

2643

T.C.  
İstanbul Üniversitesi  
Cerrahpaşa Tıp Fakültesi  
Nöroşirürji Ana Bilim Dalı

DENEYSEL SİNİR ANASTOMOZLARINDA LOKAL KULLANIMDA  
METİL PREDNİZOLON ASETAT'IN ETKİSİ

(Uzmanlık Tezi)

Dr. Bülent CANBAZ



İstanbul, 1987

T. C.  
Yükseköğretim Kurulu  
Dokümantasyon Merkezi

## İ Ç İ N D E K İ L E R

	<u>Sayfa</u>
GİRİŞ VE TARİHÇE.....	1
GENEL BİLGİLER.....	4
1. Periferik Sinir Anatomisi.....	4
2. Periferik Sinir Yaralanmalarının Fizyopatolojisi.....	5
3. Periferik Sinir Yaralanmalarının Sınıflaması.....	9
4. Kortikosteroidler ve Yara İyileşmesi.....	13
YÖNTEM VE GEREÇLER.....	15
BULGULAR.....	18
1. Morfolojik Bulgular.....	18
2. Elektrofizyolojik Bulgular.....	21
İRDELEME.....	25
SONUÇ.....	28
KAYNAKLAR.....	29

## TEŞEKKÜR

Tezimin hazırlanışı ve tamamlanmasında yakın ilgi ve desteğini gördüğüm değerli hocalarım, Prof. Dr. Cengiz KUDAY ve Doç. Dr. Ertuğrul SAYIN'a, Nöroloji Kliniği EMG Laboratuvar sorumlusu Doç. Dr. Meral KIZILTAN'a, Patoloji Anabilim Dalından Doç. Dr. Gültekin KANER'e, Beş yıllık ihtisasım süresince değerli bilgiler edindiğim Doç. Dr. A. Çetin SARIOĞLU, Doç. Dr. Nejat ÇIPLAK'a, Uz. Dr. Sait AKÇURA, Uz. Dr. Halil AK, Uz. Dr. Emin ÖZYURT'a, tez çalışmalarında yardımlarını esirgemeyen Prof. Dr. Erdoğan ALTUĞ'a ve değerli asistan arkadaşlarıma, istatistik hesaplamalarında katkısı bulunan Dr. Selçuk YILMAZLAR'a teşekkür ederim.

Dr. Bülent CANBAZ  
Cerrahpaşa-Aralık 1987

## GİRİŞ VE TARİHÇE

İnsanoğlunun tarihi kadar eskilere dayanan yara ve iyileşmesi sorunu, doğal olarak sinir yaralanmaları ve iyileşmesini de içermektedir. Ancak yara iyileşmesine yönelik tedaviler yine insanoğlunun tarihi kadar eskiye dayanmaktayken sinir yaralanmalarının tedavisi için girişimler 9. ve 10. yüzyılda kaydedilmiştir. Bu tarihlerde arap cerrahlar ilk kez koçuk siniri birleştirme girişiminde bulunmuşlardır (20).

Orta Çağda batı tıbbındaki gelişmeler sırasında sinir yaralanmalarının cerrahi tedavisine yönelik çalışmalara önem verilmemiş olup nadiren uygulanmıştır. 9. yüzyılın ortalarına kadar sinirin ancak kendi kendine iyileşebileceği, maniple edildiğinde ya da suture edildiğinde iyileşmeyi kötü yönde etkileyeceği, ayrıca hastanın epileptik olacağına inanılırdı (20).

Periferik sinir cerrahisine bilimsel yaklaşım ve olayın fizyopatolojisini ortaya koyma yönünde çalışmalar ancak 19. yüzyılın ortalarında yavaş yavaş gerçekleşmeye başladı. Bu dönemde Waller ve arkadaşları (1852) na ait çalışmalarla, kesilen bir sinirin distal segmentinde akson ve myelin kılıfın parçalanması (WALLERIAN DEJENERASYON) ve proksimal uçtan aksonların distale doğru geliştiği gösterildi (15).

Hueter 1873'te epinöriuma suture koyarak sinir onarımını tarif etti. Epinöral suture günümüzde de standard bir yöntem olarak bazı sinir cerrahları tarafından halen uygulanmaktadır. Bu dönemde yapılan sinir anastomozlarında sonuçlar yüz güldürücü olmadı. Enfeksiyonun sık görülmesi, hasarlı sinir dokusunun çıkartılmaması, suture materyallerinin konnektif doku oluşumunu arttırması, sinir uçlarında gerginliğin fazla olması başarısız sonuçların sorumlusuydu.

Hasarlı bölgenin rezeksiyonu ve sinirin tam uç uca, gerginlik olmaksızın temasının önemi 1. Dünya Savaşı yıllarında tanımlandı.

Sinir greftleri ilk kez 1916 da Foerster tarafından kullanılmaya başlandı, ancak sonuçlar pek tatmin edici değildi.

Highet ve Sanders 1943 de, postoperatif iyileşmekte olan sinirin yoğun intranöral fibrozise ve aksonal kesintiye uğradığını gösterdi.

Seddon ve arkadaşları 1947 de geniş sinir defektlerini sinir greftleri ile doldurmaya başladı. Sonuçların iyi olduğunu bildirilmekteydi (15-16).

1964 de Edshage epinöral sütün atılmış sinir anastomozlarında, dışardan mükemmel görülmesine rağmen anastomoz içinde fasiküllerin uç uca gelmediği, bazılarının bükülerek pozisyonlarının değiştiğini gösterdi. Sinir uçlarının düz bir şekilde keskin bir aletle kesilmesinin daha iyi sonuç verdiğini bildirdi.

1964 de Smith, ameliyat mikroskobunu periferik sinir cerrahisinde kullandıktan sonra 1967 de Bora. ilk kez 1917 de denenen ve başarılı sonuç alınmadığı için terkedilen interfasiküler anastomozu mikroskopla deneyerek başarılı sonuçlar bildirdi (13).

1960 da Millesi sinir anastomozlarında konnektif doku oluşumunun epinöriumdan kaynaklandığını ve konnektif doku oluşumunun derecesinin direkt olarak onarılan sinirin gerginliğinin miktarı ile arttığını gösterdi.

Böylece sinir onarım tekniğindeki gelişmeler nörorafinin üç temel şekli ile sonuçlandı.

1. Epinöral anastomoz
2. Perinöral veya fasiküler anastomoz
3. Fasiküler graft

Her tamir tekniğinin savunucuları ve avantajları mevcuttur. Bu yöntemlerden herhangi birinin diğerine kesin üstünlüğü gösterilmemiştir. Ancak her sinir tamirinde operasyon mikroskopunun kullanılması tartışmasız kabul edilmiştir.

Periferik sinir cerrahisinde başarısız sonuç alınmasında en önemli faktörlerden birisi de tamir bölgesinde postoperatif olarak ortaya çıkan, gerek intranöral gerekse epinöral scar dokusu oluşumudur (14-15). Günümüzde de periferik sinir cerrahisinde postop oluşan scar dokusunun optimuma indirilmesi için, suture materyali, sinir greftlerinin niteliği, anastomoz bölgesini sentetik maddelerle izole etmek gibi değişik yöntemler denenmesine ilaveten scar dokusu oluşumunu engelleyici birtakım ilaçlar gerek lokal gerekse sistemik olarak denenmektedir.

