

SAĞLIK BAKANLIĞI
ANADOLU KUZAY KAMU HASTANELER BİRLİĞİ GENEL SEKRETERLİĞİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
FATİH SULTAN MEHMET EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ
FİZİKSEL TIP VE REHABİLİTASYON KLİNİĞİ

**ALFA-LİPOİK ASİDİN SIÇANLARDA TRAVMATİK
SİYATİK SİNİR HASARININ İYİLEŞMESİ ÜZERİNE
ETKİSİ**

(DENEYSEL ÇALIŞMA)

Dr. KÜBRA NESLİHAN KURT
(UZMANLIK TEZİ)

TEZ DANIŞMANI

Uzm. Dr. PINAR AKPINAR

TEŞEKKÜR

Asistanlık eğitim sürecim boyunca bilgi ve becerilerinin yanı sıra hem bilimsel hem de hayata dair tecrübelerinden büyük kazançlar sağladığım, hoşgörülerini esirgemeyen, yetişmemde sonsuz emekleri olan, beraber çalışmaktan mutluluk ve onur duyduğum değerli hocalarım Sn. Prof. Dr. İlknur Aktaş'a ve Sn. Doç. Dr. Feyza Ünlü Özkan'a;

Eğitim sürecimin ilk yıllarında beraber çalışma imkânı bulduğum, kısa bir zamanda engin tecrübe ve birikimlerinden faydalanma fırsatı bulduğum Sn. Doç. Dr. Duygu Geler Külçü'ye;

Uzmanlık tezimin hazırlanışı esnasında konumun seçilmesi, yürütülmesi ve tamamlanmasında emeği geçen, kendi hayalini benimle birlikte gerçekleştirerek beni onurlandırıp motive eden, eğitim sürecimizde bilgi, birikim ve deneyimlerini sürekli bizlerle paylaşma heyecanı taşıyan tez danışmanım Sn. Uzm. Dr. Pınar Akpınar'a;

Preperatların değerlendirilmesinde katkıları olan İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Histoloji ve Embriyoloji Ana Bilim Dalı'ndan Sn. Doç. Dr. Gözde Erkanlı Şentürk'e ve Bahçeşehir Üniversitesi Tıp Fakültesi Histoloji ve Embriyoloji Ana bilim Dalı'ndan Sn. Yar. Doç. Dr. Yasemin Ersoy Çanilloğlu'na;

Yeditepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Deneysel Araştırmalar Merkezi'ndeki büyük destek ve yardımlarından dolayı Sn. Vet. Hek. Engin Sümer'e;

Eğitim sürem boyunca bilgi ve deneyimlerinden faydalandığım kliniğimiz uzmanlarına, kader birliği yaptığım, birçok anı biriktirdiğimiz, yardımlarını esirgemeyen asistan arkadaşlarıma, aynı çatı altında adeta bir aile gibi çalıştığımız tüm Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Kliniği fizyoterapist, hemşire, sekreter ve personeline;

Doğduğum günden bu yana dek sevgi, ilgi ve sonsuz desteklerini eksik etmeyen, hayatta sahip olduğum en değerli kişiler ve aynı zamanda meslektaşlarım olan sevgili annem Sn. Uzm. Dr. Cemile Kurt ve babam Sn. Prof. Dr. Necmi Kurt'a, eğitim sürecim esnasında bana sonsuz sabır ve anlayış gösterip her konuda destek olan sevgili kardeşlerim Serdar Kurt, İ. Çağrı Kurt, Melike Kurt ve sevgili kuzenlerim Yeşim-Emre Barboros'a;

En derin saygılarımla ve tüm kalbimle sonsuz teşekkürlerimi sunarım...

Dr. Kübra Neslihan Kurt

ÖZET

Alfa-lipoik asidin sıçanlarda travmatik siyatik sinir hasarının iyileşmesi üzerine etkisi

AMAÇ: Sıçan modelinde alfa-lipoik asidin (ALA) travmatik siyatik sinir hasarının (SSH) iyileşmesi üzerine etkisini araştırmak.

GEREÇ VE YÖNTEM: Deneysel sham kontrollü bu çalışmada toplam 28 erkek Sprague Dawley sıçan rastgele dört eşit gruba ayrıldı. Sıçanların siyatik sinirleri anestezi altında Aesculap FB363R klemp ile 60 sn boyunca sıkıştırılarak travmatize edildi. Grup 1; sham operasyonu + salin, grup 2; SSH + salin, grup 3; SSH + ALA 50mg / kg, grup 4; SSH + ALA 100 mg / kg. Ameliyattan sonraki gün başlanarak ilaçlar günde bir kez intraperitoneal yoldan 14 gün boyunca uygulandı. 0., 1., 7., 14., 21. ve 28. günlerde, tüm hayvanlar siyatik fonksiyonel indeks (SFI) ile değerlendirildi ve 0., 1., 14., ve 28. günlerde sinir uyarımının eşik değerleri Medtronic NIM Response 3.0 cihazıyla ölçüldü. Histopatolojik değerlendirme yapıldı ve istatistiksel analizler anlamlılık $p < 0.05$ düzeyinde değerlendirildi.

BULGULAR: Grup 2, 3 ve 4'ün, 1. güne kıyasla, 7., 14., 21. ve 28. günlerdeki SFI değerlerindeki artış istatistiksel olarak anlamlıydı. Fakat, gruplar arasında 1. güne kıyasla 7., 14., 21. ve 28. günlerdeki SFI değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktu. Elektrofizyolojik ölçümler gruplar arasındaki 0., 1. ve 14. günlerdeki sinir uyarı eşik değerlerinde anlamlı bir farklılık göstermedi; fakat 2. grubun 28. gündeki eşik değerleri grup 1 ve 4'e göre anlamlı derecede yüksekti. Bağ dokusu ve sinir yapısındaki en iyi düzelme grup 3'te görüldü.

SONUÇ: Sonuçlar, alfa-lipoik asidin sinir iyileşmesi sürecini hızlandığını ortaya koymaktadır.

Anahtar Kelimeler: Alfa-lipoik asid; periferik sinir yaralanması; sıçan; siyatik sinir.

ABSTRACT

The effect of alpha-lipoic acid on the recovery of traumatic sciatic nerve injury in rats

OBJECTIVE: To investigate the effect of alpha-lipoic acid (ALA) on the recovery of traumatic sciatic nerve injury (SNI) in the rat model.

MATERIALS AND METHODS: A total of 28 male Sprague Dawley rats were randomly divided into 4 equal groups in this experimental, sham-controlled study. Sciatic nerves of the rats were traumatized by compression with Aesculap FB363R clamp for 60 s. under anesthesia. Group 1; sham operated + saline, group 2; SNI + saline, group 3; SNI + ALA 50mg/kg, group 4; SNI + ALA 100 mg/kg. Drugs were given intraperitoneally once daily for 14 days starting after the day of operation. At the 0th, 1st, 7th, 14th, 21st, and 28th days, all animals were evaluated with sciatic functional index (SFI) and at the 0th, 1st, 14th, and 28th days threshold values of nerve stimulation were measured by Medtronic NIM Response 3.0 device. Histopathologic evaluation was done and statistical analyses was evaluated at significance level of $p < 0.05$.

RESULTS: The increase in SFI values in groups 2, 3, and 4 at 7th, 14th, 21st, and 28th days, when compared to 1st day, was statistically significant. However, there was no significant difference between groups 2, 3, and 4 in terms of the SFI values at 7th, 14th, and 28th day compared to 1st day. Electrophysiological measurements revealed no significant difference in nerve stimulation threshold values at 0th, 1st, and 14th days between groups, whereas threshold values at 28th day in group 2 were significantly higher than group 1 and group 4. The best improvement in connective tissue and nerve structure was seen in group 3.

CONCLUSION: The results suggest that alpha-lipoic acid accelerates the process of nerve healing.

Keywords: Alpha-lipoic acid; peripheral nerve injury; rat; sciatic nerve.

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR

ÖZET VE İNGİLİZCE ÖZET

İÇİNDEKİLER

SİMGE VE KISALTMALAR

GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
GENEL BİLGİLER.....	4
Periferik Sinir Sistemi Embryolojisi.....	4
Periferik Sinir Sistemi Anatomisi.....	6
Periferik Sinir Sistemi Histolojisi & Fizyolojisi.....	11
Sakral Pleksus ve Siyatik Sinir.....	15
Siyatik Nöropatileri.....	17
Sıçan Siyatik Sinir Anatomisi.....	18
Periferik Sinir Yaralanmaları ve Sınıflandırması.....	20
Alfa Lipoik Asid.....	26
GEREÇ VE YÖNTEMLER.....	45
BULGULAR.....	56
TARTIŞMA.....	63
SONUÇLAR.....	71
KAYNAKLAR.....	72
EKLER	

SİMGE VE KISALTMALAR

a: arter

ALA: alfa-lipoik asid

DHLA: dihidrolipoik asit

GSH: indirgenmiş glutatyon

GSSG: yükseltgenmiş okside glutatyon

IT: intermediary toe spread, 2. ve 4. parmaklar arasındaki mesafe

IV: intravenöz

m: musculus

MA: miliamper

MDA: malondialdehit

n: nerve

PL: print length - topuktan parmak ucuna kadar olan mesafe

PMSR: peptid metiyonin sülfoksit redüktaz

ROS: reaktif oksijen ürünleri

SOD: süperoksit dismutaz

SF: serum fizyolojik

SFI: siyatik fonksiyonel indeks

SSH: siyatik sinir hasarlanması

TS: toe spread, -1. ve 5. parmaklar arasındaki mesafe

GİRİŞ VE AMAÇ

Siyatik sinir alt ekstremitte fonksiyonunun çoğundan sorumlu olup vücuttaki en uzun ve en geniş olan tek sinirdir. Siyatik sinir nöropatisi ikinci en sık görülen alt ekstremitte nöropatisidir. Farklı koşullar siyatik sinir nöropatisine yol açabilir. Kalça travması ve cerrahisi en sık görülen nedenlerdir. Bundan sonra en yaygın görülen sebepler ateşli silah yaralanması ve bıçak yaralanması gibi eksternal veya açık yaralanmalar, vaskülit, aterotromboza bağlı veya bypass cerrahisi sonrasında sekonder ortaya çıkabilen iskemidir. Endometriozis, iyatrojenik sinir enjeksiyonları ve kompartman sendromu da daha az sıklıkla görülen nedenlerden olup; idiopatik, vasküler malformasyonlar ve tümörler de siyatik sinir nöropatisinin diğer nedenleri arasında bildirilmiştir (1).

Periferik sinirlerin başlıca yaralanma mekanizmaları gerilme, laserasyon ve kompresyondur. Kompresyon tipi yaralanmalar iki temel patolojik mekanizmayla total motor ve duyu kaybına yol açabilir. Bu mekanizmalar mekanik kompresyon ve iskemidir. Kısa süreli iskemide, histolojik değişiklikler genellikle geri dönüşümlüdür. Şiddetli iskemik hasara uğramış sinirde ise, genellikle fonksiyonun kaybolabileceği ve tam bir iyileşmenin oluşmayabileceği kabul edilmektedir (2).

Siyatik sinir periferik yaralanmalarını incelemek için sıçan iyi bir tercihtir. Aksonal devamlılığın korunduğu bir sinirin bir segmentindeki iletiminin azalması veya tam olarak kesilmesi sonucu aksonal iletide geçici blok olması haline “nöropraksi” denir ve gerçek bir rejenerasyonun olmadığı en hafif dereceli sinir yaralanmasıdır. Konektif dokunun korunup aksonun kesintiye uğraması haline ise “aksonetmezis” denir. Sıçanda fokal ezilme yaralanması aksonal kesintiye neden olur fakat konektif kılıflar korunur. Bu tip yaralanmalarda sinir rejenerasyonu genellikle başarılıdır (3). Sinirin nöral ve destek dokuları ile birlikte tam olarak kesilmesi durumuna ise “nörotmezis” denir, cerrahi tamir dışında rejenerasyon gerçekleşmez.

Devamlılığı korunmuş olan siyatik sinir hasarı, aksonal reinnervasyon ve sinir-kas etkileşiminin restorasyonuna izin verir (4). Periferik sinir yaralanması sonrasında aksonal rejenerasyon her zaman yeterli fonksiyonel iyileşmeye izin

vermez ve böylece normal motor kontrol kurtarılamayabilir. Cerrahi müdahale ile ilgili kararlar hem yaralanmanın mekanizmasını hem de sinir hasarının tamliğini göz önüne almalıdır. Nörotmeziste olduğu gibi sinirin tam kesilerinde sinir greft ve suture teknikleri gibi cerrahi tamir kullanılırken, nöropraksis ve aksonotmezisin bazı alt tiplerinde olduğu gibi inkomplet sinir hasarlarının kendiliğinden düzelme ihtimalleri yüksektir, konservatif tedavi önerilir ve bu hasarlanmalarda haftalar & aylar içinde büyük oranda iyileşme beklenir (5). Klinik pratiğimizde siyatik sinir hasarı sonrası hastalarda semptomatik tedavi dışında, sinir iyileşmesini hızlandırıcı medikal tedavinin yeri net değildir. Sinir yenilenmesini teşvik edici yeni ve etkili ilaçlar acil tedavi ihtiyacı haline gelmiştir. Sinir lezyonu sonrası çoğu hastada motor ve duysal kayıplar dışında nöropatik ağrı gelişir ve semptomatik tedavide ağrı yönetiminde nonsteroidal antiinflamatuar ilaçlar, topikal lildokain, gabapentin, pregabalin, opioidler; segmental nöropatik ağrıda da spinal kord stimulatorleri kullanılmaktadır. Siyatik sinir hasarlı hastaların klinik güncel tedavi modellerinde alfa-lipoik asid (ALA) yer almamaktadır. Sinir rejenerasyonunu arttırmak için konservatif terapilere odaklanan araştırmalar yapılmıştır ve çoğu hayvan çalışmasıdır. İnsanlar üzerinde çok az çalışma yapılmıştır. Fizik tedavi yöntemlerinin yapılan deneylerle etkinlikleri tamamıyla kanıtlanamamıştır. Fizik tedavi ajanlarından, düşük doz lazer fototerapinin, düşük frekanslı elektrik stimülasyonunun ve akupunkturun hayvan modellerinde yaralanma bölgesi boyunca akson büyümesinin hızlandırarak rejenerasyonu önemli ölçüde hızlandırdığından umut verici sonuçlar verdiği bulunmuş ve insanlarda da benzer etki gösterebileceği öne sürülmüştür (6-9). Bilek splintleri (radyal sinir yaralanmaları için), AFO cihazları (düşük ayaklı peroneal veya siyatik sinir yaralanmalarında) gibi uygun yardımcı cihazların kullanımı ile hastaların fonksiyonları önemli ölçüde iyileştirilebilir. Kalıcı yaralanmanın ve fonksiyonel limitasyonun kesin olduğu yaralanma modellerinde ise fonksiyonu iyileştirmek için tendon transferi de düşünülebilir (10).

Deneyisel hayvan çalışmaları siyatik sinirin sıkıştırılması ile yapılan sinir hasarında deksametazonun sinir rejenerasyonu sırasında motor fonksiyonlar ve histolojik bulgular üzerine olumlu etkilerini göstermiştir (11, 12). Kortikosteroidler nöral inflamasyonu baskılamada günlük hayatta sık kullanılmaktadırlar.

Travma sonrası oksidatif stres ve hücre membranındaki serbest yağ asitlerinden oluşan reaktif oksijen radikallerinin (ROS) nöronal hücre ölümünde önemli rol oynadığı bilinmektedir. ALA gibi antioksidan ajanlar lipid peroksidasyonunu ve ROS'un üretimini inhibe ederek serbest oksijen radikalleri oluşumunu ve böylece hücre ölümünü önlemektedirler (3, 13, 14, 15). Fakat klinikte siyatik sinir hasarı olan hastalarda sinir iyileşmesinde ALA gibi antioksidan ajanların rutin uygulaması yoktur.

Periferik sinir yaralanması, hastaların gündelik yaşamı ve toplum için ekonomik açıdan önemli, geniş bir araştırma alanı olan ve halen çözümsüz bir konudur. Tedavide kabul edilebilir bilimsel kanıtlar sağlamak için kaliteli klinik araştırmalara ihtiyaç vardır.

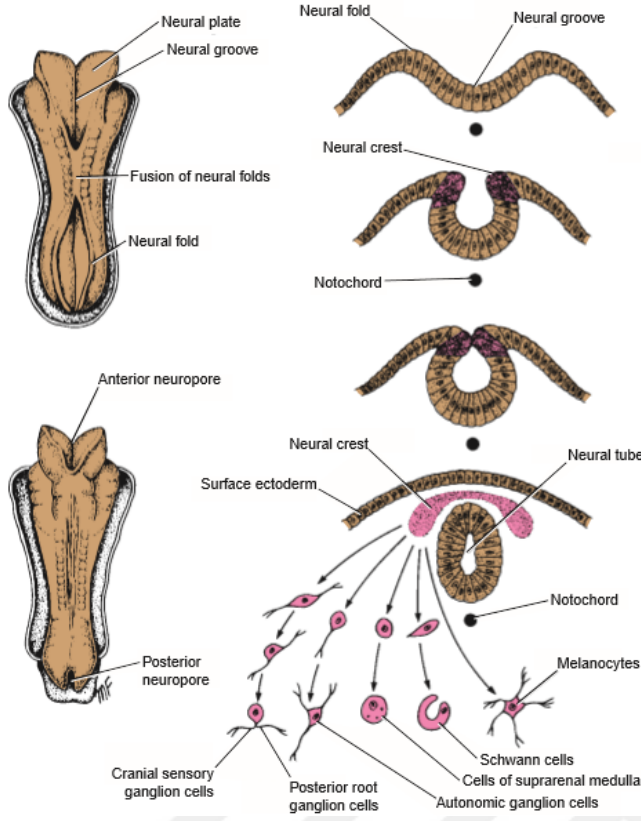
Literatür taramalarında, ALA'nın santral sinir sistemi ve periferik sinirler üzerine nöroprotektif etkisi doku düzeyinde ve biyokimyasal parametreler ile gösterilmiş (3, 13, 16, 17) ancak travmatik siyatik sinir hasarı sonrası sinir iyileşme süreci üzerine klinik etkisi tartışmalıdır.

Çalışmamızda, iyi bir antioksidan ve nöroprotektif olan ve sinir hasarının klinik tedavisinde yeri net olmayan ALA'nın sıçanlarda travmatik siyatik sinir hasarı sonrası iyileşme üzerine olan etkisini inceleyip, günlük klinikte etkili ve alternatif bir tedavi olarak yer alabilme zemini araştırılmış olacaktır.

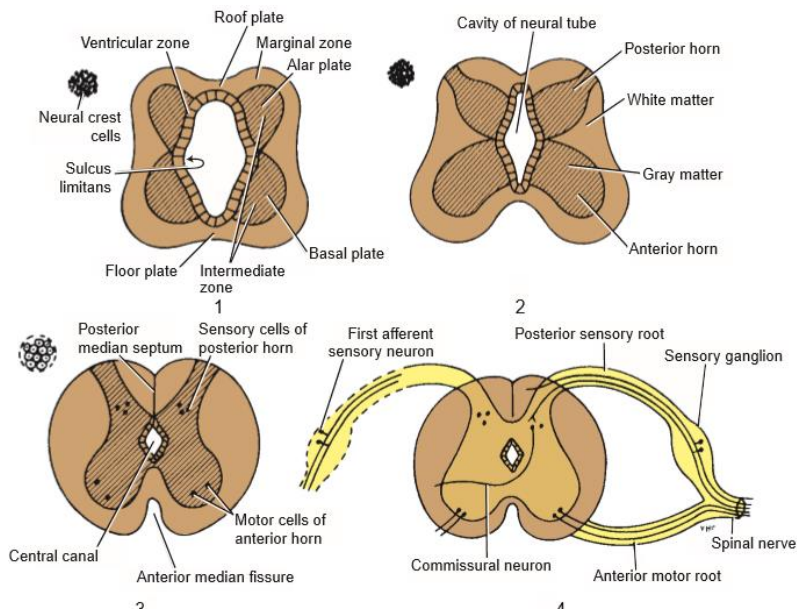
GENEL BİLGİLER

PERİFERİK SİNİR SİSTEMİ EMBRİYOLOJİSİ

Periferik sinirler “*ektoderm*” tabakasından farklılaşır; embriyolojik hayatın 3. haftasında ektodermal tabaka kalınlaşarak nöral plağı meydana getirir (18, 19). Nöral plağın her iki lateral kenarı zamanla yükselerek nöral katlantıları meydana getirir ve bu katlantıların orta hatta birbiriyle birleşerek nöral tüp yapısını oluşturması olarak bilinen “*nörilasyon*” gerçekleşir (Şekil 1). Nöral tüp oluştuktan sonra nöral tüpün dorsal ve ventral kısmı kalınlaşarak bazal ve alar plakları oluşturur. Spinal kordun motor bölgesi olan ventral boynuzu bazal plak, duysal bölge olan dorsal boynuzu ise alar plak meydana getirir (Şekil 2). Nöral plağın oluşumu esnasında bir grup hücre farklılaşarak nöral krest ismini alır. Nöral krest hücreleri gestasyonun 3. ve 4. haftalarında nöral tüpten ayrılarak nöroektodermi oluştururlar ve bu yapı mezoderm içine göç ederek burada dorsal kök gangliyon ve kranial gangliyonların duyu nöronlarına, otonomik ganglionların sempatik ve parasempatik motor nöronlarına, Schwann hücrelerine ve diğer nöroblastik hücrelere farklılaşırlar (Şekil 2). Schwann hücreleri, periferik sinir liflerini sararak miyelin üretimini sağlar. Satellit hücreleri de arka kök gangliyonundaki nöron gövdelerini çevreler (20). Periferik sinir sisteminin gelişimi sırasında spinal kordun ventral boynuzundan kaynaklanan motor hücre aksonları dorsal gangliyonlardan kaynaklanan duysal aksonlarla birlikte periferik siniri meydana getirir. Motor hücre aksonları perifere kas doku içerisine doğru uzanırken duysal aksonlar perifere doğru uzanır. Schwann hücreleri fetal yaşamın 4. ayının başında aksonların myelinizasyonuna başlar (21), bu myelinizasyon süreci bazı nöronlarda doğum sonrası birinci yıla kadar sürebilir.



Şekil 1: Nöral plak, nöral oluk ve nöral tüp oluşumu. Nöral krest hücreleri arka kök ganglion hücrelerine, kraniyel sinirlerin duyu ganglionlarına, otonomik ganglionlara, Schwann hücrelerine, suprarenal medulla hücrelerine ve melanositlere farklılaşır.

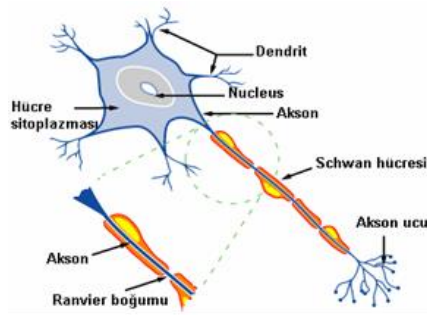


Şekil 2: Duyu yolağında ilk afferent nöronları meydana getiren nöral krest hücrelerini gösteren spinal kordun farklı gelişim evreleri.

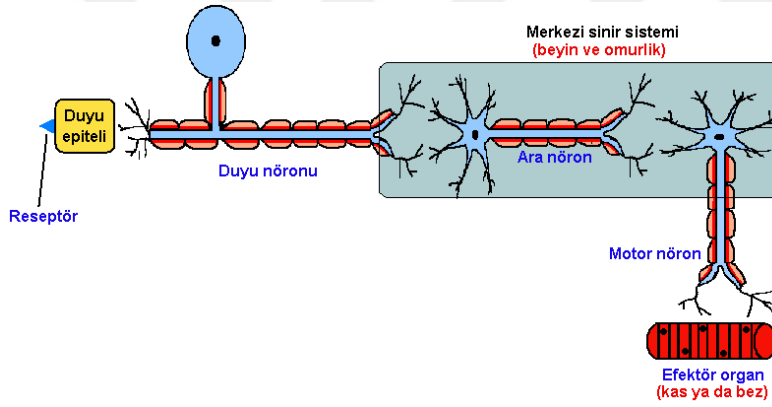
PERİFERİK SİNİR SİSTEMİ ANATOMİSİ VE ÖZELLİKLERİ

Sinir sisteminin temel fonksiyonel birimi, başlıca fonksiyonu bilgi transferini gerçekleştirmek olan sinir hücresi (nöron)'dir. Nöronların büyük bir kısmı 4 farklı yapıya sahiptir: Soma, dentritler, akson ve terminal butonlar (Şekil 3). Nöron gövdelerinden çıkan kısa uzantılara dentrit; uzun olanına ise akson denir (Şekil 3). Dentritler genellikle çok sayıdadır, akson sadece bir tanedir. Dentritler, uyarıları alır ve aksonlara iletir; aksonlar da bu uyarıları başka bir sinir hücresine ya da efektör organa (kas, bez) iletirler. Bazı sinir hücrelerinin aksonları etrafında Schwan hücreleri bulunur. Schwan hücreleri, lipoprotein yapılı bir madde salgılar ve sinir hücrelerinin aksonlarını yalıtan “myelin kılıf” olarak adlandırılan bir tabaka oluşturur. Miyelin kılıf, uyarıların daha hızlı iletilmesini sağlar. İki Schwan hücresi arasında kalan bölgeye, “ranvier boğumu” denir ve bu bölgede miyelin kılıf bulunmaz. Bu sebeple ranvier boğumlarda, ileti hızı düşer. İki nöron arasındaki bağlantı bölgesi, “sinaps” olarak adlandırılır. Sinir hücreleri görevlerine ve yapılarına göre iki kısımda incelenir. Görevlerine göre; duyu, ara ve motor nöronlar olmak üzere 3 kısımda incelenir (Şekil 4). Duyu nöronu (afarent); duyu organlarından aldıkları uyarıları, merkezi sinir sistemine (beyin ve omurlik) taşır. Ara nöronlar (internöronlar); merkezi sinir sisteminde bulunup gelen uyarıları değerlendirir ve bu uyarılara karşı tepki oluşturur. Motor nöron (eferent); merkezi sinir sisteminden aldıkları uyarıları, efektör organlara (kas, bez) taşır. Nöronlar aksonların ve dendritlerin hücre gövdesinden çıkış yapısına göre ise unipolar, bipolar ve multipolar olmak üzere 3 kısımda incelenir (Şekil 5). “Multipolar nöron” sadece bir akson çıkışına sahipken çok sayıda dendrite sahiptir ve merkezi sinir sisteminde en çok bulunan sinir hücresi tipidir. “Bipolar nöronlar” bir akson ve bir dendrit ağacına sahiptir. Duyusal nöronlar genellikle bipolar nöronlardır. Bipolar nöronların dendritleri duyu verileri merkezi sinir sistemine iletirler. “Unipolar nöronlar” ise somadan çıkan ve kısa mesafede ayrılan tek bir sapa sahiptir. Unipolar nöronlar da bipolar nöronlar gibi duyu verileri merkezi sinir sistemine taşımakla görevlidir. Multipolar nöronlar motor ve ara nöronlar iken unipolar ve bipolar nöronlar duyu nöronlardır. Terminal butonlar aksonların ince dallarının ucunda bulunup bir aksiyon potansiyeli onlara ulaştığında, “nörotransmitter” adı verilen kimyasalları salıverir.

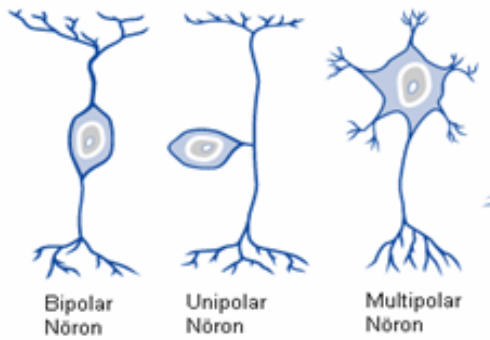
Nörotransmitterler diğer nöronu uyararak veya inhibe ederek diğer hücrenin aksonunda bir aksiyon potansiyeli oluşup oluşmayacağını belirler.



Şekil 3: Nöron (Sinir hücresi).

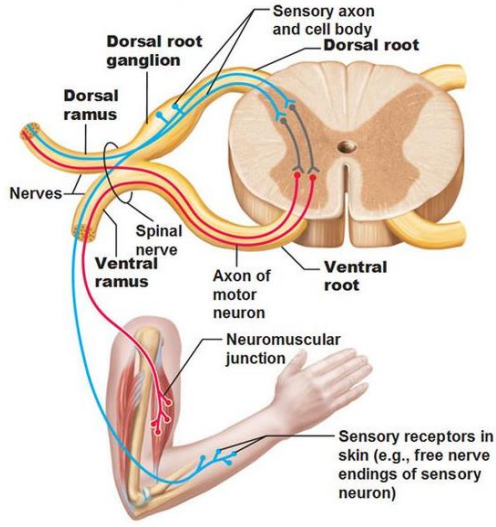


Şekil 4: Görevine göre nöronlar.



Şekil 5: Yapısına göre nöronlar.

