

T. C.
GAZİ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
BEYİN VE SİNİR CERRAHİSİ ANABİLİM DALI

RATLARDA DENEYSEL SPİNAL KORD HASARLANMA
MODELİNDE ALEMTUZUMAB' IN ETKİSİNİN
ARAŞTIRILMASI

UZMANLIK TEZİ
Dr. HALİL İBRAHİM SÜNER

TEZ DANIŞMANI
Doç. Dr. GÖKHAN KURT

ANKARA
EKİM 2013

T. C.
GAZİ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
BEYİN VE SİNİR CERRAHİSİ ANABİLİM DALI

RATLARDA DENEYSEL SPİNAL KORD HASARLANMA
MODELİNDE ALEMTUZUMAB' IN ETKİSİNİN
ARAŞTIRILMASI

UZMANLIK TEZİ
Dr. HALİL İBRAHİM SÜNER

TEZ DANIŞMANI
Doç. Dr. GÖKHAN KURT

ANKARA
EKİM 2013

KABUL VE ONAY

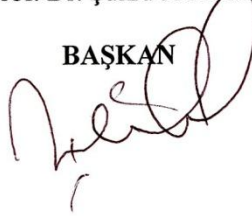
**T.C.
GAZİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ**

Beyin ve Sinir Cerrahisi Anabilim Dalı Uzmanlık Programı çerçevesinde yürütölmüş.
olan bu çalışma, aşğıdaki jüri tarafından Uzmanlık Tezi olarak kabul edilmiştir.

Tez Savunma Tarihi: 28.10.2013

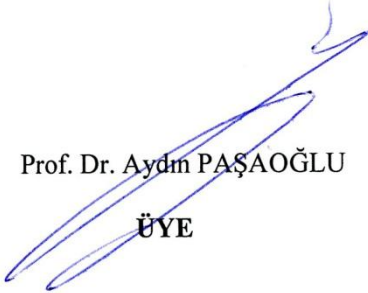
Prof. Dr. Şükrü AYKÖL

BAŞKAN



Prof. Dr. Aydın PAŞAOĞLU

ÜYE



Prof. Dr. M. Kemali BAYKANER

ÜYE



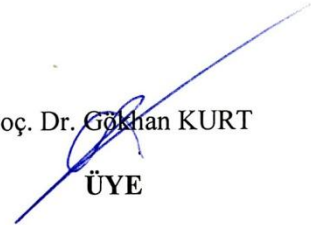
Prof. Dr. Memduh KAYMAZ

ÜYE



Doç. Dr. Gökhan KURT

ÜYE



ÖNSÖZ

Hayatımın 6,5 yılını geçirdiğim, kişiliğime, başta sabır olmak üzere birçok özellik ve benzersiz tecrübeler kattan; yuvama, kliniğime veda ederken;

Engin bilgi ve deneyimlerini bizlerden esirgemeyen çok muhterem büyüklerim, ustalarım; başta bölüm başkanımız Prof. Dr. Şükrü Aykol olmak üzere Prof. Dr. Aydın Paşaoğlu ve Prof. Dr. M. Kemali Baykaner hocalarıma,

Hayatın her ânında ve her türlü sıkıntıda yanımda olan, emek veren, tecrübelerini büyük bir cömertlikle bizlere aktaran değerli hocalarım, ağabeylerim; Prof. Dr. Fikret Doğulu, Prof. Memduh Kaymaz ve Doç. Dr. Hakan Emmez' e,

Bütün çalışmalarım, beni cesaretlendiren, sonsuz destek veren, güvenen, sevgili tez danışmanım, hocam, ağabeyim; Doç. Dr. Gökhan Kurt' a,

Her türlü vaka ve çalışmalarım yanımda olan, bana bildiği herşeyi öğreten, sevgili ağabeyim, arkadaşım; Uzm. Dr. Alp Özgün Börcek' e,

Bizlere, bu yoğun zaman diliminde her zaman destek olan, mesleğine bağlı, özverili, değerli çalışma arkadaşlarım ve kliniğimizin sorumlu hemşireleri; Bilge Çakar ve Figen Öztürk başta olmak üzere tüm hemşire ve personel arkadaşlarıma,

Tez çalışmalarım, yoğun çalışma tempolarına rağmen desteklerinden ötürü, Doç. Dr. Gülnur Take Kaplanoğlu, Dr. Bahar Kartal Küçükoğlu ve Dr. Zuhâl Yıldırım' a,

Asistanlık hayatımda önemli yerlere sahip, beni bu uzun yolda yalnız bırakmayan değerli kıdemlilerim, çalışma arkadaşlarım; Dr. Soner Çivi, Dr. Aydemir Kale, Dr. Cansel Aydın, Dr. Emre Durdağ, Dr. Eren Seçen ve Dr. Emrah Egemen' e,

Başasistanlığım boyunca, üzerimdeki yükü hafifleten, bana uygun çalışma ortamı hazırlayan, desteklerini unutamayacağım sevgili çalışma arkadaşlarım; Dr. Onur Akarca, Dr. Ümit Dere, Dr. Özgür Öcal, Dr. Günhan Güngör, Dr. Emrah Çeltikçi, Dr. Erkut Bulduk, Dr. Harun Demirci, Dr. Ayfer Aslan ve Dr. Burak Karaaslan' a

Saygı ve sevgilerimi sunar, teşekkürü bir borç bilirim.

Ve son olarak; bu yoğun süreçte bana inanılmaz destek olan aileme, bu yükü beraber sırtladığımız, fedâkar eşim Dr. Zeynep Cengiz Süner ve biricik kızım, neşe ve enerji kaynağım Elif' e sonsuz teşekkür ederim. İyi ki varsınız...

Dr. Halil İbrahim SÜNER

İÇİNDEKİLER

	Sayfa No
KABUL VE ONAY	i
ÖNSÖZ	ii
İÇİNDEKİLER.....	iii
KISALTMALAR.....	v
TABLO DİZİNİ.....	vi
ŞEKİL DİZİNİ.....	vii
RESİM DİZİNİ.....	viii
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER	5
2.1. Spinal Kord Embriyolojisi.....	5
2.2. Anatomi	6
2.2.1. Spinal kordun makroskopisi.....	6
2.2.2. Spinal kordun iç yapısı.....	8
2.2.3. Spinal sinirler	11
2.2.4. Meninksler ve beyin omurilik sıvısı.....	12
2.2.5. Spinal kordun vasküler yapısı	14
2.3. Spinal Kord Travması.....	16
2.3.1. Tarihçe	16
2.3.2. Spinal kord hasarlanması ve fizyopatolojisi	18
2.3.3. Tedavi protokolleri.....	32
2.3.4. Alemtuzumab (Campath - 1H [®] , MabCampath, Genzyme).....	35
3. MATERYAL VE METOD	39
3.1. Deney Grupları	39
3.2. Anestezi	40
3.3. Cerrahi Teknik	40
3.4. İlaç Uygulaması	42
3.5. Deneyin Sonlandırılması	42

3.6. Fonksiyonel İyileşmenin Değerlendirilmesi.....	43
3.7. Biyokimyasal Analiz	44
3.7.1. Değerlendirilen parametreler	44
3.7.2. Spinal kord dokusu TBARS düzeyinin ölçülmesi	45
3.7.3. Spinal kord dokusu GSH düzeyinin ölçülmesi	45
3.7.4. Plazmada sülfidril bileşiklerinin düzeyinin ölçümü.....	46
3.7.5. Plazmada MDA düzeyi ölçümü	46
3.8. Histopatolojik İnceleme.....	47
3.9. İstatistiksel Analiz	47
4. BULGULAR	48
4.1. Histopatolojik Bulgular	48
4.2. Biyokimyasal Analiz	52
4.3. Fonsiyonel İyileşmenin Analizi.....	58
4.3.1 Eğik düzlem testi analizi	58
4.3.2. Klinik motor muayene analizi.....	60
5. TARTIŞMA	63
6. SONUÇ	70
7. ÖZET	71
8. SUMMARY	73
9. KAYNAKLAR.....	75
11. ÖZGEÇMİŞ	90
12. EKLER	93

KISALTMALAR

AMPA	: Alfa – amino – 3 – hidroksi isoksazolpropionat
Ca⁺²	: Kalsiyum
DTNB	: Ditiyonitrobenzoik asit
EDTA	: Etilendiamin tetraasetik asit
GABA	: Gamma aminobütirik asit
GSH	: Glutatyon
H₂O₂	: Hidrojen peroksit
Ig	: İmmunglobulin
IL	: İnterlökin
Kainat	: Kainik asit
MDA	: Malondialdehit
MS	: Multiple skleroz
Na⁺²	: Sodyum
NMDA	: N – metil – D – aspartat
NO	: Nitrik oksit
O₂	: Oksijen
OH	: Hidroksil
ONOO⁻	: Peroksinitrit
TBA	: Tiyobarbitürik asit
TBARS	: Tiyobarbitürik asit reaktif madde sentezi
TCA	: Trikloraasetik asit
TNF - α	: Tümör nekroz faktör - alfa

TABLO DİZİNİ

Sayfa No

Tablo 1:	Spinal kord hasarlanma mekanizmalarındaki fazlar.....	23
Tablo 2:	Spinal kord hasarına yönelik tedavi çalışmaları.....	34
Tablo 3:	Alemtuzumab' ın etki profili.....	38
Tablo 4:	Grupların GSH ve MDA istatistiksel analizleri	52
Tablo 5:	Grupların eğik düzlem testi analizleri.	58
Tablo 6:	Grupların klinik motor muayene analizleri.	60

ŞEKİL DİZİNİ

Sayfa No

Şekil 1:	Spinal kord ve spinal sinirlerin lateral ve anterior görünümü	7
Şekil 2:	Rexed' in laminaları	10
Şekil 3:	Spinal kord hasarlanma mekanizmaları.	19
Şekil 4:	İnflamasyon mekanizması.	29
Şekil 5:	Alemtuzumab' ın formülü ve etki mekanizması	35
Şekil 6:	Eğik düzlem (Inclined Plane) testinin şematik görünümü	44
Şekil 7:	Gruplar arasındaki Plazma GSH değerlerinin dağılımı.....	54
Şekil 8:	Gruplar arasındaki Spinal GSH değerlerinin dağılımı	55
Şekil 9:	Gruplar arasındaki Plazma MDA değerlerinin dağılımı	56
Şekil 10:	Gruplar arasındaki Spinal MDA değerlerinin dağılımı	57
Şekil 11:	Grupların eğik düzlem testlerinin günlere göre dağılımı	59
Şekil 12:	Gruplardaki klinik motor muayene değerlerinin günlere göre dağılımı.....	61

RESİM DİZİNİ

	Sayfa No
Resim 1: Sinir sisteminin embriyolojik gelişimi.....	5
Resim 2: Spinal kordun iç yapısı	8
Resim 3: Spinal kord, spinal sinir ve ganglionların görünümü.....	12
Resim 4: Spinal kord, spinal sinir ve meninkslerin görünümü.....	13
Resim 5: Spinal Kordun beslenmesi.	15
Resim 6: Spinal Kordun venöz drenajı	16
Resim 7: Hipokrat’ ın omurga travmalı bir hastaya traksiyon uyguladığı figür.	18
Resim 8: T7-8-9 laminektomi sonrası spinal kordun görünümü.	41
Resim 9: Spinal kordun travmaya maruz bırakılması.....	41
Resim 10: Laminektomi ve travma sonrası spinal kordun görünümü.	42
Resim 11: Grup 1’ in histopatolojik değerlendirmesi.....	48
Resim 12: Grup 2’ nin histopatolojik değerlendirmesi.....	49
Resim 13: Grup 3A’ nın histopatolojik değerlendirmesi	50
Resim 14: Grup 4A’ nın histopatolojik değerlendirmesi	51

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Spinal kord, merkezi sinir sisteminin sinyal ve komutlarını, ekstremiteler ve organlara, periferik sinirler yoluyla, kusursuz bir şekilde iletir. Aynı zamanda, doku, organ ve ekstremitelerden gelen uyarıları beyin sapı, serebellum ve serebruma ileten spinal kord, bu iletimin bir denge halinde çalışması için çok önemli bir köprü konumundadır. Spinal kord, vücudumuzun en kuvvetli kemik yapılarından olan, omurga içerisinde korunsa da gelişmiş teknoloji ve günümüz yaşam tarzı nedeniyle travma riski, geçmişe nazaran daha fazla artmıştır. Gelişmiş medikal ve cerrahi tedavi seçeneklerine rağmen travmaya en hassas, tedaviye en dirençli anatomik yapılardandır. Spinal kord travması, ciddi mortalite ve morbiditeye sebep olması nedeniyle toplumda yarattığı fiziksel, psikososyal ve ekonomik etkileriyle çağımızın en önemli sağlık problemleri arasındadır.

Travmatik spinal kord yaralanması etyolojisi ülkelerin gelişmişlik düzeyine göre farklılık gösterse de, vakaların %41,1' ine, motorlu taşıt kazalarının neden olduğu bilinmektedir. Bunu, %34,9 oranında, düşme takip etmektedir (1).

Dünya çapında 2,5 milyon spinal kord travmalı hastanın yaşadığı tahmin edilmektedir (2). Travmatik spinal kord yaralanmalı vakaların gelişmekte olan ülkelerdeki insidansı; 25,5 milyon / yıl' dır (3). Gelişmiş ülkelerde ise milyonda 12,1 - 57.8 arasında değişen yeni vaka bildirilmiştir. Erkeklerde (%82,8), kadınlara oranla daha yüksek oranda görülen ve büyük oranda genç nüfusun etkilendiği travmatik omurilik yaralanmalı olguların yaş ortalaması; 32.4 olarak hesaplanmıştır (1). Yirmi yıl önce acil cerrahi, uzun hastane bakımı, rehabilitasyon ve medikal tedavi ile birlikte omurilik travmalı vakaların tedavi

maliyeti dünyada ortalama 4 milyar dolar/yıl olarak hesaplanmıştır (4).

En sık spinal kord yaralanması servikal bölgede, ikinci sıklıkla torakolomber bileşkede gerçekleşmektedir. Tüm olgular hesaplandığında; %56,5 komplet, %43 inkomplet spinal kord yaralanması meydana gelirken, yine tüm olguların %58,6' sında parapleji, %40,7' sinde tetrapleji meydana gelmektedir (1).

Günümüzde spinal kord yaralanması sonrası hayatta kalanların yarısından fazlası normal yaşantısına geri dönememektedir. Spinal kord yaralanmaları, tüm genel vücut yaralanmaları arasında medikal tedaviye en olumsuz yanıtın alındığı yaralanmalardır. Travması sonrası gelişen spinal kord hasarının bugün için etkin bir tedavisi hala netlik kazanmamıştır. Teknolojik gelişmelere rağmen tam anlamıyla tedavi edilememeleri, klinisyenleri ve araştırmacıları yeni tedavi arayışlarına itmektedir. Araştırmacılar bir taraftan omurilik yaralanmasında rol oynayan yeni fizyopatolojik mekanizmaları incelerken, öte yandan yeni tedavi şekillerini araştırmaktadırlar (5).

Akut spinal kord travmasına bağlı gelişen hasara iki temel fizyopatolojik mekanizmanın sebep olduğu düşünülmektedir. Birincisi; **Primer hasarlanma**, ikincisi ise **sekonder hasarlanma** olarak adlandırılır. Primer hasarlanma; yaralanma sırasında dış etkenlerle akson ve nöronların mekanik olarak parçalanmasıdır. Mekanik darbenin yarattığı ezilme ve kontüzyon, omurilik için gerekli olan kan akımının azalmasına yol açar. Sekonder hasarlanma ise primer hasar sonrası gelişen fizyopatolojik ve hücresel değişiklikler sonucu ödem, iskemi, membran hasarı, hücre içi kalsiyum artışı, eksitatör amino asit ve serbest radikallerin ortaya çıkması sonucu vasküler, elektrolit, biyokimyasal, enerji

metabolizmasındaki değişikliklere bağlı olarak oluşur (5, 6). Primer hasarlanma, beklenmedik nedenlere bağlı olduğu için genellikle engellenemez ve şiddeti değiştirilemez. Bu nedenle, omurilik yaralanması konusundaki deneysel ve klinik araştırmaların çoğu sekonder hasarlanmayı önlemek ya da azaltmaya yönelik yapılmaktadır. Bu amaçla son 30 yılda pek çok ilaç, hayvan çalışmalarında denenmiş ve bir kısmı etkin bulunmuştur. Bu ilaçların bir kısmı da klinik çalışmalarda denenmiş fakat etkinlikleri ispatlanamamıştır. Spinal kord travmalı hastalarda yaygın olarak kullanılan metil prednizolon; son yıllarda etkinliği ve yan etki profili nedeniyle ciddi şekilde tartışılmaktadır. Daha önce yapılan deneysel araştırma ve çalışmalar sekonder hasarda etkin rol alan; serbest radikal üretimi, glutamaterjik, kolinerjik ve katekolinerjik nörotransmisyon sistemleri, kalsiyum ve diğer iyon kanalları, büyüme faktörleri, lipid peroksidasyonu, nörotrofik faktörler, inflamasyon süreci, endojen opioid reseptörleri, enzimler, apoptotik hücre ölümü ve rejenerasyon mekanizmaları ile ilgili olmuştur.

Bilindiği gibi spinal kord hasarlanmasında, hücresel ve moleküler yapıların iç içe olduğu immün sistemin mekanizması görev alır. İmmünitede görevli hücreler ile birlikte proteinler, inflamasyona sebep olur. Spinal kord yaralanmasında inflamasyon, sekonder hasarlanmada ortaya çıkar ve sonrasında birkaç hafta ya da aya kadar devam eder. Spinal kord hasarlanmasındaki immün yanıtta başlıca 4 hücre görev alır. Bunlar; nötrofiller, monositler, mikrogliya ve T - lenfositlerdir (7). Bu hücreler; proinflamatuvar sitokinler, interlökin (IL) - 1 β , IL - 6, tümör nekroz faktör - α (TNF - α) salgılar ve inflamasyonun giderek artmasına sebep olur. İnflamasyon kritik bir süreç olup, kalan nöronların yenilenmesine

engel olabilir. Bununla birlikte inflamatuvar reaksiyonun aşırı aktivasyonu, sağlıklı dokuya zarar verip, yaralanma şiddetini arttırabilir. Bu yüzden, inflamasyonun kontrolü önemli bir yer tutmaktadır.

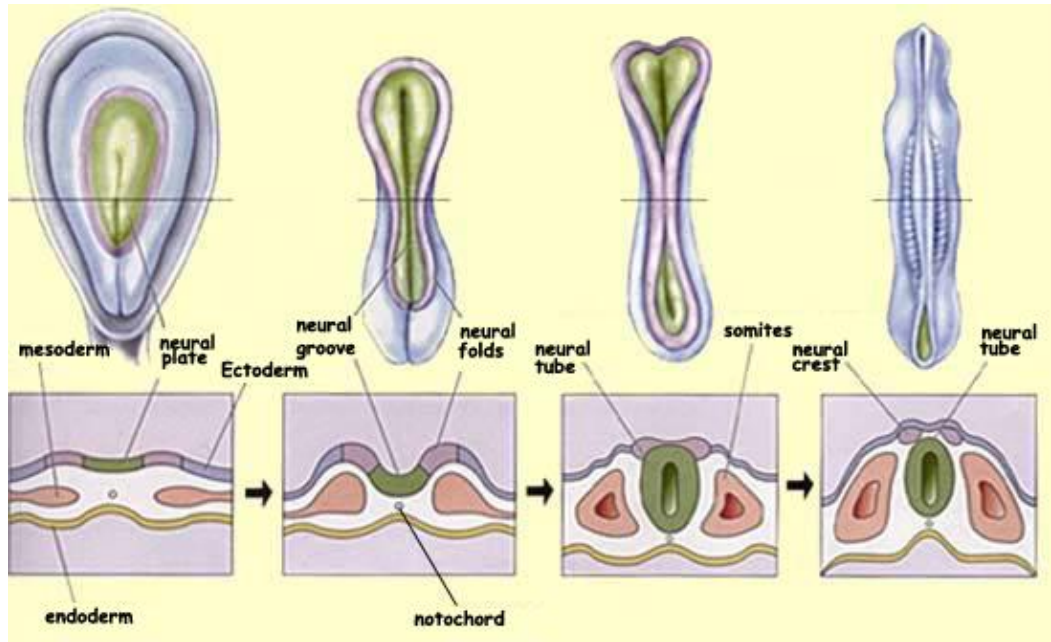
Bugüne kadar deneysel spinal kord yaralanma modellerinde, antiinflamatuvar etkili birçok ilaç kullanılmıştır. Çalışmamızda etkilerini değerlendirdiğimiz Alemtuzumab ise spinal travma modellerinde daha önce hiç denenmemiştir. Monoklonal antikor grubunda olan Alemtuzumab, günümüzde Non - Hodgkin lenfoma tedavisinde etkin olarak kullanılmaktadır. Alemtuzumab, esas olarak inflamatuvar hücreler olarak bilinen; T ve B - lenfositler, monositler, timositler, natural killer (NK) hücreleri ile makrofajların yüzeylerinde mevcut, son derece eksprese, non - modüle CD52 antijenine bağlanarak, sekonder hasarlanma mekanizmasında da etkin rol alan bu hücrelerin, periferik kanda yok olmasına neden olur (8). Antikor, lenfositlerin kompleman fiksasyonu ve antikora bağlı hücrenin oluşturduğu sitotoksikite sonucu yok edilmelerini sağlar. Ayrıca daha önceki çalışmalarda Alemtuzumab'ın hematopoietik kök hücreler ile progenitor hücrelerde CD52 olmadığı için, bu hücrelere hasar vermediği ispatlanmıştır (9).

Bu çalışmada, kullanılan olan Alemtuzumab' ın (Campath - 1H[®], MabCampath, Genzyme), sekonder hasarlanma mekanizmasında etkin rol alan inflamatuvar hücreleri ortadan kaldırmasıyla spinal kord hasarlanma mekanizmasında olumlu sonuçlar ortaya koyarak, gelecekte, spinal kord travmalı hastaların komplikasyonlarının ve nörolojik sekellerinin azaltılması amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Spinal Kord Embriyolojisi

Fertilize ilk hücre ve sonrasında oluşan 8 hücre farklılaşmamış iken, asimetrik mitozlar nedeniyle sonraki hücrelerde farklılaşma başlar ve hücreler arası etkileşimle embriyo gelişir. Birinci embriyonik hafta sonunda epiblast ve hipoblast tabakaları, ikinci haftada ise epiblast hücrelerin oluşturduğu ilkel yarık ve kranial ucunda Hensen düğümü oluşur. Daha sonra ektoderm, mezoderm ve endodermden oluşan gastrulasyon dönemine girilir (10).



Resim 1: Sinir sisteminin embriyolojik gelişimi

Sinir sistemi embriyonik dönemin 3. haftasında ektodermin kalınlaşmasıyla gelişmeye başlar. Hensen düğümü hücreleri notokordu oluşturur. Notokord öncü somitik mezodermi oluşturur. Somit çiftleri gövdenin kasları, vertebra ve kaburgaların oluşumuna katkıda bulunurlar. Üçüncü haftada,

ektoderm hücreleri, nöral ve cilt ektodermi olmak üzere ikiye ayrılır. Nöral ektoderminden nöral oluk ve nöral tüp oluşur (Resim 1). Buna primer nörolasyon adı verilir. Nöral tüp, rostral kısımda beyin ve beyinciği, kaudalde ise omuriliği oluşturur. Nöral oluğun her iki tarafındaki katlantılardan ayrılan nöral çıkıntılar (Krista nöralis) da spinal ve kranial sinirleri, mezoderm ise spinal kanalı ve çevre kas ve bağ dokusunu oluşturacaklardır. Omuriliğin distal kısımları sekonder nörolasyon ile oluşurlar ve sonrasında primer nöral tüp ile birleşirler (10).

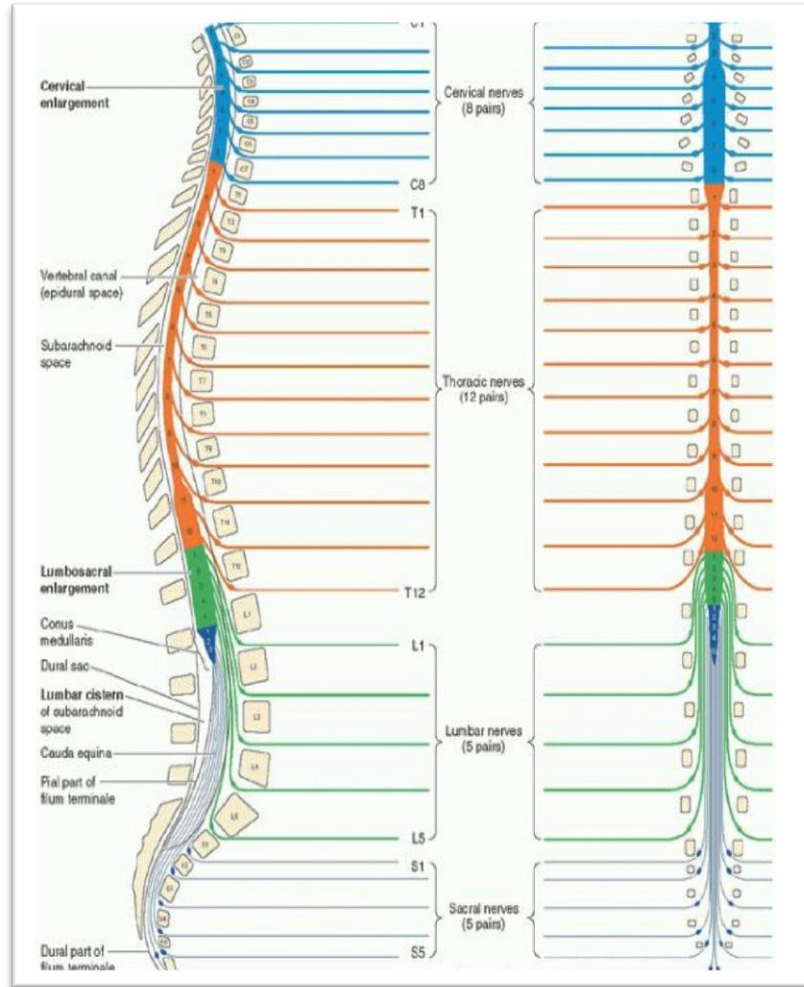
2.2. Anatomi

2.2.1. Spinal kordun makroskopisi

Spinal kord, canalis vertebralis' in üst 2/3'ünü kaplayan bir santral sinir sistemi parçasıdır. Ortalama uzunluğu erkeklerde 45 cm., kadınlarda 42 - 43 cm. iken ağırlığı ise yaklaşık 30 gr' dır. Fetal hayatın 3. ayına kadar medulla spinalis uzunluğu, vertebral kolon uzunluğu kadarken, vertebrae medulla spinalisten daha hızlı uzar. Fetal hayatın 5. ayının sonunda, omurilik, sakrumun tabanında, doğum sırasında ise yaklaşık L3 seviyesinde sonlanır (11).

