

**T.C.  
ESKİŞEHİR OSMANGAZİ ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ**

**DENEYSEL SPİNAL KORD TRAVMASINDA  
SİLDENAFİL'İN ETKİNLİĞİNİN ARAŞTIRILMASI**

**Dr. İlker HATİPOĞLU**

**Nöroşirurji Anabilim Dalı  
TIPTA UZMANLIK TEZİ**

**ESKİŞEHİR  
2010**

**T.C.  
ESKİŞEHİR OSMANGAZİ ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ**

**DENEYSEL SPİNAL KORD TRAVMASINDA  
SİLDENAFİL'İN ETKİNLİĞİNİN ARAŞTIRILMASI**

**Dr. İlker HATİPOĞLU**

**Nöroşirurji Anabilim Dalı  
TIPTA UZMANLIK TEZİ**

**TEZ DANIŐMANI  
Prof. Dr. Ali ARSLANTAŞ**

**ESKİŞEHİR  
2010**

**TEZ KABUL VE ONAY SAYFASI**

T.C.  
ESKİŞEHİR OSMANGAZİ ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞI'NA

Dr. İlker HATİPOĞLU'na ait "Deneysel spinal kord travmasında Sildenafil'in etkinliğinin araştırılması" adlı çalışma jürimiz tarafından Nöroşirurji Anabilim Dalı'nda Tıpta Uzmanlık Tezi olarak oy birliği ile kabul edilmiştir.

Tarih:

Jüri Başkanı	Prof. Dr. Metin Ant ATASOY Nöroşirurji Anabilim Dalı	İmza
Üye	Prof. Dr. T. Erhan COŞAN Nöroşirurji Anabilim Dalı	İmza
Üye	Prof. Dr. Ali ARSLANTAŞ Nöroşirurji Anabilim Dalı	İmza

Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Fakülte Kurulu'nun .... / .... / .....  
Tarih ve ..... Sayılı Kararıyla onaylanmıştır.

Prof. Dr. Zübeyir KILIÇ  
Dekan

## TEŞEKKÜR

Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Nöroşirurji Anabilim Dalında yapmış olduğum uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve deneyimleri ile bana yol gösteren, yetiőmemde büyük emekleri olan baőta tez danıőmanım sayın Prof. Dr. Ali ARSLANTAŞ olmak üzere sayın hocalarım Prof. Dr. Metin Ant ATASOY'a, Prof. Dr. T. Erhan COŞAN'a, Prof. Dr. Ramazan DURMAZ'a ve Yrd. Doç. Dr. Murat VURAL'a; tez çalıőmalarımnda yardımlarını esirgemeyen Halk Sağlığı Anabilim Dalından Doç. Dr. Didem ARSLANTAŞ'a ve Biyokimya Anabilim Dalından Doç. Dr. Sema USLU'ya teőekkürlerimi sunarım.

## ÖZET

**Hatipoğlu, İ. Deneysel Spinal Kord Travmasında Sildenafil'in Etkinliğinin Araştırılması. Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroşirurji Anabilim Dalı Tıpta Uzmanlık Tezi, Eskişehir, 2010.** Travmatik omurilik yaralanmasında birincil zedelenme travma anında olan zedelenmedir. İkincil zedelenme ise oluşan birincil zedelenmenin başlattığı saatler içerisinde gelişen, metabolik ve biyokimyasal nedenlerle oluşan hasarlardır. İkincil zedelenme mekanizmaları arasında yer alan iki faktör serbest radikaller ve iskemi-reperfüzyon hasarıdır. Sildenafil sitrat, fosfodiesteraz tip 5 (PDE 5) enzim inhibitörüdür ve cGMP'yi artırır. Ayrıca trombositlerin trombus oluşturmalarını inhibe eder ve arter ile venlerin dilatasyonuna neden olur. Böylece dokuda kan akımında artmaya neden olur. Deneysel spinal kord yaralanma modeli 28 sıçan üzerinde uygulandı. Kontrol grubunda 7 sıçan normal spinal kord biyokimyasal değerlerinin saptanması için kullanıldı. Travma grubunda 7 sıçana total laminektomi yapıldıktan sonra anevrizma klibi ile spinal kord travması uygulandı. Travma çözücü grubunda 7 sıçana aynı yöntem kullanıldı ve intraperitoneal serum fizyolojik verildi. Travma ilaç grubunda ise 7 sıçana aynı yöntem uygulandı ve ayrıca 10 mg/kg tek doz intraperitoneal sildenafil verildi. Tüm sıçanlar işleminden 48 saat sonra sakrifiye edildi. Sildenafil'in kan ve dokuda malondialdehit (MDA) ve toplam antioksidan kapasite (TAOK) değerine olan etkisi araştırıldı. Sonuç olarak tedavi grubunun MDA değerlerinde travma grubuna göre anlamlı bir azalma saptandı, tedavi grubunun TAOK değerlerinde ise travma grubuna göre anlamlı bir artma saptandı. Sildenafil spinal kord travmasında ikincil zedelenmeyi azaltarak dokudaki oksidatif stresi azaltarak faydalı olabilir.

**Anahtar Sözcükler:** iskemi, ikincil zedelenme, tedavi

## ABSTRACT

**Hatipoğlu, İ. The Effect of Sildenafil Following Experimental Spinal Cord Injury. Eskişehir Osmangazi Ü niversity Faculty of Medicine, Medical Speciality Thesis in Department of Neurosurgery, Eskişehir, 2010.** Primary traumatic spinal cord injury is defined as the injury occurring at the time of the trauma. The metabolic and biochemical processes lead to the secondary trauma in the following hours after the primary trauma. Free radicals and ischemic reperfusion injury are two factors which play role in secondary injury. Sildenafil citrate is a potent inhibitor of PDE5 and increases cGMP levels. Also it inhibits platelet aggregation and causes vasodilation of arteries and veins. Because of these effects it increases blood flow in the tissue. The experimental spinal cord injury model was applied on 28 rats. In control group 7 rats were sacrificed to provide normal biochemical baseline values. In trauma group 7 rats underwent laminectomy and spinal cord injury was produced by extradural compression of the exposed cord by aneurysm clip. Same procedures were performed in 7 rats in trauma solvent group, so they also injected intraperitoneal saline. Same procedures were performed in 7 rats in trauma drug group, but they also received 10 mg/kg single dose intraperitoneal injection of Sildenafil. All rats were sacrificed at 48 hours after the trauma. The effect of Sildenafil on (malondialdehyd) MDA and (total antioxidant status) TAS values were studied. As a result MDA values were found to decrease significantly when compared to the trauma group, TAS values were found to increase significantly when compared to the trauma group. Results showed that sildenafil, might reduce secondary injury in damaged rat spinal cord tissue.

**Key words:** ischemi, seconder trauma, treatment

## İÇİNDEKİLER

	Sayfa
TEZ KABUL VE ONAY SAYFASI	iii
TEŞEKKÜR	iv
ÖZET	v
ABSTRACT	vi
İÇİNDEKİLER	vii
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ	ix
ŞEKİLLER DİZİNİ	xi
TABLolar DİZİNİ	xii
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Omurilik Embriyolojisi	3
2.2. Omurilik Anatomisi	4
2.2.1. Omurilikteki Genişlemeler	9
2.2.2. Omurilikteki Fissur ve Sulkuslar	10
2.2.3. Omuriliğin İç Yapısı	10
2.2.4. Omuriliğin Vasküler Yapısı	12
2.3. Omurilik Yaralanmasının Tarihçesi	13
2.4. Omurilik Yaralanmasının Patofizyolojisi	15
2.4.1. Birincil Hasar	15
2.4.2. İkincil Hasar	16
2.5. Spinal Kord Hasarının Patolojisi	26
2.5.1. Akut Faz ( Hemorajik Nekroz)	26
2.5.2. Subakut Faz	27
2.5.3. Geç Faz	28
2.6. Modern Farmakoterapi Çalışmaları	28
2.6.1. Kortikosteroidler	29
2.6.2. Lazoroidler (21 Aminosteroidler )	30
2.6.3. Opioid Reseptör Antagonistleri	31
2.6.4. Gangliozidler	31
2.6.5. Tirotropin Salıcı Hormon (TRH) ve TRH Analogları	32

2.6.6. Antioksidanlar ve Serbest Radikal Yakalayıcıları	32
2.6.7. Kalsiyum Kanal Blokörleri	33
2.6.8. Sodyum Kanal Blokörleri ve Magnezyum	33
2.6.9. Araşidonik Asit Metabolizması Modülatörleri	33
2.6.10. Diğer Tedavi Denemeleri	34
2.7. Sildenafil Sitrat	34
3. GEREÇ VE YÖNTEM	37
3.1. Biyokimyasal Ölçümler	40
4. BULGULAR	42
4.1. İstatistiksel Yöntem	42
4.2. Sonuçlar	42
5. TARTIŞMA	47
6. SONUÇ VE ÖNERİLER	52
KAYNAKLAR	53



## SİMGELER VE KISALTMALAR

APAF-1	Apopitoz Proteaz Aktive Edici Faktör-1
ATP	Adenozin Trifosfat
BOS	Beyin Omurilik Sıvısı
C	Servikal
cGMP	Siklik Guanozil Monofosfat
CPP	3-propil-1-Fosforik Asit
EAA	Eksitator Amino Asitler
Fe +	Demir
FeOH <sub>3</sub> <sup>+</sup>	Ferril Radikal
Fe <sup>2+</sup> -O <sub>2</sub>	Perferril Radikal
GM-1	Gangliozid Monosialotetraheksosilgangliozid
HO <sub>2</sub>	Perhidroksi Radikali
HO-2	Hidroperoksit Radikali
H <sub>2</sub> O <sub>2</sub>	Hidrojen Peroksit
L	Lomber
MDA	Malondialdehid
MK-801	Dizocilopine
NASCIS	The National Acut Spinal Cord Injury Study
NMDA	N-methyl D-Aspartate
OH	Hidroksil Radikal
O <sub>2</sub>	Süperoksit Radikal
PAF	Platelet Aktive Edici Faktör
PDE 5	Fosfodiesteraz Tip 5
PGI <sub>2</sub>	Prostasiklin

PSS	Periferik Sinir Sistemi
ROO	Organik Peroksi Radikal
S	Sakral
SD	Standart Sapma
SOD	Süperoksit Dismutaz
SSS	Santral Sinir Sistemi
T	Torakal
TAOK	Toplam Antioksidan Kapasite
TAS	Total Antioksidan Status
TICAM	Tıbbi ve Cerrahi Deneysel Araştırma Merkezi
TNF- $\alpha$	Tümör Nekrozis Faktör-Alfa
TM	Tirilazad Mestilat
TRH	Tirotropin Salıcı Hormon

## ŞEKİLLER

	Sayfa
2. 1. Nöral tüp ve nöral krest gelişimi.	3
2. 2. SSS'nin embriyolojik gelişimi.	4
2. 3. Serebral,serebellar ve omurilik dokusu.	4
2. 4. Omurga ve omurilik.	5
2. 5. Dura,araknoid membran,subaraknoid aralık, piamater, arka köklerin omurilikten çıkışı ve ligamentum dentikulatum.	6
2. 6. Omuriliğin sonlandığı kısım (1) ,Filum terminale interna (2), dura (3),subaraknoid aralık (4).	7
2. 7. Cauda equina,Filum terminale,dura, subaraknoid aralık .	8
2. 8. Filum terminale ve cauda equina.	8
2. 9. Omuriliğin değişik seviyelerdeki transvers kesitleri.	9
2. 10. Omuriliğin mid-torasik seviyeden transvers kesiti.	10
2. 11. Omuriliğin arter ve venleri.	13
3. 1. Laminektomi sonrası omurilik görüntüsü.	38
3. 2. Klip uygulanmış omurilik görüntüsü.	39
3. 3. Travma yapılmış omurilik görüntüsü	40

**TABLÖLAR**

	Sayfa
2. 1. İkincil zedelenme mekanizmaları	17
4. 1. Gruplara göre ortalama MDA,TAOK ve istatistik değerleri	42
4. 2. Grupların ortalama plazma MDA değerleri	43
4. 3. Grupların ortalama plazma TAOK değerleri	44
4. 4. Grupların ortalama doku MDA değerleri	45
4. 5. Grupların ortalama doku TAOK değerleri	46

## 1. GİRİŞ

Omurilik yaralanması, Kuzey Amerika'da yılda yaklaşık 13.000 kişiyi etkileyen, mortalite ve morbidite ile sonuçlanan önemli bir sorundur. Tüm çabalara rağmen, omurilik yaralanmalarında nöroproteksiyon ve yaralanmış omuriliğin rejenerasyonu insanda henüz başarısızdır. İlk hasar, dakikalar içinde oluşan ve günler ya da haftalar boyunca devam eden moleküler ve hücresel değişimler kaskatını tetikler. Bunu takip eden ikincil hasar kaskatını durdurulması için nöroproteksiyon çalışmaları yapılmaktadır. Hasarlı nöronların yaşamlarına devam etmeleri, aksonların uygun hedeflere ulaşması ve sonuçta fonksiyonel sinapsların oluşması ise rejenerasyon sürecindeki esas basamaklardır. Omurilik yaralanmasından sonra nöronal dejenerasyon ve nöronların yaşamlarını sürdürme mekanizmalarını anlamak amacı ile pek çok çalışma yapılmıştır.

İnsanda, periferik sinir sisteminde (PSS) spontan aksonal rejenerasyon varken, santral sinir sistemi (SSS) rejenerasyon olamaz. Düşük omurgalılarda beyin nöronlarının inen aksonlarının kesilmesi, aksonların lezyon sahasını geçerek büyümesi ve uzak hedeflere doğru uzaması ile sonuçlanır. Rejenerasyon olan bu aksonlar, lezyondan daha aşağıdaki spinal hedefler ile sinaptik bağlantılar yaparlar ve fonksiyonlar aşamalı olarak düzelir. Kuşlar ve memelileri de içeren immatür yüksek omurgalılarda, omurilik yaralanmasından sonra aksonal rejenerasyon ve fonksiyonel iyileşme olabilirken, erişkinlerde rejenerasyon ve fonksiyonel iyileşme genellikle çok sınırlıdır. Otopsi çalışmaları, omurilik yaralanmalarının çoğunda klinik olarak tam yaralanma olsa dahi omuriliğin anatomik olarak sağlam kaldığını göstermiştir. Ayrıca, deneysel çalışmalar, spinal aksonların % 12 kadar az bir oranının korunmasının, nörolojik iyileşmeyi destekleyeceğini göstermektedir (1). Böylece, hasarlı bölgeyi geçebilen fonksiyonel akson oranını arttıran ya da bu aksonlardan gelen zayıf uyarılara alt motor nöronların yanıtını arttırıcı her türlü müdahale, nörolojik iyileşmede belirgin etki gösterebilir.

Omurilik yaralanması, omurilikteki yaralanma bölgesinde sınırlı kalan bir patoloji oluşturmakla kalmayıp, pek çok organı ve sonuçta tüm organizmayı etkileyen patolojik olaylar zincirini başlatır. Dolaşım sistemi, solunum sistemi, sindirim sistemi, ürogenital sistem ve hatta endokrin ve immünolojik sistemler üzerine oluşturduğu etkiler nedeni ile ağır patolojik durumlara ve hatta ölüme neden

olabilir. Bu nedenle omurilik yaralanmalarında acil müdahale, nöroprotektif tedavi ve cerrahi tedavi kadar diğer sistemlerin korunmasına yönelik, eklem ve kasların, idrar ve gaita boşalımının ve solunumun rehabilitasyonu ile enfeksiyonlardan korunma gibi destek tedavilerinin önemi büyüktür.

Omurilik yaralanmalarında en etkin tedavi, kaçınılmaz olan çarpma etkisiyle başlayan ikincil hasarın önlenmesidir. Bu amaçla pek çok ilaç hayvan çalışmalarında denenmiş ve önemli bir kısmı etkin bulunmuştur. Bu ilaçların bazıları klinik çalışmalarda denenmiş, ancak insanda etkinliği ispatlanamamıştır. Sadece metil prednisolon klinik pratikte uygulanmaya başlanmıştır. Ancak son yıllarda bu ilacın etkinliği konusunda ciddi tartışmalar olmaktadır. Omurilik yaralanmasında ikincil hasarın önlenmesi için hedefler: glutamaterjik, kolinerjik ve katokolinerjik nörotransmisyon sistemleri, serbest radikal üretimi, lipid peroksidasyon, kalsiyum ve diğer iyon kanalları, büyüme faktörleri, nörotrofik faktörler, inflamasyon prosesi, endojen opioid reseptörleri, enzimler, apoptotik hücre ölümü ve rejenerasyon mekanizmalarıdır (2-8) .

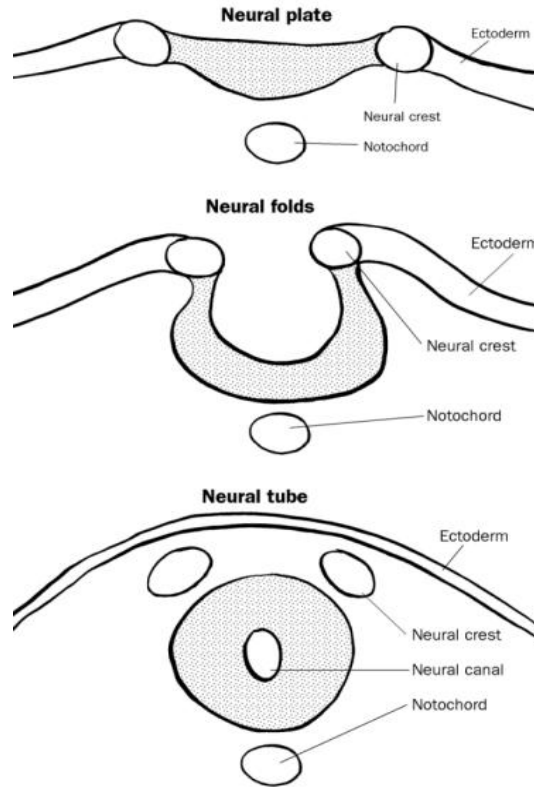
Bu çalışmada deneysel omurilik yaralanmasının fizyopatolojisi gözden geçirilmiş, yaralanmadan sonra gelişme gösteren ikincil zedelenme sürecinde tedavi amaçlı verilen sildenafil'in lezyon üzerine etkisi belirlenmeye çalışılmıştır.

## 2. GENEL BİLGİLER

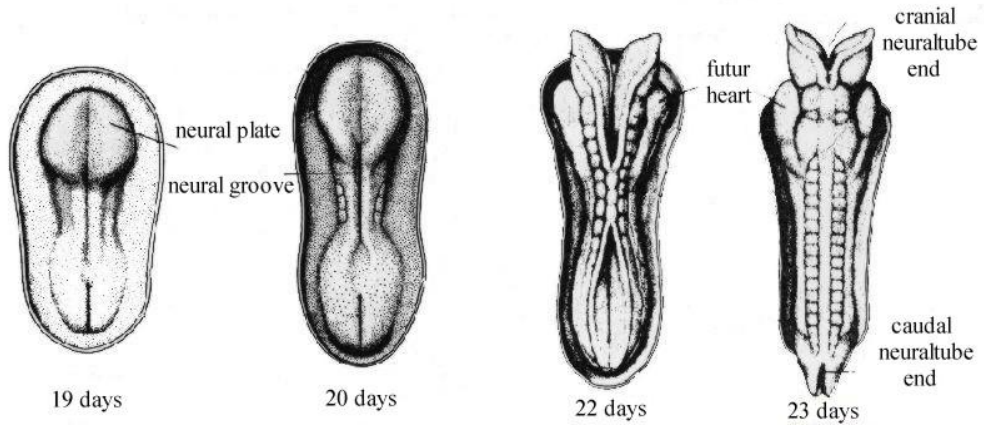
### 2. 1. Omurilik Embriyolojisi

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 2. 1 ve Şekil 2. 2 ) (9).

Nöral tüp, merkezi sinir sistemine yani omurilik ve beyne farklılaşırken, krista nöralis de periferik sinir sistemine yani kranial ve spinal sinir ve otonom ganglionlara farklılaşır (9). Nöroepitelyal hücrelerden dışta marjinal zon gelişir. Bu zondan medulla spinalisin beyaz cevheri oluşur. Omurilik duvarında uzunlamasına sığ bir oluk oluşur. Bu oluğa sulcus limitans adı verilir. 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 (9).



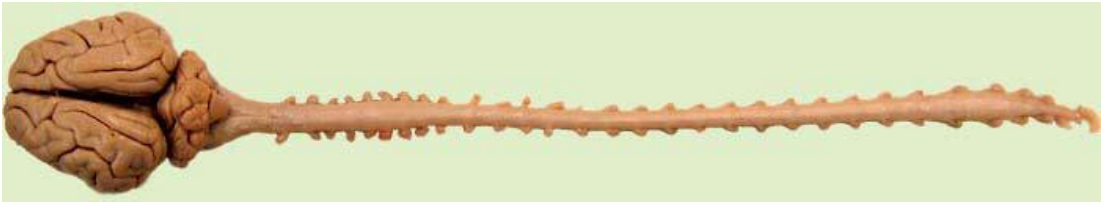
Şekil 2. 1. Nöral tüp ve nöral krest gelişimi.



