

ÖNSÖZ

Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroşirürji Anabilim Dalı'ndaki uzmanlık eğitimim boyunca, bana emeği geçen, bilgi, görgü ve deneyimlerini benimle paylaşan, sıcak ilgi, destek ve yakınlıklarını her zaman yanımda hissettiğim, gerek beyin cerrahisi sanatını öğrenmemde, gerekse bilimsel açıdan yetişmemde çok değerli katkı ve destekleri ile tüm meslek yaşamım boyunca bana ışık tutacak olan, başta Anabilim Dalı Başkanımız Prof. Dr. Mehmet Selçuki olmak üzere, saygıdeğer hocalarım Doç.Dr. Cüneyt Temiz, Yrd. Doç.Dr. Ahmet Şükrü Umur, Yrd. Doç. Mustafa Barutçuoğlu ve Uzm.Dr. Yusuf Duransoy 'a candan teşekkürlerimi sunarım.

Nöroşirürji uzmanlık eğitimim sırasında birlikte çalıştığım asistan arkadaşlarıma, bu süreçte birlikte çalıştığım tüm sekreter,servis ve ameliyathane hemşire, teknisyen ve personellerine yardımlarından ötürü teşekkür ederim.

“Deneysel Omurilik Yaralanmasında Alfa-Lipoik Asitin Doza Bağimli Nöroprotektif Etkilerinin Araştırılması” konulu uzmanlık tezimin yapılması sırasında ve tüm uzmanlık eğitimim boyunca bilgi ve tecrübeleri ile bana yol gösteren mesleki olsun veya olmasın her konuda desteğini esirgemeyen tez danışmanım sayın Doç. Dr. Cüneyt Temiz'e ayrıca teşekkürlerimi sunarım.

Tezimin hazırlanmasında katkılarını gördüğüm Patoloji Anabilim Dalı'ndan Yrd.Doç. Dr. Peyker Temiz ve Biyokimya Anabilim Dalından Doç. Dr.Ahmet Var'a da çok teşekkür ederim.

Hayatım boyunca her zaman yanımda olan sevgi ve desteklerini esirgemeyen amaçlarıma ulaşmamda büyük pay sahibi olan dayım ve yengem Prof. Dr. Şakir-Meral Fadıoğlu'na ve biricik anneme teşekkür ederim.

Uzmanlık eğitimim boyunca, beni büyük özveri ve anlayışla destekleyen her zaman yanımda ve arkamda olan eşime, motivasyon ve neşe kaynağım canım kızım İrem'e teşekkür ederim.

Dr.Murat Sayın

İÇİNDEKİLER

Özet	I
İngilizce özet	III
Giriş ve amaç	1
Genel bilgiler	3
Omurilik embriyolojisi	3
Omurilik anatomisi	5
Omuriliğin vasküler yapısı	15
Omurilik travmasının tarihçesi	16
İnsan omurilik yaralanmasının deneysel modeller ile karşılaştırılması	19
Fizyopatoloji birincil hasar mekanizmaları	20
İkincil hasarlanma mekanizmaları	21
Nöronal plastisite ve rejenerasyon	31
Apoptoz	34
Omurilik yaralanmasında lezyon bölgesindeki patolojik değişiklikler	35
Serbest radikal oluşumu ve lipid peroksidasyonu	37
Antioksidan savunma sistemleri	41
Enzimatik antioksidanlar	
Enzimatik olmayan antioksidanlar	46
Omurilik yaralanmalarında potansiyel medikal tedaviler	53
Gereç ve yöntem	66
Bulgular	72
Tartışma	82
Sonuç	86
Kaynaklar	87

ÖZET

Omurilik yaralanması yüzyıllardır bilinen, farklı klinik özellikler gösteren, mortalite ve morbidite açısından bireysel, sosyal, psikolojik ve ekonomik yaşamı olumsuz etkileyen patolojik bir durumdur. Omurilik travma fizyopatolojisi daha iyi anlaşıldıkça tedavi seçenekleri de daha iyi planlanabilmekte ve birçok araştırmanın konusu olmaktadır. Akut travmada omurilikte oluşan yıkım ve birincil hasarlanmayla mücadele etmek adına hala fazla bir tedavi seçeneği yoktur. Son çalışmalar, omurilik yaralanması sırasında oluşan Primer hasardan çok bunu takip eden dönemde ortaya çıkan sekonder hasarın prognostik açıdan son derece önemli olduğunu ortaya koymuştur. Sekonder hasarda serbest oksijen radikalleri ve lipid peroksidasyonu büyük bir öneme sahiptir. Giderek artan sayıdaki deneysel çalışmalarda serbest oksijen radikallerinin omurilikteki zararlı etkileri daha iyi anlaşılmış, bu radikallerin ortamdaki uzaklaştırılmasını sağlayan serbest radikal temizleyicileri ve antioksidan maddelerin tedavide olumlu etkileri deneysel olarak gösterilmiştir. Bu amaçla kalsiyum kanal blokerleri, opiyat antagonistleri, sistemik glukokortikoidler, sistemik kan basıncının arttırılması, antioksidanlar, naloxane gibi birçok yol denenmiş olmakla birlikte erken hasarlanma mekanizmalarına karşı yüksek doz metilprednizolon ve immobilizasyondan başka etkin, rutin uygulamada kendine yer edinmiş bir tedavi seçeneği oluşturulamamıştır. Bizde mevcut bilgiler ışığında antioksidan, serbest radikal süpürücü ve lipid peroksidasyonu önleyici özelliği bilinen α -lipoik asidin, ratlarda gerçekleştireceğimiz deneysel omurilik yaralanmasında ikincil hasarı önlemedeki etkinliğini araştırmaya karar verdik. Hasarı değerlendirmek için, omurilik oksidatif stresinin ve lipid peroksidasyonun bir göstergesi olan MDA(malonildialdehit) doku düzeyleri biyokimyasal olarak ölçülüp, histopatolojik inceleme ve nörolojik muayenelerle de sonuçlar mukayese edilmeye çalışıldı.

Çalışmada toplam 56 adet ortalama ağırlıkları 210-300 g. arası değişen Spraque-Dawley türü erişkin erkek rat kullanıldı. Denekler her biri 8 rat içeren 7 gruba rastgele ayrıldı. Grup 1: Kontrol grubu, Grup 2: Travma grubu, Grup 3: Travma ve Metilprednisolon 30 mg/kg tedavi grubu, Grup 4: Travma ve Alfa-Lipoik asit 50 mg/kg tedavi grubu, Grup 5: Travma ve Alfa-Lipoik asit 100 mg/kg tedavi grubu, Grup 6: Travma ve Alfa-Lipoik asit 150 mg/kg tedavi grubu, Grup 7: Travma ve Alfa-Lipoik asit 200 mg/kg tedavi grubu olarak ayrıldı.

İntraperitoneal yolla verilen 70 mg/kg Ketamin ile anestezi sağlanarak supin pozisyonda tespit edilen ratlara Rivlin Tator modeline uygun olarak travma oluşturulduktan sonra grubuna uygun tedaviler uygulandı. 24. saatin sonunda tüm deneklerin fonksiyonel iyileşmeleri değerlendirildikten sonra yüksek doz anestezi altında dekapite edildiler. Çıkarılan omurilik örneğinin merkezindeki 0,5 cm'lik alan histopatolojik bakıya, kalanı MDA ölçümü için kullanıldı..

Çalışmaya 7 grup dahil edilirken yedinci gruptaki deneklerin tamamının ex olması nedeniyle istatistiklere dahil edilmediler. Geri kalan altı grupta toplam 48 denek istatistiklere dahil edildi.

Bu sonuçlardan yola çıkarak 50-100 mg/kg dozlarında ALA'nın istatistiksel olarak 30 mg/kg dozunda MPS ile aynı etkiye sahip olduğu söylenebilir. 200 mg dozunda ise toksik etkilerinin olduğunu düşünmekteyiz. Daha önce yapılmış olan çalışmalarda 187mg/kg dozunun üzerinde toksik olduğu belirtilmiştir (57). Bizim çalışmamızda 150mg/kg dozunda da lipid peroksidasyonu ve histopatolojik olarak toksik belirtilerin ortaya çıkabildiği görülmüştür.

Sonuç

Bulgularımız, deneysel omurilik yaralanması sonrası α -Lipoik Asit uygulamasının lipid peroksidasyonu ve nöronal korunma üzerine olumlu etkili olabileceğini göstermiştir. Literatür taramamıza göre, deneysel omurilik yaralanması sonrası α -Lipoik asitin nöroprotektif etkisini gösteren literatürdeki ilk çalışmadır. Bu olumlu sonuçlarla, ileri araştırmalara yeni ufuklar açılmıştır.

Anahtar kelimler: omurilik yaralanması, α -lipoic acid, thioctic acid, serbest radical, lipid peroxidation, methylprednisolon

ABSTRACT

THE DOSE DEPENDENT NEUROPROTECTIVE EFFECT OF α -LIPOIC ACID ON EXPERIMENTAL SPINAL CORD INJURY

Object

The purpose of this study was to investigate the dose dependent neuroprotective effect of α -lipoic acid on induced spinal cord injury (SCI). The authors also compared the activity of α -lipoic acid to that of the well known antioxidant, methylprednisolone (MPS).

Methods.

56 Spraque-Dawley rats, weighing between 210-300 mg were randomly divided into seven groups, (Groups 1–7). Those in Groups 1 were control animals that underwent laminectomy only, after which nontraumatized spinal cord samples were obtained 24 hours postsurgery. Spinal cord injury was induced in all other groups, and cord samples were obtained at 24 hours postsurgery. The rats in Group 2 underwent SCI alone; those in Group 3 received 30mg/kg of MPS intraperitoneally immediately after trauma was induced; and those in Groups 4, 5, 6 and 7 received 50-100-150-200 mg/kg of α -lipoic acid, respectively, by intraperitoneal injection immediately after trauma was induced. 24 hours postsurgery rats in group 7 were totally dead and were excluded from statistics. Compared with the levels in control animals, lipid peroxidation (MDA levels) were significantly elevated in rats in Groups 2 and 6, but there were no statistical differences among those in Groups 3,4 and 5 in this regard. Compared with the findings in rats in Group 3, histopathological damage post-SCI was the same in rats in Groups 3,4 and 5. The neurological examination comparisons revealed no gross difference in Groups 3,4 and 5.

Conclusion

Analysis of these findings showed that administration of 50-100 mg/kg of α -lipoic acid decreased the level of lipid peroxidation and protected the spinal cord histopathology. With these findings it can be suggested that the neuroprotection of α -lipoic acid is as effective as methylprednisolon.

Keywords:

Spinal cord injury, α -lipoic acid, thioctic acid, free radical, lipid peroxidation, methylprednisolon.

GİRİŞ VE AMAÇ

Omurilik yaralanması yüzyıllardır bilinen, farklı klinik özellikler gösteren, mortalite ve morbidite açısından bireysel, sosyal, psikolojik ve ekonomik yaşamı olumsuz etkileyen patolojik bir durumdur. Ülkemizde akut omurilik yaralanmalarının insidansı yılda 500-600 yeni vaka olarak bildirilmekte ve prevalansın her yıl 12.7/1.000.000 olduğu tahmin edilmektedir (91). Hastaların % 61'inin 16-30 yaşları arasında olması, problemin ciddiyetini daha da arttırmaktadır (91). Hastaların % 64-80'i erkektir ve üçte ikilik çoğunluğu 2. ve 3. on yıllar arasındadır. Vakaların yaklaşık yarısı nörolojik açıdan tam hasara sahiptir. Tam hasarın ise % 54'ü kuadripleji, % 46'sı parapleji şeklindedir (91). Bir çalışmada, omurilik lezyonuna neden olan travmaların günün en çok 24-05 saatleri arasında meydana geldiği, öğleden sonra, çalışma saatinin bitimine doğru ise yine küçük bir artış yaptığı görülmüştür(91).

Omurilikte oluşacak hasarı anlamak ve onunla mücadele etmek için anatomisini, fizyolojisini ve hasarlanma olaylarındaki patofizyolojiyi çok iyi bilmek gerektiği açıktır. Omurilik travma fizyopatolojisi daha iyi anlaşıldıkça tedavi seçenekleri de daha iyi planlanabilmekte ve birçok araştırmanın konusu olmaktadır. Omurilik travmasında birincil ve ikincil hasarlanma mekanizmaları devreye girmektedir. Akut travmada omurilikte oluşan yıkım ve birincil hasarlanmayla mücadele etmek adına hala fazla bir tedavi seçeneği yoktur. Son çalışmalar, omurilik yaralanması sırasında oluşan primer hasardan çok bunu takip eden dönemde ortaya çıkan sekonder hasarın prognostik açıdan son derece önemli olduğunu ortaya koymuştur. Sekonder hasarda serbest oksijen radikalleri ve lipid peroksidasyonu büyük bir öneme sahiptir. Giderek artan sayıdaki deneysel çalışmalarda serbest oksijen radikallerinin omurilikteki zararlı etkileri daha iyi anlaşılmış, bu radikallerin ortamdaki uzaklaştırılmasını sağlayan serbest radikal temizleyicileri ve antioksidan maddelerin tedavide olumlu etkileri deneysel olarak gösterilmiştir Bu amaçla kalsiyum kanal blokerleri, opioid antagonistleri, sistemik glukokortikoidler, sistemik kan basıncının artırılması, antioksidanlar, naloxane gibi birçok yol denenmiş olmakla birlikte erken hasarlanma mekanizmalarına karşı yüksek doz

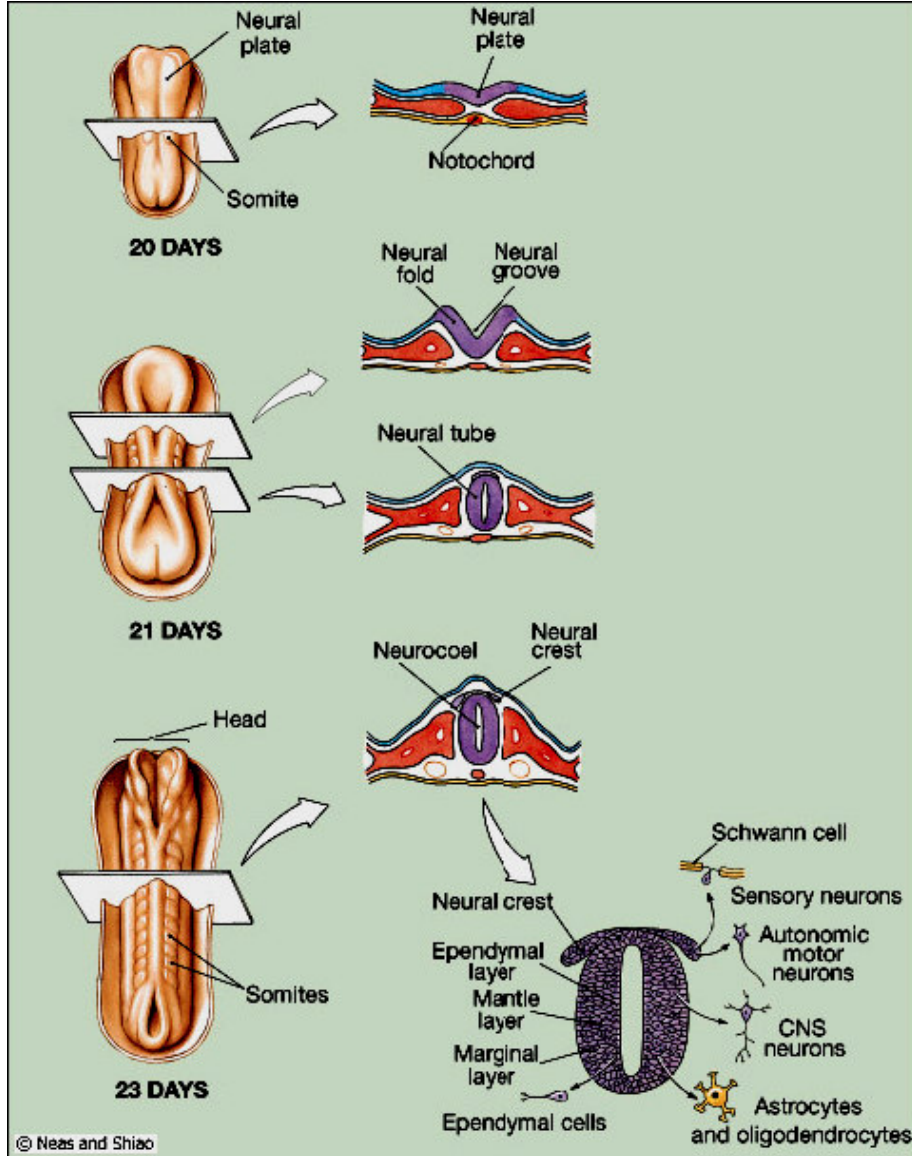
metilprednizolondan ve immobilizasyondan başka etkin, rutin uygulamada kendine yer edinmiş bir tedavi seçeneği oluşturulamamıştır. İkincil hasarlanmayla mücadele mevcut sağlıklı nöronları maksimum şekilde korumak, fonksiyonel iyileşmeyi sağlamak ve kayıpların geri kazanımını üst düzeyde sağlayabilmek için daha önemli gibi görünmektedir.

Bizde mevcut bilgiler ışığında antioksidan, serbest radikal süpürücü ve lipid peroksidasyonu önleyici özelliği bilinen α -lipoik asidin, ratlarda gerçekleştirdğimiz deneysel omurilik yaralanmasında, ikincil hasarı önlemedeki etkinliğini araştırmaya karar verdik. Hasarı değerlendirmek için, omurilik oksidatif stresinin ve lipid peroksidasyonun bir göstergesi olan MDA(malonildialdehit) doku düzeyleri biyokimyasal olarak ölçülüp, histopatolojik inceleme ve nörolojik muayenelerle de sonuçlar mukayese edilmeye çalışıldı.

GENEL BİLGİLER

OMURİLİK EMBRİYOLOJİSİ

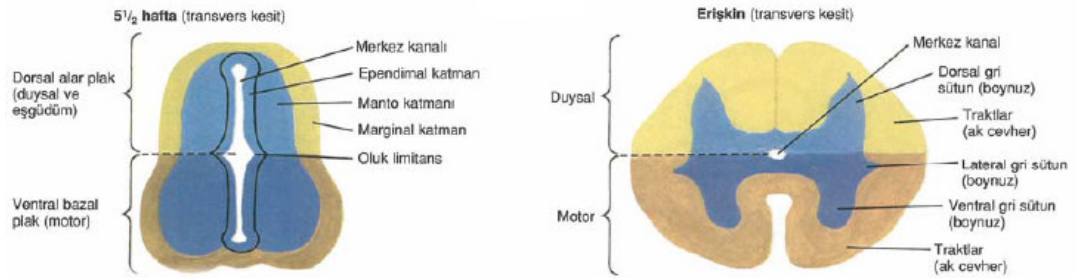
Sinir sistemi embriyonik dönemin 3. haftasında ektodermin kalınlaşmasıyla gelişir. Ektoderm altında yer alan notokord ve mezodermin indüklenmesiyle nöral plak oluşur. Nöral plaktan da nöral tüp ve krista nöralis gelişir (Şekil 1) . (1)



Şekil 1: Nöral plaktan nöral tüp ve krista nöralis gelişmesi

Nöral tüp, merkezi sinir sistemine yani omuriliğe ve beyne farklılaşırken, krista nöralis de periferik sinir sistemine dolayısıyla kraniyal, spinal sinir ve otonom gangliyonlara farklılaşır.

Nöral tüp, 4. haftada 4. somitler bölgesinde oluşur. Nöral plağın ve nöral tüpün kraniyal 2/3' ü beyni ve 1/3' ü ise omuriliği oluşturur. 9. ve 10. haftalarda nöral tüpün lateral duvarları ortada kanalcık kalana kadar kalınlaşır. Nöral tüpün duvarları çok katlı kolumnar epitelyumdan oluşur. Bu nöroepitel hücrelerden ventriküler zon (ependimal tabaka) gelişir. Nöroepitelyal hücrelerden daha sonra dışta marjinal zon gelişir. Bu zondan omuriliğin beyaz cevheri oluşur. Omurilik duvarında uzunlamasına oluşan sığ oluğa sulcus limitans adı verilir. Bu oluk omuriliği ventral ve dorsal kısımlara ayırır. Dorsal kısma alar plak (alar lamina), ventral kısma ise bazal plak (bazal lamina) denir. Alar plak kornu posteriordaki gri cevheri meydana getirir. Bazal plak kornu anterior ve kornu lateralisteki efferent nukleus gruplarını oluşturur(1).



Şekil2: İntrauterin 5½ haftada omuriliğin transvers kesiti

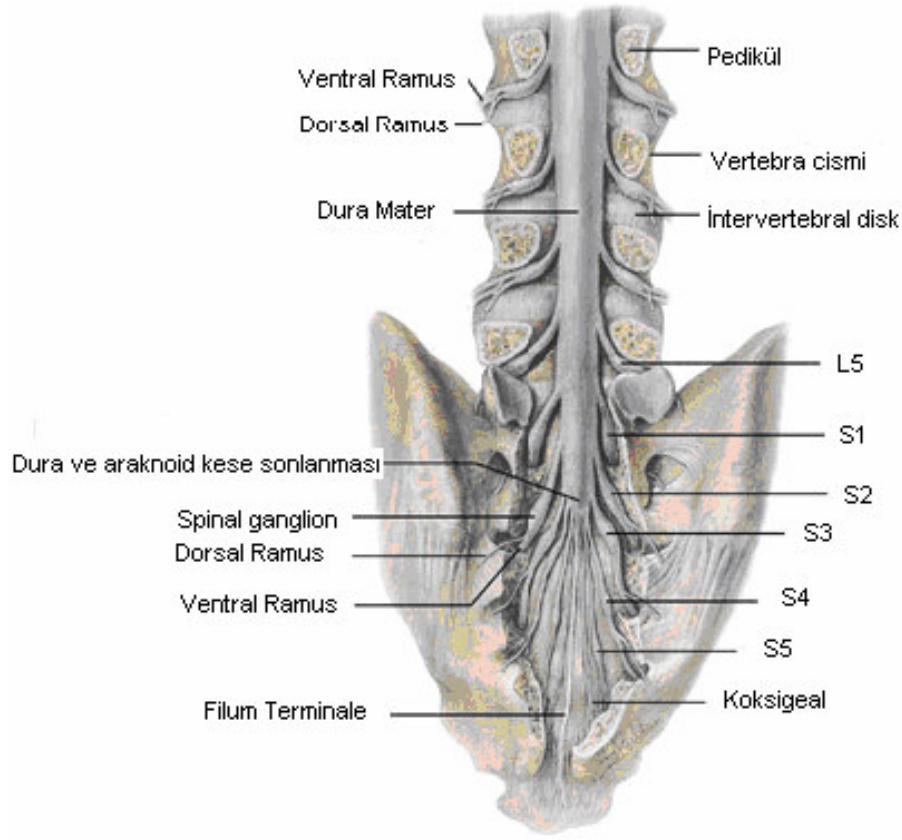
Fetal hayatın 3.ayına kadar omurilik uzunluğu vertebral kolon uzunluğu kadarken, vertebralar omurilikten daha hızlı uzayarak 5. ayın sonunda omurilik sakrumun tabanında ve doğum sırasında ise yaklaşık L₃ seviyesinde sonlanır

OMURİLİK ANATOMİSİ

Beyin ve gövde arasında sinir iletim yolu ve ana refleks merkezi olan omurilik vertebral kanal içinde oturmuş, ön ve arkada hafifçe yassılaştırmış silindirik bir yapıdır. Medulla oblongatanın devamı olarak başlar. Foramen magnumda başlayıp erişkinde yaklaşık L2 vertebra hizasına kadar devam eden yaklaşık 42 – 45cm uzunlukta bir yapı olup alt ucu olan conus medullaris ile sonlanır. Ekstremitelerin innervasyonu amaçlı iki bölgede genişleme gösterir: Omurilik atlas'ın üst kenarından başlar ve L₁ vertebranın alt sınırı veya L₂'nin üst kenar sınırına kadar uzanır. Üst kısımda beyinle devamlılığı vardır. Altta ise conus medullaris olarak sonlanır. Conus medullaris apeksinden ince bir filaman olan filum terminale coccyx'in ilk kısmına kadar uzanır.



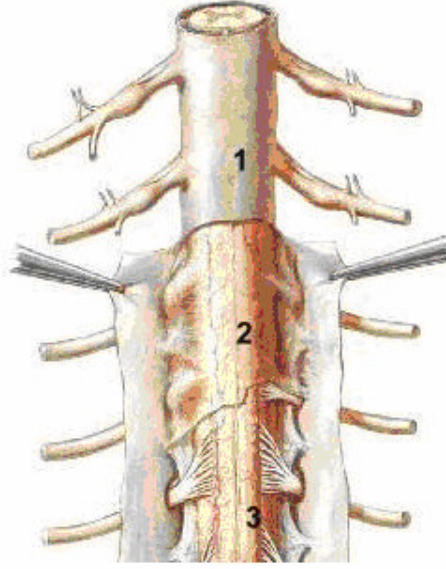
Şekil 3. Serebral, serebellar yapılar ve omurilik dokusu bütün olarak gösterilmektedir.



Şekil 4: Omurilik alt kısmını ve filum terminaleyi gösteren vertebral kanal kesiti.

Omurilik, kolumna vertebralis içerisinde yerleşmiş olup üç koruyucu membranla örtülüdür. Bu membranlar dıştan içe doğru dura mater, arachnoidea mater ve pia mater olarak adlandırılır. Dura; güçlü, fibröz bir zar olup beyni tamamen sarar ve foramen magnumdan geçerek omurilik dura mater olarak devam eder. Bu kılıf, omuriliğin sonlandığı yerin aşağısındaki cul-de-sac noktasında, S2'nin alt sınırı seviyesinde sonlanır. Dura ve araknoid zarlar arasında az miktarda muhtemelen lenf niteliğinde sıvı içeren subdural aralık yer alır. Araknoid; ince, geçirgen olmayan bir membrandır. Duradan potansiyel bir aralık olan ve film gibi bir sıvı ile doldurulmuş spatium subdurale ile ayrılır. Pia materden ise beyin omurilik sıvısı ile dolu olan spatium subarachnoideumla ayrılmaktadır. Araknoidin iç ve dış yüzeyleri yassı mezotelyal hücrelerle kaplanmıştır. Pia mater; yassı mezotelyal hücrelerle kaplanmış vasküler bir zardır. Beyin yapılarına ve omuriliğe yapışarak içine doğru ince septalar gönderir (2)

Omurilik, dura mater spinalise dar bir bant olan ligamentum dentikulatum aracılığı ile bağlanmıştır. Bu ligamanlar üçgen şeklinde olup, içte omuriliğin dış yüzüne ön ve arka kökler arasında yapışır. Böylece cavum, beyin omurilik sıvısının içerisinde omuriliğin asılı kalmasına yardımcı olurlar. Bu bağlar 21 çifttir (18-24 arasında değişir). (3)



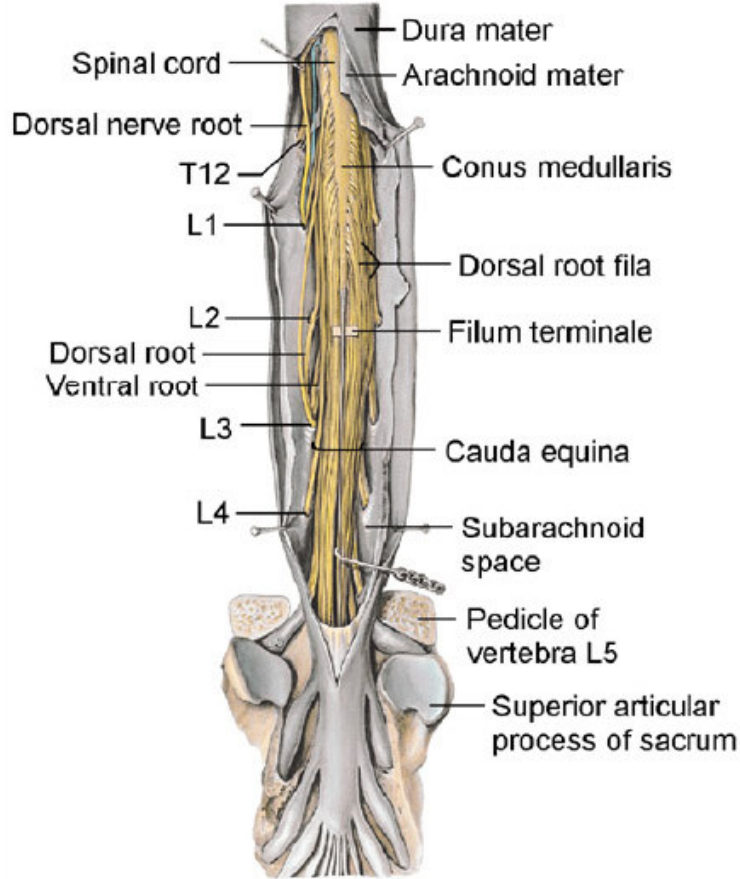
- 1.- Dura Mater
- 2.- Araknoid Mater
- 3.- Pia Mater

Şekil 5: Dura ve araknoid membran, subaraknoid aralık, pia mater, arka köklerin omurilikten çıkışı ve ligamentum dentikulatum gösterilmiştir.

Omurilikten 31 çift spinal sinir çıkar. İlki foramen magnum ile birinci servikal vertebra arasında olup, 8 çifti servikal, 12 çifti torakal, 5 çifti lomber, 5 çifti sakral ve 1 çifti koksigealdır. Birinci servikal ve sakral sinirlerin arka kökleri ve dermatomları yoktur.

