**T.C.**
**ATATÜRK ÜNİVERSİTESİ**
**TIP FAKÜLTESİ**
**BEYİN VE SİNİR CERRAHİSİ ANABİLİM DALI**
**ERZURUM**

# DENEYSEL PERİFERİK SİNİR YARALANMALARINDA İNTERFERON BETANIN ETKİSİ

**Tez Yöneticisi**

**Yrd. Doç. Dr. MURTEZA ÇAKIR**

**UZMANLIK TEZİ**

**Dr. Serkan ZENGİN**
**2014**

**ERZURUM**

# İÇİNDEKİLER


| | |
|---|---|
| ONAY | ii |
| TEŞEKKÜR | iii |
| ŞEKİL LİSTESİ | iv-v |
| TABLO LİSTESİ | vi |
| ÖZET | vii |
| İNGİLİZCE ÖZET | vii |
| KISALTMALAR | ix |
| 1) GİRİŞ VE AMAÇ | 1-2 |
| 2) GENEL BİLGİLER | 2-31 |
| 2.1 Periferik Sinir Gelişiminin Embriyolojisi | 2 |
| 2.2 Periferik Sinir Sisteminin Anatomi ve Fizyolojisi | 2-8 |
| 2.3 Periferik Sinir Gelişimini Etkileyen Faktörler | 9-10 |
| 2.4 Periferik Sinir Yaralanmalarının Nedenleri | 10-27 |
| 2.5 İnterferonun Kimyasal Yapısı ve Nöral Doku İyileşmesi Üzerine Etkileri | 27-30 |
| 3) GEREÇ VE YÖNTEM | 31-40 |
| 4) HİSTOLOJİK VE KANTİTATİF ANALİZ YOLLARI | 40-50 |
| 4.1 İstatistiki Analizler | 41 |
| 4.2 Sonuçlar | 42-50 |
| 5) TARTIŞMA | 51-57 |
| 6) SONUÇ | 58 |
| 7) KAYNAKLAR | 59-65 |

**ONAY**

“Deneysel Periferik Sinir Yaralanmalarında İnterferon Beta’nın Etkisi (Deneysel çalışma)’’ isimli tez çalışmamız Beyin ve Sinir Cerrahisi Anabilim Dalı Kurulu’nun 17.02.2011 tarih ve 23 sayılı kararı ve Atatürk Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulunun 28.02.2011 tarih ve B.30.2.ATA.0.23.85-15 sayılı oturumunda incelenmiş ve 5 no’ lu kararı ile tez olarak yapılması onaylanarak, 28.02.2011 tarih ve 15 sayılı yazısı ile Anabilim Dalımıza bildirilmiştir. Tez çalışmamızın, Cerrahi Tıp Bilimleri Kurulunun 06.04.2011 tarihli toplantısında da tez olarak yapılmasının uygunluğuna karar verilmiştir.

# TEŞEKKÜR

Tüm eğitimim boyunca kendime gerek bilgi ve kültürü, gerekse yaşantısı ile hayatımda örnek aldığım, asistanı olmakla gurur ve ayrıcalık duyduğum hocam Prof. Dr. Hakan Hadi Kadıoğlu'na; bana çalışmanın ve başarmanın en önemli erdeminin sabır olduğunu aşılayan ve yol göstericiliğini, desteğini ve yardımlarını esirgemeyen tez hocam, sayın Yrd. Doç. Dr. Murteza Çakır' a ; nöroşirurji eğitimim boyunca bilgi, cerrahi ve disiplin unsurları ile bana örnek olan ve hedefe ulaşma yolunda desteğini esirgemeyen çalıştığım bütün hocalarıma; çalışmamızın histopatalojik değerlendirilmesinde öneri ve yardımlarını esirgemeyen Histopatoloji Anabilim Dalı başkanı Doç. Dr. Deniz Ünal'a, deneysel çalışmanın yapılışı sırasında yardımlarını esirgemeyen Farmakoloji Anabilim Dalı öğretim üyelerinden sayın Prof. Dr. Zekai Halıcı ve ekibine; Veterinerlik Fakültesi Farmakoloji ve Toksikoloji Anabilim Dalı öğretim üyelerinden Yrd. Doç. Dr. Emre Karakuş' a; klemp basınç analizinin yapılmasında yardımlarını esirgemeyen A. Doğan Akçay' a; tez hazırlık ve çalışmalarımda bana sevgi, saygı ve yardımlarını her zaman hissettiğim aileme; nöroşirurji eğitimim boyunca birlikte çalıştığım, araştırma görevlisi abilerime ve arkadaşlarıma, Nöroşirurji Kliniğine, yoğun bakım ünitesine ve ameliyathanesine hizmet veren tüm hemşire ve personellerine teşekkür ederim.

# ŞEKİL LİSTESİ


| ŞEKİL | SAYFA |
|---|---|
| Şekil 1 : Periferik sinirin oluşumu. | 3 |
| Şekil 2 : Nöron yapısı ve sinir lifini çevreleyen miyelin kılıfı hücre dışı sıvı ile ilişkili Ranvier boğumu. | 4 |
| Şekil 3 : Periferik sinirde aksonal yapıyı içine alan üç bağ dokusu tabakası. | 5 |
| Şekil 4 : Periferik sinir yaralanmaları. | 12 |
| Şekil 5 : Periferik Sinir Yaralanmalarında Dejenerasyon Tipleri. | 16 |
| Şekil 6 : İnterferonun sentezi ve etki mekanizması. | 29 |
| Şekil 7 : İnterferonun Beta 1-b' nin moleküler yapısı (C908H1408N246O253S6). | 30 |
| Şekil 8: Deney için kullanılan rat | 32 |
| Şekil 9: Biseps femoris kası künt disekiyonu, siyatik sinire ulaşılması. | 33 |
| Şekil 10: Rat siyatik siniri. | 33 |
| Şekil 11: Rat siyatik sinirinde, 12,5 cm uzunluğunda klempin 1 dk süreyle 1 diş sıkıştırılması ile oluşturulan yaralanma. | 35 |
| Şekil 12: Aksonotmezis tipi yaralanma yapılan ve IFN β uygulanan gruptan alınan siyatik sinir (40*0.65 büyütme). | 35 |
| Şekil 13: Autograph (basma ve çekme) cihazında klemp makasının yüzey alanında oluşturduğu basıncın grafiksel dökümü. | 37 |
| Şekil 14: Deneyde klemp sıkıştırma sürecindeki basıncın ölçüldüğü cihaz. | 37 |
| Şekil 15: Deneyde klempin cihazda kademeli olarak sıkıştırılması. | 38 |
| Şekil 16: Rat siyatik sinirinde oluşturulan kesi tipi yaralanma. | 39 |
| Şekil 17: Tam kesi oluşturulan ve 8/0 naylon sütur ile epinöral olarak sutüre edilmiş rat siyatik siniri. | 39 |
| Şekil 18: Nörotmezis tipi yaralanma yapılan ve IFN β uygulanan gruptan alınan siyatik sinir ( 20*0.40 büyütme). | 40 |
| Şekil 19: Beklenen ortalama aksonal sayısal yoğunluk ± SD (n:5) (20*0.40 büyütme). | 42 |
| Şekil 20: Kontrol grubu siyatik sinir yarı ince kesitleri histolojik görüntüsü. Boya: Toluidine blue | 43 |
| Şekil 21: Travma grubu siyatik sinir yarı ince kesitleri histolojik görüntüsü. Boya: Toluidine blue ( X400); kalın beyaz ok: Onion bulb, kalın yeşil ok: hipertrofik aksolemma, Toluidine blue boyaması | 44 |
| Şekil 22: Travma grubu histolojik görüntüsü; kalın beyaz ok: Onion bulb, kalın yeşil ok: hipertrofik aksolemma ve içerisinde dejenere akson. | 44 |
| Şekil 23: İnterferon uygulanmış travmalı grup histolojik görüntüsü; kalın yeşil ok: yenilenen aksonlara ait miyelin kılıflar kalın yeşil ok: dejenere aksonlar, Toluidine blue boyaması. | 45 |
| Şekil 24: İnterferon uygulanmış travmalı grup histolojik görüntüsü; kalın yeşil ok: yenilenen aksonlara ait miyelin kılıflar kalın yeşil ok: dejenere aksonlar, Toluidine blue boyaması. | 46 |
| Şekil 25: Travmalı ve anastamozlu grup histolojik görüntüsü; kalın yeşil ok: Sindirim odaları, kalın siyah ok: dejenere aksonlar, ince yeşil ok: schwann hücreleri, Toluidine blue boyaması | 47 |

| | |
|---|---|
| Şekil 26: Travmalı ve anastamozlu grup histolojik görüntüsü; kalın yeşil ok: Sindirim odaları, ince yeşil ok: dejenere aksonlar, Toluidine blue boyaması | 47 |
| Şekil 27: İnterferon uygulanmış travmalı ve anastamozlu grup sonuçları; ince yeşil ok: miyelin kılıf yapısı bozulan ve dejenere aksonlar, Toluidine blue boyaması | 48 |
| Şekil 28: İnterferon uygulanmış travmalı ve anastamozlu grup sonuçları; kalın yeşil ok: küçük miyelinli aksonlar ince yeşil ok: miyelin kılıf yapısı bozulan ve dejenere aksonlar, Toluidine blue boyaması | 49 |

# TABLO LİSTESİ


| TABLO | SAYFA |
|---|---|
| Tablo 1: Sinir lifi tipleri | 8 |
| Tablo 2: Seddon ve Sunderland sınıflamasında karşılaştırma | 14 |
| Tablo 3: Histopatolojik değerlendirme sonuçlarımız | 50 |

# ÖZET


## DENEYSEL PERİFERİK SİNİR YARALANMALARINDA İNTERFERON BETANIN ETKİSİ

Periferik sinir yaralanmaları, insanları toplumsal ve ruhsal açıdan etkileyen önemli bir sağlık problemidir. Yaralanmanın iyileşmesi; aksonların yenilenmesinin sağlanması, kesintiye uğrayan bioelektriksel iletimin tekrar başlatılması ve sonuçta periferik sinirin fonksiyonlarını yeniden kazanması sürecidir.

Çalışmamızdaki amaç; interferon (IFN) Beta' nın antioksidan ve antinörotoksik etkisinin periferik sinir yaralanması sonrası olumlu etkilerini göstermektir.

Bu çalışmada, periferik sinir yaralanması oluşturulan ratlara, 28 gün boyunca uygulanan IFN Beta tedavisi sonrasında, iyileşmenin histopatolojik değişiklikleri incelenmiştir. Bu amaçla, her grupta eşit sayıda (10 tane) rat olmak üzere 5 grup oluşturuldu. Birinci gruptaki ratların siyatik sinirleri cerrahi diseksiyonla açığa çıkarıldı. İntraperitoneal serum fizyolojik tedavisi ( plasebo) uygulanarak normal yapı incelendi. İkinci gruptaki ratların siyatik sinirine klempleme yöntemi ile travma oluşturularak (aksonotmezis) 28 gün boyunca intraperitoneal serum fizyolojik tedavisi ( plasebo) uygulandı. Üçüncü gruptaki ratların siyatik sinirine klempleme yöntemi ile travma oluşturularak (aksonotmezis), 28 gün süre ile 4*100.000 IU/kg intraperitoneal IFN Beta tedavisi uygulandı. Ayrıca ikinci ve üçüncü gruplarda; klempleme yöntemi sırasında uygulanan klempin, yüzey alanının tam orta noktasına etki eden her bir dişin basınç (P), kuvvet (F) ve alan(A) ilişkisi de değerlendirilmiştir. Dördüncü gruptaki ratların siyatik sinirine 10 numara bistüri ile tam kesi oluşturulup (nörotmezis), uç uca anastomoz yapılıp 28 gün boyunca intraperitoneal serum fizyolojik ( plasebo) tedavisi uygulandı. Beşinci gruptaki ratların siyatik sinirine tam kesi oluşturulup ( nörotmezis) uç uca anastomoz yapılıp, 28 gün süre ile 4*100.000 IU/kg intraperitoneal IFN Beta tedavisi uygulandı.

Yapılan ışık mikroskopu incelemelerinde, IFN Beta uygulanan gruplarda, aksonolizis, akson dejenerasyonu ve ödem açısından anlamlı değerler elde edilmiştir. İstatistiksel olarak anlamlı olan bu değerler, IFN Beta' nın antioksidan ve antinörotoksik etkisinin olduğunu ve bu durumda periferik sinir yaralanmalarında interferonun iyileşmeye olumlu etkilerinin olduğunu göstermektedir.


**Anahtar kelimeler:** Siyatik sinir, bioelektriksel iletim, aksonotmezis, nörotmezis, interferon.

## ABSTRACT

**THE EFFECT OF INTERFERON ON EXPERIMENTAL PERIPHERAL NERVE INJURY**

Peripheral nerve injury is a major problem that affects people`s lives in aspects of social and mental conditions and loss of work force. Healing of those wound provides refreshment for the axons, restarts the broken bioelectrical flow, and finally results in having all functions back.

The aim of our study; antioxidant and anti-neurotoxic effects of IFN beta is to show that the positive effects after the peripheral nerve injury.

In this study task, histopatological changes of a peripherally injuried rats after 28 days were observed upon applying IFN Beta cure for 28 days. In this emprical study, 5 groups were made up of which each of them has 10 rats. In the experimental animal in the first group, by means of surgery in teruvention, syatic nerve was removed. Intraperitoneal serum physiologic treatment was applied to the group for 28 days and normal structure was tried tabe examined. For experiment animals in the second group, aksonotmezis was tried tabe formed by means of clemp method of siyatic nerve, and for 28 days, intraperitoneal serum physiologic treatment ( placebo ) was applied. For experimental animals in the third group, aksonotmezis also was tried to be formed by means of siyatic nerve clemp method and then 4*100.000 IU/kg intraperitoneal IFN treatment was applied for 28 days. For experimental animals in the fourth group, nörotmezis was tried to be formed, and anastomosis for end to end was made and intraperitoneal serum physiologic ( placebo ) treatment was applied for 28 days. For the animals in the fifth group, neurotmethsis was also tried to be forbed, and then anastomos end to end was made, and 4*100.000 IU/kg intraperitoneal IFN treatment was applied for 28 days.

In observations using the lighted microscope, significant outcomes obtained about aksonolizis, akson degeneration and edema. These statistically significant values, prove that IFN Beta has antioxidant antineurotoxical effect.

**Key Words:** Peripheric nerve, bioelectrical communication, aksonotmezis, neurotmethsis, IFN Beta.

## KISALTMALAR

| | |
|---|---|
| ATP | : Adenozin tri fosfat |
| ATPase | : Adenozin tri fosfataz |
| BT | : Bilgisayarlı Tomografi |
| MRG | : Manyetik Rezonans Görüntüleme |
| MRN | : Manyetik Rezonans Nörorafi |
| EMG | : Elektromiyografi |
| VEGF | : Vasküler epidermal büyüme faktör |
| FGF | : Fibroblast büyüme faktör |
| IGF | : İnsulin benzeri büyüme faktör |
| IFN | : İnterferon |
| KDa | : Kilodalton |
| IU | : İnternasyonal ünite |
| DNA | : Deoksiribo nükleik asit |
| MS | : Multiple Skleroz |
| NGF | : Sinir büyüme faktör |
| NPF | : Nörit sitimüle faktör |
| RNA | : Ribonükleik asit |
| mm | : Milimetre |
| F | : Kuvvet |
| X | : Kuvvetlerin yüzey alanında oluşturduğu kuvvet |
| N | : Newton |
| P | : Basınç |
| A | : Alan |
| mPA | : Megapascal |

# 1) GİRİŞ VE AMAÇ

Sağlık; kişinin ruhen, bedenen ve sosyal yönden tam bir iyilik halinde olmasıdır.Bu anlamda, periferik sinir yaralanmaları, toplumların sağlık problemleri arasında moral ve iş gücü açısından önemli yer tutmaktadır. Bindokuzyüzlü yıllara kadar, periferik sinir cerrahisinin zararlı olduğuna inanılmış, sinirlerin anatomik bütünlüğü bozulunca tekrar iyileşmeyeceği kabul edilmiştir. Yirminci yüzyıl ile birlikte periferik sinir yaralanmalarında cerrahi uygulanmaya başlamış ve mikroskobun cerrahide kullanmaya başlanması ile iyileşme oranlarında artış olmuştur (1, 2).

Periferik sinir yaralanmaları Seddon ve Sunderland tarafından, periferik sinirin anatomisi, nöral elementler ve konnektif doku hasarı göz önüne alınarak sınıflandırılmıştır. Seddon 1943 yılında periferik sinir yaralanmalarını, nöropraksi, aksonotmezis ve nörotmezis olarak sınıflamıştır. Daha sonra Sunderland, bu sınıflamayı yaralanmanın şiddetine göre beş dereceye ayırmıştır (1, 3, 4).

Periferik sinir ve spinal kord yaralanmaları sonrası iyileşmeyi hızlandırmak ve normal yapıların oluşumunu sağlamak amacıyla birçok deneysel çalışmalar yapılmaktadır.Bu çalışmalar daha çok spinal yaralanmalar ile ilgili olup kullanılan maddeler ile henüz periferik sinir yaralanmalarında yeterince çalışma yapılmamıştır.

İnterferon (IFN), virüslere karşı bir savunma tepkisi olarak vücut hücreleri tarafından üretilen, birbirine yakın birkaç proteinin adıdır.Virüslerin hücre içinde çoğalmasını önleyen interferonlar, vücudun en hızlı üretilen ve bu tür organizmalara karşı en önemli savunmasıdır.Virüs enfeksiyonlarının pek çoğunun insanlarda hayati tehlike yaratmaması, aslında interferonların etkisinin sonucudur.Bütün omurgalı hayvanlar ve olasılıkla da omurgasızlardan bazıları interferon üretir.İnterferon ancak hücrelerin bir virüs ya da başka bir yabancı madde tarafından uyarılması sonucu üretilir; buna karşılık interferon virüslerin doğrudan doğruya çoğalmasını engellemez.Bir hücrenin virüs saldırısına uğraması, interferon üretimine ilişkin depo edilmiş bilgiyi taşıyan DNA'sındaki bir geni etkin duruma getirir; hücre bir saat kadarlık bir süre içinde çok küçük miktarlarda interferon üreterek salgılamaya başlar.Bu interferonun uyardığı çevredeki öbür hücreler, protein sentezi süreçlerini, virüsün hücrelerin içinde artık bölünemeyeceği bir biçimde değişikliğe uğratarak proteinler üretir.Bunun sonucu, virüsün hücre içinde daha fazla üremesi engellenir.Hayvanlarda virüs hastalıklarının çoğunun doğal olarak iyileşmesi ile interferon arasında önemli bir nedensel ilişki saptanmıştır. Üç ayrı

interferon tipinden hangisinin üretileceğini, interferon üreten hücrenin tipi ile interferon üretimini uyaran virüs tipi belirler. Alfa ve gamma interferonlar esas olarak bir akyuvar tipi olan lenfositler tarafından üretilirken, beta interferonlar vücut hücrelerinin çoğu tarafından üretiliyor olabilir.

Periferik sinir yaralanmalarında iyileşme; aksonların yenilenmesinin sağlanması, kesintiye uğrayan bioelektriksel iletimin tekrar başlatılması ve sonuçta periferik sinirin fonksiyonlarını yeniden kazanması sürecidir. Bu çalışmada, periferik sinir yaralanması oluşturulan ratlara, uygun IFN beta tedavisi sonrasındaki histopatolojik değişiklikler araştırılacaktır.

## 2) GENEL BİLGİLER

### 2.1.Periferik Sinir Gelişiminin Embriyolojisi:

Sinir dokusu embriyolojik olarak ektodermden köken alır.Nöroepitelyal hücrelerin bölünmesi ile nöroblast oluşur.Bu hücreye apolar nöroblast da denir.Bu hücrelerin embriyolojik gelişimi sürecinde, kenarlarından çıkan uzantılar sayesinde bipolar nöroblast oluşur.Bu uzantılardan hızlıca büyüyeni aksonu, dallanan uzantı ise dendriti oluşturur.Bu haliyle multipolar nöroblast adını alır ve matür nöronu oluşturur.Matür nöronların bölünerek çoğalma fonksiyonu yoktur.Embriyolojik gelişimin yaklaşık yedinci haftasında nöronlar ekstremitelere doğru tomurcuklanarak ilerlemeye başlar.Schwann hücreleri nöral tomurcuktan kaynaklanır ve periferik sinirlerin miyelinizasyonunu meydana getirirler.Bu yapıya nörilemma adı verilir.Myelinizasyon embriyolojik gelişimin yaklaşık dördüncü ayından itibaren oluşmaya başlar (4).

### 2.2. Periferik Sinir Sisteminin Anatomi ve Fizyolojisi:

İnsan sinir sistemi dört bölümden oluşur. Bunlar:

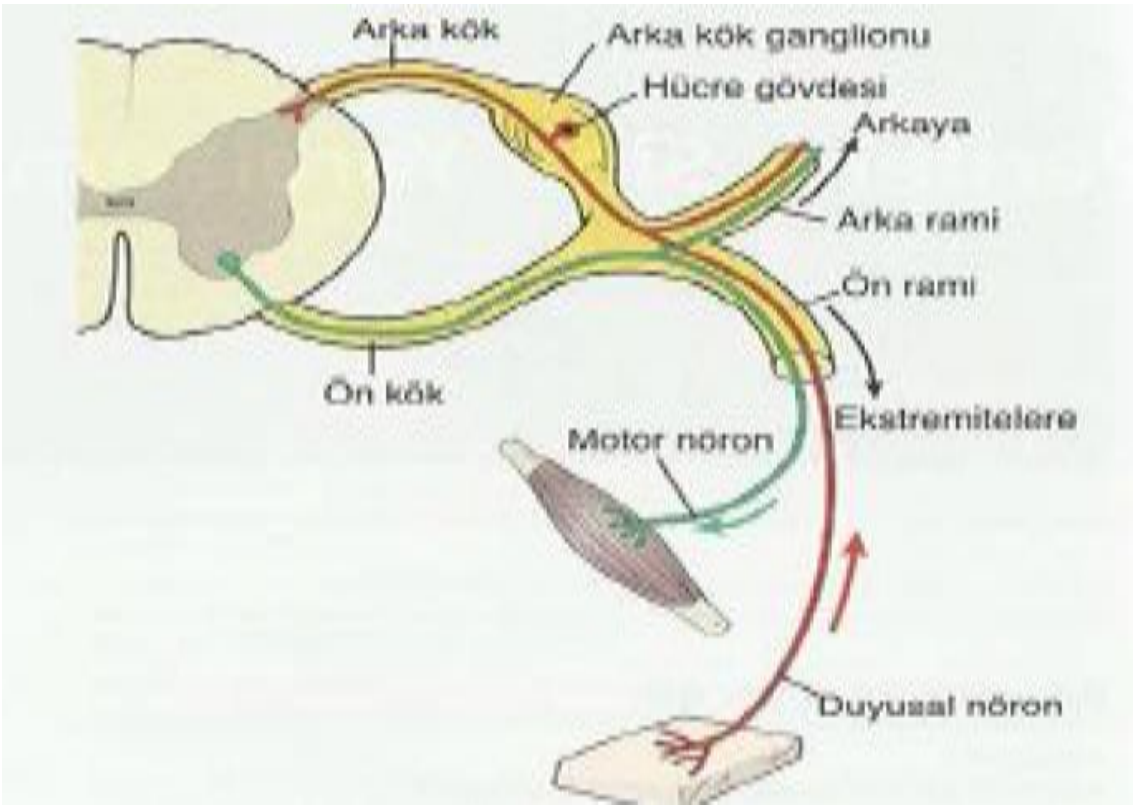
1- Merkezi Sinir Sistemi

2- Omurilik

3- Otonom Sinir Sistemi

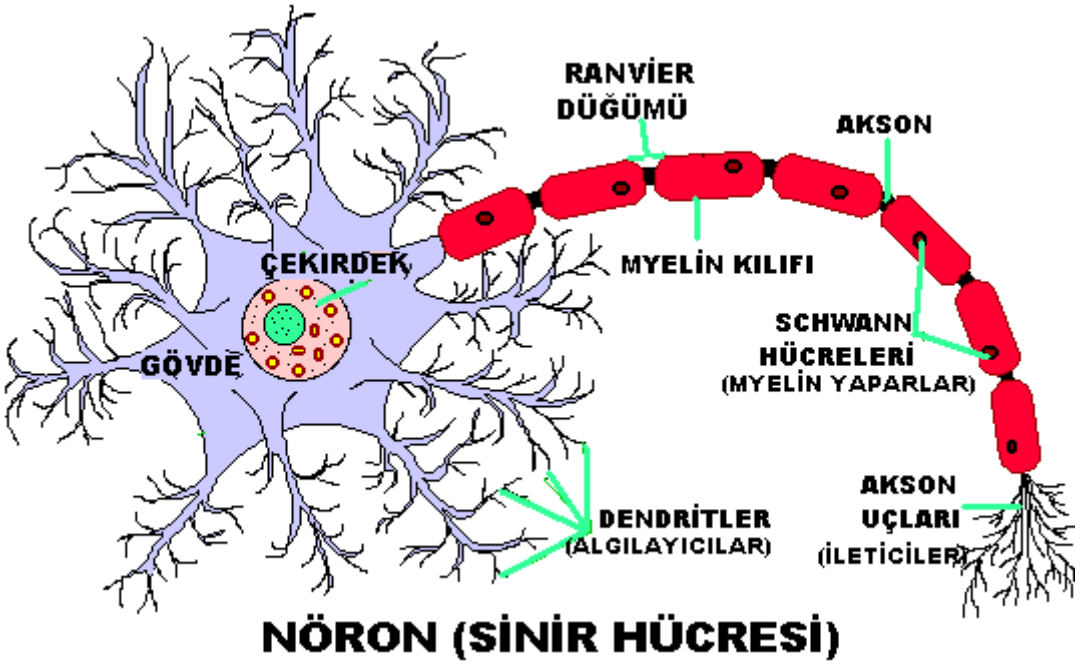
4- Periferik Sinir Sistemi

Periferik sinirler duysal, motor ve otonomik sinir liflerini içerirler. Omurilik ön boynuzunda yerleşmiş ikinci motor nöronların aksonları ön kökten omuriliği terk ederler ve periferik motor sinir liflerini oluştururlar. Periferik duysal sinir liflerinin gövdeleri ise omuriliğin dışında, intervertebral foramende yerleşimli arka kök ganglionu içindedir.Bipolar duysal nöronların periferik uzantıları periferik sinir içinde yer alırken, santral uzantıları arka kök yoluyla omuriliğe girerler.Spinal sinirler arka (dorsal rami) ve ön (ventral rami) dallara ayrılırlar.Arka dallar, omurganın üzerindeki cildin duyusunu ve paraspinal kasların innervasyonunu sağlar.Ön dallar ise göğüste interkostal sinirleri oluştururken, boyunda ve ekstremitelerde servikal, brakiyal ve lumbosakral pleksusları oluşturur. Brakiyal pleksusu oluşturan sinir lifleri üst, orta, ve alt trunkusları yapar. Bunlar daha sonra anterior ve posterior divizyonlar halinde devam eder ve sonunda lateral, posterior ve medyal kordlar olarak son bulur. Kordlardan üst ekstremitenin periferik sinirleri çıkarlar. Alt ekstremitede ise lomber ve sakral pleksus net bir ayrım göstermediği için lumbosakral pleksus olarak birlikte anılırlar. Lumbosakral pleksus dorsal ve ventral dallara ayrılır. Daha sonra periferik sinirleri oluşturur ( Şekil 1) (5, 6).




