

T.C.
GAZIANTEP ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ

NÖROŞİRÜRJİ ANABİLİM DALI

DENEYSEL SİYATİK SİNİR ENJEKSİYON HASARINDA
SİKLOSPORİN-A'NIN ETKİNLİĞİNİN ARAŞTIRILMASI

(Uzmanlık Tezi)

Tez Danışmanı: Doç. Dr. Abdulvahap GÖK

Dr. İbrahim ERKUTLU

Gaziantep – 2002

T.C.
Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi

Nöroşirürji Anabilim Dalı

DENEYSEL SİYATİK SİNİR ENJEKSİYON HASARINDA
SİKLOSPORİN-A'NIN ETKİNLİĞİNİN ARAŞTIRILMASI

(Uzmanlık Tezi)

Tez Danışmanı: Doç. Dr. Abdulvahap GÖK

Dr. İbrahim ERKUTLU

Gaziantep – 2002

ÖNSÖZ	
KISALTMALAR	
RESİM TABLO VE GRAFİKLER	
İÇİNDEKİLER	
1.GİRİŞ VE AMAÇ	1
2.GENEL BİLGİLER	2
2.1.TARİHÇE	2
2.2.PERİFERİK SİNİR SİSTEMİNİN EMBRİYOLOJİK GELİŞİMİ	4
2.3. PERİFERİK SİNİR SİSTEMİNİN MAKROSKOPİK ANATOMİSİ	5
2.4. PERİFERİK SİNİR SİSTEMİNİN MİKROSKOPİK ANATOMİSİ	7
2.5. PERİFERİK SİNİR SİSTEMİNİN DEJENERASYONU	14
2.6. PERİFERİK SİNİR SİSTEMİNİN REJENERASYONU	16
2.7. PERİFERİK SİNİR YARALANMALARI	17
2.8.SİKLOSPORİN-A’NİN FARMAKOLOJİSİ	21
3.MATERYAL VE METOD	22
3.1.GRUPLAR	23
3.2.CERRAHİ GİRİŞİM	24
3.3.DEĞERLENDİRME	25
3.3.1.ELEKTROFİZYOLOJİK DEĞERLENDİRME	25
3.10.2.HİSTOPATOLOJİK DEĞERLENDİRME	27
3.4.İSTATİSTİK YÖNTEMİ	27
4.BULGULAR	28
4.1.ELEKTROFİZYOLOJİK BULGULAR	28
4.2.HİSTOPATOLOJİK BULGULAR	36
5.TARTIŞMA	42
6.SONUÇ	48
7.ÖZET	49
8.SUMMARY	50
9.KAYNAKLAR	51

ÖNSÖZ

Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroşirürji Anabilim Dalında uzmanlık eğitimim sırasında bana emek veren ve öğrencisi olmaktan bahtiyar olduğum saygıdeğer hocam Doç.Dr.Abdülavap GÖK'e, nörofizyolojik çalışmalarında yardımın esirgemeyen sayın Yrd.Doç.Dr.Mustafa YILMAZ'a, deneysel hayvan çalışmalarına destekleri nedeniyle Fizyoloji Anabilim Dalı Başkanı Prof.Dr.Cahit BAĞCI ve değerli asistanı Beyhan DEMİRCİ'ye, eğitimim süresince bana sabırla tahammül eden eşim Ecz.Arzu ERKUTLU, ailem ve çalışma arkadaşlarıma teşekkürlerimi sunarım.

KISALTMALAR

BKAP	Birleşik Kas Aksiyon Potansiyeli
EDRF	Endotelial Dilatator Releasing Factor
EMG	Elektromyografi
ETZ	Elektron transport zinciri
GVHR	Graft Versus Host Reaction
IL	İnterlökin
LP	Lipid peroksidasyon
LTD	Uzun süreli depresyon
LTP	Uzun süreli potensiyasyon
MMP	Mitokondri membran potansiyeli
MPT	Membran Permeabilite transisyonu
MPTP	Mitokondrial permeabilite transisyon poru
NK	Natural Killer Cell
NMDA	N-methyl-D-aspartate
NO	Nitröz oksit
TAI	Travmatik aksonal hasar
TBI	Travmatik beyin hasarı
TNF	Tumor Necrosing Factor

RESİM, TABLO VE GRAFİKLER

Resim 1 Periferik Sinir Sisteminin Embriyolojik Gelişimi	4
Resim 2 Periferik sinirin makroskopik anatomik yapısı	6
Resim 3 Miyelinli sinir lifinin kesit anatomisi	10
Resim 4 Miyelinli sinir lifinin longitudinal elektron mikroskopik kesiti	10
Resim 5 Siklosporin-A'nın moleküler yapısı	22
Resim 6 Enjeksiyon hasarının oluşturulması	24
Resim 7 Cerrahi Diseksiyon işlemi	25
Resim 8 Normal BKAP ölçümü	26
Resim 9 Medtronic Keypoint EMG Cihazı	26
Resim 10 Grup I 'in 3 nolu deneğin travma öncesi, sonrası ve tedavi sonrası BKAP EMG'si	34
Resim 11 Grup II 'nin 8 nolu deneğin travma öncesi, sonrası ve tedavi sonrası BKAP EMG'si	35
Resim 12 Grup III 'ün 13 nolu deneğin travma öncesi, sonrası ve tedavi sonrası BKAP EMG'si	35
Resim 13 Grup IV 'ün 20 nolu deneğin travma öncesi, sonrası ve tedavi sonrası BKAP EMG'si	36
Resim 14 Kontrol grubundan 20 nolu deneğin sol bacak (normal) siyatik sinir görünümü	37
Resim 15 Grup I 'in 3' nolu deneğinin tedavi sonrası siyatik sinir görünümü	38
Resim 16 Grup I 'in 3' nolu deneğin tedavi sonrası siyatik sinir görünümü	38
Resim 17 Grup II 'nin 8' nolu deneğin tedavi sonrası siyatik sinir görünümü	39
Resim 18 Grup II 'nin 8' nolu deneğin tedavi sonrası siyatik sinir görünümü	39
Resim 19 Grup III 'ün 13' nolu deneğin tedavi sonrası siyatik sinir görünümü	40
Resim 20 Grup III 'ün 13' nolu deneğin tedavi sonrası siyatik sinir görünümü	40
Resim 21 Grup IV 'ün 20' nolu deneğin tedavi sonrası siyatik sinir görünümü	41
Resim 22 Grup IV 'ün 20' nolu deneğin tedavi sonrası siyatik sinir görünümü	41
Tablo 1 Periferik Sinir Hasarında Sınıflama ve Prognoz	19
Tablo 2 Rat siyatik sinirinde yapılmış enjeksiyon hasarı sonrası gelişen sinir lifi hasar dereceleri	20

Tablo 3 Grup I'e ait travma öncesi, sonrası ve tedavi sonrası 4.haftada siyatik sinirden ölçülen elektrofizyolojik değerler	28
Tablo 4 Grup II'e ait travma öncesi, sonrası ve tedavi sonrası 4.haftada siyatik sinirden ölçülen elektrofizyolojik değerler	29
Tablo 5 Grup III'e ait travma öncesi, sonrası ve tedavi sonrası 4.haftada siyatik sinirden ölçülen elektrofizyolojik değerler	30
Tablo 6 Grup IV'e ait travma öncesi, sonrası ve tedavi sonrası 4.haftada siyatik sinirden ölçülen elektrofizyolojik değerler	31
Tablo 7 Tüm grupların kümülatif BKAP değerleri	31
Grafik 1 Tüm grupların travma öncesi,sonrası ve tedavi sonrası BKAP amplitüdüleri	32
Grafik 2 Tüm grupların travma öncesi,sonrası ve tedavi sonrası BKAP latansları	32
Grafik 3 Tüm grupların travma öncesi,sonrası ve tedavi sonrası BKAP alanları	33
Grafik 4 Tüm grupların travma öncesi,sonrası ve tedavi sonrası BKAP süreleri	33
Grafik 5 Travma öncesi,sonrası ve tedavi sonrası tüm gruplara ait BKAP latans, amplitüd, alan ve sürelerin karşılaştırılması	34

1.GİRİŞ VE AMAC

Periferik sinire enjeksiyon sonucu oluşan hasar nöropatiler içinde önemli bir yer tutmaktadır (84) . Sonuçları bakımından ağır ve geriye dönüşümsüz olabilen bu tür sinir yaralanmalarından korunmanın en iyi yolu ilgili personel eğitimidir. Çünkü hasar sonrası tedavi seçenekleri çok kısıtlı ve sonuçları yüz güldürücü olamamaktadır. İnsan gücü ve ekonomik kayba sebep olmaktadır.

Nöropati veya periferik nöropati; kuvvet kaybı, duyu bozukluğu ve/veya refleks kaybı ile seyreden yaygın periferik sinir lezyonudur. Periferik nöropati kalıtsal yada edinsel olabilir. Diabet, alkol, nutrisyonel sebepler, Guillain-barré, travma, herediter sebepler, endokrinolojik bozukluklar, tuzaklanma, üremi, radyasyon, amiloid, AIDS, porfira, enfeksiyon, sarkoidoz, toksinler başlıca nöropati nedenleridir.

Periferik sinirlere olan travmanın fizyopatolojisi ve tedavisine yönelik bir çok deneysel çalışma yürütülmüştür (14,16,24,50,64,68-70,88-90,113). Bu deneysel çalışmalarda ısı,gerilim, kompresyon, ligasyon, terapötik enjeksiyonları, iyonizasyon gibi fiziksel ve kimyasal travmalar uygulanmıştır (12,15,17-22,79,91,92). Bunların sonucunda hasar öncesi ve sonrasında sinir fonksiyon indeksleri, sinir iletim hızları , kas kontraksiyon ölçümleri ve akson morfometrisi gibi yöntemler geliştirilmiştir (20-24).

Siyatik sinire olan yalnız enjeksiyona bağlı gelişen paralitik yada düşük ayak, kalçanın external rotasyonu ve abdüksiyon kontraksiyonuna yol açan gluteal fibrozis tablosu iyi bilinmektedir (40-43,46,47) . Bu yüzden güvenli enjeksiyon sahaları ayrıntılı olarak tarif edilmiştir (38,39,44,45,48).

Bu tablonun tedavisinde akut aşamada konservatif yaklaşılarak semptomlarına yönelik tedaviler uygulanmaktadır. Cerrahi tedavi seçenekleri ise internal nöroliz (interfasiküler skar diseksiyon ve eksizyonu), eksternal nöroliz (epinörektomi, epinörotomi), serum fizyolojik ile nöroliz, hasarlı dokunun rezeksiyonunu takiben sinir greftlemesi olabilmektedir (119).

Bu çalışmanın amacı ratlarda periferik sinirlerde enjeksiyona bağlı oluşan yaralanmada deneysel siklosporin-A'nın etkinliğini araştırmaktır.

2.GENEL BİLGİLER

2.1.TARİHÇE

Sinirlerin tendon gibi yapılardan ayrımı milattan önce 3.yüzyılda Herophilus tarafından yapılmıştır. Herophilus periferik sinirlerin spinal korda kadar olan kısımlarını takip ederek motor ve duysal kısımlarını ayırt etmiştir. Sinir hasarlarının tamiri Galen'e (M.S.131-201) kadar sessiz kalmıştır. Hipokrat'ın (M.Ö. 460-370) eserlerinde periferik sinir sistemini ayrıntılı olarak tanımlanmış olmasına rağmen periferik sinir kesisi ve iyileşmesi hakkındaki ilk çalışmaları Galen (M.S. 130-201) yapmıştır. Galen dijital sinirlere kadar tüm periferik sinir sistemini tanımlamıştır. M.S. 625-690 da Paul Aegina sinir suturasyonuna bir referans gösterilse de ilk kez hasarlı sinirin sütünasyonu Perslere atfedilmiştir. Fakat buna ilişkin belgeler (Razi 850-932 ve Avicenna, Ali Ebu İbn-i Sina 980-1037) çok dar kapsamlıdır. Bilinen ilk sinir onarımı Guy de Chaulic (1300-1370) tarafından İtalya'da yapılmıştır. Sinir dokusunun uyarılabilirliğini Glisson (1597-1677), sinirlerin fonksiyonel özelliklerini Galvani (1737-1798), akson, miyelin kılıfları ve özelliklerini Fontana (1730-1805), nöronlar ve aksonlar arasındaki bağlantıyı Von Purkinje, Schwann hücresini ve fonksiyonlarını Schwann (1839) ortaya çıkarmıştır. Waller'in (1850) aksonal rejenerasyonu tanımlaması sinir yaralanmalarının anlaşılmasında bir dönüm noktası olmuştur. Bernard, kürar ile yaptığı çalışmalarla sinir iletiminin biyokimyasal temelleri hakkında ilk bilgileri ortaya koymuştur(32).

Bazı cerrahların çabalarına karşın ilk kez belirgin olarak Ferrara (1608) ve Arnemann (1787) sinir sütünasyonu fikrini ortaya atmışlar fakat orta çağda yerleşen fikirler neredeyse 19.yüzyıla kadar sebat etmiştir. 1846 da Virchow kesik iki sinir ucu arasında 10 cm den daha fazla olan kalıcı bir aralık varlığında bazen "inandırıcı olmayan" bir iyileşme sözkonusu olduğunu yazmıştır(32).

Gerçekten bu sahadaki ilerlemeler 18.yüzyılın kapanışıyla birlikte gelen Crikshank 'ın çabalarıyla, yaralanmış sinirin anatomik devamlılığının iyileşmeyi sağladığını ve üniter yapısını kazanan sinir dokusunun kendi fonksiyonunuda kazanacağı ifade edilmiştir. Crikshank 'ın bu gözlemleri Haighton (1785), Previost (1827), Müller (1838) ve Steinrück (1838) tarafından teyit edilmiştir. Sinir sütünasyonunu teyit eden diğer otorlerde Flourens (1828) ve Baudens (1836) olmuştur. Fakat bu yazarlar sinir lifleri hakkındaki yapısal bilgidenden yoksun olduklarından reunion sonrası iyileşmenin aksonal rejenerasyondan olduğunu düşünememişlerdir (32).

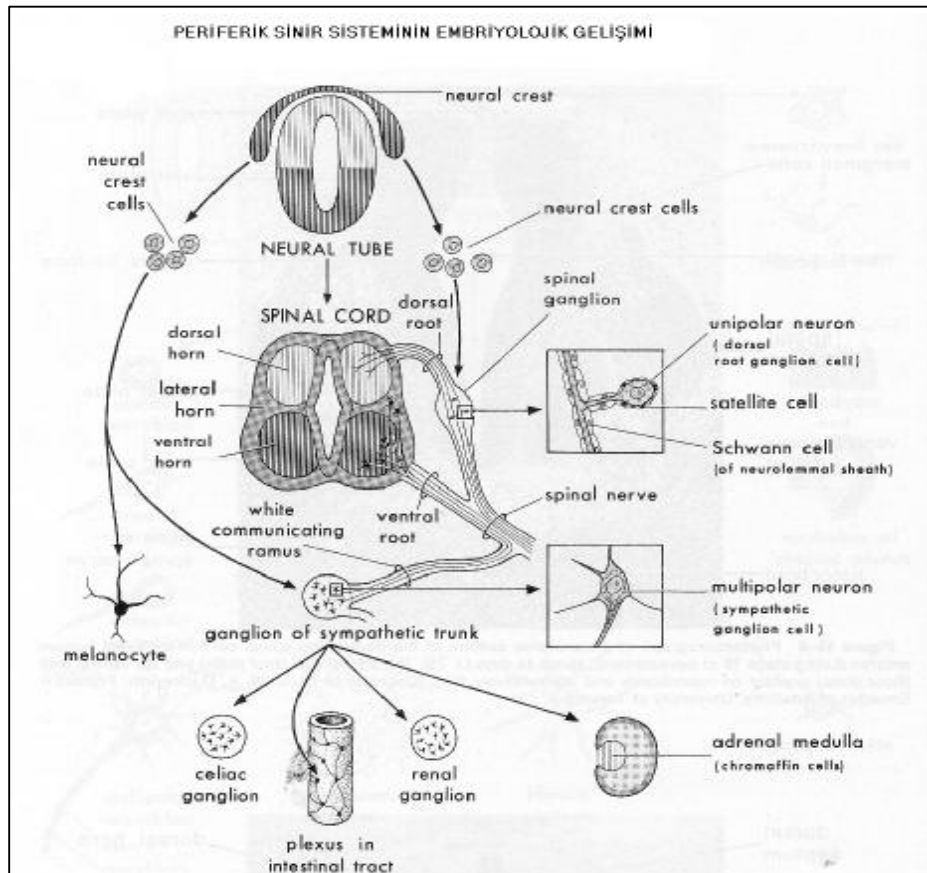
Tüm bu tablo 19.yüzyılın ikinci yarısında bir seri ciddi ve ileri düzey gelişme ile dramatik olarak değişiklik göstermiştir. Bu gelişmeler arasın en önemlileri mikroskobun devreye girmesi , boyalar ve ileri boyama tekniklerinin geliştirilerek daha ince düzey yapısal elemanların tanımlanmasıdır. Bu bilgiler ile sinir dokusunda aksonların hasara olan tepkileri, dolayısıyla Wallerian dejenerasyon fenomeni ve aksonal rejenerasyon ortaya konmuştur. Sinir lifleri tübüler yapılar olarak 1824 yılında Dutrochet tarafından tanımlanmıştır. 1838 yılında Remark miyelinsiz lifleri tanımlamış, onların sempatik ganglion hücrelerinden çıktığını bildirmiş ve muhtemelen ilk kez miyelin kılıfını açıklamıştır. Bir yıl sonra Schwann (1839) bu kılıfa Schwann hücresi komponentini eklemiştir. Bu olayları takiben sinir liflerinin ince düzey histolojik ayrıntıları Gerlach'ın (1858) yeni boyama teknikleriyle, Nissl' in (1894) basit anilin boyaıyla, Waldeyer'in (1891) aksis silindirlerini boyayan hematoksilen boyasıyla, Golgi'nin (1883, 1886,1907) gümüşle tesbit metodlarıyla, Apathy'nin (1897) altın ile boyama tekniği, Weigert (1882,1885) ve Marchi-Alghieri(1885) ikilisinin miyelin boyama için geliştirdikleri tekniklerle ortaya konmuştur(32,51,52,54).

1865 yılında Deiters sinir hücresinin histolojik yapısını ortaya koyarken 1875' de Ranvier sinir sistemine ait ilk tanımlayıcı anlamda histolojik metni yazmıştır. Golgi ve Cajal 1906'da sinir hücrelerinin sinir sistemi ile ilişkisini ve yapısını açıklayan çalışmalarıyla Nobel ödülünü aldılar. Sherrington, bugün sinaps adı verilen fonksiyonel yapıdan ilk söz eden bilim adamıdır. Savaş yaralanmaları sonrası sinir onarımları ve klinik olarak sinir rejenerasyonunu ilk kez Tinnel (1915) gözlemlemiş ve yayınlanmıştır . Bu alanda ikinci Nobel ödülü 1944'de Erlanger ve Gasser'e sinir liflerinin fonksiyonlarını açıklayan elektrofizyolojik çalışmalarından dolayı verilmiştir. Hodes, Larrabee ve German (1948) ise bu elektrofizyolojik testleri klinikte kullanılabilir duruma getirmişlerdir. Periferik sinir cerrahisindeki ilk ayrıntılı çalışmalar Seddon (1948) tarafından savaş yaraları üzerinde, farklı seviyelerdeki sinir yaralanmalarının incelenmesiyle yapılmış ve kendi adıyla anılan "Seddon sınıflaması" nı geliştirmiştir. Onarım sonrası sinir rejenerasyonu, greftle onarım teknikleri ve iskeminin sinir üzerine etkisi konularında öncülük eden önemli çalışmalar yapmıştır. Sunderland periferik sinirlerin internal topoğrafik anatomisi üzerinde çalışmalar yapmış ve daha sonra fasiküler sinir onarım tekniğinin gelişmesinde öncü olmuştur. Periferik sinir cerrahisine Millesi sinir onarımında greft gerginliğinin önemi, Terzis sinir yaralanması ve tedavi teknikleri, Moberg ve Dellon ise duyu üzerinde yaptıkları çalışmalarla önemli katkılarda bulunmuşlardır (32,51,52,54).

2.2. PERİFERİK SİNİR SİSTEMİNİN EMBRİYOLOJİK GELİŞİMİ

Periferik sinir sistemi değişik kaynaklardan gelişmiştir. Tüm duysal hücreler (hem somatik hemde visseral olanlar) **nöral krest hücrelerinden** gelişirler. Her bir aferent nöronun hücre gövdesi **satellit hücresi** denen hücrelerden oluşan bir kapsülle çevrilmiştir. Bu hücreler de nöral krest hücrelerinden gelişirler. Bu kapsül Schwann hücrelerinden oluşan ve yine nöral krest hücrelerinden köken alan hücreler ile devam eder. Satellit hücrelerinin dışında seyreden konnektif doku ve endonöral kılıf ise mezenşimden köken alır (Resim 1).

Beyindeki nöral krest hücreleri ise trigeminal, fasial , vestibulokohlear , glossofaringeal ve vagal sinirlere ilişkin duysal ganglionları oluşturmak için göç ederler.



Resim 1: Periferik Sinir Sisteminin Embriyolojik Gelişimi

Nöral krest hücreleri aynı zamanda otonomik ganglionların multipolar nöronlarında diferansiye olurlar.

