T.C.
ANKARA YILDIRIM BEYAZIT ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ANKARA ŞEHİR HASTANESİ
BEYİN VE SİNİR CERRAHİSİ ANABİLİM DALI

DENEYSEL SİYATİK SİNİR HASARI MODELİNDE LEVETİRASETAM TEDAVİSİNİN ETKİLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Dr. Aydın Sinan APAYDIN

Ankara, 2020

T.C.
ANKARA YILDIRIM BEYAZIT ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ANKARA ŞEHİR HASTANESİ
BEYİN VE SİNİR CERRAHİSİ ANABİLİM DALI

DENEYSEL SİYATİK SİNİR HASARI MODELİNDE LEVETİRASETAM TEDAVİSİNİN ETKİLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Dr. Aydın Sinan APAYDIN

Tez Danışmanı
Prof. Dr. Gıyas AYBERK

Ankara, 2020

BEYAN

Bu tez çalışmasının kendi çalışmam olduğunu, tezin planlanmasından yazımına kadar bütün aşamalarda patent ve telif haklarını ihlal edici etik dışı davranışımın olmadığını, bu tezdeki bütün bilgileri akademik ve etik kurallar içinde elde ettiğimi, bu tezde kullanılmış olan tüm bilgi ve yorumlara kaynak gösterdiğimi beyan ederim.

05.08.2020

Dr. Aydın Sinan APAYDIN

ÖNSÖZ

Uzmanlık eğitim süresince; mesleki beceri ve yeteneklerimi geliştirmemde bilgi ve deneyimini esirgemeyen, maddi ve manevi her konuda bana destek olan, yanında çalışmaktan onur ve gurur duyduğum, hiçbir zaman sabır, özveri ve hoşgörüsünü benden esirgemeyen, öğrencisi olmaktan ve birlikte çalışmaktan her zaman onur ve mutluluk duyduğum çok değerli hocam ve tez danışmanım, Prof. Dr. Gıyas AYBERK'e, değerli bilgi ve tecrübesinden yararlandığım, uzmanlık eğitimim sırasında değerli katkılarından dolayı Prof. Dr. Murad BAVBEK'e , Op. Dr. H. Tayfun BALIM'a, Op. Dr. Hakan TOSUN'a, Doç. Dr. Ömer Faruk TÜRKOĞLU'na, Doç. Dr. Ahmet Gürhan GÜRÇAY'a, Doç. Dr. Atilla KAZANCI'ya, Doç. Dr. Oktay GÜRCAN'a, Dr. Öğr. Üyesi Ercan BAL'a , Op. Dr. Naci ALTUNDAL'a, Prof. Dr. Pınar ÖZIŞIK, Dr. Öğr. Üyesi Harun DEMİRCİ, Op. Dr. Burak BAHADIR'a, Op. Dr. Özgür ÖZATEŞ'e, Op. Dr. Hümeyra KULLUKÇU ALBAYRAK'a ve birlikte çalıştığımız bütün hocalarıma saygı ve teşekkürlerimi bir borç bilirim.

Ayrıca benden yardımlarını ve desteklerini hiçbir zaman esirgemeyen ve birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum Beyin ve Sinir Cerrahi Anabilim Dalında çalışan çok kıymetli mesai arkadaşlarıma ve kıdemlilerime; öncelikle Op. Dr. S. Kürşat ŞİMŞEK'e, Op. Dr. Cevat AKINCI'ya, Op. Dr. İsmail BOZKURT'a, Op. Dr. Pınar ÖZDEMİR'e, Op. Dr. Can KÜÇÜKYILDIZ'a, Dr. K. Tuğberk ÖZDEMİR'e, Dr. H. Anıl ÖZMAT'a, Dr. S. Taha ASLAN'a, Dr. Mustafa ÖZKAN'a, Dr. Kadir ÇETİNKAYA'ya, Dr. Yusuf KÜÇÜK'e, Dr. Dila GENCEROĞLU'na, Dr. F. Betül SAYLAK'a , Gülşah KARAARSLAN'a, Esin ÇAKMAK LAÇİNOK'a, Alaattin BİLİCİ'ye sevgi ve saygılarımla teşekkür ederim.

Ayrıca hayatımın en önemli aşamalarından birinde karar verme sürecinde sunduğu kıymetli katkılarından dolayı nur içinde yatsın Op. Dr. Mahmut TOKYAY'a teşekkürlerimi bir borç bilirim.

