

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

**DENEYSEL OMURİLİK YARALANMASINDA**  
**METİLPREDNİZOLONUN VE KLOPİDOGRELİN**  
**ETKİNLİĞİNİN KARŞILAŞTIRILMASI**

**Dr. OĞuzhan DİNÇ**

**Beyin Sinir Cerrahisi Anabilim Dalı**  
**TIPTA UZMANLIK TEZİ**

**ESKİŞEHİR**

**2013**



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

**DENEYSEL OMURİLİK YARALANMASINDA  
METİLPREDNİZOLONUN VE KLOPİDOGRELİN  
ETKİNLİĞİNİN KARŞILAŞTIRILMASI**

**Dr. OĞuzhan DİNÇ**

**Beyin Sinir Cerrahisi Anabilim Dalı  
TIPTA UZMANLIK TEZİ**

**ESKİŞEHİR  
2013**

## TEZ KABUL VE ONAY SAYFASI

T.C.  
ESKİŞEHİR OSMANGAZİ ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞINA,

Dr. Oğuzhan DİNÇ' e ait 'Deneysel omurilik yaralanmasında metilprednizolonun ve klopidoğrelın etkinliğinin karşılaştırılması' adlı çalışma jürimiz tarafından Beyin ve Sinir Cerrahisi Anabilim Dalı'nda Tıpta Uzmanlık Tezi olarak oy birliği ile kabul edilmiştir.

Tarih: .../.../.....

Jüri Başkanı

Doç. Dr. Murat VURAL  
Beyin ve Sinir Cerrahisi Anabilim Dalı

Üye

Prof. Dr. T. Erhan COŞAN  
Beyin ve Sinir Cerrahisi Anabilim Dalı

Üye

Prof. Dr. Ali ARSLANTAŞ  
Beyin ve Sinir Cerrahisi Anabilim Dalı

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

Prof.Dr. Bekir YAŞAR  
Dekan

## TEŞEKKÜR

Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Beyin ve Sinir Cerrahisi Anabilim Dalı'nda yapmış olduğum uzmanlık eğitimim boyunca değerli bilgi ve deneyimleriyle her türlü desteği veren, bilgi ve tecrübeleriyle öğrenimim süresince destek olan ve tezimin yürütülmesinde, her aşamasında yardımlarını esirgemeyen çok değerli hocam Doç. Dr. Murat VURAL'a, deneyimlerinden ve bilgilerinden yararlandığım Sayın Prof. Dr. Metin Ant ATASOY'a, Prof. Dr. Tevfik Erhan COŞAN'a, Prof. Dr. Ramazan DURMAZ'a, Prof. Dr. Ali ARSLANTAŞ'a, Yard. Doç. Dr. Zühtü ÖZBEK'e, ve Uzm. Dr. Emre ÖZKARA'ya, çalışmamızın biyokimyasal parametrelerinin değerlendirilmesinde katkıları olan Farmakoloji Anabilim Dalı'ndan Uzm. Dr. Bilgin Kaygısız'a, istatistiksel verilerin hazırlanmasında destek olan Biyoistatistik Anabilim Dalı Öğretim Görevlisi Sayın Ahmet MUSMUL'a desteklerinden dolayı teşekkürlerimi sunarım

## ÖZET

**Dinç O, Deneysel Omurilik Yaralanmasında Metilprednizolon ve Klopidoğrel'in Etkinliğinin Karşılaştırılması. Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroşirürji Anabilim Dalı Tıpta Uzmanlık Tezi, Eskişehir, 2013.** Spinal kord travmasının patofizyolojisinde birbiri ile bağlı pek çok biyokimyasal ve moleküler kaskat sistemleri rol oynamaktadır. Sistemik vasküler değişiklikler, hücre içi elektrolit dengesi, biyokimyasal değişiklikler, lipid peroksidasyonu, serbest oksijen radikalleri, apoptozis, ekzitotoksisite, nörotransmitterler ve enerji metabolizması bunların başlıcalarıdır. Yapılan çalışmalar travma sonrası oluşan sekonder hasarın önlemesine ve azaltılmasına odaklanmıştır. Klopidoğrel, trombosit aktivasyonunu ve agregasyonunu engelleyen ADP bağımlı bir antitrombosit ajandır. Yapılan birtakım deneysel çalışmalarda klopidoğrel'in antioksidan ve nöroprotektif etkisi gösterilmiştir. Deneysel spinal kord travma modeli oluşturulan çalışmamızda 40 adet sıçan kullandık. Kontrol grubunda normal biyokimyasal değerleri saptamak için 8 sıçan kullanıldı. Travma grubunda 8 sıçana total laminektomi yapılarak anevrizma klipi ile kord kompresyonu uygulandı. Aynı işlemler travma+çözücü grubuna uygulanarak sodyum klorür çözeltisi intraperitoneal yolla tatbik edildi. Travma+metilprednizolon grubuna 30 mg/kg bolus, 5,4 mg/kg idame dozu olarak 6 saat boyunca metilprednizolon intraperitoneal yolla verildi. Travma+klopidoğrel grubuna da 5 mg/kg klopidoğrel travma sonrası intraperitoneal yolla verildi. Tüm sıçanlar 48 saat sonra sakrifiye edildi. Spinal kord doku örneklerinde SOD düzeyleri, plazmada ise MDA düzeyleri değerlendirildi. Çalışmamızda metilprednizolon ve klopidoğrel verilen gruplarda plazma MDA düzeylerinin diğer gruplara göre düşük olduğu, fakat kord dokusunda ölçülen SOD seviyelerinde gruplar arasında anlamlı farklılık olmadığı görüldü. Bu bulgular bize klopidoğrel'in spinal kord travması tedavisinde nöroprotektif etkisinden dolayı kullanılabileceğini göstermiştir. Fakat klopidoğrel'in klinik etkinliğini kanıtlamak için daha fazla çalışmaya ihtiyacımız vardır.

Anahtar Kelimeler: Klopidoğrel, nöroprotektif, spinal kord travması

## ABSTRACT

**Dinc, O. Comparison of Effectivities of Clopidogrel and Methylprednisolon Following Experimental Spinal Cord Injury. Eskişehir Osmangazi University Faculty of Medicine, Medical Speciality Thesis in Department of Neurosurgery, Eskişehir, 2013.** The pathophysiology of traumatic spine cord injury involves complex interrelated process of biochemical and moleculer events such as systemic vasculer changes, celluler electrolite imbalance and biochemical alterations, lipit peroxidation and free radical injury, apoptosis, neurotransmitter accumulations, immune response and energy metabolism. Recent studies have focused on to prevention or decrease to secondary injury. Clopidogrel is an ADP dependent antiplatelet agent that inhibits platelet activation and aggregation. Recently, antioxidant and neuroprotective effects of clopidogrel have been reported by the experimental studies. The experimental spinal cord injury model was applied on 40 rats. In control group, 8 rats were sacrificed to provide normal biochemical values. In trauma group, 8 rats underwent laminectomy and spinal cord injury was produced by extradural compression of the exposed cord by aneurisym clip. Same procedures were performed in 8 rats in trauma solvent group, so they also injected intraperitoneal saline. Same procedures were performed in 8 rats in trauma+methylprednisolon group and methylprednisolone intraperitoneally administred 30 mg/kg bolus and 5,4 mg/kg maintenance dose for 6 hours. In trauma+clopidogrel group, 8 rats were performed same procedures and clopidogrel intraperitoneally administred 5 mg/kg after the trauma. All rats were sacrificed at 48 hours after the trauma. SOD levels were evaluated in spine cord tissue samples. MDA levels were evaluated in plasma. In our study, decreased MDA levels determined in clopidogrel and methylprednisolon treated groups compared to the other groups. But SOD levels were not determined significantly between the groups. These results suggest that clopidogrel may be used for treatment of spinal cord injury because of effect of neuroprotective, so we need more studies for prove clinically efficiency of clopidogrel.

**Key Words:** Clopidogrel, neuroprotective, spine cord trauma

## 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	2
2.1.Medulla Spinalis Embriyolojisi	2
2.2. Medulla Spinalisin Anatomisi	3
2.2.1. Genişlemeler	5
2.2.2. Fissur ve Sulkuslar	6
2.2.3. Medulla Spinalisin İç Yapısı	6
2.2.4. Omuriliğin Vasküler Yapısı	8
2.3. Spinal Travmanın Tarihçesi	9
2.4. Spinal Travmanın Epidemiyolojisi	10
2.5. Deneysel Spinal Travma Modelleri	11
2.6. Spinal Kordun Yaralanma Mekanizması	13
2.6.1. Primer Yaralanma	13
2.6.2. Sekonder Yaralanma	13
2.7. Omurilik Yaralanmasında Patoloji	26
2.7.1. Makroskopik Görünüm	27
2.7.2. Primer Lezyon	28
2.7.3. Progresif Nekroz	30
2.7.4. Onarım	31
2.8. Omurilik Travmasında Cerrahi Tedavi	32



	sayfa
2.9. Omurilik Travmasında Medikal Tedavi	33
2.10.Klopidogrel	39
3.GEREÇ VE YÖNTEM	41
3.1.Biyokimyasal Analiz	43
3.1.1.Süperoksid Dismutaz (SOD) Düzeyinin Ölçümü	43
3.1.2. Malondialdehit (MDA) Düzeyinin Ölçümü	44
4.BULGULAR	45
4.1. İstatiksel Yöntem	45
4.2. Sonuçlar	45
5.TARTIŞMA	48
6. SONUÇ VE ÖNERİLER	53
KAYNAKLAR	54

**SİMGELER VE KISALTMALAR**

ADP	Adenozin Difosfat
AMPA	Alfa Amino 3 Hidroksil 5 Metil 4 İzoksazol Propionat
ASCI	Acute Spinal Cord Injury
ATP	Adenozin Trifosfat
BOS	Beyin Omurilik Sıvısı
Ca	Kalsiyum
COX	Siklooksijenaz
CT	Bilgisayarlı Tomografi
DER	Düz Endoplazmik Retikulum
DNA	Deoksiribonikleik Asit
EPO	Eritropoetin
GTP	Guanozin Trifosfat
IL	İnterlökin
ITP	İnositol Trifosfat
K	Potasyum
KCl	Potasyum Klorür
MDA	Malondialdehit
Mg	Magnezyum
MgSO <sub>4</sub>	Magnezyum Sülfat
MRI	Manyetik Rezonans Görüntüleme
MSS	Merkezi Sinir Sistemi
Na	Sodyum
NASCIS	The National Acute Spinal Cord Injury Study

NOS	Nitrik Oksit Sentetaz
O <sub>2</sub>	Oksijen
RNS	Reaktif Nitrojen Maddeleri
SOD	Süperoksit Dismutaz
TBA	Tiyobarbitürik Asit
TİCAM	Tıbbi ve Cerrahi Araştırma Merkezi
TRH	Thyrotrophine Releasing Hormon
TTX	Tetradotoksin
UBIO	Ultraviyole Kan İrradyasyon ve Oksijenizasyonu

## ŞEKİLLER

Şekil 2.1 İntrauterin 40. günde omuriliğin transvers kesiti	3
Şekil 2.2 Vertebral Kolon	4
Şekil 2.3 Vertebral kolon ve spinal sinirler	5
Şekil 2.4 Medulla spinalisteki fissür ve sulkuslar	6
Şekil 2.5 Medulla spinalisi besleyen arterler	9
Şekil 2.6 Serbest radikal oluşum kaynakları	19
Şekil 2.7. Membranı hasarlanan hücrenin mikroskop görüntüsü	20
Şekil 2.8. Omurilik yaralanmasında patofizyolojik sürecin şematizasyonu	27
Şekil 2.9 Servikal kord yaralanmasının MRI görüntüsü	28
Şekil 2.10. Transpediküler fiksasyon yapılan hastanın direkt grafi görüntüsü	33
Şekil 2.11. Klopidoğrelın kimyasal yapısı	40
Şekil 3.1. Anevrizma klipi kullanılarak kord kompresyonu oluşturulması	43

## TABLOLAR

Tablo 1. Travmatik omurilik hasarı epidemiyolojisi	11
Tablo 2. Deneysel spinal kord yaralanma modelleri	12
Tablo 3. Deneysel spinal kord yaralanmalarında takip parametreleri	13
Tablo 4. Sekonder yaralanmada rol oynayan fizyopatolojik mekanizmalar	15
Tablo 5. Hücre içi Ca <sup>++</sup> iyonun artması ile oluşan olaylar	23
Tablo 6. Akut spinal kord yaralanmasının patolojisi	32
Tablo 7. SOD değerlerinin karşılaştırma sonuçları ( Kruskal Wallis One Way)	46
Tablo 8. Çoklu karşılaştırma testi sonuçları ( Holm-Sidak Methodu)	46
Tablo 9. Kruskal Wallis One Way analiz sonuçları	47
Tablo 10. MDA değerinin gruplar arası karşılaştırma sonuçları (p<0,05)	47

## 1. GİRİŞ

Birçok ülkede akut spinal kord yaralanması ortalama bir milyonda 20-40 arasında görülür. Amerika Birleşik Devletleri'nde yaklaşık 230.000 kişi spinal kord travması sonucu oluşan sekellerle yaşamaktadır. Her yıl bunlara yaklaşık olarak 10.000 yeni olgu eklenmektedir. Spinal kord yaralanması insidansı tüm dünyada yılda ortalama 7500-10.000 arasındadır. Avrupa ve Kuzey Amerika istatistiklerine göre en fazla yaralanma oranları 16-30 yaşları arasında olmaktadır (1,2,3).

Omurilik yaralanması ile ilgili ulaşılabilen ilk bilgiler M.Ö. 2500-3000 yıllarında yazılmış olan Edwin Smith cerrahi papirüsünde yer almaktadır. Burada spinal kord yaralanması 'tedavisi olmayan bir hastalık' olarak tanımlanmıştır (4).

Spinal kord yaralanmalarının başlıca nedenleri motorlu taşıt kazaları, spor yaralanmaları, evde düşmeler ve iş kazalarıdır (5,6). Akut spinal kord yaralanması sonucu oluşan nörolojik hasar birincil mekanik yaralanma ile birlikte yaralanma sonrası gelişen ikincil yaralanmayı izleyen nekroz ve daha geç görülmeye başlayan hücre içi ve hücre dışı arasındaki konsantrasyon değişikliklerinin, ekzositotoksitenin, apoptozisin, sistemik vasküler değişikliklerin, biyokimyasal olayların, serbest oksijen radikallerinin, lipid peroksidasyon ürünlerinin, immun cevabın ve enerji metabolizmasının rol aldığı kompleks kaskad olaylar dizisinin sonucudur (8).

Klopidogrel, ADP bağımlı trombosit aktivasyonu ve agregasyonunu inhibe eden antitrombosit ajandır (9). Yapılan çalışmalar klopidogrelin enflamasyon hücreleri, trombositler ve endotel hücreleri üzerinden etkiyle iskemi reperfüzyon hasarını önlediğini göstermiştir. Bir lipid peroksidasyon ürünü olan malondialdehit seviyesinin artışı engelleyip, glutatyon seviyesini ve süperoksid dismutaz aktivitesini artırarak antioksidan etkili olduğunu göstermiştir (9,10,11,12).

Bu çalışmada travmatik spinal kord yaralanmasının deneysel modeli oluşturularak antiinflamatuvar ve antioksidan etkinliği gösterilmiş olan klopidogrelin tedavi edici özelliğinin metilprednizolonun etkinliği ile karşılaştırılması öngörülmüştür.

## 2. GENEL BİLGİLER

Spinal kord yaralanmaları, tarihi bakış açısına göre bütünüyle farklı olarak ele alınabilen fakat ne açıdan bakılırsa bakılsın trajik olaylar dizisidir. Aslında son elli yıl içinde meydana gelen gelişmeler ile olayın vertebra komponenti çözümlenmiş gibi gözükse bile medulla komponenti hala çözülmesi gereken önemli bir sorun olarak karşımızda durmaktadır.

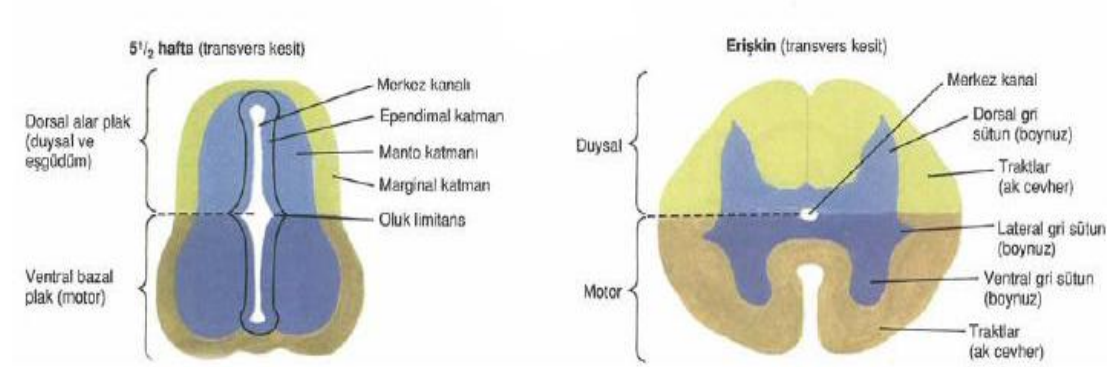
Spinal kord yaralanmaları ile ilgili ilk çalışmalar 1890 ve 1897 yıllarında Lundberg tarafından yapılmıştır. Standardize edilmiş ilk model çalışma ise 1911 yılında Allen ve ark. (13) tarafından gerçekleştirilmiştir. Ağırlık düşürme modeli olarak tanımlanan bu modelde, dura üzerine dik bir açı ile belirli bir yükseklikten belirli bir ağırlık tüp içinden düşürülmüş, böylelikle spinal kord travması oluşturulmuştur. Oluşturulan travmanın şiddeti, ağırlık ile yüksekliğin çarpımı şeklinde (gr-cm) ifade edilmiştir. Yazar köpeklerde 345 gr-cm. şiddetindeki bir travmanın orta şiddette yaralanmaya, 420 gr-cm'nin parapareziye, 450 gr-cm'in de kalıcı paraplejiye yol açtığını belirtmiştir. Bu modelin en büyük dezavantajı, posterior kord kompresyonu oluşturmasıdır. Ancak insanlarda anterior kord kompresyonu daha sık olarak karşımıza çıkmaktadır. Bu model insanlarda omurilik yaralanmasının biyomekaniğini en iyi taklid eden modeldir (13,14). Günümüze kadar, epidural aralığa parafin enjeksiyonu, klemp veya parmak ile kord kompresyonu, bonewax (balmumu) kullanımı, forseps ile kordun yaralanması, balon kompresyon modeli gibi çeşitli yöntemler geliştirilmiştir (15,16,17,18,19).

### 2.1. Medulla Spinalisin Embriyolojisi

Sinir sistemi embriyonik dönemin üçüncü haftasında ektodermin kalınlaşmasıyla gelişir. Ektoderm altında yer alan notokord ve mezodermin indüklenmesiyle birlikte nöral plak oluşur. Nöral plaktan da nöral tüp ve krista nöralis meydana gelir. Nöral tüp merkezi sinir sistemine yani omurilik ve beyine farklılaşırken, krista nöralis de periferik sinir sistemine yani kranyal ve spinal sinirlere ve otonom gangliyonlara farklılaşır (20).

Nöroepitelyal hücrelerden dış tarafta marjinal zon gelişir. Bu zondan medulla spinalisin beyaz cevheri meydana gelir. 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) adı verilir. Alar plak kornu posteriordaki gri cevheri meydana getirir. Bazal plak kornu anterior ve kornu lateralisteki efferent nükleus gruplarını oluşturur (20).



Şekil 2.1 İntrauterin 40. günde omuriliğin transvers kesiti (160)

## 2.2. Medulla Spinalisin Anatomisi

Omurilik vertebral kanalın üst 2/3'ünü kaplayan bir merkezi sinir sistemi parçasıdır. Ortalama uzunluğu erkeklerde 45 cm., kadınlarda 42-43 cm. iken ağırlığı ise yaklaşık olarak 30 gramdır (21).

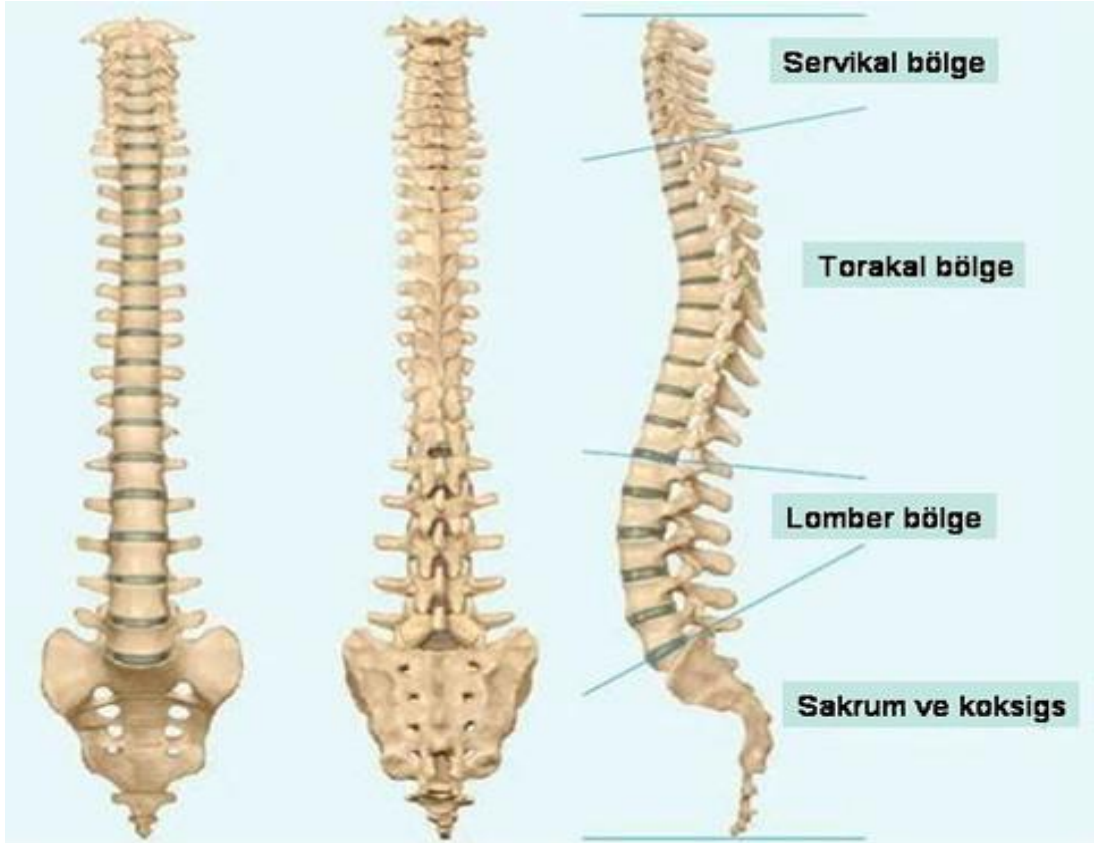
Atlasın üst kenarından başlar ve birinci lomber vertebranın alt sınırı veya ikinci lomber vertebranın üst kenar sınırına kadar uzanır. Üst kısımda beyin ile devamlılığı mevcuttur, altta ise conus medullaris olarak sonlanır. Conus medullaris apeksinden, ince bir filaman olan filum terminale koksiksin ilk kısmına kadar uzanır. Omurilik ve vertebral kolon gelişimindeki relatif eşitsizliğin bir sonucu olarak embriyoda intervertebral foramenlere transvers olarak ulaşan sinir kökleri, yukarıdan aşağıya doğru gittikçe oblikleşerek lomber ve sakral seviyelerde çıkış noktalarında neredeyse vertikal hale gelmişlerdir. Omuriliğe tutunduklarında oluşturdukları görüntü Cauda Equina olarak adlandırılır (21).

