



**TC  
KARADENİZ TEKNİK ÜNİVERSİTESİ  
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

**NÖROŞİRÜRJİ ANABİLİM DALI**

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

**Dr. Atanur KURU**

**Uzmanlık Tezi**

**Trabzon-2017**



**TC  
KARADENİZ TEKNİK ÜNİVERSİTESİ  
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

**NÖROŞİRÜRJİ ANABİLİM DALI**

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

**Dr. Atanur KURU**

**Uzmanlık Tezi**

**Tez Danışmanı: Yrd. Doç. Dr. Uğur YAZAR**

**Trabzon-2017**

## BEYAN

Bu tez çalışmasının KTÜ Sağlık Bilimleri Enstitüsü tez yazım kılavuzu standartlarına uygun olarak yazıldığını, tezin akademik ve etik kurallara bağlı kalınarak gerçekleştirilmiş özgün bir bilimsel araştırma eserim olduğunu, tezde yer alan ve bu tez çalışmasıyla elde edilmeyen tüm bilgi ve yorumlara kaynak gösterdiğimi ve kaynakların kaynaklar listesinde yer aldığını, tezin çalışması ve yazımı aşamalarda patent ve telif haklarını ihlal edici bir davranışımın olmadığını beyan ederim.

12/06/2017

Dr. Atanur KURU

## ÖNSÖZ

Uzmanlık eğitimim boyunca bana verdikleri desteklerinden ötürü Prof. Dr. Süleyman BAYKAL, Prof. Dr. Kayhan KUZEYLİ, Prof. Dr. Haydar USUL, Prof. Dr. Ertuğrul ÇAKIR, Doç. Dr. Erhan ARSLAN, Yrd. Doç. Dr. Uğur YAZAR ve Yrd. Doç. Dr. Ali Rıza GÜVERCİN hocalarıma, deney aşamasında vermiş olduğu destekten ötürü Dr. Mehmet Selim GEL ve diğer değerli mesai arkadaşlarıma, dua ve emeklerini üzerimden hiç eksik etmeyen Babam (Kemal KURU), Annem (Emine KURU) ve kardeşlerime, Eşim (Emine KURU) ve çocuklarıma destek ve sabırlarından dolayı teşekkür ederim.

**Dr. Atanur KURU**

**İÇİNDEKİLER**

	<b>Sayfa</b>
<b>İç Kapak Sayfası</b>	
<b>BEYAN</b>	
<b>ÖNSÖZ</b>	
<b>İÇİNDEKİLER</b>	<b>v</b>
<b>TABLolar DİZİNİ</b>	<b>vi</b>
<b>ŞEKİLLER DİZİNİ</b>	<b>vii</b>
<b>RESİMLER DİZİNİ</b>	<b>viii</b>
<b>1. ÖZET</b>	<b>1</b>
<b>2. SUMMARY</b>	<b>2</b>
<b>3. GİRİŞ</b>	<b>3</b>
<b>4. GENEL BİLGİLER</b>	<b>9</b>
4.1. Tarihçe	9
4.2. Omurilik Anatomisi	11
4.3. Omuriliğin Vasküler Anatomisi	15
4.4. Omurilik Yaralanmasının Patofizyolojisi Fizyopatoloji	16
4.5. Spinal Kord Yaralanmasında Tedavi	23
4.5.1. Cerrahi tedavi	23
4.5.2. Medikal tedavi	24
4.6. Karvedilol	32
<b>5. MATERYAL ve METOD</b>	<b>34</b>
<b>6. BULGULAR</b>	<b>41</b>
<b>7. TARTIŞMA</b>	<b>48</b>
<b>8. SONUÇ</b>	<b>52</b>
<b>9. KAYNAKLAR</b>	<b>53</b>

**TABLolar DİZİNİ**

<b>Tablo</b>	<b>Sayfa</b>
<b>Tablo 1.</b> Tarlov skalası	37
<b>Tablo 2.</b> Tarlov motor muayene skorlarının dağılımı	41
<b>Tablo 3.</b> Tarlov motor muayene skorlarının istatistiksel karşılaştırılması	42
<b>Tablo 4.</b> Gruplara göre MAD ortalamaları	45
<b>Tablo 5.</b> İkili grubların MAD ortalamalarının karşılaştırılması	46



## ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil	Sayfa
Şekil 1. Serebral, serebellar ve omurilik dokusu bütün olarak gösterilmektedir	11
Şekil 2. Dura ve araknoid zarlar, subaraknoid aralık, piamater, arka köklerin omurilikten çıkışı ve ligamentum dentikulatum	12
Şekil 3. Omuriliğin sonlandığı kısım (1), Filum terminale interna (2), dura (3), subaraknoid aralık (4) ve santral sinir sisteminin bir bütünlük içerisinde medulla spinalis ile devamlılığı	14
Şekil 4. Omuriliğin arterleri ve venleri	16
Şekil 5. Omuriliğin venleri görünüm	16
Şekil 6. Akut Omurilik hasarı mekanizmaları	18
Şekil 7. Karvedilol	34
Şekil 8. Ksilazin hidroklorür (Ticari ismi: Rompun ampul %2'lik 25 ml'lik enjeksiyonluk çözeltide)	34
Şekil 9. Ketamin hidroklorür (Ticari ismi: Alfamine %10'luk enjeksiyonluk çözelti)	35
Şekil 10. Yaşargil titanyum standart düz geçici anevrizma klibi	35
Şekil 11. Sprague-Dawley cinsi sıçanın supine pozisyonda operasyon masasına alınışı ve batikon solüsyon ile boyanması.	36
Şekil 12. Sıçanlara uygulanan laparotomi ve abdominal aortun klip kompresyonu <b>Hata! Yer işareti tanımlanmamış.</b>	
Şekil 13. Sıçan spinal kordunun çıkarılması	38
Şekil 14. Doku MAD ölçümünde kullanılan standart grafiği	40
Şekil 15. Grupların MAD ortalamalarının karşılaştırılması	46

**RESİMLER DİZİNİ**

<b>Resim</b>	<b>Sayfa</b>
<b>Resim 1.</b> Kontrol grubunun histopatolojik incelenmesi (Olympus BX51, DP71)	43
<b>Resim 2.</b> İskemi grubunun histopatolojik incelenmesi (Olympus BX51, DP71)	44
<b>Resim 3.</b> Karvedilol grubunun histopatolojik incelenmesi (Olympus BX51, DP71)	44
<b>Resim 4.</b> Prednol grubunun histopatolojik incelenmesi (Olympus BX51, DP71)	45





## 1. ÖZET

### **Spinal Kord İskemi Reperfüzyon Yaralanması Üzerine Bir Rat Modelinde Karvedilol'un Etkilerinin Araştırılması**

Spinal kord yaralanması çeşitli travmalar sonrası ortaya çıkan ve kişide fiziksel olduğu kadar psiko-sosyal, ekonomik problemlere yol açan kompleks bir durumdur. Bu deneysel çalışma spinal kord iskemi reperfüzyon yaralanmasında seçici olmayan beta-adrenerjik ve  $\alpha_1$ -reseptör antagonisti karvedilol'un etkinliği malonildialdehid (MAD), Tarlov skalası ve histopatolojik kesitlerle değerlendirildi. Ağırlıkları 220 gr ile 280 gram arasında değişen 32 (otuziki) adet Sprague-Dawley dişi rat deney için kullanıldı ve dört eşit parçaya ayrıldı. Birinci grup kontrol grubu olarak belirlendi. Kontrol grubunda sadece laparotomi yapılarak abdominal aorta ortaya kondu. Kontrol grubu dışındaki gruplara Abdominal aort'a 45 dakika klip kompresyonu uygulandı. İskemi grubuna herhangi bir ilaç verilmedi. Karvedilol grubuna intraperitoneal olarak 0.5 mg/kg karvedilol, prednol grubuna 30 mg/kg metil prednizolon intraperitoneal yoldan uygulandı. Tüm gruplara 1. ve 24. saatte Tarlov skalasına göre motor muayene yapılarak 24 saat sonra tüm rat modellerinin spinal kordları çıkartıldı. Histopatolojik inceleme ve MAD düzeyi tayini için spinal kord doku örnekleri alındı. Sonuç olarak; Karvedilol'un spinal kord iskemi-reperfüzyon hasarlanmasını azaltmada veya önlemede istatistiksel olarak yeterli etkinliğe sahip olmadığı anlaşılmıştır.

**Anahtar Kelimeler:** Spinal Kord, İskemi, Reperfüzyon, Karvedilol, Metilprednizolon

## 2. SUMMARY

### **Research of the Effects of Carvedilol on Spinal Cord Ischemia Reperfusion Injury in a Rat Model**

Spinal cord injury is a complex situation that results from many types of trauma and causes physical problems as well as psychosocial and economic problems. This experimental study is performed to examine the effects of Carvedilol which is non-selective beta-adrenergic and  $\alpha_1$ -receptor antagonist, on the spinal cord ischemia reperfusion injury by evaluating malondialdehyde (MDA), Tarlov scale and histopathological examinations. Thirty two Sprague-Dawley female rats weighting from 220 to 280 grams were used for the experiment and they were divided into four equally sized groups. In the control group, the abdominal aorta was shown by only using a laparotomy. All groups excepting the control group were subjected to Abdominal Aortic compression clips about 45 minutes. No drugs were applied to the Ischemia group. 0.5 mg/kg carvedilol for the Carvedilol group and 30 mg/kg methylprednisolone for the Prednol group were intraperitoneally injected. Motor examinations using the Tarlov scale were performed for all groups at 1<sup>st</sup> hour and 24<sup>th</sup> hour and then, the spinal cords of the rats were removed. Spinal cord tissue samples were obtained for the histopathological examinations and MDA level determinations. Consequently, it is revealed that Carvedilol on reducing or preventing spinal cord ischemia-reperfusion injury has statistically not enough efficiency.

**Key words:** Spinal Cord, Ischemia, Reperfusion, Carvedilol, Methylprednisolone

### 3. GİRİŞ

Spinal kord yaralanması (SKY); fiziksel, psikolojik ve sosyal fonksiyon bozukluklarına yol açabilen yıkıcı bir hastalık olarak tanımlanmaktadır (1). Spinal kord yaralanması sonucu meydana gelen ağrı, hayat boyu devam edebilen, kontrol edilmesi en zor klinik durum olarak tanımlanır. Spinal kord yaralanması sonrası yaşanan fiziksel ve psikolojik travmaya ağrının da eklenmesiyle motivasyonlarını kaybeden hastalar rehabilitasyon sürecinde güçlük çekmekte ve günlük yaşam aktiviteleri ile uyku düzenleri olumsuz yönde etkilenmekte, yaşam kaliteleri belirgin olarak düşmektedir (2-5).

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

Spinal kord yaralanmasının başlıca 3 nedeni vardır. Bunlar motorlu taşıt kazaları, ateşli silah yaralanmaları ve düşmelerdir (8). SKY'nın en önemli nedenleri arasında ilk sırada düşmeler (%43) ve otomobil kazaları (%41) yer alırken, bir nesnenin çarpması (%7), ateşli silah yaralanması (%5) ve bıçak yaralanması (%2) bunları takiben görülen nedenler arasında yer almaktadır (9). Erkek kadın oranları 4/1 dir. (10). ABD'de % 40 motorlu taşıt kazası, % 25 şiddet, %20 düşme, % 5-10 spor kazası görülmektedir. Avrupa'da spor kazası oranı ABD'den daha yüksek iken şiddet oranı ise daha az görülmektedir. Travmaya bağlı yüksek servikal lezyonlar tetraplejiye neden olurken, daha aşağı lezyonlar paraplejiye neden olurlar. Tetrapleji ve parapleji yaralanan vakaların yarısında saptanmıştır (11).

Spinal kord yaralanması sonrası hayatta kalanların yarısından fazlası travma öncesi yaşantısına geri dönememektedir. Bu kötü prognoz sonuçları sekonder spinal kord yaralanma mekanizmasının çok iyi anlaşılmasına bağlanmaktadır. Spinal kord yaralanmalı hastaların yaklaşık yarısında total yaralanma görülmektedir. Lezyon

seviyesinin altında istemli motor ya da duysal fonksiyon korunamaz. Spinal kord travmalarının yaklaşık 2/3'ü servikal bölgede görülmektedir (12). Günümüzde, metilprednizolon dışında nörolojik fonksiyonu düzeltebilecek etkili tedavi bulunmamaktadır. Her bir total kord yaralanması topluma ortalama tedavi masrafları ve kişisel iş gücü kaybı nedeniyle yaşam boyu 1,5 milyon dolara mal olmaktadır. Bu nedenle spinal kord yaralanmasında etkin tedavi yöntemlerinin bulunması toplumda işgücü kaybının engellenmesi yönünden fayda sağlayacaktır (12).

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

1- Primer (mekanik) yaralanma

2- Sekonder yaralanma

Akut spinal kord yaralanması sonrası nörolojik hasar primer (mekanik) yaralanma ile olduğu kadar ikincil doku hasarına neden olan hücre ölümü aktivasyon kaskatlarından da kaynaklanmaktadır. Eş zamanlı mekanik doku hasarından kaynaklanan primer yaralanma nekrotik hücre ölümü ile sonuçlanır. Sekonder yaralanma ise, oluşan primer yaralanmanın ardından ve saatler içinde, metabolik ve biokimyasal nedenlerle oluşan hasardır (12-14).

Sekonder yaralanma ile tetiklenen bir olaylar kaskadı, endojen hücre ölümü yollarının aktivasyonunun sonucudur. Sekonder yaralanmanın meydana gelmesindeki en önemli nedenlerden biri iskemiye bağlı enerji yetersizliğidir. İskemi, dokulara yeterli glukoz ve oksijen sağlanamamasına, dolaylı olarak enerji yetersizliği ve Adenozin trifosfat (ATP) depolarında azalmaya sebep olmaktadır. Bu nedenle sistem anaerobik solunum yapar. İskemi ve takip eden anaerobik solunum pek çok patolojik sürecin tetiklenmesine neden olarak spinal şokta, omurilik vasküler yatağında otonöregülasyonun bozulması ve perfüzyon basıncının düşmesi ile dokulara ihtiyaç duyduğu kadar metabolit ve oksijen ulaşmasını engelleyen nedenlerden biridir (12-14). Fehlings ve Tator, posttravmatik iskeminin sekonder yaralanmanın merkezini oluşturduğunu ve tedavi edilebilir ve geri dönüşümlü olduğunu ileri sürmektedir. Posttravmatik omurilik kan akımını artıran; kan transfüzyonu, dopamin, adrenalin ve nimodipin kombinasyonu,

nimodipin ve dekstran kombinasyonunun aksonal fonksiyonları düzelttiğini gözlemlenmiştir. Yüksek doz steroidler spinal kord yaralanması tedavisinde birçok sekonder yaralanma mediyatörlerini hedef alarak yaygın olarak kullanılmaktadır. Fakat sonuçlar yüz güldürücü değildir (15, 16).

Sekonder yaralanma kavramı ilk defa 1911'de Allen tarafından ortaya atılmıştır (12, 13, 17). Allen (17), köpeklerde myelotominin ve posttravmatik hematomyelinin çıkarılmasının nörolojik fonksiyonlarda düzelme sağladığını deneysel olarak gösterilmiştir. Allen (17), teorisinde spinal korda kord hasarlandıktan sonra var olan hemorajik nekrotik materyalde zararlı bir ajanın varlığını ortaya koymuş ve bunu biyokimyasal faktör olarak isimlendirmiştir. Bu posttravmatik otodestruksiyonun ilk deneysel kanıtıdır (12, 13). Nöronal yaralanmada deneysel ve klinik araştırmaların büyük kısmı sekonder yaralanmayı önlemek ya da azaltmak hedeflenir. Eksitotoksisite, oksidatif hasar, iskemi, sekonder yaralanma kaskadının içerikleridir. Sekonder yaralanmada yer alan mekanizma ve faktörler; artmış glutamat miktarı, nitrik oksidin kalsiyuma bağlı üretimi, hücrel membranlara serbest radikal hasarı ve lipid peroksidasyonudur (13).

Çoğu çalışma intraselüler kalsiyum ( $Ca^{++}$ ) akışı için ana rotanın N-metil-D-aspartat (NMDA) reseptörleri olduğunu ortaya koymuştur. NMDA antagonistlerinin birçok spinal kord yaralanması tedavi modelinde etkili olduğu gösterilmiştir. Fakat deneysel spinal kord yaralanması patofizyolojisinin evriminde son çalışmalar nonNMDA tip glutamat reseptörleri olan alfa-amino-3-hidroksi-5-metil-4-izoksazol propiyonik asit (AMPA) ve Kainat reseptörlerinin (KAR) rolü olduğunu desteklemektedir (18, 19). Akut deneysel spinal kord yaralanmasının erken fazında (30-60 dakika) endojen protektif enzim Süperoksit Dismutaz spesifik bir nonNMDA antagonisti olan 2,3 dihidroksi-6-nitro-7-sulfamoyl-benzo-quinoline (NBQX) ve kompetitif NMDA antagonisti 3-(2-karboksi piperazin-4-yl) propil-1-fosforik asit (CPP)'in lipid peroksidasyonuna karşı olan etkileri de gösterilmiştir (19). Magnezyum sülfat ( $MgSO_4$ )'ın kontüzyon yaralanmasından sonra nöroprotektif özellik göstermiştir. NMDA reseptör blokajı ile nöral yapılarda glutamat toksisitesini önler. Magnezyum

eksikliği endotel hücrelerinde serbest radikal kaynaklı intraselüler oksidasyon ve sitotoksositeye sebep olmaktadır (20).

Nitrik Oksit (NO)'in en küçük endojen biyolojik mediyatörlerden biri olduğu ve diğer dokularda olduğu gibi santral sinir sisteminde de bir takım fizyolojik ve patolojik mekanizmalar içinde yer aldığı bilinmektedir. Nonspesifik Nitrik oksit sentetaz (NOS) inhibitörü olan L-NG-nitroarginine methyl ester (L-NAME) enjeksiyonları sıçanda spinal kord hasarı sonrası motor kayıpları azaltmış ve görece spesifik indüklenebilir nitrik oksit sentaz (iNOS) inhibitörü olan aminoguanidin uzun dönem fonksiyonel sonuçları iyileştirip ve pottravmatik kavitenin volümünü azaltmıştır (20). Spinal kord hasarının erken dönemlerinde NOS inhibisyonunun nörolojik fonksiyonun iyileştirilmesi için ve kronik dönemde histopatolojik değişimlerin düzeltilmesi için faydalı etkileri vardır (21). Apoptotik hücre ölümü indüklenebilir hücreler tarafından spesifik indükleyici bir uyarana aktif olarak regüle fizyolojik ya da programlanmış hücre ölümüdür (22, 23). Akut spinal kord hasarını takiben apoptotik hücre ölümü bilgisi nöronal hücre ölümünü sınırlamak ve nörolojik fonksiyonu iyileştirmek için yeni ek stratejiler sağlayabilir. Birçok antiapoptotik ajan spinal kord hasar bölgesinde nöral doku ölümünü sınırlar (23). Bcl 2 onkogeninin akut spinal kord hasarlanması sonrasında histolojik sağ kalımı artırdığı gösterilmiştir. Bcl 2 radikal jenerasyonunu, radikal düzenlenmesini sınırlayan antioksidan yolağı regüle ederek apoptotik hücre ölümünü inhibe eder durumdadır (23). Poly (ADP-Ribose) Glycohydrolase (PARG) inhibitörlerinin deneysel spinal kord yaralanmasını belirgin azalttığı gösterilmiştir. PARG aktivasyonu spinal kord yaralanmasında histolojik ve motor hasar, nötrofil infiltrasyonu, interlökin 1 beta (İL-1 beta), Tümör nekroz faktörü alfa (TNF-alfa) artmış apoptoz, Bcl-2 down regülasyonu ile karakterize major bir rol oynar. PARG geni tahribatı ve enzimatik inhibisyonu yukarıdaki bulguları tersine çevirir (24).

