

DENEYSSEL SPİNAL KORD İSKEMİ REPERFÜZYON YARALANMASINDA KLİNDAMİSİNİN ETKİLERİ

Effects Of The Clindamycin in Experimental Spinal Cord Ischemia-Reperfusion Injury

Ali Rıza GÜVERCİN¹, Erhan ARSLAN¹, İskender Samet DALTABAN², Ahmet ALVER³, Haydar USUL¹

ÖZET

Amaç: Bir protein sentez inhibitörü olan klindamisin, bakteriyostatik etkili ve daha önce ratlarda iskemik beyin dokusunda nöroprotektif etkinliği gösterilmiş antimikrobiyal bir ajandır. Biz bu çalışmamızda klindamisin spinal kord üzerinde nöroprotektif etkinliğini değerlendirmeyi amaçladık.

Gereç ve Yöntemler: Çalışma için 200–300g ağırlığında 20 adet Wistar Albino rat kullanıldı. Ratlar Sham grubu (5 rat) grup 1, travma grubu (5 rat) grup 2, taşıyıcı grup (5 rat) grup 3, ve tedavi grubu (5 rat) grup 4 olacak şekilde 4 gruba ayrıldı. Sham grubu dışındaki gruplarda laparotomi ile sol renal arter altından aort, 45 dakika süre klemplendi. Taşıyıcı grubuna 1 cc serum fizyolojik ve tedavi grubuna 20 mg/kg dozunda klindamisin intraperitoneal uygulandı. Ratlar 24 saat sonunda sakrifiye edildi. T8–12 arası laminektomi sonrası spinal kordları çıkarılarak tüm dokularda MDA düzeyleri çalışıldı.

Bulgular: Sham grubu ile diğer gruplar arasında 1.saat motor skorları açısından istatistiksel olarak anlamlı fark izlendi ($p=0,008$). Yine 24. saatte sham grubu ile travma ve taşıyıcı grup arasında fark istatistiksel olarak anlamlıydı ($p=0,008$) fakat travma grubu ile tedavi grubu arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p=0,151$). Grupların MDA düzeyleri Kruskal Wallis varyans analizi kullanılarak karşılaştırıldığında sonuç istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p=0,035$). Ancak Mann Whitney U testi kullanılarak karşılaştırma yapıldığında tedavi grubu ile travma ve taşıyıcı grupları arasındaki fark anlamlı bulunmadı.

Sonuç: Bu çalışmada klindamisin spinal iskemi reperfüzyon hasarının önlenmesinde, bizim verdiğimiz doz ve sürede yeterli etkinliğe sahip olmadığı sonucuna varıldı.

Anahtar Kelimeler: Omurilik; Klindamisin; İskemi.

ABSTRACT

Objective: Clindamycin, a protein synthesis inhibitor, is an antimicrobial agent with bacteriostatic effect and previously proven neuroprotective activity in ischemic brain tissue in rats. We aimed to evaluate the neuroprotective effectiveness of clindamycin on the spinal cord.

Material and Methods: For the study 20 Wistar Albino rats. Rats were divided into 4 group. Sham group; group1, the trauma group; group 2, control group; group 3, and treatment group; group 4. We put an clip to the aorta under the left renal artery for 45 minutes after laparotomy except the sham group. 1 cc saline 20 mg/kg clindamycin was administered intraperitoneally to control group and treatment group.

Results: The difference first hour of engine scores between Sham group and the others was statistically significant. 24. hour difference between sham and trauma, and control groups was statistically significant. However, the difference between the trauma group and the treatment group was not statistically significant. MDA levels of groups were compared using Kruskal Wallis analysis of variance results were statistically significant. But then using Mann Whitney U test when comparing treatment groups with the trauma and the difference between the control group was not statistically significant.

Conclusion: Ischemic and traumatic injury which were made in spinal cord in animal studies shows that the clindamycin not be effective on lipid peroxidation and free radicals also it does not have a neuroprotective activity on spinal cord.

Keywords: Spinal Cord; Clindamycin; Ischemia.

