



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

**DENEYSEL SPİNAL KORD TRAVMASINDA ALFA-LİPOİK
ASİDİN NÖROPROTEKTİF ETKİLERİNİN
METİLPREDNİZOLONE İLE KARŞILAŞTIRMALI
İNCELENMESİ**

**Dr. SERDAR ERCAN
TIPTA UZMANLIK TEZİ**

DİYARBAKIR-2011



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

**DENEYSEL SPİNAL KORD TRAVMASINDA ALFA-LİPOİK
ASİDİN NÖROPROTEKTİF ETKİLERİNİN
METİLPREDNİZOLONE İLE KARŞILAŞTIRMALI
İNCELENMESİ**

**Dr. SERDAR ERCAN
TIPTA UZMANLIK TEZİ**

Prof. Dr. MUSTAFA SERDAR KEMALOĞLU

DİYARBAKIR-2011

*Değerli babam, annem
ve sevgili eşime...*

ÖNSÖZ

Uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım, hekimlik sanatının ve nöroşirurjinin temel ilkelerini öğrendiğim hocalarım; Sayın Prof. Dr. Adnan Ceviz'e, Sayın Prof. Dr. M. Serdar Kemaloğlu'na, Sayın Doç. Dr. Ümit Özkan'a, Sayın Doç. Dr. Aslan Güzel'e, Sayın Doç. Dr. Mehmet Tatlı'ya, Sayın Yrd. Doç. Dr. Kaan Kamaşak'a, Sayın Yrd. Doç. Dr. Cüneyt Göçmez'e Tez araştırmamı destekleyen, katkı ve yardımlarını esirgemeyen danışman hocam Sayın Prof. Dr. M. Serdar Kemaloğlu'na, Tez araştırmamın yapımı sırasında katkı ve yardımlarını esirgemeyen Sayın Doç. Dr. Yüksel Koçyiğit'e, Sayın Ayfer Aktaş'a, Asistan arkadaşlarım Sayın Dr. Yücel Düzenli'ye, Dr. Mehmet Başoğul'a, Dr. Doğan Değirmenci'ye, Dr. İlker Takmaz'a, Dr. Ömer Sanrı'ya, Dr. Adil Yılmaz'a, Dr. Pınar Aydın'a, Asistanlığım süresince birlikte çalıştığım, eğitimime katkıda bulunan bölümümüz tüm hemşire ve yardımcı sağlık personelleri ve sekreterlerine, Beni bugünlere getiren hayatım boyunca benden desteğini, sevgisini ve sabrını esirgemeyen aileme, Her zaman yanımda olan sevgili eşim Aşkın Ercan'a Sonsuz sevgi ve saygılarımı sunar, teşekkür ederim.

Dr.Serdar Ercan

DENEYSEL SPİNAL KORD TRAVMASINDA ALFA-LİPOİK ASİDİN NÖROPROTEKTİF ETKİLERİNİN METİLPREDNİZOLONE İLE KARŞILAŞTIRMALI İNCELENMESİ

Spinal kordun travmatik ve iskemik yaralanmaları primer ve sekonder mekanizmalarla oluşan doku hasarının nörolojik fonksiyon bozukluğunun gelişiminde etkindir. Monoaminler, serbest radikaller, nöropeptitler, araşidonik asit metabolitleri ve ekstraselüler Ca değişiklikleri erken dönem iskemi gelişiminde etkilidir ve ilerleyici doku iskemisi sekonder hasarın ana nedenidir. İskeminin geciktirilmesi tedavinin esasıdır. Alfa-Lipoik asitin diyabetik nöropatide noroprotektif ajan olduğu bilinmektedir. Spinal cord yaralanmalarında Alfa-Lipoik asitin etkileri çalışılmamıştır. Bu çalışmada alfa-lipoik asidin noroprotektif etkilerinin varlığı, özellikle Metil-Prednisolone ile karşılaştırmalı olarak ortaya koymayı amaçladık.

METOD: 50 adet Sprague Dawley cinsi rat 5 gruba (n=10) ayrılarak Tator metodu ile spinal kord travması oluşturuldu. GrupI: Sadece laminektomi grubu, GrupII: Laminektomi +spinal cord injury (SCI) grubu, GrupIII: Laminektomi + SCI +alfa-lipoik asit (ALA)(100mg/kg), GrupIV: Laminektomi + SCI + Metil-prednisolone (30 mg/kg), GrupIV: Laminektomi + SCI + ALA + Metil-prednisolone grubu. Uygulamalardan 24 saat sonra tüm ratlardan Ketamin anestezi altında kan alındı hemen sonra spinal cord hasarlı bölgesinden biyokimya ve histopatolojik materyaller alındı.

SONUÇ: Spinal cord hasarı yapılmış ratların plejik olduğu görüldü. Motor fonksiyonda Gruplar arasında bir değişiklik görülmedi. Anti oksidan değerlerin gruplar içinde karşılaştırılmasında GrupI ile ALA verilmiş grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olduğu görüldü ($p<0.05$). ALA verilen grup ile Metilprednisolon verilen grup arasında oksijen radikallerinin anlamlı olarak azaldığı görülmüştür. En dikkat çekici farklılık monoterapi verilen grup ile kombine tedavi verilen grup arasında oluşmuştur ($p<0.05$). Histopatolojik incelemede kombine tedavi verilen grupta vazodilatasyonun daha fazla olduğu görülmüştür. Sonuçlarımız ratlarda spinal cord travması sonrası verilen Alfa Lipoik asidin anti oksidan oluşumunu azalttığını göstermiştir.

Anahtar Kelimeler: Spinal cord injury, Alfa-lipoik, Metil-prednisolone, oksijen radikalleri

COMPARISON OF NEUROPROTECTIVE EFFECTS ON ALPHA LIPOIC ACID TO METHYLPREDNIZONOL AT EXPERIMENTAL SPINAL CORD TRAUMA

Traumatic and ischemic injuries of spinal cord are active at malfunctioning of damaged tissue at primary and secondary mechanisms. Monoamines, free radicals, neuropeptides, arachidonic acids metabolites, and extracellular Ca variations are important at development of early ischemic and main causes of the secondary damage at progressing tissue ischemic.

Delay of the ischemic is the main treatment. Alpha-Lipoic acid at diabetic neuropathy, is well known agent at neuroprotective. The effects of alpha-lipoic acids are not studied on spinal cord injuries. In this study, our purpose was to present the effects of Alpha-Lipoic acid on neuroprotective, especially with comparison of Methyl-Prednisolone.

METHODS: 50 Sprague Dawley rat were divided in 5 groups (n=10) to create spinal cord trauma with Tator method. Group I: Only laminectomy group. Group II: Laminectomy + spinal cord injury (SCI) group. Group III: Laminectomy + SCI + alpha lipoic acids (ALA) (100mg/kg), Group IV: Laminectomy + SCI + Methyl-Prednisolone (30 mg/kg). Group V: Laminectomy + SCI + ALA + Methyl-Prednisolone group. 24 hours after applications, blood were drawn from all of the rats under Ketamine anesthesia and histopathological and biochemical materials were taken at injured spinal cord immediately.

RESULTS: Rats with injured spinal cord were plegia. There were not any difference among the groups in motor functions. Comparison of the anti-oxidant values among the groups show the results of a significant statistical differences between Group I and the groups with ALA ($p < 0.005$). The difference between the Groups with ALA and Groups with methyl-prednisolone was the oxygen radicals were significantly low. The most significant difference was between the group with monotherapy and the group, gave the combine treatment ($p < 0.005$). At histopathologic examination, group which gave combine treatment, showed more vasodilatation. Our results reveal that the effects of Alpha-Lipoic acids on rats with spinal cord trauma lower the anti-oxidants formation.

Key words: Spinal cord injury, Alpha- Lipoic, Methyl-Prednisolone, Oxygen radicals.

İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ.....	4
SİMGELER VE KISALTMALAR.....	8
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	10
2. GENEL BİLGİLER.....	13
2.1. OMURİLİK EMBRİOLOJİSİ.....	13
2.2. OMURİLİK ANATOMİSİ.....	15
2.2.1. Makroskobik görünüm.....	15
2.2.2. Medulla spinalis iç yapısı.....	20
2.2.3. Omuriliğin vasküler yapısı.....	23
2.2.4. Ratlarda spinal kord anatomisi.....	26
2.3. OMURİLİK TRAVMASININ TARİHÇESİ.....	27
2.4. SPİNAL KORD TRAVMASINDA HASAR MEKANİZMALARI.....	29
2.4.1. Sistemik ve lokal vasküler etkiler.....	35
2.4.2. Eksitoksite.....	37
2.4.3. Serbest radikal oluşumu ve lipid peroksidasyonu.....	39
2.4.4. İnflamatuvar yanıt.....	44
2.4.5. Araşidonik asit metabolizması.....	45
2.4.6. Nitrik Oksit.....	45
2.4.7. Elektrolitler ile ilgili sekonder hasar.....	47
2.4.8. Opiyat reseptörleri.....	49
2.4.9. Apoptozis.....	49
2.4.10. Azalmış ATP üretimi.....	51
2.4.11. İmmünolojik sekonder hasar.....	52
2.4.12. İnsan Spinal Kord Hasarının Deneysel Modeller İle Benzerlikleri ve Farkları.....	53
2.5. SPİNAL KORD TRAVMALARINDA MEDİKAL TEDAVİLER.....	53
2.5.1. Kardiopulmoner stabilizasyon.....	55
2.5.2. Cerrahi tedavi.....	55
2.5.3. Medikal tedavi yaklaşımları.....	57
2.5.4. SPİNAL KORD ONARIMI VE HÜCRESEL TRANSPLANTASYON.....	65
2.6. ALFA LİPOİK ASİT.....	66
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	77
4. BULGULAR.....	82
5. TARTIŞMA.....	86
6. SONUÇLAR.....	88
7. KAYNAKLAR.....	89

SİMGELER VE KISALTMALAR

ADP	Adenozin difosfat
AMPA	Alfa-amino-3-hidroksi-5-metil-4-izoxazole propionate
ASIA	Amerikan Omurilik Yaralanma Birliği
ATP	Adenozin trifosfat
BDNF	Brain derived neurotrophic faktör
CAM	Hücre adhezyon molekülleri
cAMP	Siklik adenozin monofosfat
CPP	3-(2-karboksipiperazin-4-yl) propil-1-fosforik asit
COX	Siklooksijenaz
EAA	Eksitotoksik aminoasit
ELİSA	Enzyme-Linked Immunosorbent Assay
eNOS	Endotelial nitrik oksit sentaz
EGF	Epidermal growth faktör
EPO	Eritropoietin
GABA	Gama amino butirik asit
HE	Hematoksilen-Eozin
H ₂ O ₂	Hidrojen peroksit
HNE	Hidroksinonenal
IL	İnterlökin
iNOS	İnducible NOS
KA	Kainat
LPO	Lipid peroksidasyonu
LTRB ₄	Lökotrien B ₄
MDA	Malondialdehit
MgCl ₂	Magnezyum klorür
MgSO ₄	Magnezyum sülfat
NASCIS	Ulusal akut spinal kord injury çalışması
NBQX	2,3 dihidroksi-6-nitro-7-sulfamoyl-benzo-quinoline
NGF	Nerve growth faktör
NMDA	N-metil-D-aspartat
nNOS	Nöronal nitrik oksit sentaz

NO	Nitrik oksit
NOS	Nitrik oksit sentaz
O ₂ -	Süperoksit radikali
OH	Hidroksil radikali
PLA2	Fosfolipaz A2
PMNL	Polimorfonükleer lokosit
ROS	Reaktif oksijen türevleri
RT-PCR	Reverse transcription polymerase chain reaction
SKY	Spinal kord yaralanması
SOD	Süperoksit dismutaz
SPSS	Statistical Package for Social Sciences
SR	Serbest radikal
SSS	Santral sinir sistemi

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Spinal kord yaralanması komplet ya da inkomplet olsun, kordun major fonksiyonlarında (motor, duyu, otonomik ve refleks) yitime neden olmakla birlikte aynı zamanda sonuçları açısından büyük bir sosyal problemdir. Bu nedenle içinde bulunduğumuz milenyumun ilk dekadı omurilik yaralanmalarına adanmıştır (30). Birçok ülkede akut spinal kord yaralanması (SKY) 20-40/1.000.000 oranında görülür. SKY sonrası hayatta kalanların yarısından fazlası normal yaşantısına geri dönememektedirler. ABD’ de 183.000-230.000 kişi SKY’ sı kaynaklı sakatlıkla yaşamaktadır. Her yıl bunlara 10.000 yeni olgu eklenmektedir (84). Avrupa ve Kuzey ABD istatistiklerine göre en yüksek yaralanma oranları 16-30 yaşlarında olmaktadır. ABD’ de % 40 motorlu taşıt kazası, % 25 şiddet, % 20 düşme, % 5-10 spor kazası. Avrupada spor kazası oranı daha yüksek, şiddet oranı daha azdır (99). Spinal kord travmalı hastaların yaklaşık yarısı komplet yaralanmaya sahiptir ve lezyon altında istemli motor ya da duysal fonksiyon korunmamıştır. Neredeyse 2/3’ ü servikal bölgededir (84). Akut omurilik yaralanmasının tedavisi için harcanan çabalar, çağdaş yaklaşıma olumlu katkılarda bulunmaktadır ancak kalıcı ve anlamlı derecede etkili ve aynı zamanda evrensel bir tedavi protokolü geliştirilememiştir (29, 41, 106). Son 20 yılda birçok araştırmacı nörolojik fonksiyonları düzeltmek amacıyla akut SKY patofizyoloji mekanizmaları üzerinde değişik metodlar bulmaya çalışmaktadırlar. Her bir komplet kord yaralanması topluma ortalama tedavi masrafları ve kişisel iş gücü kaybı nedeniyle yaşam boyu 1,5 milyon dolara mal olmaktadır. Bu nedenle spinal kord yaralanmasında etkin tedavi yöntemlerinin bulunması topluma büyük ekonomik fayda sağlayacaktır (113). Erken ve daha becerikli ilk yardım, daha iyi resüsitasyon, emniyet kemerlerinin kullanımı gibi önlemlere bağlı olarak komplet yaralanmadan inkomplete insidansta büyük değişiklik görülür. Bu faktörler tüm iyileşme sürecini etkilemektedir (114).

Akut spinal kord yaralanmasına bağlı oluşan hasarın meydana gelmesinde iki mekanizma olduğu hipotezi ileri sürülmektedir. Bunlar birincisi primer-mekanik haraplanma ikincisi ise bunun tarafından tetiklenen bir veya birçok etkenin rol oynadığı sekonder hasarlanma olarak bildirilmektedir (113). Eş zamanlı mekanik doku tahribatından kaynaklanan primer yaralanma nekrotik hücre ölümü ile sonuçlanır. Sekonder dejenerasyon, yaralanma ile tetiklenen bir olaylar kaskadı,

endojen hücre ölümü yollarının aktivasyonunun sonucudur (84). Nöronal yaralanmada deneysel ve klinik araştırmaların büyük kısmı sekonder yaralanmayı önlemek ya da azaltmaya yöneliktir (60). Yüksek doz steroidler spinal kord yaralanması tedavisinde birçok sekonder dejenerasyon mediyatörlerini hedef alarak yaygın olarak kullanılmaktadır. Fakat sonuçlar yüz güldürücü değildir (84) ve sekonder dejenerasyon mekanizmalarının çok iyi anlaşılmasına bağlıdır (75). Eksitotoksisite, oksidatif hasar, iskemi, sekonder yaralanma kaskadının içerikleridir (60).

Sekonder yaralanmanın ortaya çıkmasındaki en önemli etkenlerden biri iskemiye bağlı enerji yetersizliğidir (1). 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 (113). İskemi, endojen eksitator aminoasit nörotransmitterlere bağımlılığı nedeni ile eksitotoksisite diye tanımlanan sekonder patogenetik mekanizmalar kaskadını başlatır (4). Travmatik yaralanma doku tamirinde lökositlerin aktivitelerinin kritik olduğu enflamatuvar cevap başlar. İsitilacı lökositler fagositoz ile hücresel debrisini kaldırır ekstraselüler matriksi gevşeten enzimler salgırlar ve yaralı bölgede endotelial epitelyal ve konnektif doku hücrelerinin proliferasyonunu yönlendiren sitokinler salgırlar (76,133). Sitokinler inflamatuvar yanıtı ek sitokinlerin, kemokinlerin, nitrik oksidin reaktif oksijen ve nitrojen türevlerinin ekspresyonunu indükleyerek SSS enflamatuvar cevabını hızlandırır (11). İlk nöral hücre öldüğünde yaşayan diğer nöronlara saldıran toksinler salar. Bu toksinlerin bazıları serbest radikaller adı verilen kaçak oksijen molekülleridir (135). Yoğun serbest radikal oluşumunun önlenmesi hücre yaşamı için önemli bir hayati ilk adımdır (62).

Alfa-lipoik asit vücudumuzda doğal sentezlenen ve yediğimiz yiyeceklerle alınabilen bir maddedir (12,13). Thioctic asid olarakta bilinen lipoic asid vücudumuzda metabolik olaylarda rol olan oldukça küçük bir moleküldür. Kimyasal adı 1,2-dithiolane-3-pentanoic acid olan lipoic asid hem suda hem yağda çözünme özelliği ile diğer antioksidanlardan farklıdır. Vücudumuzda iki önemli fonksiyonu vardır. Birincisi metabolik yolda bir koenzim gibi hareket eder, ikincisi ise önemli

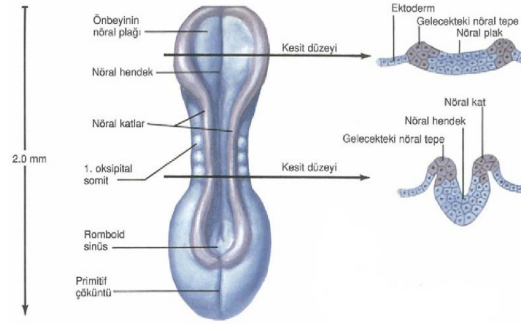
bir antioksidandır. Sıçanlarda yapılan araştırmalarda alfa-lipoik asit endonöral kan akımını zenginleştiren, glutasyonun fizyolojik antioksidan düzeyini artıran ve diyabetik sinirde serbest oksijen radikallerini azaltan antioksidan gibi streptozotosin kaynaklı diyabette indüklenen biyokimyasal işlemler ile etkileşir. Deney durumunda görölen bu etkiler periferel sinirlerin fonksiyonlarının alfa-lipoik asit ile düzeltilebileceğini göstermektedir (3,39-40,58,59,49).

Alfa-Lipoik asit ile ilgili calismalarin sonucunda diyabet sonucu olusan oksijen radikallerinde son derece basarili oldugu ve iyi bir noroprotektif ajan oldugu sonucuna varilmistir (39,40). Ayni etkiyi spinal cord yaralanmalarinda gosterip gosteremeyecegi henüz netlik kazanmamistir. Bu calismada alfa-lipoik asidin noroprotektif etkilerinin varligi, ozellikle Metil-Prednizolone ile karsilastirmali olarak ortaya koymayi amaclamaktayiz.

2. GENEL BİLGİLER

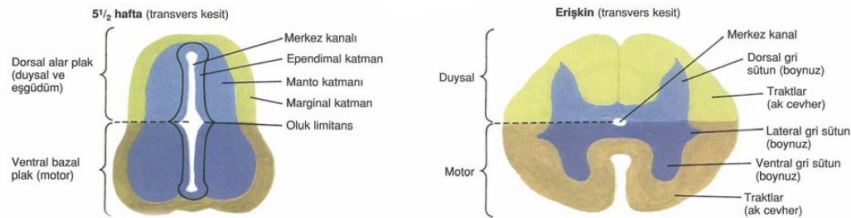
2.1. OMURİLİK EMBRİYOLOJİSİ

Sinir sisteminin gelişmesi embriyonik diskin oluşması ile başlar. Sinir sistemi ektoderm katmanından meydana gelir. Disk ektodermini çember şeklinde kuşatan bölümler sinir sisteminin özgül parçalarının oluşmasına katkıda bulunmak için önceden programlanmıştır (93). Embriyonik gelişmenin 18. Günlük evresinde nöral plak, tüp ve tepe oluşur. Önce, blastoporun önünde yer alan orta hat notokord dokusu, üzerinde yer alan baş uzantısının kalınlaşmasını ve bir nöral plak halini



Şekil 1: 20 günlük embriyo (arkadan görünüş) (93).

almasını indükte eder. Daha sonra plak üzerinde midsagittal bir nöral hendek belirir ve bunun her iki yanında yer alan ektodermal doku, nöral tepenin nöral katlar halinde zeminden yüksek bir yapı haline dönüşmesine katkıda bulunmak üzere programlanmıştır (93).



Şekil 2: İntrauterin 5½ haftada omuriliğin transvers kesiti (93).

Bu katlar ise daha sonra orta hat üzerinde bir nöral tüp yapmak üzere birbirleriyle kaynaşırken aynı anda tüp köken aldığı ektodermden ayrılır. Katların kenarlarındaki bazı hücreler nöral tüp duvarına veya yeni oluşan tüpün üstünü örten yüzeysel ektoderme katılmaz ve bu hücreler nöral tepe hücreleri halini alır (93). Nöral tüp oluşurken bunun lümeninin her iki yanında boylamasına bir hendek olan oluk limitans belirir ve tüpü bir dorsal yarı (alar plak) ile bir ventral yarıya (bazal plak) böler (93). Omurilikte temel üç bölge kalıp erişkinde de korunur. Ependimal bölge merkez kanalın lümenini kaplayan silindirik hücreler halinde korunur. Manto bölgesi hücreleri gri cevheri yaparken marjinal bölgenin hücreleri beyaz cevher haline dönüşür. Gri cevher, beyaz cevher ile sarılı "H" harfi şeklinde bir kütle görünümü kazanır (93). Sinir sisteminin alar ve bazal plaklara bölünmesiyle oluşan kalıbı izleyerek gri cevherin arka sütun nöral hücreleri (alar) duysal işlevler ile ilgilenirken yan-ön gri sütunlardaki hücreler (bazal) motor işleve sahiptir. Beyaz cevherin büyük bölümünde destek nöroglıyanın serpiştirilmiş hücre gövdeleri bir yana bırakılırsa nöral hücreler bulunmaz. Bu dokuyu omurilik ve beynin tüm düzeylerine yerleşmiş nöronlardan çıkan akson demetlerinin yaptığı çeşitli traktuslar ve funikuluslar oluşturur (93).

Geleceğin duysal hücreleri nöral tepeden göç eder ve omuriliğin iki yanında, bunun her segmenti için tek bir ganglion yapmak üzere omurilik boyunca kümelenir. Bu hücreler unipolar hücrelere dönüşürken merkezi uzantıları, manto katmanının dorsal gri sütunundaki nöronal hücre gövdeleri üzerinde sonlanmak üzere nöral tüp içine doğru büyür. Eş zamanlı olarak periferik uzantılar, omuriliğin aynı segmentine ait motor kök lifleri veya aksonların yanı sıra, aynı bağ dokusu kılıfı ile sarılmak üzere distale doğru büyür; bu bileşim bir spinal siniri oluşturur (93). Gelişme hızlarının farklı olması nedeni ile, omuriliğin ucu ile omurganın ucu arasındaki ilişki gelişmenin devam etmesi ile değişikliğe uğrar. Doğum sırasında omurilik ikinci lomber omur hizasında son bulmaktadır (93).

2.2. OMURİLİK ANATOMİSİ

2.2.1. Makroskobik görünüm

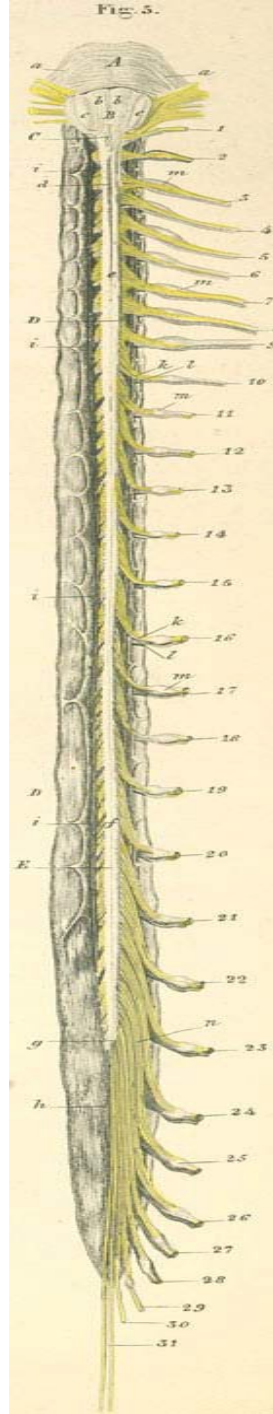
Omurilik medulla oblongatanın uzantısı olup yaklaşık 46 cm kadardır. Atlas'ın üst kenarından başlar ve L1 vertebranın alt sınırı veya L2'nin üst kenar sınırına kadar

intervertebral disk düzeyinde yer alan konus medullaris denilen yassılaşımiş bir uğta sonlanır. Konustan ęıkan silindirik ve fibröz filum terminale koksiksin arkasına kadar uzanır. Duramater ve araknoid (dolayısıyla subaraknoid boşluk) ikinci sakral omura kadar uzanır (94). Omurilik, silindir şeklinde ön-arka yönünde hafifęe yassıdır. Ekstremitelere giden sinirlerle ilgili segmentlere karşılık gelen servikal ve lomber genişlemeler gösterir. Üst ekstremiteyi innerve eden sinirler dördüncü servikalden ikinci torakal segmente kadar, alt ekstremitte ise üçüncü lomberden üçüncü sakrale kadar olan segmentlerle ilişkilidir (94).

Meninksler: Omurilik dura, araknoid ve piamater ile sarılı olup bu zarlar foramen magnumda karşılık gelen serebral meninks tabakaları ile devam etmektedir. Dışarıda yer alan katı fibroz zar olan duramater omurga kanalı duvarından bir epidural boşlukla ayrılmış olup, boşlukta yağlı gözenekli doku ve bir ven pleksusu bulunmaktadır. Duramater ile araknoid arasında potansiyel bir subdural boşluk bulunmakta ve burada son derece sığ, lenfe benzer bir sıvı bulunmaktadır (94).