Embriyonik hayatın üçüncü ayına kadar medulla spinalis uzunluğu vertebral kolon uzunluğu kadarken, vertebral medulla spinalisten daha hızlı uzayarak beşinci ayın sonunda omurilik sakrumun tabanında ve doğum sırasında ise yaklaşık üçüncü lomber vertebra hizasında sonlanır. Omurilik koruyucu bir membran ile örtülüdür. Membranlar dıştan içe doğru dura, araknoid ve pia olarak adlandırılmaktadır (21). Dura fibröz bir membrandır ve omuriliğin sonlandığı yerin aşağısındaki cul-de-sac noktasında ikinci sakral vertebranın alt sınırı hizasında sonlanır. Dura, vertebral kanal



duvarından gevşek yağ dokusu ve venöz pleksuslar içeren epidural boşluk yoluyla ayrılır. Araknoid, ince ve şeffaf bir membrandır. Araknoid ve pia zarlarını biraz daha geniş olan ve 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 noktasal çıkıntılar ile duranın iç tarafına bağlanır. Omurilik, dura mater spinalise bu bağlar aracılığı ile bağlanmıştır (21).

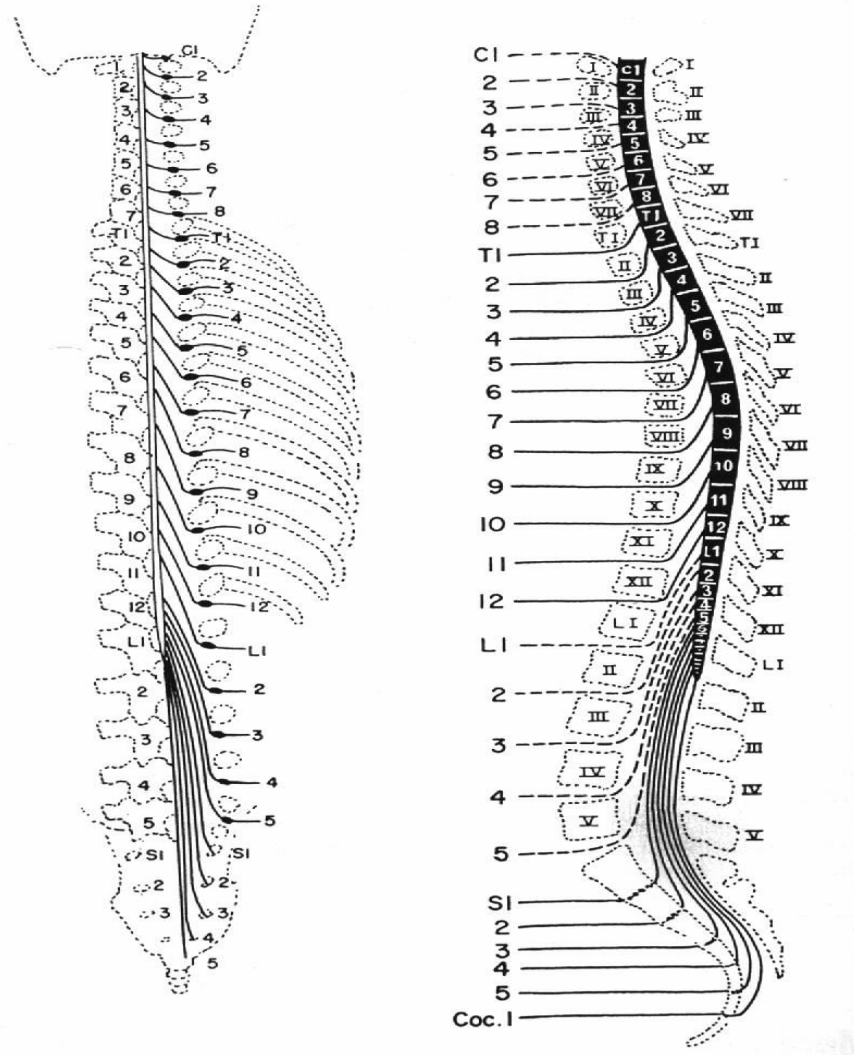
Omurilikten 31 çift sinir çıkar ve her birinin dorsal, posterior, ventral ve anterior kökleri vardır. Her kök birçok sinir lif demetleri içerir. Omurilik sinir çiftleri şu şekilde gruplandırılır: 8 servikal, 12 torakal, 5 lumbar, 4 veya 5 sakral. Tanımlama açısından omurilik servikal, torakal, lumbar ve sakral olmak üzere bölgelere ayrılmıştır (21). (Şekil 2.2.)



Şekil 2.2 Vertebral kolon

Filum terminale conus medullarisin apeksinden aşağı doğru uzanan yaklaşık 20 cm uzunluğunda ince bir filamenttir. Üst ve alt olmak üzere iki bölgeye ayrılır. Üst kısım (filum terminale internum) yaklaşık olarak 15 cm uzunluğundadır ve ikinci

sakral vertebranın alt sınırına kadar uzanır. Duranın tubuler kılıfının içindedir ve cauda equina lifleri tarafından çevrelenmiştir. Mavi-beyaz rengiyle kolaylıkla ayırt edilir. Alt kısım (filum terminale eksternum) dura matere yapışıktır. Tubuler kılıfın apeksinden başlar ve koksiksin 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 koksiksin rudimenter 2. ve 3. sinirleri olabilir (21). Şekil 2.3' de vertebral kolon ve spinal sinirler şematize edilmiştir.



Şekil 2.3 Vertebral kolon ve spinal sinirler

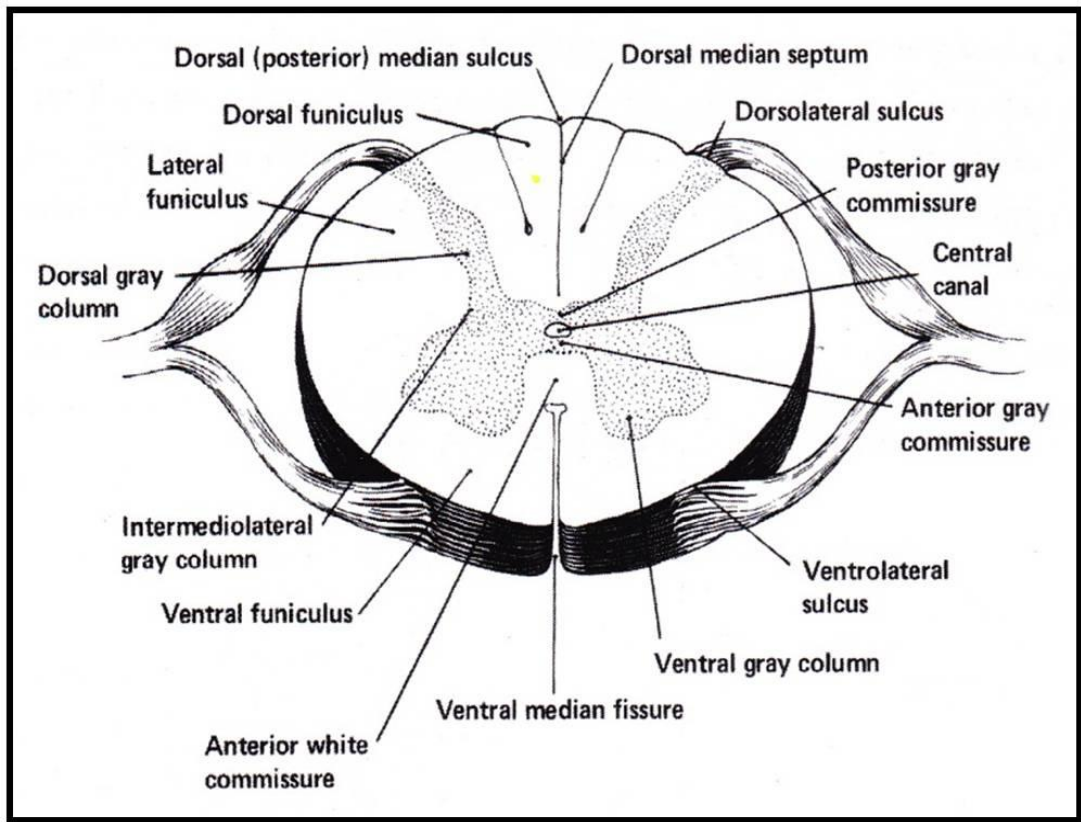
### 2.2.1. Genişlemeler

Omurilik tam olarak silindirik bir yapıya sahip değildir, arka tarafı hafifçe düzdür. Üst servikal ve alt lomber bölgelerde iki geniş kısmı mevcuttur. Servikal genişleme üst ekstremitelere giden büyük sinirlerin buraya bağlanması sebebiyle

daha belirgindir. 3. servikal vertebradan 2. torakal vertebraya kadar uzanır en geniş çevre uzunluğu 6.servikal sinir çifti seviyesinde 38 mm'dir. Lumbar genişleme alt ekstremitelere giden sinirleri verir, 9. torakal vertebra hizasından başlar, en geniş çevresi 33 mm'dir ve son torakal vertebra seviyesi altından conus medullaris'e doğru ilerler (21).

### 2.2.2. Fissür ve Sulkuslar

Anterior median fissür ve posterior median sulkus omuriliği ortada komisural sinir bandıyla birleşen iki simetrik bölüme ayırır (21). (Şekil 2.4.)



Şekil 2.4 Medulla spinalisteki fissür ve sulkuslar

### 2.2.3. Medulla Spinalisin İç Yapısı

Omuriliğin transvers kesiti incelendiğinde gri ve beyaz maddeden oluştuğu görülmektedir. Gri maddenin (substantia grisea centralis) her iki yarısı hilal şeklindedir ve laterale yönelen konkavite ve gri kommisür ile bütün olarak H şeklini alır. Koronal planda santral kanaldan geçen hayali çizgi her iki hilal şeklini bölümlere ayırır. 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 (21). Posterior kolon (kolumna posterior) uzun ve silindriktir, arka tarafa ve lateral 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 retiküler formasyon denilen bir ağ sistemi oluşturur (21). (Şekil 2.4.)

Santral kanal (canalis centralis) omurilik boyunca seyreder. Kanal önündeki gri madde, anterior gri komissür, arkası ise posterior gri komissür olarak adlandırılır. Konus medullarisin alt tarafında fuziform bir genişleme yaparak terminal ventrikülü oluşturur. Bu ventrikülün vertikal uzunluğu 8-10 mm'dir ve kırk yaş sonrasında oblitere olur.

Anterior kolon sinir hücreleri: 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. Dorsal spinal kasları destekler. Anterolateralde C4, C5, C6 ve L2, S2'de olmak üzere iki grup yer almaktadır. Posterolateral ise son 5 servikal, son 5 lumbar ve üst sakral kısımlardadır. Santral kısım son 4 lumbar ve ilk 2 sakral segmentleri içerir. Bu gruplar kol ve bacak kaslarını innerve eder (20,21).

Lateral kolon sinir hücreleri: Torasik bölgede en belirgin olmak üzere retiküler formasyonun anteriorunda tüm omurilik boyunca bir hat olarak izlenebilirler, bu kolonun hücreleri fuziform veya yıldız şeklindedir. Sempatik sistemin pre ganglionik liflerine de katılır. Diğer aksonlar anterior ve lateral funikulusa geçerek longitudinal bir şekil alır.

Posterior kolon sinir hücreleri: Dorsal nükleus posterior kolon tabanının medialinde yer alır. L2, L3 seviyesinden başlayarak T12 sinirinin karşısında maksimum büyüklüğe ulaşır, T9 seviyesinde ise kaybolur. Dağınık hücreler C3 sinirinin karşısında bir araya gelerek servikal nükleusu ve sakral bölgede sakral nükleusu oluştururlar. Oval şekilli hücrelerin aksonları aynı tarafın lateral funikulusundan geçerek yukarı doğru dorsal spinoserebellar fasikulusa uzanır. Soliter hücreler ise posterior kolona saçılmış haldedir. Bazıları gruplaşarak posterior bazal kolonu oluşturur. Omuriliğin gri madde bölümü, birkaç çeşit hücre topluluğundan

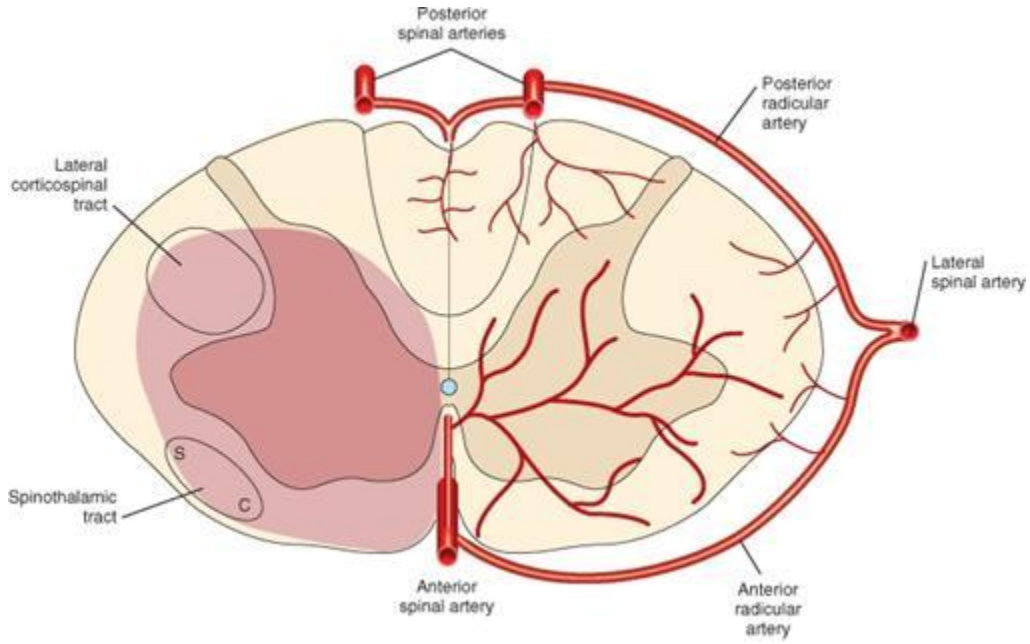
oluşmuştur. Nöron tipleri Nissl boyaması ile boyanma özellikleri esas alınarak sınıflandırılmış olup, aynı tip nöronları genellikle gruplar halinde bir arada toplandıkları görülmüştür. Ak madde (substantia alba) süngerimsi bir nöroglia ağının içine gömülmüş olan sinir hücrelerinden oluşmuştur ve 3 funikulusa ayrılır: Anterior, lateral ve posterior. Sinir liflerinin en küçükleri fasciculus graciliste yer alırken daha büyük lifler anterior funikulustadır. İki gruba ayrılırlar, birinci grup medulla spinalisi beyine bağlar, ikinci grup medulla spinalisin farklı segmentlerini birbirine bağlar. Funikuluslar inen ve çıkan yollardan oluşmuşlardır. Bu yollara fasikulus veya traktus adı verilir. Funikulus anterior ve lateraliste inen ve çıkan yollar, funikulus posteriorda ise yalnız çıkan yollar yer alır (20,21).

#### **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 cauda equina ve filum terminalede dağılan ince dallara ayrılır (22).

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, iliolumbal ve sakral arterlerden çıkan ve her intervertebral foramenden giren segmental arterlerdir. İntumescentia lumbalisi besleyen anterior radiküler arter, Adamkiewicz arteri (A.radicularis magna) adını alır. Adamkiewicz arteri %80 sol interkostal arterden orijin alıp T9-L2 sinir köküne kadar ulaşır (22).

Venler omurilikte arterler eşlik ederler ve aynı ismi alırlar. Longitudinal venler üst uçta internal juguler ven ve vertebral ven yoluyla vena cava superiora dökülürler. Her segmentten çıkan intervertebral venler hem internal vertebral venöz pleksus hem de foramenden kanal dışına çıkarak sakral, lumbar, interkostal ve servikal venlere ve bu yolla inferior vena kavaya dökülür (22).



Şekil 2.5 Medulla spinalisi besleyen arterler

### 2.3. Spinal Travmanın Tarihçesi

Spinal travma sadece günümüzün değil çok eski çağlardan bu yana insanlığın karşılaştığı durumlardandır. Bu durum eski Mısırlılar tarafından bilindiği gibi gerkoromen dönemde de incelenmiştir. Edwin Smith papirüsleri omurga kırıklarının belirtildiği ilk belgelerdir. Bu belgeleri firavunun özel hekimi İmhotep (MÖ 2686-2613) tarafından yazıldığı sanılmaktadır. Bu belgede altısı omurga kırığı olmak üzere 48 olgudan bahsedilmektedir (23).

Grekoromen dönemde de spinal travmalar üzerinde durulmuştur. Bu dönem Hipokrat ile başlamış olup Celsus, Aretaeus, Galen, Oribasius ve Paulus dönemin ünlü tıp alimleridir (24). Bu dönemde omurganın anatomisi, omurgaya yapışan kas ve tendonların yapısı, skolyoz, travma sonrası kifoz ve vertebral dislokasyon tanımlanmıştır (24,25).

Ortaçağda yaşayan ünlü tıp alimi İbni Sina (981-1037) omurganın fonksiyonel anatomisi üzerinde durmuş ve Hipokrat'ın kullandığına benzer traksiyon sistemleri kullanmıştır (26). 17. yüzyıldan başlayarak günümüze kadar artan bir hızla omuriliğin, histolojisi, biyomekaniği fonksiyonel aktivitesi ve anatomisi öğrenilmiştir.

#### 2.4. Spinal Travmanın Epidemiyolojisi

Spinal kord yaralanması ile ilgili epidemiyolojik çalışmalar, çalışma yapılan toplum sosyo-ekonomik yapısı ve çalışma yöntemlerindeki farklılıklardan dolayı değişiklik göstermektedir. Amerika Birleşik Devletleri'nde omurilik yaralanması insidansı yaklaşık olarak bir milyonda 40'dır (27).

Omurilik yaralanması ile ilgili insidans oranları çalışmanın yapıldığı bölgeye göre değişiklikler göstermektedir. Bunun nedeni travma nedenleri ve sıklığı gibi nedenlere, yapılan çalışmalardaki yöntemlere ve çalışmaya dahil edilen ve edilmeyen hasta popülasyonuna bağlı olmaktadır. Bizim ülkemizde yapılan çalışmalar incelendiğinde Karamehmetoğlu ve ark (28,29), omurilik yaralanması insidansını bir milyon popülasyonda İstanbul için %21, kırsal alan ve güneydoğudaki şehirler için %16,9 olarak bildirmişlerdir.

Spinal kord yaralanmasının cinsiyet ve yaş dağılımı incelendiğinde orta yaşlarda ve erkeklerde daha fazla olduğu görülmektedir. Ülkemizde Karaca ve ark (30) tarafından yapılan çalışmada erkek/kadın oranı 2,571 ortalama yaş ise 35,5 +\_ 15,1 olarak bildirilmiştir. Yaş dağılımı göz önüne alındığında 20-29 ve 30-39 yaş arasında yoğunluk mevcuttur. Aynı çalışmanın verilerinde etyolojik faktörler değerlendirildiğinde trafik kazaları %48.8, düşme %36.5, kesici delici alet yaralanması %3.3, ateşli silah ile yaralanma %1.9 oranlarında karşımıza çıkmaktadır. Travma oluş mekanizmasının değişmesi ya da osteoporoz gibi altta yatan nedenlere bağlı olarak ileri yaşlarda düşme sonucu olan omurilik hasarı etyolojide ilk sırayı almakta ve bayanlarda daha sık olarak görülmektedir.

Omurilik yaralanmalarında en sık hasar servikal bölgede olmakta, bunu torakolomber ve lumbosakral bölgeler izlemektedir (31). Lezyon seviyesi ile oluşan hasar ilişkilidir. Üst seviyedeki lezyonlar komplet, alt seviyelerdeki lezyonlar inkomplet hasara neden olurlar. Zileli ve arkadaşlarının 1982-1997 yılları arasında kendi kliniklerine başvuran hastalarda yaptıkları çalışmada, servikal bölge travmasında alt servikalde travma görülme oranı %78.5, üst servikal bölgede travma görülme oranı %21.5 olarak tespit edilmiştir (32).

Tablo 1.Travmatik omurilik hasarı epidemiyolojisi

İnsidans	Yaklaşık 11.000/yıl
Prevalans	200.000-250.000
Ortalama yaş	32.1
Cinsiyet	% 80.5 erkek
Etyoloji	Motorlu araç kazaları (38.5), ateşli silah yaralanmaları, düşmeler ve diğer sportif kazalar

### 2.5. Deneysel Spinal Travma Modelleri

Çok fazla sayıda deneysel omurilik travma modelleri tanımlanmıştır. Bunların arasında en çok kullanılanları, kompresyon, akut kinetik kompresyon, akut statik kompresyon ve fotokimyasal travmatik yaralanma modelleridir. Fotokimyasal modelde, spinal kord vasküler endotelinde fotokimyasal hasar oluşturulur, buna bağlı olarak sırasıyla tromboz, iskemi ve vazojenik ödem meydana gelir. Kinetik kompresyon bir saniyeden daha kısa sürede, statik kompresyon ise bir saniyeden daha uzun süre oluşturulan spinal kord kompresyonudur (33,34).



Tablo 2.Deneysel spinal kord yaralanma modelleri

<b>A.</b>	<b>Travmatik Yaralanma</b>
1.	Akut kinetik kompresyon: Klip, balon kompresyon
2.	Akut statik kompresyon: Ağırlık uygulama
3.	Çarpma veya ağırlık düşürme
4.	Akselerasyon-deselerasyon
5.	Distraksiyon
6.	Transseksiyon
<b>B.</b>	<b>Non-travmatik Yaralanma</b>
1.	İskemi: Aort okluzyonu, selektif arteriyel veya venöz okluzyon
2.	Tümör kompresyon: Ekstradural
3.	Kimyasal ve fotokimyasal

Çolak ve ark. tarafından yapılan çalışmalarda Neodmiyum YAG Lazer'in spinalkord travma modeli oluşturmada kullanılabileceği gösterilmiştir (35,36). Deneysel omurilik yaralanması oluşturulan hayvanlarda, iyileşmenin takibi amacıyla pek çok parametre geliştirilmiştir. Bu parametrelerden biri olan *Tarlov Grading* sistemi klinik nörolojik muayenenin derecelendirilmesi esasına dayanan, subjektif bir yöntemdir (37). Rivlin ve ark. (38) tarafından geliştirilen *Inclined Plane* tekniği objektif bir testtir. Bu teknikte, hayvanın eğik bir düzlem üzerine yatay şekilde yerleştirilmesinden sonra, düzlemin zemin ile olan açısı arttırılır, hayvanın 5 sn. süresince devrilmeden durabildiği en yüksek açı o hayvanın eğik düzlem derecesi olarak belirlenir (34,38,6). Tablo 3'te deneysel spinal kord yaralanmalarında takip parametreleri gösterilmektedir.

