

**T.C.
İNÖNÜ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ORTOPEDİ VE TRAVMATOLOJİ ANABİLİM DALI**

**PERİFERİK SİNİR İYİLEŞMESİ ÜZERİNE ETİL ALKOLÜN
ETKİSİ
(Deneysel Çalışma)**

UZMANLIK TEZİ

Dr. MEHMET FETHİ CEYLAN

**TEZ DANIŞMANI
YRD. DOÇ. DR. KADİR ERTEM**

MALATYA – 2006

T.C.
İNÖNÜ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ORTOPEDİ VE TRAVMATOLOJİ ANABİLİM DALI

PERİFERİK SİNİR İYİLEŞMESİ ÜZERİNE ETİL ALKOLÜN
ETKİSİ
(Deneysel Çalışma)

UZMANLIK TEZİ

Dr. MEHMET FETHİ CEYLAN

TEZ DANIŞMANI
YRD. DOÇ. DR. KADİR ERTEM

İÇİNDEKİLER

	Sayfa
İÇİNDEKİLER.....	I
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	II
TABLolar DİZİNİ.....	III
RESİMLER DİZİNİ.....	IV
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ.....	V
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. Tarihçe.....	3
2.2. Alkol Hakkında Genel Bilgiler.....	5
2.3. Periferik Sinirler Hakkında Genel Bilgiler.....	22
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	49
4. BULGULAR.....	56
5. TARTIŞMA	63
6. SONUÇ VE ÖNERİLER.....	66
7. ÖZET.....	67
8. SUMMARY.....	68
9. KAYNAKLAR.....	70

ŞEKİLLER DİZİNİ

	Sayfa
Şekil 1. Alkol alım miktarı - relatif ölüm riski arasındaki ilişki.....	11
Şekil 2. Alkolün asetaldehite ve asetata dönüşümü.....	20
Şekil 3. Periferik sinir sisteminin bölümleri.....	22
Şekil 4. Sinirin mikroanatomi.....	23
Şekil 5. Motor nöron.....	24
Şekil 6. Ranvier nodu.....	25
Şekil 7. Remark içciği.....	26
Şekil 8. Aksonun Schwann hücresi tarafından miyelinizasyonu.....	26
Şekil 9. Nörilemma kılıfının oluşumu.....	27
Şekil 10. Fasiküllerin internal topografik anatomisi.....	28
Şekil 11. Epinöryum, perinöryum ve endonöryumun görünüşü.....	29
Şekil 12. Periferik sinirin intranöral mikrovasküler görünümü.....	31
Şekil 13. Sinir lifindeki sıçrayıcı İleti.....	35
Şekil 14. Periferik sinir lezyonlarında Sunderland sınıflaması.....	40
Şekil 15. Sinir uçlarının hazırlanması ve uç uca epinöral onarım.....	41
Şekil 16. Uç uca grup fasiküler onarım.....	43
Şekil 17. Sinir grefti ile onarım.....	44
Şekil 18. Periferik sinir hasarı ve rejenerasyonu.....	46

TABLolar DİZİNİ

Sayfa

Tablo 1. Çeşitli alkollü içeceklerin alkol yüzdeleri	6
Tablo 2. Alkolün kandaki konsantrasyonuna bağlı olarak ortaya çıkan etkileri...	9
Tablo 3. Alkol tüketimine bağlı gelişebilen kanserler.....	13
Tablo 4. Aksonal transport.....	34
Tablo 5. Sunderland ve Seddon sınıflamaları.....	38
Tablo 6. Deney grupları ve yapılan uygulamalar.....	53
Tablo 7. Başlangıç ve son EMG değerleri, 1.grup (alkol+, cerrahi-).....	56
Tablo 8. Başlangıç ve son EMG değerleri, 2.grup (alkol+, cerrahi+).....	57
Tablo 9. Başlangıç ve son EMG değerleri, 3.grup (alkol -, cerrahi+).....	58

RESİMLER DİZİNİ

Sayfa

Resim 1. Normal periferik sinirin histolojik görünümü.....	59
Resim 2. Birinci gruba ait incelemede, hafif aksonal dejenerasyon bulguları...	60
Resim 3. İkinci gruba ait incelemede, şiddetli aksonal dejenerasyon bulguları	61
Resim 4. Üçüncü gruba ait incelemede, aksonal dejenerasyon bulguları.....	62

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

Adenozin difosfat.....	ADP
Adenozin trifosfat.....	ATP
Aldehit dehidrogenaz.....	ALDH
Alkol dehidrogenaz.....	ADH
Anabilim dalı.....	AD
Brain derived neurotropic factor.....	BDNF
Büyük boylu.....	BB
Eksitator amino asit.....	EAA
Elektromyogram.....	EMG
Etil alkol.....	CH ₃ CH ₂ OH
Gaba amino butirik asit.....	GABA-A
Gastrointestinal sistem.....	GIS
Geniş süreli.....	GS
Glutasyon peroksidaz.....	GSH-Px
Glutasyon.....	GSH
Hemotoksilen eozin.....	HE
Hidroklorik asit.....	HCl
Hidroksil grubu	OH
High dancity lipoprotein.....	HDL
İnsülin growth faktör 1.....	IGF1
İnterlökin.....	IL
İzopropil alkol.....	(CH ₃) ₂ CHOH
Kalsiyum iyonu.....	Ca ⁺⁺
Karaciğer.....	KC
Karbon dioksit.....	CO ₂
Katalaz.....	CAT
Kreatinin kinaz.....	CK
Lipopolisakkarit.....	LPS
Luteizan hormon.....	LH
Mağnetik rezonans.....	MR
Malondialdehit.....	MDA
Massenger ribonükleik asit.....	mRNA
Merkezi sinir sistemi.....	MSS
Metil alkol.....	CH ₃ OH
Mikrozomal etanol okside edici sistem.....	MEOS
Mili litre.....	ml
Mili metre.....	mm
Mili volt.....	MV
Modifiye likit diyet.....	MLD
Motor conduction velocity.....	MCV
Motor ünit aksiyon potansiyeli.....	MÜP
Nano metre.....	nm
Nerve growth faktör.....	NGF

Neurotrophin-3.....	NT-3
Normal.....	N
Nöral cell adezyon molekülü.....	NcAM
Okside nikotinamid adenin dinükleotid.....	NAD
Polifazik.....	PF
Redükte nikotinamid adenin dinükleotid.....	NADH
Ribozomal S6 kinaz	S6K1
Sensory conduction velocity.....	SCV
Sensory evoked potential.....	SEP
Silier nörotrofik faktör.....	CNFT
Süperoksid dizmutaz.....	SOD
Total life dose ethanol.....	TLDE
Tümör nekrozis faktör.....	TNF
Yer yer.....	YY

1. GİRİŞ

Bilindiği gibi periferik sinir kesilerine, özellikle üst extremite yaralanmalarında oldukça sık rastlanılmaktadır. Periferik sinir yaralanmaları en çok kesici-delici aletlerle, ateşli silahlarla, iş kazaları ve trafik kazaları ile oluşmaktadır. Kliniğimizde de oldukça fazla sayıda(150-200 hasta/yıl), periferik sinir eksplozasyonu ve kesi onarımı yapılmaktadır. Periferik sinir dokusunun tamirden sonra iyileşebilmesi için gerekli olan sürenin oldukça uzun olması, bu esnada ilgili kasın atrofiye gitmesi ve iyileşmenin her zaman tam olmaması sebebiyle, tamire olumlu veya olumsuz etki eden nedenlerin bilinmesi önem arz etmektedir.

Literatürde alkolün santral sinir sistemine ve otonom sinir sistemine etkilerini inceleyen klinik çalışmalar sıkça olmasına karşın, alkolün periferik sinir sistemine etkilerini inceleyen deneysel çalışmalar az sayıdadır. Ayrıca bu çalışmalarda verilen etanol yüzdesi ve etanol alım süreleri, çalışmamıza göre daha fazladır. Literatürlerdeki deneysel çalışmalarda, %20'lik alkol gibi yüksek konsantrasyonlarda ve 4-16 ay gibi uzun süreli değerlendirme yapılmıştır. Halbuki bira ve şarap gibi içeceklerde, %5-15 gibi düşük oranlarda alkol vardır. Ayrıca literatürdeki çalışmalar, yüksek alkol oranları sebebiyle, hafif içicilerde; etanolün periferik sinir rejenerasyonuna etkilerini pek yansıtmamaktadır.

Toplumumuzda da oldukça sık tüketilen etanolün periferik sinir iyileşmesi üzerine etkisini, elektrofizyolojik ve histopatolojik olarak araştırmak için alkolik ratlar üzerinde bu deneysel çalışmayı yaptık. Biz bu deneysel çalışmada, periferik sinir kesisi onarılan ratlarda, % 7,2'lik alkolün 2 ay gibi kısa süreli oral alımının, sinir iyileşmesine etkisini inceledik.

Bu çalışmamızın sonucunda, elde ettiğimiz verilerin ışığında; periferik sinir kesisi ile kliniğimize başvuran hastalara, etil alkol diyeti hakkında önerilerde bulunmayı amaçladık.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Tarihçe

Alkollü içkilerin üretilmesi ve kullanılması 8000 yıl öncesine kadar dayanmaktadır.(1) Milattan sonra 800'lü yıllarda Araplar, alkolün distilasyonunu geliştirmiştir ve alkol kelimesi Arapça kökenlidir.(2)

Letsom(1787) ve Jackson(1822) tarafından; 200 yıl kadar önce, alkolün periferik nöropatiye sebep olduğu tanımlanmıştır.(3)

Periferik sinir dokusu ile ilgili ilk tanımlamalar, Hipokrat yazılarına kadar (M.Ö. 460-370) uzanmaktadır. Ayrıca Galen(M.S. 130-201), periferik sinirlerin iyileşme kapasitelerinin olmadığına inanmakta idi. Waller ve arkadaşları, kurbağa glossopharyngeal sinirinde yaptıkları çalışmalarda, miyelinin ve aksonal yapının distal kesik parçada sona erdiğini, bu yapıların bozulduğunu ve proksimalden distale aksonların ilerlediğini gösterdiler. Ramon ve Cajal, direkt olarak rejenere aksonları distalde, yeni bir teknik olan gümüş boyası ile göstermiştir.(4)

Arap cerrahlar; 9. ve 10. yüzyıllarda kesik sinirleri sütün ile ve cerrahi yöntemle tamir etmekteydiler. Batıda sütün ile kesik sinirlerin tamirini ilk olarak Guy de Chauliac(1300-1370) yaptı. Kesilen tavşan siyatik sinirinde, distal sinir segmentindeki akson varlığı ve fonksiyonel iyileşme, Schwann'ın da yardımı ile Müller tarafından gösterildi. Tinel birinci dünya savaşı sırasında yaptığı çalışma-

larda(1915), 'tingling' bulgusunu tanımladı ve değişen tingling'in aksonların rejenerasyonunu gösterdiğini buldu, bu bulguya kendi adı verildi.(5)

Yapılan alışmalar ve deneyimler, str hattındaki gerginliğin intranöronal fibrozis ve aksonal ayrışmaya neden olduğunu gösterdi. Hasarlı sinir uçları-
nın rezeksiyonu, str hattındaki gerginliğin en aza indirilmesi, tamir hattında boşluk olmaması, eklemin fleksiyonda tutularak sinir yolunun kısaltılması, im-
obilizasyon ve gerektiğinde kemik kısaltılması yapılmasının ne kadar önemli olduğunun anlaşılmasını sağladı. İnterfasiküler str tekniğinin kullanımı, 1964 yılında Smith tarafından operasyon mikroskopunun cerrahiye sokulması ile mümkün olacaktır.(6, 7)

Millesi ve arkadaşları 1960 yılında, tamir hattında gerginlik arttıkça konnektif dokuda fazla büyüme olduğunu ve ayrıca anastomoz hattında gerginlik var ise bunun sinir grefti ile tamirinin daha iyi sonuç verdiğini gösterdiler.(8)

Periferik sinir onarımında ven, arter, çizgili kas, tendon, silikon tp gibi materyallerin kullanımı; end to side ve end to end gibi onarım tekniklerinin bulunması; doku sentezleme ve embriyonik hücre kültürleri gibi yöntemlerle periferik sinir dokusunun elde edilebilmesi şeklindeki yaklaşımlar son yıllardaki gelişmeleri oluşturmaktadır. Bu şekilde sinir defektinin olduğu komplike yaralanmalardaki tedavi alternatifleri ve tedavinin başarısı arttırılmaya çalışılmaktadır.

2.2. Alkol Hakkında Genel Bilgiler

2.2.1. Alkolün Tanımı

Alkoller; üç bağı doymuş bir karbon atomuna, bir hidroksil(OH) grubunun bağlanmasıyla oluşan bileşiklerdir. Renksiz, özel kokusu ve tadı olan uçucu bir maddedir. Gündelik yaşantımızda sıkça karşılaştığımız alkol çeşitleri şunlardır:

a)Etanol (etil alkol; CH_3CH_2OH): İçkilerde kullanılan alkoldür. Alkol denince ilk olarak akla etanol gelir.

b) İki propanol (izopropil alkol; $(CH_3)_2CHOH$): Antibakteriyel olarak kullanılmakta olup, merkezi sinir sistemi üzerine etanolün iki katı kadar deprese edici özelliğe sahiptir.

c)Metanol (Metil alkol; CH_3OH): Körlük yapma etkisi ile bilinir.(9)

Arapça kökenli olan alkol kelimesi; bir belirtme takısı olan "al" ve kaş boyası olarak kullanılan, rastık tozu anlamına gelen "kohl" sözcüklerinden oluşmuştur. Alkol çok eski çağlardan beri keyif verici, uyuşturucu, uyku ve sindirim düzenleyici ilaç olarak kullanılmıştır.(10)

2.2.2. Alkolün Üretimi

Alkol; meyve suları, yaş ve kurutulmuş meyveler, patates ve hububat taneleri içinde bulunan polisakkaritlerin fermantasyonu yolu ile elde edilir. Alkol konsantrasyonu yaklaşık %12-14'e eriştiğinde veya ortamdaki karbonhidratlar tükendiğinde fermantasyon durur. Şarap, vermut ve bira doğrudan fermantasyon suretiyle üretilir. Yüksek konsantrasyonda alkol içeren içkiler; ya şaraba saf alkol katılmasıyla yada fermantasyona uğramış sıvının distilasyonu ile hazırlanırlar. Rakı, votka, kanyak ve viski distile edilmiş içkilere örnek teşkil ederler. Rakının distilasyonu ortama anason tohumları katılarak yapılır. Votka ve kanyak gibi distillenmiş içkilere ve vermut ile likör gibi distillenmemiş içkilere genellikle bitkisel kaynaklı aromatik maddeler katılır.(11) Tablo 1 de, çeşitli içeceklerin alkol oranları belirtilmiştir.

<u>ıçki</u>	<u>% Alkol</u>	<u>ıçki</u>	<u>% Alkol</u>
Bira	4,5	Vermut	17
Şarap (3 çeşit)		Tekel Kanyağı	41
1-Sofra	12 - 13	Rakı	45
2-Çerez	15 - 16	Viski	45 - 50
3-Likör	23	Votka	45

Tablo1. Çeşitli alkollü içeceklerin alkol yüzdeleri (Kayaalp S.O, Rasyonel Tedavi Yönünden Tıbbi Farmakoloji, 2000, s.922)

2.2.3. Alkolün Vücuttan Emilimi ve Dağılımı

Alkol; ağız, yemek borusu, mide ve ince bağırsak mukozasından kolayca absorbe edilerek kana geçer ve bütün vücuda dağılır. Alkol; doğrudan mide duvarından emilerek, kana karışabilen az sayıdaki maddelerden biridir. Oral alınan alkolün; 30 dakika gibi çok kısa bir sürede, kanda en yüksek düzeye çıktığı tespit edilmiştir.(12)

Alkollü bir içki alındığında, alınan içkideki alkol yoğunluğuna, midenin başka yiyeceklerle doluluk durumuna göre değişmek üzere, genellikle bunun % 20'si mideden, geri kalan % 80'i ince bağırsaklardan kana emilir. Alkolün mideden emilimi, normalde bağırsaklardan emiliminden daha yavaş olduğundan, mide boşken bu süreç daha da hızlanır. Etanolla beraber alınan yağlı, karbonhidratlı ve proteinli besinler alkolün ince bağırsaktan emilimini azaltır. Yüksek alkol konsantrasyonlu içkiler ise pilorospazm, gastrik atoni ve gastrik dilatasyon yaparak alkol emilim hızını azaltırlar. Oral yolla alınan alkol, kolona erişmeden mide ve ince bağırsaktan emilir. Rektal yolla uygulandığında kolon mukozasından kolaylıkla absorbe edilir. Alkol ve alkollü sıvılar koklandığında, akciğer alveollerinden az da olsa absorbe edilirler.

Alkol bağırsaklardan emildikten sonra önce portal dolaşıma, oradan da sistemik dolaşıma geçer. Hızlı bir şekilde kapiller damarlara, ekstrasellüler ve intrasellüler bütün vücut sıvılarına dağılır. Plazma proteinlerine bağlanmaz. Böbrek, karaciğer, akciğer ve beyin gibi organlar, hızlı kan akışı nedeni ile kan-alkol düzeyi yüksek organlardır. Sonuç olarak alkol hücre membranların-

dan basit diffüzyonla kolaylıkla geçer. Alkol anne sütüne, plasentaya, fetal dolaşıma, amniyonik sıvıya, vitreous humora, serebrospinal sıvıya, safraya, tükürüğe ve ekspirasyon havasına geçer.(13)

2.2.4. Etanolün Organizmaya Etki Şekilleri

Etanolün metabolize edilmesi sonucunda, potansiyel olarak zararlı metabolitler oluşur. Yağ asidi etil esterleri nonoksidatif etanol metabolizması sonucu kalp kasında birikir. Alkoliklerde fosfolipaz D enzim aktivitesi vardır ve natürel fosfolipidlerle etanol arasında bir fosfatidilasyonu katalize eder, bu ise fosfatidiletanolü oluşturur. Bu madde membran fonksiyonlarının daha kolay bozulmasına neden olan, doğal olmayan bir fosfolipiddir.(14)

Alkol ve metabolitleri direkt toksik etkilerinin yanı sıra; süperoksit, hidrojen peroksit ve hidroksil gibi reaktif oksijen radikallerinin üretimini arttırarak oksidatif strese yol açmaktadırlar. Asetaldehit, aynı zamanda süperoksit radikali üreten ksantin oksidaz artışı yapar. Fizyolojik şartlarda vücutta oluşan reaktif oksijen radikalleri; süperoksit dismutaz(SOD), katalaz(CAT), glutatyon peroksidaz(GSH-Px) gibi hücrenin enzimatik mekanizmalarıyla ayrıca vitamin E ve C gibi nonenzimatik mekanizmaları tarafından ortadan kaldırılarak hücrenin oksidan-antioksidan dengesi korunur. Oksidatif stres, vücudun oksidan-antioksidan dengesinin bozulması sonucu meydana gelmektedir. Bu durumda proteinler, enzimler, lipidler ve DNA gibi hücrenin en önemli yapısal ve fonksiyonel molekülleri oksitlenerek hasarlanmaktadır. Hücre membranını oluşturan protein ve lipidlerin oksidasyonu; membranın geçirgenliğinin, elastikiyetinin ve yapısal bütünlüğünün bozulması ile hücrenin canlılığını yitirmesine yol açmaktadır. Enzimlerin oksidasyonu ise, ilgili biyokimyasal reaksiyonların aksamaması ile sonuçlanmaktadır.(15)

Etanolün toksik etkilerinin bir kısmı, alkol dehidrogenazın direkt oksidasyonu yoluyla oluşan metabolik bozukluklarla(NADH / NAD artışı, glikoneogenezin azalışı, gliserofosfat artışı gibi) diğer kısmı ise redoks değişmelerine (laktat / piruvat oranı artışı) bağlıdır. Kronik alkolizmin kalp kası hücrelerinde katalaz seviyelerini arttırdığı gösterilmiştir. Bunun hücre içi serbest radikal hasarına karşı oluşmuş bir yanıt olduğu ileri sürülmüştür.(16) Akut etanol yüklenmesi ile serebellumda lipid peroksidasyonunun arttığı, serum antioksidan

enzim seviyelerinin azaldığı ve eritrosit membran permeabilitesinin değiştiği bildirilmiştir.(17)

İn vitro çalışmalarda etanolün, kardiyak ve iskelet kasında protein sentezini azalttığı gösterilmiştir.(18) Alkol, kemiğin mineralizasyonunu ve iyileşmesini olumsuz yönde etkiler.(19) Aynı zamanda trombosit sayısını azaltarak pıhtılaşma mekanizmasını bozar.(20)

Etanol; trigeminal nevralji ve kansere bağlı ağrılar gibi kronik durumlarda, ilgili sinir üzerine lokal uygulanarak nörolize yol açıp, kalıcı anestezi oluşturularak klinikte kullanılmaktadır.(21)

2.2.5. Alkolün Organ ve Dokular Üzerindeki Etkileri

2.2.5.1. Karaciğer Üzerine Etkileri: Alkol, karaciğerde metabolize edilmesi nedeniyle karaciğer hücrelerine doğrudan toksik etkisi olan bir maddedir. Karaciğerde alkolün zararlı etkileri; alkolik hepatit, karaciğer yağlanması ve karaciğer sirozu olmak üzere 3 farklı şekilde görülebilir. Karaciğer yağlanması ve alkolik hepatit geri dönüşümlü iken, siroz geri dönüşümsüzdür.(22)

Alkolik karaciğer hastalığı bulunanlarda yapılan incelemeler, alkolün hepatotoksik etkilerini, mitokondriyal glutasyon düzeylerinde azalmaya neden olarak meydana getirdiğini ortaya koymaktadır. Alkolizm nedeniyle artan ölüm vakalarında gözlenen erken karaciğer harabiyetinde; tümör nekrozis faktörün (TNF), TNF reseptör-1 yolu ile etki ettiği ve hasar oluşumunda en önemli etkenlerden biri olduğu rapor edilmektedir.(23)

2.2.5.2. Merkezi Sinir Sistemi Üzerine Etkisi: Alkol ufak dozlarda alındığında sedasyona neden olarak, kişilerde anksiyete, endişe, sıkılganlık duygusunu azaltır ve öfori oluşmasına yol açar. Kesin bilinmemekle beraber bağımlılık oluşumu ve tolerans gelişimi, etanolün metaboliti olan asetaldehidin beyindeki nörotransmitterleri etkilemesiyle oluşan morfin türevlerine benzer maddelere bağlanmaktadır.(24)

Akut alkol zehirlenmesi geçici bir durum olup, denge kusuru, konuşmanın bozulması, dikkat ve bellekte bozukluk, tedirgin ve saldırgan davranışlar, yargılamanın bozulması gibi belirtilerle kendini gösterir ve entoksikasyon aşamaları kan alkol düzeyleri ile direkt orantılıdır. Her 100 mililitre kanda 10-50

mg alkol düzeyi subklinik seviye olarak bilinmektedir, 500 mg üzerinde ise koma ve ölüme yol açar.(Tablo 2) (25)

Deliryum tremens; bağımlılarda görülen ciddi bir yoksunluk sendromu olup, ileri derecede santral sinir sistemi depresyonu ve otonom sinir sistemi belirtileri ile seyreden klinik bir tablodur.(26)

Alkol tarafından etkilenen reseptörler eksitatör amino asit(EAA) reseptörleri ve gaba amino butirik asit(GABA-A) reseptörleridir. EAA reseptör türlerinden alkole duyarlı olanı glutamat NMDA reseptörleridir. Alkol bu reseptörleri antagonize ederek, sedatif ve bellek azaltıcı etkisini oluşturmaktadır.(27)

Alkolün genel anestezi etkisi gösterdiği doz, öldürücü dozuna çok yakın olması sebebiyle bu amaçla kullanılmaz. Alkol kullanımının serebrovasküler hastalık risk faktörlerinden biri olduğu bilinmektedir. Akut olarak fazla miktarda alkol alanlarda intraserebral kanama oranı artmaktadır.(28)

Kandaki alkol oranı mg /100ml	Kandaki alkol konsantrasyonuna bağlı olarak gelişen etkiler ve davranış bozuklukları
50 -100	Sedasyon, hafif motor bozukluklar, zihinsel etkinlikte azalma
100 -200	Ataksi, motor fonksiyon bozulması, geveleyerek konuşma
200 -300	Emesis, stupor
300 - 400	Koma
500 ve üstü	Solunum durması ve ölüm

Tablo 2. Alkolün kandaki konsantrasyonuna bağlı olarak ortaya çıkan etkileri (Katzung, Basic clinical pharmacology, s.384)

2.2.5.3. Pankreas Üzerine Etkileri: Yüksek dozlarda etanol alınması, pankreas salgılarında artışa yol açarak, protein plaklarının oluşmasına ve bu plakların pankreasın sekresyon kanallarını tıkanmasına neden olur. Bu tıkanıklıklar; duktuslarda dilatasyona, duktus hücrelerinde proliferasyona, asinus dilatasyonuna ve duktuslarda sklerozise yol açarak pankreasta harabiyete neden

olur. Pankreas, sindirim için yeterli enzim sentezleyemez. İnsülin ve glukagon eksikliği görülebilir ve diyabet oluşabilir. Aşırı miktarlarda alkol alımı akut pankreatit gelişimine yol açabilir.(28, 29)

2.2.5.4. Kalp Damar Sistemi Üzerine Etkisi: Alkol alımı ile cilt ve kalp damarları vazodilatasyona uğrayarak, yüzde kırmızımsı görünüşe sebep olur. Kalpten çıkan kan hacminde ise geçicide olsa bir artışa neden olur. Koroner damar bozukluğu olanların hafif içki alması önerilmişse de, aynı konuda yapılan diğer araştırmalarda damar genişlemelerinin ani spazmlara neden olduğu gösterilmiştir. Bu nedenle önce kan basıncı artar, fakat uzun süreli ve fazla miktarda alkol alınması durumunda kalp durmasına kadar varan sonuçlar oluşabilir. Alkol ve koroner kalp hastalığı arası ilişkide ise, günde iki defadan fazla içenlerde artmış kardiyovasküler mortalite olduğuna dair veri bulunmaktadır.(30)

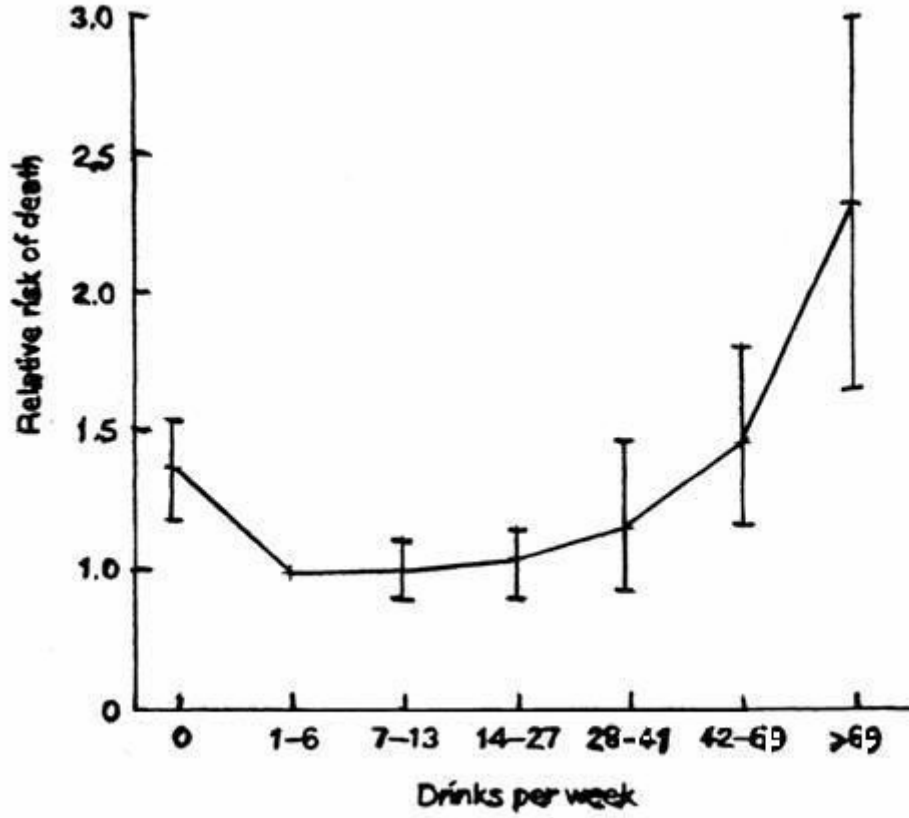
Asetaldehit katekolamin salınımını artırır ve in vivo kardiyak fonksiyonu etkileyecek vasküler tonus değişimleri yapar. Ayrıca intraselüler pH değişiklikleri yaparak miyokard kasılmasını olumsuz yönde etkiler.(31) İlimli içicilerde; artmış HDL subfraksiyonlarına bağlı olarak, etanolün koroner kalp hastalığından koruyucu bir etkisi olduğu görüşü mevcuttur.(32)

Alkol bağımlılarında oluşabilecek B grubu vitaminlerinin eksikliğine bağlı olan Beriberi kalbi ve ritim bozuklukları aşırı alkol alımını izler; sıklıkla atrial ekstrasistoller, atrial fibrilasyon, daha seyrek olarak ventriküler ekstrasistoller hatta öldürücü ventriküler taşikardi ve fibrilasyon görülebilir.(30, 33)

Alkol; aktin ve miyozin bağlanmasını ve kalp kası içindeki bir çok enzimlerin aktivitesini azaltarak kardiomyopatiye yol açar. Bu sebeple esansiyel hipertansiyon, kalp kapağı hastalıkları gibi kardiyak problemlerin gelişmesine aday kimselerin aşırı alkol alımından kaçınmaları gerekmektedir.(34)

2.2.5.5. Solunum Sistemi Üzerine Etkileri: Az miktarda alkol alımı, oluşan asetaldehite bağlı olarak solunum merkezini stimüle eder. Aşırı dozlarda alındığında ise, alkol solunum depresyonuna yol açar. Akut alkol zehirlenmelerinde ölümün başta gelen nedeni solunumun durmasıdır.(35)

Ayrıca haftalık alkol alım miktarı ile relatif ölüm riski arasında 'U' veya 'J' şeklinde ilişki olduğu belirtilmiştir.(Şekil 1) Düşük dozda alkol alanlarda ölüm riskinin azaldığı, alkol dozu arttıkça ölüm riskininde paralelinde artış gösterdiği belirtilmiştir.



