



**T.C.
SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
TEPECİK SAĞLIK UYGULAMA VE ARAŞTIRMA MERKEZİ
BEYİN VE SİNİR CERRAHİSİ KLİNİĞİ**

**DENEYSEL SPİNAL KORD TRAVMA MODELİNDE
HUMİK ASİDİN AKUT SPİNAL KORD HASARI VE
OKSİDAN/ANTIOKSİDAN SEVİYELERİ
ÜZERİNDEKİ ETKİNLİĞİ**

Dr. Burak Kınalı

Tez DanıŐmanı

DoÇ. Dr. Nail zdemir

TIPTA UZMANLIK TEZİ

İZMİR/2018

TEŞEKKÜR

Nöroşirürji uzmanlık eğitim süresince, değerli klinik ve cerrahi bilgi ve birikimlerini benimle paylaşan, eğitimim süresince ilgi ve desteğini hiçbir zaman esirgemeyen saygıdeğer hocam Prof. Dr. Füsün Demirçivi Özer'e, akademik deneyimleri ve değerli bilgilerini benimle paylaşan ve tez sürecinde benden desteklerini hiç bir zaman esirgemeyen saygıdeğer hocam Doç. Dr. Nail Özdemir'e, cerrahi bilgi ve deneyimlerinin yanı sıra, hayatım ve akademik kariyerime yön verirken bir çok konuda yardımlarını esirgemeyen değerli hocam, İdari sorumlumuz Doç. Dr. Mehmet Şenoğlu'na, Birikim ve tecrübeleriyle bana yol gösteren değerli hocam Doç. Dr. Osman Fikret Sönmez'e, Başasistanımız Dr. Mahmut Çamlar'a ve kliniğimizin tüm uzmanlarına, tez çalışmama çok değerli katkıları olan saygıdeğer hocalarım Doç. Dr. Gülden Diniz ve Doç. Dr. Ayfer Çolak 'a, tez çalışmam ve bilimsel konularda desteğini esirgemeyen Dr. Demet Arslan'a,

İstanbul Cerrahpaşa Üniversitesi Hipofiz Merkezi'nde bulunmamı sağlayarak klinik ve cerrahi tecrübelerini benimle paylaşan, endoskopik kafa tabanı cerrahisi konusunda ufkumu açan ve beni cesaretlendiren, anatomik diseksiyonlar konusunda bana her türlü imkanı sağlayan değerli hocalarım Prof. Dr. Nurperi Gazioğlu ve Prof. Dr. Necmettin Tanrıöver'e,

Eğitimim süresince hekimlik mesleğimi icra ederken gerek akademik gerek manevi desteğinden dolayı, uzmanlık eğitimini tamamlayan, Dr. Ali Karadağ'a, birlikte çalıştığımız süreç boyunca özveriyle ekip olarak çalışmanın değerini gösteren uzmanlık eğitimini tamamlamamış asistan arkadaşlarıma, kliniğimiz hemşirelerine ve sekreterlerimize, ayrıca kliniğimiz emektar üyesi Bayram Ahmetoğlu'na,

Hayatımın her aşamasında her türlü fedakarlığı yaparak bugünlere gelmemde büyük emeği olan, maddi ve manevi desteklerini asla esirgemeyen, evlatları olmaktan gurur ve mutluluk duyduğum, annem Figen Kınalı ve cerrahi nosyonu, bilgi birikimiyle de destek olan babam ve meslektaşım Dr. Süha Kınalı'ya, her daim destekleri ile yanımda olan ve beni cesaretlendiren kardeşlerim Erman ve Yiğit 'e, bu süreçte yanımda olan bütün aile bireylerim ve arkadaşlarıma

Teşekkür ederim.

İÇİNDEKİLER	i-ii
TABLolar VE ŞEKİLLER	iii
RESİMLER	iv
KISALTMA VE SİMGELER	v
ÖZET	vi
ABSTRACT	vii
GİRİŞ VE AMAÇ	1
GENEL BİLGİLER	
Embriyoloji	2-3
Anatomi	
Spinal Kordun Makroskopisi	3-4
Kesitsel Anatomi	4-5
Spinal Sinirler	5-6
Spinal Kordun Vasküler Yapısı	6-7
Spinal Kord Travmaları Patofizyolojisi	
Primer Hasar	7-8
Sekonder Hasar	
Nörojenik Şok	8
Vasküler Hasarlanma ve Oksidatif Stres	8-9
Eksitotoksisite	9
Sıvı-Elektrolit Bozuklukları ve Kalsiyum Aracılıklı Hasar	10
İmmün Sistem Aracılıklı Hasar	11
Apoptozis	11-12
Mitokondrinin Sekonder Hasardaki Rolü	12
Humik Asit	12
GEREÇ VE YÖNTEM	
Deney Modeli ve gruplar	13-15
Patolojik İnceleme	15
Biyokimyasal İnceleme	15
İstatistik	15-16

BULGULAR	
Motor İşlevlerin Değerlendirilmesi	19
Histopatolojik Bulgular	20-24
Biyokimyasal Bulgular	25-26
TARTIŞMA	27-30
SONUÇ	31
REFERANSLAR	32-43
ÖZGEÇMİŞ	44-51
Ek-1	52

TABLolar VE ŞEKİLLER

Şekil 1: Sinir sisteminin embriyolojik gelişimi

Şekil 2. İnteruterin omuriliğin transvers kesiti

Şekil 3. Spinal kordun makroskopik yapısı

Şekil 4: Omurilik arteryel anatomisi

Şekil 5: Omurilik venöz anatomisi

Şekil 6: Ratlarda uygulanan yöntem ve gruplandırma

Tablo 1: Çalışmaya alınan ratların genel özellikleri

Tablo 2: Modifiye Tarlov parapleji derecesi ve semptomlar

Tablo 3: Parapleji değerlendirmesi

Tablo 4: Mobilite ve histopatolojik değerlendirme

Tablo 5: Mobilite ve histopatolojik değerlendirmenin gruplar arası karşılaştırılması

Tablo 6. Çalışmaya alınan ratların TAS, TOS, OI değerleri

Tablo 7: Post-operatif 1. Ve 24. Saat serumda TAS/TOS/OI değerlendirmelerinin ikili gruplar arasındaki farkları

RESİMLER

Resim 1: Cerrahi malzemeler

Resim 2: 4 mm kalınlığında, 10 cm yüksekliğinde ağırlık düşürme tüpü ve 3 mm çaplı 5 gr ağırlık

Resim 3: Dorsal bölge traşlanması ardından cerrahi sterilizasyon

Resim 4: T8-10 seviyelerinde laminektomi uygulanması ardından ağırlık düşürme ile oluşturulan hasarlanma ve spinal kordun makroskopik görünümü

Resim 5: Cerrahi sonrası 2/0 keskin ipek ile sutureasyon

Resim 6: Yoğun kanama alanları, kromatoliz ve arada az sayıda PNL de izlenen mononükleer inflamasyon izlenen bir örnek (Hex 200) (Grup 2- Kontrol grubu)

Resim 7: Küçük büyütmede bile dikkati çeken yoğun kanama odakları (Hex 40) (Grup 2 – Kontrol Grubu)

Resim 8: Yaygın kromatoliz gösteren nöronlar (Hex 200) (Grup 3 - Humik asit 5mg/kg)

Resim 9: Yoğun kanamaya eşlik eden geniş nekroz alanı (HE x 200) (Grup 3 - Humik asit 5 mg/kg)

Resim 10: Spongioz (sol altta) ve kromatoliz (üstte) (Grup 3 - Humik asit 5 mg/kg)

Resim 11: Minimal kanama odakları ve hafif mononükleer yangı dışında patoloji olmayan bir örnek (HE X 200) (Grup 3 - Humik asit 10 mg/kg)

KISALTMA VE SİMGELER

HA: Humik Asit

TAS: Total Antioxidant Status

TOS: Total Oxidant Status

OI: Oxidative Index

TSKH: Travmatik Spinal Kord Hasarlanması

SUAM: Sağlıkta Uygulama ve Araştırma Merkezi

PNL: Polymorphonuclear leucocyte (Parçalı lökositler)

MNL: Mononuclear leucocyte (Mono nükleer lökositler)

GM1: Monosialotetrahexosylganglioside

C: Servikal

T: Torakal

L: Lomber

Na-K ATPaz: Sodyum Potasyum Adenozin Tri-Fosfat

NMDA: N-methyl-D-aspartate

AMPA: Amino-3-hydroxy-5- methylisoxazole-4-propionate-kainate

SF: Serum fizyolojik

RCF: Relative Centrifugal Force

G.Med.:Grouped Median

NRF-1: Nuclear respiratory factor-1

MDA: Malondialdehyde

SOD: Superoxide dismutase

HE: Hematoksin ve eozin

ÖZET

Amaç: Ağır motor kayıplara sebep olan spinal kord hasarlanmaları gelişmekte olan ülkelerde maddi ve manevi kayıplara sebep olan önemli bir sağlık problemidir. Henüz Travmatik spinal kord hasarlanmalarında farmakolojik olarak kullanımı olan kesin bir ajan bulunmamaktadır. Bu çalışmanın amacı humik asit maddesinin travmatik spinal kord hasarı üzerinde erken dönemdeki etkilerinin araştırılmasıdır.

Yöntem: Bu çalışma Ege Üniversitesi Deneysel Hayvanları Laboratuvarı ve Sağlık Bilimleri Üniversitesi Tepecik SUAM'nde gerçekleştirildi. Çalışmaya, her grupta 7'şer tane olacak şekilde, 28 adet Wistar-Albino türü rat dahil edildi. Sham grubuna sadece laminektomi uygulandı. Kontrol grubuna laminektomi ve spinal kord travması yapıldı. Humik asit gruplarına ise travma sonrasında humik asit enjeksiyonu intraperitoneal olarak verildi (5mg/kg ve 10 mg/kg). Deneklerin preoperatif, postoperatif 1. saat ve 24. saat kardiyak kanları alındı. Serumda TAS, TOS ve OI düzeyleri değerlendirildi. 24. saat motor fonksiyonları Modifiye Tarlov Skorlaması'na göre bakıldı. Sonrasında sakrifikasyon uygulanarak spinal kord dokusu patolojik inceleme için alındı.

Bulgular: Ratlardan alınan serumlarda kontrol grubu ile humik asit grupları karşılaştırıldığında TAS miktarlarında anlamlı değişiklik saptanmazken, erken dönemde alınan örneklerde TOS ve OI'te anlamlı azalma görüldüğü ortaya kondu. Humik asit verilen gruplar ile kontrol grubu karşılaştırıldığında patolojik incelemelerde ödem, hemoraji, PNL ve MNL/makrofaj/mikroglia değerlerinde anlamlı düşüş saptandı ($p<0,05$). Eş zamanlı olarak parapleji değerlerinde ortalama 1 birimlik düzelme olduğu ve istatistiksel olarak anlamlı olduğu görüldü ($p<0,001$).

Sonuç: Bu çalışma ile humik asidin spinal kord hasarlanmasının erken dönemlerinde uygulanmasının oksidatif stres üzerindeki olumlu etkileri gösterilmiştir. Bu nedenle akut spinal kord yaralanmalarında potansiyel bir teröpatik ajan olabileceği düşünülmüştür.

Anahtar sözcükler: Humik asit, Travma, Spinal Kord, Antioksidan, Oksidan

ABSTRACT

Objective: Traumatic spinal cord injury is an important health problem especially in developing countries as it causes socio-economic loss. The aim of this study is to search effectiveness of humic acid on early stages of traumatic spinal cord injury.

Material and method: This study was carried out at Ege University Experimental Animals Laboratory and Health Sciences University Tepecik SUAM. Twenty-four Wistar-Albino rats were included in the study. Sham group underwent only laminectomy. In control group, laminectomy and spinal cord injury were performed. Humic acid groups were administered 5 mg / kg and 10 mg / kg of humic acid after spinal cord injury. Preoperative, postoperative 1st hour and postoperative 24th hour cardiac blood samples were obtained. TAS, TOS and OI levels were evaluated in serum. The 24th hour motor functions were evaluated by Modified Tarlov Score. After the sacrifice, spinal cord tissues were extracted for pathological examination.

Results: There were no significant changes in TAS values. However there were a significant decrease of OI and TOS levels in the early blood samples. Pathological evaluation showed a significant decrease in the severity of edema, hemorrhage, PNL and MNL/macrophage/microglia when we compare with the control group ($p < 0,05$). We also found out a significant recovery in paraplegia level as we compared the humic acid groups with control groups ($p < 0.001$).

Conclusion: In this study, We showed the positive effects of administration of humic acid in the early stages of spinal cord injury on oxidative stress. Therefore, it is thought to be a potential therapeutic agent in acute spinal cord injuries.

Keywords: Humic acid, Spinal cord, Trauma, Oxidant, Antioxidant

GİRİŞ VE AMAÇ

Travmatik spinal kord hasarlanmaları (TSKH) günümüzde hızla artmakta olan ve henüz kesin bir tedavi yöntemi olmayan, çoğunlukla geri dönüşümsüz bir problem halindedir. Mevcut tedavi modalitelerine rağmen hastalar ömür boyu bakıma muhtaç kalabilmekte, maddi ve manevi ciddi kayıplara uğrayabilmektedir. Bu durumuyla hastanın ailesi ve ülke ekonomisini de olumsuz yönde etkileyen bir sağlık problemi halini almıştır.

Dünya genelinde TSKH yaklaşık 3.6–195.4/1.000.000 sıklıkla görülmektedir (1). Etiyolojide; motorlu taşıt kazaları (%36-48), şiddet yaralanmaları (%5-29), yüksekte düşmeler (%17-21), spor yaralanmaları (%7-16) başlıca nedenlerdir (2). Ülkemizde 2000 senesinde yayınlanan ulusal bir çalışmaya göre TSKH başlıca sebepleri; trafik kazası (%48,8), düşme (%36,5), bıçaklanma (%3,3) ve suya dalıştır (%1,2) (3).

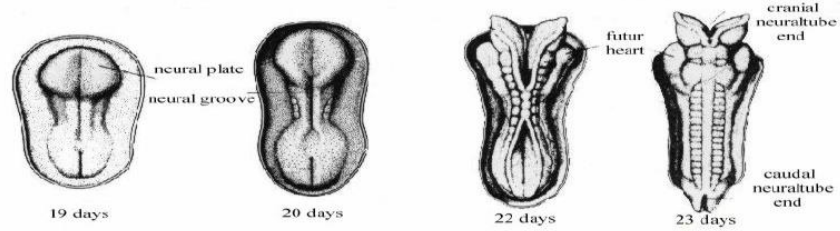
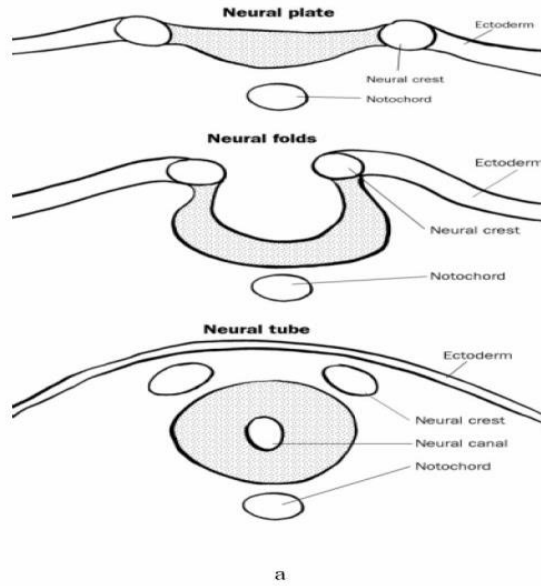
Günümüzde spinal kord hasarlanması sonrası kullanılmakta olan rutin bir farmakolojik tedavi yöntemi bulunmamakla beraber çeşitli ajanların etkinliği araştırılmıştır. Nalokson, tiotropin salgılayıcı hormon ve tirilazad gibi daha az çalışılmış etken maddelerin yanı sıra GM-1 gangliozid (Sygen) ve metilprednizolone gibi sıkça kullanılmakta olan ve çeşitli seviyelerde etkinliği gösterilmiş ajanlar mevcuttur. Bu ajanların henüz hiç biri 1. ve 2. kanıt düzeyine dayalı tedavi protokolleri oluşturmamaktadır (4). Bunların yanı sıra deneysel spinal kord travma modellerinde glutamate reseptör ve iyon kanal antagonistleri, siklooksijenaz inhibitörleri, eritropoetin gibi etkinliği araştırılmış çeşitli etken maddeler mevcut olup; bu ajanlarında ileri çalışmalar ile desteklenmesi beklenmektedir (5).

Bu çalışmadaki amacımız humik asit etken maddesinin spinal kord hasarlanması oluşturulan deneklerde Total antioksidan statüsü (TAS) ve Total oksidan status ölçümlerinin yapılarak oksidatif stress indeksini (OI) hesaplamak ve spinal kord hasarı üzerindeki etkinliğinin histopatolojik, klinik ve biyokimyasal olarak değerlendirilmesidir.

