



T.C.

GAZİOSMANPAŞA ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

BEYİN, SİNİR VE OMURİLİK CERRAHİSİ

ANABİLİM DALI

**SİYATİK SİNİR KONTÜZYONU YAPILAN SIÇANLARDA
CURCUMİN'İN SİNİR REJENERASYONU ÜZERİNE OLAN LOKAL
VE SİSTEMİK ETKİSİNİN ARAŞTIRILMASI**

Dr. Mehmet KILINÇ

UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI

Yrd. Doç. Dr. Erol ÖKSÜZ

TOKAT

2012



T.C.

GAZİOSMANPAŞA ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

BEYİN, SİNİR VE OMURİLİK CERRAHİSİ

ANABİLİM DALI

**SİYATİK SİNİR KONTÜZYONU YAPILAN SIÇANLARDA
CURCUMİN'İN SİNİR REJENERASYONU ÜZERİNE OLAN LOKAL
VE SİSTEMİK ETKİSİNİN ARAŞTIRILMASI**

Dr. Mehmet KILINÇ

UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI

Yrd. Doç. Dr. Erol ÖKSÜZ

TOKAT

2012

TEŞEKKÜR

Asistanlık eğitimim süresince yakın çalışma olanağı bulduğum, bilgi ve tecrübesini benden esirgemeyen, güveni ve sabrı ile bana güç veren Anabilim Dalı Başkanım Sayın Yrd. Doç. Dr. Fatih Ersay DENİZ'e, değerli fikirleri ile tez çalışmama yön veren, eğitimimde katkısı büyük olan ve Tokat'a gelmeme vesile olan tez hocam Sayın Yrd. Doç. Dr. Erol ÖKSÜZ'e, asistanlığım süresince tecrübesini ve yardımını esirgemeyen, kendisinden çok şey öğrendiğim değerli hocam Sayın Yrd. Doç. Dr. Özgür DEMİR'e ve asistanlık hayatımda desteklerini esirgemeyen hocalarım Sayın Yrd. Doç. Dr. Erdoğan AYAN ve Sayın Yrd. Doç. Dr. Ramazan SARI'ya teşekkürlerimi sunarım.

Tezim esnasında EMG tetkikinde yardımcı olan Sayın Yrd. Doç. Dr. Betül ÇEVİK hocama ve tezin istatistiksel aşamasında katkılarından dolayı Sayın Yrd. Dr. İlker ETİKAN hocama ve Öğretim Görevlisi Emre KUYUCU Bey'e teşekkürlerimi sunarım.

Yoğun bakımda yardım ve arkadaşlığını eksik etmeyen Hasan YALÇIN Bey'e ve diğer hemşire arkadaşlarıma, serviste çalışan tüm hemşire arkadaşlarıma şükranlarımı sunarım.

Bugünlere gelmemi sağlayan sevgilerini her zaman kalbimde hissettiğim kıymetli annem Cennet KILINÇ, babam Hebil KILINÇ'a, yakışıklı kardeşlerim Dr. Murat KILINÇ ve Piyade Yüzbaşı Bülent KILINÇ'a şükranlarımı sunarım.

Bu yoğun çalışma temposu içerisinde eve her geldiğimde kucağıma atlayan ve tüm yorgunluğumu alan canım kızlarım Ecem Doğa ve Alev Ceylin'e, bana her zaman destek olan, bir aile olabilmenin her türlü mutluluğunu ve konforunu yaşatan hayat arkadaşım Banu KILINÇ'a destek, sabır ve anlayışı için ayrıca teşekkür ederim.

ÖZET

Periferik sinir hasarlanmaları, delici-kesici alet yaralanmalarında, trafik ve ev kazalarında sıkça görülmektedir. Periferik sinir yaralanması (PSY) semptomları farklı olsa bile, hasarın temel fizyopatolojisi benzerlik gösterir. Periferik sinir hasarından sonra oluşan rejenerasyon süreci birçok değişkene bağlıdır. Yaralanmanın distalinde hızla dejenerasyon başlar. Distalde iletim hızı yavaşlar ve zamanla görevini yapamayan periferik sinir tarafından uyarılan kaslar atrofiye gider. Bunun sonucunda gelişen uzuv disfonksiyonu hastanın yaşam kalitesinde azalmaya yol açabilir.

Curcumin (CUR), yemeklerde sarı renk veren baharat olarak kullanılan zerdeçaldan (hind safranı) izole edilir. Tropikal bir bitki olan *Curcuma longa* Zingiberaceae'nin sarı tozundan üretilir. Küçük molekül ağırlıklı polifenolik bitkisel bir bileşiktir. CUR'un antiinflamatuvar, antimitojenik, antimetastatik, anjiogenez düzenleyici, nöroprotektif, antifungal, antibakteriyel, antiviral, antioksidan ve immünite düzenleyici fonksiyonları mevcuttur.

Çalışmamızda, siyatik sinire kontüzyon yapıldıktan sonra, CUR'un sinir rejenerasyonu üzerindeki lokal ve sistemik etkileri elektrofizyolojik olarak araştırıldı.

Sıçanlar rastgele onarlı dört gruba ayrıldı. Grup 1'de bulunan sıçanlar kontrol grubu olup işlem yapılmadı. Grup 2'de bulunan sıçanların sağ bacak siyatik sinirine mikroanevrizma klipi kullanılarak 30 sn süre ile kontüzyon yapıldı. Grup 3'de bulunan sıçanların sağ bacak siyatik sinirine 30 sn boyunca mikroanevrizma klipi kullanılarak kontüzyon yapıldı, ardından CUR sodyum hidroksit solüsyonunda eritildikten sonra siyatik sinir üzerine lokal olarak uygulandı. Grup 4'de bulunan sıçanların sağ bacak siyatik sinirine mikroanevrizma klipi kullanarak 30 sn süre ile kontüzyon yapıldıktan sonra 30 gün boyunca, etanol solüsyonu içinde eritilen CUR intraperitoneal (İP) olarak verildi. Tüm gruplara işlem öncesi ve işlem sonrası 90. günde EMG yapılarak sonuçları karşılaştırıldı.

Sonuç olarak, lokal olarak verilen CUR'un toksik etkili olduğu, İP olarak verilen CUR'un ise siyatik sinir rejenerasyonuna olumlu etkisi olduğu bulunmuştur.

Anahtar kelimeler: siyatik sinir kontüzyonu, curcumin, EMG, sıçan, klip

ABSTRACT

Peripheral nerve injuries are commonly seen in traffic and indoor accidents and stab wounds. Though peripheral nerve injury (PVI) symptoms are different, the basic physiopathology of damages is nearly same. The regeneration process of peripheral nerve injury depends on many factors. Degeneration starts fast in wound distal. The conduction speed decreases in distal and the non-operating muscles stimulated by peripheral nerve goes into atrophy. As a result of this, the limb dysfunction may lead to decrease in life quality of patient.

Curcumin (CUR) is isolated by Curcuma Indian saffron (turmeric) used as a spice giving the yellow color to meals. It is produced from the yellow powder of a tropical plant *Curcuma longa* (Zingiberaceae). It is a poly-phenolic herbal compound with little molecular weight. CUR has functions such as anti-inflammatory, anti-mutagenic, anti-metastatic, angiogenesis regulatory, neuro-protective, anti-fungal, anti-bacterial, anti-viral, antioxidant and immunity regulator.

In our study, after applying contusion on sciatic nerve, the local and systemic effect of CUR on nerve regeneration was researched in electrophysiological way.

Rats were randomly divided four into groups of ten. The rats in Group 1 were control group and no operation was performed on them. For 30 seconds, contusion was applied on sciatic nerve of right legs of rats in Group 2 via micro-aneurism clip. For 30 seconds, contusion was applied on sciatic nerve of right legs of rats in Group 3 via micro-aneurism clip and then CUR was applied locally on sciatic nerve after being fluxed in sodium hydroxide solution. Contusion was applied on sciatic nerve of right legs of rats in Group 4 via micro-aneurism clip for 30 seconds and then for 30 days CUR fluxed in ethanol solution was applied as intra-peritoneal (IP). By performing EPG for all the groups before operations and at 90th day after operations, the results were compared.

As a result it was found that locally applied CUR has toxic effects and CUR applied as IP has positive effects on sciatic nerve regeneration.

Keywords: sciatic nerve contusion, curcumin, EMG, rat, clipping

İÇİNDEKİLER

SAYFA

TEŞEKKÜR	III
ÖZET	IV
İNGİLİZCE ÖZET	V
İÇİNDEKİLER	VI
KISALTMALAR	VII
ŞEKİLLER DİZİNİ	VIII
TABLolar DİZİNİ	IX
ONAY SAYFASI	X
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Tarihçe	3
2.2. Curcumin Hakkında Genel Bilgiler	5
2.3. Periferik Sinir Sistemi Hakkında Genel Bilgiler	7
2.4. Periferik Sinir Yaralanması Hakkında Genel Bilgiler	16
2.5. Periferik Sinir Yaralanmalarının Sınıflandırılması	18
2.6. Periferik Sinir Yaralanmasında Tanı ve Tedavi Yöntemleri	25
3. GEREÇ VE YÖNTEM	32
4. BULGULAR	39
5. TARTIŞMA	47
6. SONUÇ VE ÖNERİLER	49
7. KAYNAKLAR	50

KISALTMALAR

- BKAP: Birleşik kas aksiyon potansiyeli
CUR: Curcumin
COX-2: Cyclo-oxygenase-2
DKG: Dorsal Kök Gangliyonu
EMG: Elektromyelografi
IL-6: Interleukin-6
İP: İntraperitoneal
MS: Medulla Spinalis
MSS: Merkezi Sinir Sistemi
PSS: Periferik Sinir Sistemi
PSY: Periferik Sinir Yaralanması
SH: Schwann Hücresi
TNF- α : Tumor Necrosis Factor Alpha
WD: Wallerian Dejenerasyon

ŞEKİLLER

ŞEKİL	SAYFA
Şekil 1. Nöronun yapısı ve aksonlar	8
Şekil 2. MS'den kök ve periferik sinirlerin oluşumu	9
Şekil 3. Fasiküllerin internal topografik anatomisi	10
Şekil 4. Epinöryum, perinöryum ve endonöryumun görünüşü	11
Şekil 5. Periferik sinirin oluşumu ve yapısı	13
Şekil 6. Periferik sinir travması sonrasında gelişen dejenerasyonlar	28
Şekil 7. Curcumin (Sigma-Aldrich, St. Louis, MO)	32
Şekil 8. Hassas terazi	33
Şekil 9. EMG cihazı	34
Şekil 10. İşlem öncesi EMG tetkiki	34
Şekil 11. Örnek EMG dalga paterni	35
Şekil 12. Sıçan siyatik siniri	36
Şekil 13. Mikroanevrizma klibi ile siyatik sinir kontüzyonu	36

TABLÖLAR

TABLO	SAYFA
Tablo 1: Sinir yaralanması sınıflaması	20
Tablo 2: Grup 1 sıçanlara ait karşılaştırmalı EMG sonuçları	41
Tablo 3: Grup 2 sıçanlara ait karşılaştırmalı EMG sonuçları	42
Tablo 4: Grup 3 sıçanlara ait karşılaştırmalı EMG sonuçları	43
Tablo 5: Grup 4 sıçanlara ait karşılaştırmalı EMG sonuçları	44
Tablo 6: Çalışma gruplarının değişkenlere göre dağılımı (taraf=sol)	45
Tablo 7: Çalışma gruplarının değişkenlere göre dağılımı (taraf=sag)	45
Tablo 8: Çalışma gruplarının değişkenlere göre dağılımı	45

ONAY SAYFASI

T.C
GAZİOSMANPAŞA ÜNİVERSİTESİ
REKTÖRLÜĞÜ
HAYVAN DENEYLERİ YEREL ETİK KURULU

Sayı : B.30.2.GOÜ.0.50.06/103
Konu : Karar

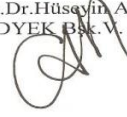
05/04/2012

Sayın: Yrd.Doç.Dr.Erol ÖKSÜZ

HADYEK'na değerlendirilmek üzere sunmuş olduğunuz "Curcumin'in Hasar Oluşturulan Rat Siyatik Siniri Üzerindeki Tedaviye Olan Etkinliği" başlıklı 2012-HADYEK-016 nolu projeniz kurumumuz tarafından değerlendirilerek etik açıdan uygun bulunmuştur.

Bilgilerinize rica ederim.

Doç.Dr.Hüseyin ASLAN
HADYEK Bak.V.



1. GİRİŞ

Tüm travmalar içinde periferik sinir yaralanmaları (PSY) insidansı yaklaşık %1,9 oranındadır. Travmatik PSY içinde en sık üst ekstremitenin sinirleri hasar görür. Üst ekstremitte sinirleri arasında radyal sinir hasarı daha sıktır (1). En sık görülen yaralanma tipi künt ya da penetran travmalardır. Künt ve penetran travmalarda sıklıkla kontüzyon oluşur. Kontüzyon şiddetine göre periferik sinirlerde ileti tam veya kısmen bozulabilmektedir. PSS'in çalışabilmesi için, sinir hücresinin bağlantılarının tam ve kan akımının yeterli olması gerekmektedir. Kontüzyon hasarında sinirin bağlantıları, kan akımı bozulabilir ve sinir dejenerasyonu başlar.

Sinir hasarı oluştuğunda, hafif bir paresteziden tam duyu kaybına veya hafif bir güçsüzlükten total paralizye kadar olan fonksiyon kayıpları oluşabilir. Gelişen lezyonun ciddiyetini, basınç miktarı, süresi ve uygulandığı alan gibi faktörler belirlemektedir.

Periferik sinir rejenerasyonunda birçok etken rol oynamaktadır. Tamir hattında iskemi, inflamasyon, serbest oksijen radikalleri gibi birçok istenmeyen madde birikimi olabilir (2, 3). Serbest oksijen radikalleri ve diğer radikallerin oluşumu sinir sistemi üzerine travmayı takiben oluşabilmekte ve zaten hücre yenilenmesi olmayan sinir sisteminde geri dönüşümsüz hasarlara yol açabilmektedir. Hasar sonrası hücre içinde kalsiyum akışı sonucu membran yapısı bozulur. Ayrıca skar dokusu da oluşur ve iletim bozulur. Yaralanmadan 48-96 saat sonra aksonal devamlılık kaybolur (4). Rejenerasyon süreci içerisinde istenmeyen şekilde, sinirin distal ve proksimal ucunda oluşan skar dokusu, sinirin onarımı engelleyerek, aksonların geriye dönmesine ve nörinom oluşmasına yol açar (5). Sinir iletimi de oluşmadığı için sinirlerin uyardığı kas gruplarında atrofi, işlevsizlik oluşur. Bu da hastanın yaşam kalitesinde anlamlı düşüşe neden olabilir.

Yaralanmaların bir kısmında sinir bütünlüğü bozulmaz ve dokular kendilerini tamir edebilir. Yaralanma sinirin bütünlüğü bozuyorsa (kontüzyon veya tam kesi) cerrahi kaçınılmaz olmaktadır. Periferik sinir tamirinde son zamanlarda umut verici gelişmeler sağlanmıştır. Ancak tam bir iyileşme ve fonksiyonel geri kazanım düzeyine ulaşılamamıştır.

CUR, Asya'da uzun yıllardır çeşitli alanlarda tedavi amaçlı ve baharat olarak kullanılan bir maddedir. CUR ile periferik sinir lezyonu arasında sınırlı sayıda çalışma mevcuttur.

Çalışmamızda CUR sıçanlara İP ve lokal olarak verildi, kontrol ve kontüzyon grubu ile beraber oluşturulan dört grup, EMG ile değerlendirildi.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Tarihçe

PSS ile ilgili ilk bilgiler MÖ 460-370 yılları arasında Hipokrat tarafından yazılmıştır (6). Galen, MS 130-200 yıllarında periferik sinirlerin kesilmesiyle duyu ve güç kaybı olduğunu göstermiş, tendon ile sinirin farklı iki yapı olduğunu tanımlamıştır (7).

7. yüzyılda Rhazes sinir lezyonlarının tamir edilemeyeceğini yazmıştır (8). Ali Abu İbn-i Sina ise 9. ve 10. yüzyıllarda hasarlı sinirleri sütür kullanılarak cerrahi yöntemle tamir etmekteydi (9).

Batıda ise sütür ile kesik sinirlerin tamirini ilk olarak Guy de Chauliac (1300-1370) yapmıştır (10).

Glisson (1597–1677) sinirlerin uyarılabilir olduğunu, Van Leewenhoek (1632–1723) ise mikroskobik yapılarını göstermiştir (11).

Fontana (1730–1805) akson ve miyelin kılıf yapısını açıklamıştır (12). Fonksiyonel yapıya yönelik ilk çalışmalardan biride Galvani'ye (1737–1798) aittir. Galvani yaptığı kurbağa deneyinde kurbağaya ait sinirlerin elektriksel stimülasyona yanıt verdiğini keşfetmiştir (11).