Atlas'ın üst kenarından başlar ve erişkinlerde L1 vertebra'nın alt sınırı veya L2'nin üst kenar sınırına kadar uzanır. Üst kısımda Bulbus aracılığıyla beyinle devamlılığı vardır, altta ise **Conus medullaris** olarak sonlanır. Conus medullaris apeksinden ince bir filaman olan **Filum terminale**, koksiksin ilk kısmına kadar uzanır (11). Spinal kord, silindir şeklinde ön-arka yönünde hafifçe yassıdır. Ekstremitelere giden sinirlerle ilgili segmentlere karşılık gelen servikal ve lomber genişlemeler gösterir. Birincisi İntumescencia cervicalis olan genişleme C3 - T1

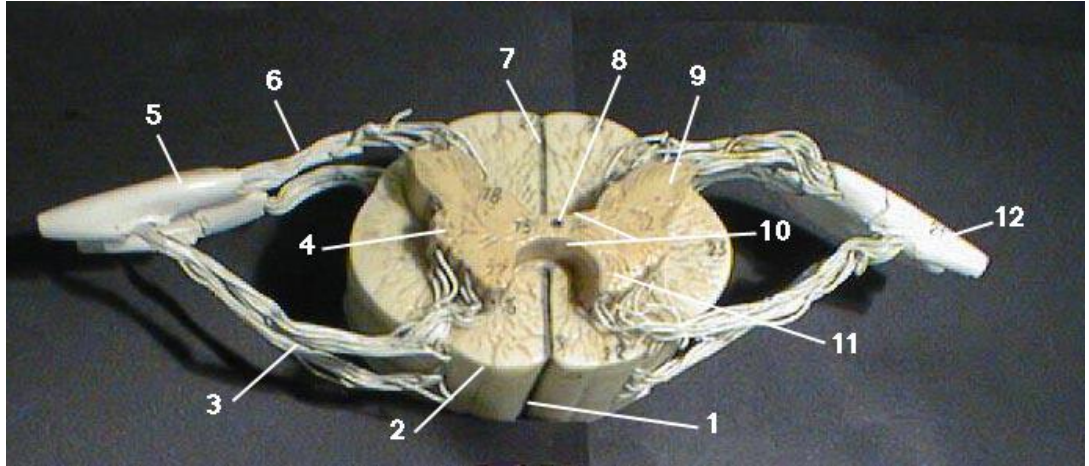
segmenleri arasındadır. Üst ekstremité innervasyonu ile ilgili ventral köklerin çoğu, buradan Plexus brachialis' e gider. Diğeri ise T11 – L1 segmentleri arasındaki, İntumescencia lumbosacralis' tir. Ventral dallar, alt ekstremiteleri innerve etmek üzere buradan ayrılıp, plexus lumbalis ve plexus sakralis' i oluşturur. İntumescencia lumbosacralis ve Conus medullaristen gelen spinal sinir kökleri; kauda ekuina' yı oluştururlar. Bu demet de L2 – S2 arasında uzanan **Cisterna lumbalis** denilen subaraknoid boşluk içinde kaudale kadar devam eder (Şekil 1) (12).



Şekil 1: Spinal kord ve spinal sinirlerin lateral ve anterior görünümü

2.2.2. Spinal kordun iç yapısı

Spinal kordun ön ve arka kısmında longitudinal yönde seyreden oluklar vardır. Ön taraftaki ve daha derin olan **Fissura mediana anterior**, arkadakine **Sulcus medianus posterior** adı verilir. Bunlardan başka her iki tarafta önde bulunan oluğa **Sulcus anterolateralis**, arkada bulunan oluğa **Sulcus posterolateralis** adı verilir. Spinal kordun transvers kesiti incelendiğinde gri ve beyaz olmak üzere iki renkten oluştuğu görülmektedir. Bunlardan iç tarafta olan, gri renkli ve H harfi şeklinde olana **Substantia grisea** (gri cevher) adı verilir. Bunun etrafını saran beyaz renkli bölgeye de **Substantia alba** (beyaz cevher) denir. Gri cevherde nöron gövdeleri ve uzantıları bulunurken, beyaz cevherde myelinli aksonlar bulunur (13).



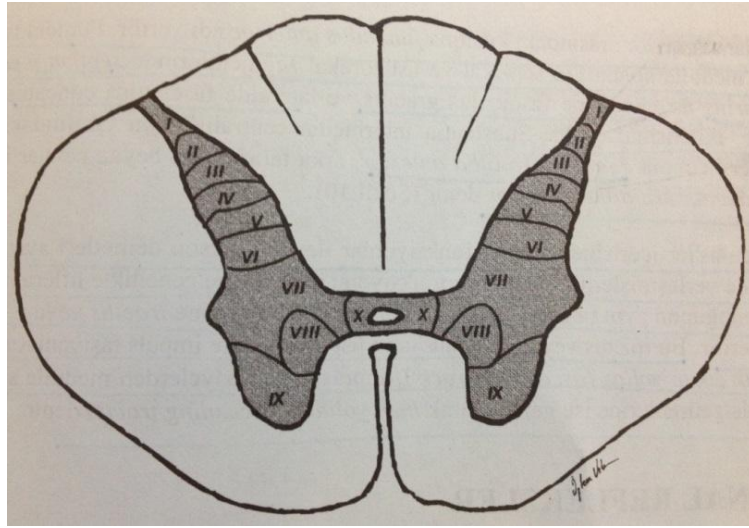
Resim 2: Spinal kordun iç yapısı

1 - Fissura mediana anterior, 2 – Sulcus anterolateralis, 3 – Radix anterior, 4 – Columna lateralis, 5 – Spinal sinir dura matter, 6 - Radix posterior, 7 - Sulcus mediana posterior, 8 – Canalis centralis, 9 – Columna posterior, 10 – Commissura grisea anterior ve posterior, 11 – Columna anterior, 12 – Spinal sinir kökü (11).

Substantia Grisea: Değişik seviyelerde farklı genişlikte olsa da medulla spinalisin uzunluğu boyunca mevcuttur. Transvers bir kesitte öne doğru olan uzantılarına **Cornu anterius**, arkaya ve yana doğru uzantılarına **Cornu posterius** adı verilir. Bundan başka spinal kordun T1 - L2 segmenteri arasında laterale doğru uzantıları olur ki buna da **Cornu laterale** denir. Medulla spinalis üç boyutlu değerlendirildiğinde; cornu anterius, **Columna anterior**; cornu posterius, **Columna posterior**; cornu laterale, **Columna lateralis** adını alır. Sağ ve sol taraftaki substantia grisea arasında spinal kord boyunca uzanan ve içerisinde BOS bulunan bir kanal vardır. Bu kanal **Canalis centralis**' tir. Canalis sentralis, conus medullaristen sonra filum terminale içerisinde 5 - 6 mm seyrederek sonlanır. Canalis centralisin önündeki gri cevher kısmına **Commissura grisea anterior**, arkadaki gri cevher kısmına **Commissura grisea posterior** adı verilir (Resim 2) (13).

Rexed' in çalışmaları sonrasında, substantia grisea, nöronların şekli, büyüklüğü, yoğunluğu ve hücresel özellikleri göz önüne alınarak 10 laminaya alınmıştır (Şekil 2). Çok keskin sınırlarla ayrılmayan bu laminaların substantia grisea içerisindeki yerleşimi spinal kordun değişik segmentlerinde farklılık göstermektedir. Örneğin Lamina - I cornu posteriusun en arka kısmında iken, Lamina - IX cornu anteriusun en ön kısmında, Lamina - X' da canalis centralisin çevresinde yerleşir. Lamina - I' e **Nucleus marginalis**, Lamina - II' ye **Substantia gelatinosa**, Lamina - III ve Lamina - IV' e **Nucleus proprius** adı da verilir. Laminalardan I - IV arasındakiler; genel olarak deriden gelen afferent liflerin sinaps yaptığı laminalardır. Lamina - V ve VI' ya proprioseptif afferentler

gelir. Lamina - VII' nin de postür ve hareketlerin düzenlenmesinde görev aldığı düşünülmektedir. Lamina - VIII' de komşu laminalar ve kontralateral Lamina - VIII' den gelen aksonların sinaps yaptığı internöronlar bulunur. Lamina - IX' da iskelet kaslarını (ekstrafusal kaslar) innerve eden α – motor nöronlar ile intrafusal kas liflerini innerve eden gamma motor nöronlar ve internöronlar bulunur. Lamina - X' da ise radix posteriorlar ile gelen afferent liflerin bir bölümü sinaps yapar. Substantia griseada bulunan tüm laminalar ve fonksiyonları ile ilgili bilgiler yapılan çok sayıdaki hayvan deneyleri ile edinilmiş olup, hayvan türleri arasında farklılıklar göstermektedir (13).



Şekil 2: Rexed' in laminaları (13)

Substantia Alba: Miyelinli aksonların oluşturduğu bu bölge gri cevhere göre daha açık renktedir. Substantia albanın, sulcus medianus posterior ve sulcus posterolateralisi arasında kalan kısmına; **Funiculus posterior**, sulcus posterolateralis ve sulcus anterolateralis arasında kalan kısmına; **Funiculus**

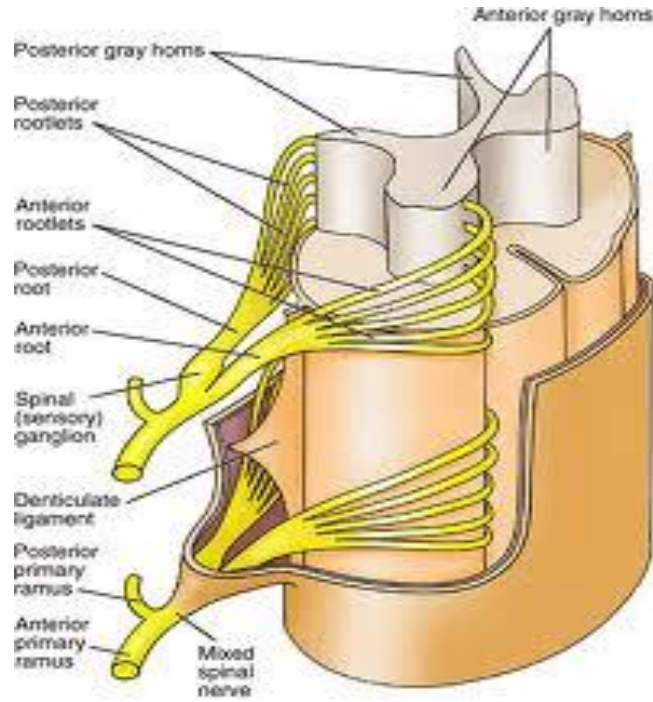
lateralis, sulcus anterolateralis ve fissura mediana anterior arasında kalan kısmına **Funiculus anterior** adı verilir. Funiculuslar içerisinde belirli fonksiyonlar ile ilgili akson demetleri ayrı gruplar halinde yerleşmişlerdir. Belirli bir fonksiyonu üstlenen ve genellikle aynı nükleusta sonlanan akson demetlerine tractus ya da fasciculus adı verilmektedir. Bunlar impulsları taşıdığı yöne göre; inen ve çıkan yollar olarak isimlendirilir. Funiculus posterior; servikal ve üst torakal segmentlerde, **Septum medianum posterior** aracılığı ile medialde **Fasciculus gracilis**, lateralde **Fasciculus cuneatus** olarak ikiye ayrılır. Canalis centralisin ön kısmındaki beyaz cevher kısmına **Commissura alba anterior**, arka kısmındaki beyaz cevher bölgesine **Commissura alba posterior** adı verilir (13).

2.2.3. Spinal sinirler

Spinal korddan simetrik olarak 31 çift spinal sinir çıkar. Bu çiftlerin 8' i servikal, 12' si torakal, 5' i lumbal, 5' i sakral ve 1' i koksigeal spinal sinirlerdir. Spinal korda önde Radix anterior, arkada Radix posterior isimli köklerle bağlanıp yanlarda foramen intervertebralisler aracılığıyla spinal kanalı terkederler (12). Ventral ve dorsal sinir kökleri, pia mater tarafından sıkıca, araknoid tarafından gevşek şekilde sarmalanmıştır. Her bir sinir çifti bir intervertebral foramenden çıkarken kökler bir dura mater örtüsü ile sarılır. Bunu venlerin yaptığı bir pleksüs içeren yağlı, gözenekli doku çevreler (14).

Spinal sinirlerin dorsal kökleri, afferent (duyu) liflerini, ventral kökleri ise iskelet kaslarına giden çok sayıda efferent (motor) liflerini ve çok sayıda presinaptik otonom lifleri içerirler. Ventral kökleri oluşturan somatik aksonların

hücre gövdeleri medulla spinalisin cornu anterior' unda bulunurken, dorsal kökleri oluşturan aksonların hücre gövdeleri medulla spinalisin dışında, dorsal köklerin distal ucundaki dorsal kök ganglionlarında (Ganglion spinale) bulunurlar. Her bir spinal sinir, Primer Ramus Dorsalis ve Primer Rami Ventralis' lere ayrılırlar. Dorsal dallar, deri ve sırt kaslarını innerve ederken, ventral dallar, ekstremiteler ve gövdenin geri kalanını innerve ederler (Resim 3) (12).

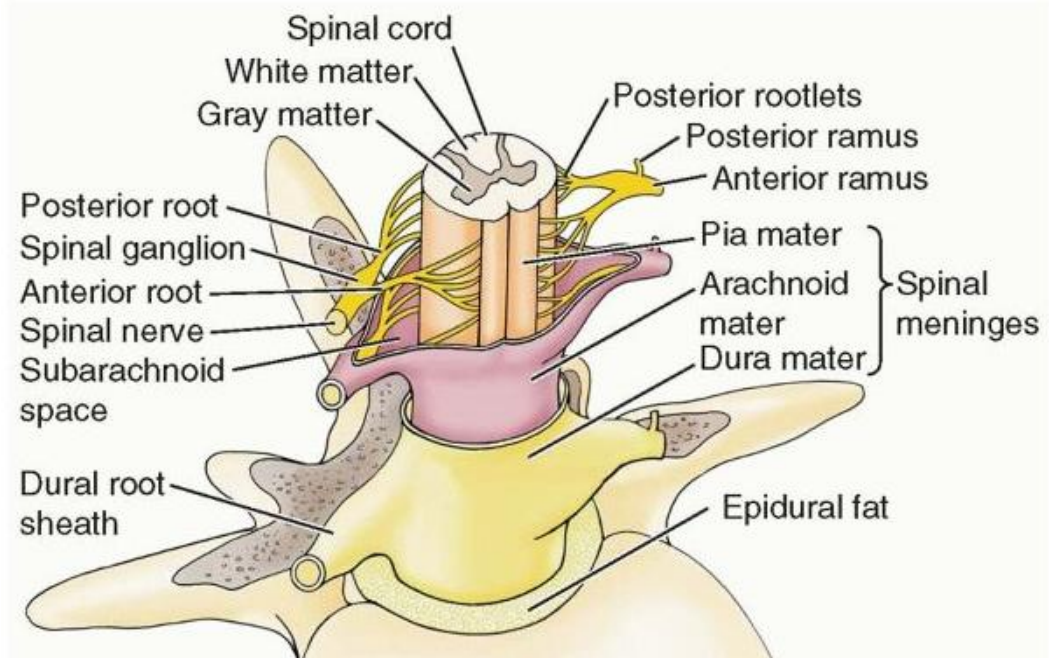


Resim 3: Spinal kord, spinal sinir ve ganglionların görünümü (7)

2.2.4. Meninksler ve beyin omurilik sıvısı

Omuriliği, dıştan içe doğru sırasıyla dura mater, araknoid mater, pia mater olmak üzere 3 membran sarar. İçerilerinde asılı olan spinal kord, kauda equina ve spinal sinirleri çevreleyen bu membranlar subaraknoid aralıktaki beyin omurilik sıvısı (BOS) ile birlikte destek ve koruma görevi görürler (Resim 4) (12).

Dışarıda yer alan katı fibroz zar olan duramater omurga kanalı duvarından bir epidural boşlukla ayrılmış olup, boşlukta yağlı gözenekli doku ve bir ven pleksusu bulunmaktadır. Duramater ile araknoid arasında potansiyel bir subdural boşluk bulunmakta ve burada son derece sıg, lenfe benzer bir sıvı bulunmaktadır (14).



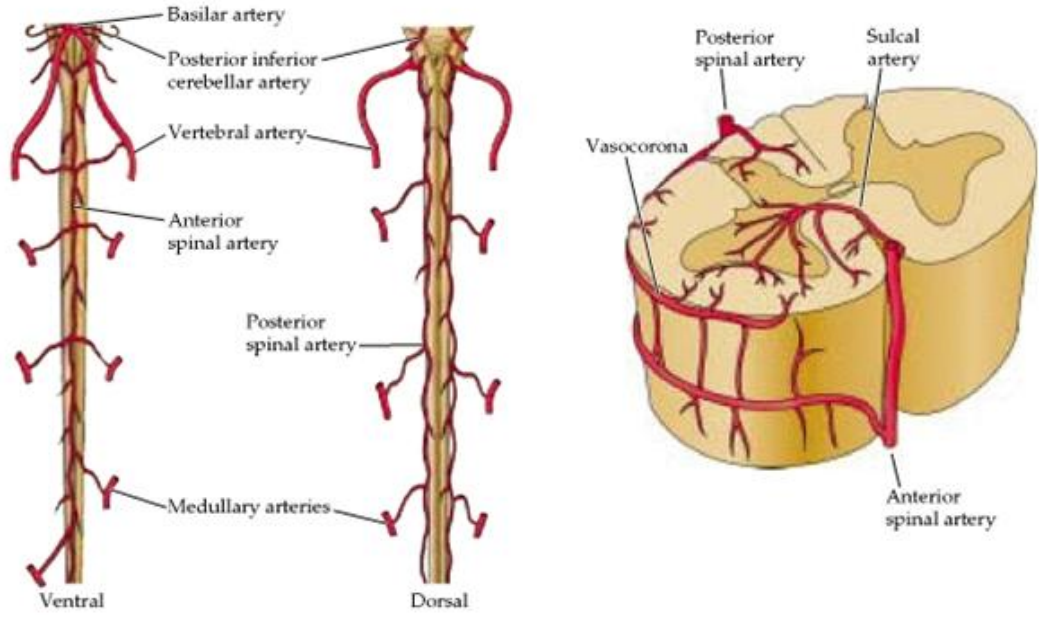
Resim 4: Spinal kord, spinal sinir ve meninkslerin görünümü (7).

Spinal araknoid, ince bir membrandır. Bu zar piamaterden subaraknoid boşluk ile ayrılmış olup mezotelial septalar bulunmakta ve BOS yer almaktadır. Piamater ince bir vasküler bağ doku olup omurilik ve sinir köklerini sıkıca sarmalamıştır. Pia her iki yanda duraya 22 tane uzantı ile bağlanmış olup bunlara **Ligamentum dentikulatum** adı verilir. Spinal meninksler, yukarıda, foramen magnumda karşılık gelen serebral meninks tabakaları ile devam etmektedir.

Duramater ve araknoid (dolayısıyla subaraknoid boşluk) ikinci sakral omurda sonlanırken, pia, silindirik filum terminale ile durayı S2 seviyesinde delerek, koksikse devam eder (14).

2.2.5. Spinal kordun vasküler yapısı

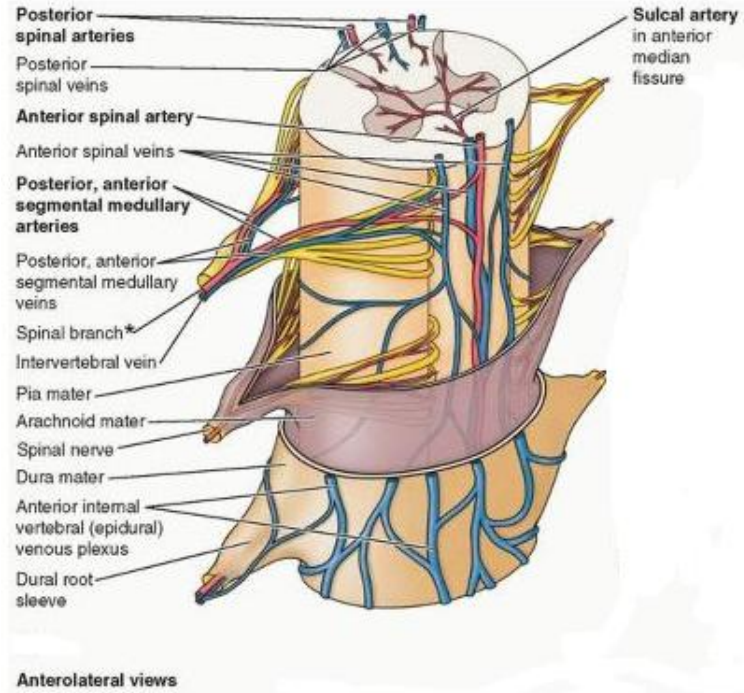
Arteriyel beslenme: Spinal kord beslenmesi; vertebral arter dalları, asecenden servikal, derin servikal, interkostal, lumbal ve lateral sakral arterler tarafından sağlanır. Ancak, temel olarak spinal kord, longitudinal olarak seyreden 1 anterior, 2 posterior spinal arter tarafından beslenir. Vertebral arterler dallarının oluşturduğu Anterior Spinal Arter anterior median fissür içerisinde aşağı doğru uzanır. Anterior spinal arterden köken alan sulcal arterler bu fissürden spinal kord içine girerler (Resim 5). Sulcal arterler, spinal kordun kesitsel olarak 2/3 ön tarafının beslenmesini sağlarlar. Her bir posterior spinal arter, ya vertebral arter dallarından ya da posteroinferior serebellar arterden köken alırlar. Posterior spinal arterler, pia içerisinde sıklıkla anastomoz yaparlar. Spinal kordun üst kısmındaki kısa segmentin beslenmesi sadece anterior ve posterior spinal arterlerle sağlanırken, geriye kalan kısmın çoğu, spinal sinir kökleri boyunca seyreden ve intervertebral foramenlerden vertebral kanala giren, segmental meduller ve radiküler arterlerle sağlanır. Segmental meduller arterler, asenden servikal, derin servikal, vertebral, posterior interkostal ve lumbal arterlerden köken alırken, bunların en büyüğü olan Adamkiewicz arteri toplumda %65 oranında solda yerleşmiş olup spinal kord beslenmesinin 2 / 3' üne yardımcı olur (12).



Resim 5: Spinal Kordun beslenmesi (7).

Radiküler arterler, her vertebral segment hizasında komşu arterlerden doğar. Temel olarak sinir kökünün beslenmesi ile ilişkilidir. Birçok ince radiküler arter, vertebral foraminadan sinir köklerine eşlik ederek mediale doğru seyreder. Daha kalın arterlerden bazıları dura matere erişir ince meningial dallar verirler (14).

Venöz Drenajı: Spinal kordun venleri genel olarak spinal arterlere benzer dağılım gösterir. Spinal kordda longitudinal uzanımı olan 3 posterior ve 3 anterior spinal ven bulunur. Bunlar radiküler ve segmental meduller venlere drene olur ve epidural aralıkta venöz pleksus oluştururlar (Resim 6). Bunlar superiorda foramen magnum yoluyla dural sinüslere drene olurken diğer tüm kısımlarda eksternal vertebral venöz pleksuslara drene olarak dolaşıma katılırlar (12).