¹Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi Beyin ve Sinir Cerrahisi A.D Trabzon/Türkiye

²Giresun Üniversitesi Tıp Fakültesi Beyin ve Sinir Cerrahisi A.D Giresun/Türkiye

³Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Biyokimya A.D Trabzon/Türkiye

Ali Rıza GÜVERCİN, Dr Öğr. Ü.
(0000-0002-8689-0571)

Erhan ARSLAN, Doc. Dr.
(0000-0001-6002-1792)

İskender Samet DALTABAN, Dr Öğr. Ü.
(0000-0002-5786-2272)

Ahmet ALVER, Prof.Dr.
(0000-0002-9617-6689)

Haydar USUL, Prof. Dr.
(0000-0002-8223-1183)

İletişim:

Dr. Öğr. Ü. Ali Rıza GÜVERCİN
Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi Beyin ve Sinir Cerrahisi A.D Trabzon/Türkiye

Telefon: +90 561 6161472
e-mail: aliguvercin@hotmail.com

Geliş tarihi/Received: 06.02.2020

Kabul tarihi/Accepted: 20.08.2020

DOI: 10.16919/bozoktip.685517

Bozok Tıp Derg 2020;10(3):72-77

Bozok Med J 2020;10(3):72-77

Giriş

Spinal kord iskemisi; travma, kompresyon, şok ve torakoabdominal cerrahi sonrası gelişebilen klinik bir tablodur (1,2).

Spinal kord iskemisinin patofizyolojisine yönelik birçok çalışma yapılmış ve çeşitli deneysel modeller uygulanmıştır. Ratlarda klip kompresyon modeli ilk olarak 1978'de Rivlin ve Tator tarafından geliştirilmiştir (3).

Spinal kord travmasının ardından intraselüler ve ekstraselüler kompartmanlar arasında ciddi elektrolit değişiklikleri olmaktadır. Tüm sinir hasarlarında kalsiyumun hücre içindeki artışı önemli rol oynamaktadır. İntraselüler ortama giren Ca⁺ protein kinaz C'yi aktive ederek nörofilaman mikrotübül parçalanmasına neden olur. Aynı zamanda fosfolipaz C'yi aktive ederek hücre membranının yapı taşı olan yağ asitlerini yıkar. Ve düz kas kasılmasına neden olarak vazospazma yol açar bu da iskemiye artırır (4).

Travma sonucu spinal kord kan akışında azalma hipoksiye neden olur. İskemi sonucu laktik asit, hipoksantin ve lipid peroksit seviyelerinde artış meydana gelmektedir. Kan akışının tekrar başlaması yani reperfüzyon durumunda ksantin oksidaz enzimi ile hipoksantin, ürik aside dönüşür ve bu reaksiyonda elektron alıcı olarak oksijen molekülü kullanılır. Bu sırada çok miktarda serbest oksijen radikali oluşur. Oluşan ürünler hücre ve mitokondri zarlarındaki yağlarla reaksiyona girerek, lipid peroksitlerini meydana getirir. Zarlardaki lipidlerin peroksidasyonu, membran ve hücre bütünlüğünü bozar. Bu duruma reperfüzyon yaralanması adı verilir. Spinal korda travma yada akut iskemi sonrası gelişen birincil ve ikincil hasarlanma birbirini takip eden olaylar zinciri şeklinde vuku bulmaktadır. Spinal kord iskemisinde koruma ve tedavi seçenekleri sınırlıdır. Bu nedenle günümüzde spinal kord travması ve iskemisi ile ilgili deneysel çalışmalar önemini korumaktadır. Güncel deneysel çalışmalar çoğunlukla ikincil hasarlanmayı önlemeye yönelik olarak gerçekleştirilmektedirler (5,6).

Nöroprotektif etkinlik açısından deneysel akut spinal kord iskemisinde birçok ajan denenmiş olup biz çalışmamızda klindamisin'in etkilerini görmeyi hedefledik.

GEREÇ ve YÖNTEMLER

Bu deneysel çalışma Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi Deneysel Araştırma Merkezi Laboratuvarında gerçekleştirildi. Biyokimyasal analizler ise Biyokimya Anabilim Dalı Araştırma Laboratuvarında yapıldı. Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulundan onay alındı. Çalışmada her biri ortalama olarak 200–250g ağırlığında olan 20 adet Wistar-Albino rat kullanıldı. Ratların genel sağlık durumu çalışma öncesi kontrol edilmiş ve her rat yer aldığı gruba göre uygun yöntemle işaretlenmiştir. Ratlar 4 ana gruba ayrıldı:

GRUP 1 (SHAM): 5 rattan oluşan bu gruba yalnızca laparotomi yapıldı, abdominal aortaya klip kompresyonu uygulanmadı ve 24 saat sonunda spinal kordları çıkarıldı.

GRUP 2 (TRAVMA): 5 rattan oluşan bu gruba laparotomi sonrası 45 dakika süre ile abdominal aortaya klip kompresyon yapıldı. 24 saat sonra spinal kordları çıkarıldı.

