T. C.
ONDOKUZ MAYIS ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
NÖROLOJİ ANABİLİM DALI

RATLARDA "CRUSH INJURY" Yİ TAKİBEN SİNİR REJENERASYONU ÜZERİNE NİMODİPİN, NİKARDİPİN VE NİFEDİPİNİN ETKİLERİNİN ELEKTROFİZYOLOJİK YÖNTEM İLE DEĞERLENDİRİLMESİ

UZMANLIK TEZİ

Dr. Metin KÜÇÜK

SAMSUN - 1993

İÇİNDEKİLER

GİRİŞ.....1
GENEL BİLGİLER.....3
MATERYAL VE METOD.....17
BULGULAR.....20
TARTIŞMA.....36
SONUÇ.....43
ÖZET.....45
KAYNAKLAR.....46

GİRİŞ

Periferik sinirler akut kompresyon, traksiyon, kesilme, enjeksiyon veya soğuğa uzun süre maruz kalma gibi mekanik tesirler ile zedelenebilir (1). Zedelenme neticesinde periferik sinirde, lezyon distalinde daha fazla olmak üzere, lezyon proksimalinde ilk Ranvier boğumuna kadar ve aksonun çıkmış olduğu hücrede dejeneratif olaylar başlar (2). Eğer, sinirin lezyon seviyesinde bütünlüğü bozulmamış ise veya kesilmiş olan sinir bölgeleri uygun şekilde onarılmışsa, periferik sinirde rejenerasyon başlar (3,4). Periferik sinir rejenerasyon hızı yavaş olduğundan dolayı, sinir yaralanmasından sonra bazı kasların fonksiyonel iyileşmesi için sıklıkla birkaç yıla gereksinim vardır (5). Bazen de rejenerasyon çeşitli nedenlerden dolayı yetersiz kalabilir veya olmayabilir (5).

Son yıllarda zedelenmiş periferik sinirlerin onarımı amacıyla yeni ve başarılı cerrahi teknikler geliştirilmiştir (1,6). Cerrahideki gelişmelere rağmen, sinir liflerinin rejenerasyonunu artıracak farmakolojik ajanların önemi azalmıştır. Uzun yıllardır, nörologlar sinir yaralanmasında sonuçları tartışmalı olsada B vitamin komplekslerini kullanmaktadırlar (6,7). Son yıllarda nöropatilerin tedavisinde gangliosidler (6), isaxonine (5), nerve growth faktör (8), tiroksin (6), TRH (tirotiropin - serbestlaeştirici hormon) (6), ACTH (adrenokortikotrop hormon) (6,9), growth hormon (10) ve

insulin like peptid (10) gibi maddeler denenmiştir. Bunların bazılarının deneysel çalışmalarda yararlı etkileri görülmüş - sede, yan etkilerin fazla ve insandaki yararlarının az olma- sı nedeniyle henüz klinik uygulamaya girememiştir.

Kalsiyum kanal blokörlerinin hayvan ve insanlarda yapı - lan bir çok çalışmada nöro ve psikofarmokolojik etkileri bil- dirilmişdir (11,12). Bu ilaçların özellikle beyin ve spinal kord hasarlarını takiben anti - iskemik aktiviteyi artırdığı görülmüştür (13). Kalsiyum kanal blokörlerinden nimodipinin periferik sinir hasarlarında fonksiyonel iyileşme yaptığı bir kaç çalışmada gösterilmiştir (13,14,15). Biz burada rat siya- tik sinir "crush injury" lezyon modelini kullanarak, voltaja bağımlı kalsiyum kanal blokörlerinden nifedipin, nikardipin ve nimodipinin periferik sinir iyileşmesi üzerine olan etki- lerini araştırdık.

Galvani 1791 de ilk kez kurbağa bacağında siniri elektrik akımı ile uyardı. Birkaç dekad sonra elektrik ölçümleri için gerekli teknik geliştirildi ve sinir aksiyon potansiyeli kaydedildi. Helmholtz 1850'de sinir iletim hızlarını ölçmeyi başardı.

Haller, sinir komprese edildiğinde iletimini kaybettiğini göstermiştir. 19. yüzyılın birinci yarısında, Fransız okulundan fizyologlar, hayvanlarda sinir kesilmesinin etkilerini çok dikkatli bir şekilde çalıştılar. Bu araştırmaların bir parçası olarak Flourens 1842 yılında tavuklarda kesilmiş sinirlerin sütür ile tekrar bir ünit olmasını başarmıştır. Duchenne 1847 yılında periferik sinir lezyonlarının kas eksitabilitesini bozduğunu göstermiştir. Elektrodiagnozisdeki gelişmeleri Remak, Ziemssen ve Erb gibi araştırıcılara borçluyuz.

1746'da, Smelia yeni doğanda doğum travmasını takiben brakial pleksus lezyonuna bağlı paraliziyi tanımlamıştır. Danyu 1851'de bu tür travmatik paralizinin ilk otopsi raporunu bildirmiştir. Mitchell Amerika iç savaşı esnasında yaptığı çalışmaların sonuçlarını 1874'de "traumatic neuritis" isimli yazısında özetledi ve sinir yaralanmaları hakkındaki bilgilerin artmasına büyük katkıda bulundu (3).

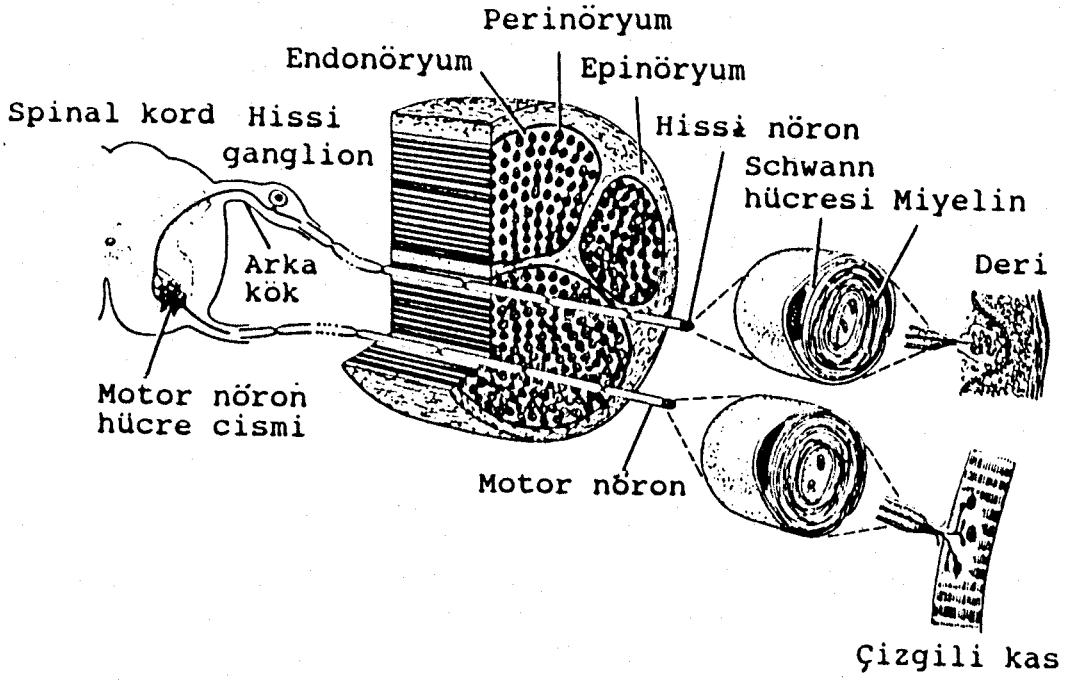
Periferik Sinirler:

Bir sinir lifi bir akson ve bunu çevreleyen kılıflardan oluşur. Periferik sinir sisteminde bütün aksonlar Schwann hücre kılıfına sahipdirler. Bu kılıfa nörolemma adı verilir. Büyük aksonlar Schwann hücre kılıfı içerisinde miyelin kılıf olarak adlandırılan bir iç kılıfa sahip iken, bazıları değildir. Bundan dolayı sinir lifleri miyelinli ve miyelinsiz olmak üzere iki grubda incelenir.

Periferik sinirlerde etrafında bulunan Schwann hücre kılıfı; uzun yassı biçimli ve heterokromatik çekirdekli Schwann hücrelerince yapılmaktadır. Hücresel kılıfın aksona bakmayan yüzünde bazal lamina bulunur. Schwann kılıfını oluşturan hücre zinciri arasında kısmen çıplak akson bölümleri bulunabilir. Schwann ve miyelin kılıfın kesinteye uğradığı bu bölgelere Ranvier düğümü denir. Miyelinli sinirlerde tek bir Schwann hücresi ve miyelin kılıfının kapladığı alan internodal segment olarak bilinmektedir. Akson dallanması Ranvier düğümünün bulunduğu bölgelerde olmaktadır.

Omuriliğe bağlı spinal sinirler ve beyin sapına bağlı kraniyal sinirler periferik sinirleri oluştururlar. Bunlarda bulunan sinir lifleri bağ dukusu kılıfı ile çevrilidirler. Sinir lifleri yapılarındaki miyelinli sinir liflerinin miktarına bağlı olarak beyaz gözükürler. Buna karşılık tamamı miyelinsiz olan sinirlerde vardır.

Büyük çaplı sinirler epinöryum olarak adlandırılan kuvvetli bir bağ dokusu ile sarılırlar. Epinöryum genelde uzunlamasına yerleşim gösteren kollogen ve az miktardaki elastik fibrillerle, fibroblastlardan yapılmıştır. Epinöryum içinde sinir lifleri demet veya fasiküller biçiminde bulunurlar. Bu lif topluluklarının her biri perinöryum adında bir kılıf ile çevrelenmiştir. Bu kılıf yassılaşmış, fibroblast benzeri hücre tabakalarından yapılmıştır. Perinöryum merkezi sinir sistemindeki araknoid ve piamaterin devamıdır. Bu hücresel membran sinir fasiküllerine dışarıdan ve içeriden girecek materyaller için bir engel oluştur. Sinir lifinin nörolemması dışında bazal lamina bulunur. Bazal lamina ise dışdan endonöryum ile sarılır. Bir periferik sinirin yapısı ve spinal kord, deri ve çizgili kas ile olan ilişkileri Şekil 1'de gösterilmiştir. Periferik sinir epinöryumdan gelen zengin kan damarları ile beslenirler. Bu damarlar sonra dallanarak perinöryum içerisinde uzunlamasına seyir eden küçük çaplı damarları oluştururlar. Bunlar daha sonra endonöryumdaki kapiller pleksusu meydana getirir (3).