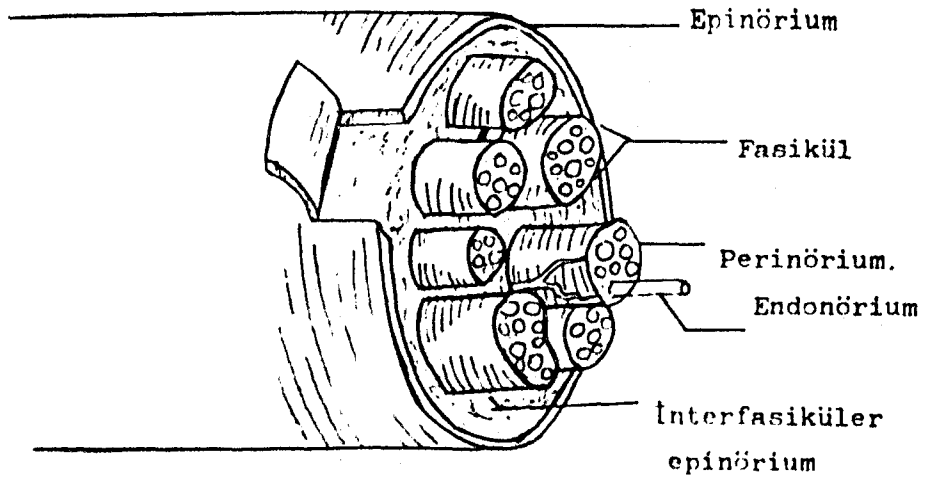
Bu çalışmanın amacı da, periferik sinir cerrahisinde rejenera olan sinir dokusunu değişik safhalarda olumsuz yönde etkileyen scar dokusunun operasyon bölgesine tatbik edilen metilprednizolon asetat ile engellenip engellenemeyeceğinin araştırılmasıdır.

## GENEL BİLGİLER

### 1. PERİFERİK SINIR ANATOMİSİ

Periferik sinir ışık mikroskopunda tetkik edildiğinde farklı çaplarda birçok aksondan oluştuğu görülür. Akson, sinir hücresinin uzak mesafelere giden uzantısı olarak tarif edilebilir. Aksolemma adı verilen semipermeabl bir membranla sarılıdır. Bu da bazal membranla çevrili olup bu yapısında dışında Schwann hücreleri ve myelin kılıf bulunur. Bu son yapı aşağıda bahsedilecek olan aksion potansiyeli oluşumunda önemli rol oynar.

Birçok akson biraraya gelerek endonörrium adı verilen ve periferik bağ dokusunun en içteki bölümünü oluşturan yapı ile çevrelenmiştir. Endonörriumla çevrili akson demetleri biraraya gelerek fasikülleri oluştururlar. Fasiküller etrafında da perinörrium denen mezokimal bir kılıf mevcuttur. Fasikül periferik sinirin operasyon mikroskopunda görülebilen en küçük segmentidir. Fasiküllerde biraraya gelerek periferik siniri oluştururlar. Periferik sinirde epinörrium denen bağ dokusu ile çevrilidir. Şekil-1.



Her akson daha önce de belirtildiği gibi farklı çaplardan oluşur. 1-20  $\mu\text{m}$  arasında değişen çapa sahiptirler.

Erlanger ve Gasser'in 1937 de yapmış olduğu sınıf-  
lamada: A lifleri olarak bilinen lifler çapları büyük, po-  
tansiyeli en hızlı ileten liflerdir. A lifleri de alfa, be-  
ta, gamma, delta lifleri olarak dört sub gruba ayrılırlar.

B lifleri otonom fonksiyonları iletir. C lifleri  
ise myelinsiz olup bu son iki grup aksonlar daha ince çap-  
lı ve iletisi daha yavaş aksonlardır.

Lloyd 1943 de değişik bir sınıflama yapmıştır, bu  
sınıflamada aksonlar romen rakamlarıyla gruplandırılmışlar-  
dır. Tip I ve Tip II çapı 6-20  $\mu\text{m}$  olan motor ve büyük çaplı  
duyu liflerinin oluşturduğu A alfa liflerine uyan liflerdir.  
Tip III çapı 1-6  $\mu\text{m}$  arasında değişen ağrı duyusunu ileten  
A delta liflerine uyan liflerdir. Tip IV: C liflerini (kü-  
çük myelinsiz, gecikmiş ağrı duyusunu taşıyan) ve B lifle-  
rini (pre ganglionik otonomik aksonlar) içerir.

Sinir ileti hızı (Nerve conduction velocity), akson  
çapının kare kökü ile orantılıdır. İleti hızı kabaca akson  
çapının 6 ile çarpılmasıyla elde edilir. Örneğin çapı 15  $\mu\text{m}$   
olan bir motor sinirin ileti hızı takriben 90 m/sn dir (20).

## 2. PERİFERİK SİNİR YARALANMALARININ FİZYOPATOLOJİSİ

Periferik sinir sistemi, santral sistemle birlikte  
tek bir fonksiyona ünite gibi çalışır. Periferik sistem  
hastalandığında periferik veya periferden merkeze yetersiz  
veya yanlış bilgi geçirilir. Distal periferik sinir ve kas-  
larda dejeneratif değişiklikler oluşur.

Periferik sinir travmasından sonra patofizyolojik  
hadiselerde; santral sinir sisteminde, hücre gövdesinde,  
akson boyunca, distal segmentte ve kısa bir süre sonra dis-  
tal kaslarda ve son organlarda anatomik ve metabolik düzen  
bozular.



Periferik sinir aksonunda kopma şeklinde devamlılığı bozan travmalar, sinir hücre hacminin büyük kısmının kaybına yol açar. Bununla beraber spinal kord ve dorsal gangli-ondaki santral hücre gövdesinde yaşam ve tamir için gereken biyokimyasal mekanizmalar sağlam kalır. Sinir hücreleri yapısal materyalleri sentez etmek ve nispeten uzun mesafelere taşımak zorundadır.

Sinir hücresi vücuttaki metabolik olarak en aktif hücreler arasındadır. Aksonal yaralanmalarda santral hücrelerin yapı, biyokimyasal içerik, metabolik aktivite ve fizyolojik özelliklerinde önemli değişiklikler oluşur. Aksonal yaralanmadan sonra kromatolizis, nükleer değişiklik, nükleolar genişleme ve hücre şişmesi retrograd cevap sırasında görülen en belirgin morfolojik değişikliklerdir. Bu değişikliklerin yanında stoplazmik RNA oluşumunda artma ve aksoplazmanın yeniden inşası ve de periferik aksondaki birleşmenin olması için proteinlerin aktif duruma geçirilmesinde reorganizasyon olur. DNA'nın RNA'ya dönüşümü yeniden yapım sürecinin başlangıcıdır. Aksoplazmadaki proteinleri yapmak için uygun polipeptidleri oluşturmak üzere RNA aminoasitlere dönüştürülür. Bu zaman zarfında taşıyıcı fonksiyon için gerekli materyal azalmış, aksonun rejenerasyonu için gerekli materyal ise artmıştır. Örnek olarak aksonotomiden sonra adrenerjik nöronlarda monoaminooksidaz, depodekarboksilaz ve tirozin hidrosilazda azalma vardır. Yine aksonotomi yapılan kolinerjik nöronlarda asetil kolin esteraz ve kolin asetil transferazda düşüş bildirilmiştir. Tersine nükleik asitlerin ve lipidlerin biosentezinde anahtar enzim olan glukoz 6 fosfat dehidrogenazda önemli artış vardır. Santral hücrelerde oluşturulan proteinler aksoplazmik akma yoluyla aksona doğru göç ederler. Sinirin tamiri santral hücrelerin bu proteinleri sentez etme yeteneğine bağlıdır.