Şekil 2. 2. SSS'nin embriyolojik gelişimi.

## 2. 2. Omurilik Anatomisi

Omurilik vertebral kanalın üst 2/3'ünü kaplayan bir santral sinir sistemi parçasıdır. Ortalama uzunluğu erkeklerde 45 cm, kadınlarda 42-43 cm iken ağırlığı ise yaklaşık 30 gramdır (Şekil 2. 3 ve 2. 4) (10).



Şekil 2. 3. Serebral,serebellar ve omurilik dokusu.



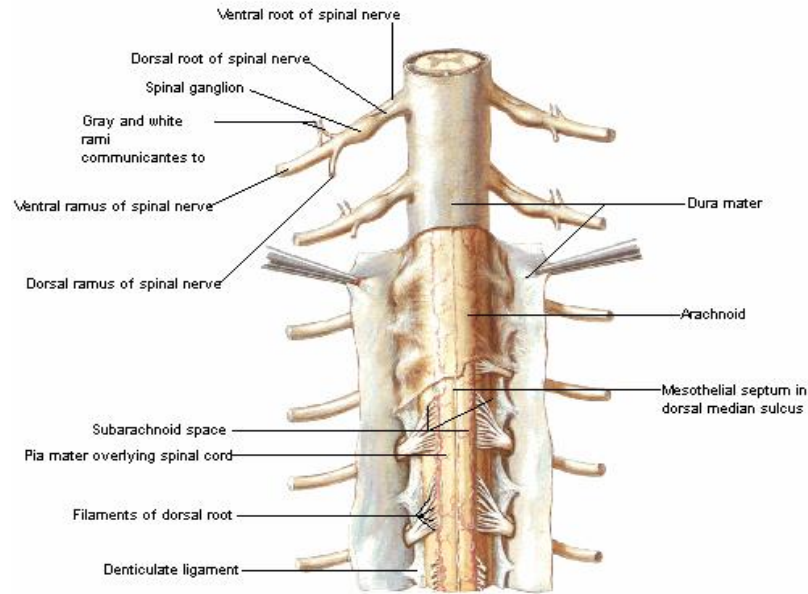


Şekil 2. 4. Omurga ve omurilik.

Atlas'ın üst kenarından başlar ve Lomber (L) 1 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 (10).

Fetal hayatın 3. ayına kadar medulla spinalis uzunluğu vertebral kolon uzunluğu kadarken, vertebral medulla spinalisten daha hızlı uzayarak 5. ayın sonunda omurilik sakrumun tabanında ve doğum sırasında ise yaklaşık L3 seviyesinde sonlanır. Omurilik koruyucu membranla örtülüdür. Membranlar dıştan içe doğru dura, araknoid ve pia olarak adlandırılır (10). Dura fibröz bir membrandır, omuriliğin sonlandığı yerin aşağısındaki cul-de-sac noktasında, Sakral (S) 2'nin alt sınırı seviyesinde sonlanır. Dura vertebral kanal duvarından gevşek yağ dokusu ve venöz plexuslar içeren epidural kavite yoluyla ayrılır. Araknoid, ince, transparan bir membrandır. Araknoid ve pia zarlarını biraz daha geniş olan ve beyin omurilik sıvısı

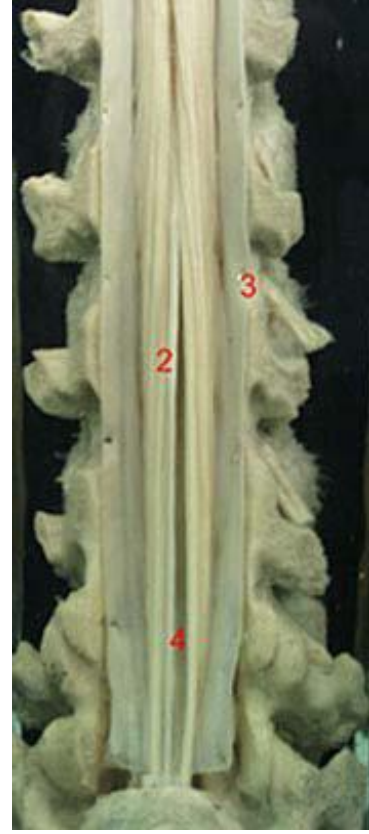
(BOS) içeren subaraknoid aralık ayırır. Pia, medulla spinalise yapışarak içine doğru ince septalar gönderir. Dar bir bant olan ligamentum dentikulatum, lateral yüzeyler boyunca seyrederek bir seri noktavi çıkıntılarla duranın iç kısmına bağlanır. Omurilik, duramater spinalis'e bu bağlar aracılığı ile bağlanmıştır (Şekil 2. 5 ) (10).



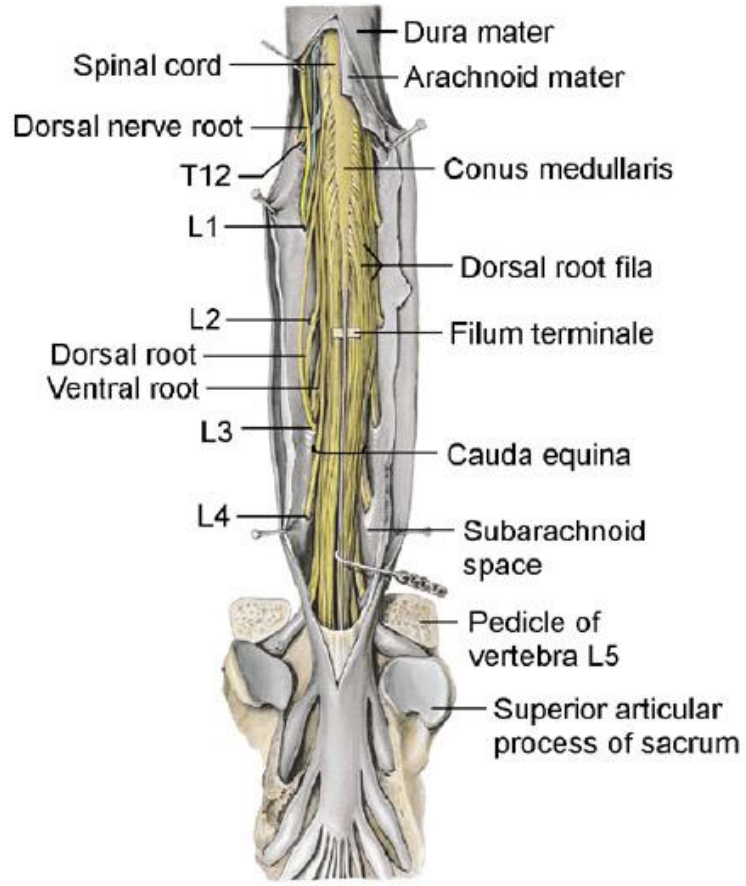
Şekil 2. 5. Dura, araknoid membran, subaraknoid aralık, piamater, arka köklerin omurilikten çıkışı ve ligamentum dentikulatum.

Omurilikten 31 çift sinir çıkar ve her birinin dorsal / posterior ve ventral / anterior kökleri vardır. Her kök birçok sinir lif demetleri içerir ve tutunma noktaları omuriliğin kenarından biraz ileriye kadar uzanır. Omurilik sinir çiftleri şu şekilde gruplandırılır: 8 servikal, 12 torasik, 5 lumbar, 5 sakral, 1 koksigeal. Tanımlama açısından omurilik servikal, torakal, lumbar ve sakral olmak üzere bölgelere ayrılmıştır. Sinir çiftlerinin bağlanma noktalarının uzunluğu bölgelere göre farklılık gösterse de yaklaşık spinal segment uzunlukları şöyledir; servikal bölgede 13 mm, mid-torasik bölgede 26 mm, lumbar ve sakral bölgelerde ise yaklaşık 15 mm. Omurilik ve vertebral kolon gelişimindeki rölatif eşitsizliğin bir sonucu olarak embriyoda intervertebral foramenlere transvers olarak ulaşan sinir kökleri, yukarıdan aşağıya doğru gittikçe oblikleşerek lumbar ve sakral seviyelerde çıkış noktalarında

nerdeyse vertikal hale gelmişlerdir. Omuriliğe tutunduklarında oluşturdukları görüntü Cauda Equina olarak adlandırılır (Şekil 2. 6, Şekil 2. 7 ve Şekil 2. 8) (10).



Şekil 2. 6. Omuriliğin sonlandığı kısım (1), filum terminale interna (2), dura (3), subaraknoid aralık (4).



Şekil 2. 7. Cauda equina, Filum terminale, dura, subaraknoid aralık.

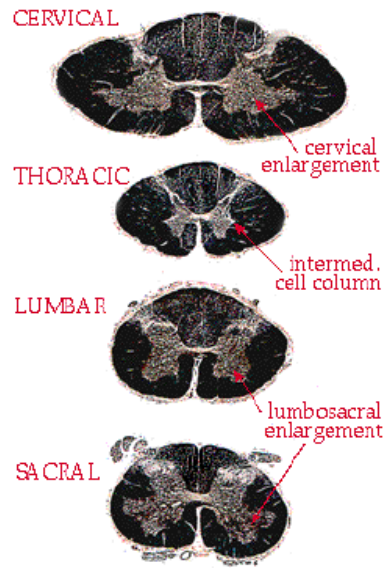


Şekil 2. 8. Filum terminale ve cauda equina.

Filum terminale conus medullarisin apeksinden aşağı doğru uzanan, 20 cm uzunluğunda ince bir filamenttir. Üst ve alt olmak üzere iki kısma ayrılır. Üst kısım (filum terminale internum) yaklaşık 15 cm uzunluğundadır ve S2 nin alt sınırına kadar uzanır. Duranın tubuler kılıfının içindedir, cauda equina liflerince çevrelenmiştir ve mavi-beyaz rengiyle kolaylıkla fark edilir. Alt kısım (filum terminale externum) dura matere yapışıktır. Tubuler kılıfın apeksinden başlar ve coccyx'in ilk segmentinin arkasına tutunur. Filum terminale fibröz doku içerir ve üstte pia mater ile devam eder. Dış yüzeyine yapışmış olan birkaç sinir lifi belki de coccyx'in rudimenter 2. ve 3. sinirleri olabilir. Ayrıca omuriliğin santral kanalı içine doğru 5- 6 cm ilerler (10).

### 2. 2. 1. Omurilikteki Genişlemeler

Omurilik tam olarak silindirik değildir, arka kısmı hafifçe düzdür. Üst servikal ve alt lomber bölgelerde iki geniş kısmı vardır .Servikal genişleme üst ekstremitelere giden büyük sinirlerin buraya bağlanması nedeniyle daha belirgindir. Servikal (C) 3 ten Torakal (T) 2 ye kadar uzanır ve maksimum çevre uzunluğu C6 sinir çifti seviyesinde 38 mm dir. Lomber genişleme alt ekstremitelere giden sinirleri verir. T9 seviyesinden başlar, maksimum çevresi 33 mm dir ve son torasik vertebra seviyesi altından hızlıca conus medullaris e ilerler (Şekil 2. 9 ) (10).



Şekil 2. 9. Omuriliğin değişik seviyelerdeki transvers kesitleri.

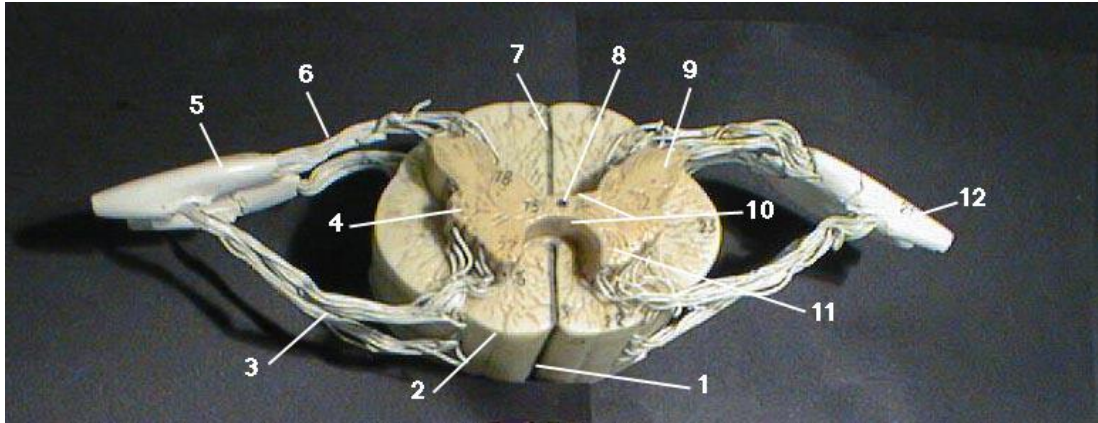


### 2. 2. 2. Omurilikteki Fissur ve Sulkuslar

Anterior median fissur ve posterior median sulkus omuriliği ortada komissural sinir bandıyla birleşen iki simetrik bölüme ayırır ( Şekil 2. 10) (10).

Spinal kord modeli:

1. Anterior (Ventral) Medyan Fissür
2. Beyaz Cevher
3. Ventral Kök (Motor)
4. Gri Cevher
5. Dorsal Kök Ganglionu
6. Dorsal Kök (Duysal)
7. Posterior (Dorsal) Medyan Sulkus
8. Santral Kanal
9. Posterior Gri Boynuz (Duysal)
10. Gri Kommissür
11. Anterior Gri Boynuz (Motor)
12. Spinal Sinir



Şekil 2.10. Omuriliğin mid-torasik seviyeden transvers kesiti.

### 2. 2. 3. Omuriliğin İç Yapısı

Omuriliğin transvers kesiti incelendiğinde gri ve beyaz maddeden oluştuğu görülmektedir. Gri madde (substantia grisea centralis): Gri maddenin her iki yarısı hilal şeklindedir ve laterale yönelen konkavite ve gri komissur ile bütün olarak H şeklini alır. Koronal planda santral kanaldan geçen hayali bir çizgi her iki hilal

şeklini bölümlere ayırır; anterior(ventral), posterior (dorsal) kolonlar. Anterior kolon (kolumna anterior): Öne doğru yönelmiş, geniş, dörtgen şeklindedir. Arka kısmı taban, ön kısmı baş olarak adlandırılır. Torasik bölgede anterior kolonun posterolaterali üçgen bir alan oluşturarak lateral kolon adını alır (10). Posterior kolon (kolumna posterior): Uzun ve silindirikdir, arka tarafa ve laterale doğru yönelir. Posterolateral sulkustan ince bir ak madde tabakası olan Lissauer traktusu ile ayrılır. Taban, boyun, baş ve apeks kısımlarından oluşur. Gri madde lateral funikulusa doğru çıkıntılar yaparak anterior ve posterior kolonlar arasında retikuler formasyon denilen bir ağ sistemi oluşturur (10). Santral kanal (kanalis santralis): Omurilik boyunca seyredir. Kanal önündeki gri madde anterior gri kommissur, arkası ise posterior gri kommissur olarak adlandırılır. Kanal medulla oblangatanın alt kısmında ilerleyerek 4. ventriküle açılır ve filum terminaleye ulaşır. Konus medullarisin alt bölümünde fuziform bir genişleme ile terminal ventrikülü oluşturur (vertikal uzunluk 8-10 mm dir ve bu ventrikül 40 yaş sonrasında oblitere olur).

Medial kısım-anteromedial kolon: C4, C5 ve C8-L4 te daha belirgindir. L5-S1 de kaybolur fakat S2, S3, S4 te tekrar belirir. Bunun arkasında küçük hücrelerden oluşan dorsomedial kolon yer alır. Muhtemelen dorsal spinal kasları destekler. Anterolateralde C4, C5, C6 ve L2-S2 de olmak üzere iki grup yer alır. Posterolateral ise son 5 servikal, son 5 lomber ve üst sakral kısımlardadır. Santral kısım son 4 lomber ve ilk 2 sakral segmentleri içerir. Bu gruplar kol ve bacak kaslarını inerve eder (10). Lateral kolon sinir hücreleri: Torasik bölgede en belirgin olmak üzere retikuler formasyonun anteriorunda tüm omurilik boyunca bir hat olarak izlenebilir. Bu kolonun hücreleri fusiform veya yıldız şeklindedir. Sempatik sistemin preganglionik liflerine de katılır. Diğer aksonlar anterior ve lateral funikulusa geçerek longitudinal bir şekil alır. Posterior kolon sinir hücreleri: Dorsal nucleus posterior kolon tabanının medialinde yer alır. L2-L3 seviyesinde başlayarak T12 sinirinin karşısında maksimum büyüklüğüne ulaşır. T9 seviyesinde ise kaybolur. Dağınık hücreler C3 sinirinin karşısında bir araya gelerek servikal nukleusu ve sakral bölgede sakral nukleusu oluşturur. Oval şekilli hücrelerin aksonları aynı tarafın lateral funikulusundan geçerek yukarı doğru dorsal spinoserebellar fasikulusu uzanır. Soliter hücreler ise posterior kolona saçılmış durumdadır. Bazıları gruplaşarak posterior bazal kolonu oluşturur. Omuriliğin gri madde bölümü, birkaç çeşit hücre

topluluğundan oluşmuştur. Nöron tipleri Nissl boyaması ile boyanma özellikleri temel alınarak sınıflandırılmış olup, aynı tip nöronların genellikle gruplar halinde bir arada toplandıkları görülmüştür. Ak madde (substansia alba): Ak madde süngerimsi bir nöroglia ağının içine gömülmüş olan sinir hücrelerinden oluşmuştur ve 3 funikulusa ayrılır; anterior, lateral ve posterior. Sinir liflerinin en küçükleri fasikulus gracilis (Lissauer traktusu) te yer alırken daha büyük sinirler anterior funikulustadır.

İki gruba ayrılırlar:

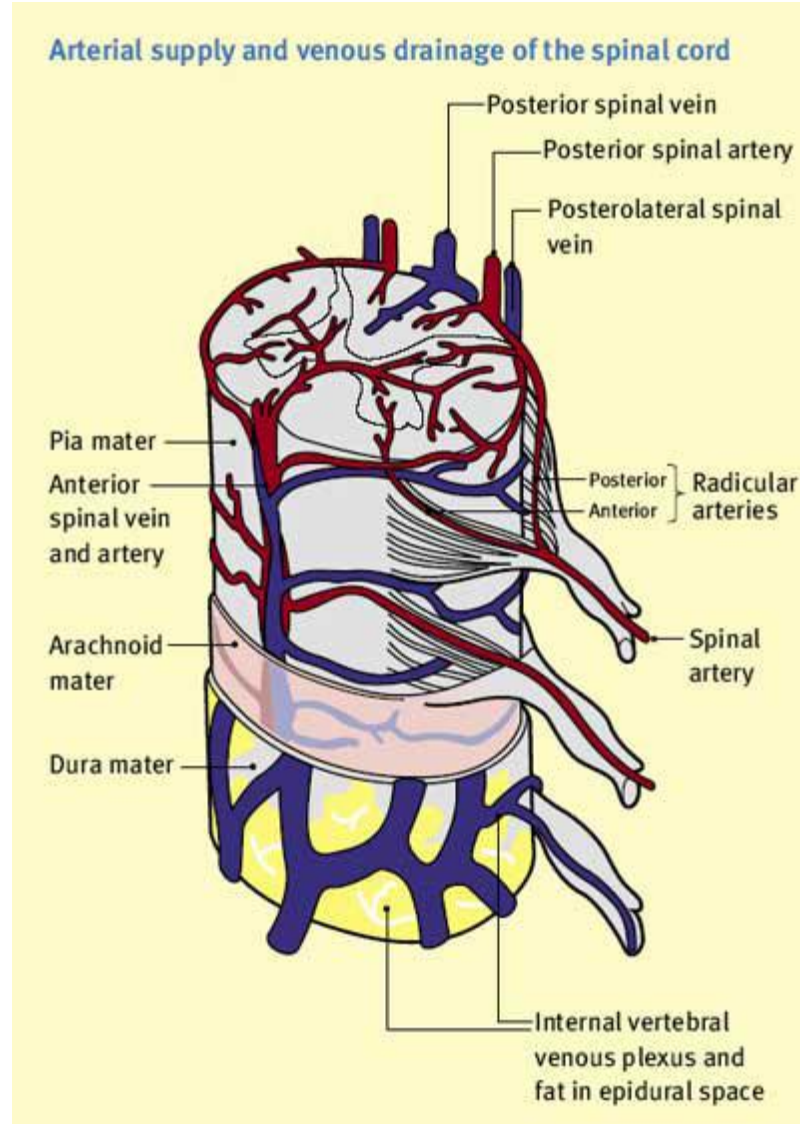
1. grup; medulla spinalisi beyine bağlayarak impulsları iletenler.
2. grup; medulla spinalisin farklı segmentlerini bağlayanlar, intersegmental.