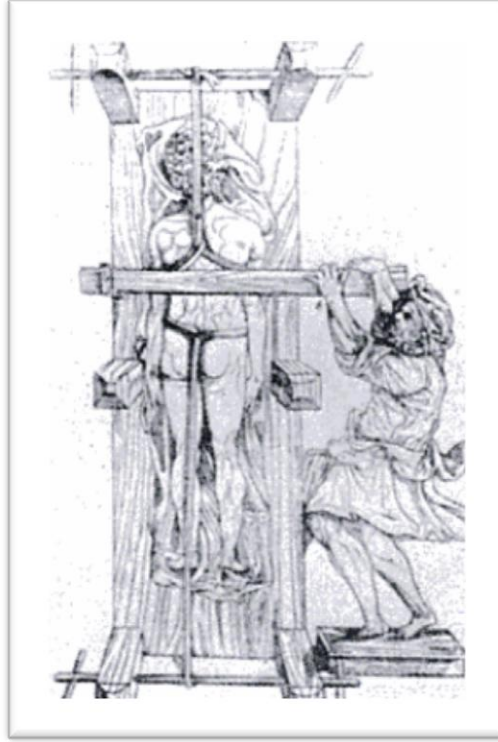
Resim 6: Spinal Kordun venöz drenajı (7)

2.3. Spinal Kord Travması

2.3.1. Tarihçe

Toplumda, halen fiziksel, psikolojik ve ekonomik bir problem olan ve en önemli sağlık sorunları arasında yer alan spinal kord travmasının tanı ve tedavi mücadelesi, binlerce yıl öncesine dayanmaktadır. Bunu kanıtlayan en önemli ve en eski belge M. Ö. 3000 – 2500 yıllar arasında Mısırlılarca yazıldığı sanılan Edwin Smith papirusudur (15, 16). Bu papirusta çeşitli omurga travmalı olgular; tedavi edilebilir, tedavi edilemeyen ya da umutsuz olarak sınıflandırılmış olup, motor, duyu, idrar kontrolü kaybı gibi çeşitli semptomlardan bahsedilmiştir (15).

Hipokrat (M.Ö. 460 - 377), omurga travmalı olgularda ekstremiteler paralizileri ve paraplejiden bahsetmiş ve omurga dislokasyonunu traksiyonla tedavi etmeye çalışmıştır (Resim 7) (17, 18). Galen ise M.S. 120 – 200’ lü yıllarda spinal kordda longitudinal kesilerin fonksiyon üzerine fazla etkilerinin olmadığını ancak transvers kesilerin bu seviyenin altında paraplejiye sebep olduğunu tariflemiştir (19). Egeli Paulus (M.S. 625 - 690) yani Paul of Aegina, spinal korda bası yapan kırıkların tedavisinin traksiyon değil, laminektomi olduğunu düşünen ve ilk laminektomi yapan hekim olmuştur (20). 1890 yılında, Schmaus, tavşanda spinal kord travma modeli oluşturmuş, spinal kordun travmatik hasara verdiği histopatolojik cevabı ilk tanımlayan bilimadamı olmuştur (18). Allen, 1911 yılında omurilik üzerine ağırlık düşürerek, bu travma modeline öncülük etmiş, aynı zamanda travma sonrası oluşan hematoma, nekroz ve nekrotik dokuların kaldırılması sonrası nörolojik tablonun düzeldiğini tespit etmiştir (21, 22). Bu aynı zamanda sekonder hasarlanma mekanizmasının ilk tanımı olmuştur. Tarlov 1953’ te epidural aralıkta balon şişirerek spinal kord travması oluşturmuştur. Tator ise 1978 yılında, spinal kord ekstradural olarak anevrizma klibi ile klibe etmiş, klibe kapanma süresi ve kompresyon süresi ile spinal kord yaralanma şiddeti arasında ilişkiyi bulmuştur (23). Bu şekilde yapılan travma modeli, omuriliğin tüm katlarının travmaya maruz bırakılmasıyla beraber spinal kord iskemisi oluşması açısından, insanlarda meydana gelen omurilik travmasına benzer bir model olmasıyla avantaj haline gelmiştir (24). Günümüz teknolojisi ve altyapısıyla travmatik spinal kord hasarlanması ve tedavisi konularında birçok araştırma ve çalışma halen devam etmektedir.

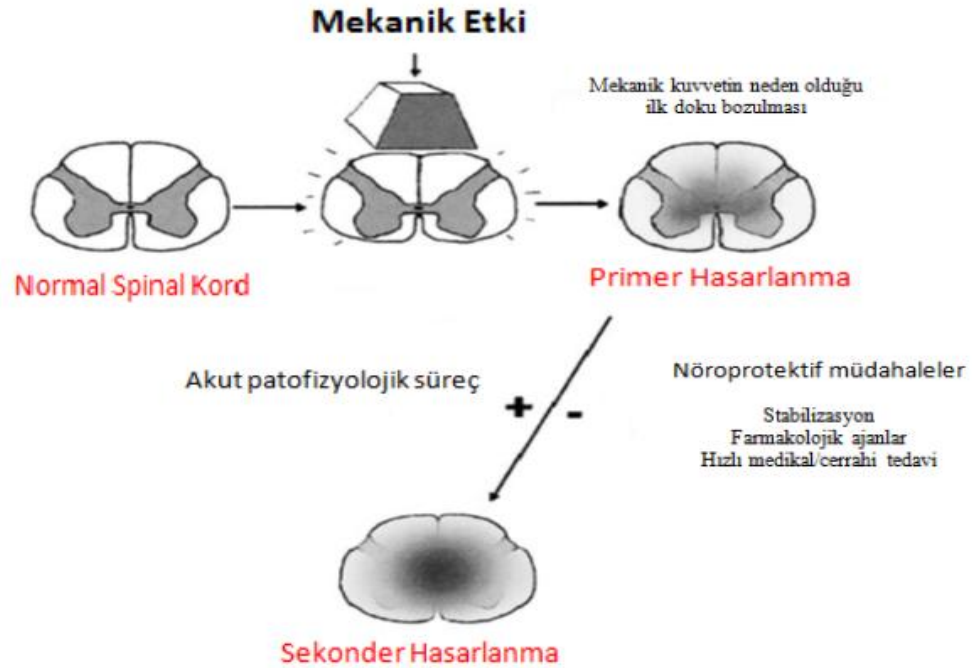


Resim 7: Oribasius ve Vidus Vidius' un tarif ve tasvir ettikleri; Hipokrat' ın omurga travmalı bir hastaya traksiyon uyguladığı figür (18).

2.3.2. Spinal kord hasarlanması ve fizyopatolojisi

Spinal kord yaralanması sonrasında oluşan karmaşık patofizyolojik mekanizmalar, bu olgular için bugüne kadar, uygun bir tedavi bulmakta çeşitli zorluklar oluşturmuştur. Bu mekanizmalar anlaşıldıkça, değişik tedavi metodları bulunmuş ve bunlar nörolojik geri dönüşüm açısından hala yetersiz kalmışlardır. Tedavi protokollerini geliştirmenin ve seçeneklerini arttırmanın yolu, spinal kord hasarlanma mekanizmasını anlamak ve analiz etmekten geçmektedir.

Spinal kord hasarlanması iki temel aşamadan oluşur. Birincisi travma anında gelişen: **primer hasarlanma**, ikincisi ise akut kanama, iskemi ve inflamatuvar bir süreçten oluşan; **sekonder hasarlanmadır** (Şekil 3). Özellikle sekonder yaralanma, nöronal ve glial hücre yıkımı ile karakterizedir. Bu da, hasarın, daha da fazla artmasını sağlar. Bu olayların şiddetinde; proinflamatuvar sitokinlerin ve dolayısıyla; inflamatuvar hücrelerin varlığı belirleyicidir (25). Travmanın etkisiyle başlangıçta gerçekleşen primer hasarlanmada; kanama ve hızlı hücre ölümü meydana gelirken, bunu takip eden sekonder hasarlanma kaskadında; daha çok doku disfonksiyonu ve hücre ölümü gerçekleşir (7).



Şekil 3: Spinal kord hasarlanma mekanizmaları (26).

Primer hasarlanma; künt yada penetran yaralanmalar sonrasında gerçekleşmektedir. Künt yaralanmalar; omurganın osteoligamentöz yapılarının, ekstansiyon, fleksiyon, aksiyel yüklenme, rotasyon veya distraksiyon gibi kuvvetlerle nöronal ve vasküler yapılarda gerilme, yırtılma ya da kontüzyo oluşturması yoluyla olur. Bu kuvvetler, basit geçici bir nörolojik defisitten, kalıcı, tam bir felç tablosuna kadar genişleyebilen nörolojik şekillere sebebiyet verebilir (26, 27, 28). Travma sonrası ilk doku bozulması daha sonradan sekonder yaralanmaya sebep olabilir ki bu, spinal korda iletilen enerjiye bağlıdır (29).

Primer yaralanma morfolojik olarak dört tiptir:

1. Darbe ile kalıcı kompresyon
2. Darbe ile geçici kompresyon
3. Distraksiyon
4. Lateralizasyon ya da transeksiyon

İnsan spinal kord yaralanmasında en sık görülen mekanizma, bunlardan darbe sonrası, kalıcı omurilik kompresyonudur. Bu özellikle akut disk rüptüründe, fraktür ve dislokasyonda retropulse kemik fragmanın spinal korda bastığı patlama kırıklarında belirgindir. İkinci mekanizmada yalnızca darbenin geçici süre ile olduğu kompresyon mevcuttur ve altta yatan dejeneratif servikal omurga hastalığı ön plandadır. Spinal kolonun aksial planda kuvvetle gerilmesine yol açan distraksiyon tipi üçüncü mekanizmada; spinal kord ve / veya onun kan akımını sağlayan elemanlarının gerilmesi ve yırtılması söz konusudur. Bu tip hasarda özellikle çocuklarda kartilajenöz vertebra cismi, kas yapısının tam gelişmemiş olması ve ligaman esnekliğinin predispozan olduğu, radyolojik olarak patolojinin

bulunmadığı spinal kord hasarı mevcuttur. Ayrıca bu tip hasarda, erişkinlerde, travmanın radyolojik kanıtının olmadığı ve altta yatan dejeneratif omurga hastalığının sıklıkla eşlik ettiği bir durum olarak ortaya çıkmaktadır. En son primer hasar mekanizması; laserasyon ve transeksiyondur. Laserasyon; mermi ile yaralanma, keskin kemik fragmanların dislokasyonu veya ciddi distraksiyon sonucu meydana gelir ve minor hasardan komplet transeksiyona kadar çeşitli derecelerde olabilir (30, 31, 32).

Primer hasarlanma, daha sonra hasarın şiddetini arttıran kaskadlar zincirini oluşturacak olan sekonder hasarlanmayı tetikler. Akut yaralamadan sonra kordda kanama, ödem, aksonal ve nöronal nekroz kist formasyonu ve enfarktın takip ettiği demiyelinizasyon gibi patolojik değişiklikler oluşur. Akut yaralanma sonrası ilk 15 dakikada gri maddede peteşiyal kanamalar, beyaz maddede ödem oluşur. İlk 2 saatte gri maddedeki kanamalar artar. Zamanla patolojik değişiklikler kötüleşir, öyle ki yaralanmadan 6 gün sonra ileri derecede nekroz oluşur ve bu olay; otodestruksiyon olarak adlandırılır. Yaralanmadan sonra 5 dakika içinde gri maddenin musküler venüllerinin eritrositlerle şiştiği fakat aksonların değişmemiş olduğu görülür. Travma sonrası 15 ve 30 dakika arası eritrositlerin postkapiller perivasküler boşluğa ve musküler venlere ekstrasvazasyonu ile birlikte küçük kanamalar oluşur ve aksonal değişiklikler görünür hale gelir. Dört saat sonra bozulmuş myelin kılıflar, aksonal bozulma ve iskemik endotelial hasar saptanır, ilk birkaç gün içinde ilerleyici aksonal değişiklikler ve nekrotik bölgeler ortaya çıkar. Yaralanma bölgesinde ödem gelişir ve komşu segmentlere yayılır. Majör travmadan 24 - 48 saat sonra özellikle daha önce kanla kaplı olan santral bölge

olmak üzere yaralanma alanı nekrotiktir. Birkaç gün sonra hemorajik bölge kavitasyon gösterir. Komşu alanlarda sıklıkla keskin sınırları olan yamasal nekrozlar görülür. Bu ilerleyici değişiklikler ve kavitasyon oluşumu, enfarktların patolojik özellikleridir. Bu duruma posttravmatik enfarkt denmektedir (33, 34).

İnsan vücudu, spinal kordun hasarlanma mekanizmalarında iç içe girmiş üç farklı fazda yanıt oluşturur. Bunlar; travmadan sonra saniye ve dakikalar içindeki **akut faz**, travma sonrası ilk dakikalarda başlayıp aylar süren **subakut faz**, travma sonrası aylar, hatta yıllar süren **kronik fazdır** (7). Akut faz, travmanın oluşturduğu ilk hasar ile ortaya çıkan fiziksel, biyokimyasal ve hücresel değişiklikler ile karakterizedir. Travmadan saniyeler sonra başlayıp, lokal ve sistemik işaretler ile kendini gösterir (35, 36). Bu fazda, sistemik hipotansiyon, spinal şok, vazospazm, iskemi, iyon dengesi, plazma membranında bozulma ve nörotransmitter birikimi gerçekleşir. İmmun, dolaşım ve sinir sistemlerinin molekül ve hücre grupları, bu fazın her aşamasına katılmaktadır. En çok katılım, sinir sistemi hücreleriyle olur ancak diğer sistemlerdeki hücre grupları dolaşım sistemi yoluyla, travma bölgesine gelir. Bazı akut faz komponentleri subakut faz ile bazı subakut komponentleri de kronik fazda devamlılık gösterirler (Tablo 1).

Tablo 1: Spinal kord hasarlanma mekanizmalarındaki fazlar

AKUT FAZ	SUBAKUT FAZ	KRONİK FAZ
Sistemik hipotansiyon ve Spinal Şok		
Vazospazm	Vazospazm	
İskemi	İskemi	
Ödem	Ödem	
İyon dengesinde bozulma	İyon dengesinde bozulma	
Nörotransmitter birikimi	Glutamaterjik eksotoksisite	
Plazma membranında bozulma	Plazma membranında bozulma ve permabilitede artış	
Hücre Ölümü	Hücre Ölümü	
	Serbest radikal üretimi	
	Lipid peroksidasyonu	
	NO artışı	
	İletimde blokaj	
	Noradrenalin artışı	
	ATP' de azalma ve enerji yetmezliği	
	İmmun hücre atışı, sitokinlerin salınması ve inflamasyon	
	İnflamasyon aracılı hücre ölümü	
	Nöronal büyüme/inhibisyon faktörleri	
	Santral kromatolizis	
	Vertebral kompresyon ve instabilite	
	Kalan aksonların demiyelinizasyonu	Demiyelinizasyonun devamı
	Apoptozis	Apoptozisin devamı
	Santral kavite oluşumu başlaması	Santral kavite oluşumunun devamı
	Astroglial skar oluşumunun başlaması	Glial skar/syrinks formasyonu
		İyon kanalları ve reseptörlerin yenilenmesi
		Yeni nöron oluşumu dahil, rejeneratif süreç
		Nöronal siklusun yenilenmesi
		Syringomyeli

Üstteki taralı alanlar; akut ve subakut fazlar için, alttaki taralı alanlar; subakut ve kronik fazlar için ortak aşamalardır (7).

Nörojenik Şok: Spinal kord yaralanması, nörojenik şok ile sonuçlanabilir. Kontrol edilemeyen nörojenik şok tablosu ise kord hasarını daha da arttırabilir. Nörojenik şok, spinal kord ve diğer organların iskemisi sonucu meydana gelir (37). Klasik triadı; hipotansiyon, bradikardi ve hipotermidir (38). Spinal kord yaralanmasında meydana gelen hipotansiyonun; azalmış sempatik tonus ve periferik vasküler direnç nedeniyle olduğu bilinmektedir. Yüksek servikal bölgedeki hasarlanma, bradikardinin oluşturduğu önlenemeyen bir vagal aktiviteye sebep olur. Bu da kalbin sempatik aktivitesini engeller. Endobronşial negatif basınç ve hipoksi ile bradikardi şiddetlenir. Meydana gelen bu kaskad; sinir dokusu hasarını daha da arttırarak önemli bir mortalite ve morbidite sebebi olarak karşımıza çıkar (39, 40). Yeni evrensel tanımlamaya göre; spinal travma sonrası, belirgin başka bir neden olmaksızın sistolik kan basıncının < 100 mmHg ve kalp hızının < 80 atım / dk olması ya da tek başına sistolik kan basıncının < 90 mmHg olması, nörojenik şok olarak kabul edilir (39).

Vasküler değişiklikler: Travma sonrası spinal kord üzerindeki lokal vasküler değişiklikler ve iskemi, sekonder hasarlanmanın en önemli yönlerinden biri olarak kabul edilir. Mekanik etki ile mikrovasküleritedeki bozulma, peteşiyal kanamalara ve damar içi tromboza sebep olur. Bununla birlikte, intakt vasküler yapılarıdaki vazospazm ve ödem; lokal hipoperfüzyon ve iskemiyeye yol açar (51, 59). Bu durum, anterior spinal arter gibi büyük vasküler yapılarla değil, öncelikle mikrovaskülerite ile ilgilidir. Yapılan otopsi çalışmalarında gri maddenin perfüzyonunun, beyaz maddeden daha kötü olduğu bildirilmiştir. Bunun sebebi olarak; gri maddenin beslenmesinde görev yapan sulkal arterlerin, tromboz

nedeniyle işlevini yerine getirememesi gösterilmiştir (41). Gri maddede bulunan nöronlar, yüksek metabolik ihtiyaçları nedeniyle, iskemiye, oldukça duyarlıdırlar (26). İronik olarak, iskemi dönemi sonrası oluşan spinal kord reperfüzyonunda oksijene bağlı oluşan serbest radikalleri de, sekonder hasarı daha da derinleştirirler (42, 43).

Plazma membranında bozulma: Mekanik etki sonrasında oluşan spinal kord hasarında, nöron plazma membranında, nonspesifik bir bozulma oluşur. Nöron ve/veya glial hücre sitoplazmasıyla ekstrasellüler alan arasındaki bariyerdeki geçici ya da kalıcı bozulma; iyon ve molekül dengesizliğine neden olur. Düzensiz iyon ve moleküler akış ise sağlam hücrelerin fonksiyonlarını ve yaşamını tehdit eder (44). Plazma membranının aşılması ayrıca proteaz aktivasyonu ile ilgilidir. Proteaz aktivasyonu da, akut travma sonrası apoptoz ve doku kaybına sebep olur (45).

Glutamat ekzotoksitesi ve elektrolit dengesizliği: Sinir dokusunun travması sonrası, aşırı glutamat serbestleşmesi ve birikimi, spinal kord hasarından hemen sonra, iskemi ve artmış membran depolarizasyonu nedeniyle meydana gelir (7). Bazı deneysel yaralanma çalışmalarında glutamatın toksik seviyeye, travmadan 15 dakika gibi kısa bir sürede ulaştığı bildirilmiştir (46). Glutamat, sinir sisteminin en yaygın eksitatör nörotransmitteri olmasının yanında güçlü bir antioksidandır. Hem iyonotropik hem de metabotropik reseptörler için kullanılır. İyonotropik glutamat reseptörleri; N - metil - D - aspartat (NMDA) ve alfa - amino - 3 - hidroksi - isoksazolproprionat / Kainik asit (AMPA / Kainat) reseptörleridir. Bu reseptörler, hücre içi ve dışına, özellikle kalsiyum (Ca^{+2}) ve

sodyum (Na^{+2}) geçişini sağlarlar. Metabotropik glutamat reseptörleri bir haberci olan G proteinine bağlanarak, geniş bir spektrum olan intrasellüler fonksiyonlara aracılık ederler. Bu anlamda; ekzotoksisite, glutamat ile aşırı stimüle edilen reseptörler, hücrelere zararlı etkiler oluşturur (47). Glutamat ile stimüle edilen NMDA reseptörleri, ekstrasellüler aralıktan hücre için Ca^{+2} ve Na geçişine olanak tanır, bu da hücre içinde aşırı Ca^{+2} birikimine sebep olur. Bu reseptörler aynı zamanda hücre içindeki stoplazmik kalsiyum depolarının bölünmesine ve Ca^{+2} ' un serbestleşmesine olanak tanır. Sitoplazma ve mitokondride artmış Ca^{+2} konstrasyonu, Ca^{+2} bağlı olan çok sayıda mekanizmanın tetiklenmesine ve dolayısıyla hücre ölümüne sebebiyet verir. Bu mekanizmaların bazıları, lipooksijenaz, fosfolipaz A2 gibi litik enzimlerin stimölasyonuna ve dolayısıyla mitokondrial oksidatif fosforilasyonun bozularak oluşturuduğu oksidatif stres ve serbest radikal üretimine sebep olarak apopitotik hücre ölümünü başlatır (48).

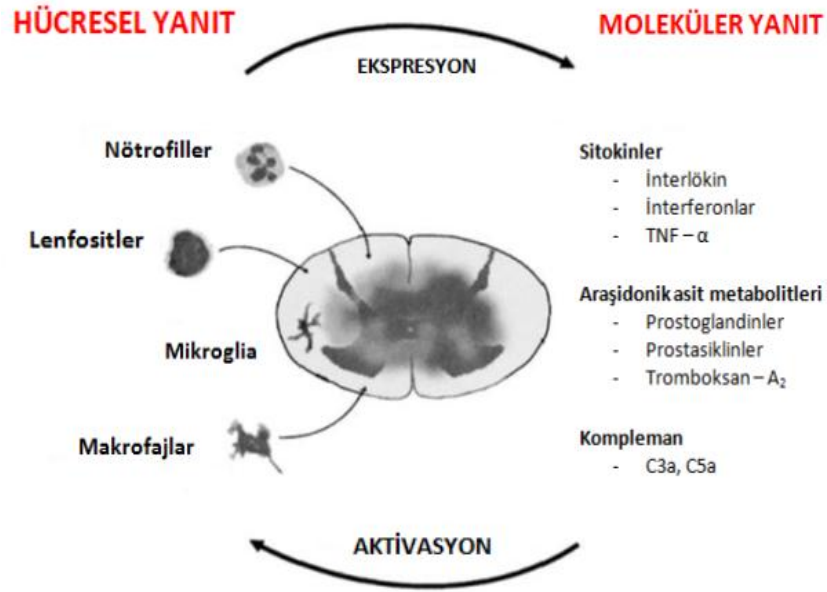
Serbest radikaller ve lipid peroksidasyonu: Serbest radikal moleküleri, kararsız elektronları sayesinde, lipid, protein ve DNA'ya karşı, son derece reaktif edici etkileri vardır. Moleküler oksijen (O_2) kendisi gibi eşleşmemiş iki elektrona sahiptir. Travma sonrası gelişen reperfüzyon ile ortamda O_2 artar. O_2 ' ye bir elektron ilavesi ile süperoksit, iki elektron ilavesiyle hidrojen peroksit (H_2O_2), üç elektron ilavesiyle yüksek derecede reaktif edici ve bilinen en oksidan molekül olan hidrosil radikali (OH) oluşur. Başka bir reaktif edici serbest radikal olan peroksinitrit (ONOO^-), süperoksit ve nitrik oksit (NO) tepkimesi ile oluşur. Peteşiyal kanamalar nedeniyle bölgede açığa çıkan demir de serbest radikal üretimini katalize eder. Serbest radikaller, hücre membranındaki yağ

asitlerinin ilerleyici oksidasyonuna yani lipid peroksidasyonuna neden olur. Bu sayede hücre yüzeyi boyunca geometrik olarak ilerleyen oksidasyon daha fazla serbest radikal üretimine ve hücre zarı lizisine izin verir. Dolayısıyla artmış serbest radikal üretimi ve lipid peroksidasyonu; mitokondrial litik enzimlerin salınmasına, DNA üretiminin inhibisyonuna ve en sonunda apoptotik hücre ölümüne neden olur (26, 49). Serbest radikallerin lipidlere verdiği oksidatif hasar, bu tepkimedeki ara ürünler olan; Malondialdehit (MDA), hidroksialkenal ve dien konjugatlarının tayini ile gösterilir (50, 51).

Vücutta aşırı serbest radikal oluşumunu engelleyen ya da oluşmuş olan serbest radikalleri yok etme işlevine sahip bir çok antioksidan mekanizma mevcuttur. Bunlar; süperoksid dismutaz, glutatyon peroksidaz, katalaz gibi reaktif O₂ radikallerini daha az toksik ürünlere dönüştüren antioksidan enzim sistemleri, α - tokoferol, askorbat, ürik asid, glutatyon (GSH), betakaroten gibi radikal nötralizatörleridir. Bunlara ek olarak Haber - Weiss reaksiyonunu katalize eden demir ve bakırı bağlayan ferritin, transferin, seruloplazmin gibi reaktif O₂ radikallerinin oluşumunu ve yayılmasını engelleyen, ayrıca mitokondride oluşan radikalleri suya indirgeyen sitokrom oksidaz gibi antioksidan sistemleri bulunur (50, 52, 53).