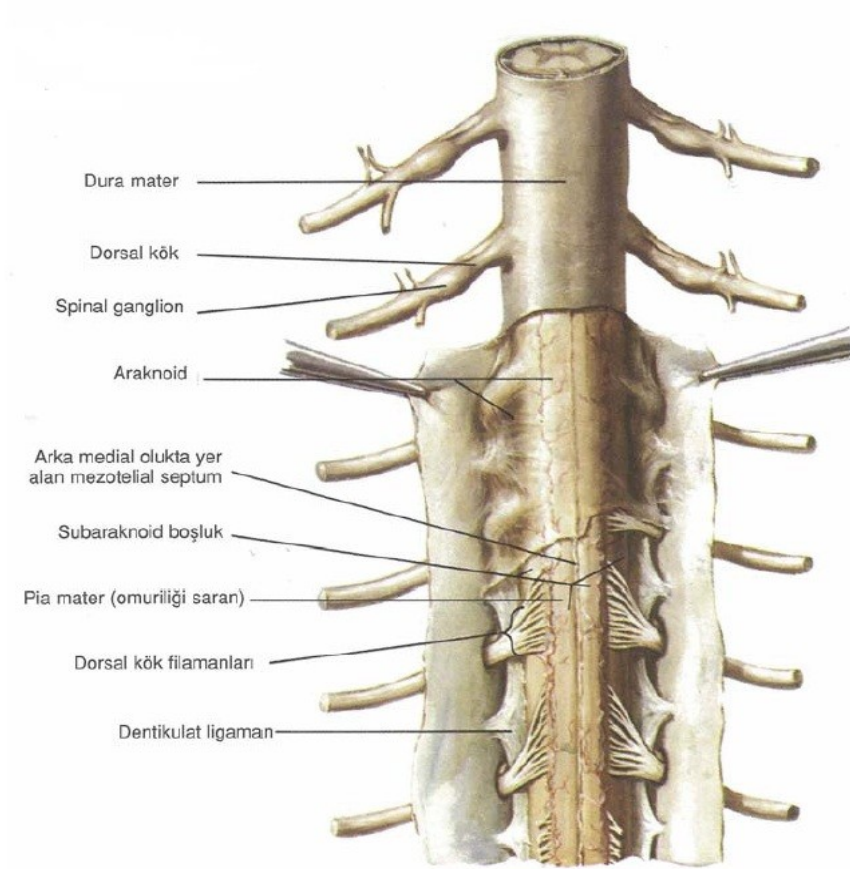
Spinal araknoid, ince bir membrandır. Bu zar piamaterden subaraknoid boşluk ile ayrılmış olup mezotelial septalar bulunmakta ve BOS yer almaktadır. Piamater ince bir vasküler bağ doku olup omurilik ve sinir köklerini sıkıca sarmalamıştır. Bu zar silindirik filum terminale ile devam eder. Pia her iki yanda duraya 22 tane uzantı ile bağlanmış olup bunlara ligamentum dentikulatum adı verilir (94).

Spinal sinirler: Simetrik olarak düzenlenmiş omurilikten 31 çift (8 servikal, 12 torasik, 5 lomber, 5 sakral ve 1 koksigeal) spinal sinir bulunmakta olup bunlar omuriliğe sinir köklerini yapmak üzere kümelenmiş ventral ve dorsal sinir kökçükler veya filamentlerin yaptığı lineer bir dizi halinde bağlanmıştır. Her dorsal spinal sinir kökü üzerinde oval bir genişleme olan spinal (duysal) ganglion bulunur. Erişkinlerde, üst servikal bölge bir yana, omurilik segmentleri karşılıkları olan omurdan değişik derecede daha yukarıda yer alır. Bu segmentler vertebral spinöz uzantılara göre konuşlandırılır. Omurilik segmentlerinin omur segmentlerine göre bu yer değişikliğine uğramaları, neden servikal genişleme yaklaşık olarak kendisine karşılık gelen hizada iken lomber genişlemenin son üç torasik omur hizasında olduğunu açıklar. Omuriliğin alt kısmına bağlanmış sinir kökleri dışarı çıkış noktalarına kadar kauda ekina olarak aşığı inmektedir (94).



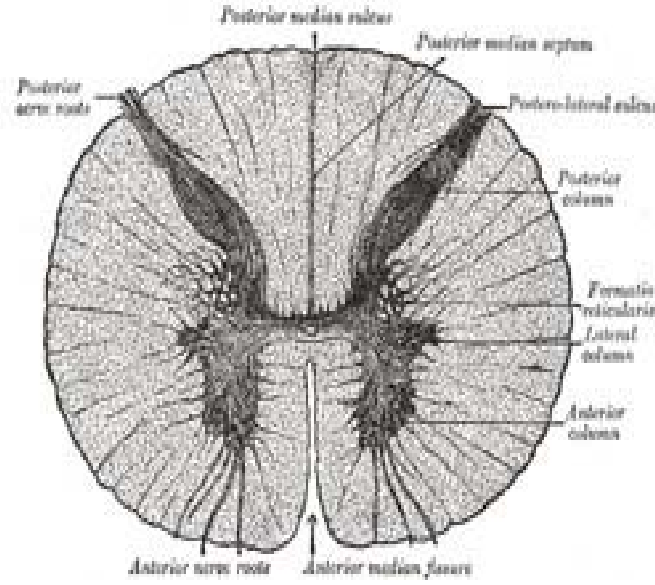
Şekil 3 : A. Pons. B. M. oblongata. C. Servikal bölge. D. Torasik bölge. E. Lomber bölge. a) Orta Serebellar Pedinkül. b) Pyramis. c) İnférieur Olive. d) Anterior median fissür. e) Servikal genişleme. f) Lomber genişleme. g) Konus medullaris. h) Filum terminale. i) Dentikulat ligaman. k) Anterior kök. l) Posterior kök. m) Dorsal kök ganglionu. n) Kauda ekina. 1- 8) servikal sinirler (8). 9 – 20) torasik sinirler (12). 21 – 25) lomber sinirler (5). 26-30) sakral sinirler(5). 31) koksigeal sinir (10).

Sinir lifleri veya kökçükleri omuriliğe ön-yan ve arka-yan bölgelerinden bağlanır. Ventral lifler iki veya üç tane düzensiz kök halinde doğar. Bunlar başlıca ön sütun veya boynuzlardaki hücre aksonları olan efferent liflerden kurulu olup istemli kaslara motor komutlar götürür. Dorsal filamanlar sığ bir oluk olan posterolateral oluk boyunca düzenli diziler halinde bağlanmış olup ilgili sinir arka köklerin spinal ganglionlarına yerleşmiş psödounipolar sinir hücrelerinin merkezi uzantılarıdır (94).



Şekil 5: Dura ve araknoid membran, subaraknoid aralık, piamater, arka köklerin omurilikten çıkışı, ve ligamentum dentikulatum gösterilmiştir (94).

Omurilik bir ön medyan yarık ve sığ bir arka medyan oluk göstermekte olup buradan nöroglianın yaptığı medyan bir septum ileri doğru 4-6 mm uzanır. Yapı bu yarık, oluk ve septum tarafından iki simetrik yarım küreye ayrılmıştır (94).



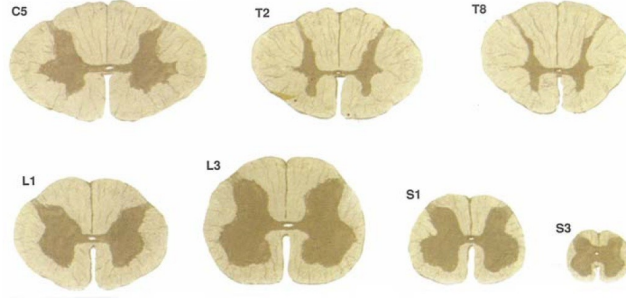
Şekil 6: Omuriliğin midtorasik seviyeden transvers kesiti

Ventral ve dorsal sinir kökleri pia mater tarafından sıkıca, araknoid tarafından gevşek şekilde sarmalanmıştır. Her bir sinir çifti bir intervertebral forameninden çıkarken kökler bir dura mater örtüsü ile sarılır. Bunu venlerin yaptığı bir pleksüs içeren yağlı, gözenekli doku çevreler (94).

2.2.2. Medulla spinalis iç yapısı

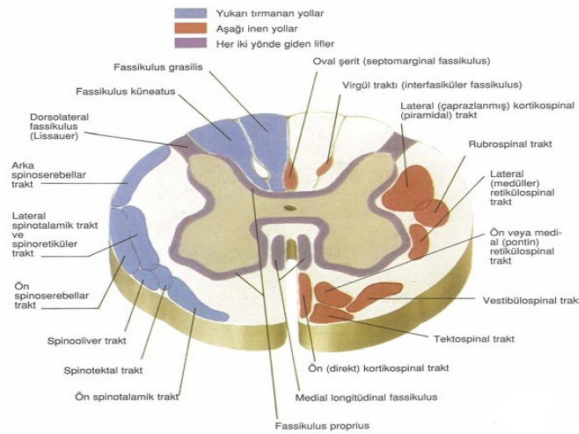
Omurilik bir dış lif katmanı olan beyaz cevher ile sarılmış nöropil bir nüve olan gri cevherden yapılmıştır. Gri cevher spinal nöronların hücre gövdeleri ve dendritleri ile bunlardan çıkan veya bunların üzerinde sonlanan aksonlar ve akson sonlanmalarından kuruludur (94). Beyaz cevher, boylamasına giden lif traktlarının aksonlarından kurulmuştur (94). Merkezi sinir sisteminin diğer bölgelerinde olduğu gibi medulla spinalisin beyaz cevheri, sinir lifleri, nöroglia ve kan damarlarından oluşmuştur (109). Gri maddeyi çevreler ve myelinli sinir liflerinin yüksek oranda bulunması nedeni ile beyaz olarak görülür (109). Gri ve beyaz cevher sınırları farklı omurilik seviyelerinde farklı şekildedir. 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 (94).



Şekil 7. Omuriliğin farklı seviyelerdeki transvers kesitleri (94).

Enine kesitte gri madde, kanalis sentralisi içeren komissura grisea ile birbirine bağlanmış kolumna anterior ve kolumna posteriorlardan oluşan bir “H” harfi şeklinde görülür. Torasik ve üst lomber segmentlerinde küçük bir kolumna lateralis bulunur (109). **Gri madde**, sinir hücreleri uzantıları, nöroglia ve kan damarlarından oluşur (109). **Kolumna anteriorda** sinir hücrelerinin çoğu büyük ve multipolardır. Aksonları spinal sinirlerin ön köklerinden iskelet kaslarını innerve eden alfa



Şekil 8: Başlıca lif ve traktlar (94).

afferentler olarak çıkarlar. Daha küçük olanlar nöromuskuler iğciklerin 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 lumbosakral segmentlerde bulunur (nucleus nervi phrenici, n.nervi accesorii, n.lumbosacralis); lateral grup, servikal ve lumbosakral segmentlerde bulunur ve iskelet kası innervasyonundan sorumludur (109). **Kolumna posteriorda** 4 sinir hücre grubu vardır. Substansiya jelatinoza kolumnanın apeksinde bulunur, ağrı-ısı ve dokunma ile ilgili afferent alır. Nukleus proprius, omurilik boyunca posterior kolumnada bulunan hücrelerin ana kitlesini oluşturur, pozisyon, hareket duygusu, iki nokta ayrımı ve vibrasyon duygusu ile ilgili lifler alır. Nukleus 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 (109).

Kolumna lateralis, 1.torasik segmentten 2. veya 3. Lomber segmente kadar uzanır. Preganglionik sempatik lifleri verir. 2. 3. ve 4. sakral segmentlerde bu lifleri veren benzer bir hücre grubu bulunur (109). **Kanalis sentralis**, medulla spinalis boyunca bulunur. Yukarıda m.oblongatanın distal yarısının kanalis sentralisi ile devam eder ve 4. Ventrikül boşluğuna açılır. Aşağıda konus medullaris içinde ventrikulus terminalis olarak genişler, filum terminalenin kökü olarak sonlanır. BOS ile doludur ve ependim denilen silialı kolumnar epitel ile döşelidir (109). Rexed adlı araştırmacı tarafından medulla spinalis gri cevherinin belirli bir laminasyon gösterdiği saptanmıştır. Çalışmalar dokuz özgün laminasyonun bulunduğunu göstermiştir. Bunlar kornu posteriordan anteriora doğru romen rakamları ile ifade edilir. Kanalis sentralis etrafındaki bölge ise lamina X olarak tarif edilmektedir (16).

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 (109). Çıkan yollar arasında vücudun alt ve üst parçalarından ince, ayırdedici duyuları taşıyan fasikulus gracilis ve fasikulus cuneatus yer almaktadır. Daha az ayırtettirici, daha yüksek eşişe sahip duyular ön ve yan spinotalamik traktlar tarafından taşınmakta olup bu ikincisi ağrı ve sıcaklık duyularının taşınmasında özellikle önemlidir. Refleks aktivitesi ve motor denetime yakından katılan diğer çıkan yollar arasında arka ve ön spinoserebellar traktlar ile spinooliver, spinotektal

ve spinoretiküler traktlar bulunmaktadır (94). İnen yollar iki gruba ayrılabilir;

Birinci grubun içinde kortikospinal traktlar ile rubrospinal trakt yer alır. Bu grup omuriliğin ekstremitelerin distal kaslarını denetleyen nöronları içeren dorsolateral bölgelerinde tercihan sonlanır. Bu traktların harabiyeti ekstremitelerin ince kademeli kontrolünün kaybı ile sonuçlanır (94).

İkinci grup içinde medial longitudinal fasikulus içinde seyreden ve omuriliğin ventromedial bölgelerinde tercihan sonlanan ön ve yan retikülospinal traktlar, tektospinal trakt, yan ve medial vestibülospinal traktlar ve interstiospinal trakt bulunmaktadır. Bu bölgeler aksiyal ve proksimal ekstremiteler kaslarını denetleyen nöronları içerir. 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 (94).

Propriospinal yollar: Bazıları omuriliğe arka kökler yoluyla giren ve daha sonra omuriliğin diğer düzeylerindeki spinal nöronlar üzerinde sonlanmak üzere oval şerit, virgül trakt, dorsolateral fasikulus (Lissauer), fasikulus gracilis veya fasikulus kuneatus içinde çıkan veya inen afferent liflerden kurulmuştur. Diğer propriospinal lifler spinal gri cevherdeki ara nöronlardan kaynaklanır. Propriospinal lifler topluca omuriliğin farklı düzeydeki aktiviteyi koordine ve spinal reflekslere aracılık etmede önem taşımaktadır (94).

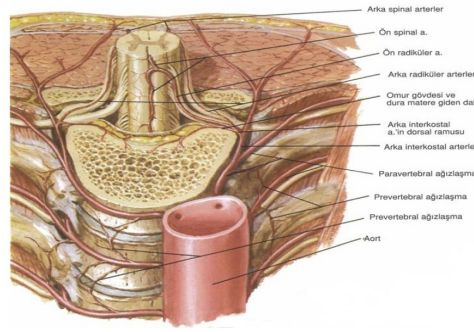
2.2.3. Omuriliğin vasküler yapısı

Omurilik bir ön ve iki tane arka spinal arter oluşturan çok sayıda radiküler arter tarafından beslenir.

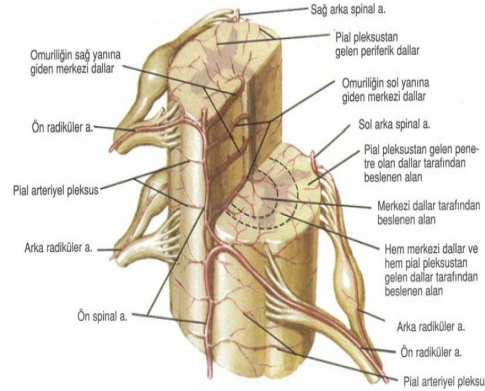
Radiküler arterler her vertebral segment hizasında komşu arterlerden doğar. Birçok ince radiküler arter vertebral foraminadan sinir köklerine eşlik ederek mediale doğru seyreder. Esas olarak sinir kökünün beslenmesi ile ilişkilidir. Daha kalın arterlerden bazıları dura matere erişir ince meningial dallar verir sonra spinal arterleri oluşturmak üzere yukarı tırmanan ve aşağı inen dallara ayrılır. Hem sinir kökü hem de omuriliği besleyen kalın radiküler arterlere ayırmak için radikülomedüller arterler adı verilir (94).

Ön spinal arter orta hat boyunca tüm omurilik boyunca seyreder Genel olarak her vertebral arterin dördüncü segmentinden doğan iki ön spinal dalın birleşmesinden oluşur. Ön spinal arterden gelen kan merkezi dallar ve pial pleksuslardan gelen

penetre dallar yoluyla omuriliğin ön üçte ikisine dağılır. Omuriliğin dorsolumbosakral kısmı (T8' den konus medullaris'e kadar olan) ana arter desteğini % 80 sol taraf interkostal (lomber) arterden doğan Adamkiewicz arterinden alır (94). **Arka spinal arterler** eşleşmiş arterler olup omuriliğin tüm uzunluğu boyunca posterolateral yüzde seyrederek. Radiküler arterlerin posterior dalları ile anastomoz yaparlar. Kanı omuriliğin kendilerine karşılık gelen tarafında arka üçte bir kısmına dağıtır (94).



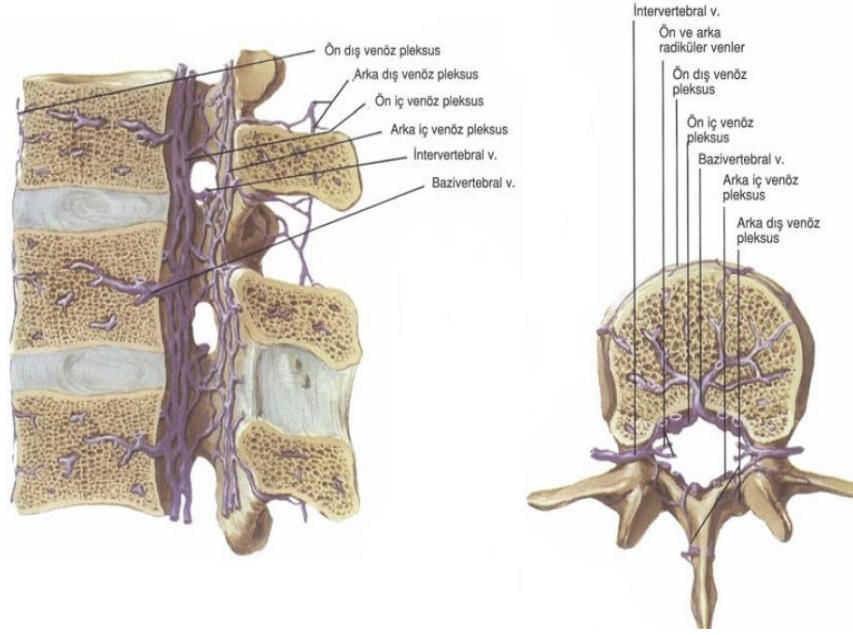
Şekil 9: Omuriliğin arteriyel dolaşımını sağlayan radiküler arter, anterior spinal arter ve posterior spinal arterin kesiti (94).



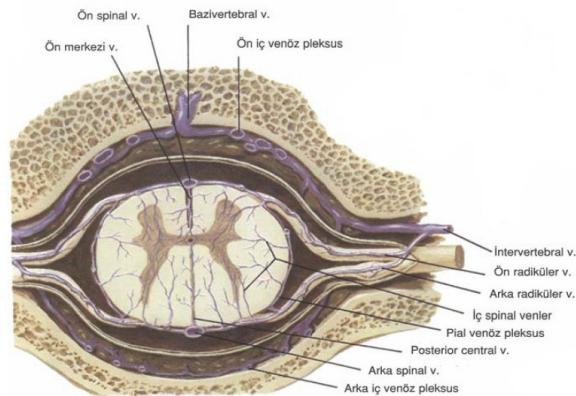
Şekil 10: Anterior spinal arter, posterior spinal arter ve radiküler arter arasındaki anastomoz (94).

Omuriliğin venleri dağılım şekilleri yönünden kendilerine karşılık gelen arterlere benzer ve 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. 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 (94).



Şekil 11: Biri dış diğeri iç iki pleksus tüm omurga boyunca uzanır, birbirleriyle serbestçe anastomozlaşırlar. Ön dış pleksus cismin önünde, arka dış pleksus omur laminalarının üzerine yerleşmiştir (94).



Şekil 12. Omuriliğin venleri (94).

2.2.4 Ratlarda spinal kord anatomisi

1. Vertebral Kolon

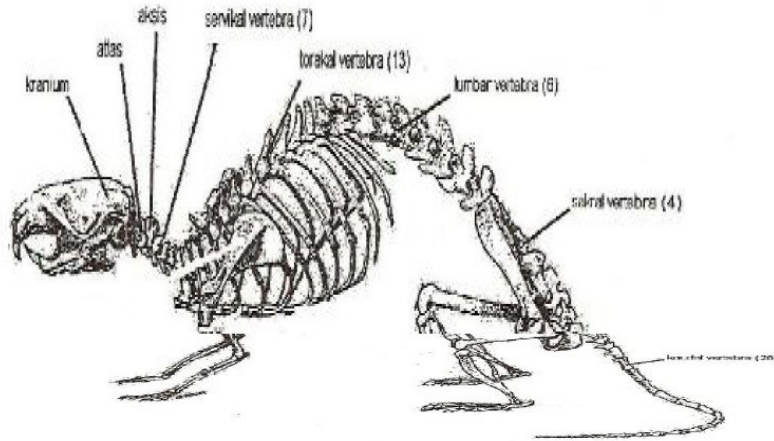
Kraniyadan kaudale doğru 7 adet servikal, 13 adet torakal, 6 adet lumbar, 4 adet sakral, 28 adet kaudal olmak üzere 58 adet vertebradan oluşmaktadır.

2. Spinal Kord

Kraniyalde medulla oblongata'nın devamı olarak başlar. Nöral kanal içinden geçer ve ince filamentlerle (*filum terminale*) sonlanır. Servikal ve lumbar alanlarda çıkan sinirlerin olduğu genişlemeler vardır (9).

3. Meninksler

Beyini saran meninkslerin devamıdır. En dışta dura mater, ortada araknoid ve içte pia mater yer alır. Araknoid ve pia mater serebrospinal sıvıyı içeren subaraknoid boşlukla ayrılır.



Şekil 3. Ratta iskelet sistemi (9)

4. Gri cevher

Spinal kordun merkezinde sinir dokusunun H şeklindeki kitlesidir. İki ventral kolu anterior gri boynuz, iki dorsal kolu posterior gri boynuz, daha küçük lateral yansımaları lateral gri boynuzlar olarak adlandırılır. Merkezindeki küçük boşluk santral kanaldır. Gri madde destek doku ve nöron hücre cisimciklerinden oluşur. Fonksiyonel olarak ventral taraf motor ve dorsal taraf duyuşal sinir liflerini

içermektedir(9).

5. Beyaz cevher:

Gri cevheri çevreleyen sinir dokusudur. Duyusal liflerin asendan yolunu ve motor liflerin desendan yolunu birleştirir. Spinal kord kesitlerinde bir ventral, bir dorsal ve iki lateral olmak üzere dört kolon olarak gözlenir (9).

2.3. OMURİLİK TRAVMASININ TARİHÇESİ

Omurilik travmasının tanı ve tedavisi hakkında çalışmalar antik döneme kadar uzanmaktadır. Bundan 4000 yıl önce Edwin Smith papirüslerinde servikal spinal yaralanmaya bağlı kuadripleji tedavi edilemez hastalık olarak kategorize edilmiştir (4). Hipokrat omurganın segmentleri ve normal eğimleri, vertebra yapısı, tendonlar, kanlanması, hatta komşu damarların anatomik ilişkileri ile bilgiler vermiştir. Tüberküloz spondilit, posttravmatik kifoz, skolyoz, dislokasyon ve kırıklar, ilgilendiği hastalıklar arasındadır. Hipokratik merdiven ve düzlem olarak tanımlanan dislokasyon düzeltmelerinde kullanılan iki alet tasarlamıştır. Bu ilkel metodlar günümüzün spinal cerrahisinde kullanılan sofistike tekniklerin öncüleridir (88).

Galenin spinal anatomi ve fizyoloji üzerine yaralı hastaya mükemmel yaklaşımını sağlayan engin bilgisi mevcuttur. Galen, spinal kordun yarım kesisi sonrası hemiplejiyi tanımlamıştır. Bu bilgileri ışığında paralize adaleleri, duysal kayıp alanını, lezyon bölgesini inceleyerek yaralanma seviyesini tespit eder duruma gelmiştir (130). Yedinci yüzyılda ilk kez Egeci Paulus dekompresif laminektomi yapmıştır. Fransız cerrah Pare 16. yüzyılda spinal dislokasyonları redükte etmek için odundan bir düzene kormuştur. Ayrıca bu amaçla insizyon yaparak vertebra ve sinirleri öne itmeyi önermiştir. Fabricius Hildanus 1646'da servikal fraktür dislokasyonlarda redüksiyon ve traksiyon amacı ile yumuşak dokular ve spinöz çıkıntılara bir çivi takarak klemp ile çekmeyi denemiştir. Bu manevranın başarısız olması durumunda fragmanların temizlenmesini önermiştir. Louis 1762'de lomber bölgeye giren ve paraplejiye yol açan metal bir fragmanı çıkarmış, komplikasyonsuz geçen operasyon sonrası tam iyileşme bildirmiştir (69,92). Omurilik travması ile ilgili ilk fizyopatolojik çalışma 1890'da Schamus tarafından tavşan omuriliğinde travma sonucu gelişen patolojik değişiklikleri inceleyerek yapılmıştır (69). İnsan SKY larının büyük çoğunluğunda primer yaralanma mekanizması spinal kordun

kemik yada disk materyalinin fraktür dislokasyon ya da patlama kırığında spinal kordun akut kompresyonu yada laserasyonu ile gerçekleşir. Akut kord travmasında bu kompresyonu stimüle etmek için birkaç eksperimental model geliştirilmiştir. Bunların ilki 1911 de Allen tarafından köpeklerde ağırlık düşürme tekniğidir (80, 113). Laminektomi sonrası omurilik üzerine ağırlık düşürerek kontüzyon tipi omurilik hasarı oluşturmuş ve uygulanan myelotominin ve posttravmatik hematomyelinin kaldırılmasının nörolojik fonksiyonlarda iyileşme sağladığını ortaya koymuştur (80, 113). Diğer primer yaralanma mekanizmalarından biri olan akut distraksiyonda eksperimental modellerde kullanılmıştır (80, 113). 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 (80, 113). Ekstradural balon kompresyon modeli, Tarlov tarafından tanımlanarak geliştirildi. Fakat 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 değişiklikler nedeni ile kompresyon miktarı ve temas hızının ayarlanmasına olanak 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. Klinik gözlemler spinal kord iletiminin yavaş kompresyona dirençli olduğu görüşünü desteklemektedir. Çünkü kord kompresyonu nedeni ile nörolojik defisitler dekompresyon sonrasında azalır. 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 (5). Travma modelleri insanda spinal kord yaralanmasında deneysel dizaynlar olmaları nedeni ile gerçek etkiyi oluşturma konusunda şüphelidirler. Örneğin ağırlık düşürme metodu yalnızca travmanın başlangıç darbesini kapsar ve persistan kompresyon gücünü dışlar. Oysa gerçek insan SKY'nda kapalı bir vertebral sistemde fraktür dislokasyonların yarattığı çevresel ve anterior kord kompresyonu sözkonusudur. Birçok hayvan modelinde açık bir laminektomi üzerinden posterior kompresyon oluşturulur (4).

<i>Araştırmacı</i>	<i>Tarih</i>	<i>Model</i>
Galen	2.yüzyıl	Omurilik insizyonu
Watson	1891	Köpekleri yüksekten düşürme
Allen	1911	Omurilik üzerine ağırlık düşürme
McVeigh	1923	Omurilik üzerine parmakla basma
Tarlov	1953	Epidural aralıkta balon
Fontaine	1954	Klemp ile omuriliği sıkıştırma
Rivlin	1978	Omuriliğe anevrizma klibi
Watson	1986	Omuriliğe lazer ile insizyon
Benzel	1990	Omurgayı klemp ile sıkıştırma
Stokes	1990	Elektromekanik kontüzyon

Tablo 1: Deneysel omurilik travma modelleri (136).