Funikuluslar inen ve çıkan yollar tarafından oluşturulmuştur. Bu yollara fasikulus veya traktus adı verilir. Funikulus anterior ve lateraliste inen (piramidal veya efferent) ve çıkan (afferent) yollar bulunur. Funiculus posteriorda ise yalnız çıkan yollar yer alır. Afferent yolların çaprazlaştığı dekussasyo komissura alba anterior, fissura mediana anteriorun hemen arkasındadır (10).

#### **2. 2. 4. Omuriliğin Vasküler Yapısı**

Omurilik vertebral arterin dalları olan anterior spinal arter, posterior spinal arterler ve her segmentten intervertebral foramenden giren radiküler arterlerden beslenir. Anterior spinal arter, fissura mediana anterior boyunca konus medullaris kadar iner ve kauda ekuina ve filum terminalede dağılan ince dallara ayrılır (11). Posterior spinal arterler, posterolateral sulkuslar boyunca iki taraflı aşağıya inerler ve radiküler arterlerin posterior dalları ile anastomoz yaparlar. Radiküler arterler: vertebral, inferior tiroidal, asendan servikal, interkostal, iliolumbalis ve sakral arterlerden çıkan ve her intervertebral foramenden giren segmental arterlerdir. İntumesentia lumbalisi besleyen anterior radiküler arter, Adamkiewicz arteri (Arteria Radikularis Magna) adını alır. Adamkiewicz % 80 sol interkostal lomber arterden orjin alıp T9-L2 sinir köklerine kadar ulaşır (11). Venler omurilikte arterlere eşlik eder ve arter dallarıyla aynı ismi alır. Longitudinal venler üst uçta internal juguler ven ve vertebral ven yoluyla vana cava superiora dökülür. Her segmentten çıkan intervertebral venler hem internal vertebral venöz pleksüs hem de foramenden kanal dışına çıkararak sakral, lomber, interkostal ve servikal venlere ve bu yolla inferior vena kavaya dökülür ( Şekil 2. 11) (11).





Şekil 2. 11. Omuriliğin arter ve venleri.

### 2. 3. Omurilik Yaralanmasının Tarihçesi

Akut omurilik yaralanması modern toplumu fiziksel, psikososyal ve ekonomik açıdan derinden etkileyen, ciddi ve harap edici bir nörolojik problem olması ve evrensel kabul gören bir tedavi protokolünün düzenlenememesi nedeniyle halen önemini devam ettirmektedir(12,13).

Spinal kordun hasarı ve diğer hastalıklarının tanı ve tedavisi hakkında çalışmalar antik döneme kadar uzanmaktadır(14). Vertebromedüller yaralanmalar hakkında ilk yazılı belge günümüzden beş bin yıl önce İmhotep tarafından yazıldığı düşünülen Edwin Smith cerrahi papirüsüdür. Bu belgede muhtelif olgular değerlendirilmekte ve hastalar tedavi edilebilecek olgular, tedavi edilmeye çaba

gösterilmesi gerekenler ve umutsuz olgular olarak sınıflandırılmaktadır(15). Tedavisi umutsuz olguların kliniği günümüzde komplet omurilik lezyonu tanımına uymaktadır.

*“ Boynunda bir çıkığı olup kollarını ve bacaklarını fark etmeyen, ereksiyon ve spontan ejakulasyonu olan, idrarını damla damla yapan, gözleri kızarmış, eti rüzgârlanmış olgu umutsuz olgudur, tedavisi başarılmaz(12).”*

Hipokrat ve Galen dönemine kadar önemli bir gelişme söz konusu değildir (17). Hipokrat paraplejiyi tarif etmiş, ancak omurilik fonksiyonunu açıklamaktan daha çok, travma sonrası omurga deformitelerinin düzeltilmesi amacıyla traksiyon uygulanmasını sağlamıştır. Galen ise deneysel olarak kesilen medulla segmentinin altında duyu ve hareket kaybı olduğunu göstermiştir (18).

Egeli Paulus (625-690) traksiyon ile omurilik hasarının önlenemeyeceğini düşünmüş ve ilk kez dekompresif cerrahi fikrini ortaya koymuştur. 19. yüzyıla kadar omurilik yaralanmalarında yaygın olarak konservatif yaklaşım tercih edilmesine karşın, Paulus’un dekompresif cerrahi fikrine dayanarak uygulanan cerrahi girişimlerde gelişimini devam ettirmiştir (19).

Günümüze kadar insan omurilik yaralanmasını taklit edebilecek, tanı ve tedavide gelişmeler sağlanmasında yardımcı olacak, birçok deneysel omurilik yaralanma modeli geliştirilmiştir. 1911 yılında Allen; köpeklerde laminektomi sonrası omurilik üzerine ağırlık düşürerek kontüzyon tipi omurilik hasarı oluşturmuş ve uygulanan myelotominin ve posttravmatik hematomyelinin kaldırılmasının nörolojik fonksiyonlarda iyileşme sağladığını ortaya koymuştur. Bu çalışma daha önce yapılmış olan deneysel çalışmaların belirli kriterlere bağlanmasını sağlamış ayrıca sekonder hasar konseptinde öncülüğünü yapmıştır (20, 21).

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. Bu modelde klip kapanma gücü ve kompresyon süresi değiştirilerek istenen şiddette yaralanma oluşturulabilmektedir. Bu modelin avantajı omuriliğin tamamının travmaya maruz

bırakılarak, aynı zamanda iskemiye yol açmasıdır ki bu da insanlarda meydana gelen travma sonrası omurilik yaralanmasına benzer bir model olmaktadır (14). Bu modellerle birlikte birçok deneysel omurilik hasarı modeli geliştirilmiştir (22).

#### **2. 4. Omurilik Yaralanmasının Patofizyolojisi**

Yüksekten düşmeler, trafik kazaları, iş kazaları, günlük yaşama ait kazalar, göçük altında kalmalar, spor yaralanmaları ve ateşli silah yaralanmaları omurilik yaralanmalarının başlıca sebepleridir. Ayrıca vertebrada primer bir patoloji (tümör, enfeksiyon, osteoporoz, metabolik ve kemik hastalıkları vb. ) sonucunda basit travmalarla da patolojik kırıklar gelişebilir. Vertebra fraktürlerinin % 50'den fazlası (L1>T12>L2>T11) torakolomber bölgede görülür ve tüm omurilik yaralanmalarının % 40'ı T12-L1 bölgesindedir. Servikal vertebra yaralanmalarında nörolojik defisit % 40 oranlarına ulaşmaktadır. Erişkinlerde torakolomber vertebra yaralanmalarında nörolojik defisit % 10-38 arasında değişen oranlarda görülmektedir (23).

Medulla spinalise darbe olduğu ilk anda nöron ve aksonlarda oluşan mekanik hasar; primer yaralanma olarak adlandırılmaktadır. Primer yaralanma spinal kordun kendisine veya çevresindeki vertebral kolona ait çeşitli travma şekillerini takiben gelişir ve oluşan hasarın büyüklüğü birçok biyomekanik faktöre bağlıdır ve kırılan kemik fragmanın derecesiyle ilişkili olmayabilir.

##### **2. 4. 1. Birincil Hasar**

Omurilik yaralanması ile sonuçlanan travma, omuriliğin kendisini veya etrafındaki vertebral kolonu etkileyebilir. Sonuçtaki hasarın boyutu, çeşitli biyomekanik faktörlere dayanır. Fleksiyon, ekstansiyon, dislokasyon veya rotasyonla ilgili distraksiyonel kuvvetlerin hepsi, nöral elemanların kendisinde veya omurilik damarlarında gerilme veya yırtılmaya sebep olur. Diğer olası mekanik etkiler, kemik kısımlardan, ligamanlardan veya spinal kanal içindeki hematomlardan kaynaklanan kompresyonu içermektedir. Bu kuvvetler, sadece yaralanma esnasında akut olarak değil, aynı zamanda kalıcı deformiteye bağlı, kronik olarak da omuriliği tahrip edebilirler. Mekanik instabilite, kompressif veya distraktif ek kuvvetler yükleyen posttravmatik kifoz gibi daha ileri yapısal deformasyonlara götürebilir ve nörolojik defisitte artmaya neden olabilir. Yaralanmanın yaygınlığı ayrıca kuvvet uygulanan düzeyde spinal kanalın göreceli boyutlarına da dayanmaktadır. Geniş kanallar

mekanik strese karşı tampon sağlayabilse de, dar (stenotik) kanallarda böyle bir rezerv yoktur. Konus medullarisle ilişkisine göre yaralanmanın anatomik yerleşimi de kısmen prognostik öneme sahip gibi görünmektedir. Kauda ekuina yaralanmaları, omuriliğin kendisine göre daha iyi bir iyileşme prognozuna sahiptir, zira alt motor nöronlar travmaya daha dirençlidirler.

#### **2. 4. 2. İkincil Hasar**

Omurilik yaralanmasında iki basamaklı mekanizma kavramı Allen'in 1900'lerin başlarında, omurilikleri yaralanmış hayvanlarda ilerleyici hasar oluştuğunu göstermesi ile ortaya atılmıştır (3). Bu fenomenin açıklanması için, çeşitli patofizyolojik mekanizmalar öne sürülerek ikincil hasar kavramı gelişmiştir. Omurilik yaralanması sonrasında, omurilikte hemoraji, ödem, demiyelinizasyon, aksonal ve nöronal nekroz ile kavite oluşumu ve infarkt ile sonlanan bir seri patolojik değişiklikler oluşur. Ducker bu patolojik değişikliklerin zamana bağlı olarak artarak, hasardan sonraki 6 güne kadar kötüleştiğini göstermiştir (24). Nemecek bu ciddi nekrozu otodestruksiyon olarak tanımlamıştır (25). Omurilik yaralanması, omurilikteki yaralanma bölgesinde sınırlı kalan bir patoloji değildir. Beyindeki inen yolların nöronları omurilikteki lokal yaralanmadan (aksotomi) etkilenerek atrofi, apoptozis ya da nekroza kadar gidebilen patolojik olaylar zinciri sergilerler.

#### **İkinci Zedelenme Mekanizmalarının Gözden Geçirilmesi**

İkincil zedelenme mekanizmaları Tablo 2. 1' de başlıklar halinde verilmiştir (1).

Tablo 2. 1. İkincil Zedelenme Mekanizmaları

**Sistemik Etkiler( Nörojenik Şok):**

Kalp hızında kısa süreli artış, daha sonra uzun süreli bradikardi

Kan basıncında kısa süreli artış, sonra uzun süreli hipotansiyon

Periferik dirençte azalma

Kardiak debide azalma

**Omurilik Dolaşımında Lokal Vasküler Hasar:**

Kapiller ve venüllerde mekanik bozulma

Özellikle gri cevherde hemoraji

Mikrodolaşımda kayıp:mekanik, tromboz, vazospazm

**Biyokimyasal Değişiklikler:**

Serbest radikal üretimi

Lipid peroksidasyonu

Eksitotoksitite: glutamat

Nörotransmitter birikimi

Ketokolaminler-noradrenalin,dopamin

Araşidonik asit salınması

Eikozanoid üretimi

Prostaglandinler

Endojen opioidler

Sitokinler

**Elektrolit Değişiklikleri:**

İntasellüler kalsiyumda artış

Ekstrasellüler potasyumda artış

İntrasellüler sodyumda artış

**Yangısal Yanıt :**

Serbest radikal üretimi

Makrofajlar

Aksonal yıkım, miyelin artıklarının salınımı

Sitokinlerin salınması

Glial hücre aktivasyonu

Oligodendrositlerde sitotoksik etkiler

Wallerian dejenerasyon

Ödem

Apoptozis

**Enerji Metabolizmasında Kayıp :**

ATP üretiminde azalma

### **Vasküler Mekanizmalar ve Endotel Hasarı**

Akut omurilik yaralanması sistemik vasküler etkiler ile birlikte ikincil hasara uzanan ani mikrovasküler değişiklikler oluşturur. Bu değişikliklerin ilerleyici karakteri omurilik iskemisini travmadan sonra gittikçe artırır.

### **Sistemik Vasküler Etkiler**

Akut omurilik yaralanması yaralanma şiddeti ve yaralanmanın seviyesi ile orantılı olarak birçok kardiovasküler ve hemodinamik etki yapar. Birçok çalışma posttravmatik hipotansiyon ve nörojenik şok gelişimini göstermiştir. Travmayı takiben sistolik arterial basınçta hafif ve kısa süreli bir artışı takiben, ortalama arter basıncında ve kardiyak outputta kalıcı bir düşüş olur. Hipertansif fazda plazma norepinefrin ve epinefrin düzeylerinin arttığı gösterilmiştir. Posttravmatik hipotansiyon ve azalmış kardiyak output, sempatik tonus azalması etkilerindedir (26).

### **Lokal Vasküler Etkiler**

Tator ve arkadaşlarının klip kompresyon modeline göre yaptıkları omurilik yaralanmasında, hem yaralanma bölgesinde hem de sefalad ve kaudal komşu bölgelerde arterioller, kapiller ve venüllerde kanlanma durur. İskemik bölge, gri cevherde ve buradaki hemorajiye komşu beyaz cevherde belirgindir. Gri cevheri geçerek beyaz cevhere ulaşan arteriollerdeki vazospazm ve tromboz ile sekonder hasar artar (26). Beyaz cevher perfüzyonu travmadan sonraki 5. dakikada hızla azalır, 15. dakikadan sonra normale dönmeye başlar. Gri cevherde ise travmadan sonraki ilk 5 dakika içinde birçok hemorajik alan belirir. Perfüzyon travmadan saatler sonra bile yoktur. Lezyon bölgesinde, özellikle gri cevherde, omurilik kan akımının ileri derecede azalması iskemi gelişmesi ile sonuçlanır (27). Posttravmatik iskeminin travmadan sonra saatler içinde kötüleşmesi, erken tedavi edilmesi halinde iskeminin önlenebileceğini düşündürmektedir. Posttravmatik omurilik iskemisi travma şiddeti ile lineer korelasyon göstermektedir. Ağırılık düşürme modelinde yaralanmadan sonra beyaz cevherde hiperemi gözlenmiştir (25). Posttravmatik iskemi ile ilgili karşıt düşünceler olması deneysel çalışmalarda farklı yaralanma şiddeti, farklı örnekleme bölgesi, farklı ortalama arterial basınç ve farklı hayvan modelleri kullanılmasından kaynaklanabilir. Normal omurilikte, ortalama arterial kan

basıncındaki değişikliklere rağmen omurilik kan akımını sabit tutan otoregölasyon vardır. Omurilik yaralanmasından sonra bu otoregölasyon bozulur ve sistemik hipotansiyon nedeniyle omurilik kan akımı azalır. Ortalama arter basıncının 160 mm Hg' ye yükseltilmesi omurilik kan akımını artırmaz ancak yaralanma bölgesinin komşu bölgelerinde hiperemiye neden olur (26). Kobrine ve arkadaşlarının normal omurilikte iskeminin aksonal iletiye etkisi olmadığını göstermesi ile posttravmatik iskeminin önemi azalmış gibi görünse de, yaralanmış omurilik aksonlarının normal aksonlara göre iskemiye toleranslarının daha az olduğunu gösteren kanıtlar vardır (28). Omurilik yaralanma derecesi ve posttravmatik iskemi derecesi ile motor ve somatosensorial uyarılmış potansiyaller arasında lineer ilişkinin olduğunu bildirilmesi, posttravmatik iskeminin akson fonksiyonunun bozulması ile doğrudan ilişkili olduğunu göstermektedir (29).

### **Endotel Hasarı**

Posttravmatik iskeminin kesin nedeni halen anlaşılamamıştır. Yaralanmayı oluşturan mekanik travma, vazoaaktif aminlerin salınımı, hemoraji, trombozis, platelet agregasyonu, endotel hasarı ve şişme vazospazmı tetikleyebilir. Carlos ve Harlan endotel hasarının aktive olmuş nötrofiller tarafından olduğunu öne sürmüşlerdir (30). Endotel hasarına platelet yapışması, intravasküler platelet agregasyonu, mikrovasküler oklüzyon, emboli ve vazojenik ödemin eşlik etmesi nedeni ile endotel hasarını azaltmak için antiplatelet ajanlar kullanılmıştır (30). Posttravmatik omurilik kan akımını arttırmak için pek çok ajan denenmiştir. SSS'de hücre içine kalsiyum girişinin hücre ölümünde son basamaklardan birinin olduğunu gösterilmesi, kalsiyum kanal blokerlerinin serebral vazospazmıda kullanılmasını gündeme getirmiştir. Bir kalsiyum kanal blokeri olan nimodipinde omurilik yaralanma modellerinde denenmiştir. Kan transfüzyonu ve dopamin, adrenalin ve nimodipin, dextran ve nimodipinin omurilik yaralanmasından sonra kan akımını arttırdığı ve nörolojik iyileşmeye neden olduğu gösterilmiştir (26).

### **Biyokimyasal Değişiklikler**

#### **Serbest Radikaller ve Lipid Peroksidasyonu**

İlk kez 1970'lerde Demopoulos tarafından ortaya atılan hipoteze göre oksijen serbest radikalleri ve ürünleri ilerleyici doku hasarına neden olurlar (31). Serbest

radikaller dış yörüngelerinde fazladan (çiftlenmemiş) bir elektron bulunduran kuvvetli reaktif moleküllerdir. Biyolojik dokularda serbest radikallerin en sık kaynağı moleküler oksijen radikalleridir. Reaktif oksijen türevleri arasında süperoksit radikal ( $O_2^-$ ), hidrojen peroksit ( $H_2O_2$ ), hidroksil radikal ( $OH^\cdot$ ), perhidroksi radikali ( $HO_2^\cdot$ ) ve organik peroksi radikal ( $ROO^\cdot$ ) sayılabilir. Mitokondrideki yetersiz elektron transferi neticesinde süperoksit radikali oluşur. Süperoksit dismutaz enzimi (SOD) süperoksiti hidrojen peroksite, katalaz enzimi de hidrojen peroksiti  $H_2O$  ve  $O_2$  ye dönüştürür. Ortamda demir ( $Fe^{+2}$ ) gibi katalizörlerin varlığında hidrojen peroksit hidroksil radikale dönüşür (32).

Fizyolojik koşullarda oluşan serbest radikaller enzimatik antioksidan mekanizmalar (sitokrom oksidaz sistemi, SOD'lar, katalazlar, glutatyon peroksidazlar) ya da nonenzimatik antioksidanlar ( tokoferol, karoten, glutatyon, askorbik asit, ürat, sistein, bilirubin, albumin) ya da metal bağlayıcılar (seruloplazmin, transferrin, laktoferrin) ile inaktive edilerek doku hasardan korunur. SOD canlılarda olduğu ilk gösterilen serbest radikal süperoksittir. Hücresel koşullarda üretilen süperoksit, oksitleyici veya indirgeyici olarak davranabilir. Aerobik canlılarda süperoksitlerin  $H_2O_2$ 'e çevrilmesi katalitik aktivitesi çok yüksek bir enzim olan SOD tarafından katalizlenir ve bu tepkime dismutasyon tepkimesi diye adlandırılır. SOD enziminin yüksek katalitik etkisi nedeniyle hücrelerde süperoksit birikimine izin verilmez. Süperoksit, hücre zarlarının hidrofobik ortamlarında daha uzun ömürlü ve çözünürlüğü daha fazladır. Zar fosfolipidleri nedeniyle hücre zarı yüzeyleri daha asidiktir ve süperoksit burada daha kolayca bir proton alarak hidroperoksit radikali ( $HO_2^\cdot$ ) oluşturur. Bu radikal de çok reaktif olup, hücre zarlarında lipid peroksidasyonunu başlatabilir ve antioksidanları oksitleyebilir (33,34). SSS askorbat, glutatyon ve tokoferol gibi antioksidan mekanizmalara yüksek oranda sahiptir (35). Ancak travma sonrası dokuda bu antioksidan mekanizmalar hızla azalır. Oluşan serbest radikaller lipidler, proteinler, nükleik asitler ile reaksiyona girerek sıklıkla lipid peroksitler oluştururlar ve bunun sonucunda daha fazla serbest radikal oluşur. Omurilik yaralanmasından sonra kanamayı takiben hemoglobin, ferritin ya da transferinden demir açığa çıkar. Serbest demir veya demir şelatları iki seviyede serbest radikal oluşumunda etkili olur. Bunlardan birincisi süperoksit iyonu



oluşumunda Fe<sup>2+</sup> 'nin otooksidasyonu olup, ikincisi ise Fe<sup>2+</sup>'nin H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> varlığında okside olup hidroksil iyonu oluşumuna sebep olmasıdır (36).