**Şekil 1:** Periferik sinir oluşumu (7).

Periferik sinir sistemi bir kablo sistemi şeklinde olup, spinal korttan aldığı iletileri uygun yerlere iletir ve vücudun belirli bölgelerinden aldığı iletileri spinal korda ulaştırır.Bu fonksiyonu ile periferik sinir sistemi organizmanın duyusal, motor ve otonomik fonksiyonlarının düzenlenmesinde önemli rol oynar. Merkezi sinir sisteminde bulunan 12 çift kranial sinir ve spinal korttan köken alan 31 çift spinal sinir periferik sinir sistemini oluşturan yapılardır. Periferik sinir sisteminin iki çeşit motor lif yapısı bulunur. Bunlar, iskelet kaslarında sonlanan somatik motor lifler ile düz kas, kalp kası ve bez yapılarında sonlanan otonomik liflerdir. Periferik sinir sistemini oluşturan sinir hücresi, perikaryon denilen bir gövde ile akson ve dendrit adı verilen uzantılardan oluşur (5, 8).



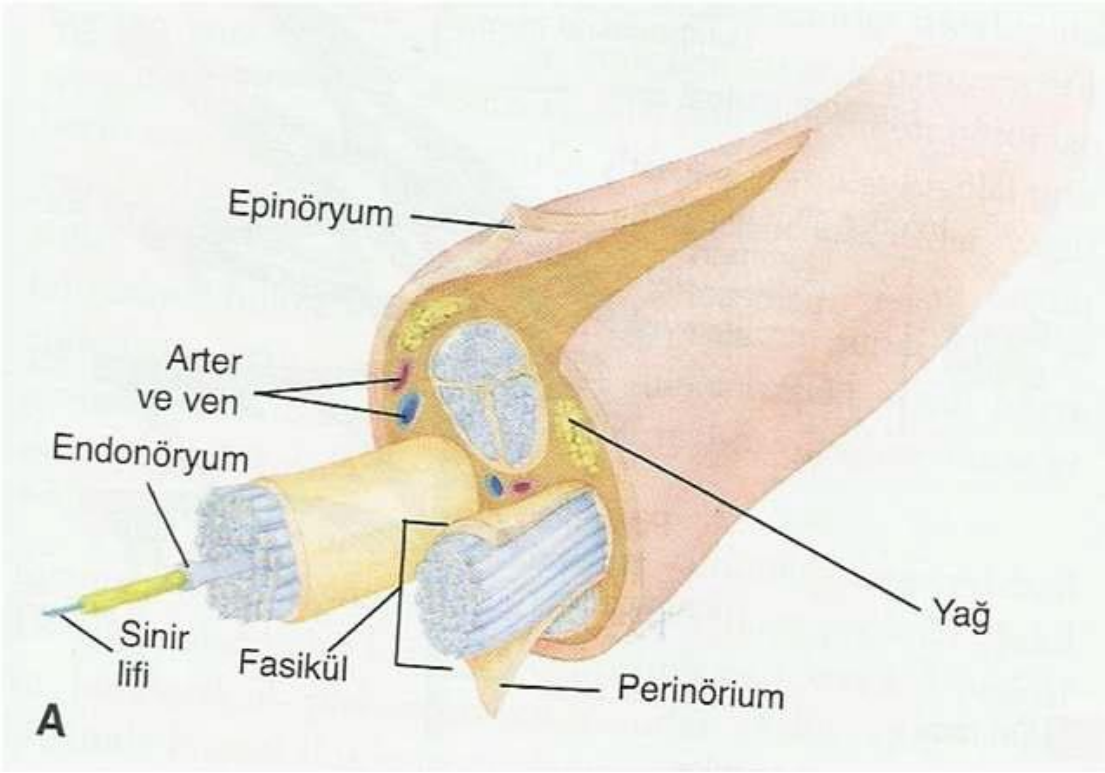

**Şekil 2:** Nöron yapısı ve sinir lifini çevreleyen miyelin kılıfı hücre dışı sıvı ile ilişkili Ranvier boğumu (9).

**Perikaryon:** Yapısında nukleus, mitokondri, golgi cisimciği, ribozom, polizom, lizozom bulunur. Perikaryonun stoplazmasında, iyonların taşınmasında rol oynayan ve aynı

zamanda nöron hücre şeklinin korunmasında ve desteklenmesinde etkisi olan nörofibriller, Nissl cisimcikleri, lipofussin, melanin, demir içeren granüller bulunur (10).

**Dendrit:** Gövde ile bağlantılı kısa uzantılardır. Uyarıları alıp hücre gövdesine taşırlar.

**Akson:** Periferik sinir hücresinin akson tepeciğinden başlayan, çapları 1-24 mikron arasında olan, uzunlukları milimetreden metreye kadar değişebilen tek bir uzantıdır. İçerisinde organel içeren aksoplazma, longitudinal ve tubuler yapılar bulunur. Akson uzantıları başka bir akson uzantısı, dendrit uzantıları veya perikaryon hücre gövdeleri ile birleşebilirler.Bu birleşme iletiyi sağlar. Nörotubuller sayesinde proteinler, enzimler ve besleyici faktörler iletilerek, hem son plağın beslenmesi hem de perikaryondan son plağa bilgi taşınması sağlanmış olur (11, 12).




**Şekil 3:** Periferik sinirde aksonal yapıyı içine alan üç bağ dokusu tabakası (13).

Periferik sinirler, aksonları çevreleyen endonöryum, fasikülleri çevreleyen perinöryum ve siniri dışardan sınırlayan epinöryum tarafından sarılmıştır. Endonöryum kapalı bir kompartman değildir. Bir intertisyel boşluk olarak sinir köklerinden hedef organlara kadar uzanır. Endonöryum iletim görevi görmeyen tüp şeklinde bir yapıdır. İçerdiği yağ hücreleri travmaya karşı koruyucudur. Yağ dokusunun azaldığı diabet gibi hastalıklarda travmaya karşı

direnç azalır. Endonöryal mikrodamarlar kan-sinir bariyeri görevi görürler. Birkaç akson bir araya gelerek fasikül adı verilen sinir demetlerini oluşturur. Bu fasiküller perinöryum tarafından sarılır. Perinöryum yapısı nedeniyle sinir lifleri arasında morfolojik ve işlevsel bütünlüğü sağlamada spesifik endonöral bir boşluk sağlar.Perinöral hücreler arasındaki kollagen fibriller endonoryumdakilerle aynı yapı ve çaptadırlar.Perinöral demetler mikroskop ile görülebilen en küçük sinir segmentidir.Fasikül demetleri birleşerek periferik siniri oluşturur ve periferik sinir böylece en dıştan epinöryum denen zarla çevrelenir.Epinöryum geniş bir örtüdür ve içinde vasa nervorumları taşır.Epinöryum içeriye doğru uzanarak epifasiküler epinöryumu da meydana getirir (11, 12, 14).

Periferik sinirin vasküler yapısı periferik sinir cerrahisi açısından önemlidir. Besleyici arterlerde değişkenlik olması ve epinöral ve endonöral vasküler yataklar arasında anastomoz olması cerrahi başarıyı etkiler. Besleyici bir arter sinire ulaştığında distale doğru seyreder ve bir ağ kuracak şekilde birçok damarlar verir. Bu pleksusutan çeşitli arterioller ve kapillerler ayrılır. Bunlar daha içerdeki perinöral ve epinöral damar ağlarına kadar ulaşır. Damarların çoğu sinir liflerine paralel uzanır. Toksik, iskemik ve mekanik (travma) etkilerle vasküler yapı bozulabilir (14).

**Schwann Hücresi:** Merkezi sinir sisteminde oligodentrositlerin görevini periferik sinir sistemi gelişiminde üstlenen, üçgen görünümlü, oval nukleus içeren hücrelerdir. Tüm periferik sinirler schwann hücreleri tarafından kuşatılır. Bu hücreler satellit hücrelerdir.Schwann hücreleri; trofik faktörlerin, iyonik ortamın, nörotransmitterlerin uygun dağılımının sağlanması ve myelinizasyon görevlerini üstlenir. Bir sinir ezildiği yada kesildiği zaman meydana gelen dejenerasyon, aksonun distalinde başlar ve bu dejenerasyon akson kılıfının fagositozu, schwann hücre proliferasyonunu içerir. Yani oluşan reaksiyon, schwann hücresi ve aksonun ortak reaksiyonudur. Meydana gelen metabolik veya kimyasal hasar schwann hücresini etkiler ve bunun sonucu demiyelinizasyon gelişir (15, 16).

### 2.2.1. Myelin Kılıfın Oluşumu:

Myelin kılıf henüz intrauterin hayatta iken oluşmaya başlar ve doğumdan sonra da ilk yıllarda devam eder. Önce schwann hücresi bir kenarından kıvrımlaşır ve bu kıvrıma sinir klıfı ve akson yerleşir. Akson bu kıvrıma gömülmeyi sürdürür ve schwann hücresi dış plazma membranı tarafından oluşturulan mezakson ile çevrelenir. Bu olay sonucunda schwann hücresi aksonun çevresini sarmış olur. Sinir lifi ve akson gelişimini tamamladıkça schwann hücresinin aksonu sarma işlemi sıkılaşır. Myelin kalınlığı schwann hücresinin aksonu sarma işlemi

sırasındaki dönüşlerinin sayısı ile doğru orantılıdır. Ranvier nodu, schwann hücresinin sonlanma noktalarıdır. Ranvier nodu bölgesinde myelin kılıfı incedir ve aksolemma burada görülebilir (17, 18).

### 2.2.2. Periferik Sinir Lifleri:

Myelinli ve myelinsiz lifler merkezi sinir sisteminin bir devamı olarak, periferik sinir liflerinde de bulunur. Periferik sinir lifleri:

**1- Myelinli Sinir Lifleri:** Hızlı iletim sağlayan liflerdir. İlk önceleri tüm lifler myelinsizdir. Daha sonra schwann hücreleri liflerin etrafını bir spiral şeklinde sarar. Gelişimin devam etmesiyle spiral sayısı artarak matür myelin oluşur.Myelinin kalınlığı bir akson boyunca sabittir. Myelin kılıfın iç ve dış yüzü 20-30 nm kalınlığındadır. Küçük çaplı aksonların myelini ince, geniş çaplı aksonların myelini ise kalındır. Ranvier düğümleri arası ne kadar uzun ise myelin o kadar kalındır (14, 19-21).

**2- Myelinsiz Sinir Lifleri:** Myelinsiz lifler schwann hücresinin stoplazmasıyla çevrelenmiştir. Bu liflerde ranvier boğumu yoktur.Myelinsiz aksonların çapları 0.3-2.5 milimikron arasında değişir.Memelilerde kutanöz sinirleri, dorsal spinal rootların aksonlarının %75'ini, kas liflerinin %50'sini, ventral spinal rootların aksonlarının %30'unu myelinsiz lifler oluşturur.Otonomik postganglionik liflerin tamamı myelinsiz liflerden oluşur. Bu liflerde myelin kılıf olmadığından sıçrayıcı tarzda iletim görülmez (14, 15, 20, 22, 23).

### 2.2.3. Sinir Liflerinin Sınıflandırılması:

İletim hızlarına göre sinir lifleri üç gruba ayrılmıştır:

1- **A grubu lifler:** Bunlar α,β,γ, δ gibi alt gruplara ayrılır. A grubu lifler çap olarak en büyük, en kalın myeline ve en hızlı iletime sahiptir. Kas iğciklerinden gelen afferent lifler, derinin kalın miyelinli hızlı ileten duysal afferentleri ve omurilik ön boynunda yer alan motor hücrelerin kaslara giden efferent lifleri bu gruptandırlar.

2- **B grubu lifler:** Preganglionik otonomik afferent liflerdir. B grubu lifler daha ince miyelinli olup preganglionik otonomik efferent lifleri içerir.

3- **C grubu lifler:** Myelinsiz liflerdir. C grubu lifler küçük çaplı miyelinsiz lifleri içerir. Postganglionik otonomik efferent lifler ve ağrı, ısı duyumunda görevli somatik afferent liflerin çoğunluğu bu gruptandırlar.

Diğer bir sınıflama da ise, myelinli lifler grup I, II ve III olarak ve myelinsiz lifler ise grup IV olarak sınıflanmıştır (14, 24).

**Tablo 1:**Sinir lifi tipleri

| LİF TİPİ | SİNİR ÇAPI(μ) | FONKSİYONU |
|---|---|---|
| Aα | 20-12 | Motor |
| Aβ | 12-6 | Motor |
| Aγ | 6-3 | Propriosepsiyon |
| Aδ | -2 | Duyu |
| B | <3 | Otonom |
| C | 1.2-0.3 | Duyu |

### 2.2.4. Periferik Sinir Liflerinde Membran Yapısı ve Biyokimyasal Hadiseler:

Periferik sinir membranı, düzenli aralıklarla yerleşmiş proteinleri içeren iki tabaka fosfolipitten oluşmuştur. Membran üzerinde transporttan sorumlu porlar bulunur. Bir aksiyon potansiyelinin oluşumu, membran dinlenme potansiyeli ile diğer aksonlar ve diğer uyarılabilir hücreler arasındaki iletişime bağlıdır. Membran üzerindeki porlar aksiyon potansiyeli ile oluşan voltaj değişiklikleri ile uyarılırlar. Nörolemmanın dış tarafı dinlenim esnasında pozitif, iç tarafı negatif yüklüdür. Bu iki yük arasındaki fark dinlenme potansiyeline eşittir. Periferik sinir membranında bu potansiyel değişiminden sorumlu iyonlar sodyum ve potasyumdur. Bu iyonların membran geçirgenlik oranı farklı olduğu için, membranın iç ve dış yüzü arasında iyon konsantrasyon oranı değişkenlik gösterir. Sodyum hücre dışında hücre içindeki miktarına göre daha fazla konsantrasyonda iken potasyum ise hücre içinde hücre dışına göre daha fazla konsantrasyondadır.Hücreler içindeki negatif yük aminoasitler tarafından oluşturulur.Sodyum ve potasyum iyonlarının hücre membranından geçirgenliğinin farklı oluşu aksiyon potansiyelini oluşturur ve bu potansiyel de periferik sinirde iletimi sağlar. Bu olay küçük bir akson uyarımı ile oluşur. Aksiyon potansiyelinin oluşumu, pasif bir iyon hareketi ile oluşan bir olay

değildir.Na-K ATPase tarafından enerji kullanılarak meydana getirilen aktif bir transporttur.Bir akson uyarıldığında oluşan pozitif yük, komşu aksona doğru yukarıdan aşağı yönde iletilir.İletim ardışık olarak oluşan bir depolarizasyon-repolarizasyon sürecidir. Myelin kılıf aksonu izole ettiğinden sinir boyunca iletim hızında düşme olmamaktadır (14, 25).

### 2.3. Periferik Sinir Gelişimini Etkileyen Faktörler:

Nöronun büyümesi ve canlılığını sürdürmesi için birtakım kimyasal mekanizmaları harekete geçiren faktörlere gerek vardır. Bu faktörler:

**I. Nerve Growth Faktör (NGF):** Beyinde üretilen nörotrofik faktörlerin en önemlisidir. 1951 yılında Levi-Montalcini NGF olarak bilinen proteini tanımlamıştır.Periferik sinir lezyonundan sonra nöral root, duyu ve sempatik nöronların canlılığını arttırdığı ve büyümeyi stümüle ettiği gösterilmiştir. Aynı zamanda beyinde oligodendrositlerde NGF üretildiği tespit edilmiştir (26).

**II. Neurit Promoting Faktör (NPF):** Nöritlertin büyümesini sitümüle eden bir faktördür. Schwann hücrelerinin bazal membranlarında bulunan laminin ve fibronektin gibi glikoproteinlerden üretilirler (27).

**III. Fibroblast Growth Faktör (FGF):** Endotelial hücreler FGF'yi hem sentezler hem de ona yanıt verirler. Ayrıca kemikte osteosit ve osteoblastlardan da üretilir. Fibroblast, endotel, kas ve glial doku olmak üzere birçok hücre topluluğu üzerinde mitojenik aktiviteyi arttırmaktadır (28, 29).

**IV. Platelet Derived Growth Faktör (PDGF):** Hasar gören kan damarına yapışan trombositlerden salınır. Reseptörleri aracılığıyla düz kas, fibroblast ve glial hücreler üzerine proliferatif etkisi vardır (30).

**V. İnsulin Like Growh Faktör (IGF):** Hedef hücrelerde insülin benzeri etki yaparak rejenerasyonu arttırır. Yapılan deneysel çalışmalarda ratlarda siyatik sinir kesisinden sonra rejenerasyonu arttırdığı gösterilmiştir.Cytokinler, immun sistem hücreleri ve glial hücreler tarafından üretilirler.Nöronal olayları düzenler ve nöran canlılığını attırır.Rat siyatik siniri üzerinde bir cytokin olan laminin ile yapılan çalışmada sinire NGF gibi olumlu etkilediği gösterilmiştir (31).

**VI. Araştırma Aşamasındaki Faktörler:** Nörotrofik faktörler olarak anılan bu faktörlerin, deneysel çalışmalarda tek ya da kombine olarak kullanımlarıyla sinir rejenerasyonunun farklı aşamalarını olumlu yönde etkileyebildikleri gösterilmiştir. Özellikle

sinir hücre ölümünü engelleyen, aksonal tomurcukların büyümesini stimüle eden ve nöropatik ağrıyı azaltan NGF ve GDNF ailelerine ait nörotrofinler ile yapılan pek çok çalışma mevcuttur. Kollajen, laminin ve fibronektin gibi ekstrasellüler matriks moleküllerinin de, periferik sinir yaralanmalarında deneysel kullanımları vardır ve aksonal rejenerasyonu arttırdıkları gözlenmiştir (5, 7, 32).

### 2.4. Periferik Sinir Yaralanmalarının Nedenleri:

Gerilmeye bağlı yaralanmalar, enjeksiyon yaralanmaları, bıçak ve benzeri kesi aletlere yaralanma, kompresyon ve iskemi yaralanmaları, yüksek voltajlı elektirik yanıkları ve ısı yaralanmaları periferik sinir yaralanma nedenleri olarak sayılmaktadır.

#### I. Gerilmeye Bağlı Yaralanmalar:

Periferik sinirlerin kollagen endonöryumları nedeniyle esnek yapıları vardır. Gerilme kuvvetinin sinirin esneme kapasitesini aştığı fraktürler veya luksasyonlar sonrası değişik derecelerde hasar meydana gelir. Sinir gerildiğinde ilk önce epinöryum, daha sonra fasiküller ve en son akson gerilir.İlk hasar gören yapı ise aksondur.Aşırı gerilmeler sonucu oluşan periferik sinir hasarlanmaları fibrozis ile iyileşir. Sinirin koptuğu durumlarda çoğunlıkla cerrahi tedavi gerekir (5, 8, 14, 32).

#### II. Enjeksiyon Yaralanmaları:

Enjeksiyon yaparken iğnenin direkt travması, enjeksiyon alanında oluşan skar dokusunun siniri sıkıştırması veya daha sıklıkla enjekte edilen sıvının sinire olan toksik etkisi nedeniyle sinirde ileti bloğu oluşmasıdır. Cerrahi tamir gerekebilir. Elektromyografi (EMG) çalışması ile cerrahiye karar verilmelidir (5, 8, 14, 33).

#### III. Bıçak ve benzeri kesici cisimlerle olan yaralanmalar:

Kesici ve delici alet yaralanmaları, ateşli silah yaralanmaları ve ekstremitelerde meydana gelen açık yaralanmalar en sık görülen sebeplerdir. Bazı serilerde, bu tip yaralanmaların, periferik sinir yaralanmaları içinde % 30 oranında olduğu bildirilmiştir. Kolay yapılabildiğinden, deneysel yaralanma modeli olarak sık kullanılmaktadır. Tam kesi varsa uç uca onarılmalı, tam kesi olmayan yaralanmalarda en az 4 hafta çevre doku iyileşmesi için beklenmelidir. Eğer ezilme yaralanması varsa nöral hasar fazladır.Bu yaralanmalarda hasta önce medikal tedavi ile izlenmelidir.Eğer 3-4 ay sonra beklenen gelişme olmazsa uygun cerrahi planlanmalıdır (5, 32).

**IV. Kompresyon ve iskemi yaralanmaları:**

Bu tip yaralanmalar, sinirde ayrılma ve kopmanın olmadığı yaralanmaları içerir. Kompresyon sonucu kan akımı bozulur ve hasar oluşur. (mekanik kompresyon ve iskemi) Cumartesi gecesi felci ve kronik tuzak nöropatileri en sık görülen tipleridir.1930 yılında yapılan bir çalışmada kısa süreli turnike uygulamasında, kompresyon ve iskemiden sonra fizyolojik sinir iletim bloğu olmadığı gösterilmiştir (34).Yaklaşık 8 saatlik bir ekstremite iskemisi irreversibl nöral hasar oluşturabilir.Çoğunlukla kompresyon ortadan kaldırıldığında kendiliğinden düzelir (5, 32).

**V. Yüksek Voltajlı Elektrik Yanıkları:**

Bu tür kazalarda.ciddi cilt ve derin doku yanıkları oluşur ve sinirdeki hasarda çok yoğundur. Akım periferik sinirler boyunca santral hücreye gider ve burada hasar oluşturur ki bu da rejenerasyon şansını azaltır (32).

**VI. Isı yaralanmaları:**

Isı yaralanmaları; buhar, sıvı gibi çeşitli nedenlere bağlı nöral hasar gelişebilir. Ciddi yanıklarda motor ve duysal kayıp oldukça ağır olabilir. Bu tip yaralanmalarda doku nekrozu ve enfeksiyon ekarte edildiği takdirde cerrahi girişim hemen uygulanmalıdır.

### 2.4.1. Periferik Sinir Yaralanmalarının Sınıflandırılması:

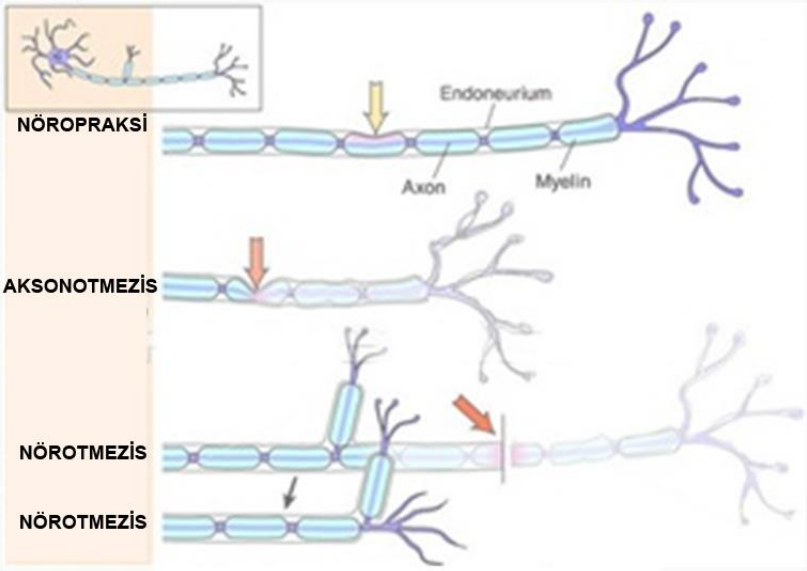
Periferik sinir yaralanmaları Seddon ve Sunderland tarafından, periferik sinirin anatomisi, nöral elementler ve konnektif doku hasarı göz önüne alınarak sınıflandırılmışır. Seddon 1943 yılında periferik sinir yaralanmalarını, nöropraksi, aksonotmezis ve nörotmezis olarak periferik sinir akut veya kronik travmaya uğradığında üç farklı derecedeki lezyona göre sınıflamıştır. Daha sonra 1951 yılında Sunderland, bu sınıflamayı yaralanmanın şiddetine göre beş dereceye ayırmıştır (5, 14, 32).

**I. Seddon Sınıflaması:**

**Nöropraksi:** Hafif hasar tipidir. Geçici, kısa süreli fonksiyon kaybı ve lokal iletim bloğu görülür. Periferik sinirde meydana gelen lezyon düzeldikten sonra sinirin fonksiyonları tam olarak 6-8 haftada geriye döner.Traksiyon yarlanması, ateşli silah taralanmalarında merminin indirekt etkisi, künt travmalar ve kompresyon yaralanmaları sonucu oluşur.Segmental demyelinizasyon elektromiyografi (EMG) ile tespit edilebilir (14, 32).

**Aksonotmezis:** Sinir çevresindeki mezenşimal yapılar olan perinöryum ve epinöryum korunarak, sinirin akson ve çevresindeki myelin kılıfta komplet kesilme olduğunda oluşan hasardır. Distal kısmında Wallerian dejenerasyon oluşur ve komplet denervasyona neden olur.Distal sinirde tam bir duyu, motor ve otonomik kayıp mevcuttur.İyileşme yeni myelin kılıf oluşumu ve aksonal büyüme şeklinde kendiliğinden olur.Her bir aksonun günlük rejenerasyon süresi ortalama 0,5-2 mm dir (14, 32).