GRUP 3 (TAŞIYICI): 5 rattan oluşan bu gruba laparotomi sonrası 45 dakika süre ile abdominal aortaya klip kompresyon yapıldı. Periton kapatılmadan hemen önce periton içine 1 cc serum fizyolojik verildi. 24 saat sonra spinal kordları çıkarıldı.

GRUP 4 (TEDAVİ): 5 rattan oluşan bu gruba laparotomi sonrası 45 dakika süre ile abdominal aortaya klip kompresyon yapıldı. Periton kapatılmadan hemen önce peritona 20 mg/kg dozunda klindamisin verildi. 24 saat sonra spinal kordları çıkarıldı.

Ratlar operasyon öncesinde 24 saat aç bırakıldı ve bu süre zarfında sadece su almaları sağlandı. Ratların hepsine 50 mg/kg intraperitoneal ketamin HCL anestezisi yapıldı. Daha sonra karın bölgeleri tıraş edilerek betadin solüsyonu ile yıkandı.

Birinci gruptaki ratlara steril ortamda usulüne uygun olarak laparotomi yapıldı ve tabakalar cerrahi usulüne uygun olarak kapatıldı. 24 saat sonra pentobarbital sodyum ile sakrifiye edilerek T8-12 arası spinal kordları çıkarılıp biyokimyasal tetkik için derin dondurucuda -76°C'de muhafaza edildi.

İkinci gruptaki ratlara steril ortamda usulüne uygun olarak laparotomi yapıldı. Karın içi organlar sağ tarafta kalacak şekilde ekarte edildikten sonra retroperiton açıldı. Renal arterin distalinden 50g sıkıştırma kuvveti olan klip (Yaşargil FE 693 anevrizma klibi-Aesculap)

abdominal aorta 45 dakika süre ile klip kompresyon uygulandı. Sürenin sonunda tabakalar usulüne uygun olarak kapatıldı. 24 saat sonra sakrifiye edilerek T8-12 arası spinal kordları çıkarılıp biyokimyasal tetkik için derin dondurucuda -76°C'de muhafaza edildi.

Üçüncü gruptaki ratlara steril ortamda usulüne uygun olarak laparotomi yapıldı. Karın içi organlar sağ tarafta kalacak şekilde ekarte edildikten sonra retroperiton açıldı. Renal arterin distalinden 50g sıkıştırma kuvveti olan kliple abdominal aorta 45 dakika süre ile klip kompresyon uygulandı. Sürenin sonunda periton kapatılmadan hemen önce 1cc serum fizyolojik verildi. 24 saat sonra sakrifiye edilerek T8-12 arası spinal kordları çıkarılıp biyokimyasal tetkik için derin dondurucuda -76°C'de muhafaza edildiler.

Dördüncü gruptaki ratlara steril ortamda usulüne uygun olarak laparotomi yapıldı. Karın içi organlar sağ tarafta kalacak şekilde ekarte edildikten sonra retroperiton açıldı. Renal arterin distalinden 50g sıkıştırma kuvveti olan kliple abdominal aorta 45 dakika süre ile klip kompresyon uygulandı. Sürenin sonunda periton kapatılmadan hemen önce 20mg/kg dozunda Klindamisin verildi. 24 saat sonra sakrifiye edilerek T8-12 arası spinal kordları çıkarılıp biyokimyasal tetkik için derin dondurucuda -76°C'de muhafaza edildiler.

Malonaldehit tayini

Medulla spinalis örneklerinde lipid peroksidasyonu değerlendirmek amacıyla Mihara ve Uchiyama tarafından tespit edilen metot kullanılarak MDA doku seviyeleri ölçümü yapıldı. Her bir örnek tartılarak yaklaşık %10 (w/v) bir çözelti oluşturacak şekilde +40C'de tris-HCL tamponu (50 mM pH=7,4) içinde homojenizatörle 30 saniye homojenize edildi. +40C'de 3000 rpm'de 10 dakika santrifüj edildi. Elde edilen supernatandan 0.5 ml alınarak üzerine 3 ml %1'lik H3PO4 ve 1 ml % 0,67'lik TBA eklendi, karışım vortekslendi ve kaynar su banyosunda 45 dakika süre ile inkübasyona bırakıldı. İnkübasyon sonunda örnekler soğutuldu ve 2 ml n-butanol eklendi. Oda sıcaklığında 10 dakika 4000 rpm'de santrifüj edildi, elde edilen renk n-butanol fazına alındı. Organik tabakanın absorbansı 535 nm'de okundu. Tetrametoksipropan standart olarak kullanılarak MDA konsantrasyonları nanomol gram yağ doku olarak hesaplandı (7).

