

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

**DENEYSEL OMURİLİK YARALANMALARINDA
İNTERFERON BETANIN ETKİSİ**

Dr. Mustafa Kemal ÇOBAN

Tez Yöneticisi

Yrd. Doç. Dr. Gökşin ŞENGÜL

Uzmanlık Tezi

ERZURUM -2011

İÇİNDEKİLER

ONAY	ii
TEŞEKKÜR	iii
ÖZET	iv
SUMMARY	v
KISALTMALAR	vi
ŞEKİLLER DİZİNİ	vii
TABLolar DİZİNİ	viii
1. GİRİŞ.....	1
2.GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. Omurilik Anatomi ve Fizyolojisi.....	3
2.2. Omurilik Yaralanmasının Fizyopatolojisi.....	4
2.3. Deneyisel Omurilik Yaralanma Modelleri.....	7
2.4. Isı Şok Proteinleri.....	9
2.5. İnterferon Beta.....	10
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	12
3.1. Travma Aygıtı.....	13
3.2. Omurilik Yaralanmasının Oluşturulması.....	13
3.3. Klinik Değerlendirme.....	16
3.3.1. Subjektif Klinik Değerlendirme.....	16
3.3.2. Objektif Klinik Değerlendirme.....	16
3.4. Histopatolojik Değerlendirme.....	16
3.5. Biyokimyasal Değerlendirme.....	17
3.6. İstatistiksel Değerlendirme.....	17
4. BULGULAR.....	18
4.1.Klinik sonuçlar.....	18
4.1.1. Subjektif Klinik Değerlendirme Sonuçları.....	18
4.1.2. Objektif Klinik Değerlendirme Sonuçları.....	19
4.2. Histopatolojik Sonuçlar.....	20
4.3. Biyokimyasal Sonuçlar.....	24
5. TARTIŞMA.....	26
6. SONUÇ ve ÖNERİLER.....	32
7. KAYNAKLAR.....	33

ONAY

“Deneysel omurilik yaralanmalarında interferon betanın etkisi” isimli tez konusu Nöroşirurji Ana Bilim Dalı Kurulu’nun 26.02.2009 tarih ve 41 sayılı kararı ve Atatürk Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulunun 30.01.2009 tarih ve 1 sayılı oturumunda incelenmiş ve 2 no’lu kararı ile tez olarak yapılması onaylanarak, 12.02.2009 tarih ve 85-4 sayılı yazısı ile Anabilim Dalımıza bildirilmiştir. Tez çalışmamız, Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Cerrahi Tıp Bilimleri Bölüm Kurulu’nun 15.04.2009 tarih ve 1 no’lu toplantısında tez olarak çalışılması uygun görülmüş ve 17.04.2009 tarih ve 548 sayılı yazı ile Ana Bilim Dalımıza bildirilmiştir.

TEŞEKKÜR

Asistanlık eğitimim süresince bilgi ve tecrübeleriyle bana yol gösteren saygıdeğer hocalarım Prof Dr. İsmail Hakkı Aydın, Prof.Dr. Hakan Hadi Kadioğlu, Prof. Dr. Yusuf Tüzün, Prof. Dr. Çetin Refik Kayaoğlu, Yrd. Doç Dr. Erhan Takçı, Yrd. Doç. Dr. Mürteza Çakır' a teşekkürü bir borç bilir, şükranlarımı sunarım. Tezimin hazırlanmasında, her aşamasında bilgi ve deneyimini esirgemeyen başta tez danışmanım Yrd.Doç.Dr. Gökşin Şengül olmak üzere, Patoloji Anabilim Dalı öğretim üyelerinden Prof. Dr. Cemal Gündoğdu, Yrd. Doç. Dr. Muhammet Çalık'a; deneysel çalışmanın yapılışı sırasında yardımlarını esirgemeyen Farmakoloji Anabilim Dalı öğretim üyelerinden Doç. Dr. Ahmet Hacımüftüoğlu ve Arş. Gör. Fatih Saruhan'a; Biyokimya Anabilim Dalı öğretim üyelerinden Prof Dr. Hülya Aksoy ve Araş. Gör. Dr. Muhammet Çelik'e teşekkürlerimi sunarım. Her zaman desteklerini hissettiğim aileme, sevgili eşim Gülay ve biricik oğlum Osman Efe'ye, asistan arkadaşlarım Dr. Süleyman Coskun, Dr. Sencer Duman, Dr. Serkan Zengin, Dr. Abdullah Çolak, Dr. Özkan Arabacı'ya; tüm klinik hemşireleri ve personellerine teşekkürlerimi sunarım.

ÖZET

Omurilik yaralanmasında, günümüze kadar yapılan bir çok çalışmaya rağmen evrensel olarak kabul görmüş bir tedavi protokolü oluşturulamamış ve yaralanmaya bağlı gelişen olumsuz sonuçların önüne geçmek mümkün olmamıştır. Bu çalışmanın amacı immunomodülatör olduğu bilinen interferon betanın travmaya uğramış omurilikteki etkisini biyokimyasal ve histopatolojik olarak araştırmaktır.

Bu çalışmada 24 adet rat kullanıldı. Ratlar rastgele 3 gruba ayrıldı. Birinci gruptaki ratlarda ağırlık düşürme yöntemi ile omurilik travması oluşturularak interferon beta verildi. İkinci gruptaki ratlarda travma oluşturulup serum fizyolojik verildi. Üçüncü grup kontrol olarak kullanıldı. Denekler travmadan 24 saat sonra nörolojik muayeneleri yapılarak sakrifiye edildi. Alınan omurilik örneklerinde ısı şok proteini 70 düzeyleri ölçüldü ve örnekler histopatolojik olarak incelendi.

İnterferon beta 1b ile tedavi edilen ratlarda doku düzeyinde ısı şok proteini 70 düzeyinin serum fizyolojik verilen ratlara ve kontrollere göre belirgin olarak arttığı ve histopatolojik olarak polimorfonükleer lökosit infiltrasyonun, hemorajinin, ödemin, nekrozun azalarak travmanın olumsuz etkilerinin daha ılımlı seyrettiği gözlemlendi.

Çalışmadan elde edilen veriler, interferon betanın travmatik omurilik yaralanmasında iyileştirici olabileceğini ve bu etkisini de hücre seviyesinde ısı şok proteini 70 i artırarak yapmış olabileceğini göstermektedir.

Anahtar Kelimeler: Omurilik yaralanması, interferon beta, ısı şok proteini 70

SUMMARY

Despite a number of studies conducted up to this date, no universally accepted treatment protocol in spinal cord injury has been established yet and it is currently not possible to prevent the complications which develop after injury. The purpose of this trial is to investigate the effect of a well known immunomodulator interferon beta- on traumatized spinal cord in terms of biochemical and histopathological features.

Twenty four rats were used in this trial. The rats were divided into 3 groups. In the first group of rats, spinal cord injury was created by the weight drop method and interferon beta was administered. In the second group, trauma was created and physiological saline was administered. Third group was used as control. A neurological examination was performed on the subjects 24 hours following trauma, and the rats were then sacrificed. Heat shock protein 70 levels were measured in the spinal cord samples and the samples were examined histopathologically.

When the rats in the physiological saline and control groups were compared to rats treated with interferon beta 1b, those treated with interferon beta 1b revealed significant increases in the heat shock protein 70 levels in tissues, and histopathological examination revealed decreases in polymorphonuclear leucocyte infiltration, haemorrhage, oedema and necrosis, in addition to the mild negative effects of trauma.

The results of this study indicate that interferon beta may be effective in the treatment of traumatic spinal cord injuries and this effect may be due to an increase in cellular heat shock protein 70 levels.

Key Words: Spinal cord injury, interferon beta, heat shock protein 70

KISALTMALAR

APAF- 1	: Apopitoz Proteaz Aktive Edici Faktör-1
PNL	: Polimorfonükler Lökosit
TNF	: Tümör Nekrozis Faktör
IFN	: İnterferon
ATP	: Adenozin Trifosfat
kDa	: Kilo Dalton
RNA	: Ribonükleik Asit
NK	: Natural Killer
MS	: Multipl Skleroz
MPO	: Myeloperoksidaz
BBB	: Basso-Beattie-Bresnahan
MPSS	: Metilprednizolon Sodyum Süksinat
LPO	: Lipid Peroksidasyon
OSA	: Orta Serebral Arter
GGA	: Geranylgeranylaceton
PKC	: Protein Kinaz C
CHE	: Chelerythrine

ŞEKİLLER DİZİNİ

	Sayfa No
Şekil 1: Travma Aygıtı.....	13
Şekil 2: Prone Pozisyonundaki Denek	14
Şekil 3: Laminektomi Sonrası Omurilik Görünümü.....	15
Şekil 4: Teflon Tüp Yerleştirilmesi.....	15
Şekil 5: Omurilik Üzerine Ağırlık Düşürülmesi	15
Şekil 6: Travma Sonrası Alınan Omurilik Makroskopik Görünümü.....	15
Grafik 1: Subjektif Muayene Skorları	18
Grafik 2: Objektif Klinik Değerlendirme Dereceleri.....	19
Grafik 3: Histopatolojik Skarlama	20
Şekil 7: Kontrol Grubu Omurilik Kesitinin Işık Mikroskopik Görünümü.....	21
Şekil 8: Kontrol Grubu Omurilik Kesitinin Işık Mikroskopik Görünümü	21
Şekil 9: Serum Fizyolojik Grubu Omurilik Kesitinin Işık Mikroskopik Görünümü....	22
Şekil 10: Serum Fizyolojik Grubu Omurilik Kesitinin Işık Mikroskopik Görünümü...22	22
Şekil 11: İnterferon Beta Grubu Omurilik Kesitinin Işık Mikroskopik Görünümü.....	23
Şekil 12: İnterferon Beta Grubu Omurilik Kesitinin Işık Mikroskopik Görünümü.....	23
Grafik 4: Isı Şok Proteini 70 Düzeyleri (ng/gr yaş doku).....	25

TABLOLAR DİZİNİ

	Sayfa No
Tablo 1: Omurilik Yaralanmasının Patofizyolojisindeki İkincil Hasar Mekanizmaları..	6
Tablo 2.1: Deneysel Omurilik Yaralanmaları.....	8
Tablo 2.2: Deneysel Omurilik Yaralanmalarında Takip Parametreleri	9
Tablo 3: Subjektif Klinik Değerlendirmede Skalası.....	16
Tablo 4: Histopatolojik Skorlama Tablosu	17
Tablo 5: Subjektif Muayene Skorları	18
Tablo 6: Objektif Klinik Değerlendirme Dereceleri	19
Tablo 7: Histopatolojik Skorlama	20
Tablo 8: Isı Şok Proteini 70 Düzeyleri(ng/gr yaş doku).....	24
Tablo 9: Isı Şok Proteini 70 Düzeyleri Gruplara Göre Dağılımı(ng/gr yaş doku)	24

1. GİRİŞ

Travmatik omurilik yaralanması genç erişkinlerde sık karşılaşılan, sadece bireyleri ve aileleri değil tüm toplumu derinden etkileyen psikolojik, sosyal ve ekonomik yönleri olan bir durumdur. Omurilik yaralanmaları trafik kazası, iş ve spor kazası, düşmeler, suisid girişimleri gibi olaylar sonrası karşımıza çıkmaktadır. Son yıllarda trafik kazalarındaki artışa paralel olarak görülme sıklığı artmaktadır. Omurilik yaralanması omurilik ile sınırlı kalmayıp tüm vücudu etkileyen patolojik olayları başlatır. Akut omurilik yaralanmasında oluşan tahribat iki mekanizma ile açıklanmıştır. Bunlardan ilki travmayı takiben ortaya çıkan omuriliğin kontüzyon, kompresyon ve lasezyonu ile sonuçlanan, geri dönüşümsüz patolojiye sebep olan birincil hasarlanmadır. Diğer mekanizma ise birincil hasarlanmayı takiben hemen başlayan ve haftalarca süren, nörojenik şok, omurilik mikrodolaşımındaki lokal damarsal hasar, biyokimyasal değişiklikler, elektrolit dengesizlikleri, enflamatuvar cevap, ödem, apoptozis, enerji metabolizmasında kayıp gibi birçok patofizyolojik değişiklik sonucu oluşan ikincil hasarlanmadır. Travma anında oluşan birincil hasarlanmanın kaçınılmazlığı nedeniyle günümüzde özellikle ikincil hasarlanmayı azaltmaya yönelik çalışmalara ağırlık verilmiştir (1-3).