Klinik gözlemler spinal kord yaralanmasının sekonder yaralanma ile büyüdüğünü ortaya koyar. Altta yatan moleküler ve hücresel mekanizma tam olarak anlaşılammıştır. Varolan kanıtlar spinal kord yaralanmasında serbest oksijen radikal oluşumu ve membran lipitlerinin peroksidasyonunun rol oynadığını ortaya koymaktadır (25, 26). Deneysel olarak lipid peroksidasyon düzeyini belirleyerek bazı terapötik yaklaşımların etkinliği değerlendirilmiştir (27, 28). Peroksidasyon, lipid peroksidasyon

ürünlerinden olan malonildialdehid (MAD)'in dokudaki miktarı ölçülerek değerlendirilmiştir (29). Peroksidasyon artışı hücresel tahribatı değerlendirmede değerli bir parametredir. Yaralı spinal kord soğutmak lipid peroksidasyonunu azaltarak sekonder hasara karşı etkili bir yöntem olmuştur. Doku asidozu ve oksijen metabolit oranını azaltarak hipotermi, serbest radikallerin üretimi ve lipid peroksidasyonunda kısmen de olsa rol oynar (29). Yaşlanma önüne geçilemez biyolojik bir süreçtir. Fonksiyon ve strese karşı direnç kaybıyla devam eder. Oksidatif stres aerobik hücrelerde yaşa bağlı değişikliklerin en önemli nedenlerinden biri kabul edilen oksijen metabolizmasının engellenemez bir sonucudur (30).

Yaşlı ve genç sıçanlarla yapılan spinal kord yaralanması deneylerinde, genç spinal kord yaralanması yapılmış sıçanlarda 15 gün sonra mortalite % 20 iken yaşlı sıçanlarda yaşlanmanın etkisi spinal kord yaralanması kaynaklı hasarı artırmış, izlem sonunda % 50 mortalite saptanmıştır (31). Yaşlanmanın spinal kord yaralanması patofizyolojisi üzerinde belirgin etkisi vardır. Yaşlı sıçanlarda down modülasyon aktivitesinin azalması kalıcı nötrofil infiltrasyonu ile sonuçlanır. Yaşlılarda antioksidatif defans mekanizmasının etkinliği azalmıştır (32). Metilprednizolonun spinal kord yaralanmasında radikal kurtarıcı, anti lipid peroksidasyon ve nöroprotektif etkilerinden dolayı yararlı olduğu gösterilmiştir (33). Metilprednizolon sentetik bir glukokortikoid ilaçtır ve uzun zamandır beyin ödemi ve kord yaralanmasında kullanılmaktadır (34).

Hafiften orta dereceye hipotermi sağladığı nöroproteksiyon mekanizması tam olarak anlaşılammıştır. Hipotermi'nin nöroprotektif etkisinin başlangıçta serebral metabolizmada belirgin düşüş sağlaması sonucu olduğuna inanılırdı. Fakat hipotermi'nin nöroprotektif etkisi sadece metabolik depresyon ile ortaya konmaz (35, 36). Hipotermi'nin diğer potansiyel nöroprotektif mekanizmaları (35);

1. Serbest radikal üretiminin azaltılması,
2. Beyin ödeminin azaltılması,
3. İntraselüler kalsiyum konsantrasyonunu azaltması,
4. Artmış Gamma Amino Bütirik Asit (GABA) salınımı ve glutamat salınımının engellenmesidir.

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

Karvedilol seçici olmayan beta-adrenerjik ve  $\alpha_1$ -reseptör antagonist özelliği olan, kalp yetersizliği (KY) ve miyokard infarktüsü (Mİ) sonrası tedavide klinik etkinliği kanıtlanmış bir ilaçtır (37, 38). Diğer beta-bloker ilaçlarla karşılaştırıldığında daha olumlu sonuçlar elde edilmesine yardımcı olabilecek özellikleri de mevcuttur (39-41). Karvedilolün etkinliği, sadece KY'de değil, aynı zamanda koroner arter hastalığı, inme, böbrek yetersizliği, diabetes mellitus ve atriyal fibrilasyon (AF) gibi KY ile sıklıkla birlikte bulunan hastalıklarda da kanıtlanmıştır (42).

Karvedilol'un NMDA reseptör antagonisti olduğu ve  $Ca^{++}$ kanal inhibisyonu yaptığı bilinmektedir (43-46). Karvedilol'un hayvan geçici fokal inme modelinde nöroprotektif etkisi gösterilmiştir. Beyin iskemisinde nöroprotektif etki oluşturmaya sebebiyle spinal korda yükseklik düşürerek yapılan travma modelinde spinal korda ikincil hasara etkisi araştırılmıştır (47).

Bu çalışmada amacımız rat spinal kord iskemisi reperfüzyon modelinde sistemik olarak verilen karvedilol'un etkisini, fonksiyonel, biyokimyasal ve histopatolojik olarak değerlendirmek, spinal kord yaralanmasında tedavi edici bir ajan olarak yararlı olup olmadığını gösterebilmektir.



## 4. GENEL BİLGİLER

### 4.1. Tarihçe

Spinal kord yaralanması yüzyıllardır bilinen patolojik bir süreçtir. Spinal kord yaralanması ile ilgili bilinen ilk yazılı eser Edwin Smith Papirüsü'dür (48,50). İmhotep (M.Ö. 2686-2613), bu papirüsde sözü edilen ilk cerrahlardandır. İmhotep, bazıları omurga ile ilgili 48 kemiksel lezyonu anlatarak, ligaman hasarını, vertebral sublüksasyon ve dislokasyonu tanımlamış, üst ve alt servikal vertebra yaralanmalarında kuadrupleji ve parapleji oluşabileceğini belirtmiştir (50).

Mevcut kayıtlar M.Ö. 400 yıllarında Hipokrat'ın bal, eşek sütü ve beyaz şaraptan oluşan yüksek hacimli sıvı tedavisi önerdiğini göstermektedir. Hipokrat kırık ve dislokasyonları redükte etmek için kendine özgü bir traksiyon cihazı geliştirmiştir ve paraplejiyi tarif etmiştir. M.S. 150 yıllarında Galen, gladyatörlerin resmi hekimi olduğu için birçok anatomik ve nörofizyolojik çalışma yapma imkanı bulmuş ve spinal korda yapılan uzunlamasına kesilerin fonksiyon değişikliğine neden olmazken, enine kesilerin fonksiyon kaybına neden olduğunu göstermiştir (51). 7. yüzyılda Aegina'lı Paulus omurilik basısına neden olan kırıkların tedavisinde ilk defa laminektomi yapan hekimdir (50).

Vertebral kolon ve spinal kord yaralanmaları tarih boyunca ilgi çekici bir konu olmuş ve ilk fizyopatolojik çalışma ancak 1890 yılında Schamus tarafından yapılabilmıştır (52). Schamus, tahtalardan hazırladığı düzeneği kullanarak tavşanların sırtında travma oluşturmuş; travmadan sonra spinal kord içinde dejenerasyon ve kavitasyonların oluştuğunu gözlemiştir (52).

1897'de Lundberg (52), kobay spinal kordunda kontüzyonu takiben anterolateral beyaz cevher bölgesinde dejenerasyonunun geliştiğini bildirmiştir. 19. yüzyılda spinal kord yaralanmasının mekanizmaları hakkında modern temeller atılmaya başlanmış ve takiben tedavi metodları geliştirilmiştir. Bu dönemde, insan spinal kord travmalarını taklit eden deneysel akut spinal kord travma modelleri geliştirilmiştir. 1911 yılında,

Alfred Reginald Allen tarafından geliştirilen ve hala daha en çok kullanılan modellerden birisi olan ağırlık düşürme metodu geliştirilmiştir (53).

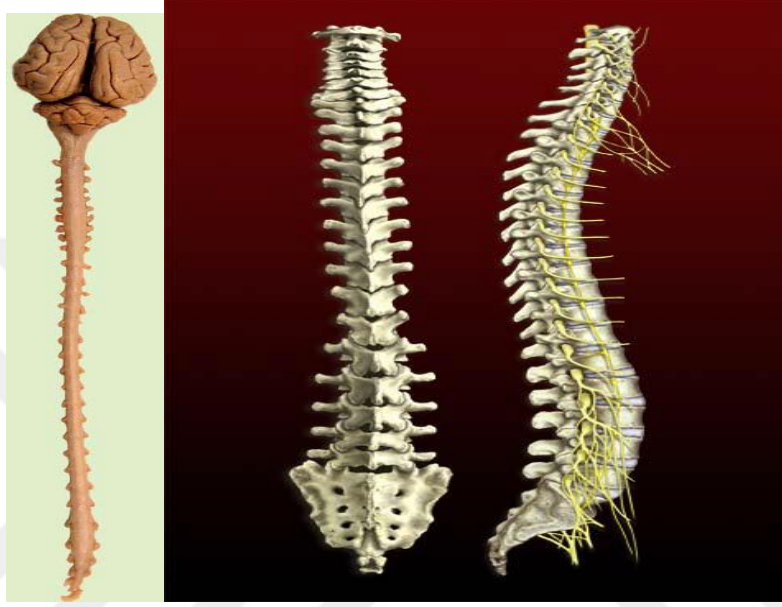
Bu model dura mater bütünlüğü bozulmamış spinal kord üzerine değişik ağırlıkların düşürülmesi ve takiben, ağırlıkların hemen uzaklaştırılmasını temel alan çarpma modeline dayanmaktadır. Allen köpeklerde torasik laminektomi sonrasında, hayvanların durasının yüzeyine dik açıyla bir tüp yerleştirmiş, bu tüp aracılığı ile spinal kord üzerine farklı miktarlarda ağırlıklar düşürmüş, böylece farklı şiddetlerde travmalar elde etmiştir. Ağırlık düşürme modeli olarak bilinen bu modelde travmanın şiddeti, ağırlık ile düşme mesafesinin çarpımı; şiddetin değeri ise gr-cm'dir. Allen, köpekte 345 gr-cm şiddetindeki travmanın orta şiddette bir yaralanmaya, 420 gr-cm çarpma şiddetinin spastik parapareziye, 450 gr-cm'nin ise kalıcı paraplejiye yol açtığını tespit etmiştir (54).

Bugüne kadar birçok araştırmacı tarafından kullanılan, halen de yaygın olarak kullanılmakta olan bu modelin en büyük dezavantajı, kordun posterior bölgesinde kompresyon oluşturmasıdır. Oysa insanlarda anterior kord kompresyonu yaygın olmaktadır. Ancak bu model, insanlardaki spinal kord yaralanmasının biyomekaniğini çok iyi taklit etmektedir. Bu durum özellikle lezyonun gross histolojik görüntüsünde çok belirgindir (49, 52, 55, 56). Allen'in ağırlık düşürme modelinden başka birçok deneysel spinal kord travma modeli tanımlanmıştır (57).

Bunlardan travmatik yaralanma modelleri (özellikle akut kinetik kompresyon, akut statik kompresyon ve çarpma) kullanılmaktadır. Kinetik kompresyon 1 saniyeden daha kısa bir sürede, statik kompresyon ise 1 saniyeden daha uzun bir sürede gerçekleştirilen spinal kord kompresyonudur. Travmatik yaralanma modellerinden tamamen farklı olan fotokimyasal modelde ise, spinal kord vasküler endotelinde fotokimyasal hasar oluşturmaya dayanmaktadır. Bu hasar sonucunda sırasıyla tromboz, iskemi ve vazojenik ödem meydana gelir. Bu modeldeki en önemli avantaj laminektomi gerektirmemesidir (49, 57).

## 4.2. Omurilik Anatomisi

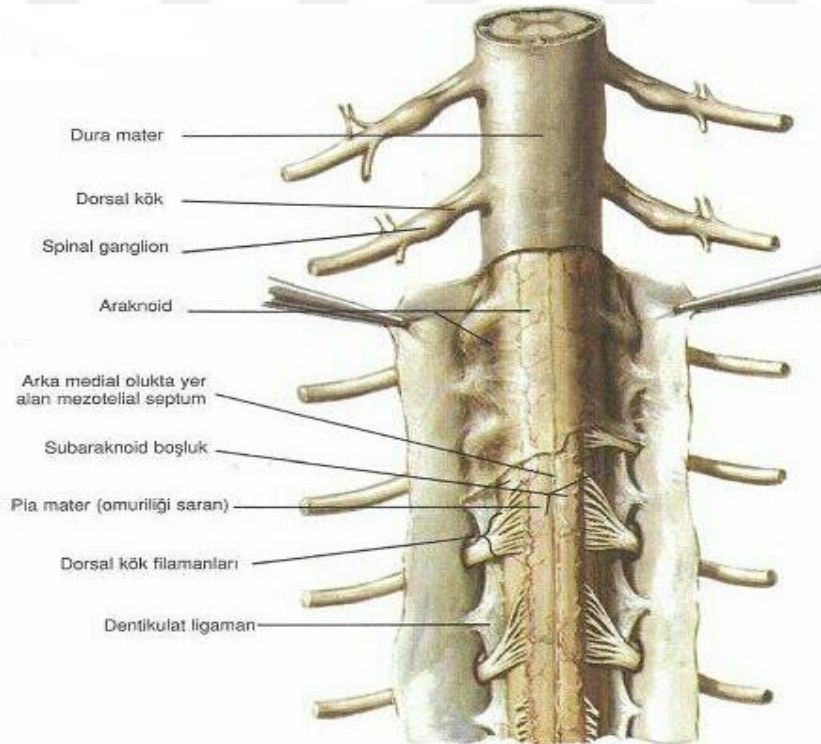
Omurilik; vertebral kanalın 2/3 üst kısmını kaplayan, santral sinir sisteminin bir parçasıdır. Uzunluğu erkeklerde ortalama 45 cm, kadınlarda ise ortalama 42-43 cm iken ağırlığı ise yaklaşık olarak 30 gr'dır (Şekil 1) (58).



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

Omurilik; medulla oblongatanın uzantısı olup Atlas'ın üst kenarından başlayarak, L1 vertebra alt sınırı veya L2 vertebra üst sınırına kadar uzanmaktadır. Beyin ile bütünlüğü olup conus medullaris olarak sonlanmaktadır. Conus medullaris sonrasında filum terminale olarak coccyx'in ilk kısmına kadar uzanır (58). Fetal yaşamın 3.ayına kadar medulla spinalis'in uzunluğu vertebral kolonun uzunluğu ile aynı olup, vertebralar medulla spinalisten daha hızlı uzadığı için 5.ayın sonunda omurilik sakrumun tabanında kalır ve doğum sırasında ise yaklaşık L3 seviyesine kadar yükselir. Omurilik, silindire benzer şekilde olup ön-arka yönde hafifçe basık ve yassı şeklindedir. Omurilik tam olarak silindirik bir yapıya sahip değildir, arka kısmı hafifçe düzdür. Üst servikal ve alt lomber bölgelerde iki yerde genişlemiş kısmı vardır. Servikal bölgedeki genişleme üst ekstremitelere giden büyük sinirlerin buraya bağlanması nedeniyle daha belirgindir. C3'ten T2'ye kadar uzanım gösterir ve maksimum çevre uzunluğu, C6 sinir

çifti seviyesinde yaklaşık 38 mm'dir. Lomber genişleme; alt ekstremitelere giden sinirleri vermekte olup T9 seviyesinden başlar, maksimum çevresi yaklaşık 33 mm'dir ve son torasik vertebra seviyesinin altından, hızlıca conus medullaris'e doğru ilerlemiştir (58). Omurilik, koruyucu zarlarla örtülüdür. Bu zarlar dıştan içe doğru dura mater, içte araknoid mater ve en içte ise pia mater bulunmaktadır (58). Dura fibröz bir zar olup, S<sub>2</sub>'nin alt sınırı seviyesinde, omuriliğin sonlandığı yerin aşağısındaki cul-de-sac noktasında, sonlanır. Dura, spinal kanalın duvarından gevşek yağ dokusu ve venöz plexuslar içeren epidural kavite yoluyla ayrılmaktadır. Dura mater ile araknoid mater arasında potansiyel bir boşluk bulunmaktadır ve burada son derece sığ, lenfe benzer bir sıvı bulunmaktadır (59). Araknoid; ince, transparan bir zar olup, araknoid ve pia zarlarını, biraz daha geniş olan ve BOS içeren subaraknoid boşluk ayırır. Pia mater, medulla spinalise yapışarak içine doğru ince septalar gönderir. Dar bir bant olan ligamentum dentikulatum, lateral yüzeyler boyunca uzanarak noktasal bir kaç uzantı ile duranın iç kısmına tutunmaktadır. Omurilik ile dura arasındaki bağlantı bu bağlar sayesinde sağlanır (Şekil 2) (58).



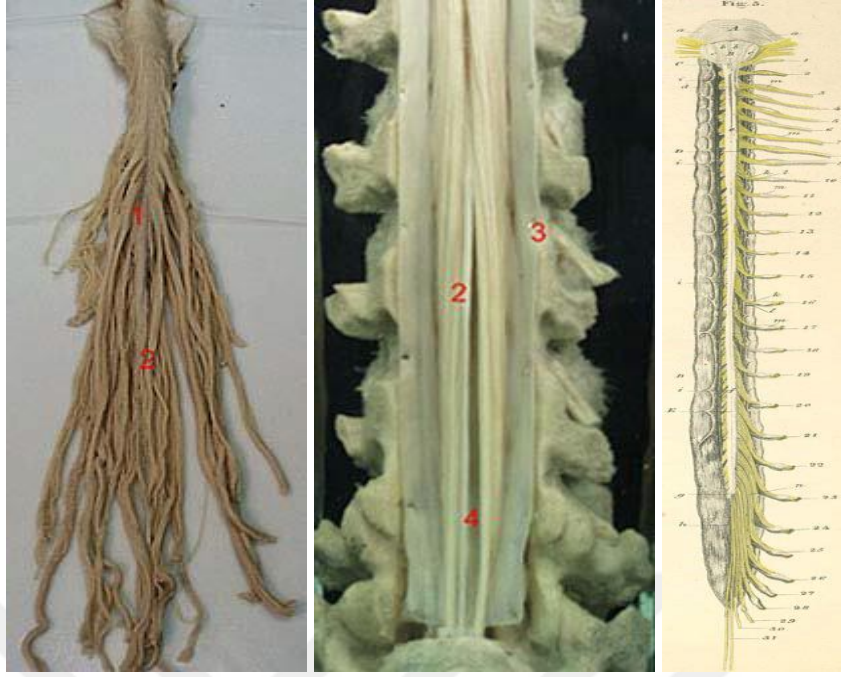
Şekil 2. Dura ve araknoid zarlar, subaraknoid aralık, piamater, arka köklerin omurilikten çıkışı, ve ligamentum dentikulatum gösterilmiştir. (Interactive atlas of human anatomy, F. Netter MD).