GENEL BİLGİLER

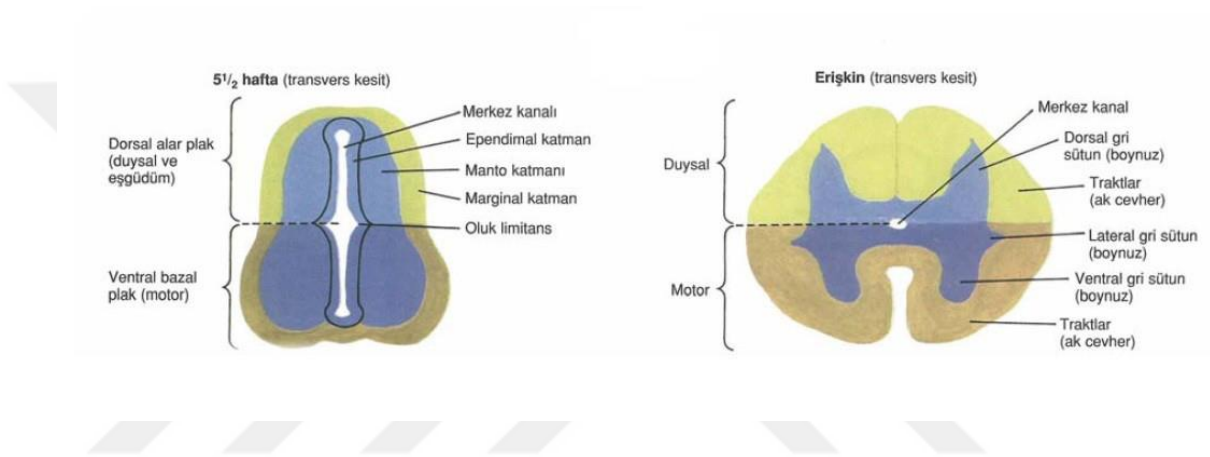
a) Spinal Kord Embryolojisi

Embriyojenik dönemin üçüncü haftasında başlamakta olan sinir sistemi ektoderm kökenlidir. Ektodermin kalınlaşmasıyla nöral tabaka oluşmaya başlar. Nöral plaktan ise orta hatta nöral katlantı ve her iki yanda kabartı şeklinde nöral krestler oluşmaya başlar (Şekil-1). İşte bu oluşan nöral oluk, lateralinde yükselti olarak bulunan nöral katlantıların mediale doğru yaklaşarak birleşmesi ile silindir şeklinde kapanır ve nöral tüpü oluşturur.



Şekil 1. Sinir sisteminin embriyolojik gelişimi – Çavdar S. (6)

Nöral plağın rostral kısmı serebrum ve serebellumu oluştururken kalan kaudal kısmı medulla spinalisi oluşturacaktır. Medulla spinalisin duvarında oluşan sığ oluğa sulkus limitans adı verilmekte olup bu oluk dorsal ve ventral kısma ayırmaktadır. Dorsal kısımda oluşan Alar ve ventral kısımda oluşan bazal plaklar medulla spinalisin gelişmesi esnasında uzunlamasına çıkıntılar oluşturur. Bu plaklar sırasıyla afferent ve efferent lifler ile ilişkili olacaktır (Şekil-2) (6).



Şekil 2. İntrauterin omuriliğin transvers kesiti – Netter FH. (7)

Cornu posterior'da yer alacak olan gri cevher, alar plakta bulunmakta olan hücre gövdelerinden oluşmaktadır. Bunlar motor fonksiyona sahip hücrelerdir. Bu nöronlardan çıkacak olan çeşitli akson demetleri (traktus ve funikuluslar) beyaz cevheri oluşturacaktır.

b) Anatomi

i. Spinal Kord Makroskopisi

Omurilik vertebral kolon tarafından korunmakta olup, kanalis sentralis içerisinde yer almaktadır. Erişkinlerde yaklaşık 40-45 cm uzunluğunda ve 30-35 gr ağırlığındadır. Omurilik fetal hayatın sonunda L2-L3 (Lomber) seviyelerinde sonlanırken, erişkinlerde L1 alt hizasında sonlanmaktadır (8).

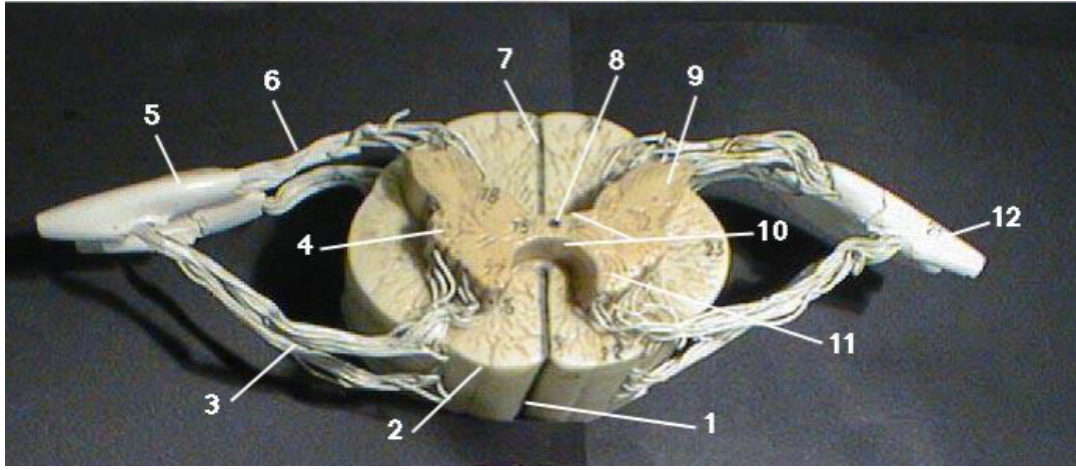
Alt beyin sapında bulbustan itibaren başlayarak conus medullaris düzeyine kadar devam etmektedir. Sıklıkla L1 vertebra alt sınırı veya L2 vertebranın üst sınırına

kadar uzanmaktadır. Filum terminale ise koksiksin ilk kısmına kadar uzanan, konus medullaristen başlayan ince filamentöz bir yapıdır (6).

Medulla spinalis seyri sırasında iki defa genişlemektedir. Bunlardan ilki intumescentia cervicalis (C4-T1) (Servikal ve torakal) olup buradan plexus brachialis kökleri çıkmaktadır. Diğer genişleme intumescentia lumbosacralis (T9-L1) olarak adlandırılmakta olup lomber ve sacral plexus liflerinin çıktığı yerlerdir (9).

ii. Kesitsel Anatomi

Spinal kord makroskopik olarak ön ve arkada; fissura medianus anterior ve fissura medianus posterior; her iki yanlarda ise önde ve arkada bilateral olarak sulkus anterolateralis ve sulkus posterolateralis adı verilen girintilere sahiptir (Şekil 3).



Şekil 3. Spinal kordun makroskopik yapısı - K.L. Moore. (9)

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

Spinal kord uzunlamasına gri cevher ve inen çıkan yollar olan beyaz cevherden oluşmaktadır. Kelebek veya H şeklindeki gri cevher posterior (dorsal), anterior (ventral), ve lateral (intermediate) boynuzlar olarak bölünmüştür. Beyaz cevher ise posterior, lateral ve anterior olmak üzere 3 kolona bölmektedir. Orta kısımda ise nörap tüp kapanması sırasında kalıntı şeklinde bulunmakta olan ve spinal kord boyunca

uzanan, 4. Ventrikül rostral kısmında sonlanan spinal kanal bulunmaktadır. Bu kanal ependim ile kaplı olup glial hücrelerle çevrilidir ve içerişi serebrospinal sıvı ile doludur (10).

Gri cevher, diğer adıyla substansia grisea, Rexed'in çalışmaları sırasında nöronların şekli, büyüklüğü, yoğunluğu ve hücresel özellikleri göz önünde alınarak 10 laminaya ayrılmıştır. Nukleus marginalis olarak bilinen Lamina I, posterior kolonun en arka kısmında yer almaktadır. Lamina II; Substansia gelatinosa, Lamina III – IV nucleus proprius olarak adlandırılmakta olup genellikle ciltten gelen afferent liflerin sinaps yaptığı segmentlerdir. Lamina V ve VI proprioseptif afferent lifleri içerirken Lamina VII'nin duruş ve mobilizasyonda görev aldığı düşünülmektedir. Lamina VIII'de contralateral taraftan gelen aksonlar ile sinaps olması sebebiyle internöronlar bulunmaktadır. Lamina IX ise ektrafözal kasların innerve edildiği alfa motor nöronlar ile intrafözel kasların radikls posterior ile gelen afferent lifleri sinaps yapmaktadır (11).

Beyaz cevher, diğer adıyla substansia alba, akson liflerinden oluşmakta olup inen ve çıkan yollardan oluşmaktadır. Bu lifler çeşitli iletim görevlerinde yer almaktadırlar. Substantia griseum tarafından posterior funikülüs, Lateral funikulus ve anterior funikulus olarak bölünmektedir.

iii. Spinal Sinirler

Omurilikten simetrik şekilde çıkan 31 çift (8 servikal, 12 torakal, 5 lomber, 5 sakral, 1 koksigeal) spinal sinir mevcut olup, ventral ve dorsal olmak üzere iki adet sinir kökçüğünün birleşimiyle omurilikten köken alır. Foramen intervertebralisler aracılığıyla omurgayı terkederler.

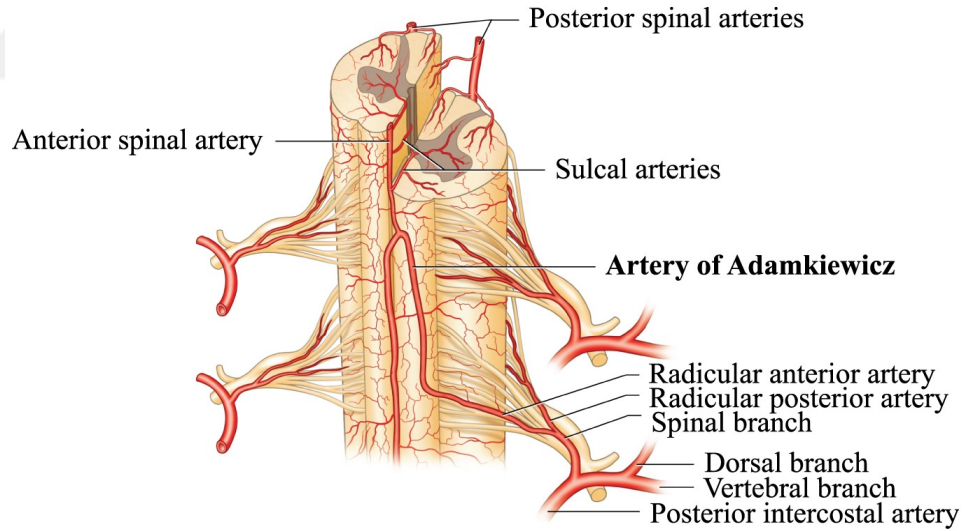
Birinci servikal sinir oksipital kemik ve atlas arasından çıkmaktadır. C1 ve C2 arasından 2. servikal sinir çıkmakta olup sekizinci sinir olarak C7 ve T1 vertebraları arasından çıkmaktadır. Torasik ve lomber vertebrada ise sinirler aynı vertebra seviyesinden çıkmaktadır.

Ventral kökler efferent motor lifleri ve presinaptik otonom lifleri içerirken, dorsal lifler afferent duyu liflerini içermektedir. Ventral kök aksonlarının hücre gövdeleri medulla spinalin kornu anteriorda bulunmaktadır. Dorsal köklerin aksonlarının

hücre gövdeleri ise medulla spinalisin dışında, dorsal kök ganglionlarında (ganglion spinale) bulunurlar. Sinirler seyri sırasında primer rami ventralis ve primer rami dorsalis olarak ikiye ayrılırlar. Deri ve sırt kaslarını dorsal dallar innerve ederken, ekstremiteler ve gövdenin geri kalanını ventral dallar inerve eder (87).

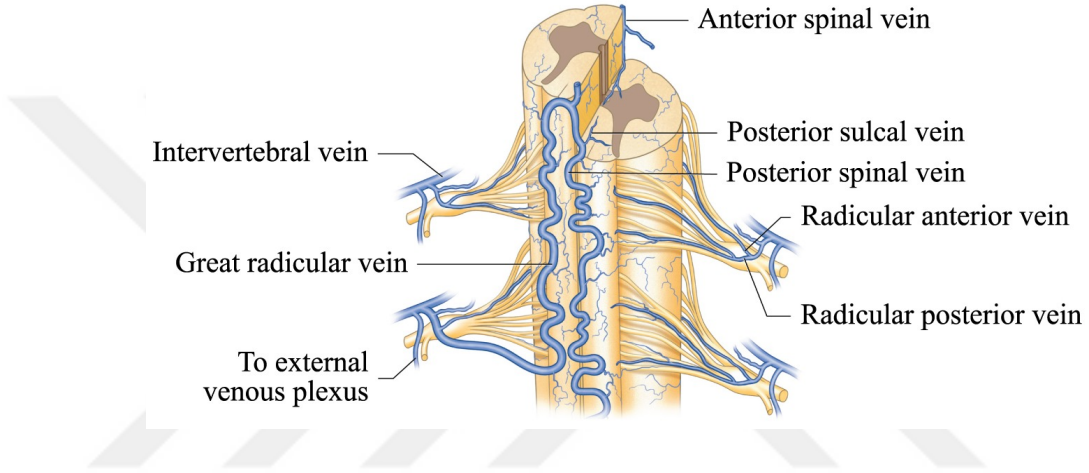
iv. Spinal Kordun Vasküler Yapısı

Omuriliği, fissura mediana anterior boyunca uzanan anterior spinal arter, posterolateral sulklarda iki yanlı seyreden posterior spinal arterler ve radiküler arterler beslemektedir. Anterior radiküler arterlerden bir tanesi diğerlerinden belirgin olarak daha büyük olup, Adamkiewicz arteri olarak adlandırılmaktadır. Genellikle sol taraftan ve T9-L1 arasından çıkmaktadır. En sık T5 ve L3 arasında yer almaktadır. Arteria radükularis magna olarakta adlandırılabilir (Şekil-4).



Şekil 4: Omurilik arteryel anatomisi- Alexandre C. M. & Noedir A. G. (88)

Omurilikte venöz sistem, arteryel sisteme eşlik ederek seyreder ve aynı isimleri alırlar. Üst uçtaki longitudinal venler, internal jugular ven ve vertebral ven yoluyla vena cava superiora dökülür. Diğer segmentlerden çıkan intervertebral venler ise salral, lomber, interkostal ve servikal venler aracılığıyla inferior vena cavaya dökülür (Şekil 5) (90).



Şekil 5: Omurilik venöz anatomisi - Alexandre C. M. & Noedir A. G. (88)

c) Spinal Kord Travmaları

a. Patofizyoloji

Travmatik omurilik hasarı, endojen veya ekzojen travmadan kaynaklanır. Nedeni ne olursa olsun, sonuç patolojisine iki ayrı mekanizma neden olur: primer yaralanma mekanizması ve sekonder yaralanma mekanizmaları (12).

b. Primer Hasar

İlk etki, çarpışma bölgesinde kanamaya ve hızlı hücre ölümüne yol açar. Bunu takiben daha fazla doku kaybına ve işlev bozukluğuna neden olan çok sayıda ikincil hasarlanma mekanizmaları görülür.

Spinal kordun primer hasarı dört morfolojik türe sahiptir: darbe ve kalıcı kompresyon, darbe ve geçici kompresyon, distraksiyon ve laserasyon veya transeksiyon ile tek başına etki olarak sıralanmaktadır (13).

İlk mekanik etkiyle özellikle gri cevher etkilenir. Bununla beraber beyaz cevherde daha az etkilenme olur. Bu muhtemel etki, gri cevherin daha yumuşak içerikte ve yüksek oranda kanlanması sebebi olmaktadır (14). Spinal kordda hemoraji erken dönemde oluşmaktadır. Kan akımındaki bu bozulma hipoksi ve iskemiye yol açar. Bu durum, yüksek metabolik gereksinimi nedeniyle gri maddeye özellikle zarar verir. Yaralanma bölgesinden geçen nöronlar fiziksel olarak hasar görür ve miyelin kalınlığında azalma görülür (15). Sinir iletimi, hasar bölgesi yakınında mikrohemorajiler veya ödem ile daha da bozulabilir (16-18). Yaralanma sonrası ilk saat içinde gri cevherin geri dönüşsüz olarak hasar gördüğü, beyaz cevherdeki geri dönüşsüz hasarlanmanın ise 72 saat sonar görüldüğü düşünülmektedir (19).

c. Sekonder Hasar

İkincil hasar mekanizmaları arasında nörojenik şok, hemoraji ve iskemi-reperfüzyon gibi vasküler hadiseler, eksitotoksisite, kalsiyum aracılı sekonder hasar ve sıvı-elektrolit bozuklukları, immünolojik hasar, apoptozis, mitokondriyon fonksiyonundaki bozukluklar ve diğer çeşitli mekanizmalar yer alır (13).

Nörojenik Şok: Spinal travma sonrasında sempatik aktivite kaybına bağlı olarak görülmekte olan, bradikardi ve hipotansiyon ile birlikte azalmış vasküler periferik rezistans ve kardiyak debi azalması durumudur. Bu etkiler azalan sempatik ton, artmış vagal tonus kaynaklı azalmış miyokardiyal fonksiyon ve muhtemel olarak kalpte oluşan ikincil değişikliklere bağlı anormalliklerle ilişkilendirilmiştir (13). Tedavi edilmezse, nörojenik şokun sistemik etkileri (yani, omurilik ve diğer organların iskemisi), nöral doku hasarını şiddetlendirebilir.

Vasküler Hasarlanma ve Oksidatif Stres: Spinal kord mikrovasküler hasarlanması ile birlikte anterior spinal arter gibi major yaralanmalarda olabilir. Buna bağlı olarak peteşial alanlar, küçük kanama alanları ve zamanla hemorajik nekroza

götüren bir süreç yaratabilir.

Post-travmatik iskemi yapılan çalışmalarda çeşitli yollarla olabileceği ortaya konmuştur. Direk travmaya bağlı olarak vazospazm, intravasküler trombozis, mikrosirkülasyonda hasarlanmanın oluşması veya otheregölasyonun bozulması nedenlerden bazılarıdır (20-22).

