



T.C.
ADNAN MENDERES ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
BEYİN VE SİNİR CERRAHİSİ
ANABİLİM DALI

**SIÇANLARDA DENEYSEL EZİLME TİPİ
SİYATİK SİNİR YARALANMASINDA
NİKERGOLİNİN AKUT ETKİLERİNİN
DEĞERLENDİRİLMESİ**

UZMANLIK TEZİ

DR. SERCAN SAVAŞ YALÇIN

DANIŞMAN

Yrd. Doç. Dr. Varol AYDIN

AYDIN-2012

T.C.
ADNAN MENDERES ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
BEYİN VE SİNİR CERRAHİSİ
ANABİLİM DALI

**SIÇANLARDA DENEYSEL EZİLME TİPİ
SİYATİK SİNİR YARALANMASINDA
NİKERGOLİNİN AKUT ETKİLERİNİN
DEĞERLENDİRİLMESİ**

UZMANLIK TEZİ

DR. SERCAN SAVAŞ YALÇIN

DANIŞMAN

Yrd. Doç. Dr. Varol AYDIN

AYDIN-2012

Bu araştırma Adnan Menderes Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi tarafından TPF-11013 nolu proje olarak desteklenmiştir.

İÇİNDEKİLER

I. GİRİŞ	1
II. GENEL BİLGİLER	3
II A.YARA VE YARA İYİLEŞMESİNİ ETKİLEYEN FAKTÖRLER	3
II A.1 Yara ve Yara İyileşmesinin Basamakları	3
II A.2 Yara İyileşmesini Etkileyen Faktörler	3
II B. PERİFERİK SİNİR SİSTEMİ ANATOMİSİ	5
II C. PERİFERİK SİNİR YARALANMA MEKANİZMALARI	6
II D. PERİFERİK SİNİR HASARI SINIFLANDIRMALARI	8
II E. PERİFERİK SİNİR HASARINDA FİZYOLOGİ	9
II F. NİKERGOLİN	10
II. G. MDA	11
II. H. MPO	11
II.I. İNTERLÖKİN-10 (IL-10)	12
II. İ. TÜMÖR NEKROTİZAN FAKTÖR –ALFA (TNF- α)	12
II. J. SİNİR BÜYÜME FAKTÖRÜ (NGF)	13
III. MATERYAL METOD	15
III A. Cerrahi Süreç	15
III B. Ayak-izi Analizi	18
III C. Biyokimyasal Yöntem	21
III C. a: Dokuların Homojenizasyonu	22
III D. İstatistiksel Analiz	22
IV. BULGULAR	23
V. TARTIŞMA	30
VI. SONUÇ	32
VII. TÜRKÇE BAŞLIK VE ÖZET	33
VIII. İNGİLİZCE BAŞLIK VE ÖZET	34
IX. KAYNAKLAR	35

RESİM DİZİNİ

Resim 1: Cerrahi uygulanması için hazırlanmış sıçan	16
Resim 2: Orjininden dal verdiği noktaya kadar disseke edilmiş siyatik sinir	16
Resim 3: Kapanma kuvveti 50 gr olan geçici anevrizma klibi ile siyatik sinirde ezilme tipi yaralanma oluşturulması	17
Resim 4: Klib çıkarıldıktan sonra görülen siyatik sinir, akut ezilmeye bağlı olarak siyatik sinirde boğumlanma oluşumu	18
Resim 5: Birinci grupta ayak izi	19
Resim 6: İkinci gruba ait ayak izi	20
Resim 7: Üçüncü gruba ait ayak izi	20
Resim 8: Dördüncü gruba ait ayak izi	21

TABLO ve GRAFİK DİZİNİ

Tablo I: Deneklerin SFI değerleri	23
Tablo II: SFI istatistik değerleri	24
Grafik I: SFI değerleri	24
Tablo III: DOKU IL -10 düzeyleri	25
Grafik II: Doku IL-10 düzeyleri	25
Tablo IV: Doku MDA düzeyleri	26
Grafik III: Doku MDA düzeyleri	26
Tablo V: Doku MPO düzeyleri	27
Grafik IV: Doku MPO düzeyleri	27
Tablo VI: Doku NGF düzeyleri	28
Grafik V: Doku NGF düzeyleri	28
Tablo VII: Doku TNF- α düzeyleri	29
Grafik VI: Doku TNF- α düzeyleri	29

KISALTMALAR VE SİMGELER DİZİNİ

SFI:	Siyatik sinir fonksiyonel endeksi
NMDA:	N Metil –D- Aspartat
COX-1:	Siklooksijenaz-1
COX-2:	Siklooksijenaz-2
TNF- α :	Tümör nekrozis faktör alfa
PDGF:	Trombosit kökenli büyüme faktörü
TGF- β :	Transforme büyüme faktörü beta
EGF :	Epitelyal büyüme faktörü
FGF :	Fibroblast büyüme faktörü
NGF:	Sinir büyüme faktörü
CNF:	Silier nörotrofik faktör
IGF-1:	İnsülin benzeri büyüme faktörü-1
BDNF:	Beyin kökenli nörotrofik faktör
IL-1:	İnterlökin-1
APP :	Amiloid öncül proteini
MDA :	Malondialdehid
MPO :	Myeloperoksidaz
PMNL:	Polimorfonükleer lökosit
IL-10:	İnterlökin 10

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim boyunca değerli bilgi ve becerilerini benimle paylaşıp ufkumu açan, asistanlığını yapmış olmaktan her zaman gurur duyacağım, sabır, hoşgörü ve ilgilerini benden hiç esirgemeyen, beni her zaman destekleyen ve yönlendiren, çok sevdiğim ve saydığım değerli hocalarım Yrd.Doç.Dr.Varol AYDIN ve Yrd.Doç.Dr.Soner YAYCIOĞLU ‘na,

İhtisasım süresince bana bir hocadan ziyade bir baba gibi yaklaşan ve hep umutsuzluğa düştüğüm anda yanımda olan Prof.Dr.Ali AKYOL’a ,

Tezimin her aşamasında olduğu gibi tanıştığımız günden beri her konuda büyük yardım ve desteğini gördüğüm, en zor anlarımda yanımda olan, desteğini hep hissettiğim dostum Dr.Hakan AK’a,

Birlikte çalışmış olmaktan çok keyif aldığım ve şanslı olduğumu düşündüğüm, zorlukları birlikte aştığımız, sevinçte ve üzüntüde hep yanımda olan kardeşim Dr.Halil SAMANCIOĞLU’ na,

Hayatım boyunca bana verdikleri sonsuz emeklerinden dolayı anne ve babama,

Her zaman verdiği destek ve sonsuz fedakarlıkları için eşim Dr.Elif YALÇIN’a,

Sonsuz teşekkür ve saygılarımı sunarım.

Canım kızım Bahar Su YALÇIN’ a

Dr.Sercan Savaş YALÇIN

Aydın, 2012

I. GİRİŞ

Periferik sinir yaralanmaları birçok bilim dalının uğraşı haline gelmiş bir problem olup travmaların, taşıt kazalarının ve düşmelerin artmasına bağlı olarak her geçen gün daha sık karşılaşılr hale gelmektedir. Genel olarak birinci düzey travma merkezine başvuran olguların %5 gibi azımsanamayacak bir bölümünde sinir yaralanması mevcut olmaktadır (1,2). Bu yaralanmalar toplumlarda önemli bir iş gücü kaybına sebebiyet vermektedir.

Literatürde yedi tip yaralanma mekanizması tanımlanmıştır. Bunlar mekanik yaralanma, ezilme ve perküsyon yaralanması, laserasyon yaralanması, penetran travma, gerilme yaralanması, yüksek hızlı travma yaralanması ve soğuk yaralanmasıdır. Ezilme ve perküsyon tipi yaralanma modeli hayvan modelleri ile tanımlanabilir. Bu modellerde uygulanan yaklaşım sinirde yerel kompresyon yaralanmasını oluşturacak düz uçlu forsepslerle sıkıştırılmasına dayanmaktadır. İnsanlarda ise, kompresyon tipi yaralanmalar kırıklara, hematoma ve kompartman sendromlarına bağlı olarak ortaya çıkabilir. Kompartman sendromunun diğer nedenleri arasında proksimal venöz ligasyon, kasa direkt travma, enfeksiyon yanıkları, bandaj veya benzeri elbiselerle yerel basınç uygulanması sayılabilir (3). Kompartman sendromu; çevre dokuda yüksek basınca neden olmakta ve bu yüksek basınçta sinirin arteriyel kan desteğini bozmakta, sinirde iskemik hücre hasarı oluşturup, hücre ölümüne neden olabilmektedir (3,4).

Yara iyileşmesine birçok faktörün etki ettiği bilinmektedir. Bu faktörler; lokal ve sistemik faktörler başlıkları altında toplanabilir. Bunlar arasında beslenme bozuklukları, hipoksi, enfeksiyon, metabolik bozukluklar, immün baskılanma, mekanik nedenler ana başlıkları oluşturmaktadır. Yaş, yabancı cisim, radyoterapi, sigara içimi ve toksik yara bakım ürünleri ise diğer nedenler grubunda tanımlanabilir. Akut yara iyileşmesinin tedavisinde asıl amaç yaranın kronik yara haline dönüşmesini engellemektir. Bu dönüşümün engellenmesinde en önemli faktör doku hipoksisinin engellenmesidir. Çünkü doku oksijenizasyonu yara iyileşmesinde primer rol oynayan fibroblastların işlevlerini sürdürmesinde temel öneme sahiptir. Ayrıca hipoksi bilindiği üzere kronik yara iyileşmesini geciktiren faktörler arasında yer almaktadır. Major faktörler arasında sayılan enfeksiyonlarda bakteriyel invazyonu artırarak yara iyileşmesinin gecikmesine zemin hazırlamaktadır (5-8).

Nikergolin (10 α -metoksi-1,6-dimetilergolin-8 β metanol- 5-bromonikotinat) alfa adrenerjik reseptörlerini bloke eden bir ergot alkaloidi türevidir (9,10). Primer dejeneratif,

vasküler ve miks tip demans dahil olmak üzere çeşitli demans tipleri ile birliktelik gösteren kognitif bozuklukların tedavisinde klinik olarak kullanılmaktadır. Nikergolin beyin hemodinamiklerini ve metabolizmasını arttırarak, hasarlanmış mitokondrilerde enerji üretimini artırmaktadır (9). Nikergolin serebrovasküler direnci düşürerek serebral kan akımını artırmaktadır, bu etki $\alpha 1$ adrenerjik bloker olmasına bağlıdır (9,10). Sinir dokusunun kanlanması ekstrinsik ve intrinsik olmak üzere iki sistem tarafından sağlanmaktadır. Bu ekstrinsik sisteme adrenerjik sistem ile arteriyel CO₂ düzeyi etki etmektedir (11). Kan dolaşımı üzerine olan bu etkilerine rağmen nikergolinin periferik sinir sisteminde kullanılmasıyla ilgili literatürde veri bulunamamıştır.

Bu nedenlerle bu çalışmada yara iyileşmesinin temel faktörlerinden biri olan lokal kan akımını artırıcı etkiye sahip nikergolinin özellikle cerrahi yaklaşımlar için uygun olmayan hasta popülasyonları düşünülerek periferik sinir sistemi üzerine olabilecek etkisi araştırılmıştır. Yara iyileşmesindeki temel amaç yaranın kronikleşmesini engellemek olduğundan öncelikli olarak akut dönemdeki etkiler siyatik sinir iyileşme endeksi ve biyokimyasal parametreler ışığında değerlendirilmiştir.

II. GENEL BİLGİLER

II A. YARA VE YARA İYİLEŞMESİNİ ETKİLEYEN FAKTÖRLER

II A.1 Yara ve Yara İyileşmesinin Basamakları

Yara en kaba tabirle normal anatomik yapının ve daha da önemlisi fonksiyonun bozulması olarak tanımlanabilir. Bu nedenle yara iyileşmesi anatomik devamlılık ve fonksiyonun yeniden yapılandırılması ile sonuçlanan karmaşık ve dinamik bir olaydır. Akut yaralar normalde çok düzenli ve etkili bir yolakla iyileşir, bu yolak birbirine geçmiş 5 basamaktan oluşmaktadır. Bu basamaklar sırasıyla hemostaz, enflamasyon, hücresel göç ve proliferasyon, protein sentezi, yara kontraksiyonu ve remodelizasyondur (12,13)

Normal iyileşme cevabı doku hasar gördüğü an başlar. Kan bileşenleri yaralanma alanına saçıldığı zaman, trombositler, ekspozite kollajen ve diğer ekstrasellüler matriks elemanları ile bağlantı kurarlar. Bu bağlanma trombositlerin pıhtılaşma faktörlerinin, temel büyüme faktörlerinin, trombosit kökenli büyüme faktörü (PDGF) ve transforme büyüme faktörü beta (TGF- β) gibi sitokinlerin salınımını tetikler. Hemostazı takiben, nötrofiller yara alanına girer ve yabancı materyalleri, bakterileri ve hasarlanmış dokuları temizleyerek kritik öneme sahip olan fagositoz görevini başlatırlar. Bu enflamatuvar basamağın bir parçası olarak, makrofajlar ortama gelir ve fagositoz işlemini devam ettirirler. Aynı zamanda da daha fazla PDGF ve TGF β salınımına neden olurlar. Yara yeri temizlendikten sonra, fibroblastlar proliferatif basamağı başlatmak üzere göç etmeye başlarlar ve yeni ekstrasellüler matriks depolarlar. Daha sonra yeni kollajen matriks çapraz bağlar oluşturur ve son basamak olan remodelizasyon basamağı boyunca organize olur. Etkili ve kontrollü onarım sürecinin sağlanabilmesi için çeşitli hücre sinyalizasyon basamakları cereyan etmektedir (12,13).