Şekil 1. Periferik sinirin şematik görünümü.

Periferik Sinir Lezyonlarında Patoloji:

Periferik sinir yaralanmalarında bir kaç çeşit patolojik olay meydana gelir. Bu patolojik olaylar Şekil 2'de şematize edilmiştir. Fakat bunlar hastalığa spesifik değildir ve bir olayda değişik kombinasyonlarda olabilir (16).

Wallerian dejenerasyon; herhangi bir mekanik yaralanma sonucu aksonun kesilmesiyle, lezyon distalinde meydana gelen değişiklere denir. Bu olay kesilmenin distalinde, akson ve bunun miyelin örtülerinde dejenerasyon ile sonuçlanır. Hasarlanmış sinir trunkusunun innerve etmiş olduğu bölgelerde motor zayıflık ve hissi kayıp hemen meydana gelirken, sinirin distal kısmında 3-5 gün kadar iletim devam edebilir. Proksimal kökde rejenerasyon kesilmeyi takiben ilk 24 saat de başlar. Fakat rejenerasyon yavaş olur ve sıklıkla tam değildir (1,4).

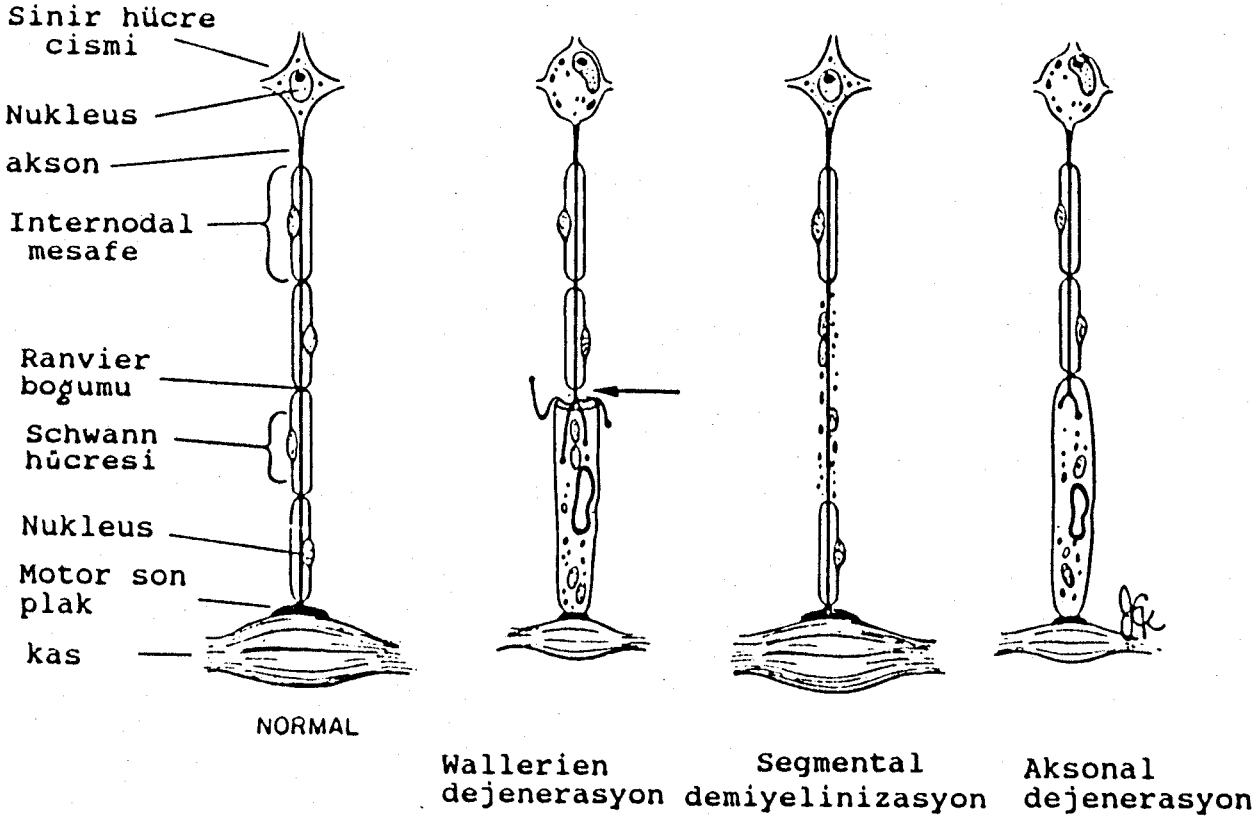
Aksonal dejenerasyon; Wallerian dejenerasyonu hatırlatır şekilde aksonal bozulma yapar ve muhtemelen bu olay nörondaki metabolik bozulma nedeniyledir. Sistemik metabolik hastalıklar ve toksinler aksonal dejenerasyonun olağan nedenleridir. Aksonopatiler tipik olarak sinir ve kas aksiyon potansiyelinin belirgin olarak azalması ile birliktedir, fakat iletim hızı hafif etkilenir. Elektromyografide distal kaslarda akut ve/veya kronik denervasyon değişikleri görülür. Aksonal rejenerasyon hızı 2-3 mm/gün'den daha yavaşdır. İyileşme geçikebilir ve sıklıkla tam değildir (1,4).

Nöronopati; sinir hücre cisminin primer destrüksiyonu ve kaybıdır. Periferal ve santral uzantıların birlikte dejenerasyonu vardır. Değişik herediter hastalıklarda alt motor nöronlar veya primer hissi nöronlar ayrı ayrı tutulabilir. Organik civa bileşikleri gibi toksinler ve piritoksin hipervitaminozis'i primer nöronal dejenerasyona neden olabilir (1,4).

Primer segmental demiyelinizasyon; miyelin örtüsünün veya miyelin yapan Schwann hücrelerinin yaralanmalarını ifade eder. Burada aksonların relatif olarak korunması ile birlikte miyelin yıkımı vardır. Pratikde bu lezyon en sık akut inflamatuar demiyelinizan nöropatide meydana gelir. Primer miyelin hasarı difteri toksini gibi miyelinotoksik ajanlar veya mekanik akut sinir kompresyonu ile deneysel olarak meydana getirilebilir. Demiyelinize segmentlerin remiyelinizasyonu haftalar içinde meydana gelir. Demiyelinizasyonun ve remiyelinizasyonun tekrarlayan epizodları Schwann hücre proliferasyonu ile birliktedir. Akson çevresinde multipl Schwann hücre tabakası meydana gelir ve bu görüntü soğan zarı terimi ile tanımlanır. Motor ve hissi iletim hızları normalin %70'inden az ise, olay demiyelinizasyondur. Konduksiyon bloğu, kas aksiyon potansiyelinde dispersiyon, distal latansın belirgin uzaması ve F dalga cevaplarının yavaşlaması demiyelinizasyon ile uyumlu özelliklerdir. İyileşme remiyelinizasyona bağlıdır ve bir kaç hafta içinde meydana gelir (1).

Sinir Yaralanmalarından Sonra Rejeneratif Olaylar:

Sinir liflerinin kesilmesi sonucunda iki sinir parçası meydana gelir. Distal sinir parçası Wallerian dejenerasyon olayı ile harap görürken proksimal kısım korunur. Rejenerasyon sağlam kalmış olan proksimal kökteki aksonlarda başlar. Rejenerasyonun başarılı olması için, lezyon proksimal ve distal uçlarının bütünlüğünün sağlanması gereklidir. Ayrıca ilk kez 1960 yılında sinir rejenerasyonu nu hızlandıran maddelerin varlığına ait bazı deliller görülmüştür. Şimdiye kadar yapılan çalışmalarda 20'den fazla nörotrofik madde bulunmuştur. Proksimal ve distal sinir uçlarının bütünlüğü korunmuş olan yaralanmalarda, sinir rejenerasyonu başlar. Segmental demiyelinizasyon ile seyreden lezyonlarda rejenerasyon daha iyidir. Diğer tip lezyonlarda rejenerasyon yavaş gelişir ve genellikle tam değildir. Rejenerasyonun tamamlanabilmesi için, sinirin proksimal ve distal parçalarının bütünlüğünün sağlanmış Schwann hücre - bazal lamina koridorunun ve sinirin ulaşaçağı dokuların uygun olması gereklidir (1,3).



Şekil 2. Periferik Sinirleri Etkileyen Patolojik Olayların Şematizasyonu

Periferik Sinir Yaralanmalarında Tedavi:

Periferik sinirin yaralanmasının cerrahi tedavisinde, operasyon mikroskopunun ve diğer cerrahi materyalin kullanılması ile başarı artmıştır (4). Cerrahi yapılan hastalarda mikro teknikle interfasiküler nörorafide %70-90 nisbetinde iyi sonuç alınmaktadır. Oysa konvansiyonel teknikle yapılan epinöral anastomazlarda ameliyat başarısı %60-70 arasındadır (1,4).