Şekil 1. Alkol alım miktarı - relatif ölüm riski arasındaki ilişki (Katzung, Basic clinical pharmacology, s.387)

Kronik olarak alkol kullanımı, akut akciğer hasarı oluşma insidansını ve hastalığın şiddetini arttırmaktadır. Etanolün, alveolar epitel tip II hücrelerinde surfaktan sentez ve salınımında ayrıca mitokondriyal ve sitozolik glutatyon seviyelerinde azalmaya neden olduğu, akciğerde ödem oluşumunu kolaylaştırdığı bilinmektedir.(36)

2.2.5.6. Sindirim Sistemine Etkisi: Etanolün oral alımı ile üst ve alt özefagus sfinkterlerindeki basınç azalmasına bağlı olarak gastroözefagial reflü meydana getirdiği gözlenmiştir. Alkol kullanımı ve özefagus kanserleri arasında kuvvetli bir ilişkinin varlığı ortaya çıkartılmıştır. Alkol alımı, Mallory-Weiss Sendromu gelişimine de neden olabilmektedir. Fazla miktarda alkol alınımı mide mukozasında dağınık erozyonlar, kanamalar ve kılcal damarlarda genişlemelerle kendini gösteren akut gastrit gelişimine neden olur. Düzenli alkol tüketimi gastrik karsinom öncülü olan kronik atrofik gastrite yol açabilir. Alkol, lokal olarak mideyi veya santral sinir sistemini etkilemek suretiyle gastrin

salgısını ve buna bağlı olarak da HCl sekresyonunu artırır. Aşırı alkol tüketimi; midede irritasyon, motilitede azalma, pilor spazmı, mukus salgısında artma, midenin boşalma süresinde uzama ve bir süre sonra bulantı, kusmaya neden olur. Alkolün etkisiyle bağırsaklarda emilim bozulabilir. Alkol bağımlılarında sıklıkla görülen beslenme bozukluklarının oluşmasında kalorinin çoğunun alkolden alınması ve diğer besin kaynaklarının ihmal edilmesi gibi etkenlerin yanında emilimin güçleşmiş olmasının da etkisi vardır. Etanole bağlı emilimin bozulmasıyla oluşan besinsel eksiklikler; anemi, nöropati, malabsorbsiyon, hücrel ve hormonal işlevlerde azalmaya katkıda bulunur.(37)

2.2.5.7 Ürogenital Sistem Üzerine Etkileri: Alkol alanların fazla idrara çıkması, alkolün hipofizi etkileyerek antidiüretik hormon salgısını azaltması ile ilgilidir.(38)

Diğer çok önemli bir noktada, alkolün gebe annelerde yaptığı zarardır. Gebelik sırasında alkol kullanımı fetal alkol sendromuna yol açabilir. Annenin özellikle gebeliğin ilk üç ayında aldığı alkol, anne kanından bebeğe geçerek bebeğin beyin gelişimini etkileyip felçli ve zeka geriliği olan bebeklerin doğumuna neden olur.(39)

Alkol erkeklerde plazma testosteron düzeyini azaltır. Bunda hipofiz ön lobundan LH salgılanmasını inhibe etmesi, ayrıca direkt etkisi nedeniyle testiste steroidojenezini inhibe etmesi rol oynamaktadır. Alkol metabolizması sonucu açığa çıkan asetaldehit, steroidojenez üzerine alkolden çok daha güçlü inhibisyona yol açmaktadır. Kanda testosteron düzeyinin azalması seks dürtüsünü azaltır ve impotans gelişmesine yol açar. Alkol, erkeklerde östron seviyesini yükseltir. Alkolik erkeklerde total meni hacminde ve sperm konsantrasyonunda azalmayla beraber, anormal spermelerin sayısında da artış olduğu görülmüştür. Kronik alkolizmde gelişen karaciğer hasarından dolayı; testiküler atrofi, libido kaybı, impotans, anormal tüy dağılımı, göğüslerin büyümesi gibi hipogonadizm belirtileri ortaya çıkar. Alkolik babalar ile çocuklarının doğum ağırlıklarının düşük olması arasında bir ilişkinin varlığı da ispatlanmıştır.(40)

2.2.5.8. Kanser Gelişimi Üzerine Etkisi: Çeşitli kanser tiplerine ilişkin riskin, yaşam boyu hiç alkol almayanlara göre alkol alanlarda alınan alkol miktarıyla orantılı olarak 10 mislinden fazla artış göstermesi ve alkolü bırakanlarda kanser insidansının azalması alkolün insanlarda karsinojenik olduğunu kanıtlamaktadır. Alkolün tütünle sinerjik etki gösterdiğine ilişkin

güçlü bulgular vardır. Oral, farengeal ve özafagial kanserlerle ilişkili çalışmalar, alkol ve tütünün bir araya geldiğinde etkinin kat kat arttığını; dolayısıyla hem sigara, hem de sigarayla alkol kullananların, bunları kullanmayanlara göre yüksek risk altında olduğunu ortaya koymaktadır.(41, 42) Tablo 3'te alkolle ilişkili kanserler belirtilmiştir.

Kesin Olarak	1-Ağız kanseri 2-Farenks kanseri 3-Larenks kanseri	4-Özafagus kanseri 5- Karaciğer kanseri 6-Mide kanseri
Olasılıkla	1-Meme kanseri 2-Rektum kanseri 3-AML(çocukta)	4-Prostat kanseri 5-Kolorektal kanserler

Tablo 3. Alkol Tüketimine Bağlı Gelişebilen Kanserler (Katzung, Basic Clinical Pharmacology, 2001, s.388)

2.2.5.9. İskelet Kasına Etkisi: Etanolün çizgili kasa etkilerini değerlendiren birçok klinik ve deneysel çalışma yapılmış ve rabdomyopati yaptığı saptanmıştır. Etanol kullananlarda; çizgili kas dokusu klinik, histopatolojik, elektrofizyolojik ve biokimyasal olarak değerlendirilmiştir.

a) Klinik Olarak: Etanol alımına bağlı rabdomyopati daha çok proksimal kaslarda olmaktadır ve ayrıca periferik solunum kaslarını da etkileyebilmektedir. Akut alkolik myopati; alkol bırakılınca günler ve haftalar içinde düzelebilir, fakat kronik alkolik myopati ise 2-12 ay içerisinde düzelmektedir.(43)

Myopati ile periferik nöropati arasında ilişki saptanan çalışmalar olduğu (44) gibi aralarında korelasyon saptanmayan çalışmalar da mevcuttur.(45) Nöropati ile korele bulunmayan çalışmalarda, myopatinin alkolün direkt etkisi ile oluştuğu düşünülmektedir. Hayat boyu aldığı etanol miktarı myopati gelişiminde en temel faktördür.(46) Alkolik sirozlu hastalarda yapılan bir çalışmada, kas gücü zayıflığı daha ziyade malnutrisyonla ilgili bulunmuş; karaciğer sirozu şiddetiyle ilişkili bulunmamıştır. Ayrıca nöropati ile kas gücü zayıflığı ilişkisiz bulunmuştur. Karaciğer sirozlularda kas kütlesi azalması; malnütrisyon, azalmış protein yapımı ve artmış myofibriler dejenerasyon ile ilişkilendirilmiştir. Alkolik sirotik hastalarda hafif periferik sinir hasarı, şiddetli kas zayıflığına sebep olabilir

sonucu çıkarılmıştır. Yine bu çalışmada kas zayıflığı malnutrisyonla direkt alakalı olarak bulunmuş ve beslenme artırılarak kas zayıflığının giderilebileceği önerilmiştir.(47)

b) Histopatolojik Olarak: Çizgili kasta; tip1 fiberler aerobik-oksitatif, tip 2 fiberler anaerobik-glikolitik olarak enerji kullanırlar. Tip 2 fibriller, etanol kullanımında; protein sentez bozukluğu ve membran hasarı ile atrofiye gitmektedir, tip 1 fibriller ise genelde korunmuştur. (48)

Kas biopsisinde spesifik bulgu yoktur, tek başına tanıda yeterli değildir, bununla beraber nontravmatik rabdomyoliz, fibril boylarında değişmeler(46) ve diffüz nekrotizan myopatiye rastlanmıştır. Myopatide total aldığı alkol miktarı (10 kg etanol / kg vucut ağırlığı) önemlidir. Alkole bağlı kas hasarı cinsiyet ve spesifik gen polimorfizmi ile ilişkili bulunmuştur.(43) Yapılan çalışmalarda kas liflerinde tip 2 fiber atrofi(47, 49), protein kaybı ve noninflamatuvar myozit görülmüştür. Oluşan kas atrofisini, nöropati şiddeti ile ilişkili bulan(44) ve ilişkisiz bulan(45) çalışmalar mevcuttur.

c) Elektrofizyolojik Olarak: Akut alkolik myopatide, EMG hastaların %30'unda myopatik patern gösterirken; kronik alkolikte, %10-50 hastada pozitifdir. EMG'nin; spesifitesi %84, sensifitesi %72 olarak bulunmuştur.(43) EMG'de; kas aksiyon potansiyeli ve distal latansı, H reflexi ve F dalgası uzamıştır. Distal kaslar aktif denervasyon–reinnervasyon bulguları göstermektedir. EMG'de fibrilasyon, pozitif keskin dalgalar(spontan aktivite) görülmüştür. Motor ünit aksiyon potansiyeli azalmıştır.(50)

d)Biokimyasal Olarak: Kronik alkolik hastada; myopati oluşumundan önce, kas glikojen konsantrasyonu yükselirken myopati oluştuğunda ise, kas glikojen konsantrasyonu azalmaktadır.(43) Ayrıca, alkoliklerde çizgili kaslarda, fosforilaz aktivitesi ve glikolitik enzimler düşük bulunmuştur.(49) Aşırı alkol ve buna bağlı açığa çıkan fazla miktarda asetaldehit direkt etkiyle çizgili kas hücrelerinde Ca^{++} dengesini bozar ve aktin-myozin kenetlenmesini inhibe eder.(51)

Ratlarda yapılan deneysel çalışmada; kasa IGF1(insülin growth faktör) enjeksiyonu sonrası, kastaki S6K1(ribozomal S6 kinaz) ve S6'nın fosforilasyonları artmış. İntra peritoneal alkol uygulamışlar; 2,5 saat sonra kan alkol düzeyi 165-300 mg/dl' ye (inhibitör etkinin ortaya çıktığı doz) ulaşmış. Bir ile 8 saat içinde S6K1 ve S6 fosforilasyonu azalmış. Bu durum cinsiyete, nutrisyona, alkol alım şekline bağlı değilmiş. Bu çalışmada akut alkol intoksikas-

yonunun selektif olarak IGF-1 üzerinden S6K1 fosforilasyonunu etkilediği bulunmuştur.(52)

Alkol oksidasyonu ile intraselüler NADH-NAD oranı artmakta, bu da pürivatı azaltmaktadır. Laktatın artmasıyla kas krampları ve kas atrofisi oluşmaktadır. Alkolik KC hastalarında, iskelet kasları; alanin–glikoz siklüsünden enerji sağlanması, amonyumun veya dallanmış amino asitlerin metabolizması gibi yollarla 2. karaciğer gibi çalışmaktadırlar. İskelet kasındaki aerobik enerji metabolizması alkolik KC hastalarında bozulmuştur, anaerobik enerji metabolizması(laktat metabolizması) daha aktiftir. İskelet kaslarındaki enerji metabolizması sadece alkolden etkilenmez, KC fonksiyonu ve nutrisyondanda etkilenir. (62)

Yüzde 10'luk etanol ile 16 hafta boyunca beslendikten sonra, alkolün diyetten çıkarıldığı ratlarda; 72 saat sonra protein sentezi kalp, çizgili kas ve karaciğerde değerlendirilmiş, mRNA translasyonu ve uzamasının etkilenecek, protein sentezinin bozulduğu görülmüştür. Alkolün bırakılması ile protein sentezi restore olmuş, fakat organ ağırlığı ve kas başına düşen protein miktarı düzelmemiştir.(54)

Alkolik sirozda kas glikojeni azalmış, diğer sirozlarda kas glikojeni normal bulunmuştur. Alkoliklerde, kas gücü azalanların 2/3'ünde yüksek serum CK(kreatinin kinaz) aktivitesi mevcuttur.(53)

Ratlar üzerinde yapılan invivo çalışmada akut olarak oral yolla verilen etanolün endotoxin artışını sağlayarak kastaki inflamatuvar sitokinleri baskılandığı bulunmuştur. Etanol uygulanmasından 2 saat sonra iskelet kası, kalp, KC ve dalakta; IL-6, IL-1 ve TNF'nin mRNA'sı baskılanmış, etanolden 24 saat sonra ise parenteral olarak verilen LPS(lipopolisakkarit); etanolün etkisini antagonize ederek IL-6 ve HMGB-1'i yükseltmiştir.(55)

Ayrıca yapılan bir radyolojik çalışmada alkolik hastalarda ve kontrol grubunda gastrokinemius kasında MR'daki sinyal intensitelerine bakılmıştır. Özellikle gastrokinemius medial başındaki T2 ağırlıklı sekanslarda yüksek sinyal intensitesi izlenmiştir. Sinyal değişikliklerine bakılarak alkolik myopati tanısı konulabilir fakat biopsi ile desteklenmelidir sonucu çıkarılmıştır.(56)

2.2.5.10. Periferik Sinir Üzerine Etkisi: Patofizyolojide; direkt toksisite, nutrisyonel durum ve tiamin eksikliği rol oynamaktadır. Yine Butchal; 3 yıl boyunca 100 ml/gün alkol alınımının nöropatiye zemin hazırladığını belirtmek-

tedir.(50) Her ne kadar polinöropati oranı hakkında farklı değerler verilse de yapılan bir çalışmada alkoliklerin %9'u(92 hasta) polinöropatili bulunmuş ve bunlardan 40 tanesi asemptomatikmiş. Subklinik olanlarda EMG pozitifliği oranı %93 müş. Yine bu çalışmada EMG'deki amplitüdüler motor ve duysal olarak azalmış.(57) Diğer bir çalışmada polinöropati oranı %4-20 olarak bulunmuştur. Wernicke-Korsakoff'luların % 80'inde polinöropati saptanmıştır. B1 vitamini düzeyi ile EMG bulguları arasında korelasyon yokmuş.(58) Etanol kullananlarda, periferik sinir dokusu; klinik, histopatolojik, elektrofizyolojik ve biokimyasal olarak değerlendirilmiştir.

a) Klinik Olarak: Etanol alımında, başlangıçta oluşan periferik nöropatinin duysal - simetrik özellikte olduğu ve alt ekstremitelerde distalinde sinir tutulumunun fazla olduğu; etanol alım süresi ve dozu arttıkça sinir tutulumunun daha proksimal, daha motor özellik gösterdiği ve üst ekstremitelerinde etkilendiği saptanmıştır. Hatta düşük el ve düşük ayak bulgularına, ilgili sinirlerin tutulumunda rastlanılmaktadır. Duysal nöropati bulgularının, MSS tutulumu semptomlarından önce geliştiği için uyarıcı olabileceği belirtilmiştir.(44) Alkolik polinöropatinin ağırlı olması, semptomların progresyonunun tedrici olarak aylar, yıllar sürmesi gibi özelliklerle beriberiye bağı olan nöropatiden farklılık gösterdiği vurgulanmıştır.(59) Normal alkolsüz diyetle döndüğünde duysal polinöropati düzelmektedir. Tiamin düzeyi replase edildiği halde, hafif-orta polinöropatide haftalar süresince düzelmeye olduğu halde ağır polinöropatide aylar-yıllar zarfında düzelmeye olmaktadır.(57)

Periferik nöropati var diyebilmek için; parestezi, kas zayıflığı, simetrik olarak azalmış veya negatif tendon refleksi, derin duyu bozulması, flask paralizi ve hipoesteziden en az 2 bulgunun olması istenmiştir. Klinik-subklinik nöropati risk faktörleri olarak; ailesel alkolizm hikayesi, nutrisyonel durum, alkolizm süresi, ömür boyu alınan alkol dozu(TLDE) ve yaş belirtilmiştir.(60, 61)

b) Histopatolojik Olarak: İncelemelerde sekonder segmental demiyelinizasyon olduğu görülmüştür.(50, 63) Literatürlerde ince myelinli-myelinsiz fiberlerde kalın olanlara göre hasarın fazla olduğunu belirtenlerle(59), fark olmadığını belirtenler bulunmaktadır. Yine bu yazarlarda alkolün direkt toksik etkisinin polinöropati oluşumunda ana faktör olduğunu düşünmektedirler.(64)

Yapılan deneysel çalışmada, ratlar 17 hafta boyunca, 11-15 gr etanol/kg oranındaki etanollü mayi ile beslenmiş ve optik sinirleri elektron mikroskopisi ile

değerlendirilmiştir. Akson sayısında azalma olmadan, aksonal kalibrenin küçüldüğü görülmüştür.(65) Erken(4 ay) alkolik nöropatide; elektron mikroskopisinde Schwann hücre sitoplazmasında mitokondri dejenerasyonu ve nörotubülde azalma görülmüştür. Ayrıca aksonal endoplazmik retikulumda 40-70 nm büyüklüğünde veziküller görülmüştür. Asetil kolinesteraz transportunda da %54 artma saptanmıştır.(63) Diğer bir deneysel çalışmada ratlara bizim de uyguladığımız Lieber-Decarli'nin etanol diyeti(%7,2 lik etanol) uygulanmıştır. Ratların sural sinirinde intra aksonal organel hızlı transportunu ölçmüşler. Antegrad ortalama organel hızında belirgin değişiklik olmamış. Fakat 3,4 ve 5. aylarda retrograd doğrultuda hızda sıra ile %11, %9, %17 gibi artma olmuştur. Alkol alınımının 2. ve 3. aylarında duysal sinir sonlanmalarında, organellerde belirgin bir artış olmuştur. Retrograd hız artışı, normal terminal organel yoğunluğunu tamir etmek için parsiyel kompensatuar bir mekanizma olabileceği belirtilmiştir.(66)

c) Elektrofizyolojik Olarak: EMG'de ilk bulgu aksonal polinöropati olmasıdır. Klinik oluşmadan da duysal EMG bulguları olabilir.(50) Yapılan klinik çalışmada; ağır alkol içicisi 23 tane erkek hastada elektrofizyolojik incelemede, median sinirlerinde motor ve duysal sinir ileti hızları(SCV ve MCV) ölçülmüş. Hızlı geniş miyelinli liflerin, yavaş geniş miyelinli liflere göre alkol diyetinden daha fazla etkilendiği tespit edilmiştir.(57, 67)

On yıl boyunca 100 gr/gün den fazla etanol tüketen hastalarda; EMG incelenmesinde, aksonal nöropati ile peroneal sinirde motor ve duysal ileti hızlarında belirgin azalma saptanmıştır.(68) Yine kronik alkolik 18 kadın, 44 erkek hasta elektronörografik olarak incelenmiş. Kadınlarda, hastalık süresine ve TLDE'ye bağlı olarak, SEP(sensory evoked potential) amplitüdü belirgin olarak daha düşük bulunmuştur.(62) Bir diğer çalışmada, ALDH2(aldehit dehidrogenaz) hipoaktivitesi gösteren hastalarda; median sinirde, SEP'in uzadığı bulunmuştur. Bu etkinin artan asetaldehite bağlı olduğu düşünülmüştür.(51)

Yapılan deneysel çalışmada alkol ile oral olarak 9 hafta beslenen ratlarda, EMG'de siyatik sinir iletimi değişmemişken, 28 hafta beslenen ratlarda ise sinir iletimi %47 oranında azalmıştır.(69) Yine yapılan bir deneysel çalışmada 16 rata; 4 ay boyunca, 11-12 gr etanol/kg dan oral olarak alkol vermişler ve EMG'de 16 hafta sonunda istatistiksel olarak anlamlı fark bulmamışlardır.(63)

d)Biokimyasal Olarak: Kronik alkoliklerde tiamin düşüklüğü malnütris-yona bağlıdır. Aynı zamanda etanol, tiaminin fosforilizasyonunu ve aktivasyo-nunu azaltmaktadır.(57)

On yıl boyunca 100 gr/gün den fazla etanol tüketen hastalarda yapılan çalışmalarda; tiamin eksikliğinin göstergesi olan eritrosit transketolaz aktivite-sinde azalma saptanmıştır. Ayrıca eritrosit transketolaz aktivitesi azalması ile peroneal sinirde motor ve duysal ileti hızlarındaki azalma korele bulunmuş-tur.(68) Kronik alkol kullanımı, periferik sinir ve MSS de, GSH-glutasyon gibi antioksidanları düşürerek oksidatif stresi arttırmaktadır.(70)

Hellweg ve arkadaşları; %20'lik etanolü, ratlara 9 ay süre ile oral olarak vermişler. Süre sonunda, 1 ay alkol kesildikten sonra sakrifiye edilen ratların, siyatik sinirindeki NGF(nerve growth factor)'nin, % 54 gibi oldukça yüksek bir oranda azaldığını bulmuşlar. NGF azalmasının kronik alkolizme bağlı periferik nöropati patofizyolojisinin bir parçası olabileceği belirtilmiştir.(71)

Bosch ve arkadaşları 16 rata, 4 ay boyunca, 11-12 gr/kg etanol vermiş-ler. Thiamin seviyesi göstergesi olan transketolaz seviyesini normal bulmuşlar. Bundan dolayı nöropatinin alkolün direkt toksik etkisine bağlı olduğunu düşün-müşlerdir. Yine siyatik sinirde aksonal transport çalışmasında asetilkolin transfe-raz transport miktarında antegrad yönde artma bulmuşlardır.(63)

2.2.6. Alkolün Metabolizması

Kandan eliminasyon hızı kişiler arası farklılıklar gösterir, ortalama her mililitre kanda 15 mg/saat olup kan seviyesini sınırlamayı(zero order kinetics) amaçlar.(72) Eliminasyon hızını içme sıklığı da etkiler. Alınan etanolün %95'i CO₂ ve suya okside olmaktadır. Az bir miktarı solunumla ve idrarla atılır. Bu miktar alınan alkolün %10'undan fazla değildir. Bir gram etanol 7,2 kcal enerji sağlar. Fakat diyetle alınan besinlerin emilimini, GİS mukozası üzerindeki reversibl hasarı nedeniyle azaltır. Bu nedenle etanol; "empty calories" olarak adlandırılır. Etanol primer malnutrisyonu diyetdeki besinleri uzaklaştırarak, sekonder malnutrisyonu ise karaciğerdeki etkileri ile yapar.(73)

Alkolün oksidasyon hızını; alkollü içeceğin türü, tüketim miktarı, kan alkol seviyesi, vücut ağırlığı, total vücut sıvısı, yaş, diyet, genetik, uyku, egzersiz, gibi birçok faktör etkileyebilir. Etanol metabolizmasındaki cinsiyete bağlı farklılıkların etanolün kandan temizlenmesindeki veya atılımındaki farktan kaynaklan-