İnflamatuvar / İmmunolojik yanıt: İnflamasyon, doku hasarına savunmacı, onarıcı aynı zamanda hasar verici bir yanıttır. Travma sonrası, santral sinir sistemindeki immünolojik ve inflamatuvar yanıt diğer dokulardan nitelik ve nicelik olarak farklı olsa da, spinal kordda bu durum farklı değildir (46). Akut spinal kord yaralanmasında gelişen immün sistem yanıtı; hücresel ve moleküler

kompanentlerin iç içe girdiği karmaşık bir mekanizma ile işler. Hasarlı spinal kordda, immün hücrelerin ve düzenleyici protein moleküllerinin kümülatif bir etkiyle oluşturduğu bir inflamasyon başlar. İnflamasyon, sekonder hasarlanma mekanizmasının önemli bir kaskadı olup, yaralanmadan hemen sonra başlar, sonrasında haftalar ya da aylar kadar sürer (54, 55). İnflamasyon, hücresel artıkların temizlenmesi açısından önemli olsa da kalan nöronların yenilenmesine engel olabilir. Bununla birlikte inflamatuvar yanıtın aşırı aktivasyonu, kalan sağlıklı dokuların hasarına ve dolayısıyla yaralanmanın daha da şiddetlenmesine sebep olabilir (7). Spinal kord yaralanmalarında immün sistemin rolü genellikle tartışmalıdır. Ancak kesin olan şu ki; kontrolsüz immün yanıt, spinal kord yaralanmaları sonrası aksonal büyümeye engel olur ve hücre ölümüne aracılık eder (56). İnflamatuvar ve immünolojik yanıtta hücresel mekanizma; başta nötrofil, T - lenfosit, mikrogliya, monosit ve makrofajlar olmak üzere birçok immün sistem hücresinden oluşur. Bu yanıtın moleküler komponentlerini de sitokinler, kompleman ve prostoglandinler oluşturur. İmmün sistem hücreleri başlıca proinflamatuvar sitokinleri, yani IL - 1 β , IL - 6 ve TNF - α salgılayarak, inflamasyonun daha da alevlenmesini sağlar (Şekil 4) (7, 26).



Şekil 4: İnflamasyon mekanizması (26).

Nötrofiller, spinal kord yaralanması sonrası hızlı bir şekilde, kan yoluyla hasarlanma alanına gelirler. Travmadan saatler sonra hasar bölgesinde birikir, 3 günde ilk tepe değerine ulaşır, birkaç hafta sonra ikinci bir tepe noktası yapar. Salgıladıkları sitokinler ile diğer inflamatuvar hücreleri bölgeye çağırır, litik enzimleri ile dokularda daha fazla tahribata neden olurlar (57, 58). Hasarlı dokuları fagositoz ile temizlerken, bölgeye mikroglia, monosit ve makrofajları çağırırlar.

Monosit ve makrofajlar yaralanma bölgesinde, travma sonrası birinci haftada gelirler. Aktivasyonları 7 - 14 gün arasında maksimum düzeydedir (58, 59). Makrofajların fagositoz yeteneği ile hasarın iyileşmesine kısmen yararlı etkilerinin olduğu bildirilmektedir. Ancak ürettikleri proinflamatuvar sitokinler, serbest oksijen radikalleri ve indükledikleri NO sentaz nedeniyle nörotoksisiteye sebep olurlar (59).

Normal sinir dokusunda makrofaj görevi gören **mikroglialar** ise, travma sonrasında, bölgedeki myelin artıklarını fagosite ederken, salgıladıkları nörotropik ve büyüme faktörleriyle, glial komponentte rejenerasyona yardımcı olur. Ancak yine salgıladıkları NO, serbest radikaller, TNF - α ve IL - 1 ile nekroz ve apoptotik hücre ölümüne katkı sağlarlar (59).

B - lenfositleri matür kemik iliği hücrelerinden oluşup, dalak ve lenf nodu gibi periferik lenfatik organlarda yerleşir. Spinal kord yaralanması sonrası saatler içerisinde lezyon bölgesine gelip, 1 hafta boyunca etkilerini gösterirler (60, 61). Spinal kord hasarındaki rolü ile ilgili çok az veri mevcuttur (59).

Kemik iliğinde üretilen **T - lenfositler**, timusta olgunlaşırlar. Fenotip olarak CD⁺⁴ ve CD⁺⁸ olarak sınıflandırılırlar. Normal spinal kordda düşük sayılarda bulunurlar ancak travma sonrasında hasarlanmış spinal kord dokusunda, makrofaj migrasyonu ve mikroglia aktivasyonuna paralel olarak sayıları progressif bir şekilde artar (62, 63). Bu hücreler, potansiyel olarak doku hasarını arttırıcı etki gösterirler. İnfiltrasyonun büyüklüğü ve süresi, spinal kord hasarının türüne ve büyüklüğüne bağlıdır (58, 62). T - lenfositleri, yaralanma bölgesinde, sayıca 7 - 14 günde ve 42. günde tepe noktasına ulaşır. Bu hücrelerin olası tamir ve hasar verme mekanizmaları oldukça karmaşıktır. Yaralanma bölgesine gelmeleri, aldıkları sinyal molekülleri açısından diğer inflamatuvar hücrelere benzer. Kemokinler, T - lenfositlerinin hasarlı bölgeye gelmeleri ve aktivasyonlarından sorumlu olan moleküllerdir (64, 65). T - lenfositlerin spinal kord yaralanmasına etkisi oldukça tartışmalıdır. Bazı görüşlere göre reaktif bir tür T - lenfositin, akson hasarına, demiyelinizasyona ve nöronların fonksiyonel

kaybına neden olan yıkıcı özelliklerinin olduğu vurgulanmaktadır (66). Bazı yayınlarda, T - lenfositlerin, hem hasarın onarımına hem de hasarı daha da arttırdığına katkısı olduğu bildirilmiştir. Hedef hücreleri yok etmek ve sitokin üretmek de bunun sebepleri olarak açıklanmıştır. Bununla birlikte, patolojik skar ve fibrozis oluşumundan sorumlu tutulurlar (67, 68, 69).

Apoptotik hücre ölümü: Mekanik travmayla başlayan akut fazda görülen hücre ölümü ve nekroz, inflamasyonun ilerlemesi ve hücre membran rüptürü nedeniyle olur. Travmanın merkezinde, saatler içerisinde gerçekleşen, başka hücre ölümleri ise apoptozis şeklinde adlandırılır. Programlanmış hücre ölümü olan apoptozis, protein sentezi ve enerji gerektirir. Bu programlanmış yol ile meydana gelen nöronal ölüm, spinal kord yaralanması sonrası gelişen nörolojik sekellerden sorumlu tutulmuştur (7, 30). Bu apoptotik kaskad; nöron, mikrogliya, oligodendrosit ve astrositleri etkiler (70). Yaralanmaya sekonder artış gösteren Ca^{+2} , apoptozda önemli bir tetikleyicidir (71). Ca^{+2} akışıyla hücre içindeki enzimler (Kaspaz) aktive olur, hücrenin iskeletinde ve membranında bulunan proteinleri lizise uğrar. Sonuçta hücrenin parçalanmasıyla, ölüm gerçekleşir (72). Bu durumun; serbest radikal hasarı, inflamatuvar hasar ve ekzotoksisite gibi nedenlerle meydana geldiği sanılmaktadır (30).

Aksonal demiyelinizasyon: Spinal travma sonrası, glutamat ekzotoksisitesi, serbest radikaller, inflamasyon ve sitokinler; oligodendrositlerin ölümüne ve dolayısıyla aksonal demiyelinizasyona neden olurlar. Oligodendrositlerin kaybı nedeniyle oluşan demiyelinizasyon; yaralanmanın erken dönemlerinde başlayıp, haftalarca sürecektir beyaz maddenin rostral ve kaudalini

tutan apoptotik hücre ölümüne sebep olacaktır. Başka bir deyişle; miyelin kaybı olan aksonlar, serbest radikallerin, inflamatuvar sitokinlerin zararlı etkilerine açık olacak, bu durum, nöronların nekrozu ve apoptozu ile sonuçlanacaktır. Bu patolojik süreç özellikle subakut fazda başlayıp kronik süreçte de devam eder (7, 73).

Santral kavitasyon oluşumu: Spinal kord yaralanmasından sonraki karmaşık rejenerasyon sürecinde oluşan hata, günler ya da haftalar sonra, ilerleyici santral kavitasyon oluşumuna zemin hazırlar. Santral kavitasyon, skatrize, enkapsüle çoğu zaman genişleyebilen bir lezyondur (54). Fiziksel bir tepki olan kavitasyon; astrosit kaybı, nörite bağlı gerginlik ve sekonder hasarlanma mekanizmaları ile meydana gelir. Çeşitli çalışmalar, sekonder hasar olan santral kavitasyonun; iskemi, hidrodinamik pulsasyon, hemoraji, lizozomal enzimler, makrofaj aktivitesi ve inflamasyon gibi nedenlerle oluştuğunu göstermektedir. (7, 74, 75).

2.3.3. Tedavi protokolleri

Primer hasarlanma, travmanın ani gerçekleşmesi ve önceden kestirilememesi nedeniyle tedavi edilemez. Ancak, travma sonrası; acil medikal tedavi, spinal kordun cerrahi dekompresyonu ve vertebra stabilizasyonu uygulamak; kalan nöronal elemanların korunmasını sağlayarak, tekrarlayan primer hasarlanmanın önüne geçebilir ve sekonder yaralanmanın daha da şiddetlenmesini azaltabilir (7, 26). Bu yüzden hücresel ve moleküler mekanizmaların oluşturduğu sekonder hasarlanmanın azaltılması ve durdurulması

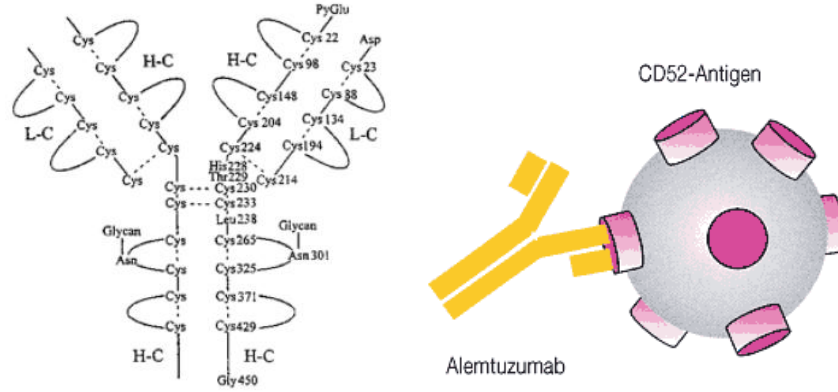
için, günümüzde, çok yönlü birçok çalışma yapılmaktadır (Tablo 2).

Sekonder hasarlanmanın potansiyel kontrolüyle, hasarın genişlemesini engelleyerek, kalan nöronal aktivitenin korunması ve rejenerasyon, restorasyon çalışmalarıyla da yeni nöronal kazanımların elde edilmesi amaçlanmaktadır. Bu amaçla sekonder hasarlanma basamaklarından; nöroinflamasyon, ekzotoksisite, membran hasarı, iskemi, serbest radikal oluşumu, iyon dengesizliği ve apoptozise yönelik çalışmalar yapılmaktadır (5, 7). Benzer şekilde spinal kord yaralanması sonrası yapılan hücresel terapötik mdehalelerde olumlu sonuçlar alınmıştır. Uygulanan yeni stratejilerde, spinal kord hasarı sonrasında oluşan kist ve kaviteler içindeki l nöronlar yerine yeni nöronlar konularak, aksonal rejenerasyonu sağlamak hedeflenmiştir. Bu amaçla; periferik sinir, schwann hücresi, embriyonik kök hücre, progenitör hücre transplantasyonları da denenmektedir. Bazı çalışmalarda kalan nöronların ölümünü engellemek, aksonal büyümeyi ve iletimin devamını sürdürmek için terapötik seçenekler geliştirilmeye çalışılmaktadır (76). Nöroprotektif etkinliği arttırmak için; hücre dışı matriks düzenleyiciler, etkileşimleri düzenleyen miyelin inhibitörleri, iletimi arttıran büyüme faktörleri denenmektedir. Ancak bu terapötik stratejilerden hiçbiri, tatmin edici sonuçlar verememiştir. Ağrıyı ortadan kaldıran, motor ve duyuasal fonksiyonların devamını sağlayan, kişiye özel etkili ve güvenli tedavi seçenekleri gerekir. Bunun için, spinal kord yaralanma basamaklarına uygun, multimodal, kombine tedaviler geliştirmek, nörolojik fonksiyonların geri kazanılması açısından oldukça yararlı olacaktır (76, 77).

Tablo 2: Sekonder hasarlanma basamaklarında, bugüne kadar yapılan ve yeni denenmekte olan tedavi çalışmaları (5, 7).

BASAMAK	ETKENLER
Nöroinflamasyon kontrolü	İmmünomodülatör etkililer (Minosiklin) Lökosit adezyonuna karşı antikor oluşturma GM - 1 gangliozid Antienflamatuar ajanlar (İndometazin, Glukokortikoidler) İnterferon Siklooksijenaz inhibitörleri Serotonin reseptör inhibitörü (Mianserin)
Serbest radikal hasarını azaltma	Demir şelasyonu Glukokortikoidler Glutasyon düzenleyiciler Antioksidanlar (Askorbik asid, glutasyon ve vitamin E)
Ekzotoksisite kontrolü	Glutamat reseptör (NMDA) antagonistleri
İskeminin önlenmesi Kan akımını düzeltilmesi	Ca ⁺² kanal blokerleri Opioid antagonistleri
Hasarlı membranların onarımı	Sürfaktan
İyon dengesini sağlama	Na ⁺² kanal blokerleri Ca ⁺² kanal blokerleri
Nörotransmitter reseptör antagonistleri	GABA Serotonin reseptör agonisti (Quipazine) Adrenerjik antagonistler
Apoptozis	Glukokortikoidler
Rejeneratif ve Restoratif tedavi	K ⁺ kanal blokerleri Aksonal büyüme faktörleri Transplantasyon - Periferik sinir - Schwann hücresi - Embriyonik kök/progenitör hücre

2.3.4. Alemtuzumab (Campath - 1H[®], MabCampath, Genzyme)



Şekil 5: Alemtuzumab' ın formülü ve etki mekanizması

Alemtuzumab, özellikle bazı immün hücre yüzeylerinde bulunan, 12 aminoasit ve 28.000 molekül ağırlıklı, glikolipofosfatilinositol yapıdaki, CD52 reseptörüne bağlanan, humanize edilmiş insan immunglobulin g1 (IgG1) monoklonal antikorudur (Şekil 5) (78, 79). Alemtuzumab, periferik kanda, CD52 reseptörü taşıyan immün hücrelere bağlanarak kompleman bağımlı ve/veya antikor bağımlı sitotoksikite sonucu yok edilmelerini sağlar (80). CD52, T ve B - lenfosit hücre yüzeyinde yüksek seviyelerde bulunurken, daha düşük miktarda; NK hücreleri, monosit, makrofaj, eozinofil ve bazı granülosit hücre yüzeylerinde bulunur. Ancak, bu reseptör, nötrofil, plazma hücreleri ve kemik iliği kök hücre yüzeylerinde bulunmamaktadır (Alemtuzumab tedavisi sonrası, periferik kanda bulunan, T ve B - lenfositler ve diğer CD52 reseptörü taşıyan inflamatuvar hücrelerin sayısı hızlı bir şekilde azalır). Alemtuzumab' ın, bellek T ve B - lenfositlere çok az bir etkisi olduğu ve ayrıca bu hücrelerin primer immün yanıtının, geçici olarak baskılandığı bildirilmiştir (81). Ayrıca CD52' nin erkek

üreme sistemi dokularında da bulunduğu ifade edilir (8, 9). CD52' nin tam olarak fonksiyonunun bilinmemesine rağmen, hem hücreler arası etkileşimlerde hem de T - lenfositlerin migrasyonunda ve ko-stimilasyonunda görev aldığına dair raporlar mevcuttur (82, 83, 84).

Direkt ve İndirekt Etkiler: Yapılan in vivo çalışmalarda, onkolojik ve otoimmün hastalıklarda olumlu sonuçlar elde edilen Alemtuzumab, günümüzde başlıca, B hücreli kronik lenfositik lösemide kullanılmaktadır (85, 86). Olgun T hücrelerinin aktif olduğu T hücreli prolenfositik lösemi ve kutanöz T hücreli lenfoma tedavilerinde de kullanılan Alemtuzumab' ın, Multiple Skleroz (MS) ve Graft – Versus - Host hastalıklarında kullanımı denenmektedir (87, 88, 89). Bu hastalıklardaki etkilerini, CD52 taşıyan hücrelerin neredeyse hepsinin, hızlıca tükenmesine bağlı olarak gösterdiği sanılmaktadır. Örneğin, MS' de tedavi edici etkisi gösterilmiş, ancak bu etkiyi hangi mekanizmayla oluşturduğu anlaşılamamıştır. T - lenfosit deplesyonu ve arkasından sağladığı repopulasyon ile oluşturduğu bağışıklık sisteminin bu etkiye sebep olduğu düşünülmektedir. Dolaşımdaki lenfositleri hızlıca azaltması, MS' deki inflamasyonun yavaşlamasına sebep olmaktadır. Alemtuzumab ile tedavi edilen olgularda, B - lenfosit seviyesinin başlangıç seviyesine dönmesi yaklaşık 6 ay, T lenfosit seviyelerinin de normale dönmesi daha yavaş seyretmekle beraber yaklaşık 12 ay sürmektedir. Bu yüzden bu vakaların takibi çok önemlidir (81). Alemtuzumab ile tedavi edilen MS' li olgularda, Alemtuzumab' ın, immün hücreleri tüketerek, fokal inflamatuvar lezyonların azalttığı tespit edilmiştir. Ayrıca, kraniyal manyetik rezonans (MR) incelemelerde; kontrast tutan lezyonları azaltarak, kan - beyin

bariyerinin stabilizasyonunu sağladığı gösterilmiştir. Buna ek olarak, MS' li olgularda Alemtuzumab' ın beyin atrofisini durdurmasıyla, hastalığa sekonder gelişen nörolojik sekelleri azalttığı rapor edilmiştir (90, 91, 92).

Yan Etkiler: İmmunsupresyon özelliğinden dolayı; sitopeniler, enfeksiyon ve infüzyon reaksiyonları başlıca yan etkiler olarak sıralanabilir (93). En sık görülen enfeksiyonlar; üriner sistem ve solunum yolu enfeksiyonlarıdır. Enfeksiyonlar, Alemtuzumab tedavisini takiben, en sık, ilk 1 ay içerisinde görülmektedir (81). Bazı kaynaklara göre, Alemtuzumab ile uzun dönem tedavi olan hastalarda, primer tiroid hastalıkları ve daha az oranda; immün trombositopeni gibi otoimmün hastalıkların görüldüğü bildirilmektedir. Ancak oluşan bu sekonder otoimmünitenin sebebi tam olarak anlaşılamamıştır (81, 94, 95). Yine başka yayınlarda Alemtuzumab' ın, Aplastik Anemi, Hemolitik Anemi, İmmün Trombositopenik Purpura gibi otoimmün hemotolojik hastalıklarda ve hematopoetik kök hücre nakillerinde tedavi rejiminin bir parçası olarak kullanıldığı bildirilmiştir (96, 97, 98, 99).

Genel anlamda, Alemtuzumab' ın temel mekanizması; dolaşımdaki başlıca inflamatuvar hücreler olan T ve B - lenfositleri azaltması olduğundan, yapılan in vivo çalışmalarda, onkolojik ve otoimmün hastalıklarda kullanımının uygunluğu tespit edilmiştir (85).

Tablo 3: Alemtuzumab' ın etki profili (8)

DİREKT ETKİLER	İNDİREKT ETKİLER	YAN ETKİLER
Periferik kanda CD52 taşıyan hücrelerin azalması: • <i>T ve B lenfositler</i> • <i>Monosit</i> • <i>Makrofaj</i> • <i>NK hücreleri</i> • <i>Bazı granülositler (Nötrofil hariç)</i>	Kan - Beyin bariyeri stabilizasyonu. Eğik repopülasyon oluşumu: • <i>Erken B lenfosit artışı</i> • <i>Geç T lenfosit artışı</i>	Erken ve kısa tedavi için: • <i>immunsupresyon</i> • <i>İlımlı enfeksiyon tablosu</i> Uzun Dönem tedavi için: • <i>Antikor aracılı otoimmün hastalıklar</i>

Çalışmamızda, Alemtuzumab' ın, dolaşımdan başta T – lenfosit olmak üzere diğer inflamatuvar hücreleri uzaklaştırmasıyla, travma alanında inflamatuvar hücrelerin varlığını sürdürememesi ve bu hücrelerin yarattığı hasarın ortadan kaldırılması amaçlanmıştır. Çalışmamız, sekonder hasarlanma mekanizmasında gerçekleşen inflamasyon kaskadının ve dolayısıyla inflamasyonun yıpratıcı etkilerinin önüne geçilmesi sonrası, spinal kord travmalı olgularda morbiditeyi azaltıp, yaşam kalitesini arttıran yeni bir tedavi seçeneği oluşturmak için tasarlanmıştır.

3. MATERYAL VE METOD

Bu çalışma Gazi üniversitesi deney hayvanları araştırma merkezi laboratuvarında (GÜDAM) yapıldı. Çalışmada, yine aynı merkezde üretilmiş 24 adet Long Evans cinsi, erkek rat kullanıldı. Ratların ağırlıkları 400 - 500 gr. arasında değişmekte idi. Ortalama ağırlıkları 440 gr' dı. Bakım ve takipleri yine GÜDAM' da yapılan deneklerin günlük su ve besin ihtiyaçlarına kısıtlama yapılmadı. Deneyde mikrosürjü aletleri, normal cerrahi aletler ve cerrahi mikroskop (Zeiss, Almanya) kullanıldı.

3.1. Deney Grupları

Deneyde herbirinde 6 adet rat olmak üzere, toplam dört grup oluşturuldu.

- **Grup 1 (Kontrol):** Bu gruptaki ratlara (n=6) yalnızca Torakal (T) 7, 8 ve 9 laminektomi uygulandı. Cerrahi sonrası 120. saatte spinal kord ve kan örneklemeleri yapıldı.
- **Grup 2 (Travma):** Bu gruptaki ratlara (n=6), T7, 8 ve 9 laminektomi yapılması sonrası anevrizma klibi kullanılarak spinal kord hasarlanması oluşturuldu. Cerrahi sonrası 120. saatte spinal kord ve kan örneklemeleri yapıldı.
- **Grup 3A (Erken ilaç):** Bu gruptaki ratlara (n=6), T7, 8 ve 9 laminektomi yapılması sonrası anevrizma klibi kullanılarak spinal kord hasarlanması oluşturuldu. Ardından Alemtuzumab 1 mg / kg subkutan (sc) uygulandı. Alemtuzumab' ın erken dönem etkilerini

değerlendirmek için 72 saatte spinal kord ve kan örneklemeleri yapıldı.

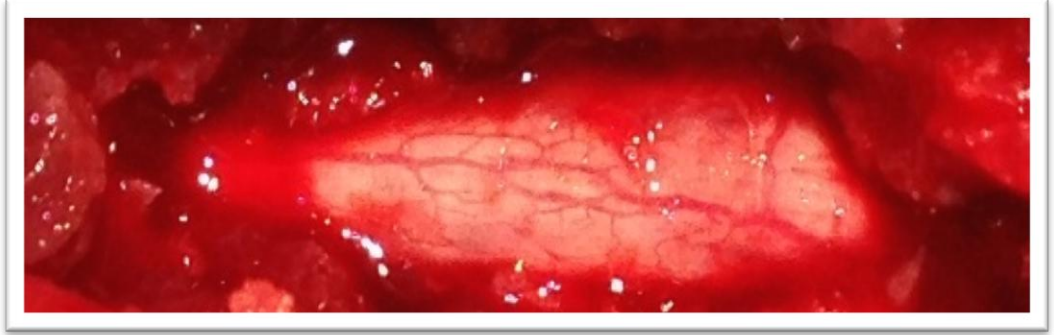
- **Grup 4A (Geç ilaç):** Bu gruptaki ratlara (n=6), T7, 8 ve 9 laminektomi yapılması sonrası anevrizma klibi kullanılarak spinal kord hasarlanması oluşturuldu. Ardından Alemtuzumab 1 mg / kg (sc) uygulandı. Alemtuzumab' ın geç dönem etkilerini değerlendirmek için 120 saatte spinal kord ve kan örneklemeleri yapıldı.

3.2. Anestezi

Her deney hayvanına, cerrahi işlem öncesi intramusküler yolla 10 mg / kg Xylazine (Rompun, Bayer, İstanbul / Türkiye) ve 50 mg / kg Ketamin hidroklorür (Ketalar, Pfizer, İstanbul / Türkiye) karışımı ile genel anestezi sağlandı.

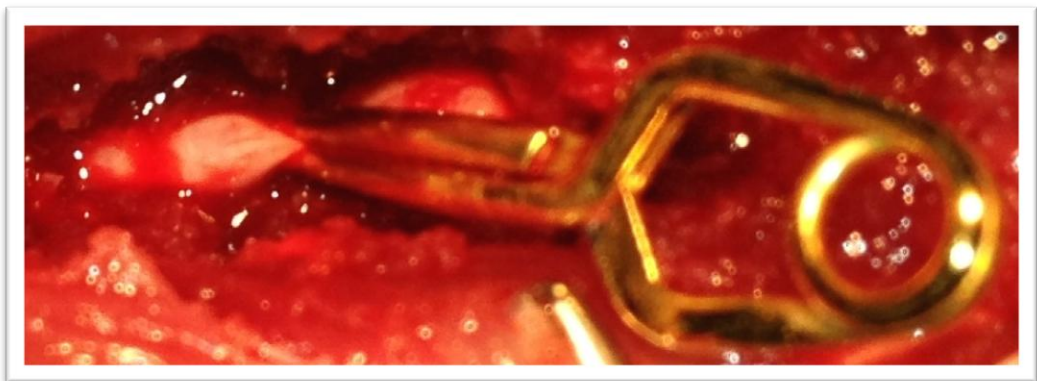
3.3. Cerrahi Teknik

Ratlar tespit tahtalarına prone pozisyonunda yerleştirildi. Torakal bölgesi önce Povidon iyodin (Batticon st solüsyon, Adeka, Samsun / Türkiye) ile sterilize edildikten sonra traşlandı. Cilt traşından sonra tekrar Povidon iyodin ile sterilizasyon sağlandı. İnterskapular mesafe referans alınarak T5 - 12 seviyesinde 4 cm' lik orta hat lineer insizyonla cilt, cilt altı ve fasya geçildi. Paravertebral adeleler sıyrılıp, laminalar ortaya kondu. Duramaterin, oluşturulacak travma modeli haricinde travma görmemesi için özen gösterildi. T7, 8 ve 9 laminektomi yapılarak duramater ortaya konuldu (Resim 8).