2.4. SPİNAL KORD TRAVMASINDA HASAR MEKANİZMALARI

Hasar sonrasındaki ilk birkaç gün içerisinde, spinal kordda oluşan lezyonun patolojik görüntüsündeki dramatik değişiklikler, klinik ve deneysel gözlemlerin en önemli noktasını oluşturmaktadır (26). Bununla bağlantılı olarak, spinal kord travmasının patofizyolojisinde oluşan hasarın primer ve sekonder mekanizmalarla olabileceği düşüncesini desteklemektedir. Bunlar; birincil mekanik hasar ve bunun tarafından tetiklenerek oluşan ve birçok etkenin rol oynadığı sekonder hasarlanma konseptidir (5).

1. Primer Hasar Mekanizmaları

Spinal korda darbe olduğu ilk anda nöron ve aksonlarda oluşan mekanik hasardır. Travmanın spinal kord veya çevresindeki vertebral kolona uyguladığı güce bağlı olarak gelişir (27). Spinal kord içindeki kanama, mekanik hasar sonrası erken dönemde ortaya çıkarken, kan akımının kesintiye uğraması daha geç meydana gelir. Kan akımının kesilmesi hipoksi ve iskemi ile birlikte lokal enfarkt oluşmasını sağlar. Bu özellikle yüksek metabolik gereksinimi olan gri cevherin hasarlanmasına yol açar. Hasarlanan

alandan geçen nöronlar fiziksel olarak kesintiye uğrar ve myelin kalınlıklarında

azalma meydana gelir. Gelişen ödem ve makrofajlar da sinir iletisinin bozulmasına katkıda bulunur (28). Sonuç olarak gri cevherin geri dönüşsüz hasarının ilk saatler içinde olduğu, beyaz cevherin ise 72 saat içerisinde geri dönüşsüz hasarlandığı düşünülmektedir (29).

2. Sekonder Hasar Mekanizmaları

Sekonder omurilik hasar teorisi ilk kez 1911'de *Allen* tarafından ileri sürülmüştür (24) . Primer mekanik hasar daha sonra hasarlanmanın büyümesine neden olacak sekonder mekanizmaların oluşmasında çekirdek işlevi görür. Sekonder hasar mekanizmaları; nörojenik şok, kanama ve iskemi-reperfüzyona bağlı problemler, eksitotoksitite, kalsiyumla (Ca⁺⁺) ilişkili sekonder hasar, sıvı elektrolit dengesizliği, immünolojik hasar, apoptoz ve mitokondriyal fonksiyon bozukluğunu içermektedir. Sekonder hasarın meydana gelmesine neden olan mekanizmalar sistemik ve lokal etkiler olmak üzere iki kısımda incelenir (30).

Sistemik Etkiler (Nörojenik şok)

Kalp hızında kısa süreli artış, daha sonra uzun süreli bradikardi
Kan basıncında kısa süreli artış, sonra uzun süreli hipotansiyon
Periferik dirençte ve kardiyak debide azalma

Omurilik Dolaşımında Lokal Vasküler Hasar

Kapiller ve venüllerde mekanik bozulma
Özellikle gri cevherde hemoraji
Mikrodolaşımda kayıp-mekanik, tromboz, vazospazm

Biyokimyasal Değişiklikler

Eksitotoksikite-glutamat
Nörotransmitter birikimi
Ketokolaminler-noradrenalin, dopamin
Araşidonik asit salınması
Serbest radikal üretimi
Prostaglandinler
Lipid peroksidasyonu
Endojen opioidler

Elektrolit Kaymaları

Hücre içi Ca⁺⁺ ve sodyumda artış
Hücre dışı potasyumda artış

Yangısal Yanıt

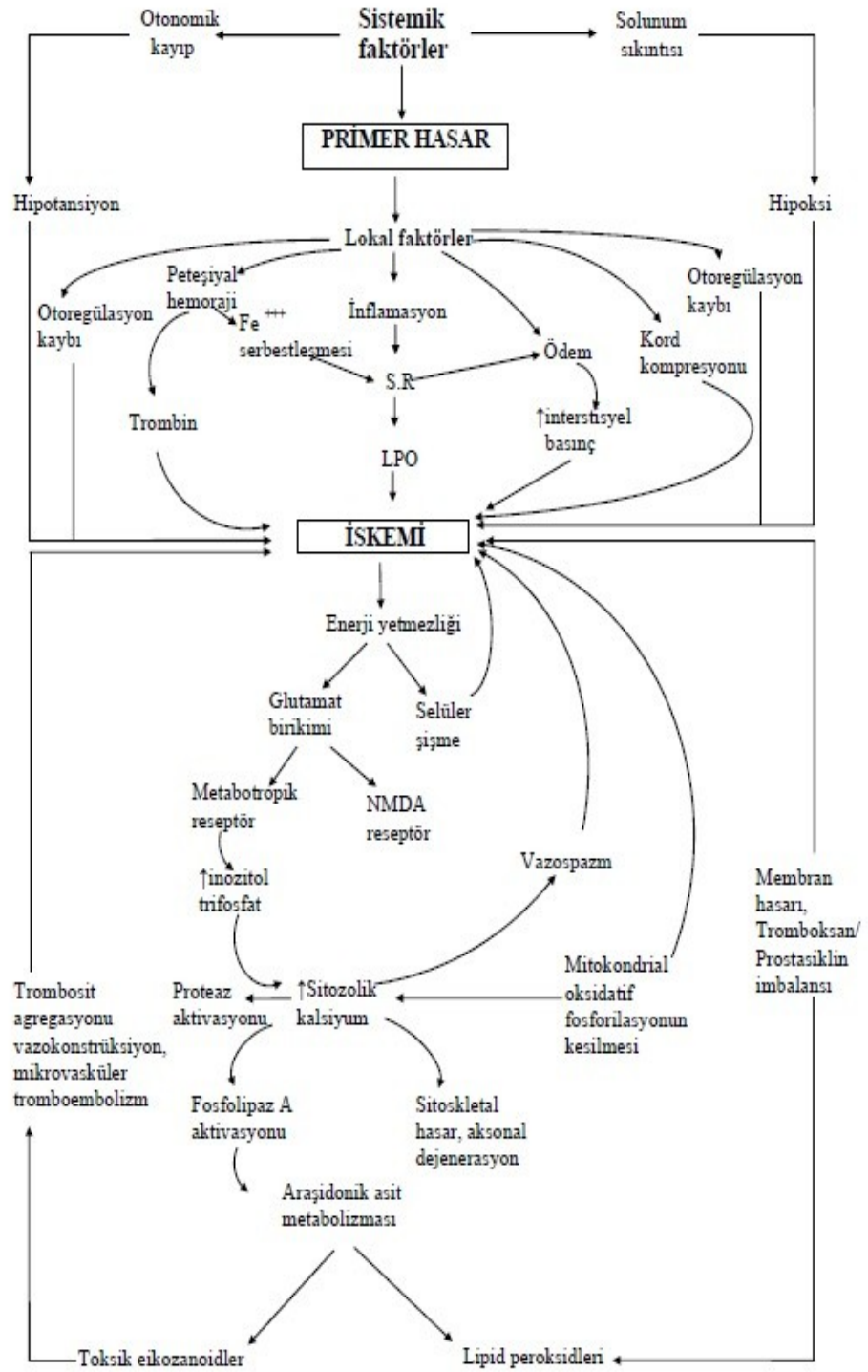
Serbest radikal üretimi
Makrofajlar
Aksonal yıkım, miyelin artıklarının salınımı
Sitokinlerin salınması
Glial hücre aktivasyonu
Oligodendrositlerde sitotoksik etkiler
Wallerian dejenerasyon

Ödem

Apoptoz

Enerji metabolizmasında kayıp (ATP üretiminde azalma)

Tablo 2. Sekonder hasar mekanizmaları (26)



Şekil 8. Spinal kord sekonder yaralanma patofizyolojisi(4)

2.4.1. Sistemik ve lokal vasküler etkiler

SKY'lı hastalarda primer ya da mekanik travma fonksiyonel kayıp tam olmasına rağmen nadiren total transseksiyon nedenidir. Ek olarak kordaki biyokimyasal ve patolojik değişiklikler yaralanma sonrası kötüleşebilir. Akut spinal kord yaralanmasının sistemik etkileri hipotansiyon ve azalmış kardiyak outputu içerir. Lokal etkiler hasarlı spinal kord segmentinde otoregülasyon kaybı, hem gri, hem beyaz cevherde özellikle hemorajik ve komşu bölgelerde mikrosirkülasyonda belirgin azalmadır (113). Omuriliğin çok farklı arteriyel kan basınçlarında omurilik kan akımını sabit tutma özelliğine otoregülasyon denir. Omurilik vasküler yatağında otoregülasyonun bozulması, perfüzyon basıncının düşmesi ile dokulara gereksinim duyduğu kadar metabolit ve oksijen ulaşmasını engelleyen nedenlerden biri de spinal şoktur (113). Tator ve arkadaşlarının yaptığı çalışma göstermiştir ki omurilik kan akımının otoregülasyonu travma ile belirgin şekilde etkilenmiştir. Ciddi travma sonrasında oluşan sistemik hipotansiyon omurilik kan akımını azaltmıştır. Travmadan sonra oluşan sistemik kan basıncının 160 mmHg'dan yükseğe çıkması omuriliğin yaralanan bölgesinin kan akımını belirgin derecede arttırmadığı gözlemlenmiştir (69, 113).

İlk mekanik yaralanma primer olarak santral gri maddeyi hasarlamaya eğilimlidir. Özellikle periferde beyaz madde rölatif olarak korunabilir. Gri maddenin artmış hasarlanabilirliği daha yumuşak yapısı ve vasküler yapıda olmasından kaynaklanmaktadır. Kan akımının bozulması, hipoksi ve iskemi nedeni ile lokal enfarkt ile sonuçlanır. Bu gri maddeyi yüksek metabolik ihtiyacı nedeni ile kısmen hasarlar. Yaralanma bölgesinden geçen nöronlar fiziksel olarak bozulurlar ve myelin kalınlıkları azalır. Yaralanma alanı yakınlarında mikrohemoraji ve ödem nedeni ile nörotransmisyon bozulur. Gri maddenin yaralanma sonrası 24 saatte irreversible hasarlandığı düşünülürken beyaz madde yaralanma sonrası 72 saatte irreversible hasarlanır (28). Mikrosirkülasyon kaybı yaralanma bölgesinin proksimaline ve distaline yayılır. Birçok çalışma doza bağlı olarak yaralanmanın ciddiyetiyle değişmekle birlikte spinal kord kan akımında azalma ve yaralanmadan sonra zamanla kötüleşen bir spinal kord kan akımı azalması olduğunu göstermiştir. Histolojik etkiler yaralanma bölgesinde erken hemorajik nekrozdan majör enfarkta kadar görülür. Bu posttravmatik vasküler etkiler tedavi edilebilir. Sistemik

normotansiyon, volüm ekspansiyonu ya da vazopressörlerle sağlanır ve spinal kord kan akımı dopamin, steroidler, nimodipin ya da volüm ekspansiyonu ile düzeltilebilir. Bu sonuçlar posttravmatik iskeminin önemli bir sekonder yaralanma mekanizması olduğunun kanıtıdır (113).

Deneysel kord travmasından sonra mikrovaskülarizasyonu göstermek için çeşitli anjiyografik metodlar kullanılmıştır. Bunların hepsi mikrosirkülasyonda majör redüksiyonu ve perfüzyon kaybını göstermektedir. Bu yöntemlerden birisi kolloidal karbon anjiyografisidir (113). Kordun anterior spinal arter, anterior sulkal arter gibi büyük damarları neredeyse ciddi kord yaralanmalarından sonra bile her zaman patent kalmıştır (79, 113, 126). Neredeyse bütün araştırmacılar ciddi yaralanmadan sonra kan akımında azalma saptamışlardır. İlk birkaç saatte posttravmatik iskemide progresif kötüleşme eğer erken tedavi edilirse iskeminin önlenilebilirliğini göstermesi açısından en ilginç bulgulardan biridir (113).

SKY sonrası sıçanda silikon rubber enjeksiyonu sonrası yapılan mikroanjiyografide normal farede sentrifugal sulkal arterlerden kaynaklanan sentrifugal arteryel sistem gri maddenin major kanlandırılmasını sağlıyordu ve posterior kolonda parasagittal plana longitudinaluzanan venler mevcuttu. Yaralı spinal kordda yaralanma bölgesinde iskemi ve hemoraji görüldü. Hemoraji gri maddede ve posterior beyaz kolonlarda ağırlıklı olmak üzere rostrale ve kaudale 2-7 mm uzanıyordu. Silikon rubberin erken posttravmatik zamanda sıklıkla ekstrasvazasyonu görüldü ve sulkal arterden ya da yaralanma bölgesindeki dallarından kaynaklanıyordu. Hasarlı bölgede 4-24 saatlerde sulkal arterlerde oklüzyon saptandı. Bu çalışmada posttravmatik spinal kord iskemisi sulkal arter ve dallarının hasarı ile ilişkilidir (79).

Travma sonrası 15. dakika, 2 ve 24. saatlerde kolloidal karbon anjiyografisi yapılmış, yaralanma bölgesinde arteriol, kapiller ve venüllerde belirgin dolum defekti olduğu saptanmıştır. Aynı zamanda hemorajik gri maddeyi transvers geçen arterlerin suladığı beyaz madde alanında da spesifik anatomik dağılımı olan iskemi alanları görülmüştür. Örneğin ventral funiculus iskemisi, ventral gri cevherdeki hemoraji komşuluğunda görülmüştür. Benzer olarak dorsal beyaz kolonların iskemisi, dorsal gri cevheri besleyen damarları çevreleyen hemorajik lezyonlarla ilişkilidir. Sonuçlar göstermektedir ki beyaz cevherdeki iskemik lezyonlar anatomik olarak gri cevherdeki hemorajik lezyonlarla ilişkilidir (126).

Direkt travmaya veya diğerk tetikleyici ajanlara bağılı oluşan vazospazmın da iskemide önemli rol oynadığı gösterilmiştir (28). Ayrıca TXA2 gibi bazı maddelerin salınması sonucu oluşan tromboz da posttravmatik iskeminin şiddetlenmesine neden olmaktadır (28). Eksitotoksik aminoasitler de iskemi yapabilir. Glutamat bir nörotransmitterdir ve EAA'dir. Nöronların iskemiyeye dayanıksızlığının sebebi bilinmemekle beraber glutamat sorumlu tutulmaktadır. Glutamat reseptör aktivasyonunun iskemik hasarda önemli rolü vardır. Glutamat reseptörlerinin uyarılması, önce Na⁺'un hücre içine toplanarak sitotoksik ödem oluşmasına neden olur. Daha sonra hücre içi Ca²⁺ toplanması ile nöronal harabiyet olur. Hücre içi Ca²⁺, kalsiyum bağımlı proteazları aktive ederek daha fazla hasara yol açar (113). Postsinaptik reseptörlerden biri olan N-metil-D-aspartat (NMDA) glutamatın nörotoksik etkilerini iletir. MK-801 gibi NMDA reseptör antagonistlerinin sistemik uygulanmasının beyin hasarını hafiflettiği gösterilmiştir (36, 113).

2.4.2. Eksitoksite

İskemi, endojen eksitator aminoasit nörotransmitterlere bağımlılığı nedeni ile eksitotoksisite diye tanımlanan sekonder patogenetik mekanizmalar kaskadını başlatır. İskemi, adenosin 5 trifosfat kaynağını engeller. Bu da selüler homeostazisi koruyan Na⁺/K⁺ pompası gibi enerji bağımlı işlemleri bozar. Bu durumda iyonik maddeler hücre membranından konsantrasyon gradyentine göre pasif olarak geçerler. İntraselüler ve ekstraselüler mesafede daha önce oluşturulan denge bozulur. K⁺ hücre dışına çıkar Na⁺, Cl⁻ Ca⁺ hücre içine girer. Bu akut hücre şişmesi ile sonuçlanır (4).

İntra ve ekstraselüler içeriğin değişmesi, membran polarizasyonunu değiştirir. Bu da glutamat, aspartat gibi EAA salınımını tetikler. Bu salınım glia ve nöronlarda yüksek enerjili fosfatlara bağımlı olan hücrenel up-take mekanizmaları ile birleşir ve hipoksi sonucu adenosin 5 trifosfatın azalması ile inaktive olur. Bu mekanizmaların sonucu olarak ekstraselüler lokal glutamat konsantrasyonu artar (4, 91).

Glutamat SSS'nin en önemli eksitator nörotransmitteridir (28). Spesifik membran reseptörleri ile etkileşerek duysal enformasyonun iletilmesi, motor aktivite, spinal reflekslerin düzenlenmesi, hafıza, öğrenme gibi birçok fonksiyonda önemli rol oynar (28). Glutamat reseptörleri hem ön hem arka boynuzlarda kortikospinal ve

rubrospinal traktları içeren hareket ve nosisepsiyon yollarında gösterilmiştir. Eksraselüler EAA konsantrasyonlarının deneysel SKY'ndan 15 dakika sonra toksik seviyelere ulaştığı gösterilmiştir (4, 91). Glutamat reseptörlerinin aşırı aktivasyonunun nöronal hasara yol açtığı gösterilmiş ve eksitotoksite olarak tanımlanmıştır (28, 36). Eksitotoksitenin epilepsi, nörodejeneratif hastalıklar, travma, serebral iskemi gibi birçok hastalıkta doku hasarını artırdığı düşünülmektedir (36).

Glutamat reseptör aktivasyonu erken evrede intraselüler sodyumun artışına, bu ise sitotoksik ödem, intraselüler asidoz ve lizise yol açar (28, 36). Na⁺/K⁺ ATPaz mekanizmasındaki yetmezlik ise Na⁺ ve suyun hücre içi birikimini şiddetlendirir. Bir sonraki aşamada Ca²⁺'un hücre içine akımı artar bu ise Ca²⁺ bağımlı proteaz ve lipazların aktivasyonuna yol açarak hücre membranının ve nöroflamanların hasarına neden olur (28). Ayrıca lipid peroksidasyonunun başlaması membran sodyum kanal inaktivasyonu gliseraldehit 3 fosfat dehidrogenaz inaktivasyonu gibi mekanizmalarla nöronal ölümü şiddetlendiren reaktif oksijen ve nitrojen ürünlerinin meydana gelmesi ile sonuçlanan olaylar zinciri başlar (28).

Glutamat farmakolojik ve elektrofizyolojik özellikleri farklı reseptör aileleri üzerinde etki edebilir. Bu reseptörlerden bazıları N-methyl-D-aspartate (NMDA), alfa-amino-3-hydroxy- 5-methyl-4-isoxazole propionate (AMPA) ve kainate reseptörleridir. Bunlara toplu olarak ligand bağlı iyon kanallarına etki ettiklerinden iyonotropik reseptörler adı verilir (4).

İyonik reseptörler ligand kaplı iyon kanallarıdır. NMDA, AMPA reseptörleri ve kainat reseptörleri bu grup içerisinde yer alır. AMPA ve kainat reseptörleri arasında ayırım bazı durumlarda net olmadığı için bu iki reseptör tipine AMPA/KA veya non-NMDA adı verilmektedir. NMDA reseptörleri fizyolojik koşullarda ağırlıklı olarak öğrenme ve bellek fonksiyonunda rol alırken non-NMDA reseptörleri yaygın olarak hızlı eksitator sinapslarda bulunurlar (45). Bir çok çalışma intraselüler Ca²⁺ akışı için ana rotanın NMDA reseptörleri olduğunu göstermiştir (56). NMDA antagonistlerinin birçok spinal kord yaralanması tedavi modelinde etkili olduğu gösterilmiştir (56, 57). Fakat eksperimental SKY patofizyolojisinin evriminde son çalışmalar non-NMDA tip glutamat reseptörleri olan AMPA (alfa-amino-3-hidroksi-5-metil-4-izoksazol propiyonik asit) ve kainatın rolü olduğunu desteklemektedir (28).

NMDA reseptör aracılığı ile Ca²⁺ düzeyinin yükselmesi sonucu serbest

radikal oluşumu, mitokondrial hasar PLA2 gibi kalsiyuma bağlı enzim düzeyindeki yükselmeler ve gen ekspresyon değişiklikleri gibi mekanizmalarla hücre hasar şiddetlenmektedir (28). NMDA reseptörleri üzerinden etkili eksitotoksik nöronal hasarı engelleyen farmakolojik ajanların invitro ve in vivo serebral iskemi ve travma modellerinde efektif olduğu gösterilmiştir (4).

AMPA reseptör aktivasyonu ile erken dönemde hücre içi Na⁺ birikerek sitotoksik ödem ve intraselüler asidoz oluşmasına yol açar (28).

Diğerleri metabotropik olarak adlandırılırlar ve siklik nükleotidler ya da fosfoinozitol gibi guanozin 5 trifosfat bağlayan proteinler üzerinden etkili olan intraselüler ikincil habercilerin konsantrasyonlarındaki değişiklik ile çiftleşen transmembran proteinlerine etkilidirler. Aktive edildiklerinde fosfolipaz C'yi aktif hale getirerek hücre içinde bağlı bulunan Ca⁺'un serbest hale geçmesini sağlarlar (4).

2.4.3. Serbest radikal oluşumu ve lipid peroksidasyonu

İlk kez 1970' lerde Demopoulos tarafından ortaya atılan hipoteze göre serbest oksijen radikalleri ve ürünleri ilerleyici doku hasarına neden olurlar. Vücuttaki birçok reaksiyonda rol oynayan moleküler oksijen yaşam için şarttır ve aerobik organizmalar için önemli bir besindir. Oksijensiz ortamda ölüm olur. Ancak bu durum daha çok oksijenin daha iyi olacağı anlamına gelmez. Oksijen konsantrasyonu % 100 olduğunda insanların yanı sıra bir çok aerobik organizma için toksik etkilerinin olduğu da bilinmektedir. Bu nedenle çeşitli hastalıkların tedavisi sırasında kullanılmı sınırlı olmaktadır (14,17).

Serbest oksijen radikalleri, dış yörüngelerinde bir veya daha fazla ortaklanmamış elektron bulunduran atom veya moleküllerdir. Elektronlar, dış yörüngelerinde çiftler halinde bulduklarında o bileşik daha kararlı ve sabit bir yapıya sahip olur. Eksik elektronlu moleküller ise karalı değildirler. Kolaylıkla elektron alıp vererek, herhangi bir molekül ile reaksiyona girebilirler. Serbest oksijen radikallerinin yarı ömürleri çok kısa olmasına rağmen genel olarak çok reaktiftirler (21).

Serbest oksijen radikalleri ve lipid peroksidasyonunun organ ve dokularda meydana getirdiği hasar ve hastalıkların patogenezindeki rolleri yoğun bir şekilde araştırılmaktadır. Yaşlanma, dejeneratif hastalıklar, yanıklar, akciğer hastalıkları,

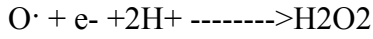
karsinogenez, diabet, ateroskleroz ve katarakt oluşumundaki etkileri birçok çalışmada kanıtlanmıştır (25).

Süperoksit Radikali (O₂⁻)

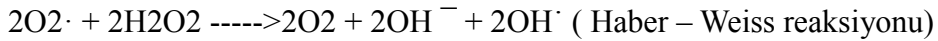
Serbest oksijen radikallerinin ilk oluşunu süperoksit (O₂⁻) radikalidir. Mitokondrideki yetersiz elektron transferi neticesinde süperoksit radikali oluşur. Süperoksit genellikle instabildir ve hidrojen peroksit ile oksijene dönüşür. Ancak daha ciddi hasara neden olan oksijen radikallerinin öncüsü olması nedeni ile önemlidir (14,44).

Hidrojen Peroksit (H₂O₂)

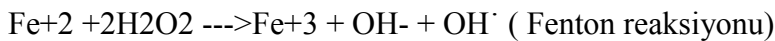
Süperokside bir elektron eklenmesiyle oluşur.



Hidrojen peroksit hücre membranlarından kolaylıkla geçebilen, endotelial hücreleri hasarlayabilen güçlü bir sitokindir. Serbest radikal olmadığı halde birçok reaktifin oluşum reaksiyonlarına katıldığı için H₂O₂ de toksik metabolitler içinde yer alır. Toksik özellik gösterebilmesi için hidroksil radikaline dönüşmek zorunda olabilir (38). Hidrojen peroksit zayıf ve yavaş bir oksidandır. Katalaz enzimi ile H₂O ve O₂'ye yıkılır. Ancak reperfüzyonda H₂O₂, süperoksit radikali ile Haber-Weiss reaksiyonuna girer (44). Haber-Weiss reaksiyonu, demirin (Fe) katalizörlüğünde gerçekleşen, süperoksit radikali ve hidrojen peroksitin Fe eşliğinde reaksiyona girip, sonuçta hidroksil radikali (OH[·]), hidroksil kökü (OH⁻) ve oksijenin olduğu bir reaksiyondur.

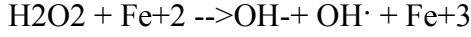


Normal şartlarda bu reaksiyon fizyolojik önemi olmayacak kadar yavaştır. Ancak hemoproteinler ve metal şelatların varlığında Fenton reaksiyonu denen reaksiyonla daha hızlı olarak meydana gelir (51).



Hidroksil Radikali (OH[·])

Fe ile H₂O₂'nin birleşmesi ile oluşur.



Hidroksil radikali, bilinen serbest radikaller içinde en güçlü olan ve doku hasarında sorumlu ana radikaldir (52). En önemli özelliği, hidrojen atomlarını hücre membranındaki poliansatüre yağ asitlerinden ayırmasıdır. Lipid peroksidasyonunu başlatarak hücre membranında çözülme ve buna bağlı hücre ölümü olur (53).

Hidroperoksil Radikali (HO₂⁻)

Süperoksit radikalinin protonlanmasıyla oluşan ve süperoksitten daha güçlü olan bir ajandır. Biyolojik membranlardan kolay geçebilme ve yağ asitleriyle direkt olarak reaksiyona girebilme özelliği vardır (54).

Nitrik Oksit (NO)

NO, hemostatik olaylarda ve organizmanın savunma mekanizmalarında otokrin ve parakrin etkisi olan bir araçtır. Makrofajlar, nötrofiller, hepatositler ve endotel hücreler tarafından üretilir. En önemli fonksiyonu vücudun çeşitli dokularında interlökin-1 (IL-1) ve sitokinlerin etkilerine paralel bir işlev görmesidir (54).

Fosfolipaz A2 aktivasyonu

Reperfüzyon sırasında hücre içi Ca²⁺ akışının artması, fosfolipaz A₂'nin aktivasyonuna neden olur. Fosfolipaz A₂, hücre membranındaki fosfolipidlerden yağ asitlerini ayırarak lesitinden lizolesitin, sefalinden lizosefalin ve fosfotidilkolinden lizofosftidilkolin oluşturan hidrolitik bir enzimdir. Oldukça sitotoksik olup, iskemi sonrası permeabilityyi artırır (51). Hücre içi Ca²⁺ artışı ile birlikte fosfolipaz A₂'nin aktivasyonu siklooksijenaz ve lipoksioksjenaz yollarını harekete geçirir. Siklooksijenaz yolu ile prostoglandinler, lipoksioksjenaz yolu ile LTB₄ ve diğer araşidonik asit metabolitleri olan tromboksan A₂ (TXA₂) oluşur. TXA₂ ve LTB₄ güçlü kemotaktik ajanlardır. Proteolitik enzimleri arttırarak serbest oksijen radikallerinin artışına ve reperfüze olan dokuda nötrofillerin birikimine neden olurlar (64).

