



T.C.
DÜZCE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ ANESTEZİYOLOJİ VE REANİMASYON
ANABİLİM DALI

SİYATİK SİNİR HASARI MODELİ OLUŞTURULAN RATLARDA PİRASETAM
VE HİPERBARİK OKSİJEN UYGULAMASININ SİNİR HASARININ GERİ
DÖNÜŞÜ ÜZERİNE ETKİSİ

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Dr.Umut Caner Canoğlu

DÜZCE-2021



**T.C. DÜZCE ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ ANESTEZİYOLOJİ VE
REANİMASYON ANABİLİM DALI**

**SİYATİK SİNİR HASARI MODELİ OLUŞTURULAN RATLARDA PİRASETAM
VE HİPERBARİK OKSİJEN UYGULAMASININ SİNİR HASARININ GERİ
DÖNÜŞÜ ÜZERİNE ETKİSİ**

Dr. Umut Caner Canoğlu

TIPTA UZMANLIK TEZİ

DR. Öğrt. Ü. İlknur Suidiye Yorulmaz

TEZ DANIŞMANI

ÖNSÖZ

Bilgi ve tecrübeleri ile eğitimime katkıları hep üst düzeyde olan ve tezimin her aşamasında yardımlarını esirgemeyen, farklı bakış açıları kazanmamı sağlayan, bu tezin ortaya çıkmasında büyük emekleri olan tez danışmanım Dr. Öğr. Üyesi İlkur Suidiye Yorulmaz'a çok teşekkür ederim.

Uzmanlık tezimin fikir aşamasında destekleri olan, her zaman yanımda olduğunu hissettiğim, bilgi ve becerisiyle bizlere örnek olan, değerli hocam Prof Dr. Abdulkadir İskender'e teşekkürlerimi iletirim.

İhtisas eğitimine başladığım 2016 Nisan ayından bugüne kadar yetişmemde büyük emeği bulunan, bizlerden bilgi ve tecrübelerini esirgemeyen, Anabilim Dalı Başkanımız Prof. Dr. Gülbin Sezen'e sonsuz şükranlarımı sunarım.

Beş yıllık asistanlık döneminde bizlere çok şey öğreten, bize yol gösteren, bilgi ve tecrübelerini bizimle paylaşan, çalışma ve tanışma fırsatı bulduğum saygıdeğer hocalarım Prof.Dr. Onur Özlü, Dr. Öğr. Üyesi Ali Ümit Eşbah, Dr. Öğrt. Üyesi Özlem Ersoy Karka, Dr Öğretim Görevlisi Gizem Demir Şenoğlu hocalarıma sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Asistanlık eğitimim boyunca üzerimdeki emekleri olan kıdemlim Dr. Pelin Çetin, bana her konuda her zaman destek olan başta Dr. Özkan Aba, Dr. Burak Özdev Dr. Hatice Gözde Çolak, Dr. Özgür Acar olmak üzere bütün asistan arkadaşlarıma teşekkürlerimi sunarım.

Tezimle ilgili yardımlarından ötürü Patoloji A.B.D. Öğretim Üyesi Doç. Dr. Mehmet Gamsızkan'a, Biyoistatistik bölümünden Dr. Öğrt. Görevlisi Mehmet Ali Sungur'a bu çalışmanın gerçekleşmesinde laboratuvar imkanlarını ve yardımlarını esirgemeyen Düzce Üniversitesi Deney Hayvanları Uygulama ve Araştırma Merkezi çalışanlarına teşekkürlerimi sunarım.

Algoloji rotasyonu aldığım Maltepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Algoloji Anabilim Dalı Başkanı Doç. Dr. Hüsnü Süslü'ye, rotasyonum süresince bana öğrettikleri bilgiler, yaptırdığı pratik uygulamalar ve misafirperverliği için sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Uzmanlık eğitimime katkısı olan ameliythane ve yoğun bakımda birlikte çalışma imkanı bulduğum bütün anestezi teknisyeni, hemşire, sağlık memuru, personel arkadaşlarıma teşekkürlerimi sunarım.

Hayatım boyunca her zaman desteklerini arkamda hissettiğim, üyesi olmaktan gurur duyduğum aileme, en değerli varlıklarım olan babam, annem, kardeşim ve gelinimize teşekkürlerimi sunuyorum.

Haziran 2021

Dr. Umut Caner Canoğlu



ÖZET

Amaç: Periferik sinir hasarı insidansı gelişmiş ülkelerde 13-23/100000 kişi yıl civarındadır. Periferik sinir hasarı birçok mekanizma sonucunda gelişmekle beraber tedavisi karmaşıktır.

HBO tedavisi antiödem, antimikrobiyal, hiperoksijenasyon, neovaskülarizasyon, basınç, etkisi, reperfüzyon hasarını azaltmak gibi lokal ve sistemik etkilere sahiptir. Pirasetam bir GABA derivativesidir. Periferik vasküler düzeyde birçok etkisi vardır. Klinik pratikte nootropik olarak kullanılır. Biz çalışmamızda periferik sinir hasarında pirasetam ve HBO tedavisinin sinir rejenerasyonu üzerine etkisini incelemeyi amaçladık.

Gereç ve Yöntemler: Çalışmada 40 adet erişkin erkek Wistar Albino cinsi rat kullanıldı. Tüm ratlar 10'arlı 4 gruba ayrıldı. Grup K'ye deneysel olarak oluşturulan siyatik sinir hasarı sonrası standart bakım koşulları sağlandı. Grup HBO'ya siyatik sinir hasarı oluşturulup 14 gün süre ile hiperbarik oksijen tedavisi uygulandı (2.5 ATA basınçta 1 saat) uygulandı. Grup P'ye sinir hasarı oluşumu sonrası 14 gün süre 250mg/kg/gün dozunda günde 2 defa intraperitoneal olarak pirasetam uygulandı. Grup C'ye ise siyatik sinir hasarı sonrası 14 gün süre ile günde 1 saat 2.5 ATA basınçta hiperbarik oksijen tedavisi ve yine 14 gün süre ile intraperitoneal pirasetam 250mg/kg/gün olarak iki eşit doz halinde uygulandı. 14 gün sonra süreç tamamlanıp ratlar sakrifiye edildi. Alınan siyatik sinir örnekleri histopatolojik olarak değerlendirilirken, ratların kalplerinden alınan kan örnekleri biyokimyasal parametreler çalışılmak üzere saklandı.

Sonuçlar: Grup K, Grup HBO ve Grup P ve Grup C'nin aksonal devamlılık ve kapiller oluşumu myelin kılıf oluşumu değerleri, arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir ($p=0,281$; $p=0,418$; $p=0,931$). Gruplar arasında fibroblast sayısı, inflamatuvar hücre sayısı değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmiştir ($p=0,036$, $p=0,011$), Grup P fibroblast sayısı değerleri Grup K'dan istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunmuş ($p=0,025$), diğer gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir. Grup K, Grup C ve Grup P inflamatuvar hücre sayısı değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı

farklılık gözlenmiştir ($p=0,011$). Grup P inflamatuvar hücre sayısı değerleri Grup K'ya göre anlamlı derecede yüksek bulunmuştur. ($p=0,037$). Grup C'nin inflamatuvar hücre sayısı değerleri Grup K'dan anlamlı derecede yüksek bulunmuştur ($p=0,014$). Grup K, Grup HBO, Grup P ve Grup C'nin S100B değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir ($p=0,070$). Grup K, Grup HBO, Grup P ve Grup C'nin HIF-1 alfa değerleri arasında istatistiksel olarak ileri olarak anlamlı farklılık gözlenmiştir ($p=0,001$). Grup K'nın HIF-1 alfa değerleri Grup HBO'den anlamlı derecede yüksek bulunmuştur ($p=0,028$). Grup K'nın HIF-1 alfa değerleri Grup P'den istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunmuş ($p=0,001$). Grup K'nın HIF-1 alfa değerleri Grup C 'den istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek olarak gözlenmemiştir ($p=0,012$). Grup K, grup hbo Grup P ve Grup C nöron spesifik enolaz değerleri açısından anlamlı farklılık sadece Grup K ve Grup P arasında gözlemlenmiştir, ($p=0,011$) diğer gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmiştir. Grup P'nin nöron spesifik enolaz değerleri Grup K'dan ileri anlamlı olarak yüksek bulunmuştur ($p=0,006$).

Tartışma: Hiperbarik oksijen uygulamasının tedavi sonuçları kontrol grubuna benzer olarak bulunmuşken pirasetam tedavisi uygulanan grupta tedaviyi tam olarak etkilememekle birlikte tedaviyi sınırladığı ve geciktirdiği yönünde bulgular mevcut olup, oksidatif stres parametreleri olan HIF-1 alfa ve nöron spesifik enolaz değerleri üzerine yaptığı değişiklikler de bu sonuçları desteklemektedir.

Anahtar Kelimeler: Siyatik sinir hasarı, hiperbarik oksijen, pirasetam, rat

ABSTRACT

Background: The incidence of peripheral nerve damage is about 13-23/100,000 persons/year in developed countries. Peripheral nerve damage develops as a result of many mechanisms and has a complex treatment.

The hyperbaric oxygen (HBO) treatment has local and systemic effects such as antiedema, antimicrobial, hyperoxygenation, neovascularization, pressure effect, and reducing reperfusion damage. Piracetam is a derivative of GABA and has many effects at the peripheral vascular level. It is used as a nootropic in clinical practice. The aim of this study is to examine the effect of piracetam and the HBO treatment on nerve repair due to peripheral nerve damage.

Methods: In this study, 40 adult male Wistar Albino rats were used. All rats were divided into 4 groups of 10. Standard care conditions were provided to Group K after the experimentally formed sciatic nerve injury. The Group HBO was formed sciatic nerve injuries and treated with HBO for 14 days. The treatment was applied at 2.5 ATA pressure for 1 hour. Piracetam was intraperitoneally administered to Group P twice a day at a dose of 250mg/kg/day for 14 days after the formation of the nerve injury. Group C was treated with hyperbaric oxygen therapy 1 hour a day at 2.5 ATA pressure for 14 days and intraperitoneal piracetam in two equal doses of 250mg/kg/day for 14 days after the formation of sciatic nerve injury. The process was completed after 14 days and the rats were sacrificed. Sciatic nerve samples obtained were evaluated histopathologically and blood samples that were collected from the rats' hearts were stored for biochemical parameters.

Results: There was no statistically significant difference between the axonal continuity, capillary formation, and myelin sheath generation values of Group K, Group HBO, Group P, and Group C ($p=0.281$; $p=0.418$; $p=0.931$). A statistically significant difference was observed between the groups in terms of the numbers of fibroblast and inflammatory cells ($p=0.036$, $p=0.011$). The fibroblast numbers of Group P were significantly higher than Group K ($p=0.025$) while there was no statistically significant difference between other groups. There a statistically significant difference was found between the inflammatory cell numbers of Group K,

Group C, and Group P ($p=0.011$). The inflammatory cell numbers of Group P were significantly higher than Group K ($p=0.037$) while the inflammatory cell numbers of Group C were significantly higher than Group K ($p=0.014$). There were no statistically significant differences between the S100B values of Group K, Group HBO, Group P, and Group C ($p=0.070$). A statistically significant difference was observed between the HIF-1 alpha levels of Group K, Group HBO, Group P, and group C ($p=0.001$). The HIF-1 alpha levels of Group K were significantly higher than those of Group HBO ($p=0.028$), Group P ($p=0.001$), and Group C ($p=0.012$). Regarding the neuron-specific enolase values of Group K, Group HBO, Group P, and Group C, there were significant differences between the groups except for Group K and Group P ($p=0.011$). The neuron-specific enolase values of Group P were found to be significantly higher than group K ($p=0.006$).

Conclusion: This study found that the treatment outcomes of HBO administration were similar to the control group. However, piracetam did not fully affect the treatment in the treated group and there are findings indicating that it limits and delays the treatment. The changes it causes on oxidative stress parameters such as HIF-1 alpha and neuron-specific enolase values also support these results.

Keywords: Sciatic nerve damage, hyperbaric oxygen, piracetam, rat.

İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ	i
ÖZET.....	iii
ABSTRACT	v
İÇİNDEKİLER	vii
SİMGELER VE KISALTMALAR.....	x
TABLolar LİSTESİ	xi
ŞEKİLLER LİSTESİ	xii
1. GİRİŞ ve AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	4
2.1. Periferik Sinir Sistemi Anatomisi	4
2.2. Periferik Sinirlerin Sınıflaması	11
2.3. Periferik Sinir Kılıfları	12
2.4. Periferik Sinir Yaralanmaları	13
2.4.1. Periferik Sinir Yaralanmalarının Patofizyolojisi.....	18
2.4.2. Periferik Sinir Dejenerasyonu ve Rejenerasyonu	19
2.4.3. Sinir Hücre Gövdesindeki Değişiklikler	20
2.4.3. Proksimal Segmentteki Değişiklikler.....	21
2.4.4. Distal Segmentteki Değişiklikler	21
2.4.5. Rejenerasyonda Makrofaj ve Schwann Hücreleri.....	23
2.4.6. Sakral Pleksus	25
2.4.7. Siyatik Sinir Anatomisi	26
2.4.8. Sıçan Siyatik Sinir Anatomisi	28
2.5. Hiperbarik Oksijen	29
2.5.1. Hiperbarik Oksijenin Tanımı ve Tarihçesi.....	29

2.5.2. Hiperbarik Oksijen Etki Mekanizması.....	30
2.5.2.1. Fiziksel Temeller.....	30
2.5.2.1.1. Boyle Kanunu	30
2.5.2.1.2. Dalton kanunu	30
2.5.2.1.3. Charles ve Gay-Lussac Gaz Kanunları	31
2.5.2.1.4. Henry Gaz Kanunu.....	31
2.5.2.2. HBO Tedavisinin Fizyolojik Etkileri	32
2.5.2.2.1. Basıncın Doğrudan Etkileri.....	32
2.5.2.2.2. Prasiyel Oksijen Basıncının Artışına Bağlı Oluşan Etkiler.....	32
2.5.2.2.3. Kardiyovasküler Etkiler	34
2.5.2.2.4. Ödem Önleyici Etkiler	34
2.5.2.2.5. Antihipoksik Etkiler	35
2.5.2.2.6. HBO Tedavisinin Yara İyileşmesi Üzerindeki Etkileri	35
2.5.3. HBO Tedavisi Endikasyonları	36
2.5.4 HBO Kontraendikasyonları.....	37
2.5.5. HBO Tedavisinin Yan Etkileri.....	37
2.5.6 HBO Tedavisinin Sınır İyileşmesinde Kullanımı	39
2.6. Pirasetam	40
2.6.1. Yapısal Özellikler.....	40
2.6.2. Etki Mekanizması.....	40
2.6.2.1. Nöronal Etkiler.....	41
2.6.2.2. Vasküler Etkiler	42
2.7. Nöron Spesifik Enolaz	42
2.8. HIF1 ALFA.....	45
2.9. S100B.....	47
3. MATERYAL ve METOD.....	50

3.1. Çalışma Planı	50
3.2 Anestezi.....	50
3.3. Siyatik Sinir Hasarı Modeli.....	50
3.4. Çalışma Grupları	52
3.5. Hiperbarik Oksijen Tedavisi	53
3.6. Pirasetam Tedavisi	55
3.7. Klinik Takip ve Değerlendirme	55
3.8. Histopatolojik İnceleme	55
3.9. Biyokimyasal Analiz.....	60
3.10. İstatistiksel Analiz.....	61
4. BULGULAR.....	62
4.1. Gruplarda Skor Dağılımı.....	62
4.2. Grupların Ağırlık Karşılaştırılması	63
4.3. Grupların Karşılaştırılması.....	64
5. TARTIŞMA	69
6. SONUÇLAR	76
7. KAYNAKLAR	77

SİMGELER VE KISALTMALAR

ARNT	: β -Alt ÜNiteleri
ATP	: Adenozin Trifosfat
BOS	: Beyin Omurilik Sıvısında
ECHM	: European Committee of Hyperbaric Medicine
EPO	: Eritropoietin
FDA	: Food and Drug Administration
GABA	: Gama Amino Butirik Asit
GLUT-1	: Glukoz Transporter- 1
HBO	: Hiperbarik Oksijen
HIF	: Hipoksi ile İndüklenen Faktör
HRE	: Oksijen Düzeyine Yanıt Elementi
MDA	: Malonildialdehit
MSS	: Merkezi Sinir Sistemi
NNE	: NonnöRonal Enolaz
NOS	: NO Sentetaz
NSE	: Nöron-Spesifik Enolaz
PSY	: Periferik Sinir Yaralanmaları
ROS	: Reaktif Oksijen Radikalleri
SN	: Siyatik Sinir
SOD	: Superoksid Dismutaz
VEGF	: Vasküler Endotelyal Büyüme Faktörü
VHL	: Van Hippel Lindau
VK.	: Vazokonstrüksiyon

TABLÖLAR LİSTESİ

Tablo 1. Seddon sınıflaması.....	13
Tablo 2. HBO tedavisi endikasyonları.....	36
Tablo 3. Çalışmada kullanılan deney hayvanlarının gruplara göre dağılımı	53
Tablo 4. HBO kabininin teknik özellikleri.....	54
Tablo 5. Gruplar arası skor dağılımı	63
Tablo 6. Grupların ağırlık bakımından karşılaştırılması	63
Tablo 7. Histopatolojik bulguların istatistiksel karşılaştırılması	64
Tablo 8. Biyokimyasal parametrelerin karşılaştırılması	67
Tablo 9. HIF-1 alfa post hoc p karşılaştırma tablosu	67
Tablo 10. Nöron spesifik enolaz post hoc p karşılaştırması.....	68

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 1. Omuriliğin anatomisi	5
Şekil 2. A. Sinir hücresinin şematik görünümü B. Akson kesitinin şematik görünümü	6
Şekil 3. Nöronlar uzantılarına göre sınıflandırılması	8
Şekil 4. Periferik sinir mikro anatomisi	10
Şekil 5. Periferik sinir kılıfları	13
Şekil 6. Periferik sinir yaralanmalarının sınıflamasında çeşitli sınıflama sistemlerinin şematik gösterimi	17
Şekil 7. Akson dejenerasyonu	19
Şekil 8. Motor ve duysal hedeflerin normal doğru innervasyonunu bozan periferik sinir rejenerasyonu	20
Şekil 9. A) Nörotrofik ve nörotropik faktörler, periferik sinir rejenerasyonu	23
Şekil 10. Periferik sinir yaralanmasından sonra dejenerasyon ve rejenerasyonun bazı olaylarının şeması	25
Şekil 11. Sakral pleksus anatomisi	26
Şekil 12. Siyatik sinir anatomisi ve yayılımı	28
Şekil 13. Basıncın oksijen çözünürlüğü üzerindeki etkileri	33
Şekil 14. Pirasetamın yapısı	40
Şekil 15. Anestezi edilen sıçanın cerrahi pozisyona alınması	51
Şekil 16. Cildin antiseptik solüsyonla temizlenmesi	51
Şekil 17. Cilt insizyonu yapılması	51
Şekil 18. Cilt altı ve kas dokusunun diseke edilmesi	51
Şekil 19. Siyatik sinirin bulunması	52
Şekil 20. Siyatik sinirin klips ile ezilmesi	52

Şekil 21. Cildin kapatılması	52
Şekil 22. Hayvanlar için tasarlanmış HBO kabini	54
Şekil 23. Pirasetam etken maddesi içeren Nootropil ampül	55
Şekil 24. Histopatolojide kullanılan skarlama sistemi	56
Şekil 25. HBO grubundaki bir örnekte düzensiz dejenere sinir liflerinin görünümü (H&E, x100)	57
Şekil 26. Sinir içindeki kapiller damar yapıları (H&E, x200)	57
Şekil 27. P grubundaki örnekte damar dışına çıkmış ve sinire infiltre olan inflatuar hücre toplulukları (H&E, x100).....	58
Şekil 28. P grubundaki örnekte düzensiz dejenere aksonların dağılımı ve sinire infiltrate olan mast hücreleri (mavi oklar) (Toluidin mavisi, x100)	58
Şekil 29. HBO’lu örnekte kollajen miktarındaki artış (Masson trikrom, x100)	59
Şekil 30. C grubundaki örnekte sinir hücrelerindeki nörofilament immünekspresyonu	59
Şekil 31. Fibroblast sayısına göre yapılan çoklu karşılaştırma rank grafiği	65
Şekil 32. İnflatuar hücre sayısı değerlerine göre yapılan ortalama rank grafiki	66

1. GİRİŞ ve AMAÇ

Periferik sinir yaralanmaları (PSY), ciddi, kalıcı fizyolojik ve fonksiyonel kayıplara yol açan, klinik pratikte sık görülen lezyonlardır. 13-23 /100.000/kişi-yıl oranında gelişmiş ülkelerde insidansa sahiptir (1).

Periferik sinir yaralanmaları, birçok şekilde görülmekle beraber, akuttan kroniğe, tramva, iskemi farklı patofizyolojik nedenlere bağlı oluşabilir. Seddon ve Sunderland sınıflamaları sinir hasarının tipini belirlemede, prognozunu tayin etmede, tedavi modelitesine karar vermede başvurulmuş önemli sınıflamalardır (2, 3).

Periferik sinir yaralanmasından sonra karmaşık olaylar dizisi meydana gelerek hasarlı dokuyu ortamdaki uzaklaştırma, yenilenme işleminin başlatılması sağlanır. Hasar bölgesinin distalinde myelinin bulunması sinirlerde Wallerian dejenerasyon olarak adlandırılan bir değişiklik ortaya çıkar. Wallerian dejenerasyon sonrası, hücresel düzeyde değişiklikler başlar ve sinir onarımının başladığı bir rejenerasyon aşaması oluşur. Onarımın gerçekleşmediği veya yetersiz kaldığı bazı durumlar; yaralanma sonucu sinir hücresinin ölmesi, denervasyon aşamasında uç organ atrofi gelişmesi veya yanlış yönlendirilmiş aksonal büyüme olması gibi fizyolojik olmayan süreçlerdir. Sinir onarımının tam olmaması veya durmasında ana sorunlardan birisi özellikle hasarlanmış bölgede rejenerasyona uğrayan aksonların yanlış yönlere doğru büyümesidir. Aksonal büyüme ile büyüme planını düzenleyen mikroçevresel faktörlerin araştırılması sinir hücresinin rejenerasyonunu anlamada önem arz etmektedir (3-6). Sinir hasarının tam olarak geri dönmesi, duyu ve motor fonksiyonlarının tekrar kazanılması, sinir iletiminin devamlılığı tedavi modelitelerinin ana amacıdır. Sinirde meydana gelen hasarın tipinden bağımsız olarak, sinir dokusunun tam olarak iyileşmesinin veya sinirin yanlış yönde rejenerasyonu, işlevsel kayıpları beraberinde getirmekte ve ağırlı, dramatik ve maliyeti yüksek sonuçlara neden olmaktadır. Sinir hasarının tam olarak düzelebilmesi ve işlevinin maksimum geri dönüşümünü sağlamak için rejenerasyona uğrayan aksonların uygun bir şekilde distal götüğe doğru, doğru şekilde yönlendirilmesi gerekir (7-9).

Schwann hücreleri rejenerasyon aşamasında aktif rol alırken, sinir hücresinin yenilenmesi için gerekli olan birçok mediyatörü ortama salgırlar (3, 4, 8). Sinir iyileşmesine katkısı olan nörotrofik faktörler asıl olarak sinir hücresinin yaşamının devamlılığının desteklenmesine ek olarak aksonal büyümeyi de uyarırlar. Özellikle rejenerasyonun bu aşaması araştırmacılar tarafından çalışmakta olmasına rağmen klinik kullanıma girmiş kesin tedavi sağlayan bir faktör hala bulunamamıştır (9-12).

Tedaviye mümkün olan en kısa sürede başlanmalıdır. Geç kalınmış bir tedavi veya başlanmamış tedavi b dorsal kök ganglion hücrelerinin %40'ına yakınının ölümünden sorumludur. Farmakolojik tedaviye erken başlamak, apoptozu engellemek ve rejenerasyonun en uygun olmasını sağlamak açısından kritik öneme sahiptir (13).

HBO tedavisi, kapalı bir basınç odasında 1 atmosferden (1 ATA=760 mmHg) daha yüksek basınç altında çeşitli yöntemlerle (maske, endotrakeal tüp vs) aralıklı olarak %100 oksijen solutmak sureti ile, birçok hastalıkta uygulanan bir tedavi yöntemidir (14). Doku üzerinde birçok olumlu etkisi gösterilen HBO tedavisinin etkinliği, hiperoksijenasyon, neovaskülarizasyon, antimikrobiyal aktivite, basınç etkisi, vazokonstrüksiyon ve reperfüzyon hasarının azaltılması syesinde meydana gelmektedir (14, 15). HBO tedavisinin, nekrotizan yumuşak doku enfeksiyonları, akut travmatik iskemi, ezilme yaralanması, kompartman sendromu, problemli yaralar, sorunlu cilt greftleri ve flepler, refrakter osteomyelit, osteonekroz, spor yaralanmaları, kırık iyileşmesi, sinir iyileşmesi, karbonmonoksit zehirlenmesi, dekompresyon hastalığı gibi birçok patolojik durumda başarılı sonuçlara sahip çalışmaları vardır ve tedavi modelitelerine eklendiği durumlar söz konusudur. Halen kullanılmakta olan bazı endikasyonlarında etkinliği tam olarak kanıtlanmamış olmasıyla beraber, bu endikasyonlarda daha fazla araştırma yapılması gerekmektedir (16).

İnhibitör özellikli bir nörotransmitter olan gama amino butirik asit (GABA) derivesi olan pirasetam, 'nootropik' ajanların prototipidir (17). Yapılan çalışmalar klinik pratikte birçok durumda nootropik bir ajan olarak kullanılan pirasetamın, periferik vasküler düzeyde birçok düzenleyici etkisi olduğunu göstermiştir (18). Organ bağımsız olarak çalışan pirasetam, mikrosirkülasyonu düzenleyici etkilerini,

kan hücrelerinin membranları düzeyinde etki ederek göstermektedir (19). Pirasetam trombosit aggregasyonunu inhibe ederek trombüs oluşumunu engeller ve eritrositlerin deformeabilitesini arttırarak damar endoteline yapışmasını sınırlamaktadır (20). Pirasetam, hayvanlarda ve insanlarda, hipoksinin dokularda yaratmış olduğu toksik durumların etkisini azaltır. Pirasetam organ veya doku spesifik olmadan reorganize olan hücrelerde membran akışkanlığını düzenler (17).

Bu bilgiler ışığında yaptığımız çalışmada deneysel olarak siyatik sinir hasarı modeli oluşturduğumuz ratlara, HBO ve pirasetam tedavilerini ayrı ayrı ve birlikte uygulayarak sinir hasarının geri dönüşü üzerine etkilerini incelemeyi, ayrı ayrı ve birlikte kullanıldıklarında tedaviyi nasıl etkileyeceklerini gözlemlemek ve genel olarak tedavinin etkinliğini değerlendirmeyi amaçladık.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Periferik Sinir Sistemi Anatomisi

Periferik sinir sistemi vücudumuzun organları arasında, organlar ile beyin ve omurilik gibi yapılar arasında bağlantıyı sağlayan temel yapıdır. Kraniyal ve spinal sinirler olarak iki grupta incelenebilirler. Otonom sinir sistemine ait birçok sinir ve sinir lifleri de periferik sinir sisteminin bir parçası olup PSS'ye katılarak dağılım gösterebilmektedir. Bütün periferik sinirler çift olarak ifade edilirken, dağılım açısından bu çiftler simetri göstermektedirler. Medulla spinalisin segmentlerine göre dağılan spinal sinirler her bir segmentten çift olarak çıkarlar ve değılırlar. Spinal sinirler hem afferent hem efferent sinirleri birlikte bulundurur.

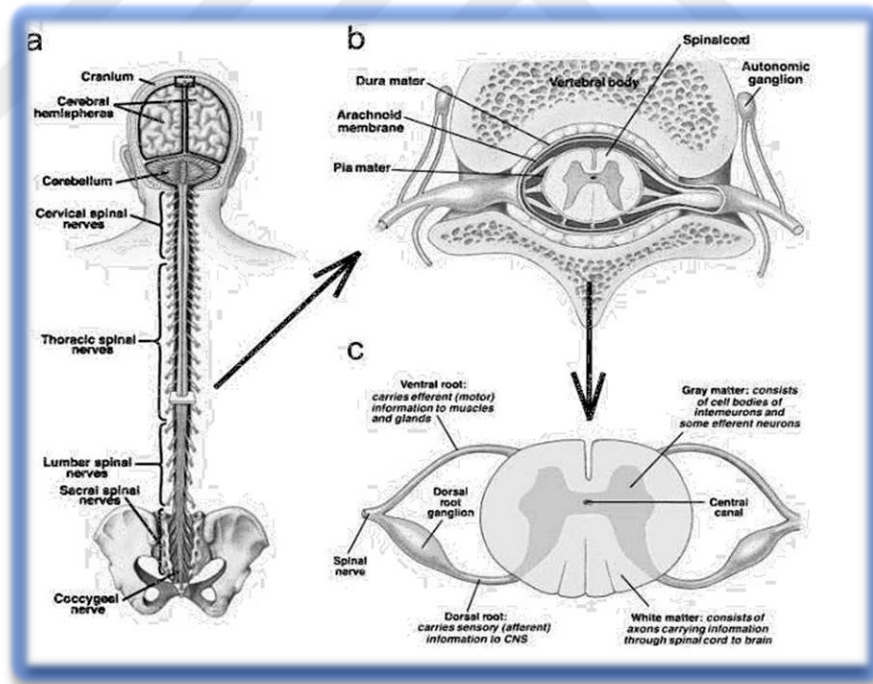
İnsan vücudunda 31 çift spinal sinir bulunduğu gösterilmiştir. Bu sinirler spinal kanalın segmentlerine uymakta ve her bir segmentten sağda ve solda simetrik durumda birer tane olmak üzere bir çift spinal sinir çıkmaktadır. Spinal sinirlerin sekizi servikal bölgede, onikisi torakal bölgede, beşi lumbar bölgede, beşi ise sakral bölgede olmak üzere dört ana bölgede dağılmışlardır. Nervus coccygeus medulla spinalisin en alt ucundan çıkan sinirdir.

