

**T.C.**  
**KONYA NECMETTİN ERBAKAN ÜNİVERSİTESİ**  
**MERAM TIP FAKÜLTESİ**  
**PLASTİK REKONSTRÜKTİF VE ESTETİK CERRAHİ ANABİLİM DALI**

**PERİFERİK SİNİR YARALANMALARINDA KALSİYUM KANAL**  
**BLOKERLERİ İLE BİRLİKTE SİGARA DUMANI**  
**MARUZİYETİNİN SİNİR İYİLEŞMESİNE**  
**OLAN ETKİSİNİN ARAŞTIRILMASI**

**Dr. Muhammed Nebil SELİMOĞLU**

**UZMANLIK TEZİ**

**Tez Danışmanı**  
**Prof. Dr. Nedim SAVACI**

**KONYA –2012**

## İÇİNDEKİLER

İÇİNDEKİLER.....	ii
KISALTMALAR.....	iv
TABLO LİSTESİ.....	v
ŞEKİL LİSTESİ.....	vi
1. GİRİŞ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. Periferik Sinir Genel Bilgileri.....	3
2.1.1. Periferik Sinir Embriyolojisi.....	3
2.1.2. Periferik Sinir Anatomisi.....	4
2.1.3. Periferik Sinir Histolojisi.....	4
2.1.4. Periferik Sinir Vasküler Anatomisi.....	9
2.1.5. Periferik Sinir Fizyolojisi.....	10
2.2. Periferik Sinir Yaralanması.....	13
2.2.1. Tarihçe.....	13
2.2.2. Periferik Sinir Dejenerasyonu ve Rejenerasyonu.....	14
2.2.3. Periferik Sinir Yaralanması.....	16
2.2.4. Periferik Sinir Onarım Prensipleri ve Zamanlaması.....	18
2.3. Kalsiyum Kanal Blokerleri.....	20
2.4. Sigara Dumanı.....	22
2.5. Stereoloji.....	22
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	25
3.1. Sıçan Siyatik Sinir Anatomisi.....	25
3.2. Gruplar.....	26
3.3. Sigara Dumanı Sağlama Sistemi.....	27
3.4. Kalsiyum Kanal Blokerinin Hazırlanması.....	28
3.5. Cerrahi Teknik.....	28
3.6. Değerlendirme Yöntemleri.....	30
3.6.1. Yürüme Analizi ve Siyatik Fonksiyon İndeksi.....	30
3.6.2. Histolojik (Histomorfometrik) Değerlendirme.....	32
3.7. İstatistiksel Analiz.....	34
4. BULGULAR.....	35
4.1. Genel Değerlendirme Bulguları.....	35
4.2. Yürüme Analizi ve Siyatik Fonksiyon İndeksi.....	35
4.3. Histolojik Bulgular.....	36
5. TARTIŞMA.....	40
6. SONUÇ.....	45
7. ÖZET.....	46
8. ABSTRACT.....	47
9. KAYNAKLAR.....	48

## **KISALTMALAR**

- RNA: Ribonükleik asit  
DNA: Deoksiribonükleik asit  
ATP: Adenozin trifosfat  
P0: Protein sıfır  
PMP: Periferik miyelin proteini  
MBP: Miyelin temel protein  
KOAİ: Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı  
NO: Nitrik oksit  
SOD: Superoksit dismutaz  
NOS: Nitrik oksit sentetaz  
NPL: Normal bası uzunluğu  
EPL: Patolojik bası uzunluğu  
NTS: Normal ayakta 1. ve 5. parmak arası mesafe  
ETS: Patolojik ayakta 1. ve 5. parmak arası mesafe  
NIT: Normal ayakta 2. ve 4. parmak arası mesafe  
EIT: Patolojik ayakta 2. ve 4. parmak arası mesafe  
BUF: Baskı uzunluk faktörü  
PAF: Parmak ayrılık faktörü  
OAF: Orta parmak ayrılık faktörü  
SFİ: Siyatik fonksiyon indeksi

## **TABLO LİSTESİ**

- Tablo 1:** Periferik sinirlerin çap ve ileti hızlarına göre sınıflandırılması  
**Tablo 2:** Sinir yaralanma sınıflandırmalarının özeti  
**Tablo 3:** Gruplar ve verilen ajanlar  
**Tablo 4:** Gruplardan elde edilen siyatik fonksiyon indeksleri (SFİ)  
**Tablo 5:** Gruplardan elde edilen akson sayıları  
**Tablo 6:** Gruplardan elde edilen akson alanları  
**Tablo 7:** Gruplardan elde edilen miyelin kalınlıkları

## ŞEKİL LİSTESİ

- Şekil 1:** Periferik sinirlerin hücre gövdelerinin yerleşimi.
- Şekil 2:** Periferik sinirin ana yapısı ve diğer bir sinir hücresi ile snapsı
- Şekil 3:** Sinir hücre anatomisi
- Şekil 4:** Schwann Hücresi ve Miyelin Kılıf. a) Miyelinli akson, b) Miyelin kılıf gelişimi
- Şekil 5:** Sinir kılıfları şematik çizim
- Şekil 6:** Periferik sinirlerin fasiküler yapılarına göre sınıflandırılması
- Şekil 7:** Periferik sinirlerin mikrovasküler dolaşımı
- Şekil 8:** Aksiyon potansiyeli
- Şekil 9:** Sinir dejenerasyon ve rejenerasyonu.
- Şekil 10:** Periferik sinir yaralanmalarının sınıflandırılması
- Şekil 11:** Epinöral onarım
- Şekil 12:** Perinöral onarım
- Şekil 13:** Sıçan siyatik sinir anatomisi
- Şekil 14:** Sigara Dumanı Sağlama Sistemi
- Şekil 15:** Çalışmada kullanılan cerrahi ekipman
- Şekil 16:** Ratın operasyona hazırlanması ve siyatik sinir diseksiyonu
- Şekil 17:** Siyatik sinirin trifikasyondan 1 cm proksimalinden tek hamlede kesilmesi.
- Şekil 18:** 10/0 Prolen ile sinirin epinöral teknikle onarılması (10x ve 16x büyütmede).
- Şekil 19:** Kas ve cilt sütürasyonu.
- Şekil 20:** Yürüyüş yolu analizi yapılan yürüme kulvarı
- Şekil 21:** SFİ hesaplaması için ayak izlerinde bakılan parametreler, deneysel (E-SAG), normal (N-SOL)
- Şekil 22:** SFİ hesaplamasında kullanılan Bain ve ark.'nın geliştirdikleri formül
- Şekil 23:** Miyelinli akson sayısının belirlenmesi
- Şekil 24:** Akson alanı ve miyelin çapının belirlenmesi
- Şekil 25:** Gruplardan elde edilen siyatik fonksiyon indeksleri (SFİ)
- Şekil 26:** A: Sigara + CCB (Grup 4) B: CCB (Grup 3) C: Kontrol (Grup 1) D: Sigara (Grup 2)
- Şekil 27:** Gruplardan elde edilen akson sayıları
- Şekil 28:** Gruplardan elde edilen akson alanları
- Şekil 29:** Gruplardan elde edilen miyelin kalınlıkları

## 1-GİRİŞ VE AMAÇ:

Periferik sinirler, medulla spinalisteki motor nöronların, dorsal ganglionlardaki duyuşal nöronların ve sempatik ganglionlardaki sempatik nöronların gövdelerinin Aksonal uzantılarından oluşun ve sonlandıkları hedef organa göre motor, duyuşal veya otonomik fonksiyonları olan yapılardır (1).

Periferik sinir yaralanmalarına neden olan faktörler içerisinde en sık karşılaşılan etkenin travma olduğu bilinmektedir. Bununla birlikte, iskemik olaylar, enfeksiyon, inflamasyon, iyonize radyasyon, traksiyon, eksternal kompresyon, yanık ve elektrik çarpması gibi etkenlerde periferik sinir hasarında rol oynayabilmektedir. Yaralanmanın nedeninden bağımsız olarak sinir dokusunda iyileşmenin tam olmaması veya sinirin anormal rejenerasyonu, sıklıkla fonksiyonel kayıp ve ağrı ile sonuçlanmaktadır (2). Bu nedenle periferik sinir yaralanmaları sonrasında tedavideki ana amaç, sinir bütünlüğünü tekrar sağlayarak iletimin geri dönüşünü sağlamak ve kaybolan motor veya duyu fonksiyonlarını tekrar yerine koymaktır. Periferik sinir yaralanmalarının tedavisindeki temel prensip, skar ve fibrotik dokunun eksize edilmesi, sinir uçlarının tazelenmesi ve gerginlik olmaksızın sinir uçlarının bir araya getirilerek anastomoz edilmesidir. Tedavide, fonksiyonların maksimum düzeyde geri dönüşünü sağlamak için aksonların uygun doğrultuda distal güdüğe yönlendirmelerini sağlamak gerekmektedir. Ancak periferik sinir kesisi sonucu yapılan standart cerrahi onarımlara rağmen, çoğu zaman tam bir fonksiyonel iyileşme elde edilmez. (3-4)

Sigara dumanı tütünün yanması sonrası oluşur. Birçok toksik madde içermektedir. Tütün bitkisinin yakılarak içilmesi M.Ö 4000–5000 yıllara kadar gitmektedir. Birçok hastalığın sebepleri arasında geçmektedir. Bunlara kalp krizi, felç, KOAH amfizem ve birçok kanserle (özellikle akciğer, larenks, mesane, pankreas ve oral baş boyun kanserleri) ilişkilidir. Bunun yanında sigara dumanı ve içindeki toksik maddelerin santral sinir sistemine ve periferik sinir sistemine de negatif etki gösterdiği bilinmektedir. Bu etkiyi temel olarak sinir dokusunun kanlanması bozarak ve dolaylı olarak ta inflamatuvar cevabı arttırarak yapmaktadır. Periferik sinirlerin mevcut fonksiyonlarını yapabilmeleri için yüksek metabolik aktiviteleri mevcuttur. Devamlı oksijen ve enerji tüketimi olmaktadır. Bunun karşılanması için periferik sinirleri besleyen çok iyi gelişmiş intrinsik ve ekstrinsik damarlanma ağları mevcuttur. Birçok literatürde belirtildiği gibi sigara dumanı ve özellikle nikotin oluşturdukları oksijen radikalleri ile damar endotel yapısını bozarak ve yaptıkları vazokonstriksiyon etkisi ile sinir iyileşmesini bozmaktadır (5).

Kalsiyum kanal blokerlerini ilk olarak Albrect Fleckenstein 1960 yıllarda bulunmuş. İlk olarak anti anjinal olarak verapamil kullanılmaya başlanmış. Daha sonraki yıllarda vasküler yapılarda meydana getirdiği vazodilatasyon etkisinden yararlanılarak antihipertansif, antimigren ve periferik arter hastalıklarına karşı kullanılmaya başlanmıştır. Kalsiyum kanal blokerleri kalsiyum kanallarını bloke ederek hücre içine kalsiyum girmesine engel olur. Böylece insan vücudunda birçok sistemi etkiler. Kalsiyum kanal blokerlerinin etkilediği bir sistemde sinir dokudur. Kalsiyum kanal blokerlerinin sinir iyileşmesi üzerine olan etkisi literatürde çok olmasa da çalışılmıştır. Kalsiyum kanal blokerleri sinir yaralanması sonrası sinir hasarını azaltmakta ve iyileşmeyi artırmaktadır. Kalsiyum kanal blokerleri bunu hücre içine kalsiyum girişine engel olarak yapmaktadır. Yaralanma sonucu veya onarım sonrasında oluşan iskemi yaralanma bölgesinde başta serbest oksijen radikalleri olmak üzere, toksik etkili birçok ajanın birikmesine sebep olur (6,7). Sonuçta membran permeabilitesi bozulur ve hücre içine kalsiyum akışı baslar. Hücre içinde kalsiyum iyonunun artması proteolitik enzimleri aktive ederek, nörofilament ve mikrotübülleri de kapsayan hücre yapı taşlarının yıkımına neden olur (8,9). Ayrıca kalsiyum hücre (nöron) için eksitotoksik bir iyondur. Bu eksitotoksik etki, hasarlı dokuda glutamat reseptörlerinin aktive olması sonucunda, nöron içine kalsiyum girişi ile meydana gelir. Bunun sonucunda hasarlı nöron aşırı uyarılır ve ölür. Hasarlanma sırasındaki erken alınan kalsiyum kanal blokerleri bu mekanizmayı bozarak hasarlanmayı azaltabilir.

Kalsiyum kanal blokerlerinin korucu etkisinin bir diğer mekanizması ise oluşturdukları vazodilatasyon etkisidir. Vazodilatasyon etkisi ile sinir iyileşmesi için mevcut hasar zonuna daha fazla kan gidecek ve iyileşme daha iyi olacaktır (10).

Periferik sinir yaralanmaları genellikle sosyoekonomik seviyesi düşük toplumlarda daha sık görülmektedir. Bu toplumlarda sigara kullanım oranları da fazladır ve gün geçtikçe artmaktadır. Bu hastalarda sinir yaralanması sonrası bile sigara kullanımı devam etmektedir. Bu durum kliniğimizde çok kez gözlemlenmiştir. Bu çalışmanın amacı sinir iyileşmesine sigara dumanının oluşturduğu negatif etkinin kalsiyum kanal blokerleri tarafından engellenip engellemediğinin araştırılmasıdır.

## **2-GENEL BİLGİLER:**

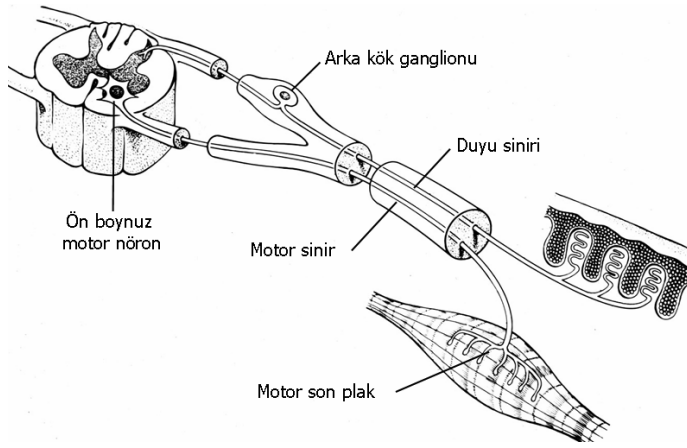
### **2.1-Periferik Sinir Genel Bilgileri:**

#### **2.1.1- Periferik Sinir Embriyolojisi:**

Vücutun diğer tüm hücre ve dokularının fonksiyonlarını düzenleyecek, birbirleri arasındaki ilişkiyi sağlayacak düzeyde gelişmiş olan bu hücreler diğer yapı elemanları ile birlikte sinir dokusunu oluşturmaktadırlar. Sinir sistemi embriyolojik olarak ektodermden, çevre doku ise mezodermden gelişir. Meydana gelen ilk oluşuma nöral plak adı verilir. Nöral plak başlangıçta çok sıralı nöroepitel hücrelerinden ibarettir. Farklı görünüşteki bu hücreler, ektodermin kübik biçimli diğer hücrelerinden daha yukarı doğru yükselmiştir. Daha sonra bu yapının yan kısımları kabarıp. Gelişmeye devam eden nöral kabartılar önce yükselir. Onsekiz günlük embriyoda nöral plak kalınlaşır nöral kristayı oluşturur ve mezoderm içersine göç ederler daha sonra orta çizgiye doğru kıvrılarak sulkus nöralisi oluştururlar. Periferik sinir sisteminin tüm hücreleri krista nöralisten köken alır. Bu arada gittikçe yükselen sulkus nöralisin kenarları 22. günde orta çizgi hizasında hem baş, hem de kuyruk yönüne doğru birleşir. Oluk kanal haline dönüşerek kanalis nöralis oluşur. Lümen çevresinde çok sıralı olarak dizilmiş tek tip nöroepitel hücreleri bulunur. Sonradan farklılaşan nöroepitel hücrelerinin bir bölümü nöronun primitif hücresi olan nöroblastları, bir bölümü de glioblastları oluşturur. Başlangıçta hiçbir uzantısı olmayan bu hücreye apolar nöroblast denir, zamanla iki adet uzantı gelişerek hızla büyür ve primitif akson halini alır, diğer kenardaki uzantı ise dallanır ve primitif dendriti meydana getirir. Bu son haliyle hücreye multipolar nöroblast denir ve gelişerek erişkin sinir hücresi olan nöronu oluşturur. Nöroblast halinden itibaren hücre bölünme yeteneğini kaybetmiştir. Spinal sinirler ekstremitelere tomurcukları oluşur oluşmaz ekstremitelere penetre olmaya başlar. Periferik sinirlerin miyelinizasyonu Schwann hücreleri tarafından oluşturulur. Schwann hücreleri nöral tomurcuktan orijin alır, perifere doğru yönelir, aksonların çevrelerine dolanır ve nörolemma kılıfını oluştururlar. Schwann hücreleri tarafından gerçekleştirilen miyelinizasyon fetal hayatın 4. ayından itibaren başlar (11,12). Bu gelişme sırasında, sinir hücrelerinin gelişebilecekleri en üst düzeylere kadar gelişmeleri söz konusudur. Bu durum, sinir hücrelerinin erişkinde yenilenebilme ve çoğalabilme yeteneklerini ortadan kaldırır. Ancak ileri derecede diferansiye olmaları sinir hücrelerinin, organizmadaki tüm hücreleri kontrol eden üst düzeyde hücreler olmasını sağlar. Bu nedenle sinir dokusundan kurulmuş olan sinir sistemi, canlıyı oluşturan sistemlerin gerektiği gibi ve birbirleri ile uyum içinde çalışmalarını düzenleyen sistemdir (13–15).

### 2.1.2-Periferik Sinir Anatomisi:

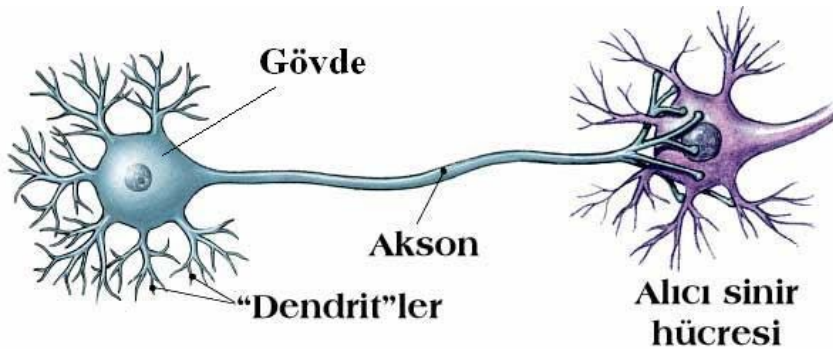
Periferik sinir sistemi, santral sinir sistemi ile periferik hedef organlar arasında çift yönlü uyarı iletimini sağlayan, bu sayede motor, duyu ve otonomik fonksiyonlarının düzenlenmesinde önemli rol oynayan bir sistemdir. Bu sistemin afferent bölümü, periferdeki reseptörlerden gelen duyuları SSS'e, efferent bölümü ise SSS'nin oluşturduğu motor cevapları perifere taşımakla görevlidir. Motor, duyu ve otonom olmak üzere 3 tip periferik sinir bulunmaktadır. Bunlardan motor sinirlerin hücre gövdeleri medulla spinalis ön boynuzunda, duyu sinirlerinin hücre gövdeleri ise dorsal spinal arka kökler içerisinde yerleşmiştir. Duyusal ve motor lifler içeren periferik sinirler, dorsal ve ventral spinal köklerin birleşmesinden oluşmaktadır (Şekil 1).



**Şekil 1:** Periferik sinirlerin hücre gövdelerinin yerleşimi. (Myers RR. Morphology of the peripheral nervous system and its relationship to neuropathic pain. Anesthesia: Biologic Foundations, Yaksh TL, Lynch III C, Zapol WM, Maze M, Biebuyck JF, Saidman LJ (eds), Lippincott-Raven, Philadelphia, s: 487, 1998)

### 2.1.3-Periferik Sinir Sistemi Histolojisi:

Sinir sisteminin ana hücresi nöronlardır. Nöronlar perikaryon, dentrit ve akson olmak üzere 3 ana kısımda incelenebilir (Şekil 2).



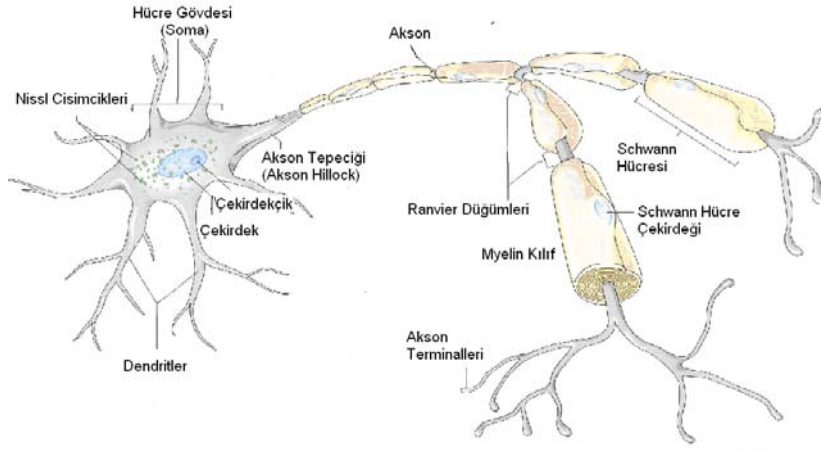
**Şekil 2:** Periferik sinirin ana yapısı ve diğer bir sinir hücresi ile snapsı



Sinir hücre gövdesi perikaryon olarak da adlandırılır. Sinir liflerinin beslenmesini, korunmasını ve devamlılığını sağlayan kompozit bir yapıdır. Sinir hücresi içerisinde hücre fonksiyonlarını gören organeller mevcuttur. Bu organellerden önemli biri granüllü endoplazmik retikulumdur. Nissl cisimciği olarak da bilinen bu yapı protein sentezinden sorumludur. Sitoplazma içerisinde bulunan diğer önemli bir yapıda, dendrit ve aksonların sonlarına kadar uzanan, nörotübül ve nörofilamentlerden oluşan nörofibrillerdir. Bunlar metabolitlerin taşınmasında, hücre şeklinin korunması ve desteklenmesinde görev alan yapılardır (Şekil 3).

