

49874

T.C.

FIRAT ÜNİVERSİTESİ

SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ MÜDÜRLÜĞÜ

RATLARDA SİNİR EZİLMESİ SONRASI NGF VE
SİTOKROM-C'NİN REJENERASYON ÜZERİNE
ETKİSİNİN IŞIK VE ELEKTRON MİKROSKOP
DÜZEYDE İNCELENMESİ

T 49874

DOKTORA TEZİ

LEYLA CANPOLAT

F.Ü. TIP FAKÜLTESİ

HİSTOLOJİ VE EMBRİYOLOJİ ANABİLİM DALI

DANIŞMAN

Yrd.Doç.Dr. Aysel KÜKNER

Bu çalışma Fırat Üniversitesi Araştırma Fonu (FÜNAF) tarafından
desteklenmiştir. (FÜNAF-Proje No:146)

ELAZIĞ-1996

İÇİNDEKİLER

Sayfa No:

1. ÖNSÖZ	
2. GİRİŞ.....	1
3. MATERYAL VE METOD.....	2 9
4. BULGULAR.....	3 2
5. TARTIŞMA VE SONUÇ.....	4 3
6. ÖZET.....	4 9
7. SUMMARY.....	5 0
8. TABLO VE RESİMLER.....	5 1
9. KAYNAKLAR.....	8 6
10.ÖZGEÇMİŞ.....	9 4
11.TEŞEKKÜR.....	9 5

ÖNSÖZ

Sinir sistemi, canlının iç ve dış dünyası ile iletişimini sağlar. Canlıların en basit özelliği olan hareket etme yeteneği ve hücrelerdeki canlılık olaylarının bu sistemin etkisi altında oluştuğu bilinmektedir.

Sinir sistemi, bir merkezi bölüm (beyin, omurilik) birde bu merkezlerin, vücudun diğer bölümleriyle bağlantısını sağlayan uzantılarını kapsayan periferik kısımlarından oluşur. Bu uzantılar, vücudu bir ağ şebekesi gibi sarak, bağlantıyı sağlarlar.

Bu denli öneme sahip sistemde meydana gelecek bir bozukluk, canlıyı büyük ölçüde etkiler. Sinir sistemi 10 milyar sinir hücresi içerir. Memelilerde ve insanda doğum sonrası sinir hücreleri hasara uğradığında, yenilenemezler, öürler. Ancak zedelenen kısım, periferik sinir liflerinde olursa, bu kısım yenilenebilir.

Merkezi sinir sistemindeki hastalıklar ya da yaralanmalarla oluşan hücre kayıplarındaki boşlukları bağ dokusu doldururken, periferik sinir yaralanmasında, zedelenen bölümde bir onarım süreci başlar.

Sinir liflerinin rejenerasyonu, hekimlikte çok önemli rol oynamaktadır. Bugünün teknolojisinde, insanlar birçok kazalara maruz kalmaktadır. Bu kazalar sonucunda, vücutta bulunan sinirler kesilebilmekte veya ezilip zedelenebilmektedir. Bu da fonksiyon kaybına neden olmaktadır. Kesilen veya ezilen sinir liflerinin tekrar kazandırılması konusunda çalışmalar yapılmaktadır.

Bu nedenle, deneysel olarak ezilen bir sinirin ezilme sonrası iyileşmesine ve rejenerasyonunun hızına etki eden bazı maddelerin verilmesi ile, değişik haftalarda, ince yapı düzeyinde incelenmesinin, gerek bu konuda çalışacak araştırmacılar için, gerekse klinisyenler için, sinir tedavisi konusunda yararlı olacağı kanaatindeyiz.

GİRİŞ

SİNİR SİSTEMİNİN GELİŞMESİ

Sinir sistemi, merkezî ve periferik sinir sistemi olarak iki kısımda incelenir. Merkezi sinir sistemi beyin ve omuriliği, periferik sinir sistemi ise kraniyal, spinal sinirleri ve gangliyonları kapsar. (2,6,13,18,35).

Sinir sistemi, embriyonal gelişmenin 3. haftasında, embriyonun sırt bölgesindeki ektodermin kalınlaşarak terlik biçimindeki nöral plağı oluşturmasıyla gelişmeye başlar. Kısa sürede nöral plağın ortasının çöküp derinleşmesiyle nöral oluk, nöral oluğun yan duvarlarının yükselip birleşmesiyle nöral tüp oluşur. Aynı evrede nöral plak'ın yan duvarlarını oluşturan hücrelerin bir grubu nöral tüpün yapısına katılmayıp, tüp ve yüzey ektoderminin arasında, iki taraflı olarak birikir. Bu hücre topluluğu nöral krista olarak adlandırılır. Nöral krista hücrelerinden arka kök gangliyonları, böbreküstü bezinin medulla hücreleri, Schwann hücreleri, melanositler, odontoblastlar, meninksler ve kafanın bir kısım iskelet kasları farklılaşır (38,53,66,70).

Nöral tüp, kraniyal ve kaudal açıklıklar aracılığıyla, amnion sıvısıyla ilişkidir. Kraniyal açıklık (ön sinir deliği) 25. günde, kaudal açıklık (arka sinir deliği) ise bundan iki gün sonra kapanır. Nöral tüpün duvarları kısa sürede kalınlaşarak, baş tarafta beyin vezikülleri, arka tarafta ise medulla

spinalisi oluşturur. Tüpün lümeni ise, medulla spinalisin merkezi kanalına dönüşür (38,58,66,70).

Omuriliğin Gelişimi

Nöral tüp, 4. somit çiftinin kaudal bölümünden omuriliğe farklanır. 9-10. Haftalarda nöral tüpün yan duvarları, ortada küçük bir sentral

kanal kalıncaya kadar kalınlaşır (10,16,53).

Kalın, yalancı çok katlı yüksek prizmatik bir nöroepitel, nöral tüpün duvarını döşer. Nöroepitelyal hücrelerden, sinir hücrelerine farklanacak nöroblastlar, astrosit ve oligodendroglialara farklanacak olan gliyoblastlar, ventrikülleri ve sentral kanalı döşeyen ependim hücreleri farklanır. Nöroblastlar çoğalarak, omuriliğin gri maddesini (substansia grisea) oluşturacak olan manto tabakasını (intermediyat bölge ya da zona retikularis) biçimlendirir. Başlangıçta lümene uzanan santral çıkıntıları varken, manto katmanına göç ettiklerinde bu çıkıntı kaybolur ve nöroblastlar geçici bir süre için yuvarlak olurlar (apolar nöroblastlar). Farklanmanın daha ileri aşamasında hücre gövdesinin her iki tarafında yeni sitoplazmik çıkıntılar belirir ve böylelikle bipolar nöroblastlar ortaya çıkar. Manto tabakasının dış tarafında ise nöroblast uzantıları hızla uzayarak ilkel aksonu meydana getirir ve marginal tabakayı (zona marginalis) oluştururlar. Hücre nöroblast haline geldiğinde bölünme yeteneğini kaybeder. Başlangıçta miyelinsiz olan bu aksonlar, fetal dönemin 4. ayında, daha sonra oligodendroglialarca oluşturulan miyelinle kılıflanır ve marginal tabaka, ak madde (substansiya alba) olarak tanımlanır. Merkezi sinir sisteminde kılıf hücreleri oligodendrosit iken, periferik sinir sisteminde Schwann hücreleridir. Nöroblast oluşumu tamamlandıktan sonra, geri kalan nöroepitel hücrelerinden merkezi sinir sisteminin destek hücreleri olan gliyoblastlar farklanır. Gliyoblastlar, manto ve marginal tabakaya göç ederek, astrositleri ve oligodendroglia'ları oluştururlar. Mikroglialar ise mezenşimden köken alırlar (5,10,37,53).

Nöroepitel hücrelerinin çoğalmaları ve farklanmaları sonucu, duvar yanlarda kalınlaşırken, üst ve alt bölümde de taban ve tavan plaklar oluşur. Yan duvarlar hızla kalınlaşır ve her iki yanda sulkus limitans olarak

adlandırılan oluklar biçimlenir. Sulkus limitans, afferent işlevlerle ilgili dorsal bölüm ile (alar plak), efferent işlevlerle ilgili ventral bölümü (bazal plak) birbirinden ayırır. Alar plaktaki hücre gövdeleri dorsal gri madde ya da dorsal gri boynuzları oluştururken, bazal plaktaki hücre gövdeleri de ventral ve lateral gri kolonları ya da boynuzları yaparlar. Ventral boynuz hücrelerinin aksonları omurilikten çıkarak demetler oluştururlar ve spinal sinirlerin ventral kökleri olarak adlandırılırlar. Alar plak genişledikçe dorsal septumu, bazal plak genişledikçe ventral medyan septumu yapar. Daha sonra ventral yüzde, derin longitudinal oluk gelişir ve ventral medyan fissur olarak adlandırılır (5,70).

Spinal Gangliyonlar

Spinal gangliyonlardaki unipolar nöronlar nöral krista hücrelerinden gelişirler. Gangliyonlar spinal sinirlerin arka köklerinde yer alırlar. Bu yerleşimleri nedeniyle arka kök gangliyonları olarak da adlandırılırlar. Gangliyonlardaki hücrelerin aksonları çıktığı bölümde bipolardır, ancak bunlar hemen T şeklinde ayrılırlar. Periferik uzantıları dendrit özelliğindedir. Bu periferik uzantı, spinal sinirlerle visseral ve somatik yapıdaki duysal sonlanmalara giderken, merkezi uzantı omuriliğe girer ve spinal sinirlerin dorsal köklerini yapar (5,35,53).

Periferik Sinir Sistemi

Kraniyal, spinal sinirler ve otonom sistem gangliyonları periferik sinir sistemini oluşturmaktadır. Omurilikte, motor sinir fibrilleri, 4. haftanın sonuna doğru gelişmeye başlar. Bazal plaktaki hücreler ventrolateral yüzey boyunca devamlı çoğalır. Demetler halinde gelişerek ventral sinir köklerini yaparlar. Dorsal sinir kökleri, omuriliğin dorsolateral bölümüne göç eden nöral krista hücrelerinin aksonlarınca oluşturulur ve bunlar omurilik gangliyon hücreleri olarak düzenlenirler.

Spinal gangliyonlardaki nöronların merkezi uzantıları, omuriliğe doğru tek bir demet halinde uzanırken, distal uzantıları, ventral sinir köklerine doğru uzanarak birleşirler ve spinal sinirleri oluştururlar(5,10,53).

Spinal sinirler oluştuktan sonra dorsal ve ventral primer dallara bölünürler. Dorsal primer dal, sırt aksiyal kasları, vertebraları, posterior intervertebral eklemleri ve sırt derisinin bir bölümünü inerve ederken, ventral primer dal, ekstremitelerin ve vücut duvarının ventrolateral kısımlarını sinirlendirir. Servikal, brakial, lumbosakral spinal sinirler ventral primer daldan köken alırlar (10,53).

Miyelinizasyon

Miyelinizasyon, periferik sinirlerde Schwann hücreleri tarafından sağlanır. Nöral krista'dan kaynaklanan bu hücreler perifere doğru göç edip, aksonların çevresini sararlar ve böylelikle nörolemma kılıfını oluştururlar. Sinir sisteminde ilk oluşan aksonların tümü miyelinsizdir. Miyelinizasyon olayını başlatan olay bilinmemektedir. Sinirlerde miyelinizasyon doğumdan sonra tamamlanır (5,35,53).

Miyelinizasyon tamamlandıktan sonra sinir fibrili, fonksiyonel olgunluğa erişir. Miyelinleşmede ana ilke, organizmada ilk işleve başlayacak sinirin en önce miyelinleşmesidir. Piramidal yolları oluşturan sinir liflerinde miyelinleşme doğumdan sonra 1-2 yaşlarına kadar devam eder. Yetişkinlerde görülen sinir liflerinin bozulmasıyla oluşan Babinski (+) refleksinin, yeni doğanda görülmesi, miyelinleşmenin henüz tamamlanmadığını gösterir (45).

Miyelin kılıf oluşumunda, akson Schwann hücre zarı ile temasa geçince onun içine invajine olup, mezaksonu oluşturur. Mezakson uzar ve Schwann hücresi kendi üzerine kıvrılır. Bundan sonra hücre zarı yaprakları birbirine yapışarak miyelini oluşturur. Erişkin bir miyelinli

sinir lifinin enine kesidinde, miyelinin en yüzeyel tabakası ile devam eden dış ve iç mezakson olmak üzere iki mezakson görülür (40,53).

ANATOMİSİ

Kanalis vertebralis içerisinde yer alan medulla spinalis, merkezi sinir sisteminin bulbus'tan aşağıdaki kısmını oluşturur. Foramen magnum'un seviyesinden başlar, ikinci lumbal vertebraya kadar uzanır. Omurilik vertebral kanaldan daha kısadır. Dolayısıyla L2 altında vertebral kanaldan çıkan sinirlere ait ön ve arka kökler, aşağıya doğru uzanırlar. Uzanan bu sinirler, at kuyruğu görünümü verdiklerinden, "cauda equina" adıyla anılırlar. Ortadaki omurilik uzantısına da "filum terminale" denir (13,14,15,40,45,56).

Medulla spinalis, servikal ve lumbal bölgede, substansiya grisea'nın iyi gelişmesine bağlı olarak şişkinlik gösterir. Medulla spinalisin sulkus anterolateralisinden radiks anterior (ön kök) çıkar ve efferent lifler içerir. Sulkus posterolateralis'den, radiks posterior'u (arka kök) yapan afferent lifler omuriliğe girer. Radiks anterior ve posterior, spinal gangliyonlarda biraraya gelerek, spinal siniri yaparlar. Spinal gangliyonlar (gangliyon spinale) arka kök üzerinde bulunur ve duysal nöronların gövdeleri burada yer alır. Spinal sinir ramus anterior ve ramus posterior olmak üzere iki dala ayrılır. Ön dallar, göğüs bölgesi dışında birleşip, servikal, brakiyal, lumbal, sakral pudental, koksigeal sinir ağlarını oluştururlar. Torakal bölgede ön dallar nn. interkosteales'i yaparlar, arka dallar o bölgede dağılırlar ve deri duyusunu alırlar. Bu pleksuslardan çıkan dallar periferik sinirler olarak ilgili bölgeye giderler (13,14).

Pleksus Sakralis

Küçük pelviste, rektumun arkasında, sakrum ve m. piriformis'in önünde a. iliaka interna'nın dallarının arkasında yer alan sinir ağıdır.

Trunkus lumbosakralis ile S1, S2, S3 ve S4'ün ön dalının birleşmesiyle oluşur. Bu sinir ağına katılan trunkus lumbo sakralis'i L4 ve L5'in ön dalları yapar (2).

Pleksus sakralis'den çok sayıda sinir ayrılır. Bunlardan en önemlisi n.İschiadicus'dur. Diğer dallar ise şunlardır; N. gluteus superior ve inferior, n. tibialis, n.pudendus, n.obturatorius internus, n.piriformis, n.quadratus femoris, n. cutaneus femoris posterior, n. peroneus communis, n.peroneus süperficialis, n.peroneus profundus, n.dorsalis pedis'dir (2,13,45).

N.Ischiadicus

İnsanlarda en kalın (1.5-2 cm) ve en sağlam olan sinirdir. Foramen infrapiriforme'den geçerek pelvis boşluğundan, derin luteal bölgeye geçer. Trochanter major ile tuber ischiadicum arasında, uyluğun ortasından aşağıya doğru iner. Genellikle uyluğun alt 1/3'ünde, bazen daha yukarılarda n.tibialis ve n.peroneus communise ayrılır. Sinirin üst parçası m. gluteus maximus'un altındadır. Daha alt seviyelerde, m.adductor magnus üzerinde seyreder. M. biceps femorisin uzun başı, siniri eğik olarak çaprazlar(13,45,56).

N.ischiadicus kesilir ya da zedelenirse, n. tibialis ve n. peroneus communis zedelenme bulgularına ek olarak, uyluk bölgesinin bazı kaslarına özgü işlevler bozulur. Bu kaslar m. biceps femoris, m.semitendinosus, m.semimembranosus olup, Hamstring kas grubu olarak adlandırılır. Felç gelişince, Hamstring kasları, tüm bacak ve ayak kasları felce uğrar. Aschill ve Babinski refleksi kaybolur. N.ischiadicus büyük bir sinir olduğundan kolayca zedelenebilir. Disk fıtıkları, kalça kırık ve çıkıklarında, doğum sırasında, pelvis bölge tümörlerinde, delici yaralanmalarda, yanlış ilaç enjeksiyonu ve sinir yangılarında etkilenir (37,45).

Rat Anatomisi

Ratların vertebral düzeni, 7 servikal, 13 torakal, 6 lumbal, 4 sakral, 27 veya 30 kaudal vertebradan oluşur. Ratda n. ischiadicus'u L4, L5, L6 segmental sinirler oluşturur, L3 ve S1 dağılımda bulunmaz. Siyatik sinir pelvisi terkettikten sonra gluteal ve hamstring kaslara birkaç dal verir. Trochanter major etrafında kavis çizer. Bu kısımda daima tek fasikül halindedir. 5-7 mm distalinde, sinir ikiye ve daha sonra dört fasiküle ayrılır. Tibial kısma giden fasikül tibial ve sural sinirleri verir, peroneal kısma giden ise peroneal ve uyluğun proksimolateralinin innervasyonu için lateral hamstring kaslara giden kuten dalını verir (26-62).

HİSTOLOJİSİ

Sinir dokusu, uzantılı sinir hücreleri olan nöronlardan ve bunların beslenmesinde ve korunmasında işlev gören gliya hücrelerinden oluşur. Gliya hücrelerinin astrosit, oligodendrosit, ependim hücresi ve mikrogliya olarak dört tipi vardır. Nöronlar ise ileri derecede farklılaşmış hücrelerdir. Herhangi bir zedelenmede yenilenemezler, ölenlerin yerini gliya hücreleri doldurur (6,17,18,25,35,49,61).

Sinir hücresi gövdesine perikaryon denir. Perikaryondan sinir uzantıları çıkar. Kısa çok sayıdaki uzantılara dendrit, uzun tek olan uzantıya ise akson adı verilir. Perikaryondan çıkan uzantıların sayısına göre sinir hücreleri, unipolar, bipolar, multipolar olarak gruplandırılır. Sinir hücrelerinin büyüklükleri de farklıdır (6,14,17,35,44,45,45,49).

Özel olarak sinir hücrelerinin sitoplazmaları nöroplazma, hücre zarı ise nörolemma olarak adlandırılır. Sinir hücrelerinin çekirdekleri iri, yuvarlak ve ökromatik'tir. Bunun için çekirdekçik belirgindir. Çekirdek bazen birden fazladır. Sitoplazma organelden zengindir. Granüllü endoplazma retikulumu, Golgi aygıtı, mitokondriyonlar, lizozomlar, lipid,

glikojen ve pigment gran laları içerir (6,61,69).

Birbirine paralel sarn  lardan oluşan Golgi aygıtı geli kindir ve nöron zedelenirse yıkılır, sonra yeniden oluşur (18,61,69).

Granüllü endoplazma retikulumu, perikaryon içinde,     mikroskobu düzeyinde Nisli tanecikleri olarak belirlenir. Yalnızca perikaryonda ve dendritlerde bulunur. Aksonda yoktur. Nisli tanecikleri fizyolojik ve patolojik koşullarda çok çabuk değişime uğrarlar, azalır ya da erirler. Buna kromatoliz denir. Bazen de perikaryona çizgili ve benekli görünüm verecek şekilde de i me uğrarlar. Buna tigroid cisimler denilir. Granüllü endoplazma retikulumunda yapısal proteinler ve nörotransmitterler sentezlenir. Bunlar nörofilaman ve nörotubuluslar aracılığıyla perikaryondan sinir sonlarına gönderilir (6,49,69).

Mitokondriyonlar değişik sayıdadır. Sinir sonlarında sayıları çok ve b y kt rl r. N rofilamanlar ve nörotubuluslar çok sayıdadır. N rofilamanlar intermedyer tiptedir (61,69).

Sinir hücre sitoplazmasında pigment gran laları da vardır. Bunlar lipofuksin ve melanin pigmentleridir. Lipofuksin ya  ilerledikçe artar (6,18,69).

Nöron uzantılarından dendritler genelde birden fazla sayıda, akson ise tektir. Dendritler nöron gövdesinden geniş bir tabanla çıkarlar, dallanarak incelirler. Bunlar başka bir nöronun gövdesiyle, dendritleriyle ya da aksonlarıyla bağlantı kurarak, sinaps yaparlar. Dendritler sinapslarda uyarıları alırlar ve nörona iletirler. Dendritlerde GER, mitokondriyon ve nörofibriller bulunur (17,61).

Aksonun nöron gövdesinden çıktığı yere akson tepesi adı verilir. Akson tek ve uzundur. Seyri boyunca Ranvier bo umları sayesinde çok az sayıda yan dallar verir. Akson içindeki sitoplazmaya aksoplazma denilir. N rofilamanlar ve nörotubuluslar çok sayıdadır ve aksonun en ince kısmına kadar uzanırlar. Bunlar nöronda desteklik işlevinin yanı

sıra hücre içi iyon ve metabolitlerin taşınmasından sorumludurlar (18,35,49,56,68).

Nöronların, gövde ve uzantıları merkezi ve periferik sinir sisteminde yerleşim yerlerine göre farklı isimlendirilir. M.S.S.'de perikaryonların, ak maddede oluşturdukları topluluklara çekirdek (nucleus), P.S.S.'de ise gangliyon olarak tanımlanır. Akson demetleri M.S.S.'de traktus, P.S.S.'de sinir olarak isimlendirilir (6,49).

Merkezi ve periferik sinir sisteminde, akson nöron gövdesinden çıktıktan sonra nöron tipi ve bölgeye göre değişik kılıflar ile sarılır. P.S.S.'de akson çevresindeki miyelin kılıf, Schwann hücrelerince, M.S.S.'de ise oligodendrositler'ce biçimlendirilir. M.S.S.'de miyelin biçimlenirken akson, oligodendrosit stoplazması içine yuvalanmaz, bir hücre uzantısının akson çevresinde bir çok kez dolanmasıyla miyelin oluşur. Periferik sinirlerin miyelinlenmelerinde, akson Schwann hücrelerinin sitoplazmasında yuvalanır ve bir noktadaki dar aralıktan dışarıyla ilişkidir. Burada karşılıklı gelen Schwann hücre zarları mezaksonu yapar. Mezaksonun uzantısı olan dar bir sitoplazma bandı bir çok kez aksonun çevresinde döner. Akson tarafındaki ilk iç kısım askısına iç mezakson, Schwann hücrelerinin dış membranına asılma bölgesine ise dış mezakson adı verilir. Bu dönmeler arasında karşılıklı gelen unit zarların dış yaprakları, kaynaşır ve koyu bantlar biçimlenir. Koyu bantların aralarında açık bölgeler yer alır. Bunlar birbirleriyle 110-160 Å arasında değişen aralıklarla seyreden miyelin lamelleridir. Bu lamellerin dizilimleri çift lipid, tek protein molekül tabakalarının birbirlerini izlemeleriyle oluşur (6,18,35,49,69).

Miyelin kılıf, Schwann hücreleri tarafından sentez edilen bir lipoprotein olan miyelinden oluşmaktadır. Miyelin lamellerinin % 80'i lipid, % 20'i proteindir. Lipidler; kolesterin esterleri, fosfotid, lesitin, sfingomiyelin, serebrozid'dir. Taze ve fikse edilmemiş sinir liflerinde

miyelin kılıf, kuvvetli ışık kırıcıdır, yapı göstermez. Lipid ihtiva ettiğinden polarize ışıktaki çift kırıcıdır. Miyelin fiksasyondaki yağ eriticilerinin etkisiyle erir, lipid çözünmüş olduğundan, denatüre olmuş protein iskeleti, kafesvari bir yapı olarak geriye kalır ki bu ağsı yapıya nörokeratin denir (6,35,69).

Miyelin kılıfı belirli aralıklarla (1-3 mm) Ranvier düğümleri denilen derin boğumlanmalar ile bölünmüştür. Ranvier boğumlarında, miyelin lamelleri yoktur. Bu bölgelerde aksonlar kalınlaşır ve aksoplazmada bol mitokondriyon bulunur. Periferik sinirde iki Ranvier düğümü arasındaki mesafe, internodyum veya interarranüler segment diye bilinirki bu bir kılıf hücresinin büyüklüğüne eşittir. Uzunlamasına kesitlerde bir internodyumun ortasında Schwann hücre çekirdeği ve onun perinükleer sitoplazması, miyelin kılıf üzerinde hafif çıkıntı yapar şekilde bulunur. Ranvier düğümlerinde Schwann hücre uzantılarının olduğu bölgeye paranodal bölge denilmektedir (6,15,40).

Periferik sinirleri saran Schwann hücreleri yassı, uzunca biçimli olup, mitokondriyon, GER, Golgi aygıtı, mikrotubulus ve mikrofilamanlar içerir. Sinir lifi çevresindeki Schwann hücreleri dıştan bir sınırlayıcı lamina ile sarılmıştır. Schwann hücresinin perinükleer sitoplazması ufak granüller içerir. Miyelin kılıfını oblik kesen ve radyer olarak uzanan Schmidt-Lantermann yarıkları gözlenir. Yarıklar, sıkıca üst üste tabakalanmış miyelin lamellerinin aynı düzeyde birbirlerinden uzaklaşıp, tabaka tabaka ayrılmalarıyla oluşurlar. Bu yarıklar arasında Schwann hücre sitoplazması bulunur (6,18,69).

Schwann hücreleri, akson rejenerasyonunda rol oynar. Aynı zamanda sinir liflerini korur, miyelin yapıcı özelliği yanı sıra sinir yaralanmalarında fagositoz gösterir. Otonom sinir sistemine özgü miyelinsiz, periferik sinir lifleri doğrudan Schwann kılıfı ile sarılmıştır. Schwann hücresinin zarı, periferden askıya alınmış gibidir. Buna da

mezakson denir. Sinir lifi çevresinde Schwann hücre zarıyla arada kalan bölge, periaksonal aralık olarak tanımlanır. Schwann hücreleri, akson çevresinde sürekli bir örtü oluşturmak üzere yanyana dizilirler. Schwann hücrelerinin arasında dişli bağlantılar gözlenir. Schwann hücrelerinin kenarları Ranvier düğümünü sınırlar ki bu noktalarda akson dallanabilir, buradan akson kollateraller verebilir veya irtibatlı sinapslar yapabilir. Miyelinli sinir fibrillerinin sonlanma bölümünde, miyelin bulunmaz, aksonu doğrudan Schwann hücresi sarar. Miyelinsiz liflerde Ranvier boğumu yoktur. Miyelinsiz liflere Remark fibrilleride denilmektedir (6,40,49,61).

