

BİR KIRMIZI ŞARAP POLİFENOLÜ OLAN RESVERATROLÜN SPİNAL KORD KORUYUCU ETKİSİ: NÖROLOJİK VE HİSTOPATOLOJİK BULGULAR

SPINAL CORD PROTECTION WITH RESVERATROL: NEUROLOGICAL AND HISTOPATHOLOGICAL FINDINGS

Uğursay KIZILTEPE^a, Nilüfer N. TURAN^b, Ünsal HAN^d, Tulga ULUS^c, Fatma AKAR^b

^a S.B. Dr. Muhittin Ülker Acil Yardım ve Travmatoloji Hastanesi, ^b Gazi Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi,

^c S.B. Türkiye Yüksek İhtisas Hastanesi, ^d SSK Dışkapı Eğitim ve Araştırma Hastanesi

Özet

Amaç: Spinal kordun iskemisi - reperfüzyonuna bağlı gelişen hasarın önlenmesinde uygulanan cerrahi teknik ve farmakolojik girişimlere rağmen genel kabul gören bir çözüm geliştirilememiştir. Kırmızı şarapta bulunan bir polifenol olan resveratrol iskemisi ve reperfüzyon hasarına yönelik çeşitli organ sistemlerinde kullanılmış ve etkinliği gösterilmiş olmakla birlikte, yazılı literatürde spinal kord iskemisindeki etkinliği açısından bir bildirim yoktur.

Yöntem: Yeni Zelanda tavşanlarında, abdominal aort infrarenal ve bifurkasyon seviyelerinde klemplenerek spinal kord iskemisi oluşturuldu. İskemi oluşturulmadan "sham operasyonu" uygulanan 4 tavşana (Grup S) ek olarak, Grup K daki tavşanlara (n:7) 30 dakikalık iskemisi öncesi etanol IV, Grup R daki tavşanlara (n:7) ise 10 mg/kg resveratrol IV verildi. Kırksekizinci saatte Tarlov skorlaması ile nörolojik değerlendirme yapıldı. Takiben deney hayvanları sakrifiye edilerek L6-L7 arasındaki omurilik kordları histopatolojik inceleme amacıyla çıkarıldı.

Bulgular: Gruplar arasında deney sırasındaki kan basıncı ve vücut sıcaklığı ölçümleri açısından farklılık yoktu. Deney sonrası Sham operasyonu uygulanan deney hayvanlarının hiçbirinde nörolojik defisit gelişmedi. Kırksekizinci saatte yapılan nörolojik değerlendirmede Kontrol grubundaki 7 tavşandan 4 ünde parapleji gelişirken 10 mg/kg Resveratrol uygulanan 7 deney hayvanından 4 ünde tamamen normal nörolojik fonksiyonların varlığı saptandı. Grup K ve R daki tavşanlarda 48. saatteki Tarlov skoru sırasıyla 1.2±2.0 ve 4.3±1.1 (p=0.003) idi. Yapılan histopatolojik analiz sonrasında grup R daki tavşanlarda spinal kordun belirgin olarak daha iyi korunduğu izlendi. Grup K da histopatolojik grade 1.8±1.3 iken Grup R da 3.8±1.5 (p:0.03) idi.

Sonuç: Uyguladığımız deneysel modelde, Resveratrol spinal kordun iskemisi ve reperfüzyonu sonrası gelişen hasar ve gelişen nörolojik defisiti azaltmıştır. Resveratrolün etkinliğine yönelik mekanizma, zamanlama ve optimum doz aralığı gibi gerekli çalışmaların tamamlanması takiben, inen aorta yönelik cerrahi girişimler sırasında gelişen paraplejinin önlenmesine yönelik olarak kullanılması değerlendirilebilir. (Damar Cer Der 2003; 12 (2): 17-23)

Anahtar Kelimeler: Resveratrol, spinal kord, iskemisi, reperfüzyon, parapleji

Abstract

Purpose: Despite the developments of surgical technique and new pharmacological approaches, there is no widely accepted solution against the ischemia reperfusion injury of spinal cord. Resveratrol, a red wine polyphenol, has been used to prevent ischemia-reperfusion injury of several organ systems and its efficiency was documented. But there is no printed report showing its efficiency in ischemic spinal cord injury.