Bunun sonucunda hiperemik faza geçilir ve reperfüzyon oluşmaya çalışırken salınan oksijen radikalleri ve diğer biyotoksik materyaller ile hasarlanma artabilir. Özellikle erken reperfüzyon evresinde salınmaya başlayan oksijen radikalleri oksidatif streste artışa sebebiyet verir (23,24). Artan oksidatif stress, antioksidan kapasiteyi aştığı zaman ise lipid peroksidasyonu, mitokondrial respiratuar zincir enzimlerinin inaktivasyonu, gliseraldehit 3-fosfat dehidrojenazın inaktivasyonu, Na-K ATPaz inhibisyonu ve Na membrane kanallarının inaktivasyonuna yol açarak hücre ölümünde artışa sebebiyet verir (25).

Eksitotoksisite: Eksitotoksisite, glutamate proteinindeki aşırı artışa bağlı olarak oluşmakta olan nöral hücre ölümü olarak adlandırılmaktadır (26). Major eksitator olarak görev almakta olan glutamate spinal kord hasarlanması sonrası dakikalar içerisinde toksik seviyeye ulaşmaktadır (27-28). Özellikle N-methyl-D-aspartate (NMDA) ve amino-3-hydroxy-5-methylisoxazole-4-propionate-kainate (AMPA) reseptör subtiplerinin aktivasyonu iskemik hasarın gelişmesinde kritik role sahiptir. Glutamat reseptör aktivasyonu, hücre içi Na'un erken birikmesine sebep olmaktadır (29). Bunun sonucu olarak sitotoksik ödem ve hücre içi asidoz oluşmaktadır. Na⁺-K⁺ ATPase kanallarının bozulması, intraselüler Na⁺ ve su birikimi ile ekstraselüler potasyum kaybını daha da artıracaktır (30). Hücre içi Na⁺ miktarındaki artışa bağlı olarak Na⁺-Ca⁺ kanalları aktive olacaktır ve hücre içi kalsiyum miktarıda artış gösterecektir. Hücre içi artan kalsiyum ise santral sinir sistemi için hücre ölümünde son yolak olarak bilinmektedir (31,32). Sonuç olarak hücre içinde artan glutamat bağlantılı olarak lipid peroksidasyonunun başlangıcına, Na⁺-K⁺ ATPase inhibisyonu, membrane Na⁺ kanallarının inhibisyonu ve mitokondriyal respiratuar zincir reaksiyonlarının inhibisyonu, gliseraldehid-3-fosfat dehidrojenaz ve diğer oksidatif değişikliklerin oluşumuyla hücre ölümüne sebep olacaktır (34,35).

Kalsiyum Aracılı ve Sıvı Elektrolit Dengesizliğine Bağlı Sekonder Hasarlanma: Yüksek intraselüler kalsiyum konsantrasyonu çeşitli mekanizmalar ile sekonder hasara yol açmaktadır. Bu artış kalsiyum bağımlı lipaz ve proteaz aktivasyonuna bağlı olarak (kalpain, fosfolipaz A2, lipooksijenaz ve siklooksijenaz gibi)(38), bir diğeri ise mitokondriyel fonksiyona olan etkinliği ile, zaten azalmış olan hücre sel solunuma negatif etki etmesidir (37,38).

Kalpain ve diğ er kalsiyum bağımlı proteaz ve kinazlar akson-myelin unitesi dahil olmak üzere çeşitli hücre sel yapı elemanlarının bozunmasına sebep olmaktadır (39). Lipaz ve lipooksijenazın aktivasyonu, araş idonik asitten tromboksan, prostaglandin ve lökotrienlerin oluş umuna sebebiyet verir ve bu spinal kord hasarlanması ile ilişkili olabilir (40-42). Aynı zamanda yaklaşık 24 saat sonrasında Na⁺ -K⁺ ATPase ve doku öd emine bağı lı olarak araş idonik asitte artış beklenmektedir (43). Siklooksijenaz-1 ekspresyonu artışı spinal kord hasar modellerinde gösterilmiştir (44). Araş idonik asitten köken alan bu maddelerin artışı trombosit agregasyonu ve vazokonstriksiyona sebep olmakla birlikte inflamatuvar yanıt ve lipid peroksidasyonuna sebep olmaktadır. Bu süreçte devam eden membrane yıkımına bağı lı olarak aç ığ a çıkan oksijen radikalleri için ise endojen antioksidanlara ihtiyaç duymaktadır (37).

Siklooksijenaz-2'nin de sekonder hasarda etkili oldu ğ u ortaya konmuş olup spinal kord hasarlanmasında artış gözlemlenmiştir (45). Hücre dış ı eksitatuvar nörotransmitterlerin artışı nöronal aktiviteyi artırarak, siklooksijenaz-2'de artış a sebep olmaktadır (46). Bunun sonucunda hücre ölümü direk toksisite ile oluş abilmektedir. Yapılan deneysel çalış malarda siklooksijenaz inhibitörlerinin etkinliği spinal kord hasarlanmasında gösterilmiştir (47,48).

Magnezyum'un intraselüler bölgede azalması glikoliz, oksidatif fosforilasyon ve protein sentezi gibi kofaktör olarak görev almakta oldu ğ u olaylarda ciddi derecede azalmaya sebep olmaktadır (38). Magnezyum aynı zamanda NMDA reseptörlerini bloke ederek nöral hücreleri korumaya yardımcı olmaktadır. Böylece eksitotoksisiteyi azaltmaktadır (47). Bunun yanı sıra ekstraselüler potasyum aş ırı depolarizasyona sebep olarak, spinal ş oka sebebiyet verebileceğ i düşünölmektedir (48).

İmmünolojik Sekonder Hasarlanma: Lökositler (granülosit, monosit/makrofaj ve lenfositler) spinal kord hasarlanması sonrası yalnızca inflamatuvar süreçte görev almamakla birlikte, patolojik hasarlanmayı sınırlamak üzere eş zamanlı olarak anti-inflamatuvar bir sürece de etki etmektedir (49,50). Beyin ve spinal kord arasında nöro-inflamasyon ile ilgili bir heterojenite olduğu düşünülmektedir. Bunun sebebi aktive edilmiş granülosit, mononükleer hücreler ve mikroglial hücreler daha fazla etki göstermesidir (50,51). Nötrofiller, oksidatif (NADP oksidaz ve meyeloperoksidaz) ve proteolitik enzimler (matriks metolloproteinaz-9) ile hasarlanan bölgedeki ilk inflamatuvar hücrelerdir (50,54). Lee ve ark. (53) tarafından yapılan bir çalışmada nötrofil ve monosit toplanmasının inhibisyonunun spinal kord hasarlanmasında faydalı olabileceği vurgulanmıştır. Buna karşın Neirinckx ve ark. (54) tarafından yapılan çalışmada ise bazı nötrofil subtiplerinin ikincil hasarlanmadaki yenilenme sürecini desteklediği bildirilmiştir.

Makrofajlar, dolaşımdan ve mikroglial hücrelerden kaynaklanarak myelin ve nekrotik dokuda fagositoza başlamaktadır. Makrofaj ve mikroglia hücreleri büyüme faktörü, oksijen serbest radikalleri ve sitokinlerin salınımını sağlar (54,55). Eş zamanlı olarak interlökin-1 benzeri sitokinler ile anjiogenezi başlattığı bildirilmiştir (56). Salınan büyüme faktörünün rejenerasyon açısından büyük öneme sahip olduğu bildirilmiştir. Salınan diğer prositokin ve serbest oksijen radikalleri hasarın artışına sebep olmaktadır (13).

Apoptozis: Apoptoz; sitokinler, inflamatuvar hasar, serbest oksijen radikalleri ve eksitotoksinite gibi sebeplerden dolayı gelişebilmektedir. Travmatik spinal kord hasarlarında ve denek hayvanlarında yapılan çalışmalarda apoptoz varlığı ve ilişkisi gösterilmiştir (61-65). Bu olay nöronlarda, oligodentrositlerde, mikroglia ve astrositlerde olabilmektedir (63).

Mikroglial hücrelerdeki apoptozis inflamatuvar sekonder hasar yol açmaktadır (63). Oligodentrositlerin apoptozu genellikle spinal kord hasarlanması sonrası haftalarda oluşan demyelinizasyon sürecine katkıda bulunduğu gösterilmiştir (64,65).

Nöronlardaki apoptoz sağkalımı ve prognozu etkileyecek derecede etkilidir (66,68). Nöronlardaki apoptoz ekstrinsik; Fas ligand ve Fas reseptör veya makrofajlar

tarafından üretilen nitrik oksit sentaz tarafından, ve intrinsick olarak; direk kaspaz-3 proenzim aktivasyonu (40) ve/veya mitokondrial hasarlanma, sitokrom c ve kaspaz-9 aktivasyonu, apopitoz indükleyen kaspaz yolakları ile meydana gelebilmektedir (67). Yapılan bazı çalışmalar kaspaz yolaklarının ve apopitoza karşı alınacak önlemlerin spinal kord hasarlanmasındaki gelecek terapilerde kullanılabileceğini ön görmektedir (67).

Mitokondrial Hasarlanmanın Etkileri: Mitokondrinin, spinal kord hasarlanmasında önemli bir rol oynadığı düşünülmektedir. Oksijen-indirgeme reaksiyonlarına ev sahipliği yapmakla beraber reaktif oksijen maddelerine de sahiplik yapmaktadır. Intraselüler kalsiyum hemostazının sağlanmasında görev almaktadır (70-73,75). Travma sonrasında hücresel solunum ve oksidatif fosforilasyon zarar görmektedir (71-75). Mitokondrinin eksitotoksisite ile intraselüler mesafeye alınan kalsiyumu aktif olarak uzaklaştırmaya çalışmaktadır. Ancak bu durumda mitokondri içerisinde artan kalsiyum miktarı, eksitotoksisitedeki hücre ölümünün ana sebebini oluşturmaktadır (76-83). Ek olarak mitokondrial dış membranın bozularak apopitojenik proteinlere geçirgenliğinin artışı, apoptozisin ve nöronal hücre ölümünün başlamasında kilit rol oynamaktadır.

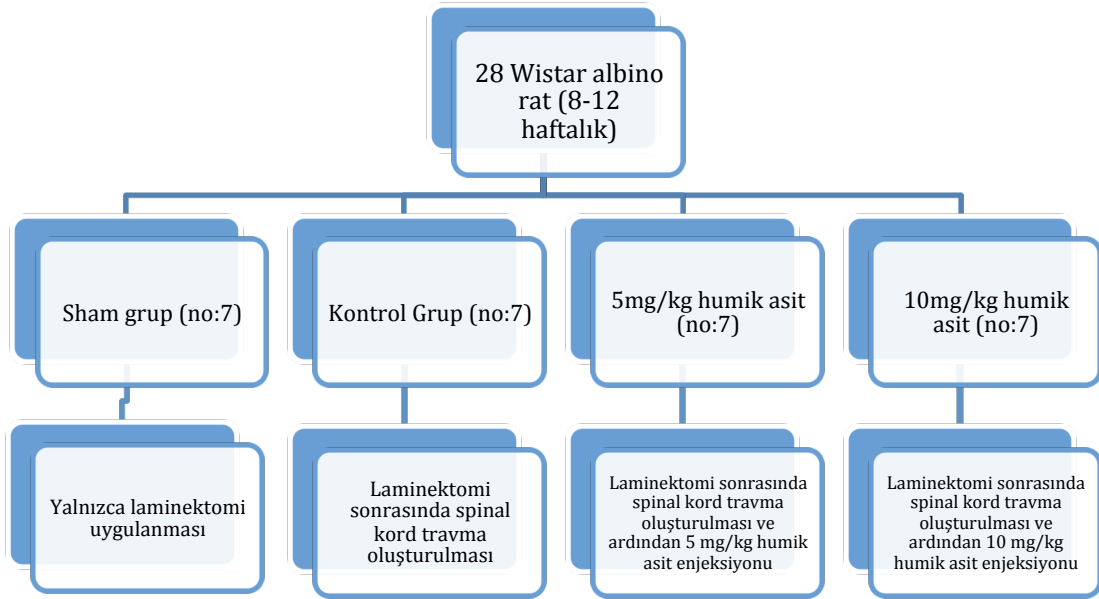
Humik asit: Topraktaki organik maddelerin ana içeriği humustur. Humik asit ise toprakta bulunan en aktif maddelerden biridir. Hümik asitler (HA), çoklu karboksilik asit yan zincirleri olan ve önemli fizyokimyasal özellikler gösteren, poliaromatik ve heterosiklik kimyasalların karmaşık yapısına sahip olan yüksek moleküllü polimerik aromatik maddelerdir. Topraktaki bakteriler tarafından çürümüş bitki maddelerinden üretilen toprak ve linyitten doğal olarak ayrılmış organik bileşenlerdir.

Humik asitler, Avrupa'daki veterinerlik uygulamalarında profilaktik ve terapötik ilaçlar olarak kullanılan aktif maddelerdir. Antidiyareal, analjezik, immünostimülatör ve antimikrobiyal ajanlar olarak uygulanırlar. Ayrıca yem değiştirme oranını arttırmak, malnütrisyon ve ishali tedavi etmek için replasman tedavisinde kullanılan maddelerdir (83). Yapılan in vitro çalışmalarda humik asidin enzimatik ve non-enzimatik antioksidan defans sistemleri araştırılmış ve antioksidan savuna mekanizmasını yeniden yüklediği gözlemlenmiştir (84). Ratlar üzerinde yapılan

deneysel serebral iskemi ve renoprotektif değerlendirmelerde etkinliği gösterilmiştir. (85,86)

3. Materyal ve Method

Ege Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu'nca 24.01.2018 tarihinde 2017-113 sayılı yazı neticesiyle araştırma projesi değerlendirilmiş ve uygun bulunmuştur. Çalışmamızın ilk basamağı Ege Üniversitesi Laboratuvar Hayvanları Araştırma ve Uygulama Merkezi'nde uygulandı. Çalışmanın ikinci basamağı olan biyokimyasal değerlendirmeler ise Sağlık Bilimleri Üniversitesi Tepecik SUAM Biyokimya Bölümü'nde yapılmıştır. nc basamak olan patolojik değerlendirmeler Sağlık Bilimleri Üniversitesi Tepecik SUAM Patoloji bölümünce değerlendirilmiştir. Çalışma Deney Hayvanları Yerel Etik Kurulu'nun (HADYEK) yönergelerine uygun olarak yapılmıştır.



şekil 6: Ratlarda uygulanan yöntem ve gruplandırma

1.Basamak: Bu basamak Ege Üniversitesi Laboratuar Hayvanları Araştırma ve Uygulama Merkezi'nde uygulanmıştır. Ege Üniversitesi Laboratuar Hayvanları Araştırma ve Uygulama Merkezi'nden benzer özelliklerde 28 adet Wistar-Albino rat (8-12 haftalık / 250-450 gr) temin edilmiştir. Bütün cerrahi aseptik olarak uygulanmıştır. Hayvanlarda intraperitoneal xylazine hidroklorid (10mg/kg) ve ketamin hidroklorid (90-100mg/kg) ile anestezi sağlanmıştır. Dorsal bölge traşlanması ardından povidone-iodin ile temizlendi. Dorsal orta hat cilt insizyonu takiben T8-T10 seviyesine laminektomi uygulandı ve spinal kord mikrocerrahi olarak ortaya kondu. Kontrol ve humik asit gruplarında ek olarak Allen (87) tarafından tanımlanmış olan spinal kord hasar modeli kullanılarak yaklaşık 10 cm uzunlukta 3 mm genişlikte tüpten 5 gr ağırlığında düz tabanlı (50gr/cm) paslanmaz çelik çubuklar düşürülmesiyle gerçekleştirildi. T9 seviyesinde spinal korda hasar oluşturuldu. Sonrasında cilt insizyonu anatomik katlara uygun kapatıldı.

1. Grup (Sham): Cerrahi öncesi 0,75 cc kardiyak kan alındı. Herhangi bir ilaç verilmeksizin spinal kord ve dura korunarak sadece T8-T10 laminektomi uygulandı. Operasyon sonrası 1. saat ve 24. saatte 0,75 cc kardiyak kan alındı. Sakrifikasyon işleminde deneklere yüksek doz anestezi altında torakotomi yapıldı, sol ventrikül aracılığıyla aorta kanül yerleştirildi, inen aorta klemplendi ve ardından vasküler sistem %10 formal-sf (serum fizyolojik) solüsyonu ile perfüze edildi. Perfüzyon sonrası spinal kord diseke edilerek örnekler alındı.

2. Grup (Kontrol): Cerrahi öncesi 0,75 cc kardiyak kan alındı. Herhangi bir ilaç verilmeksizin T8-10 laminektomi sonrasında spinal kord travma uygulandı ve travmanın 1. Saati ve 24. saatinde 0,75 cc kardiyak kan alındı. Sakrifikasyon işleminde deneklere yüksek doz anestezi altında torakotomi yapıldı, sol ventrikül aracılığıyla aorta kanül yerleştirildi, inen aorta klemplendi ve ardından vasküler sistem %10 formal-sf solüsyonu ile perfüze edildi. Perfüzyon sonrası spinal kord diseke edilerek örnekler alındı.

3. Grup (Humik asit 5 mg/kg): Cerrahi öncesi 0,75 cc kardiyak kan alındı. Herhangi bir ilaç verilmeksizin T8-10 laminektomi sonrasında spinal kord travma uygulandı ve ardından humik asit enjeksiyonu (5 mg/kg intraperitoneal) (Sigma Tau, Rome, Italy) yapıldı. Travmanın 1. saati ve 24. saatinde 0,75 cc kardiyak kan alındı.

