

**T.C.
GENELKURMAY BAŐKANLIĐI
GÜLHANE ASKERİ TIP AKADEMİSİ
ASKERİ TIP FAKÜLTESİ
BEYİN VE SİNİR CERRAHİSİ ANABİLİM DALI BAŐKANLIĐI**

**RATLARDA SİYATİK SİNİR HASARINDA DÜŞÜK DOZ
RADYASYONUN TEDAVİDEKİ ETKİLERİ**

Selçuk GÖÇMEN

J. Tbp. Yzb.

TIPTA UZMANLIK TEZİ

**ANKARA
2008**

T.C.
GENELKURMAY BAŐKANLIĐI
GÜLHANE ASKERİ TIP AKADEMİSİ
ASKERİ TIP FAKÜLTESİ
BEYİN VE SİNİR CERRAHİSİ ANABİLİM DALI BAŐKANLIĐI

**RATLARDA SİYATİK SİNİR HASARINDA DÜŞÜK DOZ
RADYASYONUN TEDAVİDEKİ ETKİLERİ**

Selçuk GÖÇMEN

J. Tbp. Yzb.

Gülhane Askeri Tıp Akademisi
Askeri Tıp Fakültesi'nin
Beyin ve Sinir Cerrahisi Anabilim Dalı Programı
İçin öngördüğü
TIPTA UZMANLIK TEZİ
olarak hazırlanmıştır.

TEZ DANIŞMANI

Sait ŞİRİN

Doç.Tbp.Yb.

ANKARA

2008

GATA Askeri Tıp Fakültesi Dekanlığına

“Ratlarda Siyatik Sinir Hasarında Düşük Doz Radyasyonun Tedavideki Etkileri” konulu bu çalışma jürimiz tarafından Beyin ve Sinir Cerrahisi Anabilim Dalı’nda Tıpta Uzmanlık Tezi olarak kabul edilmiştir.

Tez Danışmanı : Doç. Tbp.Yb. Sait ŞİRİN

Üye : Prof. Tbp. Kd.Alb. Engin GÖNÜL

Üye : Prof. Tbp. Kd.Alb. Mehmet Kadri DANEYEMEZ

Üye : Prof. Hv. Tbp. Kd. Alb. Ahmet ÇOŞAR

Üye : Prof. Tbp. Kd. Alb. Ahmet ÇOLAK

Üye : Doç. Tbp. Kd. Alb. Şeref DEMİRKAYA

Yedek Üye : Doç. Hv.Tbp.Kd. Alb. Abdurrahman ŞİMŞEK

Yedek Üye : Doç. Tbp. Alb. Ersin ERDOĞAN

ONAY:

J. Tbp. Yzb. Selçuk Göçmen’in 30.10.2008 tarihinde savunduğu bu tez Akademi Kurulu’nca belirlenen yukarıdaki jüri üyeleri tarafından uygun görülmüş ve kabul edilmiştir.

M.Zeki BAYRAKTAR
Prof. Tbp. Tümgeneral
Askeri Tıp Fakültesi Dekanı

TEŞEKKÜR

Bu tez çalışması, Gülhane Askeri Tıp Akademisi Sağlık Bilimleri Enstitüsü kurumunun 14.12.2007 gün ve 07/94 Sayılı kararı gereği Beyin ve Sinir Cerrahi Anabilim Dalı Başkanlığında yapılmıştır. Bu çalışmada, cerrahi tedavi yapılmadan periferik sinir hasarında intranöral skar oluşumunun önlenmesinde lokal düşük doz radyoterapi (RT) uygulanmasının elektrofizyolojik ve histopatolojik etkilerinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Nöroşirurji kliniğinde uzmanlık eğitimim boyunca bilgi ve becerilerimin gelişmesine katkıları olan Anabilim Dalı Başkanım Sayın Prof. Dr. Engin GÖNÜL' e, asistanlığım süresince tecrübe ve yardımları ile bana her zaman destek olan Prof. Dr. Mehmet DANEYEMEZ, Doç. Dr. K.Melih AKAY, Doç. Dr. Ersin ERDOĞAN, Doç. Dr. Serdar KAHRAMAN'a kendilerinden çok şey öğrendiğim Yrd.Doç.Dr.H.İbrahim SEÇER, Yrd.Doç.Dr.Yusuf İZCİ, Yrd.Doç.Dr.Bülent DÜZ' e, tezimi hazırlamamda emeğini ve yardımlarını esirgemeyen, tez danışmanım Sayın Doç. Dr. Sait ŞİRİN' e sonsuz teşekkürlerimi sunarım. Ayrıca eğitimim boyunca yakın dostluk ve desteklerini gördüğüm tüm asistan arkadaşlarıma, klinik hemşire ve personeline teşekkür ederim.

Tezin hazırlanmasında başından itibaren bana destek olan Radyasyon Onkolojisi AD'dan Doç. Dr. Kaan OYSUL'a, gereç ve yöntemlerinin belirlenmesi ve verilerin yorumlanması aşamalarında yardımlarını esirgemeyen Nöroloji AD'dan Sayın Doç. Dr. Ümit Hıdır ULAŞ' a, Histoloji AD'dan Doç. Dr. Emin ÖZTAŞ ve Uzm. Dr. Kanat Güllü'ye, tezin istatistiksel analizlerinin yapılması aşamasındaki katkılarından dolayı Biyoistatistik Anabilim Dalından Uzm. Mesut AKYOL'a, deney aşamasında yardımcı olan Op. Dr. Özgür AKTAŞ'a, yazım aşamasında yardımcı olan Dr. Önder KÜLEKÇİ' ye teşekkürlerimi sunarım.

Bugünlere gelmemi sağlayan sevgilerini her zaman kalbimde hissettiğim kıymetli annem ve kardeşime şükranlarımı sunarım.

Bu yoğun çalışma temposu içerisinde bana her zaman destek olan, bir aile olabilmenin her türlü mutluluğunu ve konforunu yaşatan hayat arkadaşım Ayça GÖÇMEN ve biricik oğlum Kayra GÖÇMEN' e sabır ve anlayışları için teşekkür ederim.

Dr. Selçuk GÖÇMEN

ÖZET

Ratlarda Siyatik Sinir Hasarında Düşük Doz Radyasyonun Tedavideki Etkileri,

Yara iyileşmesinin önemli ana fazı skar dokusu formasyonudur. Periferik sinir yaralanmasında skar oluşumu kontrol dışı ve kaçınılmazdır. Periferik sinir iyileşmesi sıklıkla skar formasyonu ve akson filizlenmesinin yanlış yönleneşmesi ile engellenir. Bu çalışmada amaç, cerrahi tedavi yapılmadan periferik sinir hasarında intranöral skar oluşumunun önlenmesinde lokal düşük doz radyoterapi (RT) uygulanmasının elektrofizyolojik ve histopatolojik etkilerinin değerlendirilmesidir.

Bu çalışma onar adet ratdan oluşan iki deney grubunda yapıldı. Her iki grupta ratların sol siyatik sinirleri ortaya kondu. Geçici anevrizma klipi ile sol siyatik sinirleri 5 dakika kliplendi. Siyatik sinir hasarı oluşturulduktan sonra 22-24 saat arasında elektrofizyolojik değerlendirilme yapıldı. Hasarlanmadan 24 saat sonra deney grubunda hasarlı bölgeye 700 cGy düşük doz RT uygulandı. Kontrol grubunda ise herhangi bir tedavi yapılmadı. 6 hafta sonra her iki gruba da elektrofizyolojik çalışma yapıldı ve tüm hayvanlar sakrifiye edilerek hasarlı sinirlere histopatolojik değerlendirilme yapıldı.

Çalışmamızda her iki gruptan da birer rat öldü. Düşük doz RT uygulaması sonucunda herhangi bir yan etki saptanmadı. Elektrofizyolojik olarak RT'nin amplitüd değerlerini artırdığını ve latans değerlerini düzelttiğini, bunun da iyileşmeyi olumlu yönde etkilediğini tespit ettik. Histopatolojik olarak, hasar sonrasında düşük doz RT uygulanmamış grupta aksonal dejenerasyon ve vakuolizasyon RT uygulanmış gruba oranla daha fazla olduğu gözlemlendi. Endonöral mesafede ise RT uygulanmış gruba göre minimal bir artış olduğu saptandı.

Sonuç olarak, düşük doz RT'nin ratlarda geliştirilen siyatik sinir lezyonlarında intranöral skar oluşumunu komplikasyon oluşturmadan önleyebileceği ve elektrofizyolojik düzelmeye yardım edebileceği gözlemlendi.

Anahtar Kelimeler : Intranöral Skar, Kliplendirme, Periferik sinir lezyonu, Radyoterapi, Rat.

Yazar Adı : J. Tıp. Yzb. Selçuk GÖÇMEN

Danışman : Doç.Tıp. Yb. Sait ŞİRİN

SUMMARY

The Effects of Low-Dose Radiation in the Treatment of Sciatic Nerve Injury in Rats

The main phase of wound healing is the scar tissue formation. In the case of peripheral nerve injury, scarring is uncontrollable and unavoidable. Peripheral nerve repair is often blocked by scar formation and misdirection of axon sprouts. The aim of this study is to evaluate electrophysiologic and histopathologic effects of low-dose radiation therapy without surgery on the prevention of intraneural scar formation in peripheral nerve injury.

This experimental study was performed on two groups, each consisted of ten rats. Left sciatic nerve was exposed in both groups. Then, sciatic nerve was clipped by temporary aneurysm clip for 5 minutes. On all animals, electrophysiologic recordings were performed between 22-24 hours after sciatic nerve injury. On the left sciatic nerves, 700 cGy low-dose radiation was administered 24 hours after clipping in the first group. On the other hand, the control group was not given any treatment. Six weeks after injury, electrophysiologic recordings were performed again within all groups and then, both groups were sacrificed to evaluate the injured nerves histopathologically.

In our study, one rat died from each group. No side effects were observed after low-dose radiation administration. We observed that low-dose radiotherapy increased the amplitude and improved latency measurements. Thus this affects nerve recovery positively. Histopathologically, more axonal degeneration and vacuolization was observed in the control group comparing with the radiotherapy group. Endoneural space increased slightly more in the control group than the radiotherapy group.

As a conclusion, it is observed that low-dose radiotherapy may prevent intraneural scar formation without any complications and help electrophysiological recovery in sciatic nerve injury performed in rats.

Key Words : Clipping, Intraneural scar, Peripheral nerve injury, Radiotherapy, Rat.

İÇİNDEKİLER

Sayfa No:

ONAY SAYFASI.....	i
TEŞEKKÜR.....	ii
ÖZET	iii
İNGİLİZCE ÖZET	iv
İÇİNDEKİLER	v
SİMGELER VE KISALTMALAR	vii
ŞEKİLLER DİZİNİ	ix
TABLolar DİZİNİ.....	x
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. Periferik Sinir Anatomisi.....	3
2.2. Periferik Sinir Fizyolojisi	7
2.3. Periferik Sinir Hasarı	8
2.3.1. Sinir Yaralanmasının Tipi.....	8
2.3.2. Sinir Hasarının Sınıflandırılması	10
2.3.3. Tanı Yöntemleri.....	14
2.3.4. Hasarın Fiziopatolojisi.....	20
2.3.4.1. Distal Segment.....	22
2.3.4.2. Proksimal Segment ve Hücre Gövdesi.....	24
2.4. Fibrozis Oluşumunda Kollajen Sentezi ve Fibroblastlar	27
3. GEREÇ VE YÖNTEM	37
3.1. Gruplar.....	39
3.2. Operasyon	39
3.3. Elektrofizyolojik Değerlendirme.....	42
3.4. Radyasyon Tedavisi.....	43

3.5. Nörolojik Muayene	44
3.6. Histopatolojik Çalışma	44
3.7. İstatiksel Analiz	45
4. BULGULAR.....	46
4.1. Nörolojik Muayene	46
4.2. Histopatolojik Bulgular	46
4.3. Elektrofizyolojik Bulgular	48
5. TARTIŞMA.....	52
6. SONUÇ ve ÖNERİLER.....	59
7. KAYNAKLAR	61

SİMGELER VE KISALTMALAR

cm	: Santimetre
cGy	: Santigray
div.	: Division
gf	: Gram-force
kg	: Kilogram
mg	: Miligram
ms	: Milisaniye
mV	: Milivolt
mm	: Milimetre
µm	: Mikrometre
sn	: Saniye
ATP	: Adenozin Trifosfat
BDNF	: Beyin kökenli nörotrofik faktör
BKAP	: Bileşik kas aksiyon potansiyeli
BSAP	: Bileşik sinir aksiyon potansiyeli
BT	: Bilgisayarlı tomografi
CNF	: Silier nörotrofik faktör
DAP	: Duyusal aksiyon potansiyeli
DREZ	: Dorsal Root Entry Zone
E ₁	: Aktif elektrot
E ₂	: Referans elektrot
EFÇ	: Elektrofizyolojik çalışma
EMG	: Elektromiyografi
GATA	: Gülhane Askeri Tıp Akademisi
Gy	: Gray

Hz	: Hertz
IGF-1	: İnsülin benzeri büyüme faktörü-1
IL-1	: İnterlökin-1
K ⁺	: Potasyum
KHz	: Kilo hertz
MRG	: Magnetik rezonans görüntüleme
MS	: Milattan sonra
Na ⁺	: Sodyum
NGF	: Sinir büyüme faktörü
RNA	: Ribonükleik asit
ROS	: Reaktif oksijen parçaları
RT	: Radyoterapi
TENS	: Transkutanöz elektrik uyarımı
VEGF	: Vasküler endotelyal growth faktör

ŞEKİLLER DİZİNİ

Sayfa No:

2.1.	Spinal sinirin oluşumu, kılıfları ve dallanması	5
2.3.3.1.	Elektrodiyagnostik çalışmada değerlendirilen parametreler.....	18
2.4.1.	Fibroblast ve fibrositin şematik görünümü.....	28
2.4.2.	Fibroblastların mikroskobik görünümü	29
3.1.	Co-60 teleterapi cihazı (Teratron 780, Nordion, Canada).....	38
3.2.	Ultramikrotom cihazı (Leica Reichert Supernova, Germany) ...	38
3.1.1.	Yapılan çalışmanın algoritması	40
3.2.1.	Siyatik sinir klip uygulaması	41
3.2.2.	Siyatik sinir kliplendikten 5 dakika sonra	41
3.3.1.	Ratlara EFÇ yapılırken.....	43
3.4.1.	Ratlara RT uygulanırken	43
3.5.1.	Ratlarda oluşan düşük ayak.....	44
4.2.1.	A. Normal siyatik sinire ait yarı ince kesit. B. Kontrol grubuna ait yarı ince kesit. C. Deney grubuna ait yarı ince kesit.	47

TABLolar DİZİNİ

Sayfa No:

2.1.	Sinir lif tipleri ve özellikleri.....	4
2.3.2,1.	Periferik sinir hasarının sınıflandırılması.....	13
4.2.	Periferik sinir dokusunun histolojik değerlendirilmesi.....	48
4.3.1	Deney ve kontrol grubunun lezyon oluşturulduktan sonraki başlangıç değerleri	49
4.3.2.	Deney ve kontrol grubunun gözlem sonu değerleri	50
4.3.3.	Ratların genel sonucu.....	e51

1. GİRİŞ

Periferik sinir yaralanmalarının fizyopatolojik mekanizması hakkındaki bilgilerimiz moleküler ve hücresele biyolojinin gelişmesine paralel olarak son dekatlarda artmıştır. Vücudun diğer bölgelerindeki hücresele onarımdan farklı olarak periferik sinir, yaralanmaya mitoz ve hücre proliferasyonu şeklinde yanıt göstermez. Hasarın fizyopatolojisinde kritik rolü makrofaj, diğer inflamatuvar hücreler ve schwann hücreleri oynar. Tabii ki nörotrofik faktörler de önemlidir(1).

Yara iyileşmesinin önemli ana fazı skar dokusu formasyonudur. Periferik sinir yaralanmasında skar oluşumu kontrol dışı ve kaçınılmazdır. Epinöral skar oluşumu sinirin gerginleşmesine ve/veya kompresyonuna neden olur. Periferik sinirde skar oluşumu, iskemiden irreversible sinir hasarına kadar değişen tablolara neden olmaktadır. Sonuç olarak, kronik ağrı sendromu ile seyredabilen duyu azalması, müsküler distrofi ve bazı fonksiyonel kısıtlamalara sebep olur. Başka bir durum ise, onarım sonrası periferik sinir rejenerasyonu sıklıkla skar formasyonu ile bloklanır ve aksonun filizlenmesi yanlış tarafa yönelir (2-5).

Düşük doz radyasyonun fibroblastik ve osteoblastik aktiviteyi inhibe ettiği uzun zamandır bilinmektedir. Uzun yıllardan beri, radyasyon keloid ve heterotopik kemik ossifikasyonu gibi yetişkinlerdeki çeşitli hastalıkların önlenmesi ve tedavisinde kullanılmaktadır (6-15). Son zamanlarda, değişik hayvan modellerinde yapılan çalışmalarda düşük doz (700cGy) radyoterapinin (RT) fibrozisi önlemede etkinliği gösterilmiştir.

Bu tez çalışmasında, Wistar sıçanlarda siyatik sinir tek taraflı olarak ortaya konuldu ve steril teknik ile çevre dokulardan diseksiyon edildi. Geçici anevrizma klipi kullanılarak siyatik sinir hasarı oluşturuldu. Elektrofizyolojik

Çalışma ile bu hasar tespit edildi. Deney grubuna 24 saat sonra düşük doz RT uygulandı. Tedaviden 6 hafta sonra tekrar elektrofizyolojik çalışma yapılarak, künt diseksiyon ile deney grubu ve kontrol grubunda siyatik sinirler çıkarıldı. Hasarlı alanlar histopatolojik yöntemlerle kalitatif ve kantitatif olarak değerlendirildi. Bu alışma periferik sinir hasarı sonrasında herhangi bir cerrahi tedavi uygulanmaksızın radyoterapinin etkinliğini elektrofizyolojik ve histopatolojik olarak değerlendiren literatürdeki ilk çalışmadır.

Periferik sinir lezyonlarının tedavisi için birçok alternatif tedavi yöntemi denenmektedir. Bu çalışmada amaç sıçanlarda deneysel olarak periferik sinir hasarında lokal uygulanan düşük doz radyoterapinin intranöral skar gelişiminin nlenmesindeki etkisinin araştırılmasıdır.

Bu tez alışması GATA Mikro Cerrahi Eğitim Merkezinde yapılmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

Periferik sinir yaralanmalarında; doğru tedavi seçeneğini belirlemek ve bunu en uygun zamanda uygulamak için anatomik, fizyolojik ve fizyopatolojik özelliklerin iyi bilinmesi önemlidir.

2.1. Periferik Sinirin Anatomisi

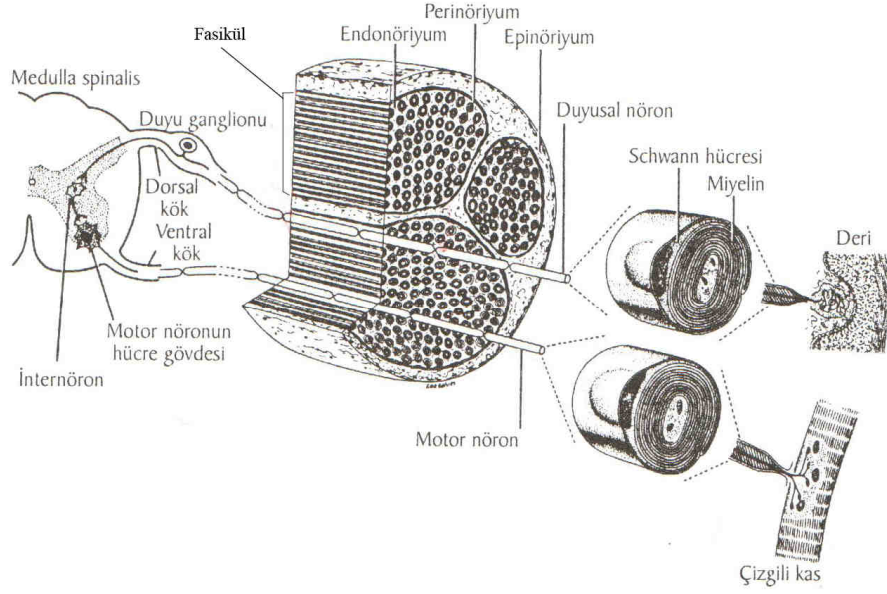
Periferik sinir yapısını oluşturan nöronların hücre cisimleri, motor nöronlar için omurilikte, duyuşal nöronlar için arka kök ganglionunda ve sempatik nöronlar için sempatik ganglionda yer almaktadır. Bir nöron; soma, dendrit ve akson yapılarından oluşmaktadır. Yüzlerce sinir lifi vücudun tüm organlarına giderek istemli ve istemsiz iletinin gerçekleşmesini sağlarlar. Akson, nöronun gövdesinden çıkan lifsi uzantıdır. Nöronun toplam aksoplazmik hacminin %90'ını oluşturmaktadır. Akson, yarı geçirgen bir membran olan aksolemma ile çevrilidir. Bunun da dışında bazal membran mevcuttur. Miyelinli liflerde, bazal membranın çevresinde miyelin kılıfı mevcuttur. Endonöral hücrelerin yaklaşık %90'ı schwann hücreleridir ve miyelin üretirler. Sinir lifini çevreleyen miyelin kılıfı her 1 mm'de 1 mikrometre (μm) uzunluğundaki bir bölgede hücre dışı sıvı ile ilişkilidir. Bu bölgeye Ranvier boğumu adı verilir. İki Ranvier boğumu arasında kalan bölümün miyelin kılıfı bir schwann hücresi tarafından yapılır. İleti bu boğumlardan atlayarak ilerler. Bu bölgede voltaj bağımlı sodyum ve diğer iyon kanalları bulunur ve impuls iletimi için önem taşır. Miyelinsiz sinir lifinde tek bir schwann hücresi birçok aksonu çevreler. Ranvier boğumları yoktur. Sinir lifleri Lloyd tarafından 4 kategoriye ayrılmıştır. Tip I ve II lifler, kalın miyelinli aksonlardan oluşur ve çapları 6-20 μm arasındaki motor ve duyuşal liflerdir. Tip III lifler 1-6 μm çapındadır ve ağrı iletisinde rol oynarlar. B lifleri preganglionik otonom

aksonlardır. Tip IV liflerse C lifleri adını alırlar. C lifleri de küçük, miyelinsiz liflerdir ve gecikmiş ağrı iletimini sağlarlar (Tablo 2,1) (18,19).