Methods: Spinal cord ischemia was induced with occlusion of the abdominal aorta at infrarenal and bifurcation levels in white New Zealand rabbits. In addition to 4 rabbits (Group S) which were underwent "sham operation" (no ischemia), Group K animals (n=7) received IV vehicle (Ethanol) 30 minutes before induction of ischemia while Group R animals (n=7) received IV 10 mg/kg resveratrol 30 minutes before ischemia. After 48 hours of reperfusion, neurological evaluation was performed according to Tarlov scale. Animals were then sacrificed and spinal cord segments of L6-L7 was removed for histopathological examination.

Results: There was no statistically significant differences between groups in terms of blood pressure and body temperature measurements. None of the group S animals had neurological deficit. Four of the control group animals had paraplegia whereas 4 animals in resveratrol group had normal neurological functions at postoperative 48th hours. Mean Tarlov scores of Group K and R was 1.2±2.0 and 4.3±1.1 (p=0.003), respectively. Histopathological examination revealed significantly protected neurons in Group R compared to Group K. Histopathological grades of Group K and R animals were 1.8±1.3 and 3.8±1.5, respectively (p:0.03).

Conclusion: In this experimental model of spinal cord ischemia, resveratrol decreased the spinal cord injury and neurological deficit following ischemia and reperfusion. Following completion of investigations regarding the mechanism, timing and optimum dose; Resveratrol, can be considered to be used against to ischemia-reperfusion injury developing during the surgical procedures of descending aorta. (Turkish J Vasc Surg 2003;12(2): 17-23)

Key words: Resveratrol, spinal cord, ischemia, reperfusion, paraplegia

Yazışma Adresi:

Dr. Uğursay Kızıltepe
Nakış Sok. 8/14 Dikmen Ankara 06460
e-mail: ukiziltepe@ttnet.net.tr

Günümüzdeki modern kardiyovasküler cerrahi yöntem ve tekniklerin sunduğu gelişmiş imkanlara rağmen torakoabdominal aortik girişimler sırasında gelişen spinal kord iskemisi ve sonuçta oluşan parapleji hastaların postoperatif yaklaşımlarını ileri derecede olumsuz etkileyen, ciddi bir sorundur. Yapılan çefitli çalışmalarda bu komplikasyonun gelişim sıklığı %2.9 ile %23 arasında bildirilmiştir⁽¹⁾.

Torakoabdominal aorta yönelik cerrahi girişimlerde nörolojik defisit gelişiminin önlenmesine yönelik çefitli teknikler geliştirilmiştir⁽²⁾. Bunlar arasında hipotermi, BOS drenajı, major interkostal ve lomber arterlerin reimplantasyonu, iskemik önkofullama, SEP monitörizasyonu, flant ve atriyo-femoral baypas kullanımı gibi çefitli cerrahi modifikasyonlar klinik çalışmalarda denenmiş ancak bu komplikasyonun önlenmesinde yeterli olmamıştır⁽²⁻⁴⁾. Bunlara ek olarak çefitli deneysel modellerde Pentobarbital⁽⁵⁾, Pentoksifilin⁽⁶⁾, Lidokain⁽⁷⁾, Prostaglandin E1⁽⁸⁾, Nitrogliserin⁽⁹⁾, nonselektif nitric oxide sentaz blokleri L-NAME⁽¹⁰⁾, Metil Prednizolon⁽¹¹⁾, Diazoksit⁽¹²⁾, carnitin⁽¹³⁾ ve aprotinin⁽¹⁴⁾ kullanımı gibi farmakolojik yaklaşımlar uygulanmış ancak genel kabul gören bir çözüm geliştirilememiştir. Geliştirilen cerrahi modifikasyonlara ek olarak uygulanabilecek farmakolojik yaklaşımlar bu komplikasyonun gelişimini engelleyebilir.

Giderek popülerlik kazanan ve koruyucu olarak çefitli faydalı etkilerinden sorumlu tutulan bir polifenol olan resveratrolün, biyolojik sistemlerde bağıta antioksidan ve anti-inflamatuar olmak üzere pek çok faydalı etkisi bildirilmiştir⁽¹⁵⁻¹⁷⁾. Yapılan çefitli deneysel iskemi reperfüzyon modellerinde, iskemi-reperfüzyon hasarını azaltarak kardiyoprotektif⁽¹⁸⁾ ve renoprotektif⁽¹⁹⁾ etkileri olduğu izlenmiştir. Çefitli deneysel global⁽²⁰⁾ ve fokal⁽²¹⁾ beyin iskemisi modellerinde de denendiğinde oksidatif stresi azaltarak nöroprotektif etkili olduğu gösterilmiştir. Bununla birlikte spinal kord iskemisi ve reperfüzyon hasarında etkinliği konusunda yayınlanmış bir bildirim yoktur. Bu ön çalışmada iskemi öncesi IV yolla 10 mg/kg dozunda uygulanan resveratrolün spinal kord iskemisi-

reperfüzyondan koruyucu etkinliği, nörolojik değerlendirme ve histopatolojik bulgular incelenerek araştırıldı.