Her bir sinir çifti kendi seviyesindeki foramen intervertebraleden çıkar. Üst servikal bölgede sinirlerin çıkış yeri neredeyse transverstir. Servikal seviyede sinir çıkış noktaları kemik seviyesi ile uyumludur. Ancak aşağı seviyelere inildikçe sinirler

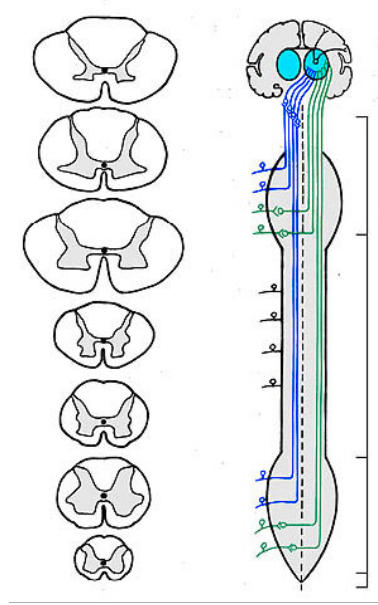
kendi foramen intervertebralelerinden geçmek için daha dikey uzanırlar. Lomber ve sakral seviyelerde çıkış noktalarında neredeyse vertikal hale gelmişlerdir. Omuriliğe tutunduklarında oluşturdukları görüntü ve büyük uzunlukları nedeniyle bu sinirlere topluca at kuyruğu benzeri yapıdan dolayı cauda equina adı verilir (şekil 3) Omuriliğin koni şeklinde sonlanması conus medullaris, buradan aşağıya uzanan pia liflerine de filum terminale adı verilir. Filum terminale conus medullarisin apeksinden aşağı doğru uzanan, yaklaşık 20 cm uzunluğunda ince bir filamenttir. Filum terminale fibröz doku içerir ve üstte pia mater ile devam eder (2).



Şekil 6 : Omuriliğin sonlandığı kısım ve filum terminale

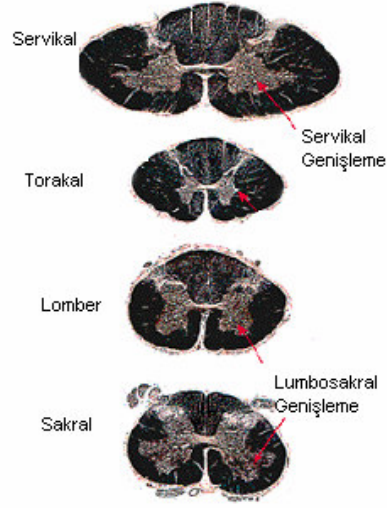
Omurilik kabaca silindirik şeklindedir. Plexus brachialisin orjin aldığı servikal bölgede ve plexus lumbosacralisin orjin aldığı lumbal bölgede olmak üzere iki geniş kısmı

vardır. Bu genişlemeler; intumescentia servikalis ve intumescentia lumbosakralis adı verilen fuziform genişlemelerdir (Şekil 7).



Şekil 7: Omuriliğin genişlemeleri ve bölgesel kesitleri

Omurilik anatomik olarak, anterior median fissur ve posterior median sulkus ile ortada komissural sinir bandıyla birleşen iki simetrik bölüme ayrılır.



Şekil 8: Omuriliğin transvers kesiti

Anterior median fissur (fissura mediana anterior): Omuriliğin ön yüzündeki yarıktır. Sağ ve solunda sulcus anterolateralisler bulunur. Sulcus anterolateralislerden ön kökler (motor lifler) omuriliği terk eder.

Posterior median sulkus (sulkus mediana posterior): Omuriliğin arka kısmındaki oluktur. Çok sığdır. Sağ ve solunda sulcus posterolateralisler bulunur. Sulcus medianus posterior ile her iki sulcus posterolateralisler arasında sulcus intermedius posterior bulunur. Sulcus intermedius posterior, vücut üst ve alt bölgelerinden gelen proprioseptif duyarları merkeze taşıyan fasciculus cuneatus ve fasciculus gracilisi birbirinden ayırır. Sulcus posterolateralisten arkan kökler (duyu lifleri) omuriliğe girer (2).

Medulla Spinalisin iç yapısı

Omurilik içte gri cevher, dışta ise beyaz cevherden oluşan, enine kesitte kelebeğe benzer yapıdadır. H harfine benzeyen gri cevher kitlesinin öne uzanan boynuzlarına cornu anterior, arkadakilere cornu posterior adı verilmektedir. Ayrıca T1 ve L2-L3 seviyelerinde cornu lateralis yer alır (2).

Omuriliğin her iki yarımı transvers gri cevher bandı ile birbirine bağlanır. Ortada ependim hücreleri ile sarılmış kanala *canalis centralis* adı verilmektedir. Santral kanalın önünde yer alan gri cevher bandına *commissura grisea anterior*, arka tarafındaki gri cevher bandına ise *commissura grisea posterior* adı verilir.

Gri cevherde (*substantia grisea centralis*) hücre gövdeleri, bazı aksonlar, nöroglia ve kan damarları bulunur. Bu hücreler aynı görevleri yapmak üzere kendi aralarında bir araya gelerek 4 adet hücre grubunu oluştururlar.

Anterior kolon (*kolumna anterior*): Korni anteriorda yer alan hücreler multipolar motor nöronlardır. Bu nöronlardan alfa motor nöron olarak bilinenler çizgili iskelet kasındaki motor plaklarda sonlanır. Gamma motor nöron grubu kas içciklerinde sonlanır. Somatik efferent lifler ön köklerden omuriliği terk ederler. Ön boynuzdaki bu hücreler medial, lateral ve santral olmak üzere 3 gruba ayrılırlar. Medial hücre grubu, omurilik segmentlerinin çoğunda bulunur ve boyun ve gövde kaslarını inerve eder. Lateral hücre grubu, servikal ve lumbosakral bölgelerde bulunur ve ekstremitelerin distal kısımlarına gittikleri bilinmektedir. Santral hücre grubu, omuriliğin bazı servikal ve lumbosakral seviyelerinde bulunur. Bunlardan servikal 3, 4, 5 segmentlerdeki hücre grubuna *nükleus phrenicus* denir. Bu nükleustan çıkan liflere *nervus phrenicus* adı verilir. 5. ve 6. servikal segmentlerde bulunan hücre grubuna ise *nükleus accessorius*, bunlardan çıkan liflere ise *nervus accessorius* adı verilir. L2'den S1 segmentine kadar bulunan hücreler *nükleus lumbosakralis* oluşturur (1).

Posterior kolon (*kolumna posterior*): Burada yer alan hücre gruplarında duyu impulsları sinaps yapar. Korni posterioda 4 hücre grubu bulunur. *Substantia gelatinosa*; ağrı, ısı, basınç ve dokunma ile ilgili duyuların uğradığı hücre grubudur. *Nükleus proprius*; Propioseptif, iki nokta duyarlılığı ve vibrasyon duyularının uğradığı hücre grubudur. *Nükleus dorsalis*; C5-L3 seviyeleri arasında bulunur. Bu nükleer grupta sinaps yapan hücrelerin lifleri *traktus spinoserebellaris posterioru* oluşturur. Bilinçsiz propioseptif duyuların uğradığı hücre grubudur. *Visserent afferent*; T1-L3 seviyeleri arasında yer alır. Bu hücre grubunda organlardan gelen afferent impulslar sinaps yapar (1).

Lateral kolon (kolumna lateralis): T1 ile L2 veya L3 seviyeleri ile S2-4 segmentlerinde bulunur. İki tip hücre grubu bulunur. Substansiya intermediolateralis; preganglionik sempatik sistemin çıkış merkezidir. Substansiya intermediosentralis; hücrelerin bir kısmının visseral reflekslerle ilgili afferent lif aldığı, bir kısmında ara nöron görevi yaptığı düşünülmektedir (1).

Santral kanal (kanalis santralis): Omurilik boyunca seyreder. Kanal önündeki gri madde anterior gri kommissur, arkası ise posterior gri kommissur olarak adlandırılır. Kanal medulla oblongatanın alt kısmında ilerleyerek 4. ventriküle açılır ve filum terminaleye ulaşır. Konus medullarisin alt bölümünde fusiform bir genişleme ile terminal ventrikülü oluşturur. (vertikal uzunluk 8-10 mm dir ve bu ventrikül 40 yaş sonrasında oblitere olur).

Servikal ve torasik seviyelerde santral kanal omuriliğin ön 1/3 lük kısmında yer alırken lumbal bölgede orta, conus medullaris ise arka yüzeye yaklaşır. BOS içerir ve siliyalı kolumnar epitel ile döşelidir (4).

Yapılan çalışmalarda, omurilik gri cevherinin belirli bir laminasyon gösterdiği saptanmıştır. Rexed adlı araştırmacı tarafından kedi omuriliğinin gri cevherinin 9 özgün laminasyonunun bulunduğu tespit edilmiştir. Memelilerin hepsinde benzer bir laminasyonun varlığı kabul edilir. Bu laminalar kornu posteriordan, anteriora doğru sayılarla (romen rakamları) ifade edilir. Kanalis santralis etrafındaki bölge ise lamina X olarak tarif edilir (1).

Beyaz cevher (substansia alba): Ak madde, myelinli sinir lifleri, nöroglia ve kan damarları içerir. Beyaz cevher miktarı üst seviyelerde artar. Çünkü merkeze taşınan periferik uyarıların tümü üst servikal bölgeden geçer. Beyaz cevher funikulus anterior-posterior-lateralis olmak üzere üç kısımdan oluşur. Afferent yolların çaprazlaştığı comissura alba anterior, fissura mediana anteriorun hemen arkasındaki beyaz cevherdir.

a) Funikulus anterior: fissura mediana anterior ile sulkus anterolateralis arasında kalan beyaz cevher bölgesidir.

b) Funikulus posterior: Sulkus mediana anterior ile sulkus posterolateralis arasında kalan beyaz cevher bölgesidir.

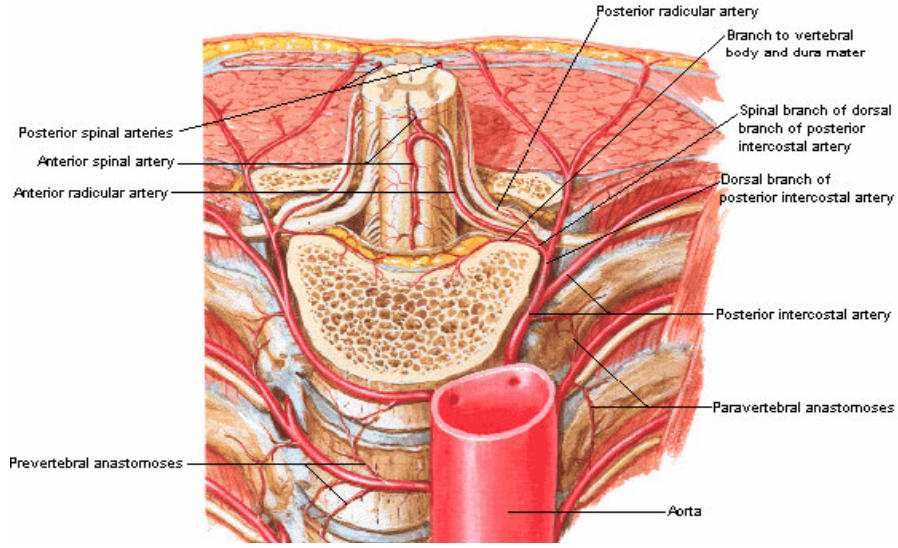
c) Funikulus lateralis: Sulkus posterolateralis ile sulkus anterolateralis arasında kalan beyaz cevher bölgesidir.

Funikuluslar inen ve çıkan yollar tarafından işgal edilmişlerdir. Bu yollara fasikulus veya tractus adı verilir. Bunlar omuriliğin beyaz cevherinin belirli bölgelerinde lokalize olmuş aynı ya da benzer kökene, yolağa ve terminasyona sahip lif demetleri olarak tanımlanırlar (1)

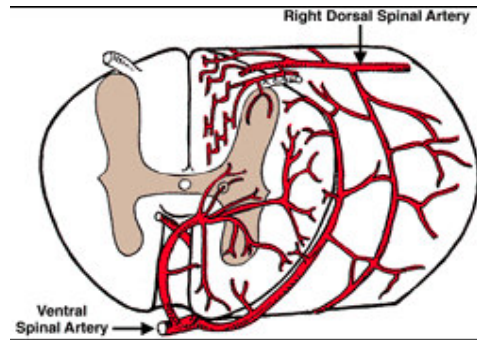
OMURİLİĞİN VASKÜLER YAPISI

Omurilik segmental spinal arterlerin medüller dallarından kan alan üç longitudinal yerleşimli damar sistemi yoluyla beslenir. Bu damar sistemini önde tek arter olan anterior spinal arter, arkada posterior yerleşimli iki posterolateral spinal arter oluşturur. Üst servikal bölgede vertebral arterden aşağıya doğru uzanan iki dalın oluşturduğu anterior spinal arterin dışında esas besleyiciler olan her seviyede köklerle birlikte omuriliğe giren radiküler arterlerdir. Anterior spinal arter, fissura mediana anterior boyunca kauda medullaris kadar iner ve kauda equina ve filum terminalede dağılan ince dallara ayrılır (5).

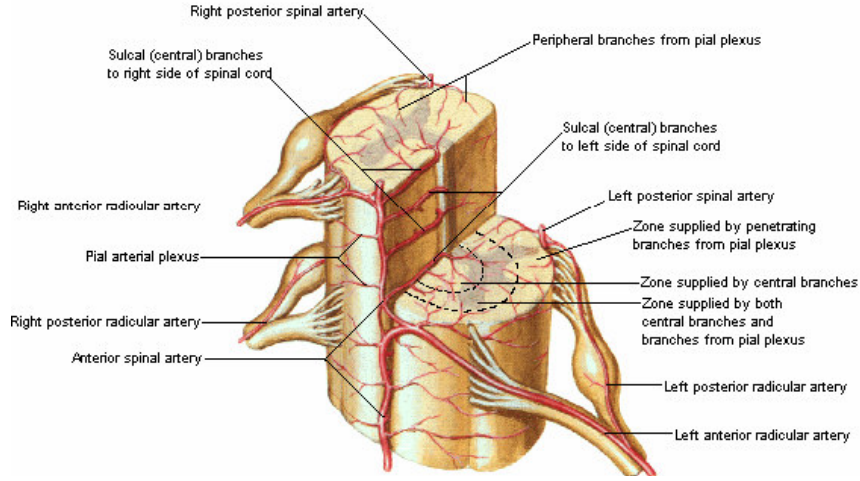
Posterior spinal arterler, posterolateral sulcuslar boyunca iki taraflı aşağıya inerler ve radiküler arterlerin posterior dalları ile anastomoz yaparlar (Şekil 9, 10)



Şekil 9: Omuriliğin arteriyel dolaşımını sağlayan radiküler arter, anterior spinal arter ve posterior spinal arterin kesiti (İnteractive atlas of human anatomy, F.Netter MD)
 Radiküler arterler: vertebral, inferior tiroidal, asendan servikal, interkostal, iliolumbalis ve sakral arterlerden çıkan ve her intervertebral foramenden giren segmental arterlerdir (Şekil 9) İntumesentia lumbalisi besleyen anterior radiküler arter, Adamkiewicz arteri (A.Radikülaris Magna) adını alır. Adamkiewicz %80 sol interkostal lomber arterden köken alıp T9-L2 sinir köklerine kadar ulaşır.

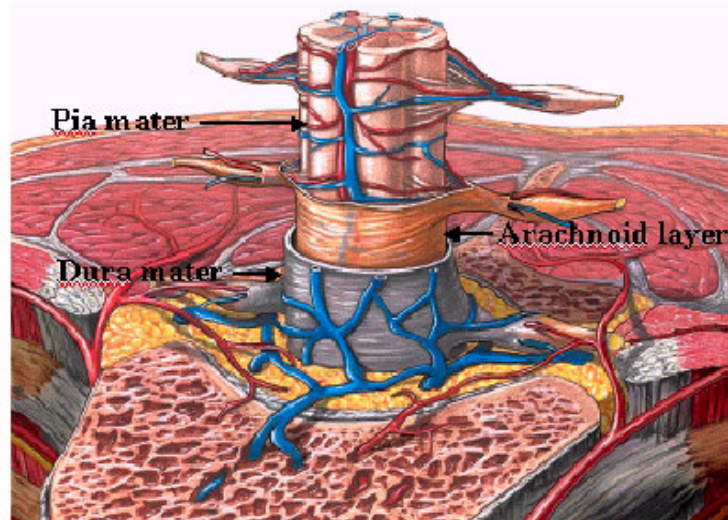


Şekil 10: Anterior spinal arter ve posterior spinal arterin omurilikteki dağılımı ve anastomozları görülmektedir. (İnteractive atlas of human anatomy, F.Netter MD)

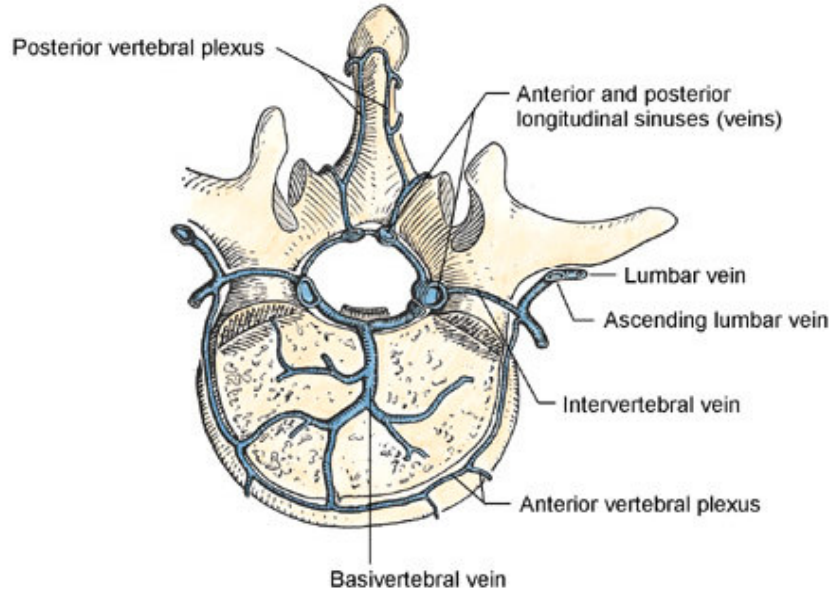


Şekil 11 : Omuriliği besleyen anterior spinal arter, posterior spinal arter ve radiküler arter arasındaki anastomozu gösterilmektedir.

Venler omurilikte arterlere eşlik eder ve arter dalarıyla aynı ismi alır. Longitudinal venler üst uçta internal juguler ven ve vertebral ven yoluyla vana cava superiora dökülür. Her segmentten çıkan intervertebral venler hem internal vertebral venöz pleksüs hem de foramenden kanal dışına çıkarak sekral, lomber, intercostal ve servikal venlere ve bu yolla inferior vena cavaya dökülür (Şekil 12)



Şekil 12 . Anterior ve posterior spinal ven birleşerek radiküler veni oluşturmakta anterior ve posterior internal venöz pleksüsle birleşerek intervertebral veni oluşturduğu görülmektedir.



Şekil 13. Anterior ve posterior spinal ven birleşerek radiküler veni oluşturmakta anterior ve posterior internal venöz pleksusla birleşerek intervertebral veni oluşturmaktadır.

OMURİLİK TRAVMASININ TARİHÇESİ

Omurilik travmasının tanı ve tedavisi hakkında çalışmalar antik döneme kadar uzanmaktadır. Bundan 4000 yıl önce Edwin Smith papirüslerinde servikal spinal yaralanmaya bağlı kuadrupleji tedavi edilemez hastalık olarak kategorize edilmiştir (6). Hipokrat omurganın segmentleri ve normal eğimleri, vertebra yapısı, tendonlar, kanlanması, hatta komşu damarların anatomik ilişkileri ile bilgiler vermiştir. Tüberküloz spondilit, posttravmatik kifoz, skolyoz, dislokasyon ve kırıklar, ilgilendiği hastalıklar arasındadır. Hipokratik merdiven ve düzlem olarak tanımlanan dislokasyon düzeltmelerinde kullanılan iki alet tasarlamıştır. Bu ilkel metodlar günümüzün spinal cerrahisinde kullanılan sofistike tekniklerin öncüleridir (7). Galen'in spinal anatomi ve fizyoloji üzerine, yaralı hastaya mükemmel yaklaşımını sağlayan, zengin bilgisi mevcuttur. Galen, omuriliğin yarım kesisi sonrası hemiplejiyi tanımlamıştır. Bu bilgileri ışığında paralize adaleleri, duysal kayıp alanını, lezyon bölgesini inceleyerek yaralanma seviyesini tespit eder duruma gelmiştir (8). Yedinci yüzyılda ilk kez Egeli Paulus dekompresif laminektomi

yapmıştır. Fransız cerrah Pare 16. yüzyılda spinal dislokasyonları redükte etmek için odundan bir düzene k kurmuştur. Ayrıca bu amaçla insizyon yaparak vertebra ve sinirleri öne itmeyi önermiştir. Fabricius Hildanus 1646'da servikal fraktür dislokasyonlarda redüksiyon ve traksiyon amacı ile yumuşak dokular ve spinöz çıkıntılara bir çivi takarak klemp ile çekmeyi denemiştir. Bu manevranın başarısız olması durumunda fragmanların temizlenmesini önermiştir. Louis 1762'de lomber bölgeye giren ve paraplejiye yol açan metal bir fragmanı çıkarmış, komplikasyonsuz geçen operasyon sonrası tam iyileşme bildirmiştir (9,10). Omurilik travması ile ilgili ilk fizyopatolojik çalışma 1890'da Schamus tarafından tavşan omuriliğinde travma sonucu gelişen patolojik değişiklikleri inceleyerek yapılmıştır (9). İnsan omurilik yaralanmalarının büyük çoğunluğunda birincil yaralanma mekanizması omuriliğin kemik ya da disk materyalinin fraktür dislokasyon ya da patlama kırığında omuriliğin akut kompresyonu ya da laserasyonu ile gerçekleşir. Akut omurilik travmasında bu kompresyonu simüle etmek için birkaç deneysel model geliştirilmiştir. Bunların ilki 1911 de Allen tarafından geliştirilen köpeklerde ağırlık düşürme tekniğidir (11,12). Laminektomi sonrası omurilik üzerine ağırlık düşürerek kontüzyon tipi omurilik hasarı oluşturmuş ve uygulanan miyelotominin ve posttravmatik hematomiyelinin kaldırılmasının nörolojik fonksiyonlarda iyileşme sağladığını ortaya koymuştur (11, 13). Diğer birincil yaralanma mekanizmalarından biri olan akut distraksiyon da deneysel modellerde kullanılmıştır (11, 13). 1978 yılında Tator ve Rivlin tarafından geliştirilen klip kompresyon modelinde omurilik çeşitli zaman aralıklarında anevrizma klipleri ile klibe edilmekte ve bu sayede değişik miktarlarda travma oluşturulabilmektedir (11, 13). Ekstradural balon kompresyon modeli, Tarlov tarafından tanımlanarak geliştirildi. Fakat bu modellerin her birinin kısıtlamaları mevcuttur. Balon kompresyonu yavaş hızda kompresyon sağlar. Travmatik kompresyondan daha çok tümör büyümesini temsil eder. Ağırlık düşürme modeli dinamik kompresyon sağlamakla beraber, deneysel parametrelerde değişkenlikler nedeni ile kompresyon miktarı ve temas hızının ayarlanmasına olanak vermez. Yavaş hızda kompresyon eş miktarda dinamik kompresyon ile karşılaştırıldığında kord disfonksiyonunun genişliğinin miktarı kompresyonun temas hızı ile belirlenir. Balon şişirilmesi ile yavaş kord kompresyonu nöral iletimi kompresyon bölgesinde bloke eder.

Klinik gözlemler omurilik iletiminin yavaş kompresyona dirençli olduğu görüşünü desteklemektedir. Çünkü kord kompresyonu nedeni ile nörolojik defisitler dekompresyon sonrasında azalır. Dinamik kompresyon, ağırlık düşürme ya da hızlı balon şişirme ile olsun farklı sonuçlara sahiptir. Dinamik kompresyon sonrası yavaş uygulanırken etki etmeyen kompresyon seviyelerinde ani bir iletim kaybı gerçekleşebilir (5). Travma modelleri insanda omurilik yaralanmasında deneysel dizaynlar olmaları nedeni ile gerçek etkiyi oluşturma konusunda şüphelidirler. Örneğin ağırlık düşürme metodu yalnızca travmanın başlangıç darbesini kapsar ve persistan kompresyon gücünü dışlar. Oysa gerçek insan omurilik yaralanmalarında kapalı bir vertebral sistemde fraktür dislokasyonların yarattığı çevresel ve anterior kord kompresyonu sözkonusudur. Birçok hayvan modelinde açık bir laminektomi üzerinden posterior kompresyon oluşturulur (6).

Tablo : *Deneysel omurilik travma modelleri (14).*

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

İnsan Omurilik Yaralanmasının Deneysel Modeller İle Benzerlikleri ve Farklılıkları

İnsanlarda ve kemiricilerde omurilik yaralanmasındaki morfolojik değişiklikler birbirine benzemektedir. İnsanlarda inflamatuvar komponent daha az etkilidir. Ratlarda spinal kontüzyonda sitokinlerin hızlı artışı insanlarla benzerdir (52).

İnsanlarda ratlara göre astroglial yanıt belirgin şekilde azalmış ve gecikmiş olup ılımlı bir astroglial skar gelişir (53). Omurilik hasarında Schwann hücre yanıtı insanlarda sık kemiricilerde ise daha az sıklıkta görülür. Omurilik hasarında yanıtları ve yeni tedavileri değerlendirmek için birçok deneysel model geliştirilmiştir

Tablo. İnsan ve kemiricilerde omurilik yaralanmasında benzerlik ve farklılıklar

	Kemirici	İnsan
Vasküler Yanıt	Hemoraji, anjiogenesis	Hemoraji, anjiogenesis
İnflamasyon	Aşırı	Daha benzer sitokin üretimi
Demiyelinizasyon	Evet	Evet (daha az)
Gliyal skar	Aşırı	Normal
Aksonal dejenerasyon	Wallerian dejenerasyon	Wallerian dej.(daha belirgin)
Kist oluşumu	Rat(evet), Fare(hayır)	Evet
Schwann hücre yanıtı	Az oranda invazyon	Aşırı invazyon
Rejeneratif süreçler		
Sinir liflerinde filizlenme	Evet	Evet
Remiyelinizasyon	Evet	Evet

FİZYOPATOLOJİ

BİRİNCİL HASAR MEKANİZMALARI

Birincil mekanik zedelenme travma anında olan hasardır. Fleksiyon, ekstansiyon, dislokasyon veya rotasyonla ilgili distraksiyonel kuvvetlerin hepsi ve penetran yaralanmalar nöral elemanların kendisinde veya omurilik damarlarında gerilme veya yırtılmaya neden olur. Diğer olası mekanik etkiler, kemik kısımlardan, ligamanlardan veya spinal kanal içindeki hematomlardan kaynaklanan kompresyonu içermektedir (15,16) Bu kuvvetler sadece yaralanma esnasında akut olarak değil, kalıcı deformiteye bağlı olarak, kronik olarak da omuriliği tahrip edebilir. Posttravmatik kifoz gibi daha ileri yapısal deformasyonlar nörolojik defisitte kötüleşmeye neden olabilir. Yaralanmanın yaygınlığı ayrıca kuvvet uygulanan düzeyde spinal kanalın göreceli boyutlarına da dayanmaktadır. Geniş kanallar her hangi bir mekanik strese bir tampon sağlayabilse de, dar kanallarda böyle bir rezerv yoktur (6).

Birincil yaralanmanın dört karakteristik mekanizması vardır;

1. Sürekli kompresyon + darbe,
2. Geçici kompresyon ile darbe,
3. Distraksiyon,
4. Rotasyon ve transeksiyon.

İlk ve en yaygın mekanizma sürekli kompresyon ve darbedir. Burst fraktürlerinde geriye doğru yer değiştiren kemik fragmanların kordu sıkıştırması, fraktür dislokasyon ve akut disk rüptürlerinde bu kanıtlanmıştır (6). İkinci mekanizma olan geçici kompresyon ile yalnız darbe, altta yatan dejeneratif servikal omurga hastalığı olan kişilerde hiperekstansiyon yaralanmalarında görülür (6). Distraksiyon, aksiyel planda spinal kolonu gerici kuvvetlerin oluşturduğu mekanizmadır. Fleksiyon, ekstansiyon, rotasyon ya da dislokasyondan kaynaklanan distraksiyonel kuvvetlerin omuriliği ve/veya onun vasküler yapısını gerip yırtmasından kaynaklanır. Radyolojik

anormallik olmaksızın omurilik yaralanmasının altında bu tip bir yaralanma yatabilir. Özellikle kartilajenöz vertebra cismi, gelişmemiş adale yapısı ve ligaman gevşekliği, çocuklarda bu tip yaralanma için predispozan faktörlerdir. Aynı zamanda bu tip yaralanma; travmanın radyolojik kanıtı olmadan, yetişkinlerde altta yatan dejeneratif spinal hastalık durumunda omurilik yaralanmalarına yol açan bir sendromdur (6). Son mekanizma laserasyon ve transeksiyondur. Omurilik laserasyonu ateşli silah yaralanması, keskin kemik fragman dislokasyonu ya da ileri derecede distraksiyondan kaynaklanır. Minör yaralanmadan komplet transeksiyona kadar değişik derecede olabilir (6).