Cerrahi uygulanamayan veya cerrahinin başarısız kaldığı durumlarda, sinir rejenerasyonunu artıracak ajanlara ihtiyaç vardır. Sinir metabolizmasına etkili madde ve ilaçlar üzerine olan çalışmalar yenidir ve bugün için standart bir yöntem haline gelmemiştir. Bu denenen ajanlar şunlardır:

1) Gangliosidler sığır beyninden elde edilen kompleks glikolipidlerdir. Normalde gangliosidler sinir hücresi membranının yapısında bulunur ve özellikle sinir uçlarında yoğundurlar. Ekzojen olarak verildiklerinde sinir hücresi membranına bağlandıkları gösterilmiştir. Deneysel olarak periferik sinir uzaması, büyümesi, intramuskuler sinir dallarının kollateral filizlenmesi ve yeni nöromuskuler bağlantı oluşması olaylarını kolaylaştırdığı, desteklediği saptanmıştır. Aksonal akışı hızlandırdıkları ve kas lifleri üzerindeki nöral trofik etkileride arttırdıkları gözlenmiştir (8,18-21). Deneysel olarak "crush injury" yi takiben aksonal transportun hızlanmasına neden olur (19). Diabetik ratlarda yapılan

"crush injury" de rejenerasyonu artırdığı gösterilmiştir (18-20). Deneysel olarak, acrylamide ve vinkristinin neden olduğu toksik nöropatide yararlı etkileri bulunmuştur (21). İnsanda alkolik ve diyabetik polinöropatilerde kullanılmış ve yararlı bulunmuştur (8). Ayrıca adrenolokodistrofi, idiopatik sensorimotor polinöropati, rekürren dorsal root gangliyon dejenerasyonu ve spinal muskuler atrofili hastalarda yararlı etkileri gösterilmiştir (17).

2) Isaxonine (N-isopropyl-amino-2-pyrimidine phosphate) protein sentezini hızlandırdığı, nöronal korumayı situmule ettiği, aksonal iyileşmeyi ve rejenere aksonların filizlenmesini hızlandırdığı bildirilmiştir (5). Ratlarda siyatik sinirin lokal dondurulması ile oluşturulan lezyonda, isaxonin nin aksonal rejenerasyon hızını anlamlı bir şekilde arttırmadığı, ançak aksonal filizlenmeyi anlamlı olarak arttırdığı gösterilmiştir (5). Başka bir çalışmada, rat siyatik sinirinde "crush injury" yi takiben, isaxonin'nin fonksiyonel iyileşmede yararlı olmadığı bulunmuştur (6). Travmatik, alkolik, diyabetik polinöropatiler, periferik yüz felçinde iyileşmeyi hızlandırdığı bildirilmiştir (8). Ancak karaciğer üzerine toksik olduğu için rutin kullanım içine sokulamamıştır (5,8,22).

3) Nerve Growth Faktör: Sıçan sarkomu dokusunun tavuk embryosunda sempatik ve hissi ganglionlarının hacimlerinde belirgin artmaya neden olduğu gözlemlerinden sonra, Levi-

Montalcini ve Hamburger implantın bu etkisinin diffusibl faktör ile meydana geldiğini bulmuşlardır (23). Nerve growth faktör, Cohen tarafından 1960 yılında purifiye edildi (23). Nerve growth faktörün erişkin hayvanlarda sempatik sinir sisteminin rejenerasyonunu arttırdığı gösterilmiştir (23). Henüz klinikte kullanılmamakla beraber sinir rejenerasyonu için güçlü bir maddedir (8).

4) Tiroksin ve TRH (tirotiropin - serbestlaeştirici hormon): TRH nın kedilerde eksperimental spinal kord travmasında fonksiyonel iyileşmeyi artırdığı gösterilmiştir (24). Fakat rat siyatik sinir "crush injury" sinden sonra fonksiyonel iyileşme üzerine TRH tedavisinin etkisi gösterilememiştir (6). Tiroksin periferik sinir rejenerasyonunu hızlandırır. Ancak insanda bu etkiyi sağlayan dozlarda tireotoksikoz gelişmektedir (8).

5) ACTH (adrenokortikotrop hormon) ve alfa MSH (melanin sitümüle hormon) nöronal protein sentezini uyartır ve bu nedenle sinir rejenerasyonunda yararlı olabilecekleri düşünülmüştür. Ratlarda siyatik sinir "crush injury" yi takiben yararlı etkileri gösterilmiştir (6,9,23).

6) Vitaminler: Sonuçları tartışmalı olsa da bir çok nörologlar tarafından periferik sinir hastalıklarında kullanılmaktadır. Tavşanlarda, saphenus sinirinin soğuk ile oluşturulan lezyonu nu takiben B vitamini kompleksi verilmesi, tedavi grubunda kontrol grubuna göre morfolojik olarak reje-

nere akson sayısının fazla ve dejenere akson sayısının az olduğu görülmüştür (7). Ancak B vitamin kompleksinin yararı diğer çalışmalarda gösterilememiştir (6). Bu gün için sadece nutrisyonel yetmezliğe bağlı polinöropatilerde kullanılmaktadır (8).

7) İnsulin - like protein; adult ratlarda sinir kesilmesini takiben, immunohistokimyasal metodlar kullanılarak çalışılmıştır (26). İnsulin - like protein konsantrasyonu başlangıçtan itibaren gittikçe artmaktadır ve sinir kesilmesinin ikinci haftasında pik yapmaktadır (26). Kontrol ratlarda ise bu madde gösterilememiştir. Bundan dolayı bu maddenin periferik sinirin rejenerasyonunda büyümeyi destekleyen önemli etkileri olduğunu düşündürmektedir (10,26).

8) Growth hormon: İnsan growth hormunun da rejenerasyonda etkili olduğu gösterilmiştir. Ratlarda hipofizektomi yapıldıktan sonra periferik sinirde "crush injury" i sonrasında rejenerasyonun eksik kaldığı fakat bu hayvanlara insan growth hormonu verilmesinin rejenerasyonu düzeltdiği gösterilmiştir. Normal ratlarda "crush injury" yi takiben 200 mIU/gün dozunda insan growth hormonu verilmesi rejenerasyonu hızlandırmamış, ancak 400 mIU/gün dozunda verilmesi rejenerasyonu hızlandırmışdır (10).

9) Kalsiyum Kanal Blokörlerinin bir çok çalışmada nöro - ve psikofarmakolojik etkileri bildirilmektedir (11). Bu ilaçlardan nimodipin son zamanlarda ratlarda değişik eksperi-

mental periferik nöropati modellerinde çalışılmış ve yararlı etkileri bildirilmiştir (6,14,27).

Kalsiyum Kanal Blokörleri ve Sinir Sistemi:

Kalsiyum antagonistlerinin isim babası Fleckentein'dır. Bu araştırıcı iki yeni sentetik koroner dilatatörü (prenylamine ve verapamil) ile ilgili incelemeler yaparken bu ajanların negatif inotropik bir etkiye sahip olduklarını gözlemiş ve bu etkinin, bu ajanların kalsiyumun hücre içine girişini engellemelerinden kaynaklandığı sonucuna varmıştır. Bir dizi deneyim ve gözlem sonucu 1971 yılında Fleckenstein bu grup ajanlara "Kalsiyum Antagonisti" adını vermeyi uygun görmüştür. Fleckenstein'a göre bu grup maddelerin iki özelliği vardır: 1) Hücre içine yönelik yavaş kalsiyum akımını inhibe ederler, 2) Sisteme kalsiyum'un eklenmesiyle bu inhibisyon giderilebilir (11).

Şimdilerde 4 major grup kalsiyum antagonisti bilinmektedir (11). Dihidropidinler (nifedipin ve nimodipin) en güçlü ve en spesifik olan grubdur. Diğer kimyasal gruplar ve protipleri şunlardır fenilalkilaminler (verapamil), benzotiazepinler (diltiazem) ve difenilalkilaminler (flunarizin) dir.

Bu ilaçlardan özellikle nimodipin, nikardipin, verapamil ve flunarizinin eksperimental olarak çeşitli hayvanlarda serebral kan akımını arttırdığı ve beyin iskemisi üzerine yararlı etkileri gösterilmiştir (15, 27-31). Hayvan ve klinik

çalışmalarında, iskeminin serebral hücrelere kalsiyum akışını ve sonucunda hücre ölümüne sebep oluşu gösterilmiştir. Kalsiyumun hücre içine akışı ciddi reaksiyonlara sebep olabilir. Bu reaksiyonlar proteolizis, lipolizis, protein fosforilazyonu ve transmitterlerin salınmasının artışıdır (31,33). Bu olaylar, hücre ölümünde rol alır (33). Kalsiyum kanal blokörleri intraselüler kalsiyum akımında azalmaya neden olarak iskemik kısır döngüye müdahale edebilir (11,30). Kalsiyum kanal blokörlerinden nimodipin spinal kord kan akımı üzerine olan etkileri bir çalışmada araştırılmıştır. Burada normal ratlarda, nimodipin spinal kan akımını anlamlı olarak artırdığı gösterilmiştir (32).

Kalsiyum kanal blokörlerinden nimodipin çeşitli periferik sinir lezyonlarında çalışılmıştır (6,14,15). Bir çalışmada ratlarda siyatik sinirin "crush injury" sonrası, nimodipin hem hissi hemde motor sinirlerde, kontrollere göre iyileşme yapmıştır (15). Benzer sonuçlar Van der Zee ve ark. tarafından yapılan çalışmada da bulunmuştur (6). Diğer bir deneyde, Nimodipin yaşlı ratlarda bozulmuş olan yürüme kalıbı, hissi, motor sinir iletim hızlarında düzelme yapmıştır (27). Diabetik ratlarda da nimodipin denenmiştir. Hissi ve motor iletim hızlarında tedavi edilmemiş gruba göre anlamlı olarak düzelme görülmüştür (14). Ancak bu iyileşme diabetik olmayan ratların sinir iletim hızlarına ulaşamamıştır.

MATERYAL VE METOD

Çalışmada 6-7 haftalık, 125-150 gr ağırlığında 48 tane erkek Wistar rat kullanıldı. Ratlara 50 mg/Kg dozunda ketamin ile anestezi verildi. Hayvanların sol baldırının arka bölgesi tıraş edildi ve antiseptik solusyon ile yıkandıktan sonra, kalça ekleminden diz eklemine kadar 3 cm insizyon yapıldı. Siyatik sinir açığa çıkarıldı. Siyatik sinir tibial ve fibuler sinirin ayrıldığı noktanın 1 cm proksimalinde düz yüzeyli hemostatik forseps ile 30 sn sıkıştırıldı. Lezyon bölgesini belirlemek için, epinöral sütur ile işaretlendi ve insizyon kapatıldı.