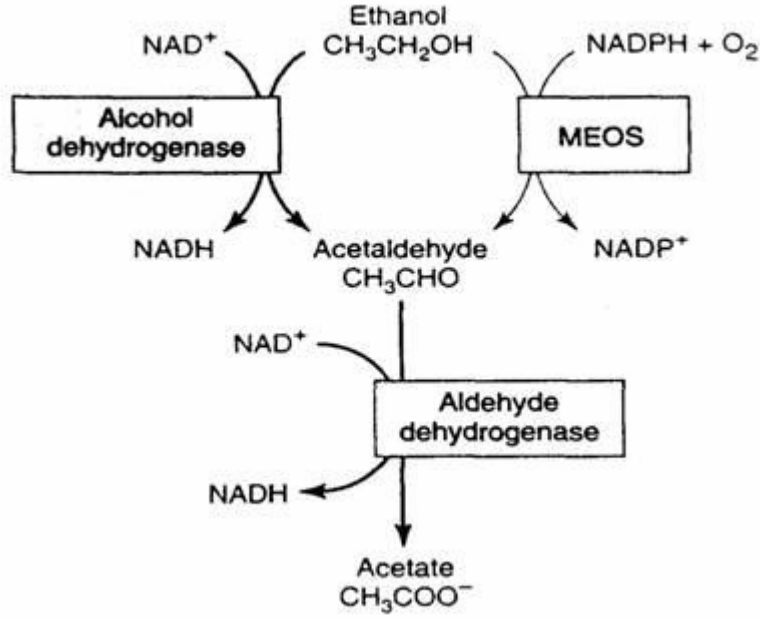
madığı, aksine etanolün vücut yağlarındaki dağılımdan kaynaklandığı kabul edilir. Buna göre kadınlar yüksek yağ içeriği nedeni ile daha az vücut suyuna sahiptirler, dolayısıyla kan etanol seviyeleri erkeklere göre daha fazla olmaktadır.(74)

Kadınlarda, alkolün karaciğer dışında metabolize edildiği dokulardan en önemlisi olan mide mukozasında, alkol dehidrojenazın etkinliği erkeklerdekini yarısı kadar olup, mide mukozasından absorbe edilen alkolün buradaki yıkılma hızı da yine erkeklerdekini yarısı kadardır. Erkek ve kadınlar arasında alkole karşı farklı duyarlılık görülmesinde bu özellikler etkili olmaktadır. Vücuttaki alkolün hemen hemen tamamı dış kaynaklıdır. Ancak gastrointestinal sistemde bulunan alkol dehidrojenaz enzimi tarafından çok az miktarda da olsa etil alkol üretilmektedir. Alkol; karbonhidratlar ve yağlar gibi yüksek kalori değerine sahip olmasına rağmen, karbonhidrat ve yağlar gibi dokularda birikme özelliğine sahip değildir. Ayrıca, vücuttan uzaklaştırılması için metabolize edilmesi(oksitlenmesi) gereklidir. Alkolün oksitlenmesi için gerekli enzimler karaciğerde bulunduğundan dolayı, alınan alkolün % 98'lik kısmı karaciğerde, geriye kalan çok az miktarı da, başta mide mukozası olmak üzere diğer dokular tarafından metabolize edilir. Ancak fazla miktarlarda alkol alındığı takdirde karaciğerin etanolü oksitleme oranı % 90'a kadar düşmektedir.(75)

Alkolün karaciğerde metabolizasyonunda üç farklı enzim sistemi görev alır. Bu enzim sistemleri; sitozolde alkol dehidrojenaz(ADH), endoplazmik retikulumda mikrozomal etanol okside sistem(MEOS) ve peroksizomda katalazdır. Etanol karaciğerde alkol dehidrojenaz enzimiyle asetaldehite ve daha sonra asetik asit, aseton, su ve karbondioksite yıkılır.(76)

Alkolün biyotransformasyonu iki basamakta gerçekleşir:

Birinci basamak; alkolün → asetaldehite oksitlenmesidir.(Şekil 2)



Şekil 2. Alkolün asetaldehite ve asetata dönüşümü (Katzung, Basic clinical pharmacology, s.383)

Alkolün, asetaldehite dönüşümü, alınan alkolün konsantrasyonuna bağlı olarak hızlanmaktadır. Alkol konsantrasyonu 100 mg/100 ml düzeyine eriştiğinde, alkolün asetaldehite dönüşüm hızı da maksimuma erişmektedir. Bundan sonra alkol konsantrasyonu artsa dahi, biyotransformasyon hızı sabit kalmaktadır. Bunun sebebi; enzimin doygunluğa ulaşması değil; NAD^+ 'ın, NADH 'ye oksidasyon hızının kısıtlı olmasıdır.(77)

İkinci basamak; asetaldehitin \rightarrow asetik asite dönüşümüdür:

Asetaldehidin % 90'dan fazlası bu reaksiyona girmektedir. Bu dönüşümü NAD 'ye bağımlı mitokondriyel bir enzim olan aldehyd dehidrojenaz(ALDH) katalize etmektedir. Bu olaya karaciğer mikrozomal enzimlerinin katkısı çok düşük düzeydedir. İkinci basamaktaki dönüşümün hızı birinciye nazaran çok daha fazladır. Buna bağlı olarak da, alkol alımından sonra vücutta asetaldehyd birikimi meydana gelmez. Asetaldehidin kandaki konsantrasyonu, alkolün % 1'i kadardır. Alkoliklerde muhtemelen mitokondrilerde oluşan bozukluklara bağlı olarak asetaldehyd oksidasyonu da yavaşlamaktadır.

Etanol metabolizması sonucu oluşan asetik asit, büyük oranda karaciğerden diğer dokulara geçer ve bu dokularda asetil KoA sentetaz enzimiyle asetil KoA'ya dönüştürülür. Asetil KoA da sitrik asit siklusunda oksitlenerek, CO_2 ve

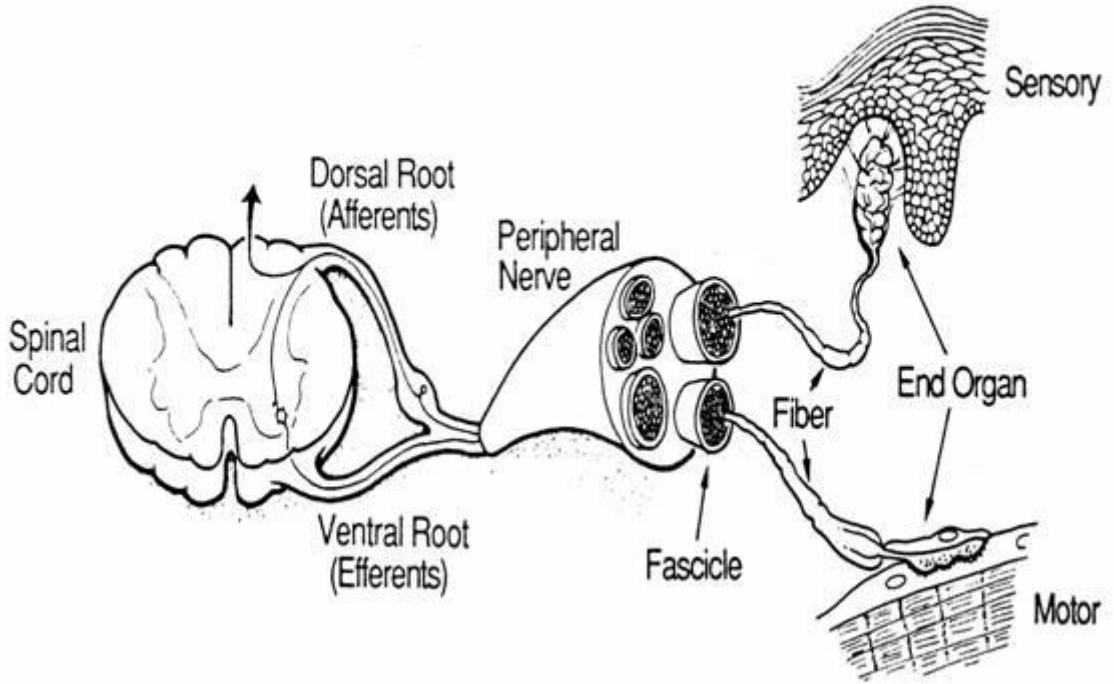
suya yıklır. Diğer dokuların aksine karaciğerde etil alkolden sentezlenen asetil KoA'ların bir kısmı ATP üretiminden ziyade, yağ asitleri, triaçil gliserol ve kolesterol biyosentezinde kullanılmaktadır.(78)

2.3. Periferik Sinirler Hakkında Genel Bilgiler

Sinir sistemi ektodermden gelişir. İlk oluşuma nöral plak adı verilir. Onsekiz günlük embriyoda nöral plak kalınlaşarak nöral oluğu oluşturur. Bunlarda daha sonra nöral kristayı oluşturur. Periferik sinir sisteminin tüm hücreleri krista nöralisten köken alır.(78)

2.3.1. Periferik Sinirlerin Yapısı ve Mikroanatomi

Periferik sinirler, beyinden ve spinal kanaldan gelen sinirlerin devamını oluşturur. Somatik, duyu ve otonom sinir fibrillerini içerir. Somatik kısmı çevre ile olan ilişkileri sağlayan ve iskelet kaslarının kontrolü için gerekli olan bütün periferik yolları içerirken, otonomik kısmı beyindeki merkezleri kontrol eden ve spinal kordun efektör organları ile ilgili olan bütün efferent yolları içerir. Somatik sinir sistemi primer afferent ve efferent fibrillerle oluşur.(Şekil 3)



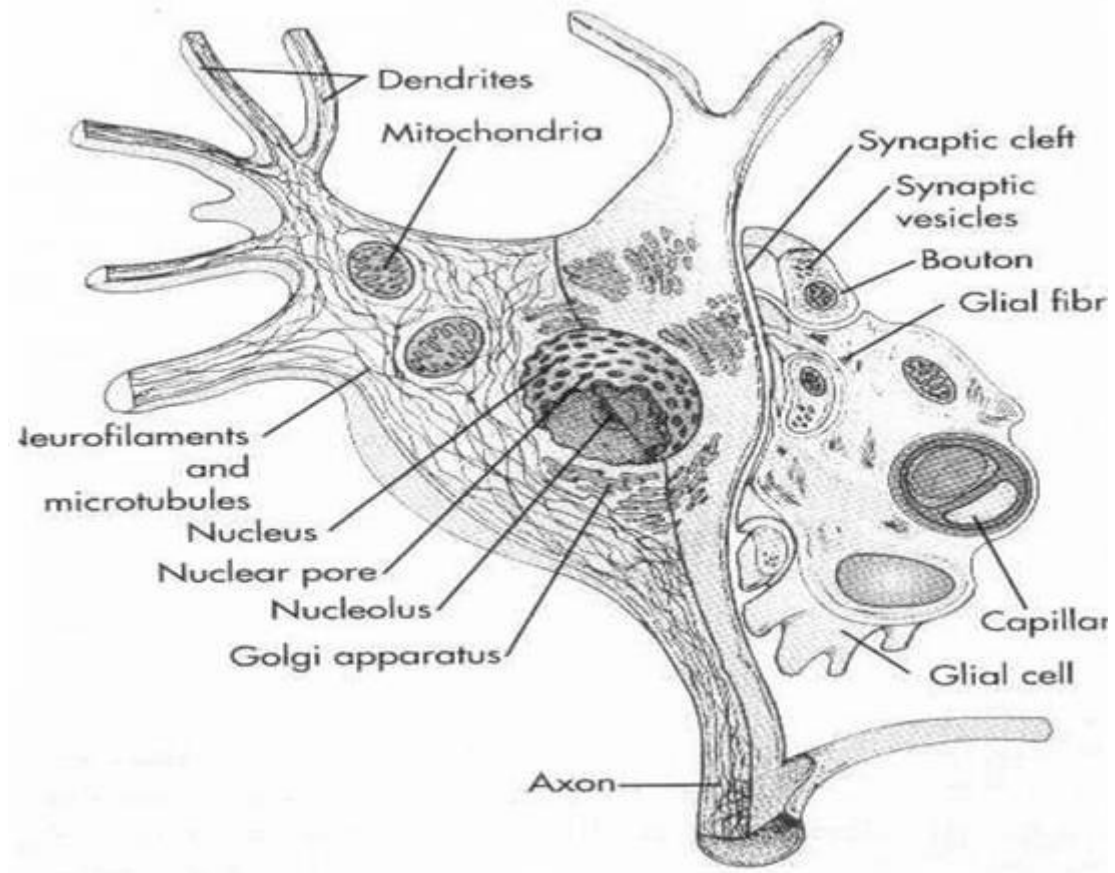
Şekil 3. Periferik sinir sisteminin bölümleri (Mc Carthy, Plastic Surgery General Principles, 1990, s.632)

Duyusal liflerin hücre gövdeleri dorsal kök ganglionları ve beyindedir. Motor liflerin hücre gövdeleri ventral boynuzda ve beyindedir. Dorsal ve ventral kökler medulla spinaliste gri cevherde birleşerek internöronları oluştururlar.

Duyusal ve motor lifler birleşerek periferik sinirleri oluştururlar. Otonomik sinir sistemi istemsiz çalışır ve organların fonksiyonları ve homeostazis ile ilgilidir. Sempatik ve parasempatik sinir sistemi olarak ikiye ayrılır.(79)

Periferik sinirler hüresel ve dokusal elementlerden oluşan kompozit bir yapıdır. Dokusal kısmı fonksiyonel ünitelerin beslenmesi ve korunmasını sağlar. Nöronlar şu kısımlardan oluşur.

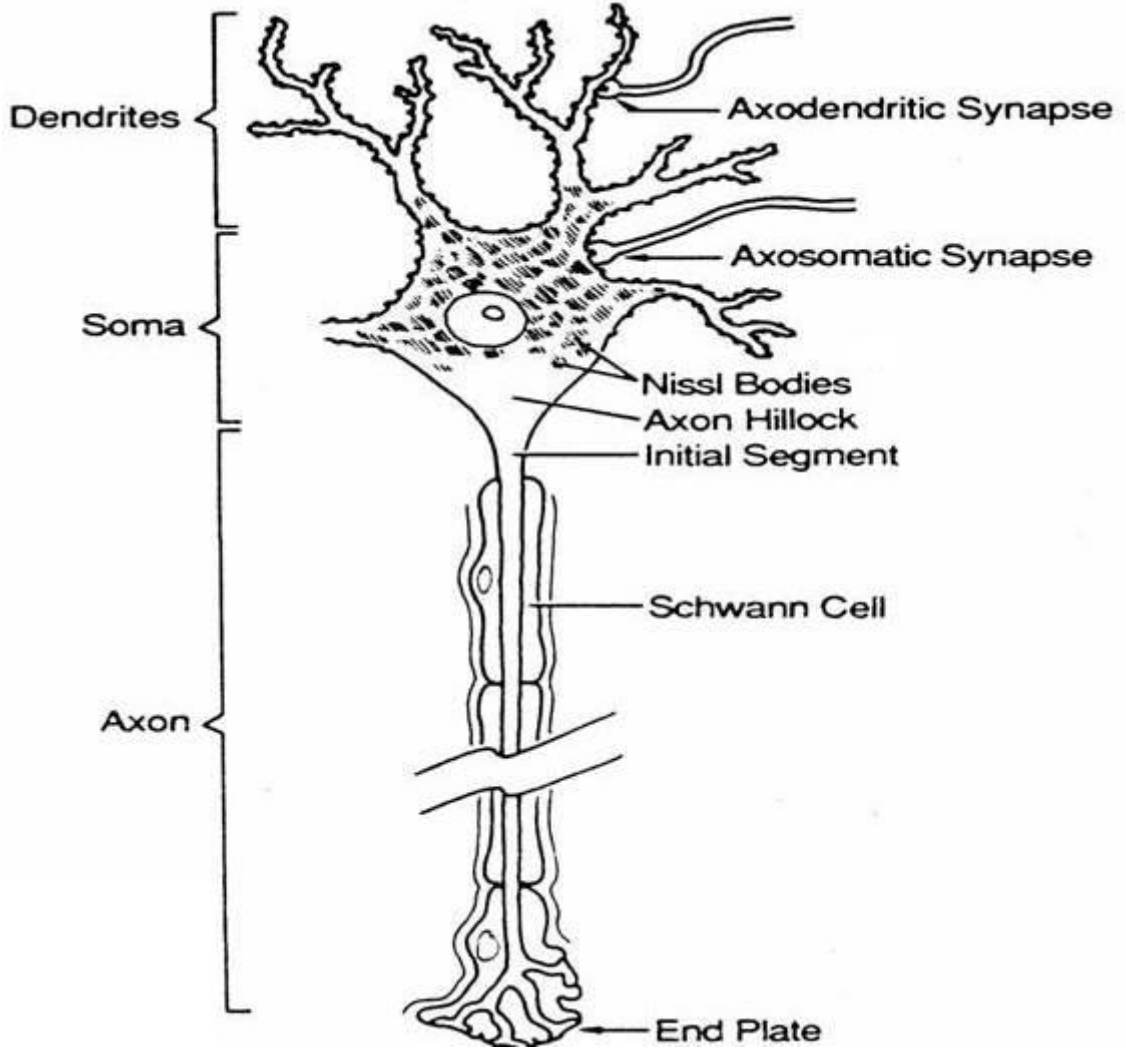
2.3.1.1. Hücre Gövdesi(Soma): Nükleus ve nükleolustan oluşur. Hücre fonksiyonları için gerekli olan membran sentetik enzimler ve diğer biosentetik aparatlara sahiptir. Bu biosentetik aparatlardan biri olan Nissl cisimciği özellikle protein sentezinden sorumludur. Soma aynı zamanda golgi cisimciğine sahiptir. (Şekil 4) Görevi materyalleri veziküllerine toplamak ve hücrenin diğer bölümlerine taşımaktır. Somada ayrıca mitokondri, nörofilament ve mikrotübüller bulunmaktadır.(80)



Şekil 4. Sinirin mikroanatomi (Berne, Principles of Physiology, 1999, s.72)

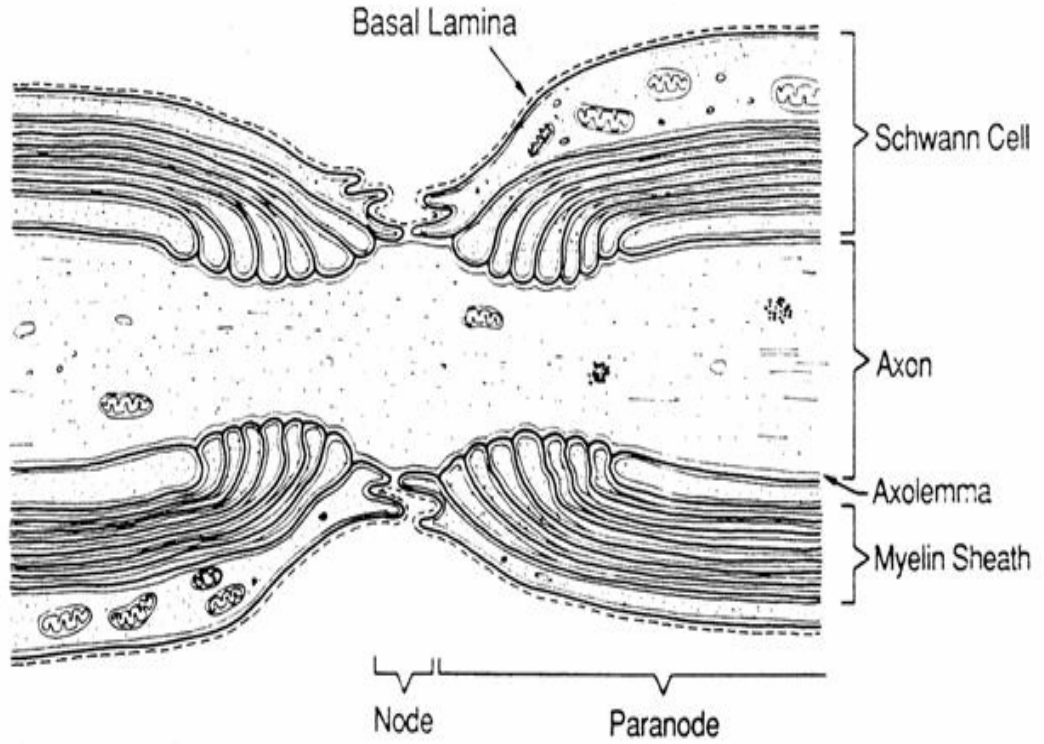
2.3.1.2. Dendrit: Bu yapılar soma uzantısıdır. Bazı nöronlarda dendritler bir metreye kadar uzayabilirler ve birçok nöronda bütün sinirin %90'ını oluşturabilirler. Proksimal dendritler Nissl cisimciği ve Golgi aparatının parçalarını içerirler. Bununla birlikte dendritlerdeki ana sitoplazmik organeller mikrotübül ve nöroflamanlardır.(81)

2.3.1.3. Akson: Somanın aksonal tepecik denilen kısmından kaynaklanır. Aksonlar düz endoplazmik retikulum ve belirgin sitoskeletona(nöroflaman ve mikrotübül) sahiptirler. Golgi tip 1 nöronlarda aksonlar kısa olabilir ve somaya yakın sonlanabilirler. Golgi tip 2 nöronlarda ise uzun aksonlar bulunur.



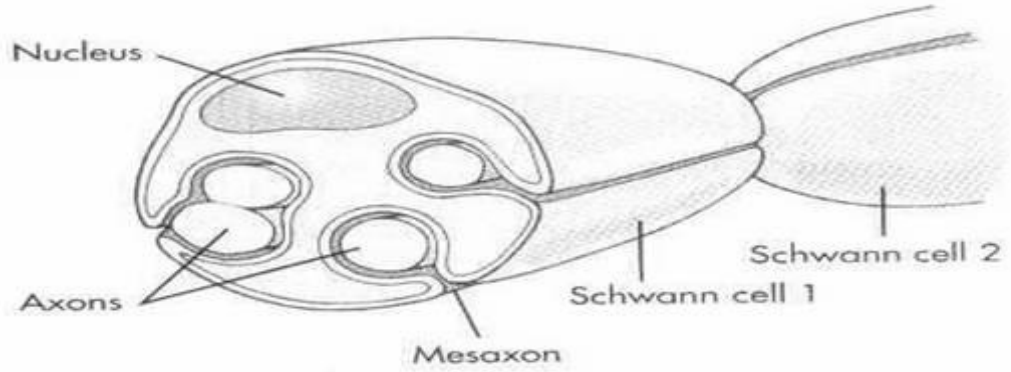
Şekil 5. Motor nöron (Mc Carthy, Plastic Surgery General Principles, 1990, s.632)

Periferik sinirlerde miyelinli aksonlar her zaman Schwann hücreleri tarafından sarılmıştır.(Şekil 5) Birçok aksonda çok tabakalı Schwann hücre topluluğu vardır ve miyelin kılıf olarak adlandırılır. Akson boyunca yer alan miyelin kılıf girintilerine Ranvier nodları adı verilir.(Şekil 6)



Şekil 6. Ranvier nodu (Mc Carthy, Plastic Surgery General Principles, 1990, s.641)

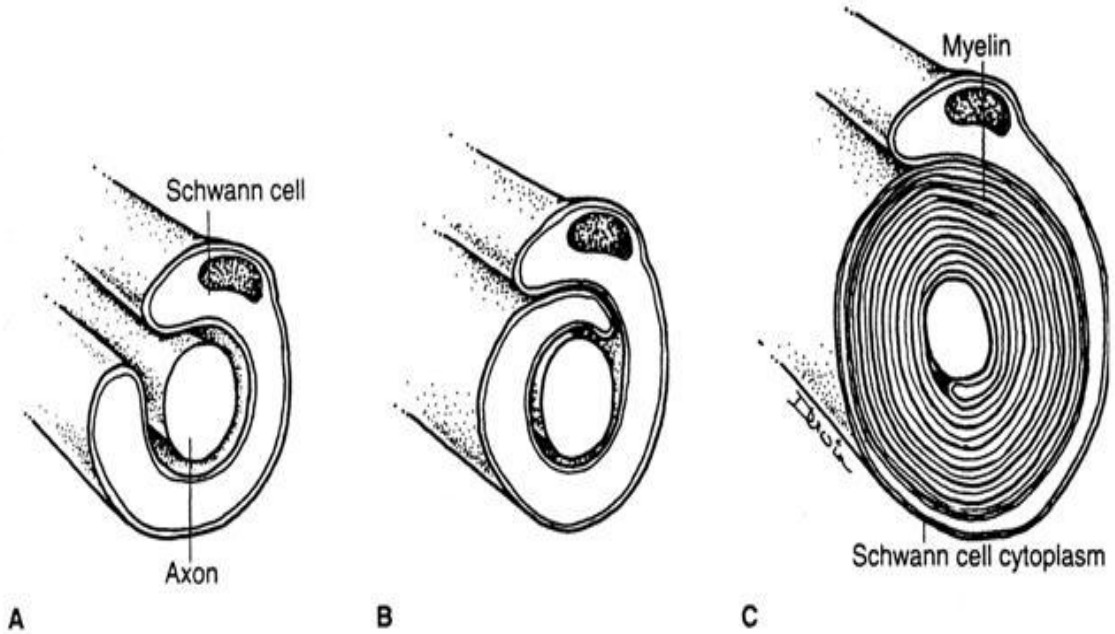
Ranvier nodlarının uzunluğu 1 mikrometredir ve aralarındaki mesafeler genellikle 1-2 mikrometredir. Bir noddan diğerine hızlı şekilde aksiyon potansiyeli iletilir. Bu şekildeki iletiye saltatuar ileti denir. Miyelinli aksonlarda ileti bundan dolayı daha hızlıdır.