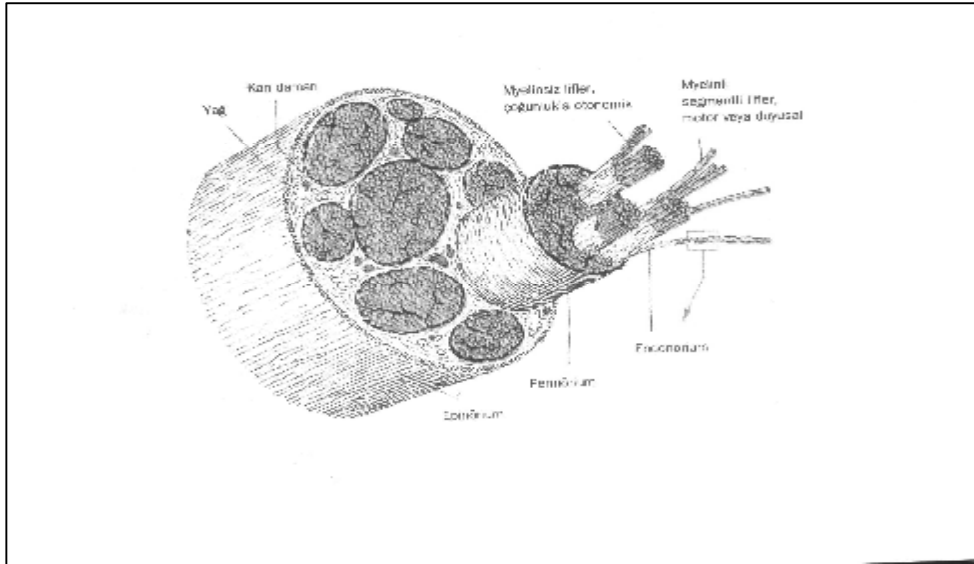
Spinal kord bölgesindeki motor sinir lifleri embriolojik hayatın 4.haftasında görülmeye başlarlar. Bunlar gelişmekte olan spinal kordun bazal plaklarındaki hücrelerden gelişirler. Kordun ventrolateral yüzünden sinir kökünü oluşturan kökcükler filizlenmeye başlar.Dorsal sinir kökleri ise nöral krest hücrelerinin aksonlarının spinal kordun dorsolateral yüzeyine göçü ile şekillenirler (102,103).

2.3.PERİFERİK SİNİR SİSTEMİNİN MAKROSKOPİK ANATOMİSİ

Genel Tanım

Sinir dokusu nöronlar ve nöronların uzantıları olan aksonlar ile bunları destekleyen, koruyan, nöral aktiviteye katkı sağlayan, nöral beslenmeyi ve sinir sisteminin savunmasını sağlayan hücrelerden oluşur. Merkezi sinir sisteminin emirlerini son organlara ulaştıran veya son organlardan aldığı bilgileri merkezi sinir sistemine ulaştıran sinir lifleri ve ganglionlarından oluşan yapıya da periferik sinir sistemi adı verilir. Periferik sinir sistemi somatik ve otonomik bölümleri oluşturacak tarzda gelişir. Somatik bölüm sensörimotor yani beyine şuurlu duysal uyarıları taşıyan ve yanıt olarak çizgili motor (istemli) kaslara emir yollanmasını sağlayan yapılardır. Otonomik sistem ise neredeyse tamamen motor özellikli ve santral sinir sisteminden bağımsız hareket ederek efektör organlara sinyal taşıyan yapılardır. Bunlara kalp ve ter bezleri örnek verilebilir. Otonom sinir sistemi sempatik ve parasempatik olarak iki ana kısma ayrılır.Periferik sinir sistemi kranial sinirler, spinal sinirler ve otonomik sistemin periferik parçalarından oluşmuştur. Bu üç morfolojik altbirim fonksiyonel olarak birbirinden bağımsız olmayıp, kombine şekilde hem aferent hemde eferent liflerle vücudun hem visseral hemde somatik bölümlerini beraberce idare ederler (37,53,102).

Sinir impulsları santral sinir sistemine periferik sinir sisteminin değişik parçalarıyla taşınır. Aferent yada duysal sinir lifleri duysal son organlardan (reseptörlerden) santral sinir sistemine sinyal taşırlar. Eferent yada motor lifler ise santral sinir sisteminden efektör organlara (kas lifleri ve bezler) sinyal iletirler. Bazı sinir lifleri organ duvarlarının yapısıyla birliktelik arzeder (örneğin iskelet kasları, deri, kemikler ve eklemler). Bu liflere somatik lifler denir ve hem aferent hemde eferent özellik taşırlar. Visseral liflerde hem aferent hemde eferenttir özellikte olup; iç organlara , kan damarlarına, düz kaslar ve kardiak kaslara çok yakınlık arzederler. İstisnaları olmak kaydıyla genel bir kural olarak çoğu periferik sinir daha önce anlatılan tüm fonksiyonel lif tiplerini içerirler.



Resim 2: Periferik sinirin makroskopik anatomik yapısı

Bu lifler somatik aferent, somatik eferent, visseral aferent ve visseral eferent lifler olup dolayısıyla pür duysal ve motor sinirler ifadesi nadiren doğrudur. Musküler sinir için uygun olan en iyi tanım bir kası innerve eden, kasdaki somatik motor liflere ek olarak kas-tendon duyusu için (propriosepsiyon) somatik duysal lifler ile kasın damarları için visseral aferent ve visseral eferent lifleri içeren yapıdır. Aynı örnek deride kutanöz sinir olarak adlandırılır ve derinin damar, errektör pili kası ve ter bezleri için visseral aferent ve eferentler içerirken beraberinde derideki duyu için somatik duysal lifleride içerir. Fakat baş ve boyun bölgesinde özel duyular olduğu için çoğu kez yukarıda bahsedilen “genel” duyu şekilleriyle bu “özel” duyu şekilleri birbirine karıştırılır. Dolayısıyla baş ve boyundaki bu duyulara özel kelimesi eklenerek bu duyuların farklı bazı kafa çiftlerine ait olduğu belirtilmiş olur. Özetlemek gerekirse kranial ve spinal sinirlerde ortak olarak görülen periferik sinir fonksiyonel komponentleri;

1.Genel somatik aferent (GSA): Şuurlu duyulardır(ağrı, ısı, dokunma ve propriosepsiyon)

2.Genel visseral aferent (GVA): İç organların duyularıdır (başlıca ağrı, aynı zamanda iskemi ve kan basıncı sinyallerini taşırlar)

3.Genel visseral eferent (GVE): Düz ve kardiak kaslar ile bezlere giden otonomik liflerdir (parasempatik ve sempatik, preganlionik ve postganglionik).

4.Somatik eferent (SE): İskelet kaslarına giden istemli motor komponentlerdir (miyotomlardan gelişirler) .

Yalnızca kranial sinirlerde mevcut olanlar;

5.Özel viseral eferent (SVE): İskelet kaslarına giden istemli motor lifler (branşiomelerden gelişirler).

6.Özel viseral aferentler (SVA): Tat ve kokunun iç organlarca algılanması

7.Özel somatik aferent (SSA): görme, duyma ve dengenin somatik duyulmasını sağlayan liflerdir (114).

2.4.PERİFERİK SİNİR SİSTEMİNİN MİKROSKOPİK ANATOMİSİ

Nöron

Nöronlar karmaşık yapısal özelliklere sahip, sinir sisteminin bağımsız, anatomik ve fonksiyonel birimleridir. Uyarıları (impuls) almak, değerlendirmek ve diğer hücrelere iletmek, belli hücreyel etkinlikleri başlatmak, nörotransmitterleri ve diğer bilgi moleküllerini sentezlemek, depolamak ve salgılamaktan nöronlar sorumludur.Nöronlar üç bölümden oluşur; Dendritler, uyarıyı çevre hücrelerden ve diğer nöronlardan almak üzere özelleşmiş uzantılardır (53). Perikaryon, nöronun gövdesi olup çekirdek ve çevresindeki stoplazmadan meydana gelir. Sitoplazmada kaba endoplazmik retikulum, golgi kompleksi, ribozomlar ve mitokondriler bulunur. Perikaryon uyarıyı alır ve uyarı belirli düzeyin üstünde ise aksonlara aktarır (53). Sinir lifleri düzensiz silindirik bir aksoplasmadan, aksondan ve kompleks bir kılıfla sarılı ve bir aksolemmal membran içine gömülü yapılardan oluşmuştur. Bu kılıf miyelinin olup olmamasına göre değişen yapıdadır.

Akson

Akson uyarıyı diğer nöronlara veya son organlara iletmek üzere özelleşmiş, bir nöronal uzantıdır. Aksonun, perikaryona yakın, genişlemiş kısmına akson tepciği (**Akson hillock**) denir. Perikaryon ve dentritte bulunan, granüler endoplazmik retikulum ve ribozomlar akson tepciğinde yoktur. Aksonun, aksoplazma denilen içeriği, üç tabakalı aksolemma denilen, bir zarla çevrilidir. Aksonların çapı genelde sabittir. Aksoplazma birkaç mitokondri, mikrotübül, nöroflaman ve granülsüz endoplazmik retikulum sisternalarını içerir. Granüllü endoplazmik retikulum ve poliribozomların olmaması aksonun gereksinimleri için

perikaryona bağılı olduğunu gösterir. Akson kesilecek olursa kesinin distal kısmı yıkıma uğrar (53-56,104).

Aksonlar birkaç milimetre ve bir metreden daha uzun boylara kadar değişken uzunluklar gösteren perifere gidildikçe kademeli olarak incelen tubüler yapılardır. Çapları ise kesit alınan yerdeki nodların, Schwann hücre nükleuslarının, Schmidt-Lantermann yarıkları gibi yapıların varlığı yada yokluğu sonucunda değişiklik gösterir. Bu lokal değişkenlikler gözardı edilirse aksonların çapları 0.5µm ila 10 µm arasında değişir(104).

Aksonlar yapay olarak uyarılırsa bu uyarı her iki yöne de yayılır. Uyarı aksonun kendi perikaryonuna ulaşır, ancak diğer nöronlar uyarılmaz ve yalnızca aksonun dallanmalarında bulunan uyarı bir diğer hücre uyarabilir. Bu, bir nöron, kas yada salgı yapan bir bez hücresi olabilir. Bu tür iletim **sinaps** denilen özel yapılar sayesinde olur. Sinaps bir aksonun dentritler veya perikaryonla, nadiren de diğer nöronun aksonuyla yaptığı bağlantıdır. Sinaptik bağlantı kas ve salgı bezi hücreleriyle de olabilir. Merkezi sinir sisteminde sinapsların çoğu aksodentritik veya aksosomatiktir, ancak dentrodentritik ve aksoaksonik sinapslarda vardır. Sinapslar hücrelerin membran potansiyelini değiştirerek işlevlerini yaparlar (53).

Aksonlar yalnızca uyarıları iletmekle kalmaz; aynı zamanda bazı makromolekülleri de taşır. **Aksoplazmik transport** denilen bu taşıma, perikaryondan perifere doğru (somatofugal) yada periferden perikaryona doğru (somatopedal) olabilir. Radyokimyasal ve histokimyasal çalışmalar, aksoplazmik transportun 0,25-1mm/gün'den (yavaş aksonal iletim) 468mm/gün'e (hızlı aksonal iletim) kadar değişen hızlarda olduğunu göstermiştir. Yavaş somatofugal taşınma hızı, rejenerasyon hızına eşittir. Motor ve duyu aksonları arasında, taşınan maddeler ve hızları açısından farklılık yoktur. Somatopedal taşınma, nörotransmitterlerin ve intraaksonal proteinlerin yeniden kullanımı için çok önemli bir mekanizmadır. Kolşisin, vinca alkaloidleri (Vinkristin, Vinblastin) ve mikrotübüler bozulmaya sebep olan diğer ilaçlar hızlı aksonal iletimi durdururlar. Bu aksoplazmik iletim mekanizmaları, Ca-Mg-ATPaz tarafından kullanılan ATP'den gelen enerjiye bağlıdır (108).

Nöronlar işlevlerine göre, duyu (**aferent**) ve motor (**eferent**) nöronlar olarak sınıflandırılır. İnternöronlar ise en az iki nöron arasında bağlantı kuran nöronlardır (53).

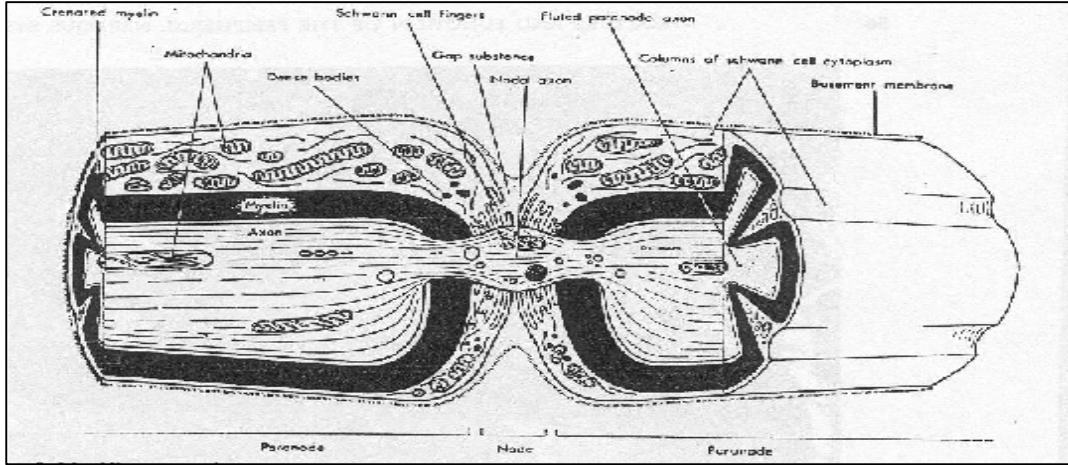
Perikaryonun bir uzantısı olan aksonun **aksoplazma** denilen içeriği; 65-80 Angström kalınlığında aksollemma denilen trilaminar bir zarla kaplı visköz bir sıvıdır. Aksoplazmanın temel içeriği mikrotübül ve nöroflamanlardan oluşur. Mikrotübüller, 5nm kalınlığında bir zarla çevrili, yaklaşık 25nm çapta, silindirik yapılardır. Mikrotübüller, sıklıkla mitokondri veya nöroflaman gibi komşu yapıları birleştirir. Mikrotübüller, olasılıkla aksonal transport mekanizmasını da etkiler. Nöroflamanlar, uzunlamasına düzenlenen, dallanmayan, yaklaşık 10nm çapta yapılardır. Hala fonksiyonları tam anlaşılammıştır. Ancak aksonal transport mekanizmasını etkiliyor olabilirler. Büyüme konileri (**growth cone**) aktine benzeyen, yaklaşık 5nm çapta, bir diğer flaman tipi içerirler. Aksoplazmada, ayrıca mitokondri, granülsüz endoplazmik retikulum (SER) ve multiveziküler cisimcikler de bulunur; nadiren ribozomlar ve glikojenozomlarda bulunabilir (53,54,56).

Schwann hücresi-miyelin kılıfı ve miyelinli lifler

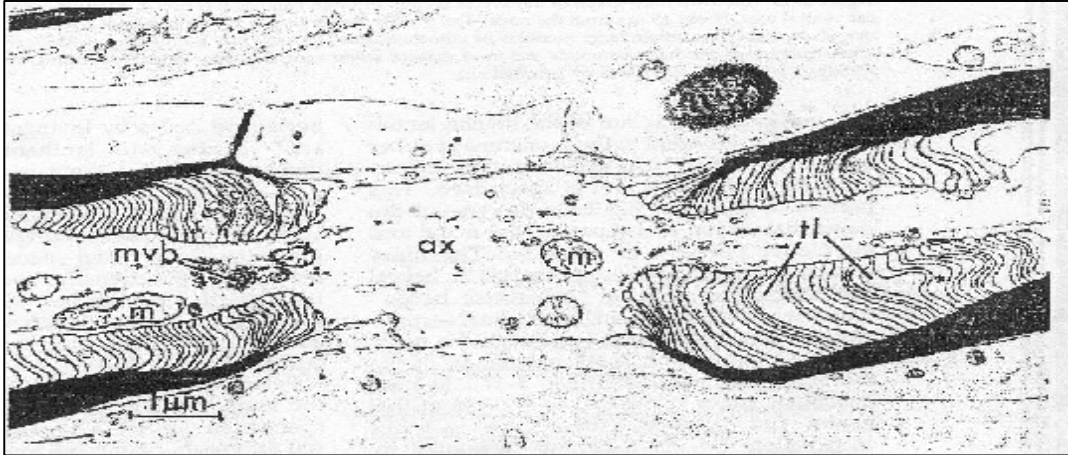
Her bir Schwann hücresi gelişimi sırasında kademeli olarak aksonu zarf tarzında çevresine sarılarak sonunda onun çevresinin tamamını kaplar. Schwann hücre sitoplazmasının bir uzantısı tekrarlayan sarma işlemiyle akson çevresinde konsantrik lamellerden oluşan bir kılıf yapar. Tam olarak gelişmiş bir aksonda bu kılıf kesintiye uğrar ve çıplak akson kısımları oluşur. Bu nodlar arası mesafe genelde lifin kalınlığı arttıkça artan özelliktedir. Her bir internodal aralıkta bir Schwann hücre nükleusu gözlenir. Akson bu nodal aralıklarda ekstrasellüler iyonlara çok daha açık durumdadır. Schmidt-Lantermann yarıkları miyelin içindeki yarıklara verilen isimdir. Bunların işlevi sinir gövdesi gerildiğinde miyelin segmentin anormal distorsiyonunu ve kırılmasını engellemektir(53,104) .

Miyelinsiz sinir lifleri

Endonöriumun dışında tek bir kat Schwann hücre tabakası içeren aksonlardan oluşan liflerdir. Çevredeki Schwann hücresi sitoplazması değişen derecelerde bir yada daha çok aksonun çevresini sarar. Miyelinli liflerde aksonun çevresini tek bir schwann hücresi sararken miyelinsiz liflerde birden fazla aksonu tek bir Schwann hücresi sarar(53,104,108).



Resim 3: Miyelinli sinir lifinin kesit anatomisi



Resim 4: Miyelinli sinir lifinin longitudinal elektron mikroskopik kesiti

Bağ dokusu

Farklı sinir kesitlerinde bağ dokusu oranı %25-85 arasında değişir. Sinirin gerilme gücünü bağ dokusu temin eder ve travmaya karşı aksonları korur. Periferik sinirlerde üç farklı bağ dokusu katı vardır. Bunlar **epinörrium**, **perinörrium** ve **endonörrium**'dur.

Epinörrium:

Gevşek bağ dokusu olup kollajen ve elastik liflerden oluşur. Sinir gövdesine yaklaştıkça yoğunluğu artar. Periferik siniri çevreleyen yağ dokusuyla birleşirler (55). Ekstremitte hareketleri sırasında ve travmaya karşı periferik siniri koruyucu bir tabaka olarak

görev yapar. Gerilmeye karşı direnci sınırlıdır; gerilme artarsa fasiküller tarafından giderilmeye çalışılır (56). Epinöriumun siniri çepeçevre saran dış kısmına dış epinörium; her bir fasikülü saran iç kısmına ise iç epinörium denir. Dış epinörium siniri altındaki fasiyaya bağlar. Bu kısma mezonörium da denir (108). Epinöriumun kalınlığı, kişiye, sinire ve kesit alınan yere göre kesit alanının %25-75'i arasında değişir. Ancak eklemelere yakın bölgelerde daha kalın olduğu bilinmektedir (56,57). Epinöriumda fibroblastlar, makrofajlar ve mast hücreleri diğer bölgelerdeki bağ dokusundaki ile aynı oranlarda bulunur. Fakat epinörium daha fazla miktarda yağ dokusu içerir ve bunun travmaya karşı koruyucu görevi vardır (56,66). Birkaç fasikülden oluşan periferik sinirlerde epinörium içinde fasiküllere paralel olarak uzunlamasına seyreden arter, ven ve lenfatikler bulunur. Burdaki arterlerler anastomotik arteriol ağı ile birleşir .

Perinörium:

Her bir fasikülü saran sıkı ve kuvvetli bir bağ dokusudur. İlk kez 19.yy. da Henle tanımlamıştır. Perinörium, kollajenle ayrılan bir çok yassılaştırmış hücre tabakaları ve bazal laminadan oluşur. Bu hücre tabakalarının sayısı fasikülün çapına bağlıdır; büyük fasiküllerde daha çoktur ve on-onbeş tabakaya kadar çıkabilir (56). Gerilmeye karşı endonöral yapıları koruyucu mekanik bariyer işlevi yanında difüzyon bariyeri olarak da görev yapar. Perinöral difüzyon bariyerinin fasikülün iç ortamının düzenlenmesi yanında toksin, antijen ve virus gibi makromoleküllere karşı koruyucu görevleri vardır. Bu bariyer travma ve iskemiye karşı son derece dayanıklıdır. Ancak bozulması halinde sinir iletimi olumsuz yönde etkilenir (56,58,59). Perinöral hücreler iç ve dış yüzeyde bazal lamina ile birleşerek lamelleri oluşturur. Bu özelleştirmiş fibroblastlar arasındaki uzaklık 90 Angström kadardır. Bu sayede difüzyon bariyeri işlevinde çok önemli olan sıkı bağlantılar (Tight junction) oluşur (59). Perinöral kılıf en küçük sinir dalına kadar ilerlerken hücre tabakası giderek azalır ve sonunda tek tabaka kalır. Bunlar duyu cisimciklerinde sonlanarak uç alıcıları oluştururlar. Periferik sinirdeki epinöral kılıf merkezde dura ile birleşirken, perinörium ise pia-araknoid ile devamlılık gösterir. Perinörium, epinöral damarlarla endoneural damarları birleştiren arteriol ve venüller tarafından delinir (108).