Miyelinli sinirlerde bir Schwann hücresi iki Ranvier boğumu arasındaki akson parçasını sarar. Miyelinsiz sinirlerde ise birden fazla (6-15) aksonu bir Schwann hücresi sarar (49).

Miyelin kılıfta, aksolemma tarafından çevrilmiş akson etrafında düzenli bir şekilde koyu ve açık çizgilerden oluşmuş, konsantrik halkalar bulunur. Böyle bir lamelin genişliği bir koyu çizgiden diğerine ölçüldüğünde ortalama 120 Å tutar ki, bunun 90 Å' u koyu çizgilere aittir. Daha büyük büyütmede açık çizgilerin yeniden ince, düzensiz ve inci tanesi tarzındaki çizgiler ile bölündüğü görülür. Böylece yoğun bir primer çizgi ile daha zayıf intermediyer çizgiler ayırdedilir. Buna göre koyu katlar (primer ve intermediyer çizgiler) protein moleküllerine ait tabakadan ve buna karşın açık katlar lipid moleküllerinin tabakalarından oluşmaktadır. Ayrıca, miyelin segmentlerini birbirinden ayıran sirküler yada oblik Schmidt-Lantermann yarıkları kılıfın dışından içine doğru uzanan heliks biçimindedir, bütün miyelin tabakası boyunca uzar. Çok ince longitudinal kesitlerde ok ucu görünümündedir. Dezmozomlara benzer yoğun yapılar bazen en dış lamelleri birbirine bağlar. Schmidt-Lantermann yarıkları yeniden miyelinleşmeler (remiyelinizasyon) olaylarında, erken dönemde henüz belli değildir.

Sinirlerin uzamına büyümesinde etkili oldukları sanılmaktadır. Bununla birlikte, aksonun yanında yerleşmiş bulunan Schwann hücresi kısımları ile dış ortamın birleşmesine olanak sağlamaktadırlar (40).

Bir aksonun çapı, miyelin kılıfının kalınlığı, Ranvier düğümlerinin mesafesi, sinirin iletim hızında önemli rol oynar. Bir aksonun çapı ne kadar büyükse, bunu çevreleyen miyelin kılıfıda o kadar kalın, internodyumlarda o kadar uzun olur. Internodyumlar ne kadar uzun ise liflerin elektriksel ileti hızları da o kadar artar. Miyelinli, miyelinsiz, miyelinden fakir sinir lifleri de ayırdedilir. Bunlar A, B ve C lifleri olarakta adlandırılır. Miyelinli A lifleri 3-20 mikron, miyelinden fakir B lifleri 3 mikrona kadar çapa sahiptirler. Miyelinli olan A liflerinde sinir ileti hızı en fazla iken, miyelinsiz olan C liflerinde, sinir ileti hızı en azdır. B ve C grubu lifler otonom sinir sistemiyle ilgilidirler (40).

Periferik sinirler bağ dokusu kılıfıyla sarılı lif demetleridir. Periferik sinir sistemi, 12 çift kraniyal sinir ile, omuriliğe bağlı spinal sinirlerden oluşur. Miyelinli ve miyelinsiz olan bu sinirler, afferent ve efferent lifleri birlikte içerirler. Periferik sinirlerde tüm siniri kuşatan, kollajen, elastik lifler, fibroblastlar ve damarlardan zengin bağ dokusu kılıfına epinöryum denilmektedir. Bu bağ dokusu içine gömülü çeşitli sayıdaki sinir lifleri çoğunlukla sirküler liflerden kurulmuş perinöryum vasıtasıyla fasiküllere veya destelere ayrılmıştır. Perinöryum sinir demetleri ile dış ortam arasında bir engel oluşturur. Perinöryum'un en iç katı endonöral mekanı çevreleyen bir çok ince tabakalardan konumlanmış, endotel benzeri yassı hücrelerce oluşturulmuştur. Perinöral endotel hücreleri perinöral ve endonöral yüzlerinde bir bazal membrana sahiptirler ve zonula okludens ile birbirlerine bağlanmışlardır. Sinir ve çevre doku arasında aynı beyin kapillerlerinin endoteli gibi bir bariyer oluşturulur. Periferik sinirin mekaniki dayanıklılığı, yapısındaki sirküler elastik liflerden dolayıdır. Ekstremiteler

sinirlerindeki, eklem kısımlarında perinöryum kuvvetlenmiştir. Tek bir sinir lifini saran bağ doku katı ise endonöryum olarak adlandırılır. Endonöryum kollajen, ve retiküler lifler ile az sayıdaki fibroblastlar ve kapiller ağları içerir. Schwann hücrelerinden bir bazal lamina ile ayrılmışlardır (6,35,49).

Periferik Sinir Rejenerasyonu

Sinir hücresi (nöronlar) bölünme yeteneği olmayan hücrelerdir. Zedelenirse yerine yenisi konamaz. Ancak akson haraplanırsa, perikaryondaki yeniden yapılanma yeteneği ile sınırlı olarak tamir edilebilir. Periferik sinir lifleri, eğer perikaryonları yok olmamış ise rejenere olabilirler. Bir perikaryon ve buna bağlı diğer nöron uzantıları yaşamını yitirdiği halde fonksiyonel olarak buna bağlı uzantılar yaşamını sürdürür. Sadece bir sıra oluşturan nöronlarda transnöral dejenerasyon izlenir. Periferik sinirin kesilmesi ya da ezilmesinde görülen değişiklikleri bir onarım fazı takip eder. Yaralanmanın proksimal ya da distal segmentte olması önemlidir. Proksimal segment devamlılığını perikaryonla sürdürür ve hemen rejenere olur. Distal segment ise trofik (besleyici) merkezle bağlantısını yitirdiğinden tümüyle dejenere olur ve bağ dokusunun makrofajlarıyla yok edilir (20,35,49).

Perifer sinirlerde akson kopmuşsa, rejenerasyonun gerçekleşmesi bazı şartlara bağlıdır. Hücre gövdesi yorgun değilse, incinmeden sonra uzun zaman geçmemişse, kopan uçlar arasında mesafe büyük değilse, şu olaylar gerçekleşir;

- 1.Tahminen 2 hafta sonra tamir başlar, 80 günde tamir tamamlanır,
- 2.Sinir aksonu günde 1-3 mm kadar uzar,
3. Sinirin uzamasına nöron büyüme faktörlerinin etkisi vardır. Uzayan sinirin hedefine ulaşmasına hücre adezyon molekülleri yardım eder,

4.Akson hedefine varınca sinaps tekrar kurulur (55).

Yaralanmanın distalinde, akson ve miyelin kılıf tamamen dejenere olur. Aksonda kesinin üst kısmındaki dejenerasyona primer dejenerasyon, periferik veya distale doğru olana ise sekonder dejenerasyon (Wallerian dejenerasyonu) denir. Distalde dejenere olan miyelin kılıf oval segmentler halinde ayrılır. Akson 3-5 gün içinde şişerek parçalanır. Akson ve miyelin artıkları makrofajlarca temizlenir. Bu gerileyen değişiklikler olurken Schwann hücreleri, kalan bağ dokusunda proliferasyon olur ve hücre sütunları oluşturur. Schwann hücrelerinin çoğalması 1. haftanın sonunda başlar, 17. günde kalın bir kordon halindedir. Schwann kılıfından oluşan bu kordonlara Büngner şeritleri denir. Schwann hücre kordonu rejenerasyon evresinde yeniden oluşan aksone rehberlik eder. Bu yapı aksonda yeterli rejenerasyon olmasada uzun zaman kalır. Uzunlamasına büyüyen sinir lifleri Büngner şeritleri içerisine sokularak, harap olan sinirlere veya bu şeritleri izleyerek organlara kadar sokulurlar. Kopmuş sinirin periferik veya distal parçası bulunmadığı zaman (örneğin; amputasyondan sonra) bir miktar büyüyen sinir liflerinin uçları kalınlaşır ve sinir dokusunda görülen urlara benzer düğümler meydana getirirler (amputasyon nöromları) (20,35).

Periferik merkezle bağlantılı olan proksimal segmentte yaralanmadan bir hafta sonra uç kısmının tomurcuk şeklinde gelişerek Schwann hücrelerinin yeni oluşturduğu kılıf içine doğru uzandığı görülür. Somadaki akson rejenerasyonu insanda günde 1-3 mm kadardır. 2. Haftada Schwann kılıf içine girer ve girdikten sonra daha hızlı olarak büyür. Aksonun sağlam uç kısmından çıkan fibrillerin (bazen 50 tane) ancak bir kısmı kılıfa girebilir. Giremeyenler dejenere olur. Periferik hedeflerle devamlılık sinir yaralanmasının 1.-2. ayı içerisinde tipik olarak yeniden sağlanır. Reinnervasyon rejenerasyonun

2. bölümünde izlenir ki aksonun gelişimi hedefin bulunması ile anlamlı olarak olarak etkilenir (49).

Bu erken dönemde internodların 2 tipi lifleme preparasyonlarında ışık mikroskobu ile ayırdedilir. Geleneksel "rejenereli" internodlar (yaklaşık 300 μ uzunluk) ve bunun dışında kıvrıntılı miyelin kılıfa sahip kısa internodlar (yaklaşık 10-150 μ uzunluk) şeklindedir (35,49).

Akson yaralanması perikaryonal değişikliklere neden olur, 48 saat içinde; Nissl cisimcikleri ve Golgi parçalanır, nörofibriller kaybolur. Çekirdek hücrenin kenarına doğru kayar. Bazen hücrenin dışına çıkar.

Fonksiyonel olarak rejenerasyon, sinir fibrillerinin Schwann hücre kordonundan girerek doğru yere ulaşması ile mümkündür. Karışık sinirlerin yaralanmasında, eğer rejenere duyuşal fibriller, motor plak ile bağlantı kurarlarsa kas fonksiyonu yerine gelmez. Schwann hücrelerinin aktivitesiyle miyelin kılıf erkenden belirir, eski kalınlığına erişmesi için uzun zaman gerekir (9).

Hasarı takiben sinirin fonksiyonel iletişimi tekrar sağlayabilme kabiliyeti yaralanmanın tipine de bağlıdır. Sinir ezilme yaralanmasında rejenerasyon endonöral tüplerin (Büngner şeritlerinin) devamlılığından dolayı dikkate değer bir başarı sağlar. Birbirinden ayrılmış sinir uçları arasında ki mesafeye karşı, büyüme gösteren sinir lifleri gösterilebilir. Sinirin tamamen kopmuş olduğu durumlarda, sinir uçları arasında endonöryum bütünlüğü de ortadan kalktığı için, sinir liflerinin uzayıp, karşı uç ile birleşmesi uzun bir dönemi kapsamaktadır (20,35).

Sinirin yakınına ilaç enjeksiyonu, pelvik kırıklar, koksofemoral kırıklar esnasında femur proksimal ucuna yakın sinirin kesilmesi, otomobil kazaları, cam, bıçak veya mermi yaralamaları sinirde hasar meydana getirebilir. Sinir yaralanmaları, yaralamanın şiddetine göre üç sınıfa ayrılmaktadır. Neuropraxia, neurotmesis, axonotmesis (28).

Neuropraxia; ezilme, az sıkışma basınç veya sinir gövdesine yakın orta dereceli bir yaralanmadır. Geçici bir fonksiyon kaybı söz konusudur. Anatomik devamlılık sağlanır, cerrahi tamir gerektirmez, iyileşme hızlıdır. Neurothemesis; sinirin kopması, koparak ikiye ayrılmasıdır. Cerrahi tamir gerektirir. Axonothemesis; prognoz olarak tercih edilebilir bir yaralanmadır. Aksonlarda meydana gelen harabiyet nedeniyle ortaya çıkan çevresel dejenerasyondur. Aksonlar ve nörolemma bozulabilir, ancak sinirin stroması, endonöral tüpler, endonöryum, perinöryum ve epinöryum genellikle bozulmamıştır. Orta derecede ezilme yaralanmalarında, sinirin yapısı korunurken, şiddetli derecede ezilmiş sinirlerde kopmalar, destekleyici dokularda da meydana gelir. Bozulmamış stroma bir rehber görevi yapar ve aksonların yanlış yola sevk edilmesi rejenerasyon esnasında çok azdır. Onun için sinir iyileşmesinin vasfı ve oranı çok iyidir. Axonothemesis'e; sıkışma, geçici iskemi, enjeksiyonlar, kırıklar ve aşırı ısı neden olabilir. Motor, duyu veya otonomik paralizi, ilerleyen kas atrofisi bulunur. Cerrahi tamir gerektirmez. Rejenerasyon her gün ortalama 1 mm. dir (28).

Sinir rejenerasyonu konusunda çeşitli çalışmalar yapılmıştır. Bazı araştırmacılar sinire yarı kesi uygulayarak rejenerasyonunu izlemişlerdir. 3-8 ay sonra miyelinsiz akson sayısının normalden daha fazla olduğunu, miyelinli aksonlarda ise sayının azaldığını bildirmişlerdir (34,63). Yaşlı farelerde de ezilme yaralamasından sonra miyelinli ve miyelinsiz aksonların sayısında aynı bulgular bildirilmiştir (71,72).

Yine Vital ve arkadaşlarının çalışmalarında (1990), yaşlı insanlarda kronik aksonal lezyona bağlı olarak periferik sinirlerde, miyelinli fibrillerde kayıp olduğu, buna karşın segmental demiyelinizasyon şekillerinin ve aksonda organel birikiminin nisbeten daha az olduğu gözlenmiştir (80). Espejo ve arkadaşları (1986), normal

ve rejenere aksonlarda mikrotübül sayısını hesaplamışlar ve mikrotübül yoğunluğunun istatistik olarak normalden farklı olmadığını bulmuşlardır (19).

Brown ve arkadaşları (1987), perifer ve spinal sinirlerde ezilme ve kryo yaralaması arasında yaşlı, genç ratlar arasında yeniden inervasyon kazanımında ki fizyolojik farklılıkları araştırmışlardır. Yaşlı ratlarda periferik sinirlerde endonöryum membran hasarının daha az olduğunu tesbit etmişlerdir. Sinir liflerinin hatalı yayılımından doğan iletimin tüm lezyonlarda aynı olduğunu görmüşlerdir (11).

Fischer ve arkadaşları (1985), laser ve epinöral dikişle yapılan sinir anastomozunda rejenerasyonu kıyaslamışlardır. Anastomoz kısmında aksiyon potansiyelleri CO₂'li laser tekniğinde % 85 iken, dikiş tekniğinde % 78 dir. Dikişle birleştirilmiş sinirlerin anastomotik kısmında yara dokusu oluşumunun daha büyük olduğunu bildirmişlerdir (22).

Tajima ve arkadaşları (1991), maymunlarda sinir allogrefti uygulayarak rejenerasyonu incelemişlerdir. Bir gruba bir hafta önce kestikleri sinir parçasını dondurup, erittikten sonra diğer hayvana transplante etmişler, diğer grupta ise kriyotedavisi uygulamadan aynı tarzda grefti uygulamışlardır. 1. Grubun faydalı etkisi ölü Schwann hücresi ve miyelin kalıntılarının hızlı temizlenmesinden sonra Schwann hücrelerinin bozulmamış bazal laminasının alıkoyulması ve korunmasıdır. Greftten önce dondurma ile Schwann hücrelerinin ölümünün, makrofajlar tarafından miyelinin hızlı ortadan kaldırılmasını kolaylaştırdığı ve allogreftteki Schwann hücrelerine karşı immun yanıtın kolaylaştığını bildirmişlerdir (67).

Glasby ve arkadaşları (1986), otojenöz kas greftine, kesili sinir uçlarını dikmişler. 6 Ay ve 1 yıl sonra akson çapının normale döndüğünü bulmuşlardır (24).

Hildebrand ve arkadaşları rejenere rat siyatik sinirinde miyelin kılıf oluşumunu lifleme tekniği uygulayarak incelemişler ve en güçlü sinir lifinin ezilmeden 10 ay sonra internodal uzunluğunu 550μ olarak hesaplamışlardır. Çoğu kalın rejenereli internodlar $200-400\mu$, kısa internodlar ise $100-150\mu$ olarak bulunmuştur (32).

Kerns ve arkadaşları (1986), sinir kesimi ve anastomozundan sonra rat peroneal sinirine mikro dalga tedavisi uygulamışlardır. Tedavili grupta ki miyelin kılıflarının kalınlığı ve yoğunluğunun kontrole göre, 3-4 katı daha büyük olduğunu gözlemişlerdir (41).

Kiernan ve arkadaşları (1977), rejenere aksonların uzunluğunun ölçümü konusunda çalışmışlardır. En uzun rejenereli aksonların internodal mesafesini 5.4 mm olarak saptamışlardır (42).

Little ve arkadaşları (1994), fare servikal gangliyonunda miyelinli aksonların morfometrik analizini yapmışlardır. Miyelinli fibril çapı, akson çapı ve paranodal uzunlukları ölçmüşlerdir (48).

Jurecka ve arkadaşları (1975), farelerde sinir kesimini takiben maksimum proliferasyonun 5-7. günde oluştuğunu ve proksimal, distal uç arasında irtibatın kurulduğunu, küçük fasiküllerde nörom geliştiğini, ayrıca epinöral fibroblastların 1. günde proliferasyona başladığını, 6 ay sonra çoğalmanın yaklaşık kontrolün 10 katı olduğunu bildirmişlerdir (36).

Thomas ve arkadaşları (1966), elektron mikroskop çalışmalarında, sinir kesilmesinden 1 hafta sonra distal uçlardaki hücresel büyümede, Schwann hücre sütunlarını, muhtemelen endonöral ve perinöral orijinli bağ dokusu içinde kan damarlarını, fibroblastları, düzensiz kollogen lif demetlerini, makrofaj ve diğer bağ doku hücrelerini gözlemlemişlerdir (74). Yine bu araştırmacıların 1967 yılında yaptıkları çalışmalarında, sinir segmentini çıkardıktan sonra, Schwann hücresi ile ilişkili aksonların kısmen tipik perinöral hücre görünümlü fibroblastlar ile sarıldığını ve

tüm fasiküllerin perinöryum ile sarılı olduğunu bildirmişlerdir(75).

Young ve arkadaşları (1940), kesilmiş sinirleri plazma tatbik ederek birleştirmiş, sonuçta yeni fibrillerin daha hızlı büyüdüğünü belirtmişlerdir (81).

Mackinnon ve arkadaşları (1985), rat siyatik sinirinin tam kesiminden 5 ay sonra oluşan spontan rejenerasyonun derecesini çalışmışlardır. Mini fasiküllü kompartmanların oluştuğunu ve sinir fibrillerinin sinir uzun eksenine paralel düzenlenme gösterdiğini ve bu çalışmanın, sinir rejenerasyonunu etkileyen faktörlerle çalışmada kontrol olarak hizmet edeceğini bildirmişlerdir (51).

Madison ve arkadaşları (1985), kesili sinir uçlarını toksik olmayan emilebilir bir tüp içine yerleştirmişler ve lümenini laminin ile doldurmuşlardır. Laminin'in akson rejenerasyonunu önemli ölçüde artırdığını belirtmişlerdir (52).

Abernethy ve arkadaşları (1994), kesili denerve edilmiş sinirlerde, göç eden Schwann hücreleri arasında karşılıklı çekimin olduğunu, bunda bir aralığa karşı rejenere olan aksonlara rehberlik ettiğini bildirmişlerdir (1).

Ide ve arkadaşları (1983), önceden dejenereli sinirin 7 mm'lik parçasını çıkarmışlar ve 5 kez dondurma (freezing) ve eritme yoluyla Schwann hücrelerini öldürüp bu sinir segmentlerini orijinal yerlerine greft yapmışlardır. Greftleri 1,2,3,5,7,10 gün sonra incelemişlerdir. Greften sonra 1-2 gün içinde ölü Schwann hücrelerinin düzensiz fragmanlar halinde olduğunu, bunların daha sonra kısmen makrofajlar tarafından fagosit edildiğini, Schwann hücre bazal laminasının makrofajlar tarafından fagosit edilmediğini ve boş tüpler halinde kaldığını, greftte bu yöntemle canlı Schwann hücresi olmadığını belirtmişlerdir. Rejenere aksonların bazal lamina katlantılarına girdiği, greftten 1-2 gün sonra bu aksonların Schwann hücreleri ile

ilişkilanmemiş olduğu ancak 5-7 gün sonra proksimal uçtan göç eden Schwann hücreleri ile irtibat kurduğu görülmüştür. Greftten 10 gün sonra proliferen Schwann hücrelerini gözlemişlerdir. Bazal lamina katlantılarının rejenere aksonlar için etkili yollar olduğu ve bunların iç yüzeylerinde rejenere aksonları destekleyen bazı spesifik maddeler olması gerektiği şeklinde yorum getirmişlerdir (32).

Le Beau ve arkadaşları (1988), kesili sinir uçlarını 10 mm'lik silikon tüp içerisine dikmişler ve tüp içerisinde endonöryum olmadan da sinir rejenerasyonunun oluştuğunu bildirmişlerdir (46).

Williams ve arkadaşlarının çalışmalarında (1993), kesili sinir uçlarını içi fosfat tamponu ile doldurulmuş tüp içerisine koyarak, Schwann hücresi doku teli oluşumuna ve aksonların rejenerasyonuna bakmışlardır (78).

Fields ve arkadaşları (1986), silikon tüp içerisinde rejenere aksonlarda aksiyon potansiyelini ilk olarak 6 hafta sonra tayin edebilmişlerdir. 10 ay sonra iletim hızının % 40'ın üzerinde olduğunu belirtmişlerdir (21).

Scaravilli ve arkadaşları (1984), plastik tüp içerisine dikilen sinir uçlarında perinöryumun rejenerasyonunu incelemişlerdir. Schwann hücrelerinin perinöral hücre uzantılarıyla çevrili bantlar tarzında düzenlendiğini ve rejenere aksonların tüp içerisinde köprü oluşturduğunu bildirmişlerdir (84).

Williams ve arkadaşları (1983), kesili sinir uçları silikon tüp içerisine koymuş, 2 hafta sonra, sinir uçlarının her iki ucundan, Schwann hücreleri, fibroblastlar ve endotel hücrelerinin tüp içine göç ettiğini bildirmişlerdir. 3 Haftada 2mm'lik aralığı geçen aksonların, distale ulaştığı bildirilmiştir (77).

Azzam ve arkadaşları (1991), silikon tüp içerisinde rejenere sinirlerde, sinir telinin geçirgenlik bariyerini, perinöral sinir bariyerini

ve endonöral kan-sinir bariyerini araştırmışlardır. Endonöral geçirgenlik bariyeri olmaksızında perinöral geçirgenlik bariyerinin koruyucu olduğunu bildirmişlerdir (3).

Scaravilli ve arkadaşları (1986), bir aralığa karşı sinir rejenerasyonuna X-ışınlarının etkisini araştırmışlardır. Sinir kesiminden 3 gün sonra 20-Gy X-ışınlarını fare bacağına yönlendirilmiş, ışınlamadan bir kaç saat sonra, proksimal ve distal sinir uçları polietilen tp içerisine yerleştirmişler. 1-2 ay sonra 5 mm'lik tp içerisinde sinirlerin olduğunu gözlemişlerdir. Işınların akson büyümesini, Schwann hücrelerinin farklılaşmasını ve perinöryumun oluşumunu etkilediğini ve aksonların normalden daha az olduğunu tesbit etmişlerdir (64).

Otto ve arkadaşları (1987), siyatik siniri kesip sinir uçlarını tp içerisine koyduktan sonra, sinir uçları arasını, NGF (nerve growth factor) ve FGF (fibroblast growth factor) ile doldurup, rat dorsal kök gangliyonundaki nöron ölümü üzerine etkisinin olup olmadığına bakmışlardır. NGF ve FGF'nin lezyonların indüklediği nöron ölümüne karşı koruyucu proteinler olarak etki ettiğini belirtmişlerdir (57).

Murakami ve arkadaşları (1989), rat optik sinirini kryoprola -40°C'de dondurarak soğuk yaralama sonrasından 3 ay sonraki rejenerasyonuna bakmışlardır. 3 Ay sonra rejenere aksonların çok sayıda olduğunu, bu aksonların birkaçının anormal miyelin kılıflı olduğunu bildirmişlerdir (54).

Bailes ve arkadaşları (1989), sinir tamirinde laser yardımıyla sinir anastomozu yapmışlardır. Mikro sütür greftleri ile laser uygulanan sinir anastomozu arasında miyelinli fibril yoğunluğunda fark olmadığını açıklamışlardır (4).

Tanaka ve arkadaşları (1991) sinir rejenerasyonunu genç ve yaşlı farelerde çalışmışlardır. Siyatik siniri ezdikten 2 hafta sonra ezilme kısmının distalinde, yaşlılarda miyelinli fibril sayısında azalmanın

olduğunu ancak gerek genç gerekse yaşlı farelerin miyelinsiz sinir fibrillerinde azalma olmadığını belirlemişlerdir (72).

Collins ve arkadaşları (1986), rat spinal kord'unu dondurma modeliyle yaraladıktan 6 gün sonraki rejenerasyonunu incelemişlerdir. 30. günde dejenerasyonun önemli ölçüde azaldığını, 60. günde bozulma ürünlerinin hemen hemen tümünün temizlendiğini çalışmalarında bildirmişlerdir (12).

FİZYOLOJİSİ

Uyarı iletmek için ileri derecede özelleşmiş hücreler olan sinir hücrelerinin, uyarıyı iletmesi bir membran olayıdır. Sinir lifi zarı (aksolemma) akson içindeki sıvı (aksoplazma) ile dış ortamı birbirinden ayırır. Bu ortamdaki iyonların türü ve yoğunlukları da birbirinden farklıdır. Bu nedenle zarın iç ve dış yüzlerindeki elektrik yükleri değişir. Dinlenme sırasında aksonun içi ve dışı arasında -70,-90 mVolt potansiyel farkı vardır. Buna "dinlenik (istirahat) membran potansiyeli" denir (23,26,55).

Hücre uyarılınca, bu potansiyel aksiyon potansiyeline dönüşür. Aksiyon potansiyeli sinir ve kas membranında, membran boyunca iletilir ve uyarı oluşur. Potansiyellerin belirlenmesinde önemli olan iyonlar Na^+ , K^+ , Cl^- 'dir (23).