Sinir hücre gövdesinden çıkan ve nispeten kısa olan uzantılar dendrit olarak tanımlanırlar. Dendritler bir metreye kadar uzayabilirler ve birçok nöronda bütün sinirin %90'ını oluşturabilir. Proksimal dendritler Nissl cisimciği ve Golgi aparatının parçalarını içerirler. Bununla birlikte dendritlerdeki ana sitoplazmik organeller mikrotübül ve nöroflamanlardır. Dendritler, çevreden, duyu epitelinden veya diğer nöronlardan gelen uyarıları hücre gövdesine iletirler ve nöronlar arasındaki iletişimi sağlarlar. Dendritler çok nadir miyelin taşır. Dendritler, çevreden gelen uyarıların hücre gövdesine iletilmesinden ve nöronlar arasındaki bağlantının sağlanmasından sorumlu olan yapılardır (Şekil 3).

Aksonlar ise tek ve daha uzun olan uzantılardır. Aksonların primer görevi sinirsel uyarıyı periferdeki kas dokusuna aksiyon potansiyeli olarak taşımaktır. Tüm aksonlar hücre gövdesinin akson tepeciği denilen kısa piramit şekilli kısmından çıkar ve kas, sinir veya glandlara impuls iletilmesini sağlarlar. Akson ile akson tepeciğinin birleştiği bölgeye başlangıç segmenti denir. Başlangıç segmenti kısa, dar ve miyelinsiz bir kısımdır. Burası nörona gelen değişik eksitator ve inhibitör uyarıların değerlendirildiği ve bir aksiyon potansiyelinin ya da sinir impulsunun üretilip üretilmeyeceğinin belirlendiği yerdir. Akson tepeciğinden sonra akson miyelinleşir, çapını artırır ve sonlanacağı hedef-organa kadar aynı çapta devam eder. Sıklıkla her bir sinir hücresinin pek çok dendriti olmasına karşın, tek bir aksonu vardır. Aksonlar, orijinal hücre gövde çapının binlerce katı kadar uzunlukta perifere uzanım gösterebilirler. Bir akson; aksoplazma, aksolemma ve miyelin kılıftan meydana gelir. Aksoplazmayı çeviren hücre zarına "aksolemma" denir. Aksoplazma da mitokondri, düz endoplazmik retikulum, lizozom ve veziküller gibi organellerin bulunmasına karşın, protein sentezi yapabilen golgi cisimcikleri ya da granüllü endoplazmik retikulumlar yoktur. Bu nedenle canlılıklarını koruyabilmek için hücre gövdesi ile devamlılıklarının korunması gerekir Aksoplazma hücre için gerekli protein mikrotübül ve mikrofilamanları içermektedir. Aksonlar diğer dendrite aksonların en distalinde bulunan teledendria denilen yapılar yardımı ile snaps yaparlar (Şekil 3).

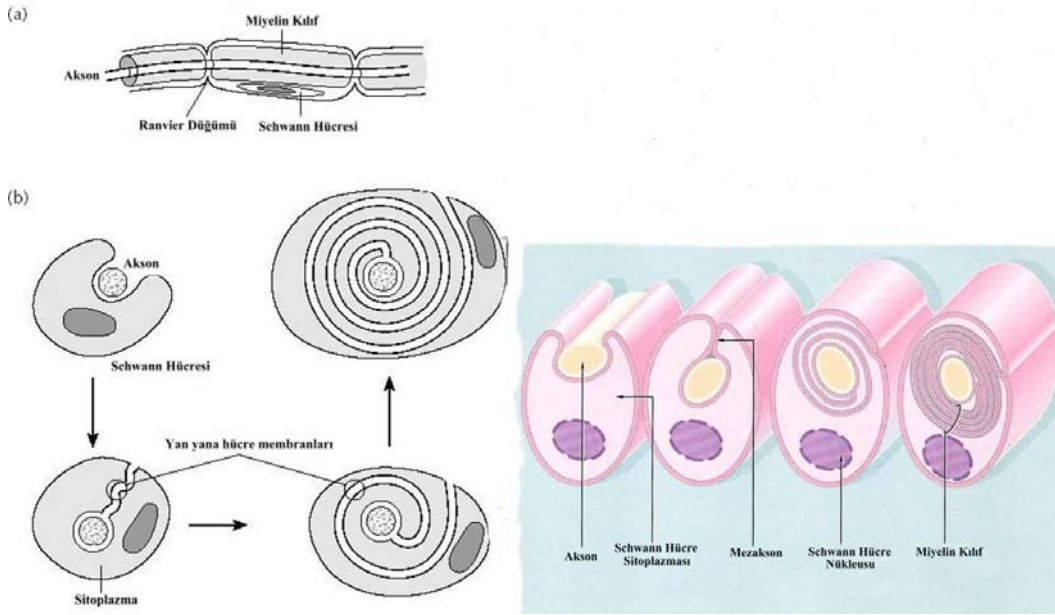


**Şekil 3: Sinir hücre anatomisi** (Shier D, Butler J, Lewis R. Hole's Essentials of human anatomy and physiology. 9th ed. New York: McGraw Hill, 2006: 393' den çevrilerek alınmıştır.)

Schwann hücreleri periferik sinir sisteminin destekleyici hücreleridir. Miyelin üreten bu hücreler aksonu değişik sıklıkta sarmaktadırlar. Nöroektodermal orijinli olan bu hücreler, primitif dorsal kök ganglia ve ventral boynuzdan çıkan nöritlerin hemen önünde büyürler. Schwann hücreleri akson çevresindeki alanda iyon dengenin sağlanmasına, nörotransmitterlerin dağılımına ve aksosolom boyunca sodyum kanallarının yerleşimine katkıda bulunan hücrelerdir. Periferik sinir sisteminin uydu hücreleri olan Schwann hücreleri, aynı zamanda akson çevresinde konsantrik karakterde proteofosfolipid bir tabaka olan miyelin kılıfını hazırlarlar. Bu hücreler ayrıca, periferik sinir sistemindeki kalıntıları temizler ve yaralanma veya kesilme sonrası aksonların yeniden büyümesine rehberlik ederler (16,17). Schwann hücreleri tip 4 kollajen ve lamininden oluşan bir bazal membran üretirler ve bu yapı da sinir lifini çevreler. Bu bazal membranın sinir rejenerasyonundaki rolü çok önemlidir, özellikle sinir rejenerasyonu sırasında, yeni büyümekte olan aksonal tomurcukların distal sinir güdüğüne uzanımları sırasında rehberlik görevi görür (18). Miyelinli liflerde her bir Schwann hücresi tek bir aksonu çevrelerken miyelinsiz liflerde bir Schwann hücresi birden fazla aksonu çevrelemektedir (Şekil 4).

Miyelin kılıfın gelişimi gestasyonun 12-18. haftalarında başlamaktadır ve doğum sonrası da değişken hızlarda devam etmektedir. Miyelin esas olarak santral sinir sisteminde oligodentrositlerin, periferik sinir sisteminde ise Schwann hücrelerinin plazma membranlarından oluşmaktadır. Miyelinin yapısı diğer plazma membranlarına benzemekle birlikte, içeriği nedeniyle diğerlerinden farklıdır. Biyokimyasal olarak %75 lipit ve %25 proteinden meydana gelmektedir. Miyelin kılıfın yapısında, protein sıfır (P0), periferik miyelin proteini (PMP) ve miyelin temel protein (MBP) olarak adlandırılan membran proteinleri bulunur (19-22).

Bu proteinler glikoprotein yapısındadır. Bu transmembran glikoprotein, karşılıklı iki membran tabakası arasında güçlü bir adhezyon sağlar ve periferik sinir miyelininin en önemli yapısal komponentidir (23). Miyelin tabaka içerisinde bulunan lipidlerin % 20-30'unu oluşturan kolesterol multilameller yapının stabilizasyonunu sağlamaktadır. Miyelin içeriğindeki diğer lipidler ise glikolipit yapısında olan galaktoserebrosid, sülfatid ve gangliosidlerdir. Benzer şekilde periferik sinirlerin miyelin yapısı ile santral sinir sistemi miyelini arasında da farklar bulunmaktadır. Periferik miyelin dokusunda santraldekine göre sfingomiyelin, kolin ve gliserofosfatid oranı daha fazla, galaktoserebrosid oranı ise daha azdır (Şekil 4).



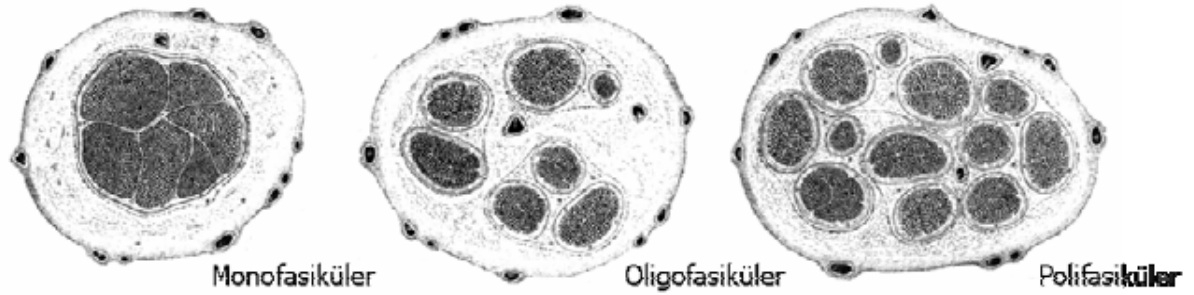
**Şekil 4:** Schwann Hücresi ve Miyelin Kılıf. a) Miyelinli akson, b) Miyelin kılıf gelişimi

Miyelinli ve miyelinsiz fibriller hepsi farklı yapılarda olmak kaydı ile Schwann hücresi tarafından sarılmaktadır. Miyelinli fibrillerde Schwann hücreleri akson ile 1:1 oran olana kadar çoğalırlar. Miyelinin kalınlığı, sardığı aksonun çapı ile orantılı olup, çapı büyük olan fibrillerin daha kalın miyelin yapısı olmaktadır. Motor nöronların miyelin katı duyu nöronlarından daha kalındır (24). Sinir lifleri miyelinli ya da miyelinsiz olabilmesine rağmen, her sinir lifinde aksonlar mutlaka uç uca dizilmiş Schwann hücreleri ile sarılmışlardır. Miyelinsiz olanlarda tüm siniri uniform olarak sararken, miyelinli olanlarda ise arada Ranvier boğumlarını oluşturacak şekilde sararlar. Ranvier boğumunda, sinir elemanları buraya gelen akımı arttırıcı yapıdadır. Mesela, buradaki mitokondri sayısı normal yerlere göre beş kat fazladır. Diğer enerji üreten hücre elemanları da bu bölgede fazladır (24).



Periferik sinirler fasiküler yapılarına göre üç ana gruba ayrılırlar (Şekil 6).

1. Monofasiküler sinir: Birçok sinir lifi içeren tek bir fasikül bulunur.
2. Oligofasiküler sinir: Birkaç büyük fasikülden oluşan sinirdir.
3. Polifasiküler sinir: Çok sayıda fasikül mevcuttur. Fasiküller gruplar halinde veya grup oluşturmaksızın bir arada bulunabilirler.



**Şekil 6:** Periferik sinirlerin fasiküler yapılarına göre sınıflandırılması (Lundborg G. The nerve trunk. Nerve injury and repair. New York: Churchill Livingstone, 1988'den çevrilerek alınmıştır.)

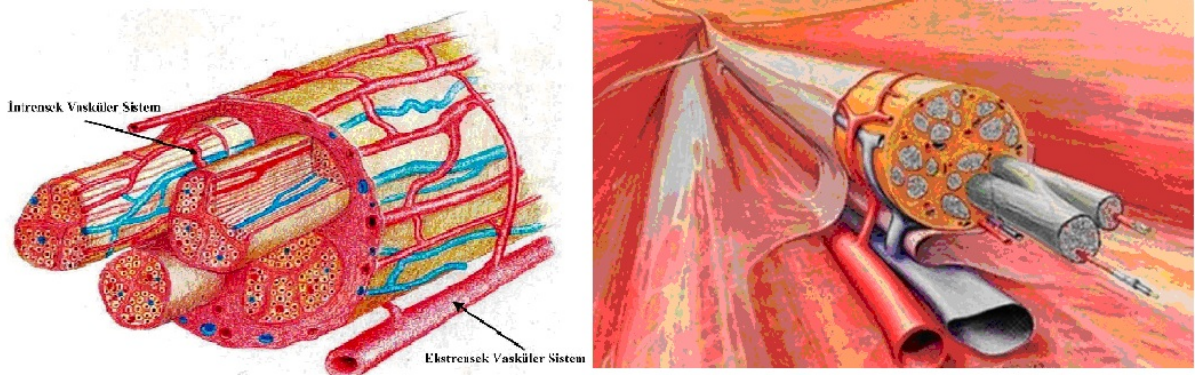
#### 2.1.4-Periferik Sinir Vasküler Anatomisi:

Periferik sinirin yapısında, besleyici damarlar (arteriae nervosum, venae nervosum), lenfatikler ve sinirler de mevcuttur (28). Periferik sinirlerin vasküler yapısı ile ilgili ilk çalışma, 1768 yılında Isenflamm ve Doerffler tarafından yapılmıştır ve renkli balmumunun yardımıyla, sinirlerin etrafında bir vasküler ağ olduğunu göstermişlerdir. Daha sonra bu damarlanma hakkındaki detaylı bilgiler, 1878 yılında Ranvier ve 1890 yılında Quenu ile Lejars isimli araştırmacılar tarafından ortaya konmuştur. Periferik sinirlerde uyarı iletimi ve aksonal transport için gerekli olan enerji, epinörium, perinörium ve endonörium tabakalarında bulunan ve birbirleriyle ileri derecede bağlantıları olan bir vasküler sistem sayesinde sağlanmaktadır (29). Periferik sinirlerin dolaşımı ekstrensek ve intrensek olmak üzere iki sistem tarafından sağlanmaktadır (Şekil 7).

Ekstrensek sistem, sinirin dış yüzeyindeki gevşek adventisyal doku içerisinde bulunan damarlardan oluşmaktadır. Vasa nervorum olarak adlandırılan bu damarlar, sinirlere yandaş olarak seyreden damarlardan gelen besleyici dalcıklardır ve mezonörium denilen gevşek bir kılıf içerisinde seyretmektedirler. Mezonörium, kan damarlarını ve epinöriyumu çevreleyen ayrı, gevşek bir kılıf olarak tanımlanmış olmasına rağmen, ayrı yapı olmayıp bir diseksiyon artefaktı olabileceği de ileri sürülmüştür (30). Mezonörium içerisinde longitudinal olarak uzanan damarlar, mezonöriyumu delerek intrensek sistem ile bağlantılar yaparlar.

İntrensek sistem ise epinöriyum, perinöriyum ve endonöriyum içerisinde yer alan vasküler pleksuslardan meydana gelmektedir. Bu iki sistem arasındaki denge ve kompanzatuvar mekanizmalar siniri vasküler dolaşım problemlerine karşı korumaktadır (31).

Epinöriyumun derin ve yüzeysel katları içerisinde uzanım gösteren epinöral damarlar, her fasikül veya fasikül demetine besleyici dallar gönderirken aynı zamanda değişik seviyelerde perinöral vasküler pleksus ile de anastomozlar yapmaktadır. Uzunlamasına seyreden perinöral damarlar birçok alanda oblik olarak perinöriyumun iç tabakasını delerek endonöral aralığa geçerler ve endonöral vasküler pleksusu oluştururlar. Endonöral vasküler pleksustaki kapillerlerin çapı, kas lifleri içerisindeki 3-6 µm'lik kapillerler ile kıyaslandığında oldukça geniştir. 6-10 µm çapındaki bu kapillerlerin sıkı endotelyal bağlantıları, kan-sinir bariyerinin korunmasında önem arz etmektedir. Endonöral vasküler yatak, fasiküller boyunca devamlı bir anastomotik ağ oluşturmaktadır ve bu sayede sabit bir fasiküler kan akımı sağlanmaktadır (32). Bu bölgedeki dolaşım, perinöriyumun daha dış tabakalarında geçerli olan sempatik inervasyonun aksine lokal perfüzyon basıncı ile dengede tutulmaktadır (33). Periferik sinirler içerisinde longitudinal olarak uzanım gösteren bu vasküler sistemler aynı zamanda sinüzoidal bir yapıya da sahiptirler (Şekil 7). Bu sinüzoidal yapı, vasküler sistemin gerilme tarzı travmalarda hasar görmesini engellemektedir (33).



Şekil 7: Periferik sinirlerin mikrovasküler dolaşımı

### 2.1.5-Periferik Sinir Fizyolojisi:

Aksonal iletim sistemi, Ca-Mg ATPaz ile sağlanan ATP (Adenozin trifosfat)'ye yani enerjiye bağımlıdır. Aksonal taşıma çift yönlüdür. Anterograd (somatofugal) taşıma ile sinir hücre gövdesinde sentezlenen pek çok madde farklı hızlarda aksonun uzun aksı boyunca taşınır.

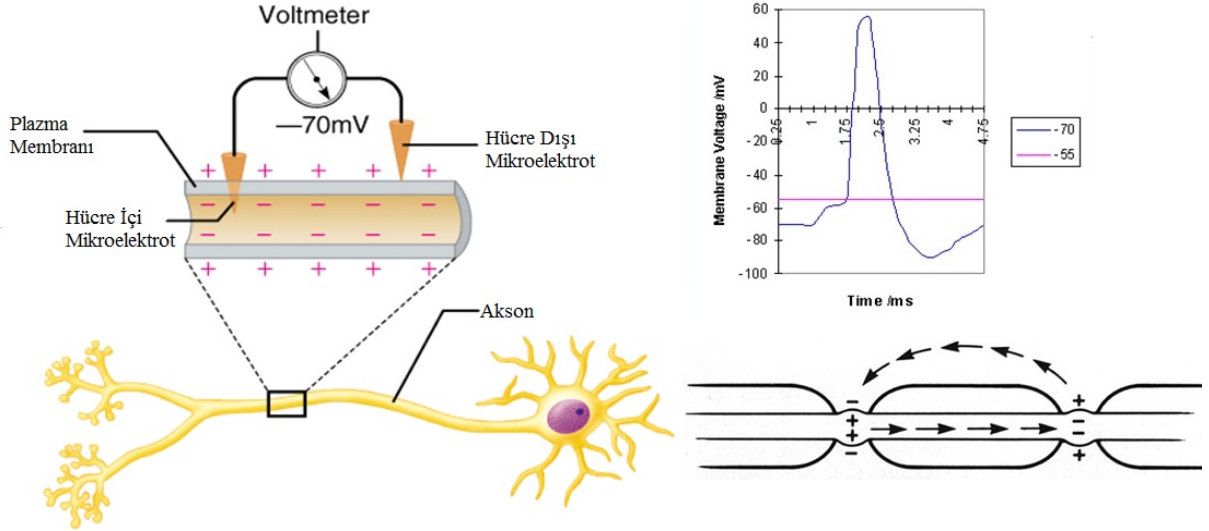
İki farklı hızda anterograd taşıma vardır:

1) Yavaş taşıma: 1–6 mm/gün hız ile aksonların sitoskeletal elemanları taşınır. Aktin, tübülün gibi mikrotübül proteinleri, nörofilaman ve mikrofilamanlar bu yolla taşınırlar.

2) Hızlı taşıma: Yaklaşık 400 mm/gün hız ile glikoprotein, lipid gibi hücre zarı elemanları, çeşitli enzimler ve nörotransmitter içeren veziküller taşınır. Retrograd (somatopedal) taşıma, akson distal ucundan hücre gövdesine doğru olan taşıma sistemidir. Ortalama taşınma hızı 240 mm/gün kadardır. Retrograd taşıma ile nörotransmitter veziküllerinin ve akson içindeki proteinlerin geri dönüşümü sağlanır. Ayrıca akson terminalindeki ya da kesilmiş akson ucundaki sinir büyüme faktörü gibi nörotrofik faktörler ve herpes simpleks, polio gibi virüsler de geriye doğru taşınabilirler (18,34,35).

Sinir sisteminde iletimin temel anlamı herhangi bir noktada oluşan aksiyon potansiyelinin sinir gövdesi ve uzantıları boyunca taşınmasıdır. Her hücre gibi nöronlarında hücre dışı ile içi arasında bir elektriksel potansiyel farkı vardır. Bu potansiyel farkı, hücre zarının iyonlara karşı geçirgenlik özelliğinin ve hücre içi ile dışı arasındaki iyon konsantrasyonlarındaki farklılığı sonucu oluşur. Normalde hücre dışında Na ve Cl iyonları fazla iken hücre içinde K ve Ca iyonları fazladır. Ayrıca hücre içinde negatif yüklü proteinler mevcuttur. Hücre zarının seçici geçirgenliği bu negatif yüklü proteinlerin dışarıya kaçışına izin vermezken hücre zarına yerleşmiş olan Na, K, Ca ve Cl kanalları hücre içi ile dışı arasında konsantrasyon farkı doğuracak şekilde iyon geçişini denetlerler. Bu konsantrasyon farklılıkları ve ortaya çıkan elektriksel potansiyel hücre içinin dışına göre -60 ile -80 mV arasında bir polarizasyon oluşturur. İstirahatta bu potansiyel sistemin denge halinde kalması ile korunur. Bu durumda Na kanalları tama yakın kapalı, K kanalları ise açıktır. Kanallar dışında difüzyonla olan hücre içine Na hücre dışına K kaçışı ise Na-K pompası ile kompanse edilir. Bu enerji gerektiren aktif bir pompa olup sodyumu hücre dışına potasyumu hücre içine taşımaktadır. Nöronun uyarılması hücre zarında istirahatte varolan dengeyi bozar ve depolarizasyon meydana gelir. Kanalların açılması ile sodyumun hücre içine girişi başlar, şiddeti yeterli bir membran destabilizasyonu yaparsa hücre içi ile dışı arasındaki potansiyel farkı azalarak eşik değere ulaşır ve hücre membranının bu noktasında ani bir potansiyel değişimi olur. Bu noktada hücre içi hücre dışına göre pozitif potansiyeldedir. Aksiyon potansiyeli oluşturan uyarılar için eşik değeri -59 mV'tur. Bu eşik değeri aşamayan potansiyel değişiklikleri aksiyon potansiyeli yaratmazken eşik değerinin üzerine çıkan potansiyel değişikliği şiddeti ne kadar farklı olursa olsun aynı aksiyon potansiyelini oluşturur. Buna "Her ya da Hiç" kuralı denir. Aksiyon potansiyeli bir kez oluştuğundan sonra durdurulamaz ve komşu bölgeleri uyararak yayılır.