Sakrifikasyon işleminde deneklere yüksek doz anestezi altında torakotomi yapıldı, sol ventrikül aracılığıyla aorta kanül yerleştirildi, inen aorta klemlendi ve ardından vasküler sistem %10 formal-sf solüsyonu ile perfüze edildi. Perfüzyon sonrası spinal kord diseke edilerek örnekler alındı.

4. Grup (Humik asit 10 mg/kg): Cerrahi öncesi 0,75 cc kardiak kan alındı. Herhangi bir ilaç verilmeksizin T8-10 laminektomi sonrasında spinal kord travma uygulandı ve ardından humik asit enjeksiyonu (5 mg/kg intraperitoneal) (Sigma Tau, Rome, Italy) yapıldı. Travmanın 1. saati ve 24. saatinde 0,75 cc kardiak kan alındı. Sakrifikasyon işleminde deneklere yüksek doz anestezi altında torakotomi yapıldı, sol ventrikül aracılığıyla aorta kanül yerleştirildi, inen aorta klemlendi ve ardından vasküler sistem %10 formal-sf solüsyonu ile perfüze edildi. Perfüzyon sonrası spinal kord diseke edilerek örnekler alındı.

2. Basamak: Sağlık Bilimleri Üniversitesi İzmir Tepecik SUAM Biokimya Bölümü'nde gerçekleştirilecektir. Ratlardan jelli vakumlu tüplerde alınan kan örnekleri aynı gün 2000 rcf'de 10 dakika santrifüj edilip, ayrılan serum örneği analize kadar -20 °C'de saklandı. Serum örneklerinde total antioksidan durum (TAS) ve total oksidan durum (TOS) spektrofotometrik yöntem ile tespit edildi. Spektrofotometrik yöntem için otoanalizörler kullanıldı.

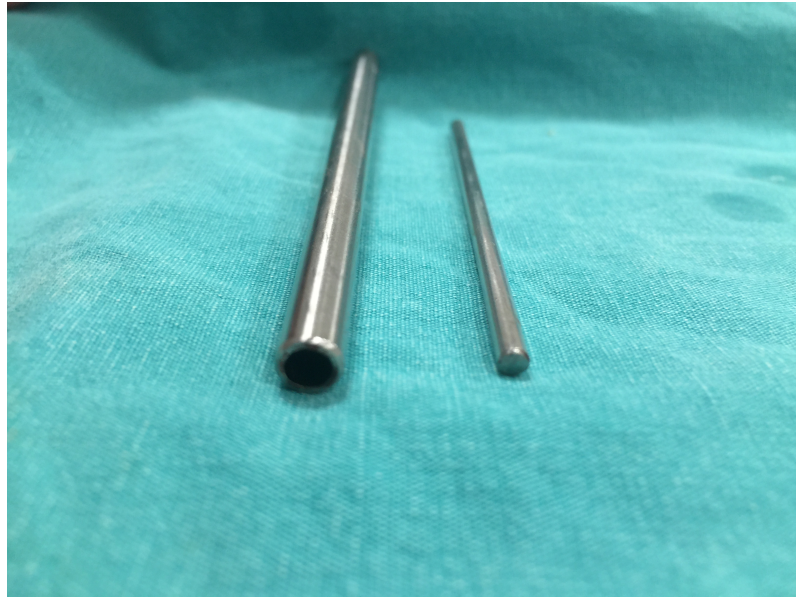
3. Basamak: Sağlık Bilimleri Üniversitesi Tepecik SUAM Patoloji Anabilim dalında yapılacaktır. Patolojik preparatlar travma uygulanan spinal kord bölgesinin bir üst ve bir alt seviyesinden blok olarak çıkarılarak hazırlandı. Spinal kord dokusundan alınan kesitler histopatolojik olarak incelendi. Histopatolojik olarak bütünlükleri Hematoksilen Eozin boyama ile değerlendirilecektir. Histolojik skorlamada hemoraji, ödem, nekroz, aksonal şişme, kromatolizis, polimorfonükleer lökosit (PMNL) infiltrasyonu ve mikroglia/makrofaj/MNL (mononükleer lökosit) infiltrasyonu gözetildi. Derecelendirme için 0: yok, 1: çok az, 2: hafif, 3: orta, 4:Şiddetli olarak tanımlandı (101).

Değişkenlerin analizinde SPSS 25.0 (IBM Corporation, Armonk, New York, United States) programı kullanıldı. SHAM, Kontrol, Humik asid 5 mg/kg ve Humik asid 10 mg/kg grupları ordinal değişkenler olan hemoraji, ödem, nekroz, PNL, MNL,

Aksonal Şişme, Kromatoliz ve Parapleji derecesine göre birbiriyle karşılaştırılmasında Kruskal-Wallis H Testi Monte Carlo Simülasyon sonuçları ile birlikte kullanılırken, Post Hoc analizler için Dunn's testi kullanıldı. Nicel değişkenler tablolarda Gruplandırılmış Medyan (Minimum/Maximum) olarak gösterildi. Değişkenler %95 güven düzeyinde incelenmiş olup p değeri 0,05 ten küçük anlamlı kabul edildi.



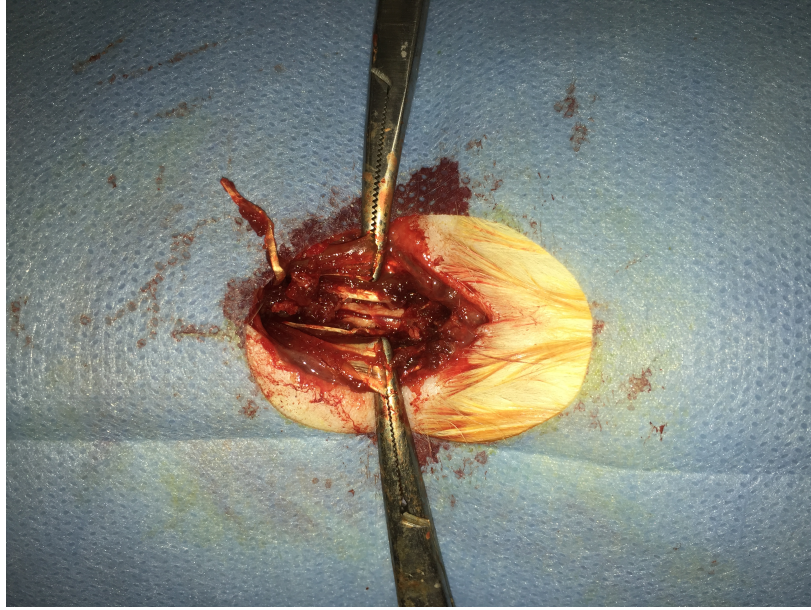
Resim 1: Cerrahi malzemeler



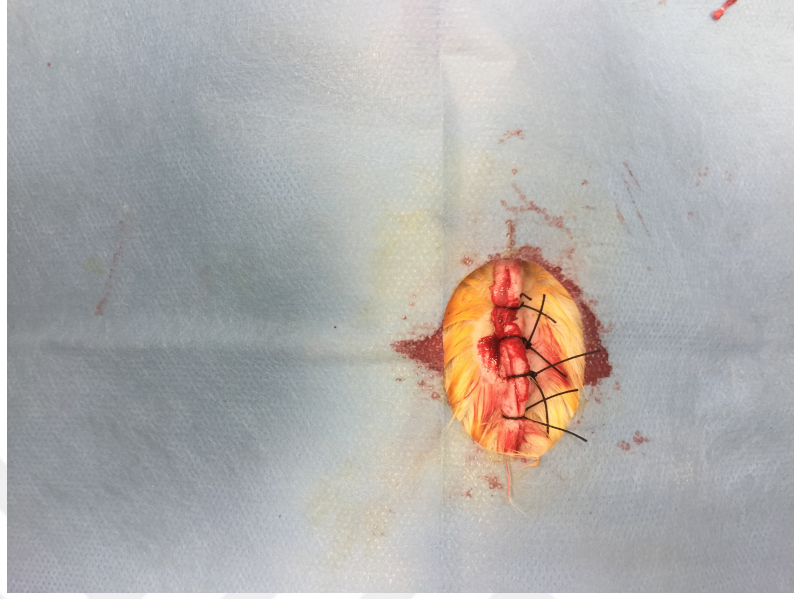
Resim 2: 4 mm kalınlığında, 10 cm yüksekliğinde ağırlık düşürme tüpü ve 3mm çaplı 5 gr ağırlık



Resim 3: Dorsal bölge traşlanması ardından cerrahi sterilizasyon



Resim 4: T8-10 seviyesi laminektomi ardından ağırlık düşürme ile oluşturulan hasarlanma ve spinal kord makroskopik görünümü



Resim 5: Cerrahi sonrası 2/0 keskin ipek ile sütürasyonu

Bulgular

Çalışmaya 28 adet Wistar albino rat dahil edildi. Her grupta 7 rat olmak üzere 4 grup oluşturuldu. 0 ve 3. Grupta 3'er erkek 4'er dişi, 1 ve 2. Grupta 4'er erkek ve 3'er dişi vardı. Ortalama ağırlıkları $328.7 \pm 61,6$ gram olarak saptandı. Çalışmaya alınan ratların ağırlığı minimum 251- maksimum 450 gram olarak bulundu (Tablo 1).

Özellik	Grup 1 (n=7) SHAM	Grup 2 (n=7) Kontrol	Grup 3 (n=7) HA 5mg/kg	Grup 4 (n=7) HA 10mg/kg
Vücut ağırlığı (gram)*	332,2±100	348,7±65	314,5±38	319,5±23,3
Erkek cinsiyet (n,%)	3 (42.85)	4 (57.15)	4 (57.15)	3 (42.85)

Tablo 1: Çalışmaya alınan ratların genel özellikleri

a. Motor İşlevlerin Değerlendirilmesi

Tüm deneklerde cerrahi işlem sonrası 24. saatte motor işlevler değerlendirildi. Modifiye Tarlov Skorlama sistemi uygulandı. Kontrol grubunda herhangi bir hareket izlenmezken, 5 mg/kg ve 10 mg/kg humik asit verilen gruplarda sırasıyla ortalama 0,25 ve 1 değerlik hareket gözlemlendi (Tablo 2). 4 grup arasında yapılan istatistiksel analizler sonucunda anlamlı fark olduğu saptandı ($p<0,001$) (Tablo 3-4).

Parametre	Grup 1 (n=7) SHAM	Grup 2 (n=7) Kontrol	Grup 3 (n=7) Humik asit 5mg/kg	Grup 4 (n=7) Humik asit 10mg/kg	P değeri
Parapleji derecesi	4,5(4-5)	0(0-0)	0,25(0-0,5)	1(1-1)	p<0,001

Tablo 3: Parapleji değerlendirmesi

Modifiye Tarlov Parapleji Derecesi ve Semptomlar		
0	Flask	Bacak hareketleri yok ya da minimal, mesane kontrolü kayıp
1	Spastik	Orta ya da güçlü amaçsız bacak hareketleri, bacaklar spastik ve uzanmış, oturamaz, mesane kontrolü yok
2	Şiddetli	Bacaklarda orta dereceli spastisite, yürümeye çalışan güçlü ve koordineli hareketler, oturabilir ve ayakta durabilir, mesane kontrolü yok
3	Orta	Oturabilir, ayakta durabilir, yürüyebilir, diz ve bacaklar instabil, mesane kontrolü yok
4	Hafif	Bazı diz ve bacak instabilitesine rağmen yürüyebilir, mesane kontrolü var
5	Normal	Diz instabilitesi koşarken ya da zıplarken görülebilir

Tablo 2: Modifiye Tarlov Parapleji Derecesi ve Semptomlar

b. Histopatolojik bulgular

Gruplar aralarında karşılaştırıldığında hemoraji, ödem, PNL infiltrasyonu ve MNL infiltrasyonunda humik asit verildiğinde, düzelme olduğu ve bunun doz ile ilişkili olduğu görüldü. İstatistiksel analizler sonucunda p değerleri sırasıyla 0,013-0,014-0,018-0,019 bulunması sebebiyle anlamlı olarak değerlendirildi ($p < 0,05$). Buna karşın aksonal şişmede sayısal olarak değişiklik saptanmadı ($p = 0,39$). Kromtoliz değerlerinde 0,5 birimlik düşüş saptansa da bu istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p = 0,08$) (Tablo 4-5)

	p*		İkili Karşılaştırma				
	P	P	P	P	P	P	
							I vs II
hemoraji	0.013	0.014	0.005	0.233	0.799	0.202	0.115
ödem	0.014	0.004	0.021	0.083	0.494	0.248	0.608
nekroz	0.057	ns	ns	ns	ns	ns	ns
PNL	0.018	0.014	0.092	0.999	0.381	0.014	0.092
MNL	0.019	0.007	0.008	0.074	0.895	0.371	0.426
Aksonal Şişme	0.390	ns	ns	ns	ns	ns	ns
Kromatoliz	0.080	ns	ns	ns	ns	ns	ns
Parapleji derecesi	<0.001	<0.001	<0.001	0.072	0.783	0.041	0.0648

Hemoraji, ödem, nekroz, PNL, MNL, Aksonal Şişme, ve Kromatoliz için sıralı kodlar; (0: yok, 1: Çok az, 2: Az, 3: Orta, 4: Ciddi) Parapleji derecesi için sıralı kodlar; (0: Flacid, 1: Spastik, 2: Ciddi, 3: Orta, 4: Az, 5: Normal)

Kruskal Wallis Test(Monte Carlo), Post Hoc Test : Dunn's Test, G.Med.:Grouped Median, Min:Minimum, Max.:Maximum, * General P value

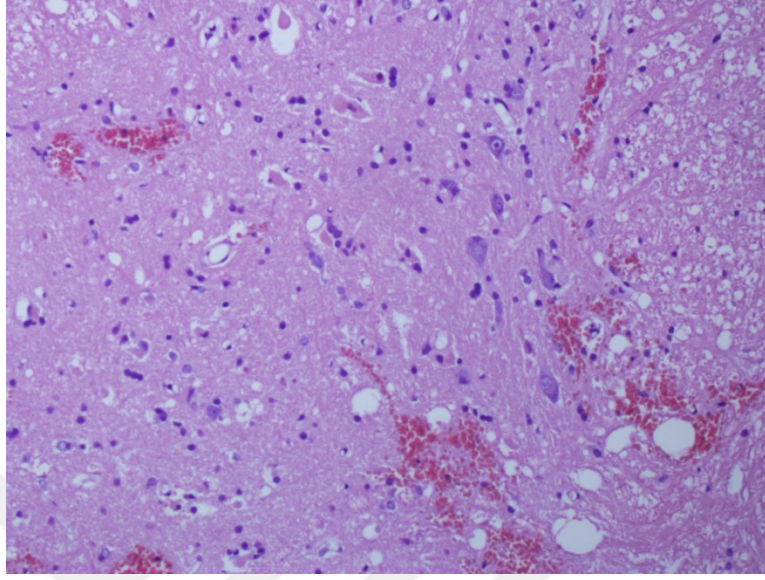
Tablo 4: Mobilite ve Histopatolojik değerlendirmenin gruplar arası karşılaştırılması

	SHAM grup =I (n=7) G.Med. (Min/Max)	kontrol grup=II (n=7) G.Med. (Min/Max)	Humik asit 5mg/kg=III (n=7) G.Med. (Min/Max)	Humik asit 10 mg/kg=IV (n=7) G.Med. (Min/Max)	P
hemoraji	1.0 (0 / 2) ^{II,III}	3.0 (1 / 4)	3.0 (2 / 4)	2.0 (1 / 3)	0.013
ödem	0.5 (0 / 1) ^{II,III}	1.3 (1 / 2)	1.1 (1 / 2)	1.0 (1 / 1)	0.014
nekroz	0.2 (0 / 1)	0.8 (0 / 1)	0.3 (0 / 2)	0.2 (0 / 1)	0.057
PNL	0.0 (0 / 0)	0.8 (0 / 2) ^{I,IV}	0.5 (0 / 2)	0.0 (0 / 0)	0.018
MNL	0.3 (0 / 1) ^{II,III}	1.3 (1 / 2)	1.3 (1 / 2)	1.0 (0 / 2)	0.019
Aksonal Şişme	0.5 (0 / 1)	0.8 (0 / 1)	1.0 (0 / 2)	0.8 (0 / 1)	0.390
Kromatoliz	0.3 (0 / 1)	1.2 (1 / 2)	1.0 (0 / 2)	0.5 (0 / 1)	0.080
Parapleji derecesi	4.5 (4 / 5) ^{II,III}	0.2 (0 / 1) ^{IV}	0.3 (0 / 1)	1.2 (1 / 2)	<0.001

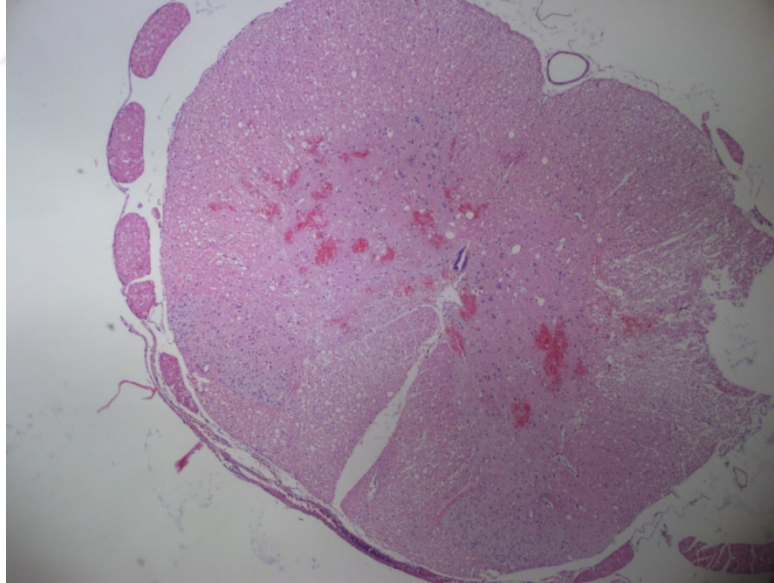
Hemoraji, ödem, nekroz, PNL, MNL, Aksonal Şişme, ve Kromatoliz için sıralı kodlar; (0: yok, 1: Çok az, 2: Az, 3: Orta, 4: Ciddi) Parapleji derecesi için sıralı kodlar; (0: Flacid, 1: Spastik, 2: Ciddi, 3: Orta, 4: Az, 5: Normal)