Sinirin primer onarımı ile ilgili ilk güncel kayıtlar Paget'ye aittir. Paget, 1847 yılında bir hastanın median sinir kesisini onarmış ve sinirdeki düzelmeyi göstermiştir (13).

Waller, 1850 yılında sinir hasarını anlayabilmek için çalışmış ve aksonların hasar alanı distalinde dejenere, proksimalinde ise rejenere olmaya başladıklarını saptamıştır (11).

Kesilen tavşan siyatik sinirinde, distal sinir segmentindeki akson varlığı ve fonksiyonel iyileşme, Schwann'ın da yardımı ile Müller tarafından gösterilmiştir. Tinel birinci dünya savaşı sırasında yaptığı çalışmalarda, 'Tingling' bulgusunu tanımlamış ve değişen tinglingin aksonların rejenerasyonunu gösterdiğini bulmuş ve bu bulguya da kendi adı verilmiştir (14).

PSS ile ilgili olarak Golgi ve Cajal, 1906 yılında sinir sisteminin biri birine bağlı fonksiyonel bir yapı olduğunu ortaya koyarak Nobel ödülü almış, ardından Sherrington, yine 1906 yılında sinir hücrelerinin sinapslarla birbirine bağlandığını göstermiştir. 1944 yılında Erlanger ve Gasser, Nobel ödülünü yine bir sinir sistemi çalışması ile almıştır. Bu çalışmasında sinir hücresinin ve bağlantılarının beş

farklılaşmış fonksiyonu olduğunu tanımlamıştır. Bu tanımını elektrofizyolojik çalışmalar yaparak ispatlamıştır. 1948 yılında bu bilgileri kullanan Hodes, Larrabee ve German isimli araştırmacılar kliniklerde kullanılan elektrofizyolojik çalışmalarını geliştirmiştir (11).

PSS ile ilgili yapılan modern cerrahi girişimlerin öncüsü Seddon, 1948 yılında sinir hasar mekanizması, yaralanma derecesi, tanı ve tedavi seçenekleri ile ilgili çalışmalar yapmış ve Seddon sınıflamasını geliştirmiştir. Sunderland, 1945 ile 1968 yılları arasında yaptığı çalışmalarda, sinir hasar mekanizmalarını daha da açıklamış ve bazı onarım teknikleri geliştirmiştir. Ayrıca periferik sinir internal topografik anatomisi üzerine de incelemeler yapmıştir (11).

1970'li yıllarda, Avrupa'da bazı merkezlerde, fibrin yapıştıracılar kullanılarak sinir tamirleri yapılmış, ilerleyen yıllar içinde teknikler gelişerek otogreft ve çeşitli greftlerin kullanımı denenmiş ancak tam başarı sağlanamamıştır.

Mikroskobun kullanıma girmesi ve cerrahi tekniklerin gelişmesi ile PSS cerrahisinde bir atılım olmuş, ancak gerek tam kesi, gerekse de kontüzyon durumunda, tam iyileşme sağlanamamaktadır.

2.2. Curcumin Hakkında Genel Bilgiler

Curcuma longa, Hindistan ve Çin'de yaygın olarak bulunan Zingiberaceae ailesine ait bir bitkidir (15). Bu bitkinin köklerinden elde edilen tümerik (zerdeçal) Hindistan'da yüzyıllardır yaygın olarak kullanılmaktadır. Tümeriğin aktif maddesi olan CUR, sarı rengi ile gıda boyası ve çeşni olarak da kullanılan köri baharatının ana bileşenidir.

CUR genel olarak doğal ve yapay CUR olarak sınıflandırılmaktadır. Demetoksicurcumin, bisdimetoksicurcumin CUR'in doğal olarak bulunan bileşikleridir (16).

Zerdeçal özlerinde 3 farklı curcuminoid mevcuttur; demetoksicurcumin, bisdemetoksicurcumin ve diferuloylmetan olup, diferuloylmetan en aktif bileşenidir (17).

CUR, suda çözülmez, hücre zarından kolayca geçerek sitoplazmaya geçebilir. Sitoplazmada biriken CUR, çekirdeğe geçemez. Lipofilik olduğundan dolayı plazma membranı, endoplazmik retikulum ve çekirdek kılıfı gibi membranöz yapıların içinde yoğunlaşmaktadır. CUR dolaşımında çok düşük düzeyde yer almakta veya hiç bulunmamaktadır (18).

CUR oral alımı takiben bağırsakta tetrahydrocurcumin adlı metabolite dönüşür, emilim sonrasında tüm dokulara yayılır ve karaciğerden safra yolu ile atılır. Oral curcuminin % 75'i gaita ile geri kalan kısmı ise idrarla atılır (19). İP uygulama sonunda metabolizma benzer şekilde olup, %11'i dekonjuge safra asiti olarak atılmaktadır (20).

İP CUR (0,1 g/kg)'in sıçanlarda önce dihidro ve tetrahydrocurcumine ve ardından hızla monoglukuronit ürünlerine dönüştüğü gösterilmiştir. Oral alımın ardından serum CUR konsantrasyonları en yüksek 1-2 saat sonra saptanılmış. 12 saat içinde de kademeli olarak azaldığı gösterilmiş ve sistemik prelinik çalışmalarda Amerika Ulusal Kanser Enstitüsü Korunma Bölümü'nde sıçanlarda, köpeklerde, maymunlarda 3,5 g/kg üzerindeki dozlarda üç aydan uzun kullanımda yan etki saptanmamıştır (21).

CUR'un antioksidan özellikleri nedeni ile kalp, böbrek, beyin dokusu, karaciğer gibi organlarda iskemik hasarda ortaya çıkan, oksidatif stresi ve doku hasarını azalttığını göstermiştir (22). CUR'un antioksidan etkinliğini; ksantin dehidrogenazın ksantin oksidaza dönüşümünü önleyerek, lipid peroksidasyonunun

oluşumunu engelleyerek ve iskemik ortamda bulunan serbest oksijen radikallerini toplayarak göstermektedir (23). CUR, katalaz, süperoksid dismutaz ve glutatyon peroksidaz enzimlerinin aktivitelerini artırarak, hücre zarında bulunan lipidlerin peroksidasyonunu da azaltır (24).

Travmatik beyin hasarında ve serebral iskemik zedelenmede CUR'un nöroprotektif etkinliği gösterilmiştir (25, 26).

Shin ve ark. (27)'ları, CUR'un nöroprotektif etkisi ile kainic aside bağlı epileptik krizde, hipokampal hücre ölümünü azalttığını göstermiştir.

CUR'un, C ve E vitamini ile kıyaslanabilen antioksidan etkisi mevcuttur (28). CUR reaktif oksijen radikallerinden olan süperoksid anyon, nitrojen dioksid ve hidroksil radikallerinin atılımını kolaylaştırır (29, 30).

Yapılan birçok hayvan model çalışmasında, CUR'un lipid peroksidasyonunu azalttığı gösterilmiştir (31).

CUR'un diyetle alınması, Alzheimer hastalığından korunmada etkili olduğu gösterilmiştir (32, 33).

Fare fokal serebral iskemi modellerinde, CUR'un belirgin nöroprotektif etkisi, lipid peroksidasyonunu önlemesi, endojen antioksidan enzimleri artırması ve peroksinitrit oluşumunu azaltması ile oluştuğu bildirilmiştir (34).

Kavaklı ve ark. (35)'ları, spinal kord yaralanmasında, CUR'un oksidatif stresin neden olduğu hasara karşı, spinal kord dokularını koruduğunu göstermiştir.

CUR'a bağlı olarak bildirilen iki yan etki tespit edilmiş, bunlar da diyare ve karın ağrısı olarak bildirilmiştir. Ancak yan etkiler ilaç toksisitesinden ziyade hastalık ilerleyişine bağlanmıştır (36, 37).

2.3. Periferik Sinir Sistemi Hakkında Genel Bilgiler

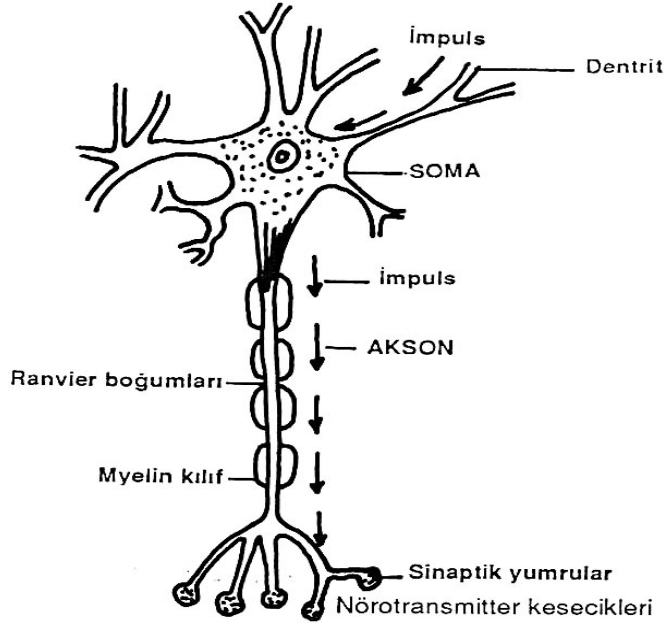
Sinir sistemi ektodermden gelişir. İlk oluşuma nöral plak adı verilir. 18 günlük embriyoda nöral plak kalınlaşır nöral oluk oluşur. Nöral oluklar da birleşerek nöral kristayı oluşturur. PSS'in tüm hücreleri krista nöralisten köken alır (38).

Yalnızca duyuşal liflere sahip olan sinirler duyuşal sinirler, uyarıları efektör organlara taşıyan liflerden oluşan sinirlere motor sinirler denir. Çoğu sinirde olduğu gibi duyuşal ve motor liflere sahip olan sinirler ise karışık sinirler olarak isimlendirilir. Karışık sinirlerde miyelinli ve miyelinsiz aksonlar vardır (53).

Periferik sinirler, omurilik ön boynuzdaki motor nöronların, dorsal gangliyonlarda bulunan duyuşal nöronların ve sempatik gangliyonlarda bulunan sempatik nöronların destek bağ doku ile çevrili aksonal uzantılarından oluşan ve sonlandıkları hedef organa göre motor, duyu ya da otonomik fonksiyonları olan yapılardır. Periferik motor sinirler kasları innerve ederler. Motor sinir terminalinde nöromüsküler kavşakta innerve ettiği kasla bağlantı kurar. Duyuşal sinirler ise derideki çeşitli reseptörlerde son bulurlar. Bir spinal segmentin innerve ettiği tüm kaslar miyotom adını alırken, bu segmentin duyuşundan sorumlu olduğu deri alanı ise dermatom adını alır (40).

Sinir sistemi, fonksiyonel ve anatomik açıdan merkezi sinir sistemi (MSS) ve PSS olarak iki bölüme ayrılır. MSS, beyin ve medülla spinalisten (MS) oluşur. PSS ise spinal ve kranial sinir sisteminden oluşur. PSS de duyu (afferent yani duyu ve afferent yollar) ve motor (efferent yani efektör organa giden) olmak üzere iki gruba ayrılır. Sinir sistemi iç ve dış ortamdaki değişiklikleri reseptör adı verilen özel yapılar aracılığı ile algılar. Reseptörlerin nöronlar (sinir hücresi) ile bağlantıları vardır ve belli uyarılara karşı özelleşmiş yapılardır. Sinir sisteminin reseptörleri çeşitli uyarıları aksiyon potansiyeline dönüştürerek uyarıyı iletir. Motor yollar otonom (iç organlara giden) ve somatik (iskelet kaslarına giden) olmak üzere iki kısma ayrılır. Otonom yolun ise sempatik ve parasempatik kısımları vardır. Somatik bölüm dış ortam değişikliklerine, otonom bölüm ise iç ortam değişikliklerine yanıt oluşturulmasından sorumludur. Sinir sistemi, kontrol edici ve düzenleyici görevini özel yapıda uyarılabilme ve uyarıları iletilebilme yeteneği olan nöronlar ile gerçekleştirmektedir. Uyarıları, çeşitli uzaklıklara taşıyabilen sinir hücreleri, büyüklüklerinin değişkenlik göstermesine karşın, hemen hepsi yapısal olarak belli karakteristik özellikleri paylaşırlar. Bütün nöronlar (Şekil 1); nükleus, sitoplazma ve

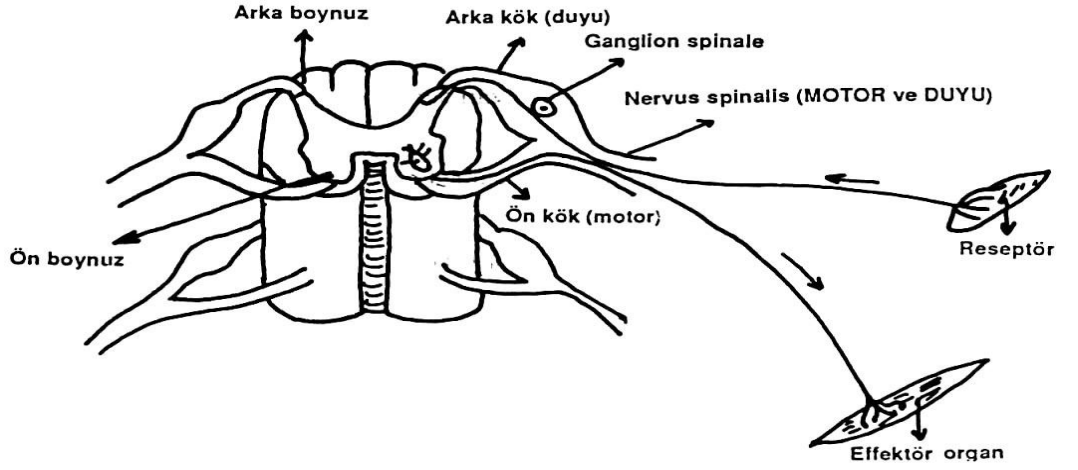
hücre organellerini içeren bir hücre gövdesi (soma) ile bu hücre gövdesinden çıkan ve nörit adı verilen uzantılardan oluşur. Nöritler sitoplazmik uzantılar olup hücre zarı ile çevrilidirler (39).



Şekil 1. Nöronun yapısı ve aksonlar (İTF Nöroloji 2. Baskı sayfa 652)

Nöritler, uyarıyı taşıdıkları yöne bağlı olarak akson ve dendrit olmak üzere iki ayrı yapıya ayrılır. Dendritler uyarıyı hücre gövdesine doğru, akson ise uyarıyı hücre gövdesinden alıp uzağa taşımaktadır. Dendritler ve soma impulsun doğduğu yer, akson ise iletiği yer olmaktadır. Dendritler bir ve birden fazla sayıda olabilirken her sinir hücresinin bir adet aksonu bulunur ve aksonların uzunluğu birkaç mikrondan bir metreye kadar değişebilir. Aksonlar, akson yumruları veya sinaptik yumrular adı verilen ve içlerinde bol miktarda veziküller içeren çok sayıda düğme şeklindeki oluşumlarla sonlanırlar. Veziküller içinde nörotransmitter olarak tanımlanan ve bir nöronda aksiyon potansiyeli olarak taşınan bilginin, diğer bir nörona aktarılmasında aracılık eden moleküller bulunmaktadır (39).

Bazı nöronların aksonlarında glia hücreleri tarafından oluşturulan miyelin kılıf bulunur. Bu nöronlara miyelinli nöronlar denilmektedir. Miyelin kılıf aksonun etrafını ranvier boğumları adı verilen kesintili oluşumlarla çevreler ve son derece önemli iki görevi vardır. Bunlardan biri aksiyon potansiyelinin akson boyunca son derece hızla yayılmasını sağlamak, diğeri ise aksonu, çevre nöronların uyarılarından etkilenmesini önlemek amacı ile izole etmektir. İzolasyon görevi, elektrik tellerinin etrafını çevreleyen izolasyon materyalinin görevine özdeştir (39).



Şekil 2. MS'den kök ve periferik sinirlerin oluşumu (Anadolu Üniversitesi Anatomi ABD Ders Notları, 3. Ünite)

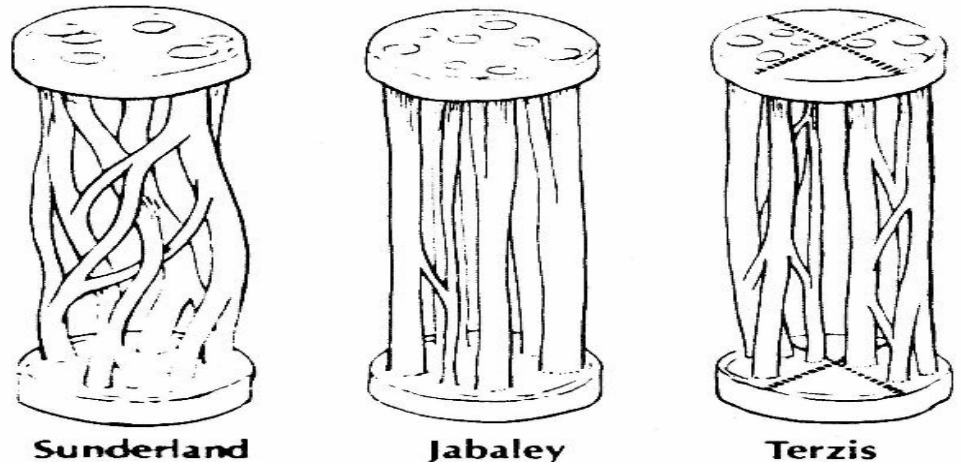
MS enine kesilerek incelendiği zaman orta bölgede kelebek şeklinde gri bir yapının, dış tarafta ise beyaz bir yapının bulunduğu görülür. Gri yapıyı nöronların soma ve dendritleri, beyaz alanı ise miyelinli aksonlar oluşturmaktadır (40).