İKİNCİL HASARLANMA MEKANİZMALARI

Akut yaralamadan sonra omurilikte kanama, ödem, aksonal ve nöronal nekroz kist formasyonu ve enfarktın takip ettiği demiyelinizasyon gibi patolojik değişiklikler oluşur (9,12). Spinal şok, vasküler değişiklikler, hücre içi Ca^{+2} artışı, serbest radikal teorisi, endojen opioidler, enflamasyon ve apoptoz teorileri, üzerinde en fazla durulan ikincil hasar mekanizmalarıdır (2,5). İkincil yaralanma konsepti ilk defa 1911 de Allen tarafından ortaya atılmıştır. Allen köpeklerde miyelotominin ve posttravmatik hematomiyelinin çıkarılmasının nörolojik fonksiyonlarda düzelme sağladığını deneysel olarak göstermiştir. Allen, omurilik hasarlandıktan sonra var olan hemorajik nekrotik materyalde zararlı bir ajanın varlığı teorisinden bahsetmiş ve bunu biyokimyasal faktör olarak adlandırmıştır. Bu posttravmatik oto destrüksiyonun ilk deneysel kanıtıdır. Allen ilk olarak köpeklerde patolojik değişikliklerin evrimini açıklamıştır (2,5). Akut yaralanma sonrası ilk 15 dakikada gri maddede peteşiyal kanamalar, beyaz maddede ödem oluşur. İlk 2 saatte gri maddedeki kanamalar artar. 4 saatte çok sayıda şişmiş silindir eksenleri bulunur. Zamanla patolojik değişikliklerin kötüleştiği, öyle ki yaralanmadan 6 gün sonra ileri derecede nekroz oluştuğu, gösterilmiştir. Bu süreci Nemecek “otodestrüksiyon” olarak adlandırmıştır (2,5). Dohrmann ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada elektron mikroskobu ile yaralanmadan sonra 5 dakika içinde gri maddenin musküler venüllerinin eritrositlerle

şıtığını fakat aksonların değişmemiş görüldüğünü göstermişlerdir. Travma sonrası 15 ve 30 dakika arası eritrositlerin postkapiller perivasküler boşluğa ve musküler venlere ekstrasvazasyonu ile birlikte küçük kanamalar olduğu ve aksonal değişikliklerin görünür hale geldiği gösterilmiştir. 4 saat sonra bozulmuş miyelin kılıflar, aksonal dejenerasyon ve iskemik endotelyal hasar saptanmıştır. Yaralanmadan sonra ilk birkaç gün içinde progresif aksonal değişiklikler ve nekrotik bölgelerin geliştiiği, yaralanma bölgesinde ödem gelişimi ve komşu segmentlere yayıldığı gösterilmiştir. Majör travmadan 24-48 saat sonra, özellikle daha önce kanla kaplı olan santral bölge olmak üzere, yaralanma alanı nekrotiktir. Birkaç gün sonra hemorajik bölge kavitasyon gösterir. Komşu alanlarda sıklıkla keskin sınırları olan yamasal nekrozlar (patchy necrosis) görülür. Bu progresif değişiklikler, kavitasyon oluşumu, enfarktlerin patolojik özellikleridir ve bu sürece posttravmatik enfarkt denilmektedir (2,5).

Tablo 2: İkincil yaralanma mekanizmaları (2)

Sistemik etkiler (Nörojenik şok)

Kalp hızında kısa süreli artış, daha sonra uzun süreli bradikardi

Kalp basıncı kısa süreli hipertansiyon, daha sonra uzun süreli hipotansiyon

Periferik dirençte azalma

Kalp debisinde azalma

Omurilik mikrodolaşımında lokal vasküler hasar

Kapiller ve venüllerde mekanik bozulma

Hemoraji: özellikle gri cevherde

Mikrodolaşımında kayıp: mekanik, tromboz, vazospazm

Biyokimyasal değişiklikler

Serbest radikal üretimi

Lipid peroksidasyonu

Eksitotoksisite: glutamat

Nörotransmitter birikimi

Endojen opioidler

Katekolaminler: noradrenalin, dopamin

Araşidonik asit salınımı

Eikozanoid üretimi

Prostaglandinler

Sitokinler

Elektrolit kaymaları

İntraselüler kalsiyumda artış

Ekstraselüler potasyumda artış

Sodyum geçirgenliğinin yükselmesi

Enflamatuvar cevap

Serbest radikal üretimi

Akson yıkımı

Myelin artıklarının uzaklaştırılması

Sitokinlerin salınımı

Glial hücre aktivasyonu

Oligodentrositlerde sitotoksik etkiler

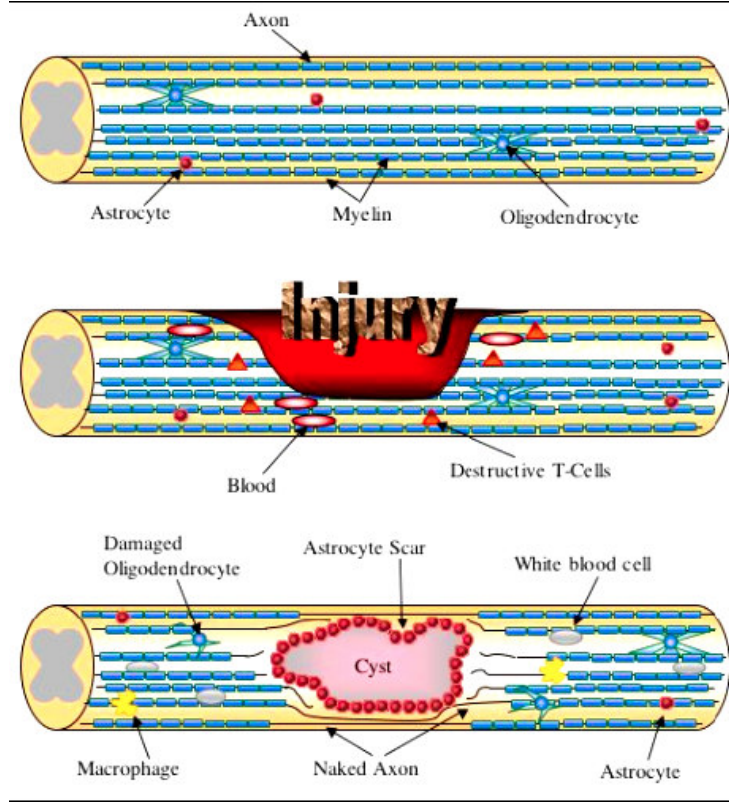
Wallerian dejenerasyon

Ödem

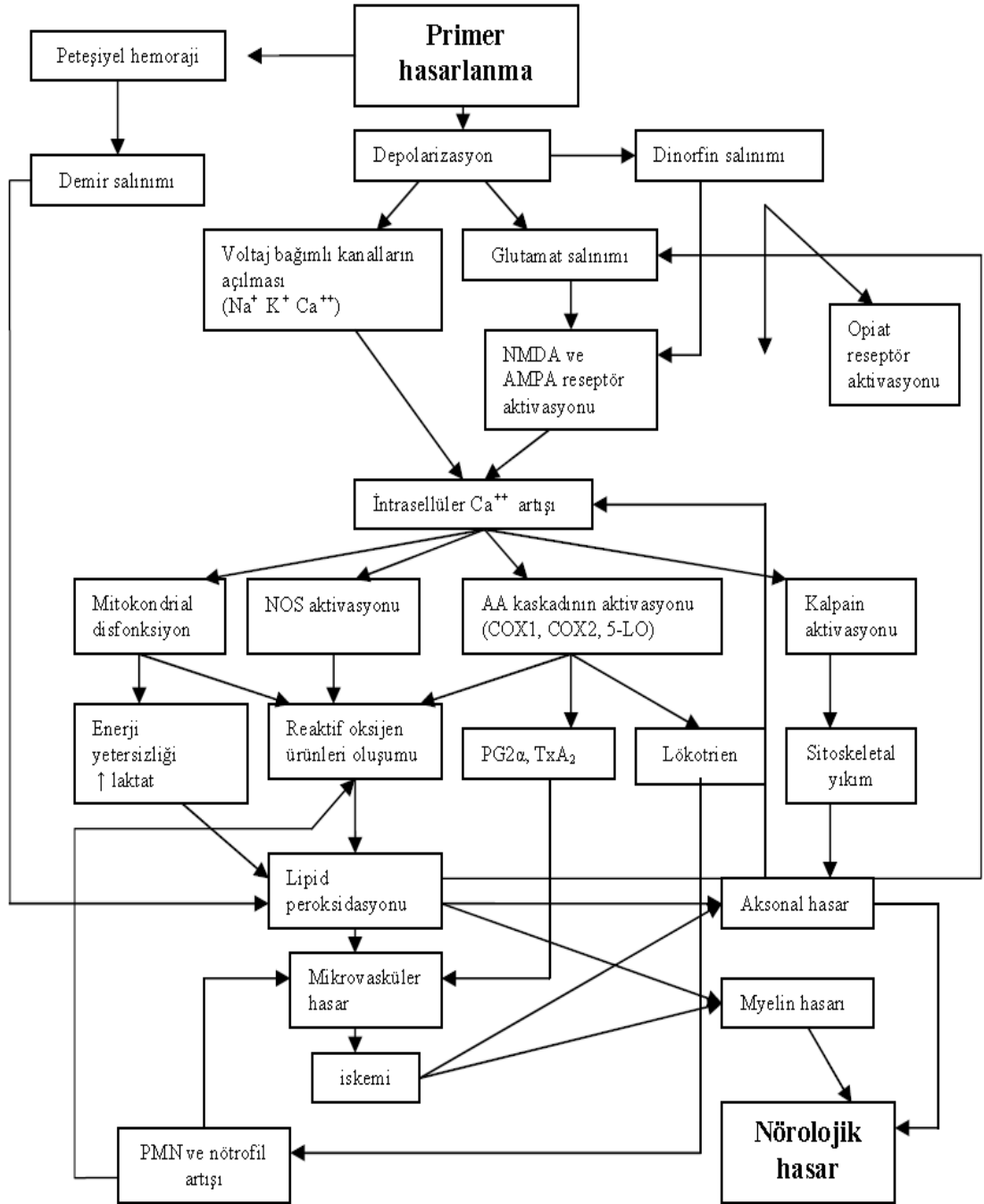
Apoptozis

Enerji metabolizmasında kayıp

Azalmış ATP üretimi artmış glutamat seviyesi, eksitotoksisite, oksidatif hasar, iskemi, nitrik oksidin Ca^{+} 'a bağılı üretimi, hücrel membranlarda serbest radikal hasarı ve lipit peroksidasyonu ikincil yaralanma kaskadının içerikleridir (6).



Şekil 14. Omurilikte birincil hasarın, ikincil hasarı oluşturması



Şekil 15: Omurilik yaralanma patogenezi

SİSTEMİK VE LOKAL VASKÜLER ETKİLER

Omurilik yaralanmalı hastalarda birincil ya da mekanik travma, fonksiyonel kayıp tam olmasına rağmen nadiren tam kesi nedenidir. Ek olarak omurilikteki biyokimyasal ve patolojik değişiklikler yaralanma sonrası kötüleşebilir. Akut omurilik yaralanmasının sistemik etkileri hipotansiyon ve azalmış kardiyak outputu içerir. Lokal etkiler hasarlı omurilik segmentinde otoregülasyon kaybı, hem gri, hem beyaz cevherde özellikle hemorajik ve komşu bölgelerde mikrosirkülasyonda belirgin azalmadır (2). Omuriliğin çok farklı arteriyel kan basınçlarında omurilik kan akımını sabit tutma özelliğine otoregülasyon denir. Omurilik vasküler yatağında otoregülasyonun bozulması, perfüzyon basıncının düşmesi ile dokulara gereksinim duyduğu kadar metabolit ve oksijen ulaşmasını engelleyen nedenlerden biri de spinal şoktur(2). Tator ve arkadaşlarının yaptığı çalışma göstermiştir ki omurilik kan akımının otoregülasyonu travma ile belirgin şekilde etkilenmiştir. Ciddi travma sonrasında oluşan sistemik hipotansiyon omurilik kan akımını azaltmıştır. Travmadan sonra oluşan sistemik kan basıncının 160 mmHg'dan yükseğe çıkması omuriliğin yaralanan bölgesinin kan akımını belirgin derecede arttırmadığı gözlemlenmiştir (9,12). İlk mekanik yaralanma birincil olarak santral gri maddeyi hasarlamaya eğilimlidir. Özellikle periferde beyaz madde kısmi olarak korunabilir. Gri maddenin artmış hasarlanabilirliği daha yumuşak yapısı ve vasküler yapıda olmasından kaynaklanmaktadır. Kan akımının bozulması, hipoksi ve iskemi nedeni ile lokal enfarkt ile sonuçlanır. Bu ,gri maddeyi yüksek metabolik ihtiyacı nedeni ile kısmen hasarlar. Yaralanma bölgesinden geçen nöronlar fiziksel olarak bozulurlar ve miyelin kalınlıkları azalır. Yaralanma alanı yakınlarında mikrohemoraji ve ödem nedeni ile nörotransmisyon bozulur. Gri maddenin yaralanma sonrası 24 saatte geri dönüşümsüz olarak hasarlandığı düşünülürken, beyaz madde yaralanma sonrası 72 saatte geri dönüşümsüz olarak hasarlanır (23). Mikrosirkülatur kayıp yaralanma bölgesinin proksimaline ve distaline yayılır. Birçok çalışma doza bağlı olarak yaralanmanın ciddiyetiyle değişmekle birlikte omurilik kan akımında azalma ve yaralanmadan sonra zamanla kötüleşen bir omurilik kan akımı azalması olduğunu göstermiştir. Histolojik etkiler yaralanma bölgesinde erken hemorajik nekrozdan majör enfarkta kadar görülür. Bu posttravmatik vasküler etkiler tedavi edilebilir. Sistemik normotansiyon, hacim genişlemesiyle ya da vazopressörlerle sağlanır.

Omurilik kan akımı; dopamin, steroidler, nimodipin ya da hacim genişlemesi ile düzeltilebilir. Deneysel omurilik yaralanmasından sonra mikrovaskülarizasyonu göstermek için çeşitli anjiyografik metodlar kullanılmıştır. Bunların hepsi mikrosirkülasyonda belirgin azalma ve perfüzyon kaybını göstermektedir. Bu yöntemlerden birisi koloidal karbon anjiyografisidir (2). Omuriliğin anterior spinal arter, anterior sulkal arter gibi büyük damarları neredeyse ciddi omurilik yaralanmalarından sonra bile her zaman açık kalmıştır (12,18,19). Neredeyse bütün araştırmacılar ciddi yaralanmadan sonra kan akımında azalma saptamışlardır. İlk birkaç saatte posttravmatik iskemide progresif kötüleşme, eğer erken tedavi edilirse, iskeminin önlenebilirliğini göstermesi açısından en önemli bulgulardan biridir (2). Sonuçlar göstermektedir ki beyaz cevherdeki iskemik lezyonlar anatomik olarak gri cevherdeki hemorajik lezyonlarla ilişkilidir (24). Direkt travmaya veya diğer tetikleyici ajanlara bağlı oluşan vazospazmın da iskemide önemli rol oynadığı gösterilmiştir (23). Ayrıca TXA₂ gibi bazı maddelerin salınması sonucu oluşan tromboz da posttravmatik iskeminin şiddetlenmesine neden olmaktadır (23). Eksitotoksik aminoasitler de iskemi yapabilir. Glutamat normal nöral dokuda da görev yapan bir nörotransmitterdir. Nöronların iskemiye dayanıksızlığının sebebi bilinmemekle beraber, birçok yayında glutamat düzeyi yüksekliği sorumlu tutulmaktadır. Glutamat reseptör aktivasyonunun iskemik hasarda önemli rolü vardır. Glutamat reseptörlerinin uyarılması, önce Na⁺un hücre içine toplanarak sitotoksik ödem oluşmasına neden olur. Daha sonra hücre içi Ca⁺² toplanması ile nöronal harabiyet olur. Hücre içi Ca⁺², kalsiyum bağımlı proteazları aktive ederek daha fazla hasara yol açar (12). Postsinaptik reseptörlerden biri olan N-metil-D-aspartat (NMDA) glutamatın nörotoksik etkilerini iletir. MK-801 gibi NMDA reseptör antagonistlerinin sistemik uygulanmasının beyin hasarını hafiflettiği gösterilmiştir (11, 12).

EKSİTOTOKSİSİTE

İskemi, endojen eksitator aminoasit nörotransmitterlere bağımlılığı nedeni ile eksitotoksisite diye tanımlanan ikincil patogenetik mekanizmalar kaskadını başlatır. İskemi, adenosin 5 trifosfat kaynağını engeller. Bu da selüler homeostazisi koruyan Na⁺/K⁺ pompası gibi enerji bağımlı işlemleri bozar. Bu durumda iyonik maddeler

hücre membranından konsantrasyon gradiyentine göre pasif olarak geçerler. İntraselüler ve ekstraselüler mesafede daha önce oluşturulan denge bozulur. K^+ hücre dışına çıkar Na^+ , Cl^- , Ca^{++} hücre içine girer. Bu akut hücre şişmesi ile sonuçlanır (23). İntra ve ekstraselüler içeriğin değişmesi, membran polarizasyonunu değiştirir. Bu da glutamat, aspartat gibi EAA salınımını tetikler. Bu salınım glia ve nöronlarda yüksek enerjili fosfatlara bağımlı olan hücresel geri alım mekanizmaları ile birleşir ve hipoksi sonucu adenozin 5 trifosfatın azalması ile inaktive olur. Bu mekanizmaların sonucu olarak ekstraselüler lokal glutamat konsantrasyonu artar (6,20). Glutamat SSS'nin en önemli eksitator nörotransmitteridir (23). Spesifik membran reseptörleri ile etkileşerek duysal enformasyonun iletilmesi, motor aktivite, spinal reflekslerin düzenlenmesi, hafıza, öğrenme gibi birçok fonksiyonda önemli rol oynar (23). Glutamat reseptörleri hem ön hem arka boynuzlarda kortikospinal ve rubrospinal traktları içeren hareket ve nosisepsiyon yollarında gösterilmiştir. Ekstraselüler EAA konsantrasyonlarının deneysel omurilik yaralanmalarından 15 dakika sonra toksik seviyelere ulaştığı gösterilmiştir (6,20). Glutamat reseptörlerinin aşırı aktivasyonunun nöronal hasara yol açtığı gösterilmiş ve eksitotoksite olarak tanımlanmıştır (6, 11). Eksitotoksinin epilepsi, nörodejeneratif hastalıklar, travma, serebral iskemi gibi birçok hastalıkta doku hasarını artırdığı düşünülmektedir (11). Glutamat reseptör aktivasyonu erken evrede intraselüler sodyumun artışına, bu ise sitotoksik ödem, intraselüler asidoz ve lizise yol açar (6, 11). Na^+/K^+ ATPaz mekanizmasındaki yetmezlik ise Na^+ ve suyun hücre içi birikimini şiddetlendirir. Bir sonraki aşamada Ca^{++} 'un hücre içine akımı artar bu ise Ca^{++} bağımlı proteaz ve lipazların aktivasyonuna yol açarak hücre membranının ve nöroflamanların hasarına neden olur(23). Ayrıca lipid peroksidasyonunun başlaması, membran sodyum kanal inaktivasyonu, gliseraldehit 3 fosfat dehidrogenaz inaktivasyonu gibi mekanizmalarla nöronal ölümü şiddetlendiren reaktif oksijen ve nitrojen ürünlerinin meydana gelmesi ile sonuçlanan olaylar zinciri başlar (23). Glutamat farmakolojik ve elektrofizyolojik özellikleri farklı reseptör aileleri üzerinde etki edebilir. Bu reseptörlerden bazıları N-methyl-D-aspartate (NMDA), alfa-amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazole propionate (AMPA) ve kainate reseptörleridir. Bunlara toplu olarak ligand bağımlı iyon kanallarına etki ettiklerinden iyonotropik reseptörler adı verilir (23) İyonik reseptörler ligand kaplı iyon kanallarıdır. NMDA, AMPA

reseptörleri ve kainat reseptörleri bu grup içerisinde yer alır. AMPA ve kainat reseptörleri arasında ayırım bazı durumlarda net olmadığı için bu iki reseptör tipine AMPA/KA veya non-NMDA adı verilmektedir. NMDA reseptörleri fizyolojik koşullarda ağırlıklı olarak öğrenme ve bellek fonksiyonunda rol alırken non-NMDA reseptörleri yaygın olarak hızlı eksitator sinapslarda bulunurlar (45). Bir çok çalışma intraselüler Ca^{+} akışı için ana rotanın NMDA reseptörleri olduğunu göstermiştir (56). NMDA antagonistlerinin birçok omurilik yaralanması tedavi modelinde etkili olduğu gösterilmiştir (56, 57). Fakat deneysel omurilik yaralanmaları patofizyolojisinin evriminde son çalışmalar non-NMDA tip glutamat reseptörleri olan AMPA (alfa-amino-3-hidroksi-5-metil-4-izoksazol propiyonik asit) ve kainatın reseptörlerinin rolü olduğunu desteklemektedir (6). NMDA reseptör aracılığı ile Ca^{+} düzeyinin yükselmesi sonucu serbest radikal oluşumu, mitokondrial hasar PLA2 gibi kalsiyuma bağlı enzim düzeyindeki yükselmeler ve gen ekspresyon değişiklikleri gibi mekanizmalarla hücre hasar şiddetlenmektedir (6). NMDA reseptörleri üzerinden etkili eksitotoksik nöronal hasarı engelleyen farmakolojik ajanların invitro ve in vivo serebral iske mi ve travma modellerinde efektif olduğu gösterilmiştir (6). AMPA reseptör aktivasyonu ile erken dönemde hücre içi Na^{+} birikerek sitotoksik ödem ve intraselüler asidoz oluşmasına yol açar (6). Diğerleri metabotropik olarak adlandırılırlar ve siklik nükleotidler ya da fosfoinozitol gibi guanozin 5 trifosfat bağlayan proteinler üzerinden etkili olan intraselüler ikincil habercilerin konsantrasyonlarındaki değişiklik ile çiftleşen transmembran proteinlerine etkilidirler. Aktive edildiklerinde fosfolipaz C'yi aktif hale getirerek hücre içinde bağlı bulunan Ca^{+} 'un serbest hale geçmesini sağlarlar (6).

İyonik mekanizmalar:

Yüksek intraselüler kalsiyum konsantrasyonu, birçok mekanizma ile ikincil hasarın şiddetlenmesine neden olur. Kalsiyumun aşırı miktarda hücre içine girmesi santral sinir sisteminde, toksik hücre ölümünün son ortak yolu olarak ortaya çıkmaktadır. Deneysel çalışmalarda travma sonucunda hücre membran bütünlüğünün bozulduğu ve kalsiyum kanallarının depolarize olduğu görülmüştür. Böylelikle

kalsiyum kanal aktivasyonu olur ve intrasellüler alana kalsiyum iyonları geçer (6,23,25).

Kalsiyumun travma sonrası hücre içine girişi; a) Hasar görmüş hücre membranından b) Voltaja duyarlı Ca kanallarından c) Glutamat ile aktive olan Ca kanallarından olmaktadır (4). Hücre içinde aşırı kalsiyum birikimi sonucunda; serbest yağ asitlerinin salınımı, fosfolipaz A2 aktivasyonu, kalsiyum bağımlı ATPaz aktivasyonuna bağlı enerji rezervlerinin tükenmesi, toksik eikasonoid sentezi, serbest radikal oluşumu, reseptör proteinlerinin kovalent modifikasyonu, hücre iskeletinin mikrotübüler ve nörofilamant komponentlerinin modifikasyonu, mitokondrial oksidatif fosforilasyonun bozulması, aksonal dejenerasyon, proteaz, fosfotaz ve endonükleaz gibi litik enzimlerin aktivasyonu meydana gelir. Böylelikle hücrelere giren Ca iyonları fosfatların salınmasına neden olmaktadır. Fosfatlarda lipid peroksidasyonunu arttırmaktadır (15). Bu ise oluşmuş olan ödemi arttırarak kan akımı azalmasına katkıda bulunur. Yine bu fosfatlar nitrik oksit sentetaz gibi enzimleri aktive ederek, nitrik oksit oluşumunu arttırır. Nitrik oksitte serbest radikal hasarı meydana getirir.

Nörotransmitterlerin depolanması ve salınmasında da kalsiyumun önemli rolü olduğu saptanmıştır. Hücre dışı Ca^{+2} aktivitesi, hücre içinden defalarca kat fazladır. Bu denge omurilik travmasında belirgin şekilde bozulur. Yapılan deneysel bir çalışmada omurilik travması sonrası ışık ve elektron mikroskopisi incelemesi sonucunda total kalsiyum seviyesi lezyon bölgesinde progresif olarak artarak 8. saatte pik yapmış ve yüksek kalmıştır (23). Magnezyum eksikliği endotel hücrelerinde serbest radikal kaynaklı intrasellüler oksidasyon ve sitotoksositeye neden olmaktadır. Posttravmatik nöronal dejenerasyonu tetikleyen önemli faktörlerden birisi de omurilik mikrosirkülasyonunun hasaridir. Azalmış mikrovasküler kan akımı kompresyon yaralanması ya da ciddi kontüzyondan dakikalar sonra başlayan omurilik iskemisi ile sonuçlanır, ciddi vazospazm gelişir. Kan-omurilik bariyerinin bozulması ve enflamatuar süreç nöronları kan hücreleri ile temas ettirir. Erken hemorajik nekroz yaralanma bölgesinde majör enfarkta gider. $MgSO_4$ kontüzyon yaralanmasından sonra nöroprotektif özellik göstermiştir. NMDA reseptör blokajı ile nöral yapılarda glutamat toksisitesini önler (146).

ATP-MgCl₂ mikrosirkülasyonu düzenleyerek hücrel fonksiyonları tedavi eder ve enerji kaynaklarını yeniden doldurur. Magnezyum ATP'nin negatif yükünü azaltır ve daha stabil yapar ve hücre içine girişini kolaylaştırır. MgCl₂-iskemik dokularda etkilidir. İskemi-repefüzyon yaralanmasından sonra hücrel Mg azalır. MgCl₂ verilmesi ile seviyeleri tamamlanır. ATP- MgCl₂ yaralanmadan 8 saat sonra verildiğinde bile omurilik MDA seviyelerini düşürür (28).

Eksternal Na konsantrasyonunu azaltmak sitoskeletal ve organel hasarını dramatik olarak azaltır. Düz endoplazmik retikulum ve mitokondrinin her biri internal Ca regülasyonu için önemlidir ve Na'a bağlı hasara hassastır. Yaralanma sonrası intraselüler Na yükselmesini önlemek bu yapılardaki yıkımı azaltabilir (29,30).

Voltaja duyarlı Na kanallarının persistan aktivasyonu hücrel toksisite ile ilişkilidir ve travmatik omurilik yaralanması sonrası nöral dokunun dejenerasyonuna katkıda bulunur. Bu kanalların farmakolojik blokajı ikincil patofizyolojiyi etkileyerek fonksiyonel defisitleri akut olarak azaltabilir (31, 32).

NÖRONAL PLASTİSİTE VE REJENERASYON

Kısa bir süre öncesine kadar hasarlanmış insan sinir dokusunun kendisini tamir etme kapasitesinin hemen hemen hiç olmadığına ve herhangi bir nedenle hasarlanan sinir dokusuna bağlı olarak kaybolan fonksiyonların bir daha yerine konamayacağına inanılırdı. Günümüzde nörobilimciler modern teknolojinin de sağladığı olanakların ışığında bize bunun mümkün olabileceğini söylemektedirler. Bu olayı mümkün kılan iki altın sözcük ise nöronal plastisite ve rejenerasyondur.

NÖRONAL PLASTİSİTE

Nöronal plastisite kavramı, sinir sisteminin kendi içerisinde veya içinde bulunduğu ortama gösterdiği uyum yeteneğini ifade eder (44). Nöronal plastisite, özellikle gelişmesini sürdüren immatür sinir sistemi dokuları için varsayılmakla birlikte, yaşam boyunca da bazı durumlarda belli oranlarda görülebilmektedir. Plastisitenin genelde bir uyum fenomeni olduğu kabul edilir, sinir dokusunda meydana gelmiş hasarların etkisinin azaltılmasında ve iyileşmede rol oynar, buna karşın maladaptif örnekte gelişen plastisite formları da tarif edilmiştir (45). İnsan

korteksinin, özellikle yaşamın ilk yıllarında oluşmuş hasar sonrası inanılmaz derecede reorganize olma yeteneği gösterdiği bilinmektedir (46). Plastisite, kendisini nöron sayısında olduğu kadar aksonal gelişimdeki fazlalık ve çeşitlilik ile dendritik gelişim ve sinaptik bağlantılarla da gösterir. Bu şekildeki yapısal yeniden düzenlenmeler fonksiyon seviyesindeki değişmelerle birlikte görülebilir ve fonksiyonel plastisite olarak adlandırılırlar (45).