GEREÇ ve YÖNTEM:

Bu çalışmada ağırlıkları 2 - 3 kg arasında değişen 28 beyaz Yeni Zelanda tavşanı kullanıldı. Çalışma sırasında değişen zamanlarda mortalite gelişen 7 tavşan çalışma dışında tutuldu. Tavşanlar randomize olarak her birinde 7 tavşan olan 3 gruba ayrıldılar. Grup S de sham operasyonu yapılırken, Grup K daki tavşanlara, IV yolla tıbbi (%50 ethanol) verilmesini, Grup R daki tavşanlara ise IV yolla 10 mg/kg Resveratrol verilmesini takiben 30 dakikalık bir bekleme süresi sonrası 30 dakika süreyle spinal kord iskemisi oluşturuldu (fişkil 1). Deney hayvanlarına uygulanan bakım ve deneyler sırasında "Institute of Laboratory Animal Resources, National Research Council" tarafından hazırlanan ve 1996 da düzeltilerek "National Academy Press" tarafından basılan "Guide for the care and use of laboratory Animals" a uyulmasına dikkat edildi.

Anestezi ve Cerrahi İşlem:

Deney hayvanlarının 12 saat süre ile aç bırakılmaları ve Ketamin 100 mg IM ve Xylazine 10 mg IM ile anestezilerini takiben iki adet 22 G kateter ile santral kulak arter ve veni, kan basıncı monitörizasyonu, kan örnekleri alınması, IV sıvı ve gerekli ilaçların uygulanması amacıyla kateterize edildi. Deney boyunca tavşanlara nazal koni ile O₂ verilerek spontan solunum yapmaları sağlandı. Profilaksi amacıyla tek doz Cefazolin 50 mg/kg IV uygulandı. Arter basıncı ve rektal sıcaklık sürekli monitörize edildi. Deney hayvanlarının rektal sıcaklığının 37 - 38.5°C arasında tutulması amacıyla radiant sıcaklık kullanıldı. Ekstremitelerin stabilizasyonu ve steril preparasyonun sağlanması takiben Xiphoid çukuru ile pubik kemik arasında 10 cm uzunluğunda orta hattın laparotomi uygulandı. Kalın ve ince barsakların sağa doğru reflekte edilerek dışarı alınmaları takiben abdominal aorta sol renal venin hemen distali ve bifurkasyonun

Şekil 1. Deneysel Model

Grup S	Cerrahi Preparasyon ve Kapatma <fleminin>			
Grup K	Tafl>y>c> <nfüzyonu 5 dk	<skemi Öncesi Bekleme 30 dk.	Spinal Kord <skemisi 30 dk.	Reperfüzyon ve Kapatma
Grup R	Resv. <nfüzyonu 5 dk	<skemi Öncesi Bekleme 30 dk.	Spinal Kord <skemisi 30 dk.	Reperfüzyon ve Kapatma

hemen proksimalinde diseksiyon edilerek 1 numara ipek ile döndü. Heparin (200 U/kg IV) uygulanmasından 5 dk sonra belirtilen k>smalardan buldog klempler ile abdominal aort oklude edilerek spinal kord iskemisi oluşturuldu. Klempleme ifleminde, distal aortun kollabe olarak, pulsasyonun kaybolmas> takip edildi. <skemi süresinin tamamlanmas>n> takiben buldog klempler al>nd>, kanama kontrolü sonrası katlar anatomik planda kapat>ld>. Deney sonrası heparin protamin ile nötralize edilmedi. Operasyondan sonraki 48. saatte Tarlov skorlaması yap>lmadı sonrası, deney hayvanları 100 mg IV Thiopental verilmesini takiben yüksek doz IV KCl ile sakrifiye edildiler. Deney hayvanlarına h>zl>ca laminektomi yapılarak L6-L7 spinal kord segmentleri ç>kar>ld>. Bu segmentler daha sonra histopatolojik inceleme yapılmak üzere %10 luk formalin içinde fikse edildiler.