Omurilikten 31 çift sinir çıkmaktadır, her birinin arka/dorsal/posterior ve ön/ventral/anterior kökleri vardır. Kökler birçok sinir lif demeti içerir ve tutunma noktaları omuriliğin kenarından biraz daha ileriye kadar uzanır. Bütün dorsal spinal sinir köklerin üzerinde oval bir genişleme olan spinal (duysal) ganglion bulunmaktadır (59).

Omurilik sinir çiftleri şu şekilde gruplandırılır: 8 servikal, 12 torasik, 5 lumbar, 5 sakral, 1 koksigeal. Tanımlama açısından omurilik servikal, torakal, lumbar ve sakral olmak üzere dört bölgeye ayrılmıştır. Sinir çiftlerinin bağlanma noktalarının uzunluğu bölgelere göre farklılık gösterir. Yaklaşık olarak spinal segment uzunlukları şöyledir; servikal bölgede 13 mm, mid-torasik bölgede 26 mm, lumbar ve sakral bölgelerde ise yaklaşık 15 mm. Erişkinlerde, üst servikal bölge dışında, omurilik segmentleri karşılıkları olan omurdan değişik derecede daha yukarıda yer alır. (59).

Omurilik ve vertebral kolon gelişimindeki rölatif eşitsizliğin bir sonucu olarak embriyoda intervertebral foramenlere transvers olarak ulaşan sinir kökleri, yukarıdan aşağıya doğru gittikçe oblikleşerek lumbar ve sakral seviyelerde çıkış noktalarında neredeyse vertikal hale gelmişlerdir. Omuriliğe tutunmuş halde oluşturdukları görüntü Cauda Equina olarak adlandırılır (58).

Filum terminale; conus medullarisin tepesinden aşağı doğru uzanan, yaklaşık 20 cm uzunluğunda ince bir filamenttir. Filum terminale üst ve alt olmak üzere iki bölgeye ayrılır. Üst bölge (filum terminale internum) yaklaşık 15 cm uzunluğundadır ve S<sub>2</sub> nin alt sınırına kadar uzanır. Duranın tubuler kılıfının içindedir, cauda equina liflerince çevrelenmiştir ve mavi-beyaz rengiyle kolaylıkla fark edilir. Alt bölge (filum terminale externum) dura matere yapışık. Tubuler kılıfın tepesinden başlar ve coccyx'in ilk segmentinin arkasına tutunur. Filum terminale fibröz doku içerir ve üstte pia mater ile devam etmektedir. Dış yüzeyine yapışmış olan birkaç sinir lifi bulunmaktadır ve bu liflerin coccyxin rudimenter 2. ve 3. sinirleri olduğu düşünülmektedir. Ayrıca omuriliğin santral kanalı içine doğru 5- 6 cm ilerler (Şekil 3) (58).



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

### Medulla Spinalisin İç Yapısı

Omurilik; transvers bir kesit alınıp incelendiğinde, omuriliğin gri ve beyaz olmak üzere farklı iki yapıdan meydana geldiği görülmektedir. Omurilik; bir dış lif katmanı olan beyaz cevher ile sarılmış nöropil bir nüve olan gri cevherden yapılmıştır. Gri cevher içerisinde bir kaç çeşit hücre topluluğu bulunmaktadır. Spinal nöronların hücre gövdeleri ve dendritleri ile bunlardan çıkan veya bunların üzerinde sonlanan aksonlar ve akson sonlanmalarından meydana gelmektedir (59).

Beyaz cevher (substansia alba) kısmı, süngerimsi bir nöroglia ağının içine gömülmüş olan longitudinal lif traktlarının aksonlarından oluşmaktadır (59). Merkezi sinir sisteminin diğer bölgelerinde görüldüğü gibi, medulla spinalisin beyaz cevheri; sinir lifleri, nöroglia ve kan damarlarından oluşmuştur (60).

Gri maddenin etrafında bulunur ve miyelinli sinir liflerinin yüksek oranda bulunması nedeni ile beyaz olarak görülür (60). Gri madde (substantia grisea centralis); her iki yarısı hilal şeklinde olan ve laterale yönelen konkavite ve gri komissur ile bütün

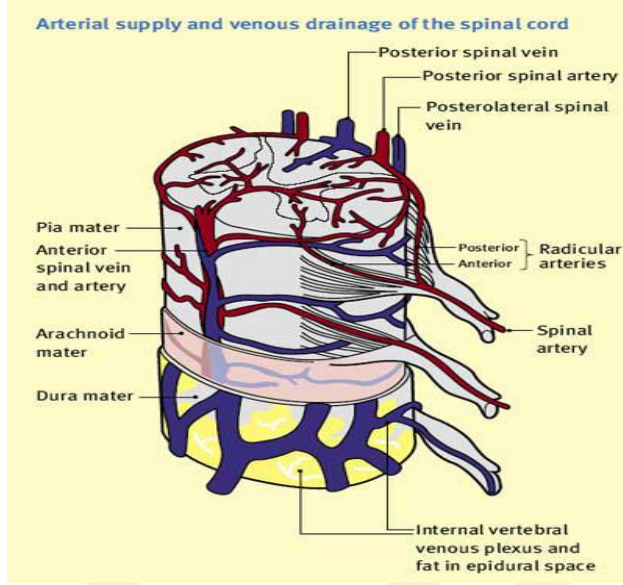
olarak "H" şeklinde olan yapıdır. Koronal düzlemde canalis santralisden geçtiği düşünülen hayali bir çizgi, her iki hilal görünümünü; anterior (ventral), posterior (dorsal) kolonlar olmak üzere iki bölüme ayırır(58).

**Beyaz cevher;** funikulus anterior, lateralis ve posterior olmak üzere 3 bölümde incelenebilirler. Funikuluslar inen ve çıkan yollar tarafından oluşturulmuştur. Bu yollara fasikulus veya traktus adı verilir. Funikulus anterior ve lateraliste inen (piramidal veya efferent) ve çıkan (afferent) yollar bulunur. Funiculus posteriorda ise sadece çıkan yollar yer alır (58). Funiculus anterior; bilateral orta hat ile ön sinir kökünün çıkış yeri arasında; funiculus lateralis; ön sinir kökünün çıkış yeriyle arka sinir kökünün giriş yeri arasında; funiculus posterior, arka sinir kökünün giriş yeri ile orta hat arasında yer almaktadır (60).

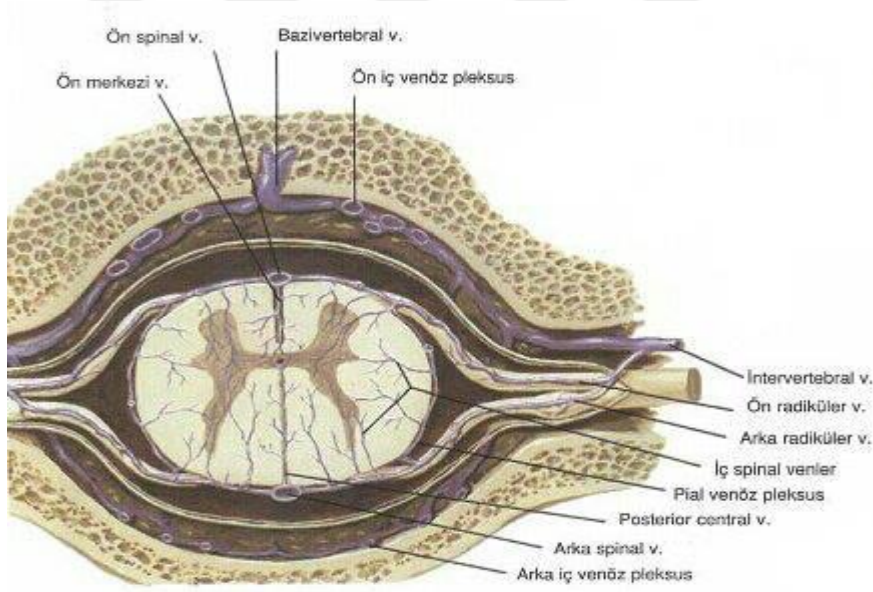
### **4.3. Omuriliğin Vasküler Anatomisi**

Omurilik vertebral arterin dalları olan anterior spinal arter, posterior spinal arterler ve her segmentten intervertebral foramenden giren radiküler arterlerden beslenmektedir. Anterior spinal arter, fissura mediana anterior boyunca konus medullaris kadar iner ve kauda ekuina ve filum terminale seviyesinde dağılan ince dallara ayrılır (61). Posterior spinal arterler, posterolateral sulcuslar boyunca iki taraflı aşağıya inerler ve radiküler arterlerin posterior dalları ile anastomoz yaparlar. Radiküler arterler: vertebral, inferior tiroidal, asendan servikal, interkostal, iliolumbalis ve sakral arterlerden çıkan ve her intervertebral foramenden giren segmental arterlerdir. İntumesentia lumbalisi besleyen anterior radiküler arter, Adamkiewicz arteri (A. Radikularis Manga) adını alır. Adamkiewicz % 80 sol interkostal lomber arterden orjin alıp T<sub>9</sub>-L<sub>2</sub> sinir köklerine kadar ulaşır (51). Venler omurilikte arterlere eşlik eder ve arter dallarıyla aynı ismi alır. Longitudinal venler üst uçta internal juguler ven ve vertebral ven yoluyla vana cava superiora dökülür. Her segmentten çıkan intervertebral venler hem internal vertebral venöz pleksüs hem de foramenden kanal dışına çıkarak sakral, lomber, interkostal ve servikal venlere ve bu yolla inferior vena kavaya dökülür (Şekil 4 ve 5) (61).





Şekil 4. Omuriliğin arterleri ve venleri



Şekil 5. Omuriliğin venleri görünüm

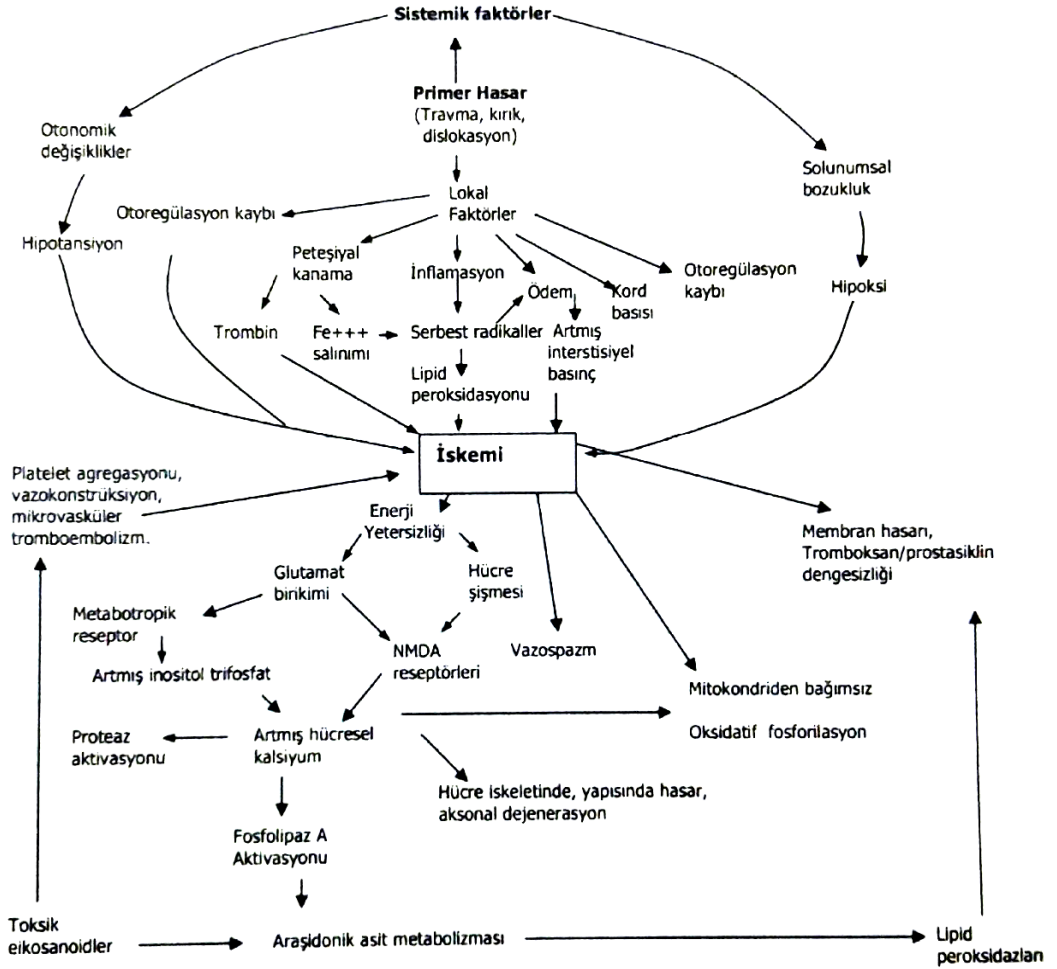
#### 4.4. Omurilik Yaralanmasının Patofizyolojisi Fizyopatoloji

**1. Sistemik Değişiklikler:** Omurilikteki patolojik değişikliklere fizyolojik bozukluklar da eklenebilmektedir. Yaralanmadan sonraki 2 saat içinde omurilik kan akımında önemli düşme meydana gelir. Başlangıçta beyaz cevherde kan akımı hafifçe daha yüksektir. Ciddi vasküler konjesyon meydana gelebilir ve bu omurilikte ödeme



sebebe olur. İnterstitiyel basınç artar ve omurilik perfüzyonu daha da azalır, oksijen basıncı düşer, karbondioksit basıncı yükselir. Vasküler oto reaktivite etkilenince hipoksi, iskemi ve enfarkt ortaya çıkar (62-63).

**2. Biyokimyasal Değişiklikler:** Omurilik yaralanmalarında birçok biyokimyasal mekanizmaların etkili olduğu belirtilmiştir. Bu olayların en önemlisi yaralanmadan sonra omurilikte norepinefrinin deşarjıdır. Norepinefrin hasarlı omurilikteki lezyon düzeyinde kan akımının azalmasından doğrudan sorumlu tutulmuştur (10).  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$  ve  $\text{Ca}^{++}$  gibi iyonların yer değiştirmesi, lizozomal ve fosfolipaz aktivasyonu, prostoglandin, tromboksan ve eksitatör aminoasit gibi nörotoksik maddeler, opiat reseptör aktivasyonu, lipid peroksidasyonu gibi birçok biyokimyasal faktör omurilik yaralanmasında rol oynar. Yaralanmadan sonraki ilk 30 dakika içinde birincil nöronal hasarı başlamaktadır. Elektrolit konsantrasyonundaki değişiklikler lezyon düzeyinde iletimin durmasına yol açmakta ve hücre içinde  $\text{Na}^+$ , hücre dışında ise  $\text{K}^+$  konsantrasyonunun artmasının aksonal iletimi durdurduğu gösterilmiştir. Kalsiyum hem  $\text{Na}^+$  hem de  $\text{K}^+$  akımında önemli rol oynar. Normalde hücre dışı  $\text{Ca}^{++}$  konsantrasyonunun hücre içinden 1000 kat daha fazla olduğu gösterilmiştir. Yaralanmadan sonra ise  $\text{Ca}^{++}$  pompasının bozulmasından veya hasarlı kalsiyum kanallarından sızma sonucu fazla miktarda  $\text{Ca}^{++}$  hücre içine girerek fosfolipaz, proteaz ve fosfatazları aktive edererek fosfolipazlar membranın yapısını bozarak yağ asitleri ve araşidonik asidi serbestleştirir. Siklooksijenaz ve lipooksijenazlar araşidonik asidi, prostoglandinlere ve lökotrienlere çevirir.  $\text{Ca}^{++}$  ile aktive olan fosfatazlar, nitrik oksid sentaz gibi enzimleri aktive ederler. Sonuç olarak  $\text{Ca}^{++}$  iyonları birçok enzimin salınmasına, metabolizma ve taşınmasına etki ederek hücre fonksiyonunu bozar. Hücreye giren  $\text{Ca}^{++}$  mitokondrideki elektron transportunu da etkileyerek serbest radikallerin salınmasına neden olur. Serbest radikaller ile diğer vazojenik ve inflamatuvar maddeler kan akımını azaltarak hasarın artmasına neden olur (64-66).



Şekil 6: Akut Omurilik Hasarı Mekanizmaları

**3. Metabolik Değişiklikler:** Omurilik yaralanmasından sonra omurilik kan akımının azalmasına bağlı olarak gri ve beyaz cevherde glikoz kullanımı geçici olarak artmaktadır. İskemi anaerobik glikolize neden olur. Glikoliz sonucu oluşan en son metabolik ürün laktik asittir. Hücre içi laktik asit birikimi asidoza neden olur ve laktik asidoz ise hücre ölümüne neden olur (63).

**4. Hemodinamik ve Vasküler Değişiklikler:** Akut omurilik yaralanması sistemik ve yerel vasküler değişikliklere neden olmaktadır. Mikrosirkülasyon ve perfüzyon bozular. İskemi hemorajik bölgeye yakın yerlerde görülür. Birçok araştırmacı

omurilik yaralanmasının küçük damarlarda ani mekanik bir hasar yaptığını bununda sekonder hasara yol açtığını ortaya koymuştur (64, 67-69). Tator beyaz cevher alanlarında vazospazma veya tromboza bağlı iskemik alanlar meydana geldiğini bildirmiştir (64). Omurilik kan akım (OKA) ölçümlerinde ciddi oranda azalma saptanmıştır. Omurilik kan akımında %50 oranında azalma oligemiye neden olur. Bu düşme gri cevherde daha belirgindir. Beyaz cevherde hipoperfüzyona yol açar, vasküler oto regülasyon bozulur, doku oksijenasyonu azalır ve omurilikte metabolik artıklar birikir. Akut omurilik yaralanmasında sempatik tonus azalmakta ve nörojenik şok gelişmektedir. Hipoperfüzyona sekonder olarak ödem meydana gelir. İlk birkaç saat içinde ilerleyici posttravmatik iskemi ortaya çıkar. Sistemik hipotansiyon OKA'ında belirgin azalmaya neden olur. Sistemik kan basıncını 160 mmHg üzerine çıkarmak bile bozulan oteregülasyon nedeniyle yaralanma bölgesindeki OKA'yı arttırmaz, sadece komşu bölgelerde hiperemi oluşturur. Bunu takiben tansiyon ve kardiyak debide düşme gözlemlenir (64, 70). Posttravmatik iskeminin nedeni henüz tam olarak anlaşılamamıştır. Olası nedenler:

- Mekanik hasar veya vazoaktif amin salınımına bağlı olarak gelişen vazospazm
- Endotelyal hasar veya şişme
- Kanama
- Tromboz veya trombosit agregasyonu
- Eksitotoksik aminoasitlerdir (64-74).

