nötrofiller iskemik alana göç ettiğinde reaktif oksijen ürünleri, proteazlar, elastazlar, myeloperoksidaz, sitokinler ve doku zedelenmesinde yer alan çeşitli diğer sitokinleri salarlar (169). Çeşitli kemokinler ve bir lipit mediatörmetaboliti olan Sisteinil LT' ler iskemi oluşmasına sebep olan güçlü inflamator mediatörlerdir (151).

Omurilik travması sonrasında bifazik lökosit cevabı mevcuttur. Başlangıçta nötrofil infiltrasyonu predominanttır ve bu lökositlerden salınan litik enzimler nöroglia ve kan damarlarındaki hasarı artırır. İkinci fazda makrofaj migrasyonu ile birlikte hasarlı dokunun fagositozu sözkonusudur. İmmünolojik aktivasyonun santral sinir sistemi hasarından sonra ilerleyici doku hasarına ve/veya nöral rejenerasyonun inhibisyonuna öncülük ettiği tahmin edilmektedir. Lökosit infiltrasyonunun ikinci fazında ayrılan aksonların demyelinizasyonunu şiddetlendirdiği ve bunun özellikle ilk 24 saat içerisinde pik yaptığı düşünülmektedir (156).

Kreatininkinaz (CK) kas metabolizmasının temel bir enzimi olup ATP aracılı kreatinin fosforilasyonunu geri dönüşümlü olarak katalize eder. Kreatinin kinaz izoenzimleri B ve M zincirlerinin bileşimi ile meydana gelen dimerik moleküllerdir. Dolayısıyla CK' nın 3 izoenzimi vardır: CK-MM, CK-MB, CK-BB. Beyin ve böbreklerde esas BB formu bulunur. İskelet kasları predominant olarak MM formu içermekle beraber %1-2 oranında MB formunu da bulundurur. Kalp kasında ise hem MB hem de MM formu bulunur. CK-MB, myokard total CK aktivitesinin %20' sini oluşturur (170). Plazma CK-MB aktivitesi, CK-MB iskelet kası hasarında da artar. Ancak myokard hasarındaki kadar karakteristik değildir. Q dalgasız MI' da Q dalgalı MI' dan daha erken zirve yapar (171). BOS' da CK deneyleri, klinik teşhis bakımından son yıllarda önem kazanmıştır (172). Nörolojik harabiyet için BOS' daki enzim çalışmaları 1950-1960' lı yıllarda başlamıştır (173). CK-BB nöron harabiyetindesensitif ve spesifiktir (174). Kreatin kinaz özellikle kalp, iskelet kası ve beynin yüksek ve acil enerji ihtiyacında, enerji metabolizmasında önemi büyüktür. Çünkü tüm nöron ve astrositler CK-BB içerir ve travmada serebral hastalıklarda kan ve BOS' a serbestleşir (172).

Nishibe, köpeklerde omurilik iskemisi oluşturduktan sonra SOD, GPX ve CAT aktivitelerini ölçmüştür. Bu çalışmasında, iskemik omuriliklerde total SOD,

Mn·SOD ve GPX aktivitelerinde normallere kıyasla değişiklik bulamamış. CAT aktivitesi iskemiden sonra azalmış (175).

Erol ve arkadaşları (176) deneysel omurilik yaralanmasında dokuda MDA düzeyinde artış, SOD ve GPX enzim aktivite düzeylerinde düşüş tespit etmişlerdir. Bizim çalışmamızda ise bununla uyumlu olarak MDA düzeylerinde kontrol grubuna göre travma grubunda artış, montelukast ve metilprednisolon grubunda ise travma grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düşme tespit edildi. Çalışmamızda SOD düzeylerinde de kontrol grubuna göre travma grubunda Erol ve arkadaşları ile uyumlu olacak şekilde düşme tespit edildi. GPX ve CAT düzeylerinde çalışmamızda istatistiksel olarak anlamlı bir değişiklik saptanmadı. Yurdal ve arkadaşlarının tadalafilin deneysel omurilik hasarında koruyucu etkisi adındaki çalışmasında da çalışmamızla uyumlu şekilde travmada MDA düzeyi artmıştır (177). Kanter ve arkadaşları (178) omurilik hasarında omurilik dokusunda MDA düzeylerinde artışın yanı sıra SOD ve GPX enzim aktivite düzeylerinde düşme bildirmişlerdir. Metilprednisolon tedavisi Kanter ve arkadaşlarının çalışmasında çalışmamız ile uyumlu olarak MDA düzeylerini azaltmış olarak tespit edilmiş.

Zhang ve arkadaşlarının yaptığı araştırmalarda rat modelinde Sisteinil LT'lerin beyin travması sonrasında yükseldiği, 4. saat ve 7. günde pik yaptığı, bunun da ödeme ve hücresele enflamatuvar yanıtı bağlı olduğu bildirilmiştir (147).

Yuji Taokave arkadaşları; yaptıkları bir çalışmada metilprednisolonun doku iyileşmesine katkısının, zedelenen doku alanındaki lipid peroksidasyonu ve vasküler permeablitede artışın engellenmesi ile omurilik da iyileşmeye katkıda bulunduğunu belirtmişlerdir (179).

Mitsubishi ve ark. (148) domuz ve ratlarda oluşturdukları omurilik kompresyon yaralanmasında lökotrien C4 de yaralanmadan bir saat sonra belirgin artış olduğunu bildirmişlerdir. Akpek ve ark. (180) omurilik yaralanmasından yarım saat sonra lökotrien C4 artışını göstermişlerdir.

Genovese ve arkadaşları (156) deneysel omurilik hasarında zileuton ve montelukastın etkileri isimli çalışmalarında montelukast ve zileutonun doku hasarını azalttığını, motor fonksiyonlarda düzelme sağladığını, hasarlı bölgeye hücre infiltrasyonunu azalttığını, apoptotik hücre ölümünü azalttığını bildirmişlerdir. Çalışmamızda Genovese ve arkadaşları ile uyumlu olarak montelukast ve

metilprednisolon uygulanan sıçanlarda motor fonksiyonlarda travma grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı iyileşme bulduk.