Periferik sinirde bu aksonal yapıyı içine alan üç bağdokusu tabakası bulunur; endonöryum, perinöryum ve epinöryum (Şekil 2.1). Tek tek miyelinize veya demiyelinize sinir lifleri endonöryum olarak adlandırılan konnektif bir doku ile çevrelenmişlerdir. Bu endonöryumun santral sinir sistemindeki karşılığı pia materdir. Bu destekleyici konnektif doku her akson ve ilgili schwann hücresi etrafında endonöral tüpleri oluşturur. Elastin içermeyen ve çok az fibroblast içeren kollajen bir yapıdadır ve uzamaya karşı koymada görev alır (18).

Tablo 2.1. Sinir lif tipleri ve özellikleri (20)

Lif Tipi	Sıralama	Fonksiyon ve/veya Kaynak	Lif Çapı (µm)	Miyelin	İleti Hızı (m/sn.)
A alfa (α)	Ia	Propriosepsiyon, gerilme (kas iğsi, annulospiral reseptör) ve iskelet kas liflerine motor. (ekstrafüzal).	12-22	+	70-120
	Ib	Kontraktıl güç (Golgi tendon organları)	12-22	+	70-120
A beta (β)	II	Basınç, gerilme(kas iğsi, çiçek dalı reseptör) dokunma ve titreşim duyusu	5-12	+	30-70
A gama (γ)	II	Kas iğsine motor (intrafüzal kas lifleri)	2-8	+	15-30
A delta (δ)	III	Küçük, ince dokunma, ağrı ve ısı.	1-5	+	5-30
B	-	Sempatik preganglionik aksonlar	<3	+	3-15
C	IV	Diğer ağrı, ısı ve mekanik reseptörler; sempatik, postganglionik aksonlar.	0.1-1.3	-	0.6-2,0



Şekil 2.1: Spinal sinirin oluşumu, kılıfları ve dallanması (21).

Endonöryumla kaplı lif grupları sinir boyunca uzanırlar ve fasikül adını alırlar. Bu fasiküllerin sayısı sinirden sinire farklılık gösterebilir. Bu fasiküller sinir boyunca birbirine paralel kablolar gibi uzanmazlar, bunun yerine sinir boyunca uzanırken birbiri aralarında interfasiküler bağlantılar veya ağlar yaparlar. Fasiküllerin yönelimi sinirin boyuna göre önemli ölçüde farklılık gösterir. Birkaç milimetrede bile büyük farklılıklar olabilir. Her fasikül ince, çok katlı, yoğun bir konnektif doku zarıyla kaplıdır ki buna perinöryum denir. Dolayısıyla bir fasikül, endonöral tüpler içinde paketlenmiş bir grup aksondur ve perinöryumla kaplanmaktadır. Perinöryum çok kuvvetli bir tabakadır ve fasikülü uzunlamasına esnemekten korur. Bu yapının santral sinir sistemindeki karşılığı araknoid materdir. Bu fasikül grupları da diğer bir konnektif doku olan epinöryum tarafından bir araya getirilirler. Bu yapı iki tabakaya ayrılır, bunlardan ilki gevşek bir konnektif dokudur, kollajen liflerden ibarettir ve fasiküller arası mesafeyi doldurur (iç epinöryum) ve diğer yoğun tabaka tüm siniri çevreler (dış epinöryum). İç epinöryum dış basınca karşı koruyucu bir yastık gibi görev yapar ve fasiküller arasındaki longitudinal akımı kolaylaştırır.

Dış epinöryum ise bütün fasikülleri bir arada tutar ve sinirin yapısal bütünlüğünü korur. Epinöryum bir sinirin kesit alanının %25-75'ini kapsar. Kronik sinir basısında sık olduğu gibi, epinöryumun fibrozisi, fasiküller arasındaki longitudinal akımı inhibe edebilir (22). Ayrıca, ekstremitelerin proksimalleri ve eklem bölgelerinde sinir epinöryumu çok daha gelişmiştir. Kronik sinir basısı ve sinirin cerrahi tamiri epinöryumun kalınlaşmasına ve diğer çevreleyen dokulara yapışıklık göstermesine sebep olabilir. Bu doku yapışıklıkları sinirin akım yeteneğini azaltabilir. Perinöryumun aksine, epinöryumun kaldırılması nispeten daha az fizyolojik yan etkiye sebep olur(1,18).

Epinöryumla devam eden gevşek bir doku tabakası, sinirin longitudinal akımının devamına yardım eder. Bu yapıya mezonöryum denir ve segmental veya harici olarak kanlanma sağlar ve sinir boyunca devamlılık gösterir. Sinirin kendi iç kan akımı mevcuttur. Bu kan akımı longitudinal olarak epinöryum, endonöryum ve perinöryum boyunca devam eder. Büyük damarlar epinöryum ve perinöryumda yerleşimlidirler, endonöryum da ise bu akım kapiller bir ağdan sağlanır. Dahili ve harici kan akımı arasında da geniş bağlantılar mevcuttur. Periferik sinirlerin bir kısmında harici dolaşım, bir kısmında dahili dolaşım, bir kısmında da her ikisi de baskındır (23). Dahili dolaşımı baskın olan sinirlerde harici kan akımı bozulsa bile, fonksiyonlarındaki azalma daha az olur (23). Büyük yer değişimleri veya sinir nakli prosedürleri sinirin harici kan akımını bozabilir, ancak sinir çoğunlukla dahili akımdan beslendiği için minimal bir bozulma olur.

Beyin gibi, periferik sinirleri de immünolojik olarak vücuttan ayıran bir bariyer vardır. Buna kan sinir bariyeri denir. Bu yapı santral sinir sistemindeki kan beyin bariyerinin benzeridir. Bu bariyer endonöryumun endotelyal hücreleri ve perinöryumun iç tabakasından oluşur (24). Bu tabaka hasarlı olmadığı sürece sadece basit şekere geçirendir. Bu bariyerde hasar sonucu oluşacak bir bozulma, periferik sinirin yapılarına karşı immünolojik cevaba sebep olabilir ki bu da primer hasarın etkisinin artmasına neden olabilir.

2.2. Periferik Sinirin Fizyolojisi

Sinir iletiminde hücre membranı anahtar rol oynar. Nöron membranının iç yüzeyi negatif, dış yüzeyi ise pozitif elektrik yükü taşır. Bu nedenle membranın her iki tarafı arasında bir elektriksel gerilim farkı mevcuttur. Bu gerilim farkı istirahat potansiyeli olarak tanımlanır ve bu sinir lif membranında -50 ile -70 mV civarındadır (25). Bu potansiyel, hücre membranını geçen belirli iyonların konsantrasyon farkına dayanır. En önemli rolü Na^+ ve K^+ oynar. K^+ hücre içi, Na^+ ise hücre dışında daha yoğun konsantrasyonda bulunur. Hücre içi, dış çevreye göre negatiftir. Sinir membranı eşik değerin üzerinde bir uyarı ile bir noktadan uyarıldığı zaman membranın Na^+ 'a karşı geçirgenliği artar ve Na^+ hücre içine girer. Bu durum membranın iç yüzünün pozitif, dış yüzünün ise negatifleşmesi ile sonuçlanır, yani membran depolarize olur. Na^+ 'a karşı geçirgenlik artışının yaklaşık 1 ms sonrasında membranın Na^+ 'a karşı geçirgenliği azalır, K^+ 'a karşı geçirgenliği ise artar. Hücre dışına doğru güçlü bir K^+ iyon boşalımı gerçekleşir. Membran potansiyelinin istirahat düzeyine düşmesiyle K^+ geçirgenliği giderek azalır ve normal değerine ulaşır. Sonuç olarak, sinir membranının bir noktasında oluşan uyarım bir aksiyon potansiyelinin doğmasına yol açacaktır. Aksiyon potansiyeli sinir lifinin özelliğine uygun olarak iki şekilde yayılım gösterir (26). Miyelinsiz sinir liflerinde ileti "lokal devre uzaması" şeklindedir. Aksiyon potansiyelinin başlangıç noktasında Na^+ 'un hücre içine girişi, K^+ 'un hücre dışına çıkışı ile membranın iç yüzü pozitif, dış yüzü negatif olmuştur. Komşu noktada ise membranın iç yüzü negatif, dış yüzü pozitifdir. Yani her iki bölge arasında bir potansiyel farkı vardır. Sonuç olarak aktif depolarize bölgeden inaktif polarize bölgeye hücre içi sıvı akışı ile yakın membran segmentinin de elektriksel yükü değişir, depolarize olur. Miyelinli liflerde ise depolarizasyon Ranvier boğumları adını alan miyelinsiz noktalarda gerçekleşir. Bir Ranvier boğumu aktif, diğeri inaktif ise birinden diğere ileti sıçrama tarzındadır ve bu yüzden daha hızlıdır. Miyelinli liflerde iletim hızı akson çapının karekökü ile doğru orantılıdır (100-150 cm/sn) (26,27). Hücre gövdesinde sentezlenen protein ve polipeptidler nöronun en uçtaki noktasına, akson terminaline kadar iletilirler. Aksonal transport adını alan

bu olay akson terminaline doğru (anterograd) veya akson terminalinden hücre gövdesine doğru (retrograd) olmak üzere iki yönlüdür. Retrograd transport sistemi akson içindeki protein ve nöroiletken döngüsünü ve ekstranöral maddelerin akson ucundan nöron gövdesine hareketini sağlar. Retrograd aksoplazmik transport oldukça hızlıdır (27,28). Anterograd akım ise yavaş ve hızlı fazlarda gerçekleşir. Taşınan maddeler nöroiletken metabolizmasının enzimleri, peptid nöroiletkenler ve nöromodulatörlerdir. Maddeler endoplazmik retikulumun küçük vezikülleri veya mitokondrilerde taşınırlar. Hızlı aksonal transport, yüksek enerji fosfat bileşiklerine (ATP) ihtiyaç duyulan bir süreçtir. Bu nedenle nöronun oksijenizasyonu yeterli olmalıdır. Mitokondrial oksidatif fosforilasyondaki herhangi bir sorun aksoplazmik akım ve transportun durmasına neden olur. Tubulin, aktin ve nörofilamentoz proteinler gibi yapısal proteinler yavaş aksonal taşıma ile iletilirler. Yavaş transportun mekanizması açık değildir. Transport miyelinli ve miyelinsiz liflerde aynı hızdadır (29). Sonuç olarak, aksonal transport nöronun bütünlüğünün korunması, en uzak noktalara kadar materyal desteğinin sağlanması ve post-sinaptik hücrenin morfolojik ve işlevsel bütünlüğünün sürekliliğinde görev yapar. Hızlı transport (100 mm/gün) nöroiletken madde taşınması ile ilişkilirken, yavaş transport (1mm/gün) bizzat aksonun kendisinin kitlesel büyümesi ile ilişkili görülmektedir (26).

2.3. Periferik Sinir Hasarı:

2.3.1. Sinir Yaralanmasının Tipi

Periferik sinir yaralanmalarının fizyopatolojisinden bahsetmeden önce klinik uygulamalarda karşılaşılan temel yaralanma şekillerinden kısaca bahsetmek gerekir.

1. Gerilmeye bağlı yaralanmalar: En sık karşılaşılan tiptir. Periferik sinirlerin, kollajen endonöryumları nedeniyle elastik bir yapıları vardır. Traksiyon kuvveti, sinirin gerilme kapasitesinin üzerinde olursa yaralanma

oluşur. Eğer uygulanan kuvvet yeterli büyüklükte ise brakial pleksus avulsiyonlarında olduğu gibi sinirin tamamen devamlılığını yitirmesi oluşabilir. Ancak çoğunlukla sinirin devamlılığı korunur. Bu tip yaralanmalar sadece sinir lezyonu olabileceği gibi (Erb paralizisi vb.), özellikle sinirlerin kemiklere çok yakın olduğu yerlerde (radial sinirin humerus ile yakınlığı gibi) ekstremitelerde kırıkları ile birlikte olabilir.

2. Bıçak ve benzeri kesici cisimlerle olan sinir lacerasyonu: Diğer bir periferik sinir yaralanma tipidir. Bazı serilerde bu tip yaralanmaların periferik sinir yaralanmaları içinde %30 oranında olduğu bildirilmiştir (30). Bu yaralanma sinirin komplet olarak kesilmesine neden olabileceği gibi, çoğunlukla bir miktar sinir dokusu devamlılığını korur. Kolay yapılabildiğinden bir çok hayvan modelinde bu tip periferik sinir yaralanması çalışmaları yapılmış, sinir dejenerasyon ve rejenerasyonu bu tip yaralanmalarda incelenmiştir.

3. Kompresyon yaralanmaları: Bu grup yaralanmalar, sinirde ayrılma ve kopmanın olmadığı sinirin kompresyonunun olduğu durumlardır. Cumartesi gecesi paralizisi ve tuzak nöropatiler bu yaralanmalara örneklerdir. Motor ve duyu fonksiyonlarında total kayıp olabilir, ancak sinirin devamlılığı korunduğundan bu nörolojik defisitleri açıklayacak fizyopatolojik mekanizmalar net değildir. Bu tür yaralanmalarda iki patolojik mekanizmanın rol aldığı bilinmektedir: mekanik kompresyon ve iskemi. Kompresyon yaralanmalarında hangi mekanizmanın daha güçlü olduğunu tahmin etmek zordur. 1930 yılında yapılan bir çalışmada, kısa süreli turnike uygulanmasında oluşan iskemi ve kompresyonun fizyolojik sinir iletiminde bloğa neden olmadığı gösterilmiştir (31). Tam olarak kısa süreli iskeminin bloğa neden olmadığı belirlenmiştir, fakat uzun miyelinli liflerin kısa miyelinsiz liflere göre iskemiden daha fazla etkilendiği görülmüştür. Bu tür yaralanmalarda histolojik değişiklikler ya hiç görülmez ya da çok az görülür. Oluşabilecek değişiklikler, iskemi yaklaşık 8 saatten daha uzun sürmezse çoğunlukla eski haline döner. Haftalarca fonksiyon kaybının olduğu ve tamamen düzelmenin çoğunlukla mümkün olmadığı cumartesi gecesi paralizisi gibi, birçok kompresyon yaralanmalı ciddi vakada primer mekanizma olarak mekanik deformasyon bilinir. Hava ile

şişirilebilir manşetlerle yapılan deneysel çalışmalar, sinirdeki dejeneratif değişikliklerin komprese edilen alanın kenarlarında oluştuğunu, iskeminin en ciddi olduğu manşetin merkezinde ise oluşmadığını göstermiştir (32). Sinirde yapılan yapısal olmayan bir çalışma, manşetin altındaki miyelin ve aksoplazmanın kompresyonun en fazla olduğu manşet kenarlarına doğru itildiğini göstermiştir. Bu bulgu bu tür kompresyon yaralanmalardan mekanik deformasyonun sorumlu olduğunu destekler (33).

Bunun dışında sinir yaralanmaları ezilme, travma, kimyasal irritasyon, yanıklar veya ateşli silah yaralanmasına bağlı oluşabilir.

2.3.2. Sinir Hasarının Sınıflandırılması

Periferik sinir yaralanmalarında, ilk kez 1941 yılında Cohen tarafından önerilen ve 1943 yılında Seddon tarafından bildirilen nöropraksi, aksonotomezis ve nörotomezis tarzındaki üçlü ve basit sınıflama yaygın şekilde kabul görmüştür (34). Bu sınıflamaya ek olarak Sunderland 5 dereceden oluşan bir sınıflamayı gündeme getirmiştir. Her iki sınıflama da periferik sinir anatomisi (sinir ve destek doku) üzerine kurulmuştur.

Periferik sinir tamiri sonucu iyileşmenin zamanı ve başarısı yaralanmanın derecesine bağlıdır. Klinik olarak kullanılabilir hasar derecelendirme sistemi, sinir yaralanması sonrası sinirde gelişen mikroskopik değişiklikler ve hastanın kliniği ile ilişkilidir. Seddon sinir hasarını, şiddetine göre üç kategoriye ayırmıştır (34). Bunlar:

1. Nöropraksi: Hafif hasar tipidir. Sinir devamlılığında kesilme yoktur. Tuzak nöropatilerinde görülen hasar tipidir. Kısa süreli fonksiyon kaybı olur. Çok zor tespit edilebilen segmental demiyelizasyon gibi miyelin yapılarıdaki değişikliklere rağmen, bu tip hasarlanmada semptomların geçici olma nedeni yaralanma yerinde lokal olarak iletiminin kesintiye uğramasından kaynaklanır. Hasar yerinin proksimal ve distalinde iletim normaldir.

2. Aksonotimezis: Sinir çevresindeki mezenşimal yapılar olan perinöryum ve epinöryum korunarak, sinirin akson ve çevresindeki miyelin kılıfta komplet kesilme ile birlikte olan hasardır. Akson ve miyelinde yaralanma noktasının distalinde oluşan Wallerian dejenerasyon komplet denervasyona neden olur. Bu tip yaralanmanın kronik kompresyon, akut ezilme ve esneme gibi sayısız nedeni vardır. Bu tür hasarlanmada iyileşme oranları yüksektir, çünkü sinir çevresindeki hasarlanmamış mezenşimal dokular bir kafes görevi görerek, hedef organın reinnervasyonu için aksonların filizlenmesine kılavuzluk eder. Aksonal filizler endonöral tüpler boyunca günde 1-2 mm olacak şekilde yenilenirler.

3. Nörotimezis: Kopmuş sinirleri içerir. Bu hasarlanmada fonksiyonlarda tam kayıp vardır ve cerrahi müdahale olmaksızın iyileşme sözü konusu değildir. Çünkü aksonların yeniden uzaması için kılavuzluk edecek mezenşimal doku kaybı olmuş ve skar dokusu oluşmuştur.

Hasarın şiddetine göre Sunderland'ın bildirmiş olduğu 5 kategoriden oluşan hasarın sınıflandırılması sistemi, Seddon'ın sınıflandırma sistemi içinde değerlendirilebilir (35). Çünkü Sunderland'ın sınıflaması (Tablo 2.3.2,1), Seddon sınıflamasının bir modifikasyonudur.

1. Birinci derecede olan hasar Seddon'ın sınıflandırmasında nöropraksi ile eş değerdir. Lokal iletim bloğu vardır, olay geri dönüşümlüdür ve Wallerian dejenerasyon görülmez. Lokal demiyelinizasyon mevcuttur. Fonksiyon kaybı 4-6 haftada geri döner. Kısmi hasarlarda motor kayıp duysaldan daha ön plandadır. Duyusal fonksiyonlar ele alındığında; dokunma gibi kalın miyelinize liflerle taşınan duyular, ısı ve otonom fonksiyonları taşıyan küçük, miyelinsiz liflere göre daha fazla hasarlanmıştır. Elektrofizyolojik olarak; hasar alanında iletim bloğu mevcutken distal ileti normaldir.

2. İkinci derecede olan hasar ise aksonotimezis karşılığıdır. Akson ve miyelin hasar görmüş, endonöral ve destek doku kılıfları korunmuştur. Lezyon distalinde Wallerian dejenerasyon görülür, ek olarak motor, duysal,

otonom innervasyon bozulmuştur. Endonöral kılıfların korunması nedeniyle iyi düzeyde iyileşme beklenir.

3. Üçüncü derece sinir hasarında aksonlarda bozulma ve parsiyel endonöryum hasarı vardır ve Seddon'ın sınıflandırmasında aksonotimezis ile nörotimezis arasında yer alır. Bu tip hasar kronik kompresyon, akut ezilme ya da gerilme sonucunda oluşur. Bu hasar da endonöryumda ve Schwann hücrelerinin bazal laminalarında hasar vardır. Perinöryum intaktır, ancak gelişmekte olan filizlenmeler endonöryum ve Schwann hücrelerinin hasarlanması yüzünden oluşan skar dokusu boyunca ilerlemek zorundadır. Bu durumda rejenerasyonun tam olmamasına ve rejenere olan sinir liflerinin yanlış distal reseptörlerle eşleşmesine sebep olabilir. Sağlam kalmış perinöryum yeniden büyüyen sinir liflerini sınırlar. Klinik olarak lezyonun distalinde tam motor, duyu ve otonom kayıp mevcuttur. Elektrofizyolojik inceleme tam denervasyon gösterir. Bu tip hasarda ki fonksiyonel iyileşme tam olmayabilir. Yeniden büyüyen sinir liflerinin büyüme hızı ikinci derecede (1–2 mm/ gün) olduğu gibidir. Ancak skar dokusu boyunca ilerlemek zorunda olduğundan büyüme hızı buna bağlı olarak daha yavaş olmaktadır.

Sunderland, Seddon'ın nörotimezisini dördüncü ve beşinci derece olarak değerlendirmiştir.

4. Dördüncü derece sinir hasarında epinöryum hariç sinirin tüm bölümleri hasarlanmıştır. Bu tip hasarın en sık sebepleri esneme ve akut ezilmedir. Sinir içindeki skarlaşma ileri derecededir ve sinir liflerinin yeniden büyümesini kısıtlar. 3 ay sonunda birinci, ikinci ve üçüncü derece hasarlarda iyileşme ile ilgili bazı kanıtlar belirir. Eğer ki üç ay sonunda herhangi bir iyileşme söz konusu değilse o zaman bu yaralanma dördüncü derece kabul edilir. Bu durumda cerrahi müdahale gerekmektedir.

5. Beşinci derece hasarda ise sinirin tamamı kopmuştur. Proksimal uçta rejenere aksonların aşırı büyümesi sonucu nöroma formasyonu oluşur. Bazen birkaç akson distale ulaşabilir ancak; bu durum fonksiyonel bir iyileşmeyle beraber değildir. Bu tür lezyonlar sıklıkla kesi, ciddi çekilme-bası

sonucu meydana gelirler. Bu iki grubun cerrahi tedavi olmaksızın iyileşmesi mümkün değildir.