NÖRONAL REJENERASYON

Nöronal rejenerasyon, travma, iskemi, enfeksiyon ve daha burada sayılamayacak kadar çok nedenler dolayısıyla bütünlüğü bozulmuş ve hasarlanmış, sonuçta da fonksiyonlarını kaybetmiş sinir dokusunun bu olay sonrası kendisini tamir etme işlemini ifade eder. Periferik sinir sistemine olan travmaların aksine santral sinir sistemi dokusunda meydana gelen hasar şiddetli ve geri dönüşümsüzdür. Bunun nedeni olarak santral nöronların aksonal rejenerasyonu yapamamaları gösterilir (148). Her ne kadar zedelenmiş aksonun kökünden bazı kısa oluşumlar filizlenebilse bile, çok az olguda bu lokal filizlenme fonksiyonel bağlantıları tamir edip eski haline getirebilmektedir (45). Monoaminerjik ve miyelinize olmamış kolinerjik santral sinir sistemi aksonlarının rejenere olduğu, fetal monoaminerjik nöral greftlerin yetişkin alıcı beyin merkezlerinde muhtemelen bağımsız olarak yaşayabildikleri ve denerve olmuş hedefleri yeniden innerve ederek fonksiyonu tekrar sağlayabildikleri gösterilmiştir (47). Diğer bir çalışmada, periferik sinir implantasyon tekniği kullanılarak santral sinir sistemine yerleştirilen bir periferik sinir kökünde santral aksonal sistemlerinin aktif bir şekilde büyüdükleri gösterilmiştir (45,47). Bu çalışmalardan elde edilen bulgular, o zamana kadar geçerli kabul edilen santral sinir sistemindeki rejenerasyon yetmezliğini açıklamak için "yetersizlik/kabiliyetsizlik" hipotezlerini kullanan görüşü çürütmekle kalmıyor, aynı zamanda, SSS'nin büyüme stimülatörü maddeleri salgılayamamasının veya zarar görmüş SSS dokularının salgıladığı maddelerin aksonal büyümeyi inaktive ediyor olmasının da bunun nedenleri arasında olabileceğini düşündürüyor. Nöral gelişmenin erken safhalarında, gerek santral, gerekse periferik sinir sisteminin ekstrasellüler matriksi aksonal büyümeyi destekleyen glikoproteinler içermektedir. Bu tipten proteinlerden olan

laminin ve fibronektin, yetişkin memelilerin periferik sinir dokularında bulunmalarına rağmen, beyin ve omurilikte bulunmamaktadırlar. Böylece yetişkin santral sinir sistemi dokusunun ekstrasellüler matriksinde aksonal rejenerasyon için ihtiyaç duyulan kritik moleküller bulunmaz ve rejenerasyon mümkün olamaz. Gelişmekte olan aksonlar aktif büyüme ile birlikte görülen intrasellüler proteinler de taşırlar. Bunlardan GAP-43, 43000 molekül ağırlığında bir protein olup büyüme ile bağlantılıdır. Bu protein pekçok erişkin santral sinir sistemi yapısında genel olarak bulunmamakla birlikte, hasara karşı bir miktar cevap verebilme yeteneğine sahip hipokampus gibi santral yapıların nöronlarında gösterilmiştir (61, 150, 209). Matür SSS'inde, büyümeyi hızlandıran, destekleyen moleküllerin eksikliği yanı sıra aksonal büyümeyi aktif olarak inhibe eden moleküllere de rastlanılmaktadır. Örneğin oligodendrositler, farklılaşmış santral aksonal miyelinizasyonu başlattıkları zaman, aksonal büyümeyi aktif olarak baskılayan glikoproteinleri de sentezlemeye başlarlar. Dahası, farelerde bu inhibitör moleküllere karşı oluşan antikolar, aksonal rejenerasyonu uyarıcı etki yapmaktadırlar. Bu tip inhibitör glikoproteinler, periferdeki aksonları çevreleyen schwann hücrelerinin miyelinizasyonu sürecinde bulunmamaktadırlar (45,47). Hasarlı SSS dokusunun çevresi astrositlerin oluşturduğu glial skar dokusu ile çevrenmekte ve bu dokunun bizzat kendisi aksonal rejenerasyonu önleyici etkide bulunmaktadır. Glial skar oluşumu, embriyonik veya postnatal astrositlerde olmayan sadece olgun astrositlere özgü bir özelliktir. Bu özgülük, fare korpus kallosumlarının değişik yaşlarda kesilmesi ile gösterilmiştir. Yetişkin farelerde, aksonlar lezyon bölgesinde orta hattı geçemeyip karışık bir düğüm yapısı oluştururken, orta hatta cerrahi yöntemlerle yerleştirilen ve içerisine immatür astrositlerin implante edildiği nitrosellüloz bir filtre uygulaması ile aksonal büyüme uyarılabilmektedir. Bu anlatılan mekanizmalar, yani gelişim sırasında aksonal büyümeyi destekleyen moleküllerin ortamdaki kaybolması ve inhibitör moleküllerin ortaya çıkması ile kısmen de olsa santral nöronların neden rejenerasyon kapasitelerini kaybettiklerini açıklayabilmektedir (45).

APOPTOZ

Programlanmış hücre ölümü, normal gelişim sırasında, belli zamanda ve bölgelerde görülür. Ayrıca programlanmış hücre ölümünün istenmeyen ve potansiyel zararlı hücrelerin ortadan kaldırılmasında rol oynadığı da bildirilmiştir (41,43). Apoptozis terimi ilk kez Kerr ve arkadaşları tarafından 1972 yılında kullanılmıştır. Kerr fizyolojik olarak ölen hücrelerin çekirdeklerinde yoğunlaşmış kromatin parçalarını görmüş ve buna büzüşme nekrozu adını vermiştir(48). Olayın, dokularda tek tek hücre kaybına sebep olduğundan latince ayrı düşmek anlamına gelen apoptozis denmiştir (Apo; ayrı, Ptozis; düşmek)(41,43). Apoptozis, doku dengesinde, farklılaşmada ve gelişimde önemli rol oynayan genetik olarak düzenlenen hücre ölüm şeklidir. Ayrıca dejeneratif hastalıkların gelişiminde de rol alır. Apoptozis, protein sentezi ve enerji gerektiren hücrenin aktif ölümüdür. Apoptozis, önceleri hücre ölümünün fizyolojik bir şekli olarak düşünülmesine rağmen, patolojik hücre ölümüne de aracılık ettiği gösterilmiştir(41,44). Apoptosis, genetik olarak kontrol edilen fizyolojik mekanizmalarla regüle edilir. Embriyonik gelişim esnasında nöronal hücre ölümünün bir formu olarak apoptozis uzun zamandan beri bilinmektedir(41-43). Merkezi Sinir Sisteminde (MSS) apoptozis, hem nöronları hem de glial hücreleri etkiler. Glutamat, Kalsiyum iyonları, serbest radikaller, fas bağımlı protein faktörleri ve hücreler tarafından salınan sitokinler apoptozisin oluşumundan sorumludur(41,43). Apoptozis veya programlanmış hücre ölümü, omurilik yaralanmalarında önemli rol oynar ve glutaminerjik eksitotosisite, serbest radikal hasarı, sitokinler ve inflamatuvar yaralanma tarafından tetiklenir. Başlangıç yaralanmasından sonra omuriliğe uygulanan travma ,ani fiziksel yaralanmaya neden olur. Günler ve aylarca süren doku yaralanması bu olayı izler(41,48). Sonuç olarak, hücre nekroza veya apoptozise giderek son bulur(41,44).

OMURİLİK YARALANMASINDA LEZYON BÖLGESİNDEKİ PATOLOJİK DEĞİŞİKLİKLER

Omurilik yaralanması sonrası gelişen patolojik süreç akut, subakut ve geç faz olarak 3 kısımda incelenir(41-43)

Akut faz

Akut yaralanmanın en erken makroskopik bulguları, zedelenmenin şiddetine bağlı olarak omurilikte yumuşama, yuvarlaklaşma ve pembe-kırmızı renk değişikliği oluşmasıdır. Bu makroskopik görünüm değişikliği gri cevherin mikrovaskülaritesindeki patolojilerden kaynaklanır. Yaralanma bölgesinde santral kanal etrafında ve ön boynuz sinir hücrelerinde multifokal peteşiyal kanamalar şeklinde başlar ve radial olarak yayılır. Santral peteşiyal kanamaların yayılması arttıkça glial reaksiyon ve nöronal dejenerasyon belirgin hale gelir(41,43). Nöronlarda ki nekrotik değişiklikler yaralanmadan 1 saat sonra gri cevherde görülmeye başlanmıştır. Beyaz cevherde 8. saatten sonra nekrotik değişiklikler görülmeye başlar. Sitoplazmik eozonofili, hayalet hücreler, Nissl cisimciğinin kaybolması, hiperkromatizasyon, nöronlarda düzensiz şekiller nekrotik değişiklik göstergeleri olarak değerlendirilmiştir(41-43). Yaralanma sonrası ilk saatlerde sinir hücresinin aksonu ile miyelin kılıfı arasında ayrılma gözlenmiştir. Bu ayrılmanın nedeni, oluşan ödem ve miyelin içerisinde vakuoller olarak değerlendirilmiştir. Travma sonrası eritrosit ve lökositler damar dışına çıkarlar. Eritrositlerin damar dışına çıkmasıyla peteşiyal kanamalar oluşur. Yaralanmadan sonra ilk 72 saat içinde PolimorfoNükleer Lökosit (PMNL)' ler lezyon alanında hakim olarak bulunurlar. Daha sonra ise lenfosit ve makrofaj hakimiyeti oluşur(41-43). Nöron hücresi öldüğünde (1-4) saat içinde hücre ve sitoplazması üçgen şeklinde büzülür. Çekirdekte kromatin yapısının kabalaşıp parçalanarak dağılması, sitoplazmada nissl cisimciklerinin kaybı ve koyu eozinofilik boyanma şeklindeki "Kırmızı nöron" olarak adlandırılan değişikliğe uğrar. Ölen nöronlar makrofajlar ve mikroglialar tarafından fagosite edilirler ve bu olay travmadan (10-12) saat sonra ışık mikroskobunda saptanabilir(41-43).

Subakut faz

Omurilik yaralanmasından sonra 8. günde akut dönemdeki değişiklikler azalmaya başlamıştır. Ödem azalmış ve küçük kanamalar rezorbe olmuştur. Büyük kanamalar ise organizasyon ile giderilmeye çalışılır ve rekanalizasyon izlenir(41-43). Damarların çoğunun lümeninde fibrin trombüsleri vardır. Ortamda lipid ve hemosiderin yüklü makrofajlar mevcuttur. Fagositik hücreler hasarın olduğu alanda özellikle damarlar çevresinde rozetler halinde gruplar oluşturur (41,43). Miyofibroblastların kollajen üreten fibrositlere dönüşümü ile nedbe dokusu oluşurken, astrositik glial hücre artışı ile gliosis izlenir. Astrositik yanıt yaralanmadan 14 gün sonra maksimum düzeye ulaşır(41,42,43). Eğer santral hemorajik nekroz oluşmuşsa, onarım boru şeklinde kistik boşluk olarak gerçekleşir. Aksonal bağlantısı kesilmiş nöronda "santral kromatolizis" olarak adlandırılan sitoplazmanın belirgin homojenizasyona uğradığı ve şiştiği, çekirdeğin ise kenara itildiği değişiklikler görülür(41,43). Nöron hücrelerinin aksonunda kesi olduğunda, aksonun distal kısmında wallerian dejenerasyonu meydana gelir. Yaralanmanın ilk zamanlarında ödem ve kanama nedeniyle şişmiş olan omurilik, onarım sonuna doğru, incelmış ve atrofik görünüm almıştır(41-43.).

Geç faz

Travma bölgesinde medulla spinalis üzerinde dura mater ve araknoid membran kalınlaşmıştır. Meningiyal zar, adheziv araknoidit olarak isimlendirilen bu durum omuriliğe veya duraya yapışıklık gösterir. Medulla spinalis makroskopik olarak büzülerek küçülmüştür, gri ve sert kıvamlıdır. Mikroskopik olarak fibrozis ve meningiyal hücre proliferasyonu görülür(41,43). Omurilik yaralanmasından 8 hafta sonra, yaralanmanın olduğu omurilik bölgesinde santral kanal ile birleşmiş ve içlerinde Beyin omurilik sıvısı (BOS) bulunan kistik oluşumlar gelişir. Guizar ve arkadaşları omurilik yaralanması sonrasında kist oluşumunda 3 dönemin olduğunu bildirmişlerdir.

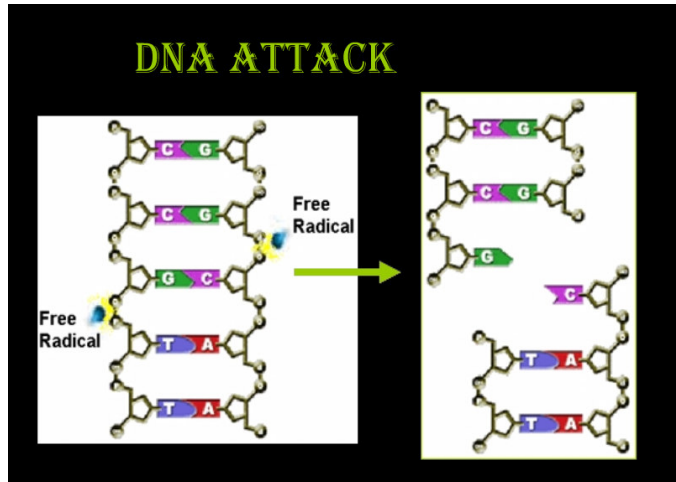
- 1- Nekroz dönemi; yaralanmadan sonraki ilk gün başlar.14 güne kadar devam eder.
- 2- Tamir dönemi; omurilik yaralanmasından sonraki 2. – 8. haftalar arası zamanı kapsar.
- 3- Stabilizasyon dönemi; omurilik yaralanmasından sonraki 8. hafta ile 1. Yıl arasındaki süredir. Kistik oluşumları nedeni olarak makrofajların yaralanmadan sonra oluşan nekrotik dokuları absorbe etmesi olarak görülmüştür(41,42). Geç faz döneminin ikinci önemli komponenti miyelin kaybıdır. Yaralanmanın Şiddetine göre miyelin kaybı oranı değişmektedir. Miyelin kaybı ilk 24 saat içinde başlar. Miyelin kaybı 2.haftanın sonuna da maksimum seviyeye ulaşır. 3.haftadan sonra miyelinizasyon oluşmaya başlar. Bu fonksiyondan oligodentrositler sorumlu tutulmuş olmasına rağmen DREZ(Dorsal rot enter zone) bölgesinden göç eden schwann hücrelerinin de rol alabileceği belirtilmiştir(41,42).

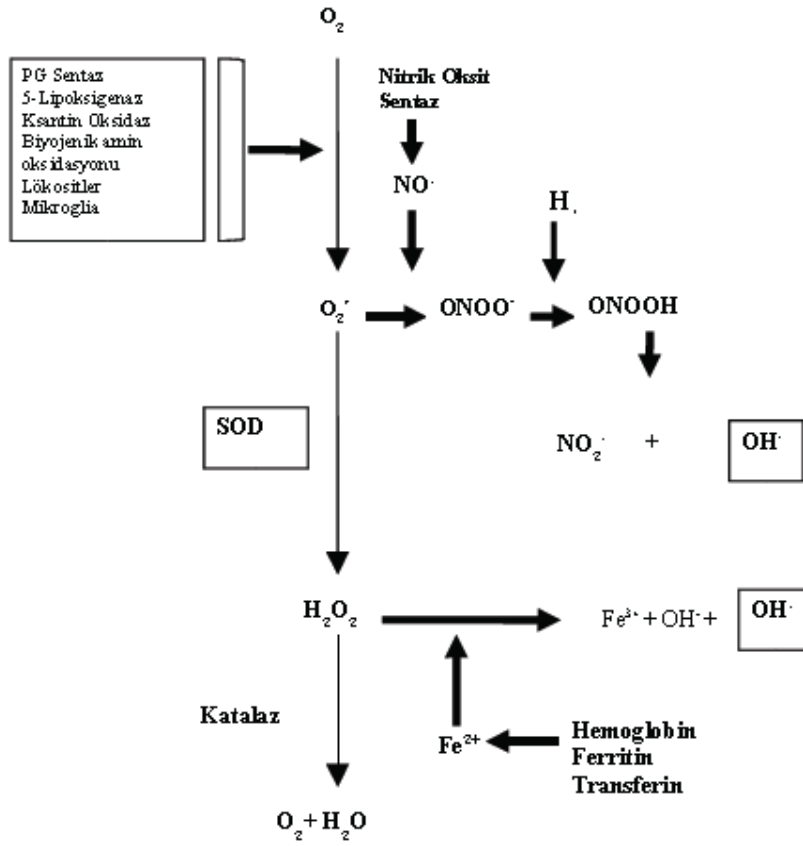
SERBEST RADİKAL OLUŞUMU VE LİPİD PEROKSİDASYONU

Son yıllarda serbest radikallerin nöral doku iskemisini takiben meydana gelen patolojik değişikliklerden sorumlu olabildiği gösterilmiştir(33). Serbest radikal; dış yörüngesinde çiftlenmemiş serbest elektron bulunduran kimyasal bileşiktir. Bu elektron başka biyolojik moleküllere kolayca aktarılarak oksidasyona yol açar. Serbest radikaller normal koşullarda mitokondride oluşur ve antioksidan sistemler ile zararlı etkileri engellenir(34). Serbest radikallerin aşırı artışı, antioksidan sistemlerin yetersiz kalmasına ve hücre ölümüne neden olur(33,34). Hasara uğramış sinir sisteminde, travmadan birkaç dakika veya saatler sonra birçok sebepten dolayı superoksid radikali oluşur. Bu mekanizmalar; araşidonik asit kaskadı, biyojenik amin nörotransmitterlerin otoenzimatik otooksidasyonu, mitokondrial ksantin oksidaz aktivasyonu ve ekstravaze hemoglobin oksidasyonudur(Şekil14). Hücrenin maruz kaldığı iskemi ve bunu takip eden reperfüzyon esnasındaki serbest oksijen radikali artışı karşısında, endojen antioksidanlar, serbest oksijen radikal temizleyicileri ve peroksidazlar yetersiz kalmaktadır(33). Süperoksid radikali (O_2^-) oksijen molekülünün bir elektron alarak redükte olması sonucu oluşur. Süperoksit dismutaz(SOD) enzimi ile H_2O_2 'ye (Hidrojen peroksit) çevrilir, bu ise katalaz

yardımı ile H_2O ve O_2 'ye dönüştürülür. Hidrojen peroksit (H_2O_2) genellikle iki süperoksit radikalinin birbiriyle reaksiyona girmesi sonucu oluşur. Zayıf oksidan ve zayıf redüktandır. Elektronları çiftlenmiş olduğu için serbest radikal olarak kabul edilmez. Fe^{+3} varlığında hidroksil radikalinin oluştuğu reaksiyona prekürsörlük etmesi nedeniyle önemlidir(35,36). Hidroksil radikali (OH) hidrojen peroksite bir elektron ilavesi veya oksijen molekülüne 3 elektron verilmesiyle oluşur. Bilinen en güçlü oksidan radikaldir, küçük miktarlarda bile bulunduğu yerde aşırı hasar yapabilir(35). Nitrojen dioksit (NO_2) ve Nitrik oksit tek sayıda elektron içerirler ve radikal olarak kabul edilirler. NO; süperoksit radikali ile reaksiyona girerek bir ara basamak ürünü olan peroksinitriti ($ONOO^-$) oluşturur. Peroksinitrit güçlü oksidan özelliği ile birçok biyolojik molekülde hasar meydana getirir (37). Aktive olmuş nütrofillerce oluşturulan hipoklorik asit (HOCl) güçlü bir oksidandır ve demir bağımlı veya bağımsız reaksiyonlarla hidroksil radikalini oluşturulabilir(35). Endotel hücreler, nütrofiller, makrofajlar ve mikroglialar süperoksit ve nitrik oksit olmak üzere iki şekilde radikal oluştururlar(37). Lipid, nükleik asit, karbonhidrat veya protein gibi biyolojik moleküllere okside edici bir radikalın etki etmesiyle karbon merkezli radikaller oluşur ve O_2 ile birleşerek peroksil radikalini ($ROO\cdot$) oluşturur ki bu radikal lipid peroksidasyonun başlamasına neden olur(35). Serbest demir veya demir şelatları iki seviyede serbest radikal oluşumunda etkili olur. Bunlardan birincisi süperoksit iyonu oluşumunda Fe^{+2} nin otooksidasyonu olup, ikincisi ise Fe^{+2} 'nin H_2O_2 varlığında okside olup hidroksil iyonu oluşumuna sebep olmasıdır(37). Serbest radikaller hücreyi oluşturan tüm yapılarla reaksiyona girebilirler ancak bu etkileşime en hassas yapılar lipidlerdir(35). Yüksek oranda poliansatüre yağ asitleri içeren hücre membranının yıkılması, serbest radikallere bağlı nöronal hasar oluşmasının en önemli aşamasıdır(38). Serbest yağ asitlerinin serbest radikal ile oksidasyonu "lipid peroksidasyonu" olarak adlandırılır. Lipid peroksidasyonu, radikallerin ortaya çıkması ve doymamış yağ asitlerinin bir hidrojen atomu alması ile başlar. Oksijen molekülü ile birleşerek peroksil radikalini oluşturur. Peroksil radikali, yağ asidinden bir hidrojen daha kopararak reaksiyonun zincir şeklinde devamına neden olur. Lipid peroksidasyonu bir kez başladığında, demir özellikle lipid hidroperoksitleri oluşumunda önemli rol oynar. Fe^{+2} ; Fe^{+3} ve demir şelatları ile reaksiyona girerek yeni radikallerin oluşmasına neden olur(33). Hücre membranında

meydana gelen lipid peroksidasyonu membran lipoproteinlerinin oksidasyonu ve yapısal bütünlüğün bozulmasına yol açarak, anormal iyon girişiyle birlikte hücre ölümüne neden olur. Bu olayın kontrol edilememesi halinde oluşan zincir reaksiyon ile hücre ölümünün yayılması ortaya çıkar(37). Ayrıca oluşan lipid peroksidasyonu ile birlikte mikrovasküler endotel hasarı oluşarak kan beyin bariyerinin bozulduğu deneysel çalışmalarda gösterilmiştir(34). Lipid peroksidasyonun en belirgin ürünü olan malondialdehit (MDA) aynı zamanda lipid peroksidasyonunu belirlemede kullanılır. MDA oluşum yerinden kolayca difüze olur. Membran yapısındaki lipid ve proteinlere çapraz bağlanarak membranın kendine özgü özelliklerin değişmesine yol açar ve permeabiliteyi bozmaktadır. Vücutta aşırı serbest radikal oluşumunu engelleyen ya da oluşmuş olan serbest radikalleri yok etme işlevine sahip bir çok antioksidan mekanizma mevcuttur. Bunlar; süperoksid dismutaz, glutatyon peroksidaz, katalaz gibi reaktif O₂ radikallerini daha az toksik ürünlere dönüştüren antioksidan enzim sistemleri, α-tokoferol, askorbat, ürik asit, glutatyon, betakaroten gibi radikal nötralizatörleri ve Haber-Weiss reaksiyonunu katalize eden demir ve bakır bağlayan ferritin, transferin, serüloplazmin gibi reaktif oksijen radikallerinin oluşumunu ve yayılmasını engelleyen, ayrıca mitokondride oluşan radikalleri suya indirgeyen sitokrom oksidaz gibi antioksidan sistemlerdir(39).





Şekil 16 : Serbest radikal oluşum kaynakları

ANTIOKSİDAN SAVUNMA SİSTEMLERİ

Normal fizyolojik koşullarda hücreler, oluşan serbest radikal ürünleri ve peroksitler gibi moleküllerin neden olabileceği oksidatif hasara karşı antioksidan savunma sistemleri tarafından korunur.

Antioksidanlar etkilerini başlıca iki şekilde gösterirler (48):

1. Serbest radikal oluşumunun önlenmesi:

- a) Başlatıcı reaktif türevleri uzaklaştırıcı etki,
- b) Oksijeni uzaklaştırıcı veya konsantrasyonunu azaltıcı etki,
- c) Katalitik metal iyonlarını uzaklaştırıcı etki.

2. Oluşan serbest radikallerin etkisiz hale getirilmesi:

- a) Toplayıcı (scavenging) etki: Reaktif oksijen türevlerini etkileyerek onları tutma veya çok daha az reaktif başka bir moleküle çevirme. (örneğin; antioksidan enzimler)
 - b) Bastırıcı (quencher) etki: Reaktif oksijen türevleri ile etkileşip onlara bir proton ekleyerek aktivitelerini azaltma veya inaktif hale dönüştürme (örneğin; flavinoidler, vitaminler)
 - c) Onarıcı (repair) etki
 - d) Zincir kırıcı (chain breaking) etki: Reaktif oksijen türevlerini ve zincirleme reaksiyonları başlatacak diğer maddeleri kendilerine bağlayıp zincirlerini kırarak fonksiyonlarını önleyici etki. (örneğin; hemoglobin, seruloplazmin, mineraller)
- Antioksidanlar; endojen ve ekzojen kaynaklı olmak üzere başlıca iki grupta sınıflandırılabilir (Tablo 5).

Tablo 5. Antioksidanların sınıflandırılması.

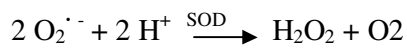
ENDOJEN ANTİOKSİDANLAR		
Enzimatik Antioksidanlar	Enzimatik Olmayan Antioksidanlar	
	Makromoleküller	Mikromoleküller
Süperoksit Dismutaz (SOD)	Seruloplazmin	Vitamin E
Katalaz (CAT)	Transferin	Vitamin C
Glutasyon Peroksidaz (GSH-Px)	Ferritin	Vitamin A
Glutasyon Redüktaz (GR)	Hemoglobin	Tiyol içerenler:
Glutasyon-S-transferaz (GST)	Miyoglobin	<ul style="list-style-type: none">• Glutasyon
Mitokondrial sitokrom oksidaz		<ul style="list-style-type: none">• N-asetil sistein
Hidroperoksidaz		<ul style="list-style-type: none">• Metiyonin
		<ul style="list-style-type: none">• Kaptopril
		Glukoz
		Ürik asit
		Bilirubin
		Albumin
		Ubiquinon
		Melatonin
		Selenyum
		Lipoik asit

EKSOJEN ANTIÖKSİDANLAR	
Ksantin oksidaz inhibitörleri	Trolox-C
Allopurinol	Endojen antioksidan aktiviteyi artıran maddeler. • Ebselen, Asetilsistein
Oksipurinol	
Folik asit	Non-enzimatik serbest radikal toplayıcıları • Mannitol, DMSO
- NADPH oksidaz inhibitörleri	
Adenozin	Demir selatörleri • Desferroksamin • Dimetiltiyöre
Lokal anestezipler	
Kalsiyum kanal blokörleri	
Non-steroid antiinflamatuarlar	Sitokinler • TNF, İnterlökin-1
- Nötrofil adezyon inhibitörleri	
- Soya fasulyesi inhibitörleri	Barbitüratlar
- Rekombinant human-SOD	Flavonoidler

Enzimatik Antioksidanlar

Süperoksit Dismutaz (SOD)

Süperoksit Dismutaz (SOD), süperoksit anyonunun hidrojen peroksit ve moleküler oksijene dönüştürülmesini katalizleyerek organizmayı toksik reaktif oksijen metabolitlerine karşı koruyan bir metalloenzimdir (48).



Bu reaksiyon “oksidatif strese karşı ilk savunma” olarak da adlandırılır. Çünkü $O_2^{\cdot -}$ zincirleme radikal reaksiyonlarının güçlü bir başlatıcısıdır. Bu sistem sayesinde hücrel kompartımanlardaki $O_2^{\cdot -}$ düzeyleri kontrol altında tutulur.

Bütün canlılardaki SOD, kofaktör olarak içerdığı metal iyonuna göre dört izoenzim halinde sınıflandırılabilir (48):

1. Cu/Zn-SOD: Sitozolik SOD ve vasküler endotele bağlı bulunan ekstrasellüler SOD’un kofaktörleri çinko ve bakırdır. Bu enzimlerin aktivitelerinden bakır, stabilitelelerinden çinko sorumludur.
2. Mn-SOD: Mitokondrial SOD’ın kofaktörü mangandır.
3. Fe-SOD: Bazı bakterilerde saptanmıştır.
4. Ni-SOD: Bazı bakterilerde bulunur. Aminoasit kompozisyonu diğer izoenzimlerden farklıdır.

İnsanlarda SOD enzimi: sitozolik Cu/Zn-SOD; mitokondrial Mn-SOD; plazma, lenf ve sinovyal sıvılarda bulunan ekstrasellüler SOD olmak üzere 3 formda bulunur (50).

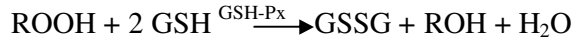
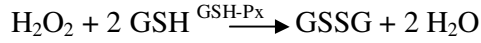
Glutasyon Peroksidaz (GSH-Px)

Glutasyon peroksidaz, hidrojen peroksit ve büyük moleküllu lipid hidroperoksitlerinin indirgenmesinden sorumludur. Sitozolda yerleşmiş, dört selenyum atomu içeren tetramerik yapıda bir enzimdir (50).

GSH-P_x enziminin selenyum bağımlı ve bağımsız olmak üzere iki formu bulunur.

Selenyum bağımlı izoenzim, selenosistein formunda olup; hem H_2O_2 ’ye hem de hidroperoksitlere etki etmektedir. Selenyuma bağımlı olmayan form ise hücrenin mitokondri (%30) ve sitozol (%70) fraksiyonlarında lokalize olup; sadece lipid hidroperoksitlerin yıkımında görev alır (50).

GSH-P_x, aşırı hidrojen peroksit varlığında glutasyonun (GSH) okside glutatyona (GSSG, glutasyon disülfid) oksidasyonunu katalize eder; bu arada H_2O_2 ise suya dönüştürülerek detoksifiye edilmiş olur:



Katalaz (CAT)

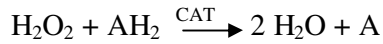
Katalaz (CAT); esas olarak peroksizomlarda lokalize olan ve yapısında 4 “hem” grubu bulunan bir hemoproteindir (48). Oksidazların aktivitesi ile oluşan H_2O_2 'yi direkt suya çevirir. Böylece toksik hidroksil radikallerinin sentezlenmesi ve H_2O_2 'nin vücutta birikimi engellenmiş olur. Katalaz enzimi iki önemli reaksiyonu katalize etmektedir (48):

- Hidrojen peroksitin dismutasyonu

- Alifatik alkollerin peroksidasyonu

Katalaz, H_2O_2 'nin oluşum hızının düşük olduğu veya elektron vericisinin

yüksek konsantrasyonlarda bulunduğu durumlarda peroksidatif reaksiyonla etkiler:

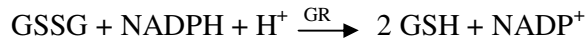


H_2O_2 oluşum hızının yüksek olduğu durumlarda katalitik reaksiyonla etkiler:



Glutasyon Redüktaz (GR)

Antioksidan savunmanın etkinliğini sürdürebilmesi için oksitlenmiş glutasyonun tekrar indirgenmiş şekle dönmesi gerekir. Glutasyon redüktaz NADPH varlığında, oksitlenmiş glutasyonun (GSSG) indirgenme reaksiyonunu katalizler (50).