Deneysel Grupları

Grup S deki tav>flanlar laparotomi sonrası aortun prepare edilmesini takiben spinal kord iskemisi oluşturulmadan kanama kontrolü sonrası anatomik planda kapat>ld>lar. Grup K daki hayvanlara spinal kord iskemisinden 30 dk. önce resveratrolün çözülmesinde kullanılan %50 ethanol (0.8 cc/kg), Grup R daki hayvanlara ise %50 ethanol (0.8 cc/kg) çözümlü 10 mg/kg Resveratrol (Sigma) 5 dk içinde infüze edildi (fiekil 1).

Nörolojik Değerlendirme:

Deney sonrası 24 ve 48. saatlerde deney hayvanları'nın arka bacak motor fonksiyonları'nın değerlendirilmesi, tav>flanlar'n hangi gruptan olduklarını bilinmeden

Modifiye Tarlov skorlaması'na⁽¹²⁾ göre yapıldı. Bu skorlamaya göre 0=hareket yok, 1=hafif hareket, 2=destekle oturma, 3=desteksiz oturma, 4=zayıf z>plama, 5=Normal z>plama idi.

Histopatolojik Değerlendirme:

Deney hayvanları'nın spinal kord iskemisi sonrası omurilikte meydana gelen histopatolojik de>ğişikliklerin incelenmesi amacıyla %10 formalin içinde en az 15 gün fikse edilmiş spinal kord segmentleri rutin takip iflemlerinden sonra parafine gömülerek 4 mikron kalınlı<nda seri kesitleri al>nd> ve hematoxylin - eozin ile boyandı. Al>nan segmentteki 3 ayrı seviyeden hazırlanan kesitlerde, >fık mikroskopu ile yapılan incelemede sitoplazması diffüz eozinofilik boyanma gösteren nükleusunu kaybetmiş hücreler ölü, bazofilik "stippling" gösteren (Nissl cisimcikleri) ve nükleusu korunmuş, belirgin nükleollü hücreler canlı kabul edildi. Ayrıca axonal ödem, piknoz, inflamatuvar hücre infiltrasyonu vs. gibi diğer nörolojik hasar destekleyen bulgular araştır>ld>. Spinal kordda oluşan hasar aff>daki skorlama sistemine⁽¹²⁾ göre derecelendirildi. 0=Belirgin nekroz, 1=ciddi hücresel hasar, 2=orta derecede hücresel hasar, 3=hafif hücresel hasar, 4=normal histolojik görünüm. Bu iflemler deney grupları bilinmeden gerçekleştirildi.

İstatistiksel Analiz

Tüm de>ğerler ortalama ± standart sapma şeklinde bildirildi. Çalışma sırasında elde edilen sonuçlar "student's t test" i, ki kare ve Mann - Whitney U testi ile analiz edildi.

BULGULAR:

Çalışmaya dahil edilen 28 deney hayvanından 7'sinde deflik zamanlarda mortalite gelifti, bu tavflanlar çalışmaya dfl tutuldular. Bu tavflanlardan 4'ü Grup K da, 3'ü ise Grup R da idi. Deneyler sırasnda gruplar arasnda hemodinamik (Tablo 1) ve sıcaklık (Tablo 2) ölçümleri açsndan istatistiki bir farklılık yoktu.

Deneylerden 48 saat sonra yapılan nörolojik değerlendirmelerde sham operasyonu uygulanan tavflanlarda herhangi bir nörolojik defisit saptanmadı.

(Tablo 3). Grup K daki 7 tavflandan 4 ünde tam paraleji, 1 inde tama yakın paraleji gelifti. Buna karşılık iskemi öncesi resveratrol uygulanan tavflanlardan 4 ünde normal nörolojik bulgular mevcuttu. 2 tavflanda ise minimal nörolojik defisit saptandı. Ortalama Tarlov skoru Grup R da daha yüksekti (p=0.003).

Histopatolojik bulgular klinik bulgular ile uyumlu idi. Yapılan incelemelerde sham operasyonu uygulanan tavflanlarda spinal kord kesitlerinde normal

Tablo 1. Deney Sürecinde Kaydedilen Sistolik Kan Basıncı Verileri (mmHg).