“Periferik sinir sistemi” motor, duyu ve otonomik sinir liflerini içeren, merkezi sinir sistemi ile periferik sinirlerin bulunduğu hedef organlar arasındaki bağlantıyı çift yönlü uyarı iletimi ile sağlayan sistemdir. Motor sinirlerin hücre gövdeleri medulla spinalis ön boynuzunda yer alırken duyu sinirlerinin hücre gövdeleri ise intervertebral foramende yerleşimli olan dorsal spinal arka kök ganglionu içerisinde yer almaktadır. Otonom sinir sistemine ait nöronlar ise merkezi sinir sistemi içinde ve dışında bulunan, nükleus ve ganglionlarda toplanmışlardır. Omuriliğin ön boynuzunda yerleşmiş olan ikinci motor nöronların aksonları omuriliği ön kökten terk edip periferik motor sinir liflerini oluştururlar (22) (Şekil 6). Arka kök ganglionu içindeki bipolar duysal nöronların periferik uzantıları periferik sinir içinde yer alır iken santral uzantıları da arka kök yoluyla omuriliğe girerler. Dorsal ve ventral spinal köklerin birleşmesi ile duysal ve motor lifler içeren periferik sinirler oluşmaktadır (22). Omuriliğin her bir segmentinde ön ve arka kökler omurilik dışında birleşip spinal siniri oluştururlar (Şekil 6). 8 servikal, 12 torasik, 5 lumbal, 5 sakral, 1 koksigeal olmak üzere toplam 31 çift spinal sinir vardır. Spinal sinirler arka (dorsal rami) ve ön (ventral rami) dallara ayrılırlar (Şekil 6). Arka dallar, omurganın üzerindeki cildin duysunu ve paraspinal kasların innervasyonunu sağlar; ön dallar göğüste interkostal sinirleri oluştururken, boyunda ve ekstremitelerde servikal, brakiyal ve lumbosakral pleksusları oluşturur. Brakiyal pleksusu oluşturan sinir lifleri önce üst, orta ve alt trunkusları yapıp, anterior ve posterior divizyonlar halinde devam eder ve sonunda lateral, posterior ve medyal kordlar olarak son bulur. Kordlardan üst ekstremitenin periferik sinirleri çıkar. Alt ekstremitedeki lumbosakral pleksus ise dorsal ve ventral divizyonlara ayrılır ve daha sonra alt ekstremitenin periferik sinirlerini meydana getirir (22).



Şekil 6: Spinal sinirin kısımları.

Periferik Sinir Sistemi anatomik olarak (23):

1. Periferik Sinirler
 - 31 çift spinal sinir
 - 12 çift kraniyal sinir
2. Ganglionlar
 - Duyu ganglionları
 - Otonomik ganglionlar
3. Reseptörler

Periferik Sinir Sistemi fonksiyonel olarak (23):

1. Somatik sinir sistemi
 - III, IV, VI, XII.
2. Kraniyal sinirler
 - 31 çift spinal sinir
3. Otonom sinir sistemi
 - Sempatik sinir sistemi
 - Torakolumbar
 - Parasempatik sinir sistemi
 - Kraniosakral III, VII, IX, X
 - Enterik Sinir Sistemi'nden oluşur.

Periferik sinirler merkezi sinir sisteminin oluşturduğu motor cevapları efektör organlara ileten “efferent sinirler” ve reseptör organlardan gelen duyuları merkezi sinir sistemine taşıyan “afferent sinirler” olmak üzere ikiye sınıflandırılabilir.

Periferik sinirler çoğunluğu miyelinli olmak üzere, miyelinli ve miyelinsiz olarak iki tiptir. Miyelinli lifler spinal sinirler ve dalları ile kranial sinirlerin bazılarında görülür. Miyelinsiz lifleri de özellikle otonom sinir sisteminde preganglionik lifler olarak görmekteyiz (24, 25).

Periferik sinir lifleri kalınlık (çap) ve ileti (hız) özelliklerine göre başlıca üç gruba ayrılır: A, B ve C lifleri (Tablo 1). A lifleri en hızlı iletme sahip olup en kalın miyelinli sinir lifleridir. Bu gruba örnek olarak kas içciklerinden gelen afferent lifler, derinin kalın miyelinli hızlı ileten duysal afferentleri ve omurilik ön boynunda yer alan motor hücrelerin kaslara giden efferent lifleri verilebilir. B lifleri daha ince miyelinli olup preganglionik otonomik efferent lifler bu gruptadır. C lifleri ise küçük çaplı miyelinsiz lifleri içerir. Postganglionik otonomik efferent lifler ve ağrı-ısı duyumunda görevli olan miyelinsiz somatik afferent liflerin çoğunluğu bu gruptadırlar. En kalın miyelinli aksonların çapları 20 µm kadarken miyelinsiz aksonların çapları 0,2-3,0 µm aralığında değişken olup en çok 1,5 µm civarında olmaktadır (22).

Tablo 1: Periferik sinir lifleri (22).

A lifleri: Miyelinli somatik sinir lifleri
a) Kası innerve eden sinirler afferent: Grup I-IV lifler efferent: alfa motor nöron gamma motor nöron
b) Kutanöz sinirler afferent: alfa ve delta lifleri
B lifleri: Miyelinli otonomik preganglionik sinir lifleri
C lifleri: Miyelinsiz somatik ve otonomik sinir lifleri

PERİFERİK SİNİR SİSTEMİ HİSTOLOJİSİ & FİZYOLOJİSİ

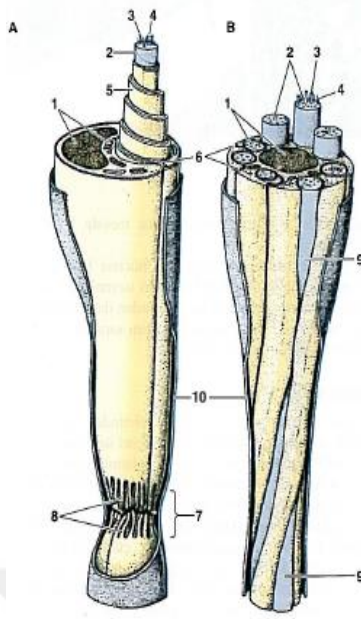
“*Soma*” veya “perikaryon” olarak adlandırılan nöronların hücre gövdeleri nöronun metabolik ve genetik merkezidir (19). Nükleus, nükleolus ve protein sentezinden sorumlu aparat olan Nissle cisimcikleri (ribozomlu endoplazmik retikulum) nöronun hücre gövdesinde bulunur (26, 27). Nörotübül ve nörofilamentlerden oluşan “nörofibriller” de sitoplazma içerisinde bulunan diğer bir önemli oluşumdur ve bu yapılar dendrit ve aksonların sonlarına kadar uzanarak metabolitlerin taşınmasında, hücre şeklinin korunması ve desteklenmesinde görev alırlar. Dendritler ve hücre gövdeleri nöronların bilgi alıcısı olan kısımlarıdır. Aksonlar ise tek ve daha uzun olan uzantılar olup temel görevi sinirsel uyarıyı periferdeki dokuya aksiyon potansiyeli olarak iletmektir. Çoğunlukla düzgün sınırlı ve uniform yapıda olan aksonların ortalama çapları 1-24 µm arasında değişiklik gösterirken, uzunlukları 50 µm’den birkaç metreye kadar uzayabilmektedir. Akson, ‘aksolemma’ isimli membran ile çevrelenmiş silindirik tüp biçimli “aksoplazma” olarak adlandırılan sitoplazmadan oluşur. Akson boyunca nörofilamentler ile hızlı aksonal transport için bir iskelet oluşturan mikrotübülleri içeren hücre iskeleti uzanır (27). Hücre gövdesi ve dendritlerde bulunan Nissle cisimcikleri aksonda yer almaz.

Aksonlar kendilerini saran kılıflarla birlikte sinir teli (sinir fibrili, sinir lifi) adını alırlar. Bazı aksonlar tek bir kılıf (sadece Schwann kılıfı, neurolemma) ile sarılıdır. Diğer bazıları ise çift kılıf (içte myelin kılıfı + dışta Schwann kılıfı) ile sarılmışlardır. Myelin kılıfı bulunmayan sinir liflerine “myelinsiz sinir lifleri”, bulunanlara da “myelinli sinir lifleri” denilir (28). Aksonların çoğu miyelin ile sarılıdır. Myelin, merkezi sinir sisteminde oligodendrositler, periferik sinir sisteminde ise Schwann hücreleri tarafından sentezlenir; lipid bakımından zengin membranın oluşturduğu çok sayıda konsantrik tabakadan oluşup (26) (Şekil 9) Schwann hücrelerinin akson çevresinde kıvrılması ile meydana gelir (22). Miyelinli liflerde her akson tek bir Schwann hücresi tarafından sarılırken, miyelinsiz liflerde bir Schwann hücresi birden fazla aksonu çevrelemektedir. Schwann hücreleri ekstrasellüler matriks proteinlerini salgılayarak çevre düzenini sağlarlar. Schwann hücrelerince sentezlenen ve kollajen tip IV ve laminin’den oluşan bir bazal membran sinir lifini çevrelemektedir ve bu laminer yapının ve aksonların rejenerasyonu için önemlidir (26, 29).

Miyelin içerik olarak %75 lipid ve %25 proteinden meydana gelmektedir. İçeriğindeki lipidlerin %20-30'unu meydana getiren kolesterol, myelinin multilameller yapısının stabilizasyonunu sağlamaktadır. Miyelin içeriğindeki diğer lipidler ise glikolipid yapısında olan galaktoserebrosid, sülfatid ve gangliosidlerdir.

Miyelin kılıf, Ranvier boğumları (düğümü) olarak isimlendirilen myelin içermeyen 1 µm uzunluğundaki aralıklarla 1 mm uzunluğundaki segmentlere bölünür (Şekil 9). Her iki Ranvier düğümü arasında kalan ve aksonun tek bir Schwann hücresi ile temasta olduğu alan ise “internod” olarak adlandırılır (30).

Nöronlardaki iletinin temelini oluşturan elektriksel aktivite Na-K ATP'az pompaları yardımı ile oluşan bir süreçtir. Sinir hücresinin yarı geçirgen membranı intraselüler ve ekstraselüler sıvı arasında membran potansiyel farkının oluşumuna neden olur. Akson zarı istirahat halinde sodyum iyonuna karşı geçirgen değildir. Membrandaki aktif Na^+/K^+ pompası yoluyla hücre içi sıvıda yüksek yoğunlukta potasyum (K^+) iyonu ve diğer anyonlar, düşük yoğunlukta sodyum (Na^+) ve Klor (Cl^-) iyonu bulunur ve zarın denge halindeki istirahat potansiyeli -70 mV'dur. Membran uyarıldığında, depolarizasyon gerçekleşir. Zardaki Na^+ kanallarının Na^+ geçirgenliği artar, hücre içi ve dışı sodyum dengelenir ve membran potansiyeli +30 mV'a ulaşır, böylece aksiyon potansiyeli oluşur. Bu potansiyel sinir lifi boyunca yayılım gösterir. Miyelinsiz sinir liflerinde aksiyon potansiyelinin yayılımı hücre zarı boyunca kesintisiz iletim şeklinde gerçekleşirken, yalıtkan miyelinli sinir liflerinde depolarizasyon yalnızca Ranvier nodlarında olmakta ve elektriksel akım, bir noddan diğerine sıçrayarak bir sonraki myelin kılıfa ilerlemektedir ki bu saltatorik iletim (sıçrayıcı iletim) olarak adlandırılmaktadır. Bu sıçrayıcı ileti sayesinde miyelinli lifler elektriği miyelinsiz liflerden çok daha hızlı iletir ve uyarılma için gerekli enerjiyi düşürürler (22, 30). Aksonun çapı genişledikçe üzerindeki myelin kılıf da büyür ve elektriksel iletim hızı artar. Miyelinsiz aksonda ileti hızı 2 – 2,5 m/sn iken miyelinli sinirlerde 3 – 150 m/sn' dir (31).



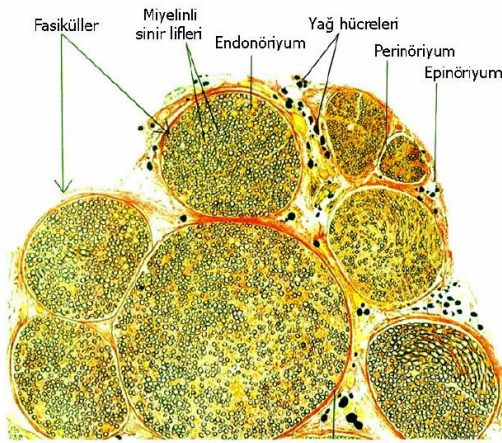
- (1) Schwann hücresinin çekirdeği ve sitoplazması
 (2) Akson
 (3) Mikrotübül
 (4) Nörofilaman
 (5) Miyelin Kılıf
 (6) Mezakson
 (7) Ranvier boğumu
 (8) Ranvier boğumundaki Schwann hücre girintileri
 (9) Myelinsiz bir aksonun yandan görünüşü
 (10) Bazal lamina

Şekil 9: Myelinli (A) ve Myelinsiz (B) sinir liflerinin ince yapısı (32).

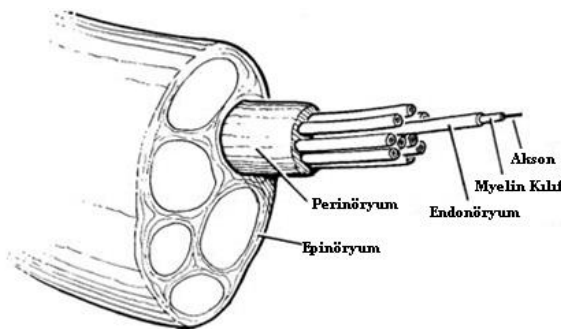
Periferik bir sinirin kesit alanının, sinire ve yer aldığı bölgeye göre değişmekle beraber, %20–80 kadarını bağ dokusu oluşturmaktadır. Periferik sinirler 3 ayrı destek bağ doku tabakası ile çevrelenmişlerdir (26) (Şekil 10, 11). Akson ve Schwann hücrelerinden oluşan periferik sinir lifleri birleşerek fasikül denilen küçük demetleri oluşturmaktadır. Periferik sinir lifleri fibroblast, mast hücreleri, kapiller kan damarları ve kollajenöz ara maddelerden oluşan endonöryum adı verilen bir kılıf ile sarılıdır. Endonöryum fasikül içerisinde yer alan aksonların etrafını sardığı gibi fasikül içerisindeki interstisiyel boşluğun tamamını da doldurur. Periferik siniri oluşturan fasikülleri (gruplar halinde duyu ve motor aksonları içeren) perinöryum denilen bağ dokusu çevreler. Bir periferik sinir içinde ortalama 3-5 fasikül vardır. Periferik sinirler fasiküler yapılarına göre: birçok sinir lifi içeren tek bir fasikül olan “monofasiküler”, birkaç büyük fasikülden oluşan “oligofasiküler”, çok sayıda fasikülden oluşan “polifasiküler” yapıda olmak üzere 3 ana gruba ayrılırlar. Perinöryum çoğunlukla tip III kollajen, daha az miktarda ise tip I kollajen ve fibroblastlardan oluşmaktadır. Bazal membranlı olan fibroblastlar sitoplazmik uzantılarıyla birbirlerine sıkıca tutunarak akson grupları etrafında koruyucu bir bariyer oluştururlar. Fibroblastların bazal membranı + fibroblastların oluşturduğu bu koruyucu bariyer + endonöryumdaki sürekli kapiller yapısı birlikte kan/sinir

bariyerini oluşturur. Birkaç fasikül bir araya gelerek periferik siniri (gövdesini) oluşturur, periferik sinir gövdesinin bütünü en dıştan saran fibröz doku epinörium olarak isimlendirilir (24). Epinörium yoğun tip 1 kollajen içeriği ile sağlam bir yapıdır ve sinir bütünlüğünün korunmasında en önemli görevi üstlenir (33). Görevi, fasikülleri ekstremita hareketleri sırasındaki travmalardan korumaktır. Bu nedenle özellikle eklem bölgelerinde daha kalın bir yapıya sahiptir.

Periferik sinirlerde uyarı iletimi ve aksonal transport için gerekli olan enerji, epinörium, perinörium ve endonörium tabakalarında bulunan ve birbirleriyle ileri derecede bağlantıları olan bir vasküler sistem sayesinde sağlanmaktadır (26). Sinire giren damarlar epinörium üzerinde arteriyoller oluştururlar ve bu arteriyoller sayesinde sinirin beslenmesi sağlanır. Epinöral arteriyollerin endonöral kapiller yapılarla doğrudan anastomozları vardır. Epinöriumdaki damarlar kan-sinir bariyeri içermez.



Şekil 10: Periferik sinir kesiti - Sinir kılıfları (34).



Şekil 11: Periferik sinirin morfolojik yapısı.

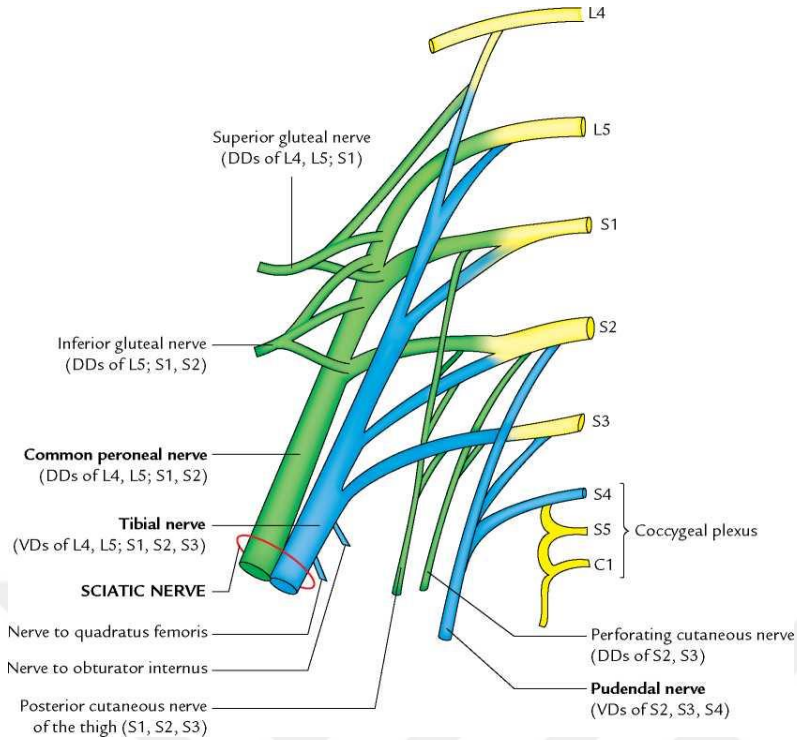
SAKRAL PLEKSUS VE SİYATİK SİNİR

Sakral Pleksus

İnsan anatomisinde, sakral pleksus uyluk posteriorunun, alt bacağın ve ayağın büyük bir kısmına ve pelvisin bir kısmına duyu ve motor sinir sağlayan bir sinir pleksusudur (L4-S4) (35). Pelvis boşluğunda ve sakrum'un her iki ön-yan tarafında bulunan sakral pleksus, lumbosakral trunkus (4. lumbal sinirin küçük bir bölümü ile 5. lumbal sinirin tümünün birleşmesinden oluşur), 1., 2., 3. sakral spinal sinirlerin ön dalları ve 4. sakral sinirin küçük bir bölümünün katılmasıyla oluşur. Üçgen şeklinde olan sakral pleksusun tabanı sakruma, tepesi de foramen ischiadicum majus'a doğru yönelmiştir. Siyatik sinir (*nervus ischiadicus*) de bu üçgenin tepesinden aşağı doğru sakral pleksusun bir devamı şeklinde uzanır (25).

Sakral pleksusun dalları (25) (Şekil 12);

- 1- *N. mm. quadrati femoris* (L4, L5, S1)
- 2- *N. mm. obtratorii interni* (L5, S1, S2)
- 3- *N. mm. piriformis* (S1, S2)
- 4- *N. gluteus superior* (L4, L5, S1)
- 5- *N. gluteus inferior* (L5, S1, S2)
- 6- *N. cutaneus femoris posterior* (S1, S2, S3)
- 7- *N. ischiadicus*
- N. tibialis* (L4, L5, S1, S2, S3)
- N. fibularis (peroneus) communis* (L4, L5, S1, S2)
- 8- *N. pudendus* (S2, S3, S4)



Şekil 12: Sakral pleksus.

Siyatik Sinir

Siyatik sinir vücudun en kalın siniridir ve sakral pleksusun büyük bir kısmının devamı şeklindedir (36). Siyatik sinir büyük siyatik foramenden priformise uzanan en lateraldeki yapıdır (36). Bunun medialinde inferior gluteal arter ve damarlar, internal pudendal damarlar ve pudendal sinir yer alır. Siyatik sinir *a. glutea inferiorun* dalı olan *a. communis nervi ischiadici* ile beslenir (36). Siyatik sinir gluteal bölgedeki her hangi bir yapının inervasyonunu sağlamaz. Ayak ve bacak derisinin büyük bir kısmının duyu inervasyonunu; uyluğun arka tarafındaki kaslar ile bacak ve ayağın tüm kaslarının motor inervasyonunu sağlar. Aynı zamanda alt ekstremitenin tüm eklemlerine artiküler dallar gönderir (36). *N. ischiadicus* gluteal bölgede *m. gemellus superior*, *m. gemellus inferior*, *m. obtrator internus* ve *m. quadratus femoris*'in arkasında, *m. gluteus maximus*'un ön tarafında bulunur. Burada *n. cutaneus femoris posterior* ve *a. glutea inferior* ile birlikte seyrederek. Uylukta *m. adductor magnus*'un arkasında ve *m. biceps femoris*'in önünde bulunur. *M. biceps femoris*'in uzun başı, siniri yukarıdan aşağıya ve içten dışa doğru arkadan çarprazlar.

Sakral pleksusun devamı şeklinde olan *n. ischiadicus*, pelvis'i foramen infrapiriforme'den terkeder; *m. piriformis*'in alt kenarından uyluğun alt 1/3'üne kadar uzanır, burada uç dalları olan *n. tibialis* ile *n. fibularis (peroneus) communis*'e ayrılır. *N. tibialis* daha kalın olup *n. ischiadicus*'un devamı şeklindedir. Siyatik sinir aslında sakral pleksusun arka bölüm liflerinden derive olan *n. fibularis communis* ve ön bölüm liflerinden derive olan *n. tibialis* olarak iki sinirden oluşur. Bu iki sinir birlikte, *n. ischiadicus* adı altında *fossa poplitea* yakınına kadar, aynı konnektif doku kılıfıyla sarılı olarak uzanır. Ancak *fossa poplitea* yakınında birbirinden ayrılırlar (25, 36).

Siyatik Sinir Hasarı

N. ischiadicus'un tam kesisi sık değildir. Olduğunda bacak kullanılamaz hale gelir. Bunun nedeni bacağın fleksiyonu gibi kalçanın ekstansiyonun da bozulmuş olmasıdır. Bütün bilek ve ayak hareketleri de kaybolur. Tabanca mermisi ya da bıçakla yaralanma sonucu oluşan *n. ischiadicus*'un tam olmayan kesisine, *n. gluteus inferior* ve/veya *n. cutaneus femoris posterior* da katılabilir. Siyatik sinir lezyonun iyileşmesi yavaştır ve genellikle tam olmaz. *N. ischiadicus*'un konumuna göre kalçanın bir güvenli tarafı (dış taraf) ve bir de tehlikeli tarafı (iç tarafı) vardır. Kalçanın iç tarafının yaralanması ya da buraya yapılan cerrahi girişimler, *n. ischiadicus*'un ya da uyluğun arka tarafındaki hamstring kaslarına (*m. semitendinosus*, *m. semimembranosus*, *m. biceps femoris*) giden dallarının hasar görmesine neden olur. Bu kasların paralizisi uyluğun ekstansiyonunun ve bacağın fleksiyonunun bozulmasıyla sonuçlanır (36).

SİYATİK NÖROPATİLERİ

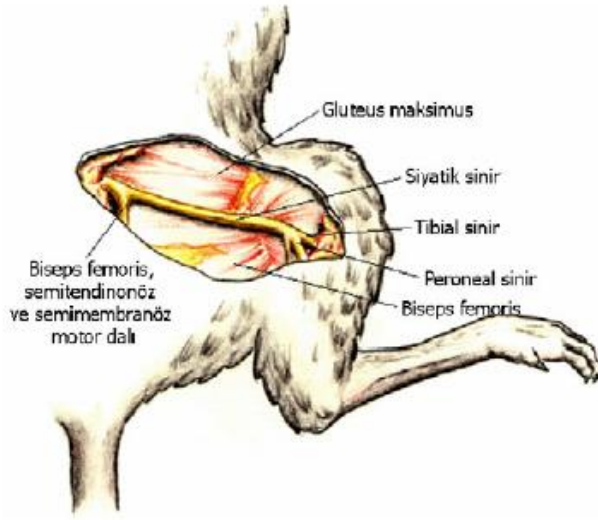
Siyatik nöropati, kalça eklemine yakınlığı sebebiyle, pelvis ve kalça eklemi kırıkları ya da kalça cerrahisi ile ilişkili olarak sıklıkla gluteal alandaki travma nedeniyle meydana gelir. Siyatik nöropatinin diğer nedenleri arasında kurşun yaralanmaları, eksternal bası (koma sırasında, bisiklet sürme sonucu, uzamış yoga "lotus" pozisyonu sonucu gibi), derin yerleşimli kitlelerin (endometriozis, hematoma gibi) internal kompresyonu ve hatalı enjeksiyonlar bulunur. Uyluk bölgesinde siyatik sinir yaralanması daha az görülür ve de çoğu ateşli silah yaralanmalarının bir sonucu

olarak meydana gelir. Ayrıca, femur kırıkları, laserasyonlar ve dış kompresyonlar da travma için olası mekanizmalardır (37).

Siyatik sinir lezyonları çoğunlukla inkomplet olup *N. fibularis (peroneus) communis* nöropatisini taklit eder. Proksimal lezyonlara yanlılıkla daha distal bir nöropati teşhisi konabilir. Peroneal patolojiyi düşündüren bulguların baskınlığının sebebinin sinirin, anatomik özellikleri düşünüldüğünde, siyatik çentik ve fibula başına sıkıca sabitlenmiş olup daha az ama büyük fasiküllere sahip olup daha az destekleyici bağ dokusuna sahip olması ve de lateral trunkusun (*N. fibularis (peroneus) communis*) medial trunkus (*N. tibialis*) ile karşılaştırıldığında daha fazla hassara açık olup daha hassas olmasından dolayı kaynaklandığı düşünülmektedir (37). Siyatik nöropatili hastalarda en sık rastlanan şikâyet güçsüzlüktür. Sinirin ağır lezyonunda hamstring kasları ile birlikte ve diz altındaki bütün kaslarda paralizi gelişir. Hissizlik, parestezi, siyatik sinirin innervasyon alanı içinde dizestezi ağrı şikâyeti vardır. Diz altında duyu kaybı vardır ve aşıl refleksi sıklıkla alınamaz veya hipoaktifdir.

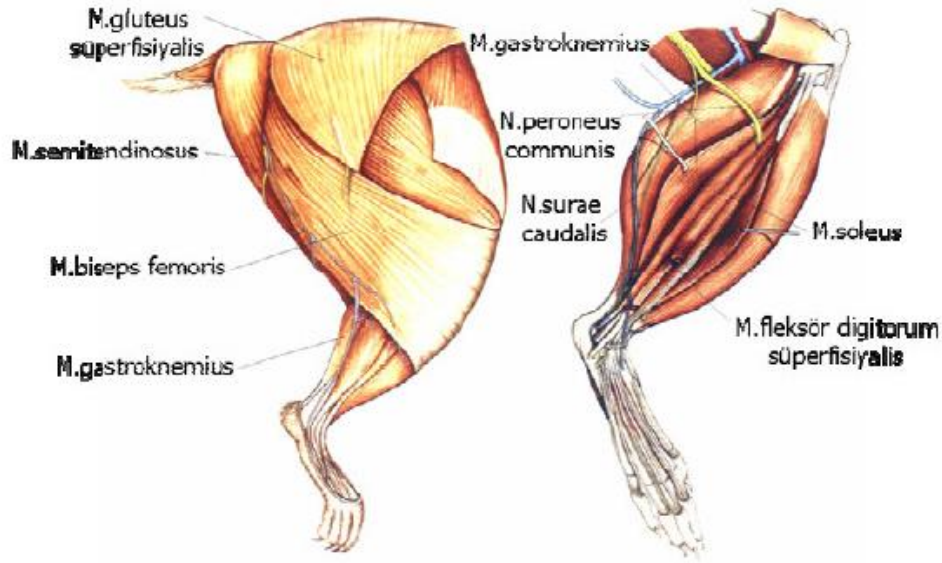
SIÇAN SİYATİK SİNİR ANATOMİSİ

Siyatik sinir sıçanlardaki en kalın periferik sinir olup L4, L5, L6 ve S1'den gelen spinal sinirlerin oluşturduğu lumbosakral trunkustan çıkar. Genellikle L5, L6 ve S1'den kaynaklanan sinir liflerinin birleşmesinden oluşmakla beraber varyasyon gösterebilmektedir (26). Pelvis içerisinde siyatik sinir adını alıp, iskiyumun dorsal kenarı ile kuyruk sokumu arasındaki derin olukta ilerler ve siyatik çentikten çıktıktan sonra piriformis kasının ventralinde seyrederek. Sırt derisinin yarıya yakın kısmını ve arka bacak kaslarının çoğunu inerve eden siyatik sinirin ana gövdesi piriformis kas seviyesinin 1-2 mm aşağısında kuadratus femoris kasının üzerinden ilerleyerek abduktör femoris fasyasının üzerinde oblik olarak bacağı doğru iner (26). Piriformis seviyesinde siyatığın ana gövdesiyle birlikte çıkan ince bir dalcık ventrale doğru kuadratus femoris altından geçer ve biceps femoris, semitendinöz ve semimembranöz kaslarının motor innervasyonunu sağlar (Şekil 13).



Sekil 13: Sıçan siyatik sinir anatomisi (38).

Siyatik sinir, diz eklemi seviyesinin yaklaşık yarım santimetre üzerinde ventrale doğru seyreden kalın tibial sinir ve dorsale doğru seyreden ince peroneal (fibular) sinir dallarına ayrılır (Şekil 14). Peroneal sinir daha aşağıya doğru gastroknemiusun lateral karnını ve derin parmak fleksörlerini çaprazlayıp önce daha ince olan peroneus longus dalını verir ve daha sonra yüzeyel ve derin peroneal sinirlere ayrılarak sonlanır. Yüzeyel dal peroneus longus ve brevis kaslarını ve parmak ekstansörlerini inerve edip, ayak sırtı ve parmaklarının bir bölümünün duyusunu sağlar. Derin dal ise tibialis anterior ve uzun parmak ekstansörlerini inerve ederek ikinci parmak arası bölgeye ulaşır. Ventrale doğru uzanan tibial sinir ise, ilk dalı olan sural siniri, ayrım noktasının 1-2 mm proksimalinde popliteaya girmeden hemen önce gastroknemiusun iki başı arasında verir ve plantaris, soleus, gastroknemiuslar, fleksör hallusis longus, fleksör digitorum longus ve tibialis posterior kaslarını inerve eder. Bu dallardan hemen sonra ayak bileğinin üzerinde lateral ve medial plantar sinirlere ayrılarak sonlanır.