Nötrofil Aktivasyonu

Serbest oksijen radikalleri, nötrofil aktivasyonu ile birlikte lipid peroksidasyonuna ve epitelyal hasara yol açarlar. Nötrofiller, şiddetli mukozal lezyonların oluşumundan

büyük ölçüde sorumludur (53). Aktive olan nötrofiller fazla miktarda oksijen tüketimine ve hücre membranındaki Nikotinamid adenin dinükleotid fosfat (NADP) enziminin katalizörlüğündeki bir reaksiyonla aşırı miktarlarda süperoksit anyonların oluşumuna yol açar. Ardından süperoksit dismutaz ve myeloperoksidaz enzimlerinin katalizörlüğünde H₂O₂, OH⁻ ve hipoklorik asit oluşur (65).

Serbest radikallerin hücresel etkileri

Serbest radikaller hücredeki lipid, deoksiribonükleik asit (DNA), hücre membranı ve proteinlere saldırarak zarara uğrattırır.

Membran Lipidleri ve Lipid Peroksidasyonu

Hücre membranındaki yağ asitleri, fosfolipidler, glikolipidler ve steroller serbest radikallerin en genel hedefleri arasındadır. Bu radikaller hücre membranında bulunan proteinler ve lipidleri oksidasyona uğratarak membran akışkanlığının ve iyonik gradientin bozulmasına neden olurlar. Bu oksidasyon tepkimesi hidroksil, hidroperoksil ve tekil oksijen radikalleri tarafından gerçekleştirilir (73).

Malondialdehit (MDA)

Lipid peroksidasyonun en belirgin ürünü olan malondialdehit (MDA) aynı zamanda lipid peroksidasyonunu belirlemede kullanılır. MDA oluşum yerinden kolayca difüze olur. Membran yapısındaki lipid ve proteinlere çapraz bağlanarak membranın kendine özgü özelliklerin değişmesine yol açar ve permeabilityyi bozmaktadır (73).

Nükleik Asitler ve DNA

Serbest radikallerle nükleotidlerin etkileşmesi sonucu DNA zincirinde kırılma ve mutasyonlar oluşabilir. DNA hasarının büyüklüğü serbest radikallerin polimeraz enzimi ile reaksiyona girerek DNA'nın onarılmasını engellemesi ile ilişkilidir (73).

Proteinler

Serbest radikaller protein yapısındaki aminoasitlerle reaksiyona girerek sülfidril gruplarının kaybına ve karbonil gruplarının oluşmasına neden olurlar (74).

Karbonhidratlar

Hidroksil radikali glukoz, mannitol ve deoksi şekerlerle doğrudan reaksiyona girer. Monosakkaritlerin oksidasyonu ile peroksitler, hidrojen peroksit ve okzoaldehitler oluşur. Okzoaldehitler DNA, Ribonükleik asit (RNA) ve proteinlere bağlanabilme ve çapraz bağlar yapma özelliğinden dolayı hücrede zararlı etkilere yol açarlar (73).

Antioksidan savunma mekanizmaları

Fizyolojik koşullarda oluşan serbest radikaller enzimatik antioksidan mekanizmalar

(sitokrom oksidaz sistemi, süperoksit dismutazlar, katalazlar, glutatyon peroksidazlar) ya da non-enzimatik antioksidanlar (-tokoferol, -karoten, glutatyon, askorbik asit, ürat, sistein, bilirubin, albumin), ya da metal bağlayıcılar (seruloplazmin, transferin, laktoferrin) ile inaktive edilerek doku hasardan korunur. Merkezi sinir sistemi askorbat, glutatyon ve tokoferol gibi antioksidan mekanizmalara yüksek oranda sahiptir. Ancak travma sonrası dokuda bu antioksidan mekanizmalar hızla azalır. Oluşan serbest radikaller lipidler, proteinler, nükleik asitler ile reaksiyona girerek sıklıkla lipid peroksidler oluştururlar ve bunun sonucunda daha fazla serbest radikal oluşur (14). Omurilik yaralanmasından sonra kanamayı takiben hemoglobin, ferritin ve transferinden demir açığa çıkar. Demirin katalizlediği membran fosfolipidlerinin peroksidasyonu neticesinde membran parçalanır ve hücre ölür. Ayrıca serbest oksijen radikallerinin yaptığı endotel hasarına bağlı olarak kan-omurilik bariyeri bozulur. Bunun sonucunda yaralanma bölgesine zararlı maddelerin birikimi olur. SSS' de SOD, katalaz ve glutatyon peroksidaz aktivitelerinin az olması nedeniyle serbest radikal hasarına yatkındır. Ayrıca serbest radikaller ile kolayca reaksiyona girebilen doymamış yağ asitleri ve kolesterol ile serbest radikal oluşma reaksiyonlarını katalizleyen askorbik asit ve demirin fazla miktarda olması, SSS' nin travmatik ve iskemik yaralanmadan daha çok etkilenmesine neden olur.

Glutatyon peroksidaz

Glutatyon, serbest radikallerin hücre içinde detoksifikasyonunu sağlayan ve lipid peroksidasyonunu önleyen en önemli endojen antioksidandır (48). Hücre içi glutatyon, antioksidan olarak bulunan tiol bileşiğidir. Septik şokta glutatyon düzeylerinin azaldığı gösterilmiştir ve hücre içi glutatyon depolarının azalması ile mortalitenin arttığı görülmüştür (65).

Glutatyon peroksidaz enzimi selenyuma bağlı bir enzim olup, glutatyon elektronları kopararak H₂O₂'ye ve okside glutatyonla dönüştürür. İndirgenmiş glutatyon + H₂O₂ Glutatyon peroksidaz Okside glutatyon + H₂O₂ Endojen yada eksojen oluşan radikaller bir taraftan glutatyon düzeyini azaltarak öte yandan da glutatyon metabolizmasına bağlı enzimlerin aktivitesini inhibe ederek alveoler makrofaj fagositozunu bozar ve lökositlerin kemotaksisini engelleyerek hasarın ilerlemesine neden olurlar. Glutatyon peroksidazın H₂O₂'nin neden olduğu hücresel hasara karşı koruyucu gücünün katalaza göre daha fazla olduğu bilinmektedir (51).

2.4.4. İnflamatuar yanıt

Travmatik yaralanma doku tamirinde lökositlerin aktivitelerinin kritik olduğu enflamatuar cevap başlar. İsitilacı lökositler fagositoz ile hücresele debrisini kaldırır ekstraselüler matriksi gevşeten enzimler salgırlar ve yaralı bölgede endotelial epitelyal ve konnektif doku hücrelerinin proliferasyonunu yönlendiren sitokinler salgırlar (76, 133). Fakat SKY olgularında inflamatuar cevap yara iyileşmesini sekteye uğratar. Bunun yerine SKY'nı, spinal kordun hücresele yapısını tahrip eden (spinal kordun normal doku iskeleti büyük oranda sıvı dolu, glia sınırlı kavitelele yer değiştirir) ve lezyonun büyümesine neden olan bir progresif nekroz işleme, takip eder. Progresif nekrozun SKY sırasında oluşan iskemik değişikliklerden kaynaklandığı kabul edilir. Bu nedenle bu işlem progresif iskemik nekroz olarak adlandırılır (133).

Yaralanmayı takiben lezyonun içine aktive astrositler ve mikroglial hücreleler göç ederler. T hücreleleri makrofaj aktivasyonu için ve hücresele immün cevabı oluşturmak için şarttır. Makrofajlar ve nötrofiller doku harabiyeti ve lezyonun büyümesinde rol alırlar. Makrofaj ve mikroglia sitokinlerin salınımıyla (TNF, İL-1, İL-6, İL-10) sekonder patolojik ve inflamatuar yanıtta rol alırlar. Sitokinler inflamatuar yanıtı ek sitokinlerin, kemokinlerin, nitrik oksidin, reaktif oksijen ve nitrojen türevlerinin ekspresyonunu indükleyerek SSS enflamatuar cevabını hızlandırırlar. Aktive lökositler yara iyileşmesi için önemli olan büyüme faktörleri ve proteolitik enzimleleri de salgırlar. Enflamasyonun SKY sonrası hem nörokonstrüktif hem de nörodestriktif işlemelele yardımcı olduğuna inanılır.

Erişkin SSS enflamatuar yanıtının diğer dokularda göre daha yavaş hızda işlediği bildirilmiştir (11). Spinal kordun dorsal boynuz glial hücreleleri enflamasyon, enfeksiyon, periferik sinir ve SSS travması gibi çeşitli hiperalejezi oluşturulan durumlarda cevap olarak sitokin üretebilirler (19, 127).

İL-1 beta enflamasyonun majör bir mediyatörüdür ve travmatik SKY'nda önemli rol oynayabilen birçok hücrenin büyüme öncüsüdür. Sıçanlarda SKY sonrasında İL-1 beta mRNA'sı kantitatif RT-PCR metodu ile ölçüldüğünde SKY'ndan 1 saat sonra lezyon bölgesinde artış görüldüğü, travmadan en az 72 saat sonra bile belirgin olarak yüksek kaldığı saptanmıştır. İL-1 beta protein seviyeleleri ELİSA ile lezyon bölgesi, BOS ve serum örneklerinde saptanmıştır. Seviye BOS ve

serumda spinal korda göre çok düşük bulunmuştur. Bu bulgular artmış İL-1 beta mRNA ve protein seviyelerinin lezyon bölgesinde diğer geç cevapları tetikleyen erken ve lokal yanıt olduğunu göstermiştir (127). İL-10 potent bir antienflamatuar sitokindir. İn vivo olarak başarılı olarak enflamasyonu azaltmıştır. İnsan ve hayvan inflammatuar hastalık modellerinde hastalıkları iyileştirmiştir. T hepler hücreleri, monosit, makrofaj, mikroglia ve astrositler tarafından sentezlenirler (11). İL-10'un TNF üretimini azalttığı ve SKY sonrasında monositler ve immün hücreler üzerinde inhibitör etki yaptığı görülmüştür (28). İki bağımsız spinal kord yaralanma modelinde yaralanmadan 30 dakika sonra sistemik İL-10 uygulanmasını takiben sistemik enflamasyonun azaldığı görülmüştür. İL-10 nöroprotektiftir, ve motor fonksiyonu iyileştirir (11).

2.4.5. Araşidonik asit metabolizması

Ca⁺ bağımlı proteazlar ve kinazlar hücre membranını tahrip ederek hücrenin ultrastrüktürünü bozarlar. Lipaz, lipoksijenaz ve siklooksijenaz aktivasyonu, araşidonik asidin tromboksan, lökotrien ve prostaglandinlere dönüşmesini sağlar (28, 30). Bu dakikalar içerisinde olur. 24 saat sonra ortaya çıkan gecikmiş araşidonik asit yüksekliğinin sebebi; Na⁺/K⁺ ATPaz pompasının inhibisyonu ve doku ödemeine bağlıdır. Bunun sonucunda COX 1' in persistan birikimi görülür. COX 1' den sonra ortaya çıkan ürünler lokal kan akımı yavaşlaması, platelet agregasyonu ve vazokonstrüksiyona yol açar. Bu inflammatuar cevap lipid peroksidasyonuna neden olur. Hasar görmüş membranlarda lipid peroksidasyonu sonucunda SR'ler üretilir. Bu SR'ler membran hasarına devam eder ve bu döngü endojen antioksidanlar olan SOD, alfa tokoferol (vitamin E) tarafından kırılana kadar devam eder (28).

Hücre içine Ca⁺ dolması, membran ilişkili fosfolipazları aktive ederek araşidonik asit serbestleşmesine yol açar. Artmış ekstraselüler eksitator nörotransmitterler nöronal aktivasyonu uyarırlar. Bu da kortikal nöronlardan COX 2'nin salınımına yol açar COX 2'nin selektif inhibisyonunun çeşitli hayvan deneylerinde SKY sonrasında düzelmeyi kolaylaştırdığı görülmüştür (28).

2.4.6. Nitrik Oksit

NO sekonder hasarda önemli bir rol oynar (23). Nitrik oksit sentaz (NOS) tarafından Larginin'den sentezlenen potent serbest radikal yapıda bir moleküldür (23). NO'nin

en küçük endojen biyolojik mediyatörlerden biri olduğu ve diğer dokularda olduğu gibi SSS'de bir takım fizyolojik ve patolojik olaylar içinde yer aldığı bilinmektedir.

NO, NOS'un bilinen 3 izoformu tarafından sentezlenmektedir. Nöronal NOS (nNOS), endotelial (eNOS) ve üçüncü izoformu inducible NOS (iNOS) ki bu enflamatuar ve diğer uyarılarla sentezlenir (67). Özellikle patolojik koşullarda iNOS'a bağlı NO aşırı üretimi ve peroksinitrit oluşumu; protein hasarı, lipid peroksidasyonunun artışı, DNA hasarıyla birlikte PARS (Poly-ADP riboz sentaz) aktivasyonu ile hücresel enerji kaybı mitokondrial elektron transport zinciri enzimleri olan kompleks 1-2 ve akonitaz'ın demir-sülfür merkezlerine etki ederek inhibisyonu ile mitokondrial respirasyonun durması, DNA replikasyonunun inhibisyonu ile hücre ölümüne neden olur (18).

Diğer SSS yaralanma tiplerine benzer şekilde spinal kord yaralanmasından sonrada doku NO seviyeleri hızla yükselir. iNOS daha geç bir fazda travmadan bir gün sonra indüklenir. SKY sıçan modellerinde immünohistokimyasal çalışmalarda yaralanma sonrası nötrofil, makrofaj, ependimal, endotelial ve glial hücreleri içeren iNOS immünreaktivitesi gösterilmiştir (67).

DeneySEL SKY'nda NOS inhibitörlerinin sonuçları iyileştirdiğini, kötüleştirdiğini ya da etkisi olmadığını bildiren çalışmalar vardır. Tekrarlayan yaralanma sonrası nonspesifik NOS inhibitörü olan L-NAME enjeksiyonlarının sıçanda SKY sonrası motor kayıpları azalttığı gösterilmiştir. Başka bir sıçan çalışması ise rölatif spesifik iNOS inhibitörü olan aminoguanidinin uzun dönem fonksiyonel sonuçları iyileştirdiği ve pottravmatik kavitenin volümünü azalttığını gösterdi (67). Spinal kord yaralanmasının erken dönemlerinde NOS inhibisyonunun nörolojik fonksiyonun iyileştirilmesi için ve kronik dönemde histopatolojik değişimlerin düzeltilmesi için faydalı etkileri vardı (111). İndüklenebilir nitrik oksit sentaz (iNOS)'ın genetik inhibisyonu SKY sonrası sekonder hasarda belirgin azalmayla sonlanır. Bu terapötik etkinlik SKY sonrası nöronal ve endotelial NOS aktivitesinde düşüşün önlenmesi ile ilişkilidir (50).

NOS'ın selektif uzun dönem inhibitörleri SKY'da nöroproteksiyonu indükleyebilir. NOS hasarlı nöronlarda NOS upregülasyonu gerçekleşir. Bu NO'nin nörotoksik olduğunu gösterir. Torasik spinal kordda NOS (+) hücreler dorsal boynuzda, dorsolateral funikulusta, lateral spinal nöronlarda ve santral kanal çevresinde bulunurlar. Dorsal boynuzun spinal kord lamina 1 ve 3 de NOS nöronları

GABA, glisin ve asetilkolin içerirler. Bu NO ve diğer nörotransmitterlerin etkileşiminin SSS regülasyonunda önemli rol oynadığını gösterir. NOS nöronları spinal kord kan akımına etki eder ve kan - spinal kord bariyeri fonksiyonunu regüle ediyor görülmektedir. Dorsal hornda spinal kord iskemisi veya perifer sinir yaralanmasını takiben NOS ekspresyonu görülür. Kord hemiseksiyonu ya da darbe yaralanması NOS(+) internöronlarda özellikle lezyon rostralinde upregülasyonla sonuçlanır.

NOS ekspresyonunun selektif inhibitörlerle blokajı SKY'nın indüklediği kan - spinal kord bariyer tahribatı, ödem formasyonu, hücre reaksiyonlarının azaltılması düzelmiş motor fonksiyonlarla ilişkilidir (108).

2.4.7. Elektrolitler ile ilgili sekonder hasar

SSS'nde yaralanmayı takiben nöronal dejenerasyonun patogenezinde Ca^{+2} 'a karşı oluşan membran geçirgenliğindeki değişiklikler önemli yer tutar. Örneğin; nöronal kültürlerde glutamat sitotoksitesi çalışmaları, beyaz cevher yaralanmasında hipoksi çalışmaları, SKY sonrası aksonlarda Ca^{+2} akümüülasyonu ultrastürüktürel çalışmaları, optik sinir ve spinal korda aksonal ve glial Ca^{+2} seviye değişikliklerini görüntüleme çalışmaları ve posttravmatik spinal kord kan akımı çalışmaları nöronal yaralanmanın Ca^{+2} hipotezini kuvvetle desteklemektedir. Voltaj bağımlı Ca^{+2} kanalları, eksitabl hücrelerde Ca^{+2} girişi için önemli bir yolak oluştururlar. Fizyolojik özelliklerinin temelinde ve farmakolojik profillerine göre bu kanallar düşük voltaj aktivasyonlu ya da T tip kanallar ve birkaç yüksek voltaj aktivasyonlu kanal olarak L, N, P, Q ve R tipleri şeklinde klasifiye edilirler (1).

Beyaz cevher hasarında Ca^{+2} 'a bağlı mekanizma çok açık değildir. Hipoksi iskemisi ya da travmatik yaralanmaya maruz kalan nöronlarda iyonotropik glutamat reseptörlerinin over aktivasyonundan Ca^{+2} aşırı yüklenmesi bildirilmiştir. Gliada AMPA/KA reseptörlerinin aktivasyonu SSS beyaz cevherinde eksitotoksik yaralanma ile ilişkilendirilmiştir. Bu AMPA/KA reseptörleri Ca^{+2} akışını yönlendirirler (1). İntraselüler Ca^{+2} artışı proteazların, endonükleazların aktivasyonuna apoptoz, nekroz, mitokondrial hasar ve asidoza öncülük eder ve artmış SR üretimi aksonal yaralanma ile sonuçlanır (36, 63,135). Periaksonal gliada voltaj bağımlı Ca^{+2} kanalları boyunca Ca^{+2} akışı posttravmatik aksonal iletim azalmasını hızlandırır. Oligodendrositlerde Ca^{+2} kanallarının yoğun aktivasyonu bu

hücreleri destrükte eder. Böylece myelini hasarlar. Bu kanalların blokajı oligodendrosit ve myelinlerini koruyabilir. Böylece travmatik yaralanmayı takiben aksonal iletim korunması artar (1).

Omurilik travmasında elektrolit konsantrasyonundaki anormallikler ile gradient değişiklikleri olduğu görülmüştür. Na^+ 'un hücre içine girmesi ve hücre dışında K^+ konsantrasyonu artmasının aksonal iletimi durdurduğu gösterilmiştir (135). Dekametazon tedavisi yaralı spinal korddan K^+ kaybını önlemiştir. Bu belirgin posttravmatik motor fonksiyon düzelmesi ile birlikte olmuştur (6). Kalsiyum'un hem Na^+ , K^+ akımında önemli rolü olduğu, hem de bazı nörotransmitterlerin depolanması ve salınmasında rolü olduğu saptanmıştır (135).

Kalsiyum ile aktive olan fosfotazlarda nitrik oksit sentetaz gibi enzimleri aktive eder ve bunun sonucu açığa çıkan nitrik oksit de Na^+ geçirgenliğinde artmaya neden olur (63, 69, 135).

Sodyuma bağlı hücre yaralanmasının potansiyel mekanizmaları;

1. Sitotoksik ödem indüksiyonu,
2. İntraselüler fosfolipaz aktivitesinin stimülasyonu
3. Na^+/H^+ kapısı yolu ile intraselüler asidoz
4. Na^+/Ca^+ değiştiricisinin ters çalışması ile intraselüler Ca^+ artışı.

Travmatik aksonal yaralanma voltaj bağımlı kanallar yolu ile Na^+ girişi sonrası sodyumda bir yükselme ile ilişkilidir ve membran bağımlı Na^+/K^+ ATPaz disfonksiyonu ile sodyum çıkışı azalır. Na^+ artışı Na^+/H^+ değişimi yoluyla intraselüler asidoza neden olur. Na^+/H^+ değişimi intraselüler pH'nın regülasyonunda primer role sahiptir (2).

Magnezyum iyi bilinen nöroprotektif ajandır. Kan - spinal kord kaçışını endotelde glutamat antagonizması ile önleyebilir. İskemi - reperfüzyon hasarı glutamat ve serbest radikal oluşumunda belirgin yükselmeye neden olur. İskemide vasküler sistemde serbest radikallerin ilk hedefi özellikle endoteldir. Mg^+ 'un lipid peroksidasyon yan ürünlerini glutamat antagonizmasından kaynaklanan indirekt etkisi ile azalttığına inanılmaktadır (72).

2.4.8. Opiyat reseptörleri

Deneysel modeller, SKY sonrasında belirgin bir endojen opioid peptid lokal salınımı olduğunu göstermiştir (4). İnsan omurilik yaralanmasında en çok etkilenen opioidin dinorfin olduğu ve dinorfin düzeyinin travmanın şiddeti ile direkt ilişkili olduğu bildirilmiştir (35). Fakat 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. NMDA reseptör blokerlerinin intratekal uygulanan dinorfinin hasar veren etkisini önlemesi opioidlerin eksitotoksik aminoasit salınımını artırdığını ve zararlı etkilerini eksitatör aminoasitler üzerinden yaptığını göstermektedir (71).

2.4.9. Apoptozis

Apoptotik hücre ölümü indüklenebilir hücreler tarafından spesifik indükleyici bir uyarana aktif olarak regüle fizyolojik ya da programlanmış hücre ölümüdür (87). Apoptotik hücre ölümü travmatik SKY'ndan sonra 3 saat - 8 hafta arasında gözlemlenir. Apoptoz inen ve çıkan beyaz madde traktuslarında wallerian dejenerasyon sahasında olduğu kadar lezyon merkezinin çevresinde de görülür (33).

Birçok yayın farelerde, maymunlarda, insanlarda olduğu gibi SKY'nı takiben apoptoz ya da programlanmış ölümün doku hasarına yol açan önemli bir komponent olduğunu göstermiştir. Apoptotik hücre ölümü SKY' nı takiben üç haftaya kadar saptanmaktadır. Apoptoz kesin olarak regüle bir işlem olduğundan bu bulgular apoptotik yolları manüple ederek SKY'nda tedavi fırsatı sağlamaktadır. Kaspazların buradaki kritik rolü iyi bilinmektedir (84). 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 olduğu gösterilmiştir. Bu hayvan modellerinde kaspaz-1 aktivasyonu gösterilmiştir ve kaspaz inhibisyonu doku hasarını azaltmakla kalmayıp nörolojik fonksiyonları düzelttiği de görülmüştür. Kaspaz 3 aktivasyonunun da SKY'sı sonrası iskemi ve travmada rol aldığı gösterilmiştir. Bütün spinal kord hücresel komponentlerinde (nöronlar, astrositler, oligodendrositler ve mikroglia) apoptotik hücre ölümü gerçekleşir. Küçülmüş lezyon boyutu, düzelen

motor fonksiyon gibi bütün farklı hücre çeşitlerinde hücre ölümü inhibisyonundan kaynaklanır. Nöronal koruma çok açık olarak önemlidir, çünkü spinal korddaki nöronların rejenerasyon yeteneği yoktur (84).

Glianın rejenere olabilme faktörüne rağmen glial ölümü inhibe etmek nöronal korunmayı en azından iki benzer mekanizma ile destekler. Birincisi glia hasarlı nöronlara aksonal

yolakların 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 ki bunlar diğer komşu hücelere fazladan toksik etkilidir (84).

Spinal kord hasarında apoptotik kaskat nöronlarda, oligodendrositlerde, mikroglia ve beklide astrositlerde aktive olmaktadır. Mikroglia'daki apoptoz inflamatuvar sekonder hasarı kötüleştirir. Deneysel çalışmalar; oligodendrositlerdeki apoptozun SKY sonrası ilk birkaç hafta içerisindeki demiyelinizasyon oluşumunu şiddetlendirdiğini düşündürmektedir. Ayrıca apoptozun nöronal kaybı artırarak sonuçları olumsuz yönde etkilediği tahmin edilmektedir (28).

Apoptoz sırasında hücre büzülür ve plazma membranındaki mikrovillusler kaybolur. Nükleus yoğunlaşarak fragmanlara ayrılır. En son aşamada ise hücreler içerdikleri tüm sellüler yapılarla birlikte parçalanırlar. Apoptozun biyokimyasal bir işareti de kromozomal DNA'nın nükleosom büyüklüğündeki ünitelere ayrılmasıdır (100, 124).

SKY sonrası nöronda ortaya çıkan apoptoz; hem fas ligant-fas reseptörleri ile yönetilen ve/veya makrofajlar tarafından İNOS üretiminin artışı ile ekstrinsik (reseptör bağımlı) yoldan, hem de 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 yoluyla meydana gelmektedir (28).

Reseptör bağımlı apoptoz özellikle tümör nekroz faktör ile uyarılmaktadır. TNF hasarlı alanda hızla birikir. Nöronların, mikroglia ve oligodendrositlerin fas reseptör aktivasyonu bir takım programlı ardışık kaspas aktivasyonuna neden olur. Bunlar kaspaz 3 ve kaspaz 6'dır (28). Ekstrinsik yolun alternatif mekanizmasında İNOS'un kaspaz 3 aktivasyonu ile programlı hücre ölümünün oluşmasıdır (28).

2.4.11. İmmünolojik sekonder hasar

Sekonder hasarın otodestruktif süreçleri aksonal hasar ve hücre kaybı ile sonuçlanan fizyolojik, metabolik, biyolojik değişiklikleri içerir. Ek olarak sinir sisteminin travmaya cevap olarak nöroprotektif ve rejeneratif reaktif süreçleri de başlattığı anlaşılmıştır. SKY'na bütün bu cevaplar gen ekspresyonunda değişiklikler olarak yansır (112) . Birçok çalışmada SKY sonrası RNA ve protein seviyelerinde değişiklikler saptanmıştır. Travma sonrası erken dönemde transkripsiyonel değişiklikler yaralanmayı takiben 6 saat içinde kompleman-3' ün ve C3 reseptörlerinin upregülasyonu izlenmiştir. SKY'nı takiben 12-72 saatler arasında proinflatuar sitokinler; İL-1, İL-3 ve İL-6 genetik ekspresyon seviyelerinin ve reseptörlerinin üç ile altı kat oranda arttığı gözden kaçmamıştır. Yarı kantitatif RT-PCR ve western blot analiz sonuçları NGF, BDNF, TNF, EGF, İL-6 m-RNA ve yaralanmış spinal kord proteinlerinin ekspresyonlarının belirgin arttığı gösterilmiştir. Buna rağmen bu sitokin m-RNA'ları kontrol grubu hayvanlarında ve cerrahi sonrası hemen öldürülen hayvanlarda ya hiç saptanmamış ya da düşük oranda eksprese olmuştur (64). Yetişkin sıçan spinal kordunun dorsal hemiseksiyonu sonrası spontan doku onarımı çalışmasında, büyük oranda rostrale ve kaudal spinal dokulara doğru lezyonda hızlı bir sinir lifi gelişimi gösterilmiştir. Operasyonun 5. gününden başlayarak artan sayıda aksonların net olarak gösterilen lezyon ve komşu intakt spinal kord arasında geçiş yaptığı görülmüştür. Lezyonu penetre ederken aksonlar NGFr (+) nöronal olmayan hücrelerle (schwan hücreleri ve leptomeningial hücreler) ile ilişkide olmuştur. Şaşırtıcı olarak bu aksonların bir kısmı CGRP- ya da SP-immünreaktif dorsal kök ganglion nöronlarından gelişmiştir. Bu reorganizasyonel işlemler için doku onarımı sırasında hangi tanıma moleküllerinin önemli olduğu araştırıldığında sonuçlar adhezyon moleküllerinden (CAM) L1 ve N-CAM'ın yoğun ekspresyonunu göstermiştir. Çift immüno Floresan, schwan ve leptomeningial hücrelerinin CAM ekspresyon paternini desteklediğini göstermiştir (14). Yaralanmış MSS bölgesine gelmiş olan immün sistem hücreleri birçok protein sistemini harekete geçirir. Bu medyatörlerden birisi İCAM-1'dir. Bu, nötrofillerin dokuya infiltrasyonuna yardımcı olur. Akut SKY'dan sonraki rolü tam açıklanabilmiş değildir. SKY sonrasında İCAM-1'e karşı spesifik antikorlarla yapılan çalışmalar myeloperoksidaz aktivitesinde ve ödemde azalmaya ayrıca spinal kord kan akımında

artmaya yol açtığını göstermiştir (28).