Dinlenme durumunda hücre içinde K^+ , dışında ise Na^+ ve Cl^- fazladır. Hücre içinde negatif yüklü proteinler vardır. Hücre zarının içi daha negatif, dışı pozitif yüklüdür. Bu dengeyi sağlayan zardaki Na^+ , K^+ pompasıdır. Dinlenme halinde, zarın Na^+ 'a karşı geçirgenliği çok düşüktür. Sinir uyarıldığında zarın Na^+ 'a geçirgenliği 500 kez artar. Na^+ içeri girer. Zar potansiyeli +40 mVolt'a kadar ulaşır. Bu duruma depolarizasyon, oluşan potansiyele ise aksiyon potansiyeli denilir (23,26).

Hücre içi Na^+ , belli bir düzeye ulaştınca, içeri Na^+ girişi durur. K^+ dışarı çıkmaya başlar ve depolarizasyon sonlandıktan sonra potansiyel dinlenme durumundaki değere döner. Buna repolarizasyon denir. Potansiyel -90 m Volt'tur. İyonların eski yerlerine geri dönmelerini Na^+ , K^+ pompası sağlar. Bunun için metabolik enerjiye gereksinim vardır. Miyelinsiz sinirlerde iletim bu şekilde olaylanır. Uyarının gittiği yönde Na^+ , K^+ geçişi olur ve uyarı komşu bölgeye geçerek iletim gerçekleşir (26,55).

Miyelinli sinirlerde de mekanizma aynıdır. Ancak uyarı, bir Ranvier boğumundan diğerine atlayarak ilerler. Buna sıçrayıcı iletim denilir. Depolarizasyon ve repolarizasyon olayları yalnızca Ranvier boğumlarında olur. Bunun için uyarı iletimi daha hızlıdır. Miyelinli sinirlerde de , iletim hızı akson çapına bağlıdır. Akson çapı büyüdükçe hız artar (55).

Sinir hücresindeki uyarı, akson ucunda nörotransmitter salgılatır ve uyarı sonraki nörona ya da alıcı organlara geçer (23,26).

Temelde, yeterli sayıda Na^+ iyonunun membrandan içeriye difüzyonunu sağlayan herhangi bir faktör Na^+ kanallarının otomatik ve geri dönüşümlü açılmasını sağlayarak aksiyon potansiyelini başlatır. Böylece bazı kimyasal maddeler sinir lifinin membran permeabilitesini yükselterek uyarabilir. Bunlar arasında, asitleri, bazıları ve hemen bütün yüksek konsantrasyondaki tuz eriyiklerini ve daha önemlisi asetil kolini sayabiliriz. Bir çok sinir lifleri uyarıldıkları zaman öteki nöronlarla sinaps yapan uçlarında ya da kas liflerindeki sonlanma bölgelerinde asetil kolin salgılar. Asetil kolinde o nöron ya da kas liflerinde 0.6-0.7 nm çapındaki membran deliklerini Na^+ 'un (öteki iyonlarında) kolayca geçebildiği kadar genişletir (27,55).

Mekanik olarak uyarma, bir sinir lifinin ezilmesi ya da sıkıştırılması, Na^+ 'un ani içe akışı ile bir aksiyon potansiyeli yaratabilir.

Bazı özelleşmeş sinir uçlarına uygulanan hafif bir basınç onları uyarabilir. Sinir liflerinde, mikroeletrod yardımıyla membran potansiyeli ölçülebilmektedir(27).

Sinirlerde sinyal iletisinin bazı özellikleri vardır. Akson membranı gerçek iletken membranı oluşturmaktadır. Akson boyunca miyelin kılıfı hemen hemen her mm.'de bir Ranvier boğumu ile kesilmiştir. Miyelin kılıfı oluşturan iki Schwann hücresi arasında akson boyunca, ekstrasellüler sıvı ile akson arasında iyonların kolayca akabileceği izole edilmiş, küçük bir alan kalır, bu alana Ranvier boğumu denir. İyonlar Ranvier boğumlarından kolayca geçerler, bu nedenle aksiyon potansiyelleri ancak bu boğumlardan gelişerek, boğumdan boğuma iletilir. Buna sıçrayıcı (saltator) ileti adı verilir. Yani elektrik akımı çevredeki ekstrasellüler sıvıda olduğu gibi aksoplazmada da boğumdan boğuma geçerek birbiri ardınca boğumları uyarır. Böylece lif boyunca sinir impulslarının sıçraması "saltator" teriminin kaynağını oluşturmuştur. Sıçrayıcı iletinin iki yönden değeri büyüktür. İlk olarak, depolarizasyon olayının sinir lifinin eksenı boyunca uzun aralarla sıçraması, miyelinli liflerde ileti hızını 5-7 kat artırır. İkinci olarak, aksonda enerjinin korunmasını sağlar. Çünkü yalnız boğumları depolarize ederek iyon kaybını 100 kat daha azaltır. Aksi takdirde, bir seri impulstan sonra membranda Na ve K farkını tekrar sağlamak için çok daha fazla enerji gerekecektir (23,26,27,55).

Kalın miyelinli liflerde saltator iletinin başka bir özelliğide şudur. Miyelin membranının sağladığı mükemmel yalıtkanlık ve membran kapasitesinin 50 kat azalması çok küçük bir iyon transferiyle repolarizasyonu gerçekleştirir (27).

Böylece aksiyon potansiyelinin sonunda Na kanalları kapanırken, K kanalları daha belirgin şekilde açılmadan repolarizasyon meydana gelir. Bu nedenle miyelinli liflerde sinir impulslarının iletisi hemen tamamen

voltaj kapılı Na kanallarındaki birbirini izleyen değişimler yaratır. K kanallarının katkısı çok azdır (23,26).

Sinir liflerinin ileti hızı, çok ince miyelinsiz liflerde saniyede 0.5 metreden, çok kalın miyelinli liflerde saniyede 100 metreye (bir futbol sahasının uzunluğu) kadar değişir. Hız, miyelinli sinir liflerinde yaklaşık lifin çapı ile miyelinsiz liflerde lifin çapının karekökü ile orantılı olarak artar (27).

Periferik Sinir Sisteminde Nöron Büyüme Faktörleri

Büyüme faktörleri hücre yüzey reseptörlerine uyan mekanizmaları ile proliferasyon, büyüme ve hedef hücrelerin farklılaşmasını etkileyebilen, çözülebilir ekstrasellüler makromoleküller olarak tanımlanabilir. Çözülebilirliği tanımlamaya dahil edilebilir çünkü, bilinen büyüme faktörlerinin bir hedef doku ile haberleşerek canlıda iş yaptığı düşünülür (örn. kas, ön boynuz hücreleri ile). Bu şekilde nörondan hedefe lokal difüzyonu sağlar. Ekstrasellüler matriks proteinleri laminin, fibronektin, kollajen gibi maddelerdir. Özellikle sinir rejenerasyonu esnasında nöronlar için önemli tropik (besinsel) rol oynarlar. Benzer şekilde nöronun büyüme ve farklılaşmasının, yüzeye bağlı nöron hücre adezyon molekülleri direkt etkileyebilir. Kullanılmaya hazır uygunluğundan dolayı küçük molekülüllü nörotransmitterler büyüme faktörlerinin tanımı içine girmezler. Çünkü büyüme ve farklılaşmayı düzenlemedeki rolleri bilinmemektedir, muhtemelen bu küçük moleküller hücre canlılığını ve farklılaşmasını etkilerler, bunun yanında sinaps yapılarının özel yönlerinin tanımlanmasında veya ayarlanmasında önemli bir rol oynarlar (9,15).

Pratikte bugüne kadar çalışılmış tüm nöron büyütücü faktörleri polipeptidlerdir. Bunlar 10-30 KD molekül ağırlıklı biyolojik olarak aktif monomerik subunitlere sahiptir. Polipeptid olmayan makromoleküller

büyüme faktörleri olarak tanımlanmamaktadır. Bunun yanında glukozaminoglikanlar, heparin canlıda büyüme faktörlerinin etkisini düzenlemede önemli olabilir. Büyüme faktörleri, gelişmenin çok farklı aşamalarında ve gelişmiş yapının şeklinin korunmasında ve nöronların ilişki kurmalarında rol oynar. Muhtemelen embriyonik gelişim sırasında hedef dokuları innerve edecek nöronların çapında ve sayısında artma ya da azalma olmaktadır. Hedef dokunun inervasyonu Hamburger ve arkadaşlarının çalışmalarında alınıp geliştirilmiştir. Bu anahtar gözlemler sinir büyüme faktörünün (NGF) bulunmasına önderlik etmiştir. Özellikle embriyonik gelişim esnasında NGF önemlidir. Nöron ve hedef dokunun birbirine etkisini ayarlamaktadır . Nöronların bir kısmı, gelişimlerin bir bölümünde özel büyüme reseptörleri taşır. Bu moleküllerin kısa mesafeleri etkilediği sanılır. Potansiyel tedavi edici etkenler olarak piyasada bulunurlar. Bu konudaki son tartışmalar, büyüme faktörünün isimlendirilmesidir. Mevcut kavramlarda kullanılan isimlendirmeler, doku faktörünü orijin olarak almıştır. Örn.: siliar nörotrofik faktör; CNTF veya fibroblast büyütmücu faktör; FGF. Bu orijinal tanımlar, canlıda faktörün gerçek fonksiyonunu yansıtmayabilir. Çünkü bu gerçek etkileşimin hiçbirisi tam olarak anlaşılmaz. Mevcut kuramsal isimleri akılda tutmak için mantıksal bir çözümdür (60,73).

NGF (Nerve Growth Factor = Sinir Büyüme Faktörü) ve Sitokrom c'nin Rejenerasyona Etkisi

NGF

Embriyonik tavuk gelişimi çalışmaları esnasında, Levi-Montalcini ve Hamburger, farelerde sempatik ganglion hücresinde büyüme sitümüle eden sarkoma tümörünü tesbit etmişlerdir. Bu tümör hücrelerini tavuk embriyosu içine implante etmişler ve her iki sempatik gangliyonda hiperplazisi görmüşlerdir. Tümöre bağılı olarak sinir

fibrillerinin var olduğu ancak aralarında sinaps kurmadıkları belirtilmiştir. Çünkü gangliyon hiperplazisinin sadece tümöre bitişik alanlarda değil, embriyonun her tarafında ortaya çıktığını, bunun nedeninin ise artmış diffüz edilebilir nöron büyütücüsünün sorumlu olduğu farzedilmiştir. Sonradan Cohen ve Levi Montalcini yılan zehrinde ve fare submandibular bezinde bu faktörün çok miktarda üretildiğini ve bu bezde NGF'nin çok yüksek konsantrasyonda bulunduğunu göstermişlerdir. NGF'nin embriyonik doku kültüründe, sempatik ve duyu gangliyon hücrelerinde büyümeyi sağladığı tesbit edilmiştir. NGF insanda da sentez edilmektedir. Beyindeki glial hücrelerde, NGF-mRNA mevcuttur. İnsan dokularında çok az bulunması nedeniyle biyosentezi, oluşumu, depolanması ve salınımı hakkında çok az şey bilinmektedir. İn vivo ve invitro çalışmaların çoğu hayvanlarda yapılmıştır. Büyüme faktörü tanımından anlaşılan, özellikle bağlanabilir faktör olan membran reseptörünün hedef hücrelerin üzerindeki varlıklarıdır. Bu bağlanma hedef hücrenin yaşaması, büyümesi ve farklılaşmasına etki eden intrasellüler olayları başlatır. Rejenere olan sinirlerde, sinir büyüme faktörü (NGF) ve onun reseptörlerinde kantitatif olarak farklılık vardır. Normal periferik sinirde çok az NGF veya NGF reseptörü bulunur. Sinir kesilmesi sonucunda yaralanmanın distal kısmında adezyon molekülleri ve onların m-RNA seviyeleri oldukça artar. NGF üretimindeki artma muhtemelen, makrofajlar tarafından salgılanan interlökin-1 nedeniyle (20).

Aksonlar dejenere olduğunda, Schwann hücreleri indüklenir. Schwann hücre sayısı artar ve NGF reseptörlerini bağlar. NGF'nin trofik (besleyici) etkisine ek olarak kemotaktik (belirli bir noktaya yöneltici) özelliği de vardır. Reseptörlerin büyük bir kısmı Büngner şeritlerini oluşturan Schwann hücrelerinin yüzeyi üzerine yerleşmiştir. Böylelikle rejenerasyon sırasında aksolemma ve Schwann hücre zarı birbirine

yakın konumdadır (33).

Schwann hücreleri ve NGF reseptörlerinin sayısı muhtemelen aksonun distalle irtibat kurması ile kontrol edilir. NGF reseptör düzeyi aksonun distal bağlantısının olmadığı durumlarda artar, bağlantı kurulduğu zaman azalır. Sinir rejenerasyonunda NGF ve reseptörünün kesin rolü belli değildir. NGF'nin Schwann hücreleri üzerine etkisi de tam olarak bilinmemektedir. NGF hücre yüzey adezyon molekülleri gibi etki edebilir. Yüzey etkileşimlerine ilaveten, Schwann hücreleri, bir mesafedeki rejenere olan aksonları etkileyebilir. Nörit ilerletici etkinlik kesilen sinirler tarafından sekrete edilir. Bu etkinlik distal uç içine aksonların ilerlemesinde sorumlu olabilir (20,47,57,73,79).

SİTOKROM-C

Sitokromlar demir ihtiva eden ve elektron transfer eden kırmızı veya kahverenkli proteinlerdir. Elektronları koenzim Q'dan alarak basamak basamak nakledip en sonunda oksijene vermektedirler. Sitokromlar biyolojik oksidasyonlarda rol oynar. Mitokondri membranında en az 5 sitokrom ayırdedilmiştir. Sitokromlar bir grup hem ihtiva eden proteinlerdir. Bunlar b,c₁,c,a₃' tür, en iyi bilineni sitokrom c'dir. Sitokrom c'yi pek çok türün mitokondrilerinden kristalize halde elde etmek mümkündür. Küçük bir protein olup molekül ağırlığı 13.000 (M.W.13.000) daltondur ve mol başına 1 atom-gram demir içerir. Sitokrom-c oksido-redüksiyon reaksiyonlarında elektron transfer edici maddeler olarak rol oynayan birleşiklerdir. ATP şekillendiren sentezleyen enzimlerden (fosforilasyon enzimleri) birisi olan sitokrom-c redüktaz NADPH'ı NADP⁺'ye oksitler (37,61).

MATERYAL VE METOD

Araştırmada ağırlıkları 200-300 gr olan Wistar cinsi toplam 45 adet ergin dişi rat kullanıldı. Bu hayvanlar Ankara Gülhane Askeri Tıp Akademisi Laboratuvar hayvanları ünitesinden sağlanıp, üretildi. Hayvanlar dört gruba yarıldı. Gruplar şu şekilde düzenlendi.

I.Grup; Siniri ezilmiş fakat herhangi bir madde verilmemiş deney grubu,

II.Grup;Sinir ezilmesini takiben, ezilen yere sitokrom-c maddesi verilen grup,

III.Grup;Sinir ezilmesini takiben, ezilen yere NGF (Nerve Growth Factor) maddesi verilen grup.

Deneye başlamadan önce bütün hayvanlar, ortama adaptasyonları sağlansın diye, aynı bakım koşullarında, aynı su ve besin maddesiyle (Elazığ Yem Sanayi Fabrikası tarafından imal edilen "standart fabrikasyon palet rat yemi" 1 ay süreyle ayrı kafeslerde add libitum olarak beslendi. Hayvanlara halothane anestezisi uygulandı. Çalışma için, tüm hayvanların sol siyatik sinirleri seçildi. Sağ bacadaki siyatik sinir, her hayvanda kontrol olarak alındı. Siyatik sinirin bifurkasyon noktasından önceki kısmında çalışıldı. Ezilme yaralaması için, tuberositaz İschadicus'un 2mm distali seçilerek sinir 15 saniye forsepsle ezildi (I.Grup). Ezilen kısım ipek iplikle bağlanmak suretiyle işaretlendi. Kas ve deri kapatıldıktan sonra, hayvanın yaralı olan bacağıyla uğraşmaması için, deri yüzeyinde antiseptik ve koruyucu bir tabaka oluşturan piyedif aerosol sıkıldı.

II.Deney grubundaki hayvanların sinirleri ezildikten sonra, ezilen sinirin epinöryum'u içerisine, insülin enjektörüyle, % 0.9'luk serum fizyolojik ile hazırlanmış, 20 mg/ml, tip VI sitokrom-c (sigma) maddesi enjekte edildi.

III.Deney grubundaki hayvanların sinirleri ezildikten sonra, ezilen

sinirin epinöryum'u içerisine, insülin enjektörüyle, % 0.9'luk serum fizyolojik ile hazırlanmış, 20 mg/ml, 2.5 S NGF (nerve growth factor) (sigma) enjekte edildi.

Cerrahi müdahaleyi takiben, 1,2,3. deney gruplarındaki hayvanların tümü, 2,3,5,8,10 hafta sonra, eter anestezisi altında açıldı. 1,2,3. Grupta ki 5 değişik hafta için toplam 45 dişi hayvan kullanıldı. Kontrol grubu sinirler, bu hayvanların operasyonsuz olan diğer bacadaki sinirlerinden alındı. Kontrol ve deney grubunun ezilen kısmının distalinden alınan materyaller, lifleme (teasing), ışık ve elektron mikroskopik incelemelerde bulunmak üzere amaca uygun olan fiksatiflerle tesbit edildi.

Işık mikroskopik incelemeler için alınan örnekler Bouin-Helly, %10'luk Nötral Formalin solüsyonlarında tesbit edildi (50). Araştırmada en iyi sonuç veren % 10'luk Nötral Formalin solüsyonu kullanıldı. Doku örnekleri parafinde bloklandı. Parafin bloklarından 5-6µ kalınlığında kesitler alındı. Bu kesitler, tüm yapıyı gözden geçirmek amacıyla rutin Hematoxilen-Eosin boyası ile boyandı. Ayrıca, sinir fibrilleri ve miyelin kılıf için Klüver-Barrera, Woelcke, Van- Gieson, Crossman metodu ile boyamalar yapıldı (Resim 1,2,3,4).

Hazırlanan preparatlar araştırma mikroskopunda (Olympus BH.2) incelendi. Önemli bulgular mikrofotografi ile tesbit edildi. Morfometrik kıyaslar yapabilmek amacıyla, deney gruplarının değişik haftalarına ait preparatlarda, miyelinli sinir fibrili çapını ölçmek için mikroskoba uyarlanan oküler mikrometre yardımıyla mikrometrik ölçümler, 100 sinir lifinden alındı. Ayrıca, rejenereli sinir liflerinin sayısal dağılımını saptamak için 100 kareli oküler mikrometre (eyepiece graticule) kullanıldı. Kırklık objektif büyütmesiyle her sinirin mm²'lik birim alana düşen miyelinli fibril (Mf) sayısı hesaplandı.

Elektron mikroskopik incelemeler için alınan örnekler %2.5

Glutaraldehit ve 1/15 M fosfat tamponunda tesbit edildi. Sonra örnekler, fosfat tamponuyla yıkandı. % 1'lik osmik asitte 24 saat tesbit edildi. Daha sonra dokular, fosfat tamponlu osmik asit ile ikinci kez +4 derecede 2 saat tesbit edildiler. Tedricen artan etil alkol serilerinden geçirildi. Propilen oksitte şeffaflaştırılan sinirler DDSA+BDMA+Araldit Cy 212 karışımına gömüldüler. Yarı ince ve ince kesitler, Toluidin Blue-Azur II ile boyandı. Aynı sinire ait yarı ince kesitler, ışık mikroskobunda incelenirken, Kurşun sitrat-Uranil asetat'la boyalı ince kesitler, elektron mikroskobunda incelendi. Olympus BH2 fotomikroskop ve Jeol 100 CX II elektron mikroskobu ile resimler çekildi.

Sinirin longitudinal kesitlerini incelemek amacıyla lifleme (teasing) yapıldı. Alınan sinir örneği, tamponlu % 2.5'luk Glutaraldehit içinde, 10 °C ve pH 7.4 koşullarında 60-90 dakika tesbit edildi. Aldehit fiksasyonundan sonra sinir, dental wax üzerinde jilette fasiküllerine ayrılarak epinöral yağlardan temizlendi. Fasiküller fosfat tamponuyla 2.5 dakika altı kez yıkandı. 1.5-2.5 saat osmik asit ile muamele edildi. Sinir lifi % 45, 66 ve 100'lük gliserinde her biri için 45 °C'de 24 saat süre ile bırakıldı. Lam üzerine alınıp stereo mikroskop altında lifleme tekniğine uygun olarak liflendi (16). Lifleme daima sinirin proksimalinden distaline doğru yapıldı. Tek bir lif haline getirilen sinir fibrillerinin 6-7 tanesi lam üzerine alınarak, biraraya getirildi. Kanada balsamıyla kapatılarak, araştırma mikroskobu ile incelendi. Olympus BH 2 fotomikroskop ile resimleri çekildi. Lifleme yapılmış longitudinal kesitlerde mikrometrik ölçümler yapıldı. Sinir lifinin internodal uzunluğu hem 3 deney hemde kontrol grubunda oküler mikrometre yardımıyla 50 adet miyelinli sinir lifinden alındı.

BULGULAR

Bu çalışmada, n.ischiadicus'un ezilmesi ve ayrıca ezildikten sonra epinöryumu içerisine sinir büyütücü faktör NGF (Nerve growth factor) ve sitokrom-c verilmesini takiben 2,3,5,8,10 hafta sonra oluşabilecek yapısal değişiklikler ışık ve elektron mikroskopik ve lifleme (teasing) tekniği ile incelendi.

N.İschiadicus'un ezilmesini takiben bütün hayvanların bacağına, gelişen paralize bağlı olarak, hayvanların bacağı yerde sürünüyordu. 10 Hafta sonrasında bütün deney gruplarında az da olsa paraliz kaybolmuştu ve sinirin ezilme yeri belli değildi. Ezilmiş sinirlerin hiç birinde nörom gelişmedi.

Sinir Ezilmesinin Işık Mikroskop Bulguları

Toluidin Blue, Hematoxilen-Eosin, Kluver Barrera, Crossman, Woelcke, Van-Gieson boyaları uygulanmış kontrol grubunda, n. ischiadicus'da miyelinli sinir liflerinin lamelleri, aksonları, Schwann hücreleri ve ara bağ dokusu endonöryum normal yapıdaydı (Resim 1,2,3,4,5,6).

Ezilmeden 2 hafta sonra, çok sayıdaki makrofajlar, sitoplazmalarında miyelin kılıf kalıntıları içeren hücreler olarak ayırdediliyordu. Schwann hücrelerinin sayısı artmıştı. Ezilme sonucu bozulan çok sayıda demiyelinize sinir fibrilleri ve çok az sayıda da olsa yeniden rejenere olan ince miyelinli fibriller mevcuttu (Resim 7). Endonöryum içerisinde hücre popülasyonunda göze çarpar şekilde artış gözleniyordu. Bağ dokusu hücreleri infiltrasyonu artmıştı. Bağ dokusu hücrelerinden lenfosit ve fibroblastlar yapıda bulunuyordu (Resim 8,9). Artmış sayıdaki kan damarları da dikkati çekiyordu. Endonöryum bağ dokusunu dıştan perinöryum kuşatıyordu özellikle perinöryuma yakın alanlarda rejenere sinir fibrillerinin sayısı artmıştı (Resim 8).

3 Hafta sonra, ince miyelinli fibriller tamamen yapıya hakim olmuştu. Bazı alanlarda şişmiş akson yapıları gözleniyordu (Resim 10). Aynı Schwann hücre stoplazması içerisinde birden fazla sayıda ince yeniden miyelinize fibriller yer alıyordu. Henüz daha dejenere olan eski miyelinli fibriller, yapıda düzensiz şekillerde gözlemleniyordu. Schwann hücreleri, makrofajlar da endonöryum içerisinde yer alıyordu (Resim 11).

5 Hafta sonra, değişik çaplardaki miyelinli lifler çok sayıdaydı. Genel olarak tek bir Schwann hücresi bir ince miyelinli lifi sarıyordu. Endonöryumda, içlerinde miyelin kılıf kalıntıları taşıyan makrofajlar ve bozulan demiyelinize sinir lifleri bulunuyordu (Resim 12).

8. Hafta sonunda, endonöryum içerisinde genellikle büyük çaplı çok sayıda miyelinli fibriller yer alıyordu. Çapları çok küçük olan miyelinli fibriller de bulunmaktaydı. Büyük çaplı dejenere miyelinli sinir fibrilleri dikkat çekiyordu (Resim 13).

10 Hafta sonra, normal görünümlü miyelinli lifler çok sayıdaydı. Demiyelinize sinir fibrilleri hala varlıklarını sürdürüyordu. Endonöryumu kuşatan perinöryumda normal görünümlüydü (Resim 14,15).

Sitokrom-c Uygulanan Grubun Işık Mikroskopik Bulguları

Ezilmeyi takiben sitokrom-c uygulanmasından 2 hafta sonra, dokuda yeniden rejenere ince miyelinli aksonlar, çok az sayıdaydı. Bunun yanında çok sayıda demiyelinize sinir fibrilleri ve makrofajlar mevcuttu. Bağ dokusu hücreleri, Schwann hücrelerinin sayısı artmıştı (Resim 16).

3 Hafta sonra, yeniden şekillenmiş olan ince miyelinli fibrillerin sayısı artmıştı. Lamelli bir yapı gösteren demiyelinize sinir fibrilleri ve miyelin kılıf kalıntılarını içeren makrofajlar, bağ dokusu hücreleri ve kan damarları bulunuyordu (Resim 17).

5 hafta sonra, endonöryumda değişik çaplarda çok sayıda yeniden şekillenmiş miyelinli fibriller büyük bir yoğunlukta idi. Büyük çaplı miyelinli fibrillerde, miyelin kılıfta yer yer boşluklar tarzında alanlar göze çarpıyordu. Bazılarında miyelin kılıf düzensizlikler gösterip akson içerisine uzantılar gönderiyordu. Her bir Schwann hücresi sitoplazması bir ince miyelinli fibrili sarıyordu. Henüz daha dejenere olan eski miyelinli fibriller düzensiz şekilde gözleniyordu. Lifler arasında yer yer dejenere alanlar gözlemlendi (Resim 18).

8 Hafta sonra, endonöryumda, nisbeten normal görünüme sahip miyelinli lifler yer alırken, çok ince çaplı miyelinli liflerin yoğunlukta olduğu bölgeler de göze çarpıyordu. Makrofaj ve demiyelinize sinir fibrilleri kalıntıları silüet şeklinde görünüyordu (Resim 19).