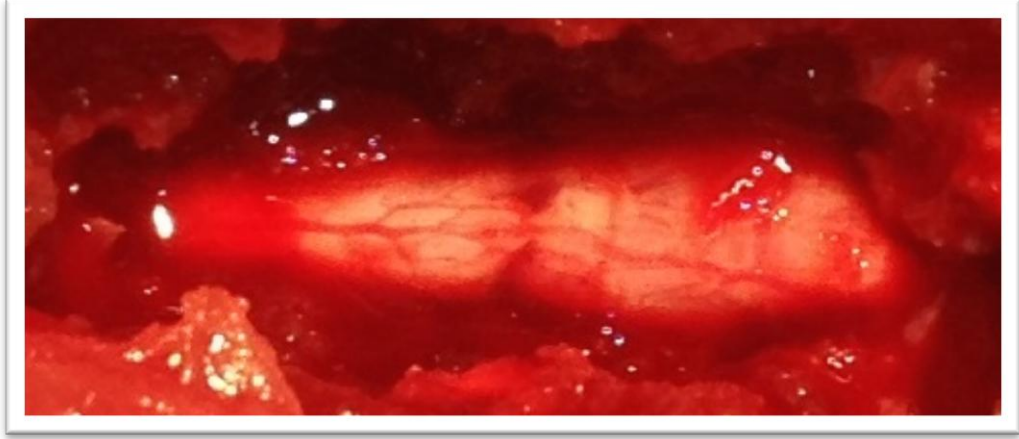


Resim 8: T7-8-9 laminektomi sonrası spinal kordun görünümü

Standart travma amacıyla Grup 2, 3A ve 4A' daki ratlara Rivlin ve Tator' un tarif ettiği gibi; T6 seviyesinde, kapanma kuvveti 70 gr. olan Yaşargil geçici anevrizma klipi (FE₇₂₁, Aesculap, Tuttlingen, Almanya) ile dura ve spinal kordun, tüm katları içine alınarak 60 saniye boyunca klibe edildi (Resim 9) (23). Travma oluşturulması sonrasında (Resim 10) hemostazı takiben paravertebral adeleler ve cilt, anatomik katlarına uygun olarak 3 / 0 vicryl ile primer suture edilerek cerrahi işleme son verildi. Ratlar normal oda ısısında, normal olarak uyandırıldı.



Resim 9: Yaşargil geçici anevrizma klipi ile dura ve spinal kordun travmaya maruz bırakılması



Resim 10: Laminektomi ve travma sonrası spinal kordun görünümü

3.4. İlaç Uygulaması

Cerrahi işlemlerden 30 dakika sonra Grup 3A ve 4A daki ratlara sc. yolla, tek doz 1 mg / kg Alemtuzumab (MabCampath, Genzyme, İstanbul / Türkiye) uygulandı (85). Grup 1, 2' deki ratlar ilaç uygulanmadan takibe alındı. Tüm gruplardaki ratlar; idrar, gayta çıkışı ve motor fonksiyonları değerlendirilmek amacı ile uygun ortam ısısının sağlandığı her biri ayrı kafeste olmak üzere standart rat yemi ve su verilerek takip edildi.

3.5. Deneyin Sonlandırılması

Grup 3A' daki ratlar, Alemtuzumab' ın erken dönem etkilerini görmek için cerrahi sonrası 72. saatte, Grup 1, 2, 4A' daki ratlar, cerrahi sonrası 120. saatte genel anestezi altında spinal kord örneklerinin alınması sonrası, intrakardiyak kan alımı yoluyla kurban edildi. Alınan plazma ve spinal kord örnekleri, histopatolojik ve biyokimyasal değerlendirmelere tabi tutuldu.

3.6. Fonksiyonel İyileşmenin Değerlendirilmesi

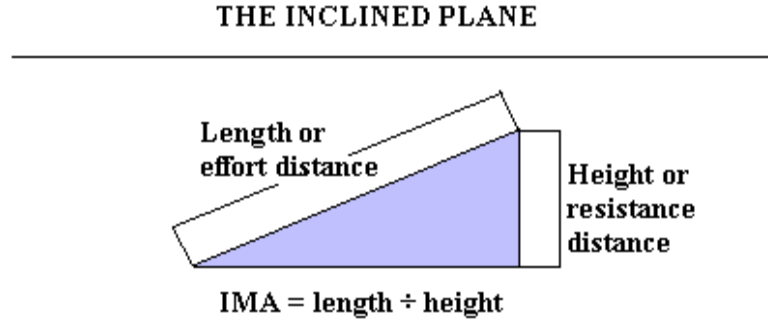
- **Klinik motor muayene:** Çalışmamızdaki tüm ratlar fonksiyonel iyileşmenin değerlendirilmesi amacıyla periyodik olarak Drummond ve Moore kriterlerine göre klinik motor muayene yapıldı (100). Grup 3A' daki ratlara cerrahi sonrası 1 ve 3. günlerde, Grup 1, 2 ve 4A' daki ratlara cerrahi sonrası 1, 3 ve 5. günlerde klinik motor muayene yapıldı.

Drummond ve Moore Kriterleri:

0. Paraplejik, alt ekstremitelerde motor fonksiyon yok.
1. Alt ekstremitelerde motor fonksiyon zayıf, sadece yer çekimine karşı zayıf hareket
2. Orta derecede alt ekstremitelerde 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.

- **Eğik düzlem (Inclined Plane) Testi:** Ratların fonksiyonel iyileşmeleri, Rivlin ve Tator tarafından tanımlanan ve deneysel akut omurilik yaralanmalarında sıkça kullanılan eğimli alan (eğik düzlem) yöntemi ile değerlendirildi (23, 101). Denek, düzgün zemin üzerinde yere paralel olarak yerleştirilmiş, gereğinde 60 dereceye kadar açılabilir bir platform üzerine konuldu. Daha sonra platformun eğimi 10' ar derece artırılarak denekin 5 saniye boyunca düşmeden durabildiği en yüksek açı; eğik düzlem açısı olarak kabul edildi (Şekil 6). Grup 3A' daki ratlara cerrahi

sonrası 1 ve 3. günlerde, Grup 1, 2 ve 4A' daki ratlara cerrahi sonrası 1, 3 ve 5. günlerde Eğik düzlem (inclined plane) testi yapıldı.



Şekil 6: Eğik düzlem (Inclined Plane) testinin şematik görünümü

3.7. Biyokimyasal Analiz

3.7.1. Değerlendirilen parametreler

Serbest radikaller, hücre zarındaki lipidler ile tepkimeye girerek lipid peroksidasyonuna ve dolayısıyla nöron hücre yapısının bozulmasına sebep olur. Lipid peroksidasyonu, bu reaksiyon sırasında oluşan MDA gibi ara ürünlerin düzeyinin ölçülmesi ile saptanmaktadır (50, 51).

GSH; glutamik asid sistein ve glisinden oluşan, intraselüler konsantrasyonu daha fazla olan bir tripeptittir. Önemli bir indirgeyici ajan ve antioksidan olan glutatyon, hücrenin oksido-redüksiyon dengesini sürdürüp hücreleri endojen ve ekzojen kaynaklı oksidanların zararlı etkilerinden korumaktadır (102, 103). Çalışmamızda GSH ve MDA ölçümleri yapıldı.

3.7.2. Spinal kord dokusu TBARS düzeyinin ölçülmesi

Spinal kord dokusunda lipid peroksidasyon düzeyi tiyobarbütirik asit (TBA) reaktif madde oluşumu yöntemi ile çalışıldı (104). Doku örnekleri homojenizatör ile soğuk trikloroasetik asit (TCA) (1 g doku + 9 ml %10'luk TCA) içinde buzlu ortamda homojenize edildi. Daha sonra 15 dakika süreyle 4.000 rpm'de santrifüj edildi ve süpernatant alınarak 4.000 rpm'de 8 dakika tekrar santrifüj edildi. Örnekten 750 µl alınarak üzerine 750 µl %0.67' lik TBA eklendi. Daha sonra örnekler 100°C' de kaynayan su banyosunda 15 dakika bekletildi. Daha sonra soğutulularak 4.000 rpm'de santrifüj edildi. Süpernatant alınarak her bir örneğin absorbansı 532 nm'de tayin edildi. Spinal kord lipid peroksidasyon düzeyi $1.56 \times 10^5 \text{ M}^{-1} \text{ cm}^{-1}$ katsayısı kullanılarak MDA eşdeğeri olarak ifade edildi.

3.7.3. Spinal kord dokusu GSH düzeyinin ölçülmesi

Spinal kord dokusunda GSH tayini için modifiye Ellman yöntemi kullanıldı (105). Lipid peroksidasyonunda anlatıldığı şekilde spinal kord dokuları homojenize edilip santrifüj edildikten sonra, 2 hacim süpernatant, 8 hacim 0.3 M $\text{Na}_2\text{HPO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ ve 1 hacim ditiyobisnitrobenzoat (0.4 mg/ml %1'lik sodyum sitrat) çözeltisi ile karıştırıldı. Örnekler oda ısısında 5-10 dakika inkübasyona bırakıldı. Daha sonra spektrofotometrede karışımın 412 nm dalga boyunda absorbansı ölçüldü ve glutatyon düzeyleri $13.600 \text{ M}^{-1} \text{ cm}^{-1}$ katsayısı kullanılarak hesaplandı.

3.7.4. Plazmada sülfidril bileşiklerinin düzeyinin ölçümü

Alınan 500 µl plazma, 1000 µl Tris / Etilendiamin tetraasetik asit (EDTA) / NaDS (Na dedusülfat) eklenip vorteks ile karıştırıldı. 3 dakika oda ısısında bekletildikten sonra 3 dakika 10.000 g' de santrifüj edildi. Süpernatant alındı, 40 µl ditiyonitrobenzoik asit (DTNB) eklendi. Ardından 20 dakika 37°C' de inkübasyona bırakıldı. Elisa okuyucuda 405 nm dalga boyunda okundu (106). Değerler; $(abs - 0.756) / 0.0136 \times 3.08 \text{ nmol / RSH / ml}$ şeklinde hesaplandı.

3.7.5. Plazmada MDA düzeyi ölçümü

Plazmada MDA düzeyi tiobarbitürik asit reaktif madde oluşumu yöntemi ile çalışıldı (107).

Reaktifler:

- TCA 200 g / L
- TBA 6.7 g / L
- n.Butanol
- Standart: Tetraetoksipropan

0.5 ml plazma üzerine sırasıyla 2.5 ml TCA ve 1 ml TBA eklenerek vortekslendi. Tüpler 30 dakika kaynatılıp, oda sıcaklığına soğutulduktan sonra 2ml n.butanol eklenerek 3.000 g'de 5 dakika santrifüj edildi. Santrifüj sonrası üst faz alınarak spektrofotometrede n.butanole karşı 532 nm' de okundu, 5 - 20 nmol/ml tetraetoksipropan standartları numune gibi çalışıldı. Sonuçlar standart eğriden hesaplanarak, nmol / ml olarak verildi.

3.8. Histopatolojik İnceleme

Alınan doku örnekleri %10' luk nötral formalinde 72 saat tespit edildikten sonra alışılmış ışık mikroskop takip yöntemlerinden geçirilerek parafin bloklar hazırlandı. Parafin bloklardan 4-5µ' luk kesitler alındı. Kesitler deparafinizasyon ve dehidratasyon işlemlerinden geçirildikten sonra Hematoksilen - Eozin ile boyanarak bilgisayar donanımlı fotoışık mikroskopta (Leica Microsystems DCM4000, Germany) incelendi.

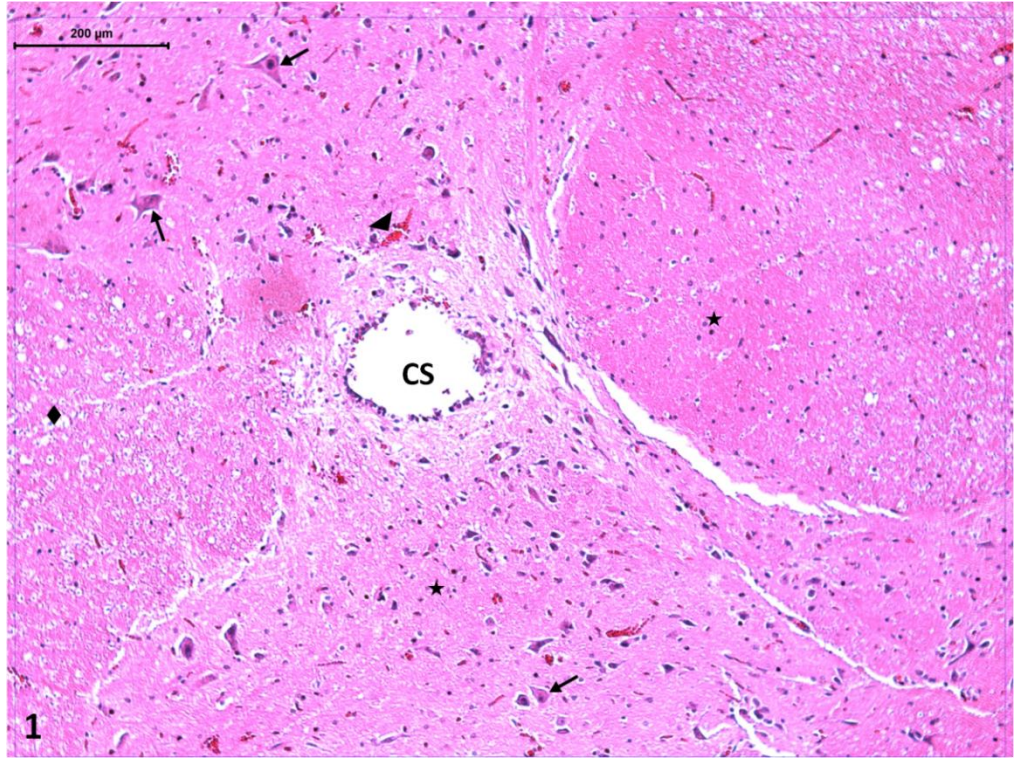
3.9. İstatistiksel Analiz

İstatistiksel karşılaştırmalar, IBM SPSS Statistics Version 20 programı kullanılarak yapılmıştır. Gruplardan elde edilen veriler ortalama (mean) $\pm$ standart sapma olarak ifade edilmiştir. Ölçümle elde edilen nonparameterik verilerin gruplar arasındaki dağılımını karşılaştırmada Kruskal Wallis Testi kullanılmıştır. 0.05 den büyük p değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

4. BULGULAR

4.1. Histopatolojik Bulgular

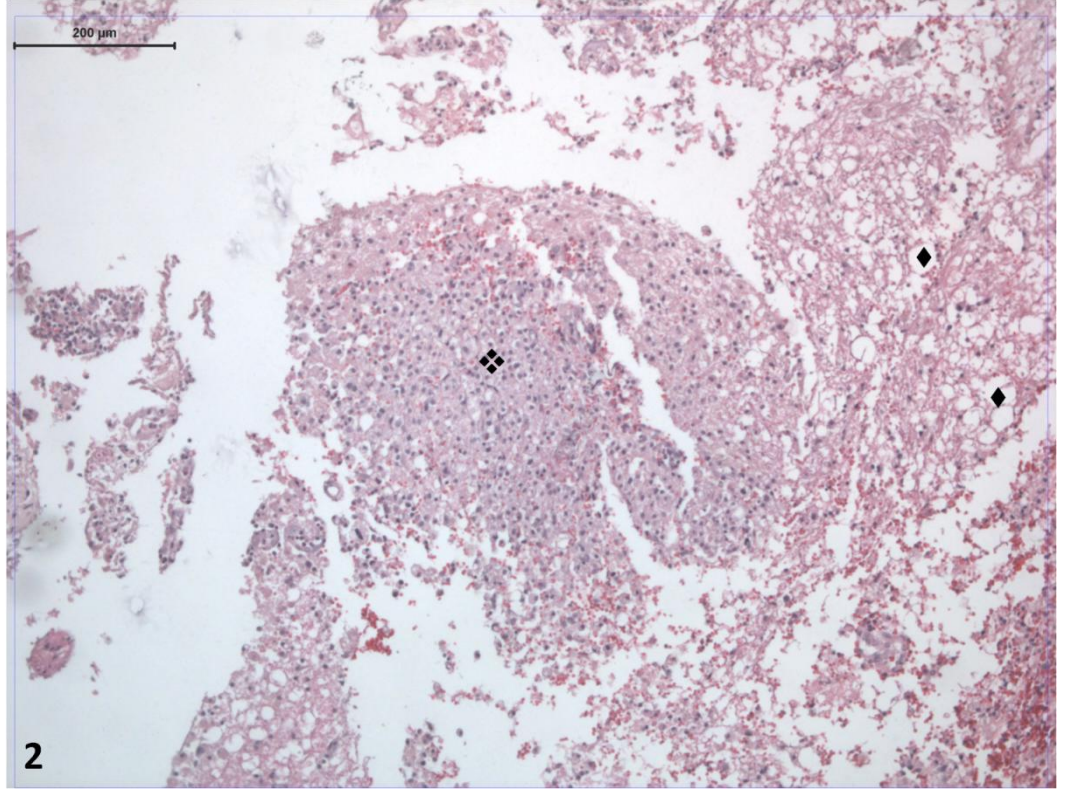
Grup 1 (Kontrol grubu) medulla spinalis incelemelerinde gri ve ak katman normal yapıları ile izlendi. Ak katmanda sinir lifleri, glial hücreler ve kan damarları gözlenirken, gri katmanda, merkezde santral kanal ve çevreleyen ependim hücreleri, nöronlar, glial hücreler ve kan damarları normal dağılım ve morfolojileri ile izlendi (Resim - 11).



Resim 11: Grup 1' in histopatolojik değerlendirilmesi

CS: santral kanal, ↑: nöron, ★: glial hücreler, ◆: sinir lifi, ▶: kan damarı, (H-E X100).

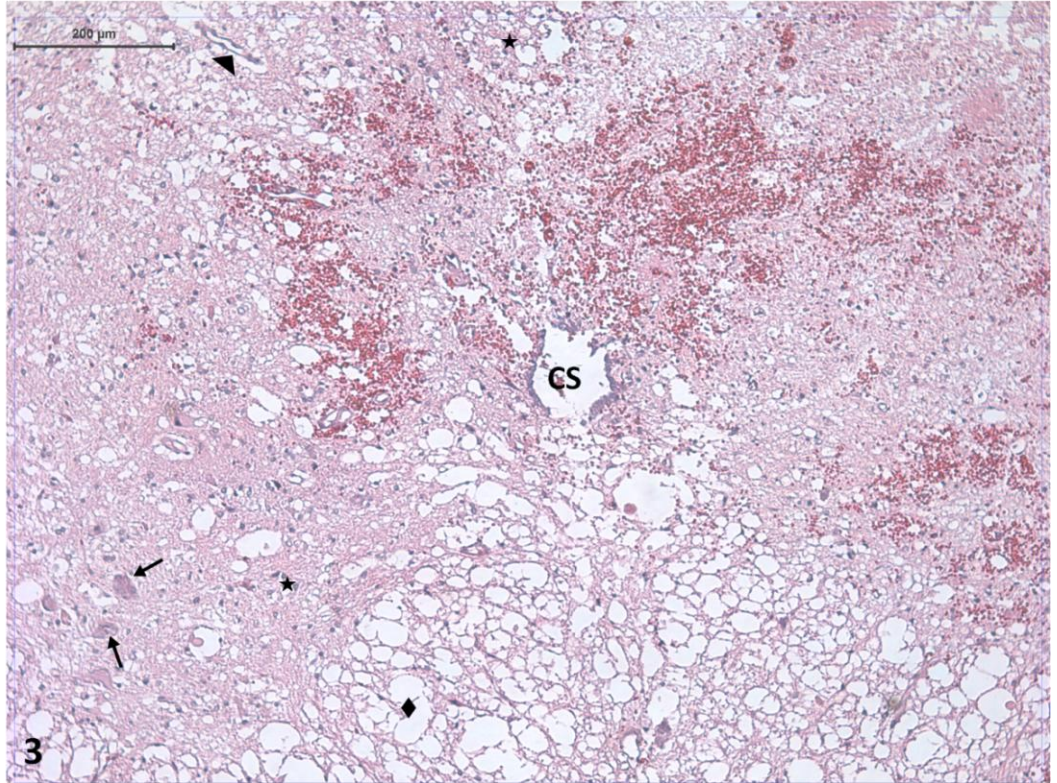
Grup 2' de (Yalnızca spinal kord hasarı oluşturulan grupta), gri ve ak katmanda yoğun dejeneratif değişiklikler izlendi. Ak katmandaki sinir liflerinde ödem belirgindi. Ödeme bağlı yer yer aksonlarda birleşme ilgiyi çekti. Her iki katmanda da yoğun inflamasyon en dikkat çekici bulguydu. İnflamatuvar hücrelerin yoğunluğuna bağlı olarak nöronlar ve doku genelinde glial hücreler ayırt edilemedi (Resim 12).



Resim 12: Grup 2' nin histopatolojik değerlendirilmesi

◆: sinir lifi, ◆: inflamasyon (H-E X100).

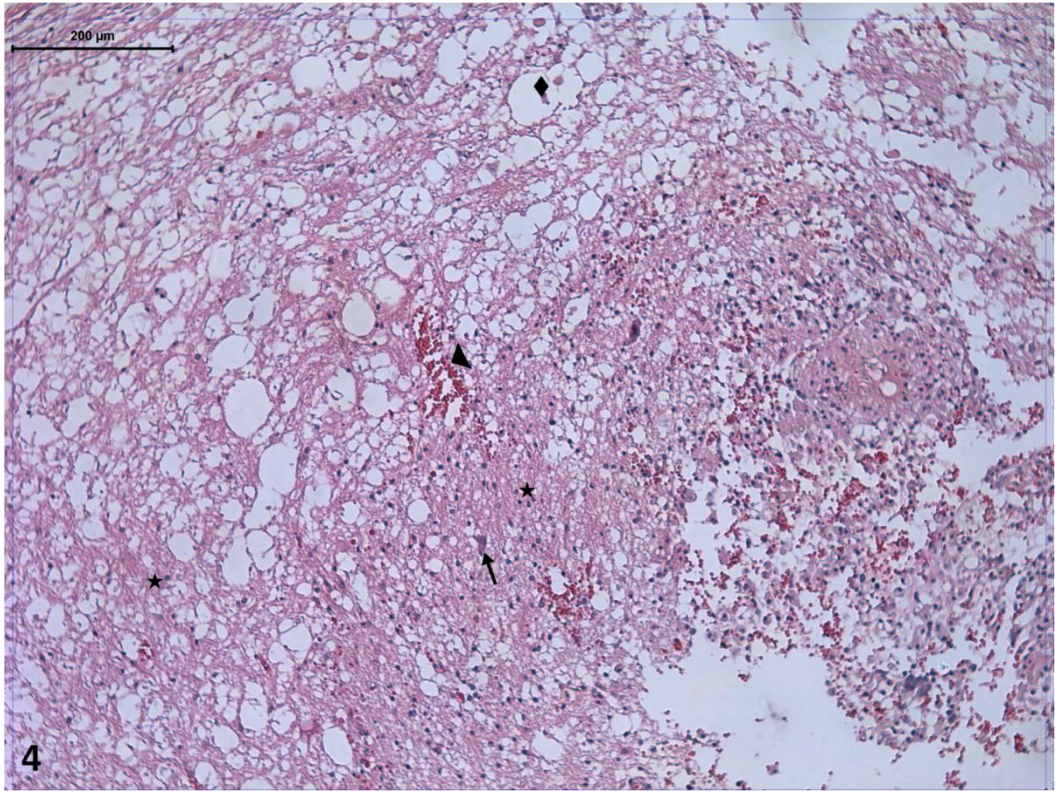
Grup 3A' da (Spinal kord hasarı oluşturulan ve alemtuzumab verilerek erken dönem etkinin incelendiği grup), gri ve ak katmanın şekillenmeye başladığı belirlendi. Ak katmanda sinir liflerinde halen ödem ve birleşme gözlenirken, bu bulguların travma grubuna karşın göreceli olarak azaldığı dikkati çekti. Gri katmanda santral kanal ve çevreleyen ependim hücreleri belirgindi. Yine bu katmanda nöronlar ve glial hücreler normal yapıları ile izlenirken, travma grubunda en belirgin bulgu olan inflamasyonun bu grupta olmadığı dikkati çekti (Resim 13).



Resim 13: Grup 3A' nın histopatolojik değerlendirilmesi

CS: santral kanal, ↑: nöron, ★: glial hücreler, ◆: sinir lifi, ▴: kan damarı (H-E X100).

Grup 4A' da (Spinal kord hasarı oluşturulan ve alemtuzumab verilerek geç dönem etkinin incelendiği grupta), doku genelinde bulgular bir önceki gruba benzerdi; Ak katmana ait sinir liflerinde ödem izlenirken, gri katmanda nöron ve glial hücreler belirgindi. Bu grupta da inflamasyon izlenmedi (Resim 14).



