



T.C.
MUSTAFA KEMAL ÜNİVERSİTESİ
TAYFUR ATA SÖKMEN TIP FAKÜLTESİ

SPİNAL KORD TRAVMASI OLUŞTURULMUŞ RATLARDA
SULFASALAZİN VE
TRİMETAZİDİN ETKİNLİĞİNİN ARAŞTIRILMASI

UZMANLIK TEZİ

Dr. Murat ÖZDEMİR
BEYİN VE SİNİR CERRAHİSİ ANABİLİM DALI

TEZ DANIŞMANI
Doç. Dr. Yurdal SERARSLAN

HATAY 2016

**T.C.
MUSTAFA KEMAL ÜNİVERSİTESİ
TAYFUR ATA SÖKMEN TIP FAKÜLTESİ**

**SPİNAL KORD TRAVMASI OLUŞTURULMUŞ RATLARDA
SULFASALAZİN VE
TRİMETAZİDİN ETKİNLİĞİNİN ARAŞTIRILMASI**

UZMANLIK TEZİ

**Dr. Murat ÖZDEMİR
BEYİN VE SİNİR CERRAHİSİ ANABİLİM DALI**

**TEZ DANIŞMANI
Doç. Dr. Yurdal SERARSLAN**

HATAY 2016

TEZ ONAY SAYFASI
T.C.
MUSTAFA KEMAL ÜNİVERSİTESİ
TAYFUR ATA SÖKMEN TIP FAKÜLTESİ
BEYİN VE SİNİR CERRAHİSİ ANABİLİM DALI

**Tez Adı: SPİNAL KORD TRAVMASI OLUŞTURULMUŞ RATLARDA
SULFASALAZİN VE TRİMETAZİDİN ETKİNLİĞİNİN ARAŞTIRILMASI**

Tezi Hazırlayanın Adı: Dr. Murat ÖZDEMİR

Tıp Fakültesi Dekanlığı Onayı

(İmza).....

Prof.Dr Yusuf ÖNLEN

Tıp Fakültesi Dekanı

Bu tez çalışmasının “Tıpta Uzmanlık” derecesine uygun ve yeterli bir çalışma olduğunu

Onaylıyorum.

(İmza).....

Doç.Dr. Yurdal SERARSLAN

Anabilim Dalı Başkanı

Bu tez tarafımdan okunmuş ve her yönü ile “Tıpta Uzmanlık” tezi olarak uygun ve yeterli bulunmuştur.

(İmza).....

Doç.Dr. Yurdal SERARSLAN

Tez Danışmanı

TEZ JÜRİSİ:

1.(İsim ve imza).....

2.(İsim ve imza).....

3.(İsim ve imza).....

İÇİNDEKİLER

| | |
|--|------|
| TABLolar VE ŞEKİLLER | III |
| RESİMLER | IV |
| KISALTMA VE SİMGELER | V |
| TEŞEKKÜR | VI |
| ÖZET | VII |
| ABSTRACT | VIII |
| 1. GİRİŞ VE AMAÇ: | 1 |
| 2. GENEL BİLGİLER: | 2 |
| 2.1. Tarihçe: | 2 |
| 2.2 Epidemiyoloji: | 3 |
| 2.3 Patofizyoloji: | 3 |
| 2.3.1 Primer Hasar: | 3 |
| 2.3.2 Sekonder Hasar | 4 |
| 2.3.2.1 Nörojenik Şok: | 4 |
| 2.3.2.2 Vasküler Sebepler: | 5 |
| 2.3.2.3 Serbest Oksijen Radikalleri: | 5 |
| 2.3.2.4 Eksitotoksisite: | 6 |
| 2.3.2.5 Sıvı Elektrolit Bozuklukları ve Kalsiyum Aracılıklı Hasar: | 6 |
| 2.3.2.6 İmmün Sistem Aracılıklı Hasar: | 7 |
| 2.3.2.7 Apoptozis | 8 |
| 2.3.2.8. Mitokondirinin Sekonder Hasardaki Rolü: | 9 |
| 2.3.2.9 Trimetazidin | 9 |
| 2.3.2.10 Sulfasalazin | 10 |
| 3. GEREÇ VE YÖNTEM | 11 |
| 3.1 Anestezi Tekniği | 12 |
| 3.2 Cerrahi Teknik ve Omurilik Travması | 12 |
| 3.3 Motor Muayene: | 15 |
| 3.4 Patolojik İnceleme | 15 |
| 3.5 Biyokimyasal İnceleme | 16 |
| 3.6 İstatistik | 16 |
| 4. BULGULAR | 17 |

| | |
|---|----|
| 4.1. Motor İşlevlerin Değerlendirilmesi | 17 |
| 4.2 Histopatolojik Bulgular | 18 |
| 4.3 Biyokimyasal Bulgular:..... | 22 |
| 5. TARTIŞMA | 24 |
| 6. SONUÇ VE ÖNERİLER | 27 |
| 7. KAYNAKLAR | 28 |
| 8. ÖZGEÇMİŞ | 36 |



TABLolar VE ŞEKİLLER

| | |
|--|----|
| Tablo 1. İnsan omurilik yaralanmasında primer mekanizmalar..... | 4 |
| Tablo 2. Modifiye Tarlov Skalası..... | 15 |
| Tablo 3. Histopatolojik Skorlama..... | 16 |
| Tablo 4. Gruplara göre muayene skorların değerlendirilmesi..... | 17 |
| Tablo 5. Gruplara göre histopatolojik bulguların değerlendirilmesi..... | 21 |
| Tablo 6. Gruplara göre biyokimyasal bulguların değerlendirilmesi..... | 23 |
| Şekil 1. Modifiye Tarlov muayene skorlarının gruplara göre dağılımı..... | 18 |
| Şekil 2. Histopatolojik bulguların gruplara göre dağılımı..... | 21 |
| Şekil 3. TAS bulgularının gruplara göre dağılımı..... | 22 |
| Şekil 4. TOS bulgularının gruplara göre dağılımı..... | 22 |
| Şekil 5. OSI bulgularının gruplara göre dağılımı..... | 23 |

RESİMLER

| | |
|---|----|
| Resim 1. Laminaların ortaya konulması..... | 13 |
| Resim 2. Laminektomi sonrası kordun ortaya konması..... | 13 |
| Resim 3 .Spinal travmanın oluşturulması..... | 14 |
| Resim 4. Travma sonrası kordun görünümü..... | 14 |
| Resim 5: Normal morfolojide kontrol grubu (Hematoksilen&Eozinx200)..... | 19 |
| Resim 6: Sham grubunda fokal kanama (Hematoksilen&Eozinx200)..... | 19 |
| Resim 7: Travma grubunda belirgin spongioz (s), kanama (k) ve likefaksiyon nekrozu(ln) (Hematoksilen&Eozinx200)..... | 20 |
| Resim 8: Tedavi gruplarında bulgularında bir miktar regresyon (Hematoksilen&Eozinx200)..... | 20 |

KISALTMA VE SİMGELER

| | |
|---------------|--|
| AMPA | : Amino-3-hidroksi-5-metilisoxazol-4-propionat |
| ATP | : Adenozin trifosfat |
| Ca | : Kalsiyum İyonu |
| COX-1 | : Siklooksijenaz-21 |
| COX-2 | : Siklooksijenaz-2 |
| IL-1 β | : İnterlökin 1 β , |
| IL-6 | :İnterlökin-6 |
| Mg | : Magnezyum iyonu |
| Na | : Sodyum iyonu |
| NF-kB | : Nükleer faktör-B |
| NMDA | : N-metil-D-aspartat |
| OSI | : Oksidatif Stres İndeksi |
| SKH | : Spinal kord hasarı |
| TAS | :Total antioksidan durum |
| TNF- α | :Tümör nekroz faktör- α |
| TOS | :Total oksidan durum |
| 3-KAT | : 3-ketoaçil koenzim A tiolaz |

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim s¼recinde bilgi ve birikimini esirgemededen aktaran ve eğitimimde b¼y¼k katkısı olan değerli hocam Doç. Dr. Yurdal SERARSLAN'a, eleştirileri ve y¼nlendirmeleriyle asistanlarını ¼đrenmeye teşvik eden hocam Doç. Dr. Mustafa ARAS, Yrd. Doç. Dr. Atilla YILMAZ ve Yrd. Doç. Dr. Boran URFALI'ya, klinikte beraber çalıştığım meslektaşlarıma, beyin cerrahi servisinin t¼m hemşire ve personeline teřekk¼r ederim.

Tez araştırmamda bana yardımcı olan Doç. Dr. T¼may ÖZG¼R ve Yrd. Doç. Dr. Oğuzhan ÖZCAN'a teřekk¼r ederim.

Her zaman desteklerini hissetiğim aileme, zor g¼nlerimde hep yanımda olan ve olacağının bildiğim eşim Fatma'ya, iş yoğunluğum nedeniyle beraber geçirmemiz gereken zamanlarını çaldığım kızlarım Meva ve Aysima'ya teřekk¼r ediyorum.

Dr. Murat ÖZDEMİR

ÖZET

Amaç: Spinal kord hasarı, ağır motor kayıplara sebep olması nedeniyle önemli bir sağlık problemidir. Bu çalışmanın amacı; trimetazidin ve sulfasalazilin'in travmatik spinal kord hasarı üzerine etkisini araştırmaktır.

Yöntem: Bu çalışma Mustafa Kemal Üniversitesi Tayfur Ata Sökmen Tıp Fakültesi'nde gerçekleştirildi. Çalışma her grupta 7 hayvan olmak üzere, 6 grupta, toplam 42 adet Wistar Albino rat üzerinde yapıldı. Kontrol grubuna cerrahi işlem uygulanmadı. Sham grubuna laminektomi yapıldı. Travma ve diğer üç tedavi grubuna yüksekten düşürme yöntemiyle travma oluşturuldu. Travma sonrası trimetazidin grubuna 3mg / kg trimetazidin, sulfasalazin grubuna 25 mg /kg sulfasalazin ve trimetazidin + sulfasalazin grubuna 25 mg / kg sulfasalazin + 3mg / kg trimetazidin, gavajla verildi. Denekler, cerrahi işlem sonrası 48. saatte motor fonksiyonel iyileşme yönünden Modifiye Tarlov Skorlaması'na göre değerlendirildi. Tüm deneklerden, 48. saatteki TAS (Total antioksidan kapasite) ve TOS (Total oksidan kapasite) ölçümü için serum örneği ve patolojik inceleme için spinal kord dokusu alınarak ışık mikroskobunda incelendi.

Bulgular: TAS ve TOS değerleri kullanılarak OSI (Oksidatif Stres İndeksi) hesaplandı. Trimetazidin ve trimetazidin + sulfasalazin kullanılan grupta OSI istatistiksel olarak azalmış bulundu. Trimetazidin ve sulfasalazinin spinal kord hasarı sonrası fonksiyonel iyileşmeye anlamlı katkısı saptanmadı. Bütün tedavi gruplarında histopatolojik regresyon görülmekle birlikte bulgular istatistiksel olarak anlamlı değildi.

Sonuç: Bu çalışmada travmatik spinal kord hasarında, sulfasalazin ve trimetazidinin etkinliği araştırıldı ve prognoza anlamlı katkısı olmadığı bulundu. Ancak trimetazidin ve trimetazidin + sulfasalazin verilen grupta OSI de düşme gözlenmesi daha kapsamlı çalışma yapılması gerekliliğini düşündürmektedir.

ABSTRACT

Objective: Spinal cord injury is a major health problem due to disability they cause. The aim of this study was to investigate the effect of trimetazidine and sulfasalazine in a rat model of spinal cord injury.

Method: This study was performed at Mustafa Kemal University Tayfur Ata Sokmen Medical Faculty, Hatay, Turkey. 42 Wistar Albino rats were randomly 6 grouped. There was 7 rats in each group. Surgery is not implemented to control group. Sham group underwent only laminectomy. Trauma and all treatment groups underwent laminectomy and traumatized created by the method of falling from height. 3mg / kg trimetazidine was given by gavage to trimetazidine group, 25 mg /kg sulfasalazine was given to sulfasalazine group and 3mg / kg trimetazidine +25 mg /kg sulfasalazine was given by gavage to sulfasalazine + trimetazidine group. The functional outcome was evaluated by using Modified Tarlov Scale at 48. Hour and the serum samples were taken to measure total antioxidant status (TAS) and total oxidant status (TOS). Spinal cord samples of all groups were obtained for histopathologic and were examined under light microscope.