II A.2 Yara İyileşmesini Etkileyen Faktörler

Yara iyileşmesi üzerine bir çok lokal ve sistemik faktörün etkili olduğu bilinmektedir. Yara iyileşmesindeki en büyük sorun yaranın kronik yara haline gelmesidir. Kronik yaralarda akut yara iyileşmesinin aksine, kronik enflamasyon oluşmakta, makrofaj aktivasyonu ile artmış enflamatuvar sitokinler, nötrofil aktivasyonu ile reaktif oksijen ürünleri ortaya çıkmaktadır. Buna bağlı olarak da matriksi yıkan enzimler artmakta, proteaz inhibitörleri azalmakta ve böylece matriks yıkılımı, yetersiz epitelizasyon ve kronik yara ortaya çıkmaktadır (14).

Kronik yara oluşumunda rol oynayan en önemli faktör hipoksidir. Fibroblast metabolizması ve proliferasyonu, kollajen molekülünde çapraz bağların oluşumu için oksijen gereklidir. Hipoksi aynı zamanda bakteriyel invazyonu kolaylaştırmaktadır (7).

Yabancı cisim varlığında enflamatuvar cevabın uzaması ve enfeksiyon gelişiminin kolaylaşması nedeniyle yara iyileşmesi gecikmektedir. Radyoterapi, enflamasyon evresinde hücre sayısında, granülasyon dokusunun olduğu dönemde kapiller ve fibroblastik proliferasyonda azalmaya neden olarak yara iyileşmesini geciktirebilmektedir (15,16).

Maligniteler, sigara içimi, venöz yetmezlik, kronik renal yetmezlik ve karaciğer hastalıkları yara iyileşmesini olumsuz yönde etkiler (11). Diabetlilerde, granülositlerin fagositoz fonksiyonlarında bozulma, kollajen sentezi ve granülosit kemotaksisinde azalma nedeni ile yara iyileşmesi gecikir. Ayrıca nöropati ve ateroskleroz nedeni ile doku iskemisi, tekrarlayan travmalar ve enfeksiyonlar diabetlilerde yara iyileşmesini olumsuz yönde etkiler (16).

Beslenme yara iyileşmesini etkiler, özellikle uzun süreli protein malnütrisyonda tüm dokularda yara iyileşmesi bozulabilir. C vitamini eksikliği yara iyileşmesini etkileyebilir. A vitamini, glikoprotein ve proteoglikan sentezinde gerekli olup fibroplazi, kollajen sentezi, epitelizasyon, angiogenezis ve inflamasyonda anahtar rol alan makrofajları uyarmaktadır. K vitamini eksikliğinde, koagülasyon faktörlerinde bozulma meydana gelir ve yara iyileşmesi olumsuz yönde etkilenir. Çinko eksikliğinin de yara iyileşmesini geciktirdiği bildirilmiştir (16).

İleri yaşlarda, enflamatuvar yanıt, epitelizasyon ve keratinosit proliferasyonunda yavaşlama, sitokin profilinin değişmesi ve aktif proteazların artması nedeni ile yara iyileşmesi gecikir. Bununla birlikte ileri yaşlarda, hiperplastik skar ve keloid gelişimi daha az görülür (16).

Kemoteropatik ajanlar, mezenkimal hücrelerin proliferasyonunu azaltır. Trombositopeni ve lökopeniye neden olarak enflamatuvar yanıtı ve büyüme faktörlerinin üretimini olumsuz etkiler. Lökopeni ayrıca enfeksiyona eğilim oluşturarak yara iyileşmesini geciktirmektedir (15,16).

Çeşitli ilaçların ve kimyasal maddelerin yara iyileşmesi üzerine etki ettiği gösterilmiştir. Kolşisin, vazokonstriksiyona neden olup kan akımını azaltır, kollajen sentezini inhibe eder ve kollajen yıkımını artırır. Tetrasiklin, gentamisin, kloramfenikol gibi antibiyotikler granülasyon dokusu oluşumu ve epitelizasyonu inhibe ederler. Topikal antiseptiklerin, invitro olarak fibroblastlar ve granülasyon dokusu üzerine sitotoksik etkilerinin olduğu gösterilmiştir (16,17).

Yara iyileşmesi üzerine etki eden faktörlerden bir diğeri de özellikle son yıllarda üzerinde fazlaca çalışılan büyüme faktörleridir. Epitelyal büyüme faktörünün (EGF) makrofaj migrasyonunu ve fibroblast proliferasyonunu arttırdığı, kollajen sentezini uyardığı ve yara

iyileşmesini hızlandırdığı bildirilmiştir. Epidermal büyüme faktörünün (EGF) kollajenaz aktivitesini azaltabileceği rapor edilmiştir. EGF, epitelyal hücrelerin migrasyon ve proliferasyonunu sağlayarak re-epitelizasyon aşamasında önemli rol oynar. Trombosit kaynaklı büyüme faktörü (PDGF), fibroblast büyüme faktörü (FGF), insülin benzeri büyüme faktörleri, granülosit makrofaj koloni stimüle edici faktör, transforme edici büyüme faktörü- β (TGF- β) ve interlökin-1 β 'nın da yara iyileşmesini olumlu yönde etkilediği gösterilmiştir. Glukan fosfat ile makrofaj fonksiyonlarının artırılması da yara iyileşmesini hızlandırabilmektedir (18-21).

II B. PERİFERİK SİNİR SİSTEMİ ANATOMİSİ

Periferik sinir, sinir lifleri, ganglionlar ve duysal motor son plaklarından oluşmaktadır. Periferik sinirler; kranial sinirler, spinal sinirler ve otonom sinir sistemi olarak üç bölüme ayrılmaktadır (22).

Periferik sinirler, sinir uyarılarını periferden merkezi sinir sistemine veya merkezi sinir sisteminden periferde taşımaktadır. Periferik sinirler bir veya daha fazla sinir lifi (aksonlar) demetinden oluşmaktadır. Sinir, miyelinli veya miyelinsiz liflerden oluşmaktadır. Miyelinli bir sinir lifinde merkezi akson miyelin kılıf ile çevrelenmektedir ve bu miyelin kılıf yalıtkanlığı sağlamakta olup Schwann hücresinin bir parçasıdır. Schwann kılıfları ve miyelin yaklaşık olarak her 1-2 mm'de bir Ranvier Düğümü denilen halka şeklindeki yapılarla kesintiye uğramaktadır. Bu düğümler, aksiyon potansiyellerinin sıçrayarak ilerlemesine ve böylece uyarının reseptörden omuriliğe veya omurilikten reseptöre hızlı bir şekilde ilerlemesine yardımcı olurlar (23).

Tüm sinir lifleri Schwann hücrelerinin protoplazmik membranları ile kaplanmış olup Schwann hücreleri "Endonöryum" denilen bağ dokusu ile kaplıdır. Endonöryumdaki kollajen lifler longitudinal yerleşim göstermektedir. Birkaç sinir lifi grubunu (fasikülleri) saran bağ dokusuna "Perinöryum" denilmektedir. Perinöryum da epinöryum gibi longitudinal uzanımlı kollajen lifler içermektedir. Sinirin gerilme direncinin önemli bir kısmı perinöryum tarafından sağlanmaktadır. En dışta bulunan tüm siniri saran bağ dokusu tabakasına ise "Epinöryum" denilmektedir. Epinöryum, gevşek areolar bağ dokusudur ve longitudinal yerleşimli kollajen lifleri içermektedir. Epinöryumda, perinöryuma komşu olan bölgelerde elastik liflerde bulunmaktadır. Bu lifler eklem bölgelerinden geçerken kalınlaşır. Epinöryumun içerdiği yağ hücreleri, sinirin travmaya karşı korunmasında yastıkçık görevi yapmaktadır. Ayrıca bu tabakada yoğun miktarda fibroblast bulunmaktadır ve bu fibroblastlar travma sonrası sinir elastikiyetinin azalmasından sorumlu tutulmaktadır (23).

II C. PERİFERİK SİNİR YARALANMA MEKANİZMALARI

Literatürde yedi tip periferik sinir yaralanma mekanizması bildirilmiştir. Bunlar; mekanik yaralanma, ezilme ve perküsyon yaralanması, laserasyon yaralanması, penetran travma, gerilme yaralanması, yüksek hızlı travma yaralanması ve soğuk yaralanmasıdır (24).

Birinci yaralanma mekanizması mekanik yaralanmadır. Bu tip yaralanmanın en iyi bilinen iki örneği radial sinir sıkışmasına bağlı gelişen ‘cumartesi gecesi paralizisi’ ve turnike paralizisidir. Mekanik yaralanma akut kompresyon yaralanması ile ilgili olarak fokal iletim bloğu ile sonuçlanır (24).

İkinci yaralanma mekanizma tipi ezilme ve perküsyon yaralanmasıdır. Ezilme ve perküsyon tipi yaralanma modeli hayvan modelleri ile tanımlanabilir. Bu modellerde uygulanan yaklaşım sinirde yerel kompresyon yaralanmasını oluşturacak düz uçlu forsepslerle sıkıştırılmasına dayanmaktadır. İnsanlarda ise kompresyon tipi yaralanmalar kırıklara, hematoma ve kompartman sendromlarına bağlı olarak ortaya çıkabilir. Kompartman sendromunun diğer nedenleri arasında proksimal venöz ligasyon, kasa direkt travma, enfekte yanıklar, bandaj veya benzeri elbiselerle yerel basınç uygulanması sayılabilir. Kompartman sendromu yaralanmaları çevre dokuda yüksek basınca neden olur ve bu basınç sinirin arteriyel kan desteğini komprese eder böylece sinir iskemik hücre hasarı ve hücre ölümüne eğilimli hale gelir. Periferik sinir sistemi iskemiye kısmen dirençli olmasına rağmen uzun süreli gerilme ve kompresif kuvvet, vasküler bozulma ve nöronal iskemiye neden olabilir. Sinir konküzyonu ve kompresyonu nöropraksiye neden olur (25).

Yaralanmanın üçüncü mekanizması laserasyon yaralanmasıdır ve künt veya penetran travma nedeniyle oluşur. Bu tip yaralanmada sinirler düzensiz bir şekilde hasar görmektedir (24).

Dördüncü yaralanma mekanizması penetran travmadır, burada periferik sinirler kısmi veya tam olarak hasar görmüştür. Penetran travmalar kesici alet ile laserasyonlar, cam ve cerrahi insizyonlar nedeniyle meydana gelmektedir (24).

Beşinci yaralanma mekanizması gerilme yaralanmasıdır. En sık karşılaşılan tiptir. Sinirin içyapısı yapısal sinir hasarı oluşturmada yaklaşık olarak %10-20 oranında gerilebilmesine olanak sağlamaktadır (25). Gerilme yaralanmaları veya şiddetli vuru sinirde aksonotimezis oluşturur. Gerilme yaralanması ile oluşan aksonotimeziste sinirin uzun segmentleri üzerindeki aksonlar hasar görmektedir. Şiddetli vuru ile oluşan aksonotimeziste sadece vuru yerindeki aksonlar hasar görmektedir. Gerilme yaralanmaları traksiyon ile de

meydana gelebilmektedir. Brakiyal pleksus avülsiyon yaralanmaları bu mekanizmaya örnek oluşturabilir (24).

Altıncı tip yaralanma mekanizması motorlu taşıt kazaları veya ateşli silah yaralanmaları nedeniyle oluşabilen yüksek hızlı travmadır. Ateşli silah yaralanması şiddetli doku yıkımına neden olan yumuşak doku avülsiyonu ile direkt sinir hasarına yol açmaktadır (24).

Yedinci mekanizma şekli soğuk yaralanmasıdır. Donma periferik sinirler dahil olmak üzere tüm etkilenen dokularda nekroza yol açmaktadır. -2.5 °C'denin altındaki ısıya birkaç saat boyunca maruz kalma veya 10 °C'nin altındaki ısıya uzun süre maruz kalma periferik sinirlere hasar vermektedir. Çünkü sinirler çevreleyen dokuya göre soğuğa daha duyarlıdır (24).

Diğer etkili faktörler akut sinir hasarlanması dağılımındaki istatistiksel olasılığı açıklayabilir. Periferik sinirler ve çevreleyen dokular arasındaki anatomik ilişki belirli sinirlerin yaralanmaya daha eğilimli olmasına neden olabilir (24).

II D. PERİFERİK SİNİR HASARI SINIFLANDIRMALARI

Periferik sinir yaralanmalarında çeşitli sınıflamalar yapılmış olmasına rağmen en fazla kabul gören ve kullanımı kolay olan iki sınıflama, sinirin anatomik yapısına dayanan Seddon ve Sunderland sınıflamalarıdır (23).

Seddon sınıflamasında sinir hasarı şiddetine göre üç kategoriye ayrılmıştır:

1.Nöropraksi: Hafif hasar tipi olup sinir devamlılığında kesintiye uğrama yoktur. Kısa süreli fonksiyon kaybı olur. Sorumlu patoloji yaralanma yerinde lokal iletim kaybıdır. Hasar yerinin proksimal ve distalinde iletim normaldir.

2.Aksonotomezis: Perinöryum ve epinöryum korunmuş olmasına rağmen akson ve çevresindeki myelin kılıfta tam kesilme mevcuttur. Bu tür hasarlanmada iyileşme oranları sinir çevresindeki hasarlanmamış mezenşimal dokuların bir kafes görevi görerek hedef organın reinervasyonu için aksonların filizlenmesine kılavuzluk etmesi nedeniyle yüksektir.

3.Nörotomezis: Bu hasarlanmada tam fonksiyon kaybı vardır ve tüm sinirde tam kesi mevcuttur. Aksonların yeniden uzaması için kılavuzluk edecek mezenkimal dokunun kaybolması ve nebde dokusu oluşumu nedeniyle cerrahi müdahale olmaksızın iyileşme söz konusu değildir (23,24).

Diğer bir sınıflama ise Seddon sınıflamasının modifiye ve daha kapsamlı bir hali olan 5 kategoriden oluşan Sunderland sınıflamasıdır.

