



T.C.
KONYA SELÇUK ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ACİL TIP ANABİLİM DALI

DENEYSEL SPİNAL KORD HASARINDA GELSOLİN TEDAVİSİNİN
NÖROPROTEKTİF ETKİSİ

UZMANLIK TEZİ
Dr. Demet ACAR

TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. Ahmet AK
KONYA-2013



T.C.
KONYA SELÇUK ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ACİL TIP ANABİLİM DALI

DENEYSEL SPİNAL KORD HASARINDA GELSOLİN TEDAVİSİNİN
NÖROPROTEKTİF ETKİSİ

UZMANLIK TEZİ
Dr. Demet ACAR

KONYA-2013

TEŞEKKÜR

Usta çırak ilişkisiydi mesleğim. Çırak olarak başladığım bu klinikten ustalarımın 4 yıllık emeği ve çabasıyla kalfa olarak mezun oluyorum. Doktor olmak istediğim yaşlarda bu işin bu kadar zor ve meşakatli olabileceğini tabii ki tahmin edememiştim. Bir beyaz önlük, ışıltılı bir hayat ve dört bir yandan yükselen “Doktor Hanım” sesleriyle dümdüz bir yoldan gideceğimi zannetmişim o yaşlarda.

Tıp fakültesini bitirip, diplomamı elime aldığım gün bütün yorgunluğumu unutup, her şeyin bittiğini düşündüm. “Çokta zor değilmiş doktor olmak” dedim içimden. Evet çok ta zor değil doktor olmak, asıl zor olan Acil Doktoru olmakmış.

Bu 4 yıl boyunca hızlı yemek yedim, hızlı konuştum, hızlı giyindim, hızlı düşündüm, her şeyimi hızlı yaptım. Çünkü ben acilciydim ve mesleği insanın hayatıydı. Ve hayat benim için VEFA’ydı. Ve en büyük vefa meslek öğretene insanlardır benim neznimde. Benim vefa borcum olan insanlar var; başta bilgi, beceri ve tecrübeleriyle her daim yolumu aydınlatan konuşmadan, gözlerimle anlayabildiğim nadir insanlardan olan Anabilim Dalı Başkanım çok değerli hocam Prof. Dr. Ahmet AK’a, bir bayanında çok iyi bir acilci olabileceğinin bana en güzel örneği, bilgi, beceri ve tecrübelerinden faydalandığım çok değerli hocam Doç. Dr. Ayşegül BAYIR’a, ne zaman uyuyup, ne zaman dinlendiğini hala çözemediğim kimi zaman en baba hocadan bile daha hoca, kimi zaman en iyi arkadaş, kimi zaman haddimi aşarak küsüp, nazlanabildiğim yetişmemde çok büyük paya sahip sevgili abim, değerli hocam Uzm. Dr. Hasan KARA’ya minnet ve saygılarımı sunuyorum. Aynı klinikte çalışmaktan çok büyük mutluluk duyduğum, beraber ağlayıp, beraber güldüğümüz asistan arkadaşlarım, tüm acil servis personellerine kucak dolusu sevgilerimi sunuyorum.

Bu zor ve meşakkatli yolda sabrını, desteğini ve fedakarlığını benden esirgemeyen, arkamı her döndüğümde yanıbaşımdaya bulduğum sevgili hayat arkadaşım, can yoldaşım Dr. Mehmet Ali ACAR’a, acilci bir annenin çocuğu olarak küçücük yaşında bunun bilincinde olmak zorunda kalan ve çabuk olgunlaşan canım oğlum Ali ACAR’a, sayelerinde bir bayan, bir anne ve bir acil asistanı olarak her türlü stres ve sıkıntıyı kolayca göğüsleyebildiğim desteklerini, fedakarlıklarını benden esirgemeyen Anneme, Babama, Kardeşime, Ablam Zeynep’e teşekkürlerimi sunmayı borç bilirim. Yoğunluktan telefonlarına bakamayıp, günlerce geri dönmeyi unuttuğum sevgili arkadaşlarım ve dostlarıma anlayışları için teşekkür ederim.

Şimdi diyorum ki tekrar hayata gelsem gene doktor olurum, gene Acil Uzmanı olurum. Fıtratıma daha uygun bir meslek ve ihtisas alanı düşünmüyorum bile.

En büyük gurur kaynağım Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi Acil Anabilim Dalı’ndan ve bu klinikteki çok değerli hocalarımdan elinden aldığım uzmanlık diplomamdır.

İÇİNDEKİLER

Sayfa No

TEŞEKKÜR.....	i
İÇİNDEKİLER.....	ii
KISALTMALAR LİSTESİ.....	iii
ŞEKİLLER LİSTESİ.....	iv
TABLOLAR LİSTESİ.....	v
1. GİRİŞ VE AMAÇLA.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. Spinal Kord Yaralanmaları.. ..	3
2.1.1. Deneysel Spinal Kord Travma Modelleri.....	13
2.1.2. Epidemiyoloji ve İnsidans.....	14
2.1.3. Risk Faktörleri.....	15
2.1.4. Teşhis ve Tedavi.....	16
2.2. Gelsolin Tedavisi.....	20
2.2.1. Fizyopatoloji.....	21
3. MATERYAL VE METOD.....	24
3.1. Deney ve Olgu Grupları	24
3.2. İstatistik Yöntem	25
4. BULGULAR	28
5. TARTIŞMA	37
6.SONUÇ.....	45
7. KAYNAKLAR	46
8.ÖZET.....	54
9.ABSTRACT.....	56
10.ÖZGEÇMİŞ.....	58
11.EKLER.....	59

KISALTMALAR LİSTESİ

BOS	: Beyin Omurilik Sıvısı
HO	: Heterotopik Ossifikasyon
OD	: Otonomik Disrefleksi
OH	: Ortostatik Hipotansiyon
TOH	: Travmatik omurga hasarı
IL-6	: Interleukin-6
CAS-3	: Kaspas 3
GEL	: Gelsolin
DSÖ	: Dünya Sağlık Örgütü
NASCIS	: National Acute Spinal Cord Injury Studies
ABD	: Amerika Birleşik Devletleri
BT	: Bilgisayarlı tomografi
NASCIS	: National Acute Spinal Cord Injury Studies
pGEL	: Plazma gelsolin
sGEL	: Sitoplazmik gelsolin
G-aktin	: Küresel aktin
F-aktin	: Filamentöz aktin
LTA	: Lipoteikoik asit
LPS	: Lipopolisakkaritlere de
MODS	: Çoklu organ disfonksiyonu sendromuna
Gc	: Grup spesifik bileşen globulini
EASS	: Ekstraselüler aktin temizleyici sistem
ABP	: Aktin bağlayıcı protein
MCA	: Orta serebral arter
PIP2	: Phosphatidylinositol 4, 5- bisphosphate
LPA	: Lizofosfatidik asit
MMP	: Matriks metalloproteinazı
KBB	: Kan beyin bariyeri

ŞEKİLLER LİSTESİ

Sayfa No

Şekil 2.1. Spinal kordun dorsal görünümü.....	2
Şekil 2.2. Nekroz ve apoptoziste görülen ultrastruktürel değişiklikler dizisi.....	6
Şekil 2.3. Ölüm reseptörleri aracılı ve mitokondri aracılı apoptozisin sematik görünümü.....	8
Şekil 2.4. 1959-2008 yılları arasında spinal kord yaralanmaları ve nedenlerine göre dağılımları	15
Şekil 2. 5. Gelsolinde bulunan fonksiyonel bölgeler.....	20
Şekil 2. 6. Gelsolin etki mekanizmaları	220
Şekil.3.1. Rekombinant Human Gelsolin.....	60
Şekil.3.2. Posterior yaklaşımla spinal proçeslerin ortaya konup, paravertebral kasların sıyrılması.....	60
Şekil 3.3. Posterior intervertebral aralıktan laminektomi öncesi BOS alımı.....	61
Şekil 3.4. T8-10 arasından 2 seviyeli total laminektomi sonrası medulla spinalis görüntüsü.....	61
Şekil 5a-5b. Allen yöntemi ile medulla spinalis üzerine 10 gr ağırlığındaki bilyenin düşürülmesi.....	62
Şekil 3.6. Allen yöntemi ile oluşturulan travma sonrası medulla spinalisin görüntüsü	63
Şekil 4.1.1. Gruplara göre histopatolojik verilerin karşılaştırması.....	31
Şekil 4.1.2. Gruplara göre histopatolojik verilerin karşılaştırması.....	34
Şekil. 4.2.1. Kolntrol grubu santral kanal genişlemesi ve hafif yapısal değişikliği..	64
Şekil 4.2.2 Kontrol grubu beyaz cevher normal akson ve myelin yapılanması.....	64
Şekil 4.2.3 Kontrol grubu sağlıklı nöron.....	64
Şekil.4.2.4 Sham grubu ileri derecede bozulmuş medulla spinalis yapısı, gri ve beyaz cevherde hematoma.....	65
Şekil. 4.2.5 Sham grubu bozulmuş aksonal organizasyon.....	65
Şekil 4.2.6 Sham grubu gri cevher nöronlarda bozulmalar ve piknotik hücreler.....	65
Şekil. 4.2.7 Prednol grubu genel yapı.....	66
Şekil. 4.2.8 Prednol grubu beyaz cevherde lokal aksonal şişme ve nadir kavitasyon durumu.....	66

Şekil.4.2.9 Prednol grubu gri cevher nöron durumu ve piknotik hücreler.....	66
Şekil.4.2.10. Gelsolin grubu genel yapısı.....	67
Şekil. 4.2.11 Gelsolin grubu beyaz cevherde lokal aksonal şişme ve nadir kavite formasyonu.....	67
Şekil.4.2.12 Gelsolin grubu nöron durumu.....	67

TABLolar LİSTESİ

Sayfa

No

Tablo 2. 1. Sekonder yaralanma mekanizmaları.....	11
Tablo.2.2 . SCI sonrası akut ve kronik fazda görülen değişiklikler.....	12
Tablo. 4.1. Grupların biyokimyasal değerleri.....	29
Tablo4.2. Grupların histopatolojik verileri.....	33

1. GİRİŞ VE AMAÇLAR

Günümüzde gelişen cerrahi tekniklere karşın travmatik omurga hasarı (TOH) halen ciddi bir sağlık sorunu olmaya devam etmekte olup; önemli oranda iş gücü kaybına neden olmakta, yaşam kalitesini düşürmekte ve tedavi maliyetlerini belirgin oranda arttırmaktadır. Amerika Birleşik Devletleri'ndeki insidansı yılda 12000 yeni vaka, prevalansı her yıl 30-50/100.0000 olarak bildirilmektedir (1). Spinal kord yaralanması sonrası hayatta kalanların yarısından fazlası normal yaşantısına geri dönememektedir. Her bir TOH'lu vaka ülkeye tedavi masrafları ve kişisel iş gücü kaybı nedeniyle ortalama 1.5 milyon dolara malolmaktadır. Genç yaşlarda TOH nedeniyle yatağa bağımlı hale gelmek; bu hastalar ve aileleri için psikolojik açıdan da ciddi sıkıntılar doğurmaktadır.

Ülkemizde 2000 yılında yapılan araştırma sonuçlarına göre, TOH nedenleri arasında trafik kazası % 48,8 ile ilk sırada yer almaktadır. Bunu takiben düşme, bıçaklanma, ateşli silah yaralanması ve suya dalma gelmektedir. Ayrıca TOH'lu kişilerin %32,2' si tetraplejik, % 67,8'i ise paraplejik olarak bulunmuştur (14).

TOH'lu olgularda metilprednizolon tedavisi dışında nörolojik fonksiyonları düzeltebilecek etkili bir tedavi yöntemi henüz bulunamamıştır. Yüksek doz metilprednizolon tedavisi sistemik yan etkilerinin fazla olması nedeniyle tedirginlik yaratmakta ve yeni tedavi metodları geliştirmek için yapılan çalışmalar her geçen gün artmaktadır. Bu nedenle TOH'da etkin tedavi yöntemlerinin bulunması, travma sonrasında nöronların korunup, motor fonksiyonların geriye döndürülme çabası daha da önem kazanmaktadır.

Son yıllarda vitamin E, vitamin C gibi antioksidanlar, opioid antagonistleri, kaspas ve kalpain inhibitörleri, Ca kanal blokörleri ve Magnezyum gibi kimyasallar ve ajanlarla TOH'da metilprednizolon'a alternatif tedavi yöntemleri araştırılmış olmasına rağmen henüz kabul görmüş bir tedavi yöntemi geliştirilememiştir. Gelsolin ile ilgili yapılan çalışmalarda gelsolin seviyesinin travma durumlarında özellikle beyinde, medulla oblongata ve spinal kordda yüksek olduğuna dikkat çekilmiştir. Gelsolin'in hücre hasarında anti-inflamatuar ve anti-apoptotik olarak rol oynadığı ve hatta nöroprotektif etkilerinin olabileceği son dönemde bazı çalışmalarda bildirilmiştir.

Bu çalışmadaki amacımız gelsolin'in TOH'daki kan ve BOS düzeylerini belirleyerek, gelsolin tedavisinin kan ve BOS'taki IL-6 ve CAS-3 seviyeleri üzerine etkilerini değerlendirmek ve histopatolojik olarak spinal kord travması sonrası nöroprotektif etkilerini araştırarak güncel tedavi yaklaşımı olarak kabul gören yüksek doz metilprednizolon'a alternatif tedavi yöntemi potansiyelini değerlendirmektir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Spinal Kord Yaralanmaları

Spinal kordun insanda ortalama uzunluğu 40-45 cm ve ağırlığı 30-35 gr arasındadır. İntrauterin hayatın 3. ayına kadar tüm vertebral kanalı daha sonraki gelişim döneminde ise vertebral kanalın daha hızlı büyümesi nedeniyle proksimal 2/3'ünü kapsar (3).

Spinal korddan 31 çift spinal sinir çıkar. İlki foramen magnum ile birinci servikal vertebra arasından olup 8 çifti servikal, 12 çifti torakal, 5 çifti lomber, 5 çifti sakral, 1 çifti de koksigeal'dir. Birinci servikal ve koksigeal spinal sinirlerin arka kökleri olmadığından dermatomları da yoktur. Her bir çift spinal sinir kendi seviyesindeki foramen intervertebraleden çıkar. Üst servikal seviye sinirlerin çıkışı yaklaşık transverstir. Servikal seviyede spinal sinir çıkışları kemik seviyesi ile uyumludur. Ancak C7 segmentleri, kemiğe göre 2 seviye üsttedir. Alt torakal ve üst lomber spinal kord segmentleri ile kemik seviyesi arasında 3 segment vardır. Yani her bir spinal sinir kendi foramen intervertebralisinden geçmek için aşağıya doğru uzanır. Bu atkuyruğu benzeri yapıya kauda equina adı verilir. Spinal kordun koni şeklinde sonlanması konus medullaris, buradan aşağıya uzanan pia lifleri de filum terminale adını alır (4).

Spinal kordu saran en dıştaki zar duramater olup foramen intervertebraleye kadar kökleri sarar. Epidural aralık, yağ dokusu ve venlerle doludur. Ortadaki zar araknoid, en içteki ise piamaterdir. Serebrospinal sıvı araknoid ve pia arasındaki subaraknoid aralıkta dolaşır. Pia konustan sonra aşağıya filum terminale adıyla devam eder. Dura ile araknoid S2 hizasına kadar uzanır. Spinal kord pia katlantıları ve ortalama 18-23 adet olan ligamentum denticulatumlarla dura dış yaprağına tutunarak sabitlenir. Spinal kord beyaz cevheri merkezden periferde, periferden merkeze uzanan akson demetlerinden oluşur ve üç tip yol meydana getirir (5).

Temel olarak spinal kord hasar mekanizmalarını aşağıdaki gibi özetlemek mümkündür (2).

➤ **Disfonksiyon**

- Lokasyon ve büyüklüğe bağlı olarak

➤ **Kuadripleji/Tetrapleji**

- C1-C4 arası Yüksek dördlü
- C5-C8 arası Düşük dördlü

➤ **Parapleji**

- T1 ya da altında meydana gelen fonksiyon kaybı

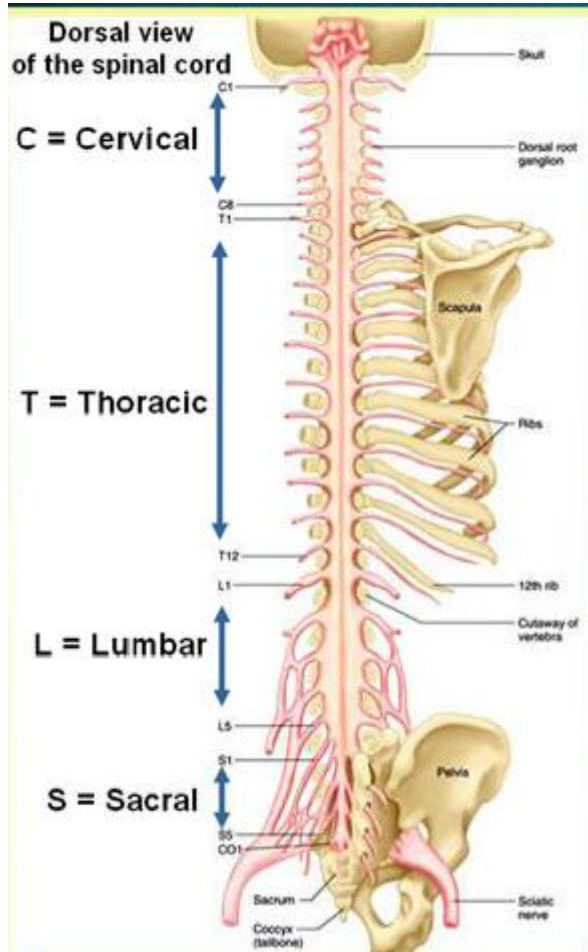
Tamamı

- Sensör ve motor fonksiyonların lezyon altındaki bölümlerinin kaybı
- Sensör ve motor
- Motor

Tamamlanmamış

- Kuadriparesis ya da Paraparesis

Bu bölgeler Şekil.2.1 'de gösterilmiştir.



Şekil 2.1. Spinal kordun dorsal görünümü

Spinal kord travmalı olgularda travma sonrası gelişebilecek biyokimyasal patolojik süreçler, oluşacak fonksiyonel kaybını ağırlaştırır. Bu durum sekonder hasar teorisi ile açıklanmaktadır (8).

Omurilik yaralanmasından sonra omuriliği hasara uğratan mekanizmalar, primer (mekanik) ve sekonder yaralanma olarak iki türdür (30-32).

Spinal kord yaralanmalı hastalarda primer ya da mekanik travma ile fonksiyonel kayıp tam olmasına karşın nadiren total transeksiyon gerçekleşir.

Primer mekanik zedelenmeler travma anında gelişen hasarlar olup, fleksiyon, ekstansiyon, dislokasyon veya rotasyonla ilgili distraksiyonel kuvvetlerin hepsi ve penetran yaralanmalar nöral dokularda veya vasküler yapıda gerilme veya yırtılmaya neden olur. Diğer olası mekanik etkiler, kemik yapı, ligamanlardan veya spinal kanal içindeki hematomlardan kaynaklanan basıya bağlı etkilerdir (30, 33- 35).