Sinir rejenerasyonu birçok faktörden etkilenir. Örneğin genç hastaların yaşlılara göre rejenerasyon gücü daha fazladır (10-12-16-19). Genç ve matür aksonotomiye uğramış sinir hücreleri arasındaki biyokimyasal değişikliklerle ilgili bilgiler çok azdır ve mekanizması bilinmemektedir.

Hasar görmüş aksonun rejenerasyonu, fazla miktarda aksonal lipid ve protein yapısının onarımını gerektirir, bu lipid ve proteinlerin sentezi sinir hücresinde olur ve transport sistemiyle onarılan aksone taşınır. Sinir hücresinden taşınan materyaller yaralanma yerinde, terminal uçta ampul veya soğan şeklinde birikir, büyüme konisi oluşur. Bu aktin ve myosine benzer protein içeren kontraktil mekanizması olan, hareketli yapıdır ve rejenerasyon olan aksonal uca eşlik eder (4-16-19).

Sinir kopunca, ayrı uçlar arasındaki boşluk hematoma veya komşu dokularla doldurulur. Periferik sinir kesiminden sonraki 1 saat içinde sinirin proksimal ucu şişer ve değişik derecelerde retrograd cevap oluşur. Lokal retrograd değişikliklerin genişliği yaralanma tipine bağlıdır. Proksimal şişme kopma noktasından 1 cm. kadardır. Sinir kesit alanı üç kat artar. Şişme hem intrasellüler ödem hem de büyük miktarda asit mukopolisakkarit içeren jelle benzer amorf maddesi olan ekstra sellüler ödemden oluşur.

Bir hafta sonra yavaş yavaş inen şişlik sinirin açık ucunda yaralanmadan sonraki 48 saat içinde görülen iyileşmeye engel olmaz.

Bir hafta sonra aksonların filizlenmesi görülebilir. Travmatik ezik yaralarda aksonal filizlenme kopuk uca 1-3 cm proksimaldedir.

1-3 hafta sonra akson tomurcukları primer nöronafi anastomozu içinden ilerlemeye başlarlar. Spinal kord veya

dorsal gangliondaki hücre gövdelerinin anabolik, hiper trofik fazı tomurcuklanma ve rejenerasyon oluşumuyla aynı zamanda görülür (4-16-19).

Akson filizlerinin tamir bölgesini geçmesinden önce birkaç günlük gecikme vardır. Bunun için yaralanmış sinirin rejenerasyon gücünün maksimum olduğu zamanda tamir etmek idealdir.

Sinir kesisinden sonraki saatler ve günler içersinde komşu alandaki Schwann hücreleri kendi myelinlerini fagositte ederler. Yaralanmadan iki veya üç gün sonra proksimal ve distal uçların hemen hemen bütün elemanlarında sellüler proliferasyon görülür ve Schwann hücreleri, perinöral epitelial hücreler ve epinöriumda metabolik aktivite artar. Bu hücrelerin cevabı yaralanma şiddetiyle orantılıdır. Schwann hücrelerinin cevabı temiz operatif yaralanmada veya bıçak kesisinde daha azdır.

Wallerian dejenerasyon yaralanmanın distalinde bütün nöral elemanların ölümünden oluşur. Bazı destek maddeleri sağlam kalabilir. Altı hafta sonunda sellüler fagositoz ve alanın debridmanı tama yakın olarak tamamlanır (4-16-19).

Yeni aksonların penetrasyon ile Schwann hücrelerinin metabolik aktivitesi yine artar fakat bu sefer fagositoz için değildir. Akson etrafında yeni myelin oluşur. Rejenerasyon olursa orjinal anatomi yeniden oluşturulur, ancak orjinal fonksiyon hiçbir zaman geri dönmez.

Sinir-kas bağlantısı ne kadar erken sağlanırsa kasın metabolizma ve anatomisinin korunması o kadar iyidir. Eğer reinnervasyon 1 yıl gecikirse fonksiyon kötüdür, 2 yıllık gecikme kas hücrelerinde irreversible değişiklikler oluşur.

### 3. PERİFERİK SİNİR YARALANMALARININ SINIFLAMASI

Periferik sinir yaralanmalarında yapılacak sınıflamanın kullanışlı olması için basit olması, yaralanmanın derecesiyle semptomatolojiyi ve neden olan patolojiyi kıyaslaması, cerrahi girişimin ne zaman gerektiğini veya spontan iyileşmenin mümkün olup olmadığını tayin için prognostik bilgi vermesi gerekir. Sinir yaralanmalarının kapsamını ve tipini tatminkar olarak içeren bir sınıflama halen yoktur. Ancak geçerliliğini günümüzde koruyan iki ayrı sınıflamadan bahsetmek gerekir.

Periferik sinir yaralanmalarının anlamlı sınıflamasını ilk kez 1943 te Seddon yapmıştır (16-20-21).

#### SEDDON SINIFLAMASI

**NEUROPRAXİA:** Periferik sinirde fonksiyonun tam olmayan ve geçici kaybıdır. Makroskopik anatomik bütünlük kaybolmamıştır. Ana özelliği yaralanmadan sonra saatler-birkaç ay içersinde reversibl olmasıdır (ortalama 6-8 hafta). Hafif yaralanmayı gösterir. Motor fonksiyon sensoryel fonksiyondan daha fazla tutulur ve otonom innervasyon korunur. Fonksiyon tamamen kaybolursa nöropraksi daha ciddi sinir yaralanmalarından ancak retrospektif olarak ve kısa sürede düzelmesi ile ayırdedilebilir. Nöropraksinin sık görülen sebepleri: hafif kompresyon veya traksiyon, künt travma, yüksek hızlı merminin indirek etkisidir. EMG de denervasyon oluşmaz, fibrilasyon potansiyalleri sıklıkla görülür. 8-12 haftadan daha uzun süren nöral defisit daha ciddi bir yaralanmayı gösterir. Nöropraksi cerrahi bir lezyon olmamasına rağmen cerrahi girişim gerektiren daha ciddi yaralanmalarla birlikte olabilir.

**AKSONOTMESIS:** Periferik sinirin bağ dokusunun korunduğu akson ve myelin kılıfının tam kesisidir. Aksonun bazal membranı, perinörium ve epinörium korunmuştur. Sinir yara-

lanma noktasından fizyolojik olarak kopmuştur ve distalde tam Wallerian dejenerasyon gelişir. Lezyonun distalinde tam veya tama yakın motor, sensoriel ve otonom fonksiyon kaybı vardır. İstemli kas potansiyalleri kaybolur. 2-3 hafta sonra EMG de denervasyon bulguları vardır. Korunmuş endonöral tüpler boyunca aksonal büyüme ve myelin kılıf oluşumu ile rejenerasyon spontan olarak oluşur. Fonksiyonun dönmesi için potansiyel vardır, bu, lezyonla end organ arasındaki mesafeye, hastanın yaşına ve rejenerasyonun hızına (ortalama günde 1-2 mm) bağlıdır.