Sekil 14: Sıçan arka bacagının kas, sinir ve damar yapıları (39).

A. glutealis inferior ve eşlik eden venler sıçan siyatik sinirinin ana kanlanmasını sağlamakta olup, *a. poplitea* ve çevresindeki iki popliteal ven ise diğer kaynaktır (40).

TRAVMATİK PERİFERİK SİNİR YARALANMALARI VE SINIFLANDIRMASI

Periferik sinir hasarları, travma sonucu meydana gelen ateşli silah yaralanması, kesici aletle yaralanma, elektrik çarpması, yanıklar, ezilmeler gibi akut yaralanmalardan uzun süre sıkışmanın oluşturduğu hasara kadar değişken bir spektrumu içermektedir. Sinir yaralanmalarının en yaygın görülen çeşidi gerilme tipi yaralanmalardır (2). Periferik sinirler, endonöryumlarından dolayı elastiktir, fakat sinire uygulanan çekme, sinirin gerilme kapasitesinin üzerine çıkarsa, yaralanma meydana gelebilir ve devamlılık tamamen kaybolabilir. Fakat çoğu yaralanmalarda devamlılığın genellikle korunduğu raporlanmıştır. Gerilme tipi yaralanmalar

çoğunlukla, periferik sinir izolasyonunda veya ekstremitte kırıklarında, sinirle kemiğin yakın olduğu noktalarda gözlenir. Yırtılma tipi yaralanmalar ise ciddi yaralanmaların % 30'unu oluşturup sinirde kesilme ile karakterize olan diğer yaygın tip yaralanmalardır; bu tip yaralanmalarda tam bir kesi olabilmesine rağmen, sıklıkla bazı sinir elemanlarının devamlılığı korunabilir (2, 41). Yırtılma tipi yaralanmalar, kolaylıkla meydana getirilebildiğinden, araştırmalarda yaygın olarak kullanılan bir hasarlanma modelidir. Yaygın olarak görülen diğer yaralanma türü de ezilme tipi yaralanmalardır (crush injury) (42). Bu yaralanmada sinirsel elemanların ayrılması veya kopması söz konusu değildir. Ezilme tipi yaralanmalarda, motor ve duyu fonksiyonlarının total kaybı meydana gelebilmektedir. Ezilme tipi yaralanmalarda, mekanik ezilme ve iskemi olmak üzere iki mekanizmanın primer etken olabileceği kabul edilmektedir (42). Bununla birlikte hangi mekanizmanın sinir hasarının oluşumunda daha önemli olduğu tam olarak aydınlığa kavuşmamıştır. Kısa süreli ezilme tipi yaralanmalarda, iskeminin fizyolojik iletim bloğuna neden olduğu yapılan çalışmalarda gösterilmiştir. Kısa süreli iskeminin, sinir iletim bloğunu nasıl oluşturduğu ise açık ve net bilinmemektedir. Ayrıca, büyük çaplı miyelinli liflerin, küçük çaplı liflere kıyasla daha fazla iskemik etkiye maruz kaldığı gösterilmiştir. Kısa süreli iskemide gözlenen histolojik değişiklikler genellikle geri dönüşümlüdür. Şiddetli iskemik hasara uğramış sinirde, genellikle fonksiyonun kaybolabileceği ve tam bir iyileşmenin oluşmayabileceği kabul edilmektedir. Son çalışmalarda, ezilme tipi yaralanmalarda mekanik deformasyonun etkilerinin daha ön planda olduğu görüşü ön plana çıkmıştır (2, 41, 42, 43).

Sinir yaralanmasından sonra meydana gelen mikroskopik değişikliklerin korelasyonuna izin veren, yapısal hasarın boyutunun değerlendirildiği, altta yatan travma mekanizmasının tanımlandığı, klinikte kullanışlı olan ve sinir hasarının prognozunu ve buna uygun tedavi seçeneğini öngörebilen Seddon ile Sunderland tarafından geliştirilen 2 adet sınıflandırma günümüzde yaygın olarak kullanılmaktadır (41, 44, 45) (Tablo 2). Periferik sinir onarım sürecinin başarısı ve süresi, sinir yaralanmasının derecesine bağlıdır (2). Periferik sinir içindeki tüm sinir lifleri aynı derecede hasarlanmaya maruz kalabileceği gibi, zararın şiddetine ya da tipine göre, aynı sinir içindeki farklı lifler farklı türde hasarlanmaya da uğrayabilir.

Seddon sınıflamasında hasar şiddetine göre nöropraksi, aksonotmezis ve nörotemezis olmak üzere üç farklı gruba ayrılmıştır (Tablo 2).

Nöropraksi, aksonal bütünlük bozulmaksızın sinir segmentindeki iletiminin azalması veya tam olarak kesilmesi sonucu aksonal iletime geçici blok olması halidir. Gerçek bir rejenerasyonun olmadığı en hafif dereceli sinir yaralanmasıdır. Wallerian dejenerasyon yoktur. Sinir iletimi lezyonun proksimal ve distalinde korunmuştur ancak ileti lezyondan karşıya geçememektedir. Nöropraksi’de, miyelin yapısında bazı değişiklikler meydana gelmesine rağmen, oluşan geçici fonksiyon kayıplarının yaralanma bölgesindeki lokal bir iyon-aracılı iletim bloğundan dolayı oluştuğu düşünülmektedir. Nöropraksiye, direk mekanik bası, vasküler olaya ikincil iskemi, metabolik yetersizlik ve sinirde demiyelinizasyona yol açan hastalıklar ve toksinler yol açarlar. Metabolik yetersizlik düzeltilir ve remiyelinizasyon oluşturulur ise iletim yeniden sağlanmış olmaktadır. Nöropraksik yaralanmalar genellikle geri dönüşümlü olup tam iyileşme günler ve haftalar içerisinde oluşmaktadır (26).

Aksonotmezis, rejenerasyonu destekleyen çevre bağ dokusu olan epinöryum ve perinöryum kısmen veya tamamen sağlamken, akson ve miyelin kılıfın hasar görmesidir (26). Nöropraksiye nazaran daha şiddetli derecede bir periferik sinir hasarlanmasıdır. Aksonotmezis trafik kazalarında veya silahlı yaralanmalarda daha yaygın görülen bir zararlanmadır. Wallerian dejenerasyon meydana gelir. Yaralanmanın distal bölgesinde, akson ve miyelin dejenerasyonu sonucu tam bir denervasyon meydana gelmektedir (26). Aksonlarda distal Wallerian dejenerasyon oluşuktan sonra distaldeki sinirin direk olarak elektrikle uyarılması sinir ileti ve adale uyarımına yol açmayacaktır. Travma yerinde distal sinir iletimi travma sonrası 24-72 saat içinde motor, duyu ve sempatik fonksiyonlar kaybolmaktadır. Konnektif doku kılıfı ve ağının korunması sebebiyle aksonal rejenerasyon aracılığıyla iyileşme sağlanmaktadır. Schwann hücreleri çoğalmakta ve rejenere olan aksonlar boyunca Bungner bandları oluşturmaktadır. Aksonotmetik yaralanmalarda iyileşme, genellikle ay veya aylar içerisinde olup; düzelme çevre dokulardaki hasara ve kasa olan uzaklığa göre değişir. İyileşmenin zamanlaması ve derecesi, retrograd aksonal kaybın boyutu, hedef adaleler ve / veya duyuusal son organların yeniden innerve ve rejenere olma zamanı gibi birkaç faktöre bağlıdır. Sunderland sınıflamasına göre aksonotmezisin daha ayrıntılı prognoz belirlenmesi yapılabilir (Tablo 2).

Rejenerasyonun ilerlemesi duyu lifleri boyunca Tinnel bulgusunun ortaya çıkması ile takip edilip anlaşılabilir.

Nörotmezis, sinirin akson, myelin ve konnektif dokusunun bütünüyle parçalanması ile karakterize olan en şiddetli periferik sinir hasarlanma çeşididir. Sinirin bağlantılarının kesilip, tam bir fonksiyonel kaybın olduğu yaralanma tipidir. Aksonda rejenerasyonu yönlendirip destekleyecek yapılar kaybolur ve skar oluşur, bundan dolayı rejenerasyon ile iyileşme gerçekleşemez. Aksonal rejenerasyonda sinirin devamlılığını yeniden sağlamak için skar dokusunun cerrahi olarak kaldırılması gereklidir (44). Bu tip hasarlanmada cerrahi tamir olmadıkça düzelme olması mümkün değildir.

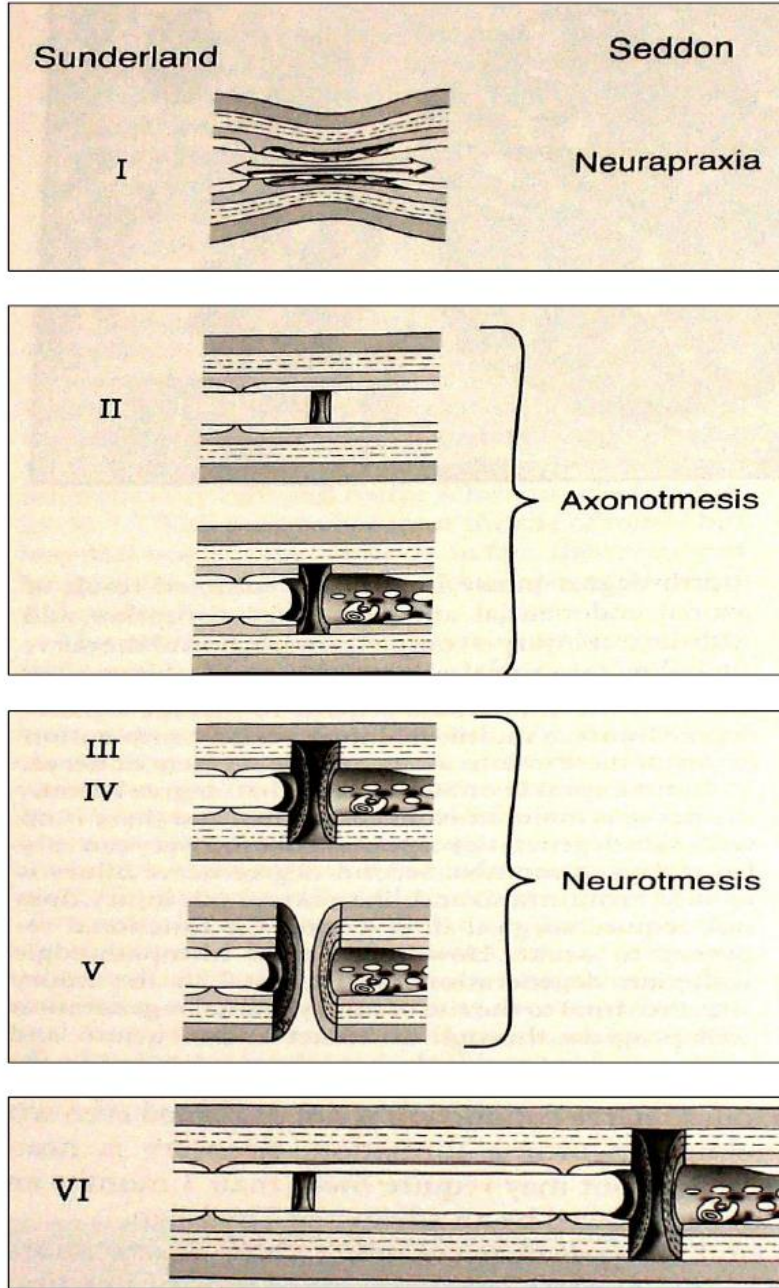
Sunderland, sinir yaralanmalarını 5 grupta ele almıştır (Şekil 15). Sunderland sınıflamasındaki birinci ve ikinci derece yaralanma, Seddon sınıflamasındaki nöropraksi ve aksonotmezise karşılık gelmektedir. Nörotmezis ise Sunderland 3. , 4. ve 5. derece yaralanmalara denk gelmektedir. 3. derece yaralanma aksonal ve endonöral bütünlüğün, 4. derece yaralanma aksonal, endonöral ve perinöral bütünlüğün, 5. derece yaralanma akson, endonöryum, perinöryuma ek olarak epinöral bütünlüğün bozulduğu sinirin tam kat hasarlandığı durumdur. Mackinnon ve Dellon bu sınıflamayı modifiye ederek aynı sinirde farklı seviyelerde farklı derecelerde yaralanma durumunun kombinasyonu olduğu hasarlanma çeşidini ise 6. derece yaralanma olarak tanımlamıştır (45).

Tablo 2: Periferik sinir yaralanmaları sınıflamaları (22).

Seddon Sınıflaması	Sunderland	Patoloji	Prognoz
--------------------	------------	----------	---------

Nörapraksi	Birinci derece	Miyelin zararı	Haftalar, aylar içinde mükemmel düzelme
Aksonotmezis		Akson kaybı Değişik derecede bağ doku hasarı	Destek dokuların bütünlüğünün korunmasına ve kasa olan mesafeye bağlı olarak iyiden kötüye değişebilen prognoz
Aksonetmezis	İkinci derece	Akson kaybı Endonöral tüpler sağlam Perinöryum sağlam Epinöryum sağlam	Kasa olan mesafeye bağlı olarak iyi prognoz
Aksonetmezis (3° hafif) Nörotmezis (3° ağır)	Üçüncü derece	Akson kaybı Endonöral tüpler hasarlı Perinöryum sağlam Epinöryum sağlam	Kötü prognoz Aksonlar hatalı yöne gidebilir Cerrahi gerekebilir
Nörotmezis	Dördüncü derece	Akson kaybı Endonöral tüpler hasarlı Perinöryum hasarlı Epinöryum sağlam	Kötü prognoz Aksonlar hatalı yöne gidebilir Cerrahi sıklıkla gerekir
Nörotmezis	Beşinci derece	Akson kaybı Endonöral tüpler ağır hasarlı Perinöryum ağır hasarlı Epinöryum ağır hasarlı	Spontan iyilik olmaz Cerrahi gereklidir Cerrahiden sonra prognoz belirlenir

Dip not: Bazı yazarlar Sunderland sınıflamasına "altıncı derece" zararlanma eklemeyi önerirler. Bu, kimi liflerde akson kaybının kimi liflerde ise ileti bloğunun olduğu mikst zararlanmadır. Bu tür lezyonlar olasılıkla çok yaygındır ve pür akson kayıplı lezyonlardan ayırım için dikkatli elektrodyagnostik inceleme gerektirir.



Şekil 15: Periferik sinir yaralanmasında Seddon ve Sunderland sınıflaması (46).

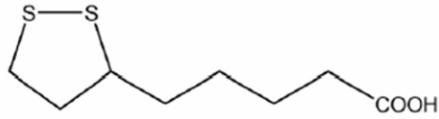
ALFA-LİPOİK ASİD

ALA, tarihte ilk kez 1937 yılında Snell ve arkadaşları tarafından patates ekstraktında keşfedildi. Reed ve arkadaşları, 1951 yılında karaciğer tortusundan ALA arıttılar. 1966'da Alman doktorlar karaciğer sirozu, diyabetes mellitus ve polinöropati hastalarındaki ALA seviyelerinin düşüklüğünü gözlemleyerek karaciğer sirozu, mantar zehirlenmesi, ağır metal toksisitesi ve diyabetik nöropatili hastalara rasemik ALA vermeye başladılar. ALA'nın güçlü bir antioksidan olduğunun farkına ise 1980'lerde varıldı (47, 48, 49, 50).

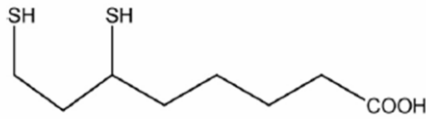
Birçok prokaryotik ve ökaryotik hücre tiplerinde mevcut ve doğal olarak bulunan bir bileşik olan ALA'nın 1940 yılında bir büyüme faktörü gibi olduğu dikkatleri çekmiş olup bazı mikroorganizmalarda pirüvat oksidasyonu için gerekli olduğu kanıtlanmıştır (50). Daha sonraki yıllarda moleküler yapısı açığa çıkarılıp "1,2-dithiolane-3 pentanoic acid" olarak adlandırılmıştır. Bununla birlikte ALA'nın bilinen diğer bilimsel isimleri "1,2-dithiolane-3-valeric acid", 6,8-thioctic acid", "5-(1,2-dithiolan-3-yl) valeric acid"dir. ALA'nın diğer yaygın kullanılan isimleri ise: lipoik asid, thioctic asit, asetat replacing faktör, biletan, lipoik, thioctacid, thioctand'dır (51).

ALA, enerji metabolizmasına katılan birçok mitokondrial enzim için bir kofaktör görevi gören vücudumuzda doğal olarak bulunan bir ditiyol bileşiğidir (52). ALA, mitokondride yer alan, glukozdan enerji oluşturan yollarda önemli rol oynar (53). Endojen ALA (R-LA) doğal olarak Pirüvat kompleksinin açıl transferaz bileşimi, alfa ketogluterat, bağlı zincirli alfa ketogluterat dehidrogenaz kompleksleri, pirüvat dehidrogenaz kompleksinde protein X, glisin bölünme sisteminde H protein olmak üzere 5 adet mitokondriyal proteinde kofaktör olarak bulunur (49, 50, 54). ALA, sekiz karbondan oluşup, ditiolan halkasında iki sülfür atomunu içerir. ALA 6. ve 8. pozisyonlarda bulunan kükürtler ile kapalı bir halka meydana getirirken, redükte formu olan dihidrolipoik asit (DHLA) ise açık zincir şeklindedir (Şekil 16). DHLA'nın 6. ve 8. pozisyonlarındaki kükürtler sülfidril grubu halinde mevcuttur (55, 56) (Şekil 16). ALA okside edilebilir ve indirgenebilir, böylece disülfid içeren halka mitokondriyal enzim lipoamit dehidrogenaz ile DHLA oluşturmak üzere açılır. ALA / DHLA, piruvat dehidrogenaz, alfa-ketoglutarat dehidrogenaz ve diğer mitokondriyal

enzimler için esansiyal bir kofaktör olarak tanınır ve böylece ALA, katabolik ve metabolik süreçlerde gerekli bir kofaktör haline gelir (52, 57).



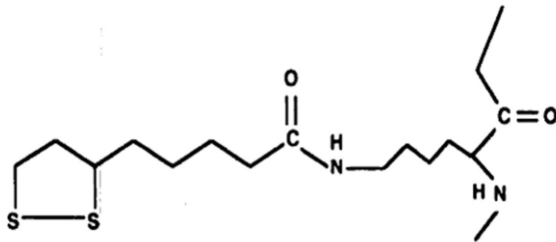
α - Lipoik Asit (LA)



Dihidrolipoik Asit (DHLA)

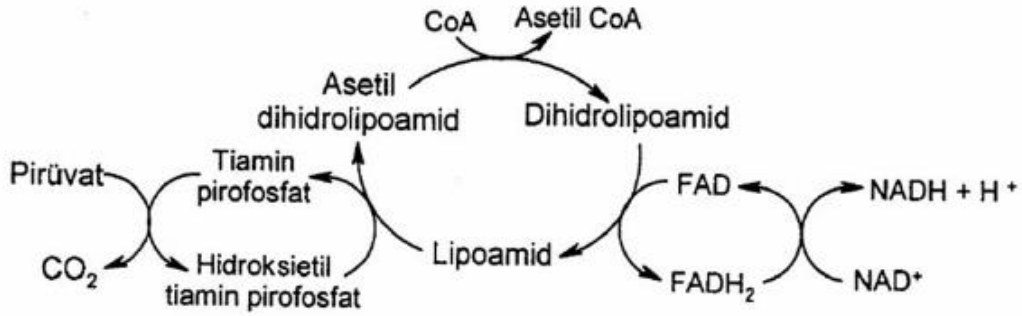
Şekil 16: ALA ve DHLA'nın kimyasal yapısı (50).

ALA, tiyol içeren bir bileşik olup ALA ve DHLA'nın kimyasal reaktivitesinin, ditiolan halkasında odaklanmış olması diğer tiyol bileşiklerinden en önemli farkıdır (50). Halkasal yapısında okside ditiolan üzerinde bükülme gerilimi, molekülde indirgenme için büyük bir eğilime sebep olur (58). ALA molekülünün C6 konumunda bir şiral merkezi vardır bunun bir sonucu olarak iki lipoik asit enantiyomeri (R ve S) bulunur; ancak sadece R-LA formu endojen olarak sentezlenen doğal olarak mevcut formudur (52). Lisin ile amid bağı kurmak amacıyla farklı komplekslere bağlanan ALA'ya lipoil grubu denir (54) (Şekil 17).



Şekil 17: Yan zincir bağlayarak modifiye olan lipoik asit (lipoil-) (16).

ALA, insanda enerji formasyonunda rol oynayan çeşitli 2-oxo asit dehidrogenazların parçası olup bir kofaktör gibi davranarak, 2-oxo asit dehidrogenaz multienzim komplekslerinin lizin kalıntılarına bağlanmıştır (40). Endojen ALA, proteinlere bağlıdır ve açıl grubu transfer reaksiyonlarına katılır (52). ALA, açıl gruplarını bağlayarak onları enzim kompleksinin bir parçasından diğerine transfer eder. Bu işlem boyunca ALA, lipoamid dehidrogenaz tarafından reokside olduktan sonra DHLA'ya indirgenir. Ve bu da mitokondride bulunan lipoamid dehidrogenaz enzimi tarafından tekrar yükseltgenir ve NADH oluşur. ALA ve DHLA bir redoks çifti gibi davranır ve dehidrogenazın substratından NAD'a elektronlar taşınır (13, 49, 50, 54) (Şekil 18).



Şekil 18: Piruvat dehidrogenaz enzim kompleksinde yer alan ALA'nın asetil CoA oluşmasındaki metabolik fonksiyonu (50, 56).

Yaşlanmayla ve hastalıklarla beraber serbest radikaller hücrelerimizde artmakta ve bu durum oksidatif stres oluşturmaktadır. Serbest radikallerin vücutta aşırı üretimi veya ortamdaki antioksidanlar tarafından yetersiz temizlenmesi protein, lipid ve DNA hasarına sebep olmaktadır. Serbest radikal hasarının ilk gözlemlendiği yer de serbest radikallerin kaynağının yakın olduğu mitokondri bileşenleri olup mitokondri DNA'sının maruz kaldığı uzun süreli ve çok sık tekrarlayan serbest radikal saldırıları, mutasyon frekansının artmasına ve de bunun sonucunda işlevi bozuk olan protein üretimine neden olur (53, 55). ALA, mitokondriyal enzimlerde kofaktör olarak görev alır. Suda çözünübilirliğinden dolayı ALA sitozole geçebilir ve mitokondride oluşan serbest radikalleri temizleyebilir. Hem in vivo hem de in vitro

çalışmalar, ALA'nın serbest radikalleri temizleme, redoks-aktif geçiş metallerini şelatlama, ağır metallerin detoksifikasyonunu düzenleme ve fizyolojik ve patolojik koşullardaki çeşitli sinyal iletim yollarını modüle etme yeteneği sergilediğini göstermektedir (52).

Bir antioksidan incelenirken, serbest radikalleri engelleyebilmesi, metallerle şelasyon yapabilmesi, diğer antioksidanlarla etkileşimi, biyoyararlanımı ve hücre konsantrasyonu, gen ekspresyonu üzerine etkileri bir takım değerlendirilen özelliklerdir. Birçok antioksidanın aksine DHLA ve ALA formlarının her ikisi de antioksidan gibi rol alabilmekte ve çeşitli reaktif oksijen moleküllerini de direkt olarak ortamdan uzaklaştırabilmektedir (50). Yani hem yükseltgenmiş hem de indirgenmiş formları antioksidan olarak işlev yapar. ALA ve DHLA birçok radikale karşı antioksidan olarak davranmaktadır (54) (Tablo 3). Birtakım geçiş metalleri ile de şelasyon yapabilmektedir (54) (Tablo 4).

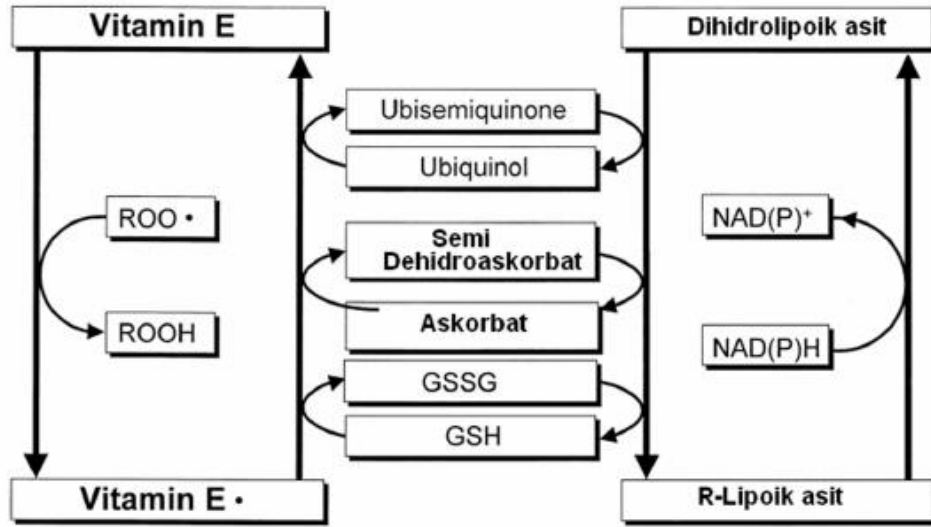
Tablo 3: ALA ve DHLA tarafından yakalanan radikaller (54).

RADİKALLER	α -LA tarafından yakalananlar	DHLA tarafından yakalananlar
Hidroksi Radikali (OH $\cdot$)	+	+
Singlet Oksijen ($^1\text{O}_2$)	+	+
Hidrojen Peroksit (H $_2$ O $_2$)	-	-
Peroksinitrit (ONOO $^-$)	+	+
Süperoksit Radikali (O $_2^{\cdot-}$)	-	+
Lipit peroksil Radikali (LOO $\cdot$)	-	+
2- amidopropan (ABAP)	-	+
Hipokloröz Asit (HOCl)	+	+
Peroksil Radikali (CCl $_3$ O $_2\cdot$)	+	+

Tablo 4: ALA ve DHLA tarafından şelasyon yapılan geçiş metalleri (54).

METAL	α - LA	DHLA
Pb $^{2+}$	+	+
Cu $^{2+}$	+	+
Zn $^{2+}$	+	+
Mn $^{2+}$	+	
Cd $^{2+}$	+	
Co $^{2+}$		+
Hg $^{2+}$		+
Fe $^{3+}$ /Fe $^{2+}$	+	+
Ni $^{2+}$		+

ALA, endojen glutatyon (GSH) ile etkileşir ve onu geri dönüştürür. ALA Vitamin C, GSH ve dolaylı olarak da Vitamin E'yi rejenere edebilir (Şekil 19). Vitamin E, hücre membranının lipid tabakasında bulunan ve lipid radikallerinin başlattığı zincirleme reaksiyonları durduran bir antioksidandır (50). Glukoz ve Vitamin C, vücudumuzdaki çoğu hücreye girebilmek için aynı taşıyıcıları kullanır bu yüzden diyabetli hastalarda fazla miktardaki glukoz taşıyıcı kapasitesini doldurduğu için hücre içine giren Vitamin C miktarını azaltır. ALA ise hücre içindeki Vitamin C ve E'yi rejenere ederek bu durumu azaltabilir. ALA uygulanmasının Vitamin C eksikliğinin etkilerini önleyebildiği hayvan çalışmalarında gösterilmiştir (54).



Şekil 19: Hücrede vitamin E, ubiquinol, vitamin C glutatyon ve R-lipoik asit arasındaki redoks döngüsündeki antioksidan moleküller arasındaki etkileşim (50, 56).

DHLA da güçlü bir indirgendir: okside glutatyon (GSSG) ve onun indirgenmiş formu olan GSH, DHLA tarafından indirgenir. Bu indirgenme DHLA'nın indirekt antioksidan aktivitesi ile sağlanıp, GSH lipid reksidasyonuna karşı kısa süreli korunur ve bu inhibisyon, E vitaminin varlığına bağlıdır. Okside formu olan GSSG, lipid peroksidasyonun inhibisyonunda aktif değilken GSSG ile DHLA kombine haldeyken lipid peroksidasyon inhibitörüdürler. Bu indikatörler, DHLA tarafından GSSG'yi, GSH'a indirgeyenlerdir. ALA'nın glutatyonu rejenere etme yeteneğinin

yanı sıra de novo sentezini de arttırabilmektedir. Bunun yanı sıra DHLA protein tamirine de yardım etmektedir. Okside olmuş metiyonin kalıntılarını tamir eden bir enzim olan Peptid metiyonin sülfoksit redüktaz (PMSR) enzimi elektron kaynağı olarak redükte tiyoredoksine ihtiyaç duyar ve DHLA de hücrede redükte tiyoredoksin düzeyini arttırır. Hem ALA hem de DHLA'nın farklı antioksidan özellikleri varken DHLA'nın aynı zamanda prooksidan özellikleri de mevcuttur. DHLA şelasyon ile ve +3 değerlikli demiri, +2 değerlikli demire indirgeyerek hücredeki Fe^{+2} göreceli miktarını arttırabilir (49, 50, 53, 54).

ALA'yı diğer antioksidanlardan ayıran diğer özellikler insanlar ve hayvanlar tarafından sentezlenebilmesi; suda çözünen Vitamin C ve yağda çözünen vitamin E'nin aksine, hücrenin gerek yağdan gerekse sudan zengin bölümlerinde serbest radikalleri nötralize edebilmesidir (13, 56). ALA'nın hem sıvı hem lipit faza çözünür olması, hızlı bir şekilde absorbe edilmesi, hem redükte ve hem okside formlarının da antioksidan etkiye sahip olması ve şelat yapma özelliğinin olması bu bileşiği ideal bir antioksidan yapan özellikler olarak özetleyebiliriz. ALA suda tamamen çözünmez fakat metanol, etanol ve eter gibi bazı organik çözücülerde çözünür (13).