Kruskal Wallis Test (Monte Carlo), Post Hoc Test : Dunn's Test, G.Med.:Grouped Median, Min: Minimum, Max.: Maximum, I: SHAM grubuna göre anlamlı, II: Kontrol grubuna göre anlamlı, III: Humik asid 5 mg/kg grubuna göre anlamlı, IV: Humik asid 10 mg/kg grubuna göre anlamlı

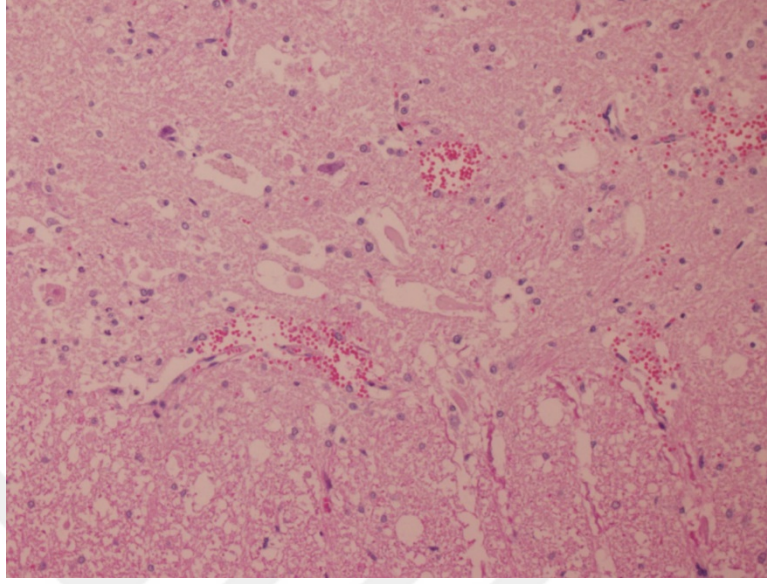
Tablo 5: Mobilite ve Histopatolojik değerlendirme



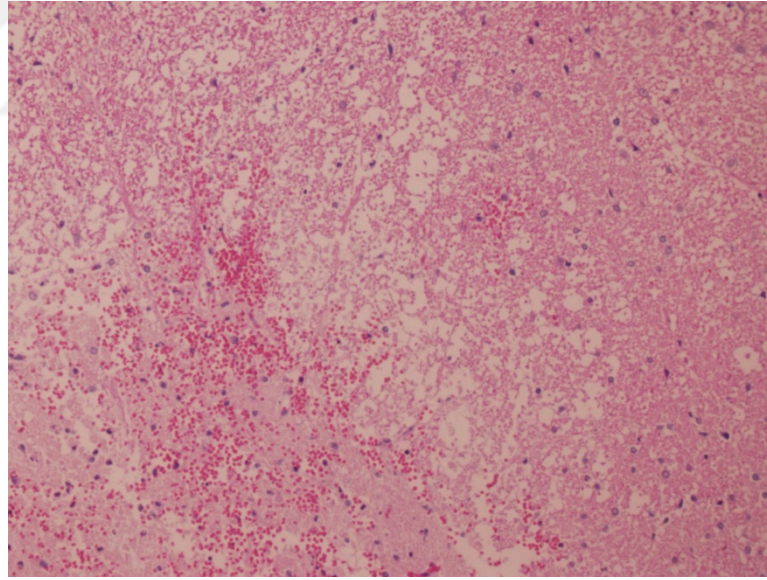
Resim 6: Yoğun kanama alanları, kromatoliz ve arada az sayıda PNL de izlenen mononükleer inflamasyon izlenen bir örnek (Hex 200) (Grup 2- Kontrol grubu)



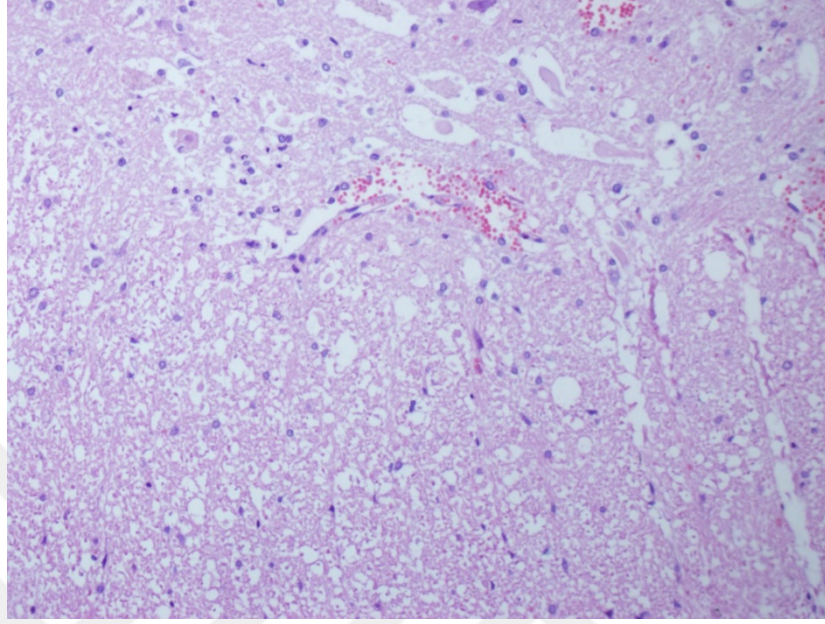
Resim 7: Küçük büyütmede bile dikkati çeken yoğun kanama odakları (Hex 40) (Grup 2 – Kontrol Grubu)



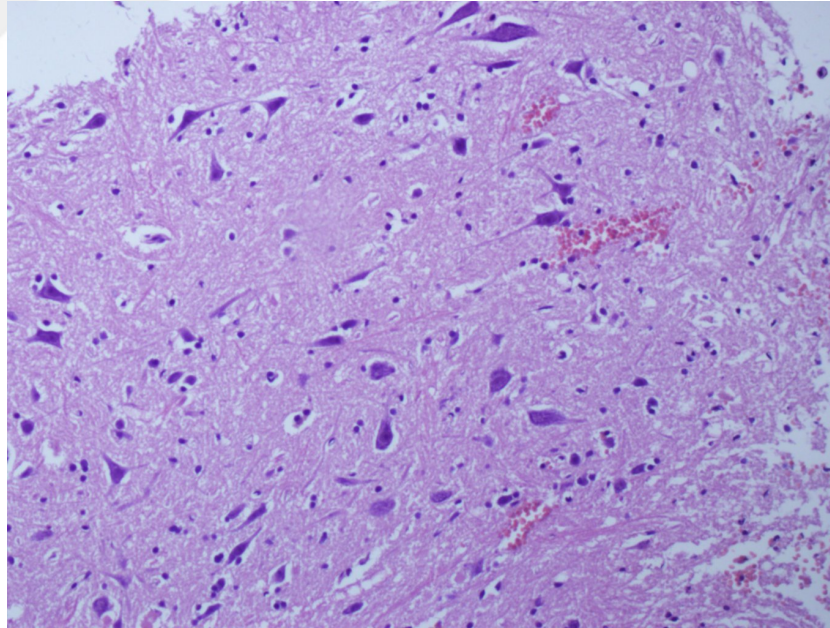
Resim 8: Yaygın kromatoliz gösteren nöronlar (Hex 200) (Grup 3 - Humik asit 5mg/kg)



Resim 9: Yoğun kanamaya eşlik eden geniş nekroz alanı (HE x 200) (Grup 3 - Humik asit 5 mg/kg)



Resim 10: Spongioz (sol altta) ve kromatoliz (üstte) (Grup 3 - Humik asit 5 mg/kg)



Resim 11: Minimal kanama odakları ve hafif mononükleer yangı dışında patoloji olmayan bir örnek (HE X 200) (Grup 4 - Humik asit 10 mg/kg)

c. Biyokimyasal Bulgular

Preoperatif ölçümlerde gruplar arasında TAS, TOS ve OI açısından farklılık saptanmadı. Travma sonrası humik asit enjeksiyonu sonrasında 1. ve 24. saatte alınan kan örneklerinde farklı dozlardaki humik asit gruplarında belirgin artış saptanmamış olup yalnızca laminektomi yapılan grup ile 10mg/kg humik asit verilen grup incelendiğinde TAS değerlerinde düşüş saptandı. Kontrol grubu ile ayrı ayrı değerlendirildiğinde istatistiksel olarak anlamlı bulunamasa da 1. saatte alınan kanlarda TOS değerlerinde belirgin düşüş saptandı. Aynı şekilde 5 mg/kg humik asit verilen grupta, kontrol grubu ile karşılaştırıldığında TOS değerlerinde anlamlı düşüş mevcuttu.

Oksidatif indeks humik asit enjekte edilen gruplarda , kontrol grubuna göre daha düşük saptanmıştır. İstatistiksel olarak 5mg/kg humik asit enjekte edilen grup ile kontrol gurubu karşılaştırıldığında anlamlı saptanmış olup ($p<0.05$), 10mg/kg humik asit enjekte edilen grupta p değeri 0,06 olarak bulunmuştur (Tablo 6). Post-operatif 24. saatte alınan OI değerlerinde kontrol grubu ile karşılaştırıldığında 5 mg/kg humik asit verilen grupta düşüş saptansa da bu istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p=0,83$) (Tablo 6-7).

Özellik	Grup I (n=7) SHAM grup	Grup II (n=7) Kontrol Grup	Grup III (n=7) HA 5mg/kg	Grup IV (n=7) HA 10mg/kg	P değeri
TAS preop	2,05±0,27	1,8±0,53	1,68±0,30	1,57±0,24	0,08
TOS preop	27,4±22,1	22,1±12,7	11,7±9,0	8,8±3,67	0,06
OI preop	12,6±9,0	11,6±4,56	6,94±5,6	5,7±2,16	0,10
TAS 2. Ölçüm*	1,97±0,49	1,66±0,43	1,68±0,21	1,44±0,18	0,07
TOS 2. Ölçüm*	29,2±24,1	25,0±11,0	13,5±10,0	12,1±5,45	0,10
TAS 3. Ölçüm*	1,81±0,54	1,52±0,33	1,57±0,26	1,41±0,26	0,30
TOS 3. Ölçüm*	13,5±14,5	14,3±10,7	13,1±8,5	15,1±4,1	0,98
OI 2. Ölçüm*	15,1±12,5	14,8±5,75	7,6±4,66	8,23±3,14	0,14
OI 3. Ölçüm*	6,4±,2	9,4±7,0	7,88±4,3	10,9±3,1	0,43

*Mean ± SD olarak verilmiştir.

Tablo 6. Çalışmaya Alınan Ratların TAS, TOS, OI değerleri

	P	P	P	P	P	P
	I vs III	I vs IV	II vs III	II vs IV	III vs IV	I vs II
TAS Post-op 1. saat	0,22	0,007	0,77	0,21	0,07	0,21
TOS post-op 1. saat	0,096	0,07	0,11	0,06	0,06	0,77
OI post op-1. saat	0,44	0,12	0,77	0,62	0,34	0,22
TAS post-op 24. saat	0,71	0,09	0,88	0,74	0,61	0,93
TOS post-op 24. saat	0,20	0,48	0,02	0,06	0,33	0,47
OI post-op 24. saat	0,56	0,07	0,83	0,24	0,17	0,52

Tablo7: Post-operatif 1. Ve 24. saat serumda TAS/TOS/OI değerlendirmelerinin ikili gruplar arasındaki farkları

TARTIŞMA

Travmatik spinal kord hasarlanması (TSKH) gelişmekte olan toplumlarda ve dünya genelinde ciddi bir ulusal problem halindedir. Hasarlanmanın patofizyolojisinde öncelikli hasarlanma olan ve travmaya bağlı primer hasarlanma ardından ikincil hasarlanma mekanizmaları yer almaktadır. İkincil hasarlanma mekanizmaları arasında Reaktif oksijen türleri (ROS) ve oksidatif stresin, spinal kord hasarının patofizyolojisinde önemli bir yeri olduğu vurgulanmaktadır.

Spinal kord travmatik hasarlanmalarında, sekonder hasar mekanizmaları içerisinde iyon hemostazının dağılması, glutamat eksitotoksitesisi, mitokondrial disfonksiyon ve mikrovasküler bozulma meydana gelmekte ve bunlar dolaylı ve ya direk yollardan serbest radikal oluşumuna sebebiyet vererek oksidatif hasarlanmaya sebep olmaktadır. Kontrolsüz zincir reaksiyonlar sonucunda sekonder hasar kaskadı ikincil hasarlanmayı daha da esleyerek ROS üretimine ve nöronal hasara sebebiyet vermektedir

Liu ve ark. (89) spinal kord hasarlanması modellerinde superoksit ve hidroksil radikallerinde ($O_2^{\bullet-}$ and $\bullet OH$) ani bir artış saptamış ve yaklaşık 10 saate kadar yüksek seyrettiğini belirtmiştir. Seligman ve ark. (90) tarafından TSKH modellerinde travma sonrası alınan lomber ponksiyon örneklerinde malondialdehidin ilk 5 saat içerisinde yükseldiği gösterilmiştir. Buna benzer olarak Hall ve ark (91) MDA ve siklik guanozine minofosfat (cGMP) düzeylerinde yaklaşık 1 saat içinde artış tespit etmişlerdir. Yapılan TSKH rat modellerinde, mikrodializ ve yüksek basınçlı likit kromatografi yöntemiyle, MDA'nın 2 saat kadar erken bir süreçte yükseldiği gösterilmiştir (91). Bu çalışmalar ışığında oksidatif stresin spinal kord hasarlanmasında ilk anlardan itibaren etkin olduğu görülmektedir.

Günümüzde, spinal kord hasarlanmalarında kullanılacak kesin bir ajan bulunmamaktadır. Metilprednizolon ve non-glukokortikoid olan tirizalad'ın çok merkezli faz III çalışmalarda antioksidan seviyeleri ve nörolojik düzelmeye etkili olduğu gösterilmiştir. Ancak yan etkileri sebebiyle kesin bir protokol henüz tanımlanmamıştır (92). Literatürde minosiklin, atorvastatin, eritropoietin ve magnezyum gibi ajanların akut spinal kord hasarlanmasındaki etkinliği ile ilgili örnekler mevcuttur.

Aras ve ark. (98) farklı dozlardaki minosiklinin travmatik spinal kord hasar modelindeki antioksidan ve oksidan seviyelerindeki etkilerini araştırmış. Farklı dozlardaki minosiklinin (3, 30, 90 mg/kg) oksidatif stres üzerine farklı etkilerde bulunduğunu gstererek antioksidan seviyelerinde yukselme olduğunu gstermiştir. Gao ve ark. (116) kan lipid değerlerinin dűřürölmesinde kullanılan atorvastatini, spinal kord hasarlanmasında araştırmışlar. Çalışma sonucunda atorvastatinin otofajiyi artırıp, apoptozisi azalttığı ve nörolojik rejenerasyonu artırdığı gsterilmiş. İnsan recombinant eritropoietinin spinal kord apoptozunu, ödemi ve lokomotor hasarlanmayı azaltarak spinal kord hasarlanmasındaki etkisi Jin ve ark (94) tarafından gsterilmiş olup, bunun nükleer factor 2 ilişkili faktör 2 (Nrf2) aracılığıyla olabileceğini vurgulamıştır. Travmatik spinal kord hasarlanmasında etkili olabilecek bir diğer ajan NMDA antagonistik etkisi olan magnezyum olup, Kaptanođlu ve ark. (95) tarafından elektron mikroskopuyla yapılan ultrastrüktürel incelemelerde nöroprotektif etkinliği olduğu ve ratlardaki lokomotor fonksiyonda iyileşme olduğu gsterilmiştir. Zhang ve ark. (96) curcuma longa (curcumin) olarak bilinen zerdeçalın spinal kord hasarlanmasındaki etkinliğini araştırmış ve posttravmatik inflamasyonu da azaltarak nörolojik iyileşme olduğunu gstermiştir. Literatürde bugüne kadar, humik asidin travmatik akut spinal kord hasarı üzerine etkinliği gsterilmemiştir.

Humik asitler veterinerlik ve tarımda efektif olarak kullanılmakta olan polifenolik yapıda bir maddedir. Humik asitler çeşitli gruplar içermektedir. Kaynağı, yaşı, iklimi ve elde edilişindeki çevresel faktörlere göre özellikleri çeşitlilik gstermektedir (117-119). Günümüzde, bitki gelişimini hızlandırdığı ve desteklediği, toprakta bakterisidal ve bitkilerde fungisidal etkinliği gsterilmiştir (113-116). Aynı zamanda topraktaki ve sudaki kirliliğe karşı etkin olduğu çalışmalarda gsterilmiştir (107).