İlk klinik değerlendirmede, daha ciddi yaralanmadan ayırdedilemediği için önce aksonotmetik yaralanma olasılığı düşünülmelidir. Çünkü doğal tamir sonuçları her zaman cerrahi tamirden daha iyidir. Bu tip lezyon tipik olarak iskelet kırıklarında, orta dereceli traksiyon, kompresyonda ve enjeksiyon yaralanmalarında görülür.

**NEUROTMESİS:** Sinirin anatomik olarak tam kopmasıdır veya sinir ve bağ dokusu elemanlarının spontan olarak iyileşemeyecek derecede bozulmasıdır. Sinirin devamlılığı olabilir fakat internal harabiyet nörotmetik lezyon olarak sınıflandırılabilir kadar şiddetlidir. Klinik ve EMG tablosu aksonotmesisle aynıdır ve tam motor, sensoriel ve otonom fonksiyon kaybı ve distal denervasyon vardır. Sinir tamamen koptuğu zaman, aksonal rejenerasyon proksimal uçta nöromaya neden olur. Nörotmetik bir lezyon direk tamiri veya greftlemeyi gerektirir. Prognoz bazı faktörlere bağlıdır. Hastanın yaşı, paralizi süresi, lezyon seviyesi, sinirin cinsi ve cerrahinin zamanı başlıca faktörlerdir (1-16-20-21).

#### SUNDERLAND SINIFLAMASI

**BİRİNCİ DERECE YARALANMA:** Seddon'un nöropraksisine karşılık gelir. Yaralanma yerinde reversibl, lokal ileti

bloğu olması, Wallerian dejenerasyonun görülmemesi ile karakterizedir. Deneysel olarak ileti yavaşlaması veya bloğu yapan lokal demyelinizasyon birinci derecede yaralanmanın patolojik nedeni olabilir.

Klinik olarak, birinci derece lezyon hafif parezi veya tam motor ve sensoriel paralizi şeklinde görülebilir. Reversibl olması karakteristiktir. Genellikle saatler, günler içersinde düzelme başlar. İyileşme belirtileri 4-6 haftada görülür. İnkömplet olduğu zaman motor tutulma sıklıkla sensoryel tutulmadan daha belirgindir. Sensoryel tutulmada da büyük myelinli lifler, küçük myelinsiz liflerden daha fazla tutulur. Elektrofizyolojik olarak ileti bloğu yaralanmış alana sınırlıdır, distal ileti normaldir.

**İKİNCİ DERECE YARALANMA:** Seddon un aksonotmesisine karşılık gelir. Akson ve myelin kopmuştur fakat endonöral kılıf ve diğer destekleyici bağ dokusu stroması (epinörium ve perinörium) korunmuştur. Aksonal kopma lezyonun distalinde Wallerian dejenerasyonla ve tam motor, sensorel ve otonom innervasyon kaybıyla sonuçlanır.

Endonöral kılıfın korunmasıyla ikinci derece yaralanmada iyileşme iyidir. İyileşme hızı lezyonun innerve edilen yapılara uzaklığına bağlıdır. Birkaç gün içinde lezyonun distalinde elektrik eksitabilite tam kayba uğramıştır. Rejenere olan aksonların distale ulaşmaları için 18 ay gerektiren proksimal lezyonlarda iyileşme sıklıkla kötüdür. İyileşme sırası proksimalden distaledir. Tam iyileşme potansiyeli olmasına rağmen kalıcı defisitlerle karşılaşılması, akson sayısının azalmasına ve aksonların bir kısmının rejenere olamamasına bağlıdır. İyileşme genellikle aylar-yıllar alır.

**ÜÇÜNCÜ DERECE YARALANMA:** Akson ve myelin harabiyeti ve Wallerian dejenerasyona ilaveten fasikül iç yapısında

endonöral bütünlükte bozulma vardır. Perinörium ve epinörium korunmuştur. Fasiküler yapı intakttır. Üçüncü derece yaralanma Seddon'un hem aksonotmesisini hem nörotmesisini içerir. Hafif üçüncü derece yaralanma (minimal intrafasiküler fibroz olan) Seddon'un aksonotmesisine karşılık gelir. Diğer yandan rejenere olan aksonların obstrüksüyonuyla birlikte intrafasiküler yapılarda fibrozis oluşturan harabiyet, yaralanmayı nörotmetik gruba sokar. Wallerian dejenerasyon oluşur. Rejenerasyonun ve fonksiyonel iyileşmenin derecesini intrafasiküler fibrozisin büyüklüğü tayin eder. Klinik olarak tam motor, sensoryel ve otonom fonksiyon kaybı görülür. Elektrofizyolojik denervasyon bulguları vardır. İyileşme intrafasiküler fibrozisin şiddetine bağlı olarak inkomplet ve gecikmiştir. Eğer fibrozis şiddetliyse iyileşme çok azdır. Beklendiği halde progresif rejenerasyon bulguları yoksa şiddetli üçüncü derece yaralanmadan şüphelenmelidir.

**DÖRDÜNCÜ DERECE YARALANMA:** Epinörium hariç tüm nöral ve destekleyici bağ dokusu stromasının kopmasıdır. Fasiküler yapı kaybolmuştur ve sinir incelmış bağ dokusu lifi şeklinde veya nöroma şeklinde görülebilir. Motor, sensoriel ve otonom tam ileti kaybı vardır. Cerrahi tamir gereklidir.

**BEŞİNCİ DERECE YARALANMA:** Sinir gövdesinin (epinörium dahil) devamlılığının kaybıdır. Yaralanma distalinde motor, sensoryel, otonom tam fonksiyon kaybı vardır. Patolojik olarak proksimal uçta aksonların rejenere olup genişlemesi nöroma oluşumuna yol açar. Birkaç akson distal uca ulaşabilir fakat bu genellikle hiçbir fonksiyonel iyileşme gösteremez. Cerrahi tamir gerekir. En iyi cerrahi şartlarda dahi rejenere olan akson sayısındaki azalma ve lif yapısındaki bozukluk çoğunlukla bazı kalıcı defisitlere yol açar (1-19-20).

#### 4. KORTİKOSTERİDLER VE YARA İYİLEŞMESİ

Kısaca doku bütünlüğünün bozulması olarak tarif edilen yara histokimyasal olarak üç safhada tamamlanır (9-18).

1) Eksudatif (inflamasyon) faz: Yaralanma sonrası ilk 5 günlük dönemdir. Küçük damarlar yara bölgesinde genişler, polimorf nüveli lokositler damar cidarı boyunca sıralanırlar. Kapiller permeabilite artar ve kan hücreleri damar dışına kaçırmaya başlar. Yara bölgesinde fibrinojen ve gamma globulinlerin seviyesi yükselir, fibrin depo edilir ve bu da yara etrafını tıkayarak fibroblast teşekkülü için bir köprü teşkil eder. Yarada mast hücreleri ve fago-sitoz görülmeye başlar. Ne şekilde geldiği ve ne şekilde depo edildiği bilinmeyen konnektif doku hücreleri tarafından salgılanan heparine benzer ground substance denen bir madde bu devrede teşekkül etmeye başlar. İyileşen yarada fibriler elemanları arttırdığı gibi metabolik aktivitede de rol oynar.