Isı şok proteinleri, tüm hücrelerin intrasellüler kompartmanında bulunan moleküler yapılardır. Hücrelerin mitokondrilerinde ve endoplazmik retikulumunda bulunurlar. Isı şok proteinleri moleküler ağırlıklarına göre sınıflandırılır. Hücresel düzeydeki stres durumlarında, miktarları artarak, intrasellüler proteinlerin uygun şekilde katlanmalarını sağlayarak hücre dayanıklılığının artması ve canlılığın idamesine yardımcı olurlar. Akut stres durumlarında öncelikle mikrogial, endotelial ve ependimal hücrelerde bu proteinlerin arttığı görülmüştür. Isı şok proteinlerinin, ısı şoku, ağır metaller, enerji yetersizliği, aminoasit analogları, kemoterapik ajanlar, viral enfeksiyonlar, ateş, inflamasyon, iskemi, oksidatif hasarlanma, tümörler gibi durumlarda salınımlarının arttığı görülmüştür. Isı şok proteini 70'in, travmatik omurilik yaralanması sonrası apoptoz proteaz aktive edici faktör-1 (Apaf-1) e bağlanarak kaspaz 9 aktivasyonu engellediği ve ikincil hasarlanma mekanizmalarının düzenlenmesinde anahtar rol oynayarak apoptozisi önlediği düşünülmektedir. Ek olarak, ısı şok proteini

70'in sekonder hasarlanma mekanizmalarından biri olan inflamatuvar cevabın düzenlenmesinde de etkisi vardır (4, 5).

İnterferonlar, immün sistem ve inflamatuvar yanıtta pek çok fonksiyonun aktivasyonunda rol alan polipeptit yapılardır. Sitokin ailesinin içerisinde yer alırlar. İnterferon betanın nöroprotektif etkisinin olabileceğini gösteren ve olumlu sonuçlar alınan çalışmalar vardır (6, 7). Travmatik omurilik yaralanması sonrası lezyon bölgesine birkaç saat içerisinde polimorfonükleer lökositlerin (PNL) göçü başlar. Bu infiltrasyon 24 saat içinde maksimum düzeye ulaşır ve 72 saat sonra PNL'ler lezyon bölgesinden kaybolurlar. Omurilik yaralanması sonrası lezyon bölgesindeki PNL infiltrasyon süreci ile amaç hasara uğramış nöron yapısındaki rejenerasyonu sağlamak ise de diğer taraftan bu inflamatuvar hücreler nötrofil proteazları, serbest oksijen radikalleri ve tümör nekrozis faktör (TNF) salınımını artırarak apoptotik süreci hızlandırmaktadır (1, 3). Bu apoptotik süreci engellemek için omurilik travması sonrası verilen interferon beta tedavisi omurilik travma sonrası lezyon bölgesine inflamatuvar hücre göçünü azaltarak doku bütünlüğünün korunmasına yardımcı olmaktadır (6).

Sunulan bu çalışmada, ikincil hasarlanma sürecinde oluşan apoptozisin engellenmesi, inflamasyon sürecinde oluşan biyokimyasal ve inflamatuvar cevabın düzenlenmesinde interferon betanın travmaya uğramış omurilikteki iyileştirici etkisi histopatolojik ve biyokimyasal olarak araştırılmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Omurilik Anatomi ve Fizyolojisi

Omurilik, vertebral kanal içinde bulunur ve kanalın üçte ikisini doldurur. Foramen magnumdan başlar. Erkeklerde birinci ve ikinci bel omurları arasına, kadınlarda ikinci bel omuru ortasına kadar uzanır. Omurilik gri ve beyaz olmak üzere renk ve yapı bakımından ikiye ayrılır. Gri cevherin enine kesitlerde görülen ön çıkıntılarına ön boynuz, arka çıkıntılarına arka boynuz adı verilir. Torakal ve lomber omurilik parçalarında ön boynuzların tabanından yanlara doğru uzanan yan boynuz adı verilen üçüncü bir çıkıntı daha vardır. Gri cevherin ortasındaki kanala santral kanal adı verilir. Omurilik boyunca uzanan bu gri cevher çıkıntıları ön kolon, arka kolon ve yan kolon isimli sütunları oluşturur (8-10).

Ön boynuzda alfa ve gamma motor nöronlar gruplar halinde toplanarak iskelet kaslarına giden somatik afferent liflerin çekirdeklerini oluştururlar. Arka boynuzdaki alıcı hücreler gruplar halinde toplanır ve sinirsel uyarıları omuriliğin başka segmentlerine ya da beynin bölümlerine ileten çekirdekleri oluştururlar. Yan boynuz ise torakal ve lomber bölgedeki sempatik ve parasempatik otonom çekirdeklerden oluşmaktadır (8, 9).

Beyaz cevher dışta ve gri cevher çevresindeki myelinli sinir lifleri ve glial hücrelerden oluşmuştur. Gri cevher boynuzları ile funiculus anterior, funikulus posterior ve funiculus lateralis olmak üzere üç esas demete ayrılır. Bu demetler vücudun çeşitli bölgelerinden gelen uyarıları omuriliğin bölümlerine ve beyne, beyinden gelen sinyalleri omurilik ve diğer vücut bölgelerine iletilmesini sağlayan inen ve çıkan yolları oluştururlar (8-11).

Omurilikteki nöronlar, nöron ana gövdesi olan soma, omuriliği terk ederek periferik sinire uzanan akson ve somadan çevreye uzanım gösteren dendritler olmak üzere başlıca üç bölümden oluşmuştur (10-12). Akson vizkositesi yüksek aksoplazma ile doludur. Aksonu çeviren myelin kılıf akson uzunluğu boyunca her 1-3 mm de bir Ranvier boğumu ile kesilmiştir. Mekanik veya kimyasal uyarı ile sinir uçlarında oluşan aksiyon potansiyeli akson boyunca yayılır. Myelin kılıflar sayesinde oluşturulan yalıtkanlık, akson membran kapasitansını 50 kat düşürür böylece çok küçük

miktarlardaki iyon transferiyle depolarizasyon olur. Aksiyon potansiyeli sadece Ranvier boğumlarında oluşur ve boğumdan boğuma iletilir. Buna sıçrayıcı ileti denir. Sinir lifi eksenini boyunca sıçrayıcı ileti sayesinde, myelinli sinirlerde ileti 5 ila 50 kat hızlı olur (10-13).

2.2. Omurilik Yaralanmasının Fizyopatolojisi

İlk olarak yaklaşık 3000 yıl önce Edwin Smith Cerrahi Papirus'unda omurilik yaralanmasının tedavisinin olmadığı ifade edilmiştir (14, 15). Daha sonra M.S 2.yy da Galen maymun ve diğer hayvanların omuriliklerini diseke ettikten sonra ortaya çıkan nörolojik defisitleri inceleyerek oluşan klinik tablolar hakkında bilgi edinmiştir (14). Hipokrat vertebra kırık ve çıkıkları ile ortaya çıkan felç arasındaki ilişkiyi vurgulamış ancak omurilik fonksiyonu hakkında net bilgi vermemiştir (16).

Travmatik omurilik yaralanması genç erişkinlerde sık karşılaşılan, sadece bireyleri ve aileleri değil tüm toplumu derinden etkileyen psikolojik, sosyal ve ekonomik yönleri olan bir yaralanmadır. Omurilik yaralanması trafik kazası, iş ve spor kazası, düşmeler, suisid girişimleri gibi olaylar sonrası karşımıza çıkmaktadır. Özellikle son yıllardaki trafik kazalarındaki artışa paralel olarak en sık 16-30 yaş arası yetişkinlerde ve özellikle genç erkeklerde rastlanmaktadır. Omurilik yaralanması omurilik ile sınırlı kalmayıp tüm vücudu etkileyen patolojik olayları başlatır (1, 17-22).

Akut omurilik yaralanmasında oluşan hasarlanma iki mekanizma ile açıklanmıştır. Bunlardan ilki travmayı takiben ortaya çıkan omuriliğin kontüzyon, kompresyon ve lacerasyonu ile sonuçlanan, geri dönüşümsüz patolojiye sebep olan birincil hasarlanmadır. Diğer mekanizma ise birincil hasarlanmayı takiben hemen başlayan ve haftalarca süren, nörojenik şok, omurilik mikrodolaşımındaki lokal damarsal hasar, biyokimyasal değişiklikler, elektrolit dengesizliği, enflamatuvar cevap, ödem, apoptozis, enerji metabolizmasında kayıp gibi birçok patofizyolojik değişiklikler sonucu oluşan ikincil hasarlanmadır (1-3). Birincil hasarlanmanın önlenmesi mümkün değildir. Bu nedenle, ikincil hasarlanmayı azaltmaya yönelik çalışmalara ağırlık verilmiştir (1, 2).

1911 ve 1914 yıllarında ilk kez Allen, hayvanlar üzerinde omurilik travması ile birincil hasar sonrası biyokimyasal değişiklikler sonucu omurilikte ilerleyici hasar oluşabileceğini ileri sürmüş ve ikincil hasarlanmanın günümüzde açıklanmasına öncülük etmiştir (1, 2, 23).

Birincil Hasar Mekanizmaları

Omurilik yaralanması anında oluşan kompresyon, kontüzyon ve lacerasyona bağlı olarak hemen başlayan hücresel ölüm ve bunu takip eden dönemde gri cevherde kavitasyon ve gliozisle sonuçlanan geri dönüşümsüz bir süreçtir (2, 3, 24-27). Gri cevherin geri dönülmez hasarı ilk birkaç saat içinde olur. Beyaz cevherdeki geri dönülmez tahribat ise 72 saatten sonra başlar (1, 23).

İkincil Hasar Mekanizmaları

Bu hasarlanma, akut omurilik travmaları sonrası sadece travmanın etkileri ile değil birincil hasarlanmayı takip eden dönemde hemen başlayan ve haftalarca süren Tablo 1'deki mekanizmalarla oluşan hücresel ölüm ve apoptozis ile tüm hücresel kompartman seviyesinde nekroz ile sonuçlanan bir süreçtir (1, 2, 28).

Tablo 1: Omurilik Yaralanmasının Patofizyolojisindeki İkincil Hasar Mekanizmaları. (1)

Sistemik etkiler (Nörojenik Şok)
Kalp hızında kısa süreli artış, daha sonra uzun süreli bradikardi
Kan basıncında kısa süreli hipertansiyon, daha sonra uzun süreli hipotansiyon
Periferik dirençte azalma
Kalp debisinde azalma
Omurilik mikrodolaşımında lokal damarsal değişiklikler
Kapiller ve venüllerde mekanik bozulma
Hemoraji
Mikrodolaşımda kayıp
Biyokimyasal değişiklikler
Serbest radikal üretimi
Lipid peroksidasyon
Eksitotoksisite
Nörotransmitter birikimi
Endojen opioidler
Katekolaminler
Araşidonik asit salınımı
Eikazanoid üretimi
Prostaglandinler
Sitokinler
Elektrolit dengesizlikleri
İntrasellüler kalsiyum artışı
İntrasellüler potasyum artışı
İntrasellüler sodyum artışı
Enflamatuvar Cevap
Serbest radikal üretimi
Akson yıkımı
Miyelin artıklarının uzaklaştırılması
Sitokinlerin salınımı
Gliyal hücre aktivasyonu
Oligodendrositlerde sitotoksik etkiler
Wallerian dejenerasyon
Ödem
Apopitozis
Enerji metabolizmasında kayıp
Azalmış ATP üretimi

Travmatik omurilik yaralanması sonrası inflamatuvar hücrelerin göçü iki aşamada gerçekleşir. İlk olarak lezyon bölgesine birkaç saat içerisinde PNL göçü başlar. Bu infiltrasyon 24 saat içinde maksimum düzeye ulaşır ve 72 saat sonra PNL'ler lezyon bölgesinden kaybolurlar. İkinci aşamada lezyon bölgesinde makrofajlar ve mikroglialar birikmeye başlar. Omurilik yaralanması sonrası lezyon bölgesindeki makrofaj ve mikroglia infiltrasyon süreci ile amaç hasara uğramış nöron yapısındaki rejenerasyonu sağlamak ise de diğer taraftan bu inflamatuvar hücreler nötrofil proteazları, serbest oksijen radikalleri ve TNF salınımını artırarak apoptotik süreci hızlandırmaktadır (1, 3, 29).