Aksonlar, MS içinde aşağıdan yukarı, yukarıdan aşağı uzanarak, traktus adı verilen sinir yollarını oluştururlar. MS içinde çeşitli traktuslar vardır ve her bir traktus aynı noktadan başlayıp aynı noktada sonlanırken, merkezden perifer, periferden merkeze belli tipte bir bilgiyi taşımaktadır. MS'in gri madde yapısının arka taraftaki iki çıkıntısına arka boynuz, ön taraftakilere ise ön boynuz denilmektedir (Şekil 2). Arka ve ön boynuzlar arka kök ve ön kök olarak tanımlanan akson demetleri ile bağlantıdadır. Gerek iç organların, gerekse somatik yapılar olarak tanımlanan; deri, deri altı dokusu, eklemler ve iskelet kaslarının, dokunma, basınç, ağrı, soğuk, sıcak gibi duyarını taşıyan afferent nöronlar (duyu nöronları), MS'nin arka boynuzundan MSS'ye giriş yapar. Arka kökü bu nöronların aksonları oluşturur, somaları ise arka kök üzerinde bulunan ve ganglion spinale adı verilen şişkin bölgede yerleşmiştir. Dendritleri ise tektir ve reseptörlerle bağlantıdadır (43).

Merkezin emirlerini periferide bulunan efektör organa taşıyan motor nöronlar, MS'nin ön boynuzundan çıkış yapar ve bunların aksonları ön kökü oluşturur. Böylece arka kökü oluşturan liflerin çeşitli duyu bilgilerini getiren, ön kök liflerinin ise motor bilgileri efektör organa götüren liflerdir. Ön kök ve arka kök, MS'nin biraz ilerisinde birleşerek hem duyu hem de motor özellik taşıyan nervus spinalisi oluşturur. Nervus spinalisler 31 çifttir ve PSS'ni oluştururlar (39).

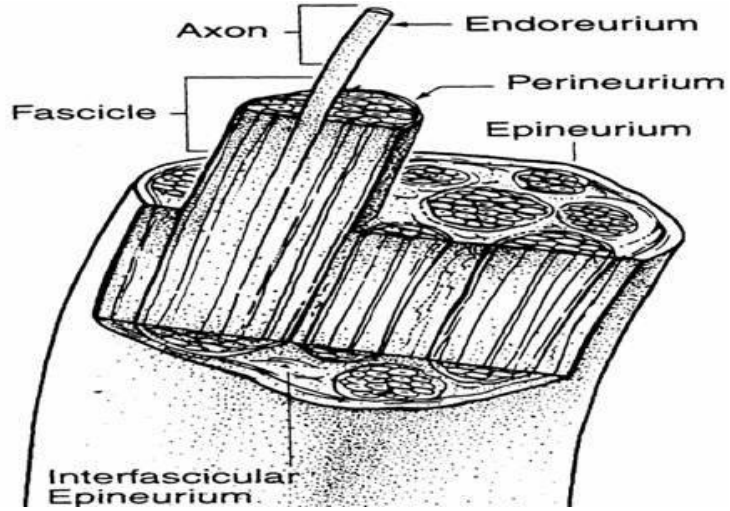
Periferik sinirler, nöron gövdesinden perifere doğru uzanan perikaryon uzantısıdır. Bu periferik sinirler kranial, spinal ve otonomik sinirlerin periferik dallarıdır. Organize akson liflerinin bir araya gelerek oluşturduğu topluluğa fasikül adı verilmektedir. Fasiküllerin bir araya gelerek toplu halde organize olması ile majör periferik sinirler oluşmaktadır. Fasiküller cerrahi olarak müdahale edilebilen en küçük ünedir. Fasiküller arasında bağlantılar mevcut olup, bu bağlantılara intranöronal pleksus formasyonu denilmektedir. Nöronal pleksus formasyonunun faydası; aksiyon potansiyelinin iletisi fasikül içerisinde çift taraflı olduğu için lifler arasındaki elektriksel geçişi engellemektir. Ancak bu durum, sinir kesisi sonrasında rejenerasyon için dezavantaj oluşturmaktadır (41).

Periferik sinirlerin longitudinal kesitleri incelendiğinde; sinir liflerinin sinüzoidal dalgalanmalar içerdiği görülmektedir (Şekil 3). Bu özellik sinirin ekstremitte hareketi esnasında uzamasına ve gerilmesine olanak sağlamaktadır. Periferik sinirler segmental ve besleyici damarlara gevşek olarak tutunmuşlardır ve ekstremitte hareket aksını seyrek olarak çaprazlarlar. Periferik sinir; ekstremitte hareketi esnasında kendi yatağı boyunca kayma hareketi yapar. Buna longitudinal ekskürsiyon denilmektedir. El bileği ve parmakların fleksiyon ve ekstansiyonu ile mediyen sinirde 7,4 mm, dirsek fleksiyon ve ekstansiyonu ile 4,3 mm uzama olmaktadır. Brakial pleksusta ise kolun abduksiyonu sonucu 15 mm ekskürsiyon olmaktadır (42).



Şekil 3. Fasiküllerin internal topografik anatomisi (Mc Carthy, Plastic Surgery General Principles, 1990, s.633)

Bağ dokusu oranı, periferik sinirlerde %25-85 arasındadır ve lokalizasyonuna göre değişmektedir. Periferik sinirler, anatomik olarak ayrılmış farklı fonksiyonel özelliklere sahip, üç adet konnektif doku tarafından sarılmıştır (Şekil 4). Konnektif doku tabakaları dıştan içe; epinörium, perinörium ve endonöriumdur (9).



Şekil 4. Epinörium, perinörium ve endonöriumün görünüşü (H.Hunt Batjer, *Textbook of Neurological Surgery Principles and Practice*, 2002, s.2230)

Periferik Sinirlerin Konnektif Doku Tabakaları

Periferik sinirlerin üç ayrı bağ doku tabakası vardır, bunlar (9):

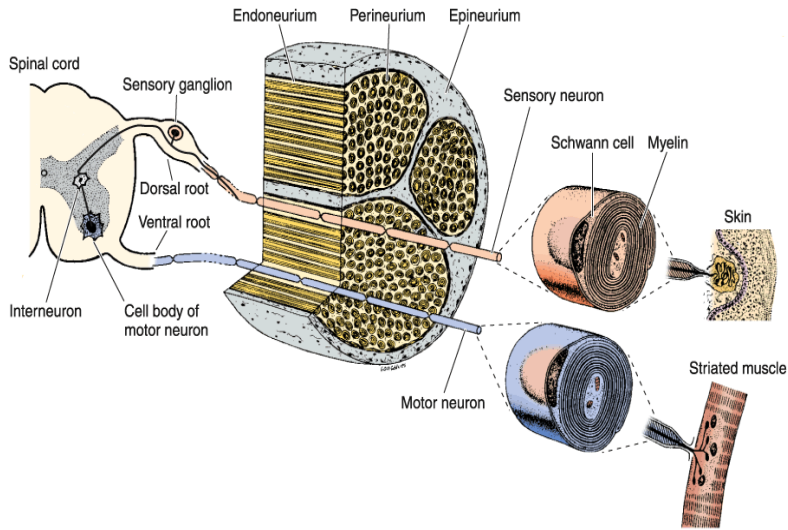
1. Epinörium: Gevsek areolar bağ dokusudur. Çapı 8,5 mm olan longitudinal yerleşimli kollagen lifleri içerir. Epinörium içerisinde perinöryuma komşu alanlarda elastik lifler bulunur. Kalınlığı eklem bölgelerinden geçerken artar. Fibroblasttan zengindir, bu durum travma sonrası sinirin elastikiyetinin azalmasına yol açar. Sinirin proksimalinde dura materin yapısına karışarak sonlanır. İçerdiği yağ hücreleri travmaya karşı bir yastık gibi görev yapar. Diyabet gibi sistemik bazı hastalıklarda yağ dokusu miktarında azalma olur ve bu durumun tuzak nöropatilerine yol açtığı düşünülür. Epinöral damarlar geniş arteriollerdir ve endonöral kapiller yapılarla doğrudan anastomozları vardır. Epinöryuma ait damarlar, kan-sinir bariyeri içermez.

2. Perinörium: Fasiküllerin etrafını saran kılıftır. İçerdiği kollagen lifleri ince (65 nm çaplı) ve epinöriumda olduğu gibi longitudinal yerleşimlidir. Fibroblast kaynaklı yassılaştırmış poligonal hücrelerden oluşan lameller yapısı vardır. Lameller farklı özellikler gösterirler. Yüzey lamelleri geçirgen özellikler taşırken derin lameller kan-sinir bariyeri içeren vasküler yapılara sahiptir. Perinörium kapillerleri sıkı bağlantılar yapan özelliktedir. Aynı kan-beyin bariyerinde olduğu gibi kan-sinir bariyeri de osmotik ajanlarla geçici olarak açılabilir. Perinörium normalde hafif derecede interstisyel basınç nedeniyle çevresel bir gerginlik altındadır. Travmalar nedeniyle perinörium iç basıncı önemli derecelerde artabilir. Yüksek basınç perinöriyumu belli alanlarda parçalayabilir ve sinir lifleri bu alanlardan dışarı herniye olarak demiyelinize olabilir. Perinörium aynı zamanda longitudinal germe kuvvetlerinin de etkisi altındadır. Sinirin gerilmelere karşı direncinin önemli bir bölümü perinörium ile sağlanır. Gerilme ile perinörium kopmadan önce sinir liflerinin kopması olasılığı yok denilebilecek kadar azdır.

3. Endonörium: İntrafasiküler interstisyel doku içerisinde yayılmış olarak bulunur. Kollajen lifler longitudinal yerleşimlidir, kapillerler sıkı bağlantılar (tight junction) yapar, endonöriyal sıvı proksimal ve distal basınç farkları boyunca hareket edebilir. Bu katta, aksonlar ve onları çevreleyen Schwann hücreleri (SH), kollojen fibriller, fibroblastlar, kapiller damarlar ve az sayıda mast hücreleri bulunur. Mast hücreleri, sinir yaralanmasını takiben kan sinir bariyerinin bozulması sonucu, endonörial damarlardaki geçirgenlik artışından sorumludurlar. Endonöriumda bulunan kollojen lifleri, sinir liflerini ve onların çevresindeki SH'yi iki farklı kılıf oluşturacak şekilde sararlar. Dış kılıftaki geniş çaplı kollojen lifler uzunlamasına yerleşir ve SH'nin bazal membranı ile birlikte yaralanan sinirin rejenerasyonunda önemli rol oynar.

Periferik Sinir Sistemi Fizyolojisi

Sinir lifleri, ektoderm kökenli hücrelerden türeyen özel bir kılıfla sarılı olan aksonlardan oluşur (Şekil 5). Küçük çaplı aksonlara miyelinsiz sinir lifleri, kılıf hücresinin daha fazla katlanarak oluşturduğu kalın aksonlara ise miyelinli sinir lifleri adı verilir. Miyelinli liflerde SH'nin plazma zarı, akson etrafında birkaç defa dönerek aksonu sarar. Miyelin kılıf yer yer kesintiye uğrar (Ranvier boğumları), bu bölgeler aslında iki SH arasında bulunan boşluklardır. Aksonlarda iki Ranvier boğumu arasında yer alan ve ışık mikroskobunda ince yarıklar şeklinde gözlenen Schmidt Lanterman yarıkları olarak bilinen oluşumlar vardır. Bu yarıklar ve Ranvier boğumları merkezi sinir sistemindeki miyelinli sinirlerde bulunmaz. Elektron mikroskobu incelemeleri, bu bölgelerde miyelin kılıf lamellerinin birbirlerinden uzaklaştıklarını göstermiştir. Bu yapıların aksonun bükülebilirliğini arttırdığı düşünülmektedir (43).



Source: Junqueira LC, Carneiro J: *Basic Histology: Text and Atlas*, 11th Edition; <http://www.accessmedicine.com>
Copyright © The McGraw-Hill Companies, Inc. All rights reserved.

Şekil 5. Periferik sinirin oluşumu ve yapısı

Periferik Sinir Lifleri Tipleri

Miyelinli ve miyelinsiz lifler olarak ikiye ayrılır:

1. Miyelinli Sinir Lifleri: Hızlı iletim sağlayan liflerdir. İlk önceleri tüm lifler miyelinsizdir. Daha sonra SH liflerin etrafını bir spiral şeklinde sarar. Gelişimin devam etmesiyle spiral sayısı artarak matür miyelin oluşur. Miyelinin kalınlığı bir akson boyunca sabittir. Miyelin kılıfının iç ve dış yüzü 20-30 nm kalınlığındadır. Küçük çaplı aksonların miyelini ince, geniş çaplı aksonların miyelini ise kalındır. Ranvier düğümleri arası ne kadar uzun ise miyelin o kadar kalındır (44-46).

2. Miyelinsiz Sinir Lifleri: Miyelinsiz lifler SH'nin sitoplazmasıyla çevrelenmiştir. Bu liflerde ranvier boğumu yoktur. Miyelinsiz aksonların çapları 0,3-2,5 milimikron arasında değişir. Kutanoz sinirlerin, dorsal spinal rootların aksonlarının %75'ini, kas liflerinin %50'sini, ventral spinal rootların aksonlarının %30'unu miyelinsiz lifler oluşturur. Otonomik postganglionik liflerin tamamı miyelinsiz liflerden oluşur. Bu liflerde miyelin kılıf olmadığından sıçrayıcı tarzda iletim görülmez (44-50).

Sinir Liflerinin Fizyolojik Sınıflandırılması

İletim hızlarına göre, sinir lifleri üç gruba ayrılmıştır. A grubu lifler α , β , γ gibi alt gruplara ayrılır. A grubu lifler en büyük çapa, en kalın miyeline ve en hızlı iletime sahiptir. Kas içciklerinden gelen afferent lifleri, derinin kalın miyelinli hızlı ileten duysal afferent lifleri ve omurilik ön boynunda yer alan motor hücrelerin kaslara giden efferent lifleri bu gruptadırlar. B grubu lifler, daha ince miyelinli olup preganglionik otonomik efferent lifleri içerir. C grubu lifler ise küçük çaplı miyelinsiz lifleri içerir. Postganglionik otonomik efferent lifler ve ağrı, ısı duyumunda görevli somatik afferent liflerin çoğunluğu bu gruptadır. Duysal sinir sınıflamasına göre, miyelinli lifler grup I, II ve III olarak, miyelinsiz lifler ise grup IV olarak sınıflanmıştır (44-51).

Periferik Sinirin Beslenmesi

Sinirlerin intrinsek ve ekstrinsek dolaşımı mevcuttur. Ekstrinsek dolaşım epinöral alandaki arteriol, venül ve kapillerleri kapsar, adrenerjik stimuluslar ve arterial CO₂ parsiyel basıncından etkilenir ve intrinsek dolaşım ile anastomoz yapan damarlar yardımıyla bağlantıları vardır. İntrinsek dolaşım endonöriyal büyük kapiller damarlardan oluşur. Kendi aralarında ve ekstrinsek dolaşım ile yoğun

anastomozlar yaparlar. Prekapiller sfinkterler yoktur. Bu nedenle dolaşım yön değiştirebilir (9).

Sıçan Siyatik Sinir Anatomisi

Sıçan siyatik siniri, L4-6 segmentlerinden kaynaklanmaktadır. Uyluk posteriorundan ilerleyerek popliteal fossadaki yağ dokusunun yakınında tibial ve peroneal dallara ayrılır. N. Tibialis distalde sural dalı verirken, peroneal sinir kutanöz dalı verir. Bazen de tibial, peroneal ve kutanöz peroneal sinirleri içeren bir trifukasyon görülür. Sıçan siyatik siniri yaklaşık 27000 akson içermektedir. Bunların %6'sı miyelinli motor, %48'i miyelinsiz sensoryal, %23'ü miyelinli sensoryal ve %23'ü miyelinsiz sempatik liflerdir. Gastrokinemius ve soleus kasları siyatik sinir ile innerve olmaktadır (52-54).