1. Birinci derecede hasar nöropraksi eş değeridir.
2. İkinci derecede hasar aksonotimezis eş değeridir.
3. Üçüncü derece sinir hasarında aksonal bozukluk ve parsiyel endonöryum hasarı vardır. Bu tip hasarlanmada endonöryumda ve Schwann hücrelerinin bazal laminalarında hasar vardır. Perinöryum sağlamdır. Bu tip hasarda fonksiyonel iyileşme tam olmayabilir.
4. Dördüncü derecede hasarlanmada epinöryum hariç sinirin tüm bölümleri hasarlanmıştır. Sinir içindeki skarlaşma ileri derecededir ve sinir liflerinin yeniden büyümesini kısıtlar.
5. Beşinci derece hasarda ise sinirin tamamı kopmuştur.

Yakın zamanda bu sınıflamaya altıncı basamakta eklenmiştir. Bu altıncı basamakta yaralanma mikst tiptedir ve bazı fasiküller veya liflerde birinci veya ikinci derecede, bazılarında da üçüncü, dördüncü veya beşinci derecede hasar olabilir (23,24).

II E. PERİFERİK SİNİR HASARINDA FİZYOPATOLOJİ

Travmatik sinir hasarından sonra morfolojik ve metabolik değişiklikleri kapsayan birçok fizyopatolojik olaylar zinciri başlamaktadır. Bu değişiklikler sinir hücresinde, hasarın distali ve proksimalindeki aksonlarda, kaslarda, duyu reseptörlerinde, serebral kortekste meydana gelmektedir (4,23,24).

Sinir liflerinde rejenerasyon başlamadan önce bir dizi dejeneratif olaylar oluşur. Bunların bir kısmı rejenerasyon sürecini başlatır. Rejenerasyonun başarısı, sinirde oluşan ilk hasarın şiddetine ve sonrasında olan dejeneratif değişikliklere bağlıdır (4,23,24).

Wallerian dejenerasyonundaki ilk histopatolojik değişiklik yaralanmadan sonra saatler içinde gerçekleşen aksonlardaki ve myelinlerdeki fiziksel parçalanmadır. Yapısal olarak tüm nörotübulus ve nörofilamanlarda düzensizlik oluşur ve aksonların kenarları düzensiz bir hal alır. Yaralanmadan 48 ile 96 saat sonra aksonal devamlılık kaybolur ve impuls iletimi gerçekleşemez hale gelir (4,23,24).

Schwann hücreleri Wallerian dejenerasyonunda temel bir rol oynarlar. Yaralanmadan sonraki 24 saat içinde aktive olurlar. Nukleus ve sitoplazmalarında genişleme ve mitoz hızlarında artış olur. Schwann hücrelerinin başlangıçtaki rolü dejenere olan akson ve myelinlerin temizlenmesi ve bunların makrofajlara geçişlerine yardım etmektir. Makrofajlar

primer olarak hemopoetik akstan hasarın olduğu bölgeye toplanrlar ve kapiller duvardan hasarlı bölgeye geçerler (4,23,24).

Endonöral yapısal hücreler travmadan sonraki iki hafta içerisinde süregelen bu değişikliklerde merkezi rol oynamak için önemli ölçüde çoğalırlar. Bunlar kapiller geçirgenliği artıran ve makrofajların göçünü sağlayan histamin ve serotonin salgırlar. Başlangıçta yaralanmaya cevap olarak endonöral tüplerde şişme olur. Ancak ilk iki haftadan sonra boyutça küçülürler. 5 ila 8 hafta sonra genellikle dejeneratif süreç tamamlanır ve geriye kalanlar endonöryum kılıfı içindeki schwann hücrelerinden oluşan sinir fibrilleri kalıntılarıdır (4,23,24).

Üçüncü derecede hasarlarda en önemli olay travmanın yerel bir reaksiyonu tetiklemesidir. Bu tür interfaziküler hasarlanmalar, elastik endonöryumundan dolayı gergin sinir fibrillerindeki retraksiyonu kapsar. Lokal damarsal yaralanmalar güçlü inflamatuvar yanıtı tetikleyen kanama ve ödeme neden olurlar. Fibroblastlar çoğalır ve hasarlanan kısımda yaygın bir şişkinlik oluşturan yoğun fibröz nedbe dokusuna neden olurlar, interfaziküler nedbe dokusu tüm sinir boyunca gelişir ve kesintiye uğramadan sürekli genişler (4,23,24).

Yaralanma bölgesinde nörotrofik ve nörotropik değişikliklerde meydana gelir. Nörotrofizm yeni aksonun gelişimi ve matürasyonu için salgılanan faktörlerle, nörotropizm ise belli bir hedefe doğru ilerleyen aksonun büyümesi ve kılavuzluğu ile ilgilidir. Nörotropik değişiklikler, sinir büyüme faktörü (NGF), silier nörotrofik faktör (CNP), insülin benzeri büyüme faktörü-1 (IGF-1), beyin kökenli nörotrofik faktör (BDNF) ve nörotrofin 3-4 artışına bağlı olur. Diğer taraftan makrofajlar da aksonların gelişmesini provoke eden interlekin-1 (IL-1) ve IGF gibi sitokinler salgırlar. IL-1 NGF üretimini tetikler. Bu hasarlı duyu sinirinin rejenerasyonunu kolaylaştırır. Bu olay aynı zamanda distal Schwann hücrelerinden artmış NGF reseptör ekspresyonu ile de olur (4,23,24).

Büyümüş lif yeterli nörotropik rehberliği almaz veya hedef uç organa ulaşmada yetersiz kalırsa bu durumda lokal bir nöroma oluşması söz konusu olur. Birçok nöroma asemptomatiktir, ancak bazen özellikle amputasyon gibi ciddi sinir hasarlarında ağırlı olabilirler (4,23,24).

II F. NİKERGOLİN

Nikergolin (10 α -metoksi-1,6-dimetilergolin-8 β metanol-5-bromonicotinat) bir ergot alkaloididir ve primer dejeneratif, vasküler ve miks demans dahil olmak üzere çeşitli demans tipleri ile birliktelik gösteren kognitif bozulma tedavisinde klinik olarak kullanılmaktadır.

Diğer ergot türevlerine benzer olarak, nikergolin beyin hemodinamiklerini ve metabolizmasını arttırmakta, hasarlanmış mitokondrilerde enerji üretimini artırmakta ve α 1-adrenerjik reseptörleri bloke etmektedir. Nikergolin aynı zamanda kolinerjik iletimi ve polifosfoinositid döngüsünü arttırmaktadır. Bu iki etkinin nikergolinin Alzheimer Hastalığında kullanılan ilaç olma nedenini desteklemektedir (26). Bununla birlikte klasik ergot alkaloidlerinden farklı olarak nikergolin parsiyel agonist değildir aksine saf α -adrenoseptör bloke edici ajandır (27).

Nikergolin amiloid öncül proteinin (APP), protein kinaz C-bağımlı α -sekretaz sürecini stimüle etmektedir. Bu kanıt ilacın APP'nin patolojik klevaj ürünlerinin oluşumunu sınırlandığına düşündürmektedir. Çeşitli invivo çalışmalar nikergolin tedavisinin ön beyin kolinerjik nöronlarının sürveyini artırdığını, böylece kolin asetil transferaz mRNA'sında yaşa bağımlı ve kolşisin indüklü azalmayı engellediği, yaşlı sıçanların beyinde sinir büyüme faktörünün ve beyin kökenli nörotrofik faktör içeriğini arttırdığını göstermiştir (28).

Nikergolin serebrovasküler direnci azaltarak serebral kan akımını etkilemektedir. 1977 yılında yapılan bir çalışma nikergolinin serebrovasküler hastalığı olan hastalarda serebral kan akımı ve kan basıncı üzerine nikergolinin akut etkilerini değerlendirmiş ve sonuç olarak bilinen serebrovasküler hastalığı olanlarda nikergolinin serebral kan akımında kısa dönemde önemli miktarda artışa yol açtığını rapor etmiştir (10). Nikergolin, özellikle akciğerler olmak üzere diğer vücut bölgelerinde de benzer etkilere sahiptir. Nikergolin, serebral tromboz ve aterosklerozda, ekstremiteler arteriyel bloklarında, raynaud hastalığında, vasküler migrende ve retinopatide kullanılmaktadır.

Yakın zamandaki çalışmalar nikergolinin NMDA reseptörü ile etkileşmek suretiyle kortikal ve striatal düzeylerde inozitol trifosfat döngüsünü stimüle ettiği, böylece reseptörlerde nihai bir artışa ve iyonik kanalların aktivasyonuna yol açmak suretiyle proteik fosforilasyonu düzelttiği gösterilmiştir. Bunlardan başka nikergolinin trombosit agregasyonunu ve bunun kalsiyum antagonistik etkisini inhibe ettiği gösterilmiştir (29).

II. G. MDA

Malondialdehid (MDA) insan ve hayvan dokularında doğal olarak bulunan çoklu doymamış lipid peroksidasyonunun son ürünü, aynı zamanda da prostoglandin ve tromboksan biyosentezinin yan ürünüdür. Malondialdehid kandaki trombositlerde ve serumda bulunmaktadır (30, 31). MDA proteine, RNA ve DNA'ya kovalan bağlanma dahil olmak üzere çeşitli kimyasal ve biyolojik reaksiyonlara katılmaktadır. MDA çerçeve kayması (frame

shift) ve baz çifti mutasyonları oluşturan bakteriyel ve memeli hücrelerinde mutajenik, sıçanlarda karsinojeniktir (30). Bununla birlikte MDA'nın bu karsinojenik ve mitojenik etkilerinin etki mekanizması henüz tam olarak bilinmemektedir (31).

II. H. MPO

Myeloperoksidaz (MPO) fagosit edilen bakterilerin öldürülmesinde rol oynayan polimorfonükleer lökositlerin (PMNL) azurofilik granüllerinde bulunan bir enzimdir. MPO aktive PMNL'ler tarafından hızlıca salınmaktadır. Üç tipi mevcut olup her biri iki alt birimden oluşmaktadır. Molekül ağırlığı 140000 olup iki uzun iki kısa polipeptid zinciri vardır. Yapısında az miktarda karbonhidrat da içermektedir (32, 33). Üç tip içerisinde en güçlü antibakteriyel etkisi olan MPO tip I'dir. Farklı antibakteriyel etkinliğe sahip olmanın nedeni hedef hücrelere bağlanabilme güçlerinden kaynaklanmaktadır (32). Ateroskleroz, akciğer kanseri, Alzheimer hastalığı ve multipl skleroz gibi çeşitli hastalıklarda MPO tutulumu tanımlanmıştır (33).

II.I. İNTERLÖKİN-10 (IL-10)

IL-10 moleküler ağırlığı 37 kDa olan homodimer insan sitokindir. Her bir monomer 18.5 kDa ağırlığında olup 160 aminoasitten oluşmaktadır. İnsan IL-10'u yaklaşık olarak %80 oranında homoloji göstermektedir. Yardımcı T2 hücreleri, monositler, makrofajlar, B hücreleri, eozinofiller, mast hücreleri ve keratinositler IL-10'un hücrel kaynaklarını oluşturmaktadırlar. Bununla birlikte IL-10'un major kaynağı makrofajlar olarak görülmektedir. İnsan keratinositlerinin gerçekten kemirgen IL-10'una eş IL-10 üretmesi ile ilgili tartışma halen devam etmektedir. İnsan IL-10'u kromozom 1 üzerinde yerleşmiştir (34, 35).

Çeşitli endojen ve ekzojen faktörler tarafından IL-10 üretimi stimüle edilmektedir. Bunlar arasında endotoksin, tümör nekrozitan faktör- α , katekolaminler ve cAMP'yi artıran ilaçlar sayılabilir. Özellikle stres aksisi *invivo* şartlarda IL-10 ekspresyonunun düzenlenmesinde önemli rol oynamaktadır. Merkezi sinir sisteminin enflamasyonu veya endotoksemi/bakteriyemi ile stres aksisinin indirekt aktivasyonu makrofajlarda IL-10 üretimini düzenleyen katekolamin salınımını tetiklemektedir. Stres aksisinin bloke edilmesi endotoksemi bağımlı şok olasılığını artırmaktadır. Merkezi sinir sistemi ve makrofajlar arasındaki karşılıklı etkileşim sistemik enflamasyonu kontrol etmektedir. Burada cAMP/protein kinaz A/CREB-1/ATF-1 sinyalizasyon yolağının IL-10'un indüklenmesinde temel rol oynamakta olduğu görülmektedir (34,35).

II. İ. TÜMÖR NEKROTİZAN FAKTÖR –ALFA (TNF- α)

Tümör nekrotizan faktör-alfa aynı zamanda kaşektin olarak bilinmektedir. Sistemik enfalamasyona katılan bir sitokindir. Primer rolü immün hücrelerinin düzenlenmesi olup apoptotik hücre ölümünü ve enflamasyonu indükleme, tümörögenез ve viral replikasyonu ise inhibe edebilme kapasitesine sahiptir (36-37).

Tümör nekrotizan faktör-alfa esas olarak makrofajlar olmak üzere lenfoid hücreler, mast hücreleri, endotelial hücreler, kardiyak miyositler, adipoz doku, fibroblastlar ve nöral doku dahil olmak üzere çeşitli diğer hücreler tarafından da üretilmektedir. Lipopolisakkarit, diğer bakteriyel ürünler ve interlökin-1'e cevap olarak fazla miktarlarda TNF salınmaktadır. (38-39)

Tümör nekrotizan faktör-alfa periferik organların akut ve kronik hastalıklarında patolojik bir rol oynayan enflamatuvar bir sitokindir. Aynı zamanda TNF- α inme, beyin travması veya spinal kord yaralanması gibi akut bozuklukları ve Alzheimer hastalığı, depresyon gibi kronik hastalıkları kapsayan merkezi sinir sistemi hastalıklarında da patolojik rol oynamaktadır (40).

Lokal TNF- α konsantrasyon artışı enflamasyonun temel bulguları olan ısı artışı, şişme, kızarıklık ve ağrıya yol açar. Bununla birlikte yüksek TNF- α konsantrasyonları şok benzeri semptomlara yol açar, uzun dönemli düşük TNF- α konsantrasyonlarına maruz kalma kaşeksi ile sonuçlanabilir (41-42).