**Nörotmezis:** Sinirin tam anatomik kesisidir. Yaralanma sonrası lezyonun distalinde tam duyusal, motor ve otonomik kayıp mevcuttur.İyileşme sırasında proksimal uçta nöroma oluşur. Cerrahi müdahale olmaksızın iyileşme söz konusu değildir. Çünkü, aksonların yeniden uzaması için klavuzluk edecek mezenşimal doku kaybı olmuş ve skar dokusu oluşmuştur (14, 32).




**Şekil 4:** Periferik sinir yaralanmaları (13).

### II. Sunderland Sınıflaması:

Seddon'un sınıflamasından farklı olarak, Sunderland periferik sinir yaralanmalalarını beş derceye ayırmıştır (Tablo 1).

**Birinci Derece Yaralanma:** Geri dönüşümlü lokal iletimin yavaşlaması ya da bloğudur. Lezyon olarak nöropraksiye uyar (5, 14, 32).

**İkinci Derece Yaralanma:** Perinöryum ve epinöryum sağlam, akson hasarlıdır. Lezyon olarak aksontmezise uyar. Distalde Wallerian dejenerasyon oluşur. Endonoryum korunduğunda, yüksek iyileşme potansiyeli vardır. Genellikle aylar sonra iyileşme olur (5, 14, 32).

**Üçüncü Derece Yaralanma:** Parsiyel endonöryum hasarı vardır. Aksonetmezis ve nörotmezis arasında yer alır. Akut ezilme, kronik kompresyon ve gerilme sonucu oluşur. Perinöryum ve epinöryum korunduğundan, sinirin anatomik devamlılığı tamdır. Fonksiyonel iyileşme tam olmayabilir. Skar dokusu nedeniyle iyileşme yavaş olur (5, 14, 32).

**Dördüncü Derece Yaralanma:** Sadece epinöryum sağlamdır**.** Sinir inspeksiyonda incelmiş olarak görülür.En sık sebep esneme ve akut ezilmedir. Üç ay beklenmeli ve eğer iyileşme izlenmezse, mutlaka cerrahi tamir yapılmalıdır (5, 14, 32).

**Beşinci Derece Yaralanma:** Lezyon nörotmezise uyar. Lezyonun distalinde tam bir duyu, motor ve otonomik fonksiyon kaybı mevcuttur.Rejenerasyon için cerrahi tamir mutlak gereklidir (5, 14, 32).

Bazı yazarlar Sunderland sınıflamasına "Altıncı Derece" yaralanmayı eklemişlerdir. Bu, akson kaybının ve ileti bloğunun birlikte olduğu zararlanmadır. Bazı fasiküller, birinci, ikinci derecede, bazı fasiküller ise üçüncü, dördüncü veya beşinci derecede yaralanmış olabilir.Ayırım için dikkatli elektromiyografik (EMG) inceleme gerektirir (35).

**Tablo 2**: Seddon ve Sunderland sınıflamasında karşılaştırma

| SEDDON | HASAR | SUNDERLAND |
|---|---|---|
| Nöropraksi | İletim bloğu | I.derece |
| Aksonotmezis | Akson etkilenmiş, perinöryum ve epinöryum sağlam | II.derece |
| | Akson ve endonöral tüp devamlılığı bozulmuş, perinöryum ve fasiküller sağlam | III.derece |
| | Akson, endonöral tüp, perinöryum, fasikulusların devamlılığı bozulmuş, epinöryum sağlam | IV.derece |
| Nörotmezis | Tüm sinir turunkusunun devamlılığı bozulmuş | V.derece |

### 2.4.2. Periferik Sinir Yaralanmalarında Dejenerasyon Tipleri:

Periferik sinir yaralanmalarında üç tip dejenerasyon oluşur. Bunlar Wallerian dejenerasyon, aksonal dejenerasyon, segmental demiyelinizasyondur.

**I. Wallerian Dejenerasyon:**

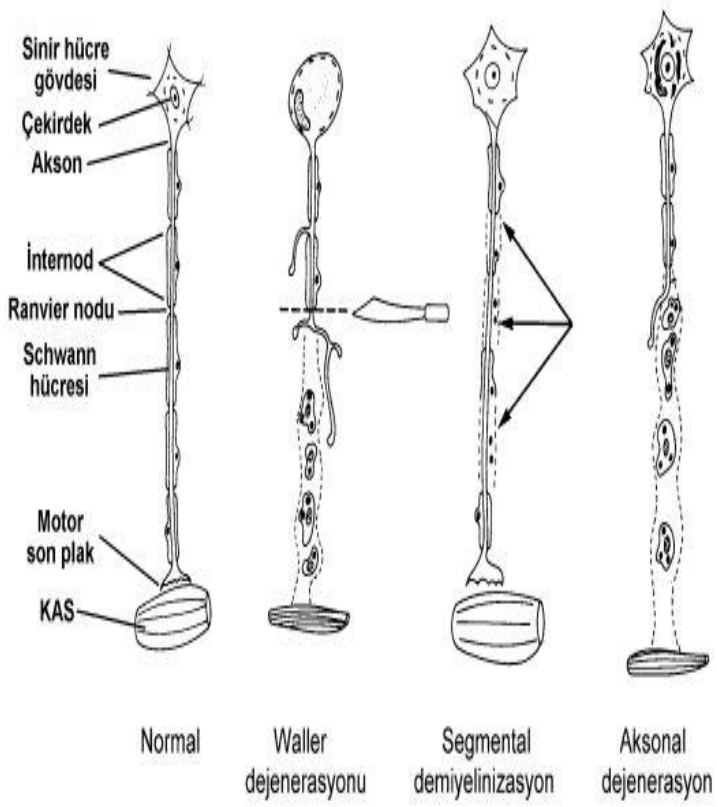
İlk kez 1850 yılında Waller isimli araştırmacı kurbağa hipoglossal sinirinde, sinirin kesilmesi sonrasında distal segmentte oluşan değişiklikleri gözlemlemiş ve bu dejeneratif sürece 'Wallerian dejenerasyon' ismini vermiştir. Kalsiyuma bağlı olarak oluşan dejenerasyondur. Periferik sinirin aksonunun herhangi bir yerinde herhangi bir nedenle (travma, infarktüs, uzamış veya şiddetli baskı gibi) hasarlanması sonucu lezyonun proksimalinde akson sağlam kalır, distal akson ve myelinde ise fiziksel parçalanma oluşur. Daha sonra Schwan hücreleri ve hasarın olduğu bölgeye göç eden makrofajlar dejenere olan akson ve myelini temizlerler. Bu durum, aksonun hasarlandığı yerin, sinirin distaline yakınlığı ile orantılı olarak 4-11 günde gelişir. Myelin kılıf korunduğu ölçüde günde 1 mm rejenerasyon oluşabilir (36-38).

**II. Aksonal Dejenerasyon:**

Periferik sinir gövdesinin veya aksonunun hasarı söz konusudur. Nedeni çoğunlukla metabolik veya toksikdir. Rahatsızlık periferik sinir hücre gövdesini doğrudan etkileyen bir nedenle (poliomiyelit gibi) ya da aksonun bütününü etkileyen bir nedenle (Vincristine isimli sitostatik ilacın aksonal transportu engellemesi sonucu olduğu gibi) de olabilir. Hücre canlılığını kaybederse bu geri dönüşümsüzdür. Akson bütünlüğünün korunduğu ölçüde haftalar-aylar içinde rejenerasyon olabilir. En kötü prognozlu zararlanmadır (36-38).

**III. Segmental Demiyelinizasyon:**

Miyelinli sinir liflerinde, periferik sinir aksonunda bir hasar olmaksızın etrafındaki Schwann hücresinde ve/veya miyelin kılıfında hasar söz konusudur. Demiyelinizasyon, herediter nöropatilerde olduğu gibi tüm sinir boyunca olabilir veya edinsel demiyelinizan durumlarda (Guillain-Barré Sendromu veya Kronik İnflamatuar Demiyelinizan Polinöropati gibi) belirli bir sinir segmentinde söz konusu olabilir. Myelin yenilenebilir bir yapı olduğundan, demyelinizasyonu takiben 15 gün ile 6 ay içerisinde remyelinizasyon tamamlanır (36-38).




**Şekil 5:** Periferik Sinir Yaralanmalarında Dejenerasyon Tipleri (7).

### 2.4.3 Periferik Sinir Yaralanmalarında Spontan İyileşme Süreci:

Bir periferik sinir kesildiğinde oluşan hematom veya komşu doku kesi alanını doldurur.Periferik sinir kesisinin birinci saatinde proksimal uç şişer.Kopma noktasında meydana gelen şişme yaklaşık sinirin iki katıdır. Bu ödem yaklaşık bir hafta devam eder ve sonuçta sinirde tomurcuklanma meydana gelmeye başlar. Üç hafta içerisinde bu tomurcuklanmalar ilerlemeye başlar. Rejenerasyonda nörit oluşumu önemlidir.Nörit büyümesi, mitokondriye sahip akson ucunda oluşmaya başlar.Büyümeyi sağlayan maddeler aksonal son uçtan sağlanır ve akson metabolizmasını etkiler. Bu trofik faktörlerin çoğunu schwann hücreleri ve bir kısmını da denerve olan kaslar ve periferik sinirin kendisi salgılar. İlk birkaç günde schwann hücreleri kendi myelinlerini fagosite ederler. İkinci ve üçüncü günde schwann hücrelerinde proliferasyon

artar. Sağlam bazal lamina ve sağlam kalan schwann hücreleri rejenerasyon için önemlidir. Epinöryum, uygun dizilimin sağlanmasında rol oynar.

**Sinir Hücre Gövdesi:** Aksonal yaralanma sonrasında, altı saat içerisinde sinir hücre gövdesinde hacim artar, hücre çekirdeği perifere doğru yer değiştirir, Nissl cisimcikleri ve granüllü endoplazmik retikulumlar yıkılır ve sitoplazmanın yapısı değişir. Bu değişikliklerin tümüne birden 'kromatoliz' denir.Bu reaksiyonel değişiklikler hasar sonrası 2 ile 3.haftalarda en yüksek değerine ulaşır. Bu değişikliklerin amacı kaybolan aksoplazmik hacmi yerine koyabilmektir.RNA içeren yapılarda, protein sentezindeki hızlanmayı yansıtacak şekilde bir artış olur (3, 14). Rejenere olan akson tomurcuklarının oluşturdukları büyüme konisinin ana komponenti olan aktin, tubulin ve akson büyümesi için gereken yapısal proteinlerin (growth-associated proteins; GAPs) sentezi artarken, transport fonksiyonunda rolü olan nörofilaman proteinlerinin sentezi azalır. Özellikle GAP 43, akson boyunca taşınan bir fosfoproteindir ve rejenere olmakta olan aksonlardaki büyüme konilerinde, akson hasarı sonrası miktarı yaklaşık 100 kat artar, rejenerasyon tamamlandıktan sonra normal düzeyine döner (8, 31). Sinir hasarı sonrasında ortaya çıkan kromatoliz, temel olarak rejenerasyonu göstermekle birlikte, aynı zamanda sinir hücresinin travmadan ne şiddetle etkilendiğinin de bir göstergesidir ve geniş aksoplazmik hacim kayıplarında oluşan kromatoliz ile hücre onarım mekanizmaları başlasa bile, hücre ölümü meydana gelebilir (5). Sinir hücresinde oluşan bu değişikliklerin derecesi, hasarın şiddeti ve yaralanmanın ne kadar proksimalde olduğu ile ilişkilidir. Hücre gövdesine çok yakın yaralanmalar hücre ölümüne neden olabilir (14, 21, 31).Hücre ölümü duyu nöronları için daha tipiktir.Duyu hücre gövdelerinde gerçekleşen hücre ölümünün, hasar sonrası ilk 24 saat içinde gerçekleştiğine dair çeşitli bilgiler vardır ve bu bilgiler ışığında tedavinin ilk 24 saat içerisinde başlaması gerekmektedir. Motor nöronlarda duyu nöronları ile kıyaslandığında hücre ölümü daha az gerçekleşmektedir (8). Dorsal kök ganglionlarında aksonotimezis tipi yaralanmalar sonrasında, apopitozis ilişkili hücre ölümü insidansı %20 ile %50 arasında değişmektedir (5).

**Proksimal Segment:** Aksonal yaralanma seviyesinin proksimalinde, birkaç internodal segment boyunca ilerleyen ve distal segmenttekine benzer bir dejenerasyon görülür. 24 saatlik bir latent period sonrası, proksimal kesik uçta terminal ve kollateral aksonal tomurcuklanmalar meydana gelir.Anterograd ilerleyen bu büyümede, kollateral tomurcuklar aksonun sağlam olduğu Ranvier düğümlerinden köken alırken, terminal tomurcuklar zedelenen aksonun proksimal ucundan çıkar.Hasarlanmış sinirde akson ucundan tomurcuklanma ilk 6 saat içinde başlamasına karşın, bu ilk tomurcuklar genelde rezorbe olurlar.İnternal sitoskeletal yapıları olan kalıcı tomurcuklar, genelde ilk 24 saatin sonunda belirmeye başlarlar.Bu şekilde uzanan her bir tomurcuğa 'rejenerasyon ünitesi' denir.Her bir tomurcuğun ucundaki kısma ise 'büyüme konisi' denir (3, 21, 31).Büyüme konisi, düz endoplazmik retikulum, mikrotübül, mikrofilaman,

mitokondri, lizozom ve diğer veziküler yapılardan zengindir.Aktin filamanları ve myozin içerir.Bu yapılar, büyüme konisinin filapoid çıkıntılar yaparak hareketli olmasını sağlar.Distal sinir segmentindeki Schwann hücre kolonları (Büngner bantları) ve Schwann hücrelerinin bazal laminaları, büyüme konisinin ilerlemesi için uygun ortam sağlarlar.Büyüme konisinin, Schwann hücre bazal laminasında bulunan fibronektin ve laminine affinitesi vardır ve aksonal tomurcukların büyüme yönünü belirleyen faktörlerden biri de bu affinitedir (4, 21).Periferik sinir rejenerasyon kapasitesini, ilk kez Cajal isimli araştırmacı 1928 yılında kedilerin omuriliklerinde yaptığı çalışmalarda göstermiştir.Aksotomiyi takiben proksimal uçta pek çok tomurcuğun oluştuğunu ve bunların distale uzanarak rejenerasyonu sağladığını saptamıştır.Cajal ayrıca rejenere olan aksonların, diğer dokulardan ziyade distal sinir segmentine doğru tercih edilir bir büyüme patterni gösterdiklerini de ortaya koymuştur (nörotropizm) (5, 31).Aksonal tomurcukların sayısı zamanla azalır, bazıları distal segment ile bağlantı yaparken; diğerleri regrese olur.Bağlantıyı yapabilenler mature olurlar.Uç organlardan salgılanan trofik maddeler bu yönlenmeyi düzenlerler (3).

**Distal Segment:** Distal sinir segmentinde akson ve myelin kılıfta meydana gelen hücresel dejeneratif değişikliklere 'Wallerian dejenerasyon' denir. Wallerian dejenerasyon ile akson ve myelin kökenli maddelerin temizlenmesi sağlanırken, rejenere olan aksonun büyümesi için uygun ortam oluşturulur.Prolifere ve diferansiye olan pluripotent Schwann hücreleri, bazal lamina boyunca dizilerek Büngner bantlarını oluştururlar.Ortada oluşan içi boş tüp yapısına endonöral tüp denir (5,14, 32).Aksoplazmik hücresel iskelet, proteolitik enzimler ile yıkılır.Bu işlem kalsiyum bağımlıdır.Aksoplazmada nörofilaman yıkımı, kalsiyum ile aktive olan proteolitik enzimlerle meydana gelir.Myelin, Schwann hücreleri ve makrofajlar tarafından fagosite edilir. Bu fiziksel değişikliklerin büyük bir kısmı ilk birkaç hafta içerisinde tamamlanır, ancak tüm debrisin temizlenmesi birkaç ayı bulur (5, 14). Özel radyografik tekniklerle, Schwann hücre proliferasyonunun üçüncü günde en yüksek değerlere ulaştığı ve hasar sonrası ikinci haftanın sonuna dek azalarak devam ettiği gösterilmiştir (14, 32).Endonöral tüp kılıfı, Schwann hücre bazal laminalarında kollajen birikimine sekonder kalınlaşmaya başlar ve giderek distal segmentte endonöral tüpün genişliği azalır.Eğer endonöral tüp rejenere olan akson ile penetre olamazsa, ilerleyici fibrozis sonucunda tüp tamamen oblitere olur. Endonöral tüpler, hasarlanma sonrası ilk 3 ay içinde orijinal çaplarının %10-20'si kadar bir oranda daralırlar (14). Tomurcuklar proksimal sinir güdüğünden distale doğru ilerlerler.Bu hareketlenme sinir iyileşmesinin başarısını etkileyen en önemli olaydır.Bazı tomurcuklar bağ doku içersine doğru uzanabilirler ki, bu nörinom oluşumu ile sonuçlanır.Tomurcuklar Büngner bantlarını takip ederek, perifere doğru uzanıp hedeflerini bulurlar.Başlangıçta proksimal segmentteki tomurcuklanan akson sayısı, distal segmentteki mevcut akson sayısından daha fazladır, ancak

zaman içerisinde periferik bağlantıyı yapamayan tomurcuklar dejenere olur ve akson sayıları eşitlenir (3,14).İnsanlarda ortalama aksonal rejenerasyon hızı günde 1–2 mm'dir (14). Aksonlar arasında anastomoz sağlanana kadar bu hız kısmen yavaştır fakat bu anastomoz sağlandıktan sonra rejenerasyon hızı günde 3 mm 'ye çıkabilir. Proksimalden distale doğru ilerledikçe rejenerasyon hızı azalmaktadır. Rejenerasyon hızı, hasar alanının sinir hücre gövdesine uzaklığı ile ters orantılıdır. Distal sinir segmentinin vasküler ağı da yaralanmaya cevap olarak, önce vazokonstrükte olur, daha sonra vazodilate olur, ama en başarılı aksonal rejenerasyondan sonra bile orijinal kan akımının ancak %60-80'ine ulaşabilir (32).

Periferik sinir hasara uğradığında, inerve ettiği kaslarda atrofi meydana gelir.Bu nedenle en kısa sürede tamir yapılmalı ve sinir ile kas arasındaki uyum sağlanmalıdır.Periferik sinirin tamiri veya kasın anatomisinin korunması 1 yılı geçerse, kas fonksiyonu bozulur.Eğer bu rejenerasyon 2 yılı geçerse, kas dokusunda geri dönüşümsüz hasar meydana gelir (14).

Periferik sinir yaralanmalarında iyileşme sürecinde operasyon sonrası bakım ve rehabilitasyonda önemli bir yer tutmaktadır.Sinir onarımı veya rekonstrüksiyonundan sonra postoperatif bakım; yara iyileşmesi, eklem mobilitesinin temini ve sinirin longitüdinal hareketinin tekrar oluşturulmasını sağlamaya yöneliktir.Bir ekstremitede sinir onarımını takiben bir splint veya atel ile 3-6 haftada uygun pozisyonda tutma gerekliliği vardır ancak son zamanlarda bu immobilizasyon teorisinin doğru olmadığı yönünde yayınlar vardır.Bu olay rejenerasyon için gereken süre boyunca kontraktürü de önleyebilmelidir.Eklem fleksiyonu sütür hattındaki tansiyonu azaltırken ekstansiyonu arttırır.Bu süre içerisinde de sütür hattında gerekli sağlamlık kazanılır.Normal şartlar altında günde 1-2 mm hızla büyümesi beklenen sinir büyüme hızı Tinel bulgusunun distal ilerlemesi ile kontrol edilebilir.Kasın reinervasyonunun kanıtı klinik bulgular ortaya çıkmadan elektromiyografik çalışmalarla tespit edilir.Reinnervasyon sistemli bir şekilde en proksimal kaslardan başlar.Eklem hareketlerini tam olarak geri kazandırmak ve aynı zamanda kontraktür gelişimini de önlemek için agresif fizik tedavi gerekir.Çünkü sertleşmiş eklemler bu hastalarda ciddi ağrıya neden olabilir. Periferik sinir yaralanmalarında cerrahi tedavi sonrası motor fonksiyonun en iyi şekilde oluştuırulması ve hareket genişliğinin sürdürülmesi için düzenli fizik tedavi çok önemlidir. Erken mobilizasyon ile eklemin hareket kısıtlılığı ve yapışıklıkları giderilebilmektedir.Ancak ucuca anastomoz yapılan olgularda erken bir zorlu mobilizasyon ile onarım yerinde siniri zorlayıcı davranışlardan da kaçınılmalıdır.Bu durumun oluşmasını önlemek için cerrahi sırasında sinirde gerginlik yaratmayan tekniklerden faydalanılmalı, veya yeterli uzunlukta greft kullanılmalıdır.Postoperatif dönemde düzenli nörolojik muayene ve elektrodiyagnostik çalışmalar uygulanmalıdır.Özellikle yüzme olmak üzere spor yapılması için hastalar cesaretlendirilmelidir. Genelde postoperative 2.hafta, 6.hafta, 3.ay, 6.ay, 1.yıl ve gerekliyse

yıllık intervallerle takip edilmeli, son durumlar kayıt altına alınmalıdır. Postoperatif dönemde yeniden motor eğitimin verilmesi ve istenilen hareketlerin uyumlu olması için başka bir adalenin gücünden yaralanmak amacıyla rekonstriktif cerrahi yapılmalıdır. Hastalar sıklıkla gerçekçi olmayan beklentilere sahip olduklarından psikolojik destek gerekmektedir. Hatta cerrahi öncesi dönemde hastalara sinir rejenerasyon sürecine eşlikeden ağrılı disesteziler hakkında bilgi verilmelidir. Ancak dayanılmaz ve sürekli disesteziler veya ağrılarda karbamazepin ve gabapentin gibi antikonvülzan ve antidepresan ilaçlar kullanılmalıdır. Ayrıca transkutanöz elektrik stimülasyon ve dorsal kök giriş bölgesi lezyonu gibi uygulamalar gerekebilir.Periferik sinir cerrahisinde anatomi, fizyopatoloji yanı sıra dinamik faktörler de göz önünde tutulmalı, sinir onarımında minimal sinir lifi kaybıyla rejenere olan lifleri distal sinir ucu ile buluşturma amaçlanmalıdır.Bu onarımda fasiküllerin minimal traksiyonla, iyi vaskülarize yatakta, uygun açıda karşı karşıya getirilmesi gerekir.Gerilim faktörü varlığında mutlaka greft kullanılmalıdır.Cerrahi diseksiyona normal sinir dokusundan başlanmalı ve hasarlı dokuya doğru devam edilmelidir.Sinir onarımında mutlaka büyüteçli lup veya cerrahi mikroskop kullanılmalıdır.Sinir uçlarını skar dokusundan ayırabilmek için keskin diseksiyon gerekir.Cerrahiyi olumsuz etkileyen faktörlerin başında nedbe oluşumu gelir.Nedbe dokusunun azaltılması iyileşmeyi arttıracaktır.Gereğinden fazla konan sütürler ek skar dokusu oluşturduğundan minimal sayıda sütür konulmalıdır. Direkt sütürle onarımda proksimal ve distal sinir uçları normal sağlıklı fasiküller ve epinöral doku görünene kadar rezeke edilmelidir. Her iki sinir ucunun rezeke edilen yüzeyleri izotonik ile yıkanarak kandan temizlenmelidir. Sütür hattında tansiyon oluşmaması için sinir uçları hem proksimalde hem de distalde yeterince mobilize edilmelidir. Sinir gövdesinin elastikiyeti çekme ile serbest uzunluğunun % 6'sı kadar uzamasını sağlar. Bunun ötesi iskemi ve sinir içi hasara yol açar. Sinir kesisi bıçak, cam vb. keskin bir aletle olduysa primer olarak sütüre edilebilir. Ateşli silah yaralanmalarında hem kurşunun kitlesi, hem de enerjisi etkilidir. Tedavide çevresel nekrotik doku mutlaka debride edilmelidir. Tamirin zamanlaması sinir kesisinin ciddiyetine, eşlik eden kontüzyona, sinir uçlarının fragmantasyonuna, sinirin uzunlamasına hasarına, lokal doku hasarının derecesi ve kontaminasyonuna bağlı olarak değişkenlik gösterir. Fonksiyon bozukluğunun 8-12 haftadan fazla sürmesi durumunda daha ciddi bir yaralanma düşünülmelidir.Bugüne dek geçen süre içinde elde edilen bunca ilerlemeye rağmen alınan yol çok tatmin edici değildir.Periferik sinir yaralanması geçirmiş hastayı değerlendirirken sonuca etki etmesi olası lokal ve genel tüm faktörler düşünülmelidir.Takip ve tedavi ile tedavi sonrası rehabilitasyon çalışmalarının multidisipliner bir yaklaşım içinde çok uzun ve sabır gerektiren bir süreci kapsayacağı hastaya ve yakınlarına anlatılmalı, böylece katılımları da sağlanmalıdır.Yapılacak deneysel ve klinik

çalışmalar gelecekte periferik sinir yaralanmalarının tedavisinde yeni ufuklar açılmasını sağlayacaktır (14).

### 2.4.5. Periferik Sinir Yaralanmalarında EMG Değişiklileri:

EMG, periferik sinir yaralanmalarında prognozun tayini ve rejenerasyon sürecinin takibinde halen elimizdeki en değerli ve geçerli yöntemdir. Kapalı travmalar aynı anda hem nöropraksi, hem aksonotmezis veya nörotmezis birlikte olabilir. Bunların oranlarına göre prognoz değişir. Bu nedenle her tip yaralanmada EMG değişiklikleri farklıdır. Yaralanmadan hemen sonraki dejenerasyon, denervasyon ve reinervasyon dönemlerinde bulgular farklıdır. Yaralanmada EMG değerlendirmesi, yaralanmanın distalinden yapılmalıdır. Distal kısmı elektriksel uyarılabilirliğini 3-5 gün kadar korur. Sinir dejenerasyonunun ilk bulgusu yaralanma distalinde sinir uyarımına yanıt alınamamasıdır.İlk bulgu sinir aksiyon potansiyelinde düşmedir. Yaralanmadan hemen sonraki dönemde, lezyonun proksimalinden yapılan uyarımla distalde aksiyon potansiyeli amplitüdünde azalma (iletim bloğu) önemli bir bulgudur. İlk EMG çalışması ideal olarak yaralanmadan sonraki 3.- 4. hafta içerisinde yapılmalıdır. Cerrahi tedavi uygulanırsa, cerrahi tedaviden 8 hafta sonra rejenerasyonu değerlendirmek amacıyla EMG yapılmalıdır (5, 14).