Resim 14: Grup 4A' nın histopatolojik değerlendirilmesi

↑: nöron, ★: glial hücreler, ◆: sinir lifi, ▴: kan damarı (H-E X100).

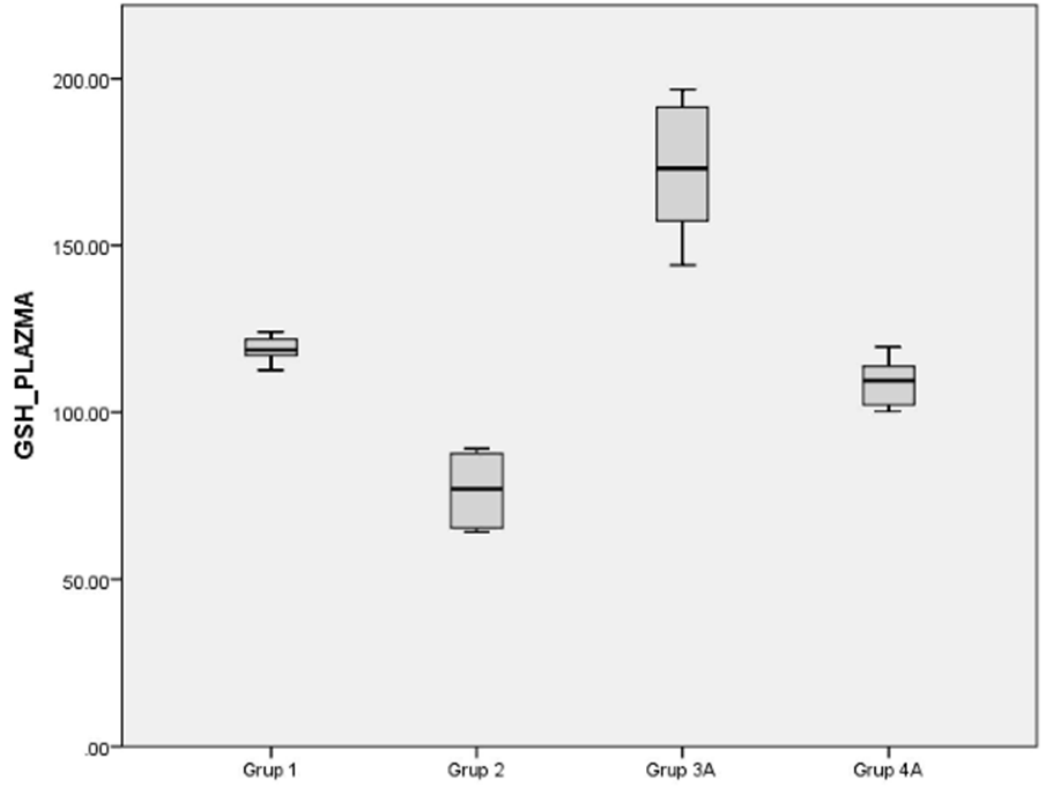
4.2. Biyokimyasal Analiz

Tablo 4: Grupların GSH ve MDA istatistiksel analizleri

		GSH SPİNAL	MDA SPİNAL	GSH PLAZMA	MDA PLAZMA
Grup – 1 (Kontrol)	Mean	.8262	9.5389	120.6038	3.7838
	Std. Deviation	.08065	4.29266	7.26853	.78933
	Median	.8465	10.8800	118.8030	3.6915
	Minimum	.70	.97	112.82	2.99
	Maximum	.90	12.90	134.10	4.81
Grup – 2 (Travma)	Mean	.2927	18.8488	76.8462	7.5785
	Std. Deviation	.03041	1.18777	10.64585	1.26276
	Median	.2915	18.5185	77.2545	7.6620
	Minimum	.26	17.64	64.21	5.75
	Maximum	.33	20.74	89.19	8.91
Grup – 3A (ilaç erken)	Mean	1.6549	9.8177	172.7358	3.2310
	Std. Deviation	.20842	.43420	20.58645	.47007
	Median	1.6210	9.7920	173.1920	3.1120
	Minimum	1.40	9.22	144.18	2.65
	Maximum	1.96	10.52	196.93	3.90
Grup – 4A (ilaç geç)	Mean	.6399	12.7542	109.2632	4.8585
	Std. Deviation	.11592	1.45106	7.22107	.94669
	Median	.6900	12.9000	109.5430	4.7395
	Minimum	.47	10.75	100.30	3.55
	Maximum	.74	14.58	119.82	5.99

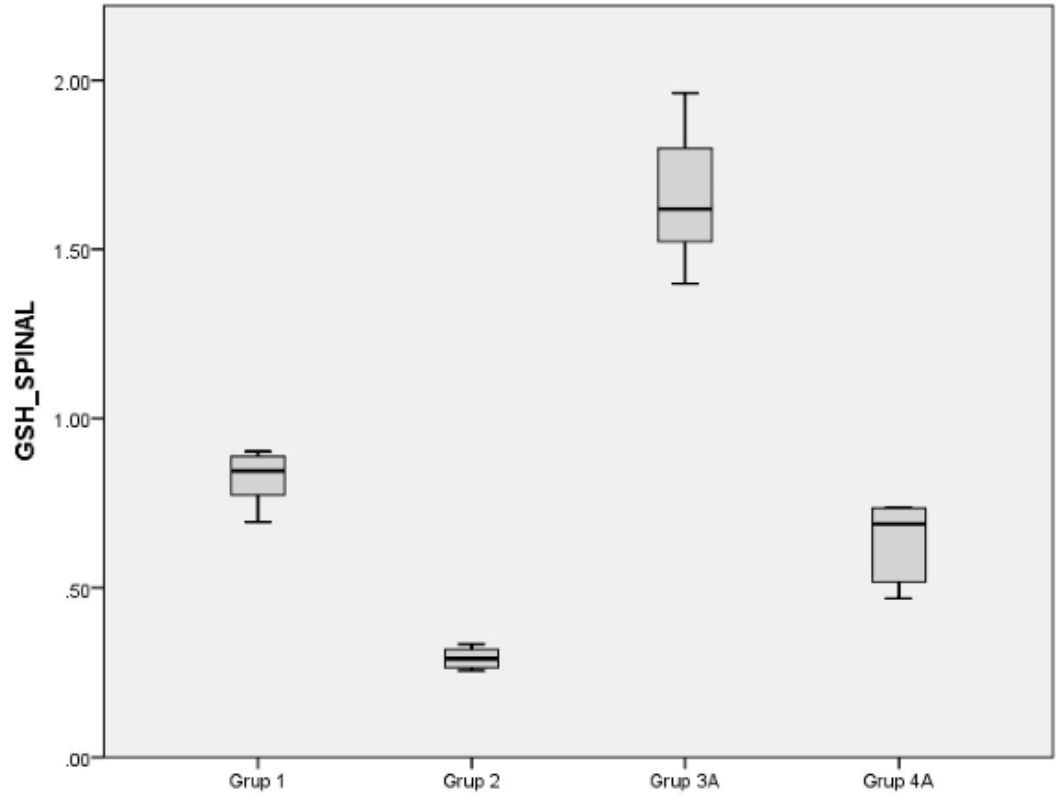
Ölçülen parametrelerin gruplar arası karşılaştırmasında KW skoru istatistiksel olarak farklı olarak bulunmuştur (GSH - SPİNAL, MDA - SPİNAL ve GSH - PLAZMA değerleri için $p < 0.001$; MDA - PLAZMA değerleri için $p = 0.001$). Farklılığın hangi gruplar arasında olduğunun tespiti için ikili karşılaştırmalarda (post-hoc analizi) Bonferroni düzeltmeli Dunn prosedürü uygulanmış ve aşağıdaki sonuçlar elde edilmiştir:

- Spinal GSH ölçümleri için Grup 1 ve Grup 2 ile Grup 2 ve Grup 3A arasındaki ölçümler istatistiksel olarak farklı bulunmuştur (sırası ile $p=0.026$ ve $p<0.001$)
- Spinal MDA ölçümleri Grup 1 ve Grup 2 ile Grup 2 ve Grup 3A arasındaki ölçümler istatistiksel olarak farklı bulunmuştur (sırası ile $p=0.021$ ve $p<0.001$)
- Plazma GSH ölçümleri için Grup 1 ve Grup 2 ile Grup 2 ve Grup 3A arasındaki ölçümler istatistiksel olarak farklı bulunmuştur (sırası ile $p=0.037$ ve $p<0.001$)
- Plazma MDA ölçümleri için Grup 1 ve Grup 2 ile Grup 2 ve Grup 3A arasındaki ölçümler istatistiksel olarak farklı bulunmuştur (sırası ile $p=0.020$ ve $p=0.001$)



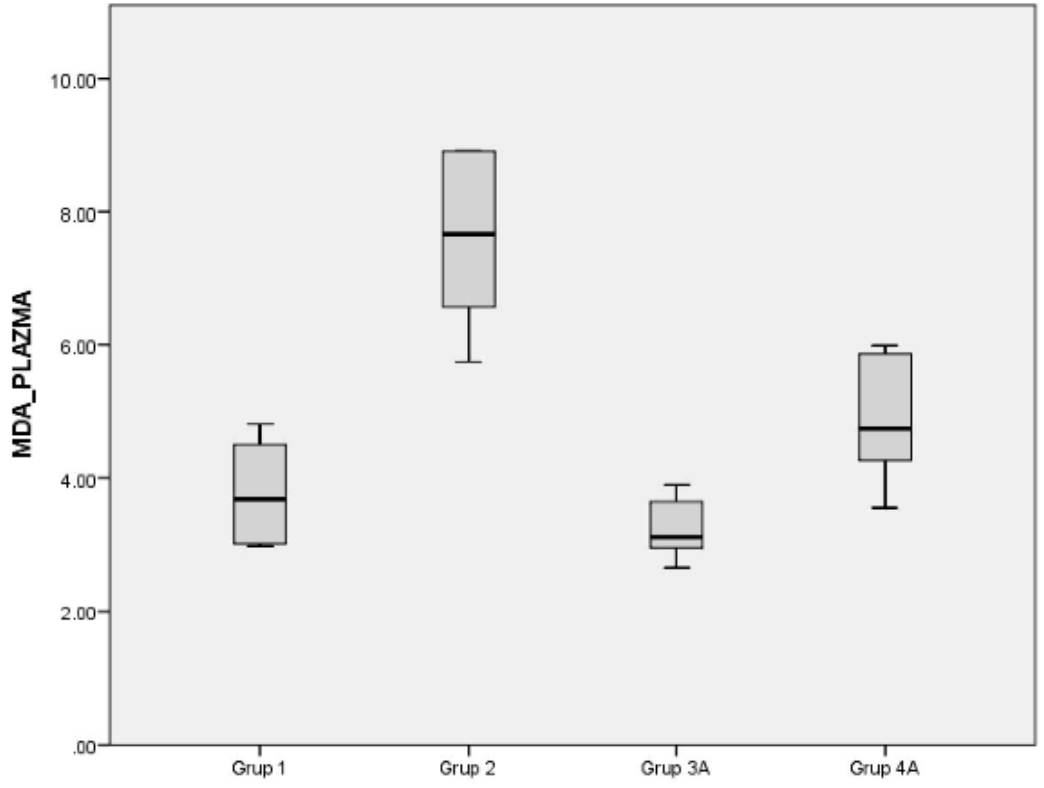
Şekil 7: Gruplar arasındaki Plazma GSH değerlerinin dağılımı

Grup 1 ve Grup 2 ile Grup 2 ve Grup 3A arasındaki farklar istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur.



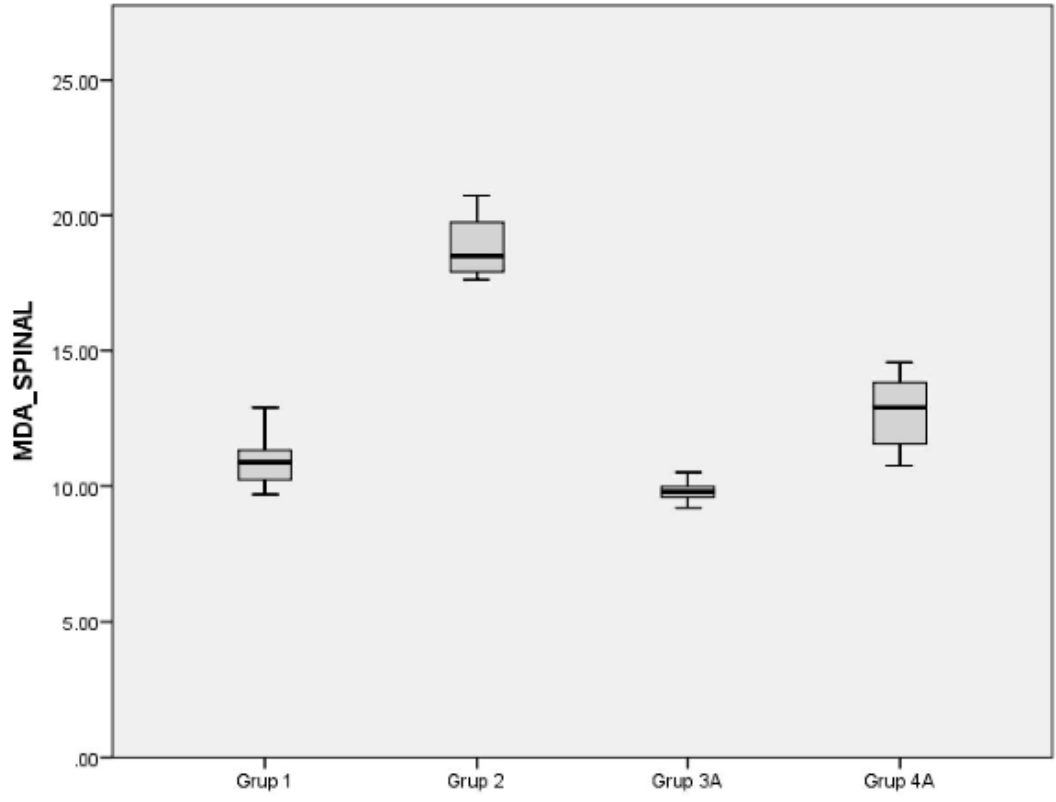
Şekil 8: Gruplar arasındaki Spinal GSH değerlerinin dağılımı

Grup 1 ve Grup 2 ile Grup 2 ve Grup 3A arasındaki farklar istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur.



Şekil 9: Gruplar arasındaki Plazma MDA değerlerinin dağılımı

Grup 1 ve Grup 2 ile Grup 2 ve Grup 3A arasındaki farklar istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur.



Şekil 10: Gruplar arasındaki Spinal MDA değerlerinin dağılımı

Grup 1 ve Grup 2 ile Grup 2 ve Grup 3A arasındaki farklar istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur.

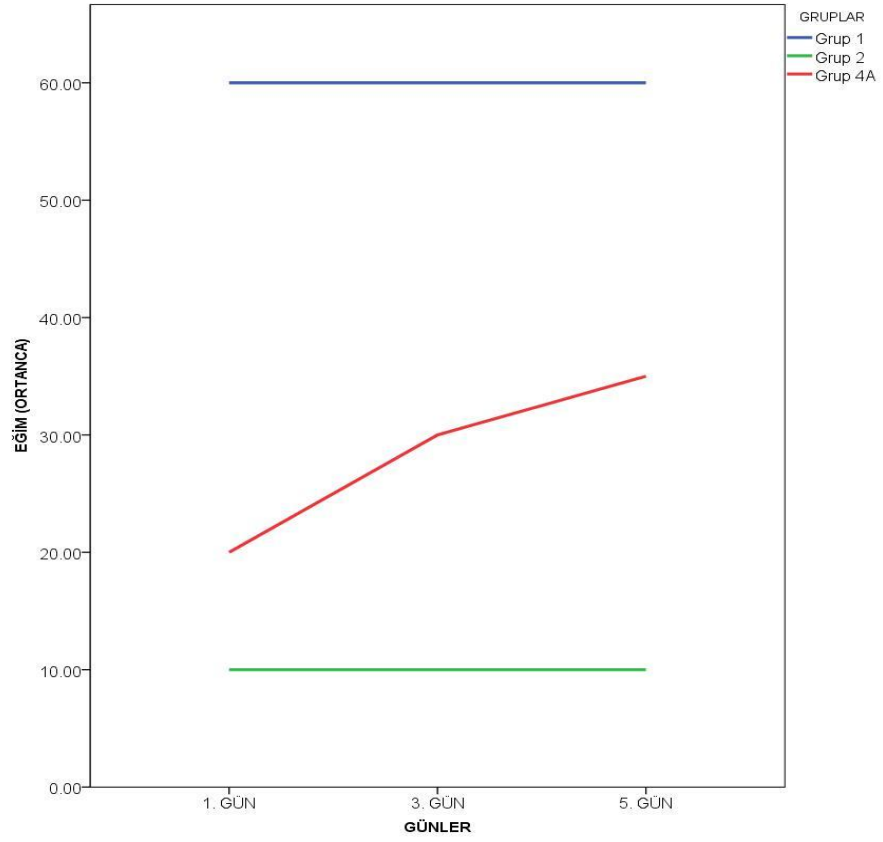
4.3. Fonksiyonel İyileşmenin Analizi

4.3.1 Eğik düzlem testi analizi

Tablo 5: Grupların eğik düzlem testi analizi

Gruplar		1. gün EĞİM	3. gün EĞİM	5. gün EĞİM
Grup 1	Median	60.0000	60.0000	60.0000
	Mean	60.0000	60.0000	60.0000
	Std. Deviation	.00000	.00000	.00000
	Minimum	60.00	60.00	60.00
	Maximum	60.00	60.00	60.00
Grup 2	Median	10.0000	15.0000	15.0000
	Mean	13.3333	15.0000	15.0000
	Std. Deviation	5.16398	5.47723	5.47723
	Minimum	10.00	10.00	10.00
	Maximum	20.00	20.00	20.00
Grup 3A	Median	20.0000	30.0000	
	Mean	23.3333	30.0000	
	Std. Deviation	5.16398	8.94427	
	Minimum	20.00	20.00	
	Maximum	30.00	40.00	
Grup 4A	Median	20.0000	20.0000	35.0000
	Mean	23.3333	20.0000	35.0000
	Std. Deviation	5.16398	8.94427	5.47723
	Minimum	20.00	10.00	30.00
	Maximum	30.00	30.00	40.00
Total	Median	20.0000	25.0000	35.0000
	Mean	30.0000	31.2500	36.6667
	Std. Deviation	18.65010	18.95360	19.40285
	Minimum	10.00	10.00	10.00
	Maximum	60.00	60.00	60.00

Grupların 1, 3, 5. gün eğik düzlem testinde yapılan değerlendirme sonucu aldıkları değerlerin ortalama ($\pm$ standart deviasyon) ve ortancaları tabloda sunulmuştur. Grup 3A denekleri 3. gün sonunda sakrifiye edildikleri için 5. gün ölçümlerine alınmamışlardır.



Şekil 11: Grupların eğik düzlem testlerinin günlere göre dağılımı

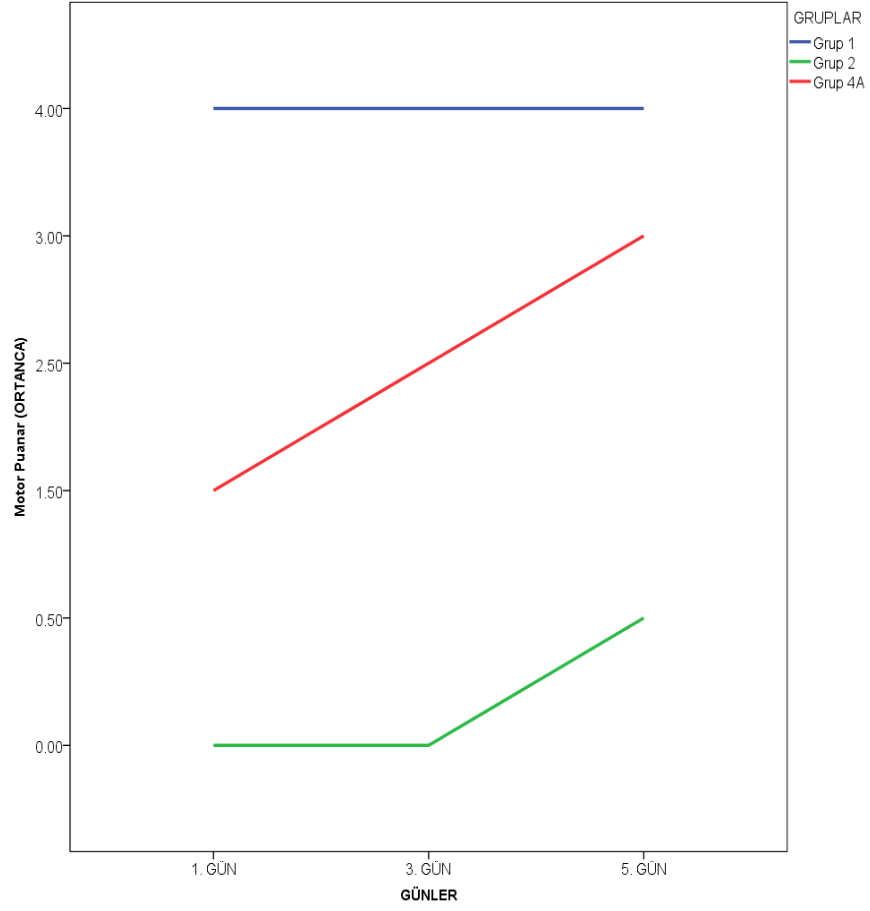
Yukarıdaki grafikte deneklerin elde ettikleri eğim skorlarının günlere göre değişimi görülmektedir (Şekil 11). Grup 4A' nın günler içinde eğim skorlarında belirgin bir artış izlense de bu artış istatistiksel olarak anlamlı olarak bulunmamıştır ($p>0.005$). Gruplardaki deneklerin sayısının azlığı nedeniyle böyle olduğu düşünülmüştür.

4.3.2. Klinik motor muayene analizi

Tablo 6: Grupların klinik motor muayene analizleri

Gruplar		1. gün motor muayene	3. gün motor muayene	5. gün motor muayene
Grup 1	Median	4.0000	4.0000	4.0000
	Mean	4.0000	4.0000	4.0000
	Std. Deviation	.00000	.00000	.00000
	Minimum	4.00	4.00	4.00
	Maximum	4.00	4.00	4.00
Grup 2	Median	.0000	.0000	.5000
	Mean	.5000	.5000	.5000
	Std. Deviation	.83666	.83666	.54772
	Minimum	.00	.00	.00
	Maximum	2.00	2.00	1.00
Grup 3A	Median	1.0000	2.5000	
	Mean	1.3333	2.5000	
	Std. Deviation	.51640	.54772	
	Minimum	1.00	2.00	
	Maximum	2.00	3.00	
Grup 4A	Median	1.5000	2.5000	3.0000
	Mean	1.5000	2.5000	2.6667
	Std. Deviation	.54772	.54772	.51640
	Minimum	1.00	2.00	2.00
	Maximum	2.00	3.00	3.00
Total	Median	1.5000	2.5000	3.0000
	Mean	1.8333	2.3750	2.3889
	Std. Deviation	1.43456	1.37722	1.53925
	Minimum	.00	.00	.00
	Maximum	4.00	4.00	4.00

Grupların 1, 3, 5. günlerde aldıkları puanların ortalama ($\pm$ standart deviasyon) ve ortancaları tabloda sunulmuştur. Grup 3A denekleri 3. gün sonunda sakrifiye edildikleri için 5. gün ölçümlerine alınmamışlardır.



Şekil 12: Gruplardaki klinik motor muayene değerlerinin günlere göre dağılımı

Yukarıdaki grafikte deneklerin elde ettikleri motor skorlarının günlere göre değişimi görülmektedir. Grup 4A' nın günler içinde eğim skorlarında belirgin bir artış izlense de bu artış istatistiksel olarak anlamlı olarak bulunmamıştır ($p>0.005$). Yine burada da, her grupta bulunan denek sayısının az olması, bunun sebebi olarak değerlendirildi.

Tüm bu bulgular ışığında, histopatolojik incelemeler sonucunda; spinal korda hasar uygulamanın, dokuda belirgin inflamasyona neden olduğu, Alemtuzumab uygulamasının ise erken dönemde (Grup 3A) belirgin etki göstererek inflamasyonu engellediği, uzun dönem uygulamada (Grup 4A) erken döneme göre bir değişikliğin olmadığı belirlenmiştir. Ayrıca Alemtuzumab uygulanan gruplarda, yalnızca travma uygulanan gruba göre, ödem etkisinin belirgin bir şekilde azaldığı izlenmiştir.

Biyokimyasal analizlerde Alemtuzumab verilerek erken dönem sakrifiye edilen Grup 3A' daki ratların kan ve spinal kord doku örneklerinde, travma grubuna göre daha fazla oranda GSH, daha az oranda MDA saptandı. Böylelikle, tek doz Alemtuzumab verilip erken dönem incelenen grupta, farmakolojik tedavi verilmeden, sadece travma uygulanan gruba göre daha az serbest oksijen radikali hasarının ve daha az lipid peroksidasyonun gerçekleştiği sonucuna varıldı. Tek doz Alemtuzumab verilip geç dönem sakrifiye edilen grubun (Grup 4A), travma grubuna (Grup 2) göre istatistiksel farklılığının olmaması; Alemtuzumab' ın ilerleyen zamanla bu etkisinin azaldığı ve tekrarlayan dozlarla bu etkiyi uzatabileceği düşüncesi doğurmuştur.