Apoptozis, programlanmış hücre ölümüdür. Fizyolojik şartlarda organizma dengesi, gelişimi ve farklılaşmasında rol aldığı gibi, patolojik durumlarda hücre ölümüne de sebep olmaktadır (23, 29, 30). Apoptozis hücre içi bir dizi proteolitik süreç tarafından düzenlenir. Sistein proteinlerinden oluşan kaspaz üyelerinin birbirlerini ve diğer hücre içi hedef proteinlerini etkileyerek hücre ölümünü gerçekleştirmesi esasına dayanır. Apoptozisin başlatılmasında üç tip sinyal yolu açıklanmıştır. Birinci yolda ölüm reseptörleri pro-kaspaz-8'i ve diğer başlatıcı kaspazları aktifler. İkinci yol mitokondri tarafından kontrol edilir. Mitokondride yer alan Apaf-1 ve kaspaz-9 u içerir. Apaf-1 kofaktör olarak nükleotid trifosfatlarla birlikte (d-ATP veya ATP) sitokrom-c tarafından indüklendiğinde pro-kaspaz-9 a bağlanır ve aktifler (31). Kaspaz -8, kaspaz -9 ölüm reseptörleri ve mitokondriyal önemli kaspazlardır. Üçüncü yol, endoplazmik retikulum aracılı kaspaz mekanizmalarıdır. Bu üç aşamalı kaspaz mekanizmaları ile hücre apoptozisi gerçekleşir (1).

2.3. Deneysel Omurilik Yaralanma Modelleri

İlk defa 19. yüzyıl başlarında omurilik yaralanmalarını taklit eden deneysel akut omurilik travma modelleri geliştirilmiştir. Deneysel omurilik yaralanma modellerinde ilk adım 1911 de Allen tarafından uygulanan ağırlık düşürme modelidir. Bu travma modelinde duramateri açılmamış omurilik üzerine tüp yerleştirilerek dik açıyla değişik ağırlıkların düşürülmesi sonrasında ağırlıkların hemen uzaklaştırılması ve farklı travmalar oluşturulması prensibine dayanır. Ağırlık düşürme modeli olarak bilinen bu modelde travmanın şiddeti; ağırlık ile yüksekliğin çarpımına eşittir (g-cm). Allen'ın

yaptığı bu deneysel çalışma ile köpeklerde 345g-cm şiddetindeki travmanın orta şiddette yaralanmaya, 420g-cm nin spastik parapareziye, 450g-cm nin kalıcı paraplejiye yol açtığını göstermiştir (18-20).

Bir çok araştırmacı tarafından kullanılan bu model, insanlardaki omurilik yaralanmasının biyomekaniğini çok iyi taklit eden bir modeldir (18-20).

Ağırlık düşürme modelinin dışında Tarlov 1953 te epidural aralıkta balon şişirerek omurilik yaralanması oluşturmuştur. Rivlin ve Tator 1978 de omuriliği ekstradural olarak anevrizma klibi ile komprese etmiş, Watson 1986 da lazer ile insizyonu yapmıştır (21).

Deneysel omurilik yaralanma modelleri tablo 2.1. de gösterilmiştir.

Tablo 2.1. Deneysel Omurilik Yaralanmaları (21)

A. Travmatik yaralanma 1. Akut kinetik kompresyon: kaf, klip, balon kompresyon, vertebral dislokasyon, impaktor 2. Akut statik kompresyon: Ağırlık uygulaması 3. Çarpma veya ağırlık düşürme 4. Akselerasyon- deselerasyon 5. Distraksiyon 6. Transseksiyon: Parsiyel veya komplet
B. Non- travmatik yaralanma 1. İskemi: Aort oklüzyonu, selektif arteriel yada venöz oklüzyon 2. Tümör kompresyonu 3. Kimyasal yada fotokimyasal 4. Laser indüksiyonu

Deneysel omurilik yaralanmalarında iyileşmenin takibi amacıyla bir çok parametre (Tablo 2.2) geliştirilmiştir.

Tablo 2.2: Deneysel omurilik yaralanmalarında takip parametreleri (21).

1. Klinik Muayene
a. Subjektif: Tarlov Motor Skalası
b. Objektif: Inclined Plane
2. Histopatolojik Muayene
a. Subjektif
b. Objektif: Akson sayımı, radyoaktif işaretleme, immünofloresan tekniği, elektron mikroskopisi
3. Görüntüleme: CT, MRI
4. Anjiyografik değerlendirme
5. Omurilik kan akımı ölçümü
6. Aksonal taryıcılar ile değerlendirme
7. Biyokimyasal ölçümler ile değerlendirme
8. Nörofizyolojik değerlendirme: Uyarılmış potansiyeller, refleks çalışmaları

2.4. Isı Şok Proteinleri

Ritossa, ilk olarak 1962’de *Drosophila Melanogaster* tükrük bezlerinde ısı şok proteinlerini keşfetmiştir. Tüm hücrelerin intrasellüler kompartmanında bulunan moleküler yapılardır. Hücrelerin sitozoller, mitokondrileri ve endoplazmik redikulumlarında bulunurlar (32-34). Isı şok proteinleri moleküler ağırlıklarına göre sınıflandırılırlar. Hücresel düzeydeki stres durumlarında miktarları artan ısı şok proteinleri, intrasellüler proteinlerin uygun şekilde katlanmalarını sağlayarak hücre dayanıklılığının artmasına ve canlılığın idamesine yardımcı olurlar. Akut stres durumlarında öncelikle mikrogial, endotelial ve ependimal hücrelerde bu proteinlerin arttığı görülmüştür. Isı şok proteinlerinin, ısı şoku, ağır metaller, enerji yetersizliği,

aminoasit analogları, kemoterapik ajanlar, viral enfeksiyonlar, ateş, inflamasyon, iskemi, oksidatif hasarlanma, tümörler gibi durumlarda salınımlarının arttığı görülmüştür. Isı şok proteini 70'in, travmatik omurilik yaralanmaları sonrası Apaf-1 e bağlanarak kaspaz 9 aktivasyonu engellediği ve ikincil hasarlanma mekanizmalarının düzenlenmesinde anahtar rol oynayarak apoptozisi önlediği düşünülmektedir. Ek olarak ısı şok proteini 70'in sekonder hasarlanma mekanizmasından biri olan inflamatuvar cevabın düzenlenmesinde de etkisi vardır (4, 29, 31-34). Bu çalışmada kullandığımız ısı şok proteini 70: 70 kDa ağırlığındadır (4, 5).

2.5. İnterferon Beta

Erasmus Darwin, 1803 de ilk kez, vaccina virüs replikasyon inhibisyonu olan hastalarda muhtemelen interferonların etkisinin olabileceğini ileri sürmüş, Isaacs ve Lindemann ise 1957 de ilk kez viral replikasyon üzerinde interferonların in vitro etkisini göstermiştir (35). İnterferonlar, molekül ağırlıkları 18-20 kDa arasında değişen, immün sistem ve inflamatuvar yanıtta pek çok fonksiyonun aktivasyonunda rol alan polipeptit yapılarıdır (6, 7, 35). Sitokin ailesinin içerisinde yer alırlar (6, 7). Özellikle RNA'lı virüsler tarafından kuşatıldığında, büyüme faktörlerinin varlığında, organizma hücrelerinin çoğu yaklaşık 160 aminoasitli polipeptitler olan alfa ve beta interferonlar salgırlar (36).

İnterferonlar viral replikasyonu azaltırlar. Bu antiviral etkilerini muhtemelen lenfokinlerin immünomodülatuar etkilerini artırarak gösterir (35).

İki tip interferon ayırt edilir (36). Bunlar:

1-Tip I: Bu grup içerisinde makrofajlardan salgılanan IFN α ve fibroblast, epitelyal hücrelerden salgılanan IFN β bulunur.

2-Tip II: Bu grup içerisinde aktive olmuş T hücrelerinden ve NK hücrelerden salgılanan IFN γ bulunur.

İnterferon betanın nöroprotektif etkisinin olabileceğini gösteren yapılan ve olumlu sonuçlar alınan çalışmalar vardır (6, 7).

Bu çalışmada kullanılan IFN β 1b, aminoasit dizisi doğal IFN β ya benzeyen bir nonglycosylat bakteriyel hücre duvar ürünüdür. MS hastalığının tedavisinde relaps ve remisyonları azalttığı bildirilmiştir (37).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma, yetkili kurullardan araştırmanın bilimsel ve ahlaki konulara uygunluğuna dair izin alındıktan (15.04.2009/1) sonra gerçekleştirildi. Bu çalışmada kullanılan ratlar Erzurum Atatürk Üniversitesi Deney Hayvanları Laboratuvarından temin edildi. Bu çalışmada ağırlıkları 190-220gr arasında olan 24 adet erkek Spraque-Dawley rat kullanıldı. Araştırma sonuçlarının güvenilirliği ve sağlıklı olması için deneklerin daha önce herhangi bir çalışmada kullanılmamış, herhangi bir ilaca maruz kalmamış olmasına ve herhangi bir hastalıklarının bulunmamasına özellikle dikkat edildi. Denekler deneyden önce 10 gün boyunca sıcaklığı 20-24°C olan laboratuvar koşullarında uyku ve uyanıklık döngüsünde yem ve su alımı kısıtlanmadan tutuldu. Tüm denekler cerrahi işleme başlamadan 6 saat önce aç bırakılarak nörolojik skorları ve ağırlıkları belirlenerek kaydedildi. Denekler, rastgele seçilerek kontrol, serum fizyolojik ve interferon beta grubu adı altında oluşturulan 3 gruba ayrıldı.

Kontrol grubu (Grup K) (n= 8)

Serum fizyolojik grubu (Grup T) (n=8)

İnterferon beta grubu (Grup I) (n=8)

Kontrol Grubu

Bu grupta 8 adet rat kullanıldı. Deneklere mikroskop altında torokal 7-10 arası laminektomi yapılarak duramater ortaya kondu ve travma oluşturulmadan katlar anatomisine uygun olarak kapatıldı.

Serum Fizyolojik Grubu

Bu grupta 8 adet rat kullanıldı. Deneklere mikroskop altında torokal 7-10 arası laminektomi yapılarak duramater ortaya kondu ve ağırlık düşürme yöntemi ile travma oluşturulup katlar anatomisine uygun olarak kapatıldı. Travmadan hemen sonra ve travmadan 4 saat sonra olmak üzere iki doz serum fizyolojik intraperitoneal uygulandı.

İnterferon Beta Grubu

Bu grupta 8 adet rat kullanıldı. Deneklere mikroskop altında torakal 7-10 arası laminektomi yapılarak duramater ortaya kondu ve ağırlık düşürme yöntemi ile travma oluşturulup katlar anatomisine uygun olarak kapatıldı. Travmadan hemen sonra intraperitoneal olarak 10.000.000 IU ve travmadan 4 saat sonra 5.000.000 IU olmak üzere iki doz interferon beta 1b (Betaferon, Schering, İstanbul, Türkiye) uygulandı.

3.1. Travma Aygıtı

Travma aygıtı, iç çapı 6mm olan, 10cm uzunluğunda teflon tüp ve bu tüpün içinden geçebilecek şekilde 5 gr ağırlığında, çapı 5.5 mm ve uç çapı 3 mm olan çubuk şeklinde paslanmaz çelik ağırlıktan oluşmaktadır (Şekil 1).



Şekil 1: Travma Aygıtı

3.2. Omurilik Yaralanmasının Oluşturulması

Tüm deneklere, kilolarına uygun dozda ayarlanmış ve intraperitoneal olarak tiopental sodyum (Pental Sodyum, İ.E. Ulagay, İstanbul) verilerek genel anestezi uygulandı. Genel anestezi akabinde, sırt bölgesi traş edilmiş olan ratlar prone pozisyonda operasyon masasına alındı (Şekil 2). Operasyon alanı %10 Povidone-İodine (Povicon, Dekim, İzmir) ile boyanarak lokal antisepsi sağlandı. Mikroskop altında interskapular aralık referans alınarak median vertikal insizyon ile cilt ve cilt altı dokusu

geçildi. Paravertebral adale fasiası geçilerek, paravertebral adaleler künt disseksiyon ile sıyrıldı. Torakal 7- 10 vertebraların laminaları açığa çıkarılarak Torakal 7-10 arası tam laminektomi yapıldı (Şekil 3). Bu işlem esnasında dura materin yaralanmamasına dikkat edildi. Dura mater intakt bırakılan kontrol grubundaki deneklerin katları 3/0 ipek ile anatomisine uygun olarak kapatıldı. Serum fizyolojik grubundaki ve İnterferon beta grubundaki deneklere, laminektomiye takiben intakt dura materin üstüne dik açı ile iç çapı 6 mm, 10 cm uzunluğunda teflon tüp yerleştirilerek (Şekil 4), bu tüpün içinden geçebilecek şekilde 5gr ağırlığında, çapı 5.5 mm ve uç çapı 3 mm olan çubuk şeklinde paslanmaz çelik ağırlık bırakılarak 50 gr-cm şiddetinde omurilik yaralanması oluşturuldu (Şekil 5). Travma oluşturulduktan sonra deneklerin katları anatomisine uygun olarak 3/0 ipek ile kapatıldı.