### 2.4.6. Periferik Sinir Yaralanmalarının Teşhisi ve Ayırıcı Tanı:

Her hastalıkta olduğu gibi öncelikle ayrıntılı anamnez alınmalıdır.Travmanın nasıl, ne zaman ve ne tür bir aletle yaralanmanın meydana geldiği sorgulanmalıdır. Periferik sinir yaralanmasındaki klinik bulgular, en az laboratuar, radyolojik ve EMG testleri kadar tanı koydurucu ve değerlidir. Periferik sinir yaralanmaların tanısında radyolojik görüntüleme olarak direkt radyografi, bilgisayarlı tomografi ve magnetik rezonans görüntülemesi sıklıkla kullanılır. Direkt grafiler genel olarak fraktürlerin, yabancı cisim ve lokal lezyon bölgesinin değerlendirilmesinde önem taşır. Göğüs grafilerinde diyafragmanın tek taraflı olarak yükselmesi frenik sinir parezisine, proksimal üst servikal spinal sinir ve kök yaralanmasına işaret eder. 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 olur.Miyelografi, brakial pleksus gerilim yaralanmalarında oldukça önemli tanı aracıdır.Miyelografide proksimal kök düzeyinde araknoid yırtığa bağlı olarak verilen kontrast madde kaçışına bağlı meningosel varlığı brakial

pleksusun aşırı gerilmesi sonucu ortaya çıkmaktadır.Miyelografi bilgisayarlı tomografi (BT) ile birleştirilerek meningeal divertikülü dolayısıyla spinal kök avülziyonunu ortaya koyabilir.Konvansiyonel miyelografiden daha iyi görüntü vermese de manyetik rezonans görüntüleme (MRG) çalışmaları özel 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 nörorafi tekniği (MRN) geliştirilmiştir.Düzgün rezolüsyonlu görüntülerin elde edildiği MRN, boyun ve ekstremitede normal ve anormal periferik sinirlerin gerçek şekilde görüntülenmesini sağlar.Özellikle travmatik lezyonların ayırdedilmesinde yararlıdır.Omurilik ve beynin travmatik veya diğer hastalıklarının (myopatiler, ön boynuz hastalıkları, sringomyeli gibi...) ayırıcı tanısı yönünden klinik bulgular iyi bilinmelidir.Muayene sistematik olarak yapılmalı ve sinir fonksiyon değerlendirmesinin yanında eklem, damar ve yumuşak doku bütünlüğü gözden kaçırılmamalıdır.Enspeksiyonda, travmatik dokular incelenmelidir.Yaralanmanın kesici bir aletle mi, delici bir aletle mi veya barut izi gözlenerek ateşli silah ile mi olduğu anlaşılabilir.Çevre dokulardaki hasar gözlenerek ezilme yaralanmasının olaya eşlik edip etmediği gözlenmelidir.Palpasyonda, sinir lezyonunun olduğu yerde nöroma hissedilebilir.Perküsyon muayenesinde sinir üzerine vurulduğunda elektriksel şok duyusu alınıyorsa, bu durum sinirde rejenerasyonun başladığını gösterir ki, bu bulguya 'Tinnel bulgusu' adı verilir.Perküsyon sinirin distalinden proksimaline doğru yapılmalıdır. Bu muayene yöntemi ile günlük 0,5-2 mm lik rejenerasyon hızı tespit edilebilir. Motor muayene mutlaka diğer ekstremite ile karşılaştırmalı olarak yapılmalıdır. Kas atrofisi değerlendirilmelidir. Periferik sinir lezyonu düşünülen tarafta sinir ile ilgili refleksler alınmaz. Refleks muayenesi, diğer ekstremite ile karşılıklı olarak yapılmalıdır (14, 32).

### 2.4.7 Periferik Sinir Cerrahisinin Tarihçesi:

Akut sinir yaralanmalarının tarihçesi 3500 yıl öncesine kadar uzanmaktadır. İncil'de iyi bilinen hikayeye göre Yakup melekle savaşırken kalçasındaki travmatik çıkığa bağlı siyatik sinir yaralanması meydana gelir (39). Milattan önce üçüncü yüzyılda Kadıköy'lü Herophilus sinirleri medulla spinalise kadar takip edip, siniri tendondan, motor siniri de duyu sinirinden ayırt etmiştir (40). Galen ise (Milattan sonra 130-200) zamanında dini inanışlar nedeniyle kadavra çalışması yapamamasına rağmen gerçekleştirdiği birçok hayvan deneyi ile periferik sinir anatomisini çalışmış ve sinirlerin kopunca tekrar iyileştirilemeyeceğini belirtmiştir (41). Avrupalılar tarafından Avicenna ismi ile tanınan ve M.S. 980-1037 yıllarında yaşayan İbn-i Sina "Tıp Kanunu" kitabında anatomi ve fizyoloji ile ilgili konulara da yer

vermiştir. İbn-i Sina eserlerinde Hippocrates ve Galenos'un görüşlerinden de yararlanmıştır (41). Arap cerrahlar periferik sinir kesilerini 9. ve 10. yüzyıllarda süture etmeye başlamıştır (1, 2).

Sinirlerin tubuler yapısı Du Trochet tarafından 1824'te tanımlanmıştır (42). 1839'da Schwann kendi adıyla anılan sinir kılıfını tanımlamıştır (43). Waller ise 1850'de aksonal hasarın distalinde dejenerasyon olduğunu ve distal aksonun onarımının fonksiyonu düzelteceğini ileri sürmüştür (44). Yirminci yüzyılın başında ise anatomi ve cerrahi açısından bilgiler artmış ve cerrahide gelişmeler olmuştur.

Vulpian ve Philipeaux tarafından 1870 yılında ilk kez deneysel homolog sinir grefti kullanıldı. Hueter tarafından 1873'de tanımlanan epinöral sütur tekniği bazı değişiklikler ile yakın bir geçmişe kadar uygulandı. Birinci dünya savaşı sırasında periferik sinir cerrahisi ile ilgili önemli bilgiler elde edildi. Travmatik nöromanın kesilmesi fikri Elsberg'in 1919'daki yazısından sonra yaygınlaşmıştır. Seddon ikinci dünya savaşından sonra 55 vakasına sinir transferi yapmış ve greftin kesik sinirin yüzeyini tamamen örtmesi gerektiğini belirtmiştir.1964 yılında Krauze ilk kez periferik sinir cerrahisinde mikrocerrahi kullanmıştır. Bora 1967 yılında interfasiküler anastomozu bildirmiştir. İlk nörotizasyon uygulaması ise 1828 yılında Flourens tarafından bir kuşta yapılmış ve faydalı olmuştur. İnsanda ilk nörotizasyon çalışması ise 1879'da Drobnik tarafından fasial sinir ile spinal aksesuar sinir arasında yapılmıştır (1, 2).

### 2.4.8 Periferik Sinir Yaralanmalarında Cerrahi Tedavi:

Cerrahi öncesinde ekstremite ve sinirin anatomisi hakkında ayrıntılı bilgi sahibi olmak önemlidir. İnsizyon, yaralanmanın distal ve proksimalindeki sağlam siniri ortaya koyacak şekilde planlanmalıdır.Yaralanma bölgesi ekstansiyonda olacak şekilde ekstremiteye pozisyon verilmeli, basınç noktaları desteklenmelidir. Diseksiyonda normal sinir ortaya konduktan sonra lezyona doğru ilerlenmelidir.Lezyon çevre dokulardan tamamen serbestleştirilmelidir.Lezyonun seviyesi, lezyonun şiddeti, lezyonun uzunluğu, çevre dokulardaki hasarın şiddeti, hastanın yaşı ve çevre dokudaki inflamatuar cevap tedavinin prognozunu etkiler. Ne kadar çok fibrozis varsa fonksiyonel düzelme o oranda az olur (45).

#### 2.4.8.1. Cerrahi Tedavinin Zamanlaması:

Cerrahi yaklaşım olarak, uygulanan müdahale zamanına göre, ilk 24 saatte yapılan onarım primer onarım, 1-7 günde yapılan onarım, geç primer onarım, 1 hafta geçtikten sonra

yapılan onarım ise sekonder onarım olarak adlandırılır. Düzgün kesilerde en kısa sürede primer yaklaştırma ve onarım önerilmektedir. İki yıldan sonra yapılan cerrahide kaslar reinnerve olamayacağından cerrahi müdahale gereksizdir. Yani cerrahi, reinnerve olan kaslardaki atrofinin engellenmesi ve reinnervasyonun sağlanması göz önüne alınarak yapılmalıdır. Erken operasyonlar nörotmezis tipi yaralanmalarda yapılmalıdır. EMG bulguları bu olgularda ilk 1 ay içerisinde saptanabilir. Eğer çok az da olsa rejenerasyon ve reziduel aktivite bulgusu varsa cerrahi tedavi yapılmamalıdır.Yapılan takiplerde ilk 6 ay içerisinde sinir devamlılığı saptanırsa cerrahi tedavi uygulanmaz. Bu izlem sırasında rejenerasyon bulgusunun saptanması gecikmiş operasyonu gerektirebilir. Sinir hasarı demarkasyonunun tam olarak tamamlanması geç müdahalenin en önemli avantajıdır. Bu tip cerrahi, nöroma rezeksiyonu ve/veya ileri ağrı kontrolü amacıyla yapılır. Enfeksiyon varlığında alanın iyileşmesi için 3-4 hafta beklenmelidir (14, 45, 46).

Ateşli silah yaralanmalarında hem kurşun kitlesi hem de enerjisi etkilidir. Kurşunun yumuşak dokudan geçerken oluşturduğu kavitasyon ve ısı etkisi sinir hasarına neden olur. Tedavide çevresel nekrotik doku mutlaka debride edilmelidir. Şişme ve ödem nedeni ile gelişebilecek dolaşım bozukluğunu önlemek amacıyla fasyal kılıflar longitidunal 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.

Gerilme çekilme yaralanmaları ciddi anlamda nöral hasarla sonuçlanır. Periferik sinirin uzunlamasına traksiyonu şiddetine bağlı olarak nöropraksiden aksonotmezise kadar çeşitli derecelerde hasar ortaya çıkabilir. 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.

Bası ve iskemi ise yaygın akson hasarı ve Wallerian dejenerasyona 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” 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 paralizi ile birlikte ise acil dekompresyon ve longitidunal fasyotomiler gereklidir.

Isı yaralanmaları; buhar, sıvı gibi çeşitli nedenlere bağlı nöral hasar gelişebilir. Ciddi yanıklarda motor ve duysal kayıp oldukça ağır olabilir. Bu tip yaralanmalarda doku nekrozu ve enfeksiyon ekarte edildiği takdirde cerrahi girişim hemen uygulanmalıdır. Bu tür yaralanmalarda direkt etki veya fibrozis görülebilir. Uzun segmentler boyunca etkilenme varsa greft kullanmaktan kaçınılmamalıdır. Cerrahide başarı oranı bu tip yaralanmalarda düşüktür.

Elektrik tipi yaralanmalarda ise periferik sinirin direnci düşüktür. Nöral yapılarda yaygın ve ağır hasar genelde progresif seyreder. Öncelikle takip edilerek erken dönemde konservatif tedavi uygulanarak takibe alınmalı ve irreversibl olabilen bu yaralanmalarda greft uygulanması geç dönemde düşünülmelidir.

Enjeksiyon tipi periferik sinir yaralanmaları ise ayrı bir grup 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 duysal kayıp sıklıkla birliktedir. 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 sonra klinik takiple düşünülmelidir. Periferik sinir hasarı ile ilgili mekanizmalar; kapalı künt travmalar, açık laserasyon şeklindeki travmalar, ateşli silah yaralanmaları, vasküler travma ve iskemi, yüksek voltajlı elektrik yanıkları, kronik travmalar şeklindedir.

#### 2.4.8.2. Cerrahi Tamir Teknikleri:

Sinirin bütünlüğünün olmadığı durumlarda karşı karşıya getirilen uçlarda gerilimsiz onarım yapılmalıdır. Gerilim açısından %8 kadar uzatma iskemiye, %10-15 kadar uzatma tüm kan akımının durmasına neden olabilir (47, 48). Epinöral veya perinöral onarım sağlanırken 8-0 veya 10-0 monofilaman atravmatik süturler kullanılır. Epinöral tamir esnasında gerilim olmadığı düşünülüyorsa az miktarda sütür yerleştirilmelidir. Perinöral tamirde fasikülleri bir araya getirmek için tek sütur yeterli olabilir. Fasiküler onarımda duysal ve motor fasikülleri ayırmak için teknikler geliştirilmiştir (motor fasiküller asetilkolinesteraz boyaması ve duyusal

fasiküller karbonik anhidraz boyaması ile). Yapılan deneysel çalışmalarda, epinöral ve fasiküler tamir arasında anlamlı fark bulunamamıştır (49). Motor ve duysal fasiküllerin tam olarak ayırt edilebildiği durumlarda fasiküler tamir tercih edilmelidir (50). Diseksiyon ile yapışıklıklar ortadan kaldırıldıktan sonra eksternal nöroliz yapılmalıdır. Eksternal nöroliz genellikle intraoperatif stimülasyon ile kayıt elde edilen sinirleri izole etmek için uygulanması dışında, skar dokusunun yapışıklık ve bası nedeniyle duyu ve motor defisitler dışında ağrıya yol açabileceği, rejenere aksonların büyümesini geciktirebileceği ve sinirin iyileşme hızını arttıracağı düşüncesi ile uygulanmaktadır. Burada sinir dokusu çevre dokudan tamamıyla ayrılmaktadır.Fibrozis, atrofi ve kronik yaralanmalarda çok hassas bir şekilde internal nörolizis yapılarak fasiküller serbestleştirilmelidir (35, 51).İnternal nörolizis fonksiyonel sinir fasiküllerini fonksiyonel olmayan fasiküllerden ayırt etmek ve fonksiyonel olmayan liflerin yeniden fonksiyonel hale getirilmesi için kullanılmaktadır. Ancak internal nöroliz bazen fonksiyonel sinir liflerinin hasar görmesine sebep olabilmektedir. Özellikle kapalı periferik sinir yaralanmalarında, gerilme ve bası sonucu oluşan hasar sonrası yeterli rejenerasyon oluşursa spontan aktivite, travma sonrası 8-10 haftalık süreçte EMG'den önce intraoperatif sinir aksiyon potansiyelleri kayıt teknikleri ile tespit edilebilmektedir. Pozitif kayıtta sıklıkla eksternal nöroliz uygulanır. Parsiyel sinir yaralanmalarında bir kısım sağlam fasiküllerin yanında yeralan skar ile çevrili fonksiyonel olmayan ve non-kozaljik ağrıya yol açan lifler için internal nöroliz uygulanmaktadır. Intraoperatif sinir aksiyon potansiyeli kayıtlarının elde edilemediği durumlarda ise sağlıklı nöral dokuya kadar rezeksiyon gereklidir. Nöroma tespit edilirse, köprüleşmiş fasiküller eksize edilerek tamir yapılabilir.Gereğinden fazla eksplorasyon olumsuz sonuçlar doğurabilir (52).

Uçlar arasında 2 cm'den fazla açıklık kalırsa greft düşünülmelidir Greftleme için, uç-yan nörorafi şeklinde, proksimal güdüğün uygun olmadığı durumlarda standart greftlemeye alternatif olarak, hasarlı sinirin komşu sağlam bir sinire uç-yan onarımı şeklinde olabileceği gibi, otojen ( sural sinir, medial ve lateral antebrakial kutanöz sinirler, C4 duyusal dalları, büyük auriküler sinir, terminal posterior interosseöz sinir ve lateral femoral kutanöz sinir) veya allogreftler (immunsupresyonla) kullanılabilir (54). Bu tip greftlerde morbidite oluşması veya greft reddi nedeniyle alternatif olarak ven greftleri, amniyon greftleri gibi diğer otojen tüpler veya slikon, poliglikolik tüpler ve matriks, çatı ve sitokin içeren ürünler denenebilir. Eğer uygun çapta greft konulursa diffüzyon ile yeterince beslenebilir.Greft transplante edildiği yerden beslenir.Uygun greftlemede çap Campbell ve arkadaşlarına göre 2 mm, Seddon'a göre ise 5 mm' dir (52).

**Sinir Transferi (Nörotizasyon):** Direkt sütürleme veya sinir greftlemenin mümkün olmadığı durumlarda yapılabilir. Hasarlanmamış bir sinir bölünür ve proksimal ucu hasarlanmış diğer sinirin distal ucuyla birleştirilir. Bu tür işlemlerde amaç kas gruplarının bir kısmına fonksiyon kazandırmaktır.Ancak nörotizasyon birden fazla fonksiyon kaybının yerine geçemez. Iyileşmenin başarısızlığı ortaya konulduktan sonra hasarlı sinir olası en az gecikme ile onarılmalıdır (52-55).

**Tendon ve Adale Transferleri:** Direkt sinir onarımı ve nörotizasyon ile şiddetli fonksiyonel kayıplar engellenemez ise fonksiyonel adaleler kullanılarak rekonstruksiyon sağlanabilmektedir. Tendon transferleri üst ve alt ekstremitelerin paralizi olan hastaların rehabilitasyonunu kolaylaştırmakta, hareket kaybını engelleyerek eklemi korumaktadır. Adale transplantasyonunda ise iskeletin adale yapısında büyük bir kayıp sonucu belirgin fonksiyonel defisitlerin geliştiği hastalar için kullanılmaktadır (52-55).

**2.4.8.3. Bioteknolojik Tedavi Çeşitleri:** Bioteknolojinin gelişmesi ile lazerle ve fibrin yapıştırıcılar gibi alternatif tamir yöntemleri ortaya çıkmıştır. Karbondisoksit, neodimiyum: itriyum-alüminyum-garnet ve argon lazerle yapılan onarımlarda sütürle tamire göre daha olumlu sonuçlar elde edilmiştir (53).

## 2.5. İnterferonun Kimyasal Yapısı ve Nöral Doku İyileşmesi Üzerine Etkileri

1803 de ilk kez Erasmus Darwin, vaccina virüs replikasyon inhibisyonu olan hastalarda muhtemelen interferonların etki edebileceğini ileri sürmüş, 1957' de ise Isaacs ve Lindemann adlı iki araştırmacı, influenza virüsü ile infekte olan tavuk hücrelerinin başka virüslerle infekte olmadığını ve bundan sorumlu olanında, invitro viral replikasyonları engelleyen bir molekül olduğunu göstermiştir (57).İnterferonlar 18-20 kDa arasında değişen molekül ağırlığına sahip, immün sistem ve enflamatuara yanıtta birçok fonksiyonun aktivasyonunda rol oynayan polipeptid ajanlardır(57-59). Sitokin ailesinin içerisinde yer alırlar (58,59).Özellikle RNA lı virüsler tarafından kuşaltıldığında, protozoa, mikoplazma, polianyonlar, düşük molekül ağırlıklı, organik bileşikler, bazı sitokinler, interlökin-1, interlökin-2, tümör nekroz faktör gibi büyüme faktörlerinin varlığında organizma hücrelerinin çoğu yaklaşık 160 aminoasitli polipeptidler olan alfa ve beta interferon salgılarlar. İnterferonlar viral replikasyonu azaltırlar. Bu antiviral etkilerini muhtemelen lenfokinlerin immünomodülatuar etkilerini artırarak gösterir (57).

2 tip interferon ayırt edilir (60). Bunlar:

**1-Tip I:** Bu grup içerisinde makrofajlardan ve transforme B hücrelerinden salgılanan **IFN α** ve fibroblast, epitelyal hücrelerden salgılanan **IFN β** bulunur.

**2-Tip II:** Bu grup içerisinde aktive olmuş T hücrelerinden ve NK hücrelerden salgılanan **IFN γ** bulunur. İmmünmodülatör etkisi daha fazla, antiviral etkisi ise diğer iki interferona göre daha azdır.

İnterferonların antiviral, immunomodülatör ve antiproliferatif etkileri vardır.

**Antiviral Etki:** IFN direk olarak antiviral etkili değildir,ancak virüs ile karşılaşan hücrelerden çok sayıda efektör proteinin yapımına neden olur. Sonuçta; viral tomurcuklanma, viral penetrasyon, mRNA'nın sentez veya metilasyonu, veya viral proteinlerin translasyonu engellenir. IFN'nun etkisi ile ortaya çıkan proteinler arasında en iyi bilinenleri 2'-5' oligoadenilat sentetaz, RNA bağımlı protein kinaz ve Mx proteinidir. Uyarı almamış hücrelerde düşük düzeyde 2'-5' oligoadenilat sentetaz sistemleri bulunur ve bu sistemler için IFN'lar güçlü uyarıcılardır. Protein kinaz, sitoplazma ve nükleusta yer alır ve normalde inaktiftir. İnterferon ile aktive edildiğinde protein kinaz hızlı bir şekilde eksprese olur ve seviyesi 5-10 kata ulaşır. Protein kinaz çift zincir RNA ile aktive olur hücre içinde bir çok değişikliğin oluşmasını tetikleyen proteinleri oluşturur bunun sonucunda viral protein sentezi inhibe olur. Protein kinaz aynı zamanda hücre proliferasyonunu düzenler, tümör baskılayıcı rol oynar. Mx proteinin gerçek etki şekli tam olarak bilinmemekle birlikte viral polimerazın aktivitesini engellediğine inanılmaktadır (57, 60).

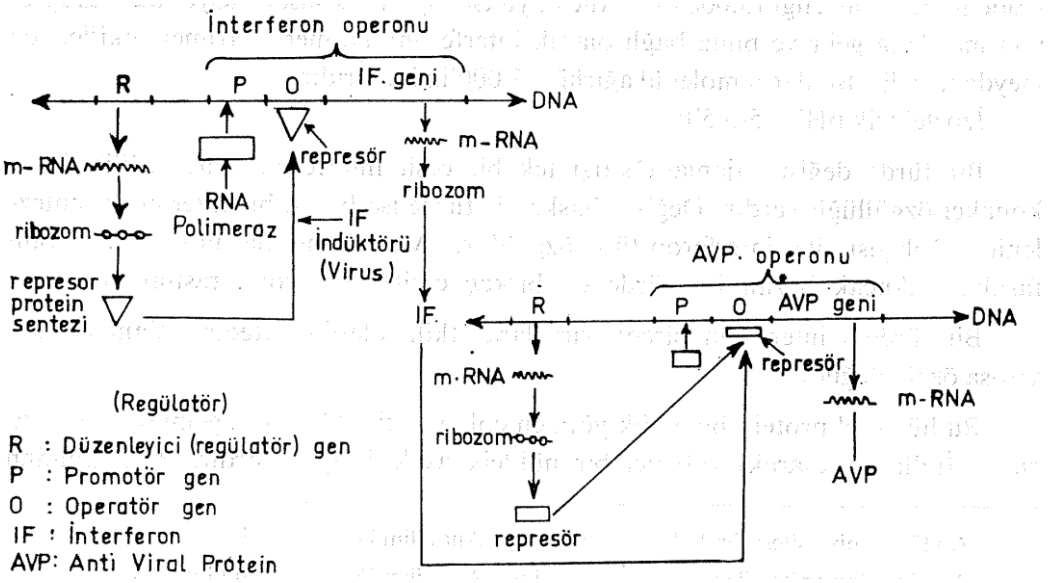
**İmmunomodulatör Etki:** IFN'ların hücresel immunite ve antikor sentezi düzenleme, antijenlerin ekspresyonu ve tanınmasını arttırma, natural killer hücre aktivitesini arttırma gibi immunomodulatör etkileri vardır. En önemli immunomodulatör etkisi MHC sunumunu arttırmasıdır. Hepatosit yüzeyinde MHC I grubu moleküllerini artırarak enfekte hepatositin yüzeyindeki virüs antijenlerinin sitotoksik T hücreleri tarafından tanınmasını ve enfekte hepatositin yok edilmesini sağlar. IFN yokluğunda enfekte hepatosit tanınamamakta ve dolayısı ile yok edilemediğinden enfeksiyon eradike edilememektedir. Yani bir çeşit immün tolerans olmaktadır. HBV enfeksiyonun kronikleşmesinden sorumlu mekanizmalar tam olarak aydınlatılamamış olmasına rağmen, genetik yada edinsel IFN üretiminde bir defekt olması en önemli nedenlerden biri olarak kabul edilmektedir (57, 60).

**Antiproliferatif Etki:** IFN'lar normal hücrelerde reversibl, neoplazik hücrede geri dönüşsüz sitostaz yaparlar. Onkojen virüslerin transforme edici etkisini inhibe ederler. Birden fazla

mekanizmaya bağlı oluşan antiproliferatif etki ile HBV'ye bağlı hepatosellüler kanser gelişmesini önleyebilirler (57, 60).

İnterferonların farmokinetik özelliklerine baktığımızda; IFN-alfa'nın kas içi veya deri altı enjeksiyonundan sonra % 80'den fazlası emilir. Plazma düzeyleri ve doz ilişkilidir, 4-8 saat içinde pik yapar, 18-30 saat sonra bazal değere döner. IFN sistemik olarak verildikten sonra solunum sistemi, beyin omurilik sıvısı, göz ve beyin dokusunda düşük düzeyde bulunur. İntravenöz verilirlerse hızla atılır. Lökosit ve rekombinant IFN-alfa türleri yaklaşık 2-4 saatlik plazma yarılanma ömrüne sahiptir. IFN, çeşitli vücut sıvılarında inaktivasyon, hücresel uptake, özellikle böbrek, karaciğer, kalp, iskelet kası ve akciğer gibi organlar tarafından metabolize edilerek atılır. Az miktarda biyolojik olarak aktif interferon idrarla atılır (57-60).