2) Fibroblastik faz: Kollojenfibrillerinin sentezi ile karakterize olan bu devre genellikle 5-14 gün sürer. Yaranın eksüstasyonu 4. gün yerini granülasyon dokusuna bırakır. Bu konnektif dokunun fibriler element şeklinde değişimi demektir. Oluşan fibriler ağ ground substance çevresinde organize olur.

3) Maturasyon fazı: Konnektif doku maturasyonu ile kollejen artar. Hücrelerde ve damarlanmada bir azalma olur. Bu safhanın ne kadar devam ettiği kesin olarak söylenemez. Bununla birlikte 6 hafta kadar sürdürüldüğü kabul edilir. Kötü nedbe, nedbeye bağlı çekilme ve büzüşmeler bu süre içinde oluşmaya başlar (6-8-9-18).

Kortikosteroidler cerrahi yaraların iyileşme hızını azaltırlar ancak farmakolojik etki mekanizması halen yapı-



lan araştırmalarla dahi kesin olarak saptanmamıştır (2-5-11). Bununla beraber etkinin lizozom seviyesinde hidrolazların salınımını etkileyerek olduğuna dair görüş birliği mevcuttur (5-11). Etki, fizyolojik seviyenin 4-12 katı kortikosteroid alındığında belirginleşir (11) ve yara iyileşmesinin ilk fazı olan eksüdatif fazda belirgin olur. Bu dönemde lokositlerin damar dışına çıkmaları ve fagositoz, trombositlerin damar cidarına yapışmaları engellenir. Ehrlich ve Hunt'a göre kortikosteroidler, iltahabi hücreler, ground substance, fibroblast, kollojen lifler, kapiller rejenerasyon ve epitelial migrasyonu inhibe ederek skar dokusu oluşumunu geciktirir ve engeller (5).



## YÖNTEM VE GEREÇLER

Lokal etkili kortikosteroidlerin sütüre edilmiş sinirin rejenerasyonuna ve çevre dokuya etkisinin incelenmesini amaçlayan bu çalışmada 32 adet, ağırlıkları 180-260 gram arasında, 2-3,5 aylık, her iki cinsten eşit sayıda, % 20 proteinli yemle beslenmiş wistar albino sıçanlar kullanıldı. Çalışma iki grup halinde yürütüldü.

**Deney Grubu:** 16 adet sıçan 40 mg/kg olmak üzere sodyum pentobarbital (nembutal) ile intraperitoneal yoldan uyutuldu. Sıçanlar çalışma tahtasına prone pozisyonunda dört ekstremitesi gergin olarak tespit edildikten sonra sol gluteal bölgenin traş edilmesi ve iyot + alkol temizliğini takiben sol trochanter major palpe edilerek onun hemen medialinde, vertebral kolon hattı ile yaklaşık 45 derece açı yapacak şekilde 2 cm. lik cilt kesisi yapılıp gluteus maksimus adelesi kesilerek siyatik sinir ortaya kondu. Trochanter majorun hemen altından mikromakas kullanılarak sinir kesisi oluşturulup mikrocerrahi tekniği ile 10/0 nylon kullanılarak 2-3 sütürle anastomoz sağlandı. Operasyon uhasına 2 mg metil prednizolon asetat konduktan sonra 4/0 ipek ile cilt sütüre edilerek kapatıldı.

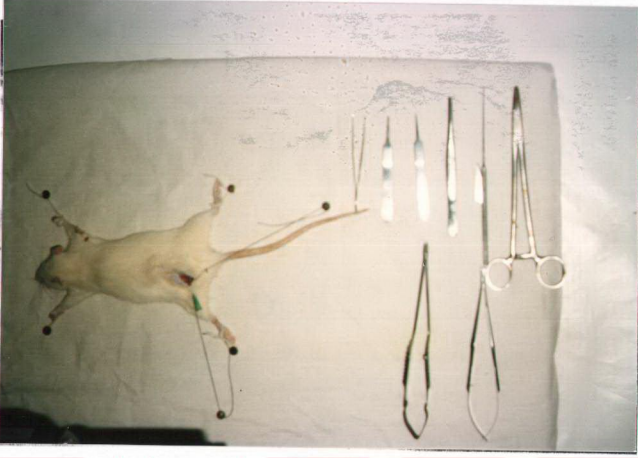
**Kontrol Grubu:** Yine 16 adet sıçan bu grupta yer aldı ve aynı yöntemler kullanılarak ameliyat edildikten sonra operasyon sahasına metilprednizolon asetat konmadan cilt kapatıldı. Her iki grup 60 gün süreyle yaşatıldı. Çalışmanın değişik dönemlerinde deney ve kontrol grubundan birer adet sıçan kaybedildi. Böylece çalışma sonunda deney grubunda ve kontrol grubunda 15'er sıçan kalmıştı. Ancak deney grubundan bir sıçanda derin enfeksiyonun bulunması ve siyatik sinirin devamlılığının görülmemesi üzerine bu gruptan 14 sıçan değerlendirmeye alındı.

Çalışmadan 60 gün sonra sıçanlar yine sodyum pento-  
barbitel ile uyutularak çalışmanın yapıldığı sol bacakla  
birlikte sağlam olan sağ bacakta prepare edilip her iki  
siyatik sinir ortaya kondu.

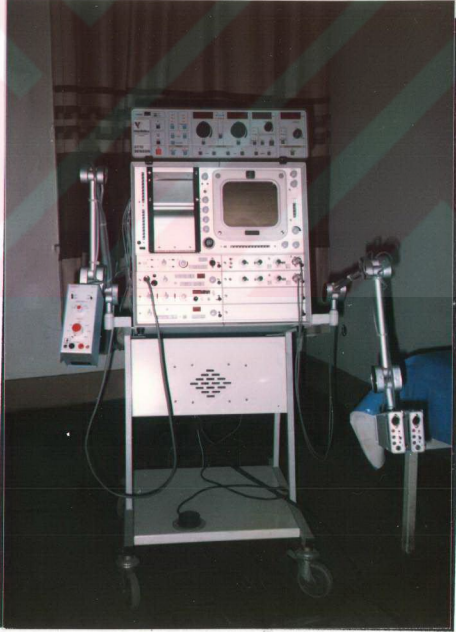
Aksiyon potansiyellerinin kaydedilmesi için MEDELEC  
M S 6 dört kanallı ENMG cihazı ile (Resim 2) uyarı ve kayıt  
için standard elektrodlar kullanılarak kayıtlar yapıldı.