II. J. SİNİR BÜYÜME FAKTÖRÜ (NGF)

Sinir büyüme faktörü (NGF) ilk tanımlanan nörotropin ailesinin iyi karakterize bir üyesidir. Bu faktör sempatik ve duysal nöronların normal gelişimi ve fonksiyonu için temel bir öneme sahiptir (43). Bu polipeptid sempatik ve duysal sinirler tarafından innerve edilen hedef organlarda sentez edilmektedir. NGF nöronal hedef hücrelerin plazma membranı üzerindeki spesifik yüzey reseptörleri ile etkileşerek karakteristik etkilerini başlatmaktadır. Bundan başka NGF nöral kaynaklı olmayan dokular üzerinde de çeşitli biyolojik etkiler göstermektedir. Bu etkiler arasında trombositlerin hızlı şekil değiştirmesi, neonatal sıçanlarda mast hücrelerinin sayısında artış ve mast hücrelerinin degranülasyonu sayılabilir. Yakın

zamandaki veriler biyolojik olarak aktif NGF'nin sıçanların derisinde vasküler geçirgenliği artırdığını, yine sıçanlarda deneysel olarak indüklenmiş artritte eklem sıvısında, plevral ve peritoneal eksüdalarda yüksek NGF immünreaktivite konsantrasyonlarının belirlenmesi NGF'nin enflamatuvar cevaba katıldığını düşündürmektedir (43).

Sinir büyüme faktörü aksonal büyümeye yol açmaktadır. NGF aksonal dallanmaya ve bir miktar da uzamaya katkıda bulunmaktadır (44). Bu faktör olmadığı zaman bu nöronlar apoptoza uğramaktadır (45).

NGF dolaşımla tüm vücudu dolaşmakta ve hemostazın devamında önem arz etmektedir. NGF'nin insülinotropik, anjiyojenik ve antioksidan özelliklere sahip olduğu bilinmektedir. Bundan başka NGF'nin stres ve davranış bozuklukları, ayrıca çeşitli psikiyatrik bozukluklarla da ilişkili olduğu bildirilmiştir (46).

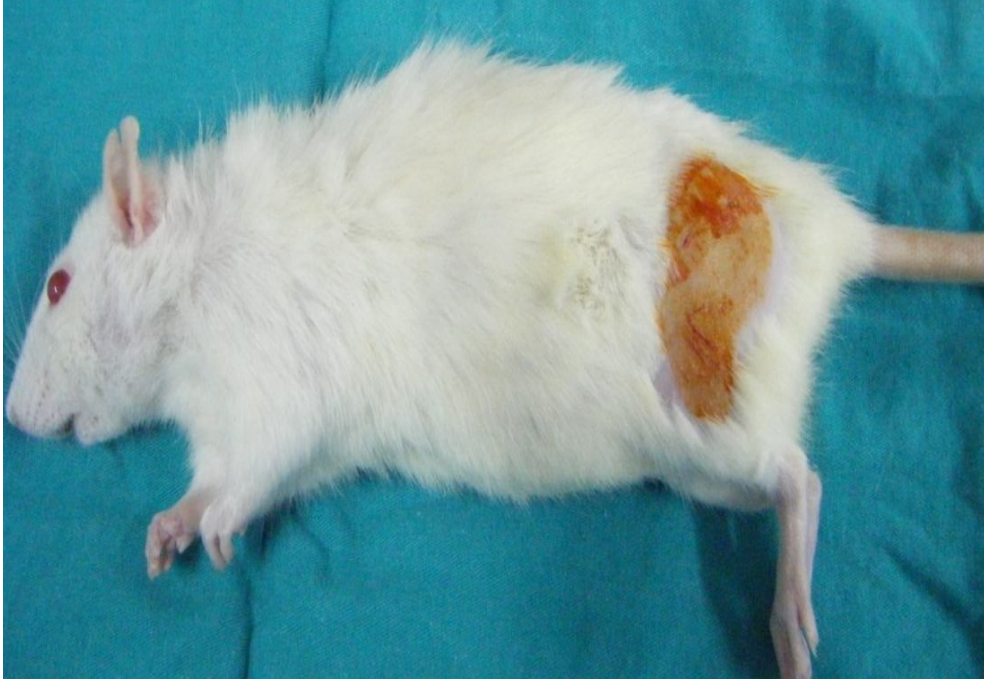
III. MATERYAL METOD

Çalışma 29.09.2010 tarihli ve B.30.2.ADÜ.0.00.00.00/050.04/2010/088 sayılı Adnan Menderes Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu (ADÜ-HADYEK) onayı alındıktan sonra Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi Farmakoloji Anabilim Dalı'na sağlanan deneklerle Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi Deney Hayvanları laboratuvarında gerçekleştirildi. Denek olarak ağırlıkları 250 ± 20 gram arasında değişen 40 adet Wistar albino cinsi erişkin dişi sıçan kullanıldı. Hayvanlar ad libitum beslendi ve 12 saat karanlık ve 12 saat aydınlık döngüsüne uyuldu. Hayvanlara günlük taze musluk suyu verildi ve haftada en az iki kez olmak üzere kafes ve altlık temizliği yapıldı. Ortam sıcaklığının $20-24$ °C arasında olması gerekliliğine uyuldu. Çalışma öncesi ve sakrifikasyon öncesi tüm hayvanlar tartıldı, ağırlık değişimleri not edildi.

Denekler 4 gruba ayrıldı. Gruplar yalancı operasyon grubu (sham-operated) (1. grup) (n=10) , akut ezilme modeli grubu (2. grup) (n=10), akut kompresyon modeli artı düşük doz nikergolin grubu (3. grup) (n=10) ve akut ezilme artı yüksek doz nikergolin (4. grup) (n=10) olarak ayrıldı. Her bir grup 10 denekten oluşturuldu. Cerrahi işlem tüm hayvanlarda sağ siyatik sinire yönelik olarak uygulandı. Deneklerin anestezisi 8 mg/100 gr ketamin (Alfamine %10, Ege Vet Hayvancılık Bornova-İzmir, Alfasan International BV Hollanda) ve 1 mg/100 gr xylazin (Alfazyne %2, Ege Vet Hayvancılık Bornova-İzmir, Alfasan International BV Hollanda) karışımının intraperitoneal yoldan verilmesiyle gerçekleştirildi.

III A. Cerrahi Süreç

1. grup yalancı operasyon grubu (sham-operated) olup bunlarda sadece siyatik sinir diseksiyonu yapıldı. Denekler anesteziyi takiben tartıldı, sonrasında sağ uyluğun dış kısmı tıraş edildi ve cilt PVD iodinle (Batticon st solüsyon Adeka-Samsun) dezenfekte edildi (Resim 1). Ventral dekübit pozisyonunda cilde bistüri yardımıyla yaklaşık 2 cm uzunluğunda longitudinal bir kesi yapıldı. Cilt insizyonunu takiben cilt, ciltaltı geçildi ve kas yapılarına ulaşıldı. Femoral ve gluteal kaslar arasından künt disseksiyonla siyatik sinir orjininden ilk dalını verdiği yere kadar açığa çıkarıldı (Resim 2). Siyatik sinir ortaya konduktan sonra sinire herhangi bir işlem yapmaksızın anatomik yapıya uygun olacak şekilde katlar kapatıldı. Cilt sütürasyonunun ardından yara yeri PVD iodinle dezenfekte edilerek hayvan uyanmaya bırakıldı.



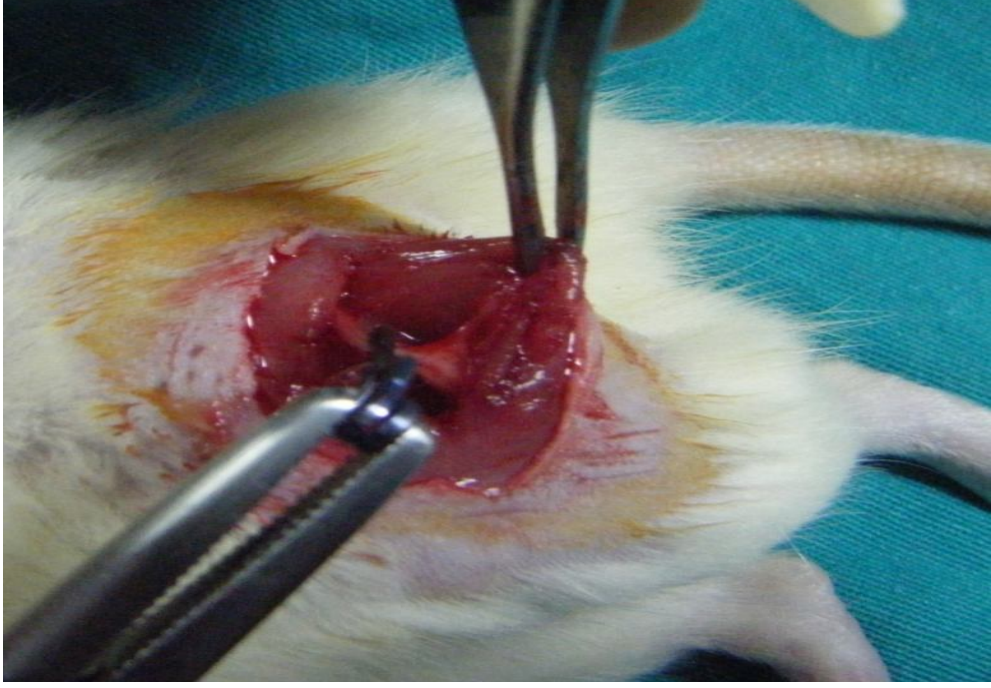
Resim 1: Cerrahi uygulanması için hazırlanmış sıçan, cerrahi alan traşlandı ve PVD iodin ile dezenfekte edildi.

2. grupta aynı şekildeki cerrahi işlem basamaklarıyla siyatik sinir ortaya konduktan sonra kapanma kuvveti 50 gr olan geçici anevrizma klibi ile 30 saniye boyunca sinirde akut ezilme modeli oluşturuldu (47) (Resim 3,4). Sonrasında katlar kapatılarak hayvan uyanmaya alındı.



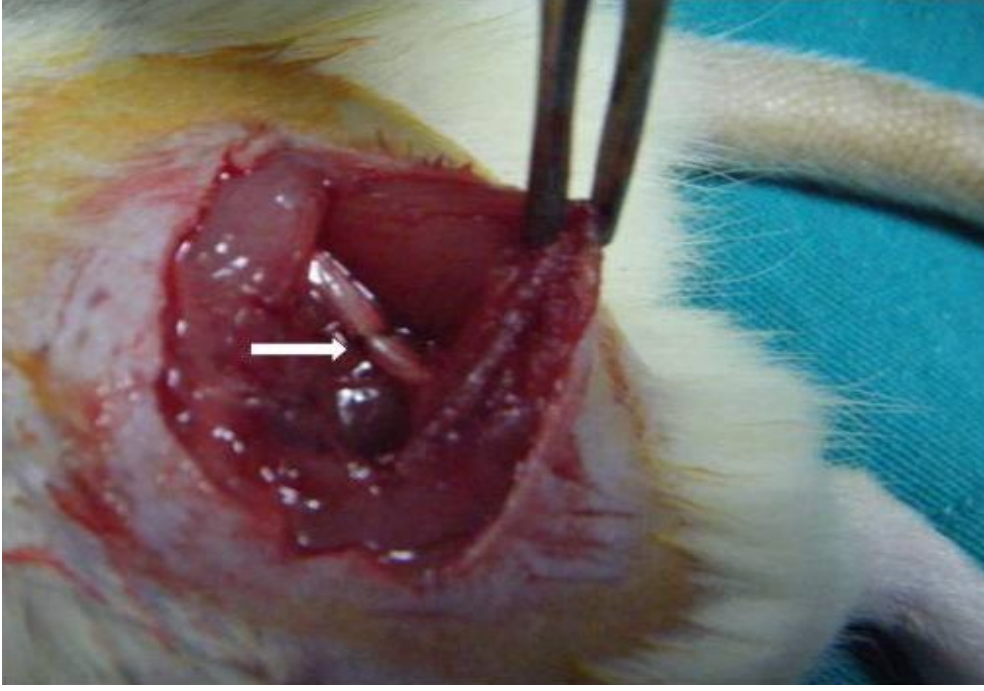
Resim 2: Orjininden dal verdiği noktaya kadar disseke edilmiş siyatik sinir

3. Grup düşük doz nikergolin grubu olup bu gruptaki deneklere siyatik sinir diseksiyonu ve akut periferik sinir ezilme yaralanması oluşturulduktan sonra 7 gün boyunca intraperitoneal yoldan düşük doz (5 mg/kg) nikergolin (Fluka, Nicergoline, N7889) uygulandı.



Resim 3: Kapanma kuvveti 50 gr olan geçici anevrizma klibi ile siyatik sinirde ezilme tipi yaralanma oluşturulması

4. gruptaki deneklere ise siyatik sinir diseksiyonu ve akut periferik sinir ezilme yaralanması oluşturulduktan sonra 7 gün boyunca intraperitoneal yoldan yüksek doz (20 mg/kg) nikergolin (Fluka, Nicergoline, N7889) uygulandı.