10 Hafta sonra, tamamen normal yapı görüntüsü veren bir yapı mevcuttu. Miyelinli fibril çapları normal yapıda gözleniyordu. Ancak bazı fibrillerde özellikle büyük çaplı olanların miyelin kılıflarında yuvarlak aydınlık alanlar dikkati çekiyordu. Endonöryum ve perinöryum normal yapıydı. Demiyelinize sinir fibrilleri ve makrofajlar nadirdi. Büyük kan damarları dikkat çekiciydi. Miyelinli sinir fibrilleri arasında bol miktarda miyelinsiz sinir lifleri gözleniyordu (Resim 20,21).

NGF Uygulanan Grubun Işık Mikroskopik Bulguları

NGF uygulamasını takip eden 2. haftanın sonunda, endonöryum içerisinde yataklanmış çok sayıda ince miyelinli fibriller yer alıyordu. Yoğun olarak gözlenen endonöryum içerisinde demiyelinize sinir fibrilleri ve makrofajların sayısı oldukça artmıştı. Çok sayıdaki Schwann hücrelerinin sitoplazmasında birden fazla sayıda, ince çaplı yeni rejenere miyelinli lifler bulunuyordu. Demiyelinize sinir fibrillerini fagosite etmiş çok sayıda makrofaj mevcuttu. Yapıda mast hücresi ve kapillerde bulunuyordu (Resim 22).

3 Hafta sonra, yeniden miyelinize olan fibriller çok sayıdaydı. Büyük çaplı olan miyelin kılıflarında boşluklar gözleniyordu. Demiyelinize sinir fibrilleri içiçe halkalara sahip lamelli bir yapıdaydı. Her bir Schwann hücresi sitoplazması bir ince miyelinli fibrili sarıyordu. İç içe halkalar şeklinde gözlenen miyelinli sinir lifleri dikkati çekmekteydi (Resim 23).

5 Hafta sonra, yeniden miyelinize sinir fibrilleri daha normal bir yapı sergiliyordu. Miyelin kılıfları düzgün görünümlüydü. Demiyelinize sinir fibrilleri çok az sayıdaydı. Miyelini fagosit etmiş makrofajlar silüet şeklinde yapıda kalıntı halinde izleniyordu. Kan kapillerleri mevcuttu (Resim 24).

8 Hafta sonra, miyelinli sinir fibrilleri normal yapıda gözleniyordu. Miyelin kılıfları ve akson çapları artmıştı. Yapıda makrofajlar silüet tarzında gözleniyordu. Schwann hücreleri miyelinli aksonlarla birebir ilişki kurmuş durumdaydı. Endonöryumu dıştan fibroblast benzeri perinöryuma ait perinöral hücreler kuşatıyordu (Resim 25).

10 Hafta sonra, normal görüntüye sahip miyelinli lifler yapıya hakimdi. Makrofaj hemen hemen hiç bulunmuyordu. Demiyelinize sinir fibrilleri yoktu. Endonöryumu dıştan perinöryum kılıflıyordu. Aralarında miyelinsiz sinir lifleri yer almaktaydı (Resim 26). Kluver-Barrera boyasıyla boyanmış lifler normal görünüyordu, kapiller etrafındaki mast hücresi dikkati çekiyordu (Resim 27).

Kontrolle her 3 deney grubunun 10 hafta sonrası kıyaslandığında ezilme uygulanmış gruptaki miyelinli liflerin, kontrol ve her iki deney grubundan daha ince çaplı liflerden oluştuğu ve bu liflerin arasında makrofajların ve demiyelinize liflerin halen çok sayıda yer aldığı dikkati çekiyordu. Sitokrom-c ve NGF uygulanmış grubun 10 hafta sonraki görünümü birbirine çok benziyordu. Miyelinli sinir fibrillerinin çapı birbirine yakın görünümlüydü. Sinir fibrilleri arasındaki makrofaj

kalıntıları silikleşmiş bir görüntüye sahip silüet tarzında görünüyordu. Bu iki grubun 10 hafta sonraki yapısı kontrole daha yakındı. Yalnız miyelin kılıfları kontrollerdeki kadar düzenli görünmüyordu (Resim 28,29,30,31).

Ezilme Sonrası Lifleme (Teasing) Yapılan Gruba Ait Bulgular

Lifleme yapılan kontrol grubunda, miyelinli liflerin longitudinal kesitlerinde nodal segment uzunluğu ve lif çapları normal kalınlık ve görünümdeydi. Ranvier düğümleri belirgindi (Resim 32).

Ezilmeden 2 hafta sonra sinir fibrilleri çok ince olduğu için her 3 deney grubunda da lifleme yapamadık.

3 Hafta sonra, fibriller arasında ve fibriller boyunca makrofajlar gözleniyordu. Rejenere fibrillerde internodal mesafe kısaydı (Resim 33).

5 Hafta sonra, rejenere fibrillerin miyelin kılıfları halen inceydi. Makrofajlar gözleniyordu. Demiyelinize sinir fibrilleri kıvrıntılı ve kısmen parçalanmıştı. Ranvier düğümleri kontrol grubuna benzemektedir (Resim 34).

8 ve 10 Hafta sonra, miyelinli lifler daha kalın, Ranvier düğümleri normal görünümlü ve internodal mesafe nisbeten daha uzundu (Resim 35).

Sitokrom-c Uygulanan Gruba Ait Lifleme Bulguları

3 Hafta sonra, miyelinli fibriller ince yapıdaydı. Miyelin kılıfları çok inceydi. Bu fibriller arasında ve yer yer fibril boyunca makrofajlara rastlanıyordu. Demiyelinize sinir fibrilleri belirgindi. Bunların miyelin kılıfları düzensizdi. Miyelin parçalanması mevcuttu. İnternodal mesafe kısaydı (Resim 36).

5 Hafta sonra, miyelinli fibriller daha kalındı. Akson ve miyelin kılıf belirgindi. Nodal mesafe normale kıyasla kısaydı. Makrofaj ve

demiyelinize sinir fibrilleri gözleniyordu. Demiyelinize olan sinir fibrillerinin miyelini parçalanmıştı. Ranvier düğümleri gözleniyordu. Schmidt-Lanterman yarıkları belirgindi (Resim 37).

8 ve 10 Hafta sonra, normal görünümlü fibriller çok sayıdaydı. Bir kısım sinir liflerinde vakuolize sahalar dikkati çekiyordu (Resim 38).

NGF Uygulanan Gruba Ait Lifleme Bulguları

NGF uygulamasından 3 hafta sonra, ince çaplı fibriller gözleniyordu. Bir kısım liflerin miyelin kılıflarında parçalanma mevcuttu ve çok sayıda küçük vakuolize yapılar taşıyordu (Resim 39).

5 Hafta sonra, miyelinli fibriller daha kalındı ve daha düzgün bir görünüm arz ediyordu. İnternodal mesafe normal sinirden daha kısaydı. Ranvier düğümleri normaldi (Resim 40).

8 ve 10 hafta sonra, düzgün görünümlü sinir fibrilleri normal yapıda gözleniyordu. Ranvier düğümleri normal görünümlüydü. İnternodal mesafe önceki haftalara göre Schmidth Lanterman'lar belirgindi. Sinir liflerinde vakuolize alanlar yoktu (Resim 41).

Fibril Çapı: Her 3 deney grubundaki miyelinli fibrillerin çapı, ezilmeden 10 hafta sonra normal sinir lifleriyle kıyaslandığında, kontrol sinir liflerinden daha azdı (Tablo 1). Lifleme yapılan gruplarda da fibril çaplarında aynı durum söz konusuydu. Deney gruplarında internodal mesafe kontrole göre daha kısaydı. Deney gruplarında ilk haftalarda internodal mesafeler daha kısa gözlenirken, 8 ve 10. haftalarda normale daha yakındı (Tablo 2).

Miyelinli Fibril Sayısı: Her 3 deney grubundaki miyelinli sinir fibrillerinin mm^2 'deki fibril sayısı kontrol grubu liflerle kıyaslandığında deney gruplarının tümünde ezilmeden 10 hafta sonra fibril yoğunluğunun azalmış olduğu dikkati çekiyordu (Tablo 3).

Elektron Mikroskop Bulguları

Kontrol grubunda ince yapı düzeyinde, miyelinli ve miyelinsiz sinir lifleri ve aksoplazma normal yapıdaydı. Aksoplazmada bol nörofilamanlar ve mitokondriyonlar belirgindi. Schwann hücre çekirdeği büyüktü, aksoplazma normal yapıdaydı. Endonöryum bağ dokusunda kalın kollajen lif demetleri belirgindi (Resim 42).

Ezilmeden 2 hafta sonra ince miyelin kılıfıyla sarılı rejenere aksonlar, aksoplazmalarında açık ve yoğun merkezli veziküller, bir kaç mitokondri ve elektron aydınlık sitoplazma içeriyordu. Aksoplazmada nörofilament ve nörotubulus çok yoğun değildi. Bu rejenere aksonlar Schwann hücre sitoplazmasıyla sarılıydı. Büyük çaplı miyelinsiz akson ve bunu saran ince halka şeklindeki granüllü görünümdeki osmiyofilik madde birikimi dikkati çekiyordu. Akson içinde yoğun görünümlü veziküller görölüyordu (Resim 43). Bu grupta, Schwann hücre çekirdeği, dejenere miyelin kılıfları, çeşitli çaplarda vakuelleri ve lipid damlalarını içeren makrofajlar açık olarak seçilmekteydi (Resim 44).

3 Hafta sonra, aksonları çevreleyen miyelin kılıf kalınlığı incedi. Kılıf yapısı düzgün olanların yanısıra miyelin lamellerin ayrılması sonucu düzensizlik gösteren lifler yer almaktaydı. Aksonun, bazı alanlarda miyelin kılıftan ayrıldığı ve bazı aksonların içerisinde miyelin figür benzeri yapılar ve vakuoller taşıdığı görölüyordu. Çok sayıdaki Schwann hücre sitoplazmasında organel artışı görölmekteydi. Endonöryum kollajen lif demetleri taşıyordu ve normal görünümdeydi (Resim 45). Miyelin kılıfı saran Schwann hücre sitoplazmasında vakuolize alanlar belirgindi. Miyelinsiz sinir lifleri normalden daha büyük çaplıydı. Aksoplazmada nörofilament ve nörotubulus yoğunluğu kontrol gruba göre azdı (Resim 46).

5 Hafta sonra, normal görünümlü miyelinli liflerin yanısıra bazı aksonlarda, Schwann hücre sitoplazmasında ve miyelin kılıfta

dejeneratif değişiklikler görölüyordu. Miyelin kılıfta ayrılmalar, ayrılmış lifler arasında ara bölgede çok sayıda vakuoller bulunuyordu. Schwann hücre sitoplazmasında dejenere yapılar ve organel artımı gözleniyordu (Resim 47,48).

8 Hafta sonra, düzgün görünümlü miyelinli fibriller gözleniyordu. Miyelin kılıfların daha kalın olduğu gözleniyordu. Bazılarının miyelin kılıfları dışa doğru tomurcuklanma tarzında çıkıntı oluşturmıştu (Resim-49). Aksonun yapısı normal görünümlüydü. Schwann hücre çekirdeği çentikli düzensiz görünüm arz ediyordu ve sitoplazmasında çok sayıda vakuolize yapılar dikkati çekiyordu (Resim 50).

10 Hafta sonra, bazı miyelinli liflerin kılıfları dışarıya doğru katlantılar oluşturmaktaydı. Hala dejenere miyelinli sinir lifleri vardı. Miyelinsiz sinir fibrilleri normal görünümlüydü (Resim 51).

Sitokrom-c Grubuna Ait Elektron Mikroskop Gözlemleri

Sinir ezilmesini takiben sitokrom-c verilen sinirde 2 hafta sonra az sayıda ince miyelinli fibrillerin yanısıra, miyelinsiz sinir fibrilleri gözleniyordu. Miyelin kılıfları ince fakat düzgün görünümlüydü. Endonöryum ödemli bir görünüme sahipti ve kollagen lif demetleri ile beraber osmiyofilik granüller taşıyordu. Bazı Schwann hücre sitoplazması dejeneratif değişiklikler gösteriyordu, sitoplazmasını büyük vakuollü yapılar doldurmuştu. Schwann hücresinin bazal laminası kıvrıntılı olarak gözleniyordu. Endonöryumda dejenere alanlar vardı (Resim 52). Bazı alanlarda miyelin kılıflarlar parçalanmıştı ve osmiyofilik granüller halinde görölüyordu (Resim 53). Makrofajlar demiyelinize sinir fibrillerini fagosite etmişti. Ara bağ dokusu ödemli görünmekteydi (Resim 54).

Sitokrom-c uygulamasından 3 hafta sonra yeniden miyelinize sinir fibrilleri ince çaplıydı. Bazı aksonların etrafında osmiyofilik granüller

halka oluşturmuştu. Endonöryumda çeşitli çaplarda, Schwann hücre sınırları belli olmayan aksonları içeren dejenere alanlar, multiveziküler cisim gözleniyordu. Schwann hücre çekirdeğinin perinökleer aralığında genişleme, sitoplazmasında bozulma vardı (Resim 55).

5 Hafta sonra, miyelinli liflerin bazısında ayrılmalar vardı. Miyelin kılıf katlarındaki lameller yer yer koparak yoğun bölgeler oluşturuyordu. Demiyelinize sinir fibrilleri içiçe halkalar oluşturarak kompakt lameller tarzda gözleniyordu. Bazı aksonlar sitoplazmalarında büyük vakuolize yapılar bulundurması nedeniyle dejenere görünümlüydü. Endonöryumda yaygın osmiyofilik granüller ve ödem vardı (Resim 56). Bazı miyelinli sinir fibrillerinde ileri derecede yozlaşma halen devam etmekteydi. Miyelin kılıfta ayrılmalar barizdi. Ayrılmış lifler arasında osmiyofilik granüller ve vakuoller bulunuyordu. Schwann hücre sitoplazmalarında organel artışı ve vakuolize yapılar dikkati çekmekteydi (Resim 57,58).

8 ve 10 Hafta sonrasında bazı alanlarda azda olsa miyelin kılıflarda kopmalar gözlenirken, akson yapısında nörofilaman ve nörotubuluslar normal görünümdeydi (Resim 60). Schmidt Lantermann yarığından geçmiş olduğu düşünölen bazı kesitlerde, miyelin lif katı ikiye ayrılmış, arada vakuolize yapılar ve osmiyofilik granüller yer almaktaydı (Resim 59).

NGF Grubuna Ait Elektron Mikroskop Gözlemleri

Sinir ezilmesini takiben NGF verilen sinirde 2 hafta sonra, demiyelinize sinir fibrillerinin yanı sıra ince miyelinli fibriller bulunuyordu. Schwann hücre sitoplazmasında dejeneratif boşluklar vardı. Endonöryum ödemliydi ve içerisinde kümeler halinde kollagen iplikler, osmiyofilik granüller mevcuttu (Resim 61).

3 Hafta sonra, ince miyelinli fibriller çok sayıdaydı. Bunların

miyelin kılıfları ve aksonları düzgündü. Makrofajlar içerisinde demiyelinize sinir lifleri ve fagositik vakuoller çok sayıdaydı (Resim 62).

5 Hafta sonra, bazı miyelinli liflerin kılıfları dışarıya doğru katlantılar oluşturmıştu. Schwann hücre çekirdiğinin perinükleer aralığında genişlemeler bariz bir şekilde dikkati çekiyordu. Miyelinsiz fibriller düzensiz bir görünüm sergiliyordu ve aksonlar anormal görünüyordu (Resim 63).

8 Hafta sonra, düzgün görünümlü miyelinli fibriller çok sayıdaydı ancak az da olsa bazı alanlarda, miyelin kılıftaki lamellerin ayrılmaları sonucu çift katlı miyelin kılıf halkaları aksonu sarmış bulunuyordu. Ayrılmış lameller arasında vakuolize sahalar dejeneratif görünüm sağlıyordu. Endonöryumda kümeler halindeki kollagen iplikler ve miyelinsiz lifler normal görünüyordu (Resim 64). Miyelinli sinirlerin bir kısmında aksona doğru miyelin katlantısı gözleniyordu (Resim 65).

10 hafta sonra, endonöryum içerisindeki miyelinli ve miyelinsiz lifler ve bunları çevreleyen Schwann hücre sitoplazması tamamiyle normal görünüyordu. Aksonda da herhangi bir dejeneratif görünüm söz konusu değildi (Resim 66).

Gerek ışık ve elektron mikroskopik gerekse lifleme yapılan sinir liflerinde yapılan gözlemlerde, ezilme sonrasında her 3 grubun aynı haftalarına ait rejenere sinirlerde azda olsa farklılıklar vardı. Bu gruplar kontrol grubuyla kıyaslandığında kantitatif değişiklikler taşıyordu, ancak bu değişiklikler büyük bir anlam taşımıyordu. Rejenere sinirin yapısı, kan damarlarının büyüklüğü ve sayısındaki artış ve aksonların farklı sayıda ve büyüklükte olması hariç tutulursa normal sinire benziyordu. Sinirin hücresel komponentleri kollajenöz ekstrasellüler matriks olan endonöryum içine gömülüydü.

Ezilmiş sinir grubu ve ezilmeden sonra sitokrom-c ve sinir

büyüme faktörü (NGF) uygulanan gruplar arasında da yapısal olarak azda olsa farklılık vardı.

Tüm deney gruplarında rejenereli sinirler normalden daha ince miyelinli fibrillere sahiptiler. Hatta ezilme grubunda, 10 hafta sonra bile makrofajlar, demiyelinize lifler ve miyelin kalıntıları görülüyordu.

Her üç deney grubunda da 2. haftada rejenerasyon başlamıştı. Miyelinizasyonun başladığı bu haftada, aksonlar ince miyelin kılıflarına sahiptiler. Schwann hücresi aksonla birebir ilişki kurmuştu. Schwann hücresinin yeni akson dalları ile temas kurması ve miyelini oluşturması için, Schwann hücresi bazal lamina oluşturmalıdır. Ezilme grubunda, sitokrom-c ve NGF grubundaki sinirlerden daha az sayıda miyelinli aksonlar oluşmuştu. Sitokrom-c ve NGF grubu arasındada azda olsa farklılık vardı. En fazla miyelinli akson sayısı NGF grubuna aitti. Sitokrom-c ve NGF grubunda, birbirini etkilemeler daha hızlı olduğundan ve Schwann hücreleri bu sinirlerde daha hızlı olarak mezakson ve miyelin kılıfları oluşturmuş olduğundan miyelinli lif sayısı daha fazlaydı. Miyelinizasyona önderlik eden Schwann hücresi akson ilişkisi endonöryum bağ dokusunu da etkilemişti. Endonöryum ödemli bir hal almıştı. Kan damarları, fibroblastlar, makrofajlar ve bağ dokusu hücreleri invazyonu artmıştı.

Her 3 deney grubunda özellikle 2. ve 3. haftalara ait gruplarda, aynı Schwann hücresi sitoplazmasında birden fazla sayıda ince miyelinli fibrillerin bulunmasını, kesitlerin aksonların kollateral dallarının çıktığı alanlardan geçtiği bölgeler olarak değerlendirdik.

Sonuçta özellikle NGF'nin rejenerasyonu destekleyici ve dejenerasyonu azaltıcı etkisinin olduğunu gördük. NGF'nin miyelin artıklarının bozulmasını, aksonların dejenere olmasını, Schwann hücrelerini aktive ederek yeni miyelin kılıflarının oluşumunu hızlandırdığını belirledik.

TARTIŞMA VE SONUÇ

Mevcut çalışma sinir ezilmesi sonrasında miyelinli sinir fibrillerindeki dejeneratif ve rejeneratif değişiklikleri ve ezilmeyi takiben sinire sitokrom-c ve NGF verilmesinin rejenerasyona etkisini belirlemektedir.

Toft ve arkadaşları (1988), rat peroneal ve soleus sinirlerinde ezilme yaralanmasını takiben, miyelinli ve miyelinsiz sinir fibrillerinin yapısını ışık ve elektron mikroskopik düzeyde çalışmışlardır. Ezilen kısmın distalindeki sinir segmentinde, tüm rejenere fibrillerin normal sinirdekenden daha ince miyelin kılıfına sahip olduğunu hatta 19 hafta sonra miyelin kalıntıları ve lipid damlaları içeren Schwann hücreleri ve histiyositlerin var olduğunu bildirmişlerdir. Bizim çalışmamızda da ezilmeden 10 hafta sonra, miyelin kalıntıları ve lipid damlaları içeren makrofajlar ve demiyelinize sinir fibrilleri görülüyordu. Ancak, NGF ve sitokrom-c grubunda, özellikle NGF grubunda makrofaj ve demiyelinize fibril hemen hemen yok denecek kadar azdı (76).

Kline ve arkadaşları (1964), sinir ezilme yaralanmasına türlerin cevabını karşılaştırmalı olarak çalışmışlardır. Değişik türdeki hayvanlarda yaptıkları çalışmalarında, rejenerasyonun farklı türlerde pek farklı değişiklikler göstermediğini belirlemişlerdir. Ezilmenin distalinde ki akson sayısında önemli ölçüde değişim saptanmamıştır (43).

Schröder ve arkadaşlarına ait çalışmada, ratta sinir ezilme lezyonundan sonra akson çapının %95'lik, miyelin kılıf kalınlığının %79'luk oranla normal değere yaklaştığını bildirmişlerdir (65).

Perry ve arkadaşları (1987) sinir ezilmesini takiben makrofajların cevabını 21. güne kadar incelemişlerdir. Makrofajların dejenerasyondaki miyelinin kaldırılmasında büyük rollerinin olduğunu belirtmişlerdir (59).

Jenq ve arkadaşlarının (1985) yılında yaptıkları çalışmalarında, ezilmeden sonraki miyelinli akson rejenerasyonunun, sinir kesilmesinden daha kısa sürede oluştuğunu, sinir kesilmesinde bu başarıyı elde edemediklerini bildirmişlerdir (33). Yine Jenq ve arkadaşları (1987), yeni doğmuş ratlarda siyatik sinir ezilmesinden 8 hafta ve 9 ay sonra miyelinli ve miyelinsiz sinir aksonlarının sayısını hesaplamışlardır. 8 haftada miyelinli lif sayısı 3507, 9 ayda 3784, kontrolde ise 8162 olarak bulmuşlardır. Deney sonucunda miyelinli ve miyelinsiz fibrillerinin normal sayıya ulaşmadığını gözlemişlerdir. Distalde akson sayısında normalden sapmanın daha az olduğunu bildirmişlerdir (34). Bizim sonuçlarımızda bunu teyit ediyordu. Çalışmamızda 10 Hafta sonra ki miyelinli fibril sayısında normalden sapma her 3 grupta da azdı. Normale en yakın miyelinli akson sayısı NGF grubuna aitti.

Toft (1988) ve Bowe (1989), miyelinizasyonun ezilmeden 2 hafta sonra başladığını bildirmişlerdir. Toft'un çalışmasında, ezilmeden sonra, ezilmenin proksimalindeki sinir segmentinde, akson sayısı değişmemiştir, ancak 4 hafta sonra distalde aksonlar 2-3 kat daha fazla olmuş, sonradan bunların sayısı azalmıştır. Çoğu rejenere sinirlerde miyelinli fibrillerin sayısı proksimaldeki fibrillerin sayısı ile eşit bulunmuş ancak miyelinsiz aksonlar 12.-19. haftalarda normalden % 18-60 daha fazla olarak bulunmuştur (76). Çalışmamızda distal segmentte, 3. haftada, miyelinli fibril sayısı, normalden biraz azdı.

Aynı araştırmacılar, ezilmeden 2 hafta sonra, aynı Schwann hücre sitoplazmasında birden fazla sayıda, yeniden miyelinli küçük çaplı fibriller görmüş ve bunların aksondan çıkan kollateral dallarına ait olduğunu bildirmişlerdir.

Bizde miyelinizasyonun 2.-3. haftalarında, aynı Schwann hücresi içinde birden fazla sayıdaki miyelinli fibrilleri gördük. Bunları aksonun

kollateral dalları olarak yorumladık.

Ide (1983) ve Bowe (1989), akson rejenerasyonu için Schwann hücre bazal laminasının olması gerektiğini, rejenere aksonların bu bazal lamina katlantılarına girerek büyüdüğünü bildirmişlerdir (32).

Çalışmamızda rejenerasyonun 2. haftasında, boş bazal lamina katlantılarına rastladık, bu katlantılar akson içermemişti. Bunları rejenere aksonların bazısının, henüz daha 2. haftada, Schwann hücre katlantılarına girmediği şeklinde yorumladık. Endonöryumda yaygın osmiyofilik granüller ve kalıntılar mevcuttu. Knox ve arkadaşları, bu osmiyofilik kalıntı ve granüllerin, miyelin kılıf kalıntılarına ve parçalanmasına ait yapılar olarak extrasellüler matriks içerisinde dağıldığını bildirmişlerdir (44).

Rich ve arkadaşları (1989), aksotomi, sinir ezilmesi ve anastomozu yaptıktan sonra verilen NGF'nin sinir hücre gövdesinde reaksiyonunda az farklılık oluşturduğunu, sinir kesilmesi ve anastomozunda nöron ölümünün, ezilme grubundan daha çok olduğunu bildirmişlerdir. NGF'nin her 3 tür farklı sinir yaralanmasında nörotrofik etkisinin olduğu belirtilmiştir (60).

Taniuchi ve arkadaşları (1988), aksotomide Schwann hücresiyle NGF reseptörlerinin etkileşimini araştırmışlar ve NGF reseptörlerinin Schwann hücresinin yüzeyinde yerleştiğini, NGF moleküllerinin, NGF reseptör fonksiyonunu indüklediğini, kemotaktik rehber ve besleyici desteği ile asıl yükü taşıdığını belirtmişlerdir (73).

Windebank ve arkadaşları (1986), periferik sinir yaralanmasında NGF'nin, metabolik aktiviteyi ve Schwann hücre sayısını arttırdığını bildirmişlerdir (79).

Hollowel ve arkadaşları (1990), kesilmiş sinir uçlarını silikon tüp içerisine koyup, tüpün içerisine bir grupta NGF ve diğer grupta sitokrom-c ile doldurup bu maddelerin rejenerasyona etkisini

araştırmışlar ve NGF ve sitokrom-c tedavisinden 10 hafta sonra rejenerasyon oranında her 2 grupta istatistiksel olarak farkın önemsiz olduğunu, bu maddelerin potansiyel olarak rejenerasyona faydalı etkisinin olduğunu bildirmişlerdir (31).