Results: OSI (Oxidative Stress Index) was calculated by using TAS and TOS. It was statistically significantly lower in trimetazidine and trimetazidine + sulfasalazine group. Trimetazidine and sulfasalazine has no beneficial effect on functional recovery. Although histopatologic regression observed in all treatment groups was not significant statistically.

Conclusion: In this study the effect of sulfasalazine and trimetazidine on traumatic spinal cord injury was investigated. Trimetazidine and sulfasalazin has no effect on prognosis. However the observed reduction in OSI index needs to be investigated.

1.GİRİŞ VE AMAÇ:

Travmaya bağlı spinal kord hasarı, kiři üzerinde önemli fiziksel ve psikolojik rahatsızlığa yol ačan ve çoğunlukla geri dönüşümü olmayan bir durumdur. Bu hastaların ömür boyu bakıma muhtaç olmaları, aile ve fert açısından psikolojik ve sosyal sorunları beraberinde getirmektedir. Yaşanan iş gücü kaybı ve tedavi masrafları yönüyle, toplumsal açıdan, ciddi bir ekonomik kayba yol açmaktadır.

Trimetazidin, kardiyoprotektif ve anti-iskemik özellik gösteren bir 3-ketoasil CoA tiolaz inhibitörüdür. Kardiyak enerji metabolizmasını yağ asit oksidasyonundan glukoz oksidasyonuna kaydırarak daha az oksijen tüketimiyle daha fazla adenzintirifosfat üretimini sağlar. Trimetazidinin geçici spinal kord yaralanması üzerinde koruyucu etki sağladığı daha önce gösterilmiştir. Ayrıca siyatik sinir hasarı üzerinde yararlı etkileri gösterilmiştir.(1)

Sulfasalazin, antienflamatuar tedavide yaygın olarak kullanılmakta olan bir ilaçtır. Bu etkisinin yanında, NMDA reseptörlerini bloke etmek suretiyle hücre içine Ca akışını ve akümülyasyonunu engelleyerek nöroprotektif etkinlik gösterdiği ileri sürülmüştür.(2).

Bu çalışmadaki amacımız trimetazidin ve sulfasalazin etken maddelerinin ayrı ayrı ve bir arada kullanılarak total antioksidan status, (TAS) ve total oksidan status (TOS) ölçümlerinin yapılarak oksidatif stres indeksini (OSI) hesaplamak ve spinal kord hasarı üzerindeki etkinliğinin histopatolojik, klinik ve biyokimyasal olarak değerlendirilmesidir.

2. GENEL BİLGİLER:

2.1. Tarihçe:

Spinal kord travmaları ilgili çalışmalar, antik çağlara kadar uzanmakta olup (3) ilk yazılı belge beşbin yıl önce "İmhotep" tarafından yazıldığı düşünülen "Edwin Smith" cerrahi papirüsüdür (4). Bu papirüste çeşitli vakalar anlatılmakta ve hastalar; tedavi edilebilecek olgular, tedavi edilmeye çaba gösterilmesi gerekenler ve umutsuz olgular olarak sınıflandırılmaktadır Umutsuz olgular, günümüzdeki komplet omurilik yaralanmalarına uymaktadır.

Hipokrat (M.Ö 460-375) paraplejiyi tarif etmiş, ancak omurilik fonksiyonundan çok omurga deformitelerinin düzeltilmesi için traksiyon cihazı tanımlamıştır (5). Hipokratın spinal dislokasyonlar için geliştirdiği bu cihazlar günümüzde geliştirilen modern cihazlara öncülük etmiştir.

Aulus Cornelius Celsus (M.Ö 30) servikal kord hasarı sonrası ilk ani ölümü tanımlamıştır (6, 7). Aretaeus (M.Ö 150) spinal kord travmasının seviyelerini bildirmiş ve bazı vakalarda ipsilateral pareziden bahsetmiştir (6, 7).

Spinal kord disfonksiyonunu anlamada en büyük ilerleme, Galen' in çalışmalarıyla elde edilmiştir. Galen, spinal kord hasarının paralizi ve lezyon seviyesinin altında his kaybına yol açtığını ilk olarak göstermiştir. Üst seviyelerdeki omurilik hasarının alt seviyelerdekinden daha önemli olduğunu ortaya koymuştur. Ayrıca, omurilikte uzunlamasına keside fazla motor kayıp olmamasına rağmen, enine keside lezyon seviyesinin altında kayıp olduğunu göstermiştir (8).

Bir sonraki ilerleme Egeli Paulus zamanında kaydedilmiştir. Paulus, Hipokrat'ın traksiyon cihazlarını geliştirmekle birlikte dekompresif cerrahiden ilk bahseden kişidir ve ağrıyı kesmek için kırık spinöz süreci çıkarmıştır (7, 9).

Tarih boyunca yapılan bu çalışmalardan sonra, Dr. Alban Gilpin Smith, ilk lomber laminektomiği yaptı. 20 yaşında bir genci opere eden Smith, his kazanımından bahsetmiştir (10).

2.2 Epidemiyoloji:

Spinal kord hasarının ABD deki yıllık tahmini insidansı bir milyonda 40 vakadır. Bu da ABD için her yıl 12000 yeni vaka demektir (11).

Vakaların çoğu genç erişkinler olup hastaların yaklaşık yarısı 16-30 yaş arasındadır. Olguların yaklaşık % 80'i erkektir (11).

Bu hastaların yıllık bakım giderleri ortalama 70.000 amerikan doları olup 25 yaşındaki servikal travmalı bir hasta için yaşam boyu maliyet 4.600.000 amerikan dolarını bulabilmektedir.(11)

Ülkemizde güneydoğuda yapılan bir çalışmada yıllık insidans milyonda 16,9, erkek/kadın oranı 5,8/1olarak bulunmuştur. Yaralanma nedeni ise %37,3 ile yüksekten düşme olarak belirlenmiştir (12).

2.3 Patofizyoloji:

Spinal kord hasarı, olay anında meydana gelen primer hasarı ve olaydan sonraki dakikalar ve aylarca etkisi devam eden sekonder hasarı içeren iki aşamalı süreçtir (13). Spinal kord hasarının altında yatan patofizyolojik mekanizmaları anlamak, farmakolojik uygulamaların anlaşılabilirliği açısından, büyük önem taşımaktadır.

2.3.1 Primer Hasar:

Primer hasar, medulla spinalise darbe olduğu anda oluşan mekanik hasarı ifade eder. Fleksiyon, ekstansiyon, rotasyon ve distraksiyon gibi kuvvetler sonucu meydana gelir. Diğer olası mekanik etkiler, vertebral kolonu oluşturan kemik, ligamanlar veya spinal kanal içindeki hematomlardan kaynaklanan kompresyon sonucu oluşur.

Primer hasarda, en sık çarpma + devam eden bası yaralanması bildirilmiştir (14). Bu durum, travmatik disk herniasyonunda, dislokasyonda ve spinal korda bası yapan patlama kırıklarında görülür (Tablo 1).

Travmanın erken döneminde kanama olur, daha geç dönemde ise kan akımının kesilmesiyle hipoksi ve ardından iskeminin neden olduğu lokal enfarkt gelişir. Enfarkt oluşumu, yüksek metabolik gereksinimi olan gri cevherin hasarlanmasıyla sonuçlanır. Bunun sonucu olarak, hasarlı bölgeden geçen nöronlar

fiziksel kesintiye uğrar ve myelin kılıfta incelmeye neden olur. Ayrıca hasarlı bölümdeki ödem ve makrofajlar, iletimin bozulmasına neden olur. (15-17)

Bu bilgiler ışığında, gri cevherde ilk saatler içinde, beyaz cevherde ise 72 saat içerisinde irreversibl hasarlanma olduğu düşünülmektedir (18, 19).

Tablo 1. İnsan omurilik yaralanmasında primer mekanizmalar

| Mekanik Kuvvet | Yaralanma Mekanizması |
|----------------------------|---|
| Darbe ve kalıcı kompresyon | Patlama fraktürü, fraktür-dislokasyon |
| Darbe ve geçici kompresyon | Hiperekstansiyon |
| Distraksiyon | Hiperfleksiyon |
| Laserasyon, transeksiyon | Patlama fraktürü, laminar fraktür, ateşli silah |

2.3.2 Sekonder Hasar

Primer hasarın sonucunda gelişen, birçok patofizyolojik sürecin rol aldığı hasarlanmadır. Primer hasar önlem alınarak engellenebilir, ancak tedavi edilemez. İkincil hasar ise önlenemez ve tedavi edilebilir olması nedeniyle, çalışmalar ikincil hasar üzerine yoğunlaşmıştır.

İkincil mekanizmalar içinde; nörojenik şok, hemoraji ve iskemi-reperfüzyon gibi vasküler sebepler, eksitotoksisite, kalsiyum aracılıklı sekonder hasar, sıvı elektrolit bozuklukları, immunolojik hasar, apoptozis ve mitokondri fonksiyon bozuklukları yer alır (20).

3.2.1 Nörojenik Şok:

Omurilik yaralanması sonrası yaralanmanın şiddeti ve seviyesine bağlı olarak sempatik tonusun azalması, kardiyak debi ve periferik rezistansın azalması sonucu hipotansiyon ve bradikardi gelişmesine nörojenik şok denir. Vazomotor girişin azalması sonrası, kordun yetersiz beslenmesi söz konusudur. Tedavi edilmediği takdirde, nöral doku hasarı artabilir (20, 21).

2.3.2.2 Vasküler Sebepler:

Vasküler sebepler, travmanın başlangıcında ve sonrasında, spinal kord için hem iskemik hem de hemorajik hasarla yıkıcı etkiye sahiptir. Travma anında, mikrosirkülasyonu oluşturan venüller ve kapillerlerde direk hasar meydana gelmekte, oluşan hasar rostral ve kaudal mesafeye doğru kısmi uzanım göstermektedir. Bu durum anterior spinal arter gibi büyük arterlerin, kısmen travmadan korunduğunu düşündürmektedir (22-26). Bu hasarlanma zamanla hemorajik nekroza dönüşen küçük hemorajik ya da peteşial alanlara sebep olur (20).

Posttravmatik iskemiye, direk travmanın sebep olduğu ve muhtemelen bazı ajanların artırıcı etkide bulunduğu ve iskemiye vazospazmın yol açtığı gösterilmiştir (22, 23). Ayrıca intravasküler tromboz da posttravmatik iskemiye katkıda bulunabilmektedir (27, 28). Öte yandan bazı araştırmacılar, otopregülatör hemostaz bozukluklarının iskemiye (nörojenik şoka bağlı hipoperfüzyon sonucu) ve hemorajiyi (kan basıncındaki yükselmeye bağlı) kötüleştirdiğini öne sürmektedir (29).

2.3.2.3 Serbest Oksijen Radikalleri:

Serbest oksijen radikalleri, bir molekülün dış yörüngesine, bir tek elektronun eklenmesiyle oluşan yüksek reaktivitesi olan kimyasal bileşiklerdir. Serbest radikaller, organizmada hem normal metabolizmanın yan ürünü olarak hem de çevresel faktörlerin etkisi ile oluşabilmektedir. Reaktif yapıları nedeniyle başta lipidler, proteinler, karbonhidratlar ve DNA olmak üzere oksidlenebilen tüm hücre elemanları ile etkileşmektedirler (30).