Yapılan çalışmalarda nöronal hasrada CK-BB konsantrasyon yüksekliği bulunmuş ve bu yüksekliğin prognoz ile ilişkili olduğu saptanmış (181). CK-BB yükselmesi hücre membran harabiyeti ile intraselüler ortamdan ekstrasellüler ortama, oradan da BOS ve kana geçmesi ile olur (182). Erken dönemde BOS' da ölçülen CK-BB değerleri nöron harabiyeti ve nörolojik skor ile ilişkilidir (174). CK-BB' nin immunohistokimyasal aktivite çalışmaları, CK-BB' nin en fazla astrositlerde bulunduğunu, daha az olarak da dentrit ve aksonlarda bulunduğunu göstermiştir (183). Bizim çalışmamızda da benzer şekilde CK-BB ve LDH düzeyleri travma uygulanan sıçanlarda yüksek bulundu. Metilprednisolon ve montelukast uygulanan sıçanlarda ise istatistiksel anlamlı olarak travma grubuna göre düşme bulundu. Metilprednisolon ve montelukast uygulanan gruplar arasında düşüşte anlamlı bir fark gözlenmedi. CK düzeylerinde farklı olarak gruplar arasında anlamlı bir değişiklik bulunmadı.

Kaynakları incelediğimiz zaman omurilik travma modeli oluşturulmuş ve değişik derecelerde histopatolojik değişiklikler izlenmiş pek çok çalışma bulunmaktadır (16). Bizim çalışmamızda histopatolojik olarak, travma grubunda hemoraji, spongiotik değişiklikler, konjesyon ve glial hücre proliferasyonu değişiklikleri mevcuttu.

Yılmaz' ın çalışmasında ratlarda oluşturduğu omurilik travma modelinde klopidoğrelin koruyucu ve tedavi edici etkisini araştırmıştır ve bizimle benzer şekilde travma sonrası nöronlarda hidropik dejenerasyon ve konjesyon izlemiştir (184). Ancak onlar farklı olarak travma grubuna ait kesitlerde yer yer kavitasyon oluşturan likefaktif nekroz ile infarkt bulguları da gözlemişlerdir.

Alaygut ve arkadaşlarının çalışmasında ratlarda oluşturulan medulla spinalis travma modelinde intratekal yolla verilen ketorolak trometamin' in spinal hücre hasarına etkisi araştırılmıştır (185). Çalışmalarında bizimle benzer şekilde hemorajik alanlar ile glial hücre reaksiyon alanları gözlenmiştir. Bizden farklı olarak onlar gri cevherde yer yer nekroz odakları ve vaskülarizasyonda artış alanları da izlemişlerdir.

Ekmekçi ve arkadaşları çalışmalarında omurilik yaralanma modelinde ambroksol hidroklorürün morfolojik ve ultrastrüktürel etkisi araştırmışlardır (186).

Çalışmalarında bizimle benzer şekilde hemoraji izlemişler ancak bizden farklı olarak yer yer kavitasyon oluşturan likefaktif nekroz, ve kavitasyon alanı içerisinde lenfosit, plazma hücreleri, yoğun histiosit ve polimorf lökosit infiltrasyonu ile birlikte çevre dokuda infarkt ile uyumlu görünüm, aksonal şişme ve seyrek aksonal sferoidler izlemişlerdir.

Çalışmamızda travma ile oluşan hemoraji, konjesyon, spongiotik değişiklikler, glial hücre proliferasyonu gibi histomorfolojik değişikliklerin montelukast verilen ratlarda düzelme gösterdiğini, metilprednisolon verilen ratlarda ise travma hasarında azalma olduğunu gözlemledik.

Çalışmamızda travma oluşturulan sıçanların bir grubuna metilprednisolon diğer gruba montelukast verildi ve sıçanların nörolojik durumları travmadan 24. Saat sonra değerlendirildi. Nörolojik durumları Tarlov Skorlamasına göre yapıldı. Sonuçlar one way Anova testi ile değerlendirildi. Montelukast ve metilprednisolon verilen gruplarda travma grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı nörolojik durumlarında iyileşme görüldü. Metilprednisolon ve montelukast grupları arasında ise nörolojik düzelme açısından istatistiksel olarak anlamlı fark gözlenmedi.

Bu bilgiler doğrultusunda omurilik yaralanmasında kabul görmüş tedavi etkinliği olan metilprednisolon omurilik hasarında nöroprotektif etkinliğe sahip olduğu yapılan çalışmalarda gösterilmiştir. Literatürde deneysel omurilik yaralanması tedavisinde metilprednisolon tedavisinin kullanımına ilişkin birçok araştırma bulunduğu halde montelukastın tedavide kullanıldığı, etkilerinin biokimyasal, histopatolojik parametrelerle desteklendiği ve metilprednisolon tedavisi ile karşılaştırıldığı bir çalışma bulunamamıştır.

6. SONUÇLAR

Bu deneysel çalışmada sıçanlarda ağırlık düşürme yöntemi kullanılarak oluşturulan omurilik hasarında ikincil yaralanmada Sisteinil LT reseptör antagonisti montelukastın ve antioksidan, antienflamatuar etkisi olan metilprednisolonun nöroprotektif etkilerini araştırmak için yapılmıştır. Omurilik hasarı oluşturulan bir grup rata metilprednisolon diğer bir grup rata ise montelukast verilip 24 saat sonra doku homojenatında MDA, SOD, GPX, CAT değerleri bakıldı. Ayrıca serumda CK, CK-BB, LDH sonuçları değerlendirildi. Ayrıca travma alanından medulla spinalis örnekleri histopatolojik olarak incelendi. Sıçanların nörolojik durumu Tarlov skorlamasına göre değerlendirildi. Elde edilen değerler istatistiksel olarak one way Anova testi ile değerlendirildi.

Sonuç olarak omurilik hasarından hemen sonra uygulanan montelukast tedavisinin nöron dejenerasyonunu önlediği ve yavaşlattığı ileri sürülebilir. Bu etki, muhtemelen montelukastın antienflamatuar etkisine bağlıdır. Bu çalışmanın hassas noktası, etkilerinin tek bir zaman noktasında değerlendirilmiş olması ve metilprednisolon+montelukast kombine tedavisinin etkinliğinin çalışılmamış olmasıdır. Montelukastın zamana bağlı etkilerini değerlendirmek ve omurilik hasarındaki etki mekanizmasını aydınlatılabilmek için başka çalışmalar yapılmalıdır. Montelukastın etkilerinin diğer sisteinil LT2 antagonistleri ile karşılaştırılması da faydalı olabilir.