Fe<sup>2+</sup> tuzlarının H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> ile girdiği bu reaksiyon ilk olarak 1894 yılında Fenton tarafından saptanmıştır ve Fenton Reaksiyonu olarak adlandırılmıştır. Ayrıca Fenton reaksiyonu sonucu ferril radikal (FeOH<sup>3+</sup> veya FeO<sub>2</sub><sup>+</sup>) ve Fe<sup>3+</sup> 'in O<sub>2</sub> ile girdiği reaksiyon sonucu perferil radikal (Fe<sup>2+</sup>-O<sub>2</sub><sup>-</sup> ve/veya Fe<sup>3+</sup>-O<sub>2</sub><sup>-</sup>) oluşumları demirin oluşturduğu diğer reaksiyon ürünleri olarak gözlenmiştir (37).

Demirin katalizlediği membran fosfolipidlerinin peroksidasyonu neticesinde membran parçalanır ve hücre ölür. Ayrıca serbest oksijen radikallerinin yaptığı endotel hasarına bağlı olarak kan omurilik bariyeri bozulur. Bunun sonucunda yaralanma bölgesine zararlı maddelerin birikimi olur. SSS'de SOD, katalaz ve glutasyon peroksidaz aktivitelerinin az olması nedeni ile serbest radikal hasarına yatkındır. Ayrıca serbest radikaller ile kolayca reaksiyona girebilen doymamış yağ asitleri ve kolesterol ile serbest radikal oluşma reaksiyonlarını katalizleyen askorbik asit ve demirin fazla miktarda olması, SSS'nin travmatik ve iskemik yaralanmadan daha çok etkilenmesine neden olur.

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<sup>2+</sup>; Fe<sup>3+</sup> ve demir şelatları ile reaksiyona girerek yeni radikallerin oluşmasına neden olur (36,37).

Hücre membranında meydana gelen lipid peroksidasyonu membran lipoproteinlerinin oksidasyonu ve yapısal bütünlüğünün 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 (36). Ayrıca oluşan lipid peroksidasyonu ile birlikte mikrovasküler endotel hasarı oluşarak kan beyin bariyerinin bozulduğu deneysel çalışmalarda gösterilmiştir.

### **Eksitator Amino Asitler**

Omurilik yaralanması sonrası eksitator amino asitlerden (EAA) glutamat ve aspartat dakikalar içinde hızla yükselir (38). İn vitro çalışmalar EAA'nın neden olduğu geç doku hasarında glutamat reseptörlerinin önemini vurgulamışlardır. EAA hasarında, hücre içinde sodyum (Na<sup>+</sup>) ve kalsiyum (Ca<sup>++</sup>) artışı hücre şişmesi ile proteazlar, kinazlar ve fosfolipazlar gibi kalsiyum bağımlı olayların başlamasına neden olur (39). Glutamatın toksik özelliklerini açıklamak amacı ile glutamat, SSS'ne enjekte edilmiş ve glutamatın eksitotoksik olduğu, bunun reseptör blokörleri ve serbest radikal tutucular ile önlendiği gösterilmiştir. Bu sonuçlar bize glutamat toksisitesinde serbest radikallerin de olaya katıldığını göstermiştir. Glutamat ve aspartat salınımının omurilik yaralanmasının şiddeti ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Orta şiddetli yaralanmalarda 2-4 kat yükselme olurken, şiddetli yaralanmalarda 10 kat kadar yükselme olabilir. Glutamat, yaralanmadan sonra 15 dakikada pik değerine ulaşırken 120 dakika kadar yüksek kalabilir (40). Sun ve Faden ağırlık düşürme yaralanmasından 4 saat sonra işaretlenmiş dizocilopine (MK801) bağlanmasının azaldığını göstermişlerdir (41). Travmatik beyin ve omurilik yaralanmasından sonra glutamat reseptörlerinin hızla azalması, hücrenin kendisini eksitotoksisiteden koruma çabası olabilir.

Omurilik yaralanmasında glutamat antagonistleri ile pek çok çalışma yapılmıştır. N-methyl D-Aspartate (NMDA) reseptör antagonisti olan 3-propyl-1-phosphonic acid (CPP) ve MK-801 ile yapılan çalışmalar travmatik ve iskemik omurilik hasarında histolojik ve klinik iyileşmeye neden olduklarını göstermiştir (42).

### **Opiat Reseptörleri**

Opiat reseptör blokajının ilerleyici doku hasarını önlemesi, ikincil yaralanma patofizyolojisinde endojen opioidlerin rolü olabileceğini düşündürmüştür. Omurilik yaralanması sırasında dinorfin salınımı artar. İntratekal dinorfin uygulanmasıyla paralizi ve hücre hasarı bulguları ortaya çıkar. Opiat reseptörlerini aktive etmeyen bazı dinorfin fragmanlarının nörolojik fonksiyonu bozması, öte taraftan kappa selektif opioid reseptör antagonistlerinin omurilik yaralanmasında nöroprotektif olduklarının bulunması bu mekanizmanın oldukça karmaşık olduğunu göstermektedir(35). Opiat reseptör blokajının non-opioid etkileri olabilir. Opiatlar

SSS'de monoamin ve seratoninerjik nörotransmitter seviyelerini hızla değiştirirler. NMDA reseptör blokörlerinin intratekal uygulanan dinorfinin hasar verici etkisini önlemesi ile opioidlerin eksitotoksik aminoasit salınımını artırdığını ve zararlı etkilerini EAA üzerinden yaptığı gösterilmiştir (43). Opiat reseptör antagonistleri testiküler testosteron sekresyonunu artırır. Testosteron nöroprotektif olabilir, reaktif gliozisi ve astrositik proliferasyonu azaltırken, periferik sinir rejenerasyonunu hızlandırır (35). İkincil hasarın önlenmesindeki opiat reseptörlerinin bloke edilme mekanizması dolaylı ve komplekstir.

### **İyonik Mekanizmalar**

#### **Potasyum Kanalları**

Omurilik yaralanmasından sonra subpial bölgede kalan aksonlarda fonksiyonel ileti bozular. Bu aksonlarda refraktör periyot uzar, yüksek frekanslı ileti bozular, aktivasyon eşiği yükselir, ısı bağımlı ileti bloğu olur ve ileti hızı azalır. Hızlı aktive olan potasyum (K<sup>+</sup>) kanalları miyelin tarafından sarılmış olarak paranodal ya da internodal bölgelerde yerleşmiştir. Miyelin yaralandığında hızlı K<sup>+</sup> kanallarının aktivitesi artar, membran potansiyeli K<sup>+</sup> denge potansiyeline yaklaşır ve aksonal ileti bloğu oluşur.

#### **Sodyum Kanalları**

SSS beyaz cevher yaralanmasındaki anoksi, adenozin trifosfat(ATP) ve membran depolarizasyonunun kaybına neden olur. Na<sup>+</sup> kanallarından hücre içine Na<sup>+</sup> akar. İntrasellüler Na<sup>+</sup> konsantrasyonundaki bu artış, membran depolarizasyonu ile birlikte olunca, Na<sup>+</sup> - Ca<sup>++</sup> değiştiricinin ters çalışması ile hücre içine zararlı miktarda Ca<sup>++</sup> girişine neden olur.

#### **Kalsiyum Kanalları**

Kalsiyum iyon konsantrasyonu ekstrasellüler aralıkta hücre içine göre 1000 kat daha fazladır. Omurilik yaralanmasında hücre hasarı ile membranların parçalanması, hücrede enerji yetmezliği ve bunun neticesinde Na<sup>+</sup>- Ca<sup>++</sup> değiştirici gibi elektrolit pompalarının iyi çalışmaması sonucunda, bu büyük gradient farkı ile hücre içine Ca<sup>++</sup> iyon girişi olur. Ca<sup>++</sup> iyonları hücre içinde fosfolipazları, proteazları ve fosfatazları aktifleştirerek hücre hasarının ilerlemesine neden olur.

Fosfolipazlar hücre membranlarının yıkılmasını sağlayarak araşidonat gibi yağ asitlerinin ortaya çıkmasına neden olur. Siklooksijenaz ve lipooksijenaz araşidonik asiti prostaglandinler ve lökotrienlere dönüştürür. Fosfatazlar nitrik oksit sentetaz gibi diğer enzimleri aktifler, ayrıca  $Ca^{++}$  iyon kanalları ve diğer iyon kanallarının çalışmasını düzenler (35). Hücreye  $Ca^{++}$  girişi ve serbest radikal oluşumu eş zamanlı olur ve sinerjistik etki gösterebilir.  $Ca^{++}$  iyonları mitokondrial respiratuar enzimlere bağlandığında elektron transportunu bozarak serbest radikal oluşmasına neden olurlar.  $Ca^{++}$  tarafından aktive edilen fosfolipazlar ve proteazlar oksijen serbest radikalleri ile birlikte membranın yıkılmasına ve araşidonik asitin serbestleşmesine neden olur. Bundan başka, kuvvetli vazojenik ve inflamatuvar özellikleri olan bu ürünler kan akımını azaltır, membranın iyonlara geçirgenliğini artırır ve sonuçta daha fazla  $Ca^{++}$  girişine neden olurlar (35). Voltaj bağımlı  $Ca^{++}$  kanallarının bloke edilmesinin (nimodipin, nikardipin) omurilik yaralanmasında klinik sonuçları iyileştirmezken kan akımını arttırdığı gösterilmiştir (44).

### **Enflamasyon Cevabı**

Omuriliğin travmatik yaralanması sonrası enflamasyon cevabı saatler içinde başlar ve birkaç gün içinde tepe değerine ulaşır (45). Bu cevap endotel hasarı, enflamasyon mediatörlerinin salınımı, vasküler permeabilite artışı, ödem gelişimi, periferik inflamatuvar hücrelerinin göçü ve mikroglianın aktivasyonu olarak gözlemlenir. Lezyon bölgesine inflamatuvar hücre infiltrasyonu iki dalga halindedir. Birinci dalgada polimorfonükleer granulosit infiltrasyonu varken, ikinci dalga monosit ve makrofajlar tarafından gerçekleştirilir. Polimorfonükleer granulositler lezyon bölgesini ilk birkaç saat içinde infiltre etmeye başlar, birinci günde pik değerine ulaşır ve üçüncü günde kaybolurlar. Polimorfonükleer granulosit infiltrasyonu miktarı ile oluşan hemoraji miktarının korelasyon göstermesi, kan içindeki kemoatraktan maddelerin bu infiltrasyonun miktarını belirlemede önemini göstermiştir. İkinci dalgada yaralanma bölgesine migrasyon gösteren periferik hücreler monosit/makrofaj ve mikrogliyal gruptur. Burada asıl fonksiyonun hücre debrisinin fagositozu olduğu düşünülmektedir (46). Bradikinin, prostaglandinler, lökotrienler, platelet-aktive edici faktör ve serotonin gibi enflamasyon mediatörleri yaralanmış omurilikte lezyon bölgesinde birikirler. Enflamatuvar hücreler için kemoatraktan olan bu maddeler doku hasarının hızla ilerlemesine neden olurlar (35).

Nötrofiller, nötrofil proteazlarını ve serbest oksijen radikallerini serbestleştirirler. Enflamasyonun mediatörleri endotelial lökosit adezyon moleküllerinin ekspresyonunu artırır. Aktive olmuş nötrofil ve endotel hücresi arasında sıkı yapışmanın olduğu mikro-çevreye, dolaşımdaki antiproteazlar ve antioksidanlar ulaşamaz. Aktive olmuş nötrofillerin başlattığı endotel hasarı ilerler ve doku hasarına neden olur (27).

### **Apoptoz**

Travmatik omurilik yaralanmasından sonraki hücre ölümünün bir kısmından apoptoz sorumludur (47,48). Apoptoz ölen hücrenin fagositozu ile sonuçlanan, nükleer kromatinin kondensasyonu, sitoplazmik organellerin paketlenmesi ve plazma membranında değişiklikler ile karakterize bir hücre ölümü çeşididir. Apoptoz intrasellüler proteolitik bir süreç tarafından regüle edilir. Primer olarak sistein proteinlerinden oluşan kaspaz ailesinin üyelerinin proteolitik olarak birbirlerini ve birçok intrasellüler anahtar hedef proteinini bölerek aktiflemesi ile hücre ölümünün gerçekleştirilmesi esasına dayanır. Apoptozun başlatılması için üç prototip sinyal yolu tanımlanmıştır: Bir yolda ölüm reseptörleri pro-kaspaz-8'i ve muhtemelen diğer başlatıcı kaspazları aktifler. İkinci yol mitokondri tarafından kontrol edilir ve mitokondride yerleşmiş apoptoz proteaz aktive edici faktör-1 (APAF-1) ve kaspaz-9'u içerir. Bir kez sitokrom-c tarafından aktive edildiğinde Apaf-1 kofaktör nükleotid trifosfatlarla birlikte (d-ATP veya ATP) pro-kaspaz-9'a bağlanır ve aktifler. Böylece kaspaz-8 ve kaspaz-9 ölüm reseptörleri ve mitokondri için en önemli kaspazlardır. Yakın zaman önce endoplazmik retikulum apoptoz yolu tanımlanmıştır.

Ağırlık düşürme metodu ile oluşturulan kontüzyon omurilik yaralanmasında kaspaz-8 ve kaspaz-9 gibi başlatıcı kaspazlar lezyon merkezinde 30 dakika gibi kısa bir sürede aktiflenirler. Omurilik yaralanmasının ileri evrelerinde bu kaspazlar beyaz cevherde de artmaya başlar. Springer ve arkadaşları kaspaz-3 aktivasyonunun omurilik yaralanmasından 1 saat sonra 3 katına çıktığını göstermişlerdir (49). Citron ve arkadaşları omurilik yaralanmasından sonra apoptozun en üst değerine üçüncü günde ulaştığını göstermişlerdir (50). Bu çalışmalar omurilik yaralanmasında hem ölüm reseptörlerinin hem de mitokondrial kaspaz yollarının çalıştığını göstermekle birlikte, hangi mekanizmaların bu yolları çalıştırdığı tam olarak bilinmemektedir. Bethea ve arkadaşları omurilik yaralanmasının tümör nekrozis faktör-alfa (TNF- $\alpha$ )

ekspresyonunu hızla arttırdığını göstermiş ve TNF-  $\alpha$ 'nın ölüm sinyalinin başlattığı düşünülmüştür (51). Crowe ve arkadaşları omurilik yaralanmasında oligodendrositik değişiklikleri ilk kez tanımlamışlardır (47). Omurilik yaralanmasının yayılmasında oligodendrositik apoptozun rolü olabileceği fikri ortaya atılmıştır. Emery ve arkadaşları omurilik yaralanmasından sonra oligodendrositlerde kaspaz-3 aktivitesinin artışı göstermişlerdir (48).

Yakın zaman önce yapılan çalışmalar antiapoptotik ajanların nöroprotektif olabileceğini göstermiştir. Li ve arkadaşları akut omurilik yaralanmasından sonra kaspaz-1 ve kaspaz-3 inhibisyonunun lezyon boyutunu küçülttüğünü ve nörolojik iyileşmeye neden olduğunu gösterdiler (52).

## **2. 5. Spinal Kord Hasarının Patolojisi**

Omurilikte travmayı takiben başlayan ikincil hasar süreci akut, subakut ve geç faz olarak sınıflanabilir. Hemoraji ve hızlı nekrozu takiben, astrositler ve mikroglia reaktif hale gelir, lezyon bölgesine inflamatuvar hücreler göç eder. Yaralanmadan haftalar sonra skar dokusu ve kavite oluşur, beyaz cevherde Wallerian dejenerasyonun değişik evreleri gözlenir (46).

### **2. 5. 1. Akut Faz (Hemorajik Nekroz)**

Yaralanmadan sonraki ilk değişiklik omurilik gri cevher mikrovaskularitesindeki değişikliklerdir. Santral kanal etrafı ve ön boynuzdaki multifokal peteşial hemorajiler saatler içinde radial olarak yayılma eğilimindedirler. Mikrotrombüslerin gözlenmesi ve kanın ekstravaze olması ilk 24 saatte belirginleşir. Yaralanmadan dakikalar sonra endotel bileşkeleri açılmaya başlar. Santral peteşiler genişledikçe glial reaksiyon ve nöronal dejenerasyon belirgin hale gelir. Nöronlarda nekrozun ilk göstergeleri birinci saatte başlar. Sitoplazmik eozinofili, hayalet hücreler, Nissl cisimciğinin kaybolması, küçülmüş nöronlar, hiperkromatizasyon, irregüler şekil nekrotik değişiklik göstergeleridir. Gri cevherdeki nekrotik değişiklikler ilk saatlerde artar, 8. saatten sonra beyaz cevhere yayılmaya başlar. Ön boynuz hücrelerinde arka boynuz hücrelerine göre daha erken nekroz görülür. Hem nöronlar hem de glial hücrelerde aynı zaman aralığında hücre ölümü görülür. Hücre içi kalsiyum artışı sonucu nukleazlar, proteazlar, kinazlar, lipazlar ve nitrik oksit sentetazın aktivasyonu ile hücre hasarı artar ve hücre ölümü nekroz ya da apoptoz

şeklinde gerçekleşir. Travma sonrası saatler içinde akson ve miyelin kılıfı arasında oluşan ayrılma, ödem ve intramiyelik vakuoller nedeniyledir. Bu tip miyelin değişikliğinin yayılması ışık mikroskopisinde beyaz cevhere sünger görüntüsü verir. Bu aksonal değişiklikler yaralanma merkezinden radial olarak yayılıp birkaç günde pial yüzeye ulaşır(1).

### **2. 5. 2. Subakut Faz**

Aktive olmuş mikroglia ve astrositler reaktif gliozis oluşturmaya başlarlar. Mikroglia, nöronal dejenerasyon varlığında, kimyasal uyarılar altında sitotoksik makrofajlara dönüşür. Bu hücreler lezyon merkezinde çalışırlar ve nadiren yayılırlar. Sağlıklı ya da hafifçe yaralanmış hücreleri öldürüp öldürmediği henüz anlaşılamamıştır. Yaralanmaya cevap olarak astrositler hipertrofi ve proliferasyon gösterirler. Astrositlerde glial fibriler asidik protein ile boyanan ara filamanlar ile yaralanmamış omuriliğe göre daha büyük ve fazla proses görülür. Oksidatif ve lizozomal enzimleri artar. Reaktif astrositler birinci haftada lezyon yanında birikmeye başlar. Astrositik cevap 14. günde en fazla iken, 28. güne kadar görülebilir. Yaralanmış kan-omurilik bariyerine bağlı ödem formasyonu, yaralanmadan sonra erken saatlerde başlar, radial ve longitudinal olarak ilerler, ilk 24 saatte belirginleşir. 8. güne kadar süren ödem hidrostatik veya filtrasyona bağlıdır. Ödem, pia elastisitesi olmadığı için vasküler rezistansın artmasına ve dolayısı ile omurilik kan akımının azalmasına neden olur. İnflamatuar hücrelerin yaralı omuriliğe göçünde iki dalga vardır. Birincisinde, polimorfonukleer granulositler yaralanmadan saatler sonra lezyon bölgesine gelerek sitotoksik etkileri ile nöronofaji yapabilirler. 24 saatte maksimum düzeye ulaşırlar, 3. günde kaybolurlar. İkinci dalgada, lezyon bölgesine monosit ve makrofajlar gelir ve hücre debrisini fagosite ederler. Schwann hücreleri, meningeal hücreler ve fibroblastlar lezyon bölgesine göç eden diğer periferik hücrelerdir. Schwann hücrelerinin yaralı akson miyelinini tamir ederek ve nörotrofik faktörleri salgılayarak aksonal rejenerasyonda rol aldıkları gösterilmiştir. Meningeal hücrelerin görevleri tam anlaşılamamakla birlikte glia limitansı kurmak olabilir. Fibroblastlar meninks kaynaklı olabilir. Travma sonrası bazik fibroblast büyüme faktörü salınımının artması fibroblast proliferasyonu ve neoangiogenez ile ilişkili olabilir (1).

### 2. 5. 3. Geç Faz

Yaralanmadan haftalar ve aylar sonrası, akut ve subakut faz olaylarının ozlmeye başlaması ile santral kanal ile birleşmiş, beyin-omurilik sıvısı ile dolu kistik kaviteler gelişir. Omurilikte yara iyileşmesi kistik kavite oluşması ile sonuçlanır. Guizar-Shagun ve arkadaşları omurilik yaralanması sonrası kist gelişmesinde üç evre olduğunu bildirmişlerdir (30). Nekroz evresi: 1. gün başlar ve travmadan sonraki 1-2. haftaya kadar sürer; Tamir evresi: travmadan sonraki 2. ve 8. haftalar arasındadır; Stabilizasyon evresi: lezyondan sonraki 8. haftadan 1. yıla kadar değişir. Travmadan sonraki 3. günde parankimatoz hemorajiler, vasküler trombozis, ödem, aksonal segmentasyon ve enflamatuar infiltrasyon ile birlikte mikrokistik kaviteler görülmeye başlar. Kontzyondan 2-3 hafta sonra nekrotik dokuyu absorbe eden makrofajlar lezyon bölgesini terk ederken değişik büyüklükte kaviteler oluşturmuştur. Travmadan 4-5 hafta sonra trabeküler sistem içindeki kistlerin sınırları belirginleşir. Geç lezyonun önemli bir komponenti de miyelin kaybıdır. Orta şiddetteki travmalarda akson devamlılığının korunduğ, ancak selektif demiyelinizasyon olduğ gösterilmiştir. Demiyelinizasyon ilk 24. saatte başlar, 2. haftada maksimum seviyesine ulaşır. Üçüncü haftada remiyelinizasyon başlar. Remiyelinizasyonda oligodendrositlerin rolü olabileceğ gibi, lezyon sahasına dorsal root entry zone bölgesinden Schwann hücrelerin göçü, bu hücrelerin de remiyelinizasyonda rol aldıklarını düşündürmektedir (1).