Serbest oksijen radikalleri, iskemi döneminde ve daha belirgin olarak erken reperfüzyon döneminde artış gösterirler. Bu artış, sekonder hasarda artışa neden olan oksidatif strese katkıda bulunur. Oksidatif stres, koruyucu antioksidan kapasiteyi aştığı zaman bu radikaller, proteinlerin, nükleik asitlerin ve lipidlerin oksidasyonuna sebep olurlar (30, 31). Daha spesifik olarak bu moleküller, lipid peroksidasyonun başlaması ve onun yıkıcı etkilerine ek olarak mitokondrial respiratuar zincir enzimlerinin inaktivasyonu, gliseraldehit 3-fosfat dehidrojenazın inaktivasyonu, Na-K ATPaz inhibisyonu ve Na membran kanallarının inaktivasyonuna yol açar. Kısaca reaktif oksijen ve nitrojen türlerinden ortaya çıkan oksidatif stresin, spinal kord

hasarına katkıda bulunduğu ve diğer mediatörlerle yakından ilişkili olduğu açıktır (20).

2.3.2.4 Eksitotoksisite:

Eksitotoksisite, glutamat reseptörlerinin aşırı aktivasyonunun nöronal hasara yol açması şeklinde tanımlanabilir olup ilk olarak Olney tarafından kullanılmıştır (20). Glutamat, merkezi sinir sisteminin major eksitatör nörotransmitteridir (32) ve spinal kord hasarından sonra salınımı. Bu artış spinal kord dokusunda direk hasar yol açabilir. Bununla birlikte, glutamat hücre reseptör aktivasyonunun, özellikle N-metil-D-aspartat [NMDA] ve amino-3-hidroksi-5-metilisoxazol-4-propionat-kainat [AMPA] reseptör alt tiplerinin aktivasyonu, iskemik hasarın gelişmesinde kritik role sahip olabilir. Glutamat reseptör aktivasyonu, hücre içi Na⁺un erken birikmesine sebep olmaktadır (33). Bunun sonucu olarak sitotoksik ödem ve hücre içi asidoz oluşmaktadır. Na-K⁺ ATPaz'ın çalışmaması, Na ve su birikimini daha da artırır ve K⁺ kaybını derinleştirir. Ayrıcı Na-Ca değiştiricinin aktivasyonu hücre içi Ca birikir ve fizyolojide belirgin değişiklikler yaparak ardışık hasara yol açar. Eksitotoksisite, özellikle NMDA reseptörleri yoluyla gerçekleşir ve lipid peroksidasyonunun başlaması, Na-K ATPaz aktivitesinin inhibisyonu, membran sodium kanallarının inaktivasyonu, mitokondrial solunum zincir enzimlerinin direk inhibisyonu, gliseraldehid -3 fosfat dehidrojenazın inaktivasyonu ve önemli proteinlerin oksidatif modifikasyonu gibi nöronal hasara katkısı bulunan olaylar zincirini başlatır.

2.3.2.5 Sıvı Elektrolit Bozuklukları ve Kalsiyum Aracılıklı Hasar:

Kalsiyumun hücre içine akışı, travmadan hemen sonra tetiklenir, saatler ve haftalar boyunca devam edebilir (34). Yüksek hücre içi Ca, çeşitli mekanizmalarla sekonder hasara katkıda bulunur. Bunlardan birisi; mitokondrial fonksiyonu engellemektir (35, 36). Bu engelleme, zaten başlangıç hasarına bağlı hipoksi ve iskemi nedeniyle bozulmuş olan hücresel solunumu inhibe ederek gerçekleşir. Artmış hücre içi Ca aynı zamanda kalpain, fosfolipaz A2, lipooksijenaz ve siklooksijenaz gibi Ca bağımlı proteaz ve lipazları stimüle eder. Kalpain, akson-

myelin ünitesinin yapısal proteinleri dahil MSS' deki önemli yapıları yıkar (37). Ayrıca diğeri Ca bağımlı proteazlar ve kinazlar, hücre membranını yok eder. Lipaz, lipooksijenaz ve siklooksijenaz aktivasyonu; araşidonik asitin tromboksan, prostaglandin ve lökotrienlere dönüşmesine yol açar. Bu metabolitlerin artmış seviyeleri spinal kord travmasının ilk dakikalarındaki hasarlanma ile ilişkili olabilir (38-40). Deneysel spinal kord travmalarından sonra mikroglia ve makrofajları eksprese eden siklooksijenaz-1(COX-1) birikimi ve COX-1 ekspresyonunun endotelium tarafından upregulasyonu gözlenir (41). Araşidonik asitin dönüştürülmesiyle oluşan bu maddeler, platelet agregasyonu ve vazokonstriksiyona neden olarak kan akımını azaltırlar (35).

Siklooksijenaz-2 (COX-2), ikincil hasara katkıda bulunabileceği varsayılarak son zamanlarda çalışılmıştır. Artmış hücre dışı eksitator nörotransmitterlerin nöronal aktivasyonu uyardığı ve kortikal nöronlardaki COX-2 ekspresyonunun indüklenmesine sebep olduğu bildirilmiştir (42). COX-2 inhibisyonunun, hayvan çalışmalarında spinal kord hasarı sonrası gidişatı iyileştirdiği görülmüştür (15, 43).

Artmış hücre dışı K⁺, nöronların aşırı depolarizasyonuna sebep olmakta ve sonuç olarak nöronal iletimi bozmaktadır. Bu, aslında spinal şokun altında yatan, kritik öneme sahip bir faktör olabilir (44). Daha az dikkat çeken bir elektrolit bozukluğu da magnezyum (Mg) eksikliğidir. Hücre içi Mg eksikliğinin glikolizis, oksidatif fosforilasyon ve protein sentezi gibi metabolik süreçlerde yıkıcı etkisi olabilir. Ayrıca Mg kofaktör olarak görev yaptığı enzimatik reaksiyonlarda da sıkıntılar yaşanabilmektedir. Mg eksikliği hücre içi Ca birikimine ve Ca ilişkili patofizyolojik sürece katkıda bulunabilir (44). Magnezyumun eksitator aminoasitlerin NMDA reseptörlerini bloklayarak, nöronal hücreleri koruduğu ve teorik olarak eksitotoksisiteyi azalttığıda düşünülmektedir (45).

2.3.2.6 İmmün Sistem Aracılıklı Hasar:

Spinal kord hasarına karşı gelişen immün sistem reaksiyonları, hücresel ya da moleküler düzeydedir ve genellikle iç içe girmiştir. Hasarlanmış bir omurilikte ,immün hücreler (hücresel) ve regülasyon proteinlerinin (moleküler) toplam etkisi enflamasyondur. Enflamasyon, spinal kord hasarından hemen sonra olur ve haftalar

,hatta aylar sürer. İkincil hasardaki olaylarda anahtar rol oynar (46). İmmün hücreler interlökin 1 β , interlökin-6 ve tumor nekroz faktör- α gibi proinflamatuvar sitokinler sekrete eder. İnflamatuvar cevap, yaşayan nöronların rejenerasyonunu önleyen hücrel debrisin temizlenmesinde kritik öneme sahiptir. Ancak inflamatuvar cevabın aşırı artması sağlam dokuya zarar verir ve hasarı artırabilir. İmmün sistemin spinal kord hasarındaki rolü, tartışmalı olmakla birlikte, kontrolsüz bir immün sistem aksonal gelişmeyi inhibe eder ve hücre ölümüne aracılık eder. Yararlı olması için ekzojen kontrol gereklidir demek makul olabilir. (47) Spinal kord hasarının sonucu olan inflamasyon nötrofil, monosit, mikroglia ve T-lenfosit olmak üzere dört major kategorideki immün hücreyi çeker (48, 49). Nötrofiller, hasar bölgesine giden ilk hücrelerdir. Dolaşım sisteminde vasküler endotel hücreleri tarafından alınır ve hasar sahasına gitmesine rehberlik etmek için hücre membranlarındaki adezyon moleküllerinin eksprese ederler. Spinal dokudaki nötrofiller, içeriye giren mikropları ve doku debrisini temizler. Nötrofiller, aynı zamanda, sitokin, proteaz ve serbest radikal salar ve bunlar diğer inflamatuvar ve glial hücreleri aktive ederek nöronal hasar ve ölüme yol açabilir (34). Nötrofillerin endotel hücre yüzeyine adezyonun engellenmesinin kompresif travma sonucu oluşmuş spinal kord hasarının şiddetini belirgin olarak azalttığı gösterilmiştir.(50) Mekanik hasardan hemen sonra monositler, spinal korda infiltre olur ve makrofajlara dönüşür. Aktive mikroglia ve makrofajlar; çeşitli sitokinler, serbest radikaller ve büyüme faktörü salar (48, 51, 52). Büyüme faktörü doku tamiri ve nöronun yaşaması için kritik öneme sahiptir. Bununla birlikte, proinflamatuvar sitokinler ve serbest radikaller, lezyonun genişlemesine ve hasarın etkisinin artmasına katkıda bulunur. Spinal kord yaralanmalarında lenfositlerin rolü çelişkilidir. Kontrolsüz immün sistemin kord üzerindeki etkisi serbest radikallerin salınması ve inflamasyondur. İmmün sistem ekzojen olarak kontrol altına alınabilirse yararlı etki sağlayacaktır (20).

2.3.2.7 Apoptozis

Spinal kord travmasının akut fazında hücre ölümlerine, inflamasyon ve sonrasında hücre membran rüptürüne yol açan nekroz sebep olur. Saatler sonra, hücre ölümünün başka bir tipi sayılan apoptoz aracılığıyla olan ölümün, merkeze oturduğu düşünülmektedir. Apoptozda; hücreler, ölümden önce inflame olmaz.

Protein sentezi ve enerji gereken programlanmış bir süreçle yoğunlaşır ve küçük fragmanlara ayrılır. Nöronal ölümün bu programlı yolu, spinal kord hasarının da dahil olduğu birçok nörolojik hastalığın patolojisinde yer almaktadır (20, 53).

2.3.2.8. Mitokondrinin Sekonder Hasardaki Rolü:

Mitokondri, spinal kord hasarından sonraki hücre ölümünde merkezde bir role sahiptir. Sağlıklı hücrede mitokondri, hücrel kalsiyum homestazının sürdürülmesinde ve serebral metabolizmada kritik öneme sahiptir. Ayrıca, mitokondri, oksidasyon -redüksiyon reaksiyonlarının çoğu aşamasında konak olarak görev yapar ve reaktif oksijen türlerinin primer hücre içi kaynağıdır. Hücrel metabolik akışın düzenlenmesi de mitokondiye bağlıdır. Mitokondri tarafından sağlanan bu fonksiyonların herhangi birinde bozulma, direk olarak ya da hücrel strese bağlı toleransı azaltmak suretiyle, dolaylı olarak, hücrel ölüme yol açabilir. Merkezi sinir sistemine olan travma, mitokondrinin hücrel solunum ve oksidatif fosforilasyon yapma yeteneğini yok eder (54-58). Ayrıca hücrel ölüme, mitokondri iç membranında, kalsiyumun indüklediği permeabilite değişiklikleri gözlenir. Bu değişiklikler, mitokondri membran potansiyelini düşürerek osmotik şişmeye ve mitokondrial lizise neden olabilir (59).

2.3.2.9 Trimetazidin

Trimetazidin (1-(2,3,4 trimethoxybenzyl) piperazine hydrochloride), miyokardial iskemi reperfüzyon hasarında etkisi kanıtlanmış anti iskemik bir ilaçtır (60). Selektif olarak mitokondrial 3-ketoasil koenzim A tiolazı (3-kat) baskılama yoluyla serbest yağ asit mekanizmasının azaltarak kardiyak metabolizmayı dengeler. Bu şekilde oksidatif stresi kontrol eder, iskemi reperfüzyonun indüklediği mitokondrial solunum hasarını önler ve kalpde anti iskemik etki gösterir (61, 62). Trimetazidinin geçici spinal kord iskemisinde koruyucu etkisi gösterilmiştir (63). Ayrıca Serarslan ve ark. ratlar üzerinde yaptığı bir çalışmada trimetazidinin aksonal rejenerasyon ve myelinizasyonda faydalı etkileri bildirilmiştir (1).

2.3.2.10 Sulfasalazin

Sulfasalazin bir 5-aminosalisilik asit ve sulfapiridin bileşigi olup siklooksijenazların ve nükleer faktör-B'nin aktivitelerini inhibe eder. Romatoid artrit ve inflamatuvar bağırsak hastalığının tedavisinde antiinflamatuvar ilaç olarak yaygın şekilde kullanılmaktadır (64). Yapılan bir çalışmada 30 - 1000 μ M arası dozlarda sulfasalazinin NMDA reseptör aracılıklı nöral ölümü engellediği bildirilmiştir (2).



3. GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmamızın cerrahi işlem bölümü Mustafa Kemal Üniversitesi Tıp Fakültesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu'ndan onay aldıktan sonra Mustafa Kemal Üniversitesi Tıp Fakültesi Deneysel Araştırmalar Uygulama ve Araştırma Merkezi'nde gerçekleştirildi. Işık mikroskopi incelemeleri, aynı hastanenin Patoloji Kliniği Laboratuvarında, biyokimyasal incelemeler ise Biyokimya Kliniği Laboratuvarında yapıldı.

Çalışmada; toplam 42 adet, 8-12 haftalık, 250-300 gram ağırlığında erkek Wistar Albino rat kullanıldı. Hayvanlar ortama adaptasyonları için 1 hafta öncesinden kafeslerine yerleştirildi. 12 saat aydınlık ve 12 saat karanlıkta, yaklaşık % 55 nemli ortamda, 20-22 °C' de musluk suyu ve standart rat yemi ile beslenmeleri sağlandı. Ratlar, her bir grupta 7 adet olmak üzere 6 gruba ayrıldı.

- **Kontrol grubu:** Bu gruptaki hayvanlara Tarlov skalasına göre günlük nörolojik muayane takibi yapıldı, herhangi bir cerrahi işlem yapılmadı ve medikal tedavi verilmedi.
- **Sham grubu:** Bu gruptaki hayvanlara cilt insizyonu yapıldı, paravertebral kaslar diseke edildi. T7-T8 seviyesine total laminektomi yapıldı. Günlük modifiye Tarlov skalasına göre nörolojik muayene yapıldı.
- **Travma Grubu:** Sham grubundaki işlemlere ek olarak yüksekliği 5 cm ve kanal çapı 10 mm olan metal tüp içinden, ağırlığı 5 gram, çapı 9 mm olan titanyum çubuk bırakılarak omurilik yaralanması oluşturuldu.
- **Trimetazidin grubu:** Travma grubundaki tüm işlemler uygulandı. Günde iki defa 3 mg / kg trimetazidin (Sitorel 20 mg Film Tablet Mustafa Nevzat ilaç Sanayii A.S. /İstanbul) gavajla verildi.
- **Sulfasalazi grubu:** Travma grubundaki tüm işlemler uygulandı ve günde iki defa 25mg / kg sulfasalazin (Salazopyrin 500 mg enterik tablet Pfizer İlaçları Ltd. Şti. / İstanbul) gavajla verildi.
- **Trimetazidin + Sulfasalazin grubu:** Travma grubundaki işlemlere ek olarak

günde iki defa trimetazidin (3 mg /kg) ve sulfasalazin (25 mg /kg) verildi.

Doz hesaplamaları Reagan-Shaw tarafından 2007 de tanımlanan hayvan equivalent doz formülüyle yapıldı (65).

Kontrol grubu haricindeki tüm gruplarda işlem sonrası cerrahi katlar kapatıldı, 48. saatin sonunda TAS ve TOS ölçümü için serum örneği alındı.

3.1 Anestezi Tekniği

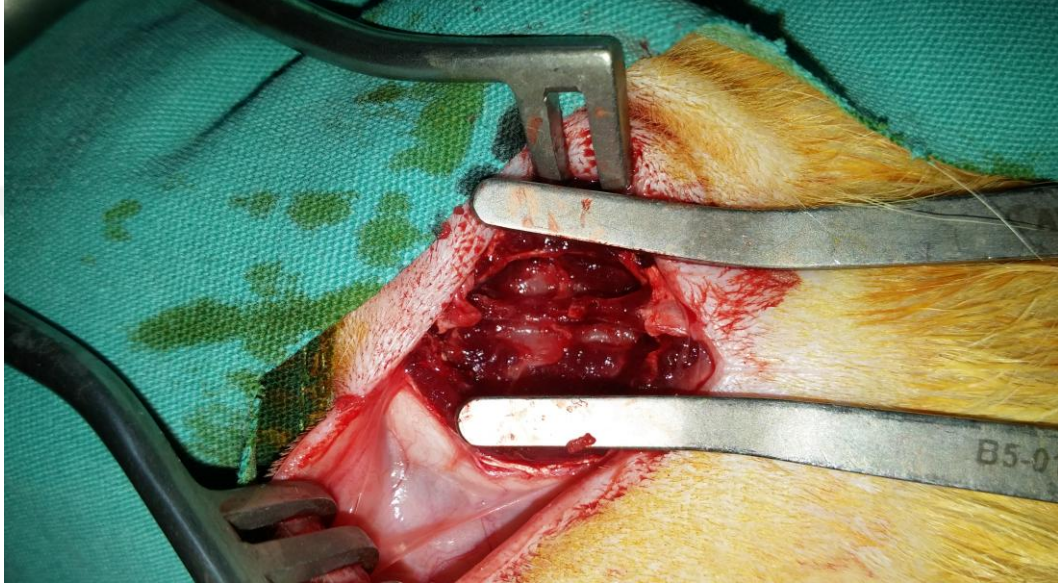
Tüm gruplardaki sıçanlara intraperitoneal (5-10mg/kg) xylazin hidroklorür (Rompun^R, Bayer, İstanbul) ve (50-60mg/kg) ketamin (Ketalar^R, Eczacıbaşı, İstanbul) ile genel anestezi sağlandı.

3.2 Cerrahi Teknik ve Omurilik Travması

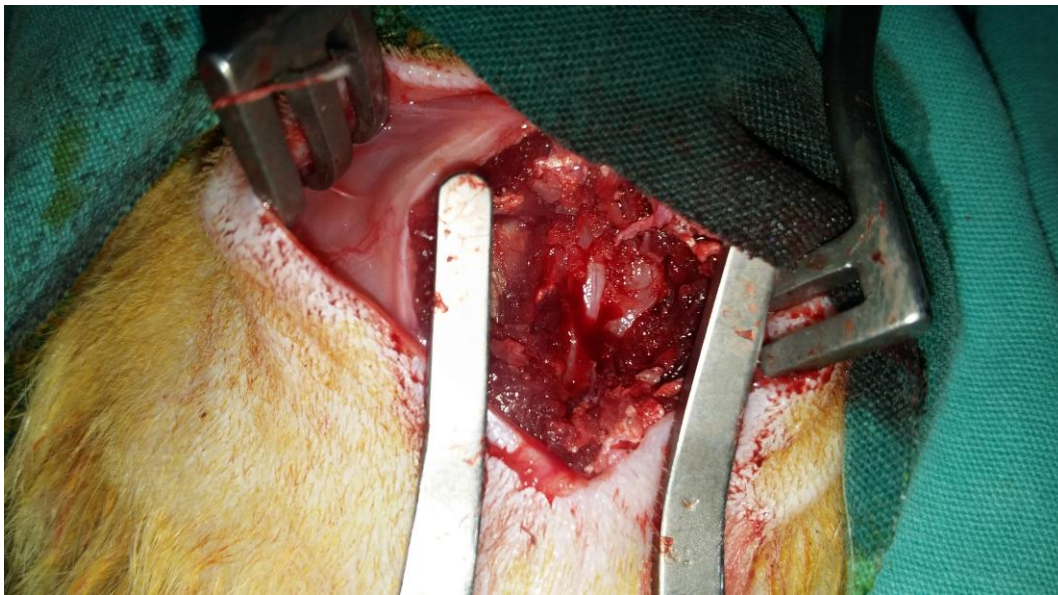
Kontrol grubuna herhangi bir cerrahi işlem uygulanmadı, günlük muayene takibi yapıldı. Diğer gruptaki hayvanlara anestezik ajanlar verilip sedasyonun sağlandıktan sonra ratlar sırt bölgesi tıraş edilerek ameliyat masasına prone pozisyonda yerleştirildi. Cerrahi işlem sırasında asepsi ve antisepsi kurallarına uyuldu. Polivinil pirolidon iyod (Polyod^R %10 solusyon, Drogan, Ankara) ile yapılan lokal antisepsiden sonra, mikroskop altında torakal 6-9 düzeyinden orta hat vertikal cilt insizyonu ile cilt ciltaltı geçildi. Fascia açılarak paravertebral adeleler künt diseksiyonla subperiostal sıyrıldı (Resim 1). Torakal 7-8 laminaları ortaya konulduktan sonra bu laminalara total laminektomi yapıldı. Duramater intakt bırakıldı (Resim 2). Sham grubundaki hayvanların cerrahi yaraları 3/0 atravmatik ipek ile anatomisine uygun olarak kapatıldı ve steril gazlı bez ile pansuman yapıldı.

Kontrol ve sham grubu hariç diğer grupta hayvanlara yüksekliği 5 cm ve kanal çapı 10 mm olan metal tüp yerleştirilerek tüpün içinden ağırlığı 5 g, çapı 9 mm olan titanyum çubuk bırakıldı ve spinal kord travması oluşturuldu (Resim 3-4). Travma oluşturulduktan sonra katlar 3/0 atravmatik ipek ile anatomisine uygun kapatıldı ve steril gazlı bez ile pansuman yapıldı. Deneklerin bakımı ayrı kafeslerde yapıldı. Cerrahi işlem tamamlandıktan 48 saat sonra nörolojik değerlendirme sonrası sıçanlara tekrar intraperitoneal 10 mg/kg xylazin hidroklorür (Trompun, Bayer, İstanbul-Türkiye) ve 60 mg/kg ketamin (Ketalar, Eczacıbaşı, İstanbul Türkiye) ile

genel anestezi uygulandı. Biyokimya için kan örnekleri alındı. Her örnek biyokimya tûpüne konarak 10 dakika 3000 devirde santrifûj edildi. Plazma kısmı 2 adet eparndorf tûpüne aktarıldı. Örnekler -80 °C de saklandı. İnsizyon bölgesi açıldı. T7-8 düzeyinde omurilik proksimal ve distalden serbestleştirilip yaklaşık 1cm' lik travmatik alanı da içerecek şekilde örnekler alındı. Parçalar patolojik inceleme için % 10' luk formaldehit içine konuldu.



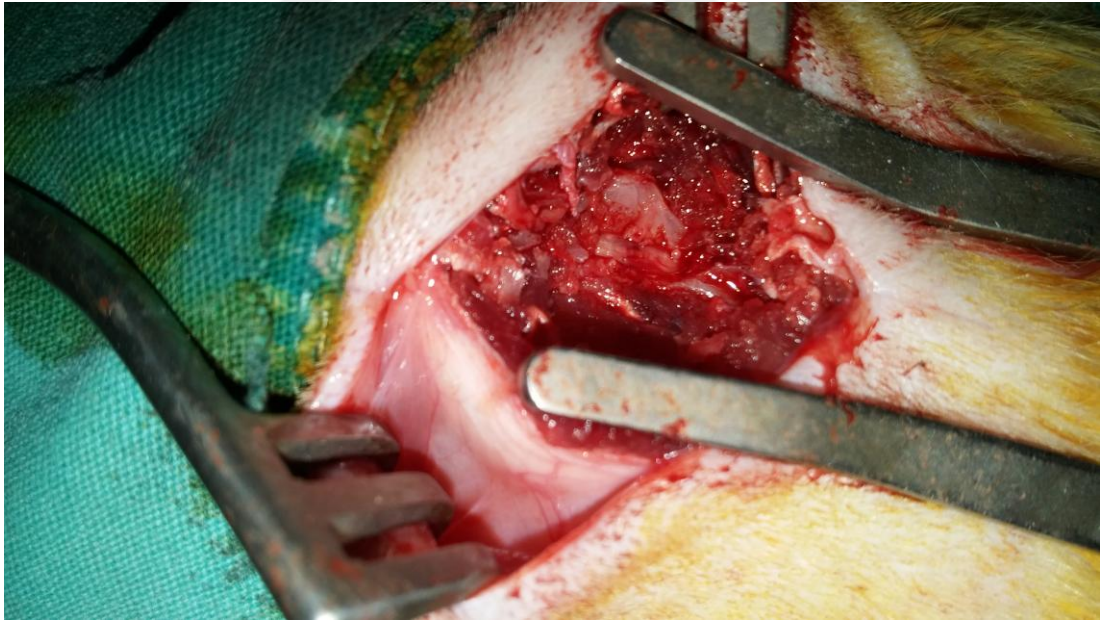
Resim 1. Laminaların ortaya konulması



Resim 2. Laminektomi sonrası kordun ortaya konması



Resim 3. Spinal travmanın oluşturulması



Resim 4. Travma sonrası kordun görünümü

3.3 Motor Muayene:

Tüm deneklerde, cerrahi işlemden sonra arka ayakların motor işlevleri günlük takip edildi ve 48 saat sonra Modifiye Tarlov Sklaları' na göre (Tablo 2) kaydedildi.