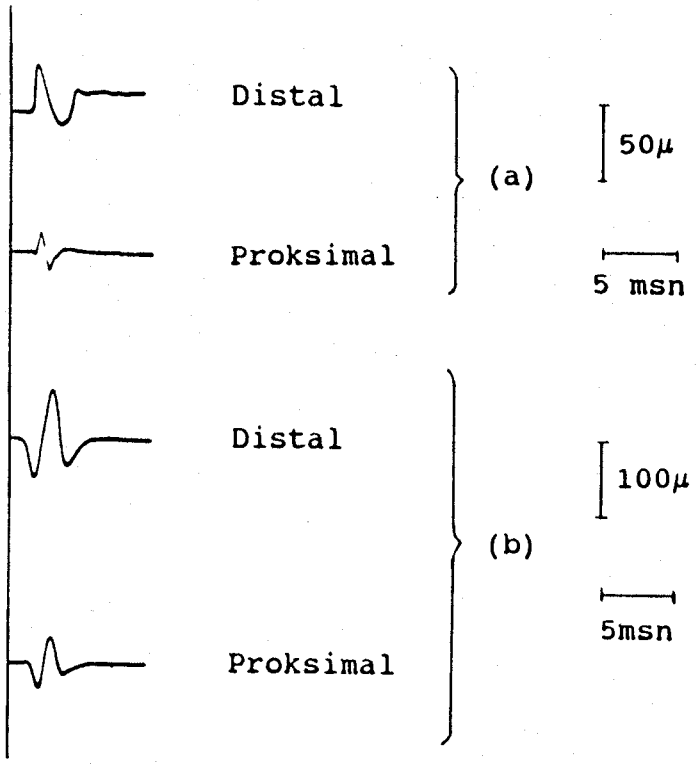
Hayvanlar nifedipin, nikardipin, nimodipin ve plasebo olmak üzere 12'şerden dört gruba ayrıldı. Nifedipin, nikardipin ve nimodipin polietilen glikol içinde (20 mg/ml) eritildi. Etken maddeler deney gurubundaki hayvanlara 20 mg/kg dozunda ve plasebo grubundaki hayvanlara ise aynı hacimde polietilen glikol üç hafta boyunca günaşırı, intraperitoneyal olarak verildi.

Üç hafta sonra, her grubun zedelenmiş ve sağlam bacaklarının arka yüzünde kalçadan ayağa kadar insizyon yapıldı. Siyatik sinir ve dalları, baldırda ve ayak bileğinin üst bölgesinde açığa çıkarıldı. Deney süresince hayvanlar 25 cm uzaklığında 40 Watt lık elektrik ampulü ile ısıtıldı. Bipolar gümüş situmulus elektrodu kullanılarak sinir

zedelenmenin proksimalinden (baldır) ve distalinden (bilek) uyarıldı. Toprak elektrod kulağa yerleştirildi. Kas kayıdı için iki iğne elektrod perkütan olarak ayağın plantar kaslarına yerleştirildi. Supramaksimal situmulus (9 V şiddetinde), 0.1 ms süreyle ve 0.5 Hz frekansında uygulandı. M cevaplarının amplitüd ve latansı kaydedildi (Şekil 3). İki situmulus noktası arasındaki mesafe ölçüldü ve maksimal motor iletim hızı bulundu.

$$\text{Maksimal Motor İletim Hızı (m/sn)} = \frac{\text{Uyarı noktaları arası mesafe (mm)}}{\text{Proksimal latans (ms)} - \text{Distal latans (ms)}}$$

Dört grubda sağlam ve zedelenmiş tarafda iletim hızı, proksimal ve distal uyarımla elde edilen M cevapı amplitüd ve latans değerleri elde edildi (Tablo 1-8). Sağlam tarafda ve zedelenmiş tarafda iletim hızı, proksimal uyarım ile elde edilen amplitüd ve distal uyarımla elde edilen amplitüd ve latans değerleri Mann - Whitney U testi ile karşılaştırıldı (Tablo 9 - 10).



Şekil 3. Plasebo (a) ve Nimodipin (b) gruplarında Zedelenmiş Tarafda Siyatik Sinir Proksimal ve Distal Uyarım ile Elde Edilen M Cevapları

BULGULAR

Çalışma süresince dört rat intraperitoneyal kanama ve peritonit nedeniyle eksitus oldu; bunların biri plasebo grubundan, diğer bir tanesi nifedipin grubundan ve iki taneside nikardipin grubundan idi. Ratların hiçbirinde operasyon bölgesinde enfeksiyon gelişmedi.

Ratlarda sağlam bacaktaki siyatik sinir iletim hızları, proksimal ve distal uyarım ile elde edilen M cevapı amplitüd ve latans değerlerinin ortalaması Tablo 1,3,5 ve 7 de görülmektedir. Gruplar arasında istatistiksel açıdan fark yoktu (Tablo 9).

Zedelenmiş bacaktaki siyatik sinir iletim hızları, proksimal ve distal uyarım ile elde edilen M cevapı amplitüd ve latans değerleri ortalaması Tablo 2,4,6 ve 8 de görülmektedir ve grublar arasındaki istatistiksel değerlendirme Tablo 10'da gösterilmiştir. Zedelenmiş tarafda iletim hızları büyükten küçüğe doğru nimodipin, nikardipin, nifedipin ve plasebo gruplarında elde edildi. Tedavi grublarında görülen iletim hızlarındaki fazlalık, plasebo grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı idi (Tablo 10). Ayrıca tedavi grubları kendi aralarında değerlendirildiğinde, nimodipin grubu nikardipin ve nifedipin grublarından istatistiksel olarak anlamlı fazla idi. Benzer şekilde nikardipin grubunda elde edilen değerler nifedipin grubuna göre fazla idi (Tablo 10).

Proksimalden uyarılması ile elde edilen M cevapları amplitüdleri büyükten küçüğe doğru nimodipin, nifedipin, nikardipin ve plasebo grublarında görüldü (Tablo 2,4,6,8). Nimodipin ve nifedipin grubundaki fazlalık nikardipin ve plasebo grublarına göre istatistiksel olarak anlamlı idi (Tablo 10).

Distal uyarım ile elde edilen M cevaplarının latansları tedavi grublarında plasebo grubundan farklı değildi. Distal uyarım ile elde edilen M cevap amplitüdü büyükden küçüğe doğru nimodipin, nifedipin, plasebo ve nikardipin grublarında görüldü (Tablo 2,4,6,8). Nimodipin ve nifedipin gruplarındaki bu fazlalık diğer grublardan istatistiksel olarak farklı idi (Tablo 10).

Grublarda zedelenmiş ve sağlam tarafta elde edilen değerler, kendi aralarında karşılaştırıldı. Bütün grublarda değerler zedelenmiş tarafda sağlam tarafa göre farklı idi ve bu fark istatistiksel olarak anlamlı idi (Tablo 11-14). Plasebo grubunda iletim hızı zedelenmiş tarafda sağlam tarafa göre %66 azalmıştı. Proksimal ve distal uyarım ile elde ediedilen M cevapı amplitüdleri bütün gtublarda, zedelenmiş tarafda sağlam tarafa göre belirgin düşmüştü (Tablo 11-14). Distal uyarım ile elde edilen latans değerlerinde dört grubda da zedelenmiş tarafda sağlam tarafa göre uzamıştı ve aradaki fark anlamlı idi (Tablo 11-14).

Zedelenmiş ve sağlam tarafdaki siyatik sinir motor iletim hızları, proksimal ve distal uyarım ile elde edilen M cevapı amplitüd ve latans değerlerinin grafikleri Şekil 4-8'de gösterilmiştir.

Tablo I. Plasebo Grubunun Sağlam Tarafda Elde Edilen İletim Hızı, Proksimal ve Distal Uyarım ile Elde Edilen M Cevapı Amplitüd ve Latans Değerleri (n=11)

	Ort ± SH
Proksimal uyarım ile elde edilen M cevapı	
Latans (msn)	1.4 ± 7.9
Amplitüd (μV)	1500 ± 239
Distal uyarım ile elde edilen M cevapı	
Latans (msn)	0.65 ± 6.7
Amplitüd (μV)	1704 ± 318
İletim Hızı (m/sn)	47.2 ± 2.4

Tablo II. Plasebo Grubunun Zedelenmiş Tarafda Elde Edilen İletim Hızı, Proksimal ve Distal Uyarım ile Elde Edilen M Cevapı Amplitüd ve Latans Değerleri (n=11)

	Ort ± SH
Proksimal uyarım ile elde edilen M cevapı	
Latans (msn)	3.6 ± 0.12
Amplitüd (μV)	30 ± 4.62
Distal uyarım ile elde edilen M cevapı	
Latans (msn)	1.42 ± 0.14
Amplitüd (μV):	47.3 ± 12.2
İletim Hızı (m/sn)	15.9 ± 1.04

msn : milisaniye
uv : mikrovolt
m/sn : metre/sn

Tablo III. Nifedipin Grubunun Sağlam Tarafda Elde Edilen İletim Hızı, Proksimal ve Distal Uyarım ile Elde Edilen M Cevapı Amplitüd ve Latans Değerleri (n=11)

		Ort ± SH
Proksimal uyarım ile elde edilen M cevapı		
	Latans (msn)	1.55 ± 0.1
	Amplitüd (μV)	1422 ± 291
Distal uyarım ile elde edilen M cevapı		
	Latans (msn)	0.8 ± 8.2
	Amplitüd (μV)	1568 ± 308
İletim Hızı (m/sn)		46.4 ± 2.23

Tablo IV. Nifedipin Grubunun Zedelenmiş Tarafda Elde Edilen İletim Hızı, Proksimal ve Distal Uyarım ile Elde Edilen M Cevapı Amplitüd ve Latans Değerleri (n=11)

		Ort ± SH
Proksimal uyarım ile elde edilen M cevapı		
	Latans (msn)	3.3 ± 0.3
	Amplitüd (μV)	72 ± 1.7
Distal uyarım ile elde edilen M cevapı		
	Latans (msn)	1.5 ± 0.2
	Amplitüd (μV)	140 ± 33
İletim Hızı (m/sn)		23.3 ± 1.4