### 2. 6. Modern Farmakoterapi alışmaları

Günümüzde akut omurilik yaralanmasının modern anlamda tedavisine yönelik çalışmalar, hasarın sekonder mekanizmalarla olan şiddetlenmesine odaklanmıştır. Geçen yıllar akut omurilik yaralanmasının patofizyolojisi hakkında geniş bir bilgiye sahip olmayı sağlamasına rağmen, kalıcı ve ciddi derecede etkili aynı zamanda evrensel kabul gören bir tedavi protokolünün bulunamamış olması nedeniyle,özellikle nöral hasarın azaltılmasına yönelik moleküler ve hücresel düzeyde laboratuvar ve klinik çalışmalar halen devam etmektedir (12). Denenen bir çok ajanın tedavide mit verici etkilerine rağmen, yalnızca metilprednizolonun geniş klinik çalışmalarda kabul gören tedavi şekli olmaya devam etmesi söz konusudur (53).



Spinal kord travmasına uğramış kişiler, sempatik tonus kaybına bağlı olarak, vasküler tonusta azalma ve kanın periferde göllenmesi ile hipotansiyon, bradikardi ve soğuk ekstremitelerden oluşan triad tablosu ile karşımıza nörojenik şok tablosunda çıkabilirler (54). Bu aşamada etkili tedavi, iskemik hasarın şiddetlenmesine neden olabilecek sistemik hipotansiyon ve hipoperfüzyondan korunmaya yönelik olmalıdır (53,54). İnvaziv hemodinamik monitörizasyon ile vasopressör destek ve sıvı tedavisinin özenle uygulanması, tedavi sürecinin ilk basamağını oluşturmaktadır (53). Başlangıç resüstasyon değerleri temin edilince, nörolojik fonksiyonları geliştirmeye ve devamına yönelik cerrahi ve/veya spesifik patofizyolojik hedeflere yönelik farmakolojik tedavi yöntemleri değerlendirilmelidir (54).

Akut omurilik yaralanmasına maruz kalmış hastalarda, cerrahi tedavinin zamanlaması ve endikasyonları konusunda çeşitli fikirler olmasına rağmen, birçok cerrah farmakolojik tedavi sürecinde nörolojik kötüleşme gösteren inkomplet hasarlı vakalarda erken cerrahi tedavi seçeneğini savunmaktadırlar (54). Geliştirilmeye çalışılan farmakolojik tedavi protokolleri ilerleyici nöral hasarın azaltılmasını hedeflemekte ve oluşan nörolojik sekelin en aza indirilmeye çalışılmasını amaçlamaktadır (53).

### **2. 6. 1. Kortikosteroidler**

Akut omurilik yaralanmasının tedavisinde kortikosteroid tedavisi geniş laboratuvar ve klinik çalışmalarda denenmiştir. Kortikosteroidlerin başlangıçta kullanımı spinal ödemi azaltıcı etkisine ve antiinflamatuvar özelliğine bağlanmıştır (55). İlk araştırmalarda sadece ılımlı yararı saptanmasına rağmen, yaygın olarak kullanılmaya başlandı. Geniş klinik çalışmalarda metilprednizolonun nörolojik fonksiyonları anlamlı olarak düzelttiği belirtilse de, yapılan çalışmaların veri analizlerinin değerlendirilmesi ve çalışma şeklinin oluşturulmasına bağlı olarak çelişkili durumlar içermekteydi (53).

Klinik çalışmalarda metilprednizolon diğer kortikosteroidler olan deksametazon ve hidrokortizona göre daha güçlü antioksidan özelliği ve hücre membranından daha kolay geçmesi nedeniyle ön plana çıktı (56). Metilprednizolon sentetik bir glukokortikoid steroid olup, güçlü antiinflamatuvar etkisiyle birlikte akut omurilik yaralanması tedavisinde klinik olarak kabul görmüş tek seçenek olma özelliğini sürdürmektedir(54). Metilprednizolonun spinal kord hasarını azaltıcı

etkisini oluřturmasının birçok mekanizmaya baėlı olduėu dűőnűlmektedir. Bunların; lipid peroksidasyonunun inhibisyonu, doku kan akımının ve aerobik enerji metabolizmasının dűzenlenmesi ile ilerleyici posttravmatik iskemiden korunma, nűroflament degradasyonunun inhibisyonu, intrasellűler kalsiyum birikiminin engellenmesi, vasoaktif prostoglandin F2 $\alpha$  ve tromboksan A2 formasyonunun inhibisyonu, spinal nűron eksitabilitesinin azaltılması olduėu dűőnűlmektedir (53,54).

Spinal kord hasarında metilprednizolon tedavisinin incelendiėi ilk geniř klinik alıřma (The National Acute Spinal Cord Injury Study) NASCIS I'dir. NASCIS II,1985 ve 1988 yılları arasında yapılmıřtır (57). Hastalar metilprednizolon (30 mg/kg bolus ve takiben 23 saat sűreyle 5,4 mg/kg/saat devamlı infűzyon), naloksan ve plasebo ile tedavi edilmiřlerdir. Metilprednizolonun,ilk 8 saat içinde uygulandıėında, nűrolojik dűzelmeyi belirgin řekilde kolaylařtırdıėı gűsterilmiřtir. Naloksan veya geç metilprednizolon uygulaması hiçbir olumlu etki gűstermemiřtir. 1998'de sonuçlanan NASCIS III, metilprednizolonun 24 saat veya 48 saatlik uygulamasının, 21 aminosteroid tirilazad mesylate ile etkinliėinin karřılařtırılması için planlanmıřtır. Akut omurilik yaralanması olup, yaralanmanın ilk 3 saatinde metilprednizolon alan hastaların 24 saat sűre ile idame tedavisi almaları gerekirken, travmadan sonraki 3 ile 8 saatte gecikmiř steroid tedavisi alan hastaların 48 saat idame tedavisi almaları gerektiėi gűsterilmiřtir. Tirilazadın, metilprednizolona gűre daha gűclű bir lipid peroksidasyon űnleyici olmasına ve minimal glukokortikoid aktivitesine sahip olmasına raėmen, NASCIS III, bu 21 aminosteroidin klinik kullanımı için mantıklı bir açıklama getirememiřtir (58). Ancak řu da belirtilmelidir ki, NASCIS II çalıřmasına karřıt gűrűřler sűregelmektedir ve pek çok arařtırmacı metilprednizolon kullanımını tartıřmaktadır (59,60).

### **2. 6. 2. Lazoroidler (21-Aminosteroidler)**

Yűksek doz metilprednizolon ile lipid peroksidasyonunun inhibisyonu, glukokortikoid reseptűr iliřkili deėil daha çok antioksidan űzelliėine baėlı olduėunun dűőnűlmesi metilprednizolondan daha potent antioksidan olan 21 Aminosteroidlerin geliřtirilmesini saėlamıřtır. Bunun için U 74600 F ( tirilazad mestilat) beyin ve spinal kord hasarı űzerinde denenmiřtir (53,61,62).

And ve arkadaşlarının yaptıkları deneysel çalışmada, tirilazad mestilat (TM) verilen kedilerde plasebo grubuna göre travma sonrası 4. haftada daha anlamlı düzelme olduğu gösterilmiştir (53). Yine Hall ve arkadaşlarının çalışmasında 10 mg/kg TM verilen kedilerde spinal kord kan akımının plasebo ve 3 mg/kg TM grubuna göre ciddi derecede yüksek olduğu gösterilmiştir (62).

Yapılan NASCIS 3 çalışmasında; TM verilen grubun 24 saat metilprednizolon uygulanan gruba benzer sonuçlar gösterdiği tespit edilmiş, ancak TM grubuna da başlangıçta bolus metilprednizolon verilmiş olması etkinin neye bağlı olduğu konusunda net sonuca ulaşılamamasına neden olmuştur. Bu nedenle TM ile ilgili ciddi planlanmış çalışmalara gereksinim olduğu bir gerçektir (53).

### **2. 6. 3. Opioid Reseptör Antagonistleri**

Akut omurilik yaralanması sonrası endojen opioid seviyesinde artış ve opioid reseptör aktivasyonu, sekonder hasarın şiddetlenmesinde rol oynamaktadır (53).

Yapılan pek çok deneysel çalışmada opioid reseptör antagonistlerinin yararlı etkileri gösterilmiştir (63). Naloksan; üzerinde en çok çalışılan opioid reseptör antagonistidir ve birçok deneysel çalışmada omurilik yaralanması sonrası nörolojik fonksiyonlarda iyileşmeyi arttırdığı gösterilmiştir (53). NASCIS 2 çalışmasının bir parçasını oluşturan Naloksan'ın plaseboya üstünlüğü gösterilememiş, ancak daha sonra yapılan veri analizlerinin tekrar değerlendirmelerinde travma sonrası ilk 8 saat içerisinde verildiğinde, lezyon altında düzelmenin plaseboya oranla çok daha belirgin olduğu tespit edilmiştir. Bununla birlikte spesifik opioid reseptör antagonistlerinin daha faydalı olacağının düşünülmesi mümkündür (64). Bir kappa-reseptör antagonist olan Norbinolterfimin'in kedilerde oluşturulan akut spinal kord travması sonrası sonuçları anlamlı derecede düzelttiği gösterilmiştir(65). Ayrıca yine kappa-reseptör antagonistlerin kullanıldığı diğer deneysel spinal kord hasarı çalışmalarında sonuçlar olumlu gözükmemektedir. Sonuç olarak opioid antagonistlerin ilaç doz programı ve tedavi zamanlamasının tespiti için başka çalışmalara ihtiyaç vardır.

### **2. 6. 4. Gangliozidler**

Gangliozidler; santral sinir sistemi hücrelerinin membranlarının dış yaprağında yüksek konsantrasyonda bulunan kompleks asidik glikopeptidlerdir (53). Monosialotetraheksosilgangliozid (GM-1 Gangliozid) SSS de nöronların

aksonlarında, miyelin kılıflarında ve beyaz cevher içerisindeki glial hücrelerde bulunur (66). Deneysel SSS travmalarında GM-1 gangliozid'in sinir rejenerasyonunu stimüle ettiği ve anterograd-retrograd dejenerasyona karşı koruyucu olduğu gösterilmiştir (53).

Gangliozidlerin öne sürülen etki mekanizmaları eksitatör amino asitlerin salınımını azaltmaları, protein kinaz C regülasyonu ve nitrik oksit oluşumunu engellemelerine bağlıdır (63). Protein kinaz C'nin inhibisyonu posttravmatik iskemiden korunmada önemli gözükmemektedir (53).

### **2. 6. 5. Tirotropin Salıcı Hormon (TRH) ve TRH Analogları**

TRH ve analoglarının; endojen opioidler, platelet aktive edici faktör (PAF), peptidolökotrienler ve EAA'ler gibi birçok otodestruktif faktörü antagonize ettikleri ve deneysel modellerde akut omurilik yaralanmasında faydalı olabileceği gösterilmiştir. Spinal kord kan akımını arttırdıkları, elektrolit balansını düzenledikleri, hücrel enerji düzeyini restore ettikleri ve lipit peroksidasyonunu azalttıkları düşünülmektedir (67). TRH'un omurilik yaralanmasındaki spesifik etkisi iyi bilinmemekte ise de spinal refleksi potansiyelize ettiği ve kollinerjik nöronlar üzerinde tropik etkileri olduğu saptanmıştır. Bu nedenle TRH, yaralanmanın genişlemesini önlemekten çok iyileşme fazında daha etkili olabileceği belirtilmiştir (67).

### **2. 6. 6. Antioksidanlar ve Serbest Radikal Yakalayıcılar**

Akut omurilik yaralanması sonrası lipit peroksidasyonu endojen antioksidanlar tarafından azaltılmaktadır (68). Ancak travma sonrası  $\alpha$ -tokoferol, retinoik asit, askorbik asit, selenyum, koenzim q gibi ubikinonlar benzeri antioksidanların seviyeleri hızla düşmektedir (61). Bu nedenle antioksidanların replasmanı lipit peroksidasyonuna bağlı hasarın azaltılmasında etkili olabilir.

Deneysel spinal kord hasarı çalışmalarında vitamin A ve vitamin C tedavisinin faydalı olduğu gösterilmiştir (53). Yine yapılan birçok SSS yaralanma modelinde  $\alpha$ -tokoferol tedavisinin doku hasarını azalttığı gösterilmiştir (63).

### **2. 6. 7. Kalsiyum Kanal Blokörleri**

Intrasellüler kalsiyum birikimi toksik nöral hücre ölümünün son ortak yolu olarak isimlendirilmekte ve spinal kord hasarının patofizyolojisinde integral rol oynamaktadır. Hücre içine kalsiyum akışı direk nörotoksik etkisine ek olarak, vasküler düz kas hücrelerinde vazospazma yol açar. Bununla ilişkili olarak kalsiyum kanal blokörlerinin yararlı etkilerinin travma sonrası mikrovasküler yapılarda oluşan vazospazma yönelik koruyucu özelliğine bağlı olabileceği düşünülmektedir (69).

Dihidropridin grubu kanal blokörlerinden Nimodipin üzerinde en çok çalışılmış ajandır. Yapılan deneysel çalışmalarda Nimodipin'in yararlı etkilerinin ancak travma öncesi başlandığında ortaya çıktığının görülmesi, tedavinin klinik kullanımda öneminin ve pratikliğinin sınırlanmasına neden olmuştur (53).

### **2. 6. 8. Sodyum Kanal Blokörleri ve Magnezyum**

Spinal travma sonrası sekonder hasardan korunmada magnezyum replasman tedavisine yönelik çalışmalar yapılmaktadır. Yüksek doz magnezyum tedavisinin (600 mg/kg MgSO<sub>4</sub>) farelerde akut spinal kord hasarı sonrası aksonal fonksiyonlarda anlamlı gelişme sağladığı ve lipid peroksidasyonunda ciddi düşüş meydana getirdiği gösterilmiştir (69,70).

Başlangıç travma sonrası hücre içi Na<sup>+</sup> miktarında ciddi bir artış söz konusudur. Bu nedenle sodyum kanal blokajının sekonder hasarın şiddetlenmesinin engellenmesinde önemli olabileceği düşünülmektedir (53). Bu konuda Tetradoksin'in lokal uygulaması ile yapılan bir çalışmada travma sonrası fonksiyonel defisit azaltılmasında önemli olduğu gösterilmiştir (71). Schwartz ve Fehlings yaptıkları deneysel bir çalışmada, bir sodyum kanal blokörü olan Riluzol'un sistemik uygulanmasında ciddi nöroprotektif etkileri olduğunu gösterdiler (72).

### **2. 6. 9. Araşidonik Asit Metabolizması Modülatörleri**

Araşidonik asidin tromboksan, prostaglandinler ve lökotrienlere dönüşümünden sorumlu olan enzim inhibisyonunu hedef alan tedavi girişimleri akut omurilik yaralanması sonrası denenmiştir.

Prostasiklin (PGI<sub>2</sub>) vasküler endotelden salınan güçlü vazodilatatör ve platelet agregasyon inhibisyon etkisi olan doğal bir araşidonik asit metabolitidir (73).

Hallenbeck ve ark. yaptığı bir çalışmada PGI2'nin bulunduğu kombine tedavinin travma sonrası nörolojik fonksiyonlarda plaseboya göre anlamlı iyileşme sağladığı gösterilmiştir. Siklooksijenaz inhibitörleri, tromboksan sentetaz inhibitörleri ve prostaglandin I2 ile yapılan kombine tedavinin sıçan omurilik yaralanmasında nöroprotektif etkinliği gösterilmiştir (53,63).

### **2. 6. 10. Diğer Tedavi Denemeleri**

Nörotropik büyüme faktörünün deneysel omurilik yaralanmaları sonrası nöronal dejenerasyondan korunmada etkin olabileceği gösterilmiştir. Alt grup serotonin reseptör antagonistleri ile yapılan deneysel çalışmalarda travma sonrası faydalı olabilecekleri saptanmıştır. Bir potasyum kanal blokörü olan 4-aminopiridin'in kronik spinal kord hasarında nörolojik fonksiyonların gelişmesindeki önemi vurgulanmıştır (53).

Günümüzde omurilik yaralanması sonrası hücre ölümünün apoptotik kaskadına yönelik terapötik korunma çabaları önem kazanmıştır. Bu yönde yapılan çalışmalarda zDEVD fmk ile yapılan kaspaz 3 inhibisyonun ve anti-apoptotik protein olan Bcl-2'nin deneysel kord hasarı sonrası nöroprotektif etkileri gösterilmiştir (74). Sitokinler, serbest radikal hasarı ve eksitotoksitite gibi sekonder hasar mekanizmaları ile tetiklenen apoptoz da bu etkene yönelik tedavinin programlı hücre ölümünden korunmada önemli olabileceği düşüncesini desteklemektedir (53). Siklosporin A, Ca<sup>++</sup>'un tetiklediği mitokondri iç membranındaki permabilite değişikliklerinin inhibisyonu ve lipid peroksidasyonunun inhibisyonu etkisi ile hücre ölümünden korunmada önemli olabileceği deneysel travmatik kord hasarında ortaya koyulmuş bir ajandır (53).

Akut omurilik yaralanmasının patofizyolojisine yönelik modern tedavi girişimlerinin devam etmesi, bu yıkıcı problemin çözülmesindeki umudun artmasını sağlamaktadır.

### **2. 7. Sildenafil Sitrata**

Sildenafil sitrata, fosfodiesteraz tip 5 (PDE 5) enzim inhibitörüdür ve cGMP'yi artırır.1980'li yıllarda antianjinal olarak denenirken ereksiyon yan etkisi nedeniyle dikkati çekmiş ve erektil disfonksiyon tedavisinde yaygın olarak kullanılmaya başlanmıştır. Cinsel uyarı nitrik oksitinin lokal seviyede artmasına neden

olmaktadır. Sildenafil sitrat PDE 5'i inhibe ederek korpus kavernozumdaki cGMP düzeyini artırır ve bu da vazodilatasyonu ve kan akımında artmaya neden olur. PDE 5 aynı zamanda düşük seviyede diğer dokularda da bulunmaktadır. Trombositlerin trombus oluşturmalarını inhibe eder ve arter ile venlerin dilatasyonuna neden olur. Bu etkilerine bağlı olarak sildenafil çeşitli amaçlarla kullanılmıştır. En yaygın kullanıldığı yerlerden biri vazodilatasyon amacıyla pulmoner hipertansiyondur. Antianjinal ve vazodilatatör etkisi olduğu kadar kardiyovasküler yan etkisi de bulunmaktadır. Etkin bir vazodilatatör etkisine rağmen insanlarda miyokardiyal kontraktilitede artış veya aritmi gibi yan etkilerinde artış saptanmamıştır. Sildenafil sitrat kullananlarda miyokardiyal infarktüs oranında değişiklik rapor edilmemiştir. Bununla birlikte klinik kullanımda hipotansif etkisine bağlı olarak oksijenasyonda azalma ve sistemik hipotansiyon, hayvan deneylerinde ise sistemik aortik kan basıncında artma, sağ karotid ve segmental renal arterlerde maksimal velosite azalması görülmüştür (75).

Sildenafil, cGMP'ı degrade eden iki PDE için yüksek afinite gösteren bir PDE izoenzim-seçici inhibitördür (76).

Sildenafil sitrat fosfodiesteraz tip 5 (PDE 5) enzim inhibitörü olup flep yasayabilirliğini arttırabilmek amacı ile deneysel olarak kullanılmıştır (75,77,78,79,80).

Literatürde sildenafil'in serebral vazospazmdaki etkileri üzerine çalışmalar bulunmaktadır.

Kim ve arkadaşları PDE-5 in relatif selektif inhibitörü olan zaprinast'ın hücre içi cGMP yi artırarak vazodilatasyon yaptığını göstermişlerdir (81).

Atalay ve arkadaşları da deneysel subaraknoid kanama modelinde sildenafil in serebral vazospazmdaki vazodilatatör etkilerini göstermişlerdir (82).

Diomedes ve arkadaşları yine sildenafil ile yaptıkları deneysel çalışmada PDE-5 inhibitörlerinin subaraknoid kanamanın indüklediği vazospazmda tedavi amaçlı kullanılabileceğini belirtmişlerdir (83).