Tablo 2:Modifiye Tarlov Skalası (66)

| Skala | Parapleji Derecesi | 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 |

3.4 Patolojik İnceleme

Histopatolojik incelemeler Mustafa Kemal Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı'nda, çalışmada uygulanan tedavileri, tedavi gruplarını ve deneklerdeki nörolojik değerlendirme sonuçlarını bilmeyen bir patoloji uzmanı tarafından yapıldı.

Spinal yaralanma bölgesi merkezde olacak şekilde 1 cm'lik bir spinal kord parçası çıkarılarak %10'luk formalin solüsyonu içerisinde 24 saat süre ile fikse edildi. Yaralanma bölgesi merkezde olacak şekilde iki mm kaudal, dört mm rostral

alan içeren kesitler uygulanarak doku takip işlemi yapıldı. Parafin bloklara gömülen bu dokulardan mikrotom ile 5 µm'lik transvers seri kesitler alındı. Lezyon alanları, kavitasyon ve kollajen doku değerlendirmesi; hematoksilin eozin (H-E) boyası ile Olympus BX53 mikroskobunda (Olympus, Tokyo, Japan) yapıldı. Spinal korddan alınan örneklemelerdeki anormallikler ve zararlanmalar Malinovsky ve ark. (67) tarafından tanımlanan skorlamaya göre belirlendi (Tablo 3).

Tablo 3: Histopatolojik Skorlama (67)

| | |
|---|---|
| 0 | Anormal hücre yok |
| 1 | Hemoraji, glial hücre reaksiyonu, bu değişikliklerin birkaç alanda gözlenmesi |
| 2 | Gri cevherde belirgin nekroz, büyük hemoraji ve yaygın demiyelinizasyon, Fibrozis ve inflamatuvar hücrelerin varlığı |

3.5 Biyokimyasal İnceleme

Alınan numunler, Architec C8000 Abbott biyokimya cihazında çalışıldı. Çalışma gruplarındaki TAS ve TOS düzeyleri serumda Erel tarafından tanımlanmış olan kalorimetrik yöntemle göre ölçüldü (68, 69). OSI hesaplaması; OSI (arbitrary unit) =TOS (µmol H₂O₂ Eq/l) / TAS (µmol Trolox Eq/l) x 100 formülüne göre yapıldı (70).

3.6 İstatistik

İstatistik analiz, SPSS istatistik programının 20 versiyonu kullanılarak yapıldı. Muayene bulguları ve patoloji bulguları Kruskal Wallis, biyokimyasal bulgular One-Way Anova testleriyle değerlendirildi.

4. BULGULAR

4.1. Motor İşlevlerin Değerlendirilmesi

Tüm deneklerde cerrahi işlemden 48 saat sonra motor işlevler Modifiye Tarlov Skorlama sistemine göre belirlendi. Trimetazidin, sulfasalazilin ve trimetazidin + sulfasalazilin tedavi grupları travma grubu ile karşılaştırıldığında, muayene skorların iyileşme yönünde artış gözlemlendi, ancak bu artış istatistiksel açıdan anlamlı fark göstermedi (Tablo 4).

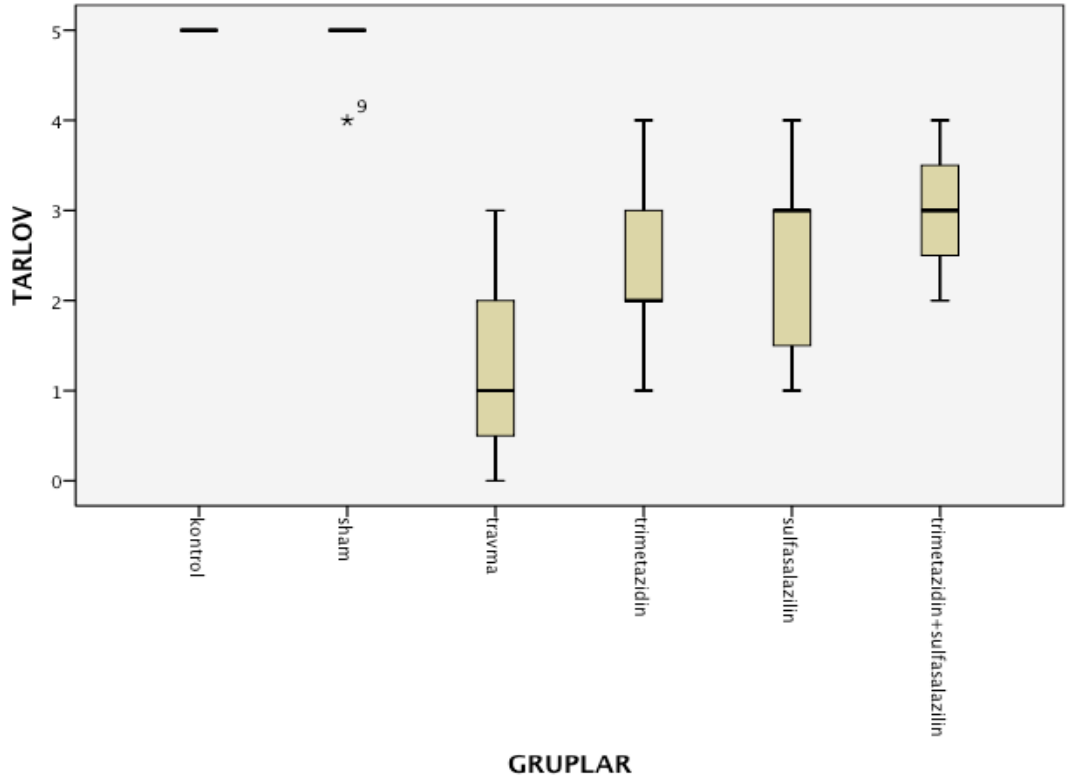
Tablo 4: Gruplara göre muayene skorlarının değerlendirilmesi

| | KONTROL Median (min-maks) | SHAM Median | TRAVMA Median | TRİMETAZİDİN Median (min-maks) | SULFALAZİN Median (min-maks) | TRİMETAZİDİN+ SULFASALAZİN Median (min-maks) |
|----------------|---------------------------------|----------------|-----------------------|--------------------------------------|------------------------------------|---|
| Tarlov Skalası | 5 (5-5) | 5 (4-5) | 1(0-3) ^{a,b} | 2(1-4) ^{a,b} | 3(1-4) ^{a,b} | 3(2-4) ^{a,b} |

(a) $p < 0,005$ kontrol grubu ile karşılaştırıldığına

(b) $p < 0,005$ sham grubu ile karşılaştırıldığına

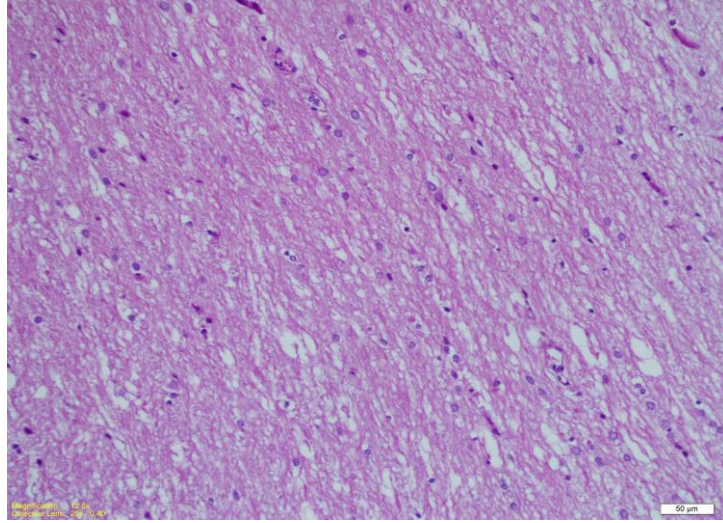
Kruskal Wallis Testi ve gruplar arası karşılaştırmada Mann-Whitney U test istatistiği kullanılmıştır.



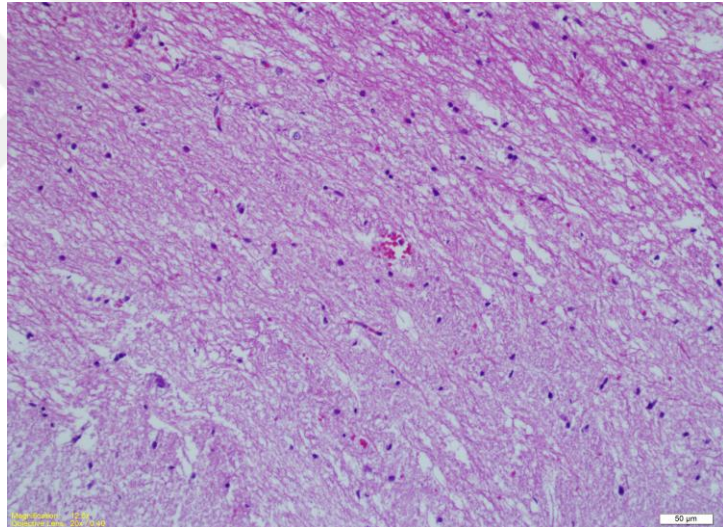
Şekil 1. Modifiye Tarlov Muayane skorlarının gruplara göre dağılımı

4.2 Histopatolojik Bulgular

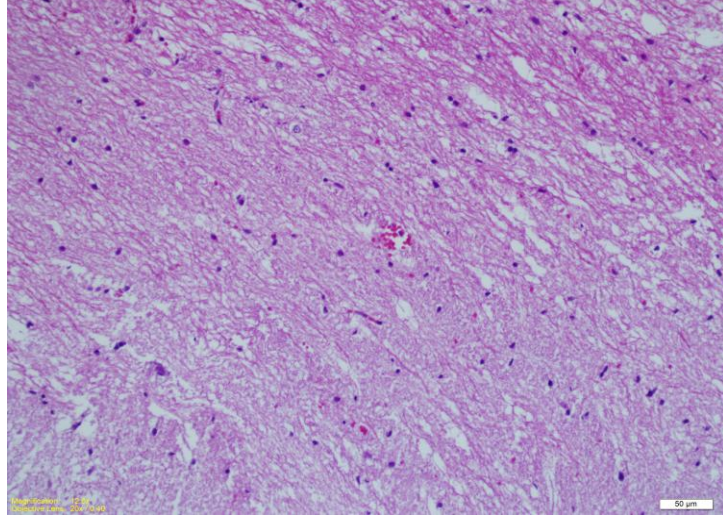
Histopatolojik bulgular incelendiğinde kontrol grubunda anormal hücre saptanmadı (Resim 5). Kontrol grubuyla sham grubu karşılaştırıldığında, sham grubunda fokal kanama odakları görüldü (Resim 6). Travma grubunda hemoraji, spongioz değişiklikler ve likefaksiyon nekrozu saptandı (Resim 7). Trimetazidin, sulfasalazilin ve travma + sulfasalazilin grupları travma grubuyla karşılaştırıldığında bir miktar regresyon bulguları saptanmakla beraber istatistiksel açıdan anlamlı fark bulunmadı (Resim 8).