Bu iki sınıflama, birçok sinir lifinden oluşan periferik sinirin yaralanmasını tam olarak ifade etmekten uzaktır. Çünkü periferik siniri oluşturan lifler farklı yaralanma tipleri gösterebilirler. Bu eksikliği gören Mackinnon ve Dellon Sunderland'in 5 derecesine 6. derece yaralanmayı da eklemiştir (36). Bu tip yaralanma mikst tip yaralanmadır ve bazı fasiküller veya liflerde birinci veya ikinci derecede, bazılarında da üçüncü, dördüncü veya beşinci derecede hasar olabilir. Bu tip yaralanmada takip ve tedavi seçiminde klinik tabloya göre karar verilir.

Tablo 2.3.2,1. Periferik sinir hasarının sınıflandırılması (37).

Periferik Sinir Sınıflandırmaları					
SEDDON	Nöropraksi	Aksonotimezis	Nörotimezis	Nörotimezis	Nörotimezis
SUNDERLAND	1. Derece hasar	2. Derece hasar	3. Derece hasar	4. Derece hasar	5. Derece hasar
EMG	İletim Bloğu	Akson Kaybı	Akson Kaybı	Akson Kaybı	Akson Kaybı
Lezyon Yerinde Etkilenen Yapılar					
Akson		+++	+++	+++	+++
Miyelin	+++	+++	+++	+++	+++
Endonöryum			+++	+++	+++
Perinöryum				+++	+++
Epinöryum					+++

Periferik sinir cerrahisi sırasında da gözle görülen hasara göre yapılan bir sınıflandırma tanımlanmıştır(38). Buna göre periferik sinir yaralanmaları 3 gruba ayrılır;

Grup 1: Sinirin gross anatomik olarak bütünlüğünün bozulması: İki uç tamamen birbirinden kopuk veya ince bir destek doku ile birbirine bağlıdır. Bu Sunderland sınıflamasına göre 5. derecede bir yaralanmadır. Tüm bu lezyonlar greftli veya greftsiz cerrahi girişim gerektirir. Sinir kesisi bıçak, cam veya benzeri keskin bir aletle olduysa primer olarak dikilebilir. Lezyon yaygın

bir ezilme, çekilme, kontüzyon sonucu olmuş ise veya kirli ve açık bir yaralanma söz konusu ise cerrahi girişim 3-4 hafta kadar geciktirilir.

Grup 2: Sinirin devamlılık gösterdiği lezyonlar: Periferik sinir yaralanmalarının çoğunluğunu oluşturur. Sinir nispeten normal görülebilir, çap olarak incelmış, şişmiş olabilir. Bu tür lezyonlarda patolojik olayın ciddiyetine karar vermek güçtür. Eksternal ve internal nörolizis işlemi veya greft konularak anastomoz işlemi yapılabilir.

Grup 3: Mikst hasar: Fasiküllerin intakt veya hasarlı olup olmadığı dikkatli internal nörolizis ve intraoperatif kayıtlarla ortaya konulabilir.

2.3.3. Tanı Yöntemleri

Sadece klinik semptom ve muayene bulguları özellikle akut dönemdeki periferik sinir yaralanmalarının değerlendirilmesinde güçlükler yaratabilir. Bu yönden nörofizyolojik incelemeler periferik sinir yaralanmasının anlaşılmasında, takip ve tedavinin planlanmasında, cerrahi girişimin zamanlanmasında büyük önem taşır.

Sinir iletim çalışmaları, periferik sinir sisteminde aksiyon potansiyeli yayılımının başlaması ve uyarı bölgesinden belli bir uzaklıkta sinir yanıtının kayıt edilmesi olarak tanımlanabilir. Böylece, bileşik kas aksiyon potansiyeli (BKAP) ile saf motor sinir, duyuşal aksiyon potansiyeli (DAP) ve saf duyuşal sinir ve bileşik sinir aksiyon potansiyeli (BSAP) değerlendirmesi ile de mikst sinir iletimi ölçülebilir(39).

Bir periferik sinirde lezyon seviyesini belirlemek için genellikle 2 aşamalı inceleme yapılır(40):

1- Sinir iletim çalışması:

- Motor ve duyuşal yanıtlar
- Sinir iletim hızı
- Geç yanıtlar (F yanıtı, A yanıtı)
- Refleks yanıtlar (H refleksi, Göz kırpma refleksi, Kremaster refleksi, Bulbukavernöz refleksi gibi)

2- İğne elektromiyografisi (EMG):

- İstirahatta spontan aktivite (fibrilasyon, pozitif diken, fasikülasyon, miyokimi gibi).
- İstemli kasılmada motor ünit potansiyeller.

A-Motor Sinir İletim Çalışmaları: Bir kası innerve eden periferik sinir o kasın motor efferentleri yanında multipl duyuşal veya afferent lifler ile otonom lifleri de taşıır. Buna rağmen sinirlerin sadece motor lifleri değeriendirilebilir.

Aktif elektrot (E_1) mutlaka her zaman kasın motor noktasına konulmalıdır. İskelet kaslarında motor nokta genellikle kasın orijini ile insersiyosu arasındaki orta noktadadır. Bu kural özellikle uzun tendonu olmayan küçük kaslarda yararlıdır. Uzun kaslarda ise motor nokta genellikle kasın orijini ile insersiyosu arasında 1/3 proksimal ile 2/3 distal keşişim bölgesinde bulunur. Fakat sartorius gibi daha uzun kaslarda iki motor nokta vardır.

Referans elektrotu (E_2) ise kas ile tendon birleşme bölgesinin hemen distaline konur. Bu bölgenin elektriksel olarak inaktif olduğu varsayılır.

Sinir motor noktanın proksimalinden herhangi bir noktadan uyarılırsa negatif-pozitif çıkışlı bifazik bileşik kas aksiyon potansiyeli (BKAP) oluşur. Bu

motor cevap "M" yanıtı olarak bilinir. BKAP supramaksimal sinir uyarısı ile elde edilir. Eğer E_1 elektrotu kasta uygun bir motor noktaya koyulmuşsa BKAP amplitüdü maksimum olacaktır(39).

Parametreler

Dalga şeklinin değerlendirilmesi birçok patolojinin tanısının konulması açısından önemlidir. Bir elektrodyagnostik çalışmada değerlendirilen parametreler; dalganın fazı, başlangıç latansı, terminal latans, sinir iletim hızı, negatif dalganın şekli ve süresi, amplitüd, dalganın yükselme süresi, alan ve dalganın stabilitesi olarak sıralanabilir(39) (Şekil 2.3.3,1).

- a. **Faz:** BKAP morfolojisi izoelektrik hattan negatif pikle başlar, sonra pozitif yöne doğru trase ilerler ve burada ikinci piki oluşturur. Sonunda hafifçe bir eğimle izoelektrik hatta geri döner.
- b. **Başlangıç latansı:** Negatif defleksiyonun başlangıcına kadar geçen süredir. Buna distal latans veya aynı zamanda aktivasyon latansı da denilmektedir.
- c. **Terminal latans:** Pozitif pikten sonra BKAP'ın izoelektrik hatta döndüğü noktaya kadar geçen süredir.
- d. **Sinir iletim hızı:** Bu parametre en sık hesaplanan BKAP parametresidir. İki farklı uyarı yeri arasındaki mesafenin elektrik akımının bu mesafeyi geçme süresine bölünmesiyle elde edilir.

Sinir iletim Hızı (SİH): Mesafe (mm) / Zaman (msn)

- e. **Negatif dalga şekli ve süresi:** Bu parametre önemlidir. Negatif dalganın süresinin uzaması motor liflerin temporal dispersiyonu sonucu olabilir. Negatif dalganın süresinin yanı sıra pozitif dalganın

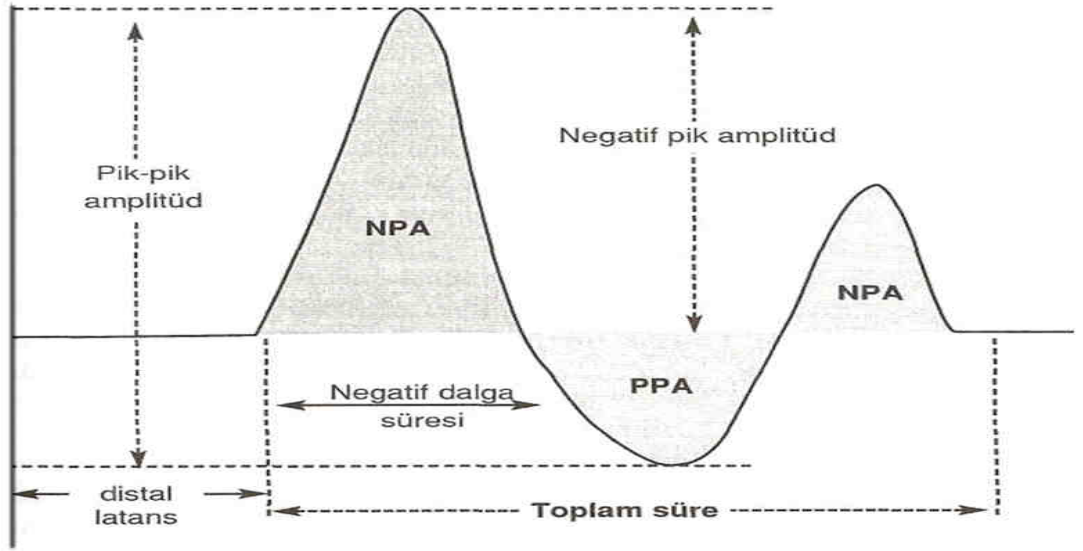
süresi de değerlendirilebilir. Bu daha az önemli olmakla birlikte bazı demiyelinizan hastalıklarda etkilenebilir.

- f. **Amplitüd:** Başlangıç latansı ve iletim hızına ek olarak BKAP patolojisinin varlığını değerlendirmede oldukça önemlidir. Amplitüdü ölçmede iki yöntem vardır. Birincisi başlangıçla negatif pikin değerlendirmesi, ikincisi negatif pik ile pozitif pikin değerlendirilmesidir. Başlangıç negatif pik amplitüdü total akson sayısının en doğru göstergesidir. Aynı zamanda bu aksonların innerve ettiği kas lifi depolarizasyonunu da gösterir. Kas lifi depolarizasyonunda azalma negatif pik amplitüdünün ve BKAP büyüklüğünün azalmasına sebep olur. Aynı zamanda proksimal bölgeden elde edilen BKAP amplitüdünde distal bölgeden elde edilene göre %50'den fazla azalmanın olması hafif tipte bir iletim bloğunu düşündürür.
- g. **Yükselme zamanı:** Negatif pik latansından başlangıç latansı çıkarıldığında yükselme zamanı elde edilir. Eğer aktif elektrot kasın motor noktasına yerleştirilmemişse ve başlangıç dalgası pozitif ise o zaman yükselme zamanı pozitif pikten negatif pike kadar geçen zamandır.
- h. **Alan:** Amplitüde ek olarak, alan akson sayısını ve kas lifi depolarizasyonunu gösterir. Özellikle BKAP'ın negatif dalgasının alanı değerlendirilir. Proksimal ve distal uyarı sonucu elde edilen alan birbirine eşit değildir.
- i. **Stabilite:** Normal sinir ve kasların incelemesinde her stimulyonda BKAP amplitüd ve morfolojisi aynı olmalıdır. Sinir ardışık olarak yüksek hızda uyarıldığında (50 Hz) amplitüdde %50 oranında artış görülebilir. Bu durum "psödofasilitasyon" olarak isimlendirilir.

B-Duyusal Sinir İletim Çalışmaları: Saf duyuşal sinirlerde aksiyon potansiyelinin değerlendirilmesidir. Saf duyuşal sinir aksiyon potansiyelinin kayıt edilmesi 3 farklı şekilde olabilir:

- a. Saf duyuşal sinirin uyarılması ve bu sinirden kayıt alma,
- b. Saf duyuşal sinirin uyarılması ve mikst sinirden kayıt alma,
- c. Mikst sinirin uyarılması ve saf duyuşal sinirden kayıt alma.

Örneğin radial sinirin yüzeysel dalı değerlendirilirken kayıt elektrotu radial sinirin ekstansör pollisis longus kasını çaprazladığı yere konur. Uyarı bileğin hemen proksimalinden yapılır. Bu durumda saf duyuşal sinir uyarılır ve yine aynı sinirden kayıt alınır.



BKAP komponentleri (NPA: Negatif pik alanı) (PPA: Pozitif pik alanı) (Total alan: NPA+PPA+NPA)

Şekil 2.3.3,1: Elektrodyagnostik çalışmada değerlendirilen parametreler (39).

C-Bileşik Sinir İletim alışmaları: Saf motor ve duyuşal sinirlerin aksiyon potansiyellerinin araştırılmasının yanı sıra, hem motor hem de duyuşal sinir liflerinin eş zamanlı uyarılıp kayıt alınması da mümkündür (mikst sinir iletimi)(39).

Yaralanmanın birinci haftası içinde duyuşal ve motor sinir iletim çalışmaları nropraksiden, aksonotmezis ve nrotimezisin ayırt edilmesi açısından kullanışlıdır. Nroprakside sinirin bir segmenti boyunca iletimde yavaşlama veya tam blok görülebilir. Distal sinir segmentinde, sinir iletim yanıtının yokluğu ise aksonotmezis veya nörotimezis tarzında akson kaybıyla giden hasara işaret eder (41). Travmadan 48–72 saat sonra aksonlarda Wallerian dejenerasyon olduğu için seri iletim çalışmaları ile amplitüdde ilerleyici bir azalma saptanabilir (42,43). Aksonotimetik veya nrotimetik bir lezyonun Elektromiyografik (EMG) bulguları 2–3 hafta sonrasında anormalleşir (44,45). Etkilenen kaslarda fasikülasyon, fibrilasyon ve pozitif keskin dalgalar ortaya çıkar. Nroprakside EMG genellikle normal kalır ve daha ciddi yaralanmalardan ayırt edilmesinde önem taşır.

Kasın reinnervasyonunun gösterilmesinde EMG klinik muayeneye göre daha duyarlıdır. EMG'deki anlamlı değişimler klinik iyileşmeyi yaklaşık 1 ay öncesinden işaret eder.(46). Fakat EMG'de anlamlı uyarılma saptanmasına rağmen bazen klinik olarak hastaya yararı olan kas gücü geri kazanılamamaktadır.

Sinir rejenerasyonu fizik muayenede Tinnel bulgusu ile saptanabilir. Seri elektrodyagnostik çalışmalar akson rejenerasyonunu gösteren distale ilerleyen sinir iletimi ile ortaya konulabilir. Bu yöntem perkütan stimulasyon ve rejenere olan sinir boyunca kayıt gerektirir. EMG rejenerasyonu sadece sinir liflerinin hedef kasları tekrar innerve ettiği dönemde saptayabilir. Bu klinik olarak istemli kas kontraksiyonlarının başlamasının birkaç hafta öncesidir (43,47). Duyusal aksiyon potansiyel çalışmaları brakial pleksus gerilme yaralanmasının seviye tesbiti için kullanılabilir. Ganglion ncesi yaralanmalar komple distal anesteziye neden olurlar ancak distalde duyuşal iletimi korunmuştur. Bunun nedeni dorsal kök ganglionunun distalindeki duyuşal liflerin dejenere olmamasıdır. (48). Postganglionik duyuşal sinir iletiminin mevcudiyetinde, uyarılmış potansiyellerin alınamaması dorsal kök kopma yaralanmaları için tipiktir. Eğer yaralanma tümüyle ganglion sonrasında

hasar seviyesinin öncesinde kökün stimülasyonu pozitif duyusal uyarılmış potansiyel yanıtı oluşturacaktır.

Periferik sinir yaralanmalarında direkt radyografi, bilgisayarlı tomografi (BT) ve manyetik rezonans görüntüleme (MRG) gibi radyolojik yöntemler de sıklıkla kullanılır. Göğüs grafilerinde diyafragmanın tek taraflı yükselmesi frenik sinir paralizisine, proksimal üst servikal spinal sinir ve kök yaralanmasına işaret eder. Humerus orta bölüm kırıkları radial sinir, ulna ve radius kırıkları ise ulnar ve medyan sinir yaralanmalarıyla beraber olabilir. Uyluk ve femur üst bölüm kırıkları siyatik sinir, daha distal femur kırıkları ise peroneal ve tibial sinir yaralanmasına neden olur. Miyelografi, BT ile birleştirilerek meningeal divertikülü dolayısıyla spinal kök avulsiyonunu ortaya koyabilir (49). Yapılan çalışmalarda brakial pleksus yaralanmalı hastalarda cerrahi bulguların BT Miyelografi ile % 85, MRG ile ise %52 oranında uyumlu olduğu bulunmuştur ve denerve kaslarda oluşan sinyal değişikliklerinin MRG ile EMG'den daha erken dönemde saptanabileceği bildirilmiştir (50). Ciddi sinir yaralanmalarını takiben erken dönemde (4. güne kadar) T2 ağırlıklı kesitler ile denerve kaslarda artmış sinyal ortaya konulabilir. Akson kaybının olmadığı nöropraksi tipi yaralanmalarda sinir iletimi yavaşlamıştır. Bu olguların T2 incelemesinde kasın normal olduğu görülebilir. Rutin BT ve MRG tetkikleri ile periferik sinirleri çevre dokulardan ayırmada güçlükler olabilir. Vücudun çeşitli bölgelerindeki normal ve anormal periferik sinirlerin ortaya konulması yakın zamanda geliştirilen MR-Nörografi tekniği ile mümkün hale gelmiştir. Bu yöntem periferik sinir travmalarının tanı ve tedavisinde yararlı bilgiler verebilmektedir. Operasyon öncesi yapılan MR-Nörografi hem operasyon sırasındaki hem de elektrofizyolojik bulgularla uyum göstermiştir (52).

2.3.4. Hasarın Fizyopatolojisi:

Travmatik bir sinir hasarından sonra, morfolojik ve metabolik değişiklikleri de kapsayan birçok fizyopatolojik hadise meydana gelir. Bu değişiklikler sinir hücrelerinde ve hasarın distali ve proksimalindeki aksonlarda

meydana gelir. Aynı zamanda kas, duyu reseptörleri ve serebral korteks de değişiklikler meydana gelmektedir(1).

Periferik sinir yaralanmaları farklı semptomlar oluşturmalarına karşılık gelişen temel fizyopatolojik olaylar benzerlik gösterir. Bir periferik sinir hem mezodermal hem de ektodermal kaynaklı yapılar içerir. Bu benzersiz özellik nedeni ile mezodermal kaynaklı yapılar hücresel proliferasyon ve kollajen artımı (skar dokusu) ile iyileşirken, ektodermal kaynaklı olanlar yani sinir hücrelerinin kendisi rejenerasyon yolu ile iyileşme gösterir.

Sinir liflerinde rejenerasyon başlamadan önce seri halde bir dizi dejeneratif olaylar oluşur ki bunlardan bir kısmı rejenerasyon sürecini de başlatır. Rejenerasyonun başarısı, sinirde oluşan ilk hasarın şiddeti ve sonrasında olan dejeneratif değişikliklere bağlıdır. Gerçek bir dejenerasyon ve rejenerasyonun olmadığı, sadece iletimin geçici olarak kesildiği birinci derecedeki hasarda çok az bir patolojik değişiklik vardır ya da hiç yoktur. İkinci derecede olan sinir hasarında, hasarın olduğu noktada ve proksimalinde az da olsa histolojik değişiklikler olur, ancak hasarın distalinde Wallerian dejenerasyon olarak bilinen kalsiyuma bağlı dejenerasyon oluşur (52).

Yaralanma bölgesinin distalinde nöronal elemanların tümünün ölümü sonucu 1850 yılında August Waller tarafından tanımlanan Wallerian dejenerasyonu gelişir (53). Wallerian dejenerasyonda ilk olarak oluşan histopatolojik değişiklik, yaralanmadan sonraki saatler içinde oluşan aksonlarda ve miyelinlerdeki fiziksel parçalanmadır. Yapısal olarak tüm nörotübulus ve nörofilamanlarda düzensizlik oluşur ve aksonların kenarları genişlemiş kabarcıklar gibi düzensiz bir hal alır. Miyelinlerin parçalanması, yavaş bir şekilde çoğunlukla aksonlardaki hasardan hemen sonraki 36 ile 48 saat sonra oluşur. Yaralanmadan 48 ile 96 saat sonra aksonal devamlılık kaybolur ve impuls iletiminin devamı olanaksız hale gelir.

Schwann hücreleri Wallerian dejenerasyonda kilit rol oynar. Yaralanmadan sonraki 24 saat içinde aktive olurlar. Nükleus ve sitoplazmalarında genişleme ve mitoz hızlarında artış olur. Bu hücreler,

dejenerasyon ve onarım sürecine yardım eden bir çok molekülün gen düzenlemesini kontrol eden hücreleri oluşturmak için hızla bölünür. Schwann hücrelerinin ilk baştaki rolü, dejenere olan akson ve Miyelinlerin temizlenmesi ve bunların makrofajlara geçişlerine yardım etmektir. Makrofajlar primer olarak hemopoetik akstan hasarın olduğu bölgeye toplanırlar ve geçirgenliği artmış olan kapiller duvardan hasarlı bölgeye geçerler. Daha sonra Schwann hücreleri ve makrofajlar 1 hafta ile birkaç ay boyunca birlikte fagositoz ve hasarlı bölgeyi temizlemek için birlikte çalışırlar.

Endonöral yapısal hücreler, travmadan sonraki iki hafta içerisinde süregelen bu değişikliklerde merkezi rol oynamak için önemli ölçüde çoğalırlar. Bunlar kapiller geçirgenliği artıran ve makrofajların göçünü sağlayan histamin ve seratonin salgırlar. Başlangıçta yaralanmaya cevap olarak endonöral tüplerde şişme olur, ancak ilk iki haftadan sonra boyutça küçülürler. 5-8 hafta sonra genellikle dejeneratif süreç tamamlanır ve geriye kalanlar endonöryum kılıfı içindeki schwann hücrelerinden oluşan sinir fibrilleri kalıntılarıdır.