İleride omurilik yaralanması ve tedavi yöntemleri ile ilgili yapılacak çalışmalarla omurilik yaralanması tedavisine yeni bir metod eklenebilir ve tedavi sonrası hastaların nörolojik durumlarındaki düzelmelerin daha iyi olması sağlanabilir.

7. KAYNAKLAR

1. Şirin YS. Deneysel spinal kord travmalarında ATP-MgCl₂ ve metilprednisolonun karşılaştırılması. Cerrahi Anabilim Dalı doktora tezi, 2007.
2. Stripling TE. The cost of economic consequences of traumatic spinal cord injury. Paraplegia News 1990 Aug; 50-54.
3. Hughes JT: The Edwin Smith Surgical Papyrus: An analysis of the first case reports of spinal cord injuries. Paraplegia 1988; 26: 71-82.
4. Adams M, Cavanagh JF. International Campaign for Cures of Spinal Cord Injury Paralysis (ICCP): another step forward for spinal cord injury research. Spinal Cord 2004; 42: 273-80.
5. Fehlings MG, Sekhon LH, Tator C: The role and timing of decompression in acute spinal cord injury. Spine 2001.
6. Kraus J.F., Franti C.E., Riggins R.S., et al. : Incidence of traumatic spinal cord lesions. J. Chron. Dis. 1975; 28: 471-492.
7. Tator C.H., Rowed O.W., Schwartz M.C., et al. : Management of acute spinal cord injuries. Can. J. Surg. 1984; 27: 289-284.
8. Hancı M, Vertebromedullar Yaralanmaların Tarihçesi, Medulla Spinalis Yaralanmaları, Ed: Murat Hancı, Onder Aydınoguz, Logos Yayıncılık, İstanbul. 2000: 1-4.
9. Hardman JM: Cerebrospinal Trauma. Davis RL, Robertson DM, ed. Textbook of Neuropathology. Baltimore, William-Wilkins. 1997: 1212-1215.
10. Kwon BK, Oxland TR, Tetzlaff W: Animal models used in spinal cord regeneration research. Spine, 2002; 27: 1504-1510.
11. İplikçioglu C: Omurilik yaralanmasının fizyopatolojisi. Omurilik Omurga Cerrahisi, Ed. M.Zileli, Fahir Özer, 1. Baskı, İzmir, Saray Medikal Yayıncılık, 2002: 459-465.
12. Khan T, Havey RM, Sayers ST, Patwardhan A, King WW. Animal models of spinal cord contusion injuries. Lab Animal Sci. 1999; 49: 2, 161-172.

13. Hall ED, Wolf DL, M.S: A pharmacological analysis of the pathophysiological mechanisms of posttraumatic spinal cord ischemia. *J Neurosurg.* 1986; 64: 951-961.
14. Li M, Ona VO, Chen M, et al: Functional role and therapeutic implications of neuronal caspase-1 and -3 in a mouse model of traumatic spinal cord injury. *Neuroscience.* 2000; 99: 333-342.
15. Kirshblum SC, Groah SL, Mckinley WO: Spinal cord injury medicine.1.Etiology, classification, and acute medical management. *Arch Phys Med Rehabil.* 2002; 83 (3 Suppl 1): 50-57.
16. 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: 179-188.
17. Tator CH: Fehlings MG: Review of the secondary injury theory of acute spinal cord trauma with emphasis on vascular mechanisms. *J Neurosurg.* 1991; 75: 15-26.
18. Amar AP, Levy ML: Pathogenesis and pharmacological strategies for mitigating secondary damage in acute spinal cord injury. *Neurosurgery.* 1999; 44: 1027-1040.
19. Felix K, Pairet M, Zimmermann R: The antioxidative activity of mucoregulatory agents: Ambroxol, bromhexine and N-acetyl-L-cystein, a pulse radiolysis study. *Life Sciences.* 1996; 39: 1141-7.
20. Zileli M: Omurilik yaralanmasının farmakolojik tedavisi. Omurilik ve Omurga Cerrahisi. Ed. Zileli M, Özer AF, 2. Baskı, Saray Medikal yayıncılık, İzmir, 2002: 833-840.
21. Klusman İ, Schwab ME: Effects of pro-inflammatory cytokines in experimental spinal cord injury. *Brain Research.* 1997; 762: 173-184.
22. Carlson SL, Parrish ME, Springer JE, Doty K, Dossett L. Acute inflammatory response in spinal cord following impact injury. *Exp Neurol.* 1998; 151: 77–88.
23. Profyris C, Cheema SS, Zang D, Azari MF, Boyle K, Petratos S. Degenerative and regenerative mechanisms governing spinal cord injury. *Neurobiol Dis.* 2004; 15: 415–436.
24. Dietrich WD, Chatzipanteli K, Vitarbo E, Wada K, Kinoshita K. The role of inflammatory processes in the pathophysiology and treatment of brain and spinal cord trauma. *Acta Neurochir Suppl.* 2004; 89: 69–74.