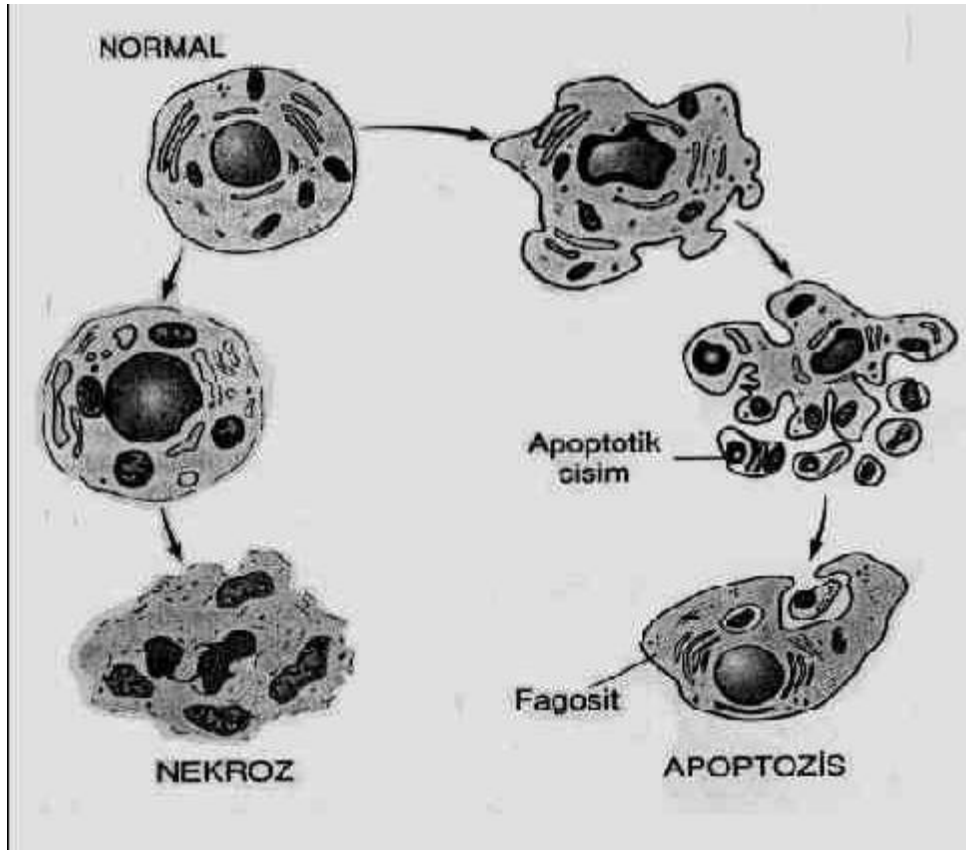
Sekonder Yaralanma: Spinal kordda meydana gelen sekonder yaralanmalar, oluşan primer yaralanmanın başlattığı ve bunun sonucu saatler içinde, metabolik ve biyokimyasal nedenlerle oluşan hasardır. Sekonder yaralanma ile tetiklenen bir olaylar kaskadı, endojen hücre ölümü aktivasyonu sonucunda gerçekleşir. Sekonder yaralanmanın ortaya çıkmasındaki en önemli etkenlerden biri iskemiye bağlı enerji yetersizliğidir. İskemi, dokulara yeterli glukoz ve oksijen sağlanamamasına, dolaylı olarak enerji yetersizliği ve ATP depolarında azalmaya neden olur. Bu nedenle sistem anaerobik solunuma geçer (30 - 32).Meydana gelen hasarla hücresel düzeyde oluşan hipoksiye doku düzeyindeki cevap hücresel düzeyde şişme ve hücre içi Ca iyon artışı şeklindedir.Hücresel düzeydeki bu değişim inflamatuvar ve apoptotik mekanizmaların devreye girmesiyle devam eder.

Kaspazlar; programlanmış hücre ölümlerinde anahtar oyunculardır.

Apoptosisle ilgili araştırmalar, kaspazların temel rollerini ortaya çıkarmıştır. Yeni yapılan kaspaz 1, kaspaz 3 ile birlikte kaspaz 8'e yönelik biyokimyasal çalışmalar; bu enzimlerin yapısını, fonksiyonunu ve spesifitesini anlamamızı sağlamıştır. Bu çalışmalar, kaspazların biyolojik rolünün gelecekteki araştırmalarına

temel sağlayacaktır ve kaspaz ile ilişkili hastalıkları tedavi etmek için öncülük edecektir.

Apoptosis, çok hücreli organizmaların homeostazisi ve gelişimi boyunca istenmeyen hücreleri yok etmek için gerekli bir mekanizmadır. Oldukça karmaşık olan bu süreç, DNA fragmentasyonunu, hücresel membranlardaki değişik reaksiyonları içerir. Bu hücreler fagositozla elimine edilirler. Düzensiz hücre ölümleri, klinik hataların arttığının belirtisidir. Kanser ve otoimmün hastalıklar gibi durumlara yetersiz apoptosis neden olurken, kontrolsüz apoptosis iskemik hasarlara ve nörodejeneratif bozukluklara neden olabilir. Bu kontrol altına alınmış hücre ölüm yolları hala tamamen belirlenememesine rağmen, biyokimyasal ve genetik yaklaşımların, sistein proteazlar olan kaspazların apoptotik sürecin çeşitli evrelerinde önemli rol oynadığı fikri yerleşmiştir.



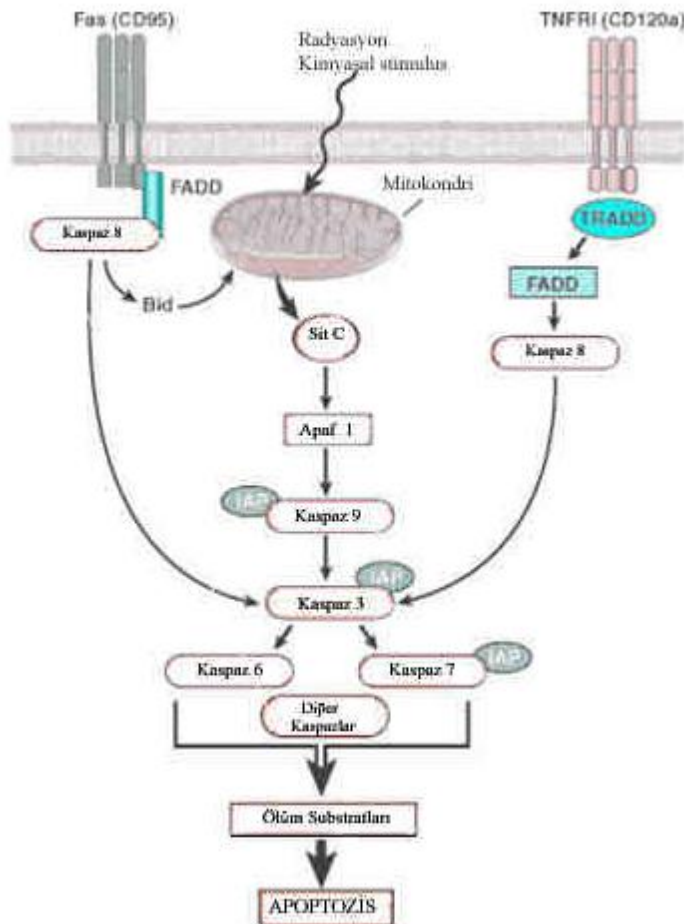
Şekil 2.2. Nekroz ve apoptoziste görülen ultrastruktürel değişiklikler dizisi (47)

Son zamanlarda, kaspazın yer aldığı iki önemli yol olduğu belirtilmektedir. İlki hücre yüzeyinin uyarılmasına dayanmakta ve ekstrinsik yol olarak bilinmektedir.

Ölüm sinyalleri, tümör nekrosis faktör (TNF) gibi aynı köklü reseptörleri ve TNF reseptörüne bağlı hücrel ölüm ligandına doğru gönderilir. Ekstrinsik yolun apikal proteazları kaspaz 8 ve 10 olup, hücre içerisine doğru sinyal gönderirler. İnstrinsik yol, hücrel hasar sonucu ortaya çıkar ve mitokondrindeki sitokrom c tarafından başlatılır. Bu durumda, kaspaz 9 aktive edilir. Tüm bu yollar, sırasıyla kendi spesifik hücrel proteinleri ile inaktif ya da aktif durumunda olan ölümcül kaspazların aktivasyonuna neden olur. Son yıllarda yapılan araştırmalarda kaspazların fonksiyonları ve yapısı üzerinde durulmuştur. Kaspazların substrat bölünmesi, spesifitesi, inhibisyonu, biyolojik rolü ve hastalıklardaki potansiyel rolleri ile ilgili bilgiler araştırılmaktadır. Apoptozisin tam mekanizması anlaşılmasına rağmen apoptozis ile bağlantı kurulan en önemli olay kaspazların aktivasyonudur. Kaspazlar, (cysteine dependent aspartate spesifik proteases) kalsiyumdan bağımsız hücre içi sistein proteaz sınıfının en önemli bölümünü oluştururlar. Bu endoproteazlar inaktif olarak hücre sitoplazmasında bulunurlar ve bir çoğu proapoptotiktir. Kaspaz-9, bcl-2 ailesi tarafından stimüle veya inhibe edilir. Kaspaz-2 ve kaspaz-8, TNF- α gibi sitokinler tarafından aktive edilir. Günümüzde kadar 14 memeli kaspazı tespit edilmiş olup, hayvanlarda bulunan kaspaz-11 ve kaspaz-12'nin insandaki karşılığı hala gösterilememiştir. Kaspazlar apoptozisi aktive eden sinyaller

tarafından tetiklenip, apoptozisin her üç yolunda da aktif olarak görev alırlar .

APOPTOZİS MEKANİZMALARI



Şekil 2.3. Ölüm reseptörleri aracılı ve mitokondri aracılı apoptozisin sematik görünümü (48)

Sitokinler, immün ve inflamatuvar olaylara katılan hücrelerin etkinliklerinin artırılması için; uyarılmış

lenfositler, monositler ve makrofajlar ile diğer bazı somatik hücreler tarafından sentezlenen 20-30 kD ağırlığına sahip peptid ve glikoprotein yapısındaki maddelerdir. 1975 yılında ilk kez interlökin tanımı kullanıldı. 1981 yılında ise sitokinlerin sadece lökositler değil diğer hücreler tarafından da sentezlendiği gösterildi. Lökositler arasında iletişimi sağlayan sitokine İnterlökin adı verilmiştir. İL-6 pleotropik bir sitokindir. Dendritik hücreler, monositler, makrofajlar ve aktive olmuş T hücreleri, endotel hücreleri, osteoklastlar, fibroblastlar, mast hücreleri ve timositler tarafından sentezlenir. B hücrelerinde Ig sentezinde artış, T hücre aktivasyonu ve akut faz proteinlerinde artışa yol açması proinflamatuvar, ama proinflamatuvar stokinleri baskılaması da antiinflamatuvar özelliğidir. İL-6 ilk olarak preaktivasyon halindeki normal insan lenfositleri ve Epstein Barr virüsüne transformasyona uğratılmış B lenfositler tarafından immunglobulin salgılatan bir faktör olarak tanımlanmıştır. 26 kd ağırlığında olup 184 aminoasitten oluşur. Başlıca T ve B lenfositler, monositler, fibroblastlar, keratinositler, endotelyal hücreler, astrositler, kemik iliği stromal hücreleri ve mezenkimal hücreler tarafından sentez edilir. Lenfosit, monosit, mesane ve akciğer hücreleri tarafından oluşturulabildiği gibi kardiyak miksoma, myeloma ve hipernefroma gibi tümör hücrelerinde de oluşturabilmektedir.

İL-6 B hücre stimulator faktör II (BCSF II), interferon b2 (INF b2), myeloma/plazmasitoma büyüme faktör, hibridoma büyüme faktör (HBF), hepatosit stimule edici faktör, B hücre farklılaştırıcı faktörü (BHFF) ve sitotoksik T hücre farklılaştırıcı faktörü olarak da adlandırılır. İL-1, TNF, PDGF, IFN b ve sikloheksimid İL-6 gen ekspresyonunu arttırıcı etki oluşturur. Glukokortikoidler, İL-6 gen belirmesini negatif olarak etkilerler.

İL-6, B lenfositlerin antikor yapabilmesi için gerekli temel faktörlerden biridir ve pokeweed mitojen ile uyarılmış lenfositlerin IgG, IgM, IgA yapan plazma hücrelerine dönüşümünü arttırır. İL-6 reseptörleri istirahat halindeki B lenfositlerinde bulunmazken istirahat halindeki T lenfositlerinde bulunmaktadır. Bu özellik İL-6'nın B lenfositlerin son dönemine etkili olduğunu gösterir. İL-2 reseptör ekspresyonunu arttırarak timosit ve dalak T lenfositlerden sitotoksik T lenfosit oluşmasını indükler. Hücre kültürlerinde İL-3 ile beraber sinerjistik etki gösterir ve ayrıca makrofajlarda C3b, Fc gamma reseptör belirginleşmesi ve fagositozu arttırıcı etki gösterir (Türkiye Klinikleri J-Med.Sci. 1998)

Birçok çalışmada mikroglial hücrelerin aktive oldukları ve proliferere oldukları deneysel olarak spinal kord travmasında gösterilmiş olup mikroglialın bu proliferasyonu proinflamatuvar sitokinler ve nörotoksik moleküllerin (IL-1, IL-6, TNF α vb.) üretimiyle sonuçlanacağı ve başlangıç hasarlanma sahasında sekonder hasarlanmanın oluşumu ve yayılımına neden olacağı gösterilmiştir(49,50,51,52,53)

Hücre hasarda anahtar role sahip olan hücre içi Ca iyon artışı engellenebilirse inflamatuvar ve apoptotik mekanizmanın önüne geçilebileceği hipoteziyle, son yıllarda bir Ca-calmodulin inhibitörü olan Gelsolin'in kaspas inhibitörü ve antiinflamatuvar özelliğinden faydalanılarak birçok çalışma yapılmış ve olumlu sonuçlar elde edilmiştir.

Akut yaralanma sonrası ilk 15 dakikada gri maddede peteşiyal kanamalar, beyaz maddede ödem oluşur ve takip eden ilk 2 saatte gri maddedeki kanamalar artar. Dört saatte çok sayıda şişmiş silindirik aksonekziler bulunur. Zamanla patolojik değişiklikler kötüleşir, öyle ki yaralanmadan 6 gün sonra ileri derecede nekroz oluşur ki bu işlem otodestruksiyon olarak adlandırılır. Yaralanmadan sonra 5 dakika içinde gri maddenin kaslar venüllerinin eritrositlerle şiştiği fakat aksonekzilerin değişmemiş olduğu görülür. Travma sonrası 15 ve 30 dakika arası eritrositlerin postkapiller perivasküler boşluğa ve kaslar venlere ekstrasvazasyonu ile birlikte küçük kanamalar oluşur ve aksonekziler görünür hale gelir. Dört saat sonra bozulmuş myelin kılıfları, aksonekziler ve iskemik endotelial hasar saptanır, ilk birkaç gün içinde progresif aksonekziler ve nekrotik bölgelerin oluşumu görülür. Yaralanma bölgesinde ödem gelişir ve komşu segmentlere yayılır. Majör travmadan 24-48 saat sonra özellikle daha önce kanla kaplı olan santral bölgede olmak üzere yaralanma alanı nekrotiktir. Birkaç gün sonra hemorajik bölge kaviteye gösterir ve komşu alanlarda sıklıkla keskin sınırları olan yamalı nekrozlar görülür. Bu ilerleyici değişiklikler ve kaviteye oluşumu, enfarktlerin patolojik özellikleridir. Bu sürece posttravmatik enfarkt denilmektedir (30, 35)

Sekonder yaralanma mekanizmaları Tablo 2.1' de özetlenmiştir (36).

Tablo 2. 1. Sekonder yaralanma mekanizmaları

Sistemik Etkiler (Nörojenik şok)	Omurilik Dolaşımında Lokal Vasküler Hasar	Biyokimyasal Değişiklikler	Elektrolit Kaymaları	Yangısal Yanıt
<ul style="list-style-type: none">• Kalp hızında kısa süreli artış, daha sonra uzun süreli bradikardi• Kan basıncında kısa süreli artış, sonra uzun süreli hipotansiyon• Periferik dirençte azalma• Kardiak debide azalma	<ul style="list-style-type: none">• Kapiller ve venüllerde mekanik bozulma• Özellikle gri cevherde hemoraji• Mikrodolaşımda kayıp-mekanik, tromboz, vazospazm	<ul style="list-style-type: none">• Eksitotoksitite-glutamat• Nörotransmitter birikimi• Ketakolaminler-noradrenalin, dopamin• Araşidonik asit salınması• Serbest radikal üretimi• Eicosonoid üretimi• Prostaglandinler• Lipid peroksidasyonu• Endojen opioidler• Sitokinler	<ul style="list-style-type: none">• İntasellüler kalsiyumda artış• Ekstrasellüler potasyumda artış• İntasellüler sodyumda artış	<ul style="list-style-type: none">• Serbest Radikal üretimi• Makrofajlar• Aksonal Yıkım, Miyelin Artıklarının Salınımı• Sitokinlerin Salınması• Glial hücre aktivasyonu• Oligodendritlerde sitotoksik etkiler• Wallerian dejenerasyon

Spinal kord iskemisine yol açan veya iskemiyi artıran etkenler şu şekilde sıralanabilir; preoperatif hipotansiyon, aortik oklüzyonu takiben oluşacak distal aortik hipotansiyon, beyin-omurilik sıvısı basıncında artma, ileri yaş ve preoperatif renal disfonksiyon, spinal kordun beslenmesi açısından kritik olan interkostal ve lomber arterlerin devre dışı bırakılması, interkostal arterlerin trombotik veya embolik tıkanması, preoperatif hipotansiyon, postoperatif hipotansiyon, uzun kros-klomp süresi, uzun anevrizmal hastalık, yetersiz kollateral beslenme, yetersiz distal perfüzyon, kros-klomp düzeyi, post-iskemik resirkülasyon (reperfüzyon) hasarıdır (9).

Spinal kord yaralanması sonrası akut ve kronik fazda görülen değişiklikler Tablo 2.2’de özetlenmiştir (26).

Tablo 2. 2. Spinal kord yaralanması sonrası akut ve kronik fazda görülen değişiklikler

Akut fazda görülen patolojik değişiklikler	Kronik fazda görülen patolojik değişiklikler
<p>1-Santral hemoraji (özellikle gri maddenin kapillerleri, venülleri ve arteiollerinden kaynaklanan).</p> <p>2- Uzak kanamalar (özellikle venlerden olmak üzere)</p> <p>3-Santral hemorajik nekroz</p> <p>4-Posttravmatik infarkt</p> <p>5-Subaraknoid kanama</p> <p>6-Subdural veya ekstradural hematomlar (nadir)</p> <p>7-Ödem (lokal veya yaygın)</p> <p>8-Aksonal hasarlanma</p> <ul style="list-style-type: none"> • Transeksiyon • Aksollema yırtılması • Şişme • Dev aksonların oluşumu. • Granüler kayıp (Kromatolizis) • Organellerin toplanması <p>9-Miyelin kılıf hasarı</p> <ul style="list-style-type: none"> • Rüptür • Veziküler hasar (vakuolizasyon) • Periaksonal boşluklar <p>10-Inflamasyon</p> <ul style="list-style-type: none"> • Makrofaj • Microglia 	<p>1-Santral kavitasyon</p> <p>2-Aksonların subpial rimlerinin kalıcı olması</p> <p>3-Posttravmatik infarkt (hasarlı bölgede veya uzağında)</p> <p>4-Posttravmatik siringomiyeli</p> <p>5-Kistik miyelomalazi</p> <p>6-Demiyelinizan ve diskomplet nekrotizan alanlar</p> <p>7-Inflamasyon –makrofaj</p> <p>8-Wallerian dejenerasyon</p> <p>9-Skar ve gliozis</p> <p>10-Araknoidit</p> <p>11-Atrofi</p> <p>12-Rejenaratif süreç</p> <ul style="list-style-type: none"> • Aksonlarda • Schwan hücrelerinde • Ependim hücrelerde proliferasyon

2.1.1. Deneysel Spinal Kord Travma Modelleri

1890 yılında Schmaus ilk kez deneysel olarak yapılan omurilik kontüzyonunu, vertikal olarak asılmış tavşanların sırtlarına bağladığı tahtaya vurduğu darbeler sonrası araştırmıştır (6).

Allen 1911 yılında yüksekte omurilik üzerine ağırlık düşürerek, deneysel omurilik yaralanması oluşturmuştur. Tarlov 1953'de epidural aralıkta balon şişirerek omurilik yaralanmasını yaratmıştır. Tator 1978'de omuriliği ekstradural olarak anevrizma klibiyle komprese etmiş, klip kapanma gücü ve kompresyon süresi ile omurilik yaralanma şiddeti arasında ilişki bulmuştur. Watson 1986'da lazer ile omurilik insizyonu yapmıştır. Stokes ve Reider 1990'da omuriliğe yapılacak darbenin şiddetini ve hızını önceden belirleyip darbe sonunda ön görülen travmanın olup olmadığını denetleyen elektromekanik bir cihaz geliştirmiştir (7).