Kayıt için gastrocnemius kasına standard konsantrik  
iğne elektrodu yerleştirildi. Elektrod siyatik sinir üzerin-  
den direk olarak, anastomoz proksimalinden konarak uyarı  
yapıldı. Kontrol ve deney grubunda her sıçanda operasyonlu  
ve operasyonsuz bacakta kayıt yapıldı. Sinir uyarılma eşi-  
ği, latens (uyarı ile M cevabı arasındaki süre msn olarak),  
M cevap amplitüdüleri araştırıldı. 0,1 msn süreli kare dalga  
akım verildi, eşik aşıldıktan sonra maksimum cevabın alın-  
dığı voltaj kayıt için kullanıldı. Elde edilen cevap ossi-  
loskopta görüldü, fiberoptik rekorder ile fotoğraf kağıdı-  
na (Kodak 1801) kaydedildi.

ENMG tetkikini takiben sıçanlar laboratuara taşına-  
rak mikroskop altında her iki siyatik sinirleri ve her iki  
bacakta gastrocnemius adaleleri ortaya konup sinirler tes-  
pit için formol solusyonları için de histopatolojik tetkik  
yapılmak üzere CTF Patoloji ABD a gönderildi.



Resim 1- Çalışma Gereçleri



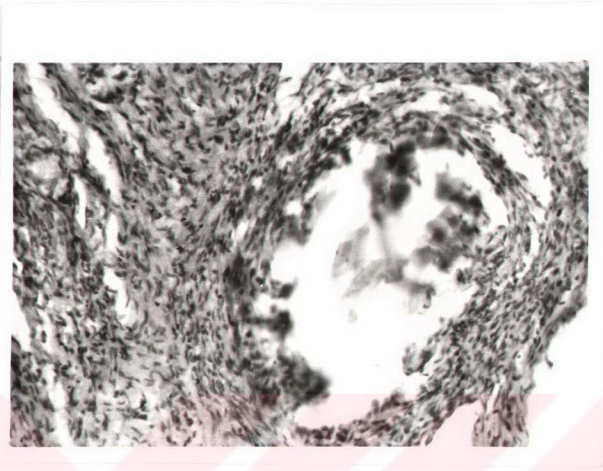
Resim 2- MEIELEC M S 6 dört kanallı EKG cihazı.

## B U L G U L A R

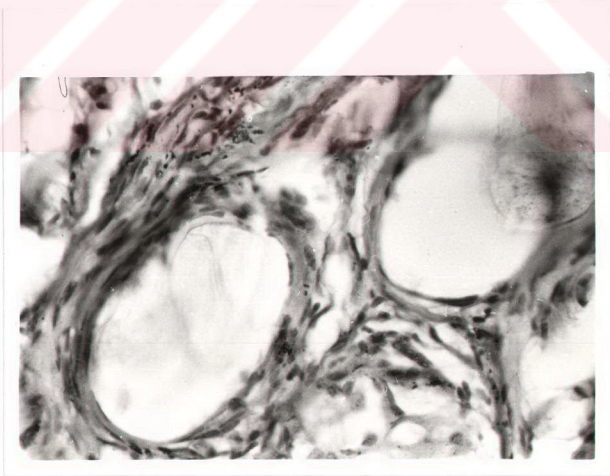
### 1. MORFOLOJİK BULGULAR

- **Makroskopik:** Deney grubu ile kontrol grubu kıyaslandığında: Öncelikle kontrol grubunda yara kapanmasının deney grubundakilerden daha iyi olduğu ve deney grubundan iki sıçanda yüzeysel cilt enfeksiyonunun mevcut olduğu görüldü. Deney grubunda dört sıçanda operasyonlu bacak sağlam bacakla kıyaslandığında baldır adalelerinde belirgin atrofi, ayaklarda trofik bozukluk göze çarpmakta iken kontrol grubunda sadece bir sıçanda baldırda belirgin atrofi ve ayakta trofik bozukluk görüldü. Siyatik sinirler ortaya konduğunda ise deney grubundan bir sıçanda derin tabaka enfeksiyonu, sinir devamlılığının kaybolmuş olduğu dikkati çekti. Yine deney grubundan bir sıçanda ise makroskopik olarak nörome oluşumu mevcuttu. Kontrol grubunda tüm sinir anastomozları makroskopik olarak normal devamlılık göstermekteydi.

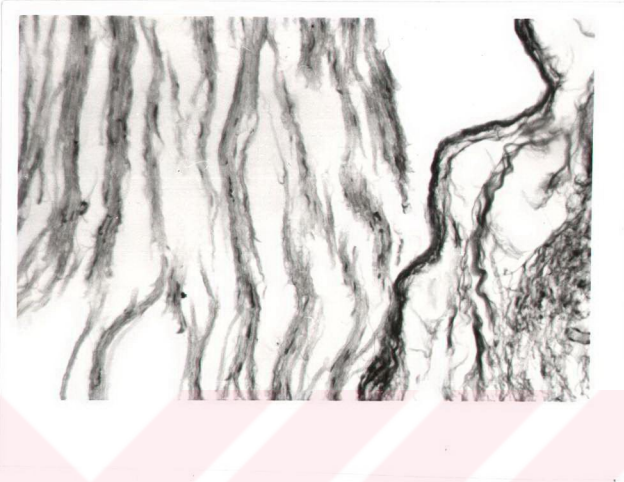
- **Işık Mikroskobu:** Von Gieson, H+E, Masson boyalarında sinirlerin vertikal ve horizontal kesitleri gözden geçirildiğinde kontrol ve deney grubunda ortak olarak görülen değişimler şunlardı. Anastomozların proksimal bölümündeki akson demetlerinin distal segmentte devamlılık gösterdiği ancak distal segmentte aksonların yer yer demyelinizasyon nedeni ile devamlılığının kaybolduğu ve miktar olarak azaldığı görülmekteydi. Yine her iki grupta anastomoz bölgesinde ve yakın çevrede konnektif doku elemanlarının fazlalığı dikkati çekmekteydi. Gerek horizontal gerekse vertikal yapılan kesitlerde deney grubunda sütür materyali çevresinde, epinöriumda, intranöral konnektif doku elemanları ve yabancı cisim reaksiyonunun kontrol grubuna kıyasla daha az oluştuğu dikkati çekmekteydi. Akson yapısına ait gross değişiklik her iki grupta farklılık göstermemekteydi.



Resim 3- Kontrol grubu sıçanlarda sütür materyali çevresinde bağ dokusu elemanları (H+E x 200)



Resim 4- Deney grubu sıçanlarda sütür materyali çevresinde bağ dokusu elemanları (H+E x 500)



Resim 5- Deneş grubu, anastomoz bölgesi sagital kesitte epineöral bağ dokusu miktarının belirgin olarak az olduğu (H+E x 200)



Resim 6- Kontrol grubu, anastomoz bölgesi sagital kesitte epineöral bağ dokusu (H+E x 200)

## 2. ELEKTROFİZYOLOJİK BULGULAR

Motor ileti hızı çalışmaları için sinir seyri boyunca iki veya üç noktadan uyarılmaktadır. Deney hayvanlarında ise ekstremite boyu, klasik sinir ileti hızı çalışmalarındaki boyutlara elvermeyecek ölçüde küçük olduğundan terminal latens ölçümü ve elde edilen M cevap ampütüdünün incelenmesi ile yetinilmiştir. Terminal latens iki komponentten meydana gelmiştir. 1. sinir iletimi, 2. Nöromusküler geçiş.