Tablo 3. Deneysel Spinal Kord Yaralanmalarında Takip Parametreleri

1.	Klinik muayene: Tarlov motor skalası, eğik düzlem
2.	Histolojik muayene: Akson sayımı
3.	Görüntüleme: CT, MRI
4.	Anjiyografik değerlendirme
5.	Spinal kord kan akımı ölçümü
6.	Aksonal tarayıcılar ile değerlendirme
7.	Biyokimyasal ölçümlerle değerlendirme
8.	Nörofizyolojik değerlendirme

Travmanın oluş biçimine ve şiddetine bağlı olarak ortaya çıkan medulla spinalis yaralanmasına primer yaralanma denir. Primer yaralanmadan sonraki saatler, günler içerisinde fizyopatolojik birtakım olaylara bağlı olarak meydana gelen medulla spinalis hasarına ise sekonder yaralanma denir (39,40).

## 2.6. Spinal Kordun Yaralanma Mekanizması

### 2.6.1. Primer Yaralanma

Omurilik yaralanmalarının şiddetine bağlı olarak dokulara uygulanan mekanik kuvvet, aksonları hasarlar, dokunun bütünlüğünü bozar, kan damarlarını yaralar ödeme sebep olur ve hücre membranlarını parçalar. Bunları tamamına primer yaralanma denir. Direkt olarak travma sonrasında medulla spinalis etrafındaki dokular tarafından medulla spinalise bası oluşabileceği gibi, travmanın direkt etkisi de bası oluşturmadan medulla spinaliste hasara yol açabilir. Bu hasarlanmalar medulla spinaliste, küçük kanamalardan tam kesilere kadar olabilmektedir.

### 2.6.2. Sekonder Yaralanma

Omurilik yaralanmalarının seyri ve yaralanma sonrası oluşan patolojik olaylar yalnızca primer travmaya ait değildir. Primer yaralanma sonrası meydana gelen fizyopatolojik hadiseler uzun süreçte sekonder yaralanmayı meydana getirir. Sekonder patolojik olaylar iskemiye içeren önemli hasarlanmalara sebep olur (34,43,44). Bunlar eksitotoksisite, hücre içi nöronal  $Ca^{++}$  artışı, serbest radikal oluşumu ve lipid peroksidasyonunda artmadır. Spinal kord hasarı sonrası ortaya çıkan iskemi, direkt olarak sekonder patofizyolojik sürece katılır (6,42,43).

Bu mekanizmaların açıklanması, sekonder yaralanmanın ortadan kaldırılmasını ve asgari düzeye indirilmesini sağlayabilir. Mekanizmaların tümünün altında yatan patoloji, bozulmuş kord perfüzyonu ve hücresel düzeyde enerji azalmasıdır (44). İskeminin travmatik omurilik yaralanmasından hemen sonra başladığı, tedavi edilemezse ilk 3 saat içinde kötüleştiği ve en az 24 saat boyunca devam ettiği bildirilmiştir (45). İskemi gri cevherde en şiddetli seviyede olup, kranyale ve kaudale doğru uzanır (44,46). Primer yaralanma bir çok sekonder etkilere de neden olur. Bunlar hücre içi  $Ca^{++}$  konsantrasyonunda artış, hücre ölümü, akson ve myelin birimlerinin destrüksiyonu ve inflamasyondur (47,48,49,50,51).

Glutamat nöronlardaki NMDA reseptörlerine bağlanır ve hücreler için toksik olan yüksek  $Ca^{++}$  akımına neden olur (51,52,52,52,52). Hücre içi serbest  $Ca^{++}$ , lipaz aktivitesini, kaskad olaylarını ve proteinaz aktivasyonunu içerir (46,51,53).

Mitokondri normal şartlarda ATP oluşturmak üzere sitokrom-c ihtiva eder. Mitokondrial stres durumu söz konusu olduğunda serbestlenen sitokrom-c, apoptotik hücre ölümünde, kaspaz 3 aktivasyonu için önemli rol üstlenir (56,57,58).  $Ca^{++}$  bağımlı bir sistein proteaz olan kalpain de omurilik hasarı, travmatik beyin hasarı ve diğer nörodejenaratif durumlarda doku haraplanması ve hücre ölümünde etkilidir (59). Spinal kord lezyonlarında, yaralanmayı takiben kaspaz aracılı apoptozis, sitozolik sitokrom-c salınımı ve bax/bcl-2 oranında artış görülür (50,59,60).

Spinal kord hasarının medikal tedavisinde yüksek doz metil prednizolon verilmektedir. Ancak bu tedavinin etkinliği sınırlıdır (61,62,63,64,65). Bu tedavinin fonksiyonel tedaviden daha ziyade palyatif bir etkisi bulunmaktadır (64). Yaralanma sonrasında nöronal hasara sebep olan sekonder yaralanma mekanizmalarının anlaşılması, gelişmiş tedavi şekillerinin uygulanmasında en önemli faktörlerden biridir (49,50). Sekonder yaralanmada rol alan pek çok fizyopatolojik mekanizma tanımlanmıştır. Bu mekanizmalar tablo 4'te özetlenmektedir.

Tablo 4. Sekonder yaralanmada rol oynayan fizyopatolojik mekanizmalar

**1.Sistemik etkiler (nörojenik şoka bağlı etkiler)**

Nabız: Önce taşikardi daha sonra uzamış bradikardi olur.

Kan basıncı: Önce hipertansiyon daha sonra uzamış hipotansiyon görülür.

Periferik vasküler direnç: Azalır

Kardiak out-put: Azalır

Katekolamin düzeyi: Önce artar daha sonra azalır.

**2.Spinal kord mikrosirkülasyonunun lokal vasküler hasarı**

Kapiler ve venüllerin mekanik parçalanması

Hemoraji: Özellikle gri cevherde

Mikrosirkülasyonun kaybı

Otoregülasyonun kaybı

**3.Biyokimyasal değişiklikler**

Eksitotoksinite: Özellikle glutamata bağlı

Nöroransmitter birikimi

Araşidonik asit serbestleşmesi

Serbest radikal üretimi

Eikasonoidlerin üretimi

Lipid peroksidasyonu

Endojen opioidler

Sitokinler

**4.Elektrolit bozuklukları**

Hücre içi kalsiyum iyonu artışı

Hücre dışı potasyum iyonu artışı

Hücre içi sodyum iyonu artışı

**5.Ödem****6.Enerji metabolizmasının bozulması****7.Apoptozis**

### **Sistemik Etkiler**

Spinal kord yaralanmasının seviyesine ve yaralanmanın şiddetine bağlı olarak akut spinal kord yaralanması (*ASCI: Acute Spinal Cord Injury*) birçok hemodinamik ve kardiyovasküler etkiye sebep olabilir. Komplet servikal kord hasarı nörojenik şoka sebep olabilir. Akut spinal kord yaralanmasında görülen en önemli kardiyovasküler ve hemodinamik etkiler, nörojenik şoka bağlı olarak karşımıza çıkmaktadır. Kardiyak out-put'un düşmesi, sempatik tonusun azalması, myokardial etkiler sonucu posttravmatik hipotansiyon oluşur. Yaralanmadan hemen sonra ortaya çıkan hipotansiyon günlerce, hatta haftalarca sürebilir (45,46,67,68).

Spinal kord travmalı hayvan modellerinde kan transfüzyonu ve dopamin ile normotansiyon sağlanmış, medulla spinalis kan akımı bu şekilde artırılabilmiştir (69). Ancak lokal mikrosirkülasyon bozuk olduğu için omurilik fonksiyonları iyileştirilememiştir (45,69,70).

### **Lokal Vasküler Etkiler**

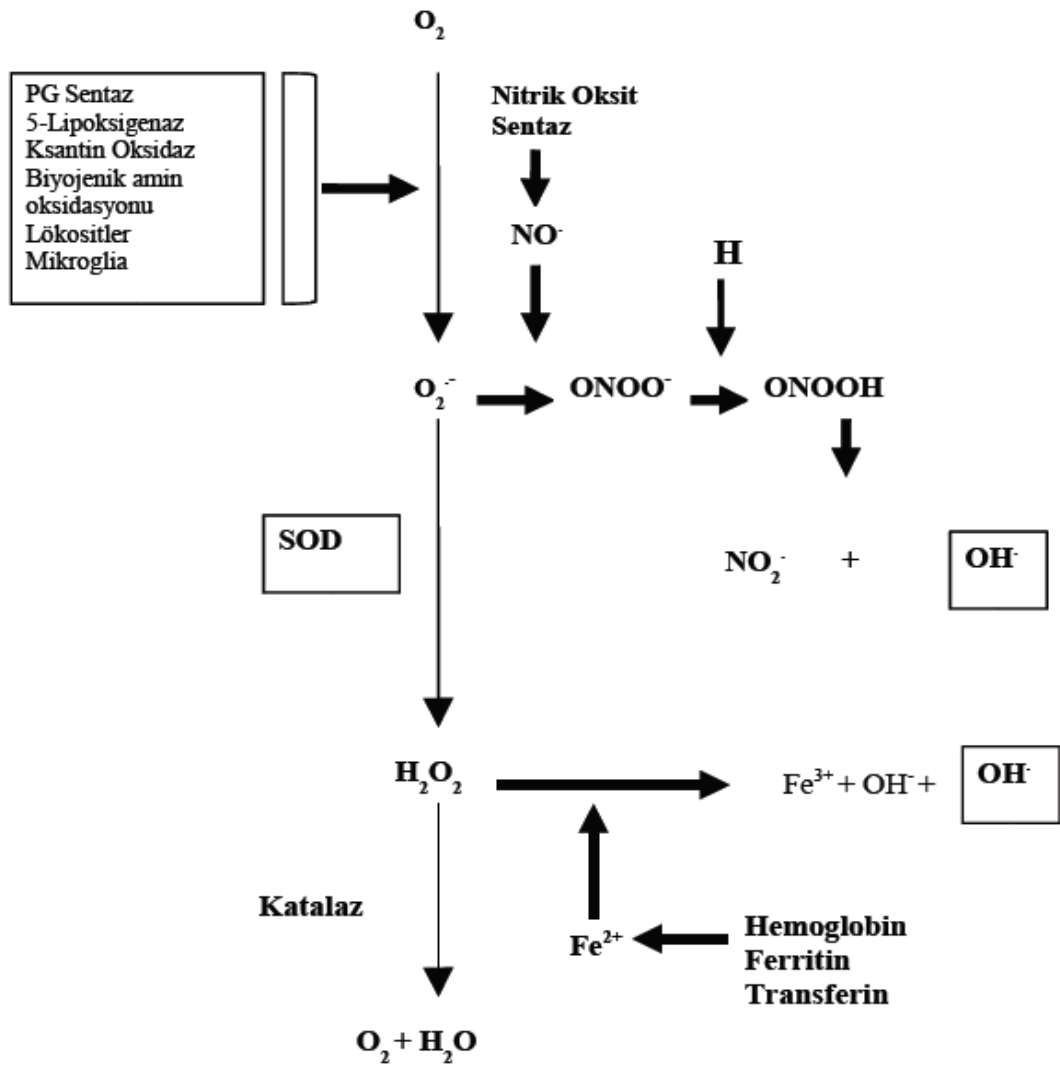
Travma sonrası post kapiler venüller veya sulkal arterlerin rüptürüne bağlı olarak spinal kord içinde peteşiyal tarzda hemorajiler meydana gelmektedir. Bu arter veya venüller travmanın direkt etkisine bağlı olarak oluşan mekanik kopma sonucu veya venöz staz ve distansiyona bağlı olarak meydana gelen intravasküler koagülasyon sonucu yırtılırlar (44,46,62,69,71). Anterior sulkal ve anterior spinal arter gibi geniş damarlar mekanik yaralanmadan genellikle kurtulurlar (66). Kordun intrinsik damarlarında kaynaklanan proteinöz sızıntı, hem hasar bölgesinde hem de çevre dokularda ödeme sebep olur (71,72). Ödem spinal korda basıncın artmasına bu durum da spinal kord kan akımının azalmasına sebep olur (73). Hasar gören kapilerlerden açığa çıkan endotelin dahil olmak üzere, diğer biyokimyasal, mekanik ve nörojenik mekanizmalar da kord perfüzyonunun bozulmasında önemli rol oynarlar (44,46,71,74).

Intrameduller kapillerlerin ve sulkal arteriyollerin fokal daralması, parçalanması, anevrizmal dilatasyonu veya okluzyonu gibi patolojilerin tümü yapılmış olan deneysel çalışmalarla ortaya konulmuştur (43,74). Spinal kord otoregülasyonu bozuk olduğu için sistemik değişiklikler direkt olarak spinal kord kan akımına yansır. Bu nedenle sistemik hipotansiyon ve hipoksi, spinal kord yaralanmasına bağlı iskemiye daha da şiddetlendirir (44,69,71,72).

Şiddetli omurilik yaralanmasından sonra, lokal mikrosirkülasyonda belirgin bir azalmanın olduğu ve perfüzyonun ortadan kalktığı, deneysel çalışmalarda gösterilmiştir. ASCI'dan sonraki 15. dakika ile 2. ve 24. saatte hasar bölgesinden alınan spinal kord örneklerinde, arteriol, kapiler veya venüllerde doluş olmadığı, bu durumun anlamlı ölçüde kaudale ve rostrale doğru da uzandığı bildirilmiştir (44). İskemik zonların çoğunun gri cevherde ve onu çevreleyen beyaz cevherde görüldüğü, beyaz cevherdeki iskemik zonların, özellikle gri cevherdeki kanama bölgelerine komşu alanlarda daha şiddetli olduğu görülmüştür. Anatomik dağılım, primer yaralanmanın mekanik etkileri dışında, gri cevherin içinden geçerek beyaz cevheri besleyen arteriyollerin trombozu ve vazospazmı gibi patolojilere de bağlı olduğu görülmüştür (45). Şiddetli ASCI'nın spinal kord kan akımında belirgin bir düşüşe yol açtığı travma sonrası hemen iskeminin başladığı bilinmektedir (45,70,71,76,77). Normal spinal kord, ortalama kan basıncında büyük değişiklikler olsa bile otoregülasyonunu sağlayacak kapasiteye sahiptir. Travma sonrası spinal kord otoregülasyonu, travmanın şiddeti ile orantılı olarak kaybolabilir (65,78). Guha ve ark (67) travma sonrası ortalama arteriyel kan basıncının 160 mm-Hg'nin üzerine çıkmasının dahi, spinal kord kan akımını anlamlı ölçüde düzeltmediği, aksine komşu bölgelerde hiperemiye yol açtığını bildirmişlerdir. Faden ve ark (79), non-selektif bir opioid antagonisti olan naloksanın ASCI'den sonra posttravmatik hipotansiyonu, spinal kord kan akımını ve hastanın kliniğini iyileştirdiğini bildirmişlerdir. Wallace ve Tator (80) klip travması oluşturulmuş ratlarda naloksanın yaralı olmadığını göstermişlerdir. Serebral damarlar için selektif bir kalsiyum kanal blokörü olan nimodipin ile yapılan deneysel çalışmalar, bu ilacın anlamlı düzeyde sistemik hipotansiyona yol açtığını, bu nedenle tam kan, anjiyotensin ve adrenalin ile kombine edilmesi gerektiği gerçeğini ortaya koymuştur (45,67). Nimodipin ve diğer kalsiyum kanal blokörleri ile yapılan çalışmalarda farklı sonuçlar ortaya çıkmıştır (45,81). Yüksek doz kortikosteroid tedavisinin de travma sonrası spinal kord kan akımını, mikrovasküler perfüzyonu ve klinik iyileşmeyi arttırdığı bir takım çalışmalarda gösterilmiştir (45,46,65,82,83,84,85).

### **Serbest Radikaller ve Hücre Hasarı**

$O^-$  ve  $OH^-$  iyonları, hücre metabolizmasının oldukça yüksek etkinlikli serbest radikalleridir. Bunlar askorbik asit, glutatyon ve vitamin E gibi antioksidanlar ile süperoksid dismutaz, glutatyon peroksid ve katalaz gibi enzimler yardımı ile  $O_2$  ve  $H_2O$ 'ya çevrilerek ortadan kaldırılır. Spinal kord yüksek seviyelerde antioksidan içerir (46,50,86). Spinal kord hasarından sonra süperoksid dismutazın ve endojen antioksidanların azalması serbest radikallerde aşırı birikime yol açar. Bu durum hücre lipidlerine, proteinlere ve DNA'ya zarar verir. Serbest radikaller travmatik ve iskemik spinal kord yaralanmalarında önemli role sahiptir (46,50,86,87). Spinal kord yaralanmasının başlangıcından saatler ve günler sonrasına kadar hücre ölümleri devam eder. Hasardan hemen sonra zararlı maddelerin salınımı başlar. Peroksinitrit ve nitrik oksid olarak adlandırılan reaktif nitrojen maddeleri (RNS), kord hasarından sonra artar. RNS, MSS yaralanmasında sekonder öneme sahiptir. RNS, proteinleri haraplar, DNA ve membran fosfolipidlerini yıkar, aynı zamanda hücre içi sinyal görevi üstlenerek kaspaz kaskadını potansiyelize eder (46,88,89). Şekil 2.6'da serbest radikal oluşum kaynakları şematize edilmiştir.



Şekil 2.6 Serbest radikal oluşum kaynakları

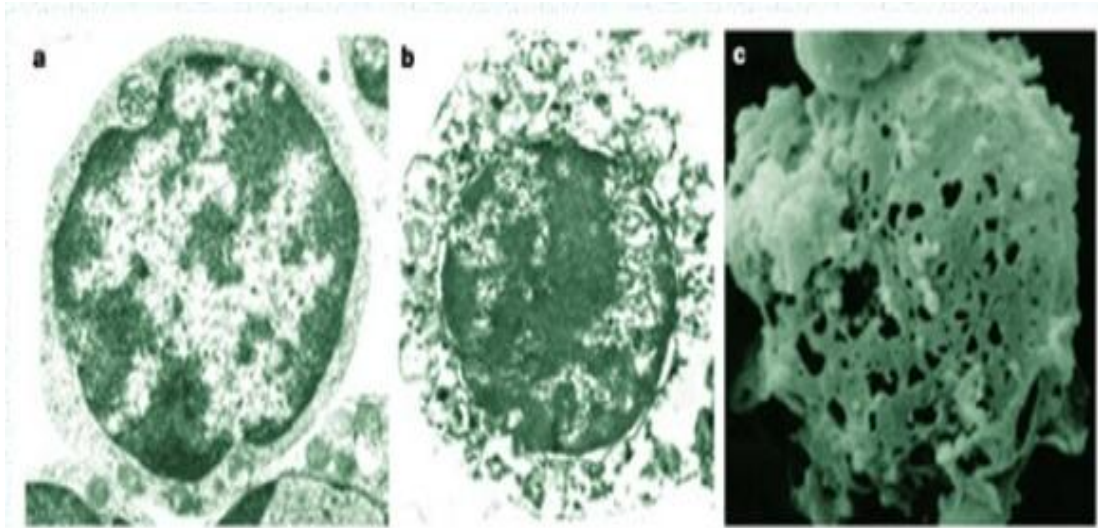
### Elektrolit Bozuklukları

Hücresel fonksiyonların yerine getirilebilmesi için, hücrenin intrasellüler/eksrtasellüler  $Na^+$  ve  $K^+$  gradiyentlerinin dengelenmesi gerekir. İntrasellüler  $Na^+$  konsantrasyonu ekstrasellüler alandan 12 kat düşükken,  $K^+$  konsantrasyonu ise 50 kat yüksektir. Bu elektrokimyasal gradiyentin devamı, bariyer fonksiyonu gören sağlam bir hücre membranı ve bu membrana bağlı bir enzim olan  $Na^+ /K^+$  ATPase'nin normal aktivitesini gerektirir (46,90,91). İskemi sonucunda dokuda açığa çıkan enerji azlığı ile, hücre membranlarından salınan serbest yağ asitleri (özellikle araşidonik asit) ve serbest radikallere bağlı lipid peroksidasyonu sonucu  $Na^+/K^+$  ATPase aktivitesi düşer (63,92).  $Na^+/K^+$  ATPase aktivitesinin



omurilik yaralanmasından 5 dakika sonra düştüğü ve bu düşüşün bir hafta sonra bile devam ettiği, deneysel bazı çalışmalarla gösterilmiştir (63,92).

Bu enzimin aktivitesinin azalması veya durması, sodyumun hücre içine girmesine, potasyumun da hücre dışına çıkmasına sebep olur. Hücre içine giren sodyum iyonu, klor iyonunu ve suyu da beraberinde içeri çeker. Böylece *akut hücre şişmesi* olur. İlerleyen dönemlerde ise, değişen membran polarizasyonu, kalsiyum iyonunun hücre içine girmesine ve eksitator aminoasitlerin sinaptik veziküllerden salınmasına sebep olur (44). Dokuda  $\text{Na}^+$  artışının 60. dakikada anlamlı düzeye ulaştığı ve 7.günde pik yaptığı, ağırlık düşürme modeliyle omurilik hasarı oluşturulmuş ratlarda gösterilmiştir (91). Young ve ark. (93), ağırlık düşürme modeliyle omurilik hasarı oluşturulan kedilerin spinal kordundaki  $\text{K}^+$  konsantrasyonunun, çarpmanın olduğu bölgede 1. saatte kontrolün %51'ine, 3. saatte %35'ine düştüğünü, buna karşılık çevre dokuda 3. saatte anlamlı bir artışın olduğunu göstermişlerdir. Young ve ark. çarpma bölgesindeki hücrelerin %80'inin parçalandığını ve açığa çıkan potasyum iyonunun komşu kord alanlarına, BOS'a ve kana geçtiğini, bu sebeple çarpma bölgesindeki potasyum iyon konsantrasyonunun artmadığını, aksine azaldığını belirtmişlerdir.



Şekil 2.7. Membranı hasarlanan hücrenin mikroskop görüntüsü

Spinal kord yaralanması magnezyum iyon konsantrasyonunu da etkiler. Magnezyum oksidatif fosforilasyonla yüksek enerji metabolitlerinin üretimi için

gereklidir, yaklaşık 300 kadar enzimin tam kapasite çalışabilmesi için gerekli bir iyondur. Protein sentezinde önemli bir role sahiptir. Fosfolipidlerle stabil kompleksler oluşturarak, hücre membranının hareketini, permeabilitesini, hücre membranına bağlı enzimlerin aktivitesini etkiler. Aynı zamanda doğal bir  $Ca^{++}$  iyonu antagonistidir. Magnezyum iyon konsantrasyonunun azalması enzim aktivitelerini değiştirebilir, protein sentezini ve enerji üretimini azaltabilir. Ağrılık düşürme modeliyle ratlarda oluşturulan omurilik yaralanmasından sonra doku  $Mg^{++}$  konsantrasyonunun 60. dakikada %17 oranında, 24. saatte ise %28 oranında azaldığı ve 7.günde normal seviyesine döndüğü gösterilmiştir (91). Hall ve ark. (63) omurilik yaralanması oluşturulmuş ratların spinal kordundaki  $Na^+/K^+$  ATPase aktivitesinin, metilprednizolon tedavisi ile anlamlı düzeyde artırılabilirdiğini ortaya koymuşlardır.

Omurilik hasarı sonrası görülen hücre içi  $Ca^{++}$  artışı, posttravmatik hücre ölümü için önem arzeder (34,94). Apoptoziste DNA ve proteinlerin bozulması  $Ca^{++}$ 'a bağlıdır (46,95,96). Normal şartlarda ekstrasellüler  $Ca^{++}$  konsantrasyonu, intrasellüler kompartmana oranla 10.000 kat daha fazladır. Bu nedenle  $Ca^{++}$ 'un hücre dışında tutulması büyük bir elektromekanik güce karşı gerçekleştirilir (46,97,98).