2.4. Periferik Sinir Yaralanması Hakkında Genel Bilgiler

Memelilerde nöronlar genelde bölünmez ve hasarlanmaları kalıcı kayıplara neden olur. Merkezi ve çevresel sinir sistemlerinde nöron gövdesi hasarlanmadığı sürece, uzantılardaki hasarlar yenilenebilir. MSS nöroglia hücrelerinin ve SH'nin mitoz bölünme yetenekleri vardır. Bir hasar veya hastalıkla kaybedilen sinir hücrelerinin yerini nöroglialar alır. Sinirler vücutta yaygın bir ağ sistemi oluşturdukları için sıkça hasarlanırlar. Bir akson kesildiğinde önce bozulma belirtileri, sonra onarım evresi görülür. Yaralanmanın hücre gövdesine yakın veya uzak oluşu da onarımı etkiler. Akson yaralanmasında perikaryonda Nissl taneciklerinin dağılımlarındaki farklılıktan kaynaklanan bazofili azalması, hücre gövdesinin büyümesi, nukleusun bir tarafa doğru itilmesi gibi değişiklikler görülür. Hücre gövdesine yakın bölgede bozulan akson parçası makrofajlar tarafından fagosite edildikten sonra akson büyümeye başlar. Makrofajlar ayrıca interlökin-1 salgılayarak SH'nin akson etrafındaki miyelin kılıfı yapmasını kolaylaştırır. SH'lerin oluşturduğu sütunlar içine girebilen akson parçası, bu doğrultuda büyümesine devam ederek efektör organa ulaşır. Embriyo gelişimi sırasında oluşan fazla nöronlar ve yanlış sinapslar yapan nöronlar ortadan kaldırılır. Erişkin memelilerde hasardan sonra kaybedilen sinapsların yerinde yenilerinin oluştuğu gösterilmiştir. Bu yenilenme olayı nöronlar, glia hücreleri, SH ve bazı hedef hücreleri tarafından üretilen ve nörotropinler olarak isimlendirilen birkaç büyüme faktörü tarafından denetlenir (43).

Erişkin organlarını oluşturan bazı dokularda yeni hücreler oluşturabilen kök hücreler bulunmaktadır. Bu hücrelerden türeyen bazı hücreler farklılaşmadan kalarak kök hücre havuzu sabit tutulur. Sinir hücreleri bölünmediği için, kaza veya hastalık sonucu kaybedilen sinir hücrelerinin yerine yenilerini verecek olan sinir kök hücreleri üzerinde yoğun olarak çalışılmaktadır. Yapılan araştırmalarda erişkin memeli beyni ve omuriliğinin bazı bölgelerinde astrositleri, nöronları ve oligodendrositleri oluşturabilen bölgelerin bulunduğu gösterilmiştir (43).

Herhangi bir patoloji sonrasında aksonal bütünlüğün bozulması durumunda, sinirde rejenerasyon süreci başlamakta ve ilerleme hızı günde yaklaşık 1-2 mm olmaktadır. Periferik sinir cerrahisi sırasında uygulanan her türlü tedavi yönteminde bu anatomik bilgi göz önünde bulundurulmalıdır. Özellikle greft uygulanan hastalarda, postoperatif takip için gerekli bekleme süresi greft segmentinin

uzunluğuna bağlıdır. PSY'yi takiben distal aksonda Wallerian dejenerasyon (WD) başlar. Aksonda hasarlı bölgeden proksimale doğru dejenerasyon olabilir. Rejenerasyon sürecinde proksimal uğtan miyelinize veya miyelinize olmayan sinir uğları filizlenmeye başlar. Sinir defekti büyük ve yaralanma bölgesinde skar dokusu oluşumu varsa, bu rejenerasyon başarı ile sonuğlanamaz ve proksimal nöroma oluşur. Bu durumda cerrahi tedavi gereklidir (55).

2.5. Periferik Sinir Yaralanmalarının Sınıflandırılması

PSY'de çok çeşitli sınıflamalar bildirilmiş olmakla birlikte, özellikle fonksiyonel ve anatomik bir sınıflama olan Seddon sınıflaması günümüzde halen sıkça kullanılmaktadır (Bkz. Tablo 1). İlk kez 1941 yılında Cohen tarafından önerilen ve 1943 yılında Seddon tarafından bildirilen basit sınıflamaya göre PSY üç ana grupta toplanır. Daha sonra Sunderland, bu sınıflamayı yaralanmanın şiddetine göre beş dereceye ayırmıştır (Bkz. Tablo 1). Ayrıca hasarlanmanın oluşum mekanizmasına göre tanımlanan sınıflama da mevcuttur (55).

A. Seddon Sınıflaması

1. Nöropraksi: Fizyolojik bir kesi olarak tanımlanır. Bu grupta WD yoktur ve bazal membran sağlamdır. Aksonal transport etkilenmiş olup saatler ve aylar içerisinde ortalama 6-8 haftada iyileşir. Makroskopik bir anatomik hasar yoktur. Sinir iletimi genelde tama yakın düzelir. Motor, propriosepsiyon, dokunma, ısı, ağrı ve sempatik fonksiyon sırası ile travmadan etkilenir. İyileşmede ise bu sıranın tersi geçerlidir.

2. Aksonotmezis: Aksonların ve miyelin kılıflarının tam olarak kesintiye uğramasıdır. Çevre konnektif dokunun korunduğu, nöropraksiye göre daha şiddetli bir yaralanmadır. Bu hasar tipinde WD görülür ve konnektif doku sağlamdır. Çoğu zaman iyileşme ay veya aylar içerisinde görülmektedir. İyileşmenin lokalizasyonu, gelişen aksonal rejenerasyon noktası ve bu noktada klinik olarak tanımlanan Tinel bulgusu ile takip edilebilir.

3. Nörotmezis: Sinirin akson, miyelin ve konnektif dokusunun parçalanması ile karakterize en şiddetli PSY'dir. Sinir bütünlüğü anatomik olarak bozulur. Skar dokusu vardır ve spontan rejenerasyon ile iyileşme bu hasar tipinde mümkün değildir. Cerrahi olarak skar dokusunun eksizyonu ve sonrasında sinir anastomozu gereklidir.

B. Sunderland Sınıflaması

1. Birinci derece PSY: Kompresyon veya iskemi sonrası lokal iletim bloğu vardır. Destek dokularla aksonun bütünlüğü korunmuştur. WD olmadan segmental dejenerasyon olabilir. Seddon sınıflamasındaki nöropraksi ile eşdeğerdir. 2 veya 3 haftada tam olarak iyileşir.

2. İkinci derece PSY: aksonotmezis karşılığıdır. Akson ve miyelin hasar görmüş, endonoral ve destek doku kılıfları korunmuştur. Lezyon distalinde WD görülür, ek olarak motor, duyuusal otonom innervasyon bozulmuştur. Endonoral kılıfların korunması nedeniyle iyi düzeyde iyileşme beklenir.

3. Üçüncü derece PSY: Akson bütünlüğünün bozulması yanında endonöral tüp bütünlüğü de kaybolmuştur. Perinörium ve epinörium sağlamdır. Fasikül iç yapısının organizasyonu bozulmuş olup reinervasyon interfasiküler fibrozisin oranına bağlı olarak zayıf ve tam arasında değişebilir. Daha zayıf gelişen rejenerasyon sırasında aksonlar yanlış hedef organlara yönelebilir.

4. Dördüncü derece PSY: Epinörium dışında tüm bağ dokusu bütünlüğü kaybolmuş ve endonöral yapı bozulmuştur. Yoğun skatris dokusu bulunup sinir genişlemiş ve sertleşmiştir. Nöroma gelişir ve büyüyen aksonlarda iyileşme hiçbir zaman tam olmaz. Çok az sayıda akson uygun sonlanma gösterir. Çoğu zaman cerrahi onarım endikasyonu vardır.

5. Beşinci derece PSY: Tam kesi söz konusudur. Nöral yapı yanında tüm bağ dokusu katlarının bütünlüğü yok olmuştur. Nörotmezise karşılık gelmektedir. Cerrahi onarım yapılmadan iyileşme mümkün değildir.

6. Altıncı derece PSY: Birinci dereceden dördüncü dereceye kadar olan yaralanmaların karışımı olarak düşünülebilir. Arada korunmuş duyu fasikülleri olabilir. Mackinnon ve Dellon tarafından ilave edilmiş bir gruptur.

Seddon	Sunderland	Patoloji	Prognoz
Nöropraksi	Tip 1	Kalın liflerde lokal miyelin zedelenmesi Aksonal bütünlük korunmuştur. Wallerian dejenerasyon yoktur	Haftalar veya aylar içinde düzelme
Aksonotmezis (akson kaybı ve değişik derecede bağ doku hasarı)	Tip 2	Aksonal hasar Endonöral tüpler, perinörium ve epinörium sağlam	Kasa olan mesafeye bağlı olarak iyi prognoz
	Tip 3	Aksonal hasar Endonöral tüp hasarı Perinörium sağlam Epinörium sağlam	Aksonlar hatalı yöne gidebilir Kötü prognoz Cerrahi gerekebilir.
	Tip 4	Aksonal hasar Endonöral tüp hasarlı Perinörium hasarı Epinörium sağlam	Aksonlar hatalı yöne gidebilir Kötü prognoz Cerrahi sıklıkla gerekebilir.
Nörotmezis	Tip 5	Endonöral tüp hasarlı Perinörium hasarı Epinörium hasarlı	Kötü prognozlu Aksonlar hatalı yöne gidebilir Cerrahiden sonra prognoz belirlenir
Miks yaralanma	Tip 6	Bazı fasikül veya liflerde 1. veya 2.'de, bazılarında da 3. 4.'de yaralanma olabilir	Yaralanma tiplerine göre değişken prognozlu Cerrahi gereklidir

Tablo 1. Sinir yaralanması sınıflaması (İTF Nöroloji Kitabı 2011 baskı sayfa 653)

C. Oluşum Mekanizmasına Göre Sınıflama

1. Kapalı Künt Travmalar: Akut travmatik sinir yaralanmalarının büyük çoğunluğunu oluşturan kompresyon ve gerilme şeklindeki yaralanmalardır. Sinirin devamlılığı korunmuştur.

2. Açık Laserasyon Şeklindeki Travmalar: Keskin veya künt travma söz konusudur. Komplet veya inkomplet sinir yaralanmasına neden olmaktadır.

3. Ateşli Silah Yaralanmaları: Sinir yapısının devamlılığı sıklıkla korunmakta olup intranöral hasar sekonder etkilere bağlı (ısı ve kavitasyon gibi) gelişir.

4. Vasküler Travma ve İskemi: Sinirde vasküler travmaya sekonder olarak gelişen iskemik değişikliklere bağlıdır. En sık epinörium etkilenir. Sinire uygulanan traksiyon ve kompresyon yeterli süre ve şiddette iskemik değişikliklere yol açabilmektedir.

5. Kronik Travmalar: Periferik sinirin kronik olarak kompresif ve gerilme tipi travmalara hassasiyetinin öncelikle sinir tipi, yapısı ve lokalizasyonu ile ilgili olduğu bilinmelidir. Örneğin yüzeysel yakınlığı olan veya eklem komşuluğunda seyreden sinirlerde yaralanmaya eğilim artmaktadır. Sinirin yapısal olarak elastisitesi (elastin yapısı) de bu hassasiyeti etkilemektedir. Fibroosseöz yapılar içerisinde yer alan sinirler tuzaklanmaya maruz kalan en yaygın bölgelerdir. Periferik sinir yapıları ile ilişkisi olan tümör veya kist gibi oluşumların yanında, DM, hipotiroidi ve amiloidoz gibi bazı sistemik hastalıklar veya alkolizm ve toksik nöropati gibi bazı klinik tablolarda bu eğilim artmaktadır.

Periferik Sinir Yaralanması Nedenleri

PSY’de dejenerasyon ve rejenerasyon kavramlarının anlaşılması klinik takip açısından önemlidir. Sinir liflerinde dejeneratif süreçten sonra gerçekleşen rejenerasyonun başarı oranı başlangıçtaki travmanın şiddeti ve oluşan rejeneratif değişikliklere bağlıdır. PSY’nin nedenlerinin bilinmesi tedavide aşamasında bizlere yol gösterdiği için maddeler halinde aşağıda anlatılmıştır (55).

1. Kontüzyon: Bu grubun en sık nedeni kesici ve künt alet yaralanmalarıdır. Diğer nedenler açık, kapalı kırıklar ve kurşun yaralanmalarıdır. Periferik sinir fonksiyonlarının tamamen kaybolması genellikle tam kesiyi düşündürmelidir. Ateşli silah yaralanmalarında hem kurşun kitlesi hem de enerjisi etkilidir. Kurşunun yumuşak dokudan geçerken oluşturduğu kavite ve ısı etkisi sinir hasarına neden olur. Tedavide çevresel nekrotik doku mutlaka debride edilmelidir. Şişme ve ödem nedeni ile gelişebilecek dolaşım bozukluğunu önlemek amacıyla fasial kılıflar longitudinal olarak açılmalıdır. Siniri besleyen vasküler yapıların hasar görmesi veya klinik olarak parsiyel kesi düşünülen olgularda zamanla kısmi düzelme görülebileceğinden klinik ve elektrofizyolojik takip çoğunlukla daha uygundur.

2. Gerilme-Çekilme Yaralanmaları: Ciddi anlamda nöral hasarla sonuçlanır. Periferik sinirin uzunlamasına traksiyonu, şiddetine bağlı olarak nöropraksiden aksonotmezise kadar çeşitli derecelerde hasar ortaya çıkarabilir. Hasarlı sinirin devamlılığı genellikle bozulmaz. Cerrahi girişim sırasında yapılan ekartman ile oluşan ılımlı çekilme yaralanmaları genelde iyi prognozludur. Ancak daha şiddetli traksiyonel yaralanmalarda sinir içerisinde yaygın fibrozis gelişebilir. Bu durumda rezeksiyon ve greftleme gereklidir. Bu mekanizmadan en çok etkilenenler brakial pleksus, radyal ve peroneal sinirlerdir. Bu yaralanmalarda yakın izlem ve gerekirse cerrahi girişim uygulanmalıdır.

3. Bası ve İskemi: Uzun ve ciddi iskemiler yaygın akson hasarı ve WD’ye neden olur. İrreversibl hasar için kritik süre 8 saattir. Genelde brakial pleksus, ulnar, siyatik ve peroneal sinirler etkilenir. Sinir yaralanmasının derecesi bası ve iskeminin şiddet ve süresi ile yakından ilişkilidir. Cumartesi Gecesi Felci “Saturday Night Palsy” adı verilen klinik tabloda radyal sinirin humerusa karşı kompresyonu ile ilişkili iskemi söz konusudur. Sıklıkla geri dönüşümlüdür. Ciddi ezilmelerde, damar basısı yapan kırıklarda, antikoagülan kullanımında periferik

sinirlerde ciddi iskemik hasar görülebilir. “Kompartman Sendromu” iskemik paralizisi ile birlikte ise acil dekompresyon ve longitudinal fasiatomiler gereklidir.

4. Isı Yaralanmaları: Buhar, sıvı gibi çeşitli nedenlere bağlı nöral hasar gelişebilir. Ciddi yanıklarda motor ve duyu kayıpları oldukça ağır olabilir. Doku nekrozu ve enfeksiyon ekarte edildiği takdirde cerrahi girişim hemen uygulanmalıdır. Direkt etki veya fibrozis görülebilir. Uzun segmentler boyunca etkilenme varsa greft kullanmaktan kaçınılmamalıdır. Başarı düşük olabilir. Elektrik tipi yaralanmalarda ise periferik sinirin direnci düşüktür. Nöral yapılarda yaygın ve ağır hasar genelde progresif seyreder. Öncelikle takip edilip erken dönemde konservatif tedavi uygulanarak takibe alınmalı ve irreversibl olabilen bu yaralanmalarda ise greft uygulanması geç dönemde düşünülmelidir.

5. Enjeksiyon Tipi PSY: Ayrı bir grup olarak kabul edilmekte olup, iğnenin mekanik hasarı veya uygulanan kimyasal maddenin etkisine bağlıdır. Her iki durumda da gelişebilen fibrozis klinik tabloyu ciddi anlamda etkileyebilir. En sık siyatik ve radyal sinir etkilenmektedir. Enjeksiyon sonrasında sinir trasesi boyunca yayılan ağrı, motor ve duyu kayıpları sıklıkla birlikte görülür. Genellikle ciddi hasar bırakan uygulamalar enjeksiyonun intrafasiküler uygulanması sonrasında gelişmektedir. İntranöral yapılarda hasar progresiftir ve bu nedenle erken cerrahi girişim uygulanmamalı, klinik takip ile ileriki dönemlerde eksternal nöroliz yapılabilir. Erken dönemde düzelmenin olması iyi prognoza işaret eder. Cerrahi girişim 3-6 ay sonrası klinik takip sonrasında düşünülmelidir.