Travmadan hemen sonra interferon beta grubuna intraperitoneal olarak 10.000.000 IU ve travmadan 4 saat sonra 5.000.000 IU olmak üzere iki doz IFN β 1b uygulandı. Cerrahi işlemiden 24 saat sonra yüksek doz anestezi madde kullanılarak denekler sakrifiye edildi ve yaklaşık 1cm travma alanı içerecek şekilde omurilik doku örnekleri alındı (Şekil 6). İlgili omurilik parçalarının bir kısmı biyokimyasal inceleme için sıvı azot içerisine batırılarak -80 °C derin dondurucuya kondu. Geri kalan omurilik örnekleri histopatolojik inceleme için %10 luk formaldehit içine kondu.



Şekil 2: Prone Pozisyonundaki Denek



Şekil 3: Laminektomi Sonrası Omurilik Görünümü.



Şekil 4: Teflon Tüp Yerleştirilmesi.



Şekil 5: Omurilik Üzerine Ağırlık Düşürülmesi.



Şekil 6: Travma Sonrası Alınan Omurilik Makroskopik Görünümü.

3.3. Klinik Değerlendirme

Deneklerin klinik motor muayeneleri subjektif ve objektif olarak 24. saatte değerlendirildi.

3.3.1. Subjektif Klinik Değerlendirme

Subjektif klinik değerlendirmede Tarlov'un tariflediği skala kullanıldı (Tablo 3) (38).

Tablo 3: Subjektif Klinik Değerlendirmede Skalas

Hareket yok	1
Arka bacaklarda minimal istemli hareket var	2
Ayakta durabiliyor fakat yürüyemiyor	3
Yürüyebiliyor, fakat arka bacaklarda spastisite ve inkoordinasyon var	4
Normal yürüyüş var	5

3.3.2 Objektif Klinik Değerlendirme

Objektif klinik değerlendirmede, Rivlin ve Tator un eğik düzlem yöntemi kullanıldı (39). Bu testte, başlangıçta yatay düzlem ile açısı sıfır olan düz bir zemin üzerine konulan deneğin, zeminin yatay düzlem ile olan açısı gittikçe artırıldığında 5sn boyunca düşmeden durabildiği açı o deneğin eğik düzlem açısı olarak saptanır.

3.4. Histopatolojik Değerlendirme

Alınan doku örnekleri, fiksasyon işlemini akabinde Atatürk Üniversitesi Patoloji Laboratuvarı'nda histopatolojik incelemeye alındı. Ayrı ayrı isimlendirilip parafine gömülen bloklardan, 4 mikronluk en az dörder kesit alınarak preparatlar hematoxilen-eozin ile boyandı. Hazırlanan preparatlar, Sony DXC-390P marka kamera ataçmanlı BX.50 Olympus ışık mikroskobu altında incelenerek fotoğrafları çekildi. Preparatlarda oluşan hemoraji, ödem, nöron dejenerasyonu ve inflamatuvar hücre sayısı oranları Wahl ve ark. (40) tarafından tanımlanan skala modifiye edilerek

incelendi. Hasarlanma derecelendirilirken, hasarlanan bölgenin tüm alana göre oranı hesaplanarak skor bulundu (Tablo 4).

Tablo 4: Histopatolojik Skorlama

Zedelenme Miktarı	Zedelenme Yüzdesi	Skor
Zedelenme yok	%0	0
Hafif zedelenme	%25'ten az	1
Orta zedelenme	%25-%75	2
Ağır zedelenme	%75-%100	3

3.5. Biyokimyasal Değerlendirme

Doku bir havana yerleştirildi. Donmuş doku bir tokmak yardımıyla toz haline getirildi. Proteaz inhibitörü katılmış, rat ısı şok proteini 70 saptanması için üretilmiş ticari kitin (StresXpress ELISA Kit, Katolog No: EKS-700B, Lot No: 06110904) Extraction Reagent'inin uygun bir volümü işlenmiş dokuya ilave edildi. Doku süspansiyonu homojen oluncaya kadar karıştırıldı. Ekstrakt polipropilen tüpe aktarılarak 4°C dereceye soğutulmuş mikrofüj içinde 21000 g'de 10 dakika süreyle santrifüj edildi. Süpernatant rat ısı şok proteini 70 ELISA kiti ile analiz edilerek yaş doku başına hesaplanıp, sonuçlar ısı şok proteini 70 ng/ gr yaş doku olarak verildi.

3.6. İstatistiksel Değerlendirme

Bu deneysel çalışma sonucu elde edilen ısı şok proteini 70 ve objektif muayene değerleri, gruplar arasındaki 2'li karşılaştırmalarında Mann-Whitney U testi, 3'lü karşılaştırmalarda Kruskal Wallis testi ile analiz edildi. Histopatolojik ve subjektif muayene değerleri ise Ki-kare testi ile analiz edildi. Ortalama±standart hata (Mean±SEM) kullanıldı. $p < 0.05$ anlamlı olarak kabul edildi.

4. BULGULAR

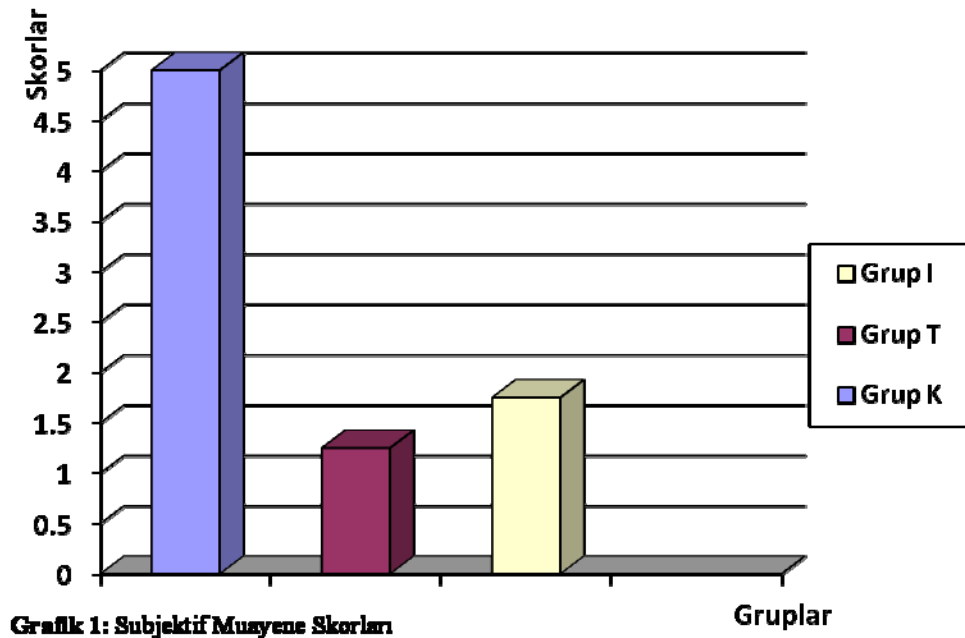
4.1. Klinik Sonuçlar

4.1.1. Subjektif Klinik Değerlendirme Sonuçları

Travma sonrası nörolojik defisit gelişmeyen rat gözlenmedi. Cerrahi işlemden 24 saat sonra elde edilen muayene skorları tablo 5 ve grafik 1 de verilmiştir.

Tablo 5: Subjektif Muayene Skorları

	Grup K	Grup T	Grup I
Ortalama	5,00	1,25	1,75
Standart Hata	0,00	0,46	0,70



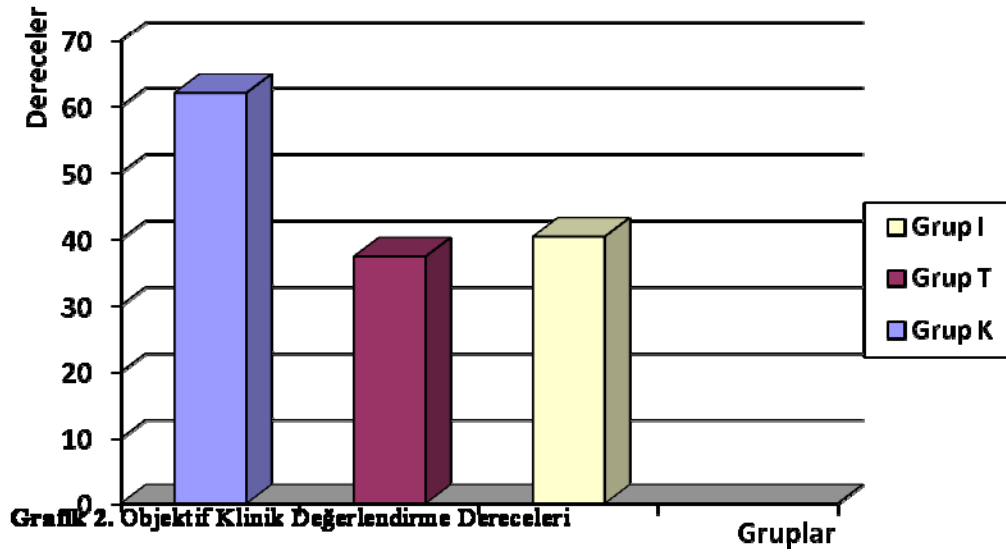
24 saat sonraki subjektif muayene bulguları değerlendirildiğinde IFN β 1b tedavisinin subjektif muayene skorlarını artırdığı gözlemlendi ve grup T ile grup I arasında istatistiksel olarak **anlamlı fark vardı** $p=0.001$ ($p<0.05$).

4.1.2. Objektif Klinik Değerlendirme Sonuçları

Travma sonrası nörolojik defisit gelişmeyen rat gözlemlendi. Cerrahi işlemden 24 saat sonra elde edilen muayene dereceleri tablo 6 ve grafik 2 de verilmiştir.

Tablo 6: Objektif Klinik Değerlendirme Dereceleri.

	Grup K	Grup T	Grup I
Ortalama	62,00	37,37	40,37
Standart Hata	1,30	4,80	5,68



24 saat sonraki objektif muayene bulguları değerlendirildiğinde, oluşturulan travmanın kontrol grubuna göre, objektif klinik değerlendirme derecelerini serum fizyolojik grubunda azalttığı gözlemlendi ve grup K ile grup T arasında istatistiksel olarak **anlamlı fark vardı** $p=0.001$ ($p<0.05$).

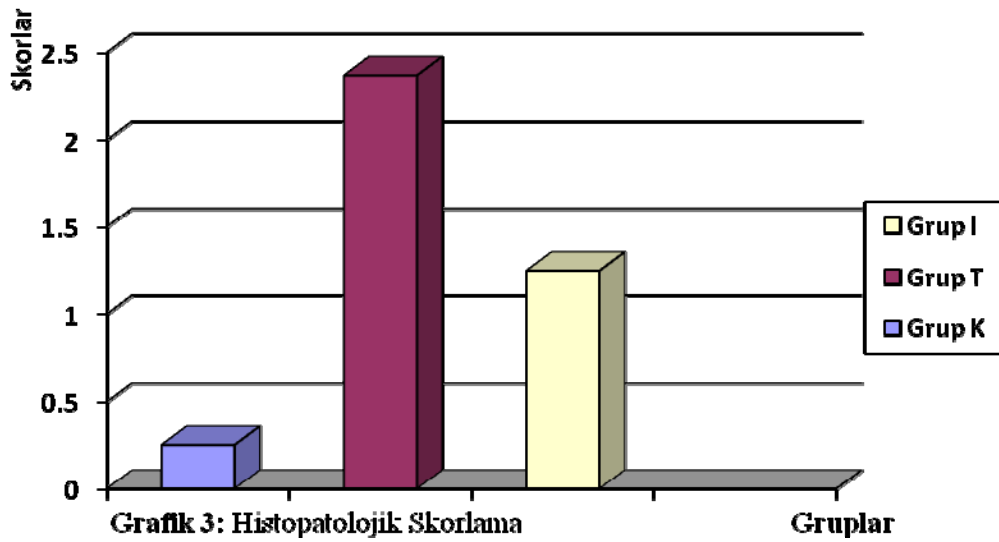
24 saat sonraki objektif muayene bulguları değerlendirildiğinde IFN β 1b tedavisinin objektif klinik değerlendirme derecelerini artırmadığı gözlemlendi ve grup T ile grup I arasında istatistiksel olarak **anlamlı fark yoktur** $p=0.20$ ($p>0.05$).