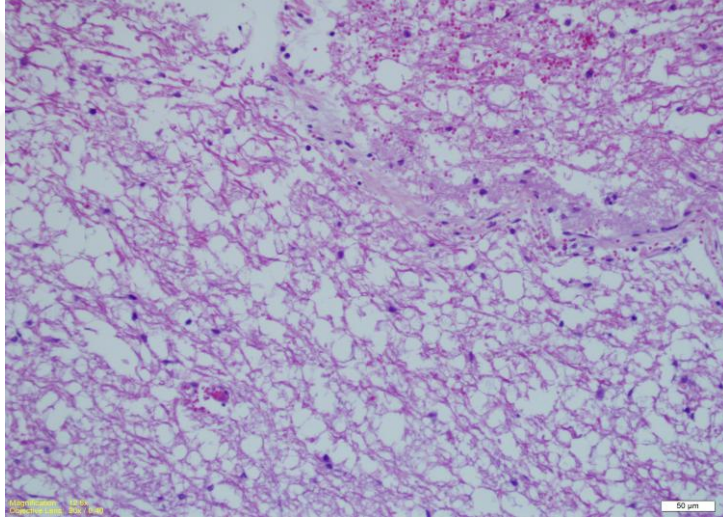
Resim 5: Normal morfolojide kontrol grubu (Hematoksilen&Eozinx200).



Resim 6: Sham grubunda fokal kanama (Hematoksilen&Eozinx200).



Resim 7: Travma grubunda belirgin spongioz (s), kanama (k) ve likefaksiyon nekrozu(ln) (Hematoksilen&Eozinx200).



Resim 8: Tedavi gruplarında bulgularında bir miktar regresyon (Hematoksilen &Eozinx200).

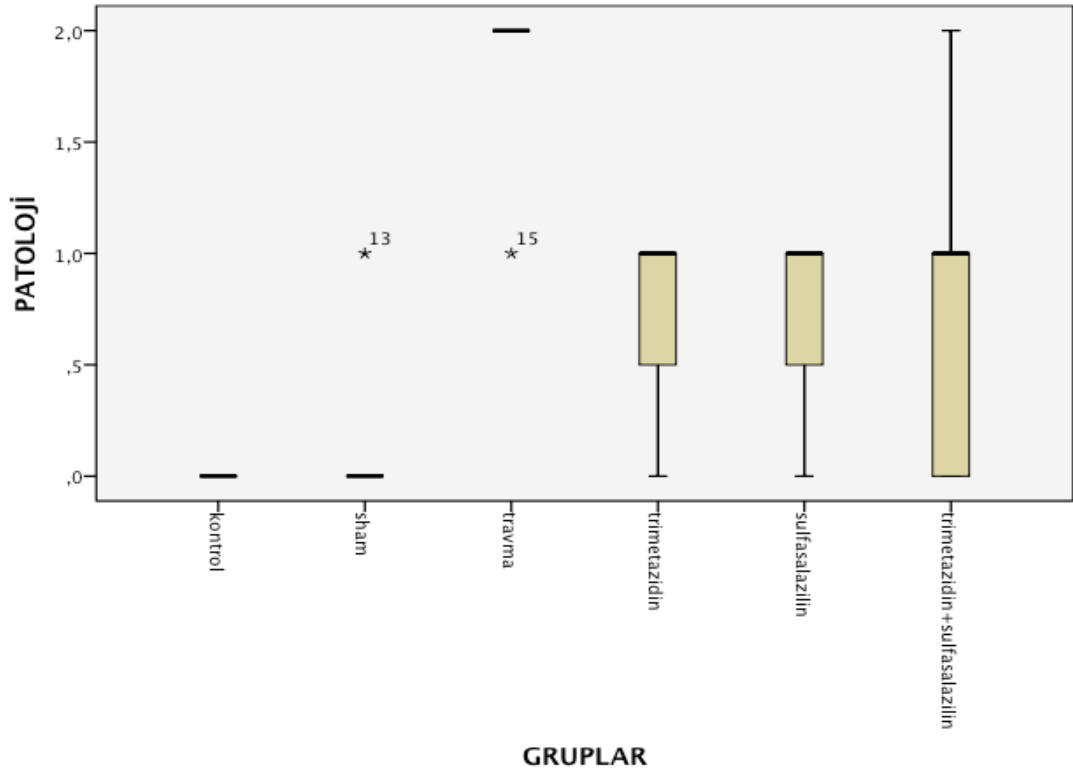
Tablo 5: Gruplara göre histopatolojik bulguların değerlendirilmesi

| | KONTROL Median (min-maks) | SHAM Median (min-maks) | TRAVMA Median (min-maks) | TRİMETAZİDİ N Median | SULFALAZİLİ N Median | TRİMETAZİDİ N+ SULFALAZİ N |
|------------------------|--|-------------------------------------|---------------------------------------|-----------------------------------|-----------------------------------|---|
| Histopatolojik Skor | 0(0-0) | 0(0-1) | 2(1-2) | 1(0-1) | 1(0-1) | 1(0-2) |

0: Anormal hücre yok

1: Hemoraji, glial hücre reaksiyonu, bu değişikliklerin birkaç alanda gözlenmesi

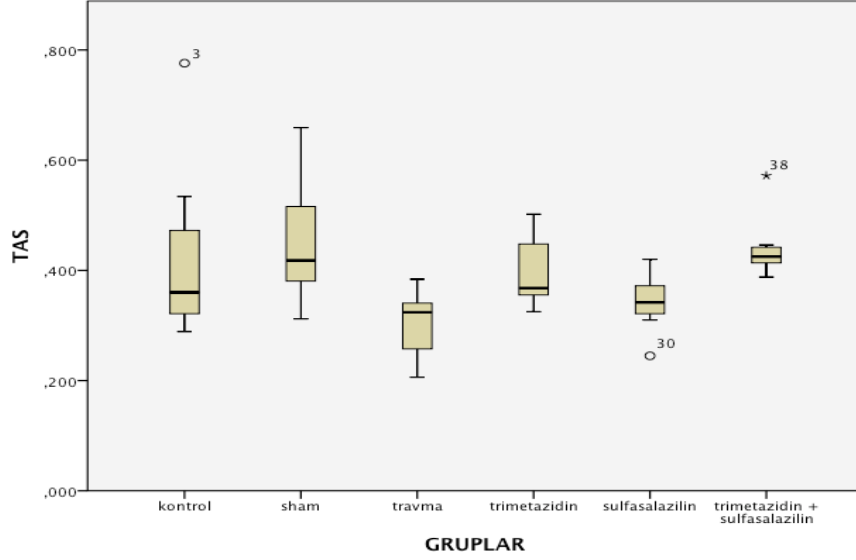
2: Gri cevherde belirgin nekroz, büyük hemoraji ve yaygın demiyelinizasyon, Fibrozis ve inflamatuvar hücrelerin varlığı



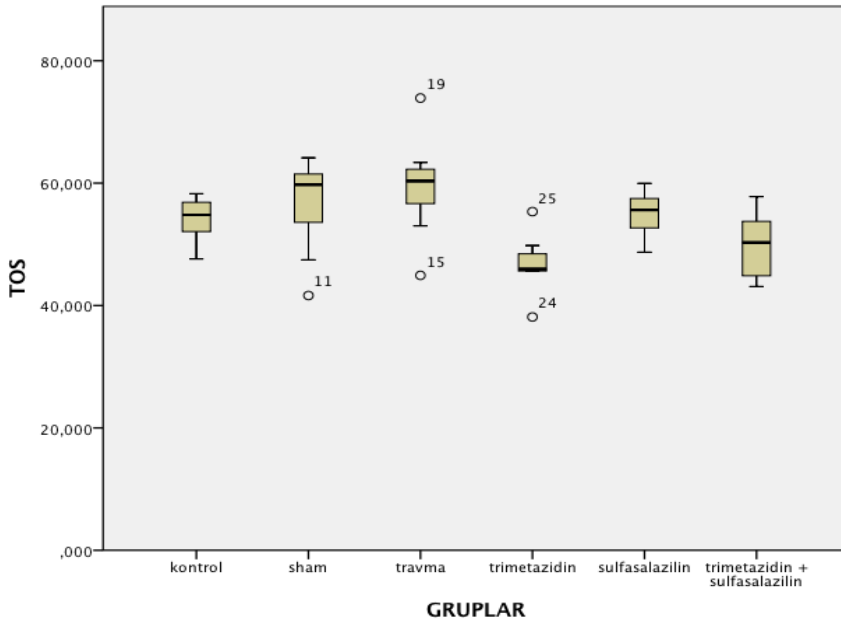
Şekil 2. Histopatolojik bulguların gruplara göre dağılımı

4.3 Biyokimyasal Bulgular:

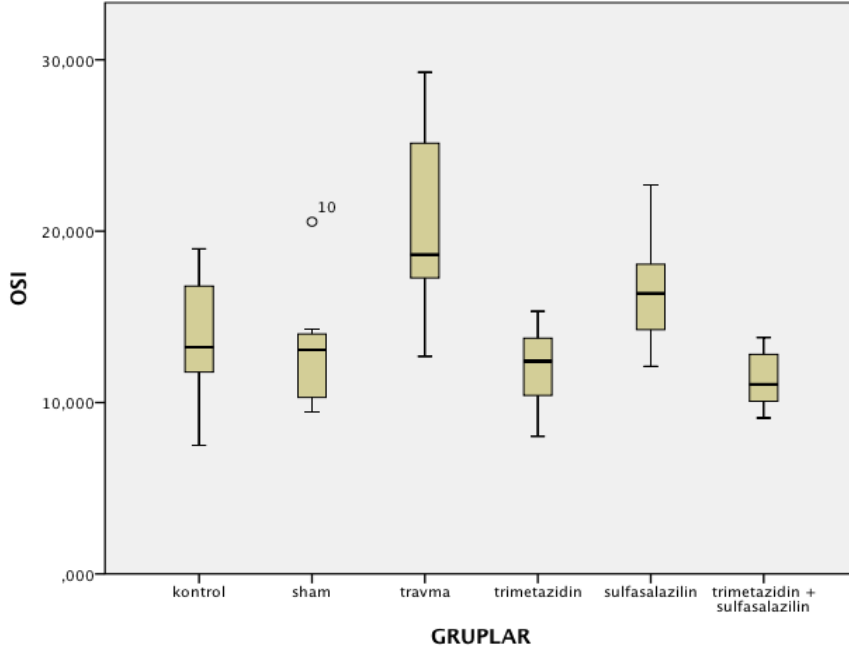
Bu çalışmanın biyokimyasal bulgularının değerlendirmesinde gruplar arasında TAS ve TOS değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı. OSI değerinde ise trimetazidin ve trimetazidin + sulfasalazilin verilen gruplarda, travma grubuna göre, istatistiksel olarak anlamlı azalma saptandı.



Şekil 3. TAS bulgularının gruplara göre dağılımı



Şekil 4. TOS bulgularının gruplara göre dağılımı



Şekil 5. OSI bulgularının gruplara göre dağılımı

Tablo 6: Gruplara göre biyokimyasal bulguların değerlendirilmesi

| | TAS | TOS | OSI |
|-------------------------------|---------------|--------------|---------------------------|
| KONTROL | 0,430 ± 0,172 | 54.08 ± 3.75 | 13.83 ± 4.02 |
| SHAM | 0.454 ± 0.123 | 56.52 ± 8.48 | 13.09 ± 3.7 |
| TRAVMA | 0.301 ± 0.066 | 59.57 ± 8.95 | 20.77 ± 6.03 |
| TRİMETAZİDİN | 0.400 ± 0.067 | 46.80 ± 5.17 | 12.01 ± 2.57 ^a |
| SULFASALAZİLİN | 0.342 ± 0,055 | 54.94 ± 3.96 | 16.54 ± 3.59 |
| TRİMETAZİDİN + SULFASALAZİLİN | 0.442 ± 0.060 | 49.77 ± 5.69 | 11.39 ± 1.77 ^a |

(a) p<0.005; travmayla kıyaslandığında

5. TARTIŞMA

Travmaya bağlı spinal kord hasarı kişi üzerinde, önemli fiziksel ve psikolojik rahatsızlığa yol açan ve genellikle geri dönüşü olmayan bir durumdur. ABD' de, yılda 8000 ile 10000 arasında insan, spinal kord travması geçirmektedir (20) ve spinal kord travması geçirenlerin yaklaşık yarısı normal hayatına dönememektedir (26). Bu hastaların çoğunlukla ömür boyu bakıma muhtaç olmaları, yaşanan iş gücü kaybı ve tedavi masrafları göz önüne alındığında spinal kord hasarı ciddi bir sağlık problem olarak günümüzde önemini devam ettirmektedir.