Birçok çalışma SSS hasarını takiben BDNF'nin nöroprotektif bir ajan olarak rol alabileceğini savunmaktadır. Hipokampal nöron kültürleri artmış glutamat seviyelerine ulaştığında BDNF glutatyon redüktaz ve SOD'ı içeren antioksidan defans sistemlerinin aktivasyonu ile glutamatın eksitotoksik etkilerine karşı koruyucu bir rol oynar. Aynı zamanda NOS üretimini azaltarak primer kültürde sıçan motor nöron sağ kalımına öncülük eder. BDNF; in vivo iskemiye maruz kalmış hipokampal nöronlara nöroprotektif etki sergiler ve serebral enfarktten ve SKY'ndan kaynaklanan nekrotik zon hacmini azaltır (65).

PARG [Poly (ADP-Ribose) Glycohydrolase] inhibitörlerinin eksperimental SKY'nı belirgin azalttığı gösterilmiştir. PARG aktivasyonu SKY da histolojik ve motor hasar, nötrofil infiltrasyonu, İL-1 beta, TNF-alfa, artmış apoptoz, BCL-2 down regülasyonu ile karakterize major bir rol oynar. PARG geni tahribatı ve enzimatik inhibisyonu yukarıdaki bulguları tersine çevirir (20).

2.4.12. İnsan Spinal Kord Hasarının Deneysel Modeller İle Benzerlikleri ve Farkları

İnsanlarda ve kemiricilerde spinal kord hasarındaki morfolojik değişiklikler birbirine benzemektedir. İnsanlarda inflamatuvar kompenent daha az etkilidir. Ratlarda spinal kontüzyonda sitokinlerin hızlı artışı insanlarla benzerdir (47). İnsanlarda ratlara göre astroglial yanıt belirgin şekilde azalmış ve gecikmiş olup ılımlı bir astroglial skar gelişir (48). Spinal kord hasarında Schwann hücre yanıtı insanlarda sık kemiricilerde ise daha az sıklıkta görülür. Spinal kord hasarında yanıtları ve yeni tedavileri değerlendirmek için birçok deneysel model geliştirilmiştir. Kontüzyon modeli, insanlardaki hasara en yakın spinal kord hasarı gibi görünmektedir (43).

2.5. SPİNAL KORD TRAVMALARINDA MEDİKAL TEDAVİLER

1. Akut tedaviler

Akut tedaviler nöroprotektif ilaçları içerir ve dört gruba ayrılır:

- Antioksidanlar,
- Nörotransmitter reseptör blokerleri,
- Fosfokinaz stimulatörleri,
- Fosfataz inhibitörleri

2. Kronik tedaviler

Rejenerasyon ve remiyelinizasyon yoluyla fonksiyonların iyileşmesini sağlar.

İyileştirici tedavi üç kategoride incelenir:

- Büyüme ve büyümeyi inhibe eden faktör blokerleri,
- İntraselüler haberci modülatörler,
- Nakledilebilen hücreler veya materyaller

Omurilik Hasarında Potansiyel Olarak Etkili Olabilecek İlaçlar (50).

- 1- Metilprednizolon
- 2- Gangliozid (Gm-1)
- 3- Larazoidler (trilazad mesilat)
- 4- Opiyat antagonistleri (naloksan)
- 5- Eksitator aminoasit antagonistleri
- 6- Kalsiyum kanal blokerleri
- 7- Potasyum kanal blokerleri
- 8- Serbest radikal tutucuları
- 9- Antiinflamatuvar ajanlar
- 10- Nörotransmitter reseptör agonistleri
- 11-Nörotropik faktörler
- 12-Fetal doku transplantasyonu
- 13-Nötralizan antikorlar
- 14-Melatonin
- 15-Hiperbarik oksijen
- 16-Sistemik hipotermi
- 17-Minosiklin
- 18-Eritropoetin

2.5.1. Kardiopulmoner stabilizasyon

Birçok tıbbi acil durumda olduğu gibi hastanın kardiopulmoner stabilizasyonu kritik öneme sahiptir. Temel primer ve sekonder yaşamsal resüsitasyon yöntemleri uygulanır. SKY nörojenik şokla sonuçlanır. Şokun ciddiyeti yaralanmanın anatomik seviyesi ve büyüklüğü ile alakalıdır. Kalp hızı kan basıncı ve katekolaminler geçici olarak artabilmekle birlikte uzamış bradikardi ve hipotansiyonla sonuçlanır. Bu komplet servikal kord yaralanmalarında kötüleştirici bir faktördür ve yaralanma sonrası günler hatta aylarca kalıcı olabilir (30). Akut SKY'na bağlı fonksiyonel defisitler motor ve somatosensoriyel uyarılmış potansiyeller ile elektrofizyolojik olarak ölçülmüş ve posttravmatik iskeminin derecesine göre orantılı olarak bulunmuştur (114).

Tedavide iskemik yaralanmayı artırıcı sistemik hipotansiyon ve hipoperfüzyonun önlenmesine odaklanılır. Etketif tedavi vazopressör desteğinde (efedrin, fenilefrin gibi) sıvı verilmesidir. Santral venöz basıncı ve arteriyel basıncı takip edebilmek için invaziv elektromonitörizasyon gerekir. Birçok hastada basınç desteğindense volüm desteği daha güvenilirdir. Çünkü yoğun vazopressör verilmesi özellikle yetersiz volüm resüsitasyonunda organ perfüzyonu azalabilir. Kısaca nörojenik şok volüm ve pressör desteği ile tedavi edilir ve spinal kord dokusuna ek iskemik yaralanma önlenmeye çalışılır (30). İntratekal nimodipin normal farede kord kan akımını artırmamıştır. Buna rağmen 0.2 mg/kg nimodipin OAKB'nda belirgin düşmeye neden olmuştur. Akut SKY sonrası intraketal nimodipin posttravmatik kord kan akımı ve aksonal fonksiyon üzerine faydalı etki göstermemiştir (66). Bazı eksperimental spinal kord yaralanma modellerinde erken nimodipin uygulanması plasebo ile karşılaştırıldığında lezyon proksimalinde kan akımındaki düşüşü azaltmıştır. Birinci yılda nörolojik iyileşmede metil prednizolon ile tedavi edilen ve kontrol gruplarına göre iyileşmede belirgin bir fark bulunamamıştır. Hastalar nimodipine karşı muhtemel sistemik volüm resüsitasyonunun da etkisiyle iyi hemodinamik tolerans göstermişlerdir (42).

2.5.2. Cerrahi tedavi

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 (114). Klinik ve laboratuvar kanıtlara dayanılarak

erken cerrahi dekompresyon üzerine de klinik ilgi mevcuttur (114). Spinal korda bütün hasar ilk travma anında oluşmamış olabilir kısmen de kompresyon süresine bağlıdır. Nörolojik iyileşmenin miktarı, kordun elektrofizyolojik sinyalleri iletme yeteneği ile nörohistolojik karakteristikler ve kompresyon süresi arasında yakın bir ilişki vardır. Komplet yaralanmanın parsiyel de olsa reversible olabildiği bir periyot mevcuttur. (22, 38). Optimal cerrahi zamanlama konusunda çok farklı çelişkili düşünceler vardır. Günümüzde halen SKY tedavisinde cerrahinin zamanlamasını ve değerini doyurucu olarak verebilmiş örnek bir çalışma yoktur (27). Bir çok çalışma cerrahi zamanlama konusunda NASCIS II (second national acute spinal cord injury study)' den alınan bilgiyi kullanmıştır. Bu çalışmada akut SKY da iki farklı ilaç tedavisinin etkinliği araştırılmış cerrahi etkinlik ve zamanlama ve aynı zamanda cerrahi ve ilaç tedavisi arasındaki etileşim üzerine çalışılmıştır. NASCIS II, SKY'lı hastalarda MP ya da naloksan ile yapılmış çok merkezli, randomize, kontrollü ve çift kör bir çalışmadır. Bu çalışmaya on merkez katılmıştır. 43 ay üzeri bir periyotta 487 hasta dahil edilmiştir. Hastaların cerrahi durumu altı hafta ve birinci yılda gözden geçirilmiş, cerrahi anterior ve posterior yaklaşımı içermiştir. 1 yıllık takipte nörolojik iyileşme açısından opere olan ve olmayan hastalar arasında fark bulunamadı. Sonuca göre erken cerrahi veya geç cerrahi, artmış nörolojik iyileşme, motor fonksiyonlarda gelişme ile ilişkili olabilir ancak sonuçlar eşittir (27). Cerrahi genellikle iki potansiyel majör avantaj sunar;

1. Daha fazla nörolojik iyileşme sağlamak, spinal kord ve sinir köklerini dekomprese ederek erken rehabilitasyona başlayabilmek,
2. Erken nörolojik kötüleşmeyi önlemek ve kolonun stabil fiksasyonu ile deformiteyi engellemek (27).

SKY da nörolojik iyileşme için cerrahi zamanlama halen belirgin değildir. Birçok cerrah erken cerrahiye sıcak baksa da zamanlamaya bağlı nörolojik sonuçlarla ilgili kanıt eksikliği mevcuttur. Erken tanımı da 24 saatten az ve bir haftadan az gibi geniş bir zaman dilimini içerir. Birçok cerrah kısmen hasarlanmış nöral dokuların maksimum restorasyonu ve vertebral kolonun erken mobilizasyonu ve rehabilitasyonu yönünden erken cerrahiye savunmaktadırlar. Acil dekompresyon aksi taktirde kötüleşecek olan hastanın nörolojik durumunu iyileştirebilir. Vertebral kolonun kemik yapısının ve disk anormalliklerinin stabilizasyon ve hatta solid füzyon teknikleri ile anatomik pozisyonda düzeltilmesi sekonder yaralanmanın

eksazerbasyonunu engelleyebilir. Geç cerrahi işlem kalan spinal kord fonksiyonunu iyileştirebilir ve rehabilitasyonu etkileyen deformiteleri önleyebilir veya düzeltebilir (27). Sonuç olarak tedavinin primer amacı omurilik, kauda equina ve spinal kanal arasındaki ilişkiyi ve anatomik bütünlüğü korumak olmalıdır (81).

2.5.3. Medikal tedavi yaklaşımları

Metilprednizolon

Metilprednizolon sentetik bir glukokortikoid drogdur ve uzun zamandır beyin ödemi ve kord yaralanmasında kullanılmaktadır (77). Metilprednizolonun SKY'da radikal kurtarıcı, anti lipid peroksidasyon ve nöroprotektif etkilerinden dolayı yararlı olduğu gösterilmiştir (117). Oksijen radikallerince indüklenen lipid peroksidaz sekonder hasarın önemli bir mediatörüdür. MP'un nöroprotektif etkisinin primer mekanizması, posttravmatik lipid peroksidaz inhibisyonudur. Böylece biyolojik membranın yapısal ve fonksiyonel entegrasyonu korunur. Sonuçlar göstermektedir ki sıçan spinal kordunda kompresyon yaralanması tedavisinde MP verilmesini takiben MDA seviyelerinde belirgin düşme olmuştur. MP spinal kord yaralanmalı hastalarda yaralanmanın 8. saatinden başlayarak 24 saat içinde yüksek doz verildiğinde 14 kas grubunda motor fonksiyonda iyileşme sağlamıştır. Yüksek doz MP lipid peroksidasyon inhbisyonuna bağlı işlemler sonucu hasarlı spinal kordda bir dizi etkilere sahiptir. Bunlar; enerji metabolizmasının düzenlenmesi, progresif posttravmatik iskeminin önlenmesi, nroflaman degradasyonunun önlenmesi ve membran lipid hidrolizinin inhibisyonudur (77). Spinal kord çalışmasında son zamanlarda Tator ve Fehlings tarafından gözden geçirilen 10 randomize kontrol çalışma mevcuttur. Örneğin; iki büyük çalışmada metilprednizolonun klinik nörolojik iyileşmede etkisi gösterilmiştir. Fakat nörolojik iyileşmedeki etkinliği minimal ve sepsis oranlarında artış görülmüştür. Akut SKY'da bu ağanın kullanılmasındaki tartışma devam etmektedir (114).

Antioksidanlar

Hayvanlarda SSS mekanik travması sonrasında reaktif oksijen türevlerindeki belirgin artış artık çok iyi bilinmektedir. Reaktif oksijen türevleri (ROS) inhibisyonu çeşitli yaralanma tipleri sonrasında davranışsal ve fonksiyonel iyileşme sağlayabilir. Dokunun oksidatif stresini azaltmanın, sekonder nöron hasarını azaltmada efektif bir

farmakolojik yaklaşım için potansiyel bir hedef olduğu düşünülmektedir. Askorbik asit, hipotermi ya da her ikisinin kombinasyonunun süperoksit ve lipit peroksidasyonunu belirgin suprese ettiği gösterilmiştir. 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 eksitotoksisteyi azaltır. Farklı mekanizmalarla olsa da askorbik asit ve hipotermi sinerjik etki ile ROS üretimini ve ilişkili hasarı azaltır (86). Yapılan bir çalışmada lipit peroksidasyonunun travmadan 15 dakika sonra arttığı, 1. saatte maksimum ve sonrasında düştüğü gösterilmiştir. Geç fazda hasarlı bölgede nörotropin gözlendi (47). Posttravmatik PMNL hücre infiltrasyonunun genişliğini gösteren myeloperoksidaz, yaralanmadan sonra 4. saatte max seviyesine ulaşmıştır. Nötrofilardan salınan O₂ metabolitleri hücre membranına toksiktir. EPC-K1; vitamin E ve vitamin C'nin bir fosfat diester bağlanmış halidir. Sonuçlar EPC-K1'in in vitro radikal kurtarıcı, protektif ve antioksidan aktivitesi olduğunu göstermektedir (48).

Opiat antagonistleri

Deneysel modeller SKY sonrasında belirgin bir endojen opioid peptid lokal salınımı olduğunu göstermiştir. Dinorfin kappa reseptörleri üzerinden etkilidir. Mikrosirkülatuar kan akımını azaltır, sekonder yaralanmayı artırır. Naloksan ve tiotropin releasing hormon gibi endojen antagonistler bazı havyan modellerinde spinal kord kan akımını artırıp nörolojik defisitleri azaltmışlardır. Bazı çalışmalarda ise nörolojik iyileşmeye katkıları olmamıştır. NASCIS faz II çalışmasında naloksan plasebodan daha iyi klinik gösterememiştir. Fakat toplanan verinin reanalizi yaralanma sonrası ilk 8 saatte fonksiyonel iyileşmeye katkısını göstermiştir (4).

Çeşitli araştırmalarda naloksanın etkisi opioid benzeri maddelerin etkisini antagonize etmesine, Na⁺ ve K⁺/Mg²⁺ ATPaz'ın inaktivasyonunu azaltmasına, lizozomal membranı stabilize etmesine, cAMP'yi etkilemesine, proteolizisi inhibe etmesine, Ca²⁺ akımını değiştirmesine, antioksidan aktivitesine, lipit peroksidasyonunu inhibe etmesine, travma sonrası omurilik kan akımını düzeltmesine bağlanmıştır (35,46,68).

NMDA reseptör antagonistleri

Akut eksperimental SKY'nın erken fazında (30-60 dakika) kompetitif NMDA

antagonisti 3-(2-karboksipiperazin-4-yl) propil-1-fosforik asit (CPP)'in lipid peroksidasyonuna karşı olan etkileri ortaya çıkarılmıştır (56). MK 801 (Dizocilpine) selektif, non kompetitif NMDA blokeri, sistemik olarak uygulanabilir olması ve spinal kord hasar sonrası eksitotoksik hasarı engellemesi nedeniyle önem kazanmıştır (36). Yeni NMDA reseptör blokeri olan Dexanabinol (HU 211)'ün faz 1 klinik çalışmalarda iyi tolere edildiği ortaya konulmuş, spinal kord hasarlı hastalar üzerinde faz 2 çalışmaları yapılmaktadır (36). Dekstrometorfan da deneysel SKY'da benzer etkileri göstermiştir (4). NMDA reseptör antagonisti GK11'in faz III çalışmaları hala devam etmektedir (4). AMPA ve KA 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 (4, 56).

Kaspaz ve Kalpain inhibitörleri

Spinal kord yaralanmasını takiben doku hasarı ve nörolojik fonksiyon bozukluğuna nekrotik ve apoptotik hücre ölümünde katkıda bulunduğunu gösteren kanıtlar mevcuttur. Akut SSS yaralanmasını takiben kaspazların apoptozun önemli mediyatörleri olduğu vurgulanmıştır. Bu çalışmada kaspaz 1 ve kaspaz 3' ün her ikisinin spinal kord yaralanması (SKY) hücre ölümünde yer aldığı ve kaspaz inhibisyonun doku hasarını azaltarak SKY'nı takiben iyileşmede etkili olduğu bulunmuştur (84). Travmatize spinal kordlu deneklerde kaspaz aktivitesi 17 kat artırılarak normal travmatize edilmiş sıçanlarla karşılaştırılmış ayrıca SKY da kaspaz 1 ve kaspaz 3 aktivasyonu geniş bir kaspaz inhibitörü olan Nbenzyloxycarbonyl-Val-Ala-Asp-fluoromethylketone ile inhibe edilerek western blot yöntemi ile çalışılmış. Tedavi edilen sıçanlarda belirgin motor fonksiyon düzelmesi ve lezyonun küçüldüğü gösterilmiştir. Bu çalışmada kaspaz 1 ve 3' ün SKY'nı takiben nöronlarda aktive olduğu ve kaspaz inhibisyonunun posttravmatik lezyon boyutunu küçülttüğü ve motor performansını artırdığı ilk defa gösterilmiştir (84). SKY intraselüler serbest Ca⁺ seviyesinde artışı tetikler ve bu bir kalsiyuma bağlı sistein proteaz olan kalpainin aktivasyonu ile sonuçlanır. Kalpain SSS'de yaygın olarak bulunur ve endojen kalpain spesifik inhibitör olan kalpastatin ile regüle edilir. SKY sonrası kalpain over aktivasyonu ile degrade olan kalpastatin düzenleyici etkinliğini

kaybedebilir. Kontrol edilemeyen kalpain aktivitesi nöronal ölüm durumunda bir çok sitoskeletal ve membran proteinlerinin degradasyonuna aracılık eder ve SKY patofizyolojisine katkıda bulunur. Deneysel modellerde spesifik kalpain ve kaspaz 3 inhibitörlerinin verilmesi belirgin nöroproteksiyon sağlamıştır (101).

Kalsiyum kanal blokörleri

Bir çok çalışma kalsiyum kanal blokerlerinin posttravmatik spinal kord kan akımını düzelttiğini göstermektedir. Ca⁺ kanal blokerlerinin faydalı etkileri yaralanma kaynaklı vazospazm üzerine mikrovaskülaritenin düzenlenmesi ile ilgilidir. Periferik vazodilatasyonu engellemek için selektif olarak SSS damarlarına etki ederler. Sistemik hipotansiyona ve buna bağlı iskemik defisite engel olurlar. Artmış perfüzyonun aksonal perfüzyonu iyileştirdiği motor ve somatosensoryal uyarılmış potansiyeller ölçülerek gösterilmiştir (4). Deneysel omurilik yaralanmasında kalsiyum kanal blokerleri ile yapılan ilk çalışmalarda nöroprotektif etki gösterilememesine karşın birçok çalışmada posttravmatik omurilik kan akımında artış olduğu gösterilmiştir (42, 66). Nöroprotektif etkinin görülmemesinin nedeni bu tür tedavinin hipotansif etkileri ile ilişkili olabilir. Ca⁺ kanal blokerleri ile kan basıncının düşmesine engel olan ajanların kombine kullanılmasıyla yapılan çalışmalarda bir miktar koruma gösterilmiştir (98, 105). Na⁺ kanal blokerlerinin NMDA ve AMPA/kainat reseptör antagonistlerinin de intraselüler kalsiyum birikiminden korunmada yardımcı rol oynadıkları gösterilmiştir (30).

Sodyum kanal blokörleri

Potent güçlü bir voltaja bağlı Na⁺ kanal blokeri olan Tetrodotoksin (TTX)' in fokal mikroenjeksiyonu SKY'ndan sonra nörolojik defisitleri ve doku kaybını azaltır. Yaralanmadan 8 hafta sonra belirgin kurtarılmış beyaz cevher görülür. Bu fonksiyonel defisitlerin azalması ile eş zamanlıdır. TTX tedavisi büyük çaplı aksonların kaybını belirgin azaltmıştır (103, 115). Eksternal Na⁺ konsantrasyonunu azaltmak sitoskeletal ve organel hasarını dramatik olarak azaltır. Düz endoplazmik retikulum ve mitokondrinin her biri internal Ca⁺ regülasyonu için önemlidir ve Na⁺ a bağlı hasara hassastır. Yaralanma sonrası intraselüler Na⁺ yükselmesini önlemek bu yapılardaki yıkımı azaltabilir. İnternal Ca⁺ regülasyonunu koruyabilir. Mitokondri tarafından Na⁺ alımı internal konsantrasyonları yükseltebilir ve içeri su girer. Bu

şışmeye ve mitokondriyal lizise neden olur. Mitokondriyal kayıp Na⁺-K⁺ ATP az ve Ca⁺ ATPaz'ın çalışması için gerekli olan ATP'yi azaltır. Bu sitozole mitokondriyal Ca⁺ salımına neden olur. ATP kaybı aksonal yaralanmayı arttırabilir. TTX sodyuma bağlı mitokondri ve DER gibi önemli organellerin yıkımını azaltabilir. Böylece mitokondri gibi hücresel fonksiyonları yürüten yaşamsal bir metabolik enerji kaynağı korunmuş olur. TTX tedavisi aksonal patolojinin azaltılmasını sağlar (103, 115). Voltaja duyarlı Na⁺ kanallarının persistan aktivasyonu hücresel toksisite ile ilişkilidir ve travmatik SKY sonrası nöral dokunun dejenerasyonuna katkıda bulunur. Bu kanalların farmakolojik blokajı sekonder patofizyolojiyi etkileyerek fonksiyonel defisitleri akut olarak azaltabilir (107).

Potasyum kanal blokörleri

Artmış ekstraselüler potasyum nöronların depolarize olmasına yol açar. Bu da nöronal iletimi etkiler ki bu durum spinal şokun altta yatan kritik sebebidir (30). Demyelinize aksonlara K⁺ girişini önlemek için tasarlanan bir K⁺ kanal blokörü olan 4 aminopiridin ile farmakoterapi sonrası inkomplet SKY'da fiziksel tıp yöntemleri ve rehabilitasyonda kronik fazda fonksiyonel iyileşme gösterilmiştir (114). K⁺ kanalları bloke olunca demyelinize internodlardan nöronöronal ve nöromuskuler akımı sağlamıştır (30).

Magnezyum

MgSO₄ kontüzyon yaralanmasından sonra nöroprotektif özellik göstermiştir. NMDA reseptör blokajı ile nöral yapılarda glutamat toksisitesini önler (47, 72). Magnezyum eksikliği endotel hücrelerinde serbest radikal kaynaklı intraselüler oksidasyon ve sitotoksisiteye neden olmaktadır. Posttravmatik nöronal dejenerasyonu tetikleyen önemli faktörlerden birisi de spinal kord mikrosirkülasyonunun hasaridir. Azalmış mikrovasküler kan akımı kompresyon yaralanması ya da ciddi kontüzyondan dakikalar sonra başlayan spinal kord iskemisi ile sonuçlanır, ciddi vazospazm gelişir. Kan - spinal kord bariyerinin bozulması ve enflamatuar süreç nöronları kan hücreleri ile temas ettirir. Erken hemorajik nekroz yaralanma bölgesinde majör enfarkta gider. Primer yaralanma önlenemezse de sekonder yaralanma farmakolojik yaklaşımlarla önlenabilir. Mg⁺ iyi bilinen nöroprotektif ajandır. Kan-spinal kord kaçışını endotelde glutamat antagonizması ile önleyebilir. İskemi - reperfüzyon hasarı glutamat ve

serbest radikal oluşumunda belirgin yükselmeye neden olur. İskemide vasküler sistemde serbest radikallerin ilk hedefi özellikle endoteldir. Mg⁺'un lipid peroksidasyon yan ürünlerini glutamat antagonizmasından kaynaklanan indirekt etkisi ile azalttığına inanılmaktadır (72). Mg⁺ SKY'ndan 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 spinal kordu besleyen damarlarda dilatasyon sağlar (72).

Kadın seks hormonları

Laboratuvar kanıtları kadın seks hormonlarının hormona bağlı nöroproteksiyonda rol alabileceğini desteklemektedir. Östrojen bağlı nöroproteksiyon antiapoptotik faktör Bcl-2 nin artmış ekspresyonu ve protein kinaz yollarının aktivasyonu ile olmaktadır. Progesteron sekonder nöronal yaralanmayı eksitoksisiteyi artıran enflamatuar sitokin üretimini azaltarak sağlar. SKY modelinde progesteronun oksidan üretimini ve serbest radikalleri azaltabildiği ve spinal kordda nörotrofinlerin stabilitesini sağlayabildiği gösterilmiştir (47). Progesteronun SSS üzerine etkilerine artan bir ilgi ile son yıllarda odaklanılmıştır. Progesteron reseptörleri SSS'de yaygın olarak dağılmıştır. Onun de novo sentezi ve steroidojenik gland sekresyon oranından bağımsız sinir sistemi akümüasyonu nedeni ile bir nörosteroid olduğu düşünülmektedir. Klasik olarak sinir hücrelerinde etkisinin steroidin spesifik sitozolik- nükleer reseptörler rolü ile olduğu düşünülmüştür. Yakın zamanda progesteronun SSS'de inhibitör GABA ve eksitatör aminoasitler gibi geleneksel nörotransmitter sistemlerini modifiye ettiği gösterilmiştir (116).