Endonörium:

Schwann hücre tabakasının dış kısmında ince, hassas bir intrafasiküler tabaka olup endonörium olarak isimlendirilir. Bu tabaka Schwann hücresi, akson ve miyelin tabakayı toplayarak bir endonöral tüp oluşturur. Miyelinli sinir lifleri 1.5 ila 20 µm çapına kadar

değişmektedir. Bazen 1-2 μm çapında miyelinli sinir lifide olabilmektedir. Özellikle 2 μm olanlara çok ince miyelinli lifler denir. En kalın aksonun çapı 1.1-2.5 μm ye kadar değişebilmektedir. Total miyelin kalınlığı 0.5-6 μm ye kadar değişmektedir. Miyelin alanlarının saf aksonlara oranı 0.66 dan 1.44'e kadar değişmektedir. Miyelin kalınlığı lif boyunca değişmekte olup dolayısıyla sinir kalibrasyonu konusunda tek bir sinir lifine bakılarak geneli hakkında fikir sahip olunamaz(104,108,109).

Endonöral kollajen lifler perinöriumdakilerle aynı çaptadırlar ve çoğunlukla sinir lifi boyunca uzunlamasına düzenlenirler. Kapillerler ve sinir lifleri çevresinde yoğunlaşırlar (106). Endonöriumun içinde aksonlar, Schwann hücreleri, kollajen lifler, fibroblastlar, kapiller damarlar, az sayıda mast hücresi ve makrofajlar vardır (66). Mast hücreleri sinir yaralanması sonrası, kan sinir bariyeri bozulmasından ve endonöral geçirgenlik artışından sorumludur. Mast hücrelerinden salınan miyelinolitik aktiviteli enzimler demiyelinizasyona sebep olur (66). Endonöriumdaki kollajen lifler her bir sinir lifini ve onların çevresindeki Schwann hücrelerini iki ayrı kılıf oluşturacak şekilde sarar. Bunlar; Schwann hücrelerinin hemen dışında bulunan, Ranvier nodundan içeri yönelen, nörilemma da denilen iç endonöral kılıf ile Ranvier nodundan içeri yönelmeyen, uzunlamasına düzenlenmiş kollajen liflerin bir tabakasından oluşan dış endonöral (Key-Retzius) kılıftır. Dış kılıftaki uzunlamasına yerleşen kollajen lifler ve Schwann hücre bazal laminası yaralanan sinirin rejenerasyonunda görev alır. Miyelinsiz lifler ve küçük miyelinli liflerin iç ve dış endonöral kılıflarında görülebilir farklılık yoktur; kollajen lifler daha az sayıda ve daha az uzunlamasına düzenlenmişlerdir (108). En dış endonöral tabakayı, sinir liflerini oblik veya dairesel olarak saran kollajen lifler oluşturur. Nöropatide transvers endonöral alan çapı genelde artar (110). Endonöral alan, sinir işlevleri için uygun ortamı sağlar. Kılıfın bütünlüğü bozulursa endonöral içerik dışarıya çıkar (104).

Fasikül

Fasikül bir perinörium kılıfıyla çevrelenmiş akson topluluğudur. Sunderland tarafından funikulus da denilen fasiküller cerrahi olarak çalışılabilen en küçük sinir yapılarıdır. Her bir sinir içindeki fasikül sayısı sinirin seyri boyunca değişir. Periferik sinir gövdesi bir veya bir çok sayıda fasikülden oluşur. Fasiküller, sinir boyunca birbirine paralel seyreden kablolar gibi birbirinden tamamıyla ayrı değildir; intranöral pleksus oluşturan bir çok bağlantıları vardır. Bu pleksus oluşumu proksimalde daha belirgindir; perifere gidildikçe fasiküler bağlantı sayısı iyice azalır. Bu şekilde özel bir dal için sinir lifleri fasikül yada bir

fasikül grubu içinde toplanır. Bir çok sinirde fasiküller epinerium içinde ayrı ayrı değil; iç epineriumun yoğunlaşmış bölümüyle çevrilen gruplar şeklinde bulunur. Bunlara fasiküler gruplar denir (104). Fasiküler yapılar mono, oligo veya polifasiküler olabilir .

Kan damarları

Periferik sinir oldukça zengin bir damarlanmaya sahiptir. Kan dolaşımı periferik sinirlerde iki kısımda incelenir; **ekstresek** ve **intrensek dolaşım**. Ekstresek sistem sinir boyunca adventisya içinde seyreden, **arteriya nervorum** ve bölgesel damarlardan oluşur. Sinirin adventisyası içinde seyreden bu damarlar, intrensek dolaşım ile anastomoz yapan ve periferik sinir gövdesine giren segmental besleyici dalları verirler. Bu sistem sempatik uyarılardan ve lokal ilaçlardan etkilenir. İntrensek dolaşım ise periferik sinir bağ dokusu (epineurium, perineurium, endoneurium) içinde bulunan damar ağından oluşur. Bu sistem metabolik olaylardan, sempatik uyarılardan ve lokal ilaçlardan etkilenmez. Bu iki sistem periferik sinirin beslenmesini sağlar (60).

Embriyolojik olarak periferik sinir sistemi ve vasküler sistem ortak ekseninde gelişir ve sinir komşu damardan segmental besleyicisini alır. Segmental besleyici damarlar epinörriumda asendan ve desendan dallara ayrılarak uzunlamasına seyreden bir damar ağı ile birleşir. Bu perinörrium lamelleri arasındaki ikinci bir damar ağını besler. Perinöral damarlar endonörriuma girmeden önce karakteristik olarak oblik seyrederek; ayrıca bütün katlarda damarlar kıvrımlıdır. Böylece gerilme durumunda damarların uzaması için bir rezerv oluşur. Ancak gerilme fazla olursa intranöral damarlar tıkanır ve sinir liflerinin beslenmesi bozulur (58,59). Perinöral pleksus, uzunlamasına düzenlenmiş kapillerlerden oluşan endonöral sistemle anastomoz yapar. Endonöral damar ağı arterioller, kapillerler ve venüllerden oluşur. Bu damar ağı fasikülün uzunluğu boyunca devam eder ve akım yönü travmayla değişebilir. İntranöral kapillerlerin bir kısmında kan akımı yoktur, bunlar travma sonrası yada ılık serum uygulanmasıyla işlevlerine başlar. Bunlara rezerv damarlar denir (56,58,62).

Venöz ağın intranöral yapısı arteriyel yapıya benzer ancak interfasiküler venüllerin sayısı arteriollerden fazladır. Arteriollerle yandaş seyreden venüller ve venöz pleksus büyük venlere dökülür (62).

Endonöral kapillerlerin endotel hücreleri arasında **sıkı bağlantılar (tight junctions)** vardır. Bu yapı kan-beyin bariyerine benzeyen ve geçirgenliği kontrol eden, kan-sinir

bariyerinin oluşmasından sorumludur. Travma sonrası bu bariyer bozulup albumin gibi makromoleküller damar dışına çıkar ve proteinden zengin ödem oluşur. (56,58,65). Epinöral ve perinöral kapillerlerin endotelial hücreleri arasında ise sıkı bağlantılar yoktur. Bu nedenle çevre dokulara biraz sızıntı olabilir (61). Epinöral, perinöral ve endonöral damarlar pleksuslar yaparlar; ancak perinöral ve endonöral pleksuslar her bir fasikül için ayrı mini bir dolaşım sağlar. Fasiküllerin damar yatağı oksijen ve besinleri sağlayarak intranöral ortamı sürdürür (58).

Geniş periferik sinirlerin yüzeyinde izlenen makroskopik arterioller, sinir onarımlarında proksimal ve distal sinir güdüğünün birleştirilmesinde yardımcı olurlar . Her iki ucundan kesilmiş ve çevre dokudan ayrılmış sinir segmentinin beslenmesi yalnızca eksterensek sistem tarafından sağlanabilir. Bu özellikten faydalanılarak serbest vaskülerize sinir grefti tekniği geliştirilmiştir (62)

Lenfatikler

Epinörümde arterlerle yandaş seyreden lenfatik kapillerler bulunur. Endonörümde ve fasiküller içinde lenfatik kapillerler yoktur.Fakat sinir lifleri arasında sıvı dolu endonöral boşluklar vardır. Bu endonöral boşluklarla lenfatikler arasında perinörüm etkin bir bariyer oluşturur. Bu sebeple travma sonrası kan-sinir bariyerinin bozulmasıyla oluşan endonöral ödem dışarıya çıkamaz; fibroblast invazyonu ve endonöral skar gelişebilir (58,59,63,66).

Sinirler

Periferik sinirlerin, **nervi nervorum** denilen özel sinirleri ve perivasküler pleksus yoluyla vazomotor innervasyon sağlayan sempatik sinir lifleri ile sinirin ağrı duyusunu sağlayan serbest sinir sonlanmaları vardır. Bunlar epinörüm, perinörüm ve endonörümün her birinde bulunup duyu ve sempatik lifler içerirler (58).

2.5.PERİFERİK SİNİR SİSTEMİNİN DEJENERASYONU

Periferik sinir kesisini izleyen, en dramatik nöronal cevap, hücrenin ölmesi ve rejenerasyon için uygun nöron havuzunun azalmasıdır. Nöronal ölüm, proksimal lezyonlarda daha fazladır. Yaşayan nöronlarda, granüler endoplazmik retikulumun yıkılması sonucu, perikaryon içindeki Nissl cisimciklerinde dağılma (**kromatolizis**) gerçekleşir. Hücre gövdesi

ve çekirdekçik genişler, çekirdek kenara gider ve dendritik ağaç küçülür. Hücre metabolizması, akson rejenerasyonu, hücre işlevlerinin ve canlılığının devamı için proteosenteze kayar. Nöroflaman, tübülün, aktin ve growth associated protein gibi hücre yapı proteinlerinin yapımı artar. Bu proteinlerin distale taşınma hızı, erişkin ratlarda 0.8mm/gün gençlerde ise 1.5mm/gün'dür (56,104) . Yaralanma sonrası ikinci ve üçüncü haftalarda hücre içi değişiklikler en yüksektir. Schwann hücre adezyonu ve proliferasyonu, periferik sinir basısını takiben 2-4 hafta; sinir kesisinden sonra ise 1-2 hafta en yüksek seviyelerdedir (56,78).

Aksotomi sonrası distal sinir ucunda dejenerasyon olur. İlk kez Waller (1850) tarafından tanımlandığı için "**Wallerian Dejenerasyon**" denmiştir. Kesin sonrası açığa çıkan proteolitik enzimler lizisi başlatır. Nöroflaman ve mikrotübül gibi yapı proteinleri yıkılıp hücre çatısı dağılır. Bu işlev, aksoplazmada kalsiyumun aktive ettiği enzimlerin yaptığı bir nöroflaman yıkımı olduğu için, kalsiyuma bağlıdır. Aksonal yıkım ürünleri ve miyelin debrisin uyardığı Schwann hücre proliferasyonu, yaklaşık 10-14 saat sonra başlayıp, iki hafta kadar sürer. Kesinin distalindeki aksonal debrıs ve miyelin yıkım ürünleri, Schwann hücreleri ve makrofajlar tarafından fagosite edilerek rejenere olan aksone yol hazırlanır. Bölgeye fibroblast göçü ile yıkım ürünlerinin temizliği aylar içinde tamamlanır. Wallerian dejenerasyon sırasında, endonöral bağ dokusu kılıfı tanınabilir bir yapı olarak kalır. Çoğalan Schwann hücreleri, rejenerasyon için gerekli miyelin yapımını üstlenir. Bazal lamina ile sarılı Schwann hücre kolonları **Büngner bantlarını** oluşturup rejenere olan aksonlara klavuzluk yaparlar (53,56,104,08).

Periferik sinir kesisi sonrası kas veya duyu cisimcikleri gibi hedef organlarda dejenerasyon olabilir. Buna rağmen hedef organlar, yıllarca reinnervasyon kapasitelerini koruyabilir (108). Duyu siniri kesilerindeki reinnervasyonun varlığı klinik testler ve subjektif duyum ifadelerine dayalı olarak saptanmaya çalışılır. Deride denervasyon sonrası trofik değişiklikler görülür (71). Duyusal reinnervasyon çalışmalarında, yeterli innervasyon için optimum denervasyon süresi belirlenememiştir (52,71). Duyu sinirlerindeki reinnervasyonun yeterliliğinin saptanmasında, klinik olarak koruyucu duyunun geri gelmiş olması ve iki nokta ayırımının olabildiği kadar küçük olması önem taşır.

Hedef organ kas ise, histolojik özellikleri korunmakla birlikte liflerde atrofi gözlenir (104). Atrofi başlangıçta çok hızlı olup dördüncü aydan sonra daha yavaş ilerler. 4.-5.

aylardan sonra atrofi %80-90'a ulaşır (51). Denervasyon, iki üç yıldan fazla sürerse, denerve kas fibrozise gider ve zaman içinde kontraktürler gelişir (104,108).

2.6.PERİFERİK SİNİR SİSTEMİNİN REJENERASYONU

Aksonal tomurcuklanmayı başlatarak rejenerasyonu sağlayan mekanizmalar hala tam olarak aydınlatılmamıştır. Rejenerasyonun başlaması, yeni gen ekspresyonu ve proteinlerle ilgilidir. Büyüme konileri (**growth cone**), aksotomi sonrası proksimal aksonun en uç kısmındaki aksonal genişlemedir. Büyüme konileri, granülsüz endoplazmik retikulum, nörofilaman, mikrotübül, mitokondri, lizozom ve diğer veziküller bakımından oldukça zengindir. Buradan aksonal tomurcuklanma ile rejenerasyon başlar. Rejenerasyon işleminde aksonlar, nonnöronal hücreler ve ekstrasellüler elemanlar rol oynar. Diğer taraftan yaralanma bölgesindeki nörotrofik (humoral) ve nörotropik faktörlerin rejenerasyondaki etkileri deneysel çalışmalarla gösterilmiştir. Rejenerasyon sırasında genellikle tübülün yapımı ve taşınması artmıştır (108). Fonksiyonel bir sinir rejenerasyonu için üç işlemin başarıyla tamamlanması gereklidir:1-Aksonal kesi sonrası nöron gövdesi canlı kalmalıdır.2-Nöronlar proksimal uçtan aksonu rejenere etmeli ve rejenere akson ucu distal sinir ucuna gitmelidir.3-Rejenere aksonlar proksimal uçtan çıkıp kendilerine ait uç organ hedefleriyle birleşmelidir (67). Dejenere sinir kılıflarından ve denerve dokulardan salınan trofik faktörlerin, akson rejenerasyonunu tetiklediğine inanılmaktadır. Deneysel çalışmalar, rejenerasyon oranı ve yönünü, hedef organın etkilediğini göstermiştir (82). Kesinin proksimal ucunun, en distalindeki Ranvier nodu düzeyinde, Schwann hücrelerinin kontrakte olmasıyla, yaralanmayı izleyen 20 saat içinde, aksonal tomurcuklanma başlar. Tomurcuklanma karakteristik olarak çok sayıdadır; bir tek akson 25 adet tomurcuk verebilir. Bu tomurcuklardan birisi, hedef organla bağlantı kurduğu zaman, bu akson olgunlaşır ve diğer tomurcuklar dejenere olur (56,108). Rejenere aksonlar, distal uçtaki endonöral tüpler içine doğru ilerler. İlerlemenin hızı canlı türlerine göre değişir; insanlarda ortalama günde 1mm'dir (53). Rejenere aksonlar ve kollateralleri, distaldeki endonöral tüplere, birbirinden bağımsız olarak, rastgele girerler. Maalesef her aksonal rejenerasyon normal sinir fonksiyon ve morfolojisiyle sonuçlanmaz. Akson uçları kesi hattını geçemez veya distaldeki endonöral tüpe giremezse nöroma oluşturur yada fonksiyonel bir reinnervasyon oluşamaz.

Rejenere aksonun çevresini kuşatan Schwann hücreleri hem akson büyümesi için uyarıcıdır; hem de proksimalden distale miyelinleşmeyi başlatır. Promiyelinli lifler, doğru

hedef organa ulaşıttan sonra proksimalden distale doğru akson çapı artar. Ancak hiçbir zaman kesi öncesi miyelin kalınlığı ve akson çapına erişemezler. Rejenerasyon hızı erişkin ve fetusta aynı olmakla birlikte, remiyelinizasyon hızı fetusta erişkine göre daha fazladır (77).

Deneysel entübülasyon çalışmalarında, aksotomi sonrası distal sinir dokusunun rejenerasyonu desteklediği ve rejenerasyon yönünü etkilediği gösterilmiştir (80). Sinir rejenerasyonunda sinir hücresinin yaşamını ve büyümesini destekleyen humoral faktörlere **Nörotrofik faktörler**; büyüyen, rejenere olan, sinir uçlarına yapışarak onların büyüme yönünü etkileyen faktörlere ise **Nörotropik faktörler** denir. Son çalışmalar, rejenerasyon ve aksonal uzamada hücre adezyon moleküllerinin, büyüme faktörlerinin ve reseptörlerin önemli rolleri olduğunu göstermiştir. Nörotrofik faktörlerin ise lif maturasyonunda ve doğru rejenerasyonda kolaylaştırıcı etkileri vardır (72-75,81,95,108).

2.7.PERİFERİK SİNİR YARALANMALARI

Periferik sinir yaralanması; sinir iletiminin, aksonal ve destek yapının bütünlüğünün kaybını kapsar. Yaralanan bölgenin proksimalinde ve distalinde, hedef organlarda dejeneratif değişiklikler olur. Bu yaralanmaları Sunderland çok sayıda alt gruba ayırmış olmasına rağmen prognozun saptanması ve tedavi açısından Seddon sınıflaması daha kullanışlıdır (Tablo 1)(111).

İyi bir periferik sinir yaralanması sınıflamasının; basit, altta yatan patoloji, semptomatoloji ve yaralanmanın derecesiyle uyumlu, opere edilirse ya da spontan iyileşmeye bırakılırsa prognozunun nasıl olacağı konusunda bilgi verici olması gereklidir . Fakat şu an için bu tanımlamaya tam olarak uyan bir sınıflama yoktur. Kullanılmakta olan sınıflamalar hernekadar lokal sinir yaralanmasının derecesini gösterebilirler , ne operasyonla yaralanma arasında geçen zamanı, nede sinir hücresinin gövdesinde, motor end-plate veya hedef organda ortaya çıkan ardışık değişiklikleri değerlendirmeye katamamaktadırlar. Bu yüzden kullanılmakta olan bir çok sınıflama sınırlı bir başarı gösterebilmektedir(112).

1943'de Seddon sinir yaralanmalarını sinir lifi yaralanmasının 3 esas tipine göre sınıflamıştır. Böylece çok geniş bir kullanım alanı bulan 3 orjinal terim oluşmuştur; Nöropraksi, Aksonotomezis ve Nörotomezis.

Nöropraksi: Periferik sinir fonksiyonunun inkomplet, geçici kaybı. Burada geçici kavramı saatler yada aylar olabilir fakat ortalama 6-8 haftadır. Hafif bir yaralanmayı tarif

eder. Wallerian dejeneransı yoktur, tam fonksiyon kaybı veya 8-12 haftada düzelme yoksa daha ağır bir düzeyde yaralanma var demektir.

Aksonotmezis: Akson ve miyelin kılıfın tam olarak kesintiye uğraması olup endonörium, perinörium, epinörium, çevre bağ dokusu ve stroma devamlılığı sağlamdır. Wallerian dejenerasyonu görülür, bu yüzden distalde sinir bütün fonksiyonlarını kaybeder. Endonöral tüpler sağlam olduğundan aksonal büyüme ve miyelin kılıf ilerlemesi tam olarak gerçekleşir. Sonuçta tam iyileşme mümkündür.

Nörotomezis: Spontan iyileşmenin imkansız olacağı şekilde sinirin tam kesisini temsil eder. Proksimal tarafta aksonal rejenerasyona ikincil nöroma oluşur.

Daha sonraları Sunderland sinir yaralanmalarını hasarın gittikçe arttığı 5 derece ile bir sınıflama yapmıştır (104) . Bazı yazarlar bu 5 dereceye bir de 6. yı eklemektedir ki bu da tam olarak bu 5 dereceye katılmayan mikst tipleri kapsamaktadır. Bu her iki sınıflama sistemi de periferik sinirin anatomisine ve nöral elemanların, çevre konnektif dokuların, endonörium, perinörium ve epinöriumun yaralanma derecesine dayandırılmış ve hasarın derecesi ile klinik korele edilmiştir. Tabi ki bu kadar net bir derecelendirme ancak deneysel çalışmalarda iyi bir şekilde yapılabilmektedir (35,112).

Her zaman bu kriterlere göre bir sınıflama yapılamadığından Gentili, Mackinnon ve M.Samii intraoperatif mikrocerrahi temellere ve daha çok kliniğe dayanan bir sınıflama geliştirmişlerdir . Bu Sınıflama bizzat operasyon sırasında yapılabilmekte Bu sınıflamada yaklaşım şu şekilde yapılmaktadır;

Gurup 1: Sinirde gros anatomik hasar vardır. Ya tam kesidir yada sinirin iki ucunu sadece bir miktar çevresel destek dokusu tutuyordur. Sunderland sınıflamasında grade 5' e karşılık gelir. Grefli yada grefsiz muhakkak sütüre edilmeleri gerekir. Eğer yaralanma-operasyon süresi 3 haftadan kısa ise ve kesi bistüri, bıçak kesisi gibi düzgün bir kesiyse primer sütüre edilir. Ezilme, parçalanma gibi yara kenarları düzgün olmayan bir yaralanma ise 3-4 hafta daha beklenir ve lezyon tam olarak oluşuktan sonra tekrar opere edilir.