Travmatik spinal kord yaralanmalarında doku hasarı primer ve sekonder zedelenme olmak üzere iki aşamada gerçekleşir. Primer hasar doku bütünlüğünde bozulmaya, kan damarlarında yaralanmaya, aksonların haraplanmasına, ödem ve hücre membranında parçalanmaya neden olur. Sekonder hasar, primer doku hasarının olduğu alanın çevresinde, primer travmadan ilk anda zarar görmemiş nöral dokunun tahribatına ve ölümüne yol açar. Primer travma çevresinde yer alan bu risk altındaki alanın, sekonder zedelenmeden kurtarılması veya mümkün olan en alt düzeye indirilmeye çalışılması, omurilik yaralanmasında tedavinin temel hedefidir (71). Primer hasar için sadece koruyucu önlemler alınabileceği için klinik çalışmalar sekonder hasar üzerinde yoğunlaşmıştır. İkincil mekanizmalar içinde nörojenik şok, hemoraji ve iskemi-reperfüzyon gibi vasküler sebepler, eksitotoksisite, kalsiyum aracılıklı sekonder hasar, sıvı elektrolit bozuklukları, immunolojik hasar, apoptozis ve mitokondri fonksiyon bozuklukları ve bir çok mekanizma sayılabilir. İkincil hasarlanmanın durdurulması amacıyla kortikosteroidler, nonsteroid antiinflatuvar ilaçlar, eksitatuvar amino asit antagonistleri, opium antagonistleri, hipertonic ajanlar, kalsiyum kanal blokerleri, E vitamini, thyrotropin-releasing hormon gibi bir çok farmakolojik ajan kullanılmıştır. Bunlardan metilprednisolon klinik kullanımda yer almıştır.

Deneysel travmatik spinal kord yaralanmalarında maymun ve köpek gibi hayvanlar da kullanılabilmesine rağmen elde edilebilirlik ve maliyet açısından en

uygun hayvanlar ratlardır (72). Benzer yayınlarda ve tezlerde rat kullanıldığı için bu çalışmada Wistar Albino grubu ratlar kullanıldı. Spinal kord yaralanma modelleri içerisinde, kontüzyon modeli insan spinal kord yaralanmasını ve travma anındaki biyomekanik kuvvetleri taklit etmede en uygun olanıdır (73). Bu çalışmada Allen tarafından tanımlanan yüksekte ağırlık düşürme metodu kullanıldı.

Trimetazidin, miyokardiyal iskemide kullanılan ve etkinliği iyi bilinen anti iskemik bir ilaçtır. Deneysel çalışmalarda gastroprotektif, hepatoprotektif, anti-inflamatuar, antinosiseptif ve anti-apoptotik aktiviteleri gösterilmiştir (74,75). Trimetazidin ATP üretimini artırarak, membran lipid perosidasyonunu azaltarak, serbest radikallerin aşırı üretimini sınırlayarak, antioksidan enzimlerin aktivitesinin sürdürerek ve glukozun kullanımını artırarak dokulardaki enerji metabolizmasını optimize ettiği bildirilmiştir (76). Son yapılan deneysel modelleri çalışmalarda trimetazidin nöroprotektif etkisi bildirilmiş ve bu etki antioksidan özelliğine bağlanmıştır (1, 77, 78).

Sulfasalazin, romatoid hastalıklar ve inflamatuvar barsak hastalıklarının tedavisinde yaygın olarak kullanılan 5-aminosalisilik asit ve sulfapiridin bileşiği bir ilaçtır. Etkisini, siklooksijenazlar ve nükleer faktör-B' yi inhibe ederek göstermektedir. COX-2; arasıdonik asiti, prostaglandin gibi proinflamatuvar sitokinlere dönüştürür. COX-2' nin travmatik beyin ve spinal kord hasarında arttığı ve progresyona katkıda bulunmuş olabileceği bildirilmiş ve COX-2' nin selektif inhibisyonunun spinal kord hasarında prognoza olumlu yönde etkilediği öne sürülmüştür (15,43,79). Sulfasalazinin ayrıca N-metil-D-aspartat (NMDA) reseptörlerini bloke ederek nöroprotektif etkinlik gösterdiği ileri sürülmektedir (2).

Spinal kord hasarı birbiri içine geçmiş birçok mekanizmayı içermektedir. Deneysel çalışmalardan elde edilen sonuçların sınırlı olmasının nedenlerinden biri de tedavinin bir aşamaya yönelik olmasıdır (80). Bu nedenle kombine tedavi yöntemlerinin kullanılması öncelikli olarak düşünölmeye başlanmıştır (81).

Bu çalışmada da trimetazidin ve sulfasalazin ayrı ayrı ve kombine olarak verilmek suretiyle spinal kord hasarındaki etkisi motor işlevlerin değerlendirilmesi, histopatolojik ve biyokimyasal bulgular üzerinden araştırıldı.

Motor işlevlerin değerlendirilmesi, Modifiye Tarlov Skalasına göre değerlendirildi. Çalışmamızda, trimetazidin + sulfasalazin verilen grupta, skorlar

travma grubuna ve diğer gruplara göre daha yüksek saptandı. Ancak istatıksel açıdan anlamlı fark bulunmadı. Bu alışma spinal kord hasarında trimetazidin ve sulfasalazinin kullanıldığı ilk çalışma özelliğine sahip olup bulguların karşılaştırılması açısından benzer çalışmalara ihtiyaç vardır.

Histopatolojik bulguların değerlendirilmesinde, tedavi verilen tüm gruplarda bir miktar regresyon bulguları gözlenmekle beraber istatıksel olarak anlamlı fark saptanmadı. Serarşlan ve arkadaşlarının siyatik sinir üzerinde yaptıkları çalışmada trimetazidinin yararlı etkilerinin 7. günde başladığı bildirilmiştir (1). Aynı şekilde sulfasalazinin antienflamatuar etkileri açısından daha uzun sreye ihtiyaç vardır. Bu çalışmada sonuçların anlamlı bulunamamasında iyileşme bulgularının izlenmesi açısından çalışma sresinin kısa olması sebep olabilir.

Biyokimyasal bulguların incelenmesinde; trimetazidin ve trimetazidin + sulfasalazin verilen gruplarda, OSI indeksi istatıksel açıdan anlamlı derecede azalmış bulundu. Bu alışma, sulfasalazinin, TAS ve TOS değerleri üzerine etkisini inceleyen ilk çalışmadır. Karşılaştırma açısından yeni çalışmalara ihtiyaç vardır. Trimetazidinin klinik bir çalışmada TAS, TOS ve OSI değerleri üzerinde etkisi olmadığı saptanmıştır (82).

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Bu çalışmada elde edilen veriler değerlendirildiğinde; trimetazidin ve sulfasalazilin, travmatik spinal kord hasarında ayrı ayrı ve bir arada verilmesinin prognoza önemli bir etki sağlamadığı düşünülmektedir. Ancak biyokimyasal parametrelerde, trimetazidin ve trimetazidin + sulfasalazin verilen grupta OSI indeksin istatistiksel açıdan anlamlı azalması, trimetazidin + sulfasalazin verilen grupta istatistiksel açıdan anlamlı olmasa da motor islev skorunda ve histopatolojik skorda artış olması çalışmanın kısıtlılıkları da düşünüldüğünde literatürde daha çok örnekli ve geniş zamanlı çalışmalara ihtiyaç olduğunu göstermektedir.

7. KAYNAKLAR

1. Serarslan Y, Bal R, Altug ME, Kontaş T, Keleş ON, Unal D, et al. Effects of trimetazidine on crush injury of the sciatic nerve in rats: a biochemical and stereological study. *Brain research*. 2009;1247:11-20.
2. Ryu BR, Lee YA, Won SJ, Noh JH, Chang SY, Chung JM, et al. The novel neuroprotective action of sulfasalazine through blockade of NMDA receptors. *J Pharmacol Exp Ther*. 2003;305(1):48-56.
3. Xarchas KC, Bourandas J. Injuries and diseases of the spine in the ancient times. *Spine (Phila Pa 1976)*. 2003;28(13):1481-4.
4. Hughes JT. The Edwin Smith Surgical Papyrus: an analysis of the first case reports of spinal cord injuries. *Paraplegia*. 1988;26(2):71-82.
5. Marketos SG, Skiadas P. Hippocrates: The Father of Spine Surgery. *Spine*. 1999;24(13):1381.
6. JW M. Surgery of the spinal cord and vertebral column, in Walker AE (ed): *A History of Neurological Surgery*. New York: Hafner,. 1967:364392.
7. Knoeller SM, Seifried C. Historical Perspective: History of Spinal Surgery‡. *Spine*. 2000;25(21):2838-43.
8. Marketos SG, Skiadas PK. Galen: a pioneer of spine research. *Spine*. 1999;24(22):2358.
9. Ohry A OK. Spinal cord injuries in the 19th century. *Churchill Livingstone,Edinburg*. 1989:9-35.
10. Keller T, Holland MC. Some notable American spine surgeons of the 19th century. *Spine*. 1997;22(12):1413-7.
11. (NSCIS) NSCISC. Spinal cord injury facts and figures at a glance. 2011.
12. Karamehmetoglu S, Nas K, Karacan I, Sarac A, Koyuncu H, Ataoglu S, et al. Traumatic spinal cord injuries in southeast Turkey: an epidemiological study. *Spinal Cord*. 1997;35(8):531-3.
13. Baptiste DC, Fehlings MG. Pharmacological approaches to repair the injured spinal cord. *J Neurotrauma*. 2006;23(3-4):318-34.

14. Tator CH. Experimental and clinical studies of the pathophysiology and management of acute spinal cord injury. *J Spinal Cord Med.* 1996;19(4):206-14.
15. Lapchak PA, Araujo DM, Song D, Zivin JA. Neuroprotection by the selective cyclooxygenase-2 inhibitor SC-236 results in improvements in behavioral deficits induced by reversible spinal cord ischemia. *Stroke.* 2001;32(5):1220-5.
16. Anderson DK, Hall ED. Pathophysiology of spinal cord trauma. *Annals of emergency medicine.* 1993;22(6):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. *New England Journal of Medicine.* 1991;324(26):1829-38.
18. Blight AR, Young W. Central axons in injured cat spinal cord recover electrophysiological function following remyelination by Schwann cells. *Journal of the neurological sciences.* 1989;91(1):15-34.
19. Young W. Secondary injury mechanisms in acute spinal cord injury. *The Journal of emergency medicine.* 1992;11:13-22.
20. Dumont RJ, Okonkwo DO, Verma S, Hurlbert RJ, Boulos PT, Ellegala DB, et al. Acute spinal cord injury, part I: pathophysiologic mechanisms. *Clinical neuropharmacology.* 2001;24(5):254-64.
21. Kiss ZHT TC. Neurogenic shock. In: Geller ER, ed. *Shock and Resuscitation.* New York: McGraw-Hill; 1993. 40 p.
22. 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 2: Acute Spinal Cord Injury. *Neurosurgery.* 1993;33(2):285-92.
23. 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(2):277-84.
24. Koyanagi I, Tator CH, Theriault E. Silicone rubber microangiography of acute spinal cord injury in the rat. *Neurosurgery.* 1993;32(2):260-8.
25. Tator C. Review of experimental spinal cord injury with emphasis on the local and systemic circulatory effects. *Neuro-Chirurgie.* 1990;37(5):291-302.