Radix ventralis (ön kökler- motor kökler) ve radix dorsalis (arka kökler- duyu kökleri) denilen köklerin birleşmesi spinal sinirleri oluşturmaktadır. Radix ventralis olarak adlandırılan ön kökler başlıca gri cevherin ön boynuzlarında yer alan motor hücrelerin sinir liflerinden oluşmaktadır. Columna intermediolateralisten çıkan sempatik lifler de ön köklerin yapısına katılırlar. Medulla spinalisin 2-5 sakral segmentlerinden çıkan parasempatik lifleri ön köklerin yapısında bulunur. Ganglion spinalelerde bulunan pseudounipolar hücrelerin santral uzantıları arka kökleri meydana getirir. Arka köklerde (sakral parça hariç) az miktarda efferent parasempatik lifler de bulunmaktadır. Arka köklerin herbirisinde kökün kendisine ait olan bir spinal ganglionu bulunurken, spinal ganglionlar vertebral kanalın dışında foramina intervertebralis denilen deliklerde yer almaktadır.

Ön ve arka kökler spinal gangliyonun dış ucunda birleşirler ve bu sayede aynı anda hem efferent, hem afferent lifleri barındıran spinal sinirleri oluştururlar (Şekil 1).

Spinal sinirler foramina intervertebralislerden çıktığı yerde farklı iki dallarını ramus meningeus ve ramus communicans olarak verirler. Bu iki ince dalları verdikten sonra biri ön ve diğeri arka olmak üzere (ramus ventralis ve ramus dorsalis) olarak iki ana dala ayrılırlar. Arka dallar (ramus dorsalis), sırt kaslarına ve sırt cildine dağılmakta iken, ön dallar (rami ventralis) adını alıp, gövdenin ventral kasları ve etrafındaki kasları ve gövdenin ön bölümüne ve bu bölgedeki cilde dağılmaktadır (21).

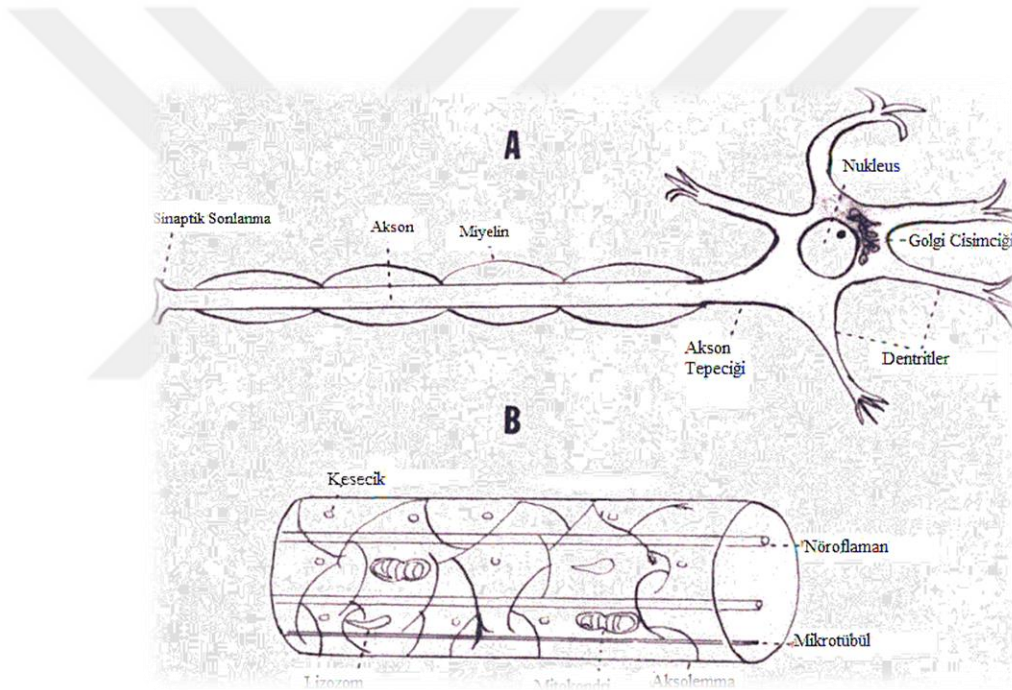
Periferik sinirler, seyirleri sırasında farklı dallara ayrılıp, farklı dallar vererek daha sonra komşusu oldukları periferik sinirlerin dallarına katılırlar. Dallanmanın sık olduğu bölgelerde sinir yumakları şeklinde gangliyon ve pleksus yapılarını oluştururlar. Spinal sinirler ekstremitelerin vücut ile birleştikleri alnlarda spinal pleksusları oluştururlar. Servikal ve brakial pleksuslar üst ekstremitate sinir yapılarını içerirken, alt ekstremitenin sinirleri ise lumbal ve sakral pleksustan çıkarlar (22).



Şekil 1. Omuriliğin anatomisi

Çapları birkaç mikrometre ile 100 µm'nin üzerinde bir aralıkta farklılık gösteren nöron hücreleri mevcuttur. 'Perikaryon' veya 'soma' tabirleri nöron

hücrelerinin gövde kısmını ifade etmek için kullanılır. Metabolik ve kalıtsal olaylar nöronun gövde kısmında gerçekleşirken, bu bölüm bir nevi metabolik ve kalıtsal olaylar için merkez görevi almaktadır. Nükleus, nükleolus ve protein üretiminden sorumlu Nissle cisimcikleri nöron hücresinin gövde kısmında bulunur. Sinyal moleküllerini depolayan golgi cisimciği, nörotansmitterlerin ve elektrik sinyallerini sinapsta değiştirecek sinyal moleküllerinin sentezlenmesinde görev olarak elektriksel verinin bir nörondan diğer nörona aktarılmasını sağlayan bir nevi sinyal iletim mekanizması elamanıdır. İyon pompa aktivitesi, membran potansiyelinin sürdürülmesi ve nöronların yüksek enerji gereksinimi nöronlarda bulunan mitokondiriler aracılığıyla sağlanır (23) (Şekil 2).



Şekil 2. A. Sinir hücresinin şematik görünümü B. Akson kesitinin şematik görünümü (24)

Hücre gövdesinden köken alan tek ve uzun bir uzantıya akson adı verilirken, dentrit denen yapılar somanın kısa ve dallanmış uzantısal kalıntılarıdır. Nöron yüzeyinin en geniş kısmı dentritler tarafından oluşturur. Nöronlara bilgi girişi dentrit ve hücre gövdesi üzerinden olur ve bu bölgeler diğer sinirler ve yapılardan gelen bilgileri alan bölgelerdir (25).

Koni şeklinde bulunan akson tepeceği aksonların çıktığı yer olarak bilinmektedir. Aksolemma isimli zar aksonu çevrelerken, istirahat membran potansiyelinin devamlılığını sağlar. Aksolemma lipit içeriği yüksek olan ve boylu boyunca devamlılık gösteren üç katmanlı bir yapıdadır. Aksonların temel görevi, oluşan sinirsel uyarıları periferde yer alan kas dokusuna aksiyon potansiyeli olarak iletmektir. Aksonların ortalama çapları 1-24 μm arasında farklılık gösterirken, uzunlukları çok değişken olmakla beraber 50 μm 'den birkaç metreye kadar değişen geniş bir aralıkta olabilir. Aksonlar genellikle uniform yapıda ve düzgün kontürlü olarak bulunurlar (25).

Akson ve dentritlerin sonlarına kadar uzanım gösteren nörofibriller, nörofilament ve nörotübül olarak adlandırılan yapılardan meydana gelirler. Hücre şeklinin desteklenmesi ve korunmasında rol alan nörofibriller aynı zamanda metabolitlerin taşınmasında görev alır (25). Aksonların yapısı tubulerdir, üç değişik mikrofibriler yapı içerirler; mikrofilament, mikrotubul ve nörofilamentleri de içeren intermediate filament. Tübüler yapıdaki bu iskelet akson hücresinin şeklini oluştururken, aksonal büyümenin devamlılığını sağlar, ayrıca organellerin protein gibi yapıların hücre boyunca taşınmasında görev alır (26, 27).

Myelin tabakasını yapan SH'ler birtakım aksonlarla yakın ilişki içerisinde bulunmaktadır. İki myelin segmenti arasında Ranvier boğumu denilen myelinden yoksun alanlar yer almaktadır (28). Myelin, oluşan elektrik akımının hızlı iletilmesini sağlarken aynı zamanda aksonları elektrik yüklü atomlardan ve moleküllerden izole eder. Demyelinize bir sinirde elektrik impuls dalga formunda seyrederken, myelinize bir sinirde iletim sıçrayıcı şekildedir. Myelin elektirik akımının korunmasını, kapasitansı azaltıp, elektrik rezistansı artırarak sağlar. Myelinli sinirlerde heterojen olarak dağılım gösteren voltaj bağımlı Na kanalları elektrik akımının korunması görevini yerine getiriler. Na kanalları Ranvier boğumunda yoğun olarak dağılmışken paranodal ve internodal bölgelerde daha seyrek olarak görülür, heterojen olarak dağılır. Küçük boyutlardaki aksonlar genellikle myelin içermezler ve bu sebeble akımı daha yavaş iletirler (29).

Nöronlar şekillerine göre 4 gruba ayrılır (30):

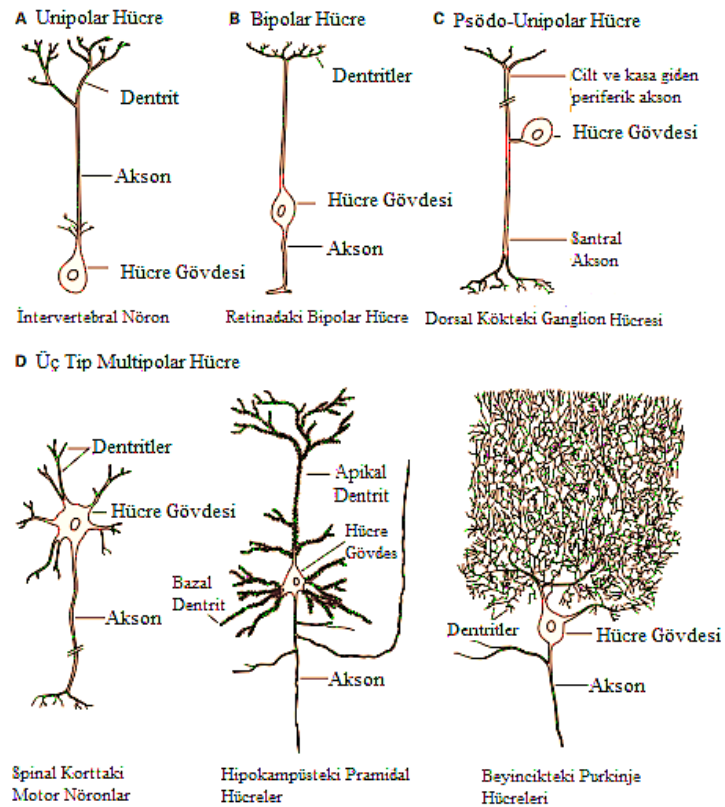
1- Unipolar nöronlar: Gövdelerinden çıkan tek bir uzantıları vardır.

2- Bipolar nöronlar: Nöron gövdesinden tek akson ve tek dendrit çıkar. Vestibüler, kohlear ganglion ve koku epitel hücreleri, bu nöron tipine örnek olarak verilebilir.

3-Pseudounipolar nöronlar: Nöron gövdesinden tek bir dal çıkar, bu dal santrale ve perifere giden iki ana dala ayrılır. Santral dal santral sinir sistemine gider, periferik dal vücuttaki hedef organa gider. Bu tip nörona örnek olarak arka kök gangliyonu verilebilir.

4- Multipolar nöronlar: En sık bulunan nöron tipidir. Nöron gövdesinden tek bir akson ve çok sayıda dendrit çıkar. Purkinje ve piramidal nöronlar bu tipe örnektir.

Nöronlar uzantılarına göre sınıflandırılırken, uzantılarının sayısı, şekil ve uzunluğuna göre gruplara ayrılır (31) (Şekil 3).



Şekil 3. Nöronlar uzantılarına göre sınıflandırılması

Nöronlar fonksiyonlarına göre 3'e ayrılır (30):

1- Duyu nöronları (Afferent nöronlar): Duyuları dentritleri aracılığıyla alırken, aksonları ile santral sinir sistemine impulsları iletir.

2- Motor nöronlar (Efferent nöronlar): Santral sinir sisteminden kaynaklanıp, kaslara, bezlere, diğer nöronlara impulsları götürür.

3- İnternöronlar: Ara nöronlardır. Santral sinir sisteminde yerleşmiştir.iletici ve bütünleyici olarak görev yaparlar. Nöronlar arasında bir ağ sistemi oluştururlar.

Periferik sinirlerin yapıları kesitsel olarak üç katmanlıdır. Bunlar endonörium, epinörium ve perinöriumdur. Endonörium aksonların çevresini sarmakla beraber aslında siniri mekanik etkilere karşı korumaz. İnce kapillerler ve mikrodamarlar sahiptir (32). Endonöriumla çevrilmiş olan akson grubuna fasikül olarak adlandırılır. Perinörium denen ince fakat güçlü bir konnektif doku fasikülleri çevreleyerek bu yapıya destek sağlarlar. Perinöriumun birçok önemli işleve sahiptir bunlar; kan-sinir bariyerini destekleyerek sinirde hemostazı ve endonöriumun vasküler ve ekstravasküler boşluktaki ani değişikliklere karşı korunmasını sağlamak olarak sayılabilir (33). Epinörium sinirin en dış tabakasını oluştururken tüm fasikül demetlerini sarmaktadır. Kesitsel olarak sinirin büyük bir alanını, yaklaşık olarak %30-70'ini oluşturur (26). Sinire biçimini vermesinin yanında sinir demetlerini mekanik etkilere karşı da korur (34). Endonörium longitudinal oryantasyonlu iken, perinörium ve epinörium sirkumferansiyel oryantasyonludur (35).

proteinler, istisnaları olmakla birlikte genellikle glikoprotein yapısında olup, protein sıfır (P0), periaksin, periferik miyelin proteini (PMP), epitelyal kadherin bunlardan birkaçına örnek olarak verilebilir. Myelinde en fazla bulunan protein yapısı olarak P0 proteini gösterilmiştir (29). Akson yapısı 1 μm 'den küçük olan sinirler genellikle miyelin yapısı içermezken, büyük çaplı somatik sinirlerin neredeyse hemen hemen hepsi miyelin kılıf ile sarılmıştır. Postganglionik otonomik liflerin hemen hemen hepsi, kas liflerinin %50'si kutanöz sinirlerin ve dorsal spinal köklerin %75'i, miyelin içermeyen sinir yapılarına örnek olarak verilebilir (36).

2.2. Periferik Sinirlerin Sınıflaması

Sinirde miyelin kılıf olup olmamasına göre, aksiyon potansiyelinin iletim hızları değişir, miyelin kılıflı olan sinirlerin iletimleri daha hızlıdır (37). Sinir lifleri iletim hızları ve çaplarına göre 3 gruba ayrılır.

1- A Grubu lifler:

İleti hızları 15-100 m/sn arasındadır.

- Çapları 2.5-22 μm dir.

- Miyelinli somatik afferent liflerdir.

2- B grubu lifler:

- İleti hızları 3-15 m/sn arasındadır.

- Çapları 3 μm 'dir.

- Miyelinli otonomik preganglionik liflerdir.

3-C grubu lifler:

- İleti hızları 0.3-1.6 m/sn arasındadır.

- Çapları 0.2-1.5 μm 'dir.

- Miyelinsiz visseral ve somatik afferent lifler ile postganglionik liflerdir. (38, 39).

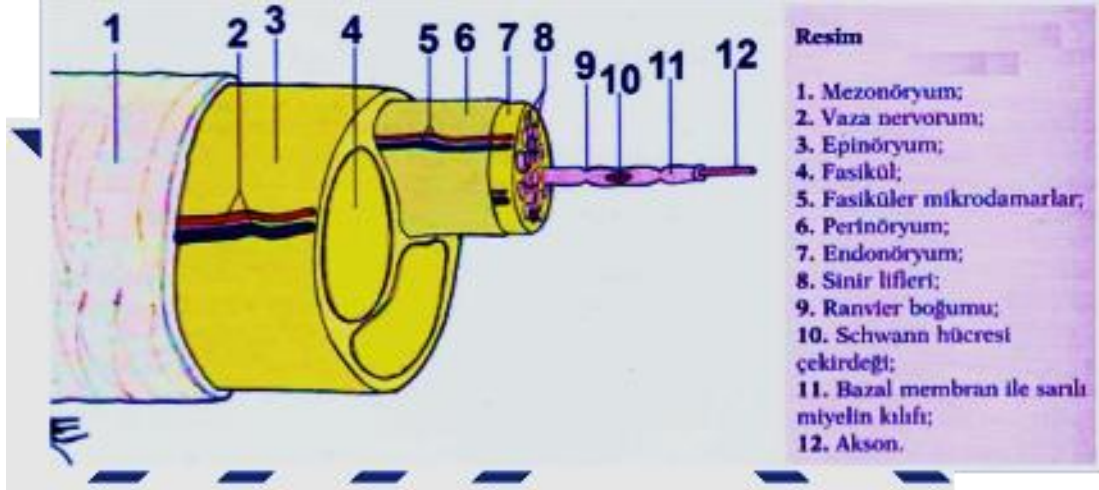
2.3. Periferik Sinir Kılıfları

Endonöryum, perinöryum ve epinöryum olarak adlandırılan 3 ayrı destek bağ dokusu periferik sinirleri çevreler.

Nöronal olmayan hücreler ve nöronal aksonları çevreleyen bağ dokuları, sinir için karmaşık bir stromal bağ dokusu iskeleti sağlar ve sinir hasarlarının anlaşılması ve sınıflandırılmasında önemli bir yere sahiptir. Endonöryum aksonları tek tek saran en derin yapısal katman olarak bulunur.

Endonöriumun etrafını saran perinöryum tabakası fasiküller oluşturmak için aksonları bir araya toplar. Epinöryum sinirin en dışında bulunan bağ dokusu yapısıdır ve iki bölümden oluşur. Epifasiküler epinöryum fasiküller arasında dağılmış bir halde bulunurken, epinöral epinöryum sinirin gövde kısmını çevreler. Mikrodamarlar, kademeli olarak dallanarak aksonlara kan dolaşımını sağlayan ana yapılardır. Periferik yerleşimli olarak bulunan epinöral damarlar, bu dağılımları nedeniyle, sinirin daha derin damarlarına göre travmaya daha hassas ve kırılganlardır (40).

Endonöral doku bir miktar gerilme gücüne sahip olsada bu sinire yeterli gerilme gücünü ve elastikiyet yapısını sağlamamaktadır. Sinire gerilme gücü ve elastikiyet veren ana bileşen perinöryumdur. Bu kılıf aynı zamanda membranlar arasında bir difüzyon bariyeri oluşturarak, difüzyonun ana belirleyicilerindendir. Perinöral terimi genellikle perinöryum yerine kullanılsa da yanlış bir kullanma biçimidir. Perinöral, sinir gövdesi etrafındaki ve perinöryum bir fasikül etrafındaki anlamına gelir; iki terim birbirinin yerine geçemez. Yüzeysel epinöryum, sinire kord benzeri bir görünüm ve kıvam veren ve çevre dokulardan kolayca ayrılabilmesini sağlayan bir dış kılıf oluşturur. Derin fasyal veya paranöral doku, kaslar, sinirler ve damarlar gibi özelleşmiş yapılar arasındaki boşluğu dolduran, bunları gevşek bir şekilde birbirine bağlayan ve birinin diğerinin hareketine izin veren adsız, özel olmayan gevşek bağ dokusudur. Bu doku, sinir gövdeleri ile bu şekilde ilişkilendirilse de, dış sınırları kesin bir epinöryal doku kılıfı tarafından açıkça belirtilen sinir gövdesinin bir bileşeni olarak kabul edilmez (41).



Şekil 5. Periferik sinir kılıfları (42)

2.4. Periferik Sinir Yaralanmaları

Yaralanma şiddeti, yaralanmaya neden olan kuvvetin büyüklüğü ve bu şiddete maruz kalma süresi periferik sinirlerin yaralanmasında ve bu yaralanmanın derecesinin belirlenmesinde rol oynar. Periferik sinir yaralanmalarını değerlendirmek için bazı skalalar oluşturulmuştur. Bu skalalarda genellikle periferik sinirlerin yaralanmasında oluşan yapısal hasarın büyüklüğünün değerlendirildiği, altta yatan travmayı meydana getiren mekanizmaların tanımlandığı, fonksiyonel olarak sonucun tahmin edilebildiği ve uygun tedavi yaklaşımlarının oluşturulduğu bazı sınıflandırmalar yapılmıştır, bunların ikisi pratikte sık olarak kullanılmaktadır (43).

1. Seddon sınıflaması: Cohen tarafından 1941 periferik yaralanma skalalarından ilki oluşturulmuş olup daha sonra bu sınıflandırma Seddon tarafından 1947 yılında tekrar getirilmiştir. Seddon sinir hasarını nöropraksi, aksonotmezis ve nörotmezis olarak 3 gruba ayırmıştır (44-46) (Tablo 1).

Tablo 1. Seddon sınıflaması

Sunderland	Seddon	Görülen Patolojiler
Derece-1	Nöropraksi	Lokal miyelin yaralanması
Derece-2	Aksonotmezis	Sadece intranöral aksonun ayrılması
Derece-3	Aksonotmezis	Sadece endonörium ve aksonun ayrılması
Derece-4	Aksonotmezis	Akson, endonörium ve perinöriumun ayrılması
Derece-5	Nörotmezis	Epinöriumda dahil tüm elemanların ayrılması
Derece-6*	Karışık	İlk 5 yaralanma derecelerinin kombinasyonu

*Sunderland'ı modifiye eden Mackinnon kriterlerine göre

Nöropraksi, aksonal bütünlük bozulmadığı halde sinir segmentindeki iletinin azalması ya da tam olarak kesilmesi durumudur. En hafif sinir yaralanması olarak nitelendirilen tam bir rejenerasyonun oluşmadığı, durumlar için kullanılır. Bu tipte Wallerian dejenerasyon bulunmaz. Sinir ileti, lezyonun proksimal ve distalinde korunmuştur; ancak ileti lezyondan karşı tarafa geçmez. Direkt mekanik kuvvetler, vasküler olaylara sekonder iskemik olaylar, metabolik olarak yetersizlik ve sinirlerde demiyelinizasyona neden olan patolojiler ve toksinler nöropraksi oluşumuna zemin hazırlayabilir Patolojik nedenler, metabolik yetmezlik gibi durumlar düzeltilebilir ise ve remiyelinizasyon oluşursa iletim tekrar sağlanmış olur. Nöropraksik hasarlanmalar kesin olmamakla beraber genel olarak geri dönüşümlü hasarlanmalardır. Tam olarak iyileşme günler veya haftalar içerisinde oluşabilen uzun süreçler gerektirir. Bu tip yaralanmada motor, propriosepsiyon duyusu, dokunma duyusu, sıcaklık duyusu, ağrı duyusu ve sempatik fonksiyonlar sırasıyla etkilenir. İyileşme sırasında ise genellikle bu sıralamanın tersi söz konusudur. Genellikle ilk kaybolan duyu son olarak iyileşir (43).

Aksonotmezis, bu yaralanma tipinde aksonal rejenerasyonu destekleyen çevresel bağ dokusu korunmuşken, asıl olarak aksonların kesilmiştir. Nöropraksiden farkı Wallerian dejenerasyon gelişir, iyileşme genellikle tamdır. Yaralanmanın distalinde Wallerian dejenerasyon gelişmesinden sonra distaldeki sinire direkt olarak verilen elektriksel uyarı, sinirlerde ileti ve kas uyarımı oluşturmaz.. Travma bölgesinde distal sinir ileti, travmadan sonra genellikle 24-72 saat civarında kaybolmaya başlar. Motor, duyu ve sempatik fonksiyonların hepsi birden kaybolur. Bağ doku ağının korunması ile gelişen aksonal rejenerasyonla birlikte genellikle tam düzelme sağlanır. Schwann hücreleri sayıca artar ve rejenerasyon oluşan aksonlarda uzunlamasına kanallar (Bungner bantları) meydana gelir. Aksonotmezis tipi yaralanmalarda iyileşme nöroprakside olan iyileşmeye göre daha yavaş olup genellikle aylar içerisinde oluşur. Retrograd olarak aksonal kaybın büyüklüğü, hedef kaslar veya duysal end organlarda tekrardan innerve olma ve rejenerasyona uğrama zamanı gibi birkaç değişik faktöre iyileşmenin zamanı ve süresini belirler.

Duyu liflerinde Tinel bulgusunun ortaya çıkması rejenerasyonun ilerlemesi ve izlenmesi hakkında fikir vericidir (43).

Nörotmezis, en şiddetli yaralanma şekli olup, sinirlerin akson, myelin ve bağ dokusunun parçalanması ile karakterizedir. Bu sebeple rejenerasyon aracılığıyla iyileşme oluşmaz. Sinirin dış tabakasının bütünlüğünün korunduğu, ancak sinir içinde fibrozisle sonlanan bir yaralanma tipi olması sebebiyle aksonal rejenerasyonun engellendiği yaralanmaları ve devamlılığın tam olarak kaybolmuş olan yaralanma çeşitlerini içerir. Cerrahi olarak skar dokusunun uzaklaştırılması aksonal rejenerasyon oluşması ve sinirin devamlılığının sağlanması için olmazsa olmazdır (43).

2. Sunderland Sınıflaması: Sunderland, 1951 yılında periferik sinir yaralanmaları 5 farklı dereceye ayıran yeni bir sınıflandırma metodunu dile getirmiştir. Seddon tarafından oluşturulan bu sınıflandırma metodunda birinci ve ikinci derece yaralanma, Seddon sınıflamasında nöropraksi ve aksonotmezis olarak karşılık bulmaktadır.

1. derece yaralanma: Sinir dokusunda bütünlüğün devam ettiği bu yaralanma biçimi Seddon sınıflamasında nöropraksi olarak karşılık bulmaktadır. Aksonlar ve sinir kılıfı yapısal olarak sağlamlığını korumaktadır. Yapısal olarak sağlam görünmesine rağmen travma bölgesinde bulunan sinir segmentinde ileti kaybı söz konusudur. Lezyon bölgesiyle sınırlı olan bu ileti kaybı distal bölgeyi etkilememiş olup, elektrofizyolojik çalışmalarla gösterilebilir. Ön planda motor fonksiyonlarda daha fazla kayıp olmasına rağmen zaman zaman duyu kayıpları da buna eşlik edebilir. Klinik uygulamada kullanılan turnikenin yaratmış olduğu gibi daha çok lokal basınç ihtiyacı olan durumlar ve kompresyon nöropatilerinin erken döneminde ortaya çıkan sinir yaralanmaları bu grupta incelenir. Aksonal ileti, genellikle kesin olmamakla birlikte 6-8 hafta içinde tamamen veya tama yakın olarak düzelir.

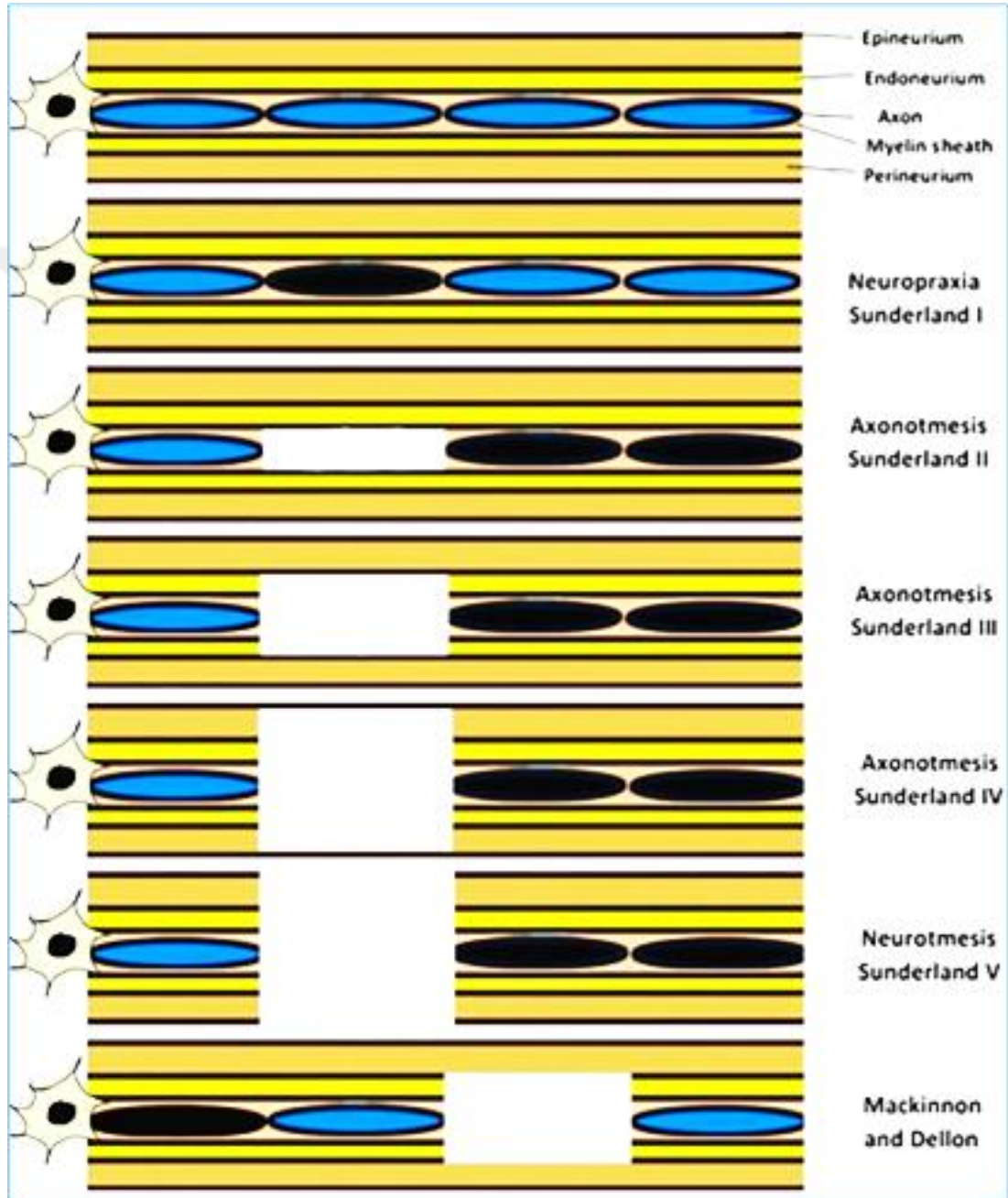
2. derece yaralanma: Seddon'un sınıflamasındaki aksonotmezise olarak karşılık bulmaktadır. Sinir kılıfı yapıları sağlam olmasına rağmen, aksonun bütünlüğü kesintiye uğramıştır ve distal segmentte Wallerian dejenerasyon gelişmiştir. Schwann hücre kılıfının korunduğu yaralanmalar rejenerasyon gelişeceğinden daha iyi prognozlu olarak seyretmektedir. Akson bütünlüğü bozulduğu için tam veya tama yakın iyileşme uzun süre gerektirir.

