

T.C.
NECMETTİN ERBAKAN ÜNİVERSİTESİ
MERAM TIP FAKÜLTESİ
NÖROŞİRURJİ ANABİLİM DALI

DENEYSEL SPİNAL KORD TRAVMA MODELİNDE ALOPERİNE’NİN
ANTİ-ENFLAMATUVAR VE ANTİ-OKSİDATİF ÖZELLİKLERİNİN SPİNAL
HASAR ÜZERİNE ETKİSİ

DR. EVREN SÖNMEZ

UZMANLIK TEZİ

KONYA, 2020

T.C.
NECMETTİN ERBAKAN ÜNİVERSİTESİ
MERAM TIP FAKÜLTESİ
NÖROŞİRURJİ ANABİLİM DALI

DENEYSEL SPİNAL KORD TRAVMA MODELİNDE ALOPERİNE’NİN
ANTİ-ENFLAMATUVAR VE ANTİ-OKSİDATİF ÖZELLİKLERİNİN SPİNAL
HASAR ÜZERİNE ETKİSİ

DR. EVREN SÖNMEZ

UZMANLIK TEZİ

DANIŞMAN: PROF. DR. YALÇIN KOCAOĞULLAR

KONYA, 2020

TEŐEKKÜR

Bu tez çalıőması 191518001 proje no ile Necmettin Erbakan Üniöersitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinatörlüğü'nün (BAP) desteği ile yapılmıőtır.

Uzmanlık eğitimim boyunca bana her mevzuda yardımlarını esirgemeyen, Prof. Dr. Yalçın Kocaoğullar, Prof. Dr. Ahmet Önder Güney, Doç. Dr. Fatih Keskin, Doç Dr. Mehmet Fatih Erdi, Dr. Öğr. Üyesi Densel Araç hocalarıma teőekkür ederim.

Uzmanlık tezimde emeęi geçen Doç. Dr. Gökhan Cüce ve Doç. Dr. Fatma Hümeýra Yerlikaya Aydemir hocalarıma teőekkür ederim.

Beni nöroőirurji ihtisasına yönlendiren ve bu süre içinde desteęini esirgemeyen eőim Sümeýye Sönmez'e teőekkür ederim.

Bu günlere gelmeme vesile olan sevgili annem ve babama ayrıca teőekkür ederim.

Mart , 2020

Dr. Evren Sönmez

ÖZET

Amaç:Bu çalışmada, Aloperine'nin anti-enflamatuvar ve anti-oksidatif özelliklerinin spinal kord travma modelinde etkilerini araştırdık.

Gereç ve Metod: 36 Wistar Albino cinsi sıçan 4 ayrı grupta randomize edildi. Spinal kord yaralanması ağırlık düşme modeli ile uygulandı.

Grup 1, sham grubu seçildi ve deneyin 7. Gününde kan ve doku örnekleri alındı.

Grup 2, sıçanlara ilk gün laminektomi uygulandı. Ağırlık düşürme ile kord hasarı oluşturuldu. Deneyin 7. Gününde kan ve doku örnekleri alındı.

Grup 3, sıçanlara ilk gün laminektomi uygulandı. Ağırlık düşürme ile kord hasarı oluşturuldu. İntraperitoneal 50 mg / kg % 0.9 serum fizyolojik uygulandı. Deneyin 7. gününde kan ve doku örnekleri alındı.

Grup 4, sıçanlara ilk gün laminektomi uygulandı. Ağırlık düşürme ile kord hasarı oluşturuldu. 150 mg / kg aloperin intraperitoneal olarak uygulandı. Deneyin 7. gününde kan ve doku örnekleri alındı.

Deneyin 7. gününde kan ve doku örnekleri alındı. Drummond Moore testi ve eğik düzlem testi anestezi öncesinde, deneyin 1. ve 7. Günlerinde sıçanların alt ekstremitte motor değerlendirmesi için uygulandı.

Sıçanların kan ve spinal kord doku interlökin 6, interlökin 10, 8-hidroksi-deoksiguanozin, Glutasyon peroxidaz, TAS (total antioksidan durumu), TOS (total oksidatif stres) düzeyleri N.E.Ü Tıbbi Biyokimya Araştırma Departmanında enzim bağlı immünosorbent deneyi (ELISA) kullanılarak elde edildi.

N.E.Ü Tıbbi Embriyoloji ve Histoloji Araştırma Departmanında, sıçanlardan elde edilen hemikord kesitleri hematoksilin eozin boyama ve histokimyasal MTK boyama kullanılarak ışık mikroskobu altında incelendi, gözlemlenen patolojiler Malinowsky ve ark. tarafından belirlenen skorlamaya göre sınıflandırıldı ve ayrıca Tunnel metodu kullanılarak değerlendirildi.

Bulgular:Bu çalışmada, spinal kord travması oluşturulan sıçanlarda aloperine uygulanmasının, tedavi uygulanmayan kord hasarı oluşturulmuş ve kord hasarı oluşturulup SF uygulanması yapılmış sıçanlara göre, inflamatuvar sitokin olan IL-6 ve oksidatif stres göstergesi olan 8-OHG seviyesinde anlamlı olarak azalma, anti-enflamatuvar sitokin olan IL-10 seviyesinde anlamlı yükseklik sağladığı tespit edilmiştir. Travma sonrası oluşan oksidatif stres düzeyleri karşılaştırıldığında, Aloperine tedavisi uygulanan spinal kord hasarlı sıçanlarda glutatyon peroksidaz enziminde anlamlı yükselme total oksidan seviyesinde anlamlı düşüş ve total anti-oksidan seviyesinde anlamlı yükselme saptanmıştır. Serum değerlerinde saptanan bu değerler doku düzeyinde yapılan çalışma ile teyit edilmiştir. Eğik düzlem testinde grubların eğik düzlemde 5 sn süreyle durabildikleri açıları değerlendirilmiş ve karşılaştırma sonrasında aloperin verilen grupta grup 2 ve grup 3'den anlamlı olarak daha yüksek açı değerlerine sahip olduğu gösterildi. Deneklerin Drummond-Moore skorlaması ile nörolojik muayeneleri kıyaslandığında Aloperine verilen grup 4'ün grup 2 ve grup 3'den anlamlı olarak yüksek değerlere sahip olduğu, grup 1'den ise anlamlı olarak daha düşük değere sahip olduğu görüldü.

Sonuç: Çalışmamızda elde edilen biyokimyasal, histopatolojik ve nörolojik değerlendirme sonuçlarına göre, spinal kord yaralanmalarında aloperin anti-enflamatuvar, anti-oksidan ve anti-apoptotik etkinlik göstermektedir.

Anahtar Kelimeler: Aloperin, spinal kord, travma, deneysel, sıçan, sekonder yaralanma

ABSTRACT

THE EFFECT OF ANTI-INFLAMMATORY AND ANTI-OXIDATIVE CHARACTERISTICS OF ALOPERINE ON SPINAL INJURY IN EXPERIMENTAL SPINAL CORD TRAUMA MODEL

EVREN SONMEZ
SPECIALIST THESIS
KONYA, 2020

Aim: In this study, we investigated the effects of anti-inflammatory and anti-oxidative characteristics of aloperine on spinal injury in spinal cord trauma model

Material and methods: 36 Wistar albino rats were randomized into 4 groups. Spinal cord injury was performed with weight drop model.

Group 1, sham group was selected and blood and tissue samples were taken on the 7th day of the experiment.

Group 2, rats underwent laminectomy on the first day. Cord damage was created by dropped weight. Blood and tissue samples were taken on the 7th day of the experiment.

Group 3, rats underwent laminectomy on the first day. Cord damage was created by dropped weight. Intraperitoneal 50 mg / kg 0.9% SF was administered. Blood and tissue samples were taken on the 7th day of the experiment.

Group 4, rats underwent laminectomy on the first day. Cord damage was created by dropped weight. 150 mg / kg aloperine was administered intraperitoneally. Blood and tissue samples were taken on the 7th day of the experiment.

Blood and tissue samples were taken on the 7th day of the experiment. Drummond Moore test and inclined plane test were performed for the lower extremity motor examinations of rats before anesthesia on the 1st and 7th days of the experiment.

Interleukin 6, interleukin 10, 8-hidroksi-deoksiguanozin, Glutathione peroxidase, TAS (total antioxidant status), TOS (total oxidative stress) levels from spinal cord tissue and blood

obtained from rats performed with enzyme linked immunosorbent assay (ELISA) method in the Department of Medical Biochemistry Research.

In the Department of Medical Embriology and HystologyResearch hemicord sections obtained from rats were examined under light microscope using hematoxylin eosin staining and histochemical MTK staining and the pathologies observed were classified according to the scoring defined by Malinowsky et al. Apoptosis was also evaluated using Tunel method.

Results:In this study, it has been shown that IL-6 (an inflammatory cytokine) and 8-OHG levels (an oxidative stress indicator)decreased and IL-10 levels (an anti-inflammatory cytokine)increased significantly after application of aloperine in rats with spinal cord trauma, compared to application of SF and untreated rats with spinal cord trauma. When comparing oxidative stress levels after trauma, a significant increase in glutathione peroxidase enzyme and total anti-oxidant levels and a significant decrease in total oxidant level were found in spinal cord damaged rats treated with aloperine. These values determined in serum values were confirmed by the study at the tissue level. In the inclined plane test, the angles of the groups that can stand on the inclined plane for 5 seconds were evaluated and after comparison, aloperin group was shown to have significantly higher angle values than the group 2 and 3. When the subjects' Drummond-Moore scoring and neurological examinations were compared, it was seen that aloperine applied group 4 had significantly higher values than group 2 and group 3, and significantly lower than group 1.

Conclusion:Based on the biochemical, histopathological and neurological examination results obtained from our study, aloperine shows antiinflammatory, antioxidant and antiapoptotic efficacy on spinal cord injury.

Keywords: Aloperine, spinal cord, trauma, experimental, rat, secondary injury

SİMGE VE KISALTMALAR

ABD: Amerika Birleşik Devletleri

AH: Alzheimer hastalığı

ALO: Aloperine

AMPA: Alfa-amino-3 hidroksil-5-metil-4-isoksazolpropionat

ASCI: Acute Spinal Cord Injury

ASIA: Amerikan Spinal Yaralanma Derneği

ATP: Adenozin trifosfat

BOS: Beyin Omurilik Sıvısı

DNA: Deoksiribo Nükleik Asit

ELİSA: enzyme linked immuno sorbent assay

GTP: Guanozin trifosfat

IL: interlökin

İ.p: intraperitoneal

ITP: inositol trifosfat

MDA: malondialdehit

MMP: matriks metellaprotein

MRG: Manyetik rezonans görüntüleme

MSS: merkezi sinir sistemi

MTK: Masson trichrome

NMDA: N-methyl d-aspartate

PGE: prostoglandin E

RNS: reaktif nitrojen maddeleri

SCIWORA: Spinal kord hasarı olmaksızın radyolojik anomali

TAS: Total anti-oksidan status

TBH: travmatik beyin hasarı

TNF: tümör nekrozis faktör

TOS: Total oksidatif stres

TRH: (tiroid releasing hormon)

TSKY: travmatik spinal kord yaralanması

TUNNEL: Terminal deoxynucleotidyl transferase dUTP nick end labeling

YBÜ: yoğun bakım ünitesi

TABLolar

Tablo 1. Sekonder yaralanmada rol oynayan fizyopatolojik mekanizmalar.....	6
Tablo 2. Amerikan Spinal Yaralanma Derneği engellilik skalası (AIS).....	15
Tablo 3. Spinal yaralanma mekanizmaları ve stabilite.....	25
Tablo 4. Torakolomber spinal kord yaralanma sınıflaması ve şiddet skoru-TLICS.....	27
Tablo 5: Deney grupları ve gruplara uygulanan işlemler.....	33
Tablo 6: Malinovsky skoru.....	38
Tablo 7: Drummond-moore kriterleri.....	39
Tablo 8: Serum IL-6, 8-OHG, IL10, Gpx, Tas, Tos seviyelerinin karşılaştırılması.....	41
Tablo 9: Doku IL-6, 8-OHG, IL10, Gpx , Tas, Tos seviyelerinin karşılaştırılması.....	43
Tablo 10: Drummond Moore testi Değerleri.....	49
Tablo 11: Eğik düzlem testi 1.gün ve 7. Gün değerleri.....	49

RESİMLER

Resim 1. Deneklere uygulanan cilt insizyonu, Paraspinal adalelerin laterale ekartasyonu ve Total laminektomi uygulaması ile spinal kordun gösterilmesi.....	37
Resim 2. Ağırlık düşürülerek spinal kord hasarı oluşturulması.....	37
Resim 3: İnsizyonun primer sutureasyonu.....	37
Resim 4: Eğik düzlem testi.....	39
Resim 5: TUNEL.....	46
Resim 6:Grupların TUNEL-pozitif hücrelere göre grupların karşılaştırılması.....	47
Resim 7:Hasarlı alan ölçümlerin değerlendirilmesi.....	47
Resim 8: HE boyanmış doku kesitleri.....	48
Resim 9: Masson Trikrom boyanmış doku kesitleri.....	48

İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ	İ
ÖZET	İİ
ABSTRACT	İV
SİMGE VE KISALTMALAR	VI
TABLolar.....	viii
İÇİNDEKİLER.....	X
1. GİRİŞ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	2
2.1. EPİDEMİYOLOJİ	3
2.2. SPİNAL YARALANMA MEKANİZMASI VE PATOFİZYOLOJİSİ	4
2.3. TARİHÇE.....	4
2.3.1. Primer Yaralanma.....	5
2.3.2. Sekonder Yaralanma	5
2.3.2.1. Sistemik Etkiler	7
2.3.2.2. Lokal Vasküler Etkiler.....	8
2.3.2.3. Serbest Radikaller ve Hücre Hasarı.....	9
2.3.2.4. Elektrolit Bozuklukları	9
2.3.2.5. Opioid Peptidlerin Lokal Salınımı.....	12
2.3.2.6. Glutamat Eksitotoksitesisi	13
2.4. KLİNİK BULGULAR.....	15
2.4.1. Görüntüleme Bulguları	17
2.4.2. Prognoz.....	20
2.5. SPİNAL KORD YARALANMASINDA TEDAVİ YAKLAŞIMLARI	21
2.5.1. Medikal Tedavi.....	21
2.5.1.1. Kardiovasküler Komplikasyonlar	21
2.5.1.2. Solunumsal Komplikasyonlar.....	22
2.5.1.3. Venöz Tromboemboli	23
2.5.1.4. Diğer Medikal Komplikasyonlar	23
2.5.1.5. Glukokortikoidler	24
2.5.2. Dekompresyon ve Stabilizasyon.....	25

2.5.3. <i>Kapalı Redüksiyon</i>	26
2.5.4. <i>Cerrahi Tedavi</i>	26
2.5.4.1. <i>Endikasyonlar</i>	26
2.5.4.2. <i>Zamanlama</i>	28
2.5.5. <i>DeneySEL Tedaviler</i>	28
2.6. ALOPERİN.....	29
2.6.1. <i>Enflamasyon ve Ağrı Üzerine Etkileri</i>	30
2.6.2. <i>Antioksidan Etki</i>	30
2.6.3. <i>Antiallerjik Etki</i>	31
2.6.4. <i>Antikanser Etki</i>	31
2.6.5. <i>Nöroprotektif Etki</i>	31
3. GEREÇ VE YÖNTEM	33
4. BULGULAR	41
5. TARTIŞMA	51
6. SONUÇ VE ÖNERİLER	57
KAYNAKÇA	58

1. GİRİŞ

Günümüzde travmaya bağlı omurilik hasarı endüstrileşmiş ülkelerde önemli bir sağlık sorunudur. Gelişmiş ülkelerde yıllık spinal kord yaralanma oranı milyonda 11.5 – 53.4 arasında değişmektedir (Botterell, ve diğerleri, 1975; Kraus, Silberman, & McArthur, 1996). Major travma merkezine başvuran 40 hastadan 1'i akut spinal kord hasarıdır (Ma, ve diğerleri, 2015). Nedenleri arasında motorlu taşıt kazaları (% 36–48), şiddet (% 5–29), düşmeler (% 17-21) ve eğlence etkinlikleri (% 7-16) bulunmaktadır (McDonald & Sadowsky, 2002). Bildirilen vakalara göre ortalama yaş 27 ve siyah/beyaz insan oranı 8:1 'dir (Kraus, Silberman, & McArthur, 1996). Erkek /kadın oranı 3 -4:1'dir (Griffin, O'Fallon, Opitz, & Kurland, 1985; Kraus, Franti, Riggins, Richards, & Borhani, 1975; Stover & Fine, 1987). Kaza anında veya hastaneye geliş zamanında mortalite oranı %48.3 - %79 arasında değişmektedir (Kraus, Franti, Riggins, Richards, & Borhani, 1975). Hastaneye başvuru sonrası ölüm oranı %4.4 - %16.7 arasındadır (Stover & Fine, 1987). Yaralanma şiddetine göre mortalite ve morbidite oluşturma dışında, hem iş kaybı, hem de psikososyal olumsuz etkileri olabilmektedir (Kraus J. F., 1980).

Aloperine (ALO), *Sophora alopecuroides*'den izole edilen bir alkaloid bileşiktir. İnsan metabolizmasında anti-enflamatuvar, anti-kanser, anti-mikrobiyal, anti-viral, anti-allerjik, anti-oksidan etkinlik gösterir (Song, ve diğerleri, 2018; Xu, ve diğerleri, 2014; Hu, ve diğerleri, Aloperine protects mice against ischemia-reperfusion (IR)-induced renal injury by regulating PI3K/AKT/mTOR signaling and AP-1 Activity. *Molecular medicine*, 21(1), 912-923., 2015). Sıçanlarda kan beyin bariyerini geçtiği gösterilmiştir (Ma, ve diğerleri, 2015). Güncel olarak, aloperinin kronik konstrüksiyonla meydana gelen nöropatik ağrılarda anti-nosiseptif etkileri olduğu ve bu etkileri anti-oksidan mekanizmalarla gerçekleştirdiği belirtilmektedir (Xu, ve diğerleri, 2014). Aloperinin deneysel subaraknoid hemorajide Nrf2-ARE yolağını düzenleyerek erken beyin hasarında oksidatif hasarı azaltabileceği bildirilmektedir (Song, ve diğerleri, 2018). Aloperine'nin astım tedavisinde de bir anti-enflamatuvar ajan olarak kullanılabileceğini ortaya atmaktadır (Wang, ve diğerleri, 2018).

Bu çalışmanın amacı spinal kord yaralanmasında aloperine'nin ikincil hasar üzerindeki anti-oksidan, anti-enflamatuvar etkisini klinik, gözlemsel, histopatolojik ve biyokimyasal olarak incelemektir. Daha önce spinal kord yaralanmalarında böyle bir çalışma yapılmamıştır.

2. GENEL BİLGİLER

Spinal kord yaralanmaları modern toplumda oldukça yaygın hale gelmiştir. Patogenezinin anlaşılması ve erken tanı-tedavi ile ilgili önemli gelişmeler kaydedilmiş olsa da, sıklıkla şiddetli ve kalıcı bir engellilik yaratan yıkıcı bir olay olmaya devam etmektedir. Genç erişkinlerde yükselen insidansı göz önünde bulundurulduğunda, TSKY (travmatik spinal kord yaralanması) toplum için maliyetli bir problemdir; bir hastanın ömrü boyunca tahakkuk eden doğrudan tıbbi harcamalar 500.000 ila 2 milyon ABD (Amerika Birleşik Devletleri) doları arasında değişmektedir(Sekhon & Fehlings, 2001).

Birçok ülkede akut spinal kord yaralanması milyonda 20-40 oranında görülür, ABD’de 183.000-230.000 kişi spinal kord yaralanması kaynaklı sakatlıkla yaşamaktadır. Her yıl bunlara 10.000 yeni olgu eklenmektedir. Spinal kord yaralanma insidansı yılda 7.500-10.000 arasındadır. Bu sayı tüm dünyada total gelişmiş ülke popülasyonu içinde yılda 32.000 lezyona yani her 16 dakikada bir lezyona tekabül eder (Anderson, Means, Waters, & Green, 1982; Guha, Tator, & Rochon, 1989). Spinal kord yaralanması sonrası hayatta kalanların yarısından fazlası normal yaşantısına geri dönememektedirler. Bu ümit kırıcı prognoz sonuçları sekonder yaralanma mekanizmasının çok iyi anlaşılmasına bağlıdır. Spinal kord travmalı hastaların yaklaşık yarısı total yaralanmaya sahiptir. Lezyon altında istemli motor ya da duysal fonksiyon korunmamıştır. Spinal kord travmalarının yaklaşık 2/3 ü servikal bölgededir (Bingham, ve diğerleri, 1975). Günümüzde total lezyonlu olgularda, metilprednizolon dışında nörolojik fonksiyonu düzeltebilecek etkili tedavi yoktur. Her bir total kord yaralanması topluma ortalama tedavi masrafları ve kişisel iş gücü kaybı nedeniyle yaşam boyu 1,5 milyon dolara malolmaktadır (Bingham, ve diğerleri, 1975). Bu nedenle spinal kord yaralanmasında etkin tedavi yöntemlerinin bulunması toplumda işgücü kaybının engellenmesi yönünden fayda sağlayacaktır.

2.1. Epidemiyoloji

ABD’de TSKY insidansı 2010 yılında bir milyon kişide 40’a, yıllık 12,400 kişiye ulaşmıştır (DeVivo, 2012). Benzer rakamlar Kanada’da da rapor edilmiştir (Lenehan, ve diğerleri, 2012). ABD de tespit edilen insidans diğer pek çok ülkeden yüksektir.

ABD’de tespit edilen TSKY nedenleri ve oranları aşağıdaki gibidir (DeVivo, 2012):

- Motosiklet kazaları: %48
- Düşmeler: %16
- Şiddet (özellikle ateşli silah yaralanmaları): %12
- Spor kazaları: %10
- Diğer: %14

Diğer ülkelerde istatistiksel veriler birtakım değişiklikler göstermektedir. Kanada ve Batı Avrupada şiddete bağlı TSKY oranları düşükken, gelişmekte olan ülkelerde bu oran daha yüksek tespit edilmiştir (Ackery, Tator, & Krassioukov, 2004; Canadian Paraplegic Association). Silahlı çatışma olan bölgelerde görevlendirilen askerlerde de önemli düzeyde TSKY riski bulunmaktadır (Schoenfeld, ve diğerleri, 2013).

TSKY için risk faktörleri belirlenmiştir. 2000 yılından önce, ortalama yaşı 22 olan genç erkekler en yüksek riskli gruptu. Günümüze kadar ortalama yaş ABD’de artarak 2010 yılında 37 yaşa yükselmiş olup muhtemelen popülasyonun yaşlanmasının bir sonucu olarak görülmektedir (DeVivo, 2012). Halen erkekler vakaların %77-80’lik büyük bir kısmını oluşturmaktadır (DeVivo, 2012; Ackery, Tator, & Krassioukov, 2004; Hasler, ve diğerleri, 2012). TSKY’lerin en az %25’inde alkol tüketimi önemli bir rol oynamaktadır (Vitale, Goss, Matsumoto, & Roye Jr, 2006; Sekhon & Fehlings, 2001). Altta yatan spinal hastalıklar bazı hastaları TSKY’ye daha yatkın hale getirmektedir (Sekhon & Fehlings, 2001; Myers & Wilson, 1997). Bu durumlar arasında:

- Servikal spondiloz
- Atlantoaksiyel instabilite
- Konjenital durumlar (tethered kord gibi)
- Osteoporoz

- Spinal artropatiler (ankilozan spondilit veya romatoid artrit gibi) bulunmaktadır.

2.2. Spinal Yaralanma Mekanizması ve Patofizyolojisi

2.3. Tarihçe

Spinal kordun hasarı ve diğer hastalıklarının tanı ve tedavisi hakkında çalışmalar antik döneme kadar uzanmaktadır (Xarchas & Bourandas, 2003).Vertebromedüller yaralanmalar hakkında ilk yazılı belge günümüzden beş bin yıl önce "İmhotep" tarafından yazıldığı düşünülen "Edwin Smith" cerrahi papirüsüdür. Bu belgede muhtelif olgular değerlendirilmekte ve hastalar tedavi edilebilecek olgular, tedavi edilmeye çaba gösterilmesi gerekenler ve umutsuz olgular olarak sınıflandırılmaktadır (Hughes, 1988).Tedavisi umutsuz olguların kliniği günümüzde komplet omurilik lezyonu tanımına uymaktadır: Bu alandaHipokrat ve Galen dönemine kadar önemli bir gelişme söz konusu değildir (Marketos & Skiadas, 1999).Hipokrat paraplejiyi tarif etmiş, ancak omurilik fonksiyonunu açıklamaktan daha çok, travma sonrası omurga deformitelerinin düzeltilmesi amacıyla traksiyon uygulanmasını sağlamıştır. Galen ise deneysel olarak kesilen medulla segmentinin altında duyu ve hareket kaybı olduğunu göstermiştir (Sonntag, 1997).

Egeli Paulus (625-690) traksiyon ile omurilik hasarının önlenemeyeceğini düşünmüş ve ilk kez dekompresif cerrahi fikrini ortaya koymuştur. 19. yüzyıla kadar omurilik yaralanmalarında yaygın olarak konservatif yaklaşım tercih edilmesine karşın, Paulus'un dekompresif cerrahi fikrine dayanarak uygulanan cerrahi girişimlerde gelişimini devam ettirmiştir(Ohry & Ohry, 1989).