Periferik Sinir Yaralanması Cerrahi Sınıflaması

PSY'ler cerrahi olarak üç ayrı gruba ayrılır (55):

Birinci Grup: Sinirin anatomik olarak (gros görünüm) bozulması söz konusudur. Bu tipte iki sinir ucu tamamen birbirinden kopuk veya ince bir destek doku ile birbirine bağlıdır. Bu grupta greftli veya greftsiz cerrahi girişim esastır. Sinir kesisi cam, bıçak gibi keskin bir alet ile gerçekleştirilmiş ise akut dönemde hemen suture edilmelidir. Lezyon yaygın bir ezilme, çekilme veya kontüzyon sonucu olmuş ise veya kirli ve açık bir yaralanma söz konusu ise cerrahi girişim ortalama 1 ay geciktirilmelidir.

İkinci Grup: Sinirin devamlılık gösterdiği lezyonlardır. PSY'in büyük bir çoğunluğu bu grupta yer alır. Sinir normal görülebileceği gibi çap olarak incelmış veya şişmiş de olabilir. Bu lezyonlarda eksternal veya internal nöroliz, greft ile anastomoz uygulanabilir.

Üçüncü Grup: Mikst tip hasar olup fasiküllerin intakt veya hasarlı olup olmadığı dikkatli internal nöroliz ve intraoperatif kayıtlar ile ortaya konulabilir.

2.6. Periferik Sinir Yaralanmasında Tanı ve Tedavi Yöntemleri

PSY ağrı, disestezi, parsiyel veya komplet duyu ve motor fonksiyon kaybı semptomlarıyla karşımıza çıkabilir. Sadece klinik semptom ve muayene bulguları özellikle akut dönemdeki PSY'nin değerlendirilmesinde güçlükler yaratabilir. Bu yüzden nörofizyolojik incelemeler PSY'nin anlaşılmasında, takip ve tedavinin planlanmasında ve cerrahi girişimin zamanlamasında büyük önem taşır (55).

A. Periferik Sinir Yaralanmasında Tanı Yöntemleri

Elektrofizyolojik Değerlendirme

EMG reinervasyon ve denervasyon varlığının araştırılmasında en önemli tetkiktir. Yaralanmanın birinci haftası içinde duyu ve motor sinir ileti çalışmaları nöropraksiden, aksonotmezis ve nörotmezisin ayırt edilmesi açısından kullanışlıdır. Nöroprakside sinirin bir segmenti boyunca iletide yavaşlama ve tam blok görülebilirken EMG normal kalabilir. EMG bu durumda nöropraksinin daha ciddi yaralanmalardan ayırt edilmesinde önem taşır. Distal sinir segmentinde, sinir ileti yanıtının yokluğu aksonotmezis veya nörotmezis tarzında akson kaybı ile giden hasara işaret eder. Travmadan 48-72 saat sonra aksonlarda WD olduğu için seri ileti çalışmaları ile amplitütte ilerleyici bir azalma saptanabilir. Aksonotmezis veya nörotmezis oluşturan bir lezyonun EMG bulguları iki veya üç hafta sonrasında anormalleşir. Etkilenen kaslarda fasikülasyon, fibrilasyon ve pozitif keskin dalgalar ortaya çıkar. Duyusal ve motor sinir ileti çalışmalarında nöropraksi oluşturan yaralanmaları aksonotmezis ve nörotmezis oluşturan yaralanmalardan ayırt etmek için en az bir hafta gereklidir. Takipte rejenerasyonu belirleyici en önemli elektrofizyolojik kriterler fibrilasyon ve denervasyon potansiyellerinin azalması ve motor potansiyeller ile yer değiştirmesidir. Bunun dışında periferik sinir lezyonlarında seviye tespiti açısından duyu sinir aksiyon potansiyelleri ayrı bir önem taşımaktadır. Ayrıca lezyonun preganglionik veya postganglionik olup olmadığının ayırt edilmesinde somatosensoryal uyarılmış potansiyeller önem taşır. Periferik sinir cerrahisinde sinir yaralanmalarında önemli bir yeri olan intraoperatif sinir aksiyon potansiyelleri özellikle nöromalarda rezeksiyon karar ve düzeyinin belirlenmesinde önemi olan bir sinir ileti çalışmasıdır (55).

Motor sinir ileti incelemesinde amaç, incelenecek motor veya mikst (duyu-motor) sinirin en hızlı ileten motor liflerinin ileti hızını ölçmek ve hedef kasa giden motor liflerin ne kadarının fonksiyon gördüğünü yaklaşık olarak

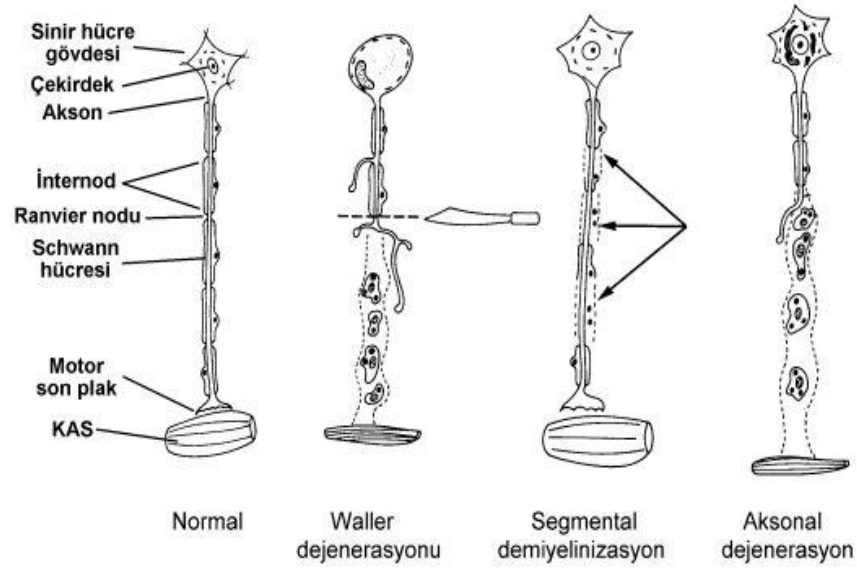
belirlemektir. Bu amaçla, kas üzerine kayıt elektrodu yerleştirilip kası innerve eden motor sinir yeterli şiddette elektrikle uyarıldığında kastan bir aksiyon potansiyeli kaydedilir. Bu potansiyele birleşik kas aksiyon potansiyeli (BKAP) adı verilir. BKAP'ın çeşitli elektrofizyolojik özellikleri ölçülür. Elektrik uyarım verildiği andan potansiyelin başlangıcına kadar geçen süre distal latans adını alır. Distal latans, söz konusu sinir içindeki en hızlı ileten sinir liflerinin iletisini gösterir ve bu latans içinde sinirin iletim süresi, nöromusküler ileti zamanı ve kas membranında elektrik ileti zamanı yer alır. Motor sinir ileti hızı ölçümü için, kayıt koşullarını değiştirmeksizin aynı sinirin daha proksimal bir noktasından sinir tekrar elektrikle uyarılıp yine kastan bir BKAP elde edilir. Proksimal uyarımla kayıtlanan BKAP latansından distal latans çıkartıldığında proksimal ve distal uyarım noktaları arasındaki mesafede ilgili motor sinirin iletim süresi hesaplanmış olur. Bu mesafenin milimetre cinsinden değeri distal ile proksimal latans farkına bölündüğünde ilgili sinirin en hızlı ileten motor liflerinin ileti hızı metre/saniye cinsinden bulunmuş olur. Ayrıca, distal uyarımla elde edilen BKAP'ın dalga şekli ve amplitütü proksimal uyarımla elde edilen BKAP'ınkiyle karşılaştırılır. Normalde her iki BKAP dalga şeklinin çok benzemesi ve amplitütünün değişmemesi beklenir (56).

Periferik Sinir Yaralanması Lezyon Tiplerinde EMG Kullanımı

1. Wallerian Dejenerasyon: Periferik sinirin aksonunun herhangi bir yerinde herhangi bir nedenle (travma, infarktüs, gibi) hasarlanması ve bütünlüğünün bozulması sonucunda oluşan zararlanmadır (Şekil 6). Aksonun kesintiye uğradığı yerin distalinde akson ve ardından çevresindeki miyelin kılıf dejenere olur, makrofajlarla fagosite edilir. Aksonun hasar yerinin proksimalinde kalan kısmı ve periferik sinir hücre gövdesi sağlam kalır. Periferik sinir hücresinin aksonu kesintiye uğradığında WD gelişimi belirli bir zaman alır. Bu süre 4 - 11 gün arasında değişir. Akson ne kadar distalde kesintiye uğrarsa WD o kadar erken gelişir. WD'de ilk günlerde aksonun hasarın distalinde kalan kısmı elektrikle tamamen normal olarak uyarılabilir. Daha sonra hasar yerinin akson ucuna olan mesafesine göre değişen bir süre içinde, sinirin uyarılabilirliği azalır en çok 11 gün içinde sinir uyarılamaz hale gelir. Motor sinirlerde ise sinir uyarımını takiben kastan alınan yanıt, nöromüsküler kavşağın periferik sinirden iki gün daha önce dejenere olması nedeniyle, hasarın en geç 9. gününde kaybolur. Sinir kılıfının devamlılığının korunmuş olması halinde, dejenerasyonu takiben sinir, hasarlandığı yerin distaline doğru günde yaklaşık bir mm hızla rejenere olur. Aksonun kesintiye uğrayan kısmından distale doğru rejenere olan kısım aksonun ilk haline göre daha ince miyelinlidir ve internodal aralıklar daha kısadır (57).

2. Aksonal Kayıp Lezyonları: Lezyondan hemen sonra klinik olarak kuvvetsizlik ve hissizlik gelişir. Lezyon distalinden kayıt ve stimulus yapıldığında proksimal segmentten bağlantı kesilmiş olmasına rağmen ileti daima iyidir (Şekil 6). WD 4-7 gün geçmedikçe meydana gelmez. Bu sürede sinir ileti hızı normal kalır. WD geliştikten sonra sinir ileti çalışması anormalleşir. Aksonal kayıpla uyumlu olacak şekilde amplitüt düşer, distal latans ve ileti hızı nispeten korunur. Eğer en geniş ve en hızlı ileten aksonlar kaybolmuşsa bunlarda ileti hızında yavaşlama distal latansta ise uzama meydana gelir. Distal latansta meydana gelen uzama demiyelizasyonda oluşan distal latans süre uzaması kadar uzun olmaz (58).

3. Segmental Demiyelinizasyon: Miyelin sinir iletimi için esastır. Demiyelinizasyon ilk olarak sinir iletimini ve hızı yavaşlatır (Şekil 6), distal latans ve geç dalgalarda uzamaya neden olur. Demiyelinizasyon çok şiddetli ise ileti bloğu meydana gelir (59).



Şekil 6. Periferik sinir travması sonrasında gelişen dejenerasyonlar (ITF Nöroloji, Periferik Sinirlerin Anatomi ve Fizyolojisi, Zararlanmaları. Yazar: Mustafa Ertaş)

Periferik Sinir Yaralanmasında Görüntüleme

PSY'nin tanısında direkt radyografi, miyelografi, bilgisayarlı tomografi ve magnetik rezonans görüntülemesi sıklıkla kullanılır (55).

1. Direkt grafiler genel olarak fraktürlerin, yabancı cisim ve lokal lezyon bölgesinin değerlendirilmesinde önem taşır. Örnek verilecek olur ise humerus orta bölüm kırıkları radyal sinir, ulna ve radius kırıkları ise ulnar ve medyan sinir yaralanmaları ile beraber olabilir. Uyluk ve femur üst bölüm kırıkları siyatik sinir, daha distal femur kırıkları ise peroneal ve tibial sinir yaralanmasına neden olabilir.

2. Miyelografi, brakial pleksus gerilim yaralanmalarında oldukça önemli tanı aracıdır. Miyelografide proksimal kök düzeyinde araknoid yırtığa bağlı olarak verilen kontrast madde kaçışına bağlı meningesel varlığı brakial pleksusun aşırı gerilmesi sonucu ortaya çıkmaktadır. Miyelografi BT ile birleştirilerek meningeal divertikülü dolayısıyla spinal kök avülzyonunu ortaya koyabilir.

3. Konvansiyonel miyelografiden daha iyi görüntü vermese de MRG çalışmaları özellikle STIR ve T2 sekanslarının da kullanımı ile oldukça değerli bir tekniktir. BT ve MRG periferik siniri çevre yapılardan ayırt etme ve çözümlemede bazı yetersizliklere sahip olduğu için MR nörografi tekniği geliştirilmiştir. Düzgün

rezolüsyonlu görüntülerin elde edildiği MR nörografi, boyun ve ekstremitelerde normal ve anormal periferik sinirlerin gerçek şekilde görüntülenmesini sağlar. Özellikle travmatik lezyonların ayırt edilmesinde yararlıdır.

B. Periferik Sinir Lezyonlarının Tedavisi

Periferik sinir hasarı sonrası pek çok olguda sinir fonksiyonunun geriye dönmesi spontan olarak gerçekleşebilir. Bu nedenle klinisyen cerrahi endikasyonu dikkatle koymalıdır. Hastanın semptomları, mevcut korunmuş fonksiyonları, travmanın şekli ve tedavinin getirilerinin karşılaştırılması ile verilen karar en doğrusu olacaktır. Hastanın yaşı, lezyon seviyesi, yaralanmanın neden ve mekanizması ile eşlik eden tıbbi tablo tedavinin prognozunun belirlenmesinde önemlidir. Anatomik ve elektrofizyolojik devamlılığın önceden bilinmemesi ise bir diğer dezavantaj olarak karşımıza çıkar. Ayrıca sinir kesisini takiben optimal metabolik seviyenin temini 2-3 hafta içerisinde mümkündür ve aksonal rejenerasyonun en hızlı fazı bu döneme rastlar. Kapalı tip PSY'de yaklaşım daha zordur. Kapalı travmaların büyük bir kısmında sinirler gerçekte kesik değildir. Bunların büyük çoğunluğunda gerilme veya bası yapan güçler sorumludur. Sinirin hasarlı segmentinde halinde nöropraksi, aksonotmezis veya nörotmezis şeklinde bir yaralanma bulunabilir. Bu yaralanma tiplerinin hangisine cerrahi tedavi uygulanacağı ve ayırıcı tanısının yapılması gereklidir. Nörotmezis yaralanmalarında cerrahi tedavi ön planda düşünülmelidir (55).

Spontan rejenerasyon ile anlamlı bir iyilikten söz edilebilmesi için geçen sürenin iyi bilinmesi gerekir. 24 ay kuralına göre adalenin total denervasyon süresi 24 ayı geçtiği zaman elverişli adale fonksiyonları elde edilememekte ve adaleler irreversibl olarak atrofiye gitmektedir. Bu nedenle adale reinnervasyonu için iki yıllık süre oldukça önemlidir. Aksonal rejenerasyonun oluşması için üç veya dört aylık bekleme süresi yeterlidir. Bu süreçten sonra klinik ve elektrodyagnostik deliller elde edilemezse cerrahi kararın verilmesi gerekir. Travma sonrası birinci ayda adalede atrofi belirginse cerrahiye erken karar verilmelidir. Geç dönemde fasyal sinir onarımı ve az sayıda sinir lifi ile devamlılığın sağlandığı sinir yaralanmaları 24 ay kuralının geçerli olmadığı durumlardır. PSY'de travmanın gerçekleştiği bölge ile uyarılacak adale arasındaki uzaklık cerrahi zamanlamayı etkilemektedir. Özellikle brakial pleksus ve siyatik yaralanmalarında innerve olacak adaleye uzaklık fazla olduğundan onarımı birkaç ay içerisinde gerçekleştirmek

kuraldır. Diğer PSY’de her bir olgunun klinik ve elektrodyagnostik bulgularına göre cerrahi kararı alınmalıdır. Bu duruma zıt olarak erken veya geç sinir onarımı bu tür olgularda uygulansa bile istenilen iyileşme gözlenemeyebilir. Periferik sinir cerrahisinde müdahale en uygun ortamda yapılmalıdır. Dikkatli eksplorasyon, mobilizasyon ve onarım için yeterli zamana ve dolayısıyla genel anesteziye ihtiyaç vardır. Gerektiğinde kan kaybını önlemek ve kanamasız bir saha için turnike uygulanabilir (55).

Sinir Onarımının Sonuçları

Sinir tamirinin sonucunu etkileyen en önemli faktörler; sinirdeki hasarın derecesi, yaralanma seviyesi, hastanın yaşı ve yaralanma ile tamir arasındaki süredir. Tedaviden sonra cerrahinin sonuçlarını tam ve doğru şekilde değerlendirmek zordur. Hasarlanmanın çeşitliliği, hastanın eşlik eden medikal durumu, tedavinin şekli, postoperatif değerlendirme bu zorluğun oluşumuna katkıda bulunabilir. En doğru bilgi prospektif standardize bir değerlendirme şekli ile elde edilebilir. Hastaların yaş, hasarlanma şekli, hasarlanan sinir, hasarlanma seviyesi, onarım şekli ve postoperatif protokol olarak gruplar halinde incelenmeleri de ayrı bir zorluk yaratabilir (55).