Li Zhang ve arkadaşları ratlarda embolik atak sonrası fonksiyonel geri dönüş üzerinde yaptıkları experimental çalışmada felç sonrası farelerde sildenafil'in nörolojik fonksiyon iyileşmesini hızlandıracağını göstermişlerdir. Sildenafil

verilmesi ile kortikal cGMP seviyesi arttırılmış ve anjiogenesis ve synaptogenesis'in artması ile nörolojik iyileşmede ilerleme kaydedilmiştir (84).

Kıymaz ve arkadaşları geçici spinal kord iskemi modelinde sildenafilin nörolojik hasarı azalttığını ve koruyucu etkilerinin olduğunu göstermişlerdir (85).

Serarslan ve arkadaşları deneysel spinal kord yaralanma modelinde antioksidan enzim aktiviteleri, nitrik oksit ve MDA seviyelerine bakarak PDE-5 inhibitörü olan Tadalafil'i metilprednizolon ile karşılaştırmış ve nöroprotektif etkileri olduğunu göstermişlerdir (86).



### 3. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu deneysel çalışma 25.11.2009 tarih ve 131/2009 numaralı Eskişehir Osmangazi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurul kararı ile Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıbbi ve Cerrahi Deneysel Araştırma Merkezi'nde (TİCAM) yapıldı. Çalışmada ağırlıkları 200-250 gr arasında değişen Spraque Dawley ırkı sıçanlar kullanıldı. Araştırma yeterli hava sirkülasyonu ve çevre ısısının sağlandığı odalarda yapıldı. Lezyon yapıldıktan sonra tüm deneklere ayrı ve kolay beslenmelerini sağlayan kafeslerde bakım uygulandı.

Deneklerin uyutulması işleminde 60mg/kg Ketamin Hidroklorür (Ketalar, Parke-Davis lisansı ile Eczacıbaşı İlaç San, İstanbul) ve 12mg/kg Ksilazin (Rompun ,Bayer İlaç San, İstanbul)karışımının intraperitoneal yolla verilmesiyle genel anestezi sağlandı. Rahat bir cerrahi girişim sağlamak amaçlı özel deney tespit tahtalarında uygun pozisyon verilerek tüm cerrahi işlemler yapıldı. Bu deneysel çalışma 4 grupta toplam 28 sıçan üzerinde, cerrahi kesi sıçanın sırt kısmında, tıraş yapıldıktan sonra, aseptik şartlar sağlanarak yapıldı. T9-T11 seviyesinde lokal saha temizliği ve çevre izolasyonunu takiben cilt cilt altı insizyonu yapıldı. Fasia açılarak, paravertebral adaleler subperiostal sıyrıldı. T8-T10 laminektomi yapıldı . Spinal kord açığa çıkarıldı. Daha sonra klip kompresyon modeli ile omurilik travması oluşturuldu. Bunda 1,43 N kuvvet uygulayan(Yaşargil, FE 740K, Aesculap AG, Almanya)anevrizma klibi kullanıldı. Klip epidural olarak 60 saniye süreyle uygulandı. Kontrol grubu hariç travma uygulanan tüm sıçanlar travmadan sonra paraplejik oldu.Sıçanlar travmadan önce rastlantısal olarak 4 gruba ayrıldı.

**1. Grup (Kontrol);** 7 sıçan alındı ve laminektomi yapıldı (Şekil 3.1 ). Travma veya medikal tedavi uygulanmadı. Normal MDA ve TAOK değerleri tayini için 2 gün sonra kan ve spinal kord örnekleri alındı.

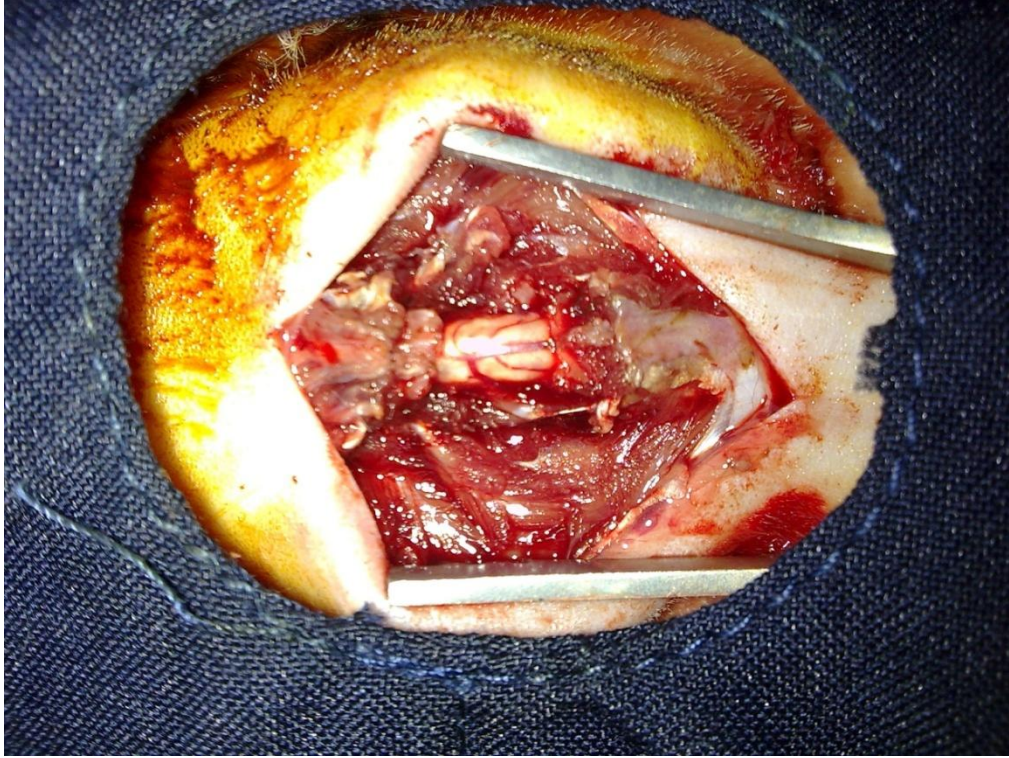
**2. Grup (Travma);** 7 sıçan alındı ve laminektomi yapıldı. Anevrizma klibi ile 1 dakika süreli kompresyon uygulandı (Şekil 3.2). Laminektomi ve omurilik travmasının (Şekil 3.3) MDA ve TAOK değerlerine etkisini araştırmak amaçlı 2 gün sonra kan ve spinal kord örnekleri alındı.

**3. Grup(Travma+Çözücü);** 7 sıçan alındı ve laminektomi yapıldı. Anevrizma klibi ile 1 dakika süreli kompresyon uygulandı. Tek doz intraperitoneal 1cc serum

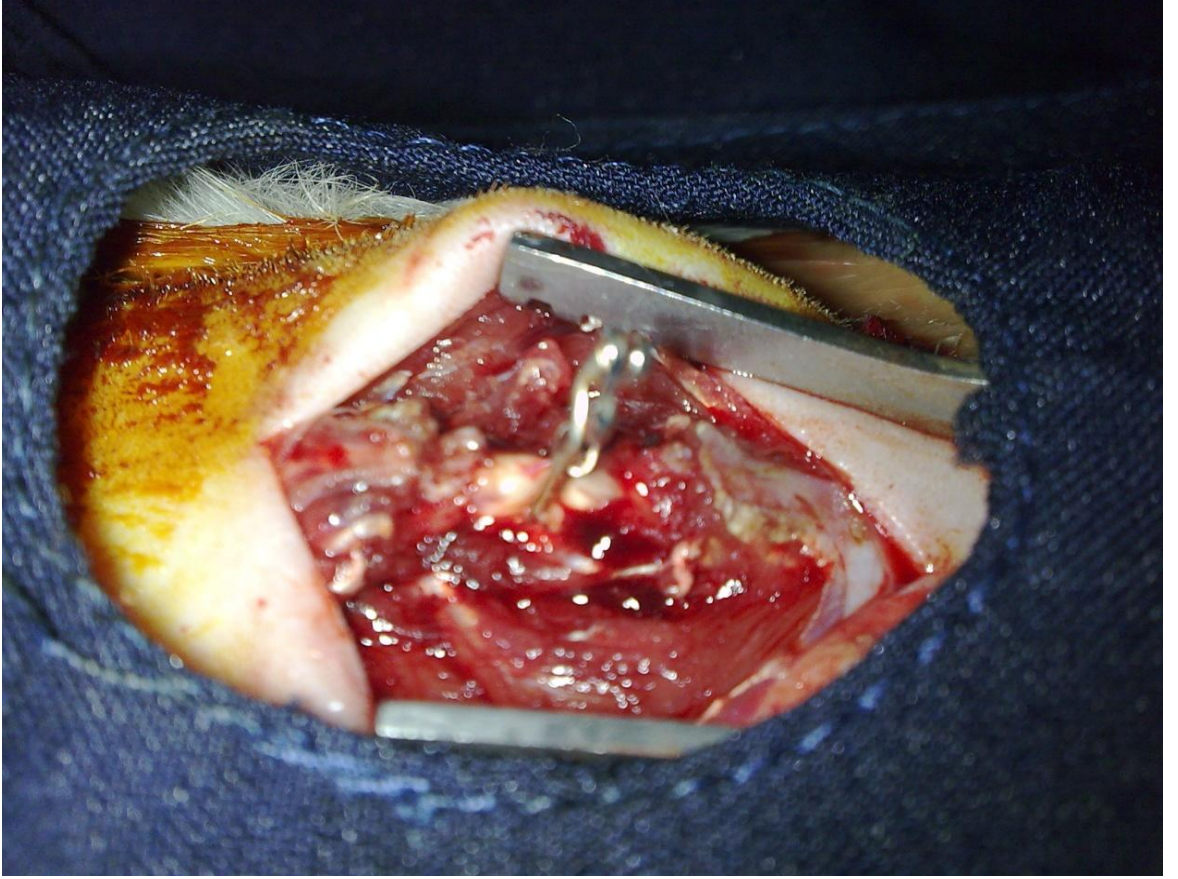
fizyolojik verildi. MDA ve TAOK değerlerine etkisini araştırmak amaçlı 2 gün sonra kan ve spinal kord örnekleri alındı.

**4. Grup (Tedavi);** 7 sıçan alındı ve laminektomi yapıldı. Anevrizma klibi ile 1 dakika süreli kompresyon uygulandı. Tedavide travma sonrasında tek doz 10 mg/kg intraperitoneal Sildenafil Sitrat (Fako İlaçları A. Ş. Actavis Grubu/ İstanbul - Matrix Laboratuvarları/Hindistan ) verildi. MDA ve TAOK değerlerine etkisini araştırmak amaçlı 2 gün sonra kan ve spinal kord örnekleri alındı.

Deneklerin her biri beslenme durumu ve motor aktivite için günlük olarak muayene edildi. Her dört gruptaki denekler 48 saat sonra sakrifiye edildi. Bu işlem 18 G enjektör ile intrakardiyak olarak 3-5 ml kan alınarak gerçekleştirildi.

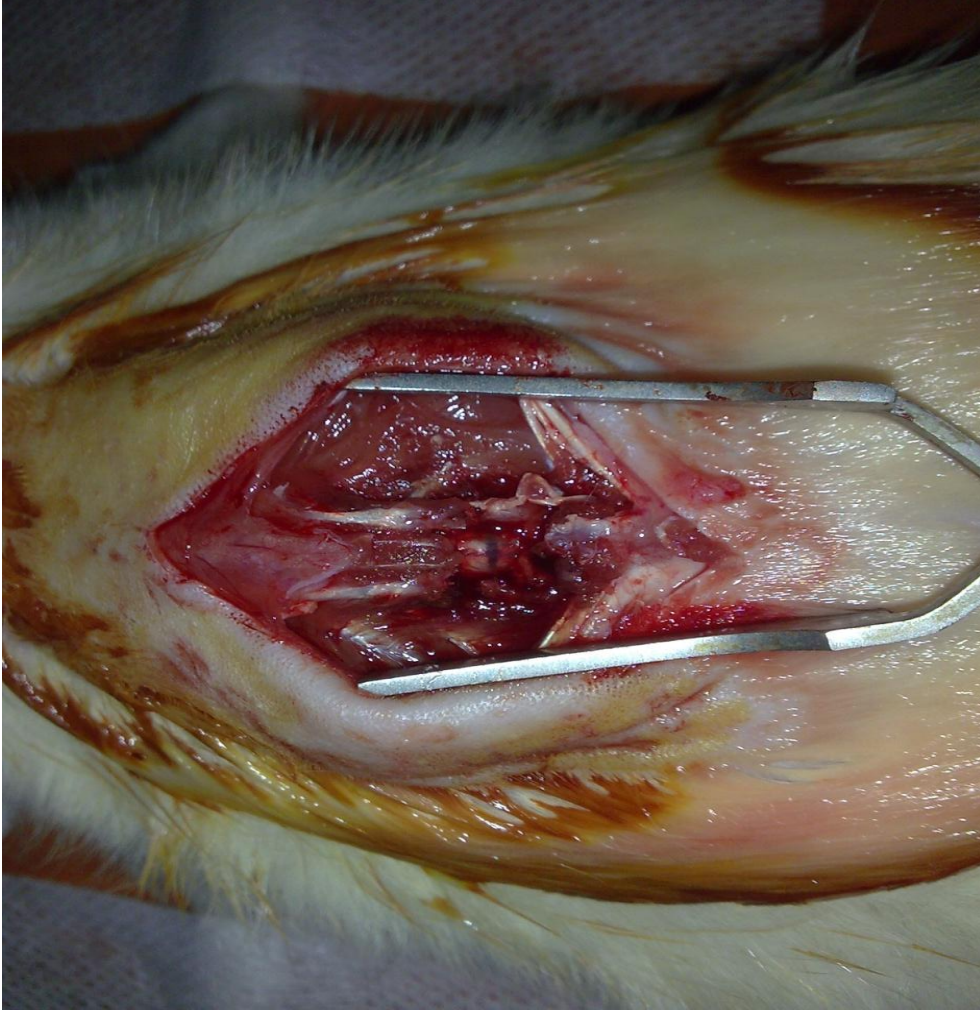


Şekil 3. 1. Laminektomi sonrası omurilik görüntüsü.



Şekil 3. 2. Klip uygulanmış omurilik görüntüsü.





Şekil 3. 3. Travma yapılmış omurilik görüntüsü.

### 3. 1. Biyokimyasal Ölçümler

Alınan kanlar MDA ve TAOK çalışması için 10 dakika 3000 rpm.de santrifüj edilerek plazmaları ayrıldı. Travmalı omurilik bölgesini içeren 1 cm uzunluğunda omurilik segmenti alındı. Doku ve kan örnekleri sabit bir süre içinde -80°C de korunacağı derin dondurucu ortamına taşındı ve biyokimyasal ölçümler için saklandı.

Lipid peroksid düzeylerinin (malondialdehit) ölçümü MDA'nın asidik ortamda tiyobarbitürik asitle oluşturduğu rengin spektrofotometrede 532 nm'de optik dansitesinin ölçülmesi prensibine dayanan Ohkawa ve arkadaşlarının metoduna göre yapıldı ve dokuda nmol/mg protein, plazmada nmol/ml olarak ifade edildi (87).

Toplam Antioksidan Kapasite (TAOK) ölçümü Erel yöntemi ile Rel Assay marka TAS ticari kiti (MEGA TIP LTD. ŞTİ. TÜRKİYE) kullanılarak otomatik

biyokimya analizatöründe çalışıldı ve çıkan sonuçlar mmol Trolox Eq/l olarak ifade edildi (88,89).

## 4. BULGULAR

### 4. 1. İstatiksel Yöntem

Çalışmada elde edilen bulgular değerlendirilirken, istatistiksel analizler için SPSS (Statistical Package for Social Sciences) for Windows 15.0 programı kullanıldı. Sonuçlar ortalama  $\pm$  standart sapma olarak verildi. İstatistiksel testlerden tek yönlü varyans analizi (ANOVA) kullanıldı. Grup içi karşılaştırmalarda LSD testinden yararlanıldı. Anlamlı değer olarak % 95 güven aralığında,  $p<0.05$  kabul edildi.

### 4. 2. Sonuçlar

Tüm gruplarda doku ve plazmada MDA ve TAOK düzeylerine bakıldı. Elde edilen gruplara göre ortalama MDA, TAOK ve istatistik değerleri Tablo 4. 1'de gösterilmiştir.

Tablo 4. 1. Gruplara göre ortalama MDA,TAOK ve istatistik değerleri.

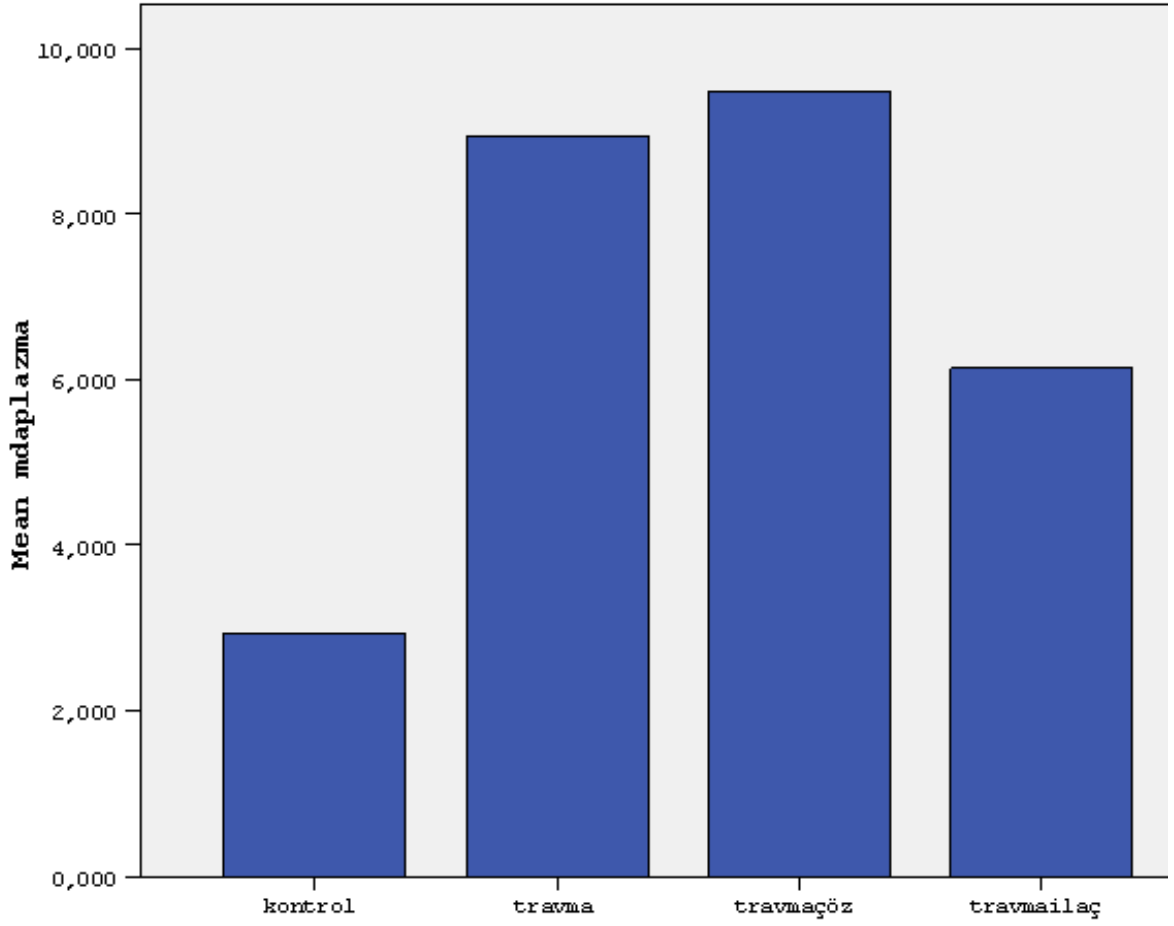
	<b>MDA Plazma</b> (n=7)	<b>TAOK Plazma</b> (n=7)	<b>MDA Doku</b> (n=7)	<b>TAOK Doku</b> (n=7)
<b>Kontrol</b>	2,94 $\pm$ 1,69	1,80 $\pm$ 0,09	0,55 $\pm$ 0,27	0,30 $\pm$ 0,04
<b>Travma</b>	8,95 $\pm$ 1,97	1,58 $\pm$ 0,11	3,08 $\pm$ 3,86	0,24 $\pm$ 0,03
<b>Travma Çözücü</b>	9,48 $\pm$ 1,84	1,69 $\pm$ 0,45	5,80 $\pm$ 3,57	0,23 $\pm$ 0,05
<b>Travma İlaç</b>	6,14 $\pm$ 1,55	1,71 $\pm$ 0,07	2,39 $\pm$ 0,86	0,29 $\pm$ 0,04
<b>İstatistiksel Değer (F;p)</b>	20,04; 0.00	0,94;0.43	4,64;0.01	4,74;0.01

Gruplar kıyaslandığında TAOK plazma grubunda anlamlı fark bulunamadı. MDA plazma ve doku ortalamalarına bakıldığında travma grubunda artarken ilaç verildikten sonra ortalamalarda azalma tespit edildi. TAOK dokuda ise travmada TAOK değeri azalırken ilaç grubunda yeniden artış tespit edildi ( $p<0.05$ ).