Gurup 2: Sivil periferik yaralanmalarının büyük bir kısmını oluşturur . Sinirin makroskobik görünüşü relatif olarak normaldir. Sinir kalınlaşmış yada incelmış olabilir, fakat sinirin devamlılığı tam olarak bozulmamıştır. 3 ay içinde motor, his ve otonom fonksiyonlar düzelmezse tekrar operasyona alınır.

Gurup 3: Gurup 1 ve 2 nin karışımıdır.

Tablo 1: Periferik Sinir Hasarında Sınıflama ve Prognoz (111).

Tip		Fonksiyonel Hastalık	Anatomi ve patofizyoloji	Prognoz ve iyileşme
Seddon	Sunderland			
Nöropraksi	1	Lokal iletim bloğu Başlıca motor fonksiyon ve propriosepsiyon etkilenir. Bazı duyu ve sempatik fonksiyonlar korunur (2)	Lokal miyelin hasarı(öncelik- le kalın miyelin liflerde) aksonal devamlılık (+), Wallerian dej.(-)	Haftalar yada aylar içinde geriye döner
Aksonotmezis	2	Hasar seviyesinde ve altında sinir iletiminin kaybı	Aksonal devamlılığın kaybı ve Wallerian dej. Vardır , endonöral tüpler sağlam	İyileşme aksonal rejenerasyonla oluşur, liflerin sağlam endonöral tüpler içinden ilerlemesi ile doğru hedefler innerve olur
	3	Hasar seviyesinde ve altında sinir iletiminin kaybı	Aksonal devamlılığın, endonöral tüplerin kaybı olup perinörium sağlamdır	Endonöral yollar kopmuş, desoryantedir. Kanama ve ödem skara neden olur. Aksonal yanlış yönlendirme olup prognoz kötü. Cerrahi (+/-)
	4	Hasar seviyesinde ve altında sinir iletiminin kaybı	Aksonal devamlılığın, endonöral tüplerin ve perinöriumun kaybı olup epinörium sağlamdır	Sinirin klavuz yapılarının rüptürü ve total dizorganizasyonu .Aksonal yanlış yönlendirme olup prognoz kötü. Cerrahi (+)
Nörotmezis	5	Hasar seviyesinde ve altında sinir iletiminin kaybı	Sinirin tamamen kesilmesi yada rüptürü	İyileşme için cerrahi ile sinir uçlarının reunionu gerektirir. Prognoz lokal, genel ve hasa tipine bağlıdır.

Tablo 2: Rat siyatik sinirinde yapılmış deneysel enjeksiyon hasarı sonrası gelişen sinir lifi hasar dereceleri (35).

No	Sorumlu Ajan	Ektrafasiküler Enjeksiyon	İntrafasiküler Enjeksiyon
1	Gentamicin sulfat	+	++
2	Cephalothin sodium	+	++
3	Benzylpenicillin(Penicillin G potassium)	+++	+++
4	Chloramphenicol succinate sodium	+	++
5	Diazepam	++	+++
6	Chlorpromazine hydrochloride	++	+++
7	Meperidine hydrochloride	+	+++
8	Dimenhydrinate	++	+++
9	Tetanus toxoid	++	+++
10	Iron-dextran	+	++
11	Potassium chloride	+	+
12	Lidocaine hydrochloride	-	++
13	Bupivacaine	-	+
14	Mepivacaine	-	+
15	Procaine	-	+++
16	Dexamethasone	-	+
17	Hydrocortisone sodium succinate	-	+++
18	Triamcinolone acetate	-	++
19	Methylprednisolone acetate	-	++
20	Serum fizyolojik, % 0,9	-	-

Anahtar: (-) sinir hasarı yok , (+) minimal sinir lif hasarı , (++) fokal aksonal ve miyelin değişikliği ile birlikte olan orta derecede sinir hasarı , (+++) Geniş yayımlı aksonal ve miyelin dejenerasyonu ile birlikte olan şiddetli sinir hasarı.

2.8.SİKLOSPORİN-A'NİN FARMAKOLOJİSİ

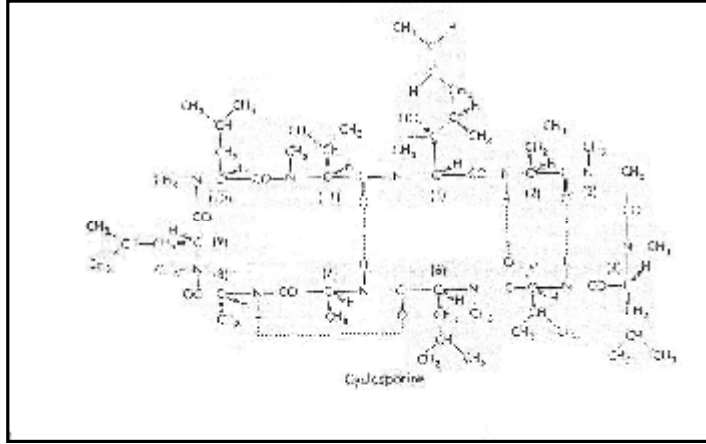
Tolyocladium inflatum Gams adlı fungusdan elde edilen 11 amino asitli siklik bir polipeptiddir. Halen kullanılan immunosupresif ilaçların etkisi en yüksek olanıdır. Antijenin tanınmasını izleyen otoimmün cevabın erken basamaklarını önleyerek **immünosupresyon** yapar. Daha önceden gelişmiş bir otoimmün cevabı veya gelişmiş red reaksiyonunu tedavi edemez, fakat gelişmeden önce verilerek cevabın veya reaksiyonun oluşmasını önler. İndükleyici/yardımedici (yani CD4+) alt tipi T lenfositlerini selektif bir şekilde inhibe eder; proliferasyonunu ve diferensiasyonunu engeller (33,121).

Olgun T lenfositleri üzerinde etkisizdir; bu nedenle antijen sataşmasından (örn. allojenik transplantasyondan) sonra mümkün olduğu kadar erken, tercihan 24 saat içinde uygulanılmaya başlanılmalıdır. İmmünosupresif etkisinin üç önemli özelliği vardır: i)Supressör lenfositlerin (CD8+) fonksiyonunu bozmaz; CD4+'ler tarafından yapılan ve CD8+ leri indükleyen lenfokinlerin yapımına dokunmaz, ii) Benzeri diğer ilaçların aksine miyelosüpresyon yapmaz, iii) Doğal öldürücü lenfositleri (NK) inhibe etmez. Makrofajlar üzerindeki inhibitör etkinliği yetersiz derecede olduğundan , bu hücreleride baskılamak için prednizon ile birlikte kullanılır. T hücresine bağlı antijenlerin yaptığı mitojenik etkinliği , İL-2 (interlökin-2) , İL-2 reseptörü , İL-3, İL-4, TNF-alfa ve gama interferon gibi immün sistemin bir çok düzenleyici proteininin yapımını azaltır; geç oluşan duyarlılık reaksiyonlarını güçlü bir şekilde inhibe eder. B lenfositlerinin antikor üretimini ve kemik iliğinde granülosit-koloni stimüle edici faktör üretimini azaltır.

İmunosupresif ve ikincil nöronal hasarı önleyici etkisini T-hücre reseptör sinyal transdüksiyon yolunun inhibisyonu ile yapar (34,120) .Bu engelleme için hücrede kendine özgü bir siklofilin proteini ile birleşmesi gerekir. Siklofilinler , “peptidil prolil sis-trans izomeraz” (rotamaz) etkinliği gösteren ve hücre proliferasyonuna katkıda bulunan prolinli proteinlerin uygun bir tersiyer yapı kazanmalarını sağlayan enzimlerdir (33).

Siklofilin ile birleşip siklosporin-siklofilin kompleksi oluşturan siklosporin A, **kalsinörin** yada **protein fosfataz 2B** denilen fosfatazı inhibe eder . Kalsinörin Ca⁺⁺/Kalmodulin bağımlı protein fosfataz ailesinin bir üyesidir. Vücutta ikincil haberci ile regüle edilen yegane fosfatazdır . Bundan başka İL-1-alfa'nın , lipopolisakkaridlerin ve TNF-alfa'nın indüklediği NO (nitroz oksit) sentezini inhibe eder (25-30,34,117,120) .

Ayrıca hücre içine Ca⁺⁺ girişini mitokondri membranında yeralan MPTP (membran potansiyeli geçiş poru) nun inhibisyonu ile engeller (25,122).



Resim 5: Siklosporin-A'nın moleküler yapısı

Siklosporin mide barsak kanalından kısmen absorbe edilir. Plazmada lipoproteinlere bağlanmış olarak taşınır; reseptör-aracılı endositozla DDL (düşük dansiteli lipoprotein) reseptörü taşıyan hücelere girebilir. Karaciğerde metabolize edilmek suretiyle elimine edilir; metabolitleri büyük ölçüde safra ile itrah edilir. Eliminasyon yarı ömrü uzundur(ortalama 27 saat). Klinikte başlıca üç endikasyon grubunda kullanılır;

- i)Allojenik organ transplantasyonunda red reaksiyonunun önlenmesinde,
- ii)Kemik iliği transplantasyonundan sonra gelişebilen GVHR'nun önlenmesi ve gelişmişse tedavisinde,
- iii)Otoimmün hastalıkların tedavisinde.

Yan etkileri kronik kullanım ile nefrotoksisite, tromboembolizm, hepatotoksisite ve hipertansiyondur. Daha az ciddi olanlar ise gingiva hiperplazisi, hirsutizm , hipertürisemi , hiperkolesterolemi ve LDL kolesterol düzeyini yükseltmesidir. İyatrojenik kanser riskini azda olsa arttırır (33,120).

3.MATERYAL VE METOD

Bu çalışma, Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurul onayı alındıktan sonra Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi Deney Hayvanları Araştırma Laboratuvarında yapılmıştır.

3.1. GRUPLAR

Araştırmada 250-300gr ağırlığında, toplam 20 adet albino rat kullanıldı. Her grupta 5 rat olacak şekilde dđrt gruba ayrılarak numaralandırıldı. Tđm gruplarda deneklerin siyatik sinirleri standart şekilde diseke edilip travma öncesi normal bileşik kas aksiyon potansiyelleri (BKAP) kaydedildi .

Enjeksiyon hasarını oluştururken sinir dokusu içine intrafasikđler ve ektrafasikđler hasarı hemen hemen eşit olduğu rapor edilen (35) Penisilin G (Kristasil flakon İM/İV 500 bin İU, Bilim İlaç Sanayi ve Ticaret A.ř., İstanbul) ile sağ siyatik sinir kılıfı içine insđlin enjektđrđ ile girilerek 0,3 ml hacminde verildi (6).

Enjeksiyonlar sırasında deneklerin sağ alt ekstremitelerinde ani bir kasılma gđzlendi. Deneklerin enjeksiyon hasarının anatomik lokalizasyonunun standartizasyonu için siyatik sinirin spinal kanaldan çıkış yerinden bir santimetre distalinde olacak şekilde hasar oluşturuldu (Resim 6).

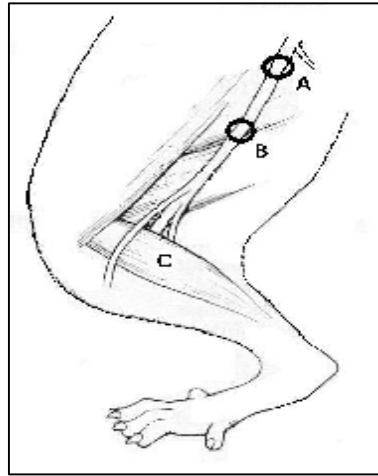
Enjeksiyon hasarı oluşturulduktan sonra standartizasyon için üç dakika beklenerek arkasından bileşik kas aksiyon potansiyeli tekrar (BKAP) kaydedildi . Tđm gruplardaki denekler standart rat yemi ve su ile beslendi. I.grupta tedaviye hasar sonrası 30.dakikada 20 mg/kg siklosporin-A intraperitoneal verilerek başlandı.Takip eden üç gđn boyunca 10 mg/kg/gđn intraperitoneal siklosporin-A verildi. II.gruba 8.saatte 20 mg/kg siklosporin-A intraperitoneal tedavi başlandı ve takip eden üç gđn boyunca 10 mg/kg/gđn intraperitoneal siklosporin-A verildi. III.gruba 24.saatte 20 mg/kg siklosporin-A intraperitoneal tedavi başlandı ve takip eden üç gđn boyunca 10 mg/kg/gđn intraperitoneal siklosporin-A verildi. Son olarak IV.gruba hiç bir tedavi modalitesi uygulanmadı.

Tđm gruplarda travma öncesi ve sonrası ölçđlen bileşik kas aksiyon potansiyelleri istatistiki olarak karşılaştırılarak gruplar arası homojenitenin varlığı teyit edildi.

Travmadan 1 ay sonra gruplardaki denekler sakrifiye edilmeksizin tekrar bileşik kas aksiyon potansiyel kayıtları alındı . Doku kesitleri, enjeksiyon hasarı yapılan bđlgeden sinirin aksına dik geçecek şekilde yapıldı ve daha sonrada histopatolojik incelemeye tabi tutuldu. Denekler intrakardiak yđksek doz tiopental sodyum (Penthotal Sodium (R) , ampul 0,5 g, Abbott) verilerek sekestre edildi.

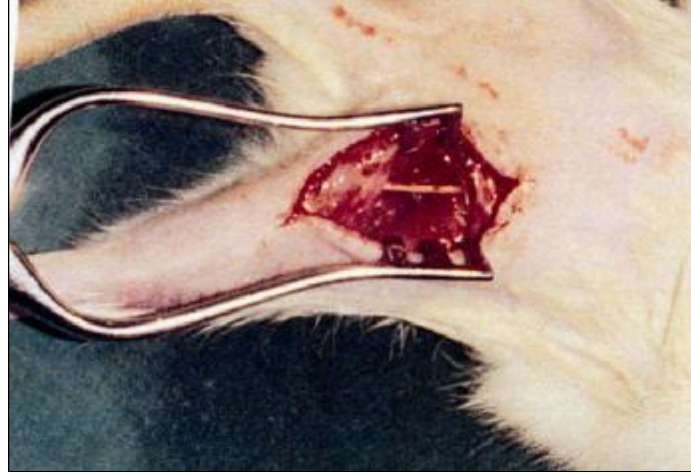
3.2.CERRAHİ GİRİŞİM

Denekler, bir gece önceden aç bırakıldı. Deneklere Xylocaine (Rhompun®, %2'lik solüsyon Bayer, İstanbul) 10mg/kg ve ketamin hidroklorür (Ketalar®, %5'lik Solüsyon, Parke-Davis lisansı ile Eczacıbaşı İlaç Sanayi, Levent, İstanbul) 50mg/kg karıştırılarak intraperitoneal olarak verildi. Anestezi altındaki ratlar, prone pozisyonunda, dört ekstremitelerinden tespit edilip sakrum ve sağ alt ekstremitesi tıraş edildi . Polyvinylpyrolidon iyod (polyod® %10'luk solusyon, Drogsan İlaç Sanayi, Ankara) ile saha temizliği yapıp steril kompreslerle örtüldükten sonra ekstremit eksenine paralel cilt insizyonu ile cilt-ciltaltı dokusu geçildi. Gluteus maksimus adalesi femoral kemik kenarından insize edilerek flep şeklinde kaldırıldı ve hemen altındaki siyatik sinir ortaya kondu. Cerrahi loop altında, X4 büyütmede, siyatik sinir korunarak çevre dokulardan disseke edildi. Deney boyunca deneklerin ısısı sabit tutuldu ve bu sırada sinirin kurumaması için sinirin üzerine %0.9 NaCl uygulandı.



Resim 6: Enjeksiyon hasarının oluşturulması. A: uyarının verildiği bölge, B: enjeksiyon hasarının oluşturulduğu bölge, C: kayıt elektrodunun üzerine yerleştiği gastroknemius adalesi

Hasar öncesi nörofizyolojik çalışmalar yapıldı. Enjeksiyon hasarının oluşturulduğu sinirin komşuluğundaki adale dokusuna enjeksiyon hasarının daha sonraki eksplorasyonunu kolaylaştırmak için 4/0 ipek sütür ile işaret konuldu. Cerrahi işlem tamamlandıktan sonra cilt ve cilt altı dokular 4/0 ipek sütür ile kapatıldı (Resim 7).



Resim 7: Cerrahi Diseksiyon işlemi

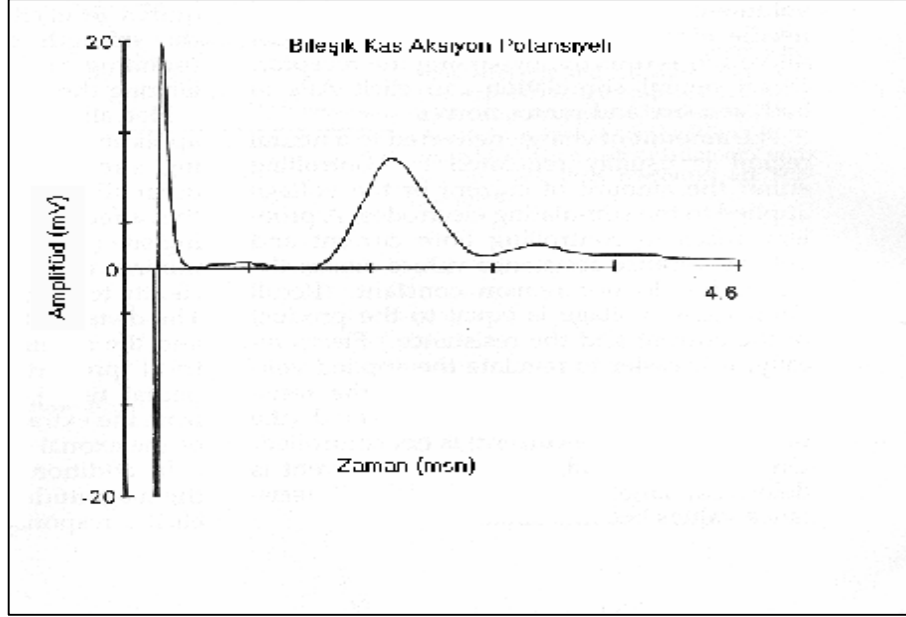
Postoperatif olarak 50 mg/kg sefalosporin grubu antibiotik intraperitoneal olarak ilk 5 gün boyunca uygulandı. Cerrahi yara yerleri ilk 3 gün boyunca polivinylpyrrolidon iyod (polyod® %10'luk solusyon, Drogosan İlaç Sanayi, Ankara) ile pansuman yapıldı. Tüm denekler 12 saat aydınlık/karanlık siklusunda kaldıkları ve her grubun kendisine ait kolayca standart rat yemi ve su ihtiyaçlarını karşılayabilecekleri kafeslere yerleştirildi.

3.3.DEĞERLENDİRME

3.3.1.ELEKTROFİZYOLOJİK DEĞERLENDİRME

Her bir denekte BKAP lar insitu olarak çalışıldı . Elektrofizyolojik kayıtlar MEDTRONIC Keypoint® Version 9031 A0024 cihazı ve Keypoint Ver 3.00 yazılımı ile alındı (Resim 8,9). Siyatik sinir uyarımı için, aralarında 5 mm uzaklık olan silikon materyal içine gömülerek uçlarındaki 2 mm'lik kısımları dışında izole edilmiş, bipolar tungsten metal elektrotlar, katod distale gelecek şekilde sinirin üzerine yerleştirildi. Kayıtlar, aktif elektrot gastroknemius kasının tam üzerine gelecek şekilde, tüyleri tıraş edilmiş cildin üzerine, referans elektrot ise aynı kasın tendonu üzerine yerleştirilmiş, Ag/AgCl'den yapılan, 0.5 cm çapında yüzeyel elektrotlarla alındı. Topraklama elektrodu ise tüyleri tıraş edilmiş olan kuyruğun üzerine yerleştirildi. En düşük amplitüdde uyarıyla alınan en yüksek cevap kaydedildi. Uyarılar filtre band aralığı 3Hz-10KHz, 0.1 msn'lik akımla verildi. Bütün deneklere enjeksiyon hasarı yapılmadan önce uyarı verilerek bileşik kas aksiyon potansiyeli kaydedildi.Enjeksiyon hasarı oluşturulduktan sonra üç dakika beklenerek arkasından bileşik kas aksiyon potansiyeli (BKAP) tekrar kaydedildi Elde edilen bileşik kas aksiyon

potansiyelinin bazal çizgiden ilk yukarı sapmasının olduğu yer latans (ms) olarak değerlendirildi. Bileşik kas aksiyon potansiyelinin amplitüdü (mV), süresi (ms) ve alanı (mVms) değerlendirmeye alındı.



Resim 8: Normal BKAP ölçümü



Resim 9: Medtronic Keypoint EMG Cihazı

3.3.2.HİSTOPATOLOJİK DEĞERLENDİRME

Çalışmada alınan biyopsi materyalleri derhal +4 °C deki fiksatifte konuldu. Kullanılan fiksatif solusyonu pH'ı 7.4 olan Karnovsky solusyonu idi. İlk gün bu fiksatifde 4 saat kalan dokular Milloning fosfat tamponuyla (pH:7.4) her biri 10 dakika boyunca 2 kez yıkandı ve 1 gece boyunca bu tamponda bekletildi. İkinci gün osmik asit (OsO4) içinde 2 saat kaldı. İki kez 10 dakikalık sürelerde tamponda yıkayıp sırasıyla %50, %70, %86, %96, %100 ve tekrar %100 lük alkolde 15 dakikalık sürelerde tutuldu. Bu aşamaya kadar olan tüm işlemler +4°C de uygulandı. Bundan sonra oda ısısı şartlarında %100 lük alkol ile 15 dakika, 2 kez 15 dakika süreyle propilen oksitte , 1/1 karışımı propilen ve resinden oluşan solusyonda 2 kez 30 dakika ve saf resinde rotatuar içinde bir gece bırakıldı.