Spinal kord travmalarının klasifikasyonu oldukça güçtür. Bunun temel nedeni, omurilik yaralanma modellerinin oldukça fazla çeşitlilik göstermesidir. Bu çeşitliliğin giderilmesi için Chung (10) ideal hayvan modelini ortaya koymuştur. Modele göre aşağıdaki kriterler önerilmiştir:

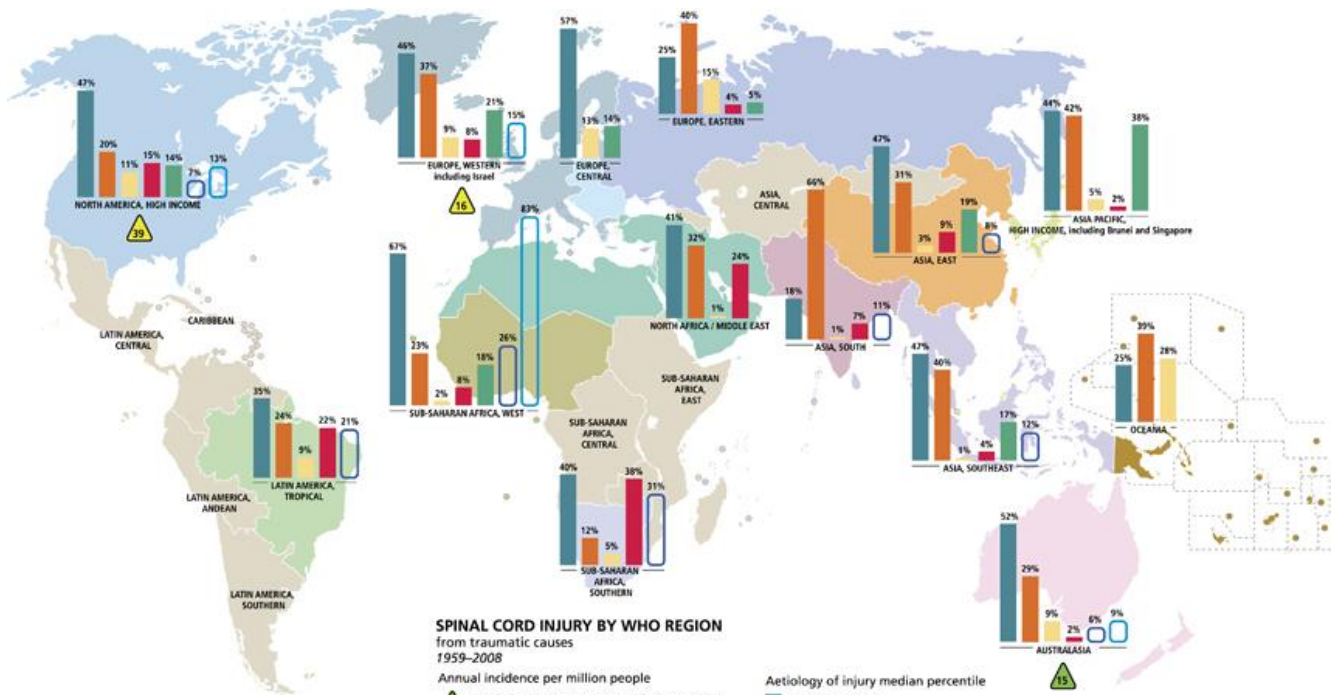
1. Oluşturulacak travma, doku hasarı ya da nöronal disfonksiyon, hayvandan hayvana değişmez şekilde yaratılabilmesi, travma sonrası değerlendirilecek parametrelerdeki varyasyonlar kabul edilebilir sınırlarda olmalı, prelinik çalışma başlamadan önce bu sınırlar belirlenmelidir.
2. Hayvan modelindeki cerrahi yaralanma, anestezik ajanların etkisi, metabolik ve hemodinamik değişiklikler gibi kaçınılmaz yan etkiler en aza indirgenmeli, çalışma başlamadan olası etkiler tanımlanmalıdır.
3. Çalışmanın sonuçları tekrarlanabilir ve sayısal hale getirilebilir olmalıdır.

2.1.2. Epidemiyoloji ve İnsidans

Spinal kord yaralanmaları esasında azımsanmayacak kadar sık ölçüldedir. Amerika Birleşik Devletlerinde yapılan bir çalışmada yılda ortalama bu tarz yaralanmaların sıklığının milyonda 25,8 olduğu ve bu hastalarda ölüm oranının % 48.3 olduğu bildirilmiştir (11).

Daha yakın tarihte yapılan başka bir çalışmada, ABD' de yaşayan spinal kord yaralanmalı kişi prevalansı kesin olarak bilinmemekle birlikte 2004 yılında yaklaşık 246.882 kişi olarak hesaplanmıştır.

Dünyanın farklı bölgelerinde, 1959-2008 yılları arasında DSÖ'nün rapor ettiği spinal kord yaralanmaları ve nedenlerine göre dağılımları Şekil 2.4'de gösterilmiştir (37).



SPINAL CORD INJURY BY WHO REGION from traumatic causes 1959-2008

Annual incidence per million people

- ▲ global region or country with prospective spinal cord injury register (PSCIR) or population registry linked or able to be linked to health data (Population Health Registry, PHR)
- ▲ partial coverage by PSCIR or PHR

Regions without an incidence triangle have no coverage by PSCIR or PHR (insufficient incidence data)

Aetiology of injury median percentile

- land transport
- falls
- sports/recreation
- violence/self-harm
- work-related

Percentage of cases resulting in mortality

- up to 1 year from injury
- 1 - 10 years

2.1.3. Risk Faktörleri

Kraus ve ark 1975 yılında yaptıkları bir çalışmada spinal kord yaralanmalarının sıklık nedenlerini aşağıdaki gibi özetlemişlerdir (11):

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

Tator ve ark 1984 yılında yaptığı çalışmada ise bu hastalığın nedenlerini ve oranlarını aşağıdaki gibi rapor etmiştir (12):

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

İki çalışmada görüldüğü gibi travmatik omurga hasarı (TOH) sebeplerinin oranları zaman içinde değişmektedir. Öte yandan motorlu araç kazalarından dolayı meydana gelen spinal kord zedelenmeleri, günümüzde de en çok hastalık nedeni olarak görülmektedir.

Daha güncel rakamlarla ise ABD’ de TOH’nin yarısı trafik kazaları sonucu oluşmaktadır (% 50,4). Bunu düşme (% 23,8), şiddet olayları (% 11,2), spor veya eğlence aktiviteleri (% 9) ve diğer sebepler (% 5,6) takip etmektedir (13).

Türkiye de 2000 yılında yapılan araştırma sonuçlarına göre, TOH nedenleri arasında trafik kazası % 48,8 ile ilk sırada yer almaktadır. Düşme % 36,5, bıçaklanma % 3,3, ateşli silah yaralanması % 1,9 ve suya dalma % 1,2 takip etmekte olup, TOH'li kişilerin %32,2' si tetraplejik, % 67,8'i ise paraplejik olarak bulunmuştur (14).

2.1.4. Teşhis ve Tedavi

Spinal kord yaralanmasında erken dönemde görülen en önemli değişiklik hücre membran geçirgenliğinin ve iyon pompasının bozulmasıdır. Bunun sonucunda kalsiyum hücre içine girer ve potasyum hücre dışına çıkar. Membran geçirgenliğinde artış olması, sodyumun su ile birlikte hücre içine girmesine ve sonuçta ödem gelişmesine olanak sağlar (15). Spinal kord yaralanmalarında görülen komplikasyonları aşağıdaki gibi özetlemek mümkündür (16):

Ortostatik Hipotansiyon (OH): TOH'li kişilerde, yatar pozisyondan oturur pozisyona getirilirken veya tilt table'da 60 derece ve üstünde iken, sistolik kan basıncının 20 mmHg ya da diastolik kan basıncının 10 mmHg'lik değerlerde aniden düşmesi, ortostatik hipotansiyon olarak tanımlanır. Yatak istirahatinin süresi uzadıkça, ortostatik hipotansiyon daha ağır olmaya eğilimlidir. Bu kişilerde baş dönmesi, göz kararması, taşikardi, kas kuvvetsizliği, ani bilinç kaybı görülür (17).

Otonomik Disrefleksi (OD): T6 ve yukarısında lezyonu olan TOH'li kişileri etkileyen, hızlı gelişen baş ağrısı, bradikardi, ani yorgunluk hissi ve hipertansif krizle karakterize bir sendromdur ve mortalite ile sonuçlanabilir (18).

Pulmoner Komplikasyonlar: TOH'li kişilerde atelektazi, pnömoni, solunum yetmezliği, plevral komplikasyonlar ve pulmoner emboli en sık ölüm nedenleridir (19).

Kalsiyum Metabolizması ve Osteoporoz: TOH'li kişilerde, yaralanma sonrası ilk haftada hiperkalsiüri gelişir ve bu durum 6 ay kadar devam edebilir. TOH'den 4-8 hafta sonra kalsiyumun kemikten rezorbsiyonu sonucu oluşan hiperkalsemiye bağlı anoreksi, bulantı, letarji, polidipsi ve poliüri saptanır (20).

Heterotopik Ossifikasyon (HO): Eklem çevresinde yeni lameller kemik oluşumudur. İnsidansı % 13-57 arasında değişim gösterir. Genellikle TOH sonrası ilk 6 ay içinde oluşum gösterir (21).

Termoregülasyon: TOH'si olan kişilerin, özellikle T6 ve üzerinde lezyonu olanlarda vücut ısı regülasyonu bozulma gösterir. Hipotalamustan direkt periferik efferent yollarda oluşan iletim bozukluğu sonucu vücut çevresel ısı değişimlerine uygun yanıt göstermede zorlanır (17).

Gastrointestinal Komplikasyonlar: TOH sonrası oluşan spinal şoktan dolayı, akut dönemde hızla adinamik ileus tablosu gelişir ve yaklaşık bir hafta içinde düzeler. Aspirasyon riski yüksek olduğundan, midenin nazogastrik tüp uygulanarak dekomprese edilmesi gerekir. Yüksek seviye ve komplet yaralanmalarda bu durum daha sıktır. Rutin ve spesifik laboratuvar testleri, abdominal ultrasonografi ve BT tetkikleri tanıyı doğrulamada gerekebilir (17).

Spastisite: TOH sonrası spastisite, desendan inhibitör etkilerin kaybolması ve spinal korddaki alfa motor nöronlarda intrinsik hipereksitabiliteden kaynaklanır (22).

Posttravmatik Siringomyeli: Progresif posttravmatik myelopati ya da asendan kistik dejenerasyon olarak da adlandırılır. Spinal kord içerisinde, içi sıvı dolu kavite oluşumudur. Patogenezi bilinmemektedir. Kavite oluşumu, yaralanma seviyesinde spinal kordun gri maddesinde posterior kolon ile arka boynuz arasında başlar (17).

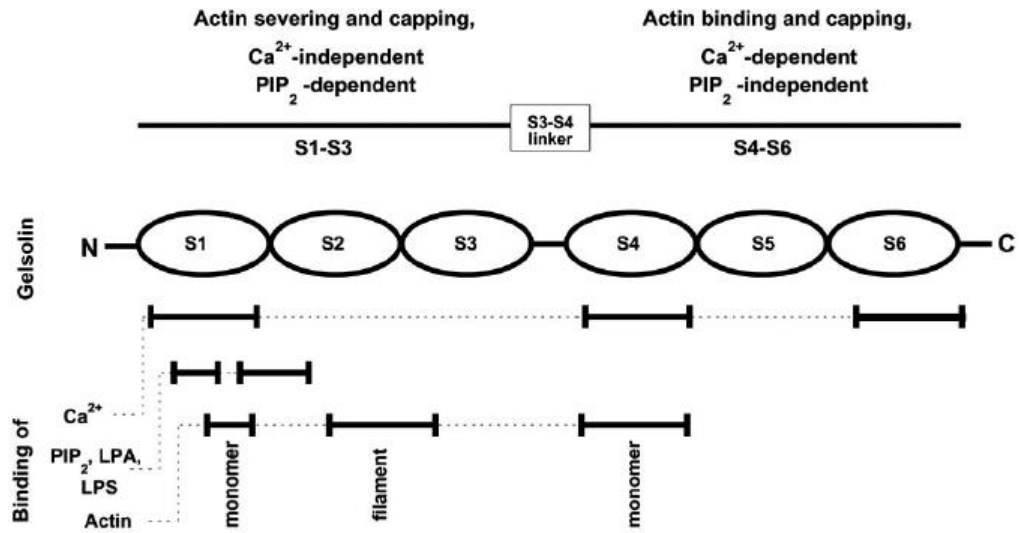
Anemi: TOH sonrası akut dönemde görülen anemi; yaralanmanın kendisi ya da ameliyata bağlı olarak görülürken, kronik dönemde idrar yolu enfeksiyonları, kateterizasyona bağlı mikroskopik hematüri, hemoroid kanamaları, gastrik kanamalar ve bası yaralarına bağlı olarak gelişir ve % 60'a varan oranlarda bildirilmektedir (22).

Nörojenik Mesane: Nörojenik mesaneye bağlı olarak üriner sistem enfeksiyonu, mesane taşı, veziköüretal reflü, mesane kanseri gibi birçok komplikasyon gelişebilmektedir. Mesane hijyeninin sağlanması ve idrar yolu enfeksiyonlarından korunma, yeterli sıvı alımı, rutin laboratuvar ve ürolojik takip ile oluşması muhtemel üriner sistem komplikasyonlarından kaçınılabılır (22).

Akut omurilik yaralanması tedavisinde, omurilik ödemi azalttığı düşünülerek çok iyi bilinen anti-inflamatuar özelliklerine dayanarak 30 yılı aşkın süredir kortikosteroidler kullanılmaktadır (23). Kortikosteroidlerin nöroprotektif etkileri lipid peroksidasyonunun inhibisyonu, inflamatuvar sitokinlerle birlikte inflamatuvar ve immün cevapların modülasyonu, vasküler perfüzyonun iyileştirilmesi ve hücre içine kalsiyum girişinin ve birikiminin engellenmesini içeren farklı mekanizmalarla açıklanmıştır (24). Bu nedenle en güçlü lipid peroksidasyon inhibisyonu etkisine sahip olan metilprednizolon diğer glukokortikoidlerle karşılaştırıldığında özellikle etkili gibi gözükmektedir. Metilprednizolonun bugünkü yaygın kullanımı büyük çapta National Acute Spinal Cord Injury Studies (NASCIS) I, II ve III olarak bildirilmiş olan geniş ölçekli, prospektif randomize çift kör çok merkezli üç klinik çalışmadan kaynaklanmaktadır. NASCIS I'de omurilik yaralanması olan 330 hastada 48 saat içinde başlanan 10 günlük ya 100 mg ya da 1000 mg metilprednizolon dozunun etkinlikleri değerlendirilmiştir (25). Bu iki rejim arasında motor ve duyuşal açıdan hiçbir fark bulunamamıştır. Ancak bu çalışmaya bir plasebo grubu dâhil edilmediği için omurilik iyileşmesinin doğal seyri ile metilprednizolonun karşılaştırması mümkün olmamıştır. Sonraki NASCIS II çalışmasında metilprednizolon 30 mg/kg'lık başlangıç bolusu takiben 23 saat boyunca saatte 5.4 mg/kg infüzyon şeklinde kullanılmıştır (26). NASCIS II çalışmasında hasardan sonraki 1,5, 6 ve 12. aylardaki değerlendirmelere göre metilprednizolonun yaralanmadan sonra ilk 8 saat içinde verildiği koşullarda hem tam hem de kısmi omurilik yaralanmasında istatistiksel olarak anlamlı motor ve duyuşal iyileşme sağlandığı bildirilmiştir. Ancak metilprednisolon tedavisinin aritmi, hipertansiyon, psikoz, kafa içi basınç artışı, peptik ülser, kanama, perforasyon, yara iyileşmesinde gecikme, ciltte peteşi, eritem, intraoküler basınç artışı, subkapsüler katarakt, sıvı ve sodyum retansiyonu, potasyum kaybı, hipokalsemi, insülin gereksinimini arttırmak, amenore, myopati, osteoporoz ve aseptik nekroz gibi çok ve ciddi yan etkileri metilprednisolonun özellikle yüksek dozlarda ya da uzun süre kullanımını kısıtlamaktadır.

2.2. Gelsolin Farmakolojisi

Gelsolin yüksek derecede korunan, çok fonksiyonlu aktin-bağlı bir protein olup, ilk olarak makrofajların sitozölü yoluyla tanınmıştır ve birçok omurgalı hücrelerinde görülmektedir. Gelsolinin en belirgin özelliği, aktin organizasyonunda sitoplazmik regülatör olmasıdır. Bunun yanında aynı genin, farklı izoformlarının birbirine bağlı varyant kodlarını taşıyan plazma gelsolin, ekstraselüler (hücrelerarası) sıvılarda da bulunmaktadır (27,28). Gelsolinde bulunan fonksiyonel bölgeler şekil 2.5'te gösterilmiştir.

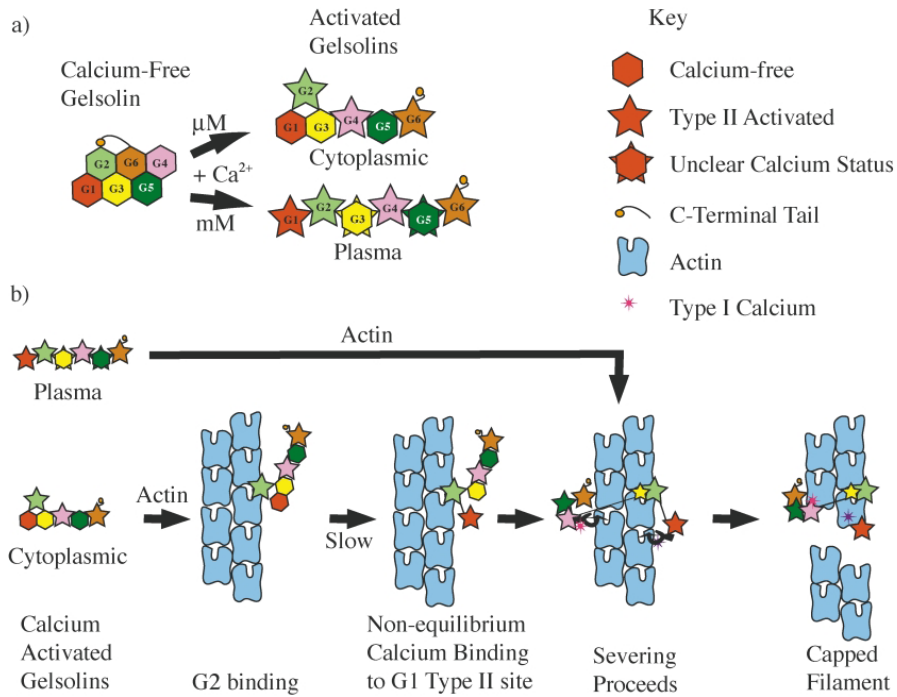
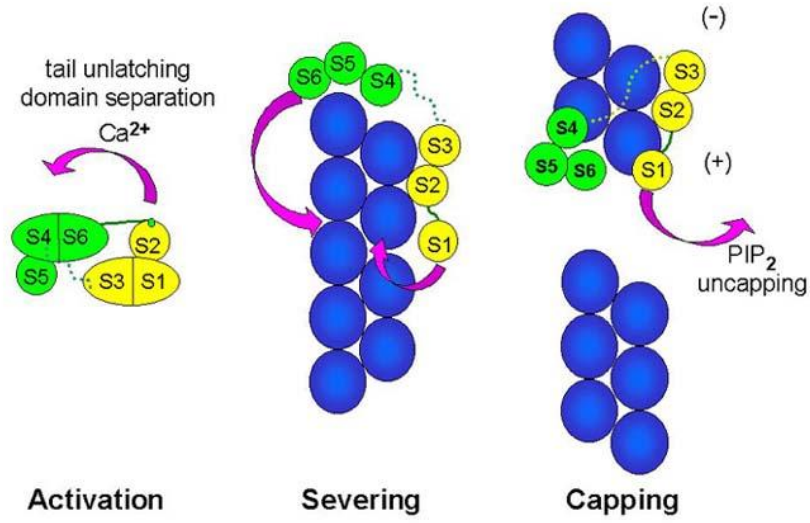


Şekil 2. 5. Gelsolinde bulunan fonksiyonel bölgeler

Şekilde de görüldüğü gibi gelsolin iki adet triplet N- (S1-S3) ve C-terminal (S4-S6) içermekte olup, bu yarım yapılar 70 aminoasit bağlayıcı dizi ile ayrılmıştır. Bu kimyasal yapısıyla gelsolin, G-aktini bağlayıcı, aktin filament büyümesini pozitif iyonlayıcı, aktin filamentlerini ayırıcı ve bunların çabuk büyüyen sonlarını kapatıcı özelliğe sahiptir (28).2.2.1. Fizyopatoloji

Her bir homolog gelsolin domaininin temel yapısı (S1-S6) Ca²⁺ iyonundan bağımsızdır. Gelsolinin hem sitoplazmik, hem de plazma izoformu en az üç Ca²⁺ nanomolar bağ yeri bulundurur ve mikromolar yakınlık sağlar (28). Gelsolinin etki mekanizmaları şekil 2.6'te gösterilmiştir (27).