Hücre içi  $Ca^{++}$  homeostazi beş mekanizma ile sağlanır. Reseptör kapılı iyon kanalları aracılığı ile  $Ca^{++}$  ve  $Na^+$  hücre içine girerken,  $K^+$  hücre dışına çıkar. Voltaj kapılı  $Ca^{++}$  kanalları da bir diğer giriş yoludur. Normalde hücre içine giren  $Ca^{++}$ 'un %95-99'u hızlıca kalmodülin, kalbindin ve parvalbümin gibi sitoplazmik proteinler tarafından tamponlanır. Hücre içine giren  $Ca^{++}$  miktarı tamponlayıcı proteinlerin kapasitesini aştığında, açıkta kalan  $Ca^{++}$  düz endoplazmik retikulum, mitokondri ve sinaptik veziküllerde depolanır.

Nöronlar iki temel mekanizma ile  $Ca^{++}$ 'u hücre dışına çıkarırlar;  $Ca^{++}$  ATP ase ve  $Na^+/K^+$  yer değiştirici mekanizma.  $Ca^{++}$  -ATP ase'nin aktivitesi hücre membranındaki kalmodülin, bir miktar yağ asidi ve protein kinazlar (A ve C) tarafından ayarlanır. Dışarı atılan her bir  $Ca^{++}$  iyonu için bir ATP harcanır.  $Ca^{++}$  -ATPase düz endoplazmik retikulum membranında da bulunur ve kalsiyumun sekestrasyonunda rol oynar, kalmodüline bağlı değildir ve bir ATP'ye karşılık iki adet  $Ca^{++}$  iyonunu sekestre eder.  $Na^+/K^+$  yer değiştirici ise hücre içi  $Ca^{++}$  iyonu artışı ile tetiklenir, hücre dışına bir  $Ca^{++}$  iyonu atarken, hücre içine iki veya üç  $Na^+$  iyonu sokar. Bu enzim hücre içi  $Na^+$  iyon konsantrasyonuna ve dolayısıyla  $Na^+/K^+$

ATPase'a bağımlıdır. Nükleik asit transkripsiyonu için nükleus içine bir miktar  $Ca^{++}$  girişi olur.

Hücrel enerji yetmezliği durumlarında hücre içi  $Ca^{++}$  iyon konsantrasyonu artar, bu artış şu yollarla meydana gelir (46):

- 1)  $Na^+/K^+$  ATPase gibi enerjiye bağımlı iyon pompaları durur. Bunun neticesi olarak, transmembran iyonik gradientler bozulur ve nöron hücre membranında depolarizasyon meydana gelir. Depolarizasyon esnasında voltaj bağımlı  $Ca^{++}$  kanallarının açılmasıyla hücre içine  $Ca^{++}$  girişi olur.
- 2) Travmaya bağlı nöronal hasarda, parçalanmış nöronlardan açığa çıkan  $K^+$ , transmembran iyonik gradiyenti bozarak depolarizasyona yol açar.
- 3) İstirahat halindeki bir hücre membranında magnezyum iyonu, NMDA reseptörlerini bloke eder. Hücre membranının depolarizasyonu,  $Mg^{++}$ 'un yer değiştirmesine ve  $Ca^{++}$ 'un NMDA reseptörleri aracılığı ile hücre içine girmesine yol açar.
- 4) Transmembran  $Na^+$  gradiyent kollapsı,  $Na^+/Ca^{++}$  pompasının tersine çalışmasına yol açar, böylelikle  $Na^+$  hücre dışına atılırken,  $Ca^{++}$  da hücre içine alınır.
- 5) ATP'ye bağımlı  $Ca^{++}$  atılımı durur.
- 6) Mitokondri içinde aşırı  $Ca^{++}$  birikimi, kalıcı mitokondri hasarı sonucu ATP üretiminin durmasına yol açar.
- 7) Glikoliz sonucu oluşan laktik aside bağımlı olarak, sitoplazmada laktik asidoz meydana gelir.
- 8) Metabotropik glutamat reseptörlerinin aktivasyonu sonucu, intrasellüler  $Ca^{++}$  depolarından  $Ca^{++}$  serbestleşir.
- 9) MSS travmalarında oluşan mekanik etkiyle, hücre membranındaki geçitlerden içeri  $Ca^{++}$  girişi olur.

Hücre içinde aşırı  $Ca^{++}$  iyonu birikimi bir dizi olaylara sebep olur. Bu olaylar tablo 5'te gösterilmektedir (44,45).

Tablo 5. Hücre içi  $Ca^{++}$  iyonunun artması ile oluşan olaylar

- 1.Fosfolipaz A2 aktivasyonu
- 2.Serbest yağ asitlerinin serbestlenmesi
- 3.Toksik eikasonoidlerin sentezi
- 4.Serbest radikallerin ortaya çıkması
- 5.Kalsiyum bağımlı ATP aktivasyonu sonucu enerji rezervlerinin tükenmesi
- 6.Reseptör proteinlerin kovalent modifikasyonu
- 7.Hücre iskeletinin mikrotubuler ve nörofilaman komponentlerinin modifikasyonu
- 8.Mitokondrial oksidatif fosforilasyonun bozulması
- 9.Aksonal dejenerasyon
- 10.Proteaz, fosfataz, endonükleaz gibi litik enzimlerin aktivasyonu

Sitozolik  $Ca^{++}$  artışının sürmesi, birçok doku tipinde hücre ölümünün ortak nihai yoludur (44). Sekonder yaralanmayı önlemek amacıyla yapılan çalışmalarda kalsiyum kanal blokerleri de denenmiştir. Bu ilaçların spinal korddaki kan akımını düzelttiği ve iyileşmeyi olumlu yönde etkilediğini gösteren çok sayıda çalışma mevcuttur (46,70,85,100,101,102). Bu yararlı etkilerin, kalsiyumun nörotoksik etkilerinin antagonize edilmesinden çok, vazospazmın azaltılması sonucu ortaya çıktığı düşünülmektedir (44,85). Nimodipin gibi kalsiyum kanal blokerlerinin yararlı etki potansiyellerini, birlikte kullanılan vazopressör ilaçlara bağlayanlar da vardır (46,70,100,101).

#### **Opioid Peptidlerin Lokal Salınımı**

Medulla spinalis opioid peptidler açısından oldukça zengin bir dokudur. Opioid reseptörler spinal kordda duysal, otonomik ve somatomotor fonksiyonlarla ilişkilidir. Endojen opioidler üç ayrı prohormon prekürsöründen üretilirler (103,104). Proenkefalin türevi peptidlerden, metionin, lösin ve enkefalin, pro-opiomelanokortin türevlerinden P-endorfin, prodinorfin türevlerinden, dinorfin A, dinorfin B, neodinorfin üretilir. Spinal kordda iyi tanımlanmış 3 tip opioid reseptörü vardır: Gamma, kappa ve mü reseptörleri. Bunların üçü de farklı dağılımlara ve farklı farmakolojik özelliklere sahiptir. Dorsal hornda daha yoğun olarak bulunurlar

(46,104). Opioid peptidler genellikle substans-P, met-enkefalin, kalsitonin, kolesistokinin gibi nörotransmitterlerle birlikte bulunurlar. Kord yaralanması, hem opioidlerin hem de bu nörotransmitterlerin salınımına yol açabilir. Spinal kord yaralanmasından kısa bir süre sonra dinorfin ve met-enkefalin düzeylerinin yükseldiği, deneysel çalışmalarda gösterilmiştir (104,105). Medulla spinalis yaralanmasında opioidler, kappa reseptörlerini aktive ederek mikrosirkülasyonu bozarlar. Spinal kord hasarından sonra kappa reseptörlerinin üretiminin arttığı da bildirilmiştir (44). Naloksan ve TRH gibi endojen reseptör antagonistlerinin spinal kordda kan akımını artırdıkları ve nörolojik defisitleri azalttıkları deneysel çalışmalarla gösterilmiştir (65,99,106,107,108).

### **Glutamat Eksitotoksitesi**

Glutamat, MSS'nin en önemli eksitator nörotransmitteridir. Spesifik membran reseptörleri ile etkileşime girerek, öğrenme, hareket, duyu, hafıza ve sinaptik bağlantıların plastisitesinin sağlanması gibi pek çok nörolojik fonksiyonda görev alır (54,109). Glutamaterjik sinir uçlarında, mitokondriyal bir enzim olan glutaminaz aracılığıyla glutaminden sentezlenir ve ATP gerektiren bir işlemle presinaptik veziküllere taşınarak burada depolanır. Hücre membranının depolarizasyonu, pre-sinaptik sinir uçlarındaki veziküllerden sinaptik aralığa  $Ca^{++}$  iyonuna bağımlı bir süreçle, glutamat salınmasına yol açar. Sinaptik aralığa salınan glutamat, post-sinaptik uçta bulunan spesifik reseptörleri aktive ederek, etkilerinin ortaya çıkmasını sağlar. Normal şartlarda sinaptik aralığa salınan glutamat,  $Na^+$  iyonuna bağlı yüksek afiniteli glutamat geri-alım taşıyıcıları aracılığı ile hızlı bir şekilde ortamdan uzaklaştırılır. Bu taşıyıcılar, nöron ve glial hücrelerin membranlarında bulunurlar. Glial hücre içine alınan glutamat, glutamin sentetaz aracılığıyla glutamine dönüştürüldükten sonra tekrar glutamaterjik sinir uçlarına gönderilir (110). İnme, travma ve çeşitli nörodejeneratif hastalıklarda glutamat reseptörlerinin aşırı aktivasyonu, nöronal hücre harabiyeti ve ölümüne yol açar. Eksitotoksite olarak bilinen bu olay bir çok nöronal hastalığın ortak nihai yoludur (54). MSS'de eksitotoksite ve katyonik aracılı hücre hasarlanmasında glutamat en sık görülen nörotransmitter olarak karşımıza çıkmaktadır. Pek çok çalışmada deneysel beyin travması ile glutamat ve aspartat gibi eksitator nörotransmitterlerin hücre dışı konsantrasyonlarının arttığı gösterilmiştir. Bu aminoasitler travmatik

MSS yaralanmasının patogenezinin sorumludurlar (111). Deneysel omurilik yaralanmasında, hasardan sonra 15 dk. içinde eksitatör nörotransmitter düzeyinin toksik düzeye ulaştığı bildirilmiştir (55). Aşırı glutamat birikiminin nedeni, hücre membran polarizasyonuna bağlı olarak sinaptik veziküllerden glutamat salınımının uyarılması ve ATP yetmezliğine bağlı olarak, glutamat geri alım mekanizmalarının çalışmamasıdır (44).

Glutamat, farklı farmakolojik ve elektrofizyolojik yapıya sahip bir dizi reseptör aracılığıyla etki eder. İki grup glutamat reseptörü vardır (44,46,54,110,113).

Metabotropik reseptörler transmembran proteinlerine bağlıdır. Uyarıldıklarında GTP üretimine yol açarlar. GTP fosfoinositidili hidrolize ederek, inositol-1,4,5 trifosfatı (ITP-3) oluşturur. ITP-3 de, hücre içi depolardan  $Ca^{++}$  serbestleşmesine yol açar.

İyonotropik reseptörler ligand kapılı iyon kanallarıdır. Bu reseptörler, kendilerini selektif olarak aktive eden bileşiklere göre 3 alt tipe ayrılırlar.

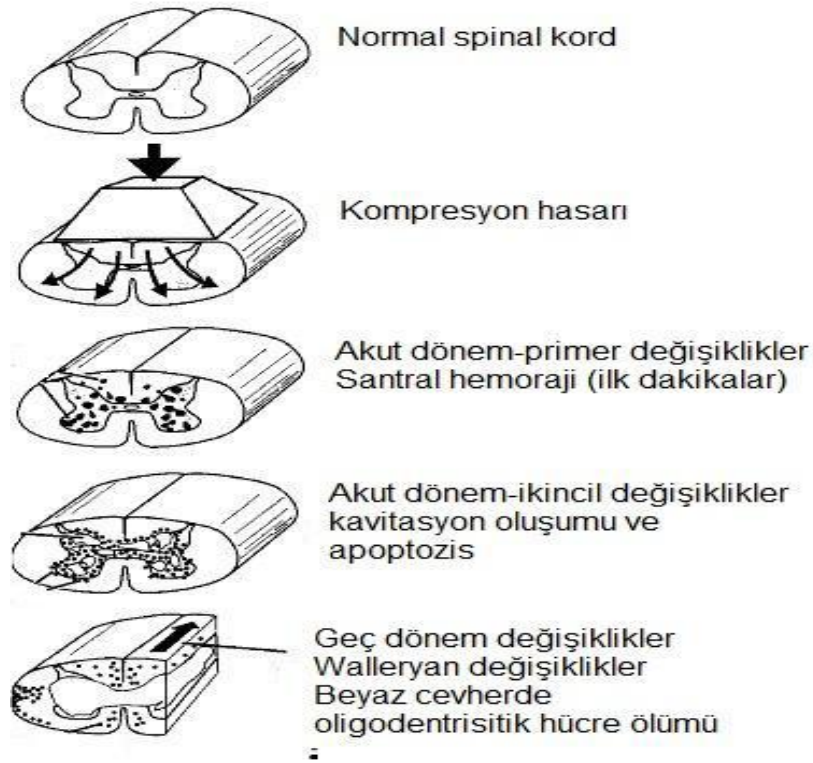
N-methyl-D-aspartat (NMDA) reseptörleri, hem glutamat hem de glisin için bağlanma yerine sahip, kompleks yapıda reseptörlerdir. Aktive olabilmeleri için glisin ve glutamatın birlikte reseptöre bağlanmaları gerekmektedir. Ayrıca spermidin, spermin gibi poliaminler için de bağlanma yerine sahiptir. Poliaminler bu reseptörlerin aktivasyonunu artırır.  $Mg^{++}$  iyonu tarafından voltaja bağımlı olarak bloke edilirler. Sükun potansiyelindeki bir nöronda  $Mg^{++}$  iyonu, NMDA reseptöründen  $Ca^{++}$  iyonu geçişini bloke eder, ancak depolarizasyon ile birlikte  $Mg^{++}$  iyonunun ortamdaki uzaklaşması bu blokajın ortadan kalkmasına sebep olur. NMDA reseptörleri esas olarak hücre içine  $Ca^{++}$  iyonu girişine aracılık ederler (54,55).

Alfa-amino-3 hidroksil-5-metil-4-isoksazolpropionat (AMPA) reseptörleri GluR1-4 (GluRA-D) olarak isimlendirilen 4 subünitin ikiyeşerli kombinasyonundan oluşurlar. Esas olarak  $Na^{+}$  iyonu geçişine aracılık ederler ancak GluR2 subüniti içermeyenler  $Ca^{++}$  iyonuna da geçirgendir. AMPA reseptörleri eksitotoksitedeki etkilerini depolarizasyon oluşturup voltaj bağımlı  $Ca^{++}$  kanallarını açarak,  $Na^{+}/Ca^{++}$  pompasının işleyişini tersine çevirerek ve GluR2 subünitinin üretimini azaltarak gösterirler (110). Glutamatın toksik etkilerinin büyük kısmı hücre içine

aşırı  $Ca^{++}$  girişine bağlıdır (85). Glutamat hücre içine  $Ca^{++}$  girişine izin vererek nöronları hasarlar. Bunun neticesinde meydana gelen depolarizasyon ise voltaj bağımlı  $Ca^{++}$  kanallarının açılmasına neden olur veya NMDA, AMPA ve kainat reseptörlerini aktifler. Glutamat artışı NMDA reseptörlerinin aşırı uyarımına neden olarak yüksek  $Ca^{++}$  girişine bağlı bir takım olaylar zincirini başlatır, buna bağlı olarak mitokondrial işlev kaybı, nükleer şişme ve rüptür görülür. Daha az hasarlı yaralanmalarda ise hücre içine  $Ca^{++}$  girişi olmasına rağmen mitokondrial fonksiyonlar korunur, hücreler apoptozis ile ölümü seçerler. Hücre içi yüksek kalsiyum seviyeleri, proteaz, endonükleaz, fosfolipaz gibi enzimlerin aktivasyonuna neden olur (111,114). Hücre dışı eksitator aminoasitler, spinal kord nöronları için oldukça toksik etkiye sahiptirler. Spinal kord yaralanması sonrası lezyon kenarlarında yüksek seviyelerde glutamat saptanmıştır. NMDA antagonistlerinin verilmesi ile nörolojik düzelme ve ödemde belirgin azalma meydana gelir (115). Benzer bir şekilde AMPA reseptör antagonistleri verildiğinde lezyonun genişlemesi durmakta ve fonksiyonel düzelme ortaya çıkmaktadır (116). Spinal kord travması sonrası meydana gelen glutamat artışı, hücre içi  $Ca^{++}$  iyon konsantrasyonunun artmasına sebep olarak, hücre ölümünde önemli bir rol oynar (44,46,117,118).

## **2.7. Omurilik Yaralanmasında Patoloji**

Travma sonrası kord hasarı 2 fazda incelenir. Primer hasar, kord kompreyonu, kontüzyon, laserasyon ve hemorajiden kaynaklanır. Sekonder hasar travma ile birlikte başlar, saatler ya da günler içinde gelişir. Travma hipoksi ve iskemiye karşı fizyolojik cevapları içerir. Sistemik hipotansiyon, hasarlı kordda kan akımı otoregülasyonunun kaybı, lokal ödem, serbest radikallerin oluşması, eksitotoksik nörotransmitterlerin salınımı kord hasarın oluşumuna katkıda bulunurlar (119). Şekil 2.8'de omurilik yaralanmasında patofizyolojik sürecin şematize edilmiş hali görülmektedir.



Şekil 2.8. Omurilik yaralanmasında patofizyolojik sürecin şematizasyonu

### 2.7.1. Makroskopik Görünüm

Travma sonrası vertebral kolon etrafındaki yumuşak doku hemorajiktir. Ekstradural boşluklarda kan genellikle görülür, aynı zamanda kordun etrafındaki subaraknoid boşluklarda da kanama görülebilir. Kord komşuluğunda makroskopik hasar hafif fokal tutlumdan ciddi hemorajik distrupsiyona kadar gidebilir. Bu görüntü kırık seviyesinin üst ve alt birkaç segmentine kadar görülebilir (119). Omurilik yaralanması sonrası akut fazda histolojik görüntü, ödem, aksonal şişmeye bağlı uzun traktların bozulması, kanama ve enfarkt odaklarının kombinasyonu olarak karşımıza çıkmaktadır. Birkaç hafta sonra makrofaj infiltrasyonu, myelin ve nöronal debrisin kaldırılması gerçekleşir. Hasar seviyesinde gri cevher nekrotik olabilir ve daha sonra kaviteleşir. Yoğun kan damarı proliferasyonu sonrasında küçük kan damarlarının hyalin kalınlaşması meydana gelir. Zaman içinde fibroblast ve bununla ilişkili kollajen fibröz infiltrasyonu meydana gelir. Genellikle kaviteleşme, posterior kolonun ön kısmını içine alır. Bu kaviteleşme çoğunlukla gri madde hasarı düzeyinde en fazladır. Ancak birkaç segment aşağı ve yukarı



yayılabilir. Yıllar içinde kavitasyon kordun rostraline ve kaudaline doğru yayılabilir (119).



Şekil 2.9 Servikal kord yaralanmasının MRI görüntüsü

### 2.7.2. Primer Lezyon

Primer hasarlanmanın dört mekanizması vardır (120). Bunlar persistan kompresyon ile darbe, transient kompresyon ile darbe, distraksiyon ve laterasyon-transeksiyondur. Sıklıkla karşımıza çıkan mekanizma persistan kompresyon ve darbedir. Burst fraktürlerinde geriye doğru yer değiştiren kemik parçalarının kordu sıkıştırması, fraktür dislokasyon ve akut disk rüptürlerinde bu durum sıklıkla karşımıza çıkmaktadır. Diğer bir mekanizma olan transient kompresyon ile darbe, altta yatan dejeneratif servikal omurga hastalığı olan kişilerde hiperekstensiyon yaralanmalarında görülür (120). Distraksiyon aksiyal planda spinal kolonu gerici kuvvetlerin oluşturduğu mekanizmadır. Fleksiyon, ekstensiyon, rotasyon veya dislokasyondan kaynaklanan distraksiyonel kuvvetlerin spinal kordu ve onun vasküler yapısını gerip yırtmasından kaynaklanır. Radyolojik bulgu olmaksızın omurilik yaralanmasının altında bu tip bir yaralanma olabilir. Özellikle kartilajenöz

vertebra yapısı, gelişmemiş adele yapısı ve ligament gevşekliği böyle bir yaralanma için çocuklarda predispozan faktörlerdir. Aynı zamanda bu şekil bir yaralanma, radyolojik bulgu olmaksızın yetişkinlerde, altta yatan bir dejeneratif spinal hastalık durumunda omurilik yaralanmasına sebep olan bir sendromdur. Bir diğer mekanizma ise laserasyon ve transeksiyondur. Kord laserasyonu, ateşli silah yaralanması, keskin kemik fragman dislokasyonu veya ileri derecede distraksiyona bağlı oluşur (120). Minör yaralanmadan, komplet transeksiyona kadar değişik derecelerde görülebilir. İlk mekanik yaralanma öncelikle santral gri maddeyi hasarlamaya eğilimlidir. Özellikle periferik bölgelerde beyaz madde relatif olarak korunabilir. Gri maddenin hasara olan duyarlılığının artmış olması daha yumuşak ve vasküler bir yapıda olmasından kaynaklanmaktadır. Spinal kordda kan akımının bozulması iskemi ve hipoksiye bağlı olarak lokal enfarkt ile sonuçlanır. Gri madde yüksek metabolik ihtiyacı sebebiyle kısmen hasarlanır. Hasarlanmış bölgeden geçen nöronlar fiziksel olarak bozulurlar ve myelin kalınlıkları azalır. Hasarlanma bölgesi yakınlarında ödem ve mikrokanamalar nedeniyle nörotransmisyon bozulur. Gri maddenin travma sonrası 24 saatte geri dönüşümsüz olarak hasarlandığı düşünülürken, beyaz madde travma sonrası 72 saatte geri dönüşümsüz olarak hasarlanır (120).

Yaralanmanın hemen ardından primer lezyon, dar ve eliptik bir şekildedir. Kordun devamlılığı bozulmuştur. Rostral ve kaudal güdükler arasında dar bir geçiş zonu kalmıştır. Bu bölge, gri cevherde beyaz cevhere oranla daha geniştir. Geçiş zonu ve lezyona komşu alanlarda kanamalar görülür. 48 saat sonra monositler ve mikroglialar primer lezyonun sınırında çoğalmaya başlarlar (121). Santral kanal kenarındaki ependimal hücreler hipertrofik görünmektedir. Hücreler daha büyük ve normalden uzundur. Bu hipertrofik ependimal hücreler önce santral kanal rostral ve kaudal uçlarında primer lezyonun kenarında kümelenirler ve sonrasında lezyon içine doğru göç etmeye başlarlar. 3. günde primer lezyon hacmi artmaya devam eder ve kan damarları lezyonun içine doğru büyümeye başlarlar. Bu aşamadan sonra nötrofiller artık yoktur, çok sayıda monosit ve mikroglia ile yer değiştirmiştir. Bu hücrelerin fagositik etkilerinin bir sonucu olarak, bu hücreler sitoplazmalarıyla doku debrisini oluştururlar ve büyük makrofajlara dönüşürler. Yaklaşık bir hafta sonra primer lezyon bölgesinde revaskülarizasyon belirgindir (121). Travmadan 3

hafta sonra primer yaralanma bölgesinde belirgin bir değişlik yoktur. 6 hafta sonra primer lezyon hala küçüktür ancak episentral komşu gri cevher soluk ve ödemlidir. Posttravmatik 12 hafta sonra primer lezyon alanı büyümüştür. Lezyon kenarındaki sağlam hücreler morfolojik bütünlüklerini kaybeder ve belirgin hücresel profil artık izlenemez hale gelir. Küçük kistler ve interaksonal boşluklar, hacim ve sayı olarak artmışlardır. Aksonal dejenerasyon bölgesi rostrokaudal olarak genişlemiştir. Nötrofiller kan damarlarından göç etmeye başlamışlardır. Bu durum primer lezyon bölgesinde ve komşu sağlam dokuda belirgindir, ancak makrofajlar hala görülmemektedir.