Birçok çalışma, ALA'nın çeşitli sinyal iletim yollarını uyarabilme, G-protein bağlı reseptörlerin aktivasyonu ve adenosin 3', 5'-siklik fosfat üretimi, mitojen aktive protein kinaz sinyalleme kaskadı, insülin sinyali, protein kinaz B ve nükleer faktör kappa B dahil olmak üzere transkripsiyon faktörlerini aktive etme kabiliyetini göstermiştir (52).

ALA'nın biyosentezine bakacak olursak; prokaryotik ve ökaryotik mikroorganizmalarda, bitkilerde ve hayvanlarda de novo sentezlenir. ALA diyetten ve doğal besin kaynaklarından ve beslenme takviyesinden alınabilir (52). ALA mitokondride, oktanoik asit ve bir sülfür kaynağından lipoik asit sentaz ile sentezlenmektedir. Mitokondrial beta oksidasyon reaksiyonu ALA metabolizmasında önemli bir rol oynar (59).

Günlük diyetimizdeki besinler ALA içerir. Yüksek metabolik aktivitesi olan dokulardan elde edilen besinlerde özellikle fazla miktarda ALA bulunur. Domuz kalbi gibi metabolik bir organdan elde edilen ette ALA miktarı 1,1-1,6 mg/kg iken dana etinde 0,07-0,15 mg/kg'dır (50). Sindirimden sonra vücudumuzdaki proteolitik enzimler, ALA ile lizin arasındaki peptid bağına etkin bir biçimde kıramadığından

dolayı ALA'nın lipoillisin olarak emildiği belirtilmektedir (60). Sebzeler ve hayvan dokuları az miktarlarda lipoillisin formunda olan R-ALA içerirken, R-ALA'nın en yaygın bitki kaynakları ıspanak, brokoli ve domatestir. Böbrek, kalp ve karaciğer ise en yüksek lipolillisin konsantrasyonu içeren hayvan dokularıdır. En düşük lipolilisin konsantrasyonu ise bezelye, brüksel lahanası ve pirinç kepeğinde mevcuttur.

Farmakokinetiğine baktığımızda; ALA'nın her iki enantiyomerinin (R-ALA, S-ALA) farmakokinetiği ve biyoyararlanımı 12 sağlıklı gönüllü denekte incelenmiştir (61). ALA, oral yoldan kolayca absorbe edilir ve ökaryotik hücreler tarafından alındığında her iki enantiomeri de vücudun birçok dokusunda mitokondriye sahip hücrelerde dihidrolipoamid dehidrogenaz ile NADH bağımlı bir reaksiyon ile indirgenmiş formu olan DHLA'ya dönüştürülür. Bu iki form da oksidasyon - redüksiyon reaksiyonları ile birbirine dönüşebilmektedir (56). ALA ve DHLA'nın hem hücre içi hem de hücre dışı etkileri vardır. İster besinlerden ister biyosentezden kaynaklansın çok az miktarda serbest ALA dolaşıma katılır. Bu düşük biyoyararlanımı, yüksek ilk geçiş etkisinden dolayı olmasına bağlanabilir. Oral uygulandığında %93' den fazlası barsaklardan emilir, karaciğerde metabolize olarak %20–30 ilk geçiş etkisine uğrar ve ana metaboliti olan 4,6 bismetilmerkaptoteksanoik aside metabolize olup atılımı idrar yolu ile olur (62). ALA'in hem oral hem de intravenöz (IV) verilmesinden sonra plazma yarı ömrünün 30 dakika olduğu tespit edilmiştir. Oral verilen ALA hızla emilir ve 600 mg'a kadar olan dozlarda maksimum plazma konsantrasyonuna 30-60 dakika içerisinde ulaşır (50). 200 mg'lık tek bir oral doz alımından sonra mutlak biyoyararlanım yaklaşık olarak %30'dur. Ayrıca tekrarlayan oral alımlardan sonra bile plazma akümüasyonu görülmemektedir ve bu durum muhtemelen kısa plazma yarı ömrüne ve presistemik eliminasyonuna bağlıdır. ALA'nın terapötik dozu diyetle alınan miktarın çok üzerindedir. Sıçanlar için LD50 400 - 500 mg/kg'dır (50, 53, 54, 62). Besin takviyelerinde ALA genelde tek başına R-ALA şeklinde veya 2 izomerin rasemik bir karışımından oluşur. R-ALA vücut tarafından rasemattan daha etkili bir şekilde absorbe edilir ve kullanılır; daha düşük dozlarda bile etkili olabilir (63). Oral rasemik karışımın kullanıldığı insan çalışmaları, R-ALA'nın plazma konsantrasyonunun S-ALA'ninkinden daha yüksek olduğunu göstermiştir (62, 64). Bir çalışma, ALA'nın rasemik karışımının 50 ile 600 mg oral verilmesini takiben, R-ALA'nın maksimum

plazma konsantrasyonunun S-ALA'ninkinin iki katı olduğunu göstermiştir (64). Bir çalışmada, L formunun izole hücrelerde ATP üretilmediğini, hücre membran akıcılığını azaltma eğiliminde olduğu ancak R formunun membran akıcılığı ve transportunu arttırdığı bildirilmiştir (58, 64, 65, 66).

Toksikolojisine baktığımızda; ALA'nın LD50 değeri, köpeklerde oral yoldan 400-500 mg/kg'dır (67); ancak ağır tiamin eksikliği olan farelerde intraperitoneal olarak verilen düşük dozajlar (20 mg/kg) ölümcüldür. ALA ile tiamin verildiğinde bu ölümcül etki önlenmiştir (68). ALA'nın uzun süreli toksikliği Sprague Dawley sıçanlarında test edilmiştir. Sıçanlara 24 ay boyunca 20, 60 ve 180 mg/kg/gün ALA verilmiştir. 20 ve 60 mg/kg /gün arasında bir fark görülmemiştir. Tedavi gruplarında mortalite kontrol grubuna göre biraz daha düşüktü. Her iki cinsiyette 180 mg/kg/gün dozunda sıçanlarda göze çarpan tek bulgu, yiyecek alımının kontrollere göre azalması ve buna eşlik eden vücut ağırlığı azalmasıydı. Hiçbir advers etkinin görülmediği düzey 60 mg/kg/gün olarak kabul edilir. Buna ek olarak, bu çalışma sıçanlarda 180 mg/kg/gün dozlarına kadar ALA'nın kanserojenik potansiyele sahip olmadığını göstermiştir (69).

Literatürde Kullanım Alanları

Literatüre baktığımızda ALA'nın çeşitli hastalıklar ve vücut sistemleri üzerine etkilerini inceleyen oldukça fazla sayıda yayın ile karşılaştık (Kardiyovasküler sistem, solunum sistemi, gastrointestinal sistem, üriner sistem, kas iskelet sistemi, sinir sistemi, endokrin, göz ve enfeksiyon hastalıkları, iskemi-reperfüzyon hasarı, zehirlenme ve toksisiteler vs...).

Miyokardiyal reperfüzyon hasarının gelişmesinde ROS ve mitojen aktif protein (MAP) kinaz büyük rol oynamaktadır. ALA, anti-apoptotik etkisi ile kardiyoprotektif etki sağlamaktadır. Reperfüzyondan önce uygun dozlarda uygulanan ALA'nın miyokardiyal reperfüzyon hasarından koruyabildiği gösterilmiştir (70). Çalışmalarda ALA'nın kalp ve bağırsakta proinflamatuvar sitokinler tarafından aktive edilen endotelial hücrelerdeki bir adezyon molekülü olan fraktalkin proteininin ekspresyonunu azalttığı, endotelin-1 pozitif hücrelerin infiltrasyonunu baskıladığı ve lipopolisakkarit ile indüklenmiş oksidatif hasar ile miyokardiyal disfonksiyona karşı koruyucu etkinliği olduğu gösterilmiştir (50, 71, 72). ALA'nın diyabetik

kardiyomiyopatide mitokondriyal malondialdehit (MDA), GSH ve manganaz süperoksit dizmutaz (SOD) enzim aktivitelerini iyileştirdiği, kardiyak fonksiyonlardaki kötüleşmeyi geciktirdiği, diyabetik kalpteki yapısal bozuklukları tersine çevirdiği ve sonuç olarak diyabetik kardiyomiyopati gelişimine karşı koruyucu rol oynayabileceği gösterilmiş olup (73), özellikle geç diyabetik vasküler komplikasyonlarda görülen endotelial disfonksiyonuna karşı yararlı etkileri olduğu ispat edilmiştir (74). Deneysel hiperkolesterolemi oluşturulan tavşanlarla yapılan bir çalışmada, ALA verilen grupta ateromatöz plak formasyonunun düşük düzeyde olduğu bildirilmiştir (75). Başka bir hayvan çalışmasında ALA'nın endotelial glutatyondaki değişiklikleri tersine çevirdiği için endotelial disfonksiyon tedavisinde kullanılabileceği önerilmiştir (76).

Akciğerde, endotoksine bağlı oksidatif strese ALA'nın koruyucu etkisinin olduğu; endotoksin olarak lipopolisakkarit verilen ratlarda oluşan ROS ürünlerinin ALA verilmesi ile azalıp lipit peroksidasyonunun geri döndüğü, H₂O₂ konsantrasyonunun azaldığı ve bronkoalveolar lavaj sıvısındaki serbest sülfidril grublarının düzeyinin arttığı gözlemlenerek gösterilmiştir (77). Farelerde oluşturulan deneysel astım modelinde, ALA'nın, hava yolu inflamasyonunu, plazma ekstravazasyonunu ve eosinofilik inflamasyonu azalttığı gösterilmiştir (78).

Akut pankreatitli ratlarda ALA'nın serum amilaz ve lipaz seviyesini, pankreatik ağırlık/vücut ağırlığı oranını anlamlı derecede düşürdüğü bildirilmiştir (79). Karaciğer rezeksiyonlu hastalara ALA verilmesi sonucunda aspartat transferaz ve alanin transferazın serum düzeylerinin düştüğü; gastrik ülserde ise ALA'nın nötrofil akümüasyonunu inhibe edip, endojen glutasyonu koruyup, ROS jenerasyonunu ve apoptozisi inhibe ettiği gösterilmiştir (80).

Mesanein iskemi ve kontraktıl disfonksiyon tedavisinde ALA'nın kullanılabileceği bildirilmiştir (81). ALA takviyesi ile mezengiyal proliferatif glomerulonefrit hastalığında görülen ROS artışının yarı yarıya azaldığı gösterilmiştir (82).

Duchenne musküler distrofisinde oksidatif stres artışı ve kalsiyum dengesizliği nekroz ve apoptozisin miyofibril kaybına katkıda bulunmaktadır. ALA'nın, plazma kreatin klerensini düşürüp fare diyafragmasındaki lipit peroksidasyon ürünlerini ve antioksidan enzim aktivitesini azalttığı gösterilmiş (83), fakat iskelet kasındaki

kontraktıl özellikler üzerine ve iskelet kas yorgunluğuna etkisinin olmadığı saptanmıştır (84).

Birçok nörodejeneratif hastalıkta ALA'nın etkili olabileceği in vitro, hayvan ve ön insan çalışmaları ile ortaya konulmuştur (85). Artan kanıtlar; lipidlerin, proteinlerin ve nükleik asitlerin oksidasyonu sonucunda oluşan mitokondriyal disfonksiyonun, beyinin yaşlanmasında ve Alzheimer hastalığı, Parkinson hastalığı, amiotrofik lateral skleroz ve Huntington hastalığı gibi nörodejeneratif hastalıklarda önemli bir rol oynadığını göstermektedir. ALA asetilkolinesteraz ve Na^+/K^+ -ATPaz'ın aktivitesini restore etmeye yarar (85). Alzheimer hastalarında agregre olmuş beta amiloid peptid parçaları serbest radikallerin oluşumunu uyarabilir; frontal loblarında çeşitli oksidatif etkiler, lipid peroksidasyonu ve mitokondriyal anomaliler söz konusudur (86, 87, 88). ALA ve N-asetil sistein takviyesinin bu hastalıkta umut verici olabileceği belirtilmektedir (89). Bir takım hayvan çalışmaları ALA'nın nörodejeneratif hastalıklarla ilişkili yaşa bağlı bilişsel işlev bozukluğunu iyileştirdiğinin yanısıra nükleer manyetik rezonans görüntülemeler ile de farelerin uzun süreli hafızasını geliştirdiğini göstermiştir (85). İnsanda Alzheimer hastalığında demanslı dokuz hastaya ortalama 337 gün boyunca ALA 600 mg verilen bir çalışmada bilişsel işlevlerin stabilize edilmesinin sağlandığı görülmüştür (90). Bir takip çalışmasında, 49 aylık bir gözlem süresi boyunca 37 hastada ALA tedavisinin demans ilerleme oranını çarpıcı bir şekilde yavaşlattığı doğrulanmıştır (91). Multipl skleroz'da ALA kullanımının relaps sıklığını ve semptomların şiddetini azalttığı ve serum inflamatuvar indikatörlerini anlamlı ölçüde azalttığı gösterilmiş olup hayvan çalışmalarında ise ALA'nın antiinflamatuvar etkisinin olduğu ispatlanmıştır (52, 92, 93). ALA, ensefalomiyelit gelişimi üzerinde klinik düzelme ile korrelasyon gösteren monositlerin göçünü azaltmakla kalmayıp aynı zamanda kan-beyin bariyerini dengeleyerek koruyucu bir etkiye sahiptir (93). Fare çalışmaları ALA'nın omurilikteki kan-beyin bariyeri boyunca T hücrelerinin migrasyonunu bastırdığını, otoimmün ensefalomiyelitte intraselüler adezyon molekülü-1 (ICAM-1) ve vasküler hücre adezyon molekülü-1'in (VCAM-1) ekspresyonunu ve ROS'un üretimini azaltıp makrofaj tarafından miyelin fagositozunu azalttığını göstermiştir (52, 93). Parkinson hastalığında glutasyon düzeylerinin azaldığı gösterilmiştir (94, 95). Bu hastalarda ALA uygulaması ile glutasyonun artışa geçmesi sonucu antioksidan tükenmesinin

önlendiği gösterilmiştir (13). ALA'nın substantia nigra ve diğer santral sinir sistemi kısımlarındaki demir ile ilişkili reaksiyonların oluşturduğu serbest radikalleri baskıladığı bulunmuştur. Wilson hastalığı tedavisinde, ALA'nın bakır şelatörü olarak idrardaki bakır atılımını arttırdığı, karaciğer fonksiyonunu normalleştirip semptomların şiddetini azalttığı vaka analizlerinde gösterilmiştir (67, 96, 97). HIV demansında ise ALA kullanımı araştırılmaktadır (13). ALA'nın inflamatuvar yanıtta sorumlu olan proteinlerin gen ekspresyonunu düzenleyen bir transkripsiyon faktörü olan ve HIV virüsünün replikasyonuna katkıda bulunan NF- κ B'nin etkisini azalttığı gösterilmiştir. ALA verilen AIDS'li hastaların glutatyon, Vitamin C ve Yardımcı T hücre düzeylerinin arttığı ve oksidatif stresin azaldığı ispatlanmıştır (67). ALA düzeylerinin yaşla birlikte azaldığının tespit edildiği bir hayvan çalışmasında muhtemelen yaşlı farelerde azalmış reaktif oksijen türü üretiminin ve artmış antioksidan durumun neden olduğu erken başlangıçlı yaşa bağlı işitme kaybının ALA ile beslenenlerde korunduğu görülmüştür (98). Fakat bu konu ile ilgili yapılmış bir insan çalışması bulunmamaktadır. Epidemiyolojik, laboratuvar ve klinik araştırmalara dayanarak, mitokondriyal disfonksiyonu önlemek için ALA ve diğer mitokondriyal besinlerin en uygun kombinasyonlarını kullanmak, yaşlanmayı geciktirmede ve bilişsel işlev bozukluğunun önlenmesinde ve tedavi edilmesinde etkili bir strateji sağlayabilir (85).

Ağır metaller için ideal şelatör olan bir maddede aranan özelliklerden kolayca hücreye girebilme ve proteinlere bağlı metallerle kompleks oluşturabilme özelliği ALA'da mevcuttur (99). Dışardan alınan ALA, dolaşımda serbest olarak bulunur ve dolaşımdaki ağır metalleri yakalayıp metal toksisitesinin yol açtığı hasarı önleyebilir. Civa ve kurşun beyinde glia hücrelerinde biriktiğinden ALA'nın kan-beyin bariyerine geçmesi de önemli bir özelliktir (99). Kurşun ile muamele edilen hücrelerde ALA'nın oksidatif stresi azaltıp, hücre sağ kalım hızını arttırdığı ispatlanmıştır (99, 100). ALA ve DHLA'nın manganez, çinko, kadmiyum, kurşun, kobalt, nikel ve demir iyonları ile kompleks oluşturup mitokondriyal hasar, mitokondriyal enzimlerin inhibisyonu, protein sentezinin baskılanması ve serbest radikallerin oluşmasını önlediği ve hücresel glutatyon düzeyini arttırdığı gösterilmiştir. DHLA'nın doğrudan ağır metal bağlayıcı etkileri de vardır (99, 101).

ALA tedavisinin, n-heksanın inhalasyonuna maruz bırakılan sıçanlarda şiddetli nöropati başlangıcını 3 hafta geciktirdiği gösterilmiştir (102).

İlaç toksisitelerinde ve zehirlenmelerde ALA etkinliğini değerlendirilen sadece hayvan çalışmaları bulunmaktadır. Sıçanlarda ALA'nın siklofosfamid kaynaklı testis toksisitesi üzerine etkisi araştırılmış ve siklofosfamid ile tedavi edilen hayvanlarda, gamma-glutamil transferaz, beta-glukuronidaz, asit fosfataz ve alkalın fosfataz gibi testiküler markör enzimlerin aktiviteleri artarken; sorbitol dehidrogenaz ve laktat dehidrogenaz-X aktiviteleri azalmıştır. Bununla birlikte, ALA ile ön işleme tabi tutulan sıçanlarda testiküler koruma histolojik bulgularla da desteklenmiştir (103). Siklosporin A ile indüklenen nefrotoksisite artmış serum belirteç enzimi, alkalın fosfataz, asit fosfataz ve laktat dehidrogenaz aktivitesi açısından değerlendirilmiştir (104). Siklosporin A verilen renal dokuda N-asetil-beta-D-glukosaminidaz, beta-glukuronidaz ve katepsin aktivitesinde belirgin bir artış görülüp bu durum ALA ile tedavi sonrasında tersine çevrilmiştir. ALA uygulaması, peroksidatif düzeylerde bir azalma ve antioksidan statüsünde bir artış sağlayıp böbrek fonksiyonunu iyileştirmiştir (104). ALA'nın asetaminofen kaynaklı hepatotoksisiteye ve nefrotoksisiteye karşı potansiyel koruyucu etkisinin araştırıldığı bir çalışmada akut oral toksik dozda indüklenen hepatotoksisiteye ve nefrotoksisiteye karşı koruduğu gösterilmiştir (105). Akut mantar zehirlenmelerinde hemoperfüzyon ve ALA kombinasyon tedavisinin iki olguda başarıyla sonuçlandığı gösterilmiştir (106).

Diyabetes mellitus serbest radikal üretiminin artmasına ya da antioksidan savunmasındaki azalmaya bağlı olarak oksidatif stresin artması ile ilişkilidir. Diyabette endotel hasarının patogeneğinde hipergliseminin neden olduğu mitokondriyumda ROS'un aşırı üretilmesi merkezi bir konudur. Hiperglisemi ile ilişkili protein glikozilasyon, polyol yolu, glikoz otooksidasyonu gibi kimyasal yollar serbest radikal oluşumuna yol açar. Diyabetik komplikasyonların etyolojisinde ve insülin rezistansında da oksidatif stres önemli yer alır (53, 107). Tip 2 diyabetin tedavisinde antioksidan kullanımını destekleyen kanıtlar giderek artmakta ve klinik olarak kabul görmeye başlamaktadır (50). Birkaç deneysel ve klinik çalışma ise antioksidanların diyabetik damar hasarına karşı korumayı başaramadığını göstermiştir (108). İnsülin reseptörleri, vücutta serbest radikal

aktivite düzeyi yükseldiği zaman iyi düzeyde çalışmamaktadır ve ALA şekerin enerjiye dönüştürülmesini kolaylaştırarak kan şekeri metabolizmasını iyileştirmektedir (109). Bunun yanı sıra ALA, arterlerde plakların oluşumu ve yüksek kan şekeri düzeyine bağlı diyabetik komplikasyonları geri döndürebilmekte ve önlemeye yardım etmektedir (110). ALA verilen diyabetik sıçanlarda kan şekeri ve HbA1c seviyelerinin ALA verilmeyen gruba göre anlamlı ölçüde düşük bulunduğu; ALA'nın dislipidemiye iyileştirdiği, SOD aktivitesi ve vitamin C seviyesini arttırdığı, periferik lenfositlerdeki oksidatif DNA hasarı düzeylerini anlamlı ölçüde düşürdüğü ve plazma ile aortada yükselmiş MDA aktivitesini inhibe ettiği, vasküler morfolojideki değişiklikleri azalttığı bulunmuştur (111). Tip 1 ve 2 diyabetlilerde ALA'nın; reperfüzyon yaralanması, maküler dejenerasyon, katarakt ve nöropati gibi hastalığa bağlı çeşitli patolojileri önlemede yararlı olduğu gösterilmiştir (109, 112, 113, 114). ALA'nın diyabetik komplikasyonları önlemedeki mekanizmaları; protein glikozilasyonunu önlemesi ve aldoz redüktaz enzimini inhibe etmesidir. Bu inhibisyon sonucunda glikoz ve galaktozun sorbitole dönüşümü önlenmiş olur. Özellikle diyabetik polinöropatiye antioksidan ilaç kullanarak yaklaşım, terapötik girişimler için ümit vadeden yaklaşımlar ortaya çıkarmıştır. IV ALA verilmesinin, insülin sensitivitesini artırarak metabolik yoldan faydalı olduğu görülmüştür. Ancak oral alımının uzun süreli ve yüksek doz verilmesinin minimal etkisi olduğu saptanmıştır. Oral ALA alımının terapötik düzeylerinin muhtemel kısa süreli olmasının sebebi LA'nın kısa yarı ömrü ve yaygın presistemik eliminasyonu sebebiyledir. Plazma konsantrasyonu, maksimum düzeyine hızlı ulaşır fakat insülin sensitivitesi ve glukoz kontrolünü etkilemeye yetmeyecek seviyelere düşer. IV verilen ALA ise daha yüksek plazma düzeyine ulaşır ve bunu daha uzun süre korur. Birçok çalışmada ALA, diyabetik nöropatinin belirti ve semptomlarını düzeltir. ALA, bir sıçan modelinde doz bağımlı bir şekilde diyabetik nöropatiyi azaltmış olup mekanizmanın oksidatif stresin etkilerinin azaltılması olduğu öne sürülmüştür (114). ALA'nın IV uygulanması ağırlı diyabetik nöropatide kısa vadede klinik olarak anlamlı iyileşmeye yol açar ve ALA tedavisinin IV verilmesini önerip oral uygulamalara ilişkin yararın kesin olmadığını söyleyen bir çalışma mevcuttur (115). 1,200'den fazla hastayı randomize eden plasebo kontrollü 4 çalışmanın meta-analizinde ALA 600 mg/gün IV uygulanmasının, diyabetik nöropatisi bulunan

hastalardaki toplam semptom skorunu iyileştirdiği saptanmıştır (116). Bir çalışmada, oral ALA ve plasebo verilen hastalar arasında, her iki grupta başlangıçta 3 hafta IV tedavi aldıktan sonra, semptomlarda herhangi bir değişiklik bulunmamıştır (117). Daha sonraki bir çalışmada ALA 1,8 gr/gün ve daha düşük oral dozlar kullanılmıştır ve ALA'nın bazı bıçaklanma, yanma, ağrı gibi nöropatik semptomları hafifletmek için etkili olabileceği önerilmiştir (118). ALADIN III çalışmasında semptomatik polinöropatisi olan tip 2 diyabetli hastalarda IV ve oral ALA verilen gruplar arasında subjektif semptom değerlendirilmesinde anlamlı farklılıklar oluşmadığı, ALA tedavisinin sinir fonksiyonlarında iyileşmede ise olumlu etkisinin olduğu bildirilmiştir (119, 120). Klinik çalışmalarda göreceli olarak kısa bir dönem sayılabilecek 3 haftalık süre içerisinde ALA'nın polinöropatide düzelme oluşturmadığı saptanıp, tedavide ağrı ve parestezi gibi nöropatik şikayetleri azaltmasından dolayı faydalı olduğu bulunmuştur (63, 121, 122). ALA, periferik sinirlere olan kan akışını iyileştirir ve sinir liflerinin rejenerasyonunu uyarır. Diyabet nedeniyle otonom sinir sistemi hasarına sahip hastalarda otonom sinir bozukluklarında azalma görülmüştür (123). Retina, yüksek seviyede çoklu doymamış lipidlerden dolayı oksijensiz radikal hasarına karşı belirgin bir şekilde duyarlıdır. Farelerde yapılmış bir çalışmada 3 haftalık diyabet maruziyeti sonrasında, retinalarda MDA düzeylerinin kontrollerle karşılaştırıldığında arttığını ve ALA'nın bu etkiyi önleyebildiğini göstermiştir (124). Sıçanlardaki bir başka araştırma, R-ALA ile yapılan tedavinin, oksidatif stresi azalttığı, reaktif oksijen türlerinin mitokondriyal aşırı üretiminin yol açtığı mikrovasküler hasarı önlediği ve retinal kapillerlerin perisit kapsamını koruyarak ek endotel koruması sağlayabileceğini göstermiştir (108). ALA'nın erken diyabetik glomerular hasarı önlemede etkili olabileceği, yüksek doz C ve E vitaminlerinden daha fazla koruma sağlayabileceği ileri sürülüp; üriner albümin atılımının artışı, fraksiyonel albümin klerensini ya önlediği ya da anlamlı derecede azalttığı, aynı zamanda glomerul hacmini kontrol grubundaki hacime yaklaştırdığı bildirilmiştir (125, 126). Diyabet eğilimli obez sıçanlarda diyabetin önlenmesinde ALA'nın etkinliğini araştıran bir çalışmada, ALA vücut ağırlıklarını düşürüp, pankreas beta hücrelerini yıkılmaktan korumuş, iskelet kası ve pankreatik adacıklarındaki trigliserit birikimini azaltmıştır (127). Genel olarak, antioksidanlar diyabetik komplikasyonların gerilemesine neden olabilir. Bir antioksidan olan

vitamin E ve diğer antioksidanlar ile karşılaştırıldığında, ALA'nın sonuçları daha düşük maliyetli ve aynı derecede etkili olan diğer antioksidanların üzerine yüksek maliyetli ALA'yı haklı çıkaramamıştır (109).

İskemi-reperfüzyon hasarında bir doku alanı, bir süre için kandan yoksun bırakıldıktan sonra (örneğin beyinde inme sonrasında veya kalpte pıhtı çözünmesi sonrası olduğu gibi) doku reperfüzyonu, serbest radikal oluşumunda bir patlamaya sebep olur ve hipoksi periyodundan sonra dokuların ani bir şekilde reperfüzyonla reoksijenizasyonu inme, kardiyovasküler arrest, hemoraji veya kafa travmasına bağlı beyin hasarına neden olur (50). İskemi-reperfüzyona maruz bırakılan hayvan çalışmalarında ALA ve DHLA verilmesinin kontrol grubuna göre beyin hücrelerindeki ROS düzeyini azalttığı, hasar boyutlarını küçülttüğü ve hayvanların sağ kalım süresini uzattığı saptanmıştır (63, 128). İskemiden önce ve hemen sonra verilen ALA'nın, böbreği iskemi-reperfüzyona bağlı hasardan koruduğu görülmüştür (129). İşlemden önceki ve sonraki 3 gün boyunca 100 mg/kg intraperitoneal olarak verilen ALA'nın özellikle distal (tibial) duyu sinirleri üzerindeki orta dereceli (3 saate kadar varan) iskemi-reperfüzyon hasarında etkili olduğu gösterilmiştir (14). ALA'nın sıçanlarda siyatik sinir iskemi reperfüzyon hasarı üzerine koruyucu etkileri hayvan çalışmalarında gösterilmiştir (16, 130). TPA ile tedavi edilen akut iskemik diyabetli inme hastalarında ALA kullanımı olumlu sonuçlarla ilişkili olduğu için reperfüzyon tedavisinden sonra akut iskemik inme tedavisinde ALA yararlı bir müdahale olabilir (131). Literatürde travmatik siyatik sinir hasarında ALA'nın koruyucu etkilerini sinir dokusunda ve kanda biyokimyasal belirteçlerle gösteren birkaç adet çalışma (4, 17, 50, 132, 133); hem doku hem de klinik düzeyde gösteren ise bir adet çalışma mevcuttur (17).

Eş zamanlı böbrek ve pankreas trasplantında, serum inflamatuvar belirteçleri azaltarak böbrek disfonksiyonu ve panreatit kliniğinin işlem öncesi ALA ile tedavi edilen transplant grubunda daha düşük olduğunun gösterilmesi nedeniyle organ donorünün işlem öncesi ALA ile ön hazırlığının yapılmasının önemli olabileceği ileri sürülmüştür (134).

Göz hastalıklarındaki etkliniğine baktığımızda; ALA'nın retinal pigment epitelyum hücrelerinde mitokondriyal disfonksiyon ve oksidatif stresin yaşa bağlı artışına karşı etkili olduğu bulunmuştur (135). Katarakt gelişiminde ALA lenstekli

aldoz redüktaz enzim aktivitesini inhibe eder. ALA uygulanmasının, lensteki glutasyon, askorbik asit, Vitamin E düzeyini arttırarak glutasyon peroksidaz (GPx), katalaz (CAT) ve askorbat redüktaz aktivitesini düzelttiği, verilmeyen gruba göre yüksek glukoz düzeyini düşürdüğü ve lens opasifikasyonunu anlamlı ölçüde azaltıp katarakt formasyonunu inhibe ettiği görülmüştür (128, 136, 137). Glokomlu hastalarda ALA verilmesinin humor aközlerinde azalmış olan glutasyon düzeylerini arttırıp tedavisinde faydalı olabileceği sonucuna varılmıştır ve bazı çalışmalarda açık açılı glokomu olan hastalara ALA verilmesinin, glokomun biyokimyasal parametrelerini ve görme fonksiyonlarını iyileştirdiği gösterilmiştir (138, 139). Retinitis pigmentosa hastalığında içinde ALA'nın da olduğu antioksidan karışımının uygulanmasının oksidatif hasara bağlı görülen görülen aşamalı koni hücrelerinin ölümü durumuna karşı koruyuculuk gösterdiği ispatlanmıştır (140).