Steps in Gelsolin Severing and Capping



Şekil 2. 6. Gelsolinin etki mekanizmaları

Gelsolin'in etkileri Ca²⁺ iyonları ile uyarılır. Bu proteinin S6 helikal kuyruğu Ca iyon konsantrasyonuna göre bir kilit mandalı gibi çalışmaktadır. S2 aktin bağlayıcı bölgedir. Ortamda Ca iyon konsantrasyonu düşükse S6, S2 bölgesini kapatır; ancak ortamda Ca iyon konsantrasyonu artmışsa Ca iyonları S6 bölgesine

bağlanır ve S2 serbest kalır. S2 ve S3 bölgeleri aktini bölerler ve sonrasında S1 bölgesi aktinin açıkta kalan bölgesine sarılır. Gelsolin ortamda ani fosfotidil inositol konsantrasyon artışlarında inhibe olur. Fosfotidil inositol öncelikle S2, S3 ve sonrasında S1 bölgelerine bağlanarak aktinin bölünmesini ve yakalanmasını engeller.

Gelsolin, sağlıklı insanların plazmasında dolaşan kalsiyum bağımlı çok fonksiyonlu aktin düzenleyici proteindir (40). Üç izoformu bulunur, ikisi sitoplazmik (cGEL) ve diğeri de salgılanmış hücre dışı plazma izoformudur (pGEL) ve her üçü de insanlarda 9. kromozomda bulunan tek bir gen tarafından kodlanır. Bu tek gen değişik dokularda alternatif transkripsiyonel başlatmaya ve uç uca eklenecek alan seçimine maruz bırakılmıştır ki bu izoformların amino terminallerinde farklılıklar ile sonuçlanmıştır (41-43). Olgun (salgılanmış) plazma gelsolini (pGEL, 27 artık amino-terminal sinyal dizisinin ayrılmasından sonra oluşmuş) sitoplazmik benzerinden N terminaline eklenmiş eşsiz kılavuz peptidle (24 aminoasitli) ve ek stabilite sağlayan bir disülfid bağının varlığı ile farklılık gösterir (44). Polipeptidin geri kalan kısmı sitoplazmik formun dizilimi ile eşittir. Gelsolin-3 denen 3. minör izoform sitoplazmik benzeri ile karşılaştırınca N terminalinde ilave 11 aminoasit içeren salgılanmamış bir formudur. Sitoplazmik gelsolin geniş doku alanlarında açığa çıkarken; gelsolin-3 genelde beyin, akciğer ve testislerdeki oligodendrositlerde açığa çıkar ve akson çevresindeki spiralizasyon sırasındaki miyelin remodeling ile ilişkilidir. pGEL, her nasılsa esas olarak kas hücreleri tarafından üretilir ve kana salgılanır. Sitoplazmik gelsolinin ana fonksiyonları, esas olarak kalsiyum, pH ve fosfoinositidler tarafından düzenlenen çekirdek oluşumu ile birlikte aktin depolimerasyonu gibi çelişkili görünen ikili bir roldür (45,46). pGEL, ölü hücrelerden kan akımına salınmış olan aktin filamentlerin hızlıca parçalanmaları ve kaldırılmaları ile primer olarak ilişkilidir (54). Ek olarak, pGEL vücuttaki trombosit aktive edici faktör, lizofosfatidik asit, sfingozin 1-fosfat ve fibronektini de içeren bir grup proinflamatuvar ve biyoaktif molekülü bağlar ki bunlar yara iyileşmesini, nörolojik gelişimi, kanser ilelemesini ve anjiyogenezi içeren pekçok fizyolojik fonksiyonda medyatörler olarak davranırlar (55,56). pGEL bu nedenle inflamasyonun bu biyoaktif medyatörlerini ayırıcı olarak öne sürülmüştür ve yara alanındaki immün reaksiyonların ve inflamasyonun yerini belirlemektedir. Bu biyoaktif moleküllerden başka pGEL, bakteriyel yüzey lipidlerine, lipoteikoik asit (LTA) ve lipopolisakkaritlere (LPS) de ki bunlar sırasıyla

gram (+) ve gram (-) bakterilere aittir; bağlanma kabiliyetine sahiptir (57). Bu etkileşim gelsolinin F-aktin depolimerizasyon aktivitesini inhibe eder.

Bütün bu bilgiler ışığında bu çalışmadaki amacımız gelsolin'in TOH'daki kan ve BOS düzeylerini belirleyerek, gelsolin tedavisinin kan ve BOS'taki IL-6 ve CAS-3 seviyeleri üzerine etkilerini değerlendirmek ve histopatolojik olarak spinal kord travması sonrası nöroprotektif etkilerini araştırarak güncel tedavi yaklaşımı olarak kabul gören yüksek doz metilprednizolon'a alternatif tedavi yöntemi potansiyelini değerlendirmektir.

3. MATERYAL VE METOD

3.1. Deney ve Olgu Grupları

Çalışmaya kontrol, sham, metilprednisolon ve gelsolin grubu olmak üzere dört grup tavşan alınmıştır. Her bir grupta toplamda 8 tavşan bulunmakta olup, çalışmaya 32 tavşan dahil edilmiştir. Gruplar ve ilgili prosedürler aşağıdaki gibi özetlendi.

Çalışmada kullanılan tavşanların künye bilgileri aşağıdaki gibidir.

Kullanılan hayvan

Tür: Tavşan
Soy: New Zealand
Cinsiyet: Dişi
Yaş: 2-2.5 yaş
Sayı: 32

Kontrol Grubu (Grup 1) (N:8)

Bu gruptaki tavşanların her birine 50 mg/kg Ketamin ve 15 mg/kg Xylasin, arka bacağından intramüsküler olarak verilmiş ve anestezi sağlandıktan sonra da tavşanın dorsal kulak venine kan alınması ve sıvı verilmesi amacıyla 22G intraket ile damar yolu açılmıştır. 0., 8. ve 24. saatlerde biyokimyasal değerlendirmeler için jelli vacutainer tüpe her bir defasında 5 ml kan alınmıştır. Her kan alınışından sonra 15 ml % 0,9'luk serum fizyolojik aynı damar yolundan tavşana verilmiştir. Kan alınmasından sonra tavşanların sırt bölgesi traş edilmiş ve %10 povidin İodin ile temizlenmiştir. Torakal 8-10 seviyesinden posterior longitudinal insizyon yapılmıştır. İnsizyon sonrasında paravertebral kaslar spinöz proçesten sıyrılarak, spinöz proçesler ranger ile kesilip, Torakal 10 seviyesinden total laminektomi yapılmıştır. Ligamentum flavum kaldırılarak spinal kord ortaya çıkarılmıştır. İnsülin iğne uçlu enjektörle subarachnoid aralığa girilerek, 1 ml BOS çekilip, yerine 1 ml % 0.9 'luk serum fizyolojik aynı yolla verilmiştir. Bu alınan BOS santrifüj edilip, -80 derecede muhafaza edilmiştir. İşlemin ardından spinal kord üzeri paravertebral kaslarla kapatılıp 2/0 ipekle suture edilmiştir. Beyin omurilik sıvısı almak için uygulanan bu işlem 24. saatte de uygulanmıştır. Bu işlemden sonra spinal korddan histopatoloji için doku örneği alınmıştır. Spinal korddan alınan doku örneği serum fizyolojik ile

yıkandıktan sonra muhafaza edilmek üzere %10'luk formaldehit solüsyonu içine konulup saklandı.

Sham Grubu(Grup 2) (N:8)

Bu gruptaki tavşanlara yukarıda anlatılan hazırlık, anestezi ve total laminektomi işlemleri yapıldıktan sonra Allen ağırlık düşürme metodu ile (1 cm çaplı ve 30 cm uzunluğundaki plastik boru içinden 10 gr ağırlığındaki metal bir bilyenin dikey olarak spinal kord üzerine bırakılması) spinal kordda travma oluşturulmuş, travma sonrası 0. ve 24. saatlerde 1 ml BOS, 0., 8. ve 24. saatlerde 5 ml kan alınmıştır. 24. saatte spinal korddan doku örneği alınmıştır.

Tedavi Grubu (Grup 3) (Metilprednizolon tedavisi) (N:8)

Bu gruptaki tavşanlara yukarıda anlatılan hazırlık, anestezi, total laminektomi işlemleri ve spinal kord travması oluşturulduktan hemen sonra 30mg/kg dozunda dorsal kulak veninden açılan damar yolundan metilprednizolon verilmiştir. 0. ve 24. saatlerde 1 ml BOS, 0., 8. ve 24. saatlerde biyokimyasal değerlendirmeler için 5 ml kan alınmıştır. 24. saatte spinal korddan doku örneği alınmıştır.

Tedavi Grubu (Grup 4) (Gelsolin) (N:8)

Bu gruptaki tavşanlara yukarıda anlatılan hazırlık, anestezi, total laminektomi işlemleri ve spinal kord travması oluşturulduktan hemen sonra 20 mcgr/kg dozunda dorsal kulak veninden açılan damaryolundan Rekombinant Human Gelsolin verilmiştir. 0. ve 24. saatlerde 1 ml BOS, 0., 8. ve 24. saatlerde biyokimyasal değerlendirmeler için 5 ml kan alınmıştır. 24. saatte spinal korddan doku örneği alınmıştır. Bütün denekler 24. saatte histopatoloji için spinal kordan doku örneği alınmasını takiben yüksek doz ketamin verilerek sakrifiye edilmiştir.

Çalışmada kullanılan gruplar ve gruplara göre tekrar sayıları aşağıdaki gibidir.

Deney Grupları ve Sayıları:

	Gerekli minimum hayvan sayısı	Tekrar sayısı	Hayvan x tekrar sayısı
Grup I	8	3	24
Grup II	8	3	24
Grup III	8	3	24
Grup IV	8	3	24
Toplam	32	3	24

Çalışmada kullanılan farmakolojik ajanlar ve kimyasal maddelerin türü, dozu ve etki süreleri aşağıda verilmiştir.

Deneylerde Kullanılan Farmakolojik Ajanlar, Kimyasal Maddeler¹

AJAN	TÜRÜ	DOZU	ETKİ SÜRESİ
Ketamin	Ketamin HCL (sedatif-anestezik)	5mgr/kg IV	15dk-1 saat
Rompun	Xylazine (anestezik)	2.5-15 mgr/kg IM	10-30 dk
Ketamin	Ketamin hidroklorür(anestezi)	20-50 mgr/kg IM	15dk-1 saat
Prednol	Metilprednizolon hidroklorür	30mgr/kg IV	3-3.5 saat
Rekombinant gelsolin	Aktin bağlayan protein (eksojen formu)	20mcgr/kg IV	2.3 gün

Deney sırasında herbir işlem fotoğralanarak kaydedilmiştir.

3.2. İstatistik Yöntem

Çalışmada tüm çalışma gruplarının sayıları 30'un altında olduğundan, istatistik analizlerinde nonparametrik testler kullanıldı (39). Verilerin dağılımı için Frekans Analizi, ikili grupların fark analizinde McNemar, Mann Whitney-U ve Wilcoxon Signed Rank testleri kullanıldı. Çoklu grupların kıyaslanmasında ise Kruskal Wallis testleri kullanıldı. Tüm testler SPSS 17,0 for Windows paket

¹ Anestezi almamış hayvanlarda tek başına nöromusküler blokör kullanımı yasaktır.

programında yapıldı. Güven aralığı olarak ise literatürde kabul gören %95 değeri seçildi.

4. BULGULAR

4.1.Laboratuvar Bulguları

Tüm tavşanlardan elde edilen BOS ve kan örnekleri santrifüj edildikten sonra -80 derecede saklandı. Sonrasında bu örneklerden uygun laboratuvar ortamında hem BOS'da hem de kanda gelsolin, IL- 6 ve CAS 3 seviyeleri çalışıldı.

Tüm gruplarda farklı zamanlarda çalışılan BOS ve kan gelsolin, IL- 6 ve CAS 3 seviyeleri Tablo 4.1'de özetlenmiştir.

Tablo. 4.1. Grupların biyokimyasal değerlerinin ortalama dağılımları

	BOS GEL (ng/ml)	BOS CAS3 (ng/ml)	BOS IL-6 (ng/ml)	Kan GEL (ng/ml)	Kan CAS3 (ng/ml)	Kan IL-6 (ng/ml)
Kontrol grubu başlangıç (n:6)	21,00	14,67	18,17	50,07	53,00	46,75
Kontrol grubu 8. Saat (n:6)	-	-	-	66,86	44,29	39,80
Kontrol grubu 24. Saat (n:6)	12,17	14,17	11,13	41,17	24,83	11,00
Sham grubu başlangıç (n:8)	28,75	31,38	32,50	67,06	56,00	58,75
Sham grubu 8. Saat (n:8)	-	-	-	62,75	46,25	52,13
Sham grubu 24. Saat (n:8)	29,75	26,88	32,13	40,25	43,25	41,63
Metilprednizolon grubu başlangıç	32,43	29,50	21,38	36,38	54,63	41,13
Metilprednizolon grubu 8. saat	-	-	-	53,29	42,71	36,57
Metilprednizolon grubu 24. Saat	46,00	30,43	30,86	31,29	53,43	48,71
Gelsolin grubu başlangıç (n:7)	25,00	39,00	45,86	28,13	28,63	40,25
Gelsolin grubu 8. Saat (n:7)	-	-	-	33,00	37,43	29,57
Gelsolin grubu 24. Saat (n:7)	29,29	41,71	35,86	21,57	45,86	30,86

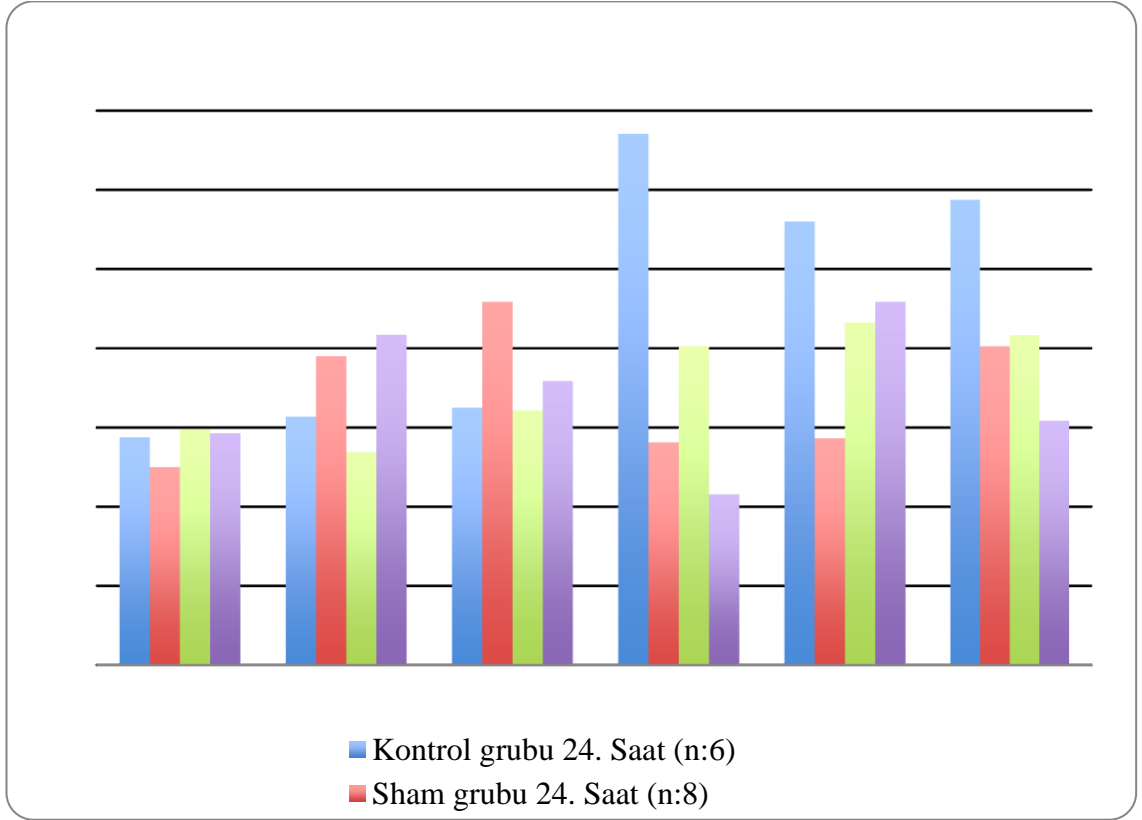
GEL: Gelsolin, CAS-3: Caspase 3, IL-6: Interleukin-6

Gruplar arasında yapılan Mann Whitney-U ve Kruskal Wallis testlerinde gruplar arasında istatistiksel anlamlı farklar araştırıldı.

- Kontrol grubu başlangıç ve 24. Saat Kan IL-6 seviyelerinde (p: 0,021);
- Kontrol grubu ve Sham grubu 24. Saat BOS IL-6 seviyelerinde (p: 0,02);
- Kontrol grubu 24. saat ile metilprednizolon grubu 24. saat sonuçlarında BOS GEL (p:0,04), BOS IL-6 (p: 0,010), Kan CAS 3 (p: 0,032) ve Kan IL-6 (p: 0,008) seviyelerinde;
- Kontrol grubu 24. saat ile gelsolin grubu 24. Saat sonuçlarında BOS GEL (p:0,042) ve BOS CAS3 (p: 0,010) seviyelerinde;
- Metilprednizolon grubu 24. saat ile gelsolin grubu 24. Saat sonuçlarında BOS GEL (p:0,025) seviyelerinde istatistiksel olarak anlamlı farklılıklar bulundu.

Metilprednizolon ve gelsolin gruplarının 24. Saat BOS IL-6 ve Kan CAS-3 ve IL-6 seviyeleri birbirine yakın olmasına rağmen; kontrol grubu ile karşılaştırıldığında bu değerlerdeki metilprednisolon grubundaki istatistiksel anlamlı farklılık gelsolin grubunda izlenmedi. Ancak Sham grubu ile karşılaştırıldığında ne metilprednisolon grubunda ne de gelsolin grubunda 8. Saat ve 24. Saat biyokimyasal verilerinde herhangi bir istatistiksel anlamlı farklılık saptanmadı.

Gruplara göre 24. Saatteki biyokimyasal verilerin karşılaştırılması şekil 4.1.1'de gösterilmiştir.



Şekil 4. 1. 1. Gruplara göre 24. saatteki biyokimyasal verilerin karşılaştırması

4.2. Histopatolojik inceleme

Operasyon ile alınan medulla spinalis örnekleri histokimyasal tespit işlemi için %10'luk formaldehit solüsyonu içerisinde konuldu. Fiksasyon işlemi sonrası rutin doku takip işlemleri yapıldı. Hazırlanan parafin bloklardan mikrotom ile (Leica RM 2125RT) lezyonlardan geçen 4-6 mikrometre kalınlığında kesitler alındı. Kesitler Hemotoksilen-Eozin ve Toulidin Blue ile boyandı. Kesitler trinoküler araştırma mikroskopunda (Olympus BX51) incelendi. Lezyonların en bariz olarak tespit edildiği kesitler dijital olarak (DP71) görüntülendi.

Kesitlerde genel yapı bütünlüğü, menikslerin durumu ve dura kanaması , beyaz ve gri cevher yapısal bütünlüğü ve hematomu, inflamatuvar hücrelerin olup

olmadığı, nöron ve glia yapısı, akson ve myelin ile santral kanal durumu, piknotik hücreler ve nekrotik alanların olup olmadığı değerlendirilmeye alındı.

Kesitler iki ayrı histolog tarafından çift kör olarak olarak; dört dereceli skora ile yukarıdaki parametreler '0' ile '4' puan arasında değerlendirildi. Buna göre:

- 0: Normal
- 1: Minimal lezyon
- 2: Orta dereceli (vasat) lezyon
- 3: ileri lezyon
- 4: Çok ileri lezyon

Ayrıca, bu 16 parametreden elde edilen toplam skorları da bir hayvan için; 0-64 ve tüm grup (n:8) için de; 0- 512 puan arasında olmak üzere hesaplandı.

Histopatolojik skorlar istatistiksel olarak Mann whitney U testi kullanılarak karşılaştırıldı. $P < 0,05$ değeri istatistiksel olarak anlamlı olarak kabul edildi.