Günümüze kadar insan omurilik yaralanmasını taklit edebilecek, tanı ve tedavide gelişmeler sağlanmasında yardımcı olacak, birçok deneysel omurilik yaralanma modeli geliştirilmiştir. 1911 yılında Allen; köpeklerde laminektomi sonrası omurilik üzerine ağırlık düşürerek kontüzyon tipi omurilik hasarı oluşturmuş ve uygulanan myelotominin ve posttravmatik hematomyelinin kaldırılmasının nörolojik fonksiyonlarda iyileşme sağladığını ortaya koymuştur. Bu çalışma daha önce yapılmış olan deneysel çalışmaların belirli kriterlere bağlanmasını sağlamıştır (Amar & Levy, 1999; Kwon, Oxland, & Tetzlaff, 2002).

1978 yılında Tator ve Rivlin tarafından geliştirilen klip kompresyon modelinde omurilik çeşitli zaman aralıklarında anevrizma klipleri ile klibe edilmekte ve bu sayede

değişik miktarlarda travma oluşturulabilmektedir. Bu modelde klip kapanma gücü ve kompresyon süresi değiştirilerek istenen şiddette yaralanma oluşturulabilmektedir. Bu modelin avantajı omuriliğin tamamının travmaya maruz bırakılarak, aynı zamanda iskemiye yol açmasıdır ki bu da insanlarda meydana gelen travma sonrası omurilik yaralanmasına benzer bir model olmaktadır(Xarchas & Bourandas, 2003).Bu modellerle birlikte birçok deneysel omurilik hasarı modeli geliştirilmiştir.

2.3.1. 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(Dinç, 2013).

2.3.2. Sekonder Yaralanma

Omurilik yaralanmalarının seyri ve yaralanma sonrası oluşan patolojik olaylar yalnızca primer travmaya ait değildir. Primer yaralanma sonrası meydana gelen fiyopatolojik hadiseler uzun süreçte sekonder yaralanmayı meydana getirir. Sekonder patolojik olaylar iskemiye içeren önemli hasarlanmalara sebep olur (Koyanagi, Tator, & Lea, 1993; Kwon, Tetzlaff, Grauer, Beiner, & Vaccaro, Pathophysiology and pharmacologic treatment of acute spinal cord injury. The spine journal, 4(4), 451-464., 2004). 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 (Anthes, Theriault, & Tator, 1996; Tator & Fehlings, 1991; Koyanagi, Tator, & Lea, 1993).

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 (Amar & Levy, 1999). İskeminin travmatik omurilik yaralanmasından hemen sonra başladığı, tedavi edemezse ilk 3 saat içinde kötüleştiği ve en az 24 saat boyunca devam ettiği bildirilmiştir (Dumont, ve diğerleri, 2001). İskemi gri cevherde en şiddetli seviyede olup, kranyale ve kaudale doğru uzanır (Amar & Levy, 1999). Primer yaralanma birçok sekonder etkilere de neden olur.

Bunlar hücre içi Ca^{++} konsantrasyonunda artış, hücre ölümü, akson ve myelin birimlerinin destrüksiyonu ve inflamasyondur (Young & Woolsey, 1995; Keane, ve diğerleri, 2001).

Glutamat nöronlardaki NMDA reseptörlerine bağlanır ve hücreler için toksik olan yüksek Ca^{++} akımına neden olur (Choi, 1985). Hücre içi serbest Ca^{++} , lipaz aktivitesini, kaskad olaylarını ve proteinaz aktivasyonunu içerir (Choi, 1985; Cheung, Bonventre, Malis, & Leaf, 1986). 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 (Yuan, Murrell, Trickett, & Wang, 2003; Braughler, Duncan, & Goodman, 1985). Kaspazlar, sistein proteazlardır, hücrede inaktiftirler, ancak proteolitik olarak birbirlerini aktifleştirirler. Çok sayıda farklı hedef proteini keserek hücre apoptozunda görev alırlar. Başlatıcı kaspazlar (Kaspaz 2,8,9,10), Efektör kaspazlar (Kaspaz 3,6,7) ve İnflamatuar kaspazlar (Kaspaz 1,4,5,11,12,13,14) olarak sınıflandırılmaktadırlar. DNA tamiri ve replikasyonu için gerekli enzimleri inaktive ederler. Hücre iskeleti proteinlerini keserek hücre zarının tomurcuklanmasına neden olurlar (Coşkun & Özgür, 2011). Ca^{++} bağımlı bir sistein proteaz olan kalpain de omurilik hasarı, travmatik beyin hasarı ve diğer nörodejenaratif durumlarda doku haraplanması ve hücre ölümünde etkilidir (Orrenius, Zhivotovsky, & Nicotera, 2003). Spinal kord lezyonlarında, yaralanmayı takiben kaspaz aracılı apoptozis, sitozolik sitokrom-c salınımı ve bax/bcl-2 oranında artış görülür (Takahashi, ve diğerleri, 1999; Lu, Ashwell, & Waite, 2000).

Spinal kord hasarının medikal tedavisinde yüksek doz metil prednizolon verilmektedir. Ancak bu tedavinin etkinliği sınırlıdır (Hurlbert, 2000). Bu tedavinin fonksiyonel tedaviden daha ziyade palyatif bir etkisi bulunmaktadır (Hurlbert, 2000). Yaralanma sonrasında nöronal hasara sebep olan sekonder yaralanma mekanizmalarının anlaşılması, gelişmiş tedavi şekillerinin uygulanmasında en önemli faktörlerden biridir (Lu, Ashwell, & Waite, 2000; Lou, Lenke, Ludwig, & O'brien, Apoptosis as a mechanism of neuronal cell death following acute experimental spinal cord injury. Spinal cord, 36(10), 683., 1998). Sekonder yaralanmada rol alan pek çok fizyopatolojik mekanizma tanımlanmıştır. Bu mekanizmalar Tablo 1'de özetlenmektedir.

Tablo 1.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
Eksitotoksikite: Özellikle glutamata bağlı
Nörotransmitter 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

2.3.2.1. 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. Kardiak out-put'un düşmesi, sempatik tonusun azalması, myokardial etkiler sonucu posttravmatik hipotansiyon oluşur. Yaralanmadan hemen sonra ortaya çıkan hipotansiyon günlerce, hatta haftalarca sürebilir (Tator & Fehlings, 1991; Guha, Tator, & Rochon, 1989; Mesaeli, ve diğerleri, 1999).

Spinal kord travmalı hayvan modellerinde kan transfüzyonu ve dopamin ile normotansiyon sağlanmış, medulla spinalis kan akımı bu şekilde artırılabilmiştir (Dolan & Tator, 1982). Ancak lokal mikrosirkülasyon bozuk olduğu için omurilik fonksiyonları iyileştirilememiştir(Dolan & Tator, 1982; Tator & Fehlings, 1991; Tator & Koyanagi, 1997).

2.3.2.2. *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 (Sandler & Tator, 1976b). Anterior sulkal ve anterior spinal arter gibi geniş damarlar mekanik yaralanmadan genellikle kurtulurlar (Dinç, 2013). Kordun intrinsik damarlarında kaynaklanan proteinöz sızıntı, hem hasar bölgesinde hem de çevre dokularda ödeme sebep olur (Sandler & Tator, 1976b; Sandler & Tator, 1976a). Ödem spinal korda basıncın artmasına, bu durum da spinal kord kan akımının azalmasına sebep olur (Schwab & Bartholdi, 1996). Hasar gören kapilerlerden açığa çıkan endotelin dahil olmak üzere, diğer biyokimyasal, mekanik ve nörojenik mekanizmalar da kord perfüzyonunun bozulmasında önemli rol oynarlar (Amar & Levy, 1999; Sandler & Tator, 1976b; Schwartz & Fehlings, 2002).

İntrameduller kapilerlerin ve sulkal arteriyollerin fokal daralması, parçalanması, anevrizmal dilatasyonu veya okluzyonu gibi patolojilerin tümü yapılmış olan deneysel çalışmalarla ortaya konulmuştur (Koyanagi, Tator, & Lea, 1993; Anthes, Theriault, & Tator, 1996). 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 (Amar & Levy, 1999; Sandler & Tator, 1976b; Sandler & Tator, 1976a).

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 (Amar & Levy, 1999). 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 (Tator & Fehlings, 1991). Şiddetli ASCI'nın spinal kord kan akımında belirgin bir düşüşe yol açtığı travma sonrası hemen iskeminin başladığı bilinmektedir (Tator & Fehlings, 1991; Sandler & Tator, 1976b; Sandler & Tator, 1976a; Rivlin & Tator, 1978). Normal spinal kord, ortalama kan basıncında büyük değişiklikler olsa

bile otoregölasyonunu sağlayacak kapasiteye sahiptir. Travma sonrası spinal kord otoregölasyonu, travmanın şiddeti ile orantılı olarak kaybolabilir (Young & Flamm, 1982; Iwashita, Kawaguchi, & Murata, 1994). Guha ve ark (Guha, Tator, & Rochon, 1989) travma sonrası ortalama arteriyel kan basıncının 160 mm-Hg'nın üzerine çıkmasının dahi, spinal kord kan akımını anlamlı ölçüde düzeltmediği, aksine komşu bölgelerde hiperemiye yol açtığını bildirmişlerdir. Yüksek doz kortikosteroid tedavisinin de travma sonrası spinal kord kan akımını mikrovasküler perfüzyonu ve klinik iyileşmeyi arttırdığı bir takım çalışmalarda gösterilmiştir (Tator & Fehlings, 1991; Young & Flamm, 1982; Bracken, ve diğerleri, 1990).

2.3.2.3. Serbest Radikaller ve Hücre Hasarı

O₂- 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 O₂ ve H₂O'ya çevrilerek ortadan kaldırılır. Spinal kord yüksek seviyelerde anti-oksidan içerir (Lu, Ashwell, & Waite, 2000; Adibhatla & Hatcher, 2010). Spinal kord hasarından sonra süperoksid dismutazın ve endojen anti-oksidanların azalması serbest radikallerde aşırı birikime yol açar. Bu durum hücre lipidlerine, proteinlere ve DNA'ya (Deoksiribo Nükleik Asit) zarar verir. Serbest radikaller travmatik ve iskemik spinal kord yaralanmalarında önemli role sahiptir (Lu, Ashwell, & Waite, 2000; Adibhatla & Hatcher, 2010; Klusman & Schwab, 1997). 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 (Merkezi Sinir Sistemi) yaralanmasında sekonder öneme sahiptir. RNS, proteinleri haraplar, DNA ve membran fosfolipidlerini yıkar, aynı zamanda hücre içi sinyal görevi üstlenerek kaspaz kaskadını potansiyelize eder (Bao & Liu, 2003; Garthwaite & Boulton, 1995).

2.3.2.4. Elektrolit Bozuklukları

Hücrel fonksiyonların yerine getirilebilmesi için, hücrenin intrasellüler/ekstrasellüler 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 (Kumar, ve diğerleri, 1987; Lemke, Demediuk, McIntosh, Vink, & Faden, 1987). 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 (Faden, Chan, & Longar, 1987). Na⁺/K⁺ ATPase aktivitesinin omurilik yaralanmasından 5 dakika sonra düştüğü ve bu düşüşün bir hafta sonra bile devam ettiği, deneysel bazı çalışmalarla gösterilmiştir (Faden, Chan, & Longar, 1987).

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 (Amar & Levy, 1999). Dokuda Na⁺ artışının 60. dakikada anlamlı düzeye ulaştığı ve 7.günde pik yaptığı, ağırlık düşürme modeliyle omurilik hasarı oluşturulmuş ratlarda gösterilmiştir (Lemke, Demediuk, McIntosh, Vink, & Faden, 1987). Young ve ark. (Young & Koreh, 1986), çarpma bölgesindeki hücrelerin %80'inin parçalandığını ve açığa çıkan potasyum iyonunun komşu kord alanlarına, BOS'a (Beyin Omurilik Sıvısı) ve kana geçtiğini, bu sebeple çarpma bölgesindeki potasyum iyon konsantrasyonunun artmadığını, aksine azaldığını belirtmişlerdir.

Spinal kord yaralanması magnezyum iyon konsantrasyonunu da etkiler. Magnezyum iyon konsantrasyonunun azalması enzim aktivitelerini değiştirebilir, protein sentezini ve enerji üretimini azaltabilir. Ağırlık 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 (Lemke, Demediuk, McIntosh, Vink, & Faden, 1987).

Omurilik hasarı sonrası görülen hücre içi Ca⁺⁺ artışı, posttravmatik hücre ölümü için önem arzeder (Fields, Yu, & Nelson, 1991). Apoptoziste DNA ve proteinlerin bozulması Ca⁺⁺'a bağlıdır (Kroemer, Petit, Zamzami, Vayssiere, & Mignotte, 1995). 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 (Chance, 1965).

Hücre içi Ca⁺⁺ homeostazı 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 (Dinç, 2013).

Nöronlar iki temel mekanizma ile Ca^{++} 'u hücre dışına çıkarırlar; Ca^{++} ATP ase ve Na^+/K^+ yer değiştirici mekanizma. Ca^{++} -ATP ase'in 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 (Adenozin trifosfat) 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 (Dinç, 2013).

Hücrel enerji yetmezliği durumlarında hücre içi Ca^{++} iyon konsantrasyonu artar, bu artış şu yollarla meydana gelir (Dinç, 2013):

- 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.

Sitozolik Ca^{++} artışının sürmesi, birçok doku tipinde hücre ölümünün ortak nihai yoludur (Amar & Levy, 1999). 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 (Fehlings, Tator, & Linden, 1989; Hall & Wolf, 1986; Rabchevsky, Fugaccia, Sullivan, Blades, & Scheff, 2002). Bu yararlı etkilerin, kalsiyumun nörotoksik etkilerinin antagonize edilmesinden çok, vazospazmın azaltılması sonucu ortaya çıktığı düşünülmektedir (Hall & Wolf, 1986; Amar & Levy, 1999).

2.3.2.5. 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 (Faden, Molioneaux, Rosenberger, Jacobs, & Cox, 1985; Olsson, Sharma, Nyberg, & Westman, 1995). Proenkefalin türevi peptidlerden, metionin, lösin ve enkefalin, proopiyoimelanokortin 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 (Olsson, Sharma, Nyberg, & Westman, 1995). 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 (Olsson, Sharma, Nyberg, & Westman, 1995; Sharma, Olsson, & Nyberg, 1995). Medulla spinalis yaralanmasında opioidler, kappa reseptörlerini aktive ederek mikrosirkülasyonu bozarlar. Spinal kord hasarından sonra kappa reseptörlerinin üretimini arttırdığı da bildirilmiştir (Amar & Levy, 1999). Naloksan ve TRH (tiroid releasing hormon) gibi endojen reseptör antagonistlerinin spinal kordda kan akımını artırdıkları ve nörolojik defisitleri azalttıkları deneysel çalışmalarla gösterilmiştir (Young & Flamm, 1982; Faden, Jacobs, Smith, & Holaday, 1983).

2.3.2.6. *Glutamat Eksitotoksitesisi*

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 (Lipton & Rosenberg, 1994; Collingridge & Singer, 1990). 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 (Greenamyre & Porter, 1994). İnme, travma ve çeşitli nörodejeneratif hastalıklarda glutamat reseptörlerinin aşırı aktivasyonu, nöronal hücre harabiyeti ve ölümüne yol açar. Eksitotoksisite olarak bilinen bu olay bir çok nöronal hastalığın ortak nihai yoludur (Lipton & Rosenberg, 1994). MSS'de eksitotoksisite 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 (Ross, Tator, & Theriault, 1993). Deneysel omurilik yaralanmasında, hasardan sonra 15 dk. içinde eksitator nörotransmitter düzeyinin toksik düzeye ulaştığı bildirilmiştir (Wrathall, Teng, & Choiniere, 1996). Aşırı glutamat birikiminin nedeni, hücremembran polarizasyonuna bağlı olarak sinaptik veziküllerden glutamat salınımının uyarılması ve ATP yetmezliğine bağlı olarak, glutamat geri alım mekanizmalarının çalışmamasıdır (Amar & Levy, 1999).

Glutamat, farklı farmakolojik ve elektrofizyolojik yapıya sahip bir dizi reseptör aracılığıyla etki eder. İki grup glutamat reseptörü vardır (Amar & Levy, 1999; Lipton & Rosenberg, 1994; Greenamyre & Porter, 1994).

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 da 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 (Lipton & Rosenberg, 1994; Wrathall, Teng, & Choiniere, 1996).

Alfa-amino-3 hidroksil-5-metil-4-isoksazolpropionat (AMPA) reseptörleri GluR1-4 (GluRA-D) olarak isimlendirilen 4 subünitin ikişerli kombinasyonundan oluşurlar. Esas olarak Na^{+} iyonu geçişine aracılık ederler ancak GluR2 subüniti içermeyenler Ca^{++} iyonuna da geçirgendir. AMPA reseptörleri eksitotoksisteki 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 (Hall & Wolf, 1986). 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 (Faden, Demediuk, Panter, & Vink, 1989; Majno & Joris, 1995). 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 (Yanase, Sakou, & Fukuda, 1995). Benzer bir şekilde AMPA reseptör antagonistleri verildiğinde lezyonun genişlemesi durmakta ve fonksiyonel düzelme ortaya çıkmaktadır (Wrathall, Choiniere, & Teng, 1994). Spinal kord travması sonrası meydana gelen glutamat artışı, hücre içi Ca^{++} iyon konsantrasyonunun artmasına sebep olarak, hücre

ölümünde önemli bir rol oynar (Amar & Levy, 1999; Faden & Simon, 1988; Faden, Lemke, Simon, & Noble, 1988).

2.4. Klinik Bulgular

Kord yaralanması olan bir hasta tipik olarak spinal fraktürün olduğu kısımda ağrı hisseder. Bu TSKY'yi dışlamak için her zaman güvenilir bir özellik değildir. TSKY'si olan hastaların sıklıkla, lokalize ağrılarını tarif etmelerini engelleyebilecek beyin ve sistemik yaralanmaları da bulunabilmektedir (örn. hemotoraks, ekstremitte fraktürleri, intra-abdominal yaralanma)(Sekhon & Fehlings, 2001; Hasler, ve diğerleri, 2012). Bu durumlar ayrıca TSKY'si olan hastaların ilk değerlendirme ve tedavilerini komplike hale getirebilmekte ve prognozu etkilemektedir

TSKYlerin yaklaşık yarısında servikal kord etkilenmekte ve kuadriparezi/pleji ile sonuçlanmaktadır (The National Spinal Cord Injury Statistical Center; Canadian Paraplegic Association). Kord sendromlarının şiddeti Amerikan Spinal Yaralanma Derneği (ASIA) tarafından sınıflandırılmıştır (Tablo 2)(International Standards for Neurological Classification of Spinal Cord Injury Revised Version, 2013).

A	Komplet kord yaralanması. S4-5 sakral segmentlerde motor veya sensör fonksiyon korunmamış
B	Sensör inkomplet. Nörolojik seviyenin altında sakral segmentleri de içeren sensör korunmuş ancak motor fonksiyon korunmamış (S4-5 düzeyinde hafif dokunma veya pin prick veya derin anal basınç) ve vücudun bir yarısında motor düzeyin 3 seviye altından daha aşağıda motor fonksiyon korunmamış
C	Motor inkomplet. Motor fonksiyon nörolojik seviyenin altında korunmuş ve yaralanmanın nörolojik düzeyi altındaki anahtar kas fonksiyonlarının yarısından fazlasında kas fonksiyonu <3 düzeyindedir (0-2 arası)
D	Motor inkomplet. Motor fonksiyon, nörolojik seviyenin altında korunmuş ve yaralanmanın nörolojik düzeyi altındaki anahtar kas fonksiyonlarının en az yarısında kas fonksiyonu ≥3 düzeyindedir (0-2 arası)
E	Normal. Sensör ve motor fonksiyon tüm segmentlerde normal olarak derecelendirilmektedir.
*Kas fonksiyonu, Spinal Kord Hasarının Nörolojik Sınıflaması için Uluslararası Standartlar kullanılarak derecelendirilir.	
*C veya D derecesinde olan kişilerde istemli anal sfinkter kontraksiyonu bulunmalı veya vücudun o yarımı için motor düzeyin üç seviye altından daha aşağıda motor fonksiyon korunumu ile birlikte sakral sensör fonksiyon korunmalıdır.	

Komplet kord yaralanması : Komplet kord yaralanmasında (ASIA derece A), sensör düzeylerin korunduğu bir rostral bölge bulunur, bir sonraki kaudal düzeyde duyu azalmıştır ve daha aşağı seviyelerde duyu kaybolur (S4-5 dahil). Benzer şekilde, yaralanmanın hemen altındaki düzeyde kas gücü azalmıştır, daha kaudal myotomlarda ise tam bir paralizi bulunur. Akut aşamada, refleksler kaybolmuştur, plantar stimülasyona cevap alınamaz ve kas tonusu gevşektir. Komplet TSKY'si olan erkek bir hastada priapizm görülebilir. Bulbokavernöz refleks genellikle kaybolur. Üriner retansiyon ve mesane distansiyonu meydana gelir (Hansebout & Edward, 2018).

İnkomplet yaralanma: İnkomplet yaralanmalarda (ASIA B,C ve D), yaralanma seviyesinin kaudalindeki spinal kord düzeylerince kontrol edilen kasların motor fonksiyonlarında değişken derecede kayıp görülebilmektedir. Duyular da yaralanma bölgesi altındaki dermatomlarda parsiyel olarak korunmuştur. Genellikle, duyular motor fonksiyona göre daha yüksek düzeyde korunmuştur çünkü sensör traktlar kordun daha periferinde, yaralanmalara daha az duyarlı kısımlarda yerleşim göstermektedir. Bulbokavernöz refleks ve anal duyu genellikle mevcuttur(Hansebout & Edward, 2018).

İnkomplet ve komplet spinal kord yaralanmalarının relatif insidansı son 50 yılda artış göstermiştir (Sekhon & Fehlings, 2001). Bu eğilim, yaralanma sonrası immobilizasyonun önemini vurgulayan iyileştirilmiş ilk bakım ve kurtarma sistemlerine atfedilmektedir (Hansebout & Edward, 2018).

Santral kord sendromu: Akut gelişen bir santral kord sendromu, alt ekstremitelere kıyasla üst ekstremitelerde orantısız olarak daha büyük motor kayıp, mesane disfonksiyonu ve yaralanma seviyesinin altında değişken düzeyde sensör kayıp ile karakterizedir ve daha önceden servikal spondilozu olanlarda görece hafif travma sonrası gelişir (Morse, 1982; Ishida & Tominaga, 2002).

Anterior kord sendromu: Spinal kordun ventral 2/3'ünü veya anteriorunu etkileyen lezyonlar (dorsal kolonun korunduğu haller), genellikle anterior spinal arter yaralanmasını taklit eder. Bu TSKY'de gerçekleştiğinde, bunun daha sık olarak anterior spinal arterin primer hasarından ziyade posteriyora herniye disk veya kemik fragmanları ile anterior omurilikte doğrudan bir hasar oluşmasını temsil ettiğine inanılmaktadır (Hansebout & Edward, 2018).

Geçici paralizi ve spinal şok: Bir spinal kord yaralanmasından hemen sonra, yaralanma seviyesinin kaudalinde gevşek paralizi, anestezi, barsak ve mesane kontrolünün

kaybı ve reflekslerin kaybı ile seyreden tüm spinal kord fonksiyonunda fizyolojik bir kayıp görülebilir (Ditunno, Little, Tessler, & Burns, 2004; Nanković, Snur, Nanković, Sokolović-Matejić, & Kvesić, 1995). Erkeklerde, özellikle de servikal kord yaralanması olanlarda priapizm gelişebilir. Ayrıca bradikardi ve hipotansiyon da görülebilmektedir. Bu bozulmuş fizyolojik hal saatlerce-haftalarca devam edebilir ve bazen spinal şok olarak da adlandırılmaktadır (Hansebout & Edward, 2018).

Bu fonksiyon kaybının korddaki yaralanmış hücrelerdeki potasyum kaybı ve bunun ekstraselüler alanda birikerek aksonal iletimin azalmasına yol açması vasıtasıyla geliştiği düşünülmektedir. İntraselüler ve ekstraselüler alandaki potasyum düzeyleri normal seviyelere indikçe spinal şok hafifler. Klinik göstergeler normalleşebilir fakat genellikle spinal kordda daha şiddetli bir morfolojik yaralanmayı gösteren spastik pareziye ilerleyebilmektedir (Hansebout & Edward, 2018).

Tam iyileşmeyle sonuçlanan geçici bir paralizi sıklıkla atletik yaralanmalarda genç hastalarda görülmektedir. Bu hastalar aktivitelere dönmeden önce altta yatabilecek spinal hastalıklar açısından değerlendirilmelidir (Hansebout & Edward, 2018).

2.4.1. Görüntüleme Bulguları

Travma hastalarında olası TSKY'den bağımsız servikal omurga görüntüleme sıklıkla yapılmaktadır. TSKY semptomları olan hastalarda görüntüleme yöntemi olarak kemik hasarı açısından bilgisayarlı tomografi (BT) tercih edilmektedir. Manyetik rezonans (MR) görüntüleme imkanı varsa spinal kord hasarının yayılımını değerlendirmek için tercih edilebilir (Hansebout & Edward, 2018).