3. derece yaralanma: Endonöral tabaka ile Schwann hücrelerinin bazal laminası ve aksonların hasarlanmasını içerdiği halde, perinöryum yapısının sağlam olduğu, bu sebeble sinirin fasiküler yapıları korunduğu yaralanma tipidir. Wallerian dejenerasyon vardır, özellikle retrograd dejenerasyon çok şiddetlidir. Yaralanmaya birlikte olan veya yaralanmaya sekonder olarak gelişen iskemi, ödem, kanama durumları sonrasında ortaya çıkan interfasiküler fibrozis aksonal rejenerasyonun oluşmasını kısıtlar hatta ve hatta oluşması için engel teşkil eder. Rejenerasyon oluşmaması sebebiyle tam iyileşme gözlemlenemez. Rejenere olan aksonlar kendi gerçek fasikülleri ile çevrilidir, fakat kendi endonöral tabakaları içinde değildirler. Kendi endonöral tabakaları içinde olmayan aksonlar hatalı yönde iyileşmeye zemin hazırlayabilir. Bu yaralanma sınıfında, aksonometezisin aksine Tinel bulgusu fonksiyonel iyileşmenin takibinde ve rejenerasyonun izlenmesinde güvenilir bir bulgu olmaktan çıkmıştır. Üçüncü derecedeki yaralanmadan sonra iyileşme sürecinin, ilk 2 tipe göre daha uzun zamana ihtiyacı vardır.

4. derece yaralanma: Perinöryumdaki yaralanmalar ve bu yaralanmalar neticesinde parçalanmış olarak bulunana fasikülleri tanımlamak için kullanılır. Solid skar dokusu (nöroma)nın oluştuğu, sinir gövdesinin bütünlüğünün korunduğu yaralanma çeşitidir. Üçüncü düzeydeki yaralanma tipine göre retrograd olarak daha şiddetli bir yaralanma vardır. Uygun sonlanma gösteren akson sayısı azalmıştır. İyileşme sınırlı bir seviyede kalır. Hasarlı segmentin cerrahi olarak eksize edilmesini ve uygun bir şekilde sinir onarımını içeren yaklaşımlar bu tip yaralanmaların tedavisinde mutlaka yapılmalıdır.

5. derece yaralanma: Epinöral bütünlüğün bozulduğu bu yaralanma çeşidi Seddon sınıflandırmasında nörotmezis olarak karşılık bulmaktadır. Ayrılmış olan sinir uçları ayrı kalabileceği gibi fibroblast, Schwann hücresi ve rejenere aksonlardan meydana gelen skar köprüleri ile bir araya gelebilmektedir. Rejenerasyonun oluşması için proksimal nöroma ve distal soğan oluşması büyük engel yaratmakla birlikte, tedavinin şekillenmesine de öncülük eder. Uygun cerrahi onarımla iyileşme şansı olsa bile, diğer yaralanma çeşitlerine göre iyileşme süresi daha uzun olarak gözlemlenmiş ve iyileşme oranı daha az olarak bulunmuştur.

6. derece yaralanma: Kombinasyonlar şeklinde ki yaralanma çeşitlerinin tarif etmek için kullanılır. Birçok farklı yaralanma biçimini barındırabilir. Bu tip, Mackinnon ve Dellon tarafından yapılan güncelleme sonrası Sunderland sınıflanmasına eklenmiştir (43).



Şekil 6. Periferik sinir yaralanmalarının sınıflamasında çeşitli sınıflama sistemlerinin şematik gösterimi (47)

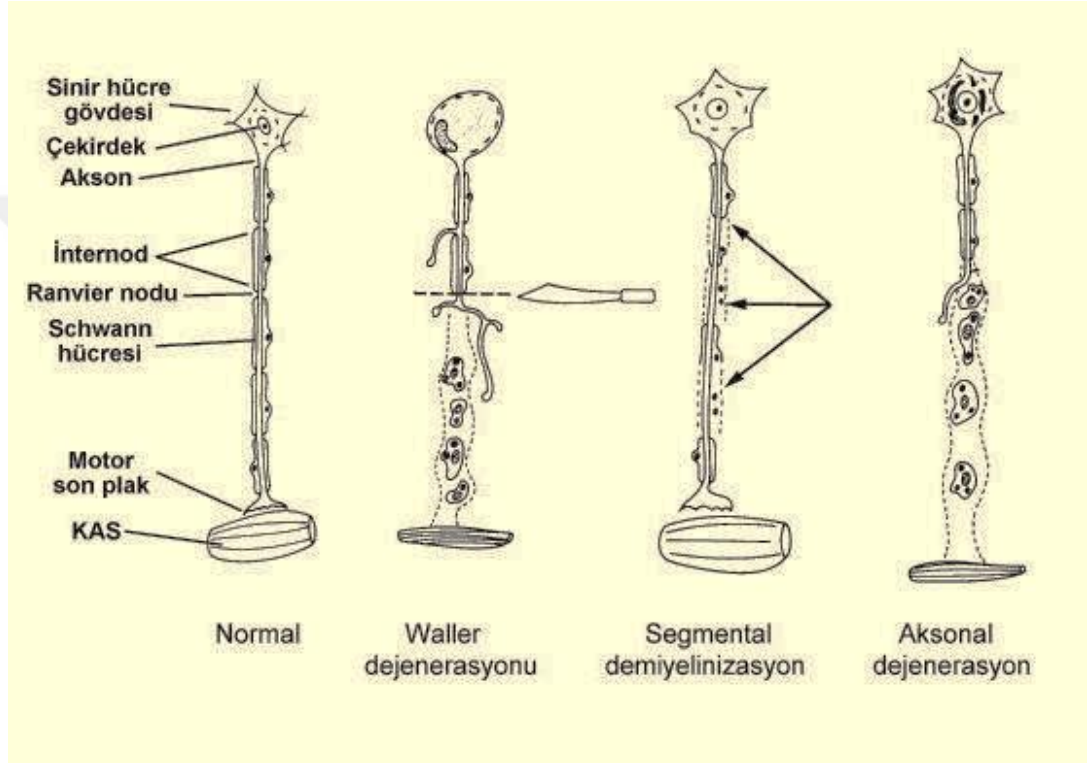
2.4.1. Periferik Sinir Yaralanmalarının Patofizyolojisi

PSY'larının yaklaşık %70'i crush, iskemi, traksiyon, elektrik akımı ve vibrasyon gibi sebepler sonrasında ortaya çıkmaktadır (48). Crush yaralanmalarda hem travmatik hem de vasküler faktörlerin etkisi birlikte gözlemlenirken, crush tipi yaralanmalar aksonometezis için tipik örnek olarak verilebilir. Aksonetmezis tipi bir yaralanma için direkt bir travma olmazsa olmaz değildir, indirekt tramvalara bağlı olarak da gelişebilir. Yeterli süre ile yeterli şiddette bir bası uygulanmasını takiben aksonetmezis tipinde bir lezyon oluşturabilir ve oluşturulan bu lezyon dolaşım arresti yapıp, iskemi ve lokal biokimyasal reaksiyonların oluşmasını indükleyebilir (49). Özellikle periferik yerleşen epinöral damarlar kompresyona derin yerleşimli endonöral damarlardan daha hassas ve dayanıksızdır (35). Permiabilite artışı ve endotelial hasarın birarada olması sonucunda intranöral bölgede önemli bir basınç artışı oluşmaya başlar. Endonöryum elektrolit konsantrasyonlarında değişiklik oluşur, sirkulasyon sağlanmazsa sinirde Wallerian dejenerasyon gelişir (37). Lezyon düzeltildikten sonra oluşan reperfüzyon durumu dolayısıyla reaktif oksijen radikalleri (ROS) ve laktik asidoz gelişebilir (49, 50). Serbest O₂ radikallerinden köken alan lezyonlar antioksidaz enzimler olarak adlandırılan superoksit dismutaz (SOD) veya katalaz, askorbik asit, alfa lipofilik asit gibi protein yapısındaki maddelerin devreye girmesiyle azaltılabilir (51-53). Lipit peroksidasyon fenomeninin indikatörü gibi davranan Malondialdehit (MDA) reperfüzyon lezyonlarının sonrasında yapılan ölçümlerde, genellikle artmış olarak bulunur (54).

İki mekanizma end organ denervasyonu gelişimi sonrası rejenerasyon oluşumunu açıklar: bunlardan birincisi sağlam aksonlardan kollateral dallanma, ikincisi ise yaralanmış aksonların rejenerasyonudur (55). Kollateral dallanma özellikle aksonların %20-30'unun hasarlandığı geri kalanının korunduğu durumlarda en sık karşımıza çıkan onarım şeklidir. Kollateral dallanma aracılığıyla iyileşme, genellikle yaralanmadan sonraki ilk 4 gün içinde başlar ve 3-6 ay arasına uzayan süreler sonrasında sonlanabilir (56). Aksonların %90'ından fazlasının hasar aldığı crush yaralanma gibi ciddi durumlarda rejenerasyon aracılığıyla oluşan onarım ön plana çıkmaktadır (57).

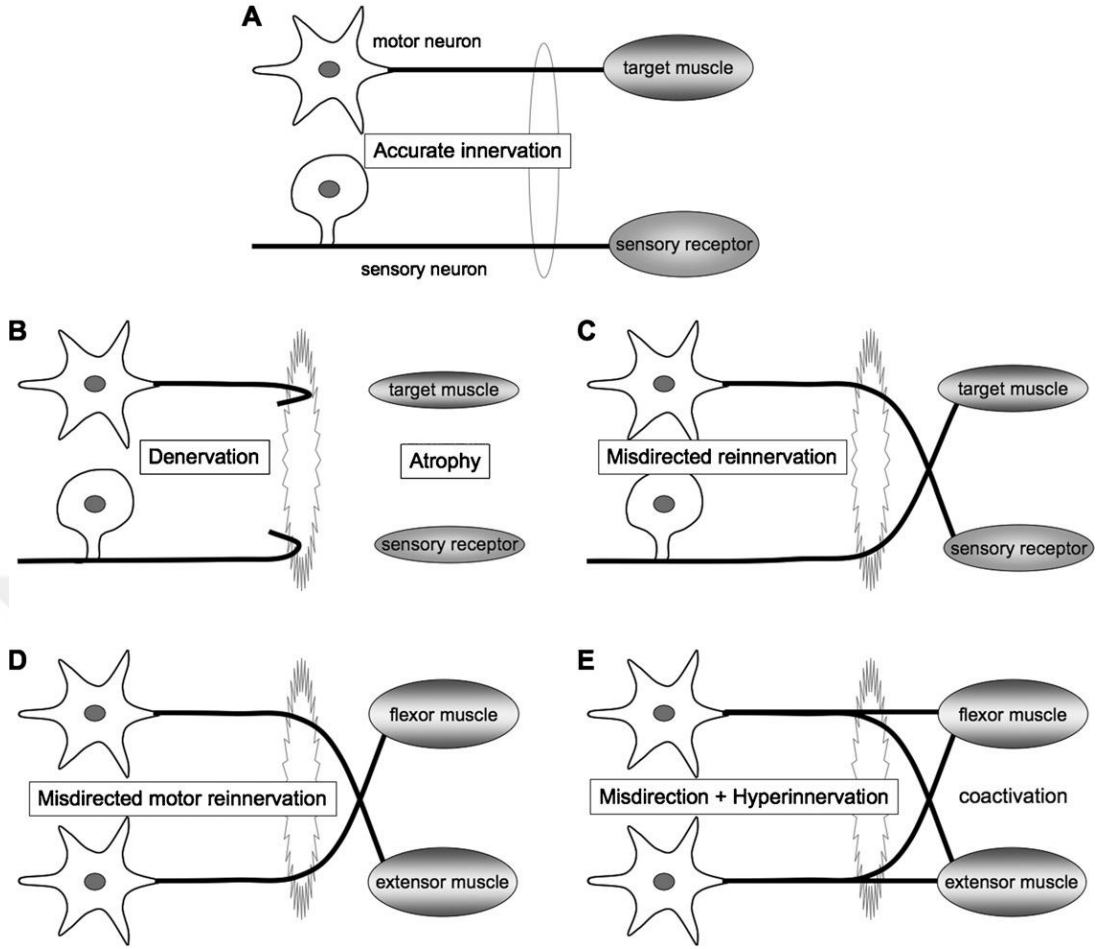
2.4.2. Periferik Sinir Dejenerasyonu ve Rejenerasyonu

Önemli boyuttaki sinir yaralanmalarında, yaralanma oluşan bölge ile birlikte akson proksimali, distali ve sinir hücresinin gövdesinde de yapısal ve fonksiyonel değişiklikler gözlemlenebilir (25). Wallerian dejenerasyon hasarlanan bölgenin distalindeki bütün miyelinli ya da miyelinsiz liflerde meydana gelir (58).



Şekil 7. Akson dejenerasyonu (59)

Periferik siniri tutan herhangi bir yaralanmada aksonal devamlılığın bozulduğu yerin proksimalinde sınırlı bir dejenerasyon oluşur (25). Nükleus çapında artma ve santral kromatolisis nöronda meydana gelen değişikliklerdir. Meydana gelen bu yapısal değişiklikler rejenerasyonu için gerekli olan temel proteinlerin sentezlenebilmesi için yaptığı metabolik sürecin göstergesi olarak yorumlanır (60, 61).



Şekil 8. Motor ve duyuşal hedeflerin normal doğru innervasyonunu bozan periferik sinir rejenerasyonunun özgünlüğünün olmamasından kaynaklanan problemler (A). (B) Abortif rejenerasyon, kronik hedef denervasyon ve atrofiye yol açar. (C) Aksonların uygunsuz hedeflere yanlış yönlendirilmiş rejenerasyonu. (D) Aksonların işlevsel olarak uygun olmayan kas hedeflerine yanlış yönlendirilmiş rejenerasyonu. (E) Birkaç farklı nöronun aksonlarını yenileyerek kas hedeflerinin hiperinnervasyonu.

2.4.3. Sinir Hücre Gövdesindeki Değişiklikler

Aksonal yaralanma sonrasında, sinir hücre gövdesi hacim olarak büyümesi, hücre çekirdeği perifere doğru ilerlemesi, nissl cisimcikleri ve granüllü endoplazmik retikulumların yıkılarak kaybolması ilk altı saat içinde görülür ve bu değişikliklere sekonder olarak sitoplazmanın yapısında birtakım farklılıklar oluşması kaçınılmazdır. Kromatoliz bu olayların bütününe verilen ortak isimdir. Hasar sonrası 2. veya 3. haftada pik değerine ulaşan bu değişiklikler, rejenerasyon sürecinde de önemli rol almaktadır (3).

Sinir hücresinde oluşan değişikliklerin derecesini etkileyen faktörler; hasarın şiddeti ve yaralanmanın ne kadar proksimalde olduğuna göre derecelendirilir. Kromatoliz ile hücre onarım mekanizmaları ilk altı saat içinde başlamış olsa bile, bu ne yazık ki hücrenin ölmesine engel değildir (10). Hücre gövdesine çok yakın olarak gelişen yaralanmalar hücre ölümüne daha sık neden olmaktadır (10). Duyu nöronları, motor nöronlara oranla daha çok hücre ölümüyle karşı karşıya kalmaktadır (8).

2.4.3. Proksimal Segmentteki Değişiklikler

Distal segmenttekine benzeyen bir dejenerasyon yaralanmanın proksimalinde de gelişmeye başlar. Rejenerasyon ünitesi olarak adlandırılan proksimal kesik uçta terminal ve kollateral aksonal tomurcuklanmalar 24 saatlik latent periyod sonrası oluşmaya başlar. Büyüme konisi tomurcukların uç kısımlarında yer alan bölgelerdir (4, 62). Aktin filamanları ve miyozin proteinleri büyüme konisinin yapısında bulunur. Filapoid çıkıntıların oluşması bu sayede olur ve hareketlenmeyi sağlar. Büyüme konisinin, distal sinir segmentindeki Schwann hücre kolonlarına (Büngner bantları) ve Schwann hücrelerinin bazal laminasında yer alan fibronektin ve laminine affinitesi yüksektir (nörotropizm). Bu affinite durumu aksonal tomurcukların büyüme yönünü tespit eden faktörlerden biridir. Bazal lamina ise ilerleme için uygun olan çevreyi oluşmasında rol alır (63, 64). İlk olarak 1928 yılında Cajal periferik sinir rejenerasyon kapasitesini ve nörotropizmi, ortaya çıkaran kişi olmuştur (64).

2.4.4. Distal Segmentteki Değişiklikler

Distal sinir segmentinde akson ve miyelin kılıfta oluşan hücresel dejeneratif değişikliklere wallerian dejenerasyon adı verilir. 1850 yılında Waller isimli araştırmacı bu olaguyu ortaya çıkarmıştır. Wallerian dejenerasyon ile akson ve miyelin kökenli artıkların temizlenmesine yardımcı olurken, rejenerasyon sonrası büyüme ve gelişme için gerekli ortamın hazırlanması da bu sayede sağlanır (36). Bazal lamina boyunca sıralanan schwann hücreleri, büngner bantlarını oluştururlar. Endonöral tüp orta kısımda oluşur ve içi boş bir yapıdadır (36). Proteolitik enzimler aksoplazmik hücresel iskeletin yıkılmasından sorumludur. Miyelin fagositotuzu

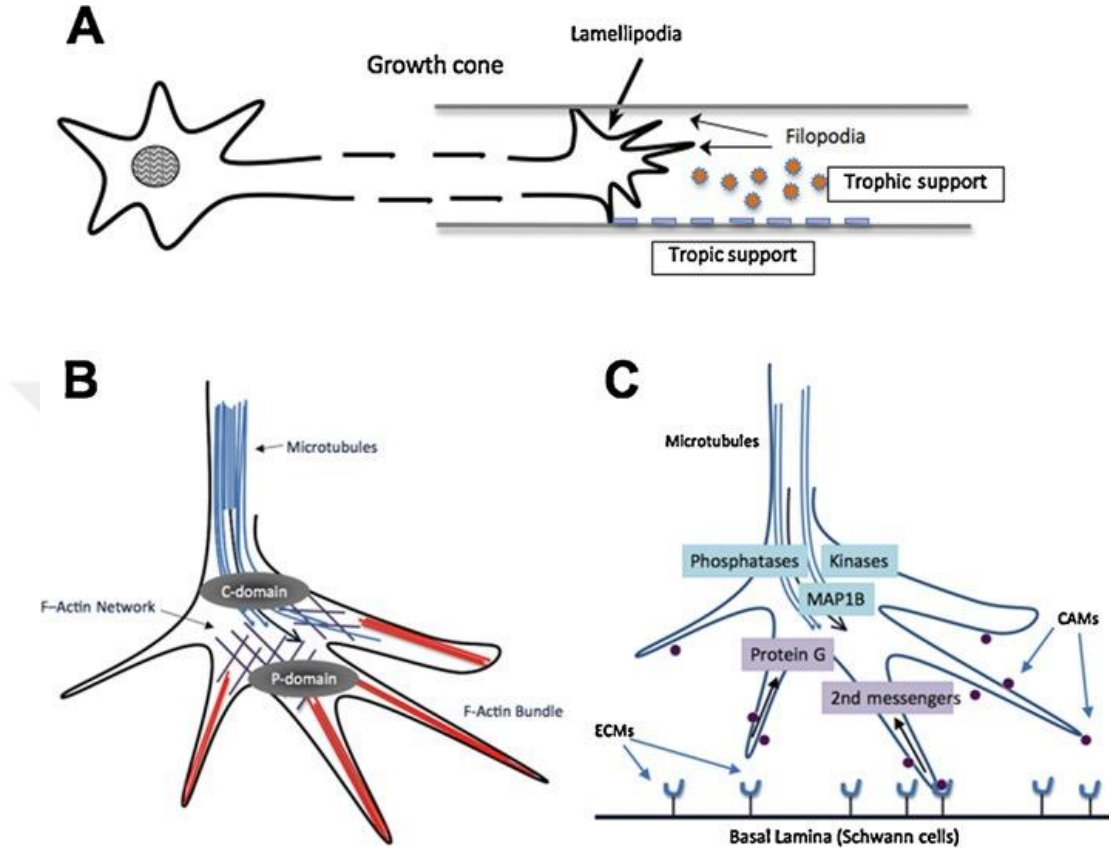
Schwan hücreleri ve makrofajlar tarafından meydana getirilir. Hasarlı dokunun tümünün temizlenmesi aylar sürebilir (4, 36).

Tomurcukların proksimal sinir güdüğünden distale doğru yer değiştirmesinde endonöral tüp klavuzluk yapar. Endonöral tüp klavuzluğunda oluşan bu yer değiştirme sinir iyileşmesinin başarısını etkileyen en önemli parametredir. Nöroma oluşması bazı tomurcukların bağ dokusu içerisine yer değiştirmesi sonucunda gerçekleşir. Büngner bantlarını takip eden tomurcuklar buradan periferik doğru uzanıp hedef merkezlerine doğru yer değiştirirler (8).

Rejenerasyon hızı proksimalden distale doğru gittikçe azalmaya başlar, proksimal de rejenerasyon daha hızlı gelişir. Rejenerasyon hızı, hasar merkezinin sinir hücre gövdesine uzaklığı ile ters orantılı olarak hesaplanır (64). Distal sinir segmentinin vasküler ağında yaralanma sonrası; ilk başta lokal faktörlerin de etkisiyle damar endotelinde vazokonstriksiyon gelişir, vazodilatasyon ise ilerleyen dönemlerde vazokonstriksiyon cevabından sonra oluşur. Optimal şartlardaki aksonal rejenerasyondan sonra bile normal kan akımının ancak ve ancak %60-80'ine kadar bir düzelme sağlanır (36).

Büyüme konisi üç ana adımda ilerler: çıkıntı, tıkanma ve konsolidasyon . Büyüme konisi, işlevsel olarak spesifik üç bölge gösterir: bir merkezi alan (C alanı), bir geçiş bölgesi (T bölgesi) ve bir çevresel alan (P alanı) T bölgesi, mikrotübülün zengin C bölgesi ile aktin açısından zengin P bölgesi arasına yerleştirilir. Aktin polimerizasyonu, büyüme konisi membranının çıkıntısını tetikler ve bu, yeni mikrotübül segmentlerinin P-domeni içinde verilmesini ve ayrıca aktin demetleri boyunca stabilizasyonlarını kolaylaştırır. Bu, C bölgesinin öne doğru yer değiştirmesine (engorjman) ve yeni oluşan aksonun daha fazla konsolidasyonuna izin verir. C alanına giren mikrotübüllerin uzak uçlarına çözünür tübülün eklenmesi mikrotübül polimerizasyonuna yol açarken, T bölgesindeki yüksek miyozin konsantrasyonları aktin ağının daralmasına yol açarak bir aktin-filament arkının oluşumunu indükler. Büyüme konisinin en uzak kısmı olan P-domeni, esas olarak aktin filament demetlerinden oluşan filopodia adı verilen birkaç genişlemeyi uzatan membranöz çıkıntılar olan lamellipodia taşır. Aktin polimerizasyonu ve depolimerizasyon arasındaki denge, sabit çıkıntı kuvvetleri üretir, böylece

filopodia'nın büyüme konisinin "dokunaçları" olarak hareket etmesine, mikro ortamı keşfetmek için çekmesine ve itmesine izin verir (65).



Şekil 9. A) Nörotrofik ve nörotropik faktörler, periferik sinir rejenerasyonu sırasında gereklidir ve hücre dışı ortamda bulunan farklı çekici ve itici gradyanlara bağlı olarak lamellipodia ve filopodia'yı genişleten büyüme konisinin yanıtını belirler. Nörotrofik faktörler, NGF, GDNF, BDNF veya NT3 gibi yayılabilir moleküllerdir, nörotropik faktörler ise hemofilik etkileşimleri koruyan laminin, fibronektin ve kollajen veya hücre adezyon molekülleri gibi substrata bağlı ipuçlarıdır. (B) Filopodia ve lamellipodia, büyüme konisinin hareketli yol bulucu parçalarıdır. Filopodia izin verilen bir substratla karşılaştığında, büyüme koni reseptörleri ECM moleküllerine bağlanır. Bu reseptörler, hücre iskeletini yeniden organize eden ve büyüme konisi çıkıntısına yol açan F-aktin liflerine bağlanır. F-aktin polimerizasyonu, zarı çıkıntı alanında ileriye doğru iterken, merkezi alanda zaten stabilize olan mikrotübüller, aktin ağına bağlı olarak lokalize olur ve polimerize olur. (C) Hücre dışı matris, yenilenen nöronların durumunu etkiler ve büyüme konisinin tepkisini belirler. Substratlar ve reseptörleri arasındaki etkileşimler, büyüme konisindeki cAMP gibi ikinci habercilerin hücre içi seviyelerini değiştirir. Ligandlar ve CAM'ler arasındaki etkileşimler, büyüme konisi motilitesinde ve hücre iskeletinin yeniden şekillenmesinde temel bir rol oynayan küçük GTPaz'ları aktive eder.

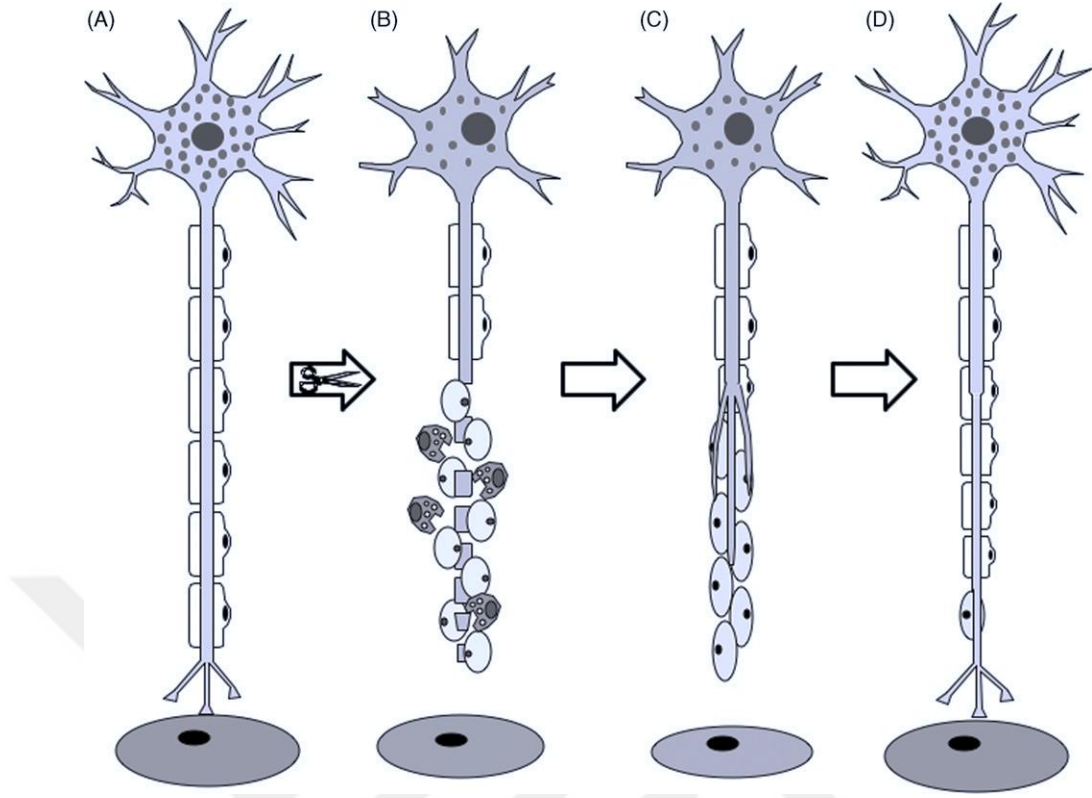
2.4.5. Rejenerasyonda Makrofaj ve Schwann Hücreleri

Nörotrofik faktörler ve Schwann hücrelerinin migrasyonu aksonal rejenerasyonda nörotropizm yönünü belirleyen ana faktörlerdir (8). Makrofajları

fagositoz yetenekleri sayesinde sinir hasarından sonra oluşan artık olan myelin debrisini temizler. Makrofajların bu eşsiz fagositer yeteneği kadar olmasa da Schwann hücreleri de kısmi olan fagositik özellikleri sayesinde, miyelin antijenlerini birbirlerine sunum yaparak, miyelin yıkımında rol oynarlar. Anjiogenezin devamlılığı, aktive makrofajlar bazı büyüme faktörlerinin sentez ve sekresyonunu uyarması ve hasar alanına endotel hücre migrasyonunu arttırması sayesinde olur (5, 64). Sonuç olarak Schwann hücreleri rejenerasyonu üç farklı yolla desteklemektedir. Bunlardan ilki hücre yüzey adezyon moleküllerinin sentezini arttırmaktır. İkincisi laminin, fibronektin, heparan sülfat gibi ekstrasellüler matriks proteinlerini içeren bazal membranı meydana getirmek ve üçüncüsü sinir büyümesini destekleyen bir çok büyüme faktörü ve reseptörlerinin üretiminin arttırılmasını sağlamaktır (11).

Aksonlar hasarlandıktan sonra, aktif bir fagositoz süreci tarafından hızla parçalanırlar. Aksonal temasın kaybı nedeniyle, SH'leri olgunlaşmamış bir fenotipte farklılaşır, çoğalmaya başlar ve miyelinin dejenerasyonuna yardımcı olur. Wallerian dejenerasyonu tipik olarak, SH'lerin önemli bir rol oynadığına inanılan güçlü bir nöroinflamatuvar yanıtı tetikler. Sinirlerle yakın temas halinde olan SH'ler, sinir hasarına ilk tepki verenler arasındadır. Sinir hasarından sonraki saatler içinde TNF, IL-1 α ve IL-1 β gibi proinflamatuvar sitokinlerin üretimini indüklerler.

Daha sonra, bu sitokinler hem Schwann hücrelerinde hem de fibroblastlarda IL-6, GM-CSF ve IL-10 gibi ek immün mediatörlerin ekspresyonunu indükler. Yaralanmadan 1 gün sonra maksimuma ulaşan MCP-1 ve MIP-1 α üretimi, makrofajların hasarlı sinirlere alınmasını teşvik eder. Ayrıca mast hücreleri, hasarlı sinirlerin endonöryumunda birikir ve makrofajların ve nötrofillerin toplanmasına katkıda bulunan mediyatörleri serbest bırakır. Tüm sinire yayılan kanla taşınan monositlerin infiltrasyonu, yaralanmadan 2 ila 3 gün sonra başlar ve makrofaj birikimi yaralanmadan 7 gün sonra zirve yapar. Bu infiltrate bağışıklık hücreleri sitokin üretimini üstlenir ve miyelin döküntülerinin hızlı temizlenmesinden sorumludur. Hematojen makrofajların infiltrasyonundan önce, lokal makrofajlar çoğalır ve immünojenotipik aktivasyon belirtileri ile uyumlu morfolojik değişikliklere uğrar. Bu yerleşik makrofajlar, SC'ler ile birlikte miyelin fagositozuna kolayca katkıda bulunur. Yaralanmadan iki ila üç hafta sonra inflamatuvar yanıt kapanır ve makrofajlar hızla elimine edilir (66).