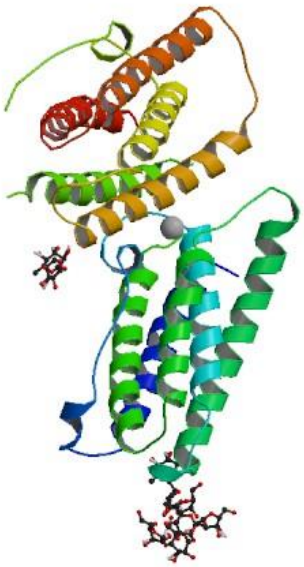
İnterferon betanın nöroprotektif etkisinin olabileceğini gösteren çalışmalar vardır (58,59).




**Şekil 6:** İnterferonun sentezi ve etki mekanizması

Bu çalışmada kullanılan IFN β 1b, aminoasit dizisi doğal IFN β ya benzeyen bir nonglicosylated bakteriyel hücre duvar ürünüdür. MS hastalığının tedavisinde relaps ve remisyonları azalttığı, interferon alfanın ise kronik hepatit B ve C, saçaklı hücre lösemisi, kronik miyelositer lösemi, maling melanoma, folliküler non-hodgkin lenfoma, kondiloma aküminata, multiple myeloma, Behçet hastalığı, kriyoglobulinemi, renal hücreli kanser tedavisinde onay almış

ilaç olarak kullanıldığı bildirilmiştir (61, 62). Alkol ve uyuşturucu ilaç alışkanlığı olanlara, hamilelere, anemi ve lökosit, trombosit sayısı düşüklüğü olanlar kişilere, ilerlemiş veya dekompanse sirozu olanlara, Lupus gibi otoimmün hastalığı olanlara ve geçmişinde majör depresyon veya intihar teşebbüsü olan hastalara verilmez. Çok sık gözlenen yan tesirleri grip benzeri tablodur ve ilk birkaç enjeksiyonda gözlenir. En sık gözlenen yan tesirlerden bir başkası da depresyondur. Depresyonda izah edilemeyen üzgünlük, yorgunluk, ağlama atakları vardır. İnterferon, kan hücrelerinde (alyuvar, akyuvar ve pıhtılaşma yapan) azalmalar yapabilir, bu durum hemogram tetkiklerinin takibiyle anlaşılır. Nadiren tiroit hormonlarında azalma veya artmaya sebep olabilir. Ayrıca kusma, ishal, kilo kaybı, saçlarda azalma ve enjeksiyon yerlerinde ağrı yapabilir (62).



**Şekil 7:** İnterferonun Beta 1-b' nin biyokimyasal moleküler yapısı (C908H1408N246O253S6) (63).

## 3) GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma, yetkili kurullardan araştırmanın bilimsel ve ahlaki konulara uygunluğuna dair izin alındıktan (**28.02.2011/15**) sonra gerçekleştirildi. Bu çalışmada kullanılan ratlar Erzurum Atatürk Üniversitesi Deney Hayvanları Laboratuarından temin edildi. Bu çalışmada ağırlıkları 170-200 gr arasında olan 50 adet erkek Spraque-Dawley rat kullanıldı. Araştırma sonuçlarının güvenilirliği ve sağlıklı olması için deneklerin daha önce herhangi bir çalışmada kullanılmamış, herhangi bir ilaca maruz kalmamış olmasına ve herhangi bir hastalıklarının bulunmamasına özellikle dikkat edildi. Tüm denekler cerrahi işleme başlamadan 6 saat önce aç bırakılarak ve ağırlıkları belirlenerek kaydedildi. Denekler, rastgele seçilerek kontrol ve lezyon grubu olarak ikiye ayrıldı. Lezyon grubu ise IFN β-1b verilen ve serum fizyolojik verilen olarak ikiye ayrıldı. Lezyon grupları ayrıca Tetük ve arkadaşları tarafındanda tariflenen klemplenerek ve tam kesili grupları adı altında oluşturulan 5 gruba ayrıldı. Sakrifizasyon işleminde ise sıçanlar aşırı doz ketamin ile öldürüldüler. Her grupta rastgele seçilen 10 rat olacak şekilde 5 grup oluşturuldu.

**I. Kontrol grubu**:

Bu gruptaki ratların, cerrahi diseksiyon ile siyatik sinirleri ortaya konmuş, siyatik sinire herhangi bir travma uygulanmayıp intraperitoneal serum fizyolojik verilmiştir.

**II. Aksonotmezis tipi yaralanma kontrol grubu:**

Klempleme yöntemi ile siyatik sinir yaralanması oluşturulmuş ve ilaç uygulanmayıp intraperitoneal serum fizyolojik verilmiştir (56).

**III. Aksonotmezis tipi yaralanma grubu:**

Klempleme yöntemi ile siyatik sinir yaralanması oluşturulmuş ve intraperitonal 28 gün boyunca günde tek doz 4*100.000 IU/kg IFN beta (Betaferon, Schering, İstanbul, Türkiye)verilmiştir (56).

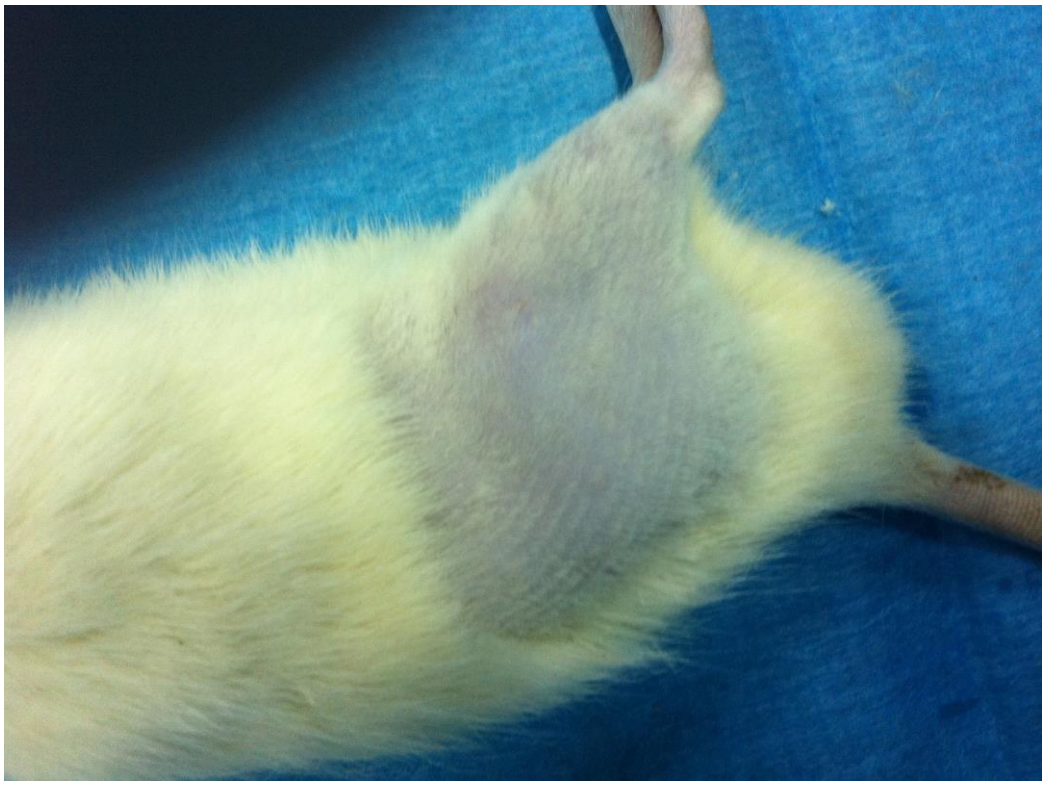
**IV. Nörotmezis tipi yaralanma kontrol grubu:**

Tam kesi ile siyatik sinir yaralanması oluşturulmuş, uç uca anastomoz yapılmış ve intraperitoneal serum fizyolojik verilmiştir (56).

**V. Nörotmezis tipi yaralanma grubu:**

Tam kesi ile siyatik sinir yaralanması oluşturulmuş, uç uca anastomoz yapılmış ve intraperitoneal 28 gün boyunca günde tek doz 4*100.000 IU/kgIFNverilmiştir (56).

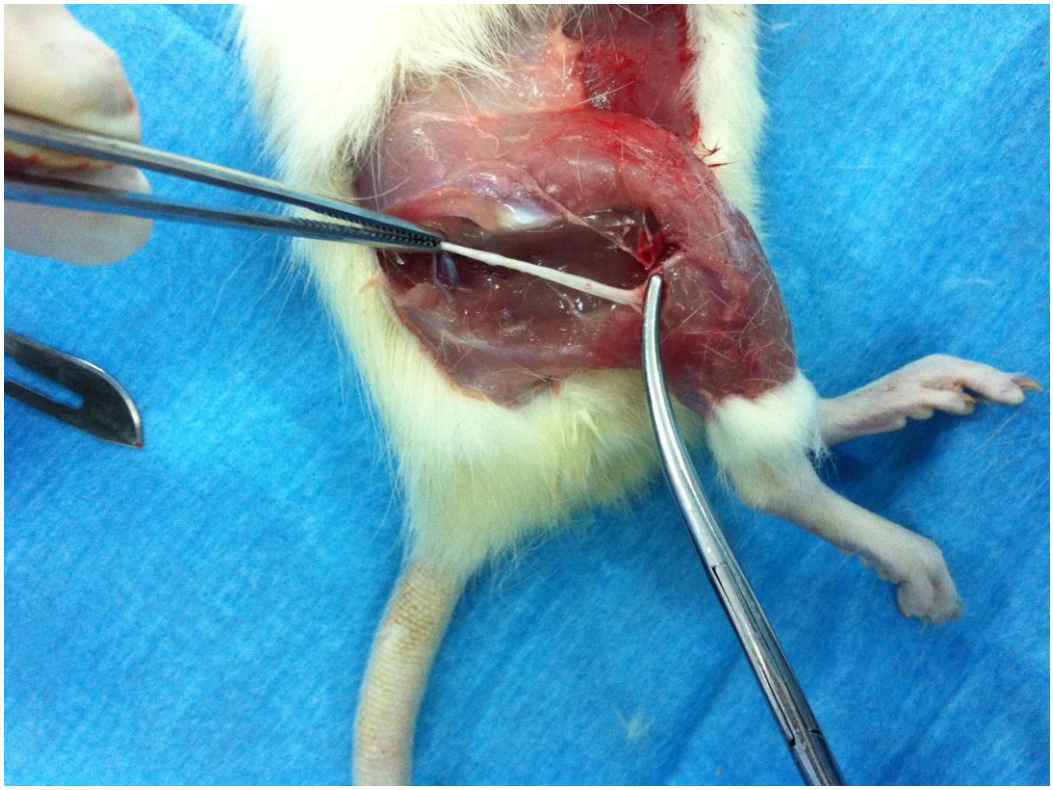
Tüm hayvanlara, kilolarına uygun dozda (25mg/kg ) ayarlanmış ve intraperitoneal olarak tiopental sodyum (Pental Sodyum, İ.E. Ulagay, İstanbul) ile genel anestezi uygulandı. Hayvanlara sağ uyluk görünecek şekilde prone pozisyon verildi ve operasyon alanı %10 povidone-iodine (Povicon, Dekim, İzmir) ile sterilize edildi (Şekil 8).



**Şekil 8**: Deney için kullanılan rat'ın traş edilmiş sağ gluteal bölgesi.



**Şekil 9:** Biseps femoris kası künt disekiyonu, siyatik sinire ulaşılması.



**Şekil 10:** Rat siyatik siniri.

Sağ gluteal bölgeye siyatik sinir trasesi boyunca 10 numara bistüri ile 3 cm lateral longitudinal insizyon yapılarak, cilt-cilt altı geçildi. Vastus lateralis ve hamstring kasları bistüri ve klemp yardımıyla diseke edilerek siyatik sinir eksplore edildi (Şekil 9). Uygulanacak olan deneysel travma (klempleme ve tam kesi) tamamlandıktan sonra tabakalar usulune uygun olarak kapatıldı ve yara dezenfekte edildi. Yaraya 10 gün boyunca düzenli betadine ile pansuman yapıldı.

**Klempleme Yöntemi:** Periferik sinir araştırmalarında sıklıkla aksonotmezis hasar modeli için, sıçan siyatik sinir ezilme tarzı yaralanma modeli kullanılır. Ezilme tarzı sinir yaralanma modeli, periferik sinir rejenerasyonunun hücresel ve moleküler mekanizmalarını ve rejenerasyon süreci üzerine farklı faktörlerin etkilerini incelemek için oldukça uygun bir modeldir. Ayrıca sinir ezilme modelleri, deneysel rejenerasyon modelleri içinde oldukça iyi tanımlanmış bir model olup, bu model üzerinde farklı farmakolojik ajanlarla yapılmış pek çok çalışma mevcuttur. Deneysel olarak periferik sinirlerde ezilme tarzı yaralanma oluşturmak için tanımlanmış pek çok teknik vardır. Bu tip deneysel çalışmalardaki temel sorun hasar miktarının standardize edilememesidir. Sabit bir basınç uygulanmış olsa bile, bazı sinir lifleri etkilenmeden devamlılıklarını koruyabilecekleri için, özellikle elektrofizyolojik ölçümlerde yanılmalara neden olabilir. Bu problemi en aza indirmek için, aksonotmezis tipi yaralanma oluşturmak amacıyla; 14 cm (santimetre) uzunluğunda, düz, dişli ve kilitli klemp (forceps ring handle hemostatik) kullanılmıştır. Bu çalışmada kullanılan klemp yardımı ile, siyatik sinirlerin hemen hepsinde, benzer şekilde ve benzer derecede sinir hasarı oluşturulmaya çalışıldı ve her diş için uygulanan kompresyon basıncı deney cihazı ile hesaplandı. Klemp cerrahi olarak eksplore edilmiş siyatik sinir üzerine 1 dakika süre ile uygulanarak sinirde yaralanma oluşturuldu.Uygulama sonrası klemp açılarak cilt altı ve cilt absorbe olabilen sütur materyali ile kapatıldı (Şekil 10) (56).

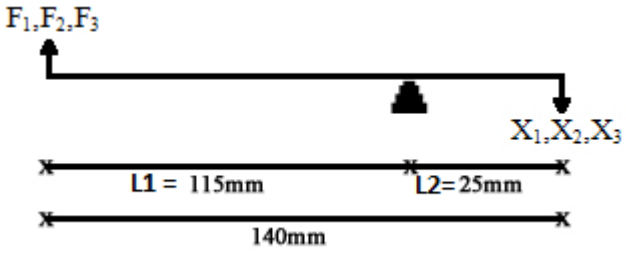


**Şekil 11**: Rat siyatik sinirinde, 14 cm uzunluğunda klempin 1 dakika süreyle 1 diş sıkıştırılması ile oluşturulan yaralanma.



**Şekil 12**: Aksonotmezis tipi yaralanma yapılan ve IFN β uygulanan gruptan alınan siyatik sinir.

Klempimizin toplam yüzey alanı milimetrik kağıt ile 54 $mm^2$(milimetrekare)olarak hesaplandı.X1, X2 ve X3; F(kuvvet)1,F2 ve F3 kuvvetlerinin yüzey alanının orta noktalarında oluşturdukları kuvvetlerdir.




Kuvvet-sıkıştırma grafiğinden (şekil 11), her bir dişteki maksimum pik yapan değerler göz önüne alınarak, kuvvet kolunun başlangıç noktasına uygulanan F1, F2, F3 kuvvetleri Autograph cihazı ile;

$F_1$=17N (Newton)

$F_2$=27N

$F_3$=37N olarak saptandı.

Moment kuralına göre, F * L1(KUVVET KOLU) = X * L2(YÜK KOLU); formülünden yararlanılarak klempin yüzey alanının orta noktasında oluşan kuvvetler hesaplanmıştır.

| | | |
|---|---|---|
| $F_1.115=X_1.25$ | $F_2.115=X_2.25$ | $F_3.115=X_3.25$ |
| $17.115=X_1.25$ | $27.115=X_2.25$ | $37.115=X_3.25$ |
| $X_1$=78,2N | $X_2$=124,2N | $X_3$=170,2N |

Oluşan basınçlar ise; P=F/A formülünden (P=Basınç, F=Kuvvet, A=Alan) yararlanılarak hesaplandı. Bu formüle göre;

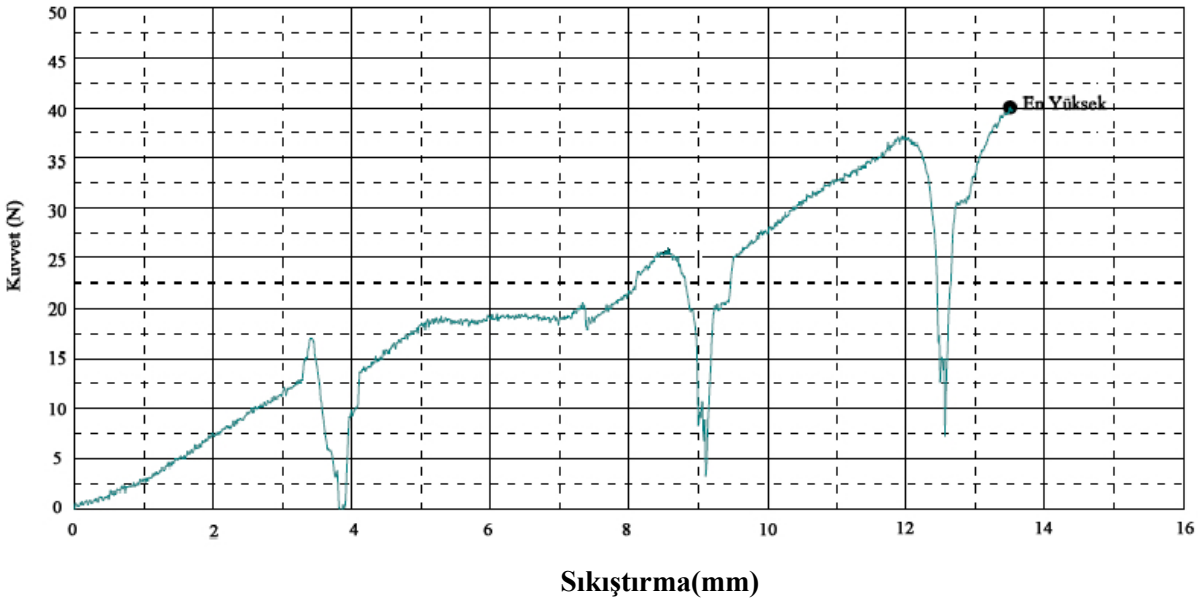
$P_1=X_1/A=78,2N/54mm^2$=1,44 mPa(Megapascal),

$P_2=X_2/A=124,2N/54mm^2$=2,3 mPa,

$P_3=X_3/A=170,2N/54mm^2$=3,15 mPa, olarak hesaplandı.

$P_1$, $P_2$, $P_3$ basınç değerleri sırası ile;bir, iki ve üç diş sıkıştırma kademeleri için uygulanan basıncı göstermektedir.

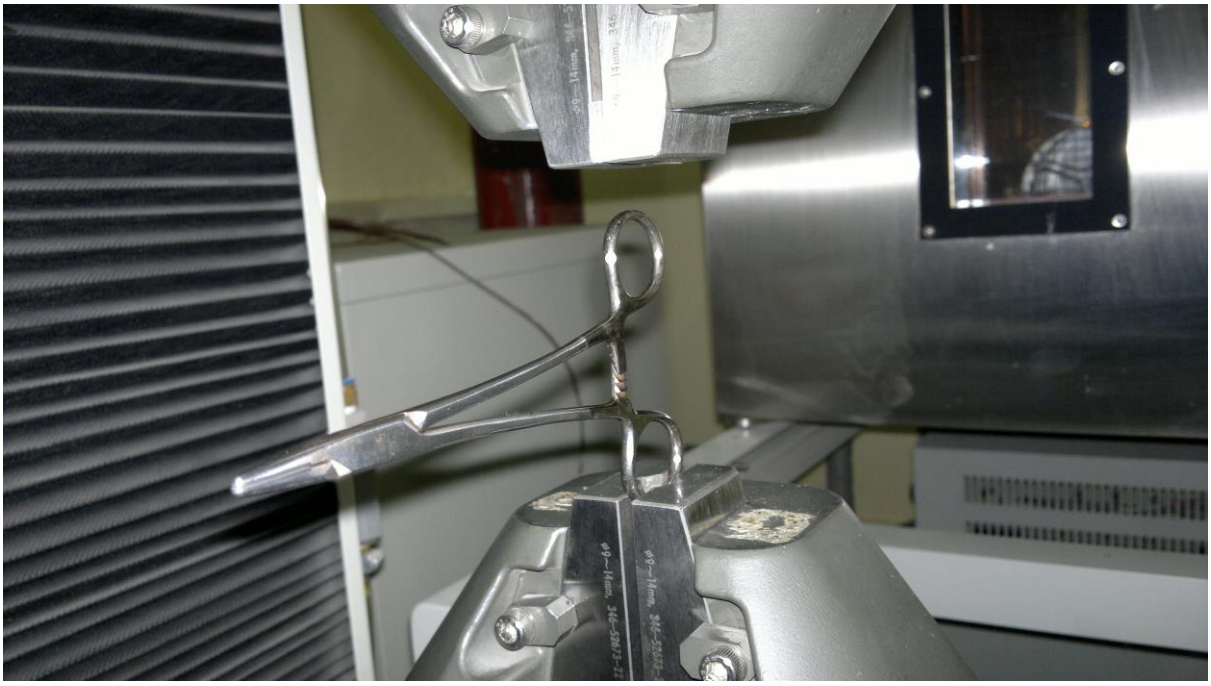
Bulunan bu değerler klempin yüzey alanının tam orta noktasına etki eden kuvvet ve basınçlardır.Her uygulamada aynı basıncı elde etmek için deneycihazına, bir dakika süresince aynı kuvvetin uygulanması komutu girilerek yapılması gerektiği saptanmıştır.




**Şekil 13:** Autograph (basma ve çekme) cihazında klemp makasının yüzey alanlanında oluşturduğu basıncın grafiksel dökümü.




**Şekil 14:** Deneyde klemp sıkıştırma sürecindeki basıncın ölçüldüğü cihaz (Autograph).

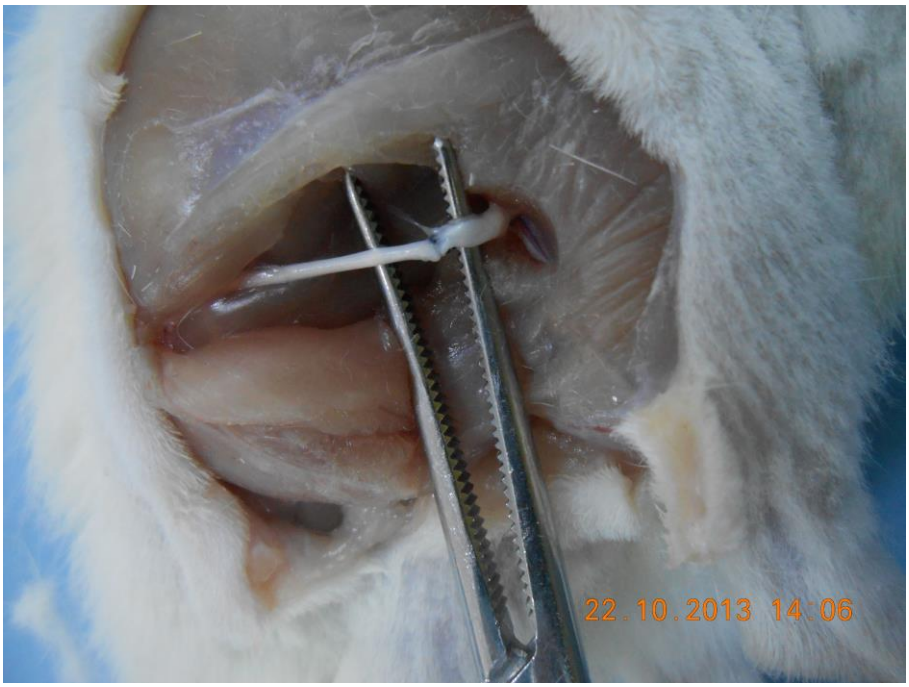


**Şekil 15:** Deneyde klempin cihazda kademeli olarak sıkıştırılması.

**Uç Uca anastomoz yöntemi:** Nörotmezis tipi yaralanma oluşturmak amacıyla, cerrahi olarak eksplore edilmiş, siyatik sinir 10 numara bistüri ile kesilmiş ve daha sonra mikrocerrahi teknikle tüm sinirler uç uca aynı cerrah tarafından yapılmak üzere 8/0 naylon sütur ile dikilmiştir (Şekil 13, 14) (56).




**Şekil 16**: Rat siyatik sinirinde, oluşturulan kesi tipi yaralanma.




**Şekil 17:** Tam kesi oluşturulan ve 8/0 naylon sutür ile cerrahi teknikle epinöral olarak sutüre edilmiş rat siyatik siniri.



**Şekil 18**: Nörotmezis tipi yaralanma yapılan ve IFN β uygulanan gruptan alınan siyatik sinir.

## 4) HİSTOLOJİK VE STEREOLOJİK ANALİZ YOLLARI:

Sıçanlara prone pozisyon verilerek ve aynı insizyon kullanılarak kesi ve klempleme yöntemi ile hasar oluşturulan bölgeye ulaşıldı. Sinir dokusu, diseksiyon mikroskobu altında travma bölgesinin proksimal ve distalinden iki adet forseps yardımı ile etraftaki granülasyon dokusu ve adezyonlardan dikkatlice sinire hasar vermeyecek şekilde ayrıldı. 3 mm uzunluğundaki siyatik sinir disseke edildi ve %2 paraformaldehid ile %3 gluteraldehid karışımında (150 ml ) 0,1 M fosfat tamponunda, 4 °C sıcaklıkta tüm gece boyunca bekletildi. Dokular %1 fosfat tamponlu osmium tetraoksid'de 1 saat tekrar bekletildi, alkol serilerinde dehidrate edildiler, propilen oksite ve propilen oksite katılan karışıma (Araldite 501, Cambridge, BK.) daldırıldılar. Numuneler katılan karışıma eklenerek 3 gün boyunca 45 °C - 65 °C 'deki etüvde polimerize edildi. Epon bloklar ultra mikrotom (Nova; LKB, Bromma, Sweden) ile transvers olarak kesildi. Elde edilen ince kesit parçalar Toluidin mavisi ile boyandı. Histopatolojik ve steorolojik analiz için ışık mikroskopu altında (Leica DM 4000B) değerlendirildiler.