Görüntülemenin değerlendirilmesi: Tüm travma hastalarında boyunluk çıkarılmadan önce geleneksel olarak tam bir servikal omurga filmi görüntülenmesi gerekliken, günümüzde hastalar klinik bulgulara dayanarak yüksek ve düşük riskli kategoriler halinde sınıflandırılmaktadır. Dikkatin azalması veya konfüzyon nedeniyle TSKY için klinik olarak değerlendirilemeyen hastaların, aksi ispat edilmediği sürece TSKY olduğu varsayılır (Hansebout & Edward, 2018).

Düz grafiler: Nörolojik muayene sonrasında, düz grafiler fraktürler, yumuşak doku şişlikleri ve hizalama açısından hızlı bir değerlendirme sağlarlar ve genellikle şüphelenilen

travmatik vertebral ve/veya spinal kord yaralanmasının değerlendirilmesinde ilk yöntemdirler. Servikal radyolojik görüntülemelerin tam bir görüntülemesi içerisinde anteroposterior, lateral ve açık ağız odontoid görüntüler bulunmaktadır. Oblik görüntüler massa lateralis veya faset yaralanmasından şüpheleniliyorsa gerekli olabilmektedir. Tüm servikal vertebralar ve T1 vertebranın üst kesimi mümkünse görüntülenmelidir. Boyun yaralanması olan kashı erkeklerde, omuzların aşağı bastırılması alt servikal vertebraların daha iyi görüntülenmesini sağlayabilir. Düz grafilere atlanan servikal spinal yaralanmalara ilişkin bildiriler bulunsa da yeterli tecrübe ve performans ile önemli yaralanmalar nadiren gözden kaçmaktadır(Hansebout & Edward, 2018; Davis, Phreaner, Hoyt, & Mackersie, 1993; Berne, ve diğerleri, 1999).

Normal düz grafilere rağmen servikal spinal hasara ait nörolojik bulgular ve semptomlar varsa daha ileri inceleme yapılmalıdır. Torakal veya lomber bölgede ağrısı olan hastalarda, özellikle uygun bir nörolojik defisit olması halinde, lateral, anteroposterior ve bazen oblik düz grafilere çekilmelidir. Bu şekildeki spinal yaralanmalarda, özellikle nörolojik defisiti olanlarda yine ileri inceleme de yapılmalıdır (Hansebout & Edward, 2018).

Bilgisayarlı Tomografi: Prospektif vaka serilerinde düz grafilere kıyasla helikal BT'nin daha yüksek bir duyarlılığa sahip olduğu bildirilmektedir, bu durum özellikle servikal spinal fraktürlerde ön plana çıkmaktadır (Antevil, ve diğerleri, 2006). BT, hastanın supin pozisyonunu bozmadan da çekilebilmektedir. Kafa travmasını dışlamak için kranyal BT gerektiğinde servikal inceleme ile birlikte çekilebilir (Hansebout & Edward, 2018).

Tarama amaçlı düz grafilere veya BT'deki tüm anormallikler şüpheli bölgeye yönelik daha ince kesitli ve detaylı BT inceleme ile takip edilebilir. Düz grafilere normal olan ve spinal yaralanmadan şüphelenilen hastalarda BT inceleme de yapılmalıdır. BT'nin aynı zamanda spinal kanalın açıklığını gösterme açısından düz grafilere üstünlüğü bulunmaktadır (Hansebout & Edward, 2018).

3 Boyutlu Bilgisayarlı Tomografi : 3D BT (Üç boyutlu BT) esas olarak, bir bilgisayar yazılımı kullanılarak ilgili bölgenin anatomisinin yüzeysel olarak görüntülenmesi yöntemidir. Yazılım modern BT (bilgisayarlı tomografi) cihazlarında bir paket olarak mevcuttur veya mevcut bir tarayıcı ile birlikte kullanılan yardımcı bir birim olarak görev yapar (Talwar, Jankharia, Hemranjani, & Chaudhari, 1992). Bu teknik, 1980'lerin başından itibaren deneysel olarak denenmiş ve güncel kullanıma girmiştir (Vannier, Marsh, & Warren,

1984). Kraniyofasiyal ve periferik kas-iskelet sistemi patolojilerinin belirlenmesi ve değerlendirilmesinde kullanımı belgelenmiştir (Totty & Vannier, 1984). Bunlar hala 3D BT endikasyonlarının temelini oluşturmaktadır. Bu cihazın oluşturduğu yüzey görüntüleri özellikle kemik patolojilerinin mükemmel bir görüntüsünü sağlar. Parçaların ve kemik boşluklarının tam şekli ve boyutu, cerrahın, cerrahi yaklaşımı planlamasına son derece önem arz eder.

Manyetik Rezonans Görüntüleme: Akut TSKY'nin değerlendirilmesinde MR endikasyonları henüz tam olarak belirlenmemiştir (Demaerel, 2006; Hadley M. N., ve diğerleri, 2002b).

MRG'nin temel avantajı spinal korda ek olarak spinal ligamanlar, intervertebral diskler ve paraspinal yumuşak dokulara ait BT'den daha üstün detaylı bir görüntüleme sunması ve epidural hematoma'nın daha duyarlı bir şekilde tespit edilmesidir (Demaerel, 2006; White, Seymour, & Powell, 1999; Benzel, Hart, Baldwin, Orrison, & Espinosa, 1996). Ancak BT, kemik yapıların değerlendirilmesinde MR'dan üstündür. Bir kord transeksiyonu veya intramedüller kanama olmadığında, MR, TSKY'nin en erken evrelerinde kord hasarına tam olarak hassas değildir. MRG'nin diğer dezavantajları şunlardır: kardiyak pacemaker ve metalik yabancı cisim olması halinde kontraendikedir, yaşam desteği ekipmanları MRG açısından uygun olmayabilir ve hastanın görüntüleme esnasında kapalı kalması vital bulguların monitörizasyonu ve hava yolunun açık tutulması açısından bazı riskler yaratmaktadır. Bazı merkezlerde kaynak ve personel yetersizliği nedeniyle MR her zaman ulaşılabilir değildir (Hansebout & Edward, 2018).

Her şeye rağmen, eğer hastanın klinik durumu uygunsa, MRG spinal kord yaralanmasının yaygınlığı ve mekanizması hakkında BT'yi tamamlayıcı bilgiler sağlayarak tedavi ve prognozu etkileyebilmektedir (Demaerel, 2006; Miyanji, Furlan, Aarabi, Arnold, & Fehlings, 2007; Gargas, ve diğerleri, 2013). MRG aynı zamanda BT görüntülemesi negatif olan ve TSKY şüphesi olan hastalarda gizli ligament veya disk zedelenmelerini veya epidural hematoma tespit etmek için endikedir (McCormick, 2002).

Radyolojik anormallik tespit edilemeyen spinal kord yaralanmaları: TSKY'lerin bir kategorisi olan radyolojik anormallik tespit edilemeyen spinal kord yaralanmaları (SCIWORA) MRG kullanıma girmeden önce tariflenmiştir ve düz grafiler veya BT'de travmatik vertebral yaralanma bulgusu olmadan miyelopatisi olan hastaları tanımlamaktadır. MRG'nin spinal kord için daha üstün görüntüler sağlaması sayesinde belirgin kemik

anormalliği bulunmayan kord yaralanmalarının tespiti sağlanmaktadır (Machino, ve diğerleri, 2011). Yine de, SCIWORA'lı hastaların bir kısmında MRG'de de herhangi bir lezyon tespit edilememektedir (Boese, ve diğerleri, 2013).

Bu fenomen için yaygın olan bir açıklama ise hafif spinal kemik deformasyonu yaratan geçici ligamentöz deformasyondur ve spontan redükte olur. Bu durum sıklıkla spinal kordun kuvvetten korunmasını azaltan zayıf paraspinal kasları, elastik spinal ligamanları ve gevşek yumuşak dokusu olan çocuklarda tanımlanmaktadır ancak erişkinlerde de görülebilmektedir(Hansebout & Edward, 2018).

SCIWORA'nın diğer olası mekanizmaları arasında radyolojik olarak gizli intervertebral disk hernileri, epidural veya intramedüller hemoraji, radiküler arter içerisine rüptüre olan bir intervertebral diskten fibrokartilajinöz emboli ve spinal kord enfarktı ile birlikte travmatik aort diseksiyonu bulunmaktadır. Bu durumların tanısında MRG çok değerlidir (Hansebout & Edward, 2018).

2.4.2. Prognoz

TSKY için başvuru sonrası erken ölüm oranları %4-20 arası değişkenlik göstermektedir (Sekhon & Fehlings, 2001; Lenehan, ve diğerleri, 2012; Daverat, Gagnon, Dartigues, Mazaux, & Barat, 1989; Claxton, Wong, Chung, & Fehlings, 1998; Tee, ve diğerleri, 2013; Schoenfeld, Belmont Jr, See, Bader, & Bono, 2013). Hastanın yaşı, yaralanmanın spinal kord seviyesi ve nörolojik derecelendirme hayatta kalımı tahminde kullanılabilir. Şiddetli sistemik yaralanmalar, travmatik beyin hasarı (TBH) ve medikal komorbiditeler de mortaliteyi artırmaktadır (Tee, ve diğerleri, 2013; Schoenfeld, Belmont Jr, See, Bader, & Bono, 2013; Varma, Hill, Nicholas, & Selassie, 2010). Torakal kord veya daha aşağı seviyelerdeki spinal kord yaralanmaları ile kıyaslandığında, ölüm riski C1-C3 arası yaralanması olan hastalarda 6.6 kat, C4-C5'te 2.5 kat ve C6-C8 arasında ise 1.5 kat daha fazladır (DeVivo, Kartus, Stover, Rutt, & Fine, 1989). TSKY sonrası sağ kalan hastalarda da yaşam beklentisi düşüktür.

Motor skorda iyileşme oranları da başlangıç şiddeti ve yaralanmanın seviyesi ile ilişkilidir (van Middendorp, ve diğerleri, 2011). Gelişim açısından en iyi dereceler inkomplet yaralanması olanlarda ve ciddi komorbiditesi veya enfeksiyon gibi medikal komplikasyonları olmayanlarda elde edilmektedir (Tee, Chan, Fitzgerald, Liew, & Rosenfeld, 2013). Komplet

TSKY'si olan hastalar arasında (ASIA derece A) %10-15'i iyileşme göstermekte olup bunlardan %3'ü ASIA derece D'ye (Stevens, Bhardwaj, Kirsch, & Mirski, 2003) düşmektedir ve %10'undan azı bir yıl içerisinde ambulator hale gelir (van Middendorp, ve diğerleri, 2011). Başlangıç ASIA derece B olan hastaların %54'ü derece C veya D'ye geriler ve %40'ı bir miktar ambulator yeteneklerini geri kazanır. Bağımsız ambulasyon başlangıç ASIA derecesi C ve D olan hastaların sırasıyla %62 ve %97'sinde sağlanmaktadır. İnkomplet TSKY'si olan hastalarda görülen iyileşmelerin büyük kısmı ilk altı ayda gerçekleşmektedir (Waters, Adkins, Yakura, & Sie, 1994).

2.5. Spinal Kord yaralanmasında tedavi yaklaşımları

2.5.1. Medikal Tedavi

TSKY'si olan hastaların yoğun bakım ihtiyacı vardır ve vital bulguların, kardiyak ritmin, arteriyel oksijenizasyonun ve YBÜ'deki nörolojik bulgularının devamlı monitörize edilmesi gerekmektedir (Hadley, 2002; Jia, Kowalski, Sciubba, & Geocadin, 2013). Bir takım sistemik ve nörolojik komplikasyonlar TSKY sonrası ilk günler ve haftalar sonrası sık olarak görülür, büyük ölçüde prognoza etki ederler ve erken müdahale ile potansiyel olarak kaçınılabilir veya düzeltilebilirler (Jia, Kowalski, Sciubba, & Geocadin, 2013).

2.5.1.1. Kardiovasküler Komplikasyonlar

Nörojenik şok genellikle bradikardi ile birlikte olan hipotansiyonu ifade eder ve vasküler rezistansın azalmasına neden olan spinal korddaki otonomik yolların kesilmesi ile ilişkilidir. TSKY'li hastalar kan kaybına sekonder hemodinamik şoktan veya diğer komplikasyonlardan da etkilenebilir. Yeterli kan basıncının sağlanması yaralanmış spinal korda yeterli perfüzyonun sağlanarak sekonder iskemik yaralanmanın önlenmesinde kritik bir öneme sahiptir. Klavuzlar güncel olarak ortalama arteriyel basıncın intravenöz sıvılar, transfüzyon ve gerektiğinde farmakolojik vazopressör kullanılarak en azından 85-90 mmHG düzeyinde korunmasını önermektedir (Jia, Kowalski, Sciubba, & Geocadin, 2013; Levi, Wolf, & Belzberg, 1993). İntraoperatif olarak kan basıncının korunması da ayrıca önem arz etmektedir.

Çoklu yaralanması olan hastalar çeşitli nedenlerden ötürü sıklıkla yüksek düzeylerde IV sıvı takviyesi almaktadır. Aşırı sıvı spinal kordun daha fazla şişmesine ve hasarın

artmasına neden olabilmektedir. Bu nedenle, sıvı verilmesi, üriner çıkış ve elektrolit seviyeleri dikkatli biçimde takip edilmelidir (Hansebout & Edward, 2018).

Bradikardi olması durumunda eksternal pacing veya atropin uygulama gerekebilir. Bu komplikasyon genellikle şiddetli, yüksek servikal lezyonlarda (C1-5 arası) TSKY sonrası ilk iki hafta içerisinde görülmektedir (Lehmann, Lane, Piepmeier, & Batsford, 1987; Bilello, ve diğerleri, 2003).

Otonom disrefleksi genellikle TSKY'nin geç bir komplikasyonudur ancak hastane şartlarında meydana gelebilir ve akut tedavi gerektirir (Silver, 2000). Bu fenomen baş ağrısı ile seyreden epizodik paroksizmal hipertansiyon, bradikardi, flushinh ve terleme ile karakterizedir(Hansebout & Edward, 2018).

2.5.1.2. Solunumsal Komplikasyonlar

Solunumun durması, pulmoner ödem, pnömoni ve pulmoner emboli gibi solunumsal komplikasyonlar TSKY sonrası akut dönem hastaneye yatış sırasında gelişen en sık komplikasyon kategorisidir ve erken morbidite-mortaliteye önemli ölçüde etki eder(Hansebout & Edward, 2018). Bu komplikasyonların insidansı daha yukarı seviyelerdeki servikal lezyonlarda en fazladır (%84'e kadar) ancak torakal lezyonlarda da sık görülürler (%65) (Hansebout & Edward, 2018).

Spinal kord yaralanması sonrası gelişebilecek diyaframın ve göğüs duvarı kaslarının zayıflaması sekresyonların atılımını azaltır, inefektif öksürük, ateletazi ve hipoventilasyona neden olur (Hansebout & Edward, 2018).

Respiratuar oranın artışı, zorlu vital kapasitenin azalması, pCO₂ artışı veya pO₂ azalması gibi solunumsal yetmezliği akla getiren belirtiler ivedi entübasyon ve pozitif basınç destekli ventilasyon endikasyonu oluşturur (Ball, 2001; Yugué, ve diğerleri, 2012). Havayolunun korunması servikal spinal yaralanması olan hastalarda immobilizasyon ve ilişkili yüz, kafa veya boyun yaralanmaları nedeniyle güç olabilmektedir (Hansebout & Edward, 2018).

Yakın zamanda ekstübasyon yapılmayacağı durumlarda trakeostomi 7-10 gün içerisinde uygulanır. Özellikle daha şiddetli servikal kord yaralanması olan hastalarda (örn. ASIA derece A) trakeostomi gerekli olabilmektedir (Childs, Moore, Como, & Vallier, 2015).

Atelektazi ve pnömoniyi önleme amacı ile en kısa zamanda göğüs fizyoterapisi başlatılmalıdır; hastalar ayrıca sık hava yolu aspirasyonuna ihtiyaç duyabilirler.

2.5.1.3. Venöz Tromboemboli

Derin venöz tromboz (DVT) TSKY sonrası sık görülen bir komplikasyondur, tedavisiz hastaların %50-100'ünde meydana gelebilmektedir, en yüksek insidans 72 saat ile 14. gün arasında görülmektedir.(Velmahos, ve diğerleri, 2000; Merli, Crabbe, Paluzzi, & Fritz, 1993). TSKY'nin seviyesi ve şiddetinin DVT gelişim riskine etkisi bulunmamaktadır, tüm hastalara profilaktik tedavi uygulanması önerilmektedir.

2.5.1.4. Diğer Medikal Komplikasyonlar

Ağrı kontrolü: Spinal yaralanmalar sonrası hastalarda genellikle ağrı kesme ihtiyacı ortaya çıkmaktadır (Hansebout & Edward, 2018).

Gerekirse potansiyel sedatif etkileri olan opiatlar kullanılırken, özellikle eşzamanlı kafa travması olan hastalarda ağrı kontrolü ihtiyacı devam eden klinik değerlendirme ihtiyacı ile dengelenmelidir. Ağrı, servikal fraktürün cerrahi veya eksternal ortez vasıtasıyla stabilizasyonu sonrası sıklıkla azalır (Hansebout & Edward, 2018).

Basınç yaraları: Basınç yaraları en sık kalça ve topukta görülmektedir ve immobilize hastalarda hızla (saatler içerisinde) gelişebilmektedir (Jia, Kowalski, Sciubba, & Geocadin, 2013). Travma tahtaları yalnızca potansiyel olarak anstabil spinal yaralanması olan hastaların transferinde kullanılmalıdır ve mümkün olan en kısa sürede kullanımına son verilmelidir. Spinal stabilizasyon sonrası, basınç yaralarından kaçınmak için hasta her iki veya üç saatte bir yan yana döndürülmelidir (log-roll). Spinal kord yaralanması olan hastalar için tasarlanmış dönen yataklar basınç yaralarını engelleyebilmek için havalı yatak çeşitleri mümkünse tercih edilmelidir (Hansebout & Edward, 2018).

Üriner kateterizasyon: Başlangıçta, mesane distansiyonundan kaçınmak için kalıcı bir üriner kateter kullanılmalıdır. Yaralanmadan üç veya dört gün sonra, mesane enfeksiyonu insidansını azaltmak için intermitan kateterizasyona geçilebilir (Jia, Kowalski, Sciubba, & Geocadin, 2013). TSKY sonrası tüm hastalara düzenli takip ile ürolojik değerlendirme önerilmektedir (Bellucci, ve diğerleri, 2013).

Gastrointestinal stres ülserleri: TSKY'li hastalar, özellikle servikal kordu etkilenmiş olanlar, stres ülseri gelişimi açısından yüksek risklidirler (Simons, Hoyt, Winchell, Holbrook,

& Eastman, 1995). Hasta kabulünden dört haftaya kadar proton pompa inhibitörleri ile profilaksi önerilmektedir (Wuermser, ve diğerleri, 2007).

Paralitik ileus: Barsak motilitesi TSKY’de birkaç günden başlayıp haftalara kadar olan bir süre aralığında sessiz kalabilmektedir. Hastalar barsak sesleri ve barsak boşalımı açısından takip edilmelidir ve motilite geri kazanılana kadar katı veya sıvı gıda tüketmemelidir (Karlsson, 2006). İhtiyaç halinde ve endikasyon sınırları içerisinde bağırsak hareketlerini artıran medikal ajanlar verilebilir.

Vücut sıcaklık kontrolü: Servikal spinal kord yaralanması olan hastalarda vazomotor kontrol kaybolabilir ve lezyon altındaki seviyelerde terleme mümkün olmaz. Bu hastaların vücut sıcaklığı çevreye bağlı değişkenlik gösterebilmekte olup kontrol altına alınması amaçlanmalıdır (Hansebout & Edward, 2018).

Fonksiyonel iyileşme: Mesleki tedavi ve fizyoterapi mümkün olan en kısa sürede başlatılmalıdır. Psikolojik danışmanlığa da olabildiğince erken başlanması hasta ve yakınlarına önerilmelidir (Hansebout & Edward, 2018).

Beslenme: Enteral veya parenteral beslenme TSKY sonrası birkaç gün süre zarfında sağlanmalıdır (Jia, Kowalski, Sciubba, & Geocadin, 2013).

2.5.1.5. Glukokortikoidler

Metilprednizolon akut, nonpenetran TSKY’si olan hastalarda nörolojik sonlanımı iyileştirme adına klinik deneylerde önerilen tek tedavidir (Breslin & Agrawal, 2012). Metilprednizolonun spinal kord yaralanmasında radikal kurtarıcı, anti lipid peroksidasyonu ve nöroprotektif etkilerinden dolayı yararlı olduğu gösterilmiştir (Topsakal, Erol, Ozveren, Yılmaz, & Ilhan, 2002). Metilprednizolon sentetik bir glukokortikoid ilaçtır ve uzun zamandır beyin ödemi ve kord yaralanmasında kullanılmaktadır. Oksijen radikallerince indüklenen lipid peroksidaz sekonder hasarın önemli bir mediatörüdür. Metilprednizolün nöroprotektif etkisinin primer mekanizması, posttravmatik lipid peroksidaz inhibisyonudur. Böylece biyolojik membranın yapısal ve fonksiyonel entegrasyonu korunur. Sonuçlar göstermektedir ki sıçan spinal kordunda kompresyon yaralanması tedavisinde metilprednizol verilmesini takiben MDA seviyelerinde belirgin düşme olmuştur (Kokoszka, Coskun, Esposito, & Wallace, 2001). Metilprednizol spinal kord yaralanmalı hastalarda yaralanmanın 8. saatinden başlayarak 24 saat içinde yüksek doz verildiğinde 14 kas grubunda motor fonksiyonda iyileşme sağlamıştır (Kokoszka, Coskun, Esposito, & Wallace, 2001). Yüksek doz

metilprednizol lipid peroksidasyon inhibisyonuna bağlı işlemler sonucu hasarlı spinal kordda bir dizi etkilere sahiptir. Bunlar; enerji metabolizmasının düzenlenmesi, progresif posttravmatik iskeminin önlenmesi, nöroflaman degradasyonunun önlenmesi ve membran lipid hidrolizinin inhibisyonudur (Kokoszka, Coskun, Esposito, & Wallace, 2001).

2.5.2. Dekompresyon ve Stabilizasyon

Akut spinal kord yaralanmasında vertebral dekompresyonun henüz rol, zamanlama ve metoduna dair bir standart bulunmamaktadır (Fehlings & Perrin, 2005). Seçenekler arasında traksiyonla kapalı redüksiyon ve açık cerrahi prosedürler vardır. Spinal kolon yaralanmalarının instabilite ile ilişkili radyolojik özellikleri tablo 3'te belirtilmiştir (Hansebout & Edward, 2018).

Tablo 3. Spinal yaralanma mekanizmaları ve stabilite(Hansebout & Edward, 2018).	
Spinal Yaralanma Mekanizması	Stabilite
<u>Fleksiyon</u>	
Anterior kama fraktür	Stabil
Fleksiyon “teardrop” fraktür	Aşırı düzeyde anstabil
“Clay shoveler” fraktürü	Stabil
Subluksasyon	Potansiyel anstabil
Bilateral faset eklem dislokasyonu	Her zaman anstabil
Atlanto-oksipital dislokasyon	Anstabil
Kırıklı veya kırıksız anterior atlantoaksiyel dislokasyon	Anstabil
Lateral deplase odontoid fraktür	Anstabil
Transvers proces fraktürü	Stabil
<u>Fleksiyon-Rotasyon</u>	
Unilateral faset eklem dislokasyonu	Stabil
Ekseni çevresinde dönen atlantoaksiyel dislokasyon	Anstabil
<u>Ekstansiyon</u>	
Posterior nöral ark fraktürü (C1)	Anstabil
Hangman fraktürü	Anstabil
Ekstansiyon “teardrop” fraktür	Fleksiyonda genellikle stabil; ekstansiyonda anstabil
Kırıklı veya kırıksız posterior atlantoaksiyel dislokasyon	Anstabil
<u>Vertikal kompresyon</u>	
Vertebra gövdesinin “Burst” fraktürü	Stabil
Jefferson fraktürü	Aşırı düzeyde anstabil
Eklem sütunu ve vertebra gövdelerinde izole fraktürler	Stabil

2.5.3. Kapalı Redüksiyon

Subluksasyonu olan bir servikal spinal fraktür için, kapalı redüksiyon metodlar bir tedavi seçeneğidir. Torakal ve lomber fraktürler kapalı tedavi metodlarına yanıt vermezler (Hansebout & Edward, 2018).

Bu teknikte, kafatası kısıkaçları veya bir halo başlığı kullanılarak longitudinal traksiyon uygulanır. 2.5 ila 7 kilo arasında bir başlangıç ağırlığı uygulanır; Bu, 2.5 kiloluk artışlarla artırılır, her artış uygulandıktan sonra lateral radyografi çekilir. Çıkık ne kadar rostral olursa o kadar az ağırlık kullanılır, omur seviyesi başına genellikle yaklaşık 1.5 ila 2.5 kilo kullanılır. 30 kiloya kadar olan ağırlıklar bazen kullanılsa da, 15 kilo uygulandıktan sonra, ağırlık dikkatli bir şekilde daha fazla arttırılmadan önce hastaların en az bir saat boyunca tekrar servikal omurga grafileri ile gözlemlenmeleri önerilmektedir. Diazepam veya meperidin gibi kas gevşetici veya analjezik uygulanması redüksiyon sürecini kolaylaştırmada yardımcı olabilir (Hansebout & Edward, 2018).