Glutamat bir eksitotoksik aminoasit olup nörotransmitterdir. Glutamat reseptör aktivasyonu iskemik hasarda anahtar rol oynayabilmektedir. Glutamat reseptörlerinin uyarılmaları ile  $Na^{+}$ 'nın hücre içine de birikmesi sitotoksik ödeme ve hücre içi  $Ca^{++}$  konsantrasyonunun artması hücre yıkımına yol açar. İntrasellüler  $Ca^{++}$  daha sonra kalsiyuma bağlı proteazları aktive ederek daha fazla hasara yol açar. Postsinaptik reseptörlerden N-metil-D-aspartat (NMDA) glutamatın nörotoksik etkilerini uyarır. MK-801 gibi çeşitli NMDA reseptör antagonistlerinin hücre içine kalsiyum girişini engelleyerek beyin hasarını azalttıkları belirtilmiştir (3, 4, 10, 16, 18). Young, iskeminin kalsiyum iyonlarının lezyon yerine ulaşmasını engelleyerek koruyucu bir etkisi olabileceğini bildirmiştir (73). Yıllardır yaralanmış omuriliğin farmakolojik tedavisinde

biyokimyasal değişikliklerden ziyade hemodinamik değişikliklerin tedavisi hedef alınmıştır. Kalsiyum kanal blokerlerinin omurilikte kan akımında artışa neden olduğu gösterilmiştir, ancak daha sonradan sistemik etkisiyle omurilikte hipotansiyona neden olduğu için faydasının sınırlı olduğu bildirilmiştir (75). Dolan ve Tator, yaralanma sonrası omurilik iskemisi için kan transfüzyonu, dopamin ve gama hidroksibutirat uygulamış, gri ve beyaz cevher kan akımında artış ve tedavi edilen hayvanlarda önemli düzelme bildirmişler (76). Son yıllardaki deneysel çalışmalar daha çok farmakolojik ajanların biyokimyasal bulguları üzerine odaklanmıştır. Farmakolojik tedavilerle önemli nöral rejenerasyonun artması olumlu gelişmeler olarak değerlendirilmiştir (77, 78).

**5. Ödem:** Yaralanan omurilikte ödem tek başına bir etken olmayıp, glutamat eksitotoksitesitesi gibi diğer yaralanma mekanizmalarına bağlı olarak gelişmektedir. İntrasellüler Na<sup>+</sup> birikimine bağlı sitotoksik ödem buna örnek olarak gösterilebilir. Ödem sadece lezyon seviyesinde kalmaz rostral ve kaudale doğru ilerleme gösterir (67).

**6. Omurilik İletiminin Kesintiye Uğraması:** Akut omurilik yaralanmasında geçici veya kalıcı olarak aksonal iletim kesintiye uğrar. Akut evrede iletimin kesintiye uğraması biyokimyasal değişikliklere özellikle elektrolit değişikliklerine bağlı olarak ortaya çıkmaktadır. Ekstrasellüler K<sup>+</sup> artışı aşırı depolarizasyon ve spinal şoka neden olmaktadır. Membran bozukluğu ile birlikte olan daha şiddetli mekanik aksonal yaralanmada kalıcı iletim bozukluğu görülebilir (68, 74).

**7. Apoptozis:** Programlanmış hücre ölümü veya genetik olarak düzenlenmiş hücre ölümü olarak tanımlanır (75-76). Diğer sistemlerde olduğu gibi, sinir sisteminin de gelişim ve devamlılık sürecinde istenmeyen hücrelerin ortadan kaldırılmasında doğal seyreden bir süreç olarak tanımlar. İkincil omurilik hasarının oluşumunda da önemli rol oynar. Hücre ve çekirdeğinin büzülmesi ve DNA'nın parçalanması ile karakterize bir mekanizmadır (77). Omurilik hasarında ikincil hasar mekanizmaları apoptotik hücre kaybına neden olabilmektedir (78). Glutamat artışı, serbest radikallerin artışına bağlı oluşan omurilik hasarı, sitokinler ve inflamatuvar hasar gibi mekanizmalar, iskemi ile ortaya çıkan gen ekspresyonu değişiklikleri apoptozun başlatılmasında önemli rol alan faktörlerdendir. Apoptozun en belirleyici moleküler işaretleycisi kaspas

aktivasyonudur. Hasarın başlangıcından sonra günler ya da aylar sürebilir. Apoptozise uğrayan hücre, inflamatuvar reaksiyon olmaksızın proteazlarla kendi kendini yok edip fagositozla ortadan kaldırılmaktadır (77).

Özetle; apoptotik uyarı (iskemi, oksidatif etki, eksitotoksik enzimler) hücre çekirdeğinde büzülme ve küçülmesine, DNA parçalanmasına, parçaların proteazlar ve fagositler tarafından ortadan kaldırılması şeklinde gerçekleşir. Nekrozdan farklı olarak bu hücrelere karşı belirgin bir inflamatuvar tepki görülmez (79).

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

## **Omurilik Yaralanmasının Patolojisi**

**1. Primer Hasar:** Yaralanma sırasında dış etkenlerle akson ve nöronların mekanik olarak parçalanması olarak tanımlanmaktadır. Mekanik darbenin yarattığı ezilme ve kontüzyo, omurilik için gerekli olan kan akımının azalmasına neden olmaktadır. Omurilikte birincil hasara neden olan yırtılma veya kesilme gibi yaralanmalardır. Bunlar patlama kırıkları, laminar kırık, fraktür-dislokasyon, yabancı cisim yaralanması veya ateşli silah yaralanması gibi nedenlerdir. Beklenmedik nedenlere bağlı olduğu için genellikle engellemez ve şiddeti değiştirilemez (61, 67, 80).

**2. Sekonder Hasar:** Primer hasar sonrası gelişen fizyopatolojik değişiklikler sonucu ödem, iskemi, membran hasarı, hücre içi kalsiyum artışı, eksitator aminoasit ve serbest radikallerin ortaya çıkması sonucu vasküler, elektrolit, biyokimyasal, enerji metabolizmasındaki değişikliklere bağlı olarak oluşmaktadır (61, 67, 80).

Omurilikte birincil omurilik yaralanması ile birlikte pek çok fizyopatolojik süreç başlar. Bu olayların doğrudan ve dolaylı etkileri ikincil hasarı yaratır (80). İkincil hasar görüşü ilk kez 1911 de Allen tarafından ortaya konmuştur (81). Omurilik yaralanmasında tıbbi tedavi yöntemleri tamamıyla ikincil hasarı önlemeye yöneliktir.

### **Omurilik Yaralanmaları**

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

**Akut Değişiklikler:** Omuriliğe şiddetli darbe geldikten sonraki ilk bir kaç dakika içinde omuriliğin kabaca görünümü ve histolojisi normaldir. İlk saatler içinde geri dönüşebilen patolojik değişiklik ve nekroza giden bir kontüzyon oluşmaktadır. Akut omurilik yaralanmasının fizyopatolojik süreci birincil ve ikincil yaralanma mekanizmaları tarafından oluşturulmaktadır. Işık ve elektron mikroskopisi çalışmalarında 5. dakikada aksonlar normal olup, gri cevherdeki venüller şişer, 15-30. dakikada eritrositler kapiller ve venüllerin etrafına sızar. Omurilik gri cevherinde peteşiyal kanamalar ortaya çıkar. Bu kanamalar bir kaç saat içinde beyaz cevher ve arka gri cevheri de içine alır. Yaralanmadan 2 saat sonra mikroglia ve polimorfonükleer lökositler gibi inflamatuvar hücrelerin invazyonu başlar, 4. saatte miyelin kılıfları yırtılır ve aksonlar dejenere olur, 6. saatte vazojenik ödem oluşur. Omurilik hasarı sonrası 12-24. saatlerde omuriliğin santral bölgesi anatomik yapıları normal görünümünü kaybederler. 24-48. saatte santral hemoraji bölgelerinde nekroz meydana gelir. Bu dönemde gri ve beyaz cevher ayrımı yapılamaz. Akut dönemde lezyon bölgesinde görülen polimorf nüveli lökositlerin yerini sonraki günlerde makrofajlar almaktadır. Bir hafta sonunda nekrotik alanların kistik dejenerasyonu belirginleşir (64, 82-83). Akut dönemde omurilikte kontüzyon ve laserasyona neden olan patolojik olaylarla birlikte subaraknoid kanamada sık olarak görülmektedir.

**Subakut Değişiklikler:** Yaralanma olduktan günler sonra ortaya çıkar. Nekrotik dokuların rezorbsiyonu sonucu “Lückenfelder” denilen boş kistik alanlar oluşur. Ayrıca Wallerian dejenerasyonu, kromatolizis ve nöronofaji gibi değişikliklerde olabilir (64, 83).

**Kronik Değişiklikler:** Yaralanma olduktan haftalar sonra açığa çıkmaktadır. Lezyon bölgesinin rostral ve kaudalinde dejeneratif ve rejeneratif değişiklikler meydana gelir. Polimorfonükleer lökosit miktarı azalırken, makrofajların miktarı giderek artar. Makrofaj özellikteki hücreler yaralanma bölgesindeki hücresel artık, miyelin ve eritrositleri fagosite ederek astrositik ve fibrotik bir skar dokusu oluşur. Dorsal köklerde amputasyon nöromaları oluşur. Nekrotik bölge daha sonra kist formasyonu veya posttravmatik siringomiyeliye dönüşebilir. Kronik dönemde görülebilen diğer patolojik olaylar sırasıyla kistik miyelomalazi, Wallerian dejenerasyon, skar, gliosis, araknoidit ve atrofi şeklindedir (80).

## **4.5. Spinal Kord Yaralanmasında Tedavi**

### **4.5.1. Cerrahi tedavi**

Spinal korda meydana gelen tüm hasar ilk travma anında oluşmamış olabilir, kısmen de kompresyon süresine bağlıdır. Nörolojik iyileşme oranı, kordun elektrofizyolojik sinyalleri iletme yeteneği ile nörohistolojik karakteristikler ve kompresyon süresi arasında yakın bir ilişki vardır. Tam yaralanmadan sonra kısmen de olsa geri dönüşümün olabildiği bir zaman dilimi mevcuttur (42, 84). Hemoraji, ekstradural hematoma, kemik ve disk parçaları gibi kompresyon yapan lezyonların çıkarılmasını içeren dekompresif yaklaşımlar bu zaman diliminde fayda sağlayabilmektedir (85). Spinal kord yaralanması sonrasında nörolojik iyileşme için cerrahi zamanlama halen belirgin değildir. Genel yaklaşım erken cerrahi yönünde olsa da zamanlamaya bağlı nörolojik sonuçlarla ilgili kanıt eksikliği mevcuttur. Erken cerrahi tanımı da 24 saatten az ve bir haftadan az gibi geniş bir zaman dilimini içermektedir. Birçok cerrah kısmen hasarlanmış nöral dokuların maksimum restorasyonu ve vertebral kolonun erken mobilizasyonu ve rehabilitasyonu yönünden erken cerrahiye savunmaktadır. Acil dekompresyon kötüleşecek olan hastanın nörolojik durumunu iyileştirebilir. Vertebral kolonun kemik yapısının ve disk anormalliklerinin stabilizasyon ve hatta solid füzyon teknikleri ile anatomik pozisyonda düzeltilmesi sekonder yaralanmaya bağlı gelişebilecek durumları engelleyebilir. Geç yapılan cerrahi

işlem kalan spinal kord fonksiyonunu iyileştirebilmekte ve rehabilitasyonu etkileyen deformiteleri önleyebilir veya düzeltebilmektedir. (86).

#### **4.5.2. Medikal tedavi**

Birçok tıbbi acil durumda olduğu gibi hastanın kardiyopulmoner stabilizasyonu öncelikli öneme sahiptir. Temel prensip öncelikle primer ve sekonder yaşamsal resüsitasyon yöntemlerinin uygulanmasıdır. Spinal kord yaralanması nörojenik şokla sonuçlanır. Şokun ciddiyeti yaralanma bölgesinin anatomik seviyesi ve büyüklüğü ile karakterizedir. Kalp hızı, kan basıncı ve katekolaminler geçici olarak artabilmekle birlikte uzamış bradikardi ve hipotansiyonla sonuçlanır. Bu komplet servikal kord yaralanmalarında kötüleştirici bir faktördür ve yaralanma sonrası günler hatta aylarca kalıcı olabilmektedir. Tedavide iskemik yaralanmayı artırıcı sistemik hipotansiyon ve hipoperfüzyonun önlenmesine odaklanılır. Etkif tedavi vazopressör desteği (efedrin, fenilefrin gibi) ile birlikte sıvı verilmesidir. Santral venöz basıncı ve arteriyel basıncı takip edebilmek için invaziv elektromonitörizasyon gerekir. Birçok hastada vazopressör desteğindenense volüm desteği daha güvenlidir. Çünkü yoğun vazopressör verilmesi özellikle yetersiz volüm desteğinde organ perfüzyonunu bozabilir. Kısaca nörojenik şok volüm ve pressör desteği ile tedavi edilebilmekte ve amaç spinal kord dokusunda oluşabilecek ek iskemik yaralanmaları önlenmeye çalışmaktır (87).

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

#### **1. Metilprednizolon**

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



Oksijen radikallerince indüklenen lipid peroksidaz sekonder hasarın önemli bir mediatörüdür. Metilprednizolün nöroprotektif etkisinin primer mekanizması, travma sonrası meydana gelen lipid peroksidaz inhibisyonudur. Böylece biyolojik membranın yapısal ve fonksiyonel birlikteliği korunur. Sonuçlar göstermektedir ki sıçan spinal kordunda kompresyon yaralanması tedavisinde metilprednizolon verilmesini takiben MAD seviyelerinde belirgin düşme olmuştur (88). Metilprednizolon spinal kord yaralanmalı hastalarda yaralanmanın 8. saatinden başlayarak 24 saat içinde yüksek doz verildiğinde 14 kas grubunda motor fonksiyonda iyileşme sağlamıştır (88). Yüksek doz metilprednizolon lipid peroksidasyon inhibisyonuna bağlı işlemler sonucu hasarlı spinal kordda bir dizi etkilere sahiptir. Bu etkiler; enerji metabolizmasının düzenlenmesi, progresif posttravmatik iskeminin önlenmesi, nöroflaman degradasyonunun önlenmesi ve membran lipid hidrolizinin inhibisyonudur (88).

## **2. Magnezyum**

MgSO<sub>4</sub> kontüzyon yaralanmasından sonra nöroprotektif özellik göstermiştir. NMDA reseptör blokajı ile nöral yapılarda meydana gelecek olan glutamat toksisitesini önler. Magnezyum eksikliği endotel hücrelerinde serbest radikal kaynaklı intraselüler oksidasyon ve sitotoksositeye neden olmaktadır. Travma sonrası nöronal dejenerasyonu tetikleyen önemli faktörlerden birisi de spinal kord mikrosirkülasyonunun hasarıdır. Azalmış mikrovasküler kan akımı kompresyon yaralanması ya da ciddi kontüzyondan dakikalar sonra başlayan spinal kord iskemisi ile sonuçlanır, ciddi vazospazm gelişir. Kan-spinal kord bariyerinin bozulması ve enflamatuvar süreç nöronları kan hücreleri ile temas ettirir. Erken oluşan hemorajik nekroz yaralanma bölgesinde majör enfarkt ile sonuçlanır. 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 sonucu oluşan yan ürünleri glutamat antagonizmasından kaynaklanan indirekt etkisi ile azalttığına inanılmaktadır. Mg, spinal kord yaralanmasından sonra serbest radikal ve glutamatın vasküler yapı üzerinde oluşturacağı hasarın yönlendirilmesinde anahtar rol oynar. Serbest radikal düzenlenmesini azaltarak nöral yapılarda vazoproteksiyon sağlar.

Ayrıca endotelial prostasiklin salınımını stimüle ederek spinal kordu besleyen damarlarda dilatasyon meydana getirir (20).

### **3. Hipotermi**

Hafiften orta dereceye hipotermimin sağladığı nöroproteksiyon mekanizması tam olarak anlaşılabilmiş değildir. Hipotermimin nöroprotektif etkisinin başlangıçta serebral metabolizmada belirgin düşüş sağlaması sonucu olduğuna inanılırdı. Fakat hipotermimin nöroprotektif etkisi sadece metabolik depresyon ile açıklanamaz. Hipotermimin diğer potansiyel nöroprotektif mekanizmaları; serbest radikal üretiminin azaltılması beyin ödeminin azaltılması, intraselüler kalsiyum konsantrasyonunu azaltması, artmış GABA salınımı ve glutamat salınımının engellenmesi şeklinde sıralanmaktadır. Spinal kordu soğutmak için kullanılan sistemik soğutma metodları soğuk intravenöz sıvı infüzyonları ve eksternal soğutma araçları uygulanmasıdır, lokal soğutma ise epidural yada intratekal kataterler yolu ile soğuk salin infüzyonu ile olur. Fakat spinal kord travmalı hastada hipotermimin klinik uygulaması sınırlıdır, çünkü hipotansiyon, bradikardi ve enfeksiyon gibi komplikasyonları mevcuttur. Spinal kord yaralanmasında hipotermi uygulaması güvenli ve uygulanabilir hale gelmedikçe nöroproteksiyon amaçlı kullanımı tavsiye edilemez (43, 89).