Histopatolojik Bulgular

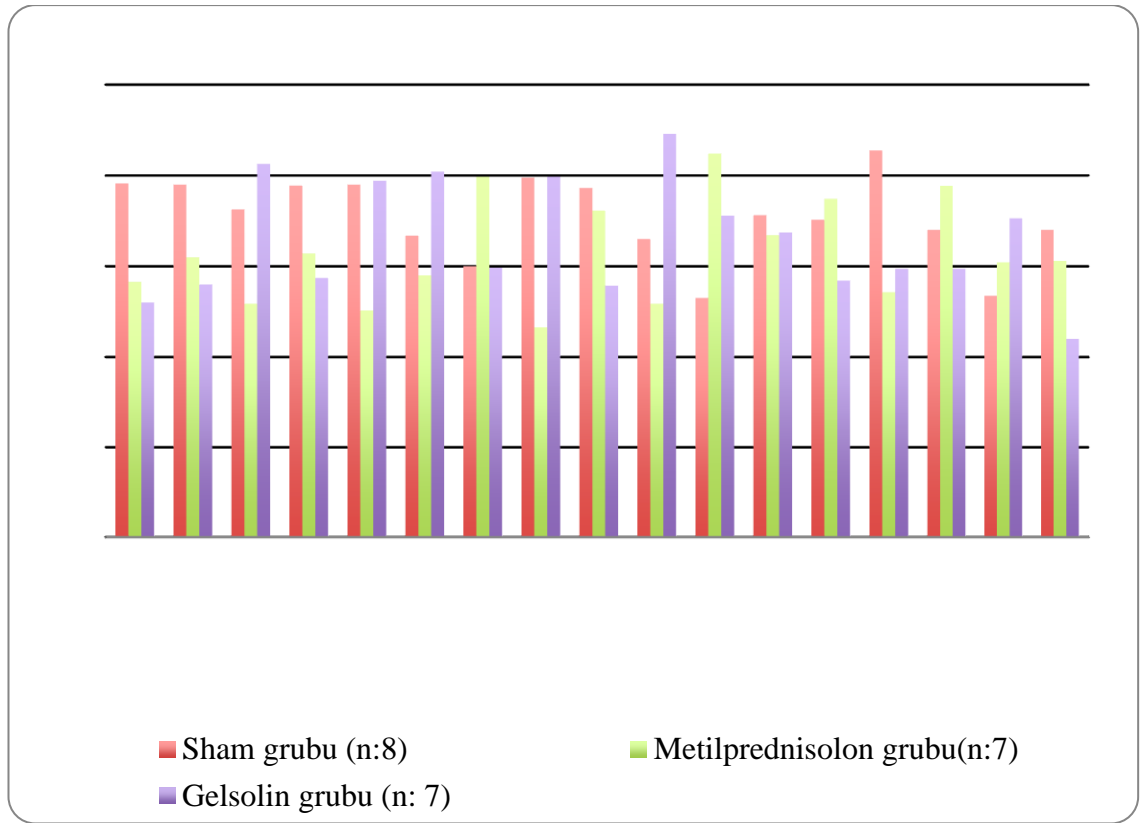
Her bir grubun histopatolojik verileri tek tek ve topluca incelenmiş ve sonuçlar tablo 4.2'de özetlenmiştir.

Tablo 4.2. Histopatolojik veriler

	<i>Kontrol</i> <i>grubu(n:8)</i>	<i>Sham</i> <i>grubu (n:8)</i>	<i>Metilprednizolon</i> <i>grubu(n:7)</i>	<i>Gelsolin</i> <i>grubu (n: 7)</i>
Genel yapı	9,58	19,56	14,14	13,00
Meninksler	7,42	19,50	15,50	14,00
Beyaz cevher	4,33	18,13	12,93	20,64
Gri cevher	6,67	19,44	15,71	14,36
Dura kanaması	4,00	19,50	12,57	19,71
Hematom	4,92	16,69	14,50	20,21
İnflamasyon	7,00	15,00	19,93	14,93
Nöron	4,33	19,88	11,64	19,93
Akson	4,53	19,31	18,07	13,93
Myelin	4,58	16,50	12,93	22,29
Damarlanma	4,50	13,25	21,21	17,79
Nekroz	4,75	17,81	16,71	16,86
Kist formasyonu	5,83	17,56	18,71	14,21
Glia	6,00	21,38	13,57	14,86
Apopitoz/piknozis	5,00	17,00	19,43	14,86
Kavitasyon	11,50	13,38	15,21	17,64
Santral kanal	14,33	17,00	15,29	11,00

Histopatolojik veriler tek tek değerlendirildiğinde; sham grubu ile metilprednisolon grubu arasında genel yapı (p:0,034), nöronun durumu (p: 0,024), damarlanma artışı (p: 0,027), glia (p:0,038) açısından istatistiksel anlamlı fark varken; sham grubu ile gelsolin grubu arasında ise sadece genel yapı (p:0,04), meninkslerin durumu (p:0,04) ve glia yapısı (p: 0,046) açısından istatistiksel anlamlı fark saptandı.

Gruplara göre histopatolojik verilerin karşılaştırması şekil 4.1.2.'de gösterilmiştir.



Şekil 4.1.2. Gruplara göre histopatolojik verilerin karşılaştırması

Kontrol Grubu:

Genel yapı ve yapı bütünlüğü sıklıkla korunmuş olarak izlense de bazı örneklerde hafif yapısal bozukluklar ve yine hafif hematoma alanları mevcuttu. Bu grup travmaya uğratılmamış olmasına rağmen bu durum laminektomi yapılırken verilmiş olabilecek hasara bağlandı. Aksonlarda şekil ve organizasyonu açısından herhangi bir bozulma yoktu. Myelin yapısı korunmaktaydı. Dura kanaması birkaç örnekte izlendi. Gri cevher yapısı normaldi, nöron yapıları sağlıklı olarak izlendi. Herhangi bir piknotik hücreye rastlanmadı. İnflamatuar hücre izlenmedi. Bazı örneklerde santral kanal genişlemiş olarak görüldü.

Sham Grubu:

Genel yapı oldukça bozulmuş olarak izlendi. Beyaz ve gri cevherde yaygın hematoma alanları mevcuttu. Beyaz cevherde aksonal organizasyonda bozukluk ve aksonlarda ödem ve şişme, şekil bozukluğu, myelin kaybı ve boşalmış endonörium yapıları şeklinde kavite formasyonu yaygın olarak gözlemlendi. Gri cevherde: nöron sayısında azalma ve boyutlarında küçülme izlendi. Piknotik hücreler dokuda artmış olarak bulunmaktaydı. Nekrotik alanlar ve erken dönem inflammatuar hücreler yer yer izlendi. Meninklerin genel yapısı bozulmuştu ve dura kanaması sık olarak görüldü. Santral kanal yapı olarak normal gözlemlense de bazı kesitlerde kanal içerisinde kanama alanları mevcuttu.

Metil prednizolon grubu:

Genel yapıda bozukluk 'kısmi' idi. Beyaz ve gri cevherde yaygın olmayan lokal hematoma alanları mevcuttu. Beyaz cevher yapısı ve aksonal organizasyon hematoma alanları ile ilişkili olarak bozulmuştu. Bu bölgelerde; aksonlarda myelin kaybı, kavite formasyonu izlenmekteydi. Gri cevherde hematoma alanları hafif olarak izlendi, nöron yapıları genel olarak sağlıklıydı. Piknotik hücreler genel olarak dokuda daha nadir olarak görüldü. Nekrotik alanlar ve erken inflammatuar hücreler nadir olarak izlendi. Meninklerin genel yapısı bozulmuş ve dura kanaması sık olarak görüldü. Santral kanal normal olarak görüldü.

Gelsolin grubu:

Genel yapı Prednol Grubu'na kıyasla daha bozuk olarak izlendi. Ancak Sham grubuna göre daha iyiydi. Beyaz cevherde Prednol Grubu'nda olduğu gibi sadece lokal hematoma alanları ve bu alanlara uygun olarak aksonal bozulma bulunmaktaydı. Gri cevherde beyaz cevhere göre daha fazla yapı bozukluğu ve hematoma alanları görüldü. Nöronlarda azalma ve nöronal yapı bozukluğu Prednol Grubu'yla hemen hemen aynıydı. İnflamatuar ve piknotik hücreler nadir olarak izlendi. Meninkslerin genel yapısı bozulmuş ve dura kanaması sık olarak görüldü. Santral kanal yapı bütünlüğu genel olarak bozulmuştu.

5. TARTIŞMA

Biz bu çalışmamızda gelsolin tedavisinin TOH'daki nöroprotektif etkilerini araştırarak güncel tedavi yaklaşımı olarak kabul gören yüksek doz metilprednisolon'a alternatif tedavi yöntemi potansiyelini değerlendirmeyi amaçladık. Çalışmamız TOH'da Rekombinant Gelsolin kullanılarak nöroprotektif etkisinin ve tedavi edici özelliğinin araştırıldığı literatürdeki ilk çalışmadır. Deney sonunda kontrol grubu 24. saat ile metilprednisolon grubu 24. Saat sonuçlarında BOS Gelsolin, BOS IL-6, Kan Kaspas 3 ve Kan IL-6 seviyelerinde; kontrol grubu 24. saat ile gelsolin grubu 24. Saat sonuçlarında BOS Gelsolin ve BOS Kaspas 3 seviyelerinde; Metilprednisolon grubu 24. saat ile gelsolin grubu 24. Saat sonuçlarında BOS GEL seviyelerinde istatistiksel olarak anlamlı farklılıklar bulduk. Metilprednisolon ve gelsolin gruplarının 24. Saat BOS IL-6, Kaspas-3 ve Kan kaspas-3 ve IL-6 seviyeleri birbirine yakındı ve sham grubu ile karşılaştırıldığında bu değerlerde her iki grup için de istatistiksel anlamlı farklılık izlenmedi. Histopatolojik veriler tek tek değerlendirildiğinde de; sham grubu ile metilprednisolon grubu arasında genel yapı, nöronun durumu, damarlanma artışı, glianın yapısı açısından istatistiksel anlamlı fark varken; sham grubu ile gelsolin grubu arasında ise sadece genel yapı, meninkslerin durumu ve glianın yapısı açısından istatistiksel anlamlı fark saptadık. Her ne kadar, inflamatuvar belirteçler olan IL-6 ve Kaspas-3 seviyelerinde BOS ve kanda Sham grubuyla kıyaslandığında Gelsolin grubunda anlamlı değişiklikler saptanmamış da olsa; Gelsolin grubu ile metil prednisolon grubu arasında da anlamlı farklılık saptanmamış olması önemlidir. Şöyle ki bu çalışmada yüksek maliyeti nedeniyle gelsolin çok düşük dozda kullanılabilmiştir (20 mcgr/kg dozunda); ancak bu dozlarda bile metilprednisolon tedavisine yakın inflamatuvar belirteç seviyelerinin elde edilmiş olması umut vericidir. Ayrıca histopatolojik incelemede, bu çok düşük dozlarda bile genel yapıda ve glia yapısında istatistiksel anlamlı düzelmeler elde edilmiştir. Bütün bu veriler ışığında, gelecekte travmatik omurga hasarında, gelsolin tedavisinin yeri olabileceği öngörülebilir.

Travmatik omurilik yaralanması tedavisinde, omurilik ödemi azalttığı düşünülerek çok iyi bilinen anti-inflamatuvar özelliklerine dayanarak 30 yılı aşkın süredir kortikosteroidler kullanılmaktadır (23). Metilprednisolonun bugünkü yaygın

kullanımı büyük çapta National Acute Spinal Cord Injury Studies (NASCIS) I, II ve III olarak bildirilmiş olan geniş ölçekli, prospektif randomize çift kör çok merkezli üç klinik çalışmadan kaynaklanmaktadır. NASCIS II çalışmasında metilprednisolonun yaralanmadan sonra ilk 8 saat içinde verildiği koşullarda hem tam hem de kısmi omurilik yaralanmasında istatistiksel olarak anlamlı motor ve duyuşsal iyileşme sağlandığı bildirilmiştir. Ancak metilprednisolon tedavisinin aritmi, hipertansiyon, psikoz, kafa içi basınç artışı, peptik ülser, kanama, perforasyon, yara iyileşmesinde gecikme, ciltte peteşi, eritem, intraoküler basınç artışı, subkapsüler katarakt, sıvı ve sodyum retansiyonu, potasyum kaybı, hipokalsemi, insülin gereksinimini arttırmak, amenore, myopati, osteoporoz ve aseptik nekroz gibi çok ve ciddi yan etkileri kullanımını kısıtlamakta ve mümkünse alternatif tedavi yöntemleri aranmasını gerekli kılmaktadır. Bu amaçla TOH sonrası meydana gelen doku hasarıyla oluşan serbest radikallerin oluşumunu engellemek amaçlı Vitamin E, Vitamin C gibi antioksidanlar, opiat antagonistleri, TOH sonrası meydana gelen doku hasarını azaltmak için kaspas ve kalpain inhibitörlerini kullanmaya yönelik çalışmalar yapılmış, ancak bunların nöroprotektif etkilerinden ziyade TOH'u takiben iyileşme sürecinde etkili olabilecekleri rapor edilmiştir. Ca Kanal Blokörleri ve MgSO₄ son yıllarda gene TOH sonrası nöroprotektif etkileri olabileceği düşünülerek çalışılmış, ancak Ca Kanal Blokörlerinin mevcut hipotansif etkisinden dolayı nöroprotektif etki gösteremediği, sadece posttravmatik omurilik kan akımı artışına neden olduğu çalışmalar sonucunda ortaya konulmuştur. MgSO₄ TOH'da kontüzyon sonrası NMDA reseptör blokajı ile nöral yapılarda glutamat toksisitesini önleyerek nöroprotektif etki gösterdiği rapor edilse de, bu etkisi metilprednisolon'a alternatif olabilecek düzeyde bulunmamıştır. Bütün bu çalışmalar TOH sonrası hem apoptotik mekanizmayı engelleyerek, antiapoptotik özellik gösterecek, TOH'da meydana gelen doku hasarında önemli role sahip olan caspas-3 düzeyini düşürerek caspas inhibitörü gibi davranacak, hem de doku hasarı ile birlikte nöronlarda açığa çıkan ve nöronal toksisiteyi artıran aktin ve glutamat gibi proteinleri temizleyecek ve bütün bu özellikleri aynı farmakolojik yapı altında yapabilecek yeni bir medikal tedavi ihtiyacının olduğunu göstermiştir.

Çalışmamızda bahsedilen bütün bu özellikleri tek bir farmakolojik yapıda bulunduran Gelsolinin, bugüne kadar pek çok çalışmada biyomarker ve prognoz belirleyici olarak kullanılmış olmasına rağmen yüksek maliyeti nedeniyle tedavi amaçlı kullanımı çok sınırlıdır. TOH'da tedavi edici özelliği kesin olmamakla

beraber günümüzde kabul gören tek tedavi yöntemi olan metilprednizolon'un çok yüksek doz kullanılarak sağladığı nöroprotektif etki nedeniyledir ki belki çalışmacılar yüksek maliyetinden dolayı Rekombinant Gelsolin'i TOH'da bugüne kadar hiç kullanmamışlardır.

Bucki ve ark yaptıkları meta analizde plasma gelsolinin fonksiyonu, prognostik değeri ve potansiyel olarak terapatik kullanımı incelenmiştir. Bu çalışmada plazma gelsolinin seviyesinin kritik koşullarda indikatör olarak kullanılabilceği bildirilmiştir (28). Le ve ark çalışmalarında, farelerde felç üzerinde plazma gelsolinin protektif etkilerini incelemişlerdir (27). Çalışmada gelsolinin iskemik inme sonrasında nörodejenerasyonun önlenmesi için aday bir ilaç olabileceği rapor edilmiştir. İlginç olarak son dönemde yapılan çalışmalardan birinde Zhang ve ark farelerin beyinlerindeki bölümlenme ve gelsolin ekspresyonunun yanık yarası indüksiyonunu incelemişlerdir (38). Çalışmada yanık-indirgenmiş serebral gelsolin ekspresyonunun monosit ve astroglial hücrelerin aktivasyonunda rol aldığı ve inflamasyon-indirgenmiş apoptosiste hayati önem taşıdığı rapor edilmiştir.

Aktinler iyice korunmuş hücre iskeleti proteinleridir ki bunlar hücre şeklinin korunmasıyla ve hücrenin hareketliliği ile ilişkilendirilmişlerdir. Nekrozun bir sonucu olarak hücre membranının parçalanması hücre içi proteinlerin sistemik dolaşıma salınımına neden olur. Plazmada aktin, koagülasyon faktörü Va ile birlikte hızlıca mikrofilamentlere polimerize olur ki bu kan viskozitesini artırarak vasküler akım karakteristiklerini değiştirir ve küçük damarları bile tıkayabilir (58). Plazmadaki aktin filamentler trombositleri aktive edebilirler, plazmine bağlanarak fibrinolizisi yavaşlatabilirler, alfa hemolizin üretimini artırarak bakteriyel enfeksiyonların şiddetini artırabilirler ve adenin nükleotidlere bağlanarak belki pürinerjik reseptörleri aktive edebilirler; bu oluşumlar bazı farzedilen mekanizmalar tarafından ki bunlar var olan ilk yarayı takip eden ikincil doku hasarlarının oluşmasına neden olurlar. Dolaşımdaki aktinin kültürdeki endotelyal hücrelere toksik olabileceği de gösterilmiştir (59). Dolaşımda aktin mikrofilamentlerin bulunmaya devam etmeleri daha ileride çoklu organ disfonksiyonu sendromuna (MODS) benzeyen bir duruma yol açacaktır (60,61).

Ekstraselüler aktin temizleyici sistem (EASS), dolaşımdaki aktinin potansiyel zararlı etkilerinden korunmak için plazmadan temizlenmesi, ayrıştırılması ve parçalanması ile bütünleşmiş bir sistemdir. Bu pGEL'nin ve grup spesifik bileşen globulini de (Gc) denen D vitamini bağlayan protein ile kombine olmuş faaliyetleri ile meydana gelir.

Plazma gelsolini her yerde bulunan aktin-bağlayan protein olan gelsolininin ekstraselüler izoformudur ki gelsoline hücre şekil değişiklikleri ve harekette aracılık eder (63). Gelsolinin belirlenmiş omurga hücrelerinin programlanmış hücre ölümünü uyarmada ve sinyallerin, hücre iskeleti mimarisinin dinamik olarak yeniden düzenlenmesine aktarımında rolü olmuştur (41, 42). Gelsolin hücre hareketini uyarır ve kan viskozitesini düzenlemeyle ilgilidir (64, 65) Ayrıca inflamasyon ve yara iyileşmesi gibi stres reaksiyonlarıyla ilgili hücrelerin hızlı cevabı için de gereklidir (66, 67). Toksik hiperoksik ve idiyopatik akciğer yaralanmalarını, erişkinin sıkıntılı solunumu sendromunu, akut karaciğer yaralanmasını, pankreatiti, travmayı, yanıkları, miyonekrozu ve bakteriyel ve paraziter sepsisi de içeren pek çok akut doku yaralanması olayında plazma gelsolin seviyeleri normalin altındadır (67-76). Plazma gelsolin seviyelerinin düşmesi akut hastalığın prognozunu daha olumsuz hale getirir. Sonuçta gelsolin kritik hastalıklarda hastalığın ciddiyeti ve sonucu ile bağlantılı olduğu için akut hastalıklarda prognostik marker olarak önerilmiştir.

Aktin bağlayıcı özelliği temel alınarak plazma gelsolini ekstraselüler aktin temizleme sisteminin bir parçası olarak sınıflandırılmıştır ki bu sistem ekstraselüler alana aktin salınınca aktin toksisitesini etkisiz hale getirir (77). Bu nedenle plazma gelsolinindeki azalma derecesi doku hasarının derecesini yansıtmalıdır ki bu hasar kayda değer derecede aktinin ekstraselüler alanlarda ortaya çıkmasına yol açabilir.

Aktine ek olarak plazma gelsolin'i endotoksin, lipofosfatidik asit , ve platelet-activating faktör gibi biyoaktif lipidleri bağlar ve ayarlar (52). Bu etki, eksojen olarak gelsolini yerine koyarak septik hayvanların hayatta kalmasını kayda değer şekilde nasıl artırdığını ve akciğer hasarlı ve yanıklı hayvan modellerinde inflamatuvar cevabı nasıl baskıladığını kısmen açıklayabilir. Bu veriler temelinde plazma gelsolini'nin doku hasarlarındaki karşı konulamaz inflamasyona karşı önemli bir endojen koruyucu olarak fonksiyon gösterdiğini öne sürebiliriz. Son çalışmalar göstermektedir ki histone deasetilaz inhibitor, trikostatın A tarafından geliştirilmiş gelsolin salınımı iskemik beyin hasarını önleyen önemli bir mekanizmadır (78).

Gelsolin olmayan farede beyin iskemisinden sonra genişçe artmış serebral lezyon hacimleri olduğu ispatlanmıştır (79).