Üçüncü derece hasarlarda, en önemli şey travmanın lokal reaksiyonu tetiklemesidir. Bu tür interfasküler hasarlanmalar, elastik endonöryumundan dolayı gergin sinir fibrillerindeki retraksiyonu kapsar. Lokal damarsal yaralanmalar güçlü inflamatuvar yanıtı tetikleyen kanama ve ödeme neden olurlar. Fibroblastlar proliferer olurlar ve hasarlanan kısımda fuziform bir şişkinlik oluşturan yoğun fibröz skar dokusuna neden olurlar. Sıklıkla perinöral skar dokularıyla da sinir dokusu yapışıktır.

Gelişen dejeneratif süreç ve fizyopatolojik değişiklikler sinirin yaralanma bölgesinin proksimalinde ve distalinde ayrı ayrı incelenebilir (54).

2.3.4.1. Distal Segment

Hasarlanan segmentin distalinde, ikinci derecede hasarlarda gözlenenlere benzer şekilde Wallerian dejenerasyon oluşur. Denervasyon

sırasında endonöral tüpler küçülürler. Bu işlem sürecinde yaklaşık olarak yaralanmadan 3 - 4 ay sonra bu küçülme maksimum olur. Schwann hücrelerinin dış kısmındaki membrana kollajen depo edilmesine bağlı, düzenli ve giderek artan şekilde endonöral kılıfta kalınlaşma olur. Eğer endonöral tüpler rejenere akson içermezse, ilerleyici ve düzenli bir şekilde fibröz dokular sonunda tüpleri tıkar.

Ciddi yaralanmalarda, Wallerian dejenerasyonun geç dönemlerinde endonöral tüplerin çökmesini ifade eden schwann hücre yığınları mikroskopik olarak görülebilir. Schwann hücre dizileri Büngner bandı olarak bilinirler ve reinnervasyon sırasında aksonların yeniden filizlenmelerine önemli bir kılavuz oluştururlar. Bu bantlar schwann hücrelerinin aksonların yeniden büyümesi üzerine olan ikincil etkisinin erken göstergesidir.

Dördüncü ve beşinci derecedeki hasarlarda, travmaya bağlı güçlü lokal reaksiyon göze çarpar. Fasiküllerde olduğu gibi endonöral tüpler bozulurlar ve aksonlarla schwann hücreleri daha fazla sınırlanırlar. Aynı zamanda epinöryum hasarlıdır ve 24 saat içinde reaktif epinöral fibroblastlar yaralanan uçlarda ortaya çıkar. Bunlar proliferatif schwann hücreleri ve peri – endonöral fibroblastlarla birlikte. En fazla hücre çoğalması ilk hafta içinde pik yapar ve uzamış dönemde devam eder. Hafif düzeydeki yaralanmalarda anlatıldığı gibi, mast hücrelerinin degranülasyonu sonucu kapiller geçirgenlik artar, bunu ödem ve makrofaj infiltrasyonu izler. Bu cevabın büyüklüğü, sinir dokusu ve çevresindeki dokuların yaralanma şiddeti ile orantılıdır.

Dördüncü ve beşinci derecedeki hasarlarda sinir uçları, schwann hücreleri, kapillerler, fibroblastlar, makrofajlar ve kollajen liflerinden karışımından oluşan şişkin bir doku içerirler. Rejenere olan aksonlar bu kalınlaşmış kısma kadar proksimal uçtan gelişerek gelirler, ancak buraya geldiklerinde daha fazla ileriye doğru büyümelerine müsaade etmeyen bir bariyerle karşılaşılır. Birçok akson ya bu skar dokusu içinde sarmal yapı oluşturup kalır, ya proksimale dönüp proksimal segmente ilerlerler, ya da etraf dokulara doğru uzanırlar. Bir kısım rejenere olan akson distal uca ulaşabilir.

Bu başarı birçok faktöre bağlıdır. Yaralanmanın şiddeti, skar dokusu formasyonunun genişliği ve yaralanan uca aksonların ulaşmasının gecikmesi bu faktörlerden sayılabilir. Üçüncü derece hasarlarda, endonöral tüpler uzun süre boş kalır, daha sonra gelişen fibröz doku burayı kaplar ve en sonunda tüp içini tamamen doldurur(1).

2.3.4.2. Proksimal Segment ve Hücre Gövdesi:

Hasarlı bölgenin proksimal tarafında sinir hücre gövdesindeki ve sinir fibrillerindeki değişiklikler, yaralı segmentin hücre gövdesine yakınlığına ve yaralanmanın şiddetine bağlıdır. Schwann hücreleri yaralanma bölgesinin yanında proksimal segment boyunca azalır ve aksonlar ile miyelinlerin çapı görülebilecek düzeyde küçülür. Bu proksimal hücre azalması ya çok az olabilir ya da azalma geriye hücre gövdesine doğru yayılabilir. Eğer hücre gövdesi gerçekten dejenere olduysa ki ciddi yaralanmalarda olabilir, proksimal segmentin tamamı Wallerian dejenerasyona uğrar ve fagosite edilir.

Özellikle fonksiyonel bağlantı kopmuş olan end organla yeniden bağlantı oluşmazsa yaralanmanın belirgin bulgularından biri olan proksimal segment aksonlarının çaplarında küçülme oluşur. Buna bağlı olarak sinir iletim hızı azalır. Rejenerasyon döneminde aksonal çapta artış olur, ancak hiçbir zaman hasarlanmadan önceki boyutlarına erişmez. İyileşme döneminde, aksonlarla hücre gövdelerinin iyileşmesi kesinlikle birbirine bağlıdır. Fonksiyonel periferik bağlantı olmadan hiçbir zaman hücre gövdesi tamamen iyileşmezken, aksonların çapının büyüklüğü hücre gövdesinin iyileşmesine bağlıdır.

Aksonal yaralanmayı takip eden ilk 6 saat içinde sinir hücresinde değişiklikler meydana gelmeye başlar. Hücrenin kendisi, çekirdek ve çekirdekçik büyür. Hücrenin periferine ve Nissl granüllerine göç olur, endoplazmik retikulum pürtüklü bir yapıya döner, daha sonra parçalanıp yayılır. Bu olaylar zincirine kromatolizis denir. Hasar görmüş aksonun tamiri

için gerekli olan aksonal yapısal komponentlerin üretimi için gerekli olan nörotransmitterler, hücrenin metabolik fonksiyonunca sağlanır. Bu süreç artmış RNA, protein komponentleri, lipidler, glikoz 6-fosfat dehidrogenaz ve hidrolitik enzimlerce sağlanır (55,56). Eşzamanlı olarak perinöral glial hücrelerin etkili proliferatif cevabı olur ki çoğu zaman kromatolizisin bir işareti olarak bilinir. Glial hücre gelişimi muhtemel iyileşme evresinde siniri korumak için, etkilenmiş sinir ve kesilmiş sinaptik bağlantıya doğru gelişir.

Şiddetli yaralanmalardan sonra hücre yaşamını sürdüremez. Aksonotimezis takiben gelişen dorsal root ganglion nöronlarında hücre ölüm insidansı %20 ile %50 arasındadır (57). Yaralanma duyuşal ve kranial sinirleri içeriyorsa ve aksonotimezis proksimalde oluşuyorsa sıklıkla hücre ölümü olur. Nöronal hücre ölümlerini içeren yaralanmanın bu süreci tam olarak anlaşılması, ancak yaralanma bölgesinin mikroçevresinin içindeki şartların, bu süreçte önemli olduğuna inanılmaktadır. Cajal'ın periferik sinirlerle santral sinir sistemi nöronları arasındaki farkın sinirin yapısından ziyade çevresinin farklı olmasından kaynaklandığını öne sürdüğünden beri, 1900'lü yılların başından itibaren periferik sinirlerin rejenerasyon kapasitesine etkili olan mikroçevresel yapı incelenmiştir. Bu tarihten itibaren yapılan araştırmalar, santral sinir sistemi nöronunun periferik çevrede bir rejenerasyon kapasitesine sahip olduğunu, ancak periferik sinirin santral çevrede rejenerasyon kapasitesini kaybettiğini göstermiştir (58,59). Moleküler çalışmalar yapan yazarlar, yaralanmadan sonra hücrelerin yaşamını sürdürmelerinde schwann hücrelerinin önemli rol oynadığını göstermişlerdir.

Yaralanma bölgesinde nörotrofik ve nörotropik değişikliklerde meydana gelir. Nörotrofizm yeni aksonun gelişimi ve matürasyonu için salgılanan faktörlerle, nörotropizm ise belli bir hedefe doğru ilerleyen aksonun büyümesi ve rehberliği ile ilgilidir. Nörotrofik değişiklikler, sinir büyüme faktörü (NGF), silier nörotrofik faktör (CNF), insülin benzeri büyüme faktörü-1 (IGF-1), beyin kökenli nörotrofik faktör (BDNF) ve nörotrofin 3-4 artışına bağlı olur. Diğer taraftan makrofajlar da aksonların gelişmesini provoke eden interlökin-1 (IL-1) ve IGF gibi sitokinler salgırlar. IL-1, NGF üretimini tetikler. Bu hasarlı duyu

sinirinin rejenerasyonunu kolaylaştırır. Bu olay aynı zamanda Taniuchi'nin bulmuş olduğu, distal schwann hücrelerinden artmış NGF reseptör ekspresyonu ile de olur (60-64).

Nörotropik etkiler ise periferik sinir hasarlı uç ve denerve kasa bağlı oluşur. MacKinnon, rejenere olan sinirin, kas veya tendon boyunca gitmek yerine distal sinir güdüğü boyunca uzamayı tercih ettiğini göstermiştir (65). Yine benzer şekilde araştırmacılar, proksimal peroneal bir sinir güdüğünün, arka tibial distal sinir güdüğü yerine, kendi distaline doğru büyümeyi tercih ettiğini göstermiştir (31). Brushart yapmış olduğu birkaç çalışmada, proksimal ve distal sinir arasında bir aralık mevcutsa ya da kılıfsızsa, motor aksonların tercihen bu tip motor hedefleri reinnerve ettiğini göstermiştir (67,68).

Eğer ki büyümüş lif yeterli nörotropik rehberliği almaz veya hedef end organa ulaşmada yetersiz kalırsa bu durumda lokal bir nöroma oluşması söz konusu olacaktır. Nöroma aksonal hücreler, schwann hücreleri ve fibroblastların non-neoplastik proliferasyonu sonucunda oluşur (69). Birçok nöroma asemptomatiktir, ancak bazıları ağrılı olabilir. Özellikle de skar dokusu ile komprese olduklarında ağrılıdır. Nöromalar daha çok nörotomezis gibi ciddi sinir hasarlarında görülürler (46).

Sinirdeki nörofizyolojik değişikliklere ek olarak sinir sistemi ile ilgili başka sonuçlarda doğmaktadır. Kas hücreleri, nöral inputun kaybına bağlı olarak bir hafta içinde atrofiye gitmeye başlarlar (70). Buna ek olarak da eğer 12 ay içinde akson motor hedefine ulaşmazsa fonksiyonel kas reinnervasyonu azalır (71). Fu ve Gordon'a göre zayıf fonksiyonel geri dönüşün nedeni kasın atrofiye gitmesinden ziyade intramüsküler sinir yolağındaki azalmadır (72).

Motor sistemden farklı olarak, yıllar sonra bile, duyu sinirleri fonksiyonel (iki nokta diskriminasyonu) duyuyu yeniden kazanabilirler. Literatür verileri göstermektedir ki, serbest sinir sonlanması, Paccini korpuskülleri, Meissner korpuskülleri, Ruffini ve Merkel sonlanmaları gibi her tip duyu hasar tekrar reinnerve olabilmektedir (70,73). Ancak araştırmacılar tamirdeki gecikmenin 6

aydan daha fazla gecikmesi durumunda fonksiyonel duyunun azalacağını belirtmektedirler (36).

Periferik sinir hasarının santral sinir sisteminde duyu ve motor korteks üzerinde de önemli sonuçları vardır. Aksonal yaralanma, sinir tamiri ve reinnervasyona cevap olarak, somatosensoryel korteks reorganizasyonuna gider. Periferik rejenerasyon kortikal devrelerde reaktivasyona neden olmakta, bu da kortikal nöronların duysal inputu değerlendirme kapasitelerini korumalarını sağlamaktadır. Sanes primer motor kortekste fonksiyonel reorganizasyonun sinir kesilmesine cevap olarak oluştuğunu göstermiştir (74,75).

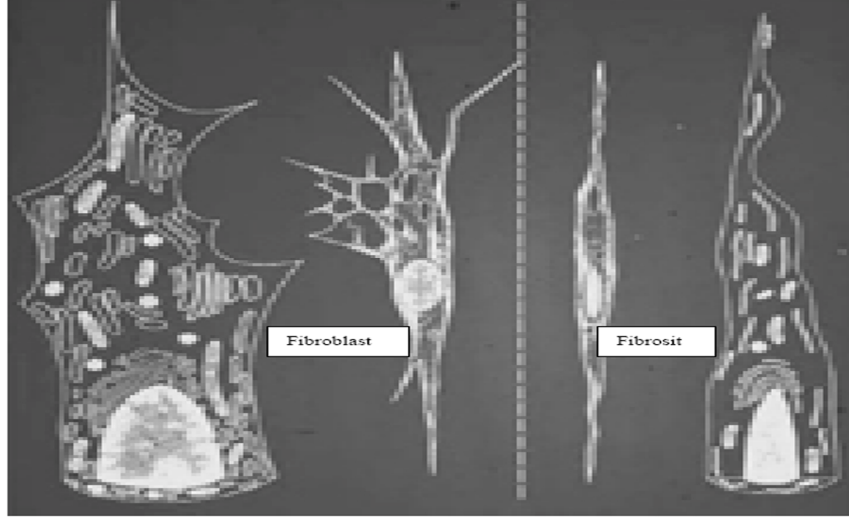
2.4. Fibrozis Oluşumunda Kollajen Sentezi ve Fibroblastlar:

Üç tip bağ doku lifi vardır: Kollajen, retiküler ve elastik. Kollajen ve retiküler lifler kollajen proteinden oluşurken, elastik lifler başlıca elastin proteininden oluşurlar. Bu lifler vücutta farklı bağ dokularında farklı oranlarda dağılım gösterir.

Fibroblastlar en sık olarak bağ dokusunda bulunan hücrelerdir. Fibril ve amorf interselüler madde sentezinden sorumludur. İki farklı morfolojik tipte ve birkaç orta karakterde fibroblast vardır. Yoğun sentetik aktiviteye sahip genç hücreler matriks içinde dağınık duran inaktif fibroblastlardan morfolojik olarak ayırt edilirler. Bazı histoloji uzmanları bu genç hücreler için fibroblast, matür hücreler için ise fibrosit terimini kullanır (Şekil 2.4,1).

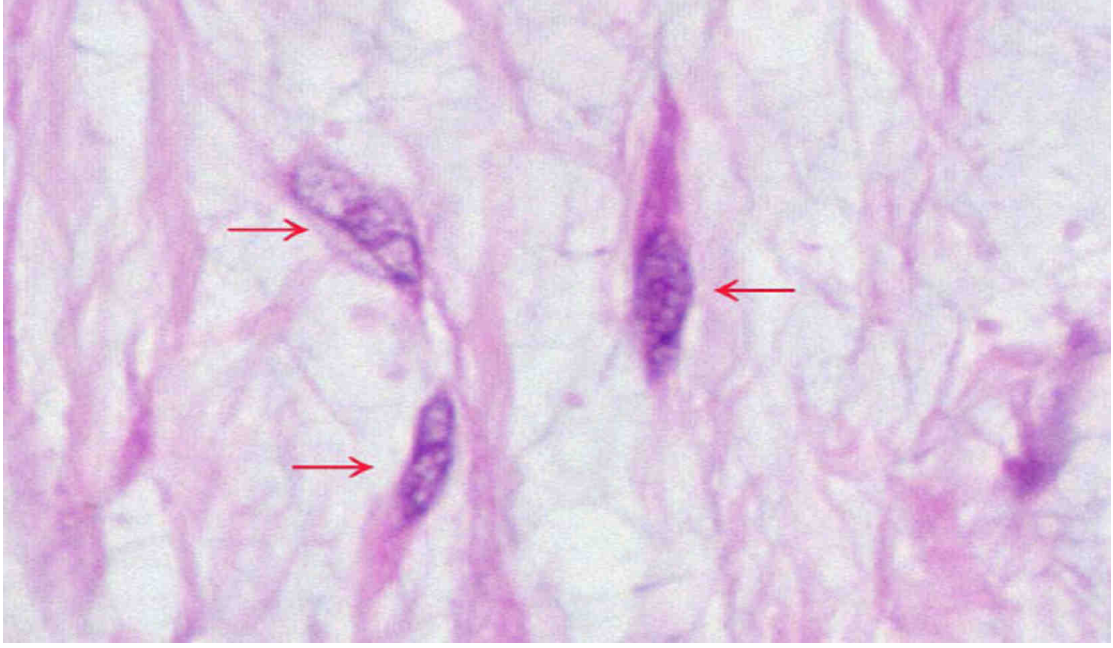
Fibroblastın dallanmış irregüler sitoplazması vardır. Nükleusu ovoid, büyük, soluk boya tutar, iyi kromatinli olup belirgin nükleolusu vardır. Sitoplazması kaba endoplazmik retikulumdan zengin olup golgi kompleksi iyi gelişmiştir.

Fibrosit ise fibroblasttan daha küçük bir hücredir. İğsi şekilli olup genç fibroblasttan daha az iş yapar. Daha küçük, daha koyu, elonge nükleusu ve asidofilik sitoplazması vardır(76) (Şekil 2.4,2).



Şekil 2.4,1: Fibroblast ve fibrositin şematik görünümü(76).

Fibroblastlar gelişim süresince ve erişkin organizmasında pek çok vital fonksiyonu olan mezenkimal hücrelerdir. Bağ dokuda ekstraselüler matriks sentezinin büyük bir kısmından sorumludur ve yara iyileşmesinde önemli rol oynar. Fibroblastlar ya etyolojilerinde doğrudan yer alarak ya da dokuda diğer hücre tiplerinin hasarına eşlik eden fibroziste rol oynamak suretiyle pek çok hastalıkla ilişkilidirler. Her ne kadar fibroblastlar normal memeli hücre tipleri içinde en çok elde edilebilen ve in vitro kültürlerine en yatkın olsalar da hala moleküler seviyede zor tanımlanmaktadırlar. Uygulamada fibroblastlar genelde iğsi-şekilli morfolojileri, plastik kültür damarlara yapışabilme kabiliyeti ve diğer hücre ailelerinin belirteçlerinin olmayışları ile ayırt edilirler (77,78).



Şekil 2.4,2: Fibroblastların mikroskopik görünümü(76).

Fibrozis

Fibrozis, fazla miktarda matriks komponentlerinin depolanmasıyla karakterize, normal organ dokusunun yerini aldığından organ fonksiyonunu tehlikeye sokan bir süreçtir. Doku fibrozisi hemen her organı etkileyebilse de cilt, akciğer, karaciğer, böbrek gibi inflamasyonun sık olduğu organları seçer (71). İnflamasyon, lenfosit, monosit, makrofaj gibi infiltrate eden inflamatuvar hücreler tarafından gerçekleşir. İnflamatuvar infiltrasyonu, başlıca fibroblastlar olmak üzere fazla miktarda ekstraselüler matriks sentezleyebilen, matriks üreten hücrelerin proliferasyonu ve aktivasyonu izler. Organ skar oluşumu patogeneğinde sitokinlerin karar verici rolü vardır. İnsan fetusları gestasyonun erken döneminde skar olmaksızın iyileşirken gelişimin geç dönemlerinde skar oluşumu görülmeye başlar (23). Skarsız fetal yara iyileşmesi ile erişkin skar oluşumu arasındaki anatomik fark matriks organizasyonunda yatmaktadır. Fetal yaralarda normal cilt dokusuna benzeyen, fibroblastları organize olmuş matriks depozisyonu görülür. Erişkin yaralarında ise disorganize kollajen liflerin depozisyonu karakteristiktir (67).

Periferik sinirin herhangi bir nedenle sıkışması ve mekanik irritasyonu sonucu ortaya lokalize bir inflamatuvar yanıt ortaya çıkar ve epinöral fibrozise neden olur. Mevcut sinir yapısının bulunduğu bölgede basıya maruz kalmasına sebep olur. Sinirin fibröz veya osseofibröz tünelden geçtiği veya seyri sırasında fibröz veya müsküler band ile çapraz geçtiği noktalarda sinir değişiklikleri ortaya çıkar. Sıkışma noktasında endojen veya eksojen olsun bir kez travma geçirildiğinde anatomik yapı mekanik irritasyon tekrarına ve inflamatuvar yanıt ve ağrı gelişimine yol açar. Hasar doğrudan sinir yapısında veya sinir güdüğünü besleyen intrensek kanlanmada ortaya çıkabilir (55,60).

Tedavi

Periferik sinir yaralanmalarının tamiri VII. yüzyıla kadar dayanmaktadır. Bu dönemde Paulus Aegineta yapıştırma ve sütür yöntemleri ile ilk denemeleri yapmıştır (79). Dokuz ve onuncu yüzyıllarda Arap hekimlerce sinirin primer dikilmesi üzerine çalışılmış, ancak bu dönemden 19. yüzyıla kadar farklı bir gelişim olmamıştır (80). Rawa 1885'de kesilen sinir uçlarını yan yana birleştirmiş, ilk epinöral anastomoz ise 1873 yılında Hueter tarafından gerçekleştirilmiştir (81). Bu teknik yakın zamana kadar standart bir tedavi yöntemi olmuştur. Sinir uçları arasında primer tamire olanak vermeyen açıklık olduğu durumlarda, bu açıklığın kapatılması için plastik tüpler, fasia, donmuş kurutulmuş arter, kollajen, tantalyum gibi çeşitli yöntemler denenmiştir (82-85). Özellikle 1. Dünya Savaşı bu konudaki tecrübelerin artmasına neden olmuştur. Hasarlı sinir dokusunun rezeksiyonu ve gerginlik olmadan sinirlerin uç uca dikilmesinin önemi anlaşılmıştır. Bu amaçla sinirin serbestleştirilmesi, yolunun değiştirilmesi, kemik kısaltılması gibi yöntemler denenmiştir (86-88). Özellikle 1940'larda sinir greftleri üzerinde yoğun olarak çalışılmıştır. Bu dönemde sinir greftleri Seddon tarafından yaygın olarak kullanılmıştır (88). Odshage 1964'de epinöral tamirin çok iyi olmasına karşılık fasiküllerin birleşemediğini gözlemlemiş ve bu yöntemin başarı şansının düşük olduğunu bildirmiştir (89).