Egzersiz sırasında oksidatif stres artar. Egzersiz yüklemesi ile kalpteki glutasyon-s-transferaz aktivitesinde düşüş olur. ALA takviyesinin kaslardaki oksidatif lipid hasarına karşı koruyucu olduğu gösterilmiştir. Musküler hasara maruz kalan erkek bireylerde ALA kullanımının oksidatif hasarı azalttığı, antremansız ile antremanlı gruplar arasında görülen glutasyon antioksidan sistemindeki farklılıkları ortadan kaldırdığı tespit edilmiştir (141).

Kanserde ALA'nın rolü ile ilgili bilgi sınırlıdır (142). ALA'nın kanseri tetikleyebilecek genetik programa sahip hücreleri yavaşlatma ve engelleme potansiyeline sahip olduğu gösterilerek antikanserojenik ve sitoprotektif etkileri ele alınmıştır (59). ALA'nın siklofosfamid ile beraber uygulanmasının, bu ilacın hayvanlardaki toksik etkilerini azalttığı gösterilmiştir (143). Kanser tedavisinde ALA kullanımı ile ilgili herhangi bir insan klinik çalışma verisi bulunmamaktadır.

Ataksi telenjektazide ALA verilmesi hastalığa bağlı kronik aktivasyonda ROS ile ilişkili olan protein düzeylerinde önemli oranda düşüş sağlar (144).

Metabolik sendromlu hastalara ALA verilmesinin aterosklerozun patogenezindeki sorumlu faktörleri ve proinflamatuvar belirteçleri azaltıp endotelial fonksiyonları iyileştirdiği kanıtlanmıştır (145).

Kronik yorgunluk sendromunun patogenezinde, oksidatif stresin de rol oynayabileceğini gösteren çalışmalar vardır bundan dolayı ALA gibi antioksidanların tedavide kullanılması literatürde gündemdedir (146).

Yara yeri yönetiminde ALA kullanımının etkinliği için mevcut bir hayvan çalışması olmayıp; 20 hasta ile yapılan bir insan klinik çalışması hiperbarik oksijen tedavisi ile beraber ALA takviyesi kullanımının kronik yaraların tedavisinde inflamatuvar sitokinlerin ve matriks metaloproteinaz ekspresyonunu etkileyen büyüme faktörlerini azalttığını ve pozitif otokrin geri bildirim döngüsünü bozup iyileşme sürecinin ilerlemesine yardımcı olduğunu göstermiştir (147).

Yanan ağız sendromu (Burning mouth syndrome (BMS)) için 60 hastaya 2 ay boyunca günde 3 kez 200 mg ALA uygulanan çalışmada ALA uygulanan grupta plaseboyla (%40) karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı iyileşme (%97) gözlenmiştir (148).

Enfeksiyon hastalıklarında ALA'nın araştırıldığı alanlara baktığımızda; Hepatit C virüsü hepatitine bağlı oluşan siroz tedavisinde ALA uygulanması sonucunda ALA'nın büyüme faktörü yahut büyüme faktörü stimulanı olarak işlev gördüğünü ortaya koymuştur (128). HIV hastalarının, bozulmuş bir antioksidan savunma sistemi vardır, özellikle glutatyon eksikliğinin HIV enfeksiyonunun immünopatogenezinde rol oynayabileceğini öne sürülmüştür (109). HIV enfeksiyonu ile ilgili çeşitli immünolojik işlevler yeterli hücreiçi toplam glutatyon dengesine bağlı olduğu için, HIV enfeksiyonunu tedavisinde ALA gibi glutatyonu yenileyici bileşikler önerilmiştir (109, 149). ALA, kültür hücrelerinde HIV replikasyonunu baskılamış ve farelerde yardımcı T hücrelerini güçlendirmiştir. ALA, ters transkriptaz aktivitesini azaltarak HIV virüsünün replikasyonunu engeller.

Radyasyondan koruyucu olarak; ALA'nın da bulunduğu 5 antioksidandan oluşan bir karışım diyet uygulamasının sıçanlardaki kemik iliği supresyonunu anlamlı ölçüde azaltıp survillerini arttırdığı bildirilmiştir (150).

Güncel klinik kullanımı

Literatürde ve klinikte verilen oral ALA dozajı günlük 300 ila 1,800 mg aralığındadır (günde bir veya iki kez 300 mg oral uygulama gibi). Benzer günlük dozlar IV olarak da verilebilir. ALA, sağlığın korunması, yaşlanmanın etkilerini yavaşlatması ve en uygun antioksidan etkiyi gösterebilmesi için 100-200 mg/gün alınmalı; diyabet, hepatitler ve ağır metal zehirlenmelerinde 300-600 mg/gün

kullanılmalıdır (65). Ülkemizde oral kapsül/tablet formu bulunmakta olup, parenteral uygulamalı (IM/IV) preparatı bulunmamaktadır.

ALA'nın klinikte herhangi bir tıbbi durumun tedavisinde etkili olup olmadığı hala tam anlamıyla kesin değildir. Bu ürünün tıbbi kullanımı henüz FDA tarafından onaylanmamıştır. ALA günümüzde alternatif tıpta, kilo kaybı, diyabetik nöropatik ağrı tedavisi, yaraları iyileştirme, kan şekerini düşürme, vitiligonun neden olduğu deri renk değişikliğini iyileştirme ve koroner arter baypas grefti (CABG) cerrahisinde komplikasyonları azaltma gibi etkili bir yardımcı madde olarak kullanılmaktadır (51). ALA bu koşulları tedavi etmek için belirli bir preparatta diğer bitkilerle veya ekstraktlarla birleştirilebilir (51).

ALA'nın bilinen en etkili güncel kullanımlarına bakacak olursak: ALA, CoQ10, magnezyum, omega-3 yağ asitleri ve selenyum içeren bir ürünün ameliyat öncesi ve ameliyattan 1 ay sonrasına kadar alınması, CABG cerrahisini takiben komplikasyonları azaltması için uygulanabilir (51, 151). ALA'nın oral veya IV yolla alınması, diyabetlilerde ve prediyabetik dönemde kan şekeri düzeylerini iyileştirdiği düşünülüyor. Oral ALA alımının diyabet hastalarının bacaklarında ve kollarında yanma, ağrı ve uyuşukluk gibi semptomları düzeltmekte ve bu belirtilerin iyileşmesi 3-5 hafta sürebilmektedir (51, 151). ALA'nın, vitamin C, Vitamin E ve çoklu doymamış yağ asitleri içeren bir ürünün yanı sıra 8 ay boyunca hafif terapi ile birlikte kullanılması vitiligo hastalarındaki cilt renk değişikliğini iyileştirmektedir. 20 hafta boyunca günlük 1800 mg ALA almanın fazla kilolu kişilerde vücut ağırlığını düşürdüğü ileri sürülmekte bu yüzden kilo kaybına yardımcı olması muhtemel etkili kullanım endikasyonlarından biridir (51, 151). Bazı araştırmalarda, 14-30 gün boyunca oksijen tedavisinden önce ve sonra bir kez 300 mg'lık ALA uygulamasının, ülserli kişilerde yara alanını azalttığını ve yara iyileşmesini desteklediği için önerilmektedir (51, 151).

ALA aynı zamanda romatoid artrit, Alzheimer hastalığı, alkolik karaciğer sorunları, yükseklik hastalığı, kardiyak otonomik nöropati, HIV ile ilişkili beyin sorunları veya diyabetin neden olduğu retina problemlerinin tedavisinde çalışma düzeyinde kullanılmaktayken, klinik araştırmalar ve prospektüs bilgisi ışığında ALA'nın bu koşulların tedavisinde etkili olmayabileceği söylenmektedir.

Araştırmalar ile netliği kanıtlanmayan ve ALA'nın kullanımı için daha fazla kanıt gerekli olan durumlar: glokom, migren baç ağrısı, yüksek tansiyon, kalp yetmezliği, demans, karpal tünel sendromu, siyatik sinir hasarı veya periferik arter hastalığı (PAD) nedeniyle oluşan bacak ağrısı, cildin yaşlanma karşıtı tedavisidir (51, 151).

Dozaj ve yan etkiler:

Hayvan veya insan çalışmalarında, yüksek dozlarda veya uzun süreli kullanımda bile, ALA takviyesinden kaynaklanan herhangi bir advers reaksiyon bildirilmemiş olup genelde vaka bazında görülen cilt döküntüsü ve bulantı gibi semptomlar en yaygın görülen yan etkidir (51, 151). Yan etkiler genellikle 1200 mg ve daha yüksek dozda kullananlarda ve de IV infüzyon ile gözlenmiştir (59). Diyabette kullanımı sırasında insülin veya diğer oral diyabetik ilaçlarla alımında doz azaltması gerektirebilir. Kan şekeri seviyelerinin yakından takip edilmesi gerekir (109). Buna ek olarak, ALA kullanımı, diğer antioksidanların yanı sıra C ve E vitaminlerini vücutta koruyabilir (109). Gebelikte ve laktasyonda güvenirliği ve etkinliği ile ilgili bilgi eksiktir. Kesin bir ilaç etkileşimi belgelenmemiştir (51).

GEREÇ VE YÖNTEM

Bu prospektif, deneysel, sham-kontrollü çalışma, Yeditepe Üniversitesi Deney Hayvanları Etik Kurul onayına sunulup, 22.07.2016 tarihli / 546 karar no'lu etik kurul onayı alındı (EK-1). Çalışma Yeditepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Deneysel Araştırmalar Merkezi'nde (YÜDETAM) gerçekleştirildi. Çalışma sırasında herhangi bir mali destek alınmadı.

Kullanılan Hayvanlar

Yeditepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Deneysel Araştırmalar Merkezi (YUDETAM) 'nden ağırlıkları 250-300 gr arasında değişen 28 adet Sprague Dawley cinsi erkek sıçan alındı.

Hayvanların Bakım ve Barınma Koşulları

Sıçanlar, tel kafeslerde 12 saat karanlık, 12 saat aydınlatma koşullarında, ortam sıcaklığı 21 ± 1 °C ve nem oranı %50-60 olacak şekilde tutuldu. Herhangi bir diyet kısıtlaması uygulanmadı, su ve besin açısından ad libitum olarak beslendi.

Kullanılan Anestezik ve Analjezik Ajanlar

Tüm sıçanlara izofluran inhalasyon uygulanarak genel anestezi sağlandı. Analjezik ajan kullanılmadı.

Kullanılan İlaçlar (Kimyasallar)

Alfa lipoik asid (Alpha-Lipogamma® 600 mg, WÖRWAG Pharma), Serum Fizyolojik (SF) (Tablo 5).

Çalışma Grupları (Deney Hayvanlarının Gruplandırılması)

Sıçanlar, eşit sayıda (n=7) ve rastgele olarak 4 gruba ayrıldı. Gruplar, sol siyatik sinir ekspozite edilip hasar verilmeden kapatılan ve 14 gün boyunca SF uygulanan sham grubu “grup 1 (G1)”; siyatik sinir travmatize edilip 14 gün boyunca intraperitoneal olarak SF uygulanan kontrol deney grubu “grup 2 (G2)”; siyatik sinir travmatize edilip 14 gün boyunca intraperitoneal olarak 50mg/kg/gün ALA

uygulanan deney grubu “grup 3 (G3)” siyatik sinir travmatize edilip 14 gün boyunca intraperitoneal olarak 100mg/kg/gün ALA uygulanan deney grubu “grup 4 (G4)” olacak şekilde düzenlendi (Tablo 6).

Tablo 5: Deneyde kullanılacak kimyasal/biyolojik maddeler ve farmakolojik ajanlar.

Ajan	Doz	Uygulama yolu ve hacim	Veriliş sıklığı	Etki süresi
Serum Fizyolojik	2cc/gün	İntraperitoneal	Günde tek doz	14 gün verilmiştir
Alfa-lipoik asid	50mg/kg	İntraperitoneal	Günde tek doz	14 gün verilmiştir
Alfa-lipoik asid	100 mg/kg	İntraperitoneal	Günde tek doz	14 gün verilmiştir

Tablo 6: Deney hayvanlarının gruplandırılması.

Deney Grubu	Hayvan sayısı
Sham grubu (G1)	7
Deney kontrol grubu (G2)	7
Alfa-lipoik asid -1 (G3)	7
Alfa-lipoik asid -2 (G4)	7
Toplam	28

Cerrahi Teknik/Yöntem veya Siyatik Sinir - Crush İnjury Modeli-

Sıçanlara izofluran anestezisini takiben sol gluteal alan ve sol siyatik sinir trasesine uyan bölgeleri traş edilerek povidon iyotla cerrahi alan temizliği yapıldı. Gluteal kas ayırıştırma (muscle-splitting) tekniği ile posterolateral insizyonla sol

bacaktaki gluteal kaslar aralanarak siyatik sinir ortaya çıkarıldı (152). Daha sonra sinir ince uçlu bir diseksiyon makası yardımıyla, siyatik çentikten popliteal alandaki dallanma bölgesine kadar çevre dokulardan serbestleştirildi (Resim 1).

Daha sonra G2, G3 ve G4’de ekspozite edilen siyatik sinir AESCULAP FB363R klemp kullanılarak 2 diş sıklığında 60 sn süreyle sıkıştırılarak travmatize edildi (Resim 2) ve daha sonra klemp çıkartıldı. Travma sonrası G2, G3 ve G4’deki hayvanların sinir uyarılma eşik değerleri tespit edildi. Operasyondan sonra kesi yeri uygun olarak kas ve deri sırasıyla 4-0 vicryl ve 4-0 nylon iplikle dikildi.



Resim 1: Siyatik sinirin diseksiyonu ve ortaya konulması.



Resim 2: Siyatik sinirin AESCULAP FB363R klemp ile sıkıştırılarak travmatize edilmesi.

Takip

Klinik Takip:

Yürüme Analizi

Operasyon öncesi 0. gün ve operasyon sonrası 1., 7., 14., 21. ve 28. günlerde sıçanlarda, Medinaceli tarafından tanımlanan, fonksiyonel sinir iyileşmesini değerlendirmede kullanılan doğru, literatürde güvenilir ve tekrarlanabilir bir yöntem olarak kabul gören siyatik fonksiyonel indeks (sciatic functional index) (SFI) ile yürüme analizi yapıldı (153, 154). Sıçanların arka ayakları mürekkebe bulanmış stampaya batırıldıktan sonra veya mürekkeple boyandıktan sonra (Resim 3) bir ucu karartılmış yürüme koridoru (110 x 15 x 10 cm) (Resim 4) içine uygun boyutlarda beyaz kâğıtlar yerleştirilip, koridorda yürütüldü (Resim 5). Ölçümler için düzgün, net olan ayak izleri seçildi. SFI ölçümleri için veriler klasik yöntemle saptanan ayak izlerinden elde edildi. PL (Print length - topuktan parmak ucuna kadar olan mesafe); TS (Toe spread -1. ve 5. parmaklar arasındaki mesafe), IT (Intermediary toe spread - 2. ve 4. parmaklar arasındaki mesafe) Resim 6'da gösterilmektedir. Elde edilen değerler Bain ve ark.'nın modifiye ettiği formülde yerine konarak SFI hesapları yapıldı (153, 154) (Şekil 20). SFI sonucunda sıfıra yakın etrafındaki değerler normal yürümeyi, değer negatifleştikçe disfonksiyon artışı göstermektedir. Tüm ölçümler hem deneysel hem normal ekstremita tarafı için yapıldı.

$$\begin{aligned} \text{SFI} = & -38.3[(\text{EPL} - \text{NPL})/\text{NPL}] \\ & + 109.5[(\text{ETS} - \text{NTS})/\text{NTS}] \\ & + 13.3[(\text{EIT} - \text{NIT})/\text{NIT}] - 8.8 \end{aligned}$$

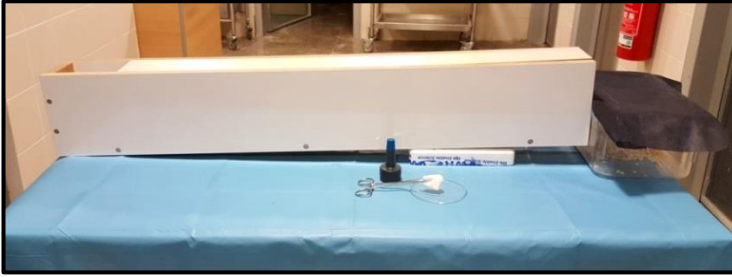
Şekil 20: SFI hesaplama formülü (153, 154).

Bazı sıçanlar, sinir lezyonlarına bağlı olarak, etkilenen ayak dorsumu üzerinde yürüyebilmekte (düşük ayak, tail sign, dorsum walker) (Resim 7) ve belirgin fakat ölçülemeyen bir ayak izi oluşturabilmektedir. Buna ek olarak, bazı hayvanlarda, sabit fleksiyon eklem kontraktürleri zaman içinde gelişebilmekte böylece ölçüm imkânsız hale gelmekte; bu sıçanlar için SFI belirlenememektedir. Bu hayvanlarda maksimum parmak yayılımı sıçanın boynunun arkasındaki deriyle dikey olarak tutularak arka

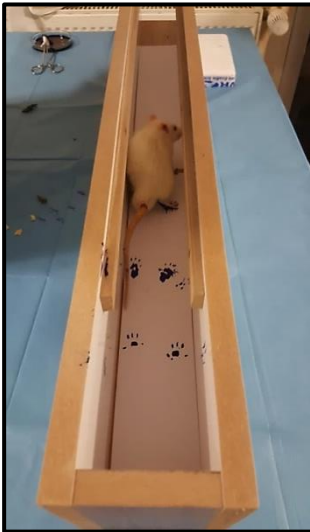
ayakları kâğıda bastırılır ve kalemle manuel olarak ölçülmektedir (153). Bizim çalışmamızda da ölçümün mümkün olmadığı sıçanlarda bu yöntem kullanıldı.



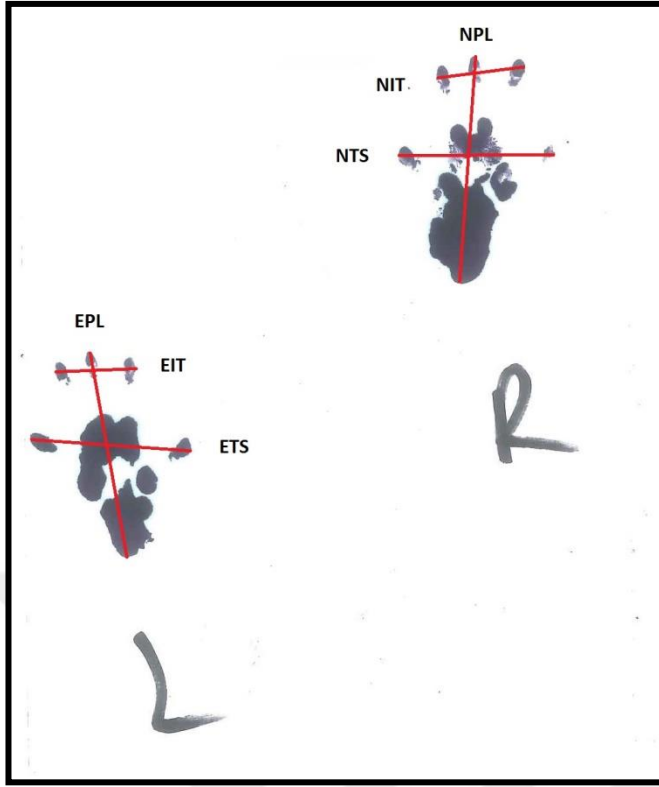
Resim 3: Mürekkep ile deneklerin ayak tabanının boyanması.



Resim 4: Yürüme analizi için kullanılan koridor.



Resim 5: Yürüme analizi.



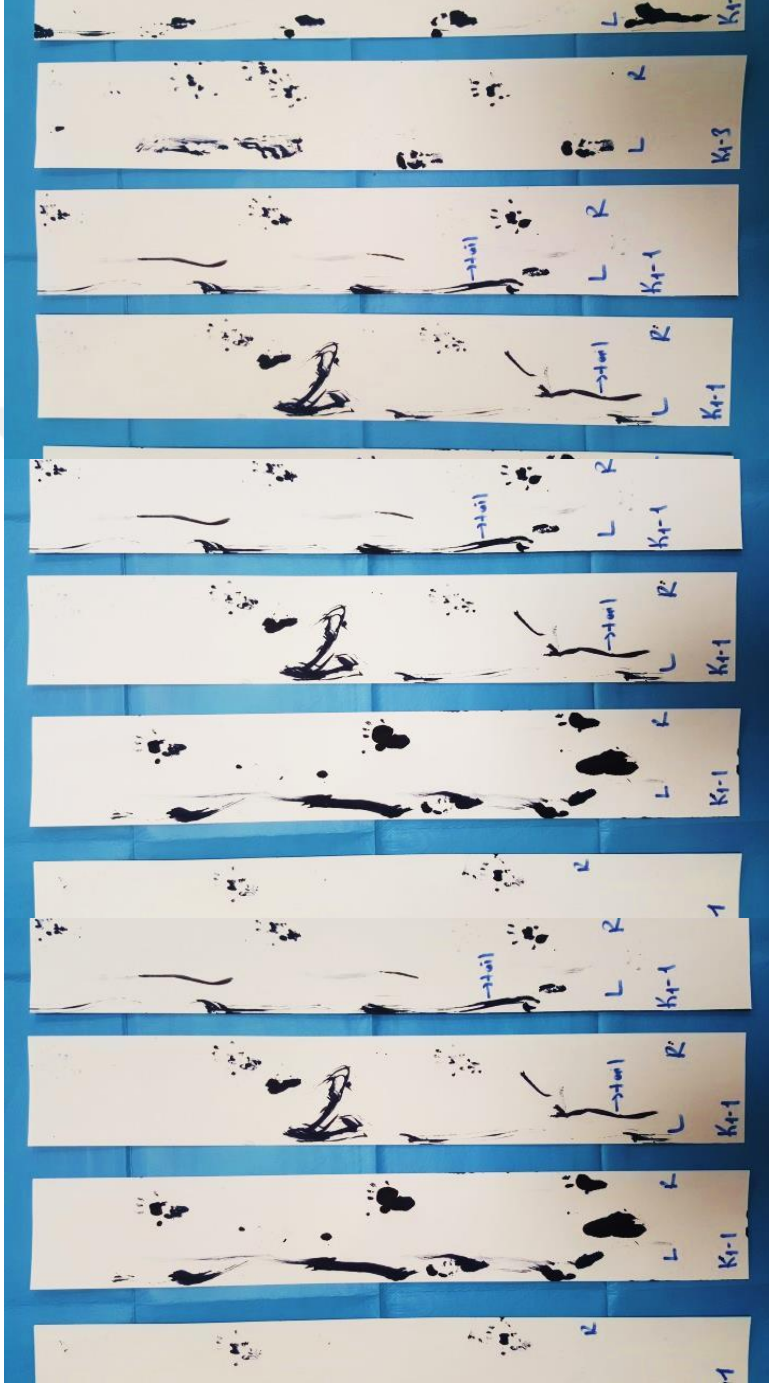
Resim 6: SFI hesaplamak için kullanılan parametreler.



Resim 7: Ölçülemeyen sol düşük ayak izi örneği (dorsum walker, tail sign).



Resim 8: Siyatik sinir lezyonundan önce (0. gün) elde edilen yürüme analizi örnekleri.



Resim 9: Siyatik sinir lezyonundan sonra (1. gün) elde edilen yürüme analizi örnekleri.

Elektrofizyolojik Takip

Elektrofizyolojik ölçümler için sinir monitörü (Medtronic NIM Response 3.0) kullanıldı. Sinir monitörüne ait iğne elektrodlardan bir tanesi Hamstring kasına, topraklama elektrodu ise Quadriceps kasına yerleştirildi. Her bir gruptaki hayvanların tümünün sinir uyarılma eşikleri 0,05mA'den başlanarak travmatize edilecek bölümün proksimalinden sinir monitörü yardımıyla tespit edildi. Uyarı şiddeti Hamstring kaslarında kasılma ve cihaz ekranında dalga formu görülünceye kadar kademeli olarak artırıldı. Daha sonra G2, G3 ve G4'de ekspozite edilen siyatik sinir 60 sn süreyle klemlenerek travmatize edilip, klemp ortadan kaldırıldıktan sonra G2, G3 ve G4'deki hayvanların sinir uyarılma eşik değerleri aynı metodla tespit edildi. Operasyondan sonra kesi yeri uygun olarak sütüre edildi. 2. ve 4. haftanın sonunda tüm gruplarda siyatik sinir anestezi altında bulunarak sinir monitörü yardımıyla aynı yöntemle uyarılma eşikleri saptandı.



Resim 10: NIM çiftli subdermal elektrot ve Medtronic NIM-Response 3.0 Monitor.

Deney bitiminde tüm hayvanlar yüksek saflıkta karbondioksit solutma ile sakrifiye edilip sol uyluktan alınan siyatik sinir ve uyluk kas dokusu histopatolojik incelemeler için %10'luk nötral tamponlu formalin solüsyonu içine alındı.

Histopatolojik İnceleme:

Işık Mikroskopik Analizi:

Toplanan tüm örnekler doku takibine geçmeden önce %10 formaldehit içine konularak fikse edildi. Daha sonra örnekler yükselen alkol serilerinden geçirilerek doku takibi yapıldı. Dokular %70'lik, %90'lık, %96'lık ve %100'lük yükselen alkol serilerinde 1'er saat bekletildi. Bekletilirken işlemin hızlanması ve sürelerin kısılması için etüv içerisine konuldu. Daha sonra dokular 30-45 dakika ksilen içerisinde bekletildi ve parafine gömüldü. Dokular bir gece etüv içerisinde parafinde bekletildikten sonra kesilecek yüzleri alta gelmek üzere sıcak parafin içerisine gömülerek kesit alınmaya hazır hale getirildi.

Kesit alınmaya hazır hale getirilen dokular mikrotom (Leica) ile 5 µm kalınlığında kesilip dokular lam üzerine alındı. Kesitler boyanma işlemi için, 30 dakika boyunca toluen içerisinde bekletildi. Kesitler, Hematoksilen & Eosin, Masson ve Toluidin mavisi boyamaları ile boyandı. Boyanan dokular tekrardan yükselen alkol serisinden geçirilerek 30 dakika ksilen içerisinde bekletildi. Lam üzerindeki boyanmış kesitler Bio Mount ile kapatıldı. Boyanan kesitler Işık mikroskopunda incelendi. Histopatolojik incelemeler iki kör histolog tarafından yapıldı. Örneklenen her bir dokudan alınan her bir 5 kesitte en az 5 farklı alan değerlendirildi. H&E ve Masson boyaması sonunda histopatoloji açısından yapılan değerlendirmeler şu şekilde yapıldı. 0: hasar yok, 1: az hasarlı, 2: orta hasarlı, 3: çok hasarlı. Maksimum skor her bir kesit için 3, minimum 0'dır. Skorlamaların ortalaması alınıp istatistiksel olarak değerlendirilme yapıldı.

Mast hücre sayımı: Her bir hayvandan örneklenen her dokudan alınan her 5 kesitte bir olacak şekilde örnekleme yapıldı. X400 büyütmede 5 farklı alan degranüllü ve degranülsüz mast hücreleri sayılarak ortalama değerleri alınıp istatistiksel olarak değerlendirildi.

İstatiksel Analiz

Çalışmada elde edilen bulgular değerlendirilirken, istatistiksel analizler için IBM SPSS Statistics 22 (IBM SPSS, Türkiye) programı kullanıldı. Parametrelerin normal dağılıma uygunluğu Shapiro Wilks testi ile değerlendirildi. Normal dağılım göstermeyen parametrelerin gruplar arası karşılaştırmalarında Kruskal Wallis testi ve farklılığa neden olan grubun tespitinde Mann Whitney U test kullanıldı. Normal dağılım göstermeyen parametrelerin grup içi karşılaştırmalarında Friedman testi ve farklılığa neden olan dönemin tespitinde Wilcoxon işaret testi kullanıldı. Anlamlılık $p<0.05$ düzeyinde değerlendirildi.



BULGULAR

Çalışma 14.12.2016 – 14.01.2017 tarihleri arasında 4 grup altında 28 hayvan ile yapıldı. G1 ve G2'ye 2cc/gün SF, G3'e 50mg/kg/gün ALA, G4'e 100mg/kg/gün ALA operasyondan sonraki gün başlanacak şekilde intraperitoneal yoldan 2 hafta (14 gün) süreyle verildi. Çalışmamızın 7. günü G1'den 1 sıçan, 14. günü G4'den 1 sıçan öldü.

KLİNİK TAKİP VE DEĞERLENDİRME

Grupların günlere göre SFI skorları dağılımı Grafik 1'de gösterilmektedir. **Yürüme analizi sonuçlarına** baktığımızda gruplar arasında 0. gün SFI değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ($p>0.05$). Siyatik sinir hasarı sonrası 1. gün SFI değerleri açısından, sham grup olan G1'deki SFI değerleri, G2, G3 ve G4 değerlerinden istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur ($p<0.05$) (Tablo 7). Bu da uyguladığımız yöntem ile sinir hasarının sağlandığını göstermektedir.

7., 14., 21. ve 28. gün SFI değerleri açısından, G2, G3 ve G4 arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmadı ($p>0.05$) (Tablo 7).

G2, G3 ve G4'ün grup içi analizlerinde; 0. gün SFI düzeylerine göre 7., 14. ve 21. gün SFI düzeylerinde G2, G3 ve G4'de istatistiksel olarak anlamlı artış saptanmadı. 0. gün SFI düzeylerine göre 28. gün SFI düzeylerinde G2 ve G4'de istatistiksel olarak anlamlı artış saptanmazken ($p>0.05$), G3'de istatistiksel olarak anlamlı artış saptandı ($p<0.05$) (Tablo 7).