Alemtuzumab verilen her iki gruptaki ratlarda, klinik motor muayene ve eğik düzlem testi, travma grubundaki ratlara göre belirgin derecede daha iyi olarak değerlendirildi. Ancak istatistiksel analizlerde, gruplar arasında anlamlı farklılık saptanmadı. Bunun sebebinin; her grupta az sayıda (n=6) denek olmasından kaynaklandığı sonucuna varıldı.

5. TARTIŞMA

Spinal kord travması, henüz uygun bir tedavi seçeneği ya da seçeneklerinin olmaması nedeniyle yıkıcı bir durumdur. Spinal kord travmalı vakaların sahip olduğu yüksek mortalite ve morbidite oranlarının yanı sıra toplumda yarattığı psikolojik, sosyal ve ekonomik etkileri ile önemli sağlık problemleri arasındaki yerini korumaktadır. Bununla bağlantılı olarak özellikle travma sonrası oluşan sinir dokusu hasarının azaltılması, motor ve duysal fonksiyonların korunmasına yönelik moleküler ve hücresel düzeyde birçok laboratuvar ve klinik çalışma devam etmektedir. Bugüne kadar uygulanan tüm tedavi stratejilerinde tam anlamıyla tatmin edici sonuçlar elde edilememiştir (7). Geliştirilmeye çalışılan farmakolojik tedavi yöntemleri; araştırmacılara, travma sonrası gelişen patofizyolojik süreci iyi anlama zorunluluğu getirmiştir.

Hasarın meydana gelmesinde, iki temel mekanizmanın sorumlu olduğu bilinmektedir. Birincisi, travma sonrası ilk andan itibaren başlayıp saatler süren primer mekanik hasarlanma, ikincisi ise primer mekanik hasarlanmanın başlattığı ve yaralanmadan sonraki saatler, günler içerisinde gelişen, bir dizi fizyopatolojik sürece bağlı olarak ortaya çıkan sekonder hasarlanma mekanizmasıdır (34). Bu iki mekanizma, temelde vücudun travmaya karşı savunma mekanizmaları olarak değerlendirilmekte iken, yapılan birçok çalışma sonrasında bu mekanizmaların travmanın etkilerini daha da arttırdıkları, oluşan morbidite tablosundan sorumlu oldukları anlaşılmıştır. Bu bağlamda, spinal kord yaralanması sonrasında gelişen doğal ve kazanılmış immun yanıtın tetiklediği sekonder hasarlanma mekanizması; yaralanmayı daha da alevlendirerek, bu olgularda; motor ve duysal fonksiyon

kayıplarına sebep olmaktadır. Bu mekanizma; birbirine karmaşık bağlarla bağlı ve birbirini tetikleyen kaskadlardan oluşmuş olup, bunların herbiri kendi başına spinal kord hasarını arttıırırlar (7). Bu kaskadlardan bazıları; ödem, inflamasyon, serbest radikal oluşumu ve lipid peroksidasyonudur. Bu amaçla tedavi rejimleri, bu kaskadlara göre şekillendirilmelidir.

Deneysel çalışmamızda kullandığımız Alemtuzumab; periferik kanda CD52 reseptörü taşıyan T - lenfosit, B - lenfosit, monosit, makrofaj, NK hücresi gibi immün hücrelere bağlanarak bu hücrelerin antikor bağımlı sitotoksiste sonucu yok edilmesini sağlar (80). Bu nedenle, Alemtuzumab' ın, inflamasyona engel olmasıyla bu kaskadın yıkıcı etkilerini durdurmayı amaçladık.

Spinal kord travmasını takiben, öncelikle lökositlerin hakim olduğu bir inflamatuvar süreç başlar (108, 109, 110). Nötrofiller salgıladıkları litik enzimler ve serbest oksijen radikalleri ile dokuda daha fazla tahribata neden olurlar. Ayrıca salgıladıkları sitokinler ile yaralanma bölgesine diğer inflamatuvar hücrelerin (mikroglia, makrofaj, monosit, NK hücreleri) gelmesini sağlarlar (54). Bu hücrelerde fagositoz yetenekleri sayesinde hasarlı hücreleri ortadan kaldırır bunun yanı sıra ürettikleri proinflamatuvar sitokinler, serbest oksijen radikalleri ve indükledikleri NO sentaz nedeniyle nörotoksisteye sebep olurlar (59). İnflamasyon bölgesine göç eden bir diğer hücre olan T - lenfositleri de; akson harabiyeti, demiyelinizasyon yoluyla hasarı daha da arttırıcı etki gösterirler (66). İnflamasyonun majör bulguları olan inflamatuvar hücre infiltrasyonu, inflamatuvar medyatör (bradikinin, prostaglandin, lökotrien, platelet activating faktör, serotonin) salınımı, endotelial hücre aktivasyonundan sonra vasküler

permeabilitede artış, ödem formasyonu; doku yıkımı ve nörotoksisite için başlıca etkenlerdir (108, 110).

Çalışmamızdaki histopatolojik incelemelerde, Alemtuzumab uygulanan gruplarda; T - lenfosit, makrofaj ve monositler gibi başlıca immun sistem hücrelerinin oluşturduğu inflamasyonu engellediği ve dolayısıyla bu kaskadın yıkıcı etkilerinin olmadığı görüldü. Aynı zamanda, bu etkilerden; ödem formasyonunun ileri derecede azaldığı ve kısmen nöronal devamlılığın sağlandığı izlendi. Bu anlamda, deneyimizde; Alemtuzumab' ın gücü antiinflamatuvar ve antiödem özelliğinin yanı sıra nöroprotektif etkisini gördük.

Serbest radikal molekülleri hücreyi oluşturan tüm yapılar ile reaksiyona girebilmesi nedeniyle son derece tehlikelidir. Hücre zarını oluşturan lipidler ise bu reaksiyona en çok giren ve en hassas yapılardır (111). Serbest radikaller, hücre zarındaki lipidler ile tepkimeye girerek lipid peroksidasyonuna ve dolayısıyla nöron hücre yapısının bozulmasına sebep olur. Normal nöronda oluşan lipid peroksidasyonu, bu hücrenin apoptotik ölümü ile sonuçlanır. Bizim çalışmamızda, Alemtuzumab' ın erken dönem etkilerinin değerlendirildiği grubun plazma ile spinal kord dokusu, MDA ve GSH ölçümlerine göre; lipid peroksidasyonunun ve serbest radikal hasarının belirgin bir şekilde azaldığını gördük. Bu da, bizde; Alemtuzumab' ın güçlü bir antioksidan ajan olduğu ve tekrarlayan dozlarda bu etkisini uzatabileceği fikrini doğurdu.

Günümüzde spinal kord yaralanması sonrasında yaygın olarak kullanılan Metilprednizolon, etkisini hücre membran stabilizasyonu ve inflamasyonun regülasyonu ile gösterir. Ancak standart kullanımı hâlâ tartışmalı olan

Metilprednizolon; pnömoni, gastrointestinal kanama ve sepsis gibi potansiyel riskleri beraberinde getirmektedir (112). Bu ve benzer nedenlerle Metilprednizolon, akut omurilik yaralanmasında standart bir tedavi şeklini alamamıştır. Bizim çalışmamızdaki histopatolojik verilerde; Alemtuzumab' ın, travma sonrası gelişen inflamasyonu ortadan kaldırdığı ve ödemi de ileri derecede azalttığı gözlemlenmiştir.

Wells ve arkadaşlarının farelerde yaptığı spinal kord hasarlanma modelinde; Minosiklin' in Metilprednizolon' a göre aksonal devamlılığın daha iyi sağlandığı ve iyileştirici etkilerinin daha iyi olduğu gösterilmiştir (113). Ancak Minosiklin' in yan etkileri bilinmemektedir (112).

Kaptanoğlu ve arkadaşlarının yaptığı spinal kord hasarlanma modelinde; Eritropoetin' in lipid peroksidasyonunu azaltıp nöroprotektif etkisini bu yolla sağladığı gösterilmiştir (114). Ancak Eritropoetin' in hematopoetik etkileri ile geliştirdiği kan vizkozitesi ve tromboz artışı; nöronal hasarı daha da arttırabilir (112). Çalışmamızda yapılan MDA ve GSH analizlerinde; Alemtuzumab' ın serbest radikal hasarını ve lipid peroksidasyonunu azalttığı saptanmıştır.

Süzer ve arkadaşlarının ratlarda balon kompresyon ile oluşturduğu spinal kord hasarlanma modelinde; yüksek doz sistemik Magnezyum tedavisi sonrası lipid peroksidasyonun azaldığı ve uyarılmış somatosensoriyel potansiyellerde travma sonrası yanıt alındığı görülmüştür (115). Ancak yüksek doz Magnezyum tedavisi; değişik derecelerde nöronal supresyona, dolayısıyla uyanıklığın azalmasına ve ekstremitelerine sebep olmasından dolayı bu ajanın kullanımını sınırlandırmaktadır (112).

Hipotermi omurilik kan akımını önemli oranda azalttığı ve perfüzyonu etkilediği bilinmektedir. Spinal kord travması sonrası hipotermi uygulamasının, hücre içi kalsiyum birikmesini azalttığı, inflamatuvar cevapları engellediği, polimorfonükleer lökosit birikmesini önemli oranda azalttığı bildirilmiştir (116). Ancak hipotermi sonrasında gelişen yeniden ısınma nöronal hasarı şiddetlenmesine, ağır hipotermi de koagülopatiyeye sebep olabilmektedir. Bu da, tek başına hipotermi uygulamanın, bu tip olgularda iyileştirici etkisini sınırlamaktadır (112).

Gonzales ve arkadaşlarının yaptığı spinal kord yaralanma modelinde, seks hormonlarından progesteronun artış göstererek, beyin kaynaklı nörotrofik faktörleri eksprese ettiği gösterilmiştir. Yine bu çalışmada progesteronun antioksidan etkiyle serbest radikalleri baskıladığı, spinal kord yaralanma bölgesinde nörotrofinleri stabilize ettiği bildirilmiştir (117). Ancak bu ve benzer çalışmalarla elde edilen bulgular ile henüz bir tedavi seçeneği geliştirilememiştir.

Yine hormonal tedavi yöntemlerinin değerlendirildiği bir başka deneysel çalışmada, Erol ve arkadaşları; Melatonin ve Okreotid' in spinal kord travması üzerine etkileri değerlendirilmiştir. Fonksiyonel değerlendirmenin yapılmadığı bu çalışmada; Melatonin' nin daha fazla olmak üzere, kullanılan iki ajanın da; ödem, aksonal dejenerasyon ve nekroza karşı olumlu etkileri kaydedilmiştir (118).

Taş ve arkadaşlarının yaptığı bir diğer deneysel travma modelinde, spinal travma uygulanan ratların biyokimyasal verilerinde, α – lipoik asidin, lipid peroksidasyonunu yüksek oranda azalttığı bildirilmiştir. Ancak bu çalışmada Metilprednizolon ve α - lipoik asidin; nöral doku destrüksiyonu ve nekrozu

durduramadığı görülmüştür (119).

Çaylı ve arkadaşlarının ratlarda ağırlık düşürme metoduyla oluşturduğu spinal kord hasarlanma modelinde, Etomidat ve Metilprednizolon' un etkileri karşılaştırılmış, bu iki ilacın ayrı ayrı ve kombine kullanımında; histopatolojik ve nöroprotektif bir farklılık olmadığı anlaşılmıştır (120).

Benzer bir metodla yapılan Ha ve arkadaşlarının çalışmasında, Pregabalin, Metilprednizolon ve Minosiklin' in spinal kord travması üzerine etkileri karşılaştırılmıştır. Yapılan bu deneysel çalışmada Pregabalin' in diğer iki ajan kadar antiinflamatuvar ve nöroprotektif etkilerinin olduğu kaydedilmiştir (121).

Guo ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, ratlarda ağırlık düşürme metoduyla oluşturulan spinal travma modelinde; Nörotrofin - 3' ün serbest radikal hasarını ve lipid peroksidasyonunu azalttığı vurgulanmıştır. Ancak bu çalışmada ödem, inflamasyon, apopitoz ve nekroz gibi parametreler; histopatolojik inceleme yapılmadığı için değerlendirilememiştir (122).

Çalışmamızda kullandığımız Alemtuzumab gibi monoklonal antikor grubunda bulunan İnflksimab, Kurt ve arkadaşlarının deneysel spinal kord yaralanma modelinde denenmiştir. İnflksimab, etkisini başlıca proinflamatuvar sitokin olan; TNF - α ' nın inhibisyonu ile göstermektedir. Bu çalışmada Metilprednizolon ile karşılaştırılması sonrası İnfluksimab' ın lipid peroksidasyonunu azalttığı, bu 2 ajanın birlikte kullanımı ile etkinin daha da iyi olduğu bildirilmiştir (123). Bizim çalışmamızda ise; Alemtuzumab' ın, antiödem ve antiinflamatuvar etkisi histopatolojik incelemelerde net biçimde ortaya konmuştur. Ayrıca Alemtuzumab' ın birçok inflamatuvar hücreyi yok etmesi, bu

ajanın sadece moleküler düzeyde değil, aynı zamanda hücresel düzeyde de antiinflamatuvar etkisinin olduğunu göstermektedir. Bu çerçevede; Alemtuzumab'ın, benzer birçok antiinflamatuvar ajana göre daha etkili olduğu söylenebilir.

Multidisipliner yaklaşımla tedavi edilmesi gereken spinal kord travmalı olgular, sekonder hasarlanma mekanizmasının katastrofik aşamaları nedeniyle; yüksek oranda morbidite ve mortaliteye sahiptir. Literatürde yapılan bütün deneysel çalışmalarda kullanılan ajanlar, genellikle sekonder hasarlanma mekanizması üzerine yoğunlaşmıştır. Ancak bu ajanlar, bu mekanizmadaki kaskadların sadece bir ya da birkaçına etki etmektedir. Dolayısıyla, bu kaskadlardan her biri; farklı tedavi rejimleri gerektirebilir. Spinal kord hasarlanma modelinde, ilk defa bizim çalışmamızda denenen Alemtuzumab'ın, sekonder hasarlanma mekanizmasında yer alan; ödem, inflamasyon, serbest radikal hasarı ve lipid peroksidasyonu gibi birden fazla kritik aşamada etkili olduğunu gördük. Tüm bu veriler ışığında, Alemtuzumab'ın travma sonrası spinal kord hasarını durdurabileceği, histopatolojik ve biyokimyasal olarak; güçlü antiinflamatuvar, antioksidan ve nöroprotektif bir ajan olduğu düşünüldü. Ancak, Alemtuzumab'ın, spinal kord travmalı olguların tedavi seçenekleri arasında yerini alabilmesi için, daha kapsamlı çalışmalara ihtiyaç vardır.

6. SONUÇ

Akut spinal kord travması sonrası başlayan fizyopatolojik süreç, son derece karmaşıktır. Bu nedenle, günümüzde, sahip olduğumuz nöroprotektif stratejiler, hızlı travma resüsitasyonu ve klinik bakım dışında sınırlı kalmaktadır. Bununla birlikte, inflamasyon, vasküler düzensizlikler, lipid peroksidasyonu, serbest radikal oluşumu ve apoptotik hücre ölümüne yönelik umut verici farmakolojik tedavi araştırmaları yapılmaktadır. Biyolojik süreçlere uygun, kaybedilen duyu ve motor fonksiyonları tekrar kazandıran, ağrıyı azaltan, sekonder hasarlanma mekanizmasına yönelik, kişiye özel daha fazla tedavi kombinasyonlarına ihtiyaç vardır. Fonksiyonel iyileşmeyi sağlayan en uygun etkili, güvenli tedavi yaklaşımları gerekmektedir. Ayrıca, fonksiyonel tedaviyi sağlayabilmek için değişik tedavi yaklaşımlarını uygun bir şekilde birleştirmek gerekmektedir.

Çalışmamızda; Alemtuzumab' ın, spinal kord yaralanmasında gerçekleşen sekonder hasarlanma mekanizmasının kaskadlarından olan inflamasyon engellediği, ödemi, serbest radikal hasarını ve lipid peroksidasyonunu ileri derecede azalttığı sonucuna varılmıştır. Alemtuzumab' ın, bu çalışmadaki histopatolojik ve biyokimyasal verileri göz önüne alındığında; antiinflamatuvar, antioksidan ve nöroprotektif etkileriyle mevcut tedavi kombinasyonlarında kullanılabileceği düşünülmüştür. Bununla birlikte, Alemtuzumab' ın, fonksiyonel iyileşme üzerine etkilerini değerlendirmek amacıyla, daha ayrıntılı çalışmalara ihtiyaç vardır.

7. ÖZET

RATLARDA DENEYSEL SPİNAL KORD HASARLANMA MODELİNDE ALEMTUZUMAB' IN ETKİSİNİN ARAŞTIRILMASI

Travmatik yaralanmalar arasında en zor yaralanma olan omurilik yaralanması; önemli bir morbidite ve mortalite sebebidir. Primer ve sekonder hasarlanma mekanizmaları; spinal kord yaralanmalarında önemli rol alırlar. Bu çalışmada, ratlara uygulanan deneysel spinal kord yaralanma modelinde, Alemtuzumab' ın sekonder mekanizma üzerine etkileri araştırılmaktadır.

Bu çalışmada, 24 adet Long Evans cinsi erkek rat kullanıldı. Ratlar, rastgele 4 farklı gruba ayrıldı. Grup 1; kontrol grubu, Grup 2 (Travma grubu); tedavi verilmeden travma uygulanan grup olarak belirlendi. Grup 3A; travma sonrası 1 mg / kg (sc) Alemtuzumab verilip 72 saat sonra sakrifiye edilen grup, Grup 4A; travma sonrası 1 mg / kg (sc) Alemtuzumab verilip 120 saat sonra sakrifiye edilen grup olarak belirlendi. Travma modelinde; T6, T7 laminektomi sonrası, 60 saniye boyunca anevrizma klibi (Yaşargil) ile doğrudan spinal kordda, travma oluşturuldu. Ratlar, fonksiyonel iyileşmenin değerlendirilmesi amacıyla, klinik motor muayene skalası (Drummond ve Moore' a göre) ile eğik düzlem (Inclined Plane) testine tabi tutuldu. Ratların sakrifikasyonu sonrasında, biyokimyasal (MDA ve GSH ölçümleri) ve histopatolojik incelemelerde kullanılmak üzere, plazma ve doku örnekleri alındı.

Çalışmanın sonucunda, MDA ve GSH analizleri; gruplar arasında, Alemtuzumab lehine anlamlı farklılık gösterdi. Histopatolojik analizler de tedavi grupları lehine değerlendirildi.

Alemtuzumab, deneysel spinal kord yaralanmasında; sekonder hasarlanma mekanizmasının zararlı etkilerini azalmasıyla, antiinflamatuvar ve antioksidan bir ajan olarak hizmet edebilir.

Anahtar kelimeler: Spinal kord yaralanması, inflamasyon, Alemtuzumab.

8. SUMMARY

INVESTIGATION EFFECT OF ALEMTUZUMAB IN EXPERIMENTAL SPINAL CORD INJURY ON RAT MODEL

Spinal cord injuries are among the most challenging traumatic injuries resulting in significant morbidity and mortality. Both primary and secondary injuries play important roles in SCI. This study aims to investigate the effects of Alemtuzumab on secondary mechanisms in an experimental spinal cord trauma model in rats.

Twenty four male, Long Evans rats were used in this study. Rats were randomly divided into 4 different groups. Animals in Group 1 served as control. Group 2 (trauma group) received SCI and no further treatment, Group 3A received 1mg/kg subcutaneous Alemtuzumab after SCI and killed at the 72th hour of the experiment. Group 4A animals also received Alemtuzumab after SCI however they were killed at the 120th hour of the experiment. Trauma model was utilized after T6 T7 laminectomy by application of an aneurysm clip (Yasargil) directly to the spinal cord for 60 seconds. Functional evaluation of the animals were performed with motor examination (according to Drummond and Moore) and inclined plane tests. After sacrifice, animals' plasma and tissue specimens were collected as appropriate for biochemical (MDA, GSH measurements) and histopathological evaluation.

Results of the study demonstrated significant difference among groups in favor of Alemtuzumab regarding MDA and GSH. Histopathological analyzes were also in favor of treatment groups. However, there was no significant difference between groups.

Alemtuzumab have favorable effects in experimental spinal cord injury and may serve as an anti-inflammatory and anti-oxidant agent in alleviating effects of secondary mechanisms.

Key words: Spinal cord injury, inflammation, alemtuzumab.

9. KAYNAKLAR

1. Rahimi-Movaghar V, Sayyah MK, Akbari H, Khorramirouz R, Rasouli MR, Moradi-Lakeh M, et al. Epidemiology of Traumatic Spinal Cord Injury in Developing Countries: A Systematic Review. *Neuroepidemiology*. 2013 Jun 13; 41(2): 65 - 85.
2. Thuret S, Moon LD, Gage FH. Therapeutic interventions after spinal cord injury. *Nat Rev Neurosci*. 2006 Aug; 7(8): 628-43.
3. Van den Berg ME, Castellote JM, Mahillo-Fernandez I, de Pedro-Cuesta J. Incidence of spinal cord injury worldwide: a systematic review. *Neuroepidemiology* 2010; 34: 184-192.
4. Stripling T. The cost of economic consequences of traumatic spinal cord injury. *Paraplegia News* 1990; 8: 50-4.
5. Tatlı M, Güzel A, Ökten Aİ, Çaylı S. Omurilik Yaralanmalarının Medikal Tedavisi. *C. Ü. Tıp Fakültesi Dergisi* 2005; 27 (4): 165-172.
6. Tator CH. Experimental and clinical studies of the pathophysiology and management of acute spinal cord injury. *J Spinal Cord Med* 1996; 19: 206-214.
7. Oyinbo CA. Secondary injury mechanisms in traumatic spinal cord injury: a nugget of this multiply cascade. *Acta Neurobiol Exp* 2011; 71: 281–299.
8. Bielekova B, Becker BL. Monoclonal antibodies in MS: mechanisms of action. *Neurology*. 2010 Jan 5; 74 Suppl 1: S31-40.

9. Turner MJ, Lamorte MJ, Chretien N, Havari E, Roberts BL, Kaplan JM, et al. Immune status following alemtuzumab treatment in human CD52 transgenic mice. *J Neuroimmunol.* 2013 Jun 4. pii: S0165-5728(13)00115-X.
10. Duru S: Spinal Embriyology. *Türkiye Klinikleri J Neurosurg-Special Topics* 2011; 4(1): 1-7.
11. Gray's Anatomy of the Human Body-Find-in depth information on the anatomy and physiology of the human body an yahoo education. Philadelphia: Lea & Febiger, 1918, Newyork Bartleby. com. 2000.
12. K.L. Moore. Clinically Oriented Anatomy, 6. Eddition, Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, 2010.
13. Taner D. Fonksiyonel nöroanatomi. Ankara 1998. Bölüm – 4, S: 33-44.
14. Netter FH. Beyin ve omurlığın anatomisi, The Netter Collection of Medical illustration Nervous System, Volume 1: Part I: Anatomy and Physiology, Ed: Brass A, Elsevier Saunders, 2007, pp: 36 - 66.
15. Hughes JT. The Edwin Smith Surgical Ppyrus: An analysis of the first case reports of spinal cord injuries. *Paraplegia* 1988; 26: 71-82.
16. Elsberg CA. The Edwin Smith Surgical Papyrus and diagnostic treatment of injuries to the skull and spine. *Ann Med. Hist.* 1931; 3: 271-279.
17. Marketos SG, Skiadas P. Hippocrates. *Spine* 1999; 24:1381-1391.
18. Tator CH, Benzel EC. Contemporary Management of Spinal Cord Injury: From Impact to Rehabilitation. American Association of Neurological Surgeons 2000, (Pt 1):1-9.

19. Sonntag VKH. History of degenerative and traumatic disease of the spine. In a history of neurosurgery. Greenblat SH. American Association of Neurological Surgeons 1997, pp: 355-357.
20. Ohry A, Ohry KK. Spinal cord injuries in the 19th century. Churchill Livingstone, Edinburg 1989; pp: 9-35.
21. Kwon BK, Oxland TR, Tetzlaff W. Animal models used in spinal cord regeneration research. Spine 2002; 27(14):1504-1510.
22. Amar AP, Levy ML. Pathogenesis and pharmacological strategies for mitigating secondary damage in acute spinal cord injury. Neurosurgery 1999; 44 (5):1027-1040.
23. Rivlin AS, Tator CH. Effect of duration of acute spinal cord compression in a new acute cord injury model in the rat. Surg Neurol. 1978 Jul;10(1):38-43.
24. Xarchas K, Bourandas J: Injuries and disease of the Spine in ancient times. Spine 2003; 28(13):1481-1484.
25. Can M, Gul S, Bektas S, Hanci V, Acikgoz S. Effects of dexmedetomidine or methylprednisolone on inflammatory responses in spinal cord injury. Acta Anaesthesiol Scand. 2009 Sep;53(8):1068-72.
26. Kwon BK, Tetzlaff W, Grauer JN, Beiner J, Vaccaro AR. Pathophysiology and pharmacologic treatment of acute spinal cord injury. Spine J. 2004 Jul-Aug;14(4):451-64.
27. Zwimpfer TJ, Bernstein M. Spinal cord concussion. J Neurosurg 1990;72(6):894-900.