25. Adachi K, Yimin Y, Satake K, Matsuyama Y, Ishiguro N, Sawada M et al. Localization of cyclooxygenase-2 induced following traumatic spinal cord injury. *Neurosci Res.* 2005; 51: 73–80.
26. Suttorp N, Seeger W, Zucker-Reimann J, Roka L, Bhakdi S. Mechanism of leukotriene generation in polymorphonuclear leukocytes by staphylococcal alpha-toxin. *Infect Immun.* 1987; 55: 104–110.
27. Xu J, Hsu CY, Liu TH, Hogan EL, Perot E, Tai H. Leukotriene B4 release and polymorphonuclear cell infiltration in spinal cord injury. *J Neurochem.* 1990; 55: 907–912.
28. İplikçioglu C: Omurilik yaralanmasının fizyopatolojisi. Omurilik Omurga Cerrahisi, Ed. M.Zileli, Fahir Özer, 1. Baskı, İzmir, Saray Medikal Yayıncılık; 2002: 459-465.
29. 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: 15-17.
30. Netter FH: Embriyoloji, The Netter Collection of Medical illustration Nervous System, Volume 1: Part I: Anatomy and Physiology, Ed: Brass A, Elsevier Saunders; 2007: 130-147.
31. Gray' s Anatomy of the Human Body-Find-in depth information on the anatomy and physiology of the human body an yahoo education. Newyork Bartleby. Com.; 2000.
32. Interactive atlas of human anatomy, F.Netter MD.
33. Zileli M, Gülmen V. Deneysel omurilik yaralanması. Omurilik ve Omurga Cerrahisi, cilt 1, 2.baskı; 2002: 951–955.
34. Netter FH: Beyin ve omuriliğin anatomisi, The Netter Collection of Medical illustration Nervous System, Volume I: Part I: Anatomy and Physiology, Ed: Brass A, Elsevier Saunders; 2007: 36-66.
35. Snell RS: Medulla spinalis, Klinik Nöroanatomi, Lipicott-Williams & Wilkins/Nobel, İstanbul; 2000: 157-177.
36. 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: 87-90.
37. Zileli M, Özer AF. Omurilik ve Omurga Cerrahisi, cilt 1, 87–90, 2.baskı; 2002.

38. Wingerd BD. Rat dissection manual. The Johns Hopkins University Press. Baltimore, London. 1999:5-40.
39. Horner P.J, Gage F.H: Regenerating the damaged central nervous system. Nature. 2000; 407: 963-970,.
40. Raineteau O, Schwab ME: Plasticity of motor systems after incomplete spinal cord injury. Nature Rev. Neuroscience. 2001; 2: 263-273.
41. Karacan I, Koyuncu H, Pekel O, Sumbuloğlu G: Traumatic spinal cord injuries in Turkey: a nation-wide epidemiological study. Spinal Cord. 2000; 38(11): 697-701.
42. Marketos SG, Skiadas PK. Galen. A pioneer of spine research. Spine. 1999; 24: 2358–2362.
43. Eliuz K. : Deneysel omurilik yaralanmalarında propiyonil karnitinin ikincil yaralanma üzerine etkileri. Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Nörosirürji AD. Uzmanlık tezi; 2000.
44. Sonntag VKH: History of spinal disorders. In: Menezes A.H. and Sonntag VKH (ed.s): Principles of spinal surgery. Graw-Hill, New York. 1996: 3-23.
45. Dohrmann GJ. Experimental spinal cord trauma. Arc Neurol. 1972; 27: 468–473.
46. Zileli M, Gülmen V: Deneysel omurilik yaralanmaları: Omurilik ve omurga cerrahisi. Zileli M, Özer AF. Meta Basım, İzmir. 2002: 951-956.
47. 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.
48. Bracken MB, Shepard MJ, Collins WF, et al: Methylprednisolone or naloxane treatment after acute spinal cord injury: 1-year follow-up data. J Neurosurg. 1992; 76: 23-31.
49. Tator CH. Review of experimental SCI with emphasis on the local and systemic circulatory effects. Neurochirurgie. 1991; 37: 291–302.
50. Tator CH: Spine-spinal cord relationship in spinal cord trauma. Clin Neurosurg. 1991; 49: 479-494.
51. Anderson T: Spinal cord contusion injury: experimental dissociation of hemorrhagic necrosis and subacute loss of axonal conduction. J Neurosurg. 1985; 62: 115-119.

52. Tarlov IM: Spinal cord compression. Mechanism of paralysis and treatment. Springfield III, Charles C Thomas; 1957.
53. Rivlin AS, Tator CH: Regional spinal cord blood flow in rats after severe cord trauma. *J Neurosurg.* 1978; 49: 844-853.
54. Tator CH, Fehlings MG. Review of the secondary injury theory of acute spinal cord injury trauma with special emphasis on vascular mechanisms. *J Neurosurg.* 1991; 75: 15-26.
55. Tarlov IM. Acute spinal cord compression paralysis. *J Neurosurg.* 1972; 36: 10-20.
56. Schneider RC, Cherry G, Panthc H. The sendrome of acute central cervical spinal cord injury. *J Neurosurg.* 1954; 11: 546-577.
57. Popp AJ, Feustel P, Kimelberg HK in. Wilkins RH, Rengachary (ed). *Neurosurgery.* McGraw Hill. 1996: 2623-2637.
58. Mirza KS, Chapman JR, Grady MS. Spinal cord injury Pathophysiology and current treatment strategies. *American Academy of Orthopedic Surgeon.* 1999; 33: 359- 370.
59. Kumar VS, Abbas AK, Fausto N. Robbins and Cotran, *Pathological basis of disease.* Matthew PF, Douglas CA, Umberto G. (eds.), *Central Nervos system,* 7. baskı, Chine: Elsevier&Saunders, 2004: 1352.
60. Yılmaz S: Kısmi Omurilik Yaralanması Modelinde Metilprednisolon Tedavisinin Etkinliği. Yayınlanmamış Uzmanlık Tezi Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Beyin ve Sinir Cerrahisi Anabilim Dalı, Sivas 2006.
61. Taoka Y, Okajima K. Spinal cord injury in the rat. *Prog Neurobiol.* 1998; 56: 341-358.
62. Dumont RJ, Okonkwo DO, Verma S, Hurlbert J: Acute spinal cord injury, Part I: Pathophysiologic Mechanisms. *Clin. Neuropharmacology.* 2001; 24 (5): 254-264.
63. Nemecek S. Morphological evidence of microcirculatory disturbances in experimental spinal cord trauma. *Adv Neurol.* 1978; 20: 395-405.
64. Bracken MB, Shepard MJ. Administration of methylprednisolone for 24-48 hours or tirilizad mesylate for 48 hours in the treatment of acute spinal cord injury. *JAMA.* 1997; 277: 1597-1604.
65. Anthes DL, Theriault E, Tator CH. Ultrastructural evidence for arterial vasospasm after spinal cord trauma. *Neurosurg.* 1996; 39: 804-814.