Grup içi anlamlılığı yaratan travma ilaç grubuydu (post hoc LSD test sonucu  $p<0.05$ ).

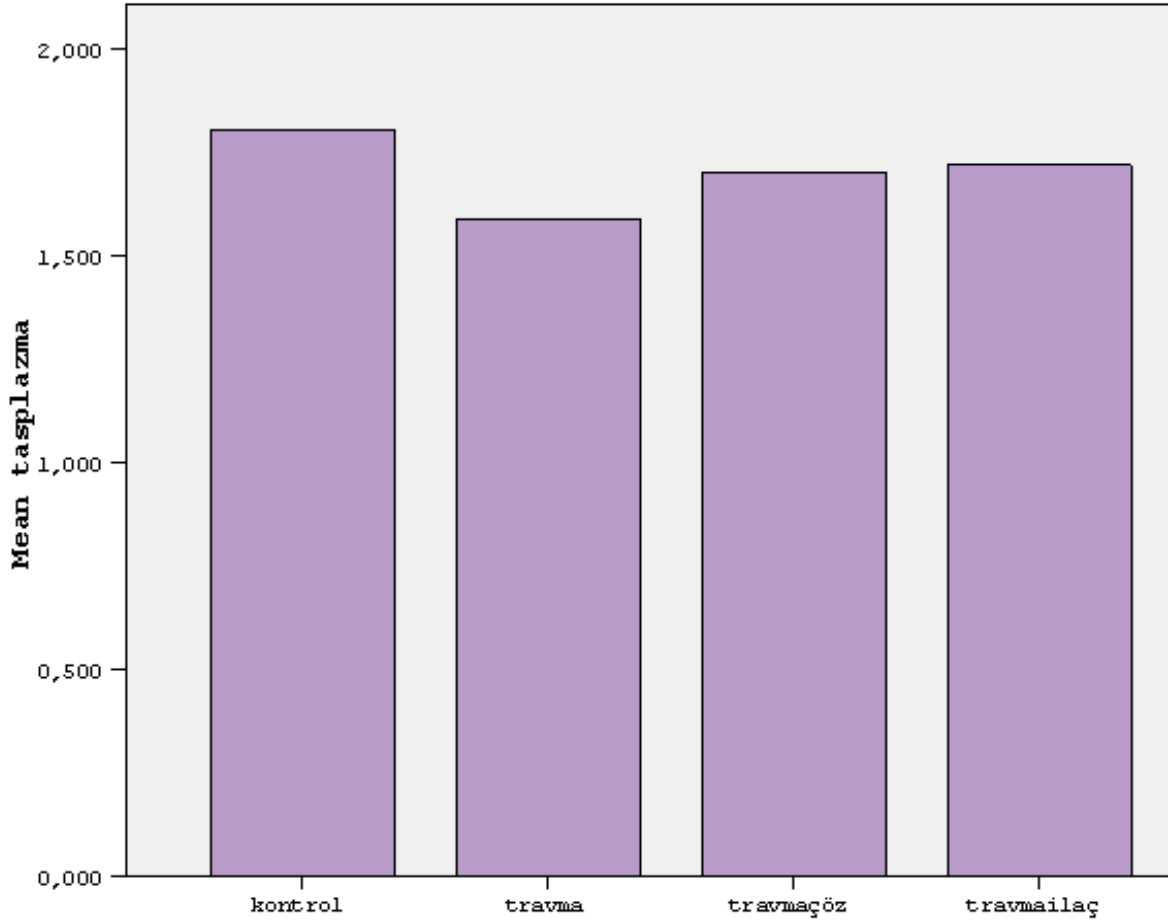
Grupların ortalama plazma MDA değerleri Tablo 4. 2' te verilmiştir.

Tablo 4. 2. Grupların ortalama plazma MDA değerleri.



Grupların ortalama plazma TAOK değerleri Tablo 4. 3' te verilmiştir.

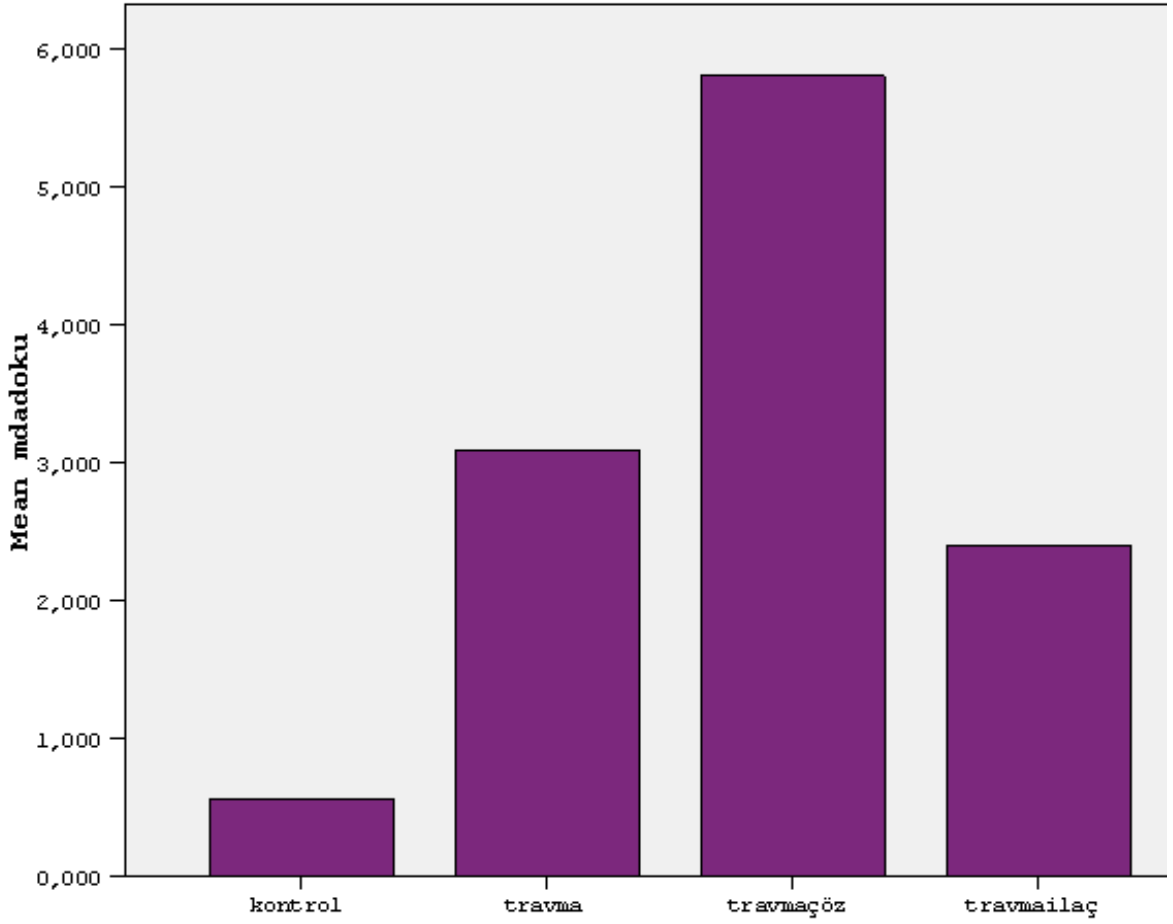
Tablo 4. 3. Grupların ortalama plazma TAOK değerleri.





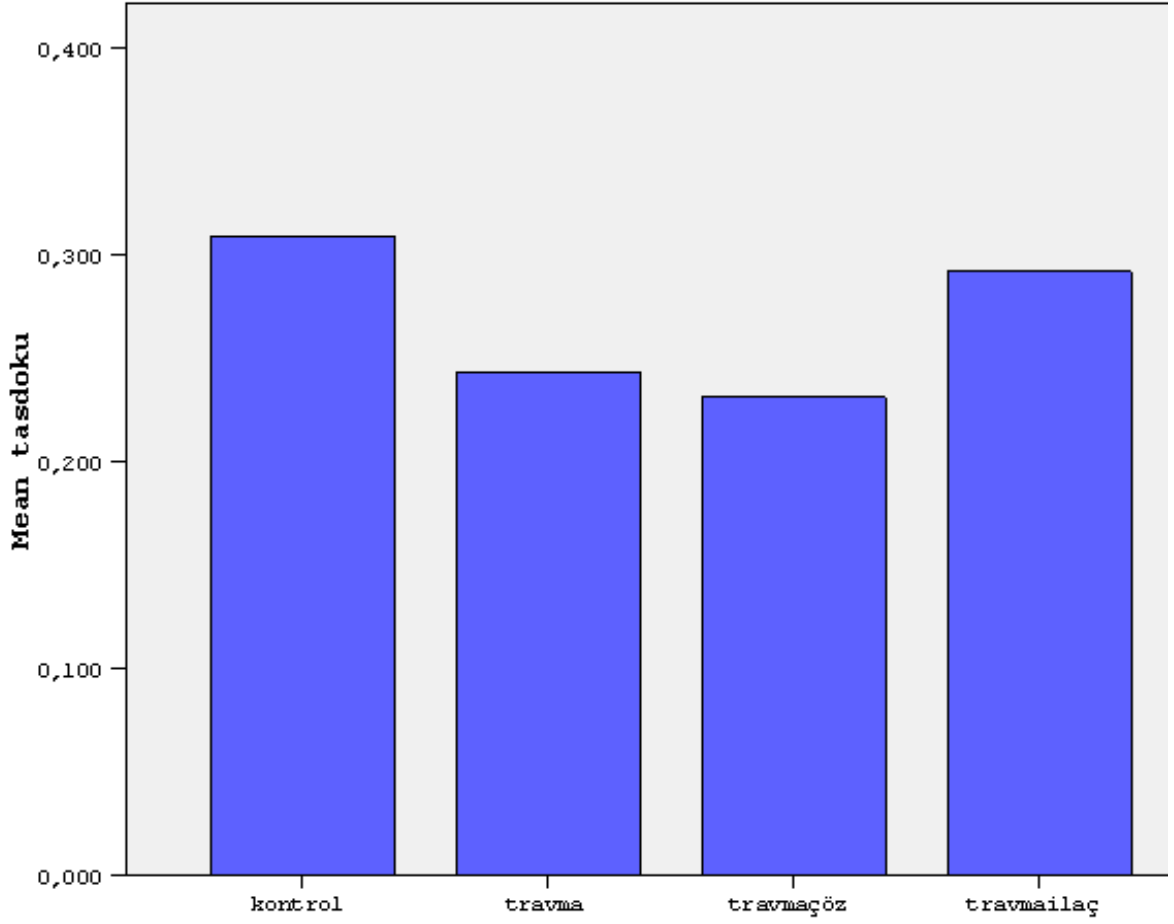
Grupların ortalama doku MDA değerleri Tablo 4. 4' te verilmiştir.

Tablo 4. 4. Grupların ortalama doku MDA değerleri.



Grupların ortalama doku TAOK değerleri Tablo 4. 5' te verilmiştir.

Tablo 4. 5. Grupların ortalama doku TAOK değerleri.



## 5. TARTIŞMA

Akut omurilik yaralanması modern toplumu fiziksel, psikososyal ve ekonomik açıdan derinden etkileyen, ciddi ve harap edici bir nörolojik problem olması ve evrensel kabul gören bir tedavi protokolünün düzenlenememesi nedeniyle halen önemini devam ettirmektedir (12,13).

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. Bu modelde klip kapanma gücü ve kompresyon süresi değiştirilerek istenen şiddette yaralanma oluşturulabilmektedir. Bu modelin avantajı omuriliğin tamamının travmaya maruz bırakılarak, aynı zamanda iskemiye yol açmasıdır ki bu da insanlarda meydana gelen travma sonrası omurilik yaralanmasına benzer bir model olmaktadır (14).

Tator ve arkadaşlarının klip kompresyon modeline göre yaptıkları omurilik yaralanmasında, hem yaralanma bölgesinde hem de sefalad ve kaudal komşu bölgelerde arterioller, kapiller ve venüllerde kanlanma durur. İskemik bölge, gri cevherde ve buradaki hemorajiye komşu beyaz cevherde belirgindir. Gri cevheri geçerek beyaz cevhere ulaşan arteriollerdeki vazospazm ve tromboz ile sekonder hasar artar (26). Beyaz cevher perfüzyonu travmadan sonraki 5. dakikada hızla azalır, 15. dakikadan sonra normale dönmeye başlar. Gri cevherde ise travmadan sonraki ilk 5 dakika içinde birçok hemorajik alan belirir. Perfüzyon travmadan saatler sonra bile yoktur. Lezyon bölgesinde, özellikle gri cevherde, omurilik kan akımının ileri derecede azalması iskemi gelişmesi ile sonuçlanır (27). Posttravmatik iskeminin travmadan sonra saatler içinde kötüleşmesi, erken tedavi edilmesi halinde iskeminin önlenebileceğini düşündürmektedir. Posttravmatik omurilik iskemisi travma şiddeti ile lineer korelasyon göstermektedir. Ağırılık düşürme modelinde yaralanmadan sonra beyaz cevherde hiperemi gözlenmiştir (25).

Posttravmatik iskeminin kesin nedeni halen anlaşılamamıştır. Yaralanmayı oluşturan mekanik travma, vazoaaktif aminlerin salınımı, hemoraji, trombozis, platelet agregasyonu, endotel hasarı ve şişme vazospazmı tetikleyebilir. Carlos ve Harlan endotel hasarının aktive olmuş nötrofiller tarafından olduğunu öne sürmüşlerdir (30).

Endotel hasarına platelet yapışması, intravasküler platelet agregasyonu, mikrovasküler oklüzyon, emboli ve vazojenik ödemin eşlik etmesi nedeni ile endotel hasarını azaltmak için antiplatelet ajanlar kullanılmıştır (30).

Fizyolojik koşullarda oluşan serbest radikaller enzimatik antioksidan mekanizmalar(sitokrom oksidaz sistemi, SOD'lar, katalazlar, glutatyon peroksidazlar) ya da nonenzimatik antioksidanlar (tokoferol, karoten, glutatyon, askorbik asit, ürat, sistein, bilirubin, albumin)ya da metal bağlayıcılar(seruloplazmin, transferrin, laktoferrin) ile inaktive edilerek doku hasardan korunur.SSS askorbat, glutatyon ve tokoferol gibi antioksidan mekanizmalara yüksek oranda sahiptir (35). Ancak travma sonrası dokuda bu antioksidan mekanizmalar hızla azalır. Oluşan serbest radikaller lipidler, proteinler, nükleik asitler ile reaksiyona girerek sıklıkla lipid peroksitler oluştururlar ve bunun sonucunda daha fazla serbest radikal oluşur (36).

Hücre membranında meydana gelen lipid peroksidasyonu membran lipoproteinlerinin oksidasyonu ve yapısal bütünlüğünün 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 (36).

Ayrıca oluşan lipid peroksidasyonu ile birlikte mikrovasküler endotel hasarı oluşarak kan beyin bariyerinin bozulduğu deneysel çalışmalarda gösterilmiştir. Akut omurilik yaralanması sonrası lipid peroksidasyonu endojen antioksidanlar tarafından azaltılmaktadır (68). Ancak travma sonrası  $\alpha$ -tokoferol, retinoik asid, askorbik asid, selenyum,koenzim q gibi ubikinonlar benzeri antioksidanların seviyeleri hızla düşmektedir (61).

Günümüzde akut omurilik yaralanmasının modern anlamda tedavisine yönelik çalışmalar, hasarın sekonder mekanizmalarla olan şiddetlenmesine odaklanmıştır. Geçen yıllar akut omurilik yaralanmasının patofizyolojisi hakkında geniş bir bilgiye sahip olmayı sağlamasına rağmen, kalıcı ve ciddi derecede etkili aynı zamanda evrensel kabul gören bir tedavi protokolünün bulunamamış olması nedeniyle, özellikle nöral hasarın azaltılmasına yönelik moleküler ve hücresel düzeyde laboratuvar ve klinik çalışmalar halen devam etmektedir (12).

Lipid peroksidasyon ürünleri değişik metotlarla indirekt ölçülmektedir. Serbest lipid peroksidasyonunun SSS'deki ana yıkım ürünü malondialdehittir (87). Aerobik metabolizmaya sahip memelilerin her dokusunda süperoksit radikali sentez edilmektedir. Bu radikaller hedef olarak seçtikleri hücre zarındaki doymamış yağ asitleri ile tepkimeye girmeden her hücre ve hücre aralarında bulunan SOD, katalaz, glutatyon peroksidaz, vitamin E, C, B, A, karoten, flavanidler, koenzim Q gibi antioksidanlar tarafından temizlenerek hücre bütünlüğü korunur (90,91).

Sildenafil sitrat, fosfodiesteraz tip 5 (PDE 5) enzim inhibitörüdür ve cGMP'yi artırır.1980'li yıllarda antianjinal olarak denenirken ereksiyon yan etkisi nedeniyle dikkati çekmiş ve erektil disfonksiyon tedavisinde yaygın olarak kullanılmaya başlanmıştır. Cinsel uyarı nitrik oksitin lokal seviyede artmasına neden olmaktadır. Sildenafil sitrat PDE 5'i inhibe ederek korpus kavernozumdaki cGMP düzeyini arttırır ve bu da vazodilatasyonu ve kan akımında artmaya neden olur. PDE 5 aynı zamanda düşük seviyede diğer dokularda da bulunmaktadır. Trombositlerin trombus olusturmasını inhibe eder ve arter ile venlerin dilatasyonuna neden olur. Bu etkilerine bağlı olarak sildenafil çeşitli amaçlarla kullanılmıştır. En yaygın kullanıldığı yerlerden biri vazodilatasyon amacıyla pulmoner hipertansiyondur. Antianjinal ve vazodilatatör etkisi olduğu kadar kardiyovasküler yan etkisi de bulunmaktadır. Etkin bir vazodilatatör etkisine rağmen insanlarda miyokardiyal kontraktilitede artış veya aritmi gibi yan etkilerinde artış saptanmamıştır. Sildenafil sitrat kullananlarda miyokardiyal infarktüs oranında değişiklik rapor edilmemistir. Bununla birlikte klinik kullanımda hipotansif etkisine bağlı olarak oksijenasyonda azalma ve sistemik hipotansiyon, hayvan deneylerinde ise sistemik aortik kan basıncında artma, sağ karotid ve segmental renal arterlerde maksimal velosite azalması görülmüştür (75). Sildenafil, cGMP'ı degrade eden iki PDE için yüksek afinite gösteren bir PDE izoenzim-seçici inhibitörüdür (76).

Sildenafil sitrat fosfodiesteraz tip 5 (PDE 5) enzim inhibitörü olup flep yasayabilirliğini arttırabilmek amacı ile deneysel olarak kullanılmıştır (75,77,78,79,80).

Literatürde sildenafil'in serebral vazospazmdaki etkileri üzerine çalışmalar bulunmaktadır.

Kim ve arkadaşları PDE-5 in relatif selektif inhibitörü olan zaprinast'ın hücre içi cGMP yi artırarak vazodilatasyon yaptığını göstermişlerdir (81).

Atalay ve arkadaşları da deneysel subaraknoid kanama modelinde sildenafil' in serebral vazospazmdaki vazodilatatör etkilerini göstermişlerdir (82).

Diomededi ve arkadaşları yine sildenafil ile yaptıkları deneysel çalışmada PDE-5 inhibitörlerinin subaraknoid kanamanın indüklediği vazospazmda tedavi amaçlı kullanılabileceğini belirtmişlerdir (83).

Li Zhang ve arkadaşları ratlarda embolik atak sonrası fonksiyonel geri dönüş üzerinde yaptıkları experimental çalışmada felç sonrası farelerde sildenafil'in nörolojik fonksiyon iyileşmesini hızlandıracağını göstermişlerdir. Sildenafil verilmesi ile kortikal cGMP seviyesi arttırılmış ve anjiogenesis ve synaptogenesis'in artması ile nörolojik iyileşmede ilerleme kaydedilmiştir (84).

Kıymaz ve arkadaşları geçici spinal kord iskemisi modelinde sildenafil'in nörolojik hasarı azalttığını ve koruyucu etkilerinin olduğunu göstermişlerdir (85).

Serarslan ve arkadaşları deneysel spinal kord yaralanma modelinde antioksidan enzim aktiviteleri, nitrik oksit ve MDA seviyelerine bakarak PDE-5 inhibitörü olan Tadalafil'i metilprednizolon ile karşılaştırmış ve nöroprotektif etkileri olduğunu göstermişlerdir (86).