28. Del Bigio MR, Johnson GE. Clinical presentation of spinal cord concussion. *Spine* 1989;14(1):37–40.
29. Blight AR, DeCrescito V. Morphometric analysis of experimental spinal cord injury in the cat: the relation of injury intensity to survival of myelinated axons. *Neuroscience* 1986;19(1):321–41.
30. Dumont RJ, Okonkwo DO, Verma S, Hurlbert J. Acute spinal cord injury, Part I: Pathophysiologic Mechanisms. *Clin. Neuropharmacology* 2001; 24(5):254-264.
31. Hall ED. Pathophysiology of spinal cord trauma. *Ann Emerg Med.* 1989;22:987-992.
32. Kotil K, Kuscuoglu U, Kirali M, Uzun H, Akçetin M, Bilge T. Investigation of the dose-dependent neuroprotective effects of agmatine in experimental spinal cord injury: a prospective randomized and placebo-control trial. *J Neurosurg Spine.* 2006 May; 4(5):392-9.
33. Kaptanoğlu E. Omurilik yaralanması ve değerlendirilmesi, Ed. Aksoy K, Temel Nöroşirürji, Türk Nöroşirürji Derneği yayınları, Ankara, 2005, s: 1144-1162.
34. Tator CH, Fehlings MG. Review of the secondary injury theory of acute spinal cord trauma with emphasis on vascular mechanisms: *J Neurosurg*, 75: 15-26, 1991.
35. Tator CH, McCormick PC, Piepmeier JM, Benzel EC, Young W. Biology of neurological recovery and functional restoration after spinal cord injury. *J Neurosurg.* 1998; 42: 696–708.

36. Hulsebosch CE. Recent advances in pathophysiology and treatment of spinal cord injury. *Adv Physiol Edu.* 2002; 26:238–255.
37. Dumont RJ, Okonkwo DO, Verma S, Hurlbert RJ, Boulos PT, Ellegala DB, et al. Acute spinal cord injury, part I: pathophysiologic mechanisms. *Clin Neuropharmacol.* 2001; 24: 254–264.
38. Kiss ZHT, Tator CH. Neurogenic shock. In: *Shock and resuscitation* (Geller E.R., ed). McGraw-Hill. New York, NY. 1993; pp. 421–440.
39. Guly HR, Bouamra O, Lecky FE. The incidence of neurogenic shock in patients with isolated spinal cord injury in the emergency department. *Resuscitation.* 2008; 76: 57–62.
40. Sekhon HS, Fehlings MG. Epidemiology, demographics and pathophysiology of acute spinal cord injury. *Spine.* 2001; 26: S2–S12.
41. Tator CH, Koyanagi I. Vascular mechanisms in the pathophysiology of human spinal cord injury. *J Neurosurg* 1997;86(3):483–92.
42. Lukacova N, Halat G, Chavko M, Marsala J. Ischemia-reperfusion injury in the spinal cord of rabbits strongly enhances lipid peroxidation and modifies phospholipid profiles. *Neurochem Res.* 1996; 21(8):869–73.
43. Basu S, Hellberg A, Ulus AT, Westman J, Karacagil S. Biomarkers of free radical injury during spinal cord ischemia. *FEBS Lett.* 2001; 508(1):36–8.
44. Simon MC, Sharif S, Tan PR, and LaPlaca CM. Spinal cord contusion causes acute plasma membrane damage. *J Neurotrauma.* 2009; 26: 563–574.

45. Farkas O, Povlishock JT. Cellular and subcellular change evoked by diffuse traumatic brain injury: a complex web of change extending far beyond focal damage. *Prog Brain Res.* 2007; 161: 43–59.
46. Wrathall JR, Teng YD, Choiniere D. Amelioration of functional deficits from spinal cord trauma with systemically administered NBQX, an antagonist of non-N-methyl-D-aspartate receptors. *Exp Neurol.* 1996;137(1):119–26.
47. Choi DW. Excitotoxic cell death. *J Neurobiol.* 1992;23(9):1261–76.
48. Choi DW. Calcium-mediated neurotoxicity: relationship to specific channel types and role in ischemic damage. *Trends Neurosci.* 1988;11(10):465–9.
49. Hall E. Free radicals in central nervous system injury. In: Rice-Evans CA, Burdon R, editors. *Free radical damage and its control.* New York: Elsevier Science, 1994:217–38.
50. Görgülü A, Kırış T, Ünal F, et al. Superoxide dismutase activity and the effects on NBQX and CPP on lipid peroxidation in experimental spinal cord injury. *Res Exp Med.* 2000; 199: 285-293.
51. Gate L, Paul J, Ba G.N, Tew K.D, Tapiero H. Oxidative stress induced in pathologies: the role of antioxidants. *Biomed Pharmacother.* 1999; 53: 169–180.
52. Karacan I, Koyuncu H, Pekel O, Sumbuloğlu G. Traumatic spinal cord injuries in Turkey: a nation-wide epidemiological study. *Spinal Cord.* 2000; 38(11): 697-701.

53. Heffner JE, Repine JE. Pulmonary strategies of antioxidant defence. *Am.Res. Dis.* 1989; 140:531.
54. Schwartz M, Moalem G, Leibowitz - Amit R, Cohen I. Innate and adaptive immune responses can be beneficial for CNS repair. *Trends Neurosci.* 1999;22(7):295–9.
55. Fehlings MG, Nguyen DH. Immunoglobulin G: a potential treatment to attenuate neuroinflammation following spinal cord injury. *J Clin Immunol.* 2010; 1: S109–S112.
56. Rossignol S, Schwab M, Schwartz M, Fehlings G. Spinal Cord Injury: Time to Move? *J Neurosci.* 2007; 27: 11782–11792.
57. Popovich PG, Wei P, Stokes BT. Cellular inflammatory response after spinal cord injury in Sprague-Dawley and Lewis rats. *J Comp Neurol.* 1997; 377(3): 443–64.
58. Kigerl KA, McGaughy VM, Popovich PG. Comparative analysis of lesion development and intraspinal inflammation in four strains of mice following spinal contusion injury. *J Comp Neurol.* 2006; 494(4): 578–94.
59. Trivedi A, Olivas AD, Noble-Haeusslein LJ. Inflammation and Spinal Cord Injury: Infiltrating Leukocytes as Determinants of Injury and Repair Processes. *Clin Neurosci Res.* 2006 Dec; 6(5): 283-292.
60. Popovich PG, et al. Alterations in immune cell phenotype and function after experimental spinal cord injury. *J Neurotrauma.* 2001; 18(9): 957–66.
61. Schnell L, et al. Lymphocyte recruitment following spinal cord injury in mice is altered by prior viral exposure. *Eur J Neurosci.* 1997; 9(5): 1000–7.

62. Sroga JM, et al. Rats and mice exhibit distinct inflammatory reactions after spinal cord injury. *J Comp Neurol.* 2003; 462(2):223–40.
63. Popovich PG: Immunological regulation of neuronal degeneration and regeneration in the injured spinal cord. *Prog Brain Res.* 2000; 128:43–58.
64. Sallusto F, Lanzavecchia A, Mackay CR. Chemokines and chemokine receptors in T-cell priming and Th1/Th2-mediated responses. *Immunol Today.* 1998; 19(12):568–74.
65. Sallusto F, Mackay CR, Lanzavecchia A. The role of chemokine receptors in primary, effector, and memory immune responses. *Annu Rev Immunol.* 2000; 18:593–620.
66. Popovich PG, Jones TB. Manipulating neuroinflammatory reactions in the injured spinal cord: Back to basics. *Trends Pharmac Sci.* 2003; 24: 13–17.
67. Jones TB, Hart RP, Popovich PG. Molecular control of physiological and pathological T-cell recruitment after mouse spinal cord injury. *J Neurosci.* 2005; 25(28): 6576–83.
68. Gonzalez R, et al. Reducing inflammation decreases secondary degeneration and functional deficit after spinal cord injury. *Exp Neurol.* 2003; 184(1): 456–63.
69. Wynn TA. Fibrotic disease and the T(H)1/T(H)2 paradigm. *Nat Rev Immunol.* 2004; 4(8): 583–94.
70. Liu XZ, Xu XM, Hu R, Du C, Zhang SX, McDonald JW, et al. Neuronal and glial apoptosis after traumatic spinal cord injury. *J Neurosci.* 1997; 17: 5395–5406.

71. Xiong Y, Rabchevsky AG, Hall ED. Role of peroxynitrite in secondary oxidative damage after spinal cord injury. *J Neurochem.* 2007; 100: 639–649.
72. Ray SK, Hogan EL, Banik NL. Calpain in the pathophysiology of spinal cord injury: Neuroprotection with calpain inhibitors. *Brain Res Rev.* 2003; 42: 169–185.
73. Grossman SD, Rosenberg LJ, Wrathall JR. Temporalspatial pattern of acute neuronal and glial loss after spinal cord contusion. *Exp Neurol.* 2001; 168: 273–282.
74. Balentine JD. Pathology of experimental spinal cord trauma. I. The necrotic lesion as a function of vascular injury. *Lab Invest.* 1978; 39: 236–253.
75. Shan L, Ma S, QiuX, ZhouY, Zhang Y, Zheng L, et al. Hydroxysafflor Yellow A protects spinal cords from ischemia/reperfusion injury in rabbits. *BMC Neurosci.* 2010; 11: 98.
76. Thuret S, Moon LD, and Gage FH. Therapeutic interventions after spinal cord injury. *Nat Rev Neurosci.* 2006; 7:628–643.
77. Liverman TC, Altevogt MB, Joy EJ, Johnson TR. Spinal cord injury: progress, promise, and priorities. National Academy of Sciences. N.W. Washington, DC. 2005.
78. Hale G, Xia MQ, Tighe HP, Dyer MJ, Waldmann H. The CAMPATH-1 antigen (CDw52). *Tissue Antigens.* 1990; 35:118–27.
79. Hale G. CD52 (Campath-1). *J Biol Regul Homeost Agents.* 2001;15:386–91.

80. Alinari L, Lapalombella R, Andritsos L, Baiocchi RA, Lin TS, Byrd JC. Alemtuzumab (Campath-1H) in the treatment of chronic lymphocytic leukemia. *Oncogene*. 2007; 26, 3644–3653
81. Turner MJ, Lamorte MJ, Chretien N, Havari E, Roberts BL, Kaplan JM, et al. Immune status following alemtuzumab treatment in human CD52 transgenic mice. *J Neuroimmunol*. 2013 Jun 4. pii: S0165-5728(13)00115-X.
82. Rowan, WC, Hale G, Tite JP, Brett SJ. Cross-linking of the CAMPATH-1 antigen (CD52) triggers activation of normal human T lymphocytes. *Int. Immunol*. 1995; 7: 69–77.
83. Masuyama J, Yoshio T, Suzuki K, Kitagawa S, Iwamoto M, Kamimura T, et al. Characterization of the 4C8 antigen involved in transendothelial migration of CD26(hi) T cells after tight adhesion to human umbilical vein endothelial cell monolayers. *J. Exp. Med*. 1999; 189, 979–990.
84. Watanabe T, Masuyama J, Sohma Y, Inazawa H, Horie K, Kojima K, et al. CD52 is a novel costimulatory molecule for induction of CD4⁺ regulatory Tcells. *Clin. Immunol*. 2006; 120, 247–259.
85. Hu Y, Turner MJ, Shields J, Gale MS, Hutto E, Roberts BL, et al. Investigation of the mechanism of action of alemtuzumab in a human CD52 transgenic mouse model. *Immunology*. 2009 Oct; 128(2): 260-70.
86. Demko S, Summers J, Keegan P, Pazdur R. FDA drug approval summary: alemtuzumab as single-agent treatment for B-cell chronic lymphocytic leukemia. *Oncologist*. 2008; 13: 167–174.

87. Dearden CE, Matutes E. Alemtuzumab in T-cell lymphoproliferative disorders. *Best Pract Res Clin Haematol.* 2006; 19:795–810.
88. Lim SY, Constantinescu CS. Current and future disease-modifying therapies in multiple sclerosis. *Int J Clin Pract.* 2010; 64: 637–650.
89. Martinez C, Solano C, Ferra C, Sampol A, Valcarcel D, Perez-Simon JA et al. Alemtuzumab as treatment of steroid-refractory acute graft-versus-host disease: results of a phase II study. *Biol of Blood Marrow Transplant.* 2009; 15: 639–642.
90. Coles AJ, Cox A, Le Page E, et al. The window of therapeutic opportunity in multiple sclerosis: evidence from monoclonal antibody therapy. *J Neurol.* 2006; 253:98 –108.
91. Coles AJ, Compston DA, et al. CAMMS223 Trial Investigators; Alemtuzumab vs. interferon beta-1a in early multiple sclerosis. *N Engl J Med.* 2008; 359: 1786 –1801.
92. Coles AJ, Wing MG, Molyneux P, et al. Monoclonal antibody treatment exposes three mechanisms underlying the clinical course of multiple sclerosis. *Ann Neurol.* 1999; 46:296–304.
93. Bugelski PJ, Martin PL. Concordance of preclinical and clinical pharmacology and toxicology of therapeutic monoclonal antibodies and fusion proteins: cell surface targets. *Br J Pharmacol.* 2012 Jun; 166(3): 823-46.
94. Cohen JA, Coles AJ, Arnold DL, Confavreux C, Fox EJ, Hartung HP, et al. Alemtuzumab versus interferon beta 1a as first-line treatment for patients

- with relapsing–remitting multiple sclerosis: a randomised controlled phase 3 trial. *Lancet*. 2012; 380, 1819–1828.
95. Coles AJ, Twyman CL, Arnold DL, Cohen, JA, Confavreux C, Fox EJ, et al. Alemtuzumab for patients with relapsing multiple sclerosis after disease-modifying therapy: a randomised controlled phase 3 trial. *Lancet*. 2012b; 380, 1829–1839.
 96. Go´mez-Almaguer D, Ruiz-Argu´elles GJ, Tari´n-Arzaga LC, et al. Alemtuzumab for the treatment of steroid-refractory acute graft-versus-host disease. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2008; 14:10–15
 97. Go´mez - Almaguer D, Solano - Genesta M, Tari´n - Arzaga L, et al. Low dose rituximab and alemtuzumab combination therapy for patients with steroid-refractory autoimmune cytopenias. *Blood*. 2010b; 116:4783–4785
 98. Gupta V, Ball SE, Sage D, et al. Marrow transplants from matched unrelated donors for aplastic anemia using alemtuzumab, fludarabine and cyclophosphamide based conditioning. *Bone Marrow Transplant*. 2005; 35: 467–471
 99. Selleri C, Serio B, Risitano AM. Novel immunosuppressive strategies for bone marrow failure syndromes: a focus on Alemtuzumab. *Mini Rev Med Chem*. 2011; 11: 536–543.
 100. Young W. The Post-Injury Response in Trauma and Ischemia Secondary Injury of Protective Mechanisms: *Cent Nerv Syst Trauma*. 1987; 4: 27-51.
 101. Rivlin AS, Tator CH: Objective clinical assessment of motor function after experimental spinal cord injury in the rat. *J Neurosurg*. 1997; 47: 577-581.

102. Mitchel JB and Russol. The role of glutathione in radiation and drug induced cytotoxicity. *BJ Cancer*. 1987; 55: 96-104.
103. Compoti M. Glutathione depleting agents and lipid peroxidation in the aging rat. *Com Biochem Phys*. 1987; 88: 177-180.
104. Casini A, Ferrali M, Pompella A, Maellaro E, Comporti M. Lipid peroxidation and cellular damage in extrahepatic tissue of bromobenzene intoxicated mice, *Am. J. Pathol.* 1986; 123: 520 - 531.
105. Aykaç G, Uysal M, Yalçın AS, Koçak - Toker N, Sivas A, Öz H. The effects of chronic ethanol ingestion on hepatic lipid peroxide, glutathione, glutathione peroxidase and glutathione transferase in rats. *Toxicology*. 1985; 36: 71-76.
106. Kurtel H, Granger D, Tso A, Grisham MB. Vulnerability of intestinal fluid the oxidant stress, *Am j Physiol*. 1992; 263: G573-G578.
107. Yoshioka T, Kawada K, Shimada T, Mori M. Lipid peroxidation in maternal and cord blood and protective mechanism against activated-oxygen toxicity in the blood. *Am J Obstet Gynecol*. 1979; 135(3): 372-376.
108. Koyanagi İ, Tator CH, Theriault E. Silicone rubber microangiography of acute spinal cord injury in the rat. *Neurosurgery*. 1993; 32: 260-268.
109. Zhang Z, Krebs CJ, Guth L. Experimental analysis of progressive necrosis after spinal cord trauma in the rat: Etiological role of the inflammatory response. *Experimental Neurology*. 1997; 143: 141-152.
110. Cuzzocrea S, Genovese T, Mazzon E, et al. Poly (ADP-Ribose) glycohydrolase activity mediates post-traumatic inflammatory reaction after

- experimental spinal cord injury. JPED. 2006; 319: 127-138,
111. Cheeseman KH, Salter TF. An introduction to free radical biochemistry. Brit. Med Bul. 1993; 49: 481-493.
 112. Fu ES, Tummala RP. Neuroprotection in brain and spinal cord trauma. Curr Opin Anaesthesiol. 2005 Apr;18(2): 181-7.
 113. Wells JEA, Hurlbert RJ, Fehlings MG, Yong VW. Neuroprotection by minocycline facilitates significant recovery from spinal cord injury in mice. Brain 2003; 126:1628–1637.
 114. Kaptanoglu E, Solaroglu I, Okutan O, et al. Erythropoietin exerts neuroprotection after acute spinal cord injury in rats: effect on lipid peroxidation and early ultrastructural findings. Neurosurg Rev 2004; 27:113-120.
 115. Suzer T, Coskun E, Islek H, Tahta K. Neuroprotective effect of magnesium on lipid peroxidation and axonal function after experimental spinal cord injury. Spinal Cord 1999; 37: 480-484.
 116. Yu CG, Jimenez O, Marcillo AE, et al. Beneficial effects of modest systemic hypothermia on locomotor function and histopathological damage following contusion-induced spinal cord injury in rats. J Neurosurg (Spine 1) 2000; 93:85-93.
 117. Gonzalez SL, Labombarda F, Gonzalez Deniselle MC, et al. Progesterone upregulates neuronal brain-derived neurotrophic factor expression in the injured spinal cord. Neuroscience 2004; 125:605–614.

118. Erol FS, Kaplan M, Tiftikci M, et al. Comparison of the effects of octreotide and melatonin in preventing nerve injury in rats with experimental spinalcord injury. *J Clin Neurosci*. 2008 Jul; 15(7): 784-90.
119. Tas N, Bakar B, Kasimcan MO, et al. Evaluation of protective effects of the alpha lipoic acid after spinal cord injury: an animal study. *Injury*. 2010 Oct; 41(10): 1068-74.
120. Cayli SR, Ates O, Karadag N, et al. Neuroprotective effect of etomidate on functional recovery in experimental spinal cord injury. *Int J Dev Neurosci*. 2006 Jun; 24(4): 233-9.
121. Ha KY, Kim YH, Rhyu KW, Kwon SE. Pregabalin as a neuroprotector after spinal cord injury in rats. *Eur Spine J*. 2008 Jun; 17(6): 864-72.
122. Guo SZ, Ren XJ, Jiang T, Ouyang Z. Effect of neurotrophin-3 on SOD and MDA in rats after acute spinal cord injury. *Journal of Medical Colleges of PLA*. 2007; Feb, 22(1): 28-30.
123. Kurt G, Ergün E, Cemil B, et al. Neuroprotective effects of infliximab in experimental spinal cord injury. *Surg Neurol*. 2009 Mar; 71(3): 332-6.

11. ÖZGEÇMİŞ

ADI VE SOYADI : Halil İbrahim SÜNER

DOĞUM YERİ VE TARİHİ : Antakya – 22.07.1981

EĞİTİM :

- 2007 – 2013 / Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nöroşirürji A.D.
- 1999 – 2005 / Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Eskişehir
- 1995 – 1998 / Kurtuluş Lisesi, Antakya
- 1992 – 1995 / Fatih Sultan Mehmet Ortaokulu, Antakya
- 1987 – 1992 / Sümerler İlkokulu, Antakya

YABANCI DİLİ : İngilizce

ULUSAL YAYIN / BİLDİRİ:

- 1- ÇİVİ S, **Süner Hİ**, Kurt G, Kaymaz M, Doğulu F, Aykol Ş, Paşaoğlu A, Çeviker N: Serebral abseler: 10 olgu analizi. TND 22. Bilimsel kongresi, Nisan - 2008, ANTALYA.
- 2- Emmez H, **Süner Hİ**, Kale A, Kurt G, Çeviker N: Servikal intramedüller malign melanom metastazı: Olgu sunumu. TND 23. Bilimsel kongresi, Nisan - 2009, Girne/K.K.T.C.
- 3- Aykol Ş, Tokçae AB, Durdağ E, **Süner Hİ**, Emmez H, Töng M. Esansiyel tremor tedavisinde Gamma Knife Talamotomi: 2 Olgunun sunumu. TND 24. Bilimsel kongresi, Nisan - 2010, ANTALYA.
- 4- Egemen E, **Süner Hİ**, Yaşar B, Börcek AÖ, Emmez H, Baykaner K: Propiyonik asideminin santral sinir sistemindeki trombotik

- komplifikasyonları: Olgu sunumu. SSCD 6. Bilimsel kongresi, Ekim – 2010, MUĞLA.
- 5- **Süner Hİ**, Egemen E, Gölen M, Börcek AÖ, Emmez H, Baykaner K: Fragil-x sendromlu olguda Optik Gliom. SSCD 6. Bilimsel kongresi, Ekim – 2010, MUĞLA.
- 6- **Süner Hİ**, Egemen E, Yaşar B, Börcek AÖ, Emmez H, Baykaner K: Pediatrik olguda, kafa travması sonrası Dural Sinüs Trombozu; Olgu sunumu. SSCD 6. Bilimsel kongresi, Ekim – 2010, MUĞLA.
- 7- **Süner Hİ**, Egemen E, Gölen M, Börcek AÖ, Emmez H, Baykaner K: Osteogenezis İmperfekta’ lı hastada travma sonrası Eksternal Hidrosefali; Olgu sunumu. SSCD 6. Bilimsel kongresi, Ekim – 2010, MUĞLA.
- 8- **Süner Hİ**, Emmez H, Börcek AÖ, Öner YA, Baykaner K: Myeloşizis ve Hidrosefalili yenidoğanda tedavi yönetimi. TND 25. Bilimsel kongresi, Nisan – 2011, ANTALYA.
- 9- Emmez H, Börcek AÖ, **Süner Hİ**, Tokgöz N, Baykaner K: Kraniosinositoz’ dan opere Maroteaux – Lamy sendromlu olguda, Kranioservikal bileşkede stenoz; Olgu sunumu. TND 25. Bilimsel kongresi, Nisan – 2011, ANTALYA.
- 10- Güngör G, **Süner Hİ**, Durdağ E, Töngel M, Aydın C, Kurt G: Lumbosakral düzeyde, intradural yerleşimli ender bir neoplazm: Paraganglioma. TND 25. Bilimsel kongresi, Nisan – 2011, ANTALYA.

- 11- Aslan A, **Süner Hİ**, Öcal Ö, Emmez H: Diffüz idiopatik iskelet hiperosteozu (DISH); olgu sunumu. TND. 26. Bilimsel kongresi; Nisan – 2012, ANTALYA.
- 12- **Süner Hİ**, Seçen AE, Helvacı A, Kaymaz M: Atipik yerleşimli Epidermoid kist; olgu sunumu. TND. 26. Bilimsel kongresi; Nisan – 2012, ANTALYA.
- 13- Güngör G, **Süner Hİ**, Seçen AE, Aykol Ş: Talamik abselerde klinik seyir ve tedavi yöntemleri. TND. 26. Bilimsel kongresi; Nisan – 2012, ANTALYA.
- 14- **Süner Hİ**, Akarca O, Börcek AÖ, Baykaner K: Takipte regrese olan posttravmatik servikal epidural hematoma; pediatrik olgu sunumu. TND 27. Bilimsel kongresi; Nisan – 2013, ANTALYA.

BELGELER :

- Ulusal Board sertifikası - 2012

12. EKLER



T.C.
GAZİ ÜNİVERSİTESİ REKTÖRLÜĞÜ
Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurul Başkanlığı

SAYI : 66332047-604.01.02/82-8283
KONU :

12 / 04/2013

Sayın

Doç.Dr.Gökhan KÜRT
Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi
Nöroşirürji Anabilim Dalı
Öğretim Üyesi

Araştırmacı grubu Gökhan KURT, Halil İbrahim SÜNER, Zuhail YILDIRIM, Gülnur TAKE KAPLANOĞLU ve Harun DEMİRCİ'den oluşan, G.Ü.ET-13.032 kod numaralı ve **"Ratlarda Deneysel Spinal Kord Hasarlanma Modelinde, Alemtuzumab'ın Etkisinin Araştırılması"** başlıklı araştırma öneriniz incelenmiş ve Gazi Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurul Yönergesindeki ilkelere uygun olduğu saptanarak onaylanmasına oybirliği ile karar verilmiştir.

Bilgilerinizi saygılarımla rica ederim.

It is unanimously approved that the research project numbered G.Ü.ET-13.032 and entitled **"Investigation Effect of Alemtuzumab in Experimental Spinal Cord Injury on Rat Model"** is in compliance with Gazi University Animal Experiments Local Ethics Committee regulations.

With my best regards.

EK : 1 Liste

Prof.Dr. Leyla AÇIK
Gazi Üniversitesi
Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurul Başkanı