Şekil 7. Remark iğciği (Robert M.Berne, Principles of Physiology, 1999, 3.baskı, s.73)

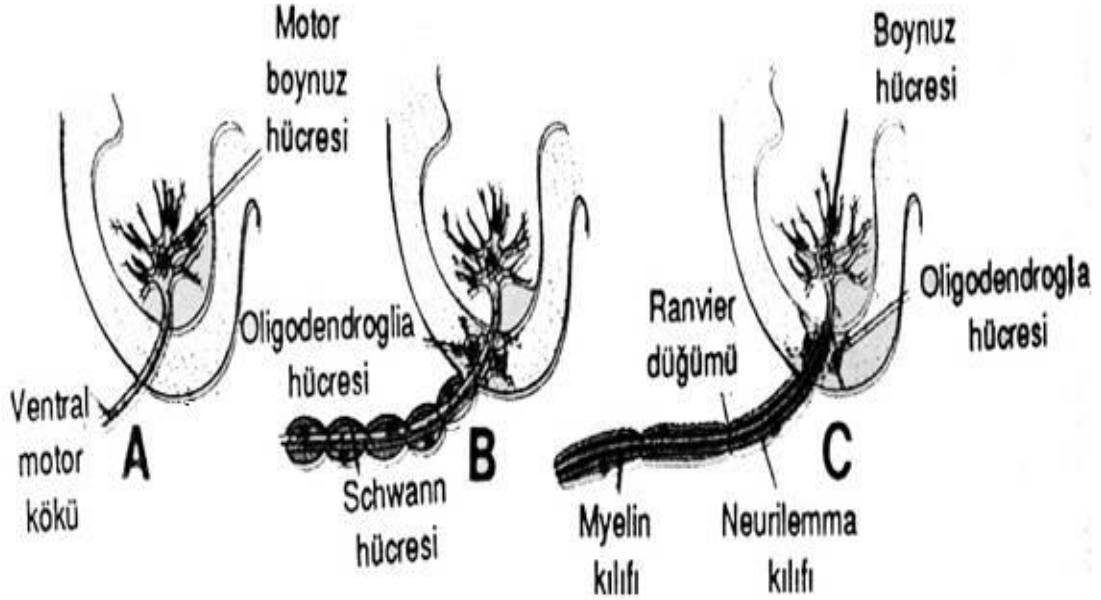
Periferik sinir sisteminde unmiyelize aksonlar, Schwann hücreleri içine gömülmüşlerdir. Bu tür aksonlar ve eşlik eden Schwann hücreleri, Remark iğciği olarak adlandırılırlar.(82) (Şekil 7)

Periferik sinir hücrelerinin miyelinizasyonu, Schwann hücreleri tarafından gerçekleştirilmektedir.(Şekil 8)



Şekil 8. Aksonun Schwann hücresi tarafından miyelinizasyonu (David H.Cormack Essential Histology, 2001, s.228)

Nöral krestten ortaya çıkan bu hücreler, perifere doğru göç ederek aksonların çevresini sarar ve böylelikle nörilemma kılıfını oluştururlar. Spinal kord içerisindeki sinir liflerini çevreleyen miyelin kılıfı oligodendroglia hücreleri tarafından meydana getirildiğinden, tümü ile farklı bir kaynağa sahiptirler. Şekil 9'da nörilemma kılıfının oluşumu gösterilmiştir.

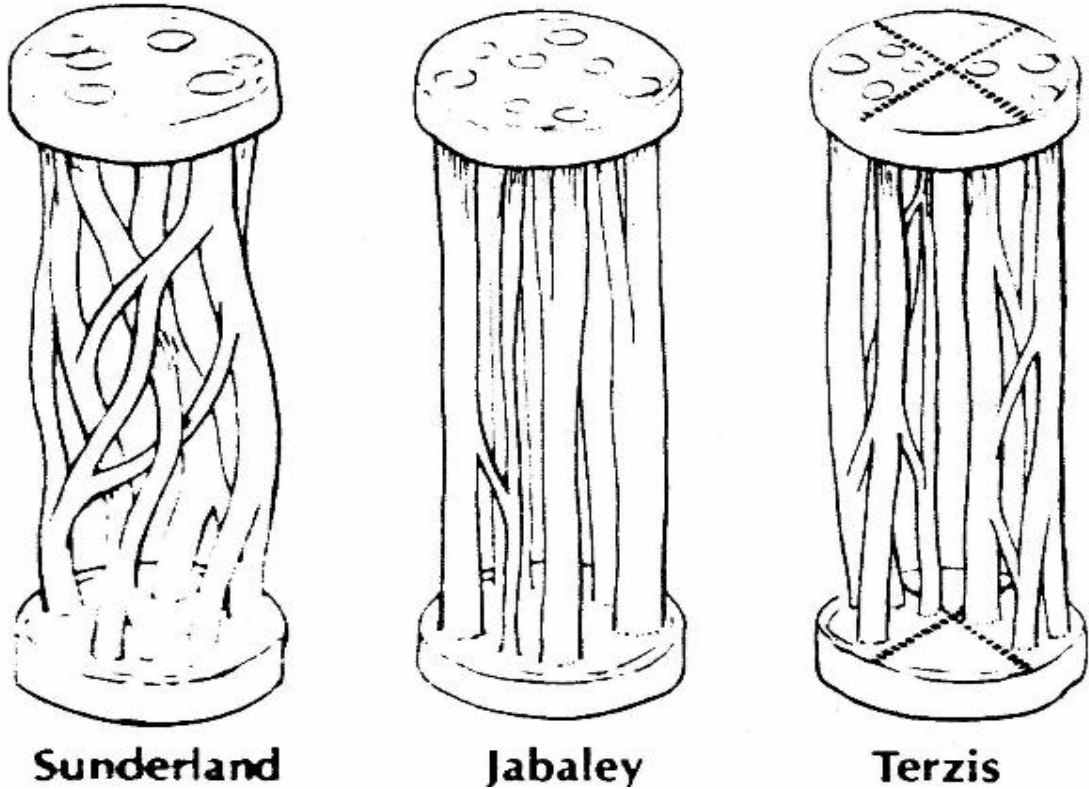


Şekil 9. Nörilemma kılıfının oluşumu (T.W. Sadler PhD, Langman's Medical Embriology, 1994, s.228)

2.3.2. Periferik Sinirlerin Fonksiyonel Anatomisi

Periferik sinirler, nöron gövdesinden perifere doğru uzanan perikaryon uzantısıdır. Bu periferik sinirler kranial, spinal ve otonomik sinirlerin periferik dallarıdır. Organize akson liflerinin bir araya gelerek oluşturduğu topluluğa fasikül adı verilmektedir. Fasiküllerin bir araya gelerek toplu halde organize olması ile major periferik sinirler oluşmaktadır. Fasiküller cerrahi olarak müdahale edilebilen en küçük ünedir. Fasiküller arasında bağlantılar mevcut olup, bu bağlantılara intra nöronal pleksus formasyonu denilmektedir.(Şekil 10) Bunun örneği muskülokutanöz sinirdir, medyan ve ulnar sinirde daha az oranda gerçekleşmektedir. Nöronal pleksus formasyonunun faydası; aksiyon potansiyelinin iletisi fasikül içerisinde çift taraflı olduğu için lifler arasındaki elektiriksel geçişi engellemektir. Ancak bu durum, sinir kesisi sonrasında rejenerasyon için dezavantaj oluşturmaktadır.(83)

Periferik sinirlerin longitudinal kesitleri incelendiğinde; sinir liflerinin sinüzoidal dalgalanmalar içerdiği görülmektedir. Bu özellik sinirin ekstremitte hareketi esnasında uzamasına ve gerilmesine olanak sağlamaktadır. Periferik sinirler segmental ve besleyici damarlara gevşek olarak tutunmuşlardır ve ekstremitte hareket aksını seyrek olarak çaprazlarlar. Periferik sinir; ekstremitte hareketi esnasında kendi yatağı boyunca kayma hareketi yapar. Buna longitudinal ekskürsiyon denilmektedir. El bileği ve parmakların fleksiyon ve ekstansiyonu ile medyan sinirde 7.4 mm, dirsek fleksiyon ve ekstansiyonu ile 4.3 mm uzama olmaktadır. Brakial pleksusta ise kolun abduksiyonu sonucu 15 mm ekskürsiyon olmaktadır.(84)

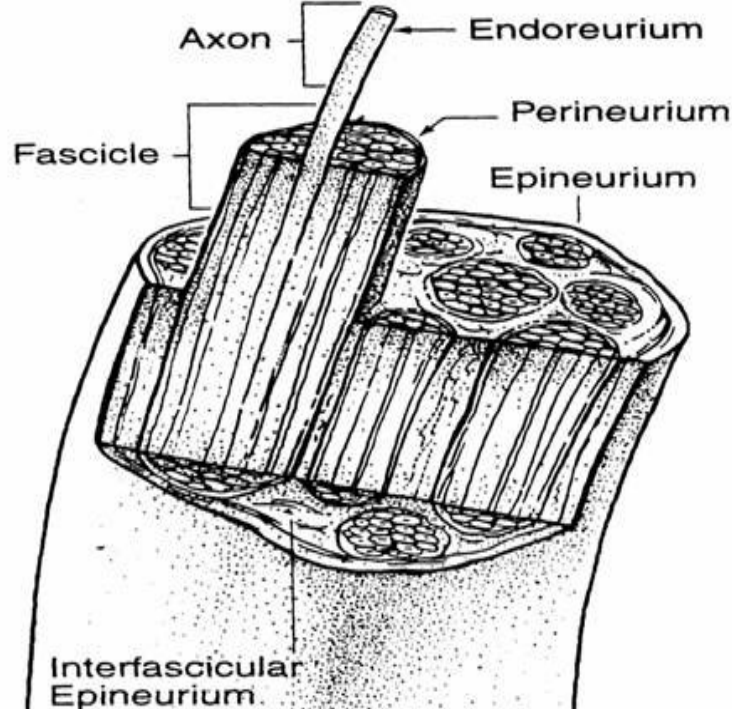


Şekil 10. Fasiküllerin internal topografik anatomisi (Mc Carthy, Plastic Surgery General Principles, 1990, s.633)

Bağ dokusu oranı, periferik sinirlerde %25-85 arasındadır ve lokalizasyonuna göre değişmektedir. Periferik sinirler, anatomik olarak ayrılmış farklı fonksiyonel özelliklere sahip, üç adet konnektif doku tarafından sarılmıştır. Bu

konnektif doku tabakaları dıştan içe; epinörium, perinörium ve endonöriumdur.(85) (Şekil 11)

2.3.2.1. Epinörium: Konnektif dokunun gevşek bir şekilde toplanarak, 80 nm çapında kollogen fibrillerinin longitudinal olarak oryante olup fasiküllerin etrafını sarması ile oluşmaktadır. Epinörium eksternal ve internal olarak iki tabakadan oluşmuştur. Eksternal epinörium kollogenden zengindir ve periferik sinirlerin dış kısmını sarar. Kollogen yapı rölatif olarak yetersizdir ve büyük oranda potansiyel boşluklar içermektedir ki bu da sinirin gerilme ve hareketine izin vermektedir. İnternal epinörium ise dıştaki bağ dokusunun fasiküller arasına yayılması ile oluşmaktadır. Bunun neticesinde dışarıdan gelen kompresyon kuvvetlerine karşı fasiküller için bir yastıkçık vazifesi görmektedir. Her iki tabaka da, longitudinal kuvvetleri alttaki perinöryuma iletilmeden önce absorbe ederler. Epinöryumun sinirdeki oranı sinirden sinire ve sinirin bulunduğu bölgeye göre değişmektedir. Eklem çaprazlandığı bölgelerde fazladan yastıkçığa ihtiyaç vardır ki, buralarda epinöryum sinirin %75'ini oluşturmaktadır. Sinir liflerinin sayısı ve çapı arttıkça bu oran yine artmaktadır.



Şekil 11. Epinöryum, perinöryum ve endonöryumun görünüşü (H.Hunt Batjer, Textbook of Neurological Surgery Principles and Practice, 2002, s.2230)

Epinöriyumda fibroblastlar bulunmaktadır ve bunlar yaralanmayı takiben çoğalırlar. Sonuçta fibrozis gelişir; bunun sonucunda da limitli harekete ve sinirin gerilmesine neden olmaktadır. Kesi hattında meydana gelen gerginlik aksonal geçişi dolayısı ile rejenerasyonu etkilemektedir. Epinöriyumda bulunan bir diğer hücre, mast hücreleridir. Epinöriyumun vaskülaritesi çok büyük öneme sahiptir, çünkü direkt olarak endonöral kapillerle ilişkilidir ve sinir liflerinin ihtiyaçlarını karşılarlar. Epinöriyumdaki damarlar genellikle geniş arterioller ve venüllerdir.(86)

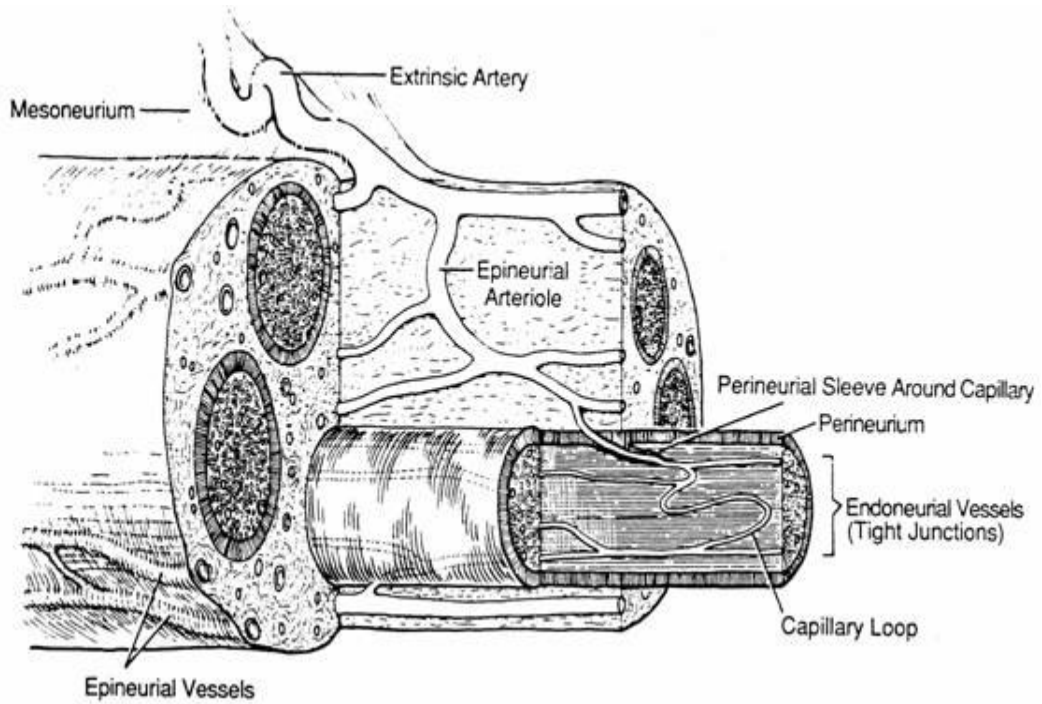
2.3.2.2. Perinöriyum: Fasikülleri ayrı ayrı saran ve mekanik olarak kuvvetli bağ dokusudur.(Şekil 11) İnce tabakalar halinde 10-15 kat olarak düzenlenmiş poligonal yassı hücre tabakalarından oluşmuştur. Bu hücreler alttaki bazal laminaya tutunmuşlardır. Perinöriyum kan beyin bariyerinin bir uzantısıdır. Buradaki perinöral hücreler fibroblastlardan farklılaşmışlardır. Fibroblastlar travmayı takiben perinöriyumda çoğalmaya başlarlar. Normalde perinöriyum devamlı bir basınç altındadır, çünkü çevresindeki interstisyel doku basıncı hafif olarak daha yüksektir. Sinir travması ile bu basınç anlamlı olarak artmaktadır. Bunun sonucunda da patolojik durumlarda; perinöriyumda bir defekt olduğunda, bu basınç artışı sinir liflerinin herniye olmasına neden olmaktadır. Epinöral damarların perinöriyuma hafif olarak oblik girmelerinden dolayı, doku basıncında artma bunların kompresyonuna ve bu durum demiyelinizasyona neden olmaktadır. Perinöriyum longitudinal olarakta tansiyon altındadır. Sinir kesisini takiben sinir uçlarının geriye kaçması bu durumu ispatlamaktadır, ayrıca bu olay tamirin kompleksliğini arttırmaktadır. Sinirler yapısal olarak hasar görmeden %10 oranında uzatılabilmektedirler. Periferik sinirlerin longitudinal olarak gerilmesine hemen hemen perinöriyum tek başına karşı koymaktadır.

Perinöriyumun bir difüzyon bariyeri olarak davranması endonöral boşluğun regülasyonu ve bunun muhafazasının sağlanmasında önemli bir rol oynamasına yol açar. Endonöral ortam sinir lifinin optimal fonksiyonu için en önemli etkidir. Deneysel olarak bariyerin bozulması sinir fonksiyonunu etkiler. Perinöral bariyer kompresyona ve iskemiye oldukça dirençlidir. Buna karşılık lokal "crush" yaralanmalar sonucunda 4 aya kadar varabilen permeabilite artışı olabilmektedir. Bu morfolojik özellikler perinöriyumun fonksiyonel olarak yarı elastik yarı geçirgen bir zar olduğunu göstermektedir.(87)

2.3.2.3. Endonörium: Aksonları ayrı ayrı saran kollagen paketlerinden oluşmuştur.(Şekil 11) Schwann hücre tüpü yada endonöral tüp de endonöral tabakanın komponentidir. Büyük miyelinli aksonların etrafını iki tabaka halinde kollogen sarmaktadır. Dıştaki tabaka longitudinal olarak, içteki tabaka gelişmiş olarak oryante olmuştur ve karbonhidrattan zengin retikülün ile bağlantılıdır. Küçük miyelinsiz aksonlar, sadece longitudinal kollogen tabakasına sahiptir. Endonörium; kollogen matriks, mast hücreleri, fibroblast ve kapiller ağı içermektedir. Endonöral ortam, lenfatik kanallardan yoksundur ve kan sinir bariyeri sonucu farklı bir yapıya sahiptir. Ayrıca endonöral sıvı basıncı proksimalden distale farklılık göstermektedir. Endonöral boşluk, sinir lifi için optimum çevreyi sağlar.(88)

2.3.3. Periferik Sinirlerin Kanlanması

Periferik sinirlerin kan akımı vasa nervorum denilen bölgesel damarlardan kaynaklanan dallanmalar vasıtası ile olmaktadır.



Şekil 12. Periferik sinirin intranöral mikrovasküler görünümü (Mc Carthy, Plastic Surgery General Principles, 1990, s.645)

Sinirlerde iki major dolaşım sistemi bulunmaktadır. Ekstresek sistem; sinire yolu boyunca değişik seviyelerden katılan, segmental bölgesel damarları kapsamaktadır. Bu damarlar sinirin en dışındaki adventisya tabakasında longitudinal olarak seyreden arteriyoller ve venüllerdir. İntresek sistem; endonöral kapiller ve mikrodamarları içerir. Her iki sistem arasında transvers olarak anastomotik mikro damarlar bulunmaktadır ve bunlar ödematöz nöropatilerde patolojik öneme sahiptir.(Şekil 12)

Periferik sinirlerin bölgesel beslendiği damarlar bağlanıp, periferik sinir mobilize edildiğinde endonöral kan akımının bozulmadığı gösterilmiştir. Bununla birlikte, major arterlerin (femoral, internal iliak, superior gluteal arterler gibi) bağlanması sonucunda; deneysel olarak sinir kan akımında azalma meydana geldiği görülmüştür. Bu çelişki olarak görülmemelidir, çünkü birçok segmental arter tek bir major arterden köken almaktadır. Son yapılan çalışmalarda epinöral yolla topikal lokal anestezi ve adrenalin uygulanmasının endonöral kan akımını %50 oranında azalttığı gösterilmiştir, bunun sonucunda subepinöral demiyelinizasyondur. Bu olay kompresyon nöropatisi ile benzerdir. Eksternal sinir kompresyon basıncı, 30 mm Hg üzerine çıktığında iskemik yaralanma meydana gelmektedir. Bunun nedeni, subperinöral ve epinöral dolaşımda lokal oklüzyon meydana getirmesidir.(89)

İntresek dolaşım geniş kapillerlerden oluşmaktadır. Bununla birlikte birçok fasikül geniş santral arteriole sahiptir ve bu damarlar ile ekstresek dolaşım arasında anastomozlar mevcuttur. Bunun sonucu olarak intresek dolaşım ekstresek dolaşımdan etkilenir. Ek olarak intresek dolaşımın prekapiller sfinkterleri olmadığından endonöral dokunun metabolik ihtiyaçlarından fazla kan akımı sağlanmış olur.

Epinörium içerisinde bölgesel lenf düğümlerine drene olan kapiller lenfatik ağ bulunmaktadır. Fasikül içerisindeki endonöral boşlukta lenfatik damarlar bulunmamaktadır. Bundan dolayı endonöral ödem oluşumu skar formasyonuna neden olmaktadır, ancak bu kapalı kompartman yapılması; sinirin aktif enfeksiyon bölgesinden bile zarar görmeden geçmesini sağlar. Perinörium zedelendiğinde, enfeksiyonun sinir fasikülleri boyunca ilerlediği görülmektedir.(90)

2.3.4. Hücresel Elemanlar Ve Aksonal Transport

Periferik sinirlerdeki organeller mitokondri, endoplazmik retikulum, nörofilamentler, mikrotübüller ve dens partiküllerdir. Granüllü endoplazmik retikulum ve golgi aparatı hücrede yerleşmişlerdir ve yapısal proteinlerin ve nörotransmitterlerin sentezi nöron gövdesinde olmaktadır. Aksondaki nörofilamentler sitokeratin protein polimerleridir, longitudinal olarak oryante olmuşlardır ve aksonun major iskelet komponentidir. Nörofilamentlerin ve metabolitlerin transferinden sorumludurlar.

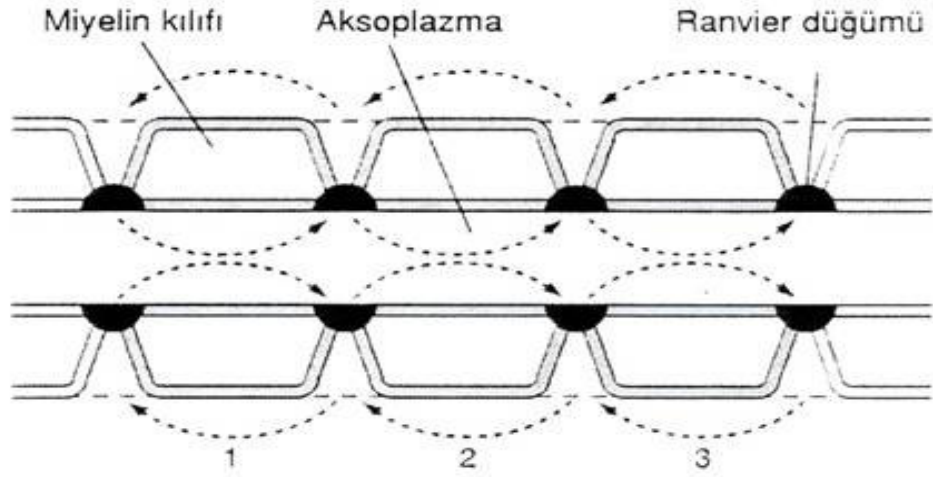
Mikrotübüller ise, tübülünin silindirik polimerleridir ve aksoplazmik transporta katılırlar. Aksonlarda düz endoplazmik retikulum, veziküller ve sisternalar bulunur, bunlar aksona paralel olarak düzleşmişlerdir. Mitokondriler aksondaki başlıca partiküldür ve çok büyük konsantrasyonda bulunurlar. Mitokondrilerde MAO aktivitesi mevcuttur ve bu da katekolaminlerin parçalanmasından sorumludur. Nükleotidler, ATP ve ADP intra selüler kompartmanda bulunurlar. (91)

Nöronda sentezlenen maddelerin aksoplazmik transportu için iki major transport tarif edilmiştir. Antegrad transport; membranla kaplı subselüler organeller, sinaptik veziküller bu yolla taşınmaktadır.(Tablo 4) Sinir gövdesinden hedef organ istikametinde olan transporttur. Mikrotübüllerin oluşturduğu tren yolu gibi hat üzerinden, günde 400 mm hızla transport edilirler. Transportu yapılan elemana mikro tübül içerisinde bir ATPaz olan kinesin bağlanır. Sonuç olarak bu olay enerji bağımlıdır ve hızlı antegrad transport adı verilir. Yavaş antegrad akım ile sitoskeletal elemanlar ve solubl proteinler 0.2 ile 5 mm/gün hızla distale taşınırlar. Retrograd transport; hızlı antegrad transportun tersi ve benzeridir, mikro tübüller yolu ile olmaktadır. Bu sistemin farkı, buradaki ATPaz dyneindir ve 100 ila 300 mm/gün hızla transport yapılır. Bu yolla transport; endositozla alınan virüsleri, toksinleri ve peroksidazı içermektedir ve ayrıca birçok molekülün retrograd olarak transportu yapılmaktadır. Ek olarak bu sistem, periferdeki end organdan nöron gövdesine mesaj taşınmasına yardımcı olur. Bunun en iyi bilinen örneği NGF'dir. Nöron akson vasıtası ile end organla bağlantı kurduğunda NGF'yi bu yolla alır.(92)

<u>Antegrad</u> <u>Transport</u>	<u>Hız</u>	<u>İçerik</u>
Hızlı (Grup1,2)	20 - 410 mm / gün	Membranla ilgili (aminoasid, enzim vs)
Grup3	4 - 8 mm / gün	Polipeptid (miyozin benzeri aktin bağlayıcı polipeptid)
Yavaş (Grup4)	2 – 30 mm / gün	Aksoplazmik veya mikro trabeküler matriks elementleri(aktin, kltrin)
Grup 5	0.1 - 15 mm / gün	Tubulin, nöroflament vs
<u>Retrograd Transport</u>	<u>Hız</u>	<u>İçerik</u>
Hızlı	300 mm / gün	Döngüye uğrayan materyaller (nörotrofik faktörler)
Yavaş	3 - 8 mm / gün	protein

Tablo 4. Aksonal Transport (Operative nerve repair and reconstruction, Gelberman, 1991, s.7)

Schwann hücreleri periferik sinir sisteminin glial hücreleridir. Schwann hücreleri; sinir fonksiyonunda en önemli role sahip hücreler olup, yaklaşık endonöral hücrelerin %90`ını oluşturmaktadırlar. Non miyelinize Schwann hücreleri yarı çapı yaklaşık olarak bir mikro metreden daha az olan çok sayıda aksonların etrafını sararlar. Bu durumdaki Schwann hücreleri NGF, adezyon molekülü 1 ve nöral cell adezyon molekülü(NcAM) eksprese ederler. Buna karşılık miyelinli Schwann hücreleri tek bir aksonun etrafını sararlar. Bu durumda akson etrafı mezakson ile sarılmış olur. Aksonun etrafı konsantrik daireler şeklinde Schwann hücre membranı ile sarılmaktadır. Aksonların etrafının miyelin ile sarılması elektriksel yalıtım sağlamaktadır. Yaklaşık olarak her milimetrede bir mikro metre aralık olup bu bölge elektriksel olarak uyarılabilir özelliktedir. Membran bu bölgede, ekstra selüler sıvı ile temastadır. Bu bölge, Ranvier düğümü olarak bilinmektedir. Ayrıca bu bölge, hızlı bir şekilde sıçrayıcı iletiden sorumludur.(Şekil 13)



Şekil 13. Sinir lifindeki sıçrayıcı İleti (Guyton, Textbook of Medical Physiology, 2000 baskı)

Schwann hücresi etrafında bazal lamina mevcuttur. Bu özellik Schwann hücrelerini, mast hücresi, fibroblast ve makrofajlardan ayırmaktadır. İskemik hasarlanma sırasında Schwann hücrelerinin bazal laminası korunup, Schwann hücreleri dejenere olmaktadır. Tekrarlayan iskemik yaralanmalar esnasında bazal lamina dublike olmaktadır ve yeni Schwann hücrelerinin oluşumu ile soğan manzarası oluşmaktadır. Bu durum tanısal öneme sahiptir. Bazal lamina aksonal rejenerasyon esnasında kritik öneme sahiptir. Bazal lamina aksonların distale uzanması için bir köprü görevi görmekte ve end organla aksonlar arasında bağlantıyı sağlamaktadır.(93)

Fibroblastlar; epinörium ve endonöriumda göze çarpan hücrelerdir. Bunlar ribozomlardan özellikle granüllü endoplazmik retikulumdan zengindirler ve bazal laminaya sahip değildirler. Fibroblastlar sinir hasarını takiben çoğalırlar ve tomurcuklanan aksonların etrafını sararlar. Kronik kompresyon fibroblastların toplanmasına ve çoğalmasına, helezonik bir şekilde gelişmiş güzel oryante olmuş kollogen ve ince fibriler materyaller oluşturmalarına neden olmaktadır.(94)

2.3.5. Periferik Sinirlerde Membran İstirahat Potansiyeli

Hücre içerisindeki potasyum iyonlarının konsantrasyonu hücre dışından çok fazladır ve hücre membranı potasyum iyonlarından başka iyonlara geçirgen değildir. Bunun net etkisi potasyum iyonlarının hücre dışına diffüzyonudur.