Miyelinli liflerde, akson boyunca dizilim gösteren Schwann hücreleri arasında miyelin kılıfı olmayan 1  $\mu\text{m}$ 'lik alanlar mevcuttur. Miyelin kılıf boyunca iletilen impulslar "Ranvier düğümü" adı verilen bu alanlarda bir sıçrama (saltatorik iletim) yaparak bir sonraki miyelin kılıfa geçerler (36) (Şekil 8). Ranvier düğümlerinde, sinir elemanları buraya gelen akımı arttırıcı yapıdadırlar. Bu bölgede bulunan mitokondri gibi enerji üreten hücre elemanlarının sayısı normal alanlara oranla 5 kat fazladır.



Şekil 8: Aksiyon potansiyeli

Erlanger, Gasser ve Grundfast (1937) yaptıkları sınıflamada tüm periferik sinir fibrillerini çaplarına ve ileti hızlarına göre ayırmışlardır (Tablo 1). Bunlardan A grubu lifler, miyelinli somatik afferent ve efferent liflerden oluşur. B grubu lifler ise miyelinli otonomik pregangliyonik lifleri içerir. C grubu lifler, en ince çaplı ve en yavaş iletim sağlayan liflerdir. Miyelinsiz somatik ve viseral afferent lifler ile postgangliyonik lifler bu gruptadır.

Tablo 1: Periferik sinirlerin çap ve ileti hızlarına göre sınıflandırılması

GRUP	ÇAP ( $\mu$ )	İLETİM HIZI (m/saniye)	FONKSİYON
A ( $\alpha, \beta, \gamma, \delta$ )	2.5–22	15–100	Miyelinli somatik afferent ve efferent
B	3	3–15	Miyelinli pregangliyonik otonomik ("visceral")
C	0.2–1,5	0.3–1,6	Miyelinsiz somatik afferent ve otonomik postgangliyonik efferent (ağrı, pilomotor ve vazomotor)



## **2.2-Periferik Sinir Yaralanması:**

### **2.2.1-Tarihçe:**

Sushruta (M.Ö. 1000) kendi okulunda n. vagus, n. glossofaringeusu ve n. recurrent laringeal'e ait fonksiyonların bir kısmını tanımlamıştır. Periferik sinir sisteminden ilk söz eden Hipokrat (M.Ö. 460–370) olup, bu sistemin yaralanmalarına ait en eski çalışmalar ise Galen'e aittir ( M.S. 130–200). Galen bazı sinir yaralanmaları sonrasında duyunun, bazı sinir yaralanmalarında ise hareketlerin kaybolduğunu gözlenmiştir. Galen, periferik sinirlerin rejenerasyon kapasitesine sahip olmadığını belirtmiş ve bu görüş orta çağa kadar kabul görmüştür. 14.yy'da Guy de Chauliac (37) genç hastalarda tendon ve sinirlerin cerrahi onarımlarını yapmış ve iyi sonuç almasına rağmen pek kabul görmemiştir. Sinir dokusuna ilk dikiş 13.yy'da William Saliceto tarafından Bologna'da konulmuştur. Glisson (1597–1677) sinir yapılarının uyarılabilirliğini, Leewenhoek (1632–1723) sinirin mikroskobik yapısını, Galvani (1737–1798) fonksiyonlarını, W.C. Cruikshank (1745–1800) sinir dokusunun iyileşebileceğini, Fontana (1774–1842) akson ve myelin tabakalarını, Bell (1774–1842) anatomik organizasyonlarını, Von Purkinje (1787–1869) akson ve nöron bağlantılarını göstermiştir. Sinir cerrahisi ile ilgili ilk çalışmalar ise 1828'de Flourens ile başlamıştır. Schwann, 1839'da kendi adı ile anılan hücreleri tanımlamıştır. Waller, 1850'de kendi adı ile anılan, yaralanmış sinirin distalindeki dejenerasyon fenomenini ortaya koymuştur ve bu fenomen sinir yaralanmalarını daha iyi anlamamızı sağlamıştır. Hueter, 1873'te epinöral dikiş tekniği ile ilk sinir onarımını yapmış ve bu uzun yıllar standart onarım metodu olmuştur. Hueter aynı zamanda dejenerasyonu takiben sinir lifleri içerisinde aksonların ilerlemesinden söz etmiştir. Hemholtz ve Duchenne sinirlerin elektriksel ileti kapasitelerini ölçmüş ve bunun klinik yansımaları konusunda çalışmalar yapmıştır. Kayıtlara geçen ilk başarılı sinir onarımı ise 1847 yılında Paget tarafından gerçekleştirilmiştir (27). Sinir defektlerini sinir greftleri ile onarma fikri ilk kez Philippeaux ve Vulpian tarafından ortaya atılmış, ilk klinik uygulama ise 1878 yılında Albert tarafından yapılmıştır. Bu konuda ilk başarılı sonuç ancak 20. yüzyılın başlarında Mayo-Robson tarafından yayınlanmıştır (1). Günümüzde uygulanmakta olan sinir cerrahisinin temelleri Seddon tarafından II. Dünya Savaşı yıllarında atılmıştır. Seddon ve Holmes, 1945'te sinir iyileşme hızı üzerine de çalışmalar yapmıştır. Daha sonraki yıllarda Sunderland, Millesi ve Terzis'in sinir hücreleri, Schwann hücrelerinin rolü, sinirin yaralanmaları, aksona ait transport ve aksonal filizlenmeler konusundaki çalışmaları ile periferik sinir cerrahisinde önemli aşamalar kat etmemizi sağlamıştır (18,38,39).

### 2.2.2-Periferik Sinir Dejenerasyonu ve Rejenerasyonu:

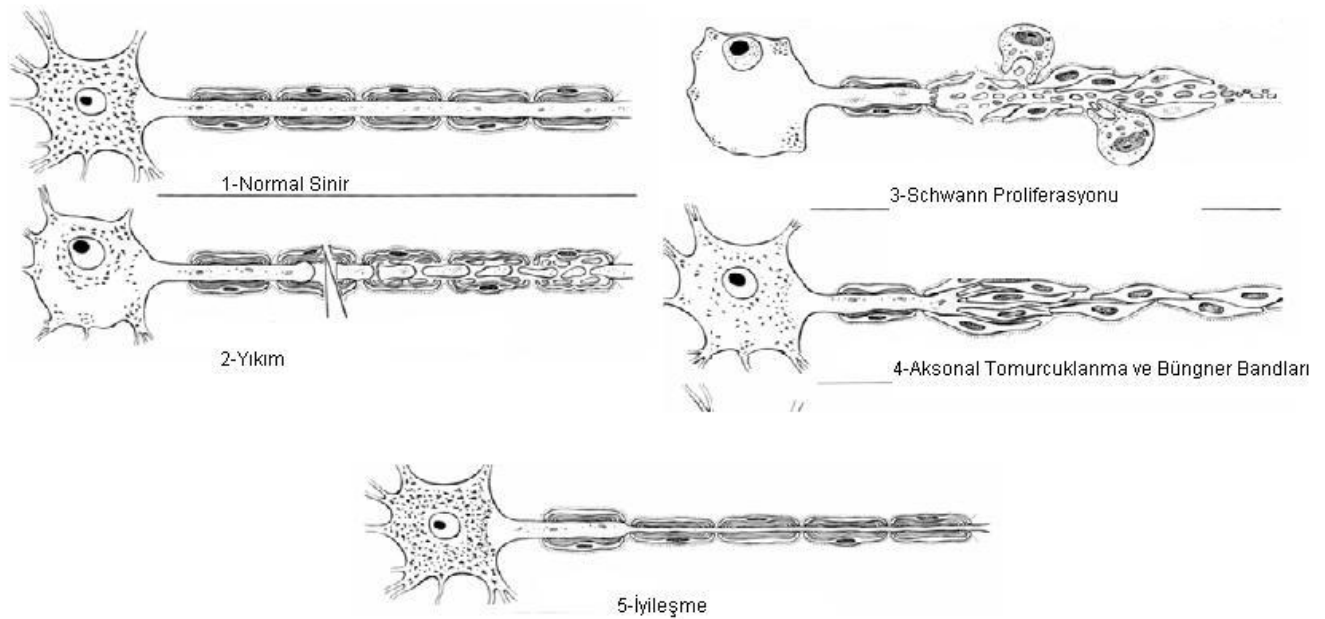
Sinir hasarı, diğer vücut yaralanmalarından farklıdır; akson kesisi bütün sinir uzunluğunu etkilemekte ve onarım süreci en uzak mesafeyi kapsamaktadır Periferik sinir yaralanmalarında, yaralanma bölgesine ek olarak, yaralanma bölgesinin proksimalinde, distalinde ve hücre gövdesinde birtakım yapısal ve işlevsel değişiklikler ortaya çıkar (Şekil 9). Aksonal yaralanma sonrasında sinir hücresinde meydana gelen değişiklikler kromatoliz olarak tanımlanmaktadır. Bu süreçte hücre gövdesinde oluşan tipik yanıt, hücre hacminin artması, hücre çekirdeğinin periferik doğru yer değiştirmesi ve sitoplazmadaki bazofilik materyalin ortadan kalkmasıdır. Hücre içerisinde protein sentezinin arttığını gösteren bu bulgu, RNA konsantrasyonunun artmasına bağlıdır.

Proksimaldeki dejenerasyon, travmanın şiddetine ve nörona yakınlığına göre farklı uzunluklarda olmaktadır. Genellikle travmaya en yakın, en son Ranvier boğumuna kadar distalde görülen dejenerasyonun aynısı gözlenir. Proksimaldeki her sinir lifi, rejenerasyon üniti adı verilen yeni lif tomurcukları oluştururlar. Bu tomurcuklar çevre dokuların ve nörotrofik faktörlerin etkileri ile Schwann hücresi bazal laminası boyunca ilerleyip gelişirler. Rejenerasyon ilerledikçe hücre içi RNA ile birlikte protein sentezi, glikolitik ve solunum enzimleri de artar. Distal segmentte Wallerian dejenerasyon ile geride kalan akson ve myelin temizlenir, böylece rejenerasyon olan yeni aksona yol hazırlanmış olur. Wallerian dejenerasyon, Schwann hücre proliferasyonunu stimüle eden makrofajların tübül içine girmesi ile başlar. Bu proliferasyon 3. gün pik yapar ve iki hafta devam eder. Prolifere Schwann hücreleri makrofajlar ile birlikte tübül içini temizler. Bazal membran içinde uzunlamasına dizilen Schwann hücre sütunlarının yaptığı “Büngner” bantları aksonları kabule hazır hale gelir (24). Schwann hücrelerinin salgıladığı büyüme faktörleri ve bazal laminanın iskelet görevi görmesi ile akson ilerlemesi sağlanır. Ancak zaman geçtikçe kollajen birikmesi ve hücre çoğalmaları ile endonöral tüpler gittikçe daralır (3).

Yaralanmanın distalinde kalan akson ve myelin kılıf tamamen dejenerasyon olur, artıkları makrofajlarca uzaklaştırılır. Bu olaydan sonra sinir rejenerasyonu başlar. Bu sırada Schwann hücreleri de kalan bağ dokusu içinde proliferasyon eder ve hücre sütunları meydana getirir. Bu değişikliklerden sonra aksonun proksimal segmenti yaralanmaya en yakın son Ranvier boğumundan büyümeye başlar ve dallanır. Oluşan bu yeni lifler Schwann hücre sütunları doğrultusunda ilerler. Schwann hücre sütunlarına giren lifler efektör organa ulaşmaya kadar büyümeye devam ederler. Her Schwann hücre sütunu çeşitli liflerden uzantılar alır. Mikst sinir yaralanmalarında duyu liflerinin rejenerasyonu motor son plaklara bağlı sütunlara doğru gelişirse kas fonksiyonu geri dönmez (20).

Motor lifler, duyu son plaklarına bağlı sütunlara doğru gelişirse budama ile uzaklaştırılır (40). Tek bir motor aksonun kollateralleri ayrı bir kası reinnerve edebilir ve tek bir duyu aksonunun kollateralleri ayrı cilt alanının duysunu alabilir.

Kesilen aksonlar travmayı takiben ilk 6 saat içinde rejenere olmaya başlar. Başlangıç filizler genellikle rezorbe olur, kalıcı filizler 1. günden sonra oluşur. Bu filizlerin distale ilerlemesi kesi alanında geriler, buna skar gecikmesi denir. Bu gecikme, sıçanlarda 48 saat kadar kısa olabilir, fakat şempanze ve insanlarda birkaç haftayı bulabilir. Bazı aksonlar onarım alanını karşıya geçip distal uca ulaşamazlar, kendi üzerlerine kıvrılarak Schwann hücreleri ve bağ dokusu ile beraber nöroma oluştururlar. Nöromalar sinir gövdesi içinde kaldıklarında "neuroma-in-continuity" adını alırlar ve yaptıkları bariyer ile fonksiyonel rejenerasyon sağlayacak aksonları da engellerler. Bu, sinir onarımlarındaki başarısızlıkların en önemli sebeplerindendir. Distal güdükte aksonların ilerleme hızı türe bağlıdır. Kemiricilerde 2–3,5 mm/gün iken insanda maksimum 1–2 mm/gün'dür. İlerleme hızı periferde yaklaştıkça azalır (3). Rejenere olan aksonların spesifik olarak uygun son organa yönelmesi fonksiyonel sonuçlar ile çok derinden ilgilidir. Aksonlar normal sayıda rejenere olsa bile az ya da uygunsuz hedefe ulaştıkları zaman fonksiyon kötü olacaktır. Örneğin motor aksonlar, kutanöz sinirler içinde rejenere olursa kasları reinnerve edemez ve yolları işgal edeceği için uygun aksonları da engeller. Nörotropizm, aynı zamanda sinir spesifikliğini etkileyebilir. Uygun distal sinirin selektif reinnervasyonu "Y" şeklindeki tüp model ile gösterilmiştir (41).



**Şekil 9:** Sinir dejenerasyon ve rejenerasyonu. (Lundborg G. The nerve trunk. Nerve injury and repair. Churchill Livingstone, New York, s: 151, 1988 den çevirilerek alınmıştır.)

### 2.2.3-Periferik Sinir Yaralanması:

Periferik sinir yaralanmaları birçok sebebe bağlı oluşabilir. Burada en önemli faktör yaralanmanın derecesidir. Sinir yaralanmalarında Seddon (1947) ve Sunderland (1951) tarafından tarif edilen iki önemli kabul görmüş sınıflandırma mevcuttur.

Seddon sınıflandırması; (27,42) (Şekil 10)

**1-Nöropraksi:** Akson devamlılığının bozulmadığı sinir yaralanmasının en hafif şeklidir. Lokal bir iletim bloğu mevcuttur ve motor fonksiyon tutulumu duyu fonksiyonlarının tutulumundan daha fazladır. Klinikte geçici kompresyon, traksiyon ve künt travma nöropraksiye neden olabilmektedir. Genellikle cerrahi bir lezyon değildir ve sinir ortalama 6–8 hafta içerisinde tam olarak normal hale döner.

**2-Aksonotimesis:** PSS’inde akson devamlılığı bozulmuş ve sinirde bir iletim bloğu oluşmuştur. Distalde Wallerian dejenerasyon gelişir. Bağ dokusu ve bazal membran devamlılığı bozulmadığı için iyi prognozla iyileşir.

**3-Nörometesis:** En hiddetli yaralanmayı gösterir. Periferik sinirin anatomik bütünlüğü tamamen kaybolmuştur. Sinir devamlılığının tamamen kesintiye uğradığı nörotmesis durumunda proksimaldeki kesik aksonların Schwann hücrelerince oluşturulan tüplere girmesi mümkün değildir ve cerrahi onarım yapılmazsa genellikle bir fonksiyonel gelişme beklenmez.

Sunderland sınıflaması: Yaralanmayı daha çok sinir fasiküler yapısını göz önüne alarak sınıflandırmış ve yaralanma patenini önce beşe sonra da miks yaralanma patenini de içine katarak altıya ayırmıştır. (43-45) (Şekil 10)

#### 1. Derece Hasar:

Seddon sınıflamasındaki nöropraksiye eşdeğer olan bu tip hasarda, sinir dokusunun bütünlüğü devam etmektedir. Aksonlar ve sinir kılıf yapıları intaktır. Ancak travma alanındaki sinir segmentinde iletim kaybı söz konusudur. Elektrofizyolojik olarak tespit edilebilen bu iletim bloğu, sadece lezyon alanında sınırlıdır ve distalde iletim normaldir. Motor fonksiyonlarda daha fazla olmak üzere duyu ve motor kayıp gözlenir. Klinikte turnike kullanımı gibi lokal basınç yaratan durumlar ve kompresyon nöropatilerin erken dönemlerinde ortaya çıkan sinir hasarı bu grupta incelenmektedir. Altı, sekiz hafta içinde aksonal iletim tam olarak düzelir.

## **2. Derece Hasar:**

Seddon'un sınıflamasındaki aksonotmezise eşdeğerdir. Sinir kılıf yapıları sağlam olmakla birlikte, akson bütünlüğü kesintiye uğramıştır ve distal segmentte Wallerian dejenerasyon gelişir. Muayenede Tinel belirtisinin distale doğru ilerlemesi sinir rejenerasyonunu gösterir. Schwann hücre kılıfı sağlam olduğundan prognozu iyidir. Ancak iyileşme 1. derece hasara oranla daha uzun süre alır.

## **3. Derece Hasar:**

Epinöriyum ve perinöriyum sağlam, ancak Schwann hücre kılıfı, endonöriyum ve aksonun devamlılığı bozulmuştur. Akson distalinde Wallerian dejenerasyon izlenir. Endonöriyum ve Schwann hücre kılıfının hasarlı olması nedeniyle iyileşme tam olmaz. Rejenerasyon sırasında nöroma oluşması veya motor lifler ile duysal liflerin karışması sık görülen bir sorundur. Genellikle işlevsiz bir nöroma ile iyileşen üçüncü derece yaralanmaların ikinci derece yaralanmalardan klinik farkı, çok uzun sürede iyileşmesi nedeniyle motor fonksiyon yetersizliği ve duyularda dezoryantasyondur. Bu tür yaralanmalar Seddon sınıflandırmasındaki aksonotmezis ve nörotmezisin karışımı olarak da kabul edilebilir. İlimli bir üçüncü derece lezyon söz konusu olduğunda intrafasiküler alanda minimal bir fibrozis ve önemli derecede rejenerasyon gözlenecektir, bu da aksonotmezise karşılık gelmektedir. Buna karşın şiddetli bir üçüncü derece hasar, rejenerasyonu engelleyen fibrozise neden olacağından nörotmezis olarak kabul edilebilir.

## **4. Derece Hasar:**

Epinöriyum dışındaki tüm tabakaların devamlılığı bozulmuştur. Fiziksel olarak sinir bütünlüğü devam etmekle birlikte skar dokusunun yarattığı blok rejenerasyonu engeller ve yaralanma seviyesinde nöroma oluşumuna neden olur. Spontan iyileşme görülebilmesine rağmen tedavi uygulanmadığında fonksiyonel dönüş nadiren gerçekleşir. Bu nedenle cerrahi onarım gereklidir.

## **5. Derece Hasar:**

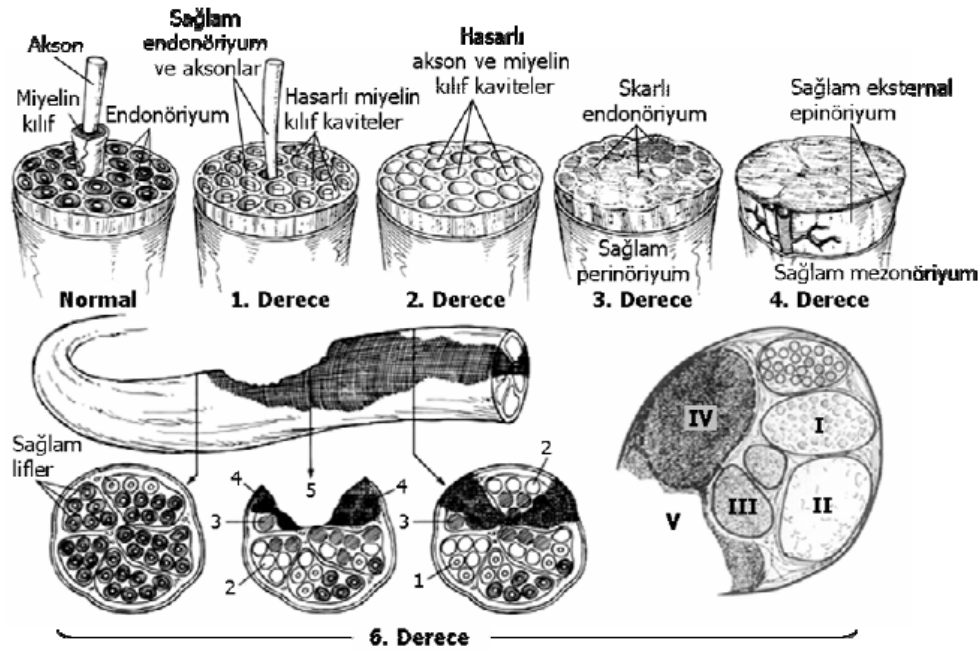
Seddon'un sınıflamasındaki nörotmezise eşdeğerdir. Genellikle penetran travmalar sonrasında görülür ve sinir devamlılığı tam olarak kesintiye uğramıştır. İyileşme için cerrahi tedavi şarttır.