European Agency for the Evaluation of Medicinal Products (EMA) tarafından yapılan bir çalışmada intestinal mukozadaki koruyucu etkileri, antitoksik ve antimikrobiyel etkileri ortaya konmuştur (115). Yapısında bulundurduğu fenol, karboksil asit ve kuinon aracılığıyla antioksidan özellik gsterdiği saptanmıştır (103,104). Mevcut yararları ile ilgili literature örnekleri mevcut olsada, farklı görüş bildiren yazılarda

mevcuttur. Cheng ve ark. (105) humik asitlerin süperoksit anyonlarında artışı ve glutasyon ve diğer antioksidanlarda azalmaya sebebiyet vererek, oksidatif strese yol açtığını belirtmiştir. Buna karşın çalışmamızda total antioksidan miktarlarında anlamlı değişiklik saptanmamış olup, humik asit verilmesi sonrası erken dönemde ölçülen total oksidan miktarlarında belirgin düşüş saptanmıştır. Bunun yanı sıra kontrol grubu ile karşılaştırıldığında humik asit verilen gruplarda özellikle erken dönemde alınan serum örneklerinde oksidatif indekste belirgin düşüş saptanmıştır (Tablo 6-7). Efimova ve ark. (106) yapılan bir diğer çalışmada ise kümen dimetil sulfoksit ile aynı ortama konan humik asidin hidrokarbon substratında oksidasyonu engellediğini göstermiştir. Bu özelliğiyle radikal zincir oksidasyonu inhibe ederek antioksidan özellik gösterdiği ortaya konmuştur.

Humik asitlerin antiviral aktivitesi olduğu Rensburg ve ark. (107) tarafından invitro çalışmalarda HIV (human immunodeficiency virüs) üzerinde gösterilmiştir. Buna karşın Vucskits ve ark. (108) yaptığı çalışmada humik asitin, lenfosit proliferasyonu ve antikor üretimini artırarak, humoral immunitiyi stimule ettiği gösterilmiştir. Joone ve ark. (109) tarafında yapılan çalışmada ise oksihumate'ın, interlökin-2 reseptörlerini artırdığını ve T-helper hücre aktivitesini dolaylı yoldan artırdığını göstermiştir. Çalışmamızda spinal kord dokuları üzerinde yapılan araştırmalarda PNL ve MNL infiltrasyonlarında humik asit verilen gruplarda belirgin azalma olduğu saptanmış ve istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (Tablo 5). Bir başka çalışmada ise farelerde tyranosoma brucei enfeksiyonunda humik asidin antiinflamatuvar etkinliği gösterilmiştir (110). Bunlara karşın yapılan diğer çalışmalarda humik asitin siyah bacak hastalığı ve bir takım kanser çeşitlerinde artış gösterdiği de saptanmıştır (111).

Total antioksidan statüsü vücudun oksidatif strese karşı oluşturduğu savunmayı göstermektedir. Vücudumuzda dolaşan kanda bulunan antioksidanlar ROS temizlenmesinde yardımcı olmaktadır. Bu redoks dengesinin sağlanması için kan yoluyla tüm vücuda antioksidanlar taşınmaktadır. Bu redoks reaksiyonları çeşitli antioksidanlar gerçekleştirmekte olup hepsinin ayrı ayrı ölçülmesi pratik olmamaktadır bu sebeple total antioksidan kapasitenin ölçümü uygun olmaktadır. Aynı şekilde

vücuttaki ksantine oksidaz, glikolat oksidaz, monoamin oksidaz gibi endojen oksidatif enzimlerin varlığı sebebiyle TOS ölçümü uygun bulunmuştur (115).

Özkan ve ark. (83) serebral iskemi modelinde, humik asidin dokulardaki antioksidan ve oksidan seviyeleri ile patolojik incelemelerde bulunmuş. Yapılan çalışmada 10mg/kg humik asit enjeksiyonu verilen grup, kontrol grubu ile karşılaştırıldığında Superoksit dismutaz (SOD) ve Nuclear respiratory factor-1 (NRF-1) seviyelerinde artış saptanırken, MDA seviyelerinde belirgin düşüş saptanmışlar. Eş zamanlı olarak histopatolojik değerlendirmelerde iskemiye bağlı hasarın daha az olduğunu desteklemiştir. Akbas ve ark. (83) tarafından renal iskemi modelinde yapılan araştırmada TAS değerlerinde anlamlı artış saptanırken, TOS, OI ve IMA (ischemia modified albumin) değerlerinde kontrol grubu ile karşılaştırıldığında anlamlı düşüş saptanmıştır. Hematoksilin ve eozin boyamalarda tübüler dilatasyon, tübüler hücre dejenerasyonu ve nekroz, bowman kapsül dilatasyonu, tübüler hyalin parçacıklar, tübüler hücre dağılımında kontrol grubu ile karşılaştırdıklarında iyileşme olduğunu göstermişler. Dannel tekniği ile yapılan apoptoz değerlendirmesinde ise, apoptotik hücrelerde anlamlı düşüş olduğu belirtilmiştir.

Çalışmamızda humik asit enjekte edilen gruplarda post operatif dönem birinci saatte alınan TAS değerlerinde gruplar arasında belirgin değişiklik saptanmadı. Buna karşın 1. saat TOS değerlerinde kontrol grubu ile karşılaştırıldığında 5mg/kg ve 10mg/kg humik asit enjekte edilen gruplarda belirgin düşüş saptandı ancak istatistiksel olarak p değeri sınırda bulundu ($p=0,11$ ve $0,06$). Oksidatif indeks değerlerinde de postoperatif dönem 1. saatte alınan kanlar kontrol grubu ile humik asit grupları karşılaştırıldığında ortalama olarak belirgin düşme saptanmış olsa da istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p=0,77$ ve $0,62$). Ratlardan alınan 24. Saat kanlarında kontrol grubu ile karşılaştırıldığında 5mg/kg humik asit verilen grupta TOS değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı düşüş saptandı ($p<0,05$) (Tablo 6-7). Patolojik incelemelerde ise gruplar birarada değerlendirildiğinde ödem, hemoraji, PNL, MNL/mikroglia/makrofaj değerlendirmelerinde istatistiksel olarak anlamlı düzelme olduğu saptandı ($p<0,05$). Modifiye Tarlov Skorlamasına göre yapılan parapleji değerlendirmesinde ise humik asit verilenlerde kontrol grubuna göre anlamlı düzelme saptanmıştır ($p<0,001$) (Tablo3).

SONUÇ

Literatürdeki çeşitli tartışmalara karşın, bu çalışmayla humik asit maddesinin, spinal kord travmasında erken dönemde uygulanması ile özellikle TOS miktarlarında azalmaya sebep olduğu ve istatistiksel olarak anlamlı bulduğumuz oksidatif indeks parametrelerinde düşüşe sebep olduğu gösterilmiştir. Bunun yanı sıra, muhtemel erken dönem enjeksiyonun etkinliği ile ilişkili olarak, gruplar karşılaştırıldığında humik asidin patolojik süreçte de etkin rol aldığı gözlemlenmiştir. Bu durumda erken dönemde humik asit sebebiyle düşük seviyelerde seyreden oksidatif stresin, travmatik spinal kord hasarlanmasını azalttığı, humik asidin spinal kord travmalarında kullanılabilir etkin bir ajan olabileceği düşünülmüş ve gelecekte, geniş serili ve daha kapsamlı çalışmalarla bunun desteklenip teröpatik bir ajan olarak sunulabileceği öngörülmüştür.

REFERANSLAR

1. Lee BB, Cripps RA, Fitzharris M, Wing PC. The global map for traumatic spinal cord injury epidemiology: update 2011, global incidence rate. *Spinal Cord*. 2014 Feb;52(2):110-6.
2. Spinal cord injury: facts and figures at a glance. *J Spinal Cord Med* 2000; 23: 153-55.
3. Karacan I, Koyuncu H, Pekel O, Sumbuloglu G, Kirnap M, Dursun H ve ark. Traumatic spinal cord injuries in Turkey: a nation-wide epidemiological study. *Spinal Cord* 2000; 38(11): 697-701.
4. Hurlbert RJ, Hadley MN, Walters BC, Aarabi B, Dhall SS, Gelb DE, Rozzelle CJ, Ryken TC, Theodore N. Pharmacological therapy for acute spinal cord injury. *Neurosurgery*. 2013 Mar;72 Suppl 2:93-105.
5. Kwon BK, Tetzlaff W, Grauer JN, Beiner J, Vaccaro AR. Pathophysiology and pharmacologic treatment of acute spinal cord injury. *Spine J*. 2004 Jul-Aug;4(4):451-64.
6. Çavdar S. Omurga ve Omurilik Anatomisi ve Embriyolojisi. Omurilik Omurga Cerrahisi, Ed. M.Zileli, Fahir Özer, 3.Baskı, İzmir: İntertıp Yayınevi, 2014; 17- 43.
7. Netter FH. Embriyoloji. The Netter Collection of Medical illustration Nervous System, Volume 1: Part I: Anatomy and Physiology, Ed: Brass A, Elsevier Saunders, 2007: 130- 47
8. Gray's Anatomy of the Human Body-Find-in depth information on the anatomy and physiology of the human body. 20th ed. Newyork Bartleby.com. 2000.
9. K.L. Moore. Clinically Oriented Anatomy, 6. Eddition, Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, 2010.
10. Cho TA. Spinal cord functional anatomy. *Continuum (Minneap Minn)*. 2015 Feb; 21(1 Spinal Cord Disorders):13-35.
11. Taner D. Medulla Spinalis. Fonksiyonel Nöroanatomi, Ed. D. Taner, 7. Baskı, Ankara; ODTÜ Yayıncılık, 2008; 33-48.

12. Oyinbo CA. Secondary injury mechanisms in traumatic spinal cord injury: a nugget of this multiply cascade. *Acta Neurobiol Exp (Wars)*. 2011;71(2):281-99.
13. 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 Sep-Oct;24(5):254-64.
14. Wolman L. The disturbances of circulation in traumatic paraplegia in acute and late stages: a pathological study. *Paraplegia* 1965;2: 213–26.
15. Young W. Secondary injury mechanisms in acute spinal cord injury. *J Emerg Med* 1993;11:13–22.
16. Anderson DK, Hall ED. Pathophysiology of spinal cord trauma. *Ann Emerg Med* 1989;22:987–92.
17. Geisler FH, Dorsey FC, Coleman WP. Recovery of motor function after spinal cord injury—a randomized, placebo-controlled trial with GM-1 ganglioside. *N Engl J Med* 1991;324:1829–38.
18. Lapchak PA, Araujo DM, Song D, et al. Neuroprotection by the selective cyclooxygenase-2 inhibitor SC-236 results in improvements in behavioral deficits induced by reversible spinal cord ischemia. *Stroke* 2001;32:1220–5.
19. Blight AR, Young W. Central axons in injured cat spinal cord recover electrophysiological function following remyelination by Schwann cells. *J Neurol Sci* 1989;91:15–34
20. Koyanagi I, Tator CH, Lea PJ. Three-dimensional analysis of the vascular system in the rat spinal cord with scanning electron microscopy of vascular corrosion casts—part 1: normal spinal cord. *Neurosurgery* 1993;33:277–84
21. Tator CH, Fehlings MG. Review of the secondary injury theory of acute spinal cord trauma with emphasis on vascular mechanisms. *J Neurosurg* 1991;75:15–26
22. Tator CH. Review of experimental spinal cord injury with emphasis on the local systemic circulatory effects. *Neurochirurgie* 1991; 37:291–302.

23. Cuzzocrea S, Riley DP, Caputi A, et al. Antioxidant therapy: a new pharmacological approach in shock, inflammation, and ischemia/reperfusion injury. *Pharmacol Rev* 2001;53:135–59.
24. Lipton SA, Rosenberg PA. Excitatory amino acids as a final common pathway for neurologic disorders. *N Engl J Med* 1994;330: 613–22.
25. Lewen A, Matz P, Chan PH. Free radical pathways in CNS injury. *J Neurotrauma* 2000;17:871–90.
26. DOBLE, A. (1999). The role of excitotoxicity in neurodegenerative disease: implications for therapy. *Pharmacol. Ther.* 81, 163–221
27. LI, S., Mealing, G.A., Morley, P., et al. (1999). Novel injury mechanism in anoxia and trauma of spinal cord white matter: glutamate release via reverse Na-dependent glutamate transport. *J. Neurosci.* 19, RC16.
28. LI, S., and STYS, P.K. (2001). Na-K-ATPase inhibition and depolarization induce glutamate release via reverse Na-dependent transport in spinal cord white matter. *Neuroscience* 107, 675–683
29. Choi DW. Ionic dependence of glutamate neurotoxicity. *The Journal of neuroscience.* 1987;7(2):369-79.
30. Olsson Y, Sharma HS, Nyberg F, et al. The opioid receptor antagonist naloxone influences the pathophysiology of spinal cord injury. *Prog Brain Res* 1995;104:381–99.
31. Agrawal SK, Fehlings MG. The effect of the sodium channel blocker QX-314 on recovery after acute spinal cord injury. *J Neurotrauma* 1997;14:81–8.
32. Cheung JY, Bonventre JV, Malis CD, et al. Calcium and ischemic injury. *N Engl J Med* 1986;314:1670–6.
33. Beckman JS. Peroxynitrite versus hydroxyl radical: the role of nitric oxide in superoxide-dependent cerebral injury. *Ann NY Acad Sci* 1994;738:69–75.
34. Butler AR, Flitney FW, Williams DLH. NO, nitrosonium ions, nitroxide ions, nitrosothiols and iron nitrosyls in biology: a chemist's perspective. *Trends Pharmacol Sci* 1995;16:18–22.

35. Cohen G, Hochstein P. Glutathione peroxidase: the primary agent for the elimination of hydrogen peroxide in erythrocytes. *Biochemistry* 1963;2:1420–8
36. Bracken MB, Freeman DH, Hellenbrand K. Incidence of acute traumatic spinal cord injury in the United States, 1970–1977. *Am J Epidemiol* 1981;113:615–22.
37. Boucher BA, Phelps SJ. Acute management of the head injury patient. In: DiPiro JT, Talbert RL, Yee GC, et al., eds. *Pharmacotherapy: A Pathophysiological Approach*. Stamford: Appleton & Lange, 1997:1229–42.
38. Fiskum G. Mitochondrial participation in ischemic and traumatic neural cell death. *J Neurotrauma* 2000;17:843–55.
39. Shields DC, Schaefer KE, Hogan EL, et al. Calpain activity and expression increased in activated glial and inflammatory cells in penumbra of spinal cord injury lesion. *J Neurosci Res* 2000;61: 146–50.
40. Hall ED, Wolf DL. A pharmacological analysis of the pathophysiological mechanisms of posttraumatic spinal cord ischemia. *J Neurosurg* 1986;64:951–61.
41. Hsu CY, Halushka PV, Hogan EL, et al. Alteration of thromboxane and prostacyclin levels in experimental spinal cord injury. *Neurology* 1985;35:1003–9.
42. Jonsson HT, Daniell HB. Altered levels of PGF in cat spinal cord tissue after traumatic injury. *Prostaglandins* 1976;11:51–9.
43. Faden AI, Chan PH, Longar S. Alterations in lipid metabolism, Na, K-ATPase activity and tissue water content of spinal cord after experimental traumatic injury. *J Neurochem* 1987;48:1809–16.
44. Schwab JM, Brechtel K, Nguyen TD, et al. Persistent accumulation of cyclooxygenase-1 (COX-1) expressing microglia/macrophages and upregulation by endothelium following spinal cord injury. *J Neuroimmunol* 2000;111:122–30.
45. Resnick DK, Graham SH, Dixon CE, et al. Role of cyclooxygenase 2 in acute spinal cord injury. *J Neurotrauma* 1998;15:1005–13.

- 46.** Kaufmann WE, Worley PF, Pegg J, et al. COX-2, a synaptically induced enzyme, is expressed by excitatory neurons at postsynaptic sites in rat cerebral cortex. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1996;93: 2317–21.
- 47.** Rhoney DH, Luer MS, Hughes M, et al. New pharmacologic approaches to acute spinal cord injury. *Pharmacotherapy* 1996;16: 382–92
- 48.** Eidelberg E, Sullivan J, Brigham A. Immediate consequences of spinal cord injury: possible role of potassium in axonal conduction block. *Surg Neurol* 1975;3:317–21.
- 49.** Fleming, J. C., Norenberg, M. D., Ramsay, D. A., Dekaban, G. A., Marcillo, A. E., Saenz, A. D., et al. (2006). The cellular inflammatory response in human spinal cords after injury. *Brain* 129, 3249–3269. doi: 10.1093/brain/awl296
- 50.** Zhang, B., and Gensel, J. C. (2014). Is neuroinflammation in the injured spinal cord different than in the brain? Examining intrinsic differences between the brain and spinal cord. *Exp. Neurol.* 258, 112–120. doi: 10.1016/j.expneurol.2014.04.007
- 51.** Batchelor, P. E., Tan, S., Wills, T. E., Porritt, M. J., and Howells, D. W. (2008). Comparison of inflammation in the brain and spinal cord following mechanical injury. *J. Neurotrauma* 25, 1217–1225. doi: 10.1089/neu.2007.0308
- 52.** Kolaczowska, E., and Kubes, P. (2013). Neutrophil recruitment and function in health and inflammation. *Nat. Rev. Immunol.* 13, 159–175.
- 53.** Lee, S. M., Rosen, S., Weinstein, P., van Rooijen, N., and Noble-Haeusslein, L. J. (2011). Prevention of both neutrophil and monocyte recruitment promotes recovery after spinal cord injury. *J. Neurotrauma* 28, 1893–1907.
- 54.** Neirinckx, V., Coste, C., Franzen, R., Gothot, A., Rogister, B., and Wislet, S. (2014). Neutrophil contribution to spinal cord injury and repair. *J. Neuroinflammation* 11:50.
- 55.** Schnell L, Fearn S, Klassen H, Schwab ME, Perry VH. Acute inflammatory responses to mechanical lesions in the CNS: differences between brain and spinal cord. *European Journal of Neuroscience.* 1999;11(10):3648-58.