Üçüncü gün etüvde 60°C de 48 saat resine gömülü halde polimerizasyona bırakıldı. Elde edilen bloklardan C.Reichhert Austria OmU3 Ultramikrotom ile 1 µ luk yarı incelikte kesitler alındı. Lam üzerinde toluidin mavisi ile boyanan kesitler ışık mikroskobu ile incelendi. Büyütme olarak X40, X100, X200 ve X400 kullanıldı. Değerlendirme yapılırken hangi preparatın hangi gruba ait olduğu gözönüne alınmadı.

3.4.İSTATİSTİK YÖNTEMİ

Bulgular Windows 98 işletim sisteminde SPSS for Windows Release 9.0.0 istatistik programında non-parametrik testlerden “Kruskal Wallis Varyans Analiz Testi” kullanılarak değerlendirildi.

4.BULGULAR

4.1.ELEKTROFİZYOLOJİK BULGULAR

Deneklerin enjeksiyon hasarı öncesi ve sonrasına ait bileşik kas aksiyon potansiyeli amplitüdü, latansı, süresi ve eğri altında kalan alanlar kaydedildikten sonra yapılan istatistiki karşılatırmada grup içinde homojen oldukları ve istatistiki anlam taşımadıkları tespit edildi (Tablo 7, Grafik 5).

I.Grup:

Deneklerin enjeksiyon hasarı öncesi ve sonrasına ait bileşik kas aksiyon potansiyeli amplitüdü, latansı, süresi ve eğri altında kalan alanlar kaydedildi. Enjeksiyon hasarı öncesi amplitüdü ortalama 61.04 ± 14.03 mV bulundu. Hasar sonrası ise ortalama 20.94 ± 8.24 mV (ilk değerin % 34.31'i) değerine düştü (Resim 10) . Bu arada amplitüdle birlikte tüm gruplarda olduğu gibi hasar sonrası alan azalırken sürenin kısaldığı ve latansında uzadığı gözlemlendi (Tablo 3). Bir ay sonraki kayıtlarda amplitüd ortalama 39.90 ± 7.42 mV olarak bulundu (ilk değerin % 65.36' sı) (Grafik 1).

Tablo 3: Grup I'e ait travma öncesi, sonrası ve tedavi sonrası 4.haftada siyatik sinirden ölçülen elektrofizyolojik değerler

A GRUBU (n=5)		Travma öncesi	Travma sonrası	Tedavi sonrası
Latans (msn)	Ort.	$1 \pm 0,13$	$1,13 \pm 0,17$	$0,99 \pm 0,10$
	Min.	0,83	1,00	0,83
	Max.	1,17	1,42	1,08
Amplitüd (mV)	Ort.	$61,04 \pm 14,03$	$20,94 \pm 8,24$	$39,90 \pm 7,42$
	Min.	44,80	9,20	31,00
	Max.	77,06	32,50	48,70
BKAP alanı (mV.ms)	Ort.	$121,94 \pm 57,96$	$37,72 \pm 24,85$	$64,38 \pm 11,94$
	Min.	64,90	7,40	54,50
	Max.	205,20	76,70	80,30
Süre (msn)	Ort.	$11,70 \pm 9,36$	$5,38 \pm 1,83$	$5,28 \pm 1,04$
	Min.	4,40	3,30	4,10
	Max.	22,10	8,10	6,80

II.Grup:

Deneklerin enjeksiyon hasarı öncesi ve sonrasına ait bileşik kas aksiyon potansiyeli amplitüdü, latansı, süresi ve eğri altında kalan alanlar kaydedildi. Enjeksiyon hasarı öncesi amplitüdü ortalama 35.72 ± 3.41 mV bulundu. Hasar sonrası ise ortalama 20.82 ± 4.42 mV (ilk değer in % 58.28'i) değerine düştü (Resim 11) . Bu arada amplitüdle birlikte tüm gruplarda olduğu gibi hasar sonrası alan azalırken sürenin kısaldığı ve latansında uzadığı gözlemlendi (Tablo 4). Bir ay sonraki kayıtlarda amplitüd ortalama 21.88 ± 6.34 mV (ilk değer in % 61.25'i) olarak bulundu (Grafik 2).

Tablo 4: Grup II'e ait travma öncesi, sonrası ve tedavi sonrası 4.haftada siyatik sinirden ölçülen elektrofizyolojik değerler

B GRUBU (n=5)		Travma öncesi	Travma sonrası	Tedavi sonrası
Latans (msn)	Ort.	0,79±0,18	1,03±0,21	1,06±0,19
	Min.	0,50	0,67	0,83
	Max.	1,00	1,17	1,33
Amplitüd (mV)	Ort.	35,72±3,41	20,82±4,42	21,88±6,34
	Min.	31,20	14,20	11,60
	Max.	38,60	25,70	27,10
BKAP alanı (mV.ms)	Ort.	64,96±20,10	37,50±9,76	28,96±11,60
	Min.	53,30	25,40	11,40
	Max.	100,70	49,70	41,70
Süre (msn)	Ort.	5,98±1,12	6,02±1,53	5,76±1,07
	Min.	5,00	4,20	4,50
	Max.	7,70	8,20	7,20

III.Grup:

Deneklerin enjeksiyon hasarı öncesi ve sonrasına ait bileşik kas aksiyon potansiyeli amplitüdü, latansı, süresi ve eğri altında kalan alanlar kaydedildi. Enjeksiyon hasarı öncesi amplitüdü ortalama 47.28 ± 23.18 mV bulundu. Hasar sonrası ise ortalama 22.62 ± 11.46 mV (ilk değer in % 47.84 'ü) değerine düştü (Resim 12) . Bu arada amplitüdle birlikte tüm

gruplarda olduğu gibi hasar sonrası alan azalırken sürenin kısaldığı ve latansında uzadığı gözlemlendi (Tablo 5). Bir ay sonraki kayıtlarda amplitüd ortalama 34.42 ± 14.03 mV (ilk değerinin % 72.80 'i) olarak bulundu (Grafik 3).

IV.Grup:

Deneklerin enjeksiyon hasarı öncesi ve sonrasına ait bileşik kas aksiyon potansiyeli amplitüdü, latansı, süresi ve eğri altında kalan alanlar kaydedildi. Enjeksiyon hasarı öncesi amplitüdü ortalama 50.84 ± 11.03 mV bulundu. Hasar sonrası ise ortalama 25.34 ± 6.92 mV (ilk değerinin % 49.84 'ü) değerine düştü (Resim 13) . Bu arada amplitüdle birlikte tüm gruplarda olduğu gibi hasar sonrası alan azalırken sürenin kısaldığı ve latansında uzadığı gözlemlendi (Tablo 6). Bir ay sonraki kayıtlarda amplitüd ortalama 26.62 ± 9.33 mV (ilk değerinin % 52.36 'sı) olarak bulundu (Grafik 4).

Tablo 5: Grup III'e ait travma öncesi, sonrası ve tedavi sonrası 4.haftada siyatik sinirden ölçülen elektrofizyolojik değerler

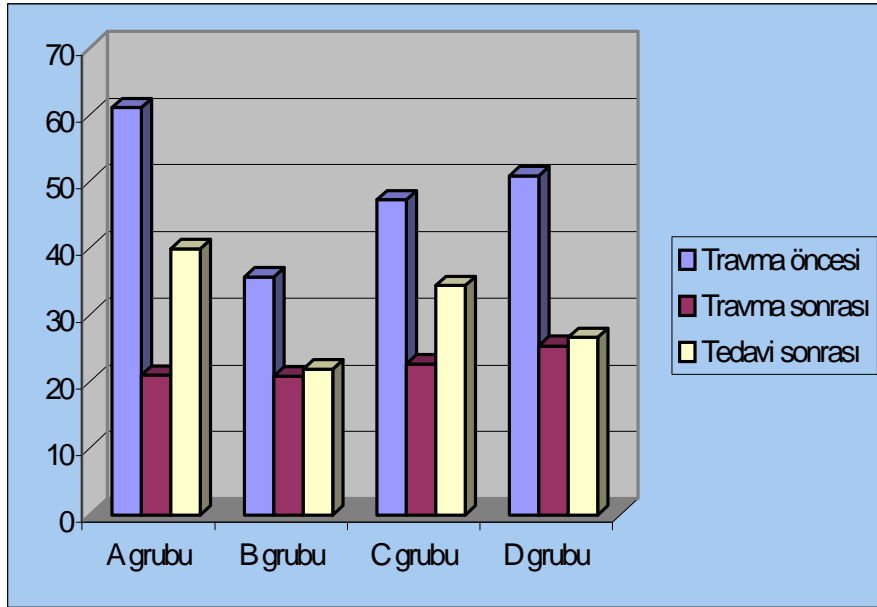
C GRUBU (n=5)		Travma öncesi	Travma sonrası	Tedavi sonrası
Latans (msn)	Ort.	$1,03 \pm 0,18$	$1,20 \pm 0,13$	$0,96 \pm 0,08$
	Min.	0,83	1,00	0,83
	Max.	1,33	1,33	1,00
Amplitüd (mV)	Ort.	$47,28 \pm 23,18$	$22,62 \pm 11,46$	$34,42 \pm 14,03$
	Min.	18,50	11,30	18,00
	Max.	77,80	40,20	56,70
BKAP alanı (mV.ms)	Ort.	$77,80 \pm 42,42$	$35,60 \pm 20,78$	$50,26 \pm 26,86$
	Min.	36,60	17,20	26,10
	Max.	139,00	70,20	93,90
Süre (msn)	Ort.	$5,58 \pm 0,50$	$5,16 \pm 0,32$	$4,82 \pm 0,37$
	Min.	4,80	4,80	4,30
	Max.	6,20	5,50	5,30

Tablo 6: Grup IV'e ait travma öncesi, sonrası ve tedavi sonrası 4.haftada siyatik sinirden ölçülen elektrofizyolojik değerler

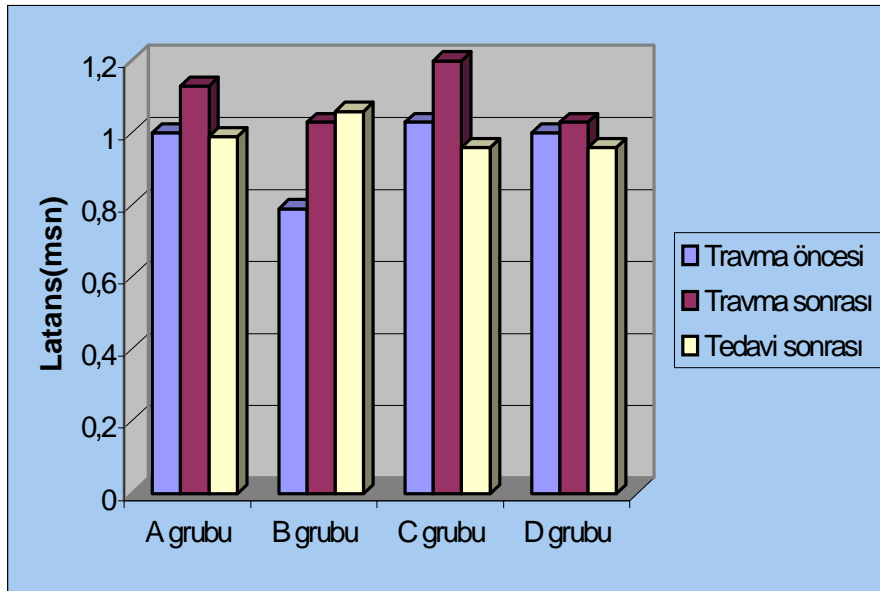
D GRUBU (n=5)		Travma öncesi	Travma sonrası	Tedavi sonrası
Latans (msn)	Ort.	1,00±1,17	1,03±0,14	0,96±0,14
	Min.	0,83	0,83	0,83
	Max.	1,17	1,17	1,17
Amplitüd (mV)	Ort.	50,84±11,03	25,34±6,92	26,62±9,33
	Min.	34,00	15,80	17,40
	Max.	58,90	33,50	38,80
BKAP alanı (mV.ms)	Ort.	86,68±16,77	51,62±14,98	43,50±19,34
	Min.	58,70	31,20	24,80
	Max.	102,50	73,50	73,80
Süre (msn)	Ort.	5,84±0,43	6,98±1,98	5,74±1,39
	Min.	5,20	5,20	4,30
	Max.	6,30	9,20	8,00

Tablo 7: Tüm grupların kümülatif BKAP değerleri

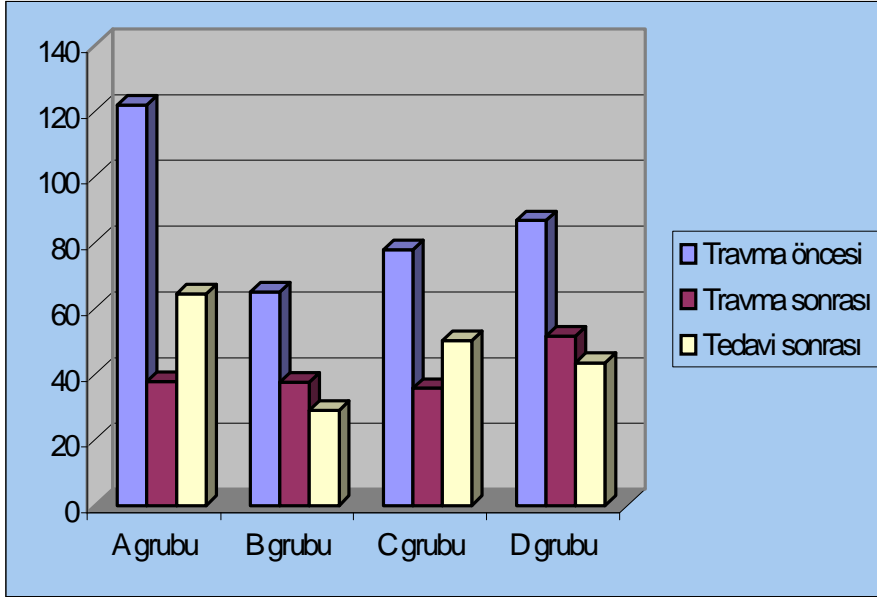
TÜM GRUPLAR (n=20)		Travma öncesi	Travma sonrası	Tedavi sonrası
Latans (msn)	Ort.	0,95±0,18	1,10±0,17	0,99±0,13
	Min.	0,50	0,67	0,83
	Max.	1,33	1,42	1,33
Amplitüd (mV)	Ort.	48,72±16,39	22,43±7,72	30,70±11,43
	Min.	18,50	9,20	11,60
	Max.	77,80	40,20	56,70
BKAP alanı (mV.ms)	Ort.	87,84±41,24	40,61±18,21	46,77±21,45
	Min.	36,60	7,40	11,40
	Max.	205,20	76,70	93,10
Süre (msn)	Ort.	7,27±5,06	5,88±1,6	5,40±1,03
	Min.	4,40	3,30	4,10
	Max.	22,10	9,20	8,00



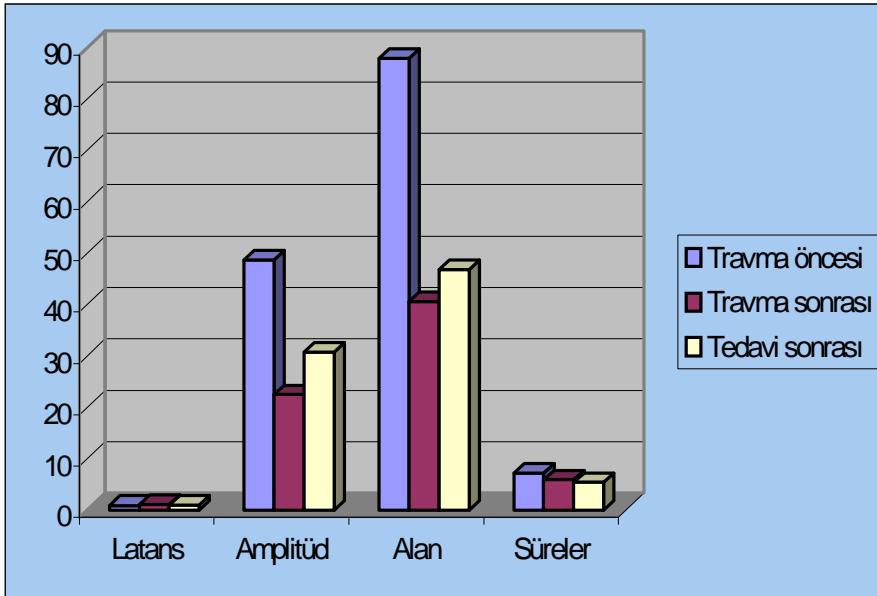
Grafik 1. Tüm grupların travma öncesi,sonrası ve tedavi sonrası BKAP değerleri



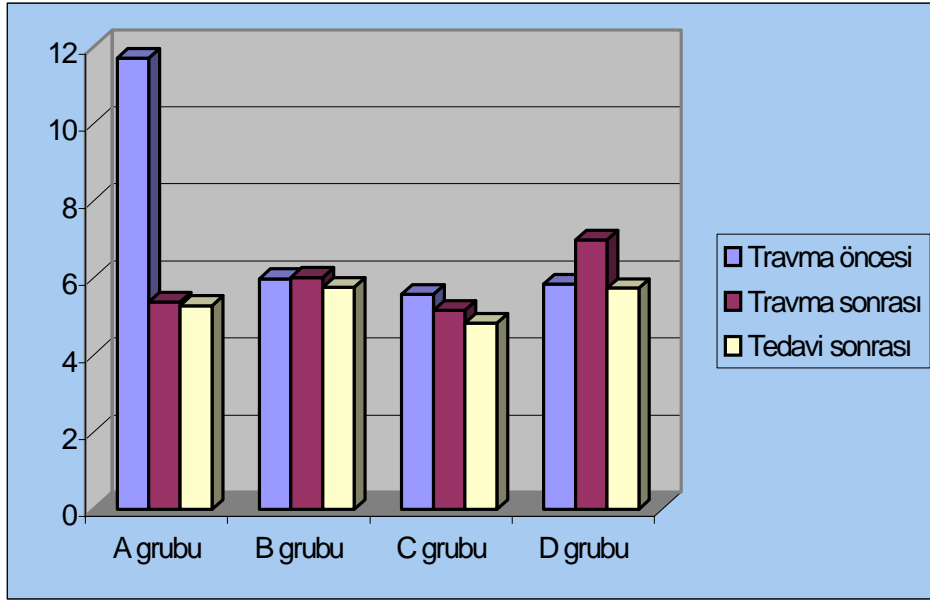
Grafik 2. Tüm grupların travma öncesi,sonrası ve tedavi sonrası BKAP latansları



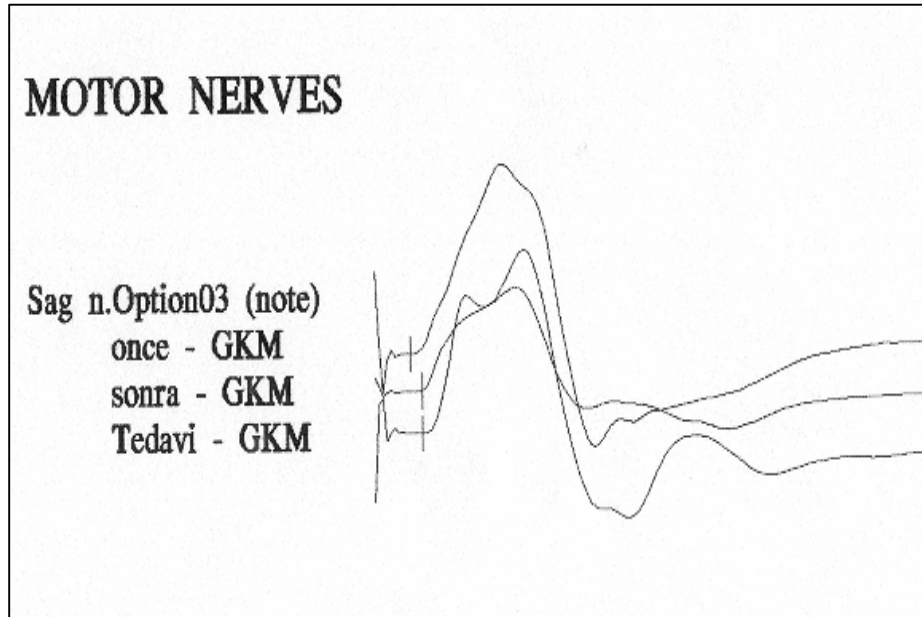
Grafik 3. Tüm grupların travma öncesi,sonrası ve tedavi sonrası BKAP alanları