## **6. Derece Hasar:**

Mackinnon bu sınıflandırmaya 6. derece sinir hasarı adı altında bir ekleme yapmıştır (46). Bu tip yaralanmada sinir boyunca değişik seviyelerde ve farklı derecelerde sinir hasarlarının bir arada bulunması söz konusudur.

**Tablo 2:** Sinir yaralanma sınıflandırmalarının özeti

Seddon	Seddon	Hasar	İyileşme Potansiyeli
Nöropraksi	I	İyonik blok; olası segmental demyelinizasyon	Tam
Aksonotmezis	II	Akson kopması; endonöral tüp sağlam, distal segment Wallerian dejenerasyon	Tam
	III	Endonöral tüp kopması, perinörium sağlam	Yavaş; inkomplet
	IV	Perinörium hasarı, yalnızca Epinörium sağlam	Nöroma
Nörotmezis	V	Epinörium hasarı, sinirde tam kopma	Yok
	VI	Sinir trasesi boyunca değişik seviyelerde ve değişik derecelerde yaralanmalar	Yok



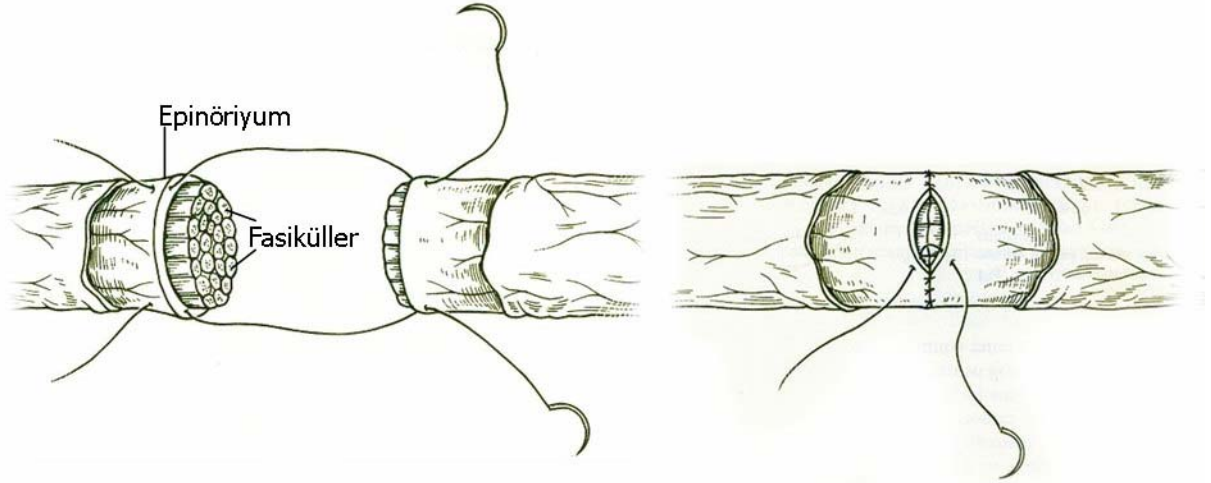
**Şekil 10:** Periferik sinir yaralanmalarının sınıflandırılması (Brandt KE ve Mackinnon SE: Microsurgical repair of peripheral nerves and nerve grafts. Grabb and Smith's Plastic Surgery. Aston SJ, Beasley RW, Thorne CHM. (eds) Lippincott-Raven, Philadelphia, s:82, 1997 ve Mackinnon SE. New directions in peripheral nerve surgery. Ann. Plast. Surg. 22: 257-64, 1989' dan değiştirilerek)

### 2.2.3-Periferik Sinir Onarım Prensipleri ve Zamanlaması:

Sinir onarımının, uygun magnifikasyon, mikrocerrahi alet ve sütürlerle mümkün olan en erken dönemde yapılması gereklidir. Hastanın klinik ve cerrahi durumu elverdiği sürece onarım gergin olmamalıdır (43). Sinir onarımı için en uygun zaman yaralanmadan sonraki mümkün olan en erken dönemdir (43).

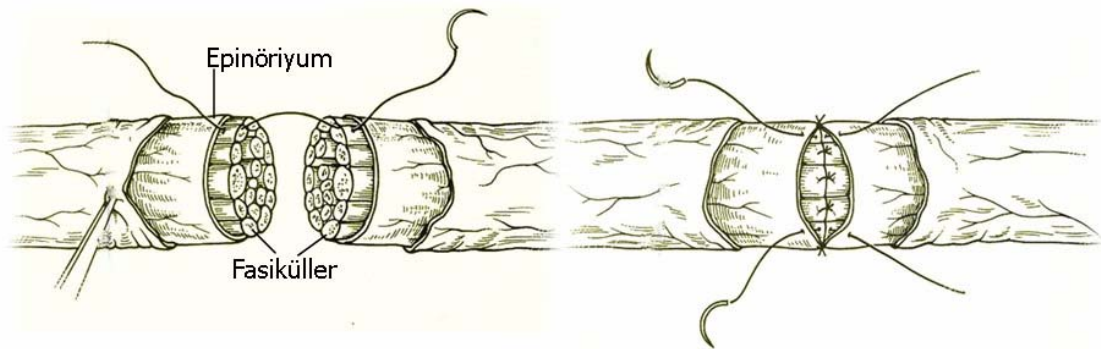
En iyi sonuçlar düzgün şekilde kesilmiş, erken onarım yapılan sinirlerde görülür. Sinir uçlarındaki vasküler işaretler ve fasiküler yapılar, erken onarımda dikkat edilmesi gereken yapılardır. Bunlara dikkat edilerek sinirin tam karşılıklı gelmesine çalışılır (43).

**Epinöral onarım;** Dikiş proksimal ve distal uçlardaki epinöriumdan geçer (Şekil 11). Sinir uçlarının uygun pozisyonda karşı karşıya gelmesini sağlamak için longitudinal seyreden kan damarları ve fasiküller karşılıklı getirilmeye çalışılır. Klinikte en sık kullanılan onarım tekniğidir.



**Şekil 11:** Epinöral onarım (Birch R, Bonney G, Wynn Parry CB. Surgical disorders of the peripheral nerves, 1st ed. Churchill Livingstone, Edingburgh, s:23, 1998)

**Perinöral (Fasiküler) Onarım;** Perinöral onarım ilk kez 1967 yılında Bora tarafından tanımlanmış olan bir tekniktir (47). Optimal eşleşmeyi sağlayabilmek için proksimal ve distal sinir uçlarındaki eş fasiküllerin birbirlerine dikilmesi amaçlanır (Şekil 12). “Grup fasiküler onarım” terimi ise fasiküllerin gruplar halinde karşılıklı olarak dikilmesi için kullanılan bir terimdir. Yapılan çalışmalar epinöral ve perinöral dikiş tekniklerinin birbirlerine bariz bir üstünlüğünün olmadığını göstermiştir (34,48).



**Şekil 12:** Perinöral onarım (Birch R, Bonney G, Wynn Parry CB. Surgical disorders of the peripheral nerves, 1st ed. Churchill Livingstone, Edingburgh, s:23, 1998)

**Epiperinöral Onarım;** Her iki yöntemin birleşimi olan bu teknik, 1964 yılında Edshage tarafından tanımlanmıştır. Teknik olarak epinöral dikiş tekniğine benzemekle beraber, dikişler karşılıklı olarak perinöral tabakadan da geçilmektedir. Epinöral dikişlerin yeterli fasikül uyumu sağlayamadıkları, buna karşın perinöral dikişlerin ise hem aşırı intranöral diseksiyon, hem de içerdeki dikiş materyalleri nedeniyle fazla skar oluşumuna yol açtıkları düşüncesinden ortaya çıkmıştır.

### **2.3-Kalsiyum Kanal Blokerleri:**

Kalsiyum antagonistleri terimi ilk defa Fleckenstein tarafından kullanılmıştır. Fleckenstein kalp ve düz kaslarda kalsiyum akımına karşı özel etkinliği olan bir grup madde (verapamil, nifedipin, gallopamil ve diltiazemdir) tanımlamıştır (49). Fleckenstein, Godfraind ve arkadaşlarının 1960'lardaki çalınmaları miyositlere kalsiyum girişinin bloke edilmesiyle düz kas ve kalp kasındaki kasılmaları değiştirebilecek ilaçların olduğu düşüncesinin doğmasına sebep olmuştur. Godfraind ve arkadaşları difenilpiperazin analogları sinarizin ve lidoflazin damar düz kas kasılmasını inhibe edici etkilerinin hücre dışı kalsiyum miktarının artırılmasıyla önlenebileceğini bulmuşlardır. İnhibitör etkili bu maddeleri "kalsiyum antagonistleri" olarak tanımladılar (50).

1996 yılında Robertson RM. ve Robertson D. kalsiyum kanal blokerlerini üç grupta sınıflamıştır. Bu sınıflamaya göre:

a) Miyokard ve arterlerde voltaj kapılı kalsiyum kanallarını bloke edenler. Bu grupta kendi arasında ikiye ayrılır:

(1) Sinoatriyel ve atriyoventriküler düğümlerde etkisi olmayan fakat miyokardı etkileyen ilaçlar (Dihidropridinler (amlodipin, nifedipin ve nikardipin))

(2) Sinoatriyal ve atriyoventriküler düğümleri etkileyen ilaçlar (Benzotiazepinler (diltiazem))

b) Periferik arterlerdeki kalsiyum kanallarını bloke eden fakat miyokard üzerine etkisi az olan ilaçlar (difenilpiperazine, piperazin ve **flunarizin**)

c) Kalsiyum ve hızlı sodyum kanallarında etkisi olan ilaçlar (bepridil, prenilamin ve tiapamil) (51).



Kalsiyum kanal blokerlerinin başlıca farmakolojik etkileri, uyarılabilir membranlar da kalsiyum kanalları aracılığıyla kalsiyumun hücre içine akışının bloke edilmesidir (52). İstirahat fazındaki bir hücrede hücre içi kalsiyum konsantrasyonu  $10^{-3}$  M iken hücre dışı kalsiyum konsantrasyonu  $10^{-7}$  M'dir. Bir hücre kasılma (düz kas) veya özel bir sekresyon (mast hücreleri ve mukus bezleri) oluşması için uyarıldığında hücre içi kalsiyum miktarı yaklaşık  $5 \times 10^{-5}$  M konsantrasyonuna çıkmaktadır (53). İstirahat durumundaki düz kasta hücre dışı kalsiyum konsantrasyonu hücre içi kalsiyum konsantrasyonundan yaklaşık 10000 kat daha fazladır ve plazma membranında kalsiyum geçirgenliğindeki küçük bir değişiklik hücre fonksiyonunda önemli değişikliklere sebep olabilir. Kalsiyum iyonunun hücre içi ikincil mesajcı gibi işlev gördüğü söylenebilir. Hücre fonksiyonlarının düzenleyicisi olarak hareket eden hücre içi kalsiyumun artmasını engelleyen kalsiyum kanal blokerlerinin hormonların salınması, kas kasılmaları, trombosit fonksiyonu ve nörotransmitter salınması gibi çeşitli fizyolojik süreçleri etkilediği gösterilmiştir. Fakat kalsiyum kanal blokerleri bir insana veya bir deney hayvanına verildiğinde en önemli etkileri kalp ve damar düz kaslarında meydana gelmektedir ve günümüzde bu etkilerle karşılaştırıldığında diğer etkileri nispeten önemsiz kabul edilmektedir. Bu konunun özgüllüğü pratikte önemi inkar edilemeyecek kadar büyüktür. Bu özgüllüğün en önemli bir faktörü kalsiyum kanallarının heterojen yapısından kaynaklanmaktadır (52). Damar düz kas hücrelerinin hücre içi kalsiyum depoları iskelet kası ve miyositlere göre çok düşük düzeydedir. Buda bize damar düz kas hücresinde kasılmanın hücre dışı kalsiyuma çok bağımlı olduğunu göstermektedir. Damar düz kas hücrelerinin kasılma için hücre dışı kalsiyuma daha bağımlı olmaları, damar düz kas hücrelerini kalsiyum antagonistlerinin inhibitör etkilerine daha duyarlı hale getirmektedir. Böylece kalsiyum kanal blokerlerinin damar düz kas hücre membranına ulaşması daha etkin ve kolay olmaktadır.

Kalsiyum kanal blokerleri sinir yaralanması sonrası sinir hasarını azaltmakta ve iyileşmeyi artırmaktadır. Bunu iki mekanizma ile yapmaktadır. Bunlardan birincisi onarım hattında oluşan iskemi ve devamındaki inflamatuvar süreçte, yaralanma bölgesinde başta serbest oksijen radikalleri olmak üzere, toksik etkili birçok ajan birikir (6,7). Sonuçta membran permeabilitesi bozulur ve hücre içine kalsiyum akışı başlar. Hücre içinde kalsiyum iyonunun artması proteolitik enzimleri aktive ederek, nörofilament ve mikrotübülleri de kapsayan hücre yapı taşlarının yıkımına neden olur (54,55). Ayrıca kalsiyum hücre (nöron) için eksitotoksik bir iyondur. Bu eksitotoksik etki, hasarlı dokuda glutamat reseptörlerinin aktive olması sonucunda, nöron içine kalsiyum girişi ile meydana gelir. Bunun sonucunda hasarlı nöron aşırı uyarılır ve ölür.

Hasarlanma sırasındaki erken alınan kalsiyum kanal blokerleri bu mekanizmayı bozarak hasarlanmayı azaltabilir. Kalsiyum kanal blokerlerinin korucu etkisinin ikinci mekanizması ise oluşturdıkları vasodilatasyon etkisidir. Bu etki hasarlanma sonrası daha uzun süre etkili olur. Vasodilatasyon etkisi ile sinir iyileşmesi için mevcut hasar zonuna daha fazla kan gidecek ve iyileşme daha iyi olacaktır (10). Ayrıca postkapiler venüller de geçirgenliği arttırarak sinirin iskemiye karşı direncini arttıracaktır.

#### **2.4-Sigara Dumanı:**

Sigara "*Nicotina Tabacum*" denilen tütün bitkisinin özel bir şekilde kurutulmuş yapraklarından elde edilir. Sigara içilmesi sırasında tütün yapraklarının yanması ile pek çok yanma ürünü meydana gelir. Sigara dumanı içerisinde bilinen en az 4700 bileşik vardır. Bu bileşenlerden çoğunun farmakolojik olarak aktif, toksik, mutajenik, karsinojenik olduğu bilinmektedir. Bunlar arasında oksidanlar, prooksidanlar, serbest radikaller, redükleyici ajanlar, formaldehid, asetaldehid, akrolein gibi aldehit ve ketonlar, polisiklik aromatik hidrokarbonlar, fenolik bileşikler, karboksilik asitler, steroidler, nitrozamin sayılabilir (56–58).

Sigara yandığı zaman iki faz meydana gelmektedir:

1-Katran Fazı: Sigara dumanı 0,1 µm'den büyük çaplı partiküllerin %99.9'unu tutan "standart glass-fiber" filtresinden geçtiğinde filtrede tutulan fazdır.

2-Gaz Fazı: Filtrenin içinden geçebilen kısımdır.

Bu iki fazda sinir iyileşmesini ve birçok sistemi negatif yönde etkileyen çok sayıda madde mevcuttur.

Periferik sinirler mevcut fonksiyonlarını yapabilmeleri için yüksek metabolik aktiviteleri mevcuttur. Devamlı oksijen ve enerji tüketimi olmaktadır. Bunun karşılanması için periferik sinirleri besleyen çok iyi gelişmiş intrinsik ve ekstrinsik damarlanma ağıları mevcuttur. Birçok literatürde belirtildiği gibi sigara dumanı oluşturdıkları oksijen radikalleri ve azalttıkları NO seviyesi ile damar endotel yapısını bozar ve vasokonstriksiyon etkisi ile sinir iyileşmesini negatif yönde etkilemektedir (5).

#### **2.5- Stereoloji**

Stereoloji uzamsal istatistiğin bir dalı olan stereoloji verilen yapıların yüzey alanını ve hacmini tahmin etmede kullanılan istatistiksel bir yöntemdir. Histolojik kesitlerin mikroskop altında izlenebilen ya da bu kesitlerden değişik şekillerde elde edilen görüntülerinden o yapılar hakkında güvenilir üç boyutlu veriler elde etmek için kullanılan bir dizi yöntemi içerir.

Bu yöntemlerle iki boyutlu görüntülerden yola çıkılarak hacim, yüzey alanı, sayı ve uzunluk gibi birçok geometrik özellikleri hakkında önemli sayısal değere ulaşılabilmektedir. 1984 yılında Sterio tarafından stereolojik yöntemlerden disektör yöntemi bulunmuş ve önceki yöntemlere ek olarak daha tarafsız ve etkin sayım yöntemleri tanımlanmıştır. Böylece mikroskobik çalışmalarda yeni bir dönem başlamıştır (59,60).

Stereolojik metotların sağladığı şey, kısa zamanda, güvenilir ve doğru ölçümler yapmayı mümkün kılmaktır (61-65). Stereolojik yöntemlerin birçoğu, uygulamada, ilgilenilen yapının sistematik-tekdüze-rastgele olarak elde edilmiş örnekleri üzerinde ölçümler yaparak, o yapıdaki söz konusu sayısal niceliğin belli ve istatistiksel olarak kabul edilebilir bir hata payı dâhilinde hesaplanmasına dayanır. Çoğu zaman, çalışılan yapılarda ilgilenilen nicelik (örneğin bir organdaki hücre sayısı) büyük olduğundan, belli oranda bir örnekleme yapmak kaçınılmazdır (62,66,67). Bu örnekleme sonucunda elde edilecek verilerin güvenilirliği ise, pratikte geçilen uygulama aşamalarında gösterilecek özenle doğrudan ilişkilidir. Birçok durumda, makroskobik bir yapının paralel dilim veya kesitlere ayrılması, bu kesitlerin mikroskopta incelenmesi, bu inceleme sırasında belli büyüklükte adımlamalarla ilgilenilen doku bileşenlerinin taranması ve mikroskop görüntü alanlarında, büyüklüğü belli olan örnekleme alanlarını belirlenmesi, bu alanların ardışık görüntü alanları boyunca karşılaştırılması, kesit kalınlığının ölçülmesi vb. gibi, dikkat gerektiren basamaklar karşımıza çıkar. Bu basamakları dikkatli ve kurallara uygun bir biçimde gerçekleştirdiğimiz takdirde, güvenilir sonuçlara ulaşmamamız için herhangi bir neden kalmaz (66,67-70). Makroskobik örnekleri mikroskop altında inceleyebilmek için çoğunlukla bu parçalardan küçük örnekler almak gerekir. Örnekler, inceleme amacına uygun büyüklüklerde alındıklarında, tüm yapının ancak çok küçük bir miktarını temsil edebilirler. Stereolojik yöntemlerin bir çoğunda, eğer alınan örnekler sistematik rastgele örnekleme kurallarına göre elde edilmişse, ana yapının bu şekilde seçilmiş çok küçük parçalarından, istenilen niceliğin güvenilir bir hesaplamasını elde etmek mümkün olabilmektedir (63,66,71). Hacim hesaplaması için kullanılan Cavalieri yöntemi ve fiziksel parçalama gibi bazı hesaplama yöntemleri için, makroskobik bir organı çoğu kez paralel dilimlere ayırmamız gerekmektedir (60,72,73). Cavalieri metodu, canlı organizmalarda ilgilenilen herhangi bir yapı ya da organın hacminin hesaplanması amacıyla son zamanlarda yaygın olarak kullanılmaya başlanmış bir yöntemdir. Bu yöntem ile önce hacmi hesaplanacak yapı dilimlere ayrılır, her bir dilimin kesit yüzey alanı bulunup, kesit kalınlığı ile çarpılarak ilgili dilimin hacmi hesaplanır ve nihayet dilimlerin hacimleri toplanarak ilgilenilen yapının toplam hacmi hesaplanır (73).

Tereolojik metotların temelini “Sistemik Rastgele Örnekleme” (SRÖ) stratejisi oluşturmaktadır. Bu örnekleme biçiminin temel özelliği, çalışılacak olan yapıdan örnekler almanın gerekli olduğu durumlarda, yapının her noktasının eşit örnekleme şansına sahip olmasının sağlanmasıdır. Biyolojik yapılar, genellikle, içerdikleri ve araştırmacı için inceleme konusu olan bileşenlerine göre (hücre, çekirdek, vezikül vb.) çok büyük olduklarından, yapıdan elde edilen tüm kesitlerin çalışmaya dahil edilerek değerlendirilmesi, pratik olarak imkansızdır. Örneğin, insan neokorteksindeki toplam nöron sayısını tesbit etmeye yönelik bir çalışma için, çalışılacak beyinlerden alınacak onbinlerce histolojik kesit tek tek incelenemez. Bu durumda elde edilebilecek muhtemel örnekler (kesitler) arasından belli oranlarda bir seçim yapılması gerekecektir. Bu seçim yapılırken, seçilen örneklerin, söz konusu yapıyı en iyi biçimde temsil edebilmesi için, yapının her bir noktasının eşit örnekleme şansına sahip olması, istatistiksel bir zorunluluktur. Bu şartı sağlamak üzere, rastgele seçimler yapmak da, tam olarak sorunu çözememektedir. Sistemik Rastgele Örnekleme’nin önemi burada ortaya çıkmaktadır. Sistemik Rastgele Örnekleme, önceden belirlenmiş sabit bir örnekleme aralığı boyunca, ilk aralık içinden rasgele bir noktadan başlamak suretiyle, ilgilenilen yapının tamamının örnekleme şansını içerir. Önceden belirlenen örnekleme aralığı (örneğin, her onuncu kesiti veya parçayı seçmeye karar verildiğinde ilk on kesitlik seri), örnekleme sistematik kısmını, ilk aralık içinde rasgele bir noktadan başlanması (örneğin, ilk on kesit içinden herhangi birinin başlangıç olarak seçilerek, bu kesitten sonra gelen her onuncu kesitin örnek olarak seçilmesi) ise, örnekleme rasgelelik özelliğini sağlar. İstatistiksel bakış açısıyla, bu tip bir örnekleme, ne kadar çok örnek üzerinde uygulanırsa, yapının her noktasına eşit örnekleme şansı tanıdığı için, homojen ve verimli bir örnekleme elde etme şansı da o kadar artar (66).