66. Schanne FA, Kane AB, Young EE. Calcium dependence of toxic cell death: a final common pathway. *Science*. 1979; 206: 700–702.
67. Braughler JM, Hall ED. Effects of multidose methylprednisolone sodium succinate administration to an injured cat spinal cord neurofilament degradation and energy metabolism. *J Neurosurg*. 1984; 61: 290–295.
68. Choi DW. Calcium specific mediated neurotoxicity: Relationship to channel types and role in ischemic damage. *Trends Neurosci*. 1988; 11: 465–469.
69. Hall E.D. : Mechanisms of secondary CNS injury. James D. Palmer: *Manuel of Neurosurgery*. Churchill Livingstone Inc., New York. 1996: 505- 510.
70. Regan FR. The Vulnerability of spinal cord neurons to excitotoxic injury: Comparison with cortical neurons. *Neurosci Lett*. 1996; 213: 9-12.
71. Siesjö B.K. : Pathophysiology and treatment of fokalcerebral ischemia. Part 1: pathophysiology. *J. Neurosurg*. 1992; 77: 169-184.
72. Demopoulos HB, Flamm ES, Seligman ML, et aL. Further studies on free radical pathology in the major central nervous system disorders: effect of high doses of methylprednisolone on the functional outcome, morphology and chemistry of experimental spinal cord impact injury. *Can J Physiol Pharmacol*. 1981; 160: 1415-1424.
73. Liu LM, Bergsneider M, Becker DP in Youmans JR (ed): *Neurological Surgery*. W.B. Saunders Co.4 th ed; 1997.
74. Uzan M: Medulla spinalis yaralanmalarında fizyopatoloji, In Hancı M; *Medulla spinalis yaralanmaları*. 2000; 152-161.
75. Braughler J.M., Hall E.D., : Central nervous system trauma and stroke. I. Biochemical consideration. *J.Free Radic. Biol. Med*. 1989; 6: 289-301.
76. Anderson DK, Demediuk P. spinal cord injury and protection. *Ann Emerg Med*. 1985; 14: 816–821.
77. Troystman R.J. : Oxygen radical mechanism of brain injury following ischemia and reperfusion. *J. Appl. Physiol*. 1991; 71: 1185-1195.
78. Cheeseman K.H., Slatter T.F. : An introduction to free radical biochemistry. *British Medical bultein*. 1993; 49: 481-493.
79. Sevanian A. : Mechanisms and consequences of lipid peroxidation in biological systems. *Ann. Rev. Nutr*. 1985; 5: 365-390.

80. Faden AI, Jacobs TP, Holaday J: Comparison of Early and Late Naloxone Treatment in Experimental Spinal Injury. *Neurology*. 1982; 32: 677-681.
81. Wu W, Liuzzi FJ, Schinco FP, Depto AS, Li Y, Mong JA: Neuronal nitric oxide synthase is induced in spinal neurons by traumatic injury. *Neuroscience*. 1994; 61(4): 719-726.
82. Kaptanoğlu E: Omurilik yaralanması ve patofizyolojisi, Ed. Aksoy K, Temel Nöroşirürji, Türk Nöroşirürji Derneği yayınları, Ankara, 2005; 1144-1162.
83. Braund, K.G., Shores, A., Brawner, W.R. The etiology, pathology, and pathophysiology of acute spinal cord trauma. *Veterinary Medicine*. 1990; 85: 684-691.
84. He, Y., Reyel, M., Loty, B. A Quantitative Model of Postlaminectomy Scar Formation: Effects of Non-steroidal Antiinflammatory Drug. *Spine*. 1995; 20(5): 557-563.
85. Adleman L. Molecular Computation of Solutions to Combinatorial Problems. *Science* Vol. 1994; 266.
86. Benzel E.C, Ferrara L, Omurga ve omurilik yaralanmasının biyomekaniği spinal stabilite. Omurilik ve Omurga cerrahisi (Zileli M. ve Özer A.F; Editörler). 2002; 797-811.
87. Braughler RW, Duncan LA. Interaction of lipid peroxidation and calcium in the pathogenesis of neuronal injury. *Cent Nerv Syst Trauma*. 1985; 2: 269–283.
88. Braughler JM and Hall ED. Correlation of methylprednisolon levels in cat spinal cord with its effect on Na-K-ATP' ase, lipid peroxydation and alpha motor neuron functions. *J Neurosurg*. 1982; 56: 838–844.
89. Lipton SA, Rosenberg PA. Excitatory aminoacids as a final common pathway for neurological disorders. *N Eng J Med*. 1994; 330: 613–622.
90. Schwab ME, Bratoldi D. Degeneration and regeneration of axons in the lesioned spinal cord . *Physiol Rev*. 1996; 76: 319–370.
91. Fleming J.C, Norenberg M D, Ramsay D A, The cellular inflammatory response in human spinal cord s after injury. *Oxford Journals Medicine Brain*. 2006; 129(12): 3249-3269.
92. Schwartz M, Lazarov-Spiegler O, Rapalino O, et aL. Potential repair of rat spinal cord injuries using stimulated homologous macrophages. *Neurosurgery*. 1999; 44: 1041-1046.