4.2. Histopatolojik Sonuçlar

Histopatoloji skorumu sonrası yapılan istatistiksel değerlendirme tablo 7 ve grafik 3 de gösterilmiştir.

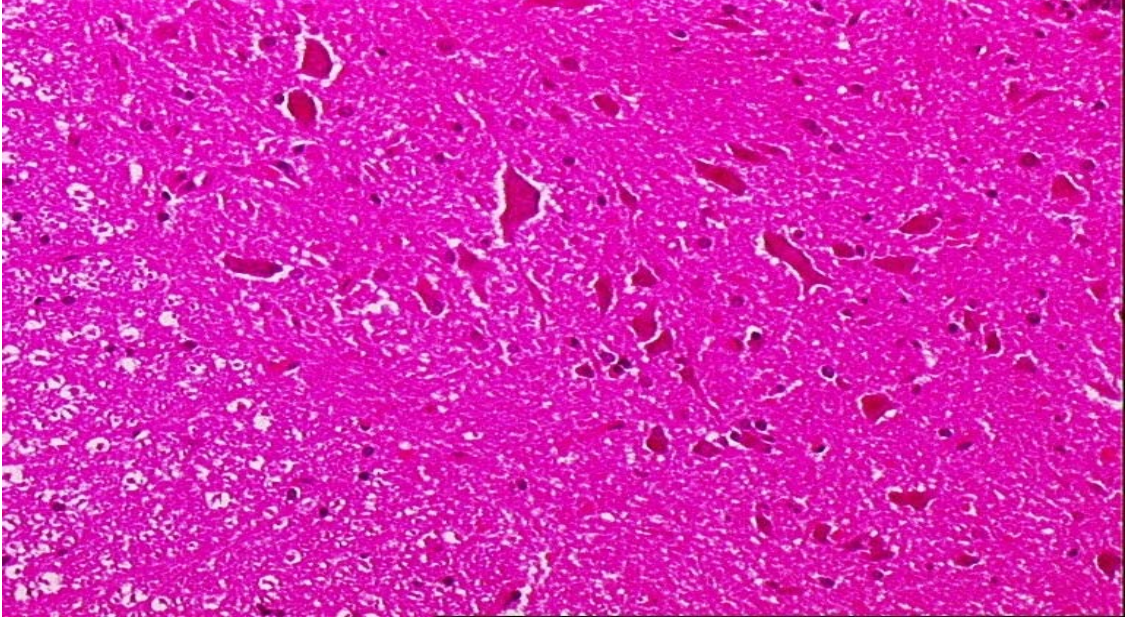
Tablo 7: Histopatolojik Skorumu

	Grup K	Grup T	Grup I
Ortalama	0,25	2,37	1,25
Standart hata	0,16	0,26	0,41

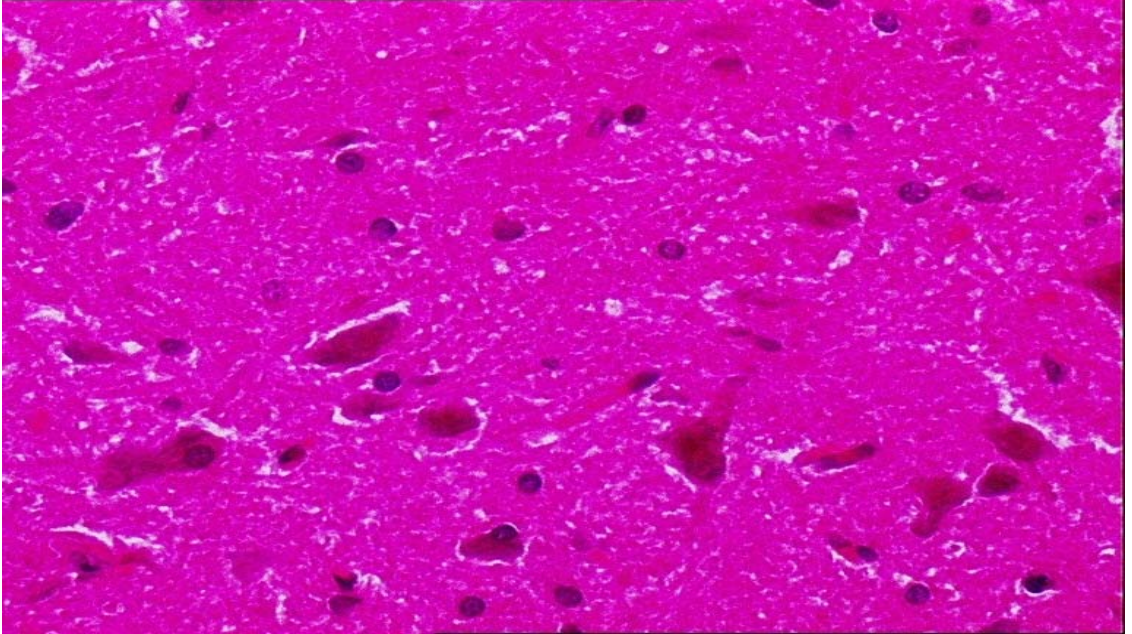


24 saat sonraki histopatolojik inceleme sonuçları grup T ve grup I arasında karşılaştırmalı olarak değerlendirildiğinde, grup I da grup T ye göre ödem, hemoraji, nekrozis ve inflamatuvar hücre göçünde belirgin azalma olduğu gözlemlendi ve sonuçlar arasında istatistiksel olarak **anlamlı fark vardı** $p=0.023$ ($p<0.05$)

Işık mikroskopik incelemede travma uygulanmayan ve INF β verilmeyen grup K da şekil 7 ve şekil 8 de görüldüğü gibi normal nöron, normal vasküler yapılar ve normal konnektif doku izlenmektedir.

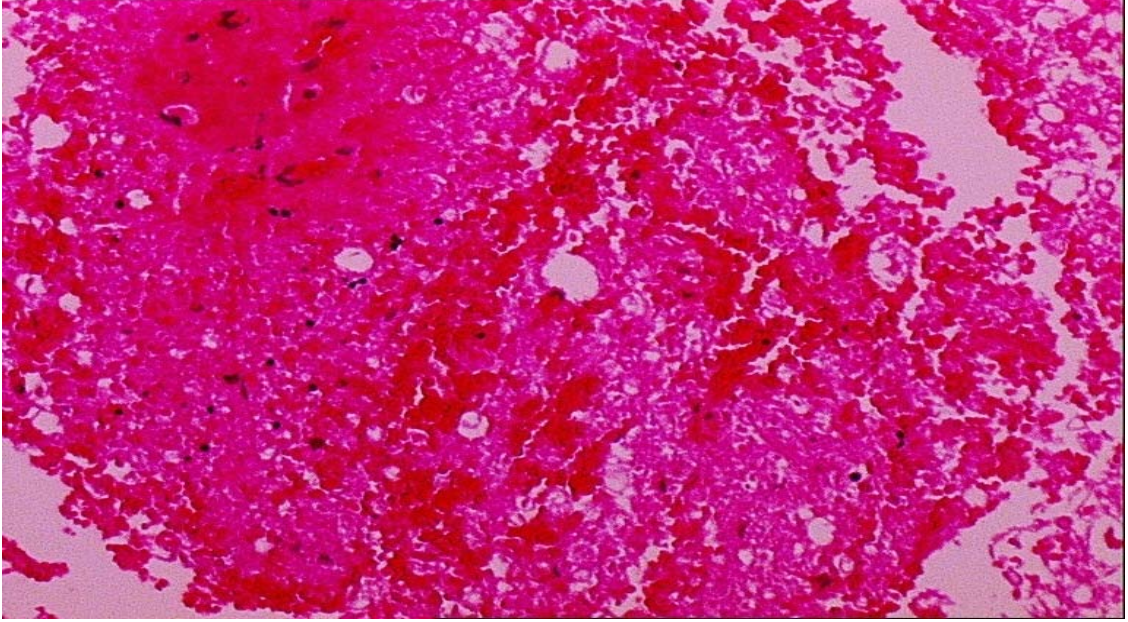


Şekil 7: Kontrol grubu omurilik kesitinin ışık mikroskopik görünümü (Hematoksilen-Eozin 10X).

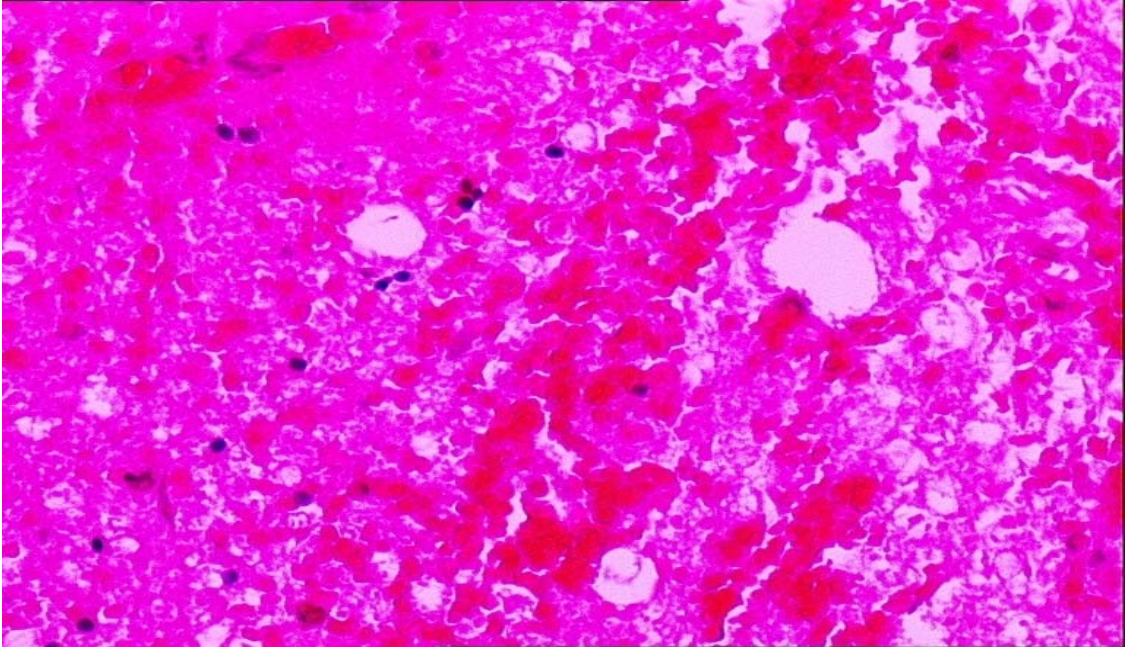


Şekil 8: Kontrol grubu omurilik kesitinin ışık mikroskopik görünümü (Hematoksilen-Eozin 20X).

Işık mikroskopik incelemede travma uygulanan ve INF β verilmeyen grup T de şekil 9 ve şekil 10 da görüldüğü gibi hemoraji, ödem, nöron dejenerasyonu, inflamatuvar hücre sayısında artış izlenmektedir.