Becker ve arkadaşları (1987), sinir ezilmesini takiben lokal olarak uygulanmış kortikoidlerin, skar ve nörom oluşumunu azalttığını, rejenerasyonu indüklediğini bildirmişlerdir (7). Aynı araştırmacı, Bu vitaminlerinin (1990), distalde aksonların reinnervasyonunu indüklediği, remiyelinizasyonu ilerlettiğini, miyelin ve dejenere aksonların bozulmasını ve Schwann hücre aktivasyonu ile yeni miyelin kılıflarının oluşumunu hızlandırdığı ve bu etkileri ile sinir rejenerasyonunun artmasına önderlik ettiği bildirmişlerdir (8).

Becker ve arkadaşlarının vitamin ve kortikoid uygulamasındaki gibi bulguları NGF ve Sitokrom-c uyguladığımız gruplarda elde ettik. Ezilme lezyonunun distalinde, özellikle 2 ve 3 haftalık gruplarda makrofajlar, demiyelinize sinir fibrilleri sayısı, daha az gözlenmekteydi. 8-10. haftalarda, ezilme grubunda yeniden miyelinize olan sinir fibrillerinin çapı normale göre inceyken, NGF ve sitokrom-c'li gruplarda normale yakın olarak tesbit edildi. Bu gözlemlerimizi, yaptığımız mikromerik ölçümlerde destekliyordu. Bu verilerden yola çıkarak, NGF ve sitokrom-c'nin sinir rejenerasyonunu olumlu yönde etkilediği söylenebilir.

Bowe ve arkadaşları (1989), periferik sinir yaralanmasının kronik ve uzun dönem rejenerasyonu üzerine araştırmalar yapmışlardır. Yaralanmadan 4-5 ay sonra fibril çaplarının normal değere yaklaştığını, ezilme yaralanmasını takiben distal sinir segmentindeki fibril miktarının proksimali geçmiş olduğunu bildirmişlerdir. Siyatik sinir ezilmesini takiben, uzun dönem rejenerasyonundan sonra kontrolle kıyaslandığında, fibril çapında az bir azalma olduğu, 1 yıl sonra bile

internodal mesafelerin kısa olduğunu açıklamışlardır. Ezilmeden 16 ay sonra iletim hızında iyileşmenin normalin %75' i kadar olduğu ve iletim hızının normale kıyasla azaldığını gözlemişlerdir (9).

Hildebrand ve arkadaşları (1985), sinir ezilmesinden sonra 1-11. ayları muayene etmiş, normal görünümlü internodal aralık ve fibril çapı arasında zayıf ilişkinin olduğu belirterek bazı rejenereli fibrillerin internodal mesafesi 150μ 'dan daha az olmasına rağmen çaplarının normal maksimum çapayaklaştığını bildirmişlerdir. Rejenere olmuş sinir internodlarının çoğu yaklaşık $200-400\mu$, kısa internodları ise $10-150\mu$ olarak bulmuşlardır (29).

Hildebrand ve arkadaşları (1986), sinir ezilmesinden sonra çeşitli sürelerdeki aşırı miyelin kılıf oluşumunu tanımlamışlardır. Normal kontrol sinir fibrillerinde internodal uzunluk yaklaşık $150-1400\mu$ bulmuşlardır. Bu araştırmacıların önemli bulguları ise, uzun dönem rejenerere olan fibrillerde bile bazı kısa internodların ($L=10-150\text{ m}$) gözlenmesiydi. İnternodların meydana geliş dağılımını gösteren lifleme yapılmış fibril çalışmalarında, ezilmeden sonra 11. ayda muayene edilmiş rejenereli aksonlar boyunca internodların $200-400\mu$ uzunluğundaki genel popülasyonundan daha kısa olduğu bulunmuştur. Elektron mikroskobik bulgularında, rejenereli aksonlar çeşitli anomaliler göstermiştir. Bir kaç ay içinde, miyelinizasyonun yokluğuyla karakterize kısa internodlar, kısa ve kıvrımlı miyelin kılıfları veya lamelli cisimcikler ve lipid damlaları içeren Schwann hücre kılıfları görülmüş kısa, kıvrımlı miyelin internodları ve düzensiz paranodlar uzun dönem rejenereli fibrillerde bile mevcut olup bunlar, düzensiz paranodal özellikleriyle demiyelinize sinir fibrilleri olabilir diyerek yorum getirmişlerdir. Miyelin kılıfın yeniden şekillenmesi tüm sinirin longitudinal büyüme ve internodal uzaması arasındaki uyumsuzluklarla bazı normal periferik sinirlerin gelişimi esnasında bile olduğu

belirtilmiştir (30).

Bizim çalışmamızda, ezilmeden 10 hafta sonra internodal uzunluk, ezilme grubunda ortalama 450 μ , sitokrom grubunda 500 μ , NGF grubunda 550 μ idi.

Rejenerasyonun ilk haftalarında (ezilmeyi takip eden 2.-3. hafalarda), elektron mikroskopik gözlemlerdeki gibi, uzunluğuna düzenlenmiş sinir lifleri arasında makrofajları sık olarak gözledik. Schmidt-Lanterman yarıkları ezmede ve sitokromda gözlenmezken, NGF grubunda 10. haftada dikkati çekti.

Ayrıca bu çalışmada, ezilmeden sonraki 3 ve 5. haftalarda Schwann hücre sitoplazmasında ki granüllü endoplazmik retikulumda belirginleşme ve Schwann hücre sitoplazması ve aksonda organel artışı tespit edilmiştir. Aynı organel artışı sitokrom-c verilen 5 haftalık grupta tanımlanmıştır.

Değişik deney gruplarımızda genellikle 8-10 haftalarda miyelin kılıftan akson içine ya da endonöryuma doğru uzanan tomurcuk şeklinde katlantılar dikkati çekmekteydi.

Lifleme preparasyonlarında, ezilme grubunda, sitokrom-c ve NGF grubundaki sinirlerden daha kısa internodlar oluşmuştu. Sitokrom-c ve NGF grubu arasında azda olsa farklılıklar vardı. En fazla miyelinli akson sayısı NGF grubuna aitti. Bu olayın NGF'nin rejenerasyon hızını artırıcı etkisine bağlı olabileceği şeklinde yorumladık. Sitokrom-c ve NGF grubunda birbirini etkilemeleri daha hızlı olduğundan ve Schwann hücreleri bu sinirlerde daha hızlı olarak mezakson ve miyelin kılıf oluşturmuş olduğundan miyelinli lif sayısı daha fazlaydı.

Sonuçta özellikle NGF'nin rejenerasyonu destekleyici ve dejenerasyonu bir miktar azaltıcı etkisi olduğunu gördük. NGF'nin miyelin artıklarının bozulmasını, aksonların dejenere olmasını, Schwann hücrelerini aktive ederek yeni miyelin kılıflarının oluşumunu hızlandırdığını belirledik.

ÖZET

Mevcut çalışma ezilmeyi takiben intraepinöral (NGF) sinir büyütücü faktör ve siokrom-c'nin injeksiyonundan 2,3,5,8 ve 10 hafta sonra rat N. Ischiadicus'undaki dejeneratif, rejeneratif değişiklikleri araştırmaktadır. Sinirdeki farklılıklar ultrastrüktürel, mikroskobik ve lifleme tekniğiyle incelenmiştir.

Doku örnekleri 1/15 M fosfat tamponlu % 2'lik Glutaraldehit'le ve sonra 1/15 M fosfat tamponundaki % 1'lik OsO₄ 'le tesbit edildi. Etil alkolle dehidre edildikten sonra, doku örneklerinden kalın ve ince kesitler alındı, Araldite gömüldü. Ultrasrüktürel ve ışık mikroskobik olarak incelendi.

Ezilme yaralamasından sonra, Schwann hücre sitoplazması, aksoplazmada dejenerasyon ve organel birikimi görünüyordu. Miyelinli liflerde dejenerasyon vardı. Miyelin katları arasında, miyelin kabakalarında ayrılma, farklı yoğunluklu vakuol benzeri sahalar, bozulmuş katlar ve osmiyofilik granüller gözlemlendi.

Ezilme yaralamasından sonra siyatik sinirin miyelinli lifleri, NGF ve sitokrom-c grubundakinden azdı. Bu gruplarda miyelin kılıf kalıntıları ve makrofajlarda azalmıştı.

10 haftada NGF ve sitokrom-c grubunun her ikisinde rejenerasyon tam olarak oluşmuştu. Bu çalışma, NGF'nin rejenerasyona yararlı olan etkisi daha çok potansiyeldir.

SUMMARY

The present study investigates the degenerative and regenerative changes in the N. Ischiadicus of the rat at the 2,3,5,8 and 10 weeks after intraepineural (NGF) nerve growth factor and cytochrome-c injection following crush injury. The differences in nerve were examined ultrastructurally, microscopically and with teasing technique.

The tissue samples fixed with 2 % Glutaraldehyde in 1/15 M phosphate buffer and later 1 % OsO₄ in 1/15 M phosphate buffer. Following dehydration with ethyl alcohol series the thick and thin sections were taken from the tissue samples embedded in Araldite examined ultrastructurally and the light microscope.

After crush injury, Schwann cell cytoplasm, axoplasm degeneration and accumulation of organelles was seen. In myelinated fibers there was degeneration. Fading of myelin layers, vacuole like areas with different density, broken layers and osmiophilic granules were observed between myelin layers.

After crush injury, the myelinated fibers of the sciatic nerve was less than that in NGF or cytochrome-c groups and the distal disintegration of myelin sheath remnants and macrophages also appeared to be retarded.

At 10 weeks there was essentially regeneration of both the NGF and cytochrome-c groups. The efficiency of regeneration in this concealed any potentially beneficial effect of NGF.

Tablo-1. Sinir ezilmesi ve ezilmeyi takiben sitokrom-c ve NGF verilen deney grupları ile kontrol grubuna ait ortalama miyelinli fibril sayısı (her mm²' deki fibril sayısı).

Toplam 10 mm²'lik alanda sayım yapılmıştır. Hf:Hafta. Sit.-c: Sitokrom-c

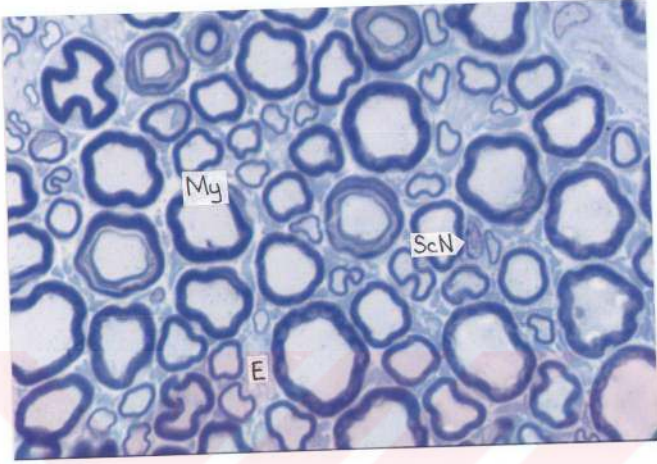
		2 Hf	3 Hf	5Hf	8Hf	10Hf
Kontrol		124				
I. Grup	Ezme	12	89	80	100	100
II. Grup	Sit.-c	60	98	86	102	105
III.Grup	NGF	56	95	93	110	115

Tablo-2. Sinir ezilmesi ve ezilmeyi takiben sitokrom-c ve NGF verilen grup ve kontrol grubuna ait ortalama fibril çapları (μ). Toplam 100 miyelinli fibrilde ölçüm yapılmıştır

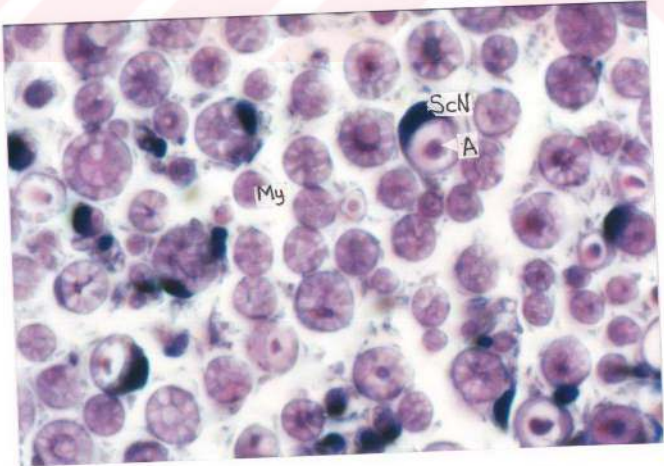
	Kontrol	Ezilme	Sitokrom-c	NGF
	13.74			
2 Hafta		4.79	5.12	6.52
3 Hafta		4.94	5.7	7.4
5 Hafta		5	7.1	7.2
8 Hafta		7.2	7.7	10
10 Hafta		7	8.7	12

Tablo-3. Sinir ezilmesi ve ezilmeyi takiben sitokrom-c ve NGF verilen deney ve kontrol grubundaki miyelinli fibrillerin internodal mesafesine ait ölçümler (μ).Ölçümler 50 miyelinli fibrilde yapılmış ve fibrillerin geleneksel "rejenereli" internodal tipinden alınmıştır.

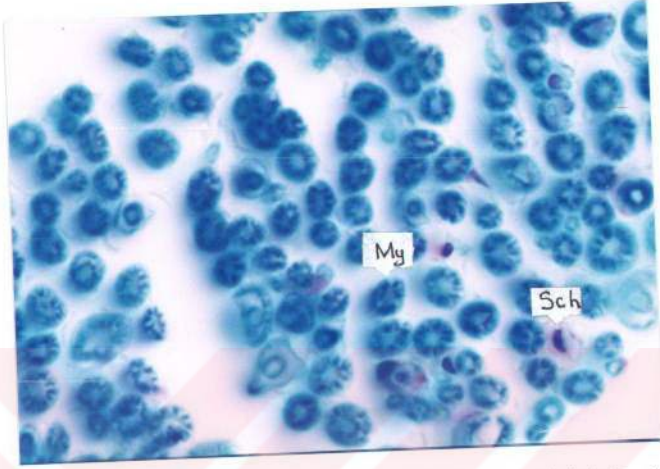
	3 Hafta	5 Hafta	8 Hafta	10 Hafta
Kontrol	150-1400			
Ezilme	28	75	300	450
Sitokrom-c	56	130	340	500
NGF	78	150	350	550



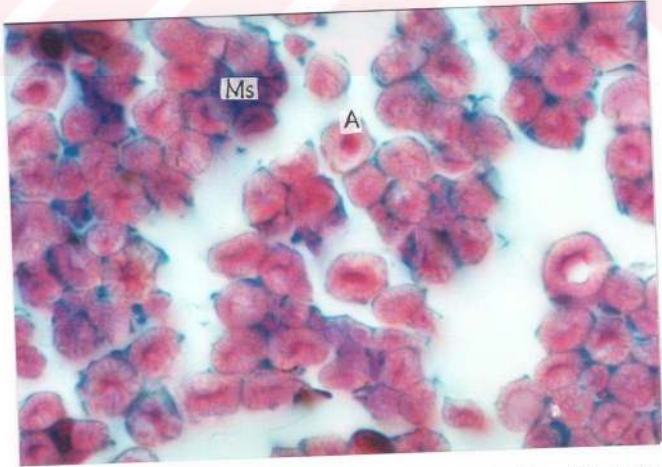
Resim 1: Toluidin Blue ile boyanmış kontrol sinirin yarı ince kesiti. My: Miyelinli fibriller, ScN: Schwann hücre nükleusu, E: Endonörium. X100.



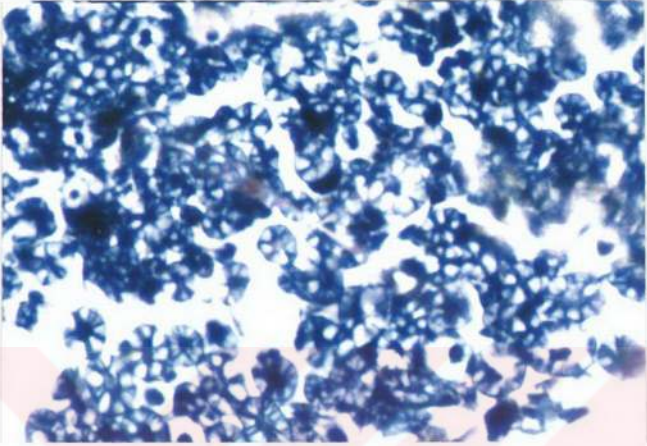
Resim 2: Kontrol sinir. My: Miyelinli fibriller, ScN: Schwann hücre nükleusu, A: Akson. H.E. X100.



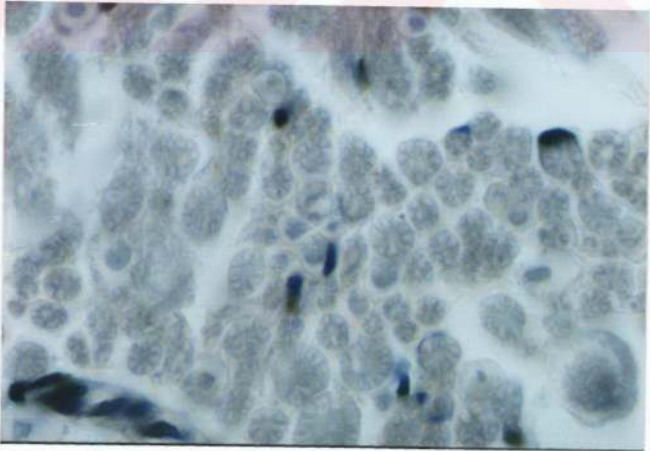
Resim 3: Sıçan N. Ischiadicus' unun ışık mikroskobik görünümü. My: Miyelinli fibriller, Sch: Schwann hücresi. Klüver-Barrera. X100.



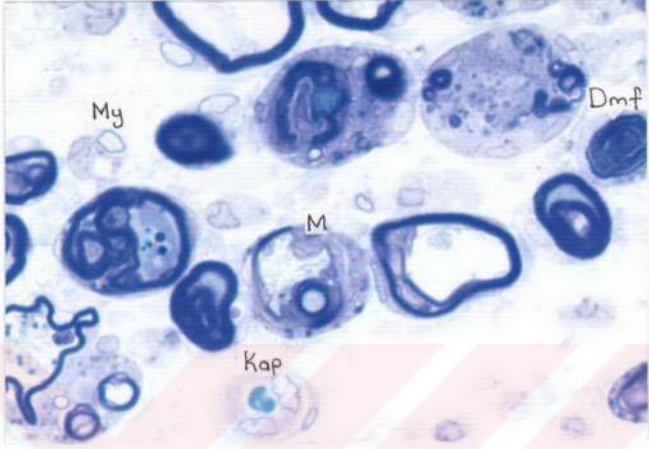
Resim 4: Triple boya metoduyla boyanmış kontrol sinir. Ms: Miyelinli sinir fibrili, A: Akson. X100.



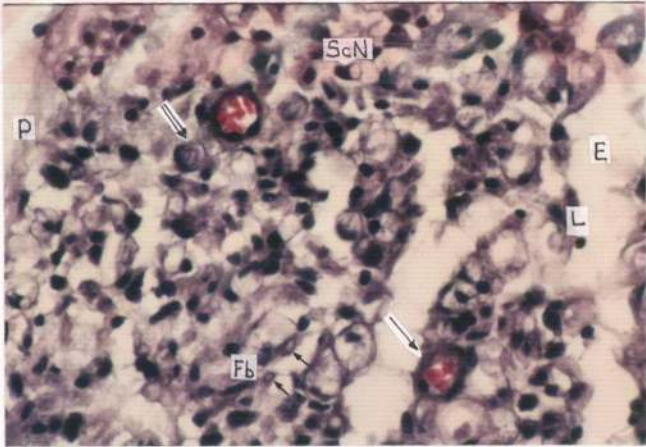
Resim 5: Periferik sinir sistemi boyaması uygulanmış kontrol sinir. Woelke X100.



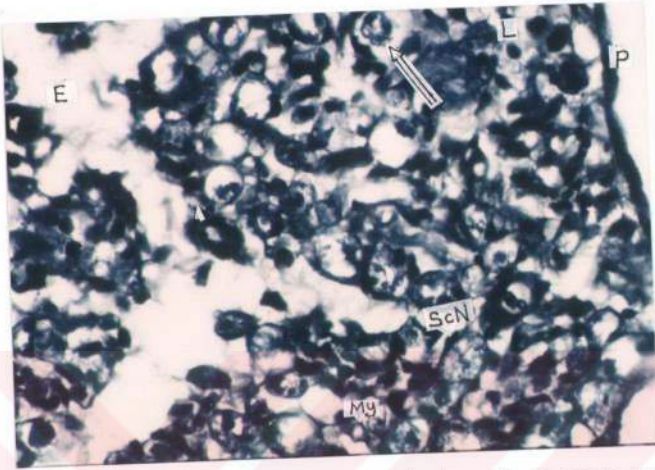
Resim 6: Van-Gieson boyaması yapılmış kontrol sinir. X100.



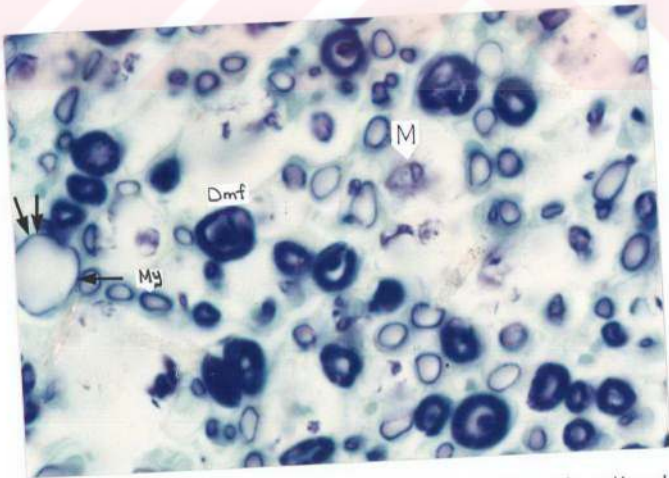
Resim 7: Sinir yaralanmasından 2 hafta sonraki rejenerasyonun yarı ince kesiti. My: İnce miyelinli lifler, M: Miyelin kılıf kalıntı içeren makrofaj, Dmf: Demiyelinize fibriller, Kap: Kapiller. Toluidin Blue. X100.



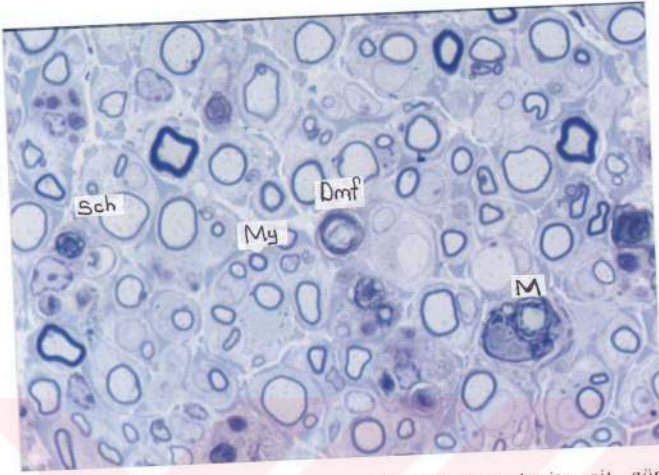
Resim 8: Ezilmeden 2 hafta sonraki rejenerasyonun ışık mikroskopik görünümü. Ok başı: İnce miyelinli sinir fibrili, Tek ok: Kan damarı, Çift ok: Demiyelinize sinir fibrili, P: Perinöryum, E: Endonöryum, Sch: Schwann hücresi, Fb: Fibroblastlar, L: Lenfosit. H.E. X100.



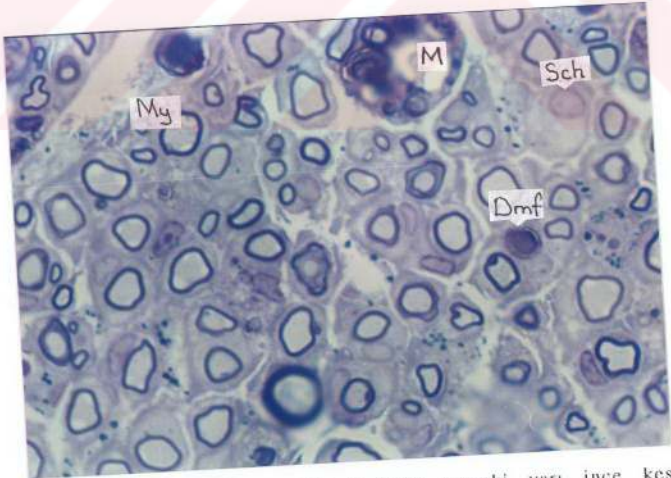
Resim 9: Yaralanmadan 2 hafta sonra sinir boyasıyla boyanmış rejenerasyon alan dokunun ışık mikroskopik görünümü. **My:** Miyelinli sinir lifi, **Çift ok:** Demiyelinize sinir fibrili, **L:** Lenfosit, **ScH:** Schwann hücresi, **P:** Perinörium, **E:** Endonörium. Woelck X100.



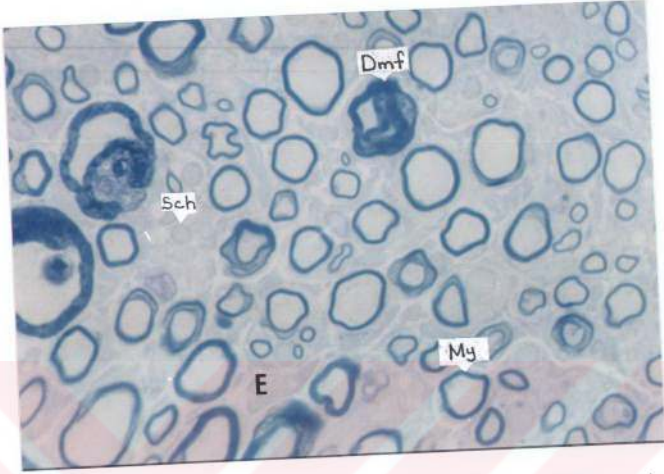
Resim 10: Ezilme yaralanmasından 3 hafta sonraki ışık mikroskopik görünüm. **My:** İnce miyelinli fibriller, **Dmf:** Demiyelinize sinir fibrili, **M:** Makrofaj, **Tek ok:** Şişmiş akson. Kluver-Barrera. X100.