Kapalı redüksiyon ameliyatı engelleyebilir ve bazı durumlarda nörolojik iyileşmeyi teşvik edebilir. Yapılan ilk çalışmalar, ilişkili disk bozuklukları ve/veya fitiklaşma durumlarında kapalı redüksiyonun nörolojik hasarı artırma potansiyeline sahip olduğu endişesini ortaya koymuştur (Doran, Papadopoulos, Ducker, & Lillehei, 1993; Rizzolo, ve diğerleri, 1991). Ancak, daha yeni prospektif vaka serileri ve sistemik literatür taramaları, bunun muhtemelen önemli bir endişe olmadığını göstermektedir (Hadley M. N., ve diğerleri, 2002a; Lu, Lee, & Chen, 1998).

2.5.4. Cerrahi Tedavi

TSKY için cerrahi tedavi hedefleri arasında dislokasyonların redüksiyonuna ek olarak nöral elemanların dekompresyonu ve spinanın stabilizasyonu bulunmaktadır. TSKY'de cerrahinin zamanlaması için endikasyonlara dair kanıtı dayalı klavuzlar bulunmamaktadır (Bagnall, Jones, Duffy, & Riemsma, 2008). Genel olarak, servikal, torakal ve lomber spina ve spinal kord yaralanmalarının spesifik tedavisi cerrahin tecrübesine ve çalıştığı merkezdeki pratik uygulamalara bağlıdır.

2.5.4.1. Endikasyonlar

Servikal spinal cerrahi endikasyonları arasında nörolojik defisit olan ciddi kord kompresyonları (özellikle progresif olanlar veya kapalı redüksiyona cevap vermeyenler),

anstable vertebral fraktür veya dislokasyonlar bulunmaktadır(Huang, ve diğeri, 2009). Nörolojik olarak intakt hastalar vertebral kolonda bir instabilite bulunmadıkça non-operatif olarak tedavi edilmektedirler. Penetran yaralanmaların büyük bölümü dokuya gömülü yabancı cisimleri kontrol etmek ve enfeksiyonu önleme amacıyla yarayı temizlemek için cerrahi eksplorasyon gerektirir(Hansebout & Edward, 2018).

Kapalı torakolomber fraktürlerin cerrahi endikasyonlarını tanımlamak güç olmaktadır çünkü bu lezyonlarda spinal instabiliteyi belirlemede bazı zorluklar bulunmaktadır. Üç sütunlu bir spinal stabilite modeline dayanan Denis anatomik temelli sınıflandırma, tüm kırık tiplerini açıkça barındırmadığı için biraz sınırlı klinik faydaya sahiptir(Denis, 1994).Torakolomber yaralanma şiddeti skoru bir alternatif olarak önerilmiştir ve üç değişkenli bir skorlama sistemi kullanılmıştır: yaralanmanın morfolojisi, posterior ligaman kompleksinin bütünlüğü ve hastanın nörolojik durumu (Tablo 4) (Lewkonja, Paolucci, & Thomas, 2012; Vaccaro, ve diğeri, 2005).

Tablo 4. Torakolomber spinal kord yaralanma sınıflaması ve şiddet skoru-TLICS(Vaccaro, ve diğeri, 2005)	
	Skor
1. Morfoloji tipi	
Kompresyon	
Kompresyon fraktürü	1
Burst fraktürü	1
Translasyonel/rotasyonel	3
Distraksiyon	4
2. Nörolojik tutulum	
İntakt	0
Sinir kökü	2
Konus medullaris	
İnkomplet	3
Komplet	2
Kauda ekina	3
3. Posterior ligaman kompleksi	
İntakt	0
Şüpheli/belirsiz yaralanma	2
Yaralanmış	3

Toplam skorun dördün altında olması non-operatif yaralanma endikasyonuyken; dörtten fazla olması operatif yaralanmayı göstermektedir. Skor 4 olarak hesaplanmışsa operasyon cerrahın kararına bağlıdır (Harrop, ve diğeri, 2006).

2.5.4.2. Zamanlama

Cerrahi girişimin zamanlaması henüz net olarak tanımlanmamıştır (Jia, Kowalski, Sciubba, & Geocadin, 2013). Hayvan çalışmaları ve bazı klinik çalışmalar spinal kord kompresyonunun erken dönemde rahatlatılmasının (8 saat içerisinde) daha iyi nörolojik sonuçlar doğurduğunu göstermektedir (Fehlings & Perrin, 2005; Fehlings & Perrin, 2006; Furlan, Noonan, Cadotte, & Fehlings, 2011). Ancak, daha eski klinik raporlar, erken cerrahinin medikal komplikasyonları artırdığı ve belki de akut olarak zedelenmiş kordun savunmasızlığına binaen nörolojik sonlanımın zayıfladığını göstermiştir (Heiden, Weiss, Rosenberg, Apuzzo, & Kurze, 1975; Marshall, ve diğerleri, 1987; Wilmot & Hall, 1986). Daha güncel çalışmalar, erken ameliyat geçiren ve yoğun bakım ünitesinde ve hastanede kalış süresinde azalma sağlayan erken ameliyat geçiren hastalarda tıbbi komplikasyon oranlarının gerçekte daha düşük olduğunu göstermektedir (Albert & Kim, 2005; Bourassa-Moreau, Mac-Thiong, Feldman, Thompson, & Parent, 2013).

Çoğu klinisyen, inkomplet TSKY sonrası nörolojik fonksiyonda kötüleşmenin, kontrendikasyon yoksa (örneğin, hemorajik şok, kan diskrazileri) mümkün olduğunca erken cerrahi girişim göstergesi olarak görmektedir (Hansebout & Edward, 2018).

Komplet TSKY(ASIA derece A)'de erken cerrahinin rolü, bu hastaların genel kötü prognozu göz önüne alındığında tartışmalıdır. Cerrahların bir kısmı omurgayı stabilize etmek için çalışırken, bir kısmı ameliyatı daha az acil bir zaman dilimine erteler. Ancak, pek çok vaka serisinde bu hastaların küçük bir kısmının ilerleme kaydedebildiği ve bu grupta cerrahi dekompresyonun potansiyel faydalarının geç yapılan girişimlerden ziyade erken girişimlerle maksimize edilebilecek olması mümkündür (Vale, Burns, Jackson, & Hadley, 1997).

2.5.5. Deneysel Tedaviler

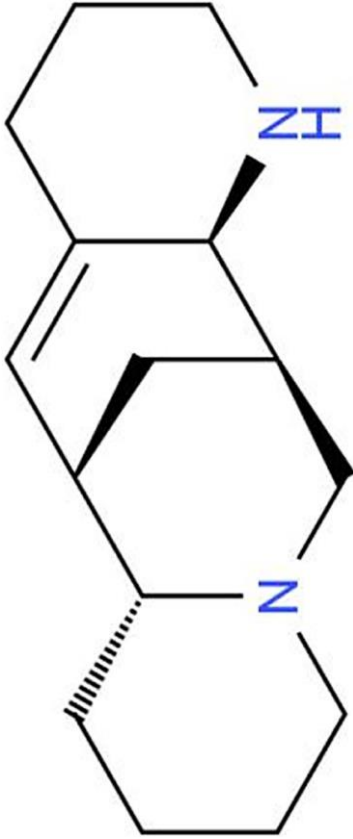
Akut TSKY'nin potansiyel tedavileri için bir takım stratejiler araştırılmaktadır ancak bunlar henüz önerilmemektedir (Janssen & Hansebout, 1989; Wilson, Forgione, & Fehlings, 2013). Bunlar arasında:

- Spinal kord soğutma (Hansebout & Hansebout, 2014)
- Elektrik stimülasyon (Shapiro, ve diğerleri, 2005)
- Otolog makrofajlar (Knoller, ve diğerleri, 2005)
- Tirotropin salgılayıcı hormon (TRH) (PITTS, Ross, CHASE, & FADEN, 1995)

- Nöroprotektif ajanlar (örn. riluzole, minosiklin, temel fibroblast büyüme faktörü)(Casha, ve diğerleri, 2012)
- Nöronal büyüme faktörleri (Fehlings & Perrin, 2005)
- Granülosit koloni-stimüle edici faktör (Inada, ve diğerleri, 2014) bulunmaktadır.

2.6. Aloperin

Aloperin (ALO) *Sophora alopecuroides* L. köklerinden elde edilen ve geleneksel Çin tıbbında kanser tedavisinde kullanılan bir kinolozidin alkaloiddir (Ma, ve diğerleri, 2015). Bu alkaloidin merkezinde eşsiz bir köprülü tetrasiklik halka sistemi bulunmaktadır. Aloperinin moleküler yapısı Şekil 1 de gösterilmiştir (Zhao, ve diğerleri, 2018).



Şekil 1: Aloperin moleküler yapı modeli.

ALO'nun antiinflamatuvar, anti alerjik, anti tümoral ve antiviral etkiler gibi geniş bir biyolojik etki profili olduğu rapor edilmiştir(Zhang, Zheng, Deng, Liang, & Peng, 2014).

Güncel olarak, aloperinin kronik konstrüksiyonla meydana gelen nöropatik ağrılarda antinosiseptif etkileri olduğu ve bu etkileri antioksidan mekanizmalarla gerçekleştirdiği belirtilmektedir (Xu, ve diğerleri, 2014).

2.6.1. Enflamasyon ve Ağrı Üzerine Etkileri

Sophora alopecuroides Linn bitkisi, Çin Halk Cumhuriyeti'nin kuzeybatısında bulunan Ningxia Otonomik Hui Bölgesi'nde zengin bir şekilde yetişir. Boğaz ağrısı, ishal ve egzamayı tedavi etmek için önemli bir ilaç olarak kullanılmaktadır (Brosius & Overman, 1997). Ek olarak, Çin'in kuzeybatısındaki geleneksel Çin tıbbında, binlerce yıldan beri ağrı kesici bir ilaç olarak kullanılmaktadır. Aloperin (ALO), Sophora alopecuroides'den saflaştırılan bir monomer alkaloiddir, bu maddenin serbest radikal temizleyici, anti-enflamatuvar ve anti-alerjik özelliklere sahip olduğuna, bağışıklık fonksiyonunu düzenlediğine ve nöropatik ağrıyı azalttığına dair kanıtlar vardır. Bununla birlikte, analjezik aktivitesinin akut ve enflamatuvar ağrıya karşı kapsamlı bir değerlendirmesi yapılmamıştır (Yang, ve diğerleri, 2015). Yapılan bir çalışmada, ALO'nun, kimyasal ve termal uyaranlarla indüklenmiş fare nosisepsiyon modellerinde hipersensivite üzerine etkileri incelenmiştir (Le Bars, 2001). Elde edilen bulgulara göre ALO'nun inflamatuvar ağrıyı baskıladığı ve pro-enflamatuvar sitokinlerin protein düzeylerini azalttığı tespit edilmiştir. Ayrıca asetik asit ile oluşturulan PGE2'ye dayalı inflamatuvar cevabı ALO'nun azalttığı gösterilmiş ve bu yolla da analjezik etki gösterdiği düşünülmüştür (Bouffi, Bony, Courties, Jorgensen, & Noel, 2010). Yapılan çalışmanın sonucu olarak ALO'nun TNF alfa, IL1 beta ve PGE2 ekspresyonunu önemli ölçüde baskıladığı ve IL10 düzeylerini artırdığı gösterilmiştir. Bu verilere dayanılarak ALO'nun anti-inflamatuvar etkilerinin pro-inflamatuvar sitokinlerin baskılanması ve anti-enflamatuvar sitokinlerin artırılması ile ilişkili olduğu düşünülmektedir. Bu etkilerin sitokin ve prostoglandin sentezinin düzenlenmesi yoluyla gerçekleşebileceği bildirilmektedir (Yang, ve diğerleri, 2015).

2.6.2. Antioksidan Etki

Kapsamlı çalışmalarda reaktif oksijen türlerinin (ROS) nöropatik ağrıda önemli bir rolü olduğu gösterilmiştir (Kim, ve diğerleri, 2004; Siniscalco, ve diğerleri, 2007). Aynı zamanda, NF- κ B ve TNF- α , IL-6, IL-1 β gibi ilişkili proinflamatuvar sitokinlerin nöropatik ağrıda hayati bir rol oynadığı bilinmektedir (Sun, ve diğerleri, 2012). Bu bilgiler ışığında ALO'nun nöropatik ağrı üzerindeki etkilerinin antioksidan aktivite ve NF- κ B yolağı ile ilişkili olabileceği düşünülmektedir (Xu, ve diğerleri, 2014).

2.6.3. Antiallerjik Etki

Allerjik kontakt dermatit T hücre ile düzenlenen inflamatuvar cevabın bir prototipidir. Çok sayıda hücre tipi, inflamatuvar medyatörler ve sitokinler alerjik kontakt dermatitte inflamatuvar ve immünolojik sürecin regülasyonunda görev almaktadır (Yuan, Liu, Zhang, Wang, & Guo, 2010).

Aloperin, Çin'de uzun süredir alerjik kontakt dermatit gibi derinin inflamatuvar hastalıklarında etkili biçimde kullanılmaktadır. Xiao-Yung Yian ve ark. indüklenmiş alerjik kontakt dermatiti olan fare modellerinde %1 aloperin tedavisinin up-regüle mRNA ve TNF- α , IL-6, IL-1 β protein düzeylerini ciddi düzeyde azalttığını göstermiştir. Terapötik mekanizmanın bu maddelerin üretiminin azaltılması ile ilişkili olduğu düşünülmektedir (Yuan, Liu, Zhang, Wang, & Guo, 2010).

ALO tarafından, alerjik hava yolu enflamasyonu NF- κ B, MAPK, ve Nrf2/HO-1 sinyalizasyon yolları vasıtasıyla baskılanabilmektedir. Elde edilen veriler ALO'nun astım tedavisinde de bir antienflamatuvar ajan olarak kullanılabileceğini ortaya atmaktadır (Wang, ve diğerleri, 2018).

2.6.4. Antikanser Etki

Aloperinin antitümoral etkileri kolon kanseri, akciğer kanseri ve multiple myelom gibi çeşitli insan kanser hücrelerinde gösterilmiştir (Wang, ve diğerleri, 2015; Xu, ve diğerleri, 2017; Zhang, Zheng, Deng, Liang, & Peng, 2014). Yapılan bir çalışmada aloperinin hücrel proliferasyonu inhibe ederek çoklu ilaca dirençli insan papiller tiroid kanserlerinin tümörögenезis sürecini azaltabileceği vurgulanmıştır (Lee, ve diğerleri, 2018). Daha ileri yapılan analizlerde intrinsik ve/veya ekstrinsik kaspaz bağımlı apoptozun artışı ve Akt sinyalizasyon yolağının aloperin tarafından düzenlenen hücrel apoptozda görev alabileceği belirtilmektedir (Lee, ve diğerleri, 2018).

2.6.5. Nöroprotektif Etki

Amiloid β (A β) proteinlerinin anormal üretimi ve birikiminin Alzheimer hastalığının (AH) patolojik gelişiminde nedensel bir görevi vardır (Zhao, ve diğerleri, 2018). Ailesel ilişkili APP ve PS1 mutasyonları A β üretimini artırması nedeniyle AH hastalarının beyinlerindeki nörotoksisite ile ilişkilendirilmektedir (Sasaguri, ve diğerleri, 2017). Aloperin tedavisi N2a/Swe.D9 hücrelerinde ROS ve 4-HNE üretimini azaltarak (her ikisi de AH hastalarında beyinde oksidatif stresin önemli biyobelirteçleridir) oksidatif stresi azaltmaktadır

(Belkacemi & Ramassamy, 2012). Bu bilgilerle uyumlu olarak, hem in vivo hem de in vitro çalışmalarda aloperinin oksidatif strese karşı nöroprotektif etkiler gösterebileceği tespit edilmiştir. Örnek olarak, aloperinin deneysel subaraknoid hemorajide Nrf2-ARE yolağını düzenleyerek erken beyin hasarında oksidatif hasarı azaltabileceği bildirilmektedir (Song, ve diğerleri, 2018). Ayrıca, güncel bir çalışmada aloperinin MMP düzeylerini artırarak neonatal ratlarda oksijen-glukoz azlığı ve reperfüzyon ile indüklenmiş mitokondrial disfonksiyonuna karşı hipokampal nöronlar üzerinde koruyucu etki yarattığı bildirilmiştir (Ma, ve diğerleri, 2015).



3. GEREÇ VE YÖNTEM

Yaptığımız çalışma randomize kontrollü hayvan deneyidir. Çalışmaya Necmettin Erbakan Üniversitesi Hayvan Etik Kurulu onayı ve 191518001 no ile N.E.Ü Bilimsel Araştırma Koordinatörlüğünün desteği alındıktan sonra başlandı. N.E.Ü KONÜDAM Deneysel tıp Uygulama ve Araştırma Merkezinden temin edilen 36 adet erişkin 250-400 gr ağırlığında erkek Wistar Albino cinsi sıçan randomize olarak her biri 9 denek içeren toplam 4 gruba ayrıldı. 1. gün deneklerin Drummond-Moore kriterleri kullanılarak ve eğik düzlem testi ile klinik değerlendirilmesi yapıldıktan sonradeneklere 10mg/kg xylazin + 90 mg/kg ketamin kombinasyonu ile i.p (intraperitoneal) yolla anestezi uygulandı. Tablo 5’ de belirtilen işlemler 1. gün tamamlandı. 7. Güne kadardeneklerin solunum sayısı, oksijen saturasyonu ve vücut ısıları sürekli monitörize edildi.7. Gün yeniden ve aynı yöntemle yapılan klinik değerlendirmeden sonra deneklere anestezi uygulandı. Spinal kord çıkarımı ve sakrifikasyon işlemi tamamlandı. Deneklerden alınan histopatolojik ve biyokimyasal örnekler ilgili bölümlere teslim edildi.

Tablo 5: Deney grupları ve gruplara uygulanan işlemler.		
Gruplar	Sayı(n)	Yapılan Uygulama
Grup I	9	Sham
Grup II	9	Laminektomi+spinal kord hasarı
Grup III	9	Laminektomi+spinal kord hasarı + i.p SF uygulaması
Grup IV	9	Laminektomi+spinal kord hasarı + i.p 150mg/kg Aloperine uygulaması

Grup 1 (n:9)

Deneyin 7. Günü sıçanlara Drummond-moore testi (tablo 7) ve eğik düzlem testi (3-b) uygulanarak klinik değerlendirilme yapıldı. Klinik değerlendirilme sonrasında sıçanlar, 10mg/kg xylazin + 90 mg/kg ketamin kombinasyonu ile i.p yolla sedatize edildi. Denekler prone pozisyona getirildi. Saha temizliğinin ardından batikon ile deneklerin T5-12arası genişçe sterilize edildi. Cilt ve cilt altı dokular, 15 numaralı bistürikullanılarak medianvertikalinsizyon ile T5-12 seviyesinde yaklaşık 1.5-2 cm açıldı.. Bilateral paraspinal adeleler lateralize ekarte edildi. Laminalar ekspozite edildi. Bistüri ve klemp yardımı ile T7-9 total laminektomi uygulandı ve aynı seviyede kord eksize edildi. Kalp içi kan alındı. Sıçanlar sakrifiye edildi. Alınan kan numunesi santrifüj edilerek biyokimyasal inceleme için kullanıldı. Alınan kordvertikal olarak 2 ayrı hemikord halinde kesildi. Kordun bir yarısı %10'luk formaldehid içinde tespit edildi ve histolojik incelemeye gönderildi. Diğer kısmı biyokimyasal inceleme için SF içine alındı ve -80 derecelik soğutucuda muhafaza edildi.

Grup 2 (n:9)

Deneyin 1. Günü sıçanlara Drummond-moore testi ve eğik düzlem testi uygulanarak klinik değerlendirilme yapıldı. Klinik değerlendirilme sonrasında sıçanlar, 10mg/kg xylazin + 90 mg/kg ketamin kombinasyonu ile i.p yolla sedatize edildi. Denekler prone pozisyona getirildi. Saha temizliğinin ardından batikon ile deneklerin T5-12arası genişçe sterilize edildi. Cilt ve cilt altı dokular, 15 numaralı bistürikullanılarak medianvertikalinsizyon ile T5-12 seviyesinde yaklaşık 1.5-2 cm açıldı.. Bilateral paraspinal adeleler lateralize edilerekT7-9 laminalar ortaya kondu.T7-9 total laminektomi uygulandı. Sonrasında yüksekliği 5 cm ve kanal çapı 10 mm olan metal tüp, total laminektomi sahasına yerleştirilerek, tüpün içinden ağırlığı 5 g, çapı 9 mm olan titanyum çubuk bırakıldı ve spinalkord travması oluşturuldu. Cilt ve cilt altı usulüne uygun olarak ipek sütür ile primer sütüre edildi.7. Güne kadar deneklerin solunum sayısı, oksijen saturasyonu ve vücut ısıları sürekli monitörize edildi. Sıçanlar peroral beslendi.

Deneyin 7. Günü drummond-moore testi ve eğik düzlem testi uygulanarak klinik değerlendirme tekrarlandı. 7. gün sonunda sıçanlar 10mg/kg xylazin + 90 mg/kg ketamin ile sedatize edildi. Cerrahi alan batikon ile sterilize edilerek ipek sütürler alındı. T5-12 arası reinsize edildi. Paraspinal adaleler lateralize edilip T7-9 total laminektomi alanı ortaya kondu. T7-9 arası kord eksize edildi. Kalp içi kan alınarak sıçanlar sakrifiye edildi. Alınan kan

numunesi santrifüj edilerek biyokimyasal inceleme için kullanıldı. Alınan kordvertikal olarak 2 ayrı hemikord halinde kesildi. Kordun bir yarısı %10'luk formaldehid içinde tespit edildi ve histolojik incelemeye gönderildi. Diğer kısmı biyokimyasal inceleme için SF içine alındı ve -80 derecelik soğutucuda muhafaza edildi.

Grup 3 (n:9)

Deneyin 1. Günü sıçanlara Drummond-moore testi ve eğik düzlem testi uygulanarak klinik değerlendirilme yapıldı. Klinik değerlendirilme sonrasında sıçanlara 50 mg/kg i.p SF (serum fizyolojik) uygulandı. Sonrasında 10mg/kg xylazin + 90 mg/kg ketamin kombinasyonu ile i.p yolla sedatize edildi. Denekler prone pozisyona getirildi. Saha temizliğinin ardından batikon ile deneklerin T5-12arası genişçe sterilize edildi. Cilt ve cilt altı dokular, 15 numaralı bistürikullanılarak medianvertikalinsizyon ile T5-12 seviyesinde yaklaşık 1.5-2 cm açıldı.. Bilateral paraspinal adaleler lateralize edilerekT7-9 laminalar ortaya konu.T7-9 total laminektomi uygulandı. Sonrasında yüksekliği 5 cm ve kanal çapı 10 mm olan metal tüp, total laminektomi sahasına yerleştirilerek, tüpün içinden ağırlığı 5 g, çapı 9 mm olan titanyum çubuk bırakıldı ve spinalkord travması oluşturuldu. Cilt ve cilt altı usulüne uygun olarak ipek sütür ile primer sütüre edildi.7. Güne kadar deneklerin solunum sayısı, oksijen satürasyonu ve vücut ısıları sürekli monitörize edildi. Sıçanlar peroral beslendi.

Deneyin 7. Günü drummond-moore testi ve eğik düzlem testi uygulanarak klinik değerlendirme tekrarlandı. 7. gün sonunda sıçanlar 10mg/kg xylazin + 90 mg/kg ketamin ile sedatize edildi. Cerrahi alan batikon ile sterilize edilerek ipek sütürler alındı. T5-12 arası reinsize edildi. Paraspinal adaleler lateralize edilip T7-9 total laminektomi alanı ortaya konu. T7-9 arası kord eksize edildi. Kalp içi kan alınarak sıçanlar sakrifiye edildi. Alınan kan numunesi santrifüj edilerek biyokimyasal inceleme için kullanıldı. Alınan kordvertikal olarak 2 ayrı hemikord halinde kesildi. Kordun bir yarısı %10'luk formaldehid içinde tespit edildi ve histolojik incelemeye gönderildi. Diğer kısmı biyokimyasal inceleme için SF içine alındı ve -80 derecelik soğutucuda muhafaza edildi.

Grup 4 (n:9)

Deneyin 1. Günü sıçanlara Drummond-moore testi ve eğik düzlem testi uygulanarak klinik değerlendirilme yapıldı. Klinik değerlendirilme sonrasında sıçanlara 150 mg/kg i.p Aloperine uygulandı. Sonrasında 10mg/kg xylazin + 90 mg/kg ketamin kombinasyonu ile i.p yolla sedatize edildi. Denekler prone pozisyona getirildi. Saha temizliğinin ardından batikon ile deneklerin T5-12arası genişçe sterilize edildi. Cilt ve cilt altı dokular, 15 numaralı bistürükullanılarak medianvertikalinsizyon ile T5-12 seviyesinde yaklaşık 1.5-2 cm açıldı.. Bilateral paraspinal adaleler lateralize edilerekT7-9 laminalar ortaya kondu.T7-9 total laminektomi uygulandı. Sonrasında yüksekliği 5 cm ve kanal çapı 10 mm olan metal tüp, total laminektomi sahasına yerleştirilerek, tüpün içinden ağırlığı 5 g, çapı 9 mm olan titanyum çubuk bırakıldı ve spinalkord travması oluşturuldu. Cilt ve cilt altı usulüne uygun olarak ipek sütür ile primer suture edildi.7. Güne kadar deneklerin solunum sayısı, oksijen saturasyonu ve vücut ısıları sürekli monitörize edildi. Sıçanlar peroral beslendi.