56. Lindholm D, Castren E, Kiefer R, Zafra F, Thoenen H. Transforming growth factor-beta 1 in the rat brain: increase after injury and inhibition of astrocyte proliferation. *The Journal of cell biology*. 1992;117(2):395-400
- Greene KA, Marciano FF, Sonntag VKH. Pharmacological strategies in the treatment of spinal cord injuries: a critical review. *Crit Rev Neurosurg* 1994;4:254-64
57. Emery E, Aldana P, Bunge MB, et al. Apoptosis after traumatic human spinal cord injury. *J Neurosurg* 1998;89:911-20.
58. Arnold PM, Citron BA, Ameenuddin S, et al. Caspase-3 inhibition is neuroprotective after spinal cord injury [abstract]. *J Neurochem* 2000;74:S73B.
59. Casha S, Yu WR, Fehlings MG. Oligodendroglial apoptosis occurs along degenerating axons and is associated with FAS and p75 expression following spinal cord injury in the rat. *Neuroscience* 2001;103:203-18.
60. Huang X, Vangelder J, Calva-Cerqueira, et al. Differential activation of caspases after traumatic spinal cord injury in the rat. *Soc Neurosci Abst* (in press).
61. Springer JE, Azbill RD, Knapp PE. Activation of the caspase-3 apoptotic cascade in traumatic spinal cord injury. *Nat Med* 1999; 5:943-6.
62. Shuman SL, Bresnahan JC, Beattie MS. Apoptosis of microglia and oligodendrocytes after spinal cord contusion in rats. *J Neurosci Res* 1997;50:798-808.
63. Abe Y, Yamamoto T, Sugiyama Y, et al. Wallerian degeneration after experimental spinal cord injury: a possible mechanism of oligodendroglial death. *J Neurotrauma* 1999;16:945-52.
64. Li G L, Farooque M, Holtz A, et al. Apoptosis of oligodendrocytes occurs for long distances away from the primary injury after compression trauma to rat spinal cord. *Acta Neuropathol (Berl)* 1999; 98:473-80.
65. Leskova A, Moriarty LJ, Turek JJ, et al. The macrophage in acute neural injury: changes in cell numbers over time and levels of cytokine production in mammalian central and peripheral nervous systems. *J Exp Biol* 2000;203:1783-95.

66. Li M, Ona VO, Chen M, et al. Functional role and therapeutic implications of neuronal caspase-1 and -3 in a mouse model of traumatic spinal cord injury. *Neuroscience* 2000;99:333–42.
67. Sakurai M, Hayashi T, Abe K, et al. Delayed selective motor neuron death and fas antigen induction after spinal cord ischemia in rabbits. *Brain Res* 1998;797:23–8.
68. Citron BA, Arnold PM, Sebastian C, et al. Rapid upregulation of caspase-3 in rat spinal cord after injury: mRNA, protein, and cellular localization correlates with apoptotic cell death. *Exp Neurol* 2000;166:213–26.
69. Verweij BH, Muizelaar JP, Vinas FC, et al. Mitochondrial dysfunction after experimental and human brain injury and its possible reversal with a selective N-type calcium channel antagonist (SNX-111). *Neurol Res* 1997;19:334–9.
70. Xiong Y, Gu Q, Peterson PL, et al. Mitochondrial dysfunction and calcium perturbation induced by traumatic brain injury. *J Neurotrauma* 1997;14:23–34.
71. Xiong Y, Peterson PL, Muizelaar JP, et al. Amelioration of mitochondrial function by a novel antioxidant U-101033E following traumatic brain injury in rats. *J Neurotrauma* 1997;14:907–17.
72. Xiong Y, Peterson PL, Verweij BH, et al. Mitochondrial dysfunction after experimental traumatic brain injury: combined efficacy of SNX-111 and U-101033E. *J Neurotrauma* 1998;15:531–44.
73. Xiong Y, Peterson PL, Lee CP. Effect of N-acetylcysteine on mitochondrial function following traumatic brain injury in rats. *J Neurotrauma* 1999;16:1067–82.
74. Budd SL, Nicholls DG. Mitochondria, calcium regulation, and acute glutamate excitotoxicity in cultured cerebellar granule cells. *J Neurochem* 1996;67:2282–91.
75. Dugan LL, Sensi SL, Canzoniero LM. Mitochondrial production of reactive oxygen species in cortical neurons following exposure to N-methyl-D-aspartate. *J Neurosci* 1995;15:6377–88.
76. Schinder AF, Olson EC, Spitzer NC, et al. Mitochondrial dysfunction is a primary event in glutamate neurotoxicity. *J Neurosci* 1996;16:6125–33.

77. Stout AK, Raphael HM, Kanterewicz BI, et al. Glutamate induced neuron death requires mitochondrial calcium uptake. *Nat Neurosci* 1998;1:366–73.
78. White RJ, Reynolds IJ. Mitochondria and $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ exchange buffer glutamate-induced calcium loads in cultured cortical neurons. *J Neurosci* 1995;15:1318–28.
79. Hall ED. The neuroprotective pharmacology of methylprednisolone. *J Neurosurg* 1992;76:13–22.
80. Hall ED. Neuroprotective actions of glucocorticoid and non-glucocorticoid steroids in acute neuronal injury. *Cell Mol Neurobiol* 1993;13:415–32.
81. Dumont RJ, Verma S, Okonkwo DO, Hurlbert RJ, Boulos PT, Ellegala DB, Dumont AS. Acute spinal cord injury, part II: contemporary pharmacotherapy. *Clin Neuropharmacol*. 2001 Sep-Oct;24(5):265-79.
82. Vašková J, Veliká B, Pilátová M, Kron I, Vaško L. Effects of humic acids in vitro. *In Vitro Cell Dev Biol Anim*. 2011 Jun;47(5-6):376-82. doi: 10.1007/s11626-011-9405-8. Epub 2011 Apr 13.
83. Ozkan A, Sen HM, Sehitoglu I, Alacam H, Guven M, Aras AB, Akman T, Silan C, Cosar M, Karaman HI. Neuroprotective effect of humic Acid on focal cerebral ischemia injury: an experimental study in rats. *Inflammation*. 2015 Feb;38(1):32-9. doi: 10.1007/s10753-014-0005-0. PubMed PMID: 25173888
84. Akbas A, Silan C, Gulpinar MT, Sancak EB, Ozkanli SS, Cakir DU. Renoprotective Effect of Humic Acid on Renal Ischemia-Reperfusion Injury: An Experimental Study in Rats. *Inflammation*. 2015 Dec;38(6):2042-8.
85. Amato, Alexandre Campos Moraes, & Stolf, Noedir Antônio Groppo. (2015). Anatomy of spinal blood supply. *Jornal Vascular Brasileiro*, 14(3), 248-252. <https://dx.doi.org/10.1590/1677-5449.0004>
86. Temel spinal cerrahi, Inter Tıp yayınevi, 2016
87. Song I-S, Yang J-Y, Lee J-K, Joo Y-B, Cha S-M. Variations of Neurotrophic Factors and Its Importances in Spinal Cord Injured Rats and Beagle Dogs. *J Korean Soc Spine Surg*. 2011;18(1):1-12.

- 88.** J.B. Liu, T.S. Tang, D.S. Xiao, Changes of free iron contents and its correlation with lipid peroxidation after experimental spinal cord injury, *Chin. J. Traumatol.* 7 (2004) 229–232.
- 89.** M.L. Seligman, E.S. Flamm, B.D. Goldstein, R.G. Poser, H.B. Demopoulos, J. Ran-sohoff, Spectrofluorescent detection of malonaldehyde as a measure of lipid free radical damage in response to ethanol potentiation of spinal cord trauma, *Lipids* 12 (1977) 945–950.
- 90.** H. Qian, D. Liu, The time course of malondialdehyde production following impact injury to rat spinal cord as measured by microdialysis and high pressure liquid chromatography, *Neurochem. Res.* 22 (1997) 1231–1236.
- 91.** Bains M, Hall ED. Antioxidant therapies in traumatic brain and spinal cord injury. *Biochim Biophys Acta.* 2012 May;1822(5):675-84. doi: 10.1016/j.bbadis.2011.10.017. Epub 2011 Nov 4.
- 92.** Jia Z, Zhu H, Li J, Wang X, Misra H, Li Y. Oxidative stress in spinal cord injury and antioxidant-based intervention. *Spinal Cord.* 2012 Apr;50(4):264-74.
- 93.** Aras M, Altas M, Motor S, Dokuyucu R, Yilmaz A, Ozgiray E, Seraslan Y, Yilmaz N. Protective effects of minocycline on experimental spinal cord injury in rats. *Injury.* 2015 Aug;46(8):1471-4. d
- 94.** Jin W, Ming X, Hou X, Zhu T, Yuan B, Wang J, Ni H, Jiang J, Wang H, Liang W. Protective effects of erythropoietin in traumatic spinal cord injury by inducing the Nrf2 signaling pathway activation. *J Trauma Acute Care Surg.* 2014 May;76(5):1228-34.
- 95.** Kaptanoglu E, Beskonakli E, Okutan O, Selcuk Surucu H, Taskin Y. Effect of magnesium sulphate in experimental spinal cord injury: evaluation with ultrastructural findings and early clinical results. *J Clin Neurosci.* 2003 May;10(3):329-34.
- 96.** Zhang N, Wei G, Ye J, Yang L, Hong Y, Liu G, Zhong H, Cai X. Effect of curcumin on acute spinal cord injury in mice via inhibition of inflammation and TAK1 pathway. *Pharmacol Rep.* 2017 Oct;69(5):1001-1006.

- 97.** Chen Y, Stevenson F. J, Soil organic matter interactions with trace elements, in: Y. Chen, Y. Avnimelech (Eds.), *The Role of Organic Matter in Modern Agriculture* 1986, pp. 73–116.
- 98.** Y. Chen, Organic matter reactions involving micronutrients in soils and their effect on plants, in: A. Piccolo (Ed.), *Humic Substances in Terrestrial Ecosystems* Elsevier 1996, pp. 507–529.
- 99.** A. Piccolo, S. Nardi, G. Concheri, Structural characteristics of humic substances as related to nitrate uptake and growth regulation in plant systems, *Soil Biol. Biochem.* 24 (4) (1992) 373–380.
- 100.** M.M. Tahir, M. Khurshid, M.Z. Khan, M.K. Abbasi, M.H. Kazmi, Lignite-derived humic acid effect on growth of wheat plants in different soils, *Pedosphere* 21 (1) (2011) 124–131
- 101.** I.V. Perminova, K. Hatfield, N. Hertkorn, *The use of humic substances to remediate polluted environment: From theory to practice*, NATO Sciences Series. , Springer, 2002.)
- 102.** Khil'ko S.L , Efimova I.V, Smirnova O.V. Antioxidant properties of humic acids from brown coal, *Solid Fuel Chem.* 45 (6) (2011) 367–371.
- 103.** G. Ferrara, E. Loffredo, N. Senesi, R. Marcos, Humic acids reduce the genotoxicity of mitomycin C in the human lymphoblastoid cell line TK6, *Mutat. Res.* 603 (1) (2006) 27–32.
- 104.** Cheng, M.L., H.Y. Ho, Y.W. Huang, et al. 2003. Humic acid induces oxidative DNA damage, growth retardation, and apoptosis in human primary fibroblasts. *Experimental Biology and Medicine* (Maywood, N.J.) 228(4): 413–23.
- 105.** Efimova, I.V., S.L. Khil'ko, and O.V. Smirnova. 2012. Antioxidant activity of humic acids in radical-chain oxidation processes. *Russian Journal of Applied Chemistry* 85(9): 1351–54.)

- 106.** .Van Rensburg, C.E.J., S.C.K. Malfield, and J. Dekker. 2001. Topical application of oxifulvic acid suppresses the cutaneous immune response in mice. *Drug Development Research* 53: 29–32.)
- 107.** Vucskits, A.V., I. Hullár, A. Bersényi, et al. 2010. Effect of fulvic and humic acids on performance, immune response and thyroid function in rats. *Journal of Animal Physiology and Animal Nutrition (Berlin)* 94(6): 721–8.
- 108.** Jooné GK, Dekker J, van Rensburg CE. Investigation of the immunostimulatory properties of oxihumate. *Z Naturforsch C.* 2003 Mar-Apr;58(3-4):263-7. PubMed PMID: 12710739.)
- 109.** Kodama H, Denso, Okazaki F, Ishida S. Protective effect of humus extract against *Trypanosoma brucei* infection in mice. *J Vet Med Sci.* 2008 Nov;70(11):1185-90. PubMed PMID: 19057136.)
- 110.** Cheng, M.L., H.Y. Ho, D.T. Chiu, et al. 1999. Humic acid mediated oxidative damages to human erythrocytes: a possible mechanism leading to anemia in blackfoot disease. *Free Radical Biology and Medicine* 27(3–4): 470–477.
- 111.** Stevenson F.J., *Humus Chemistry: Genesis, Composition, Reactions*, John Wiley & Sons, 1994.
- 112.** Steelink C, Aiken G.R, McKnight D.M, Wershaw R.L, MacCarthy P, *Elemental Characteristics of Humic Substances, Humic Substances in Soil, Sediment, and Water*, Wiley 1985, pp. 457–476.
- 113.** Sposito G, Sorption of trace metals by humic materials in soils and natural waters, *Crit. Rev. Environ. Control.* 16 (1986) 193–229.
- 114.** EMEA. Humic acids and their sodium salts, summary report. Committee for Veterinary Medicinal Products. European Agency for the Evaluation of Medicinal Products Available via http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Maximum_Residue_Limits_-Report/2009/11/WC500014416.pdf; 1999
- 115.** Erel, O., 2004: A novel automated method to measure totalantioxidant response against potent free radical reactions. *Clin.Biochem.* 37, 112-119.

116. Gao S, Zhang ZM, Shen ZL, Gao K, Chang L, Guo Y, Li Z, Wang W, Wang AM. Atorvastatin activates autophagy and promotes neurological function recovery after spinal cord injury. *Neural Regen Res.* 2016 Jun;11(6):977-82.



ÖZGEÇMİŞ

I- Bireysel Bilgiler

Ad-Soyad: Burak Kınalı

Doğum yeri: Seyhan / ADANA

Doğum Tarihi: 04.11.1988

Uyruğu: Türkiye Cumhuriyeti

Yabancı Dil: İngilizce , Almanca

Medeni Durumu: Bekar

Askerlik Durumu: Muaf

İletişim Telefonu: +905469494702

İletişim Adresi: Kurttepe mahallesi 83061 sokak Çamlıgöl villaları no:30

Çukurova/Adana/Türkiye

E-mail: drburakkinali@hotmail.com

II- Eğitim:

Temmuz 2013 – Kasım 2018, Asistan Doktor: Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Tepecik Sağlık ve Uygulama Merkezi, Beyin ve Sinir Cerrahisi Bölümü, İzmir, Türkiye

Eylül 2005 – Temmuz 2011, Tıp öğrenimi: Yeditepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, İstanbul, Türkiye

III-Ünvanları

Tıp öğrenimi ve asistan doctor

IV- Mesleki Deneyimi

25 Temmuz - 05 Ağustos 2011 : Jena Üniversitesi Hastanesi, Beyin ve Sinir Cerrahisi Bölümü, **Gözetmen doktor (Observer)** , Jena, Almanya (Prof. Dr. Rolf Kalff)

07 Mayıs- 20 Temmuz, 2012 : Adana Acıbadem Hastanesi, Nöroşirürji Departmanı, **Gözetmen Doktor (Observer)**, Adana, Türkiye (Prof. Dr. Sabahattin Hacıyakupoğlu)

02 Ocak - 31 Mart 2017: İstanbul Üniversitesi, Tıp Fakültesi Hastanesi, Nöroanatomik Laboratuvarı ve Hipofiz Merkezi, İstanbul, Türkiye (**Clinical and Research fellowship**) (Prof. Dr. Nurperi Gazioğlu - Prof. Dr. Necmettin Tanrıöver)

VI- Bilimsel İlgi Alanları

A. Ulusal Sertifikalar:

- A1. Türk Nöroşirürji Derneği, Spinal ve Periferik Sinir Cerrahisi Grubu ‘‘ Omurga Cerrahisinde Olgu Çözümlenmeleri Sempozyumu ‘‘ 26-29 Eylül 2013 Çeşme, İzmir, Türkiye
- A2. Uludağ Üniversitesi ‘‘ 5. Uludağ Nöroşirürji Kış Sempozyumu ‘‘ 1-2 mart 2014 Uludağ, Bursa, Türkiye
- A3. Türk Nöroşirürji Derneği ‘‘28. Bilimsel Kongresi ‘‘ : 4-8 Nisan 2014 Antalya, Türkiye
- A4. Türk Nöroşirürji Derneği, Spinal ve Periferik Sinir Cerrahisi Grubu ‘‘ Omurga ve Omurilik Tümörleri Sempozyumu ‘‘ 25-28 Eylül 2014 Çeşme, İzmir, Türkiye
- A5. Sinir Sistemi Cerrahisi Derneği ‘‘ 10. Bilimsel Kongresi ‘‘: 25-28 Ekim 2014 İzmir, Türkiye
- A6. Türk Nöroşirürji Derneği Cerrahi Nöroanatomi Eğitim ve Öğretim Grubu ‘‘İntrinsik Beyin Lezyonları İçin Ak Madde Yollarının Üç Boyutlu Mikroanatomi ve Cerrahisi’’ : 17 Ocak 2015 Ankara, Türkiye
- A7. Türk Nöroşirürji Derneği ‘‘ Akademik Yazım Eğitimi Toplantısı ‘‘ : 3-4 Ekim 2015 İstanbul, Türkiye
- A8. Türk Nöroşirürji Derneği ‘‘ 30. Bilimsel Kongresi ‘‘ 8-12 Nisan 2016, Belek, Antalya, Türkiye
- A9. Türk Nöroşirürji Derneği, Spinal ve Periferik Sinir Cerrahisi Grubu ‘‘ Temel Eğitim Programı (STEP) 6. Dönem 1. Modül ‘‘: 26-29 Mayıs 2016 Kuşadası, Aydın, Türkiye
- A10. İstanbul Üniversitesi Hipofiz Merkezi ‘‘ 1. İstanbul Hipofiz Sempozyumu ve Pituitar Adenomlarda Endoskopik Endonazal Kafa Tabanı Cerrahisi Kursu ‘‘ 11-12 March 2016, İstanbul, Türkiye
- A11. Sinir Sistemi Cerrahisi Derneği ‘‘ 12. Bilimsel Kongresi ‘‘ 13- 16 Ekim Muğla, Türkiye