Şekil 10. Periferik sinir yaralanmasından sonra dejenerasyon ve rejenerasyonun bazı olaylarının şeması. (A) Normal sinir lifi, hedef hücreler ile sinaptik teması sürdürür. (B). Makrofajlar ve Schwann hücrelerin parçalanmış materyalleri fagosite etmesi (C) Bügnerer bantları oluşumu (D) Hedef hücrelerle aksonal yeniden bağlantı ve sinir lifi olgunlaşması (67)

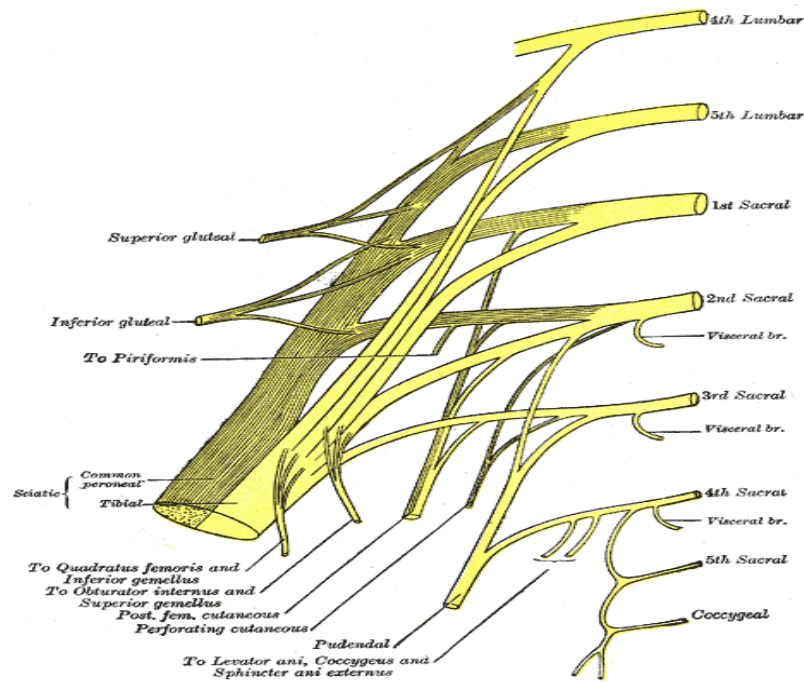
2.4.6. Sakral Pleksus

Pelvis boşluğunda ve sakrum'un her iki ön-yan tarafında bulunan sakral pleksus, lumbosakral trunkus (4. lumbal sinirin küçük bir bölümü ile 5. lumbal sinirin tümünün birleşmesinden oluşur), 1., 2., 3. sakral spinal sinirlerin ön dalları ve 4. sakral sinirin küçük bir bölümünün katılmasıyla oluşur. Üçgen şeklinde olan sakral pleksusun tabanı sakruma, tepesi de foramen ischiadicum majus'a doğru yönelmiştir. Siyatik sinir (nervus ischiadicus) de bu üçgenin tepesinden aşağı doğru sakral pleksusun bir devamı şeklinde uzanır (40).

Sakral pleksusun dalları (40)

1. N. mm. quadrati femoris (L4, L5, S1)
2. N. mm. obtratorii interni (L5, S1, S2)
3. N. mm. piriformis (S1, S2)

4. N. gluteus superior (L4, L5, S1)
5. N. gluteus inferior (L5, S1, S2)
6. N. cutaneus femoris posterior (S1, S2, S3)
7. N. ischiadicus N. tibialis (L4, L5, S1, S2, S3)
8. N. fibularis (peroneus) communis (L4, L5, S1, S2)
9. N. pudendus (S2, S3, S4)



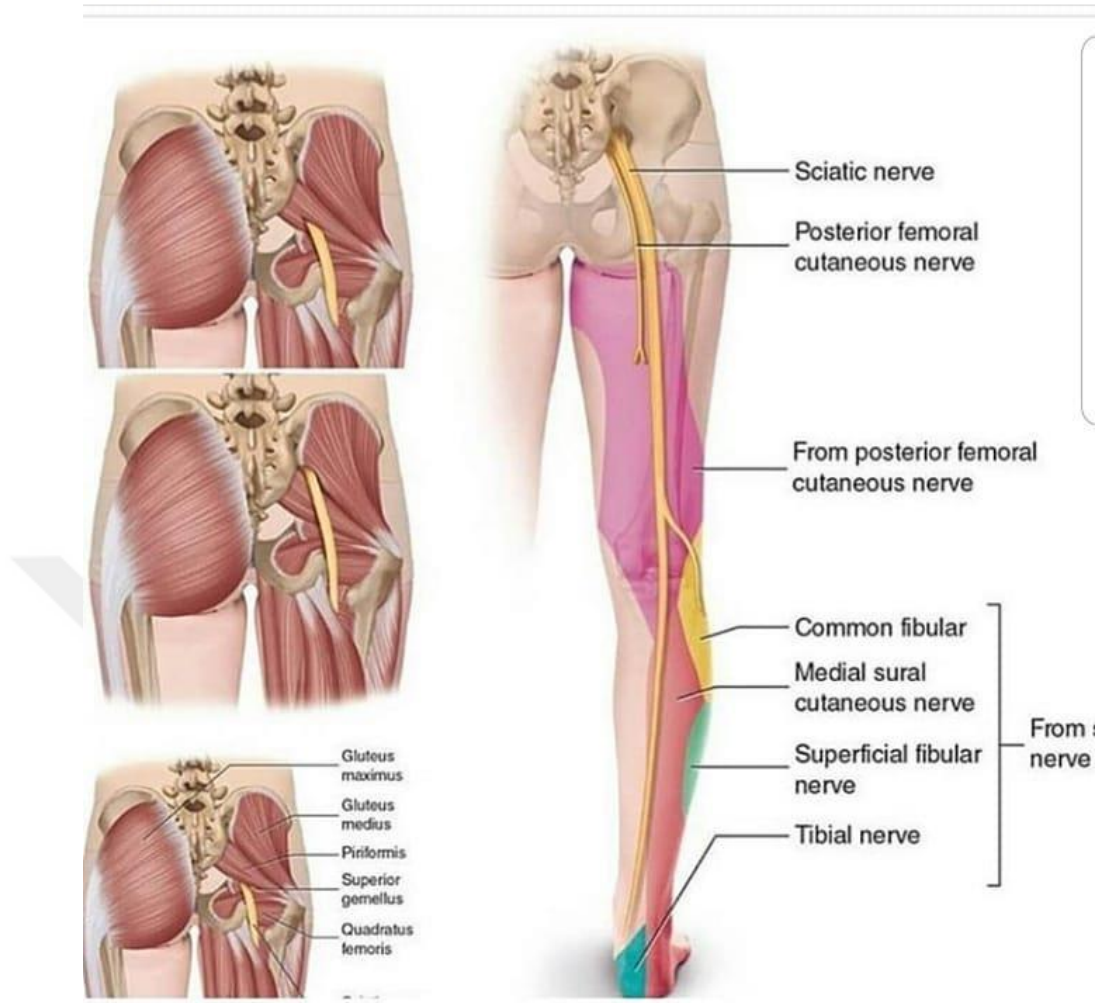
Şekil 11. Sakral pleksus anatomisi

2.4.7. Siyatik Sinir Anatomisi

Vücudumuzdaki en büyük sinir olan siyatik sinir (SN), L4-S3 ventral sinir köklerinden oluşur. Siyatik sinir, köklerin birleşmesinin ardından tek bir sinir gövdesi olarak devamlılık gösterir ve piriformis kasının altındaki daha büyük siyatik foramenden çıkar (41).

Siyatik sinir yaklaşık 2 cm genişliğe ulaşabilir. Siyatik sinir birçok artiküler (kalça, diz) ve musküler dallar vermektedir. Siyatik sinir pelvisi, piriformis altındaki

büyük siyatik foramenden terk eder ve kalçanın dış rotatorlarına (obturator internus, gemellus kaslar ve kuadratus femoris) yüzeysel olarak femurun torakanter majoru ve iskial tüberkülü arasından iner. Siyatik sinire medialde uylugun posterior kutanöz siniri ve inferior gluteal arter eşlik eder. Siyatik sinirin artiküler dalları sinirin üst kısmından köken alır ve eklem kapsülünün posterior bölümünü delerek kalça eklemine innerve eder. Bazen, bu dallar direkt olarak sakral pleksustan kaynaklanırlar. Siyatik sinirin musküler dalları, biceps femoris, semitendinoz ve semimebranoz kasları ve adduktor magnusun iskial başına dağılırlar. Sinirin iki komponenti (tibial ve peroneal sinir) popliteal kıvrımın yaklaşık 4-10 cm üzerinde ayrılarak bacağın alt kısmında kendi traselerinde seyrederek (68). Siyatik sinir beslenmesi a. glutea inferiorun dalı olan a. communis nervi ischiadici aracılığıyla olur (69). Siyatik sinir gluteal bölgedeki herhangi bir yapının inervasyonunu sağlamaz. Ayak ve bacak derisinin büyük bir kısmının duyu inervasyonunu; uyluğun arka tarafındaki kaslar ile bacak ve ayağın tüm kaslarının motor inervasyonunu sağlar. Aynı zamanda alt ekstremitenin tüm eklemlerine artiküler dallar gönderir (69). N. ischiadicus gluteal bölgede m. gemellus superior, m. gemellus inferior, m. obturator internus ve m. quadratus femoris'in arkasında, m. gluteus maximus'un ön tarafında bulunur. Burada n. cutaneus femoris posterior ve a. glutea inferior ile birlikte seyrederek. Uylukta m. adductor magnus'un arkasında ve m. biceps femoris'in önünde bulunur. M. biceps femoris'in uzun başı, siniri yukarıdan aşağıya ve içten dışa doğru arkadan çarprazlar. Sakral pleksusun devamı şeklinde olan n. ischiadicus, pelvis'i foramen infrapiriforme'den terkeder; m. piriformis'in alt kenarından uyluğun alt 1/3'üne kadar uzanır, burada uç dalları olan n. tibialis ile n. fibularis (peroneus) communis'e ayrılır. N. tibialis daha kalın olup n. ischiadicus'un devamı şeklindedir. Siyatik sinir aslında sakral pleksusun arka bölüm liflerinden derive olan n. fibularis communis ve ön bölüm liflerinden derive olan n. tibialis olarak iki sinirden oluşur. Bu iki sinir birlikte, n. ischiadicus adı altında fossa poplitea yakınına kadar, aynı konnektif doku kılıfıyla sarılı olarak uzanır. Ancak fossa poplitea yakınında birbirinden ayrılırlar (40, 69).



Şekil 12. Siyatik sinir anatomisi ve yayılımı

2.4.8. Sıçan Siyatik Sinir Anatomisi

Siyatik sinir sıçanlardaki en kalın periferik sinir olup L4, L5, L6 ve S1'den gelen spinal sinirleri tarafından oluşturulan lumbosakral trunkustan köken alır. Sıçan siyatik sinirinde çeşitli varyasyonlar görülebilmektedir (70). Pelvis içerisinde siyatik sinir adını alıp, iskiyumun dorsal kenarı ile kuyruk sokumu arasındaki derin olukta ilerler ve siyatik çentikten çıktıktan sonra piriformis kasının ventralinde seyrederek. Sırt derisinin yarıya yakın kısmını ve arka bacak kaslarının çoğunu inerve eden siyatik sinirin ana gövdesi piriformis kas seviyesinin 1-2 mm aşağısında kuadratus femoris kasının üzerinden ilerleyerek abduktör femoris fasyasının üzerinde oblik olarak bacağa doğru iner (70). Piriformis seviyesinde siyatığın ana gövdesiyle

birlikte çıkan ince bir dalcık ventrale doğru kuadratus femoris altından geçer ve biceps femoris, semitendinöz ve semimembranöz kaslarının motor inervasyonunu sağlar (70).

2.5. Hiperbarik Oksijen

2.5.1. Hiperbarik Oksijenin Tanımı ve Tarihçesi

HBO tedavisi bir atmosferden (1 ATA= 760 mmHg) daha yüksek basınç altında %100 oksijenin kapalı bir basınç kabinde veya odasında, aralıklı olarak solutulmasıyla uygulanan sistemik bir tedavi yöntemidir. Basınç birimi olarak mutlak (ATA) birimi kullanılır ve 1 ATA, 1 kg / cm² veya 735.5 mm Hg'ye eşittir. 2 ila 3 ATA arasındaki basınçlar genellikle tedavi aralığıdır. 6 ATA'ya varan yüksek basınçlar ise hava embolisi ve dekompresyon hastalığı gibi durumlarda kullanılır (71).

Domicilium isimli bir kabine körükle hava verilmesi ve basınçlı bir ortam oluşturulması yöntemiyle verilen ilk HBO tedavisi 1662 yılında İngiliz rahip Henshaw tarafından gerçekleştirilmiştir (15, 72). Carl Wilhelm Scheele ve Joseph Priestley 1770'li yıllarda oksijeni bulmuş ve oksijenle tedavi uygulanmaya başlanmıştır (72, 73). Junod, Pravas ve Tabarie 1830 yıllarda bu tedaviyi tekrardan araştırmış ve bai hasta gruplarında denemeler yapmışlardır (74). Triger 1840'lı yıllarda, kezon olarak bilinen basınçlı hava tünellerinde uzun zaman geçiren işçilerde eklem ağrıları ve merkezi sinir sistemi (MSS) bulguları olduğunu farketmiş ve bu bulguların, dekompresyon hastalığı belirtilerini oluşturduğunu savunmuştur (75). Paul Bert tarafından 1850'li yıllardan sonra hiperbarik tıp konusundaki en önemli araştırmalara imza atmıştır.

1930'lardan sonra Amerikan ve İngiliz Donanmaları tarafından dekompresyon hastalığının tedavisinde HBO tedavisi denenmiş daha sonra rutin olarak kullanılmaya başlanmıştır ve uzun yıllardır dekompresyon hastalığı tedavisinde ilk seçenek olarak kabul edilmektedir (76). Boereme ve Brummelkamp'ın 1961 yılında HBO'yu gazlı gangrenli bir hastada kullanmaları ile HBO tedavisi klinik uygulamada kabul edilmiş ve 1963 yılında ilk uluslararası HBO toplantısı Amsterdam'da yapılmıştır (71). HBO

endikasyonları sürekli tartışılmış olup bu konu yapılan çalışmalarla sürekli dinamik bir hale gelmiştir. Birçok hastalığın akut veya kronik döneminde tedavide HBO ya başvurulmaktadır (71, 76, 77).

2.5.2. Hiperbarik Oksijen Etki Mekanizması

2.5.2.1. Fiziksel Temeller

Birtakım fiziksel temel prensipleri bilmeden HBO tedavisinin etki mekanizmasını anlamak neredeyse imkansızdır. Kapalı bir ortamda gazların basınç artışı teorisiyle çalışan HBO tedavisini direkt olarak gaz mekanik denklemleri ile ilişkilendirmek mümkün olduğundan, birkaç sabit yasadan bahsetmemiz gerekmektedir.

2.5.2.1.1. Boyle Kanunu

$P \cdot V = k$ (T sabit) P: Basınç V: Hacim k: Sabit

Boyle Kanunu sıcaklığın sabit olduğu durumda belirli bir kütledeki gazın hacmi, basıncı ile ters orantılı olduğu anlatan bir fizik kanunudur. Basıncın artışı, oluşan gaz kabarcıklarının hacmini azaltır. HBO ile tedavi edilen arteriyel gaz embolisi ve dekompresyon hastalığı gibi basınçtan direk etkilenen durumların tedavisinde HBO kullanılması bu basınç hacim fenomeni sayesinde olmuştur. HBO tedavisinin yan etkilerinden biri olan barotravma oluşması yine Boyle Gaz Kanunun açıkladığı sonuçlardandır (78).

2.5.2.1.2. Dalton kanunu

Ortamda bulunan bir gaz karışımının basıncı, karışımındaki her bir gazın ayrı ayrı kısmi basınçlarının toplamına eşittir ilkesine dayanan Dalton Kanunu aşağıdaki formülle ifade edilir (79).

$$P_T = P_1 + P_2 + P_3 + \dots + P_n$$

P_T: Gaz karışımının toplam basıncı

$P_1 + P_2 + P_3 + \dots + P_n$: Karışımdaki gazların kısmi basınçları toplamı Normal şartlar altında, normal soluk esnasında, inspire edilen havanın yaklaşık %21'ini oksijen, %78'ini nitrojen, kalan %1'i ise birtakım farklı gazlar tarafından oluşmaktadır. Deniz seviyesi ideal şartlar altında 1ATA basıncın ifade edilirken kullanıldığı ortamdır. Atmosfer tarafından uygulanan basınç değeri, 1 kg/cm², 760 mmHg veya 1 ATA'ya eşittir. Dalton Gaz Kanununa göre, havadaki oksijenin parsiyel basıncı $21/100 \times 760 \text{ mmHg} = 159,6 \text{ mmHg}$ (yaklaşık 160 mmHg) veya 0,2 ATA olmaktadır. Ortam basıncı 2 kat artacak olursa, oksijenin parsiyel basıncı da doğru orantılı olarak artarak, 320 mmHg veya 0,4 ATA'ya yükselir (79).

2.5.2.1.3. Charles ve Gay-Lussac Gaz Kanunları

Basıncın sabit olup değişmedi koşullarda, gazların hacminin sıcaklıklarıyla doğru orantılı olarak artıp azalacağı Charles tarafından bulunmuştur. Gay-Lussac isimli araştırmacı ise gazın hacminin sabit olduğu kararlı bir durumda gaz basıncının doğrudan sıcaklığına bağlı olduğunu savunmuştur. Bu iki kanun bir formül ile gösterilmiştir.

$$P_1 / T_1 = P_2 / T_2 \quad (V:\text{sabit}) \quad P: \text{Basınc} \quad V: \text{Hacim} \quad T: \text{Sıcaklık}$$

Bu kanunlara göre HBO odalarında sıcaklığın önemi, basınç sürekli takip edilmeli basınç yükselmeleri sıcaklığı da arttıracak için sıcaklık sürekli kontrol edilmelidir (79).

2.5.2.1.4. Henry Gaz Kanunu

Bir sıvı içerisinde çözünen gaz miktarı sabit bir sıcaklık altında, o gazın kısmi basıncı ile doğru orantılı olarak değiştiğini açıklayan kanundur. Gazların sıvılar içerisindeki çözünürlük kat sayıları farklı olup, sıcaklığa bağlıdır. Normal bir fizyolojik durumda ve normal koşullar altında, oksijen gazının yaklaşık %97'si hemoglobine bağlanmış olarak, %3'ü ise plazmada eriyik şekilde bulunarak dokulara sunulur. Yine normal koşullar ve fizyolojik durumlar sağlandığında deniz seviyesinde arteriyel kandan alınan örneklerde oksijen saturasyonu %97,5'dur, ve 1 gram hemoglobin, 1,34 ml oksijen gazına sahiptir. Herhangi bir patolojisi olmayan

normal sağlıklı bir bireyde hemoglobin değeri 15 gr/dl kabul edilirse, 100 ml kanda yaklaşık 19,5 ml oksijen bulunup, taşınabilir (80). Kapiller seviyede oksijen saturasyonu arteryal kana göre daha az olup yaklaşık %75 seviyesindedir. Bu nedenle kapiller kanda taşınan oksijen miktarı, arteryal kandan daha düşük olup yaklaşık 14,5 ml'ye kadar azalır ve sistemler arası geçişlerin olduğu durumlarda kanın arteryal dolaşımdan venöz dolaşıma aktarılması esnasında 100 ml kan ile yaklaşık 5 ml oksijen dokulara sunulur. HBO tedavisi hemoglobine bağımsız olup hemoglobin seviyelerinin önemi olmadan plazmada eriyik halde bulunan oksijen miktarı artar. 2,8 ATA'da %100 oksijen solunmasıyla, 100 ml kanda eriyebilen oksijen miktarı 6 ml olarak bulunmaktadır. Hemoglobine bağlı olmayan bu durum, dokuların yeterli miktarda oksijen almasına olanak sağlar (80).

2.5.2.2. HBO Tedavisinin Fizyolojik Etkileri

İki ana başlık altında toplanan HBO tedavisinin fizyolojik etkilerinin ilk kısmında basıncın doğrudan etkisi ikinci kısmında ise parsiyel oksijen basıncının yükselmesine bağlı oluşan metabolik etkilerden bahsedeceğiz.

2.5.2.2.1. Basıncın Doğrudan Etkileri

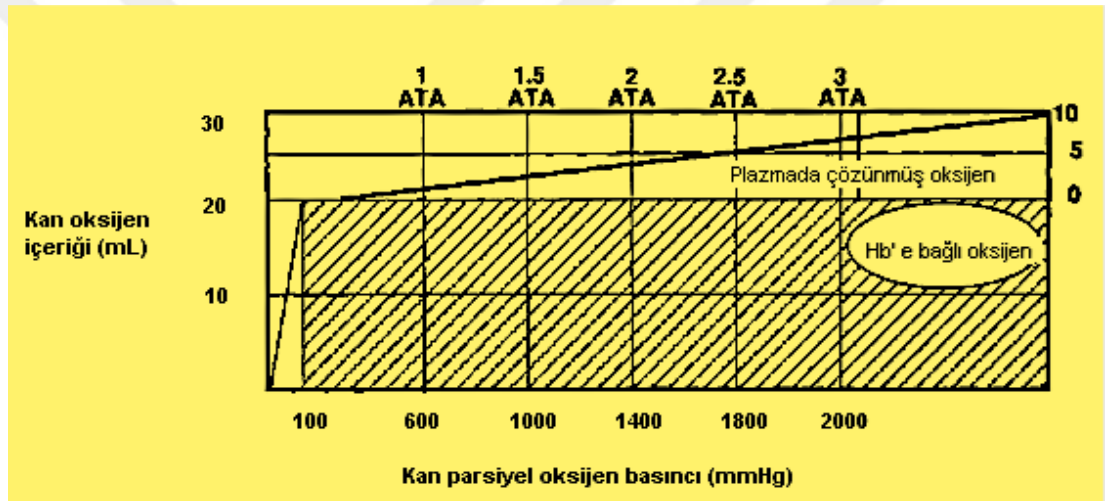
Daha önce bahsettiğimiz gibi Boyle kanununun temel ilkesine göre artan basınçlar karşılığında gazların hacimlerinde azalma gözlemlenir. Özellikle dekompresyon hastalığı, gaz embolisi gibi doku içerisinde gaz kabarcıklarının olduğu patolojiler sonucu ortaya çıkan hastalıkların tedavisinde bu prensip önemli rol oynamaktadır. Boyutu küçülen kabarcıkların yüzeylerinde oluşan gerilim artar. Kritik bir çapa kadar küçülen gaz kabarcığı artan yüzey gerilimin etkisiyle söner. Barotramvalar da aynı şekilde açıklanabilir (80).

2.5.2.2.2. Parsiyel Oksijen Basıncının Artışına Bağlı Oluşan Etkiler

Sağlıklı bir insanda bütün normal fizyolojik koşullarda hemoglobin yaklaşık %97 oranında oksijen ile doygun olarak bulunmaktadır. Normobarik bir ortamda %100 oksijen tedavisi, neredeyse tamamına yakını oksijene doygun olan

hemoglobindeki oksijen miktarını anlamlı derecede arttırmazken plazmada erimiş halde bulunan oksijen düzeyinde minimal, ihmal edilebilir bir artış sağlar. Bu durum dokulardaki oksijen miktarlarının artması üzerine etki etmez. Plazmada eriyen oksijen miktarını arttıran tedaviler ve durumlar dokulardaki oksijen miktarını da artırır (80).

Basıncın artmasıyla oksijenin plazmada çözünürlüğü ve kanın oksijen taşıma kapasitesi arttırdığı Henry Kanununun temel prensibidir (Şekil 13). Atmosfer havasının solunması sırasında, 100 ml kanda çözünmüş olan oksijen, 1 ATA'da 0,3 ml, 2 ATA'da 0,8 ml iken, %100 oksijen solunmasıyla bu değer, 1 ATA'da 2 ml, 2 ATA'da 4 ml olmaktadır.



Şekil 13. Basıncın oksijen çözünürlüğü üzerindeki etkileri

HBO'nun bu etkisinden CO zehirlenmeleri gibi hemoglobinin oksijenden ayrıldığı klinik durumlarda faydalanılır. Kanda erimiş oksijenin miktarının artışına bağlı olarak dokulardaki hipoksi düzelmeye başlar ve toksik maddelerin yarattığı negatif etkiler azalır. HBO'nun bu etkisi klinik kullanımlarda faydalı olup özellikle derin anemisi olan bireylerde, kan transfüzyonunun geciktiği durumlarda ve klinik olarak hipoksi yaratan hastalıklarda yararlıdır(80).

Plazmada erimiş oksijen içeriğinin artması, dokularda birçok etki yaratır. Gazlı gangren {Bibliography}de denen enfeksiyöz patolojide alfa toksin üretimini azaltarak, savunma hücreleri olan lökositlerin antimikrobiyal etkinliğini artırıp, kapiller kan damarlarının duvarlarında lökosit adezyonunda azalma ve hipoksi

bulunmayan bölgelerdeki damar endotellerinde vazokonstriksiyon yaparak hem dokulara oksijen sunumu arttırır hem de bu antimikrobiyal etkilerle enfeksiyöz durumu sınırlar. Kapiller damarlarda proliferasyonda artışa, fibroblast hücre sayısında artmaya, kollajen üretiminin indüklenmesine, SOD aktivitesinde artışa neden olabilir. CO zehirlenmesinde lipid peroksidasyonunu engelleyerek malondialdehit seviyelerini de düşürür (80).

2.5.2.2.3. Kardiyovasküler Etkiler

HBO tedavisi kardiyak outputta belirgin azalma yaparken aynı zamanda kardiyovasküler etki olarak bradikardiye neden olur (81). Bu iki olumsuz etkiye rağmen dokulara sunulan oksijen miktarı belirgin ölçüde arttığı için, bu durum negatif etki yaratmaz. Perifer damar endotellerinde vazokonstriksiyon görülür ve periferik direnç artar. Ortalama arteryal basınçta önemsiz bir yükseliş görülebilir.

Vazokonstriksiyon olması HBO tedavisinin antiödem özelliğini oluşturan etmenlerden biridir. Hipoksik ortama maruz kalan kapiller damarlarda artan geçirgenlik, HBO tedavisinin arttığı oksijen düzeyleriyle normale döner ve damar dışına doğru olan kaçış oranı azalır. Ödem oluşmasını önleyen mekanizmalardan biri de budur. Normal dokularda VK oluşturan, HBO tedavisi, hipoksik dokularda bu etkiyi yaratamaz (81).

2.5.2.2.4. Ödem Önleyici Etkiler

Adenozin trifosfat (ATP) üretim dengesinin HBO tedavisi sonrasında normale dönmesiyle ödem oluşması engellenebilir. HBO tedavisi kardiyovasküler etkilerinde bahsettiğimiz gibi, parsiyel oksijen basıncını arttırarak VK oluşturur. Ödemin azalması hatta kaybolması; hipoksik olan dokuda HBO tedavisiyle birlikte oksijen sunumunun arttırılması ve VK'nun meydana gelmesine bağlıdır (82).

2.5.2.2.5. Antihipoksik Etkiler

Daha önce bahsettiğimiz üzere HBO tedavisi ile hem kandaki eriyebilen oksijen miktarını hem de dokulara sunulan oksijen miktarını arttırmaktadır. Bu etkilere bağlı olarak artmış oksijen miktarlarının dokularda ulaşabileceği difüzyon mesafesi artarak oksijenin dokunun bütün bölgelerine ulaşması sağlanır. Bu fizyolojik prensipler ışığında HBO tedavisi CO zehirlenmesi başta olmak üzere doku düzeyinde hipoksi yaratan, civa zehirlenmesi, periferik iskemik hastalıklar gibi patolojilerde tedavide güvenle kullanılabilir (83).

2.5.2.2.6. HBO Tedavisinin Yara İyileşmesi Üzerindeki Etkileri

Dokuların çeşitli nedenlerle bütünlüklerini kaybetmesine yara denir. Yara iyileşmesinin inflamasyon, proliferasyon ve rejenerasyon/maturasyon olarak adlandırılan üç farklı evresi vardır. İnflamasyon fazı olarak adlandırılan faz yara iyileşmesinin başlangıç aşamasıdır. İnflamasyon evresinde ilk olarak fibrin tıkaç oluşumu görülür. Kemotaktik faktörlerin salınmasıyla birlikte ile hasarlanan doku bölgesine nötrofil ve monosit göçü, fibrin tıkaç oluşumunu takip eder. İnflamasyon fazında nötrofiller görev alırken, HBO tedavisi nötrofil hücrelerinin hem oksidatif hemde non-oksidatif özelliklerini arttırmaya yardımcı olur (83). Fibroblastlar ve endotel hücreleri proliferasyon fazında bulunan hücreler olup, doku matriksinin üretimi ve revaskülarizasyon aşamalarında görev alırlar. Kollajen doku matriksini oluşturan temel yapı taşıdır. Kollajen olmadan damarlanma, damarlanma olmadan kollajen olmaz. Kollajen üçlü heliks şeklinde bir yapıdadır. Hücrelerden salınması ve stabilizasyonu için hidroksilasyon reaksiyonlara ihtiyaç vardır. Lizin hidroksilasyonu ve prolin hidroksilasyonu olarak adlandırılan reaksiyonlar direkt olarak oksijene bağımlıdır ve hidroksilasyon reaksiyonların oluşabilmesi için en az 30-40 mmHg'lık bir parsiyel oksijen basıncı gereklidir. Hipoksik olan yara dokusunun oksijenizasyonu normal dokulara göre azalmıştır. 20 mmHg'dan düşük parsiyel oksijen basınçlarının görülmesi sürpriz değildir. HBO tedavisi hem doku hipoksisini düzeltir hem de kanda eriyen oksijen miktarını artırır. Direkt olarak oksijen miktarına bağımlı olan kollajen yapımında ki hidroksilasyon basamaklarını indükler (84). Matürasyon (remodeling; rejenerasyon) evresi yara iyileşmesindeki son basamaktır.

Kollajen lifleri arasında çapraz bağlar oluşması ve bağ dokusu daha da güçlenmesi maturasyon evresinde meydana gelmektedir. 20-60 mmHg arasındaki parsiyel oksijen basıncı, kollajenler arasındaki çapraz bağların oluşması için gerekli olan optimal aralıktır. Dokudaki oksijenlenmeyi arttıran HBO tedavisi maturasyon evresi üzerine de olumlu etkiler yapmaktadır (85).