Sonuçta dışarı çıkan potasyum iyonları pozitif yükleri dışarıya taşır. Fakat bu belli bir aşamadan sonra dengeye gelir, onun için membrandaki sodyum potasyum pompası devamlı olarak sodyumu hücre dışına, potasyumu hücre içine pompalar. Bu pompa her iki potasyum iyonuna karşılık üç adet sodyum iyonunu hücre dışına pompalamaktadır ve bununda net etkisi hücre içinin devamlı pozitif iyon kaybıdır. Bunun sonucunda, -90 mili voltluk potansiyel farkı ortaya çıkmaktadır. Bu -90 mili voltluk potansiyel farkı sinir lifinin istirahat potansiyelini oluşturmaktadır.(95)

2.3.6. Sinirlerde Aksiyon Potansiyeli

Sinir sinyalleri membran potansiyellerindeki hızlı değişimlerden oluşan aksiyon potansiyeli ile iletilmektedir. Her aksiyon potansiyeli, normal istirahat negatif potansiyelinden pozitif membran potansiyeline ani bir değişimle başlar ve hemen hemen aynı hızla tekrar negatif potansiyele döner. Bir sinir sinyalinin iletisinde, aksiyon potansiyeli sinir lifi boyunca sinir lifinin sonuna kadar iletilir. Bu değişiklikler saniyenin on binde biri kadar sürede olmaktadır.

Aksiyon potansiyeli birbirini izleyen dönemler şeklinde olmaktadır. Sükun dönemi; bu normal istirahat potansiyeli durumudur. Depolarizasyon döneminde; membran aniden sodyuma karşı geçirgen hale gelir, çok büyük miktarda sodyum iyonu hücre içine girer, normal -90 MV`luk polarize durum tersine dönerek potansiyeli pozitif olur. Repolarizasyon döneminde ise sodyum kanalları kapanmaya başlar, potasyum kanalları ise daha geçirgen hale gelir ve potasyum iyonlarının dışarı çıkması sonucu membran potansiyeli eski haline gelir.(96)

Bu olaylarda iki voltaj kapılı kanal rol oynamaktadır. Bunlar sodyum ve potasyum voltaj kapılı kanallardır. Normal istirahat potansiyelinin -90 MV`dan daha yukarı çıkması, voltaj kapılı sodyum kanallarını aktive ederek sodyumun hücre içine akışına neden olur; bu durum potansiyeli sıfıra yaklaştırır. Yukarıda anlatıldığı gibi bu döneme depolarizasyon adı verilmektedir. Membran potansiyelinin sıfıra yaklaşması bu kapının kapanmasına neden olur, bu durum repolarizasyonun başlangıcıdır. Bu arada membran potansiyelindeki -90 MV`dan sıfıra doğru meydana gelen değişiklik voltaj kapılı potasyum kanallarının aktivasyonuna neden olur. Potasyum böylece hücre dışına çıkmaya başlar, fakat potasyum kanallarının açılması, sodyum kanallarının açılmasına göre çok yavaş olduğundan bu dönem sodyum kanallarının kapanma dönemine rastlar ve

potasyumun hücre dışına çıkması membran potansiyelinin eski haline dönmesine yani repolarizasyona neden olur.

Bir sinir lifine giren sodyum iyonlarının sayısı liften ayrılan potasyum iyonlarından daha fazla olduğunda aksiyon potansiyeli oluşmaktadır. Genellikle membran potansiyelinde 15-30 MV'luk yükselme; yani, kalın bir sinir lifinde -90 MV'luk membran potansiyelinin aniden -65 MV'a yükselmesi gerekmektedir. Bu arada, ekstra selüler kalsiyum konsantrasyonunun önemini belirtmek gerekir. Çünkü kalsiyum iyonlarının azalması dışarıdaki pozitif yükleri azaltacağı için potansiyel farkı 90 MV dan daha az iken lifin uyarılmasına; tekrarlayan otomatik deşarjlara ve tetaniye neden olacaktır. Tersine kalsiyum iyonlarında artma; potansiyel farkının artmasına, bu da membranın daha zor uyarılmasına neden olacaktır.(97)

Miyelinli liflerde, Schwann hücrelerinin aksonun etrafını defalarca sarması sonucu çok sayıda miyelin katları oluşur. Miyelin çok iyi bir yalıtkan olduğundan, membrandan iyon akımını yaklaşık olarak 5000 kat azaltır. Bununla birlikte iyon akımı sadece Ranvier boğumlarında olabilmektedir. Bu nedenle aksiyon potansiyeli sadece boğumlarda oluşabilmektedir. Sonuç olarak, aksiyon potansiyeli boğumdan boğuma iletilir. Bu sıçrayıcı ileti sonucunda miyelinli liflerde ileti 5-50 kata kadar artmaktadır. Sinir liflerinde ileti, çok küçük miyelinsiz liflerde 0.25 m/sn ile kalın miyelinli liflerde 100 m/sn arasında değişmektedir.(98)

2.3.7. Sinir Hasarı Çeşitleri

Periferik sinirlerde yaralanma mekanizmalarının bilinmesi, teşhis ve tedavinin prognozu açısından önemlidir. Kesici alet yaralanmaları ve ateşli silah yaralanmaları sonucu sinir hasarı oluşabilir. Germe - traksiyon tarzı yaralanma, genellikle fraktür-dislokasyon sonrası oluşur. Kompresyon yaralanmalarından, sık karşılaşılan nedenler olarak; tuzak nöropatileri, alçı sıkıştırması, kompartman sendromu sayılabilir. Herhangi bir ilacın periferik sinir içine veya yakınına injeksiyonu geçici duyu kaybından paraliziye kadar değişen oranlarda sinir hasarı yapabilir. Elektrik ve termal yaralanmalar; bu yaralanmaların tedavileri zor ve prognozları kötüdür. Sinir hasarına ek olarak yumuşak doku hasarı da söz konusudur.

2.3.7.1. Seddon Sınıflaması

Seddon, 1943 yılında sinir lifi hasarını üç temel tipe ayırdığı bir klasifikasyon yapmıştır. Kendi orijinal terimleri olan, nöropraksi, aksonotmezis ve nörotmezisi tariflemiş ve bu tanımlamalar da geniş oranda kabul görmüştür. (Tablo 5)

<u>Sunderland</u>	<u>Görülen Patolojiler</u>	<u>Seddon</u>
Derece-1	Aksonal iletim kaybı	Nöropraksi
Derece-2	İntakt endonöriumla birlikte akson devamlılığının kaybı	Aksonotmezis
Derece-3	İntakt perinöriumla birlikte sinir liflerinin(akson ve kılıfı) kesilmesi	Aksonotmezis(3 ^o hafif) Nörotmezis(3 ^o ciddi)
Derece-4	Perinörium ve fasiküler devamlılığın kaybı	Nörotmezis
Derece-5	Tüm sinir kökünün devamlılığının kaybı	Nörotmezis

Tablo 5. Sunderland ve Seddon sınıflamaları (Gentili F, Neurosurgery, 1996, 3, s.308)

Nöropraksi: Seddon'un orijinal sınıflamasına göre nöropraksi; komplet motor paralizi varken, duyu ve sempatik fonksiyonların devam etmesini tanımlar. Nöropraksi lokal iletim bloğudur. Aksonların devamlılığı mevcuttur. Sinir, makroskopik ve mikroskopik olarak normaldir. Hasarın distalindeki sinir normal kalır ve Wallerian dejenerasyon görülmez. Kompresyon nöropatilerinden sonrada görülebilen akut lokal demiyelinizasyon bloğudur. Kronik kompresyon ya da traksiyon, künt travma yada yüksek hızlı mermilerin indirek etkileri örnek verilebilir. Lokal miyelin onarımı gerçekleşince, mevcut klinik düzelir.(haftalar veya aylar alabilir) Nöropraksi tedavisinde cerrahiye gerek yoktur, iyileşme kendiliğinden olur ve tamamen düzelir.(99)

Aksonotmezis: Hasar bölgesinde aksonal devamlılıkta bozulma vardır. Buna rağmen endonöral tüpler sağlamdır. Daha ciddi kompresyon injürileri, kafa yaralanmaları, traksiyon yaralanmaları sonucu oluşabilir. Fizyolojik olarak sinirde şiddetli bir hasar sonucu, komplet distal Wallerian dejenerasyon görülür. Böylece lezyonun distalinde tam bir motor, duyu ve otonomik fonksiyon kaybı oluşur.

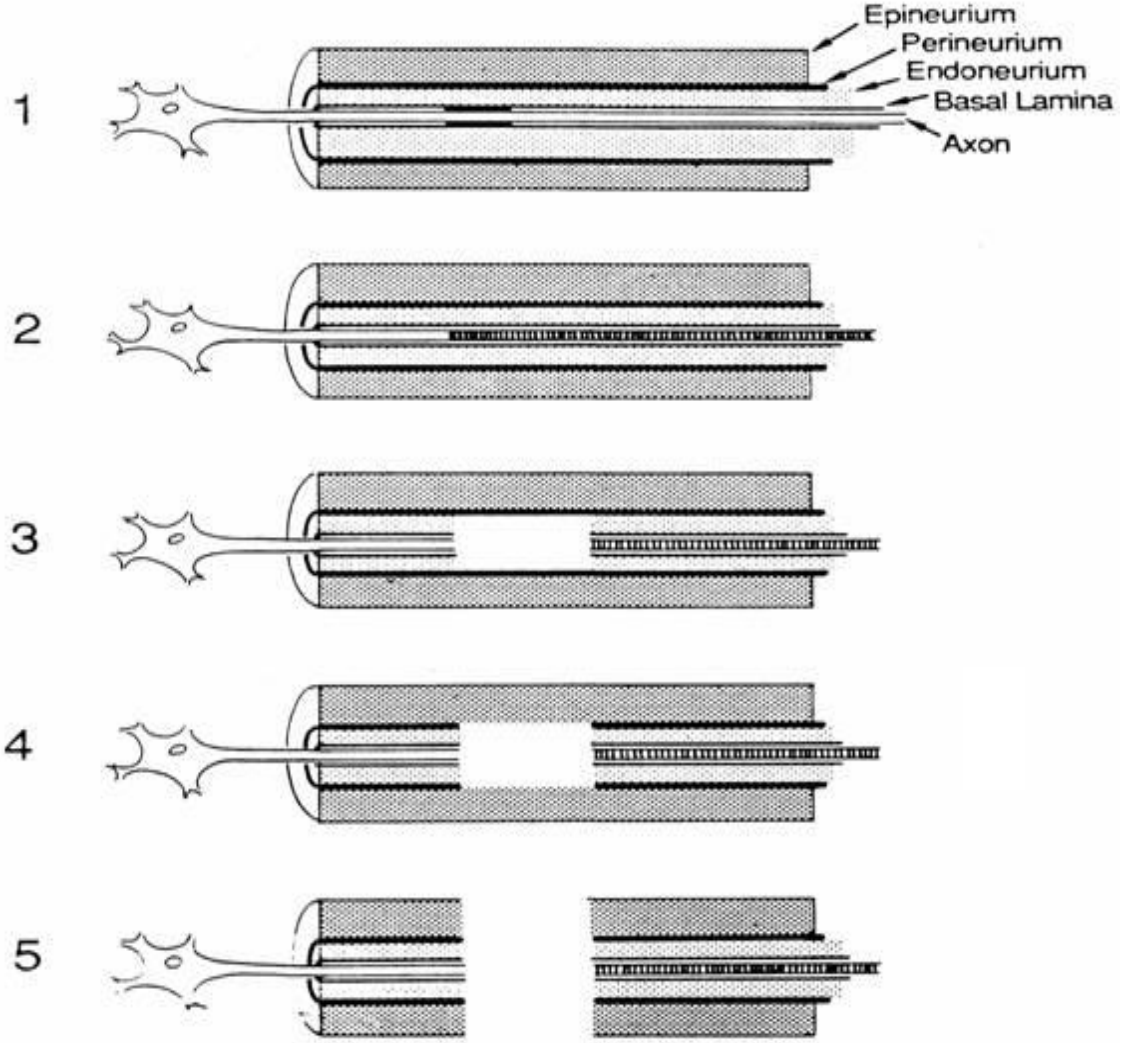
Aksonometrik yaralanmalarda, sağlam endonöral tüpler boyunca miyelin kılıf oluşumu ve aksonal büyümeyle birlikte spontan rejenerasyon görülür. Fonksiyonların geri dönmesi; son organ ve lezyon arasındaki mesafeye, hasarın şiddetine, hastanın yaşına ve rejenerasyon miktarına (1-2 mm / gün) bağlıdır.

Nörotomezis: Sinirin tam kesilmesi veya injüri bölgesinde sinirin iç anatomisindeki yapıların (perinörium, endonöral tüpler) destrüksiyonudur. Klinik ve EMG görünümü aksonomezisle aynı olabilir. Nörotomezis motor, duyu, otonomik fonksiyonların tam kaybı ve distal denervasyonu içerir. Bu tip hasarın yaygın nedenleri; laserasyon, direkt mermi yaralanmaları, ciddi ezilme, traksiyon, kimyasal madde injeksiyonu ve şiddetli iskemik yaralanmalardır. Spontan rejenerasyon mümkün değildir ve sinirin cerrahi olarak tamir edilmesi gerekir. Sinir tam ayrıldığında proksimal uçta meydana gelen aksonal rejenerasyon bir nöroma oluşturur. Sinirin iyileşebilmesi için cerrahi onarım şarttır. Prognoz; hastanın yaşına, paralizinin süresine, lezyonun seviyesine, hasarlanmış sinire, cerrahinin yapıldığı zamana ve tekniğe bağlıdır. Nörotomezis tarzında yaralanan bir periferik sinirde, tam fonksiyonel iyileşme beklenmez.(100)

2.3.7.2. Sunderland Sınıflaması

1951 yılında Sunderland, sinirde meydana gelmiş olan hasarı temel alan anatomik içerikli ve beş dereceden oluşan sınıflamasını ortaya koymuştur.(101) (Şekil 14) Tablo 5 de ilgili patolojiler görölmektedir.

Sunderland sınıflamasındaki birinci derece sinir yaralanması, Seddon sınıflamasında nöropraksiye denk gelmektedir. Sunderland ikinci derece sinir yaralanması aksonomezise denk gelmektedir ve bu ilk 2 yaralanma çeşidinin kendiliğinden düzelme potansiyeli vardır.



Şekil 14. Periferik sinir lezyonlarında Sunderland sınıflaması(Mc Carthy, Plastic Surgery General Principles, 1990, s.656)

2.3.8. Periferik Sinir Tamir Teknikleri

Sinir onarımındaki temel prensipler şunlardır:(102)

- 1- Güdüğün hazırlanması yapılır ve mikroskop altında yaralanma bölgesi tamamen debride edilir. Gerekirse interfasiküler diseksiyon da yapılır.
- 2- Sinir uçları, uygun gerginlikte olacak şekilde bir araya getirilir.
- 3- Fasiküller optimum kontakt olacak şekilde, sinir uçlarının koaptasyonu yapılır.
- 4- Uygun kalınlıkta sütürler kullanılarak, koaptasyonun devam ettirilmesi sağlanır.

Periferik sinir onarım teknikleri şunlardır:(103)

a) Uç-uca onarım

- Epinöral Onarım
- Grup Fasiküler Onarım
- Fasiküler Onarım

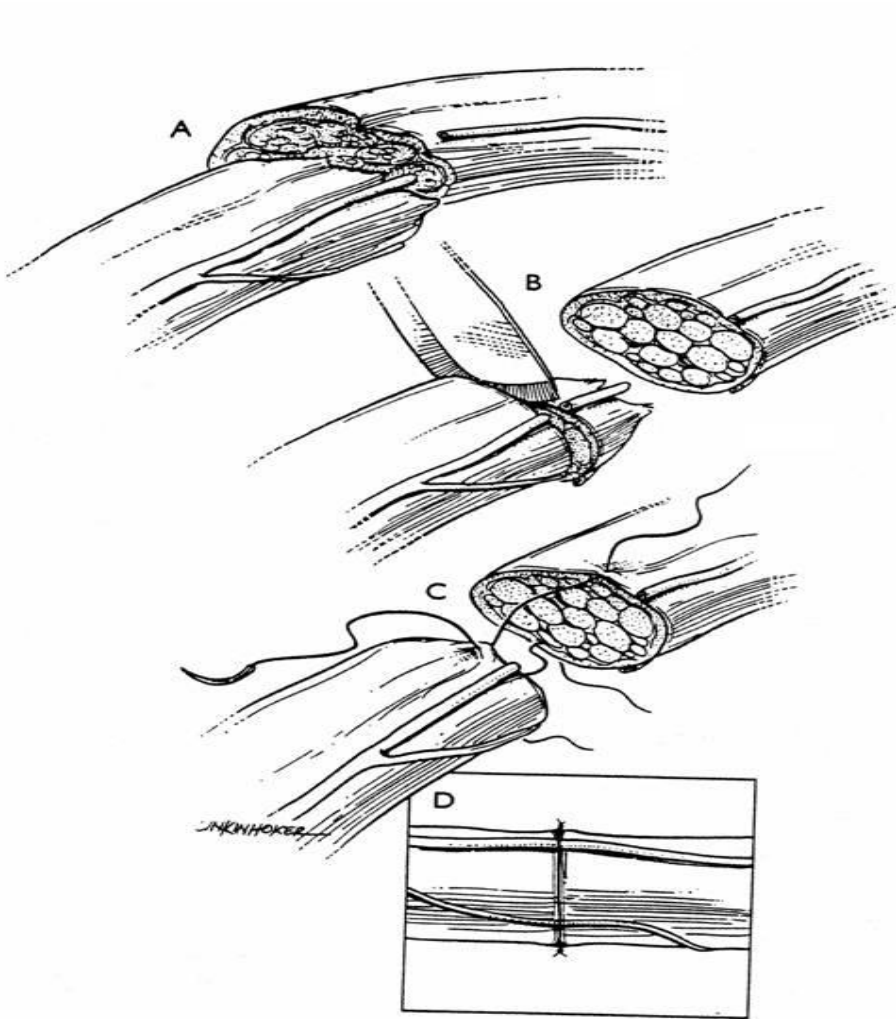
b) Sinir greftleri ile onarım

c) Uç-yan onarım

d) Yan-yan onarım

2.3.8.1. Uç Uca Onarım

2.3.8.1.1. Epinöral Onarım: Lupla veya mikroskopla büyütme kullanılarak yapılmalıdır. Epinöral onarım, standart hale gelmiş bir tekniktir. Öncelikle onarılacak sinir uçları, yaralanma bulguları kaybolacak şekilde tazelenmelidir.

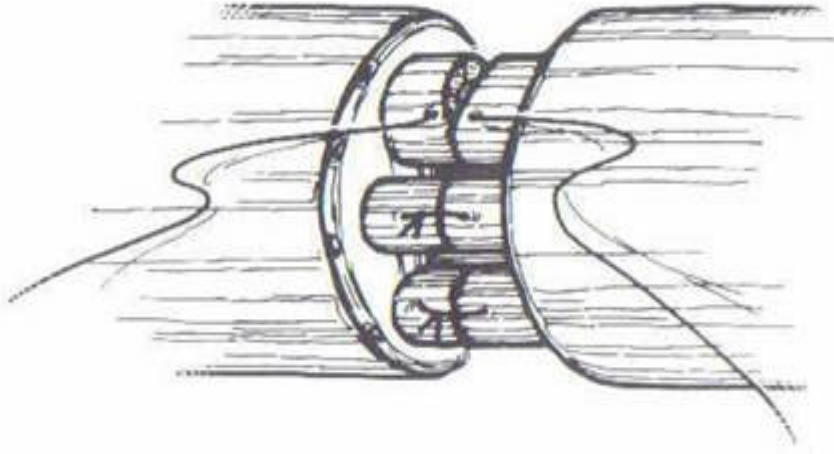


Şekil 15. Sinir uçlarının hazırlanması ve uç uca epinöral onarım(H. Hunt Batjer, Text-book of Neurological Surgery Principles and Practice, 2002, s.2235)

Normal rotasyonel uzanıyla birlikte, gerginlik olmayacak şekilde onarım yapılmalıdır. Rotasyonel düzgün dizilim, epinöral damarlarla ayarlanabilir. Sinir onarımı nonabsorbe suturelerle yapılmalıdır. İnce sinirler için 10/0 ve kalın sinirler için 8/0 sutureler kullanılabilir. Epinöral onarımda, sinir uçlarının hazırlanması en önemli basamaktır. Sinir uçları; sinir aksına dik bir şekilde ve aynı hizada kesilmelidir. Sinir uçlarını keserken keskin bir bıçak kullanılmalı ve bu işlem bir seferde yapılmalıdır. Böylece, uzunluğuna seyreden epinöral damarların ve fasiküllerin dizilimi mümkün olan en iyi pozisyonda sağlanmış olur.(Şekil 15)

Epinöral onarım şu şekilde yapılır; sinir uçları etraf dokudan sinire doğru travmatik bir şekilde diseke edilir. Sinirin iki ucu, daha sonra en az gerginlik olacak şekilde karşı karşıya getirilir. Bu işlemler yapılırken, gerektiğinde epinöral kenarlar mikro forsepsle tutulabilir. Onarımı yapan cerrah, ilk etapta 180 derece ara ile 2 adet 8-0 naylon suture epinöriumun tüm katlarına, alttaki fasikülleri yaralamayacak şekilde yerleştirir. Sutureler sinirin düz uçları birbirine hafifçe temas edecek şekilde dikkatlice bağlanır. Eğer bu iki adet 8-0 suturelerle onarım hattı uç uca bir arada tutulamıyorsa, onarım yerinin gergin olduğu ve greft gerektiği düşünülmelidir. Periferik sinir onarımından sonra ekstremitte, 3-4 hafta süresince sinirin gergin olmadığı pozisyonda atele alınmalıdır. Eğer sinir uçlarını bir araya getirmek için, eklem fleksiyonu gerekli olmuş ise; atel sonlandırıldıktan sonra haftada 10 -15 derece olacak şekilde, ilgili eklem yavaş yavaş ekstansiyona getirilmelidir.(104)

2.3.8.1.2. Grup Fasiküler Onarım: Daha etkili bir tedavi protokolüdür. Fasiküler gruplar belirlenir ve diseke edilir. İnterfasiküler epinöral suture tekniği ile fasiküler grup haline getirilir. Bu teknikte hata oranı daha düşüktür, çünkü aynı fasikül içinde kalan aksonlar karşıya geçebilir ve uygun alanları innerve ederler. Grup fasiküler onarımda; interfasiküler anatomik bütünlük ve düzen, fasiküler onarıma göre daha iyidir. Fakat teknik olarak daha zordur ve epinöral onarıma göre daha iyi bir büyütme gereklidir.(105) (Şekil 16)

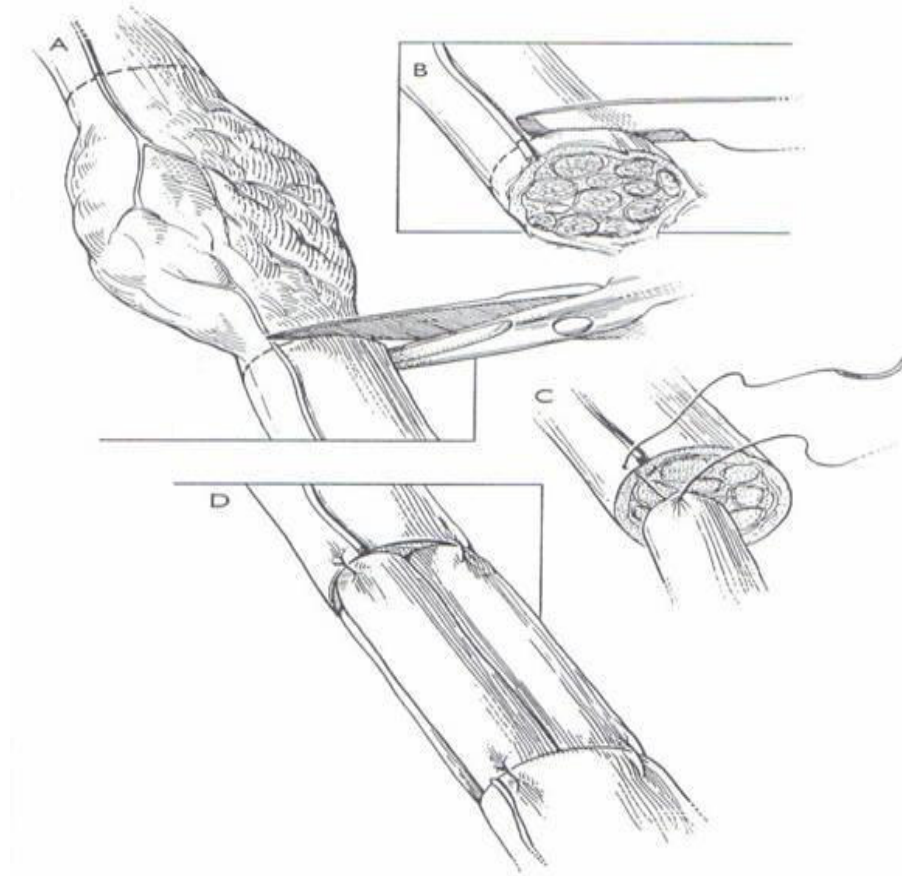


Şekil 16. Uç uca grup fasiküler onarım (Gelberman, Operative nerve repair and reconstruction, 1991)

2.3.8.1.3. Fasiküler Onarım: Bu onarım tekniği, birkaç tane geniş fasikülü olan sinirlerde faydalıdır. Fasiküller, tek tek perinöriyuma konan sütürlerle birleştirilir. Sinir uçları izole edildikten sonra, yüzeysel epinöral tabaka bir insizyonla, sinir ucunun birkaç mm gerisinden çevresel olarak eksize edilir. Daha sonra her bir fasikül etrafı bağ dokusundan serbestleştirilir. Kötü görümlü, fibrotik sinir uçları, normal sinir dokusuna ulaşıncaya kadar eksize edilir. Fasikül sadece birkaç mm diseke edilmelidir ve aşırı diseksiyondan kaçınılmalıdır. Çünkü aşırı diseksiyon, intranöral skar oluşumuna neden olmaktadır.(106)

2.3.8.2. Uç Yan Anastomozlar: Periferik sinirlerde uç yan onarım, 1800'lü yılların sonlarında sinir onarım tekniği olarak kullanılmıştır. Uç yan onarım; sağlam donör sinirde hasar yaratmaksızın, distal hedef organların reinnervasyonuna olanak sağlayan bir tekniktir. Sağlam donör sinirden, hasarlanmış sinirin distal ucuna aksonların rejenerasyonu ve son organdaki reinnervasyonların lateral filizlenme yoluyla olduğu, deneysel olarak tespit edilmiştir.(107, 108)

2.3.8.3. Sinir grefti ile onarım: Uç uca sinir tamirinin yapılamadığı durumlarda; proksimal ve distal güdükler arasında defekt olduğunda kullanılan bir tekniktir.(109) (Şekil 17)



Şekil 17. Sinir grefti ile onarım (H. Hunt Batjer, Textbook of Neurological Surgery Principles and Practice, 2002, s.2236)

2.3.9. Hasar Sonrası Sinir Rejenerasyonu

Periferik sinirde iyileşme süreci, rejener olmuş aksonların periferdeki hedef organlarla fonksiyonel bağlantı oluşturması ile sonlanır. Sinirin iyileşme düzeyi, bu olaylar dizisinde fonksiyonun yeniden tamiri ve uygun bağlantıların sağlanması için ekstra selüler ve selüler nöronal elementlerin ortak etkilerine bağlıdır. Bu elementler; ekstra selüler matriks, nörotrofik ve nörotropik faktörlerdir. Yine bu elementler; etkilenmiş aksonların canlı kalmalarını, aksonal uzanım ve onun miktarını, etkinliğini yada hedef organ innervasyonunun spesifikliğini sağlarlar. Nöron dışı çevrede iyileşme sürecine katkıda bulunur.