26. Tator CH, Fehlings MG. Review of the secondary injury theory of acute spinal cord trauma with emphasis on vascular mechanisms. *Journal of neurosurgery*. 1991;75(1):15-26.
27. De La Torre J. Spinal Cord Injury: Review of Basic and Applied Research. *Spine*. 1981;6(4):315-35.
28. Němecek S. Morphological evidence of microcirculatory disturbances in experimental spinal cord trauma. *Advances in neurology*. 1977;20:395-405.
29. CH T. eds neurosurgery. Wilkins RH RS, editor. Baltimore: Williams & Wilkins,; 1996. 59 p.
30. Sinclair A, Barnett A, Lunec J. Free radicals and antioxidant systems in health and disease. *British journal of hospital medicine*. 1990;43(5):334-44.
31. Cuzzocrea S, Riley DP, Caputi AP, Salvemini D. Antioxidant therapy: a new pharmacological approach in shock, inflammation, and ischemia/reperfusion injury. *Pharmacological reviews*. 2001;53(1):135-59.
32. Gasic G, Hollmann M. Molecular neurobiology of glutamate receptors. *Annual review of physiology*. 1992;54(1):507-36.
33. Choi DW. Ionic dependence of glutamate neurotoxicity. *The Journal of neuroscience*. 1987;7(2):369-79.
34. Liverman CT, Altevogt BM, Joy JE, Johnson RT. Spinal cord injury: progress, promise, and priorities: National Academies Press; 2005.
35. Boucher B, Phelps S. Acute management of the head injury patient. *Pharmacotherapy: A Pathophysiological Approach* Stamford: Appleton & Lange. 1997:1229-42.
36. FISKUM G. Mitochondrial participation in ischemic and traumatic neural cell death. *Journal of neurotrauma*. 2000;17(10):843-55.
37. Shields DC, Schaecher KE, Hogan EL, Banik NL. Calpain activity and expression increased in activated glial and inflammatory cells in penumbra of spinal cord injury lesion. *Journal of neuroscience research*. 2000;61(2):146-50.
38. Hall ED, Wolf DL. A pharmacological analysis of the pathophysiological mechanisms of posttraumatic spinal cord ischemia. *Journal of neurosurgery*. 1986;64(6):951-61.

39. Hsu C, Halushka P, Hogan E, Banik N, Lee W, Perot P. Alteration of thromboxane and prostacyclin levels in experimental spinal cord injury. *Neurology*. 1985;35(7):1003-.
40. Jonsson HT, Daniell HB. Altered levels of PGF in cat spinal cord tissue following traumatic injury. *Prostaglandins*. 1976;11(1):51-61.
41. Schwab J, Brechtel K, Nguyen T, Schluesener H. Persistent accumulation of cyclooxygenase-1 (COX-1) expressing microglia/macrophages and upregulation by endothelium following spinal cord injury. *Journal of neuroimmunology*. 2000;111(1):122-30.
42. Kaufmann WE, Worley PF, Pegg J, Bremer M, Isakson P. COX-2, a synaptically induced enzyme, is expressed by excitatory neurons at postsynaptic sites in rat cerebral cortex. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 1996;93(6):2317-21.
43. RESNICK DK, GRAHAM SH, DIXON CE, MARION DW. Role of cyclooxygenase 2 in acute spinal cord injury. *Journal of neurotrauma*. 1998;15(12):1005-13.
44. Eidelberg E, Sullivan J, Brigham A. Immediate consequences of spinal cord injury: possible role of potassium in axonal conduction block. *Surgical neurology*. 1975;3(6):317-21.
45. Rhoney DH, Luer MS, Hughes M, Hatton J. New pharmacologic approaches to acute spinal cord injury. *Pharmacotherapy: The Journal of Human Pharmacology and Drug Therapy*. 1996;16(3):382-92.
46. Fehlings MG, Nguyen DH. Immunoglobulin G: a potential treatment to attenuate neuroinflammation following spinal cord injury. *Journal of clinical immunology*. 2010;30(1):109-12.
47. Rossignol S, Schwab M, Schwartz M, Fehlings MG. Spinal cord injury: time to move? *The Journal of Neuroscience*. 2007;27(44):11782-92.
48. 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.
49. Bareyre FM, Schwab ME. Inflammation, degeneration and regeneration in the injured spinal cord: insights from DNA microarrays. *Trends in neurosciences*. 2003;26(10):555-63.

50. Taoka Y, Okajima K, Uchiba M, Murakami K, Kushimoto S, Johno M, et al. Role of neutrophils in spinal cord injury in the rat. *Neuroscience*. 1997;79(4):1177-82.
51. 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.
52. Anderson A. Invited Review Mechanisms and Pathways of Inflammatory Responses in CNS Trauma: Spinal Cord Injury. *multiple sclerosis*. 2002;3:4.
53. Paterniti I, Genovese T, Crisafulli C, Mazzon E, Di Paola R, Galuppo M, et al. Treatment with green tea extract attenuates secondary inflammatory response in an experimental model of spinal cord trauma. *Naunyn-Schmiedeberg's archives of pharmacology*. 2009;380(2):179-92.
54. Verweij BH, Muizelaar JP, Vinas FC, Peterson PL, Xiong Y, Lee C. O-15-212-mitochondrial dysfunction after experimental and human brain injury and its possible reversal with a selective N-type calcium channel antagonist (SNX-111). *Clinical Neurology and Neurosurgery*. 1997;99:S102.
55. Xiong Y, Gu Q, Peterson P, Muizelaar JP, Lee C. Mitochondrial dysfunction and calcium perturbation induced by traumatic brain injury. *Journal of neurotrauma*. 1997;14(1):23-34.
56. Xiong Y, Peterson P, Lee C. Effect of N-acetylcysteine on mitochondrial function following traumatic brain injury in rats. *Journal of neurotrauma*. 1999;16(11):1067-82.
57. Xiong Y, Peterson P, Muizelaar JP, Lee C. Amelioration of Mitochondrial Function by a Novel Antioxidant U-10103 3E Following Traumatic Brain Injury in Rats. *Journal of neurotrauma*. 1997;14(12):907-17.
58. Xiong Y, Peterson P, Verweij B, Vinas F, Muizelaar JP, Lee C. Mitochondrial dysfunction after experimental traumatic brain injury: combined efficacy of SNX-111 and U-101033E. *Journal of neurotrauma*. 1998;15(7):531-44.
59. Sullivan PG, Thompson MB, Scheff SW. Cyclosporin A attenuates acute mitochondrial dysfunction following traumatic brain injury. *Experimental neurology*. 1999;160(1):226-34.
60. Kutala VK, Khan M, Mandal R, Ganesan LP, Tridandapani S, Kalai T, et al. Attenuation of myocardial ischemia-reperfusion injury by trimetazidine

derivatives functionalized with antioxidant properties. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*. 2006;317(3):921-8.

61. Guarnieri C, Muscari C. Effect of trimetazidine on mitochondrial function and oxidative damage during reperfusion of ischemic hypertrophied rat myocardium. *Pharmacology*. 1993;46(6):324-31.
62. Kantor PF, Lucien A, Kozak R, Lopaschuk GD. The antianginal drug trimetazidine shifts cardiac energy metabolism from fatty acid oxidation to glucose oxidation by inhibiting mitochondrial long-chain 3-ketoacyl coenzyme A thiolase. *Circulation Research*. 2000;86(5):580-8.
63. Baltalarli A, Coşkun E, Ortaç R, Önem G, Gökşin İ, Şirin BH. Protective effects of trimetazidine in transient spinal cord ischemia. *Research in Experimental Medicine*. 2000;200(1):43-51.
64. Svartz N. Salazopyrin, a new sulfanilamide preparation. A. Therapeutic Results in Rheumatic Polyarthritis. B. Therapeutic Results in Ulcerative Colitis. C. Toxic Manifestations in Treatment with Sulfanilamide Preparations. *Acta Medica Scandinavica*. 1942;110(6):577-98.
65. Reagan-Shaw S, Nihal M, Ahmad N. Dose translation from animal to human studies revisited. *Faseb j*. 2008;22(3):659-61.
66. Song I-S, Yang J-Y, Lee J-K, Joo Y-B, Cha S-M. Variations of Neurotrophic Factors and It's Importances in Spinal Cord Injured Rats and Beagle Dogs. *J Korean Soc Spine Surg*. 2011;18(1):1-12.
67. Malinovsky J-M, Cozian A, Lepage J-Y, Mussini J-M, Pinaud M, Souron R. Ketamine and midazolam neurotoxicity in the rabbit. *Anesthesiology*. 1991;75(1):91-7.
68. Erel O. A novel automated method to measure total antioxidant response against potent free radical reactions. *Clinical biochemistry*. 2004;37(2):112-9.
69. Erel O. A new automated colorimetric method for measuring total oxidant status. *Clinical biochemistry*. 2005;38(12):1103-11.
70. Demirbag R, Gur M, Yilmaz R, Kunt AS, Erel O, Andac MH. Influence of oxidative stress on the development of collateral circulation in total coronary occlusions. *International journal of cardiology*. 2007;116(1):14-9.
71. Amar AP, Levy ML. Pathogenesis and pharmacological strategies for mitigating secondary damage in acute spinal cord injury. *Neurosurgery*. 1999;44(5):1027-39; discussion 39-40.

72. Khan T, Havey RM, Sayers ST, Patwardhan A, King WW. Animal models of spinal cord contusion injuries. *Lab Anim Sci.* 1999;49(2):161-72.
73. Allen AR. Surgery of experimental lesion of spinal cord equivalent to crush injury of fracture dislocation of spinal column: a preliminary report. *Journal of the American Medical Association.* 1911;57(11):878-80.
74. Yin R, Liang W, Liu T, Tao X, Zhu L, Al-Ghazali R. Inhibitory effect of trimetazidine on cardiac myocyte apoptosis in rabbit model of ischemia-reperfusion. *Chinese medical sciences journal= Chung-kuo i hsüeh k'o hsüeh tsa chih/Chinese Academy of Medical Sciences.* 2004;19(4):242.
75. Abdel-Salam OM, El-Batran S. Pharmacological investigation of trimetazidine in models of inflammation, pain and gastric injury in rodents. *Pharmacology.* 2005;75(3):122-32.
76. Aubert A, Bernard C, Clauser P, Harpey C, Vaudry H. Effect of phenazine methosulfate on electrophysiological activity of the semicircular canal: antioxidant properties of trimetazidine. *European journal of pharmacology.* 1989;174(2):215-25.
77. Mironova O, Zarubina I, Krivoruchko B, Smirnov A. [Antioxidant effects of amtizol and trimetazidine in brain ischemia]. *Patologicheskaiia fiziologiia i eksperimental'naia terapiia.* 2000(3):13-6.
78. Dhote V, Balaraman R. ANTI-OXIDANT ACTIVITY MEDIATED NEUROPROTECTIVE POTENTIAL OF TRIMETAZIDINE ON FOCAL CEREBRAL ISCHAEMIA-REPERFUSION INJURY IN RATS. *Clinical and Experimental Pharmacology and Physiology.* 2008;35(5-6):630-7.
79. Oka A, Takashima S. Induction of cyclo-oxygenase 2 in brains of patients with Down's syndrome and dementia of Alzheimer type: specific localization in affected neurones and axons. *Neuroreport.* 1997;8(5):1161-4.
80. Ceruti S, Villa G, Genovese T, Mazzon E, Longhi R, Rosa P, et al. The P2Y-like receptor GPR17 as a sensor of damage and a new potential target in spinal cord injury. *Brain.* 2009;132(8):2206-18.
81. Genovese T, Mazzon E, Crisafulli C, Esposito E, Di Paola R, Muia C, et al. Combination of dexamethasone and etanercept reduces secondary damage in experimental spinal cord trauma. *Neuroscience.* 2007;150(1):168-81.
82. Aydemir Koçarslan AH, Mehmet Salih Aydın , Nurten Aksoy , Mustafa Göz The impact of preoperative trimetazidine use on oxidative parameters in

patients undergoing coronary bypass surgery. Dicle Tıp Dergisi.
2013;40(4):11-4.



8. ÖZGEÇMİŞ

10.07.1983 yılında Kayseri’ de doğdum. İlk, orta ve lise öğrenimimi Kayseri’ de tamamladıktan sonra 2000 yılında Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi’ne başladım. 2007 yılında mezun olduktan sonra 2 yıl süreyle Muş Konukbekler Sağlık Ocağında pratisyen hekim olarak çalıştım. 2010 yılında Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesinde başlamış olduğum beyin ve sinir cerrahisi eğitimine Mustafa Kemal Üniversitesi Tıp Fakültesinde devam etmekteyim.