Deneyin 7. Günü drummond-moore testi ve eğik düzlem testi uygulanarak klinik değerlendirme tekrarlandı. 7. gün sonunda sıçanlar 10mg/kg xylazin + 90 mg/kg ketamin ile sedatize edildi. Cerrahi alan batikon ile sterilize edilerek ipek sütürler alındı. T5-12 arası reinsize edildi. Paraspinal adaleler lateralize edilip T7-9 total laminektomi alanı ortaya kondu. T7-9 arası kord eksize edildi. Kalp içi kan alınarak sıçanlar sakrifiye edildi. Alınan kan numunesi santrifüj edilerek biyokimyasal inceleme için kullanıldı. Alınan kordvertikal olarak 2 ayrı hemikord halinde kesildi. Kordun bir yarısı %10'luk formaldehid içinde tespit edildi ve histolojik incelemeye gönderildi. Diğer kısmı biyokimyasal inceleme için SF içine alındı ve -80 derecelik soğutucuda muhafaza edildi.



Resim 1: Deneklere uygulanan cilt insizyonu, Paraspinal adalelerin laterale ekartasyonu ve Total laminektomi uygulaması ile spinal kordun gösterilmesi

Resim 2 : Ağırlık düşürülerek spinal kord hasarı oluşturulması

Resim 3: İnsizyonun primer sütürasyonu

Değerlendirme parametreleri :

1- Biyokimyasal parametreler :

Sıçanlardan elde edilen spinal kord dokusu ve kandan interlökin-6, interlökin-10, 8-hydroxiguanosine, glutatyon peroksidaz, TAS (total anti-oksidan status), TOS (total oksidatif stres), seviyeleri ELİSA (enzyme linked immuno sorbent assay) yöntemi ve kalorimetrik yöntem ile N.E.Ü Meram Tıp Fakültesi Tıbbi Biyokimya A.D Araştırma Laboratuvarında çalışıldı.

2- Histopatolojik parametreler :

N.E.Ü Meram Tıp Fakültes Histoloji ve Embriyoloji A.D laboratuvarında ise sıçanlardan elde edilen hemikord kesitleri hematoksil-eozin boyası ve histokimyasal MTK (Masson trichrome) tripple boyası kullanılarak patoloji labratuarında ışık mikroskobu altında incelendi ve gözlemlenen patolojiler Malinowsky ve arkadaşları tarafından tanımlanan skorlamaya göre tasnif edildi. Ayrıca TUNNEL (Terminal deoxynucleotidyl transferase dUTP nick end labeling) yöntemi kullanılarak apoptoz değerlendirildi.

Malinowsky ve ark. tarafından tanımlanan skorlama :

Midazolam ve ketamin toksisitesinin aydınlatılması için 1991'de Jean Marc Malinowsky ve arkadaşlarının oluşturduğu bir skorlama sistemidir. Hematoksilen-Eozin boyasıyla ışık mikroskopisinde görülen hücre anomalilerine göre oluşturulmuştur.

%10 formaldehit içinde bulunan histopatolojik numuneler fikse edilip parafin bloklara konuldu. Mikrotom bıçaklar ile alınan kesitlerHematoksilen-Eozinle boyandı. Malinowsky ve ark. tarafından oluşturulmuş histopatolojik skorlamaya göre değerlendirildi.

Tablo 6: Malinowsky skoru	
Anormal hücre yok	0 puan
Hemoraji, glial hücre reaksiyonu, bu değişikliklerin birkaç alanda gözlenmesi	1 puan
Gri cevherde belirgin nekroz, büyük hemoraji ve yaygın demiyelinizasyon, Fibrozis ve inflamatuvar hücrelerin varlığı	2 puan

3- Klinik Değerlendirme :

a- Drummond ve Moore Kriterleri:'ne göre değerlendirme

Gözleme dayanan nörolojik muayene yöntemidir. Sıçanlar için geliştirilmiştir (Gezici ve ark 2017). 1. ve 7. günlerde tüm sıçanlara uygulanmıştır.

Tablo 7: Drummond-moore kriterleri
0. Paraplejik, alt ekstremitelerde motor fonksiyon yok.
1. Alt ekstremitede motor fonksiyon zayıf, sadece yer çekimine karşı zayıf hareket
2. Orta derecede alt ekstremite motor fonksiyonu, yerçekimine karşı güç iyi fakat bacaklarını vücudun altına çekemiyor.
3. Motor fonksiyon çok iyi, bacaklarını vücudun altına çekip zıplayabiliyor, fakat tam normal değil.
4. Normal motor fonksiyon.

b- Eğik düzlem (Inclined Plane) Testi:

Sıçanların fonksiyonel iyileşmeleri, Rivliv ve Tator tarafından tanımlanan ve deneysel akut omurilik yaralanmalarında sıkça kullanılan eğimli alan (eğik düzlem) yöntemi ile değerlendirildi.

Denek, düzgün zemin üzerinde yere paralel olarak yerleştirilmiş, gereğinde 60 dereceye kadar açılanabilir bir platform üzerine konuldu. Daha sonra platformun eğimi 10' ar derece artırılarak deneğin 5 saniye boyunca düşmeden durabildiği en yüksek açı, eğik düzlem açısı olarak kabul edildi.



Resim 4: Eğik düzlem testi

4. BULGULAR

Biyokimyasal prosedürler :

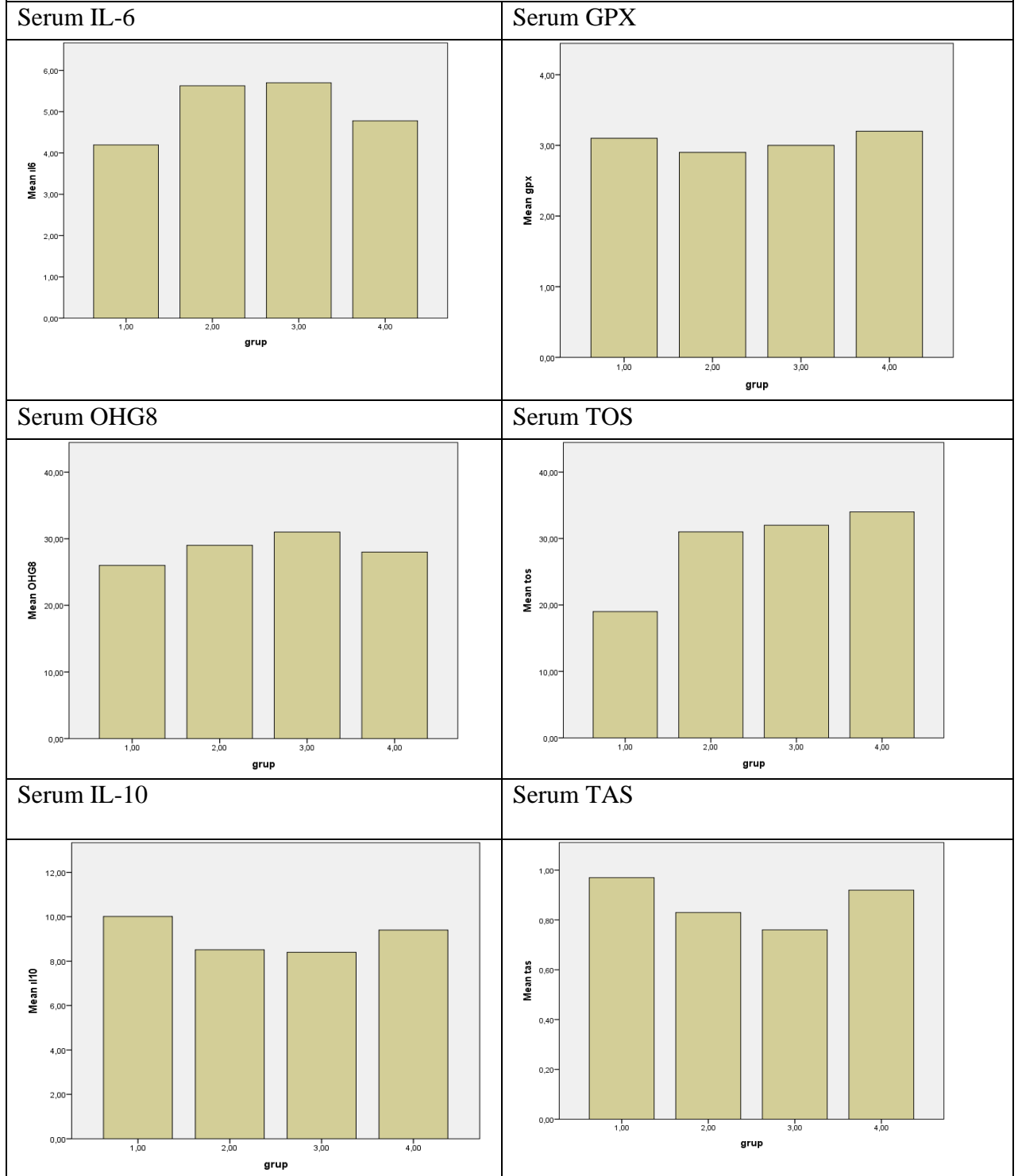
Grup 1 (sham), grup 2 (laminektomi+spinal kord hasarı), grup 3 (laminektomi+spinal kord hasarı + i.p SF uygulaması), grup 4 (laminektomi+spinal kord hasarı + i.p 150 mg/kg aloperine uygulaması) olarak sınıflandığımız sıçanlardan alınan kan ve doku örneklerinde enzyme linked immuno sorbent assay (ELISA) yöntemi ve kalorimetrik yöntem kullanılarak çalışılan IL-6 (interlökin-6) , 8-OHG (8-hidroksi guanozin) , IL-10 (interlökin-10), Gpx (glutatyon peroksidaz) , Tas, Tos seviyeleri karşılaştırıldı. (Tablo 8’de serum seviyeleri gösterilmişken tablo 9’da doku seviyeleri gösterildi.)

İstatistiksel analiz SPSS istatistik programının 18.0 versiyonu kullanılarak yapıldı.

Normal dağılıma uygunluk analizi, değişim katsayısı grafikler ile değerlendirildi. Çoklu karşılaştırmalar için Kruskal Wallis-varyans analizi normal dağılım gösteren değerler için Anova testi uygulandı. İkili karşılaştırmalarda Bonferroni düzeltmeli Mann-Whitney U testi kullanıldı. Gruplar arası, öncesi ve sonrası karşılaştırmalar için Wilcoxon Signed Rank test kullanıldı. Tüm karşılaştırmalarda $p < 0,05$ anlamlılık düzeyi kabul edildi.

Pg/ml	Grup 1	Grup 2	Grup 3	Grup 4	p
IL6	4,12±0,53	5,61±1,08	5,73±2,09	4,74±1,66	0,023
8-OHG	26,73±6,12	29,84±4,14	30,9±5,98	28,21±6,32	0,001
IL-10	10,38±2,46	8,62±4,52	8,47±3,44	9,40±3,38	0,012
Gpx	3,41±0,36	2,98 ±0,32	3,01±0,42	3,21±0,65	0,036
Tos	19,23±36,35	31,74±42,65	32,32±51,23	24,10±37,31	0,021
Tas	0,97±0,83	0,83±0,59	0,76±0,61	0,92±0,72	0,001

Şekil 2: Serum IL-6, 8-OHG, IL10, Gpx , Tas, Tos seviyelerinin karşılaştırma grafikleri.



Serumda IL-6 seviyesinin Grup 2 ve Grup 3'de kontrol grubundan istatistiksel anlamlı olacak şekilde daha yüksek olduğunu gözlemledik. Grup 4'de IL-6 seviyeleri ise grup 2 ve grup 3'den anlamlı olarak daha düşük olmasına rağmen grup 1'den anlamlı olarak daha

yüksek saptandı. Grup 3 deneklerde IL-6 seviyesi grup 2'den anlamlı olarak daha yüksekti ($p<0,05$).

Serumda 8-OHG değerlerini karşılaştırdığımızda Grup 1 ile grup 4 arasında anlamlı fark olduğunu, her iki grubun da grup 2 ve grup 3'den anlamlı olarak daha düşük olduğunu gözlemledik ($p<0,05$).

Serumda IL-10 düzeyi grup 2 ve grup 3 arasında anlamlı farklılık göstermiyordu fakat grup 1 ile grup 4 arasında anlamlı farklılık olsa da grup 4 grup 2 ve grup 3'den anlamlı olarak daha yüksek idi ($p<0,05$).

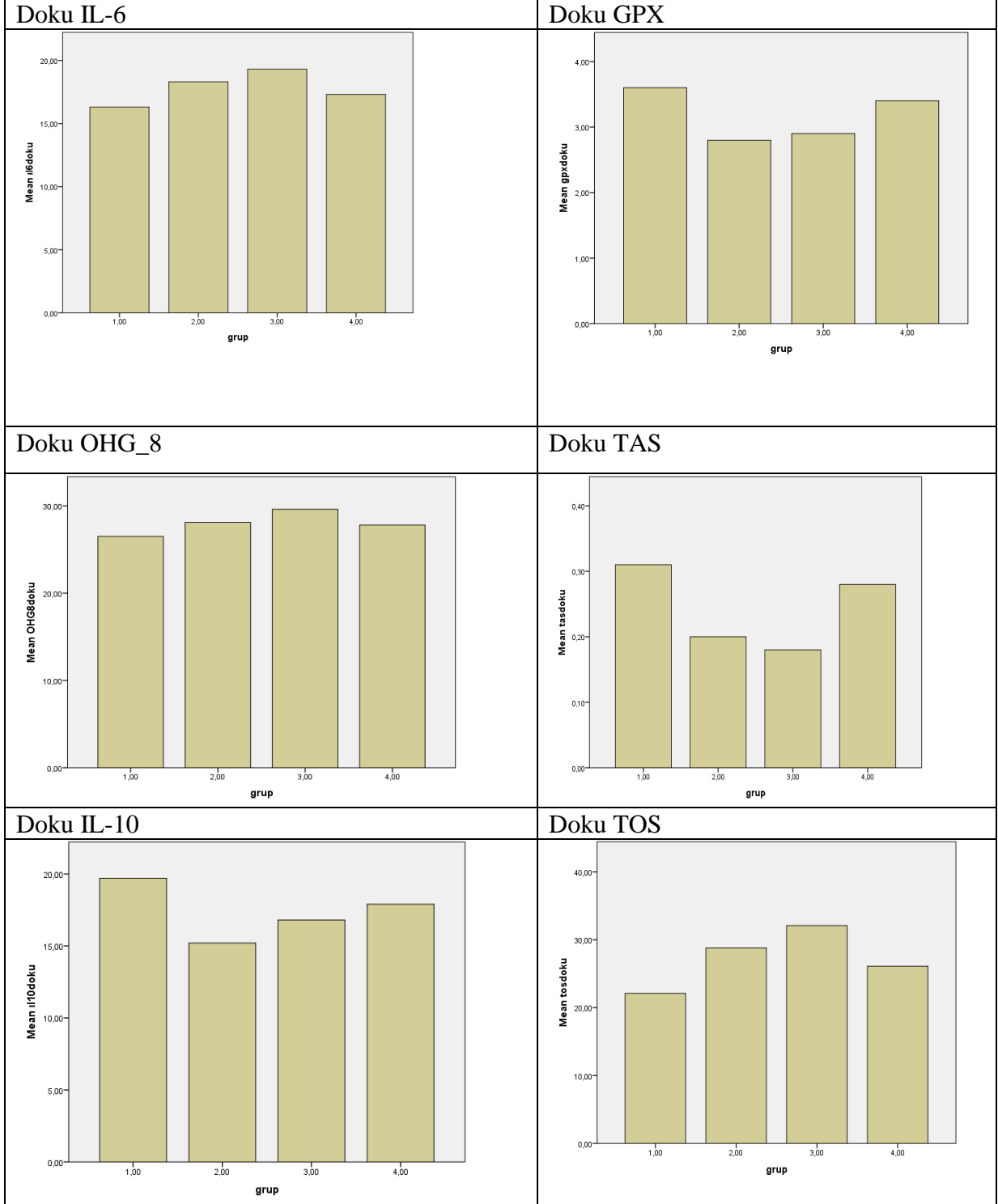
Oksidatif stress düzeyi hakkında fikir edinmemizi sağlayan, bir anti-oksidan enzim olan gpx'in serum değerleri en yüksek grup 1'de izlendi. Grup 2 ve grup 3 anlamlı olarak daha düşük seviyedeydi ve grup 4, grup 1'den anlamlı olarak daha düşük fakat grup 2 ve grup 3'den anlamlı olarak daha yüksek düzeydeydi ($p<0,05$).

Serum TOS düzeyleri, grup 2 ve grup 3'de grup 1'den anlamlı olarak yüksekti. Grup 4 grup 1'den anlamlı yüksek olsa da; grup 2 ve grup 3'den anlamlı olarak daha düşük olarak izlendi.

TAS düzeyleri grup 2 ve grup 3'de grup 1'den anlamlı olarak düşüktü. Grup 4, grup 1'den anlamlı düşük olsada; grup 2 ve grup 3'den anlamlı olarak daha yüksek olarak izlendi.

	Grup 1	Grup 2	Grup 3	Grup 4	p
IL-6	16,32±5,19	18,83±6,59	19,36±7,95	17,32±6,29	0,016
8-OHG	26,57±5,36	28,13±5,21	29,36±6,35	27,81±7,65	0,024
IL-10	19,79±8,13	15,21±6,32	16,84±6,98	17,93±4,92	0,002
Gpx	3,61±0,83	2,86 ±0,68	2,91±0,36	3,41±0,65	0,001
Tos	22,14±26,63	28,84±39,87	32,19±47,36	26,115±37,31	0,002
Tas	0,31±0,57	0,20±0,25	0,18±0,45	0,28±0,63	0,001

Şekil 3: Doku IL-6, 8-OHG, IL10, Gpx , Tas, Tos seviyelerinin grafik ile karşılaştırılması.



Dokuda IL-6 seviyesinin grup 2 ve grup 3'de sham grubundan anlamlı olarak daha yüksek olduğunu gözlemlendi. Grup 4'de IL-6 seviyesi ise grup 2 ve grup 3'den anlamlı olarak daha düşüktü fakat grup 1'den anlamlı olarak daha yüksekti($p<0,05$).

Dokuda 8-OHG değerlerini karşılaştırdığımızda Grup 1 ile grup 4 arasında anlamlı fark olmadığını her iki grubun da grup 2 ve grup 3'den anlamlı olarak daha düşük olduğunu gözlemledik ($p<0,05$).

Dokuda IL-10 düzeyi grup 2 ve grup 3 arasında anlamlı farklılık göstermiyordu. Ayrıca grup 1 ile grup 4 arasında da anlamlı farklılık yoktu. Fakat grup 4, grup 2 ve grup 3'den anlamlı olarak daha yüksekti ($p<0,05$).

Dokuda gpx değerleri en yüksek grup 1'de izlenirken, grup 3 ve grup 2 anlamlı olarak daha düşük seviyede idi ve grup 4 grup 1 den anlamlı olarak farklı değildi ($p <0,05$).

TOS düzeyleri grup 2 ve grup 3'de grup 1'den anlamlı olarak yüksekti. Grup 4 grup 1'den anlamlı yüksek olsa da grup 2 ve grup 3'den anlamlı olarak daha düşük olarak izlendi.

TAS düzeyleri grup 2 ve grup 3'de grup 1'den anlamlı olarak düşüktü. Grup 4 grup 1'den anlamlı düşük olsa da grup 2 ve grup 3'den anlamlı olarak daha yüksek olarak izlendi.

Histopatolojik prosedürler :

Dokular çıkarıldıktan sonra 2 gün % 10'luk formaldehid içinde tespit edildi. Alkol takibinden sonra parafine gömüldü ve 4 mikronluk kesitler alındı. Kesitler Hematoksilen Eozin ve Masson Trikrom ile boyandı ve ışık mikroskopunda değerlendirildi. Grup 2, 3 ve 4'te gri maddedeki hasarlı alanlar ışık mikroskopunda program kullanılarak ölçüldü. Spinal kordun tüm örneklerinde, histopatolojik değişikliklerin tespiti gerçekleştirildi.

TUNEL method

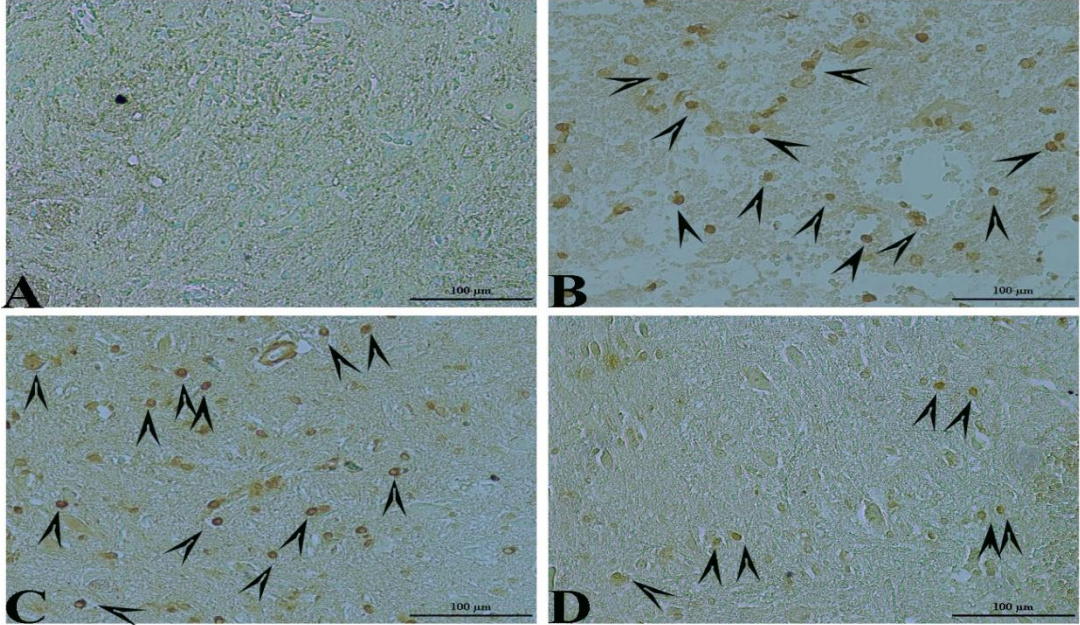
Apoptotik hücreler, bir ApopTag In Situ Apoptoz Tespit Kiti (Millipore) kullanılarak etiketlendi. DNA fragmanları terminal deoksinükleotidil transferazın etkisiyle modifiye edildi. Tüm prosedürler üreticinin talimatlarını izledi. TUNEL pozitif ve toplam hücreler gri maddede 4 mikronluk kesitlerde 20'lik objektifde sayıldı ve yüzdeleri alındı (Wang, Yan, Zou, Jing, & Xu, 2005).

İstatistiksel Analiz

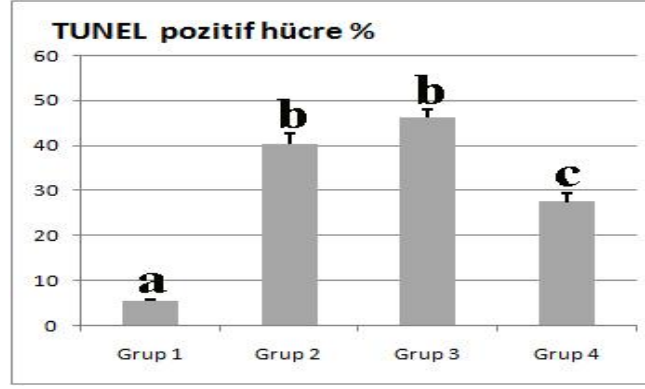
TUNEL pozitif hücre sayısı TUKEY testi ile tek yönlü varyans analizi (ANOVA) kullanılarak karşılaştırıldı. Hasarlı alan ölçümü student T Testi ile karşılaştırıldı.

TUNEL Sonuçları

Grup 1'e göre (Resim 5A), grup 2 (Resim 5B) ve grup 3'de (Resim 5C) anlamlı olarak TUNEL pozitif hücre sayısının arttığı belirlendi (Resim 5). Grup 4'te (Resim 5D) ise ilacın etkisi ile TUNEL pozitif hücre sayısının anlamlı olarak grup 2 ve grup 3'e göre azaldığı tespit edildi (Resim 6).



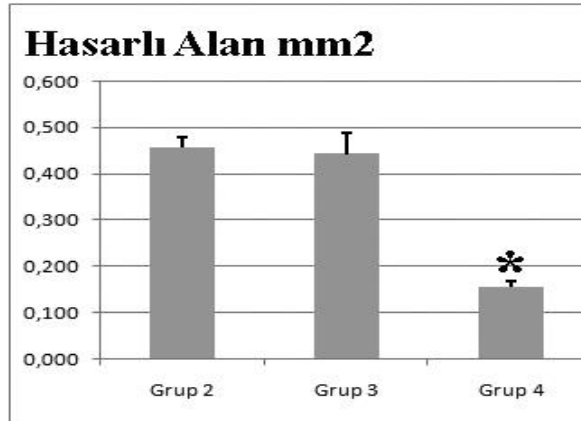
Resim 5: TUNEL pozitif hücreler (siyah ok başları). A:Grup 1, B:Grup 2, C:Grup 3, D:Grup 4.