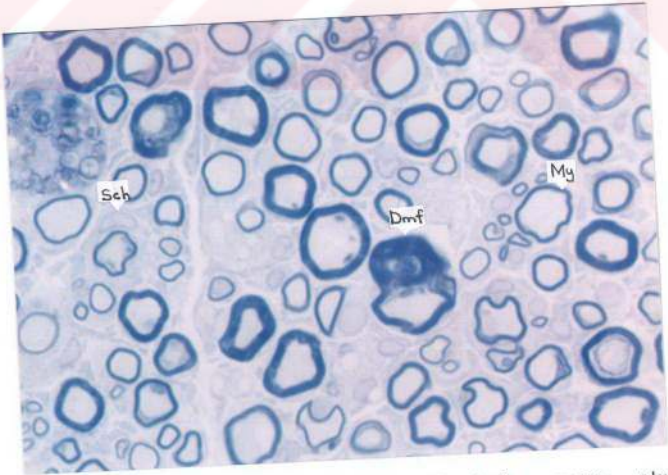
Resim 11: Yaralanmadan 3 hafta sonraki yarı ince kesite ait görünüm. Aynı Schwann hücre sitoplazması (Sch) içerisinde yer alan birden fazla sayıdaki ince yeniden miyelinize sinir lifleri (My). Dmf: Demiyelinize sinir fibrili, M: Makrofaj. Toluidin Blue. X100.



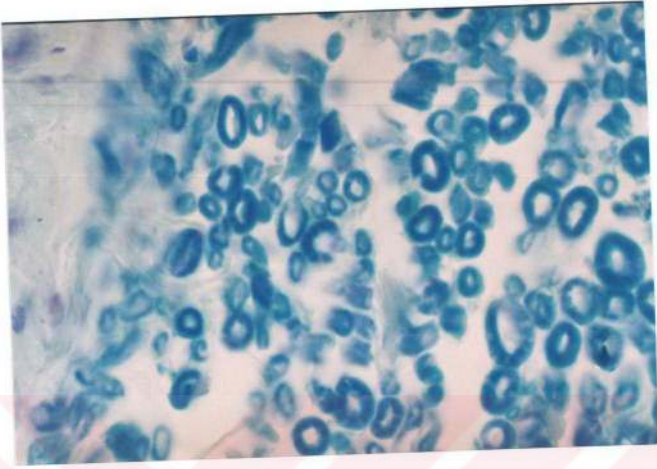
Resim 12: Ezilme yaralamasından 5 hafta sonraki yarı ince kesitten görünüm. My: Yeniden miyelinize sinir fibrili, Dmf: Demiyelinize sinir fibrili, M: Miyelin kılıf kalıntıları içeren makrofaj, Sch: Schwann hücresi. Toluidin Blue. X100.



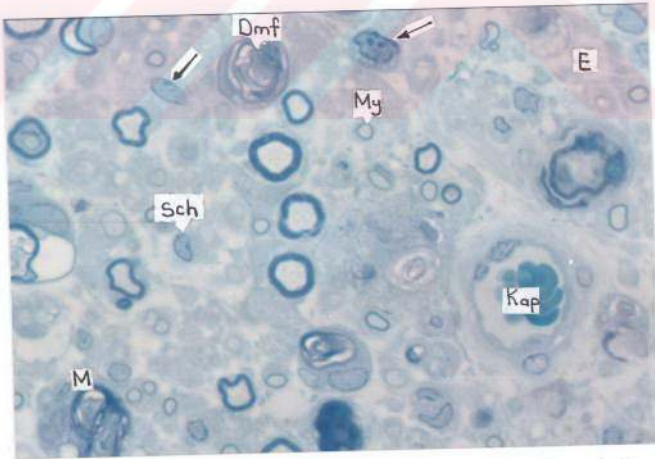
Resim 13: Sinir yaralamasını takiben 8 hafta sonra oluşan rejenerasyonun yarı ince kesitine ait görünüm. My: Miyelinli fibril, Dmf: Demyelinize sinir fibrili, Sch: Schwann hücresi, E: Endonöryum. Toluidin Blue. X100.



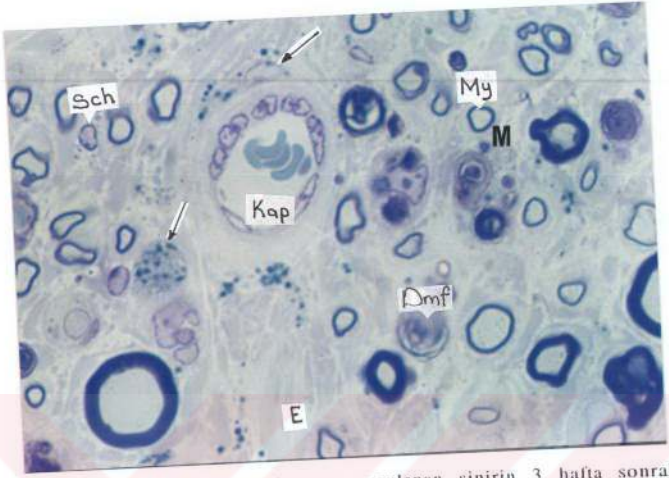
Resim 14: Sinir yaralamasını takiben 10 hafta sonra oluşan rejenerasyonun yarı ince kesitine ait görünüm. My: Miyelinli fibril, Dmf: Demyelinize fibril, Sch: Schwann hücresi. Toluidin Blue. X100.



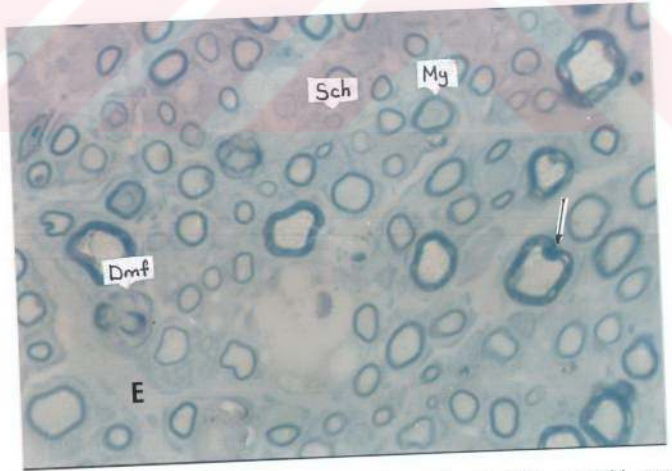
Resim 15: Ezilmeden 10 hafta sonraki ışık mikroskopik görünüm. Klüver-BarreraX100



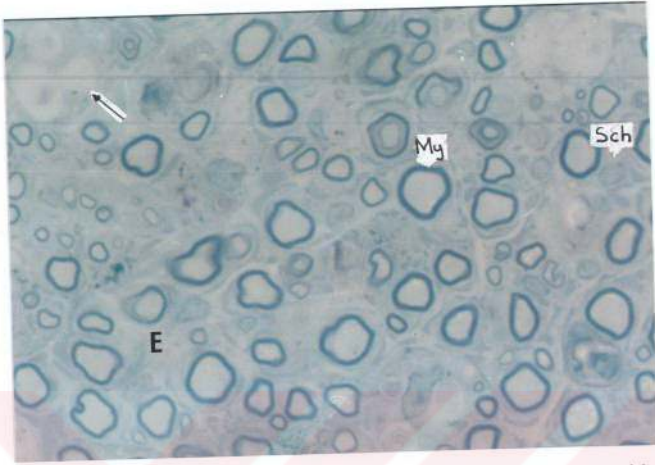
Resim 16: Sinir ezilmesini takiben sitokrom-c verilen sinirin 2 hafta sonraki yarı ince kesitine ait görünüm. My: Miyelinli fibril, Dmf: Demiyelinize fibril, M: Makrofaj, Kap: Kapiller, E: Endonöryum, Tek oklar: Bağ dokusu hücreleri. Toluidin Blue. X100.



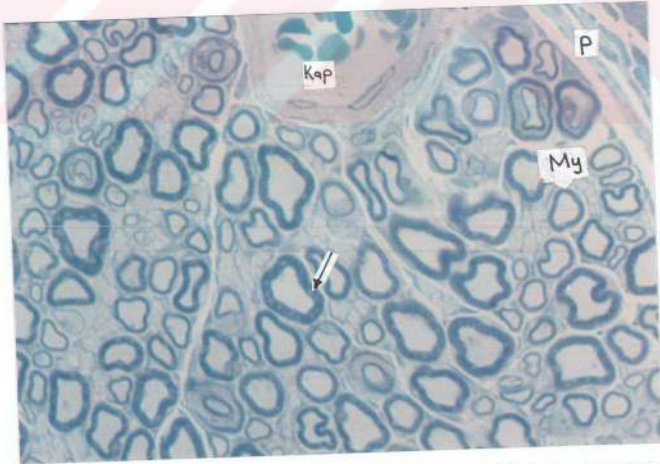
Resim 17: Ezilmeyi takiben sitokrom-c uygulanan sinirin 3 hafta sonraki görünümü. My: Miyelinli fibril, Dmf: Demyelinize sinir fibrili, M: Makrofaj, Sch: Schwann hücresi, Kap: Kapiller, Tek ok: Bağ dokusu hücreleri. Toluidin Blue. X100.



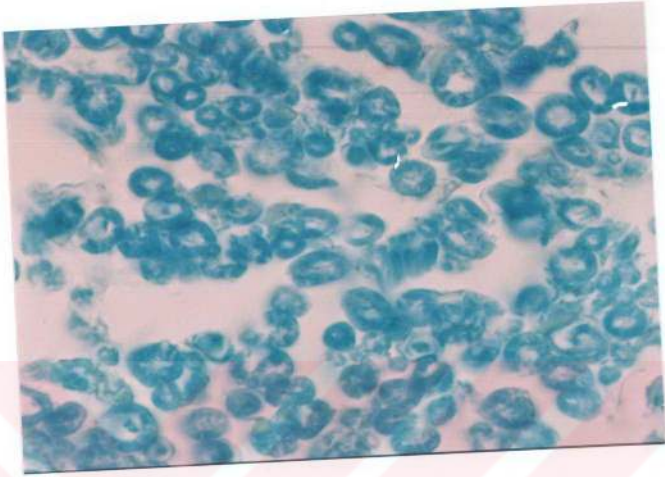
Resim 18: Ezilme sonrası sitokrom-c verilen sinirin 5 hafta sonraki yarı ince kesitinden görünümü. My: Miyelinli fibril, Dmf: Demyelinize sinir fibrili, E: Endonöryum. Sch: Schwann nücesi, Tek ok: Miyelin kılıfta boşluklar ve içe doğru katlantı, Çift ok: Dejenere alanlar. Toluidin Blue. X100.



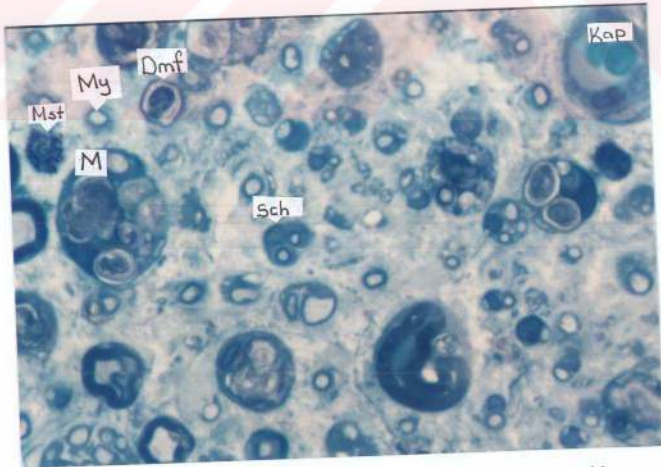
Resim 19: Ezilme sonrası sitokrom-c verilen sinirin 8 hafta sonraki yarı ince kesitinden görünüm. **My:** Miyelinli fibril, **E:** Endonöryum, **Sch:** Schwann hücresi, **Tek ok:** Makrofaj ve demiyelinizi fibril kalıntıları, Toluidin Blue, X100.



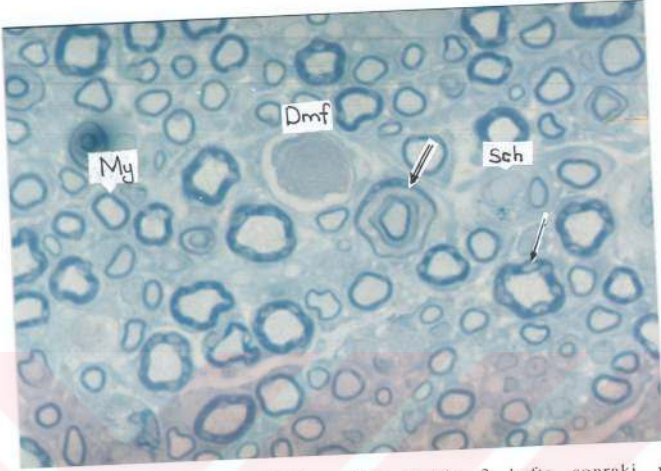
Resim 20: Ezilme sonrası sitokrom-c verilen sinirin 10 hafta sonraki yarı ince kesitine ait görünüm. **My:** Miyelinli fibril, **P:** Perinöryum, **Tek ok:** Miyelin kılıfta yuvarlak aydınlık alanlar, **Kap:** Kapiller, Toluidin Blue, X100.



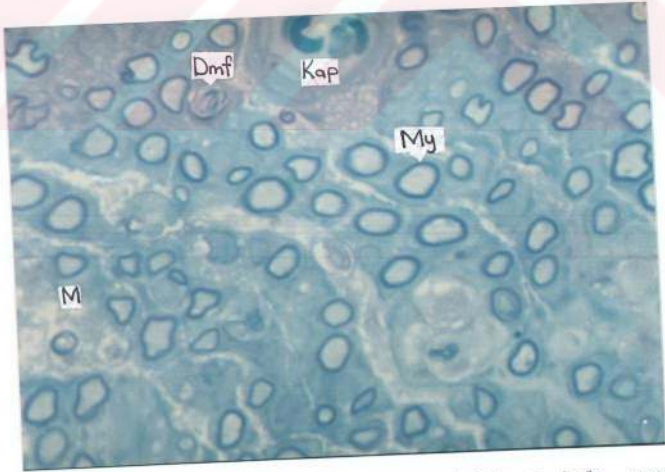
Resim 21: Ezilme sonrası sitokrom- c verilen sinirin 10 hafta sonraki görünümü. Klüver-Barrera. X100.



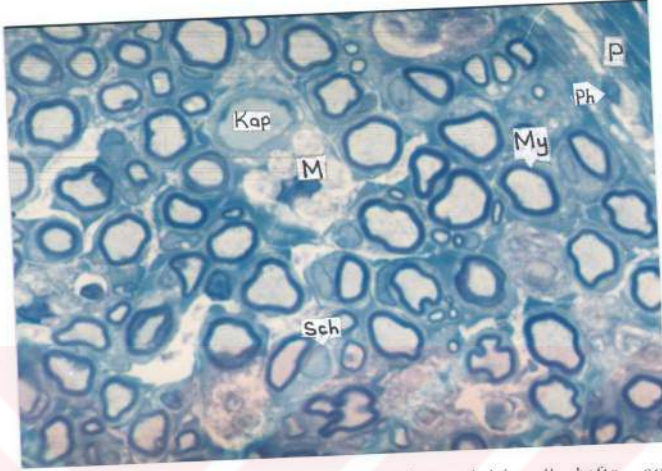
Resim22: Yaralama sonrası NGF verilen sinirin 2 hafta sonraki yarı ince kesiti. My: Aynı Schwann hücre sitoplazması içerisindeki birden fazla sayıdaki yeniden miyelinize ince sinir fibrilleri. Dmf: Demyelinize sinir fibrili, M: Makrofaj, Mst: Mast hücresi, Kap: Kapiller. Toluidin Blue. X100.



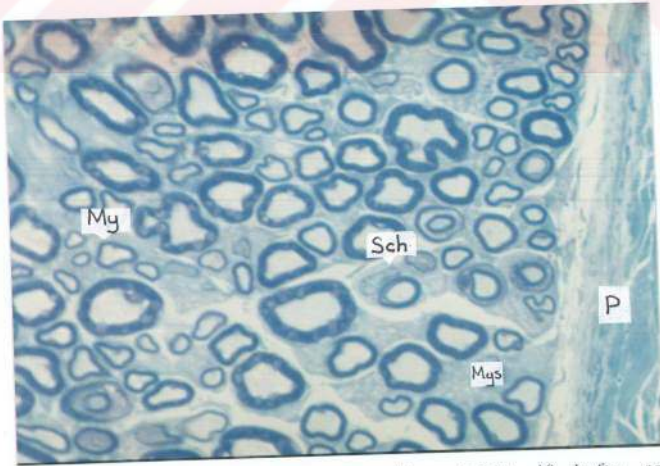
Resim 23:Yaralanma sonrası NGF verilen sinirin 3 hafta sonraki yarı ince kesitine ait görünüm. **My:** Miyelinli fibril, **Dmf:** Demiyelinize sinir fibrili, **Sch:** Schwann hücresi. **Tek ok:** Miyelin kılıfındaki boşluklar, **Çift ok:** İç içe halkalı miyelinli lifler. Toluidin Blue. X100.



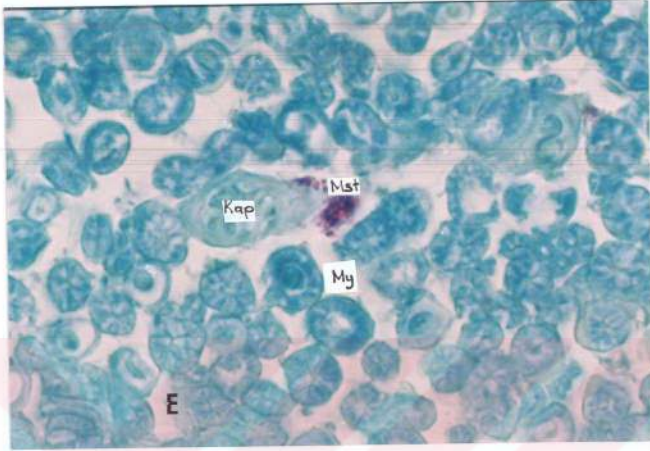
Resim 24:Yaralanmadan sonra NGF verilen sinirin 5 hafta sonraki görünümü. **My:** Miyelinli sinir fibrili, **Dmf:** Demiyelinize sinir fibrili, **M:** Demiyelinize fibrilleri fagosite etmiş makrofaj kalıntısı. Toluidin Blue. X100.



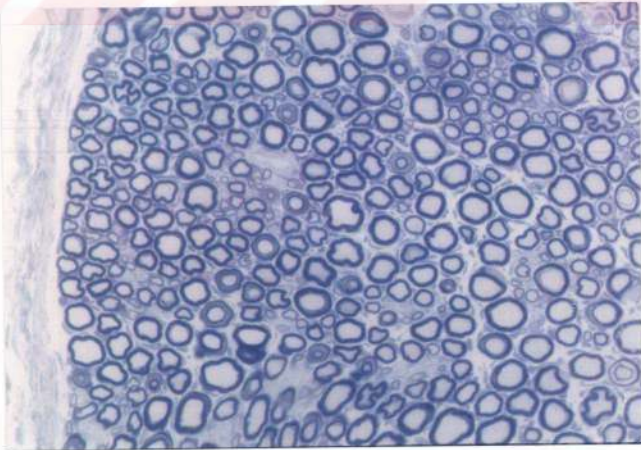
Resim 25:Yaralanmadan sonra NGF verilen sinirin 8 hafta sonraki görünümü. My: Miyelinli fibril, M: Silüet tarzında gözlenen makrofaj, Sch: Schwann hücresi, P: Perinöryum, Ph: Perinöral hücreler. Toluidin Blue. X100.



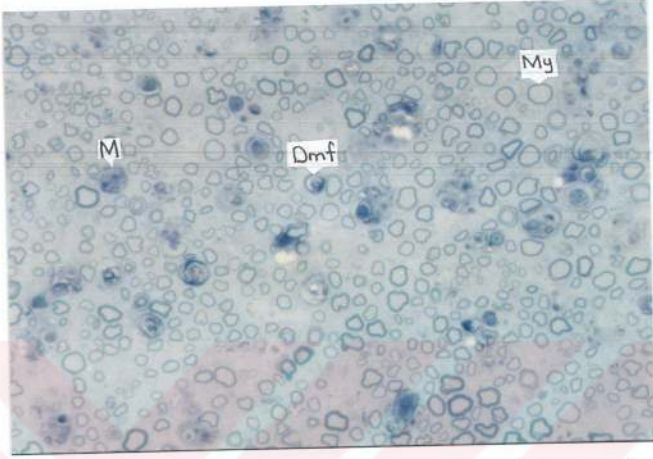
Resim 26:Yaralanmadan sonra NGF verilen sinirin 10 hafta sonraki görünümü. My: Miyelinli fibril, Mys: Miyelinsiz fibriller, Sch: Schwann hücresi, P: Perinöryum. Toluidin Blue. X100.



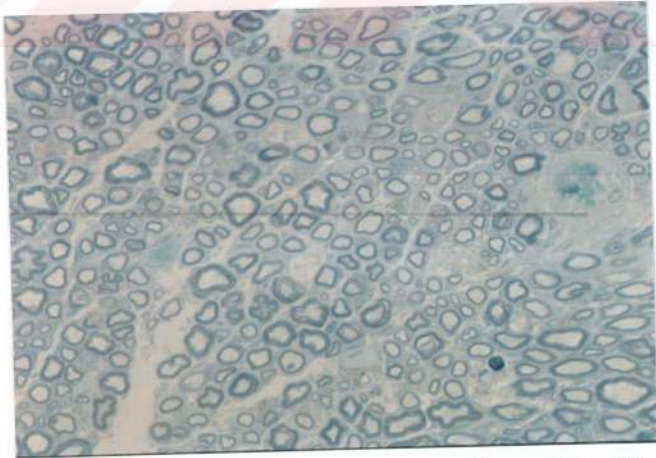
Resim27: Yaralanmadan sonra NGF verilen sinirin Klüver-Barrera boyamasına ait görünümü. **My:** Miyelinli fibril, **Kap:** Kapiller, **Mst:** Mast hücresi, **E:** Endoneyrum. X100.



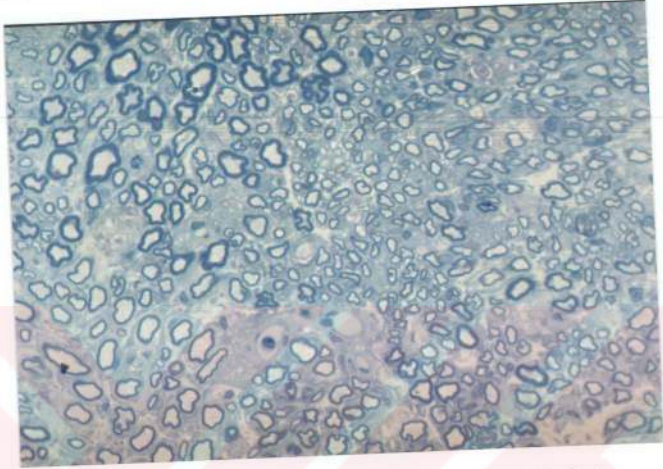
Resim28: Kontrol grubuna ait yarı ince kesit, Toluidin Blue, X40.



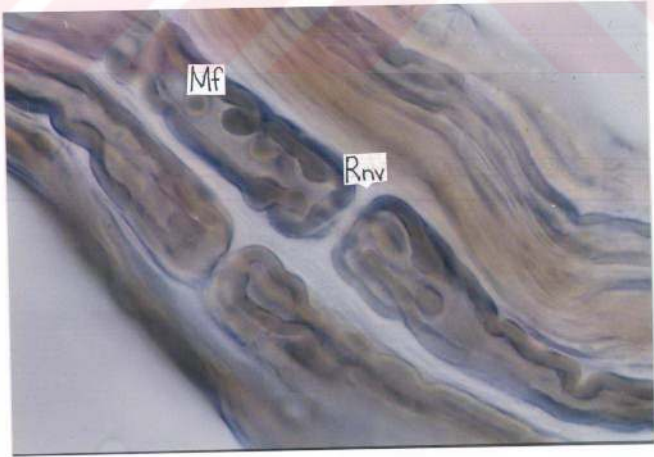
Resim 29: Yaralanmadan 10 hafta sonraki yarı ince kesite ait görünümü. My: Miyelinli fibril, Dmf: Demiyelinize fibril, M: Makro faj. Toluidin Blue. X 40.



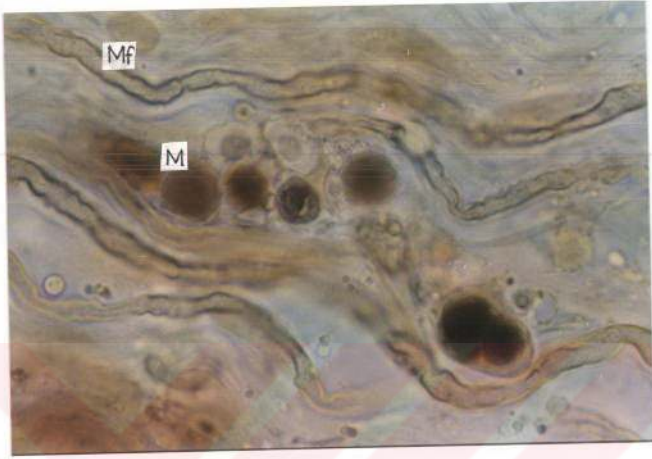
Resim 30: Yaralanmadan sonra sitokrom-c verilen sinirin 10 hafta sonraki görünümü. Toluidin Blue. X 40.



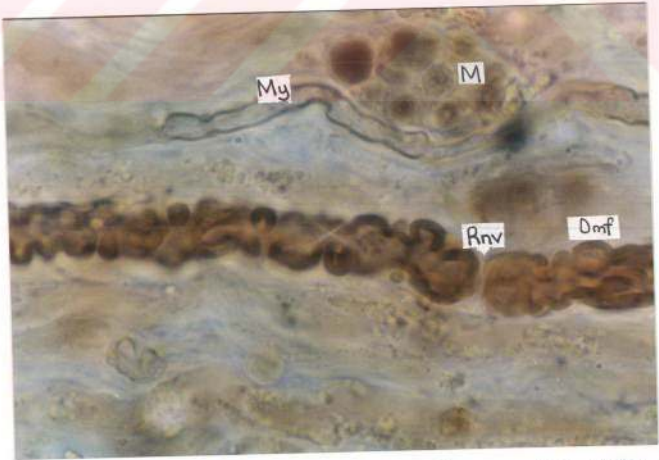
Resim 31: Yaralanmadan sonra NGF verilen sinirin 10 hafta sonraki görünümü. Toluidin Blue. X 40.