Resim 4: Klib çıkarıldıktan sonra görülen siyatik sinir, akut ezilmeye bağı olarak siyatik sinirde boğumlanma oluşumu (beyaz ok)

Hiçbir grupta denek kaybı yaşanmadı. Hayvanlar bu 7 günlük süreç içerisinde yine ad libitum beslendi. 12 saat karanlık ve aydınlık döngülerine uyuldu. Günlük taze musluk suyu verildi. Ortam ısısı 20-24 °C arasında tutuldu. Nikergolin deneklere her gün aynı saatte enjekte edildi. Hayvanlara 8. gün 30° eğimli zeminde yürüme testi (Walking track test) yapıldı. Yürüme testinde hayvanların her iki ayakları mürekkeple (Pelikan® D-30177, Hannover Germany, RFA, stamp pad ink) boyanarak 30° eğimli zeminde yürütüldü. Ardından hayvanlar 8 mg/100 gr ketamin ve 1 mg/100 gr xylazin karışımı anestezi madde uygulanarak uyutuldu. Hayvanlar yine tartıldı ve ağırlıkları not edildi. Daha sonra bu hayvanların sağ siyatik siniri orjininden ilk dalını verdiği yere kadar disseke edildi ve sinirler çıkarıldı. Doku örnekleri alındıktan sonra sıçanlar yüksek doz anestezi madde ile öldürüldü. Alınan siyatik sinir dokusu biyokimyasal çalışma için hemen kuru epandorf tüp içerisine konarak -20 derecelik dolapta saklamaya alındı.

III B. Ayak-izi Analizi

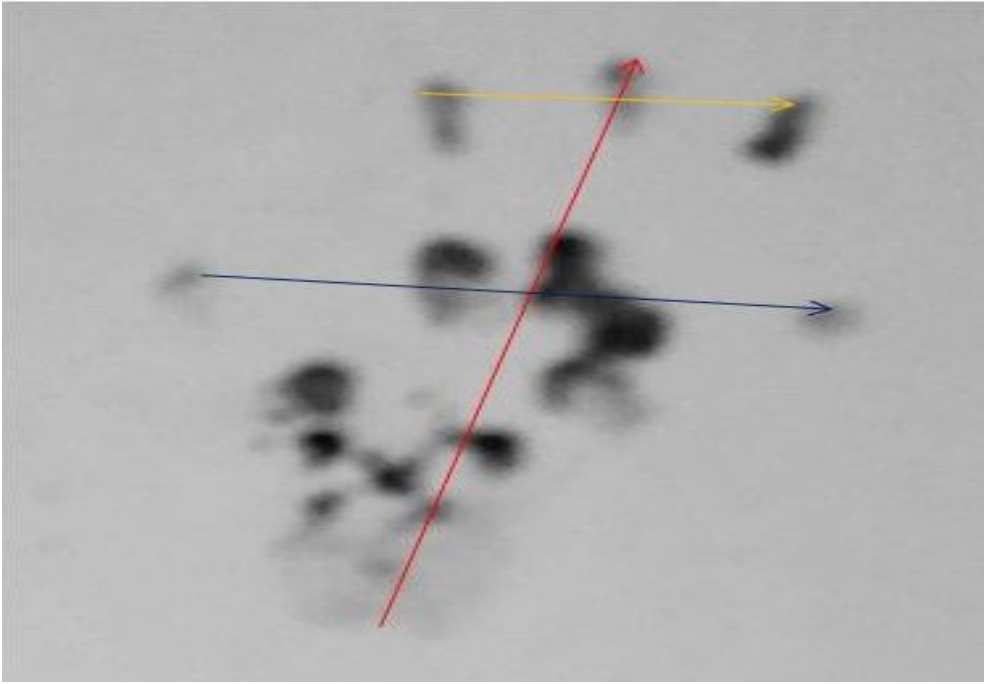
Çalışmanın klinik değerlendirilmesi Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi Deney Hayvanları Laboratuvarında deneklerin sakrifikasyon öncesi ayaklarının mürekkep ile boyanarak 30°'lik eğik düzlemde yürütülmesi ile değerlendirilmiştir. Denekler bu düzlemde

yürütölmüş ve mürekkep izlerinden siyatik sinir endeksi hesaplanmıştır ve gruplar arasında fark olup olmadığı kontrol edilmiştir (Resim 5,6,7,8).

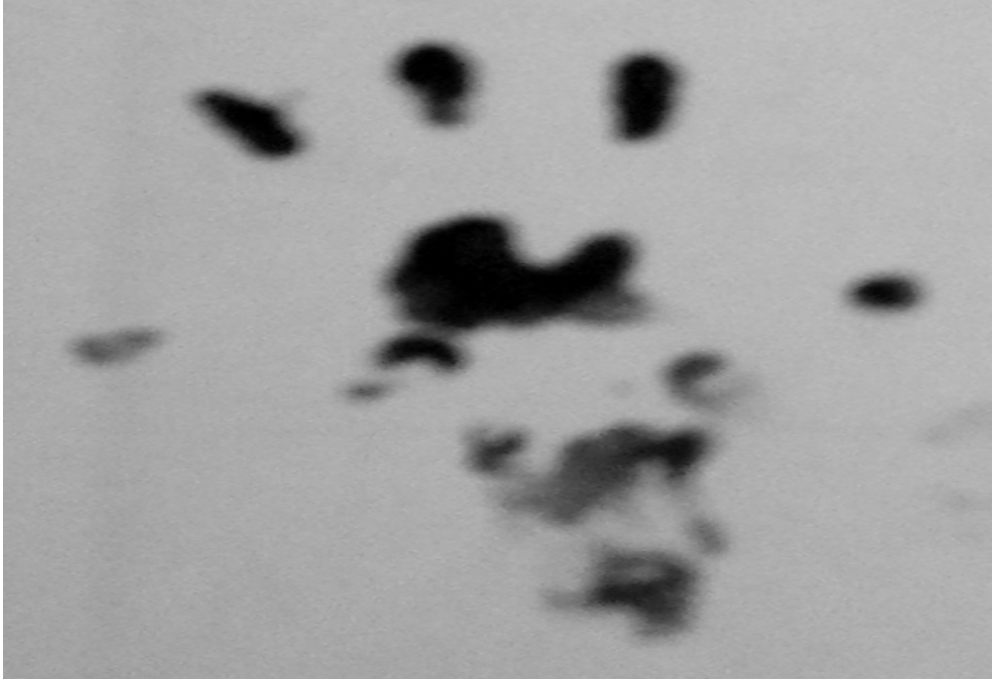
Siyatik sinir endeksinin hesaplanmasında;

$$SFI = -38.3 (DBU-CBU/CBU) + 109.5 (DPA-CPA/CPA) + 13.3 (DOA-COA/COA) - 8.8$$

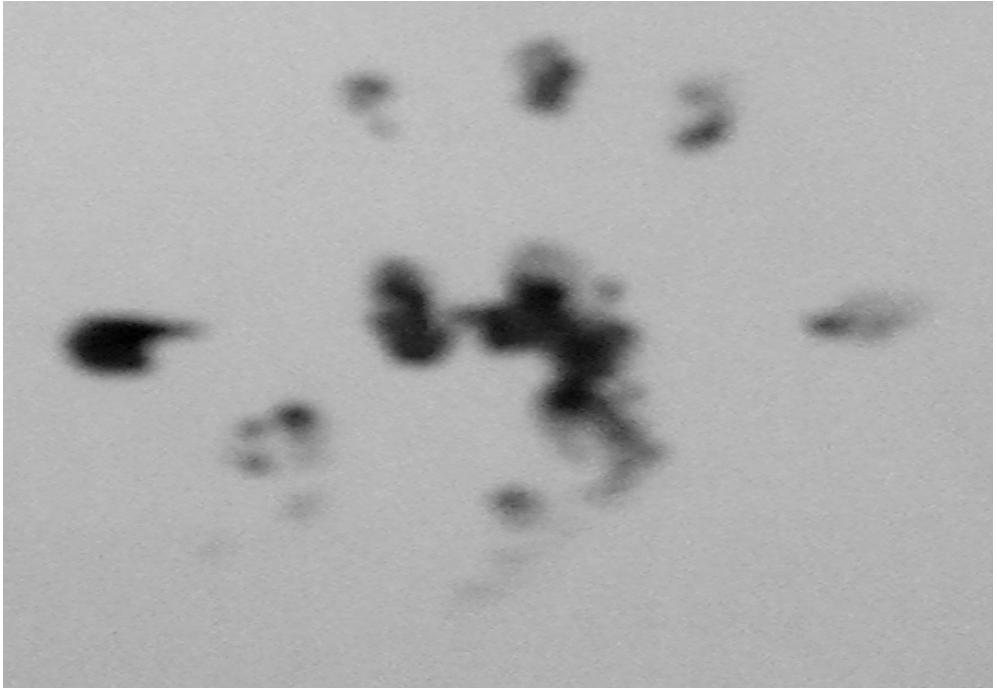
formölü kullanıldı. Bu formölde DBU; denek baskı uzunluğunu (topukla 3. parmak arası uzaklık), CBU; kontrol baskı uzunluğunu, DPA; denek parmak ayrıklığını (1. ve 5. parmak arasındaki uzaklık), CPA; kontrol parmak ayrıklığını, DOA; denek orta parmak aralığını (2. ve 4. parmak arasındaki uzaklık), COA; ise kontrol orta parmak aralığına işaret etmektedir (48).



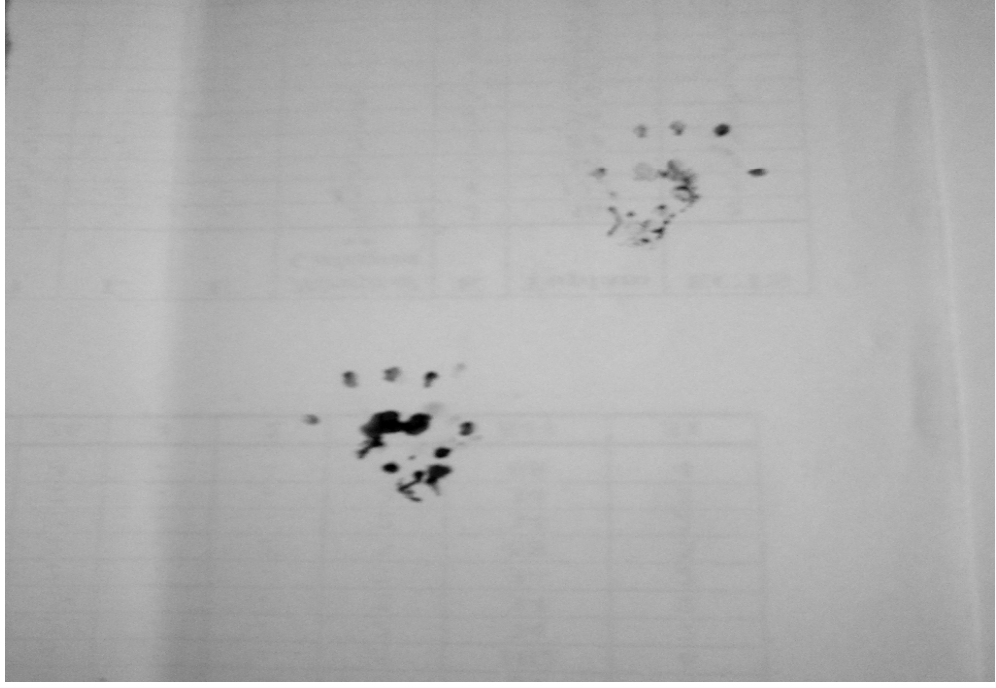
Resim 5: Birinci grupta ayak izi (kırmızı ok DBU, mavi ok DPA, sarı ok DOA)



Resim 6: İkinci gruba ait ayak izi



Resim 7: Üçüncü gruba ait ayak izi



Resim 8: Dördüncü gruba ait ayak izi

Ayak izleri alındıktan sonra denekler 8 mg/100 gr ketamin ve 1 mg/100 gr xylazin ile uyutuldu. Denekler siyatik sinirleri alındıktan sonra yüksek doz anestezi madde ile öldürüldü.

III C. Biyokimyasal Yöntem

Çalışmanın biyokimyasal bölümü Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyokimya Anabilim Dalında gerçekleştirildi. Cerrahi işlem sürecinde alınan siyatik sinirler analize kadar 1,5 cc'lik kuru epandorf içerisinde -20 °C'de saklandı. Biyokimyasal incelemelerde Elisa kitleri ile kontrol grubunda ve hasar oluşturulmuş siyatik sinir dokusunda MPO (myeloperoksidaz), MDA (malondialdehid), NGF (sinir büyüme faktörü), IL-10 (interlökin-10), PG-E2 (prostoglandin-E2), ve TNF- α (tümör nekrotizan faktör-alfa) düzeyleri ölçüldü. Ratlar sakrifiye edildikten sonra kalbe enjektör ile girilerek kan alındı. Alınan kanlar 3000 rpm de 10 dakika santrifüj edildi, serumları ayrılarak porsiyonlar halinde çalışılacağı güne kadar -20 °C'de saklandı.

III C. a: Dokuların Homojenizasyonu

Dokular lizis tamponu ile (lizis tamponu hazırlanışı: içerisinde 150 mM NaCl, 50 mM Tris (pH:8.0), %1'lik Triton X-100, 1µg/mL Leupeptin, 1µg/mL Aprotinin, 1µg/mL Pepstatin, 1mM PMSF olacak şekilde hazırlandı) buz üzerinde 1/20 dilüsyonda homojenize edilerek 10000 rpm'de +4C'de 10 dakika santrifüj edildikten sonra protein, MPO, MDA, NGF, IL-10 ve TNF- α düzeyleri saptandı.

Alınan kan ve dokularda TNF- α düzeyi ölçümü (invitrogen), NGF düzeyi (Boster , 2 nd Guanshan Road, Wuhan,China, postal code:430074),IL 10 düzeyi (Boster, 2 nd Guanshan Road, Wuhan,China, postal code:430074),MPO düzeyi (Cusabio, Wuhan, Hubei Province 430223 P.R. China), MDA düzeyi (Cusabio, Wuhan, Hubei Province 430223 P.R. China) ELİSA hazır kitleri kullanılarak, kitlerin içerisindeki yöntemlere göre yapıldı.

III D. İstatistiksel Analiz

Çalışmanın istatistiksel analizi bilgisayar ortamında SPSS 14.0 istatistik programında yapıldı. Gruplar arası farklılığın önemini tespit etmek için Mann-Whitney U testi kullanıldı. P değerinin 0.05'den küçük olması istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

IV. BULGULAR

Çalışmadaki tüm deneklerin çalışma öncesi ve sakrifikasyon öncesi ağırlıkları hassas tartı ile ölçülmüştür ve en fazla ± 10 gramlık bir değişim görüldü. Denek grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmadı.