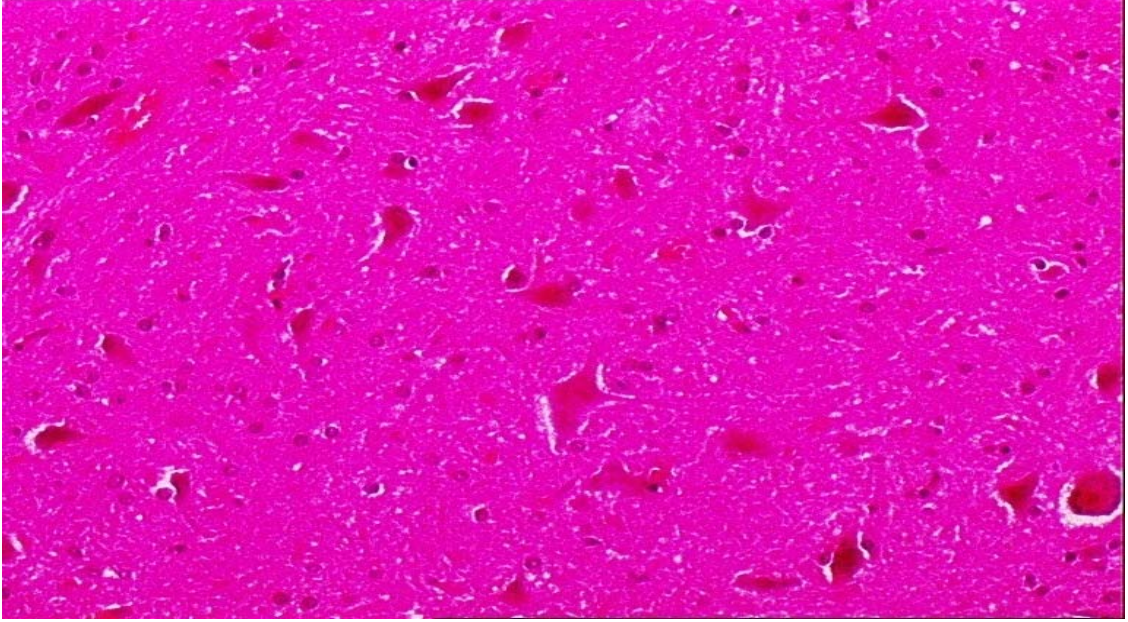


Şekil 9: Serum fizyolojik grubu omurilik kesitinin ışık mikroskopik görünümü (Hematoksilen-Eozin 10X).

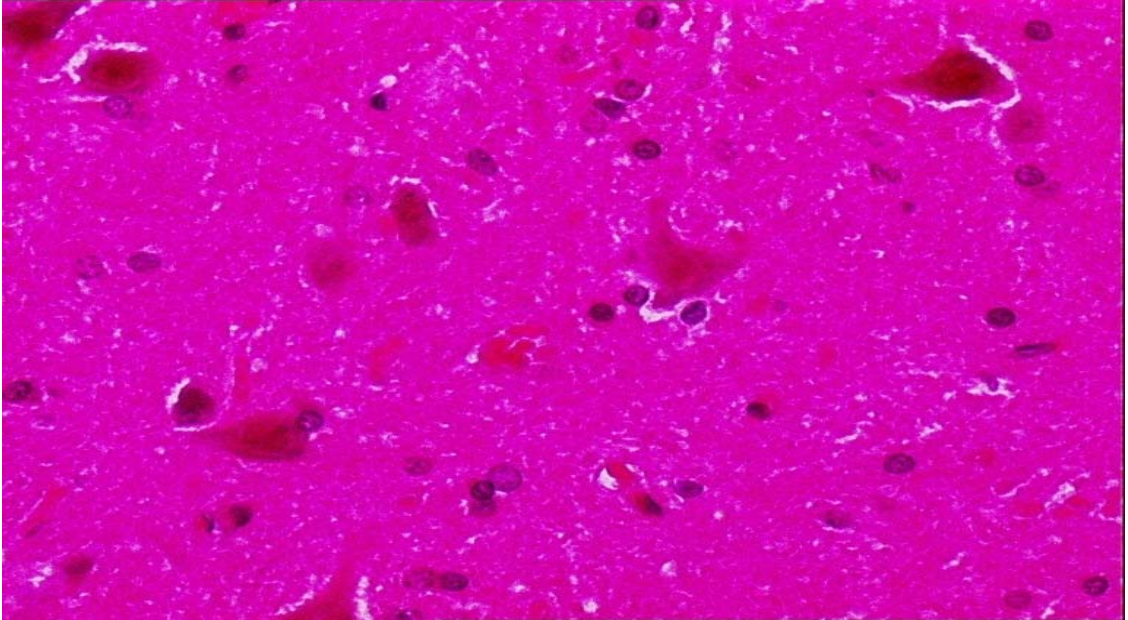


Şekil 10: Serum fizyolojik grubu omurilik kesitinin ışık mikroskopik görünümü (Hematoksilen-Eozin 20X).

Işık mikroskopik incelemede travma uygulanan ve INF β 1b verilen grup I de şekil 11 ve şekil 12 de görüldüğü gibi grup T ye göre hemoraji, ödem, nöron dejenerasyonunda ve inflamatuvar hücre göçünde azalma izlenmektedir.



Şekil 11: İnterferon beta grubu omurilik kesitinin ışık mikroskopik görünümü (Hematoksilen-Eozin 10X).



Şekil 12: İnterferon beta grubu omurilik kesitinin ışık mikroskopik görünümü (Hematoksilen-Eozin 20X).

4.3. Biyokimyasal Sonuçlar

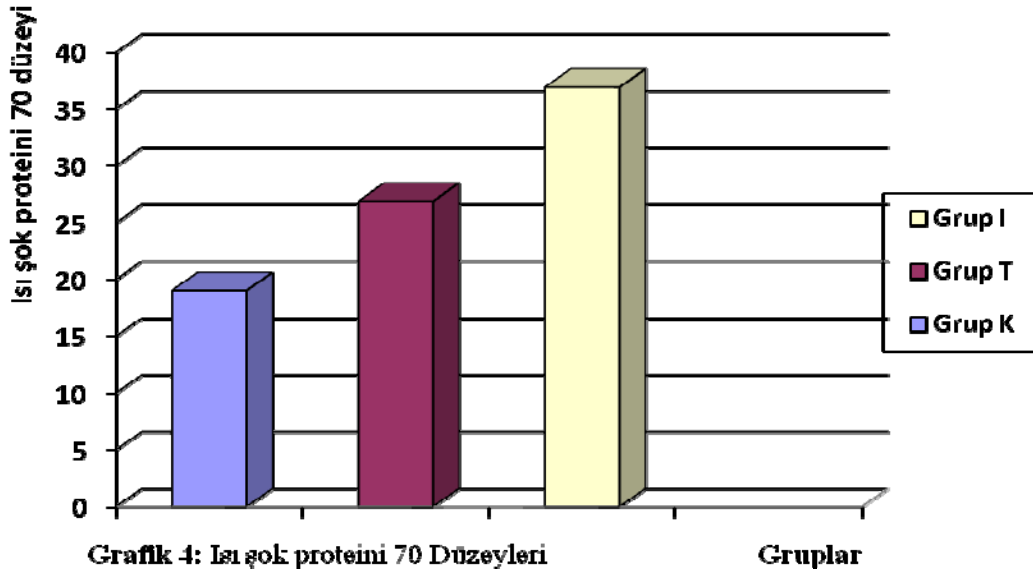
Doku örneklerinin incelenmesi sonucu elde edilen ısı şok proteini 70 düzeylerinin gruplara göre dağılımı tablo 8, tablo 9 ve grafik 4’de belirtilmiştir.

Tablo 8: Isı şok proteini 70 Düzeyleri (ng/ gr yaş doku)

	Grup K	Grup T	Grup I
Ortalama	19,01	26,88	36,91
Standart hata	2,78	3,86	6,36

Tablo 9. Isı şok proteini 70 Düzeylerinin Gruplara Göre Dağılımı (ng/ gr yaş doku)

DENEKLER	GRUP K	GRUP T	GRUP I
Denek 1	17,403	26,461	28,269
Denek 2	18,361	29,741	37,442
Denek 3	15,078	27,904	42,319
Denek 4	23,224	26,843	47,826
Denek 5	21,245	25,495	29,371
Denek 6	16,561	33,317	35,669
Denek 7	21,662	25,495	36,252
Denek 8	18,614	19,828	38,138



Travma oluşturulmayan grup K ve travma oluşturulup INF β 1b verilmeyen grup T karşılaştırıldığında, 24 saat sonra alınan denek omurilik örneklerinde travma oluşturulmayan gruba kıyasla grup T de ısı şok proteini 70 düzeylerinin belirgin olarak arttığı görüldü ve istatistiksel olarak **anlamlı fark vardı** $p=0.002$ ($p<0.05$).

Travma oluşturulan grup T ve travma oluşturulup INF β 1b verilen grup I karşılaştırıldığında, INF β verilen grup I da, grup T ye göre ısı şok proteini 70 düzeyinde belirgin artış görüldü ve istatistiksel olarak **anlamlı fark vardı** $p=0.003$ ($p<0.05$).

5. TARTIŞMA

Omurilik yaralanması nedeniyle bireyler başkalarına veya yatağa bağımlı hale gelebilmekte, hatta hayatlarını kaybetmektedirler. Psikolojik, ekonomik ve sosyal yönden olumsuz bu durum karşısında eski Mısır'dan, günümüze kadar asırlar boyunca yapılan bir çok çalışmaya rağmen nörolojik bilimler camiası, evrensel olarak kabul görmüş tedavi protokolü oluşturamamış ve bu yaralanmaya bağlı gelişen olumsuz sonuçların önüne geçmek mümkün olmamıştır.

Birincil hasarlanma travma anında olduğu için önlenmesi mümkün değildir. Bu nedenle, omurilik yaralanmasında tedavi stratejisi ikincil hasarlanmayı azaltmaya yönelmiştir (1, 2). Bununla birlikte, günümüzde klinik kullanımda nöroprotektif etkinliği net olarak ispatlanmış olan evrensel bir tedavi protokolü bulunmamaktadır.

Bu çalışma ile özellikle multiple skleroz tedavisinde relaps ve remisyonları azalttığı ispatlanmış (37), klinik kullanımda olan interferon beta 1b kullanılarak, omurilik yaralanmasında ikincil hasarlanma sürecinde doku düzeyinde oluşan apoptozis, ödem, inflamasyon azaltılarak nöroprotektif etkinlik sağlanmaya çalışılmıştır. İnterferon betanın bu nöroprotektif etkisini, intrasellüler kompartmanda hücresel düzeydeki stres durumlarında miktarı artan ısı şok proteini 70 düzeyini daha da artırarak gösterdiği düşüncesinden yola çıkarak interferon beta 1b ile ısı şok proteini 70 düzeyi arasındaki ilişki analiz edilmiştir.

Isı şok proteini 70 tüm hücrelerinin yapısında yer alır ve canlılığın idamesinde önemli görev üstlenir. Hücre içerisindeki proteinlerin, uygun şekilde katlanmasını ve stabilizasyonu sağlar, endoplazmik redikulum, mitokondri ve sitoplazmada taşınmasına yardımcı olur ve hücre içerisinde stres durumlarında uygun olmayan proteinlerin birikimlerini engelleyerek hücresel dayanıklılığı kuvvetlendirir (34, 41, 42).

Isı şok proteini 70'in hücre koruyucu etkisinin sadece protein yapılarının stabilizasyonu ile değil aynı zamanda antiapoptotik ve antinflamatuar sürece katkı sağlayarak gösterdiği belirtilmiştir. Isı şok proteini 70 Apaf-1 e bağlanarak kaspaz -9 aktivasyonunu engeller böylelikle kaspaz-9 inaktivasyonuna bağlı olarak kaspaz -3 aktive olamaz ve apoptotik süreç sekteye uğrar. Isı şok proteini 70'in bu mekanizmanın

dışında apoptoz indükleyici faktörün mitokondriden salınımını engelleyerek, antiapoptotik protein olan bcl-2 proteinin salınımını artırarak apoptozisi önlediği düşünülmektedir (5, 32, 41, 42).

Isı şok proteini 70, aynı zamanda, lezyon bölgesinde inflamatuvar hücre göçünü artıran tümör nekrozis faktör-alfa düzeyini azaltarak antiinflamatuvar etki göstermektedir (32). Gök B ve ark. tarafından rapor edilen bir çalışmada omurilik yaralanması sonrası verilen interferon betanın, lezyon bölgesinde inflamasyonu azalttığı bildirilmiş ve bu durum lezyon bölgesinde myeloperoksidaz (MPO) düzeyinin azaldığı gösterilerek desteklenmiştir. Fakat interferon betanın antiinflamatuvar mekanizması açıklanmamıştır. Bu bilgiler ışığında bizde IFN β 1b nin antiapoptotik ve antiinflamatuvar etki mekanizmasının ısı şok proteinin düzeyini artırmasına bağlı olabileceğini düşünerek, omurilik yaralanması sonrası ısı şok proteini 70 düzeyini ölçerek, IFN β 1b ile ısı şok proteini 70 düzeyi arasındaki ilişkiyi analiz ettik.