Enzimatik Olmayan Antioksidanlar

Vitamin C (Askorbik Asit: AA)

Askorbik asit; kollagen sentezi, demir Emilimi ve hücrelerin redoks durumunun devamlılığı için gerekli, suda çözünen, düşük molekül ağırlıklı bir antioksidandır (51). Prokollagen, katekolamin ve karnitin biyosentezi için kosubstrat olarak rol oynamaktadır (51). Organizmada birçok hidroksilasyon reaksiyonlarında güçlü bir indirgeyici ajan olarak görev yapan Vitamin C; birçok reaktif oksijen türevini ($\text{OH}\cdot$, $\text{ROO}\cdot$, $\text{O}_2\cdot^-$, HOCl ve O_3), reaktif nitrojen türevlerini (ONOO^-) ve antioksidan-kaynaklı radikalleri (α -tokoferoksil ve ürat radikalleri) toplayıcı etkiye sahip güçlü bir antioksidandır. Askorbik asit bu radikallerle reaksiyona girerek, bir ara ürün olan semidehidroaskorbat aracılığıyla metaboliti olan dehidroaskorbik asidi (DHA) oluşturur. Vitamin C ayrıca tokoferoksil radikalinin α -tokoferole indirgenmesini de sağlayarak E vitamininin rejenerasyonunda da görev almaktadır. Böylece E vitamini ile birlikte etkin bir şekilde LDL'yi oksidasyona karşı korumaktadır. C vitamini yüksek ve fizyolojik konsantrasyonlarda antioksidan etki gösterirken, düşük konsantrasyonlarda $\text{Na}^+\text{K}^+-\text{ATPaz}$ aktivitesini azaltır ve membran fosfolipid yapısını değiştirerek lipid peroksidasyonunu artırır. Bu şekilde C vitamini doza bağımlı olarak paradoksal bir etki göstermektedir (52).

Vitamin E (α -tokoferol)

Vitamin E, lipid fazda çözünen zincir-kırıcı etkiye sahip bir antioksidandır. E vitamini aktivitesine sahip 4 tokoferol ve 4 tokotrienol bulunmaktadır. Dokularda Vitamin E aktivitesinin yaklaşık %90'ından sorumlu en aktif ve en yaygın formu α -tokoferol'dur. Yapısında izoprenoid yan zinciri bulunan vitaminin aktif kısmını fenolik hidroksil grubuna sahip olan aromatik halka oluşturur ve antioksidan özelliği bu gruptan kaynaklanır (53). Güçlü bir antioksidan olan E vitamini hücre membran fosfolipidlerinde bulunan poliansature yağ asitlerini serbest radikal etkisinden koruyan ilk savunma hattını oluşturur. Vitamin E; süperoksit, hidroksil radikali,

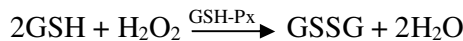
singlet oksijen, lipid peroksit radikali ve diğ er radikalleri indirger. Vitamin E peroksitlerin yapımını engellerken, GSH-Px ise oluşan peroksitleri ortadan kaldırdığı için bu iki antioksidan birbirini tamamlayıcı etkiye sahiptir. Alfa-tokoferol lipid peroksil radikalleri ile reaksiyona girerek lipid hidroperoksid ve tokoferoksil radikalini oluşturur. Böylece lipid peroksidasyonunun ilerleme ve yayılmasını önler. Bu sırada oluşan tokoferoksil radikali stabil bir moleküldür. Lipid peroksidasyonunu başlatacak kadar reaktif olmayan bu radikal glukuronik asit ile konjuge edilerek safra yoluyla atılmaktadır (53).

Vitamin A (β-karoten)

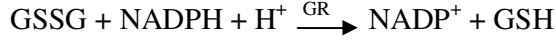
Vitamin A'nın metabolik öncül maddesi olan β-karoten, plazmada α-tokoferole oranla çok düşük düzeylerde bulunmasına rağmen; aynı şekilde serbest radikal yakalayıcı olarak görev yapmakta ve doku hasarını önlemektedir. Beta-karoten singlet oksijeni baskılayıp, süperoksit radikalini temizleyerek ve peroksi radikalleri ile direkt etkileşerek antioksidan özelliklere sahiptir. Düşük oksijen parsiyel basıncında β-karoten, daha yüksek oksijen konsantrasyonlarında ise α-tokoferol peroksit radikallerinin dokularda yakalanmasından sorumludur(54).

Redükte Glutasyon (GSH)

Glutasyon (L-g-glutamil-L-sisteinil-glisin); glutamik asit, sistein ve glisin aminoasitlerinden oluşan bir tripeptiddir. Aktif grubu sisteinin sülfhidril (-SH) grubudur. Redükte (GSH) ve okside (GSSG) şekilde bulunan glutasyon hücrenin oksidasyon-redüksiyon dengesini koruyan önemli bir indirgen ve antioksidan olup; hücreleri endojen ve eksojen kaynaklı oksidanların zararlı etkilerinden korumaktadır. GSH; GSH-Px'in katalizlediği bir reaksiyonla okside hale dönüşür.



Okside glutasyon; glutasyon redüktazın katalizlediği NADPH bağımlı bir reaksiyonla tekrar redükte hale gelir.



GSSG'nin total glutatyona (GSH+GSSG) oranı, oksidatif stres için duyarlı bir indikatör olarak değerlendirilmektedir (51). Çok önemli bir antioksidan olan glutasyon, serbest radikaller ve peroksitlerle reaksiyona girerek hücreleri oksidatif hasara karşı korumaktadır. Ayrıca proteinlerdeki -SH gruplarını redükte halde tutarak oksidasyondan korur ve fonksiyonel protein ve enzimlerin inaktivasyonunu önler. GSH, glutasyon-S transferaz enziminin katalizi ile endojen ve eksojen toksik bileşikleri de konjuge etmektedir (51).

LİPOİK ASİT

Alfa-Lipoik asit (α -LA; 1,2-dithiolan-3-pentanoik asit; 6,8-dithio-oktanoik asit veya thioctic asit) mikroorganizmalardan insanlara kadar bütün organizmalarda enerji metabolizmasında kofaktör olarak gerekli olan ve son zamanlarda antioksidan özellikleri ortaya konulan bir moleküldür (56,56). İlk olarak 1937'de, bazı bakterilerin gelişimleri için patates ekstraktında bulunan bir maddeye gereksinim duydukları ortaya konulmuş ve bu maddeye "*potato growth factor*" denilmiştir. 1951'de ise Reed ve arkadaşları tarafından bu madde tonlarca karaciğerden birkaç miligram olarak izole edilmiş ve α -lipoik asit olarak adlandırılmıştır (56,57).

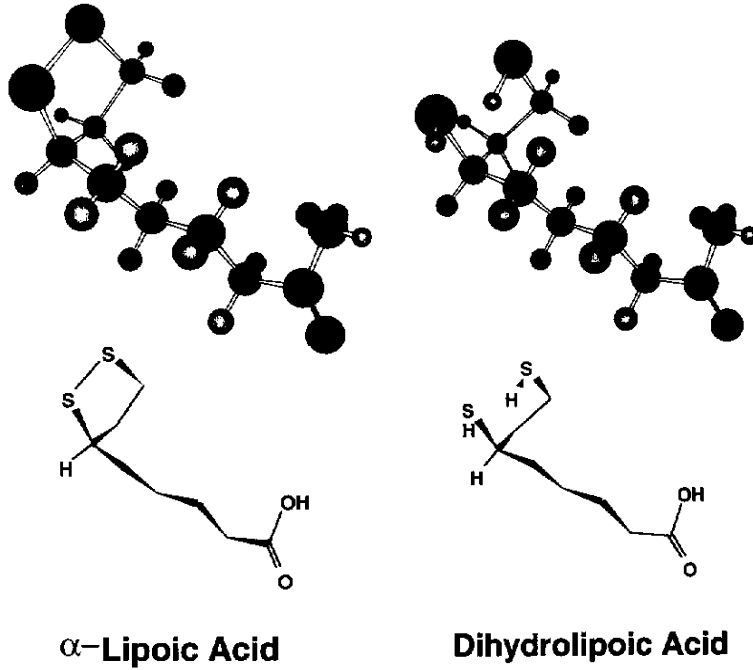
Lipoik Asidin Genel Özellikleri ve Kaynakları

Lipoik asit (LA) bakterilerden insanlara kadar birçok organizmada sentezlenmektedir. İnsanlarda karaciğer ve diğer dokular tarafından sentezlenerek, doğal bir kofaktör olarak görev yapmaktadır (56). LA predominant olarak beyin, böbrek, karaciğer, ince barsak ve iskelet kaslarında bulunmaktadır. Memeli dokuları 5-25 nmol/g LA içermekle birlikte, bunun hemen hemen tümü proteine bağlı formda bulunup, dışarıdan verilmediği sürece hücrede sadece çok az serbest LA bulunmaktadır (55). Çeşitli sebze ve meyveler ile hayvansal dokular farklı düzeylerde lipoillizin formunda R-LA içerirler. Ispanak başta olmak üzere brokoli, domates, bezelye, Brüksel lahanası ve pirinç α -LA içeren bitkisel kaynaklardır. Kalp,

karaciğer ve böbrek gibi yüksek metabolik aktiviteye sahip hayvansal dokular da α -LA bakımından zengin kaynaklardır (109,124).

Lipoik Asidin Yapısı

Alfa-Lipoik asit yapısında iki sülfür atomu ve bir karboksilik asit grubu bulunan beşli bir halka içermektedir. α -LA kendi orijinal okside formunda ya da dihidrolipoik asit (DHHLA;) şeklinde redükte formda bulunabilir. LA diyetten hızla emilir, transport sonucu hücreler tarafından alınarak, beyin dahil birçok dokuda redükte formu olan DHHLA'ya indirgenir (55,56,57) Alfa-LA; DHHLA'ya indirgendiği zaman molekülün uç kısmındaki atomların oluşturduğu dithiolan halkası kırılır ve sülfür atomları sülfhidril (-SH) grupları şekline dönüşür.



Sekil 17 . α -LA ve DHHLA'nın yapıları.

α -LA'nın DHHLA'ya indirgenmesi;

Mitokondri bulunan çoğu hücrede α -LA dihidrolipoamid dehidrogenaz (mitokondriyal α -ketoasit dehidrogenaz kompleksi) tarafından NADH-bağımlı bir reaksiyon ile DHLA'ya indirgenir (55). Mitokondri bulunmayan hücrelerde ise indirgenme NADPH-bağımlı olarak glutatyon redüktaz ve thioedoksin redüktazlar tarafından gerçekleştirilir. Ayrıca sentetik olarak NaBH₄ ile de indirgenme oluşabilir. LA'nın antioksidan özelliklerine büyük ölçüde indirgenmiş formunun katkıda bulunduğu ileri sürülmektedir (56).

Lipoik Asidin Fonksiyonları

Alfa-LA'nın vücutta iki şekilde fonksiyon yaptığı düşünülmektedir. Bunlardan ilki, metabolik proseslerde koenzim olarak görev alması; ikincisi ise besinlere takviye yoluyla ulaşılan dozlarda antioksidan özellikler göstermesidir. Lipoik asit; α -ketoglutarat dehidrogenaz, dallı zincir α -ketoasit dehidrogenaz, pirüvat dehidrogenaz multienzim kompleksleri için kofaktör olarak rol oynayıp, enerji metabolizmasında çok önemli bir yere sahiptir (55). α -LA'nın karboksilik grubu pirüvat dehidrogenaz komplekslerinin dihidrolipoil transasetilaz subünitine (E2) spesifik lizin e-amino grubuna amid bağı ile kovalent olarak bağlanır. α -LA ayrıca glisin dekarboksilaz kompleksinin H proteinine de bağlanır ve glisinin CO₂, amonyak, 5,10-MTHF ve NADH'a reversible oksidasyonunu katalize eden glisin cleavage sistemin de bir bileşenidir (55-57).

Lipoik Asidin Antioksidan Özellikleri

Bir bileşiğin antioksidan potansiyeli değerlendirilirken bazı kriterler göz önünde bulundurulmaktadır:

- a)* serbest radikalleri temizleme özgüllüğü,
- b)* diğer antioksidanlarla etkileşimi,
- c)* metallerle şelat yapma yeteneği,

- d)* emilimi, biyolojik yararlılığı ve hücre konsantrasyonu,
- e)* gen ekspresyonuna etkileri,
- f)* molekülün membran veya sıvı fazda lokalize olması,
- g)* oksidatif hasarı onarma yeteneği (116,126,131).

Bir maddenin iyi bir antioksidan olması için bu özelliklerin tümüne sahip olması gerekmez. Örneğin Vitamin E, vücutta iyi bir antioksidan olarak düşünülmesine rağmen sadece membran ya da lipid fazda etkisini gösterip özellikle lipid peroksil radikallerini nötralize ederken, sıvı fazdaki radikallere karşı çok az ya da hiç etki göstermemektedir (56). İdeal bir antioksidan ise yukarıdaki kriterlerin tümünü sağlamalıdır. α -lipoik asit/dihidrolipoik asit redoks çifti, diğer antioksidanlarda bulunmayan bazı özelliklere sahiptir. α -lipoik asit “*ideal*”, “*eşsiz*” ve “*evrensel antioksidan*” olarak tanımlanmaktadır.

Bunun nedenleri:

1. Hızla absorbe edilmesi: Diyet ya da dışarıdan alınan α -LA hızlı bir şekilde emilir. Birçok dokuya dağılır ve kan-beyin bariyerini de geçer (56).

2. Redükte ve okside formlarının antioksidan etkiye sahip olması:

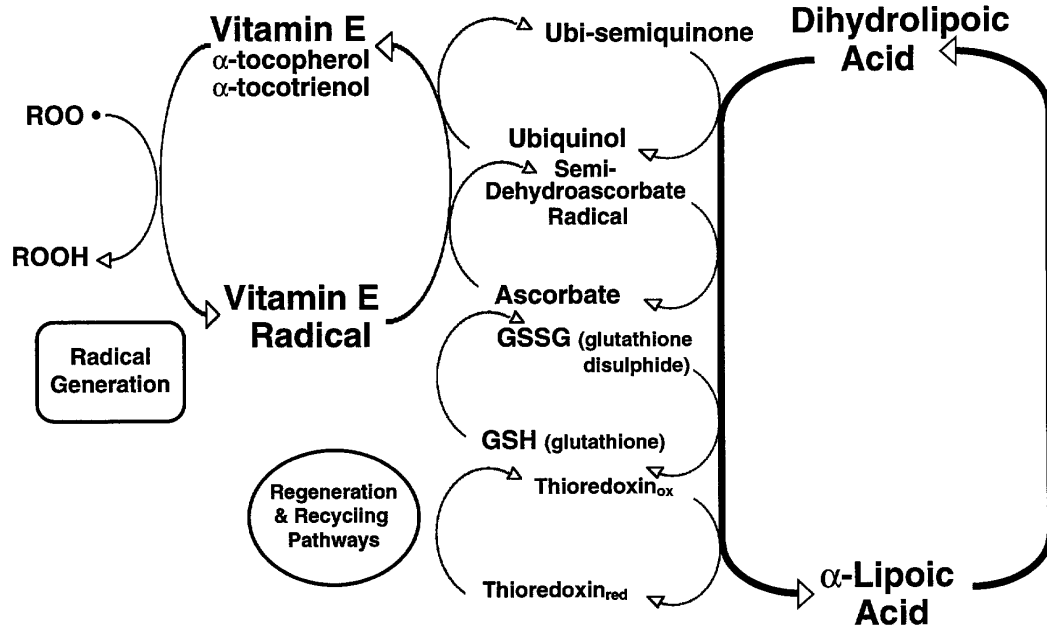
α -LA hücre içerisinde DHLA'ya indirgenir ve antioksidan yeteneklerine büyük ölçüde indirgenmiş formunun katkıda bulunduğu ileri sürülmektedir (57). Çoğu antioksidan bileşik sadece indirgenmiş formda buldukları zaman antioksidan olarak rol oynamasına rağmen (örn: redükte glutatyon), α -LA'nın hem okside hem de redükte formu kuvvetli antioksidanlar olarak rol oynarlar (126). DHLA'nın tiyol grupları için yüksek pKa'sı (10.7) bu molekülün, pKa'sı 9.45 olan GSH'dan bile daha kuvvetli bir nükleofil olduğunu göstermektedir (15).

3. Hem sıvı, hem de lipid fazda çözünmesi: α -LA, amfifilik özellik gösterip hem sıvı hem de lipid fazda çözünebilmektedir. Bu özelliği oldukça önemlidir. Çünkü suda çözünen antioksidan bileşikler (örn: Vit C) hücre içinde, yağda çözünen antioksidanlar (örn: Vit E) ise hücre membranında bulunurken; α -LA ve DHLA hem

hücre içinde hem de membran düzeyinde etki göstererek çift koruma sağlamaktadır (56,57)

4. Glutasyon düzeylerini artırması: α -LA, hücrelerde başlıca antioksidan olan glutasyon üretimini stimüle etmektedir

5. Diğer antioksidanlarla etkileşimi: α -LA; Vitamin C, Vitamin E, glutasyon ve koenzim Q 'u da kapsayan çeşitli antioksidanları aktif durumlarına dönüştürüp yeniden oluşturma yeteneğine sahiptir (55).



Sekil 18. Lipoik asidin diğer antioksidanlarla etkileşimi

7. Serbest metal iyonlarıyla şelat yapması: α -LA; geçiş metal iyonlarıyla şelat yapma yeteneğine sahiptir. Arsenik, kadmiyum, kurşun, civa gibi toksik metallerle çözünmeyen kompleksler oluşturduğu ortaya konulmuştur. α -LA ve DHLA'nın şelasyon yaptığı geçiş metalleri: Pb^{+2} , Cu^{+2} , Zn^{+2} , Mn^{+2} , Cd^{+2} , Co^{+2} , Hg^{+2} , Fe^{+3}/Fe^{+2} , Ni^{+2} (57).

8. Serbest radikalleri nötrale etmesi:

α -LA ve DHLA; OH^\cdot , $\text{O}_2^\cdot^-$, LOO^\cdot ve HOCl 'yi içeren çeşitli radikallere karşı antioksidan olarak rol oynarlar. Ayrıca $\text{O}_2^\cdot^-$ ve H_2O_2 ile de etkileşime girdikleri bilinmektedir (15,124). DHLA mükemmel bir indirgeyici ajandır ve serbest radikale bağlı patolojilere karşı insanlardaki antioksidan savunmayı artırıcı potansiyele sahiptir (57).

8. Normal gen ekspresyonunu artırması

9. Birçok hastalıkta tedavi olarak kullanılabilme potansiyeline sahip olması:

α -LA'nın; klinik olarak mantar zehirlenmesi ve metal toksisitesinin tedavisinde kullanılmanın yanı sıra; yukarıda bahsedilen önemli etkileri ile iskemi-reperfüzyon hasarı, diyabet, katarakt oluşumu, HIV aktivasyonu, nörodejenerasyon ve radyasyon hasarı gibi çeşitli oksidatif stres modellerinde yararlı olduğu ortaya konulmuştur (58). Yukarıda α -lipoik asit için bahsedilen tüm bu özelliklerle omurilik yaralanması tedavisinde de oldukça yararlı olacağını düşündürmektedir.

OMURİLİK YARALANMALARINDA POTANSİYEL MEDİKAL TEDAVİLER

METİL PREDNİSOLON (MPS) ;

Omurilik yaralanmasından sonra ortaya çıkan hücrel olaylardan oksijen kökenli serbest radikallerin sorumlu olduğu bilmektedir (59). Bu nedenle lipid peroksidasyon inhibitörleri, serbest radikal tutucuları ile antioksidanların omurilik yaralanmasının tedavisinde yararlı olmaları gerekir. Metilprednizolon omurilik kan akımını arttırdığı, lezyon yerinde Na^+ ve su tutulumunu azalttığı ve K^+ kaybını önlediği bilinmektedir. Steroidler, lipid peroksidasyonunun potent inhibitörleridir (60). Metilprednizolonun SSS travmalarından sonra yüksek doz verilmesinin antioksidan etki gösterdiği kanıtlanmıştır. İldan F. ve arkadaşları yaptığı çalışmada yüksek doz Metilprednizolon tedavisinin malondialdehit içeriğini azalttığı ve Na-

K/Mg aktivitesinde iyileşmeyi hızlandırdığını görmüşlerdir. Buna göre $Na^+ - K^+ / Mg^{++} + 2 ATPaz$ 'ın inaktivasyonu lipid peroksidasyonu ve kafa travmasının erken faz değişiklikleri ile yakından ilişkilidir (60). Metilprednizolon hücre dışı Ca^{++} 'un düzenlenmesini kolaylaştırır ve $Na^+ - K^+ - ATPaz$ enzim pompasının aktivitesini artırır. Steroidler ayrıca vitamin E gibi moleküllere tutunarak serbest radikal tutucu rolü oynarlar. Ancak diğer bazı çalışmalarda ise steroidlerin klinik etkinliğini kanıtlanamamış, bunun yerine lipid peroksidasyonunu ve ikincil yaralanma sürecini azaltmada steroid dozunun ve tedavi zamanlamasının önemini vurgulamıştır (62,63). Yüksek doz MPS (15-30 mg/kg/24 sa) verilen kedilerde tedavi almayanlara göre 8. saatteki omurilik kan akımı ve perfüzyonu arttırdığı bildirilmiştir. Yüksek doz glukokortikoid tedavisinin spinal monosinaptik ve polisaptik refleksleri afferent uyarılabilirliği arttırdığı gösterilmiştir. Ayrıca akut tek doz IV çalışmalar da bu nöronal etkinin dozla ilişkili olduğunu göstermiştir. Yüksek doz MPS tedavisiyle ortaya çıkan yüksek enerjili fosfat molekülleri nöronal aktivitenin steroidle artmasının sebebi olabilir. Yüksek doz steroid omurilik damarlarında lokal vazodilatasyon yaratır. Hem fonksiyonel iyileşme hem de hasarlı omurilik segmentin histopatolojik görüntüsünde düzelme yarattığı gösterilmiştir. (61,62) NASCIS II protokolüne göre; ilk 8 saat içinde 30 mg/kg/ 15 dakika, devamında 5.4 mg/kg/ 23 saat infüzyon halinde uygulanan MPS'nin morbidite ve mortaliteyi azalttığı bildirilmiştir (64). NASCIS II tedavisi NASCIS III çalışması ile değişikliğe uğramıştır. NASCIS III çalışmasına göre yaralanma sonrası ilk 3 saat içinde tedaviye alınan ve 48 saat sürdürülen hastalarda sonuçlar daha iyi bulunmuştur (64)

GANGLİOSİDLER

Gangliosidler asidik glikolipidler olup hücre membran dışı lipid tabakasında bulunur. Sfingosin denilen uzun ansatüre hidrokarbon zinciri taşıyan aminoalkollerdir (65). Yapılan çalışmalar monosialotetraheksosilgangliosit (GM-1)'in hasarlı nöronlarda fonksiyonel iyileşmeyi hızlandırdığını göstermiştir. GM-1 tedavisi alan hastaların ASIA motor skorları da hem başlangıçta hem de 1 yıl sonra plaseboya göre çok daha yüksektir. Bu çalışma sonuç olarak GM-1'in 1 yıl sonra

nörolojik fonksiyonlarda düzelmeye yol açtığını göstermektedir ancak GM-1'in omurilik travma tedavisinde etkili ve güvenli bir ajan olarak kullanılabilmesi için yeni çalışmalara gereksinim vardır (65). Eksitatör aminositlerin nörotoksitesini azaltırlar, ancak glutamat ve aspartat gibi bunların fizyolojik Ca^{++} kanalları üzerine etkisi yoktur. Dendrit ve akson membranlarının devamlılığının sürdürülmesi için bir yapı bloğu gibi davranırlar ve travmadan 1-2 gün sonrada verilebilirler. Bu tedavi beyaz cevherde daha fazla hasar olmasını önlemekte ve belki de sinir tamirini uyarmaktadır (65).

LARAZOİDLER (TRILAZAD MESYLAT):

21-aminosteroiddir. Steroid olmasına rağmen steroidlerin yan etkilerini taşımaz. Antioksidan etkisi metilprednisolon'dan fazladır. Lipid peroksidasyonunu inhibe eder. Membranı stabilize eder, omurilik kan akımını artırır. Trilazad mesylat'ın (U74006F) serbest radikal tutucu mekanizmayla da etkili olduğu bildirilmektedir. (64)

OPIAT ANTAGONİSTLERİ ;

Bir nonselektif opiat antagonisti olan naloksanın kedi ve sıçanlarda ağırlık düşürme travması sonrası ortaya çıkan posttravmatik hipotansiyonu önlediğini, omurilik kan akımını ve klinik iyileşmeyi düzelttiğini Faden ve ark. saptamışlardır (66,67). Fakat diğer çalışma grupları deneysel omurilik yaralanmasında negatif sonuçlar alması üzerine Faden ve Yakob çalışmalarını selektif kappa opiat reseptör üzerinde yoğunlaştırmışlardır (69). Naloksan ve TRH gibi opiat reseptör blokerlerinin teorik olarak postravmatik endorfin salınmasını nötralize ederek omurilik kan akımını arttırdıklarını bildirilmiştir (126). Çok yönlü etkileri olan naloksanın ayrıca proteolizisi inhibe ettiği ve lizozomal enzimleri stabilize ettiği belirtilmektedir (67). İldan ve arkadaşları ise naloksanın $Na^{+}-K^{+}/Mg^{++}$ ATPaz inaktivasyonunu ve lipid peroksidasyonunu azaltarak faydalı etkilerinin olduğunu yayınlamıştır (61). Yapılan çalışmalarda Naloksanın antioksidan, membran stabilize

edici etkisini bölgesel omurilik kan akımını etkileyerek gösterdiği ve Naloksanın posttravmatik kan akımını düzettiği ve klinik olarak omurilik travmasında iyileşmeye neden olduğu bildirilmiştir (61,66,67). Bu olumlu çalışmalara karşın naloksanın bir faydası olmadığını bildiren yayınlarda vardır (68).

NMDA VE AMPA-KÂİNAT RESEPTÖR ANTAGONİSTLERİ ;

İntraselüler eksitatör aminoasitlerin artışı spesifik reseptörlerini uarması sonucu devamlı ve şiddetli membran depolarizasyonuna yol açmaktadır. Bu mekanizma dikkate alınarak NMDA reseptör antagonistlerinin eksitotoksitenin önüne geçerek bir tedavi seçeneği olabileceği düşünülmüştür (70).

Von Euler ve arkadaşları, NMDA antagonisti Memantin'i omurilik yaralanma modelinde kullanmıştır. Memantin'in omurilik NMDA reseptörlerine afinitesinin serebral kortekse göre çok daha az olduğunu ve bunun insan omuriliğinde daha da az olduğunu bulmuşlardır. Bu nedenle omurilik yaralanmalarda memantin nöron koruyucu bir ajan olarak tercih edilmemelidir. Bu koruyucu özellikten yoksunluğu muhtemelen omurilik NMDA reseptörlerine karşı afinitesinin çok düşük olmasından kaynaklanmaktadır (70).

Fakat daha sonra sıçanlarda oluşturulan omurilik yaralanma ve omurilik iskemi modellerinde, başka araştırmacı tarafından kompetitif ve non-kompetitif NMDA reseptör blokerleri kullanılarak yapılan çalışmalarda, bu farmakolojik ajanların yararları araştırılmış ve çok yüksek dozlarda lipid peroksidasyonunu azaltarak histolojik iyileşme üzerinde olumlu etkileri bulunduğu gösterilmiştir. Ancak bu kadar yüksek dozlarda ilaç toksisitesi ortaya çıkmakta, daha düşük dozlarda ise ilacın yararlı etkileri görülmemektedir (71).

Mu ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada Riluzole (glutamat salınım inhibitörü) tek başına ve MPS ile kombine kullanımının akut omurilik travmasındaki etkisi incelenmiştir. Kombine tedavinin davranışsal iyileşmeyi önemli derecede geliştirdiği görülmüştür. Ayrıca kombine tedavinin lezyon merkezi çevresinde doku korunmasını da sağladığı ancak miyelinizasyonu etkilemediği görüldü. Bu sonuçlara göre kombine tedavinin travmatik omurilik hasarında kullanımı fayda sağlamaktadır (72).

Eksitotosisiteden sorumlu bir başka reseptör olan AMPA reseptörlerinin blokajının nöron koruyucu etkisi olabileceği görüşünden yola çıkılarak geliştirilen yüksek derecede spesifik AMPA-kâinat reseptör blokörü olan NBQX ile yapılan deneysel çalışmalarda, omurilik travmasını takiben 15. dakikada uygulanan lokal NBQX'in aksonal yaralanma indeksini düzelttiği, glial kaybı azalttığı ve asıl önemlisi hızlı bir fonksiyonel iyileşme sağladığı gösterilmiştir (72).

KALPAİN İNHİBİTÖRLERİ;

Son zamanlarda ilginin giderek arttığı bir enzim grubu da Kalpain'dir. Kalpainler (Calcium activated proteases) onarılamayacak derecede hasar görmüş hücrelerin hücre iskeletinin parçalanmasından sorumludur. Ayrıca kalpainlerin hücre iskeletinin şekillendirilmesinde ve subletal aksonal membran hasarlanmalarında onarımı kolaylaştırma gibi ek görevleri de vardır. Kalpainler, nekroz ve apoptoz gibi hücre ölümü ile sonuçlanan olaylarda kaspazlarla da ortak görevler yüklenebilirler (73). Son yıllarda yapılan deneysel çalışmalarda omurilik travma modellerinde kalpain inhibitörlerinin apoptozu yavaşlattığı veya durdurduğu, DNA fragmentasyon analizleri ile gösterilmiştir. Kalpain inhibitörleri ile yapılan çalışmalar henüz laboratuvar çalışmaları düzeyinde devam etmektedir (73).