Çalışmadaki tüm denekler sakrifikasyon öncesi eğik düzlemde yürütülerek siyatik sinir fonksiyon endeksleri hesaplanmıştır (Tablo I, II).

Birinci grubun ortalama SFI değeri -2.39 (sd= ± 1.00) olarak hesaplandı. İkinci grubun SFI değeri ise -19.16 (sd= ± 1.90) olarak değerlendirildi. Üçüncü grubun ortalama SFI değeri -13.35 (sd= ± 2.97), dördüncü grubun ki ise -10.65 (sd= ± 2.02) olarak hesaplandı. Bu hesaplamalara göre birinci ve ikinci grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık

saptandı ($p=0,000$). İkinci ve üçüncü grup arasında ($p=0.001$), ikinci ve dördüncü grup arasında ($p=0.00$) ve üçüncü ve dördüncü grup arasında da ($p=0.025$) istatistiksel olarak anlamlı farklılıklar saptandı

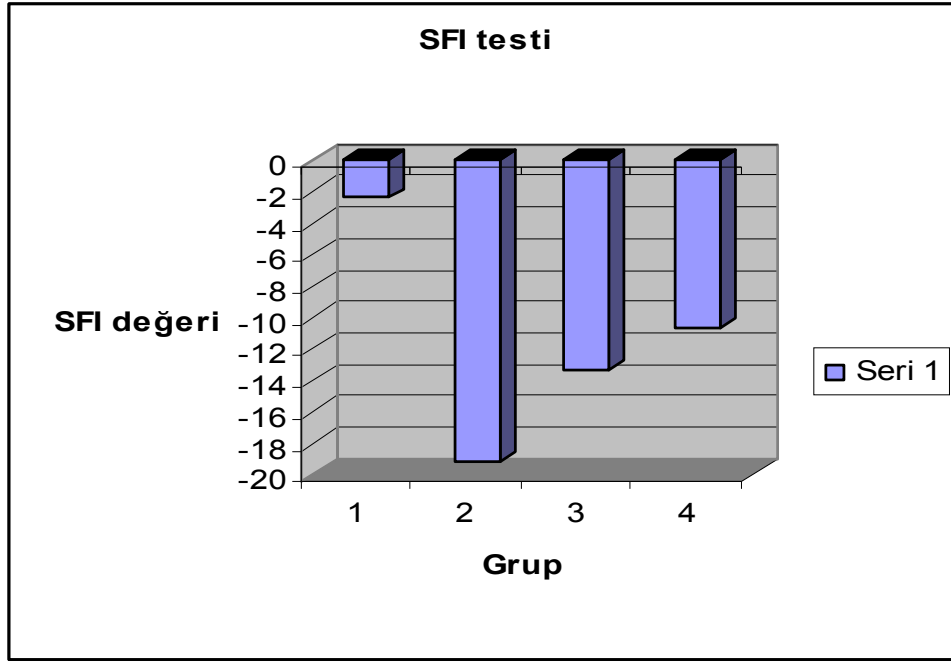
Tablo I: Deneklerin SFI değerleri

Tablo II: SFI istatistik değerleri

GRUP	Mean	N	Std. Deviation
1,00	-2,3900	10	1,00383
2,00	-19,1600	10	1,90216
3,00	-13,3500	10	2,97219
4,00	-10,6500	10	2,02224
Total	-11,3875	40	6,43620

Grafik I: SFI değerleri

Denek Numarası	Grup I Sağ	Grup II Sağ	Grup III Sağ	Grup IV Sağ
1	-1,3	-18,2	-11,2	- 8,9
2	-1,2	-15,4	-12,7	-9,2
3	-4,1	-20,2	-17,8	-11,2
4	-3,5	-19,2	-12,4	-15,2
5	-2,3	-21,2	-12,4	-12,4
6	-1,5	-18,5	-17,7	-11,8
7	-1,9	-17,6	-15,8	-9,8
8	-2,4	-18,7	-9,1	-8,9
9	-3,5	-21,2	-14,1	-9,4
10	-2,2	-21,4	-10,3	-9,7



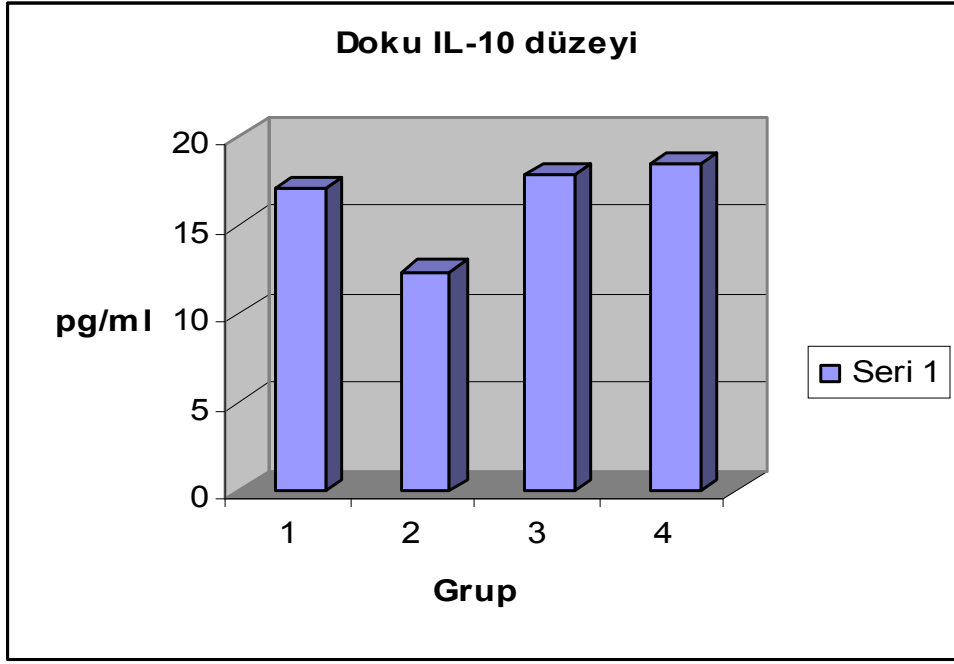
Sıçanlardan alınan siyatik sinir dokusu örneklerinde interlökin-10 (IL-10), tümör nekrozis faktör (TNF), sinir büyüme faktörü (NGF), myeloperoksidaz (MPO) ve malondialdehid düzeyleri bakıldı.

Siyatik sinir dokusu örneklerinde bakılan IL-10 düzeyi I. Grupta ortalama 10.06 pg/ml (sd=±5.42), II. Grupta 12.38 (sd=±3.94), III. Grupta 17.85 (sd=±6.76) ve IV. Grupta ise 16.44 pg/ml (sd=±6.31) olarak ölçüldü. Bu değerler istatistiksel olarak incelendiğinde I. Grup ile II. Grup arasında (p=0.049), II. Grup ile III. Grup arasında (p=0.064), II. Grup ile IV. Grup arasında (p=0.034) istatistiksel olarak anlamlı farklılık (p<0.05) saptandı. III. Grup ile IV. Grup arasında ise anlamlı bir farklılık saptanmadı (p=0.85).

Tablo III: DOKU IL -10 düzeyleri

GRUP	Mean	N	Std. Deviation
1,00	17,0660	10	5,42392
2,00	12,3830	10	3,94072
3,00	17,8520	10	6,76198
4,00	18,4610	10	7,53892
Total	16,4405	40	6,31820

Grafik II: Doku IL-10 düzeyleri

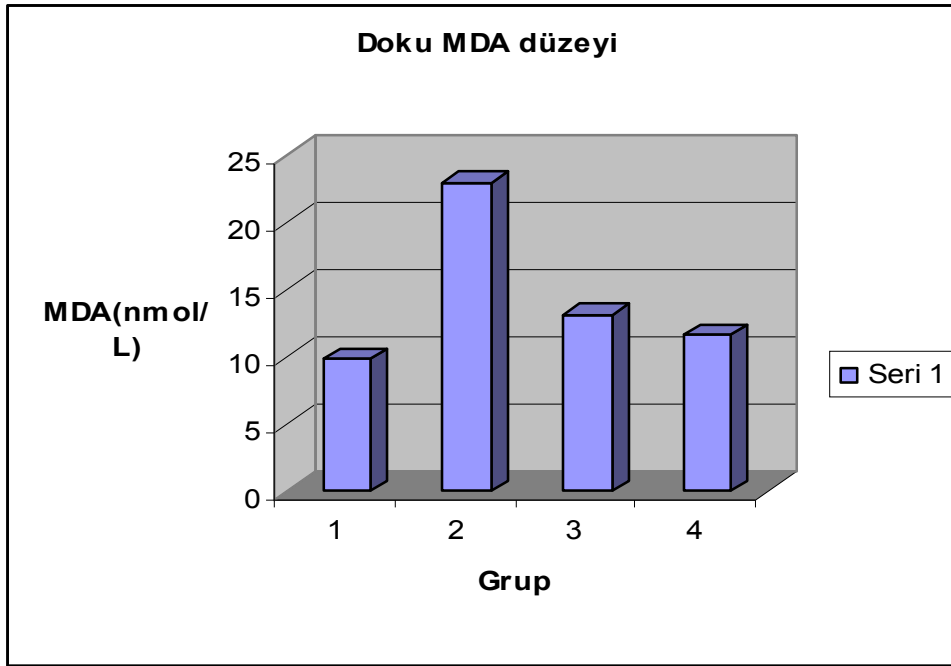


Sıçanların siyatik sinir doku örneklerinde bakılan malondialdehid düzeyleri I. Grupta ortalama 9.73 nmol/L (sd=±1.59), II. Grupta 22.97 nmol/L(sd=±5.85), III. Grupta ortalama 13.17 nmol/L(sd=±2.81) ve IV. Grupta ise ortalama 11.63 (sd=±2.28) olarak ölçüldü. Bu ölçümler istatistiksel olarak değerlendirildiğinde I. Grup ile II. Grup arasında (p=0,000) , II.Grup ile III. Grup arasında (p=0,001), II. Grup ile IV. Grup arasında (p=0,001) anlamlı farklılık saptandı. Bununla birlikte III. Grup ile IV. Grup arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı ((p=0,112).

Tablo IV: Doku MDA düzeyleri

GRUP	Mean	N	Std. Deviation
1,00	9,7830	10	1,59847
2,00	22,9730	10	5,85053
3,00	13,1700	10	2,81585
4,00	11,6300	10	2,28573
Total	14,3890	40	6,17983

GrafikIII:DokuMDAdüzeyleri

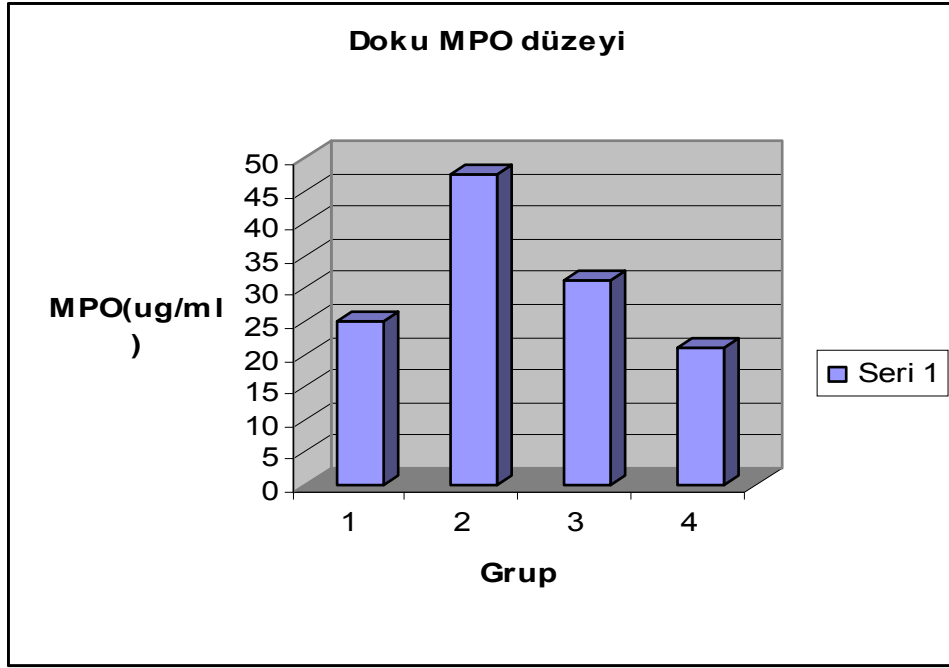


Sıçanların siyatik sinir doku örneklerinde bakılan myeloperoksidaz (MPO) düzeyleri I. Grupta ortalama 24.98 $\mu\text{g/ml}$ ($\text{sd}=\pm 4.91$), II Grupta 47.63 $\mu\text{g/ml}$ ($\text{sd}=\pm 9.50$), III. Grupta ortalama 31.13 $\mu\text{g/ml}$ ($\text{sd}=\pm 7.56$) ve IV. Grupta ise ortalama 20.83 $\mu\text{g/ml}$ ($\text{sd}=\pm 3.31$) olarak ölçüldü. Bu ölçümler istatiksel olarak değerlendirildiğinde I. Grup ile II. Grup arasında ($p=0,000$), II. Grup ile III. Grup arasında ($p=0,001$), II. Grup ile IV. Grup arasında ($p=0,000$) ve III. Grup ile IV. Grup arasında ($p=0,002$) istatiksel olarak anlamlı farklılık saptandı.