Nöronun efektif rejeneratif cevabı; retrograd aksonal reaksiyon sonucunda oluşmaktadır. Yaralanmayı takiben, birçok nöronda kromatolitik değişiklikler gözlenmektedir. Bu olay nöron gövdesinde meydana gelmektedir ve aksonal rejenerasyonun güçlenmesi için önceden zorunludur. Hücrede hacim artışı, nükleusun perifere yerleşimi ile sitoplazmadaki bazofili kaybı olur. Sinir

yaralanmasını takiben, aksonal büyümeyi artırmak için bazı proteinlerin sentezi gerekmektedir. Örnek olarak; mikrotübül ve mikro filament proteinlerinin her ikisi de aksonal büyüme ve fonksiyon artışı için gereklidir. Nörofilament sentezi aksonal uzama için gerekli değildir; fakat akson hedef hücre ile birleştiği zaman nöron, aksonun çapını artırmak için nörofilamentlere ihtiyaç duyacaktır. Benzer olarak nörotransmitter ve enzim sentezi sinaptik aktarım için gereklidir fakat aksonal uzama için gereksizdir.(110)

Aksonotomiyi takiben tüm nöronlar canlı kalmamaktadır, motor ve duyu-sal nöronların bir kısmı ölmektedir. Yenidoğan ve gençlerde, nöronların nörotrofik faktörlerle olan hedefe bağımlılıklarının daha fazla olması nedeniyle, sinir kesilmesinden sonra nöron ölümü daha fazladır. Siyatik sinir kesisinden sonra, L5 dorsal rut gangliyonlarında aksotomili nöronların %30-50'si ölmektedir. Motor nöron ölümü ise akson kesisini takiben %30 olarak bildirilmiştir. Bu durum; sinir kesisini takiben, fonksiyonel iyileşmeye major etki yapabilmektedir. Motor sinirlerin kesilmesi sonucunda, kas liflerinde atrofi meydana gelmektedir ve tersi olarak hedef kaybı sonucunda, nöronal atrofi meydana gelmektedir. Prenatal çalışmalar sonucu, nöronların gelişmeleri için nörotrofik maddelere bağımlı, bunlarında hedeflere bağlı olduğu ve retrograd olarak transport edildiği gösterilmiştir.(111)

Yapılan çalışmalarda adult rat siyatik sinir kesisinde; kesi yerine NGF uygulamasının, nöronların %100'ünü kurtardığı gösterilmiştir. Kesilen siyatik sinir tamir edilip, geçirgen olmayan bir silikon tüp içerisine konduğunda aynı etki meydana gelmekte ve dorsal rut gangliyonlarında nöronal ölüm meydana gelmemektedir. NGF muhtemelen kesilen sinir distalindeki Schwann hücrelerinden salgılanmaktadır. Neonatal ratlarda yapılan çalışmada; fasiyal sinir nükleusunda motor nöron ölümünü, lokal olarak silier nörotrofik faktör(CNFT) uygulamasının önlediği gösterilmiştir.(112)

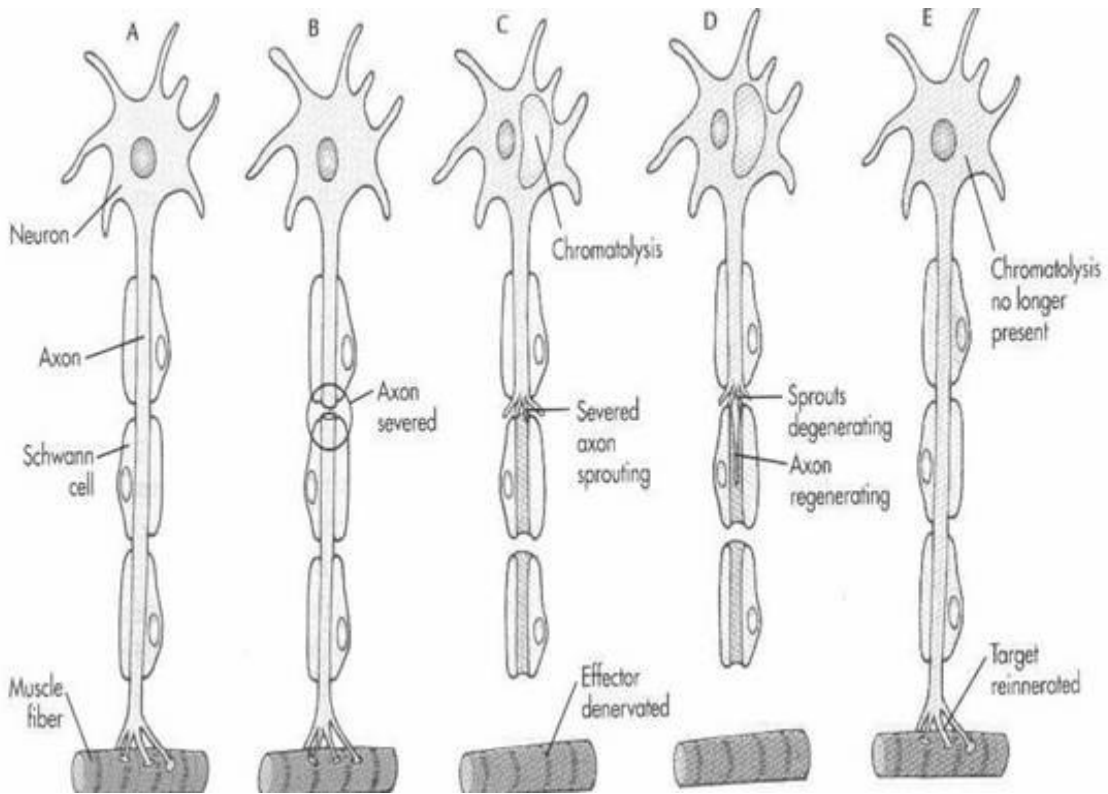
Aksonotomili nöronların sağkalmasında, diğer etkili faktörler; testosteron ve androjenlerdir. Motor nöron ölümünün kadınlarda ve kastrasyon yapılmış erkeklerde, normal erkeklerden daha fazla olduğu gösterilmiştir.(113)

2.3.9.1. Kesi Proksimalindeki Değişiklikler

Hücre gövdesi şişer, çekirdek periferine doğru göç eder, sitoplazmadan bazofilik materyal kaybolur.(kromatoliz) Kromatoliz; granüler endoplazmik

retikulumun, dezorganize olmasından kaynaklanır. Ayrıca yaralanmadan sonra, RNA ve protein sentezi artar. Akson kesisi sonrası, hedef hücrelerce salgılanan nörotrofik faktörler açığa çıkar ve retrograd aksonal transportla hücre gövdesine taşınır.

Sinir yaralanmasını takiben, mast hücrelerinden salgılanan vazo aktif aminler fagositleri stimüle ederler. Bunun sonucunda aksoplazma erir ve aksolemma parçalara ayrılır. Altta granüler yapı kaybolur ve bu esnada miyelin kılıf intakt kalacaktır. Fakat makrofajlarca, Schwann hücrelerinin miyelin debrisleri fagositte edilir. Daha sonra Schwann hücreleri proliferere olmaya başlarlar, bu yaralanmadan yaklaşık olarak 12 saat sonra başlamakta, 3 günde maksimuma ulaşmakta ve 2 hafta sürmektedir.(114)



Şekil 18. Periferik sinir hasarı ve rejenerasyonu (Berne, Principles of physiology, 1999, s.76)

Lezyonun proksimalinde; bir yada iki internodal segment boyunca akson dejenere olur ve endonöral tüp içi boş silindir şeklinde kalır. Türlerine ve yaralan-

manın mekanizmasına bağımlı olarak zamanı değişmekle birlikte, her proksimal gdkten distale doğru uzanan, birkaç terminal ve kollateral tomurcuk oluşur. Kollateral tomurcuklar; aksonların hala intakt olduğu, Ranvier'in kesi proksimalindeki nodundan kaynaklanırlar ve tp boyunca bazal lamina içinde distale doğru uzanırlar.(Şekil 18) Bu olayda hedef spesifikliği yoktur. Yani bir motor akson duyuşal alanlara girerek, uygun olmayan duyuşal uyarılara neden olabilir.

Terminal tomurcuklar, kalan aksonların tipinden çıkarlar. Bir miyelinize aksondan çıkan ve endonöral tp içinde ilerleyen oluşuma, rejenerasyon nitesi denir. Onarımı takip eden haftalar içinde, rejenerasyon nitesi içindeki ortalama akson sayısında azalma meydana gelir. Rejenerasyon ilerledikçe, ilerinden bir tanesi matur hale gelir ve miyelinize olur bu sırada diğer aksonlar kaybolur.(115)

2.3.9.2. Distal Gdkteki Değişiklikler

Aksonların çeşitli sebeplerle devamlılığı bozulduğunda, distal parça Wallerian dejenerasyona gider. Aksoplazmanın mikrotübül ve nroflamentleri proteolitik süreçten dolayı bozulurlar. Her ne kadar bu değişiklikler kesilme sonrası 1-2 saat içinde başlasa da, distal gdkte morfolojik değişiklikler 2-3 gün içinde görünür hale gelir. Aksonal Őiřmeyi takiben miyelin fragmente olur. Zaman içinde miyelin, Schwann hücrelerince ve makrofajlarca fagosite edilir. Bütün miyelin fragmanlarının uzaklaştırılması birkaç ay sürmektedir, bununla birlikte belirgin morfolojik değişiklikler, aksonotomi sonrası ilk bir hafta içinde meydana gelir. Sinir kesildikten sonra, Schwann hücrelerinin mitotik aktiviteleri artar. Schwann hücreleri, Bngner bantları denen kolonları oluşturmak için proliferer olurlar. Schwann hücre proliferasyonu, yaralanma sonrası 3. günde pik yapar ve ilk hafta boyunca yavaşça azalır. Schwann hücreleri, rejenere olan aksonlar için kılavuz olmalarının yanı sıra, nöron sağkalımı ve aksonal büyümeyi desteklerler. Yaralanma sonrası, endonöral kollajen üretimi artar; bu da distal tübüllerde zaman bağımlı büzüşmeye yol açar.(116)

Rejenere olan aksonlar; Schwann hücresine ulaştıkları zaman, miyelinişasyonu başlatan sinyal oluşur. Miyelogenenezisin nöronal regülasyonu, aksonun plazma membranı ve Schwann hücresi arasındaki etkileşimden kaynaklanmaktadır. Akson hedef organa ulaştığı zaman, çapı ve maturitesi artar. Akson rejenerasyon hızı, yaralanmanın düzeyi ve Şiddetiyle ilgilidir. Yetişkinde ortalama rejenerasyon hızı, 1-2 mm/gün dür.(115)

2.3.10. Aksonal Büyüme Etkileyen Faktörler

Nerve Growth Factor(NGF), Ciliary Neurotrophic Factor(CNTF), Brain Derived Neurotrophic Factor(BDNF), Neurotrophin-3(NT-3), Glial hücreler, iskelet ve kalp kası hücreleri, glikoproteinlerden fibronektin ve laminin, kontakt kılavuzluk, hipertiroidizm, elektrik stimülasyonu (aralıklı elektromanyetik dalgalar) ve sinir yaralanmasından 1-3 hafta önce hazırlayıcı lezyon oluşturulması (kırış-transeksiyon), aksonal büyüme ve rejenerasyonu olumlu yönde etkilemektedirler.(116, 117)

2.3.11. Reinnervasyonun Spesifikliği

Periferik sinir rejenerasyonunda major problem, reinnervasyonun spesifikliğidir. Nöronal yaşam ve aksonal elongasyon gibi diğer faktörler normal olsa bile, fonksiyonel iyileşme için, uygun spesifik reinnervasyon şarttır. Oluşan yeni duysal ve motor aksonlar, özelleşerek fonksiyonel hale gelebilmelidir.(118)

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma, İnönü Üniversitesi Deneysel Araştırma Merkezinde, 01/07/2004 ile 08/09/2004 tarihleri arasında yapıldı. Deney materyali olarak; İnönü Üniversitesi Deney Hayvanları Yetiştirme ve Deneysel Araştırma Merkezi'nden temin edilen, 26 adet, 185-245 gr ağırlığında, yetişkin, sağlıklı, erkek, Wistar Albino cinsi rat kullanıldı.

Çalışmanın amacı; oral olarak sıvı diyetle alınan etanolün, periferik sinir rejenerasyonu üzerine etkilerini, deneysel model üzerinde göstermekti. Elde ettiğimiz veriler ışığında, periferik sinir kesisi ile gelen ve onarımı yapılan hastalarımızda, alkol diyetinin belirlenmesini amaçladık.

Rastgele seçilen deneklerden aşağıdaki gruplar oluşturuldu:

1.Grup: Yalnızca modifiye likid diyet alan; cerrahi yapılmayan grup (n=6)

2.Grup: Modifiye likid diyet alan ve periferik sinir kesisi yapılan grup (n=10)

3.Grup: Yalnızca periferik sinir kesisi yapılan; alkol almayan grup (n=10)

Birinci grubu oluştururken; yalnızca etanollü diyet alan ve cerrahi işlem yapılmayan deneklerde, periferik sinirlerinde meydana gelen elektrofizyolojik ve histopatolojik değişikliklerin gözlenmesi amaçlandı. İkinci ve üçüncü grupları oluştururken ise; periferik sinir kesisi onarılmış deneklerde, etanol kullanımının sinir rejenerasyonuna olumlu veya olumsuz etkilerini karşılaştırabilmek amaçlandı.

Üçüncü grubun cerrahi yapılmayan sağ alt ekstremitesinde alınan numuneler ise kontrol grubu olarak planlandı.

3.1. Deneklerin Ortamı

Denekler 5 adet şeffaf kafeste, 23 ± 3 °C de, $\% 40 \pm 5$ nem oranlı odada ışıktan faydalanabilecekleri bir şekilde yerleştirildiler. Deneye başlanılmadan önce, denekler bir hafta süreyle standart rat yemi ve su ile beslendiler. Deney süresince de sessiz bir ortam temin edilmeye özen gösterildi. Ratların ağırlıkları ve aldıkları etanol miktarları her gün kaydedildi.

3.2. Diyetin Hazırlanışı Ve Uygulanması

Etanolla ilgili deneysel çalışmalarda, yaygın olarak kullanılan dört model bulunmaktadır. Bunlar:

- 1- Deneklere içme suyu olarak alkollü solüsyonların verilmesi,
- 2- Deneklere alkol buharının inhalasyonu,
- 3- Deneklere intragastrik intubasyonla alkol uygulanması ve
- 4- Deneklerin, içerisinde alkol de bulunan sadece sıvı diyetlerle beslenmeye tabi tutulmalarıdır.(119)

Çalışmamızda dördüncü model uygulanıldı. Uzbay ve ark(120) tarafından geliştirilen, tatlandırılmış ve vitamin A ile desteklenmiş inek sütünden hazırlanan, modifiye bir likid diyet(MLD) kullanıldı. Bu diyet 925 ml süt(Dimes süt, Türkiye), 5000 IU. vitamin A(Akpa ilaç sanayi, Türkiye) ve 17 gr sukrozdan oluşmaktadır. Diyetin toplam kalorisi; 1000 k.cal/lt dir. Deney gruplarına verilen alkollü diyetlerde, alkolden(% 95,6 etil alkol, Tekel) elde edilen kalori, alkol almayan gruplarda sukroz ile karşılandı.

Süt, memelilerin büyümesi için temel bir besin olarak bilinmektedir. Ayrıca inek sütü; düşük vitamin A içermesi haricinde, ideal bir sıvı diyetin önemli karışımlarını içerir. Vit A eksikliği, uzun süreli alkol alımlarında, büyüme geriliğine ve karaciğer hasarına sebep olmaktadır. Bu yüzden, MLD'ye A vitamini eklenilmektedir.

Vitamin A ve sukroz destekli sıvı diyet, her gün taze olarak hazırlanıp, aynı saatte(sabah saat 07⁰⁰) deneklere verildi. Diyete alışmaları için, deney öncesinde 7 gün süreyle alkolsüz sıvı diyet(sukroz+süt+A vit) verilen hayvanlara, alkol alan gruplarda, alkol oranına ilk üç gün süreyle % 2,4 ile başlandı ve sonraki üç gün bu oran % 4,8'e çıkarıldı. Bu sürenin sonunda da % 7,2'ye yükseltilecek alkol oranı, sabitlenerek deney sonuna kadar devam edildi ve diyete % 7,2 alkol katılmaya başlanılan gün başlangıç olarak kabul edildi. Hazırlanan diyetten deneklere, dereceli kaplarla 100 ml sıvı diyet ölçülerek, bilyeli başlıkları bulunan cam şişelerde, ad libitum olarak verildi. Bilyeli başlıklar, diyetin istenilen zamanda istenildiği kadar tüketilmesini(ad libitum) ve alkolün buharlaşmamasını sağlıyordu.

Sıvı diyetlerin kabul edilebilir olması için, total enerjinin %30-50'sinin alkolden karşılanması gerekir. Bizim de çalışmamızda, enerjinin %45'i alkolden karşılandı. Günlük alkol tüketimi ve çekilme sendromu, alkolik model oluşturmada; yöntemin amacına ulaşp ulaşmadığını gösteren en önemli parametrelerdir. Günlük 12-18 gr/kg alkol tüketimi, Lieber ve Decarli'ye göre tekniğin başarılı olduğunu ispatlamaktadır.(121,122) Bizim çalışmamızda da kullanılan ratların günlük 16±3,3 gr/kg alkol tüketmeleri ve yoksunluk semptomlarının gözlenmesi, kullandığımız yöntemin başarılı olduğunu göstermektedir.

3.3. Etanol Yoksunluk Sendromu İncelenmesi

Etanol diyeti, deneye başlamadan önce kesilerek, alkol alan gruplarda yoksunluk sendromu belirtileri gözlemlendi. Böylece ratların alkol bağımlısı olduğuna kanaat getirildi. Hayvanların alkolik oluş derecesi, davranışsal ve etanol yoksunluk parametreleri ile değerlendirilmiştir. Ciddi etanol yoksunluk belirtileri sonucunda, orta derecede etanol entoksikasyonu olduğu kabul edilmiştir.(121,122) İki ratta tonik-klonik nöbet gelişti; diğer ratlarda yoksunluk parametrelerinden, kas rijititesi, tremor ve iritabilite belirgindi.

3.4. Deneyde Kullanılan Malzemeler

Cerrahi için: Mikrocerrahi aletleri(Mikro forsepsler, mikro makas, mikro portegü), portegü, penset, kaba makas, doku makası, cilt ekartörü, cerrahi eldiven, 15 nolu bistüri(Aesculap), 10/0 naylon sûtür(Doğsan), 4/0 vikril(Ethicon, Johnson & Johnson), 4/0 prolen(Ethicon), serum fizyolojik, steril spanç, betadin solüsyonu, steril cerrahi örtü

Anestezi için: Ketamin(ketamin hidroklorid), rompun(xylazine hidroklorid), 5 cc'lik, 10 cc'lik ve insülin enjektörleri

Patoloji için: Preparatları koymak için kapaklı 5 cc'lik şişeler ve gluteraldehit solüsyonu(Karnovski fiksatif), petri kutusu, spanç

Diğerleri: Zeiss marka ameliyat mikroskobu(20x5 büyütme altında), duyarlı tartı aleti, asetat kalemi

3.5. Deney Grupları Ve Yapılan İşlemler

Ratlar 3 gruba ayrıldı:

1. Grup (Alkol+, cerrahi-): Bu gruptaki 6 adet rata herhangi bir cerrahi işlem yapılmadı. Yoksunluk bulguları gözlenen ratlara, başlangıç EMG'si sonrası, yalnızca 2 ay süre ile MLD verildi. İki ay sonunda, sonuç EMG'si yapıldı ve akabinde denekler sakrifiye edilerek, tibialis posteriordan sinir numunesi alındı.

2. Grup (Alkol+, cerrahi+): MLD diyetini alan ve yoksunluk bulguları gözlenen 10 adet alkolik rata, başlangıç EMG'si yapıldı. Tibialis posterior sinirlerine, standart cerrahi tam kesi uygulandıktan sonra uç uca epinöral onarım yapıldı. İki ay MLD ile beslendikten sonra, sonuç EMG'si yapılarak denekler sakrifiye edildi. Birinci gruptaki gibi sinir numuneleri alındı. Postop ex olan 2 rat, çalışmadan çıkarıldı.

3. Grup (Alkol-, cerrahi+): Alkolsüz sıvı diyet(süt+A vit.+sukroz) alan 10 adet ratın, başlangıç EMG'leri yapıldı. Daha sonra sol alt ekstremitelerine, 2. gruptakinlere uygulanan cerrahi işlemin aynısı uygulandı. Cerrahi sonrası, 2 ay süre ile alkolsüz sıvı diyetle devam edildi ve süre bitiminde sonuç EMG'si yapıldı, denekler sakrifiye edildi. Önceki gruplardaki gibi sinir numuneleri alındı. Postop ex olan 1 rat çalışmadan çıkarıldı.(Tablo 6)

Gruplar	Denek Sayısı	Ex Olan Ratlar	Etanollu Diyet	Sinir Cerrahisi	EMG ile İnceleme
1.Grup	6 adet rat	Yok	Verildi	Yapılmadı	Yapıldı
2.Grup	10 adet rat	2 adet	Verildi	Yapıldı	Yapıldı
3.Grup	10 adet rat	1 adet	Verilmedi	Yapıldı	Yapıldı

Tablo 6. Deney gruplarımız ve yapılan uygulamalar.

Deneye başlamadan önce, bütün ratların her iki alt ekstremitesine iğne EMG'si uygulandı ve sonuçlar başlangıç EMG değeri olarak kaydedildi. EMG'ler, İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı tarafından yapıldı. Sonrasında, 3 gruba da daha önceden belirlenen diyetleri başlandı. MLD ile beslendikten 1 hafta sonra; etanol alan gruplarda, etanol diyeti kesildi ve yoksunluk sendromu bulguları görülerek, ratların alkolik olduğu teyit edildi.

Daha sonra 2. ve 3. gruba, cerrahi işlem öncesinde intramusküler ketalar (ketamin hidroklorid 20mg/kg) ve rompun(xylazine hidroklorid 10 mg/kg) ile anestezi yapıldı. Her iki alt ekstremitte proksimal ve posterior bölgelerinin traşlanmasından sonra; ratlar 30x20x3 cm boyutlarında hazırlanan tahta zemin üzerine prone pozisyonunda yatırılıp, 4 ekstremitesi de bez flaster ile yapıştırıldı.

Cerrahi saha steriliteye uyularak hazırlandıktan sonra, lup büyütmesi altında standart dorsal gluteal yaklaşımla, sol uyluk posteriorundan yapılan insizyon ile cilt geçildi. Sonra hamstring adaleleri arasından künt diseksiyonla geçilerek siyatik sinire ve daha sonra da peroneal ve tibial dallanma bölgesine ulaşıldı. Dallanma yerinin 5 mm distalinden, ratların sol tibialis posterior sinirine, 15 no bistüri ile tek seferde düzgün standart tam kesi oluşturuldu. Sonrasında kesilen sinirin uç uca epinöral onarımı, 4 adet 10/0 naylon suture ile yapıldı. Cilt altına 4/0 vikril ile yaklaştırma suture atıldı. Cilt ise, 4/0 prolene ile suture edildi. Hiçbir deneye post operatif ekstremitte tespiti yapılmadı.