1. gün SFI düzeylerine göre 7., 14., 21. ve 28. gün SFI düzeylerinde görülen artış G2, G3 ve G4'de istatistiksel olarak anlamlıdır. 7. gün SFI düzeylerine göre 14., 21. ve 28. gün SFI düzeylerinde görülen artış sadece G2'de istatistiksel olarak anlamlıdır ($p<0.05$) (Tablo 7). 7. gün SFI düzeylerine göre 14., 21. ve 28. gün SFI düzeylerinde G3 ve G4'de istatistiksel olarak anlamlı artış saptanmadı ($p>0.05$) (Tablo 7).

14. gün SFI düzeylerine göre 21. ve 28. gün SFI düzeylerinde G2, G3 ve G4'de istatistiksel olarak anlamlı artış saptanmadı ($p>0.05$) (Tablo 7).

21. gün SFI düzeylerine göre 28. gün SFI düzeylerinde G2, G3 ve G4’de istatistiksel olarak anlamlı artış saptanmadı ($p>0.05$) (Tablo 7).

Tablo 7: Grup içi ve gruplar arasında 0. gün, 1. gün, 7. gün, 14. gün, 21. gün ve 28. gün SFI düzeylerinin değerlendirilmesi.

SFI	Grup				p ¹
	G1	G2	G3	G4	
	Ort±SS (medyan)	Ort±SS (medyan)	Ort±SS (medyan)	Ort±SS (medyan)	
0.gün	2,68±56,06 (-9,1)	-7,62±6,43 (-8,8)	-10,62±4,33 (-8,8)	-8,32±7,35 (-9,6)	0,924
1.gün	-22,85±27,39 (-13,6)	-82,09±16,06 (-84,9)	-65,61±13,07 (-67,2)	-78,44±21,11 (-70,6)	0,001*
7.gün	-20,31±19,82 (-13,3)	-42,49±34,26 (-48,5)	-14,66±11,54 (-12,1)	-20,98±38,63 (-9,2)	0,445
14.gün	-8,54±6,42 (-5,5)	-15,12±26,68 (-4,4)	-17,56±7,75 (-16,5)	1,02±19,8 (-3,5)	0,263
21.gün	-5,73±6,4 (-7,5)	-14,17±16,1 (-10,3)	-10,72±12,12 (-16,1)	-15,89±16,75 (-8,9)	0,633
28.gün	1,84±20,25 (-2,3)	-11,53±23,52 (-5,4)	1,05±12,14 (3,7)	-6,64±10,87 (-7,1)	0,758
p ²	0,523	0,001*	0,001*	0,014*	
0.gün-1.gün p ³	-	0,018*	0,018*	0,018*	
0.gün-7.gün p ³	-	0,063	0,398	0,735	-
0.gün-14.gün p ³	-	1,000	0,176	0,463	-
0.gün-21.gün p ³	-	0,499	0,735	0,116	-
0.gün-28.gün p ³	-	0,866	0,043*	0,917	-
1.gün-7.gün p ³	-	0,028*	0,018*	0,018*	
1.gün-14.gün p ³	-	0,018*	0,018*	0,028*	
1.gün-21.gün p ³	-	0,018*	0,018*	0,028*	
1.gün-28.gün p ³	-	0,018*	0,018*	0,028*	
7.gün-14.gün p ³	-	0,028*	0,398	0,345	
7.gün-21.gün p ³	-	0,018*	0,612	0,753	
7.gün-28.gün p ³	-	0,028*	0,091	0,345	
14.gün-21.gün p ³	-	0,866	0,237	0,249	
14.gün-28.gün p ³	-	0,398	0,063	0,753	
21.gün-28.gün p ³	-	1,000	0,059	0,917	

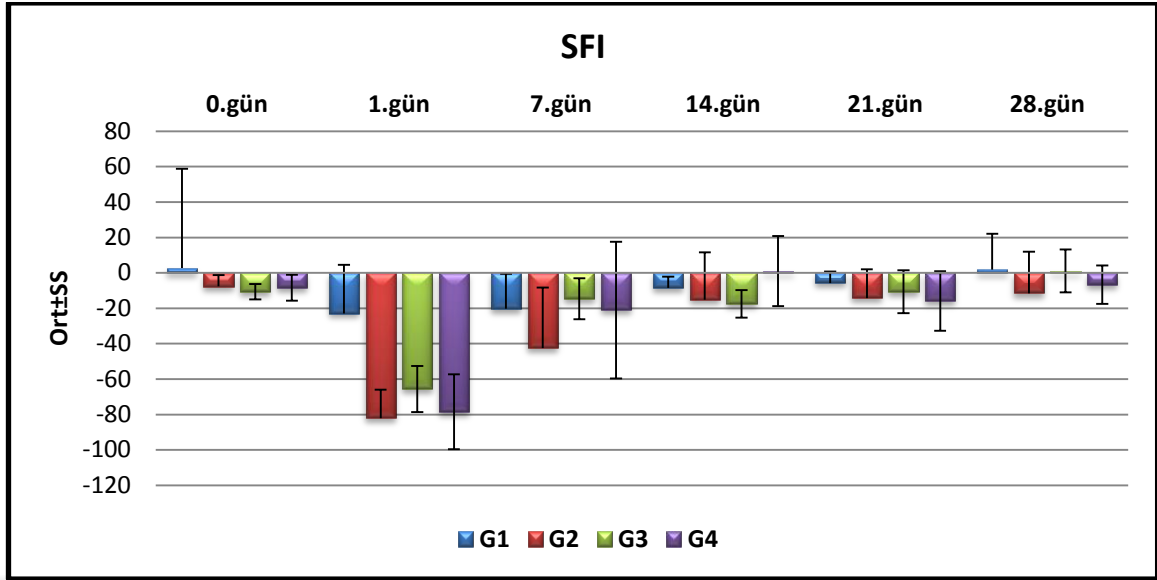
¹Kruskal Wallis Test

²Friedman Test

³Wilcoxon Sign Test

* $p<0.05$

(G1: Sham kontrol, G2: SF 2cc/gün, G3: ALA 50mg/kg, G4: ALA 100mg/kg, SFI: Siyatik fonksiyonel indeks.)



Grafik 1: Grupların günlere göre SFI skorları dağılımı.

(G1: Sham kontrol, G2: SF 2cc/gün, G3: ALA 50mg/kg, G4: ALA 100mg/kg, SFI: Siyatik fonksiyonel indeks.)

Sinir uyarılma eşik değerleri (mA) sonuçları Grafik 2’de gösterilmektedir. Sham kontrol grubu olan G1 ile diğer gruplar arasında 0. gün sinir uyarılma eşik değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmazken ($p>0.05$), 1. ve 28. günlerdeki uyarılma eşik değerleri açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmaktadır. G2, G3 ve G4’ün 1. gün uyarılma eşik değerleri G1’in 1. gün uyarılma eşik değerlerinden istatistiksel olarak anlamlı yüksekti. G2’nin 28. gün uyarılma eşik değeri G1 ve G4’ün 28. gün uyarılma eşik değerinden istatistiksel olarak anlamlı yüksekti ($p<0.05$) (Tablo 8). G2, G3 ve G4 arasında 14. gün uyarılma eşik değerleri açısından ise istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmadı ($p>0.05$) (Tablo 8).

G2’de; 0. gün sinir uyarılma eşik değerlerine göre 1., 14. ve 28. gündeki uyarılma eşik değerlerinde görülen artış istatistiksel olarak anlamlıdır ($p<0.05$) (Tablo 9). Aynı zamanda 1. gün uyarılma eşik değerlerine göre 28. gündeki uyarılma eşik değerlerde görülen düşüş istatistiksel olarak anlamlıdır ($p<0.05$). Fakat 1. gündeki uyarılma eşik değerlere göre 14. gündeki uyarılma eşik değerlerde, 14. gündeki uyarılma eşik değerlere göre 28. gündeki uyarılma eşik değerlerde istatistiksel olarak anlamlı bir değişim görülmemiştir ($p>0.05$) (Tablo 8).

Grup 3'te; 0. gündeki sinir uyarılma eşik değerlerine göre 1. gündeki uyarılma eşik değerlerinde görülen artış istatistiksel olarak anlamlıdır ($p<0.05$). 1. Gündeki uyarılma eşik değerlerine göre 14. ve 28. gündeki uyarılma eşik değerlerinde görülen düşüş istatistiksel olarak anlamlıdır ($p<0.05$) (Tablo 8). 0. gündeki uyarılma eşik değerlerine göre 14. ve 28. gündeki uyarılma eşik değerlerde; 14. gündeki uyarılma eşik değerlerine göre 28. gündeki uyarılma eşik değerlerde istatistiksel olarak anlamlı bir değişim görülmemiştir ($p>0.05$) (Tablo 8).

Grup 4'te; 0. gündeki uyarılma eşik değerlere göre 1. gündeki uyarılma eşik değerlerde görülen artış istatistiksel olarak anlamlıdır ($p<0.05$). 1. gündeki uyarılma eşik değerlerine göre 14. ve 28. gündeki uyarılma eşik değerlerinde görülen düşüş istatistiksel olarak anlamlıdır ($p<0.05$) (Tablo 8). 0. gün uyarılma eşik değerlerine göre 14. ve 28. gündeki uyarılma eşik değerlerinde; 14. gün uyarılma eşik değerlerine göre 28. gündeki uyarılma eşik değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı bir değişim görülmemiştir ($p>0.05$) (Tablo 8).

Tablo 8: Grup içi ve gruplar arasında 0. gün, 1. gün, 14. gün ve 28. gün mA düzeylerinin değerlendirilmesi.

mA	Grup				p ¹
	G1	G2	G3	G4	
	Ort±SS (medyan)	Ort±SS (medyan)	Ort±SS (medyan)	Ort±SS (medyan)	
0.gün	0,03±0,02 (0)	0,04±0,02 (0)	0,03±0,02 (0)	0,03±0,02 (0)	0,702
1.gün	0,03±0,03 (0)	0,53±0,22 (0,6)	0,76±0,8 (0,5)	0,55±0,28 (0,5)	0,007*
14.gün		0,69±1,15 (0,1)	0,08±0,08 (0,1)	0,06±0,07 (0)	0,244
28.gün	0,03±0,01 (0)	0,08±0,04 (0,1)	0,07±0,07 (0,1)	0,03±0,02 (0)	0,008*
p ²	0,982	0,012*	0,002*	0,007*	
0.gün-1.gün p ³	0,961	0,028*	0,018*	0,018*	
0.gün-14.gün p ³	-	0,034*	0,08	0,345	
0.gün-28.gün p ³	0,899	0,045*	0,125	0,854	
1.gün-14.gün p ³	-	0,344	0,018*	0,018*	
1.gün-28.gün p ³	0,931	0,028*	0,018*	0,028*	
14.gün-28.gün p ³	-	0,204	0,444	0,581	

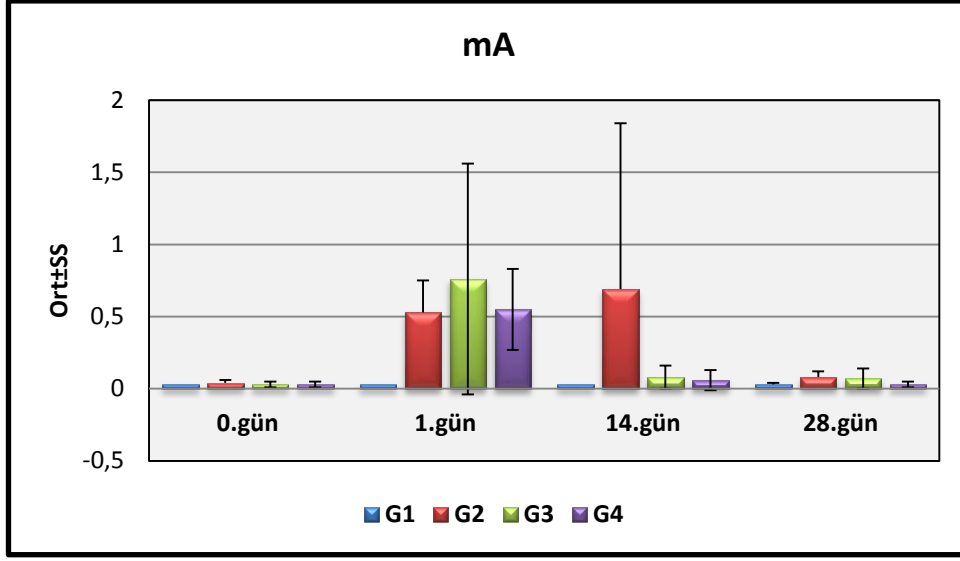
¹Kruskal Wallis Test

²Friedman Test

³Wilcoxon Sign Test

* $p<0.05$

(G1: Sham kontrol, G2: SF 2cc/gün, G3: ALA 50mg/kg, G4: ALA 100mg/kg, mA(miliamper): Sinir uyarılma eşik değeri.)

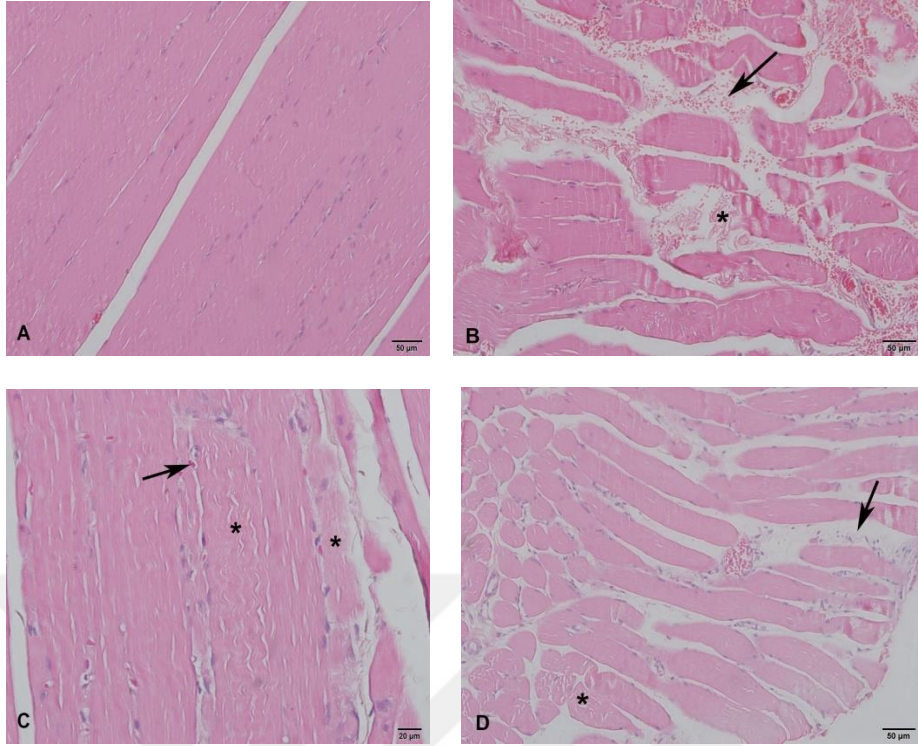


Grafik 2: Siyatik sinir uyarılma eşik değerleri.

(G1: Sham kontrol, G2: SF 2cc/gün, G3: ALA 50mg/kg, G4: ALA 100mg/kg, mA (miliamper): Sinir uyarılma eşik değeri.)

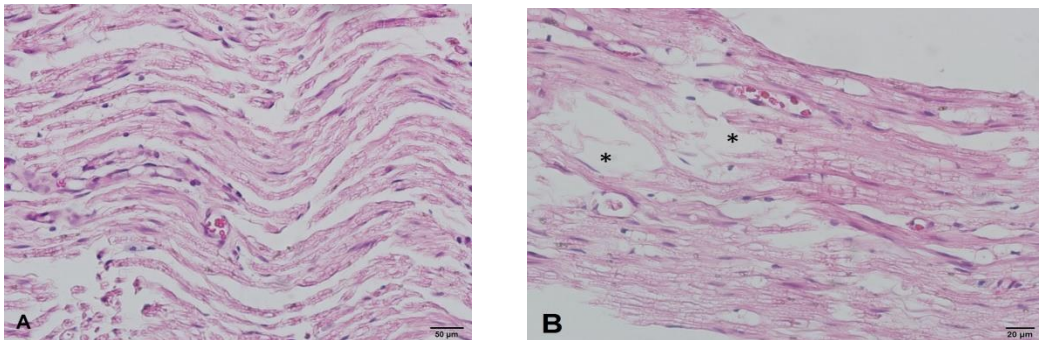
HİSTOLOJİK DEĞERLENDİRME

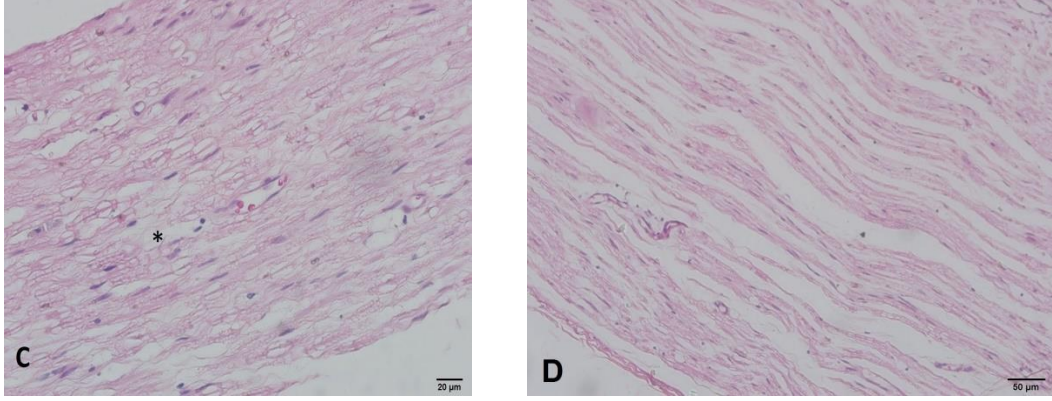
Kas lifi dejenerasyonunun H&E Boyaması ile histopatolojik olarak değerlendirilmesinde ALA uygulanmış gruplarda sham gruplarına göre farklılık görülmemiştir (Resim 11). Masson boyaması ile elde ettiğimiz kas lifi organizasyonu ve bağ dokusu dejenerasyonu bulgularında ALA uygulanmış gruplarda hasarlı gruplara kıyasla bağ dokusunda iyileşme görülmüştür.



Resim 11: Çizgili kas dokusunda A) Kontrol grubunda düzgün morfolojide kas lifleri, B) G2 grubunda kas liflerinde hasar (*), lifler arası açılma ve kanama bölgeleri (ok) C) G3 grubunda kas liflerinde hasar (*) ve inflamatuvar hücre infiltrasyonu (ok) D) G4 grubunda kas liflerinde hasar (*) ve lifler arası açılma (ok) görülmektedir. H&E Boyaması.

H&E ve Masson boyaması ile elde ettiğimiz sinir lifi dejenerasyonu ve bağ dokusu dejenerasyonu bulgularında ALA 50 mg/gün grubundaki hayvanlarda hasarlı gruplara kıyasla bağ dokusunda ve sinir yapılarında iyileşme görülmüştür (Resim 12).

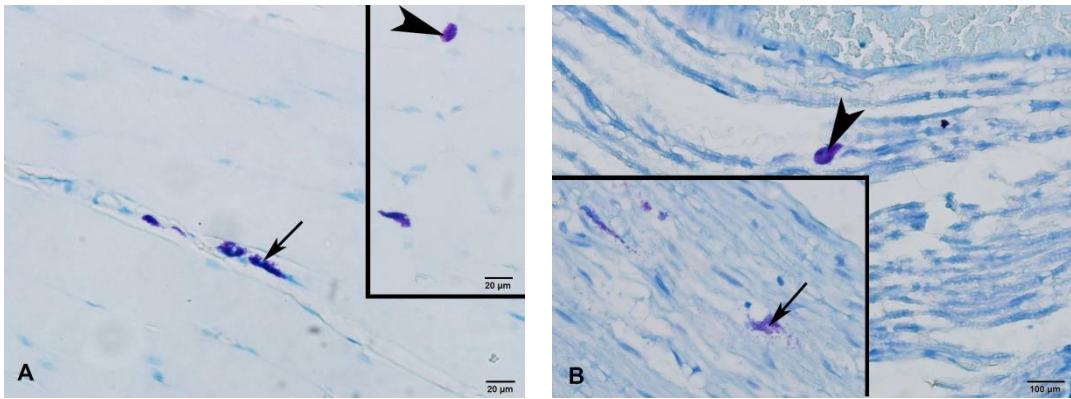




Resim 12: Sinir dokusunda A) Kontrol grubunda normal sinir lifleri, B) G2, C) G3 ve D) G4 grubunda hasarlı sinir lifleri (*) görülmektedir. H&E Boyaması.

Kas dokusunda mast hücre sayımı açısından ALA 100 mg/gün uygulanmış grupta, sham opere edilmiş ve ALA 50 mg/gün uygulaması yapılmış gruplara kıyasla istatistiksel olarak düşmüştü (Resim 13A).

Sinir dokusunda mast hücre sayımı açısından ALA 100 mg/gün uygulanmış grupta, sham opere edilmiş ve ALA 50 mg/gün uygulanmış gruba kıyasla istatistiksel olarak düşmüştü (Resim 13B).



Resim 13: A) Çizgili kas dokusunda degranüllü (ok) ve degranülsüz (ok başı) mast hücreleri, B) sinir dokusunda degranüllü (ok) ve degranülsüz (ok başı) mast hücreleri görülmektedir. Toluidin mavisi boyaması.

TARTIŞMA

Sıçan siyatik sinir modeli, sinir yaralanması sonrası fonksiyonel ve klinik değişikliklerin incelenmesinde, medikal ve cerrahi tedavilerin etkinliğinin araştırılmasında yaygın olarak kullanılmaktadır. Literatürde, travmatik siyatik sinir yaralanmasında etkinliği araştırılan ve kanıtlanan birçok ajan (D vitamini, deksametazon gibi...) bulunmaktadır (11, 12, 155). Biz çalışmamızda nöroprotektif bir ajan olan ALA'nın, sıçanlara uyguladığımız travmatik siyatik sinir hasarı sonrası iyileşme süreci üzerine olan etkilerini klinik ve histopatolojik düzeyde inceledik. Literatürde travmatik siyatik sinir hasarında ALA'nın koruyucu etkilerini doku ve biyokimyasal belirteçlerle gösteren birkaç adet çalışma (4, 16, 17, 132, 133); hem doku düzeyinde ve hem klinik düzeyde gösteren ise bir adet çalışma bulunmaktadır (17).

Biz çalışmamızda travmatik siyatik sinir hasarı modeli kullandık ve siyatik siniri 60sn klempleyerek ezilme yaralanması (crush injury) oluşturduk. Ezilme yaralanmasının patofizyolojisi tam olarak anlaşılamamıştır ve sinir liflerinin kendiliğinden mekanik deformasyonunun mu yoksa sıkıştırılmaya bağlı iskeminin mi daha belirgin bir etiyolojik faktör olup olmadığı tartışılmaktadır (156). Sinir yaralanması ezilme hasarının süresine bağlı olabilir. Birçok çalışmada siyatik sinir hasarı oluşturmada çeşitli klempleme süreleri kullanılmıştır. Biz çalışmamızda 60 sn'lik sıkıştırma hasarı uygulamayı tercih ettik çünkü yapılan çalışmalar özellikle 60 sn'lik sıkıştırmanın siyatik sinir yaralanmasına neden olduğunu ve de hasarın ardından doku tahribatına bağlı olarak serbest oksijen radikallerini arttığını ve doku hasarına neden olduğunu göstermektedir (132, 157, 158). Bizim çalışmamızda, sham grubu olan G1 ile siyatik sinirde 60 sn klempleme ile ezilme yaralanması oluşturulan G2, G3 ve G4 arasında SFI ve mA düzeyleri açısından karşılaştırma yapıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanması 60 sn'lik sıkıştırmanın siyatik sinir yaralanmasına neden olduğunu göstermektedir. Senoglu M ve ark., sıçanlarda siyatik sinirin 60 sn klemplenerek hasarlanma sonrası, hasarlanmadan 1 saat önce 100 mg/kg, 2 ml, intraperitoneal olarak uygulanan ALA'nın, 1. saat ve 3. gündeki siyatik sinir dokusundaki SOD, CAT ve MDA gibi oksidan ve antioksidan parametrelerin ölçümelerini yaptıkları çalışmada ALA'nın sinir iyileşmesinde anlamlı rolü olduğunu bildirmişlerdir (132). İskemi-reperfüzyon hasarında ALA'nın

etkinliğini biyokimyasal belirteçlerle kanıtlayan bir diğer çalışmada da sıçan siyatik sinirinin iske mi/reperfüzyonundan sonra artan fibronektinin, ALA uygulanmasından sonra azaldığı saptanmıştır. ALA'nın MDA'yı düşürdüğü, SOD ve GSHPx'i arttırdığı, bu nedenle iskemik sinirdeki patolojik değişikliklere karşı koruyabileceği ve daha etkili tedaviler tasarlamak için kullanılabileceği belirtilmiştir (16). AAzizi S ve ark. travmatik olmayan siyatik sinir hasar modeli uyguladıkları bir hayvan çalışmasında da, ALA yüklenmiş çitosan kanalın sinir rejenerasyonunu iyileştirebildiğini göstermişlerdir (159).

Literatürde periferik sinir rejenerasyonun değerlendirmesinde elektrofizyolojik, morfolojik ve histolojik çalışmalar yapılmıştır. Fakat bu araştırmalarda elde edilen sonuçlar sinir iyileşmesinin fonksiyonel açıdan değerlendirilmesinde yeterli olmamıştır (153, 160, 161, 162, 163). Sıçanlar periferik sinir lezyonlarının iyileşmesini değerlendirmede mükemmel bir deneysel model oluşturmaktadır (160). 1982 yılında Medinaceli tarafından tanımlanan SFI, fonksiyonel sinir iyileşmesini değerlendirmede kullanılan doğru, güvenilir ve tekrarlanabilir bir yöntem olarak kabul görmüştür (153, 161). Medinaceli ve ark., sıçanlarda sinir rejenerasyonunu nicelendirmede yürüme koridoru analizlerini kullanmışlardır. Sinir lezyonu yapılmış sıçanların ayak izlerinden elde edilen veriler değerlendirilmiş ve SFI hesaplaması amprik olarak formüle edilmiştir (164). Bu formül daha sonra çeşitli araştırmacılar tarafından modifiye edilmiştir. En yaygın kullanılanı Bain ve ark.'nın modifiye ettiği formüle yerleştirerek kullanılanıdır (153, 165, 166). Biz de çalışmamızda sinir iyileşme sürecinin klinik takibinin değerlendirilmesinde sıçanların hasar öncesi ve tedavi sonrası yürüme analizlerini SFI testi ile yaptık ve değerleri hesaplamak için Bain ve ark.'nın formülünü kullandık. Demir R. ve ark.'nın yaptığı, literatürde ALA'nın travmatik siyatik sinir hasarı sonrası fonksiyonlar üzerine olan iyileşmesini değerlendiren tek çalışmada, siyatik sinir hasarı + ALA 25 mg / kg (oral) ve siyatik sinir hasarı + ALA 50 mg / kg (oral) şeklinde 30 gün boyunca sıçanlara tedavi verilen çalışmanın deney sonundaki değerlendirmelerinde; SFI, hasardan sonraki 14. günde hem kontrol hem de ALA ile tedavi edilen gruplar için anlamlı şekilde düşük saptanmış. Buna karşılık, SFI değerleri, ALA ile tedavi edilen gruplarda, yaralanmadan sonraki 30. günde, kontrol grubu ile karşılaştırıldığında, anlamlı derecede yüksek bulunmuş. Demir R ve ark. SFI'daki iyileşmeyi, ALA ile tedavi

edilen gruplarda oldukça iyi ve hızlı bulmuşlar; özellikle deneyin 4. haftasında, ALA 25 ve 50 mg ile tedavi edilen gruplarda istatistiksel olarak anlamlı iyileşme gözlemlenmiştir (17). Bu veriler, özellikle periferik sinir hasarından sonra fonksiyon kaybının önlenmesinde ALA'nın rolünü ileri sürmekteydi. Bizim çalışmamızdaki istatistiksel verilerimizi değerlendirecek olursak; sinir hasarı sonrası tedavide SF uygulanan kontrol grubu ile ALA uygulanan gruplardaki sıçanların hepsinin SFI düzeylerinde 7. ve 14. günde iyileşme gözlemledik. ALA 100 mg/kg/gün uygulanan grupta 14. günden sonraki günlerde ekstra anlamlı bir iyileşme gözlemlenmemiştir. Sinir hasarı sonrası tedavide SF uygulanan kontrol grubu ile ALA uygulanan deney grupları arasında deney sonunda (28. günde) SFI değerlerinde iyileşme açısından anlamlı bir farklılık bulunmamıştır. Buradan siyatik sinir hasarı sonrası intraperitoneal uygulanan ALA'nın yürüme analizi üzerine iyileştirici etkisinin, SF ile kıyaslandığında, uzun dönemde klinik iyileşme üzerine ekstra bir fayda sağlamadığı sonucunu çıkarabilmekteyiz. Fakat SF uygulanan grupta 7. gün SFI düzeylerine göre 14., 21. ve 28. gün SFI düzeylerinde görülen artışın da istatistiksel olarak anlamlı olması, SF uygulanan grupta iyileşmenin ALA uygulanan gruplara göre daha yavaş seyrettiğini düşündürmektedir. Bu da ALA tedavisinin erken dönemde klinik iyileşmeyi hızlandırdığını bizlere düşündürmektedir.