2.5.3. HBO Tedavisi Endikasyonları

UHMS ve FDA (*Food and Drug Administration*), HBO tedavisinin güvenli kullanımı için 14 endikasyon bildirmiştir. Ülkemizde ise Sağlık Bakanlığı tarafından 2001 yılında yürürlüğe konulan “Hiperbarik Oksijen Tedavisi Uygulanan Özel Sağlık Kuruluşları Hakkında Yönetmelik”te yer alan; UHMS ve ECHM (*European Committee of Hyperbaric Medicine*) derneklerinin bildirdiği endikasyon dahilindeki hastalıklar dikkate alınarak HBO tedavisi uygulanmaktadır (86).

Tablo 2. HBO tedavisi endikasyonları

Hiperbarik oksijen tedavisi endikasyonları
1-Hava veya gaz embolisi
2-Dekompresyon hastalığı
3-Karbonmonoksit ve siyanid zehirlenmesi
4-Crush yaralanmalar, kompartman sendromu
5-Yumuşak dokunun nekrotizan enfeksiyonları
6-Gazlı gangren
7-Aşırı kan kaybı
8-Yara iyileşmesinin geciktiği durumlar
9-Radyasyon nekrozları
10-Kronik refrakter osteomyelit
11-Termal yanıklar
12-Beyin absesi
13-Deri flep ve greftleri
14-İşitme kaybı
15-Anoksik ensefalopati
16-Retinal arter oklüzyonu
17-Kafa kemikleri, vertebralar, sternumun akut osteomyelitleri

2.5.4 HBO Kontraendikasyonları

Kesin Kontrendikasyon

- Tedavi edilmemiş pnömotoraks
- Bazı ilaçların HBO tedavisi sırasında toksik olduğu gözlenmiştir.
- Kemoterapötik ilaçlar; Doksorubisin, Sisplatin, Bleomisin
- Antibakteriyel ilaçlar; Mafenid asetat o Alkolizm tedavisi; Disülfiram (86).

Göreceli Kontrendikasyon

- Üst solunum yolu enfeksiyonları
- Akciğer grafisinde asemptomatik pulmoner lezyonun varlığı
- Karbondioksit retansiyonu ile oluşan amfizem
- Geçirilmiş göğüs ameliyatı veya kulak ameliyatı öyküsünün bulunması
- Bilinç kaybı, bayılma nöbetleri
- Malignite varlığı
- Gebelik
- Optik nörit
- Konjestif kalp yetmezliği
- Kontrol edilemeyen hipertermi, hipotermi
- Klostrofobi
- Kalp pili varlığı (86).

2.5.5. HBO Tedavisinin Yan Etkileri

- Orta kulak/akciğer/paranasal sinus/dental barotravması
- Dekompresyon hastalığı
- Oksijen toksisitesi

- Kusma
- Katarakt
- İlerleyici miyopi
- Yorgunluk
- Klostrofobi
- Hipoglisemi
- Trombositopeni
- Solunum yetmezliği
- Baş ağrısı
- Kılınma artışı

HBO tedavisinin en sık görülen yan etkisi orta kulak barotravmasıdır. Orta kulak barotravması sıklıkla ilk seanstan sonra görülmektedir. Basıncın arttığı esnada östaki borusundan orta kulağa hava girişini sağlamak amacıyla kulak eşitleme tekniklerinin hasta tarafından uygulanmasını sağlamak ve bunu özellikle basınç artışının ilk dönemlerinde yapılması gerektiğini belirtmek, orta kulak barotravmasını önleme konusunda ilk yapılması gerekendir. Basınç artışının yavaş olarak sağlanması HBO kabinlerinin kontrol edilmesi barotravma riskini azaltır. Orta kulak barotramvaları genellikle sadece bir kez ortaya çıkar ve çoğu kez tedavi edilmese bile kendiliğinden iyileşir. Nadir olmakla beraber şiddetli orta kulak barotramvalarından sonra orta kulak rüptürü görülebilir. Enfeksiyöz komplikasyonlar gelişmezse rüptüre olan durumlarda bile %90 oranında spontan olarak iyileşme görülür (87, 88). Barotravma sinüs boşluklarında da görülebilen bir yan etkidir. Valsalva manevrası yapmak sinüslerde gelişen barotramvayı engelleyebilmektedir. Alerjik rinit, üst solunum yolu enfeksiyonu, nazal polip, kitle (mukosel vb) veya obstrüksiyon oluşturabilecek deviasyon gibi patolojik durumlara sahip hastalarda barotravmaya yatkınlık riski artmış olarak gözlemlenir.

Akciğerde görülen barotramvalar en ölümcül olan barotramvalardır. Basınç artışları ile akciğerlerin esneme kapasitesinin üzerinde gerilmesi ve genişlemesi gibi durumlarda veya basınç azalması sırasında, bronşiyal tıkanıklık ve akciğerlerde hava

hapsine neden olan durumların varlığında (bül, blep, kist vb.) alveolar hasar meydana gelmektedir. Arteriyel gaz embolisi, pnömotoraks, pnömomediastinum ve cilt altı amfizem gibi acil tedavi gerektiren ve ölümcül hasarlara yol açabilen ciddi yan etkiler ortaya çıkabilmektedir (89).

HBO tedavisinin bir diğer mortal seyredabilen yan etkisi oksijen toksisitesidir. Özellikle 3 ATA ve daha yüksek basınçlarda HBO tedavisi uygulanması sırasında MSS’de oksijen toksisitesi görülebilir. Güvenli ve standart HBO tedavisi 3 ATA ve altındaki basınçlarda yapılmalıdır. MSS patolojisi olan özellikle epilepsi hastalığına sahip bireylerde standart tedavi basınçları bile oksijen toksisitesi yapabilmektedir. Uzun süre HBO tedavisi alan hastalarda solunum sıkıntısı, öksürük ve sternum alt-arka bölümünde ağrı gibi semptomlar ile sinyal veren pulmoner toksisite karşımıza çıkabilir (89).

2.5.6 HBO Tedavisinin Sinir İyileşmesinde Kullanımı

HBO tedavisinin etkisi, dolaşımda çözünmüş oksijenden zengin plazmanın sağlanmasıdır. HBO tedavisi, dolaşım ile çevreleyen dokular arasında geçici olarak artmış bir diffüzyona neden olan, çözünmüş oksijen bakımından hipersatüre bir plazmaya yol açar. HBO tedavisi, serebral iskemi ve beyin travmasında nöroprotektif etkiye sahiptir. Hiperbarik oksijen tedavisinin patolojik koşullarda oksidatif stresi azalttığı, deneysel modellerde spinal kord yaralanması sonrası oluşan ödem ve hipoksik durumu iyileştirici etkisi olduğu gösterilmiştir.

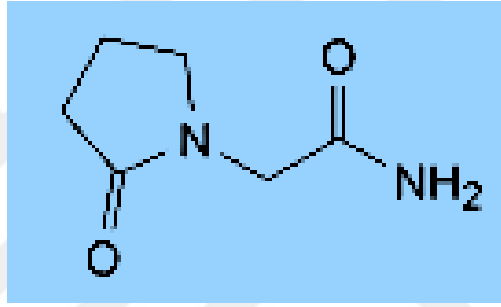
Bununla birlikte, HBO tedavisinin spinal kord yaralanmalarında kullanışlılığına ilişkin olarak birçok belirsiz noktanın kalmış olduğu ve bazı çalışmalarda iyileşme oranının geleneksel yaklaşımlarla elde edilenlerden hiçbir fark göstermediği de belirtilmektedir.

HBO tedavisinin periferik sinir yaralanmalarında aksonal rejenerasyonu arttırdığı ve benzer şekilde, sinir greft iyileşmesini hızlandırdığı belirtilmektedir. HBO tedavisinin, ezilme yaralanmasında periferik sinir iyileşmesini hızlandırabileceği bildirilmektedir.

HBO tedavisi, sinir iyileşmesi ve buna ilişkin süreçlerin geliştirilmesine yönelik yardımcı tedavi yöntemlerinden biri olarak öneri niteliğindedir ve çalışmaların çoğunluğu deneysel hayvan modelleridir. HBO tedavisinin spinal kord yaralanmalarında ve periferik sinir yaralanmalarındaki potansiyel yararlarının belirlenmesine yönelik, kanıt değeri yüksek çalışmalara ihtiyaç vardır (86).

2.6. Pirasetam

2.6.1. Yapısal Özellikler



Şekil 14. Pirasetamın yapısı

Kimyasal adı 2-(2-oxopyrrolidin-1-yl) acetamide ve moleküler formülü $C_6H_{10}N_2O_2$ olan pirasetam, bir ilaç etken maddesidir (Şekil 14). Moleküler ağırlığı 142,2 g/mol'dür (89). Toz formunda bulunur ve beyazımsı renktedir. Pirasetam'ın suda serbest, %96'lık Etanol'de çözünürlüğü yüksektir (90).

2.6.2. Etki Mekanizması

Pirasetam, inhibisyon yapan bir nörotransmitter olan gama amino butirik asit (GABA) derivesi ve 'nootropik' ajanların prototipidir (91).

Pirasetamın etkilerinden bahsederken iki mekanizmayı bilmek çok önemlidir. Pirasetam organlara spesifik etkilerden çok nöronal ve vasküler etkileriyle ön plandadır. Pirasetam 2-oxo-pyrroliddine acetamide yapısında, suda çözünen ve dokulara penetre olan bir kimyasaldır. Oral alımı sonrası yaklaşık 30 dakikada

maximum plazma seviyelerine ulaştığı gözlemlenir. Oral biyoyararlanımı %100'dür. Metabolizmaya uğramaz. İdrar ile itrah edilir. 4.-5 saatlik plazma yarı ömrü mevcuttur (17, 92). Sıkı bağlantılara sahip plesenta ve kan-beyin bariyerini rahatlıkla geçer. Yüksek dozlarında bile toksik etkiler gözlemlenmemiştir. 10gr/kg tek doz uygulanan hayvan çalışmalarında dahi geri dönüşümü olmayan etkiler rapor edilmemiştir. Son dönem böbrek hasarı olan hastalarda kullanmaktan kaçınmalı hatta kullanılmamalıdır (93). Sodyum Asetat ile tamponize edilerek vücutta taşınır.

2.6.2.1. Nöronal Etkiler

Öğrenme, hafıza, dikkat, bilinçlilik gibi kognitif fonksiyonları sedasyon veya fiziksel ve mental performansı artırıcı etkiler yaratmadan patolojik durumu olanlarda hem de hiçbir patolojisi bulunmayan normal deneklerde artırır. Pirasetam, hayvanlarda ve insanlarda, hipoksinin dokularda yaratmış olduğu toksik durumların etkisini azaltır. Psikiyatrik hastalarda uygulanan elektrokonvülsif tedavi (elektroşok tedavi) gibi çeşitli serebral (beyin felci) olaylardan sonra, kognitif fonksiyonları korur ve düzeltir. Özellikle yaşlılığa bağlı hafıza değişikliklerine bağlı gelişen kognitif bozukluklar, posttravmatik veya postoperatif durumların kognitif fonksiyonlar üzerinde yarattığı ters etkiler üzerine olumlu etkileri gösterilmiştir. Pirasetamın serebral etkileri, kolinin hücrelere geri alınımı üzerine olan etkinliği, asetilkolin reseptör yoğunluğunu ve asetilkolin salgılanmasını arttırması, direkt olarak yüksek telensefalik işlevleri geliştirmesi sayesinde ortaya çıkar (17, 94). Pirasetam organ veya doku spesifik olmadan reorganize olan hücrelerde membran akışkanlığını düzenler. Pirasetam, alkole bağlı oluşan hücre hasarını önler. Pirasetam molekölü hücre membranını çevreler. Hareketli lipid-ilaç kompleksleri oluşması ile lipid reorganizasyonuna meydana gelir. Akışkanlık ve membran fonksiyonları değişir. Pirasetam, amiloid peptidinde toksik etkileri üzerinde engelleyici rol oynar. Amiloid peptid hücre membranı üzerindeki negatif etkilerini lipid desorganizasyonuna sebep olarak meydana getirir. Pirasetam hücre membranını sarar. Bu komplekste oluşan etkileşimde pirasetam negatif kutup, lipidler ise pozitif kutbu oluşturur. Membran erimesi azaltılmış olur. Yaşlanmayla birlikte görölen değikliklere bağlı olarak görölen membran akışkanlığı üzerindeki değişikliklere

pirasetamın affinitesi artmıştır. Bu bilgiyle Alzheimer hastalığında, pirasetamın hipokampal membran akışkanlığını düzenlediği stabilize ettiği sonucuna varılır (18, 95, 96).

2.6.2.2. Vasküler Etkiler

Pirasetam, trombositler, eritrositler ve damar duvarları üzerindeki etkilerini eritrosit deformabilitesini artırarak, trombosit agregasyonunu, eritrosit adhezyonunu ve kapiller vazospazmı azaltarak meydana getirir. Pirasetam özellikle vasküler sistemde yaptığı hemoreolojik, antitrombotik, antispazmotik etkileri ve enerji metabolizmasında oluşturduğu artıştan dolayı serebrovasküler iskemi gibi durumlarda hasar önleyici etkilere sahiptir (17, 97). Yapılan çalışmalara göre mikrodolaşımı arttıran pirasetam bunu birçok farklı yol ile yapabilmektedir. Trombositlerin yapışmasını ve birbiriyle olan bağlanma ve etkileşimlerini azaltıp, trombosit faktör-4, beta tromboglobulin salınımında buna paralel olarak azaltır. Trombosit agregasyonunu ve kümeleşmesini azaltarak hemoreolojik etki oluşturur. Vasküler spazmı azalttığından daha önce bahsetmiştik (17, 98). Pirasetam etkilerini organ spesifik olarak değil hücre membranları üzerinden oluşturmaktadır. Kan hücrelerinde de hücre membranlarını etkileyerek, mikrosirkülasyonu düzeltici birtakım etkilere sahiptir (99). Pirasetam trombosit agregasyonunu azaltır, trombüs oluşumunu inhibe eder, eritrosit şekil bozukluğunu azaltır, eritrositlerin damar endoteline yapışmasını azaltır plazma ve tam kan vizkozitesini azaltır, vazodilatör etki göstermeden vazospazmı inhibe eder (19).

2.7. Nöron Spesifik Enolaz

Nöron-spesifik enolaz (NSE), beyin için spesifite gösteren protein yapılarından biri olmasıyla beraber, glikolitik yolda görev alan 2-fosfogliserattan fosfoenolpiruvat oluşumunu sağlayan enolaz olarak adlandırılan enziminin izoenzimidir. NSE nöronlar ve nöroendokrin hücrelerde yüksek oranlarda bulunan ve beyinde bulunan total çözünür protein yapılarının yaklaşık olarak %0.4-4'e kadarını oluşturur (40, 41).

Moore ve ark (1965) iki asidik protein olan S-100 ve 14-3-2 proteini izole etmiştir. Bunun üzerine daha sonra yapılan çalışmalarda 14-3-2 proteinin yapısal, fonksiyonel ve immünolojik olarak NSE ile bire bir aynı olduğu bulunmuştur. $\alpha\alpha$ izoenzimi özellikle gliyal hücrelerde bulunduğundan nonnöronal enolaz (NNE) olarak adlandırılmıştır (68, 69). Enolaz enzimi dimer yapısında olmakla beraber, farklı üç alt üniteye sahiptir. Bu üç alt ünitenin farklı şekillerde birleşmesiyle oluşan beş tane farklı izoenzim formu vardır. Dimerik formda bulunan NSE'nin molekül ağırlığı yaklaşık 78 kDa'dır (76).

NSE ve NNE yüksek magnezyum konsantrasyonu bulunan ortam ve durumlarda 2 fosfoglisere yüksek affinite barındırmaktadır. Üre seviyeleri, klorür ve ısıya oldukça duyarlı olan NNE'ye karşı; NSE ısı klorür ve üre seviyelerine karşı ciddi olarak direnç göstermektedir. NNE'nin 0,5 M NaCl ihtiva eden ortamlarda 15 dakika gibi kısa bir süre içinde tamamına yakını inaktive olurken, üreye, ısıya ve diğer etmenlere dirençli olan NSE inaktivasyonu için yaklaşık 3 saat kadar uzun sürelere ihtiyaç vardır. NNE 3 M üre konsantrasyonunda yaklaşık 10 dakika gibi bir sürede inaktive olurken, üre seviyelerine karşı dirençli olduğu bilinen NSE inaktivasyonu için daha yüksek üre konsantrasyonları ve daha uzun sürelere ihtiyaç vardır (70, 71).

α izoenzimi dokularda en yaygın olarak bulunan enzim tipidir. Kas enolazı $\alpha\alpha$ karaciğer enolazı $\beta\beta$ dimerlerinden oluşur. NSE α ve γ dimerlerinden meydana gelmekte olup, beyin dokusunda en fazla $\alpha\alpha$ dimerleri görülmekte iken $\alpha\gamma$ ve $\gamma\gamma$ dimerleri de görülebilir (70, 71).

NSE nöron hücrelerinin sitoplazmasında bulunurken yavaş aksoplasmic taşınmaya yardımcı olur (72). NSE yapısı bozulmuş nöronlar tarafından ekstraselüler sıvıya sekrete edilmez. Aksonların hasar gördüğü durumlarda normal hemostazı sağlamak adına upregülasyona uğrar (78). NSE'in upregülasyonu yaralanma sonrası genellikle ilk haftada hasarlanmış dokuda ve perikontüzyonel alanda glukoz azalması ve artmış glukoz metabolizmasının kanıtı olarak gösterilmektedir (73). Santral veya periferik yerleşimli olan nöroendokrin hücrelerde (APUD hücreleri) NSE varlığı gösterilmiştir (88). APUD hücreli nöroendokrin tümörlere (nöroblastoma, retinoblastoma, tiroid medüller ca, pankreas islet hücreli ca, karsinoid tm,

feokromasitoma ve küçük hücreli akciğer ca) özgül biyokimyasal bir belirteçtir. Septik şok, pnömoni ve nöral travma gibi patolojik durumlarda yüksek NSE seviyeleri görülebilir (75).

Nöronların sitotoksik ajanlara maruz kaldıkları durumlarda NSE salınımının olduğu in vitro çalışmalarda ortaya konulmuştur. NSE düzeylerinin yüksek olarak bulunması, nöron hücre ölümünün miktarının gösterilmesinde belirteç olarak görülmesini sağlamıştır. Hayvanlarda beyin omurilik sıvısında BOS) görülen yüksek NSE seviyeleri travmatik ve iskemik beyin hasarı modellerinde yapılan çalışmalara sonucunda ortaya konulmuştur (76).

İnsanlarda yapılan birçok çalışmada birtakım SSS hasarlarında ve hastalıklarında (inme, travmatik beyin hasarı, multiple skleroz, Alzheimer hastalığı ve epileptik nöbetlerde) BOS'da ölçülen NSE seviyelerinin yüksek olduğu gözlemlenmiştir (76).

Primer beyin dokusundan kaynaklanan tümörler veya beyin metaztazı olan, malign melanom ve feokromasitoma gibi durumlarda BOS'da ölçülen NSE değerleri yüksek olarak görülür (76).

NSE, trombosit ve eritrositlerde gibi kan hücrelerinde de gözlemlenirken hemoliz olan durumlarda seviyesi yükselebilir (76).

Kültüre edilmiş nöronların sitotoksik ajanlara maruz kaldıklarında, nöronlardan NSE salınımının olduğu için vitro çalışmalarda gösterilmiştir. Bunun sonucunda artmış NSE düzeyleri, nöron hücre ölümünün miktarını belirlemede iyi bir belirteç olarak kabul edilmiştir. Hayvanlarda beyin omurilik sıvısında (BOS) artmış NSE düzeyleri travmatik ve iskemik beyin hasarı modellerinde rapor edilmiştir (76).

İnsanlarda yapılan çalışmalarda, çeşitli SSS hasarlarında ve hastalıklarında (inme, travmatik beyin hasarı, multiple skleroz, Alzheimer hastalığı ve epileptik nöbetlerde) BOS'daki NSE seviyelerinin artışı gösterilmiştir (76).

NSE nöroblastom, akciğer kanseri, melanom ve seminomda klinik olarak anlamlı değer ifade eden biyokimyasal bir belirteçtir. Serum ve BOS, NSE düzeylerinin ölçülmesi, santral sinir sisteminin çeşitli benign ve malign hastalıklarının tanısının kuvvetlendirilmesinde kullanılabilir (77). Özellikle küçük

hücreli bronşiyal karsinomun takibinde NSE'nin prognostik olarak önemi vardır ve ilk seçenek belirteci olarak tanımlanır. Nöroblastomlu olan çocuk hasta grubunun %62'sinde ölçülen serum NSE değerleri artmış (30ng/ml) bulunmuştur (76). Hastaların %58-73'lük kısmında ölçülen NSE değerlerinde klinik olarak anlamlı fark yaratacak ölçüde yükselmeler görülmüştür. Santral sinir sistemi tutulumu yapan primer beyin tümörleri veya beyin metastazı, malign melanom ve feokromasitoma gibi kanserlerde BOS'daki ölçülen NSE değerlerinde artış görülmüştür (76). Böbrekte sınırlanmış renal karsinomların %14'ünde ve metastaz yapan renal karsinomların %46'sında bağımsız bir prognoz faktörü olarak ölçülen NSE konsantrasyonlarında tümörün gradeine paralel olarak artışlar görülmüştür (76, 78).

NSE, nöroendokrin doku ve nöronların dışında trombosit ve eritrositlerde de bulunur. Hemoliz ile açığa çıkabilir. Bu sebeple hastaların kan örneklerinde hemolizden kaçınılmaktadır (76).

2.8. HİF-1 ALFA

Azalmış oksijen seviyelerinde hücreler yaşamlarını sürdürebilmek için anjiogenezi, hücre proliferasyon sağ kalımını, glikoliz metabolizmasını, demir metabolizmasını kontrol altında tutan birçok seri genin transkripsiyonuna gereksinim duymaktadır. Hücreler tarafından azalmış oksijen seviyelerinde sentezlenmeye başlanan bir transkripsiyon ürünü olan "hipoksi ile indüklenen faktör (HİF)" proteini, hedef genlerin enhancer bölgelerinde bulunan ve azalmış oksijen düzeyine yanıt elementi (HRE) olarak bilinen 5'-(A/G)CGTG-3' aminoasit dizisine bağlanarak kodlanıp yazılmalarına yardımcı olmaktadır (40).

Bilinen üç farklı tipte HİF protein: HİF-1, HİF-2 ve HİF-3'tür. Bu üç protein de dimerik yapıya sahip olmakla beraber; birer ökaryotik transkripsiyon faktörleri olarak görev yapmaktadırlar. α -alt üniteleri farklı olan bu proteinlerin (HİF-1 α , HİF-2 α , ve HİF-3 α); buna zıt olarak β -alt üniteleri tamamen aynıdır (ARNT) (41). HİF-1 α 24 saat den daha kısa sürede gelişen hipoksiye karşı verilen cevabı düzenleyen ana faktördür. HİF-2 α yapısal olarak neredeyse HİF-1 α ile aynıdır. Aralarındaki en büyük farklılık HİF-1 α hemen hemen bütün dokularda ve hücrelerde bulunabilirken, HİF-2 α yalnızca fare karaciğerinde, tübüler sistemin gelişmesinde ve vasküler

endotel hücrelerin yapılanmasında rol oynar ve bu olayların geliştiği dokular için spesifiktir. Ortak amaç için çalışan kompleksler olan HIF-1 α ve HIF-2 α yapısal olarak neredeyse aynı olmalarına ve HIF-1 β ile bağlanıp dimer yapısı oluşturarak hedef genlerin aynı DNA bölgelerine bağlanmalarına rağmen farklı dokularda yoğunlaşmış olabilirler (68, 69). HIF-1 gruplarından belkide en az bilineni HIF-3 α olmakla beraber çok sayıda splayzing (alternatif kesip-ekleme) fonksiyonu olması bakımından benzersiz olandır. HIF-3 α 'nın splayzing seçeneklerinden biri olan inhibitör PAS domeyn proteininin (IPAS) HIF-1 α üzerinde negatif feedback oluşturduğu HIF-3 α 'nın HIF molekül sisteminin bir antagonisti olabileceği düşüncesi yaygındır. HIF-3 α , HIF-1 α ile yapısal olarak neredeyse aynı ve ortak aileden gelmesine rağmen fizyolojideki rolü kesin olarak bilinmemektedir. Hipoksiye olan genetik cevaba antagonist gibi davranarak etki eder. HIF-3 α 'nın bütün HIF grubunda olduğu gibi HIF-2 α üzerinde de inhibitör etkileri gözlemlenmiştir (68-72).

90'lı yıllarda Semenza ve Wang eritropoietin (EPO)'nin oksijen seviyeleri ile indüklenen hücre merkezinde bulunan ve azalmış oksijen seviyelerine yanıt olarak artış gösteren bir transkripsiyonel kompleks yapısı ile etkileştiğini göstermişlerdir. DNA ile etkileşebilen oksijen seviyeleri ile indüklenen bu kompleksi hipoksi ile indüklenen faktör (HIF) olarak literatüre kazandırmışlardır (15).

HIF-1, 120 KDa α -altünitesi ve 91-94 KDa boyutlarındaki Aril Hidrokarbon Reseptör Nüklear Taşıyıcısı (Aryl Hydrocarbon Receptor Nuclear Translocator: ARNT) β -altünitesi bulunan kompleks bir moleküldür (73).

Oksijen seviyeleri, HIF-1 α 'nın yapımı, yıkımı, lokalizasyonu gibi bütün işlevlerine etki ederken bunun aksine β (ARNT) alt birimi oksijen seviyelerine bağımlı değildir, oksijen seviyelerinden etkilenmez, yapısal olarak bir ifade şeklidir (88).

Sadece hayvanlarda bulunan ökaryotik bir transkripsiyon molekül grubu olmasının sebebi, bHLH-PAS domenlerine sahip olmasıdır (74).

5 dakika gibi kısa bir yarılanma ömrüne sahip olan HIF-1 α proteini oksijen seviyelerinin normal olduğu durumlarda hızla degrade olarak ortamda neredeyse hiç bulunmaz sıfıra yakın seviyelere düşerken, oksijen basıncının ve rezervinini düşük

olduğu ortamlarda stabilize olarak sitoplazmadan nükleusa yürür. Nükleusta HIF-1 β molekülü ile kompleks oluşturup HIF-1'i meydana getirerek transkripsiyonel bir aktivite oluşumunu sağlar (75).

İnsan vücudunda bulunan genlerin yaklaşık %2'den fazlasının, direkt veya indirekt olarak HIF-1 tarafından regüle edildiği çalışmalarda gösterilmiştir (76, 77). Bu genler, NO sentetaz (NOS) glukoz transporter- 1 (GLUT-1), glikolitik yolda görev alan enzimler, vasküler endotelyal büyüme faktörü (VEGF), karbonik anhidraz, β adrenerjik reseptörler, adrenomedullin, ve eritropoietini kodlayan genleri kapsamaktadır (75, 78, 79).

HIF-1'in uyarısına bağlı oluşan VEGF anjiyogenezin ve vasküler geçirgenliğin temel belirleyicisi ve yöneticisidir. VEGF, endotelyal hücrelerin proliferasyonunu, migrasyonunu ve canlılığını organize ederken bunlara ek olarak vasküler geçirgenliği de artırır (44). VEGF nöronlar dahil olmak üzere, birçok hücrede bulunan reseptörlere bağlanarak etki eder. Yapılan bazı çalışmalarda VEGF'nin direkt olarak reseptöre ihtiyaç olmadan nöral hücreler ile etkileşime girdiği gösterilmiştir. VEGF nöronlarda apoptozun inhibitörü gibi davranarak nöroprotektif etki oluşmasına katkıda bulunur (78, 81, 82).

2.9. S100B

S100B, S100 protein ailesinin üyelerinden biri olarak yer almaktadır. S100B, homodimer yapısında olmakla beraber yaklaşık 21 kDA moleküler ağırlığa sahiptir. Asidik protein olan S100B 2 beta ünitesinin birleşmesiyle meydana gelmiştir. Sülfid bağları monomer yapıları birbirine bağlar (40). S100B 4 tane Ca²⁺ bağlama bölgesi içeren EF-el tipi (helix-loop-helix) olarak adlandırılan Ca²⁺ bağlayıcı protein yapısındadır. Bakır ve çinko bağlayarak Ca²⁺ bağlama kapasitesi değişebilmektedir (41, 68-70). İnsanlarda S100B 21q22.3 gen noktası tarafından kodlanır (40). S100B astrositlerden salgılanır ve glia (nöroepitelyal destek hücreleri), nöronlar, mikrogliya üzerinde birtakım otokrin ve parakrin etkileri mevcuttur (71). 5HT1a reseptör agonistleri, glutamat, adenosin ve lizofosforik asit gibi maddeler S100B salınımını arttırırlar (15, 72).

S100B beyinde bulunan hücrelerde özellikle enerji metabolizmasının düzenlenmesinde görev alırlar. Nöronların ve glialın yapısal farklılaşmasını ve çoğalmasını düzenler ve denetlerler. Fizyolojik seviyelerde bulunan S100B genellikle koruyucu rol oynarken, artmış S100B seviyelerin özellikle lokal konsantrasyonları faydalı veya zararlı etki olup olmayacağını saptamada kullanılır. Nanomolar gibi düşük konsantrasyonları sinir koruyucu, mikromolar konsantrasyonları apoptotik ya da sinir dejenerasyonuna sebep olan etkiler yaratmaktadır (40). S100B çeşitli intraselüler proteinler ile etkileşime girer ve fosforilasyon, enzim aktivasyon-inaktivasyonu, hücre iskeleti dinamikleri, protein degradasyonu, kalsiyum homeostazı, doğal inflamatuvar yanıt, proliferasyon ve farklılaşmada rol alır (40, 73).

Ekstraselüler olarak ölçülen S100B (100 nM'den fazla), proinflamatuvar sitokin olan IL-6 oluşumunda ve salınımında nöronlarda κ B-bağlayıcı faktörün nükleer translokasyonunu arttırarak sebep olduğu gösterilmiştir (74).

Mikromolar konsantrasyonlarında bulunan S100B seviyeleri, kültürdeki mikrogliya hücrelerinde interferon gamma ile etkileşime girip NO salınımını uyararak, nörodejenerasyon ve/veya mikrogliaların aktivasyonu ile de beynin inflamatuvar hastalıklarında etkili olduğunu göstermiştir. Interferon gammaya bağlı olarak sentez edilen iNOS NO ve mRNA miktarının arttığı gözlemlenmiştir (71, 75).