Stereorolojik analiz için bir yazılım (Stereoinvestigator, Microbrightfield; USA) ve kamera ataçmanı kullanıldı. Siyatik sinir örnekleri her bir rat için düşük büyütmede değerlendirildi. Uygun ızgara boyutu ve tarafsız sayaç çerçevesi pilot bir çalışmadan temin edildi. İşaretlenen alan sistematik ve rastgele olarak fraksiyoner probe yolu ile örneklendi ve myelinli aksonlar yüksek büyütmede sayıldı. Sonuç olarak, birim alandaki myelinli aksonların ortalama sayısal değeri şu formül ile belirlendi.

$$N_V = \frac{\Sigma Q}{\Sigma S \times A}$$

Nv: Sayısal yoğunluk

ΣQ: Sayılan toplam markerlar

ΣS: Örneklenen tarafların sayısı

A: Sayılan çerçeve alanı

### *4.1.İstatistiki Analizler*:

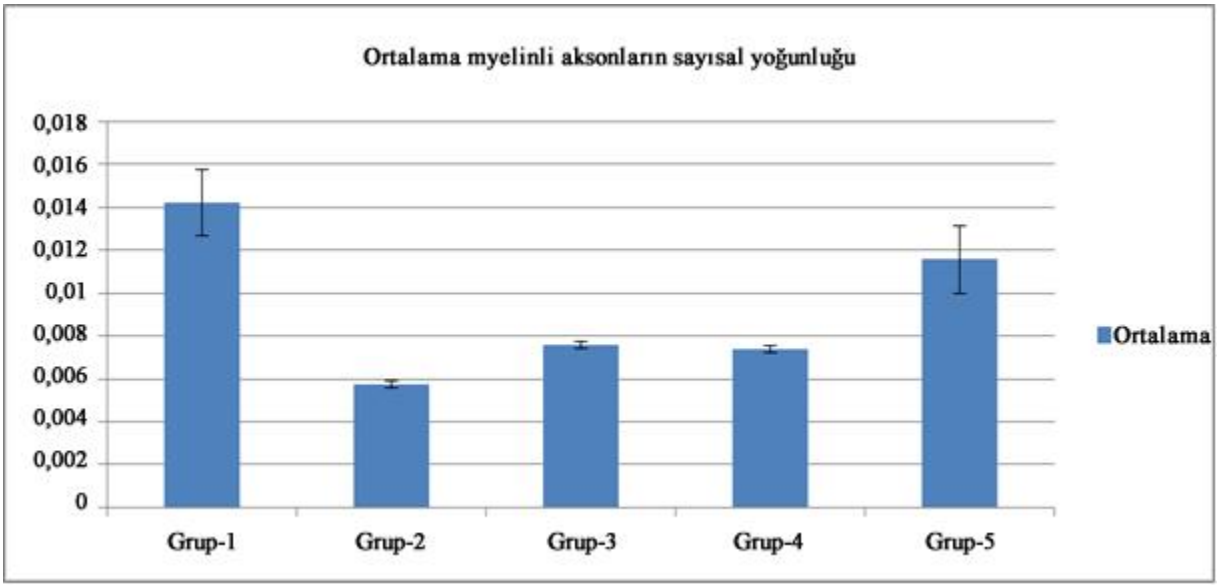
Gruplar arasındaki farkı belirlemek için Tek numune T- Testi kullanıldı ( SPSS 17) p' değerleri 0,05'ten küçük ise belirgin olarak kabul edildi.

### 4.2.Sonuçlar:

#### 4.2.1 Stereolojik Sonuçlar:

Her bir grup için myelinli aksonların tahmini ortalama sayısal değeri Şekil-21' de gösterilmiştir. Her bir grup için miyelinli aksonların ortalama sayısal yoğunlukları Grup-1, 2, 3, 4 ve 5 için sırasıyla 0.014238 µm², 0.0058327 µm², 0.0077492µm², 0.0075868µm², 0.0117653µm², olarak hesaplandı (Şekil-19).

Bu sonuçlara göre; sağlıklı grupla karşılaştırıldığında tüm deney gruplarında akson sayılarının sayısal yoğunluğu belirgin olarak düşüş gösterdi ($p<0,001$). Deney grupları içerisinde Grup 2'nin aksonlarının sayısal yoğunluk değerinin en az alduğu ve Grup 5 aksonlarının sayısal yoğunluk değerinin ise kontrol grubuna daha yakın olduğu görüldü. Grup 3 ve Grup 4 sonuçları özellikle grup 3'te daha fazla olmak üzere grup 2 sonuçlarına göre belirgin bir artış gösterdi. Grup 3 ve 4 sonuçları arasında ise anlamlı bir fark olmadığı ($p=0,720$) ancak bu iki grup ile grup 5 arasında anlamlı bir fark olduğu ve grup 5 aksonlarının sayısal yoğunluk değerinin bu iki gruba göre belirgin bir şekilde arttığı görüldü.

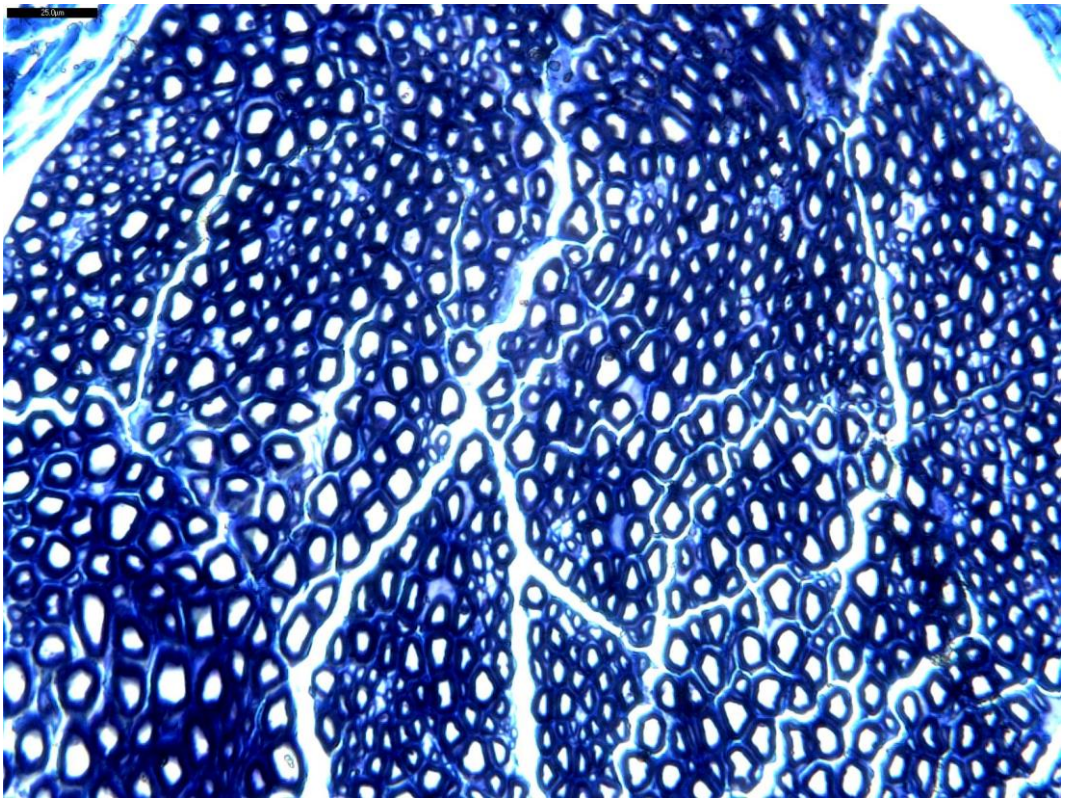



**Şekil 19**: Hesaplanan ortalama aksonal sayısal yoğunluk ± SD (n:5).

### 4.2.2 Histopatolojik sonuçlar:

**Grup-I sonuçları:**

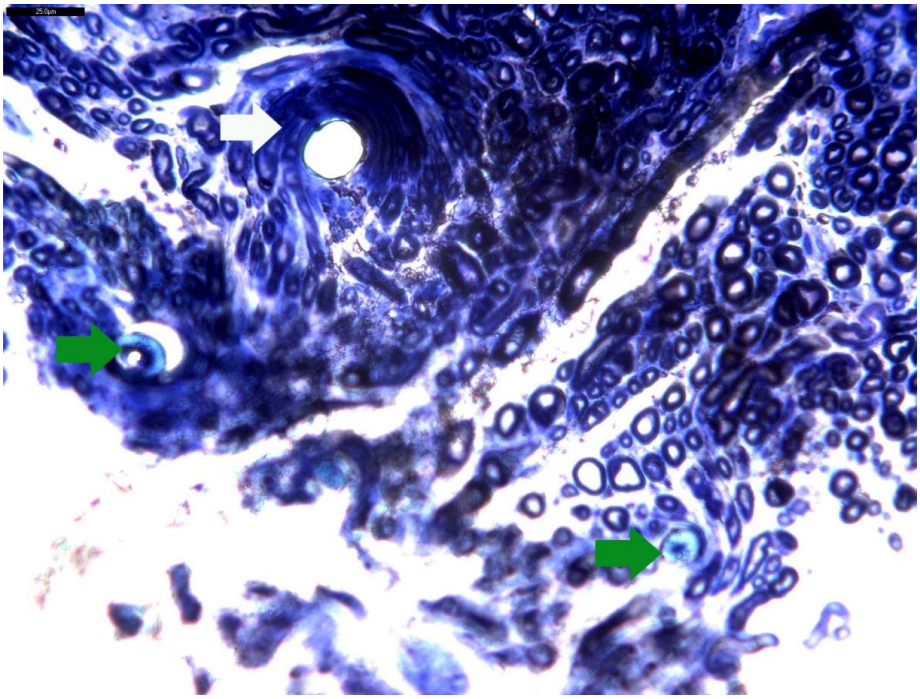
Bu gruba ait hayvanların siyatik sinirinin yarı ince kesitlerinin toluidin mavisi ile boyanmasından elde edilen kesitlerin ışık mikroskobik incelenmesinde, sinirin dıştan kalın fibröz bir bağ dokudan oluşan epinöryum ile çevrili olduğu izlendi. Epinöryumda fibröz bağ dokusu dışında, kan damarlarının varlığı da gözlendi. Epinöryumun altında sinir fasiküllerinin daha ince bir bağ dokusu olan perinöryumla çevrili olduğu görüldü. Perinöryumdan kaynaklanan daha ince bağ dokusu bölmelerinin tek tek sinir liflerini çevrelediği gözlendi. Endonöryum olarak adlandırılan bu ince bağ dokusunun altında Schwann hücrelerinden oluşan nörilemma kılıfının varlığı izlendi. Aksonları saran Schwann hücreleri, oval ya da yuvarlak çekirdekleri ile ayırt edildi. Aksonlar, Schwann hücrelerinin sitoplazmasına gömülmüş halde, soluk renkli olarak izlendi. Miyelinli sinir liflerinde, Schwann hücreleri tarafından yapılan ve aksonun etrafında yerleşmiş olan bir miyelin kılıfın varlığı görüldü. Miyelinli sinir liflerinin aralarında, miyelinsiz sinir lifleri, bağ dokusu hücreleri ve kan damarları da ayırt edilmekteydi (şekil 20).



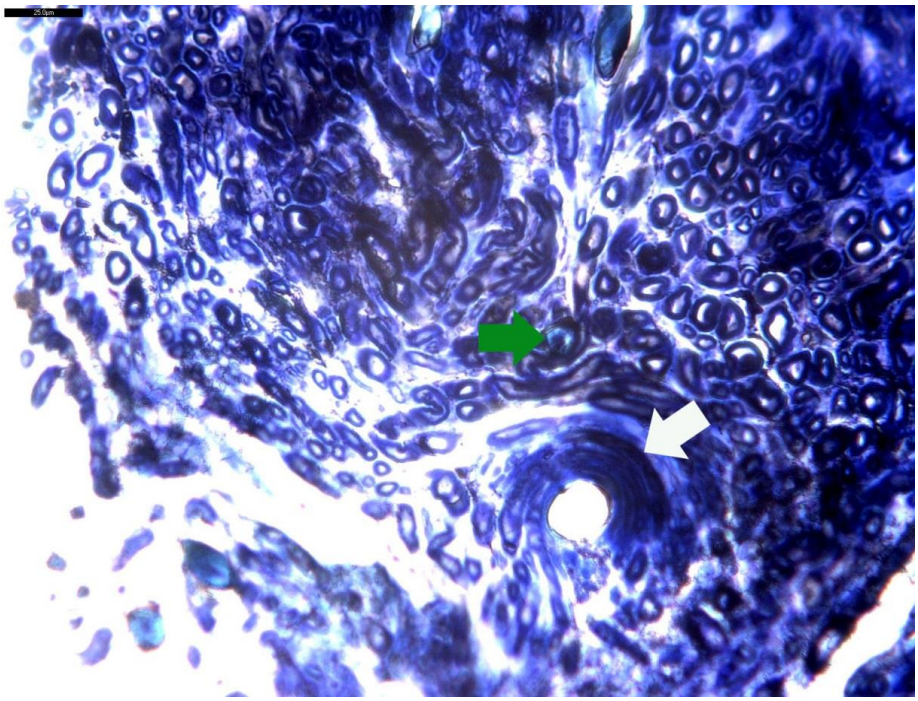
**Şekil 20:** Kontrol grubu siyatik sinir yarı ince kesitleri histolojik görüntüsü (Miyelinli sinir liflerinin aralarında, miyelinsiz sinir lifleri, bağ dokusu hücreleri ve kan damarları). *Boya: Toluidine blue( 20*0.40 büyütme).*

**Grup-II sonuçları:**

Travma uygulanmış siyatik sinir kesitleri değerlendirildiğinde kontrol grubuna göre aksonların miyelin kılıflarının morfolojik yapılarının bozulmaya uğradığı izlendi. Aksonal nöropatinin ana bulgusu olan büyük miyelinli aksonların yaygın miktarda kaybolduğu ayrıca bazı aksonlarda miyelin kılıf yapısında tekrarlayan segmental demiyelinizasyon ve miyelin rejenerasyonu ile kalınlaşma sonucu oluşan Schwann hücre uzantılarının çok sayıda konsantrik tabakalar oluşturduğu görüldü (Onion bulb). Bunlarla birlikte bazı aksonların miyelin kılıflarında hipertrofik değişiklikler olduğu gözlendi ve bazı miyelin kılıfların içinde dejenere aksonların olduğu izlendi. Hasarlı aksonlar arasındaki artmış patolojik boşluklar da tespit edildi (Şekil 21 ve 22).



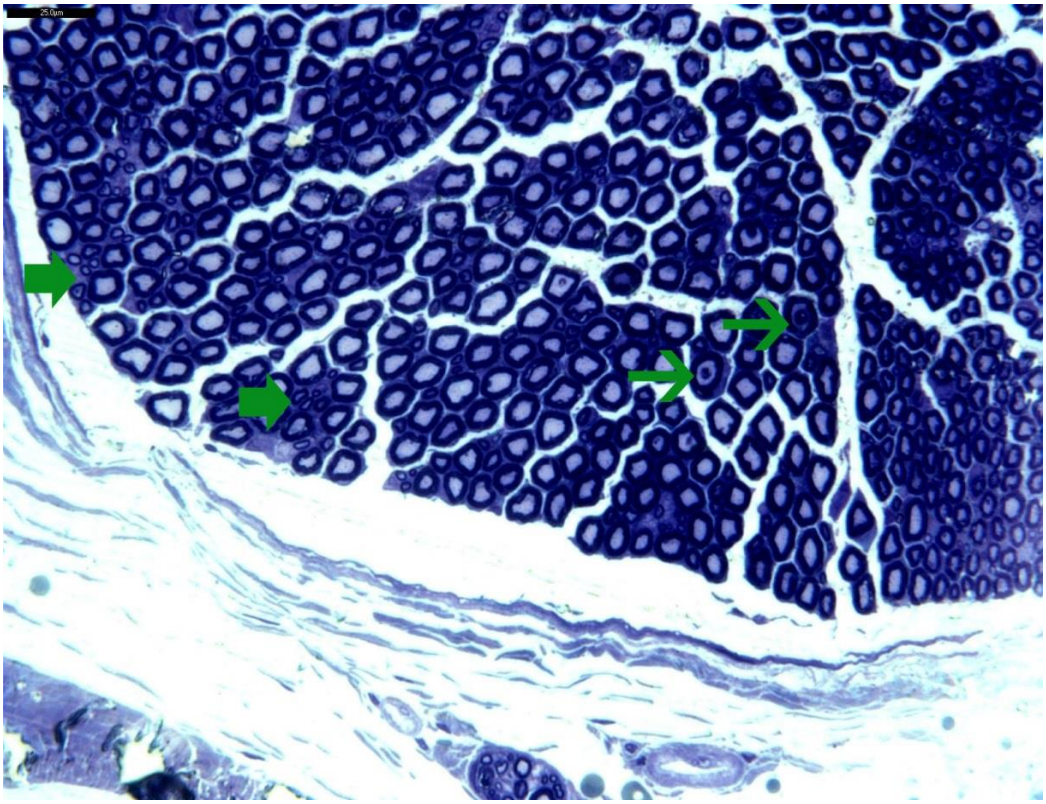
**Şekil 21:** Travma grubu siyatik sinir yarı ince kesitleri histolojik görüntüsü. *Boya: Toluidine blue ( X400 )* ; **kalın beyaz ok:** Onion bulb, **kalın yeşil ok:** hipertrofikaksolemma, Toluidine blue boyaması.



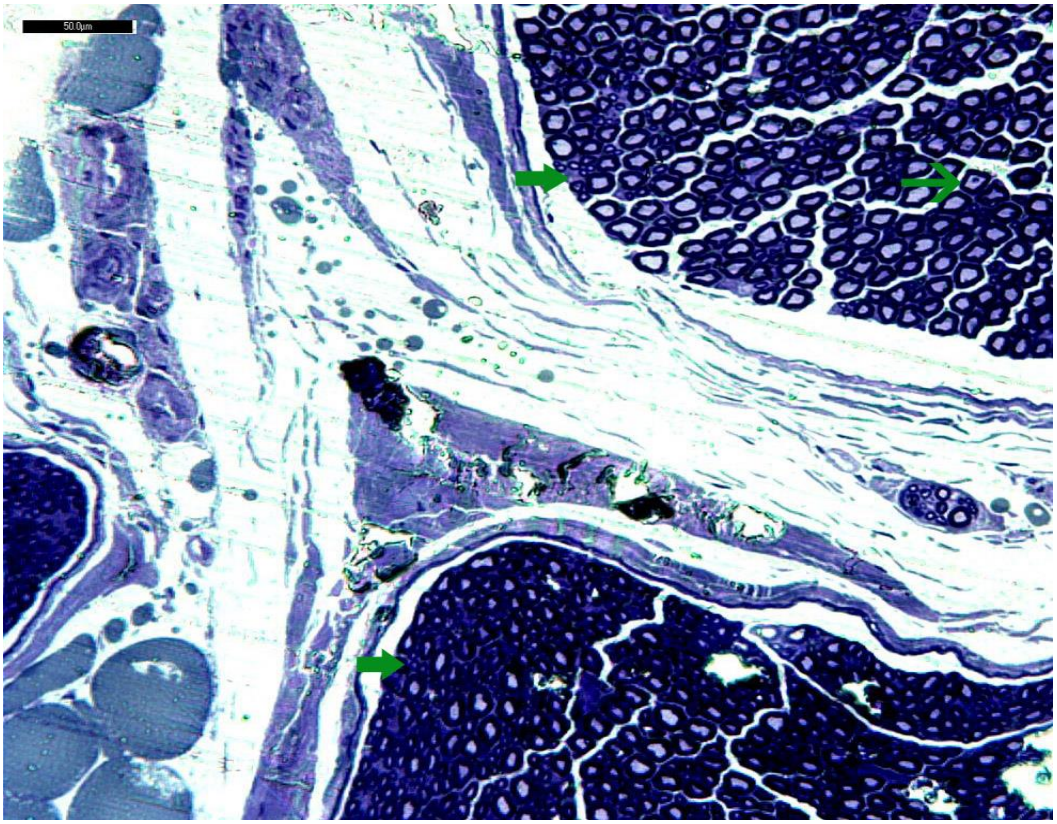
**Şekil 22:** Travma grubu histolojik görüntüsü; **kalın beyaz ok:** Onion bulb, **kalın yeşil ok:** hipertrofik aksolemma ve içerisinde dejenere akson, Toluidine blue boyaması ( 20*0.40 büyütme) .

**Grup-III sonuçları:**

İnterferon uygulanmış travmalı grup sinir kesitlerinin sonuçları incelendiğinde kontrol grubuna yakın olduğu, akson dizilimlerinin düzenli ve sıkı şekilde olduğu aynı zamanda aksonların miyelin kılıflarının morfolojik yapısının korunduğu izlendi. Bununla birlikte yer yer düzensiz myelin tabakalı ve hiperkromatik boyanan aksonlar da izlenmekteydi. Dejenere aksonların görülmesine rağmen belirgin şekilde artmış yenilenen akson miyelin kılıfların olması dikkat çekiciydi (Şekil 23 ve 24). Ancak dejenere olmuş miyelin kılıfa sahip aksonlar grup 2'ye göre daha az olarak izlendi. Akson hasarının şiddeti ve miktarı grup 2'den az idi.



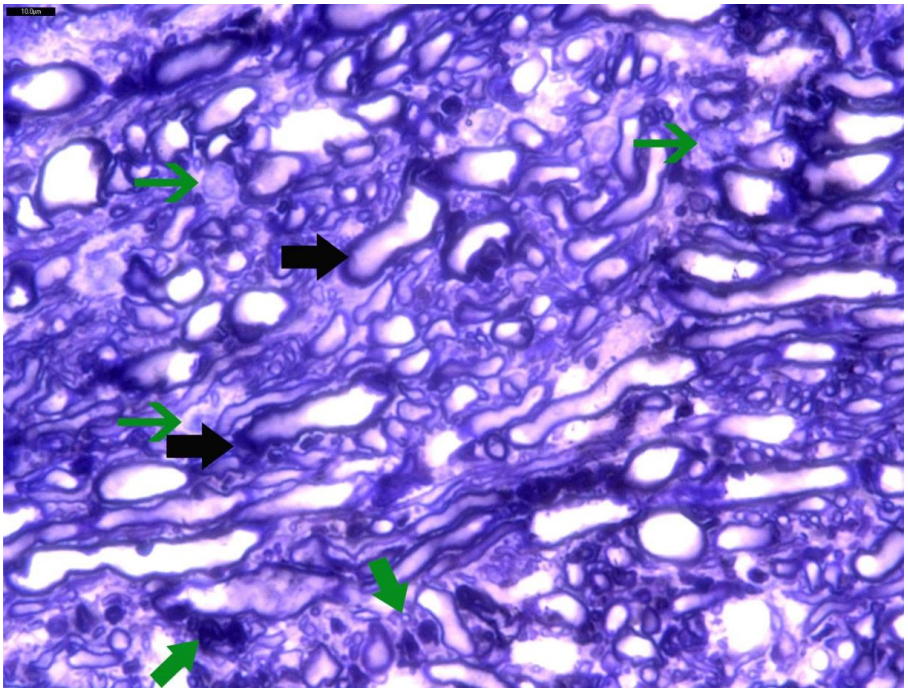
**Şekil 23:** İnterferon uygulanmış travmalı grup histolojik görüntüsü; **kalın yeşil ok:** yenilenen aksonlara ait miyelin kılıflar **ince yeşil ok:** dejenere aksonlar, Toluidine blue boyaması ( 20*0.40 büyütme) .



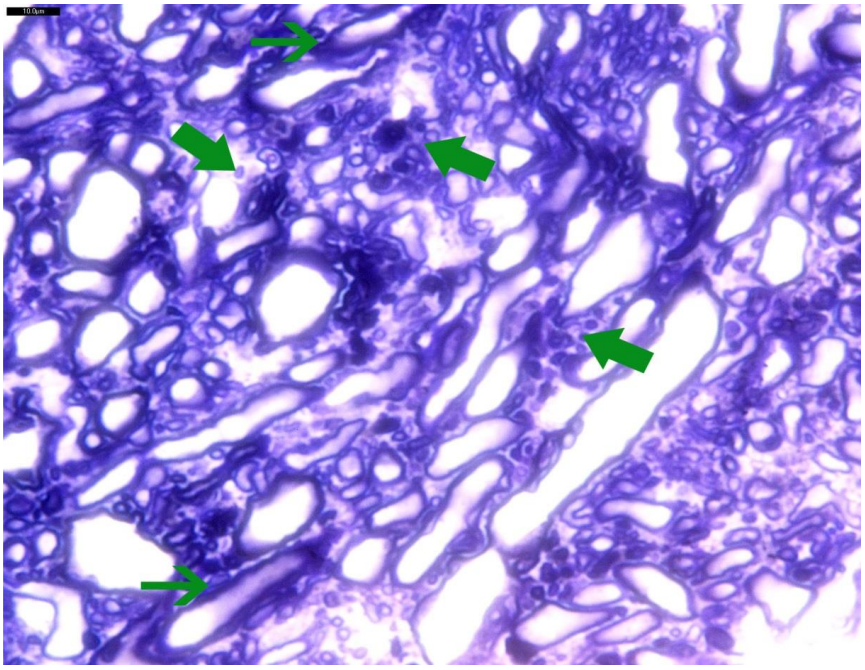

**Şekil 24:** İnterferon uygulanmış travmalı grup histolojik görüntüsü; **kalın yeşil ok:** yenilenen aksonlara ait miyelin kılıflar **ince yeşil ok:** dejenere aksonlar, Toluidine blue boyaması ( 20*0.40 büyütme) .