KALSİYUM KANAL BLOKERLERİ ;

Bu konuda yazılmış kapsamlı deneysel çalışma Tator ve arkadaşlarına aittir. Travma veya iskemi sonrası nöral yaralanma patogenezinde kalsiyum iyonları anahtar rol

oynar. Bu durumda intrasellüler Ca^{++} akışı sinir sisteminde toksik hücre ölümünün son ana yolunu oluşturmaktadır (12).

Travma sonucu hücre membran bütünlüğünün bozulması iskemiye bağlı kalsiyum kanalın depolarizasyonu ve eksitoksin aracılı Ca^{++} kanal aktivasyonu intrasellüler alana kalsiyum iyonlarının geçişine neden olur. Bu durum daha sonra vasküler düz kas kasılmasına neden olarak vazospazm ve iskemiye artırır. Ca^{++} kanal blokerleri serebral damarlarda dilatasyona yol açarak serebrovasküler hastalıklarda patolojik bölgelerde ve normal bölgelerde kan akımını artırır. Omurilik ve beyin kan akımı otheregülasyonu benzer özellik gösterir. Nimodipin intrasellüler kalsiyum seviyesini düşürmek amacıyla kullanılmıştır. Fakat yapılan çalışma sonucu kalsiyum kanal blokeri olan Nimodipin 'in omurilik yaralanmasında olumlu değişikliğe yol açmadığı bulunmuştur (12).

Deneyisel omurilik kontüzyon uygulandıktan 45 dk sonra verilen yüksek doz (15-30 mg/kg) metilprednizolon posttravmatik iskemiye hızlıca azalttığı ve beyaz cevher kan akımında artış olduğunu görülmüştür. Ek olarak bu tedavi ekstrasellüler Ca^{++} düzeyini daha hızlı eski haline getirmekte ve tedavi edilmeyen kedilerde kaybolan uyarılmış potansiyelleri de kurtarmaktadır (12).

Ca^{++} kanal blokerlerinin serebral damarlarda dilatasyon ve serebral kan akımında artış yaptığı bilinmektedir. Omurilikteki ve beyindeki vasküler fizyoloji birbirine benzer olduğundan kalsiyum kanal blokerleri post travmatik omurilik iskemisinin önlenmesinde yararlı olabilir (12). Omurilik travmasına bağlı hipotansiyonda kan transfüzyonu, dopamin, adrenalin ve Nimodipin kombinasyonu ve Dekstran ve Nimodipin kombinasyonu verilebilir. Nimodipin ile adrenalin kombinasyonu ise sadece adrenalin uygulanmasına göre kan akımında %60 artma sağlamaktadır. Ayrıca Nimodipin ve adrenalin kombinasyonu intramedüller kanamada artış yapmamıştır. MEP ve SEP yapılarak aksonal fonksiyonun düzeldiği görülmüştür. Aynı şekilde Nimodipin ve Dekstran kombinasyonunda kan akımında artma ve MEP ve SEP yoluyla aksonal iletimde düzelme görülmüştür (12).

POTASYUM KANAL BLOKERLERİ:

Omurilik yaralanması sonrası miyelin kaybı olmaktadır. Demiyelinizasyon uzun dönemde motor ve duysal bozukluklara yol açan önemli bir faktördür. Miyelin kaybı aksonların internodal bölgelerinde potasyum kanallarının açılmasına, nöron içine potasyum akışına neden olur. Akson içinde potasyum fazlalığı aksiyon potansiyelinin blokajına yol açar. 4-aminopyridin (4-AP), internodal bölgelerdeki potasyum kanallarının blokeridir. 4-AP, aksiyon potansiyelinin süresini uzatarak demiyelinize alanlarda sinir iletisini artırır. Potasyum kanal blokerlerinin kronik dönemde nöronal fonksiyonun yeniden sağlanmasında olumlu etkilerinin olduğuna inanılmaktadır (75).

SODYUM KANAL BLOKERLERİ

İntraselüler Na^+ artışının omurilik hasarı ve hipoksik/iskemik hücre ölümünü hızlandırdığı kanıtlanmıştır. Agrawal ve arkadaşları yaptığı çalışmada Na^+ kanal blokeri olan QX-314'ün etkilerini araştırmışlardır. Red nukleus ve rostral ventrolateral medulladaki işaretli nöronların sayısı tedavi grubunda kontrollere oranla fazla olduğu, sensorimotor korteks ve vestibular nukleuslarda da nöron sayımında artış görülmüştür. Ancak kontrol ve tedavi grubu arasında nörolojik iyileşme açısından bir fark yoktur.

Sonuçları göstermiştir ki, QX314 omurilik travması sonrası desendan motor aksonlarının bütünlüğünü kısmi olarak korumaktadır. Fakat nörolojik fonksiyonlarda gelişme açısından etkiler yetersiz kalmaktadır (79).

Lokal anestezikler, antiepileptikler ve antiaritmik ilaçlar kullanılarak yapılan in-vitro çalışmalarda sodyum kanal blokajının intrasellüler sodyum miktarları azaltarak nöron koruyucu etkide bulunduğu gösterilmiştir (79).

Omurilik yaralanmasını takiben lokal uygulanan potent bir sodyum kanal blokörü ve aynı zamanda son derece toksik bir madde olan Tetrodotoksin'in uzun dönemli hücre koruması sağladığı ve nörolojik iyileşmeye olumlu etkisi olduğu bulunmuştur (79).

ANTI-İNFLAMATUVAR İLAÇLAR

Omurilik travmalarından sonra araşidonik asidin tromboksanlar, lökotrienler ve prostoglandinlere dönüşümünün kan akımında azalma ve trombosit agregasyonuna neden olduğu, bu durumun iskemiye yol açtığı bilinmektedir. Prostaglandinler ve indometazin gibi siklooksijenaz inhibitörleri ile yapılan çalışmalarda bunların trombosit agregasyonunu engellediği ve vazodilatatör etki ile mikrosirkülasyonu düzelttiği görülmüştür (42).

Siklooksijenaz, prostaglandin sentezinde hız kısıtlayıcı basamaktır. İnflamasyonda lökositlerde ve sinaptik aktiviteyle nöronlarda uyarılan yeni bir izoform COX-2 klonlanmıştır. Resnick ve arkadaşlarının yaptığı çalışmanın amacı COX-2 nin etkilerini ve inhibisyonu durumundaki gelişmeleri travmatize omurilikte araştırmaktır. Ağırılık düşürme metodu kullanılarak omurilik hasarı oluşturulduktan sonra COX-2 mRNA in situ hibridizasyon ile çalışılmıştır. COX-2 proteinin ekspresyonu immunohistokimya ve Western analizi ile araştırılmıştır. Travmanın 2. saatinde COX-2 mRNA'nın arttığı görülmüştür. Travmayı takiben en az 48 saat boyunca COX-2 proteini tespit edilebilir düzeylerde görülmüştür. Sonuç olarak COX-2 nin selektif inhibisyonu deneysel omurilik hasarında fonksiyonel iyileşme açısından katkı sağlamaktadır (74).

İndometazin, glukokortikoid, siklooksijenaz ve lipooksijenaz inhibitörleri gibi antiinflamatuvar ajanlar hasarlı omurilikte eicosanoidlerin serbestleşmesini azaltırlar. İnterferon potent bir proinflamatuvar ajandır. Omurilik üzerine faydalı etkileri olduğu yazılmıştır. Ancak bu hastalarda antiinflamatuvar ilaçların dozu nöroprotektif etkisi için toksik olduğu bildirilmiştir (75) .

ATORVASTATİN

Pannu R. ve arkadaşları (77), omurilik travmasında proinflamatuvar sitokinlerin ve nitrik oksit sentaz (iNOS) artışının yer aldığını iyi bir şekilde belgelemişler. Atorvastatin'in omurilik hasarı tedavisindeki etkisini araştırmışlardır. İmmunohistokimyasal incelemeler ve gerçek zamanlı PCR analizleri omurilik travma sonrasında iNOS, TNF-alfa ve IL-1 beta artışı olduğunu göstermiştir. Buna ek olarak travmadan 24 saat sonra nöronal apoptoz ortaya çıkmış ve bunu inflamatuvar infiltratlarda artış, glial fibriler asidik protein pozitif (GFAP) reaktif astrositler ve travmadan 1 hafta sonra oligodendrosit apoptozu takip etmiştir. Atorvastatin tedavisi iNOS, TNF-alfa ve IL-beta 1 ekspresyonunu azaltmıştır. Atorvastatin ayrıca travma kaynaklı doku nekrozu, nöron ve oligodendrosit apoptozu, demiyelinizasyon ve reaktif gliozise karşı da koruma sağlamıştır. Ayrıca atorvastatin tedavisi alan sıçanların lokomotor skoru tedavi almayan sıçanlardan daha yüksektir. Atorvastatin'in omurilik hasarı kaynaklı patolojideki yararlı etkilerini göstermektedir (77).

TİROİD SALİVERİCİ HORMON (TRH) ;

TRH'nin hipofiz üzerinden TSH salgılamasından başka görevleri de vardır. TRH'nin antagonize ettiği faktörler: endojen opiatlar, trombosit aktive edici faktör, lökotrienler ve eksitatör aminoasitler olduğu düşünülmektedir. Faden ve arkadaşlarının TRH'un omurilik kan akımının artmasında ve nörolojik fonksiyonu düzeltmede etkili olduğunu gösteren çalışmaları vardır (63). TRH'un çok kısa yarı ömrü olması nedeniyle daha stabil analogları geliştirilmiştir. TRH'un omurilik yaralanmasındaki spesifik etkisi iyi bilinmemekte ise de spinal refleksleri potansiyelize ettiği ve kolinerjik nöronlar üzerinde trofik etkileri olduğu saptanmıştır. Bu nedenle TRH, yaralanmanın gelişmesini önlemekten çok iyileşme fazında daha etkili olabileceği belirtilmiştir (63,78).

SEROTONİN RESEPTÖR ANTAGONİSTİ

Puniak ve ark. yaptığı çalışmalarda serotonin reseptör antagonisti olan Mianserin'in omurilik travmasında nöroprotektif özelliğe sahip olduğu gösterilmiştir(78).

PROGESTERON

Thomas A.J ve arkadaşları tarafından 1999 yılında yapılan bir çalışmada omurilik yaralanmasının tedavisinde progesteron kullanılmış ve dokuyu yaralanmadan koruyucu etkisi yanında klinik iyileşme üzerinde de olumlu etkileri olduğu görülmüştür (80).

HÜCRE ONARIMI

Omurilik hasarında ümit verici tedavi yöntemi kuşkusuz yaralanmış omurilik üzerindeki sinir liflerinin tekrar birleştirilmesi olacaktır. Bu konuda daha önce alt grup canlılarda yapılan çalışmalarda kesik sinir uçları polietilen glikol (PEG) kullanılarak birleştirilebilmiştir. Omurilik beyaz cevher bantları içerisine alınan yaralanmış aksonlara invitro olarak PEG ile işlem yapıldığında elektriksel iletim sağlanabilmiştir. PEG kesik sinir uçlarının birleştirilmesinden çok yaralanmış hücre membranlarının onarımı için önem taşıyacak bir farmakolojik ajan olarak düşünülmektedir (81).

NÖTRALİZAN ANTİKORLAR:

Nötralizan antikor IN-1 MSS miyelinlerinde üretilen inhibitör proteinlerden en büyük olan NI-250 adlı proteinin etkilerini bloke ettiği bildirilmiştir. Omurilik yaralanmalarında bu antikor infüzyonunun bazı aksonlarda rejenerasyona ve dallanmaya yol açtığı tespit edilmiştir. Oligodendrositlerden elde edilen myelin-associated glikoproteinde (MAG) nötralizan antikor olarak etkili bulunmuştur (88).

MELATONİN:

Antioksidan ajan olarak nöroprotektif etki gösterir. Membran lipidleri üzerine anti oksidan etkisinden dolayı deneysel çalışmalarda lipid peroksidasyonunu azaltarak omuriliği ikincil doku hasarından koruduğu bildirilmiştir (58) .

REKOMBİNANT ERİTROPOETİN (EPO) ;

Yapılan araştırmalarda travma sonrası beyinde lokal olarak EPO üretimi ve reseptör sayısının arttığı görülmüştür. EPO sitokin tip 1 süper ailesine ait inflamasyonu önleyen ve iletimi hızlandıran bir proteindir. Beyindeki iskemik ve hipoksik hasarı azaltır. Sistemik verildiğinde rahatlıkla kan-beyin bariyerini aşabilir. Omurilikte özellikle motor nöronlar ve miyelinli aksonlarda EPO reseptörleri gösterilmiştir ve buna dayanarak beyindeki olumlu etkilerin varlığı omurilik içinde araştırılmıştır. Eritropoetin'in nöron koruyucu etkisiyle ilgili mekanizma tam olarak bilinmese de, hücre içi sağ kalım sinyallerini sağlama, intrasellüler kalsiyum ve nitrik oksitte azalma, antioksidatif ve antiinflamatuvar etkileri muhtemel mekanizmalar olarak kabul edilir. Deneysel iskemik omurilik hasarı sonrası; IV bolus olarak EPO enjeksiyonu sonrası nöroprotektif, antiinflamatuvar ve antiapoptotik etkiler ortaya çıkmıştır (82,83).

KEMİK İLİĞİ NAKLİ

Yapılan son çalışmalar, kemik iliği stromal hücrelerinin omurilik hasarı sonrası tedavi edici etkilerini göstermiştir. Kemik iliği hücrelerinin intravenöz olarak verilmesinin fonksiyonel iyileşme açısından kontrol grubuna oranla daha üstün olduğu görülmüştür. Bununla birlikte, kemik iliği hücrelerinin omurilik kavitesi içine verilmesinin intravenöz yola göre belirgin derecede üstün fonksiyonel iyileşme sağladığı da anlaşılmıştır. Nöronal değişiklikler ve omurilik rekonstrüksiyonu, bu etkinin kemik iliği hücrelerinin uzun süre hasarlı omurilik kavitesinde bulunmasıyla ilişkili olduğunu göstermektedir (82).

FETAL DOKU TRANSPLANTASYONU:

Fetal omurilik dokusu transplantasyonu da aksotomize nöronlara uygun ortam yaratabilir. Nörotropik faktörler ve fetal transplantasyonun tedavide birlikte

kullanılmasının ciddi hücre atrofisini önlemede çok etkili olduğu belirtilmiştir. Astrosit ve schwann hücreleri gibi destekleyici dokuların kültürde üretildikten sonra hasarlı omurilik uçlarında rejenerasyonu başlattıkları gösterilmiştir. Çeşitli araştırmalarda transplante edilmiş oligodendroglial hücrelerin de omurilikte miyelinizasyonu başlattıkları bildirilmiştir (13, 85).

HİPERBARİK OKSİJEN:

Vazokonstrüksiyonu azaltarak vazojenik ödemi azalttığı ve kanamanın yayılımını durdurduğu bildirilmiştir. Omurilik yaralanmasının erken döneminde (ilk 6 saatte) uygulandığında iskemiye önleyerek akson ve miyelin hasarını azaltarak nöronal rejenerasyonu sağladığı ve nörolojik iyileşme üzerine etkili olduğu yayınlanmıştır (86,87).

SİSTEMİK HİPOTANSİYON VE BRADİKARDİYİ ÖNLEMEK

Omurilik travması sonrası spinal şok gelişir. Spinal şokta sempatik tonus kaybı, periferik rezistans, kardiyak output azalmasına bağlı hipotansiyon ve bradikardi gelişir. Spinal şokta görülen hipovolemi sonucu plazma aldosteronu artar (10,63). Spinal şoka eşlik eden hipotansiyon ve bradikardi omurilik perfüzyonu bozulmasına neden olur. Bu nedenle hipotansiyon ve bradikardiyi tedavi etmek için sistemik arteriyel basıncı regüle edici önlemlerin hızla alınması, santral venöz basınç ölçerek sıvı replasmanı, alfa stimülatör ajanların (dopamin, dobutamin gibi) kullanılması, gerekirse atropin hatta pacemaker kullanılmasında yarar vardır (38). Eğer alfa stimülatörler kullanılmaz ve hastaya sıvı yüklenirse kalp yetmezliği ve akciğer ödemi olabilir. Sistolik kan basıncı >90 mmHg olacak şekilde ayarlanması gerekir. Bu amaçla kan transfüzyonu veya dopamin uygulanması ile hayvanlarda omurilik kan akımının arttığı, ancak nörolojik fonksiyonda düzelme olmadığı bulunmuştur (14). Tator ve arkadaşları posttravmatik omurilik kan akımını artıran; kan transfüzyonu, dopamin, adrenalin ve Nimodipin kombinasyonu, Nimodipin ve Dekstran kombinasyonunun MEP (motor uyarılmış potansiyel) ve SEP (somatosensoryal

uyarılmış potansiyel) yaparak aksonal fonksiyonları düzelttiğini gözlemlemişlerdir (89). Sistemik tansiyonu yükseltmekteki amaç iskemiye önlemektir. Ortalama arter basıncını normotansif değerlere yükseltmek gereklidir. Hipertansiyon yaratılır ise intramedüller hemorajiler artabilir. Ancak bu gayretler pek sonuç vermemektedir. Çünkü kardiyak debi azaldığından kan hacmini arttırmak yeterli olmaz, spazma bağlı oluşacak olan omurilik mikrodolaşımındaki bozulmayı önleyecek yöntemler gerekmektedir (10,63). Tator ve arkadaşları (89), posttravmatik kan akımını artırmak yönünde en etkili yöntemin Nimodipin ve adrenalin kombinasyonu olduğunu görmüşlerdir. Nimodipin ve adrenalin uygulaması sadece adrenalin uygulanmasına göre posttravmatik kan akımını %60 artırmaktadır. Ayrıca Nimodipin ve adrenalin kombinasyonu intramedüller kanamada belirgin artışa sebep olmamaktadır. Nimodipin ve dekstran kombinasyonu ile de belirgin olarak omurilik kan akımında artış görülmüştür (89).

ANTİOKSİDANLAR

Bkz sayfa 41

GEREÇ VE YÖNTEMLER

Bu deneysel çalışma Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroşirürji Anabilim Dalı Mikronöroşirürji Deneysel Laboratuvarı (Şekil 19), Biyokimya Anabilim Dalı ve Patoloji Anabilim Dalı Laboratuvarlarında, Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Hayvan Etik Kurul onayı ile gerçekleştirildi. Kullanılan denekler Ege Üniversitesi Hayvan Araştırmaları Laboratuvarlarından temin edildi.

Çalışmada toplam 56 adet, ortalama ağırlıkları 210-300 g. arası değişen, Spraque-Dawley türü erişkin erkek rat kullanıldı. Denekler her biri 8 rat içeren 7 gruba rastgele ayrıldı.

Grup 1: Kontrol grubu

Grup 2: Travma grubu

Grup 3: Travma ve Metilprednisolon 30 mg/kg tedavi grubu

Grup 4: Travma ve Alfa-Lipoik asit 50 mg/kg tedavi grubu

Grup 5: Travma ve Alfa-Lipoik asit 100 mg/kg tedavi grubu

Grup 6: Travma ve Alfa-Lipoik asit 150 mg/kg tedavi grubu

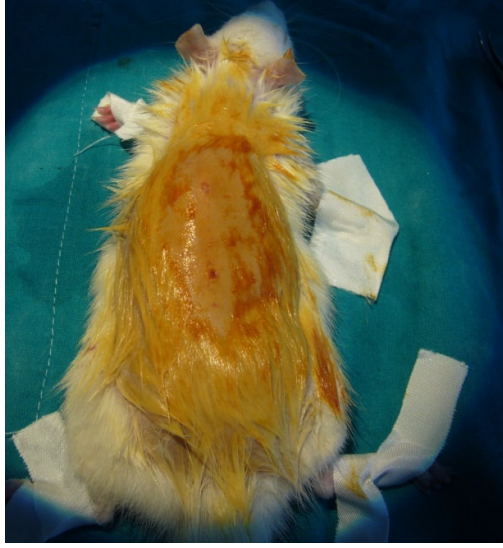
Grup 7: Travma ve Alfa-Lipoik asit 200 mg/kg tedavi grubu



Şekil 19: Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fak. Mikronöroşirürji Laboratuvarı

Anestezi

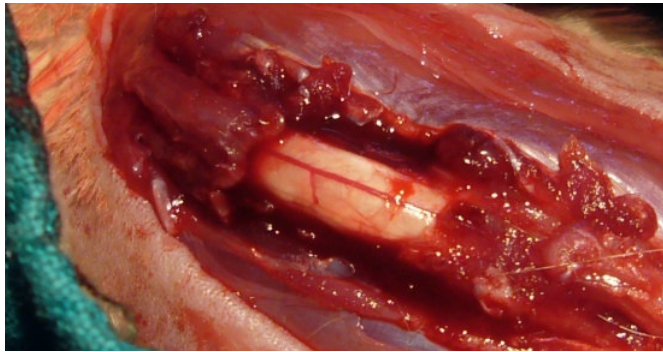
Denekler intraperitoneal yolla verilen 70 mg/kg Ketamin (Ketalar, Parke-Davis Eczacıbaşı-İstanbul) ile anestezi sağlanarak, supin pozisyonda tespit edildi.



Resim 20: Supin pozisyonda tespit edilmiş, tüyleri tıraş edilmiş rat.

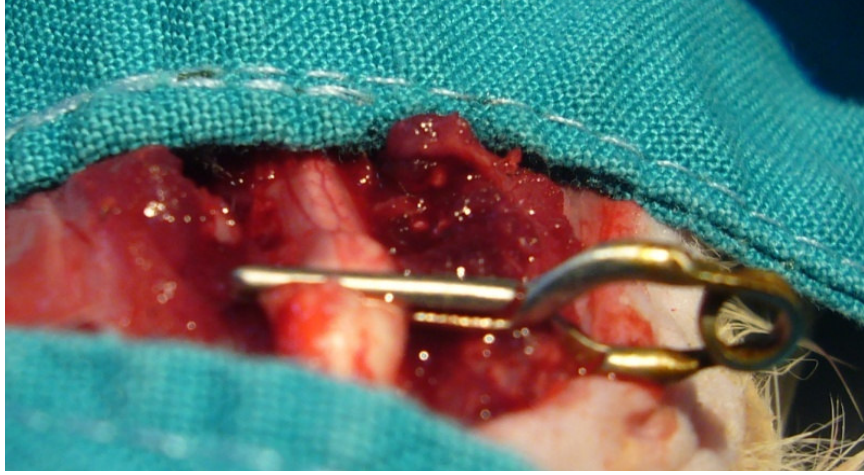
Cerrahi İşlem

Cerrahi sterilizasyon ve cilt temizliği için, torakal bölgesi önce PVD iyodin (Batticon st solüsyon Adeka-Samsun) ile sterilize edildikten sonra traşlandı. Cilt traşından sonra tekrar PVD iyodin ile sterilizasyon sağlandı. Operasyon boyunca ve anestezik etki sonlanana kadar ısıtıcı pedle vücut ısısı 37⁰ C tutuldu. İnterskapular mesafe referans alınarak T5-T12 seviyesinde, 3 cm'lik insizyonla cilt, cilt altı geçilip paravertebral adaleler sıyrılıp, laminalar ortaya kondu. T7-8-9 laminektomi yapıldı.



Şekil 21: Total laminektomi yapılmış omurilik görünümü

Bu işlemler sırasında omurilikte travma oluşturulmamasına dikkat edildi. Hafif bir travma şüphesinde bile denek çalışma dışı bırakıldı (Resim 21,22).



Resim 22: Omuriliği çepeçevre içine alacak şekilde kliplene

Hemostazı takiben paravertebral adaleler ve cilt anatomik katlarına uygun olarak 3/0 vicryl ile primer suture edildi.

Kontrol grubunda (Grup 1), laminektomi sonrası travma uygulanmadan, cerrahi işleme son verilerek denekler uyandırıldı.

Travma grubunda (Grup 2), omuriliğe Th7 - Th8 düzeyinde ekstradural olarak bir dakika süre ile kapanış basıncı 70 g olan Yaşargil FE 701 K Anevrizma Klipi (B. Braun Aesculap, Tuttlingen, Germany), Tator ve Rivlin modeline uygun olarak yerleştirildi (Şekil 4). Bu gruba tedavi uygulanmadı.

Üçüncü gruptaki deneklere, Th7 - Th8 düzeyinde ekstradural olarak, bir dakika süre ile, kapanış basıncı 70 g olan Yaşargil FE 701 K Anevrizma Klipi (B. Braun Aesculap, Tuttlingen, Germany) Tator ve Rivlin modeline uygun olarak yerleştirildikten sonra 30 mg./kg Metilprednisolon intraperitoneal olarak verildi.

Diğer gruplardaki (4.-5.-6.-7.) deneklere, Th7 - Th8 düzeyinde ekstradural olarak bir dakika süre ile kapanış basıncı 70 g olan Yaşargil FE 701 K Anevrizma Klipi (B. Braun Aesculap, Tuttlingen, Germany) Tator ve Rivlin modeline uygun olarak

yerleştirildikten sonra sırasıyla 50-100-150-200mg./kg Alfa Lipoik Asit (Thioctacid T Direkt enjeksiyonluk solüsyon Meda Pharma-Gen İlaç) intraperitoneal olarak verildi.

Sıçanlar uyandığında motor muayeneleri yapıldı. Kontrol grubu haricindeki tüm deneklerin paraplejik olduğu görüldü.

24. saatin sonunda, tüm deneklerin fonksiyonel iyileşmeleri değerlendirildikten sonra yüksek doz anestezi altında dekapite edildiler.

Denekler travmanın 24. saatinde sakrifiye edilerek laminektomi sahaları genişletilmek suretiyle, T-9 seviyesindeki travma hattının ~1 cm proksimal ve distalini içerecek şekilde omurilikleri çıkarıldı. Merkezdeki 0,5 cm'lik alan %10' luk nötral formaline alınırken, MDA düzeyleri ölçümleri için omurilikler itinayla çıkartılıp, beklemezsizin derin dondurucuya (-80 derece) yerleştirildi. Kalan omurilik dokusu histopatolojik incelemeye alındı.

Fonksiyonel İyileşmenin Değerlendirilmesi

Eğik Düzlem Testi (Inclined Plane):

Deneysel akut omurilik yaralanmalarında sık kullanılan Rivlin ve Tator'un tarif ettiği eğim düzlem yöntemi kullanıldı. Bu yöntemde hayvan düz bir tabla üzerine konulur. Tabla ilk olarak yere paralelken daha sonra eğimi arttırılarak hayvanın besin ile motivasyonu sağlanarak tablanın üzerinde tırmanması sağlanır. Hayvanın tabla üzerinde 5 saniye boyunca düşmeden durabildiği en yüksek açı hayvanın eğik düzlem (inclined plane açısı) olarak kabul edilir. Çalışmamızda tüm gruptaki deneklere cerrahi işlem sonrası 24. saatte eğim testi (Inclined Plane test) uygulandı.

Klinik Nörolojik Muayene

Hayvanların klinik motor muayeneleri 24. saatte yapılarak. Tarlov (47) tarafından tanımlanan şekilde değerlendirildi. Buna göre;

Klinik Nörolojik Muayene Derecelendirmesi

1. Hareket yok.
2. Arka bacaklarında minimal istemli hareket var; arka ayakları üzerinde duramıyor.
3. Ayakta durabiliyor; ancak yürüyemiyor.
4. Yürüyebiliyor; ancak arka bacaklarında bir miktar spastisite ve inkoordinasyon var.
5. Normal motor hareket.

Histopatolojik İnceleme

Cerrahi işlem sonrası %10'luk formalin içerisinde gönderilen ameliyat materyalinin tamamı, girişim alanı işaretlenerek 2 mm'lik aksiyel dilimlere ayrıldı. Örnekler doku takibine alındı ve parafine gömüldü. Her bir parafin bloktan seri kesitler alındı, hematoxilen eozin (HE) ve Modifiye Gomori Trikrom (MGT) ile boyandı. Işık mikroskopunda, herhangi bir ön bilgi olmaksızın kör olarak değerlendirildi.

Biyokimyasal inceleme:

Çıkarılan omurilik örnekleri doku MDA değerleri Casini ve arkadaşlarının uyguladığı yönteme göre ölçüldü.

1- Doku tartılır. (en az 0,3 gr)

2-(Doku ağırlığı x 9) %10 luk TCA konulur.

3- Doku homojenize edilir.

4- 15 dakika 3000 g 18/20 °C santrifüj edilir. (4000 rpm)

5- 1,5 ml süpernatant alınarak mikrosantrifüj tüplerine konur.

6- Süpernatant 8 dakika daha 3000 g 18/20 °C de santrifüj edilir.

7-750 µl örneğe 10 mikrolitre %1' lik BHT (butiletide hidroksitoluen) konur.

8-750 mikrolitre TBA konur.

9-15 dakika kaynatılır.

10-Bulanıklık varsa 8 dakika 3000 g / rpm santrifüj edilir.

11-535 nm de okunur.