93. Yenari M, Liu J, Zheng Z, Vexler Z, Lee J E, Giffard R D. Antiapoptotic and Anti-inflammatory Mechanism of Heat Shock Protein Protection. New York Academy of Sciences. 2005; 1053: 74-83.
94. Wang CX, Olschowka JA, Wrathall JR: Increase of interleukin-1 beta mRNA and protein in the spinal cord following experimental traumatic injury in the rat. Brain research. 1997; 759: 190-196.
95. Bethea JR, Dietrich WD, Targeting the host inflammatory response in traumatic spinal cord injury. Current opinion in neurology. 2002; 15: 355-360.
96. Baffour R, Achanta K, Kaufman J, Berman J, Garb JL, Rhee S, Friedmann P. Synergistic Effect of Basic Fibroblast Growth Factor and Methylprednisolon on Neurological Function After Experimental Spinal Cord Injury. J. Neurosurg. 1995; 83: 105-110.
97. Lemke M, Demediuk P, McIntosh TK, Vink R, Faden AI. Alterations in tissue Mg⁺⁺, Na⁺ and spinal cord edema following impact trauma in rats. Biochemical and Biophysical Res. Com. 1987; 147(3): 1170-1175.
98. Wyllie AH. Apoptosis: an overview. Br Med Bull. 1997; 53: 451-465.
99. Yeldandi AV, Kaufman DG, Reddy JK. Cell injury and cellular adaptation; in Damjanov I, Linder J(eds): Anderson's Pathology (10th edition). St Louis, Mosby-Year Book Inc. 1996; 357-386.
100. Springer JE, Azbill RD, Knapp PE: Activation of the caspase-3 apoptotic cascade in spinal cord injury. Nature med. 1999; 5: 943-946.
101. Emery E, Aldana P, Bunge MB, et al: Apoptosis after traumatic human spinal cord injury. J Neurosurg. 1998; 89: 911-920.
102. Zurita M, Vaquero J: Presence and significance of CD-95 (Fas/APO1) expression after spinal cord injury. J Neurosurg. (Spine). 2001; 94: 257-264.
103. Voux DL and Korsmeyer SJ: Cell death in development, Cell. 1999; 96: 245-25.
104. Çakır E, Baykal S, Karahan SC, et al: Acute phase effects of ATP-MgCl₂ on experimental spinal cord injury. Neurosurg. Rev. 2003; 26: 67-70.
105. Ellison D: Neuropathology. A reference text of CNS pathology. Mosby International ltd. Grafos SA. Barcelona. Spain ; 1998; 1121-1123.
106. Hwan AH, Yeop BY, Gwang L, et al: Molecular insights of the injured lesions of rat spinal cords: Inflammation, apoptosis and cell survival. BBRC. 2006; 384: 560-570.

107. Emr M A, Howley S P, Hudgins L A, Varmus H. Spinal cord injury: Emerging concept. National institute of neurological disorders and stroke. 2005 August; 05.
108. Ducker TB, Kindt GW, Kempe LG: Pathological Findings in Acute Experimental Spinal Cord Trauma. *J Neurosurg.* 1971; 35: 700-708.
109. Zhang Z, Guth L: Experimental spinal cord injury: Wallerian degeneration in the dorsal column is followed by revascularization, glial proliferation, and nerve regeneration. *Experimental Neurology.* 1997; 147: 159-171.
110. Mautes AEM, Weinzierl M.R, Donovan F, Noble L.J. Vascular events after spinal cord injury: contribution to secondary pathogenesis. *Physical Therapy.* 2000; 80(7): 673-687.
111. Yang L, Blumbergs PC, Jones NR. Early expression and cellular localization of proinflammatory cytokines interleukin-1beta, interleukin-6, and tumor necrosis factor-alpha in human traumatic spinal cord injury. *Spine* 2004; 29: 966-971.
112. Buss A, Brook G.A, Kakulas B, et al. Gradual loss of myelin and formation of an astrocytic scar during Wallerian degeneration in the human spinal cord. *Brain* 2004; 127: 34-44.
113. Hagg T, Oudega M. Degenerative and spontaneous regenerative processes after spinal cord injury. *J Neurotrauma* 2006; 23: 264-80.
114. Delamarter RB, Sherman J, Carr J: Pathophysiology of spinal cord injury. *J Bone Joint Surg Am.* 1995; 77: 1042-1049.
115. Tator CH: Strategies for recovery and regeneration after brain and spinal cord injury. *Injury Prevention.* 2002; 8: 33-36.
116. 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.* 1994; 35: 240-249.
117. Larson SJ, Holst RA, Hemmy DC et al: Lateral extracavitary approach to traumatic lesions of the thoracic and lumbar spine. *J Neurosurg.* 1976; 45: 628-637.
118. Dumont RJ, Verma S, Okonkwo DO, Hurlbert RJ: Acute spinal cord injury, Part II: Contemporary Pharmacotherapy. *Clin. Neuropharmacology.* 2001; 24 (5): 265-279.

119. 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.
120. 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.* 1999; 37: 29-32.
121. Ducker, T.B., Zeidman, S.M. Spinal cord injury. Role of steroid therapy. *Spine.* 1994; 19(20): 2281-2287.
122. Braughler, J.M., Hall, E.D., Means, E.D., Waters, T.R., Anderson, D.K. Evaluation of an Intensive Methylprednisolone Sodium Succinate Dosing Regimen in Experimental Spinal Cord Injury. *J. Neurosurg.* 1987; 67(1):102-105.
123. Akdemir, H., Paşaoğlu, H., Arman, F., Çoksevim, B., Paşaoğlu, A. Effects of TRH and high-dose corticosteroid therapy on evoked potentials, and tissue Na⁺, K⁺ and water content in experimental spinal injury. *Res. Exp. Med.* 1993; 193: 297-304.
124. Dihne M, Block F, Korr H, Töpper R. Time course of glial proliferation and glial apoptosis following excitotoxic CNS injury. *Brain Res.* 2001; 902: 178–189.
125. Kaptanoğlu E, Caner HH, Surucu SH, Akbiyik F. Effect of mexiletine on lipid peroxidation and early ultrastructural findings in experimental spinal cord injury. *J Neurosurg (Spine 2).* 1999; 91: 200-204.
126. Kato T, Tekada Y, Nakada T. Inhibition by dexamethasone of human neutrophils apoptosis in vitro. *Nat Immunol.* 1995; 14: 198-208.
127. Bracken MB. Treatment of acute spinal cord injury with methylprednisolone: results of a multicenter, randomized clinical trial. *J Neurotrauma.* 1991; 8: 47-50.
128. Kehrer JP. Free radicals on mediators of tissue injury and disease. *Crit Rev Toxicol.* 1993; 23: 21–48.
129. Ikeda O, Murakami M, Ino H, et al: Acute up-regulation of brain-derived neurotrophic factor expression resulting from experimentally induced injury in the rat spinal cord. *Acta Neuropathol.* 2001; 102: 239-245.
130. Pointillart V, Petitjean ME, Wiart L, et al: Pharmacological therapy of spinal cord injury during the acute phase. *Spinal cord.* 2000; 38: 7-16.
131. 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*. 1999; 19(14): 6122-6133.
132. 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)*. 2001; 94: 245-256.
 133. Grene 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; 9: 355–366.
 134. Kaptanoğlu E, Tuncel M, Palaoğlu S, Konan A, Demirpençe E, Kılınç K. Comparison effect of melatonin and methylprednisolone in experimental spinal cord injury. *J Neurosurg (Spine 1)*. 2000; 93: 77–84.
 135. Luo J, Robinson JP, Shi R: The increase of reactive oxygen species and their inhibition in an isolated guinea pig spinal cord compression model. *Spinal cord*. 2002; 40: 656-665.
 136. 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*. 2000; 199: 285-293.
 137. Faden AI, Simon RP: A potential role for excitotoxins in the pathophysiology of spinal cord injury. *Ann Neurology*. 1988; 23: 623-626.
 138. Greene K. Pharmacological management of spinal cord injury: Current status of drugs designed to augment functional recovery of the injured human spinal cord injury. *J Spinal Dis*. 1995; 9: 355–366.
 139. 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*. 2003; 26: 283-287.
 140. Gorio A, Gökmen N, Erbayraktar S, et al: Recombinant human erythropoietin caunteracts secondary injury and markedly enhances neurological recovery from experimental spinal cord trauma. *PNAS*. 2002; 99: 9450-9455.
 141. Fu ES, Tummala RP: Neuroprotection in brain and spinal cord trauma. *Current opinion in anaesthesiology*. 2005; 18: 181-187.
 142. Faden AI, Jabos TP: Effect of TRH Analogs on Neurologic Recovery After Experimental Spinal Trauma. *Neurology*. 1985; 35: 1331-1334.
 143. 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*. 2000; 113 (11): 991-995.