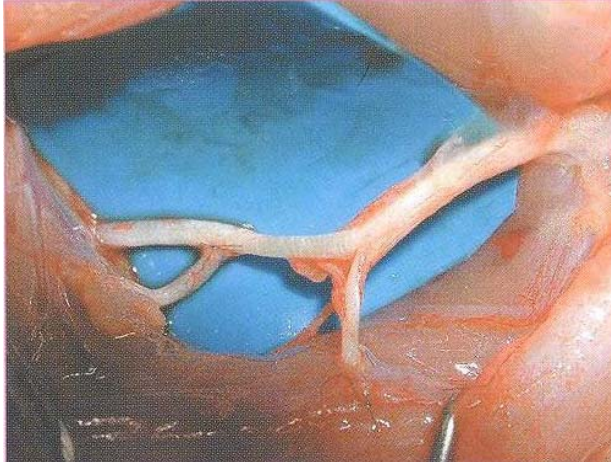
### 3. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma Selçuk Üniversitesi Deneysel Tıp Araştırma ve Uygulama Merkezi (SÜDAM) Hayvan Etik Kurulu'nun 23/08/2011 tarihli 2011-097 sayılı izni ile planlandı. Çalışmada "Deney Hayvanları Etik Kurul Yönergesi İlkeleri"ne uyuldu. Bu çalışma, T.C. Selçuk Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinatörlüğünün 11102051 proje numarası ile desteklendi. Selçuk Üniversitesi Deneysel Tıp Araştırma ve Uygulama Merkezi'nde gerçekleştirilen bu çalışmada ağırlıkları 250-275 gram arasında değişen, 80 adet erişkin dişi Wistar Albino rat kullanıldı. Deney hayvanları SÜDAM'dan temin edildi, hayvanların preoperatif ve postoperatif bakımları da aynı merkez tarafından yapıldı. Deney hayvanlarının tamamı standart fiziki şartların sağlandığı 12 saat karanlık, 12 saat aydınlık,  $22\pm 1$  ° C sıcaklıkta,  $\%50\pm 5$  nem oranında ve saatte 15 defa hava değişiminin yapıldığı odalarda, rahatça ulaşabildikleri su ve standart rat diyetinin bulunduğu uygun büyüklükteki kafeslerde 5 rat bir arada olacak şekilde barındırıldı.

#### 3.1-Siçan Siyatik Sinir Anatomisi:

Siyatik sinir sıçandaki en kalın periferik sinirdir. L4, L5, L6 ve S1'den gelen spinal sinirlerin oluşturduğu lumbosakral trunkustan çıkar. Varyasyon göstermekle birlikte L5, L6 ve S1 kaynaklanan sinir liflerinin birleşmesi ile oluşur. Pelvis minör içerisinde siyatik sinir adını alıp iskiyumun dorsal kenarı ile kuyruk sokumu arasındaki derin oluktan ilerler ve siyatik çentikten çıktıktan sonra priform kasın ventralinde seyrederek. Sırt derisinin yarıya yakın kısmını ve arka bacak kaslarının çoğunu inerve eder. Siyatik sinirin ana gövdesi, priform kas seviyesinin 1-2 mm aşağısından kuadratus femoris kasının üzerinden ilerleyerek abduktör femoris fasyası üzerinde oblik olarak bacağa doğru iner. Priformis seviyesinde, siyatığın ana gövdesiyle birlikte çıkan ince dalcık ventrale doğru kuadratus femoris altından geçer ve biceps femoris, semitendinöz ve semimebranöz kasların motor sinirlerini sağlar. Siyatik sinir, diz eklemi seviyesinin yaklaşık yarım cm üzerinde ventrale doğru seyreden kalın tibial sinir ve dorsale doğru seyreden ince peroneal (fibular) sinir dallarına ayrılır. Peroneal sinir, daha aşağı doğru gastrokinemius'un lateral karnını ve derin parmak fleksörlerini çaprazlayıp önce ince peroneus longus dalını verir ve daha sonra yüzeysel ve derin peroneal sinirlere ayrılarak sonlanır. Yüzeysel dal peroneus longus ve brevis kaslarını ve parmak ekstansörlerini inerve edip ayak sırtı ve parmakların bir bölümünün duyusunu alır. Derin dal ise tibialis anterior ve uzun parmak ekstansörlerini inerve ederek ikinci parmak arası bölgeye ulaşır.

Derin dalın insandakine benzer şekilde dorsal dijital sinirlerle devam ettiği kesin olarak gösterilememiş olmasına rağmen böyle bir dağılım paterni öne sürülmektedir (74). Ventrale doğru uzanan tibial sinir ise ilk dal olarak sural siniri ayırım noktasının 1-2 mm distalinde popliteaya girmeden hemen önce gastrokinemius'un iki bası arasında verir ve plantaris, soleus ve gastrokinemiuslar, fleksör hallusis longus, fleksör digitorum longus ve tibialis posteriorları inerve eder. Bu dallardan sonra ayak bileğinin hemen üzerinde duyuşal ağırlıklı lateral ve medial plantar sinirlere ayrılarak sonlanır (75) (Şekil 13).



**Şekil 13:** Sıçan siyatik sinir anatomisi (Bayramiçli M. Deneysel mikrocerrahi. Temel araştırma, doku ve organ nakil modelleri.)

### 3.2-Gruplar:

Ratlar rastgele seçilerek her biri 7 rattan oluşan 4 gruba ayrıldı (Tablo 3).

**1. Grup (7 rat):** Siyatik sinir tek taraflı diseke edilerek trifikasyon seviyesinin 1cm proksimalinden bistüri yardımı ile tek hamlede kesildi ve 0. saatte mikroskop kullanılarak 10x ve 16x büyütmede 10/0 prolene ile epinöral olarak onarıldı. Postoperatif 1 ml %0.9 Serum Fizyolojik günde tek doz oral olarak 90 gün boyunca verildi.

**2. Grup (7 rat):** Siyatik sinir tek taraflı diseke edilerek trifikasyon seviyesinin 1cm proksimalinden bistüri yardımı ile tek hamlede kesildi ve 0. saatte mikroskop kullanılarak 10x ve 16x büyütme altında 10/0 prolene ile epinöral olarak onarıldı. Postoperatif dönemde hazırlanan sigara dumanı sağlama sistemi ile sigara dumanı yaklaşık 30 dakika 90 gün boyunca hayvanlara maruz bırakıldı.

**3. Grup (7 rat):** Siyatik sinir tek taraflı diseke edilerek trifikasyon seviyesinin 1cm proksimalinden bistüri yardımı ile tek hamlede kesildi ve 0. saatte mikroskop kullanılarak 10x ve 16x büyütme altında 10/0 prolene ile epinöral olarak onarıldı. Postoperatif 1mg/kg Kalsiyum Kanal Blokeri (Flunarizin-Sibelium 5 mg 50 kapsül Jansen-Cilag) günde tek doz oral olarak 90 gün boyunca verildi.

**4. Grup (7 rat):** Siyatik sinir tek taraflı diseke edilerek trifikasyon seviyesinin 1cm proksimalinden bistüri yardımı ile tek hamlede kesildi ve 0. saatte 10/0 prolen ile mikroskop kullanılarak 10x ve 16x büyütme altında 10/0 prolen ile epinöral olarak onarıldı Postoperatif 1mg/kg Kalsiyum Kanal Blokeri (Flunarizin-Sibelium 5 mg 50 kapsül Jansen-Cilag) günde tek doz oral olarak 90 gün boyunca verildi. Buna ek olarak hazırlanan sigara dumanı sağlama sistemi ile sigara dumanı yaklaşık 30 dakika 90 gün boyunca hayvanlara maruz bırakıldı.

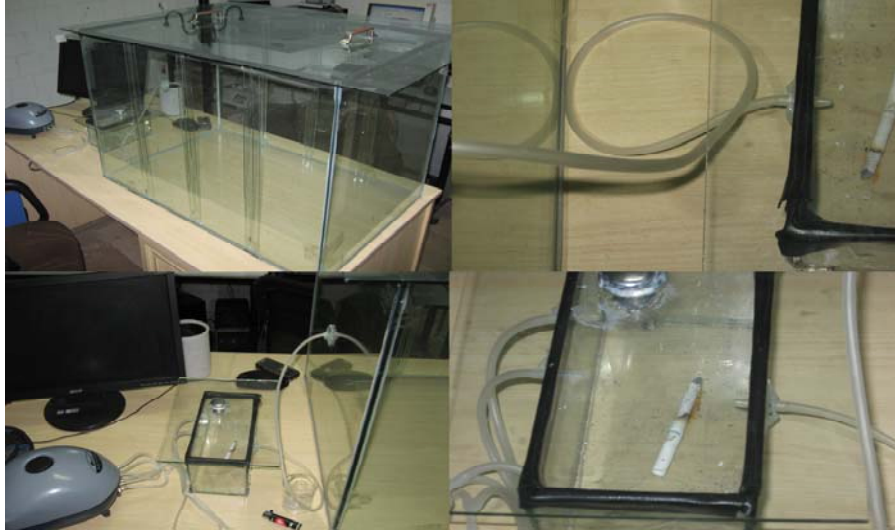
**Tablo 3:** Gruplar ve verilen ajanlar

	<b>Serum Fizyoljik</b>	<b>Kalsiyum Kanal Blokeri (Flunarizin)</b>	<b>Sigara Dumanı</b>
<b>Grup 1</b>	+	-	-
<b>Grup 2</b>	-	-	+
<b>Grup 3</b>	-	+	-
<b>Grup 4</b>	-	+	+

### **3.3-Sigara Dumanı Sağlama Sistemi:**

Bu çalışmada deneysel araştırmalar için tasarladığımız sigara dumanı sağlama sistemi kullanılmıştır. Bu sistemde kapalı bir ortam oluşturularak sigara yanmasına bağlı olarak oluşturulan duman kapalı bir iletim sistemi ile oluşturulan kapalı ortama iletilmekte ve içeri giren duman negatif basınç ile içeriden dış ortama iletilmektedir. Bu sistem her puf ile 50 ml olacak şekilde kapalı odaya sigara dumanı gönderebilmektedir. Çalışmacılar kapalı ortama gönderilen dumanın miktarını sıklığını çalışmanın durumuna göre ayarlayabilmektedir (Şekil 14).

Bizim çalışmamızda bu sistem kullanılarak ratlarımız 7 li gruplar halinde 30 dakika sigara dumanına maruz bırakılmıştır. Makinemiz, her dakika 1 puff verecek şekilde ve 200 ml / dk hava akımı sağlanarak her bir sigara, duman makinesinde yaklaşık 10dk.da tüketilecek şekilde ayarlandı. Çalışmamızda 10 dakikada 1 sigara, duman makinesine takılıp yarım saatte 3 sigara, günde ise 6 adet sigara tüketildi. Ayrıca çalışmamızda Tütün Ve Sağlık Araştırma Enstitüsü'nün (Tobacco and Health Research Institute, Lexington, KY) deneysel araştırmalar için tasarladığı yandığında 2R1F araştırma sigaralarına hemen hemen benzer oranda toksik madde içeren Türk tütününden yapılmış Samsun 216® sigarası kullanılmıştır. Bu sistem ile insan sigara dumanı maruziyetinin bir benzeri oluşturulmuştur (76,77).



**Şekil 14:** Sigara Dumanı Sağlama Sistemi

### **3.4-Kalsiyum Kanal Blokerinin Hazırlanması:**

Çalışmamızda kalsiyum kanal blokeri olarak periferik arterlere spesifik etkili ve sinir iyileşmesine iyi yönde etkisi literatürde belirtilen flunarazine (Sibelium® 5 mg, 50 kapsül, Jansen-Cilag, Kolombiya) kullanılmıştır. Literatürlerde bu ajan 0.33 mg/kg dozla her gün İ.P verilmiştir (10). Bizim çalışmamızda kullandığımız ajanın 1 kapsülü 5cc serum fizyolojik ile sulandırılmış ve her gün ratlara 0.5 cc yani 0.5 mg oral yolla verilmiştir.

### **3.5. Cerrahi Teknik:**

Cerrahi işlemler 80 mg/kg Ketamin-HCl (Ketalar®, Pfizer) ve 10 mg/kg Xylazin-HCl (Rompun®, Bayer) karışımının intramusküler verilmesiyle oluşturulan anestezi altında, aynı cerrah tarafından, standart mikrocerrahi teknikler ve operasyon mikroskobu (Zeiss, Almanya) kullanılarak 10x ve 16x büyütmede gerçekleştirildi (Şekil 15). Operasyondan önce cerrahi uygulanacak saha tıraş edildi. Povidon iyod (Batticone®, Adeka) ile operasyon sahası temizlendi ve steril örtülerle kapatıldı. Cerrahi işlemlerde steril aletler kullanıldı. Rat prone pozisyonunda iken ameliyat sahasına tespit edildikten sonra sağ alt ekstremitede, oblik gluteal insizyon ile cilt ve cilt altı geçildi. Gluteus maksimus ve biceps femoris kasları keskin ve künt disseksiyon ile birbirinden ayrılarak siyatik sinir ortaya çıkarıldı (Şekil 16). Siyatik sinir, mikrocerrahi aletler yardımıyla siyatik çentikten trifurkasyon bölgesine kadar çevre dokulardan serbestlendi ve bu seviyenin 1 cm proksimalinden bistüri yardımı ile tek hamlede kesildi (Şekil 17). Farklı zamanlarda mikroskop altında epinöral olarak 10/0 prolene ile mikrocerrahi teknikler kullanılarak onarıldı (Şekil 18). Deneklere gruplarına uygun cerrahi işlem uygulandıktan sonra, kas 4/0 vicryl ile tek tek cilt 4/0 prolene kontune ile suture edildi ve ratlar tekrar kafeslerine alındı (Şekil 19).





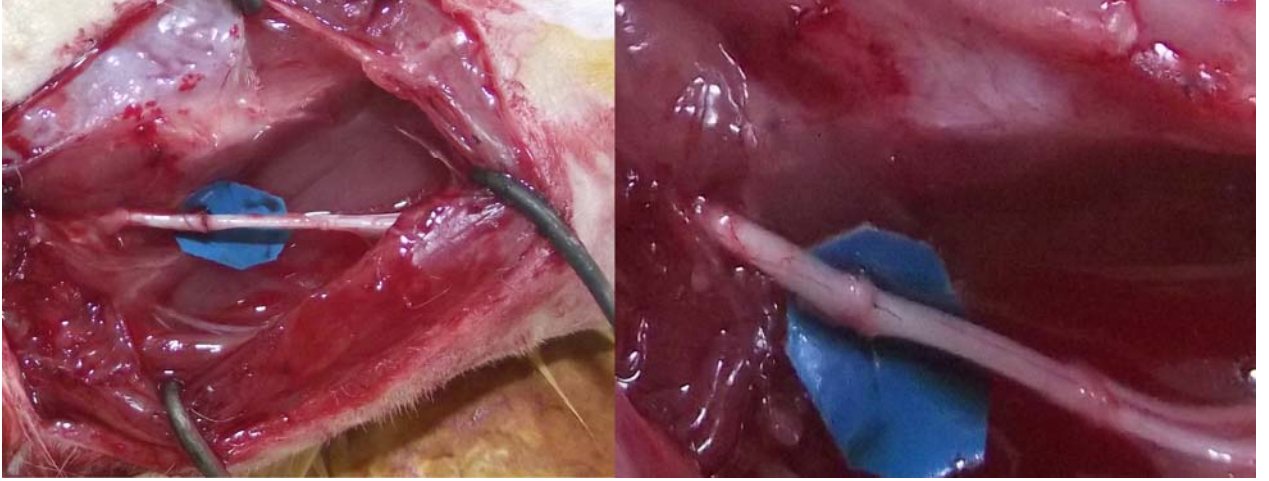
Şekil 15: Çalışmada kullanılan cerrahi ekipman.



Şekil 16: Ratın operasyona hazırlanması ve siyatik sinir diseksiyonu



Şekil 17: Siyatik sinirin trifikasyondan 1 cm proksimalinden tek hamlede kesilmesi.



**Şekil 18:** 10/0 Prolen ile sinirin epinöral teknikle onarılması (10x ve 16x büyütmede).



**Şekil 19:** Kas ve cilt sütürasyonu.

### **3.6-Değerlendirme Yöntemleri**

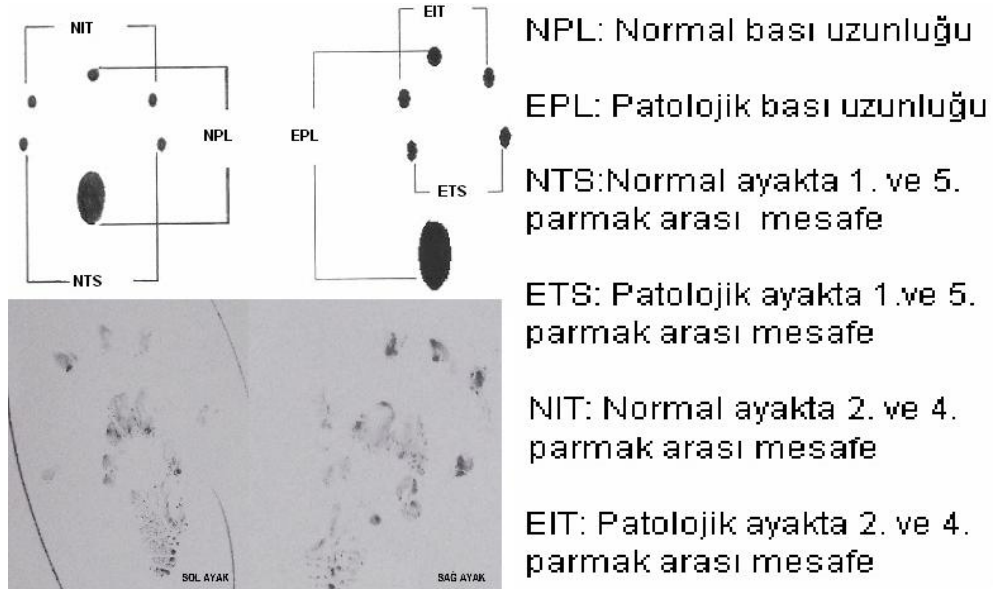
#### **3.6.1- Yürüme Analizi ve Siyatik Fonksiyon İndeksi**

Sıçanların aynı doğrultuda yürümelerini sağlamak için 8.2 cm eninde 42 cm uzunluğunda, kenarları 12 cm yükseklikte olan bir yürüyüş yolu düzeneği hazırlandı (78–80). Yürüme kulvarı içine kulvar ile aynı boyutta kesilerek hazırlanan beyaz dosya kağıtları yerleştirildi. Sıçanların her iki arka ayakları siyah mürekkep emdirilmiş ıstampaya bastırıldı ve hazırlanan kulvarda yürütülerek ayak izleri alındı (81) (Şekil 20).



**Şekil 20:** Yürüyüş yolu analizi yapılan yürüme kulvarı

Kağıt şeritlerdeki en uygun ayak izleri kullanılarak, topuk ve parmak ucu arasındaki mesafe-bası uzunluğu (print length (PL)), birinci ve beşinci parmaklar arası mesafe-adım genişliği (toe spread (TS)), ikinci ve dördüncü parmaklar arası mesafe- adım ortası genişlik (intermediate toe spread (IT)) milimetrik cetvel yardımı ile ölçüldü (Şekil 21).



**Şekil 21:** SFİ hesaplaması için ayak izlerinde bakılan parametreler, deneysel (E-SAĞ), normal (N-SOL)

Her hayvanda deneysel (NPL, NTS, NIT) ve kontrol (EPL, ETS, EIT) taraflarında cetvelle ölçüldü. Her üç ölçüm için, deney sonrası (sol bacak) ve normal (sağ bacak,) arasındaki farkın normal değerlere bölünmesi ile bir faktör oluşturuldu (83).

**-Baskı Uzunluk Faktörü (BUF): (EPL – NPL ) / NPL**

**-Parmak Ayrıklık Faktörü (PAF): (ETS – NTS) / NTS**

**-Orta Parmak Ayrıklık Faktörü (OAF): (EIT- NIT) / NIT**

Ölçümler ile elde edilen değerler De Medinacelli tarafından geliştirilen ve daha sonra Bain ve ark (82) tarafından modifiye edilen formüle yerleştirilerek SFİ hesaplandı (Şekil 22). Sıfır ile -100 arası elde edilen değerlerde, sıfır normal fonksiyonu gösterirken, -100 tam fonksiyon kaybına işaret etmektedir. Elde edilen SFİ değerlerinde gruplar arası fark olup olmadığı istatistiksel olarak araştırıldı.

$$\text{SFI: } -38.3 \times \text{BUF} + 109.5 \times \text{PAF} + 13.3 \times \text{OAF} - 8.8$$

**Şekil 22:** SFİ hesaplamasında kullanılan Bain ve ark.'nın geliştirdikleri formül (82)

### **3.6.2. Histolojik (Histomorfometrik) Değerlendirme:**

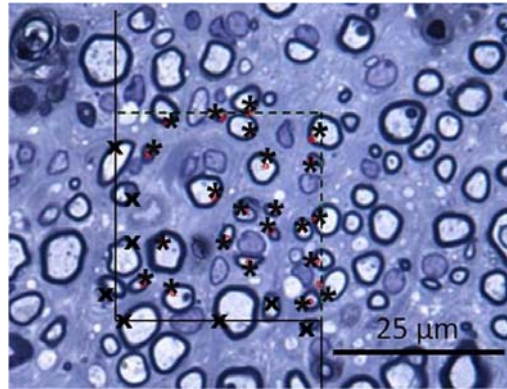
12 haftalık takip süresi sonunda bütün gruplardaki ratların yürüme testleri yapıldıktan sonra anestezi altında histolojik incelemeler için ratların siyatik sinirleri alınarak servikal dislokasyon ile sakrifiye edildi. Siyatik sinirin gluteal çentikten çıktığı yer ile bifurkasyon bölgesi arasındaki kısmı total olarak çıkarıldı. Sinir segmenti bir plastik zemin üzerinde iki ucu iğne ile tespit edilip, gergin kalması sağlandı. Sinir bu şekli ile 0.12 M tamponunda (pH 7.4) hazırlanmış %2.5 glutaraldehit solüsyonu içine konuldu. Bu solüsyonda 6 saat tespit edildikten sonra anastomozun distalinden 1 milimetrelilik örnekler alındı. Doku örnekleri 0.12 M fosfat tamponunda beşer dakika olmak üzere üç defa yıkandı ve %1 osmium tetroksit solüsyonunda 2 saat tespit edildi. Dehidratasyon işlemi artan konsantrasyonlardaki etil alkol solüsyonlarında gerçekleştirildi. Doku örnekleri daha sonra 2x8 dakika propilen oksit'te bekletildi. Araldite CY212, dodecenylsuccinic acid (DDSA), DMP 30 ve dibutyl phthalate karışımından oluşan araldite karışımı ve propilen oksitin eşit oranındaki karışımında 2x30 dakika daha bekletilen örnekler daha sonra sadece araldite karışımı içinde 2x2 saat 37°C'de infiltrasyona bırakıldı.