**Grup-IV sonuçları:**

Bu grubun histolojik kesitleri değerlendirildiğinde kontrol ve deney gruplarına göre akson miyelin kılıflarını diziliminin düzensiz ve heryöne uzandığı görüldü. Fazla miktarda dejenere akson ile miyelin kılıf olduğu ve proliferativ schwann hücreleri izlendi. Bazı aksonların tamamen dejenere olduğu, bazısının ise sadece myelin kılıflarının hasarlanmış olduğu izlendi. Hasar görmüş aksonlarda genişlemiş boşluklar izlendi ancak bu durum klempleme yöntemi uygulanan ve tedavi edilmeyen gruptan daha az idi. Miyelin kılıflarda çözünme olduğu ve ovoid şekilli miyelin parçalarının çok olduğu görüldü. Aynı zamanda bu grup kesitlerinde Wallerian dejenerasyonunun ayırıcı özelliği olan sindirim odaları dikkat çekti (Şekil 25 ve 26).



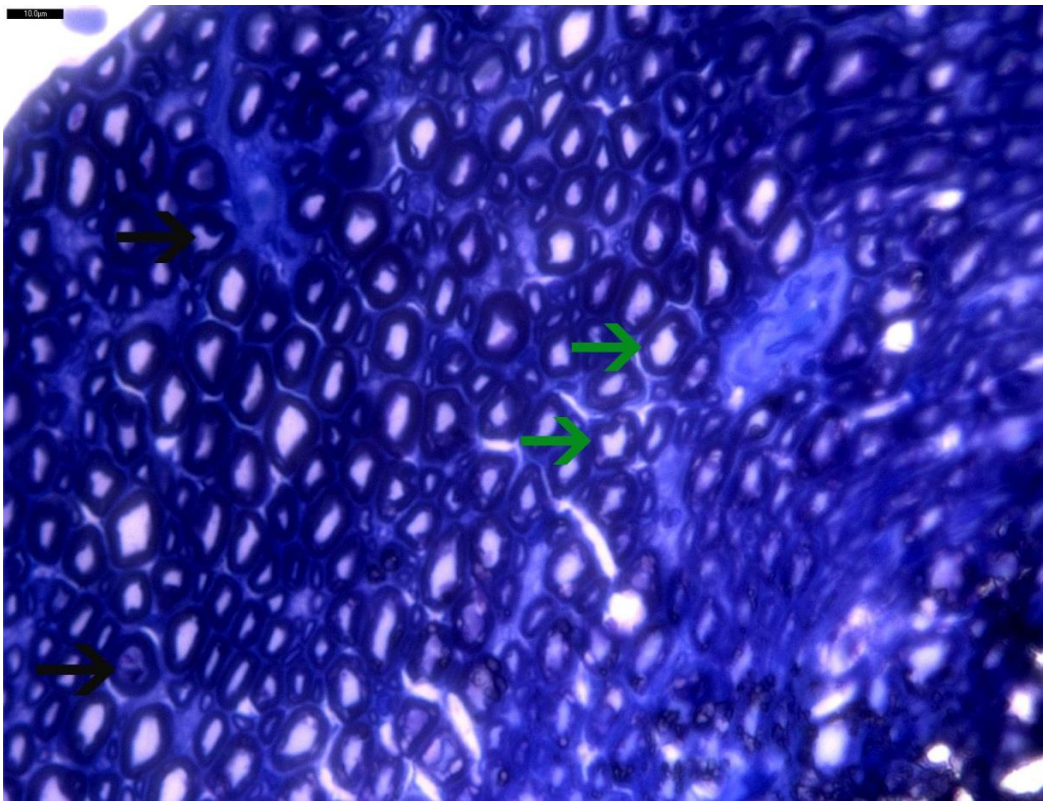
**Şekil 25:** Travmalı ve anastamozlu grup histolojik görüntüsü; **kalın yeşil ok:** Sindirim odaları, **kalın siyah ok:** dejenere aksonlar, **ince yeşil ok:** schwann hücreleri, Toluidine blue boyaması ( 20*0.40 büyütme) .



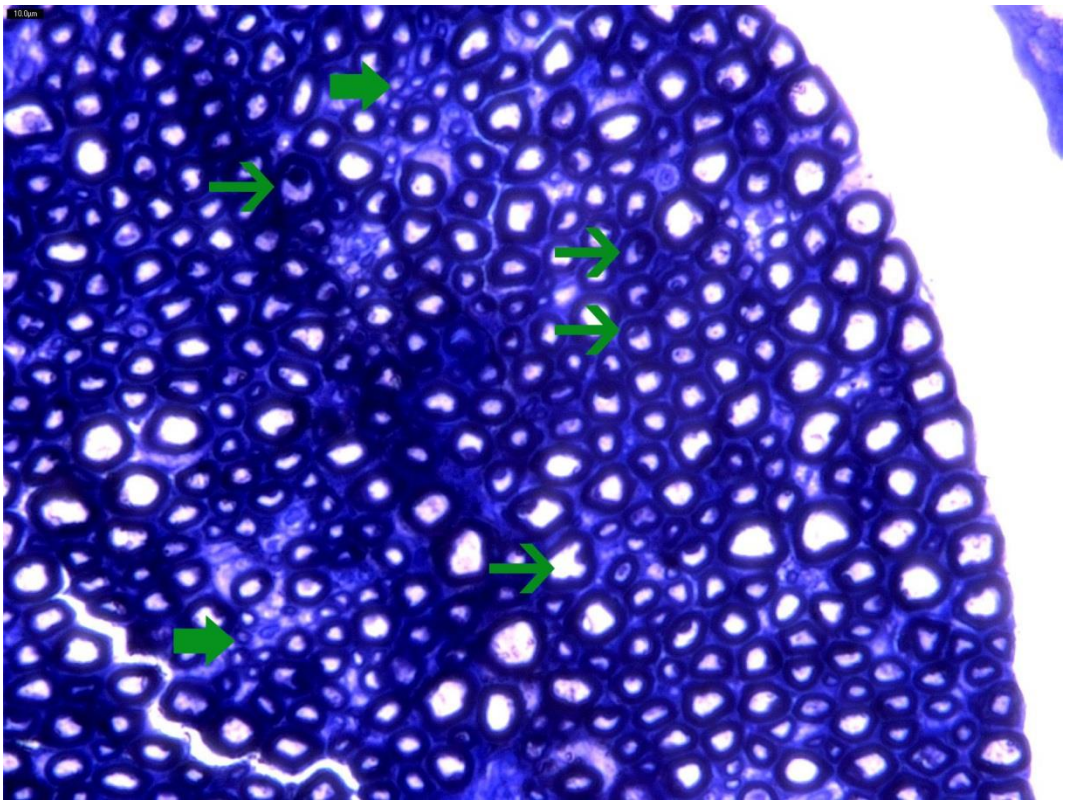
**Şekil 26:** Travmalı ve anastamozlu grup histolojik görüntüsü; **kalın yeşil ok:** Sindirim odaları, **ince yeşil ok:** dejenere aksonlar, Toluidine blue boyaması ( 20*0.40 büyütme) .

**Grup-V sonuçları:**

İnterferon uygulanmış travmalı ve anastamozlu grup histolojik olarak değerlendirildiğinde aksonların kontrol grubuna göre daha sıkışık olarak dizildiği izlendi. Kesitlerde küçük miyelinli aksonlar görmek ile birlikte miyelin yapısı bozulan ve dejenere olan aksonların da olduğu izlendi. Aynı zamanda grubun kesitlerinde fibroz doku miktarında hafif artış olduğu gözlendi. Küçük çaplı akson gruplarında hasar görmüş aksonlar arasında rejenerasyon yönünde anlamlı görüntüler mevcut idi ( Şekil 27 ve 28).



**Şekil 27:** İnterferon uygulanmış travmalı ve anastamozlu grup sonuçları; **ince yeşil ok:** miyelin kılıf yapısı bozulan ve dejenere aksonlar, Toluidine blue boyaması ( 20*0.40 büyütme).



**Şekil 28:** İnterferon uygulanmış travmalı ve anastamozlu grup sonuçları; **kalın yeşil ok:** küçük miyelinli aksonlar **ince yeşil ok:** miyelin kılıf yapısı bozulan ve dejenere aksonlar, Toluidine blue boyaması ( 20*0.40 büyütme) .

Kontrol ve deneysel grupların akson hasarı, miyelin hasarı, patolojik boşluk, yeni akson oluşumu, onion bulb ve Wallerian dejenerasyonu bulgusu histolojik kesitlerde 20 mikroskop alanı içerisinde sayılarak değerlendirdi.

Gruplara göre periferik sinir histopatolojik yarı kuantitatif değerlendirmesinde; akson hasarı karşılaştırıldığında Grup 3'te akson hasarının az olduğu ve kontrol grubuna diğer gruplardan daha yakın olduğu izlendi. Grup 5 akson hasarının Grup 3'e göre daha fazla olduğu, Grup 2 ve 4'te ise akson hasarının en fazla olduğu görüldü. Miyelin hasarı kıyaslandığında Grup 3'te az derecede olmakla birlikte bu grubun kontrol grubuna diğer gruplardan daha yakın olduğu, Grup 5'te miyelin hasarının Grup 3'e göre daha fazla olduğu, Grup 2 ve 4'te ise en fazla olduğu görüldü. Patololjik boşluklar karşılaştırıldığında Grup 3 ve 5te az olduğu ve kontrol grubuna yakın olduğu, Grup 4'te bu iki gruba göre artış olduğu, grup 2'de ise en fazla olduğu görüldü. Yeni akson oluşumu değerlendirildiğinde kontrol grubu ve grup 5 sonuçlarının aynı derecede yakın olduğu, bu iki gruba göre grup 3'te akson yapımında artış ve Grup 2 ile 4'te ise azalma olduğu izlendi. Onion bulb bulgusuna kontrol grubu, Grup 3 ve 5'te rastlanmadı ancak grup 4'te az olmakla

birlikte, Grup 2'de aşırı miktarda onion bulb bulgusuna rastlandı. Wallerian dejenerasyonu bulgusu gruplara göre kıyaslandığında ise kontrol grubu, Grup 3 ve 5'te izlenmedi fakat grup 2'te az olmakla birlikte, Grup 4'de aşırı miktarda Wallerian dejenerasyonu bulgusu izlendi (Tablo 3).

**Tablo 3:** Gruplara göre siyatik sinir histopatolojik yarı kuantitatif değerlendirme sonuçlarımız;

| **HİSTOPATOLOJİK DEĞERLENDİRME** | **OLUŞTURULAN GRUPLAR** | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| | **Grup-I** | **Grup-II** | **Grup-III** | **Grup-IV** | **Grup-V** |
| **Akson Hasarı** | - | +++ | + | +++ | ++ |
| **Patolojik Boşluk** | - | +++ | + | ++ | + |
| **Onion Bulb** | - | +++ | - | + | - |
| **Miyelin Hasarı** | - | +++ | + | +++ | ++ |
| **Wallerian Dejenerasyon** | - | + | - | +++ | - |
| **Yeni Akson Oluşumu** | ++ | + | +++ | + | ++ |

Elde edilen ölçüm sonuçlarının yarı kuantitatif değerlendirmeleri; (-) hiç yok, (+) hafif derece, (++) orta derece, (+++) şiddetli derece şeklinde yapıldı.

# 5) TARTIŞMA

Günümüzde trafik ve iş kazalarının artması, sporun hayatımızda daha fazla yer almaya başlaması, toplumsal şiddet olaylarının artması sonucu ateşli silah ve kesici-delici aletle oluşan yaralanmalara daha sık rastlanması periferik sinir yaralanması ve önemini arttırmaktadır. Travma hastalarının yaklaşık %2,8' inde meydana gelen periferal sinir hasarları; motor, duyusal ve otonom işlevlerinin kısmi veya tam kaybına neden olmaktadır. Neden ne olursa olsun, periferik sinir yaralanması sonucu oluşan klinik tablo kişilerin günlük yaşamını etkilemekte ve önemli ölçüde iş-güç kaybına neden olmaktadır (1, 5, 6, 8).

Periferik sinir yaralanmalarının tedavisi yaralanmanın şekli, lezyonun yeri, çevre dokuların durumu ve eşlik eden yaralanmalar nedeniyle değişiklik göstermektedir. Periferik sinir yaralanmalarının tedavisinde cerrahi tedavi ve medikal tedaviler uygulanmaktadır. Yaralanmaların şekline göre özellikle kesici alet yaralanmalarında uygulanan cerrahi yöntemlerin başarısı % 100 olmamaktadır. Literatür incelendiğinde birçok deneysel sinir yaralanmaları yapılmış ve kullanılan maddelerin sinir iyileşmesi üzerine etkinliği araştırılmıştır (64, 65). Bu kapsamdaki çalışmaların ortak noktası, dışardan eklenen farklı biyolojik maddeler ile travmaya uğramış akson etrafındaki mikro çevrenin ve buna bağlı olarak sinir rejenerasyonunun hücresel düzeyde değiştirilmesidir. Henüz hiç birinin rutin klinik kullanımda yeri olmamasına karşın, sinir iyileşmesi üzerine değişik derecelerde olumlu etkileri olduğu gözlenmiştir (66-68). Bu çalışmamızdaki amacımız; periferik sinir yaralanmalarında IFN β-1b' nin aynı ve yüksek dozda, uzun süreli uygulanarak, antiapoptotik ve antinflamatuar etkisini göstermektir.

Kolay bulunabilirliği, insana en yakın deneysel model olması, uygulamada ve teknikte kolaylık nedeniyle çalısmamızda denek olarak rat seçilmistir. Özellikle sıçan siyatik siniri, uzun seyri, orta uyluk bölgesinde kolay diseksiyona izin vermesi ve manipülasyon için uygun bir alana sahip olması, bu siniri sinir çalışmalarında vazgeçilmez kılmaktadır. İnsanlarda siyatik sinir yaralanmaları nadir olmasına karşın, deneysel modellerde bu sinirin tercih edilmesindeki bir diğer neden de, polifasiküler miks tip bir sinir olması ve farklı boyut ve tiplerde aksonları içermesi nedeniyle kapsamlı bir araştırma olanağı sağlamasıdır. Klemp kompresyonu mekanik yaralanma yanında iskemiye de yol açar. Bu şekilde, hem duyu hem de motor fonksiyonları aynı anda değerlendirmeye olanak tanır (56). Siyatik sinir ortaya konduktan sonra klempleme ile yapılan kompresyon; önceden belirlenmiş şiddette yaralanma yapabilir. Luis ve ark.'nın (69) deneysel modellerinde tanımladıkları 54 newtonluk basınç uygulayan özel klempin bir benzerini, Varejeo ve ark. (70) da kullanarak, bu basınç altında yapılan ezilme hasarı ile komplet fonksiyonel defisitin oluştuğunu ve normal değerlerin en erken 7.haftada geri döndüğünü çalışmalarında göstermişlerdir. Çeşitli çalışmalarda saptanan farklı fonksiyonel

rejenerasyon zamanları, muhtemelen farklı basınçların sinir üzerinde oluşturdukları farklı ezilme hasarı derecelerine bağlıdır (71-74). Klemp kapanma gücü ve kompresyon süresi değiştirilerek farklı şiddetlerde yaralanma oluşturulabilir. Bu çalışmada kullanılan klemp ve basınç ölçme cihazı (autograph) yardımı ile siyatik sinirlerin hemen hepsinde, benzer şekilde ve benzer derecede daha yüksek basınçta kuvvet uygulanarak sinir hasarı oluşturduk.

Periferik sinir cerrahisinde ilk olarak, vikril, ipek gibi sütur materyalleri kullanılmış, yapılan incelemelerde gerek sütur sayısı ve gerekse sütur materyalinin periferik sinir yaralanmasının iyileşmesini geciktirdiği düşünülerek, sinir anastomozu için fibrin doku yapıştırıcıları, lazer yapıştırıcılar, argon lazer denenmiş veya kesi uçların arasına yaklaştırma yapılarak amnion, yağ, kan damarı, dura, milipor membran, kollajenle sarılarak yenilenme sağlanmaya çalışılmıştır. Bu tür cerrahi yaklaşım, eksternal nedbe oluşumunu önlemiş olup, sinir yenilenmesine etkisi olmamıştır. Periferik sinir cerrahisinde mikrocerrahi teknikler kullanılmaya başladıktan sonra epinöral veya perinöral anastomozlar karşılaştırılmış, fakat sinir iyileşmesi yönünden kayda değer fark bulunamamıştır. Periferik sinirin distal ve proksimal uçlarının bulunarak fibrotik dokulardan ayrılması, sağlam nöral dokuyu ortaya çıkarmakta ve bu şekilde yapılan anastomozlarda gerilme oluşması nedeniyle nörinom ve nöropati gelişmektedir (45). Biz çalışmamızda, rat siyatik sinirini çevre dokulara zarar vermeyecek şekilde ve gerilme uygulamadan 8/0 naylon sütür kullanarak mikrocerrahi teknik ile uç-uca anastomoz ettik.

Periferik sinir kesilerinden sonra, bazı cerrahlar hemen, bazı cerrahlar ise 3 hafta sonra cerrahi tamiri önermektedir. Periferik sinir yaralanması kontamine ise çevre dokular tahrip olmuşsa, sinir uçlarında ödem, hematom, ezilme varsa, lezyonun uzunluğu tahmin edilemeyeceğinden, demarkasyon hattının geliştiği ve sinirin metabolik aktivitesinin en üst düzeye ulaştığı 3. haftaya kadar cerrahi geciktirilebilir. Ancak bıçak ve cam gibi kesici aletlerle oluşan yaralanmalarda, olumsuz şartlar bulunmadığından, hemen cerrahi olarak uç-uca anastomoz yapılması olumlu sonuçlar vermiştir (14, 75). Biz de çalışmamızda, bistüri ile yaralanma oluşturduğumuz ve skar dokusu oluşmadığından, siyatik sinir kesisinden hemen sonra uç-uca anastomozu gerçekleştirdik.

Travmadan sonra periferik sinirde lezyon yerinde birtakım hücresel değişiklikler olur. Nöronda retrograd kromatoliz ve Wallerian dejenerasyon meydana gelir. Travmadan 1-2 gün sonra hücre gövdelerinde kromatoliz başlar, Nissl cisimcikleri azalır ve boyanma özelliklerini kaybeder, hücre şişer ve nükleusu kenara kayar. Myelin kılıf hızla yıkılır, dejenere olur. Aksonlar parçalanarak absorbe olmaya başlar. Myelin kılıf bozulur ve lipid damlacıkları haline gelir ve oluşan artıklar ortama göç eden fagositer hücreler ile emilir. Sonuçta ortalama 2 hafta sonra travmanın şiddetine ve travma yerinin periferik sinir gövdesine olan uzaklığına göre histopatalojik değişiklikler ortaya çıkmış olur

(14, 32). Bu çalışmada tüm ratlarda siyatik sinir kesisini tam uyluk ortasından yaparak nöron perikaryonuna aynı uzaklıkta olmasına çalıştık.

Periferik sinir yaralanmalarında, lezyon bölgesindeki oksijenasyonda azalma ve morfolojik değişiklikler; siklooksijenaz, ksantin oksidaz, fosfolipaz aktivitesini uyararak araşidonik asit metabolizmasını hızlandırır. İntrasellüler ve ekstrasellüler alanda dayanıksız endoperoksitler birikir. Süperoksidasyona uğrayan bu maddeler, metabolizmayı baskılayan ve hücre için toksik olan süperoksit anyon radikallerine dönüşürler. İyileşmenin başlaması için bu serbest oksijen radikallerin ortamdan temizlenmesi ya da üretiminin engellenmesi gerekir. Lezyon bölgesine göç eden makrofajlardan ve lenfositlerden açığa çıkan sitokinler de skar dokusunun gelişimine sebep olurlar (75, 76).

Periferik sinir yaralanmalarında 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. Sinir rejenerasyonuna yönelik çalışmalarda, hasar alanında miktarları artan; sinir dokusunun yaşayabilirliği ve rejenerasyon kapasitesi üzerine etkileri olan pek çok peptit tanımlanmıştır. Nörotrofik faktörler olarak anılan bu faktörlerin, deneysel çalışmalarda tek ya da kombine olarak kullanımlarıyla sinir rejenerasyonunun farklı aşamalarını olumlu yönde etkileyebildikleri gösterilmiştir. Tang JR ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada sıçan siyatik sinirini kerpeten ile ezerek morfolojik tamir için Buflomedil (vazoaktif ajan ) ve vasküler endotelyal büyüme faktörü (VEGF) ekspresyonu incelenmiş olup; vazoaktif ajan Buflomedil' in patolojik reaksiyonu azalttığı ve periferik sinirlerde ezilme yaralanması sonrasında VEGF ekspresyonunun up-regülasyonu ilişkilendirilerek, periferik sinirler ve fonksiyonel rehabilitasyonu artırabilir sonucuna varmışlardır (77). Özellikle sinir hücre ölümünü engelleyen, aksonal tomurcukların büyümesini stimüle eden ve nöropatik ağrıyı azaltan NGF ve GDNF ailelerine ait nörotrofinler ile yapılan pek çok çalışma mevcuttur. Sencar L. ve arkadaşları, yaptığı çalışmada sıçanlarda siyatik sinir yaralanması sonucu Betametazon' un antienflamatuvar ve antiödematöz etkisiyle, yaralı bölgede sinir rejenerasyonuna engel olabilecek fibrozis ve ödemi azalttığı, lipid peroksidasyonunu engellediği, sinir büyüme faktörü (NGF)' nin de uyarıcı etkisiyle sinir rejenerasyonunu arttırdığı, böylece her iki maddenin birlikte etkisiyle, kombine tedavi uygulanan grupta gözlenen iyileşmenin sağlandığı; bu nedenle, NGF+betametazon kombinasyonunun, periferik sinir yaralanmalarının tedavisinde dikkate alınabileceği sonucuna varıldığı bildirilmiştir (78). Mitsui ve arkadaşları, proinflamatuar sitokinleri, TNF-alfa ve IL-1 beta'nın iskemi-reperfüzyon hasarını takiben rat siyatik ve tibial sinirdeki mRNA 33 ekspresyonlarını değerlendirmişler, TNF-alfa ve IL-1 beta'nın ekspresyonlarının iskemi şiddeti ile ilişkili ve tek başına iskemiden daha çok reperfüzyon ile birlikte olduğunu bildirmişlerdir. TNF-alfa gen ekspresyonu reperfüzyonun 24.saatinde zirve yaparken IL-1 beta 12.saatte zirve yapar. Bu bilgiler periferik sinir sisteminin iskemi reperfüzyon hasarının

inflamatuar cevabında TNF-alfa ve IL-1 beta'nın yer aldığı fikrini desteklemektedir ve iskemik sinir dejenerasyonunun patofizyolojisinde yer alabileceğini bildirmişlerdir (79). Kollajen, laminin ve fibronektin gibi ekstrasellüler matriks moleküllerinin de, periferik sinir yaralanmalarında deneysel kullanımları vardır ve aksonal rejenerasyonu arttırdıkları gözlenmiştir (5, 7, 32). Yangbo Li ve arkadaşları, tarafından yapılan bir araştırmada desferoksamine'nin bir antioksidan olarak sinir kompresyonundan sonraki iskemi-reperfüzyon hasarı iyileşmesindeki etkisini değerlendirmişler, sonuç olarak kompresyona uğramış periferik sinirin cerrahi dekompresyon esnasında desferoksamine ile tedavisinin iskemi reperfüzyon hasarını azalttığını bildirmişlerdir (66). Yoshiyuki ve arkadaşları, siyatik ve tibial siniri besleyen arterleri bağlayarak oluşturdukları iskemi-reperfüzyon hasar modelinde bir antioksidan olan rasemik alfa lipoik asid (LA)'inperiferik siniri reperfüzyon hasarından koruduğunu bildirmiştir (68). Gray ve arkadaşları, S-PBN (sodyum4 – [(tert-butilimino) metil] benzen-3-sulfonat-N-Oksit)'nin rat periferik sinirlerindeki reperfüzyon hasarları üzerindeki etkilerini araştırmış, sonuç olarak S-PBN'nin post-iskemik uygulanmasının iskemi-reperfüzyon sinir hasarında önemli nöroprotektif özellikler gösterdiğini bildirmişlerdir (67). Garg MS ve arkadaşları tarafından ise ratlarda omurilik yaralanmalarında erken verilen interferon beta 1a' nın farklı dozlarının nöroprotektif etkilerinin belirlemek amacıyla yapılan çalışmada yüksek doz INF beta 1a verilmesinin nöroprotektif etkisinin olmadığı belirtilerek IFN beta 1a etkisi için doz- cevap ilişkisinin çan eğrisi şeklinde olduğunu göstermişlerdir (80). Biz çalışmamızda periferik sinir yaralanmalarında aynı dozda ve ayrıca farklı olarak IFN beta 1b kullanarak siyatik sinirlerin histopatolojik incelemesinde nöroprotektif etkisinin olduğunu göstermeye çalıştık. Görüldüğü üzere sinir rejenerasyonuna antioksidanlar, nörotropik faktörler, inflamatuar sitokinler etkili, belkide bunların kombine kullanılması sinir rejenerasyonunu daha da hızlandıracaktır.

Biyolojik yapılardan elde edilen iki boyutlu kesit görüntülerinden, değişik yöntem ve metotlar kullanılarak, onların gerçekteki üç boyutlu yapısal özellikleri ile ilgili bilgilerin ve yorumlarının elde edilmesini sağlayan bilim dalına stereoloji denilmektedir (81, 82).

Stereoloji evrendeki tüm metrik değerlerle ilgilenir. Evrendeki metrik değerler; sayı, yoğunluk, hacim, yüzey, uzunluk, yükseklik ve derinlik gibi ölçülebilen değerler olacaktır. Bu metrik değerler düzenli geometrik objeler ise, elbette stereolojiye veya başka bir yönteme ihtiyaç olmaksızın doğrudan bilinen matematiksel formüller kullanılarak sonuca ulaşılır. Ancak, düzensiz biyolojik ve biyolojik olmayan (metalurjik gibi) yapılar söz konusu olduğunda metrik verilerin elde edilmesinde stereoloji bir çözüm yolu olarak karşımıza çıkar.

Stereolojinin, sözü edilen bu metrik değerlerle ilgilenirken hangi yaklaşımları kullanmadığını irdelersek metodun güvenilirliği konusu aydınlatılmış olacaktır.