Motor Muayene

Tüm ratlar işlemten 1 saat sonra ve 24 saat sonunda sakrifiye edilmeden hemen önce Tarlov ve arkadaşlarının tanımladığı motor skorlamaya göre değerlendirildi ve kayıt altına alındı. (Tablo-1) .

İstatistiksel Değerlendirme

Grupların motor muayene skorlarının karşılaştırılmasında Kruskal Wallis varyans analizi kullanıldı. Anlamlılık düzeyi $p<0.05$ olarak alındı. Kruskal Wallis varyans analizinde fark varsa grupların kendi aralarında karşılaştırılması Mann Whitney U testi kullanılarak yapıldı. 0,05'ten küçük değerler anlamlı olarak kabul edildi.

Grupların MDA düzeylerinin karşılaştırılmasında Kruskal Wallis varyans analizi kullanıldı. Kruskal Wallis varyans analizinde fark varsa post hoc olarak Bonferroni düzeltmeli Mann Whitney U testi yapıldı.

Anlamlılık düzeyi alınmış, post hoc olarak yapılan Mann Whitney U testinde ise 0.05 karşılaştırma sayısı olan 6'ya bölüldüğünde elde edilen 0.0083'ten küçük olması anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Gruplar motor muayene bulguları açısından değerlendirildiğinde; Sham grubu dışındaki grupların 1 ve 24. Saatlerinde istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptandı ($p<0.05$). 1. Saatte Sham grubu ve diğer grupların motor muayene bulguları arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0.05$). Sham grubunun motor muayene bulgularının median değeri 4 saptandı ve bu diğer gruplardan yüksekti. 24. Saatte ise sham grubu ile travma ve taşıyıcı grup muayene bulguları arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ve en yüksek motor muayene bulguları sham grubunda idi ($p<0.05$). 24. Saatte travma ve tedavi gruplarının motor muayene bulguları arasında fark izlenmekle birlikte tedavi grubunda daha yüksekti fakat istatistiksel olarak anlamlı değildi (Tablo 2 ve 3).

Gruplar doku MDA düzeyleri açısından karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı farklılık izlendi ($p=0.035$). Sham ile travma grubu, sham ile taşıyıcı grubu, sham grubu ile tedavi grubu, travma ile taşıyıcı grubu, travma ile tedavi grubu, taşıyıcı ile tedavi grubu doku MDA düzeyleri arasında farklılık saptandı fakat bu istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı (Tablo 4).

Tablo 1. Tarlov skalası

Grade 0: Tam plejik
Grade 1: Eklemlerde minimal hareket mevcut
Grade 2: Arka bacaklarını iyi oynatıyor fakat ayağa kalkamıyor
Grade 3: Ayağa kalkabiliyor fakat normal olarak yürüyemiyor
Grade 4: Normal yürüyor

TARTIŞMA

Akut spinal kord travmalarından sonra hasar iki şekilde meydana gelir bunlar birincil ve ikincil hasardır (8).

Spinal kord'da iskemi-reperfüzyon hasarı oluşturmak amacıyla geliştirilen deneysel hayvan modellerinde klip, silastik katater, sütüre etmek, balon katater gibi tekniklerle aortanın çeşitli segmentlerde geçici olarak kapatılması denenmiştir. Bu modeller arasında en fazla kabul gören model 1980 yılında Zivin ve arkadaşları tarafından geliştirilmiştir (3). Tavşanlarda uygulanan bu modelde abdominal aorta sol renal arter distalinden kliplenerek bir saat süre ile kapatılmıştır. Bu model 1982 yılında yine Zivin tarafından modifiye edilmiştir. Bu kez abdominal aortanın etrafına sol renal arterin altından sarılan ve açılıp kapanabilen bir katater yerleştirerek 10 ile 60 dakika arasında iskemi zamanlarındaki nörolojik ve histolojik bulgular incelenmiştir. Bizim çalışmamızda da Zivin ve arkadaşları tarafından geliştirilen sol renal arter altından abdominal aortanın kliplenmesi yöntemi kullanılmıştır. Çalışmamızda iskemi-reperfüzyon oluşturulan tüm ratlarda değişik derecelerde nörolojik defisitler oluşmuştur (Tablo 2). Beklenildiği gibi taşıyıcı grubu olan sham grubunda 1 ve 24. Saatlerde motor muayene bulguları arasında fark izlenmemiş diğer grupların 1 ve 24. Saat motor muayene bulguları arasında ise istatistiksel olarak anlamlı farklılık izlenmiştir ($p=0.005$, $p=0.009$). Bu durum taşıyıcı grubu hariç tüm gruplarda yeterli nörolojik defisit oluşturulduğunun kanıtı olarak kabul edildi.