Doku örnekleri en son araldite karışımı konulmuş gömme kalıplarında 60°C’de 18 saat polimerizasyonun tamamlanması için bekletildi.

Doku kalıplarından ultramikrotom (Super Nova Reichert-Yung, Austria) kullanılarak alınan 1µm kalınlığındaki kesitler %1’lik toludin mavisi ile boyandı

Alınan kesitlerin değerlendirilmesi daha önceden belirlenen prensiplere göre yapılmıştır (84-86). Siyatik sinirlerden elde edilen kesitlerin analizi; bir dijital kamera (mbf/Bioscience, Qimaging), bir görüntü yakalama kartı (Flash Point 3D) ve tabla kontrol ünitesi (Prior) içeren bir masaüstü bilgisayar, bir bilgisayar kontrollü mikroskop tabla motoru (Prior), bir mikrokator (Heidenhein) ve bir araştırma ışık mikroskobundan (Leica, DM400B) oluşan Stereolojik Görüntü Analiz Sistemi ile gerçekleştirildi. Bu sistemde yapılan stereolojik ölçümler, belirtilen birimleri kontrol eden ve yeni stereolojik ölçüm araçlarını içeren bir yazılım (mbf/Bioscience, Stereo investigator, version 9) aracılığıyla gerçekleştirildi (Şekil 23).

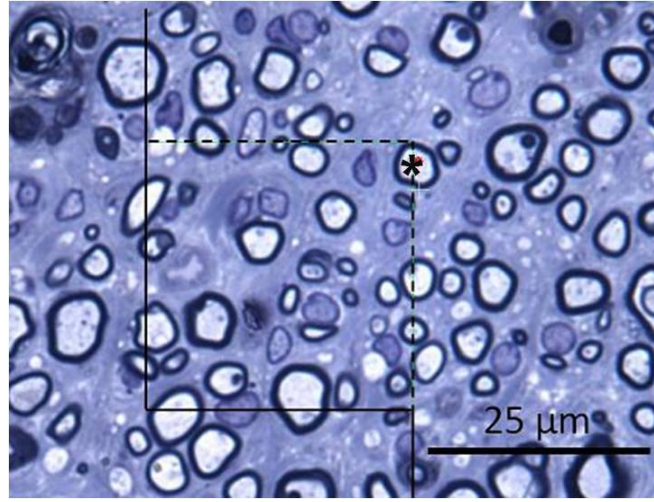
Siyatik sinir kesitleri 900 mm<sup>2</sup> lik tarafsız sayım çerçevesi yerleştirildi. Çerçeve konumlandırıldıktan sonra alan örnekleme (meander sampling) 70µmx70µm ’lik adımların sistematik-random-tekdüze örnekleme (STR; systematic uniform random sampling) şemasına göre doku kesiti üzerine yerleştirilmesi ile gerçekleştirildi ve her adımda tarafsız sayım çerçevesinin kurallarına uygun olan miyelinli akson sayısı belirlendi (Şekil 23).



**Şekil 23:**Miyelinli akson sayısının belirlenmesi

Aynı sistem akson alanının ve miyelin çapının belirlenmesinde de kullanıldı. Akson alanının ve miyelin çapının belirlenmesinde literatürde Two-Dimensional Isotropic Uniform Random Nucleator olarak isimlendirilen sistem kullanılmıştır (60,66). Sayım çerçevesinin sağ üst köşesine en yakın aksonun çapı ölçüldü ve sistem otomatik olarak akson alanını bize verirken, yine aynı aksonun çevresindeki miyelinin rastgele dört ayrı noktadan kalınlığı da aynı sistem kullanılarak ölçüldü ve sistem bu dört değerini ortalamasını verdi (Şekil 24).

Her adımda elde edilen sayım değerleri kullanılan yazılım içindeki veri dosyasına kaydedilerek, daha ileri hesaplamalar bu kayıtlı dosyalar üzerinden gerçekleştirildi.



**Şekil 24:** Akson alanı ve miyelin çapının belirlenmesi

### 3.7- İstatistiksel Analiz

Gruplar arasındaki akson sayıları ve kavrama testlerinin farklılıklarının değerlendirmesinde tek yönlü varyans analizi (ANOVA) kullanıldı. Verilerin bireysel analizleri ANOVA ve Student-Newman-Keuls kullanılarak yapıldı. Elde edilen sonuçlar  $p < 0.05$  olduğu durumda istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

## 4-BULGULAR:

### 4.1-Genel Değerlendirme Bulguları:

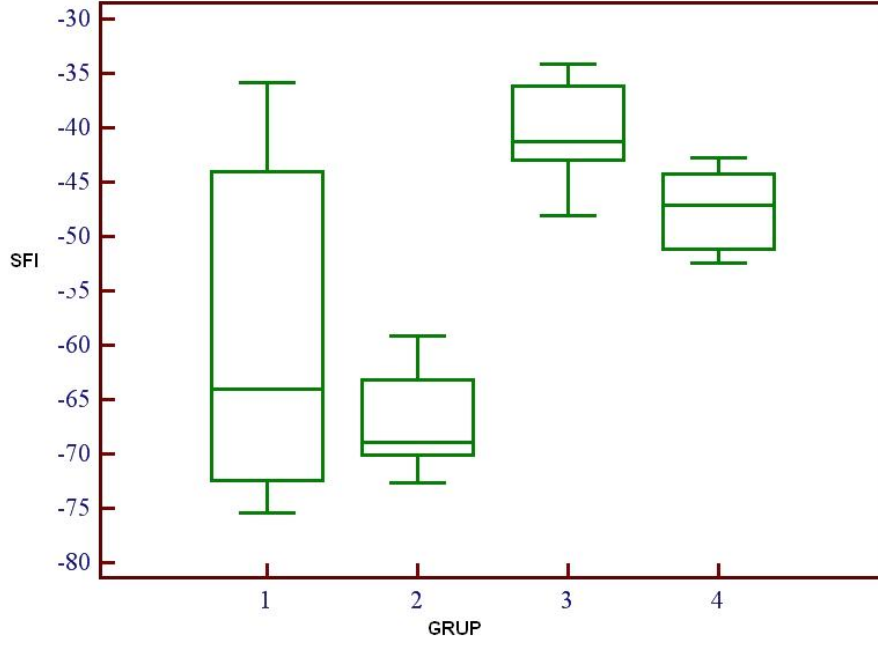
Üç aylık takip süresi sonunda hiçbir hayvanda ölüm nedeniyle çalışma dışı kalmadı ve değerlendirmeye 28 hayvan dâhil edildi Cerrahi işlem sonrasında tüm ratların sağ alt ekstremitelerinde paralizisi gözlemlendi ve bazı ratların ayak bilekleri ve dizlerinde kontraktür gelişimi gözlemlendi. Üçüncü ay sonunda tüm gruplarda paralizilerde kısmi düzelme olduğu ve kas atrofilerinin geliştiği gözlemlendi.

### 4.2- Yürüme Analizi ve Siyatik Fonksiyon İndeksi Bulguları:

Postoperatif 90 gün sonunda, hazırlanan bir düzenek yardımı ile bütün gruplardaki ratların her birine yürüme testi ile yürüme analizi yapıldı. Uygulanan yürüme testine göre grupların siyatik fonksiyon indeksleri Tablo 4 ve Şekil 25 te gösterilmiştir. Gruplardan elde edilen SFİ karşılaştırmalarında ANOVA testine göre istatistiksel olarak anlamlı farklar bulundu ( $p<0.05$ ). Dört grup içinde Student-Newman-Keuls test ile yapılan karşılaştırma ile cerrahi işlemden 12 hafta sonra ölçülen SFİ değerlerinden grup 1 ile (ortalama -59.12) grup 3 ve 4 arasında (ortalama -40.38 ve -47.50) anlamlı fark olduğu, grup 2 (ortalama -67.15) ile grup 3 ve 4 arasında (ortalama -40.38 ve -47.50) anlamlı fark olduğu ancak grup 3 ile grup 4 arasında ve grup 1 ile grup 2 arasında anlamlı fark olmadığı gözlemlendi (Şekil 25).

**Tablo 4:** Gruplardan elde edilen siyatik fonksiyon indeksleri (SFİ)

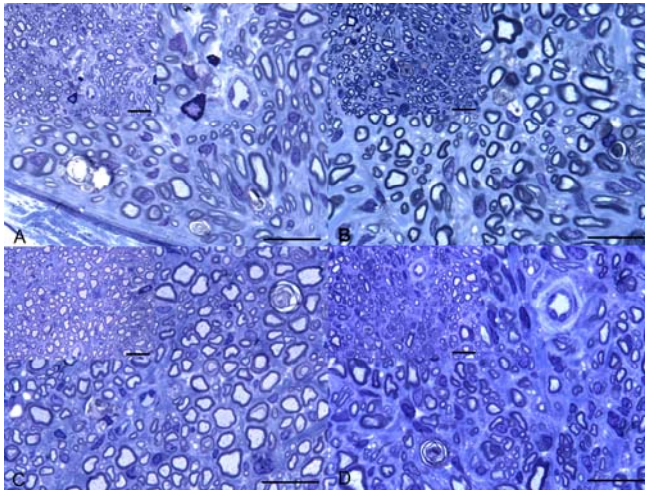
<b>Siyatik Fonksiyon İndeksi (SFİ)</b>				
	<b>Grup 1</b>	<b>Grup 2</b>	<b>Grup 3</b>	<b>Grup 4</b>
<b>1</b>	-75.45	-68.93	-34.19	-47.17
<b>2</b>	-68.45	-61.55	-48.06	-43.39
<b>3</b>	-39.83	-69.68	-41.23	-52.49
<b>4</b>	-35.32	-59.13	-35,13	-42,80
<b>5</b>	-56.51	-70.20	-39.35	-47.25
<b>6</b>	-64.02	-72.64	-43.50	-46.93
<b>7</b>	-73.79	-67.90	-41.23	-52.49
<b>Ort</b>	<b>-59.12</b>	<b>-67.15</b>	<b>-40.38</b>	<b>-47.50</b>



**Şekil 25:** Gruplardan elde edilen siyatik fonksiyon indeksleri (SFI)

#### 4.3- Histolojik (Histomorfometrik) Değerlendirme Bulguları:

Sinir kesitlerinin ışık mikroskopik incelenmesinde, sinirin, epinöryum ile çevrili olduğu ve epinöryumda fibröz bağ dokusu dışında, kan damarlarının varlığı da gözlemlendi. Epinöryumun altında, değişik çaplarda miyelinli ve miyelinsiz sinir liflerinin bulunduğu sinir fasiküllerinin varlığı gözlemlendi. Miyelinli sinir liflerinin çoğu alanlarda rejenere oldukları ve akson ve miyelin kılıf yapıları ile birlikte normal görünümde oldukları kaydedildi. Bununla beraber bazı miyelinli sinir liflerinde, akson etrafında yer alan miyelin kılıfın normal yapısının bozulduğu, miyelin kılıf ve aksonun dejenere oldukları gözlemlendi (Şekil 26).



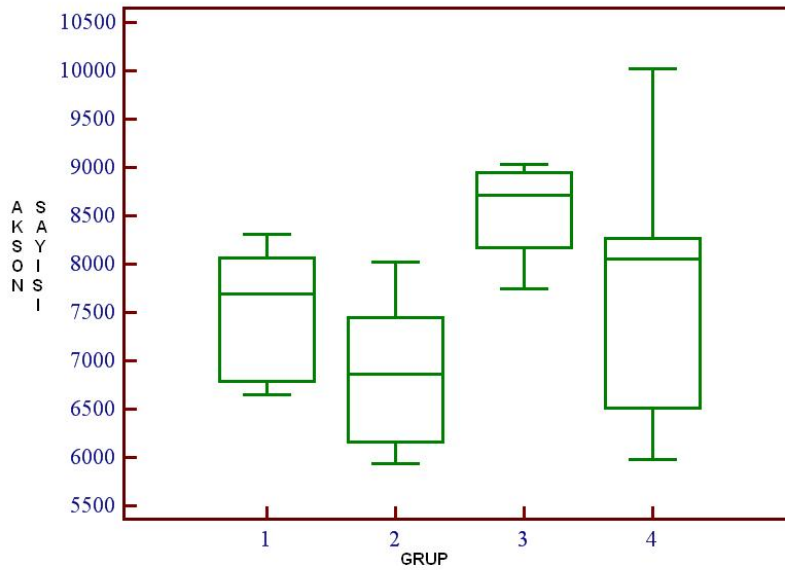
**Şekil 26:** A: Sigara + CCB (Grup 4) B: CCB (Grup 3) C: Kontrol (Grup 1) D: Sigara (Grup 2)



12 haftalık takip süresi sonunda bütün gruplardaki ratların yürüme testleri yapıldıktan sonra anestezi altında histolojik incelemeler için ratların siyatik sinirleri alınarak servikal dislokasyon ile sakrifiye edildi. Histolojik inceleme için alınan materyallerden akson sayısı akson alanı ve miyelin kalınlığı olmak üzere 3 parametre bakıldı. Gruplardaki belirlenen akson sayıları Tablo 5 ve Şekil 27 da görülmektedir. ANOVA testi ile grupların akson sayıları karşılaştırıldığında anlamlı fark bulundu ( $p < 0.05$ ). Grup içi karşılaştırma için Student-Newman-Keuls testi yapıldığında grup 2 deki akson sayısı (ortalama 6918) ile grup 3 teki akson sayısı (ortalama 8517) arasında anlamlı fark vardı. Ancak diğer gruplar arasında anlamlı fark yoktu (Şekil 27).

**Tablo 5:** Gruplardan elde edilen akson sayıları

<b>Akson Sayısı</b>				
	<b>Grup 1</b>	<b>Grup 2</b>	<b>Grup 3</b>	<b>Grup 4</b>
<b>1</b>	6821	6859	7742	8258
<b>2</b>	8307	5934	8738	5980
<b>3</b>	8182	6647	9021	8057
<b>4</b>	7714	8251	8155	10025
<b>5</b>	6647	6545	8221	8272
<b>6</b>	7695	7695	8712	5995
<b>7</b>	6770	8201	9031	8042
<b>Ort</b>	<b>7448</b>	<b>6918</b>	<b>8517</b>	<b>7804</b>

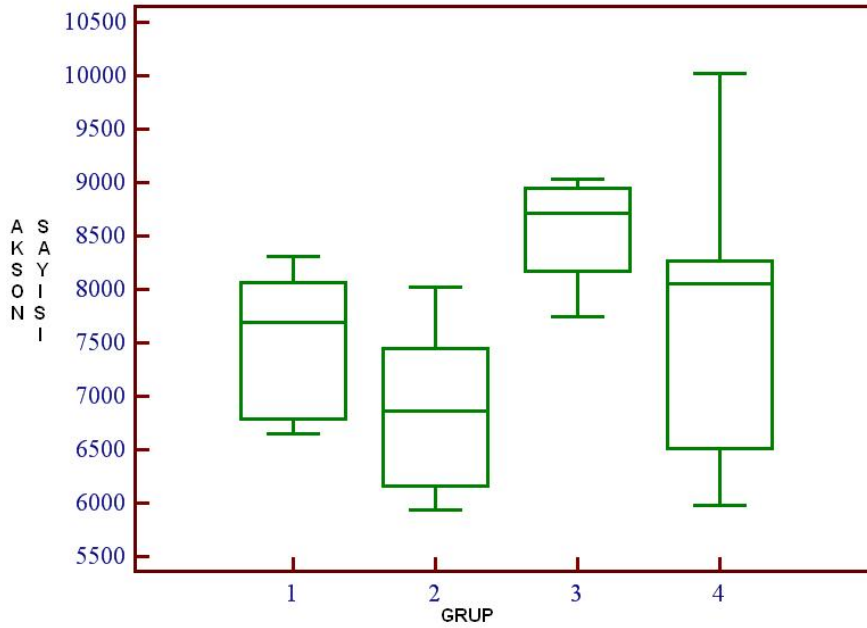


**Şekil 27:** Gruplardan elde edilen akson sayıları

Histolojik inceleme için alınan materyallerden elde edilen grupların akson alanları tablo 6 ve şekil 28 de görülmektedir. Gruplar akson alanlarına göre ANOVA testi ile karşılaştırıldı. Ancak gruplara arasında anlamlı fark bulunamadı ( $p>0.05$ ) (Şekil 28).

**Tablo 6:** Gruplardan elde edilen akson alanları

<b>Akson Alanı <math>\mu\text{m}^2</math></b>				
	<b>Grup 1</b>	<b>Grup 2</b>	<b>Grup 3</b>	<b>Grup 4</b>
<b>1</b>	13.415	13.963	14.709	13.558
<b>2</b>	13.950	14.171	14.307	11.928
<b>3</b>	15.729	17.686	10.423	12.215
<b>4</b>	12.763	13.850	14.568	14.143
<b>5</b>	17.686	17.582	14.601	13.573
<b>6</b>	12.752	12.752	14.261	11.943
<b>7</b>	13.115	15.415	10.445	12.201
<b>Ort</b>	<b>14.201</b>	<b>13.863</b>	<b>13.330</b>	<b>12.794</b>

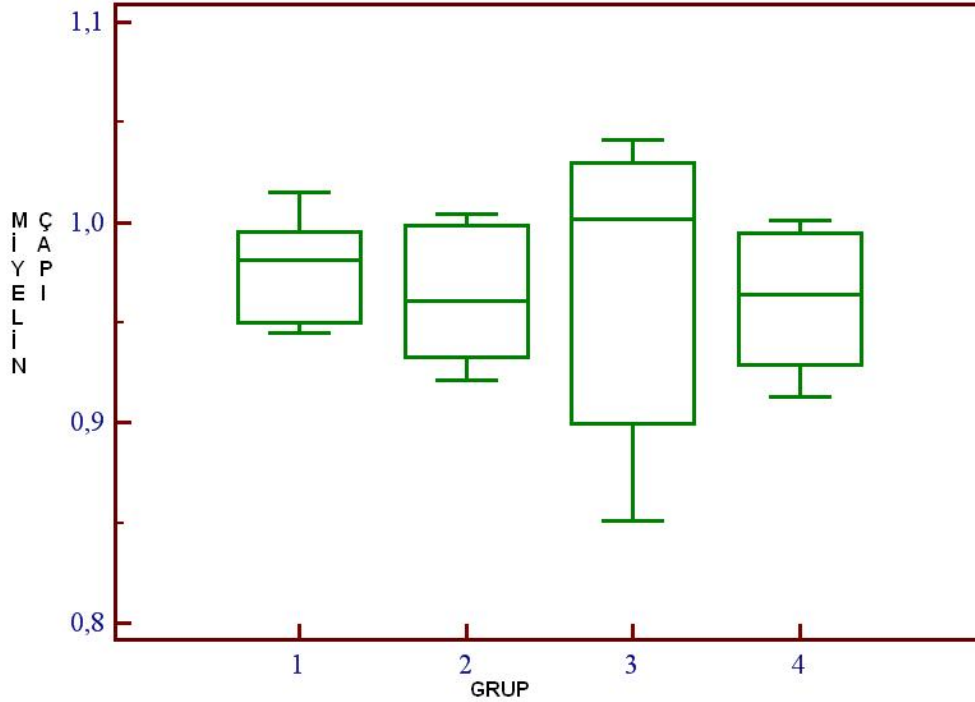


**Şekil 28:** Gruplardan elde edilen akson alanları

Gruplardaki ölçülen miyelin kalınlıkları Tablo 7 ve Şekil 29 da gösterilmiştir. Gruplar Miyelin kalınlıklarına göre ANOVA testi ile karşılaştırıldığında gruplara arasında anlamlı fark bulunamadı ( $p>0.05$ )(Şekil 29).

**Tablo 7:** Gruplardan elde edilen miyelin kalınlıkları

<b>Miyelin Kalınlıkları <math>\mu\text{m}</math></b>				
	<b>Grup 1</b>	<b>Grup 2</b>	<b>Grup 3</b>	<b>Grup 4</b>
<b>1</b>	0.946	0.925	1.022	0.961
<b>2</b>	0.963	1,004	0.977	0.991
<b>3</b>	1.015	0.957	0.851	0.918
<b>4</b>	0.988	1.001	1.032	1.001
<b>5</b>	0.998	0.921	1.041	0.964
<b>6</b>	0.981	0.961	1.002	0.996
<b>7</b>	0.945	0.992	0.867	0.913
<b>Ort</b>	<b>0.976</b>	<b>0.965</b>	<b>0.973</b>	<b>0.963</b>



**Şekil 29:** Gruplardan elde edilen miyelin kalınlıkları

## 5-TARTIŞMA:

Periferik sinir sisteminde yaralanma sonrası santral sinir sisteminden farklı olarak hem dejenerasyon hem de rejenerasyon görülür (87-89). İnsanlarda, travmatize olmuş periferik sinir aksonlarının oldukça yüksek bir rejenerasyon yeteneği mevcuttur (90).