S100B, beyin hasarı sonrası analiz edilen BOS'ta yüksek seviyelerde gözlenmiş, daha sonra kan da yapılan ölçümlerde tespit edilmiştir (73). Reiber'in çalışmasına göre intakt kan beyin bariyerinde S100B serum/BOS oranı 1/18'dir. S100B, metabolize edilmeden böbrekten direkt olarak elimine edilir. S100B'nin yarılanma ömrü yaklaşık 120 dakika civarındadır (40, 76).

Down sendromu, Alzheimer hastalığı, Multipl Skleroz, Amyotrofik Lateral Skleroz, depresyon ve şizofreni hastalarında yapılan ölçümlerde kan ve BOS S100B seviyeleri artmış olarak bulunmuştur (76).

MARCKS, MARCKS- benzeri retinal fosfoprotein p80, Anneksin 2, Nöromodülin, Nörogranin, Caldesmon, GFAP, Actin Capping Protein CapZ α , Vimentin ve p53 proteinlerinin fosforilasyonu S100B tarafından engellenir. Ulaşılan

bilgiler ışığında S100B'nin intraselüler Ca^{+2} miktarını arttırmasına bağlı olarak fosforilasyonu engellediği, sinyal iletimine olanak vermediği gösterilmiştir (40, 77).

S100B konsantrasyona bağlı olarak nöronları 2 farklı şekilde etkiler; nM dozlarda sinirsel sağkalıma yardımcı olup, nöronal gelişmeyi arttırıcı etkili olup, μ M dozlarda nöronlar üzerinde toksik etkilere sahiptir.

Apoptoz da S100B, L tipi Ca kanallarında iletimi arttırarakve apoptozda beliren bazı genlerin aktivasyonunun arttırarak (c-fos, c-jun, bax, bel-x, p15, p21) etkili olmaktadır (78, 79).

Proinflamatuvar bir sitokin olan IL-6 oluşumu, Ekstraselüler S100B'nin (100 nM'den fazla), nöronlarda κ B-bağlayıcı faktörün nükleer translokasyonunu arttırmasıyla ortaya çıkar (74). Sinir hücrelerinde, böyle bir yüzey reseptörü varlığı konusunda bir bilgi yoktur (74).

Mikromolar konsantrasyonlardaki S100B, kültürde yer alan mikroglia hücrelerinde interferon gamma ile sinerjizme girip NO salınımını arttırmıştır. Kültürlerden elde edilen bu sonuç, S100B'nin nörodejenerasyon ve/veya mikrogliaların aktivasyonu ile da beynin inflamatuvar hastalıklarında etkin olduğu hipotezini ortaya çıkarmaktadır (71, 75).

S100B'yi ölçmek için birçok farklı yöntem bulunmaktadır ve IRMA İmmunoluminometrik assay, LIA-mat Otomasyon luminometrik, immünoassay LIAISON, ELISA, Enzim immünoassay bunlardan bazılarıdır (40).

3. MATERİYAL ve METOD

3.1. Çalışma Planı

Bu çalışmada 40 adet Wistar-Albino cinsi erkek sıçan (Düzce Üniversitesi Düzce Tıp Fakültesi Deney Hayvanları Uygulama ve Araştırma Merkezi) kullanıldı. Çalışma öncesi Düzce Üniversitesi Düzce Tıp Fakültesi Deney Hayvanları Yerel Etik Kurulu'ndan (2020/10/1) gerekli izinler alındı. Çalışma Düzce Üniversitesi Düzce Tıp Fakültesi Deney Hayvanları Uygulama ve Araştırma Merkezi Laboratuvarında yapıldı. Bu çalışmada laboratuvar hayvan bakım ilkeleri izlendi. Çalışmaya dahil edilen sıçanların ortalama yaşı 2,5 ay (2-3 ay) ve ortalama ağırlıkları 250 gram (200-300 gram) idi. Hayvanlar rastgele 4 gruba ayrılarak her bir kafeste 10 sıçan olacak şekilde laboratuvar ortamında preoperatif 1 hafta süre ile izlendiler. Çalışma süresince sıçanlara limitsiz şekilde musluk suyu (ad libitum) ve standart kemirgen yemi verildi. Hayvanlar kontrollü sıcaklık (23-25°C) ve 12/12 saatlik açık/karanlık döngüsü %50-60 nem olan bir odada kafeste olacak şekilde takip edildiler.

3.2 Anestezi

Çalışmada kullanılan hayvanlar laboratuvar merkezine getirildikten sonra yaklaşık 1 hafta işlem yapılmadan kafeslerinde takip edildi. Çalışmanın yapılacağı gün ratlar araştırma laboratuvarına getirilip tartıldı. Sıçanlara intramusküler ketamin hidrokloride 90 mg/kg (Ketalar®, Eczacıbaşı ilaç Sanayi ve Ticaret A.Ş. İstanbul) ve intramusküler 6 mg/kg ksilazin (Rompun®, Bayer Türk Kimya Sanayi, İstanbul) verilerek anestezi sağlandı.

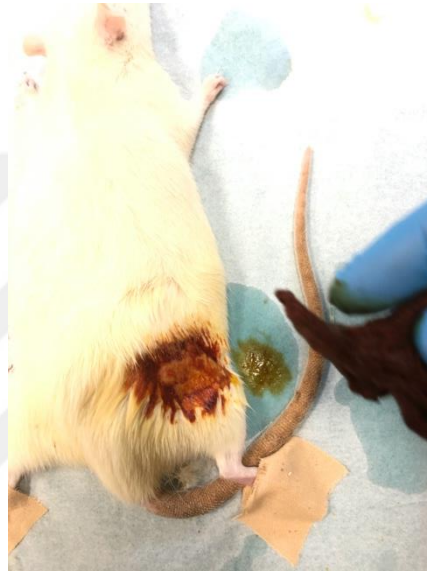
3.3. Siyatik Sinir Hasarı Modeli

İntramusküler 90 mg/kg ketamine hidrokloride (Alfasan, Netherlands) ve 6 mg/kg xylazine hidrokloride (Alfasan, Netherlands) enjekte edilerek anestezi uygulandı. Gerektiğinde rapel enjeksiyonların yapılması planlandı. Hayvanın sağ

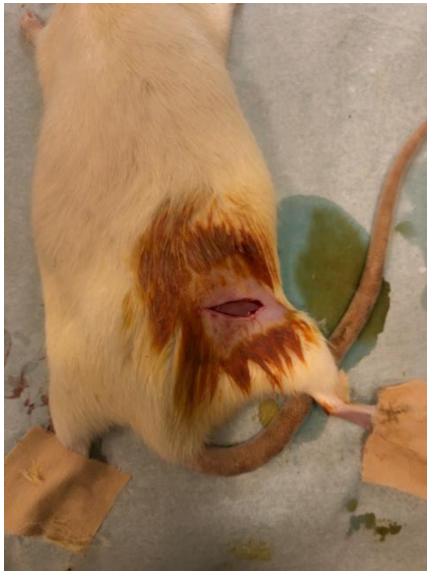
kalçası traş edilerek antiseptik solüsyon (povidon iyot) ile yıkandı. Sağ alt ekstremitede kalça eklemi katlantısını izleyecek şekilde oblik gluteal insizyon yapıp biceps femoris kasına ulaşıldı. Biceps femoris kası, femur ve diz eklemi posterior sınırı boyunca künt diseksiyonla açılarak siyatik sinir ortaya kondu. Sinir siyatik çentikten popliteal alandaki dallanma bölgesine kadar çevre dokulardan serbestleştirildi. Yaklaşık 2 cm boyunda olan sinirin orta noktasından künt travmaya (buldog klip ile 3 defa en az 30 sn) maruz bırakılması planlandı.



Şekil 15. Anestezi edilen sıçanın cerrahi pozisyona alınması



Şekil 16. Cildin antiseptik solüsyonla temizlenmesi



Şekil 17. Cilt insizyonu yapılması



Şekil 18. Cilt altı ve kas dokusunun diseke edilmesi



Şekil 19. Siyatik sinirin bulunması



Şekil 20. Siyatik sinirin klips ile ezilmesi



Şekil 21. Cildin kapatılması

3.4. Çalışma Grupları

Cerrahi sonrasında bütün gruplara profilaktik antibiyotik uygulandı. Operasyon sonrası hiçbir grupta sıçan ölmedi. Takiplerde hiçbir sıçanda yara yeri enfeksiyonu izlenmedi. Kontrol grubu (n=10) Grup K, hiperbarik oksijen verilen grup (n=10) Grup HBO, pirasetam grubu (n: 10) Grup P olarak, HBO ve pirasetm verilen grup (n=10) Grup C olarak adlandırıldı.

Grup K (Kontrol grubu) n:10 rat: siyatik sinir hasarı oluşturulduktan sonra hiçbir tedavi verilmedi, standart bakım koşulları uygulandı. 14. gün sonunda anestezi/tranklizan altında servikal dislokasyon ile ötanazi uygulanarak makroskopik ve histolojik açıdan değerlendirildi.

Grup HBO (HBO uygulanan grup) n: 10 rat: 14 gün süre ile günde 1 saat 2.5 ATA basınç altında HBO tedavisi verildi.14. gün sonunda anestezi/tranklizan altında servikal dislokasyon ile ötanazi uygulanarak makroskopik ve histolojik açıdan değerlendirildi

Grup P (Pirasetam uygulanan grup) n:10 rat.: 250mg/kg pirasetam iki eşit doz halinde günde iki defa İ.P. olarak uygulandı. 14. gün sonunda anestezi/tranklizan altında servikal dislokasyon ile ötanazi uygulanarak makroskopik ve histolojik açıdan değerlendirildi

Grup C: (Pirasetam ve HBO birlikte uygulanan grup) n:10 rat 250mg/kg pirasetam iki eşit doz halinde günde iki defa intraperitoneal (İ.P)olarak uygulandı. 14 gün süre ile günde 1 saat 2.5ATA basınç altında HBO tedavisi verildi.14. gün sonunda anestezi/tranklizan altında servikal dislokasyon ile ötanazi uygulanarak makroskopik ve histolojik açıdan değerlendirildi.

Bütün gruplardan sakrifiye edilmeden önce kalplerinden kan alındı. Alınan kanlar santifirüj edilerek plazması ayrıldı. Elde edilen örnekler -80 c de saklandı. Biyokimyasal parametreler olan NSE, S100B, HIF1 markerları çalışıldı.

Tablo 3. Çalışmada kullanılan deney hayvanlarının gruplara göre dağılımı

Gruplar	Sakrifikasyon zamanı (histopatolojik inceleme)
Grup K	Kontrol (n=10) 14.gün
Grup HBO	HBO gubu (n=10) 14.gün
Grup P	Pirasetam uygulanan (n=10) 14.gün
Grup C	HBO ve pirasetam uygulanan grup (n=10) 14. gün

3.5. Hiperbarik Oksijen Tedavisi

Tedaviye postoperatif aynı gün başlandı. Siyatik sinir hasarı oluşturan Grup HBO ve Grup C deki 10 ar rata, günde 1 kez olacak şekilde toplam 14 seans, HBO

tedavisi uygulandı. Tedavi deney hayvanları için özel olarak yaptırılmış, 20 ratın aynı anda kafesleri ile beraber sığabileceği, teknik özellikleri Tablo da belirtilen 100x55 cm boyutlarındaki hiperbarik oksijen kabini içinde gerçekleştirdi. 14 seans sonunda tedavi sonlandırıldı. Tedaviler 2.5 ATA basınçta ve her biri toplam 60 dakika sürecek olan seanslar halinde uygulandı. Tedavi öncesinde kabin 5 dakika süre ile %100 oksijen ile yıkandı, ardından kabin içi basınç yavaş yavaş artırılarak 5 dakikada istenen tedavi derinliğine ulaşıldı. 2. 5ATA basınçta 60 dakika süre ile tedavi uygulandı, dekompresyon ise 10 dakikada sağlandı ve toplam 80 dakikada tedavi sonlandırıldı.

Tablo 4. HBO kabininin teknik özellikleri

Maksimum çalışma basıncı	3 bar (4ATA)
Test Basıncı	4.5 ATA
Gözetleme Camı	Akrilik pencereli
İç Çap	55 cm
Toplam Uzunluk (iç)	100 cm
Çelik Malzeme	Basıncılı Kap Çeliği
Penatratatörler	6x1/4 NPT
İhtiyaç duyulan kaynak basıncı	3.5-10 bar



Şekil 22. Hayvanlar için tasarlanmış HBO kabini

3.6. Pirasetam Tedavisi

Grup P ve Grup C deki 10 adet rata 250 mg/kg/gün şeklinde iki eşit doz halinde Nootropil (pirasetam etken maddeli, Nootropil) aynı saatlerde standart şekillerde intraperitoneal yol ile uygulandı. Herhangi bir komplikasyonla karşılaşılmadı.



Şekil 23. Pirasetam etken maddesi içeren Nootropil ampül

3.7. Klinik Takip ve Değerlendirme

Siyatik sinir hasarı oluşturulan Grup K Grup HBO, Grup P, Grup C teki bütün ratlarda klinik olarak sağ düşük ayak gözlemlendi. HBO ve pirasetam ile 14 gün standart bakım koşullarında tedavi uygulandı. Grup K, Grup HBO, Grup P, Grup C deki bütün ratlar 14. Günün sonunda sakrifiye edilerek siyatik sinirleri histopatolojik inceleme için çıkarıldı.

3.8. Histopatolojik İnceleme

Histoptalojik inceleme Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı laboratuvar'ında yapıldı. Çalışma sonunda tüm gruplardaki ratlar sakrifiye edilip

siyatik sinirleri çıkarıldı. Siyatik sinir dallanma bölgesine kadar distal ve proksimalden 0.5 cm fazla alınacak şekilde eksize edildi. Çıkarılan siyatik sinir dokuları histopatolojik inceleme amaçlı %10'luk formaldehit solüsyonunda 24 saat fikse edildi. Formalinde fikse edilmiş örnekler rutin takip işlemleri sonrasında parafine gömüldü. Örneklerden 5µm lik kesitlerden elde edilerek H&E yanısıra histokimyasal olarak toluidine mavisi ve Masson trikromu ile immünohistokimyasal olarak Nörofilament ve CD34 ile boyandı. Ardından bir patolog tarafından Klopffleisch ve arkadaşlarının tanımladığı semikantitatif skorlama sistemine göre preparatlar değerlendirildi (Şekil 1).

The Journal of Craniofacial Surgery • Volume 27, Number 7, October 2016

TABLE 1. The Semiquantitative Scoring Scale Defined by Klopffleisch et al

Regeneration degree of sciatic nerve and semiquantitative evaluation criteria	Axonal continuity between distal and proximal part	Weak and nonorganized axonal proliferations	
		Moderate	+2
		Continues regeneration through healing site	+3
	Fibroblast/collagen production	Dense	+1
		Moderate	+2
		Normal	+3
	Myelin sheath	Interstitial	
		None or weak	+1
		Vacuolar and weak	+2
		Circular and homogenous	+3
	Inflammatory cell infiltrations (×40 objective)	≥10	+1
		1–9 cells	+2
		None	+3
	Capillary (×20 objective)	≥6	+1
		3–6	+2
		1–3	+3

removed with minimum trauma, and fixed in 10% neutral formalin at 48 to 72 hours. Then they were embedded in paraffin wax and sectioned at a thickness of 4 to 5 µm. The tissue sections were stained with hematoxylin & eosin and evaluated under a binocular light microscope (Leica DM4500).

TABLE 3. Ele

Distal latency

Nerve conduc velocity, m

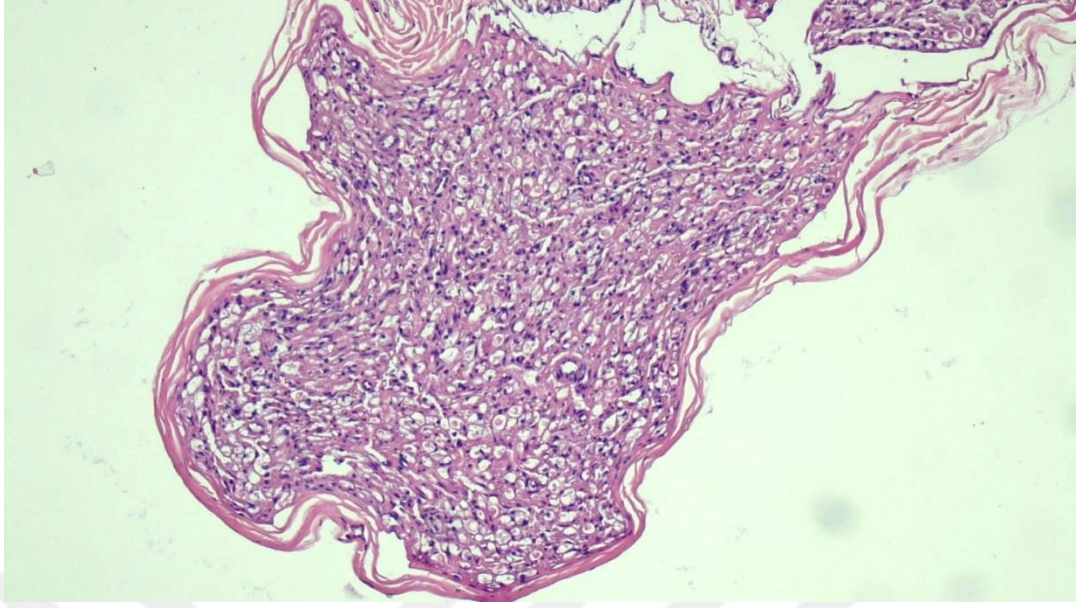
Electrop

Three r
conduction
the groups
the nerve
groups. In
although t

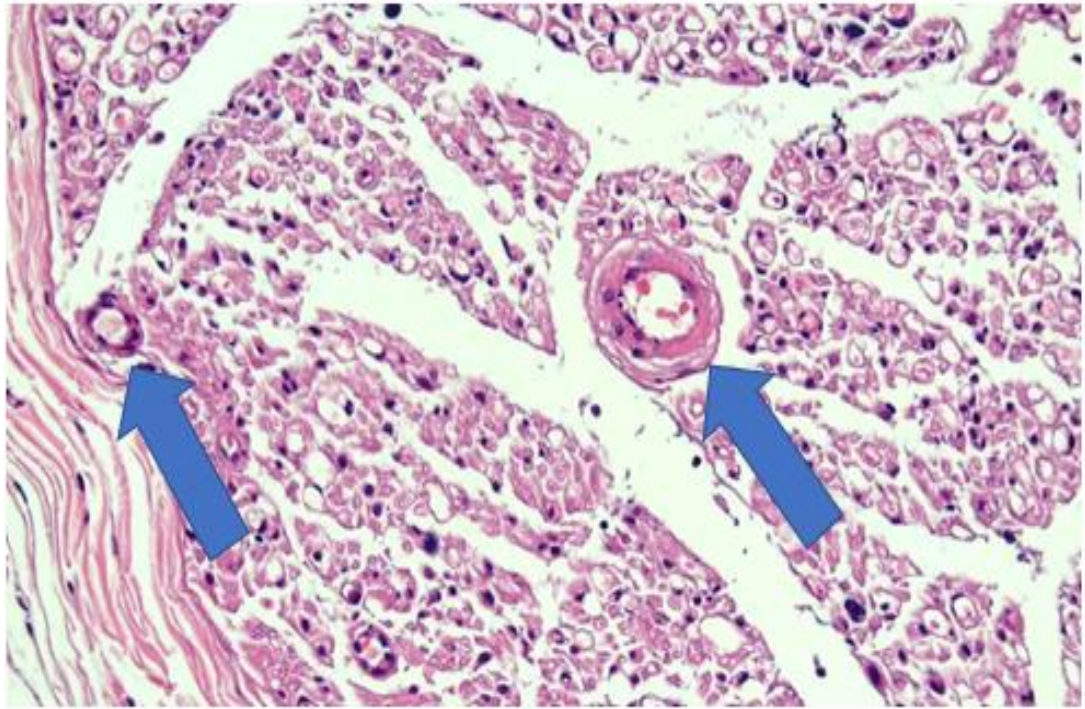
Histopa

All his
G1: A
distal and

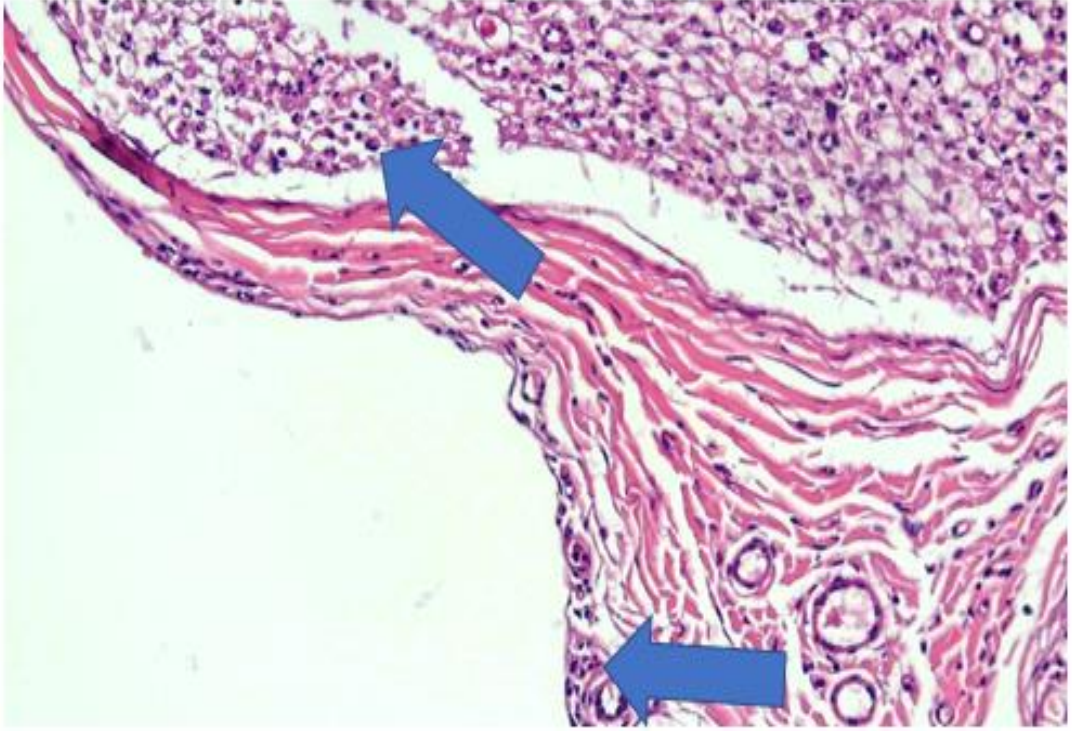
Şekil 24. Histopatolojide kullanılan skorlama sistemi



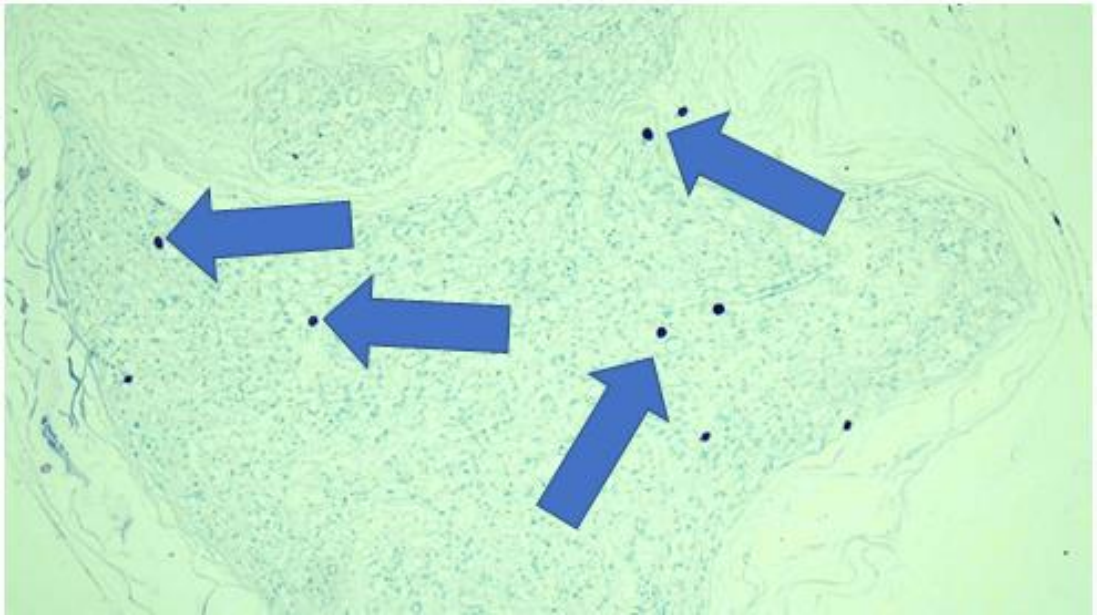
Şekil 25. HBO grubundaki bir örnekte düzensiz dejenere sinir liflerinin görünümü (H&E, x100)



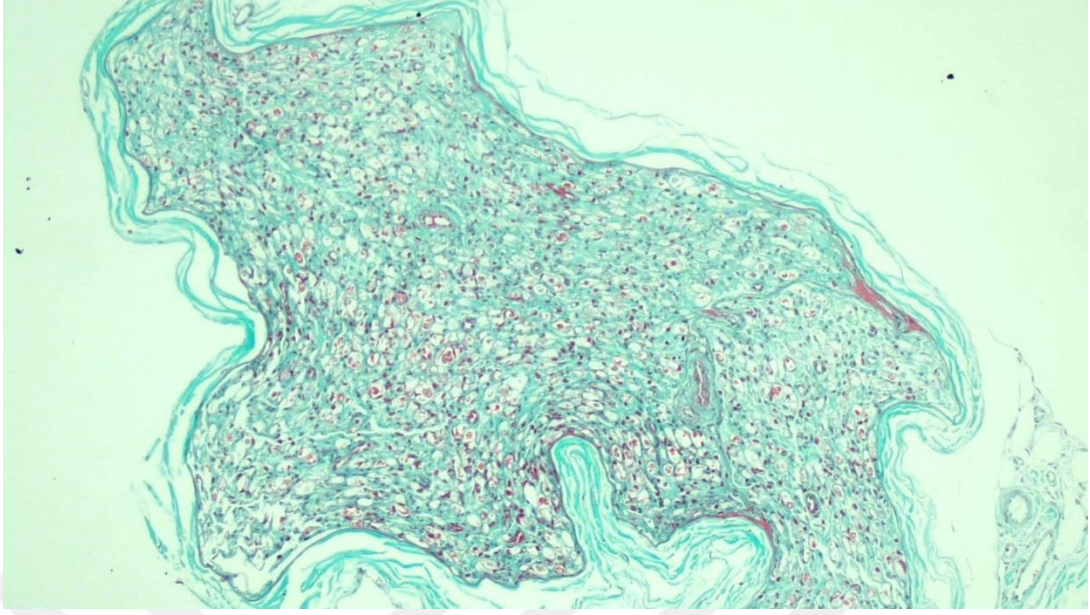
Şekil 26. Sinir içindeki kapiller damar yapıları (H&E, x200)



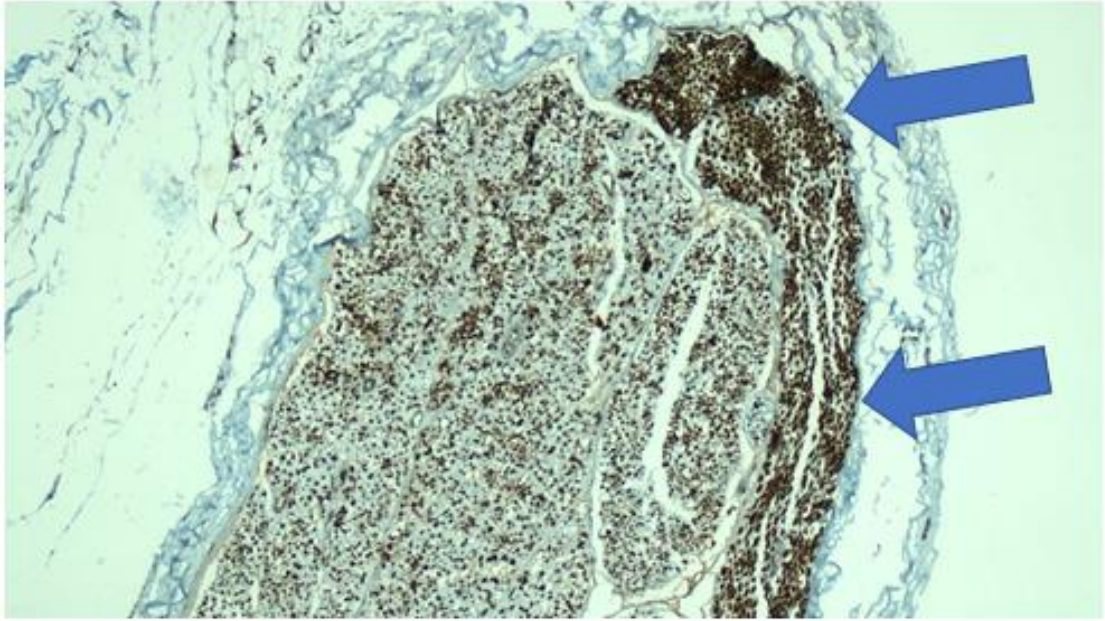
Şekil 27. P grubundaki örnekte damar dışına çıkmış ve sinire infiltrate olan inflamatuvar hücre toplulukları (H&E, x100)



Şekil 28. P grubundaki örnekte düzensiz dejenere aksonların dağılımı ve sinire infiltrate olan mast hücreleri (mavi oklar) (Toluidin mavisi, x100)



Şekil 29. HBO'lu örnekte kollajen miktarındaki artış (Masson trikrom, x100)



Şekil 30. C grubundaki örnekte sinir hücrelerindeki nörofilament immünekspresyonu. Sağ tarafta (oklu kısım) parsiyel korunmuş sinir lifleri ile kıyaslandığında liflerin daha dejenere ve disorganize olduğu dikkati çekmektedir (Nörofilament, x100).

3.9. Biyokimyasal Analiz

Tüm ölçümler Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı Laboratuvarında aynı Biyokimya uzmanı tarafından yapıldı.

Ratlardan alınan kan örnekleri 3000 rpm’de 10 dakika santrifüj edildi. Serum örnekleri mikropipet yardımıyla alınıp ependrof tüpler ile -80°C’de saklandı.

Örneklerden hıf1 alfa, S100B, Nse seviyeleri çalışıldı. Alınan ticari kitlerin (USCN, Wuhan) lot numaraları kaydedildi.

HIF1ALFA: L210213034 LOT

S100B: L20405260 LOT

NSE: L210407794 LOT

Rat kalorimetrik elisa kitleri, kit protokolünde belirtilen basamaklara uygun olarak çalışıldı. Bütün aşamalar takip edilerek tamamlandı.