Tablo V. Nikardipin Grubunun Sağlam Tarafda Elde Edilen İletim Hızı, Proksimal ve Distal Uyarım ile Elde Edilen M Cevapı Amplitüd ve Latans Değerleri (n=10)

		Ort ± SH
Proksimal uyarım ile elde edilen M cevapı		
	Latans (msn)	1.5 ± 4.47
	Amplitüd (μV)	1350 ± 196
Distal uyarım ile elde edilen M cevapı		
	Latans (msn)	0.68 ± 4.9
	Amplitüd (μV)	1710 ± 3.9
İletim Hızı (m/sn)		47.4 ± 2.26

Tablo VI. Nikardipin Grubunun Zedelenmiş Tarafda Elde Edilen İletim Hızı, Proksimal ve Distal Uyarım ile Elde Edilen M Cevapı Amplitüd ve Latans Değerleri (n=10)

		Ort ± SH
Proksimal uyarım ile elde edilen M cevapı		
	Latans (msn)	2.9 ± 0.01
	Amplitüd (μV)	38 ± 7.8
Distal uyarım ile elde edilen M cevapı		
	Latans (msn)	1.51 ± 0.15
	Amplitüd (μV)	35 ± 6.45
İletim Hızı (m/sn)		27.9 ± 0.4

Tablo VII. Nimodipin Grubunun Sağlam Tarafda Elde Edilen İletim Hızı, Proksimal ve Distal Uyarım ile Elde Edilen M Cevapı Amplitüd ve Latans Değerleri (n=12)

		Ort ± SH
Proksimal uyarım ile elde edilen M cevapı		
	Latans (msn)	1.43 ± 6.43
	Amplitüd (μV)	1675 ± 196
Distal uyarım ile elde edilen M cevapı		
	Latans (msn)	0.78 ± 6.3
	Amplitüd (μV)	2050 ± 304
İletim Hızı (m/sn)		49.4 ± 1.9

Tablo VIII. Nimodipin Grubunun Zedelenmiş Tarafda Elde Edilen İletim Hızı, Proksimal ve Distal Uyarım ile Elde Edilen M Cevapı Amplitüd ve Latans Değerleri (n=12)

		Ort ± SH
Proksimal uyarım ile elde edilen M cevapı		
	Latans (msn)	2.87 ± 0.2
	Amplitüd (μV):	104.5 ± 25.2
Distal uyarım ile elde edilen M cevapı		
	Latans (msn)	1.76 ± 0.2
	Amplitüd (μV)	170.8 ± 65.4
İletim Hızı (m/sn)		35.6 ± 2.2

Tablo IX. Hayvanların Sağlam Tarafdaki İletim Hızı, Proksimal Uyarım İle Elde Edilen Amplitüd ve Distal Uyarım ile Elde Edilen Latans Ve Amplitüd Değerlerinin İstatistiksel Analizi.

	İletim Hızı		Distal Latans		Proksimal Amplitüd		Distal Amplitüd	
	U	p	U	p	U	p	U	p
Nim-Plasebo	80.5	>0.05	87.5	>0.05	75	>0.05	80	>0.05
Nik - Plasebo	58	>0.05	61	>0.05	62	> 0.05	56	>0.05
Nif- Plasebo	62.5	>0.05	79.5	>0.05	65	>0.05	65.5	>0.05
Nim-Nik	70.5	>0.05	79.5	>0.05	78	>0.05	72 .5	>0.05
Nim-Nif	87	>0.05	66..5	>0.05	84	>0.05	85	>0.05
Nik-Nif	60.5	>0.05	69	>0.05	65	>0.05	61	>0.05

Nim: Nimodipin Nik: Nikardipin Nif : Nifedipin

Tablo X. Hayvanların Zedelenmiş Tarafdaki İletim Hızı, Proksimal Uyarım İle Elde Edilen Amplitüd ve Distal Uyarım ile Elde Edilen Latans Ve Amplitüd Değerlerinin İstatistiksel Analizi.

	İletim Hızı		Distal Latans		Proksimal Amplitüd		Distal Amplitüd	
	U	p	U	p	U	p	U	p
Nim-Plasebo	132	<0.05	86	>0.05	109	<0.05	101	<0.05
Nik - Plasebo	110	<0.05	62	>0.05	65	> 0.05	110	<0.05
Nif- Plasebo	110	<0.05	60.5	>0.05	99.5	<0.05	98.5	<0.05
Nim-Nik	120	<0.05	65.5	>0.05	69.5	>0.05	117.5	<0.05
Nim-Nif	123	<0.05	90	>0.05	72.5	>0.05	83	>0.05
Nik-Nif	98.5	<0.05	67.5	>0.05	82	>0.05	110	<0.05

Nim: Nimodipin Nik: Nikardipin Nif. Nifedipin

Tablo XI. Plasebo Grubunun Sağlam ve Zedelenmiş Tarafdan Elde edilen Nörofizyolojik Bulguların İstatistiksel Analizlerle Karşılaştırması

	Sağlam Taraf	Zedelenmiş Taraf	Farkın Yüzdesi	U	p
İletim Hızı (m/sn)	4 7.2 ± 2.4	15.9 ± 1.04	%66 ↓	121	<0.05
Proksimal Uyarım ile elde edilen M cevabı					
Latans (msn)	1.4 ± 7.9	3.6 ± 0.2	---	187	<0.05
Amplitüd (µV)	1500 ± 239	30 ± 4.62	%98 ↓	187	<0.05
Distal Uyarım ile Elde Edilen M cevabı					
Latans (msn)	0.65 ± 6.2	1.44 ± 0.14	%217 ↑	181	<0.05
Amplitüd (µV)	1704 ± 318	47.3 ± 12.2	%97.9 ↓	187	<0.05

Tablo XII. Nifedipin Grubunun Sağlam ve Zedelenmiş Tarafdan Elde edilen Nörofizyolojik Bulguların İstatistiksel Analizlerle Karşılaştırması

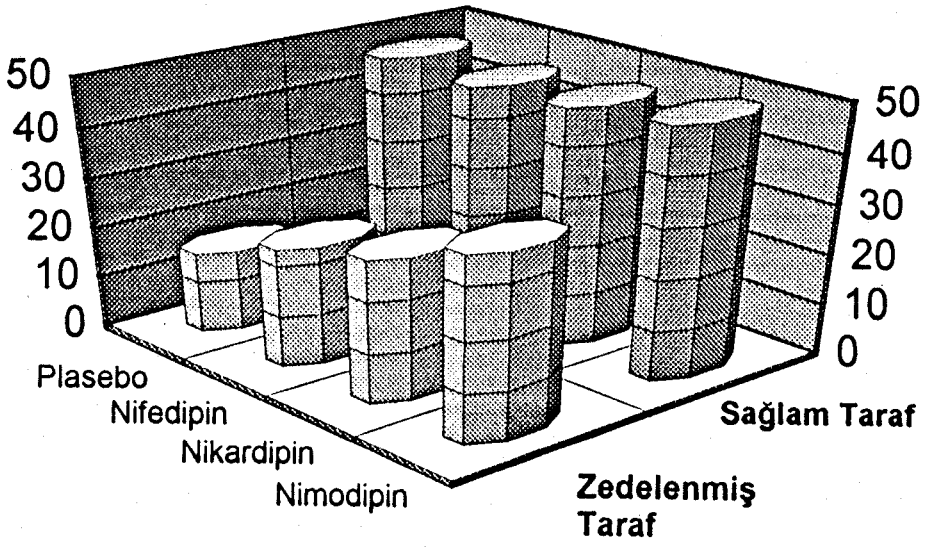
	Sağlam Taraf	Zedelenmiş Taraf	Farkın Yüzdesi	U	p
İletim Hızı (m/sn)	46.4 ± 2.23	23.3 ± 1.4	%50 ↓	187	<0.05
Proksimal Uyarım ile elde edilen M cevabı					
Latans (msn)	1.55 ± 0.1	3.3 ± 0.2	------	119.5	<0.05
Amplitüd (µV)	1568 ± 308	72 ± 1.7	%93 ↓	187	<0.05
Distal Uyarım ile Elde Edilen M cevabı					
Latans (msn)	0.8 ± 0.2	1.5 ± 8.2	%188 ↑	175	<0.05
Amplitüd (µV)	1568 ± 308	140 ± 33	%81 ↓	116	<0.05

Tablo XIII Nikardipin Grubunun Sağlam ve Zedelenmiş Tarafdan Elde edilen Nörofizyolojik Bulguların İstatistiksel Analizlerle Karşılaştırması

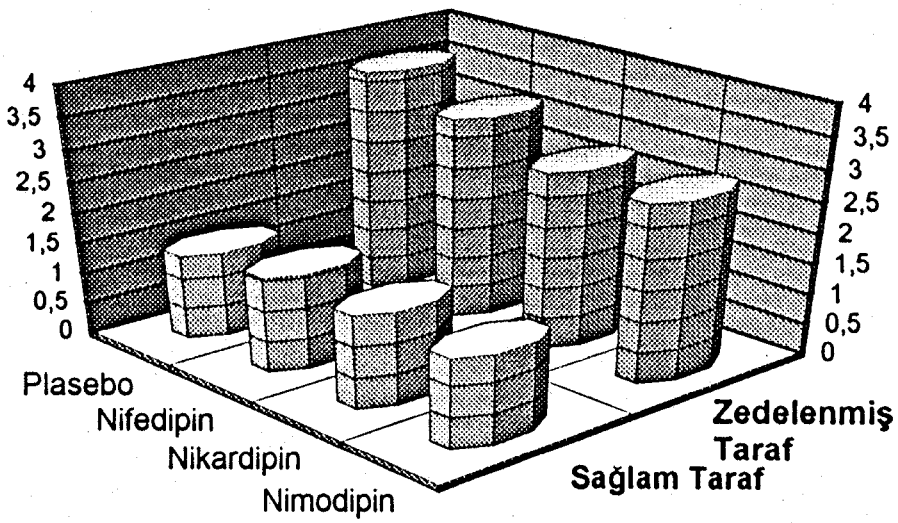
	Sağlam Taraf	Zedelenmiş Taraf	Farkın Yüzdesi	U	p
İletim Hızı (m/sn)	47.4 ± 1.9	27.9 ± 0.4	%41 ↓	100	<0.05
Proksimal Uyarım ile elde edilen M cevabı					
Latans (msn)	2.9 ± 0.01	1.5 ± 4..47	------	99.5	<0.05
Amplitüd (µV)	1350 ± 196	38 ± 7.8	%97 ↓	155	<0.05
Distal Uyarım ile Elde Edilen M cevabı					
Latans (msn)	0.68 ± 4.9	1.51 ± 0.15	%242 ↑	91.5	<0.05
Amplitüd (µV)	1710 ± 3.9	35 ± 6.45	%98 ↓	100	<0.05