Fasiküllerin karşılıklı dikilmesinin önemi iyi kavranmasına karşılık yaygın olarak uygulanması 1960'larda ameliyat mikroskopunun kullanıma girmesinden sonra olmuştur (90). Işığın bir noktada odaklanması ve bu odağın büyütülmesinin sağlanması ile tüm yaralanma tiplerinin cerrahi girişiminde daha iyi sonuçların elde edilmesi mümkün olmuştur.

Periferik sinir tamiri için zamanlama üzerinde önemle durulması gereken bir diğer faktördür. Bazı yazarlar hemen, bazıları ise 3 haftadan sonraki geç tedaviyi önermişlerdir (91, 92, 93). Genellikle savaş zamanındaki tecrübeler, geç veya sekonder tamirin uzun yıllar boyunca daha popüler olmasına yol açmıştır. Bu tür ciddi yaralanmalar genellikle yumuşak doku travması ile beraberdir, çevreleyen dokular iyileşmeden, inflamasyon azalmadan, sinir yaralanmasının demarkasyonu ortaya konulmadan tamiri güçtür. Tamirin zamanlaması sinir kesisinin ciddiyetine, eşlik eden kontüzyona, sinir uçlarının fragmentasyonuna, sinirin uzunlamasına hasarına, lokal doku hasarının derecesi ve kontaminasyonuna bağlı olarak değişkenlik gösterir. Bu faktörlerin biri veya daha fazlasının mevcudiyetinde geç tamir önerilmektedir (92). Bunun en büyük avantajı sinir hasarının demarkasyonudur. Dezavantajı ise endonöral tüp ve fasiküllerin ilerleyici küçülmesi, ikinci operasyon gerekmesi, retrakte sinir uçlarının fibrotik kısalmasıdır. Ayrıca sinir kesisini takiben optimal metabolik seviyenin temini 2–3 hafta içinde mümkündür ve aksonal rejenerasyonun en hızlı fazı bu döneme rastlar. Geç tamirde bu şans kaçırılmış olur. Sekonder tamirin düşünüldüğü ve sinir uçlarının kontüze olduğu durumlarda bunların çevre lokal dokuya basitçe tutturulması en azından hem sinirin retraksiyonunu önleyecek hem de ikincil cerrahi girişimi kolaylaştıracaktır.

Cam, bıçak gibi nedenlerle oluşan keskin ve temiz sinir kesileri ilk 24 saati içinde görülmüş ve uygun şartlar mevcut ise birincil tamir önerilmektedir. Bu dönemde endonöral tüpler normal ölçülerdedir ve anastomoz gerilme olmaksızın başarılabılır. Skar dokusu henüz yoktur. Grabb birincil tamirin ikincil tamire göre daha avantajlı olduğunu deneysel olarak ortaya koymuştur (91). Bu tamir özellikle brakiyal plexus ve proksimal siyatik sinir lezyonlarında

avantajlıdır. Bu tür lezyonlarda sinir uçlarının retrakte olması nedeniyle geç dönemde transpozisyon veya eklem immobilizasyonu gibi uygulamalarla sinir uçlarının uç uca getirilmesi mümkün değildir. Ayrıca yaralanma bölgesinden hedef adaleye mesafenin fazla olması nedeniyle mümkün olan en kısa zamanda tamir önerilmektedir.

Periferik sinir cerrahisinin başarısı için cerrah hem anatomik diseksiyona, hem de mikroşirürji tekniklerine alışık olunmalıdır. Sinir tamiri loop veya mikroskop kullanılarak yapılmalıdır.

Tüm sinir tamir tekniklerinin amacı sinir gövdesinin bütünlüğünün ve hedef organa iletinin tekrar sağlanmasıdır. Millesi ve Terzis'e göre sinir tamirinin 4 ana basamağı mevcuttur.

- * Sinir uçlarının hazırlanması. Epinöryumun ve fasiküllerin ortaya konması.
- * Sinirler arası açıklığın ve sütün hattındaki gerginlik derecesinin değerlendirilmesi.
- * Sinir uçlarının fasiküler oryantasyon açısından birbirlerine olan uyumlarına dikkat edilmesi.
- * Yaklaştırılmış sinir uçlarının mekanik yöntemlerle sabitlenmesi (sütün, fibrin yapıştırıcı) (94).

Sinir tamirindeki yetersizliğin en önemli nedenlerinden biri tamir öncesi proksimal ve distal sinir uçlarının normal fasiküler yapıyı elde edinceye kadar rezeksiyonunun sağlanmamasıdır. Normal fasiküler yapı görülünce gerginliğe yol açmadan ve perinöral mikrosirkülasyon bozulmadan uç uca anastomoz yapılmalıdır. Epinöral tamir, sinir tamir teknikleri içinde en çok bilinenidir (95,96).

Bir diğer tamir yöntemi olan fasiküler tamirin amacı her iki uçtaki fasiküllerin birbiriyle uyumunun sağlanmasıdır (87,97). Fasiküller büyütme altında dikkatlice diseke edilmeli, epinöral doku çevresel olarak 5–10 mm.

çıkartılmalıdır. Fibrotik sinir uçları normal fasiküler yapı görülene dek eksize edilmelidir. Perinöryum ince uçlu saatçi penseti ile sütür geçirilinceye kadar kavranmalı, fasiküler komponent zedelenmeden tam kat geçilmelidir. 50–75 µm'lik iğne ve 8–0 veya 10–0 dikiş materyali en uygun olanıdır. Perinöryumu geçen sütürler endonöral içeriğin dışarı fıtıklaşmasına yol açmakta ve aksonal büyüme için optimal şartı bozmaktadır. Bu nedenle genellikle her anastomoz için bir veya iki sütür kullanılması ve sinir uçlarının gevşek olarak bir araya getirilmesi önerilmektedir. İşlem sonrası ekstremiteler 4 hafta için askıya alınmalı, ardından aktif ve pasif hareketlere başlanmalıdır.

Cerrahi girişimi etkileyen faktörlerin başında sinir uçları arasındaki aranın kapatılması gelir. Keskin bir kesi de olsa, bir sinir kesildiği zaman sinirin elastikiyeti nedeniyle uçlar arasında yaklaşık 1-2 cm.lik bir aralık oluşacaktır. Uçlar başlangıçta minimal bir gerginlik ile bir araya gelse de zamanla oluşan sinir içi fibrozis elastikiyeti azaltacak, sinir uçları kalıcı olarak kısalacaktır. Daha ciddi yaralanmalarda skar dokusu daha da artacaktır. Operasyonda skar dokusunun geliştiği uçların kesilmesi siniri daha da kısaltacaktır. Sinirin uzunluğu, çekmek, serbestleştirmek veya sinirin yolunu değiştirmek suretiyle arttırılabilir. Sinir gövdesinin elastikiyeti çekme ile serbest uzunluğunun %5'i kadar uzamasını sağlar (80). Bunun ötesi iskemi ve sinir içi hasara yol açar. Sinirin serbest uzunluğunun %5'inden fazla bir gerilme kan akımını azaltacak, %15'inden fazla bir gerilme ise kan akımının durmasına yol açacaktır. Sinirin çevre dokudan diseke edilerek mobilize edilmesi sinirin boyunu arttıracaktır. Bu yöntem median ve ulnar gibi nispeten az motor dal içeren sinirler için daha uygundur. Sonuç olarak bir derecede olsa kan akımında bozukluk oluşacaktır. Mümkünse sinir boyunca damarlarında serbestleştirilmesine çalışılmalıdır. Serbestleştirme işlemi kendi başına sinirin boyunda 2-4 cm.lik bir uzunluk kazandırır (98,99). Ancak, bu işlemin cerrahi alanda bir miktar fibrozise neden olacağı unutulmamalıdır.

Sinirin yolunun değiştirilmesi, sinirin normal anatomik seyrini değiştirerek uzunluğunun arttırılmasıdır. Çok az anatomik lokalizasyonda

uygulanabilir. Ulnar sinirin dirsekte yapıldığı gibi epikondilin üzerinden geçecek şekilde yolunun değiştirilmesi 3-5 cm.lik ek uzunluk sağlayacaktır.

Sinirler arası açıklık yakın ekleme pozisyon verilerek de azaltılabilir, yara iyileşmesini takiben eklem yavaş şekilde ekstansiyona getirilir(86).

Sinir uçları arasındaki açıklığın 5–7 cm.den daha fazla olduğu durumlarda greft kullanılmalıdır (88). Bu durumda sinir greftlerinin kullanımı daha anlamlı olacaktır. Son dönemde sinir greftlerinin kullanımı giderek artmaktadır (86). Sinir uçları proksimal ve distal nöroma eksize edilerek hazırlanmalıdır. Greft sayısının sinire göre değişkenlik göstermesine karşın ortalama olarak ulnar, median, radial sinirler için 4–6 greft gereklidir. Az sayıda geniş lifler içeren sinirlerde her bir fasiküle birden fazla greftle de anastomoz yapılabilir. Fazla sayıda fasikül içeren greftler birleştirileceği zaman aynı ölçülerdeki greftlerin birleştirilmesine çalışılmalıdır. Greft uygulaması genellikle geç sinir tamiri sırasında yapılır. Yara temiz, sağlıklı ve iyi damarlanmış olmalıdır. Greftin yaşaması açısından schwann hücreleri ve bazal lamina anahtar rol oynar. İlk gün greft çevre dokudan difüzyonla yaşar. Üçüncü gün vaskülarizasyon başlar (79). Daha kalın greftlerde vaskülarizasyon biraz daha gecikir bu nedenle santral nekroz gelişebilir. Greftin yaşaması için optimal kalınlık 5 mm.den küçük olmalıdır. En iyi greft materyali nispeten küçük çaplı kutanöz sinirlerdir. Bu sinirlerin kullanılması motor fonksiyonların intakt kalmasıyla beraber küçük bir cilt alanında duyu kayba neden olur. En iyi örneği sural sinirdir. Bu sinir 2-3 mm kalınlıktadır ve her iki ayakta 30-40 cm. kadar uzunlukta çıkarılabilir. Genellikle 3-6 fasikül içerir, kolay elde edilmesi ve hasta tarafından iyi tolere edilmesi nedeniyle tercih edilir.

Mikst sinirlere göre (ön koldaki ulnar sinir) sadece motor veya duyu sinirlerinde (bilekte radial-median sinir), proksimal lezyonlara göre distal lezyonlarda sonuçlar daha iyidir. Tamir çocuklarda daha iyi prognozlu iken, yaralanmadan sonraki ilk 6 ayı içinde yapılan tamirler geç tamirlere göre daha etkilidir (100). Kullanışlı fonksiyon açısından epinöral tamirin %67-70 oranlarında etkili olduğu bildirilmiştir (92). Greft kullanılarak yapılan fasiküler

tamirde ise bu oran %85-90'a yükselmektedir (101). Buna karşılık, sonuç yaralanmış sinire ve lokalizasyona göre değişim gösterir. Buna göre bazı çalışmalarda ise fasiküler ve epinöral tamir arasında fark bulunmamıştır. Değişik hayvan modellerinde yapılan çalışmaların bir kısmı fasiküler tamirin üstünlüğünü bildirirken, bir kısmı ise yöntemler arasında fark bulamamıştır (102).

Periferik sinir yaralanmasını takip eden dönemde fizik tedavi ve rehabilitasyon uygulamaları ile iyileşme gerçekleşinceye dek oluşabilecek; kas atrofisi, fibrozis, eklemde donma, motor uç plak atrofisi ve trofik cilt değişiklikleri gibi ikincil komplikasyonların gelişimini önlemek veya en aza indirmek mümkündür. Periferik sinir yaralanmaları rehabilitasyonundaki ana prensipler; (103)

- Hastanın bilinçlendirilmesi ve eğitimi
- Ödem kontrolü ve tedavisi
- Ağrı kontrolü
- Egzersiz yaklaşımları
- Ortez kullanımı
- Fizik tedavi yöntemlerinin kullanımı
- Skar doku tedavisi
- Sinir mobilizasyon teknikleri
- Desensitizasyon (duyarsızlaştırma) eğitimi
- Duyusal eğitim
- İş ve uğraşı tedavisi

Cerrahi tedavi sonrası ekstremitte istirahati birkaç haftayı aşmamalıdır. Erken mobilizasyon gerilme oluşturacak yapışıklıkların önlenmesinde etkilidir (104). Hastalar aralıklı klinik ve nöro-fizyolojik incelemelerle takibe alınmalıdır. Psikolojik destek de bazı olgularda gerekebilir. Kişiler gerçek dışı beklentiler içine girmemelidirler. Sinirin rejenerasyonu sırasında hasta disestezilerden

yakınabilir. Çok şiddetli olması durumunda ise antidepresan ve antikonvülfif (karbamazepin) kullanımı, transkutanöz elektrik uyarımı (TENS) ve DREZ (Dorsal Root Entry Zone) lezyonu gibi uygulamalar gerekebilir.

Periferik sinir travmasından hemen sonraki ve iyileşme dönemindeki hücresel ve moleküler yanıtlar ayrıntılı olarak çalışılmıştır (105, 106, 107). Aksonal rejenerasyonu ve nöronal yaşamı uyaran ajanların kullanımı planlanmıştır. Ek olarak sinir greftlerinin hücre ve moleküler çalışmalar ile kombine edilerek iletiminin artırılması araştırılan bir diğer konudur. Sinir tamirinde optimal başarının elde edilmesi açısından dikiş yönteminin yanı sıra farklı uygulamalarda denenmiştir. İlk akla gelenler fibrin yapıştırıcı ve lazer kaynağıdır. Fibrin yapıştırma ilk kez 1940'larda gündeme gelmiş, bu dönemden sonraki hiçbir çalışmada bu yöntemin dikiş uygulamasına üstünlüğü gösterilmemiştir (108). Lazer tamiri özellikle skar dokusunun azaltılması açısından önerilmektedir. Diğer avantajları manuplasyonunun azalması ve su sızdırmaz tarzdaki epinöral tamirdir. Pratik olarak lazer tamirinin stabilize edilmesi için en azından bir sütür uygulanmalıdır. Dikişe tam olarak bir alternatif oluşturulmamasına karşılık uçlar arasında gerilmenin olmadığı durumlarda kullanılabilir.

Periferik sinir yaralanmasında cerrahi olumsuz etkileyen faktörlerin başında skar oluşumu gelmektedir. Skar dokusunun azaltılması iyileşmeyi arttıracaktır. Bu amaçla deneysel birçok madde ve yöntem denenmiştir (109, 110,111).

Galen'in tendon ile siniri iki farklı yapı olarak tanımlamasından bugüne dek geçen süre içinde elde edilen bunca ilerlemeye rağmen alınan yol çok tatmin edici değildir. Periferik sinir yaralanması geçirmiş hastayı değerlendirirken sonuca etki etmesi olası lokal ve genel tüm faktörler düşünülmelidir. Takip ve tedavi ile tedavi sonrası rehabilitasyon çalışmalarının multidisipliner bir yaklaşım içinde çok uzun ve sabır gerektiren bir süreci kapsayacağı hastaya ve yakınlarına anlatılmalı, böylece katılımları da sağlanmalıdır. Yapılacak deneysel ve klinik çalışmalar gelecekte periferik sinir yaralanmalarının tedavisinde yeni ufuklar açılmasını sağlayacaktır.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışmada yetişkin 20 adet her biri yaklaşık 250–350 gr olan, 6–12 aylık olgun dişi olan ve herhangi bir sağlık sorunu bulunmayan *Wistar* türü rat kullanıldı. Ratlar, Gülhane Askeri Tıp Akademisi Komutanlığı Hayvan Deneyleri Etik Kurulu'nun 14 Aralık 2007 tarih ve 07/94 sayılı izini ile Gülhane Askeri Tıp Akademisi Araştırma Merkezi'nden, tedavide kullanılan Co-60 teleterapi cihazı(Teratron 780, Nordion, Canada) Radyasyon Onkolojisi AD tarafından ve EMG için kullanılan Medelec Synergy (Viasys-USA) marka cihaz Nöroloji Kliniği AD tarafından sağlanmıştır.

Çalışmada kullanılan cihaz ve maddeler:

1. Mikroşirurji el aletleri
2. Klip (Sugita geçici anevrizma klipi; Mizuho Ikakogyo, Tokyo, Japan)
3. Dijital fotoğraf makinesi (Canon G5, Japan)
4. EMG cihazı
5. Co-60 teleterapi cihazı (Şekil 3.1)
6. Ultramikrotom cihazı (Leica Reichert Supernova, Germany) (Şekil 3.2)
7. Histopatolojik inceleme için mikroskop (Nikon Eklipse E600, Japan)



Şekil 3,1: Co-60 teleterapi cihazı (Teratron 780, Nordion, Canada).



Şekil 3,2. Ultramikrotom cihazı (Leica Reichert Supernova, Germany)

3.1. Gruplar

Çalışmada kullanılan 20 adet Wistar rat 2 gruba ayrılmıştır (Şekil 3.1,1).

1.Grup: Sol siyatik sinir lezyonu yapılan ve RT alan deney grubu (n=10).

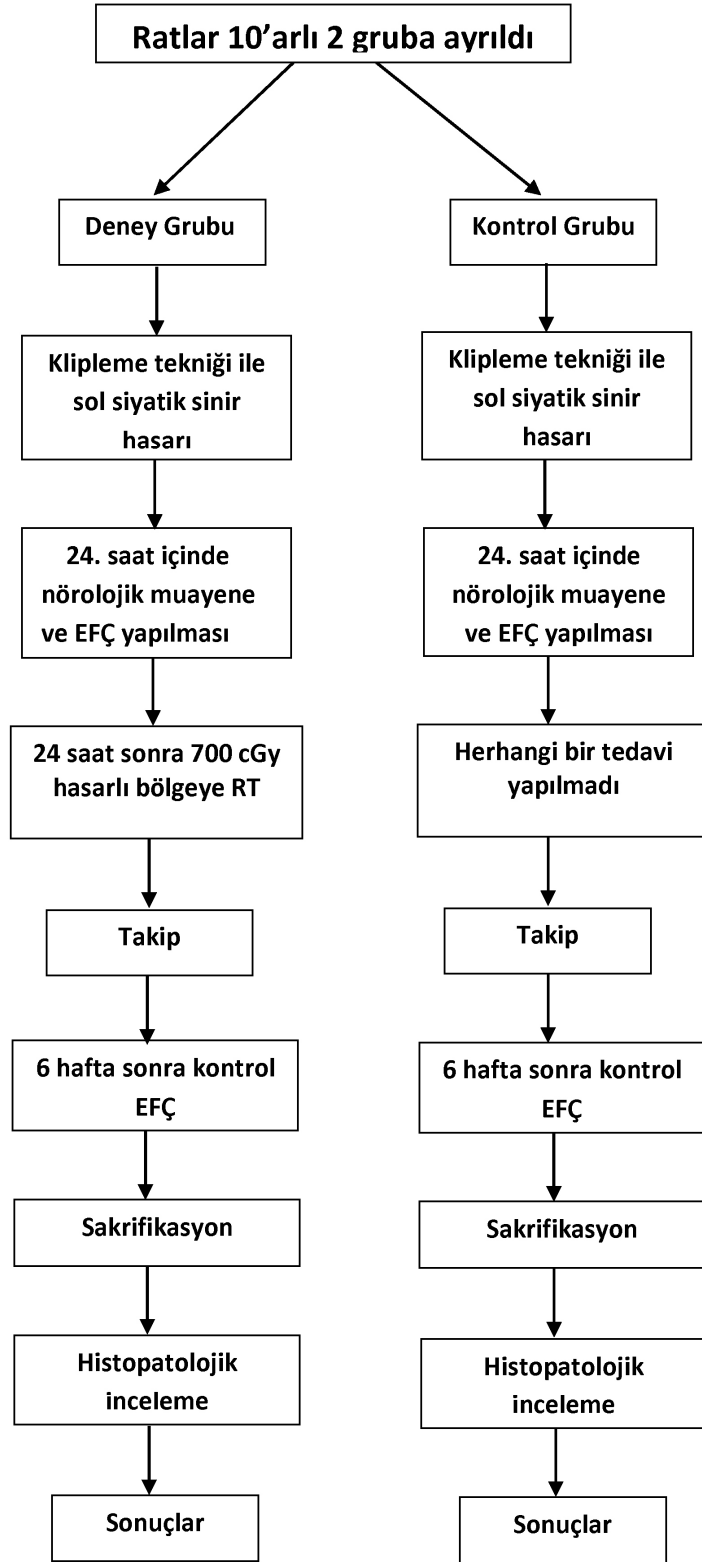
2.Grup: Sol siyatik sinir lezyonu yapılan ve RT almayan kontrol grubu (n=10).

Ratların normal fizyolojisi korunarak, beslenme şekillerinde değişiklik yapılmadı. Ratlar sabah 6 akşam 6 arasında ışık/karanlık siklusunda tutuldu.