Primer lezyonun aksine sekonder dorsal kolon lezyonu (121), posttravmatik 1. haftada en fazladır ve daha sonra belirgin küçülmeye gider. Kavitasyon belirgin olarak daha azdır ve vaskülarizasyon primer lezyondan daha fazladır. Lezyon bölümü, primer lezyonun aksine glial hücre ve sinir lifleriyle yeniden desteklenmiştir.

Bu bulgular gösteriyor ki, spinal kordun belirgin bir yara iyileşmesi kapasitesi mevcuttur. Yara iyileşmesi işleminin progresif doku nekrozu etkileriyle başa çıkabilmesi için iyi bir kan akımı sağlanması temel faktördür. İyi damarlanmış astrositik bir çevre, spinal kord yaralanma bölgelerinde aksonların yenilenmelerine imkan sağlar.

Primer lezyon uzamış ilerleyici nekroz ve kavitasyon ile karakterizedir. Yoğun makrofaj akümülyasyonu, yoğun kan damarı ve glial skar dokusu kaviteleri çevreler. Diğer taraftan dorsal lezyon ise yara iyileşmesine gider, lezyonun boyutu küçülür, kavitasyon azalır. Glial hücreler ve kan damarları artar, birkaç makrofaj kalır. Bu lezyonların farklı kaderleri, dorsal kolon lezyonunda primer lezyona göre revaskülarizasyonun daha fazla olmasından kaynaklanır ve bu da omurilik yaralanmasının iyileşmesinde kan akımının düzenlenmesinin gerekliliği hipotezini destekler.

### **2.7.3. Progresif Nekroz**

Travmatik yaralanma sonucunda başlayan doku tamirinde lökositlerin aktivitelerinin kritik olduğu enflamatuvar cevap başlar. Lökositler fagositoz aracılığıyla hücresel debrisini kaldırır, ekstrasellüler matriksi gevşeten enzimler salgırlar ve hasarlı bölgede endotelial, epitelyal ve konnektif doku hücrelerinin

proliferasyonunu yönlendiren sitokinler salgırlar. Ancak omurilik yaralanması olgularında enflamatuar cevap yara iyileşmesini sekteye uğratar. Bunun yerine spinal kord yaralanmasını, spinal kordun hücresel yapısını tahrip eden ve lezyonun büyümesine neden olan bir progresif nekroz işlemi takip eder. Progresif nekrozun spinal kord hasarlanması sırasında oluşan iskemik değışikliklerden kaynaklandığı kabul edilmektedir. Bu sebeple bu işlem progresif nekroz olarak adlandırılmaktadır (122).

#### **2.7.4. Onarım**

Omurilik hasarlandığında birinci faz, mekanik doku tahribatını içerir. Bunu lokal kan akımı bozukluğuna bağı ikinci bir doku kaybı fazı izler. Bu ikincil hasarı azaltmaya yönelik nöroprotektif ajanlarla birçok girişim denenmiştir. Yalnızca yaralanma sonrası saatlerde verilen yüksek doz metilprednizolon yaygın klinik kullanımdadır (123). Hasarlanma sonrası birkaç hafta sonra kan akımıyla göç eden makrofajlar, lezyon bölgesinde doku debrisini temizlerler, skar dokusu ile çevrili sıvı dolu kistler oluşur (124,125). Bu enflamatuar reaksiyon, sağlam kalmış spinal kord dokusunda ek hasara yol açar. Lezyon tamir edilirken dört temel strateji vardır. Büyüme stimüle nöronal edici faktörler veya nöronal eksitasyon inhibitörlerini, baskılayıcı molekülleri kullanarak hasarlı sinir lifi traktlarının yeniden büyümesini sağlamak, sinir büyüme faktörleri ile lezyonu köprüleyip, akson büyümesini tetiklemek ve skar tarafından meydana getirilen bariyeri azaltmak, hasarlı myelinini onarımı ve bölgede sinir lifi impulsu üretimini yeniden düzenlemek, intakt lezyonun altında ve üstünde sağlam kalan sinir liflerinin kompensatuar büyümesini tetikleyerek MSS plastisitesini sağlamak.

İnvitro çalışmalarda, spontan rejenerasyonun kısa ömürlü olduğu tespit edilmiştir. Yetişkin santral sinir sistemi, spesifik inhibitör proteinler üretirler. Bu nedenle hasarlı kordun rejenerasyonunu sağlamak için, bu inhibitör faktörleri nötralize eden çok sayıda girişimde bulunulmuştur. Otuzdan fazla nörotrofik faktör bilinmesine rağmen bunların altısından azı hayvan modellerinde hasarlı spinal kordun tedavisi amacı ile çalışılmıştır (125). Tablo 6' da akut spinal kord yaralanmasının patolojisi özetlenmiştir.

Tablo 6. Akut spinal kord yaralanmasının patolojisi

Santral hemoraji: Kapiler, venüller ve arteriollerden, özellikle gri cevher içine
Hematomyeli
Uzak kanamalar, özellikle venöz
Santral hemorajik nekroz
Posttravmatik enfarkt
Subaraknoid kanama
Subdural veya ekstradural kanamalar
Ödem: Lokal, genişleyen
Aksonal yaralanma: Transseksiyon, aksolemma rüptürü, şişme, organel kümelenmesi
Myelin kılıf yaralanması: Rüptür, veziküler ayrılma, periaksonal boşluklar
İnflamasyon: Makrofajlar, mikrogliya

## 2.8. Omurilik Travmasında Cerrahi Tedavi

Omurilikte bütün hasar, ilk travma anında oluşmamış olabilir, kısmen de kompresyon süresine bağlıdır. Nörolojik iyileşmenin miktarı, kordun elektrofizyolojik sinyalleri iletme yeteneği ile nörohistolojik karakteristikler ve kompresyon süresi arasında yakın bir ilişki vardır. Tam yaralanmanın kısmen de olsa geri dönüşümünün olabildiği bir zaman dilimi mevcuttur (126,127). Hemoraji, ekstradural hematoma, kemik ve disk fragmanları gibi yer kaplayan lezyonların çıkarılmasını içeren dekompresif yaklaşımlar bu zaman dilimi içinde fayda sağlayabilir (128). Omurilik yaralanmasında nörolojik iyileşme için cerrahi zamanlama halen belirgin değildir. Pek çok cerrah, erken cerrahiye sıcak baksa da zamanlamaya bağlı nörolojik sonuçlarla ilgili kanıt eksikliği mevcuttur. Birçok cerrah, kısmen hasarlanmış nöral dokuların maksimum restorasyonu ve vertebral kolonun erken mobilizasyonu ve rehabilitasyonu açısından erken cerrahi tedaviyi savunmaktadırlar. Acil dekompresyon, aksi bir durumda kötüleşebilecek olan hastanın nörolojik tablosunu iyileştirebilir. Vertebral kolonun kemik yapısının ve

disk anormalliklerinin stabilizasyon ve hatta solid füzyon teknikleri ile anatomik pozisyonda düzeltilmesi, sekonder yaralanmanın ağırlaşmasını engelleyebilir. Geç cerrahi işlem, kalan spinal kord fonksiyonunu iyileştirebilir (129). Şekil 2.10'da transpediküler fiksasyon yapılan hastanın direkt grafi görüntüsü görülmektedir.



Şekil 2.10. Transpediküler fiksasyon yapılan hastanın direkt grafi görüntüsü

### 2.9. Omurilik Travmasında Medikal Tedavi

Birçok medikal acil durumda olduğu gibi hastanın kardiyopulmoner stabilizasyonu hayati açıdan önemlidir. Temel primer ve sekonder hayati resüsitasyon yöntemleri uygulanır. Omurilik yaralanması nörojenik şokla sonuçlanabilir. Şokun ciddiyeti, hasarlanmanın seviyesi ve şiddeti ile orantılıdır. Kalp hızı, kan basıncı ve katekolaminler geçici olarak artabilmekte birlikte uzamış bradikardi ve hipotansiyonla sonuçlanır. Bu durum, komplet servikal kord yaralanmalarında kötüleştirici bir faktördür. Yaralanma sonrası günlerce, aylarca kalıcı olabilir. Tedavide iskemik hasarın artmasına neden olan sistemik

hipotansiyon ve hipoperfüzyonun önlenmesi esastır. Etkin tedavi, vazopressör desteğinde sıvı verilmesidir. Santral venöz basıncı ve arteryel basıncı takip edebilmek için elektromonitörizasyon gerekir. Pek çok hastada basınç desteği yerine volüm desteği verilmesi daha güvenilirdir. Çünkü yoğun vazopressör tedavi yetersiz sıvı takviyesi yapıldığında organ perfüzyonunu azaltabilir (130). Başlangıç resüsitasyon tedavisinin ardından omurilik travmasında patofizyolojik mekanizmalar göz önüne alındığında üzerinde çalışılmış ve çalışılmaya devam edilen farmakolojik tedavi yöntemleri değerlendirilmelidir.

Metilprednizolonun omurilik yaralanmasında radikal kurtarıcı, antilipid peroksidasyonu ve nöroprotektif etkilerinden dolayı yararlı olduğu gösterilmiştir (131). Metilprednizolon sentetik bir glukokortikoid ilaçtır ve uzun süredir beyin ödemi ve kord yaralanmalarında kullanılmaktadır. Oksijen radikalleri tarafından uyarılan lipid peroksidaz, ikincil hasarın önemli bir mediatörüdür. Metilprednizolonun nöroprotektif etkisinin primer mekanizması, travma sonrası oluşan lipid peroksidasyonunu inhibe etmesidir. Bu şekilde biyolojik membranın yapısal ve fonksiyonel entegrasyonu korunur. Sıçan spinal kordunda kompresyon yaralanması tedavisinde metilprednizolon verilmesini takiben MDA seviyelerinde belirgin düşme olduğu görülmüştür (123). Metilprednizolon spinal kord hasarlı hastalarda yaralanmanın 8. saatinden itibaren başlayarak 24 saat içinde yüksek doz verildiğinde 14 kas grubunda motor fonksiyonda iyileşme sağlamıştır (123). Yüksek doz metilprednizolon lipid peroksidasyonunun engellenmesine bağlı olarak hasarlı spinal kord üzerinde birtakım etkilere sahiptir. Bunlar, enerji metabolizmasının düzenlenmesi, nöroflaman degradasyonunun önlenmesi, membran lipid hidrolizinin inhibisyonu ve enerji metabolizmasının düzenlenmesidir (123).

Potent, güçlü bir voltaj bağımlı  $\text{Na}^+$  kanal blokeri olan tetrodotoksinin (TTX) fokal mikroenjeksiyonu omurilik yaralanmasından sonra nörolojik defisitleri ve doku kaybını azaltır. Yaralanmadan 8 hafta sonra beyaz cevherde belirgin iyileşme görülür. Bu durum fonksiyonel defisitlerin azalması ile eş zamanlı olarak karşımıza çıkmaktadır. TTX tedavisi büyük çaplı aksonların kaybını belirgin olarak azaltmıştır. Hücre dışı  $\text{Na}^+$  konsantrasyonunu azaltmak organel hasarını belirgin olarak azaltır. DER ve mitokondrinin her biri internal  $\text{Ca}^{++}$  regülasyonu için

önemlidir ve  $\text{Na}^+$ 'a bağlı hasara hassastır. Yaralanma sonrası hücre içi  $\text{Na}^+$  yükselmesini önlemek, bu yapılardaki yıkımı azaltabilir. Mitokondri tarafından  $\text{Na}^+$  alımı internal konsantrasyonları yükseltebilir ve içeri su girer. Bu durum hücrel şişmeye ve mitokondrial lizise neden olur. Mitokondrial kayıp,  $\text{Na}^+/\text{K}^+$  ATPase ve  $\text{Ca}^{++}$ -ATPase'in çalışması için gerekli olan ATP'yi azaltır, sitozole mitokondrial  $\text{Ca}^{++}$  salınımı olur. ATP kaybı, aksonal hasarlanmayı artırabilir. TTX sodyuma bağlı mitokondri ve DER gibi önemli organellerin yıkımını azaltabilir. Böylelikle mitokondri gibi hücrel fonksiyonları yürüten hayati bir metabolik enerji kaynağı korunmuş olur. TTX tedavisi aksonal patolojinin azalmasını sağlar (133,134). Voltaja duyarlı  $\text{Na}^+$  kanallarının persistan aktivasyonu hücrel toksisite ile ilişkilidir ve travmatik omurilik hasarı sonucu nöral dokunun dejenerasyonuna katkıda bulunur. Bu kanalların farmakolojik olarak bloke edilmesi ikincil patofizyolojiyi etkileyerek fonksiyonel defisitleri azaltabilir (135).

Eritropoetin ve deriveleri MSS'de bulunan ve doku koruyucu etkileri olan endojen sitokin mediatörlerdir. EPO'nun hematopoetik etkisi nöroprotektif etkilerinden farklıdır. Çünkü her bir fonksiyon için molekül konsantrasyonu ve reseptör afinitesi farklıdır. Sıçanlarda omurilik yaralanmasında EPO, lipid peroksidasyonunu azaltmış ve ultrastrüktürel nöroproteksiyon sağlamıştır. Spinal kord hasarından 7 gün sonra histolojik inceleme sonuçlarına göre kavite hacminde EPO tedavisi sonrası belirgin azalma olduğu gösterilmiştir. İnflamasyon redüksiyonu, eksitabilite modülasyonu, apoptozisin, inhibisyonu, nöronal kök hücrelerinin modülasyonu ve proliferasyonuna katkıda bulunurlar (138).

$\text{MgSO}_4$ , kontüzyon yaralanması sonrası nöroprotektif özellik göstermiştir. NMDA reseptör blokajı ile nöral yapılarda glutamat toksisitesini önler.  $\text{Mg}^{++}$  eksikliği endotel hücrelerinde serbest radikal kökenli hücre içi oksidasyon ve sitotoksositeye sebep olmaktadır. Travma sonrası nöral dejenerasyonu indükleyen önemli faktörlerden biri de spinal korddaki mikrosirkülasyonun bozulmasıdır. Azalmış olan mikrovasküler kan akımı kompresyon yaralanması veya ciddi kontüzyondan dakikalar sonra başlayan kord iskemisi ile sonuçlanır ve vazospazm meydana gelir. Kan-kord bariyerinin bozulması ve enflamatuar olaylar nöronları kan hücreleri ile temasa geçirir. Erken hemorajik nekroz hasar bölgesinde enfarkta gider. Primer yaralanma önlenemese de sekonder hasar farmakolojik tedavilerle



önlenebilir.  $Mg^{++}$ , kan-spinal kord kaçışını endotelde glutamat antagonizması ile önleyebilir. İskemi-reperfüzyon hasarı glutamat ve serbest radikal oluşumunda belirgin artışa neden olur. İskemide serbest radikallerin ilk hedefi endoteldir. Magnezyumun lipid peroksidasyon yan ürünlerini glutamat antagonizmasından kaynaklanan indirekt etkisi ile azalttığına inanılmaktadır.  $Mg^{++}$ , omurilik yaralanmasından sonra serbest radikaller ve glutamatın vasküler yapıda meydana getirdiği hasarın yönlendirilmesinde temel rol oynar. Ayrıca endotelyal prostasiklin salınımını stimüle ederek kordu besleyen damarlarda dilatasyon meydana getirir (132).

Minosiklin, 2. jenerasyon bir siklidir. Omurilik yaralanması modellerinde nöroprotektif özellikleri gösterilmiştir (138). Kaspaz-1 aktivasyonunu inhibe ederek apoptozisi azaltır. Akut spinal kord hasarı sonucu minosiklin tedavisi lezyon boyutunu azaltır (138).

Kadın seks hormonlarının hormona bağlı nöroproteksiyonda rol alabileceği gösterilmiştir. Östrojen bağımlı nöroproteksiyon, antiapoptotik faktör bcl-2'nin artmış ekspresyonu ve protein kinaz yollarının aktivasyonu ile meydana gelmektedir. Progesteronun ikincil nöronal yaralanmada etkisini eksitotoksiteyi artıran enflamatuar sitokin üretimini azaltmak suretiyle gösterdiği bilinmektedir. Spinal kord yaralanması modelinde progesteronun oksidan üretimini ve serbest radikalleri azalttığı kordda nörotrofinlerin stabilitesini sağladığı gösterilmiştir (136). Progesteron reseptörleri MSS'de yaygın olarak dağılmıştır. Sinir hücrelerinde etkisinin, steroidin spesifik sitozolik nükleer reseptörler aracılığıyla olduğu düşünülmektedir. Yakın zamanlarda yapılan çalışmalarda progesteronun MSS'de inhibitör GABA ve eksitatör aminoasitler gibi nörotransmitter sistemlerini modifiye ettiği gösterilmiştir (139).

Ultraviyole kan irradyasyonu ve oksijenasyon (UBIO), belirli bir miktar venöz kanın hastadan alınıp, spesifik dozda irradyasyon ve oksijenasyona tabi tutularak nonspesifik bazı hastalıkların tedavisi için geri infüze edilmesidir. UBIO'nun serbest radikal hasarını azalttığı ve spinal kord travması sonrası tavşanlarda antioksidanların aktivasyonunu artırdığı gösterilmiştir (140).

Deneyisel modeller omurilik yaralanması sonrası belirgin bir endojen opioid peptid lokal salınımı olduğunu göstermiştir. Dinorfin, kappa reseptörleri üzerinden

etkilidir. Mikrosirkülatuar kan akımını azaltır, ikincil yaralanmayı artırır. Naloksan ve TRH gibi endojen antagonistler bazı hayvan modellerinde spinal kordda kan akımını artırır, nörolojik defisitleri azaltmışlardır. NASCIS faz 2 çalışmasında naloksan, plasebodan daha iyi klinik göstermemiştir. Ancak toplanan verilerin tekrar analizi, yaralanma sonrası ilk 8 saatte fonksiyonel iyileşmeye katkısını göstermiştir (44).

Pek çok çalışmada kalsiyum kanal blokerlerinin spinal kord kan akımını düzelttiği elektif olarak gösterilmiştir. Kalsiyum kanal blokerlerinin yararlı etkileri, hasara bağlı vazospazm üzerine mikrovaskülaritenin düzenlenmesi ile ilgilidir. Periferik vazodilatasyonu engellemek için selektif olarak MSS damarlarına etki ederler sistemik hipotansiyona ve buna bağlı iskemik defisite engel olurlar (44).

Gangliozidler, sialik asit içeren glikosfingolipid grubudur ve MSS dokularında hücre dışı membranında, özellikle sinaptik aralıkta yüksek konsantrasyonlarda bulunurlar. Sinaptik transmisyonu artırdıkları, nöronal rejenerasyonu indükledikleri, nöral gelişmeye öncülük ettikleri gösterilmiştir (44). Bu ajanların yaralanan dokunun sekonder hasarlanmasını azalttıkları ve fonksiyonel iyileşme sağladıkları gösterilmiştir.

Trilazad mesilat, akut beyin ve spinal kord yaralanması, subaraknoid kanama ve inme tedavisi için parenteral bir ajan olarak geliştirilmiştir. Trilazad mesilatın üç majör mekanizması vardır. Bunlar, vitamin E'ye analog olan bir lipid peroksil radikal kurtarma mekanizması, endojen vitamin E lipid peroksidasyonunun önlenmesi, hidroksil radikal kurtarılması ve membran stabilizasyonudur. Trilazad mesilatın deneysel spinal kord yaralanması kedi modellerinde etkili olduğu gösterilmiştir (130).

IL-10 potent bir antiinflamatuvar sitokindir. İnsan ve hayvan inflamatuvar hastalık modellerinde hastalıkları iyileştirmiştir. T helper hücreleri, monosit, makrofaj, astrositler ve mikroglia tarafından sentezlenirler. IL-10 nöroprotektiftir ve motor fonksiyonları iyileştirdiği gösterilmiştir (143).

İskemik bir hasarlanma sonrasında önceden enjekte edilen lipopolisakkaritlerin nöroproteksiyon sağladığı gösterilmiştir. Kısmen, lipopolisakkarit ilişkili korunma TNF-alfa ve TNF-alfa bağımlı sinyal yollarının indüksiyonundan köken alabilir (144).

NOS'un selektif uzun dönem inhibitörleri omurilik yaralanmasında uzun dönem nöroproteksiyonu indükleyebilir. Dorsal hornda spinal kord iskemisi veya periferik sinir yaralanmasını takiben NOS ekspresyonu görülür. Kord hemiseksiyonu veya darbe yaralanması NOS içeren internöronlarda, özellikle lezyon rostralinde upregülasyon ile sonuçlanır. NOS ekspresyonunun selektif inhibitörler vasıtasıyla bloke edilmesi spinal kord yaralanmasının indüklediği kan-kord bariyer tahribatı, ödem formasyonu, hücre reaksiyonlarının azaltılması, düzelmiş motor fonksiyonlarla ilişkilidir (142).

AMPA reseptörleri antagonistleri deneysel omurilik yaralanması etkilerini azaltabilir. Bu durum, bu reseptörlerin kord yaralanması sonrası patofizyolojide önemli rol oynadığını gösterir (124). Hücrenin ultrastruktürünü bozarlar. Lipaz, lipoksijenaz, siklooksijenaz aktivasyonu araşidonik asitin tromboksan, lökotrien ve prostoglandinlere dönüşmesini sağlar (9,145). Bu dakikalar içerisinde olur. 24 saat sonra ortaya çıkan gecikmiş araşidonik asit yüksekliğinin sebebi,  $\text{Na}^+/\text{K}^+$  ATP az pompasının inhibisyonu ve doku ödemeine bağlıdır. Bunun sonucunda COX-1'in birikimi görülür. COX-1'den sonraya ortaya çıkan ürünler, lokal kan akımı yavaşlaması, trombosit agregasyonu ve vazokonstrüksiyona yol açar. Bu inflamatuvar cevap, lipid peroksidasyonuna neden olur. Hasar görmüş hücre membranında serbest radikaller meydana gelir. Bu radikaller membran hasarına devam eder ve bu döngü endojen antioksidanlar olan, SOD, vitamin E tarafından engellenene kadar sürer. Hücre içine  $\text{Ca}^{++}$  dolması, araşidonik asit serbestleşmesine yol açar. Artmış olan hücre dışı eksitatör nörotransmitterler nöronal aktivasyonu uyarır. Bu da kortikal nöronlardan COX-2 salınımına yol açar. COX-2'nin selektif inhibisyonunun, çeşitli hayvan deneylerinde kord yaralanması sonrası iyileşmeyi kolaylaştırdığı gösterilmiştir (120). Prostaglandin ve indometazin gibi COX inhibitörleriyle yapılan bazı çalışmalarda, trombosit agregasyonunun engellenmesi ve kord kan akımında artış ile mikrosirkülasyonun düzeldiği görülmüştür (130).

İkincil hasarın otodestruktif olayları aksonal hasar ve hücre kaybı ile sonuçlanan fizyolojik, metabolik, biyolojik değişiklikleri kapsar. Ayrıca sinir sisteminin travmaya cevap olarak nöroprotektif ve rejeneratif reaktif prosesleri de başlattığı anlaşılmıştır. Mikroarray analizi, binlerce genin ekspresyonunu

örnekleyen hızlı bir araçtır. Komplementer DNA mikroarray teknolojisi ile kord yaralanması sonrası değişmiş olan genler ortaya çıkarılabilmektedir (141).