144. Balani SK, Xu X, Pratha V, Koss MA, Amin RD, Dufresne C, Miller RR, Arison BH, Doss GA, Chiba M, Freeman A, Holland SD, Schwartz JI, Lasseter KC, Gertz BJ, Isenberg JI, Rogers JD, Lin JH, Baillie TA. Metabolic profiles of montelukast sodium (Singulair), a potent cysteinyl leukotriene1 receptor antagonist, in human plasma and bile. *Drug Metab Dispos.* 1997; 25(11): 1282–1287.
145. Capra V, Ambrosio M, Riccioni G, Rovati GE. Cysteinyl-leukotriene receptor antagonists: present situation and future opportunities. *Curr Med Chem.* 2006; 13(26): 3213–3226.
146. Ciana P, Fumagalli M, Trincavelli M.L, Verderio C, Rosa P, Lecca D, Ferrario S, Parravicini C, Capra V, Gelosa P, Guerrini U, Belcredito S, Cimino M, Sironi L, Tremoli E, Rovati G.E, Martini C, and Abbracchio MP. The orphan receptor GPR17 identified as a new dual uracil nucleotides/cysteinyl-leukotrienes receptor. *EMBO J.* 2006; 25: 4615–4627.
147. Zhang WP, Hu H, Zhang L, Ding W, Yao HT, Chen KD, Sheng WW, Chen Z, Wei EQ. Expression of cysteinyl leukotriene receptor 1 in human traumatic brain injury and brain tumors. *Neurosci Lett.* 2004; 363(3): 247–251.
148. Mitsuhashi T, Ikata T, Morimoto K, Tonai T, Katoh S. Increased production of eicosanoids, TXA₂, PGI₂ and LTC₄ in experimental spinal cord injuries. *Paraplegia.* 1994; 32: 524–530.
149. Nishisho T, Tonai T, Tamura Y, Ikata T. Experimental and clinical studies of eicosanoids in cerebrospinal fluid after spinal cord injury. *Neurosurgery.* 1996; 39: 950–956.
150. Jacobs TP, Shohami E, Baze W, Burgard E, Gunderson C, Hallenbeck J et al. Thromboxane and 5-HETE increase after experimental spinal cord injury in rabbits. *Cent Nerv Syst Trauma.* 1987; 4: 95–118.
151. Yu GL, Wei EQ, Zhang SH, Xu HM, Chu LS, Zhang WP, Zhang Q, Chen Z, Mei RH, Zhao MH. Montelukast, a cysteinyl leukotriene receptor–1 antagonist, dose and time-dependently protects against focal cerebral ischemia in mice. *Pharmacology.* 2005; 73(1): 31–40.
152. Rovati GE, Capra V. Cysteinyl-leukotriene receptors and cellular signals. *ScientificWorldJournal.* 2007; 7(185): 1375–1392.
153. Jones TR, Labelle M, Belley M, Champion E, Charette L, Evans J, Ford-Hutchinson AW, Gauthier JY, Lord A, Masson P, McAuliffe M, McFarlane CS, Metters KM, Pickett C, Piechuta H, Rochette C, Sawyer R, Rodger IW, Yoyng RN, Zamboni R, Abraham WM. Pharmacology of montelukast

- sodium (Singulair), a potent and selective leukotriene D4 receptor antagonist. *Can J Physiol Pharmacol.* 1995; 73(2): 191–201.
154. Bernstein PR. Chemistry and structure-activity relationships of leukotriene receptor antagonists. *Am J Respir Crit Care Med.* 1998; 157: 220–225.
155. Sener G, Sehirli O, Toklu H, Ercan F, Alican I. Montelukast reduces ischaemia/reperfusion-induced bladder dysfunction and oxidant damage in the rat. *J Pharm Pharmacol.* 2007; 59(6): 837–842.
156. Genovese T, Rossi A, Mazzon E, Di Paola R, Muià C, Caminiti R, Bramanti P, Sautebin L, Cuzzocrea S. Effects of zileuton and montelukast in mouse experimental spinal cord injury. *Br J Pharmacol.* 2008; 153(3): 568–582.
157. Malinovsky JM, Cozian A, Lepage JY, Mussini JM, et al. Ketamin and midazolam neurotoxicity in the rabbit. *Anesthesiology* 1991; 75: 91-97.
158. Sun Y, Oberley LW, Ying L: A simple method for clinical assay of superoxidedismutase. *ClinChem* 1988; 34: 497-500.
159. Lowry OH, Rosenbrough NJ, Farr AL, Randall RJ. Protein measurement with the folin phenol reagent. *J Biol Chem* 1951; 193: 265-275.
160. Durak I, Yurtaslan Z, Canbolat O, Akyol O. A methodolical approach to superoxide dismutase (SOD) activity assay based on inhibition of nitroblue tetrazolium (NBT) reduction. *Clin Chim Acta* 1993; 214:103-104.
161. Aebi H. Catalase In: Bergmeyer U, ed. *Methods of enzymatic analysis.* New York and London Academic Press, 1974; 673-677.
162. 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.
163. 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.* 1998; 36: 683-690.
164. Yamanaka K., Kumura E., Iwatsuki, K., Yoshimine T., Masana, Y., Hayakawa, T., Shiga, T., Kosaka, H., Increase in plasma nitricoxide end-products following rat cortical injury, *Neurosci. Lett.* 1995; 194: 124-126.
165. Kurt G, Ergün E, Cemil B, et al. Neuroprotective effects of infliximab in experimental spinal cordinjury. *SurgNeurol* 2009; 71: 332–336.
166. Ansari MA, Roberts KN, Scheff SW. Oxidative stres and modification of synaptic proteins in hippocampus after traumatic brain injury. *Free Radic Biol Med.* 2008; 45(4): 443–452.