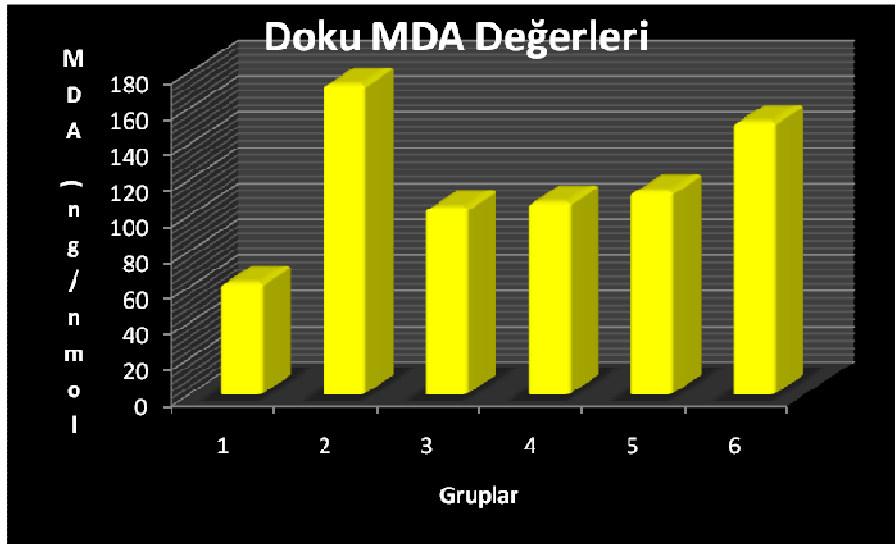
İstatistiksel Analiz

Çalışmamızda elde edilen bulgular değerlendirilirken, istatistiksel analizler için SPSS (Statistical Package for Social Sciences for Windows) 13.0 programı kullanıldı. Çalışma verileri değerlendirilirken, niceliksel verilerin karşılaştırılmasında parametreler normal dağılıma uygunluk göstermediğinden parametrelerin gruplar arası karşılaştırmalarında Kruskal Wallis testi ve farklılığa neden olan grubun tespitinde Mann Whitney U test kullanıldı. Parametrelerin grup içi karşılaştırmalarında ise Wilcoxon işaret testi kullanıldı. Sonuçlar % 95'lik güven aralığında, anlamlılık $p < 0.05$ düzeyinde değerlendirildi. Bu karşılaştırmalarda Bonferroni düzeltmesi yapılarak istatistiksel anlamlılık düzeyi $p < 0.01$ olarak alındı. Grafikler Microsoft Excel programında oluşturuldu.

BULGULAR

Çalışmaya 7 grup dahil edilirken yedinci gruptaki deneklerin tamamının ex olması nedeniyle istatistiklere dahil edilmediler. Geri kalan altı grupta, toplam 48 denek istatistiklere dahil edildi.

ANOVA ile grupların MDA değerleri arasındaki farklılık incelendiğinde farkın anlamlı olduğu görüldü. Bunun üzerine Post Hoc testlerinden Bonferroni ile düzeltme yapılarak gruplar çoklu olarak karşılaştırıldı



Grafik 1: Grupların MDA değerleri

MDA düzeylerinin gruplar arası farklılığı istatistiksel olarak incelendiğinde kontrol grubunun diğer tüm gruplarla anlamlı ($p < 0.05$) farklı olduğu gözlemlendi. Bu sonuç travmanın MDA düzeylerini kontrol grubuna göre anlamlı bir biçimde yükselttiğini göstermiştir.

Travma grubunun (grup 2) diğer gruplarla olan karşılaştırılmasında, tedavi verilmeksizin yapılan travmanın, 6. Grup (ALA 150 mg.) haricindeki diğer gruplarda, MDA'yi anlamlı ($p < 0.05$) bir biçimde yükselttiği saptanmıştır.

Grup 3 (Metilprednisolon 30 mg/kg)'ün, diğer gruplarla olan karşılaştırılmasında, MPS'nin MDA'yı, kontrol ve 6.grup hariç, anlamlı olarak ($p<0.05$) düşürdüğünü göstermiştir.

Grup 4 (ALA 50 mg/kg)'ün karşılaştırmalarında, travma grubu ile fark istatistiksel olarak anlamlı ($p<0.05$), MPS grubu (Grup 3) ile olan fark ise istatistiksel olarak anlamsız ($p>0.05$) bulunmuştur.

Grup 5 (ALA 100 mg./kg)'in diğer gruplarla olan karşılaştırmalarında, travma grubu ile farkın istatistiksel olarak anlamlı ($p<0.05$), MPS ve ALA 50 mg grupları ile olan farkın ise istatistiksel olarak anlamsız ($p>0.05$) olduğu saptanmıştır.

Grup 6 (ALA 150mg/kg)'nin travma grubu ile farkı istatistiksel olarak anlamsız ($p<0.05$), diğer tedavi grupları ile olan farkı anlamlı ($p>0.05$) bulunmuştur.

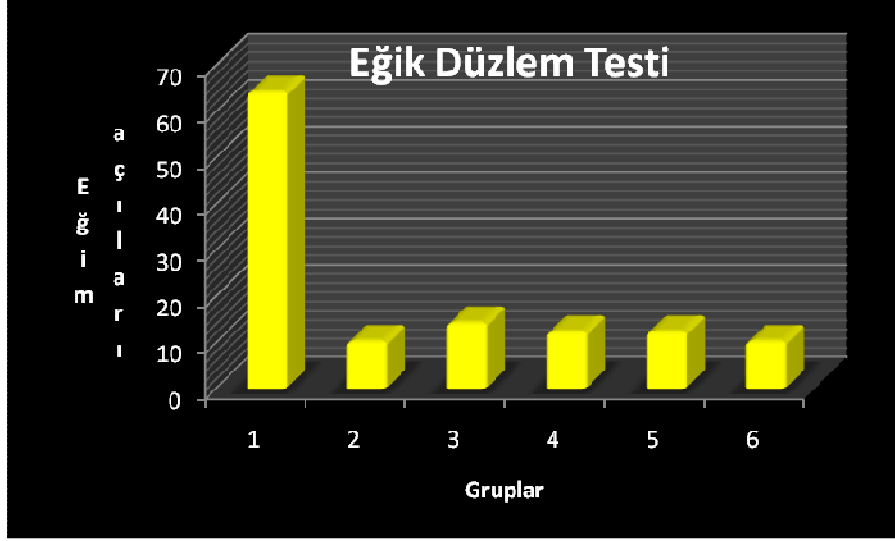
Eğim açılarının istatistiksel incelemelerinde;

Grup 1'in diğer tüm gruplara göre anlamlı farklı olduğu($p<0.05$),

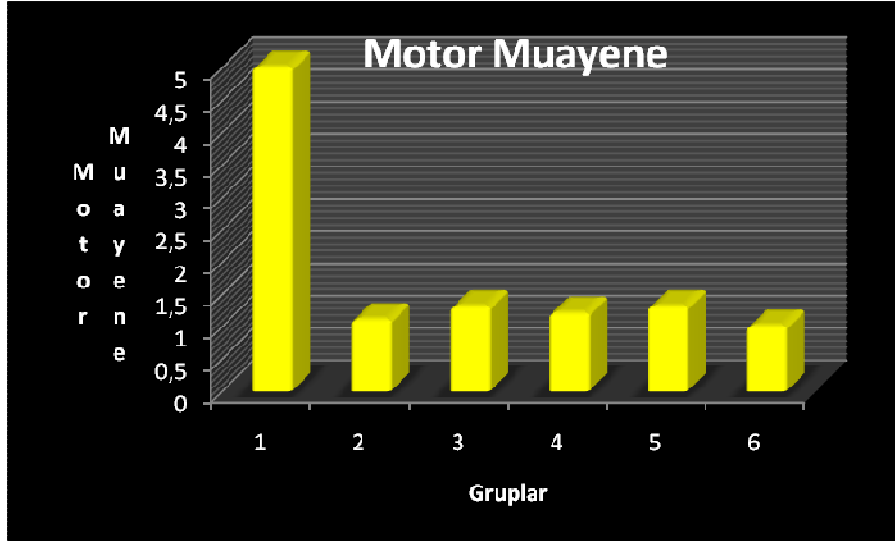
Grup 2'nin, Grup 6 hariç, diğer gruplardan istatistiksel olarak farklı olduğu görülmüştür.

Grup 3 ile grup 4 ve 5 karşılaştırıldığında, aralarında anlamlı bir fark ($p>0.05$) görülmemiştir.

Muayene bulgularının istatistiksel incelemelerinde, gruplar arası istatistiksel fark sadece kontrol grubunda çıkmıştır. Kontrol grubunun muayenesi Tarlow gösterge çizelgesine göre tam iken, diğer gruplar derece I ve II olarak değerlendirildi.



Grafik 2: Eğik düzlem testinde grupların, eğik düzlemde 5 sn. durabildikleri açılar.

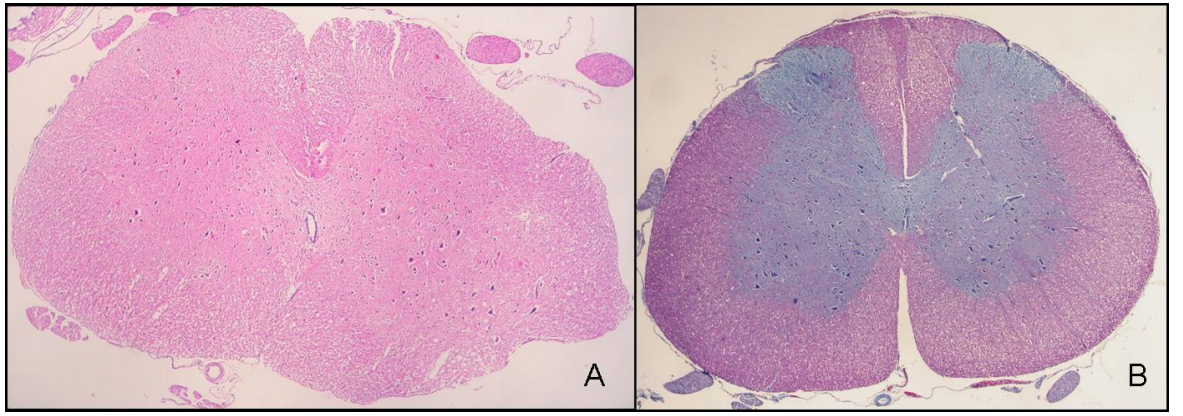


Grafik 3: Grupların 24.'ncü saatteki motor muayene dereceleri (47)

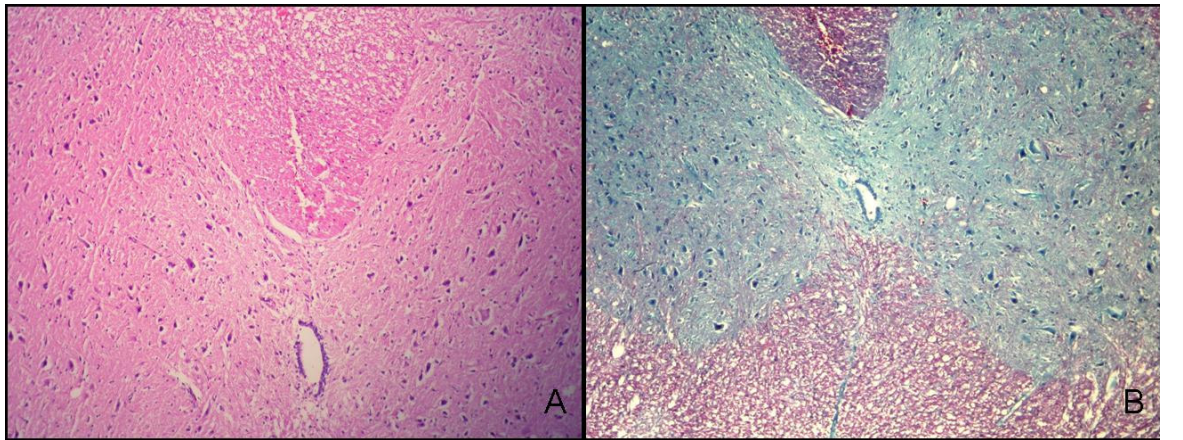
Patolojik Bulgular

Grup 1 (Normal)

Laminektomi yapıp kapatılan ratlardan elde edilen medulla spinalislerde, kelebek şeklindeki gri cevher ve bunun çevresinde beyaz cevher gözlemlendi. Beyaz cevherde miyelinize ve miyelinize olmayan lifler ile glial hücreler görülürken, gri cevherde nöronlar saptandı (Resim 22,23).



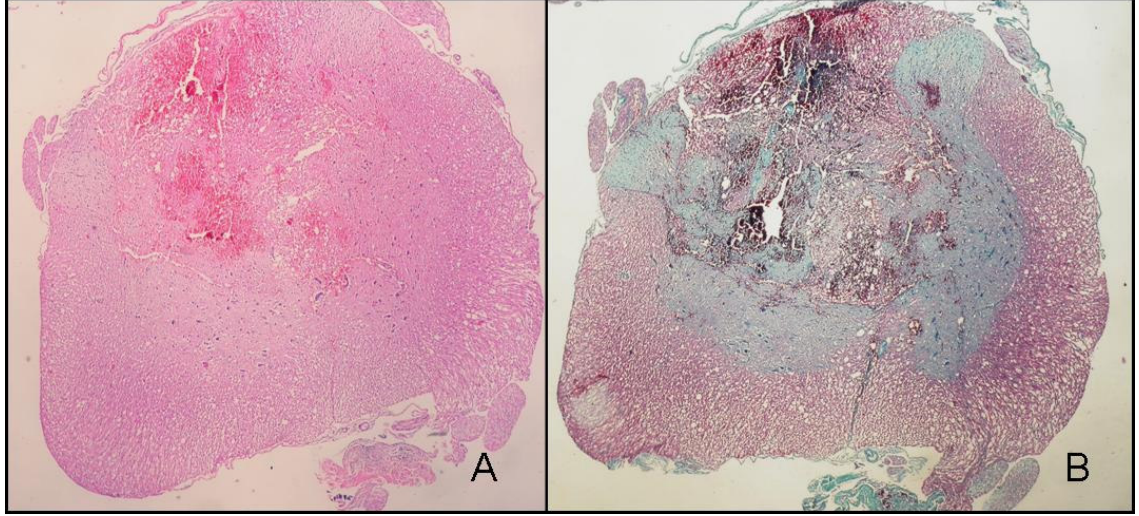
Resim 22. Normal medulla spinalis, gri ve beyaz cevher (A: HE,x40; B: MGT,x40)



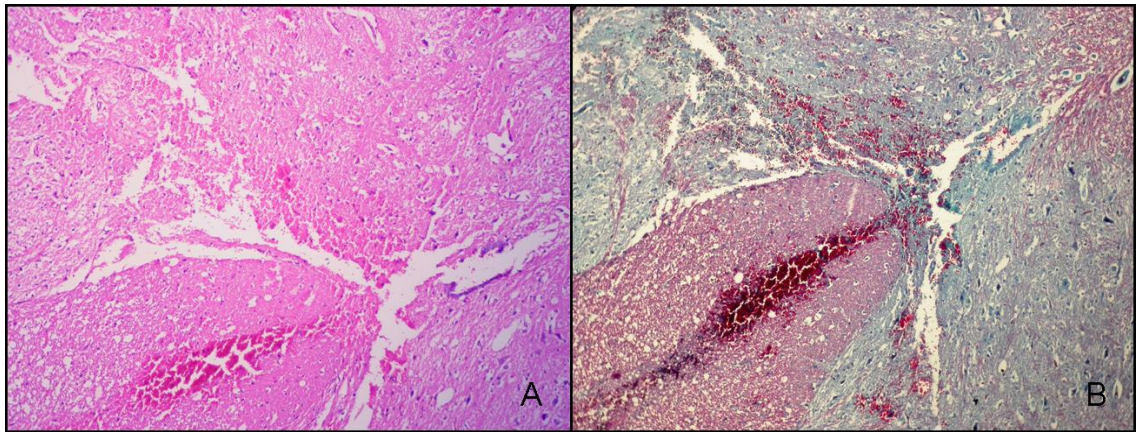
Resim 23. Normal medulla spinaliste kanalis sentralis, beyaz cevherdeki nöronlar ve gri cevherdeki lifler (A: HE,x100; B: MGT,x100)

Grup 2 (Travma)

Travma grubundaki tüm ratlarda medulla spinaliste gri cevher ve beyaz cevherin bütünlüğünün bozulduğu, nöronların nekroza uğradığı ve yaygın hemoraji ve ödem olduğu saptandı (Resim 24,25).



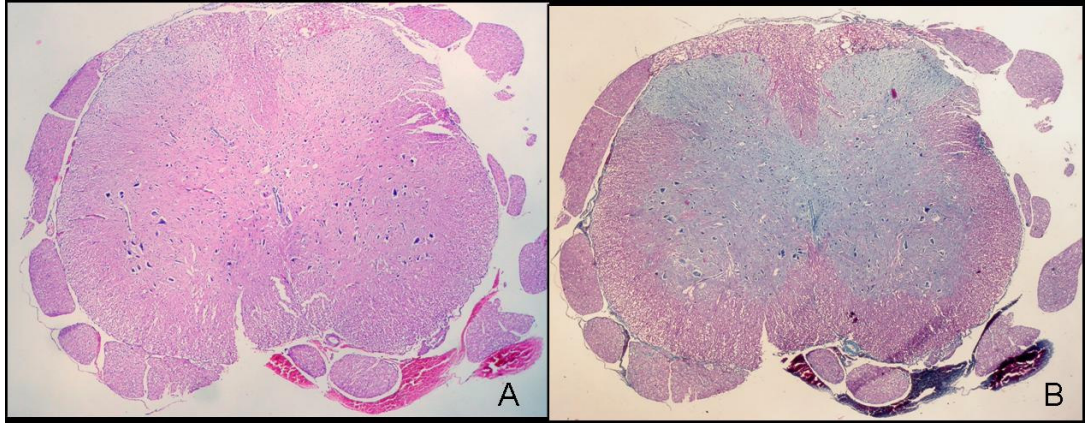
Resim 24. Travma grubunda gri ve beyaz cevherde yaygın kanama, nekroz ve doku bütünlüğünde bozulma (A: HE,x40; B: MGT,x40)



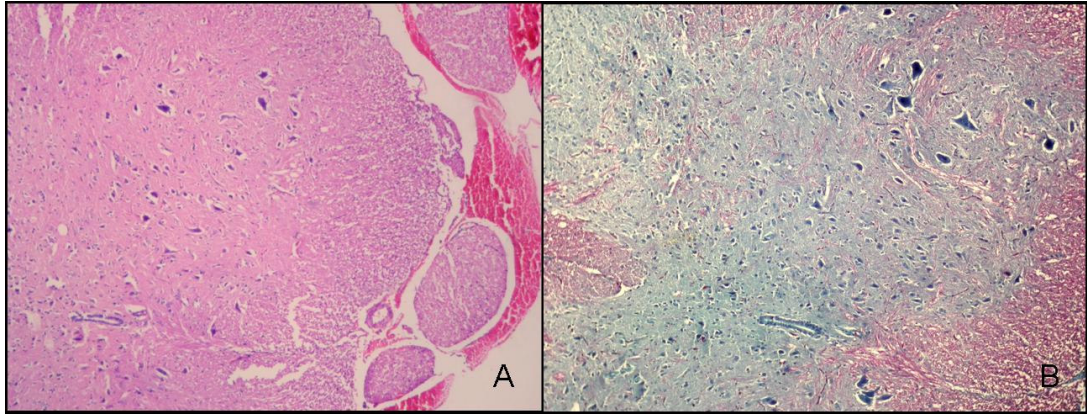
Resim 25. Travma grubunda hemoraji ve nekroz (A: HE,x100; B: MGT,x100)

Grup 3 (MPS)

MPS grubundaki 8 ratın 6 sında medulla spinaliste küçük kanama odakları dışında hemorajinin resorbe olduğu, nöronların sayıca azaldığı, gri cevherde gliozis ortaya çıktığı gözlemlendi (Resim 26,27). Canlılığını sürdüren nöronlarda reaktif değışiklikler (sitoplazmik genişleme, nükleusta vezikülasyon ve irileşme, nükleolus belirginliği) saptandı.



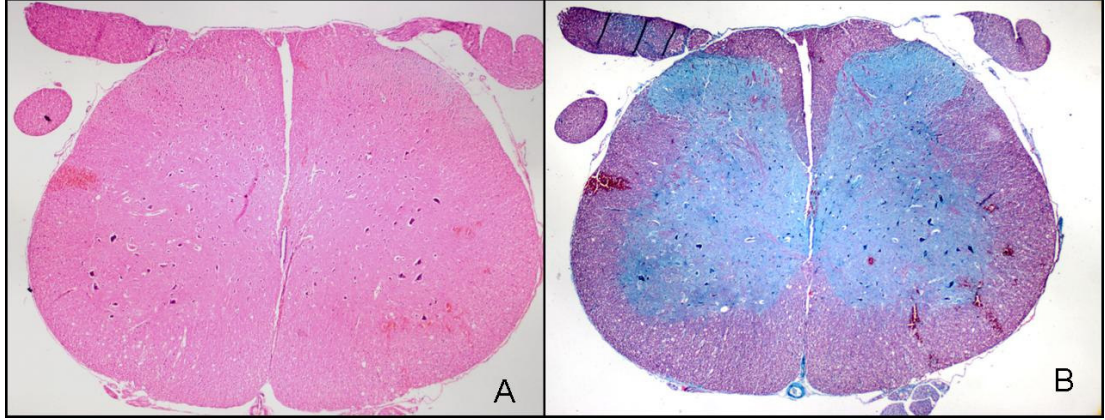
Resim 26. MPS grubunda küçük hemoraji odakları, nöronlarda azalma ve gliozis (A: HE,x40; B: MGT,x40)



Resim 27. MPS grubunda gliozis, nöronlarda azalma (A: HE,x100; B: MGT,x100)

Grup 4 (ALA 50)

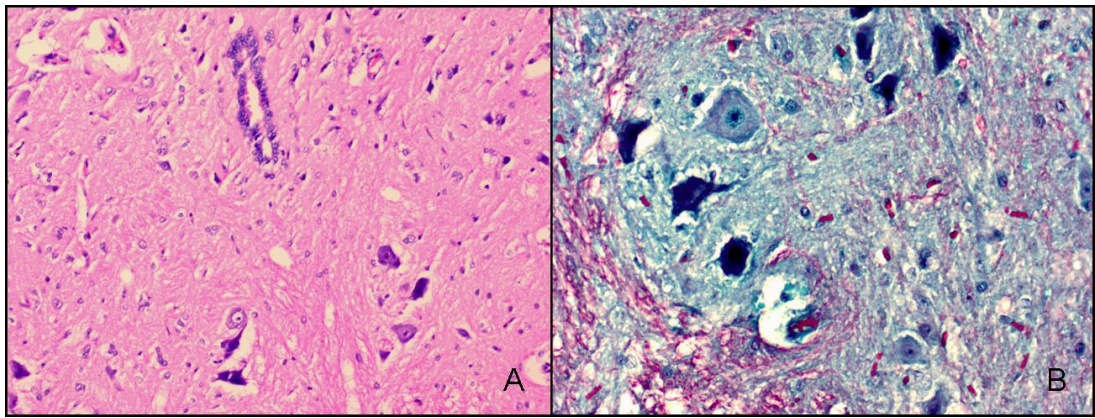
ALA 50 mgr. verilen ratların bazılarında (4/7) MPS grubundakine benzer gliosis ve küçük hemoraji alanları izlendi (Resim 28). Diğerlerinde ise yaygın travmatik değişikliklerin sürdüğü dikkati çekti



Resim 28: ALA 50 mgr. ve ALA 100 mgr. gruplarındaki iyileşme bulguları, gliosis, mikrohemorajik odaklar, nöron sayısında azalma (A: HE,x40; B: MGT,x40)

Grup 5 (ALA 100)

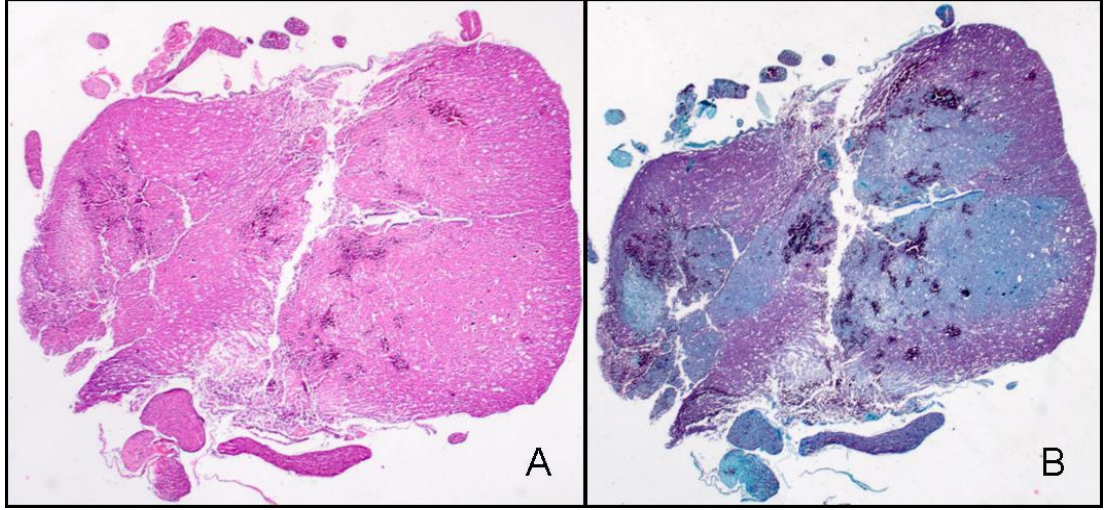
ALA 100 mgr. verilen ratların çoğunda (6/8) gliosis ve küçük hemoraji alanları izlendi. Nöronlarda reaktif değişiklikler (sitoplazmik genişleme, veziküle iri nükleuslar ve nükleolus belirginliği) gözlemlendi (Resim 30). İki ratta ise travma grubundaki yaygın hemoraji, ödem ve nekrozun sürdüğü görüldü.



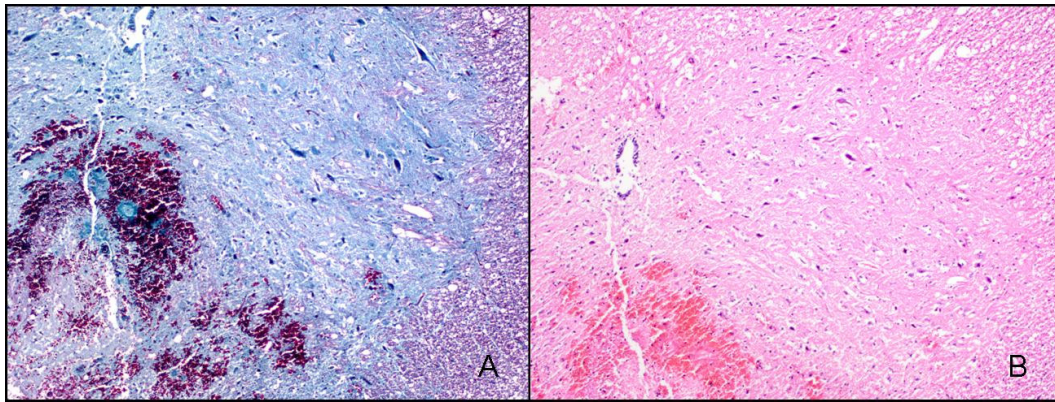
Resim 29: ALA 50 mgr. ve ALA 100 mgr. gruplarında gliosis, nöronlarda reaktif değişiklikler ((A: HE,x100; B: MGT,x200)

Grup 6 (ALA 150)

ALA 150 mgr verilen 6 ratın hepsinde bütünlüğü bozulmuş medulla spinaliste iyileşme bulguları izlenmemiş, tersine yaygın hemoraji ve nekroz görülmüştür (Resim 30,31).



Resim 30: ALA 150 mgr. grubunda yaygın hemoraji, nekroz ve medulla spinalis bütünlüğünde bozulma (A: HE,x40; B: MGT,x40)



Resim 31: ALA 150 mgr. grubunda yaygın hemoraji ve nekroz (A: HE,x40; B:MGT,x100)

TARTIŞMA

Omurilik yaralanması, toplumda görülme sıklığının yüksekliği, fiziksel psikososyal ve ekonomik açıdan oluşturduğu hasarın büyüklüğü ve evrensel kabul gören bir tedavi protokolünün düzenlenememiş olması nedeniyle günümüzde halen önemini sürdürmektedir. Bununla bağlantılı olarak özellikle travma sonrası oluşan nöral hasarın azaltılması ve motor fonksiyonların korunmasına yönelik moleküler ve hücresel düzeyde laboratuvar ve klinik çalışmalar devam etmektedir (18). Geliştirilmeye çalışılan etkin farmakolojik tedavi yöntemleri, travma sonrası gelişen süreçlerin patofizyolojisinin iyi anlaşılması gerekliliğini ortaya koymaktadır. Yaralanma sonrasındaki ilk birkaç gün içerisinde omurilikte oluşan lezyonun patolojik görüntüsündeki dramatik değişiklikler klinik ve deneysel gözlemlerin en önemli noktasını oluşturmaktadır (18).

Birincil hasarlanmayla mücadelede seçeneklerimiz hala çok sınırlıdır. Bununla birlikte bilinmektedir ki ikincil hasarlanma daha uzun sürmekte, daha önemli bir yer tutmakta ve morbidite ve mortalitenin düşürülmesinde esas hedef olmaktadır. Bu yüzden omurilik travmasının ikincil hasarlanma basamağı nöroşirürjenlerin daha çok ilgi ve dikkatini çekmekte ve birçok çalışmanın konusu olmaktadır. Bu safhada özellikle apoptozis mekanizması omurilikte ikincil hasarlanmanın önemli mekanizmalarından biri olarak görülmektedir(14, 15).