ENMG de uyarı için kullanılan kare dalgaların süresi 0,05 ile 1,0 msn arasındadır. Genel olarak yüzevel elektrodlarla sağlıklı bir sinirden 0,1 msn süreli ve 150-300 V veya 20-40 mA şiddetinde akımla tam aktivasyon elde edilir. Bazı hastalık hallerinde ki bunlar sinir eksitabilitesinin azaldığı durumlardır, uyarı şiddetinin arttırılması gerekebilmektedir.

Kuşkusuz yukarıdaki bilgiler insanda yüzey elektrodlarla ciltten elde edilen kayıtlara ilişkindir. Çalışmamızda ise siyatik sinir üzerinden direkt uyarı verildiğinden diğer değerlerle birlikte deney grubunda sağlam siyatik sinirden eşik değer elde edilmiş ve kıyaslamada kullanılmıştır.

Eşik değerle ilk cevap elde edildikten sonra uyarı şiddeti girerek arttırılarak, şiddetin arttırılmasıyla kas cevabının büyüklüğünün değişmediği supramaksimal değere ulaşılmış ve latens ve ampütüd ölçümleri bu noktada yapılmıştır.

Latensler usulüne göre stimulus antefleksiyondan negatif defleksiyon başlangıcına kadar olan süre olarak alınmıştır. Bu zaman aralığı iki komponentten meydana gelir. 1. Uyarı noktasından sinir terminaline kadar olan sinir iletimi, 2. Kas membranının depolarizasyonuna neden olacak nöromusküler geçiş zamanı.



Bu bilgiler ışığında çalışmamızda deney ve kontrol grubundaki sıçanlarda elde edilen elektrofizyolojik değerler Tablo 1, 2, 3'te gösterilmiştir.

Deney grubundan operasyonlu sıçanlarla kontrol grubundan operasyonlu sıçanların ölçülmüş eşik değerleri eşlenmemiş kıyas yöntemi kullanılarak değerlendirildiğinde  $t=2,677$  bulunmuştur. % 95 lik güvenlik sınırı alındığında t tablosundan  $t=0,005:27=2,052$  dir.  $t=2,677>2,052$  ve  $0,01<P<0,02$  olduğundan deney ve kontrol grubundaki operasyonlu ratlar arasındaki eşik değerleri birbirinden anlamlı şekilde farklıdır.

Yine deney grubu operasyonlu sıçanlarla kontrol grubu operasyonlu sıçanların latensleri eşlenmemiş kıyas yöntemi kullanılarak kıyaslandığında  $t=2,002$  bulunmuştur. % 95 güvenlik sınırında t tablosunda  $t=0,05:27=2,052$  dir.  $2,052>2,002$  ve  $0,05<P<0,1$  olduğundan iki grup arasındaki farklılık anlamlı değildir.

Deney grubu operasyonlu sıçanlarla kontrol grubu operasyonlu sıçanların M cevap amplitüdüleri eşlenmemiş kıyas yöntemi kullanılarak değerlendirildiğinde.  $t=0,804$  bulunmuştur. % 95 güvenlik sınırında t tablosunda  $t=0,05:27=2,052$  dir.  $2,052>0,804$  ve  $0,4<P<0,5$  olduğundan farklılık anlamlı değildir.

Tablo 1  
UYARI EŞİĞİ

RAT	DENEY GRUBU		KONTROL GRUBU	
	OPERASYONLU	OPERASYONSUZ	OPERASYONLU	OPERASYONSUZ
1.	25	20	30	20
2.	15	15	15	25
3.	25	20	15	15
4.	30	20	25	25
5.	20	20	15	15
6.	35	25	15	15
7.	25	25	20	15
8.	30	25	15	10
9.	25	25	25	20
10.	30	20	20	15
11.	25	15	20	20
12.	15	20	25	30
13.	25	15	25	20
14.	30	25	15	15
15.	-	-	20	15
Ort.	25,3 V	20,7 V	20 V	18,3
Std. D.	5,7	3,8	5	5,2

Tablo 2  
LATENS

RAT	DENEY GRUBU		KONTROL GRUBU	
	OPERASYONLU	OPERASYONSUZ	OPERASYONLU	OPERASYONSUZ
1.	2.5	1.4	2	1.4
2.	1.8	1.6	1.2	1.2
3.	2.8	0.6	1.4	1.2
4.	1.2	1.6	2.2	1
5.	1.2	1.2	1.2	1.2
6.	2.4	1.4	1.6	1.4
7.	3.6	1.2	2.2	1.2
8.	2.2	1.6	3	1.6
9.	2	1.6	2	1.8
10.	2	1.2	1.4	1.4
11.	1.8	1.2	2	1
12.	2.2	1.4	1.4	1.2
13.	1.8	1.2	1.6	1.2
14.	2.2	1.4	1.6	1.2
15.	-	-	2	1.4
Ort.	2.1	1.3	1.7	1.3
Std. D.	0.6	0.2	0.4	0.2

Tablo 3  
M CEVAP AMPLITODU

RAT	DENEY GRUBU		KONTROL GRUBU	
	OPERASYONLU	OPERASYONSUZ	OPERASYONLU	OPERASYONSUZ
1.	3	5	3	3
2.	2.5	6	4	2
3.	8	4	6	2
4.	5	14	0.5	2
5.	2.5	2	3	2
6.	2.5	4	8	6
7.	4	4	2	6
8.	3	5	0.5	1
9.	3.5	3.5	3	5
10.	3	4	2	5
11.	1.5	7	2	6
12.	3	4	7	7
13.	4	7	3	4
14.	3.5	6	4	4
15.	-	-	3	5
Ort.	3.5 mV	5.5 mV	3.4 mV	4 mV
Std. D.	1.5	2.8	2.1	1.8

## İ R D E L E M E

Periferik sinir cerrahisinde son 100 yılda kaydedilen gelişmelere rağmen hiç bir teknikte % 100 başarı oranının olmaması, halen çeşitli sinir onarım yöntemlerinin deneysel olarak araştırılmasını gündemde tutmaktadır. Cerrahi tedavi sonuçlarını olumsuz yönde etkileyen birçok faktörün mevcut olması sebebi ile her faktörü ekarte etme yönünde çalışmalar devam etmektedir. Amaç kesintiye uğramış aksonal yapının tekrar devamlılığını sağlamaktır. Gerek cerrahi yöntem gerek kullanılan sütün materyali gerekse anastomoz bölgesinde gerginliğin bulunması sinir devamlılığını olumsuz yönde etkileyen aşırı bağ dokusu oluşumunu, dolayısıyla başarısız sonuçları provake eden ana sebeplerdir (3-10-15-16-19).

Bağ dokusu aksonun distal uca büyümesini engellediği gibi komprese ederek zaten dejenera sinirin sekonder olarak leze olmasına yolaçar.

Operasyon esnasında dokunun nazik manuplasyonu ve uygun bir sütün materyalinin seçimi önemli üzerinde durulması gereken konudur. Sinire her operatif travma bağ dokusu oluşumunu arttırır (15-16-19). Yine sütün materyalinin kalitesi ve çapı yabancı cisim reaksiyonunun oluşumuna sebep olup böylece fibrozise yolaçar. Sütün bölgesinde fibrozise yolaçan diğer önemli bir faktör kanamadır. Bu sebeple fasi-küller travmatize edilmeden mikroskop altında fasi-küller üzerindeki ve anastomoz bölgesine yakın kanamalar durdurulmalı, anastomoz bölgesinde sinir uçları arasındaki kuagulumlar temizlenmelidir.