167. Yakovlev, A. G. And Faden, A. I. Sequential expression of c-fos protooncogene, TNF alpha, and dynorphin genes in spinal cord following experimental traumatic injury. *Mol. Chem. Neuropathol.* 1994; 23: 179-190.
168. Slemmer JE, Shacka JJ, Sweeney MI, Weber JT. Antioxidants and free radical scavengers for the treatment of stroke, traumatic brain injury and aging. *Curr Med Chem* 2008; 15(4): 404–414.
169. Sala A, Folco G. Neutrophils, endothelial cells, and cysteinyl leukotrienes: a new approach to neutrophil - dependent inflammation *Biochem Biophys Res Commun.* 2001; 283(5): 1003–1006.
170. Tsung SH. Creatine kinase isoenzyme patterns in human tissue obtained at surgery. *Clin Chem* 1976; 22: 173-4.
171. Apple F, Preese L. 1 Creatine Kinase-MB: Detection of myocardial infarction and monitoring reperfusion. *Journal of Clinical Immunoassay* 1994; 17(1): 24-9
172. De Praeter C, Vanhaesebrouck P, Govaert P, Delanghe J, Leroy J. Creatine Kinase Isoenzyme BB Concentrations in the cerebrospinal Fluid of Newborns: Relationship to Short Term Outcome. *Pediatrics.* 1991; 88 (6): 1204-1210.
173. Hildebrand J, Levin S. Enzymatic Activities in Cerebrospinal Fluid in Patients with Neurological Disease. *Acta. Neurol. Belg.* 1973; 73: 229-240.
174. Bakay RAE, Ward AA: Enzymatic Changes in Serum and Cerebrospinal Fluid in Neurological Injury. *J. Neurosurg.* 1983; 58: 27-37.
175. Nishibe M: Experimental studies on the mechanism of spinal cord ischemia the state of free radical scavengers. *Hokkaido. Igaku. Zasshi.* 1989; 64 (3): 301-308.
176. Erol FS, Kaplan M, Tiftikci M, et al. Comparison of the effects of octreotide and melatonin in preventing nerve injury in rats with experimental spinal cord injury. *J Clin Neurosci* 2008; 15: 784–90.
177. Serarslan Y, Yönden Z, Özgiray E, Oktar S, Güven EO, Söğüt S, Yılmaz N, Yurtseven T. Protective effects of tadalafil on experimental spinal cord injury in rats. *Journal of Clinical Neuroscience.* 2010; 17: 349-352.
178. Kanter M, Coskun O, Kalayci M, et al. Neuroprotective effects of Nigella sativa on experimental spinal cord injury in rats. *Hum Exp Toxicol* 2006; 25: 127–33.

179. Yuji Taoka et al. Taoka Y, Okajima K, Uchiba M, Murakami K, Harada N, John S and Naruo M. Role of neutrophil elastase in compression-induced spinal cord injury in rats. *Brain Res.* 18, in press. 1998.
180. Akpek E, Bulutcu E, Alanay A, et al. A study of adenosine treatment in Experimental acute spinal cord injury. *Spine* 1999; 24: 128–32.
181. Fernandez F, Verdu A, Quero J, Perez-Higueras A: Serum CK-BB Isoenzymes in the Assessment of Brain Damage in Asphyctic Term Infants. *Acta. Pediatr. Scand.* 1987; 76: 914-918.
182. Rabow L, DeSalles AAF, Becker DP, Yang M, Kontos HA; Ward JD, MoultonRJ, Clifton G, Gruemer HD, Muizelaar JP, Marmarou A: CSF Brain Creatine Kinase Levels and Lactic Acidosis in Severe Head Injury. *J. Neurosurg.* 1986; 65: 625-629.
183. Pfeiffer FE, Homburger HA, Yanagihara T: Creatine Kinase BB Isoenzyme in CSF in Neurological Diseases. *Arch. Neurol.* 1983; 40: 169-172.
184. Yılmaz G. Deneysel Spinal Kord Yaralanma Modelinde Clopidogrel'in Koruyucu ve Tedavi Edici Etkisinin Araştırılması. Uzmanlık Tezi, 2007.
185. Alaygut E. Ratlarda Oluşturulan Medulla Spinalis Travma Modelinde İntratekal Yolla Verilen Ketorolak Trometamin' in Spinal Hücre Hasarına Etkisi. Uzmanlık Tezi, 2007.
186. Ekmekçi H. Spinal Kord Yaralanma Modelinde Ambroksol Hidroklorürün Morfolojik ve Ultrastrüktürel Etkisi. Uzmanlık Tezi, 2007.

8. ÖZGEÇMİŞ

04 Şubat 1977 yılında Adana' da doğdum. İlköğretim ve lise eğitimimi 1984-1995 yılları arasında Adana' da tamamladım. 1995 yılında Özel Yeni Lise' den mezun olduktan sonra 1996 yılında İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi' ni kazandım. 2003 yılında mezun olarak 2007 yılına kadar özel sektörde pratisyen olarak çalıştım ve askerlik hizmetimi tamamladım. 28 Mayıs 2007 tarihinde Mustafa Kemal Üniversitesi Tıp Fakültesi Beyin ve Sinir Cerrahisi Anabilim Dalı' nda asistan doktor olarak göreve başlamış olup, halen görevime burada devam etmekteyim.