Biz çalışmamızda ALA tedavisini oral yerine intraperitoneal uygulamayı tercih ettik. ALA'yı diğer antioksidanlardan ayıran en önemli özelliklerden biri insanlar ve hayvanlar tarafından zaten vücutta sentezlenebilmesi; suda çözünen Vitamin C ve yağda çözünen vitamin E'nin aksine, hücrenin gerek yağdan gerekse sudan zengin bölümlerinde serbest radikalleri nötralize edebilmesidir (13, 56). Vücutta doğal olarak bulunan ALA'nın miktarı, antioksidan etkiyi göstermek için yeterli olmayabilir. Çalışmamızda 28. günlük fonksiyonel iyileşme üzerine olan etkilerinin tedavi ve kontrol gruplarında benzer çıkmasının sebebi belki de vücudumuzda hali hazırda mevcut olan antioksidanların sinir iyileşmesi üzerine olan etkisini iyileşme sürecinde göstermesi olabilir, ancak dışarıdan ekstra antioksidan takviyesi verilmesinin bu iyileşme sürecini elektrofizyolojik ve histolojik olarak hızlandırdığını gördük. Böylece hem sinir iyileşme sürecini destekleyip, aynı zamanda hastanın nöropatik ağrısını gidererek konforunu yükseltmek amacıyla ALA tedavisi kullanılabilir. Bu yüzden bu süreçte ALA'nın diyetle dışardan takviyesini

önerebiliriz. Literatürde, yüksek glukoz düzeyine bağlı gelişen hastalıklara karşı ALA'nın etkinliğini araştıran oldukça fazla sayıda araştırmayla karşılaştık (109 - 126). Protein glikozilasyonunu önlemesi ve aldoz redüktaz enzimini inhibe etmesi ALA'nın diyabetik komplikasyonlarını önleyen olası mekanizmalarıdır. Bu inhibisyonun sonucunda glikoz ve galaktozun sorbitole dönüşümü önlenmiş olur. ALA'nın IV yoldan verilmesi, insülin sensitivitesini artırarak metabolik yoldan faydalı olduğu görülmüşken oral alımının uzun süreli ve yüksek doz verilmesinin minimal etkisi olduğu saptanmıştır. Oral ALA alımının terapötik düzeylerinin muhtemel kısa süreli olmasının sebebi ALA'nın kısa yarı ömrü ve yaygın presistemik eliminasyonudur. Plazma konsantrasyonu, maksimum düzeyine hızla ulaşır fakat insülin sensitivitesi ve glukoz kontrolünü etkilemeye yetmeyecek seviyelere hızla düşer. IV verilen ALA ise daha yüksek plazma düzeyine ulaşır ve bu düzeyi daha uzun süre korur. Birçok çalışmada ALA, diyabetik nöropatinin belirti ve semptomlarını düzeltir. ALA, bir sıçan modelinde doz bağımlı bir şekilde diyabetik nöropatiyi azaltmış olup mekanizmanın oksidatif stresin etkilerinin azaltılması olduğu öne sürülmüştür (114). ALA'nın IV uygulanması ağırlı diyabetik nöropatide kısa vadede klinik olarak anlamlı iyileşmeye yol açar ve ALA'nın IV verilmesini önerip oral uygulamalara ilişkin yararının kesin olmadığını söyleyen bir çalışma da mevcut (115) iken başka bir çalışmada da IV ALA verilmesinin etkili olduğu ancak oral alımının diyabetik nöropatinin semptomlarını tedavi etmek için daha az etkili olduğu görülmüştür (118). 1,200'den fazla hastayı randomize eden plasebo kontrollü 4 çalışmanın meta-analizinde ALA 600 mg/gün uygulanmasının, diyabetik nöropatisi bulunan hastalardaki toplam semptom skorunu iyileştirip, ağrı ve yanma şikayetleri düzelmiştir (116). ALA'nın bıçaklanma, yanma, ağrı gibi nöropatik semptomları hafifletmek için etkili olabileceğini önerilmiştir (118). ALADIN III çalışmasında semptomatik polinöropatisi olan tip 2 diyabetli hastalarda IV ve oral ALA verilen gruplar arasında subjektif semptom değerlendirilmesinde anlamlı farklılıklar oluşturmadığı, ALA tedavisinin sinir fonksiyonlarında iyileşmede ise olumlu etkisinin olduğu bildirilmiştir (119, 120, 152). ALA'nın terapötik dozu diyetle alınan miktarın çok üzerindedir. Oral alınan ALA hızla emilir ve 600 mg'a kadar olan dozlarda maksimum plazma konsantrasyonuna 30/60 dakika içinde ulaşılır. 200 mg'lık tek bir oral doz alımından sonra mutlak biyoyararlanım, yaklaşık %30'dur.

Ayrıca tekrarlayan oral alımlardan sonra bile plazma akümülayonu görülmemektedir (52, 54, 63). Muhtemelen bu, kısa plazma yarı ömrüne ve presistemik eliminasyonuna bağlıdır. Bu yüzden çalışmamızda ilk geçiş etkisini elimine etmek ve net sonuçlar görebilmek için ilacı oral yerine intraperitoneal uygulamayı tercih ettik.

Çalışmamız travmatik siyatik sinir hasarında ALA'nın sinir iyileşmesi üzerine etkilerini incelemede ALA'nın sıçanlara intraperitoneal olarak uygulandığı ve klinik takipte SFI ile elektrofizyolojik ölçümün beraber olarak değerlendirildiği ilk çalışmadır. Biz çalışmamızda travmatik siyatik sinir hasarı sonrası ALA ile 14 gün boyunca tedavi edilen grupların, SF uygulanan gruba kıyasla, elektrofizyolojik incelemelerde anlamlı düzeyde sinir iyileşmesinin olduğunu göstermiş olduk. Elektrofizyolojik olarak sıçanların hasar öncesi ve sonrası sinir uyarı eşik değer ölçümlerini değerlendirdiğimizde; gruplar arasında 14. gün sinir uyarılma eşik değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamakta iken, SF ile tedavi edilen grubun 28. günündeki sinir uyarılma eşik değerleri, 100 mg/kg/gün ALA ile tedavi edilen gruptan anlamlı düzeyde daha yüksek bulunmuştur. Bu da bize ALA'nın sinir iyileşmesini artırdığını elektrofizyolojik düzeyde göstermektedir. Çalışmamızın istatistik sonuçlarındaki grup içi karşılaştırmalara bakarsak, tedavide SF verdiğimiz deney grubunun 14. günündeki sinir uyarılma eşik değerlerinde anlamlı bir değişim görülmezken, 28. günündeki değerlerinde anlamlı bir düşüş görülmüştür. 50 mg/kg/gün ve 100 mg/kg/gün ALA uygulanan grupların ise hem 14. günündeki hem de 28. günündeki sinir uyarılma eşik değerlerinde 1. güne göre anlamlı bir düşme görülmüştür. Bu da bize ALA'nın erken dönemde SF'e kıyasla sinir iyileşmesini elektrofizyolojik düzeyde hızlandırdığını göstermektedir.

Sakrifizasyon sonrası yaptığımız kas ve sinirin histopatolojik değerlendirmesini ele alacak olursak, H&E ile boyanıp incelenen kas dokularında tedavi olarak ALA uygulanmış deney gruplarının histopatolojik değerlendirmelerinde iyileşme görülmemiştir. Bunun sebebi kas lifi dejenerasyonun diğer dokulara kıyasla daha uzun sürebileceğidir. Bunun için daha ileri çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır. Elde ettiğimiz Masson boyaması bulgularına göre, bağ doku hücrelerinin rejenerasyon kapasitesi kas hücrelerine kıyasla daha çabuk olmasından dolayı ALA uygulamasıyla kas çevresi dokuların iyileşme sürecinin daha hızlı

olduğunu düşündürmektedir. Elde ettiğimiz sinir dokusu bulguları, ALA 50 mg/gün tedavi uygulamasının, kas liflerine kıyasla, sinir lifleri iyileşmesinde daha etkili olduğunu göstermiştir. ALA uygulaması ile dokular arasındaki farkın sebebi açısından bakıldığında; ALA'nın kas ve sinir liflerinde farklı metabolik ve fizyolojik yollar üzerinden etkisi olabileceğini düşünüyoruz. Bu bulguların literatüre katkı sağladığına, fakat bu konuda daha ileri çalışmaların gerekliliğine inanmaktayız. Kas dokusunu, degranüle olmuş mast hücre sayımları açısından değerlendirdiğimizde, mast hücre sayısındaki azalmanın iyileşme sürecine etkili olabileceği ve bu süreçte ALA'nın etkisinin önemli bir rol üstlendiği görülmektedir. Sinir dokusunu degranüle olmuş mast hücre sayımları açısından değerlendirdiğimizde, mast hücre sayısındaki bu azalma, ALA'nın sinir iyileşme süreci üzerine etkili olabileceği ve önemli bir rol üstlendiği görülmektedir. Literatüre baktığımızda da ALA'nın birçok doku üstünde olumlu etkilerini görmekteyiz. Mitsui ve ark. (14)'nin non-travmatik siyatik sinir hasarında iskemi - reperfüzyon yöntemi ile ALA'nın etkisini araştırdıkları çalışmada, siyatik ve tibial sinirleri besleyen arterlerin her ikisine 3 ya da 5 saat sürelerle iskemi, takibinde reperfüzyon sonrası tedavi gruplarına 3 gün boyunca intraperitoneal olarak 100 mg/kg ALA verilmesi sonrası nöropatolojik incelemelerinde 3 saatlik iskemi uygulanan grupta iskemik fibril dejenerasyon bulgularında iyileşme ve endonöral ödemde azalma gözlemlenmiştir. Bu çalışmada gösterilen nöropatolojik düzeydeki gelişmeler bizim de histopatolojik bulgularımızı destekler niteliktedir. Turamanlar O. ve ark.'nın yaptığı çalışmada iskemi-reperfüzyon hasarı ile oluşan fibril dejenerasyonu ve ödemin, ALA 100 mg/gün uygulanan grupta azaldığı; MDA'nın azalıp SOD ve GSHPx enzim düzeylerinin artmasıyla iyileşme sürecinde olumlu değişikliklere neden olup, sinir hasarının korunduğu gösterilmiştir (16). Al-Attar ve ark. ise bir organofosfat olan malathiona maruz bırakılan ratlarda ALA'nın etkisini nekrozisi azalttığını tespit ederek histopatolojik olarak göstermişlerdir (167). Artwohl ve ark. in-vitro olarak hücre kültüründe yaptıkları çalışmada, ALA'nın vasküler endotelial hücre apoptozisini ve proliferasyonunu inhibe ederek vasküler yapıyı koruduğunu göstermişlerdir (73). Demir R. ve ark. çalışmalarında, travmatik siyatik sinir hasarı yapıp 25 ve 50 mg/gün oral olarak ALA verilen hayvanların sinir dokusunun histopatolojik incelemesinde elektron mikroskopisi sonuçları, akson çapının, miyelin çapının, rejenere akson ve miyelin alanının kontrol grubuna göre

daha iyi olduğunu göstermişlerdir (17). ALA'nın çeşitli dokulardaki farklı patolojik değişikliklere karşı gösterdiği olumlu değişiklikler, çalışmamızda görülen histolojik bulgulardaki sonuçlarla benzerlik göstermektedir.

Çalışmamızın kısıtlılıklarına, literatüre katkısına ve gelecekteki yeni çalışmalara ışık tutacak yönlerine bakacak olursak; iyileşme sürecini değerlendirirken klinik takipte yürüme analizi için kullandığımız SFI testinin bazı kullanışsızlıkları bizim için bir kısıtlılıktı. SFI'nın, şiddetli sinir zedelenmesi durumunda gelişen ayak problemleri nedeniyle sıçanlardan düzgün ayak izi elde edilememesi, ayak izlerinin yürüyüş hızı ile varyasyon göstermesi, testin güvenilir yapılamaması gibi olumsuzlukları vardır (162, 163). Tetik C. ve ark. da bu nedenle SFI ölçümlerinde veri kaybı olduğunu belirtmişlerdir (160). Aynı zamanda biz de çalışmamızda sıçanlara SFI uygularken mürekkep bulaşması, ürinyasyon, defakasyon ve kuyruk hareketi ile mürekkebin dağılıp bulaşması ve hasarlı ayaktan düzgün iz elde edip ölçüm yapılamaması gibi bir takım zorluklar yaşadık. Fakat Tetik C. ve ark. siyatik sinir modelinde fonksiyonel değerlendirme yöntemlerinin klasik ve yeni yöntemlerini yeni bir yürüme koridoru olan saydam camdan oluşan bir yürüme koridoru kullanıp sıçanların yürüme anlarını video kamerayla çekip ayak tabanı ölçümlerini yaptılar ve ölçüm değerlerini yine Bain ve ark.'nın modifiye ettiği formüle yerleştirerek yaptıkları karşılaştırmalı çalışmalarında eski klasik yöntemle ve yeni yöntemle yapılan SFI ölçümleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulmamışlardır (160). Bu da testin güvenilirliğini koruduğunu göstermektedir.

Klinik çalışmalarda göreceli olarak kısa olan 3 haftalık süre içerisinde ALA'nın polinöropatide düzelme oluşturmadığı saptanıp, ağrı ve parestezi gibi nöropatik şikâyetleri azaltmasından dolayı faydalı olduğu bulunmuştur (63, 121, 122). ALA, periferik sinirlere olan kan akışını geliştirir ve sinir liflerinin rejenerasyonunu uyarır. Diyabet nedeniyle otonom sinir sistemi hasarına sahip hastaları değerlendiren bir çalışmada ALA 800 mg/gün tedavi verilen grupta 4 ay sonra otonom sinir bozukluklarında azalma görülmüştür (123). Bu bilgiler ışığında, diyabetik sıçanlarda ve insanlarda diyabetik polinöropati üzerine ALA'nın iyileştirici etkisinin net kanıtlarından dolayı, ALA'nın periferik sinir hasar üzerine olan iyileştirici etkilerinin net olarak kıyaslanıp gösterilebilmesi için diyabetik sıçanlarda olan travmatik siyatik sinir hasarı sonrası sinir iyileşme sürecine ALA'nın etkinliği deneysel zeminde

araştırılarak belki daha da anlamlı sonuçlara ulaşılabileceğini düşünüyoruz. Ayrıca ALA'nın nöropatik ağrı üzerine etkinliği kronik konstriksiyon yaralanması (CCI) modeli kullanılan bir deneysel çalışmada da gösterilmiştir. CCI, siyatik sinirin gevşek ligasyonu ile indüklenen bir periferik nöropati hayvan modelidir ve bu hasar sonucunda ortaya çıkan ROS hiperaleji gelişiminde sorumludur. CCI modeli kullanılarak sıçanda oluşturulan periferik mononöropati modelinde, hasar sonrası 14 gün boyunca bir gruba ALA ve bir gruba pregabalin uygulanan sıçanlarda, ALA'nın ROS'u azalttığı ve SOD'yi arttığı görülmüştür. Bu sıçanların beyin görüntülemeleri ve histopatolojik incelemelerinde ALA verilen gruptaki hayvanların duyu serebrokortekslerinde anlamlı değişiklik bulunmuştur, bu da antioksidan stratejilerin tuzak nöropatilerin yol açtığı nöropatik ağrının tedavisinde terapötik bir yaklaşımı temsil edebileceğini düşündürmektedir (133).

Sonuç olarak biz çalışmamızda, SF'e kıyasla, sıçanlarda travmatik siyatik sinir hasarı sonrası uygulanan ALA tedavisinin erken dönemde hem klinik hem elektrofizyolojik düzeyde; geç dönemde ise hem elektrofizyolojik hem histopatolojik düzeyde iyileşmeyi hızlandırdığını görmüş olduk. Tedavi ve kontrol gruplarında klinik iyileşmenin uzun dönemdeki sonuçların benzer çıkmasının sebebi belki de vücudumuzda hali hazırda mevcut olan antioksidanların sinir iyileşmesi üzerine olan etkisini iyileşme sürecinde göstermesi olabilir ancak dışarıdan ekstra antioksidan takviyesi uygulanmasının bu iyileşme sürecini erken dönemde klinik ve elektrofizyolojik düzeyde hızlandırdığını gördük. Nöropatik ağrı üzerindeki etkinliği daha önceden birçok çalışmada kanıtlanmış olması bilgisinden de yola çıkarak, ALA tedavisinin günlük klinikte travmatik periferik sinir hasarı sonrası iyileşme sürecini hızlandırmanın yanı sıra hastaların nöropatik ağrısını da azaltarak tedavilerine yardımcı olabileceğini düşünmekteyiz.

SONUÇLAR

Sonuç olarak alfa-lipoik asidin travmatik siyatik sinir hasarlı sıçanlarda sinir iyileşmesi üzerine klinik ve histopatolojik etkilerini incelediğimiz çalışmamızda;

- 1) ALA ve SF uygulanan gruplar arasında tedavi sonrası fonksiyonel durumu değerlendiren yürüme analizi skorları açısından erken dönemde istatistiksel olarak anlamlı bir iyileşme olup, geç dönemde iyileşme hızlarının farklı olmadığı görülmüştür.
- 2) 28. gün sonunda SF uygulanan grupta 100 mg/kg/gün ALA uygulanan gruba göre sinir uyarılma eşik değerleri daha yüksek saptanmıştır.
- 3) Histopatolojik değerlendirmede, ALA uygulanan gruplarda SF uygulanan gruba göre bağ ve sinir dokusunda daha fazla iyileşme görülmüştür.
- 4) ALA'nın travmatik siyatik sinir yaralanmasında klinik ve elektrofizyolojik iyileşmeyi hızlandırdığını düşünmekteyiz.
- 5) Travmatik siyatik sinir hasarlı olgularda kullanılan medikal ajanların etkinliğini araştırarak daha fazla denek sayısı içeren, optimal tedavi yollarının belirlenebilmesini amaçlayan kapsamlı çalışmalara ihtiyaç vardır.

KAYNAKLAR

- 1-Distad BJ., Weiss MD. Clinical and Electrodiagnostic Features of Sciatic Neuropathies. *Physical Medicine and Rehabilitation Clinics of North America* 2013; 24 (1): 107-120.
- 2-Burnett MG., Zager EL. Pathophysiology of peripheral nerve injury: a brief review. *Neurosurg Focus* 2004; 16 (5): 1-7.
- 3-Senoğlu M., Nacitarhan V., Kurutas EB., Senoğlu N., Altun I., Atli Y., Ozbag D. Intraperitoneal Alpha-Lipoic Acid to prevent neural damage after crush injury to the rat sciatic nerve. *Journal of Brachial Plexus and Peripheral Nerve Injury* 2009; 4: 22.
- 4-Yuan Y., Shen H., Yao J., Hu N., Ding F., Gu X., “The protective effects of *Achyranthes bidentata* polypeptides in an experimental model of mouse sciatic nerve crush injury.” *Brain Research Bulletin* 2010; 81(1): 25–32.
- 5-Yuen EC., Olney RK., So YT. Sciatic neuropathy: clinical and prognostic features in 73 patients. *Neurology* 1994; 44: 1669.
- 6-Byrnes KR., Wu X., Waynant RW., Ilev IK., Anders JJ. Low power laser irradiation alters gene expression of olfactory ensheathing cells in vitro. *Lasers Surg Med.* 2005; 37(2): 161-71.
- 7-Rochkind S., Geuna S., Shainberg A. Chapter 25: phototherapy in peripheral nerve injury: effects on muscle preservation and nerve regeneration. *Int Rev Neurobiol* 2009; 87: 445-64.
- 8-Gordon T., Chan KM., Sulaiman OA. et al. Accelerating axon growth to overcome limitations in functional recovery after peripheral nerve injury. *Neurosurgery* 2009; 65: 132-44.
- 9-Hao J., Zhao C., Cao S. et al. Electric acupuncture treatment of peripheral nerve injury. *J Tradit Chin Med* 1995; 15: 1147.
- 10-Elkwood AI., Holland NR., Arbes SM., Rose MI., Kaufman MR., Ashinoff RL. et al. Nerve allograft transplantation for functional restoration of the upper extremity: case series. *J Spinal Cord Med* 2011; 34: 241-247.
- 11-Suslu H., Altun M., Erdivanli B., Suslu HT. “Comparison of the Effects of Local and Systemic Dexamethasone on the Rat Traumatic Sciatic Nerve Model”. *Turkish Neurosurgery* 2013; 23(5): 623-629.
- 12-Feng X., Yuan W., “Dexamethasone Enhanced Functional Recovery after Sciatic Nerve Crush Injury in Rats”. *BioMed Research International* 2015; Article ID 627923, 9 pages.
- 13-Packer L., Tritschler HJ., Wessel K. Neuroprotection by the metabolic antioxidant alpha-lipoic acid. *Free Radic Biol Med* 1997; 22: 359-78.
- 14-Mitsui Y., Schmelzer JD., Zollman PJ., Mitsui M., Tritschler HJ., Low PA., Alpha-lipoic acid provides neuroprotection from ischemia reperfusion injury of peripheral nerve. *Journal of Neurological Sciences* 1999; 163: 11-6.
- 15-Toklu H. ve ark. Deneysel Nörotravma Modellerinde Alfa Lipoik Asitin Etkileri. *Türk Farmakoloji Derneği Farmakoloji Eğitiminde Kuşaklararası Bilimsel Etkileşme Seminerleri* 17-19 Mart 2010; 39-54.

- 16-Turamanlar O., Özen OA., Songur A., Yagmurca M., Akçer S., Mollaoglu H. et al. Protective Effect of Alpha Lipoic Acid on Rat Sciatic Nerve Ischemia Reperfusion Damage. *Balkan Medical Journal* 2015; 32(2), 196–202.
- 17-Demir R., Yayla M., Akpınar E., Cakir M., Calikoglu C., Ozel L. et al. Protective effects of alpha-lipoic acid on experimental sciatic nerve crush injury in rats: assessed with functional, molecular and electromicroscopic analyses. *NT J Neurosci.* 2014; 124(12): 935-43.
- 18-Sadler WT. Central Nervous System. *Langman's Medical Embryology*. 7th Ed. 1995; 374 – 412.
- 19-Altınkaya A. Sıçanda epinöral kılıf tekniği ile oluşturulan siyatik sinir defekt modelinde subepinöral hyalüronik asid enjeksiyonunun sinir iyileşmesine etkisi (Uzmanlık Tezi). İstanbul: İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi; 2012.
- 20-Kierszenbaum AL. Histoloji ve Hücre Biyolojisi Patolojiye Giriş. 1. Baskı (Çev. Ed. Demir R.) 2006; Palme Yayıncılık, Ankara.
- 21-Sadler. Santral Sinir Sistemi. *Langman's Medikal Embriyoloji*. Altıncı baskı. Palme Yayın Dağıtım Ltd Sti, Ankara 1993; S: 335-370.
- 22-Mustafa Ertaş. Periferik sinirlerin anatomi ve fizyolojisi, zararlanmaları. *Nöroloji e-Ders Kitabı*; 2010.
- 23-Yusuf Nergiz. Sinir Sistemi Histolojisi 2012-2013: syf:19.
- 24-Taner D. Fonksiyonel Nöroanatomi. 5. Baskı. Ankara: ODTÜ Yayıncılık; 2005.
- 25-Arıncı K., Elhan A. Anatomi. 3. Baskı 2. Cilt. Ankara: Güneş Kitabevi; 2001.
- 26-Koyuncu Y. Rat siyatik sinirinde oluşturulan kompresyon hasarına çinko aspartatın etkisinin araştırılması (Uzmanlık Tezi). İstanbul: İstanbul Haseki Eğitim ve Araştırma; 2009.
- 27-Waxman SG. Sinir Dokusu. *Korrelatif Nöroanatomi*. 24. Baskıdan çeviri. Yıldırım M (Editör). İstanbul: Nobel Tıp Kitapevleri; 2002; 8-19.
- 28-Junqueira LC., Carneiro J. Basic Histology, Text & Atlas. New York: Lange Medical Books McGraw-Hill; 2003.
- 29-Dahlin LB. The biology of nerve injury and repair. *J Am Soc Surg Hand* 2004; 4(3): 143- 155
- 30-Lawrence HB. Cells and Tissue. *Gray's Anatomy*. 38th edition. Williams PL (Editor). Churchill Livingstone: Edinburgh; 1995: 17-90.
- 31-Watchmaker G., Mackinnon SE. Nerve injury and repair. In: Peimer CA (Ed). *Surgery of hand and upper extremity*. New York: Mc Graw-Hill; 1996:1251–1276
- 32-Krstic RV. Ultrastructure of the Mammalian Cell. Springer-Verla; 1979.
- 33-Thomas PK., Berthold CH., Ochoa J. Microscopic anatomy of the peripheral nervous system. *Peripheral Neuropathy*. 3rd edition. In: Dyck P (Ed). Philadelphia: WB Saunders; 1993.
- 34-Berry M., Bannister LH., Standring SM. Nervous system. *Gray's anatomy*. 38th ed. In: Williams P.L.(Ed). Edingburgh: Churchill Livingstone; 1995: s: 947.
- 35-Thieme Atlas of Anatomy; 2006: 470-471.
- 36-Moore KL., Dalley AF. Clinically oriented anatomy. 5th edition. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2006: 621.
- 37-Stewart JD. Focal Peripheral Neuropathies. 2nd edition. New York: Raven Press; 1993.

- 38-Sarıgüney Y. Periferik Sinir Yaralanmalarının Onarımında Trombositten Zengin Plazma'nın Sinir Rejenerasyonu Üzerine Etkisi (Uzmanlık Tezi). Ankara: Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi; 2006: S: 42.
- 39-Popesko P., Rajtova R., Horak J. A colour atlas of small laboratory animals, rat, mouse, hamster. Volume 2. Wolfe; 1988: 306-440.
- 40-Green CE. Anatomy of the Rat. New york and London: Hafner Publishing Company; 1968: 178-187.
- 41- Robinson LR. Traumatic injury to peripheral nerves. Muscle & Nerve 2000; 23: 863-873.
- 42-Sencar L. Deneysel Siyatik Sinir Yaralanmasında Betametazon ve Sinir Büyüme Faktörünün Sinir Rejenerasyonua Ultrastrüktürel Etkileri (Yüksek Lisans Tezi). Adana: Çukurova Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü; 2007.
- 43-Zochodne DW. The microenvironment of injured and regenerating peripheral nerves. Muscle Nerve Supplement 2000; 9: 33-38.
- 44-Stoll G., Müller HW. Nerve injury, axonal degeneration and neural regeneration. Basic insights. Brain Pathology 1999; 9: 313-325.
- 45-Bozkurt G., Benli K. Periferik Sinir Yaralanmaları: Temel Nörosirurji. 1. Baskı. Benli K (Editör). Ankara: Hacettepe Üniversitesi Hastaneleri Basımevi; 2004: 319-327.
- 46- Özer H. Deneysel siyatik sinir yaralanmasında poli (3-hidroksibütirat) ve chitosan kaplı tübüler greftler ile birlikte mezenşimal kök hücre kullanımının aksonal rejenerasyona etkisi (Uzmanlık Tezi). Ankara: Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi; 2013: 30.
- 47-Snell EE., Strong FM., Peterson WH. Growth factors for bacteria. Biochem J 1937; 31: 1789-1799.
- 48-Reed LJ., De Busk BG., Gunsalus IC., Schnakenberg GHF. Crystalline α -lipoic acid: a catalytic agent associated with pyruvate dehydrogenase. Science 1951; 114: 93-94.
- 49-Kramer K., Hoppe PP., Packer L. Nutraceuticals in health and disease prevention. Available from: [http://www.ajcn.org/content/75/4/783.full]. Cited date: 15.03.2017.
- 50-Turamanlar O. Rat siyatik sinir iskemi reperfüzyon hasarına alfa lipoik asidin koruyucu etkisi (Uzmanlık Tezi). Afyon: AfyonKocatepe Üniversitesi; 2010.
- 51-Drugs.com. [Internet] [updated 2017 Aug 2; cited 2017 Aug 15]. Available from: https://www.drugs.com/mtm/alpha-lipoic-acid.html.
- 52-Salanthone S., Yadav V., Bourdette DN., Carr DW. Lipoic acid: a novel therapeutic approach for multiple sclerosis and other chronic inflammatory diseases of the CNS. Endocr Metab Immune Disord Drug Targets 2008; 8(2): 132-142.
- 53-Evans JL., Goldfine ID. α -Lipoic Acid: A Multifunctional Antioxidant That Improves Insulin Sensitivity in Patients with Type 2 Diabetes. Diabetes Technology & Therapeutics 2000; 2(3): 401-413.
- 54-Pfaffly JR. Lipoic acid: the antioxidant chameleon. Available from: [http://www.healthcare.uiowa.edu/corefacilities/esr/education/2001/2/PfafflyJPaper%202.pdf]. Cited date: 15.03.2017.

- 55-Cadenas E. Handbook of antioxidants. C - 2001. Cited date:15.03.2017. Available from: [http://books.google.com.tr].
- 56-Güvenç M. Resveratrol, Lipoik Asit ve Vitamin C'nin Tip-1 Diyabetli Sıçanların Karaciğer, Böbrek ve Eritrositlerinde Lipofilik Vitaminler, Kolesterol ve Yağ Asidi Bileşimi Üzerine Etkileri (Doktora Tezi), Elazığ: Fırat Üniversitesi; 2008.
- 57-Ensminger AH., Ensminger ME., Konlande JE., Robson JR. Foods and Nutrition Encyclopedia. 2nd ed. Boca Raton, FL: CRC Press Inc; 1994: 1318-1319.
- 58-Biewenga G., Haenen GR., Bast A. The pharmacology of the antioxidant lipoic acid. Gen Pharmac 1997; 29: 315-331.
- 59-Karaca G. Dietilnitrozamin Verilen Ratlarda Alfa Lipoik Asidin Koruyucu Etkilerinin Araştırılması (Doktora tezi) Afyon: Afyonkarahisar Kocatepe Üniversitesi; 2007.
- 60-Mattulat A. Determination of the lipoic acid content of animal tissue. (Edited by Schmidt K. and Ulrich H.) In Thioctsiure: International Thioctic Acid Workshop. Universimed Verlag, Frankfurt am Main. 1992; 69-73.
- 61-Hermann R., Niebech G., Borbe HO., Fieger-Büschges H., Ruus P., Nowak H. et al. Enantioselective pharmacokinetics and bioavailability of different racemic α -lipoic acid formulations in healthy volunteers. Eur J Pharm Sci. 1996; 4(3): 167-174.
- 62- Teichert J., Preiss R. Determination of lipoic acid in human plasma by highperformance liquid chromatography with electrochemical detection. J Chromatogr B 1995; 672:277-281.
- 63-Monograph. Alpha Lipoic acid monograph. Alternative Medicine Review 2006; 11: 232- 237.
- 64-Breithaupt-Grogler K., Niebech G., Schneider E., Erb K., Hermann R., Blume HH. et al. Dose-proportionality of oral thioctic acid-coincidence of assessments via pooled plasma and individual data. Eur J Pharm Sci 1999; 8: 57-65.
- 65-Bustamante J., Lodge JK., Marcocci L., Tritschler HJ., Packer L., Rihn BH. Alpha-lipoic acid in liver metabolism and disease. Free Radic Biol Med 1998; 24(6): 1023-1039.
- 66-Kagan VE., Shvedova A., Serbinova E. Dihidrolipoic acid-a universal antioxidant both in the membrane and in the aqueous phase. Reduction of peroxy, ascorbyl and chromanoxyl radicals. Biochem pharmacol 1992; 44: 1637-1649.
- 67-Packer L., Witt EH., Tritschler HJ. Alpha-lipoic acid as a biological antioxidant. Free Radical Biol Med 1995; 19: 227-250.
- 68-Gal EM. Reversal of selective toxicity of (-)-alpha-lipoic acid by thiamine in thiamine-deficient rats. Nature 1965; 207(996):535.
- 69-Cremer DR., Rabeler R., Roberts A., Lynch B. Long-term safety of alpha-lipoic acid (ALA) consumption: A 2-year study. Regul Toxicol Pharmacol 2006; 46(3): 193-201.
- 70- Oh SK., Yun KH., Yoo NJ., Kim MS., Park BR. et al. Cardioprotective Effects of Alpha-Lipoic Acid on Myocardial Reperfusion Injury: Suppression of Reactive Oxygen Species Generation and Activation of Mitogen-Activated Protein Kinase. The Korean Society of Cardiology 2009; 39(9): 359-366.