Tüm ratlar, bir gün içerisinde deneyimli aynı cerrah tarafından, mikrocerrahi prensiplerine uygun olarak opere edildi. Üçüncü gruptan 1 rat postop ex oldu, 2. gruptan ise 2 rat postop ex oldu. Bu durum anestezi komplikasyonu olarak

değerlendirildi. Ex olan ratlar hiçbir gruba dahil edilmediler. Postop 2 ratın insizyon yerine diğer ratlar tarafından zarar verildiği için, yaraları iyileşene kadar kafesleri ayrıldı.

Bütün ratlara 2 ay sonunda, iğne EMG'si tekrarlandı. Denekler, 2 ay sonunda servikal dislokasyonla sakrifiye edildi. Sakrifikasyon sonrası zaman kaybetmeden, prone pozisyonda iken posterior eski insizyon hattından girildi. Sinir dokusu, lup kullanılarak onarım bölgesinin proksimal ve distalinden iki adet forseps yardımı ile, etraftaki granülasyon dokusu ve adezyonlardan; dikkatlice, sinire hasar vermeyecek şekilde ayrıldı. Cerrahi yapılanlardan, onarım hattının 5 mm distal ve proksimalini içerecek şekilde tibialis posterior sinirinden; cerrahi yapılmayanlarda yine aynı bölgeden, 10 mm uzunluğunda tibialis posterior siniri numune olarak alındı. Karışmaması için alınan sinir numunelerinin proksimallerine, 8/0 naylon ile işaret sütürü konuldu. Sinir numuneleri, glüteraldehit solüsyonu içeren 10 cc'lik şişelere yerleştirildi. Soğuk zincire uyularak(+4 derecede); numuneler en kısa zamanda, histopatolojik incelemenin yapılacağı Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı'na götürüldü.

3.6. Elektrofizyolojik Değerlendirme

Toplam 26 adet rat; 30 x 20 x 3 cm boyutlarındaki tahta plaka üzerine tüm ekstremitelerinden tespit edilerek, iğne EMG'si ile değerlendirildiler. Cerrahi yapılmayan 1. grubun sadece sol alt ekstremitesi, cerrahi yapılan 2. ve 3. grubun her iki alt ekstremitesi incelendi. EMG'ler ratlara anestezi verilmeden uygulandı. EMG'ler Dantec Cantata EMG aleti ile yapıldı. Siyatik sinire, sinir onarımı yapılan bölgenin proksimaline, uyarıcı bipolar elektrot yerleştirildi. Distalde cruris posterior kaslarına, kayıt için bipolar iğne elektrodu yerleştirildi. Cruris posterior kas grubunda spontan aktivite(fibrilasyon) varlığı ve MÜP özellikleri incelendi. Daha sonra proksimalden uyarı ile ilgili kaslarda ortaya çıkan cevapların latansları ve amplitüdü ölçüldü.

İğne EMG'si ile; sinirlerin amplitüd ve distal latansına, adalelerin ise MÜP ve spontan aktivitelerine bakıldı. İğne EMG'sinde spontan aktivite ve distal latans değerlerine güvenilirken, amplitüd değerleri daha az güvenilirdir; bunun için çalışmamızda amplitüd değerleri dikkate alınmadı. Spontan aktivite; sinir dejenerasyonu

sonucu kasta ortaya çıkan spontan kasılmadır ve denervasyon bulgusudur. Distal latans; elektrik uyarının verildiği noktadan kasa ulaşması için geçen süredir, maksimal ileten sinir liflerinin iletim hızını gösterir. MÜP(Motor Ünit Aksiyon Potansiyeli) normalde 4-5 fazlı, kastan kasa değişmekle birlikte; 0,5-2 mv amplitüdü, 1-2 ms sürelidir. Süre artışı, polifazi ve amplitüd değişikliklerine göre MÜP; nörojenik yada myojenik tutulumu gösterir. Ölçülen distal latans ortalama değerleri, gruplar arasında karşılaştırıldı.

3.7. Histopatolojik Değerlendirme

Alınan örnekler, fosfat tamponu ile hazırlanmış % 2,5'luk gluteraldehitte pre-fikse edildi. Gerekli işlemlerden geçirilerek hazırlandıktan sonra, preparatlardan 'C. Reichert, Austria' marka ultratom ile, 1 mikron kalınlığında kesitler alındı. Kesitler toluidin mavisi ile boyanarak, Olympus Bx50 marka ışık mikroskopunda, 1000 büyütme ile incelendi.

4. BULGULAR

Yaptığımız bu deneysel çalışmada, dikkatimizi çeken bulgulardan biri de alkol alan gruplarda, 2 aylık süre sonunda %5 oranında kilo kaybını saptamamızdı.

4.1. Elektrofizyolojik Bulgular

Her 3 gruptaki ratların, başlangıç ve 2 ay sonraki EMG değerleri aşağıda tablo olarak verilmiştir.

No	Distal Latans(ms)		Amplitüd(mv)		Spontan Aktivite (Fibrilasyon)		MÜP	
	İlk	Son	İlk	Son	İlk	Son	İlk	Son
	Sol	Sol	Sol	Sol	Sol	Sol	Sol	Sol
1	1,4	1,2	16	15,9	—	—	N	N
2	1,3	1,1	13	13	—	—	N	N
3	1,4	1,2	11,9	17,2	—	—	N	N
4	1,2	1,1	13	14,5	—	—	N	N
5	1,1	1,4	16	8,16	—	—	N	N
6	1,4	1,1	18	11,2	—	—	N	N

Tablo 7. Başlangıç ve son EMG değerleri, 1.grup(alkol+, cerrahi-)

Yapılan iğne EMG'sinde, cerrahi öncesi ve 2 ay sonunda cerrahi sonrası değerlendirilmedi; distal latans, amplitüd, spontan aktivite ve MÜP sonuçları incelenmiştir. Birinci gruptaki ratların yalnızca sol alt extremitelerine EMG uygulandığı için, sağ alt extermite ile ilgili sonuçlar verilmedi.(Tablo 7) Bu gruptaki EMG incelemesinde spontan aktivite ve MÜP değerleri normal olarak saptandı. Ayrıca distal latans verilerinde, başlangıç ve sonuç değerleri arasında, anlamlı bir farklılık saptanmadı.

No	Distal Latans(ms)				Amplitüd(mv)				Spontan aktivite (Fibrilasyon)				MÜP			
	İlk		Son		İlk		Son		İlk		Son		İlk		Son	
	Sağ-Sol	Sağ-Sol	Sağ-Sol	Sağ-Sol	Sağ-Sol	Sağ-Sol	Sağ-Sol	Sağ-Sol	Sağ-Sol	Sağ-Sol	Sağ-Sol	Sağ-Sol	Sağ-Sol	Sağ-Sol	Sağ-Sol	Sağ-Sol
1	1,4	1,3	1,2	1,2	11,1	12,5	15,8	10	—	—	—	—	N	N	N	BBPFGS
2	1,7	1,6	1,2	1,1	11,1	11,1	8,6	6,8	—	—	—	—	N	N	N	YYPF
3	1,1	1,1	1,1	1,4	11,2	11,7	16,4	9,6	—	—	—	—	N	N	N	BBPFGS
4	1,7	1,7	1	2,3	17	17,7	17,9	10,7	—	—	—	—	N	N	YYPF GS	BBPFGS
5	1,4	1,4	1,1	1,4	16,1	18,5	7,6	9	—	—	—	—	N	N	N	BBPFGS
6	1,2	1,3	1,2	1,4	13,2	15,2	8,6	12,8	—	—	—	—	N	N	N	N
7	1,4	1,3	1	1,3	14,5	12,3	10,8	10	—	—	—	—	N	N	N	BBPFGS
8	1,4	1,3	1,1	1,4	13,2	12,3	16,9	13,3	—	—	—	++	N	N	N	BBPFGS

Tablo 8. Başlangıç ve son EMG değerleri, 2.grup(alkol+, cerrahi+)

BB; büyük boylu / GS; geniş süreli / N; normal / PF; polifazik / YY; yer yer

İkinci gruba ait son EMG değerlendirmesinde, cerrahi yapılan sol tarafta MÜP'lerde, 6 nolu denek dışında myopati göstergesi olan dalgalara rastlandı. (Tablo 8) Dört nolu denekte ise; son EMG incelenmesinde, sol tarafa cerrahi yapıldığı halde; her iki alt extermiteinde de myopati göstergesi olan MÜP'ler saptandı. Yine 8 nolu denekte, iki pozitif fibrilasyona rastlanıldı. Distal latans değerlerinde ise; başlangıç ve sonuç EMG değerleri arasında, anlamlı farklılık saptanmadı.

No	Distal Latans(ms)				Amplitüd(mv)				Spontan aktivite (Fibrilasyon)				MÜP			
	İlk		Son		İlk		Son		İlk		Son		İlk		Son	
	Sağ-Sol	Sağ - Sol	Sağ - Sol	Sağ - Sol	Sağ - Sol	Sağ - Sol	Sağ - Sol	Sağ - Sol	Sağ - Sol	Sağ - Sol	Sağ - Sol	Sağ - Sol	Sağ - Sol	Sağ - Sol	Sağ - Sol	Sağ - Sol
1	1,3	1,6	1,2	1,6	12,7	16	7,3	15,8	—	—	—	—	N	N	N	BBPFGS
2	1,4	1,2	1,1	1,8	12,8	13,2	10	9	—	—	—	—	N	N	N	BBPFGS
3	1,4	1,3	1,2	1,8	11,9	14,8	15	8	—	—	—	—	N	N	N	BBPFGS
4	1,2	1,3	1,2	1,3	12	12	8,7	8	—	—	—	++	N	N	N	PFGS
5	1,2	1,1	1,1	1,6	10,4	7,2	13,3	8	—	—	—	—	N	N	N	YYBBGS
6	1,2	1,3	1,2	1,7	12	11	13	15	—	—	—	—	N	N	N	YYBBPF
7	1,4	1,6	1,1	1,2	11,7	13,4	11,5	10,5	—	—	—	—	N	N	N	N
8	1,4	1,6	1,1	1,6	12	14,4	15	11,5	—	—	—	—	N	N	N	BBPFGS
9	1,2	1,6	1	2	13	14,8	17	11,6	—	—	—	—	N	N	N	KBPFGS

Tablo 9. Başlangıç ve son EMG değerleri, 3.grup(alkol -, cerrahi+)

BB;büyük boylu / GS;geniş süreli / N;normal / PF;polifazik / YY;yer yer

Üçüncü gruba ait son EMG değerlendirmesinde; cerrahi yapılan sol taraftaki MÜP'lerde, 7 nolu denek dışında, myopati göstergesi olan dalgalara rastlandı. (Tablo 9) Yine 4 nolu denekte, 2 pozitif fibrilasyon gösteren spontan aktivite saptandı. Bu grupta da, distal latans değerlerinde; başlangıç ve sonuç EMG'lerinde, anlamlı farklılık saptanmadı.

EMG Sonuçlarının Yorumu: İğne EMG'sindeki distal latans ve amplitüd değerleri, pek güvenilir sonuç vermemektedir. Bu sebeple biz; elde ettiğimiz preoperatif ve postoperatif distal latans değerlerini, herhangi bir istatistiksel testle değerlendirmedik. Postop distal latans değerlerini, referans olarak aldığımız 1,4 değerine göre 3 kısma ayırdık. Postop distal latans değerinde artış olmayanları, distal latans değerlerinde artış var fakat 1,4 değerinden fazla olmayanları ve distal latans değerlerinde artış var, aynı zamanda 1,4 değerinden fazla olanları ayrı ayrı değerlendirdik.

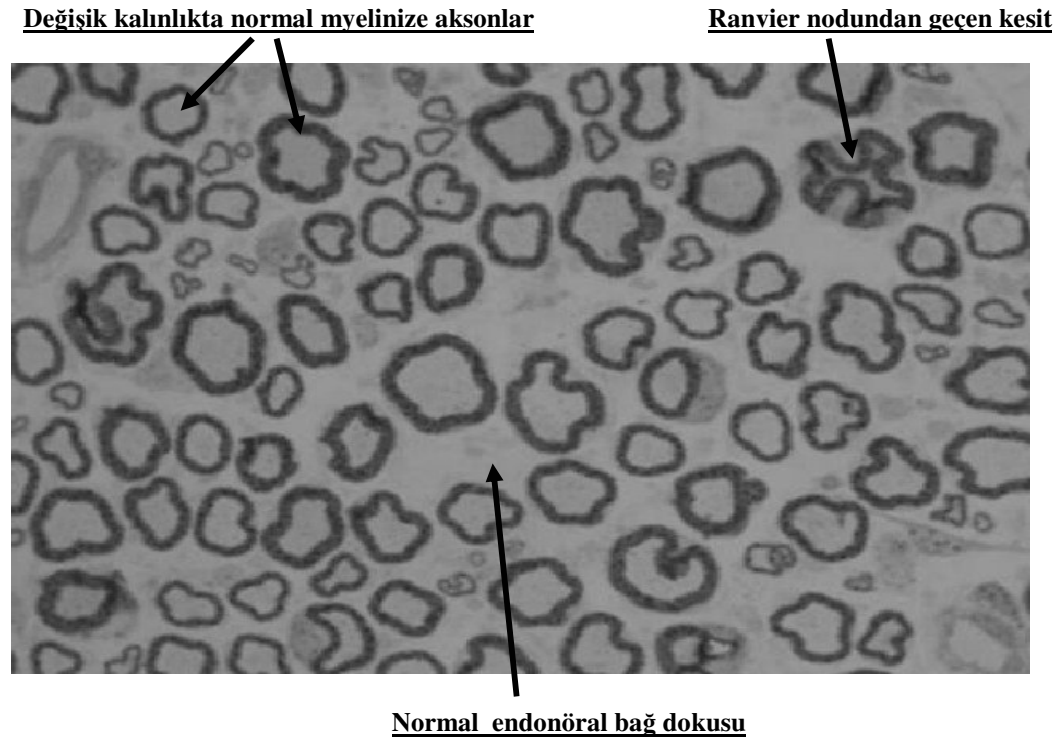
Distal latans değerlerinde artış olan ve 1,4 değerinin üstündeki sonuçları, anlamlı uzama olan sonuçlar olarak kabul ettik. Referans olarak kabul ettiğimiz 1,4 distal latans sonucuna göre yaptığımız değerlendirmede; alkol vererek 2 ay takip ettiğimiz grupta (1.grup), distal latans değerlerinde anlamlı artış saptamadık. Sinir

onarımı yapıp alkol verilen ve verilmeyen gruplar(2. ve 3. gruplar) arasında da, distal latans değerleri açısından fark saptamadık.

Spontan aktivite ve MÜP(motor ünit potansiyel)'ün post operatif değerlerinde; 1. grupta patoloji saptanmamışken, 2. ve 3. gruplarda aynı düzeyde patolojik değerler elde edilmiştir. Etanol diyetinin olumlu veya olumsuz bir etkisi açısından, 2 ve 3. gruplar arasında fark görülmemiştir. Sonuç olarak, ratlara oral olarak 2 ay süresince vermiş olduğumuz %7,2'lik etanolün; iğne EMG'si sonuçlarına göre, sinir iletimini etkilemediği neticesine vardık.

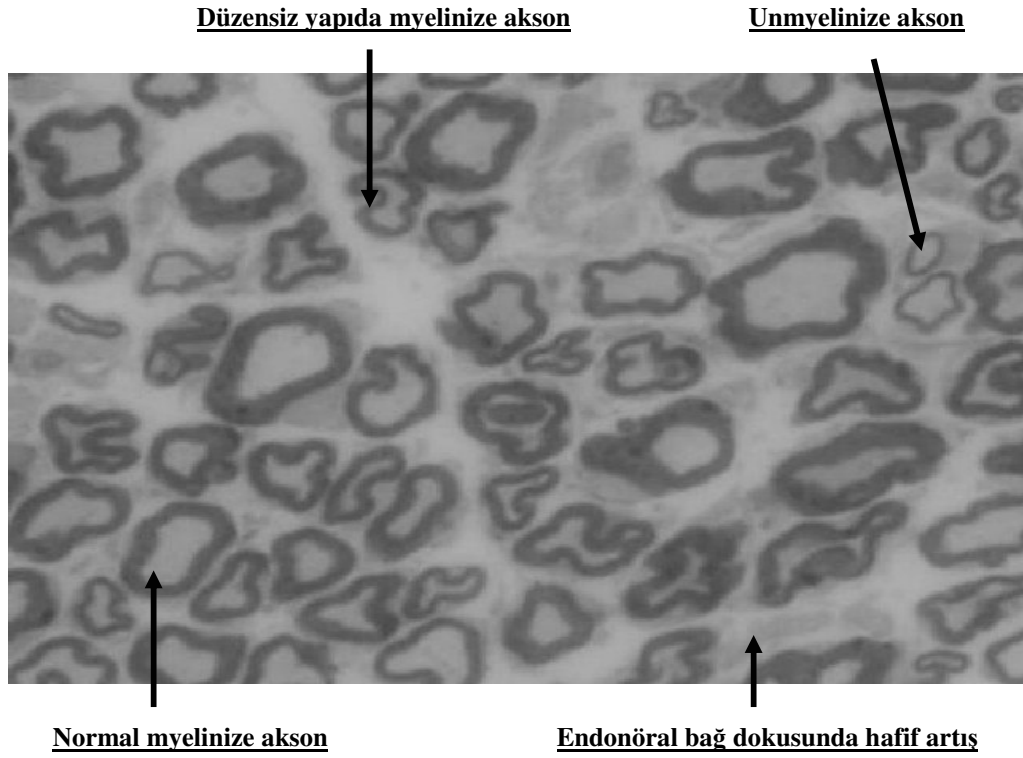
4.2. Histopatolojik Bulgular

Hazırlanan preparatların histopatolojik incelemesi, 1000 büyütmeli ışık mikroskopisi ile yapılmıştır. Aşağıda normal periferik sinirin, ışık mikroskopisi ile değerlendirmesi görülmektedir. Ranvier nodundan geçen kesitlerde, miyelin kılıfının yıldızvari görüntüsü dikkat çekmektedir. Değişik kalınlıkta, normal miyelinize aksonlar ile normal endonöral bağ dokusu görülmektedir.



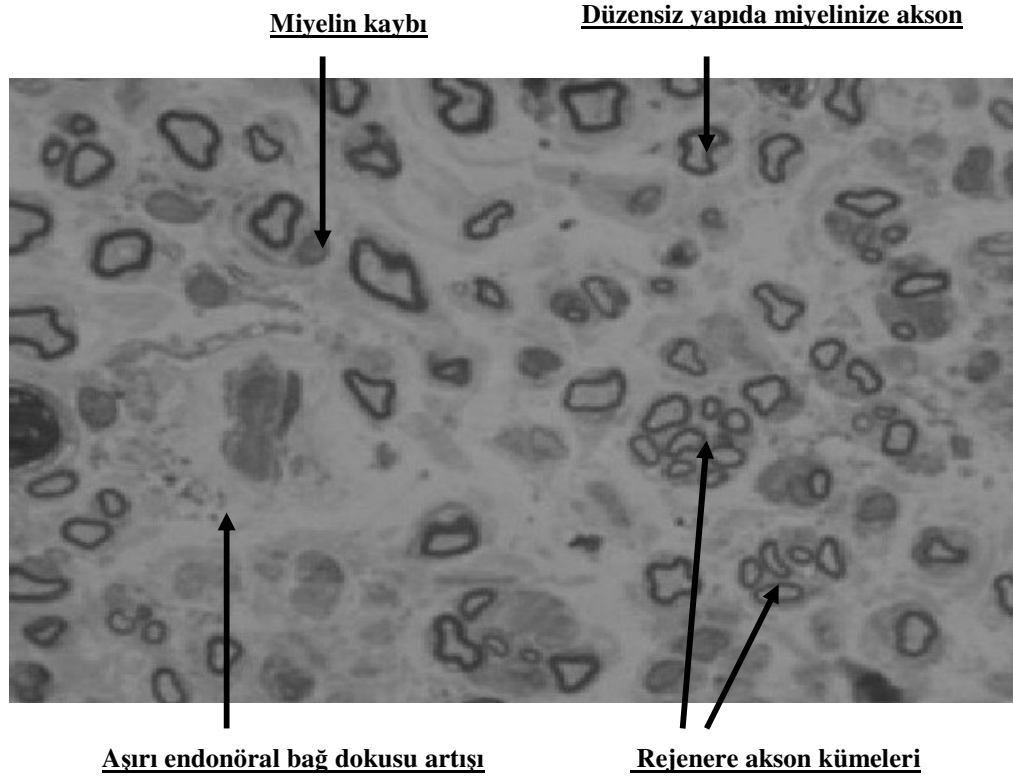
Resim 1. Normal periferik sinirin histolojik görünümü

Yalnızca etanol verilen, birinci gruba ait periferik sinir kesitlerinin incelenmesinde; hafif oranda miyelin kılıfta düzensizlik ve yıkım, miyelin kalıntıları, normal yapıda miyelinize ve unmyelinize aksonlar, arada ince miyelin kılıfa sahip aksonlar ve epinöryumda hafif kalınlaşma dikkat çekmektedir. Belirtilen bulgular, hafif-ılımlı aksonal dejenerasyon ile uyumludur. Epinöral kalınlaşmayı, daha küçük büyütmelelerde görebilmekteyiz; bunun için 1000'lik büyütmede epinöryum değerlendirilememektedir.



Resim 2. Birinci gruba ait incelemede hafif aksonal dejenerasyon bulguları

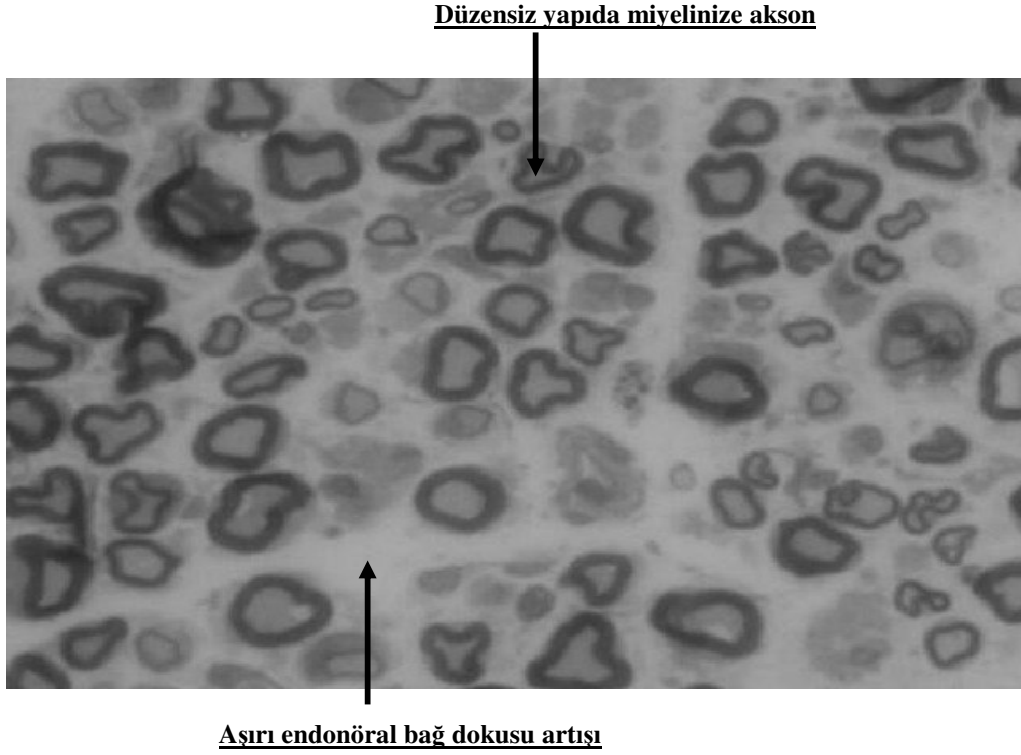
Etanol ile beslenen ve aynı zamanda sinir onarımı yapılan, ikinci gruba ait kesitlerin incelenmesinde; çok yaygın, şiddetli miyelin kaybı ve düzensizliği, rejene akson kümeleri, ileri derecede endonöral bağ dokusu artışı ve epinöriumda aşırı kalınlaşma ile belirgin olan, şiddetli aksonal dejenerasyon bulguları mevcuttu.



Resim 3. İkinci gruba ait incelemede şiddetli aksonal dejenerasyon bulguları

Yalnızca sinir onarımı yapılan, 3. gruba ait kesitlerin incelenmesinde ise; miyelin kaybı ve düzensizliği, endonöral bağ dokusu artışı, epinöriumda kalınlaşma ile belirgin olan bulgular mevcuttu. Genel olarak bu grupta da, şiddetli aksonal dejenerasyon ve rejenerasyon bulguları hakimdi. Fakat 2. gruba kıyaslandığında, aksonal dejenerasyon oranı daha hafifti.

Sonuç olarak; yalnızca alkol alan 1. grupta, hafif-ılımlı aksonal dejenerasyon bulguları mevcuttu. Alkol alan ve sinir cerrahisi yapılan 2. grupta, şiddetli aksonal dejenerasyon ve rejenerasyon bulguları hakimdi. Sadece sinir cerrahisi yapılan 3. grupta ise, 2. gruba göre aksonal dejenerasyon ve rejenerasyon bulguları daha hafifti. Bu histopatolojik bulgular; alkol kullanımının, periferik sinir iyileşmesini olumsuz yönde etkilediğini ve aksonal dejenerasyonu arttırdığını göstermektedir.



Resim 4. Üçüncü gruba ait incelemede aksonal dejenerasyon bulguları

Etanol kullanımının sinir iletimi üzerine etkisi, iğne EMG'sinde belirgin olarak görülemediyse de; periferik sinir iyileşmesi üzerine olumsuz etkileri, histopatolojik olarak saptanmıştır.

5. TARTIŞMA

Yapmış olduğumuz bu deneysel çalışma sonunda; 2 ay süreli modifiye likit diyet tekniği ile %7,2'lik etanol alımının, periferik sinir iyileşmesini histopatolojik olarak olumsuz yönde etkilediğini ve aksonal dejenerasyon yaptığını saptadık. Histopatolojik sonuçlarımıza göre, %7,2'lik etanolün 2 ay süreli alındığı 1. grupta; hafif oranda myelin kılıfta düzensizlik ve yıkım, aksonların myelin kılıflarında incelme, endonöral bağ dokusunda artma ve epinöryumda hafif kalınlaşma gibi sonuçlara yol açarak, hafif-ılımlı aksonal dejenerasyon yaptığını gözledik. Etanol alan ve aynı zamanda sinir onarımı yapılan 2. grup ile, etanol almayan yalnızca sinir onarımı yapılan 3. grubun ışık mikroskopik incelemelerini karşılaştırdığımızda; ikinci grupta daha şiddetli aksonal dejenerasyon bulgularını saptamamız, etanolün periferik sinir iyileşmesi üzerine olumsuz etki ettiğini göstermektedir.