Tablo XIV. Nimodipin Grubunun Sağlam ve Zedelenmiş Tarafdan Elde edilen Nörofizyolojik Bulguların İstatistiksel Analizlerle Karşılaştırması

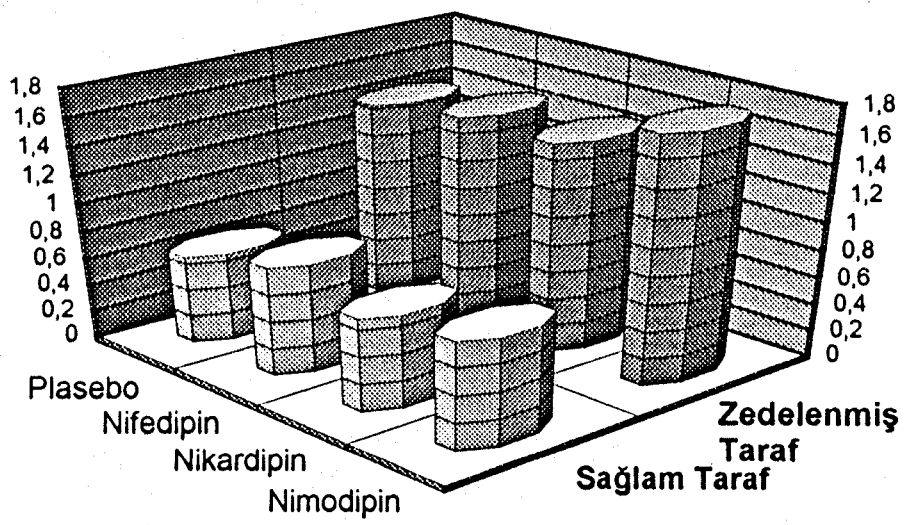
	Sağlam Taraf	Zedelenmiş Taraf	Farkın Yüzdesi	U	p
İletim Hızı (m/sn)	49.4 ± 1.9	35.6 ± 2.2	%28 ↓	133	<0.05
Proksimal Uyarım ile elde edilen M cevabı					
Latans (msn)	1.43 ± 6.43	2.87 ± 0.2	------	144	<0.05
Amplitüd (µV)	1675 ± 19 6	104.5 ± 25.2	% 94 ↓	222	<0.05
Distal Uyarım ile Elde Edilen M cevabı					
Latans (msn)	0.78 ± 6.3	1.76 ± 0.2	%245 ↑	141.5	<0.05
Amplitüd (µV)	2050 ± 304	170.8 ± 65.4	%92 ↓	220.5	<0.05



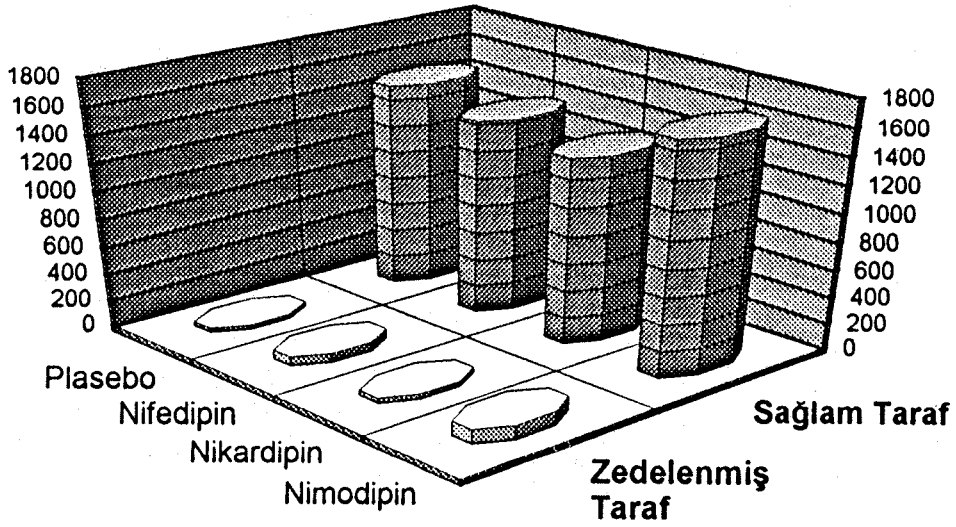
Şekil 4. Zedelenmiş ve Sağlam Taraftaki Siyatik Sinir Motor İletim Hızları (m/sn)



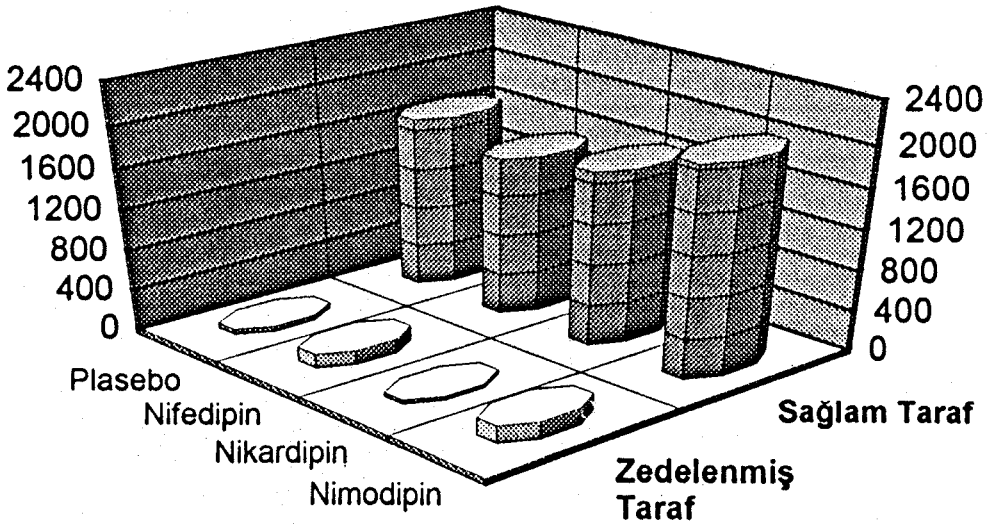
Şekil 5. Zedelenmiş ve Sağlam Taraftaki Proksimal Uyarım İle Elde Edilen Latans Değerleri (ms)



Şekil 6. Zedelenmiş ve Sağlam Taraftaki Distal Uyarım İle Elde Edilen Latans Değerleri (ms)



Şekil 7. Zedelenmiş ve Sağlam Taraftaki Proksimal Uyarım İle Elde Edilen Amplitüd Değerleri (μV)



Şekil 8. Zedelenmiş ve Sağlam Taraftaki Distal Uyarım İle Elde Edilen Amplitüd Değerleri (μV)

TARTIŞMA

Son yıllarda çeşitli farmakolojik ajanların akson rejenerasyonu üzerine olan etkilerini araştıran çok sayıda çalışma yapılmıştır. İlk kez sıçan sarkomu dokusunun, tavuk embriyosunda sempatik ve hissi gangliyonlarının hacmini belirgin şekilde artırdığı görülmüştür. Nerve growth faktör adı verilen bu madde, 1960 yılında Cohen tarafından saflaştırılmıştır (23,26). Nerve growth faktörünün gösterilmesinden sonra diğer sinir büyüme faktörlerinin belirlenebilmesi için 20 yıl geçmiştir. Barde ve ark. 1982 yılında domuz beyninde bir büyüme faktörü purifiye etmişler, Barbin ve ark. tarafından 1984 yılında bu büyüme faktörü (Ciliary Neuronotrophic Factor, CNTF) izole edilmiştir (23). Bugün için elde edilen büyüme faktörleri 20'den fazladır. Ancak bu büyüme faktörleri rutin olarak klinikte henüz kullanılamamaktadır.

Sinir büyümesini hızlandıran bir çok medikal ajan eksperimental çalışmalarda denenmektedir. Sinir rejenerasyonu'nu artırmak için kullanılan ajanlar gangliosidler, isaxonine, ACTH, alfa MSH, B vitamini kompleksi, TRH, growth hormon ve bir kalsiyum kanal blokeri olan nimodipindir. Ancak bu maddelerin bir çoğunun in vitro olarak görülen etkilerinin, in vivo olarak görülmemesi veya yan etkilerinin fazla olması dolayısıyla klinikde kullanılamamıştır (5,22,25,34).

Kalsiyum kanal blokörlerinden bazılarının (nimodipin, nikardipin ve flunarizin) santral sinir sistemine etkilerinin daha fazla olduğu bir çok çalışmada gösterilmiştir. Nimodipinin ve nikardipinin iskemik serebral doku hasarını vazodilatör etkileri vasıtasıyla iyileştirdiği ileri sürülmüştür (31,35-37). Aynı şekilde bu maddeler deneysel subaraknoid kanamanın neden olduğu vazospasmı da önlemektedir (38). Klinik olarak da bu kalsiyum kanal blokörleri serebral infarkt, subaraknoid kanama, migren ve epilepsi gibi nörolojik hastalıklarda etkili olduğu bulunmuştur (37-40).