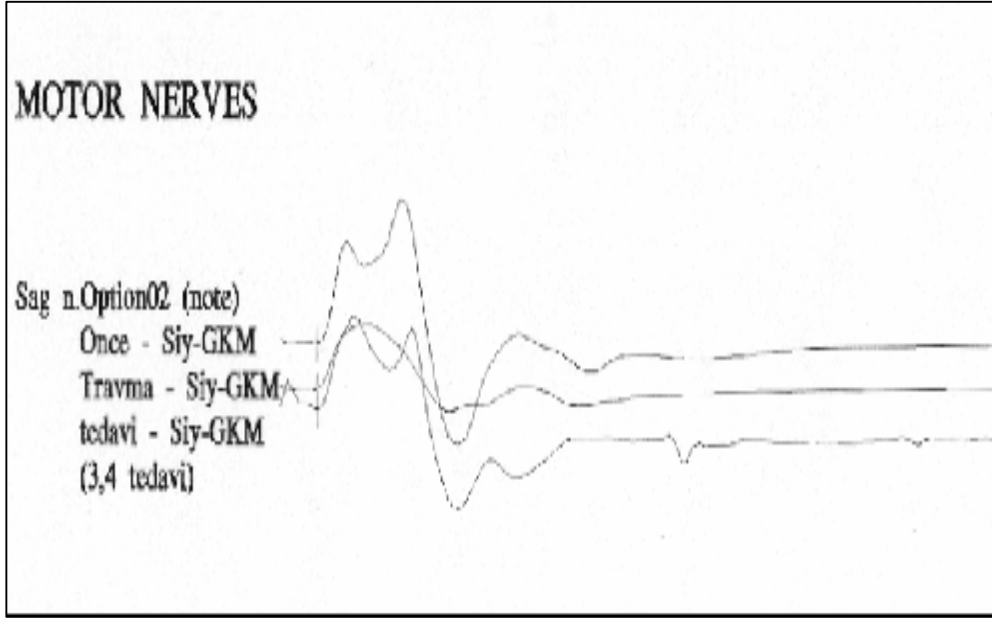
Grafik 4. Tüm grupların travma öncesi,sonrası ve tedavi sonrası BKAP süreleri



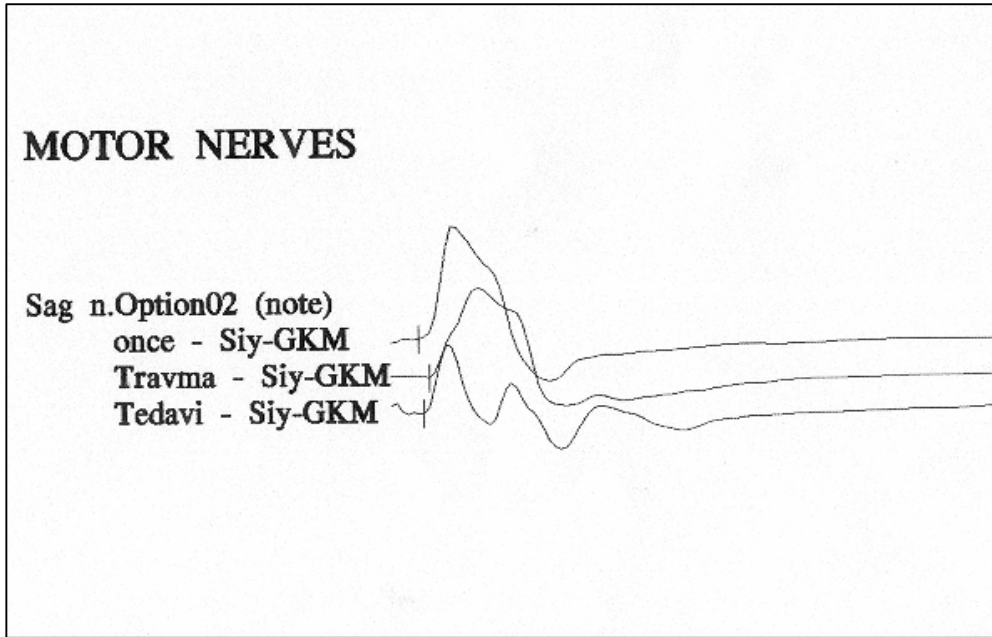
Grafik 5. Travma öncesi,sonrası ve tedavi sonrası tüm gruplara ait BKAP latans, amplitüd, alan ve sürelerin karşılaştırılması



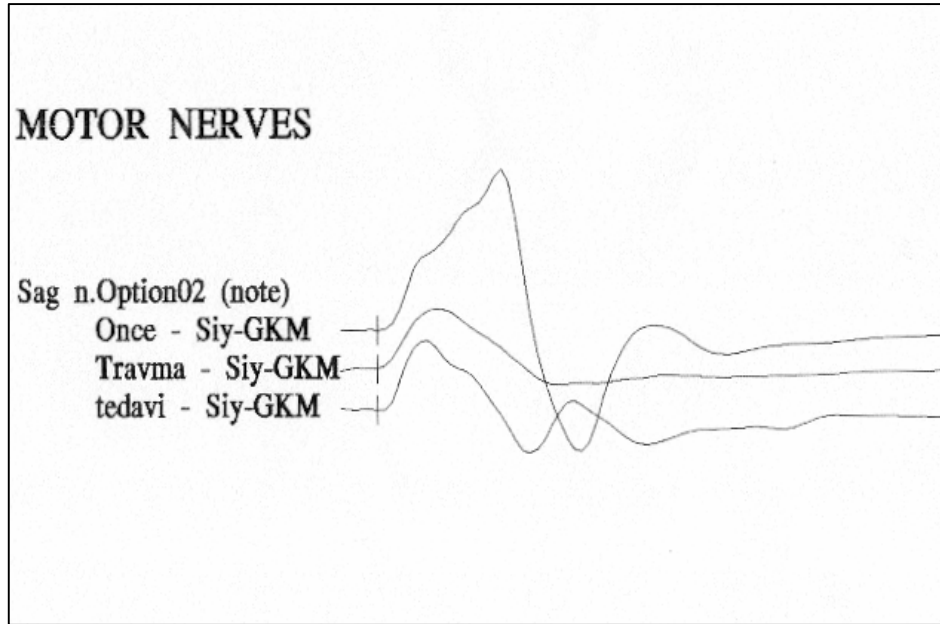
Resim 10: Grup I 'in 3 nolu deneğin travma öncesi, sonrası ve tedavi sonrası BKAP EMG'si



Resim 11: Grup II 'nin 8 nolu deneğin travma öncesi, sonrası ve tedavi sonrası BKAP EMG'si



Resim 12: Grup III 'ün 13 nolu deneğin travma öncesi, sonrası ve tedavi sonrası BKAP EMG'si



Resim 13: Grup IV 'ün 20 nolu deneğin travma öncesi, sonrası ve tedavi sonrası BKAP EMG'si

4.2. HİSTOPATOLOJİK BULGULAR

I.Grup:

Işık mikroskopisi incelemesinde miyelinli ve miyelinsiz aksonlarda minimal bir azalma gözlemlendi. Kesit alanında özellikle fasikülün orta kısmında lokalize olan rejenere akson kümelerine rastlandı. Fasikülün periferi normal histolojik görünümde idi (Resim 15). Bu alanda yer yer minimal miyelin debris ve miyelin kılıfda minimal vakualizasyon gözlemlendi (Resim 16).

II.Grup:

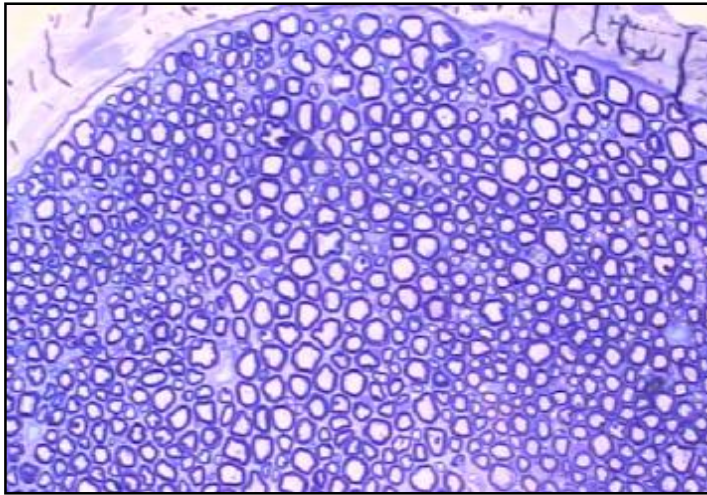
Bu grupta özellikle fasikülün daha çok periferinde yani subperinöral alanda enjeksiyon hasarına bağlı olarak gözlenen dejenerasyon, rejenere akson kümeleri ve I.gruba oranla daha fazla gözlenen epinöral vasküler oluşumlar mevcut idi (Resim 17). I.gruba oranla hasar alanı daha geniş gözlenmekteydi (Resim 18).

III.Grup:

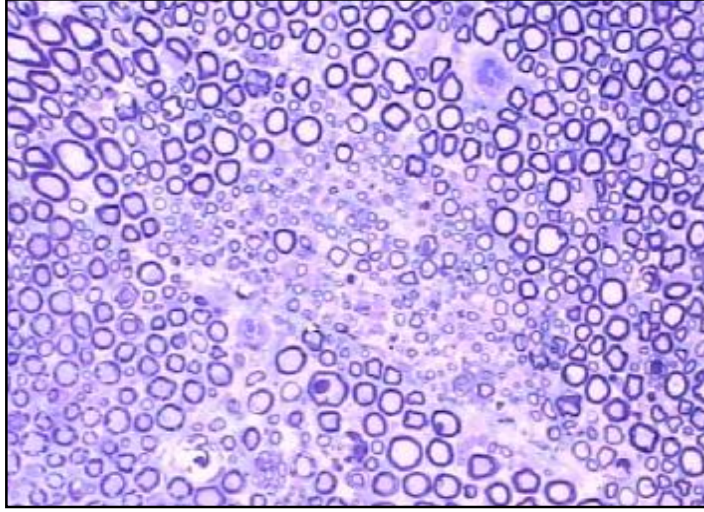
Bu grupta lezyon kesitin yarısından fazlasını kaplamakta, miyelin dejenerasyonu, miyelin debrisi, yer yer rejenerasyon kümeleri, özellikle subperinöral alanda perinörium defektleri komşuluğunda rejenerasyon tomurcukları gözlenmekteydi. Epinöral alandaki yeni vasküler yapılanmanın çok daha arttığı gözlemlendi (Resim 19,20).

IV.Grup:

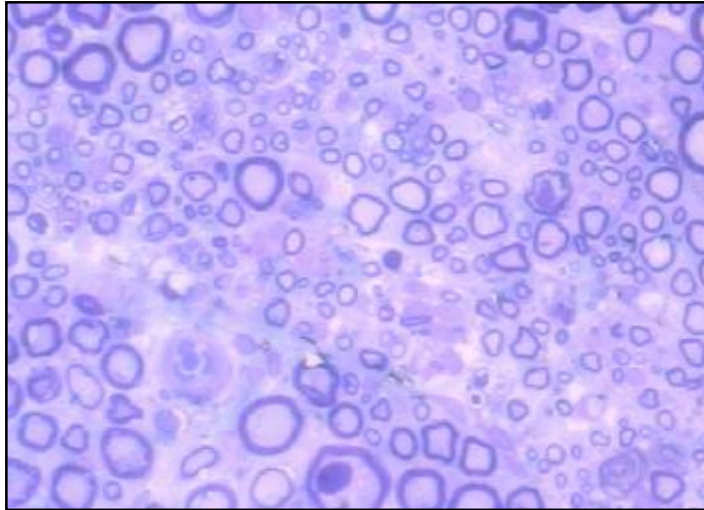
Kontrol grubu olarak değerlendirilen bu grupta hasar fasikülün tüm alanlarını kaplıyordu. Miyelin dejenerasyon, miyelin debris, aksonal yapılarda ağır hasar, yaygın Schwann hücre ve çekirdek debrisi, yoğun neovaskülarizasyon mevcut idi (Resim 21,22). Kontrol grubunun son deneğinden sağlam olan sol siyatik sinirden alınan doku örneği normal sinir kesiti olarak ışık mikroskopunda sağlam kontrol olarak görüntülendi (Resim 14).



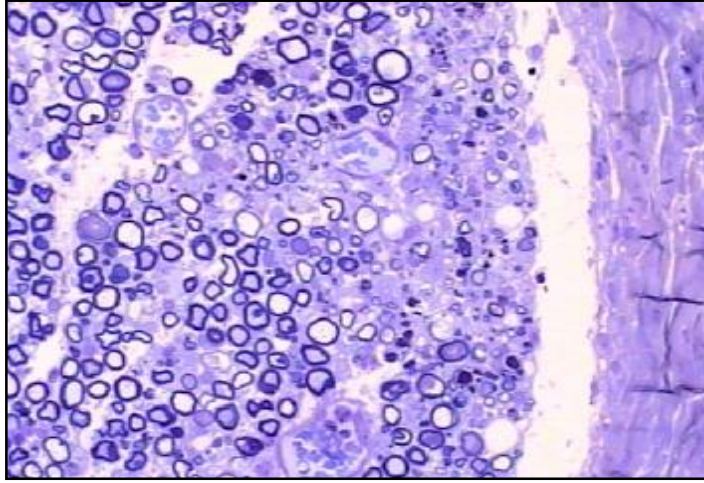
Resim 14: Kontrol grubundan 20 nolu deneğin sol bacak (normal) siyatik sinir görünümü (Toluidin mavisi X200)



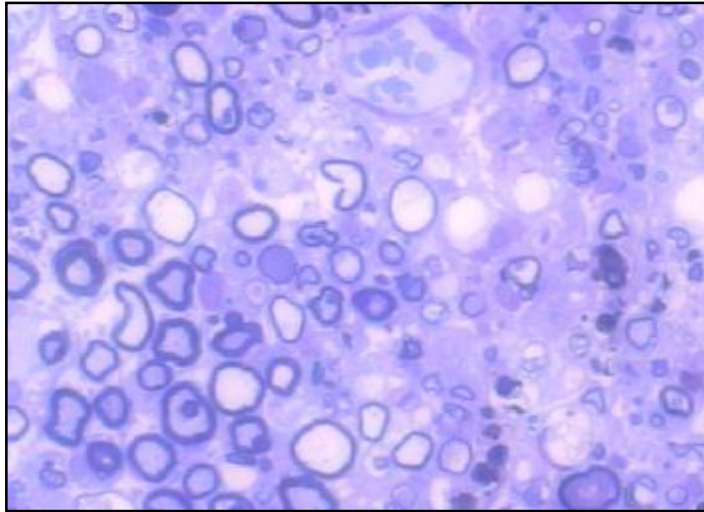
Resim 15:Grup I den 3'nolu deneğinin tedavi sonrası siyatik sinir görünümü (Toluidin mavisi X200)



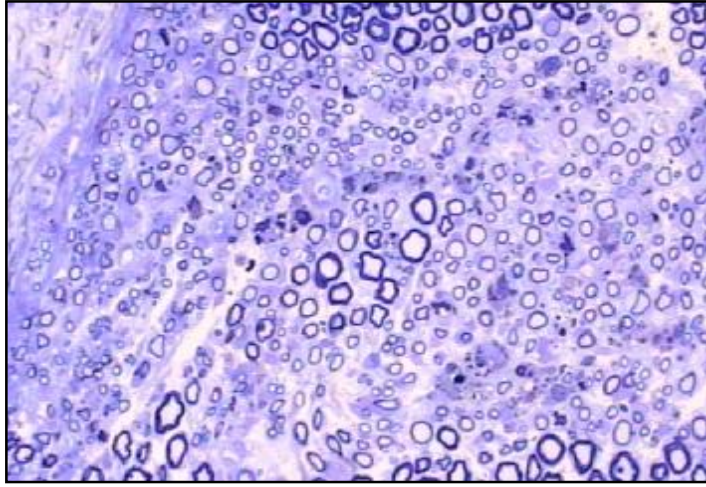
Resim 16:Grup I den 3'nolu deneğın tedavi sonrası siyatik sinir görünümü (Toluidin mavisiX400)



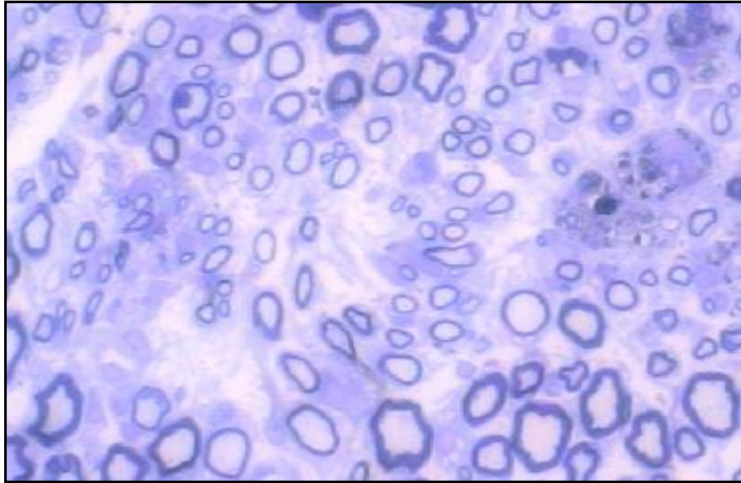
Resim 17:Grup II den 8'nolu deneğin tedavi sonrası siyatik sinir görünümü(Toluidin mavisiX200)



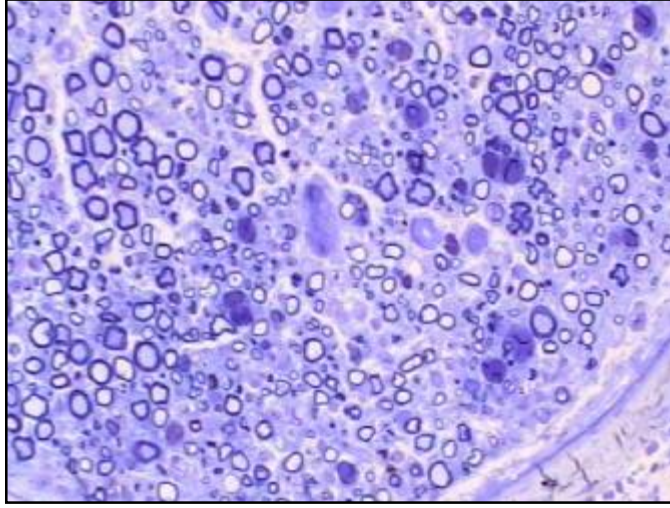
Resim 18:Grup II den 8'nolu deneğin tedavi sonrası siyatik sinir görünümü(Toluidin mavisiX400)



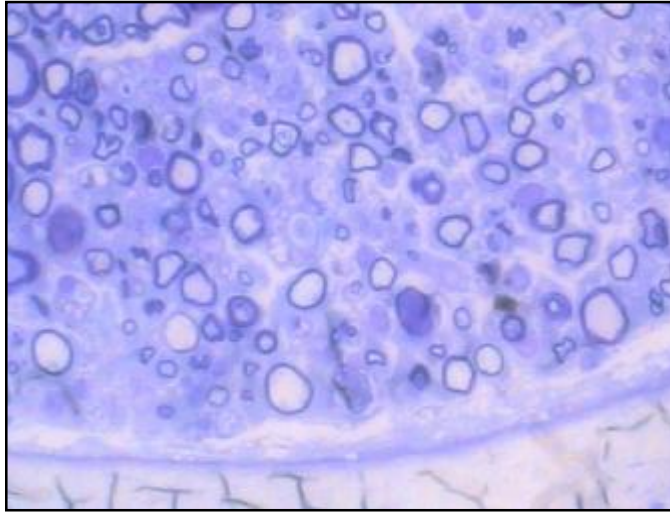
Resim 19:Grup III den 13'nolu deneğin tedavi sonrası siyatik sinir görünümü(Toluidin mavisiX200)



Resim 20:Grup III den 13'nolu deneğin tedavi sonrası siyatik sinir görünümü(Toluidin mavisiX400)



Resim 21:Grup IV den 20'nolu deneğin tedavi sonrası siyatik sinir görünümü(Toluidin mavisiX200)



Resim 22:Grup IV den 20'nolu deneğin tedavi sonrası siyatik sinir görünümü(Toluidin mavisiX400)

5.TARTIŞMA

Nöropati veya periferik nöropati; kuvvet kaybı, duyu bozukluğu ve/veya refleks değişikliklerle seyreden yaygın periferik sinir lezyonudur. Periferik nöropati kalıtsal yada edinsel olabilir. Diabet, alkol, nutrisyonel sebepler, Guillain-barré, travma, herediter sebepler, endokrinolojik bozukluklar, tuzaklanma, üremi, radyasyon, amiloid, AIDS, porfiriya, enfeksiyon, sarkoidoz, toksinler başlıca nöropati nedenleridir(102,113).

Periferik sinire olan çeşitli travma modellerinde terapötik yaklaşımlar geliştirmek için hasar sonrası testosteron, metilprednisolon, nimodipin, dekstran ve cis-diaminodikloroptanium gibi maddeler denenmiştir (11,18,83,87,93,94,102).

Periferik sinirlerin enjeksiyon sonrası hasarına ait çalışmalar ise henüz deneysel aşamada ve yeterli düzeyde değildir. Bununla birlikte bu çalışmalarda travmanın standardizasyonundan çok, kullanılan enjektörün fiziksel özelliklerinin, verilen maddenin cinsinin ve maddenin verildiği anatomik bölgenin hasara olan katkıları araştırılmış fakat tedavide klasik yaklaşımlar dışında ilerleme sağlanamamıştır (1-9). Klinikte periferik sinirlere olan ve terapötik ajanların yolaçtığı enjeksiyon sonrası oluşan hasar çok sık gözlenmektedir. Bu terapötik maddeler kas içine uygulanabilen antibiotikler, analjezikler ve benzeri ajanları kapsamaktadır (35).

Sinir dokusundaki bu hasar; içinden geçen ve fasikülü penetre eden iğneye, verilen ajanın sklerozan ve toksik etkilerine, fasikülleri sıkıştıran ve kan dolaşımını azaltan intrafasiküler fibrozise, çevresindeki dokularda oluşturduğu konstrüktif skar dokusuna, oluşan hematomdan kaynaklanan basınç etkisine, besleyici damarların spazm ve trombozu sonucu sinir dokusundaki iskemik nekroza bağlı olarak gelişebilecektir (35,57,105,106,116).

Dolayısıyla hasarın oluşmasında ; direkt iğnenin yaptığı travma, skar dokusuve buna bağlı oluşan kompresyon ve enjekte edilen kimyasalın nörotoksik etkisi rol oynamaktadır.