Yine yapmış olduğumuz elektrofizyolojik değerlendirmede sinir iletimi açısından anlamlı bir fark bulamadık. Literatürlerdeki daha önce yapılan çalışmalarla kıyaslandığında, bizim çalışmamız; etanolün kısa süreli ve düşük dozda etkilerini gösteren bir çalışmadır. Literatüre baktığımızda, etanolün periferik sinir üzerine etkilerini inceleyen deneysel çalışmaların en az 4, en fazla 16 ay süreli yapıldığı görülmektedir. Bu çalışmalardan 2 tanesi, süre açısından bizim çalışmamıza benziyordu. Bosch ve arkadaşlarının(63) yapmış oldukları deneysel çalışmada ratlara 16 hafta boyunca etanol vermişler ve

EMG'de istatistiksel olarak anlamlı bir değişiklik saptamamışlardır. Yine McLane ve arkadaşlarının(66) yaptıkları deneysel çalışmada; alkol ile oral olarak 9 hafta beslenen ratlarda, EMG'de siyatik sinir iletimi değişmemişken, 28 hafta beslenen ratlarda ise sinir iletimi %47 oranında azalmıştır. Bu sonuçlar; etanol alım süresi ve total alınan etanol dozu arttıkça, EMG incelemesinin anlamlı hale geldiğini göstermektedir.

Ratlara verilen etanol konsantrasyonu açısından da, Bosch'un(63) ve Kjellström'ün çalışması bizim çalışmamızla benzerdir. Bosch; %6'lık etanolü 16 hafta süresince ratlara oral olarak vermiş ve her deneğin, ortalama 11-12 gr/kg etanolü günlük alması sağlanmıştır. Histopatolojik incelemede kalın ve ince fibrillerde azalma, myelin kılıfta incelme, segmental demiyelinizasyon tarzında aksonal dejenerasyon ve rejenerasyon bulgularını saptamışlardır. Kjellström'ün (65) çalışmasında ise, %5'lik etanol 17 hafta süresince uygulanmış ve her deneğin ortalama 11-15 gr/kg etanol alması sağlanmıştır. Yine histopatolojik incelemede myelin kılıfta incelme, akson sayısında azalma olmadan kalibrede azalma gibi aksonal dejenerasyon bulgularına rastlamışlardır. Biz ise çalışmamızda hem akson sayısında, hem de akson kalibresinde azalma saptadık. Bizim çalışmamızda; diyetteki alkol konsantrasyonu %7,2 iken, her rat günlük ortalama 16 gr/kg etanol almıştır.

Çalışmamızda kullanmış olduğumuz, epinöral uç uca onarım tekniği, belirtildiği gibi uygulaması kolay olan bir tekniktir. Sinir kesisi sonrası, onarımın distalinde görülen histopatolojik bulgulardan; endonöral bağ dokusu artışı, epinöral kalınlaşma, myelinde incelme, aksonlarda sayıca ve kalibrece azalma, rejenerasyon kümelerinin saptanması gibi bulgulara, yalnızca sinir onarımı yaptığımız 3. grubun incelemelerinde de rastladık. Sinir onarımı yaptığımız gruplarda, onarım hattının distalinde, histopatolojik olarak yeterli düzeyde rejenerasyon bulgularının olması, epinöral onarım tekniğinin başarısını ortaya koymuştur.

Uzbyay ve arkadaşlarının(120) geliştirdiği deneysel alkolik modelin verilerinde bildirilen, alkolik deneklerin kilo kaybetmeleri, bizim çalışmamızda da karşılaştığımız bir bulguydu. Etanol verdiğimiz gruplarda, % 5 oranında kilo kaybını saptadık. Alkolik diyete bağlı malnutrisyonda sebepler; mineral ve vitaminlerin emiliminin azalması, karaciğer toksisitesine bağlı olarak enerji

metabolizmasının bozulması, kalorinin çoğunun alkolden temin edilmesi ve yetersiz beslenmedir. Çalışmamızda alkol verilen deneklerdeki kilo kayıplarının belirtilen nedenlerle ilişkili olduğu düşünöldü. .

Sıvı diyet modellerinin; uygulama kolaylığı, alkolü daha iyi tolere etmesi, kesildiğinde deneklerin alkol yoksunluk sendromu gösterebilmesi, yüksek dozlarda günlük alkol tüketimine imkan sağlaması ve alkole bağılı karaciğer hasarlarını daha az geliştirmesi gibi avantajlara sahip olması, alkol çalışmalarında tercih nedeni olmuştur. Bizim çalışmamızda da, yukarıda sayılan gerekçelerden dolayı sıvı diyet modelinin uygulanması tercih edildi. Dolayısıyla Uzbay ve arkadaşları tarafından, oral alkol uygulamaları için geliştirilen modifiye sıvı diyet kullanıldı.

Çalışmamızda 2 ay süresince etanol verilmiştir ve bu süre diğer çalışmalara göre daha kısadır. Çalışmamız klinik olarak düşünöldüğünde, bira gibi düşük dozda etanol içeren içecekleri tüketen ya da kısa süreli alkollü içecek alan veya arasıra alkollü içecek tüketen hafif içicilerdeki periferik sinir hasarına örnek teşkil etmektedir.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Ratlar üzerinde yapmış olduğumuz bu deneysel çalışmada; 2 ay süresince etanol diyetinin periferik sinir iyileşmesini EMG'de etkilemediği, fakat histopatolojik olarak nöropati oluşturduğu ve sinir iyileşmesini olumsuz yönde etkilediği görüldü. Sonuç olarak, periferik sinir kesisi ile başvuran hastalarda, düşük dozda ve kısa süreli alkol alımlarının bile önerilmemesini tavsiye etmekteyiz. Ayrıca periferik sinir kesisi ile gelen kronik alkolik hastalarda, zaten etanole bağlı periferik nöropati olduğu göz önüne alınırsa; iyileşme sürecine olumsuz etki eden etanolün bırakılması daha fazla önem arz etmektedir.

Çalışmamızda kullandığımız, %7,2'lik etanol içeren sıvı diyetin alkolik rat modeli oluşturmak için yeterli olduğunu gözledik. Uygulama kolaylığı, deneklerin uyumu ve etkinliği sebebiyle, etanolle ilgili çalışmalarda MLD kullanımını önermekteyiz.

Epinöral uç uca onarım tekniğinin kolay uygulanabilir bir teknik olduğunu düşünmekteyiz. Histopatolojik olarak ta, yeterli düzeyde sinir rejenerasyonuna rastladığımız için, kullanılabilir bir teknik olduğu kanısındayız.

7- ÖZET

PERİFERİK SINIR İYİLEŞMESİ ÜZERİNE ETİL ALKOLÜN ETKİSİ

Amaç: Periferik sinir iyileşmesinin uzun zaman aldığına bilmek çok önemlidir. Bu çalışmada alkolik olan ve olmayan ratlar kullanıldı. Biz bu çalışmada; etanol kullanımının, periferik sinir iyileşmesi üzerine olan etkisini araştırmayı amaçladık.

Gereç ve Yöntem: Bu çalışma; İnönü Üniversitesi Deneysel Araştırma Merkezinde, 01/07/2004 ile 08/09/2004 tarihleri arasında yapıldı. Bu çalışma, bölgesel hayvanları koruma komitesi tarafından onaylandı. Deney materyali olarak 26 adet, 185-245 gr ağırlığında, yetişkin, sağlıklı, erkek, Wistar Albino cinsi rat kullanıldı.

Yirmialtı adet Wistar Albino cinsi rat, rastgele 3 gruba ayrıldı. Birinci grup (n=6); yalnızca modifiye likid diyet alan, cerrahi yapılmayan grup, 2.grup(n=10); modifiye likid diyet alan ve periferik sinir tamiri yapılan grup, 3.grup(n=10); yalnızca periferik sinir tamiri yapılan, alkol almayan grup olarak belirlendi. Tüm gruplara, sakrifiye edilmeden ve ameliyat öncesi EMG tetkiki yapıldı. Ameliyat sonrası 2. ayda, hayvanlar sakrifiye edildi ve sinir örnekleri histolojik tetkik için alındı.

Bulgular: Yapılan EMG'lerde, tüm gruplar arasında önemli bir farklılığa rastlanmadı. Bununla beraber alkolik gruplarda, ılımlı aksonal dejenerasyona rastlanıldı.

Sonuç: Periferik siniri tamir edilmiş alkolik ratlarda, periferik nöropatiye rastlanmadı. Bu çalışmada, hafif derecede alkol alımının bile periferik sinir hasarı yapabileceği gösterildi.

Anahtar Kelimeler: Periferik sinir, etanol diyeti, periferik nöropati, aksonal dejenerasyon

8- SUMMARY

THE EFFECT OF ETHIL ALCOHOL ON PERIPHERAL NERVE HEALING

Objective: It is very important to know, nerve healing takes long time for regeneration of peripheral nerve. The alcoholic and non alcoholic rats were enrolled in this study. We aimed to determine the effect of ethanol intake on peripheral nerve healing in this study.

Material and Method: This study was performed in İnönü University Experimental Research Center between 01.07.2004 - 08.09.2004 and the study was approved by the local animal welfare committee. Twenty six adult, male, healthy, Wistar Albino rats, weighing 185-245 gr were enrolled.

Twenty six Wistar Albino rats were randomly assigned to three groups. Group 1(n=6), taking modified liquid diet without nerve repair. Group 2(n=10), taking modified liquid diet with nerve repair. Group 3(n=10), nerve repair without taking modified liquid diet. Electrophysiological assessment, was performed preoperatively and before sacrifice to all groups. The animals were sacrificed after post operative 2 month and nerve samples were obtained for histologic analysis.

Findings: There was not found any significant differences between all groups in electrophysiological assessment. However, there was a slight axonal degeneration in alcoholic groups.

Results: There was found peripheral neuropathy in peripheral nerve repaired alcoholic rats. Eventually, even mild alcohol intake also deteriorate the peripheral nerve was shown in this study.

Key Words: Peripheral nerve, ethanol diet, peripheral neuropathy, axonal degeneration

KAYNAKLAR

- 1- Katzung B G. Basic Clinical Pharmacology, 2001; 8: 382
- 2- Handman J G, Fleming M. The Pharmacological Basis of Therapeutics 2001; 10: 429
- 3- Charles G, Jonathan S. Alcohol (Ethanol) related neuropathy. American Academy of Neurology 2003;7:1-6
- 4- Terzis JK, Smith KL. Repair and grafting of peripheral nevre. Plastic Surgery 1990; 1: 630-2.
- 5- Brushart M. Nerve repair and grafting. Green's Operative Hand Surgery 1999; 2: 1381.
- 6- Millesi H. Peripheral nerve repaire: terminology, questions, and facts. Journal of Reconstructive Microsurgery 1985; 2: 1.
- 7- Matsuyama T. Peripheral nerve repair and grafting techniques:a review. Neurol Med Chir 2000; 40: 187-99.
- 8- Millesi H. Interfascicular nerve grafting. Orthopedic Clinics of North America 1981; 12: 2.
- 9- Atkins R C, Carey F A. Organic Chemistry:A Brief Course 1997; 2: 68-71, 257-67.
- 10- Bilgin N. Elazığ sanayi sitesinde çalışan çıraklarda sigara içme, alkol kullanma ve uçucu madde bağımlılığı prevalans araştırması, Doktora Tezi, Elazığ, Tıp Fak, 1996; 42-3.
- 11- Kayaalp S.O. Rasyonel Tedavi Yönünden Tıbbi Farmakoloji 2000; 2: 921.
- 12- Katzung B G. Basic Clinical Pharmacology, 2001; 8: 382-94.
- 13- Kayaalp S.O. Rasyonel Tedavi Yönünden Tıbbi Farmakoloji 2000; 2: 921-2.
- 14- Helmut K, Salaspuro M. From alcohol toxicity to treatment. Alcoholism 2005 ; 7: 1341-50.
- 15- Zima T. Oxidative stress and signal transduction pathways in alcoholic liver disease. Alcoholism 2005; 11: 110 -5.
- 16- Zima T. Modulation of oxidative stress by alcohol. Alcoholism 2005; 6: 1060 -5.
- 17- Checa F. Ceramide, tumor necrosis factor and alcohol-induced liver disease. Alcoholism 2005; 11: 158-61.
- 18- Vary T C, Nairn A C. Restoration of protein synthesis in heart and skeletal muscle after withdrawal of alcohol. Alcoholism 2004; 4: 517-25.
- 19- Elmalı N, Ertem K. Fracture healing and bone mass in rats fed on liquid diet containing ethanol, Alcoholism:Clinical and Experimental Research 2002; 26: 509-13.
- 20- Kenneth J, Kenneth A. Alcohol consumption and platelet activation and aggregation among women and men: The Framingham Offspring Study. Alcoholism 2005; 29: 1906-19.
- 21- Oturai N, Jensen T. Neurosurgery for trigeminal neuralgia:Comparison of alcohol block, neurectomy and radiofrequency coagulation. The Clinical Journal Of Pain 1996; 12: 311-5.
- 22- Seitz HK, Salaspuro M. From alcohol toxicity to treatment. Alcoholism 2005; 7: 1341-50.

- 23- Fernandez C. Ceramide, Tumor necrosis factor and alcohol-induced liver disease. *Alcoholism* 2005; 11: 158-61.
- 24- Brian EL. *Fundamentals of Psychopharmacology* 1997; 2: 275-88.
- 25- Katzung B G. *Basic Clinical Pharmacology*, 2001; 8: 384.
- 26- Koroğlu E. *Psiknozoloji Tanımlayıcı Klinik Psikiyatri* 2004; 164 -70.
- 27- Kayaalp S.O, *Rasyonel Tedavi Yönünden Tıbbi Farmakoloji* 2000; 2: 927.
- 28- Handman J G, Fleming M. *The Pharmacological Basis of Therapeutics*, 2001; 10: 430-4.
- 29- Takehiko U. Contribution of angiotensin II to alcohol-induced pancreatic fibrosis in rats. *Journal of Pharmacology And Experimental Therapeutics* 2004; 10: 1124
- 30- Leonardo BM. Chronic ethanol consumption alters cardiovascular functions in conscious rats. *Life Sciences* 2005; 5: 322-6.
- 31- Tsai CS. Effects of Alcohol on Intracellular pH regulators and electromechanical parameters in human myocardium. *Alcoholism* 2005; 29: 1787-95.
- 32- Hill JA. In vivo veritas: Alcohol and heart disease. *Journal Medical Sciences* 2005; 3: 124-35.
- 33- Renate RZ. Red wine and beer elevate blood pressure in normotensive men, *American Heart Association. Hypertension* 2005; 45: 874.
- 34- Alvaro UM. Effects of alcohol on skeletal and cardiac muscle . *Muscle & Nerve* 1996; 6: 689-707.
- 35- Kayaalp SO. *Rasyonel Tedavi Yönünden Tıbbi Farmakoloji*, 9. Baskı 2000; 2: 925.
- 36- David MD. Alcohol and alveolar epithelial dysfunction, *Alcoholism* 2004; 8: 70
- 37- Joel GH, Michael F. *The Pharmacological Basis of Therapeutics* 2001; 10: 433.
- 38- Emanuele MA. Alcohol's effects on male reproduction. *Alcohol Health & Research* 1998; 22 :195-201.
- 39- Rasmussen C. Executive functioning and working memory in fetal alcohol spectrum disorder. *Alcoholism* 2005; 29: 1359-67.
- 40- Handman J G, Fleming M. *The Pharmacological Basis of Therapeutics*, 2001; 10: 435.
- 41- Seitz H. Moderate alcohol consumption and cancer. *Alcoholism* 2004; 28: 84.
- 42- Yokoyama A. Mean Corpuscular Volume, Alcohol flushing, and the predicted risk of squamous cell carcinoma of the esophagus in cancer free Japanese men. *Alcoholism* 2005; 29: 1877-83.
- 43- Marquez AU. Effects of alcohol on skeletal and cardiac muscle (invited reviews), *Muscle&Nevre* 1997; 6: 689-707.
- 44- Rollin JH. The course of alcoholic nutritional peripheral neuropathy. *Acta Neurol Scandinav* 1982; 66: 582-9.
- 45- Kerry RM. Peripheral neuropathy and myopathy in chronic alcoholism *Alcohol& Alcoholism* 1986; 21: 357-62.
- 46- Krahenbuhl S. Alcohol induced myopathy: What is the role of mitochondria? *Hepatology* 2001; 34: 1
- 47- Henning A. Decreased muscle strength in patients with alcoholic liver cirrhosis in relation to nutritional status, alcohol abstinence, liver function and neuropathy, *Hepatology* 1998; 27: 5.

- 48- Preedy VR. Alcoholic skeletal muscle myopathy: a role for protein adducts. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research* 2004; 28: 68-9.
- 49- Trounce I, Aust NZ. Chronic alcoholic proximal wasting: Physiological, morphological and biochemical studies in skeletal muscle. *J Med* 1987; 17: 413-9
- 50- Jonathan S R, Charles G. Alcohol(Ethanol) related neuropathy: *American Academy of Neurology*, 2003;4 : 1-8.
- 51- Hitoshi M. Prolonged central sensory conduction time in alcoholics with hypoactive aldehyde dehydrogenase-2. *Neuroscience Research* 2004; 50: 233-6
- 52- Lang CH. Alcohol intoxication impairs phosphorylation of S6K1 and S6 in skeletal muscle independently of ethanol metabolism, *Alcoholism: Clinical and Experimental Research* 2004; 28: 1758-67,
- 53- Stephan K. Alcohol induced myopathy: What is the role of mitochondria? *Hepatology* 2001; 34: 1.
- 54- Thomas C. Restoration of protein synthesis in heart and skeletal muscle after withdrawal of alcohol. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research* 2004; 28: 517-25.
- 55- Frost RA. Temporal differences in the ability of ethanol to modulate endotoxin induced increases in inflammatory cytokines in muscle under in vivo conditions. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research* 2005; 29: 1247-56,
- 56- Bigliocchi M, Luigi LM. MRI and muscle signal intensities in alcoholics compared with control subjects. *Alcoholism* 2004; 28: 1875-80.
- 57- Monique L, Amour D. Pathogenesis of alcoholic peripheral neuropathy: Direct effect of ethanol or nutritional deficit?. *Metabolism Brain Disease* 1994; 9: 2.
- 58- Posthuma J. Peripheral nerve conduction, visual evoked potentials and vitamin B1 serum level in chronic alcoholics. *Clin. Neurol. Neurosurg* 1983; 85: 267-72.
- 59- Koike H. Painful alcoholic polyneuropathy with predominant small-fiber loss and normal thiamine status, *Neurology* 2001; 56:1727-32.
- 60- Ammendola A. Peripheral neuropathy in chronic alcoholism : A retrospective cross-sectional study in 76 subjects. *Alcohol & Alcoholism* 2001; 36: 271-5
- 61- Chalukova N, Clinical and electrophysiologic study of the brain and peripheral nerves disorders in chronic alcoholism, *Folia Medica* 1994; 36: 2.
- 62- Shiraishi K. Study of energy metabolism of skeletal muscles in alcoholic liver disease-expired gas analysis during exercise. *Alcoholism* 2005; 29: 282-4.
- 63- Bosch E. Animal models of alcoholic neuropathy: morphologic, electrophysiologic and biochemical findings, *Muscle & Nerve* 1979; 2: 133-44.
- 64- Zambelis T. Large and small fiber neuropathy in chronic alcohol dependent subjects, *J. Perip. Ner. Syst* 2005; 10: 375-81.
- 65- Kjellström C, Decreased axonal calibres without axonal loss in optic nerve following chronic alcohol feeding in adult rats: a morphometric study, *Acta Neuropathol*, 1993 ; 85: 117-21.
- 66- McLane J A. Direct measurement of fast axonal organelle transport in chronic ethanol-fed rats, *Alcoholism: Clinical and Experimental Research*, 1992;16: 30-7.

- 67- Yasushi F. Assesment of the distribution of nerve conduction velocities in alcoholics, *Environmental Research* 1993; 61: 317-22.
- 68- D'Amour ML. Abnormalities of peripheral nerve conduction in relation to thiamin status in alcoholic patients, *Can. J.Neurol Sci* 1991; 18: 126-8.
- 69- McLane J A. Decreased axonal transport in rat nerve following acute and chronic ethanol exposure, *Alcohol* 1987; 4: 385-9.
- 70- Francisco JR. Antioxidants in peripheral nerve free radical, *Biology&Medicine*, 1996; 20: 925-32.
- 71- Rainer H. NGF level in the rat sciatic nerve is decreased after long term consumption of ethanol, *NeuroReport* 1996; 7: 777-80.
- 72- Handman J G, Fleming M. *The Pharmacological Basis of Therapeutics*, 2001; 10: 430.
- 73- Murray RK, Granner DK. *Harper's Biochemistry: Appleton&Lange* 1993; 852-5.
- 74- Katzung B G. *Basic clinical pharmacology*, 2001; 8: 382-3.
- 75- Kayaalp S.O, *Rasyonel Tedavi Yönünden Tıbbi Farmakoloji* 2000;2: 922-3
- 76- Kaplan LA, Pesce AJ. *Clinical Chemistry*, 1989, 484-95.
- 77- Kayaalp SO. *Rasyonel Tedavi Yönünden Tıbbi Farmakoloji*, 2000;2: 923.
- 78- Gartner LP, Hiatt JL. *Color Textbook of Histology*, 2001; 1: 183-95.
- 79- Luis CJ, Contopoulos AN. *Basic Histology* 1997; 1: 140-70.
- 80- Cormack DH. *Essential Histology* , 2001; 2: 209-35
- 81- Berne RM, Levy MN. *Principles of Physiology*, 1999; 3: 72-5.
- 82- Ganong WF. *Review of Medical Physiology*, 2001;1: 49.
- 83- Gelberman RH, Dahlin L. *Operative Nerve Repair And Reconstruction*,1991 1: 3-8.
- 84- Brushart TM. *Nerve repair and grafting,Green's Operative Hand Surgery*, 1999; 2: 1383.
- 85- Terzis JK. *Plastic Surgery General Principles* 1990; 1: 632.
- 86- Gelberman RH, Dahlin L. *Operative Nerve Repair And Reconstruction* 1991; 1: 11-2.
- 87- Mc Carthy, *Plastic Surgery General Principles*, 1990; 1: 642-4.
- 88- Brushart TM. *Nerve repair and grafting,Green's Operative Hand Surgery*, 1999; 2: 1382
- 89- Gelberman RH, Dahlin L. *Operative Nerve Repair And Reconstruction*, 1991; 1: 12-4.
- 90- Bell MA, Weddell AGM, *A descriptive study of the blood vessels of the sciatic nevre*, *Brain* 1984; 107: 871-89.
- 91- Cormack DH. *Clinically İntegrated Histology*, 2001; 226-30.
- 92- Gartner LP, Hiatt J L. *Color Textbook of Histology*, 2001; 185-8
- 93- Terzis JK. *Plastic Surgery General Principles*, 1990;1: 640-2.
- 94- Brushart TM. *Nerve repair and grafting. Green's Operative Hand Surgery*, 1999; 2: 1385-6.
- 95- Guyton AC, Hall JE. *Textbook of Medical Physiology*, 2000;1: 622-7.
- 96- Pocock G, Christopher R. *Human Physiology The Basis of Medicine*, 1999;1:71-6,
- 97- Vander A. *Human Physiology*, 2001;1:183-95.
- 98- Guyton AC,Hall JE. *Textbook of Medical Physiology*, 2000; 622-7.
- 99- Batjer HH, Loftus CM. *Textbook of Neurological Surgery Principles and Practice*, 2002; 2229-32.

- 100- Robinson LR. Traumatic injury to peripheral nerves, *Muscle&nevre* 2000 23: 863-73.
- 101- Achauer BM, Eriksson E. *Plastic Surgery*, 2000; 1: 79-83.
- 102- Millesi H, Peripheral nerve repair: terminology, questions, and facts *Journal of Reconstructive Microsurgery* 1985; 2: 1.
- 103- Takeshi M. Peripheral nerve repair and grafting techniques:a review *Neurol Med Chir*, 2000; 40: 187-99.
- 104- Brushart TM. Nerve repair and grafting. *Green's Operative Hand Surgery* 1999; 2: 1387-8.
- 105- Vincent RH, Chase RA. *Hand Surgery a Clinical Atlas*, 2002; 216-25.
- 106- Mc Carthy, *Plastic Surgery General Principles*, 1990; 1: 681.
- 107- Fereidoon M. End-to-side neurorrhaphy: an experimental study in rabbits. *Microsurgery* 2003; 23: 359-62.
- 108- Feng Z. End-to-side neurorrhaphy. *Microsurgery* 2002; 22: 122-7.
- 109- Midha R. Peripheral nerve repair and grafting techniques :A review Sunnybrook health science centre,University of Toronto, 2001;1-7
- 110- Elizabeth OJ. Regeneration and repair of peripheral nerves, *Injury int j care injured*, 2005; 36: 24-9.
- 111- Douglas WZ. The microenvironment of injured and regenerating peripheral nerves, *Muscle&nevre* 2000; 9: 33-8.
- 112- Gregory R,Evans D. Challenges to nerve regeneration, *Seminars in surgical oncology* 2000; 19: 312-8.
- 113- Yu WHA, Administration of testosterone attenuates neuronal loss following axotomy in the brainstem motor nuclei of female rats. *J.Neurosci* 1989; 9: 3908
- 114- Luis CJ, Contopoulos AN., *Basic Histology* 1997;1: 161-3.
- 115- Terzis JK. *Plastic Surgery General Principles*, 1990; 1: 657-660.
- 116- Simon P. Schwann cells, neurotrophic factors and peripheral nerve regeneration, *Microsurgery*, 1998; 18: 397-405.
- 117- McIsaac G, Kiernan JA. Acceleration of neuromuscular reinnervation by triiodothyronine. *J Anat* 1975; 120: 551- 60.
- 118- Luizzi J, Tedeschi B. Peripheral nerve regeneration in: *Neurosurgery clinics of North America* 1991; 31-9.
- 119- Ward L. C. Animal models of chronic alcohol ingestion: the liquid diet. *Drug and Alcohol Dependence* 1987; 19: 333-44.
- 120- Uzbay T, Kayaalp O. A modified liquid diet of chronic ethanol administration. *Pharmacological Research* 1995; 31: 37-42.
- 121- Lieber CS, Decarli LM. Experimental methods of ethanol administration *Hepatology* 1989; 4: 501-10.
- 122- Singh M. Alcoholic pancreatitis in rats fed ethanol in a nutritionally adequate liquid diet. *International J of Pancreatology* 1987; 2: 311-24.