Nimodipinin ratlarda spinal kord kan akımını belirgin sistemik etki yapmadan artırdığı ortaya konmuştur (32). Başka bir çalışmada da spinal kord travmasından sonra nimodipinin yararlı etkileri görülmüştür (15).

Periferik sinir liflerinin rejenerasyonu'nun değerlendirilmesinde ve tedavi ajanlarının denenmesinde en uygun modeller sinirin kesilmesi, kriyodejenerasyonu ve crush lezyonudur (K9). Bu lezyonlar arasında en az hasar kriyodejenerasyonda meydana gelir, crush lezyonu ve sinir kesilmesinde hasar daha fazladır (5). Akut kesici olmayan zedelenmeler üzerine Ochoa ve ark. bir çok çalışma yapmıştır. Bu tip lezyonlarda segmental demiyelinizasyonun meydana geldiğini bildirmiştir (3). Biz de çalışmamızda, lezyon modeli olarak periferik sinir "crush injury" modelini kullandık. Plasebo grubunda zedelenmiş tarafta sağlam tarafa kıyasla iletim hızında % 66 lık bir

azalma saptadık. Bu bulgu çalıştığımız bu araştırma modelinde segmental demiyelinizasyon varlığını doğruluyor. Buna ek olarak plasebo grubunda zedelenmiş tarafda elde edilen amplitütler sağlam tarafda elde edilen amplitüd değerlerinin ancak %2'si kadardı ve zedelenmiş tarafda distal uyarım ile elde edilen latans değerleri sağlam bacağa nazaran % 217 artmıştı (Tablo 11). Sonuç olarak kullandığımız bu model aksonal dejenerasyonun egemen olduğu dejenerasyon ile uyumludur.

Bizim çalışmamız bildiğimiz kadarıyla, ratlarda siyatik sinirin "crush injury" yi takiben rejenerasyon üzerine nimodipin, nikardipin ve nimodipinin etkilerinin nörofizyolojik yöntemler ile araştırıldığı ilk çalışma idi. Biz bu çalışmamızda nimodipinin zedelenmiş tarafda siyatik sinir motor iletim hızlarını plasebo grubuna göre anlamlı miktarda artırdığını gördük (Tablo 10). Ayrıca diğer çalışmalarda denenmemiş olan nikardipin ve nifedipin'i bu çalışmamızda denedik. Bu iki ilaç da plasebo grubuna göre etkili idi (Tablo 10). Ancak nimodipin kadar sinir ileti hızlarını artıramadılar. Bu iki grub arasında da fark vardı. Nikardipin grubunda siyatik sinir iletim hızları da nifedipin grubuna göre istatistiksel olarak fazla idi (Tablo 2,4,6,8,10). Tedavi grublarında hem proksimal ve hem de distal uyarım ile elde edilen M cevapları amplitüdleri plasebo grubuna göre fazla bulundu, ancak nimodipin ve nifedipin grubundaki bu fazlalık istatistiksel olarak anlamlı idi (Tablo 10). Nikardipin grubundaki fazlalık

anlamlı değildi (Tablo 10). Bu çalışmada elde elde edilen bulgular, nimodipin, nikardipin ve nifedipinin ratlarda "crush injury" yi takiben rejenerasyonu hızlandırdığını göstermiştir. Sinir ileti hızlarında en fazla iyileşme nimodipin grubunda meydana gelmiştir. Daha sonra bunu nikardipin ve nifedipin grubları izlemiştir. İletim hızındaki bu düzelme remiyelinizasyonun varlığına işaret eder. Bu ilaçlar arasındaki fark, muhtemelen sinir dokusuna olan affinitelerine bağlıdır. Aksonal kayıbı gösteren zedelenmiş tarafdaki amplitüd düşmesi, nimodipin ve nifedipin grubunda plasebo grubuna göre daha az olmuştur (Tablo 11-14). Fakat nikardipin grubunda plasebo grubuna göre amplitütde artma görülmemiştir. Nimodipin ve nifedipin grubunda amplitütdeki bu artma ile, bu ilaçların aksonal rejenerasyonu hızlandırdığı düşünülebilir. Nikardipin sinir iletim hızını artırdığı halde amplitüd de artmaya neden olmadı. Buna dayanarak nikardipin sadece segmental remiyelinizasyon üzerine yararlı etkileri olduğu fakat aksonal rejenerasyonu etkilemediğini söyleyebiliriz.

Periferik sinir hasarlarında kalsiyum kanal blokörlerinin denenmesi yenidir. 1987 yılında, rat siyatik sinir "crush injury" modelinde fonksiyonel iyileşme üzerine nimodipinin etkileri araştırılmıştır (15). Bu çalışmada nimodipin iki ayrı dozda (225 ve 860 ppm) oral olarak verildi. Her iki dozda da nimodipin grubunda kontrol grubuna göre siyatik sinir fonksiyonel iyileşmesi erken başlamıştır. Başlangıç dönemin-

de nimodipin gruplarında fonksiyonel iyileşme daha fazla olurken, 20. günden sonra kontrol grubundaki iyileşme nimodipin grubuna erişmiştir. Benzer bir çalışma ratlarda crush lezyonunda nimodipin 20 mg/kg dozunda intraperitoneyal verilerek yapıldı. Bu çalışmada fonksiyonel iyileşmenin tedavi grubunda erken başladığı ve daha fazla olduğu görülmüştür. Fakat 24. günde kontrol grubunda ölçülen fonksiyonel iyileşme tedavi grubundaki değere ulaşmıştır. Bu çalışmaların sonuçları, nimodipinin sinir yaralanmasından sonra meydana gelen rejenerasyonu hızlandırdığı ve fonksiyonel iyileşmenin erken dönemde meydana geldiğini göstermiştir. Tedavi verilmeyen gruplardaki fonksiyonel iyileşme 3. haftadan sonra tedavi verilen grub seviyesine ulaşmaktadır (6).

Yaşlı ratlarda nöromuskuler fonksiyon ve motor koordinasyon tedrici olarak bozulmaktadır. Major motor defisitler, ratlarda yaşlanma ile birlikte 2. yıldan sonra görülmektedir. Motor defisitlerin gelişmesini önlenmek amacıyla nimodipinin etkisi bir çalışmada araştırıldı. Nimodipin ratlara 24 aydan itibaren 800 ppm dozunda oral olarak verildi ve 20 hafta boyunca değerlendirildi. Nimodipin ratların yürüme kalıbındaki bozulmada düzelme yaptı. Ayrıca siyatik ve kaudal sinir iletim hızlarında artmaya neden oldu. Histolojik olarak da kontrol grubunda nimodipin grubuna göre düşük lif dansitesi görüldü (13). Başka bir çalışma da ratlarda serebral ve siyatik sinirde yaşlanma ile meydana gelen histolojik bozukluk-

lara nimodipinin etkisi araştırılmıştır. Bu çalışmada nimodipinin serebral mikrodamarlar üzerine anlamlı etkilerinin olduğu, fakat periferde siyatik sinir miyelinli lifleri üzerine etkisinin az olduğu gösterilmiştir (40).

Son zamanlarda yapılan bir çalışmada da, nimodipin streptozotosin ile diabet oluşturulan ratlarda periferik nöropati üzerine nimodipinin olan etkisi araştırıldı (14). Bu çalışmada nimodipin ratlarda diabet oluşturulmasından hemen sonra 20 mg/kg dozunda, intraperitoneyal olarak verildi. 10 haftalık deney süresince yapılan testlerde diabet olan gruplarda (nimodipin ve plasebo) kontrol grubuna (diabetik olmayan) göre iletim hızlarının azaldığı görüldü. Nimodipin verilen diabetik grubda, plasebo verilen diabetik gruba göre hem motor hem hissi iletim hızını istatistiksel olarak fazla bulundu. Ancak nimodipin verilen diabetik grubda iletim hızları normal düzeylere ulaşamadı. Başka bir çalışmada da nimodipinin periferik sinirleri cisplatinin neden olduğu nörotoksisiteye karşı koruduğu gösterilmiştir (14).

Kalsiyum kanal blokörlerinin periferik sinir lezyonlarındaki yararlı etkilerini şu mekanizmalar ile yaptığı ileri sürülmektedir (13-15). Birincisi kan damarlarındaki kalsiyum kanallarını etkiler. Böylece kalsiyum kanal blokörleri sinir mikrodamarlarında vazodilatör etki yaparak, endonöral kan akımını iyileştirir. Yeterli kanlanma sonucu periferik sinir dalları daha iyi beslenir ve rejenerasyon hızlanır. İkinci

mekanizma ise nöronlardaki kalsiyum kanalları vasıtasıyla olabileçeği ileri sürülmüştür. Buna göre nöronlara kalsiyum akışını azaltarak dejenerasyona engel olmaktadır.

SONUÇ

Bu eksperimental çalışmada kullanılan "crush injury" modelinde aksonal dejenerasyon ve segmental demiyelinizasyonun oluştuğu elektrofizyolojik yöntemler kullanılarak gösterilmiştir.

Kalsiyum kanal blokörlerinin kullanıldığı üç deney grubunda da siyatik sinir motor iletim hızları plasebo grubuna göre fazla idi. Buna ek olarak kalsiyum kanal blokörlerinin verildiği deney grublarının kendi aralarında da sinir iletim hızları yönünden anlamlı farklılıklar vardı. Sinir iletim hızları değerleri büyükten küçüğe doğru sıralandığında nimodipin, nikardipin ve nifedipin grubları birbirini izlemektedir. Bu bulgular bizi iki sonuca götürmektedir. 1) Segmental remiyelinizasyon üzerine her üç kalsiyum kanal blokörü de etkilidir. 2) Remiyelinizasyon üzerine en etkili olan kalsiyum kanal blokörü nimodipin olup bunu sırasıyla nikardipin ve nifedipin izlemektedir.

M cevabı amplitüdleri nimodipin ve nifedipin grublarında fazla idi. Fakat nikardipin grubunda plasebo grubuna göre anlamlı bir artma olmadı. Bu bulgular bize aksonal rejenerasyon üzerine sadece nimodipin ve nifedipinin etkili olduğunu düşündürmüştür.