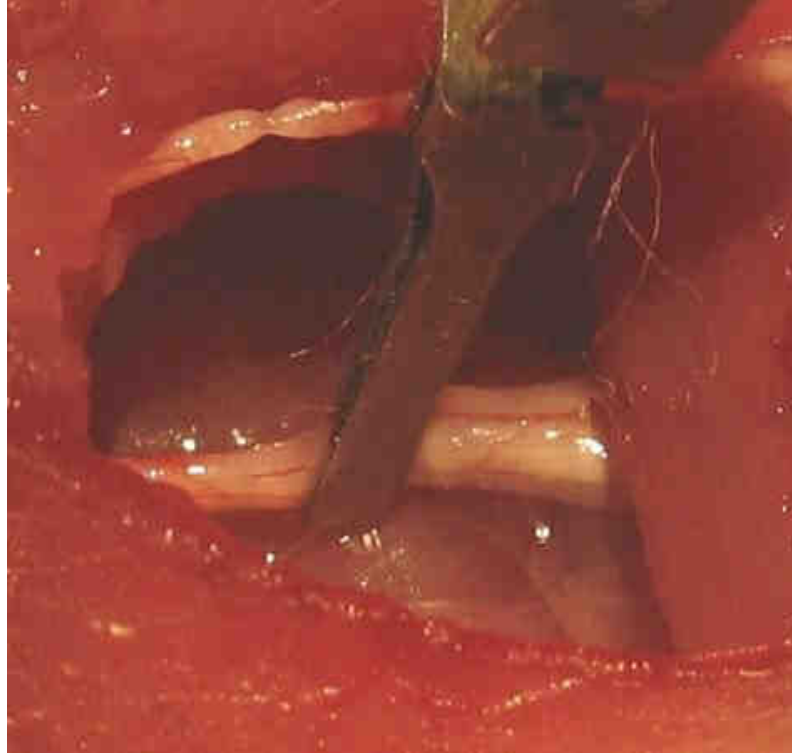
3.2. Operasyon

Operasyon Gülhane Askeri Tıp Akademisi Araştırma-Geliştirme Merkezi'nin Mikro Cerrahi bölümünde yapıldı. Ratların anesteziinde intraperitoneal 35mg/kg ketamin hidroklorid (ketalar, Parke-Davis, England) ve 5 mg/kg xylazine (Rompun, Bayer Vital, Germany) kullanıldı.

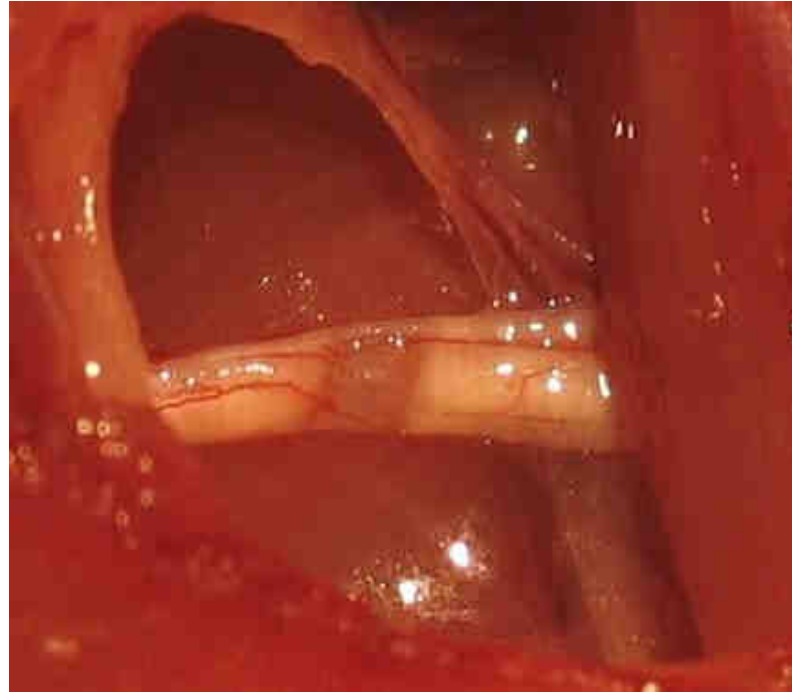
Ratlar prone pozisyonda yatırıldı. Uyluk kısımları uygun şekilde tıraş edilerek, Povidone-iodine ile temizlendi. Aseptik teknikle mikroskop altında sol siyatik sinirin 1,5–2 cm. segmenti görülecek şekilde ve gluteus kası ayıran posteriorndan longitudinal insizyonla açıldı. Gelfoam ile kanama kontrolü yapıldı. Siyatik sinir ortaya konduktan sonra anevrizmalarda kullandığımız geçici klip, yaklaşık 250 gf tutma gücü ile 1/3 distal kısmı kullanılarak siyatik sinir orta kısmından kliplendi (Şekil 3.2,1) (114). 5 dakika beklendikten sonra klipler çıkarıldı (Şekil 3.2,2). Kas fasiası 4-0 suture (Ethicon Vicryl Johnson&Johnson, USA) ile devamlı suture şeklinde dikildi ve 4-0 nylon suture (Ethicon, Johnson&Johnson, USA) ile cilt anatomik olarak kapatıldı. Bipolar elektrokoter sinire hasar verebileceğinden kullanılmadı. Operasyon sonrası enfeksiyonu önlemek için içme suyunun içinde %0.02 amoksisilin profilaktik olarak verildi. Altı hafta sonra kontrol elektrofizyolojik çalışmaları yapılarak hayvanların hepsi aşırı doz anestezi altında sakrifiye edildi.



Şekil 3.1,1. Yapılan çalışmanın algoritması. (EFÇ: Elektrofizyolojik çalışma, RT: Radyoterapi)



Şekil 3.2,1. Siyatik sinir klip uygulaması.



Şekil 3.2,2. Siyatik sinir kliplendikten 5 dakika sonra.

3.3. Elektrofizyolojik Değerlendirme

22. ve 24.saatler arasında RT verilmeden önce ratlara ülhane Askeri Tıp Akademisi Nöroloji AD'da elektrofizyolojik inceleme yapılmak üzere ratlara anestezi uygulandı. Ratların anestezisinde intraperitoneal 35mg/kg ketamin hidroklorid (ketalar, Parke-Davis, England) ve 5 mg/kg xylazine (Rompun, Bayer Vital, Germany) kullanıldı.

Elektrofizyolojik incelemeler 22-23 °C sıcaklıkta sessiz bir odada, 35 °C ısı tablası kullanılarak Medelec Synergy (Viasys, USA) marka cihazla yapıldı. Tüm kayıtlarda subkutan iğne elektrotlar kullanıldı. Birleşik kas aksiyon potansiyeli (BKAP) kayıtları; aktif elektrot tibialis anterior kası üzerine yerleştirilirken, referans elektrot ekstremitte distaline sesiz bölgeye kasın tendonu üzerine yerleştirildi. Toprak elektrot hayvanın toraks eksternaline yerleştirildi.

Stimölasyon için subkutan 2 iğne elektrot kullanıldı. Katot ve anot arasındaki mesafe 1 cm olarak tutuldu. Elektrotlar sakral pleksus üzerine hasarlanan kısmın 1,5 cm proksimaline siyatik notchda (girinti) yerleştirildi ve stimüle edildi.

Stimulus süresi (Duration) 0,05 ms tutuldu ve stimulus yoğunluğu (intensity) kastan alınan minimum cevaba göre artefaktları azaltmak için en alt seviyede tutularak uyarıldı. Filtre ayarları 1Hz-5KHz; sweep (süpürme süresi) 1ms/div, ve sensitivite 0,5mV/div. idi.

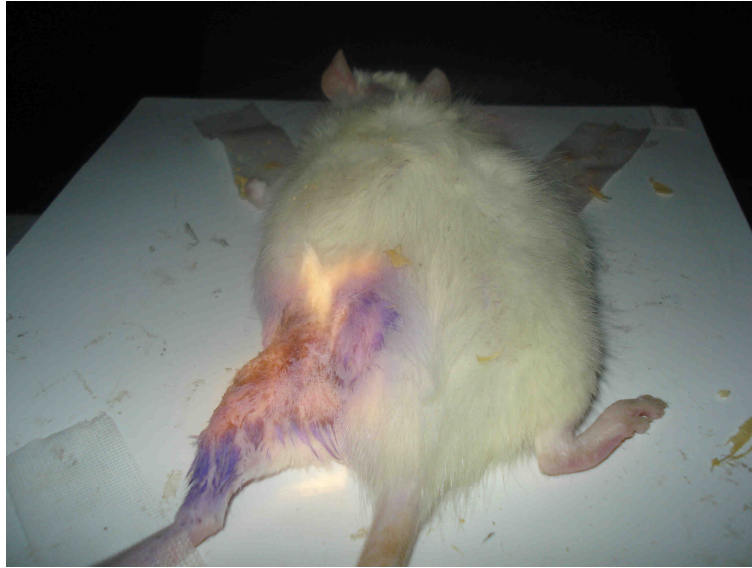
Latanslar BKAP'nin başlangıcından ölçüldü. Amplitüd; Baseline-Pik olarak ölçüldü(Temel çizgi pik amplitüdü).

3.4.Radyasyon Tedavisi

RT, sinir hasarından 24 saat sonra elektrofizyolojik tetkikleri tamamlanan ratlara, anestezi altında tek doz 700 cGy Co-60 teleterapi cihazıyla 1. gruba uygulandı (Şekil 3.4.1). Uygulanan doz ve tedavi süresi siyatik sinir derinliği olan 0,5 cm de hesaplandı (118).



Şekil 3.3.1. Ratlara EFÇ yapılırken



Şekil 3.4.1. Ratlara RT uygulanırken.

3.5.Nörolojik Muayene:

Siyatik sinir fonksiyonu, anormal ayak postürü, ayak parmağını sürümesi, ayak dorsifleksiyonu ve plantar fleksiyonuna göre değerlendirildi (Şekil 3.5.1).



Şekil 3.5.1. Ratlarda oluşan düşük ayak.

3.6. Histopatolojik Çalışma

Çalışmanın sonunda hayvanlar aşırı doz anestezikle öldürüldükten sonra siyatik sinir ve etrafı skar dokusu en blok halinde kaldırıldı ve %2,5'lük glutaraldehit ile tespit edildi, araldite gömüldü. Bloklardan ultramikrotomda (Leica Reichert Supernova, Germany) 1 µm'lik yarı ince kesitler alındı. Alınan kesitler toluidin mavisi ile boyanarak periferik sinir dokusu değerlendirildi. Her grup için akson ve miyelin histolojisi, aksonal dejenerasyon olup olmadığı, schwann hücre sayısında artış olup olmadığı, miyelin kılıf kalınlığında azalma olup olmadığı ve endonöral mesafe değişiklikleri kontrol edildi.

3.7.İstatiksel Analiz

İstatiksel analiz için SPSS for Windows 15.0 (SPSS Inc., Chicago, Il., USA) kullanıldı. Veriler ortalama \pm SD olarak ifade edildi. Ölçüm değerlerinin normal dağılıma uygunluğu grafiksel olarak ve Shapiro-Wilk testi ile incelendi. Veriler normal dağılıma uymadığından ve bilinen dönüşüm yöntemleri ile normal dağılıma uygun hale getirilemediğinden non-parametrik testler kullanıldı. Deney ve kontrol gruplarının başlangıç ile gözlem sonu değerlerini karşılaştırmak için Wilcoxon eşleştirilmiş iki örnekleme testi, latans ve amplitüd değişkenlerinin deney ve kontrol grupları arasındaki karşılaştırması için ise Mann-Whitney U testi kullanıldı. Deney grubunda yer almanın kontrol grubunda yer almaya göre oluşturduğu risk artışını belirlemek üzere OR (odds ratio) değerleri hesaplandı. İstatistiksel kararlarda $p \leq 0.05$ değeri anlamlı farklılığın göstergesi olarak kabul edildi.

4. BULGULAR

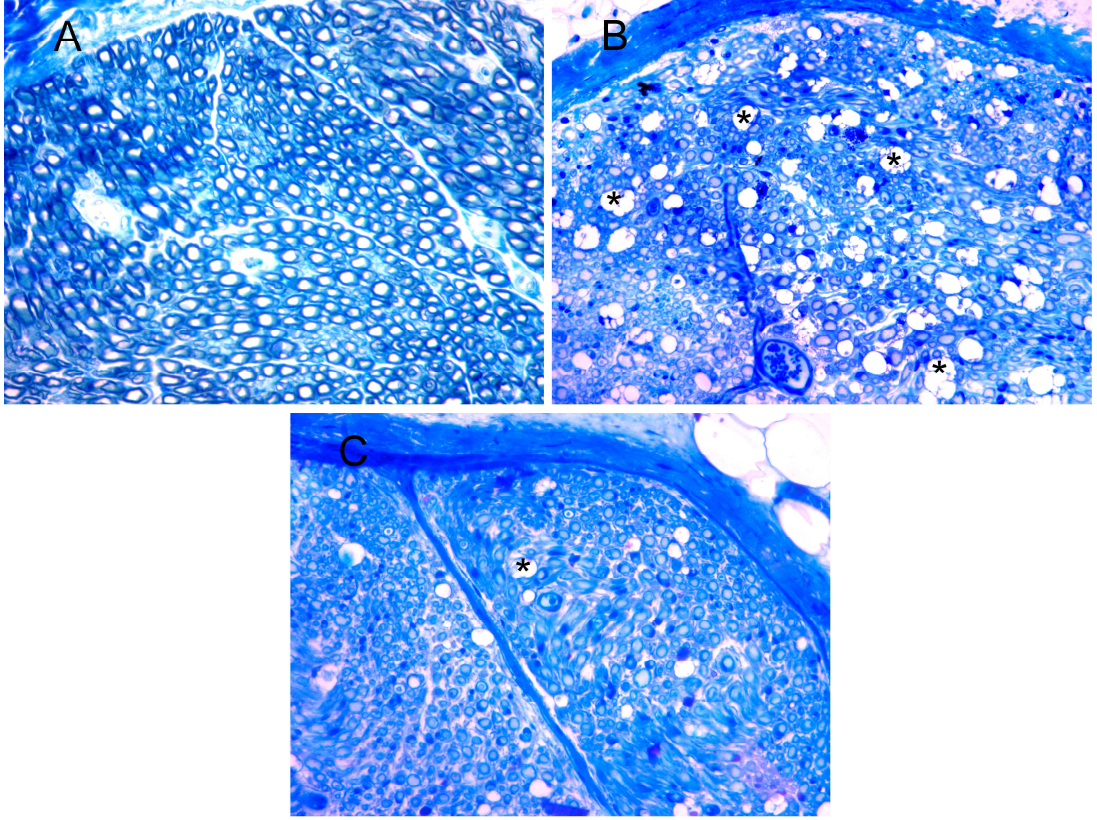
Peroperatif dönemde her iki gruptan birer rat öldü. Kalan tüm ratlarda periferik sinir hasarı gözlemlendi.

4.1 Nörolojik Muayene

Ratların nörolojik muayenelerinde, anormal ayak postürü, ayak parmağını sürümesi, ayak dorsifleksiyon zafiyeti olduğu görüldü. 6 hafta sonra ratlar sakrifiye edilmeden önce yapılan nörolojik muayenelerinde grupları karşılaştırabilecek detaylı muayene yapılamadı.

4.2 Histopatolojik Bulgular

Klip uygulanmayan normal siyatik sinir incelemesinde periferik sinir dokusunun bağ dokusu kılıfları, miyelin kılıf kalınlığı ve akson yapısı normal histolojik görünüme sahiptir (Şekil 4.2,1).



Şekil 4.2,1. **A.** Kliplleme uygulanmayan normal siyatik sinire ait yarı ince kesitte periferik sinir dokusunun normal histolojik görünümü (Toluidin mavisi x40). **B.** Düşük doz radyoterapi uygulanmamış grupta vakuolizasyon (yıldız) ve aksonal dejenerasyon ve endonöral mesafede artış belirgin olarak gözlenmekte. (Toluidin mavisi x40). **C.** Düşük doz radyoterapi uygulanmış grupta vakuolizasyon (yıldız) ve aksonal dejenerasyon daha az gözlendi. Endonöral mesafedeki artış ise minimal seviyede izlendi.(Toluidin mavisi x40).

Histopatolojik inceleme, elektrofizyolojik çalışma temel alınarak gruplardaki motor sinir iletisi en iyi, orta ve en kötü sonuçlara sahip ratlara yapıldı. Periferik sinirde kliplleme yöntemiyle mekanik hasar oluşturulmuş gruba ait kesitlerde aksonal dejenerasyon, miyelin kılıfta incelme ve vakuolizasyon gözlendi. Endonöral mesafede belirgin artış saptanmıştır (Şekil 4.2,1). Mekanik hasar sonrasında düşük doz radyoterapi uygulanmış grupta

ise aksonal dejenerasyon ve vakuolizasyon radyoterapi uygulanmamış gruba oranla daha az olarak gözlemlendi. Endonöral mesafede radyoterapi uygulanmamış gruptan daha az artış olduğu gözlemlendi. (Şekil 4.2,1). Sonuçlar Tablo 4,2 de özetlenmiştir.

Tablo 4,2. Periferik Sinir Dokusunun Histolojik Değerlendirilmesi.

Gruplar	Miyelin Kalınlığında Azalma	Schwann Hücre Sayısında Artış	Vakuolizasyon	Endonöral Mesafede Artış
Normal siyatik sinir	-	-	-	-
RT1	+	+	-	+
RT2	+	+	-	+
RT3	++	++	+	++
KG1	++	++	++	++
KG2	+++	++	++	++
KG3	+++	++	+++	++

Kısaltmalar: RT1; RT almış deney grubundaki EFÇ'si iyi olan rat. RT2; RT almış deney grubundaki EFÇ'si iyi olan rat. RT3; RT almış deney grubundaki EFÇ'sinde kısmen düzelme olan rat. KG1; RT almamış kontrol grubundaki EFÇ'si en iyi olan rat. KG2; RT almamış kontrol grubundaki EFÇ'si kötü olan rat. KG3; RT almamış kontrol grubundaki EFÇ'si en kötü olan rat.

4.3. Elektrofizyolojik Bulgular:

Deney kapsamında kullanılan 18 ratın lezyon oluşturulduktan sonraki başlangıç latans ve amplitüd değerleri Tablo 4.3,1'de verilmiştir.

Tablo 4.3,1. Deney ve Kontrol grubunun lezyon oluşturulduktan sonraki başlangıç değerleri

Grup	Değişken	Minimum	Maksimum	Mean	Std. Deviation
Deney	Latans(ms)	0.00	1.70	0.29	0.61
	Amplitüd(mV)	0.00	0.50	0.10	0.20
Kontrol	Latans(ms)	0.00	2.35	0.91	1.10
	Amplitüd(mV)	0.00	1.10	0.36	0.45

Çalışma kapsamında hasar oluşturulan ve çalışma süresince hayatta kalan 18 ratın başlangıç latans ($Z=1.316$; $p=.297$) ve amplitüd ($Z=1.316$; $p=0.297$) sıra numaralı ortalamaları deney ve kontrol gruplarına göre farksızdır. Ratlar hasar oluşturulmasından sonra her iki gruba rastgele dağıtılmıştır.

Deney grubuna düşük doz RT uygulandıktan sonra, 6 hafta süre ile gözlem altında tutulan deney ve kontrol grubundaki ratlardan ölçüm değerleri tekrar elde edilmiştir (Tablo 4.3,2).

Çalışmanın başlangıcında ve sonucunda ölçülen latans değerleri gruplardan bağımsız olarak incelendiğinde; 18 ratın 11'inde (%61.11) latans değerinin yükseldiği, 5'inde (%27.78) düştüğü ve 2 ratta (%11.11) ise değişmediği gözlemlendi. Amplitüd değerinde ise; 18 ratın 12'sinde (%66.67) amplitüd değerinin yükseldiği, 4'ünde (%22.22) düştüğü ve 2 ratta (%11.11) ise değişme olmadığı görüldü.

Tablo 4.3,2. Deney ve Kontrol grubunun gözlem sonu değerleri (6 hafta sonra)

Grup	Değişken	Minimum	Maksimum	Mean	Std. Deviation
Deney	Latans(ms)	0.70	1.80	1.14	0.36
	Amplitüd(mV)	0.30	2.30	1.08	0.57
Kontrol	Latans(ms)	0.00	2.85	0.93	1.05
	Amplitüd(mV)	0.00	2.30	0.78	1.02

Latans Değeri

Latans değerindeki değişime gruplar bazında bakıldığında; deney grubundaki 9 ratın 8'inde (%88.89) latans değeri artarken sadece 1 ratta (%11.11) latans değeri azalmıştır. Deney grubunda latans değeri tedavi öncesi ile sonrası arasında istatistiksel olarak farklıdır ($Z=2.077$; $p=0.038$). Tedaviye başlanmadan önceki latans değerleri göz önüne alındığında; 7 ratda hiç latans değeri alınamazken, RT sonrası 7 ratda latans değeri ortaya çıktığı görülmüştür. Yani bu ratlarda hiç uyarı yokken, uyarı başlamıştır. 1 ratda latans değerinin tedavi öncesine göre azaldığı, 1 ratda ise latans değerinde tedavi öncesine göre artma olduğu görülmüştür. Bu durumda, tedavinin latans değerinin üzerinde olumlu(iyileştirici) etkisi gözlemlendi.

Kontrol grubundaki 9 rat ele alındığında ise, 3 ratta (%33.33) latans değeri artarken, 4 ratta (%44.44) azalmış ve 2 ratta (%22.23) ise değişmediği gözlenmiştir. Deney ve kontrol grupları arasında latans değerindeki değişim istatistiksel olarak farksızdır ($Z=0.000$; $p=1.000$). Kontrol grubundaki ratlarda başlangıca göre latans değerinde anlamlı bir değişiklik olmamıştır.

Deney ve kontrol grubunda yer almanın latans artışını ne oranda etkilediğini belirleyebilmek amacı ile OR (odds ratio) hesaplandı. Buna göre

deney grubunda yer alan bir ratın latans değerinin yükselmesi olasılığı kontrol grubundaki bir rata göre 16 kat daha fazladır. Bu olasılık artışının %95 güven aralığı ise; en az 1.32 en fazla 194,62 kat olacaktır. Daha öncede belirttiğimiz gibi, tedavinin latans değerini artırmasının iyileşmeye iyi yönde katkısı gözlemlendi.

Amplitüd Değeri

Amplitüd değerindeki değişime gruplar bazında bakıldığında; deney grubundaki 9 ratın tamamında (%100,00) amplitüd değeri artmıştır. Tedavinin amplitüd değerini arttırıcı etkisi istatistiksel olarak da anlamlıdır ($Z=2.666$; $p=0.008$). Amplitüd değerinin artışı bize aksonal iyileşme olduğunu gösteriyor.