### **4. Tetrodoksine (TTX)**

Potent güçlü bir voltaja bağlı  $Na^+$  kanal blokörü olan Tetrodoksine (TTX) in fokal mikroenjeksiyonu spinal kord yaralanmasından sonra meydana gelen nörolojik defisitleri ve doku kaybını azaltır. Yaralanmadan 8 hafta sonra belirgin miktarda kurtarılmış beyaz cevher görülür. Ve bu fonksiyonel defisitlerin azalması ile eş zamanlı olarak görülür. TTX tedavisi büyük çaplı aksonların kaybını belirgin azaltmıştır. Eksternal  $Na^+$  konsantrasyonunu azaltmak sitoskeletal ve organel hasarını belirgin olarak azaltmaktadır. Düz endoplazmik retikulum (DER) ve mitokondrinin her biri internal  $Ca^{++}$  regülasyonu için önemlidir ve  $Na^+$  a bağlı hasara çok hassastır. Yaralanma sonrası intraselüler  $Na^+$  yükselmesini önlemek bu yapılardaki yıkımı azaltabilir. İnternal  $Ca^{++}$  regülasyonunu koruyabilir. Mitokondri tarafından  $Na^+$  alımı internal konsantrasyonları yükseltebilir ve içeri su girer. Bu şişmeye ve mitokondriyal lizise neden olur. Mitokondriyal kayıp  $Na^+-K^+$  ATPaz ve  $Ca^{++}$  ATPaz ın çalışması için gerekli

olan ATP'yi azaltır. Bu sitozole mitokondriyal Ca<sup>++</sup> salımına neden olur. ATP kaybı aksonal yaralanmayı arttırabilir. TTX sodyuma bağı mitokondri ve DER gibi önemli organellerin yıkımını azaltarak, mitokondri gibi hücresele fonksiyonları yürüten yaşamsal bir metabolik enerji kaynağı korunmuş olur. TTX tedavisi aksonal patolojik hasarın azaltılmasını sağlar (90, 91). Voltaja duyarlı Na<sup>+</sup> kanallarının persistan aktivasyonu hücresele toksisite ile ilişkilidir ve travmatik spinal kord yaralanması sonrası nöral dokunun dejenerasyon sürecine katkı sağlar. Bu kanalların farmakolojik blokajı sekonder patofizyolojiyi etkileyerek fonksiyonel defisitleri akut olarak azaltabilir (92).

### **5. Eritropotein (EPO)**

Eritropoetin ve derivelere santral sinir sisteminde bulunan ve doku koruyucu etkileri olan endojen sitokin mediyatörleridir. EPO'nun hematopoetik etkisi nöroprotektif etkilerinden farklıdır. Çünkü her bir fonksiyon için moleköl konsantrasyonu ve reseptör afinitesi farklıdır. Sıçanda spinal kord yaralanmasında EPO lipid peroksidasyonunu azaltmış ve ultrastrüktürel nöroproteksiyon sağlamıştır. Spinal kontüzyonundan 7 gün sonra histolojik inceleme sonuçlarına göre hasar sonucu oluşan kavitasyon hacminde rhEPO tedavisi sonrası dramatik azalma gösterildi. Apoptoz inhibisyonu, inflamasyon reduksiyonu, eksitabilite modülasyonu, ve nöronal kök hücrelerinin modülasyonu ve proliferasyonuna katkı sağlar (93).

### **6. Minosiklin**

İkinci jenerasyon siklidir. Spinal kord yaralanması modellerinde nöroprotektif etkileri gösterilmiştir (93). Kaspaz-1 aktivasyonunu inhibe ederek apoptozu azaltır. Akut spinal kord yaralanması sonrası meydana gelen lezyon boyutunu minoksilin azaltır (93). Önceki stratejiler spinal kord yaralanması sonrasında acil farmakolojik tedaviye başlangıçta kaspaz inhibisyonunu amaçlamışlardı. Bu ajanlarla klinik fizibilite eksikliği inhibisyon odağını daha üst hedeflere (mitokondriale sitokrom c salınımı gibi) odaklandırdı. Mitokondriale sitokrom c salınımı kaspaza bağı hücre ölümünü aktive eden oligodendroglial apoptoz ve glia kaybına giden major bir sekonder olaydır. Minosiklin kan beyin bariyerini kolaylıkla geçerek, mitokondriale sitokrom c ve deneysel spinal kord travmasında yaralanmadan bir hafta sonra ortaya çıkan fonksiyonel defisitleri ve sekonder spinal doku kaybını efektif olarak azaltabilir (93).

## **7. Kadın seks hormonları**

Laboratuvar kanıtları kadın seks hormonlarının hormona bağılı nöroproteksiyonda rol alabileceğini göstermektedir. Östrojen bağılı nöroproteksiyon, antiapoptotik faktör bcl-2 nin artmış ekspresyonu ve protein kinaz yollarının aktivasyonu sonucu olmaktadır. Progesteronun sekonder nöronal yaralanma üzerine etkisini eksitoksisiteyi artıran enflamatuvar sitokin üretimini azaltarak göstermektedir. Spinal kord yaralanması modelinde progesteronun oksidan üretimini ve serbest radikal oluşumunu azaltabildiği ve spinal kordda nörotrofinlerin stabilitesini sağlayabildiği gösterilmiştir (33).

Progesteronun santral sinir sistemi üzerine etkilerine artan bir ilgi ile son zamanlarda odaklanılmıştır. Progesteron reseptörleri SSS'de yaygın olarak dağılmıştır. Onun de novo sentezi ve steroidojenik gland sekresyon oranından bağımsız sinir sistemi akümüasyonu nedeni ile bir nörosteroid olduğu düşünülmektedir. Klasik olarak sinir hücrelerinde etkisinin steroidin spesifik sitozolik- nükleer reseptörler rolü ile olduğu düşünülmüştür. Daha yakın zamanda progesteronun SSS'de inhibitör GABA ve eksitator aminoasitler gibi geleneksel nörotransmitter sistemleri üzerinde modifiye edici etkisi gösterilmiştir (94).

## **8. UV Kan irradyasyonu ve oksijenasyon**

UV kan irradyasyonu ve oksijenasyon (UBIO), belli bir miktar venöz kanın hastadan alınıp, spesifik dozda irradyasyon ve oksijenasyona tabii tutularak nonspesifik bazı hastalıkların tedavisi amacıyla hastaya geri infüze edilmesidir. UBIO nun serbest radikal hasarını azalttığı ve spinal kord yaralanması sonrası tavşanlarda antioksidazların aktivasyonunu arttığı saptanmıştır (95).

## **9. Fetal santral sinir sistemi transplantasyonu**

Fetal sıçan santral sinir sisteminden, yaralı erişkin sıçan spinal kord hasarlı bölgesine hücre transplantasyonu sonrası gelişen hücrelerin yaşatılması ve entegre olması sağlanmıştır. Transplante sıçanların % 60 ında lezyon bölgesinde fetal dokunun yaralı kısımda canlı kalabildiği gözlenmiştir (96).

## **10. Opiat antagonistleri**

Deneysel modeller spinal kord yaralanması sonrasında belirgin bir endojen opioid peptid lokal salınımı olduğunu göstermiştir. Dinorfin kappa reseptörleri üzerinden etkilidir. Mikrosirkülatuar kan akımını azaltarak, sekonder yaralanmayı artırır. Naloksan ve tirotropin releasing hormon gibi endojen antagonistler bazı hayvan modellerinde spinal kord kan akımını artırıp nörolojik defisitini azalmasına sebep olmaktadır. Bazı çalışmalarda ise nörolojik iyileşme üzerine katkıları olmamıştır. NASCİS faz II çalışmasında naloksan plaseboda daha iyi klinik gösterememiştir. Fakat toplanan verinin reanalizi yaralanma sonrası ilk 8 saatte fonksiyonel iyileşmeye katkısı olduğunu göstermiştir (18).

## **11. Kalsiyum kanal blokörleri**

Bir çok çalışma travma sonrası spinal kord kan akımını düzelttiğini göstermektedir. Ca<sup>++</sup> kanal blokörlerinin yararlı etkileri yaralanma kaynaklı vazospazm üzerine mikrovasküleritenin düzenlenmesi ile ilgilidir. Periferik vazodilatasyonu engellemek için selektif olarak santral sinir sistemi damarlarına etki ederler. Sistemik hipotansiyon oluşmasına ve buna bağlı iskemik defisite engel olurlar. Artmış doku perfüzyonunun aksonal perfüzyonu iyileştirdiği motor ve somatosensoryal uyarılmış potansiyeller ölçülerek gösterilmiştir (18).

## **12. Gangliozidler**

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

## **13. Aminosteroidler**

Yüksek doz metilprednizolon ile lipid peroksidasyonu inhibisyonu glukokortikoid reseptörlerine bağımlı değildir. Glukokortikoid reseptör aktivasyonuna gerek olmadan lipid peroksidasyonu inhibe edecek bir analog madde sentezlenebilir diye ön görülmüştür (19). Sentezlenebilecek olan analog madde ile spinal kord

yaralanmasının sekonder hasarına karşı koruyucu etkisi olabileceği ve glukokortikoidlerin yan etkilerinden ve serbest mineralokortikoid aktivitesinden sakınılabılır. U-74600F (Trilazad mesilat TM) akut beyin ve spinal kord zedelenmesinde, subaraknoid kanamada ve strok tedavisinde parenteral bir ajan olarak geliştirilmiştir. TM üç majör mekanizma ile etki gösterir (87).

- Vitamin E'ninkine analog olan bir lipid peroksil radikal kurtarma mekanizmasıdır.
- Endojen vitamin E lipid peroksidasyon engellenmesi
- Hidroksil radikal kurtarılması ve membran stabilizasyonudur ki membran akışkanlığında azalma ile sonuçlanır. TM'nin deneysel spinal kord yaralanması kedi modelleri üzerinde etkili olduğu gösterilmiştir (87).

#### **14. Gen ekspresyon analizi**

Sekonder hasarın otodestruktif işlemleri aksonal hasar ve hücre kaybı ile sonuçlanan fizyolojik, metabolik ve biyolojik değişiklikleri içerir. Ek olarak sinir sisteminin travmaya cevaben nöroprotektif ve rejeneratif reaktif prosesleri de başlattığı anlaşılmıştır. Spinal kord yaralanmasına bütün bu cevaplar gen ekspresyonunda değişiklikler olarak görülür. Son 10 yılda santral sinir sisteminin moleküler seviyede cevabını ortaya çıkaracak yeni teknolojiler artmıştır. Mikroarray analizi binlerce genin ekspresyonunu hızlıca örnekleyebilen güçlü ve hızlı bir araçtır. Komplementer DNA (cDNA) mikroarray teknolojisi kullanılarak spinal kord yaralanması sonrası değişmiş olan genler ortaya çıkarılabilmıştır (97).

#### **15. NOS**

NOS'ın selektif uzun dönem inhibitörleri spinal kord yaralanmasında nöroproteksiyonu indükleyebilir. NOS hasarlı nöronlarda NOS upregülasyonu gerçekleşir. Bu NO'in nörotoksik etkisi olduğunu gösterir. (98)

#### **16. İnterlökin**

IL-10 potent bir antiinflamatuvar sitokindir. İn vivo olarak enflamasyonu başarıyla azalttığı görülmüştür. İnsan ve hayvan enflamatuvar hastalık modellerinde hastalıklar üzerine iyileştirici etkisi vardır. T helper hücreleri, monosit, makrofaj,

mikroglia ve astrositler tarafından sentezlenirler. İki bağımsız spinal kord yaralanma modelinde yaralanmadan 30 dk sonra sistemik IL-10 uygulanmasını takiben sistemik enflamasyonun azaldığı görülmüştür. IL-10 nöroprotektif özelliktedir ve motor fonksiyonu iyileştirdiği görülmüştür (99).

### **17. Lipopolisakkarit**

İskemik bir yaralanma sonrasında önceden enjekte edilmiş lipopolisakkaritin nöroproteksiyon sağladığı gösterilmiştir. Birçok durumda korunmanın antienflamatuar hemoostatik mekanizmaları aktive eden enflamasyon ilişkili sinyal yollarının aktivasyonundan köken aldığına inanılmaktadır. Kısmen, lipopolisakkarit ilişkili korunma TNF alfa ve TNF alfa bağımlı sinyal yollarının indüksiyonundan köken alabilir (100).

### **18. AMPA reseptörleri**

İnotropik glutamat reseptörü, AMPA tercihli subtipi, 4 subünitin çeşitli kombinasyonlardan derlenmiş, hetero oligomerik iyon kanalıdır. Bu reseptörlerin antagonistleri deneysel spinal kord yaralanması sonucu oluşan etkileri azaltabilir. Bu özellik reseptörlerin spinal kord yaralanması sonrası patofizyolojide önemli rol oynadığını gösterir (101).

### **19. Araşidonik asit mekanizması**

$Ca^{++}$  bağımlı proteazlar ve kinazlar hücre membranını zedeleyerek hücrenin ultrastrüktürünü bozarlar. Lipaz, lipoksijenaz ve siklooksijenaz aktivasyonu, araşidonik asidin tromboksan, lökotrien ve prostaglandinlere dönüşmesini sağlar (102-103). 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 sonucunda vazokonstrüksiyona yol açar. Bu inflamatuvar cevap lipid peroksidasyonuna neden olur. Hasar görmüş membranlarda lipid peroksidasyonu sonucunda serbest radikaller (SR) oluşur. Bu SR'ler membran hasarına devam eder ve bu döngü endojen antioksidanlar olan SOD, alfa tokoferol (vitamin E) tarafından engellenene kadar devam eder.

Hücre içine  $Ca^{++}$  dolması, membran ilişkili fosfolipazları aktive ederek araşidonik asit serbestleşmesine yol açar. Artmış ekstraselüler eksitatör nörotransmitterler nöronal aktivasyonu uyarırlar. Bu da kortikal nöronlardan COX-2'nin salınımına yol açar COX-2'nin selektif inhibisyonunun çeşitli hayvan deneylerinde SKY sonrasında oluşan hasar üzerinde düzelmeyi kolaylaştırdığı görülmüştür (87). PRGI2 (prostasiklin) ve indometazin gibi siklooksijenaz inhibitörleri ile yapılan çalışmalarda platelet agregasyonunun engelleyerek ve vazodilatatör etki ile kord kan akımının artışı sağlar ve mikrosirkülasyonun düzelmesine sebep olur (87). COX-2 inhibitörü olan SC-236 ile spinal kord yaralanması sonrasında tavşanlarda nöroproteksiyon etkisi sağlanmıştır ve davranışsal defisitlerde üzerinde düzelme görülmüştür (87).

## 2.6. Karvedilol

Karvedilol seçici olmayan beta-adrenerjik ve  $\alpha_1$ -reseptör antagonisti özelliği olan, kalp yetersizliği (KY) ve miyokard infarktüsü (Mİ) sonrası tedavide klinik etkinliği kanıtlanmış bir ilaçtır (37-38). Diğer beta-bloker ilaçlarla karşılaştırıldığında daha olumlu sonuçlar elde edilmesine yardımcı olabilecek özellikleri de mevcuttur (39-41). Karvedilolün etkinliği, sadece KY'de değil, aynı zamanda koroner arter hastalığı, inme, böbrek yetersizliği, diabetes mellitus ve atriyal fibrilasyon (AF) gibi KY ile sıklıkla birlikte bulunan hastalıklarda da kanıtlanmıştır (42).

Propranolol ve timolol gibi birinci nesil beta-blokerler seçici olmayan  $\beta_1/\beta_2$  antagonistleri olup, hipertansiyon ve KY'nin eşlik etmediği Mİ tedavisinde kullanılmışlardır. Atenolol, metoprolol, bisoprololün yer aldığı ikinci nesil beta-blokerler ( $\beta_1$  seçici) birinci nesil beta-blokerler kullanıldığı zaman  $\alpha$ -adrenerjik aktiviteye karşı konulmadığından gelişen sorunları gidermek için geliştirilmiştir. Karvedilol ise üçüncü nesil, vazodilatör özelliği de olan beta-blokerdir, üç önemli adrenerjik reseptörü de etkiler ( $\beta_1$ ,  $\beta_2$  ve  $\alpha_1$ ) (104-105). Karvedilol intrinsek semptomimetik aktivite göstermez (105).

Kronik KY'de kalp debisi ve sistemik basıncın devamını sağlamak amacıyla sempatik sinir sistemi ve renin-anjiyotensin-aldosteron sisteminin aktivitesi artmıştır. Ancak bu dengeleyici mekanizmalar uzun dönemde kalp fonksiyonlarında kötüleşmeye



neden olabilir (42). Sempatik sinir sisteminin artmış etkinliği kardiyomiyositlerde direkt katekolamin toksisitesine neden olarak sol ventrikül sistolik fonksiyonunda ilerleyen bozulmayla sonuçlanabilir, ayrıca artmış sol ventrikül ard yükü ve duvar gerilimi miyokard iskemisini tetikleyebilir. Kronik KY'de miyokardiyal  $\beta 1$  reseptörlerinde down regülasyon ( $\beta 1$  reseptörlerinin hücre yüzeyindeki yoğunluğunun azalması) olur ve kardiyak fonksiyonlarda gelişen kötüleşmede  $\beta 2$  ve  $\alpha 1$  uyarımının göreceli önemi artar (106).

Karvedilolün KY hastalarında kanıtlanmış etkinliğine yardımcı olan özellikleri şu şekilde özetlenebilir: Antioksidan, antiaritmik, antiapoptotik, antiproliferatif. Karbonhidrat ve lipid metabolizmasına diğer beta-blokerlerden farklı etkileri vardır; insülin duyarlılığını ve glikoz kullanımını azaltmaz, sonuç olarak insülin ve glikohemoglobin düzeylerini artırmaz. Aslında karvedilol tedavisi sırasında periferde insülin duyarlılığı artar. Karvedilol,  $\beta 1$  selektif blokerler gibi aterojenik dislipidemi tetiklemez, yani trigliserid düzeyini artırmaz, yüksek yoğunluklu lipoprotein kolesterol (HDL kolesterol) düzeyini azaltmaz. Karvedilolün metabolik etkinliklerindeki farklılık muhtemelen iskelet kasında  $\alpha 1$ -bağımlı vazodilatasyon ile oluşan glikoz ve insülin sunumundaki artışa bağlıdır. Ek olarak,  $\alpha 1$  bloker etkisiyle lipid metabolizmasında görevli birkaç anahtar enzimde (liprotein lipaz ve lesitin-kolesterol-açıl-transferaz)  $\beta 1$  blokerlerden farklı etki yapar (107).

Klinik çalışmalarda karvedilol, metoprolol süksinat ve bisoprololün hafif ve orta şiddette KY tedavisinde yararlı olduğu gösterilmiştir. Ciddi KY (NYHA Sınıf IV) tedavisinde etkinliği ispatlanmış tek ilaç karvediloldür. AF'nin eşlik ettiği kalp yetersizliği hastalarında sadece karvedilol ve metoprololün yararlı olduğu saptanmıştır. Metoprololden farklı olarak, bozulmuş renal fonksiyonu olan hastalarda renal hemodinamiyi olumlu yönde etkilediği gösterilmiştir (108).

Karvedilol'un NMDA reseptör antagonisti olduğu ve  $Ca^{++}$ kanal inhibisyonu yaptığı bilinmektedir (43-46). Karvedilol'un hayvan geçici fokal inme modelinde nöroprotektif etkisi gösterilmiştir. Beyin iskemisinde nöroprotektif etki oluşturması sebebiyle spinal korda yükseklik düşürerek yapılan travma modelinde spinal korda ikincil hasara etkisi araştırılmış ve olumlu sonuçlar bildirmiştir (47).