Liu ve ark. (142) travmatik omurilik yaralanması sonrasındaki 4. ve 9. günler arasında nöronal ve glial hücrelerde apoptozisi göstermişlerdir. Kontüzyon yaralanmaları sonrasında ilk 5 dakika içinde nöronal ve glial apoptotik hücre görülmemesine rağmen 4 saat sonra nöronlarda apoptozis görülmüş ve 8. saatte en yüksek seviyeye ulaştığı bildirilmiştir. Aynı yazarlar apoptozisi hücrenin bir intihar şekli olarak tanımlamış ve nükleer büzülme, DNA fragmantasyonu ile karakterize olduğunu bildirmiş ve lezyon sahasında glial hücre apoptozisinin 4. saat ile 14. gün arasında olduğunu, 24. saatte de pik yaptığını göstermişlerdir. Ayrıca nöronlarda, astrositlerde, oligodendrositlerde ve mikrogliyalarda apoptotik hücre ölümüne de dikkatleri çekmişlerdir. Nötrofillerin dokuya gelebilmeleri için gerekli kemotaktik

maddeler arasında C3a, interlökin-1 (IL-1), lökotrien B4 (LT-B4), platelet aktive edici faktör (PAF) ve PG türleri vardır. Aktif lökositler nükleer transkripsiyon faktörlerinin (NF-kB) aktivasyonuna ve tümör nekrozis faktör (TNF-a) sentezine yol açar. Lökositlerin ürettiği serbest radikallerle etkileşen bu maddeler mast hücrelerinden selektin ve hücre içi adezyon molekülü (ICAM) gibi adezyon moleküllerini mobilize eden inflamatuvar mediyatörlerin salınımını uyarır (14). Nötrofillerin saldıkları maddelerle yol açtıkları hasarın yanı sıra, aktif nötrofillerin damar içinde oluşturdukları hücre toplulukları (agregatlar) ve aktif plateletlerle birlikte damar endoteline yapışarak mikrovasküler tıkanmaya neden olmalarından dolayı iskemi reperfüzyon hasarının önemli mediyatörleri olarak kabul edilmektedir. Yapılan son çalışmalarda, nötrofillerin aktivasyon ve dokuya infiltrasyon derecesi ile reperfüze dokudaki nekroz ve apoptozis derecesi arasında bir ilişki olduğu bulunmuştur. Programlı hücre ölümü olarak bilinen apoptozis, normal insan gelişiminin, immün sistemin ve vücut homeostazının vazgeçilmez bir bileşenidir. Bu hücre ölüm yolağındaki düzensizlikler, kanser, otoimmün hastalıklar, immün sistem bozuklukları, iskemiye takiben reperfüzyon hasarı ve nörodejeneratif hastalıklara yol açabilir. Serbest radikaller hücrede, lipit, protein, DNA ve karbonhidrat gibi önemli hücresel yapı ve bileşiklere etkilidir. Membranı oluşturan fosfolipitler, glikolipitler, gliseritler gibi doymamış yağ asitleri ve membran proteinleri serbest radikaller için oldukça çekici makromoleküllerdir. Biyomoleküllerin tümü serbest radikallerin etki alanında olsalar da lipitler bu riske en duyarlı yapılardır.

Travmatik omurilik yaralanmasında serbest radikal metabolizması, hasardan sorumlu önemli bir faktör olarak görülmektedir. Hücre içinde oluşan serbest radikal hasarına karşı enzimatik ve non-enzimatik savunma mekanizmaları mevcuttur. A, C ve E vitaminleri ile glutatyon nonenzimatik savunma mekanizmaları arasında önemli yer tutarken, süperoksit dismutaz (SOD), glutatyon peroksidaz (GSH-Px) ve katalaz (CAT) enzimleri, hücre için enzimatik savunma mekanizmalarıdır. Travma sonrası reperfüzyonda, oksijenden başka, kan hücreleri ve kompleman sisteminin aktivasyonu gibi diğer bazı faktörler de doku hasarına yol açar. Yapılan çalışmalar tam kan reperfüzyonundaki polimorfonükleer (PMN) lökositlerin de bu hasarın oluşmasında önemli bir rolü olduğunu göstermiştir. Lökositlerin doku içine göçü için mutlaka endotel ile temas etmeleri gerekir. İnfiltrat olan aktif nötrofiller reaktif

oksijen radikalleri ve proteazları salgırlar. Hücre içi savunma mekanizmalarında kullanılan serbest radikal süpürücü SOD ve peroksit yıkıcı KAT ve GPx enzimleri, lökositlerin salgıladıkları bu sitotoksik reaktif oksijen metabolitleri tarafından oluşturulan hasarı azaltabilme kapasitesine sahiptir(38). Fakat bu radikal süpürücü ajanlar hücre içinde buldukları için, hücre dışı mekanizmalarla olan bir hasarı önlemede yetersiz kalabilecekleri düşünölmektedir. Bu nedenle serbest radikal süpürücü ajanların dışarıdan vücuda verilmesi uygun bir tedavi seçeneği olabilir. Bizde bu düşünömeden yola çıkarak alfa lipoik asidin ikincil hasarlanmayı önleyici etkisini araştırmaya karar verdik. α lipoik asit, serbest radikalleri temizleme, diğer antioksidanlarla etkileşim, metallerle şelat yapma yeteneği, emiliminde yüksek biyolojik yararlılığı ve hücre konsantrasyonu, gen ekspresyonuna etkileri, molekülünün membran veya sıvı fazda lokalize olması, oksidatif hasarı onarma özelliklerinin hepsine birden sahip olması ile diğer antioksidanlardan üstündür.

Biz deneysel omurilik yaralanma modelimizde, serbest radikallerin neden olduğu hücre hasarının ve lipid peroksidasyonunun göstergesi olan doku kaynaklı MDA düzeylerini ve fonksiyonel muayeneleri değerlendirerek, alfa lipoik asidin omurilik hasarına karşı koruyucu etkisini araştırdık.

Çalışmamızda Rivlin ve Tator tarafından 1978 yılında geliştirilen omurilik travmasında klip kompresyon modeli kullanıldı (14). Bu modelde, laminektomi sonrası omuriliğin lateralinden konan anevrizma klipi belli bir süre omuriliği komprese eder. Önceden belirlenmiş şiddette yaralanma yaratabilir. Klip kapanma gücü ve kompresyon süresi değiştirilerek değişik şiddetlerde yaralanma oluşturulabilir. Kompresyon çevresel olduğu için insanda olan travma tipine daha uygundur. Bunun yanında yalnız küçük hayvanlara uygulanabilir. Mekanik yaralanma yanında iskemiye de yol açar. Ağırlık düşürme ve balon kompresyon modeline göre daha güvenilir bir yöntemdir (90).

Çalışmada toplam 56 adet ortalama ağırlıkları 210-300 g. arası değişen Sprague-Dawley türü erişkin erkek rat kullanıldı. Denekler her biri 8 rat içeren 7 gruba rastgele ayrıldı. Çalışmaya 7 grup dahil edilirken yedinci gruptaki deneklerin tamamının ex olması nedeniyle istatistiklere dahil edilmediler. Geri kalan altı grupta toplam 48 denek istatistiklere dahil edildi. MDA düzeylerinin gruplar arası farklılığı

istatistiksel olarak incelendiğinde kontrol grubunun diğer tüm gruplarla anlamlı ($p < 0.05$) farklı olduğu gözlemlendi. Bu sonuç travmanın MDA düzeylerini kontrol grubuna göre anlamlı bir biçimde yükselttiğini göstermiştir. Travma grubunun (grup 2) diğer gruplarla olan karşılaştırılmasında, tedavi verilmeksizin yapılan travmanın MDA'si anlamlı ($p < 0.05$) bir biçimde yükselttiğini, 6. Grup (ALA 150 mg.) hariç göstermektedir. Grup 3 (Metilprednisolon 30 mg/kg)ün, diğer gruplarla olan karşılaştırılmasında, MPS'nin MDA'sı, kontrol grubu ve 6. grup hariç, anlamlı olarak ($p < 0.05$) düşürdüğünü göstermiştir.

Patolojik incelemelerinde, medulla spinalis travmalarında rutin olarak kullanılan MPS'nin iyileştirici etkisi, histopatolojik düzeyde hemorajinin resorbe olması, yaygın gliosis, nöron sayısında azalma, canlı kalan nöronlarda reaktif değişiklikler (sitoplazmik genişleme, nükleusta vezikülasyon ve irileşme, nükleolus belirginliği) şeklinde gözlenmektedir. ALA 50 ve ALA 100 mg verilen gruplarda benzer iyileşme bulguları gözlenirken bu iyileşmenin ALA 100 mg grubundaki ratlarda daha yüksek oranda olduğu saptanmıştır. Bu da ALA 100 mg'ın, 50 mg'a göre daha etkin olduğu yorumunu ortaya çıkarmıştır. ALA 150 mg ve 200 mg grubunda ise hiçbir ratta iyileşme bulgusunun olmayışı, tam tersine ratların erken ve beklenmedik ölümü, etkisinin ortaya çıkması için gereken süreden önce ilacın toksik reaksiyona yol açtığını düşündürmüştür. Bu bulgularla ALA'nın medulla spinalis travmalarında etkin bir tedavi edici ajan olduğu, doz aralığının 50-100 mg düzeyinde tutulması gerektiği histopatolojik düzeyde gösterilmiştir. Ancak optimum iyileşmenin elde edilebileceği kesin dozun belirlenebilmesi için ileri araştırmalara gereksinim olacağı sonucuna varılmıştır.

Muayene bulgularının istatistiksel incelemelerinde, gruplar arası istatistiksel fark sadece kontrol grubunda çıkmıştır. Kontrol grubunun muayenesi Tarlow gösterge çizelgesine göre tam iken, diğer gruplar derece I ve II olarak değerlendirildi.

Bu sonuçlardan yola çıkarak 50-100 mg/kg dozlarında ALA'nın istatistiksel olarak 30 mg/kg dozunda MPS ile aynı etkiye sahip olduğu söylenebilir. Daha önce yapılmış olan bir çalışmada 187 mg/kg dozunun üzerinde toksik etkilerinin olduğu belirtilmiştir (57). Bizim çalışmamızda, 150 mg/kg dozunda da toksik belirtilerin

ortaya çıkabildiği grlmştir. 200 mg/kg'ın ise, yapılmış olan daha önceki çalışma(57) ile uyumlu olarak, toksik olduğu saptanmıştır.

Bu bulgularımız, her ne kadar immünohistokimya yapılmadan sadece ışık mikroskopisi görüntülerine dayansa da, yapısal histopatolojik özellikleri göstermesi açısından anlamlı oldukları düşüncesindeyiz. Kaynaklarda, benzer çalışmalarda, histolojik ve histopatolojik incelemelere, immünohistokimyasal incelemelerin de eklenmiş olduğu görülmektedir. Burada, çalışmamızın bir eksiği apoptozisin değerlendirilmemiş olmasıdır. Sonuç olarak, bizim bulgularımız, omurilik yaralanması sonrası ALA uygulamasının lipid peroksidasyonu ve nöronal korunma üzerine olumlu etkili olabileceğini düşündürmektedir.

SONUÇ

Serebral iskemi-reperfüzyon hasarı, diyabet, katarakt oluşumu, HIV aktivasyonu, nörodejenerasyon ve radyasyon hasarı gibi çeşitli oksidatif stres modellerinde yararlı olduğu gösterilen, “eşsiz” ve “ideal bir antioksidan” olarak anılan α -lipoik asidin insan omurilik yaralanması tedavisinde de yararlı olabileceği inancındayız.

Bulgularımız, deneysel omurilik yaralanması sonrası α -lipoik asit uygulamasının lipid peroksidasyonu ve nöronal korunma üzerine olumlu etkili olabileceğini göstermiştir. Araştırmamız, literatür taramamıza göre, deneysel omurilik yaralanması sonrası α -lipoik asitin nöroprotektif etkisini gösteren literatürdeki ilk çalışmadır. Bu olumlu sonuçlarla, ileri araştırmalara yeni ufuklar açılmıştır.

KAYNAKLAR

1. Çavdar S. Omurga ve Omurilik Anatomisi ve Embriyolojisi , Omurilik ve Omurga Cerrahisi Ed. M.Zileli ve A.Fahir Özer,2.baskı s:15-17 Meta basım, Bornova, İzmir,2002.
2. Richard SS.: Santral sinir sisteminin yapılanması ve Medulla spinalis anatomisi. Clinical Neuroanatomy. Çeviri ed. Yıldırım M. 4. baskı, Nobel tıp kitapevi, Sökmen Matbaacılık Mayıs 2000, s3-18. s157-177)
3. Hughes JT: The Edwin Smith Surgical Papyrus: An analysis of the first case reports of spinal cord injuries. Paraplegia;26:71-82.1988
4. Gray's Anatomy of the Human Body-Find-in depth information on the anatomy and physiology of the human body an yahoo education.Philadelphia: Lea& Febiger,1918,Newyork Bartleby.com.2000
5. Aydoğan S, Özer FA: Omuriliğin vaskuler anatomisi ve kan akımı, Omurilik ve Omurga Cerrahisi. Ed. Zileli M, Özer FA, 2. baskı s:87-91 Meta basım matbaacılık, Bornova İzmir. 2002
6. Amar AP, Levy ML: Pathogenesis and pharmacological strategies for mitigating secondary damage in acute spinal cord injury. Neurosurgery, 44: 1027-1040, 1999.
7. Marketos SG, Panagiotis S: Hippocrates: The father of spine surgery, Spine. 1999 Jul 1;24(13):1381-7.
8. Xarchas K, Bourandas J: Injuries and disease of the Spine in ancient times. Spine,28(13): 1481-1484, 2003.
9. İplikçioglu C: Omurilik yaralanmasının fizyopatolojisi. Omurilik Omurga Cerrahisi,Ed. Zileli M, Özer AF, 2.Baskı, Saray Medikal Yayıncılık, İzmir, 2002, s: 459-465.
10. Naderi S, Zileli M, Özer A.F: Omurga Cerrahisinin Tarihçesi, Omurilik ve Omurga Cerrahisi, Ed. Zileli M, Özer A.F, 2.baskı, cilt 1, Meta Basım, Bornova, İzmir, 2002, s: 1-13.
11. Kwon BK, Oxland TR, Tetzlaff W: Animal models used in spinal cord regeneration research. Spine, 27: 1504-1510, 2002.

12. Tator CH, Fehlings MG: Review of the secondary injury theory of acute spinal cord trauma with emphasis on vascular mechanisms. *J Neurosurg*, 75: 15-26, 1991.
13. Zileli M, Gülmen V: Deneysel omurilik yaralanması, Omurilik ve Omurga Cerrahisi. Ed. Zileli M, Özer AF, 2. Baskı, İzmir. Saray Medikal yayıncılık, 2002, s: 951-956.
14. Tator CH: Review of experimental spinal cord injury with emphasis on the local and systemic circulatory effects. *Neurochirurgie*; 37:291-302.1991
15. Malcok UA, Sengul G, Kadioglu HH, Aydin IH. Therapeutic effect of vitamin D3 in a rat diffuse axonal injury model. *J Int Med Res*. 2005;33(1):90-5.
16. Fehlings MG, Sekhon LH, Tator CH: The role and timing of decompression in acute spinal cord injury. *Spine*, 26: 101-110, 2001.
17. Kaptanoğlu E, Charles H, Tator CH: Omurilik yaralanması sonrası nöral koruma stratejileri. *Omurilik ve Omurga Cerrahisi*, Ed. Zileli M, Özer AF, 2.baskı, Meta basım, Bornova, İzmir, 2002, s: 813-832.
18. Dumont RJ, Okonkwo DO, Verma S, Hurlbert J: Acute spinal cord injury, Part I: Pathophysiologic Mechanisms. *Clin. Neuropharmacology*, 24 (5): 254-264, 2001.
19. Eaton MJ: Cell and molecular approaches to the attenuation of pain after spinal cord injury. *Journal of Neurotrauma*, 23:549-559, 2006.
20. Koyanagi İ, Tator CH, Theriault E: Silicone rubber microangiography of acute spinal cord injury in the rat. *Neurosurgery*, 32: 260-268, 1993.
21. Wallace MC, Tator CH, Frazee P: Relationship between posttraumatic ischemia and hemorrhage in the injured rat spinal cord as shown by colloidal carbon angiography. *Neurosurgery*, 18: 433-439, 1986.
22. Mills CD, Xu GY, McAdoo J, Hulsebosch CE: Involvement of metabotropic glutamate receptors in excitatory amino acid and GABA release following spinal cord injury in rat. *J Neurochem*, 79: 835-848, 2001.
23. Fields RD, Yu C, Nelson PG: Calcium network activity, and the role of NMDA channels in synaptic plasticity in vitro. *J Neurosci*, 11: 134-146 1991.
24. Faden AI, Simon RP: A potential role for excitotoxins in the pathophysiology of spinal cord injury. *Ann Neurology*. 23:623-626, 1988.

25. Dumont RJ, Okonkwo DO, Verma S, Hurlbert J: Acute spinal cord injury, Part I: Pathophysiologic Mechanisms. *Clin. Neuropharmacology*, 24 (5):254-264, 2001
26. Barros Filho TEP, et al: An experimental model for the transplantation of fetal central nervous system cells to the injured spinal cord in rats. *Rev. Hosp. Clin. Fac. Med. S.Paolo*, 57 (69): 257-264, 2002.
27. Agraval SK, Nashmi R, Fehlings MG. Role of L and N type calcium channels in the pathophysiology of traumatic spinal cord white matter injury. *Neuroscience*; 99:179-188.2000
28. Cakır E, Baykal S, Karahan SC et al: Acute phase effects of ATP-MgCl₂ on experimental spinal cord injury. *Neurosurg Rev.* Jan;26(1):67-70.2003. Epub Jul 17.2002.
29. Rosenberg LJ, Teng YD, Wrathall JR: Effects of the sodium channel blocker tetrodotoxin on acute white matter pathology after experimental contusive spinal cord injury. *J Neurosci.* Jul 15;19(14):6122-6133.1999.
30. Teng YD, Wrathall JR: Local blockade of sodium channels by tetrodotoxin ameliorates tissue loss and long-term functional deficits resulting from experimental spinal cord injury. *J Neurosci.* Jun 1;17(11):4359-4366.1997
31. Agraval SK, Fehlings MG: Mechanism of secondary injury to spinal cord axons in vitro; role of Na, Na-K-ATPase, the Na-H exchanger and the Na-Ca exchanger. *J Neurosci.*;16:545-552.1996
32. Schwartz G, Fehlings MG: Evaluation of the neuroprotective effects of sodium channel blockers after spinal cord injury: improved behavioral and neuroanatomical recovery with riluzole. *J Neurosurg (Spine 2)*;94:245-256,2001
33. Barut Ş, Canbolat A, Bilge T, Aydın Y, Çokneşeli B, Kaya U: Lipid peroxidation in experimental spinal cord injury: time-level relationship. *Neurosurgery Rev.* 1993; 16:53-59
34. Liao LM, Bergsneider M, Becker DP in Youmans JR (ed): *Neurological Surgery*. W.B. Saunders Co.4 th ed 1997
35. Del Maestro FR: An approach to free radicals in medicine. *Acta Physiol Scand* 1980; 492:153-168
36. Gutteridge JMC: Lipid peroxidation and antioxidants as biomarkers of tissue damage. *Clin Chem* 1975; 41(12):1819-1828

37. Uzan M: Medulla spinalis yaralanmalarında fizyopatoloji, In Hancı M; Medulla spinalis yaralanmaları 2000; pp 152-161
38. Sakamoto A, Ohnishi ST, Ohnishi T et al. Relationship between free radical production and lipid peroxidation during ischemia-reperfusion injury in the rat brain. Brain Res 1991; 554:186-192
39. Heffner JE, Repine JE: Pulmonary strategies of antioxidant defence. Am. Res. Dis. 1989; 140:531
40. Mehmet TATLI, Aslan GÜZEL, Ali İhsan ÖKTEN , Süleyman ÇAYLI Omurilik yaralanmalarının medikal tedavisi. C. Ü. Tıp Fakültesi Dergisi 2005; 27:165-172
41. Benzel E.C, Ferrara L, Omurga ve omurilik yaralanmasının biyomekaniği spinal stabilite. Omurilik ve Omurga cerrahisi (Zileli M. ve Özer A.F ; Editörler), sayfa 797-811. 2002
42. Emr M A, Howley S P. Hudgins L A, Varmus H. Spinal cord injury :Emerging concept. National institute of neurological disorders and stroke. August 05. 2005
43. Kaptanoğlu E. Omurilik yaralanması ve patofizyolojisi. Temel Nöroşirurji (Türk Nöroşirurji Derneği Yayınları) Sayfa 1144-1153. 2005
44. Jacobson M: Developmental Neurobiology, 2nd edition, New York, Plenum Publishing, 1978.
45. Deniz E, Noronal Plastisite ve Rejenerasyon, Medulla Spinalis Yaralanmaları, Ed: Murat Hancı, Onder Aydingoz, B. Logos Yayıncılık, İstanbul S:143-150, 2000.
46. Farmer SF: Plasticity of central motor pathways in children with hemiplegic cerebral palsy. Neurology 41: 1505-1510, 1991.
47. Bjorklund A: Regeneration of monoaminergic and cholinergic neurons in the mammalian central nervous system. Physiological Reviews 59: 62-100, 1979.
48. Schiller HJ, Reilly PM, Bulkley GB. (1993). Tissue perfusion in critical illnesses. Antioxidant therapy. Crit Care Med. 21: 92-102.
49. Whittaker M, Whittaker JW. (1998). A glutamate bridge is essential for dimer stability and metal selectivity in manganese superoxide dismutase. J Biol Chem 273: 22188-22193.
50. Mates JM, Sanchez-Jimenez F. (1999). Antioxidant enzymes and their implications in pathophysiologic processes. Frontiers in Bioscience 4: 339-345.

51. Sorg O. (2004). Oxidative stress: a theoretical model or a biological reality? *C R Biologies*. 327: 649-662.
52. Halliwell B. (1996). Vitamin C: Antioxidant or pro-oxidant in vivo? *Free Radic Res* 25: 439-454.
53. Nordberg J, Arner ESJ. (2001). Reactive oxygen species, antioxidants and the mammalian thioredoxin system. *Free Radical Biology Medicine*. 31: 1287-1312.
54. Young AJ, Lowe GM. (2001). Antioxidant and prooxidant properties of carotenoids. *Archives of Biochemistry and Biophysics*. 385: 20-27.
55. Navari-Izzo F, Quartacci MF, Sgherri C. (2002). Lipoic acid: a unique antioxidant in the detoxification of activated oxygen species. *Plant Physiol. Biochem*. 40: 463-470.
56. Packer L, Witt EH, Tritschler HJ. (1995). Alpha-lipoic acid as a biological antioxidant. *Free Radic Biol Med*. 19: 227-250.
57. Packer L, Tritschler HJ. (1996). Alpha-lipoic acid: the metabolic antioxidant. *Free Radic Biol Med*. 20: 625-626.
58. Packer L, Tritschler HJ. Neuroprotection by the metabolic antioxidant α -Lipoic Acid. *Free Radical Biology Medicine*. Vol 22 : 359-378,1997
59. Hall ED, Yokers PA, Andrus PK. Biochemistry and Pharmacology of Lipid Antioxidant Inacute Brain and Spinal Cord Injury. *J Neuro Trauma*, 9 (1): 165-172, 1992.
60. Hall ED, Wolf DL, Braughle JM, Kia T. Effect of a Single Large Dose of Sodium Methylprednisolone Succinate on Experimental Pasttraumatic Spinal Cord Ischemia Dose Response and Time-action Analysis. *J Neurosurg*, 61:124-130, 1984.
61. İldan F, Polat S, Öner A, Isbir T, Çetinalp E, Kaya M, Karadayı A. The Effect of the Treatment of High-dose Methylprednisolone on $\text{Na}^+ - \text{K}^+ / \text{Mg}^{2+}$ ATPaz Activity and Lipid Peroxidation and Ultrastructural Findings Following Cerebral Contusion in Rat. *Surg Neurol*, 44:573-580, 1995
62. Young W, Flamm ES. Effect of High-Dose Corticosteroid Therapy on Blood Flow, Evoked Potentials, and Extracellular Calcium in Experimental Spinal Cord Injury. *J Neurosurg*, 57:617-673, 1982.

63. Zileli M. Omurilik Yaralanmasının Farmakolojik Tedavisi, Omurilik ve Omurga Cerrahisi. Ed. M.Zileli, Fahir Özer, 1. Baskı, İzmir. Saray Medikal yayıncılık, s; 466-478, 1997.
64. Bracken MB, Shepard MJ, Holford TR, et al. Methylprednisolone or tirilazad mesylate administration after acute spinal cord injury: 1 year follow up. Results of the Third National Acute Spinal Cord Injury Study (NASCIS III). *J Neurosurg* 1998; 89: 699-706.
65. Geisler FH, Dorsey FC, Coleman WP. Recovery of Motor Function After Spinal Cord Injury a Randomized Placebo-Controlled Trial With GM-1 Ganglioside. *N Eng J Med*, 324:1829-1838, 1991.
66. Faden A, Jajobs T, Holaday J. Comparison of Early and Late Naloxone Treatment in Experimental Spinal Injury. *Neurology*, 32: 677-681, 1982.
67. Faden A, Jajobs T, Holaday J. Opiate Antagonist Improves Neurologic Recovery After Spinal Injury. *Science*, 211:493-494, 1981.
68. Wallace M, Tator CH. Failure of Blood Transfusion or Naloxone to Improve Clinical Recovery After Experimental Spinal Cord Injury. *Neurosurgery*, 19:489-494, 1986.
69. Faden A, Jajobs T, Holaday J. Comparison of Early and Late Naloxone Treatment in Experimental Spinal Injury. *Neurology*, 32: 677-681, 1982.
70. Von Euler M, Li Li M, Whitmore S et al. No protective effect of the NMDA antagonist memantine in experimental spinal cord injuries. *J Neurotrauma*, 14:53-61, 1997.
71. Wrathall JR, Teng YD, Choiniere D. Amelioration of functional deficits from spinal cord trauma with systemically administered NBQX an antagonist of non N-methyl-D-aspartate receptors. *Exp Neurol*, 137:119-126, 1996.
72. Mu X, Azbill RD, Springer JE. Riluzole improves measures of oxidative stress following traumatic spinal cord injury. *Brain Res*, 870:66-72, 2000.
73. Blight AR, Zimper MP. Acute spinal cord injury: Pharmacotherapy and drug development perspectives. *Current opinion in Investigational Drugs*, 2:801-808, 2001.

74. Resnick DK, Graham SH, Dixon CE, et al. Role of cyclooxygenase-2 in acute spinal cord injury. *J Neurotrauma*, 15:1005-1013, 1998.
75. Young W. Spinal cord injury pathophysiology and therapy. In: Narayan RK, Wilberger JE, Povlishock JT (eds). *Neurotrauma*. New York: McGraw-Hill; 1996: 1079-1082
76. Lapchak PA, Araujo DM, Song D. Et al. Neuroprotection by the selective cyclooxygenase-2 inhibitor SC-236 results in improvements in behavioral deficits induced by reversible spinal cord ischemia. *Stroke*, 32:1220-1225, 2001.
77. Pannu R, Barbosa E, Singh AK, Singh I: Attenuation of acute inflammatory response by atorvastatin after spinal cord injury in rats. *J Neurosci Res*. 79(3):340-50, 2005
78. Puniak M, Freeman G, Agresta C. Comparison of a Serotonin Antagonist, Opioid Antagonist, and TRH Analog for the Acute Treatment of Experimental Spinal Trauma. *J Neurotrauma*, 8:193-203, 1991.
79. Teng YD, Wrathall JR. Local blockade of sodium channels by tetrodotoxin ameliorates tissue loss and long term functional deficits resulting from experimental spinal cord injury. *J Neurosci*, 17:4359-4366, 1997.
80. Thomas AJ, Nockels RP, Pan HQ, et al. Progesterone is neuroprotective after acute experimental spinal cord trauma in rats. 24:2134-2138, 1999.
81. Blight AR, Zimper MP. Acute spinal cord injury: Pharmacotherapy and drug development perspectives. *Current opinion in Investigational Drugs*, 2:801-808, 2001.
82. Gorio A, Gökmen N, Erbayraktar S, Yılmaz O, Laura Madaschi, Cinzia Cichetti, Anna Maria Di Giulio, Anthony Cerami: Recombinant human erythropoietin counteracts secondary injury and markedly enhances neurological recovery from experimental spinal cord trauma *Proc Natl Acad Sci U S A*. Jul 9;99(14):9450-9455.2002. Epub Jun 24.2002.
83. Çelik M, Gökmen N, Erbayraktar S, Akhisaroğlu M, Genç S, Sağıroğlu E, Ceremi A, Brines M: Erythropoietin prevents motor neuron apoptosis and neurologic

- disability in experimental spinal cord ischemic injury. *Proc Natl Acad Sci U S A*. Feb 19;99: s: 2258-2263, 2002.
84. Vaquero J, Zurita M, Oya S, Santos M. Maphre Tıp Kurumu Nörolojik Bilimler Araştırma Bölümü, Nöroşirurji ve Deneysel Cerrahi Servisleri, Puerta de Hierro Hastanesi, Autonomous Üniversitesi, San Martin de Porres, 4, 28035 Madrid, İspanya, 1997.
 85. Ramer MS, Harper GP, Bradbury EJ. Progress in spinal cord research- a refined strategy for the International Spinal Research Trust. *Spinal Cord* 2000; 38 :449-472.
 86. Huang Lixin, Mehta MP, Nanda A, et al. The role of multipl hyperbaric oxygenation in expanding therapeutic windows after acute spinal cord injury in rats. *J Neurosurg (Spine 2)* 2003; 99:198-205.
 87. Yu Y, Matsuyama Y, Yanase M, et al. Effects of hyperbaric oxygen on GDNF expression and apoptosis in spinal cord injury. *Neuroreport*. 2004; 15(15):2369-2373.
 88. Ramer MS, Harper GP, Bradbury EJ. Progress in spinal cord research- a refined strategy for the International Spinal Research Trust. *Spinal Cord* 2000; 38 :449-472.
 89. Tator CH, Fehlings MG. Rewiew of Secondary Injury Theory of acute Spinal Cord Trauma With Emphasis of Vascular Mechanisms. *J. Neurosurg*. 75:15-26, 1991.
 90. Kahn M. Acute spinal cord injury in the rat. Comparison of three experimental techniques, *Can J Neurosci*. 10: 161-164, 1983.
 91. Karacan I, Koyuncu H, Pekel O, Sumbuloğlu G, Kimap M, Dursun H, Kalkan A, Cengiz A, Yalınkılıc A, Unalan HI, Nas K, Orkun S, Tekeoğlu I: Traumatic spinal cord injuries in Turkey: a nation-wide epidemiological study. *Spinal Cord* 38: 697-701, 2000.