Travmatik periferik sinir kesileri cerrahi tedavi sonrası başarı oranları genellikle sınırlı kalır. Bu durum major düzeyde bir morbiditeye ciddi ekonomik ve sosyal problemlere neden olabilir. Sinir kesisi sonrası onarımı takiben oluşan fizyopatolojik hadiseler (rejenerasyon, dejenerasyon) uzun süredir bilim camiası tarafından bilinmektedir. Ve bu konu ile ilgili yapılan çok sayıda çalışma vardır. Son yıllarda yapılan çalışmalar periferik sinir yaralanması sonrası oluşan patofizyolojik mekanizmaların moleküler düzeyde olduğunu göstermektedir. Bu açıdan düşünüldüğünde periferik sinir yaralanmalarının ilerideki tedavisinde moleküler düzeyde olabileceğini söyleyebiliriz. Ancak bu konu ile ilgili çok şey bilinmemize rağmen, sinir kesilerinin klinik tedavilerinin temel prensipleri çok fazla değişim göstermemiştir. Günümüzde bile, keskin bir cisimle düzgün kesilmiş bir sinirin cerrahi teknik olarak mükemmel onarılmış olması, iyi bir fonksiyonel sonucun garanti edemez ve çoğu zaman sinir rejenerasyonu ve fonksiyonel geri dönüş yetersizdir (91,92).

Periferik sinir yaralanmalarında tedavideki asıl amaç rejenere denerve son organın reinnervasyonunun tekrar sağlanmasıdır. Tedavi sonrası bu sonuca rejenere olan liflerin proksimal uçtan distal uca ilerleyerek ve sinir bütünlüğünün, dolayısı ile iletinin tekrar sağlanması ile ulaşılabilir. Başarılı bir sinir rejenerasyonu için sırasıyla, aksonal tomurcuklanma, büyüme, uç organ reinnervasyonu ve santral sinir sistemi ile rejenere olan liflerin integrasyonunun gerçekleşmesi gerekmektedir.

Periferik sinir yaralanmalarında onarım sonrası iyileşmenin kalitesini ve aksonal rejenerasyonu birçok faktörün etkilediği bilinmektedir. Bunlar; yaralanmanın şekli, şiddeti, hastanın genel durumu, onarım şekli, onarım zamanı ve cerrahın deneyimidir (93). Bunlar içinde en önemli faktörlerden biri periferik sinir vasküler yapısının durumudur. Periferik sinir vasküler yapısı keskin bir cisimle meydana gelen, ezilme komponentinin olmadığı ya da minimal olduğu temiz yaralarda daha iyi durumdadır ve bu tür yaralanmalara mümkün olan en erken zamanda primer onarım yapılır. Ancak bu türden yaralanma olmasına ve erken onarım yapılmasına rağmen dolaşımsal anlamda kollateraller gelişene kadar intranöral mikro sirkülasyon bozulur. Bunun sonucunda onarım hattında doku iskemisi gelişir. İskemi sırasında sitoplazmada kalsiyum iyonlarının artması hücre şişmesi ve toksik etkili oksijen radikallerinin oluşumu ile nöral doku harabiyeti meydana gelir (55).

Ayrıca kalsiyum iyonu travma sonrası nöral homeostazisin sağlanmasında önemlidir. Hücre dışı kalsiyum aktivitesi hücre içi kalsiyum aktivitesinin yaklaşık 1000 katıdır. Bundan dolayı hasar sonrası kalsiyum hücre içine kolayca girer. Bu da proteolitik enzim aktivitesini arttırarak hücre yapı taşlarının yıkımına sebep olur. Ayrıca artmış olan hücre içi kalsiyum mitokondrideki elektron taşıma zincirini bozarak serbest radikalleri ve vazoaktif inflamatuvar maddeleri ortaya çıkarır. Buda kan damarları üzerinden kan akımını azaltarak dokuda ki iskemiyi arttırır ve iyileşmeyi bozar (94,95).

Kalsiyum kanal blokerlerinin sinir iyileşmesine olan olumlu etkisinin kesin mekanizması bilinmemektedir. Ancak bu olumlu etki literatürlerde temel olarak iki mekanizma ile açıklanmaktadır. Bunlardan birincisi kalsiyum kanal blokerlerinin vazodilatasyon etkisi ile hasarlı alandaki aksonların beslenmesini arttırarak dokunun iskemiye karşı direncini arttırmasıdır (96). Buna bağlı olarak Zachonde ve arkadaşlarının (94) yaptıkları çalışmada epinöral verdikleri vazokontrüktör ajanın sinire olan iskemik etkisinin verdikleri kalsiyum kanal blokeri ile önlenebileceği göstermişlerdir.

Kalsiyum kanal blokerlerinin sinire olan olumlu etkisinin 2. mekanizması ise büyüme konisinde aksonal tomurcuklanmayı miyelinizasyonu arttırmasıdır (98). Mattsson ve arkadaşlarının (98) fasial sinir yaralanması yapıp nimodipin verdikleri hayvan çalışmasında nimodipinin büyüme konisinde miyelinize aksonal tomurcukların sayısını arttırdığını belirtmektedirler. Buna ek olarak Robertson ve arkadaşları diyabetik ratlarda yaptıkları çalışmada diyabetik ratlarda uyguladıkları kalsiyum kanal bloker tedavisi ile siyatik sinirdeki motor ve duysal iletimdeki azalmayı minimal seviyeye getirmişlerdir (97). Bu iki mekanizma dışında kalsiyum kanal blokerlerinin sinir üzerine koruyucu ve iyileştirici etkisini kas reinnervasyon oranını arttırarak ve aksonların beslenmesi için neovaskularizasyona neden olarak yaptığını belirten literatürler de mevcuttur (100,101).

Flunarizine periferik arterlerdeki kalsiyum kanallarını bloke eden fakat miyokard üzerine etkisi az olan bir kalsiyum kanal blokeridir. Flunarizinin sinire olan koruyucu etkisinden ilk defa rich ve arkadaşları bahsetmiştir. Rich ve arkadaşları (99) aksotomi yaptıkları yenidoğan ratlarda flunarizinin nöronlarda koruyucu etkisinin olduğunu belirtmektedirler (99). Patro ve arkadaşları (10) flunarizinin koruyucu etkisini vasodilatasyon yaparak ve hücre içine Ca iyonunun girişine engel olarak yaptığını belirtilmektedirler (10). Flunarizinin sinir iyileşmesine olan olumlu etkisini çalışmamızda görmekteyiz.

Çalışmamızda sadece Flunarizin verdiği grup 3 ün gerek siyatik fonsiyon indeksi açısından gereksede akson sayısı açısından diğer gruplarla aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark olduğunu görmekteyiz. Buda bize Flunarizinin gerek fonsiyonel gerek histolojik olarak sinir iyileşmesine olumlu etkisi olduğunu göstermektedir.

Sinir doku yüksek metabolik aktiviteye sahiptir. Sinir doku bu yüksek metobolik aktivitesi nedeniyle dolaşımsal mikrosirkülasyonu sağlayan intrinsik ve ekstrinsik damarlara sahiptir. Bu açıdan düşünüldüğünde kan akımının azalması bağlı olarak oluşan iskemi oksijen ve besin azlığından dolayı oksidatif strese sebep olur (102). Oluşan oksidatif stres sonucu serbest oksijen radikalleri ve serbest nitrojen türevleri ortaya çıkar. Oluşan bu serbest radikaller lipid peroksidasyonun, protein oksidasyonuna ve nükleik asit parçalanmasına sebep olur. Bunun sonucund endotel ve nöral doku hasarlanır (102, 107, 108).

Periferik sinirin aksonal devamlılığını kesintiye uğratan yaralanmalarda dejenerasyon oluşur. Wallerian dejenerasyon olarak isimlendirilen bu olay aksonal ayrılma noktasından, sinirin sonlandığı noktaya kadar akson ve çevreleyen myelinin parçalanması ile oluşur. Kesinin proksimalinde ise akson son korunan internoda kadar kısmi dejenerasyona uğrar. Bu dejenerasyon sonrası oluşan rejenerasyon proksimal güdükten başlar. Bu güne kadar rejenerasyonu etkileyen birçok faktör bulunmuştur. Bunlardan en önemlilerinden biri NO dur. NO nun kardiyovasküler ve vital organlara karşı koruyucu etkis bilinmektedir. Son yıllarda NO in sinir rejenerasyonunda etkili rol aldığı belirtilmektedir. Levy ve arkadaşlarının(115,116) yaptıkları çalışmada NO sentaz enziminden yoksun bıraktıkları farelerde sinir dejenerasyonun ve rejenerasyonun araştırmışlar ve NO in akson rejenerasyonunda önemli bir madde olduğunu belirtmektedirler (115,116). Bilindiği üzere sigara dumanı normal olan NO'ı azaltmakta ve buna ek olarak oksijen radikalleri tarafından yapısı bozulmuş NO arttırmaktadır. Buda normalde vasodiltasyon yapan NO in etkisini bozmakta ve doku iskemisini arttırmaktadır (117).

Nitrik oksit (NO) normalde kanda düşük düzeydedir. Düşük düzeyde iken kardiyovasküler sistem ve nöronal mikrodolaşım sistemi üzerine vasodilatasyon yaparak koruyucu etkisi vardır (109). Ancak seviyesi kanda artacak olursa normal doku üzerine toksik etkisi başlar. Bu toksik etki oluşan oksijen radikalleri ile artabilir. Ayrıca oluşan oksijen radikalleri lipid peroksidasyonuna ve proinflamatuvar sitokinlerin salınmasına sebep olur. Bu birbiri içine geçmiş patofizyolojik mekanizmalar nedeniyle hücre hasarı oluşur (110,111). Bunun yanında son yıllarda sigara dumanının ve toksik içeriklerinin (özellikle nikotin) belirtilen mekanizma dışında sinir dokuda aşırı duyarlılık reaksiyonuna sebep olarak inflamatuvar yanıtı arttırdığı belirtilmektedir (5).

Bunu destekleyen ilk çalışma Brett ve arkadaşları (5) tarafından yapılmıştır. Brett ve arkadaşları kronik nikotinin hipersensivite reaksiyonuna sebep olup IL-1 $\beta$  seviyesini arttırarak sinir iyileşmesine olumsuz etkide olduğunu belirtmektedir (5).

Sigara dumanının etkisi periferik sinir ve beyin yaralanmalarında miyokart infaktüsünde ve nekrotizan enterokolitte deneysel hayvan iskemi reperfüzyon modellerinde çalışılmıştır. (102,103,106). 1994 yılında Zhu ve arkadaşları (112) pasif sigara dumanına maruz kalmanın rat iskemi reperfüzyon modelinde myokart infaktüs alanının arttırdığını göstermiştir (112). Ayrıca Wang ve arkadaşları (113) ratlarda yaptıkları çalışmada kronik nikotin maruziyetinin serabral kan akımını azaltarak beyin hasarına sebep olduğunu göstermişlerdir (113). Kronik nikotin maruziyetinin sinir doku üzerine olan olumsuz etkisini Brett ve arkadaşları (5) hipersensitive reaksiyonuna ve artmış inflamatuvar yanıtı bağlamaktadır (5). Bunun yanında Rinker ve arkadaşları (114) ratlarda yaptıkları iskemi reperfüzyon çalışmasında sigara dumanının iyileşmeyi yavaşlattığı ve bunun periferik sinir yaralanması sonrasında iyileştirici mekanizmaların fonksiyon görmemesine bağlı geliştiğini belirtmektedirler (114). Çalışmamızda da bunu destekleyen bulgular mevcuttur. Sadece sigara dumanı verdiğimiz grup 2 ile sadece flunarizin verdiğimiz grup 3 arasında akson sayıları açısından anlamlı fark olduğunu görmekteyiz. Ayrıca siyatik fonksiyon indeksleri açısından incelendiğinde grup 4 ile grup 2 arasında anlamlı fark olduğunu görmekteyiz. Bu da bize sigara dumanının sinir iyileşmesine olumsuz yönde etkisi olduğunu göstermektedir.

Sigara dumanının oluşturduğu olumsuz etkileri kalsiyum kanal blokerleri ile tersine çeviren çalışmalar mevcuttur (118-123). Bu çalışmalardan bizim çalışmamıza en yakın olanını 2012 yılında Rinker ve arkadaşları yapmıştır. Rinker ve arkadaşları (124) rat siyatik sinirine iskemi reperfüzyon yaptıktan sonra kalsiyum kanal blokeri ve sigara dumanı vererek çalışmayı planlamıştır (124). Bu çalışmada histolojik olarak sigara dumanının ne iyileşmeyi bozduğunu ne de kalsiyum kanal blokerlerinin bu iyileşmeyi iyi yönde etklidiğini gösteren bir bulgunun olmadığını belirtmektedirler. Ancak siyatik fonksiyon indeksleri ile karşılaştırdıklarında sadece sigara dumanı verdikleri grup ile sigara dumanı ve kalsiyum kanal bloker verdikleri gruplar arasında anlamlı fark olduğunu belirtmektedirler. Bu çalışmanın bizim çalışmamız ile paralellik gösteren ve göstermeyen yönleri mevcuttur. Bizim çalışmamızda siyatik fonksiyon indeksi açısından sadece sigara dumanı verdiğimiz grup 2 ile sadece flunarizin verdiğimiz grup 3 arasında anlamlı fark bulduk. Bu da bize siyatik fonksiyon indeksi açısından flunarizinin periferik sinir yaralanmalarında olumlu etkisi olduğunu göstermektedir.

Aynı sonucu grup 2 ve grup 3 arasında akson sayıları açısından da görmekteyiz. Ancak sadece serum fizyolojik verdiğimiz grup 1 ile sadece sigara dumanı verdiğimiz grup 2 arasında materyal metotta belirttiğimiz parametrelerin hiçbirinde anlamlı fark bulmamız sigara dumanının sinir iyileşmesini bozduğunu gösteren kanıt olmadığını gösterir. Bu da bizim yaptığımız çalışma ile Rinker yaptığı çalışma arasında paralellik olduğunu gösterir. Ancak yaptığımız çalışmada siyatik fonksiyon indeksi açısından sadece sigara dumanı verdiğimiz grup 2 ile sigara dumanını ve flunarizini birlikte verdiğimiz grup 4 arasında anlamlı fark bulmamız sigaranın sinir iyileşmesine olumsuz etki yaptığını ve bu etkinin flunarizin ile giderilebileceğini gösterebilir.



## 6-SONUÇ:

Periferik sinir kesisinde sigara dumanı ve kalsiyum kanal blokerinin etkinin araştırıldığı çalışmamızda;

- Siyatik fonksiyon indeksi açısından sadece kalsiyum kanal blokeri verdiğimiz grup 3 ile sadece sigara dumanı verdiğimiz grup 2 arasında anlamlı fark olması kalsiyum kanal blokerinin sinir iyileşmesine olumlu etkisi olduğunu gösterebilir.
- Siyatik fonksiyon indeksi açısından kalsiyum kanal blokeri ile birlikte sigara dumanı verdiğimiz grup 4 ile sadece sigara dumanı verdiğimiz grup 2 arasında anlamlı fark olması kalsiyum kanal blokerinin sinir iyileşmesine olumlu etkisi olduğunu ve sigaranın olumsuz olan etkisinin tersine dönebileceğini gösterebilir.
- Akson sayısı açısından sadece kalsiyum kanal blokeri verdiğimiz grup 3 ile sadece sigara dumanı verdiğimiz grup 2 arasında anlamlı fark olması kalsiyum kanal blokerinin sinir iyileşmesine olumlu etkisi olduğunu gösterebilir.
- Kalsiyum kanal blokeri uygulanması literatürde kanıtlandığı şekliyle kesilen sinirlerin canlı kalmalarına destek olup, antioksidan ve vasodilatör etkisiyle sinir iyileşmesine olumlu yönde katkıda bulunmuştur.
- Elde edilen deneysel veriler ışığında, periferik sinir hasarında kalsiyum kanal blokeri uygulaması klinik kullanıma girme yolunda dikkate alınması gereken bir farmakolojik ajan olarak karşımıza çıkmaktadır.

## 7-ÖZET:

Travma sonucu meydana gelen periferik sinir hasarı, fiziksel olduğu kadar psikososyal ve ekonomik problemlere de yol açan ciddi bir durumdur. İyileşme süreci oldukça uzundur ve ciddi fonksiyon kayıplarına neden olmaktadır. Günümüzde bile mükemmel duyuşsal ve fonksiyonel olarak geri dönüşü sağlayabilecek bir tedavi şekli ortaya konamamıştır.

Periferik sinir cerrahisinde onarım zamanlamasının önemi herkesçe kabul görmektedir. Bununla birlikte pek çok farmakolojik ajan deneysel olarak, hücre ölümünü azaltmak ve sinir iyileşmesini hızlandırmak amacıyla kullanılmıştır. Ancak hali hazırda klinik kullanıma giren bir ajan mevcut değildir. Bu bilgiler ışığında deneysel olarak oluşturulan siyatik sinir kesisinde sigara dumanı maruziyeti ile birlikte kalsiyum kanal blokerlerinin etkisini araştırmak ve bu etkileri stereolojik olarak değerlendirerek kantitatif veriler elde etmek amacıyla bu çalışma planlandı.

Çalışmada toplam 28 adet Wistar cinsi dişi rat kullanıldı. Tüm gruplarda siyatik sinir tek taraflı kesildi ve 0. Saatte onarım yapıldı. Onarım sonrası grup 1 e sadece günde tek doz 1 ml %0.9 serum fizyolojik, grup 2 ye 90 gün 30 dakika sigara dumanı, grup 3 e 1mg/kg Kalsiyum Kanal Blokeri, grup 4 e 90 gün 30 dakika sigara dumanı ve 1mg/kg Kalsiyum Kanal Blokeri verildi. 12. hafta sonunda Yürüme Analizi ve Siyatik Fonksiyon İndeksi (SFİ), miyelinli akson sayıları, akson alanları ve miyelin çapları değerlendirildi. Ölçülen SFİ değerlerinden grup 1 ile grup 3 ve 4 arasında anlamlı fark olduğu, grup 2 ile grup 3 ve 4 arasında anlamlı fark olduğu tespit edildi ( $p<0.05$ ). Ayrıca grup 2 deki akson sayısı ile grup 3 teki akson sayısı arasındada anlamlı fark bulundu( $p<0.05$ ).

Sonuç olarak siyatik fonksiyon indeksi açısından periferik sinir kesilerinde onarım sonrası kalsiyum kanala blokerleri olumlu sigara dumanıda olumsuz yönde etki yapmaktadır. Ayrıca siyatik fonksiyon indeksine göre sigara dumanının yaptığı bu olumsuz yönde etki kalsiyum kanal blokerleri ile giderilebilir. Ancak bu veriler akson sayısı akson alanı ve miyelin çapı ile desteklenmemektedir. Sadece akson sayısı açısından kalsiyum kanal blokeri verdiğimiz grup 3 ile sadece sigara dumanı verdiğimiz grup 2 arasında anlamlı fark olması kalsiyum kanal blokerinin sinir iyileşmesine olumlu etkisi olduğunu gösterebilir.

## **7-ABSTRACT:**

Peripheral nerve injury caused by trauma is a serious condition that leads to physical as well as psychosocial and economic problems. The healing time is quite long and leads to a serious loss of function. Even today, there is no therapeutic form that can provide an excellent sensory and functional return.

The importance of the timing of repair in peripheral nerve surgery is accepted by everyone. However, many experimental pharmacological agents are used to reduce cell death and accelerate the healing of the nerve. Yet, no agent is available for clinical use. In the light of these information, a study was planned to investigate the effect of exposure to cigarette smoke and the effects of calcium channel blockers in experimentally induced sciatic nerve injuries, and to evaluate these effects stereologically and to obtain quantitative data.

A total of 28 female Wistar rats were used in this study. the sciatic nerve was cut on one side in all the groups, and repair was performed in hour 0. After repair, a single daily dose of 1 ml of 0.9% saline was administered to group 1, 90 days, 30 minutes, cigarette smoke to group 2, 1mg/kg calcium channel blocker to group 3, 90 days, 30 minutes, cigarette smoke and 1mg/kg Calcium channel blocker was given to group 4. At the end of the 12th week, gait analysis at and sciatic function index (SFI), the number of myelinated axons, axon areas and myelin diameters were assessed. There was a significant difference between the measured values of SFI in group 1 and group 3 and 4, and there was a significant difference between group 2 and group 3 and 4 ( $p < 0.05$ ). In addition there was a significant difference between the number of axons in group 2 and group 3 ( $p < 0.05$ ).

As a result, after peripheral nerve laceration repair calcium channel blockers have a positive effect on the sciatic function index while cigarette smoke has a negative effect. In addition, according to the sciatic function index the negative effect of cigarette smoke can be resolved with calcium channel blockers. But; these data are not supported by the number of axon, axon area, and the myelin diameter. In terms of the number of axons, the significant difference between group 3 that was given calcium channel blocker and group 2 that was given cigarette smoke shows that calcium channel blockers have a positive effect on nerve healing.