## 5. MATERYAL ve METOD

### 5.1. Cerrahi Prosedur ve Deney Grupları

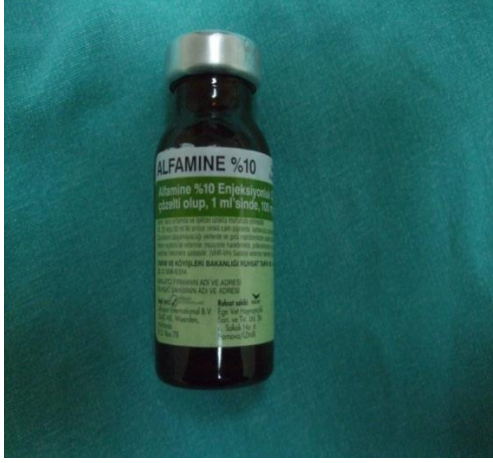
Bu çalışma Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi Deneysel Araştırma Merkezinde yapıldı. Bu deneyin çalışma safhaları T.C. Karadeniz Teknik Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurul Başkanlığınca incelendi. 15/04/2015 tarihli, 53488718-282 dosya numaralı rapor ile onaylandı. Bu çalışmada ağırlıkları 220 gr ile 280 gram arasında değişen 32 (otuziki) adet sağlıklı Sprague Dawley cinsi dişi sıçan kullanıldı. Sıçanlar deney süresince 20-22°C sıcaklık, 12 saat gündüz/gece (aydınlık/karanlık) ışık döngüsünde K.T.Ü. Tıp Fakültesi Deneysel Araştırma Merkezinde ayrı kafeslerde muhafaza edildi ve standart hayvan yemi ve suyla beslendi.



Şekil 7. Karvedilol



Şekil 8. Ksilazin hidroklorür (Ticari ismi: Rompun ampul %2'lik 25 ml'lik enjeksiyonluk çözeltide)



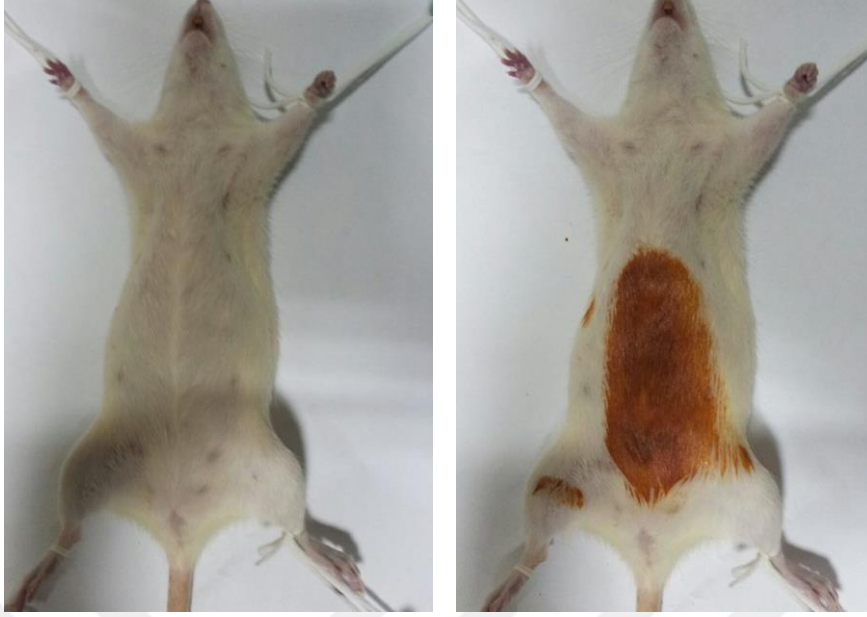
Şekil 9. Ketamin hidroklorür (Ticari ismi:Alfamine %10'luk enjeksiyonluk çözelti)



Şekil 10. Yaşargil titanyum standart düz geçici anevrizma klipi

Deney hayvanları, her biri 8 hayvandan oluşan rastgele seçilmiş dört gruba ayrıldı. I. Grup kontrol (laparotomi yapılan, abdominal aortaları ortaya konulup iskemi yapılmayan grup), II. Grup iskemi (laparotomi yapılarak abdominal aortaları kliplenen grup), III. Grup (laparotomi yapılarak abdominal aortaları kliplendikten sonra karvedilol uygulanan grup), IV. Grup prednol (laparotomi yapılarak abdominal aortaları kliplendikten sonra prednol uygulanan grup) şeklinde sınıflandırıldı.

Çalışma öncesi sıçanlar işlemiden 12 saat önce aç bırakıldı ve sadece su verildi. Deneklere intraperitoneal yoldan preanestezik ajan olarak 10 mg/kg dozunda Ksilazin Hcl (Ticari ismi: Rompun ampul % 2 'lik olup 25 ml'lik ) (Şekil 8) ve yine intraperitoneal yoldan 50 mg/kg dozunda ketamine Hcl (Ticari ismi: Ketalar ampul 500 mg ) (Şekil 9) verilerek anestezi sağlandı. Anestezi sağlanmasının ardından denekler operasyon masasına alındı. Cerrahi saha povidon iyot ile boyandı (Şekil 11).



A

B

Şekil 11. A) Sprague-Dawley cinsi sıçanın supine pozisyonda operasyon masasına alınışı ve B) povidon iyot (batikon) solüsyon ile boyanması.

Ardından deneklerin karın ön duvarına orta hat insizyonu ile laparotomi yapıldı. Grup-1 (kontrol grubu)'deki ratların batın içi organları sağa deviye edilerek abdominal aorta bulundu (Şekil 12 A), anevrizma klipi ve herhangi bir ilaç uygulaması yapılmadan katlar usulüne uygun olarak kapatıldı.



A

B

Şekil 12. A)Sıçanlara uygulanan laparotomi ve B)abdominal aortun klip kompresyonu

Grup-2 (iskemi grubu)'deki ratlara laparotomi yapıldı. Batın içi organlar sağa deviyeye edilerek abdominal aorta bulundu ve düz, geçici, Yaşargil anevrizma klipi ile 45 dakika boyunca komprese edildi (Şekil 12B). 45 dakika sonunda klip çıkartılarak katlar usulüne uygun olarak kapatıldı.

Grup-3 (Karvedilol grubu)'deki sıçanlara laparotomi yapıldı. Batın içi organlar sağa deviyeye edilerek abdominal aorta bulundu ve düz, geçici, Yaşargil anevrizma klipi ile 45 dakika boyunca komprese edildi. 45 dakika sonunda klip çıkartıldı ve periton kapatılmadan hemen önce 0.5 mg/kg dozunda karvedilol intraperitoneal olarak uygulandı ve katlar usulüne uygun olarak kapatıldı.

Grup-4 (prednol grubu)'deki sıçanlara laparotomi yapıldı. Batın içi organlar sağa deviyeye edilerek abdominal aorta bulundu ve düz, geçici, Yaşargil anevrizma klipi ile 45 dakika boyunca komprese edildi. 45 dakika sonunda klip çıkartıldı ve periton kapatılmadan hemen önce 30mg/kg dozunda metil prednizolon intraperitoneal olarak uygulandı ve katlar usulüne uygun olarak kapatıldı. Postoperatif antibiotik kullanılmadı. Prednol grubundaki iki rat 24 saat içinde öldüğünden deneyden çıkartıldı.

## 5.2. Motor Yanıtların Değerlendirilmesi

Motor yanıtlar değerlendirilmesi işlem öncesi, işlem sonrası 1. saate ve 24. saatte Tarlov skalasına (Tablo 1) göre motor muayenenin gözlenerek kaydedilmesiyle yapıldı.

Tablo 1. Tarlov skalası

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

## 3.3. Histopatolojik değerlendirme

Tarlov skalası 24. saatte değerlendirildikten sonra tüm gruplar kansızlaştırma yoluyla sakrifiye edildi. T8-T12 arası spinal kordlar çıkarıldı. Alınan örnekler ikiye ayrıldı. Yarısi histopatolojik değerlendirme için %10 luk formaldehit çözeltisi içeren numaralandırılmış cam kavanozlar içinde KTÜ Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı'na gönderildi.

Histopatolojik inceleme ışık mikroskobu altında yapıldı. Yaklaşık 5 mm kalınlığındaki spinal kord parçalarından örnekler hazırlandı. Hazırlanan örnekler alkol,

ksiloz ve formol solüsyonlarından geçirildi ve parafin bloklara gömüldü. Ardından doku örnekleri mikrotom yardımı ile 5 mikro metre kalınlığında kesilerek etüvde 60 derece altında 3 defa ksilen yardımıyla deparafinizasyon işlemine tabi tutuldu. Rehidratasyonu alkol yardımı ile yapılan örnekler su ile yıkandı. Ardından hemotoksilen-eozin boyası ile boyandı. Işık mikroskopunda değerlendirildi. Histopatolojik değerlendirmede; ödem, aksonal dejenerasyon, myelin hasarı, inflamatuvar yanıt dikkate alındı.

İncelenen örneklerin olympus BX51, DP71 mikroskopunda 400'lük büyütmelelerde dijital fotoğrafları çekildi.



Şekil 13. Sıçan spinal kordunun çıkarılması

#### **5.4. Doku Malondialdehit (MAD) Düzeyinin Belirlenmesi**

Tarlov skalası 24. saatte değerlendirildikten sonra tüm gruplar kansızlaştırma yoluyla sakrifiye edildi. T8-T12 arası spinal kordlar çıkarıldı (Şekil 13). Alınan örnekler ikiye ayrıldı. Her denek belli olacak şekilde spinal kordların yarısı etüvler içinde KTÜ Tıp Fakültesi Biyokimya A.D. da yapılacak olan biyokimyasal analiz için -76 santigrad derecede saklandı.

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

## **Doku MAD Ölçümünde Kullanılan Çözeltilerin Hazırlanması**

**1. Doku homojenizasyon tamponu (0.01 M Fosfat Tampon Çözeltisi (PBS), pH:7.4):** 10 adet PBS tableti (Medicago, Uppsala, Sweden) içerisinde yaklaşık 900 mL saf su bulunan beherde çözüldü ve çözeltinin pH'sı, pH metrede (Hanna Instrument, USA) 7.4'e ayarlandı. pH'sı ayarlanan çözeltinin son hacmi 1 L'ye tamamlandı.

**2. % 1'lik H<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> çözeltisi:** Bir miktar saf su üzerine 2.94 mL % 85'lik H<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (Sigma, St. Louis, MO, USA) alındı ve son hacim saf su ile 250 mL'ye tamamlandı.

**3. TBA çözeltisi:** 0.67 g TBA (Sigma, St. Louis, MO, USA) tartıldı, 50 mL saf su ve 50 mL asetik asit (Sigma, St. Louis, MO, USA) ilave edilerek magnetik bar yardımıyla karıştırılıp çözüldü.

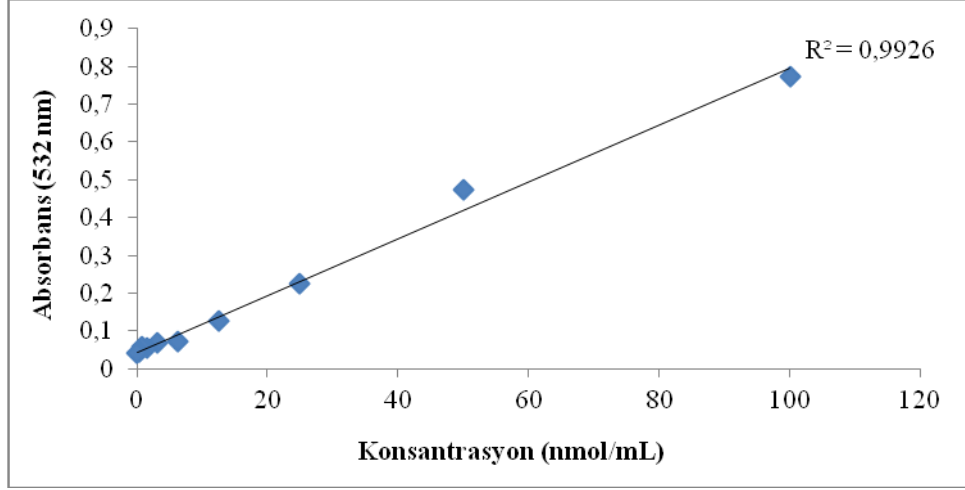
**4. Standart çözeltiler:** 82.5 µL 1,1,3,3 tetrametoksipropan (Sigma, St. Louis, MO, USA) 0.01 M 50 mL HCl (Sigma, St. Louis, MO, USA) çözeltisine ilave edildi. Çözelti 50°C'de 1 saat inkübe edildi. Bu şekilde hazırladığımız ana stok çözeltisinden çeşitli oranlarda dilüsyonlar yapılarak 100, 50, 25, 12.5, 6.25, 3.13, 1.56, 0.78, 0.39 ve 0.195 nmol/mL'lik standart çözeltiler ve kör hazırlandı.

**Örneklerin Hazırlanışı:** Alınan dokuların her birinden yaklaşık 50'şer mg'lık kesimler yapıldı. Sonrasında bu dokular 2 mL PBS içerisinde 9500 rpm (4x10s, 40°C)'de homejenizatör (Jane and Kunkel, Germany) ile homojenize edildi. Homojenatlar 4000 rpm'de 10 dakika santrifüjlendi. Santrifüj sonucu elde edilen süpernatantlar 1:10 oranında PBS ile seyreltilerek MAD ölçümü gerçekleştirildi.

### **Doku MAD Ölçümü:**

1. 500 µL homojenata 3 mL % 1'lik H<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> eklenerek karıştırıldı.
2. Karışıma 1 mL % 0.672'lik TBA eklendip karıştırıldıktan sonra 60 dakika kaynar su banyosunda inkübe edildi.
3. Süre sonunda tüpler oda sıcaklığında soğumaya bırakıldı ve sonrasında oda sıcaklığında 4000 rpm'de 10 dakika santrifüj edildi.
4. Santrifüj sonucu süpernatant kısımlardan 200'er µL alınıp 96 kuyucuklu pleytlere yüklenerek mikropleyt okuyucu spektrofotometrede (Versamax, Molecular Devices, California, USA) 532 nm dalga boyunda absorbanslar okundu. Elde edilen standart absorbans sonuçları konsantrasyona karşı grafiğe geçirilerek MAD standart grafiği çizildi. Bu grafikten yararlanılarak doku MAD miktarı nmol MAD/gram ıslak doku olarak hesaplandı.





Şekil 14. Doku MAD ölçümünde kullanılan standart grafiği

### 5.5. İstatistiksel Analiz

İstatistiksel değerlendirilme Halk Sağlığı Anabilim Dalı'nda "SPSS 23.0" (Karadeniz Teknik Üniversitesi lisanslı) istatistik paket programı kullanılarak yapıldı. Değerlendirme sonuçlarının tanımlayıcı istatistikleri; kategorik değişkenler için sayı ve yüzde, sayısal değişkenler için ortalama, standart sapma, minimum, maksimum olarak verildi. Normal dağılıma uygunluk için Shapiro-Wilk testi kullanıldı. Normal dağılıma uyan parametrelerde gruplar arası karşılaştırma için ANOVA testi, normal dağılıma uymayan parametrelerde Kruskal-Wallis testi kullanıldı. ANOVA testi anlamlı çıktığında, gruplar arası karşılaştırmalarda gruplar homojen ise Tukey, homojen değilse Tamhane's testi kullanıldı. İstatistiksel anlamlılık seviyesi  $p < 0.05$  olarak kabul edildi. Tarlov motor muayene sonuçlarının öncesi ve sonrasının karşılaştırılmasında Bonferoni düzeltilmeli Wilcoxon testi kullanıldı. istatistiksel anlamlılık seviyesi  $p < 0,016$  kabul edildi.



## 6. BULGULAR

### 6.1. Genel

Deney sonuna kadar yara yerinde enfeksiyona ve ayaklarda ülserasyona rastlanmadı. Prednol grubundaki iki rat 24 saat içinde öldüğünden deneyden çıkartıldı.

### 6.2. Motor yanıt sonuçları

Ratlar, normal değerlerinin sonuçlarının tespiti için deneyden önce Tarlov skalasına göre değerlendirildi. Bütün ratların deneye başlamadan önceki Tarlov motor skoru 4 olarak bulundu. Motor yanıtlar işlem sonrası 1. saate ve 24. saatte Tarlov skalasına göre tekrar değerlendirildi. motor muayenesinin gözlenerek kaydedilmesiyle yapıldı. Tablo 2’de grupların 1. ve 24. saatteki değerlendirme ve karşılaştırılması sunulmuştur.

Tablo 2. Tarlov motor muayene skorlarının dağılımı

Gruplar	1.saat	24.saat
<b>K1</b>	4	4
K2	4	4
K3	4	4
K4	4	4
K5	4	4
K6	4	4
K7	4	4
K8	4	4
<b>I1</b>	2	2
I2	2	2
I3	2	2
I4	3	3
I5	2	2
I6	2	3
I7	3	3
I8	2	2
<b>KR1</b>	2	3
KR2	3	3
KR3	2	3
KR4	2	3
KR5	3	4
KR6	2	4
<b>KR7</b>	2	3
KR8	2	4
<b>P1</b>	2	4
P2	2	3
P3	3	4
P4	2	2
P5	2	2
P6	3	3

Tablo 3. Tarlov motor muayene skorlarının istatistiksel karşılaştırılması

	Tarlov skalası 0-1 saat sonuçları karşılaştırılması	Tarlov skalası 0-24 saat sonuçları karşılaştırılması	Tarlov skalası 1-24 saat sonuçları karşılaştırılması
Kontrol grubu	1.000	1.000	1.000
İskemi grubu	0.008	0.009	0.317
Karvedilol grubu	0.008	0.025	0.014
Prednol grubu	0.023	0.063	0.102

Kontrol grubunda 0-1 saat, 0-24 saat, 1-24 saat değerleri arasında yapılan muayenelerin karşılaştırılmasında p değerleri (p=1.000) arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı.

İskemi grubunda 0-1 saatleri (p=0.008) ve 0-24 saatleri (p=0.009) arasında yapılan muayenelerin karşılaştırılmasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı. İskemi grubunda 1-24 saatleri arasında yapılan muayenelerin karşılaştırılmasında (p=0.317) istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı.

Karvedilol grubunda 0-1 saat (p=0.008) ve 1-24 saatleri (p=0.014) arasında yapılan muayenelerin karşılaştırılmasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı. 0-24 saatleri arasında yapılan muayenelerin karşılaştırılmasında (p=0.025) istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu.

Prednol grubunda 0-1 saat (p=0.023), 0-24 saat (p=0.063), ve 1-24 (p=0.102) saatleri arasında yapılan muayenelerin karşılaştırılmasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu.

Buna göre İskemi grubunda 24 saatte motor muayene kaybında düzelme gözlenmedi.