Aktin ayırıcı protein olan gelsoline'nin plazmaya salgılanmış olan izoformu (plazma gelsoline) temel olarak plazmanın yüksek ekstraselüler kalsiyum konsantrasyonu içinde aktiftir. Plazma gelsoline'i hücre dışı F-aktini kısa filamentlere ayırır ve dikenli uçlarını örterek polimerizasyonu engeller, monomer salınımını teşvik eder. Bununla birlikte pGEL bir "enkaz kaldırıcı" olarak davranarak inflamasyonu sınırlar ve belki kan pıhtılaşmasını azaltır. Bir başka olası mekanizma pGEL'nin anti-apoptotik aktivitesi yolu olabilir. Jurkat hücrelerindeki gelsoline'in fazla üretimi sitokinlere bağlı apoptozisi kısıtlamaktadır (83). Gelsolinin phosphatidylinositol 4, 5-bisphosphate ile bir kompleks oluşturabildiği ve capase-3 ve -9 aktivitelerini kısıtladığı rapor edilmiştir (84). Bu verilerle ilave olarak pGEL inflamasyonun düzenlenmesinde önemli bir rol oynayabilir. Gelecek çalışmalar pGEL korumasının mekanizmaları üzerine odaklanacaktır. MCA oklüzyonu karşısında histon deasetilaz inhibitör aracılı sinir koruması GEL düzenlenmesiyle ilişkili bulunmuş; GEL tükenmiş ve tedavi etkisiz olmuş farelerin hiçbirinde filamentöz aktinde azalma gösterilememiştir (78). Üstelik GEL artmış hücre içi kalsiyum ve glutamat eksitotoksitesinden sorumlu sayısız iyon kanallarının düzenlenmesini de aktin hücre iskeletini ayarlayarak yapmaktadır (85, 86). Gelsolin, phosphatidylinositol 4, 5- bisphosphate (PIP2) tarafından düzenlenir ve bir lipid sinyal bağlayıcı alan içerir. Bu alanın lizofosfatidik asit (LPA), lipoteikoik asit (LTA), ve lipopolisakkarit (LPS) de içeren bir miktar biyoaktif lipidi bağladığı gösterilmiştir (28, 57). İskemik inmeden zarar gören hastaların da LPA seviyelerinin yükseldiği gösterilmiştir. Ayrıca LPA işaretlemesinin bir miktar proinflamatuvar geni de düzenlediği gösterilmiştir (87). İnme esnasında yükselen gelsolin seviyeleri, inmeyi takip eden inflamasyonla ilişkili nörodejenerasyona karşı koruma sağlamak için inflamatuvar cevabı ayarlayarak hizmet ediyor olabilir. Ayrıca inmede GEL'nin potansiyel önemi olarak üzerinde durulacak nokta, iskemik inme hastalarında dolaşımdaki düşük pGEL seviyelerinin iskemik inmede ilk yıl mortalitesinde yüksek oranda belirleyici olduğunu gösteren yeni raporlarla gelmiştir (88).

Matriks metalloproteinazları (MMPs), çinko içeren endopeptidazlar normal ve patolojik süreçlere katılırlar ve inmeyi de içeren inflamasyon koşullarında miktarları artar (89). In-vitro olarak pGEL; MMP-3, MMP-2, MMP-1, MMP-14 ve MMP-9

tarafından parçalanabilmektedir ki bu da iskemik stroktan zarar gören hastalarda gözlenen ciddi pGEL azalmasının sebebi olabilir (90). Azalmış pGEL'yi yerine koymak proinflamatuvar basamakları kesintiye uğratarak azalmış nöron hasarı ile sonuçlanabilir. İskemik inmeyi takip eden pGEL artışlarının, inmeyi takip ederek ortaya çıkacak olan hem duyuşsal hem de motor defektleri azaltarak nöroprotektif etki ile sonuçlanacağı gösterilmiştir (91).

Gelsolini yerine koymak sepsisin öldürücü koşulları için de bir potansiyel terapi olarak düşünülebilir (73). Böylece bir anti-inflamatuvar profile karşı dolaşan aktin agregatları çözebilir ve açığa çıkan sitokinleri değiştirebilir ki bu da endotoksemik farede mortalitenin kayda değer bir şekilde düşmesi ile sonuçlanmıştır. Ayrıca Gelsolinin akciğerlere nötrofil toplanmasını önemli ölçüde azalttığı ve yanık yaralı farelerde vasküler geçirgenliği önemli derecede düşürdüğü gösterilmiştir.

Bir 90 kDa proteini olarak gelsolinin etkilerini göstermek için beyin dokusuna kolayca girebilmesi mümkün değildir. Öncü bir çalışmada, periferden salınan plazma gelsolininin Alzheimer hastalığının iki fare modelindeki SSS'deki amiloid-b dinamiklerini etkileyebildiği gösterilmiştir. Yazarlar plazma gelsolininin kan beyin bariyeri (KBB) zerinden beyin parankimine girişi kanalı ile olası bir temizleme mekanizması olabileceğini öne sürmüşlerdir. Benzer şekilde termal yaralı hayvanlarda KBB'nin geçirgenliğinin artması da inflamatuvar süreçte müşterek bir olaydır (92-94). Bu yüzden intravenöz gelsolin infüzyonunun, beyin parankimindeki nöroinflamasyonu azaltmak için KBB'ye penetre olabileceğini tahmin etmek akla yatkındır.

Gelsolin tedavisi hem erken hemde geç proinflamatuvar sitokin salınımını ve serbest kalmasını önemli ölçüde azaltmaktadır. İnflamatuvar cevabın azaltılması beyinde daha az hücre kaybı ve daha az hasara yol açacaktır ki bu da gelecekte özellikle ciddi sinir hasarı olan hastalarda algının korunmasına izin verebilecektir. İlginç olarak gelsolin mutasyonlu farede makrofaj hareketliliğinin bozulduğu bildirilmiştir ve bu azalmış bir inflamatuvar yanıtta katkıda bulunmaktadır ve hasar alanında toplanmış makrofajların azalmış kapasiteleri ki bu sırasıyla miyelin atıkların temizlenmesini ve sonuç olarak remiyelinizasyonu da yavaşlatacaktır (95).

Bucki ve ark yaptıkları meta analizde plazma gelsolinin fonksiyonu, prognostik değeri ve potansiyel olarak terapatik kullanımını incelenmiştir. Bu

çalışmada plazma gelsolinin seviyesinin kritik koşullarda indikatör olarak kullanılabilceği bildirilmiştir (28). Le ve ark çalışmalarında, farelerde felç üzerinde plazma gelsolinin protektif etkilerini incelemiştir (27). Çalışmada gelsolinin iskemik inme sonrasında nörodejenerasyonun önlenmesi için aday bir ilaç olabileceği rapor edilmiştir. İlginç olarak son dönemde yapılan çalışmalardan birinde Zhang ve ark farelerin beyinlerindeki bölümlenme ve gelsolin ekspresyonunun yanık yarısı indüksiyonunu incelemiştir (38). Çalışmada yanık-indirgenmiş serebral gelsolin ekspresyonunun monosit ve astroglial hücrelerin aktivasyonunda rol aldığı ve inflamasyon-indirgenmiş apoptosiste hayati önem taşıdığı rapor edilmiştir.

Biz de bu çalışmamızda gelsolin'in TOH'daki kan ve BOS düzeylerini belirleyerek, gelsolin tedavisinin kan ve BOS'taki IL-6 ve CAS-3 seviyeleri üzerine etkilerini değerlendirmek ve histopatolojik olarak spinal kord travması sonrası nöroprotektif etkilerini araştırarak güncel tedavi yaklaşımı olarak kabul gören yüksek doz metilprednisolon'a alternatif tedavi yöntemi potansiyelini değerlendirmeyi amaçladık. Deney sonunda kontrol grubu 24. saat ile metilprednisolon grubu 24. Saat sonuçlarında BOS Gelsolin, BOS IL-6, Kan Kaspas 3 ve Kan IL-6 seviyelerinde; kontrol grubu 24. saat ile gelsolin grubu 24. Saat sonuçlarında BOS Gelsolin ve BOS Kaspas 3 seviyelerinde; Metilprednisolon grubu 24. saat ile gelsolin grubu 24. Saat sonuçlarında BOS GEL seviyelerinde istatistiksel olarak anlamlı farklılıklar bulduk. Metilprednisolon ve gelsolin gruplarının 24. Saat BOS IL-6, Kaspas-3 ve Kan kaspas-3 ve IL-6 seviyeleri birbirine yakındı ve; sham grubu ile karşılaştırıldığında bu değerlerde her iki grup için de istatistiksel anlamlı farklılık izlenmedi. Histopatolojik veriler tek tek değerlendirildiğinde de; sham grubu ile metilprednisolon grubu arasında genel yapı, nöronun durumu, damarlanma artışı, glianın yapısı açısından istatistiksel anlamlı fark varken; sham grubu ile gelsolin grubu arasında ise sadece genel yapı, meninkslerin durumu ve glianın yapısı açısından istatistiksel anlamlı fark saptadık. Her ne kadar, inflamatuvar belirteçler olan IL-6 ve Kaspas-3 seviyelerinde BOS ve kanda Sham grubuyla kıyaslandığında Gelsolin grubunda anlamlı değişiklikler saptanmamış da olsa; Gelsolin grubu ile metil prednisolon grubu arasında da anlamlı farklılık saptanmamış olması önemlidir. Şöyle ki bu çalışmada yüksek maliyeti nedeniyle gelsolin çok düşük dozda kullanılabilmiştir (20 mcgr/kg dozunda); ancak bu dozlarda bile metilprednisolon tedavisine yakın inflamatuvar belirteç seviyelerinin elde edilmiş olması umut

vericidir. Ayrıca histopatolojik incelemede, bu çok düşük dozlarda bile genel yapıda ve glia yapısında istatistiksel anlamlı düzelmeler elde edilmiştir. Bütün bu veriler ışığında, gelecekte travmatik omurga hasarında, gelsolin tedavisinin yeri olabileceği düşünülmektedir.

6. SONUÇ

Bu çalışmada her ne kadar, inflamatuvar belirteçler olan IL-6 ve CAS-3 seviyelerinde BOS ve kanda Sham grubuyla kıyaslandığında Gelsolin grubunda anlamlı değişiklikler saptanmamış olsa da; Gelsolin grubu ile metil prednisolon grubu arasında da anlamlı farklılık saptanmamıştır. Şöyle ki bu çalışmada yüksek maliyeti nedeniyle gelsolin çok düşük dozda kullanılabilmiştir (20 mcgr/kg dozunda); ancak bu dozlarda bile metilprednisolon tedavisine yakın inflamatuvar belirteç seviyelerinin elde edilmiş olması umut vericidir. Ayrıca histopatolojik incelemede, bu çok düşük dozlarda bile genel yapıda, meninkslerin durumunda ve glia yapısında anlamlı düzelmeler elde edilmiştir. Bütün bu veriler ışığında, gelecekte travmatik omurga hasarında, hem BOS'ta hem de kanda bulunabilen gelsolinin, gelişmiş dağılımını tanımlamayı, doz yanıtını, geçiciliğini, güvenliğini, farmakokinetik konularını ve umut vaad eden bu stratejinin fizyolojik mekanizmalarını araştırmayı amaçlayan belki de daha yüksek doz gelsolin rejimleri ile yapılacak çalışmalara ihtiyaç vardır.

7. KAYNAKLAR

1. NSCISC, SpinalCord Injury Facts and Figures at a Glance, (Eriřim: 24.05.2013)
https://www.nscisc.uab.edu/PublicDocuments/fact_figures_docs/Facts%202012%20Feb%20Final.pdf
2. Hall, Edward, D., Basic Mechanisms of Spinal Cord Injury (SCI), Spinal Cord & Brain Injury Research Center, University of Kentucky, (Eriřim: 22.05.2013)
http://hstalks.com/main/view_talk.php?t=2329&r=610&j=756&c=252
3. Kirshner DL, Kirshner RL, Heggeness LM, De- Weese JA: Spinal cord ischemia: An evaluation of pharmacologic agents in minimizing paraplegia after aortic occlusion. J Vasc Surg; 1989, 9:305-8.
4. Korkmaz M, Güvenç BH, Senel U. Minimal access surgical repair of Morgagni hernia: the fate of the unresected hernia sac. J Laparoendosc Adv Surg Tech A. ;2007, 17(6):833-6.
5. Vaccaro AR: Spine Anatomy. In: Garfin SR, Vaccaro AR (ed): Orthopedic Knowledge Update Spine. American Academy of Orthopedic Surgery; 1997, 3- 17.
6. Tator C.H. : Pathophysiology and pathology of spinal cord injury. In: Wilkins R.H., Rengachory S.S. (Ed.s) Neurosurgery. 2 nd ed. New York:McGraw-Hill.;1996, 2847-61.
7. Zileli M., Gülmen V. : Deneysel omurilik yaralanmaları: Omurilik ve omurga cerrahisi. Zileli M., Özer A.F. . Meta Basım, İzmir ; 2002, 951-6.
8. Tator C.H., Fehling M.G. : Review of th secondary injury theory of acute spinal cord trauma with emphasis on vasculer mechanisms. J. Neurosurg; 1991, 75:15-25.
9. Ross SD, Kern JA, Gangemi JJ : Hypothermic retrograde venous perfusion with adenosine cools the spinal cord and reduces the risk of paraplegia after thoracic aortic clamping. The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery; 2000, 19:588-95.
10. Chung Y.H. : Criteria for Valid Preclinical Trials, urnal of Neurotrauma. Summer; 1992, 9(2): 177-81.
11. Kraus J.F., Franti C.E., Riggins R.S., Richards D, Borhani NO: Indicidence of traumatic spinal cord lesions. J. Chron. Dis. ; 1975, 28:471-92.
12. Tator C.H., Rowed O.W., Schwartz M.C., Gertzbein SD, Bharatwal N, Barkin M, Edmonds VE. : Management of acute spinal cord injuries. Can. J. Surg. ;1984, 27: 289-94.
13. Yıldırım M. Merkezi sinir sistemi: İnsan anatomisi. Nobel tıp kitabevleri, İstanbul ; 2003, 252-75
14. Karacan I, Koyuncu H, Pekel O, Sümbülođlu G, Kirnap M, Dursun H, Kalkan A, Cengiz A, Yalinkiliç A, Unalan HI, Nas K, Orkun S, Tekeođlu I. Traumatic spinal cord injuries in Turkey: A nation- wide epidemiological study. Spinal Cord ; 2000, 38(11):697-701.
15. Janssen L., Hansebaut R.R. :Pathogenesis of spinal cord injury and never treatments. Spine ; 1989, 14:23-32.

16. Ozerbil OM, Ural O, Topatan HI, Erongun U. Lumbar spinal root compression caused by *Brucella granuloma*. *Spine (Phila Pa 1976)*. 1998 , 15;23(4):491-3.
17. Kirshblum S: Rehabilitation of spinal cord injury. In: Delisa JA, Gans BM, (Eds). *Physical Medicine and Rehabilitation: Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins, 2005:1715-51.*
18. Bryce TN, Ragnarsson KT, Stein AB. Spinal cord injury. In: Braddom RL (ed). *Physical Medicine and Rehabilitation*. WB Saunders Company, 2007;1285-349.
19. DeVivo MJ, Black KJ, Stover SL: Causes of death during the first 12 years after spinal cord injury. *Arch Phys Med Rehabil* 1993 ;74(3):248-54.
20. Massagli TL, Cardenas DD. Immobilization hypercalcemia treatment with pamidronate disodium after spinal cord injury. *Arch Phys Med Rehabil* ; 1999,80(9):998-1000.
21. Banovac K, Gonzalez F. Evaluation and management of heterotopic ossification in patients with spinal cord injury. *Spinal Cord* ; 1997, 35(3):158-62.
22. Güzel R, Uysal FG. Spinal kord yaralanmaları. İç: Oğuz H, Dursun E, Dursun N. (editörler). *Tıbbi Rehabilitasyon*. Nobel Tıp Kitabevleri, İstanbul. 2004, 627-47.
23. Bracken MB, Collins WF, Freeman DF, Shepard MJ, Wagner FW, Silten RM, Hellenbrand KG, Ransohoff J, Hunt WE, Perot PL Jr, et al.: Efficacy of methylprednisolone in acute spinal cord injury. *JAMA* 1984; 15: 251: 45-52.
24. Bracken MB, Shepard MJ, Collins WF, et al. A randomized controlled trial of methylprednisolone or naloxone in the treatment of acute spinal-cord injury. Results of the second National Acute Spinal Cord Injury Study. *N Engl J Med* 1990 ; 322:1405-11.
25. T.B. Ducker and H.F. Hamit, Experimental treatments of acute spinal cord injury. *J Neurosurg* 1969; 123: 30, 693–7.
26. W. Young, Molecular and cellular mechanisms of spinal cord injury therapies. In: R.G. Kalb and S.M. Strittmatter, Editors, *Neurobiology of spinal cord injury*, Humana Press, Totowa 2000; 126, pp. 241–76. 126
27. Lee JP, Dang AT. Evaluation of methods to estimate glomerular filtration rate versus actual drug clearance in patients with chronic spinal cord injury. *Spinal Cord* . ; 2011, 49(12):1158-63.
28. Bucki R, Byfield FJ, Kulakowska A, McCormick ME, Drozdowski W, Namiot Z, et al. Extracellular gelsolin binds lipoteichoic acid and modulates cellular response to proinflammatory bacterial wall components. *J Immunol* ;2008, 181:4936–44.
29. Işıldı, E. Deneysel Spinal Kord Yaralanmasında Nimodipin ve Fenitoin'in Lipit Peroksidasyonu Üzerine Etkisi, Eskişehir Osmangazi Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Nöroşirürji Anabilim Dalı, Uzmanlık Tezi, Eskişehir, 2006.
30. Tator CH, FRCS, Fehlings MG: Review of the secondary injury theory of acute spinal cord trauma with emphasis on vascular mechanisms: *J Neurosurg* ; 1991, 75: 15-26.
31. İplikçioglu C: Omurilik yaralanmasının fizyopatolojisi. *Omurilik Omurga Cerrahisi*, Ed. M.Zileli, Fahir Özer, 1. Baskı, İzmir, Saray Medikal Yayıncılık, 2002: 459-65.