Eritropoetin

Eritropoetin ve deriveleri SSS'de bulunan ve doku koruyucu etkileri olan endojen sitokin mediyatörleridir. EPO'nin hematopoetik etkisi nöroprotektif etkilerinden farklıdır. Çünkü her bir fonksiyon için molekül konsantrasyonu ve reseptör afinitesi farklıdır. Sıçanda SKY'da EPO lipid peroksidasyonunu azaltmış ve ultrastürüktürel nöroproteksiyon sağlamıştır (55). Spinal kontüzyondan 7 gün sonra histolojik inceleme sonuçlarına göre kavite hacminde rhEPO tedavisi sonrası dramatik azalma gösterilmiştir. Apoptoz inhibisyonu, inflamasyon redüksiyonu, eksitabilite

modülasyonu, ve nöronal kök hücrelerinin modülasyonu ve proliferasyonuna katkıda bulunmuştur (55).

Tirotropin salıverici hormon

Tirotropin salıverici hormon (TRH)' un hipofiz üzerinden tiroid stimüle edici hormon (TSH) salgılamasından başka görevleride vardır. TRH'ın antagonize ettiği faktörler: endojen opiatlar, trombosit aktive edici faktör, lökotrienler ve eksitatör aminoasitler olduğu düşünülmektedir. Faden ve arkadaşlarının (37) TRH'un omurilik kan akımının artmasında ve nörolojik fonksiyonu düzeltmede etkili olduğunu gösteren çalışmaları vardır. TRH'un çok kısa yarı ömrü olması nedeniyle daha stabil analogları geliştirilmiştir. TRH'un omurilik yaralanmasındaki spesifik etkisi iyi bilinmemekte ise de spinal refleksleri potansiyelize ettiği ve kolinerjik nöronlar üzerinde trofik etkileri olduğu saptanmıştır. Bu nedenle TRH, yaralanmanın gelişmesini önlemekten çok iyileşme fazında daha etkili olabileceği belirtilmiştir (135).

Gangliozidler

Gangliozidler sialik asit içeren bir glikosfingolipid grubudur ve SSS dokularında hücre dışı membranında özellikle sinaptik alanda yüksek konsantrasyonda bulunur. Tam fonksiyonları çok iyi bilinmese de deneysel kanıtlara göre nörit büyümesini ve sinaptik transmisyonu artırdığı, nöronal rejenerasyonu indüklediği, nöral gelişme ve plastisiteye öncülük ettiği gösterilmiştir (4). Bu ajanların birçok beyin hasarından sonra yaralanan dokunun sekonder yaralanmasını azaltarak fonksiyonel iyileşme sağladığı gösterilmiştir. Bu faydalı sonuçlar çalışmaları SKY'nı da içeren başka SSS yaralanma çeşitlerine kaydırmıştır. Prospektif randomize plasebo kontrollü çift kör bir Maryland GM-1 gangliozid çalışmasında majör motor defisiti olan (3/5 veya daha az) hastalarda belirgin faydaları gösterilmiştir. İyileşme alt ekstremitelerle sınırlı kalmıştır. Bu da yaralanma alanını geçen aksonların fonksiyonlarının düzeldiğini fakat yaralanma seviyesinde gri maddeye bir etkisinin olmadığını göstermiştir (4).

Aminosteroidler

Yüksek doz MP ile lipid peroksidasyonu inhibisyonu glukokortikoid reseptör

bağımlı görülmemektedir. Glukokortikoid reseptör aktivasyonu olmaksızın lipid peroksidasyonu inhibe edecek bir analog sentezlenebilir diye düşünülmüştür. Böyle bir bileşik SKY'nın sekonder hasarına karşı koruyucu olabilir ve glukokortikoidlerin klasik yan etkilerinden ve serbest mineralokortikoid aktiviteden sakınılabılır (30). Bu 21-aminosteroidlerin (Lazaroidler) keşfini sağlamıştır. U-74600F (TM) akut beyin ve spinal kord yaralanması, subaraknoid kanama ve strok tedavisi için parenteral bir ajan olarak geliştirilmiştir. TM'nin üç majör mekanizması vardır;

1. Vitamin E'ye analog olan bir lipid peroksil radikal kurtarma mekanizmasıdır.
2. Endojen vitamin E lipid peroksidasyon önlenmesi
3. Hidroksil radikal kurtarılması ve membran stabilizasyonudur ki membran akışkanlığında azalma ile sonuçlanır. TM'nin deneysel SKY kedi modellerinde etkili olduğu gösterilmiştir (30).

Hipotermi – Epidural soğutma

Orta derecede hipotermi apoptotik nöronal ölüm fraksiyonunu azaltmada etkili olmuştur (131). Hafiften orta dereceye hipotermi sağladığı nöroproteksiyon mekanizması tam olarak anlaşılammıştır. Hipotermi nöroprotektif etkisinin başlangıçta serebral metabolizmada belirgin düşüş sağlaması sonucu olduğuna inanılırdı. Fakat hipotermi nöroprotektif etkisi sadece metabolik depresyon ile açıklanamaz (55). Alttan yatan moleküler ve hücresel mekanizma tam olarak anlaşılammıştır. Hipotermi diğer potansiyel nöroprotektif mekanizmaları; serbest radikal üretiminin azaltılması beyin ödeminin azaltılması, intraselüler kalsiyum konsantrasyonunu azaltılması, artmış GABA salınımı ve glutamat salınımının engellenmesidir (55, 120). Spinal kord soğutmak için kullanılan sistemik soğutma metodları soğuk intravenöz sıvı infüzyonları ve eksternal soğutma araçları uygulanmasıdır, lokal soğutma ise epidural ya da intratekal kateterler yolu ile soğuk salin infüzyonu ile olur (55). Görece uzun bir kord segmentinin soğutulması teknik olarak zordur (123). SKY'lı hastada hipotermi klinik uygulamasının hipotansiyon, bradikardi ve enfeksiyon gibi komplikasyonları mevcuttur. SKY'de hipotermi güvenli ve uygulanabilir hale gelmedikçe nöroproteksiyonda kullanımı tavsiye edilemez (55).

UV kan irradyasyonu ve oksijenizasyon

UV kan irradyasyonu ve oksijenasyon (UBIO), belli bir miktar venöz kanın hastadan alınıp, spesifik dozda irradyasyon ve oksijenasyona tabii tutularak nonspesifik bazı hastalıkların tedavisi amacıyla geri infüze edilmesidir. UBIO'un serbest radikal hasarını hafiflettiği ve SKY sonrası tavşanlarda antioksidazların aktivasyonunu arttığı saptanmıştır (132).

2.5.4. SPİNAL KORD ONARIMI VE HÜCRESEL TRANSPLANTASYON

Spinal kord yaralandığında birinci faz mekanik doku tahribatını içerir. Bunu lokal kan akımı bozukluğuna bağlı ikinci bir doku kaybı fazı izler. Bu ikincil hasarı azaltmaya yönelik nöroprotektif ajanlarla birçok girişim denenmiştir. Sadece yaralanma sonrası ilk saatlerde verilen yüksek doz metilprednizolon yaygın klinik kullanımdadır. Yaralanma sonrası birkaç hafta sonra kan akımından göç eden makrofajlar lezyon bölgesinde doku debrisini temizlerler, skar dokusu ile çevrili sıvı dolu kistler oluşur. Bu enflamatuar reaksiyon sağlam kalmış spinal kord dokusunda ek hasara yol açar (106). Lezyon onarılırken 4 temel strateji vardır;

1. Büyüme stimüle edici faktörler ya da nöronal ekstansiyon inhibitörlerini, baskılayıcı molekülleri kullanarak kesilmiş sinir lifi traktlarının yeniden büyümesini sağlamak,

2 Sinir büyüme faktörleri ile lezyonu köprüleyip akson büyümesini tetiklemek ve skar tarafından oluşturulan bariyeri azaltmak,

3. Hasarlı myelinin onarımı ve bölgede sinir lifi impuls iletimini restore etmek,

4. İntakt lezyonun altında ve üstünde sağlam kalan sinir liflerinin kompensatuar büyümesini tetikleyerek SSS plastisitesini sağlamak (106). İnvitro çalışmalarda spontan rejenerasyonun kısa ömürlü olduğu ortaya konulmuştur.

Yetişkin SSS (kısmen yetişkin sinir myelin kılıfları) nörit büyümesini bloke eden spesifik inhibitör proteinler üretirler. Bu nedenle lezyonlu kordun rejenerasyonunu sağlamak için bu inhibitör faktörleri nötralize eden ya da ablasyon sağlayan çok sayıda girişimde bulunulmuştur. Otuzdan fazla nörotrofik faktör bilinmesine rağmen bunların altısından azı hayvan modellerinde lezyonlu spinal kordun tedavisi amacı

ile çalışılmıştır (106). Hücresel transplantasyon değişik SKY deneysel modellerinde defisitleri azaltmak ve fonksiyonel iyileşme sağlamak amacıyla kullanılan stratejilerden biridir (7). Amaç hasarlı aksonların parsiyel fonksiyonel bağlantılar sağlayan alternatif yolların gelişimi ile düzenlenmesidir (7, 34). Hücresel transplantasyon çalışmalarının diğer basamakları kayıp hücresel elemanların yerine konması, yaralanma sonrası enflamatuar cevabın modülasyonudur. SKY araştırmalarında umut verici bir alan da yaralı bölgeye ya da yakınına doku transplantasyonudur. Bu konunun ana hatları şu şekilde özetlenebilir;

1. Büyüme fasilasyonu: Transplant lezyon bölgesini doldurur. Yaralı nöral süreçler için kimyasal ve mekanik hücresel bir köprü görevi görür.
2. Yeni nöronlar: Transplant yeni hedefler ve innervasyon kaynakları sağlayan yeni nöronlara olanak sağlayabilir. Böylece hasarlı nöral devreler onarılabilir,
3. Faktör sekresyonu: Transplant onarım işlemine yardım edebilecek nörotrofik faktörler gibi bir grup maddenin üretimini sağlayabilir (7).

Fetal sıçan SSS'nden, yaralı erişkin sıçan spinal kord bölgesine hücre transplantasyonu sonrası gelişen hücrelerin yaşatılması ve entegre olması sağlanmıştır. Transplante sıçanların %60' ında lezyon bölgesinde fetal dokunun yaralı kısımda canlı kalabildiği gözlenmiştir (8). Kök hücre teknolojisi gelecek için şaşırtıcı olasılıklar vaad etmektedir. İnsan dokularının yeniden üretimi ve hasarlı organ onarımı (beyin ve spinal kord gibi) bunlardandır. Cerrahlar üzerinde insanda SKY'nda kök hücre transplantı konusunda büyük baskı vardır. Fakat bunun etkinliği ve tedavi endikasyonları ve morbiditesi (rejeksiyon veya geç tümör gelişimi gibi) belirsizdir (104).

2.6. ALFA LİPOİK ASİT

Lipoik Asidin Tarihçesi

Lipoik asit(LA) vücutta doğal olarak üretilmesine rağmen araştırmacılar 1930 yılına kadar varlığının farkında değillerdi. 1937 yılında lactobasillusun gelişimi için gerekli olan, growth faktör denen patates ekstratının bir komponenti olarak bulunmuştur(82). 1951 yılında Reed ve arkadaşları karaciger rezidüsünün 100 kilogramından 30 miligram lipoik asit pürifiye etmişlerdir(83). Takip eden yıllarda moleküler yapı açığa kavuşmuş ve 1,2 ditiyolen-3 pantotenik asit olarak

adlandırılmıstır(78,85).

Lipoik Asidin Bulundugu Yerler

Alfa- lipoik asit(ALA) bazı yiyeceklerde bulunan ve aynı zamanda vücutta sentezlenen

dogal bir maddedir. Mitokondriyal kompleksleri bol olan hayvan ve bitki dokularında bol miktarda bulunur.

Bitkiler içinde en fazla lipoik asit içerenler sırasıyla ıspanak,brokoli ve domatesdir. Hayvan dokuları içerisinde en fazla böbrek, kalp ve karacigerde bulunur(70).

Kaynak	$\mu\text{g/g}$ kuru ağırlık
Bezelye	0.39 ± 0.07
Brüksel lahanası	0.39 ± 0.21
Pirinç	0.16 ± 0.02
Yumurta	0.05 ± 0.07
Bira mayası	0.27 ± 0.05
E. coli	8.07
Böbrek	2.64 ± 1.23
Kalp	1.51 ± 0.75
Karaciger	0.86 ± 0.33
Dalak	0.36 ± 0.08
Beyin	0.27 ± 0.08
Pankreas	0.12 ± 0.05
Akciger	0.12 ± 0.08
Ispanak	3.15 ± 1.11
Brokoli	0.94 ± 0.25
Domates	0.56 ± 0.23

*Lipoillisin x 0,62 = Lipoik asit.

Tablo 3. Çesitli kaynakların lipoillisin* içerikleri(1).

Lipoik Asidin Yapısı

Lipoik asit; enerji üretimi ve metabolizmada yer alan mitokondriyal enzimlerde bir kofaktör olarak görev yapan, doğal olarak meydana gelen bir bileşiktir(89). Pek çok prokaryotik ve ökaryotik hücre tiplerinde bulunur. FORMTEXT nşanlarda lipoik asit enerji oluşumunu içeren çeşitli 2-oksoasit dehidrogenazların parçasıdır(1). Sekiz karbonlu bir bileşiktir ve ditiyolen halka yapısında iki sülfür atomu içerir(89).



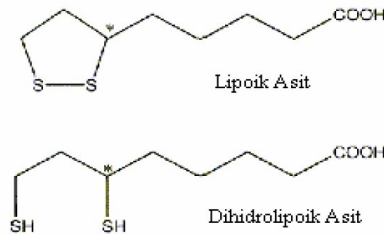
Şekil 9. Alfa Lipoik Asit(5).

Lipoik Asidin Formları

FORMTEXT ki formu bulunmaktadır:

1-Okside lipoik asitte 6. ve 8. pozisyonlarda bulunan kükürtler kapalı bir halka meydana getirir.

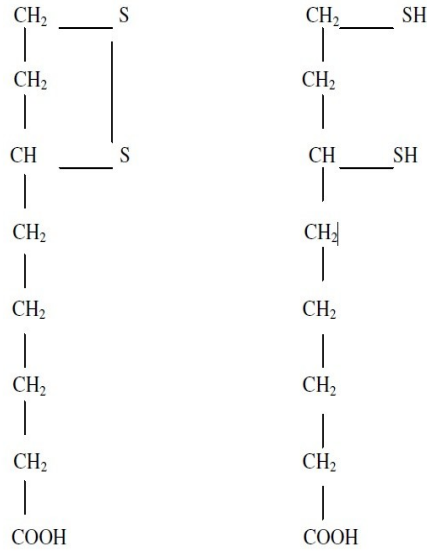
2-Lipoik asidin redükte şekli açık zincir şeklinde olup 6. ve 8. pozisyonunda bulunan kükürtler sülfidril grubu halinde bulunmaktadır. Lipoik asidin redükte şekline dihidrolipoik asit(DHLA) adı verilmektedir(102).



Şekil 10. Lipoik Asit ve Dihidrolipoik Asidin Kimyasal Yapıları(70).

Lipoik asidin bu iki formu oksidasyon-redüksiyon reaksiyonları ile birbirine dönüşebilmektedir(102). Hem redükte hem de okside formlar biyolojik aktivite göstermesine rağmen dihidrolipoik asit biyolojik olarak daha aktif form olarak kabul

edilmektedir.

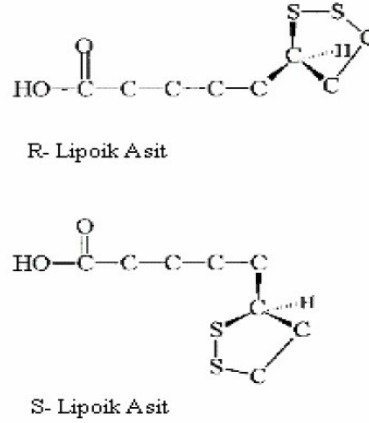


Okside Lipoik Asit

Dihidrolipoik Asit

Şekil 11. Okside Lipoik Asit ve Dihidrolipoik Asidin Kimyasal Yapıları(102).

Alfa lipoik asidin R-a lipoik asit ve S-a- lipoik asit olarak iki enantiyomeri vardır. Bu iki form aynı sayı ve pozisyonda atom içerir, fakat moleküllerinde atomlarının farklı düzenlenmelerine sahiptirler. Hem R hem de S formları izomerdir(90). R-enantiyomer S-enantiyomerden 28 defa daha hızlıdır(95). A.B.D. ve Avrupa'daki araştırmacılar sentetik lipoik asit ile çalışırlar, çünkü doğal lipoik asidi elde etmek çok zordur. Sentetik lipoik asit bu iki enantiyomerin yarı yarıya karışımından oluşur(90).



Şekil 12. Alfa Lipoik Asidin R ve S formlarının Kimyasal Yapıları(89).

Canlı hücrelerde, LA'in potent antioksidan form olan DHLA'e redüksiyonu enzimatik işlemlerle meydana gelir, bu nedenle LA'in stereokimyası belirgin önemli bir rol oynar. LA'i DHLA'e indirgeyen birkaç enzim bildirilmiştir. Bu enzimler LA'in R- enantiyomerine çok spesifik bir enzim olan lipoamid dehidrogenaz; Senantiyomeri için çok spesifik olan glutasyon redüktaz ve tiyoredoksin redüktazdır. Çeşitli dokularda LA'in DHLA'e redüksiyonu onun antioksidan aktivitesi için kritik işlemidir. Mitokondride NADPH bağımlı glutasyon redüktaz S(-) lipoat stereoisomerine karşı biraz daha fazla afinite gösterirken NADH bağımlı dihidrolipoamid dehidrogenaz R(+) lipoat için göze çarpan bir üstünlük göstermektedir. Rat karaciger sitozolünde NADPH bağımlı redüksiyon NADH' dan daha çoktur. Rat karaciger ekstratlarında NADH ve NADPH redüksiyonu eşit iken rat kalp, böbrek ve beyin hücrelerinden hazırlanan çözeltilerde NADH bağımlı redüksiyonun NADPH bağımlı redüksiyondan % 70-90 kadar daha fazla olduğu bildirilmiştir. Bir sağlam organ çalışması izole perfüze rat kalbinde R-LA'in redüksiyonunun S-LA' inkinden 6-8 kez daha fazla olduğunu göstermektedir. Bu bilgi izole kalp mitokondrilerinde yüksek mitokondriyal dihidrolipoamid dehidrogenaz aktivitesiyle uyum halindedir. Diğer taraftan mitokondriden yoksun olan eritrositlerde S indirgenme R-LA' den daha aktiftir. Bu sonuçlar çeşitli doku ve hücrelerde redüksiyon hızında stereospesifik değişiklikler göstermektedir. a- lipoatın

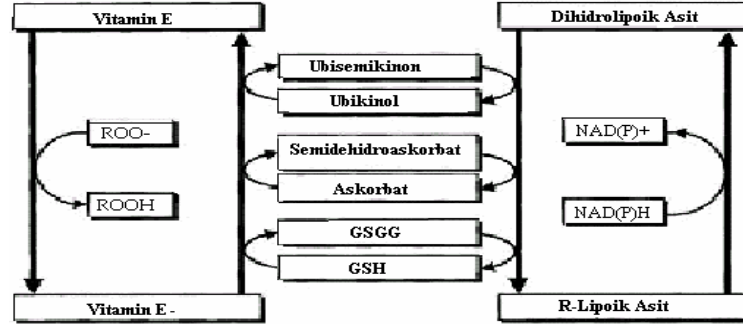
indirgenme mekanizmaları doku spesifiktir ve a-lipoatın eksojen olarak verilmesinin etkileri dihidrolipoamid dehidrogenaz aktivitesi ve doku glutatyon redüktazı ile saptanmaktadır(96).

Alfa lipoik asidin her iki formu vücuda verildiği zaman R formunun daha aktif olduğu bulunmuştur. Örneğin Almanya'daki araştırmacılar S formunun izole hücrelerde ATP üretilmediğini bildirmişlerdir. Ayrıca R formu membran akıcılığı ve transportunu artırırken S formu akıcılığı azaltma eğilimindedir(97).

LAP (LA'in amin analogu=a-lipoik asit-plus) LM (a-lipoamid) ve LA'den yaklaşık 1000 ve 3000 kez daha etkilidir(118).LA CRLA (controlled-release LA) olarak verildiğinde Tmax=1,25 saattir ve yaklaşık ORLA (quick-release LA) ile karşılaştırıldığında 2,5 kat daha uzundur. CRLA verilmesinden sonra ne karaciğer ne de böbrek fonksiyonlarında ve kan profillerinde değişiklikler veya ciddi yan etki bildirilmiştir(119).

Lipoik Asidin Antioksidan Aktivitesi

Mitokondriyal dehidrogenaz reaksiyonlarında önemli bir rol oynayan lipoik asit son zamanlarda önemli bir antioksidan olarak dikkat çekmektedir. Lipoat veya onun redükte formu dihidrolipoat; süperoksit radikalleri, hidroksil radikalleri, peroksil radikalleri ve singlet oksijen gibi reaktif oksijen bileşikleriyle reaktif olur. Lipoik asit aynı zamanda vitamin E'yi rejenere eden vitamin C ve glutatyon ile birbirlerini etkileyerek membranları korur. Diyabet, iskemi-reperfüzyon hasarı, katarakt oluşumu, HIV aktivasyonu, sinir dejenerasyonu ve radyasyon hasarı gibi oksidatif stres modellerinin bir kısmında lipoik asit verilmesinin yararlı olabileceği gösterilmiştir. Ayrıca lipoat miyogloblin, prolaktin, tiyoredoksin ve NF kappa B transkripsiyon faktörü gibi proteinlerin indirgeyici düzenleyicisi olarak fonksiyon görebilir(36). Lipoik asit antioksidan moleküller arasında tektir, çünkü hem redükte hem de okside formlarında koruyucu etkilere sahiptir. Bununla beraber DHLA antioksidan fonksiyonları yerine getirmekte daha etkindir.

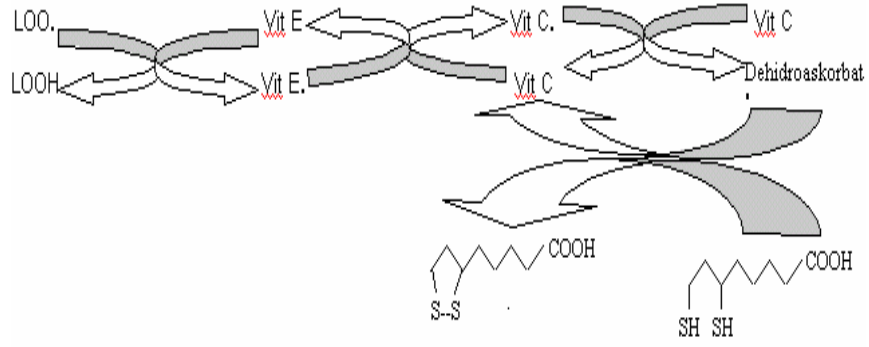


Şekil 13. R-Lipoik asit ve dihidrolipoik asidin antioksidan etkisi(70).

Antioksidan aktivitesi rölatif olarak genel bir kavramdır, oksidatif substratın ve oksidatif stresin tipine bağlıdır. Packer ve arkadaşlarına göre bir maddenin antioksidan potansiyelini değerlendirirken şu kriterler göz önünde tutulmalıdır:

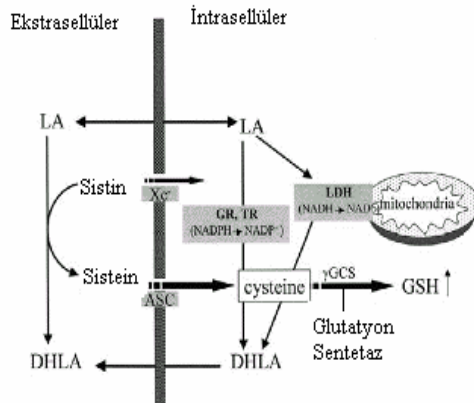
- 1- Serbest radikalleri uzaklaştırmadaki spesifikliği,
- 2- Diğer antioksidanlarla etkileşimi,
- 3- Metal kelasyon aktivitesi,
- 4- Gen ekspresyonundaki etkileri,
- 5- Biyoyararlanımı,
- 6- Lokalizasyonu,
- 7- Oksidatif hasarı tamir edebilmesi.

FORMTEXT deal bir antioksidan bu kriterlerin hepsini yerine getirmelidir. LA/DHLA redoks çifti ideale yaklaşılmaktadır, evrensel antioksidan sayılabilir(110). Lipoik asit ve onun redükte formu DHLA dokularda serbest halde bulunur. DHLA güçlü bir redüktandır ve böylece okside antioksidanları rejenere edebilir. Antioksidanlar, radikalleri uzaklaştırdıkları zaman kendileri radikal hale gelirler. DHLA direkt ve indirekt olarak askorbat, glutatyon, koenzim Q10 ve vitamin E' yi rejenere edebilir(70).



Şekil 14. Lipid hidroperoksit serbest radikallerinin uzaklaştırılmasında vitamin E, vitamin C ve dihidrolipoik asidin etkilesimi(70).

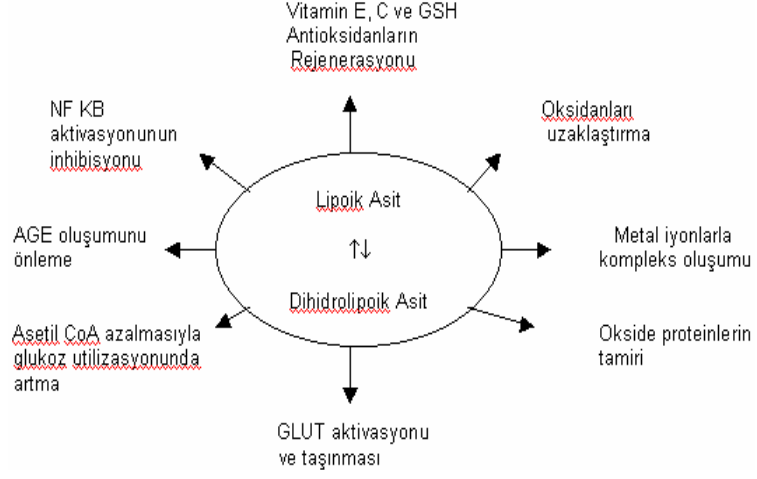
DHLA bütün antioksidanları redükte edebilir ve lipoamid redüktaz, glutatyon redüktaz ve tiyoredoksin redüktaz enzimlerini rejenere edebilir. Böylece lipoik asit ve DHLA antioksidan ağda merkezi bir görev alır. Lipoik asit suda çözünen ve membranda çözünen özelliklerin ikisine de sahip olduğundan lipid/su fazları arasındaki okside antioksidanların indirgenmesini olanaklı kılar. Üstelik lipoik asitle tedavi *invivo* ve *invitro* glutatyon (GSH) düzeylerini yükseltir(112,121,122,128,129).



Şekil 15. Sistein biyoyararlanımında artma ile hücresel glutatyon biyosentezinin lipoata bağlı düzenlenmesinde ve α-lipoik asidin dihidrolipoik aside biyoredüksiyonu için hücresel yollar(89).