Doğru ve tam değerlendirme için motor ve sensoryal iyileşmenin objektif olarak gözden geçirilmesi gereklidir. “British Medical Research Council” sinir hasarlanmalarından sonra motor ve duysal iyileşmeyi değerlendirmek için aşağıdaki skorlama sistemini geliştirmiştir (60).

British Medical Research Council Sınıflaması

1. Motor Fonksiyonların Değerlendirilmesi

M0: Kontraksiyon yok

M1: Proksimal kaslarda kontraksiyonların geri dönüşü

M2: Proksimal ve distal kaslarda kontraksiyonun geri dönüşü

M3: Proksimal ve distal kaslarda tüm önemli kasların yerçekimine karşı koyabilecek düzeyde fonksiyonlarının geri kazanımı

M4: M3’e ilaveten tüm sinerjik ve bağımsız hareketlerin yapılabilmesi

M5: Tam iyileşme

2. Duyusal Fonksiyonların Değerlendirilmesi

S0: Otonom alanda duyarlılık kaybı

S1: Sinirin otonom sistem alanında derin kutanöz ağrı duyarlılığının düzelmesi

S2: Sinirin otonom sistem alanında yüzeysel kutanöz ağrı ve taktil duyarlılığının bir dereceye kadar geri dönmesi

S3: Sinirin otonom sistem alanında yüzeysel kutanöz ağrı ve taktil duyarlılığının tamamen geri dönmesi

S4: Duyarlılığın S3'deki gibi düzelmesinin yanında ek olarak otonom sistem alanında iki nokta diskriminasyonunda bir miktar düzelme

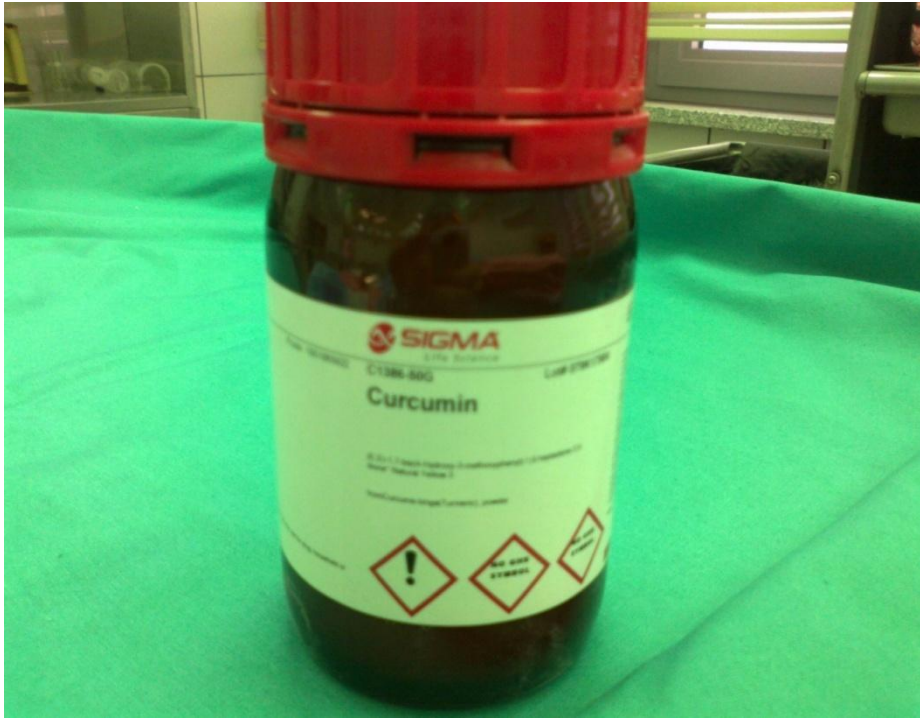
S5: Tam iyileşme

3. GEREÇ VE YÖNTEM

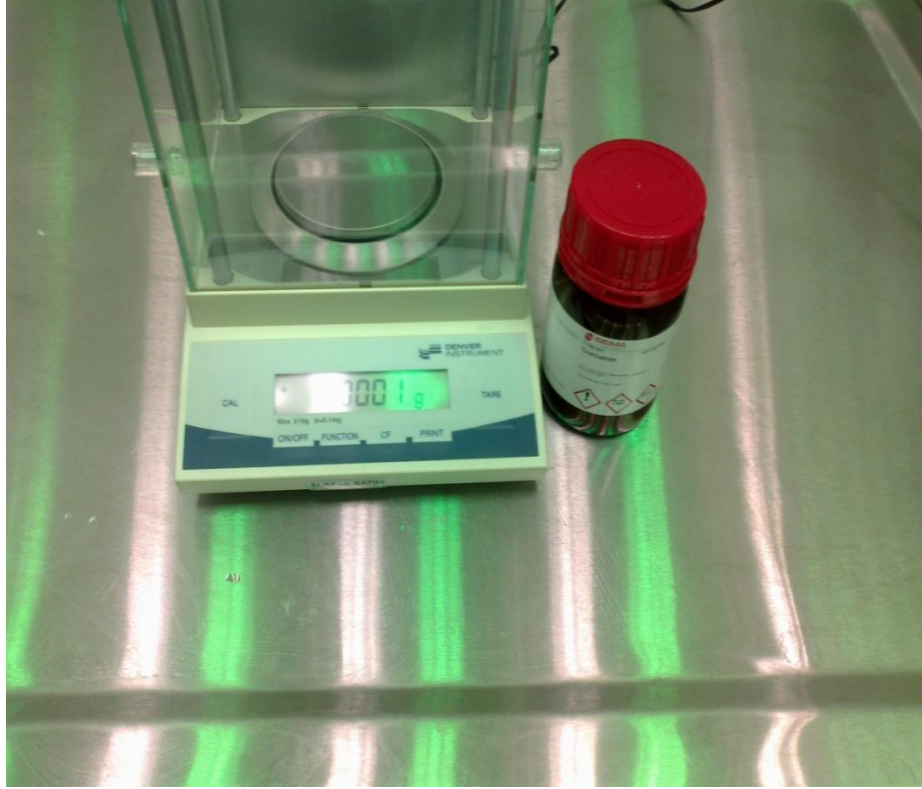
Çalışmamız, Gaziosmanpaşa Üniversitesi Hayvan Deneyleri Etik Kurulu tarafından (2012-HADYEK-016) onaylandıktan sonra, Gaziosmanpaşa Üniversitesi Deneysel Araştırma Merkezi'nde Deney Hayvanları Etik Kurul kurallarına uygun olarak yürütülmüştür.

Çalışmamız standart besleme koşulları altındaki 200-250 gr ağırlıklarında altı aylık 40 adet dişi Winstar-Albino sıçan üzerinde yapılmıştır. Sıçanlar rastgele onarlı dört gruba ayrıldı.

Curcumin Hazırlanma Tekniği: Curcumin (Sigma-Aldrich, St. Louis, MO) temin edildikten sonra steril şartlarda 0,1 g/kg dozunda % 5 lik etanol solüsyonu içerisinde çözülerek soğuk zincir kuralları içerisinde İP verilmek üzere hazırlandı (Şekil 7). Lokal uygulamada ise steril şartlarda 0,2 ml NaOH içinde 6 mg CUR eritilerek verildi. CUR dozu hassas terazide ayarlandı (Şekil 8).



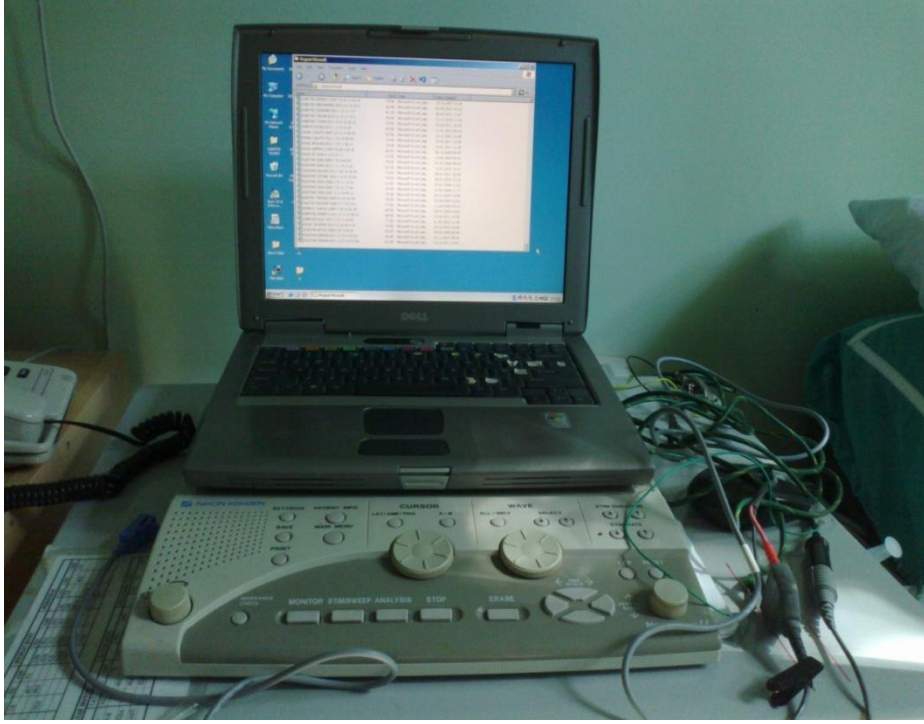
Şekil 7. Curcumin (Sigma-Aldrich, St. Louis, MO)



Şekil 8. Hassas terazi

Sıçanlara İP ketamin hidroklorid (KetalarR, PFİZER, Türkiye), (50 mg/kg) ile anestezi uygulandıktan sonra tüm gruplarda bulunan sıçanlara cerrahi işlem öncesi sağ ve sol siyatik sinirlerine EMG uygulandı. Takip eden günde Grup 2, 3, 4'e ait sıçanların sağ bacak siyatik sinirine cerrahi işlem uygulandı. 90 gün gruplarda bulunan sıçanlar takip edildikten sonra cerrahi işlem uygulanan ve hiçbir işlem yapılmayan Grup 1 sıçanların da sağ siyatik sinirlerine yönelik kontrol EMG yapıldı.

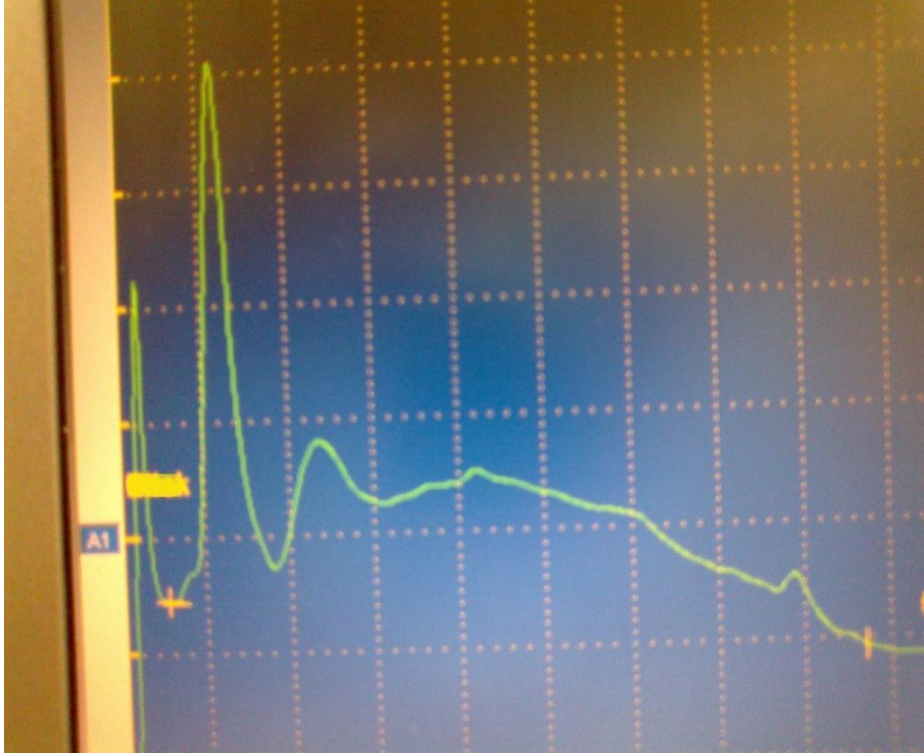
EMG Prosedürü: EMG Nöroloji ABD'nin izni ile mesai saatleri dışında yapıldı (Şekil 9). Sıçanlar anestezi altında iken siyatik sinir trasesi ve gastroknemius kası lokalize edildi. Cihazın topraklama kablosu sıçanların ayak parmaklarına takıldı, elektrodu ise gastroknemius kasına uygulandı ve spontan aktivite sırasında ortaya çıkacak patolojik aktiviteler gözlemlendi (Şekil 10). Daha sonra siyatik sinir uyarılarak gastroknemius kasının cevabı, uyarılma zamanı ve amplitütü kaydedildi (Bkz. Şekil 11). Bu işlem tüm sıçanlarda pre-operatif ve post-operatif olarak yapıldı. Cerrahi işlem öncesi ve sonrası EMG tetkiki Üniversitemiz Nöroloji ABD tarafından yapılmıştır.



Şekil 9. EMG cihazı



Şekil 10. İşlem öncesi EMG tetkiki



Şekil 11. Örnek EMG dalga paterni

Cerrahi Teknik: Deney hayvanlarına ketamin (50mg/kg) ile anestezi uygulandıktan sonra sağ bacak dış yüzeyleri traş edildi. Sol tarafları üzerine yatırıldı. İsozol antiseptik çözelti kullanarak sterilizasyon yapıldı. Uyluk posteriorundan yapılan 1 cm'lik vertikal insizyonu takiben katlar anatomik planda geçildi. Siyatik sinir, gluteal kas diseksiyonunu takiben ortaya kondu (Şekil 12). Ardından sinir 60 gr güç uygulayan, 0,8 mm eninde ve 5 mm boyunda mikroanevrizma klibi (Harvard-61-0186) kullanılarak, Grup 2, 3ve 4'te bulunan sıçanların sağ siyatik sinirlerine 30 saniye süresince sıkıştırılarak kontüzyona uğraması sağlandı (Şekil 13).

Kontüzyon Mekanizması: Sıçanların siyatik sinirine 30 saniye süre ile 60 gr basınç uygulayan Harvard marka mikroanevrizma klibi kullanılarak kontüzyon yapıldı (Şekil 13).



Şekil 12. Sıçan siyatik siniri (kırmız ok siniri göstermektedir)



Şekil 13. Anevrizma klibi ile siyatik sinir kontüzyonu (kırmızı ok klibi göstermektedir)

Deney Hayvan Grupları:

Grup 1: Kontrol Grubu (Grup 1, n:10)'na; İP ketamin hidroklorid (KetalarR, PFİZER, Türkiye), (50 mg/kg) ile anestezi uygulandıktan sonra, sağ ve sol bacak siyatik sinirlerine elektrofizyolojik görüntüleme yapıldı. Sıçanlara 90 gün süresince standart beslenme ve bakım koşulları uygulandı. 90 gün sonra sağ bacak siyatik sinirlerine yönelik olarak kontrol EMG yapıldı.

Grup 2: Kontüzyon Grubu (Grup 2, n:10)'na; sıçanlara EMG öncesinde İP ketamin hidroklorid (KetalarR, PFİZER, Türkiye), (50 mg/kg) ile anestezi uygulandı. Sağ ve sol siyatik sinirlerine yönelik olarak EMG yapıldı. Bir gün sonra sağ bacak siyatik sinirleri cerrahi olarak ortaya kondu. 30 sn süre ile 60 gr güç uygulayan mikroanevrizma klibi kullanılarak kontüzyon yapıldı. Sıçanlara 90 gün süre ile standart beslenme ve bakım koşulları uygulandı. 90. gün sağ bacak siyatik sinirlerine yönelik olarak kontrol EMG yapıldı.

Grup 3: Kontüzyon + Lokal CUR Grubu (Grup 3, n:10)'na; EMG öncesinde İP ketamin hidroklorid (KetalarR, PFİZER, Türkiye), (50 mg/kg) ile anestezi uygulandı. Sağ ve sol siyatik sinirlerine EMG yapıldı. Bir gün sonra sıçanların sağ bacak siyatik siniri cerrahi olarak ortaya kondu. 30 sn süre ile 60 gr güç uygulayan mikroanevrizma klibi kullanılarak kontüzyon yapıldı. Kontüzyon sonrasında lokal olarak 0,2 ml NaOH içinde 6 mg CUR steril şartlarda eritilerek verildi. 90 gün süre ile standart beslenme ve bakım koşulları uygulandı. 90 gün sonra sağ bacak siyatik sinirlerine yönelik olarak EMG yapıldı.