32. Kwon BK, Oxland TR, Tetzlaff W: Animal models used in spinal cord regeneration research. *Spine*; 2002, 27: 1504-10.
33. Lou J, Lenke LG, Ludwig FJ, O'Brien MF: Apoptosis as a mechanism of neuronal cell death following acute experimental spinal cord injury. *Spinal cord*; 1998, 36: 683- 90.
34. Fehlings MG, Sekhon LH, Tator C: The role and timing of decompression in acute spinal cord injury. *Spine* ;2001, 26: 101-10.
35. Kaptanoğlu E: Omurilik yaralanması ve değerlendirilmesi, Ed. Aksoy K, Temel Nöroşirürji, Türk Nöroşirürji Derneği yayınları, Ankara ;2005, 1144- 62.
36. Yılmaz, G. Deneysel Spinal Kord Yaralanma Modelinde Clopidogrel'in Koruyucu ve Tedavi Edici Etkisinin Araştırılması, Haydarpaşa Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi Nöroşirürji Kliniği, Uzmanlık Tezi, 2007.
37. Cripps, R A B B Lee, P Wing, E Weerts, J Mackay and D Brown, A global map for traumatic spinal cord injury epidemiology: towards a living data repository for injury prevention, *Spinal Cord* ;2011, 49: 493-501.
38. Zhang QH, Li JC, Dong N, Tang LM, Zhu XM, Sheng ZY, Yao YM. Burn injury induces gelsolin expression and cleavage in the brain of mice. *Neuroscience*. 2013, 3;228:60-72
39. Karasar N. (2012). Bilimsel Araştırma Yöntemi. Nobel Yayın Dağıtım. Ankara.
40. Osborn TM, Verdrengh M, Stossel TP, Tarkowski A, Bokarewa M. Decreased levels of the gelsolin plasma isoform in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Res Ther* 2008;10:R11
41. Yin HL, Kwiatkowski DJ, Mole JE, Cole FS. Structure and biosynthesis of cytoplasmic and secreted variants of gelsolin. *J Biol Chem* ; 1984;259:5271–6.
42. Kwiatkowski DJ, Mehl R, Yin HL. Genomic organization and biosynthesis of secreted and cytoplasmic forms of gelsolin. *J Cell Biol* ;1988,106:375–84.
43. Vouyiouklis DA, Brophy PJ. A novel gelsolin isoform expressed by oligodendrocytes in the central nervous system. *J Neurochem* ;1997, 69:995–1005.
44. Wen D, Corina K, Chow EP, Miller S, Janmey PA, Pepinsky RB. The plasma and cytoplasmic forms of human gelsolin differ in disulfide structure. *Biochemistry* ;1996, 35:9700–9.
45. Ashish, Paine MS, Perryman PB, Yang L, Yin HL, Krueger JK. Global structure changes associated with Ca²⁺ activation of full-length human plasma gelsolin. *J Biol Chem* ;2007;282:25884–92.
46. Garg R, Peddada N, Sagar A, Nihalani D, Ashish. Visual insight into how low pH alone can induce actin-severing ability in gelsolin under calcium-free conditions. *J Biol Chem*; 2011; 286: 20387–97.
47. Wyllie AH, Morris RG, Smith AL, Dunlop D. Chromatin cleavage in apoptosis: association with condensed chromatin morphology and dependence on macromolecular synthesis. *J Pathol*; 1984; 142(1): 67-77

48. Keane RW, Kraydieh S, Lotocki G, Alonso OF, Aldana P, Dietrich WD. Apoptotic and Antiapoptotic Mechanisms After Traumatic Brain Injury. *J Cereb Blood Flow Metab.* 2001; 21: 1189-1198.
49. Hamada Y, Ikata T, Katoh S, Nakauchi K, Niwa M, Kawai Y, Fukuzawa K. Involvement of an intercellular adhesion molecule 1-dependent pathway in the pathogenesis of secondary changes after spinal cord injury in rats. *J. Neurochem.* 1996; 66: 1525–1531.
50. Xu JA, Hsu CY, Liu TH, Hogan EL, Perot PL Jr, Tai HH: Leukotriene B4 release and polymorphonuclear cell infiltration in spinal cord injury. *J Neurochem.* 1990; 55(3): 907–912.
51. Yakovlev AG, Faden AI. Sequential expression of c-fos protooncogene, TNF-alpha, and dynorphin genes in spinal cord following experimental traumatic injury. *Mol Chem Neuropathol.* 1994; 23(2–3): 179–190.
52. Yang L, Blumbergs PC, Jones NR, Manavis J, Sarvestani GT, Ghabriel MN. Early expression and cellular localization of proinflammatory cytokines interleukin-1beta, interleukin-6, and tumor necrosis factor-alpha in human traumatic spinal cord injury. *Spine.* 2004; 29(9): 966–971.
53. Yang L, Jones NR, Blumbergs PC, Van Den Heuvel C, Moore EJ, Manavis J, Sarvestani GT, Ghabriel MN. Severity-dependent expression of pro-inflammatory cytokines in traumatic spinal cord injury in the rat. *J Clin Neurosci.* 2005; 12(3): 276–284.
54. Lee WM, Galbraith RM. The extracellular actin-scavenger system and actin toxicity. *N Engl J Med* ;1992, 326:1335–41.
55. Bucki R, Kulakowska A, Byfield FJ, Zendzian-Piotrowska M, Baranowski Marzec M, et al. Plasma gelsolin modulates cellular response to sphingosine 1- phosphate. *Am J Physiol Cell Physiol* ;2010,299:1516–23.
56. Lind SE, Janmey PA. Human plasma gelsolin binds to fibronectin. *J Biol Chem* ;1984,259:13262–6.
57. Bucki R, Georges PC, Espinassous Q, Funaki M, Pastore JJ, Chaby R, et al. Inactivation of endotoxin by human plasma gelsolin. *Biochemistry* ;2005,44:9590–7
58. Haddad JG, Harper KD, Guoth M, Pietra GG, Sanger JW. Angiopathic consequences of saturating the plasma scavenger system for actin. *Proc Natl Acad Sci USA* ;1990, 87:1381–5
59. Erukhimov JA, Tang ZL, Johnson BA, Donahoe MP, Razzack JA, Gibson KF, Lee WM, Wasserloos KJ, Watkins SA, Pitt BR. Actin-containing sera from patients with adult respiratory distress syndrome are toxic to sheep pulmonary endothelial cells. *Am J Respir Crit Care Med* ;2000,162:288–94.
60. Meier U, Gressner O, Lammert F, Gressner AM. Gc-globulin: roles in response to injury. *Clin Chem* ;2006, 52:1247–53.
61. Herrmannsdoerfer AJ, Heeb GT, Feustel PJ, Estes JE, Keenan CJ, Minnear FL, Selden L, Giunta C, Flor JR, Blumenstock FA. Vascular clearance and organ uptake of G- and F-actin in the rat. *Am J Physiol* ;1993, 265:1071–81.
62. G.H.Li, P.D. Arora, Y. Chen, C.A. McCulloch, and P. Liu, “Multifunctional roles of gelsolin in health and diseases,” *Medicinal Research Reviews*; 2012, 32(5); 999–1025.

63. Silacci P, Mazzolai L, Gauci C, Stergiopoulos N, Yin HL, Hayoz D. Gelsolin superfamily proteins: key regulators of cellular functions. *Cell Mol Life Sci.* ; 2004, 61:2614 –23.
64. Cunningham CC, Stossel TP, Kwiatkowski DJ. Enhanced motility in NIH 3T3 fibroblasts that overexpress gelsolin. *Science* ;1991, 251: 1233-36.
65. Kamada S, Kusano H, Fujita H, Ohtsu M, Koya RC, Kuzumaki N, Tsujimoto Y. A cloning method for caspase substrates that uses the yeast two-hybrid system: cloning of the antiapoptotic gene gelsolin. *Proc Natl Acad Sci USA* ; 1998, 95: 8532-7.
66. McGrath JL, Osborn EA, Tardy YS, Dewey CF Jr, Hartwig JH. Regulation of the actin cycle *in vivo* by actin filament severing. *Proc Natl Acad Sci U S A* ;2000, 97: 6532-7.
67. Dahl B, Schiødt FV, Ott P, Gvozdenovic R, Yin HL, Lee WM. Plasma gelsolin is reduced in trauma patients. *Shock* ;1999, 12: 102-4.
68. Ito H, Kambe H, Kimura Y, Nakamura H, Hayashi E, Kishimoto T, Kishimoto S, Yamamoto H. Depression of plasma gelsolin level during acute liver injury. *Gastroenterology* ;1992,102:1686 –92.
69. Suhler E, Lin W, Yin HL, Lee WM. Decreased plasma gelsolin concentrations in acute liver failure, myocardial infarction, septic shock, and myonecrosis. *Crit Care Med.* ;1997,25:594 –8.
70. Huang S, Rhoads SL, DiNubile MJ. Temporal association between serum gelsolin levels and clinical events in a patient with severe falciparum malaria. *Clin Infect Dis.* ;1997, 24:951–4.
71. Christofidou-Solomidou M, Scherpereel A, Solomides CC, Muzykantov VR, Machtay M, Albelda SM, DiNubile MJ. Changes in plasma gelsolin concentration during acute oxidant lung injury in mice. *Lung.* ;2002, 180:91–104.
72. Rothenbach PA, Dahl B, Schwartz JJ, O'Keefe GE, Yamamoto M, Lee WM, Horton JW, Yin HL, Turnage RH. Recombinant plasma gelsolin infusion attenuates burn-induced pulmonary microvascular dysfunction. *J Appl Physiol.* ;2004, 96:25–31.
73. Lee PS, Waxman AB, Cotich KL, Chung SW, Perrella MA, Stossel TP. Plasma gelsolin is a marker and therapeutic agent in animal sepsis. *Crit Care Med.* ; 2007, 35:849–55.
74. Mounzer KC, Moncure M, Smith YR, Dinubile MJ. Relationship of admission plasma gelsolin levels to clinical outcomes in patients after major trauma. *Am J Respir Crit Care Med.*; 1999, 160:1673–81.
75. Lee PS, Drager LR, Stossel TP, Moore FD, Rogers SO. Relationship of plasma gelsolin levels to outcomes in critically ill surgical patients. *Ann Surg.*; 2006, 243:399–403.
76. DiNubile MJ, Stossel TP, Ljunghusen OC, Ferrara JL, Antin JH. Prognostic implications of declining plasma gelsolin levels after allogeneic stem cell transplantation. *Blood.*; 2002, 100:4367–71.
77. Moppett IK. Traumatic brain injury. assessment, resuscitation and early management. *Br J Anaesth.* ;2007,99:18 –31.
78. Yildirim F, Gertz K, Kronenberg G, Harms C, Fink KB, Meisel A, Endres M. Inhibition of histone deacetylation protects wildtype but not gelsolin-deficient mice from ischemic brain injury. *Exp Neurol.* ;2008, 210:531–42.

- 79.** Endres M, Fink K, Zhu J, Stagliano NE, Bondada V, Geddes JW, Azuma T, Mattson MP, Kwiatkowski DJ, Moskowitz MA. Neuroprotective effects of gelsolin during murine stroke. *J Clin Invest.* ;1999,103:347–54.
- 80.** Guntert A, Campbell J, Saleem M, O'Brien DP, Thompson AJ, Byers HL, Ward MA, Lovestone S. Plasma gelsolin is decreased and correlates with rate of decline in Alzheimer's disease. *J Alzheimers Dis.* ;2010,21:585–96.
- 81.** Coue M, Korn ED: Interaction of plasma gelsolin with ADP-actin. *J Biol Chem* ;1986, 261:3628-31.
- 82.** Le HT, Hirko AC, Thinschmidt JS, Grant M, Li Z, Peris J, King MA, Hughes JA, Song S. The protective effects of plasma gelsolin on stroke outcome in rats. *Experimental & Translational Stroke Medicine* ;2011, 3:13.
- 83.** Ohtsu M, Sakai N, Fujita H, Kashiwagi M, Gasa S, Shimizu S, Eguchi Y, Tsujimoto Y, Sakiyama Y, Kobayashi K, Kuzumaki N: Inhibition of apoptosis by the actin-regulatory protein gelsolin. *EMBO J* ;1997, 16:4650-6.
- 84.** Azuma T, Kothe K, Flanagan L, Kwiatkowski D: Gelsolin in complex with phosphatidylinositol 4, 5-bisphosphate inhibits caspase-3 and -9 to retard apoptotic progression. *J Biol Chem* ;2000, 275:3761-6.
- 85.** Furukawa K, Fu W, Li Y, Witke W, Kwiatkowski DJ, Mattson MP: The actin severing protein gelsolin modulates calcium channel and NMDA receptor activities and vulnerability to excitotoxicity in hippocampal neurons. *J Neurosci* ; 1997, 17:8178-86.
- 86.** Becker PM, Kazi AA, Wadgaonkar R, Pearse DB, Kwiatkowski D, Garcia JG: Pulmonary vascular permeability and ischemic injury in gelsolindeficient mice. *Am J Respir Cell Mol Biol* ;2003, 28:478-84.
- 87.** Lin CI, Chen CN, Lin PW, Chang KJ, Hsieh FJ, Lee H: Lysophosphatidic acid regulates inflammation-related genes in human endothelial cells through LPA1 and LPA3. *Biochem Biophys Res Commun* ;2007, 363:1001-8.
- 88.** Meerschaert K, De Corte V, De Ville Y, Vandekerckhove J, Gettemans J: Gelsolin and functionally similar actin-binding proteins are regulated by lysophosphatidic acid. *EMBO J* ;1998, 17:5923-32.
- 89.** Grinnell F, Baxter CR, Zhu M, Yin HL: Detection of the actin scavenger system in burn wound fluid. *Wound Repair Regen* ;1993, 1:236-43.
- 90.** Bini A, Itoh Y, Kudryk BJ, Nagase H: Degradation of cross-linked fibrin by matrix metalloproteinase 3 (stromelysin 1): hydrolysis of the gamma Gly 404-Ala 405 peptide bond. *Biochemistry* ;1996, 35:13056-63.
- 91.** Le et al.: The protective effects of plasma gelsolin on stroke outcome in rats. *Experimental & Translational Stroke Medicine* 2011 3:13.
- 92.** Carlson DL, Maass DL, White J, Sikes P, Horton JW: Caspase inhibition reduces cardiac myocyte dyshomeostasis and improves cardiac contractile function after major burn injury. *J Appl Physiol* ;2007, 103:323-30.

- 93.** Hirko AC, Meyer EM, King MA, Hughes JA: Peripheral transgene expression of plasma gelsolin reduces amyloid in transgenic mouse models of Alzheimer's disease. *Mol Ther* ;2007, 15:1623-9.
- 94.** Patel TH, Sprague S, Lai Q, Jimenez DF, Barone CM, Ding Y: Blood brain barrier (BBB) dysfunction associated with increased expression of tissue and urokinase plasminogen activators following peripheral thermal injury. *Neurosci Lett* ;2008, 444:222-6.
- 95.** Goncalves AF, Dias NG, Moransard M, Correia R, Pereira JA, Witke W, Suter U, Relvas JB: Gelsolin is required for macrophage recruitment during remyelination of the peripheral nervous system. *Glia* ;2010, 58:706-

8.ÖZET

Giriş ve Amaç: Günümüzde cerrahi teknikler gelişmesine rağmen travmatik omurga hasarı ciddi bir sağlık sorunu olmaya devam etmekte olup; önemli oranda iş gücü kaybına neden olmakta, yaşam kalitesini düşürmekte ve tedavi maliyetlerini belirgin oranda arttırmaktadır. Travmatik omurga hasarlı olgularda metilprednizolon tedavisi dışında nörolojik fonksiyonları düzeltebilecek etkili bir tedavi yöntemi henüz bulunamamıştır. Yüksek doz metilprednizolon tedavisi sistemik yan etkilerinin fazla olması nedeniyle tedirginlik oluşturmakta ve bu nedenle yeni tedavi metodları geliştirmek için yapılan çalışmalar her geçen gün artmaktadır. Son yıllarda gelsolin'in hücre hasarında anti-inflamatuvar ve anti-apoptotik olarak rol oynadığı ve hatta bazı durumlarda nöroprotektif etkilerinin olabileceği ortaya konulmuştur. Bütün bu bilgiler ışığında, bu çalışmadaki amacımız gelsolinin travmatik omurga hasarında(TOH) inflamatuvar ve apoptotik belirteçler olan IL-6 ve Kaspas-3 'ün kan ve BOS düzeyleri üzerine etkilerini belirlemek, TOH'da histopatolojik olarak etkilerini gözlemlemek ve TOH'da güncel tedavi yaklaşımı olarak kabul gören yüksek doz metilprednizolona alternatif tedavi yöntemi potansiyelini değerlendirmektir.

Materyal- Metod: Çalışmaya kontrol, sham, metilprednizolon ve gelsolin olmak üzere toplam dört grup tavşan alındı. Her bir grupta New Zealand tipi, 2-2,5 yaşlarında 8 tavşan olmak üzere çalışmaya 32 tavşan dâhil edildi. Sham, metilprednizolon ve gelsolin gruplarına Allen metodu ile spinal kord travması yapıldı. Tüm tavşanlardan 0. ve 24. saatlerde 1 ml BOS, 0., 8. ve 24. saatlerde biyokimyasal değerlendirmeler için 5 ml kan ve 24. saatte spinal korddan doku örneği alındı. Bütün denekler 24. saatte histopatoloji için spinal kordan doku örneği alımını takiben yüksek doz ketamin verilerek sakrifiye edildi. Tüm tavşanlardan elde edilen BOS ve kan örnekleri santrifüj edildikten sonra -80 derecede saklandı. Sonrasında bu örneklerden uygun laboratuvar ortamında hem BOS'da hem de kanda gelsolin, IL- 6 ve Caspas- 3 seviyeleri çalışıldı. Ayrıca spinal kord doku örnekleri de histopatolojik olarak incelendi.

Bulgular: Araştırılan test parametrelerine ait elde edilen değerlerin gruplar arası karşılaştırılmasında Mann Whitney-U ve Kruskal Wallis testleri kullanıldı. Kontrol grubunun 24. saat değerleri ile metilprednisolon grubunun 24. saat değerleri karşılaştırıldığında; BOS Gelsolin (p:0,04), BOS IL-6 (p: 0,010), Kan Kaspas-3 (p: 0,032) ve Kan IL-6 (p: 0,008) seviyeleri arasında; Kontrol grubunun 24. saat değerleri ile Gelsolin grubunun 24. saat değerleri karşılaştırıldığında; BOS Gelsolin (p:0,042) ve BOS Kaspas-3 (p: 0,010) seviyeleri arasında; metilprednisolon grubunun 24. saat değerleri ile Gelsolin grubunun 24. saat değerleri karşılaştırıldığında; BOS Gelsolin (p:0,025) seviyelerinde istatistiksel olarak anlamlı farklılıklar bulundu. Biyokimyasal parametrelerin 8. Saat sonuçlarında gruplar arasında istatistiksel anlamlı farklılık saptanmadı. Metilprednizolon ve gelsolin gruplarının 24. saatteki BOS ve kan Kaspas-3 ve IL-6 seviyeleri sham grubu ile karşılaştırıldığında bu parametrelerde herhangi bir istatistiksel anlamlı farklılık izlenmedi. Histopatolojik veriler tek tek değerlendirildiğinde; sham grubu ile metilprednisolon grubu arasında genel yapı, nöronun durumu, damarlanma artışı ve glia yapısı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edildi. Sham grubu ile gelsolin grubu arasında ise genel yapı, meninkslerin durumu ve glia yapısı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark vardı.

Sonuç: Bu çalışmada her ne kadar, inflamatuvar belirteçler olan IL-6 ve Kaspas-3 seviyelerinde BOS ve kanda Sham grubuyla kıyaslandığında Gelsolin grubunda anlamlı değişiklikler saptanmamış da olsa; metilprednisolon grubunda da Sham grubuyla istatistiksel anlamlı farklılık saptanmadı. Ayrıca gelsolin ve metilprednisolon grupları arasında IL-6 ve kaspaz-3 seviyeleri açısından farklılık bulunmadı. Bu çalışmada yüksek maliyeti nedeniyle gelsolin çok düşük dozda kullanılabilmiştir (20 mcgr/kg dozunda); ancak bu dozlarda bile metilprednisolon tedavisine yakın inflamatuvar belirteç seviyelerinin elde edilmiş olması umut vericidir. Ayrıca histopatolojik incelemede, bu çok düşük dozlarda bile genel yapıda, meninkslerin durumunda ve glia yapısında anlamlı düzelmeler elde edilmiştir. Bütün bu veriler ışığında, gelecekte travmatik omurga hasarında umut vaat eden bu stratejinin fizyolojik mekanizmalarını araştırmayı amaçlayan belki de daha yüksek doz gelsolin rejimleri ile yapılacak çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar kelimeler: gelsolin; spinal kord yaralanması; prednol; nöroprotektif.

9.ABSTRACT

Introduction and Aim: Traumatic spinal cord injury (tSCI) is a devastating condition which is associated with permanent disability and decreased life expectancy resulting in an extensive burden on the injured individual, their family and carers, and society as a whole. Still other than methylprednisolone treatment, no treatment modalities have been explored for tSCI cases that can correct the neurological functions. High dose methyl prednisolone treatment is still controversial with its numerous systemic side effect. In recent years, the roles of gelsolin in cellular injury and apoptosis have been determined. To test the hypothesis that administration of GSN can antagonize the tSCI pathology, we have evaluated the blood and CSF gelsolin, interleukin-6 (IL-6) and caspase 3 levels with the histopathological evaluation of spinal cord on a tSCI induced rabbit model treated with gelsolin or methylprednisolone. By this way we aimed to determine the neuroprotective effects of GSN as an alternative treatment to methylprednisolone in tSCI.

Material- Method: Four groups of rabbits, one control, one positive control, one sham and one study, each of which has 8 rabbits, have been included in the study. From each rabbit, 1 ml CSF in 0 and 24th hours and 5 ml blood in 0, 8th and 24th hours had been obtained for laboratory evaluations. From both CSF and blood, gelsolin (GSN), IL-6 and CAS-3 levels have been studied.

Results: Statistical significance has been investigated between groups with Mann Whitney-U and Kruskal Wallis tests. In between 24th hour results of methylprednisolone and control groups, there was statistical significance in regards to CSF GEL (p:0,04), CSF IL-6 (p: 0,010), blood CAS-3 (p: 0,032) and blood IL-6 (p: 0,008) levels. In between 24th hour results of gelsolin and control groups, there was statistical significance in regards to CSF GEL (p:0,042) and CSF CAS-3 (p: 0,010) levels. In between 24th hour results of gelsolin and methylprednisolone groups, there was statistical significance in regards to CSF GEL (p:0,025) levels. There was no significant difference between methylprednisolone and gelsoline groups in regards to CSF IL-6, CAS-3 and blood GEL, IL-6 and CAS-3 levels. In histopathological evaluation; there was statistical significance in between methylprednisolone and sham groups in regards to general structure, neuronal structure, increase in vasculature and structure of glia; while there was statistical significance in between gelsolin and sham groups in regards to general structure, assembly of meninx and structure of glia.

Conclusion: In fact, due to its high cost, gelsoline could only be used in very low amounts (with a dose of 20 mcgr/kg) in this study and the similar levels of inflammatory mediators in between Methylprednisolone and Gelsoline groups in these low dosages, is hopeful. Moreover, with these very low dosages, significant improvements in general structure assembly of meninx and structure of glia have been obtained in histopathological evaluations. In the light of all these data, in future, studies investigating physiological mechanisms of this hopeful treatment strategy in traumatic spinal cord injury, may be with higher doses of gelsolin, are warranted.