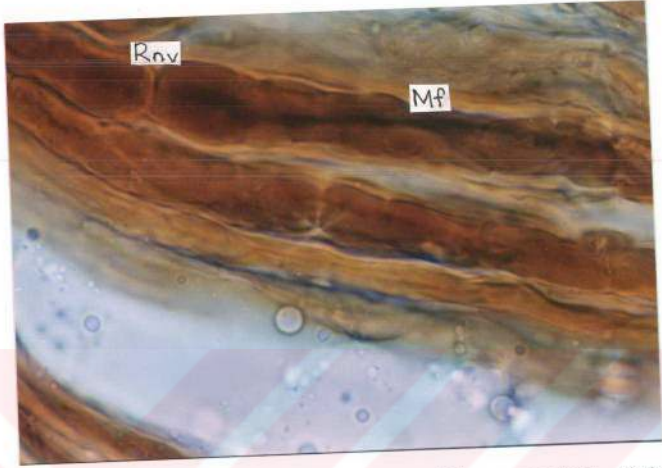
Resim 32: Lifleme yapılmış kontrol grubuna ait görünüm. Mf: Miyelinli fibril, Rnv: Ranvier boğumu. Osmiyum tetraoksit. X100.



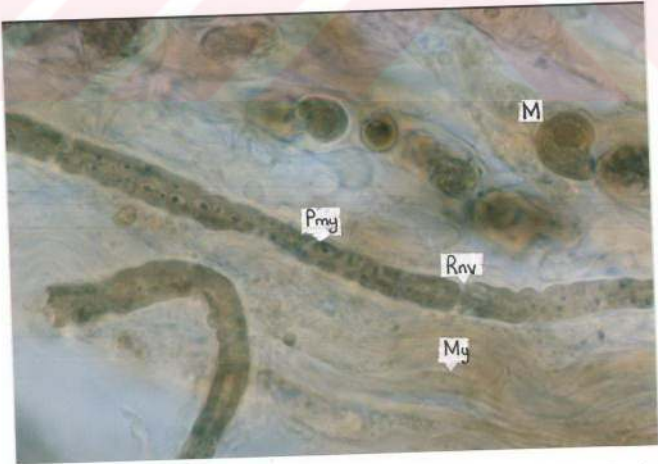
Resim 33: Sinir ezilmesinden 3 hafta sonraki lifleme yapılmış sinire ait görünüm. Mf: Miyelinli fibril, M: Makrofaj. Osmiyum tetraoksit. X100.



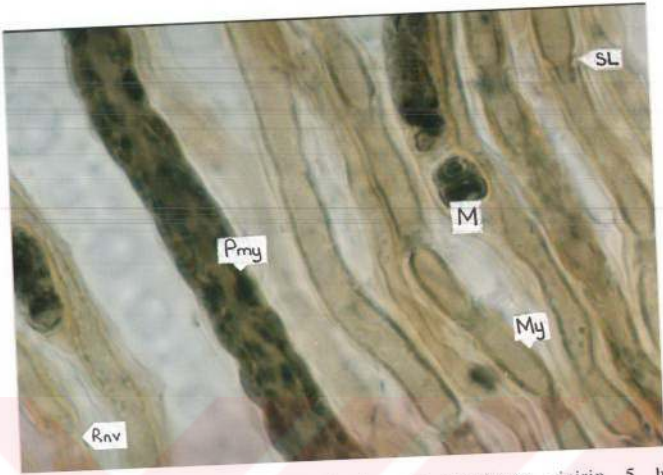
Resim34: Sinir ezilmesinden 5 hafta sonraki lifleme yapılmış sinire ait görünüm. My: Miyelinli fibril, Rnv: Ranvier boynunu, Dmf: Demyelinize fibril. Osmiyum tetraoksit. X100.



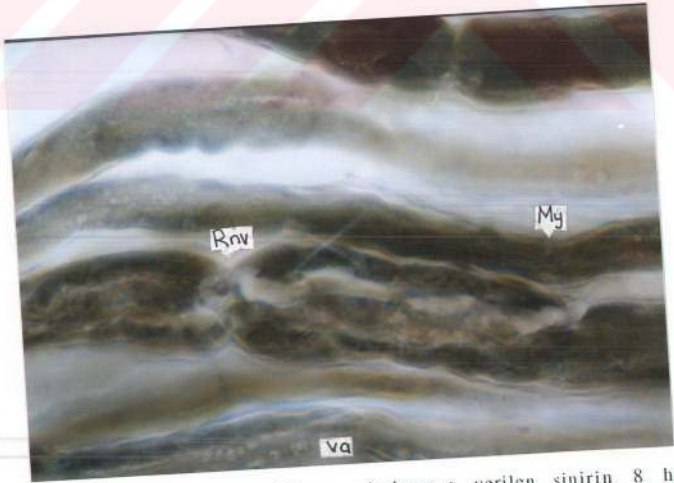
Resim 35. Sinir ezilmesinden 8 hafta sonra lifleme yapılmış sinirin longitudinal görünümü. **Mf:** Miyelinli fibril, **Rnv:** Ranvier boğumu. Osmiyum tetraoksit. X100.



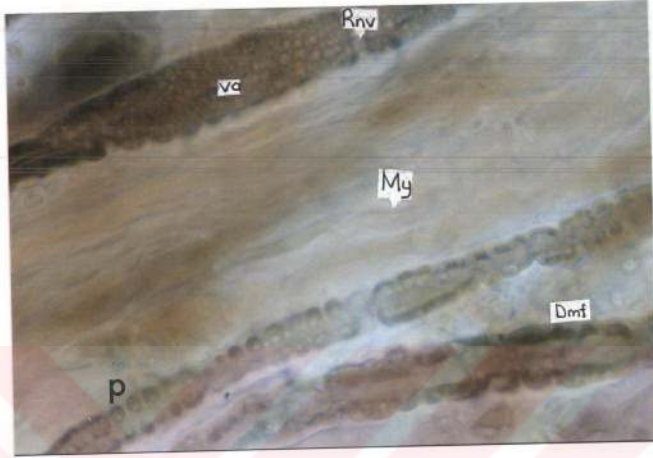
Resim-36. Sinir ezilmesini takiben sitokrom-c verilen sinirin 3 hafta sonrasına ait lifleme yapılmış sinirin görünümü. **My:** İnce miyelinali fibril, **Rnv:** Ranvier düğümü, **Pmy:** Miyelin kılıfta parçalanma, **M:** Makrofaj. Osmiyum tetraoksit. X100.



Resim 37: Sinir ezilmesini takiben sitokrom-c uygulanan sinirin 5 hafta sonrasına ait lifleme yapılmış sinirin ışık mikroskopik görünümü. My: Miyelinli fibril, Pmy: Demyelinize fibrilde parçalanma, SL: Schmidt-Lanterman yarıkları, Rnv: Ranvier düğümü. M: Makrofaj. Osmiyum tetraoksit. X 100.



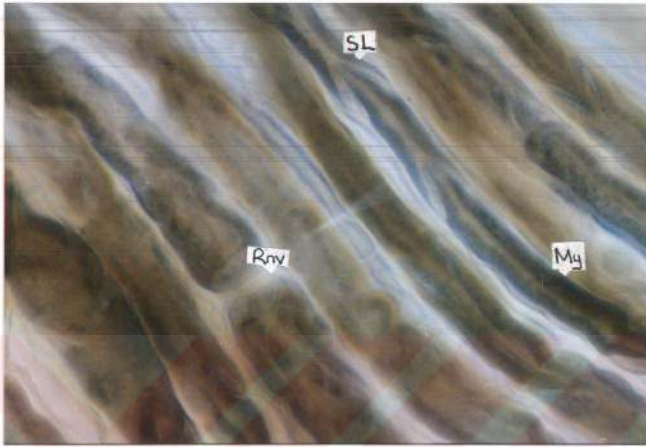
Resim 38: Sinir ezilmesini takiben sitokrom-c verilen sinirin 8 hafta sonrasına ait lifleme yapılmış uzunlamasına görünümü. My: Miyelinli fibril, va: vakuol, Rnv: Ranvier düğümü. Osmiyum tetraoksit. X100.



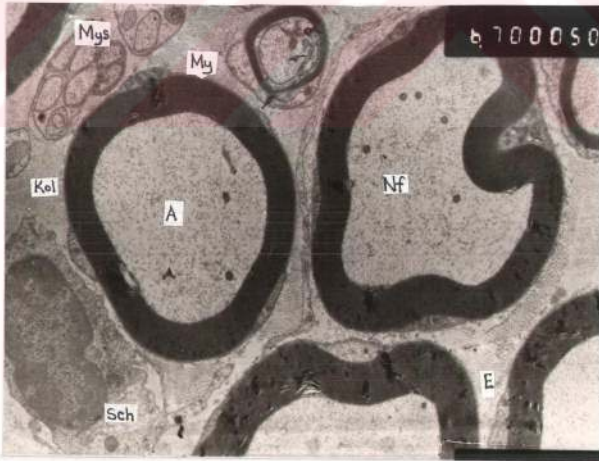
Resim 39: Sinir ezilmesini takiben NGF uygulanan sinirin 3 hafta sonrasına ait görünüm. **My:** Miyelinli fibril, **Dmf:** Demiyelinize sinir fibrili, **Rnv:** Ranvier düğümü, **va:** vakuol, **P:** Miyelin kılıfta parçalanma. Osmiyum tetraoksit, X100.



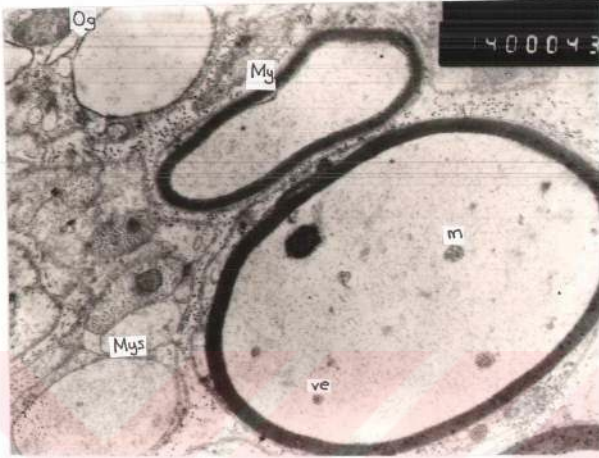
Resim 40: Sinir ezilmesini takiben NGF uygulanan sinirin 5 hafta sonrasına ait lifleme kesiti. **My:** Miyelinli fibril, **Rnv:** Ranvier düğümü. Osmiyum tetraoksit, X100.



Resim 41: Sinir ezilmesini takiben NGF uygulanan sinirin 8 hafta sonrasına ait görünümü. **My**: Miyelinli fibril, **Rnv**: Ranvier düğümü, **SL**: Schmidt Lanterman yarığı. Osmiyum tetraoksit X100.



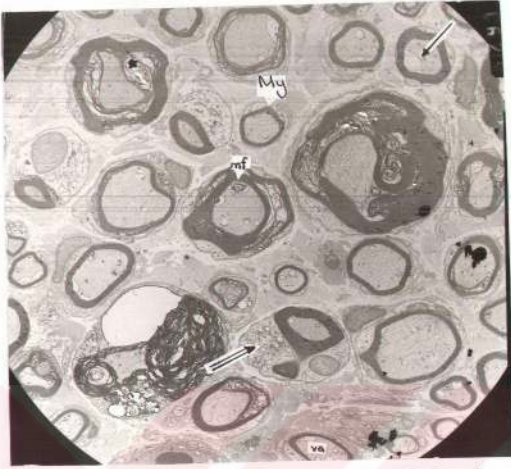
Resim 42: Elektronic görüntüde n. tibialisin 8 hafta sonra NGF uygulaması (My) ince yapı düzeyinde görülüyor. Mys: Miyelinsiz sinir fibrilleri, A: Akson, Nf: Nörofilaman, Sch: Schwann hücresi, Kol: Kollagen iplikler, E: Endonörium. Uranil asetat-Kurşun sitrat x 6700.



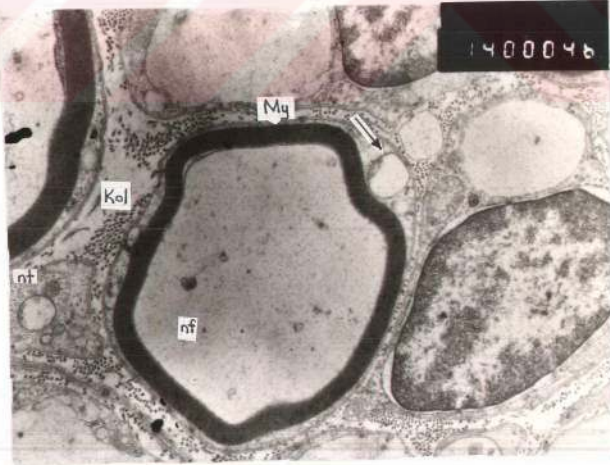
Resim 43: Ezilme yaralamasından 2 hafta sonra *N. ischiadicus*'da, Schwann hücre sitoplazması ile sarılı yeniden miyelinli sinir fibrilleri (My) oldukça ince yapıda görülüyor. Mys: Miyelinsiz fibriller, Og: Osmiyofilik granüller, m: mitokondriyon, ve: vezikül. Kurşun sitrat-Uranil asetat. X14000.



Resim 44: Dejenere miyelinli fibrilleri (Dmf) fagosite etmiş makrofajın (M) elektron mikroskopik görünümü. Kurşun sitrat-Uranil asetat. X6700.



Resim 45: Ezilme yaralamasından 3 hafta sonra halen ince olan miyelinli liflerin (My) yanısıra Schwann hücresi sitoplazmasında organel artımı (çift ok), akson ve miyelin kılıf arasında ayrılma (tek ok) görülüyor. mf: miyelin figür, va: vakuol, (*): miyelin lamellerde ayrılma. Kurşun sitrat-Uranil asetat. X1400



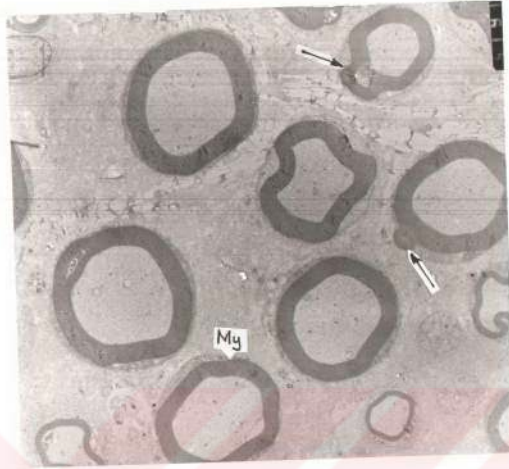
Resim 46: Ezilme yaralamasından 3 hafta sonra halen ince olan miyelinli sinir fibrilleri (My) ince yapı düzeyinde görülüyor. Kol: Kollagen iplikler, Tek ok: Dejenere kistik yapı, nf: nörofilaman, nt: nörotubulus. Kurşun sitrat-Uranil asetat. X14000.



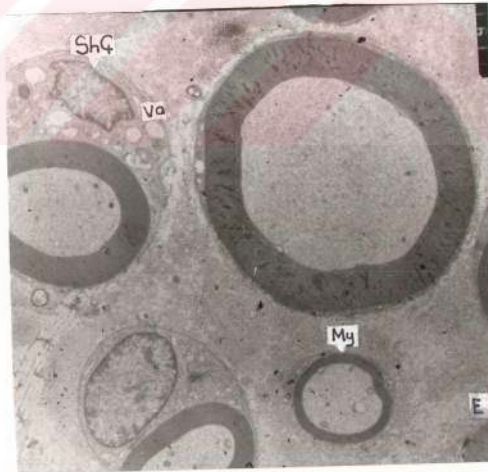
Resim 47: Ezilme yaralanmasını takiben 5 hafta sonrasına ait Schwann hücresi sitoplazmasında ve aksoplazmada organel artımı (*) belirgin. Miyelinli liflerin lamellerinde ayrılmalar (Tek ok) ve arada vakuolize yapılar, aksonla miyelin kılıf arasında ayrılma (çift ok) dikkati çekmektedir. Kurşun sitra-Uranil asetat. X3600.



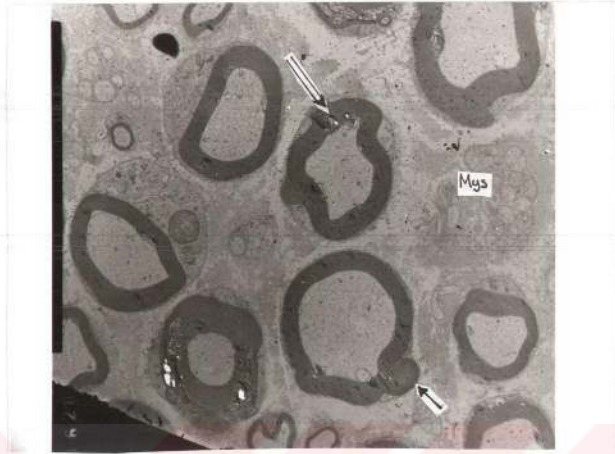
Resim 48: Aynı haftaya ait bir diğer görünüm. Miyelinli sinir liflerinde ileri derecede bozulmalar görülmüyor. Miyelin lamellerinde ayrılma sonucu oluşmuş çift katlı kılıf görünümü (oklar) ve bu çift katı ayıran ara bölgede geniş kistik vakuoller (va) ve osmiyofilik granüller (Og) belirgin. Aksonda nörofilaman ve nörotubuluslar normal görünmesine rağmen Schwann hücresi sitoplazmasında vakuol benzeri zarlı yapılar (çift ok) ve organel artımı (*) görülmektedir. Ara bağdoku normal yapıda. Kurşun sitrat-Uranil asetat. X4800.



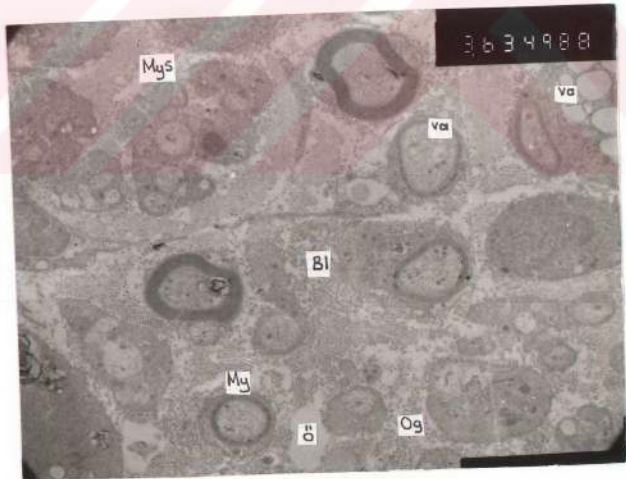
Resim 49: Ezilmeden 8 hafta sonraki görünüm. Genellikle miyelinli fibriller (My) normal yapıda görünüyor. Bazı liflerde miyelin kılıf dışı doğru çıkıntılar (oklar) oluşturmuş. Kurşun sitrat-Uranil asetat. X1800.



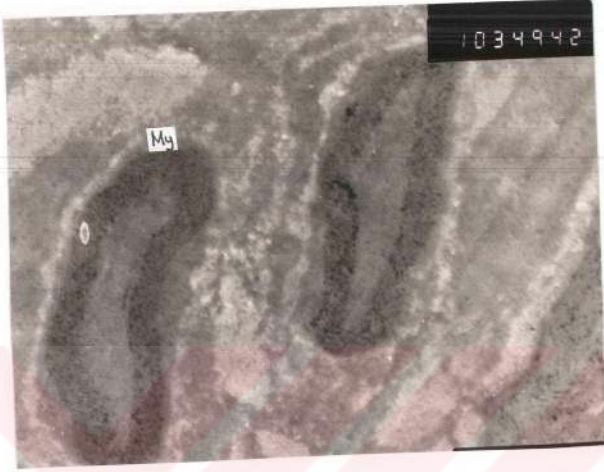
Resim 50: Ezilmeden 8 hafta sonraki görünüm. Miyelinli fibriller (My) normal yapıda görülüyor. Ancak, Schwann hücre çekirdeği (ShÇ) düzensiz bir görünümde ve sitoplazmada çok sayıda vakuolize (va) yapıları dikkati çekmektedir. E: Endonöryum normal yapıdadır. Kurşun sitrat-Uranil asetat x3100.



Resim 51: Ezilmeden 10 hafta sonra sinirin ince yapı düzeyindeki görünümü. Miyelinli liflerin miyelin kılıfları dışı doğru çıkıntılar oluşturmuş (tek ok) ayrıca, halen kılıfta ayrılmalarda (çift ok) dikkati çekmektedir. Mys: Miyelinsiz fibriller. Kurşun sitrat-Uranil asetat. X1800.



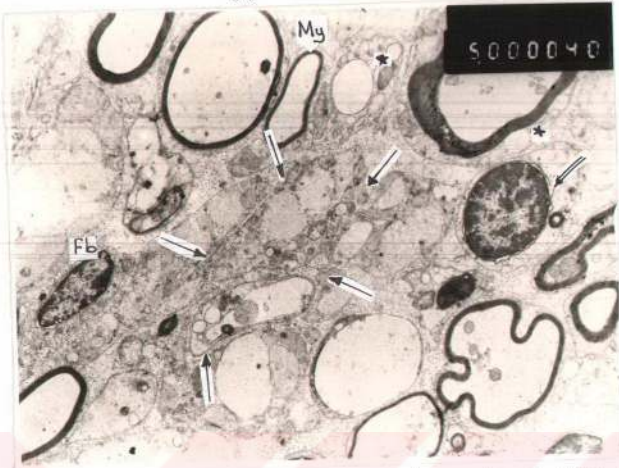
Resim 52: Ezilmeyi takiben sitokrom-c uygulamasından 2 hafta sonra n. ischiadicus'da yeniden miyelinize olan ince sinir fibrilleri (My) miyelinsiz fibriller (Mys) görülüyor. Schwann hücresi sitoplazmasında ve aksoplazmada vakuoller (va), endonöryumda ödem (ö) ve osmiyofilik granüller (Og), Bl: Schwann hücre bazal laminası dikkati çekmektedir. Kurşun sitrat-Uranil asetat. X3600



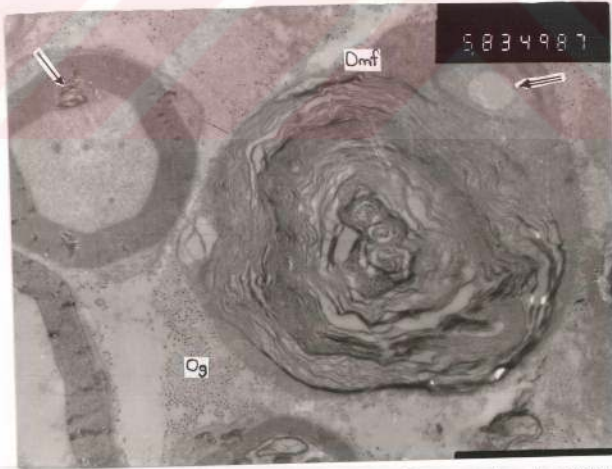
Resim 53: Aynı haftada, osmiyofilik granüllü parçalanmış miyelin kılıf (My) görülmektedir. Kurşun sitrat-Uranil asetat. X10000.



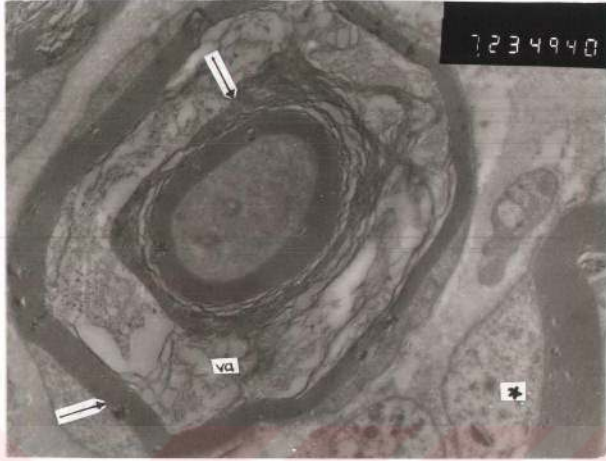
Resim 54: Ezilmeyi takiben sitokrom-c uygulamasından 2 hafta sonra bozulmuş miyelini fagosite etmiş makrofaj görülmektedir. Kurşun sitrat-Uranil asetat. X10000.



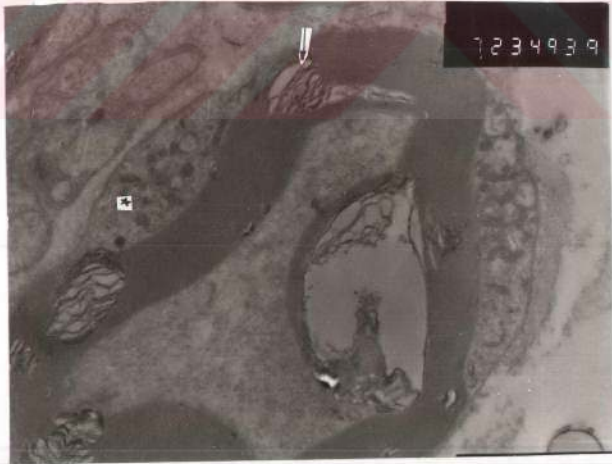
Resim 55: Ezilmeyi takiben sitokrom-c uygulamasından 3 hafta sonra yeniden miyelinize olan ince sinir fibrili (My) görülüyor. Schwann hücre çekirdeğinin perinükleer aralığında genişleme (çift ok) ve çeşitli çaptardaki miyelinize fibriller arasında dejenere alanlar (tek oklar). Schwann hücre sitoplazmasında dejenerasyon (*) ve yapıda yassı fibroblast benzeri hücre (Fb) görülmektedir. Kurşun sitrat-Uranil asetat. X5000.



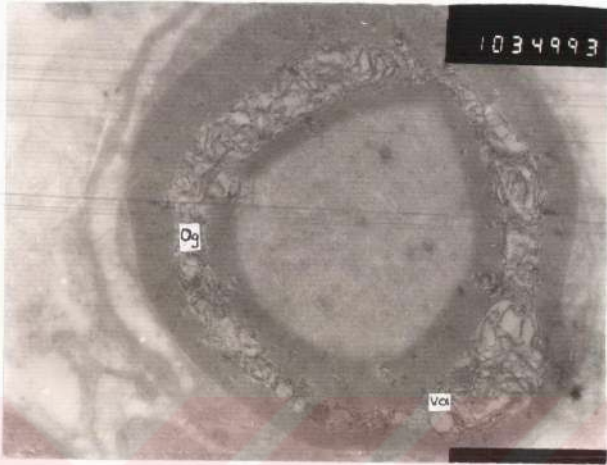
Resim 56: Ezilmeyi takiben sitokrom-c uygulanmasından 5 hafta sonraki görünüm. Miyelinli fibrillerde miyelin kılıfta ayrılmalara (tek ok) vardı. Demiyelinize sinir fibrilleri kompakt lameller bir yapı göstermektedir (Dmf). Aksonda vakuolize yapılar (çift ok), endonöryumda ayrılmalara ve osmiyofilik granüller dikkati çekmektedir. Kurşun sitrat-Uranil asetat. X5800.