1. Saatte Sham grubu ve diğer grupların motor muayene bulguları arasındaki fark istatistiksel olarak

anlamlı bulundu ($p<0.008$). Sham grubunun motor muayene bulgularının median değeri 4 saptandı ve bu diğer gruplardan yüksekti. 24. Saatte ise sham grubu ile travma ve taşıyıcı grup muayene bulguları arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ve en yüksek motor muayene bulguları sham grubunda idi ($p<0.008$). 24. Saatte travma ve tedavi gruplarının motor muayene bulguları arasında fark izlenmekle birlikte tedavi grubunda daha yüksekti fakat istatistiksel olarak anlamlı değildi. Bu bulgunun çalışmamızda kullanılan rat sayı azlığından kaynaklanabileceği düşünüldü. Spinal yaralanmalarda fizyopatolojiyi aydınlatıcı çalışmalara rağmen nöroprotektif etkinliği tam olarak gösterilen bir tedavi ajanı henüz bulunamamıştır (9).

Tablo 2. Grupların 1. ve 24. saatteki Tarlov motor skorları

Grup	1. Saat	24. Saat
SHAM	4	4
	4	4
	4	4
	4	4
	4	4
TRAVMA	1	2
	1	2
	2	2
	2	3
	2	3
TAŞIYICI	1	2
	2	2
	2	3
	2	3
	2	3
TEDAVİ	1	2
	1	3
	2	3
	2	4
	2	4

Paris ve arkadaşlarının streptokokus pnömonia menenjitli tavşanlarda 20 mg/kg dozunda klindamisin ile beyin omurilik sıvısında maximum ilaç konsantrasyonu elde ettiklerini belirttikleri çalışmaları örnek alınarak çalışmamızda klindamisin bu dozda kullanıldı (10).

Bu çalışmayı daha önce yaptıkları rifampisin deneye streptokok pnömonia menenjit modelinde reaktif oksijen ürünlerini azalttığını gösterdikleri çalışmadan ilham alarak yapmışlardır. Sonuç olarak klindamisin rifampisin gibi immunsupresif etki yapmadan nöroprotektif olduğu ve bu durumun protein sentez inhibitörü antibiyotiklerin bir özelliği olabileceği kanaatine varmışlardır. Bu etkiyi serebral interstisyel alanda hidroksil radikal konsantrasyonunu azaltarak, hücre membran destrüksiyon göstergesi olan gliserol seviyelerini düşürerek ve dentat gyrusta apoptotik nöron sayısını azaltarak yapmaktadırlar (11).

Bizde çalışmamızda spinal iskemi modelinde klindamisin nöroprotektif etkisini göstermeyi hedefledik.

Tablo 3. Grupların 1. ve 24. saatteki Tarlov skorlarının median ve min-max değerleri

Grup	1. Saat		24. Saat	
	Median	Min Max	Median	Min Max
SHAM	4	4-4	4	4-4
TRAVMA	2	1-2	2	2-3
TAŞIYICI	2	1-2	3	2-3
TEDAVİ	2	1-2	3	2-4
KW Chi-square	12.920		11.599	
Df	3		3	
p	0.005		0.009	

Posttravmatik iskemi ve sonrasında oluşan reperfüzyonda serbest oksijen radikalleri artmaktadır. Serbest radikallerin serbest yağ asitlerini okside etmesi lipid peroksidasyonuna neden olur bu nöronal hasar oluşumunda en önemli aşamadır. Lipid peroksidasyonu sırasında malondialdehit (MDA) gibi ara ürünler oluşur ve lipid peroksidasyon düzeyi bu ara ürünlerle belirlenir (12). Bu sebeple çalışmamızda lipid peroksidasyonun dolayısı ile hipoksinin ve nöronal hasarın bir göstergesi olarak doku MDA düzeylerini çalıştık.

Gruplar doku MDA düzeyleri açısından

karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı farklılık izlendi ($p=0.035$).