Grup 4: Kontüzyon + İP CUR Grubu (Grup 4, n:10)'na; EMG öncesinde İP ketamin hidroklorid (KetalarR, PFİZER, Türkiye), (50 mg/kg) ile anestezi uygulandı. Sağ ve sol siyatik sinirlerine EMG yapıldı. Bir gün sonra sıçanların sağ bacak siyatik siniri, cerrahi olarak ortaya kondu. 30 sn süre ile 60 gr güç uygulayan mikroanevrizma klibi kullanılarak kontüzyon yapıldı. Kontüzyon sonrasında steril şartlarda hazırlanan 0,1 g/kg dozunda %5 lik etanol solüsyonu içerisinde çözülerek ve soğuk zincir kurallarına uyularak hazırlanan CUR, İP olarak 30 gün süresince günde bir defa aynı saatte verildi. 90 gün sonra sağ bacak siyatik sinirlerine yönelik olarak EMG yapıldı.

90 gün boyunca süren takiplerde hiçbir sanda, enfeksiyon, beslenme bozukluğu ve başka sorunlar gözlemlenmedi.

90 gün sonra yapılan kontrol EMG esnasında Grup 1'e ait olan 10 numaralı san, ketamin anestezisi sonrasında ex oldu.

4. BULGULAR

İstatistiksel Yöntemler

Tüm gruplara cerrahi işlem öncesi ve sonrası yapılan EMG sonuçları Gaziosmanpaşa Üniversitesi Biyoistatistik ABD’ce yorumlandı.

Çalışma gruplarının genel özellikleri hakkında bilgi vermek amacı ile tanımlayıcı analizler yapılmıştır. Sürekli değişkenlerin dağılımlarının normallik değerlendirilmesinde Kolmogorov-Smirnov testi kullanılmıştır. Kontrol grubunun çalışma grupları ile karşılaştırılmasında tek yönlü varyans analizi (ANOVA) kullanılmıştır. Değişkenlere ait veriler ortalama±standart sapma şeklinde verilmiştir. P değerleri 0.05’den küçük hesaplandığında istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir. Hesaplamalar hazır istatistik yazılımı ile yapılmıştır. (IBM SPSS Statistics 19, SPSS inc., an IBM Co., Somers, NY)

Tablolar Hakkında Genel Değerlendirme

Grup 1: Bu grupta bulunan sıçanlara ait EMG sonuçları incelendiğinde; ilk ve 90. Gün yapılan EMG’ye ait latans ve amplitüt değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit etmedik (Bkz. Tablo 2).

Grup 2: Bu grupta bulunan sıçanlara ait EMG sonuçları incelendiğinde; 2, 7 ve 10 numaralı sıçanların amplitüt değerlerinde artma, diğer 7 sıçanın amplitüt değerlerinde azalma tespit ettik. Amplitüt değerleri, işlem öncesi ve sonrası tüm gruplara yapılan EMG değerleri ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı değildi. Latans değerlerini incelendiğimiz zaman ise 2 numaralı sıçanda kısılma, diğer 9 sıçanda ise uzama tespit ettik. Latans değerlerini, cerrahi öncesi ve sonrası tüm gruplara ait EMG sonuçları ile karşılaştırdık. İstatistiksel olarak anlamlı bulduk. Bu gruba ait sıçanların latans değerlerinde Grup 1 ve 4’e göre uzama tespit ettik (Bkz. Tablo 3).

Grup 3: Bu grupta bulunan sıçanlara ait EMG sonuçları incelendiğinde; 3 ve 10 numaralı sıçanların amplitüt değerlerinde artma, diğer 8 sıçanın amplitüt değerlerinde azalma tespit ettik. Amplitüt değerleri işlem öncesi ve sonrası tüm gruplara yapılan EMG değerleri ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı değildi. Latans değerlerini incelendiğimiz zaman, 5 numaralı sıçanda kısılma, diğer 9 sıçanda ise uzama tespit ettik. Latans değerleri, cerrahi öncesi ve sonrası tüm gruplara ait EMG sonuçları ile karşılaştırdık. İstatistiksel olarak anlamlı bulduk. Bu

gruba ait sıçanların latans değerlerinde Grup 1, 2 ve 4'e göre uzama tespit ettik (Bkz. Tablo 4).

Grup 4: Bu grupta bulunan sıçanlara ait EMG sonuçları incelendiğinde; 1, 2 ve 4 numaralı sıçanların amplitüt değerlerinde artma, diğer 7 sıçanın amplitüt değerlerinde azalma tespit ettik. Amplitüt değerleri işlem öncesi ve sonrası tüm gruplara yapılan EMG değerleri ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı değildi. Latans değerlerini incelendiğimiz zaman, 3 numaralı sıçanda kısalma, diğer 9 sıçanda ise uzama tespit ettik. Latans değerleri, cerrahi öncesi tüm gruplara ve cerrahi sonrası kontrol grubuna ait EMG sonuçları ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu (Bkz. Tablo 5).

NO	Sağ: R	LATANS (milisaniye (ms))		AMPLİTÜT(milivolt (mV))	
	Sol: L	İlk EMG	90. EMG	İlk EMG	90. EMG
1	R	1,08	1,22	18,64	13
	L	1,44		24,19	
2	R	1,30	1,36	22,91	11,54
	L	1,20		30,25	
3	R	1,24	1,19	27,30	18
	L	1,12		53,30	
4	R	1,26	1,22	23	6,9
	L	1,26		32,8	
5	R	1,36	1,38	33,40	13,6
	L	1,24		12,4	
6	R	0,96	1,26	14,89	22
	L	1,18		9,2	
7	R	1,54	1,44	8,24	12
	L	1,53		9,35	
8	R	1,36	1,38	11	12
	L	1,34		19	
9	R	1,27	1,28	19	8
	L	1,22		17	
10	R	1,26	EX	15,2	EX
	L	1,08		10,53	

Tablo 2: Grup 1 sıçanlara ait karşılaştırmalı EMG sonuçları

NO	Sağ: R	LATANS (milisaniye (ms))		AMPLİTÜT(milivolt (mV))	
	Sol: L	İlk EMG	90. gün EMG	İlk EMG	90. gün EMG
1	R	1,34	1,84	16,83	7,3
	L	1,42		34,2	
2	R	1,48	1,28	11,2	13,79
	L	1,52		17,59	
3	R	1,36	1,72	24,63	13,15
	L	1,52		12,37	
4	R	1,06	1,38	18,30	17,16
	L	1,30		15,91	
5	R	1,28	1,80	12,3	7,13
	L	1,5		22,52	
6	R	1,23	1,44	17,67	7,0
	L	1,38		15	
7	R	1,22	1,8	9	12,42
	L	1,32		14	
8	R	1,38	1,38	22,96	15,14
	L	1,47		17,142	
9	R	1,16	1,42	15,73	11,25
	L	1,26		10	
10	R	1,08	1,52	9,1	13,25
	L	1,12		11,2	

Tablo 3: Grup 2 sıçanlara ait karşılaştırmalı EMG sonuçları

NO	Sağ: R	LATANS (milisaniye (ms))		AMPLİTÜT(milivolt (mV))	
	Sol: L	İlk EMG	90. gün EMG	İlk EMG	90. gün EMG
1	R	1,32	1,94	16,42	5
	L	1,30		11,75	
2	R	1,26	1,72	11,75	12
	L	1,36		33,33	
3	R	1,36	1,86	11,75	19
	L	1,08		19	
4	R	1,12	1,56	25,50	9,8
	L	1,02		21	
5	R	1,42	1,28	17	8,6
	L	1,32		18,43	
6	R	1,14	1,98	17,82	7,3
	L	1,02		16,91	
7	R	1,20	1,48	15,30	4,6
	L	1,12		19	
8	R	1,06	1,72	19	8,8
	L	1,38		12	
9	R	1,24	1,60	17	6,3
	L	1,26		16,3	
10	R	1,30	1,54	11,8	17,25
	L	1,38		14	

Tablo 4: Grup 3 sıçanlara ait karşılaştırmalı EMG sonuçları

NO	Sağ: R	LATANS (milisaniye (ms))		AMPLİTÜT(milivolt (mV))	
	Sol: L	İlk EMG	90. gün EMG	İlk EMG	90. gün EMG
1	R	1,28	1,31	9	13,8
	L	1,22		14,56	
2	R	1,14	1,21	11,65	15,9
	L	1,32		5,51	
3	R	1,52	1,47	12,69	11,19
	L	1,36		18,95	
4	R	1,21	1,37	15	21,66
	L	1,28		10	
5	R	1,22	1,32	11,6	10
	L	1,28		16	
6	R	1,25	1,71	17	5
	L	1,18		23	
7	R	1,36	1,41	15,42	14,25
	L	1,32		13	
8	R	1,32	1,54	18,79	12,81
	L	1,40		13,95	
9	R	1,14	1,34	9,23	7,7
	L	1,26		24	
10	R	1,18	1,64	22,5	17,2
	L	1,28		9	

Tablo 5: Grup 4 sıçanlara ait karşılaştırmalı EMG sonuçları

İstatistiksel Bulgular

	Kontrol (n=10)	Kontuzyon(n=10)	Kontuzyon+Lokal (n=10)	Kontuzyon Ip (n=10)
Preop_Latans	1,26±0,04	1,38±0,04	1,22±0,04	1,29±0,02
Preop_Amplitüt	21,80±4,41	16,99±2,22	18,17±1,94	14,79±1,87

Tablo 6. Çalışma gruplarının değişkenlere göre dağılımı (taraf=sol)

	Kontrol (n=10)	Kontuzyon(n=10)	Kontuzyon+Lokal (n=10)	Kontuzyon Ip (n=10)
Preop Latans	1,26±0,04	1,25±0,04	1,24±0,03	1,26±0,03
Preop Amplitüt	19,35±2,39	15,77±1,71	16,33±1,32	14,28±1,36
Postop Latans	1,30±0,02	1,55±0,06	1,66±0,06	1,43±0,04
PostopAmplitüt	13,00±1,54	11,79±1,12	9,86±1,54	12,95±1,51

Tablo 7. Çalışma gruplarının değişkenlere göre dağılımı (taraf=sağ)

	Kontrol (n=10)	Kontuzyon(n=10)	Kontuzyon+Lokal (n=10)	Kontuzyon Ip (n=10)	p
Preop Latans	1,26±0,03	1,32±0,03	1,23±0,02	1,27±0,02	0.203
Preop Amplitüt	20,58±2,45	16,38±1,37	17,25±1,16	14,54±1,13	0.073
Postop Latans	1,30±0,02	1,55±0,06	1,66±0,06	1,43±0,04	0.001
Postop Amplitüt	13,00±1,54	11,79±1,12	9,86±1,54	12,95±1,51	0.386

Veriler ort±SS biçiminde gösterilmiştir.

Tablo 8. Çalışma gruplarının değişkenlere göre dağılımı

Çalışma gruplarına ilişkin tanımlayıcı istatistikler Tablo 6, 7 ve 8'te verilmiştir. Grupların normal dağılım gösterdiği hesaplanmıştır.

Kontrol ve deney grupları arasında cerrahi sonrası latans değerlerine göre anlamlı fark bulunmuştur.

Bu farkın kontrol ile kontüzyon ($p=0.010$) ve kontrol ile kontüzyon+lokal ($p<0.001$) grupları arasındaki farktan kaynaklandığı bulunmuştur.

Tüm grupların kendi içinde ve diğer gruplarla kıyaslandığında ilk EMG sonuçları arasında anlamlı fark saptanmamıştır.

Grup 1 ile karşılaştırıldığında, Grup 2 ve Grup 3'e ait latans değerlerinde, gerek ilk test edilen latans değerleri ile gerekse de 90. gün yapılan EMG'de elde edilen latans değerleri arasında süre artımı şeklinde anlamlı fark elde edilmiştir. Grup 3'e ait sıçanların latans değerlerinin de Grup 2'e göre daha uzun olduğu tespit edilmiştir.

Grup 4'e ait latans değerlerinin işlem öncesi tüm gruplarla ve işlem sonrası Grup 1 ile kıyaslandığında anlamlı fark olmadığı saptanmıştır.

5. TARTIŞMA

Periferik sinir rejenerasyonu ile ilgili yapılan çalışmalarda genellikle aksonotmezis ve nörotmezis oluşturulan modeller kullanılır. Sinir rejenerasyonuna bir ajanın etkilerinin araştırıldığı deneylerde sinir ezilmesi ya da dondurulması şeklindeki aksonotmezis modelleri; cerrahi onarım tekniklerinin araştırıldığı deneylerde ise sinir kesisi ile oluşturulan nörotmezis modelleri kullanılır. Periferik sinirin kalibrasyonu ve uzunluğu, cerrahi alanın genişliği, fonksiyonel ve elektrofizyolojik değerlendirmelerin daha kolay yapılabilmesi nedeni ile daha çok sıçanlar tercih edilir. Ayrıca siyatik sinir, mikst tipte olması, farklı boyutlarda aksonlardan oluşması ve rejenerasyon yeteneğinin olması sebebi ile sık kullanılmaktadır (61, 62). Siyatik sinirini tercih edilmesinde yukarıda anlatılan, kolay erişim, miks yapılı olması, hem myelinli hem de myelinsiz lifleri olması da etken olmuştur.

Sinir ezilme modellerinde forseps ile sıkıştırma gibi teknikler uygulanırken, anevrizma kliplerinin ortaya çıkması ile daha standardize modeller oluşturulmuştur (63). Çalışmamızda bu nedenden dolayı sabit güç uygulayan anevrizma klipi kullanarak hasar modeli oluşturuldu. 30 sn süre ile siyatik sinir üzerinde 60 gr ağırlığa eşdeğer basınç ile aksonotmezis lezyonunun standardize edildiği düşünüldü.

CUR birçok çalışmada antiinflamatuvar, immünomedilatör, terapötik etkileri ile nöroprotektif etkisi olduğu, oksidatif strese, ekzotoksinlere karşı nöronal hücreleri koruduğu, anti kanserojen ve radyasyon hasarına karşı koruyucu olduğu, anjiogenezisi tetiklemesi gibi birçok özelliği bulunmaktadır (64-70).

Spinal kord yaralanması yapılan modellerde çok sayıda akson yaralanması meydana gelir. *Şanlı ve ark. (71)'lerinin* yaptığı bu çalışmada İP CUR uygulanmasında, CUR'un lipid peroksidasyonunu azaltmada etkin bulunmuş, rejenerasyon yeteneği az olan spinal kordun iyileşmesinde biyokimyasal olarak katkıda bulursa da nörolojik olarak katkısı olmadığı yayınlanmıştır.

CUR'un etkin biçimde oksidatif hasara karşı, metilprednizolonla kıyaslandığında, spinal kord dokularını daha iyi koruduğunu gösterilmiştir (29). Siyatik sinirin 30 saniye boyunca hemostatik klemple kontüzyonu sonrasında oral CUR verilen sıçanlardaki dorsal kök gangliyonu (DKG)'nda daha az hücre kaybı olduğu ve nöroprotektif etkisi olduğu bildirilmiştir (72).

Noorafshan ve ark. (73)'larnın yaptığı çalışmada CUR'un histolojik olarak siyatik sinir rejenerasyonunu arttırdığı ve DKG'de de nöroprotektif etkisi olduğu gösterilmiştir

CUR, iyi bir serbest oksijen radikal temizleyicisidir, bu da nöroprotektif etki sağlamaktadır. Kan-beyin bariyerinden geçebilir, bu da MSS üzerindeki etkinliğinin iyi olmasına ve dejeneratif hastalıklarda koruyucu etkisinin oluşmasını sağlar. Bunun yanında, omurilik yaralanmalarında da CUR'un koruyucu etkisi vardır, bunu da nöronlar üzerindeki anti-apoptotik etkisi ile sağlamaktadır (72).

CUR'un nöroprotektif etkisinin interleukin-6 (IL-6), tumor necrosis factor alpha (TNF- α) ve cyclo-oxygenase-2 (COX-2) gibi bazı sitokinlerin hasar bölgesindeki etkisiyle oluşmaktadır. CUR'un antiinflamatuvar ve antioksidan özellikleri olduğu gösterilmiştir. CUR, inflamatuvar sitokinlerin (TNF- α ve COX-2 benzeri) regülasyonunu ayarlar (72). CUR'un, hayvan deneylerinde yüksek dozlarda dahi toksik etkisi olmadığı ve yan etkisi olmadığı bildirilmiştir (21).

Çalışmamızda İP ve lokal verilen CUR'un siyatik sinir kontüzyonu sonrasında iyileşmeye ne derecede katkı sağladığını anlamak için EMG tetkikinden yararlanıldı. Lokal CUR uygulanan sıçanların EMG sonuçlarında, diğer gruplara göre latans değerlerinde uzama tespit edildi. Bunun sonucu olarak CUR'un lokal uygulamada sinir rejenerasyonunu baskıladığı sonucuna ulaşıldı. CUR'un lokal uygulandığında etkin olamamasının nedeni, karaciğerde aktif metabolitlerine dönüşmemesinden kaynaklanabilir. Ayrıca CUR lokal olarak verildiğinde sinirin myelini üzerine toksik etkili olabileceği düşünüldü.