Tablo V: Doku MPO düzeyleri

GRUP	Mean	N	Std. Deviation
1,00	24,9840	10	4,91550
2,00	47,6350	10	9,50648
3,00	31,1340	10	7,56710
4,00	20,8380	10	3,31654
Total	31,1478	40	12,20160

Grafik IV: Doku MPO düzeyleri

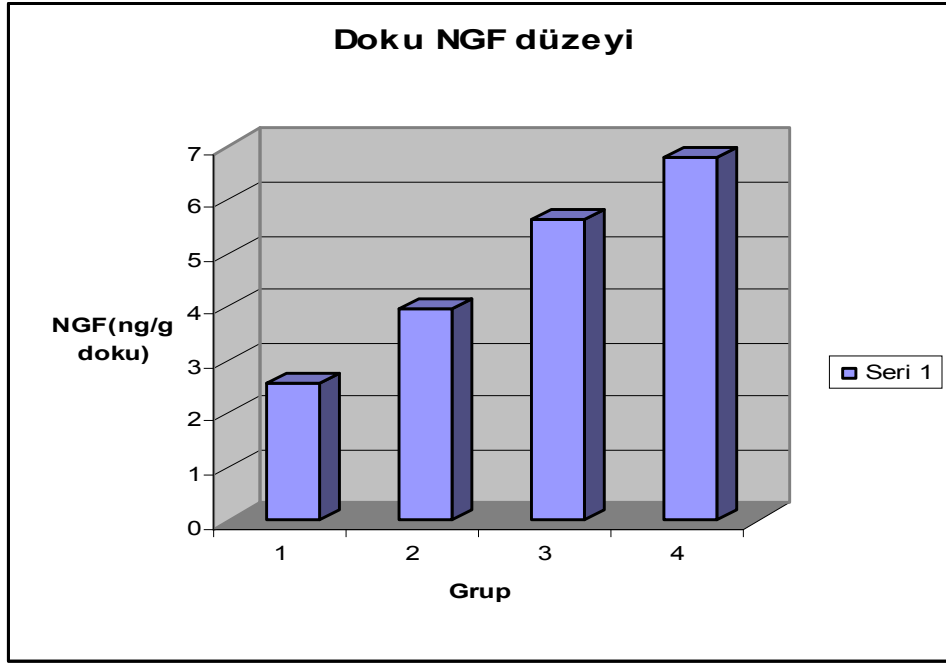


Sıçanların siyatik sinir doku örneklerinde bakılan sinir büyüme faktörü (NGF) düzeyleri I. Grupta ortalama 2.59 ng/g doku ($sd=\pm 0.56$), II Grupta 3.97 ng/g doku ($sd=\pm 0.74$), III. Grupta ortalama 5.63 ng/g doku ($sd=\pm 0.48$) ve IV. Grupta ise ortalama 6.79 ng/g doku ($sd=\pm 0.58$) olarak ölçüldü. Bu ölçümler istatistiksel olarak değerlendirildiğinde I. Grup ile II. Grup arasında ($p=0,000$), II. ve III. Grup arasında ($p=0,000$), II ve IV grup arasında ($p=0,000$) ve III. ve IV grup arasında ($p=0,001$) istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptandı.

Tablo VI: Doku NGF düzeyleri

GRUP	Mean	N	Std. Deviation
1,00	2,5900	10	,56657
2,00	3,9700	10	,74394
3,00	5,6300	10	,48086
4,00	6,7900	10	,58395
Total	4,7450	40	1,71807

Grafik V: Doku NGF düzeyleri

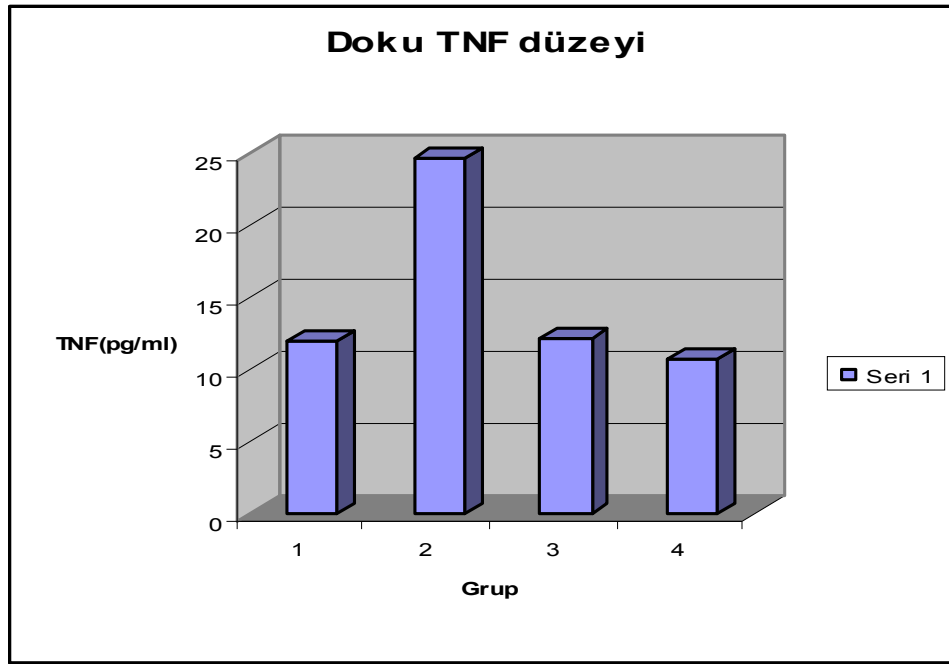


Sıçanların siyatik sinir doku örneklerinde bakılan tümör nekrotizan faktör alfa (TNF- α) düzeyleri I. Grupta ortalama 11.90 pg/ml (sd= $\pm$ 1.45), II Grupta 24.61 pg/ml (sd= $\pm$ 30.52), III. Grupta ortalama 12.16 pg/ml (sd= $\pm$ 1.57) ve IV. Grupta ise ortalama 10.70 pg/ml (sd= $\pm$ 0.67) olarak ölçüldü. Bu ölçümler istatistiksel olarak değerlendirildiğinde I. Grup ile II. Grup arasında (p=0,007), II. Grup ile III. Grup arasında (p=0,008), II. Grup ile IV. Grup arasında (p=0,001) ve III. Grup ile IV. Grup arasında (p=0,049) istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptandı.

Tablo VII: Doku TNF- α düzeyleri

GRUP	Mean	N	Std. Deviation
1,00	11,9030	10	1,45121
2,00	24,6150	10	30,52395
3,00	12,1610	10	1,57364
4,00	10,7000	10	,67478
Total	14,8448	40	15,78353

GrafikVI:DokuTNF- α düzeyleri



V. TARTIŞMA

Periferik sinir yaralanmaları sık görülmeleri nedeniyle birçok bilim dalının üzerinde uğraş gösterdiği bir patoloji olup tedavisinde halen zorluklar yaşanmaktadır. Bu çalışmada yerel kan akımını artırarak yara iyileşmesi üzerine faydalı etkilere sahip olan nikergolinin periferik sinir yaralanmaları üzerine etkileri incelenmiştir. Çalışmada sıçanlarda deneysel akut sinir hasarı oluşturulmuş ve nikergolinin akut dönemdeki etkinliği klinik ve biyokimyasal yöntemlerle gösterilmiştir.

Periferik sinir yaralanmaları birinci düzey travma merkezine başvuran hastaların %5 kadarında görülmekte olup bu oran travmanın artışına paralel olarak artış göstermektedir (1,2). Literatürde genel olarak yedi tip sinir hasarlanması tanımlanmıştır. Bunlar mekanik yaralanma, ezilme ve perküsyon yaralanması, laserasyon yaralanması, penetran travma, gerilme yaralanması, yüksek hızlı travma yaralanması ve soğuk yaralanmasıdır (3). Gerilme tipi sinir hasarı en sık görülen tip traksiyon kuvveti sinirin gerilme kapasitesini aştığı zaman hasar oluşmaktadır. Bu tip hasarın en iyi bilinen örneği Erb paralizisidir (4). Bu hasar tipleri çeşitli deneysel çalışmalarda simüle edilmiştir. Deneysel çalışmalarda kolay uygulanabilirliği nedeniyle daha çok ezilme (crush) tipi sinir hasarı oluşturulmaktadır (49, 50). Bu modelde sinir saatçi klembi, anevrizma klembi, iris klembi gibi değişik aygıtlarla belirli bir süre boyunca sıkıştırılmaktadır.

Herhangi bir nedenle akut yaralanma oluşuktan sonraki asıl amaç yaranın kronik hale dönmesinin engellenmesidir. Bu dönüşümün engellenmesinde en önemli faktör doku

hipoksisinin önlenmesidir. Çünkü yara iyileşmesinde primer rol oynayan fibroblastların işlevlerini sürdürmesinde doku oksijenizasyonu temel öneme sahiptir. Ayrıca doku oksijenizasyonu bakteriyel invazyonun artmasını engelleyerek yaranın kronik hale gelmesinde en önemli faktörler arasında gösterilen enfeksiyon gelişmesini de engellemektedir (5-8). Nikergolin alfa adrenerjik reseptörlerini bloke eden bir ergot alkaloidi olup lokal kan akımını artırıcı etkiye sahip olup literatürde çeşitli çalışmalarda kullanılmıştır (9,10).

Iwata ve arkadaşları kültüre edilmiş sıçan nöronal hücre serisinde (B50) hidrojen peroksit toksisitesine karşı nikergolinin koruyucu etkilerini araştırmışlardır (51). Bu çalışmada hidrojen peroksit-indüklü nöronal hücre ölümünün nikergolinin var olduğu ortamda bekletilen B50 hücreleri de önemli ölçüde daha düşük olduğu bulunmuştur. Otörler bu çalışmada sonuç olarak nikergolinin hücre içi antioksidan savunmasını arttırdığı ve oksidatif strese karşı nöronal hücreleri koruduğunu ileri sürmüşlerdir.

2005 yılında Caraci ve arkadaşları nikergolinin beta-amiloid toksisitesine karşı kültüre nöronları koruduğunu göstermişlerdir (9). Bu çalışmada kültüre astrositlerde nikergolinin beta amiloid toksisitesine karşı koruma sağladığı bilinen transforme büyüme faktörü-beta ve glial kökenli nörotropik faktörü artırdığı gösterilmiştir. Bu bulgulara dayanarak Alzheimer hastalığına sahip insanların beyinde nikergolinin nörodejenerasyonu azalttığı olasılığını desteklediğini ileri sürmüşlerdir (9).

Iliff ve arkadaşlarının orta dereceli multi-enfakt demanslı ve geçici iskemik ataklı 13 hastada yaptığı çalışmada 2 mg nikergolinin intravenöz enjeksiyonundan önce ve sonrasında serebral kan akımı ölçülmüştür. 13 hastanın 7'sinde kan akımı artmış olarak tespit edilmiştir. Çalışmada sonuç olarak yerleşik serebrovasküler hastalığı olan hastalarda nikergolinin serebral kan akımında kabul edilebilir düzeyde kısa dönemli artış sağladığını göstermişlerdir (10).

Nikergolinin nöronal hücre ölümü üzerine olan etkileri genelde kültüre edilmiş hücreler üzerinde çalışılmıştır (9,51,52). Benzer şekilde Mizuno ve arkadaşlarının yaptığı nöron-mikroglia veya nöron-astrosit ko-kültürlerinde nikergolinin nöroprotektif rolünün incelendiği çalışmada nikergolinin doz bağımlı olarak lipopolisakkarit ve interferon-gama ile stimüle edilmiş mikrogliyalarda süperoksit anyonlarının, interlekin-1alfa, interlekin-6 ve tümör nekrozis faktör-alfa üretimini baskıladığı gösterilmiştir (52). Yine bu çalışmada nikergolinin astrositlerde proenflamatuar sitokin üretimini baskıladığı bununla birlikte beyin-kökenli nörotropik faktör üretimini artırdığı gösterilmiştir. Bu bulgulara dayanarak nikergolin aracılıklı nöron hasarının primer olarak enflamatuar mediyatörlerinin inhibisyonuna ve glial hücreler tarafından nörotropik faktörlerin yukarı yönlü düzenlenmesine bağlı olduğu

sonucuna varılmıştır (52). Yoshida ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada da nikergolinin mikroglialar tarafından süperoksit üretimi üzerine inhibitör etkiye sahip olduğu rapor edilmiştir (53). Bizim çalışmamızda da literatür ile uyumlu olarak nikergolinin doza bağımlı olarak proenflamatuvar sitokin üretiminin baskılandığı bununla birlikte nikergolinin yine doza bağımlı olarak sinir büyüme faktöründe artışa yol açtığını gösterdik. Bu biyokimyasal yönden anlamlı bulgularımızı klinik değerlendirme ölçeği olan siyatik sinir fonksiyonel endeksi sonuçlarımız da desteklemiştir.

VI. SONUÇ

Çalışmamızda nikergolinin akut periferik sinir hasarında akut dönemde iyileşme üzerine anlamlı klinik etkilere sahip olduğunu tespit ettik. Bu nedenle iyi tolere edilebilen bir ilaç olan nikergolinin periferik sinir yaralanması tedavisinde kullanılabileceği kanısındayız. Bununla birlikte çalışmamızın sonuçlarının tekrarlanması ve immünhistokimyasal olarak da sonuçların doğrulanması gerekmektedir.

VII. TÜRKÇE BAŞLIK VE ÖZET

SIÇANLARDA DENEYSEL EZİLME TİPİ SİYATİK SİNİR YARALANMASINDA NİKERGOLİNİN AKUT ETKİLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Periferik sinir yaralanması sıkça rastlanılan bir patoloji olması ve birçok bilim dalının üzerinde sıkça uğraş gösterdiği ancak çeşitli nedenlerle memnun edici seviyede etkili sonuçların alınamaması nedeniyle halen önemli bir klinik sorundur. Bu çalışmada nörotrofik, vazoaaktif ve önemli hemorajik etkilere sahip olan aynı zamanda da iyi tolere edilebilir bir ajan olan nikergolinin akut periferik sinir hasarı üzerine akut dönemdeki etkileri incelemiőtir. Çalışma sıçanlarda deneysel sinir hasarı oluşturularak yapılmış olup düşük ve yüksek dozlarda kliniksel ve biyokimyasal parametrelerle nikergolinin etkisi araştırılmıştır. Klinik değerlendirme olarak literatürde sıkça kullanılan siyatik sinir fonksiyonel endeksi kullanılmıştır. Biyokimyasal parametreler olarak da proenflamatuar sitokin düzeyleri ve sinir büyüme faktörü düzeyi çalışılmıştır. Sonuç olarak nikergolinin doza bağımlı olarak sitokin üretimini azalttığı bununla birlikte sinir büyüme faktörünü ise artırdığını tespit ettik. Çalışmamızda sonuç olarak nikergolinin akut periferik sinir hasarında akut dönemde gerek kliniksel gerekse biyokimyasal yöntemlerle faydalı etkilere sahip olduğunu bulduk. Sonuçta nikergolinin periferik sinir hasarının tedavisinde kullanıma girebileceğı kanısında olmamıza rağmen sonuçlarımızın tekrarlanması ve ilaveten immünhistokimyasal çalışmalar ile desteklenmesi gerektiğı kanısındayız.