Ohta S ve ark. tarafından yapılan çalışmada, genç erişkin erkek Sprague-Dawley ratları üzerinde ağırlık düşürme modeli ile omurilik yaralanması oluşturup, edaravone'nin omurilik yaralanmasındaki nöroprotektif etkileri incelenmiştir. Bu amaçla bir gruptaki ratlara T10 seviyesine ağırlık düşürme yöntemi ile omurilik yaralanması oluşturulduktan sonra 5. dakikada, 24. saatte ve 48. saatte 5mg/kg edaravone intravenöz uygulanmış, kontrol grubundaki ratlara ise sadece T10 seviyesine ağırlık düşürme yöntemi ile hasarlanma oluşturulmuş ve denekler yaralanmadan 6 hafta sonra kurban edilerek incelenmiştir. Fonksiyonel analiz işlemi haftada bir olmak üzere 6 hafta boyunca Basso-Beattie-Bresnahan (BBB) lokomotor değerlendirme skorlaması kullanılarak yapılmış ve kontrol grubuna göre edaravone ile tedavi edilen gruptaki deneklerin BBB skorunun daha yüksek olduğu bulunmuştur. Kontrol grubu ve edaravone ile tedavi edilen gruptaki denekleri omurilikleri yaralanmadan 6 hafta sonra histopatolojik olarak incelendiğinde her iki grupta geniş kistik formasyon ve glial hücre infiltrasyonu görülmüş fakat tedavi edilen gruptaki deneklerin omuriliklerinde beyaz cevher alan genişliğinin kontrol grubuna göre daha fazla olduğu tespit edilmiştir. Yapılan biyokimyasal inceleme sonucu edaravone tedavisinin lipid peroksidasyonunu azalttığı tespit edilmiş ve sonuç olarak edaravonenin omurilik yaralanmasında nöroprotektif bir ajan olduğu gösterilmiştir (43). Bizim çalışmamızda ise yine ağırlık

düşürme yöntemi ile omurilik hasarlanması oluşturulduktan sonra yapılan incelemede nöroprotektif ajan olarak IFN β 1b verilen deneklerde 24 saat sonraki objektif klinik değerlendirmede, travma grubuna göre belirgin bir fark olmadığı gözlenmiştir. Sonuç olarak erken fonksiyonel iyileşme olmamasına karşın, nöroprotektif ajanlar verildikten haftalar sonra fonksiyonel iyileşme gözlenebileceği kanaatine varılmıştır.

Gök B ve ark. tarafından yapılan çalışmada, her birinde 8 rat olan 5 grup oluşturulmuştur. Deneysel olarak ağırlık düşürme yöntemi ile rat omurilikleri üzerine 50gr/cm şiddetinde kuvvet uygulanarak omurilik travması oluşturularak, travma sonrası interferon beta verilen grup, metilprednizolon sodyum süksinat (MPSS) verilen grup ve diğer gruplar travmadan 24 saat sonra karşılaştırmalı olarak incelenmiştir. Travma sonrası biyokimyasal analizde, kontrol grubu ile karşılaştırıldığında MPSS ve IFN β verilen gruplarda myeloperoksidaz (MPO) ve lipid peroksidasyon (LPO) düzeylerinin belirgin olarak azaldığı, fakat bu azalma etkisinde IFN β nın etkinliğinin daha fazla olduğu izlenmiştir. Histopatolojik incelemelerinde, IFN β verilen grupta biraz hemoraji, ödem ve nekrozun dışında normal omurilik yapısına benzeyen görünüm tespit etmişlerdir. Sonuç olarak Gök B ve ark. tarafından yapılan çalışmada IFN β verilmesinin ratlarda travma sonucu oluşan klinik sonuçları düzelttiği ve omurilik yapısının korunmasında MPO ve LPO düzeyinin düşürülmesinin etkin olduğunu gösterilmiştir (6).

Bizim çalışmamız da ise ağırlık düşürme yöntemi ile rat omuriliklerinde oluşturulmuş olan deneysel omurilik travmasından 24 saat sonra biyokimyasal olarak incelenen omurilik örneklerinde, travma grubuna göre IFN β 1b verilen grupta ısı şok proteini 70 düzeyinin anlamlı olarak arttığının, bu durumun da sekonder hasarlanma sürecinde oluşan apoptozisin azaltılarak omurilik hasarlanmasının daha hafif seyretmesini sağladığı gösterilmiştir. Gök B ve ark. tarafından yapılan çalışmada omurilik yapısı korunmasında etkin rolü olduğu düşünülen MPO ve LPO düzeylerinin azalmasından (6) farklı olarak bizim çalışmamızda travma sonrası IFN β 1b verildikten sonra tespit edilen ısı şok proteini 70 düzeyindeki artışın bu sürece katkı sağladığı düşünmekteyiz. Benzer şekilde bizim çalışmamızda histopatolojik inceleme sonucu IFN β 1b verilen grupta nötrofil infiltrasyonun, hemorajinin, ödemin, nekrozun azaldığı görülmüştür. Klinik değerlendirmede ise subjektif klinik muayene bulguları, grup T ve

Grup I karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bulunmasına rağmen, objektif klinik muayene değerlendirmesinde iki grup arasında anlamlı istatistiksel sonuca ulaşılamamıştır.

Garg MS ve ark. tarafından ratlarda omurilik yaralanmalarında erken verilen interferon beta 1a'nın farklı dozlarının nöroprotektif etkilerini belirlemek amacıyla yapılan çalışmada, ratlara T8 omurilik kontüzyon yaralanması yapıldıktan 2 saat sonra aksanal destek, gri ve beyaz cevher kaybını azaltmak için 5000U, 50.000U ve 500.000U konsantrasyonlarında olmak üzere tek doz interferon beta 1a uygulanmıştır. 5000U ve 50.000U IFN β 1a uygulanan ratların omurilikleri incelenmiş ve sadece omurilik kontüzyon yaralanması yapılan kontrol grubundaki ratlar ile karşılaştırıldığında 5000U ve 50.000U IFN β 1a verilen deneklerin omuriliklerindeki gri cevherdeki belirgin olmak üzere gri ve beyaz cevherlerinin volümlerinin kontrol grubundaki deneklere göre fazla olduğu belirlenmiştir. Kontrol grubundaki ratlar ve IFN β 1a ile tedavi edilen hayvanları karşılaştırdıklarında yaralanma dış merkezindeki omurilik intermediet lamina ve dorsal boynuz nöronlarının daha belirgin şekilde korunduğunu göstermişlerdir. En yüksek doz olarak 500.000U IFN β 1a verilmesinin nöroprotektif etkisinin olmadığı belirtilerek IFN β 1a etkisi için doz cevap ilişkisinin çan eğrisi şeklinde olduğunu göstermişlerdir (44). Bu bağlamda bizde yaptığımız çalışmada IFN β 1b yi omurilik yaralanmasını takiben hemen ve yaralanmadan 4 saat sonra erken dönemde iki kez uyguladığımızda, yalnızca omurilik yaralanması oluşturulan grubuna göre travma uygulanan ve IFN β 1b ile tedavi edilen grup I deneklerinin omuriliklerinde hemoraji, ödem, nöron dejenerasyonunda ve inflamatuvar hücre göçünde azalmanın olduğu görülmüştür.

Awad H ve ark. tarafından yapılan çalışmada, cross-bred cinsi 9 adet köpekte 4, 5, 6 ve 7. interkostal arterlerin bağlanması ve subklavian arter distalindeki aortun 60 dakika klemplenmesi ile iskemi-reperfüzyon omurilik hasarlanma modeli oluşturulmuştur. Torakotomi esnasında, aort kliplenmesinde, aort kliplenmesinden sonra 30.dakika, 1, 2, 6, 9.saatlerde ve 1, 2, 3, günlerde plazma ve serebrospinal sıvı örnekleri alınarak ısı şok proteini 70 düzeylerine bakılmıştır. İskemi-reperfüzyon hasarlanması sonrası alınan serebrospinal sıvı örnekleri 3 günlük inceleme sonucunda serebrospinal sıvıdaki ekstrasellüler ısı şok proteini 70 düzeyinin 5.2 kat arttığı buna karşın ekstrasellüler ısı şok proteini 70 plazma seviyesinde değişiklik olmadığı

gözlenmiştir. Serebrospinal sıvıdaki ısı şok proteini 70 düzeyindeki yükselmenin kaynağının, iskemik alandaki ependimal hücrelerin içindeki ısı şok proteini 70 miktarının artışına bağlı olduğu bulunmuştur. Histopatolojik incelemelerde, kontrol grubunda belirgin makroskobik ve mikroskobik değişiklik izlenmemiştir. İskemi-reperfüzyon omurilik hasarlanması oluşturulan grupta ise nöronal dejenerasyon ve nekrozis, progressif pannekrozis, doku kavitasyonu, vasküler endotelyal hiperplazi gibi değişiklikler izlenmiştir (45). Bu çalışmada da değinilen, stres durumlarındaki doku düzeyindeki ısı şok proteini 70 miktarındaki artış hücresel düzeydeki savunma mekanizması olup, bu görüşten yola çıkılırsa omurilik yaralanması durumunda ısı şok proteini 70 normalden daha fazla, aşırı salgılanırsa nöron koruyucu etkinlikte o derece artırılmış olur. Bu bağlamda bizim çalışmamızda bu durum oluşturulmaya çalışılmış ve omurilik yaralanması oluşturulduktan sonra IFN β 1b ile tedavi edilen deneklerde ısı şok proteini 70 düzeyinin yaklaşık 2 kat arttığı gösterilmiş ve istatistiksel olarak anlamlı sonuca ulaşılmıştır.

Uchida S ve ark. tarafından yapılan çalışmada, 32 adet wistar rat üzerinde orta serebral arter (OSA) kalıcı oklüzyonu ile serebral iskemi oluşturup, herbiri 8 adet rattan oluşan gruplarda geranylgeranylacetone (GGA)'un, serebral iskemi üzerine olan etkileri incelenmiştir. Bu amaçla bir gruba, OSA oklüzyonundan 48 saat önce protein kinaz C (PKC) inhibitörü olan chelerythrine (CHE) tek başına verilmiş, bir gruba OSA oklüzyonundan 48 saat önce sadece tek doz oral GGA verilmiş, bir diğer gruba OSA oklüzyonundan 48 önce GGA ve CHE birlikte verilmiştir. OSA oklüzyonlarından 24 saat sonra ratlar sakrifiye edilerek beyin örnekleri histopatolojik olarak incelendiğinde, tek doz oral GGA verilen grupta diğer gruplara nazaran serebral infarkt volümünde belirgin olarak azalma olduğunu göstermişlerdir. Histopatolojik inceleme ile uygun olarak, sadece GGA verilen grupta oklüzyondan 24 saat sonra rat beyin dokusunda ısı şok proteini 70 ve PKC düzeyinde belirgin artış olduğu izlenmiştir. Yalnızca CHE verilen grupta CHE nin tek başına verilmesinin PKC ve ısı şok proteini 70 salgılanmasını etkilemediği, CHE ve GGA birlikte verilen grupta ise CHE nin baskılayıcı etkisi nedeniyle PKC ve ısı şok proteini 70 seviyesinde düşme olduğunu gözlemişlerdir. Isı şok proteini 70 salgılanmasında PKC aktivasyonun etkisinin olabileceği düşünülmüştür (46).

Bizim çalışmamızda, ratlara uygulanan omurilik yaralanmasından 24 saat sonra biyokimyasal olarak incelenen omurilik dokularında, sadece travma uygulanan grup T, kontrol grubu ile karşılaştırıldığında, grup T’de ısı şok proteini 70 seviyesinin belirgin olarak yükseldiği istatistiksel olarak anlamlı bulunarak ispatlanmıştır ($p=0.002$). IFN β 1b verilen grupta, grup T ye göre ısı şok proteini 70 düzeyinin belirgin olarak yükseldiği gözlenmiş ve istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p=0.003$).