Stereolojik metotlar; ilgilenilen objeye objenin sahip olup olmadığı kesinlik kazanmamış hiçbir atıfta bulunmaz. Objenin gerçekte sahip olduğu metrik her hangi bir özelliğini göz ardı etmez. Aynı şartlarda, dünyanın neresinde olursa olsun aynı sonuçları elde edemeyen yaklaşımları güvenilir bulmaz. İlgilenilen objenin tüm bileşenlerine eşit mesafede bulunmayan yaklaşımlardan kaçınır.

Bilindiği üzere kuantitatif histolojik bir çalışma yapılmak istendiğinde stereolojik metotlar karşımızda en iyi seçenek olarak bulunmaktadır. Son olarak ifade edilen ve oldukça iddialı bu cümlenin arkasında saklanan sır, bahsi geçen uygulamaların sahip olduğu kurgusal alt yapıya dayanmaktadır. Daha açık ifadesiyle, bu metotlar, bilinen ve kesin olarak doğruluğu kanıtlanmış olan matematik ve istatistiksel formüllerin biyolojiye uygulanma biçimidir. Yani doğruluğu kanıtlanmış matematiksel formüllerde, bir hata yoksa stereolojik uygulamalardan elde edilen verilerde bir hata olduğu kabul edilemez. Bu kadar kesin bir yargıda bulunulmasının temel sebebi, stereolojik metotların ortaya koyduğu yaklaşımların biyolojik yapılara uygulanması sırasında oldukça kesin ve sınırları belirlenmiş kuralların bulunmasından kaynaklanmaktadır (83).

Bizim çalışmamızda, incelenen preperatlardan elde edilen değerler göze alındığında, gruplara göre periferik sinir histopatolojik yarı kuantitatif değerlendirmesinde; akson hasarı karşılaştırıldığında Grup 3'te akson hasarının az olduğu ve kontrol grubuna diğer gruplardan daha yakın olduğu izlendi. Grup 5 akson hasarının Grup 3'e göre daha fazla olduğu, Grup 2 ve 4'te ise akson hasarının en fazla olduğu görüldü. Miyelin hasarı kıyaslandığında Grup 3'te az derecede olmakla birlikte bu grubun kontrol grubuna diğer gruplardan daha yakın olduğu, Grup 5'te miyelin hasarının Grup 3'e göre daha fazla olduğu, Grup 2 ve 4'te ise en fazla olduğu görüldü. Patololjik boşluklar karşılaştırıldığında Grup 3 ve 5te az olduğu ve kontrol grubuna yakın olduğu, Grup 4'te bu iki gruba göre artış olduğu, grup 2'de ise en fazla olduğu görüldü. Yeni akson oluşumu değerlendirildiğinde kontrol grubu ve grup 5 sonuçlarının aynı derecede yakın olduğu, bu iki gruba göre grup 3'te akson yapımında artış ve Grup 2 ile 4'te ise azalma olduğu izlendi. Onion bulb bulgusuna kontrol grubu, Grup 3 ve 5'te rastlanmadı ancak grup 4'te az olmakla birlikte, Grup 2'de aşırı miktarda onion bulb bulgusuna rastlandı. Wallerian dejenerasyonu bulgusu gruplara göre kıyaslandığında ise kontrol grubu, Grup 3 ve 5'te izlenmedi fakat grup 2'te az olmakla birlikte, Grup 4'de aşırı miktarda Wallerian dejenerasyonu bulgusu izlendi. Sinir kesitlerinin sonuçları incelendiğinde IFN β verilen gruplardan grup 3' ün kontrol grubuna yakın olduğu, akson dizilimlerinin düzenli ve sıkı şekilde olduğu aynı zamanda aksonların miyelin kılıflarının morfolojik yapısının korunduğu izlendi. Bununla birlikte yer yer düzensiz myelin tabakalı ve hiperkromatik boyanan aksonlar da izlenmekteydi. Dejenere aksonların görülmesine rağmen belirgin şekilde artmış yenilenen akson miyelin kılıfların olması dikkat çekiciydi. Ancak dejenere olmuş miyelin kılıfa sahip aksonlar grup 2'ye göre daha az olarak izlendi. Akson hasarının şiddeti ve miktarı grup 2'den az idi. Grup 5'te ise histolojik olarak değerlendirildiğinde aksonların kontrol grubuna göre daha sıkışık olarak dizildiği izlendi. Kesitlerde küçük miyelinli aksonlar görmek

ile birlikte miyelin yapısı bozulan ve dejenere olan aksonların da olduğu izlendi. Aynı zamanda grubun kesitlerinde fibroz doku miktarında hafif artış olduğu gözlendi. Küçük çaplı akson gruplarında hasar görmüş aksonlar arasında rejenerasyon yönünde anlamlı görüntüler mevcut idi. Stereolojik olarakta baktığımızda, her bir grup için miyelinli aksonların ortalama sayısal yoğunlukları Grup-1, 2, 3, 4 ve 5 için sırasıyla 0.014238 $\mu m^2$, 0.0058327 $\mu m^2$, 0.0077492$\mu m^2$, 0.0075868$\mu m^2$, 0.0117653$\mu m^2$, olarak hesaplandı ve sağlıklı grupla karşılaştırıldığında tüm deney gruplarında akson sayılarının sayısal yoğunluğu belirgin olarak düşüş gösterdi ($p<0,001$). Deney grupları içerisinde Grup 2'nin aksonlarının sayısal yoğunluk değerinin en az alduğu ve Grup 5 aksonlarının sayısal yoğunluk değerinin ise kontrol grubuna daha yakın olduğu görüldü. Grup 3 ve Grup 4 sonuçları özellikle grup 3'te daha fazla olmak üzere grup 2 sonuçlarına göre belirgin bir artış gösterdi. Grup 3 ve 4 sonuçları arasında ise anlamlı bir fark olmadığı ($p=0,720$) ancak bu iki grup ile grup 5 arasında anlamlı bir fark olduğu ve grup 5 aksonlarının sayısal yoğunluk değerinin bu iki gruba göre belirgin bir şekilde arttığı görüldü.

Biz çalışmamızda, periferik sinir yaralanmalarında iyileşme; aksonların yenilenmesinin sağlanması, kesintiye uğrayan bioelektriksel iletimin tekrar başlatılması ve sonuçta periferik sinirin fonksiyonlarını yeniden kazanması sürecinde; periferik sinir yaralanması oluşturulan ratlara, uygun interferon beta tedavisi sonrasındaki histopatolojik değişiklikleri araştırarak, periferik sinir yaralanması sonrası nöroprotektif etkilerini incelemeye çalıştık. Ayrıca yapılan tüm bu çalışmalar, sinir rejenerasyon mekanizmalarının moleküler düzeydeki temellerine de ışık tutmada yardımcı olmuştur.

Bu çalışmada kullanılan IFN β 1b, aminoasit dizisi doğal IFN β ya benzeyen bir nonglicosylated bakteriyel hücre duvar ürünüdür. MS hastalığının tedavisinde relaps ve remisyonları azalttığı bildirilmiştir (61, 62). En sık gözlenen yan tesirleri grip benzeri tablodur ve ilk birkaç enjeksiyonda gözlenir. Sık gözlenen yan tesirlerden bir başkası da depresyondur. Depresyonda izah edilemeyen üzgünlük, yorgunluk, ağlama atakları vardır. İnterferon, kan hücrelerinde (alyuvar, akyuvar ve pıhtılaşma yapan) azalmalar yapabilir, bu durum hemogram tetkiklerinin takibiyle anlaşılır. Nadiren tiroit hormonlarında azalma veya artmaya sebep olabilir. Ayrıca kusma, ishal, kilo kaybı, saçlarda azalma ve enjeksiyon yerlerinde ağrı yapabilir (62). Bu çalısma periferik bir sinir olan siyatik sinirde tam kesi ve klemple kompresyon yöntemi ile intraperitoneal interferon beta-1b' nin antiapoptotik ve antinflamatuar etkisine dair ulaşabildiğimiz litaratürlere göre histopatolojik düzeyde gösterildiği ilk örnek çalışma olup, benzer çalışmalara ışık tutacağı düşünülmektedir.

Bu sonuçlar çerçevesinde, bizim çalışmamızda; uygun dozda IFN β uygulanan gruplar ile ilaç uygulanmayan gruplar arasında aksonolizis, akson dejenerasyonu, myelin hasarı, patolojik boşluk ve

yeni akson oluşumu açısından anlamlı değerler elde edilmiştir. Bu durumun, IFN β' nın antiapoptotik ve antinflamatuar etkisi ile hücre fonksiyonların devamı sonucu oluştuğu düşünülmüştür.

# 6) SONUÇ

Periferik sinir yaralanmaları, meydana getirdiği sonuçlar nedeniyle önemli bir sorundur. Yapılan deneysel çalışmalar periferik sinir yaralanmalarının tedavisinde, cerrahi tedavinin yanı sıra medikal tedavinin de sinir iyileşme sürecinde etkili olabileceğini ortaya koymaktadır.

Periferik sinir yaralanmalarında IFN β'nın yeterince araştırılmamış olmasından yola çıktık. Çalışmamız periferik sinir yaralanmasından sonra yapılan intraperitoneal IFN β' nın iyileşmeye olan etkinliğini ortaya koyan bir çalışmadır.

Bu sonuçlara göre periferik sinir yaralanmalarından sonra uygulanan uygun dozda IFN β ile iyileşme sürecinde, anlamlı düzelme sağlanmıştır. Bizim çalışmamızda, IFN β uygulanan gruplardaki histopatolojik değerlendirmelerde aksonlarda rejenerasyon yönünde anlamlı görüntüler tespit etmemizden dolayı periferik sinir yaralanmalarının tedavisi için yapılacak çalışmalara ışık tutacağı kanaatindeyiz. Ancak IFN β nın tedavisinin klinik olarak uygulanabilmesi için etkili dozun seçimi, yan etki ve kullanım süresi ile ilgili ek çalışmalara da ihtiyaç vardır.

## 7) KAYNAKLAR


1. Akbay A. Periferik sinirin mikroanatomisi ve sinir kesitlerinde uygulanan cerrahi teknikler. Türk Nöroşirurji Dergisi 2005; 15: 198-201.
2. Naderi S, Güçlü B. Periferik sinir cerrahisinin tarihçesi. İçinde Demircan N, Zileli M (ed). Periferik Sinir Cerrahisi. Buluş Tasarım ve Matbaacılık 2008: 1-6.
3. Kotil K, Kuscuoğlu U, Kirali M, et al. Investigation of the dose-dependent neuroprotective effects of agmatine in experimental spinal cord injury: a prospective randomized and placebo-control trial. Journal Neurosurg Spine 2006; 4: 392-399.
4. Matloub HS, Yousif NJ. Peripheral nerve anatomy and innervation pattern. Hand Clin 1992; 8: 201-214.
5. Ertaş M. Periferik sinirlerin anatomi, fizyoloji ve patolojik süreçleri. İstanbul Tıp Nöroloji Kitabı. Nobel Matbaacılık 2004: 555-562.
6. Okutan Ö. Periferik sinir sisteminin anatomisi. İçinde Demircan N, Zileli M (ed). Periferik Sinir Cerrahisi. Buluş Tasarım ve Matbaacılık 2008:7-26.
7. Ertaş M., Periferik sinir anatomi ve fizyolojisi, zararlanmaları. İstanbul Tıp Nöroloji Kitabı. Nobel Matbaacılık 2000: 176-185.
8. Benli K. Periferik sinir cerrahisinin önemi. Türk Nöroşirurji Dergisi 2005; 15:196-197.
9. http://www.vucuttaelektrikmucizesi.blogspot.com,2010/04.
10. Snell RS. Organization of nervous system. Clinical Neuroanatomy. Little, Brown and Company Boston 1992: 617-619.
11. Williams PL, Warwik R, Dyson M, et al. Gray's Anatomy. Philadelphia. Saunders 1989:57.
12. Bullock J, Boyle J, Wang MB. Circulatory system physiology. Baltimore. William & Wilkins 1994:57.
13. Selçuk G, Sait Ş, Kaan O ve ark. Sıçanlarda siyatik sinir hasarında düşük doz radyasyonun tedavideki etkileri. Turkish Neurosurgery 2012, Vol:22, No:2, 167-173
14. Ertekin C. Santral ve periferik EMG kitabı. Meta Basım İzmir 2006:73-154.

15. Berthold CH, Fabricius C, Rydmark M,et al. Axoplasmic organelles at nodes of ranvier I. Occurence and distrubition in large myelinated spinal root axons of the adult cat. Journal Neurocytology 1993; 22: 925-940.

16. Jessen KR, Mirsky R. Origin and early development of schwan cells. Microscopy Research and Technique. 1998; 41: 393-402.

17. Bailuieu EE, Schumacher M. Neurosteroids with special reference to the effect of progesterone on myelination in peripheral nerves. Multiple Sclerrosis Journal 1997; 329: 105-112.

18. Duchen L.W, Scarawilli F. The structure and composition of peripheral nerves and nerve root in the sprawling mouse. Journal of Anatomy 1977; 123: 763-775.

19. Heath JW, Kidd GJ, Trapp BD, et al. Myelin maintenance by Schwan cells in the absense of axons. Neoroscience (Letter) 1991; 128: 277-280.

20. Girault JA, Peles E. Development of nodes on ranvier. Current Opinion inNeurobiology 2002; 12: 476-485.

21. Samorajski T. A relation between the number of myelin lamellae and axon circumference in fibers of vagus and sciatic nerves of mice. Journal of Comparative Neurology 1967; 130:223.

22. Benzon HT, Kim C, Benzon HP, et al. Correlation betwen evoked motor response of the sciatic nerve and sensory blockade. Anesthsiology 1997; 87: 547-552.

23. Hess A. The fine structure and morphological organization of nonmyelinated nerve fibers. Proc Roy Soc Lond B Biol Sci.1956; 144: 496-506.

24. Nagy I, Woolf CJ. Lignocaine selectively reduces C fibre-evoked neoronal activity in rat spinal cord in vitro by decreasin 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.

25. Ganong WF. Doğan A. Tıbbi Fizyoloji. Barış Kitabevi İstanbul. 1995.

26. Kahn MA, Vellis J. Growth factor ın the CNS and their effect on oligodendroglia prog. Brain Res. 1995; 105:145-69.

27. Seckel M, Brooke R. Enhancement of peripheral nerve regeneration. Muscle & Nerve 1990; 13 (9): 785–800.

28. Bohlen P, Baird A, Esch F, et al. Isolation and partial characterization of pituitary fibroblast growth factor. Proc Natl Acad Sci U.S.A. 1984; 68: 271-275.

29. Burgess WH, Maciag T. The heparin-binding fibroblast growth factor family of proteins. A Rev Biochem. 1989; 58: 575-606.

30. David S, Aguayo AJ. Axonal eleongation into peripheral neurons system bridges after central nervous injury in adult rat. Science 1981; 214: 931-934.

31. Cheng HL, Randolph A, Yee D, et al. Charecterization of insulin like growth factor –1 and its receptor and binding proteins in transected nerves and cultured schwan cells. Journal Neurochemistry. 1966; 66: 525-536.

32. Daneyemez MK, Seçer Hİ. Periferik sinir yaralanmaları ve fizyopatolojisi. İçinde Demircan N, Zileli M (ed). Periferik Sinir Cerrahisi, Buluş Tasarım ve Matbaacılık Ankara; 2008: 99-108.

33. Kadıoğlu HH. İlaç enjeksiyonuna bağlı siyatik sinir yaralanması: bir komplikasyon mudur? Atatürk Üniversitesi Tıp Dergisi 2004; 36: 65-70.

34. Lewis T, Pickering GW, Rothschild P. Centripedal paralysis arising aut of arrested blood flow to the limb. Heart 1931; 16: 1-32.

35. Mackinnon SE. New drections in peripheral nerve surgery. Ann Plast Surg 1989; 22: 257-273.

36. Wagner FC Jr: İnjuries to the cervical spine and spinal cord, Youmans neurological surgery, Volume 4, W.B Sounders Co. Philadelphia, 1990, pp: 2378-2391.

37. Johnson PC (ed). Peripheral Nerves. In: Textbook of Neuropathology. Third edition. Baltimore, Maryland: Williams & Wilkins 1997; 1233-1325.

38. Rahij A, Kenneth T, Shah AK. Classification and Diagnosis in Orthopaedic Trauma, 2008; 28-30.

39. Markos İncili, Ser Ofset Basımevi İstanbul 1980; Genesis 32: 25-33.

40. Tubbs RS. Herophilus of Chalcedon. A Pioneer in neuros cience. Neurosurgery 2005; 56: 861-867.

41. Cankur NŞ. Anatomiye giriş ve temel kavramlar. Uludağ Üniversitesi Basımevi 2002; 5

42. Du Trochet MH. Recherches anatomiques et physiologiques sur la structure intime des animaux et vegetaux et sur leur mobilite. Paris: JB Baillie're.1824.

43. Schwann T. Microscopische Untersuchungen uber die Uebereinstimmung in der Strukter und dem wachstum der Thiere und Pflanzen. Berlin Sander.1839.

44. Keçik A, Sönmez E. Elin periferik sinir lezyonlari. Türk Nörosirürji Dergisi 2005; cilt: 15, sayı: 3, 220-224

45. Demircan MN. Periferik sinir travmalarında cerrahi zamanlama ve prognoz. İçinde Demircan N, Zileli M (ed). Periferik Sinir Cerrahisi, Buluş Tasarım ve Matbaacılık 2008: 121-128.

46. Ertem K, Denizhan Y, Yoloğlu S ve ark. Ön kol median ve unlar sinir yaralanmalarında yaralanma seviyesi, ek patolojiler, sinir onarımı türü ve yaşın prognoza etkileri. Acta Orthop Traumatol Turc 2005; 39: 322-327.

47. Clark W, Trumble TE, David M, et al. Nerve tension and blood flow in rat model of immediate and delayed models. Hand Surg Am 1992; 17: 677-687.

48. Lundborg G, Rydevik B. Effects of stretching the tibial nerve of the rabbit. Bone Joint Surg Br 1973; 55: 390-401.

49. Young L, Wray RC, Weeks PM. A randomized prospective comparison of fascicular and epineural digital nerve repairs. Plast Reconstr Surg 1981; 68: 89-92.

50. Tupper JW, Crick JC, Matteck LR. Fascicular nerve repairs. A comparative study of epineural and fascicular (perineurial) techniques. Orthop Clinic North Am 1988; 19: 57-69.

51. Nagano A, Shibata K, Tokimura H, et al. Spontaneous anterior interosseous nerve palsy with hourglasslike fascicular constriction with in the main trunk of median nerve. Hand Surg Am 1996; 21: 266-270.

52. Çolak A. Periferik sinir travmasında cerrahi teknik. İçinde Demircan N, Zileli M (ed). Periferik Sinir Cerrahisi, Buluş Tasarım ve Matbaacılık 2008: 129-136.

53. Maragh H, Meyer BS, Davenport D. Morphofunctional evaluation of fibrin glue versus microsurgical nerve repairs. J Reconstr Microsurg 1990; 6: 331-337.

54. Lundborg G. İschemic nerve injury. Experimental studies on intraneural micravasculer pathophysiology and nerve function in a limb subjected to temporary circulatory arrest. Scan J Plast Reconstr Surg Suppl 1970; 6: 3-103.

55. Wynsberghe DV, Noback CR, Carola R. Human anatomy and Physiology. Third Ed. Mc Graw Hill. Inc. New York. 1995: 355-372.

56. Tetük C, Erol B, Abukoğlu C ve ark. Comparison of the functional evaluotion methods in rat sciatic nerve model by a new system. Acta Orthopedica et Traumatologica Turcica 2000; 34: 23-27.

57. Smith CM, Reynard AM. Antimicrobial Chemotherapy. In Wonsiewicz MJ (ed). Textbook of Pharmacology. Philadelphia: W.B. Saunders Company, 1992: 908-909.

58. Gok B, Okutan O, Beskonaklı E ve ark. Effect of immunumodulation with human interferon-beta on early functional recovery from experimental spinal cord injury. Spine 2007; 32: 873-880.

59. Sattler MB, Demmer I, Williams SK, et al. Effects of interferon-beta-1a on neuronal survival under autoimmune inflammatory conditions. Exp Neurol 2006; 201: 172-181.

60. Dökmeci İ. İlaçlar ve Etkileri. İçinde Gürtuna R (ed), Farmakoloji. İstanbul: Alfa Yayınları, 2007: 532-533.

61. Victor M, Ropper AH. The major categories of neurologic disease. In Wonsiewicz MJ, Mediana PM, Navrazov M (ed). Principles of Neurology. New York: Megraw-Hill Companies, 2001: 954-982.

62. Tanrıöver MD, Sözen T. Interferon alfa tedavisi ve otoimmünite, Hacettepe Tıp Dergisi 2007; 38: 39-44.

63. Knox C, Law V, Jewison T, et al. Nucleic Acids Res. 2011 Jan; 39.

64. Aydoğ ST, Tetik O, Demirel A ve ark. Sporda periferik sinir yaralanmaları.Türk Nöroşirurji Dergisi 2005; 15: 250-256.

65. Kurtoğlu Z, Oztürk AH, Bağdatoğlu C, et al. Effects of trapidil after crush injury in peripheral nerve. Acta Med Okayama 2005; 59: 37-44.

66. Li Y, Bickel KD, Im MJ, et al. Effectsof deferoxamine on ischemia/reperfusion injury after peripheral nerve compression. Ann PlastSurg 1996; 36 (4): 365-369.

67. Gray C, Hitoshi N, David M. J, et al.Neuroprotective effects of nitrone radical scavenger S-PBN on reperfusion nerve injury in rats; Braın Research 2003; 932: 179-185.

68. Yoshiyuki M, James DS, Paula JZ, et al. Alpha-lipoic acid provides neuroprotection from ischemia –reperfusion injury of peripheral nevre; Journal of the Neurological Sciences 1999; 163 : 11-16.

69. Luís AL, Amado S, Geuna S, et al. Long-term functional and morphological assessment of a standardized rat sciatic nerve crush injury with a non-serrated clamp. J Neurosci Methods. 2007; 163(1): 92–104.

70. Varejão AS, Cabrita AM, Meek MF, et al. Functional and morphological assessment of a standardized rat sciatic nerve crush injury with a non-serrated clamp. J Neurotrauma. 2004; 21(11): 1652–1670.

71. Wolthers M, Moldovan M, Binderup T, et al. Comparative electrophysiological, functional and histological studies of nerve lesions in rats. Microsurgery. 2005; 25 (6): 508–519.

72. Dijkstra JR, Meek MF, Robinson PH, et al. Methods to evaluate functional nerve recovery in adult rats: Walking track analysis, video analysis and the withdrawal reflex. J Neurosci Methods. 2000; 96(2): 89–96.

73. Hadlock TA, Heaton J, Cheney M, Mackinnon SE. Functional recovery after facial and sciatic nerve crush injury in the rat. Arch Facial Plast Surg. 2005; 7(1): 17–20.

74. Duranel M. Deneysel Siyatik Sinir Kesisinde Metil Prednizolon ve Büyüme Hormonunun Yenilenme Üzerine Etkileri. Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroşirurji Anabilim Dalı, Uzmanlık Tezi, Adana 1999.

75. Gözke E. Periferik sinir yaralanmalarında elektrofizyoloji, Türkiye Klinik Nörofizyoloji, EEG-EMG Derneği 2005; 36-41

76. Chabrier PH, Pallardy CD, Auget M. Nitric oxide synthases: Targets for therepeutic strtegies in neurological diseases. CMLS 1999; 55: 1029-1035.

77. Tang JR, Wu L, Su JH ve ark. Vasoactive agent buflomedil up-regulated expression of vascular endothelial growth factor in a rat model of sciatic nerve crush injury. Nanjing, China. Indian Journal Pharmacol. 2012 : 480-484.

78. Sencar L, Polat S, Tuli A ve ark. , Deneysel siyatik sinir yaralanmasında betametazon ve sinir büyüme faktörünün sinir rejenerasyonuna ultrastrüktürel etkileri, yüksek lisans tezi , Çukurova Üniversitesi 2007; 70.

79. Yoshiyuki M, Kunihisa O, David P. M, et al. The expression of proinflammatory cytokine mRNA in the sciatic-tibial nerve of ischemia –reperfusion injury; Brain Research 1999; 844: 192-195.

80. Garg MS, Syed M, Kielian T ve ark. Dose- dependent neuroprotection of acute interferon-beta 1a after spinal cord injury in rat. Neurology 2006; 66: 240

81. Ünal B, Aslan H, Canan S, ve ark. Biyolojik ortamlardaki objelerin sayımı yapılırken kullanılan eski (taraflı) metodların önemli hata kaynakları ve çözüm önerileri. Türkiye Klinik Tıp Bilim Derg 2002; 22: 1–6.

82. Weibel ER. Stereological principles for morphometry in electron microscopic cytology. Int Rev Cytol. 1969; 26: 235–302.

83. David R, Riddle DR. Brain Aging: Models, methods and mechanisms, frontiers in neuroscience. 2007; 1: 27-30

T.C.
ATATÜRK ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞI

BEYİN VE SİNİR CERRAHİSİ ANABİLİM DALI

# PERİFERİK SİNİR YARALANMALARINDA İNTERFERON BETA' NIN ETKİSİ

Dr. Serkan ZENGİN

Uzmanlık Eğitimine Başlama Tarihi : 18.11.2008
Uzmanlık Eğitimini Bitirme Tarihi : 16.01.2014
Uzmanlık Sınavı Tarihi : 16.01.2014
Tez Danışmanı : Yrd. Doç. Dr. Mürteza ÇAKIR
Jüri üyesi : Prof. Dr. Hakan Hadi KADIOĞLU
Jüri üyesi : Yrd. Doç. Dr. Mürteza ÇAKIR
Jüri üyesi : Yrd. Doç. Dr. Çağatay ÇALIKOĞLU
Jüri üyesi : Prof. Dr. Suat EREN
Jüri üyesi : Yrd. Doç. Dr. Bünyamin ÖZOĞLU

Prof. Dr. Hakan Hadi KADIOĞLU
Beyin ve Sinir Cerrahisi Anabilim Dalı Başkanı

OCAK-2014
ERZURUM