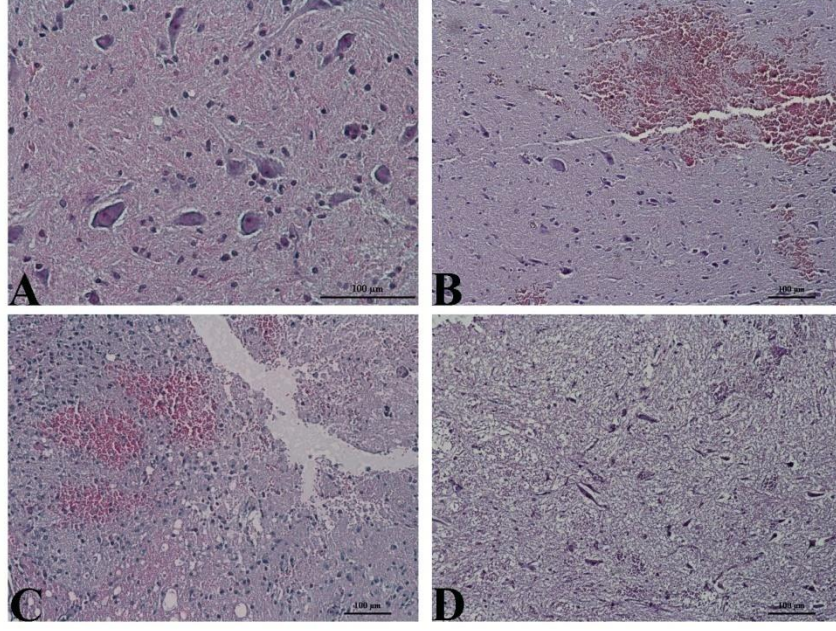
Resim 6:Grupların TUNEL-pozitif hücelere göre grupların karşılaştırılması. Sütunların üzerindeki farklı harfler diğer sütunlara göre ortalamaların anlamlı olduğunu göstermektedir ($p < 0.05$).

Histopatolojik bulgular

Hematoksilen Eozin ile boyanan kesitlerde spinal kord hasarının en şiddetli olduğu grup, grup 2 ve grup 3 olarak gözlemlendi ve istatistiksel olarak anlamlı bulundu (Resim 7). Grup 4'te grup 2 ve grup 3'e göre hasarlı alanın azaldığı tespit edildi (Resim 7 ve Resim 8).

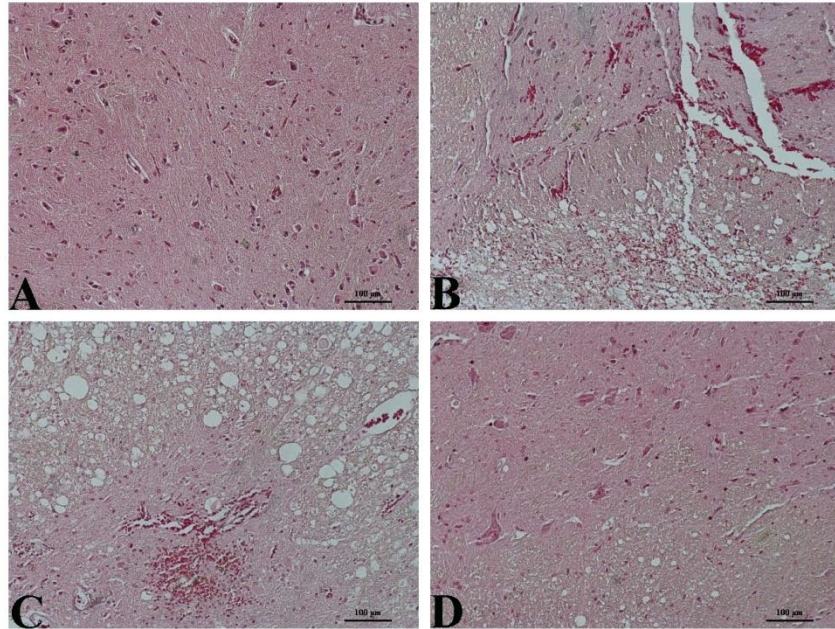


Resim 7:Hasarlı alan ölçümlerin değerlendirilmesi, * : Grup 2 ve Grup 3 ile karşılaştırıldığında $p < 0,05$.



Resim 8: HE boyanmış doku kesitleri, A:Grup 1, B:Grup 2, C:Grup 3, D:Grup 4.

Grup 1'de normal medulla spinalis histolojisi incelendi (Resim 8A, 9A). Grup 2 ve Grup 3'te hemoraji, nekroz, miyelin kaybı, akson dejenerasyonu, gri maddede nekrotik nöronlar gözlemlendi ve Nissl cisimciklerinin kaybolduğu belirlendi (Resim 8B, 8C, 9B, 9C). Grup 4'te bu bulguların şiddetinin azaldığı tespit edildi (Resim 8D, 9D).



Resim 9: Masson Trikrom boyanmış doku kesitleri, A:Grup 1, B:Grup 2, C:Grup 3, D:Grup 4.

Drummond Moor Testi

Gözleme dayanan nörolojik muayene yöntemidir. Sıçanlar için geliştirilmiştir. Deney öncesi 1. Gün ve deney sonrası ve 7. günlerde tüm sıçanlara uygulanmıştır.

Çalışmamızda deney öncesinde tüm sıçanlarda Drummond Moor Testi puanı 4 iken;

7. gün grup 1'de ortalama 4 puan, grup2'de $1.3 \pm 0,3$ puan, grup 3'de 1.2 ± 0.2 puan, grup 4'de 1.9 ± 0.6 puan olarak değerlendirildi.

Drummond Moor Testi	1. gün	7. gün	P
Grup 1	4	4	
Grup 2	4	$1.3 \pm 0,3$	0.000
Grup 3	4	1.2 ± 0.2	0.000
Grup 4	4	1.9 ± 0.6	0.000

Paired sample t test

Anova test ^^

Gruplar arasında anlamlı farklılık olduğu gözlemlendi. Grup 2 ve grup 3 istatistiksel olarak farklılık göstermezken grup 4 her iki gruptan istatistiksel olarak daha yüksek idi.

Eğik Düzlem Testi

1. gün ve 7. gün yapılan ölçümlere göre;

Grup 1, deney öncesi 58.6 ± 6.7 ; deney sonrası ise 57.9 ± 8.2 derece eğimde durabiliyordu.

Grup 2, 1. gün 58.3 ± 5.3 ; 7. gün ise 38.7 ± 4.7 derecede durabiliyordu .

Grup 3, 1 gün 59.2 ± 5.1 ; 7. gün 37.2 ± 6.3 derecede durabiliyordu .

Grup 4, 1 gün 58.3 ± 5.4 ; 7. gün ise 43.8 ± 6.5 derecede durabiliyordu .

	1.Gün	7. Gün	p
Grup 1	58.6 ± 6.7	57.9 ± 8.2	0.918
Grup 2	58.3 ± 5.3	38.7 ± 4.7	0.000
Grup 3	59.2 ± 5.1	37.2 ± 6.3	0.000
Grup 4	58.3 ± 5.4	43.8 ± 6.5	0.000

Anova test

$P < 0.05$

1. Gün, tüm gruplar arasında eğik düzlem testi değerleri açısından anlamlı fark yoktu.

Grup 1'de 1. ve 7. Günler arasında anlamlı farklılık izlenmedi. Diğer tüm gruplarda deneklerin tutunabildikleri aı azaldı. Grup 2 ve grup 3 arasında anlamlı farklılık yoktu. Grup 4 ise her iki gruptan anlamlı olarak daha yüksek açıda tutunabiliyordu.



5. TARTIŞMA

Travma, mekanik olarak doku hasarına neden olduktan sonra günümüze kadar devam eden çalışmalar neticesinde; doku hasarına inflamatuvar nedenlerle, apoptosis mekanizması ile veya artan oksidatif stresin neden olduğu hücre zedelenmesi ile ikincil hasar olarak devam ettiğini göstermiştir (Simpson, Eng, Hsieh, & Wolfe and the Spinal Cord Injury Rehabilitation Evidence (SCIRE) Research Team, 2012). Bu nedenle insan sağlığını ilgilendiren tüm travmaların tedavisinde, cerrahi yöntemler yanı sıra travmanın hücre ve doku düzeyinde daha sonra devam eden yıkıcı etkilerini tedavi etmeye yönelik çalışmalar da devam etmektedir.

Nöron hücrelerinin üst düzeyde özelleşmeleri sonucunda, uğradıkları hasarın geri dönüşümsüz olmasından dolayı sinir sistemini ilgilendiren travmaların tedavisinde cerrahinin yanı sıra nöron hasarını en aza indirecek tedavilerin geliştirilmesi elzemdir (Busto, ve diğerleri, 1987). Travmanın sekonder hasar etki mekanizması düşünüldüğünde nöron hasarı sonrasında kullanılacak medikal tedavinin anti-enflamatuvar ve anti-oksidan etkili olması en yüksek düzeyde tedavi başarısını sağlayabilecektir (Hulsebosch, 2002). Spinal kord hasarı ile ilgili yapılan çalışmalar artarak devam etmektedir. Travma sonrası hasar mekanizması, hücresel ve doku düzeyindeki hasarın patogenezi ve tedavisinde en uygun model insan kord yaralanmasıdır (Ducker, 1969). İnsan spinal kord yaralanmalarının büyük çoğunluğunda primer yaralanma en az iki yönlü olmakta ve farklı hareketlerin sonucunda gelişmektedir.

Deneyisel modellere göre insan spinal kord yaralanmasının en belirgin farklılıkları; yaş, cinsiyet, metabolik değişkenler, madde alışkanlıkları gibi etkenler deneyisel modellerde kontrol altına alınacak şekilde uygulanması; insanlarda yaralanma farklı kuvvetlerin kombinasyonu ile oluşmasıdır (Scheff, Rabchevsky, Fugaccia, Main, & Lumpp Jr, 2003). İnsanların travmaya uğradığı durumlarda medikal ve cerrahi tedaviye geçilecek süre değişebilmekte ortalama 48 saati bulabilmektedir, oysa ki hayvan deneylerinde travma sonrası tedavi süreci ilk saatlerde başlamaktadır (Martinez-Arizala, Green, & Bunge, 1999). Balon kompresyonu veya klip kompresyonu yöntemlerinde travmaya ek olarak vasküler hasar ve iskemik yaralanmanın farklı oranlarda ve kontrol edilemeyecek düzeyde olabilmektedir (Khan & Griebel, 1983). Gruplara aynı etkiyi standart olarak ve ek faktörleri dışlamak istediğimiz için çalışmamızda sıçanlarda uygulanan spinal kordun hasarlanması yöntemini ağırlık düşme yöntemi olarak belirledik.

Kord kompresyonu, kontüzyon, laserasyon ve hemorajiden kaynaklanan birincil hasarın sonrasında sekonder hasar birkaç saat içinde gelişmeye başlar ve bu süreç haftalarca sürebilir. Travma, hipoksiye ve iskemiye karşı fizyolojik cevapları içerir. Lokal ödem, serbest radikallerin oluşması ve eksitator nörotransmitterlerin salınımı, artan oksidatif stress ile ilişkili iken artan inflamatuvar süreç indirek bağlı oldukları apoptotik mekanizmaları uyarır (Carlson, Parrish, Springer, Doty, & Dossett, 1998; Lou, Lenke, Ludwig, & O'brien, 1998). Bu nedenle spinal kord zedelenmesinde steroidler, opiot antagonistleri, kalsiyum kanal blokörleri, volüm genişleticiler, TRH, trilazadmesylate ve özellikle en yaygın olarak metilprednizolon kullanılmaktadır (Bracken, ve diğerleri, 1984; Kwon, Tetzlaff, Grauer, Beiner, & Vaccaro, 2004). Spinal kord hasarının insan yaşamında ne denli yıkıcı olduğu düşünüldüğünde bu konuda yapılan çalışmalara ihtiyaç olduğu açıktır.

Omurilik yaralanmalarında dokuda oluşan mekanik etkiye bağlı primer yaralanmanın tedavisi mümkün değilken travma sonrası oluşan sekonder yaralanmanın, iskemi, inflamasyon, artan oksidatif stress, ekstitator nörotransmitterlerin yıkıcı etkisi ve tüm süreçlerin sonucunda ortak olarak etkilenen programlı hücre ölümü gibi hasarların etkisini azaltabilmek mümkündür (Young W. , 1993). Çalışmamızda sekonder hasar süreçlerinde yer aldığı gösterilmiş olan inflamatuvar sitokinlerin travma ve tedavi sonrası düzeylerini, oluşan oksidatif stres düzeylerini ve tüm patolojik süreçlerin nihayi sonucu olan doku düzeyinde olan değişiklikleri araştırdık.

Sitokinler; bağışıklık hücreleri arasındaki sinyallere aracılık eder. Sitokinler genellikle fizyolojik koşullar altında düşük seviyelerde tutulurlar (Chaudhari, Talwar, Parimisetty, Lefebvre d'Hellencourt, & Ravanan, 2014). Merkezi sinir sistemi içindeki mikroortam; travma, enfeksiyon veya iskemik atak gibi yaralanmalarla değiştirildiğinde glial hücreler tarafından sitokinler aktive edilir ve inflamatuvar yanıtları başlatan ve inhibe eden pro-inflamatuvar ve anti-enflamatuvar sitokinler olmak üzere iki gruba ayrılırlar. IL-6 en çok araştırılan pro-inflamatuvar sitokinler arasında yer alırken ve (IL-10) iyi bilinen anti-enflamatuvar sitokinlerdendir (Sansbury & Spite, 2016; Bollaerts, Andries, De Groef, & Moons, 2017). Spinal kord yaralanma modelinde yaralanmadan 30 dakika sonra sistemik IL-10 uygulanmasını takiben sistemik inflamasyonun azaldığı görülmüştür (Bethea & Dietrich, 2002).

Dokularda ve hücre düzeyinde oluşan oksidatif stresin araştırılması için birçok molekül gösterilmiş olsa da TAS ve TOS analizi uzun ömürlü reaktifler kullanarak kolay,

otomatik ve ucuz bir yöntemle güvenilir, hassas sonuçlar elde etmemizi olanak sağlamaktadır (Birer, Arda, Kilic, & Baskol, 2019). GPX oksidatif hasarın önlenmesinde ve 8-OHG oksidatif stresin derecesinin belirlenmesinde yer alan en önemli enzimlerdendir ve oksidatif stresin tedavisi ile ilgili yapılan araştırmalarda en çok kullanılan belirtaşlardendir (Michiels, Raes, Toussaint, & Remacle, 1994). Bu nedenlerle çalışmamızda inflamatuvar sitokinlerden IL-6 anti-enflamatuvar sitokin olan IL-10 oksidatif stres düzeyi ile ilişkili 8-OHG, GPX, TAS ve TOS seviyelerinin hem serum hem dokularda düzeylerini karşılaştırdık. Yaptığımız bu çalışmada oluşturduğumuz spinal kord travma modelinde nöron hasarının en belirgin göstergesi olan miyelin kaybı ve akson dejenerasyonu gri maddede nöropil vakuolizasyonu gri maddede nekrotik nöronlar gözlenmesi ve Nissl cisimciklerinin varlığının değerlendirilmesi ve apoptozisin histolojik göstergesi olan TUNEL pozitif hücre oranlarını gözlemledik (Streeter, ve diğerleri, 2019). Hücre hasarını mikroskop altında değerlendirmek için histopatolojik bir skala (Malinowsky skoru) kullanıldı.

Yüzyıllardır halk tarafından geleneksel olarak kullanılan tedavilerin günümüzde modern tıp disiplini içinde araştırılması yaygındır. Çin halkı tarafından kullanılan ve özellikle ağrı kesici etkisi olduğu düşünölen *Sophora alopecuroides* 'den saflaştırılan bir monomer alkaloid olan Aloperin ile ilgili etki mekanizması ve olası diğer kullanım alanlarını içeren çok sayıda çalışma yapılmıştır. Zhou ve arkadaşları aloperine uyguladıkları hayvan modelinde anti-alerjik ve anti-enflamatuvar etkilerini göstermişlerdir (Zhou, ve diğerleri, 1989). Fan ve arkadaşları fareler üzerinde aloperine etkilerini incelemişler ve IL-1 ve IL-6 düzeyinde anlamlı azalma ile anti-enflamatuvar etkinliğini göstermişlerdir (Fan, Yanchun, Honglan, Zhongqiu, & Shaolun, 1997). Yuan ve arkadaşları alerjik kontakt dermatit modeli oluşturulan farelerde aloperine uygulanmasının inflamatuvar sitokin kaskatını başlatan TNF-a, IL-1b ve IL-6 değerlerinde anlamlı oranda azalmaya neden olduğunu göstermişlerdir (Yuan, Liu, Zhang, Wang, & Guo, 2010). Çalışmamızda sham deneklerini göz önüne aldığımızda grup 2 ve grup 3'te serum IL-6 seviyesi anlamlı olarak daha yüksek izlenirken, aloperine uygulanan deneklerde sham grubuna göre daha yüksek IL-6 seviyesi olmasına rağmen aloperine uygulanmasının SKT oluşturulan diğer gruplardan daha düşük seviyede idi ve istatistiksel anlamlılık mevcuttu. Doku düzeyinde yaptığımız IL-6 düzeyindeki karşılaştırmada yine serum seviyesine benzer şekilde aloperine uygulamasının sham grubuna göre anlamlı olarak daha yüksek seviyede fakat grup 2 ve grup 3'ten daha düşük seviyede IL-6 düzeyleri olduğunu gözlemledik (Wang, ve diğerleri, 2015).

İnflamatuar süreçte rol olan bu sitokinlerde aloperine uygulanmasının anlamlı olarak kontrol grubu ile travma oluşturulan diğer deneklerle kıyaslanması yapıldığında aloperine ile ilgili yapılan çalışmalara uyumlu olarak inflammatuar kaskatta azalma olduğunu gösterdik. Bu etkinin çalışmamızda incelemediğimiz inflammatuar sürecin başlamasında rol alan TNF-a ve IL-1b gibi sitokinler üzerinde etkisinden de kaynaklanıyor olabilir.

Aloperine uygulanmasının literatürde anti-enflamatuvar etki göstermesini inceleyen çalışmalar çoğunlukla IL-10 düzeyi üzerine yoğunlaşmıştır. Zhou ve arkadaşları deneysel oluşturdukları kolit modelinde aloperine uygulanması ile IL-10 seviyesinde anlamlı artış ve kolit bulgularında düzelme tespit etmişlerdir (Zhou, ve diğerleri, 2010). Li ve ark. Endotel hasarında rol alan inflammatuar süreçte aloperine tedavisinin IL-10 düzeyinde artış sağladığını belirtmişlerdir (Li, Li, Zhao, & Ren, 2020). Çalışmamızda literatür ile uyumlu olarak IL-10 seviyesinde spinal travmaya bağlı olan azalmayı grup 2 ve grup 3 deneklerde gözlemlerken aloperine uygulanan grupta hem serum hem de doku düzeyinde grup 2 ve grup 3'e göre anlamlı olarak daha yüksek gözlemledik. Spinal hasarın oluşmadığı sham grubunda hem serum hem doku düzeyinde IL-10 seviyesi en yüksek iken en düşük seviyeyi grup 3'te gözlemledik grup 2 ile grup 3 arasında istatistiksel fark yoktu. İnflamatuar cevabın spinal kord hasarı sonrasında oynadığı patolojik rol düşünüldüğünde aloperine uyguladığımız grupta hem inflammatuar yanıtta azalma hem de anti-enflamatuvar yanıtta artışın hipotezimizle uyumlu olduğunu gözlemledik.

Aloperine tedavisinin etkinliği ile yapılan çalışmalarda oksidatif stresin önlenmesinde etkili olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur. WU ve ark pulmoner hipertansiyonda aloperine ile oksidatif hasarda anlamlı azalma olduğunu göstermişlerdir (Wu, ve diğerleri, 2017). Hu ve ark iskemik hasar oluşturulmuş fareler üzerinde aloperine uygulanmasının anti-oksidan etki gösterdiğini ve hücre hasarında azalmaya yol açtığını göstermişlerdir (Hu, ve diğerleri, 2015). Oksidatif stresin göstergelerinden biri olan TOS seviyesinin en düşük sham grubunda sonrasında aloperine enjekte edilen deney grubunda olduğunu, grup 2 ve grup 3'teki deneklerde ise bu gruplara göre anlamlı olarak farklı olduğunu gözlemledik. Sham grubuna göre aloperine uygulanan grupta TOS seviyesi anlamlı olarak daha yüksek idi. Anti-oksidan seviyeyi gösteren TAS seviyesinde en yüksek düzeyi sham grubunda ve en düşük düzeyi ise grup 3'te gözlemledik. Travma gruplarına göre, aloperine uygulanması anlamlı olarak daha yüksek TAS seviyesine sahipti. TAS seviyesinde gözlemlediğimiz bu bulgular benzer şekilde enzimatik düzeyde de GPX ve 8-OHG seviyeleri ile de doğrulandı. DNA düzeyinde oksidatif hasarın en önemli göstergelerinden biri olan 8-OHG'in çalışmamızda serum ve doku düzeyi,

sham gurubunda en düşük seviyede iken en yüksek seviyenin grup 3'teki deneklerde olduğunu gözlemledik. Aloperine verilen deneklerde ise grup 2 ve grup 3'ten anlamlı olarak daha düşük iken sham grubundan anlamlı olarak daha yüksek idi.

Çalışmamızın aloperine uygulanmasının kord hasarı sonrası gelişen inflamatuvar ve okstadatif süreçte düzelmeye yol açabileceği hipotezini serum ve doku değerleri ile doğruladık. Deneysel çalışmalarda verilen etken maddenin serum değerlerinde yaptığı düzeltmenin tek başına iyileşme anlamına gelmemesinden dolayı histolojik çalışma ile bu etkinin doğrulanması gerektiği açıktır. TUNNEL testi ile apopitotik hücre sayımı yapılması sonrasında istatikselsel olarak sham grubunda en düşük seviyelerin olduğu görüldü. Saptanan değerler sırası ile grup 4 grup 2 ve en çok grup 3 de olduğu gözlemlendi. Grup 2 ve. Grup 3'te hemorajik ve nekrotik alanlar, miyelin kaybı ve akson dejenerasyonu, gri maddede nöropil, gri maddede nekrotik nöronlar gözlemlendi ve Nissl cisimciklerinin kaybolduğu belirlendi. Grup 4'te bu bulguların şiddetinin azaldığı tespit edilmesi aloperine tedavisinin serum ve doku anti-enflamatuvar ve anti-oksidan etkisinin başarılı olduğunu göstermektedir.

Sinir sistemini ilgilendiren patolojiler doku düzeyinde olsa da fiziksel aktiviteye yansıdığı için bir tedavi yönteminin biyokimyasal ve histolojik düzelmenin motor fonksiyonlara etkisinin olması durumunda geçerli bir tedavi yöntemi sayılabilecektir. Gözlemsel olarak yapılan nörolojik muayenede Drummond Moore testi kullanıldı. Hasar öncesi ve sonrası 7. günde yaptığımız bu muayene sonucunda sham grubunda motor hasar gözlemlenmedi. Bu açıdan sham grubuna sinir dokusu hasarı oluşturmadığımız gösterilmiş oldu. Ardından denekleri karşılaştırdığımızda aloperine uygulamasının grup 2 ve grup 3'e göre anlamlı olarak daha yüksek puanlara sahip olduğu, fakat sham grubundan beklendiği gibi anlamlı olarak daha düşük olduğu gösterildi.

Motor fonksiyonları incelediğimiz diğer test eğik düzlem testi idi. Bu teste göre deney öncesi ve sonrası sham grupta farklılık izlenmezken grup 2 ve grup 3 benzer oranda anlamlı olarak daha düşük açıda tutunabiliyordu. Aloperine verilen grup beklendiği gibi sham gruba göre daha az açıda tutunabiliyordu fakat grup 2 ve grup 3'ten anlamlı olarak daha yüksek olduğu gözlemlendi. Çalışmamızın olumlu yönlerini spinal kord hasarı deney modelinde aloperine tedavisi etkinliğini araştıran ilk çalışma olması, aloperinin biyokimyasal ve histolojik sonuçlarda gösterilen etkisinin motor fonksiyonlarda da gösterilmesi olarak sıralayabiliriz. Çalışmamızın eksik yönleri ise tam olarak insanlarda oluşan spinal kord hasarına benzer bir durumu oluşturmanın tam mümkün olmaması, uygulanan travmanın tek

yönlü olması, tedavinin ilk gün başlaması ve aloperine uygulanmasının tek dozda olması olarak sıralayabiliriz.