Standart solüsyon hazırlandıktan sonra örnekler pcr için uygun şekilde yerleştirildi ve 1 saat 37°C’de inkübasyona bırakıldı. Daha sonra Detection reagent A solüsyonu eklendi ve 37°C’de 1 saat inkübasyon yapıldı.

1 saat sonrasında yıkama solüsyonu kullanılarak örnekler yıkandı.

Yıkama sonrasında Detection reagent B solüsyonu eklenerek 30 dakika 37°C’de inkübasyona bırakıldı. 30 dakika sonunda örnekler 5 defa yıkama solüsyonu ile yıkandı.

Yıkama sonrasında substrat solüsyonu eklenerek 20 dakika 37°C’de inkübasyona bırakıldı.

İnkübasyon sonrası stop solüsyonu eklenen örnekler çalışmak için cihaza konuldu.

Ölçüm için Biotek-Epoch marka pcr cihazı kullanıldı..Örnekler 450 nm dalga boyunda çalışıldı. Hesaplamalar curve export programı kullanılarak Genera 5.2.1 programıyla yapıldı. Çıkan sonuçlar nanomol/mililitre cinsinden kaydedildi.

3.10. İstatistiksel Analiz

Verilerin dağılımı Shapiro-Wilk testiyle incelenmiş ve grup karşılaştırmalarında normal dağılım gösteren değişkenler için One-Way ANOVA ve post hoc Tukey HSD testleri, normal dağılım göstermeyen değişkenler için Kruskal-Wallis testi kullanılmış ve çoklu karşılaştırmalar için post hoc Dunn test ile grupların ortalama sıra puanları karşılaştırılmıştır. Tanımlayıcı istatistikler verilerin dağılım şekline bağlı olarak ortalama±standart sapma veya ortanca, çeyrekler arası genişlik ve minimum-maksimum değerler ile özetlenmiştir. İstatistiksel analizler SPSS v.22 paket programı ile yapılmış ve istatistiksel anlamlılık düzeyi 0,05 olarak dikkate alınmıştır.

4. BULGULAR

4.1. Gruplarda Skor Dağılımı

Histopatolojik olarak bakılan beş parametrenin dağılımları tabloda verilmiştir.

Aksonal devamlılığa baktığımızda Grup K'de 7 rat 2, 3 rat 3 puan almıştır. Fibroblast sayısında Grup K'de 7 rat 2 puan, 3 rat 3 puan almıştır. Myelin kılıf sayısında Grup K'de 3 rat 1 puan, 4 rat 2 puan, 3 rat 3 puan almıştır. İnflamtuar hücre sayısında Grup K'de 4 rat 2 puan, 6 rat 3 puan almıştır. Kapiller hücre sayısında Grup K'de 4 rat 1 puan, 1 rat 2 puan, 5 rat 3 puan almıştır.

Aksonal devamlılıkta Grup HBO'de 8 rat 2, 2 rat 3 puan almıştır. Fibroblast sayısında Grup HBO'de 9 rat 2 puan, 1 rat 3 puan almıştır. Myelin kılıf sayısında Grup HBO'de, 9 rat 2 puan, 1 rat 3 puan almıştır. İnflamtuar hücre sayısında Grup HBO'de 3 rat 1 puan, 4 rat 2 puan, 3 rat 3 puan almıştır. Kapiller hücre sayısında Grup HBO'de 47 rat 1 puan, 1 rat 2 puan, 2 rat 3 puan almıştır.

Aksonal devamlılığa baktığımızda Grup P'de 9 rat 2, 1 rat 3 puan almıştır. Fibroblast sayısında Grup P'de 2 rat 1 puan, 8 rat 2 puan almıştır. Myelin kılıf sayısında Grup P'de 9 rat 2 puan, 1 rat 3 puan almıştır. İnflamtuar hücre sayısında Grup P'de 4 rat 1 puan, 5 rat 2 puan, 1 rat 3 puan almıştır. Kapiller hücre sayısında Grup P'de 2 rat 1 puan, 8 rat 2 puan almıştır.

Aksonal devamlılıkta Grup C'de 10 rat 2 puan almıştır. Fibroblast sayısında Grup C'de 10 rat 2 puan almıştır. Myelin kılıf sayısında Grup C'de 10 rat 2 puan, almıştır. İnflamtuar hücre sayısında Grup C'de 4 rat 1 puan, 6 rat 2 puan almıştır. Kapiller hücre sayısında Grup C'de 4 rat 1 puan, 3 rat 2 puan, 3 rat 3 puan almıştır.

Tablo 5. Gruplar arası skor dağılımı

	Grup K	Grup HBO	Grup P	Grup C
Axonal devamlılık				
1	0 (%0,0)	0 (%0,0)	0 (%0,0)	0 (%0,0)
2	7 (%70,0)	8 (%80,0)	9 (%90,0)	10 (%100)
3	3 (%30,0)	2 (%20,0)	1 (%10,0)	0 (%0,0)
Fibroblast sayısı				
1	0 (%0,0)	0 (%0,0)	2 (%20,0)	0 (%0,0)
2	7 (%70,0)	9 (%90,0)	8 (%80,0)	10 (%100)
3	3 (%30,0)	1 (%10,0)	0 (%0,0)	0 (%0,0)
Myelin kılıf				
1	3 (%30,0)	0 (%0,0)	0 (%0,0)	0 (%0,0)
2	4 (%40,0)	9 (%90,0)	9 (%90,0)	10 (%100)
3	3 (%30,0)	1 (%10,0)	1 (%10,0)	0 (%0,0)
İnflamatuvar hücre sayısı				
1	0 (%0,0)	3 (%30,0)	4 (%40,0)	4 (%40,0)
2	4 (%40,0)	4 (%40,0)	5 (%50,0)	6 (%60,0)
3	6 (%60,0)	3 (%30,0)	1 (%10,0)	0 (%0,0)
Kapiller				
1	4 (%40,0)	7 (%70,0)	2 (%20,0)	4 (%40,0)
2	1 (%10,0)	1 (%10,0)	8 (%80,0)	3 (%30,0)
3	5 (%50,0)	2 (%20,0)	0 (%0,0)	3 (%30,0)

4.2. Grupların Ağırlık Karşılaştırılması

Ratların cerrahi işlem öncesi ve düzenli aralıklar ağırlıkları kaydedilmiş olup, ağırlıklar açısından gruplar arası dağılım eşit bulunmuş ve istatistiksel olarak anlamlı fark görülmemiştir (p=0.956).

Tablo 6. Grupların ağırlık bakımından karşılaştırılması

	Grup K	Grup HBO	Grup P	Grup C	Grup P
Ağırlık	250,5±14,8	247,7±14,5	247,9±11,8	247,4±14,4	0,956

4.3. Grupların Karşılaştırılması

Histopatolojik verilere göre yapılan istatistiksel analiz sonucuna göre gruplar karşılaştırılmıştır.

Aksonal devamlılık açısından gruplar arasında istatistiksel anlamlı fark görülmemiştir ($p=0.281$).

Fibroblast sayıları karşılaştırıldığında gruplar arasında istatistiksel anlamlı fark bulunmuştur ($p=0.036$).

Myelin kılıf sayılarına göre yapılan karşılaştırılmada gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır ($p=0.931$).

İnflamatuar hücre sayılarının yapılan istatistiksel karşılaştırmasında ise istatistiksel olarak anlamlı fark varken p değeri 0.011 olarak bulunmuştur ($p=0.011$).

Kapiller sayısına göre yapılan karşılaştırmada ise gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır.

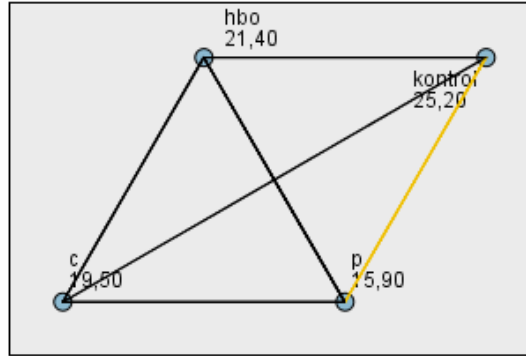
Tablo 7. Histopatolojik bulguların istatistiksel karşılaştırılması

	Grup K	Grup HBO	Grup P	Grup C	p
Aksonal devamlılık	2 (1) [2-3]	2 (0,25) [2-3]	2 (0) [2-3]	2 (0) [2-2]	0,281
Fibroblast sayısı	2 (1) [2-3]	2 (0) [2-3]	2 (0,25) [1-2]	2 (0) [2-2]	0,036
Myelin kılıf	2 (2) [1-3]	2 (0) [2-3]	2 (0) [2-3]	2 (0) [2-2]	0,931
İnflamatuar hücre sayısı	3 (1) [2-3]	2 (2) [1-3]	2 (1) [1-3]	2 (1) [1-2]	0,011
Kapiller	2,5 (2) [1-3]	1 (1,25) [1-3]	2 (0,25) [1-2]	2 (2) [1-3]	0,418

Veriler ortanca (ÇAG, çeyrekler arası genişlik) ve [minimum-maksimum] değerler şeklinde Fibroblast sayısına göre yapılan karşılaştırmada Grup P ve Grup K arasında istatistiksel anlamlı farklılık görülmüştür. Grup p’de inflamatuar hücre sayısı, Grup K’ ye göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek olarak bulunmuştur ($p=0.025$).

Diğer gruplar ikili olarak karşılaştırıldığında gruplar arasında benzer istatistiksel veriler elde edilmiş olup istatistiksel anlamlı fark bulunmamıştır.

Pairwise Comparisons of grup



Each node shows the sample average rank of grup.

Sample1-Sample2	Test Statistic	Std. Error	Std. Test Statistic	Sig.	Adj.Sig.
p-c	-3,600	3,244	-1,110	,267	1,000
p-hbo	5,500	3,244	1,695	,090	,540
p-kontrol	9,300	3,244	2,867	,004	,025
c-hbo	1,900	3,244	,586	,558	1,000
c-kontrol	5,700	3,244	1,757	,079	,473
hbo-kontrol	3,800	3,244	1,171	,241	1,000

Each row tests the null hypothesis that the Sample 1 and Sample 2 distributions are the same. Asymptotic significances (2-sided tests) are displayed. The significance level is ,05.

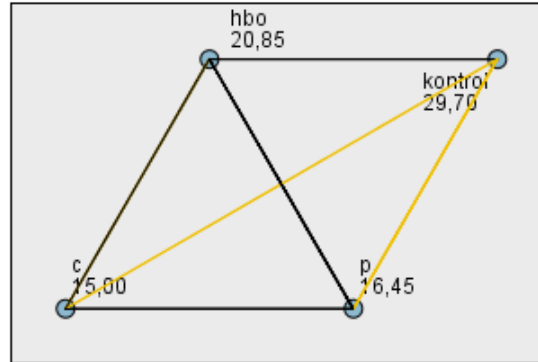
Şekil 31. Fibroblast sayısına göre yapılan çoklu karşılaştırma rank grafiği

İnflamatuar hücre sayısı bakımından görülen istatistiksel anlamlı farklılık Grup P ve Grup K arasında ve Grup C ve Grup K arasında ortaya çıkmıştır. Diğer gruplar ikili ikili karşılaştırıldığında istatistiksel olarak benzer sonuçlar elde edilmiştir.

İnflamatuar hücre sayısı Grup P’de Grup K’ye göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksek bulunmuştur ($p=0.037$).

Grup C ve Grup K arasında yapılan istatistiksel karşılaştırma da inflamatuvar hücre sayısı Grup C’de Grup K’ den istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksek olarak bulunmuştur ($p=0.014$).

Pairwise Comparisons of grup



Each node shows the sample average rank of grup.

Sample1-Sample2	Test Statistic	Std. Error	Std. Test Statistic	Sig.	Adj.Sig.
c-p	1,450	4,840	,300	,764	1,000
c-hbo	5,850	4,840	1,209	,227	1,000
c-kontrol	14,700	4,840	3,037	,002	,014
p-hbo	4,400	4,840	,909	,363	1,000
p-kontrol	13,250	4,840	2,738	,006	,037
hbo-kontrol	8,850	4,840	1,829	,067	,405

Each row tests the null hypothesis that the Sample 1 and Sample 2 distributions are the same.
Asymptotic significances (2-sided tests) are displayed. The significance level is ,05.

Şekil 32. İnflamatuvar hücre sayısı değerlerine göre yapılan ortalama rank grafiği

Tablo 8. Biyokimyasal parametrelerin karşılaştırılması

Parametre	Grup K	Grup HBO	Grup P	Grup C	p
Nanomolar/ mL					
HİF1-alfa	0,838±0,181 ^a	0,571±0,254 ^b	0,445±0,199 ^b	0,540±0,165 ^b	0,001
Nöron spesifik enolaz	0,609±0,117 ^a	0,742±0,237 ^{ab}	0,967±0,344 ^b	0,773±0,124 ^{ab}	0,011
S100 Beta	1,499±0,450	1,388±0,474	1,053±0,297	1,135±0,332	0,070

tablo: gruplar arası biyokimyasal verilerin istatistiksel olarak karşılaştırılması

a,b: farklı harfler çoklu karşılaştırma sonuçlarına göre gruplar arasında anlamlı farklılığı göstermektedir.

Veriler ortalama±standart sapma şeklindedir.

Gruplar arasında HİF1-alfa (p=0,001) ve nöron spesifik enolaz (p=0,011) bakımından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık olduğu görülürken, S100-beta (p=0,070) bakımından anlamlı bir farklılık yoktu.

Çoklu karşılaştırma sonuçlarına göre HİF1-alfa değerlerindeki farklılığın kontrol grubundan kaynaklandığı, kontrol grubunda hif1alfa değeri diğer tüm gruplardan anlamlı şekilde yüksekken, Grup HBO, Grup P ve Grup C gruplarının birbirine benzer olduğu görüldü.

Nöron spesifik enolaz bakımında ise çoklu karşılaştırma sonuçlarına göre istatistiksel olarak anlamlı farklılığın sadece kontrol grubu ile Grup P arasında ortaya çıktığı, Grup HBO ve Grup C'nin de kontrol grubuna benzer olduğu, Grup HBO, Grup P ve Grup C'nin gruplarının da birbirine benzer olduğu görüldü.

Tablo 9. Hif1 alfa post hoc p karşılaştırma tablosu

HIF1-alfa	post hoc p
Grup K vs Grup HBO	0,028
Grup K vs Grup P	0,001
Grup K vs Grup C	0,012
Grup HBO vs Grup P	0,510
Grup HBO vs Grup C	0,986
Grup P vs Grup C	0,721

HİF1-alfa için gruplar arasında yapılan çoklu karşılaştırma da;

Grup K ve grup HBO arasında istatistiksel anlamlı fark gözlenmiş olup, Grup K' de HİF1-alfa seviyeleri istatistiksel anlamlı olarak Grup HBO'den yüksek olarak bulunmuştur ($p=0.028$).

Grup K ve Grup P arasında yapılan post hoc p istatistiksekarşılaştırma yöntemine göre Grup K'de HİF1-alfa seviyeleri Grup P'den istatistiksel olarak anlamlı yüksek olarak bulunmuştur ($p=0.001$).

Grup K ve Grup C arasında yapılan çoklu karşılaştırma sonucuna göre Grup K'de ki HİF1-alfa seviyeleri Grup C'den istatistiksel olarak anlamlı yüksek olarak bulunmuştur ($p=0.012$).

Diğer gruplar arasında istatistiksel anlamlı fark görülmemiştir.

Tablo 10. Nöron spesifik enolaz post hoc p karşılaştırması

Nöron spesifik enolaz Nanomolar/mL	post hoc p
Grup K vs Grup HBO	0,554
Grup K vs Grup P	0,006
Grup K vs Grup C	0,379
Grup HBO vs Grup P	0,135
Grup HBO vs Grup C	0,991
Grup P vs Grup C	0,234

Gruplar arasında; Grup P ve Grup K arasında nöron spesifik enolaz seviyelerine bakıldığında, Grup P' de nöron spesifik enolaz seviyeleri Grup K' den istatistiksel olarak anlamlı yüksek olarak bulunmuştur ($p=0.006$).

Diğer gruplar arasında istatistiksel anlamlı fark görülmemiştir.

5. TARTIŞMA

Periferik sinirler, yerleşim özellikleri ve fizyolojik durumlarından dolayı hasarlanmaya yatkındırlar. Tramvatic nedenler sık olarak karşımıza çıkarken, genetik, otoimmün, tümoral, infeksiyöz, metabolik ve toksik birçok durumdan dolayı hasarlanabilirler. Yaralanmanın şeklinden bağımsız olarak, oluşan sinir hasarının geri dönüşü ve fonksiyonlarının tam olarak yeniden kazanılması önemli bir sorun teşkil etmektedir. Sinirin hasar düzeyi ve travma oluş şekli iyileşme süreci ile bire bir ilgilidir (8).

Periferik sinir yaralanmalarından sonra görülen rejenerasyon ve dejenerasyon olayı, kortikal beyin bölgesinden, vücudun distaline uzanan kimyasal, fizyolojik, ve fonksiyonel etkileri kapsayan karmaşık bir süreçtir (100).

Periferik sinir yenilenmesi konusunda yapılan çalışmalarda genellikle ratların siyatik sinirlerinden faydalanılır. Siyatik sinirin anatomik avantajları nedeniyle bu sinir kullanılır. Siyatik sinirin uzun seyri ve insanlardakine benzeyen trunkuslarının olması, kolayca disseke edilebilmesi ve manipülasyon için uygun alana sahip olması, ratların siyatik sinirlerinin kullanım avantajlarına olanak sağlayan faktörlerdir. Normalde insanlarda siyatik sinir hasarı sık görülmemesine rağmen, deneysel modellerde bu sinirin kullanılmasının asıl sebeplerinden biri, mikst tip polifasiküler bir sinir olması ve birçok farklı tip, şekil ve boyutlarda aksonlara sahip olmasından dolayı kapsamlı bir araştırma olanağına sahip olmasıdır (101). Bu avantajlardan faydalanmak için çalışmamızda rat siyatik sinirini kullandık.

Periferik sinir hasarı modellemelerinde genellikle aksonotmezis hasarı yaratmak için, rat siyatik siniri ezilme tipi yaralanmaya maruz bırakılır. Sunderland grade 2'ye denk gelen bu yaralanma tipinde endonöral kılıf bütünlüğü korunur, distalde Wallerian dejenerasyon görülür. Ezilme tipinde olan bu yaralanmalardan sonra distal sinir uç tarafında spontan rejenerasyon ile tam, hatta tama yakın bir fonksiyonel iyileşme beklenmektedir. Periferik sinir rejenerasyon süreci üzerine farklı faktörlerin etkilerini görebilmek için, ezilme tipi yaralanma modeli oldukça elverişli bir model olarak kullanılır (102).

Nöropraksi, yaralanma yerindeki sinirin demyelinasyonu ile geçici bir iletim bloğu şeklindeki yaralanmadır. Sinir kılıfı korunmuştur ve Wallerian dejenerasyonu gelişmemektedir. Elektrodiagnostik çalışma sonuçları yaralanma seviyesinin üstünde ve altında normaldir Tinel'in işareti yoktur. Sinir hasar bölgesinde tamamen iyileşme gerçekleşir. İyileşme 12 hafta kadar sürebilir (103, 104). Bizim vakalarımızın tamamında aksonometezis görülmüştür.

Ezilme tip hasarlanmanın patofizyolojisi tam olarak anlaşılamamış olmasıyla birlikte halen araştırılmaktadır. İskemiye sekonder oluşan hasarın mı, yoksa sinir liflerinin mekanik tramvaya bağlı olarak deforme olmasının mı önem arzettiği halen tartışmalıdır (105). İleri düzeyde oluşturulmuş ezilme tipi bir hasarlanmada Ranvier boğumları seviyesinde, sinire baskı uygulanan alan, uygulanmayan alanlara doğru kayarak miyelin kılıfa doğru invajinasyon görülmüştür (106). Serbest radikal kaynaklı lipid peroksidasyonu periferik sinir hasarının birincil yoludur (107).

Ezilmenin süresi, sinir dokusu hasarının derecesini etkilemektedir. Kan ve sinir bariyerinin bozulması sonucu, lipid peroksidasyonu ve oksidatif stres oluşmasıyla biyokimyasal ve patolojik değişiklik görülür. Serbest oksijen radikalleri doku zedelenmesine bağlı sinir hasarı sonrasında, artarak sinir dokusuna zarar verir (108-111). Dolaşım sisteminde gerçekleşen en küçük değişiklikler bile periferik sinir sisteminin dejenerasyon ve rejenerasyonunda olumsuz yada olumlu etkilere sebep olur. Sinir bünyesinde bulunan mikrodolaşımda azalma olması, motor ve duyu kaybına neden olur. Kapiller dolaşımdaki perfüzyon basıncı sinire uygulanan kompresyon basıncından düşük ise iskemi meydana gelmektedir (112). Mekanik ve iskemik etkilerin birlikte olması sinirde daha büyük hasar oluşmasına neden olur (112, 113).

Periferik sinir hasarı sonrası hasarın geri dönüşünün etkinliğini inceleyen literatür çalışmalarının bazılarında üç değerlendirme yöntemi birlikte kullanılmıştır. Bu değerlendirmeler arasında uyumsuz sonuçlar ve korelasyon farklılıkları bazı çalışmalarda gözlemlenmiştir. Periferik sinir hasarlanması sonrası rejenerasyon süreci ile ilgili çalışmalar, fonksiyonel ve morfolojik parametrelerin birlikte değerlendirilmesini önermektedir (102, 111). Biz çalışmamızda, sinir rejenerasyonunu değerlendirmek için, histomorfolojik incelemeler ve biyokimyasal

parametreler olmak üzere 2 farklı şekilde değerlendirme yaptık. SFI (Siyatik fonksiyon indeksi) ölçümleri esnasında ölçüm tekniği araştırmacının hassasiyetine göre değişebildiğinden yanlış sonuçların görülme olasılığı mevcuttur. Bu nedenle diğer yöntemlere göre en büyük dezavantajını oluşturmaktadır (114). Biz çalışmamızda bu dezavantajlara yer vermemek adına SFI ölçümü yapmadık.

Pirasetam (2-oxo-1-pyrrolidine-acetamine), bir gamma-aminobütirik asit derivativesidir. Epilepsi tedavisinde, serebrovasküler olayların tedavisinde, motor afazinin tedavisinde, amnezi tedavisinde ve saç kayıplarının tedavisinde kullanılmış olup faydalı sonuçları görülmüştür (115). Pirasetam klinik uygulamaya nootropik bir ajan olarak girmiştir. Sitoprotektif, antiinflamatuvar, antiapopitotik, antihipoksik, antioksidan ve mikrosirkülasyonu koruyucu etkileri çalışmalarda gösterilmiştir. Aynı zamanda trombosit agregasyonu azaltan, morfolojik eritrosit anormalliklerini düzelter ve periferik mikrosirkülasyonun düzenlenmesine yardımcı olan hem santral ve hem de periferik etkileri bulunmaktadır (116).

Mehta ve arkadaşları ratların siyatik sinirlerinde oluşturdukları nöropatik ağrı modelinde pirasetamın etkisini araştırdıkları çalışmalarında, 50 mg/kg/gün, 100 mg/kg/gün ve 200 mg/kg/gün dozlarında pirasetam kullanmışlardır. Bunlardan 200 mg/kg pirasetam dozunun nöropatik ağrıda faydalı olduğu, fakat histopatolojik örneklerde sinir hasarı üzerinde doz bağımlı anlamlı hiçbir değişikliğin kaydedilmediğini rapor etmişlerdir (117). Bizim çalışmamızda 250 mg/kg/gün dozunu seçmemizdeki etken, bu çalışmadaki 200 mg/kg/gün'lük doz uygulanmasıyla gözlenen fonksiyonel gelişmenin, 250 mg/kg/gün dozuyla herhangi bir histopatolojik değişikliği provoke edip etmeyeceğinin ortaya koyulması amacını taşımaktadır.

Pirasetamın periferik sinir hasarı ve geri dönüşüne dair literatürü tarandığında periferik sinir hasarının tedavisiyle ilgili çalışmalarda pirasetamın kullanımına dair herhangi bir literatüre rastlamakla birlikte santral sinir hasarlarında tedavi amacıyla kullanıldığına dair çalışmalar yaygın olarak gözlenmiştir.

Pirasetam reorganize olan hücrelerin membran akışkanlığını düzenlenmesinde görev alır (18). Etkisi hücre ve organ spesifik değildir. Pirasetamın mikrodolaşımı arttırdığı çalışmalarla gösterilmiştir (19). Trombosit adhezyon ve agregasyonunu azaltır, aynı zamanda vazospazmı da inhibe eder. Araştırmamızın sadece pirasetam

kullanılan ayağı olan Grup P (sadece pirsasetam uygulanan grup) de pirsasetamın antiinflamatuvar, antiapopitotik ve mikrodolaşımı iyileştirici etkilerinin periferik (siyatik) sinir hasarını iyileştirmedeki etkinliğini araştırdık ve bulduğumuz histopatolojik sonuçlarda pirsasetam alan ratların örneklerinde, inflamatuvar hücre sayılarında ve fibroblast sayılarında artış gözlemledik. Bu iki parametrenin de en yüksek pirsasetam grubunda olduğunu gözlemledik. Diğer parametreler açısından gruplar arasında anlamlılık saptanmadı. Araştırmamızın diğer ayaklarını oluşturan Grup K, Grup HBO ve Grup C (HBO+P) ye oranla inflamasyonu baskılamada pirsasetamın bu gruplar kadar etkili olmadığını gözlemledik. Oksidatif hasara yanıt açısından HİF1-alfa seviyeleri 14. günde saptanmış ve kontrol grubuna göre Grup P’de istatistiksel olarak ileri derecede anlamlı düşük sevide bulunmuştur ($p=0.01$).

Kandieser ve ark. yaptığı çalışmada mekanik periferik sinir hasarı sonrasında sinir dokusunda histokimyasal olarak bakılan HİF1-alfa seviyelerinin hasardan hemen sonra düşmeye başladığı, 10-21 gün içerisinde düşme gösterdiği, 21. günden sonra tekrar yükselmeye başladığı gözlemlenmiştir. Bizim çalışmamızda ratların kanından 14. günde örnekler alınmıştır ki, HİF1-alfa seviyeleri rejenerasyonun en aktif olduğu zaman dilimine uymaktadır (118).

HİF1 proteinleri hücre ve dokularda düşük oksijen basıncına adaptasyon, hücre sağ kalımı ve çoğalması, anjiyogenez, eritropoez, glukoz alınımlı ve demir metabolizması gibi olaylara bağlı birçok genin hipoksiye transkripsiyonel aktivasyon cevaplarının anahtar regülatörüdür. HİF-1’in nükleer alfa-alt ünitesi yapısal, alfa-alt ünitesi regülatör bileşen olarak işlev görür. HİF1-alfa alt ünitesi normoksik koşullarda kararsızdır ve sonraki degradasyonlar için E3 ubikütin ligaz kompleksinin bir parçası olan VHL proteininin hedefidir. Hipoksik koşullarda ise HİF1-alfa proteozomal yıkımdan kaçır, sitozolde birikir, stabil hale gelir, fosforillenir ve nukleusa geçerek HİF1-alfa ile heterodimerik bir kompleks oluşturur. Bu kompleks hipoksiye indüklenebilen genlerin güçlendirici ya da promotor bölgesinde hipoksi cevap elementleri (HRE) ile bağlanır ve hedef genlerin transkripsiyonlarını başlatır (119-121).

HİF1-alfa seviyelerinin hipoksiye cevap olarak artmakta ve neovaskülarizasyonu arttırarak mikrosirkülasyonu sağlayan proteinlere ait genlerin

transkripsiyonuna neden olduğu bildirilmektedir. HIF1-alfa'nın stabil olması ise hücrede oksijen konsantrasyonunun normoksik koşuldan (yaklaşık %21 O₂) hipoksiye (yaklaşık %1 O₂) doğru adaptasyonunu gerektirmektedir. Bununla birlikte çalışmamızdaki gibi normoksik koşullarda da VHL proteininin HIF1-alfa'ya bağlanması gerçekleşmektedir ve anjiogenezis indüklenebilmektedir. Hipoksiye ek olarak, demir şelatörleri, kobalt klorür, interlökin-1 gibi sitokinler, reaktif oksijen türleri (ROS) ve nitrik oksit (NO) HIF1-alfa'nın stabilizasyonu için hipoksik yanıtı taklit edebilir (118).

Yüksek HIF1-alfa seviyelerinin adaptasyon mekanizmalarını uyarak apopitozis oluşumunu sınırlamaya çalıştığı kaynaklarda belirtilmiş olup, pirasetam grubunda gözlemlediğimiz HIF1-alfa seviyelerinin düşük olması bu grupta nöron hasarının devam ettiği ya da rejenerasyonun tam olarak gelişmediği sonucunu desteklemektedir. NSE seviyeleri kontrol grubuna göre, pirasetam grubunda istatistiksel olarak anlamlı yüksek olarak tespit edilmiştir. Bu tespit periferik sinir hasarı sonrası yeterli rejenerasyonun pirasetam grubunda sağlanamadığını desteklemektedir.

HBO marjinal dokunun (penumbra) hayatta kalmasını teşvik eder, antiödem özellikleri olan, ve mikro sirkülasyonu düzeltir, ödem-hipoksi – ödem kısır döngüsünü azaltır, büyüme faktörlerinin arttırılmasını sağlar ve neovaskülarizasyon arttırır. Hücresel düzeyde (nöron hasarında ATP eksikliği gözlenmektedir) ATP'nin doku seviyelerini korur ve mitokondriyal disfonksiyonu önler. Önemli antioksidan ve antapoptotik etkilere sahiptir.

Son zamanlarda, HBO'nun periferik sinir yaralanmasını takiben sinir rejenerasyonunu iyileştirdiği gösterilmiştir (122, 123). HBO tedavisinin inflamasyonun inhibisyonu gibi mekanizmalar yoluyla nöroprotektif etkili olduğunu göstermiştir.

İnflamasyonu, lipid peroksidasyonunu ve siyatik sinir transeksiyonundan sonra antioksidan durumun iyileştirilmesini sağlar. Çalışmamızda sadece HBO tedavisi alan ratlarda antiinflamatuvar etkiler kontrol grubuna benzer olarak bulunmuştur, istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır. HBO ile yapılan çalışmalarda

uygulanan HBO miktarı değişken olmakla beraber genellikle 0.1 ATA/dk ila 3.0 ATA/dk arasında kullanılmıştır. Bizim çalışmamızda 2.5 ATA/ dk uygulanmıştır.