	Anestezi Sonrası	Laparotomi Sonrası	Klemlenme Sonrası	Klemlenildikten Sonrası	Kapatma Sonrası
Grup S	65±3.1	67±4.3	-	-	71±2.1
Grup K	84.8±3.4	84.2±1.8	80.8±9.3	80.3±19.1	79.8±11.3
Grup R	76.4±14.7	89.2±8.1	74±15.7	77±11.5	75±13.2
p değeri	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05

Tablo 2. Deney Süresince Kaydedilen Sıcaklık Verileri (°C)

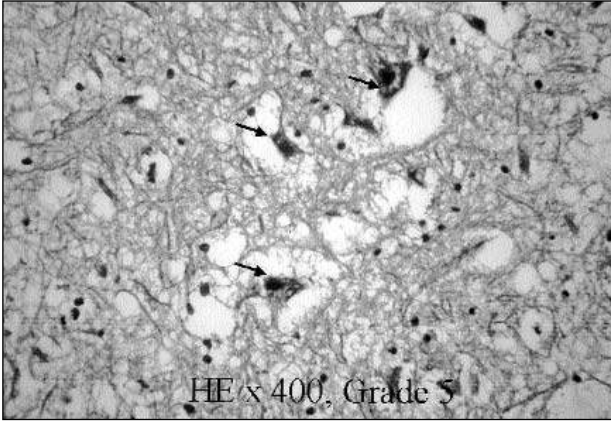
	Anestezi Sonrası	Laparotomi Sonrası	Klemlenme Sonrası	Klemlenildikten Sonra	Kapatma Sonrası
Grup S	38.4	37.5	-	-	36.5
Grup K	39.4±0.8	38.7±1.3	38.7±1.5	38.5±1.2	38.8±0.7
Grup R	39.2±0.5	38.5±0.6	37.9±0.8	38.2±1.1	38.3±0.9
p değeri	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05

Tablo 3. Deneyden Sonra 48. Saatteki Tarlov Skorları

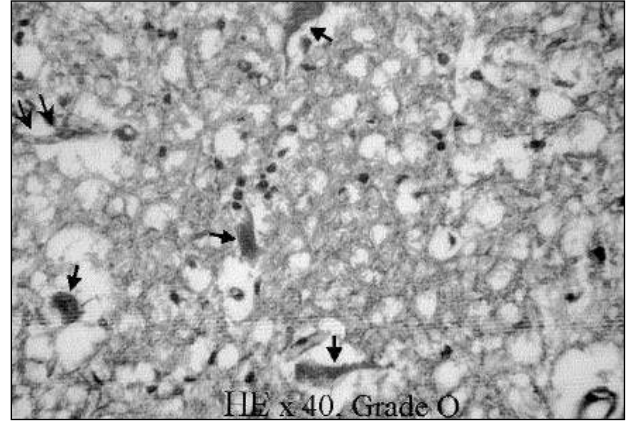
Tarlov Skoru**	Grup S (n=4)	Grup K (n=7)	Grup R (n=7)
0	0	4	0
1	0	-	0
2	0	1	1
3	0	0	0
4	0	1	2
5	4	1	4
Ortalama±st.sapma	5	1.2±2.0*	4.3±1.1*

* p=0.003, Grup K ya karşı Grup R

** Tarlov Skoru: 0=hareket yok, 1=hafif hareket, 2=destekle oturma, 3=desteksiz oturma, 4=zayıf zıplama, 5=Normal zıplama, normal nörolojik bulgular idi.

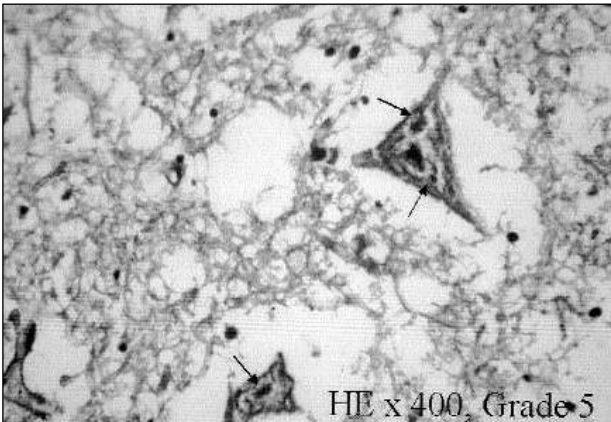


Şekil 2,A. Sham operasyonu uygulanan deney hayvanlarında bazofilik boyanan nükleuslar ve Nissl cisimcikleri ile karakterize normal histopatolojik bulgular. Oklar:Nükleuslar ve Nissl cisimcikleri