Enjeksiyon nöropatileri nöropatolojik olarak iskemik (vaskülopatik) nöropatiler olarak değerlendirilmekte olup hasarın histopatolojik kalıbı temel olarak mikronörosirkülasyondaki değişiklikleri (hem perinörium hemde endonöral mikronöral vasküler yapılarıdaki permeabilite artışını) ve kan-sinir bariyerinin yıkılışını kapsamaktadır .(6,123).

Nörolojik hasar; minör geçici duysal kayıptan başlayarak ağır motor defisitleri kadar giden nörolojik değişiklikleri kapsamaktadır. Tavsiye edilen tedavi türleri konservatif yaklaşım, cerrahi eksplorasyon ile sinirin irrigasyonu, erken dönemde nöroliz, geç dönemde

ise eksplorasyon ile rezeksiyon yada nöroliz işlemlerine kadar değişik spektrumlarda olabilmektedir (10, 35,116).

Yakın zamanda yapılan deneysel çalışmalar bu durumun patofizyolojisini anlamamıza yardımcı olmuş ve tedavi seçenekleri için yeni düşünceler oluşturmuştur (2,3,4,5,6).

Klinikte siyatik ve radial sinirler en çok etkilenen sinirlerdir. Klinik tablo sıklıkla etkilenen sinirin uzanımı boyunca yayılan ve enjeksiyon sahasında aniden gelişen şiddetli ağrı, hızla gelişen parsiyel yada total olabilen motor ve duysal kusurları içermektedir (35,107).

İlacın enjeksiyon yeri sinir hasarının derecesini belirlemede anahtar rol oynamaktadır. Çoğunlukla orta ve ağır sinir enjeksiyon hasarları sinir gövdesinde intrafasiküler olarak yapılan yaralanmalarda oluşmaktadır. Enjekte edilen bileşiğin natürüde çok önemli olup bir takım ilaçlar diğerlerine göre çok daha hasar verici özelliktedirler. Bunlar penisilin, diazepam, meperidin ve deksametazon gibi klinikte ve temel sağlık hizmetlerinde sık kullanılan ilaçlardır (Tablo 2) (35). Enjekte edilen ajanın toksik etkisi direkt olarak sinir lif birimine olmakta ve şiddetli hasar sonucu Wallerian dejenerasyon gözlenmektedir (35,107,108,116).

Rejenerasyon deneysel çalışmalarda sık görülen bir bulgu olsada klinik ortamda daima aynı sonuçlar gözlenmemektedir. Prognoz hasarın derecesine ve bazı fonksiyonların erken dönemde geriye dönüp dönmemesine bağlıdır (35,107).

Intranöral patolojik değişiklikler çok hızlı gelişmektedir. Hem klinik hemde deneysel çalışmalar; başlangıçta hastanın konservatif olarak tedavi edilmesini, bu tedaviye yanıt vermeyen hastalarda ise kontroller sık yapılarak eğer fonksiyonlar bir kaç ay içinde dönmüyorsa son organ atrofisi olmadan cerrahi planlanmalıdır (35,116,119).

Operasyon sırasında sinirin dikkatlice inspeksiyonu önemli olsada hasarın intranöral olup olmadığı konusunda aldatıcı olabilmektedir. İntraoperatif elektrofizyolojik tetkikler rejenerasyonun varlığı ve oranı hakkında bilgi verecektir. Ayrıca rezeksiyon ve sütürasyon için karar verdirici olacaktır. Dikkat edilecek konu lezyonun uzanımını anlamak olmalıdır. Nadiren sinirin dağılım alanında kozalji tarzında ağrı sebat etmekte hatta motor kuvvet düzelsede bu olay geçmemektedir. Bu durumda sempatik blok, sempatektomi yada cerrahi eksplorasyon ile direkt sinire müdahale gibi ek tedaviler gerekebilmektedir (6,36,107,108,116).

Enjeksiyon hasarında iğne ucunun bizzat kendisine ait mekanik travma etkiside mevcuttur. Rice ve arkadaşları ratlarda rejyonel anestezide kullandıkları kısa ve uzun eğimli enjektör uçlarının periferik sinirler üzerine olan etkilerini inceledikleri çalışmalarında kısa

açılı enjektör uçlarıyla yaralanmanın daha sık olduğunu bu nedenle rejional anesteziye bu tip enjektör uçlarından kaçınılması gerektiğini savunmuşlardır (2).

Mackinnon ve arkadaşları da ratlarda intrafasiküler olarak yaptıkları enjeksiyon hasarında makroskopik ve histolojik bulguları incelemişler; hasarın histolojik kalıbının mikronörosirkülasyondaki değişikliklerle birlikte, yani temelde kan-sinir bariyerinin yıkılışı ile başladığını ifade etmişlerdir (6).

Kalsiyumun travma sonrası nöronal homeostazisin sağlanmasında önemli bir rolü vardır. Ekstrasellüler Ca^{++} aktivitesi intrasellüler aktivitenin yaklaşık 1000 katı kadardır. Bu yüzden nöronların içine hasar sonrası kolaylıkla girebilir. Ca^{++} ; fosfolipaz, proteaz ve fosfatazları aktive eder ve aktive fosfolipazlarda membran yapısını harap ederek çeşitli yağ asitleri ve araşidonik asidin salıverilmesine neden olurlar. Yine aktive fosfatazlarda NOS (nitroz oksit sentaz) gibi enzimleri uyararak ikincil hasarın oluşmasına neden olurlar. Ca^{++} mitokondrilerdeki ETZ (elektron transpot zinciri) fonksiyonlarını bozarak serbest radikalleri, potent vazojenik ve inflamatuvar maddeleri açığa çıkarır. Bu olay kan akımını azaltarak membranın Ca^{++} ve diğer iyonlara olan geçirgenliğini dahada artırır (34,82,83,102,122).

Lee ve arkadaşları ratlarda yaptıkları aksonotimetik lezyonda FK506 ve siklosporin-A'yı sistemik olarak kullanmışlar ve bu maddelerin fonksiyonel iyileşmeyi hızlandırdığını tesbit etmişlerdir. Bu maddelerin sinir rejenerasyonundaki etki mekanizmalarının kan-sinir bariyerinin erken dönemdeki restorasyonuna bağlı olabileceğini ifade etmişlerdir. Buda T hücrelerinin proliferasyon ve aktivasyonunun inhibisyonu ile olmaktadır. Siklosporin-A kendine ait immunofilini olan siklofiline, FK506 da FKBP-12 (FK506 binding protein 12) 'e bağlanarak immünosüpresif etkilerini ortaya çıkarırlar. İşte bu immünosüpresif ve immünofilin kompleksi kalsinörin'e bağlanıp onu inhibe eder. Kalsinörin bir Ca^{++} bağımlı fosfataz olup, aktive olmuş T hücrelerinin nükleer faktörünü defosforile ardısıra oluşan IL-2' nin transkripsiyonunun engellenmesine neden olur. İL-2 isimli sitokin normalde T hücrelerinin aktivasyonu için gereklidir. Aktive olmuş intranöral T hücreleri kan-sinir bariyerinin fokal olarak yıkımına neden olurken yüksek konsantrasyonlarda ciddi Wallerian dejenerasyonuna yol açarak sinir iletim yetmezliğine neden olmaktadır (115).

Böylece sinir dokusunun ezilmesi yada kopmasını takiben kan-sinir bariyerinin restorasyonunda aksonal rejenerasyon ve remiyelinizasyon gerekli olup T hücrelerinin aktivasyonunun inhibisyonu aracılığıyla siklosporin ve FK506; kan-sinir bariyerinin ve sinir fonksiyonlarının restorasyonunu kolaylaştırabilecektir (26-28,49).

Mitokondriler intrasellüler Ca^{++} 'un dengesini sağlayan yapılar olup bu işlevleri sekestrasyon ve çeşitli mekanizmalarla olan salıverme kabiliyetlerine bağlıdır. MPTP (mitokondial permeabilite geçiş poru) bu olaylarda anahtar bir rol üstlenir. Siklosporin-A MPTP'nin açılmasını mitokondial matriks içindeki siklofilini ile birleşerek engelleyen bir ajandır . Böylece intramitokondrial Ca^{++} düzeyini düşürebilmektedir (25-31).

Albensi ve arkadaşları ratlarda TBI sonrası gelişen öğrenme ve hafıza kayıplarıyla sonuçlanan hipokampus bölgesindeki sinaptik plastisitenin ve siklosporin-A 'nın bu hasara olan etkilerine ilişkin çalışmalarında; TBI sonrası siklosporin uygulaması ile mitokondial fonksiyonlarda stabilizasyonun sağlandığını göstermişlerdir (25,85,86,99).

Bu ve buna benzer yapılan çalışmalarda TBI sonrası apoptozis mekanizmalarına ilişkin çalışmalar spesifik mitokondial değişiklikleri ortaya çıkarmıştır. Tüm bu kalsinörin aktivasyonuna bağımlı mekanizmalar nöronal ölüme yol açmaktadır. Bu değişiklikler; membran depolarizasyonu, MPTP'nin oluşumu, Ca^{++} 'un hücre içine girişidir. Eğer MPTP sinaptik disfonksiyonda rol oynuyorsa, MPTP'nin inhibisyonu TBI sonrası gelişen öğrenme ve hafıza problemlerine yol açan yapısal ve fonksiyonel değişiklikleri azalacaktır. Dolayısıyla siklosporin-A MPTP inhibisyonu yaptığı ve Ca^{++} 'un intramitokondrial sekestrasyonunu azlattığı için hem mitokondriyi hemde ilgili akson bütünlüğünü koruyucu özelliindedir(27,118).

Diaz-Ruiz (29) ve arkadaşları deneysel spinal kord hasarı sonrası siklosporin-A'nın serbest radikaller ile oluşturan lipid peroksidasyonu azalttığını göstermişlerdir. Bu etkisinde travmayı takiben ilk 6 saatte en fazla olduğunu fakat bu düzelmenin lipid peroksidasyonundaki azalmadan çok fonksiyonel iyileşmede anlamlı olduğunu göstermişlerdir.

Fetal farelerde yapılan bir çalışmada (117) neokorteksde Na^+ ve Cl^- 'un akut nöronal şişmeyle Ca^{++} 'un ise hem nöronal şişme ve hücre ölümüyle ilgili olduğu gözlenmiştir. Hipoksik bırakılan fetal beyin neokorteksinde hasarın iki belirgin komponenti olduğu saptanmıştır; NMDA reseptör aktivasyonu ve bunun ardısıra gelen nöronal ölümdür. Akut şişmenin Na^+ , Cl^- ve suyun hücre içine doğru göçü ile olduğu ayrıca akut dönemde ekstrasellüler Ca^{++} 'un ekstrasellüler mesafedeki düzeyi ve Ca^{++} 'un hücre alımıyla çok yakından ilişkili olduğu gözlenmiştir (96-98,100,101) .

Yine Taskinen ve arkadaşları ratlarda siyatik sinir kesisi sonrası yaptıkları çalışmalarında; siklosporin-A verdikleri grupta distal sinir kısmında kontrol grubuna göre istatistiki olarak anlamlı oranda daha çok makrofaj hücresi tesbit etmişler, ayrıca siklosporin-

A'nın Wallerian dejenerasyonu geçiktirdiğini, bu etkilerininide direkt yada indirekt olarak T-hücreleri aracılığı ile yaptığını savunmuşlardır(49).

Bu çalışmada ise siklosporin-A'nın Penisilin-G ile oluşturulan siyatik sinir nöropatisine olan etkisi araştırılmıştır. Araştırma sonucunda ; elektrofizyolojik olarak enjeksiyon hasarı sonrası anlamlı şekilde BKAP amplitüdünde düşme görülen ve hiç bir tedavi şekli uygulanmayan kontrol grubunda 4 hafta sonunda parsiyel olarak bir düzelme olduğu gözlenmekle birlikte bu sonuçlar istatistiki olarak bir anlam ifade etmemektedir ($p>0.05$).

Tedaviye 8. ve 24. saatlerde başlanan II. ve III.gruplarda ise yine bir miktar BKAP amplitüdünde düzelme olduysada yine istatistiksel anlam taşımamaktadır ($p>0.05$).

I.grup; yani tedaviye enjeksiyon hasarının ilk 30 dakikasında başlanan grupta ise diğer tüm gruplarda olduğu gibi 4 hafta sonra ölçülen BKAP amplitüd değerlerinde artış olmuş fakat bu artış diğer grupların aksine istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p<0.05$).

Histopatolojik olarak gruplar değerlendirildiğinde ise tüm gruplarda değişik oranlarda Wallerian dejenerasyon ve rejenerasyon kalıpları gözlenmiştir. Tedavinin erken dönemde başladığı grup I de oluşan hasar fasikülün merkezinde sınırlı olup hasar bölgesinde rejenerasyon alanları, yer yer miyelin debrisleri , endoriumda az sayıda vasküler alanlar ve sınırlı bir dejenerasyon gözlenmiştir .

Grup II de ise bu hasar alanının subperinöral alana yayıldığı , fasikülün yarısına yakın bir kısmını etkilediği gözlendi. Yine orta düzeyde dejenerasyonun , miyelin debrislerin ve epinöral damarlarda grup I'e göre artış olduğu ve yer yer rejenerasyon kümelerinin varlığı gözlendi .

Grup III'de de aynı görünüm olmakla beraber hasar fasikül alanının büyük kısmını kaplamış ve endonöriumdaki vasküler yapılar ve subperinöral rejenerasyon tomurcuklarında belirgin bir artış gözlenmiştir.

Kontrol grubundaki histopatolojik tablonun diğer gruplara göre en önemli farkı ise, hasarın tüm fasikülü diffüz olarak kaplamış olmasıydı. Tüm alanlarda yaygın miyelin debris, atık Schwann hücre nükleusları, ağır dejenerasyon ve vasküler yapılarda artma gözlendi.

Bu bulgular ışığında siklosporin-A'nın henüz tam olarak mekanizmaları açıklığa kavuşturulamamış olsada gerek elektrofizyolojik gerekse histopatolojik değerlendirmelerde erken dönemde tedaviye girmesinin aksonal hasarı ve Wallerian dejenerasyonu azalttığı gözlenmiştir. Siklosporin-A'nın bu etkisini kalsinörin üzerinden giderek Ca^{++} bağımlı proteazların inhibisyonu (33,34,120,122) ve/veya immünomodülatör etkisi nedeniyle bölgeye yıkım hücrelerinin göçünü geciktirmesi (33,34), hücre ölümünün ultrastrüktürel ifadesi olan mitokondrial şişme ve intramitokondrial kalsiyum sekestrasyonunu engellemesi (27,122) ile yapabileceği düşünülmüştür.

Bu çalışmada ilk 30 dakikada başlanan siklosporin-A'nın etkili ($p<0.05$) olduğu , geç dönemlerde (8 ve 24 saatler) başlanan siklosporin tedavisinin iyileşme olsada istatistiksel açıdan kontrol grubuna göre anlamlı bir düzelmeye neden olmadığı kanatine varıldı.

6.SONUÇ

Bu deneysel çalışmada Penisilin-G ile oluşturulan siyatik sinir enjeksiyon nöropatisinde siklosporin-A'nın etkinliği araştırılmıştır.

Deneysel periferik sinir enjeksiyon hasarında travmayı takiben ilk 30.dakikada 20 mg/kg yükleme dozu ve takip eden 3 gün süresince 10 mg/kg/gün siklosporin-A'nın idame dozunda uygulanması , elektrofizyolojik olarak sinir hasarını azaltmış ve istatistiksel olarak (nonparametrik testlerden Kruskal-Wallis testi) anlamlı derecede ($p < 0.05$) iyileşmeye neden olmuştur.

Diğer gruplarda; 8. ve 24. saatlerde aynı tedavi protokolü uygulanmış fakat siklosporin-A BKAP değerlerini istatistiki olarak anlamlı derecede etkilememiştir ($p > 0.05$).

Histopatolojik tablo yine elektrofizyolojik bulgularla uyumlu olarak tedavinin 30.dakidada başladığı I.grupta hasar oldukça lokalize, Wallerien dejenerasyon sınırlı ve rejenrasyonun daha fazla olduğu gözlenmiştir. Diğer gruplarda ise kontrol grubunda daha fazla olmak kaydıyla gittikçe artan ve diffüz hasarla suçlanan bir histopatolojik tablo gözlenmiştir.

I.grup dışındaki tüm gruplarda siklosporin-A'nın tedavide herhangi bir istatistiki etkinliğinin olmadığı gözlenmiştir.

Bu çalışmada elektrofizyolojik ve ışık mikroskobisi bulguları, siklosporin-A'nın yaralanmayı takiben ilk 30 dakikada verildiğinde enjeksiyon nöropatisinde nöroprotektif etkisi olduğunu göstermiştir.

7.ÖZET

Bu deneysel çalışmada siklosporin-A'nın Penisilin-G ile oluşturulan periferik sinir enjeksiyon hasarına olan etkisi araştırılmıştır.

Deneyde 250-300 gram ağırlığında 20 adet albino rat kullanıldı. Genel anestezi altında her hayvanın sağ siyatik siniri ortaya konuldu. Hasardan önce normal fizyolojik bileşik kas aksiyon potansiyelleri kaydedildi. Sonra intranöral Penisilin-G ile enjeksiyon hasarı oluşturuldu. Hasar sonrası bileşik kas aksiyon potansiyeli tekrar ölçüldü.

Hayvanlar 4 gruba ayrıldı. İlk gruba hasar sonrası 30.dakikada 20 mg/kg siklosporin-A yükleme dozu intraperitoneal olarak verildi. Daha sonra 3 gün boyunca 10 mg/kg/gün günde bir kez siklosporin-A aynı yolla uygulandı.

Diğer iki grupta ise hasar sonrası 8. ve 24. saatte grup I deki gibi aynı doz ve yol ile siklosporin-A uygulandı. Kontrol grubuna ise profilaktik antibiyotik dışında herhangi bir medikasyon uygulanmadı.

Hasardan 4 hafta sonra tüm gruplarda bileşik kas aksiyon potansiyelleri ölçüldü ve hayvanlar sakrifiye edildi.

Her hayvandan doku örnekleri alınarak ışık mikroskopisi ile inceleme yapıldı. Tedavi sonrası grup I deki bileşik kas aksiyon potansiyel amplitüdünün iyileşme oranı istatistiki olarak anlamlı bulundu ($p<0.05$). Diğer gruplarda ise (grup I,II ve Kontrol grubu) sonuçlar istatistiki olarak anlamlı değildi ($p>0.05$).

Hem elektrofizyolojik hemde histopatolojik araştırmalar siklosporin-A'nın hasar sonrası ilk 30 dakikada verildiğinde nöroprotektif etkisi olduğunu göstermiştir. Fakat geç dönemde (8. ve 24 saat) siklosporin-A tedavisi uygulanan gruplarda istatistiki olarak anlamlı bir iyileşme gözlenmemiştir.

8.SUMMARY

In this experimental study the efficiency of cyclosporin A in peripheral nerve injection injury by Penicillin-G was investigated with electrophysiological and light microscopic investigation.

20 male albino rats were used (weighted 250-300 gr) in this study. Under general anaesthesia, right sciatic nerve was explored in each animal . Normal physiologic compound muscle action potentials were recorded before injection injury. Then injury was made by intraneural Penicillin-G injection. After injury compound muscle action potentials were recorded again.

The animals were divided in 4 groups. Loading dose of cyclosporin A of 20 mg/kg was given intraperitoneally to the first group at 30th minute after injury, and then it continued with the dosage of 10 mg/kg once in a day for 3 days with the same route.

In other two groups cyclosporine-A was given at 8th and 24th hours after injury with the same dosage and route just as in group I. Control group did not take any medication except prophylactic antibiotics.

4 weeks after injury , compound muscle action potentials were recorded in all the groups and then animals were sacrificed. The tissue samples were taken from each animal , light microscopic investigation was performed. After treatment improvement of the compound muscle action potential amplitude of the group I was found statistically significant ($p < 0.05$). In the other groups the improvement was not significant statistically ($p > 0.05$).

Both electrophysiological and histopathological investigations demonstrated the neuroprotective effectiveness of cyclosporin A if it was given in the first 30 minutes after injury. But in delayed period (8 and 24 hours) cyclosporine A therapy does not have significant recovery statistically.