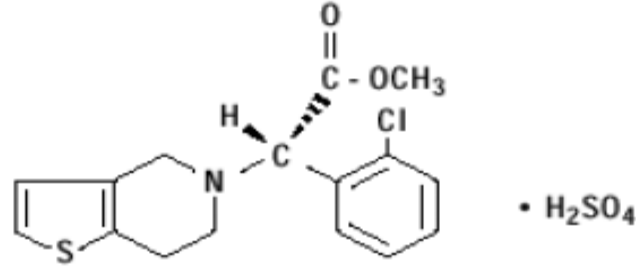
Spinal kord yaralanmalarında hipotermi uygulanması da tedavi seçenekleri arasında yer almaktadır. Ancak spinal kord yaralanmalı hastada hipotermi klinik uygulaması sınırlıdır. Çünkü hipotansiyon, bradikardi ve enfeksiyon gibi komplikasyonları mevcuttur. Spinal kord yaralanmasında hipotermi, güvenli ve uygulanabilir hale gelmedikçe tedavide kullanımı önerilmemektedir (136,137).

### **2.10.Klopidogrel**

Reperfüzyon hasarı yetersiz ve kesintili enerji kaynaklarının bir sonucudur ve iskemik dokuda asidoz ve oksijenle karşılaştığında cevap olarak salınan serbest radikallerle birlikte bir dizi olaylar zinciri indüklenir. Sıçanlarda, deneysel iskemi-reperfüzyon modeli kullanılarak antitrombosit bir ilaç olan klopidogrel etkileri araştırılmıştır (10). Klopidogrel MDA seviyesinin artışı, glutatyon ve SOD aktivitesinde azalmayı önlediği gösterilmiştir. Reaktif oksijen türevlerinin, biyolojik membranlarda hasar meydana getiren lipid peroksidasyonuna sebep olduğu düşünülmektedir. Glutatyon ve SOD dokuları serbest radikal hasarına karşı koruyan antioksidanların başında gelmektedirler (146). Askorbik asit, E vitamini, mannitol, allopurinol gibi bazı maddelerin, reaktif oksijen türevlerinin etkilerini baskılayarak etki gösterdikleri daha önce yapılan birtakım çalışmalarda gösterilmiştir (147). Lipid peroksidasyonunun son ürünleri aldehitler, hidrokarbon gazları ve malondialdehittir. Oksidatif hasarın büyüklüğünü ortaya koymak için, lipid peroksidasyon son ürünü olan MDA miktarı ölçülebilir (148).

Klopidogrel, kronik iskemi tedavisinde kullanılan tienopiridin derivativesi, antitrombotik bir ilaçtır. Deneysel akut iskemi rat modelinde klopidogrel tedavisinin karaciğerde, adale ve plazmada MDA seviyelerindeki artışı önlediği, adale ve eritrositlerde glutatyon seviyesindeki azalmayı engellediği, tüm dokularda SOD aktivitesinin azalmasını önlediği gösterilmiştir (10). Trombosit aktivasyonu, pıhtı oluşumunu sağlamakla birlikte enflamasyon ve vasküler hasar nedenleridir. Klopidogrel, oksidan stres ve enflamasyonu baskılar (149). Klopidogrel iskemik kalp hastalığı veya aspirine dirençli periferik damar hastalığı olanlarda iskemik olayların sekonder olarak önlenmesi için kullanılan antitrombotik bir ajandır. Klopidogrel etkisi mekanizması, ADP'nin trombosit reseptörüne bağlanmasını geri

dönüşümsüz olarak inhibe etmesidir. Bu durum ADP'ye bağlı glikoprotein 2b/3a kompleksinin aktivasyonunu inhibe eder ve trombosit agregasyonu inhibe olur (9,10,11,149).



Şekil 2.11. Klopidoğrelin kimyasal yapısı

Klopidoğrelin, Bernat ve ark. (150) tarafından, elektriksel uyarı ile fare karotisinde derin medial hasarlanma oluşturularak, hayvan modelinde tromboz oranını düşürdüğü gösterilmiştir. Glikoprotein 2b/3a'nın farmakolojik olarak inhibisyonu, hem trombosit agregasyonunu inhibe etmekte hem de enflamatuar yanıtı sınırlamaktadır (151). Klopidoğrelin toksisite endeksi çok düşüktür. LD50 değeri, ratlar için 1500 mg/kg olarak tespit edilmiştir (153). Kanko ve ark. (9), klopidoğrelin akut iskemi rat modelinde oksidan hasara karşı etkilerini araştırmışlar, ratlara 0.2 mg/kg/gün klopidoğrelili 10 gün boyunca vermişler ve hiçbir grupta mortalite ve yan etki olmadığını göstermişlerdir. Nayak ve ark. (11) mikroarteryel anastomoz rat modelinde klopidoğrelin tromboz oranını azaltması ile ilgili yaptıkları diğer bir çalışmada 5 mg/kg bolus izotonik sodyum klorür solüsyonunda çözünmüş klopidoğrel, gavaj yoluyla verilmiş, mortalite ve yan etki saptanmamıştır.

Klopidoğrelin en belirgin yan etkileri, gastrointestinal rahatsızlıklar, egzantem ve pruritustur. Nadir fakat ciddi yan etkileri ise aplastik anemi, trombositopenik purpura, hemolitik üremik sendrom ve sistemik enflamatuar cevap sendromu ile birlikte ciddi hipersensitivite reaksiyonlarıdır (12). Reseptör modifikasyonu geri dönüşümsüz olduğundan, trombosit agregasyonu genellikle 7 gün boyunca bozular. Bu sebeple klopidoğrelin antitrombotik etkisi istenmiyorsa elektif cerrahiden 7 gün önce kesilmesi önerilir (9,11,12).

### 3.GEREÇ VE YÖNTEM

Bu deneysel çalışma Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Hayvan Denepleri Yerel Etik Kurul 28/12/2012 tarih ve 305/2012 kayıt numaralı kararı ile Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi ve Cerrahi Deneysel Araştırma Merkezi'nde (TİCAM) yapıldı. Çalışmada ağırlıkları 200-250 gr. arasında değişen Spraque Dawley ırkı dişi sıçanlar kullanıldı. Araştırma yeterli hava sirkülasyonu ve çevre ısısının sağlandığı odalarda yapıldı. Lezyon meydana getirildikten sonra tüm deneklere ayrı ve kolay beslenmelerini sağlayan kafeslerde bakım yapıldı.

Deneklerin uyutulması işleminde 60 mg/kg ketamin hidroklorür (Ketalar, Parke Davis lisansı ile Eczacıbaşı İlaç San. İstanbul) ve 12 mg/kg ksilazin (Rompun, Bayer İlaç San. İstanbul) karışımının intraperitoneal yolla verilmesi ile genel anestezi sağlandı. Rahat bir cerrahi girişim sağlamak amacıyla özel tahtalar ve sabitleyicilerle deneklere cerrahi işlem yapıldı. Bu deneysel çalışmada 5 grupta 40 rat üzerinde işlem yapıldı. Sıçanın sırt kısmı traş edilip antisepsi sağlandıktan sonra cerrahi işlem yapıldı. T9 ve T11 vertebra hizasından lokal saha temizliği ve çevre izolasyonu sağlandıktan sonra cilt ve cilt altı dokulara geçildi. Fasya açılarak paravertebral adeleler subperiostal sıyrıldı. Torakal 10 vertebraya laminektomi yapıldı. Spinal kord açığa çıkarıldı. Daha sonra klip kompresyon yöntemi ile spinal kord travması oluşturuldu. Klip kompresyon yönteminde 1.43 N kuvvet uygulayan (Yaşargil FE 740 K Aesculap, AG, Almanya) anevrizma klipi kullanıldı (şekil 3.1). Klip epidural olarak 60 sn. süreyle uygulandı. Klip kaldırıldıktan sonra makroskopik olarak hasara uğramış olan spinal kord dokusu görüldü. Kontrol grubu hariç travma uygulanan sıçanlar, travma sonrası paraplejik oldu. Sıçanlar cerrahi işlem öncesi rastlantısal olarak 5 gruba ayrıldı.

1.Grup (Kontrol): 8 sıçan alındı ve laminektomi yapıldı. Travma veya medikal tedavi uygulanmadı. Biyokimyasal analiz için 48 saat sonra spinal kord ve kan örnekleri alındı.

2.Grup (Travma): 8 sıçan alındı ve laminektomi yapıldı. Anevrizma klipi ile 60 sn. kompresyon uygulandı. 48 saat sonra spinal kord ve kan örnekleri alındı.

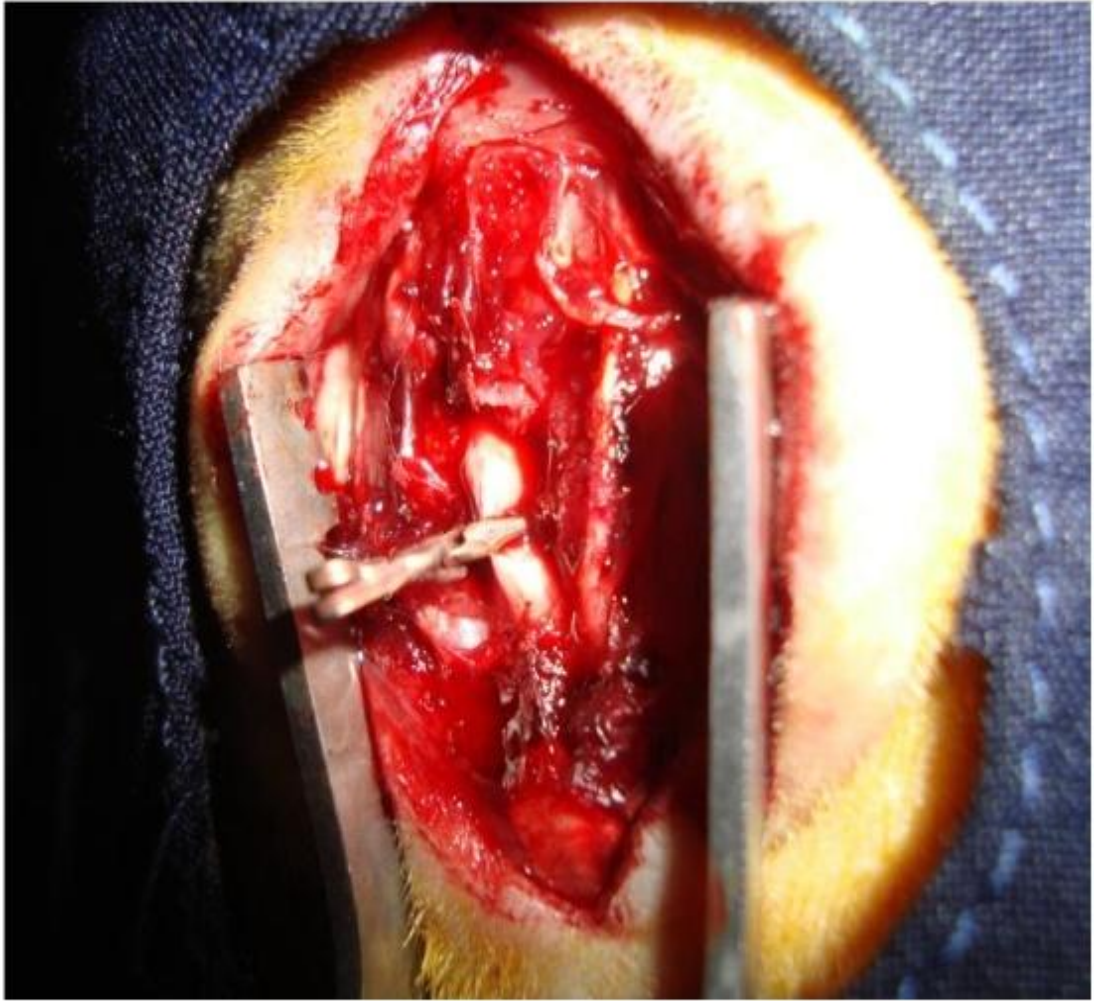
3.Grup (Travma+metilprednizolon): 8 sıçan alındı ve laminektomi yapıldı. 60 sn. süre ile anevrizma klipi kullanılarak kompresyon yapıldı ve spinal kord travması

oluşturuldu. Metilprednizolon, yükleme dozu olarak 30 mg/kg, daha sonra idame olarak 6 saat arayla 5.4 mg/kg olarak intraperitoneal yolla verildi. Biyokimyasal analiz için 48 saat sonra spinal kord ve kan örneklere alındı.

4.Grup (Travma+klopidogrel): 8 sıçan alındı, laminektomi yapıldı. Aneurizma klipi ile 60 sn kompresyon uygulanarak spinal kord travması oluşturuldu. 5 mg/kg bolus izotonik sodyum klorür solüsyonunda çözünmüş klopidogrel (Plavix 75 mg. Film Tablet, Sanofi İlaç San.) intraperitoneal yolla verildi. Biyokimyasal analiz için 48 saat sonra spinal kord ve kan örneklere alındı.

5.Grup (Travma+zc): 8 sıçan alındı, laminektomi yapıldı. Aneurizma klipi ile 60 sn kompresyon uygulanarak spinal kord travması oluşturuldu. Tek doz 1 cc. serum fizyolojik intraperitoneal yolla verildi. Biyokimyasal analiz için 48 saat sonra spinal kord ve kan örneklere alındı.

Tüm gruplardaki denekler 48 saat sonra sakrafiliye edildi. Bu işlem 18 G enjektör ile intrakardiyak olarak 3-5 ml. kan alınarak yapıldı. Alınan doku örneklere -85 derecede derin dondurucuda saklandı.



Şekil 3.1. Anevrizma klibi kullanılarak kord kompresyonu oluşturulması

### 3.1.Biyokimyasal Analiz

#### 3.1.1.Süperoksid Dismutaz (SOD) Düzeyinin Ölçümü

Örnek sayısı kadar uzun cam tüp alınarak numaralandı. Ölçüm işlemine kadar -85 °C lik derin dondurucuda saklanan spinal kord doku örneklerinden 0,5 gr tartıldı. Alınan örnekler serum fizyolojik ile yıkandı. Buz dolu bir kap içinde tüpe geçirildi. Tüp içindeki örnekler daha sonra %1 KCl çözeltisi kullanılarak homojenize edildi. Buz dolu bir kap içindeki tüpte bulunan örnek, ultrasonik homojenizatör cihazında 8000 devirde 10 vuruşta homojenize edildi. Daha sonra soğutmalı santrifüjde +4°C de 4000 rpm'de 15 dakika santrifüj edildi. Üstte toplanan süpernatant kısmı ayrı bir viale alınarak SOD ölçümünde kullanılmak üzere -85°C de saklandı. Örnekler sigma 19160 SOD determinasyon kiti



talimatlarına uygun olarak çalışıldı ve ELİSA okuyucuda 450 nm’de okutuldu. SOD aktivitesi (inhibisyon oranı yüzdesi) hesaplandı.

### **3.1.2. Malondialdehit (MDA) Düzeyinin Ölçümü**

Yöntemin amacı lipid peroksidasyonu son ürünlerinden bir tanesi olan MDA’nın tiyobarbitürik asit (TBA) ile verdiği renk reaksiyonuna dayanmaktadır. Her ölçümde bir kör ve bir örnek cam deney tüpleri hazırlandı. Kör tüpüne 0,25 ml. Distile su, 3 ml. fosforik asit çözeltisi, 0,5 ml. TBA çözeltisi, örnek tüpüne 0,5 ml. serum, 3 ml. fosforik asit çözeltisi, 1 ml. TBA çözeltisi ilave edildi. Kör ve örnek tüpleri bir beher kabında su içinde 45 dakika kaynatıldı. Tüpler soğuduktan sonra içlerine 2 ml. butanol ilave edildi. 3500 rpm’de 10 dakika santrifüj edildi. Ölçüm için süpernatant alındı. Spektrofotometrede 532 nm’de distile su ile sıfırlandıktan sonra kör ve örnek tüplerinin absorbanları okundu.

## 4.BULGULAR

### 4.1. İstatiksel Yöntem

Çalışmada elde edilen bulgular değerlendirilirken, istatistiksel analizler için SPSS 21 (Statistical Package for Social Sciences) programı kullanılmıştır. Çalışma verileri değerlendirilirken tanımlayıcı istatistiksel metotları (ortalama, standart sapma) kullanılmıştır.

Çalışmamızda gruplar arasında Kruskal Wallis One Way analiz testi ve Holm Sidak metodu kullanılmıştır. Kruskal Wallis One Way analiz testi için  $p<0,001$  değeri, Holm Sidak metodu için  $p<0,05$  değeri anlamlı olarak kabul edilmiştir.

### 4.2. Sonuçlar

SOD ve MDA düzeylerini belirlemek üzere alınan doku ve plazma örnekleri 48 saat sonra değerlendirilmiştir.

Travma+metilprednizolon uygulanan grupta elde edilen plazma MDA düzeylerinin travma grubuna göre daha düşük olduğu ve istatikselsel olarak anlamlı olduğu ( $p<0,05$ ) tespit edildi.

Aynı şekilde travma+metilprednizolon uygulanan grupta elde edilen plazma MDA düzeylerinin travma+çözücü uygulanan gruba göre daha düşük olduğu ve istatikselsel olarak anlamlı olduğu ( $p<0,05$ ) olduğu tespit edildi..

Travma+klopidogrel grubuyla travma grubunda elde edilen plazma MDA düzeyleri arasında istatikselsel olarak anlamlı fark olduğu, klopidogrel verilen grupta MDA seviyesinin daha düşük olduğu tespit edildi ( $p<0,05$ )

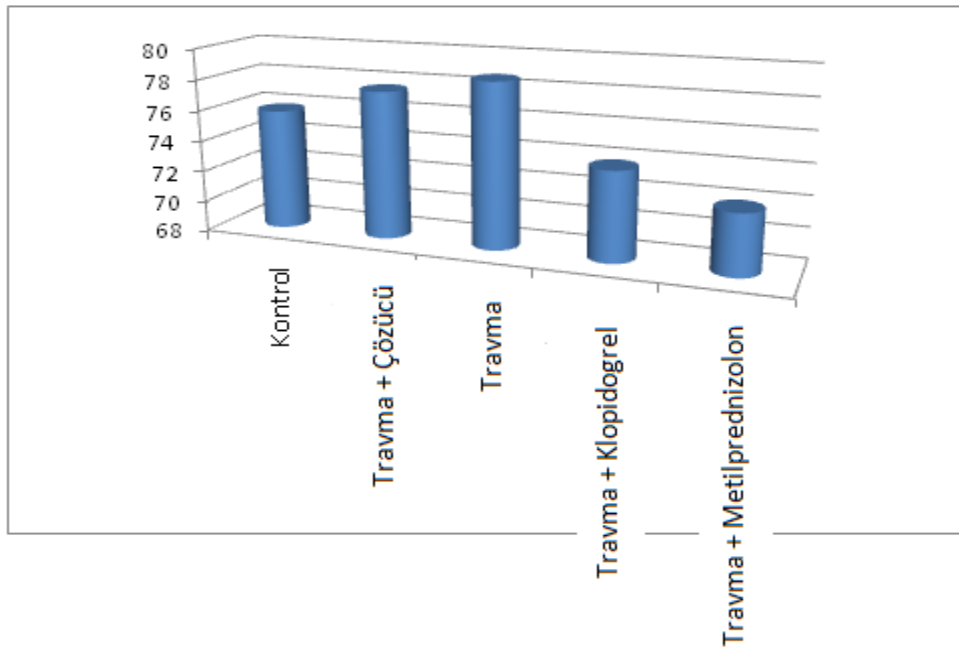
Travma+klopidogrel grubuyla travma+çözücü grubunda elde edilen plazma MDA düzeyleri arasında da aynı şekilde istatikselsel olarak anlamlı fark olduğu, klopidogrel verilen grupta MDA seviyesinin daha düşük olduğu tespit edildi ( $p<0,05$ ), (tablo 9,tablo 10).

Homojenize edilen spinal kord doku örneklerinde belirlenen SOD düzeylerine bakıldığında travma grubuyla travma+klopidogrel grubu arasında anlamlı fark olduğu, çoklu karşılaştırma testleri dikkate alındığında diğer gruplar arasında anlamlı fark olmadığı görüldü ( $p=0,743$ ), (Tablo 7,tablo 8)

Tablo 7. SOD değerlerinin Karşılaştırma Sonuçları ( Kruskal Wallis One Way)

Gruplar	n (Adet)	Median Değeri	<b>P = 0,743</b>
Kontrol	8	75,839	
Travma+ęözücü	8	77,573	
Travma	8	78,653	
Travma+Klopidogrel	8	73,796	
Travma+Metilprednizolon	8	71,941	

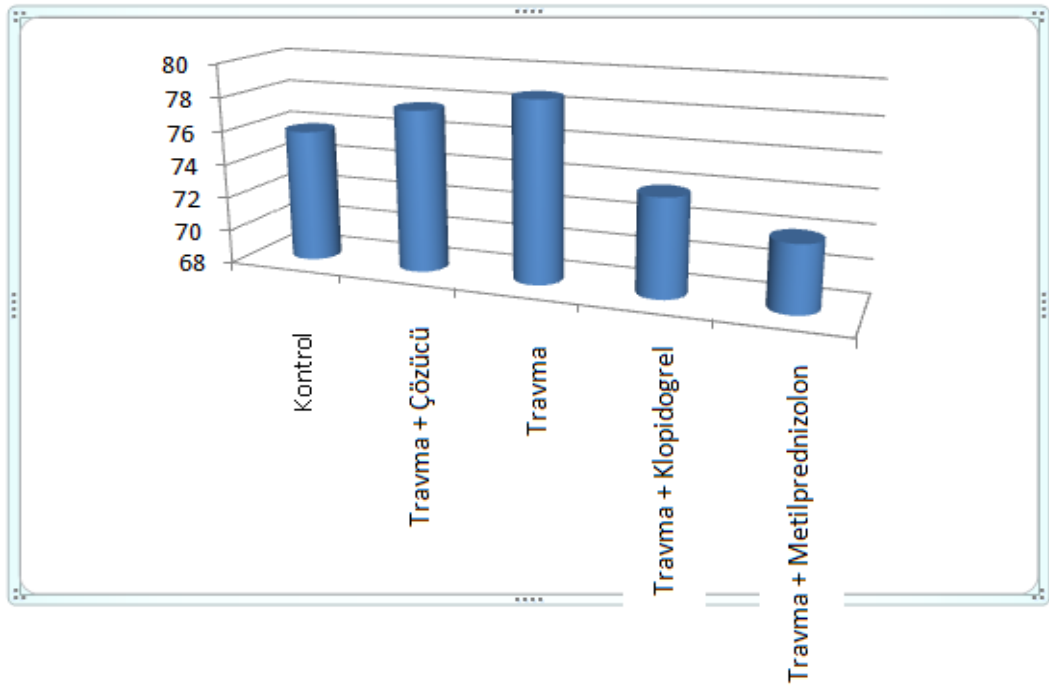
Tablo 8. Çoklu Karşılaştırma Testi Sonuçları ( Holm-Sidak Methodu)



Tablo 9. Kruskal Wallis One Way Analiz Sonuçları

Gruplar	n (Adet)	Median Değeri	<b>P = &lt;0,001</b>
Kontrol	8	3,665	
Travma+çözücü	8	1,991	
Travma	8	1,313	
Travma+Klopidogrel	8	5,057	
Travma+Metilprednizolon	8	5,145	

Tablo 10. MDA değerinin gruplar arası karşılaştırma sonuçları (p&lt;0,05)



## 5.TARTIŞMA

Akut spinal kord travması, toplumda görülme sıklığının yüksekliği, fiziksel, psikososyal ve ekonomik açıdan oluşturduğu zararın büyüklüğü ve uluslararası kabul gören bir tedavi protokolünün düzenlenememiş olması nedeniyle günümüzde önemini sürdürmektedir. Spinal kord hasarının fizyopatolojisi ile ilgili yapılan çalışmalarla büyük ilerlemeler kaydedilmesine ve ilerleyen tedavi yöntemlerine rağmen şu ana kadar yüksek doz metilprednizolon dışında klinik olarak etkinliği kanıtlanmış başka bir farmakolojik ajan yoktur.