Shin Y ve ark. tarafından yapılan çalışmada, 32 adet Yeni Zellanda beyaz tavşanı üzerinde 25 dakika aort klemplenmesi ile omurilik iskemisi oluşturup, herbiri 8 adet rattan oluşan gruplarda siklosporin A nın, iskemik omurilik yaralanması üzerine olan nöroprotektif etkileri incelenmiştir. Bu amaçla bir gruptaki tavşanlara, 25 dakika aort klemplenmesi uygulanmış ve postoperatif 2. günde sakrifiye edilmiştir. Bir gruptaki tavşanlara ise, 25 dakika aort klemplenmesi uygulanmış ve postoperatif 7. günde sakrifiye edilmiştir. Diğer iki gruptaki tavşanlara ise aort klemplenmesinden 15 dakika sonra 25mg/kg Siklosporin A verilerek postoperatif 2. ve 7. günlerde sakrifiye edilmiştir. Tarlov skoru, siklosporin A verilen ve 7.günde sakrifiye edilen grupta siklosporin verilmeyen 7. günde sakrifiye edilen gruba göre yüksek olduğu gözlenmiştir (47). Benzer şekilde bizim çalışmamızda da nöroprotektif ajan olarak IFN β 1b verilen grupta 24 saat sonraki Tarlov skorlarının, interferon beta verilmeyen ve sadece omurilik yaralanması oluşturulan gruba göre daha yüksek olduğu görülmüş ve istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur($p=0.001$). Shin Y ve ark. tarafından oluşturulan iskemik omurilik yaralanması tavşan modelinde deneklere siklosporin A verilmesinin ısı şok proteini 70 ve nöronal nitrik oksit sentaz salgısının artmasına neden olarak nörolojik yaralanmanın azaltıldığı sonucuna varılmıştır (47). Biz de interferon beta’nın omurilik yaralanması sonrası doku düzeyinde ısı şok proteini 70 salınımının aşırı arttırmasına bağlı olarak nöroprotektif etkinlik oluşturduğunu düşünmekteyiz.

6. SONUÇ ve ÖNERİLER

Yapılan biyokimyasal ve histopatolojik incelemeler sonucunda interferon beta ile tedavi edilen ratların omuriliklerinde, travmaya baēlı oluşan hemoraji, ödem, PNL infiltrasyonu ve doku nekrozunun daha az düzeyde olması ve aynı zamanda ısı şok proteini 70 düzeyinde belirgin artış, interferon betanın nöroprotektif etki üzerinde önemli rolü olduēunu göstermektedir. Elde edilen anlamlı sonuçlar ileri klinik çalışmalara ışık tutacaktır.

7. KAYNAKLAR

1. Kaptanoğlu E. Omurilik yaralanması ve patofizyolojisi. İçinde Aksoy K ve ark. (ed). Temel Nöroşirurji. Ankara: Buluş Tasarım ve Matbacılık, 2005:1144-53.
2. Citron BA, Arnold PM, Haynes NG, Ameenuddin S, Farooque M, Santacruz K, Festoff BW. Neuroprotective effects of caspase-3 inhibition on functional recovery and tissue sparing after acut spinal cord injury. Spine 2008; 33:2269-77.
3. Velardo MJ, Reier PJ, Anderson DK. Spinal cord injury. In Crockard A, Hayward R, Hoff JT (eds). Neurosurgery. USA: Blackwell Science Ltd. 2000:499-513.
4. Marincek BC, Kühnle MC, Srokowski C, Schild H, Hammerling G, Mombur F. Heat shock protein–antigen fusions lose their enhanced immunostimulatory capacity after endotoxin depletion. Mol Immunol 2008; 46:181-91.
5. Benjamin IJ, McMillan DR. Stress (heat shock) proteins: molecular chaperones in cardiovascular biology and disease. Circ Res 1998; 83:117-32.
6. Gok B, Okutan O, Beskonaklı E, Palaoglu S, Erdamar H, Sargon MF. Effect of immunomodulation with human interferon-beta on early functional recovery from experimental spinal cord injury. Spine 2007; 32:873-80.
7. Sattler MB, Demmer I, Williams SK, Maier K, Merkler D, Gadjanski I, Stadelman C, Bahr M, Diem R. Effects of interferon-beta-1a on neuronal survival under autoimmune inflammatory conditions. Exp Neurol 2006; 201:172-81.
8. Çimen A. Anatomi. Bursa: Uludağ Üniversitesi Basımevi. 1995:511-25.
9. Drake RL, Vogl W, Mitchell AWM. Gray's Anatomi. Çeviri:Yıldırım M.Gray's Anatomi. Ankara: Güneş Yayınevi, 2007:62-72.
10. Widmaier EP, Raff H, Strang KT. Neuronal signaling and the structure of the nervous system. In Widmaier EP (ed). Human Physiology. New York: Mcgraw-Hill Companies, 2004:176-99.

11. Willis WD. Nervous System. In Berne RM, Levy MN (eds). Principles of Physiology. St. Louis: Mosby Inc., 2000:112-31.
12. Guyton AC, Hall JE. Textbook of Medical Physiology. Çeviri: Özesmi Ç. Tıbbi Fizyoloji. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri Ltd. Şti., 1996:569.
13. Guyton AC, Hall JE. Textbook of Medical Physiology. Çeviri: Yıldız S. Tıbbi Fizyoloji. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri Ltd. Şti., 1996:68-70.
14. Hughes JT. The Edwin Smith Surgical Paipirus: An analysis of th first case reports of spinal cord injuries. Paraplegia 1988; 26:71-82.
15. Schwab ME, Bartholdi D. Degeneration and regeneration of axons in the lesioned spinal cord. Physiol Rev 1996; 76:319-70.
16. Wanketos SG, Skiadas P. Hippocrates. Spine 1999; 24:1381-91.
17. Michaelis LS. Epidemiology of spinal cord injury. In Vinken PJ. Bruyn GW (eds). Handbook of Clinical Neurology. Amsterdam: North Holland Publishing Company, 1976; 141-43.
18. Allen AR. Surgery of experimental lesion of spinal cord equivalent to crush injury of fracture dislocation of spinal column: A preliminary report. J Am Med Assoc 1911; 57:878-80.
19. Collins WF. A review and update of experiment and clinical studies of spinal cord injury. Paraplegia 1983; 21:204-19.
20. Faden AI. Need for standardination of animal models of spinal cord injury. J. Neurotrauma 1992; 9:169-72.
21. Tator CH. Review of experimental spinal cord injury with empasis on the local and systemic circulatory effects. Neurochirurgie 1991; 37:291-302.
22. Sekhon LH, Fehlings MG. Epidemiology, demographics and pathophysiology of acute spinal cord injury. Spine 2001; 26:S2-12.
23. Benzel EC, Ferrara L. Omurga ve omurilik yaralanmalarının biyomekaniği spinal stabilite. İçinde Zileli M, Özer AF (eds). Omurilik ve Omurga Cerrahisi. İzmir: Saray Yayınları, 2002:797-811.

24. Hancı M, Gençosmanoğlu BE. Omurilik yaralanmalarında sınıflama. İçinde Zileli M, Özer AF (eds), Omurilik ve Omurga Cerrahisi. İzmir: Saray Yayınları, 2002:867-80.
25. Tator CH, Kaptanoğlu E. Omurilik yaralanması sonrası nöral koruma strat. İçinde Zileli M, Özer AF (eds), Omurilik ve omurga cerrahisi. İzmir: Saray Yayınları, 2002:813-32.
26. Pantoni L, Sarti C, Inzitari D. Cytokines and cell adhesion molecules in cerebral ischemia. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1998; 18:503-13.
27. Zileli M. Omurilik yaralanmasında etyoloji ve prognoz. İçinde Zileli M, Özer AF (eds). Omurilik ve omurga cerrahisi. İzmir: Saray Yayınları, 2002:885-92.
28. Anderson DK, Means ED, Waters TR, Gren ES. Microvascular perfusion and metabolism in injured spinal cord after methylprednisolone treatment. *J Neurosurg* 1982; 56:106-13.
29. Dumont RJ, Okonkwo DO, Verma S, Hurlbert RJ, Boulos PT, Ellegala DB, Dumont AS. Acute spinal cord injury part I: pathophysiologic mechanisms. *Clin Neuropharmacol* 2001; 24:254-64.
30. Li M, Ona VO, Chen M, Kaul M, Tanneti L, Zhang X, Stieg PE, Lipton SA, Friedlander RM. Functional role and therapeutic implications of neuronal caspase-1 and caspase -3 in a mouse model of traumatic spinal cord injury. *Neuroscience* 2000; 99:333-42.
31. Liu XZ, Xu XM, Hu R, Du C, Zhang SX, McDonald JW, Dong HX, Wu YJ, Fan GS, Jacquin MF, Hsu CY, Choi DW. Neuronal and glial apoptosis after traumatic spinal cord injury. *J Neurosci* 1997; 17:5395-5406.
32. Yenari M, Liu J, Zheng Z, Vexler Z, Lee JE, Giffard RD. Antiapoptotic and anti-inflammatory mechanisms of heat-shock protein protection. *Ann N Acad Sci* 2005; 1053:74-83.
33. Zheng L, He M, Long M, Blomgran R, Stendahl O. Pathogen-induced apoptotic neutrophils express heat shock proteins and elicit activation of human macrophages. *J Immunol* 2004; 173:6319-26.

34. Reddy SJ, La Marca F, Park P. The role of heat shock proteins in spinal cord injury. *Neurosurg Focus* 2008; 25:E4.
35. Smith CM, Reynard AM. Antimicrobial Chemotherapy. In Wonsiewicz MJ (ed). *Textbook of Pharmacology*. Philadelphia: W.B. Saunders Company, 1992:908-9.
36. Dökmeci İ. İlaçlar ve Etkileri. İçinde Gürtuna R (ed), *Farmakoloji*. İstanbul: Alfa Yayınları, 2007:532-33.
37. Victor M, Ropper AH. The major categories of neurologic disease. In Wonsiewicz MJ, Medina PM, Navrazov M (eds). *Principles of Neurology*. New York: McGraw-Hill Companies, 2001:954-82.
38. Tarlov IM. Spinal cord compression studies. III. Time limits for recovery after gradual compression in dogs. *AMA Arch Neurol Psychiatry* 1954; 71:588-97.
39. Rivlin AS, Tator CH. Regional spinal cord blood flow in rats after severe cord trauma. *J Neurosurg* 1978; 49:844-53.
40. Wahl F, Renou E, Mary V, Stutzmann JM. Riluzole reduces brain lesions and improves neurological function in rats after a traumatic brain injury. *Brain Res* 1997; 756:247-55.
41. Fink AL. Chaperone-mediated protein folding. *Physiol Rev* 1999 ; 79:425-29.
42. Yasuda H, Shichinohe H, Kuroda S, Ishikawa T, Iwaski Y. Neuroprotective effect of a heat shock protein inducer, geranylgeranylacetone in permanent focal cerebral ischemia. *Brain Res* 2005; 1032:176-82.
43. Ohta S, Iwashita Y, Takada H, Kuno S, Nakamura T. Neuroprotection and enhanced recovery with edaravone after acute spinal cord injury in rats. *Spine* 2005; 30:1154-58.
44. Garg MS, Marcillo AE, Sipski ML, Baker DP, Pearse DD, Diaz P. Dose-dependent neuroprotection of acute interferon- beta 1a after spinal cord injury in rat. *Neurology* 2006; 66(S2):pA240.

45. Awad H, Suntres Z, Heijmans J, Smeak D, Bergdall-Costell V, Christofi FL, Magro C, Oglesbee M. Intracellular and axtracellular expression of the major inducible 70kDa heat shock protein in experimental ischemia-reperfusion injury of the spinal cord. *Exp Neurol* 2008; 212:275-84.
46. Uchida S, Fujiki M, Nagai Y, Abe T, Kobayashi H. Geranylgeranylacetone, a noninvasive heat shock protein inducer, induces protein kinase C and leads to neuroprotection against cerebral infarction in rats. *Neurosci Lett* 2006; 396:220-4.
47. Shin YC, Choi KY, Kim WG. Cyclosporin A has a protective effect with induced upregulation of Hsp70 and nNOS on severe spinal cord ischemic injury in rabbits. *J Invest Surg* 2007; 20:113-20.

T.C.
ATATÜRK ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞI

BEYİN VE SİNİR CERRAHİSİ ANABİLİM DALI

DENEYSEL OMURİLİK YARALANMALARINDA İNTERFERON
BETANİN ETKİSİ

Dr.Mustafa Kemal ÇOBAN

Uzmanlık Eğitimine Başlama Tarihi :02.09.2005

Uzmanlık Eğitimini Bitirme Tarihi :21.02.2011

Uzmanlık Sınavı Tarihi : 21.02.2011

Tez Danışmanı : Yrd. Doç. Dr. Gökşin ŞENGÜL 

Jüri üyesi : Prof. Dr. Hakan Hadi KADIOĞLU 

Jüri üyesi : Prof. Dr. Çetin Refik KAYAOĞLU 

Jüri üyesi : Prof. Dr. İlhan YILDIRGAN 

Jüri üyesi : Prof. Dr. Hüsnü KÜRŞAT 

Jüri üyesi : Yrd. Doç. Dr. Gökşin ŞENGÜL 



Prof. Dr. Çetin Refik KAYAOĞLU
Beyin ve Sinir Cerrahisi Anabilim Dalı Başkanı

Şubat-2011
ERZURUM