Şekil 2,B. Kontrol grubundaki deney hayvanlarında koyu eozinofilik nöronal dejenerasyon ve Nissl cisimcikleri kaybı gösteren lenfosit akümülayonu, hüresellik ve vaskülaritede artışla birlikte ciddi spinal kord hasarı. Oklar:Nissl cisimciklerini kaybetmiş eozinofilik boyanan nöronlar

histopatolojik bulgular izlendi (Şekil 2, A). Kontrol grubunda gelifen nörolojik defisitlerle korele olarak derinden derecelerde axonlarda filiforme, eozinofilik nöronal dejenerasyon, piknoz, Nissl cisimcik kaybı, Lenfosit akümülayonu, gri maddenin parçalanması ve vakuolizasyon ile karakterize belirgin nekroz izlendi (Şekil 2, B). Öte yandan resveratrol ile profilaksi uygulanan hayvanlarda spinal kordun korunmuş olmasıyla paralel bir şekilde daha az histolojik hasar izlendi. Bu gruptaki hayvanlarda spinal kordun tüme yakın korunduğu, bu nöronların açık görünümüne nükleuslar ve Nissl cisimcikleri içerdiği saptandı. (Şekil 2, C). Yapılan histopatolojik “grade” leme sonucu Grup K ve R daki ortalama histopatolojik gradeler sırasıyla 1.8 ± 1.3 ve 3.8 ± 1.5 ($p:0.03$) idi.



Şekil 2,C. Resveratrol uygulanan grupta Nissl cisimcikleri intakt, üçgenli çekirdekli belirgin nöronal yapılar. Oklar: Nissl cisimcikleri

TARTIŞMA:

İskemi sonrası gelifen spinal kord hasarında pek çok faktör etkilidir. Metabolizmanın sürdürülmesi için ihtiyaç duyulan enerji eksikliğinin yanında eksitotoksinite, infarkt çevresinde depolarizasyon dalgası oluşumu, oksidatif stres ve gen ekspresyonundaki değişiklikler inme patogeneğinde önem taşır^(22, 23). Bu faktörler arasında belki de en önemlisi reperfüzyon sonrasında oluşan serbest oksijen radikallerine bağlı hücre membranındaki lipidlerin peroksidasyonu ve yaygın hücre ölümü olarak kabul edilmektedir⁽²⁴⁾. Serbest O₂ radikallerinin sitokinler üzerinden sinir dokusunda iskemi ve reperfüzyon sonrası oluşan inflamatuvar reaksiyonların gelişiminde etkili olduğu gösterilmiştir⁽²⁵⁾. Bu nedenle bu toksik radikallere yönelik girişimler sinir dokusunun iskemi-reperfüzyon hasarından korunmasında büyük önem taşımaktadır.

Kırmızı şarabın çeşitli faydalı etkilerinden sorumlu tutulan bir polifenol olan resveratrol kuvvetli ve doğal bir antioksidandır. Serbest O₂ radikallerini nötralize ederek lipid peroksidasyonunu önlediği, trombosit agregasyonu inhibisyonu ve buna ek olarak süperoksit bağlayıcı proinflamatuvar stimulusu baskıladı⁽¹⁶⁾, lökositlerin aktivasyonunu engelleyerek anti-inflamatuvar etkinlik gösterdiği, endotelin bariyer fonksiyonunu koruduğu, nitrik oksit üzerinden vazodilatasyon yaptı⁽¹⁶⁾, nitrik oksit ile olan

etkileşimine ek olarak adenosin reseptörleriyle de etkileşerek önkofullayıcı etkinliği olduğu bildirilmiştir⁽¹⁵⁻¹⁷⁾. Resveratrolün oksidatif stres altındaki mitokondri fonksiyonlarının membran stabilizasyonu ve antioksidan etkileri nedeniyle koruyucu gösterilmiştir⁽²⁶⁾.

Resveratrolün bahsedilen etkileri nedeniyle kardiyoprotektif etkinliği de dökümanite edilmiştir. Koroner rezistansı düşürerek koroner kan akımını artırır⁽¹⁸⁾, nitrik oksitin “upregülasyonu” ile farmakolojik önkofullama yaparak⁽²⁷⁾ kalpte gelişen kalp hasarını azaltır⁽²⁷⁾ gösterilmiştir.

Resveratrolün fokal serebral iskemide potent nöroprotektif etkinliği olduğu ve bu etkinliğin beyin dokusunun iskemiyi takibeden reperfüzyonuna bağlı olarak oluşan masif miktarlardaki serbest O₂ radikallerine yönelik yapıcı süpürücü etkiye, gelişen vazodilatasyon ve trombosit agregasyonunu inhibisyonu ile beyin perfüzyonunu artırmasına bağlı olarak bildirilmiştir⁽²⁸⁾. Buna ek olarak Resveratrolün glial hücrelerde iskemide reperfüzyon sonrası gelişen IL-6 gen ekspresyonunu ve sekresyonunu baskılayıcı gösterilmiş iskemik inme sonrası gelişen inflamatuvar yanıtın baskılanmasında kullanılabileceği bildirilmiştir⁽²⁵⁾.