Key words: Neuropathy, Injection Injury, Cyclosporine-A, Peripheral Nerve

KAYNAKLAR

1. Kobayashi J, Mackinnon SE, Langer JC, Hertl MC, Hunter DA, Tarasidis G: The Effect of Ammonium Sulfate injection on Peripheral Nerve. *J Reconstr Microsurg* 13: vol 6, pp 389-396, Aug 1997
2. Rice ASC, McMahon SB: Peripheral Nerve Injury caused by injection needles used in regional Anaesthesia: Influence of bevel configuration, studied in a rat model : *British Journal of Anaesthesia* 1992;69:433-438
3. Selander D, Dhuner KG, Landborg G: Peripheral nerve injury due to injection needles used for regional anesthesia : *Acta anasth scand.* 1977, 21, 182-188
4. Yamamoto T, Shimoyama N, Mizuguchi T: Role of the injury discharge in the development of thermal hyperesthesia after sciatic nerve constriction injury in the rat : *anesthesiology* 79:993-1002, 1993
5. Vallat JM, Leboutet MJ, Loubet A, Hugon J, Moreau JJ: effects of gliserol injection into rat sciatic nerve: *Muscle & Nerve* 11:540-545, 1988
6. Mackinnon SE, Huson AR, Gentili F, Kline DG, Hunter D: Peripheral nerve injection injury with steroid agents : *Plastic and Recnstr Surg* vol 69 , no 3:482-490 1982
7. Ochoa J, Fowler TJ, Gilliatt RW: Anatomical changes in the peripheral nerves compressed by a pneumatic touniquet : *J Anat* 113, 3, pp. 433-455, 1972
8. Olmarker K, Nordborg C, Larsson K, Rydevic B: Ultrastructural changes in spinal nerve roots include by autologus nucleus pulposus: *Spine* vol: 21, n 4 , pp. 411-414 1996
9. Kalichman MW, Powell HC, Myers RR: Pathology of local anesthetic-induced nerve injury : *Acta Neuropathol(Berl)* 75:583-589 1988
10. Rydevic B, Landborg G, Nordborg C: Intaneural tissue reactions induced by internal neurolysis : *Scand J Plast reconstr Surg* 10: 3-8 ,1976
11. Hall ED, Wolf DL: Methylprednisolone preservation of motor nerve function during erly degeneration : *Experimental Neurology* 84:715-720 1984

12. Olmarker K, Byröd G, Corneffjord M, Nordborg C, Rydevic B: effects of methylprednisolone on nucleus pulposus-induced nerve root injury :Spine vol 19, num 16, pp. 1803-1808 1994
13. Yabuki S, Kawaguchi Y, Nordborg C, Kikuchi S, Rydevic B, Olmarker K: effects of lidocaine on nucleus pulposus-induced nerve root injury : A Neurophysiologic and histologic study of the pig cauda equina : Spine V 23, Nu 22, pp. 2383-2390 ,1998
14. Rydevic B, Pedowitz RA, Hargens AR, Swenson MR, Myers RR, Garfin SR: Effects of acute, graded compression on spinal nerve root function and structure : an experimental study of the pig cauda equina : Spine Vol 16, nu 5 , pp. 487-493, 1991
15. Olmarker K, Rydevic B: Single versus double-level nerve root compression : an experimental study on porcine cauda equina with analyses of nerve impulse conduction properties : Clinical Orthopaedics and Related research, number 279, 35-39, june 1992
16. Pedowitz RA, Garfin SR, Massie JB, Hargens AR, Swenson MR, Myres RR, Rydevic B: Effects of magnitude and duration of compression on spinal nerve root conduction, Spine vol 17, Number 2, pp. 194-199, 1992
17. Olmarker K, Rydevic B, Holm S: Edema formation in spinal nerve roots include by experimental graded compression: An experimental study on the pig cauda equina with special refence to differences in effects between rapid and slow onset of compression: Spine vol 14, num 6, pp 569-573, 1989
18. Shiraishi E, Shibata M, Takahashi HE: Rat tibial nerve regeneration after postoperative administration of cis-diaminedichloroplatinum : Plas Reconstr Surg vol 101(4), 1039-44, 1998
19. Watanebe O, Mackinnon SE, Tarasidis G, Hunter DA, Ball DJ: Long-term observation of the effect of peripheral nerve injury in neonatal and young rats : Plast Recontr surg 102(6):2072-81;1998
20. Kanaya F, Firrell JC, Breidenbach WC: sciatic function index, nerve conduction tests, muscle contraction, and axon morphometry as indicators of regeneration: Plast Recontr surg 98(7) 1264-71, 1996
21. Bain JR, Mackinnon SE, Hunter DA: Functional evaluation of complete sciatic, peroneal, and posterior tibial nerve lesions in the rat: Plast Recontr surg 83(1):129-138;Jan 1989

22. Hare GMT, Evans PJ, Mackinnon SE, Best TJ, Bain JR, Szalai JP, Hunter RT: walking track analysis: along-term assesment of peripheral nerve recovery: *Plast Reconstr Surg* 89(2):251-258;Feb 1992
23. Dellon ES, Dellon AL: Functional assesment of neurologic impairment: track analysis in diabetic and compression neuropathies: *Plast Reconstr Surg* 88(4):686-694;Oct 1991
24. Evans PJ, Awerbuck DC, Mackinnon SE, Wade JA, McKee NH: Isometric contractile function following nerve grafting: A study of graft storage: *Muscle & Nerve* 17:1190-1200;Oct 1994
25. Albeni BC, Sullivan PG, Thompson MB, Scheff SW, Mattson MP: Cyclosporine ameliorates traumatic brain-injury-induced alterations of hippocampal synaptic plasticity: *Experimental Neurology* 162:385-389;2000
26. Sullivan PG, Thompson M, Scheff SW: Continuous infusion of cyclosporine A postinjury significantly ameliorates cortical damage following traumatic brain injury: *Experimental Neurology* 161:631-637;2000
27. Okonkwo DO, Povlishock JT: An intratechal bolus of cyclosporine A before injury preserves mitokondrial integrity and attenuates axonal disruption in traumatic brain injury: *J Cerbral Blood Flow and metabolism* 19:443-451;1999
28. Sullivan PG, Thompson M, Scheff SW: Cyclosporine A attenuate acute mitochondrial dysfunction following traumatic brain injury: *Experimental Neurology* 160:226-234;1999
29. Diaz-Ruiz A, Rios C, Duarte I, Correa D, Guizar-Sahagun G, Grijalva Ibarra A: Cyclosporine-A inhibits lipidprexidation after spinal cord injury in rats: *Neuroscience Letters* 266:61-64;1999
30. Yoshimoto T, Siesjö BK: Posttreatment with the immunosuppressant cyclosporine A in transient focal ischemia: *Brain Research* 839:283-291;1999
31. Rosenbluth J, Liu Z, Guo D, Schiff R: Myelin formation by mouse glia in myelin-deficient rats treated with cyclosporine: *Journal of Neurocytology* 22:967-977;1993
32. Sunderland S: The history of nerve repair In: *Nerve Injuries and Their Repair. A Critical Appraisal.* Churchil Livingstone Inc., pp. 361-377; 1991

33. Kayaalp SO: Tibbi Farmakoloji , 4.baskı, Hacettepe Taş Kitabevi, s. 854-856,1989
34. Morioka M, Hamada J, Ushio Y, Miyamoto E: Potential role of calcineurin for brain ischemia and traumatic injury: Progress in Neurobiology: 58:1-30;1999
35. Wilkins RH, Rengachary SS: Peripheral Nerve Injuries: Types, causes, and grading in : Nerosurgery , 2nd ed., McGraw Hill ,3113-3114,1996
36. Frykman GK, Adams J,Bowen WW: Neurolysis: Ortopedic clinics of North America 12(29):325-342;Apr 1981
37. Sunderland S: Nerves and Nerve injuries, 2d ed., Churchill Livingstone, Edinburgh: pp. 133-141,1978
38. Buffalo NY: Risky gluteal injections: The New England Journal of Medicine : 281(2):112-3, 1969
39. Hirasawa Y, sakakida K: sports and peripheral nerve injury: Am J sports Med 11(6):420-6
40. Napiontek M, Ruszkowski K: Paralytic drop foot and gluteal fibrosis after intramuscular injections : J Bone Joint surg (Br) 75-B:83-5, 1993
41. Combes MA, klark WK, Gregory CF, James JA: sciatic nerve injury in infants: J Am Med Assoc 173(12):1336-39,1960
42. Hughes WT: Complication resulting from an intramuscular injection, Letter to the editor:J Pediatrics:70869:1011-12,1967
43. Kline DG, Kim D, Midha R, Harsh C, Tiel R: Management and results of sciatic nerve injuries: a 24-year experience : J Neurosurg 89:13-23,1998
44. Villarejo FJ, Pascual AM: injection injury of the sciatic nerve (370 cases) : Child's Nerv Syst 9:229-232, 1993
45. Gilles FH, Matson DD: sciatic nerve injury following misplaced gluteal injection: J pediatrics 76(2):247-254,1970

46. Iyer VG, shields CB: isolated injection injury to the posterior femoral cutaneous nerve: *Neurosurgery* 25(5):835-838, 1989
47. Matson DD: Early neurolysis in the treatment of injury of the peripheral nerves due to faulty injection of antibiotics: *The New Eng J Med* 242(25):973-975, 1950
48. Schut L: Nerve injuries in children: *Surg Clin of North Am* 52(5):1310-1312, 1972
49. Taskinen HS, Roytta M: Cyclosporin A affects axons and macrophages during Wallerian degeneration: *J Neurotrauma* 17(5):431-440, 2000
50. Ochoa J, Fowler TJ and Gilliatt RW: Anatomical changes in peripheral nerves compressed by a pneumatic tourniquet. *J. Anat.* 113 (3) 433-455; 1972
51. Sunderland S, Ray LJ: Denervation changes in mammalian striated muscle. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatr.*, 13: 159; 1950
52. Millesi H, Meissl G, Berger A: The interfascicular nerve grefting of the median and ulnar nerves. *J. Bone Joint Surg.*, 54 A, 727; 1972
53. Junqueira LC, Carneiro J, Kelley RO: Sinir dokusu. *Basic Histology*, seventh Ed. Appleton&Lange. 1993'de *Temel Histoloji* adı altında çeviri Ed: Aytekin Y, Seyhan Solakoğlu, Bölüm Çevireni: Erdoğan D, Barış Kitabevi, İstanbul, Bölüm:9, s. 197-230; 1992
54. Thomas PK, Ochoa J: Microscopic anatomy of peripheral nerve fibers. in: *Peripheral neuropathy*. Philadelphia, Saunders Co., pp. 39-96; 1984
55. Thomas PK, Jones DG: The cellular response to nerve injury. *J. Anat.*, 101: 45; 1967
56. Lundborg G: Nerve regeneration and repair; a review. *Acta Orthop. Scand.* 58: 145-169; 1987
57. Lundborg G: Structure and function of the intraneural microvessels as related to trauma, edema formation, and nerve function. *J. Bone Joint Surg.*, 57A :938; 1975

58. Lundborg G, Rydevik B: Effects of stretching the tibial of the rabbit. A preliminary study of the intraneural circulation and the barrier function of the perineurium. *J. Bone Joint Surg.*, 55 B: 390; 1973
59. Madison RD, Archibald SJ, Krarup C: Peripheral nerve injury. Wound healing, *Biochemical & Clinical Aspestes.*, Ed: Cohen IK, Diegelmann RF, Lirdblad WI. vol 28, pp.450-487; 1992
60. Lundborg G, Longo FM, Varon S: Nerve regeneration model and trophic factors in vivo. *Brain Res.*, 232: 157; 1982
61. Politis MJ, Ederle K, Spencer PS: Tropism in nerve regeneration in vivo. Atraction of regenerating axons by diffusable factors derived from cells in distal nerve stumps of transected peripheral nerve. *Brain Res.*, 253: 1; 1982
62. Taylor GI, Ham F: The free vascularized nerve graft. A furter experimental and clinical application of microvascular techniques. *Plast. Recons. Surg.*, 57: 413; 1976
63. Olsson Y: Studies on vascular permeability in peripheral nerve. IV. Distrubution of Intravenously Injected Protein Tracers in The Peripheral Nervous System of Various Species. *Acta Neuropathol.* 17: 114-126; 1971
64. Eric J. Wall, Jennifer B. Massie, Michael K. Kwan, Bjorn L.Rydevik, Robert R. Myers, Steven R. Garfin : Experimental stretch neuropathy. Changes in nerve conduction under tension. *The Journal of Bone and Joint Surgery* 74-B:126-9; 1992
65. Olsson Y: Studies on vascular permeability in peripheral nerves. I. Distrubution of Circulating Fluorrescent Serum Albumin in Normal, Crushed and Sectioned Rat Sciatic Nerve. *Acta Neuropathol.* 7: 1-15; 1966
66. Göran Hanson, Krister Kristensson, Yngve Olsson and Johan Sjöstrand: Embryonal and Postnatal Development of Mast Cells in Rat Peripheral Nerve. *Acta neuropath.* 17:139-149; 1971

67. Tatagiba M, Brösamle C, Schwab ME: Regeneration of injured axons in the adult mammalian central nervous system. *Neurosurgery*; 40 (3) ; 541-547;1997
68. Jia J, Pollock M: Cold nerve injury is enhanced by intermittent cooling. *Muscle & Nerve*, 22:1644-1652; 1999
69. Myers RR, Yamamoto T, Yaksh TL, Powell HC: The role of focal nerve ischemia and Wallerian degeneration in peripheral nerve injury producing hyperesthesia. *Anesthesiology*, 78: 308-316;1993
70. Sommer C, Galbraith JA, Heckman HM, Myers RR: Pathology of experimental compression neuropathy producing hyperesthesia. *J. Neuropathol Exp Neurol*, 52: 223-233; 1993
71. Waris T: Degeneration and regeneration of nerves in a dorsal skin flap in the rat. *Scand. J. Plast. Reconstr. Surg.* 12:95-103, 1978
72. Berg DK: New neuronal growth factors. *Ann. Rev. Neurosci.*, 7: 149-170; 1984
73. Lipton SA: Growth factors for neuronal survival and process regeneration. Implications in the mammalian central nervous system. *Arch. Neurol.*, 46: 1241-1248; 1989
74. Mackinnon SE, Dellon AL: Neurotropism and neurotophism. Reply to TM Brushart's Letter to the Editor. *J. Hand Surg.*, 12: 808-809; 1987
75. Nachemson AK, Hansson HA, Lundborg G: Neurotropism in nerve regeneration; an immunohistochemical study. *Acta. Physiol. Scand.*, 133: 139-148; 1988
76. Newman JP, Verity AN, Hawathmeh S, Fee WE, Terris DJ: Ciliary neurotrophic factor enhances peripheral nerve regeneration. *Arch. Otolaryngol. Head Neck Surg.*, 122: 399-403; 1996

77. Lin KY, Posnick JC, Al-Qattan MM, Vajsar J, Becker LE: Fetal nerve healing; an experimental study. *Plastic and Reconstructive Surgery*, 93: 1323-1333; 1994
78. Komiyama A, Novicki DL, Suziki K: Adhesion and proliferation are enhanced in vitro in Schwann cells from nerve undergoing Wallerian degeneration. *J. Neurosci. Res.*, 29: 308-318; 1991
79. Parry GJ, Brown MJ: Selective fiber vulnerability in acute ischemic neuropathy. *Annals of Neurology*, 11: 147-154; 1982
80. Lundborg G, Longo FM, Varon S: Nerve regeneration model and trophic factor in vivo. *Brain Research*, 232: 157-161; 1982
81. Oudega M, Hagg T: Nerve growth factor promotes regeneration of sensory axons into adult rat spinal cord. *Experimental Neurology*, 140: 218-229; 1996
82. Van der Zee CEEM van der, Schuurman T, Traber J, Gispen WH: Oral administration of nimodipine accelerates functional recovery following peripheral nerve damage in the rat. *Neuroscience Letters*, 83: 143-148; 1987
83. Fehling MG, Tator HC, Linden RD: The effect of nimodipine and dextran on axonal function and blood flow following experimental spinal cord injury. *J. Neurosurgery*, 71: 403-416; 1989
84. Venkatesh B, Walker D: Hypoglossal neuropraxia following intubation. *Anaesth Intens Care*, 25: 699-700; 1997
85. Miller RJ: Multiple calcium channels and neuronal function. *Science*, 235: 46-52, 1987
86. Chaplan SR, Pogrel JW, Yaksh TL: Role of voltage-dependent calcium channel subtypes in experiemntal tactile allodynia. *The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 269: 1117-1123; 1994

87. Dickerman RD, Kramer E, Pertusi R, Mc Conatthy WJ: Peripheral neuropathy and testosterone. *Neuro Toxicology*, 18:587-588, 1997
88. Xu D, Pollock M: Experimental nerve thermal injury. *Brain*, 117: 375-384; 1994
89. Ochoa J, Danta G, Fowler TJ, Gilliatt RW: Nature of the nerve lesion by a pneumatic tourniquet. *Nature*, 233:265-266; 1971
90. Rudge P: Tourniquet paralysis with prolonged conduction block. An electrophysiological study. *The Journal of Bone and Joint Surgery*, 56: 716-721; 1974
91. Mohler LR, Pedowitz RA, Lopez MA, Gershuni DH: Effects of tourniquet compression on neuromuscular function. *Clinical Orthopaedics and Related Research*, 359: 213-220; 1999
92. Kim SH, Chung JM: An experimental model for peripheral neuropathy produced by segmental spinal nerve ligation in the rat. *Pain*, 50: 355-363; 1992
93. Kappella AC, Biessels G, Bravenboer B, Buren T, Traber J: Beneficial effect of the Ca²⁺ antagonist, nimodipine, on existing diabetic neuropathy in the BB/Wor rat. *Br. J. Pharmacol.*, 111: 887-893; 1994
94. Van der Zee CEEM, Schuurman T, Geritsen RH, Traber J, Gispen WH: Beneficial effect of nimodipine on peripheral nerve function in aged rats. *Neurobiology of Aging*, 11: 451-456; 1990
95. Van der Zee CEEM, Brakkee JH, Gispen WH: Putative neurotrophic factors and functional recovery from peripheral nerve damage in the rat. *Br. J. Pharmacol.*, 103: 1041-1046; 1991
96. Rami A, Krieglstein J: Neuronal protective effects of calcium antagonists in cerebral ischemia. *Life Sciences*, 55: 2105-2113; 1994

97. Kater SB, Mills LR: Regulation of growth cone behavior by calcium. *The Journal of Neuroscience*, 11: 891-899; 1991
98. Goldberg MP, Choi DW: Combined oxygen and glucose deprivation in cortical cell culture; calcium-dependent and calcium-independent mechanisms of neuronal injury. *The Journal of Neuroscience*, 13: 3510-3524; 1993
99. Rittenhouse AR, Zigmond RE: Role of N- and L-type calcium channels in depolarization-induced activation of tyrosine hydroxylase and release of norepinephrine by sympathetic cell bodies and nerve terminals. *J. Neurobiology*, 40: 137-148; 1999
100. Hirao T, Takahashi K: Purification and characterization of calcium-activated neutral protease from monkey brain and its activation on neuropeptides. *J. Biochem.*, 96: 775-784; 1984
101. Stys PK, Ransom BR, Waxman SG: Effects of polyvalent cations and dihydropyridine calcium channel blockers on recovery of CNS white matter from anoxia. *Neuroscience Letters*, 115: 293-299; 1990
102. Alptekin M: Deneysel periferik sinir hasarında nimodipinin etkisi. *Uzmanlık tezi*, s. 3-24, 2001
103. Greenstein B, Greenstein A: Peripheral nerve anatomy in: *Color Atlas of Neuroscience*, Thieme New York, pp.54-71, 2000
104. Sunderland S: Anatomical Considerations in: *Nerve Injuries and Their Repair. A Critical Appraisal*. Churchill Livingstone Inc., pp.13-63; 1991
105. Sunderland S: The pathology of nerve injury in: *Nerve Injuries and Their Repair. A Critical Appraisal*. Churchill Livingstone Inc., pp.174-183; 1991
106. Sunderland S: Changes in denervated structures in: *Nerve Injuries and Their Repair. A Critical Appraisal*. Churchill Livingstone Inc., pp.235-263; 1991

107. Sunderland S: The clinical management of nerve injury and repair in: Nerve Injuries and Their Repair. A Critical Appraisal. Churchill Livingstone Inc., pp.361-413; 1991
108. Terzis KJ: Nerve Injection Injuries in:Microreconstruction of Nerve Injuries. W.B.Saunders Company, pp. 173-180 ;1987
109. Terzis KJ: Nomenclature in Peripheral Nerve Surgery in:Microreconstruction of Nerve Injuries. W.B.Saunders Company, pp. 173-180 ;1987
110. Terzis KJ: Physiologic Assesment of Nerve Injuries in:Microreconstruction of Nerve Injuries. W.B.Saunders Company, pp. 83-96 ;1987
111. Allen MB, Miller RH: Surgery of Periphery Nerves in :Essentials of Neurosurgery. McGraw-Hill,Inc., pp. 419-425, 1995
112. Greenberg MS: Peripheral Neuropathy in :Handbook of Neurosurgey. Thieme, pp.525 546, 2001
113. Gilroy J: the Peripheral Neuropathies in :Basic Neurology 3rd ed. ,McGraw-Hill, pp.583-584, 2000
114. Watson C: Basic Human Anatomy, An Introductory Atlas. 4th ed. , Little,Brown and Company,1991, USA,pp. 3-10
115. Lee M, Doolabh VB, Mackinnon SE, Jost S: FK506 promotes functional recovery in crushed rat sciatic nerve: Muscle and Nerve 23: 633-640, Apr 2000
116. Sunderland S: Nerve injury caused by the injection of agents. Cryogenic lesions. Ionising radiation in: Nerve Injuries and Their Repair. A Critical Appraisal. Churchill Livingstone Inc., pp.1183-186; 1991

117. Wang MS, Zeleny-Pooley M, Gold BG: Comparative Dose-Dependence Study of FK506 and Cyclosporine A on the Rate of axonal Regeneration in the Rat Sciatic Nerve: JPET 282:1084-1093,1997
118. Suehiro E, Povlishock JT: Exacerbation of traumatically induced axonal injury by rapid posthypothermic rewarming and attenuation of axonal change by cyclosporin A: Neurosurg 94:493-498,2001
119. Hudson AR: Nerve Injection Injuries: Clin Plas Surg 11:1,1984
120. SIGMA: Cyclosporin A in: Biochemicals and Reagents Catalogue, Sigma, pp. 298, 2001
121. Katzung GK: Immunopharmacology in: Basic and Clinical Pharmacology, 4th ed., Appleton & Lange, Lebanon, 1989,pp. 719-721
122. Zileli M,İplikçioğlu C: Omurilik ve Omurga Cerrahisi , 1.bsk., Saray Medikal Yayıncılık, İzmir,1997, s.461-462
123. Schmidt RE, Nelson JS (Ed.): Principles and Practice of Neuropathology in: Neuropathology, Mosby-Year Book Inc.,St.Loıs,USA,1993, pp. 578