Bu çalışma spinal kord travması oluşturulan sıçanlarda aloperineuygulanmasının, tedavi uygulanmayan kord hasarı oluşturulmuş ve kord hasarı oluşturulup SF uygulanması yapılmış sıçanlara göre anlamlı olarak inflamatuvar sitokin olan IL-6 ve oksidatif stres göstergesi olan 8-OHG seviyesinde anlamlı olarak azalma, anti-enflamatuvar sitokin olan IL-10 seviyesinde anlamlı yükseklik saptanmıştır. Travma sonrası oluşan Oksidatif stres düzeylerini karşılaştırıldığında Aloperine tedavisinin spinal kord hasarı uğrayan sıçanlara göre anti-oksidan etkili glutatyon peroksidaz enziminde anlamlı yükselme total oksidan seviyesinde anlamlı düşüş ve total anti-oksidan seviyesinde anlamlı yükselme saptanmıştır. Serum değerlerinde saptanan bu değerler doku düzeyinde yapılan çalışma ile teyit edilmiştir. Eğik düzlem testinde grubların eğik düzlemde 5 sn süreyle durabildikleri açıları değerlendirilmiş ve karşılaştırma sonrasında aloperin verilen grupta grup 2 ve grup 3'ten anlamlı olarak daha yüksek açı değerlerine sahip olduğu gösterildi. Deneklerin Drummond-Moore skorlaması ile nörolojik muayeneleri kıyaslandığında Aloperine verilen grup 4'ün grup 2 ve grup 3'ten anlamlı olarak yüksek değerlere sahip olduğu, grup 1'den ise anlamlı olarak daha düşük değere sahip olduğu görüldü.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

- Doku ve serumda aloperine tedavisinin anti-enflamatuvar etkisinin olduğunu gözlemledik.
- Hem serumda hem de dokuda bakılan TAS, TOS, GPX ve 8-OHG düzeyleri incelendiğinde Aloperine'nin anti-oksidan yönüyle etkin olduğu görülmektedir.
- Histopatolojik incelemede Malinowsky skoruna bakıldığında aloperine spinal kord dokusunda hücre hasarını önlemede etkili olduğu gözlenmiştir.
- Tunel testi grup 2 ve grup 3'e göre aloperine verilen grup lehine anlamlı farklılık oluşturmaktadır. Aloperine verilen grup 4'te grup 2 ve grup 3'e göre anlamlı olarak daha az tunel pozitif hücre olması tedavi etkinliğini gösteren bir bulgudur.
- Sıçanların nörolojik durumunu değerlendirdiğimiz eğik düzlem testi ve Drummond Moore testi aloperinenin nörolojik hasarı önlemede etkin olduğunu göstermiştir.

Spinal kordun yenilenme kabiliyeti olmadığından omurilik travması geçiren Şahıslarda kalıcı sakatlıklar oluşmaktadır. Total omurilik lezyonu çok büyük iş gücü kaybı ve bakım masraflarına neden olmaktadır. Travma sonrası gelişen süreçte yer alan olaylar henüz tam olarak aydınlatılamamıştır. Yapılan tüm araştırmalara rağmen metilprednizolon olası etkisi dışında işlevi yere getirecek bir tedavi yöntemi bulunamamıştır. Omurilik zedelenmesinde, birincil hasardan sonra gelişen ikincil zedelenmeden omuriliği korumak ve kalıcı sakatlıkların ortaya çıkmasını önlemek için Aloperine tedavi amaçlı kullanılabilir. Ancak Aloperine nin bu etkisini gösterecek gerek elektrofizyolojik gerekse de klinik yeni çalışmalara ihtiyaç vardır.

KAYNAKÇA

- Ackery, A., Tator, C., & Krassioukov, A. (2004). A global perspective on spinal cord injury epidemiology. *Journal of neurotrauma*, 21(10), 1355-1370.
- Adibhatla, R. M., & Hatcher, J. F. (2010). Lipid oxidation and peroxidation in CNS health and disease: from molecular mechanisms to therapeutic opportunities. *Antioxidants & redox signaling*, 12(1), 125-169.
- Albert, T. J., & Kim, D. H. (2005). Timing of surgical stabilization after cervical and thoracic trauma: invited submission from the Joint Section Meeting on Disorders of the Spine and Peripheral Nerves, March 2004.
- Amar, A. P., & Levy, M. L. (1999). Pathogenesis and pharmacological strategies for mitigating secondary damage in acute spinal cord injury. *Neurosurgery*, 44(5), 1027-1039.
- Anderson, D. K., Means, E. D., Waters, T. R., & Green, E. S. (1982). Microvascular perfusion and metabolism in injured spinal cord after methylprednisolone treatment. *Journal of neurosurgery*, 56(1), 106-113.
- Antevil, J. L., Sise, M. J., Sack, D. I., Kidder, B., Hopper, A., & Brown, C. V. (2006). Spiral computed tomography for the initial evaluation of spine trauma: a new standard of care?. *Journal of Trauma and Acute Care Surgery*, 61(2), 382-387.
- Anthes, D. L., Theriault, E., & Tator, C. H. (1996). Ultrastructural evidence for arteriolar vasospasm after spinal cord trauma. *Neurosurgery*, 39(4), 804-813.
- Bagnall, A. M., Jones, L., Duffy, S., & Riemsma, R. P. (2008). Spinal fixation surgery for acute traumatic spinal cord injury. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, (1).
- Ball, P. A. (2001). Critical care of spinal cord injury. *Spine*, 26(24S), S27-S30.
- Bao, F., & Liu, D. (2003). Peroxynitrite generated in the rat spinal cord induces apoptotic cell death and activates caspase-3. *Neuroscience*, 116(1), 59-70.
- Belkacemi, A., & Ramassamy, C. (2012). Time sequence of oxidative stress in the brain from transgenic mouse models of Alzheimer's disease related to the amyloid- β cascade. *Free Radical Biology and Medicine*, 52(3), 593-600.

- Bellucci, C. H., Wöllner, J., Gregorini, F., Birnböck, D., Kozomara, M., Mehnert, U., & ... & Kessler, T. M. (2013). Acute spinal cord injury—do ambulatory patients need urodynamic investigations?. *The Journal of urology*, 189(4), 1369-1373.
- Benzel, E. C., Hart, B. L., Baldwin, N. G., Orrison, W. W., & Espinosa, M. C. (1996). Magnetic resonance imaging for the evaluation of patients with occult cervical spine injury. *Journal of neurosurgery*, 85(5), 824-829.
- Berne, J. D., Velmahos, G. C., El-Tawil, Q., Demetriades, D., Asensio, J. A., Murray, J. A., & ... & Berne, T. V. (1999). Value of complete cervical helical computed tomographic scanning in identifying cervical spine injury in the unevaluable blunt trauma patient with multiple injuries: a prospective study. *Journal of Trauma and Acute Care Surgery*, 47(5), 896.
- Bethea, J. R., & Dietrich, D. W. (2002). Targeting the host inflammatory response in traumatic spinal cord injury. *Current opinion in neurology*, 15(3), 355-360.
- Bilello, J. F., Davis, J. W., Cunningham, M. A., Groom, T. F., Lemaster, D., & Sue, L. P. (2003). Cervical spinal cord injury and the need for cardiovascular intervention. *Archives of Surgery*, 138(10), 1127-1129.
- Bingham, W. G., Goldman, H., Friedman, S. J., Murphy, S., Yashon, D., & Hunt, W. E. (1975). Blood flow in normal and injured monkey spinal cord. *Journal of neurosurgery*, 43(2), 162-171.
- Birer, S., Arda, H., Kilic, D., & Baskol, G. (2019). Systemic oxidative stress in non-arteritic anterior ischemic optic neuropathy. *Eye*, 33(7), 1140-1144.
- Boese, C. K., Nerlich, M., Klein, S. M., Wirries, A., Ruchholtz, S., & Lechler, P. (2013). Early magnetic resonance imaging in spinal cord injury without radiological abnormality in adults: a retrospective study. *Journal of Trauma and Acute Care Surgery*, 74(3), 845-848.
- Bollaerts, I., Andries, L., De Groef, L., & Moons, L. (2017). Neuroinflammation as fuel for axonal regeneration in the injured vertebrate central nervous system. *Mediators of inflammation*, 2017.

- Botterell, E. H., Jousse, A. T., Kraus, A. S., Thompson, M. G., Wynne-Jones, M., & Geisler, W. O. (1975). A model for the future care of acute spinal cord injuries. *Canadian Journal of Neurological Sciences*, 2(4), 361-380.
- Bouffi, C., Bony, C., Courties, G., Jorgensen, C., & Noel, D. (2010). IL-6-dependent PGE2 secretion by mesenchymal stem cells inhibits local inflammation in experimental arthritis. *PloS one*, 5(12), e14247.
- Bourassa-Moreau, É., Mac-Thiong, J. M., Feldman, D. E., Thompson, C., & Parent, S. (2013). Complications in acute phase hospitalization of traumatic spinal cord injury: does surgical timing matter?. *Journal of Trauma and Acute Care Surgery*, 74(3), 849-854.
- Bracken, M. B., Collins, W. F., Freeman, D. F., Shepard, M. J., Wagner, F. W., Silten, R. M., & ... Grossman, R. G. (1984). Efficacy of methylprednisolone in acute spinal cord injury. *Jama*, 251(1), 45-52.
- Bracken, M. B., Shepard, M. J., Collins, W. F., Holford, T. R., Young, W., Baskin, D. S., & ... & Marshall, L. F. (1990). A randomized, controlled trial of methylprednisolone or naloxone in the treatment of acute spinal-cord injury: results of the Second National Acute Spinal Cord Injury Study. *New England Journal of Medicine*, 322(20), 1405-1411.
- Braugher, J. M., Duncan, L. A., & Goodman, T. (1985). Calcium enhances in vitro free radical induced damage to brain synaptosomes, mitochondria, and cultured spinal cord neurons. *Journal of neurochemistry*, 45(4), 1288-1293.
- Breslin, K., & Agrawal, D. (2012). The use of methylprednisolone in acute spinal cord injury: a review of the evidence, controversies, and recommendations. *Pediatric emergency care*, 28(11), 1238-1245.
- Brosius, A. D., & Overman, L. E. (1997). Aloperine: Stereocontrolled synthesis of two stereoisomers and determination of absolute configuration. *The Journal of organic chemistry*, 62(3), 440-441.
- Busto, R., Dietrich, W. D., Globus, M. Y., Valdés, I., Scheinberg, P., & Ginsberg, M. D. (1987). Small differences in intraschemic brain temperature critically determine the

extent of ischemic neuronal injury. *Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism*, 7(6), 729-738.

Canadian Paraplegic Association. (tarih yok).
http://www.canparaplegic.org/en/SCI_Facts_67/items/6.html (Erişim Tarihi: 12.11.2019).

Canadian Paraplegic Association. (tarih yok).
http://www.canparaplegic.org/en/SCI_Facts_67/items/6.html, (Erişim Tarihi: 12.11.2019).

Carlson, S. L., Parrish, M. E., Springer, J. E., Doty, K., & Dossett, L. (1998). Acute inflammatory response in spinal cord following impact injury. *Experimental neurology*, 151(1), 77-88.

Casha, S., Zygun, D., McGowan, M. D., Bains, I., Yong, V. W., & John Hurlbert, R. (2012). Results of a phase II placebo-controlled randomized trial of minocycline in acute spinal cord injury. *Brain*, 135(4), 1224-1236.

Chance, B. (1965). The energy-linked reaction of calcium with mitochondria. *Journal of Biological Chemistry*, 240(6), 2729-2748.

Chaudhari, N., Talwar, P., Parimisetty, A., Lefebvre d'Helencourt, C., & Ravanan, P. (2014). A molecular web: endoplasmic reticulum stress, inflammation, and oxidative stress. *Frontiers in cellular neuroscience*, 8, 213.

Cheung, J. Y., Bonventre, J. V., Malis, C. D., & Leaf, A. (1986). Calcium and ischemic injury. *New England Journal of Medicine*, 314(26), 1670-1676.

Childs, B. R., Moore, T. A., Como, J. J., & Vallier, H. A. (2015). American spinal injury association impairment scale predicts the need for tracheostomy after cervical spinal cord injury. *Spine*, 40(18), 1407-1413.

Choi, D. W. (1985). Glutamate neurotoxicity in cortical cell culture is calcium dependent. *Neuroscience letters*, 58(3), 293-297.

Claxton, A. R., Wong, D. T., Chung, F., & Fehlings, M. G. (1998). Predictors of hospital mortality and mechanical ventilation in patients with cervical spinal cord injury. *Canadian journal of Anaesthesia*, 45(2), 144.

- Collingridge, G. L., & Singer, W. (1990). Excitatory amino acid receptors and synaptic plasticity. *Trends in pharmacological sciences*, 11(7), 290-296.
- Coşkun, G., & Özgür, H. (2011). Apoptoz ve nekrozun moleküler mekanizması. *Arşiv Kaynak Tarama Dergisi*, 20(3), 145-158.
- Daverat, P., Gagnon, M., Dartigues, J. F., Mazaux, J. M., & Barat, M. (1989). Initial factors predicting survival in patients with a spinal cord injury. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, 52(3), 403-406.
- Davis, J. W., Phreaner, D. L., Hoyt, D. B., & Mackersie, R. C. (1993). The etiology of missed cervical spine injuries. *The Journal of trauma*, 34(3), 342-346.
- Demaerel, P. (2006). Magnetic resonance imaging of spinal cord trauma: a pictorial essay. *Neuroradiology*, 48(4), 223-232.
- Denis, F. (1994). The three column spine and its significance in the classification of acute thoracolumbar spinal injuries. *Spine (Phila Pa 1976)*; 8: 817-31.
- DeVivo, M. J. (2012). Epidemiology of traumatic spinal cord injury: trends and future implications. *Spinal cord*, 50(5), 365-372.
- DeVivo, M. J., Kartus, P. L., Stover, S. L., Rutt, R. D., & Fine, P. R. (1989). Cause of death for patients with spinal cord injuries. *Archives of internal medicine*, 149(8), 1761-1766.
- Dinç, O. (2013). Deneysel omurilik yaralanmasında metilprednizolonun ve klopidogrel in etkinliğinin karşılaştırılması.
- URL: <http://openaccess.ogu.edu.tr:8080/xmlui/handle/11684/945>.
- Ditunno, J. F., Little, J. W., Tessler, A., & Burns, A. S. (2004). Spinal shock revisited: a four-phase model. *Spinal cord*, 42(7), 383.
- Dolan, E. J., & Tator, C. H. (1982). The effect of blood transfusion, dopamine, and gamma hydroxybutyrate on posttraumatic ischemia of the spinal cord. *Journal of neurosurgery*, 56(3), 350-358.

- Doran, S. E., Papadopoulos, S. M., Ducker, T. B., & Lillehei, K. O. (1993). Magnetic resonance imaging documentation of coexistent traumatic locked facets of the cervical spine and disc herniation. *Journal of neurosurgery*, 79(3), 341-345.
- Ducker, T. B. (1969). Experimental treatments of acute spinal cord injury. *Journal of neurosurgery*, 30(6), 693-697.
- Dumont, R. J., Okonkwo, D. O., Verma, S., Hurlbert, R. J., Boulos, P. T., Ellegala, D. B., & Dumont, A. S. (2001). Acute spinal cord injury, part I: pathophysiologic mechanisms. *Clinical neuropharmacology*, 24(5), 254-264.
- Faden, A. I., & Simon, R. P. (1988). A potential role for excitotoxins in the pathophysiology of spinal cord injury. *Annals of Neurology: Official Journal of the American Neurological Association and the Child Neurology Society*, 23(6), 623-626.
- Faden, A. I., Chan, P. H., & Longar, S. (1987). Alterations in lipid metabolism, Na⁺, K⁺ ATPase activity, and tissue water content of spinal cord following experimental traumatic injury. *Journal of neurochemistry*, 48(6), 1809-1816.
- Faden, A. I., Demediuk, P., Panter, S. S., & Vink, R. (1989). The role of excitatory amino acids and NMDA receptors in traumatic brain injury. *Science*, 244(4906), 798-800.
- Faden, A. I., Jacobs, T. P., Smith, M. T., & Holaday, J. W. (1983). Comparison of thyrotropin releasing hormone (TRH), naloxone, and dexamethasone treatments in experimental spinal injury. *Neurology*, 33(6), 673-673.
- Faden, A. I., Lemke, M., Simon, R. P., & Noble, L. J. (1988). N-methyl-D-aspartate antagonist MK801 improves outcome following traumatic spinal cord injury in rats: behavioral, anatomic, and neurochemical studies. *Journal of neurotrauma*, 5(1), 33-45.
- Faden, A. I., Molioneaux, C. J., Rosenberger, J. G., Jacobs, T. P., & Cox, B. M. (1985). Endogenous opioid immunoreactivity in rat spinal cord following traumatic injury. *Annals of Neurology: Official Journal of the American Neurological Association and the Child Neurology Society*, 17(4), 386-390.
- Fan, L., Yanchun, S., Honglan, H., Zhongqiu, L., & Shaolun, Z. (1997). Effect of alopentine on the immune cells in mice. *JOURNAL OF NORMAN BETHUNE UNIVERSITY OF MEDICAL SCIENCE*, (6).

- Fehlings, M. G., & Perrin, R. G. (2005). The role and timing of early decompression for cervical spinal cord injury: update with a review of recent clinical evidence. *Injury*, 36(2), S13-S26.
- Fehlings, M. G., & Perrin, R. G. (2006). The timing of surgical intervention in the treatment of spinal cord injury: a systematic review of recent clinical evidence. *Spine*, 31(11S), S28-S35.
- Fehlings, M. G., Tator, C. H., & Linden, R. D. (1989). The effect of nimodipine and dextran on axonal function and blood flow following experimental spinal cord injury. *Journal of neurosurgery*, 71(3), 403-416.
- Fields, R. D., Yu, C. H., & Nelson, P. G. (1991). Calcium, network activity, and the role of NMDA channels in synaptic plasticity in vitro. *Journal of Neuroscience*, 11(1), 134-146.
- Furlan, J. C., Noonan, V., Cadotte, D. W., & Fehlings, M. G. (2011). Timing of decompressive surgery of spinal cord after traumatic spinal cord injury: an evidence-based examination of pre-clinical and clinical studies. *Journal of neurotrauma*, 28(8), 1371-1399.
- Gargas, J., Yaszay, B., Kruk, P., Bastrom, T., Shellington, D., & Khanna, S. (2013). An analysis of cervical spine magnetic resonance imaging findings after normal computed tomographic imaging findings in pediatric trauma patients: ten-year experience of a level I pediatric trauma center. *Journal of Trauma and Acute Care Surgery*, 74(4), 1102-1107.
- Garthwaite, J., & Boulton, C. L. (1995). Nitric oxide signaling in the central nervous system. *Annual review of physiology*, 57(1), 683-706.
- Greenamyre, J. T., & Porter, R. H. (1994). Anatomy and physiology of glutamate in the CNS. *Neurology*, 44(11 Suppl 8), S7-13.
- Griffin, M. R., O'Fallon, W. M., Opitz, J. L., & Kurland, L. T. (1985). Mortality, survival and prevalence: traumatic spinal cord injury in Olmsted County, Minnesota, 1935–1981. *Journal of chronic diseases*, 38(8), 643-653.

- Guha, A., Tator, C. H., & Rochon, J. (1989). Spinal cord blood flow and systemic blood pressure after experimental spinal cord injury in rats. *Stroke*, 20(3), 372-377.
- Hadley, M. N. (2002). Management of acute spinal cord injuries in an intensive care unit or other monitored setting. *Neurosurgery*, 50(3), S51-S57.
- Hadley, M. N., Walters, B. C., Grabb, B. C., Oyesiku, N. M., Przybylski, G. J., Resnick, D. K., & Ryken, T. C. (2002a). Initial closed reduction of cervical spine fracture-dislocation injuries. *Neurosurgery*, 50(3 Suppl), S44-50.
- Hadley, M. N., Walters, B. C., Grabb, P. A., Oyesiku, N. M., Przybylski, G. J., Resnick, D. K., & Ryken, T. C. (2002b). Radiographic assessment of the cervical spine in symptomatic trauma patients. *Neurosurgery*, 50(3 Suppl), S36-43.
- Hall, E. D., & Wolf, D. L. (1986). A pharmacological analysis of the pathophysiological mechanisms of posttraumatic spinal cord ischemia. *Journal of neurosurgery*, 64(6), 951-961.
- Hansebout, R. R., & Hansebout, C. R. (2014). Local cooling for traumatic spinal cord injury: outcomes in 20 patients and review of the literature. *Journal of Neurosurgery: Spine*, 20(5), 550-561.
- Hansebout, R., & Edward, K. (2018). Acute traumatic spinal cord injury. UpToDate, URL: <https://www.uptodate.com/contents/acute-traumatic-spinal-cord-injury>.
- Harrop, J. S., Vaccaro, A. R., Hurlbert, R. J., Wilsey, J. T., Baron, E. M., Shaffrey, C. I., & ... & Anand, N. (2006). Intrarater and interrater reliability and validity in the assessment of the mechanism of injury and integrity of the posterior ligamentous complex: a novel injury severity scoring system for thoracolumbar injuries: Invited submission from the joint section meeting on disorders of the spine and peripheral nerves, March 2005. *Journal of Neurosurgery: Spine*, 4(2), 118-122.
- Hasler, R. M., Exadaktylos, A. K., Bouamra, O., Benneker, L. M., Clancy, M., Sieber, R., & ... & Lecky, F. (2012). Epidemiology and predictors of cervical spine injury in adult major trauma patients: a multicenter cohort study. *Journal of trauma and acute care surgery*, 72(4), 975-981.

- Heiden, J. S., Weiss, M. H., Rosenberg, A. W., Apuzzo, M. L., & Kurze, T. (1975). Management of cervical spinal cord trauma in Southern California. *Journal of neurosurgery*, 43(6), 732-736.
- Hu, S., Zhang, Y., Zhang, M., Guo, Y., Yang, P., Zhang, S., & ... Yu, Q. (2015). Alopentine protects mice against ischemia-reperfusion (IR)-induced renal injury by regulating PI3K/AKT/mTOR signaling and AP-1 Activity. *Molecular medicine*, 21(1), 912-923.
- Huang, Y. H., Yang, T. M., Lin, W. C., Ho, J. T., Lee, T. C., Chen, W. F., & ... Wang, H. C. (2009). The prognosis of acute blunt cervical spinal cord injury. *Journal of Trauma and Acute Care Surgery*, 66(5), 1441-1445.
- Hughes, J. T. (1988). The Edwin Smith Surgical Papyrus: an analysis of the first case reports of spinal cord injuries. *Spinal Cord*, 26(2), 71.
- Hulsebosch, C. E. (2002). Recent advances in pathophysiology and treatment of spinal cord injury. *Advances in physiology education*, 26(4), 238-255.
- Hurlbert, R. J. (2000). Methylprednisolone for acute spinal cord injury: an inappropriate standard of care. *Journal of Neurosurgery: spine*, 93(1), 1-7.
- Inada, T., Takahashi, H., Yamazaki, M., Okawa, A., Sakuma, T., Kato, K., & ... Kawabe, J. (2014). Multicenter prospective nonrandomized controlled clinical trial to prove neurotherapeutic effects of granulocyte colony-stimulating factor for acute spinal cord injury: analyses of follow-up cases after at least 1 year. *Spine*, 39(3), 213-219.
- International Standards for Neurological Classification of Spinal Cord Injury Revised Version. (2013). Atlanta, GA. Reprinted 2013.
- Ishida, Y., & Tominaga, T. (2002). Predictors of neurologic recovery in acute central cervical cord injury with only upper extremity impairment. *Spine*, 27(15), 1652-1657.
- Iwashita, Y., Kawaguchi, S., & Murata, M. (1994). Restoration of function by replacement of spinal cord segments in the rat. *Nature*, 367(6459), 167.
- Janssen, L. U., & Hansebout, R. R. (1989). Pathogenesis of spinal cord injury and newer treatments. A review. *Spine*, 14(1), 23-32.

- Jia, X., Kowalski, R. G., Sciubba, D. M., & Geocadin, R. G. (2013). Critical care of traumatic spinal cord injury. *Journal of intensive care medicine*, 28(1), 12-23.
- Karlsson, A. K. (2006). Overview: Autonomic dysfunction in spinal cord injury: clinical presentation of symptoms and signs. *Progress in brain research*, 152, 1-8.
- Keane, R. W., Kraydieh, S., Lotocki, G., Bethea, J. R., Krajewski, S., Reed, J. C., & Dietrich, W. D. (2001). Apoptotic and anti-apoptotic mechanisms following spinal cord injury. *Journal of Neuropathology & Experimental Neurology*, 60(5), 422-429.
- Khan, M., & Griebel, R. (1983). Acute spinal cord injury in the rat: comparison of three experimental techniques. *Canadian journal of neurological sciences*, 10(3), 161-165.
- Kim, H. K., Park, S. K., Zhou, J. L., Taglialatela, G., Chung, K., Coggeshall, R. E., & Chung, J. M. (2004). Reactive oxygen species (ROS) play an important role in a rat model of neuropathic pain. *Pain*, 111(1-2), 116-124.
- Klusman, I., & Schwab, M. E. (1997). Effects of pro-inflammatory cytokines in experimental spinal cord injury. *Brain research*, 762(1-2), 173-184.
- Knoller, N., Auerbach, G., Fulga, V., Zelig, G., Attias, J., Bakimer, R., & ... Hadani, M. (2005). Clinical experience using incubated autologous macrophages as a treatment for complete spinal cord injury: phase I study results. *Journal of Neurosurgery: Spine*, 3(3), 173-181.
- Kokoszka, J. E., Coskun, P., Esposito, L. A., & Wallace, D. C. (2001). Increased mitochondrial oxidative stress in the Sod2 (+/-) mouse results in the age-related decline of mitochondrial function culminating in increased apoptosis. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 98(5), 2278-2283.
- Koyanagi, I., Tator, C. H., & Lea, P. J. (1993). 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. *Neurosurgery*, 33(2), 285-292.
- Kraus, J. F. (1980). Injury to the head and spinal cord. The epidemiological relevance of the medical literature published from 1960 to 1978. *Journal of neurosurgery*, S3-10.
- Kraus, J. F., Franti, C. E., Riggins, R. S., Richards, D., & Borhani, N. O. (1975). Incidence of traumatic spinal cord lesions. *Journal of chronic diseases*, 28(9), 471-492.