Bu çalışmada iskemiden 48 saat sonra yapılan nörolojik muayene ve histopatolojik incelemenin gösterdiği üzere, 30 dk. süre ile oluşturulan spinal kord iskemisi sonrası gelişen nöronal hasarın önlenmesinde iskemide öncesi Resveratrol uygulanması etkilidir. Bu etkinliğin daha önceden serebral iskemide modellerinde de gösterildiği üzere başta Resveratrolün güçlü serbest O₂ radikal süpürücü etkilerinin yanında oluşturduğu vazodilatasyonla spinal kord perfüzyonunu artırması, süperoksite bağlı proinflamatuvar uyarıların blokajı, trombosit agregasyonunun ve nötrofil aktivasyonunun inhibisyonu nedeniyle oluşturduğu anti-inflamatuvar etkiye bağlı olarak muhtemeldir. Resveratrolün spinal kordun iskemide reperfüzyon hasarından koruyucu etkisinin mekanizmasının araştırılması için gelecekte nöral dokunun en önemli lipid peroksidasyon

ürünlerinden olan malondialdehit, myeloperoksidaz vb. maddelerin de kan düzeylerinin ölçüldüğü çalışmalara ihtiyaç vardır. Resveratrolün protektif etkilerinin nitrik oksit ve adenosin üzerinden olduğuna dair çeşitli deliller mevcuttur^(17, 27). Spinal kordda da benzer bir mekanizmanın geçerliliğinin araştırılmasıyla Resveratrol uygulanması ile nitrik oksit metabolizması arasındaki etkileşimin incelenmesi, nitrik oksit ve adenosinin üretiminin bloke edilmesi gibi varyasyonlar, bu konunun aydınlatılmasında faydalı olacaktır.

Yapılan bu çalışmada sadece 10 mg/kg dozdaki Resveratrolün iskemiden 30 dk. önce verildiğindeki etkinliği araştırılmıştır. Gelecekte optimum sonuçların elde edilmesi için gereken ideal doz ve zamanlamaay yönelik çalışmalar yapılmalıdır.

Sonuç olarak, spinal kordda iskemide reperfüzyona bağlı gelişen nörolojik hasara karşı iskemide öncesi uygulanan 10 mg/kg Resveratrol koruyucu etkilidir. Bu etkinliğin mekanizmasının anlaşılması ve optimum sonuçların elde edilmesi amacıyla ideal doz ve uygulama zamanlamasına yönelik ek araştırmalara ihtiyaç vardır. Yakın gelecekte torakoabdominal aorta yönelik cerrahi girişimlerde gelişen önemli bir morbidite olan paraplejiye karşı, doğal bir antioksidan olan Resveratrol profilaktik olarak kullanılabilir.

KAYNAKLAR

1. Cambria RP, Davison JK, Zannetti S, ve ark. Clinical experience with epidural cooling for spinal cord protection during thoracic and thoracoabdominal aneurysm repair. *J Vasc Surg.* 1997;25:234-43.
2. Jacobs MJHM, Myhre HO ve Norgren L. Thoracoabdominal Aortic Surgery With Special Reference to Spinal Cord Protection and Perfusion Techniques. *Eur J Vasc Endovasc Surg;*1999;17, 253-256.
3. Svensson LG, Hess KR, D’Agostino RS ve ark. Reduction of neurologic injury after high-risk thoracoabdominal aortic operation. *Ann Thorac Surg* 1998;66:132- 8.
4. de Haan P, Vanicky I, Jacobs MJHM ve ark. Effect of ischemic pretreatment on heat shock protein 72, neurologic outcome, and histopathologic outcome in a rabbit model of spinal cord ischemia. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2000;120:513-9.