İP CUR uygulanan sıçanların EMG sonuçlarında, cerrahi öncesi tüm grupların ve kontrol grubunun 90. gün yapılan EMG sonucunda elde edilen latans değerleri arasında fark olmadığı görüldü. Bunun sonucu olarak İP verilen CUR'un sinir miyelinin iyileşmesinde olumlu etkisi olduğu düşünüldü.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Hipokrat'tan bu güne kadar yapılan tüm tedavi seçeneklerine rağmen gerek periferik sinirlerin hasarlarında tam olarak iyileşme sağlanamamıştır. Sinir kontüzyonu ve CUR ile ilgili olarak literatürde çok az sayıda yayın bulunmaktadır.

Lokal uygulanan CUR sinir dokusu üzerine toksik etki oluşturması nedeni ile kullanılmamalıdır.

İP verilen CUR ise sinir rejenerasyonu üzerine olumlu etki oluşturduğu tespit edildi.

CUR'un klinikte, faz çalışmaları sonrası sinir kontüzyonu olan hastalarda kullanılabilir olacağını ümit etmekteyiz.

7. KAYNAKLAR

1. The Incidence of Peripheral Nerve Injury in Extremity Trauma. Taylor CA , Braza D , Rice JB , Dillingham T. Department of PM&R, Medical College of Wisconsin, Milwaukee, Wisconsin, USA.
2. Taylor GI, Ham F. The free vascularized nerve graft. A further experimental and clinical application of microvascular techniques. *Plast Reconstr Surg*; 57: 413, 1976.
3. Sewerynek E, Abe M, Reiter RJ, Barlow RL, Chen L, McCabe T, Roman JL, Diaz-Lopez B. Melatonin administration prevents lipopolysaccharide-induced oxidative damage in phenobarbital – treated animals. *J Cell Biochem*; 58: 436-444, 1995.
4. TND, Periferik Sinir Cerrahisi Kitabı, sayfa 103
5. Terzis JK, Smith KL. Repair and grafting of the peripheral nerve. In: Mc Carthy JG 60 (Ed.): *Plastic surgery*, W. B. Saunders Co. Vol 1; 630-697, 1990.
6. Adams F. *The genuine Works of Hippocrates*. New York, William Word & Co, 1849
7. Bhishagratna KK: English translation of Sushruta of Samhita. Calcutta, Bose, 1916
8. Gurlt E. *Geschichte der Chirurgie*. Berlin, Verlag August Hirschwald, 1898
9. Türk Nörosirürji Dergisi, 2005, Cilt: 15, Sayı: 3, 198-201 Periferik Sinirin Mikroanatomisi ve Sinir Kesilerinde Uygulanan Cerrahi Teknikler. Dr. Atilla AKBAY Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Nörosirürji Anabilim Dalı
10. Guy de Chauliac (1300-1370): the "father of surgery". Thevenet A. *Service de Chirurgie Cardiovasculaire, Centre Hospitalier Universitaire, Montpellier, France*.
11. Terzis JK, Smith KL. Repair and grafting of the peripheral nerve. McCarthy JG, May JW, Litter WJ, editors. *Plastic surgery*. Philadelphia: WB Saunders; 1990. Volume 1, p: 630–97
12. Terzis JK, Smith KL. Repair and grafting of the peripheral nerve. McCarthy JG, May JW, Litter WJ, editors. *Plastic surgery*. Philadelphia: WB Saunders; 1990. Volume 1, p: 630–97
13. Shenaq SM, Kim JYS. Repair and grafting of peripheral nerve. In: Mathes SJ, editor. *Plastic surgery*. 2nd ed. Philadelphia: Saunders Elsevier; 2006. Volume 1, p: 719–43
14. Brushart M. Nerve repair and grafting. *Green's Operative Hand Surgery* 1999; 2: 1381. Summary

15. İyonizan Radyasyonun Neden Olduğu İnce Bağırsak Hasarına Karşı Curcumin ve C Vitamininin Koruyucu Etkilerinin İncelenmesi Meryem Akpolat, Yeter Topçu Tarladaçalışır, Mehmet Kanter Trakya Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı, Edirne
16. Jayaprakasha G.K, Rao L.J. M, Sakariah K. Chemistry and biological activities of *C. Longa*. Trends Food Sci Tech,16.533-48,2005.
17. Aggarwal, B. Kumar, A. Bharti, A. Anticancer potential of curcumin: preclinical and clinical studies. Anticancer Res. 23.363–398; 2003.
18. Jaruga E, Salvioli S, Dobrucki J, Chrul S, Bandorowicz-Pikula J,Sikora E et al. Apoptosis-like, reversible changes in plasma membrane asymmetry and permeability, and transient modifications in mitochondrial membrane potential induced by curcumin in rat thymocytes. FEBS Lett, 433,287-93,1998.
19. Gautam SC, Xu YX, Pindolia KR, Janakiraman N, Chapman RA. Nonselective inhibition of proliferation of transformed and nontransformed cells by the anticancer agent curcumin (diferuloylmethane). Biochem Pharmacol, 55,1333-7,1998.
20. Maheshwari RK, Singh AK, Gaddipati J, Srimal RC. Multiple biological activities of curcumin. Life Sci,78,2081-7, 2006.
21. Cheng AL, Hsu CH, Lin JK, et al. Phase I clinical trial of curcumin, achemopreventive agent, in patients with high-risk or pre-malignant lesions. Anticancer Res 2001, 21, 2895–2900.
22. Thiyagarajan M, Sharma SS. Neuroprotective effect of curcumin in middle cerebral artery occlusion induced focal cerebral ischemia in rats. Life Sci, 74,969-85, 2004.
23. Miquel J, Bernd A, Sempere JM, Diaz-Alperi J, Ramirez A. The curcuma antioxidants: pharmacological effects and prospects for future clinical use. Arch Gerontol Geriatr,34,37-46, 2002.
24. Araujo CC, Leon LL. Biological activities of *Curcuma longa*. L Mem Inst Oswaldo Cruz, 96,723-8, 2001.
25. Wang Q, Sun AY, Simonyi A, Jensen MD, Shelat PB, Rottinghaus GE et al.: Neuroprotective mechanisms of curcumin against cerebral ischemiainduced neuronal apoptosis and behavioral deficits, J Neurosci Res, 82,138–148, 2005.
26. A. Wu, Z. Ying, F. Gomez-Pinilla, Dietary curcumin counteracts the outcome of traumatic brain injury on oxidative stress, synaptic plasticity, and cognition, Exp. Neurol. 197,309–317,2006.

27. Shin HJ, Lee JY, Son E, Lee DH, Kim HJ, Kang SS et al.:Curcumin attenuates the kainic acid-induced hippocampal cell death in the mice. *Neuroscience Letters*, 6.416.49-54, 2007.
28. Thiagarajan, M. Sharma, S.S., 2004. Neuroprotective effect of curcumin in middle cerebral artery occlusion induced focal cerebral ischemia in rats. *Life Sciences* 74 (8), 969–985.
29. Reddy, A.C. Lokesh, B.R., 1994. Studies on the inhibitory effects of curcumin and eugenol on the formation of reactive oxygen species and the oxidation of ferrous iron. *Molecular and Cellular Biochemistry* 137 (1), 1–8.
30. Brushart TM. Nerve repair and grafting, *Green's Operative Hand Surgery*, 1999; 2: 1383.
31. Reddy, A.C. Lokesh, B.R. 1992. Studies on spice principles as antioxidants in the inhibition of lipid peroxidation of rat liver microsomes. *Molecular and Cellular Biochemistry* 111 (1–2), 117–124.
32. Calabrese, V. Butterfield, D.A., Stella, A.M., 2003. Nutritional antioxidants and the heme oxygenase pathway of stress tolerance: novel targets for neuroprotection in Alzheimer's disease. *Italian Journal of Biochemistry* 52 (4), 177–181.
33. Yang, F., Lim, G.P., Begum, A.N., Ubeda, O.J., Simmons, M.R., Ambegaokar, S.S., Chen, P.P., Kaye, R., Glabe, C.G., Frautschy, S.A., Cole, G.M., 2005. Curcumin inhibits formation of amyloid beta oligomers and fibrils, binds plaques, and reduces amyloid in vivo. *Journal of Biological Chemistry* 280
34. Hong, J. Bose, M. Ju, J. Ryu, J.H. Chen, X. Sang, S. Lee, M.J. Yang, C.S. 2004. Modulation of arachidonic acid metabolism by curcumin and related beta-diketone derivatives: effects on cytosolic phospholipase A(2), cyclooxygenases and 5 lipoxygenase. *Carcinogenesis* 25 (9), 1671–1679.
35. Antioxidant effects of curcumin in spinal cord injury in rats. Sıçanlarda spinal kord yaralanmasında curcuminin antioksidan etkileri. Havva ŞAHİN KAVAKLI,1 Cemile KOCA,2 Özlem ALICI3
36. Garcea G, Berry DP, Jones DJL, et al. Consumption of the putative chemopreventive agent curcumin by cancer patients: assessment of curcumin levels in the colorectum and their pharmacodynamic consequences. *Cancer Epidem Biomar Prevent* 2005, 14, 120–125

37. Garcea G, Jones DJL, Singh R, et al. Detection of curcumin and its metabolites in hepatic tissue and portal blood of patients following oral administration. *Br J Cancer* 2004, 90, 1011–1015.
38. Kayalı, H: İnsan Embriyolojisi, Beta Yayınevi, 2. baskı, İstanbul 254-7, 1984.
39. Anadolu Üniversitesi Anatomi ABD Ders Notları, 3. Ünite.
40. Prof. Dr. Fahri Dere, Anatomi Atlası ve Ders Kitabı, sayfa 34-35
41. Gelberman RH, Dahlin L. Operative Nerve Repair And Reconstruction, 1991 1: 3-8.
42. Brushart TM. Nerve repair and grafting, *Green's Operative Hand Surgery*, 1999; 2: 1383.
43. Periferik Sinir Sistemi, Doç. Dr. Kadriye AKGÜNDAR İstanbul Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Biyoloji Ders Notları,
44. Ertekin C. Santral ve Periferik EMG Kitabı. Meta Basım İzmir 2006,73-154.
45. Heath JW, Kidd GJ, Trapp BD, Dunkley PR. Myelin maintenance by Schwann cells in the absence of axons. *Neurosci. Letter.* 1991;128:277-80
46. Samorajski T. A relation between the number of myelin lamellae and axon circumference in fibers of vagus and sciatic nerves of mice. *F. Comp. Neurol.* 1967; 130:223
47. Berthold CH, Fabricius C, Rydmark M, Andersen B. Novel axoplasmic organelles at nodes of ranvier I. Occurrence and distribution in large myelinated spinal root axons of the adult cat. *J. Neurocytol.* 1993;22:925-40
48. Girault JA, Peles E. Development of Nodes on Ranvier. *Curr Opin Neurobiol* 2002; 12:476,85
49. Samorajski T. A relation between the number of myelin lamellae and axon circumference in fibers of vagus and sciatic nerves of mice. *F. Comp. Neurol.* 1967; 130:223
50. Hess A. The fine structure and morphological organization of nonmyelinated nerve fibers. *Proc Roy Soc Lond B Biol Sci.* 1956; 144:496-506
51. Nagy I, Woolf CJ. Lignocaine selectively reduces C fibre-evoked neuronal activity in rat spinal cord in vitro by decreasing N-methyl-D- aspartate and neurokinin receptor – mediated post synaptic depolarizations; implications for the development of novel centrally acting analgesics. *Pain* 1996; 64:59-70
52. Schmalbruch H. Fiber composition of the rat sciatic nerve. *The anatomical record* 1986; 215,71-81.

53. Jacob JM, Croes SA. Acceleration of axonal outgrowth in motor axons from mature and old F344 rats after a conditioning lesion. *Experimental Neurology* 1998; 152:231-237.
54. Olds RJ, Olds JR (eds.) Dissection guide and procedure. In: *The rat*. Wolfe medical publications, Staderini, 1988; 9-89.
55. Periferik Sinir Yaralanmaları, Yrd. Doç. Dr. İbrahim ERKUTLU, Gaziantep Üniversitesi Nöroşirurji ABD Gaziantep
56. Ertaş M. Nörolojide Laboratuvar İncelemeleri, Elektromyografi. Öge AE. Ed. *Nöroloji*. Nobel Tıp Kitabevleri, 2004;143-47.
57. İTF Nöroloji E-Book, Periferik Sinirlerin Anatomi ve Fizyolojisi, Zararlanmaları Yazan: Mustafa Ertaş
58. Preston DC, Shapiro BE. *Electromyography and Neuromuscular Disorders*. 2nd ed. Philadelphia: Elsevier, 2005; 36-43.
59. Koyuncu H. Median Sinir Tuzak Nöropatileri. Akgün K, Eryavuz M, editörler. *Üst Ekstremitte Tuzak Nöropatileri Prof. Dr. İsmet Yalçın Günleri V*, İstanbul. Mayıs 2002; 64-83.
60. TND, Temel Nöroşirurji Kitabı, sayfa 1270, Dr. Murat VURAL, Dr. Ali ARSLANTAŞ
61. Long-term functional and morphological assessment of a standardized rat sciatic nerve crush injury with a non-serrated clamp A.L. Lu¹ a,b,1, S. Amadoc,1, S. Geunad, J.M. Rodrigues a,b,e, M.J. Simões a,b, J.D. Santos f, F. Fregnan d, S. Raimondod, A. Prieto Veloso c, A.J.A. Ferreira g, 1. P.A.S. Armada-da-Silva c, A.S.P. Varejão h, A.C. Maurício a,b
62. Effects of motor and sensory nerve transplants on amount and specificity of sciatic nerve regeneration. Lago N, Rodríguez FJ, Guzmán MS, Jaramillo J, Navarro X.
63. Yasargil-Phynox Aneurysm Clip: A Simple And Reliable Device For Making A Peripheral Nerve Injury* Levent SARIKCIOGLU Olcay OZKAN Department of Anatomy Akdeniz University, Medical School Antalya, Turkey
64. Curcumin Inhibition Of Inflammatory Cytokine Production By Human Peripheral Blood Monocytes And Alveolar Macrophages Yoshiaki ABE, Shu HASHIMOTOU and Takashi HORIE First Department of Internal Medicine, Nihon University School of Medicine, 30-1 Oyaguchikamimachi, Itabashi-Ku, Tokyo 173, Japan Accepted 27 August 1998

65. Immunomodulatory and therapeutic activity of curcumin Raghvendra M. Srivastava a, Sarvjeet Singh b, Shiv K. Dubey c, Krishna Misra d, Ashok Khar
66. Curcumin Stimulates Proliferation of Embryonic Neural Progenitor Cells and Neurogenesis in the Adult Hippocampus. S Received for publication, October 9, 2007, and in revised form, March 17, 2008 Published, JBC Papers in Press, March 24, 2008, DOI 10.1074/jbc.M708373200 So Jung Kim‡, Tae Gen Son§, Hee Ra Park‡, Mikyung Park‡, Min-Sun Kim‡, Hyung Sik Kim‡, Hae Young Chung‡, Mark P. Mattson§, and Jaewon Lee‡¹
67. Curcumin protects against the oxidative damage induced by the pesticide parathion in the hippocampus of the rat brain Alejandro A. Canales-Aguirre¹, Ulises A. Gomez-Pinedo², Sonia Luquin³, Mario A. Ramírez-Herrera⁴, María L. Mendoza-Magaña⁴, Alfredo Feria-Velasco⁵
68. Curcumin protects against glutamate excitotoxicity in rat cerebral cortical neurons by increasing brain-derived neurotrophic factor level and activating TrkB Rui Wang, Ying-Bo Li, Yu-Hua Li, Ying Xu, Hong-li Wu, Xue-Jun Li
69. Kanser Tedavisinde Curcuminin Yeri, Meryem AKPOLAT ¹, Yeter TOPÇU TARLADAÇALIŞIR ², Yeşim Hülya UZ ², Melike SAPMAZ METİN ², Gülnur KIZILAY ² ¹ Zonguldak Karaelmas Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı, ZONGULDAK ² Trakya Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı. EDİRNE
70. Nutraceuticals As Anti-Angiogenic Agents: Hopes And Reality Department of Cell Biochemistry, Faculty of Biotechnology, Jagiellonian University, Kraków, Poland
71. Curcuminin Sıçanlarda Deneysel Spinal Kord Kontüzyon Yaralanması Sonrası Lipid Peroksidasyon Erken Ultrastrüktürel Değişiklikleri ve Nörolojik İyileşme Üzerine Etkisi, Ahmet Metin SANLI¹, Erhan TURKOGLU ¹, Gokhan SERBES¹, Mustafa Fevzi SARGON ², Omer BESALTI ³, Kamer KILINC ⁴, Alper IRAK ¹, Zeki SEKERCİ ¹
72. Effects of curcumin on the dorsal root ganglion structure and functional recovery after sciatic nerve crush in rat Ali Noorafshana, Ameneh Omidib, Saeid Karbalay-Dousta, Elham Aliabadib, Farzaneh Dehghania
73. Curcumin protects the dorsal root ganglion and sciatic nerve after crush in rat Ali Noorafshana, Ameneh Omidib, Saeid Karbalay-Dousta,