Biz çalışmamızda ratlarda klip kompresyon modeli ile travmatik spinal kord yaralanması oluşturduktan sonra tek doz intraperitoneal 10 mg/kg sildenafil sitrat tedavisi uyguladık. Daha sonra alınan kan ve doku örneklerinde MDA ve TAOK düzeylerine baktık. Sonuçların istatistiksel değerlendirilmesi sonrasında herhangi bir tedavi uygulanmayan ratlara oranla sildenafil verilen grupta plazma ve dokuda MDA düzeylerinin anlamlı düzeyde azaldığını, doku TAOK düzeylerinin istatistiksel olarak anlamlı arttığını, plazma TAOK seviyelerinin ise anlamlı olmadan arttığını ortaya koyduk.

Bu sonuçlar Sildenafil'in MDA seviyelerindeki artışı önlediğini, antioksidan seviyelerini arttırdığını, dolayısıyla lipid peroksidasyonunu engelleyerek ikincil hasarlanmayı azalttığını ve iyileşmeyi sağladığını düşündürmektedir.

Ayrıca damar düz kaslarında relaksasyon yaparak vazodilatasyona neden olması ve platelet agregasyonunu inhibe ederek kanlanmayı arttırması sonucunda iskemik hasarı da azalttığı düşünülmüştür.

Spinal kordun yenilenme kabiliyeti olmadığından omurilik travması geçiren şahıslarda kalıcı sakatlıklar oluşmaktadır. Total omurilik lezyonu çok büyük iş gücü kaybı ve bakım masraflarına neden olmaktadır. Travma sonrası gelişen süreçte yer alan olaylar henüz tam olarak aydınlatılamamıştır. Yapılan tüm araştırmalara rağmen metilprednizolonun olası etkisi dışında işlevleri yerine getirecek bir tedavi yöntemi bulunamamıştır. Bu deneysel çalışmada elde edilen olumlu sonuçların daha ilerde yapılacak klinik çalışmalara yön vereceğini ve Sildenafil sitratın yeni bir alanda daha kullanılabilirliğinin yeni çalışmalarla ortaya konabileceğini düşünüyoruz.

## 6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Spinal kord yaralanması sonrası hayatta kalanların yarısından fazlası normal yaşantısına geri dönememektedirler. Bu ümit kırıcı prognoz sonuçları sekonder yaralanma mekanizmasının çok iyi anlaşılmasına bağlıdır. Omurilik yaralanmasının doğasını anlamamızda yeni ufuklar açabilecek ve yol gösterici tedavi yöntemleri geliştirmemizi sağlayacak şekilde deneysel hayvan omurilik travma modelleri üzerinde yoğun bir çalışma vardır.

Klip kompresyon modeli kullanılarak yapılan omurilik travması sonrası uygulanan sildenafil'in nöroprotektif etkileri; plazma ile dokuda MDA ve TAOK seviye ölçümlerine göre değerlendirilmiş ve araştırılmıştır.

Sonuç olarak; çalışmamızda tedavi grubunun MDA değerinde travma grubuna göre azalma TAOK değerinde ise artma saptanmıştır. Sonuçlar (TAOK plazma hariç)istatistiksel olarak anlamlıdır ( $p<0.05$ ) . Buna göre Sildenafil tedavisinin omuriliği ikincil hasardan muhtemelen antioksidan seviyesini arttırarak, lipid peroksidasyonunu engelleyerek ve iskemi reperfüzyon hasarını önleyerek koruduğu sonucu elde edildi.

Travma sonrası gelişen süreçte yer alan olaylar henüz tam olarak aydınlatılamamıştır. Yapılan tüm araştırmalara rağmen metilprednizolon dışında etkinliği ispatlanmış bir tedavi yöntemi bulunamamıştır.

Bu çalışmamızda Sildenafil Sitrat'ın klip travma modeli kullanılarak yapılan omurilik hasarlanması sonrası uygulanmasının nöroprotektif etkilerini araştırdık. Omurilik zedelenmesinde birincil hasardan sonra gelişen ikincil zedelenmeden omuriliği korumak ve kalıcı sakatlıkların ortaya çıkmasını önlemek için Sildenafil sitrat tedavi amaçlı kullanılabilir. Ancak Sildenafil'in klinik kullanımı için daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.



## KAYNAKLAR

1. Kaptanoğlu E. Temel nöroşirurji; Omurilik yaralanması ve patofizyolojisi. 1. Baskı, Ankara: Buluş Tasarım ve Matbacılık Hizmetleri, 2005.
2. Sorrenti V, Di Giacomo C, Renis M, Russo A. Lipid peroxidation and survival in rats following cerebral post-ischaemic reperfusion: effect of drugs with different molecular mechanisms. *Drugs Exp Clin Res.* 1994;20(5):185-9.
3. Li Y, Bickel KD, Im MJ. Effects of deferoxamine on ischemia/reperfusion injury after peripheral nerve compression. *Ann Plast Surg.* 1996;36(4):365-9.
4. Ikeda Y, Ikeda K, Long DM. Protective effect of the iron chelator deferoxamine on cold-induced brain edema. *J Neurosurg.* 1989;71(2):233-8.
5. Halliwell B. Use of desferrioxamine as a probe for iron-dependent formation of hydroxyl radicals. Evidence for a direct reaction between desferal and the superoxide radical. *Biochem Pharmacol.* 1985;34(2):229-33.
6. Palmer C, Roberts RL, Bero C. Deferoxamine posttreatment reduces ischemic brain injury in neonatal rats. *Stroke.* 1994;25(5):1039-45.
7. Castro R Jr, Alcock NW, McAdoo DJ. Sampling of low molecular weight iron by microdialysis following spinal cord injury. *J Neurosci Res.* 1999;57(5):735-9.
8. Katoh S, Toyama J, Kodama I, Kamiya K, Akita T, Abe T. Protective action of iron-chelating agents (catechol, mimosine, deferoxamine, and kojic acid) against ischemia-reperfusion injury of isolated neonatal rabbit hearts. *Eur Surg Res.* 1992;24(6):349-55.
9. Çavdar S. Omurga ve Omurilik Anatomisi ve Embriyolojisi, Omurilik ve Omurga Cerrahisi Ed. M. Zileli ve A. Fahir Özer, 2. baskı, cilt 1, Meta Basım, Bornova, İzmir, 2002; s:15-17.
10. 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.

11. Aydoğan S. A. Fahir Özer: Omuriliğin vasküler anatomisi ve kan akımı, Omurilik ve Omurga Cerrahisi, Ed. M. Zileli, A. Fahir Özer, 2. baskı, Meta Basım, Bornova, İzmir, 2002, s: 87-90.
12. Dumont AS, Dumont RJ, Oskouian R. Will improved understanding of the pathophysiological mechanisms involved in acute spinal cord injury improve the potential for therapeutic intervention? *Current Opinion in Neurology* 2002;15:713-720.
13. Dumont RJ, Okonkwo DO, Verma S, Hurlbert J. Acute spinal cord injury, Part I: Pathophysiologic Mechanisms. *Clin. Neuropharmacology* 2001;24(5):254-264.
14. Xarchas K, Bourandas J. Injuries and disease of the Spine in ancient times. *Spine* 2003;28(13):1481-1484.
15. Hughes JT. The Edwin Smith Surgical Papyrus: An analysis of the first case reports of spinal cord injuries. *Paraplegia* 1988;26:71-82.
16. Elsberg CA. The Edwin Smith Surgical Papyrus and diagnostic treatment of injuries to the skull and spine. *Ann Med. Hist.* 1931;3:271-279.
17. Marketos SG, Skiadas P. Hippocrates. *Spine* 1999;24:1381-1391.
18. Sonntag VKH. History of degenerative and traumatic disease of the spine. In a history of neurosurgery. Greenblat SH. *American Association of Neurological Surgeons* 1997;355-357.
19. Ohry A, Ohry KK. Spinal cord injuries in the 19th century. *Churchill Livingstone, Edinburg* 1989; 9-35.
20. Kwon BK, Oxland TR, Tetzlaff W. Animal models used in spinal cord regeneration research. *Spine* 2002;27(14):1504-1510.
21. Amar AP, Levy ML. Pathogenesis and pharmacological strategies for mitigating secondary damage in acute spinal cord injury. *Neurosurgery* 1999;44(5):1027-1040.
22. Gülmen V, Zileli M. Deneysel omurilik yaralanması. Omurilik ve omurga cerrahisi 2nd ed. 2002;951-956.

23. UsAK. VertebraKırıkları:Erişim:[http://www.medicine.ankara.edu.tr/surgical\\_medical/orthopaedics/turkish/kadro/kus/kuvertkirik.html](http://www.medicine.ankara.edu.tr/surgical_medical/orthopaedics/turkish/kadro/kus/kuvertkirik.html) 19. 04. 2003. Erişim tarihi:20. 06. 2003
24. Ducker TB,Kindt GW,Kempe JG. Pathological findings in acute experimental spinal cord trauma. *J Neurosurgery* 1971;35:700-708.
25. Nemecek ST. Morphological evidence of microcirculatory disturbances in experimental spinal cord trauma. *Advances Neurol* 1978;20:395-405.
26. Tator CH,Fehlings MG. Review of the secondary injury theory of acute spinal cord trauma with emphasis on vascular mechanisms. *J Neurosurgery* 1991;75:15-26.
27. Taoka Y,Okajima K. Spinal cord injury in the rat. *Prog Neurobiol* 1998;56:341-358.
28. Kobrine AI,Evans DE,Rizzoli HV. The effects of ischemia on long-tract neuro conduction in the spinal cord. *J Neurosurgery* 1979;50:639-644.
29. Fehlings MG,Tator CH,Linden RD. The relationships among the severity of spinal cord injury,motor and somatosensory evoked potentials and spinal cord blood flow. *EEG Clin Neurophysiol* 1989;74:241-259.
30. Carlos TM,Harlan JM. Leucocyte-endothelial adhesion molecules. *Blood* 1994;84:2068-2101.
31. Demopoulos HB,Flamm ES,Seligman M. Further studies on free radical pathology in the major central nervous system disorders:effect of very high doses of methylprednisolone on the functional outcome,morphology and chemistry of experimental spinal cord impact injury. *Can J Physiol Pharmacol* 1981;60:1415-1424.
32. Kılınç A,Kılınç K:Nitrik oksit. Biyolojik fonksiyonları ve toksik etkileri. Ankara: Palme, 2003.
33. Hall ED,Yonkers PA,Andrus PK. Biochemistry and pharmacology of lipid antioxidant in acute brain and spinal cord injury. *J Neuro Trauma* 1992;9:165.

34. Demopoulos H, Flamm E, Pietronigro D. The Free radical pathology and the microcirculation in the major central nervous system disorders. *Acta Physiol Scand* 1980;492:91.
35. Young W, Huang P, Kume K. Cellular, ionic and biomolecular mechanisms of the injury process: Editörler: Benzel EC, Tator CH. *AANS, Illinois Bölüm 4*, s:27-42.
36. Uzan M. Medulla spinalis yaralanmalarında fizyopatoloji, In Hancı M; *Medulla spinalis yaralanmaları* 2000;152-161.
37. Halliwell B, Gutteridge JM. Oxygen Toxicity, Oxygen Radicals, Transition Metals and Disease. *Biochem.J.* 1984;219:1-14.
38. Liu D, Thangnipon W, McAdoo DJ. Excitatory amino acids rise to toxic levels upon impact injury to the rat spinal cord. *Brain res* 1991;547:344-348.
39. Choi DW. Excitotoxic cell death. *J Neurobiol* 1992;23:1261-1276.
40. Giulian D, Robertson C. Inhibition of mononuclear phagocytes reduces ischemic injury in the spinal cord. *Ann Neurol* 1990;27:33-42.
41. Sun FY, Faden AI. High and low-affinity NMDA receptor binding sites in the rat spinal cord: effects of traumatic injury. *Brain Res* 1994;666: 88-92.
42. Faden A, Lemke M, Simon R, Noble L. N-methyl-D-Aspartate antagonist MK-801 improves outcome following traumatic spinal cord injury in rats: Behavioral, anatomic and neurochemical studies. *J Neurotrauma* 1988;5:33-45.
43. Bakshi R, Faden AI. Competitive and non-competitive NMDA antagonists limit dynorphin A-induced rat hindlimb paralysis. *Brain Res* 1990;507:1-5.
44. Guha A, Tator CH, Piper I. Increase in rat spinal cord blood flow with the calcium channel blocker, nimodipine. *J Neurosurgery* 1985;63:250-259.
45. Balentine JD. Pathology of experimental spinal cord trauma. *Lab Invest* 1978;39:236-253.
46. Schwab ME, Bartholdi D. Degenerative and regeneration of axons in the lesioned spinal cord. *Physiol Rev* 1996;76:319-370.

47. Crowe MJ, Breshnahan JC, Shuman SL, Masters JN, Beattie MS. Apoptosis and delayed degeneration after spinal cord injury in the rats and monkeys. *Nat Med* 1997;1:73-76.
48. Emery E, Aldana P, Bunge MB. Apoptosis after human spinal cord injury. *J Neurosurgery* 1999;89:911-920.
49. Springer JE, Azbill RD, Mnapp PE. Activation of the caspase-3 apoptotic cascade in spinal cord injury. *Nature Med* 1999;5:943-946.
50. Citron BA, Arnold PM, Sebastian C. Rapid upregulation of caspase-3 in rat spinal cord after injury: mRNA, protein and cellular localization correlates with apoptotic cell death. *Exp Neurol* 1997;72:317-323.
51. Bethea RJ, Nagashima H, Acosta MC. Systemically administered interleukin10 reduces tumor necrosis factor alpha production and significantly improves function recovery following traumatic spinal cord injury in rats. *J Neurotrauma* 1999;16:851-863.
52. Li M, Ona VO, Kaul M. Functional role and therapeutic implications of neuronal caspase-1 and-3 in a mouse model of traumatic spinal cord injury. *Neuroscience* 2000;99:333-342.
53. Dumont RJ, Verma S, Okonkwo DO, Hurlbert RJ. Acute spinal cord injury, Part II: Contemporary Pharmacotherapy. *Clin. Neuropharmacology* 2001; 24(5):265-279.
54. Marion DW. Head and spinal cord injury. *Neurol.Clin.* 1998; 16(2):485-502.
55. Ducker TB, Zeidman SM: Spinal cord injury. Role of steroid therapy. *Spine* 1994; 19:2281-2287.
56. Tuma RF, Vasthare US, Arforks KE, Young WF. Hypertonic saline administration attenuates spinal cord injury. *J Trauma* 1997;42:54-60.
57. Bracken MB, Holford TR. Effects of timing of methylprednisolone or naloxone administration on recovery of segmental and long-tract neurological function in NASCIS 2. *J Neurosurgery* 1993;79:500-507.

58. Bracken MB,Shepard M,Holford TR. Methylprednisolone or tirilazard mesilate administration after acute spinal cord injury:1-year follow up. Results of the third National Acute Spinal Cord Injury Randomized controlled trial. J Neurosurgery 1998;89:699-706.
59. Hurlbert RJ. Methylpredisolone for acute spinal cord injury:an inappropriate standard of care. J Neurosurgery 2000;93(suppl):175-179.
60. Nesathurai S. Steroids and spinal cord injury:revisiting the NASCIS 2 and NASCIS 3 trials. J Trauma 1998;45:1088-1093.
61. Rhoney DH,Luer MS,Hughes M. New pharmacological approaches to acute spinal cord injury. Pharmacotherapy 1996;16:382-392.
62. Hall ED. effects of the 21-aminosteroid U-74006F on posttraumatic spinal cord ischemia in cats. J Neurosurg 1988;6:176-179.
63. Kaptanoğlu E,Tator CH. Omurilik yaralanması sonrası nöral koruma strat. In Zileli M;Omurilik ve omurga cerrahisi 2nd ed. 2002,s:813-832.
64. Hall ED,Wolf DL,Althaus JS. Beneficial effects of the alpha opioid recep. Antagonists. Brain Res 1987;435:174-180.
65. Faden AI,Takemore AE,Portogese TS. Alpha selective opiate antagonists norbinaltorphimine improves outcome after spinal cord ischemia. J Neurosurg 1986; 64:951-961.
66. Imanaka T,Hukuda S,Maeda T. The role of GM-1 ganglioside in the injured spinal cord of rats. J Neurotrauma 1996;13:163-170.
67. Faden AI. Therapeutic approaches to spinal cord injury. Adv Neurol 1997; 72:377-386.
68. Hall ED,Braugler JM. Role of lipid peroxidation in posttraumatic spinal cord degeneration. CNS Trauma 1987;3:281-293.
69. Weir B. Calcium antagonists,cerebral ischemia and vasospasm. Can J Neu.1984; 11:239-246.

70. Suzer T, Coskun E, Islekel H. Neuroprotective effects of magnesium on lipid peroxidation and axonal function after experimental spinal cord injury. *Spinal Cord* 1999;37:480-484.
71. 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* 1997;17:4359-4366.
72. 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* 2001;94:245-56.
73. Katzung BG. *Basis and clinical pharmacology*. Stamford: Appleton-Lange 1998; 304-317.
74. Arnold PM, Citrom BA, Ameenuddin S. Caspase-3 inhibition is neuroprotective after spinal cord injury *J Neurochem* 2000;74:811-829.
75. Ayyıldız A, Nuhoglu B, Huri E, Uysal A, Üstün H, Germiyanoglu C. Deneysel Çalışma: Flep Canlılığının Arttırılmasında Lokal Sildenafil Sitrat (Sildegra®)'nın Etkinliği ve Doz Aralığının Saptanması. *Türk Üroloji Dergisi* 2005;31(2):163-169.
76. Glossmann H, Petrischor G, Bartsch G. Molecular Mechanisms of The Effects of Sildenafil. *Experimental Gerontology* 1999;34:305-318.
77. Sarifakioğlu N, Gökrem S, Ateş L, Akbuga U. B, Aslan G. The influence of sildenafil on random skin flap survival in rats: an experimental study. *The British Association of Plastic Surgeons* 2004;57:769-772.
78. Ulusoy M. G, Uysal A, Koçer U, Karaaslan Ö, Cuzdan S. S, Ayyıldız A, Üstün H. Improved Flap Viability Site-Specific Delivery of Sildenafil Citrate Using Fibrin Glue. *Annals of Plastic Surgery* 2005;55:292-296.
79. Hart K, Baur D, Hodam J, Lesoon-Wood L, Parham M, Keith K, Vazquez R, Ager E, Pizarro J. Short- and Long-Term Effects of Sildenafil on Skin Flap Survival in Rats. *The Laryngoscope* 2006;116:522-528.

80. Ayyıldız A, Akgül K. T, Nuhoglu B, Huri E, Çaydere M, Üstün H, Germiyanoglu C. An Experimental Study: Does Topically Applied Sildenafil Citrate (Sildegra®) Have an Effect on the Preservation of the Viability of the Graft in Full-Thickness Tubed Free Skin Grafts. *Turk J. Med. Sci* 2006;36(6):343-348.
81. Taylor G. I. The Blood Supply of The Skin. *Grabb & Smith's Plastic Surgery* 6th Edition, Lippincott Williams & Wilkins- Wolters Kluwer, Philadelphia, 2007: p 33- 41.
82. Yılmaz S, Ozan S. T. Meme Kanserli Hastalarda Lipid Peroksidasyonu ve Bazı Enzim Aktiviteleri Arasındaki İlişki. *Türk Biyokimya Dergisi* 2003;28(4):252-256.
83. Burçak G, Andican G. Oksidatif DNA Hasarı ve Yaslanma. *Cerrahpaşa Tıp Dergisi* 2004;35(4):159-169.
84. Zhang L, Zhang RL, Wang Y, Zhang C, Zhang ZG, Meng H, Chopp M. Functional recovery in aged and young rats after embolic stroke: treatment with a phosphodiesterase type 5 inhibitor. *Stroke* 2005;36:847-52.
85. Kıymaz N, Yılmaz N, Mumcu C, Anlar O, Ozen S, Kayaoğlu CR. Protective effect of Sildenafil (Viagra) in transient spinal cord ischemia. *Pediatr Neurosurg.* 2008;44(1):22-8.
86. Serarslan Y, Yönden Z, Ozgiray E, Oktar S, Güven EO, Söğüt S, Yılmaz N, Yurtseven T. Protective effects of tadalafil on experimental spinal cord injury in rats. *J Clin Neurosci.* 2010;17(3):349-52.
87. Okhawa H, Ohishi N, Yagi K. Assay for lipid peroxides in animal tissues by thiobarbituric acid reaction. *Anal Biochem* 1979;95:351-358.
88. Erel O. A novel automated method to measure total antioxidant response against potent free radical reactions. *Clin Biochem* 2004;37:112– 9.
89. Erel O. A novel automated direct measurement method for total antioxidant capacity using a new generation, more stable ABTS radical cation. *Clin Biochem* 2004;37:277–85.



90. Borg DC. Oxygen free radicals and tissue injury. Merrill T, Fred S. ed: Free radicals in tissue damage. Boston Birkhauser 1993:13-51.
91. Halliwell B, Gutteridge MC. Oxygen radicals and the nervous system trends. Neuroscience 1985;8:22-26.