5. Kazama S, Miyoshi Y, Nie M ve ark. Protection of the Spinal Cord With Pentobarbital and Hypothermia. *Ann Thorac Surg* 2001;71:1591-5
6. Savafı S, Delibaşı N, Savafı Ç, Sütçü R, Cındağı A. Pentoxifylline reduces biochemical markers of ischemia-reperfusion induced spinal cord injury in rabbits. *Spinal Cord* 2002;40:224-229.
7. Apaydın AZ, Büket S. Regional Lidocaine Infusion Reduces Postischemic Spinal Cord Injury in Rabbits. *Tex Heart Inst J* 2001;28:172-6.
8. Fukumoto Y, Mori Y, Takagi H, Iwata H, Umeda Y, Hirose H. Protective effect of prostaglandin E1 against ischemia of spinal cord during aortic cross clamping. *J Vasc Surg* 2003;37:156-60.
9. Simpson JI, Eide TR, Schiff GA ve ark. Effect of Nitroglycerin on Spinal Cord Ischemia After Thoracic Aortic Cross-Clamping. *Ann Thorac Surg* 1996;61:113-117.
10. Matsumoto M, Iida Y, Wakamatsu H ve ark. The Effects of NG-Nitro-L-Arginine-Methyl Ester on Neurologic and Histopathologic Outcome After Transient Spinal Cord Ischemia in Rabbits. *Anesth Analg* 1999;89:696-702.
11. Ueno T, Furukawa K, Katayama Y, Suda H ve Itoh T. Spinal cord protection: development of a paraplegia-preventive solution. *Ann Thorac Surg*,1994;58:116-120
12. Caparrelli DJ, Cattaneo II SM, Bethea BT ve ark. Pharmacological preconditioning ameliorates neurological injury in a model of spinal cord ischemia. *Ann Thorac Surg* 2002;74:538-45
13. Rahman A, Üstündağ B, Burma O, Özercañ H, Erol FS. Neuroprotective effect of regional carnitine on spinal cord ischemia-reperfusion injury. *Eur J Cardio-thorac Surg* 2001; 20:65-70.
14. Sirin BH, Yilik L, Ortac R, Coskun E, Sirin H, ve Celebisoy N. Aprotinin reduces injury of the spinal cord in transient ischemia. *Eur J Cardiothorac Surg* 1997;12:913-8.
15. Fremont L. Biological effects of Resveratrol. *Life Sci* 2000;66:663-73,
16. Shigematsu S, Ishida S, Hara M ve ark. Resveratrol, A Red Wine Constituent Polyphenol, Prevents Superoxide-Dependent Inflammatory Responses Induced By Ischemia/Reperfusion, Platelet-Activating Factor, Or Oxidants. *Free Rad Bio Med* 2003;34: 810-817
17. Hattori R, Otani H, Maulik N, Das DK. Pharmacological Preconditioning With Resveratrol: Role Of Nitric Oxide. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2002;282: H1988-H1995.
18. Bradamante S, Barengli L, Piccinini F ve ark. Resveratrol provides late-phase cardioprotection by means of a nitric oxide- and adenosine-mediated mechanism. *Eur J Pharm* 2003;465:115- 123.
19. Giovannini L, Migliori M, Longoni BM, ve ark. Resveratrol, a Polyphenol Found in Wine, Reduces Ischemia Reperfusion Injury in Rat Kidneys. *J Cardiovasc Pharm.* 2001;37:262-270
20. Wang Q, Xu J, Rottinghaus GE ve ark. Resveratrol protects against global cerebral ischemic injury in gerbils, *Br Res* 2002;958:439-47.
21. Sinha K, Chaudhary G, Gupta YK. Protective effect of resveratrol against oxidative stress in middle cerebral artery occlusion model of stroke in rats *Life Sci* 2002; 71: 655-665.
22. Choi DW. Glutamate neurotoxicity and diseases of the nervous system. *Neuron* 1998;1:623-34.
23. Dawson TM, Dawson VL, Snyder SH. A novel messenger in brain: the free radical, nitric oxide. *Ann Neurol* 1992;32:297-311.
24. Wei EP, Kontos HA. Oxygen radicals in cerebral ischemia. *Physiologist* 1987;30:122-8.
25. Wang MJ, Huang HM, Hsieh SJ, Jeng KC, Kuo JS. Resveratrol inhibits interleukin-6 production in cortical mixed glial cells under hypoxia/hypoglycemia followed by reoxygenation. *J Neuroimmunol* 2001 Jan 112:28-34.
26. Zini R, Morin C, Bertelli A, Bertelli AA, Tillement JP. Resveratrol-induced limitation of dysfunction of mitochondria isolated from rat brain in an anoxia-reoxygenation model. *Life Sci* 2002 Nov 15 71:26 3091-108.
27. Imamura G, Bertelli AA, Bertelli A, Otani H, Maulik N, Das DK. Pharmacological preconditioning with resveratrol: an insight with iNOS knockout mice. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2002 Jun 282:H1996-2003
28. Huang SS, Tsai MC, Chih CL, Hung LM, Tsai SK. Resveratrol reduction of infarct size in Long-Evans rats subjected to focal cerebral ischemia *Life Sci* 2001;69: 1057-1065.