Kontrol grubundaki 9 ratın sadece 3'ünde (%33.33) amplitüd değeri artarken, 4 'ünde (%44.44) azalmış ve 2 ratta (%22.23) ise değişmemiştir. Kontrol grubundaki amplitüd değişimi istatistiksel olarak anlamlı değildir ($Z=0.677$; $p=0.498$).

Amplitüd değerindeki artışta, deney grubunda yer almanın kontrol grubunda yer almaya göre oluşturacağı OR olasılığı deney grubundaki tüm ratlarda amplitüd değerinde yükselme görüldüğünden dolayı hesaplanamamıştır.

Genel tablo olarak bakıldığında deney grubunda ki 9 hayvanda düzelme olduğu, kontrol grubundaki ratların 3'ünde düzelme, 1'inde değişiklik olmadığı ve 5'inde ise kötüleşme olduğu görüldü (Tablo 4.3,3).

Tablo 4.3,3. Ratların genel sonucu.

Grup parametre	Deney grubu (n=9)	Kontrol grubu (n=9)
Düzelme	9	3
Değişme yok	-	1
Kötüleşme	-	5

5. TARTIŞMA

Pergamonlu Galen (MS 129-199), ilk kez sinir ile tendonu birbirinden farklı iki yapı olarak tanımlamıştır (112). Anthonie Van Leeuwenhoek ise 1674 yılında miyelinli sinir lifini ortaya koymuştur. William Hunter'ın öğrencisi olan Cruikshank (1776), köpeklerde vagotomi sonrasında sinirin rejenere olduğunu gözlemlemiş, ancak 1795 yılına dek bu gözlemlerini yayınlamamıştır. Ehrenberg 1833 yılında sinir hücresini tanımlamıştır. Robert Remak 1838 yılında "Observationes anatomicae et microscopicae de systematis nervosi struetura" başlıklı tezinde miyelinli liflerin her birinin "fibra primitiva"yı içerdiğini ortaya koymuştur. Bu yapılar daha sonra, Purkinje tarafından (1839) "axis silindirleri" olarak yeniden adlandırılmıştır. Theodore Schwann (1839) sinir liflerinin Schwann hücresi adını verdiği tek bir başlangıç hücresinden oluştuğunu düşünmüş, ancak bu görüşü Ramon ve Cajal'ın 1913 yılında yayınlanan makalelerine dek diğer araştırmacılar tarafından benimsenmemiştir. Valentin (1836) ve Purkinje (1839) sinir hücre cismini ve "axis silindirlerini" bitişik ancak farklı yapılar olarak tanımlamışlardır. Waldeyer Hartz (1891) ise ilk kez "neuron" terimini kullanan kişi olmuştur (112).

Bu önemli tanımlamalardan günümüze dek geçen zaman süresince, özellikle yaralanma sonrası gelişen fizyopatolojik değişiklikler ve iyileşme süreci hakkında çok önemli bilgiler ortaya konmasına rağmen alınan yol çok tatmin edici değildir. Periferik sinir yaralanmasında cerrahi tedavisinde ve postoperatif adezyonlar ile epinöral skar oluşumuyla ilgili birçok çalışma yapılmıştır. Bu çalışmalarda amaçlardan önemli basamağı periferik sinir cerrahisi sonrası oluşacak epinöral skar oluşumunu azaltmak oluşturmaktadır. Fakat intranöral skar oluşumunu önlemeye yönelik fazla çalışma bulunmamaktadır. Epinöral skar oluşumunu önlemek için yapılan çalışmalarda amaç, skar dokusu oluşumunu engellemek, cerrahi tedavinin başarı şansını

artırmak ve sonraki cerrahi tedavi gerekliliğini ve komplikasyonlarını azaltmaktır. Epinöral skar dokusu oluşumunun azaltılması fonksiyonel bozulmaların önlenmesi için önemlidir. Epinöral fibrozis azalır veya hiç olmazsa gerekli revizyon cerrahisinin yol açacağı iatrojenik yaralanmayı da azaltacaktır.

Skar dokusu periferal sinir cerrahisinin önlenemez bir sonucudur ve ağrıya neden olduğu kadar sinirlerin gerilmesi ve/veya kompresyonuna bağlı duyuşsal ve motor defisite neden olur(3,113). Cerrahinin başarısını artırmak amacıyla periferal sinir cerrahisi veya travmasından sonra oluşacak epinöral skar dokusunun oluşumunu önlemek için çeşitli çalışmalar yapılmıştır. Otolog bariyer olarak ven veya pedikül flep, subkutanöz yağ dokusu içeren serbest flep, fascia veya kas, siniri sarmak için kullanılmıştır. Semirijid silikon cuff gibi bazı yabancı elastik materyaller veya sistemik olarak kullanılan cis-hidroksiprolin gibi farmakolojik ajanlar deneysel olarak araştırılmıştır. Topikal ajan olarak kullanılan karbonhidrat polimer jeli periferal cerrahi ve lokal travma sonrası epinöral skarlaşmayı azalttığı gösterilmiştir(114-117).

Görgülü ve arkadaşları(118), tek doz düşük radyasyonun cerrahiden 24 saat sonra epinöral fibrozis üzerine sonuçlarını değerlendirmişler ve bu uygulama skar dokusu oluşumunu engellerken, enfeksiyon, sinir yapılarının mekanik kompresyonuna sebep olabilecek yabancı materyallerin kullanılmasına gerek olmadığını göstermişlerdir. Düşük doz radyoterapi verilen sinirlerde daha az skar dokusu oluştuğu gözlemlenmiştir. Düşük doz radyoterapi ile tedavi edilen sinirlerin tedavi almayan gruba göre yapışıklık ve sinirin çevre dokudan ayrılabilirlik skorları anlamlı olarak daha düşük bulunmuştur. Kontüzyon sonrası oluşan fibrozis, anastomoz veya diseksiyon sonrası oluşan fibrozisten daha belirgin olup, bu da kontüzyonun fibrozisi daha güçlü stimüle ettiğini göstermiştir. Tedavi gruplarında RT'den sonra fibroblast/fibrosit sayılarında anlamlı düşüş görülmüştür ($p < 0,05$). Yüksek doz RT'nin periferik sinirdeki epinöral fibrozisi artırdığı tespit edilmiştir. Oysaki düşük doz RT normal sinirlerde fibroblast/fibrosit oranlarında bir artışa sebep olmamış belirgin morfolojik değişimler gözlemlenmemiştir. Hem kontrol hem

de tedavi gruplarında çok az skar dokularının içinde çok az inflamatuvar hücreler bulunmuş ve gruplar arasında inflamatuvar hücrelerin sayı ve tipleri açısından anlamlı farklar tespit edilmemiştir ($p>0,05$). Bu da belirgin inflamatuvar reaksiyonun düşük doz RT ile oluşmadığını göstermiş. 6 hafta sonra RT alan veya almayan fareler arasında siyatik sinir fonksiyonları açısından bir farklılık saptanmamıştır.

Çeşitli spinal kord yaralanmalı deneysel modellerde, hasarlanmış spinal korda X ışınlanma yapılması sonrası lökomotor fonksiyonlarda iyileşme olduğu gösterilmiştir. Önceki yıllarda yapılan çalışmalarda düşük doz radyasyonun spinal kord yaralanmasında doku kaybını ve kavitasyonunu azaltarak, kısmi lökomotor fonksiyonların geri dönüşünü indüklediği bulunmuştur (119,120). Son zamanlarda ise düşük doz radyasyonun spinal kord kontüzyon yaralanmalarında lökomotor fonksiyonları düzelttiği ve spinal kord dokusunu kurtardığı bildirilmiştir (121,122). X ışının etkilerinin büyük kısmının reaktif oksijen parçalarının (ROS) oluşumuna bağlı olduğu düşünülmüştür. Spinal kord dokusundaki hücresel hedefler bilinmemesine rağmen, bu ROS (örneğin O_2^- , H_2O_2 ve OH^-) biyomoleküllerle reaksiyona girmektedir (123). Radyasyonun antiproliferatif etkileri reaktif astrosit ve mikroglia, endotelial hücreler gibi nörodejenerasyonu artırıcı diğer hücre tiplerinin sayısını azalttığı ileri sürülmüştür (124). Diğer bir olasılık ise radyasyon almış dokuların nöroprotektif faktör üretmesiyle ilgilidir. Örneğin, spinal kordun ışınlanması vasküler endotelial growth faktör (VEGF) üretimini artırabilir ki buda kontüzyon yaralanması sonrası lökomotor fonksiyon iyileşmesini sağlayabilir (125,126).

Son zamanlarda spinal kord kontüzyon yaralanmasında X ışınlanmasının etkileri açısından birçok çalışma yayımlanmıştır. Kalderon ve arkadaşları 20 Gy ışınlanmanın yaralanmadan 8 gün sonra 10 günlük verilen dozun intraspinal sıvı basıncını azaltma gereği doğmasına rağmen ratlarda spinal kord kontüzyon sonrası oluşan doku dejenerasyonunu azalttığını bulmuşlardır. Bir başka çalışmada tam tersi, 22 Gy ışınlanmanın kontüzyon yaralanmasından sonra lökomotor iyileşmede etkisiz kaldığı gösterilmiştir(127). Bu tezat durum,

ışınlamanın değişik durumlarda ve değişik doz aralığında yapılması sonucu oluşmuş olabilir. Örneğin ışınlamanın total dozu göz önüne alındığında, yüksek oranlarda ışınlama dozu hücre ölümünü artırabilmekte iken, düşük oranlarda ışınlama c-jun, jun-B ve c-fos gibi redoks sinyalleşmesiyle ilişkili çeşitli protoonkogenlerin ekspresyonunun stimüle edilmesinde daha etkili olduğu gösterilmiştir (128). Bununla birlikte doku penetrasyonu nedeniyle ışınlama dozu düştüğünde spinal korda uygulanan total ışınlama dozunun kontrol edilmesi zor olabilir. Her ne kadar X ışınlaması lökomotor skorları artırmasa da, reaktif astrogliazis büyük oranda azalır ki, bu da astrositleri öldürmek için ışınlamanın yeterli olduğunu gösterir. Aksine, başka bir çalışmada, hasarlı spinal korda uygulanan 25 Gy X ışınının astrosit miktarını düşürmediğini, ancak mikrogliaların daha az bulunmasına neden olduğunu göstermişlerdir (119). X ışının etkilerindeki farklılıkları bertaraf etmek için, ışınlamanın etkinliğini optimize etmek amacıyla doz miktarı, total doz ve spektral enerjideki varyasyonların sistematik biçimde değerlendirilmesi gerekmektedir.

Sinir tamirinde optimal başarının elde edilmesi açısından cerrahi tedavinin yanı sıra farklı uygulamalarda denenmiştir. İlk akla gelenler fibrin yapıştırıcı ve lazer kaynağıdır. Fibrin yapıştırma ilk kez 1940'larda gündeme gelmiş, bu dönemden sonraki hiçbir çalışmada bu yöntemin dikiş uygulamasına üstünlüğü gösterilmemiştir (108). Lazer tamiri özellikle skar dokusunun azaltılması açısından önerilmektedir. Diğer avantajları manuplasyonunun azalması ve su sızdırmaz tarzdaki epinöral tamirdir. Pratik olarak lazer tamirinin stabilize edilmesi için en azından bir sütür uygulanmalıdır. Cerrahi tedaviye tam olarak bir alternatif oluşturulmasına karşılık uçlar arasında gerilmenin olmadığı durumlarda kullanılabilir. Ancak halen bu yöntemlerin klinik sonucu ne kadar etkileyeceği tam olarak bilinmemektedir. Periferik sinir yaralanmasında cerrahiye olumsuz etkileyen faktörlerin başında skar oluşumu gelmektedir. Skar dokusunun azaltılması iyileşmeyi artıracaktır. Bu amaçla deneysel birçok madde ve yöntem denenmiştir(109, 110, 111).

İnsanlarda RT uygulaması karsinogenezis olasılığını artırabilir. Hala hazırda, RT pterygium, otoimmün hastalıklar, hemanjiomlar ve vasküler restenozisin engellenmesi gibi bazı benign hastalıkların tedavisinde kullanılmaktadır(6-15). Uzun yıllardır düşük doz RT, cerrahinin neden olabileceği keloid, heterotopik kemik oluşumunu engellemek amacıyla klinik olarak kullanılmıştır. Tüm bu benign hastalıklarda bazı lokal eritemler dışında çok büyük komplikasyonlar bildirilmemiştir(15). Enfeksiyon, hematoma veya yara açılması insidansında artma olmamıştır. Keloid oluşumunu engellemek amacıyla uzun süre takip edilen geniş skalalı çalışmalarda sekonder karsinogenezis rapor edilmemiştir(7, 9, 11, 13, 14). Bu durum periferik sinir içinde beklenmemektedir. Böylece, ekstremitenin sadece sınırlı bir alanı radyasyon alması amaçlanmıştır. Bununla birlikte bu tip profilaktik tedavi çocuklar, adolesanlar ve gebeler için uygun değildir. (118)

Bilindiği gibi skar oluşumu sonucu kas güçsüzlüğü yanında sinirin kompresyonuna ve traksiyonuna bağlı anormal duyu, parestezi ve ağrı gibi klinik semptomlarda oluşabilir(3,129).

Skar dokusu formasyonunu önlemede düşük doz RT'nin avantajları vardır; operasyon yapılmadığı için enfeksiyon, nöral yapılara mekanik kompresyon gibi komplikasyonlardan kaçınılmış olur. Yüksek doz RT'nin periferik sinirlerde epinöral fibrozisi artırdığı gösterilmiştir. Düşük doz RT sonrası fibroblast sayısındaki azalmanın mekanizması bilinmemektedir. Ancak radyosensitif pluripotent mezenkimal hücrelerin hasar görmesi sonucu fibroblast ve osteoblast büyüme faktörünün sekresyonunun inhibe edilmesine bağlı olduğu mekanizma olarak belirtilmektedir(6,15).

Bizim çalışmamızda hedef, akut ezilme, kronik kompresyon ya da gerilme sonucunda oluşan 3.derece sinir hasarında düşük doz radyoterapi ile intranöral skar oluşumunu azaltarak iyileşmeyi sağlamaktır. Kliplendirme tekniği ile oluşturulan hasar tüm ratlarda başarıyla sağlandı. Bu hasarlanmada aksonotimezis ile nörotimezis arasında bir yaralanma olduğu görüldü. 24.saat içinde yapılan elektrofizyolojik çalışmalarda sol siyatik sinirde hasarı tespit

ettik. Bu çalışmada amplitüd ve latans değerlerinin alınmadığı veya düşük olduğu saptandı. İstatiksel olarak da her 2 grup arasında anlamlı farklılık olmadığı ispatlandı. Hiçbir ratda uygulanan düşük doz RT sonucu erken dönem komplikasyon görülmedi. 6 hafta sonunda yapılan elektrofizyolojik çalışmalarda, deney grubunda kontrol grubuna göre latans ve amplitüd değerlerinde artış olduğu saptandı. Bu da RT'nin iyileşmeyi olumlu yönde etkilediğini göstermiştir.

Hasarın elektrofizyolojik çalışma ile yapılan değerlendirme sonuçlarını histopatolojik inceleme sonuçları da desteklemektedir. Deney ve kontrol grubu karşılaştırıldığında periferik sinirde kliplene yöntemiyle mekanik hasar oluşturulmuş gruba ait kesitlerde aksonal dejenerasyon, miyelin kılıfta incelme ve vakuolizasyon gözlemlendi. Endonöral mesafede artış olduğu saptanmıştır. Hasar sonrasında, düşük doz radyoterapi uygulanmamış grupta ise aksonal dejenerasyon ve vakuolizasyon radyoterapi uygulanmış gruba oranla daha fazla olarak gözlemlendi. Endonöral mesafede ise radyoterapi uygulanmış gruba göre minimal bir artış olduğu gözlemlendi.

Üçüncü derece hasarlarda, endonöryumda ve Schwann hücrelerinin bazal laminalarında hasar vardır. Perinöryum intaktır, ancak gelişmekte olan filizlenmeler endonöryum ve Schwann hücrelerinin hasarlanması yüzünden oluşan skar dokusu boyunca ilerlemek zorundadır. Bu hasarda en önemli şey travmanın lokal reaksiyonu tetiklemesidir. Bu tür interfaziküler hasarlanmalar, elastik endonöryumundan dolayı gergin sinir fibrillerindeki retraksiyonu kapsar. Lokal damarsal yaralanmalar güçlü inflamatuvar yanıtı tetikleyen kanama ve ödeme neden olurlar. Fibroblastlar proliferer olurlar ve hasarlanan kısımda fuziform bir şişkinlik oluşturan yoğun fibröz skar dokusuna neden olurlar. Sıklıkla perinöral skar dokularıyla da sinir dokusu yapışıktır. Bu durumda rejenerasyonun tam olmamasına ve rejenere olan sinir liflerinin yanlış distal reseptörlerle eşleşmesine sebep olabilir. Sağlam kalmış perinöryum yeniden büyüyen sinir liflerini sınırlar. Klinik olarak lezyonun distalinde tam motor, duysal ve otonom kayıp mevcuttur. Elektrofizyolojik inceleme tam denervasyon gösterir. Bu tip hasarda ki fonksiyonel iyileşme tam olmayabilir.

Yeniden büyüyen sinir liflerinin büyüme hızı ikinci derecede (1–2 mm/ gün) olduğu gibidir. Ancak skar dokusu boyunca ilerlemek zorunda olduğundan büyüme hızı buna bağlı olarak daha yavaş olmaktadır.

Epinöryumun sağlam olduğu 3.derece sinir yaralanmalarında 24 saat içinde uygulanacak lokal düşük doz RT'nin intranöral skar oluşumunu azaltarak, aksonal dejenerasyonu ve vakuolizasyonu önlediği görüldü. Periferik sinir yaralanması sonucunda skar dokusu oluşumunun önlenmesi ya da azaltılması sinir rejenerasyonunu artırabileceği gibi sonraki uygulanacak cerrahi girişimi kolaylaştırır ve komplikasyon oranlarının azalmasına sebep olur(118).

Bu tedavide iyileşmenin tam mekanizması bilinmemektedir. Fakat radyasyon almış dokuların nöroprotektif faktör üretmesi, vasküler endotelial growth faktör(VEGF) üretiminin artmış olabileceği ve radyosensitif pluripotent mezenkimal hücrelerin hasar görmesi sonucu fibroblast büyüme faktörünün sekresyonunun inhibe edilmesine bağlı olabileceği düşünülmektedir. Bu mekanizmanın tam ortaya konulabilmesi için daha detaylı fizyolojik ve histopatolojik çalışmaların yapılması gerekmektedir.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Periferik sinir yaralanmalarının fizyopatolojik mekanizması hakkındaki bilgilerimiz moleküler ve hücresele biyolojinin gelişmesine paralel olarak son zamanlarda artmış olmasına rağmen tedavisinde zorluklar devam etmektedir.

Bu çalışmada, temel olarak, akut ezilme, kronik kompresyon ya da gerilme sonucunda oluşabilecek periferik sinir hasarı sonrası lokal uygulanan düşük doz radyoterapinin intranöral skar gelişiminin önlenmesindeki etkisinin sonuçlarını değerlendirdik. Bu anlamda, periferik sinir hasarı sonrasında herhangi bir cerrahi tedavi uygulanmaksızın radyoterapinin etkinliğini elektrofizyolojik çalışma ve histopatolojik olarak değerlendiren literatürdeki ilk çalışmadır.

Sonuç olarak, çalışma protokolünde belirtilen doz ve konsantrasyonlarda,

1. Deney grubundaki elektrofizyolojik çalışma amplitüd ve latans değerlerini, kontrol grubuna göre anlamlı olarak artırdığını,
2. Deney grubunda yer alan bir ratın kontrol grubundaki bir rata göre elektrofizyolojik iyileşme olasılığının daha fazla olduğunu,
3. Histopatolojik olarak kontrol grubunda aksonal dejenerasyonun daha ileri olduğunu,
4. Hiçbir ratda erken dönem komplikasyon gelişmediğini saptadık.

Ayrıca kliplleme tekniği kullanılarak yapılan hasarın Sunderland sınıflamasında 3. derece yaralanmaya uyduğunu ve bu tekniğin deneysel sinir hasarı oluşturmada rahat bir şekilde kullanılabilir olduğunu belirledik.

Bu sonuçlar başka çalışmalarla desteklendiğinde çocuklar, adölesanlar ve gebeler dışında sinir bütünlüğünün bozulmadığı sinir yaralanmalarında akut dönemde düşük doz radyoterapinin uygulanma şansı olabileceğini göstermektedir. RT intranöral skar dokusunu önleyebileceği ve sinir rejenerasyonunu artırabileceği gibi daha sonra uygulanacak olan cerrahi girişimi kolaylaştırabilir ve komplikasyon oranlarının azalmasına sebep olabilir.

Ancak, bu konuda kesin yargılara varabilmek için, gereken radyasyon dozunun eskalasyon ile ilgili ve insanlarda uygulanabilirliği konusunda başka çalışmalar yapılmalıdır.

7. KAYNAKLAR

1. Demircan N, Zileli M. Periferik Sinir Cerrahisi. Ankara, 1.Baskı, Türk Nöroşirurji Derneği Yayınları, 99-107, 2008.
2. McLellan DL. Longitudinal sliding of median nerve during hand movements: A contributory factor in entrapment neuropathy? *Lancet* 1: 633–634, 1975.
3. McLellan DL, Swash M. Longitudinal sliding of the median nerve during movements of the upper limb. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 39: 556–570, 1976.
4. Nakamichi K, Tachibana S. Transverse sliding of the median nerve beneath the flexor retinaculum. *J Hand Surg [Br]* 17B:213–216, 1992.
5. Valls-Sole J, Alvarez J, Nunez M. Limited longitudinal sliding of the median nerve in patients with carpal tunnel syndrome. *Muscle Nerve* 18: 761–767, 1995.
6. Berman B, Bielek HC. Adjunct therapies to surgical management of keloids. *Dermatol Surg*, 22: 126–130, 1996.
7. Borok TL, Bray M, Sinclair I. Role of ionizing irradiation for 393 keloids. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 15: 865–870, 1988.
8. Chaudhry MR, Akhtar S, Duval Saint F, Garner L, Lucente FE. Ear lobe keloids, surgical excision followed by radiation therapy: A 10 year experience. *Ear Nose Throat J* 73: 779–781, 1994.
9. Doornbos JF, Stoffel TJ, Hass HC, Hussey DH, Vigliotti AP, Wen BC, Zahra MK, Sundeen V. The role of kilovoltage irradiation in the treatment of keloids. *Int J Rad Oncol Biol Phys* 18: 833–839, 1990.