- Kraus, J., Silberman, T., & McArthur, D. (1996). Epidemiology of spinal cord injury. In: Benzel EC, Cahill DW, McCormack P, eds. Principles of Spine Surgery. New York, McGraw-Hill, 41–58.
- Kroemer, G., Petit, P. A., Zamzami, N. A., Vayssiere, J. L., & Mignotte, B. (1995). The biochemistry of programmed cell death. *The FASEB Journal*, 9(13), 1277-1287.
- Kumar, K., Goosmann, M., Krause, G. S., Nayini, N. R., Estrada, R., Hoehner, T. J., & ... Koestner, A. (1987). Ultrastructural and ionic studies in global ischemic dog brain. *Acta neuropathologica*, 73(4), 393-399.
- Kwon, B. K., Oxland, T. R., & Tetzlaff, W. (2002). Animal models used in spinal cord regeneration research. *Spine*, 27(14), 1504-1510.
- Kwon, B. K., Tetzlaff, W., Grauer, J. N., Beiner, J., & Vaccaro, A. R. (2004). Pathophysiology and pharmacologic treatment of acute spinal cord injury. *The spine journal*, 4(4), 451-464.
- Le Bars, D. (2001). Gozariu M, and Cadden SW. Animal models of nociception. *Pharmacol Rev*, 53, 597-652.
- Lee, Y. R., Chen, S. H., Lin, C. Y., Chao, W. Y., Lim, Y. P., Yu, H. I., & Lu, C. H. (2018). In Vitro Antitumor Activity of Aloperine on Human Thyroid Cancer Cells through Caspase-Dependent Apoptosis. *International journal of molecular sciences*, 19(1), 312.
- Lehmann, K. G., Lane, J. G., Piepmeier, J. M., & Batsford, W. P. (1987). Cardiovascular abnormalities accompanying acute spinal cord injury in humans: incidence, time course and severity. *Journal of the American College of Cardiology*, 10(1), 46-52.
- Lemke, M., Demediuk, P., McIntosh, T. K., Vink, R., & Faden, A. I. (1987). Alterations in tissue Mg⁺⁺, Na⁺ and spinal cord edema following impact trauma in rats. *Biochemical and biophysical research communications*, 147(3), 1170-1175.
- Lenahan, B., Street, J., Kwon, B. K., Noonan, V., Zhang, H., Fisher, C. G., & Dvorak, M. F. (2012). The epidemiology of traumatic spinal cord injury in British Columbia, Canada. *Spine*, 37(4), 321-329.

- Levi, L., Wolf, A., & Belzberg, H. (1993). Hemodynamic parameters in patients with acute cervical cord trauma: description, intervention, and prediction of outcome. *Neurosurgery*, 33(6), 1007-1017.
- Lewkonja, P., Paolucci, E. O., & Thomas, K. (2012). Reliability of the thoracolumbar injury classification and severity score and comparison with the denis classification for injury to the thoracic and lumbar spine. *Spine*, 37(26), 2161-2167.
- Li, W., Li, Y., Zhao, Y., & Ren, L. (2020). The protective effects of aloperine against ox-LDL-induced endothelial dysfunction and inflammation in HUVECs. *Artificial Cells, Nanomedicine, and Biotechnology*, 48(1), 107-115.
- Lipton, S. A., & Rosenberg, P. A. (1994). Excitatory amino acids as a final common pathway for neurologic disorders. *New England Journal of Medicine*, 330(9), 613-622.
- Lou, J., Lenke, L. G., Ludwig, F. J., & O'brien, M. F. (1998). Apoptosis as a mechanism of neuronal cell death following acute experimental spinal cord injury. *Spinal cord*, 36(10), 683-690.
- Lu, J., Ashwell, K. W., & Waite, P. (2000). Advances in secondary spinal cord injury: role of apoptosis. *Spine*, 25(14), 1859-1866.
- Lu, K., Lee, T. C., & Chen, H. J. (1998). Closed reduction of bilateral locked facets of the cervical spine under general anaesthesia. *Acta neurochirurgica*, 140(10), 1055-1061.
- Ma, N. T., Zhou, R., Chang, R. Y., Hao, Y. J., Ma, L., Jin, S. J., & ... Sun, T. (2015). Protective effects of aloperine on neonatal rat primary cultured hippocampal neurons injured by oxygen–glucose deprivation and reperfusion. *Journal of natural medicines*, 69(4), 575-583.
- Machino, M., Yukawa, Y., Ito, K., Nakashima, H., Kanbara, S., Morita, D., & Kato, F. (2011). Can magnetic resonance imaging reflect the prognosis in patients of cervical spinal cord injury without radiographic abnormality?. *Spine*, 36(24), E1568-E1572.
- Majno, G., & Joris, I. (1995). Apoptosis, oncosis, and necrosis. An overview of cell death. *The American journal of pathology*, 146(1), 3.
- Marketos, S. G., & Skiadas, P. (1999). Hippocrates: The father of spine surgery. *Spine*, 24(13), 1381.

- Marshall, L. F., Knowlton, S., Garfin, S. R., Klauber, M. R., Eisenberg, H. M., Kopaniky, D., & ... Clifton, G. L. (1987). Deterioration following spinal cord injury: a multicenter study. *Journal of neurosurgery*, 66(3), 400-404.
- Martinez-Arizala, A., Green, B. A., & Bunge, R. P. (1999). *Experimental spinal cord injury: pathophysiology and treatment. The spine*, 4th edition. . Philadelphia: WB Saunders Co, 1143-68.
- McCormick, P. C. (2002). Spinal cord injury without radiographic abnormality. *Neurosurgery*, 50(3), S100-S104.
- McDonald, J. W., & Sadowsky, C. (2002). Spinal-cord injury. *The Lancet*, 359(9304), 417-425.
- Merli, G. J., Crabbe, S., Paluzzi, R. G., & Fritz, D. (1993). Etiology, incidence, and prevention of deep vein thrombosis in acute spinal cord injury. *Archives of physical medicine and rehabilitation*, 74(11), 1199-1205.
- Mesaeli, N., Nakamura, K., Zvaritch, E., Dickie, P., Dziak, E., Krause, K. H., & ... Michalak, M. (1999). Calreticulin is essential for cardiac development. *The Journal of cell biology*, 144(5), 857-868.
- Michiels, C., Raes, M., Toussaint, O., & Remacle, J. (1994). Importance of Se-glutathione peroxidase, catalase, and Cu/Zn-SOD for cell survival against oxidative stress. *Free radical Biology and medicine*, 17(3), 235-248.
- Miyajima, F., Furlan, J. C., Aarabi, B., Arnold, P. M., & Fehlings, M. G. (2007). Acute cervical traumatic spinal cord injury: MR imaging findings correlated with neurologic outcome—prospective study with 100 consecutive patients. *Radiology*, 243(3), 820-827.
- Morse, S. D. (1982). Acute central cervical spinal cord syndrome. *Annals of emergency medicine*, 11(8), 436-439.
- Myers, E. R., & Wilson, S. E. (1997). Biomechanics of osteoporosis and vertebral fracture. *Spine*, 22(24), 25S-31S.
- Nanković, V., Snur, I., Nanković, S., Sokolović-Matejčić, B., & Kvesić, D. (1995). Spinal shock. Diagnosis and therapy. Problems and dilemmas. *Lijecnicki vjesnik*, 117, 30-32.

- Ohry, A., & Ohry, K. (1989). Spinal cord injuries in the 19th century. Churchill Livingstone, Edinburgh, (9)35.
- Olsson, Y., Sharma, H. S., Nyberg, F., & Westman, J. (1995). The opioid receptor antagonist naloxone influences the pathophysiology of spinal cord injury. In *Progress in brain research* (Vol. 104, pp. 381-399). Elsevier.
- Orrenius, S., Zhivotovsky, B., & Nicotera, P. (2003). Calcium: Regulation of cell death: the calcium–apoptosis link. *Nature reviews Molecular cell biology*, 4(7), 552.
- PITTS, L. H., Ross, A. M., CHASE, G. A., & FADEN, A. I. (1995). Treatment with thyrotropin-releasing hormone (TRH) in patients with traumatic spinal cord injuries. *Journal of neurotrauma*, 12(3), 235-243.
- Rabchevsky, A. G., Fugaccia, I., Sullivan, P. G., Blades, D. A., & Scheff, S. W. (2002). Efficacy of methylprednisolone therapy for the injured rat spinal cord. *Journal of neuroscience research*, 68(1), 7-18.
- Rivlin, A. S., & Tator, C. H. (1978). Effect of duration of acute spinal cord compression in a new acute cord injury model in the rat. *Surgical neurology*, 10(1), 38-43.
- Rizzolo, S. J., Piazza, M. R., Cotler, J. M., Balderston, R. A., Schaefer, D. A., & Flanders, A. D. (1991). Intervertebral disc injury complicating cervical spine trauma. *Spine*, 16(6 Suppl), S187-9.
- Ross, I. B., Tator, C. H., & Theriault, E. (1993). Effect of nimodipine or methylprednisolone on recovery from acute experimental spinal cord injury in rats. *Surgical neurology*, 40(6), 461-470.
- Sandler, A. N., & Tator, C. H. (1976a). Effect of acute spinal cord compression injury on regional spinal cord blood flow in primates. *Journal of neurosurgery*, 45(6), 660-676.
- Sandler, A. N., & Tator, C. H. (1976b). Review of the effect of spinal cord trauma on the vessels and blood flow in the spinal cord. *Journal of neurosurgery*, 45(6), 638-646.
- Sansbury, B. E., & Spite, M. (2016). Resolution of acute inflammation and the role of resolvins in immunity, thrombosis, and vascular biology. *Circulation research*, 119(1), 113-130.

- Sasaguri, H., Nilsson, P., Hashimoto, S., Nagata, K., Saito, T., De Strooper, B., & ... Saido, T. C. (2017). APP mouse models for Alzheimer's disease preclinical studies. *The EMBO journal*, 36(17), 2473-2487.
- Scheff, S. W., Rabchevsky, A. G., Fugaccia, I., Main, J. A., & Lumppp Jr, J. E. (2003). Experimental modeling of spinal cord injury: characterization of a force-defined injury device. *Journal of neurotrauma*, 20(2), 179-193.
- Schoenfeld, A. J., Belmont Jr, P. J., See, A. A., Bader, J. O., & Bono, C. M. (2013). Patient demographics, insurance status, race, and ethnicity as predictors of morbidity and mortality after spine trauma: a study using the National Trauma Data Bank. *The Spine Journal*, 13(12), 1766-1773.
- Schoenfeld, A. J., Newcomb, R. L., Pallis, M. P., Cleveland III, A. W., Serrano, J. A., Bader, J. O., & ... Belmont Jr, P. J. (2013). Characterization of spinal injuries sustained by American service members killed in Iraq and Afghanistan: a study of 2,089 instances of spine trauma. *Journal of trauma and acute care surgery*, 74(4), 1112-1118.
- Schwab, M. E., & Bartholdi, D. (1996). Degeneration and regeneration of axons in the lesioned spinal cord. *Physiological reviews*, 76(2), 319-370.
- Schwartz, G., & Fehlings, M. G. (2002). Secondary injury mechanisms of spinal cord trauma: a novel therapeutic approach for the management of secondary pathophysiology with the sodium channel blocker riluzole. In *Progress in brain research* (Vol. 137, pp. 177-190). Elsevier.
- Sekhon, L. H., & Fehlings, M. G. (2001). Epidemiology, demographics, and pathophysiology of acute spinal cord injury. *Spine*, 26(24S), S2-S12.
- Shapiro, S., Borgens, R., Pascuzzi, R., Roos, K., Groff, M., Purvines, S., & ... Nelson, P. (2005). Oscillating field stimulation for complete spinal cord injury in humans: a phase 1 trial. *Journal of Neurosurgery: spine*, 2(1), 3-10.
- Sharma, H. S., Olsson, Y., & Nyberg, F. (1995). Influence of dynorphin A antibodies on the formation of edema and cell changes in spinal cord trauma. In *Progress in brain research* (Vol. 104, pp. 401-416). Elsevier.
- Silver, J. R. (2000). Early autonomic dysreflexia. *Spinal cord*, 38(4), 229.

- Simons, R. K., Hoyt, D. B., Winchell, R. J., Holbrook, T., & Eastman, A. B. (1995). A risk analysis of stress ulceration after trauma. *Journal of Trauma and Acute Care Surgery*, 39(2), 289-294.
- Simpson, L. A., Eng, J. J., Hsieh, J. T., & Wolfe and the Spinal Cord Injury Rehabilitation Evidence (SCIRE) Research Team, D. L. (2012). Simpson, L. A., Eng, J. J., Hsieh, J. T., & Wolfe and the Spinal Cord Injury Rehabilitation Evidence (SCIRE) Research Team, D. L. (2012). The health and life priorities of individuals with spinal cord injury: a systematic review. *Journal of neurotrauma*, 29(8), 1548-1555.
- Siniscalco, D., Fuccio, C., Giordano, C., Ferraraccio, F., Palazzo, E., Luongo, L., & ... de Novellis, V. (2007). Role of reactive oxygen species and spinal cord apoptotic genes in the development of neuropathic pain. *Pharmacological research*, 55(2), 158-166.
- Song, S., Chen, Y., Han, F., Dong, M., Xiang, X., Sui, J., & ... Liu, J. (2018). Alopentine activates the Nrf2-ARE pathway when ameliorating early brain injury in a subarachnoid hemorrhage model. *Experimental and therapeutic medicine*, 15(4), 3847-3855.
- Sonntag, V. K. (1997). History of degenerative and traumatic diseases of the spine. *A History of Neurosurgery: In Its Scientific and Professional Contexts*. Park Ridge, IL, USA: American Association of Neurological Surgeons.
- Stevens, R. D., Bhardwaj, A., Kirsch, J. R., & Mirski, M. A. (2003). Critical care and perioperative management in traumatic spinal cord injury. *Journal of neurosurgical anesthesiology*, 15(3), 215-229.
- Stover, S. L., & Fine, P. R. (1987). The epidemiology and economics of spinal cord injury. *Spinal Cord*, 25(3), 225.
- Streeter, K. A., Sunshine, M. D., Brant, J. O., Sandoval, A. G., Maden, M., & Fuller, D. D. (2019). Molecular and histologic outcomes following spinal cord injury in spiny mice, *Acomys cahirinus*. *Journal of Comparative Neurology*.
- Sun, T., Luo, J., Jia, M., Li, H., Li, K., & Fu, Z. (2012). Small interfering RNA-mediated knockdown of NF- κ Bp65 attenuates neuropathic pain following peripheral nerve injury in rats. *European journal of pharmacology*, 682(1-3), 79-85.

- Takahashi, K., Schwarz, E., Ljubetic, C., Murray, M., Tessler, A., & Saavedra, R. A. (1999). DNA plasmid that codes for human Bcl-2 gene preserves axotomized Clarke's nucleus neurons and reduces atrophy after spinal cord hemisection in adult rats. *Journal of Comparative Neurology*, 404(2), 159-171.
- Talwar, I., Jankharia, B., Hemranjani, A., & Chaudhari, M. (1992). Three Dimensional CT: principles and techniques. *Ind J Radiol Imag*, 2, 85-96.
- Tator, C. H., & Fehlings, M. G. (1991). Review of the secondary injury theory of acute spinal cord trauma with emphasis on vascular mechanisms. *Journal of neurosurgery*, 75(1), 15-26.
- Tator, C. H., & Koyanagi, I. (1997). Vascular mechanisms in the pathophysiology of human spinal cord injury. *Journal of neurosurgery*, 86(3), 483-492.
- Tee, J. W., Chan, P. C., Fitzgerald, M. C., Liew, S. M., & Rosenfeld, J. V. (2013). Early predictors of functional disability after spine trauma: a level 1 trauma center study. *Spine*, 38(12), 999-1007.
- The National Spinal Cord Injury Statistical Center. (tarih yok). <http://www.spinalcord.uab.edu/show.asp?durki=21446> (Erişim Tarihi: 12.11.2019).
- Topsakal, C., Erol, F. S., Ozveren, F. M., Yilmaz, N., & Ilhan, N. (2002). Effects of methylprednisolone and dextromethorphan on lipid peroxidation in an experimental model of spinal cord injury. *Neurosurgical review*, 25(4), 258-266.
- Totty, W. G., & Vannier, M. W. (1984). Complex musculoskeletal anatomy: analysis using three dimensional surface reconstruction. *Radiology*, 150(1), 173-177.
- Vaccaro, A. R., Zeiller, S. C., Hulbert, R. J., Anderson, P. A., Harris, M., Hedlund, R., & ... Fisher, C. (2005). The thoracolumbar injury severity score: a proposed treatment algorithm. *Clinical Spine Surgery*, 18(3), 209-215.
- Vale, F. L., Burns, J., Jackson, A. B., & Hadley, M. N. (1997). Combined medical and surgical treatment after acute spinal cord injury: results of a prospective pilot study to assess the merits of aggressive medical resuscitation and blood pressure management. *Journal of neurosurgery*, 87(2), 239-246.

- van Middendorp, J. J., Hosman, A. J., Donders, A. R., Pouw, M. H., Ditunno Jr, J. F., Curt, A., & Group, .. E.-S. (2011). A clinical prediction rule for ambulation outcomes after traumatic spinal cord injury: a longitudinal cohort study. *The Lancet*, 377(9770), 1004-1010.
- Vannier, M. W., Marsh, J. L., & Warren, J. O. (1984). Three dimensional CT reconstruction images for craniofacial surgical planning and evaluation. *Radiology*, 150(1), 179-184.
- Varma, A., Hill, E. G., Nicholas, J., & Selassie, A. (2010). Predictors of early mortality after traumatic spinal cord injury: a population-based study. *Spine*, 35(7), 778-783.
- Velmahos, G. C., Kern, J., Chan, L. S., Oder, D., Murray, J. A., & Shekelle, P. (2000). Prevention of venous thromboembolism after injury: an evidence-based report—part I: analysis of risk factors and evaluation of the role of vena caval filters. *Journal of Trauma and Acute Care Surgery*, 49(1), 132-139.
- Vitale, M. G., Goss, J. M., Matsumoto, H., & Roye Jr, D. P. (2006). Epidemiology of pediatric spinal cord injury in the United States: years 1997 and 2000. *Journal of Pediatric Orthopaedics*, 26(6), 745-749.
- Wang, C., Choi, Y. H., Xian, Z., Zheng, M., Piao, H., & Yan, G. (2018). Aloperine suppresses allergic airway inflammation through NF- κ B, MAPK, and Nrf2/HO-1 signaling pathways in mice. *International immunopharmacology*, 65, 571-579.
- Wang, H., Yang, S., Zhou, H., Sun, M., Du, L., Wei, M., & ... Huang, J. (2015). Aloperine executes antitumor effects against multiple myeloma through dual apoptotic mechanisms. *Journal of hematology & oncology*, 8(1), 26.
- Wang, L., Yan, Y., Zou, L., Jing, N., & Xu, Z. (2005). Moderate hypothermia prevents neural cell apoptosis following spinal cord ischemia in rabbits. *Cell Res*, 15(5), 387-93.
- Wang, Y. S., Li, Y. X., Zhao, P., Wang, H. B., Zhou, R., Hao, Y. J., & ... Sun, T. (2015). Anti-inflammation effects of oxysophoridine on cerebral Ischemia–reperfusion injury in mice. *Inflammation*, 38(6), 2259-2268.
- Waters, R. L., Adkins, R. H., Yakura, J. S., & Sie, I. (1994). Motor and sensory recovery following incomplete tetraplegia. *Archives of physical medicine and rehabilitation*, 75(3), 306-311.

- White, P., Seymour, R., & Powell, N. (1999). MRI assessment of the pre-vertebral soft tissues in acute cervical spine trauma. *The British journal of radiology*, 72(860), 818-823.
- Wilmot, C. B., & Hall, K. M. (1986). Evaluation of the acute management of tetraplegia: conservative versus surgical treatment. *Spinal Cord*, 24(3), 148.
- Wilson, J. R., Forgione, N., & Fehlings, M. G. (2013). Emerging therapies for acute traumatic spinal cord injury. *Cmaj*, 185(6), 485-492.
- Wrathall, J. R., Choiniere, D., & Teng, Y. D. (1994). Dose-dependent reduction of tissue loss and functional impairment after spinal cord trauma with the AMPA/kainate antagonist NBQX. *Journal of Neuroscience*, 14(11), 6598-6607.
- Wrathall, J. R., Teng, Y. D., & Choiniere, D. (1996). Amelioration of functional deficits from spinal cord trauma with systemically administered NBQX, an antagonist of non-N-methyl-D-aspartate receptors. *Experimental neurology*, 137(1), 119-126.
- Wu, F., Hao, Y., Yang, J., Yao, W., Xu, Y., Yan, L., & ... Zhou, R. (2017). Protective effects of aloperine on monocrotaline-induced pulmonary hypertension in rats. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 89, 632-641.
- Wuermser, L. A., Ho, C. H., Chiodo, A. E., Priebe, M. M., Kirshblum, S. C., & Scelza, W. M. (2007). Spinal cord injury medicine. 2. Acute care management of traumatic and nontraumatic injury. *Archives of physical medicine and rehabilitation*, 88(3), S55-S61.
- Xarchas, K. C., & Bourandas, J. (2003). Injuries and diseases of the spine in the ancient times. *Spine*, 28(13), 1481-1484.
- Xu, Y. Q., Jin, S. J., Liu, N., Li, Y. X., Zheng, J., Ma, L., & ... Sun, T. (2014). Aloperine attenuated neuropathic pain induced by chronic constriction injury via anti-oxidation activity and suppression of the nuclear factor kappa B pathway. *Biochemical and biophysical research communications*, 451(4), 568-573.
- Xu, Z., YAn, Y., Zeng, S., Qian, L., Dai, S., Xiao, L., & ... Gong, Z. (2017). Reducing autophagy and inducing G1 phase arrest by aloperine enhances radio-sensitivity in lung cancer cells. *Oncology reports*.
- Yanase, M., Sakou, T., & Fukuda, T. (1995). Role of N-methyl-D-aspartate receptor in acute spinal cord injury. *Journal of neurosurgery*, 83(5), 884-888.

- Yang, Y., Jin, S. J., Wang, H. L., Li, Y. X., Du, J., Zhou, R., & ... Sun, T. (2015). Effects of aloperine on acute and inflammatory pain models in mice. *Scandinavian journal of pain*, 8(1), 28-34.
- Young, R. R., & Woolsey, R. M. (1995). *Diagnosis and management of disorders of the spinal cord*. WB Saunders Company.
- Young, W. (1993). Secondary injury mechanisms in acute spinal cord injury. *The Journal of emergency medicine*, 11, 13-22.
- Young, W., & Flamm, E. S. (1982). Effect of high-dose corticosteroid therapy on blood flow, evoked potentials, and extracellular calcium in experimental spinal injury. *Journal of neurosurgery*, 57(5), 667-673.
- Young, W., & Koreh, I. (1986). Potassium and calcium changes in injured spinal cords. *Brain research*, 365(1), 42-53.
- Yuan, J., Murrell, G. A., Trickett, A., & Wang, M. X. (2003). Involvement of cytochrome c release and caspase-3 activation in the oxidative stress-induced apoptosis in human tendon fibroblasts. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Molecular Cell Research*, 1641(1), 35-41.
- Yuan, X. Y., Liu, W., Zhang, P., Wang, R. Y., & Guo, J. Y. (2010). Effects and mechanisms of aloperine on 2, 4-dinitrofluorobenzene-induced allergic contact dermatitis in BALB/c mice. *European journal of pharmacology*, 629(1-3), 147-152.
- Yugué, I., Okada, S., Ueta, T., Maeda, T., Mori, E., Kawano, O., & ... Morishita, Y. (2012). Analysis of the risk factors for tracheostomy in traumatic cervical spinal cord injury. *Spine*, 37(26), E1633-E1638.
- Zhang, L., Zheng, Y., Deng, H., Liang, L., & Peng, J. (2014). Aloperine induces G2/M phase cell cycle arrest and apoptosis in HCT116 human colon cancer cells. *International journal of molecular medicine*, 33(6), 1613-1620.
- Zhao, J., Zhang, G., Li, M., Luo, Q., Leng, Y., & Liu, X. (2018). Neuro-protective effects of aloperine in an Alzheimer's disease cellular model. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 108, 137-143.

- Zhou, C. C., Gao, H. B., Sun, X. B., Shi, H. B., Liu, W., Yuan, H. N., & Wang, Z. X. (1989). Anti-inflammatory and anti-allergic action of aloperine. *Zhongguo yao li xue bao= Acta pharmacologica Sinica*, 10(4), 360-365.
- Zhou, Y., Wang, H., Liang, L., Zhao, W. C., Chen, Y., & Deng, H. Z. (2010). Total alkaloids of *Sophora alopecuroides* increases the expression of CD4⁺ CD25⁺ Tregs and IL-10 in rats with experimental colitis. . *The American journal of Chinese medicine*, 38(02), 265-277.