Ratlarda spinal kord hasarı oluşturulması çalışmasında HBO tedavisinin hipoksi ile indüklenebilir faktör-1 α 'nın (HIF1-alfa) azaltılması yoluyla apoptozu önlediği gösterilmiştir (124). Bununla birlikte sinir yerleşim yeri ve yapısı dolayısıyla santral sinirden farklı rejenerasyon özellikleri göstermektedir.

Akın ve arkadaşları tavşanların siyatik siniri üzerinde hasar oluşturdukları çalışmada, histopatolojik incelemelerinde ödemi, aksonal devamlılık, miyelin kılıf oluşumu, vasküler hasarlanma parametrelerini incelemiş olup, HBO tedavisi verdikleri grup ve kontrol grubu arasında histopatolojik istatistiksel anlamlı fark bulmamışlardır (125). Yapmış olduğumuz çalışmada biz de histopatolojik olarak aksonal devamlılık, miyelin kılıf yapımı, kapiller sayısı, influmatuar hücre sayısı, fibroblast sayısı parametrelerini inceledik (126). HBO tedavisi verdiğimiz grup ve kontrol grubu arasında histopatolojik olarak istatistiksel anlamlı fark göremedik. Myelin kılıf oluşumunu incelediğimizde gruplar arası istatistiksel anlamlı fark bulunmasada HBO verilen grupta myelin kılıf oluşumu kontrol grubuna göre sayısal olarak daha üstün görülmüştür. İnflumatuar hücre sayısı incelemesinde yine kontrol grubu ve hiperbarik grubu arasında istatistiksel anlamda farklılık bulunmasa da, influmatuar hücre sayısı HBO alan grupta kontrol grubuna göre daha düşük sayıda bulunmuştur.

Kato ve ark. yapmış oldukları çalışmada siyatik sinir hasarı modelinde enolaz izoenzim seviyelere bakmış olup, özellikle tedavi alan grupta yaralanmadan sonra distal segmentte enolaz seviyelerini düşük olarak gözlemlemişlerdir. Yapmış olduğumuz çalışmada Grup P hariç nöron spesifik düzeyleri normal aralıkta bulunmuş olup, Grup P'de Grup K'ye göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek olarak farklılık gözlemlenmiştir (127).

S100 ailesi omurgalı canlılarda yer alan EF-el tipi Ca⁺⁺ modüle halinde olan proteinlerdendir. S-100beta S-100 ailesinin üyelerinden biri olmakla beraber, yaklaşık 21 kDa ağırlığında homodimerik 2 beta alt ünitesine sahip asidik bir proteindir. Astrositlerde ve Schwann hücrelerinde bulunması bakımından farklıdır. S-100beta'nin beyin hasarının onarımı, sinirsel gelişim ve farklılaşma gibi olaylarda

rol alan önemli bir protein yapısıdır (128, 129). Periferik sinir hasarında S100 beta dimerleri aksonal gelişimi regüle eder ve nörotrofik etkileri vardır. Deleon ve ark. yaptığı siyatik sinir hasarı çalışmasında S100 beta seviyelerinin ilk 1- 3 günde düştüğü (normalin 3 katı), sonrasında yükseldiği ve 14. günde kontrol seviyelerine gerilediği gösterilmiştir. Bizim çalışmamızda 14. günde alınan kan örneklerinde çalışılma sebebi rejenerasyonun etkinliğinin tayini nedeniyledir. Alınan S-100beta örneklerinde istatistiksel olarak anlamlı fark gözlemleyemedik.

S-100beta'nın nanomolar gibi düşük konsantrasyonları sinir koruyucu, mikromolar konsantrasyonları apoptotik ya da sinir dejenerasyonuna sebep olan etkiler yaratmaktadır (129). Bizim çalışmamızdaki S-100beta ve NSE ve HIF1 alfa seviyeleri seviyeleri nanomolar /mL olarak ölçülmüştür.

Yapmış olduğumuz çalışmada S-100 beta düzeyleri bakımından istatistiksel olarak anlamlı fark olmamakla beraber tedavi almayan kontrol grubundaki değerler diğer gruplardan yüksek bulunmuştur ($p=0.070$). Daha çok birincil beyin hasarlarında yükselebilen S- 100beta seviyeleri oluşturmuş olduğumuz deneysel sinir hasarı modelinde anlamlı derecede yükselmemiş, tedavi alan gruplarda ise düşmemiştir. Bu paralellikte S-100beta seviyesinin periferik sinir hasarı tedavisinin takibinde kullanılabilirliğinin daha fazla ölçüm periyodları ile zenginleştirilmiş kontrollü çalışmalara gereksinim duyduğunu düşünmekteyiz.

6. SONUÇLAR

1. Grup C’de inflamatuvar hücre sayısı kontrol grubuna göre daha yüksek bulunmuştur ($p=0.014$). Ama inflamatuvar hücre sayısı sırasıyla Grup K; Grup HBO; Grup P; Grup C (kontrol grubuyla diğer gruplar karşılaştırıldığında p değerleri 0,405;0,037;0,014) olarak tespit edilmiştir. Bu nedenle pirasetamın, HBO’nun inflamatuvar hücre sayısı üzerine etkisini azalttığını gözlemledik. Buradan hareketle pirasetam ve HBO’nun birlikte kullanımının periferik nöron hasarının geri dönüşü üzerine etkisinin düşük olduğunu düşünüyoruz.
2. Hipoksi olan veya hipoksiyi taklit eden koşullarda HIF1-alfa seviyeleri nöron hasarını düşürmek için artarken, hiperoksik durumlarda HIF1-alfa seviyelerinin çalışmamızda saptadığımız gibi düşük olması beklenmektedir. Bu anlamda pirasetam grubunda ölçülen HIF1-alfa seviyeleri, diğer gruplara kıyasla en düşük bulunurken, Nöron spesifik enolaz seviyeleri diğer gruplardan anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. Bunun sonucunda pirasetam kullanılan grupta inflamasyon ve sinir hücre hasarının devam ettiğini savunmaktayız.

7. KAYNAKLAR

1. Brull R, Hadzic A, Reina MA, Barrington MJ. Pathophysiology and etiology of nerve injury following peripheral nerve blockade. *Regional Anesthesia & Pain Medicine*. 2015;40(5):479-90.
2. Shenaq S, Kim J. Repair and grafting of peripheral nerve. *Plastic surgery 2nd ed Philadelphia: Saunders Elsevier*. 2006;1:719-43.
3. Burnett MG, Zager EL. Pathophysiology of peripheral nerve injury: a brief review. *Neurosurgical focus*. 2004;16(5):1-7.
4. Lundborg G. Nerve regeneration and repair: a review. *Acta Orthopaedica Scandinavica*. 1987;58(2):145-69.
5. Hall SM. Regeneration in the peripheral nervous system. *Neuropathology and applied neurobiology*. 1989;15(6):513-29.
6. Fawcett J, Keynes RJ. Peripheral nerve regeneration. *Annual review of neuroscience*. 1990;13(1):43-60.
7. Winograd J, Mackinnon S. Peripheral nerve injuries: repair and reconstruction. *Plastic surgery*. 2006;1:471-514.
8. Dahlin LB. The biology of nerve injury and repair. *Journal of the American Society for Surgery of the Hand*. 2004;4(3):143-55.
9. Terenghi G. Peripheral nerve regeneration and neurotrophic factors. *Journal of anatomy*. 1999;194(1):1-14.
10. Lundborg G. A 25-year perspective of peripheral nerve surgery: evolving neuroscientific concepts and clinical significance. *The Journal of hand surgery*. 2000;25(3):391-414.
11. Frostick SP, Yin Q, Kemp GJ. Schwann cells, neurotrophic factors, and peripheral nerve regeneration. *Microsurgery: Official Journal of the International Microsurgical Society and the European Federation of Societies for Microsurgery*. 1998;18(7):397-405.
12. Jubran M, Widenfalk J. Repair of peripheral nerve transections with fibrin sealant containing neurotrophic factors. *Experimental Neurology*. 2003;181(2):204-12.
13. Dahlin L. Techniques of peripheral nerve repair. *Scandinavian Journal of Surgery*. 2008;97(4):310-6.
14. Sahni T, Singh P, John M. Hyperbaric oxygen therapy: current trends and applications. *Journal-Association of physicians of india*. 2003;51:280-8.

15. Grim PS, Gottlieb LJ, Boddie A, Batson E. Hyperbaric oxygen therapy. *Jama*. 1990;263(16):2216-20.
16. Weaver LK. Hyperbaric oxygen therapy indications. Undersea and Hyperbaric Medical Society Best Publishing Company North Palm Beach, FL USA. 2014.
17. Mindus P, Cronholm B, Levander S, Schalling D. Piracetam-induced improvement of mental performance: A controlled study on normally aging individuals. *Acta psychiatrica scandinavica*. 1976;54(2):150-60.
18. Huber W, Willmes K, Poeck K, Van Vleymen B, Deberdt W. Piracetam as an adjuvant to language therapy for aphasia: a randomized double-blind placebo-controlled pilot study. *Archives of physical medicine and rehabilitation*. 1997;78(3):245-50.
19. Gabryel B, Adamek M, Pudelko A, Małeckki A, Trzeciak HI. Piracetam and vinpocetine exert cytoprotective activity and prevent apoptosis of astrocytes in vitro in hypoxia and reoxygenation. *Neurotoxicology*. 2002;23(1):19-31.
20. Stockmans F, Deberdt W, Nystrom A, Nystrom E, Stassen J, Vermeylen J, et al. Inhibitory effect of piracetam on platelet-rich thrombus formation in an animal model. *Thrombosis and haemostasis*. 1998;79(1):222-7.
21. Cabioglu MT, Arslan G. Neurophysiologic basis of back-shu and huatuo-jiaji points. *The American Journal of Chinese Medicine*. 2008;36(03):473-9.
22. Williams P, Warwick R, Dyson M, Bannister L. *Gray's Anatomy*. Churchill Livingstone. Edinburgh-London-Melbourne-New York. 1989.
23. Thau L, Reddy V, Singh P. *Anatomy, Central Nervous System*. StatPearls [Internet]. 2020.
24. Battista AF, Lusskin R. The anatomy and physiology of the peripheral nerve. *Foot & ankle*. 1986;7(2):65-70.
25. Snell RS. *Clinical neuroanatomy*: Lippincott Williams & Wilkins; 2010.
26. Rigoard P, Buffenoir K, Wager M, Bauche S, Giot J-P, Robert R, et al. Organisation anatomique et physiologique du nerf périphérique. *Neurochirurgie*. 2009;55:S3-S12.
27. Kevenaar JT, Hoogenraad CC. The axonal cytoskeleton: from organization to function. *Frontiers in molecular neuroscience*. 2015;8:44.
28. Pereira JA, Lebrun-Julien F, Suter U. Molecular mechanisms regulating myelination in the peripheral nervous system. *Trends in neurosciences*. 2012;35(2):123-34.

29. Zhao L, Zheng Y. Correlation and toxicological significance between myelin protein zero and peripheral nerve disease. *Wei sheng yan jiu= Journal of hygiene research*. 2010;39(5):635-8.
30. Myers RR. Anatomy and microanatomy of peripheral nerve. *Neurosurgery clinics of North America*. 1991;2(1):1-20.
31. Berry M, Standring S, Bannister L. Nervous system-cranial nerves. late Williams PL, chairman of the editorial board *Gray's Anatomy 38th ed* London: Churchill Livingstone ELBS. 1995:1233-35.
32. Mizisin AP, Weerasuriya A. Homeostatic regulation of the endoneurial microenvironment during development, aging and in response to trauma, disease and toxic insult. *Acta neuropathologica*. 2011;121(3):291-312.
33. Weerasuriya A, Mizisin AP. The blood-nerve barrier: structure and functional significance. *The blood-brain and other neural barriers*. 2011:149-73.
34. Grinsell D, Keating C. Peripheral nerve reconstruction after injury: a review of clinical and experimental therapies. *BioMed research international*. 2014;2014.
35. Seddighi A, Nikouei A, Seddighi AS, Zali AR, Tabatabaei SM, Sheykhi AR, et al. Peripheral nerve injury: a review article. *International Clinical Neuroscience Journal*. 2016;3(1):1-6.
36. Garbay B, Heape A, Sargueil F, Cassagne C. Myelin synthesis in the peripheral nervous system. *Progress in neurobiology*. 2000;61(3):267-304.
37. Kurtoglu Z, Ozturk AH, Bagdatoglu C, Polat G, Aktekin M, Uzman D, et al. Effects of trypsin after crush injury in peripheral nerve. *Acta Medica Okayama*. 2005;59(2):37-44.
38. Catala M, Kubis N. Gross anatomy and development of the peripheral nervous system. *Handbook of clinical neurology*. 2013;115:29-41.
39. Waxman SG. Determinants of conduction velocity in myelinated nerve fibers. *Muscle & Nerve: Official Journal of the American Association of Electrodiagnostic Medicine*. 1980;3(2):141-50.
40. Menorca RM, Fussell TS, Elfar JC. Nerve physiology: mechanisms of injury and recovery. *Hand clinics*. 2013;29(3):317-30.
41. Sunderland SS. The anatomy and physiology of nerve injury. *Muscle & Nerve: Official Journal of the American Association of Electrodiagnostic Medicine*. 1990;13(9):771-84.
42. M. Bl. Normal periferik sinir anatomisi. 1 ed. Argos2005.

43. Bozkurt G, Benli K. Periferik Sinir Yaralanmaları: Temel Nörosirurji. 1. Baskı Benli K (Editör) Hacettepe Üniversitesi Hastaneleri Basımevi, Ankara. 2004;319-27.
44. Kaya Y, Sarikcioglu L. Sir Herbert Seddon (1903–1977) and his classification scheme for peripheral nerve injury. *Child's Nervous System*. 2015;31(2):177-80.
45. Seddon H. Three types of nerve injury. *Brain*. 1943;66(4):237-88.
46. Pan YA, Misgeld T, Lichtman JW, Sanes JR. Effects of neurotoxic and neuroprotective agents on peripheral nerve regeneration assayed by time-lapse imaging in vivo. *Journal of Neuroscience*. 2003;23(36):11479-88.
47. Alvites R, Caseiro AR, Pedrosa SS, Branquinho MV, Ronchi G, Geuna S, et al. Peripheral nerve injury and axonotmesis: State of the art and recent advances. *Cogent Medicine*. 2018;5(1):1466404.
48. Robinson LR. Traumatic injury to peripheral nerves. *Muscle & Nerve: Official Journal of the American Association of Electrodiagnostic Medicine*. 2000;23(6):863-73.
49. Kobayashi J, Mackinnon SE, Langer JC, Hertl MC, Hunter DA, Tarasidis G. The effect of ammonium sulfate injection on peripheral nerve. *Journal of reconstructive microsurgery*. 1997;13(06):389-96.
50. Cheng K-I, Wang H-C, Wu Y-C, Tseng K-Y, Chuang Y-T, Chou C-W, et al. Sciatic Nerve Intrafascicular Lidocaine Injection-induced Peripheral Neuropathic Pain. *The Clinical journal of pain*. 2016;32(6):513-21.
51. Lim KH, Connolly M, Rose D, Siegman F, Jacobowitz I, Acinapura A, et al. Prevention of reperfusion injury of the ischemic spinal cord: use of recombinant superoxide dismutase. *The Annals of thoracic surgery*. 1986;42(3):282-6.
52. Zimmerman BJ, Granger DN. Mechanisms of reperfusion injury. *The American journal of the medical sciences*. 1994;307(4):284-92.
53. Shokouhi G, Hadidchi S, Ghorbanihaghjo A, Rahbani-Noubar M, Panahi S, Forouzanfar M, et al. Neuroprotective effect of ascorbic acid in experimental blunt sciatic nerve injury in rats. *The Internet Journal of Nutrition and Wellness*. 2005;1(2):1-5.
54. Senoglu M, Nacitarhan V, Kurutas EB, Senoglu N, Altun I, Atli Y, et al. Intraperitoneal Alpha-Lipoic Acid to prevent neural damage after crush injury to the rat sciatic nerve. *Journal of brachial plexus and peripheral nerve injury*. 2009;4(1):1-6.

55. Aguayo A, Peyronnard J, Bray G. A quantitative ultrastructural study of regeneration from isolated proximal stumps of transected unmyelinated nerves. *Journal of Neuropathology & Experimental Neurology*. 1973;32(2):256-70.
56. Zochodne D, Levy D. Nitric oxide in damage, disease and repair of the peripheral nervous system. *Cellular and molecular biology (Noisy-le-Grand, France)*. 2005;51(3):255-67.
57. Lunn E, Brown M, Perry V. The pattern of axonal degeneration in the peripheral nervous system varies with different types of lesion. *Neuroscience*. 1990;35(1):157-65.
58. Hirata K, Kawabuchi M. Myelin phagocytosis by macrophages and nonmacrophages during Wallerian degeneration. *Microscopy research and technique*. 2002;57(6):541-7.
59. Mills S. *Histology for pathologists*: Lippincott Williams & Wilkins; 2019.
60. Verdú E, Ceballos D, Vilches JJ, Navarro X. Influence of aging on peripheral nerve function and regeneration. *Journal of the Peripheral Nervous System*. 2000;5(4):191-208.
61. Perry V, Brown M, Gordon S. The macrophage response to central and peripheral nerve injury. A possible role for macrophages in regeneration. *The Journal of experimental medicine*. 1987;165(4):1218-23.
62. Hotchkiss R. Elbow contracture. *Green's operative hand surgery*. 1999;4:667-82.
63. Maggi SP, Lowe JB, Mackinnon SE. Pathophysiology of nerve injury. *Clinics in plastic surgery*. 2003;30(2):109-26.
64. Göncü RG. Siyatik sinir kesi modelinde Eritropoetin ile TZP (Trombositten zengin plazma)'nın rejenerasyon üzerine etkisinin karşılaştırılması. 2011.
65. Allodi I, Udina E, Navarro X. Specificity of peripheral nerve regeneration: interactions at the axon level. *Progress in neurobiology*. 2012;98(1):16-37.
66. Ydens E, Cauwels A, Asselbergh B, Goethals S, Peeraer L, Lornet G, et al. Acute injury in the peripheral nervous system triggers an alternative macrophage response. *Journal of neuroinflammation*. 2012;9(1):1-17.
67. Navarro X, Vivó M, Valero-Cabré A. Neural plasticity after peripheral nerve injury and regeneration. *Progress in neurobiology*. 2007;82(4):163-201.
68. Arıncı K, Elhan A. *Anatomi 1.-2. Cilt Güneş Kitabevi, Ankara*. 2001;22:75,201.

69. Tomaszewski KA, Graves MJ, Henry BM, Popieluszko P, Roy J, Pękala PA, et al. Surgical anatomy of the sciatic nerve: A meta-analysis. *Journal of Orthopaedic Research*. 2016;34(10):1820-7.
70. Hadzic A, Kurt E. Hadzic Periferik Sinir Blokları ve Ultrason Efliliğinde Rejyonal Anestezi için Anatomi. 2010.
71. Moore KL, Dalley AF. Clinically oriented anatomy: Wolters kluwer india Pvt Ltd; 2018.
72. Y. K. Rat siyatik sinirinde oluşturulan kompresyon hasarına çinko aspartatın etkisinin araştırılması. İstanbul: Haseki Eğitim ve Araştırma; 2017.
73. Kindwall EP, Hunt TK. Hyperbaric medicine practice. *Plastic and Reconstructive Surgery*. 1995;96(4):985.
74. M. Ç. Hiperbarik Tedavinin Tarihçesi. Eflatun Yayınevi: Ankara; 2010.
75. Jain KK. The history of hyperbaric medicine. *Textbook of hyperbaric medicine*. 2017:3-9.
76. Edmonds C, Bennett M, Lippmann J, Mitchell S. Diving and subaquatic medicine: CRC Press; 2015.
77. Francis TJ, Mitchell SJ. Pathophysiology of decompression sickness. Bove and Davis' *Diving Medicine*: Elsevier; 2004. p. 165-83.
78. Behnke A. A brief history of hyperbaric medicine. U: Davis JC, Thomas TK, *ur Hyperbaric Oxygen Therapy Bethesda (MD)*: UMS Inc. 1977:3-10.
79. Kindwall E. The Physics of Diving and Hyperbaric Pressures. Kindwall EP, Whelan HT (eds): *Hyperbaric Medicine Practice 2nd Revised Edition*. USA, Best Publishing Company; 2002.
80. Jain KK. Physical, physiological, and biochemical aspects of hyperbaric oxygenation. *Textbook of hyperbaric medicine*: Springer; 2017. p. 11-22.
81. Hammarlund C. The physiologic effects of hyperbaric oxygenation in: Kindwall EP, Whelan HT, *Hyperbaric Medicine Practice*. Best Publishing Company, Flagstaff; 1999.
82. Bergø G, Tyssebotn I. Cardiovascular effects of hyperbaric oxygen with and without addition of carbon dioxide. *European journal of applied physiology and occupational physiology*. 1999;80(4):264-75.
83. Mader J. Hyperbaric oxygen therapy: a committee report. *Undersea and Hyperbaric Medical Society, Bethesda*. 1989.

84. Conway PK HG. Wound Healing in the Diabetic Foot. . In: Bowker HJ PA, editor. The Diabetic Foot. 7th Edition ed. Philadelphia: Mosby Elsevier; 2008. p. 319-28.
85. Sheffield P. Tissue oxygen measurements with respect to soft tissue wound healing with normobaric and hyperbaric oxygen. HBO rev. 1985;6:18-46.
86. Hunt TK. Wound healing and wound infection: theory and surgical practice: Appleton-Century-Crofts; 1980.
87. Ozan F, Altay T, Kayalı C. Hiperbarik oksijen tedavisi. TOTBİD Dergisi. 2017;16:187-95.
88. A. Ç. Hiperbarik Oksijenin Kullanım Alanları. Tıbbi Ekoloji ve Hidroklimatoloji Dergisi. 1994:8-15.
89. Myers R. Hyperbaric Oxygen Therapy: A Committee Report. Undersea and Hyperbaric Medical Society. Inc Bethesda, Maryland. 1986.
90. Kindwall E. Contraindications and side effects to hyperbaric oxygen therapy. Hyperbaric Medicine Practice 2nd ed Best Publishing Company. 1994:83-98.
91. Kaul S, Zimmer J, Dehus O, Costanzo A, Daas A, Buchheit K, et al. Standardization of allergen products: 3. Validation of candidate European Pharmacopoeia standard methods for quantification of major birch allergen Bet v 1. Allergy. 2016;71(10):1414-24.
92. Görüş E. Üzüm çekirdeği yağı ve dexametazon'un akustik travma uygulanan ratların kokleası üzerine etkilerin elektrofizyolojik olarak değerlendirilmesi: Başkent Üniversitesi Sağlık Bilimler Enstitüsü; 2016.
93. Rameis H, Hitzenberger G, Kutscher R, Manigley C. Pharmacokinetics of piracetam: a study on the bioavailability with special regard to renal and non-renal elimination. International journal of clinical pharmacology and therapeutics. 1994;32(9):458-65.
94. Genton P, Van Vleymen B. Piracetam and levetiracetam: close structural similarities but different pharmacological and clinical profiles. Epileptic disorders. 2000;2(2):99-105.
95. Mondadori C, Bhatnagar A, Ha A. Involvement of a steroidal component in the mechanism of action of piracetam-like nootropics. Brain research. 1990;506(1):101-8.
96. Hanon E, Klitgaard H. Neuroprotective properties of the novel antiepileptic drug levetiracetam in the rat middle cerebral artery occlusion model of focal cerebral ischemia. Seizure. 2001;10(4):287-93.
97. Winblad B. Piracetam: a review of pharmacological properties and clinical uses. CNS drug reviews. 2005;11(2):169-82.

98. Ricci S, Celani M, Cantisani T, Righetti E. Piracetam in acute stroke: a systematic review. *Journal of neurology*. 2000;247(4):263-6.
99. Bick R. In-vivo platelet inhibition by piracetam. *The Lancet*. 1979;314(8145):752-3.
100. Terzis JK, Wang W, Zhao Y. Effect of axonal load on the functional and aesthetic outcomes of the cross-facial nerve graft procedure for facial reanimation. *Plastic and reconstructive surgery*. 2009;124(5):1499-512.
101. Ribeiro CMB, Vasconcelos BCdE, Silva Neto Jcd, Silva Júnior VAd, Figueiredo NG. Histopathological analysis of gangliosides use in peripheral nerve regeneration after axonotmesis in rats. *Acta cirurgica brasileira*. 2008;23(4):364-71.
102. Amado S, Simoes M, da Silva PA, Luís A, Shirosaki Y, Lopes M, et al. Use of hybrid chitosan membranes and N1E-115 cells for promoting nerve regeneration in an axonotmesis rat model. *Biomaterials*. 2008;29(33):4409-19.
103. Hume Adams J, Duchon LW, Vogel FS. Greenfield's neuropathology. *Archives of Pathology and Laboratory Medicine*. 1994;118(2):201.
104. Grant GA, Goodkin R, Kliot M. Evaluation and surgical management of peripheral nerve problems. *Neurosurgery*. 1999;44(4):825-39.
105. Powell H, Myers R. Pathology of experimental nerve compression. *Laboratory investigation; a journal of technical methods and pathology*. 1986;55(1):91-100.
106. Schmelzer J, Zochodne D, Low P. Ischemic and reperfusion injury of rat peripheral nerve. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 1989;86(5):1639-42.
107. Khalil Z, Khodr B. A role for free radicals and nitric oxide in delayed recovery in aged rats with chronic constriction nerve injury. *Free Radical Biology and Medicine*. 2001;31(4):430-9.
108. Bagdatoglu C, Saray A, Surucu HS, Ozturk H, Tamer L. Effect of trapidil in ischemia/reperfusion injury of peripheral nerves. *Neurosurgery*. 2002;51(1):212-20.
109. Arslan E, Milcan A, Ünal S, Demirkan F, Polat A, Bagdatoglu Ö, et al. The effects of carnitine on distally-burned dorsal skin flap: an experimental study in rats. *Burns*. 2003;29(3):221-7.
110. Kaneda H, Taguchi J, Ogasawara K, Aizawa T, Ohno M. Increased level of advanced oxidation protein products in patients with coronary artery disease. *Atherosclerosis*. 2002;162(1):221-5.

111. Martins RS, Siqueira MG, Silva CFd, Plese JPP. Correlation between parameters of electrophysiological, histomorphometric and sciatic functional index evaluations after rat sciatic nerve repair. *Arquivos de Neuro-psiquiatria*. 2006;64(3B):750-6.
112. Li Y, Bickel KD, Im MJ, Hu L, Dellon AL, Vander Kolk CA, et al. Effects of deferoxamine on ischemia/reperfusion injury after peripheral nerve compression. *Annals of plastic surgery*. 1996;36(4):365-9.
113. Fang Y-Z, Yang S, Wu G. Free radicals, antioxidants, and nutrition. *Nutrition*. 2002;18(10):872-9.
114. Rogério F, de Souza Queiroz L, Teixeira SA, Oliveira AL, de Nucci G, Langone F. Neuroprotective action of melatonin on neonatal rat motoneurons after sciatic nerve transection. *Brain research*. 2002;926(1-2):33-41.
115. Altas E, Ertekin MV, Kuduban O, Gundogdu C, Demirci E, Sutbeyaz Y. Effects of piracetam supplementation on cochlear damage occurring in guinea pigs exposed to irradiation. *Biological and Pharmaceutical Bulletin*. 2006;29(7):1460-5.
116. Akdur O, Küçük C, Durukan P. The effect of piracetam on brain damage and serum nitric oxide levels in dogs submitted to hemorrhagic shock. *Turkish Journal of Trauma & Emergency Surgery*. 2008;14(4):277-83.
117. Ro L-S, Chen S-T, Tang L-M, Jacobs JM. Effect of NGF and anti-NGF on neuropathic pain in rats following chronic constriction injury of the sciatic nerve. *Pain*. 1999;79(2-3):265-74.
118. Kanngiesser M, Mair N, Lim H-Y, Zschiebsch K, Blees J, Häussler A, et al. Hypoxia-inducible factor 1 regulates heat and cold pain sensitivity and persistence. *Antioxidants & redox signaling*. 2014;20(16):2555-71.
119. Ivan M, Kondo K, Yang H, Kim W, Valiando J, Ohh M, et al. HIF α targeted for VHL-mediated destruction by proline hydroxylation: implications for O₂ sensing. *Science*. 2001;292(5516):464-8.
120. Jaakkola P, Mole DR, Tian Y-M, Wilson MI, Gielbert J, Gaskell SJ, et al. Targeting of HIF- α to the von Hippel-Lindau ubiquitylation complex by O₂-regulated prolyl hydroxylation. *Science*. 2001;292(5516):468-72.
121. Jain S, Maltepe E, Lu MM, Simon C, Bradfield CA. Expression of ARNT, ARNT2, HIF1 α , HIF2 α and Ah receptor mRNAs in the developing mouse. *Mechanisms of development*. 1998;73(1):117-23.
122. Nazario J. Hyperbaric oxygen therapy and promoting neurological recovery following nerve trauma. *Undersea & Hyperbaric Medicine*. 2011;38(5):345.

123. Oroglu B, Turker T, PROF SA, Alp M. Effect of hyperbaric oxygen therapy on tense repair of the peripheral nerves. Undersea & Hyperbaric Medicine. 2011;38(5):367.
124. Yi Z, Liu X-h, Qu S-d, Jing Y, Wang Z-w, Gao C-j, et al. Hyperbaric oxygen intervention on expression of hypoxia-inducible factor-1 α and vascular endothelial growth factor in spinal cord injury models in rats. Chinese medical journal. 2013;126(20):3897-903.
125. Akın ON, Kutlay M, Demirel D, Kibici K, Elbüken E. Tavşan siyatik sinirinde ezilme travması sonrasında akut dönemde oluşan histopatolojik değişiklikler üzerine hiperbarik oksijen tedavisinin etkileri. Atatürk Üniversitesi Tıp Dergisi; Cilt: 29/Sayı: 3; 500-506. 1997.
126. Klopffleisch R. Multiparametric and semiquantitative scoring systems for the evaluation of mouse model histopathology-a systematic review. BMC veterinary research. 2013;9(1):1-15.
127. And KK, Satoh T. Changes in the concentration of enolase isozymes and S-100 protein in degenerating and regenerating rat sciatic nerve. Journal of neurochemistry. 1983;40(4):1076-81.
128. Kahn H, Bauml R, Van Eldik L, Dunn R, Marks A. Immunoreactivity of S100 beta in heart, skeletal muscle, and kidney in chronic lung disease: possible induction by cAMP. Modern pathology: an official journal of the United States and Canadian Academy of Pathology, Inc. 1991;4(6):698-701.
129. Rothermundt M, Peters M, Prehn JH, Arolt V. S100B in brain damage and neurodegeneration. Microscopy research and technique. 2003;60(6):614-32.