Sistein kullanılrlığı glutasyon sentezinde hız kısıtlayıcı faktör olarak bilinmektedir. Lipoik asit hücreye hızla alınır ve ortamda serbest olarak bulunan DHLA'e redükte olur. Daha sonra DHLA sistini sisteine indirger. Hücre sisteini sistinden on kat hızlı alır, GSH' nun biyosentezi hızla meydana gelir(125). Bu yolda dihidrolipoik asidin indirekt antioksidan aktivitesi gözlenmiştir. Bu durum rat karaciger mikrozomları kullanılarak açıklanmıştır(134). LA' in redüksiyonu ile olusan DHLA, LA' den daha çok antioksidan özellige sahiptir. Yalnız DHLA endojen antioksidanları rejenere eder ve oksidatif hasarı tamir ederken hem DHLA hem de LA metal kelasyonu ve ROS(serbest oksijen ürünleri)' ni uzaklaştırabilme kapasitesine sahiptir. LA Fe+2 ve Cu+2 kelasyonu ile antioksidan aktivite gösterirken, DHLA Cd+2 kelasyonu da yapabilir(24). DHLA aynı zamanda tokoferolun bulunduğu mikrozomal lipid peroksidasyonuna karşı koruyucudur. Bu sistemde DHLA direk olarak tokoperoksil radikallerini indirgeyebilir. UV(ultraviyole) ısınına maruz kalan lipozomlarda tokoperoksil radikalinin DHLA' in varlığında indirgendigi bulunmuştur(136). Dihidrolipoik asidin antioksidan aktivitesinin yanında aynı zamanda prooksidan özelligi de vardır. Vitamin E ve vitamin C'ye benzer sekilde lipoik asidin prooksidan aktivitesi muhtemelen transizyon metallerin redüksiyonu ile aracılık etmektedir. Diğer antioksidanlarla kombinasyonunda dihidrolipoik asidin ubisemiquinonu ubiquinale, semidehidroaskorbati askorbata ve GSSG(okside glutasyon)'u GSH(redükte glutasyon)'a rejenere ettigi gösterilmiştir(95). Dihidrolipoik asit protein tamir sürecinde rol oynar. Bu a1-antiproteazın tamiri ile gösterilmektedir. a1-antiproteaz gibi proteaz inhibitörlerinin inaktivasyonu protein bağlı enzimler üzerindeki proteaz-antiproteaz dengelerini degistirir. Bu nötrofil ve makrofajların fonksiyonlarında önemlidir. Bu hücreler enflamasyon boyunca oksidanlar salgırlar. Bu nedenle proteinlerdeki metiyonin kalıntıları metiyonin sülfoksite okside olabilirler. a1-antiproteazdaki metiyonin oksidasyonu onun fonksiyonunu inhibe eder. Sonraki artmış proteaz aktivasyonu fagositoza yardım eder. Oksidasyon ile a1-antiproteazın inaktivasyonu elastinin bozulması ve akciğer amfizemine neden olan elastaz aktivitesinde artmaya neden olur. Metiyonin sülfoksite redüktaz enziminin protein yapısındaki okside metiyonini azalttığı bildirilmiştir. Tiyoredoksin sistem karşılıklı indirgenme ile enzimi korur. Dihidrolipoik asidin analogu dihidrolipoamid

tiyoredoksini indirgeyebilir. Böylece okside α 1-antiproteazı indirger ve aktive eder(70).



Şekil 16. Dihidrolipoik Asit-Lipoik Asit redoks çiftinin etkileri(70).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışma Dicle Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu'ndan (DÜHADEK) onay alındıktan sonra, DÜHADEK Laboratuvarında gerçekleştirildi.

Deneklerin Türü, Bakım Yeri ve Koşulları

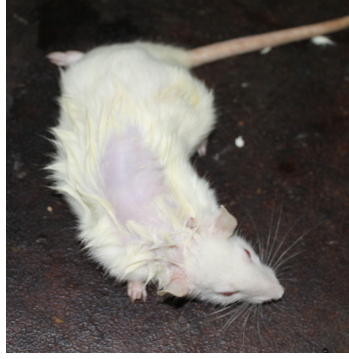
DÜSAM Laboratuvarında yetiştirilen, % 87 homojeniteye sahip, ağırlıkları 200- 250 g arası değişen ve normal motor aktiviteye sahip 50 adet Sprague Dawley türü rat çalışmaya alındı. Denekler standart laboratuvar koşullarında (12 saat gündüz - 12 saat gece olacak şekilde ışıklandırma, 20-22 °C oda ısısı, % 50-60 nem) bulunduruldu. Yiyebilecekleri kadar su ve yiyecek verildi.

Çalışma Dışı Bırakılma Kriterleri

Çalışma sürecinde herhangi bir zamanda enfeksiyon gözlemlendiği denekler çalışmadan çıkarıldı.

Ratlarda Spinal Travma Oluşturulması

Ratlar bir gün öncesinde aç bırakıldıktan sonra intramüsküler olarak Ketamin (60 mg/kg) + Xylazine (9 mg/kg) anestezisi yapıldı. Deneklerin interskapuler mesafe referans alınarak sırt bölgesinde 3x2 cm'lik alan traş edildi ve povidon iyot ile lokal antisepsi uygulandı. İnterskapuler mesafe referans alınarak yüz üstü pozisyonda T5-12 seviyesinde orta hat insizyonu yapıldı. Cilt, cilt altı dokular ve paravertebral kas fasyası geçilerek kaslar laterale künt disseksiyon ile sıyrıldı ve T7-10 laminaları görüldü. T7 seviyesinde total laminektomi uygulandı ve deneklerin duramaterlerinin zedelenmemesine dikkat edildi. Bu seviyede spinal cord standart travma amacıyla 63 g kuvvet uygulayan Yaşargil anevrizma klipi (*Aesculap FE 721K*) ile dura ve spinal kordu çepeçevre saracak şekilde bir dakika süreyle klibe edildi. Daha sonra klip kaldırıldı ve hemostazı takiben insizyon sahası anatomik katlarına uygun olarak 3/0 ipek ile kapatıldı. Denekler kafeslerine yerleştirildi. Serbestçe beslenmelerine izin verilerek günde iki kez manuel kompresyon ile mesaneleri boşaltıldı. (Resim 1-5)



Resim 1: Ratların 3x2 cm sırt bölgesi traş edildi.



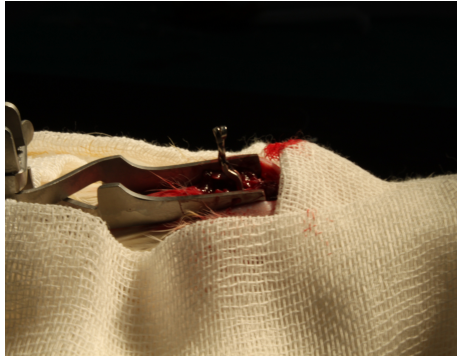
Resim 2: Ratlara povidon iyot ile lokal antisepsi uygulandı



Resim 3: Cilt, cilt altı dokular ve paravertebral kas fasyası geçilerek kaslar laterale künt disseksiyon ile sıyrıldı ve T7-10 laminaları görüldü.



Resim 4: T7 seviyesinde total laminektomi uygulandı ve deneklerin duramaterlerinin zedelenmemesine dikkat edildi.



Resim 5: Bu seviyede spinal cord standart travma amacıyla 63 g kuvvet uygulayan Yaşargil anevrizma klibi (Aesculap FE 721K) ile dura ve spinal kordu çepeçevre saracak şekilde bir dakika süreyle klibe edildi.

Çalışma Grupları

GrupI: Sadece laminektomi yapılan kontrol grubu

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

GrupIII: Laminektomi + SCI +alfa-lipoik asit (ALA)(100mg/kg)

GrupIV: Laminektomi + SCI + Metil-prednisolone (30 mg/kg)

GrupV: Laminektomi + SCI + ALA + Metil-prednisolone

Uygulamaların bitiminden 24 saat sonra tüm gruptaki farelerden Ketamin (60 mg/kg) + Ksilazin (9 mg/kg) anestezisi altında intrakardiyak kan alımı sonrası süratle cerrahi biyopsi işlemi ile klips uygulanan bölgeden spinal cord kesiti biyokimyasal analizler ve histopatolojik değerlendirilmesi için alındı.

Alınan kan numunelerinden süratle santrifüj işlemiyle elde edilen plazma örnekleri, biyokimyasal analizler için plastik endorf kapaklı tüplere transfer edilip ve bu tüpler -80 °C derin dondurucuda saklandı. Alınan dokulardan biyokimyasal analizlere uygun olarak separe edilen ve kan ve yabancı doku artıkları serum fizyolojik ile yıkanarak uzaklaştırmayı takiben süratle uygun saklama kaplarına (plastik endorf kapaklı tüplere) konup -80 °C derin dondurucuya aktarıldı. Ayrıca patolojik değerlendirme için söz konusu dokular, uygun miktarlarda alınarak %10 formaldehit solüsyonunda plastik ve kapaklı kaplara kondu. Biyokimyasal inceleme yapmak amacıyla alınan doku örneklerinde Malondialdehit (MDA) düzeyleri, SOD (süperoksitdismütaz), Katalaz ve Glutasyon peroksidaz aktiviteleri ölçüldü. Histopatolojik analiz yapmak amacıyla dokular %10 formalinde tespit edilip histoloji laboratuvarında 24 saatlik fiksasyondan sonra dokular akar suda yıkanarak %70- 80-90-96 ve %100'lük alkollerden geçirilip dehidrate edildi, daha sonra ksilolde şeffaflandırılıp parafine gömüldü. Parafin bloklarından elde edilen 5 mikrometre kalınlığında kesitler Hemotoksilen-Eozin (HE), ile boyandıktan sonra ışık mikroskopisinde incelenip, mikrofotografı çekildi.

Fonksiyonel iyileşmenin değerlendirilmesi

Klinik motor muayene: Çalışmamızda sıçanların fonksiyonel iyileşmelerini değerlendirmek için düzenli olarak motor muayeneleri yapıldı. Sıçanların motor fonksiyonları hemen cerrahi işlemden 24 saat sonra Drummond ve Moore kriterleri ile değerlendirildi (137).

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

Tablo4: Drummond ve Moore kriterleri

4. BULGULAR

Yapılan cerrahi müdahale sonrası gruplarda mortalite görülmedi. Hiçbir grupta yara yerinde enfeksiyon bulgusu yoktu. Tüm ratların motor fonksiyonu Drummond-Moore kriterlerine göre değerlendirildi ve kayıt altına alındı. Elde edilen veriler Tablo 5'de verilmiştir.

	Rat 1	Rat 2	Rat 3	Rat 4	Rat 5	Rat 6	Rat 7	Rat 8	Rat 9	Rat 10
Grup 1	4	4	4	4	3	4	4	3	4	4
Grup 2	1	1	1	1	2	1	1	2	1	1
Grup 3	2	2	1	0	0	1	2	1	0	0
Grup 4	2	2	1	0	0	0	0	0	1	1
Grup 5	2	1	1	0	2	2	1	1	0	0

Tablo 5: Drummond-Moore sonuçları

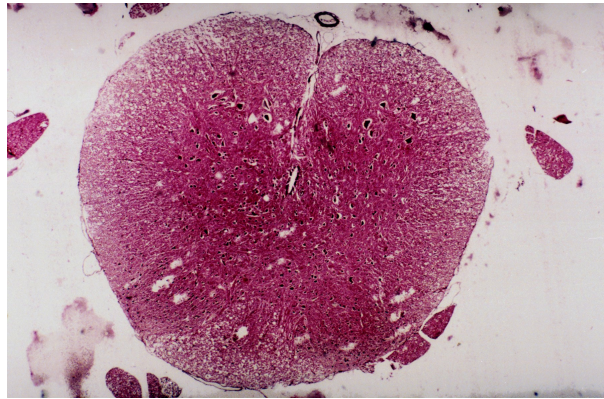
Drummond-Moore kriterlerine göre gruplar arasında anlamlı bir farklılık görülmedi.

Sacrifiye edilen ratlardan alınan serumlar biyokimyasal analiz için laboratuara nakledildi. Aynı biyokimya uzmanı tarafından, grup isimleri bilinmeden değerlendirmeye alındı. Elde edilen veriler Tablo 6'da verilmiştir. Gruplar arası farklılıklar Mann-Whitney U testi ile analiz edilmiştir. Grup 2 travma yapılan grupla Grup 3 travma sonrası Sildenafil tedavisi verilen grup arasında TAS, TOS ve NO değerleri karşılaştırılmış ve Sildenafilin istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde TAS ve NO değerleri artırdığı, TOS değerini azalttığı görülmüştür (TAS p=0.002, TOS p=0.002, NO p=0.003) Fakat PONX değerlerinde anlamlı bir farklılık bulunamadı (p=0.221). Aynı değerlendirme Metil-prednizolon tedavisi verilen grupta tekrarlandı ve benzer sonuçlar elde edildi. PONX ve NO değerinde anlamlı bir farklılık bulunmazken (PONX p=0.157, NO p=0.941), TAS ve TOS değerleri Sildenafil ile benzerlik göstermekteydi (TAS p=0.002, TOS p=0.034). Travma grubu

ile Sildenafil + Metil-prednizolon kombine tedavisi verilen grupta TAS ve TOS değerleri benzerlik gösterirken (TAS p=0.002, TOS p=0.002), NO değeri metil-prednizolon aksine sildenafil etkisi ile anlamlı bir şekilde artmıştır (p=0.003). Sildenafil ve Metil-prednizolone tedavisi verilen gruplar karşılaştırıldığında Sildenafilin TAS değerini anlamlı bir şekilde artırdığı (p=0.01), TOS değerini azalttığı (p=0.001), fakat NO ve PONX değerlerinde anlamlı bir değişiklik yapmadığı görülmüştür (NO p=0.103, PONX p=0.701). Asıl anlamlı etkinin kombine tedavi verilen grupta olduğu görüldü. Grup 3 ve Grup 5 verileri karşılaştırıldığında TAS, TOS ve NO değerleri anlamlı olarak farklılık gösterirken (TAS p=0.031, TOS p=0.002, NO p=0.002), PONX bu grupta anlamsız bulundu (p=0.597).

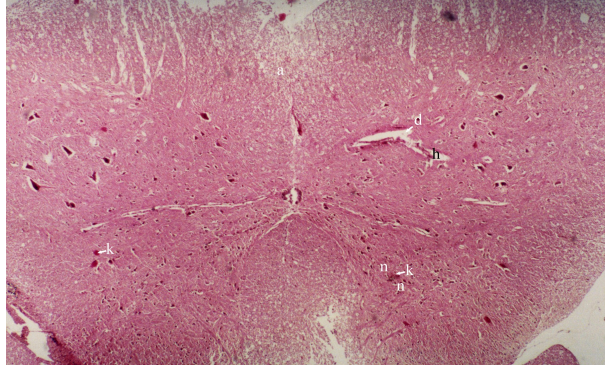
Histolojik kesitler aynı patolog tarafından değerlendirildi.

Kontrol Grubu: Medula spinalisin normal panoramik görünümü izlendi. (Resim 6)



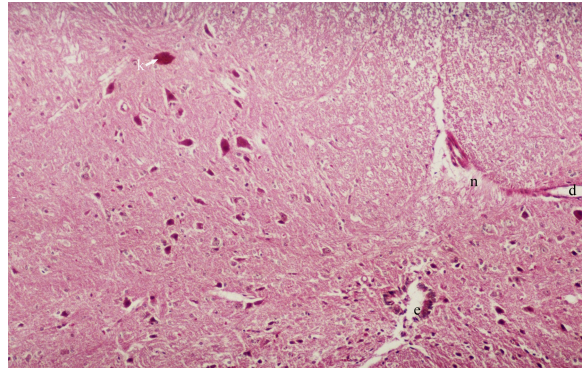
Resim 6: Kontrol Grubu: Medulla Spinalisin normal panoramik görünümü (Orijinal Büyütme H.E.X16).

Sham Grubu: Alba tabakasında yer yer dejenerasyon, griza bölgesinde damarlarda dilatasyon ve yer yer kanama, bazı hücrelerde kromatolizis ve hücrelerin çevresinde yer yer nekroz gözlemlendi. (Resim 7)



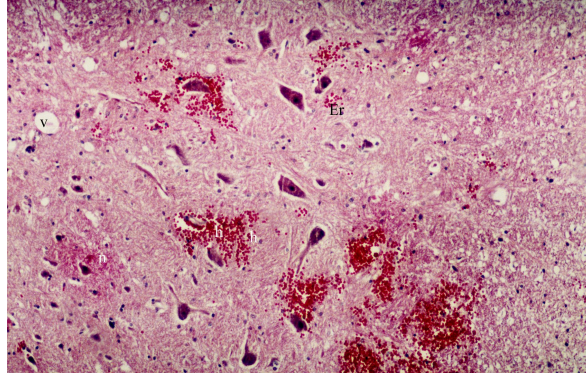
Resim 7: Sham Grubu: Ablada yer yer dejenerasyon(a), grizadaki damarlarda dilatasyon(d), kanama(h), kromatolizis(k) ile birlikte nekrotik(n) alan gözlemlendi(Orijinal Büyütme H.E.X16).

Alfa lipoik asid Grubu: Ependim hücrelerinde kısmen korunma gözlemlendi. Kromatolizis hücre yapısı sham grubundaki gibi devam etmekte. Alba ile griza bölgesinde damarlarda dilatasyon ve damar çevresinde yer yer nekrotik alanlar gözlemlendi. (Resim 8)



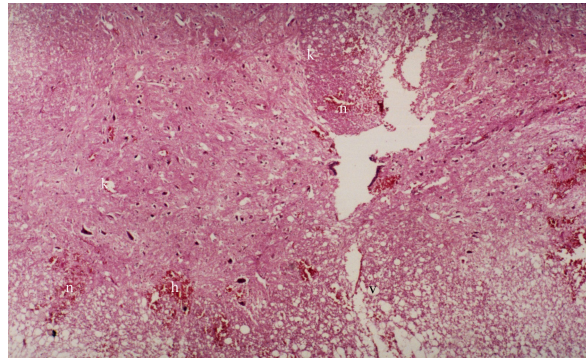
Resim 8: Alfa lipoik asid Grubu: Ependim hücrelerinde(e) yapısının bozulmadığı, kromatolizis hücre(k), nekrotik (n) alanlar izlendi. Damarlarda dilatasyon(d) görüldü (Orijinal Büyütme H.E.X41).

Metil-prednisolone Grubu: Kanama ve nekrotik alanlarda belirgin bir artış gözlenirken serbest halde dağılmış eritrositler tüm alana yayılmış olarak gözlemlendi. Vakoleşmede artış izlendi. (Resim 9)



Resim 9: Metil-prednisolone Grubu: Kanama(h) ve serbest halde dağılmış eritrositler (Er), nekrotik(n) alanlarda artış görüldü. Vakoleşmede(v) artış izlendi (Orijinal Büyütme H.E.X41).

ALA + Metil-prednisolone: Kromatolizis hücre sayısında artış, vakoleşmede artış, nekrotik alanlar ve kanamada artış izlendi. (Resim 10)



Resim 10: ALA + Metil-prednisolone: Kromatolizis hücre(k), vakoleşme(v), nekrotik(n) alanda artış ve kanama(h) izlendi (Orijinal Büyütme H.E.X41).

5. TARTIŞMA

Allen'in ağırlık düşürerek oluşturduğu spinal kontüzyon sonrası myelotomiyi tanımlamasından sonra spinal kord yaralanmasına ilişkin değişik tedavi yaklaşımları ortaya konmuştur. Spinal kord yaralanmasının fizyopatolojisi ile ilgili birçok çalışma yapılmıştır (137). Spinal kordun travmatik ve yaralanmaları primer ve sekonder yada bir başka deyişle direkt ve indirekt mekanizmalarla doku hasarına yol açarlar (AG). Geçen yirmi yıl içinde yapılan deneysel çalışmalar spinal kord yaralanmasındaki nörolojik fonksiyon bozukluğunun gelişmesinde bu sekonder mekanizmaların ana bir rol oynadığını göstermiştir (137).

Spinal kord travması sonrası yapılan akut tedaviler nöroprotektif ilaçları içerir. Antioksidanlar, nörotransmitter reseptör blokörleri, fosfokinaz stimulatörleri, fosfataz inhibitörleri) (137). Literatürde deneysel travma sonrası yapılan spinal kord yaralanmaları için birçok tedavi yöntemi araştırılmıştır. Bunlar içinde özellikle Glutamat, Na kanal blokerleri, eritropoetin, minosiklin, eritropoetin, opiat antagoistler, Ca kanal blokorleri, gangliozidler, aminoasidler, NOS, interlokin, lipopolisakkaridler üzerine çok sayıda çalışma yapılmış fakat yapılan bu tedavilerin oluşan hasarı direct tedavi etmesi yerine iyileşmeyi artırıcı tedaviler olduğu sonucuna varılmıştır. Ratlarda deneysel spinal kord travması oluştururken, Allen'in ilk kez 1911'de tariflediği yüksekte belirli bir ağırlığın düşmesi (138) sonucu oluşturulan travma ve yapılan laminektomi sonrası Yaşargil klipsi ile oluşturulan cord injurisi ve iskemisi sonucu oluşturulan travma model alınmıştır (5,15,16,22-26,36,37).

Lipoik asid piruvat dehidrogenaz ve alfa ketoglutarat dehidrogenaz mekanizmasında önemli bir koenzim ve antioksidandır. Lipoik asid hem suda hem yağda çözülebilme özelliği ile diğer antioksidanlardan üstünlüğü, bir çok hastalıkta tedavi olarak kullanılmasını sağlamış ve hala yeni çalışmalar devam etmektedir. Özellikle Diabetik nöropati (30,31) atherosikleroz, MS gibi nörodejeneratif hastalıklar, eklem rahatsızlıkları ve AIDS ve bazı enfeksiyon tedavisinde kullanılmıştır (1,32). Özellikle ratlar üzerinde yapılan çalışmalar 100 mg/kg/oral verilen alfa lipoik asit kontrol grupları ile karşılaştırılmış ve sonuçları yorumlanmıştır (1,31,33). Alfa lipoik asid diyabete bağlı oluşan polinöropati ve mononöropati tedavisinde anti oksidan etkisi üzerine klinik çalışmalarda hastaların nöropatik şikayetlerinde azalma olduğu

gösterilmiştir (30,31).

Klinik gözlemler spinal kord lezyonunun sekonder yaralanma ile büyüdüğünü gösterir. Altta yatan moleküler ve hücrel mekanizma tam olarak anlaşılammıştır. Mevcut kanıtlar serbest oksijen radikal oluşumu ve membran lipitlerinin peroksidasyonunun rol oynadığını göstermektedir. Deneysel olarak lipid peroksidasyon seviyesini belirleyerek bazı terapötik yaklaşımların etkinliği değerlendirilmiştir (11-16,22-24). Peroksidasyon, lipid peroksidasyon ürünlerinden olan malonildialdehid (MAD) in dokudaki miktarı ölçülerek değerlendirilmiştir (11,12,14,15).

Normal hücrelerde doğal olarak oluşan antioksidan bileşikler zararlı etkileri kontrol etmesine rağmen omurilik yaralanması gibi patolojik durumlarda aşırı serbest radikal üretimi antioksidan kapasiteyi aşar. Serbest radikaller lipid peroksidasyonuna ve bunun sonucunda hücre membranlarının çözülmesine yol açar. Santral sinir sistemindeki antioksidanlar askorbat, glutatyon ve alfatokoferol dür. Bu antioksidanlar serbest radikalleri nötralize ederler. Travma ise bu maddeleri azaltır(15,18,20,21).

Yoğun serbest radikal oluşumunun önlenmesi hücre yaşamı için önemli bir ilk hayati adımdır. Oluşan serbest radikallerin onlenmesinde kullanılan tedavi protokollerinden en önemlisi Metilprednizolondur. Kullanılan diğer ajanlar Glutamat, Na kanal blokerleri, hipotermi, eritropoetin, minosiklin, eritropoetin, opiat antagoistleri, Ca kanal blokorleri, gangliozidler, aminoasidler, NOS, interlökin, lipopolisakkaridlerdir. Kullanılan bu maddelerden hicbirisi tek basına tedavi edici ozelligi gosterilememis ancak kombine kullanimda etkin oldugu anlasilmistir (11-13,16,22-27).

Alman araştırmacılar lipoik asidin yaşlı farelerde uzun dönemli hafızada pozitif etkileri olduğunu bulmuşlardır. Henüz daha genç farelerde benzer yararları gösterilmemistir. Araştırmacılar lipoik asidin genel hafızayı düzeltmekten ziyade uzun dönem hafıza bozukluklarını telafi ettiğini göstermişlerdir. Diğer araştırmacılar lipoik asidin beyin dokularını oksidatif hasardan koruduguna dair benzer kanıtlar bulmuşlardır. Rochester Üniversitesi medikal merkezindeki araştırmacılar Parkinson ve Huntington hastalığı gibi kronik ve akut nörolojik bozuklukların tedavisinde olası bir role sahip olduğunu bildirmişlerdir (139).

Parkinson Hastalığı ; amaçlı hareketlerin yavaşlaması ve yetersiz kalması,kaslarda rijidite ve tremor gibi özelliklerle kendini gösteren kronik,ilerleyici bir merkezi sinir

sistemi hastalığıdır. Parkinson Hastalığının oluşum ve ilerleme sürecinde; mitokondriler, endoplazmik retikulum ve çekirdek zarında yer alan serbest radikaller ile meydana gelen oksidatif stres önemli bir rol oynamaktadır. Dopaminerjik nöronlarda; monoamino oksidaz aracılığı ile dopaminin oksidatif deaminasyonu ve otooksidasyonu sonucunda hidrojen peroksit ve diğer oksijen radikalleri oluşur. Güçlü antioksidanlar ve bunlardan biri olan - lipoik asit dopa toksisitesinin etkili blokerlerindedir.

Huntington Hastalığı; otozomal dominant olarak geçen, semptomların en çok 30-50 yaşlarında ortaya çıktığı, kişilik değişiklikleri, psikoz, şiddetli bunamaya yol açan entellektüel bozukluk ve istemsiz anormal hareketlerle kendini gösteren bir hastalıktır(54). Huntington Hastalığının patogenezinde oksidatif hasarı suçlayan güçlü kanıtlar bulunmaktadır. Lipoik asit, Huntington hastalıklı transgenik fare modellerinde yaşam süresini düzeltir. Bu bulgular Huntington hastalarında lipoik asidin yararlı etkilere sahip olabileceğini öne sürmektedir(56).

6. SONUÇLAR

Spinal cord hasarı yapılmış ratların plejik olduğu görüldü. Motor fonksiyonda Gruplar arasında bir değişiklik görülmedi. Anti oksidan değerlerin gruplar içinde karşılaştırılmasında GrupI ile ALA verilmiş grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olduğu görüldü ($p < 0.05$). ALA verilen grup ile Metilprednizolon verilen grup arasında oksijen radikallerinin anlamlı olarak azaldığı görülmüştür. En dikkat çekici farklılık monoterapi verilen grup ile kombine tedavi verilen grup arasında oluşmuştur ($p < 0.05$). Histopatolojik incelemede kombine tedavi verilen grupta vazodilatasyonun daha fazla olduğu görülmüştür. Sonuçlarımız ratlarda spinal cord travması sonrası verilen Alfa Lipoik asidin anti oksidan oluşumunu azalttığını göstermiştir. Fakat insan deneyleri için hayvanlarda daha ileri tetkikler yapılmalı, yan etkiler ve güvenli doz aralıkları incelenmelidir.