## 7-KAYNAKLAR:

1. Mackinnon SE. Surgical management of the peripheral nerve gap. *Clin Plast Surg* 1989;16:587-603.
2. Mackinnon SE, Dellon A.L, Hudson AR, Hunter DA. Nerve regeneration through a pseudosynovial sheath in a primate model. *Plast Reconstr Surg* 1985;75:833-41
3. Brushart TM. Nevre repair and grafting. In: Gren DP, editör. *Operative Hand Surgery*. Fourth Ed. Churchill Livingstone Inc,1998: Vol 2:1381-1403
4. Madison RD, Archibald SJ, Krarup C. Peripheral nevre injury. Wound healing, Biochemical & Clinical Aspects. Cohen IK, Diegelmann RF, Lirdblad WI. 1992;450-487
5. Brett K, Parker R, Wittenauer S, Hayashida K, Young T, Vincler M. Impact of chronic nicotine on sciatic nerve injury in the rat. *J Neuroimmunol* 2007;186(1-2):37-44.
6. Taylor GI, Ham F. The free vascularized nerve graft. A further experimental and clinical application of microvascular techniques. *Plast Reconstr Surg* 1976;57:413.
7. Sewerynek E, Abe M, Reiter RJ, Barlow RL, Chen L, McCabe T, et al. Melatonin administration prevents lipopolysaccharide-induced oxidative damage in phenobarbital – treated animals. *J Cell Biochem* 1995;58: 436-444
8. Kater SB, Mills LR. Regulation of growth cone behavior by calcium. *The Journal of Neuroscience* 1991;11: 891-899.
9. Stys PK, Ransom BR, Waxman SG. Effects polyvalent cations and dihydropridine calcium blockers on recovery of CNS white matter from anoxia. *Neurosci Lett*. 1990;115:293-299.
10. Patro IK, Chattopadhyay M, Patro N. Flunarizine enhances functional recovery following sciatic nerve crush lesion in rats. *Neurosci Lett*. 1999; 26;97-100.
11. Shenaq SM, Kim JYS. Repair and grafting of peripheral nevre. In: Mathes SJ, editor. *Plastic surgery*. Philadelphia: Saunders Elsevier; 2006. Vol.1: 719–43.
12. Sadler TW, ed. *Langman's Medical Embryology*. 10 Ed. Lippincott Williams and Wilkins, 2006: 433-480.
13. Gartner LP, Hiatt JL. *Color Textbook of Histology*. Philadelphia: WB Saunders Company, 1997,2001;1:183-95.
14. Matloub HS, Yousif J. Peripheral nerve anatomy and innervation pattern. *Hand Clin* 1992; 8: 201-14.
15. Cormack DH. *Essential, Histology*. Second Edition. Lippincott Williams & Wilkins, 2001:209-35
16. Burnett MG, Zager EL. Pathophysiology of peripheral nerve injury: a brief review. *Neurosurg Focus*, 2004; 16 : 1-7.
17. Frostick SP, Yin Q, Kemp GJ. Schwann cells, neurotrophic factors, and peripheral nevre regeneration. *Microsurgery* 1998; 18: 397-405.
18. Terzis JK, Smith KL. Repair and Grafting of the Peripheral Nevre in: McCarthy JG editör. *Plastic Surgery*. Philadelphia:WB Saunders,1990; 630- 697.
19. Ross MH, Pawlina W. *Histology: A text and atlas*. 5th ed. Baltimore, Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins, 2006.
20. Junqueira LC, Carneiro J. *Basic Histology: Text and atlas*. 10th ed. New York, lange Mc Graw-Hill, 2003.
21. Stoll G, Müller HW. Nerve injury, axonal degeneration and neural regeneration: basic insights. *Brain Pathology* 1999;9:313-25.

22. Melcangi RC, Cavarretta IT, Ballabio M, Leonelli E, Scheone A, Azcoitia I, et al. Peripheral nerves: a target for the action of neuroactive steroids. *Brain Research* 2005;48:328-38.
23. Garbay B, Heape AM, Sargueil F, Cassagne C. Myelin synthesis in the peripheral nervous system. *Prog Neurobiol* 2000;61:267–304.
24. Terzis JK, Faibisoff B, Williams HB. The Nerve Gap: Suture under Tension versus Graft. *Plast Reconstr Surg* 1975;56:166
25. Lundborg G. The nerve trunk, Nerve injury and repair. New York Churchill Livingstone, 1988;32-63.
26. Özmen S. Uç-yan sinir anastomozunda alıcı sinir distal ucunda epinörium rezeksiyonunun rejenerasyona etkisi. (Uzmanlık Tezi), Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, 2002
27. Thomas PK, Berthold CH, Ochoa J, Microscopic anatomy of the peripheral nervous system, *Peripheral Neuropathy*. 3rd edition. Philadelphia .1993;: 28-80.
28. Gelberman RH, Dahlin L. Operative Nerve Repair And Reconstruction. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 1991;1:11-2.
29. Hansson HA, Insulin-like growth factors and nerve regeneration. *Ann N Y Acad Sci* 1993;692:161-71.
30. Brandt KE, Mackinnon SE. Microsurgical repair of peripheral nerves and nerve grafts. In: Aston SJ, Beasley RW, Thorne CHM editör. *Grabb and Smith's Plastic Surgery*. Philadelphia : Lippincott-Raven, 1997: 79.
31. Ayhan S, Periferik sinir defektlerinin onarımında turnover epineural sheath tube'ün sinir rejenerasyonuna etkisi, (Uzmanlık Tezi) Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, 1998
32. Lundborg G, Dahlin LB. Structure and function of peripheral nerve. In: Gelberman RH editör. *Operative Nerve Repair and Reconstruction*. Philadelphia: JB Lippincott, 1991:3-15.
33. Myers RR. Morphology of the peripheral nervous system and its relationship to neuropathic pain. In: Yaksh TL, Lynch III C, Zapol WM, Maze M, Biebuyck JF, Saidman LJ editör. *Anesthesia, Biologic Foundations*. Philadelphia: Lippincott Raven, 1998; 483-514.
34. Lundborg G. Nerve regeneration and repair. A review. *Acta Orthop Scand* 1987;58:145–69.
35. Maggi SP, Lowe JB, Mackinnon SE. Pathophysiology of nerve injury. *Clin Plast Surg* 2003;30(2):109–26
36. Lawrence HB. Cells and Tissue, *Gray's Anatomy*. Edinburgh: Williams PL Churchill Livingstone, 1995:17-90.
37. Ochs SA, Jewett DL, Brief history of nerve repair and regeneration. 1980
38. Donaghy R. History of microsurgery. In: Wilkins RH editör. *Rengachary SS Neurosurgery*. New York: McGraw-Hill Book Co, 1985; 20 – 26.
39. Seddon HJ. Peripheral Nerve Injuries. Medical Research Council Special Report. London Her Majesty's Stationery Office, 1954
40. Brushart TM. Motor Axons Preferentially Reinnervate Motor Pathways. *J. Neurosci*, 1993;13:2730–2738.
41. Politis, M.J, Ederle K, Spencer PS. Tropism in Nerve Regeneration in Vivo. Attraction of Regenerating Axons by diffusible Factors Derived from Cell in Distal Nerve Stump of Transected Peripheral Nerve. *Brain Res* 1982;253:1-12.
42. Seckle B. Enhancement of the peripheral nerve regeneration. *Muscle Nerve* 1990;13:785-800.

43. Myckatyn TM, Mckinnom SE. Microsurgical repair of peripheral nerves and nerve grafts. In: Thorne CH, Beasley RW, Aston SJ, Bartlett SP, Gurtner GC, Spear SL editör. *Grabb-Smith's Plastic Surgery*. Philadelphia:Lippincott- Williams- Wilkins 2007:73-78
44. Sunderland S, Nerves and nerve injuries. New York: Churchill, Livingstone, 1978
45. Simpson JA. Nerve injuries, general aspects. American Elsevier Publ Company 244, 1970
46. Mackinnon SE. New directions in peripheral nerve surgery. *Ann Plast Surg* 1989;22:257.
47. Bora FW. Peripheral nerve repair in cats. The fascicular stich. *J Bone joint Surg*1967; 49A, 659.
48. Bennett NT, Schultz GS. Growth factors and wound healing, biochemical properties of growth factors and their receptors. *Am J Surg* 1993;165(6): 728-37.
49. Rampe D, Su CM, Yousif F, Triggler DJ. Calcium channel antagonists: pharmacological considerations. *Br J Clin Pharmacol* 1985;20:247S-254
50. Brunton LL, Lazo JS, Parker KL. Goodman and Gillman's. *The pharmacological Basis of Therapeutics*. USA: McGrawv-Hill: 2003.
51. Robertson RM, Robertson D. Goodman and Gillman's. *The pharmacological Basis of Therapeutics*. Drugs used for the treatment of Myocardial Ischaemia USA: McGrawv-Hill: 1996.
52. Berridge MJ. Inositol trisphosphate and calcium signalling. *Nature* 1993; 361(6410):315-25.
53. Middleton E. Newer drugs in management. Calcium antagonists. *Chest* 1985;87:79-81
54. Kater SB, Mills LR. Regulation of growth cone behavior by calcium. *The Journal of Neuroscience* 1991;11: 891-899.
55. Stys PK, Ransom BR, Waxman SG. Effects polyvalent cations and dihydropyridine calcium blockers on recovery of CNS white matter from anoxia. *Neuroscience Lett* 1990;115:293-299.
56. Golding JF. Smoking. In: Brewis RAL, Gibson GJ, Geddes DM editör. *Respiratory Medicine*. London. WB Saunders Company, 1990: 445-460.
57. Janoff A, Pryor WA, Bengali ZH. Effects of Tobacco smoke components on cellular and biochemical processes in the lung. *Am Rev Respir Dis* 1987;136:1058-1064.
58. Tüberküloz S. Tütün. *Yeni Tıp Dergisi* 1988; 63-67.
59. Sterio DC. The unbiased estimation of number and sizes of arbitrary particles using the disector. *Journal of Microscopy* 1984; 134: 127-36.
60. Gundersen HJG, Bendtsen TF, Korbo L, Marcussen N, Moller A, Nieisen K, et al. Some new, simple and efficient stereological methods and their use in pathological research and diagnosis. *Apmis* 1988;96:379-94.
61. Coggeshall RE. Assaying structural changes after nevre damage, an essay on quantitative morphology. *Pain* 1999;6:21-5.
62. Gundersen HJ, Bagger P, Bendtsen TF, Evans SM, Korbo L, Marcussen N et al. The new stereological tools: disector, fractionator, nucleator and point sampled intercepts and their use in pathological research and diagnosis. *Apmis*1988; 96:857-81.
63. West MJ. New stereological methods for counting neurons. *Neurobiol Aging* 1993;14:275-78.
64. Mayhew TM. A review of recent advances in stereology for quantifying neural structure. *J Neurocytol* 1992;21:313-28.

65. Weibel ER. Stereological principles for morphometry in electron microscopic cytology. *Int Rev Cytol* 1969;26:235-302.
66. Gundersen HJG, Jensen EB. The efficiency of systematic sampling in stereology and its prediction. *J Microsc* 1987;147:229-63.
67. Howard CV, Reed MG. *Unbiased Stereology: Three Dimensional Measurement in Microscopy*. Guilford. Bios Scientific Publishers 1998:187-95.
68. Cruz-Orive LM, Weibel ER. Recent stereological methods for cell biology: A brief survey. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 1990;258:148-56.
69. Mayhew TM, Gundersen HJG. If you assume, you can make an ass out of you and me: A decade of the disector for stereological counting of particles in 3D space. *J Anat* 1996;188:1-15.
70. Russ JC, Dehoff RT. *Practical Stereology*. New York: Plenum Pres,1999: 192-8.
71. Nyengaard JR. Stereologic methods and their application in kidney. *J Am Soc Nephrol* 1999;10:1100-23.
72. Royet JP. Stereology: A method for analysing images. *Progress Neurobiol* 1991;37:433-74.
73. Canan S, Şahin B, Odacı E, Ünal B, Aslan H, Bilgiç S, ve ark. Toplam hacim, hacim yoğunluğu ve hacim oranlarının hesaplanmasında kullanılan bir stereolojik yöntem: Cavalieri prensibi. *Türkiye Klinikleri J Med Sci* 2002;22:7-14.
74. Yao ST, Microvascular transplantation of a prefabricated free thigh flap, *Plast Reconstr Surg* 1982;69:568.
75. Bayramiçli M. *Deneysel Mikrocerrahi*. Ankara 2005;663
76. Gairola CG, Wu H, Gupta RC, Diana JN. Mainstream and sidestream cigarette smoke-induced DNA adducts in C7Bl and DBA mice. *Environ Health Perspect*. 1993;99:253–255.
77. Subramaniam S, Whitsett JA, Hull W, Gairola CG. Alteration of pulmonary surfactant proteins in rats chronically exposed to cigarette smoke. *Toxicol Appl Pharmacol*. 1996;140:274 –280.
78. Kanaya F, Firrell JC, Breidenbach WC. Sciatic function index, nevre conduction tests, muscle contraction, and axon morphometry as indicators of regeneration. *Plast Reconstr Surg* 1996;98(7):1264–74
79. Varejão AS, Meek MF, Ferreira AJ, Patrício JA, Cabrita AM. Functional evaluation of peripheral nerve regeneration in the rat: Walking track analysis. *J Neurosci Methods* 2001;108(1):1–9.
80. Varejão AS, Cabrita AM, Meek MF, Bulas-Cruz J, Melo-Pinto P, Raimondo S, Geuna S, Giacobini-Robecchi MG. Functional and morphological assessment of a standardized rat sciatic nerve crush injury with a non-serrated clamp. *J Neurotrauma* 2004;21(11):1652–70.
81. Ozmen S, Ayhan S, Latifoğlu O, Siemionow M. Stamp and paper method: a superior technique for the walking track analysis. *Plast Reconstr Surg* 2002;109(5):1760–1.
82. Bain JR, Mackinnon SE, Hunter DA. Functional evaluation of complete sciatic, peroneal, and posterior tibial nerve lesions in the rat. *Plast Reconstr Surg* 1989;83(1):129–38.
83. Bain J, Mackinnon S, Hunter DA. Functional evaluation of complete sciatic, peroneal, and posterior tibial nerve lesions in the rat. *Plast Reconstr Surg* 1989;83: 129,
84. Larsen JO. Stereology of nerve cross-sections. *J. Neurosci. Methods* 1988;85:107–118.

85. Geuna S, Tos P, Guglielmo R, Battiston B, Giacobini-Robecchi MG. Methodological issues in size estimation of myelinated nerve fibers in peripheral nerves. *Anat. Embryol* 2001;204:1–10.
86. Canan S, Aktaş A, Ulkay MB, Colakoglu S, Ragbetli MC, Geuna S, et al. Prenatally Exposed To A Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drug Impairs Sciatic Nerve Morphology: A Stereological And Histological Study. *International Journal of Developmental Neuroscience* 2008;26(7):733-738.
87. Snell RS. *Clinical Neuroanatomy for Medical Students*, Little Brown and Company. Boston:1980:87-114.
88. Neto HS, Pertille A, Teodori RM, Somazz MC, Marques MJ. Axonal regeneration through muscle autografts submitted to local Anaesthetic pretreatment. *Br J Plast Surg* 1998;51(7):555-60.
89. Thanos PK, Okajima S, Terzis JK. Ultrastructure and Cellular Biology of Nerve Regeneration. *J Reconstr Microsurg* 1998;14:423-36.
90. Tatagiba, M, Rosahl S, Gharabaghi A, Blomer U, Brandis A, Skerra, A, et al. Regeneration of auditory nerve following complete sectioning and intrathecal application of the IN-1 antibody. *Acta Neurochir* 2002;144,181–7
91. Terzis JK, Smith KL. *The peripheral nerve: Structure, function and reconstruction*. Raven Pres. New York:1990.
92. Lundborg G. A 25-year perspective of peripheral nerve surgery: Evolving neuroscientific concepts and clinical significance. *J Hand Surg* 2000;25:391–414.
93. Ikeda K. Timing and technique of peripheral nerve repair. *Neurol Med Chir* 1980;20:759-67.
94. Zachodne DW, Ho LT, Gross PM. Acute endoneurial ischemia induced by epineurial andothelin in the rat sciatic nerve. *Am J Physiol* 1992;263:1806 -1810.
95. Miller RJ. Multiple calcium channels and neuronal function. *Science* 1987;235:46-52..
96. Van der Zee CE, Schuurman T, Traber J, Gispen WH. Oral administration of nimodipine accelerates functional recovery following peripheral nerve damage in the rat. *Neurosci Lett* 1987;83(1-2):143-148.
97. Robertson S, Cameron NE, Cotter MA. The effects of the calcium antagonist nifedipine on peripheral nerve function in streptozotocin-diabetic rats. *Diabetologia* 1992;35(12):1113 – 7.
98. Mattsson P, Janson AM, Aldskogius H, Svensson M. Nimodipine promotes regeneration and functional recovery after intracranial facial nerve crush. *J Comp Neurol* 2001;437(1):106-117.
99. Rich KM, Hollowell JP. Flunarizine protects neurons from death after axotomy or NGF deprivation. *Science* 1990;248:1419–1421.
100. White CM, Vrbova G. Recovery of rat skeletal muscles after partial denervation is enhanced by treatment with nifedipine. *Brain Res* 1998;779(1-2): 125-35.
101. Santafe MM, Garcia N, Lanuza MA, Uchitel OD, Salon I, Tomas J. Decreased calcium influx into the neonatal rat motor nerve terminals can recruit additional neuromuscular. *Neuroscience* 2002;110(1):147-54.
102. Rinker B, Fink BF, Barry NG, Fife JA, Milan ME, Stoker AR, et al. The effect of cigarette smoking on functional recovery following peripheral nerve ischemia/reperfusion injury. *Microsurgery* 2011;31:59–65.
103. Wang L, Kittaka M, Sun N, Schreiber SS, Zlokovic BV. Chronic nicotine treatment enhances focal ischemic brain injury and depletes free pool of brain



- microvascular tissue plasminogen activator in rats. *J Cereb Blood Flow Metab* 1997;17:136–146.
104. Lawrence J, Xiao D, Xue Q, Rejali M, Yang S, Zhang L. Prenatal nicotine exposure increases heart susceptibility to ischemia/reperfusion injury in adult offspring. *J Pharmacol Exp Ther* 2008;324:331–341.
  105. Przyklenk K. Nicotine exacerbates postischemic contractile dysfunction of 'stunned' myocardium in the canine model. Possible role of free radicals. *Circulation* 1994;89:1272–1281.
  106. Ozkan KU, Ozokutan BH, Inanc, F, Boran C, Kilinc, M. Does maternal nicotine exposure during gestation increase the injury severity of small intestine in the newborn rats subjected to experimental necrotizing enterocolitis. *J Pediatr Surg* 2005;40:484–488.
  107. Honjo M, Tanihara H, Nishijima K, Kiryu J, Honda Y, Yue BY, et al. Statin inhibits leukocyte–endothelial interaction and prevents neuronal death induced by ischemia–reperfusion injury in the rat retina. *Arch Ophthalmol* 2002;120:1707–1713.
  108. Gholami MR, Abolhassani F, Pasbakhsh P, Akbari M, Sobhani A, Eshraghian MR, et al. The effects of simvastatin on ischemia–reperfusion injury of sciatic nerve in adult rats. *Eur J Pharmacol* 2008;590:111–114.
  109. Schmidtko A, Tegeder I, Geisslinger G. No NO, no pain? The role of nitric oxide and cGMP in spinal pain processing. *Trends Neurosci* 2009;32:339–346.
  110. Martucci C, Trovato AE, Costa B, Borsani E, Franchi S, Magnaghi V, et al. The purinergic antagonist PPADS reduces pain related behaviours and interleukin-1 beta, interleukin-6, iNOS and nNOS overproduction in central and peripheral nervous system after peripheral neuropathy in mice. *Pain* 2008;137:81–95.
  111. Milcan A, Arslan E, Bagdatoglu OT, Bagdatoglu C, Polat G, Kanik A, et al. The effect of alprostadil on ischemia–reperfusion injury of peripheral nerve in rats. *Pharmacol Res* 2004;49:67–72.
  112. Zhu BQ, Sun YP, Sievers RE, Glantz SA, Parmley WW, Wolfe CL. Exposure to environmental tobacco smoke increases myocardial infarct size in rats. *Circulation* 1994;89:1282–1290.
  113. Wang L, Kittaka M, Sun N, Schreiber SS, Zlokovic BV. Chronic nicotine treatment enhances focal ischemic brain injury and depletes free pool of brain microvascular tissue plasminogen activator in rats. *J Cereb Blood Flow Metab* 1997;17:136–146.
  114. Rinker B, Fink BF, Barry NG, Fife JA, Milan ME, Stoker AR, et al. The effect of cigarette smoking on functional recovery following peripheral nerve ischemia/reperfusion injury. *Microsurgery* 2011;31(1):59–65.
  115. Levy D, Hoke A, Zochodne DW. Local expression of inducible nitric oxide synthase in an animal model of neuropathic pain. *Neurosci Lett* 1999;260: 207–209.
  116. Levy D, Kubes P, Zochodne DW. Delayed peripheral degeneration, regeneration, and pain in mice lacking inducible nitric oxide synthase. *J Neuropathol Exp Neurol* 2001;60:411–421.
  117. Toda N, Toda H. Nitric oxide-mediated blood flow regulation as affected by smoking and nicotine. *Eur J Pharmacol* 2010;649:1–13.
  118. Hart C, Kisro NA, Robinson SL, Ksir C. Effects of the calcium channel blocker nimodipine on nicotine-induced locomotion in rats. *Psychopharmacology (Berl)* 1996;128:359–361.

119. Biala G. Calcium channel antagonists suppress nicotine-induced place preference and locomotor sensitization in rodents. *Pol J Pharmacol* 2003;55:327–335.
120. Wong JO, Chin CW, Wu WH, Zbuzek VK. The effect of nifedipine and verapamil on nicotine-induced antinociception in rats. *Life Sci* 1994;54:1711–1718.
121. Zbuzek VK, Cohen B, Wu W. Antinociceptive effect of nifedipine and verapamil tested on rats chronically exposed to nicotine and after its withdrawal. *Life Sci* 1997;60:1651–1658.
122. Damaj MI, Martin BR. Calcium agonists and antagonists of the dihydropyridine type: effect on nicotine-induced antinociception and hypomotility. *Drug Alcohol Depend* 1993;32:73–79.
123. Alada AR. Effects of calcium channel blockers on nicotine-induced hyperglycemia in the rat. *Afr J Med Med Sci* 2001;30:57–59.
124. Rinker B, Fink BF, Stoker AR, Milan ME, Nelson PT. Calcium Channel Blockers Reduce the Effects of Cigarette Smoking on Peripheral Nerve Ischemia/Reperfusion Injury. *Ann Plast Surg* 2012; [Epub ahead of print]