- 71-Goraca A., Piechota A., Huk-Kolega H. Effect of alpha lipoic acid on lps induced oxidative stress in the heart. *Journal of Physiology and Pharmacology* 2009; 60(1): 61-68.
- 72-Sung MJ., Kim W., Ahn SY., Cho CH., Koh GY., Moon SO. et al. Protective effect of alpha lipoic acid in lipopolysaccharide induced endothelial fractalkine expression. *Circ Res* 2005; 97: 880-890.
- 73-Artwohl M., Muth K., Kosulin K., Martin RD., Holzenbein T., Rainer G. et al. R-alpha lipoic acid inhibits endothelial cell apoptosis and proliferation: involvement of Akt and retinoblastoma protein/E2F-1. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2007; 293(3): E681-9.
- 74-Li X., Liu Z., Luo C., Jia H., Sun L., Hou B., Shen W. et al. Lipoamide protects retinal pigment epithelial cells from oxidative stress and mitochondrial dysfunction. *Free Radic Biol Med* 2008; 44: 1465-1474.
- 75-Amom Z., Zakaria Z., Mohamed J., Azlan A., Bahari H., Taufik HBM., Moklas A. et al. Effect Antioxidant alpha-lipoic acid in experimental atherosclerosis. *J Clin Biochem Nutr* 2008; 43: 88-94.
- 76-Smith AR., Visioli F., Frei B., Hagen TM. Lipoic acid significantly restores, in rats, the age-related decline in vasomotion. *British Journal of Pharmacology* 2008; 153: 1615-1622.
- 77-Goraca A., Skibska B. Beneficial effect of alpha-lipoic acid on lipopolysaccharide-induced oxidative stress in bronchoalveolar lavage fluid. *J Physiol Pharmacol* 2008; 59(2): 379-86.
- 78-Lee KS. A prodrug of cysteine, L-2-oxothiazolidine-4-carboxylic acid, regulates vascular permeability by reducing vascular endothelial growth factor expression in asthma. *Mol Pharmacol* 2006; 68: 1281-1290.
- 79-Park S., Seo S., Choi O., Park C. Alpha lipoic acid protects against cholecystokinin-induced acute pancreatitis in rats. *World J Gastroenterol* 2005; 11(31): 4883-4885.
- 80-Karakoyun B., Yuksel M., Ercan F., Erzik C., Yegen BC. Alpha-lipoic acid improves acetic acid-induced gastric ulcer healing in rats. *Inflammation* 2009; 32(1): 37-46.
- 81-Lin W., Rehfuss A., Schuler C., Levin RM. Effect of coenzyme Q10 and α -lipoic acid on the response of the rabbit urinary bladder to repetitive stimulation and in vitro ischemia. *Urology* 2008; 72(1): 214-219.
- 82-Budisavljevic MN., Hodge L., Barber K., Fulmer JR., Durazo-Arvizu RA., Self SE., Kuhlmann M. et al. Oxidative stress in the pathogenesis of experimental mesangial proliferative glomerulonephritis. *Am J Physiol Renal Physiol* 2003; 285: 1138-1148.
- 83-Hnia K., Hugon G., Rivier F., Masmoudi A., Mercier J., Mornet D. Modulation of p38 mitogen-activated protein kinase cascade and metalloproteinase activity in diaphragm muscle in response to free radical scavenger administration in dystrophin-deficient mdx mice. *The American Journal of Pathology* 2007; 170: 633-643.
- 84-Coombes JS., Powers SK., Rowell B., Hamilton KL., Dodd SL., Shanely RA., Sen CK. et al. Effects of vitamin E and α -lipoic acid on skeletal muscle contractile properties. *J Appl Physiol* 2001; 90: 1424-1430.
- 85-Liu J. The effects and mechanisms of mitochondrial nutrient α -lipoic acid on improving age-associated mitochondrial and cognitive dysfunction: an overview. *Neurochem Res* 2008; 33(1): 194.
- 86-Kish SJ et al. Brain cytochrome oxidase in Alzheimer's disease. *J. Neurochem* 1992; 59: 776-779.

- 87-Parker WDJ., Parks J., Filley CM., Kleinschmidt-De- Masters BK. Electron transport chain defects in Alzheimer's disease brain. *Neurology* 1994; 44: 1090–1096.
- 88-Subbarao KV., Richardson JS., Ang LC. Autopsy samples of Alzheimer's cortex show increased peroxidation in vitro. *J.Neurochem* 1990; 55: 342–345.
- 89-Moreira PI., Harris PLR., Zhu X., Santos MS., Oliveira CR., Smith MA., Perry G. Lipoic Acid and N-acetyl Cysteine Decrease Mitochondrial-Related Oxidative Stress in Alzheimer Disease Patient Fibroblasts. *Journal of Alzheimer's Disease* 2007; 12: 195-206.
- 90-Holmquist L., Stuchbury G., Berbaum K. et al. Lipoic acid as a novel treatment for Alzheimer's disease and related dementias. *Pharmacol Ther* 2007; 113(1): 154-164.
- 91-Hager K., Kenklies M., McAfoose J., Engel J., Münch G. Alpha-lipoic acid as a new treatment option for Alzheimer's disease—a 48 months follow-up analysis. *J Neural Transm Suppl* 2007; (72): 189-93.
- 92-Kidd PM. Neurodegeneration from mitochondrial insufficiency: nutrients, stem cells, growth factors, and prospects for brain rebuilding using integrative management. *Altern Med Rev* 2005; 10(4): 268-293.
- 93-Schreibelt G., Musters RJ., Reijerkerk A. et al. Lipoic acid affects cellular migration into the central nervous system and stabilizes blood-brain barrier integrity. *J Immunol* 2006; 177(4): 2630-2637.
- 94-Perry TL., Godin DV., Hansen S. Parkinson's disease: A disorder due to nigral glutathione deficiency? *Neurosci. Lett.* 1982; 33: 305–310; 1982.
- 95-Riederer P., Sofic E., Rausch WD., Schmidt B., Reynolds GP., Jellinger K., Youdim MB. Transition metals, ferritin, glutathione, and ascorbic acid in parkinsonian brains. *J. Neurochem.* 1988; 52: 515–520.
- 96-Da Costa VSFG., Rodrigues EM., Da Silva JAF., Relvas MESA., Halpern MJ. The pathogenesis and therapy of Wilson's disease. Effects of alpha-lipoic acid. *Arzeimittelforschung* 1960; 10: 333–339.
- 97-Da Costa VSFG. Morbus Wilson and the possible therapeutic role of alpha-lipoic acid. *Arzneimittelforschung* 1970; 20: 1210–1213.
- 98-Ahn JH., Kang HH., Kim TY., Shin JE., Chung JW. Lipoic acid rescues DBA mice from early-onset age-related hearing impairment. *Neuroreport* 2008; 19(13): 1265-1269.
- 99-Patrick L. Mercury toxicity and antioxidants: Part 1: role of glutathione and alpha-lipoic acid in the treatment of mercury toxicity. *Altern Med Rev* 2002; 7(6): 456-471.
- 100-Patrick L. Lead toxicity part II: the role of free radical damage and the use of antioxidants in the pathology and treatment of lead toxicity. *Altern Med Rev* 2006; 11(2): 114-127.
- 101-Sumathi R., Devi VK., Varalakshmi PDL. a-lipoic acid protection against cadmium-induced tissue lipid peroxidation. *Med. Sci. Res.* 1994; 22: 23–25.
- 102-Altenkirch H., Stoltenburg-Didinger H., Wagner M., Hermann J., Walter G. Effects of lipoic acid in hexacarbon-induced neuropathy. *Neurotoxicol. Teratol.* 1990; 12: 619–622.

- 103-Selvakumar E., Prahalathan C., Sudharsan PT., Varalakshmi P. Protective effect of lipoic acid on cyclophosphamide-induced testicular toxicity. Clin Chim Acta 2006; 367(1-2): 114-119.
- 104-Amudha G., Josephine A., Varalakshmi P. Role of lipoic acid in reducing the oxidative stress induced by cyclosporine A. Clin Chim Acta 2006; 372(1-2): 134-139.
- 105-Abdel-Zaher AO., Abdel-Hady RH., Mahmoud MM., Farrag MM. The potential protective role of alpha-lipoic acid against acetaminophen-induced hepatic and renal damage. Toxicology 2008; 243(3): 261-270.
- 106-Plering WF., Bratanow N. Role of the Clinical Laboratory in Guiding Treatment of Amanita virosa Mushroom Poisoning: Report of Two Cases. Clin Chem 1990; 36(3): 571-574.
- 107-Midaoui AE., Champlai JD. Prevention of hypertension, insulin Resistance and oxidative stress by alpha lipoic acid. Hypertension 2002; 39: 303-307.
- 108-Lin J., Bierhaus A., Bugert P. et al. Effect of R-(+)-alpha-lipoic acid on experimental diabetic retinopathy. Diabetologia 2006; 49(5): 1089-1096.
- 109-Murray MT. Encyclopedia of Nutritional Supplements. Rocklin, CA: Prima Publishing 1996; 343-346.
- 110-Al Ghaflī MH., Padmanabhan R., Kataya HH., Berg B. Effects of alpha lipoic acid supplementation on maternal diabetes-induced growth retardation and congenital anomalies in rat fetuses. Mo. Cell Biochem. 2004; 261: 123-135.
- 111-Budin SB., Othman F., Louis SR., Bakar MA., Radzi M., Osman K. et al. Effect of alpha lipoic acid on oxidative stress and vascular wall of diabetic rats. Romanian Journal of Morphology and Embryology 2009; 50(1): 23-30.
- 112-Ley BM. The Potato Antioxidant: Alpha Lipoic Acid: A Health Learning Handbook. Aliso Viejo, CA: BL Publications; 1996.
- 113-Schönheit K., Gille L., Nohl H. Effect of alpha-lipoic acid and dihydrolipoic acid on ischemia/reperfusion injury of the heart and heart mitochondria. Biochim Biophys Acta 1995; 1271(2-3): 335-342.
- 114-Nagamatsu M., Nickander KK., Schmelzer JD. et al. Lipoic acid improves nerve blood flow, reduces oxidative stress, and improves distal nerve conduction in experimental diabetic neuropathy. Diabetes Care 1995; 18(8): 1160-1167.
- 115-Minjhout GS., Alkhalaf A., Kleefstra N., Bilo HJ. Alpha lipoic acid: a new treatment for neuropathic pain in patients with diabetes? Neth. J Med 2010; 68(4): 158-62.
- 116-Ziegler D., Nowak H., Kempler P., Vargha P., Low PA. Treatment of symptomatic diabetic polyneuropathy with the antioxidant alpha-lipoic acid: a meta-analysis. Diabet Med 2004; 21(2):114-121.
- 117-Ziegler D., Hanefeld M., Ruhnau KJ. et al. Treatment of symptomatic diabetic polyneuropathy with the antioxidant alpha-lipoic acid: a 7-month multicenter randomized controlled trial (ALADIN III Study). ALADIN III Study Group. Alpha-Lipoic Acid in Diabetic Neuropathy. Diabetes Care. 1999; 22(8): 1296-1301.

- 118-Ziegler D., Ametov A., Barinov A. et al. Oral treatment with alpha-lipoic acid improves symptomatic diabetic polyneuropathy: the SYDNEY 2 trial. *Diabetes Care* 2006; 29(11): 2365-2370.
- 119-Jacob S., Ruus P., Hermann R., Tritschler HJ., Maerker E., Renn W. et al. Oral administration of RAC-alpha-lipoic acid modulates insulin sensitivity in patients with type-2 diabetes mellitus: a placebo-controlled pilot trial. *Free Radic Biol Med* 1999; 27: 309-314.
- 120-Ziegler D., Moevsesyan L., Mankovsky B., Gurieva I., Abylaiuly Z., Stokov I. Treatment of symptomatic polyneuropathy with actovegin in type 2 diabetic patients. *Diabetes Care* 2009; 32(8): 1479-1484.
- 121-Salonen JT., Nyyssnen K., Tuomainen TP., Menp PH., Korpela H., Kaplan GA. et al. Increased risk of non-insulin dependent diabetes mellitus at low plasma vitamin E concentrations: a four year follow up study in men. *Br MedJ* 1995; 311: 1124-1126.
- 122-Ziegler D., Hanefeld M., Ruhnau KJ., Meigner HP., Lobisch M., Schütte K., Gries FA. Treatment of symptomatic diabetic peripheral neuropathy with the anti-oxidant alpha lipoic acid. *Diabetologia* 1995; 38: 1425-1433.
- 123-Ziegler D., Schatz H., Conrad F., Gries FA., Ulrich H., Reichel G. Effects of treatment with the antioxidant alpha-lipoic acid on cardiac autonomic neuropathy in NIDDM patients. A 4-month randomized controlled multicenter trial (DEKAN Study). *Deutsche Kardiale Autonome Neuropathie. Diabetes Care* 1997; 20(3): 369-373.
- 124-Johnsen-Soriano S., Garcia-Pous M., Arnal E. et al. Early lipoic acid intake protects retina of diabetic mice. *Free Radic Res* 2008; 42(7): 613-617.
- 125-Koya D., Hayashi K., Kitada M., Kashiwagi A., Kikkawa R., Haneda M. Effects of antioxidants in diabetes-induced oxidative stress in the glomeruli of diabetic rats. *J Am SocNephrol* 2003; 14: 250-253.
- 126-Melhem MF., Craven PA., Derubertis FR. Effects of dietary supplementation of alpha-lipoic acid on early glomerular injury in diabetes mellitus. *J Am Soc Nephrol* 2001; 12: 124-133.
- 127-Song KH., Lee WJ., Koh JM. et al. α -Lipoic acid prevents diabetes mellitus in diabetes-prone obese rats. *Biochem Biophys Res Commun* 2005; 326(1): 197-202.
- 128-Bilska A., Wlodek L. Lipoic acid – the drug of the future? *Pharmacological Reports* 2005; 57: 570-577.
- 129-Bae EH., Lee KS., Lee J., MA SK., Kim NH., Choi KC. et al. Effects of alpha lipoic acid on ischemia reperfusion-induced renal dysfunction in rats. *Am J Physiol Renal Physiol* 2008; 294: 272-280.
- 130-Aydın A., Alpagan MY. Effects of Alpha Lipoic Acid on Ischemia-Reperfusion Injury in Rat Hindlimb Ischemia Model. *Ulus Travma Acil Cerrahi Derg.* 2016; 22(6): 509-515.
- 131-Choi K., Park MS., Kim JT., Kim HS., Kim JH., Nam TS. et al. Lipoic Acid Use and Functional Outcomes after Thrombolysis in Patients with Acute Ischemic Stroke and Diabetes, *PLoS One.* 2016; 11(9): e0163484.

- 132-Senoglu M., Nacitarhan V., Kurutas EB., Senoglu M., Altun İ., Athi Y. et al. Intraperitoneal Alpha-Lipoic Acid to prevent neural damage after crush injury to the rat sciatic nerve. *Journal of Brachial Plexus and Peripheral Nerve Injury* 2009; 4: 22.
- 133-Tomassoni D., Amenta F., Mannelli LDC. et al. Neuroprotective Activity of Thioctic Acid in Central Nervous System Lesions Consequent to Peripheral Nerve Injury. *BioMed Research International* 2013; p:14.
- 134-Ambrosi N., Arrosagaray V., Guerrieri D., Uva PD., Petroni J., Herrera MB. et al. α -Lipoic Acid Protects Against Ischemia-Reperfusion Injury in Simultaneous Kidney-Pancreas Transplantation. *Transplantation* 2016; 100(4): 908-15.
- 135-Voloboueva LA., Liu J., Jung HS., Ames BN., Miller SS. (R)- α -Lipoic Acid Protects Retinal Pigment Epithelial Cells from Oxidative Damage. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2005; 46(11): 4302-4310.
- 136-Ou P., Nourooz-Zadeh J., Tritschler HJ., Wolff S. Activation of aldose reductase in rat lens and metalion chelation by aldose reductase inhibitors and lipoic acid. *Free RadicRes* 1996; 25: 337-346.
- 137-Maitra I., Serbinova E., Tritschler H., Packer L. Alpha-lipoic acid prevents buthionine sulfoximineinduced cataract formation in newborn rats. *Free Rad Biol Med* 1995; 18: 823-829.
- 138-Head K. Natural Therapies for Ocular Disorders Part Two: Cataracts and Glaucoma. *Altern Med Rev* 2001; 6(2): 141-66.
- 139-Filina AA., Davydova NG., Endrikhovskii SN., Shamshinova AM. Lipoic acid as a means of metabolic therapy of open-angle glaucoma. *Vestn Oftalmol* 1995; 111(4): 6-8.
- 140-Komeima K., Rogers BS., Lu L., Campochiaro PA. Antioxidants reduce cone cell death in a model of retinitis pigmentosa. *PNAS* 2006; 103(30): 11300-11305.
- 141-Zembron-Lacny A., Slowinska-Lisowska M., Szygula Z., Witkowski K., Szyska K. The comparison of antioxidant and hematological properties of Nacetylcysteine and alpha-lipoic acid in physically active males. *Physiol Res* 2009; 58(6): 855-861.
- 142-Dovinová I. α -Lipoic acid—a natural disulfide cofactor and antioxidant with anticarcinogenic effects [in Slovak]. *Ceska Slov Farm* 1996; 45(5): 237-241.
- 143-Berger M., Habs M., Schmähl D. Effect of thioctic acid (alpha-lipoic acid) on the chemotherapeutic efficacy of cyclophosphamide and vincristine sulfate. [in German]. *Arzneimittelforschung* 1983; 33(9): 1286-1288.
- 144-Gatei M., Shkedy D., Khanna KK., Uziel T., Shiloh Y., Pandita TK., Lavin MF., Rotman G. Ataxia-telangiectasia: chronic activation of damage-responsive functions is reduced by alpha lipoic acid. *Oncogene* 2001; 20: 289-294.
- 145-Sola S., Mir MQS., Cheema FA., Khan-Merchant N., Menon RG., Parthasarathy S., Khan BV. Irbesartan and lipoic acid improve endothelial function and reduce markers of inflammation in the metabolic syndrome. *Circulation* 2005; 111: 343-348.
- 146-Logan AC., Wong C. Chronic fatigue syndrome: oxidative stress and dietary modifications. *Altern Med Rev* 2001; 6(5): 450-459.

- 147-Alleva R., Tomasetti M., Sartini D. et al. α -Lipoic acid modulates extracellular matrix and angiogenesis gene expression in non-healing wounds treated with hyperbaric oxygen therapy. *Mol Med* 2008; 14(3-4): 175-183.
- 148-Femiano F., Scully C. Burning mouth syndrome (BMS): double blind controlled study of alpha-lipoic acid (thioctic acid) therapy. *J Oral Pathol Med* 2002; 31(5): 267-269.
- 149-Jariwalla RJ., Lalezari J., Cenko D. et al. Restoration of blood total glutathione status and lymphocyte function following alpha-lipoic acid supplementation in patients with HIV infection. *J Altern Complement Med* 2008; 14(2): 139-146.
- 150-Wambi C., Sanzari J., Wan XS., Nuth M., Davis J., Ko YH. et al. Dietary Antioxidants Protect Hematopoietic Cells and Improve Animal Survival after Total-Body Irradiation. *Radiat Res* 2008; 169(4): 384-396.
- 151-Emedicine.com [Internet] [updated 2017 Aug 2; cited 2017 Aug 15]. Available from: http://www.emedicinehealth.com/alpha-lipoic_acid-page3/vitamins-supplements.html.
- 152-Dinh P., Hazel A., Palispis W., Suryadevara S., Gupta R. Functional assessment after sciatic nerve injury in a rat model. *Microsurgery* 2009; 29: 644-649.
- 153-Brown CJ., Mackinnon SE., Evans PJ., Bain JR., Makino AP., Hunter DA. et al. Self-evaluation of walking-track measurement using a Sciatic Function Index. *Microsurgery* 1989; 10: 226-35.
- 154-Brown CJ., Evans PJ., Mackinnon SE., Bain JR., Makino AP., Hunter DA. et al. Inter- and intraobserver reliability of walking-track analysis used to assess sciatic nerve function in rats. *Microsurgery* 1991;12: 76-9.
- 155-Chabas JF., Stephan D., Marqueste T., Garcia S., Lavaut MN., Nguyen C. et al. Cholecalciferol (Vitamin D3) Improves Myelination and Recovery after Nerve Injury. *PLoS ONE* 2013; 8(5): e65034.
- 156-Powell HC., Myers RR. Pathology of experimental nerve compression. *Lab Invest* 1986; 55: 91-100.
- 157-Bagdatoglu C., Saray A., Surucu HS., Ozturk H., Tamer L. Effect of trapidilin ischemia/reperfusion injury of peripheral nerves. *Neurosurgery* 2002; 51: 212-20.
- 158-Arslan E., Milcan A., Unal S., Demirkan F., Polat A., Bagdatoglu O., Aksoy A., Polat G. The effects of carnitine on distally-burned dorsalskin flap: an experimental study in rats. *Burns* 2003; 29: 221-7.
- 159-AAzizi S., Heshmatian B., Amini K., Raisi A., Azimzadeh M. Alpha-lipoic acid loaded in chitosan conduit enhances sciatic nerve regeneration in rat. *Iran J Basic Med Sci* 2015; 18: 228-233.
- 160-Tetik C., Erol B., Abukoglu CC., Unsal M. Sıçan siyatik sinir modelinde fonksiyonel değerlendirme yöntemlerinin yeni bir sistemle karşılaştırılması. *Acta Orthop Traumatol Turc* 2000; 34: 523-527.
- 161-Shen N., Zhu J. Application of sciatic functional index in nerve functional assessment. *Microsurgery* 1995; 16: 552-5.
- 162-Lin FM., Pan YC., Hom C., Sabbahi M., Shenaq S. Ankle stance angle: a functional index for the evaluation of sciatic nerve recovery after complete transection. *J Reconstr-Microsurg* 1996; 12: 173-7.

- 163-Walker JL., Evans JM., Meade P., Resig P., Sicken BF. Gait-stance duration as a measure of injury and recovery in the rat sciatic nerve model. *J Neurosci Methods* 1994; 52: 47-52.
- 164-De Medinaceli L., Freed WJ., Wyatt RJ. An index of the functional condition of rat sciatic nerve based on measurements made from walking tracks. *Exp Neurol* 1982; 77: 634-43.
- 165-Bain JR., Mackinnon SE., Hudson AR., Falk RE., Falk JA., Hunter DA. The peripheral nerve allograft: an assessment of regeneration across nerve allografts in rats immunosuppressed with cyclosporin A. *Plast Reconstr Surg* 1988; 82: 1052.
- 166-Bain JR., Mackinnon SE., Hunter DA. Functional evaluation of complete sciatic, peroneal, and posterior tibial nerve lesions in the rat. *Plast Reconstr Surg* 1989; 83: 129.
- 167-Al Attar AM. Physiological and Histopathological Investigations on the Effects of α -Lipoic Acid in Rats Exposed to Malathion. *Journal of Biomedicine and Biotechnology* 2010; 2010: 203503.



EKLER

EK-1: DENEY HAYVANLARI KULLANIM SERTİFİKASI




DENEY HAYVANLARI KULLANIM SERTİFİKASI
CERTIFICATE of ANIMAL USE in EXPERIMENTAL RESEARCH

Kübra Neslihan KURT

Yeditepe Üniversitesi Deney Hayvanları Etik Kurulunun düzenlediği 80 saatlik
 Laboratuvar Hayvanları kursunu tamamlamış ve kurs sınavında başarılı olmuştur

Has completed the 80 hours course and passed the examination in Laboratory Animal
 Science organized by the Animal Research Ethics Committee of Yeditepe University.

15 – 24 Ocak 2016 / 15 – 24 January, 2016
 İstanbul, TÜRKİYE / Istanbul, TURKEY



Prof. Dr. Ece GENÇ
 Yeditepe Üniversitesi / Yeditepe University
 Deney Hayvanları Etik Kurulu Başkanı /
 Head of the Animal Research Ethics Committee



Prof. Dr. Nurcan BAÇ
 T.C. Yeditepe Üniversitesi Rektörü
 President of the Yeditepe University




YEDİTEPE ÜNİVERSİTESİ
DENEY HAYVANLARI KULLANIM SERTİFİKASI
CERTIFICATE of ANIMAL USE in EXPERIMENTAL RESEARCH

15 – 24 Ocak, (January 15 – 24) 2016

	Konu / Subject	Teorik / Lectures (Saat / Hours)	Pratik / Practical (Saat / Hours)
1	Hayvan Deneyleri Etiği / Ethics in Animal Experiments	2	
2	Laboratuvar Hayvanları Bilimi ve Modeller / Laboratory Animal Science and Models	4	
3	Deney Hayvanları Tutuş Teknikleri / Handling Techniques of Laboratory Animals	2	5
4	Deney Hayvanlarının Anatomi, Histoloji, Fizyoloji ve Biyokimyası / Anatomy, Histology, Physiology and Biochemistry of Laboratory Animals	8	
5	Deney Hayvanı Hastalıkları (Mikrobiyoloji, Viroloji ve Parazitoloji) / Diseases of Laboratory Animals (Microbiology, Virology and Parasitology)	2	
6	Alternatif Yöntemler / Alternative Methods	2	
7	Mevzuat, Deney Hayvanları Merkezi Kuruluş ve İşletmesi / Legislation, Establishment and Management of Laboratory Animals Research Center	2	
8	Laboratuvar Hayvanları Biliminde Biyoistatistik / Biostatistics in Laboratory Animal Science	2	
9	İş Sağlığı, Laboratuvar Temizliği ve Güvenliği / Work Health, Laboratory Hygiene and Safety	2	
10	Deney Hayvanlarında Toksisite Testleri ve Görüntüleme Teknikleri / Toxicity Tests and Imaging Techniques in Laboratory Animals	2	
11	Deney Hayvanlarının Beslenmesi (Gavaj Uygulama Metodu) / Feeding of Laboratory Animals (Gavage Application Method)	1	5
12	İlaç Uygulama Teknikleri / Drug Administration Techniques	2	5
13	Anestezi ve Ötenazi Teknikleri / Anaesthesia and Euthanasia Techniques	2	5
14	Hayvan Refahı ve Davranışları / Animal Welfare and Behavior	3	
15	Kan ve Örnek Alma Teknikleri (Temel Yöntemler) / Blood Collection and Sampling Techniques (Basic Procedures)	2	5
16	Deney Hayvanlarının Üretimi / Breeding of Laboratory Animals (Vaginal Smear Test)	2	5
17	Deney Hayvanlarının Anatomi, Histoloji, Fizyoloji ve Biyokimyası Uygulama Eğitimi / Practic in Anatomy, Histology, Physiology and Biochemistry of Laboratory Animals		5
18	Deney Hayvanı Uygulamaları / Practicals on Experimental Animals		5
	Toplam / Total	40	40

Kurs Sınav Puanı / Course Exam Score: **92**

Adı Soyadı: **Kübra Neslihan KURT**
 (Name Surname)

Sertifika No (Certificate Number): **YÜDHK XVIII / 25**

EK-2: ETİK KURUL ONAYI



**T.C. YEDİTEPE ÜNİVERSİTESİ, DENEY HAYVANLARI ETİK KURULU
(YÜDHEK)**

ETİK KURUL KARARI

Toplantı Tarihi	Karar No	İlgi	Proje Yürütücüsü
25.07.2016	546	22.07.2016	Uzm.Dr. Pınar AKPINAR

‘Travmatik siyatik sinir hasarlı sıçanlarda Lipoik asidin iyileşme süreci üzerine etkileri’ adlı bilimsel çalışma etik kurulumuzda görüşülmüş olup, çalışmanın etik kurallara uygun olduğuna oy birliğiyle karar verilmiştir.

Etik Onay Geçerlilik Süresi: 1 Yıl	Hayvan Türü ve cinsiyeti: Rat ♂	Hayvan Sayısı: 35
------------------------------------	------------------------------------	-------------------

GÖREVİ	ADI SOYADI	İMZA
Başkan	Prof. Dr. M. Ece GENÇ	
Başkan Yardımcısı	Prof. Dr. Erdem YEŞİLADA	
Raportör	Prof. Dr. Işıl AKSAN KURNAZ	
Üye	Prof. Dr. Bayram YILMAZ	
Üye	Prof. Dr. Başar ATALAY	
Üye	Doç. Dr. Soner DOĞAN	
Üye	Doç. Dr. Ediz DENİZ	
Üye	Doç. Dr. C. Narter YEŞİLDAĞLAR	KATILMADI
Üye	Sumru KIRAZCI	