7. KAYNAKLAR

1. Agrawal SK, Nashmi R, Fehlings MG: Role of L-and N-type calcium channels in the pathophysiology of traumatic spinal cord white matter injury. *Neuroscience*, 99: 179-188, 2000.
2. Agrawal SK, Fehlings MG: Mechanisms of secondary injury to spinal cord axons in vitro: Role of Na, Na-K ATPase, the NA-H exchanger and the Na-Ca exchanger. *J. Neuroscience*, 16 (2): 545-552, 1996.
3. Hale Z. Toklu, Tayfun Hakan, Necat Biber, Seyhun Solakoğlu, Aylin Velioğlu Öğünç and Göksel Şener, “The protective effect of alpha lipoic acid against traumatic brain injury in rats”. *Free Radical Research* 43(7): 658-667, 2009.
4. Amar AP, Levy ML: Pathogenesis and pharmacological strategies for mitigating secondary damage in acute spinal cord injury. *Neurosurgery*, 44: 1027-1040, 1999.
5. Anderson T: Spinal cord contusion injury: experimental dissociation of hemorrhagic necrosis and subacute loss of axonal conduction. *J Neurosurg*, 62: 115-119, 1985.
6. Anderson DK, Means ED, Waters TR, et al: Microvascular perfusion and metabolism in injured spinal cord after methylprednisolone treatment. *J Neurosurg*, 56:106-113, 1982.
7. Barami K, Diaz F: Cellular transplantation and spinal cord injury. *Neurosurgery*, 47: 691-700, 2000.
8. Barros Filho TEP, et al: An experimental model for the transplantation of fetal central nervous system cells to the injured spinal cord in rats. *Rev. Hosp. Clin. Fac. Med. S.Paolo*, 57 (69): 257-264, 2002.
9. Wingerd BD. Rat dissection manual. The Johns Hopkins University Press. Baltimore, London. 1999:5-40.
10. Bergman RA, Afifi AK: Brain and the spinal cord, Atlas of Human Anatomy, A digital library of anatomy information, 2002.
11. Bethea JR, Dietrich WD, Targeting the host inflammatory response in traumatic spinal cord injury. *Current opinion in neurology*, 15:355-360, 2002
12. Packer L. “New horizons in antioxidant research: action of the thioctic acid/dihydrolipoic acid couple in biological systems, in *Thioctsaure. 2nd International Thioctic Acid Workshop* (Schmidt K and Ulrich H eds) pp 35-44,

Universimed Verlag GmbH, Frankfurt, Germany. 1992

13. Packer L, Tritschler H and Wessel K. “ Neuroprotection by the metabolic antioxidant and α -lipoic acid”. *Free Radic Biol Med* 22: 359, 1997

14. Sekhon LH, Fehlings MG. Epidemiology, demographics, and pathophysiology

15. Çakır E, Baykal S, Karahan SC, et al: Acute phase effects of ATP-MgCl₂ on experimental spinal cord injury. *Neurosurg. Rev*, 26:67-70, 2003.

16. Çavdar S: Omurga ve omurilik anatomisi ve embriyolojisi, Omurilik ve Omurga Cerrahisi, Ed. Zileli M, Özer AF, 2.Baskı, cilt 1, Meta Basım, Bornova, İzmir, 2002, s: 15-42.

17. Güzel A., Tatlı M, , Ökten Aİ, Çaylı S. Omurilik Yaralanmasının Patoloji Ve Fiziopatolojisi. *Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi* 2006; 28(2): 73 –78.

18. Chabrier PE, Pallardy CD, Auget M: Nitric oxide synthases: targets for therapeutic strategies in neurological diseases. *CMLS*, 55: 1029-1035, 1999.

19. Constandil L, Pelissier T, Soto-Moyano R, et al: Interleukin – 1 beta increases spinal cord wind up activity in normal but not in monoarthritic rats. *Neuroscience Letters*, 342: 39-142, 2003.

20. Cuzzocrea S, Genovese T, Mazzon E, et al: Poly (ADP-Ribose) glycohydrolase activity mediates post-traumatic inflammatory reaction after experimental spinal cord injury. *JPED*, 319: 127-138, 2006.

21. Stefan Klussmann, Ana Martin-Villalba. Molecular targets in spinal cord injury. *J Mol Med*. 2005 Sep;83(9):657-71.

22. Delamarter RB, Sherman J, Carr J: Pathophysiology of spinal cord injury. *J Bone Joint Surg Am*, 77: 1042-1049, 1995.

23. Diaz –Ruiz A, Ibarra A, Perez-Severiano F, et al: Constitutive and inducible nitric oxide synthase activities after spinal cord contusion in rats. *Neuroscience Letters*, 319: 129-132, 2002.

24. Disse BG, Ziegler HW: Pharmacodynamic mechanism and therapeutic activity of ambroxol in animal experiments. *Respiration*, 51: 5-22, 1987.

25. Hall E, Wolf D, Braughler J. Effects of a single large dose of methylprednisolone sodium succinate on experimental posttraumatic spinal cord ischemia. *J Neurosurg*. 1984 Jul;61(1):124-30.

26. Ducker TB, Kindt GW, Kempe LG: Pathological Findings in Acute Experimental

Spinal Cord Trauma. *J Neurosurg*, 35: 700-708, 1971.

27. Duh MS, Shepard MJ, Wilberger JE, Bracken MB: The effectiveness of surgery on the treatment of acute spinal cord injury and its relation to pharmacological treatment. *Neurosurgery*, 35: 240-249, 1994.

28. Dumont RJ, Okonkwo DO, Verma S, Hurlbert J: Acute spinal cord injury, Part I: Pathophysiologic Mechanisms. *Clin. Neuropharmacology*, 24 (5): 254-264, 2001.

29. Dumont AS, Dumont RJ, Oskouian R: Will improved of the pathophysiological mechanism involved in acute spinal cord injury improve the potential for therapeutic intervention? *Current Opinion in Neurology*, 15: 713-720, 2002.

30. Dumont RJ, Verma S, Okonkwo DO, Hurlbert RJ: Acute spinal cord injury, Part II: Contemporary Pharmacotherapy. *Clin. Neuropharmacology*, 24 (5): 265-279, 2001.

31. Eaton MJ: Cell and molecular approaches to the attenuation of pain after spinal cord injury. *Journal of Neurotrauma*, 23:549-559, 2006.

32. Ellison D: *Neuropathology. A reference text of CNS pathology*. Mosby International Ltd. Grafos SA. Barcelona, 1998, Spain, pp: 1121-1123.

33. Emery E, Aldana P, Bunge MB, et al: Apoptosis after traumatic human spinal cord injury. *J Neurosurg*, 89: 911-920, 1998.

34. Enzmann GU, Benton RL, Talbott JF, et al: Functional considerations of stem cell transplantation therapy for spinal cord repair. *J of Neurotrauma*, 23: 479-495, 2006.

35. Faden AI, Jacobs TP, Holaday J: Comparison of Early and Late Naloxone Treatment in Experimental Spinal Injury. *Neurology*, 32: 677-681, 1982.

108

36. Faden AI, Simon RP: A potential role for excitotoxins in the pathophysiology of spinal cord injury. *Ann Neurology*. 23:623-626, 1988.

37. Faden AI, Jabos TP: Effect of TRH Analogs on Neurologic Recovery After Experimental Spinal Trauma. *Neurology*, 35: 1331-1334, 1985.

38. Fehlings MG, Tator CH: An evidence-based review of surgical decompression for acute spinal cord injury: rationale, indications and timing based on experimental and clinical studies. *Neurosurg Focus*, 6 (1): Article 1, 1999.

39. T. Tankova, S. Ciherninkova, D. Koev. Treatment for diabetic mononeuropathy with alpha lipoic acid; *Int J Clinical Practise*, June 2005, 59, 6, 645-650

40. Alexander S. Ametov, Alexei Barinov, Peter J. Dick, Robert Hermann, Natalia

- Kozlova. The sensory symptoms of diabetic polyneuropathy are improved with alpha lipoic acid; *Diabetes Care* 26:770-776, 2003
41. Fehlings MG, Summary statement: The use of methylprednisolone in acute spinal cord injury. *Spine*, 26: 55, 2001.
 42. Fehlings MG, Tator CH, Linden RD: The effect of nimodipin and dextran on axonal function and blood flow experimental spinal cord injury. *J Neurosurgery*, 71: 403-416, 1989.
 43. Fehlings MG, Sekhon LH, Tator CH: The role and timing of decompression in acute spinal cord injury. *Spine*, 26: 101-110, 2001.
 44. Wang X, Arcuino G, Takano T, Lin J, et al. P2X7 receptor inhibition improves recovery after spinal cord injury. *Nat Med*. 2004 Aug;10(8):821-7.
 45. Fields RD, Yu C, Nelson PG: Calcium network activity, and the role of NMDA channels in synaptic plasticity in vitro. *J Neurosci*, 11: 134-146 1991.
 46. Flamm E, Young W, Demopoulos H: Experimental Spinal Cord Injury Treatment With Naloxone. *Neurosurgery*, 10:227-231,1982.
 47. Fu ES, Tummala RP: Neuroprotection in brain and spinal cord trauma. *Current opinion in anaesthesiology*, 18: 181-187, 2005.
 48. Fujimoto T, Nakamura T, Ikeda T, et al: Effects of EPC-K On lipid peroxidation in experimental spinal cord injury. *Spine*, 25(1): 24-29, 2000.
 49. Marracci GH. Alpha lipoic acid inhibits T cell migration into the spinal cord and suppresses and treats experimental autoimmune encephalomyelitis; *J Neuroimmunology*, 2002 Oct; 131 (1-2): 1004-14.59.
 50. Genovese T, Mazzon E, Mariotto S, et al: Modulation of nitric oxid homeostasis in a mouse model of spinal cord injury. *J. Neurosurg: Spine*, 4:145-153, 2006.
 51. Shi R, Pryor JD. Pathological changes of isolated spinal cord axons in response to mechanical stretch. *Neuroscience*. 2002;110(4):765-77.
 52. Schnell L, Fearn S, Klassen H. Acute inflammatory responses to mechanical lesions in the CNS: differences between brain and spinal cord. *Eur J Neurosci*. 1999 Oct;11(10):3648-58.
 53. Saville LR, Pospisil CH, Mawhinney LA. A monoclonal antibody to CD11d reduces the inflammatory infiltrate into the injured spinal cord: a potential neuroprotective treatment. *J Neuroimmunol*.2004 Nov;156(1-2):42-57.
 54. Park E, Velumian AA, Fehlings MG. The role of excitotoxicity in secondary

mechanisms of spinal cord injury: a review with an emphasis on the implications for white matter degeneration. *J Neurotrauma*. 2004 Jun;21(6):754-74.

55. 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*, 99: 9450-9455, 2002.

56. Görgülü A, Kırış T, Ünal F, et al: Superoxide dismutase activity and the effects on NBQX and CPP on lipid peroxidation in experimental spinal cord injury. *Res Exp Med* 199:285-293, 2000.

57. Grossman S, Wolfe BB, Yasuda RP, Wrathall JR: Alterations in AMPA receptor subunit expression after experimental spinal cord injury. *The journal of neuroscience* 19(14): 5711-5720, 1999.

58. Isobel Ford, Mary A. Cotter, Norman E. Cameron, Michael Greaves. The effects of treatment with alpha lipoic acid or evening primrose oil on vascular hemostatic and lipid risk factors, and peripheral nevre conduction in the streptozotosin-diabetic rat; *Metabolism*, Vol 50, No 8 (August), 2001: pp 868-875

59. Ahmet Ozer Sehirli, Elif Tatlidede, Meral Yuksel, Sule Cetinel, Can Erzik, Berrak Yegen, Goksel Sener. Protective effects of alpha lipoic acid against oxidative injury in TNBS- induced colitis; *Erciyes Tıp dergisi* 2009; 31 (1) : 015-026

60. Hall ED, Wolf DL, M.S: A pharmacological analysis of the pathophysiological mechanisms of posttraumatic spinal cord ischhemia. *J Neurosurg*, 64: 951-961, 1986.

61. Heath MF, Jacobson W: The inhibition of lysosomal phospholipase A from rabbit lung by ambroxol and its consequences for pulmonary surfactant. *Lung*, 163: 337-44,1985.

62. Heffner JE, Repine JE: Pulmonary strategies of antioxidant defense. *Rev Respir Dis*,140: 531-554, 1989.

63. Hu WH, Qiang WA, Li F, et al: Constitutive and Inducible Nitric Oxide Synthases after Dynorphin-Induced Spinal Cord Injury. *J Chem Neuroanat*,17: 183-197, 2000.

64. Casha S, Yu, WR, Fehlings MG. Oligodendroglial apoptosis occurs along degenerating axons and is associated with FAS and p75 expression following spinal cord injury in the rat. *Neuroscience*.2001;103(1):203-18.

65. Popovich PG, Wei P, Stokes BT. Cellular inflammatory response after

- spinal cord injury in Sprague-Dawley and Lewis rats. *J Comp Neurol.* 1997 Jan 20;377(3):443-64.
66. Imamura H, Tator CH: Effect of intratechal nimodipin on spinal cord blood flow and evoked potentials in the normal of injured cord. *Spinal cord*, 36: 497-506, 1998.
67. Isaksson J, Farooque M, Olsson Y: Improved functional outcome after spinal cord injury in iNOS –deficient mice. *Spinal cord* 43: 167-170, 2005.
68. İldan F, Polat S, Öner A, İsbir T, et al: Effects of Naloxone on Sodium and Potassium Activated and Magnesium Dependent Adenosine-5- Triphosphatase Activity and Lipid Peroxidation and Early Ultrastructural Findings After Experimental Spinal Cord Injury. *Neurosurgery*, 36: 797-805, 1995.
69. İplikçioğlu C: Omurilik yaralanmasının fizyopatolojisi. Omurilik Omurga Cerrahisi, Ed. Zileli M, Özer AF, 2.Baskı, Saray Medikal Yayıncılık, İzmir, 2002, s: 459-465.
70. Kramer K.(2001) Nutra ceutials in Heath and Disease Prevention. Marcel Dekker Incorporated, New York; 8:113.
71. Kaptanoğlu E: Omurilik yaralanması ve patofizyolojisi, Ed. Aksoy K, Temel Nöroşirürji, Türk Nöroşirürji Derneği yayınları, Ankara, 2005, s: 1144-1162.
- 111
72. Kaptanoğlu E, Beşkonaklı E, Solaroğlu İ, et al: Magnesium sulfate treatment in spinal cord injury: emphasis on vascular changes and early clinical results. *Neurosurg. Rev*, 26: 283-287, 2003.
73. Popovich, PG. Immunological regulation of neuronal degeneration and regeneration in the injured spinal cord. *Prog Brain Res.* 2000;128: 43–58.
74. 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 May 1;29(9):966-7.
75. Kirshblum SC, Groah SL, Mckinley WO: Spinal cord injury medicine.1.Etiology, classification, and acute medical management. *Arch Phys Med Rehabil.* 83 (3 Suppl 1): 50- 57, 2002.
76. Klusman İ, Schwab ME: Effects of pro-inflammatory cytokines in experimental spinal cord injury. *Brain Research*, 762: 173-184, 1997.
77. Koç RK, Akdemir H, Karaküçük Eİ, et al: Effect of methylprednisolone, tirilazad

mesylate and vitamin E on lipid peroxydation after experimental spinal cord injury. *Spinal Cord*, 37: 29-32, 1999.

78. Morris T.W., Reed K.E., Cronan J.E. (1995). Lipoic acid metabolism in *Escherichia coli*: the IpIA and libB genes define redundant pathways for ligation of lipoyl groups to apoprotein. *J.Bacteriol*; 177:1-10.
79. Koyanagi I, Tator CH, Theriault E: Silicone rubber microangiography of acute spinal cord injury in the rat. *Neurosurgery*, 32: 260-268, 1993.
80. Kwon BK, Oxland TR, Tetzlaff W: Animal models used in spinal cord regeneration research. *Spine*, 27: 1504-1510, 2002.
81. Larson SJ, Holst RA, Hemmy DC et al: Lateral extracavitary approach to traumatic lesions of the thoracic and lumbar spine. *J Neurosurg*. 45: 628-637, 1976.
82. Snell E.E., Strong F.M., Peterson W.H. (1937). Growth factors for bacteria. *Biochem J*; 31:1789-1799.63
83. Bullock M.W., Brockamann J.A., Patterson E.L., Pierce J.V., Macchi M.E. (1954) Proposed structures for protogen-A and protogen-B. *J. Am. Chem Soc*; 76:1827-1828.
84. 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*, 99: 333-342, 2000.
85. Morris T.W., Reed K.E., Cronan J.E. (1995). Lipoic acid metabolism in *Escherichia coli*: the IpIA and libB genes define redundant pathways for ligation of lipoyl groups to apoprotein. *J.Bacteriol*; 177:1-10.
86. 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*, 40: 656-665, 2002.
87. Luo J, Lenke LG, Ludwig FJ, O'Brien MF: Apoptosis as a mechanism of neuronal cell death following acute experimental spinal cord injury. *Spinal cord*, 36: 683-690, 1998.
88. Marketos SG, Panagiotis S: Hippocrates: The father of spine surgery, 1998.
89. Cadenas E. (2001). *Handbook of antioxidants* (2nd ed). Marcel Dekker Incorporated, New York; 23:473.
90. Streeper R.S., Henriksen E.J., Jacob S., Hokama J.Y., Donovan L.F., Tritschler H.J. (1997). Differential effects of lipoic acid stereoisomers on glucose metabolism in insulin-resistant skeletal muscle. *Am. J. Physiol*;

273:E185-E191.

91. Mills CD, Xu GY, McAdoo J, Hulsebosch CE: Involvement of metabotropic glutamate receptors in excitatory amino acid and GABA release following spinal cord injury in rat. *J Neurochem*, 79: 835-848, 2001.

92. Naderi S, Zileli M, Özer A.F: Omurga Cerrahisinin Tarihçesi, Omurilik ve Omurga Cerrahisi, Ed. Zileli M, Özer A.F, 2.baskı, cilt 1, Meta Basım, Bornova, İzmir, 2002, s: 1-13.

93. Netter FH: Embriyoloji, The Netter Collection of Medical illustration Nervous System, Volume 1: Part I: Anatomy and Physiology, Ed: Brass A, Elsevier Saunders, 2007, pp: 130-147.113

94. Netter FH: Beyin ve omurluğun anatomisi, The Netter Collection of Medical illustration Nervous System, Volume 1: Part I: Anatomy and Physiology, Ed: Brass A, Elsevier Saunders, 2007, pp: 36-66.

95. Aalt Bast and Guido R.M.M. Haenen. (2002). The toxicity of antioxidants and their metabolites. *Environmental toxicology and Pharmacology*. Volume 11, Issues 3-4, July 2002, Pages 251-258.

96. Cadenas, Enrique (Author). *Handbook of Antioxidants*, Second Edition, Revised and Expanded. New York,NY,USA: Marcel Dekker FORMTEXT ncorporated, 2001. p 477-478.

97. Kagan V.E., Shvedova A., Serbinova E. (1992). Dihidrolipoic acid-a universal antioxidant both in the membrane and in the aqueous phase. Reduction of peroxy, ascorbyl and chromanoxyl radicals. *Biochem pharmacol*; 44:1637-1649.

98. Pointillart V, Petitjean ME, Wiart L, et al: Pharmacological therapy of spinal cord injury during the acute phase. *Spinal cord*, 38: 7-16, 2000.

99. Raineteau O, Schwab ME: Plasticity of motor systems after incomplete spinal cord injury. *Nature Rev. Neuroscience*, 2: 263-273, 2001.

100. Raff M: Cell suicide for beginners. *Nature*, 396: 119-122, 1998.

101. Ray SK, Hogan EL, Banik NL: Calpain in the pathophysiology of spinal cord injury: neuroprotection with calpain inhibitors. *Brain research Rev*, 42: 169-185, 2003.

102. Gözükara E.M. (1989). *Biyokimya*. FORMTEXT nönü Üniversitesi Tıp Fakültesi yayınları, Malatya; 55,56,705,845-848.

103. Rosenberg LJ, Teng YD, Wrathall JR: Effects of the sodium channel blocker tetrodotoxin on acute white matter pathology after experimental contusive spinal cord injury. *The Journal of Neuroscience*, 19(14): 6122-6133, 1999.
104. Rosenfeld JV, Gillett GR: Ethics, stem cells and spinal cord repair. *MJA*, 180: 637-639, 2004.
105. Ross IB, Tator CH: Spinal cord blood flow and evoked potential responses after treatment with nimodipine or methylprednisolone in spinal cord injured rats. *Neurosurgery*, 33: 470-477, 1993.
106. Schwab ME: Repairing the injured spinal cord. *Science*, 295: 1029-1031, 2002.114
107. Schwats G, Fehlings M: Evaluation of the neuroprotective effects of sodium channel blockers after spinal cord injury: improved behavioral and neuroanatomical recovery with riluzole. *J Neurosurg (Spine2)*, 94: 245-256, 2001.
108. Sharma H, Badgaiyan RD, Alm P, et al: Neuroprotective effects of nitric oxide synthase inhibitors in spinal cord injury-induced pathophysiology and motor functions. *Ann.N.Y.Acad. Sci.*1053: 42-434, 2005.
109. Snell RS: *Medulla spinalis, Klinik Nöroanatomii*, Lipicott-Williams & Wilkins/Nobel, İstanbul, 2000, s: 157-177.
110. Navari-Izzo F., Quartacci M.F., Sgherri C. (2002). Lipoic acid: a unique antioxidant in the detoxification of activated oxygen species. *Plant Physiol. Biochem*; 40: 463-470.
111. Suzuki T, Tatsuoka H, Chiba T, et al: Beneficial effects of nitric oxide synthase inhibition on the recovery of neurological function after spinal cord injury in rats. *Naunyn Schmiedeberg's Arch Pharmacol*, 363: 94-100, 2001.
112. Busse E., Zimmer G., Schopohl B., Kornhuber B. (1992). Influence of a-lipoic acid on intracellular glutathione in vitro and in vivo. *Arzneim-Forsch/Drug Res.*; 42: 829-832.
113. Tator CH: Fehlings MG: Review of the secondary injury theory of acute spinal cord trauma with emphasis on vascular mechanisms. *J Neurosurg*, 75: 15-26, 1991.
114. Tator CH: Strategies for recovery and regeneration after brain and spinal cord injury. *İnjury Prevention* 8: 33-36, 2002
115. Teng YD, Wrathall JR: Local blockade of sodium channels by tetrodotoxin ameliorates tissue loss and long term functional deficits resulting from experimental

- spinal cord injury. *The journal of neuroscience*, 17 (11): 4359-4366, 1997.
116. Thomas AJ, Nockels RP, Pan HQ, et al: Progesteron is neuroprotective after acute experimental spinal cord trauma in rats. *Spine*, Volume 24 (20), pp 2134-2138, 1999.
117. Topsakal C, Erol FS, Özveren MF, et al: Effects of methylprednisolone and dextromethorphan on lipid peroxidation in an experimental model of spinal cord injury. *Neurosurg. Rev*, 25: 258-266, 2002.
118. L.H.Persson,U.T. Brunk. A lysomotropic form of alpha-lipoic acid: a possible therapy of diabetic complications?. Div.of Pathology H, University Hospital, Linkoping, Sweden.
119. Evans JL, Haymann CS, Goldfire ID , Gavin LA. *Endocr Pract.* (2002). Pharmacokinetics, tolerability and fructosamine lowering effect of a novel, controlled-relese formulation of alpha-lipoic acid; Jan-Feb; 8(1): 29-35.
120. Tüzgen S, Kaynar MY, GÜner A, et al: The effect of epidural cooling on lipid peroxidation after experimental spinal cord injury. *Spinal Cord*, 36: 654-657, 1998.
121. Han D., Handelman G., Marcocci L., Sen C.K., Roy S., Kobuchi H., Flohe L., Packer L. (1997). Lipoic acid increases de novo synthesis of cellular glutathione by improving cysteine utilization. *Biofactors*; 6: 321-338.
122. Podda M., Tritschler H.J., Ulrich H., Packer L. (1994). a-Lipoic acid supplementation prevents symptoms of vitamin E deficiency. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*; 204: 98-104.
123. Vanicky I, Marsala M, Galik J, Marsala J: Epidural perfusion cooling protection against protracted spinal cord ischemia in rabbits. *J Neurosurg*, 79: 736-731, 1993.
124. Voux DL and Korsmeyer SJ: Cell death in development, *Cell*, 96: 245-25, 1999.
125. Haenen G.R.M.M., Bast A. (1983). Protection against lipid peroxidation by a microsomal glutathione-dependent labile factor. *FEBS Lett.*; 159: 24-28.
126. Wallace MC, Tator CH, Frazee P: Relationship between posttraumatic ischemia and hemorrhage in the injured rat spinal cord as shown by colloidal carbon angiography. *Neurosurgery*, 18: 433-439, 1986.
127. Wang CX, Olschowka JA, Wrathall JR: Increase of interleukin-1 beta m RNA and protein in the spinal cord following experimental traumatic injury in the rat. *Brain research*, 759: 190-196, 1997.
128. Sen C.K., Roy S., Han D., Packer L. (1997). Regulation of cellular thiols on

- human lymphocytes by alpha-lipoic acid: a flow cytometric analysis. *Free Rad. Biol. Med.*; 22: 1241-1257.
129. Sen C.K., Roy S., Packer L. (1999). a-Lipoic acid: cell regulatory function and potential therapeutic implications. San Diego; Academic Press: 111-119.
130. Xarchas K, Bourandas J: Injuries and disease of the Spine in ancient times. *Spine*, 28(13): 1481-1484, 2003.116
131. Xu RX, Nakamura T, Nagao S, et al: Specific inhibition of apoptosis after coldinduced brain injury by moderate postinjury hypothermia. *Neurosurg*, 43: 107-115, 1998.
132. Yinghai D, Tiande S, Yifeng Z, et al: Ultraviolet blood irradiation and oxygenation affects free radicals and antioxydase after rabbit spinal cord injury. *Chin.Med*, 113 (11): 991-995, 2000.
133. Zhang Z, Krebs CJ, Guth L: Experimental analysis of progressive necrosis after spinal cord trauma in the rat: Etiological role of the inflammatory response. *Experimental Neurology*, 143: 141-152, 1997.
134. Mike frank Quartacci, Cristina Sgherri. (2002) Lipoic acid: a unique antioxydant in the detoxification of actived oxygen species. *Plant Physiol. Biochem*; 40: 463-470.
135. Zileli M: Omurilik yaralanmasının farmakolojik tedavisi. Omurilik ve Omurga Cerrahisi. Ed. Zileli M, Özer AF, 2. Baskı, Saray Medikal yayıncılık, İzmir, 2002, s: 833-840.
136. Ou P., Tritschler H.J., Wolff S.P. (1995). Thiocctic (lipoic) acid : a therapeutic metal-chelating antioxydant? *Biochem Pharmacol*; 50(1): 123-126.
137. Gokhan Yılmaz. Deneysel spinal kord yaralanma modelinde Clopidogrel'in koruyucu ve tedavi etkisinin araştırılması; Dr Gökhan Yılmaz Uzmanlık Tezi, Haydarpaşa Numune Eğitim Ve Araştırma Hastanesi Beyin Cerrahisi Kliniği, 2007
138. Suleyman R. Cayli, Ozkan Ates, Nese Karadag, Eyup Altinoz, Neslihan Yucel, Saim Yologlu, Ayhan Kocak, Celal Ozbek Cakir. Neuroprotektive effect of etomidate on functional recovery in experimental spinal cor injury; *Int. J. Devl Neuroscience* 24 (2006) 233-239.
139. Eser Oz Oyar, Ayhan Korkmaz, Ozgur Kardes, Suna Omeroglu. Aortic cross-clamping-induced spinal cord oxidative stres in rabbits: The role of a Novel Antioxydant Adrenomodulin; *Journal of surgical research*, 147, 143-147 (2008).