Sham ile travma grubu, sham ile taşıyıcı grubu, sham grubu ile tedavi grubu, travma ile taşıyıcı grubu, travma ile tedavi grubu, taşıyıcı ile tedavi grubu doku MDA düzeyleri arasında farklılık saptandı fakat bu istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı.

Tablo 4. Doku MDA düzeylerinin gruplara göre dağılımı

MDA	Ortalama	Standart Sapma	Min-Max
SHAM	36.40	12.992	27-58
TRAVMA	63.60	22.041	36-95
TAŞIYICI	51.20	9.654	40-64
TEDAVİ	37.80	4.764	35-55
KW Chi-square	8.635		
P	0.035		

SONUÇ

Sonuç olarak; klindamisin spinal iskemi reperfüzyon hasarının önlenmesinde, bizim verdiğimiz doz ve sürede yeterli etkinliğe sahip olmadığı görüldü. Doku MDA düzeyleri arasında farkın istatistiksel olarak anlamlı olmamasının sebebi olarak rat sayısının azlığı düşünüldü. Motor muayene bulguları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılığın olması yeterli iskemi elde ettiğimiz kanıtı olarak düşünüldü fakat iskemi markerlarının doku düzeylerine ilave serum, beyin omurilik sıvısı ve histolojik inceleme ile değerlendirilmemesi çalışmamızın eksik yönleri idi. Bundan sonra yapılacak olan çalışmalarda bu eksik yönlerin göz önünde bulundurulması amacıyla sonuçları olumlu ve olumsuz yönleriyle paylaşmayı amaçladık.

Tasdik ve Teşekkür

Yazarlar arasında herhangi bir çıkar çatışması bulunmamaktadır. Çalışma için herhangi bir finansal destek alınmamıştır. Etik kurul onay no: 2009/13-1

KAYNAKLAR

1. Cambria RP, Davison JK, Zanetti S, et al. Clinical experience with epidural cooling for spinal cord protection during thoracic and thoracoabdominal aneurysm repair. *J Vasc Surg.* 1997;25: 234-41.
2. Coselli JS, LeMaire SA. Left heart bypass reduces paraplegia rates after thoracoabdominal aortic aneurysm repair. *Ann Thorac Surg.*1999; 67: 1931-4.
3. Rivlin AS, Tator CH. Effects of duration of acute spinal cord compression in a new acute cord injury model in the rat. *Surg Neurol.* 1978; 9: 39-43.
4. Lipton SA, Rosenberg PA. Excitatory amino acids as a final common pathway for neurological disorders. *N Engl J Med.* 1994;330: 613-622.
5. Blight AR. Effect of 4-aminopyridine on axonal conduction-block in chronic spinal cord injury. *Brain Res Bull.*1989;22: 47-52.
6. Menku A, Koç RK, Tayfur V, Saraymen R, Narin F, Akdemir H. Effects of mexiletine, ginkgo biloba extract and their combination on experimental head injury. *Neurosurgery Rev.* 2003;26(4): 288-91.
7. Mihara M, Uchiama M. Determination of malonaldehyde precursor in tissues by thiobarbituric acid test. *Anal Biochem.*1978; 86: 271-8.
8. Topsakal C, Erol FS, Ozveren MF, Yilmaz N, Ilhan N. Effects of methylprednisolone and dextromethorphan on lipid peroxidation in an experimental model of spinal cord injury. *Neurosurg Rev.* 2002 Aug;25(4):258-66.
9. Tatlı M, Güzel A, Ökten Aİ, Çaylı S. Omurilik Yaralanmalarının Medikal Tedavisi. *C. Ü. Tıp Fakültesi Dergisi.* 2005;27 (4):165 – 172.
10. Böttcher T, Ren H, Gojny MŞ, Gerber J, Lykkesfeldt J, Kuhnt U, et al. Clindamycin is neuroprotective in experimental *Streptococcus pneumoniae* meningitis compared with ceftriaxone. *Journal of Neurochemistry.* 2004;91, 1450–1460.
11. Böttcher T, Gerber J, Wellmer A, Smirnov A, Fakhjanali F, Mix E, et al. Rifampin reduces production of reactive oxygen species of CSF phagocytes and hippocampal neuronal apoptosis in experimental *Streptococcus pneumoniae* Meningitis. *J. Infect. Dis.* 2000;181, 2095–2098.
12. Sakamoto A, Ohnishi ST, Ohnishi T, Ogawa R. Relationship between free radical production and lipid peroxidation during ischemia-reperfusion injury in the

ratbrain. *Brain Res.* 1991;554: 186-192.