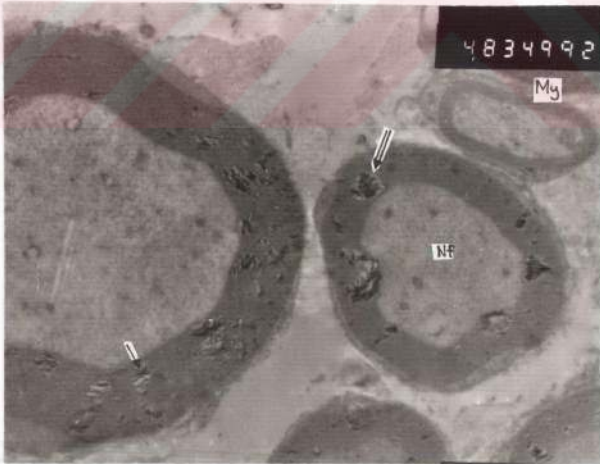
Resim 57: Ezilmeyi takiben Sitokrom-c uygulamasından 5 hafta sonra n. ischiadicus'da miyelinli sinir fibrillerinde yozlaşmanın giderek arttığı görülüyor. Miyelin katında ayrılma (oklar) ve ayrılmış orta alanda geniş kistik vakuoller (va) belirgin. Aksonda nörofilaman ve nörotubulus normal yapıda olmasına karşılık Schwann hücrelerinde organel arımı (*) ilgiyi çekmektedir. Kurşun sitrat-Uranil asetat. x7200.



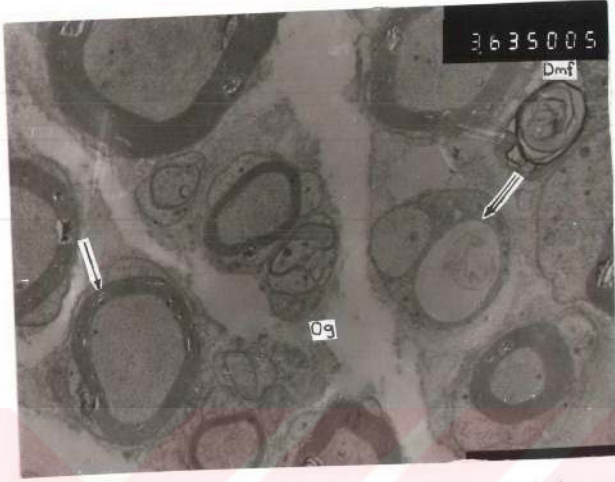
Resim 58: Ezilmeyi takiben sitokrom-c uygulamasından 5 hafta sonrasında, miyelinli sinir fibrillerinde ayrılmalara (tek ok), Schwann hücre sitoplazmasında organel artışı ve vakuolize yapılar (*) görülmektedir. Kurşun sitrat-uranil asetat. x7200.



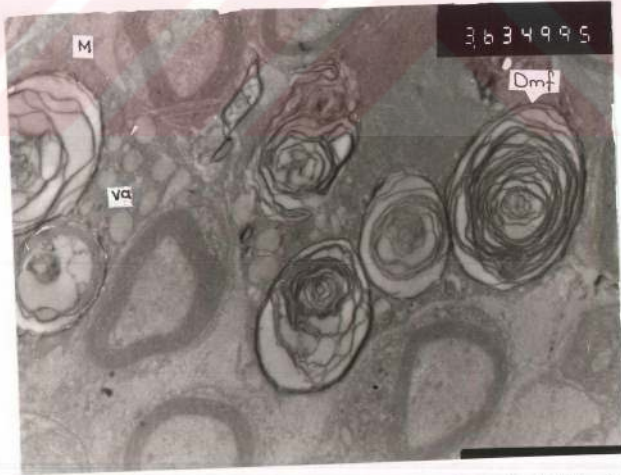
Resim 59: Ezilmeyi takiben sitokrom-c uygulamasından 8 hafta sonra, Schmidh-Lanterman yarığında geçmiş kesitte miyelin lif katı ikiye ayrılmış görülmektedir. Arada vakuolize yapılar (va) ve osmiyofilik granüller (Og) yer almaktadır. Kurşun sitrat-Uranil asetat. X10000.



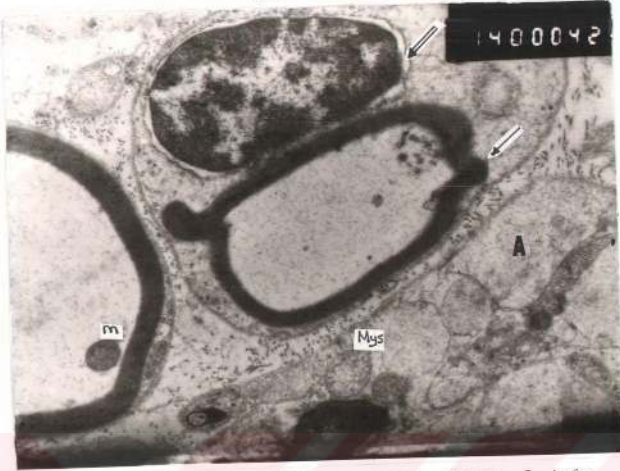
Resim 60: Ezilmeyi takiben sitokrom-c uygulamasından 10 hafta sonra miyelinli fibril lamellerinde yer yer ayrılmalar (tek ok), kopmalar (çift ok) ilgiyi çekmektedir. Yapıda ince miyelinli fibrillerde (My) gözlenmektedir. Aksoplazmada normal yapıda nörofilamanlar (Nf) görülmektedir. Kurşun sitrat-Uranil asetat. X4800.



Resim 61: Ezilmeyi takiben NGF uygulanan sinirin 2 hafta sonraki görünümü. İnce miyelinli fibrillerde yer yer miyelin kılıfında ayrılmalar (tek ok), aksoplazmada dejeneratif boşluklar (çift ok), kompakt miyelin bozulması gösteren demiyelinize fibriller (Dmf) görülmektedir. Kollagen lif demetleriyle birlikte osmiyofilik granüllerde (Og) endonöryumda bulunmaktadır. Kurşun sitrat-Uranil asetat. X3600.



Resim 62: Ezilmeyi takiben NGF uygulanmasından 3 hafta sonraki görünüm. İnce miyelinli fibriller çok sayıdadır. İçlerinde demiyelinize sinir fibrilleri (Dmf) ve vakuoller (va) taşıyan makrofajlar (M) dikkati çekmektedir. Kurşun sitrat -Uranil asetat. X3600.



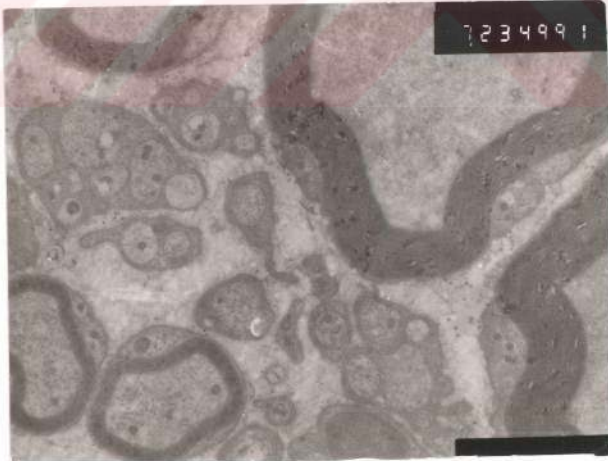
Resim 63: Ezilmeyi takiben NGF uygulanan sinirin 5 hafta sonraki ince yapı düzeyindeki görünümü. Miyelinli fibrillerin miyelin kılıfları dışarıya doğru katlantılar oluşturmaktadır (tek ok). Schwann hücre çekirdiğinin perinükleer aralığında genişlemeler (çift ok) barızdır. Miyelinsiz fibriller (Mys) düzensiz bir görünümündedir ve aksonlar (A) anormal büyüklük ve görünümündedir. M:Mitokondriyum. Kurşun sitrat-Uranil asetat. X14000.



Resim 64: Ezilmeyi takiben NGF uygulamasından 8 hafta sonra , miyelinli fibrillerin bazısında miyelin kılıfta ayrılmalar (tek ok), ayrılmış alanda vakuoller (va) bulunmaktadır. Miyelinsiz fibriller normal yapıdadır. Kurşun sitrat-Uranil asetat. X4800.



Resim 65: Ezilmeyi takiben NGF uygulamasından 8 hafta sonra, miyelinli fibrillerin bazısında miyelin katında yer yer ayrılmalar (tek ok) , miyelin kılıfın akson içerisine doğru katlantısı (çift ok), miyelinin ayrıldığı alanda ve aksonda vakuoller (va) görülmektedir. Kurşun sirat-Uranil asetat. X4800.



Resim 66: Ezilmeyi takiben NGF uygulamasından 10 hafta sonra, miyelinli fibriller, akson ve endonöryum normal görünmektedir. Kurşun sirat-Uranil asetat. X7200.

KAYNAKLAR

- 1- Abernethy, D.A., Thomas, P.K., et al. (1994). Mutual Attraction Between Emigrant cells From Transected Denervated Nerve. J. Anat. 184, 239-249.
- 2- Arıncı, K., Elhan, A., (1991). Periferik Sinir Sistemi. Ankara Üniversitesi Basımevi, Ankara.
- 3- Azzam, N.A., Zalewski, A.A., Williams, L.R., Azzam, R.N. (1991). Nerve Cables Formed in Silicone Chambers Reconstitute A Perineurial But Not A Vascular Endoneurial Permeability Barrier. J. Comp. Neurol. 314 (4), 807-819.
- 4- Bailes, J.E., Cozzens J.W., Hudson, A.R., Kline, D.G., et. al. (1989). Laser-Assisted Nerve Repair in Primates. J. Neurosurg. 71 (2), 266-272.
- 5- Başaklar, C. (Çeviri Editörü), (1993). Medikal Embriyoloji. Palme Yayıncılık. Ankara.
- 6- Bloom, W., Fawcett, D.W. (1986). A Textbook of Histology. Eleventh Edition. W.B. Saunders Comp., pp: 329-336.
- 7- Becker, K.W., Kienecker, E.W., Andrae, I. (1987). Effect of Locally Applied Corticoids on The Morphology of Peripheral Nerves Following Neurotmesis and Microsurgical Suture. Neurochirurgia. 30, 161-167.
- 8- Becker, K.W., Kienecker, E.W., Dick, P. (1990). A Contribution To The Scientific Assessment of Degenerative and Regenrative Processes in Peripheral Nerve Fibers Following Axonotmesis Under The Systemic Administiration of Vitamins B₁, B₆ and B₁₂ Light and Electron Microscopy Findings in The Saphenous Serve of The Rabbit. Neurochirurgia. 33, 113-121.
- 9- Bowe, C.M., Hildebrand, C., Kocsis, J.D. and Waxman, S.G. (1989). Morphological and Physiological Propertis of Neurons After Long-term Axonal Regeneration; Observation on Chronic and Delayed

Sequelae of Peripheral Nerve Injury. J. Neuro. Sci.. 9, 259-292.

- 10- Bradly, M.P. (1965). Human Embriyoloji. Second Edition. Mc. Graw.-Hill Book Company, Inc. New York.
- 11- Brown, M.C., Hardman, V.J. (1987). A Reassessment of The Accuracy of Reinnervation by Motoneurons Following Crushing or Freezing of The Sciatic or Lumbar Spinal Nerves of Rats. Brain. 110, 695-705.
- 12- Collins, G.H., West, N.R., Parmerly, J.D. (1986). The Histopathology of Freezing Injury to The Rat Spinal Cord. A Light and Electron Microscope Study. II. Repair and Regeneration. J. Neuropathol. Exp. Neurol. 45, 742-757.
- 13- Çimen, A., (1987). Anatomi. Uludağ Üniversitesi Basımevi, Bursa.
- 14- Dere, F., (1990), Nöroanatomi ve Fonksiyonel Nöroloji, Okullar Pazarı Kitabevi, Adana.
- 15- Dyck, P.J., Thomas P.K., Griffin, J.W., Low, P.A., Padislo, J.P. (1993). Peripheral Neuropathy. Third Edition. W.B. Saunders Company, Mexico.
- 16- England, A.M. (1990). A Colour Atlas of Life Before Birth Normal Fetal Development. Wolfe Medical Publications Ltd. England.
- 17- Erbenği, T., (1984). Histoloji I, 1. Baskı. Beta Basın Yayım Dağıtım A.Ş., İstanbul.
- 18- Erkoçak, A. (1984). Özel Histoloji. Rekfo Basımevi, İzmir.
- 19- Espejo, F., Alvarez, J. (1986). Microtubules and Calibers in Normal and Regenerating Axons of The Sural Nerve of The Rat. J. Com. Neurol. 250, 65-72.
- 20- Fawcett, J.W., Novicki, D.L. (1990). Peripheral Nerve Regeneration. Ann. Rev. Neurosci. 13, 43-60.
- 21- Fields, R.D., Ellisman, M.H. (1986). Axons Regenerated Through Silicone Tube Splices. I. Conduction Properties. 92, 48-60.
- 22- Fischer, D.W., Beggs, J.L., Kenshalo, D.L. et al. (1985). Comparative

- Study of Microepineurial Anastomoses with The Use of CO₂ Laser and Suture Techniques in Rat Sciatic Nerves: Part 1. Surgical Technique, Nerve Action Potentials, and Morphological Studies. *Neurosurg.* 17 (2), 300-308.
- 23- Gannong, W.F. (1987). *Review of Medical Physiology*. Thirteenth Ed. Appleton and Lange California.
 - 24- Glasby, M.A., Gschmeissner, S.G., Hitchcock, R.J.I., Huang, C.L.H. (1986). The Dependence of Nerve Regeneration Through Muscle Grafts in The Rat on The Availability and Orientation of Basement Membrane. *J. Neurocytol.* 15, 497-510.
 - 25- Greene, C. (1968). *The Anatomy of the Rat*. Transaction of the American Philosophical Society Held at Philadelphia for Promoting Useful Knowledge. New Series-Vol. 27. Hafner Publishing Company, New York and London.
 - 26- Guyton, A.C. (1981). *Text Book of Medical Physiology*, Sixth Ed. W.B. Saunders Com., London.
 - 27- Guyton, A.C. (1987). *Human Physiology and Mechanism of Disease*, Fourth Ed., W.B. Saunders Company, London.
 - 28- Harrari, J., (1993). Surgical Complication and Wound Healing in the small animal practice. *W.B. Saunders Com.* 169-184.
 - 29- Hildebrand, C., Kocsis, J.D., Berglund, S. and Waxman, S.G. (1985). Myelin Sheath Remodelling in Regenerated Rat Sciatic Nerve. 358, 163-170.
 - 30- Hildebrand, C., Mustafa, G.Y., Waxman, S.G. (1986). Remodelling of Internodes in Regenerated Rat Sciatic Nerve Electron Microscopic Observations. *Neurocytol.* 15, 681-692.
 - 31- Hollowell, J.P., Villadiego, A., Rich, K.M. (1990). Sciatic Nerve Regeneration Across Gaps Within Silicone Chambers: Long-Term Effects of NGF and Consideration of Axonal Branching. *Exp. Neurol.*

- 110, 45-51.
- 32- Ide, C., Tohyama, K., Yokota, R., et al. (1983). Schwann Cell Basal Lamina and Nerve Regeneration. *Brain Res.* 288, 61-75.
 - 33- Jenq, C.B., Jenq L.L. and Coggeshall, R. (1987). Numerical Patterns of Axon Regeneration That Follow Sciatic Nerve Crush in The Neonatal Rat. *Exp. Neurol.* 95, 492-499.
 - 34- Jenq, C.B., Coggeshall R.E. (1985). Numbers of Regenerating Axons in Parent and Tributary Peripheral Nerves in The Rat. *Brain Res.* 326, 27-40.
 - 35- Junqueira, L.C., Carneiro, J., Kelley, R.O. (1989). *Basic Histology*. Sixth Edition. Prentice-Hall International Inc., pp:172-176.
 - 36- Jurecka, W., Ammerer, H.P., Lassmann, H. (1975). Regeneration of A Transected Peripheral Nerve. An Autoradiographic and Electron Microscopic Study. *Acta Neuropathol.* 32, 299-312.
 - 37- Kayaalp, S.O. (1984). *Rasyonel Tedavi Yönünden Tıbbi Farmakoloji*. Cilt 1. Ulucan Matbaası, Ankara.
 38. Kayalı, H. (1990). *İnsan Embriyolojisi*. Evrim-Yayım Dağıtım. İst. 208-209.
 - 39- Kayalı, H. (1989). *Genel Histoloji*. 2. Baskı. İstanbul Üniversitesi Film Merkezi. 290-293.
 - 40- Kazancıgil, A. (1987). Şarman K., *Anatomi Atlası, Sinir Sistemi ve Duyu Organları*. Cilt 3. Sermet Matbaası.
 - 41- Kerns, J.M., Weinrib, H.P. (1986). Microwave Irridation of Peripheral Nerve Following Injury: A Structural Analysis of Degeneration and Regeneration. *Exp. Neurol.* 92 (3), 651-64.
 - 42- Kiernan, J.A., Heinicke, E. (1977). Estimation of Lengths of Regenerated Axons in Nerves. *Exp. Neurol.* 56, 431-434.
 - 43- Kline, G.D., Hayes J.G. (1964). A Comparative Study of Response of Species to Peripheral Nerve Injury. *J. Neurosurg.* 2, 980-988.

- 44- Knox, C.A., Kokmen, E., Dyck P.J. (1989). Morphometric Alteration of Rat Myelinated Fibers With Aging. J. Neuropathol. Exp. Neurol. 48,119-139.
- 45- Kuran, O. (1983). Sistematik Anatomi. Filiz Kitapevi.
- 46- Le Beau, J.M., Ellisman, M.H., Powell, H.C. (1988). Ultrastructural and Morphometric Analysis of Long Term Peripherel Nerve Regeneration Through Silicone Tubes. J. Neurocytol. 17 (2), 161-172.
- 47- Levi-Montalcini, R. (1987). The Nerve Growth Factor 35 Years Later. 237, 1154-1162.
- 48-Little G.J., Heath, J.W. (1994). Morphometric Analysis of Axons Myelinated During Adult Life in The Mause Superior Cervical Ganglion. J. Anat. 184, 387-398.
- 49-Leeson, S.T., Leeson, R.C., Paparo, A.A. (1988). Atlas of Histology. W.B. Saunders Company.
- 50-Luna, L.G. (1968). Manuel of Histologic Staining Methods of Thee Armed Forces Institue of Pathology. Third Edition. Mc Graw-Hill Book Com. Ny.
- 51-Mackinnon, S.E., Hudson, A.R., Hunter, A.D. (1985). Histologicc Assessment of Nerve Regeneration in The Rat. Plastic and Reconstructive Surgery. 75, 384-388.
- 52-Madison, R. et al. (1985). Increased Rate of Peripheral Nerve Regeneration Using Bioresorbable Nerve Guides and A Laminin Containing Gel. Exp Neurol. 88, 767-772.
- 53- Moore, L.K., Persaud. T.V.N. (1993). The Developing Human. W.B. Saunders Company. Fifth Edition.
- 54- Murakami, M., Ide, C., Kanaya, H. (1989). Regeneration In The Rat Optic Nerve After Cold Injury. J. Neurosurg. 71 (2), 254-265.
- 55- Noyan, A. (1989). Fizyoloji. Meteksan A.Ş.
- 56- Odar, İ.V. (1990) Anatomi Ders Kitabı. 12. Baskı, Elif Matbaacılık, A.

Komandit Şirketi. Ankara (1990).

- 57- Otto, D., Unsicker, K. Grothe, C. (1987). Pharmacological Effects of NGF and FGF Applied to The Transectioned Sciatic Nerve on Neuron Death in Adult Rat Dorsal Root Ganglia. *Neurosci Lett.* 83, 156-160.
- 58- Petorak, İ. (1986). *Medikal Embriyoloji*. 2.Baskı, Beta Yayın Dağıtım A.Ş. İstanbul.
- 59- Perry, V.H, Brown, M.C., Gordon, S. (1987). The Macrophage Response to Central and Peripheral Nerve Injury: A Possible Role For Macrophages in Regeneration. *J. Exp. Med.* 165, 1218-1223.
- 60- Rich, K.M., Disch S.P., Eichler M.E. (1989). The Influence of Regeneration and Nerve Growth Factor on The Neuronal Cell Body Reaction to Injury. *Neurocytol.* 18, 569-574.
- 61-Sağlam, M. (1993). *Genel Histoloji*. 4. Baskı. Yorum Matbaacılık Sanayi.
- 62- Schmalbruch, H. (1986). Fiber Composition of The Rat Sciatic Nerve. 215, 71-81.
- 63- Scaravilli, F. (1984). Regeneration of The Perineurium Across a Surgical Induced Gap in A Nerve Encased in A Plastic Tube. *J. Anat.* 139, 411-424.
- 64- Scaravilli, F., Love, S. et. al. (1986). X-Irradiation Impairs Regeneration of Peripheral Nerve Across A Gap. *J. Neurocytol.* 15 (4), 439-449.
- 65- Schröder, J.M. (1972). Altered Ratio Between Axon Diameter and Myelin Thickness in Regenerated Nerve Fibers. *Brain Res.* 45: 49-65.
- 66-Şeftalioğlu, A. (1991). *Genel İnsan Embriyolojisi*. Ankara Üniversitesi Basımevi, Ankara.
- 67- Tajima, K. et. al. (1991). Regeneration Through Nerve Allografts in The Cynomolgus Monkey. *J. Bone and Joint Sur.* 73, 172-184.
- 68- Tanyolaç, A. (1993). *Özel Histoloji*. 32. Tanyolaç, A. (19937. Özel

Histoloji. Yorum Basın Yayın Sanayi Ltd. Şti. Ankara.

- 69- Tekelioğlu, M. (1989). Genel Tıp Histolojisi. Beta Basım Yayım Dağıtım A.Ş. İstanbul.
- 70- Tekelioğlu, M. (1995) İnsan Üremesi ve Gelişmesi. Dumat Ofset Matbaacılık San. Ltd. Şti. Ankara.
- 71- Tanaka, K., Webster, H.D. (1990). Myelinated Fiber Regeneration After Crush Injury is Retarded in Sciatic Nerves of Aging Mice. J Neuropathol. Exp. Neurol. 49, 296.
- 72- Tanaka, K., Webster, H.D. (1991). Myelinated Fiber Regeneration After Crush Injury is Retarded in Sciatic Nerves of Aging Mice. J. Comp Neurol. 308 (2), 180-187.
- 73- Taniuchi, M., Clark, H.B., Schweitzer, J.B., Johson, E.M. (1988). Expression of Nerve Growth Factor Receptors by Ultrastructural Location Supression by Axonal Contact, and Binding Properties. J. Neurosci. 8 (2): 664-681.
- 74- Thomas, P.K. (1966).The cellular responseto nerve injury. 1. The Cellular Outgrowth from The Distal Stump of Transected Nerve. J. Anat. 100 (2), 287-303.
- 75- Thomas, P.K., Jones, D.G. (1967). The Cellular Response to Nerve Injury. 2. Regeneration of The Perineurium After Nerve Section. J. Anat. 101 (1), 45-55.
- 76- Toft, P.B., Fugleholm, K., Schmalbruch, H. (1988). Axonal Branching Following Crush Lesions of Peripheral Nerves of Rat. Muscle Nerve. 11 (8), 880-889.
- 77- Williams,L.R., Longo F.M. et al. (1983). Spatial-Temporal Progress of Peripheral Nerve Regeneration within A Silicone Chamber; Parameters for A Bioassay. J. Com. Neurol. 218, 460-470.
- 78- Williams, L.R., Azzam, N.A., et al. (1993). Regenerating Axons are Not Required to Induce The Formation of A Schwann Cell Cable in A

Silicone Chamber. *Exp. Neurol.* 120, 49-59.

- 79- Windebank, A.J., Poduslo, J.F. (1986). Neuronal Growth Factors Produced by Adult Peripheral Nerve After Injury. *Brain Res.* 385, 197-200.
- 80- Vital, A., Vital, c., Rigal, B. et al. (1990). Morphological Study of The Aging Human Peripheral Nerve. *Clin. Neuropathol.* 9 (1), 10-15.
- 81- Young, J.Z., Medawar P.B., (1940). Fibrin Suture of Peripheral nerve. Measurement of The Rate of Regerenation. *The Lancet.* 3, 126-128.





ÖZGEÇMİŞ

1962 Yılında Elazığ'da doğdum. İlk ve orta öğrenimimi aynı ilde tamamladım. 1982 Yılında Fırat Üniversitesi, Fen Fakültesi, Biyoloji Bölümü'ne girdim. 4 Yıl sonra bu fakülteden mezun oldum. 1986 Yılında aynı Üniversitenin Tıp Fakültesi, Morfoloji Anabilim Dalı'nda Araştırma Görevlisi olarak çalışmaya başladım. 1987 Yılında bu Anabilim Dalı'nın Yüksek Lisans programına katılıp, "Akıl Hastası Kadavra'ların Glandula Suprarenalis'inin Morfolojik yapısının, normal insan Gl. Suprarenalisi ile kıyaslanması" konulu tez çalışmamı 1990 yılında bitirdim. 1994 Yılında Morfoloji Anabilim Dalı'nın, Anatomi ve Histoloji - Embriyoloji Anabilim Dallarına ayrılmasıyla beraber, Histoloji ve Embriyoloji Araştırma Görevlisi olarak halen görevimi sürdürmekteyim.

TEŞEKKÜR

Tez konumun seçilmesinde ve çalışmalarım sırasında yardım ve önerileri ile çalışmamı yönlendiren ve yardımlarını esirgemeyen sayın hocam Yrd. Doç.Dr. Aysel KÜKNER'e içtenlikle teşekkür ederim.

Çalışmalarım ile yakından ilgilenen ve desteğini esirgemeyen Bölüm Başkanımız hocam, Sayın Prof. Dr. Enver OZAN'a ve Sağlık Bilimleri Enstitü Müdürümüz Sayın Prof. Dr. Nazir DUMANLI'ya teşekkürü borç bilirim.