ANAHTAR KELİMELE

Periferik sinir hasarı, siyatik sinir, siyatik sinir fonksiyonel endeksi, sinir büyüme faktörü, sitokin

VIII. İNGİLİZCE BAŞLIK VE ÖZET

EVALUATION OF THE ACUTE EFFECTS OF NICERGOLINE IN THE EXPERIMENTAL CRUSH INJURY OF RATS' SCIATIC NERVE

Peripheral nerve injury is a frequent type of injury and though many discipline struggle for the treatment of it. However because of not having satisfied clinical results, it is still an important clinical problem. In this study, we evaluated the acute period effects of nicergoline, is an agent having neurotrophic, vasoactive, and hemorrhagic effects, and it also is a well-tolerated drug, onto the acute peripheral nerve injury. The study was performed on rats by performing an experimental nerve injury model and we evaluated the effects of nicergoline in low and high with the aid of clinical and biochemical parameters. Sciatic nerve functional index which is a well known technique in the literature was used as a clinical parameter. As a biochemical parameters proinflammatory cytokine and nerve growth factor levels were studied. We found that nicergoline suppressed the levels of cytokines and elevated the nerve growth factor level. As a result of study, we observed that nicergoline has beneficial effects on acute peripheral nerve injury in the acute period. In conclusion, although our findings suggest that nicergoline has beneficial effects on peripheral nerve injury, our results must be repeated and also they must be supported by immunohistochemical studies.

KEY WORDS

Peripheral nerve injury, sciatic nerve, sciatic nerve functional index, nerve growth factor, cytokine

IX. KAYNAKLAR

1. Hollerman JJ, Fackler ML, Coldwell, Ben-Menachem. Gunshot wounds: 1. Bullets, ballistics, and mechanisms of injury. AJR 1990; 155: 685-90.
2. Buhroo AM. Observations on rehabilitation of peripheral nerve injuries in Kashmir Valley. IJPMR 2003; 14: 27-32.
3. Sharon I. Fishfeld CI. Acute nerve injury. ([http:// emedicine.medscape.com/article/249621-overview/ 15.04.2010](http://emedicine.medscape.com/article/249621-overview/15.04.2010)).
4. Burnett MG, Zager EL. Pathophysiology of peripheral nerve injury: a brief review. Neurosurg Focus 2004; 16 (5): 1-7.
5. Harding KG, Morris HL, Patel GK. Healing chronic wounds. BMJ 2002; 324: 160-3.
6. Werdin F, Tennenhaus M, Schaller H-E, Rennekampff H-O. Evidence-based management strategies for treatment of chronic wounds. Open Access Journal of Plastic Surgery. 2009; 169-79.
7. Jonsson K, Jensen A, Goodson WH, Scheuenstuih H, West J, Hopf HW, Kunt T. Tissue oxygenation, anemia, and perfusion in relation to wound healing in surgical patients. Ann. Surg, 1991; 605-13.
8. LaaCroix JR. The management of wounds. Can MAJ. 1944; 50: 165-9.
9. Caraci F, Chisari M, Frasca G, Canonico PL, Battaglia A, Calafiore M, Battaglia G, Bosco P, Nicoletti F, Copani A, Sortino. Nicergoline, a drug used for age-dependent cognitive impairment, protects cultured neurons against β -amyloid toxicity. Brain Research 2005; 1047: 30-7.
10. Iliff LD, Boulay GHD, Marshall J, Russell RWR, Symon L. Effect of nicergoline on cerebral blood flow. Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry 1977; 49: 746-7.
11. İmer M. Travmatik periferik sinir yaralanmaları. Aksoy K (ed). Temel Nöroşirurji Cilt 2. 1. baskı. Ankara: Buluş tasarım ve matbaacılık, 2005: 1251-9.
12. Diegelmann RF, Evans MC. Wound healing: an overview of acute, fibrotic and delayed healing. Frontiers in Bioscience 2004; 9: 283-9.
13. Monaco JL, Lawrence WT. Acute wound healing: An overview. Clin Plastic Surg 2003; 30: 1-12.
14. Robbins KC. Onarım: Hücre rejenerasyonu, fibrozis ve Yara iyileşmesi. Çevikbaş U (Çeviri ed). Temel Patoloji. 6. Baskı. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri Ltd. Şti, 47-59, 2000.

15. Karukonda SRK, Flynn TC, Boh EE, McBurney EI, Russo GG, Millikan LE: The effects of drugs on wound healing: Part 1. International Journal of Dermatology 2000; 39: 250-7.
16. Kesici D. Kortikosteroidlerle baskılanmış yara iyileşmesi üzerine dietil aminoetil-sefadeks'in etkisi. Uzmanlık Tezi. Isparta: Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Dermatoloji Anabilim Dalı, 2003.
17. Frykberg RG. Diabetic foot ulcers: pathogenesis and management. American Family Physician 2002; 66 (9): 1655-62.
18. Thornton FJ, Barbul A. Healing in the gastrointestinal tract. Surg Clin North Am 1997; 77: 549-73.
19. Payne WG, Ochs DE, Meltzer DD, Hill DP, Mannari RJ, Robson LE, Robson MC. Long-term outcome study of growth factor-treated pressure ulcers. The American Journal of Surgery 2001; 181: 81-6.
20. Pierce GF, Tarpley JE, Allman RM, Goode PS, Serdar CM, Morris AB, Mustoe TA, Berg JV. Tissue repair processes in healing chronic pressure ulcers treated with recombinant platelet-derived growth Factor BB. AJP 1994; 145 (6): 1399-410.
21. Singer AJ, Clark RAF. Cutaneous wound healing. The New England Journal of Medicine. 1999; 341 (2): 738-46.
22. Bahar SZ, Aktin E. Sinir sisteminin kısa anatomisi. Öge AE (ed). Nöroloji, 1. baskı. İstanbul: Nobel matbaacılık, 2004: 13-27.
23. Okutan Ö. Periferik sinir sisteminin anatomisi. Demircan N, Zileli M (ed.ler). Periferik sinir cerrahisi, 1. baskı. Ankara: Buluş tasarım ve matbaacılık, 2008: 7-26.
24. Bozkurt G. Periferik sinir tuzak nöropatileri. Türk Nörosiriirji Dergisi. 2005; Cilt: 15, Sayı: 3, 206-219.
25. Tüzün F. Periferik sinir lezyonlarında motor, duyu ve otonomik fonksiyonların değerlendirilmesi değerlendirilmesi. (<http://www.belgeler.com/blg/vg8/periferik-sinir-lezyonlarinda-motor-duyu-ve-otonomik-fonksiyonlarin-degerlendirilmesi-assessment-of-motor-sensory-and-autonomic-functions-iniperipheral-nerve-lesions>)
26. Caraci F, Chisari M, Frasca G, Canonico PL, Battaglia A, Calafiore M, Battaglia G, Bosco P, Nicoletti F, Copani A, Sortino MA. Nicergoline, a drug used for age-dependent cognitive impairment, protects cultured neurons against beta-amyloid toxicity. Brain Research 2005; 1047: 30-7.

27. Nishio T, Sunohara N, Furukawa S, Akiguchi I, Kudo Y. Repeated injections of nicergoline increase the nerve growth factor level in the aged rat brain. *JPN. J. Pharmacol.* 1998; 76, 321-323.
28. Giardiona L, Giuliani A, Battaglia A, Carfagna N, Aloe L, Calza L. Neuroprotection and aging of the cholinergic system: A role for the ergoline derivative nicergoline. *Neuroscience* 2002; 109 (3): 487-97.
29. Protti R, Cipullo D, Carenini AB, Valli A, Piano MD, Fea A, Brogliatti B, Carenini BB. Evaluation of the efficacy of nicergoline on blood flow and ocular function in patients affected by chronic simple glaucoma. *Acta Ophthalmologica Scandinavica.* 1998: 42-5
30. Zhang Y, Chen SY, Hsu T, Santella RM. Immunohistochemical detection of malondialdehyde – DNA adducts in human oral mucosa cells. *Carcinogenesis* 2002; 23 (1): 207-11.
31. Basu AK, Marnett L. Unequivocal demonstration that malondialdehyde is a mutagen. *Carcinogenesis* 1983; 4 (3): 331-33.
32. Develioğlu AK, Taner İL. Myeloperoksidaz' ın özellikleri ve periodontal hastalıktaki önemi. *Cumhuriyet Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Dergisi* 1998; 1 (1): 24-7.
33. Şenoğlu M, Kurutaş EB, Altun İ, Atlı Y, Tarhan VN. Myeloperoxidase Activities in Polymorphonuclear Leukocytes in Lumbar Disc Disease. *Journal of Neurological Sciences* 2009; 26 (3): 292-7.
34. Asadullah K, Sterry W, Volk AD. Interleukin-10 therapy-review of a new approach. *Pharmacological Reviews* 2003; 55: 241-69.
35. Fickendcher H, Hör S, Küpers H, Knappe A, Wittmann S, Sticht H. The interleukin-10 family of cytokines. *Trends in Immunology* 2002; 23(2): 89-96.
36. Beutler B, Cerami A. Uncovering the dark side of TNF. *JEM* 2007; 204 (9): 2013.
37. Locksey RM, Killeen N, Lenardo MJ. The TNF and TNF receptor superfamilies: Integrating mammalian biology. *Cell* 2001; 104: 487-501.
38. Sullivan KE. TNF and TNF α Inhibitors: Mechanisms of action. *Pediatric Rheumatology Online Journal* 2004; 2 (1): 7-22.
39. Dayer J-M, Beutler B, Cerami A. Cachectin/Tumor necrosis factor stimulates collagenase and prostoglandin E2 production by human synovial cells and dermal fibroblasts. *J Exp Med* 1985; 162: 2163-8.

40. Pardridge WM. Biologic TNF α -inhibitors that cross the human blood-brain barrier. *Bioengineered Bugs* 2010; 1(4): 231-234.
41. Kumar V, Cotran R, Robbins SL. Basic pathology. [Türkçe çevirisi, Çevikbaş U (çeviri ed.)] 6. Baskı. İstanbul, Nobel Tıp Kitabevleri: 25-46.
42. Ismail N, Soong L, McBride JW, Valbuena G, Olano JP, Fenf H-M, Walker DH. Overproduction of TNF- α by CD8⁺ type 1 cells and down-regulation of IFN- γ production by CD4⁺ Th1 cells contribute to toxic shock-like syndrome in an animal model of fatal monocytotropic ehrlichiosis. *J Immunol* 2004; 172: 1786-800.
43. Mazurek N, Weskamp G, Eme P, Otten U. Nerve growth factor induces mast cell degranulation without changing intracellular calcium levels. *Federation of European Biochemical Societies* 1986; 198 (2): 315-20.
44. Madduri S, Papaloizos M, Gander B. Synergistic effect of GDNF and NGF on axonal branching and elongation in vitro. *Neuroscience Research* 2009; 65: 88–97.
45. Barone MC, Desouza LA, Freeman RS. Pin 1 promotes cell death in NGF- dependent neurons through a mechanism requiring c- Jun activity, NIH Public Access 2008: 106(2): 734-45
46. Bersani G, Iannitelli A, Fiore M, Angellucci F, Aloe L. Data and hypotheses on the role of nerve growth factor and other neurotrophins in psychiatric disorders. *Medical Hypotheses* 2000; 55(3): 199-207
47. Camara-Lemarroy CR, Garza FJG, Barrera-Oranday EA, Cabello-Garcia AJ, Garcia-Tamez A, Fernandez-Garza NE. Celecoxib accelerates functional recovery after sciatic nerve crush in the rat. *Journal of Brachial Plexus and Peripheral Nerve Injury* 2008, 3:25. doi:10.1186/1749-7221-3-25.
48. Omura T, Sano M, Omura K, Hasegawa T, Nagano A. A mild acute compression induces neuropraxia in rat sciatic nerve. *Intern J Neuroscience* 2004; 114: 1561-72.
49. Morani A, Bodhankar SL. Neuroprotective effect of vitamin E acetate in models of mononeuropathy in rats. *Neuroanatomy* 2008; 7: 33–37.
50. Marcolino AM, Barbosa RI, Das Neves LMS, Vinas TS, De Barros Duarte DT, Mazzer N, Fonseca MCR. Low intensity laser (830 nm) functional to recover of the sciatic nerve in rats. *Acta Ortop Bras.* 2010; 18(4):207-11.
51. Iwata E, Miyazaki I, Asanuma M, Lida A, Ogawa N. Protective effects of nicergoline against hydrogen peroxide toxicity in rat neuronal cell line. *Neuroscience Letters* 1998; 251, 49–52.

52. Mizuno T, Kuno R, Nitta A, Nabeshima T, Zhang G, Kawanokuchi J, Wang J, Jin S, Takeuchi H, Suzumura A. Protective effects of nicergoline against neuronal cell death induced by activated microglia and astrocytes. *Brain Research*. 2005 ; 1066, 78 – 85.
53. Yoshida T, Tanaka M, Okamoto K. Inhibitory effect of nicergoline on superoxide generation by activated rat microglia measured using a simple chemiluminescence method. *Neuroscience Letters*. 2001; 297, 5-8.