Bildiğimiz kadarı ile bu çalışma kalsiyum kanal blokörlerinin "crush injury" modelinde rejenerasyon üzerine olan

etkilerinin elektrofizyolojik yöntemlerle araştırıldığı ilk çalışma olması nedeniyle orijinaldir. Daha önce nimodipinin rejenerasyon üzerine olan etkisi araştırıldığı halde nifedipin ve nikardipin'in etkileri araştırılmamıştır. Yani bu iki ilacın etkisi ilk kez bu çalışma ile araştırılmıştır.

Sonuç olarak yaptığımız bu eksperimental çalışma, periferik sinir travmatik lezyonlarında kalsiyum kanal blokörlerinin rejenerasyonu hızlandırdığını göstermektedir. Ancak bu konuda kesin kanıya varabilmek için, farklı dozlarda ve daha fazla denek üzerinde çalışma yapılmasının yararlı olacağı kanısındayız.

ÖZET

Bu çalışmada kalsiyum kanal blokörlerinden (KKB) nimodipin, nikardipin ve nifedipinin ratlarda oluşturulan siyatik sinir "crush injury" sinde iyileşmeye olan etkileri plasebo kontrollü olarak araştırıldı.

Çalışmada 6-7 haftalık, 125-150 gr ağırlığında 48 tane erkek Wistar rat kullanıldı. Ratlar nimodipin, nikardipin, nifedipin ve plasebo olmak üzere 12'şerlik grublara ayrıldı. Ratların sol siyatik sinirinde "crush" lezyon yapıldı. Tedavi grublarına KKB leri polietilen glikol içinde çözülerek 20 mg/kg dozunda ve plasebo grubuna ise polietilen glikol aynı hacimde verildi. 3 hafta sonra lezyonlu ve sağlam bacakda siyatik sinirler nörofizyolojik yöntemler ile araştırıldı.

Sinir iletim hızları nimodipin, nikardipin ve nifedipin grublarında plasebo grubuna göre fazla idi. İletim hızı en fazla olan grub nimodipin idi ve bunu sırasıyla nikardipin ve nifedipin izlemekteydi. Motor cevap amplitüd değerleri nimodipin ve nifedipin grublarında plasebo ve nikardipin grublarına göre fazla idi.

Bu çalışma rat siyatik sinir crush lezyonunu takiben rejenerasyonda nimodipin, nikardipin ve nifedipin gibi kalsiyum kanal blokörlerinin etkili olduğunu düşündürmektedir.

KAYNAKLAR

1) Bosch EP, Mitsumoto H. Disorders of peripheral nerves, plexus, and nerve roots. In: Bradley WG, Daroff RB, Fenichel GM, Marsden CD, (eds). Neurology in clinical practice. Boston: Butterworth-Heinemann, 1989: 1719-1792.

2) Dyck PJ. Pathologic alterarions of the peripheral nervous system of man. In: Dyck PJ, Thomas PK, Lambert EH, (eds). Peripheral neuropathy. Philadelphia: Saunders, 1975;253-295.

3) Mumenthaler M, Schliack H. Peripheral nerve lesions. 1st ed. New York: Thieme Medical Publishers, 1991 1-19.

4) Lesavoy MA. Peripheral nerve trauma. In: Bradley WG, Daroff RB, Fenichel GM, Marsden CD, (eds). Neurology in clinical practice. Boston: Butterworth-Heinemann, 1989: 903-905.

5) Pecot-Dechavassne M, Mıra JC. Effects of isaxonine on skeletal muscle reinnervation in the rat: an electrophysiologic evaluation. Muscle&Nerve 1985;8: 105-114.

6) Van der Zee CEEM, Brakkee JH, Gispen WH. Putative neurotrophic factors and functional recovery from peripheral nerve damage in the rat. Br J Pharmacol 1991;103: 1041-1046.

7) Becker KW, Kienecker EW, Dick P. A contribution to the scientific assessment of degenerative and regenerative processes in peripheral nerve fibers following axonotmesis under the systemic administration of vitamins B_1, B_6 and B_{12}.

Neurochirurgia 1990;33: 113-21.

8) Ertekin C. Nöroloji'de fizyopatoloji ve tedavi. İzmir: Bilgehan Matbası,1987 311-389.

9) Girlanda P, Muglia U, Vita G, Dattola R, Santoro M, Toscano A, et al. Effect of ACTH4-10 on nerve fiber regeneration after sciatic nerve crush in rabbits: an electrophsiological and morphological study. Experimental Neurology 1988;99: 454-460.

10) Kanje M, Skottner A, Lundborg G. Effects of growth hormone treatment on the regeneration of rat sciatic nerve. Brain Research 1988;475: 254-258.

11) Greenberg DA. Calcium channels and calcium channel antagonists. Ann Neurol 1987;21: 317-330.

12) Vorstrup S, Andersen A, Blegvad N, Paulson OB. Calcium antagonist treatment may further decrease flow in ishemic areas in acut stroke. Journal of Cerebral Blood Flow and Metabolism 1986;6: 222-229.

13) Van der Zee CEEM, Schuurman T, Gerritsen R, Traber J, Gispen WH. Beneficial effect of nimodipine on peripheral nerve function in aged rats. Neurobiology of Aging 1990;11: 451-456.

14) Kappelle Ac, Bravenboer B, Traber J, Erkelens DW, Gispen WH. The Ca2+ antagonist nimodipine counteracts the onset of an experimental neuropathy in streptozotocin induced, diabetic rats. Neuroscience Research Communications 1992;

10(2): 95-104.

15) Van der Zee CEEM, Schuurman T, Traber J, Gispen WH. Oral administration of nimodipine accelerates functional recovery following peripheral nerve damage in the rat. Neuroscience 1987;83: 143-148.

16) Adams RD, Victor M. Principles of neurology. 4th ed. Singapore: Mc Graw Hill, 1989 1028-1077.

17) Bradley WG, Mora JS, Hedlund W, Defelice S. Bovine brain gangliosides in the treatment of human sensory and motor neuronal degenerations. Clin Neorol Neurosurg 1985;87: 23-26.

18) Triban C, Guidolin D, Fabris M, Antonella M, Schiavinato A, Dona M, et al. Ganglioside treatmant and improved axonal regeneration capacity in experimental diabetic neuropathy. Diabetes 1989;38 1012-22.

19) Spüler M, Dimpfel W, Tüllner HU. Ganglioside therapy in experimental diabetic neuropathy. Arzneim.-Forsch./Drug Res. 1988;38: 881- 884.

20) Ekström PAR, Tomlinson DR. Impaired nerve regeneration in streptozotocin-diabetic rats is improved by treamant with gangliosides. Experimental Neurology 1990;109: 200-203.

21) Stotzem CD, Mengs, Odenthall KP. Influence of ganglioside treatment on acrylamide neuropathy in mice. Arzneim.-Forsch./ Drug Res. 1988;38: 1563-1567.

22) Le Quesne PM, Fowler CJ, Harding AE. A study of the effects of isaxonine on vincristine-induced peripheral

neuropathy in man and regeneration following peripheral nerve crush in the rat. Journal of Neurology, Neurusurgery, and Psyciatry 1985;48: 933-935.

23) Dekker A, Gispen WH, Wied D. Axonal regeneration, growth factors and neuropeptides. Life Sciences 1987;41: 1667-1678.

24) Gelmers HJ. Effects of calcium antagonists on the cerebral circulation. Am J Cardiol 1987;59: 173B-176B.

25) Grotta JC, Pettigrew LC, Rosenbaum D, Reid C, Rhoadas H, McCandless D. Efficacy and mechanism of action of a calcium channel blocker after global cerebral ischemia inrats. Stroke 1988;19: 447-454.

26) Hansson HA, Dahlin LB, Danielsen N, Fryklund L, Nachemson AK, Polleryd P, et al. Acta Physiol Scand 1986;126: 609-614.

27) Katz AM, Hager WD, Messined FC, Pappano AJ. Cellular actions and pharmacology of the calcium channel blocking drugs. The American Journal of Medicine 1984;31: 2-10.

28) Miller RJ. Multıple calcium Channels and neurunal fuction. Science 1987;235: 46-52.

29) Takahashi H, Yoshimura M. The central nervous system and effective antihypertensive effects of a calcium channel blocker. Journal of Cardiovascular Pharmacology 1987;10suppl: S129-S133.

30) Ueda T, Yamamoto L, Diksic M. Transvenous perfusion of the brain with verapamil during focal cerebral ischemia in rats. Stroke 1989;20: 501-506.

31) Schwartz A. Cellular action of calcium channel blocking drugs. Ann Rev Med 1984;35: 325-39.

32) Guha A, Tator CH, Piper I. increase in rat spinal cord blood flow with calcium channel blocker, nimodipine. J Neurosurg 1985;63: 250-259.

33) Schwartz A, Triggle DJ. Cellular action of calcium channel blocking drugs. Ann. Rev. Med. 1984;35: 325-39.

34) Kucharczyk J, Chew W, Derugin N, Moseley M, Rollin C, Berry I, Norman D. Nicardipin redces ischemic brain injury. Stroke 1989;20: 268-274.

35) Tsuji T, Cook DA. Effect of nimodipine on canine cerebrovascular and potassium chloride after exposure to blood. Stroke 1989;20: 105-111.

36) Fieschi C, Lenzi GL, Rasura M. Role of calcium entry blockers in neurological diseases. Eur Neurol 1986;25suppl: 68-71.

37) Weintraub M, Standish R. Nimodipine: A calcium antagonist for use in subarachnoid hemorrhage. Hosp Formul 1989;24suppl D: 15-18.

38) Allen GS. Role of calcium antagonists in cerebral arterial spasm. Am J Cardiol 1985;55: 149B-153B.

39) Cohan SL. Pharmacology of calcium antagonists: Clinical relevance in neurology. Eur Neurol 1990;30 suppl: 28-30.

40) Jong GI, Jansen AS, Horvath E, Gispen WH, Luiten PG. Nimodipine effects on cerebral microvessels and sciatic nerve in aging rats. Neurobiol Aging 1992 Jan-feb;13(1): 73-81.