Spinal kord yaralanmalı hastaların yaklaşık yarısı total yaralanmaya sahiptir .Lezyon seviyesinin altında istemli motor ve duysal fonksiyonlar genellikle korunamamıştır. Omurilik yaralanması primer ve sekonder yaralanma olmak üzere iki mekanizma ile oluşmaktadır (6).

Sekonder hasar mekanizmalarından bazıları serbest radikal oluşumu, lipid peroksidasyonu ve enflamatuar değişikliklerdir. Serbest radikal, dış yörüngesinde çiftlenmemiş serbest elektron bulduran kimyasal bileşiktir. Bu elektron farklı biyolojik moleküllere aktarılır ve oksidasyon meydana gelir. Serbest radikallerin aşırı miktardaki artışı hücrenin ölümüne sebep olur (9,156). Yoğun bir şekilde oluşan serbest radikallerin oluşumunun engellenmesi hücre için hayati bir öneme sahiptir. Çünkü normal hücresel solunum olaylarında devamlı olarak potansiyel oksijen toksik metabolitleri oluşturulur (157). Yüksek oranda poliansatüre yağ asidi içeren hücre membranının hasarlanması serbest radikallere bağlı nöronal hasar oluşumunun en önemli basamağıdır (158).

Serbest yağ asidlerinin serbest radikal ile oksidasyonu, lipid peroksidasyonu olarak adlandırılır. Lipid peroksidasyon düzeyi, lipid peroksidasyonu sırasında oluşan malondialdehit (MDA) gibi ürünler aracılığı ile tayin edilmektedir (156,159).

Malondialdehit (MDA), lipid peroksidasyonunun indirekt ancak en sık kullanılan göstergelerinden biridir. Değişik bir takım deneysel travma modellerinde MDA seviyeleri travmanın hemen ardından yükselmeye başlamakta, travmanın ilk saatleri içinde (1,2 ve 4. saatler) en üst düzeye ulaşmakta ve giderek azalmaktadır.

Yapılan bir çalışmada, spinal kord travma modeli oluşturulan ratlarda NMDA reseptör blokajı meydana getirilmiş, SOD seviyesinin arttığı, MDA seviyesinin düştüğü ve oksidatif hasarın engellendiği gösterilmiştir (164). Yaptığımız çalışmada benzer şekilde klopidogrel verilen grupta MDA seviyesinin azaldığı, klopidogrel in oksidatif hasarı önlemede faydalı olabileceği görülmüştür.

Klopidogrel bisülfat, iskemik kalp hastalığı olan hastalarda iskemik hadiselerin sekonder olarak engellenmesi amacıyla kullanılmakta olan bir ajandır. Klopidogrel in etki mekanizması adenosin difosfatın trombosit reseptörüne bağlanmasını geri dönüşümsüz bir şekilde inhibe etmektir. Sıçanlarda deneysel iskemi-reperfüzyon modeli ile antitrombotik bir ilaç olan klopidogrel in etkileri araştırılmıştır. Bu çalışmada perioperatif olarak klopidogrel kullanımına devam edilmesinin kanama eğilimini artırmadığı, MDA seviyesinin artışını baskılayarak nöroprotektif etkisi olduğu gösterilmiştir (10).

Klopidogrel in, MDA seviyesinin artışını engellediği, glutasyon seviyesinde ve SOD aktivitesinde azalmayı önlediği bir takım çalışmalarla gösterilmiştir. Hücrelerin, dokuların serbest radikallerin hasarına karşı koruyan bir takım mekanizmaları mevcuttur. Endojen antioksidanlar olan glutasyon ve süperoksid dismutaz bu savunma mekanizmalarının en önde gelenlerindedir. Daha önce yapılmış olan bazı deneysel çalışmalarda, mannitol, askorbik asit, E vitamini, allopurinol gibi bazı maddelerin reaktif oksijen türevlerinin etkilerini baskılayarak ve metabolik dengeyi sağlayarak etki gösterdikleri gösterilmiştir (147). Lipid peroksidasyonunun son ürünleri, aldehitler, hidrokarbon gazları ve malondialdehidtir. Dokularda meydana gelen oksidatif hasarın derecesini belirlemek amacıyla malondialdehit miktarı ölçülebilir (148).

Klopidogrel, iskemi tedavisinde kullanılan, tienopiridin derivativesi, antitrombosit özellikli bir ilaçtır. Klopidogrel tedavisinin plazmada, kas ve karaciğerde MDA seviyesindeki artışı engellediği, tüm dokularda SOD aktivitesinin azalmasını önlediği deneysel iskemi modellerinde gösterilmiştir (10). Trombositlerin stimülasyonu ve aktivasyonu pıhtı oluşumunu sağlamakla birlikte aynı zamanda inflamasyon ve vasküler yaralanma sebepleridir. Klopidogrel ile meydana gelen adenosin difosfat reseptör blokajının, inflamasyon ve oksidatif stres üzerine de faydalı bir takım etkileri mevcuttur. Trombosit glikoprotein 2b/3a'nın

farmakolojik olarak inhibe olması, yalnızca trombosit agregasyonunu engellemekle kalmayıp, inflamatuvar cevabı da sınırlamıştır (151,152).

Metilprednizolonun omurilik yaralanmalarında lipid peroksidasyonunu önleyici ve nöroprotektif etkilerinden dolayı faydalı olduğu gösterilmiştir (131). Metilprednizolonun nöroprotektif etkisinin birincil mekanizması, travma sonrası oluşan lipid peroksidasyonunun inhibe edilmesidir. Kokoszka J.E. ve ark. (123) tarafından yapılan bir çalışma göstermiştir ki sıçan spinal kordunda kompresyona bağlı oluşan yaralanmanın tedavisinde, metilprednizolon verilmesinin ardından plazmada MDA düzeylerinde bizim çalışmamıza benzer şekilde azalma olmaktadır. Yüksek doz verilen metilprednizolon, lipid peroksidasyonunun engellenmesi sonucu spinal korda birtakım etkilere sebep olur. Bunlar, membran lipid hidrolizinin inhibisyonu, ilerleyici posttravmatik iskeminin önlenmesi ve enerji metabolizmasının düzenlenmesidir.

Kanko ve ark (9) tarafından yapılan bir çalışmada akut iskemi oluşturulan rat modelinde oksidan hasara karşı klopidogrel koruyucu etkisi araştırılmış, klopidogrel MDA aktivitesindeki artışı ve SOD aktivitesindeki azalmayı önlediği görülmüştür. Kanko ve ark. (163) tarafından yapılan başka bir çalışmada ise iskemi reperfüzyon modeli oluşturularak, klopidogrel, plazmada, akciğer, karaciğer ve kas dokusunda NO seviyesine etkisi araştırılmış, iskemi reperfüzyon hasarında koruyucu etkisi olduğu gösterilmiştir. Joseph J.J. ve ark. (10) tarafından yapılan bir çalışmada da aynı şekilde klopidogrel tüm dokularda SOD aktivitesinde azalmayı engellediği tespit edilmiştir. Bizim çalışmamızda benzer şekilde ilaç verilen grupta MDA seviyelerinde azalma olduğu görülmüş fakat SOD düzeyleri dikkate alındığında gruplar arasında anlamlı fark bulunamadığı tespit edilmiştir. Bahsedilen çalışmalarda, klopidogrel orogastrik yolla tatbik edilmiş, bizim çalışmamızda ise intraperitoneal yolla verilmiş olup, ilacın veriliş yolunun dokuda SOD düzeyini etkilemiş olabileceği düşünülmüştür.

Topsakal C ve ark. (131) tarafından yapılan bir çalışmada ise deneysel spinal kord travması oluşturulan sıçanlarda metilprednizolonun etkinliği araştırılmış, metilprednizolonun spinal kord yaralanmasında, radikal kurtarıcı, antilipid peroksidasyon ve nöroprotektif etkilerinden dolayı yararlı olduğu gösterilmiştir.

Özsavcı D ve ark. (161) tarafından yapılan bir çalışmada hiperlipidemili hastaların trombositlerinde, klopidogrel verilen grupta MDA düzeylerinin azaldığı gösterilmiştir. Bizim çalışmamızda da benzer şekilde, klopidogrel verilen grupta MDA seviyelerinin düşük olduğu tespit edilmiştir.

Klopidogrelin antioksidan etkinliğinin araştırıldığı bir başka çalışmada ise renal iskemi-reperfüzyon hasarı oluşturulan ratlarda, klopidogrelin hücreleri apoptozise ve oksidan hasara karşı koruduğu gösterilmiştir (162).

Taher MA ve ark. (166) tarafından yapılan bir çalışmada, tip 2 diabetli hastalarda klopidogrel kullanımının oksidatif stresi, plasebo grubuna göre azalttığı, plazma MDA seviyesinde bizim çalışmamıza paralel olarak azalma meydana getirdiği gösterilmiştir.

Yaptığımız çalışma, klopidogrelin nöroprotektif etkisinin bulunduğunu, daha önce yapılmış birtakım çalışmalara paralel olarak göstermektedir. Çalışmamızda biyokimyasal olarak anlamlı değişiklikler saptansa da ilacın klinik kullanımı için daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.

Bizim deneysel çalışmamızda, klopidogrelin spinal kord hasarında etkinliğini ortaya koymak için, klip kompresyon yöntemi uygulanan ratlarda, intraperitoneal yolla klopidogrel tatbik edilmiş, plazmada MDA, dokuda SOD düzeylerine bakılarak denek grupları arasında karşılaştırma yapılmıştır.

Çalışmamızda plazma MDA düzeyleri dikkate alındığında travma+metilprednizolon grubunda travma grubuna göre plazma MDA düzeylerinin düşük oranda bulunduğu, aynı şekilde travma+metilprednizolon grubunda travma+çözücü grubuna göre plazma MDA düzeylerinin düşük olduğu görüldü.

Travma+klopidogrel grubuyla travma+çözücü grubu karşılaştırıldığında ise plazma MDA düzeylerinin travma+klopidogrel grubunda anlamlı olarak düşük bulunduğu görüldü. Travma+klopidogrel ve travma grupları karşılaştırıldığında ise plazma MDA seviyelerinin, klopidogrel verilen grupta daha düşük olduğu görüldü.

Kontrol grubuyla, travma+metilprednizolon uygulanan grup ve yine kontrol grubu ile travma grupları karşılaştırıldığında metilprednizolon verilen grupta MDA seviyesinin düşük olduğu görüldü.



Bu bulgular dikkate alındığında yüksek doz metilprednizolonun ve klopidogrelin deneysel akut spinal kord travması oluşturulan sıçanlarda plazma MDA seviyelerini benzer bir şekilde düşürdüğü görülmektedir.

Klopidogrelin plazma MDA seviyesinin artışı, dolayısıyla lipid peroksidasyonunu önlediği, doku iyileşmesine katkıda bulunduğu ve nöroprotektif etkisi olduğu, farklı araştırmacılar tarafından yapılmış deneysel çalışmaları destekler mahiyette, bu bulgular eşliğinde söylenebilir.

Homojenize edilen spinal kord dokusunda ölçülen SOD düzeyleri değerlendirildiğinde ise travma grubuyla, travma+klopidogrel grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı fark olmadığı görüldü.

Bu değerler göz önüne alındığında akut spinal kord travması oluşturulmuş sıçanlarda homojenize edilen spinal kord dokusunda yüksek doz metilprednizolonun ve klopidogrelin SOD düzeyinde artış meydana getiren etkileri arasında belirgin bir farklılık olmadığı söylenebilir. Çalışmamızda ilacın intraperitoneal yolla verilmiş olması, bu sonucun doğmasına sebep olmuş olabilir. Bu durumda klopidogrelin klinik olarak, spinal kord travmalarında kullanılabilmesi için daha fazla çalışmaya ihtiyaç olduğu aşıkardır.

Ayrıca klopidogrel kullanımının perioperatif olarak kanama eğilimini artırmadığını gösteren çalışmalar olsa da (10), spinal kord hasarı olan hastaların çoğunlukla multipl travma hastaları olduğu gözardı edilmemelidir. Elektif cerrahilerde, klopidogrel kullanımının cerrahiden 7 gün önce kesilmesi önerilmektedir (9,11,12). Bu şartlarda spinal kord travmasında klopidogrel kullanımında, hasta seçimi de önem arz etmektedir. Nitekim, Levine M ve ark (165) tarafından yapılan bir çalışmada klopidogrel kullanan ve minör kafa travması geçiren hastalarda intrakranyal hemoraji riskinin arttığı gösterilmiştir.

## 6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Akut spinal kord travması toplumda görülme sıklığının yüksek olması, fiziksel, psikolojik ve ekonomik açıdan meydana getirdiği zararın büyüklüğü düşünüldüğünde önemli bir sorun olarak bugün halen karşımızda durmaktadır. Hastaların yaklaşık olarak yarıdan fazlası maalesef normal hayatlarına dönememektedir. Kord hasarı sonrası oluşan sekonder mekanizmalar, hastalığın morbidite ve mortalitesinde önemli oranda pay sahibidir. Bu nedenle pek çok spinal kord travma modeli oluşturulmuş ve üzerinde çalışılmıştır. Buna rağmen bugün için metilprednizolonun kısmi yararı dışında evrensel kabul gören bir medikal tedavi şekli yoktur.

Çalışmamızda klip kompresyon yöntemi kullanılarak oluşturulan omurilik travması sonrası uygulanan klopidogrelin nöroprotektif etkinliği, plazmada MDA, spinal kord dokusunda SOD düzeyleri dikkate alınarak, metilprednizolonun etkinliği ile karşılaştırılmıştır.

Sonuçta tedavi grubunun plazma MDA düzeyleri, travma grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı olarak bulunmuştur ( $p<0,05$ ). Bu veriler ışığında yüksek doz metilprednizolonun ve klopidogrelin plazma MDA düzeylerini benzer şekilde düşürdüğü görülmüştür.

Antitrombotik bir ajan olan klopidogrel, spinal kord travması sonrası lipid peroksidasyonunu engelleyerek, dolayısı ile sekonder hasarı baskılayarak doku iyileşmesine katkıda bulunmaktadır. Ancak klopidogrelin klinik kullanımı için daha pek çok deneysel ve klinik çalışmaya ihtiyaç olduğu da gözardı edilemez.

## KAYNAKLAR

1. Fehlings MG, Sekhon LH, Tator C. The role and timing of decompression in acute spinal cord injury. *Spine* 2001; 26: s 101-s110.
2. Horner P.J, Gage F.H. Regenerating the damaged central nervous system. *Nature* 2000; 407:963-970.
3. Schwab M.E, Bartholdi D. Degeneration and regeneration of axons in lesioned spinal cord. *Physiol. Rev.* 1996; 76, 319-370.
4. Elsberg LA. The Edwin Smith Surgical Papyrus and the diagnosis and treatment of injuries of skull and spine 500 years ago. *Ann Med Hist* 1931; 3:271.
5. Tator CH, Edmonds VE. Acute spinal cord injury; analysis of epidemiological factors. *Can J Surg.* 1979;22: 575-578.
6. Tator CH, FRCS, Fehlings MG. Review of the secondary injury theory of acute spinal cord trauma with emphasis on vascular mechanisms: *J Neurosurg.*1991; 75: 15-26.
7. Anderson DK, Meaans ED, Waters TR, Green ES. Microvascular perfusion and metabolism in injured spinal cord after methylprednisolone treatment. *J Neurosurg* 1982;56: 106-113.
8. Carlson G.D, Gorden C. Current developments in spinal cord injury research. *The Spine Journal* 2002; 116–128.
9. Kanko M, Hale M, Akbaş M.H, et al. Protective effects of clopidogrel on oxidant damage in a rat model of acute ischemia. *Tohoku J.Exp Med.* 2005;205:133-139.
10. Joseph J.J, Pillai A, Bramley D. Clopidogrel in orthopedic patients. A Review of Current Practice in Scotland. *Thrombosis Journal.*2007; 5-6.
11. Nayak K.V, Deschler D.G. Clopidogrel use for reducing the rate of thrombosis in a rat model of microarterial anastomosis. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.*2005;131: 800-803
12. Vivente J, Garfia C, Medrano F, et al. Hepatic toxicity of clopidogrel induced systemic inflammatory response syndrome. *Rev Esp Cardiol.*2007; 60: 323-324.

13. Allen AR. Surgery of experimental lesion of spinal cord equivalent to crush injury of fracture dislocation of spinal column. Preliminary report. JAMA 1911;57: 877-880.
14. Collins WF. A review and update of experiment and clinical studies of spinal cord injury. Paraplegia. 1983;21: 204-219.
15. Ayer, J. B. Cerebrospinal fluid in experimental compression of the spinal cord. Arch. Neurol. Psychiat. 1919;2, 158-164.
16. Mcveigh, J. F. Experimental cord crushes with especial reference to the mechanical factors involved and subsequent changes in the areas of the spinal cord affected. Arch. Surg. 1923;7, 573-600.
17. Thompson, J. E. Pathological changes occurring in the spinal cord following fracture dislocation of the vertebrae. Ann. Surg. 1923;78, 260-293.
18. Craig, W. M. Pathology of experimental compression of the spinal cord. Proc. Staf Meeting Mayo Clinic 1932;7, 680-692.
19. Tarlov, I. M., Klinger, H. and Vitale, S. Spinal cord compression studies: I. Experimental techniques to produce acute and gradual compression. A. M. A.. Arch. Neurol. Psychiat. 1953;70, 813-819.
20. 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
21. 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.
22. 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.
23. Wilkins RH: Neurosurgical classics1. American association of neurosurgical surgeons. Park ridge, II. 1992; sf: 1-5.
24. Güçlü B, Naderi S. Dünyada ve Türkiye'de spinal travmaların Tarihçesi. İç: Hancı M, Çağlı S, editör. Omurilik ve Omurilik Yaralanmaları. Ankara: Buluş Matbaacılık.2007. s.1-7.

25. Marketos SG, Skiadas PK. Hippocrates. The father of spine surgery. *Spine* 1999; 24:2358-2362.
26. Naderi S, Acar F, Merol T, Arda MN. Functional anatomy of the spine by Avicenna in his eleventh century treatise *Al-Quanun fi al-Tibb*. *Neurosurgery* 2003;52:1449-1453.
27. Devivo M. Epidemiology of traumatic spinal cord injury. In: Kirshblum SC, Campagnolo D, DeLisa JE, EDs. *Spinal cord medicine*. Philadelphia: Lippincott Williams&Wilkins, 2002; 69-81.
28. Karamehmetoğlu SS, Unal S, Karacan I, Yılmaz H, Togay HS, Ertekin M, Döşoğlu M, Ziyal MI, Kasaroğlu D, Hakan T. Traumatic spinal cord injuries in Istanbul, Turkey. An epidemiological study. *Paraplegia*. 1995;33(8):469-71.
29. Karamehmetoğlu SS, Nas K, Karacan I, Sarac AJ, Koyuncu H, Ataoğlu S, Erdoğan F. Traumatic spinal cord injuries in southeast Turkey: an epidemiological study. *Spinal Cord*. 1997;35(8):531-3.
30. Karacan I, Koyuncu H, Pekel O, Sümbüloğlu G, Kirnap M, Dursun H, Kalkan A, Cengiz A, Yalınkılıç A, Ünal HI, Nas K, Orkun S, Tekeoğlu . Traumatic spinal cord injuries in Turkey: A nation-wide epidemiological study. *Spinal Cord*. 2000;38(11):697-701.
31. Stevan Kirshblum, Çeviri. Erhan B, Bardak AN. In: Delisa J ed - Arasıl T, Gök H, Yavuzer G, EDs. *Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon İlkeler ve Uygulamalar*. ikinci Baskı, Ankara, Güneş Tıp Yayınevi, 2007; sf. 1715-1751.
32. Zileli M. Omurilik yaralanmasında epidemiyoloji ve prognoz. In Zileli M, Özer F. EDs. *Omurilik ve Omurga cerrahisi*. İzmir, Meta Basım Evi. 2002; Sf: 885-892.
33. Tator CH. Spine-spinal cord relationship in spinal cord trauma. *Clin Neurosurg*. 1991; 49: 479-494.
34. Uçankale M. SJA6017 Noroprotektif etkilerinin deneysel spinal kord travması modelinde incelenmesi. Yayınlanmamış Uzmanlık Tezi. Taksim Eğitim Araştırma Hastanesi, İstanbul 2004.

35. Colak A, Nurlu G, Acikgoz B, Ozcan OE, Aydın E. A new experimental model: For further investigation of secondary changes following spinal cord injury. *J Neurosurg Sci* 38.1994; 111-116.
36. Colak A, Nurlu G, Acikgoz B, Ozcan OE. Efficacy of high dose amino acid solution on spinal cord injury induced by focal Nd YAG Laser irradiation. *Acta Neurochir.*1995; 133: 73-79.
37. Tarlov IM. Spinal cord compression. Mechanism of paralysis and treatment. 1957;Springfield III, Charles C Thomas.
38. Rivlin AS, Tator CH. Regional spinal cord blood flow in rats after severe cord trauma. *J Neurosurg* 49. 1978; 844-853.
39. Anderson DK, Meaans ED, Waters TR, Green ES. Microvascular perfusion and metabolism in injured spinal cord after methylprednisolone treatment. *J Neurosurg* . 1982; 56: 106-113.
40. Popp AJ, Feustel P, Kimelberg HK in. Wilkins RH, Rengachary (ed). *Neurosurgery*. McGrawHill, 1996;pp 2623-2637.
41. Buge OZ. *Medulla Spinalis Yaralanmalarında patoloji, Medulla Spinalis Yaralanmaları*, Ed: Murat Hancı, Onder Aydınoğlu, B Logos Yayıncılık, İstanbul S.2000;137-142.
42. Anthes DL, Theriault E, Tator CH. Ultrastructural evidence for arteriolar vasospasm after spinal cord trauma. *Neurosurgery*.1996; 39: 804-814.
43. Koyanagi I, Tator CH, Lea PJ. Three-dimensional analysis of the vascular system in the rat spinal cord with scanning electron microscopy of vascular corrosion casts. Part 2: acute spinal cord injury. *Neurosurg*.1993;285-292.
44. Amar AP, Levy ML. Pathogenesis and pharmacological strategies for mitigating secondary damage in acute spinal cord injury. *Neurosurgery*.1999; 44: 1027-1039.
45. Tator CH. Review of experimental spinal cord injury with emphasis on the local and systemic circulatory effects. *Neurochirurgie*.1991;37: 291-302.