Bazı cerrahlar sütün travmasından ve sütün oluştu-racağı yabancı cisim reaksiyonundan kaçınmak için sinir uçlarını yapıştırıcı (2cyanoacrylat gibi) adhesiv maddeler

Latensler karşılaştırıldığında: Deney grubu ortalaması  $2,1 \pm 0,6$  msn, kontrol grubu ortalaması  $1,7 \pm 0,5$  msn olarak bulunmuştur.  $0,4$  msn gibi kontrol grubu lehine bir fark görülmektedir. Ancak istatistiksel olarak  $t=2,002$ ,  $0,05 < P < 0,1$  olduğundan farklılık anlamlı değildir. Ortalama değerler yukarıdaki şekilde farklı görülmekle beraber denekler tek tek incelendiğinde kontrol grubuna ve hatta operasyonsuz kontrol grubuna yakın latens değerlerinin olduğu görülmektedir. Burada ortalamayı bozan bir özellik ise latensi belirgin olarak diğerlerine göre yavaş bulunan üç deney grubu sıçanında siyatik sinir çevresinde lokal enfeksiyonun varlığıdır.

M cevap amplitüdüleri deney grubunda kontrol grubuna göre  $0,1$  mV daha fazla bulunmuştur. İstatistiksel olarak  $t=0,804$  ve  $2,052 > 0,804$ ,  $0,4 < P < 0,5$  bulunmuş olup anlamlı değildir. Ancak yine değerler tek tek gözden geçirildiğinde ortalamaya etki eden uç değerlerin azlığı ve en düşük amplitüdünde kontrol grubuna göre bir hayli yüksek oluşudur ( $1,5$  ve  $0,5$  mV gibi).

Lokal etkili kortikosteroidlerin sinir rejenerasyonu üzerinde elektrofizyolojik düzeyde, enfeksiyon riski gözardı edildiğinde deneklerin tek tek kıyaslanması sonucu olumlu sonuç ortaya çıktığı görülmüştür.

Sıçanlarda yapılan çalışmamızda enfeksiyon kontrolü, hayvanların anesteziden uyandıktan hemen sonra cilt dikişlerini alması ve yaranın açılması sebebi ile çoğunun en azından erken enfeksiyondan geçtiğini kabul etmemize sebep olmaktadır. Bu şartlar göz önüne alındığında: gerek makroskopik gerek histopatolojik gerekse elektrofizyolojik olarak anlamlı bir kötü sonuç elde edilmedi.

Enfeksiyonun kontrol edilebileceği bir çalışmada daha rasyonel sonuç elde edileceği kanısındayız.

## S O N U Ç

Kortikosteroidler antiödem etkileri sebebi ile nöroşirürjide geniş bir kullanım sahasına sahiptir. Gerek tuzak sendromlarında ve gerek laminektomi sonrası ortaya çıkan ve genellikle iyi bir cerrahi girişim sonucunu bile başarısız kılabilen, scar dokusu oluşumunu engellemek amacı ile kullanılabilceği gibi, periferik sinir lezyonlarının cerrahi girişimi sonrası lokal etkili kortikosteroidlerin kullanılmasının yararlı olacağı kanısındayız.

## K A Y N A K L A R

1. Baslo, P., Erdemir, M., Cambaz, B.; Travmatik Periferik Sinir Yaralanmalarında EMG ve Tedavi Zamanlamasının Değerlendirilmesi, Yeni Symposium 4: 24-33, 1986.
2. Blair, O. Rogers; The Biology of Keloid and Hypertrophic Scar and the Influence of Corticosteroids, Clinics in Plastic Surgery, Vol 4 Number 2, 297-299, Apr. 1977.
3. Cordan, T.; Periferik Sinir Travmalarının Akut Döneminde Kortikosteroidlerin Etkisi, Bursa Tıp Fak. Dergisi, 2: 1-12, 1981.
4. Ducker, T.B., Hayes, G.J.; Experimental Improvments in the Use of Silastic Cuff for Peripheral Nerve Repair, J. Neurosurgery, 28: 582-587, 1968.
5. Ehrlich, H.P., Hunt, T.K.; Effect of Wound Healing and Scar Formation in Surgical Patients, Ann. Surg., 167, 324-327, 1968.
6. Erle, E., Peacock, J.R.; Control of Wound Healing and Scar Formation in Surgical Patients, Arch. Surg, Vol 116, 1325-29, Oct 1981.
7. Guy, L. Odom; Central Nervous System Trauma Reserch Status Report 196-200, 1981.
8. Illingworth, C., Bruce, M.D.; Textbook of Surgical Pathology, Twelfth Ed. 1-6, Churchill-Livingstone Comp. 1979.
9. James, D.H.; Pathophysiology in Surgery, 104-114, Williams-Wilkins Comp. 1985.

10. James, W.S.; Factors Influencing Nerve Repair, Arch. Surg. Vol 93, 335-340, Aug 1966.
11. Kaiser, Hanns; Cortison Derivate in Klinik und Praxis, Georg Thieme Verlag, Stuttgart, 41-42, 1973.
12. Kline, D.G., Hayes G.J., Morse, A.S.; A Comparative Study of Response of Species to Peripheral Nerve Injuries 1: Severance, 11. Crush and Severance with Primary Sture, J. Neurosurgery, 979, 980-988, 1964.
13. Millesi, H., Meissl, G., Berger, A.; Interfascicular Nerve Grafting of Median and Ulnar Nerves, J. Bone Joint Surg. 727-750, Aug 1972.
14. Richmond, Current Concepts in Laser Neurosurgery Research, Laser Assisted Nerve Anastomosis with the Milli Wat Co 2 Laser, Houston Texas, March 29-31, 1985.
15. Samii, M.; Modern Aspects of Peripheral and Cranial Nerve Surgery, Advances and Technical Standards in Neurosurgery, 2: 33-88, 1975.
16. Seddon, H.J.; Surgical Disorders of the Peripheral Nerves 2d Ed. London, Churchill-Livingstone, 1975.
17. Sheila, M.G., Douglas, G.A.; Statistics in Practice, 27-61, Published by British Medical Association, London 1982.
18. Stuart, Smith, Samuel; Aplied Surgical Pathology, 1-19, Blackwell Scientific Pub. Oxford.
19. Sunderland, S.; Nerves and Nerve Injuries 2d Ed, 133-140, Edinburg Churchill Livingstone 1978.
20. Wilkins, H.R., Rengachary, S.S.; Neurosurgey, Vol Two, 1796, 1803, 1804, 1872, Mc Grawhill Book Comp. 1985.



21. Youmans, J.R.; Neurological Surgery, Second ed. Vol. 4, 2363-2380, W. B Saunders Comp.
22. Zambrano, G., Gonzales, A., Rivas, A.; Effect of Dexamethasone on Healing of Sutured Arteries and Nerves, Arch Invest Med 13: 157-166, 1982.

T. C.  
Yükseköğretim Kurulu  
Dokümantasyon Merkezi