A12. Türk Nöroşirürji Derneği Spinal ve Periferik Sinir Cerrahisi Öğretim ve Eğitim Grubu ‘‘ Lomber Dejeneratif Omurga, Sonbahar Sempozyumu ‘‘ 20-23 Ekim 2016, Antalya, Türkiye

A13. Türk Nöroşirürji Derneği Nöroonkolojik Cerrahi Öğretim ve Eğitim Grubu Sempozyumu ‘‘ Sellar ve Parasellar Bölge Lezyonları ‘‘ 16-17 Aralık 2016, İstanbul, Türkiye

A14. İstanbul Üniversitesi Hipofiz Merkezi ‘‘2. İstanbul Hipofiz Sempozyumu Pitüiter Adenomlarda Endoskopik Endonazal Kafa Tabanı Cerrahisi Kursu ‘‘ 3-4 Mart 2017, İstanbul, Türkiye

A15. Türk Nöroşirürji Derneği, Spinal ve Periferik Sinir Cerrahisi Grubu ‘‘ Temel Eğitim Programı (STEP) 6. Dönem 2. Modül ‘‘ 8-11 Haziran 2017 Tekirdağ, Türkiye

A16. Sağlık Bilimleri Üniversitesi Tıp Fakültesi Beyin ve Sinir Cerrahisi Anabilim Dalı ‘‘Nörotravmatoloji Toplantısı’’ 17 Şubat 2018, Sağlık Bilimleri Üniversitesi, İstanbul Türkiye

B. Uluslararası Sertifikalar:

B1. ISPN 43th Annual Meeting, 4-8 October 2015 İzmir, Turkey

B2. 30th Annual Scientific Congress of the Turkish Neurosurgical Society, 8-12 April, Antalya, Turkey (European Accreditation Council for Continuing Medical Education (EACCME) 21 points)

B3. Medical Education Midas Rex Drilling Course 6th May 2017 Prague, Czech Republic

B4. The European Association of Neurosurgical Societies European Training Course (Spine And Peripheral Nerves), April 2017, Prague, Czech Republic

B5. World Federation of Neurosurgical Society XVI. Congress 20-25 August 2017 İstanbul , Turkey (European Accreditation Council for Continuing Medical Education (EACCME) 40 points)

B6. 4th Annual EANS Vascular Section Meeting 8-9 September 2017 Nice, France (European Accreditation Council for Continuing Medical Education (EACCME) 13 points)

B7. The European Association of Neurosurgical Societies European Training Course (Head Injury and Functional Surgery), April 2018, Belgrade, Serbia

B8. World Federation of Neurosurgical Society “ WFNS Symposia 2018 ” August 2018, Kuala Lumpur, Malaysia

C. Sözlü Sunumlar:

C1. Trainee Lecture : C1 lateral mass screw insertion from the caudal–dorsal to the cranial–ventral direction as an alternate method for C1 fixation: A quantitative anatomical and morphometric evaluation – EANS European Training Course in Neurosurgery on Spine & Peripheral Nerves, 7-10 May 2017 Prague, Czech Republic

C2. Endoscopic Endonasal Transclival Approach for The Posterior Circulation Aneurysms: Cadaver study – 4th Annual EANS Vascular Section Meeting 8-9 September 2017 Nice, France

C3. Colloid Cyst of Third Ventricle: Report of 11 Cases with Transcallosal Transforaminal and Transcolumna Fornicis Approach and Clinical, Radiological Features – 20-25 August WFNS 2017 İstanbul Turkey

C4. Cortical Bone Trajectory Screw for Lumbar Fixation: A Quantitative Anatomical and Morphometric Evaluation – 20-25 August WFNS 2017 İstanbul Turkey

C5- Reliability of Cavernous Sinus Sampling in Management of Cushing’s Disease – 20-25 August WFNS 2017 İstanbul, Turkey

C6- Analyses of Long-Term Results of Pituitary Surgery for Cushing’s Disease and Predictive Factors for Remission and Recurrence – 20-25 August WFNS 2017 İstanbul, Turkey

C7- Hacıyakupoglu E, Kınalı B, Yılmaz MD, Hacıyakupoglu S: Treatment of 13 multilobulated Recurrent Chronic Subdural Hematoma with Craniotomy, Durectomy,

Membranectomy, Dural Border Coagulation and Cortical Vein Decompression; 31th Annual Scientific Congress of Turkish Neurosurgical Society Antalya, Turkey, 2017
C8- Kinali B, Şenoğlu M, Karadağ F K, Karadağ A, Öksüz P, Türk Ç, Diniz G; Relation of immunohistochemical arid-1a and hif-1a expression with Clinical and radiological parameters in pituitary adenomas 11th multidisciplinary neuro-oncology symposium, Neuro Oncology Society, 25-27 May, Dalaman, Muğla, Turkey 2018
C9- Ali K, Mehmet Ş, Ömer F T, Burak K, Mustafa G, Yeliz P, Erik H M, Necmettin T; Rare Variations Of The Vertebral Arteries, Intervertebral Transversal Anastomosis: Cadaver And Radiological Investigation, WFNS Symposia 2018, 15th -19th August 2018, Kuala Lumpur, Malaysia

D. Ulusal Yayınlar:

- D1. Vertebroplasti – Hacıyakupoglu E, Kinalı B, Oktay K, Yılmaz DM, Hacıyakupoglu S – Archives Medical Review Journal. 2012; 21(4): 283-298
D2. Serebral Araknoid Kistler – Hacıyakupoglu E, Yılmaz DM, Kinalı B, Eriçek ÖB, Hacıyakupoglu S – Archives Medical Review Journal – 2016;25(3): 259-268
D3. Analysis of Cavernous Malformations: Experience with 18 Cases – Hacıyakupoğlu E, Yılmaz D.M, Kinalı B, Akbaş T, Hacıyakupoğlu S. Turkish Neurosurgery Jan 2018
D4. Recurrent Chronic Subdural Hematoma: Report of 13 Cases; Hacıyakupoğlu E, Kinalı B, Arpacı T, Akbaş T, Hacıyakupoğlu S de Gruyter Open Med. Sept 2018; 13: 520-527

E. Uluslararası Yayınlar:

- E1. C1 lateral mass screw insertion from the caudal–dorsal to the cranial–ventral direction as an alternate method for C1 fixation: A quantitative anatomical and morphometric evaluation- Senoglu M, Karadag A, Kinali B, Bozkurt B, icke C, Halacoglu SD, Middlebrooks EC1 - Journal of Clinical Neuroscience – 2017 - 10.1016/j.jocn.2017.04.041

- E2. Cortical Bone Trajectory Screw for Lumbar Fixation: A Quantitative Anatomic and Morphometric Evaluation- Senoglu M, Karadag A, Kinali B, Bozkurt B, Middlebrooks EH, Grande AW – 2017 - World Neurosurgery , Volume 103 , 694 – 701
- E3. A Case of Pseudoaneurysm of the Internal Carotid Artery Following Endoscopic Endonasal Pituitary Surgery: Endovascular Treatment with Flow-Diverting Stent Implantation – Karadag A, Kinali B, Ugur O, Oran I, Middlebrooks EH, Senoglu M - Acta Medica (Hradec Králové) 2017; 60(2): 89–92
- E4. Colloid cyst of third ventricle: Report of 11 cases with transcallosal transforaminal and transcolumna fornicis approach and clinical, radiological features - Hacıyakupoglu E, Yılmaz D, Kınalı B, Arpaç T, Akbaş T, Hacıyakupoğlu S International Journal of Clinical and Experimental Medicine -2017- 10. 8819-8828
- E5. Unexpected Late Complication Causing Dysphagia. Hişmi A, Şahin H, Kınalı B, Çukurova İ. Dysphagia. 2018 Apr 6.
- E6. Recurrent Osteoma Overlying a Methylmethacrylate Bone Cement Cranioplasty: A Rare Case. Senoglu M, Karadag A, Kinali B, Binatli AO, Ozer FD. J Coll Physicians Surg Pak. 2018 Jun;28(6):S102-S103.
- E7. HIF1A and ARID1A Expression in Pituitary Adenomas: Kinali B, Senoglu M, Karadag FK, Karadag A et al. Association with Pathological, Clinical, and Radiological Features. World Neurosurg. 2018 Oct 4.

G. Poster Sunumları:

- G1. Senoglu M, Camlar M, Kinali B, Karadag A, Bilal S, Arslan D, Binatli A O, Demircivi Ozer F. Osteoma repetitive onto methyl methacrylate bone cement of cranioplasty. A case report. 28th Turkish Neurosurgical Society Annual Scientific Meeting, Antalya, Turkey, 2014.
- G2. Bilal S, Arslan D, Camlar M, Senoglu M, Demircivi Ozer F, Sonmez OF, Binatli AO, Kinali B, Karadag A. Spondylodiscitis Anderson Lesions, Ankylosing spondylitis ; 28th Turkish Neurosurgical Society Annual Scientific Meeting, Antalya, Turkey, 2014

- G3 Binatlı OA, Şenoğlu M, Bilal S, Çamlar M, Arslan D, Kınalı B, Özer Demirçivi F Rathke Cleft Cyst Abscess : Case Report 28th Turkish Neurosurgical Society Annual Scientific Meeting, Antalya, Turkey, 2014
- G4. Bilal S, Arslan D, Çamlar M, Şenoğlu M, Binatlı A O, Özer Demirçivi F, Kınalı B, Bayol Ü, Granulocytic sarcoma (chloroma) of sacral canal;A rare case report 28th Turkish Neurosurgical Society Annual Scientific Meeting, Antalya, Turkey, 2014
- G5. Binatlı A Ö, Kınalı B, Şenoğlu M, Özer Demirçivi F Review of 12 patients with Orbital Tumor 28th Turkish Neurosurgical Society Annual Scientific Meeting, Antalya, Turkey, 2014
- G6. Arslan D, Binatlı Ö A, Bilal S, Çamlar M, Kınalı B, Özer Demirçivi F, Bayol Ü Complicated Thrombosed Vascular Malformation of Posterior Fossa mimicking Glial Tumour 28th Turkish Neurosurgical Society Annual Scientific Meeting, Antalya, Turkey, 2014
- G7. Bilal S, Arslan D, Camlar M, Sonmez OF, Demircivi Ozer F, Senoglu M, Binatli AO, Kınalı B, Karadağ A. Considerable Hyperostosis of Intervertebral Disc 29th Turkish Neurosurgical Society Annual Scientific Meeting, Antalya, Turkey, 2015
- G8. Kınalı B, Ozdemir Alkan S, Karadağ A, Ozdemir N: Rapid Spontaneous Resolution of acute epidural hematoma underlying frontal sinus fracture, İSPN congress 2015 İzmir, Turkey
- G9. Karadağ A, Kınalı B, Uğur Ö, Oran İ, Şenoğlu M: Importance of endovascular Surgery for Internal Carotid Artery Pseudo Aneurysms Occured During Transsphenoidal Surgery, 30th Annual Scientific Congress of Turkish Neurosurgical Society Antalya, Turkey
- G10. Kınalı B, Türkiş F Ö, Çamlar M, Karadağ A, Özer Demirçivi F: En Plaque Menengioma Mimicking Subdural Hematoma: A case Report; 30th Annual Scientific Congress of Turkish Neurosurgical Society Antalya, Turkey
- G11 . Özdemir N, Kınalı B, Ünal V M, Kocaman Ü ; Surgical Treatment Modalities in Traumatic Upper Thoracic Injuries classified as C3 According to Revies Aospine classification ; 31th Annual Scientific Congress of Turkish Neurosurgical Society Antalya, Turkey, 2017

G12 . Özdemir N, Kınalı B, Atalay B ; Long Segment Primary Multiple Myeloma Associated with Cervical and Thoracal Spinal Cord Compression : 31th Annual Scientific Congress of Turkish Neurosurgical Society Antalya, Turkey, 2017

G13 . Hacıyakupoglu E, Kınalı B, Yılmaz DM, Hacıyakupoglu S, Arpacı T, Akbas T: Report of two cases: Decompression of Facial Nerve at Right Pontocerebellar Angle ; 31th Annual Scientific Congress of Turkish Neurosurgical Society Antalya, Turkey, 2017

H. Ödüller

H1. Turkish Neurosurgical Society , WFNS 2017 Bursary

H2. Third Best Oral Presentation Award ; Kinali B, Şenoğlu M, Karadağ F K, Karadağ A, Öksüz P, Türk Ç, Diniz G Relation of immunohistochemical arid-1a and hif-1a expression with Clinical and radiological parameters in pituitary adenomas 11th multidisciplinary neuro-oncology symposium, Neuro Oncology Society, 25-27 May, Dalaman, Muğla, Turkey 2018 -

H3. WFNS 2018 Symposia Young Neurosurgeon Award

Ekler:

Ek-1: Ege Üniversitesi Hayvan DeneYleri Yerel Etik Kurulu

**EGE ÜNİVERSİTESİ
HAYVAN DENEYLERİ YEREL ETİK KURULU**

SAYI: 2017-113
KONU: Onay

24.01.2018

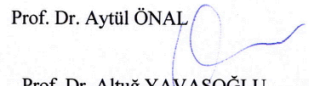
Etik kurulumuza yapmış olduğunuz başvuru doğrultusunda “**DENEYSSEL SPİNAL TRAVMA MODELİNDE HUMİK ASİDİN AKUT SPİNAL KORD HASARI VE OKSİDAN/ANTIOKSİDAN SEVİYELERİ ÜZERİNDEKİ ETKİNLİĞİ**” isimli araştırma projeniz değerlendirilmiştir.

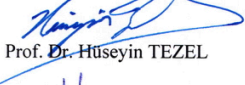
Yürütücü: Doç. Dr. Nail Özdemir, SBÜ Tepecik Eğ. ve Araş. Has. Nöroşirürji Kliniği
Ast. Dr. Burak Kınalı, SBÜ Tepecik Eğ. ve Araş. Has. Nöroşirürji Kliniği
Ast. Dr. Ali Karadağ, SBÜ Tepecik Eğ. ve Araş. Has. Nöroşirürji Kliniği
Doç. Dr. Gül den Diniz, SBÜ Tepecik Eğ. ve Araş. Has. Tıbbi Patoloji
Doç. Dr. Ayfer Çolak, SBÜ Tepecik Eğ. ve Araş. Has. Tıbbi Biyokimya
Ast. Dr. Demet Arslan, SBÜ Tepecik Eğ. ve Araş. Has. Tıbbi Biyokimya
Doç. Dr. Mehmet Şenoğlu, SBÜ Tepecik Eğ. ve Araş. Has. Nöroşirürji Kliniği

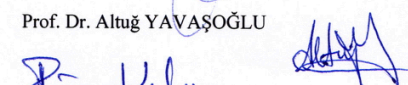
Proje başvuru formunuzda belirtildiği koşullarda deney hayvanı kullanarak araştırmayı gerçekleştirmeniz kurulumuz tarafından uygun bulunmuştur. Saygılarımla bilgilerinizi rica ederim.

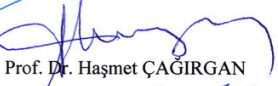

Prof. Dr. Lokman ÖZTÜRK
(E.Ü. Hayvan DeneYleri Yerel Etik Kurulu Başkanı)

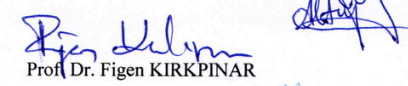

Prof. Dr. N. Ülkü KARABAY YAVAŞOĞLU



Prof. Dr. Aytül ÖNAL



Prof. Dr. Hüseyin TEZEL

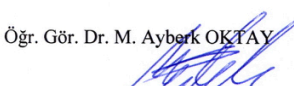

Prof. Dr. Altuğ YAVAŞOĞLU

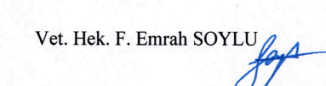

Prof. Dr. Haşmet ÇAĞIRGAN


Prof. Dr. Figen KIRKPINAR

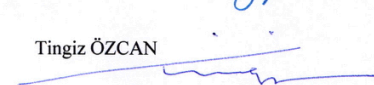

Prof. Dr. Uğur KAYA


Yrd. Doç. Dr. Sumru SÖZER KARADAĞLI


Öğr. Gör. Dr. M. Ayberk OKTAY


Vet. Hek. F. Emrah SOYLU


Özcan NALBANTOĞLU


Tingiz ÖZCAN