46. Berksoy İ, Ac-DMQD-CHO Noroprotektif etkilerinin deneysel spinal kord travması modelinde incelenmesi. Taksim Eğit. Araş. Hast. Nöroşirürji Yayınlanmamış Uzmanlık Tezi ; 2004.
47. Huges T. Neuropathology of the spinal cord. Young RR, Woolsey RM, ed. Diagnosis and Management of Disorders of the Spinal Cord. Philadelphia: W B Saunders. 1995; 49-67.
48. Keane RW, Kraydieh S, Lotocki G, Bethea JR, Krajewski S, Reed JC, Dietrich WD. Apoptotic and anti-apoptotic mechanisms following spinal cord injury. *J Neuropathol Exp Neurol* . 2001;60: 422-429.
49. Lou J, Lenke LG, Ludwig FJ, O'Brien MF. Apoptosis as a mechanism of neuronal cell death following acute experimental spinal cord injury. *Spinal Cord* . 1998;36 : 683-690.
50. Lu J, Ashwell K, Ken WS, Waite P. Advances in spinal cord injury. Role Apoptosis. *Spine*. 2000; 25: 1859-1866 of.
51. Choi DW. Glutamate neurotoxicity in cortical cell culture in calcium dependent. *Neurosci Lett* . 1985; 58: 293-297.
52. Agrawal SK, Fehlings MG. Role of NMDA and non NMDA ionotropic glutamate receptors in traumatic spinal cord axonal injury. *J Neurosci* . 1997;17: 1055-1063.
53. Cheung JY, Bonventra JV, Malis CD, Leaf A. Calcium and ischemic injury. *N Engl J Med*. 1986; 314: 1670-1676
54. Lipton SA, Rosenberg PA. Excitatory amino acids as a final common pathway for neurologic disorders. *N Eng J Med*. 1994;330: 613-622.
55. Wrathall JR, Teng YD, Choiniere D. Amelioration of functional deficits from spinal cord trauma with systemically administered NBQX, an antagonist of non-N-methyl-D-aspartate receptors. *Exp Neurol* . 1996;137: 119-126.
56. Braughler JM, Duncan LA, Goodman T. Calcium enhances in vitro free radical-induced damage to brain synaptosomes, mitochondria and cultured spinal cord neurons. *J Neurochem*. 1985; 45: 1288-1293.
57. Choi DW. Calcium mediated neurotoxicity: relationship to specific channel types and role in ischemic damage. *Trends Neurosci*. 1988;11: 465-469.

58. Sugawara T, Lewen A, Gasche Y, Yu F, Chan PH. Overexpression of SOD1 protects vulnerable motor neurons after spinal cord injury by attenuating mitochondrial cytochrome c release. *FASEB J* 16: 1997-1999, 2002.
59. Choi WS, Lee EH, Chung CW. Cleavage of bax is mediated by caspase dependent or independent calpain activation in dopaminergic neuronal cells: protective role of Bcl 2. *J Neurochem.*2001;77:1531-1541.
60. Takahashi K, Schwarz E, Ljubetic C, Murray M, Tessler A, Saavedra RA. DNA plasmid that codes for human Bcl-2 gene preserves axotomized Clarke's nucleus neurons and reduces atrophy after spinal cord hemisection in adults rats. *J Comp. Neurol* 1999; 404: 159-71.
61. Braughler JM, Hail ED. Current application of "high-dose" steroid therapy for CNS injury. A pharmacological perspective. *J Neurosurg.*1985; 62: 806-810.
62. Hall ED. The neuroprotective pharmacology of methylprednisolone. *J Neurosurg.*1992;76; 13-22.
63. Hall ED, Braughler JM. Effects of intravenous methylprednisolone on spinal cord lipid peroxidation and  $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-ATPase}$  activity. *J Neurosurg.*1982; 57: 247-253.
64. Hurlbert RJ. Methylprednisolone for acute spinal cord injury: an inappropriate standard of care. *J Neurosurg.*2000; 93: 1-7.
65. Young W, Flamm ES. Effect of high-dose corticosteroid therapy on blood flow, evoked potentials, and extracellular calcium in experimental spinal injury. *J Neurosurg.*1982; 57: 667-673.
66. Tator CH in. Wilkins RH, Rengachary SS (ed). *Neurosurgery*. McGraw-Hill, 2nd edition.1996; pp.2847-2859.
67. Guha A, Tator CH, Rochon J. Spinal cord blood flow and systemic blood pressure after experimental spinal cord injury in rats. *Stroke.*1989; 20: 3: 372-377.
68. Mesaeli N, Nakamura K, Zvaritch E, et al. Calreticulin is essential for cardiac development. *J Cell Biol.*1999; 144: 857-868.



69. Dolan EJ, Tator CH. The effect of blood transfusion, dopamine, and gamma hydroxybutyrate on posttraumatic ischemia of the spinal cord. *J Neurosurg.*1982; 56: 350-358.
70. Fehlings MG, Tator CH, Linden RD. The effect of nimodipine and dextran on axonal function and blood flow following experimental spinal cord injury. *J Neurosurg.*1989; 71: 403-416.
71. Sandler AN, Tator CH. Review of the effect of spinal cord trauma on the vessels and blood flow in the spinal cord. *J Neurosurg.*1976; 45: 638-646.
72. Sandler AN, Tator CH. Effect of acute spinal cord compression injury regional spinal cord blood flow in primates. *J Neurosurg.*1976; 45: 660-676.
73. Schwab ME, Bartholdi D: Degeneration and regeneration of axons in the lesioned spinal cord. *Physiol Rev.*1996; 76: 319-370.
74. Anthes DL, Theriault E, Tator CH. Ultrastructural evidence for arteriolar vasospasm after spinal cord trauma. *Neurosurg.*1996; 39: 804-814.
75. Bingham WG, Goldman H, Friedman SJ, Murphy S, Yashon D, Hunt WE: Blood flow in normal and injured monkey spinal cord. *J Neurosurg.*1975; 43: 162-171.
76. Young W, Flamm ES, Demopoulos MB, Tomsula JJ, DeCrescito V. Effect of naloxane on posttraumatic ischemia in experimental spinal contusion. *J Neurosurg.*1981; 55: 209-219.
77. Rivlin AS, Tator CH. Effect of duration of acute spinal cord compression in a new acute cord injury model in the rat. *Surg Neurol.*1978; 9: 39-43.
78. Iwasita Y, Kawaguchi S, Murata M: Restoration of function by replacement of spinal cord segments in the rat. *Nature.*1994; 367: 167-173
79. Faden AI, Jacobs TP, Smith MT, Zivin A. Naloxane in experimental spinal cord ischemia: Dose response studies. *Eur J Pharmacol.*1984; 103: 115-120.
80. Wallace MC, Tator CH. Successful improvement of blood pressure, cardiac output, and spinal cord blood flow after experimental spinal cord injury. *Neurosurg.*1987; 20: 710-715.

81. Grishom M, Johnson G, Gautreux M, Berg R. Measurement of nitrate and nitrite in extracellular fluids: a window to systemic nitric oxide metabolism. *Methods Enzymol.* 1995; 7: 84-90.
82. Anderson DK, Meaans ED, Waters TR, Green ES. Microvascular perfusion and metabolism in injured spinal cord after methylprednisolone treatment. *J Neurosurg.* 1982;56: 106-113.
83. Bracken MB, Shepard MJ, Collinbs WF, Holford TR, et al. A randomized, controlled trial of methylprednisolone or naloxane in the treatment of acute spinal-cord injury. *N Engl J Med.* 1990; 322: 1405-1411.
84. Bracken MB, Shepard MJ, Holpord TR. Methylprednisolone or tirilazad mesylate administration after acute spinal cord injury: 1 year follow up. Results of the third National Acute Spinal Cord Injury randomized controlled trial. *J Neurosurg.* 1998; 89: 699-706.
85. Hall ED, Wolf DL. A pharmacological analysis of the pathophysiological mechanisms of posttraumatic spinal cord ischemia. *J Neurosurg.* 1986; 64: 951-961.
86. Hall ED, Braughler JM. Free radicals in CNS injury. *Res Publ Assoc Res Nerv Ment Dis.* 1993; 71: 81-105.
87. Klusman I, Schwab ME. Effects of inflammatory cytokines in experimental spinal cord injury. *Brain Res.* 1997; 762: 173-184.
88. Bao F and Liu D. Peroxynitrite generated in the rat spinal cord induces apoptosis cell death and activates caspase-3. *Neuroscience.* 2003; 116: 59-70.
89. Faraci FM, Briam JE. Nitric oxide and the cerebral circulation. *Stroke.* 1994; 25: 692-703.
90. Kumar K, Grossmann M, Krause GS, et al. Ultrastructurel and ionic studies in global ischemic dog brain. *Acta Neuropathol (Berl).* 1987; 73: 393-399.
91. Lemke M, Demediuk P, McIntosh TK, Vink R, Faden AI. Alterations in tissue  $Mg^{++}$ ,  $Na^{+}$  and spinal cord edema following impact trauma in rats. *Biochem Biophys Res Com.* 1987; 147: 1170-1175
92. Faden AI, Chan PH, Longar S. Alterations in lipid metabolism,  $Na^{+}$  - $K^{+}$  ATPase activity, and tissue water content of spinal cord following experimental traumatic injury. *J Neurochem.* 1987; 48: 1809-1816.

93. Young W, Koreh I. Potassium and calcium changes in injured spinal cords. *Brain Res.* 1986; 365: 42-53.
94. Fields RD, Yu C, Nelson PG. Calcium network activity, and the role of NMDA channels synaptic plasticity in vitro. *J Neurosci.*1991; 11: 134-146.
95. Kromer G, Petit P, Zamzami N, Vayssiere JL and Mignotte B. The biochemistry of programmed cell death. *Fedn Am. Soc. exp. Biol. J.*1995; 9: 1277-1287.
96. Hogan EL, Hsu CY. Calcium activated mediators of secondary injury in spinal cord. *Cent Nerv Syst Trauma.*1986; 3: 175-179.
97. Chance B. The energy linked-reaction of calcium with mitochondria. *J Biol Chem.* .1965; 240: 2729-2748.
98. Lehninger AL, Reynafarje B, Vercesi A, Tew WP. Transport and accumulation of calcium in mitochondria. *Ann NY Acad Sci.*1978; 307: 160-176.
99. Faden AI. Pharmacotherapy in spinal cord injury: A critical review of recent developments. *Clin Neuropharm.*1987; 10: 193-204.
100. Guha A, Tator CH, Piper I. Effect of calcium channel blocker on posttraumatic spinal cord blood flow. *J Neurosurg.* 1987; 66: 423-430.
101. Ross IB, Tator CH, Theriault E. Effect of nimodipine or methylprednisolone on recovery from acute experimental spinal cord injury in rats. *Surg Neurol.*1993; 40: 461-470.
102. Tator CH. Biology of neurological recovery and functional restoration after spinal cord injury. *Neurosurg.*1998; 42; 4: 696-708
103. Faden AI, Molineaux CJ, Rosenberger JG, Jacobs TP, Cox BM. Endogenous opioid immunoreactivity in rat spinal cord following traumatic injury. *Ann Neurol.*1985; 17: 386-390.
104. Olsson Y, Sharma HS, Nyberg F, Westman J. The opioid receptor antagonist naloxane influences the pathophysiology of spinal cord injury. *Prog Brain Res.*1995; 104: 381-399.

105. Sharma HS, Olsson Y, Nyberg F. Influence of dynorphin A antibodies on the formation of edema and cell changes in spinal cord trauma. *Prog Brain Res.* 1995; 104: 401-415.
106. Faden AI, Jacobs TP, Smith MT, Holaday JW: Comparison of thyrotropin-releasing hormone (TRH), naloxane, and dexamethasone treatments in experimental spinal injury. *Neurology.* 1983; 33: 673-678.
107. Faden AI. Neuropeptides and central nervous system injury. *Arch Neurol.* 1986; 43: 501-504.
108. Flamm ES, Young W, Demopoulos HB, DeCrescito V, Tomasula JJ. Experimental spinal cord injury: Treatment with naloxane. *Neurosurg.* 1982; 10: 227-231.
109. Collingridge GL, Singer W. Excitatory amino acid receptors and synaptic plasticity. 1990; *TiPS* 11: 290-296.
110. Greenamyre JT, Porter RHP. Anatomy and physiology of glutamate in the CNS. *Neurology.* 1994; 44 (Suppl 8): S7-S13.
111. Faden AI, Demediuk P, Panter SS, Vink R. The role of excitatory amino acids and NMDA receptors in traumatic brain injury. *Science.* 1989; 244: 798-800.
112. Pellegrini-Giampietro DE, Gorter JA, Bennett MVL, Zukin RS. The GluR2 (GluR-B) hypothesis:  $Ca^{++}$  permeable AMPA receptors in neurological disorders. 1997; *TINS* 20: 464-470.
113. Hollmann M, Hartley M, Heinemann S.  $Ca^{++}$  permeability of KA-AMPA-gated glutamate receptor channels depends on subunit composition. *Science* 1991; 252: 851-853.
114. Gavrieli Y, Sherman Y, Ben-Sasson SA. Identification of programmed cell death in situ via specific labeling of nuclear DNA fragmentation. *J Cell Biol.* 1992; 119: 493-501.
115. Yanase M, Sakou T, Fukuda T. Role of N-methyl-D-aspartate receptor in acute spinal cord injury. *J Neurosurgery.* 1995; 83: 884-8.
116. Wrathall JR, Choiniere D, Teng YD. Dose-dependent reduction of tissue loss and functional impairment after spinal cord trauma with the AMPA/kainate antagonist NBQX. *J Neurosci.* 1994; 14: 6598-607.

117. Faden AI, Simon RP. A potential role for excitotoxins in the pathophysiology of spinal cord injury. *Ann Neurol.* 1988; 23: 623-626.
118. Faden AI, Lemke M, Simon RP, Noble LJ. N-methyl-D-aspartate antagonist MK801 improves outcome following traumatic spinal cord injury in rats: Behavioral, anatomic and neurochemical studies. *J Neurotrauma.* 1988; 5: 33-45.
119. Ellison D. *Neuropathology. A reference text of CNS pathology.* Mosby International Ltd. Grafos SA. Barcelona, Spain 1998; pp 1121-1123
120. Dumont RJ, Verma S, Okonkwo DO, Hurlbert RJ. Acute spinal cord injury, Part I: Contemporary Pharmacotherapy. *Clin. Neuropharmacology.* 2001; 24 (5): 254-264.
121. Zhang Z, Guth L. Experimental spinal cord injury: Wallerian degeneration in the dorsal column is followed by revascularization, glial proliferation, and nerve regeneration. *Experimental Neurology.* 1997; 147: 159-171.
122. Zhang Z, Krebs CJ, Guth L. Experimental analysis of progressive necrosis after spinal cord trauma in the rat: Etiological role of the inflammatory response. *Experimental Neurology.* 1997; 143: 141-152.
123. Kokoszka J.E, Coşkun P, Esposito L.A, Wallace D.C. Increased mitochondrial oxidative stress in the sod2 (+/-) Mouse results in the age related decline of mitochondrial function in increased apoptosis. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 2001; 98: 2278-2283.
124. Grossman S, Wolfe BB, Yasuda RP, Wrathall JR. Alterations in AMPA receptor subunit expression after experimental spinal cord injury. *The journal of neuroscience.* 2000; 19 (14): 5711-5720, 199: 200-209.
125. Schwab M. E. Repairing the injured spinal cord, *Science.* 2002; 295: 1029-1031.
126. Delamarter RB, Sherman J, Carr J. Pathophysiology of spinal cord injury. *J Bone Joint Surg Am.* 1995; 77: 1042-1049.
127. Fehlings MG, Tator CH. An evidence-based review of surgical decompression for acute spinal cord injury: rationale, indications and

- timing based on experimental and clinical studies. *Neurosurg Focus*.1999; 6 (1): Article 1.
128. Tator CH. Strategies for recovery and regeneration after brain and spinal cord injury. *Injury Prevention*. 2002; 8: 33-36.
  129. Duh MS, Shepard MJ, Wilberger JE, Bracken MB. The effectiveness of surgery on the treatment of acute spinal cord injury and its relation to pharmacological treatment. *Neurosurgery* 1994; 35: 240-249.
  130. Dumont RJ, Verma S, Okonkwo DO, Hurlbert RJ. Acute spinal cord injury, Part II: Contemporary Pharmacotherapy. *Clin. Neuropharmacology*.2001; 24 (5): 265-279.
  131. Topsakal C, Erol FS, Özveren MF, et al. Effects of methylprednisolone and dextromethorphan on lipid peroxidation in an experimental model of spinal cord injury. *Neurosurg. Rev.*2002; 25: 258-266.
  132. Kaptanoğlu E, Beşkonaklı E, Solaroğlu İ, et al. Magnesium sulfate treatment in spinal cord injury: Emphasis on vascular changes and early clinical results. *Neurosurg. Rev.*2003; 26:283-287.
  133. Rosenberg LJ, Teng YD, Wrathall JR. Effects of the sodium channel blocker tetrodotoxin on acute white matter pathology after experimental contusive spinal cord injury. *The Journal of Neuroscience*. 1999; 19(14): 6122-6133.
  134. Teng YD, Wrathall JR. Local blockade of sodium channels by tetrodotoxin ameliorates tissue loss and long term functional deficits resulting from experimental spinal cord injury. *The journal of neuroscience*. 1997; 17 (11): 4359-4366.
  135. Schwats G, Fehlings M. Evaluation of the neuroprotective effects of sodium channel blockers after spinal cord injury: Improved behavioral and neuroanatomical recovery with riluzole. *J Neurosurg (Spine2)*. 2001; 94: 245-256.
  136. Fu ES, Tummala RP. Neuroprotection in brain and spinal cord trauma. *Current opinion in anaesthesiology*. 2005; 18: 181-187.

137. Vanicky I, Marsala M, Galik J, Marsala J. Epidural perfusion cooling protection against protracted spinal cord ischemia in rabbits. *J Neurosurg.* 1993; 79: 736-731.
138. Gorio A, Gökmen N, Erbayraktar S, et al. Recombinant human erythropoietin caunteracts secondary injury and markedly enhances neurological recovery from experimental spinal cord trauma. 2002; *PNAS*, 99: 9450-9455.
139. Thomas AJ, Nockels RP, Pan HQ, et al. Progesteron is neuroprotective after acute experimental spinal cord trauma in rats, *Spine.* 1999; 24 (20): 2134-2138.
140. Yinghai D, Tiande S, Yifeng Z, et al. Ultraviolet blood irradiation and oxygenation affects free radicals and antioxydase after rabbit spinal cord injury. *Chin. Med.* 2000; 113 (11): 991-995.
141. Tachibana T, Noguchi K, Ruda MA. Analysis of gene expression following spinal cord injury in rat using complementary DNA microarray: *Neuroscience Letters.* 2002; 327: 133-137.
142. Sharma H, Badgaiyan RD, Alm P, et al. Neuroprotective effects of nitric oxide synthase inhibitors in spinal cord injury-induced pathophysiology and motor functions. *Ann. N.Y.Acad. Sci.* 2005; 1053: 42-434.
143. Bethea JR, Dietrich WD. Targeting the host inflammatory response in traumatic spinal cord injury. *Current Opinion in Neurology.* 2002; 15: 355-360.
144. Davis AE, Campbell SJ, Wilainam P, et al. Post conditioning lipopolysaccharide reduces the inflammatory infiltrate to the injured brain and spinal cord: A potential neuroprotective treatment. *Journal of Neuroscience.* 2005; 22: 2441-2450.
145. Kellogg EW 3rd, Fridovich I. Superoxide, hydrogen peroxide and singlet oxygen in lipid peroxydation by a xanthine oxidase system. *J. Biol. Chem.* 1975; 250: 8812-8817.
146. Freeman BA, Crapo JD. Biology of disease: free radicals and tissue injury. *Lab. Invest.* 1982; 47: 412-426.

147. Smeets HJ, Camps J, Wit VM, et al. Influence of low dose allopurinol on ischemiareperfusion injury during abdominal aortic surgery. *Eur.J. Vasc. Endovasc. Surg.* 1995; 9: 162-169.
148. Draper HH, Hadley M. Malondialdehyde determination as an index of lipid peroxydation methods. *Enzymology.* 1990; 186: 421-431.
149. Heitzer T, Rudolph V. Clopidogrel improves systemic endothelial nitric oxide bioavailability in patients with coronary artery disease, evidence for antioxidant and antiinflammatory effects. *Atherosclerosis, thrombosis and vascular biology.* 2006; 26: 1648.
150. Bernat A, Mares AM, Defreyn G, Maffrand JP, Herbert JM. Effect of various antiplatelet agents on acute arterial thrombosis in the rat. *Tromb Haemost.* 1993; 70: 812-816.
151. Heitzer T, Olmann I, Köke K, Meinertz T, Munzel T. Platelet glycoprotein IIb/IIIa reseptor blockege improves vascular nitric oxide bioavaibility in patients with coronary artery disease. *Circulation.* 2003; 108: 536-541.
152. Lincoff AM, Kereiakes DJ, Macselli MA, et al. Abciximab supresses the rise in levels of circulating inflammatory markers after percutaneous coronary revascularisation. *Circulation.* 2001; 104: 163-167.
153. Wisda P. Clopidogrel. *Pharmacology and toxicology. The Wirkstoff Data Bank;* 1999.
154. Wolf I, Moullem M, Rath S, Farfel Z. Clopidogrel induced systemic inflammatory response syndrome. *Mayo Clin. Proc.* 2003; 78: 618-620.
155. Sung J.H, Hong J.T, Son B.C. Clopidogrel induced spontaneous epidural hematoma. *J Korean Med Scl.* 2007; 22: 577-579.
156. Zileli M. Omurilik yaralanmasının farmakolojik tedavisi. *Omurilik ve Omurga Cerrahisi.* Ed. Zileli M, Özer AF, 2. Baskı, Saray Medikal yayıncılık, İzmir. 2002; s: 833-840.
157. Heffner JE, Repine JE. Pulmonary strategies of antioxidant defense. *Rev Respir Dis.* 1989; 140: 531-554.
158. Sakamoto A, Ohnishi ST, Ohnishi T, et al. Relationship between free radical production and lipid peroxidation during ischemia-reperfusion injury in the ratbrain. *Brain Res.* 1991; 554: 186-192.



159. Görgülü A, Kırış T, Ünal F, et al. Superoxide dismutase activity and the effects on NBQX and CPP on lipid peroxidation in experimental spinal cord injury. *Res Exp Med*. 2000; 199: 285-293.
160. Netter FH: *Embriyoloji, The Netter Collection of Medical illustration Nervous System, Volume 1: Part I: Anatomy and Physiology*, Ed: Brass A, Elsevier Saunders, 2007; pp:130-147.
161. Özsvacı D, Şener A, et al. New in vitro effects of clopidogrel on platelets in hyperlipidemic and healthy subjects. *Turk J Hematol*. 2010; 27: 99-108.
162. Hu H, Batteux F, et al. Clopidogrel protects from cell apoptosis and oxidative damage in a Mouse model of renal ischemia-reperfusion injury. *J Pathol*. 2011 Oct; 225(2): 265-75.
163. Kanko M, Özden M, et al. Effect of clopidogrel on nitric oxide levels in an ischemia reperfusion model. *J Cardiovasc Pharmacol*. 2006; 48:797-801.
164. Vural M, Arslantaş A, et al. NMDA receptor blockage with 2-amin0-5-phosphonovaleric acid improves oxidative stres after spinal cord trauma in rats. *Spinal Cord* 2010 Apr; 48(4): 285-9.
165. Levine M, et al. Risk of intracranial injury after minor head trauma in patients with pre injury use of clopidogrel. *Am J Emerg Med*. 2013 ;Oct 8.
166. Taher MA et al. Beneficial effects of clopidogrel on glycemic indices and oxidative stres in patients with type 2 diabetes. *Saudi Pharm J*; 2011 Apr: 19(2):107-13.