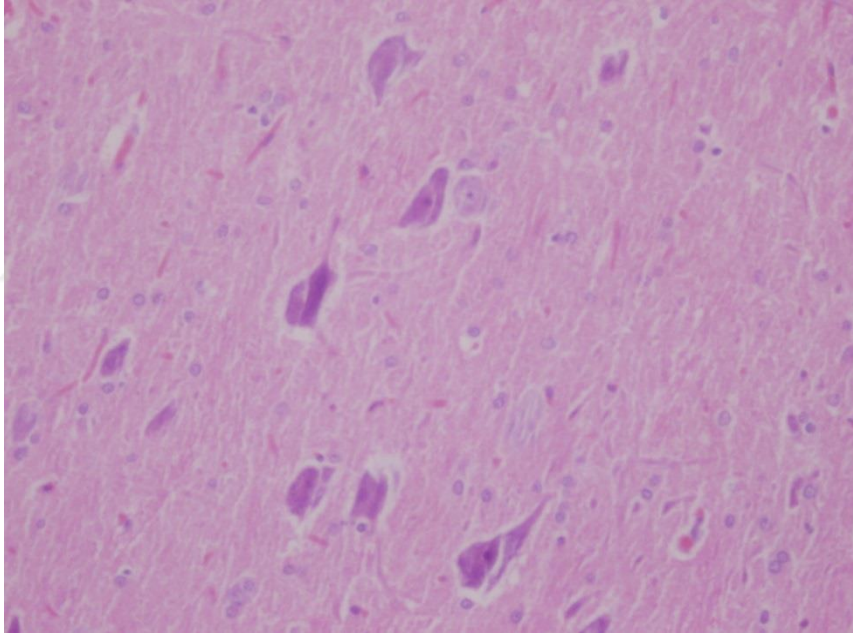
Karvedilol grubunda 24 saatte Tarlov motor skalasında istatistiksel olarak anlamlı bir düzelme mevcuttu.

Prednol grubunda yapılan tüm müdahalelerde anlamlı bir bozulmaya rastlanmadı.

### **6.3. Histopatolojik Bulgular**

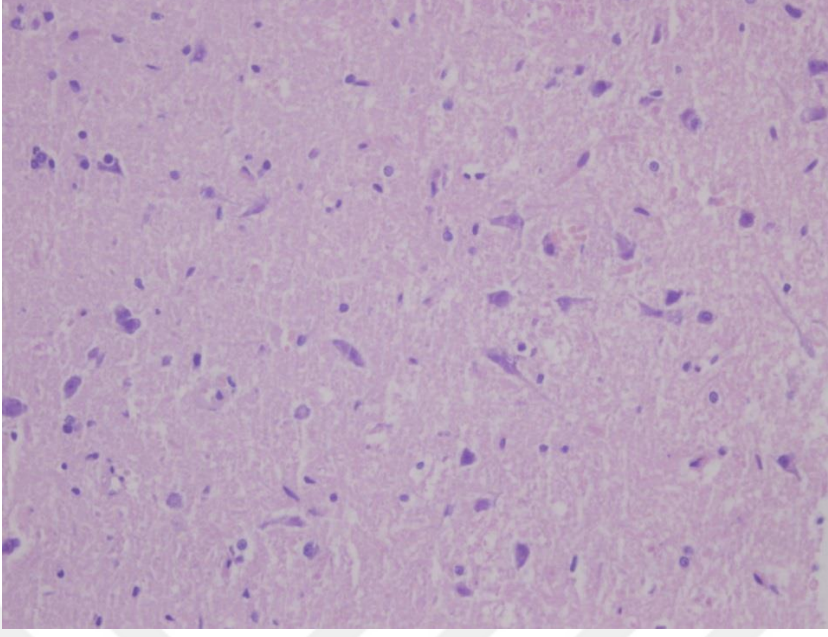
Her grubun HE ile boyanan kesitleri karşılaştırıldı.

HE'le yapılan boyamada kontrol grubundan elde edilen transvers kesitlerin ışık mikroskop incelemesinde normal omurilik yapısı ile uyumlu bulgular izlendi (Resim-1).



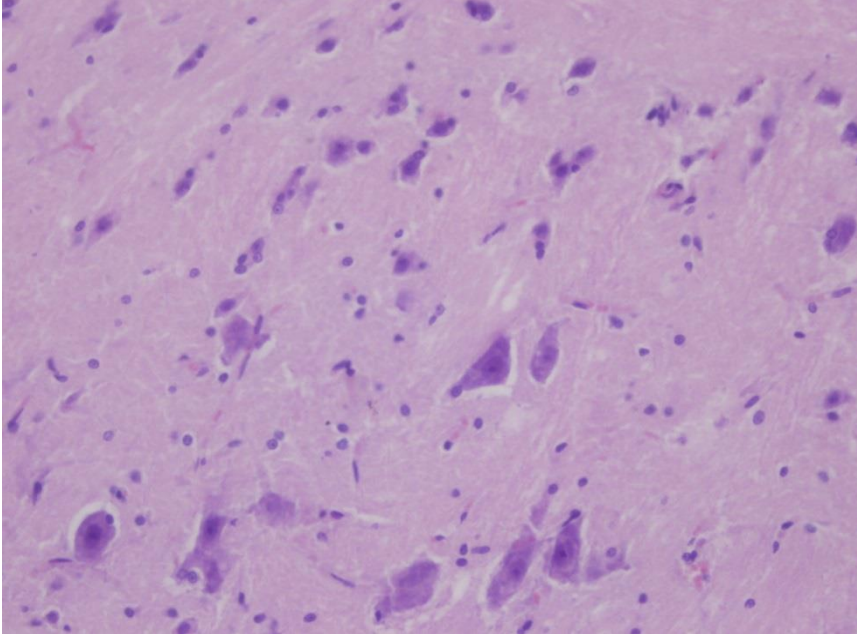
Resim 1. Kontrol grubunun histopatolojik incelenmesi (Olympus BX51, DP71)

HE'le yapılan boyamada iskemi grubundan elde edilen transvers kesitlerin ışık mikroskop incelemesinde piknotik nukleus, nukleal kaybı, nöronal nekroz ve kromantin kümelenmesi ile karakterize iskemik hasar bulgusu görüldü (Resim-2).



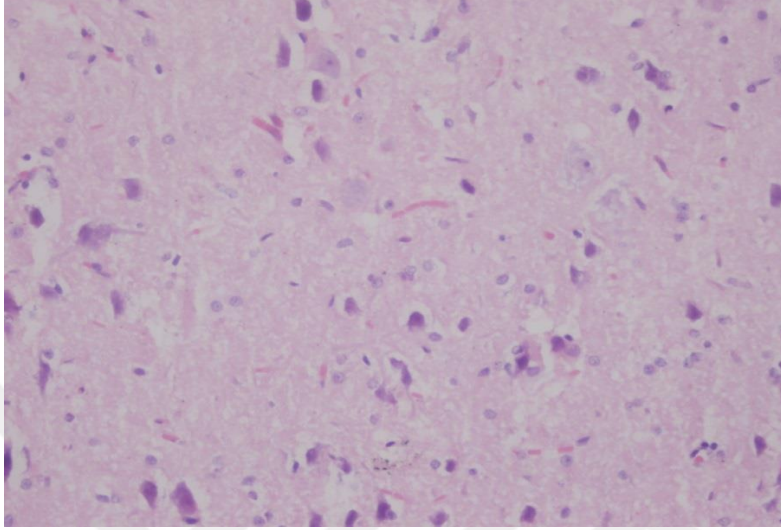
Resim 2. İskemi grubunun histopatolojik incelenmesi (Olympus BX51, DP71)

HE'le yapılan boyamada karvedilol uygulanan gruptan elde edilen transvers kesitlerin ışık mikroskop incelenmesinde geri dönüşümlü hücre zedelenmesi olan kromatin kümelenmesi, seyrek nöronal nekroz bulguları saptandı. ( Resim-3)



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

HE'le yapılan boyamada prednol grubundan elde edilen transvers kesitin ışık mikroskobu incelemesinde; Karvedilol grubuyla karşılaştırıldığında aynı morfolojik değişiklikler saptanmış olup farklı olarak daha az nöronal nekroz saptandı (Resim-4).



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

#### 6.4. Doku MAD değerleri

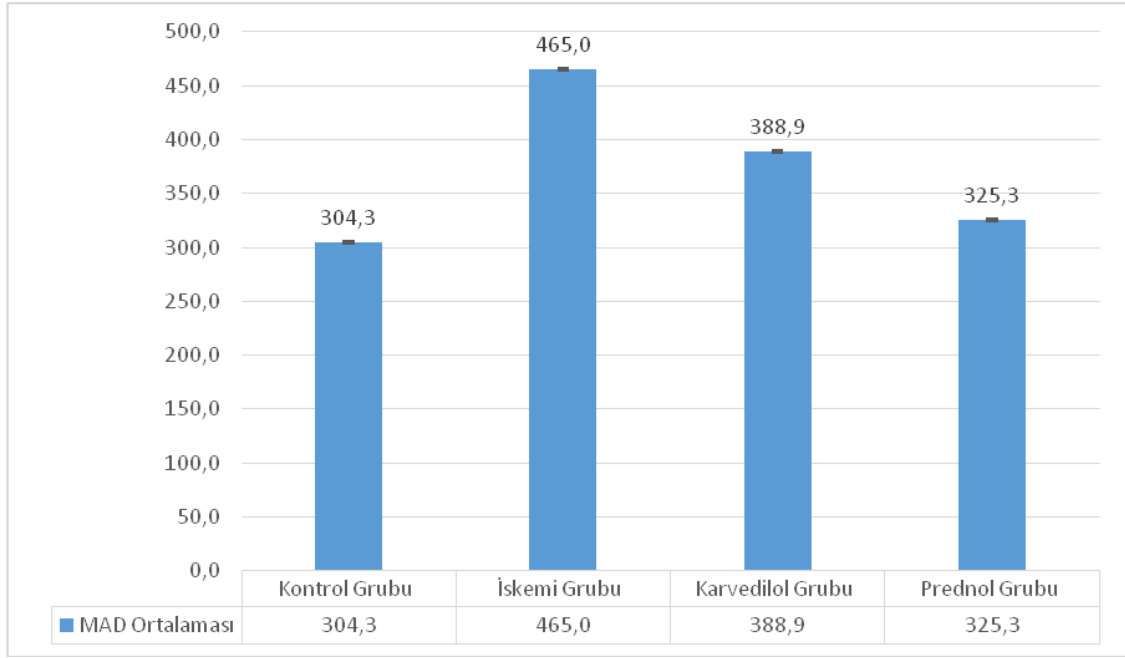
MAD ölçümü, Mihara ve Uchiyama yöntemi (94) modifiye edilerek MAD'ın asidik ortamda tiyobarbitürik asit (TBA) ile oluşturduğu molekülün renginin 532 nm'deki absorbansının ölçülmesi esasına dayandırılarak yapıldı. Doku MAD miktarı nmol MAD/gram ıslak doku olarak hesaplandı. Tablo 4'de gruplara göre MAD ortalamaları ve standart sapmaları, Şekil 15'de grupların MAD ortalamalarının görsel karşılaştırılması verildi.

Tablo 4: Gruplara göre MAD ortalamaları

(Tablo içindeki n değeri her bir grup içinde yer alan denek sayısını gösterir)

Grup	MAD Ortalama±Standart Sapma
Tüm gruplar (n=30)	373.9±107.0
Kontrol grubu (n=8)	304.3±77.3
İskemi grubu (n=8)	465.0±131.8
İlaç grubu (n=8)	388.9±72.3
Prednol grubu (n=6)	325.3±46.4

Araştırmaya katılan ratlarda (n:30), MAD değerleri ortalaması  $373.9 \pm (107.0)$  nmol bulunmuştur. Kontrol grubunda MAD ortalaması  $304.3 \pm (77.3)$ , iskemi grubunda MAD ortalaması  $465.0 \pm (131.8)$ , karvedilol grubunda MAD ortalaması  $388.9 \pm (72.3)$  prednol grubunda MAD ortalaması  $325.2 \pm (46.3)$  nmol olarak bulunmuştur.



Şekil 15. Grupların MAD ortalamalarının karşılaştırılması

Yapılan karşılaştırmada gruplar arasında MAD ortalamaları yönünden istatistiksel olarak anlamlı ( $p=0.007$ ) fark saptanmıştır. Bulunan anlamlı farkın hangi gruplardan kaynaklandığını gösteren ikili karşılaştırma sonuçları Tablo 5’de verilmiştir.

Tablo 5: İkili grupların MAD ortalamalarının istatistiksel karşılaştırılması

Karşılaştırılan Grup		p değeri
Kontrol Grubu	İskemi Grubu	0.007*
Kontrol Grubu	Karvedilol Grubu	0.262
Kontrol Grubu	Prednol Grubu	0.973
İskemi Grubu	Karvedilol Grubu	0.348
İskemi Grubu	Prednol Grubu	0.038*
Karvedilol Grubu	Prednol Grubu	0.567

\* $p < 0.05$

Spinal doku MAD düzeyleri değerlendirildiğinde kontrol grubu ile iskemi grubu arasında istatiksels olarak ( $p=0.007$ ) anlamlı fark vardı.

Kontrol grubu ile Karvedilol grubu arasında MAD düzeyleri değerlendirildiğinde istatiksels olarak ( $p=0.262$ ) anlamlı fark saptanmamıştır.

Kontrol grubu ile Prednol grubu arasında MAD düzeyleri değerlendirildiğinde istatiksels olarak ( $p=0.973$ ) anlamlı fark saptandı.

İskemi grubu ile Karvedilol grubu arasında MAD düzeyleri değerlendirildiğinde istatiksels olarak ( $p=0.348$ ) anlamlı fark saptanmadı.

İskemi grubu ile Prednol grubu arasında MAD düzeyleri değerlendirildiğinde istatiksels olarak ( $p=0.038$ ) anlamlı fark vardı.

Karvedilol grubu ile Prednol grubu arasında MAD düzeyleri değerlendirildiğinde istatiksels olarak ( $p=0.567$ ) anlamlı fark yoktu.

## 5. TARTIŞMA

Spinal kord yaralanması (SKY); fiziksel, psikolojik ve sosyal fonksiyon bozukluklarına yol açabilen yıkıcı bir hastalık olarak tanımlanmaktadır (1). Spinal kord yaralanması sonucu meydana gelen ağrı, hayat boyu devam edebilen, kontrol edilmesi en zor klinik durum olarak tanımlanır. Spinal kord yaralanması sonrası yaşanan fiziksel ve psikolojik travmaya ağrının da eklenmesiyle motivasyonlarını kaybeden hastalar rehabilitasyon sürecinde güçlük çekmekte ve günlük yaşam aktiviteleri ile uyku düzenleri olumsuz yönde etkilenmekte, yaşam kaliteleri belirgin olarak düşmektedir (2-5).

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

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

- 1- Primer (mekanik) yaralanma
- 2- Sekonder yaralanma

Akut spinal kord yaralanması sonrası nörolojik hasar primer (mekanik) yaralanma ile olduğu kadar ikincil doku hasarına neden olan hücre ölümü aktivasyon kaskatlarından da kaynaklanmaktadır. Eş zamanlı mekanik doku hasarından kaynaklanan primer yaralanma nekrotik hücre ölümü ile sonuçlanır. Sekonder yaralanma ise, oluşan primer yaralanmanın ardından ve saatler içinde, metabolik ve biokimyasal nedenlerle oluşan hasardır (12-14). Sekonder yaralanma ile tetiklenen bir olaylar kaskadı, endojen hücre ölümü yolaklarının aktivasyonunun sonucudur. Sekonder yaralanmanın meydana gelmesindeki en önemli nedenlerden biri iskemiye bağlı enerji yetersizliğidir. İskemi, dokulara yeterli glukoz ve oksijen sağlanamamasına, dolaylı olarakta enerji yetersizliği ve ATP depolarında azalmaya sebep olmaktadır. Bu nedenle



sistem anaerobik solunum yapar. İskemi ve takip eden anaerobik solunum pek çok patolojik sürecin tetiklenmesine neden olarak spinal şok ta, omurilik vasküler yatağında otoregülasyonun bozulması ve perfüzyon basıncının düşmesi ile dokulara ihtiyaç duyduğu kadar metabolit ve oksijen ulaşmasını engelleyen nedenlerden biridir (12-14). Metilprednizolonun spinal kord yaralanmasında radikal kurtarıcı, anti lipid peroksidasyon ve nöroprotektif etkilerinden dolayı yararlı olduğu gösterilmiştir (33 ).

Karvedilol seçici olmayan beta-adrenerjik ve  $\alpha$ 1-reseptör antagonisti özelliği olan, kalp yetersizliği (KY) ve miyokard infarktüsü (Mİ) sonrası tedavide klinik etkinliği kanıtlanmış bir ilaçtır (37, 38). Diğer beta-bloker ilaçlarla karşılaştırıldığında daha olumlu sonuçlar elde edilmesine yardımcı olabilecek özellikleri de mevcuttur (39-41). Karvedilolün etkinliği, sadece KY'de değil, aynı zamanda koroner arter hastalığı, inme, böbrek yetersizliği, diabetes mellitus ve atriyal fibrilasyon (AF) gibi KY ile sıklıkla birlikte bulunan hastalıklarda da kanıtlanmıştır (42).

Karvedilol'un NMDA reseptör antagonisti olduğu ve  $Ca^{++}$ kanal inhibisyonu yaptığı bilinmektedir (43-46). Karvedilol'un hayvan geçici fokal inme modelinde nöroprotektif etkisi gösterilmiştir. Beyin iskemisinde nöroprotektif etki oluşturması sebebiyle spinal korda yükseklik düşürerek yapılan travma modelinde spinal korda ikincil hasara etkisi araştırılmıştır (47).

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

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

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

gruplarda piknotik nukleus, nukleal kaybı, nöronal nekroz ve kromantin kümelenmesi ile karakterize iskemik hasar bulgusu elde edilmiş olup ve bu görünüm gruplar arasında belirgin farklılık veya üstünlük sağlamadı. Karvedilol uygulanan gruba iskemi grubuna göre nöronal nekroz da azalma vardı.

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

Kontrol grubunda 0-1 saat, 0-24 saat.1-24 saat değerleri arasında yapılan muayenelerin karşılaştırılmasında p değerleri ( $p=1.000$ ) arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı.

İskemi grubunda 0-1 saatleri ( $p=0.008$ ) ve 0-24 saatleri ( $p=0.009$ ) arasında yapılan muayenelerin karşılaştırılmasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptandı. İskemi grubunda 1-24 saatleri arasında yapılan muayenelerin karşılaştırılmasında ( $p=0.317$ ) istatistiksel olarak anlamlı fark bir fark saptanmadı.

Karvedilol grubunda 0-1 saat ( $p=0.008$ ) ve 1-24 saatleri ( $p=0.014$ ) arasında yapılan muayenelerin karşılaştırılmasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptandı. 0-24 saatleri arasında yapılan muayenelerin karşılaştırılmasında ( $p=0.025$ ) istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu.

Prednol grubunda 0-1 saat ( $p=0.023$ ), 0-24 saat ( $p=0.063$ ), ve 1-24 ( $p=0.102$ ) saatleri arasında yapılan muayenelerin karşılaştırılmasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu.