Keywords: gelsolin; spinal cord injury; prednol; neuroprotective.

10. ÖZGEÇMİŞ

Kimlik Bilgileri

Adı Soyadı : Demet Acar

Doğum Yeri : Beyşehir

Medeni Hali : Evli

E-posta : dr_demetacar@hotmail.com

Adresi : Selçuk Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Acil Anabilim Dalı, Konya

Lise : Eti Alimimyum Anadolu Lisesi

Uzmanlık : Selçuk Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Acil Anabilim Dalı

Yabancı Dil: İngilizce

11. EKLER



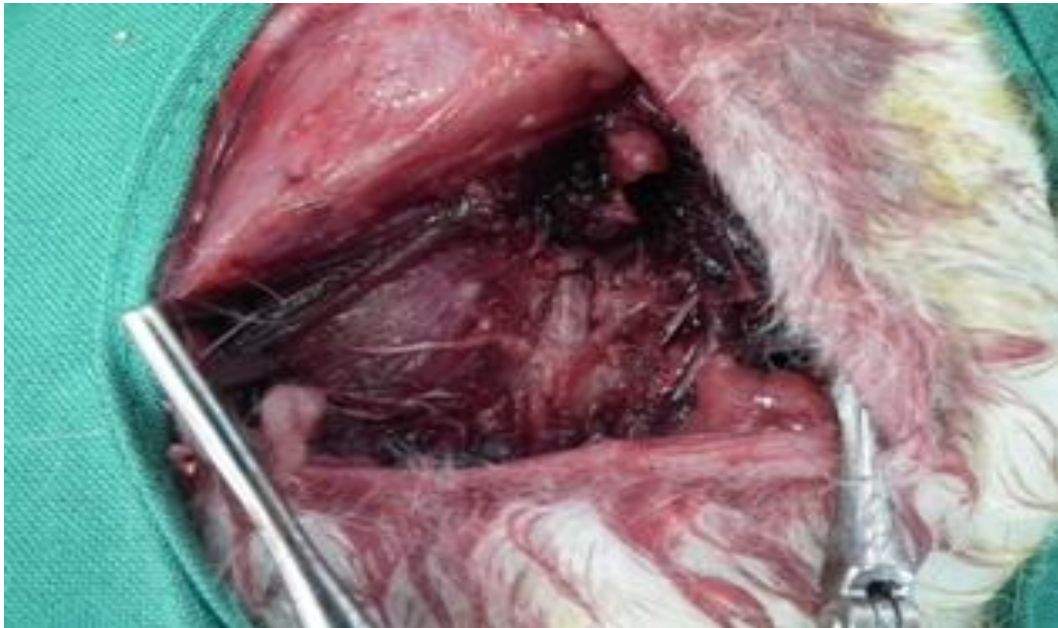
Şekil.3.1. Rekombinant Human Gelsolin



Şekil.3.2. Posterior yaklaşımla spinal süreçlerin ortaya konup, paravertebral kasların sıyırılması



Şekil 3.3. Posterior intervertebral aralıktan laminektomi öncesi BOS alımı



Şekil 3.4. T8-10 arasından 2 seviyeli total laminektomi sonrası medulla spinalis görüntüsü



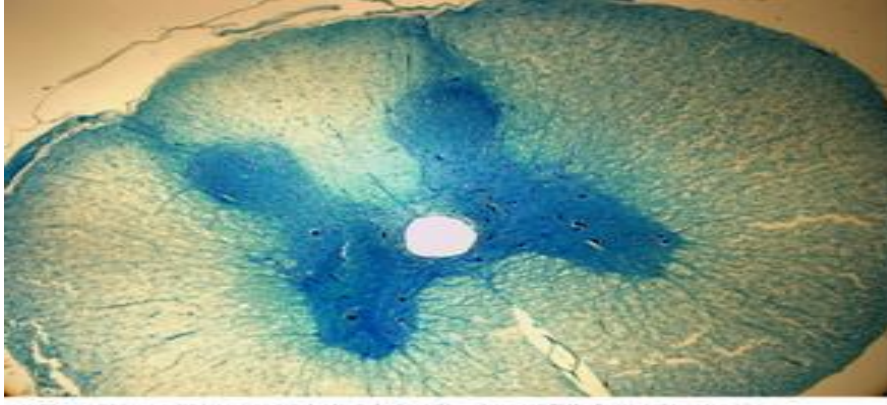
Şekil 3.5a.



Şekil 3. 5a-5b. Allen yöntemi ile medulla spinalis üzerine 10 gr ağırlığındaki bilyenin düşürülmesi.

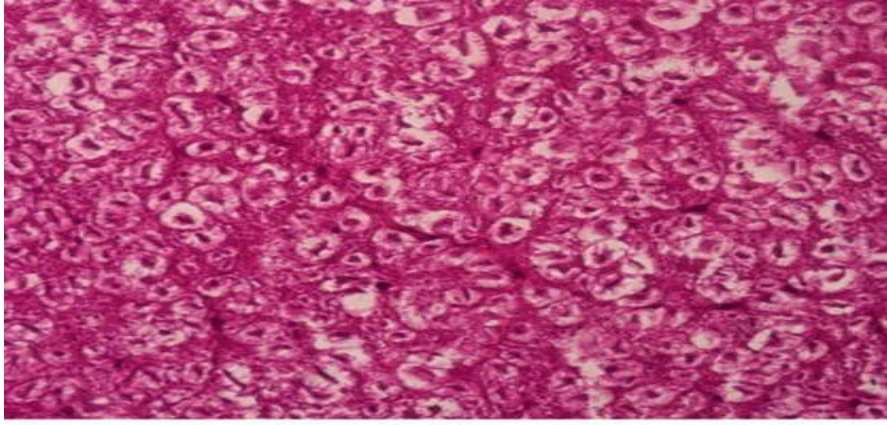


Şekil 3.6. Allen yöntemi ile oluşturulan travma sonrası medulla spinalisin görüntüsü



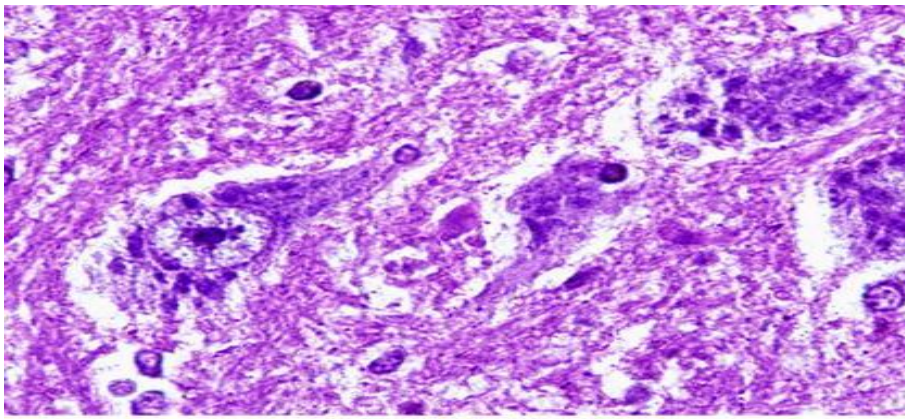
KONTROL GRUBU SANTRAL KANAL GENİŞLEMESİ VE HAFIF YAPISAL DEĞİŞİKLİK TOLUEN BLUE (TB)x4

Şekil. 4.2.1 Kontrol grubu santral kanal genişlemesi ve hafif yapısal değişiklik



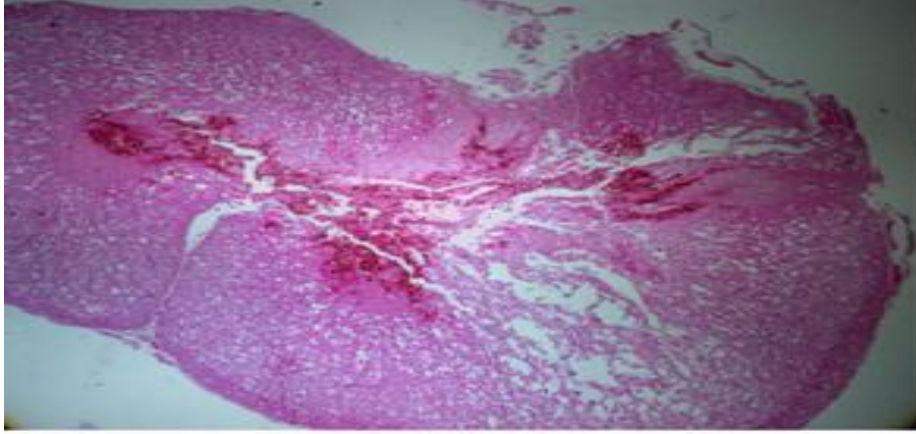
KONTROL GRUBU BEYAZ CEVHER NORMAL AKSON VE MYELİN YAPILANMASI HEMATOKSİLEN EOZİN (HE)x40

Şekil 4.2.2 Kontrol grubu beyaz cevher normal akson ve myelin yapılanması



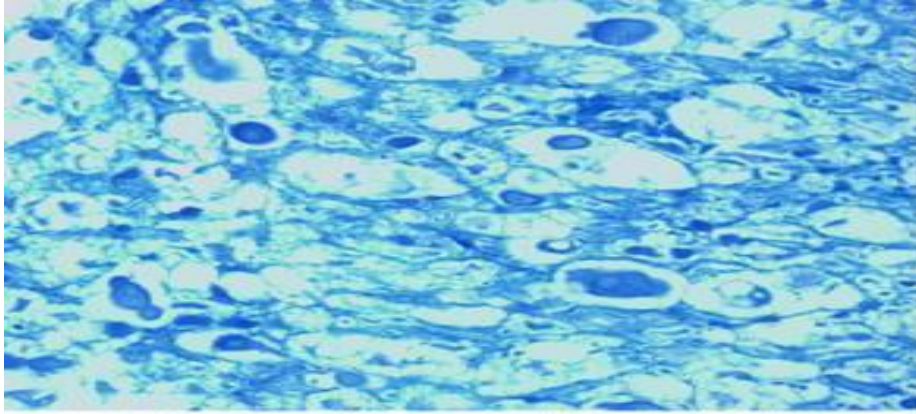
KONTROL GRUBU SAĞLIKLI NÖRON HEx100

Şekil 4.2.3 Kontrol grubu sağlıklı nöron



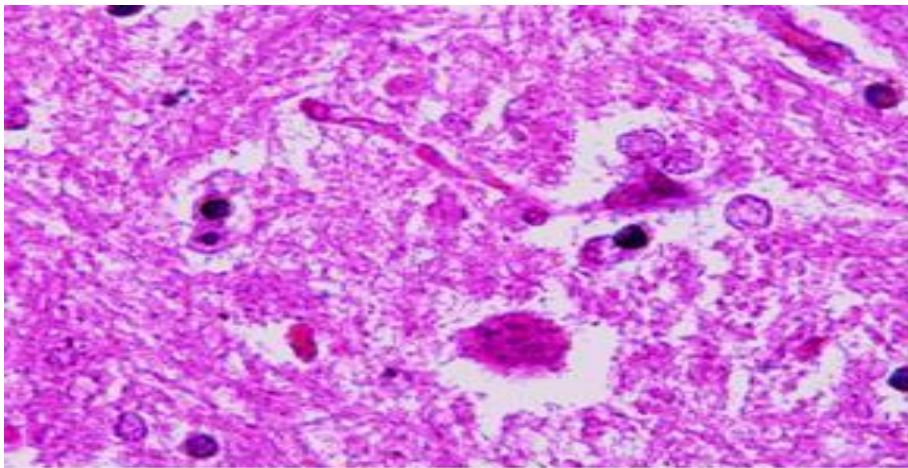
SHAM GRUBU İLERİ DERECEDİNE BOZULMUŞ MEDULLA SPİNALİS YAPISI GİRİ VE BEYAZ CEVHERDE HEMATOM HEMİ

Şekil.4.2.4 Sham grubu ileri derecede bozulmuş medulla spinalis yapısı, gri ve beyaz cevherde hematom



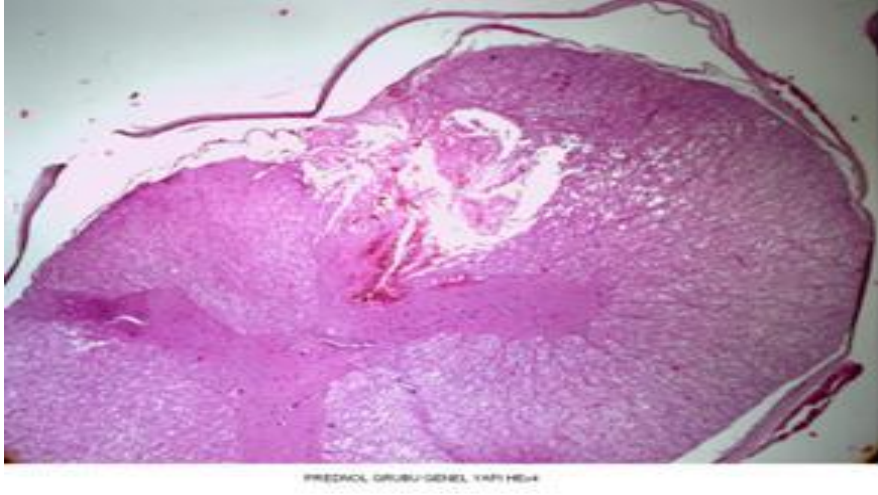
SHAM GRUBU BOZULMUŞ AKSONAL ORGANİZASYON, AKSONLARDAN ÇÖZÜNME YER YER MYELİN KAYBI VE KAVTASYON FORSİKSYONLU GÖZLENGİ TEKERİ

Şekil. 4.2.5 Sham grubu bozulmuş aksonal organizasyon

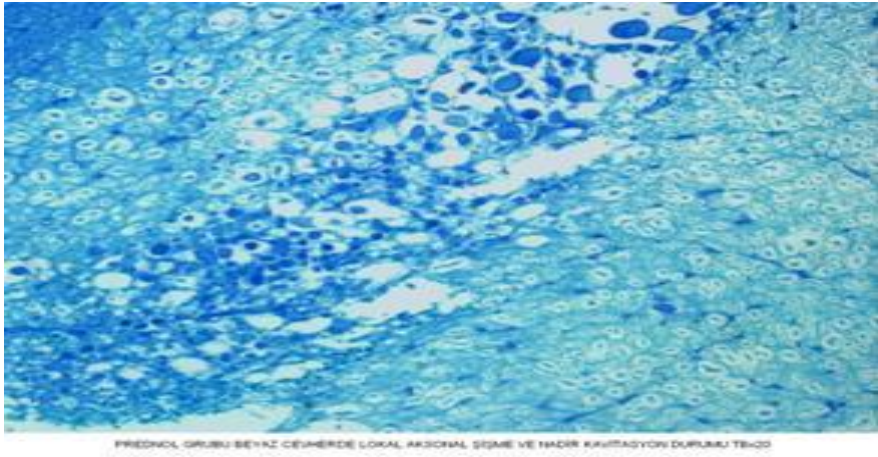


SHAM GRUBU GİRİ CEVHER NÖRONLARDA BOZULMALAR VE PİKNOTİK HÜCRELER HEMİ

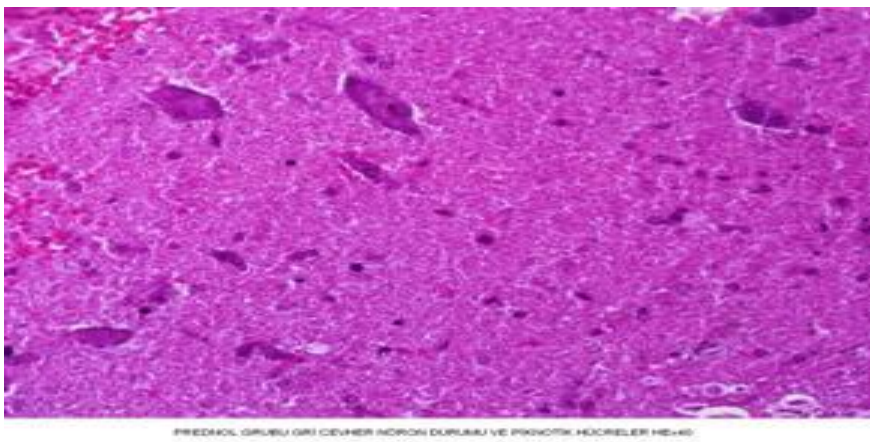
Şekil 4.2.6 Sham grubu gri cevher nöronlarda bozulmalar ve piknotik hücreler



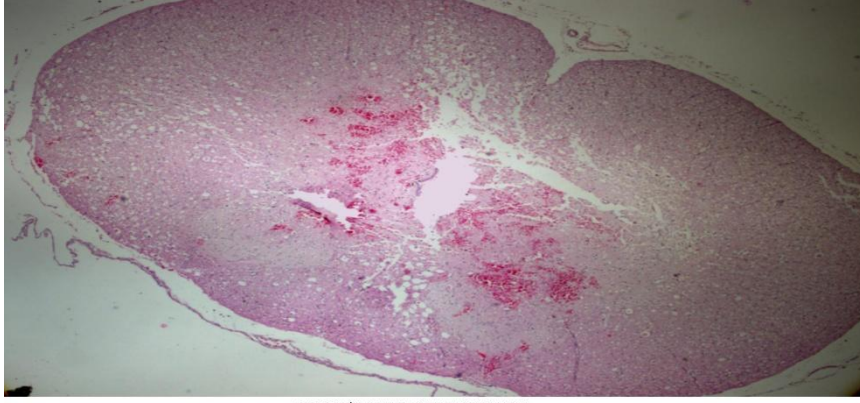
Şekil. 4.2.7 Prednol grubu genel yapı



Şekil. 4.2.8 Prednol grubu beyaz cevherde lokal aksonal şişme ve nadir kavitasyon durumu

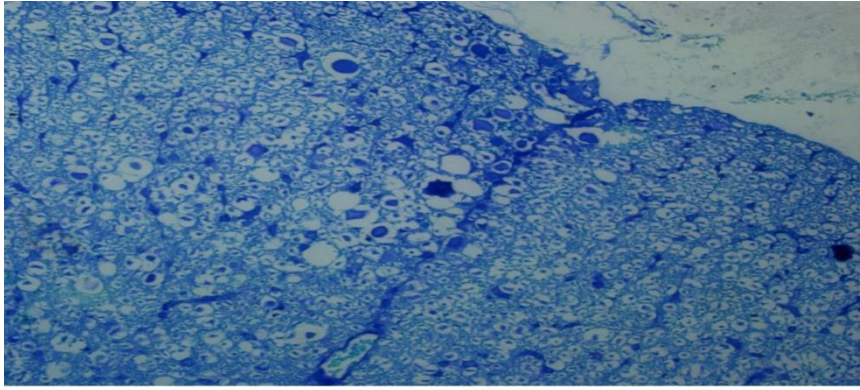


Şekil.4.2.9 Prednol grubu gri cevher nöron durumu ve piknotik hücreler



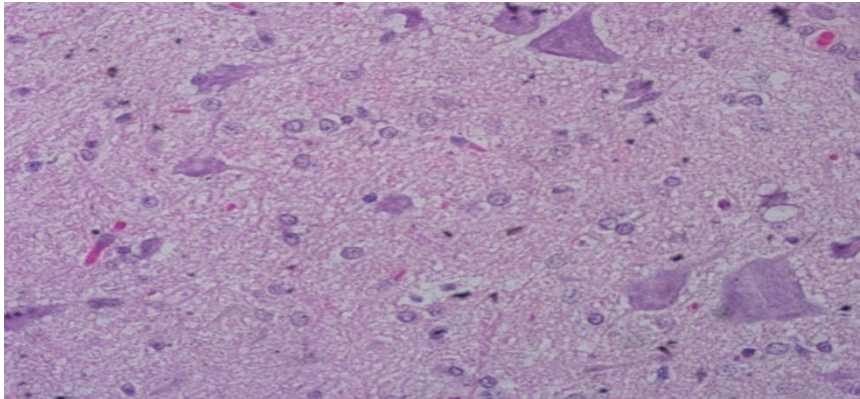
GELSOLIN GRUBU GENEL YAPI HE4

Şekil.4.2.10. Gelsolin grubu genel yapısı



GELSOLIN GRUBU BEYAZ CEVHERDE LOKAL AKSONAL ŞİŞME VE NADİR KAVİTASYON FORMASYONU TBx20

Şekil. 4.2.11 Gelsolin grubu beyaz cevherde lokal aksonal şişme ve nadir kavitasyon formasyonu



GELSOLIN GRUBU NÖRON DURUMU HE40

Şekil.4.2.12 Gelsolin grubu nöron durumu