10. Healy WL, Lo TC, DeSimone AA, Rask B, Pfeifer BA. Single-dose irradiation for the prevention of heterotopic ossification after total hip arthroplasty: A comparison of doses of five hundred and fifty and seven hundred centigray. *J Bone Joint Surg Am* 77A:590–595, 1995.
11. Klumpar DI, Murray JC, Anscher M. Keloids treated with excision followed by radiation therapy. *J Am Acad Dermatol* 31: 225–231, 1994.
12. Konski A, Pellegrini V, Poulter C, DeVanny J, Rosier R, Evarts CM, Henzler M, Rubin P. Randomized trial comparing single dose versus fractionated irradiation for prevention of heterotopic bone: A preliminary report. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 18: 1139–1142, 1990.
13. Kovalic JJ, Perez CA. Radiation therapy following keloidectomy: A 20 year experience. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 17: 77–80, 1989.
14. Sclafani AP, Gordon L, Chadha M, Romo T. Prevention of earlobe keloid recurrence with postoperative corticosteroid injections versus radiation therapy. *Dermatol Surg* 22: 569–574, 1996.
15. Seegenschmiedt MH, Keilholz L, Martus P, Goldmann A, Wolfel R, Henning F, Sauer R. Prevention of heterotopic ossification about the hip: Final results of two randomized trials in 410 patients using either preoperative or postoperative radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 39: 161–171, 1997.
16. Gerszten PC, Moossy JJ, Bahri S, Kalend A, Martinez AJ. Inhibition of peridural fibrosis after laminectomy using low-dose external beam radiation in a rat model. *Neurosurgery* 44: 597–603, 1999.
17. Gerszten PC, Moossy JJ, Flickinger JC, Gerszten K, Kalend A, Martinez AJ. Inhibition of peridural fibrosis after laminectomy using low-dose external beam radiation in a dog model. *Neurosurgery* 46: 1478–1485, 2000.
18. Temel Nöroşirürji. İmer M. Travmatik Periferik Sinir Yaralanmaları. Ankara, 1.Baskı, Türk Nöroşirürji Derneği Yayınları; 1251-1261, 2005.

19. Lloyd DPC. Neuro patterns controlling transmission of ipsilateral hind limb reflexes in cat. *J Neurophysiol* 6: 293- 315,1943.
20. Afifi AK, Bergman AP. *Functional Neuroanatomy*. New York: McGraw Hill; 15-16, 1998.
21. Oğuz H,Dursun E,Dursun N. *Tıbbi Rehabilitasyon*. İstanbul, 2.Baskı, Nobel Tıp Kitabevi, 87, 2004.
22. Flores AJ, Lavernia CJ, Owens PW. Anatomy and physiology of peripheral nerve injury and repair. *Am J Orthop* 2000;29: 167–173.
23. Breidenbach WB, Terzis JK. The blood supply of vascularized nerve grafts. *J Reconstr Microsurg* 1986;3:43–58.
24. Mackinnon SE, Dellon AL. Clinical nerve reconstruction with a bioabsorbable polyglycolic acid tube. *Adv Plast Reconstr Surg* 1990;85: 419–424.
25. Siegelbaum SA, Koester J: Ion channels. Kandel ER, Schwartz JH, Jessel TM (eds). *Principles of Neural Science*, 3. edit, New York: Elsevier, 1991: 66-79.
26. Ertekin C: *Sinaps Fizyolojisi. Nörolojide Fizyopatoloji ve Tedavi*. İzmir; 1987, 41-55.
27. Myers RR. Anatomy and microanatomy of peripheral nerve. *Neurosurgery Clin N Am* 2: 1 -20,1991.
28. Worth RM: Anatomy and physiology of peripheral nerves. Wilkins RH, Rengachary SS (eds). *Neurosurgery*, New York: McGraw-Hill, 1996:3099-3104.
29. Ducker TB: Pathophysiology of peripheral nerve trauma. Wilkins RI I. Rengachary SS (eds): *Neurosurgery*, New York: McGraw-Hill, 1996: 3115-3119.

30. Jacques L, Kline DG. Response of the peripheral nerve to physical injury, Crockard A, Hayward R, Hoff JT (eds): *Neurosurgery: The Scientific Basis of Clinical Practice*, ed 3. London: Blackwell, 2000, Vol 1, 516–525.
31. Lewis T, Pickering GW, Rothschild P. Centripetal paralysis arising out of arrested bloodflow to the limb. *Heart* 1931; 16: 1–32.
32. Ochoa J, Danta G, Fowler TJ, et al. Nature of the nerve lesion caused by a pneumatic tourniquet. *Nature* 1971;233:265–266.
33. Ochoa J, Fowler TJ, Gilliatt RW. Anatomical changes in peripheral nerves compressed by a pneumatic tourniquet. *J Anat* 1972;113:433 455.
34. Seddon HJ: Three types of nerve injury. *Brain* 1943;66: 237-288.
35. Sunderland S. *Nerves and Nerve Injuries*, ed 2. London: Churchill Livingstone, 1978.
36. Mackinnon SE; Dellon AL: *Surgery of the peripheral nerve*, New York. Thieme, 1988,903-916 s.
37. Oğuz H,Dursun E,Dursun N. *Tıbbi Rehabilitasyon*. İstanbul, 2.Baskı Nobel Tıp Kitabevi, 2004;666.
38. Gentili F, Hudson AR, Midha R. Peripheral nerve injuries: Types, causes, and grading. Wilkins RH, Rengachary SS (eds): *Neurosurgery*, New York: McGraw-Hill,1996:3105- 3114.
39. Akyüz G, Özaras N, Gündüz HO, Ofloğlu D. *Elektrodiagnoz*. Ankara, Güneş Kitabevi, 2003: 63-71
40. Demircan N, Zileli M. *Periferik Sinir Cerrahisi*. Ankara, 1.Baskı, Türk Nöroşirürji Derneği Yayınları, 2008; 47-48.
41. Iyer VG. Understanding nerve conduction and electromyographic studies. *Hand Clin* 9: 273-287,1993.

42. Friedman WA. The electrophysiology of peripheral nerve injuries. *Neurosurgery Clin N Am* 2: 43-56,1991.
43. Kline DG, Hackett ER, May PR: Evaluation of nerve injuries by evoked potentials and electromyography. *J Neurosurg*, 31: 128-136,1969.
44. Clippinger FW, Goldner JL, Roberts JM. Use of electromyogram in evaluating upper-extremity peripheral nerve lesions. *J Bone Joint Surg* 44:1047-1060,1962.
45. Terzis JK, Dykes RW, Hakstian RW. Electrophysiological recordings in peripheral nerve surgery. *J Hand Surg* 1: 52-66,1976.
46. Dagum AB. Peripheral Nerve Regeneration, Repair and Grafting. *J Hand Ther.* 1998;11: 111-117.
47. Gilliatt RW. Physical injury to peripheral nerves: Physiological and electrodiagnostic aspects. *Mayo Clin Proc* 56: 361-370,1981.
48. Synek VM, Cowan JC: Somatosensory evoked potentials in patients with supraclavicular brachial plexus injuries. *Neurology* 32: 1347-1352,1982.
49. Kewalramani LS, Taylor RG. Brachial plexus root avulsion: Role of myelography. *J Trauma*,15: 603-608,1975.
50. West G A, Haynor DR, Goodkin R, Tsuruda JS, Bronstein AD, Kraft G, Winter T, Kliot M. Magnetic resonance imaging signal changes in denervated muscles after peripheral nerve injury. *Neurosurgery*, 35: 1077-1085,1994.
51. Kuntz C, Blake L, Britz G, Filler A, Hayes CE, Goodkin R, Tsuruda J, Maravilla K, Kliot M. Magnetic resonance neurography of peripheral nerve lesions in the lower extremity. *Neurosurgery*, 39: 750-757,1996.
52. Waller A. Experiments on the section of the glossopharyngeal and hypoglossal nerves of the frog, and observations of the alterations produced thereby in the structure of their primitive fibers. *Phil Trans Roy Soc* 1850;140:423-429.

53. Myers RR. Anatomy and microanatomy of peripheral nerve. *Neurosurgery Clin N Am* 2: 1 -20,1991.
54. Burnett MG, Zager EL. Pathophysiology of peripheral nerve injury: a brief review. *Neurosurg Focus* 2004;16(5):1-7.
55. Ducker TB, Kempe LG, Hayes GJ. The metabolic background for peripheral nerve surgery. *J Neurosurg* 1969;30:270–80.
56. Lieberman AR. The axon reaction: a review of the principal features of perikaryal responses to axon injury. *Int Rev Neurobiol* 1971; 14:49–124.
57. Lundborg G. A 25-year perspective of peripheral nerve surgery: evolving neuroscientific concepts and clinical significance. *J Hand Surg Am* 2000;25:391–414.
58. David S, Aguayo AJ: Axonal elongation into peripheral nervous system “bridges” after central nervous system injury in adult rats. *Science* 1981;214:931–933.
59. Richardson PM, McGuinness UM, Aguayo AJ. Axons from CNS neurons regenerate into PNS grafts. *Nature* 1980;284:264–265.
60. Danielsen N, Varon S. Characterization of neurotrophic activity in the silicone-chamber model for nerve regeneration. *J Reconstr Microsurg* 1995;11:231–5.
61. Funakoshi H, Frisen J, Barbany G, et al. Differential expression of mRNAs for neurotrophins and their receptors after axotomy of the sciatic nerve. *J Cell Biol* 1993;123:455–65.
62. Heumann R, Korsching S, Brandtlow C, Thoenen H. Changes of nerve growth factor synthesis in nonneuronal cells in response to sciatic nerve transection. *J Cell Biol* 1987;104:1623–31.
63. Richardson PM, Lu X. Inflammation and axonal regeneration. *J Neurol* 1994;241(1 Suppl 1):57–60.

64. Taniuchi M, Clark HB, Johnson EM. Induction of nerve growth factor receptor in Schwann cells after axotomy. *PNAS* 1986;83:4094–4098.
65. Mackinnon SE, Dellon AL, Lundborg G, Hudson A, Hunter DA. A study of neurotropism in the primate model. *J Hand Surg [Am]* 1986;11:888–94.
66. Seckel B, Ryan S, Gagne R, et al. Target specific nerve regeneration through a nerve guide in the rat. *Plast Reconstr Surg* 1986;78: 793-800.
67. Brushart TM, Seiler WA. Selective reinnervation of distal motor stumps by peripheral motor axons. *Exp Neurol* 1987;97: 289–300.
68. Brushart TM. Preferential reinnervation of motor nerves by regenerating motor axons. *J Neurosci* 1988;8: 1026–31.
69. Peer S, Bodner G, Meirer R, Willeit J, Piza-Katzer H. Examination of postoperative peripheral nerve lesions with high-resolution sonography. *AJR Am J Roentgenol*, 2001;177:415-419.
70. Diao E, Vannuyen T. Techniques for primary repair. *Hand Clin* 2000;16: 53–66.
71. Bowden R, Gutmann E. Denervation and reinnervation of human voluntary muscle. *Brain* 1944;67:273–313.
72. Fu SY, Gordon T. Contributing factors to poor functional recovery after delayed nerve repair: prolonged denervation. *J Neurosci* 1995;15:3886–95.
73. Jabaley ME, Burns JE, et al. Comparison of histologic and functional recovery after peripheral nerve repair. *J Hand Surg [Am]* 1976;1:119–130.
74. Sanes JN, Suner S, Donoghue JP. Dynamic organization of primary motor cortex output to target muscles in adult rats. I. Long-term patterns of reorganization following motor or mixed peripheral nerve lesions. *Exp Brain Res* 1990;79:479–91.

75. Wall JT, Kaas JH, Sur M, et al. Functional reorganization in somatosensory cortical areas 3b and 1 of adult monkeys after median nerve repair. Possible relationships to sensory recovery in humans. *J Neurosci* 1986;6: 218–33.
76. Anık İ. Effects of Topical Cyclosporin A application on Preventing Epineural Scar Formation in Rats: Experimental Study, *Beyin ve Sinir Cerrahi Uzmanlık Tezi*, Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi, 2005.
77. Toprak M. Periferik Nöroanatomi Fonksiyonel Klinik. İÜ Basımevi ve Film Merkezi, İstanbul 1990.
78. Patoloji Robbins & Kumar. 4. Baskı. Çeviri editörü Prof Dr Ömer Uluoğlu. WB Saunders Company/ Güneş Kitabevi, 1990.
79. Haris ME, Tindall SC. Techniques of peripheral nevre repair. *Neurosurgery Clin N Am* 2: 93-104,1991.
80. McGillicuddy JE. Techniques of nerve repair. Wilkins RH. Rengachary SS (eds). *Neurosurgery*, New York: McGraw-Hill, 1996:3179-3191.
81. Davis L, Cleveland DA. Experimental studies in nerve transplants. *Ann Surg* 99: 271 -283,1934.
82. Garricty RW. The use of plastic and rubber rubing in the management of irreparable nerve injuries. *Surg Forum* 6: 5-17,1955.
83. Kirk EG, Lewis D: Facial tubulization in the repair of nevre defects. *JAM A* 65: 486-492,1916.
84. Weiss P. Nerve reunion with sleeves of frezen dried artery in rabbits, cats and monkeys. *Proc Soc Exp Biol Med*, 1943;54: 2-74.
85. Weiss P. Sutureless reunion of severed nerves with cuffs of tantalyum. *JNeurosurg*, 1:2-19,1944.
86. Hight WB, Sanders FK. The effects of stretching nerves after suture. *BrJ Surg* 30: 355-369,1943.

87. Kline DG: Surgical repair of peripheral nerve injury. *Muscle Nerve* 13: 843-852,1990.
88. Seddon HJ. The use of autogenous grafts for the repair of large gaps in peripheral nerves. *Br J Surg* 35: 151-167. 1947.
89. Edshage S, Neibauer JJ. Evaluation of freezing as a method to improve cut surfaces in peripheral nerves preparatory to suturing. *Plas Reconstr Surg* 37: 196-202,1966.
90. Smith JW. Microsurgery of peripheral nerves. *Plast Reconstr Surg* 33: 317-329,1964.
91. Grabb WC. Median and unlar nerve suture: an experimental study comparing primary and secondary repair in monkeys. *J Bone Joint Surg* 50: 964-972,1968.
92. Kline DG, Hackett ER. Reappraisal of timing for exploration of civilian peripheral nevre injuries. *Surgery*, 78:54-65,1975.
93. Millesi H. Reappraisal of nerve repair. *Surg Clin North AM* 61: 321-340,1981.
94. Millesi H, Terzis JK. Nomenclature in peripheral nevre surgery. *Clin Plast Surg* 11: 3-8,1984.
95. Moberg E. Evaluation and management of nerve injuries the hand. *Surg Clin North Am* 44: 1019-1029,1964.
96. Zachary RB, Holmes W: Primary suture of nerves. *Surg Gynecol Obstet* 82: 632-645,1946.
97. Sunderland S: Funicular suture and funicular exclusion in the repair of several nerves. *Br J Surg* 40: 580-587,1953.
98. Jabaley ME, Wallace WH, Heckler FR. Internal topography of major nerves of the forearm and hand: a current view. *J Hand Surg* 5: 1 -18,1980.

99. Ogata K, Manske PR, Lesker PA. The effect of surgical dissection on regional blood flow to the ulnar nerve in the cubital tunnel. *Clin Orthop* 163:195-198,1985.
100. Mailander P, Berger A, Schaller E, Ruhe K. Results of primary nerve repair in the upper extremity. *Microsurgery*10:147-150,1989.
101. Sami M: Modern aspects of peripheral and cranial nevre surgery. *Adv Tech Stds Neurosurg* 2: 33-85,1975.
102. Tupper JW, Crick JC, Matteck LR: Fascicular nevre repairs: a comparative study of epineural and fascicular techniques. *Orthop Cin North Am* 19: 57-69,1988.
103. Demircan N, Zileli M. Periferik Sinir Cerrahisi. Ankara, 1. Baskı, Türk Nöroşirurji Derneği Yayınları, 2008;240.
104. Raab MG, Rzeszutko D, O'Connor W. Greatting Early results of continuous passive motion after cuff repair: A prospective, randomized, blinded, controlled study. *AmJ Orthop* 25: 214-220,1996.
105. Graf BK, Ott JW, Lange RH, Keene JS: Risk factors for restricted motion arter anterior cruciate reconstruction. *Orthopedics* 17: 909-912,1994.
106. Martini R: Expression and functional roles of neural cell surface molecules and extacellular matrix component during development and regeneration of peripheral nerves. *J Neurocytol* 23: 1-28,1994.
107. Yin X, Crawford TO, Griffin JW, Tu P, Lee VM, Li C, Roder J, Trapp BD: Myelin-associated glycoprotein is a myelin signal that modulates the caliber of myelinated axons. *JNeurosci* 18: 1953-1967,1998.
108. Moy OJ, Peimer JA, Koniuch MP: Fibrin seal adhesive vs. nonabsorbable microsuture in peripheral nerve repair. *J Hand Surg* 13: 273-278,1988.

109. Dumanian GA, McClinton MA, Brushart TM: The effects of free fat grafts on the stiffness of the rat sciatic nerve and perineural scar. *J Hand Surg* 24A:30-36,1999.
110. Görgülü A, İmer M, Şimşek O, Sencer A, Kutlu K, Çobanoğlu: The effect of aproteinin on extraneural scarring in peripheral nerve surgery: An experimental study. *Acta Neurochirurgica* 140:1303-1307,1998.
111. Petersen J, Russell L, Andrus K, MacKinnon M, Silver JL, Kliot M: Reduction of extraneural scarring by ADCON- T/N after surgical intervention. *Neurosurgery* 38: 976-984. 1996.
112. Polder TW: Pathophysiology of peripheral nerve injury and repair. Palmer JD (ed): *The Manual of Neurosurgery* Edinburgh: Churchill Livingstone, 1996:777-783.
113. Wilgis EF, Murphy R: The significance of longitudinal excursion in peripheral nerves. *Hand Clin* 2: 761–766, 1986.
114. Sarikcioglu L, Ozkan O. Yasargil-Phynox aneurysm clip: a simple and reliable device for making a peripheral nerve injury. *Int J Neurosci*, 2003 Apr: 113(4): 455-64.
115. Jones NF, Shaw WW, Katz RG, Angeles R: Circumferential wrapping of a flap around a scarred peripheral nerve for salvage of end-stage traction neuritis. *J Hand Surg [Am]* 22A:527–535, 1997.
116. Ruch DS, Spinner RM, Koman LA, Challa VR, O’Farrell D, Levin LS: The histological effect of brain vein wrapping of peripheral nerves. *J Reconstr Microsurg* 12: 291–295, 1996.
117. Xu J, Varitimidis SE, Fisher KJ, Tomaino MM, Sotereanos DG: The effect of wrapping scarred nerves with autogenous vein graft to treat recurrent chronic nerve compression. *J Hand Surg [Am]* 25A:93–103, 2000.

118. Görgülü A, Uzal C, Doğanay L, Imer M, Eliuz K, Cobanoğlu S. The effect of low-dose external beam radiation on extraneural scarring after peripheral nerve surgery in rats. *Neurosurgery* 2003 Dec;53(6):1389-96.
119. Kalderon N, Fuks Z: Severed corticospinal axons recover electrophysiologic control of muscle activity after x-ray therapy in lesioned adult spinal cord. *Proc Natl Acad Sci U S A* 93: 11185–11190, 1996.
120. Kalderon N, Xu S, Koutcher JA, Fuks Z: Fractionated radiation facilitates repair and functional motor recovery after spinal cord transection in rat. *Brain Res* 904:199–207, 2001.
121. Ridet JL, Pencalet P, Belcram M, Giraudeau B, Chastang C, Philippon J, et al: Effects of spinal cord x-irradiation on the recovery of paraplegic rats. *Exp Neurol* 161:1–14, 2000.
122. Zeman RJ, Feng Y, Peng H, Visintainer PF, Moorthy CR, Couldwell WT, et al: X-irradiation of the contusion site improves locomotor and histological outcomes in spinal cord-injured rats. *Exp Neurol* 172:228–234, 2001.
123. Mitchell JB, DeGraff W, Kaufman D, Krishna MC, Samuni A, Finkelstein E, et al: Inhibition of oxygen-dependent radiation-induced damage by the nitroxide superoxide dismutase mimic, tempol. *Arch Biochem Biophys* 289: 62–70, 1991.
124. Kalderon N: Cell elimination as a strategy for repair in acute spinal cord injury. *Curr Pharm Des* 11: 1237–1245, 2005.
125. Bartholdi D, Rubin BP, Schwab ME: VEGF mRNA induction correlates with changes in the vascular architecture upon spinal cord damage in the rat. *Eur J Neurosci* 9: 2549–2560, 1997.
126. Widenfalk J, Lipson A, Jubran M, Hofstetter C, Ebendal T, Cao Y, et al: Vascular endothelial growth factor improves functional outcome and decreases secondary degeneration in experimental spinal cord contusion injury. *Neuroscience* 120:951–960, 2003.

127. Zhang SX, Geddes JW, Owens JL, Holmberg EG: X-irradiation reduces lesion scarring at the contusion site of adult rat spinal cord. *Histol Histopathol* 20: 519–530, 2005.
128. Sherman ML, Datta R, Hallahan DE, Weichselbaum RR, Kufe DW: Ionizing radiation regulates expression of the c-jun protooncogene. *Proc Natl Acad Sci U S A* 87: 5663–5666, 1990.
129. Kwann JH, Rappaport I: Postoperative brachial palsy: A study on the mechanism. *Arch Surg Neurol* 101:612–615, 1970.