Buna göre İskemi grubunda 24 saatte motor muayene kaybında düzelme gözlenmedi. Karvedilol grubunda 24 saatte Tarlov motor skalasında istatistiksel olarak anlamlı bir düzelme mevcuttu. Prednol grubunda yapılan tüm müdahalelerde anlamlı bir

bozulmaya rastlanmadı. Bizim çalışmamız karvedilol grubunda motor muayenin düzeldiğini gösterdi.

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

Çalışmamızda süre 24 saatle sınırlı tutulmuş ve Karvedilol sadece ilk gün tek dozda 0.5 mg/kg şeklinde verilmiştir. Karvedilol verilen ve verilmeyen gruplar arasında fark izlenmiş ancak istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. İlaç verdikten sonraki gün bekleme süresi daha uzun tutulsaydı ve karvedilol tekrarlayan dozlarda verilseydi belki de anlamlı sonuçlar elde edilip istatistiksel anlamdada anlamlı kabul edilebilirdi.

## 6. SONUÇ

Spinal kord iskemi reperfüzyon yaralanması üzerine bir rat modelinde karvedilol' un etkilerinin araştırılması adlı çalışmamızda; Abdominal Aort üzerine anevrizma klipi ile geçici kompresyon uygulanarak, spinal iskemi ve ardından reperfüzyon hasarı oluşturuldu.

Sınıflandırılan gruplar arasında yaptığımız karşılaştırmada, değişik derecelerde nörolojik hasar oluştuğu görüldü. Karvedilol grubunda 24 saatte Tarlov motor skalasında istatistiksel olarak anlamlı bir düzelme mevcuttu. Histopatolojik olarak iskemi grubuna göre nöronal nekroz açısından azalma mevcuttu. MAD değerleri baz alınarak yapılan biokimyasal çalışma da ise spinal kord iskemi-reperfüzyon hasarının önlenmesindeki etkinliği araştırılan Karvedilol'un prednol ve iskemi gruplarıyla karşılaştırıldığında etkinliğinin istatistiksel olarak anlamlı değildi.

Metil prednizolon uygulanan grupta ise özellikle MAD değerleri baz alınarak yapılan değerlendirmede, diğer gruplarla karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı sonuçlar elde edildi.

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

## 7. KAYNAKLAR

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

12. Tator CH, FRCS, Fehlings MG: Review of the secondary injury theory of acute spinal cord trauma with emphasis on vascular mechanisms: *J Neurosurg*, 75: 15-26, 1991
13. İplikçioğlu C: Omurilik yaralanmasının fizyopatolojisi. Omurilik Omurga Cerrahisi, Ed. M.Zileli, Fahir Özer, 1. Baskı, İzmir, Saray Medikal Yayıncılık, 2002, s: 459-465.
14. Kwon BK, Oxland TR, Tetzlaff W: Animal models used in spinal cord regeneration research. *Spine*, 27: 1504-1510, 2002.
15. Kokoszka J.E, Coşkun P, Esposito L.A,Wallace D.C: Increased mitochondrial oxydative stressin the sod2 (+/-) Mouse results in the age related decline of mitochondrial function in increased apoptosis. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A*, 98: 2278-2283, 2001.
16. Topsakal C, Erol FS, Özveren MF, et al: Effects of methylprednisolone and dextromethorphan on lipid peroxidation in an experimental model of spinal cord injury. *Neurosurg. Rev*, 25: 258-266, 2002.
17. Koozekanani SH, Vise WM, Hashemi RM et al: Possible mechanisms for observed pathophysiological variability in experimental spinal cord injury by the method of Allen. *J Neurosurg*; 44: 429-434, 1976.
18. Amar AP, Levy ML: Pathogenesis and pharmacological strategies for mitigating secondary damage in acute spinal cord injury. *Neurosurgery*, 44: 1027-1040, 1999.
19. Görgülü A, Kırış T, Ünal F, et al: Superoxide dismutase activity and the effects on NBQX and CPP on lipid peroxidation in experimental spinal cord injury. *Res Exp Med* 199: 285-293, 2000.
20. Kaptanoğlu E, Beşkonaklı E, Solaroğlu İ, et al: Magnesium sulfate treatment in spinal cord injury: emphasis on vascular changes and early clinical results. *Neurosurg. Rev*, 26: 283-287, 2003.
21. Suzuki T, Tatsuoka H, Chiba T, et al: Beneficial effects of nitric oxide synthase inhibition on the recovery of neurological function after spinal cord injury in rats. *Naunyn Schmiedeberg's Arch Pharmacol*, 363: 94-100, 2001.

22. Emery E, Aldana P, Bunge MB, et al: Apoptosis after traumatic human spinal cord injury. *J Neurosurg*, 89: 911-920, 1998.
23. Lou J, Lenke LG, Ludwig FJ, O'Brien MF: Apoptosis as a mechanism of neuronal cell death following acute experimental spinal cord injury. *Spinal cord*, 36: 683-690, 1998.
24. Cuzzocrea S, Genovese T, Mazzon E, et al: Poly (ADP-Ribose) glycohydrolase activity mediates post-traumatic inflammatory reaction after experimental spinal cord injury, *JPED*, 319: 127-138, 2006.
25. Braugler JM, Hall ED: Central nervous system trauma and stroke, I. Biochemical considerations for oxygen radical formation and lipid peroxidation. *Free Radic Biol Med*, 6: 2289-2301, 1989.
26. Hall ED, Braugler JM: Central nervous system trauma and stroke II. Physiological and pharmacological evidence for the involvement of oxygen radicals and lipid peroxidation. *Free Radic Biol Med*. 6: 303-313, 1989.
27. Hall ED, Braugler JM: Acute effects of glucocorticoid pretreatment on the in vitro peroxidation of cat spinal tissue. *Exp Neurol*. 73: 321-324, 1981.
28. Koç RK, Akdemir H, Karaküçük Eİ, et al: Lipid peroxidation in experimental spinal cord injury. *Res. Exp Med* 195: 117-123, 1995.
29. Tüzgen S, Kaynar MY, Güner A, et al: The effect of epidural cooling on lipid peroxidation after experimental spinal cord injury. *Spinal Cord*, 36: 654-657, 1998.
30. Koç RK, Akdemir H, Karaküçük Eİ, et al: Effect of methylprednisolone, tirilazad mesylate and vitamin E on lipid peroxidation after experimental spinal cord injury. *Spinal Cord*, 37: 29-32, 1999.
31. Genovese T, Mazzon E, Di Paola R, et al: Increased oxidative – related mechanisms in the spinal cord injury in old rats. *Neuroscience letters*, 393: 141-146, 2006.
32. Delamarter RB, Sherman J, Carr J: Pathophysiology of spinal cord injury. *J Bone Joint Surg Am*, 77: 1042-1049, 1995.

33. Fu ES, Tummala RP: Neuroprotection in brain and spinal cord trauma. *Current opinion in anaesthesiology*, 18: 181-187, 2005.
34. Vanicky I, Marsala M, Galik J, Marsala J: Epidural perfusion cooling protection against protracted spinal cord ischemia in rabbits. *J Neurosurg*, 79: 736-731, 1993.
35. Hagelucken A, Naurnberg B, Harhammer R, Schunack W, Seifert R: Lipophilic beta-adrenoceptor antagonists are effective direct activators of G-proteins. *Biochem Pharmacol* 47: 1789-1795, 1994.
36. Umehara S, Goyagi T, Nishikawa T, Tobe Y, Masaki Y: Esmolol and landiolol, selective beta1 adrenoreceptor antagonists, provide neuroprotection against spinal cord ischemia and reperfusion in rats. *Anesth Analg* 110:1133-1137, 2010.
37. Poole-Wilson PA, Swedberg K, Cleland JG, Di Lenarda A, Hanrath P, Komajda M, Lubsen J, Lutiger B, Metra M, Remme WJ, Torp-Pedersen C, Scherhag A, Skene A; Carvedilol Or Metoprolol European Trial Investigators: Comparison of carvedilol and metoprolol on clinical outcomes in patients with chronic heart failure in the carvedilol or metoprolol European Trial (COMET): Randomised controlled trial. *Lancet*, 362: 7-13, 2003.
38. Dargie HJ: Effect of carvedilol on outcome after myocardial infarction in patients with left-ventricular dysfunction: The CAPRICORN randomised trial. *Lancet*, 357: 1385-90, 2001.
39. Giugliano D, Acampora R, Marfella R De Rosa N, Ziccardi P, Ragone R, De Angelis L, D'Onofrio F: Metabolic and cardiovascular effects of carvedilol and atenolol in non-insulin-dependent diabetes mellitus and hypertension. A randomised, controlled trial. *Ann Intern Med*, 126: 955-9, 1997
40. Jacob S, Rett K, Wicklmary M, Agrawal B, Augustin HJ, Dietze GJ: Differential effect of chronic treatment with two beta-blocking agents on insulin sensitivity: The carvedilol-metoprolol study. *J Hypertens*, 14: 489-94, 1996.
41. Keating GM, Jarvis B: Carvedilol: A review of its use in chronic heart failure. *Drugs*, 63: 1697-741, 2003
42. Ongun Özdemir A, Ertaş FS: Karvedilol: Klinik Kullanımı. *İç Hastalıkları Dergisi*, 12: 183-189, 2005



43. Savitz SI, Erhardt JA, Anthony JV, Gupta G, Li X, Barone FC, Rosenbaum DM: The novel beta-blocker, carvedilol, provides neuroprotection in transient focal stroke. *J Cereb Blood Flow Metab*, 20(8):1197-204, 2000.
44. Yaoita H, Sakabe A, Maehara K, Maruyama Y: Different effects of carvedilol, metoprolol and propranolol on left ventricular remodeling after coronary stenosis or after permanent coronary occlusion in rats. *Circulation*. 26;105(8):975-80, 2002.
45. Abreu R.M, Santos DJ, Moreno AJ: Effects of carvedilol and its analog BM-910228 on mitochondrial function and oxidative stress. *J Pharmacol Exp. Ther*, 295: 1022-1030, 2000.
46. Lysko PG, Lysko KA, Yue TL, Webb CL, Gu JL, Feuerstein G: Neuroprotective effects of carvedilol, a new antihypertensive agent, in cultured rat cerebellar neurons and in gerbil global brain ischemia. *Stroke*, 23(11):1630-5, 1992.
47. Karataş Y, Cengiz ŞL, Esen H, Toker A, Savaş Ç: Effect of carvedilol on secondary damage in experimental spinal cord injury in rats. *Turk Neurosurg*, 25(6): 930-35, 2015.
48. Naderi S, Zileli M, Özer AF: Omurga cerrahisinin tarihçesi. *Omurga ve Spinal Kord Cerrahisi*. Editörler: M. Zileli, AF Özer. Bölüm: 1 s:1-13, 2002, İzmir.
49. Marketos SG, Skiadas PK Galen: A Pioneer of spine research. *Spine*, 24: 2358-2362, 1999.
50. Dohrmann GB: Experimental spinal cord trauma. *Arc Neurol*, 27: 468-473, 1972.
51. Taoka Y, Okajima K: Spinal cord injury in the rat. *Prog Neurobiol*, 56: 341-358, 1998.
52. Allen AR: Surgery of experimental lesion of spinal cord equivalent to crush injury of fracture dislocation of spinal column. Preliminary report. *JAMA*, 57: 877-880, 1911.
53. Collins WF: A review and update of experiment and clinical studies of spinal cord injury. *Paraplegia*, 21: 204-219, 1983.
54. Osterholm JR: The pathophysiological response to spinal cord injury. The current status of related research. *J Neurosurg*, 40: 5-33, 1974.

55. Tator CH: Review of experimental spinal cord injury with emphasis on the local and systemic circulatory effects. *Neurochirurgie*, 37: 291-302, 1991.
56. Gray's Anatomy of the Human Body-Find-in depth information on the anatomy and 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.
57. Snell RS: Medulla spinalis, Klinik Nöroanatomisi, Lipicott-Williams & Wilkins/Nobel, İstanbul, 2000, s: 157-177.
58. Aydoğan S. A. Fahir Özer: Omuriliğin vasküler anatomisi ve kan akımı, Omurilik ve Omurga Cerrahisi, Ed. M.Zileli, A. Fahir Özer, 2. baskı, Meta Basım, Bornova, İzmir, 2002, s: 87-90.
59. Young W. Blood flow metabolic and neurophysiologic mechanisms in spinal cord injury. In: Becker D, Pohlman JT (eds): Central Nervous System Trauma Status Report. Bethesda: NIH, NINCDS, 1985; 463 - 473.
60. Tator CH. Experimental and clinical studies of the pathophysiology and management of acute spinal cord injury. *J Spinal Cord Med* 1996; 19: 206-214.
61. Young W, Huang PP, Kume-Kick J. Cellular, ionic and biomolecular mechanisms of the injury process. In: Benzel EC, Tator CH (eds). Contemporary management of spinal cord injury. *AANS* 1995; 27- 42.
62. Puniak MA, Freeman GM, Agresta CA, et al. Comparison of a serotonin antagonist, opioid antagonist and TRH analog for the acute treatment of experimental spinal trauma. *J Neurotrauma* 1991; 8: 193 - 203.
63. Bullock R, Fujisawa H. The role of glutamate antagonist for the treatment of CNS injury. *J Neurotrauma* 1992; 9: 443-462.
64. Fehlings MG, Tator CH, Linden RD. The relationships among the severity of spinal cord injury, motor and somatosensory evoked potentials and spinal cord blood flow. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1989; 74:241-259.

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

76. Lu J, Ashwell KW, Waite P. Advances in secondary spinal cord injury: role of apoptosis. *Spine*. 2000;15;25:1859-1866.
77. Whalley K, O'neill P, Ferrereti P. Changes in response to spinal cord injury with development: vascularization, hemorrhage and apoptosis. *Neuroscience* 2006;137: 821-832.
78. Kwon BK, Tetzlaff W, Grauer JN, Beiner J, Vaccaro AR. Pathophysiology and pharmacologic treatment of acute spinal cord injury. *Spine J*. 2004;4:451-64.
79. Gülmen V, Zileli M. Omurilik yaralanmasında farmakolojik tedavi. In: Zileli M, Özer F (eds): Omurilik ve omurga cerrahisi, 2. baskı. İzmir: META Basım ve Matbaacılık Hizmetleri; 2002: 833-839.
80. Allen AR. Surgery of experimental lesion of spinal cord equivalent to crush injury of fracture dislocation of spinal column. *JAMA* 1911;57:878-880.
81. Wagner FC, Dohrmann GJ, Bucy PC. Histopathology of transitory traumatic paraplegia in the monkey. *J Neurosurg* 1981;35: 272-276.
82. Dohrmann GJ, Wagner FC, Bucy PC. The microvascularity in transitory traumatic paraplegia. Anelectron microscopic study in monkey. *J Neurosurg* 1971;35: 263-271.
83. 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.
84. Tator CH: Strategies for recovery and regeneration after brain and spinal cord injury. *Injury Prevention* 8: 33-36, 2002.
85. 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.
86. Dumont RJ, Verma S, Okonkwo DO, Hurlbert RJ: Acute spinal cord injury, Part II: Contemporary Pharmacotherapy. *Clin. Neuropharmacology*, 24 (5): 265-279, 2001
87. Kokoszka J.E, Coşkun P, Esposito L.A, Wallace D.C: Increased mitochondrial oxydative stressin the sod2 (+/-) Mouse results in the age related decline of

- mitochondrial function in increased apoptosis. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*, 98: 2278-2283, 2001
88. 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.
  89. 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.
  90. 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.
  91. 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.
  92. Gorio A, Gökmen N, Erbayraktar S, et al: Recombinant human erythropoietin counteracts secondary injury and markedly enhances neurological recovery from experimental spinal cord trauma. *PNAS*, 99: 9450-9455, 2002.
  93. Thomas AJ, Nockels RP, Pan HQ, et al: Progesterone is neuroprotective after acute experimental spinal cord trauma in rats, *Spine*, 24 (20): 2134-2138, 1999.
  94. Yinghai D, Tiande S, Yifeng Z, et al: Ultraviolet blood irradiation and oxygenation affects free radicals and antioxidant after rabbit spinal cord injury. *Chin. Med*, 113 (11): 991-995, 2000.
  95. Barros Filho TEP, Oliveria RP, Tsanaclis AM, et al: An experimental model for the transplantation of fetal central nervous system cells to the injured spinal cord in rats. *Rev. Hosp. Clin. Fac. Med. S. Paolo*, 57 (69): 257-264, 2002.
  96. Tachibana T, Noguchi K, Ruda MA: Analysis of gene expression following spinal cord injury in rat using complementary DNA microarray: *Neuroscience Letters*, 327: 133-137, 2002.

97. 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.
98. Bethea JR, Dietrich WD: Targeting the host inflammatory response in traumatic spinal cord injury. *Current Opinion in Neurology*, 15: 355-360, 2002.
99. Davis AE, Campbell SJ, Wilainam P, et al: Post conditioning lipopolysaccharide reduces the inflammatory infiltrate to the injured brain and spinal cord: a potential neuroprotective treatment. *Journal of Neuroscience*, 22: 2441-2450, 2005.
100. Gossman S, Wolfe BB, Yasuda RP, Wrathall JR: Alterations in AMPA receptor subunit expression after experimental spinal cord injury. *The journal of neuroscience* 19 (14): 5711-5720, 1999: 200-209, 2000.
101. Kellogg EW 3rd, Fridovich I: Superoxide, hydrogen peroxide and singlet oxygen in lipid peroxidation by a xanthine oxidase system. *J. Biol. Chem.* 250: 8812-8817, 1975.
102. Kanko M, Hale M, Akbaş M.H, et al: Protective effects of clopidogrel on oxidant damage in a rat model of acute ischemia. *Tohoku J.Exp Med.* 205:133-139, 2005
103. Mihara M, Uchiyama M: Determination of malonaldehyde precursor in tissues by thiobarbituric acid test. *Anal Biochem* 86: 271-278, 1978.
104. Bristow MR: Mechanism of action of beta-blocking agents in heart failure. *Am J Cardiol*, 80: 26-40, 1997.
105. Bristow MR, Larrabee P, Minobe W, et al. Receptor pharmacology of carvedilol in the human heart. *J Cardiovasc Pharmacol*, 19 (Suppl 1): 68-80, 1992.
106. Bristow MR, Ginsburg R, Umans V, et al. Beta-1 and beta-2 adrenergic receptors subpopulations in nonfailing and failing human ventricular myocardium: Coupling of both receptor subtypes to muscle contraction and selective beta-1 receptor down-regulation in heart failure. *Circ Res* 1986; 59: 297-309.
107. Rabkin SW. Mechanisms of action of adrenergic receptor blockers on lipids during antihypertensive drug treatment. *J Clin Pharmacol* 1993; 33: 286-91.

108. Packer M, Coats AJS, Fowler MB, et al. Effect of karvedilol on survival in severe chronic heart failure. *N Engl J Med* 2001; 344: 1651-8.