Doğduğum andan itibaren bu günlere gelmemde en büyük emeğe sahip, her zaman arkamda olduklarını hissettiğim çok kıymetli fedakar anneme, babama ve kardeşime, yine bu sürecin her aşamasında bana destek olan sabır ve sevgisini her zaman en yakından hissettiğim çok kıymetli eşim, yol arkadaşım Dr. Zuhal KOÇ APAYDIN'a, biricik kızım canparem Ayza Ülkü APAYDIN'a teşekkürü bir borç bilirim.

İÇİNDEKİLER

BEYAN ..... **i**
ÖNSÖZ ..... **ii**
İÇİNDEKİLER ..... **iii**
ÖZET ..... **iv**
ABSTRACT ..... **v**
SİMGE VE KISALTMALAR DİZİNİ ..... **vi**
ŞEKİLLER DİZİNİ ..... **vii**
TABLOLAR DİZİNİ ..... **viii**
RESİMLER DİZİNİ ..... **ix**
1. GİRİŞ **1**
2. GENEL BİLGİLER **4**
2.1. Periferik Sinir Yaralanmaları 4
2.1.1. Anatomi 4
2.1.2. Periferik Sinir Yaralanmalarının Sınıflaması 6
2.1.3. Periferik Sinir Yaralanmalarının Patofizyolojisi 8
2.1.4. Periferik Sinir Yaralanmalarının Mekanizmaları 14
2.2. Periferik Sinir Yaralanmalarinda Kullanilan Deneysel Modeller 21
2.2.1. In Vitro Modeller 21
2.2.2. In Vivo Modeller 21
2.2.3. Modern Deneylerde İlişkili Kullanım Alanları 22
2.2.4. Değerlendirme Yöntemleri 24
2.3. Levetirasetam 25
2.3.1. Kimyasal Yapısı 26
2.3.2. Etki Mekanizması ve Farmakolojik Özellikleri 26
2.3.3. Yan Etkileri 27
3. GEREÇ VE YÖNTEM **28**
4. BULGULAR **32**
5. TARTIŞMA **40**
6. SONUÇ **46**
7. KAYNAKÇA **47**

ÖZET

Amaç:

Periferik sinir yaralanmaları (PSY) insanlarda sık görülen, ciddi, kalıcı fizyolojik ve fonksiyonel kayıplara yol açan lezyonlardır. Tedavinin mümkün olduğunca erken başlatılması oldukça önemlidir. Bu çalışmada rat deney modelinde Levetirasetamın akson sinir hasarında iyileşmeye katkı sağlayıp sağlamadığını inceledik.

Gereç ve Yöntem:

Çalışmada 250-300 gr ağırlığında 48 adet Wistar albino cinsi yetişkin erkek rat kullanılmıştır. Hasarlı ve hasarsız gruplarda Levetirasetamın 300 ve 600 mg dozları arasında eşleştirilen guruplar ile Fonksiyonel yürüme analizi, ışık mikroskobu ve hemotoksilen eosin boya ile doku örnekleri değerlendirmesi yapılmıştır. EMG analizi, Native Tiyol, Total Tiyol, disulfid, İMA, Albumin, TAS, TOS, Disulfid/Native tiyol, Disulfid/Total tiyol değerleri karşılaştırılmıştır

Bulgular:

Levetirasetam tedavisi alan ratlarda fonksiyonel siyatik indeks değerlerinde anlamlı düzelme olduğunu,-sinir hasarı üzerine oksidatif hasarı düzenlemede etkili olduğunu Native Tiyol, Total Tiyol değerlerini anlamlı olarak Levetirasetam verilen gruplarda doz bağımlı olarak daha düşük olduğunu, oksidatif tarafa kaymayı gösteren Disulfid/Total tiyol Disulfid/Native tiyol ve iskemi modifiye albümin düzeyleri kontrol grubu olan hasarlı tedavi verilmeyen demek anlamlı olarak yüksek bulundu, LVTile tedavi edilmiş deneklerde CMAP değerleri, hasarlı denek grubuna göre daha yüksektir. LVT ile tedavi edilen gruplarda aksonal hasarın, tedavi edilmeyen grupta daha az olduğu dikkati çekmektedir.

Sonuç:

Levetirasetam tedavisi alan ratlarda fonksiyonel siyatik indeks değerlerinde anlamlı düzelme olduğunu geçen haftalar içinde tedavi verilmeyen grupta ise bir iyileşme olmadığını; sinir hasarı üzerine oksidatif hasarı düzenlemede etkili olduğunu ve bu bulguların Native Tiyol, Total Tiyol, disulfid, İMA, Albumin, TAS, TOS, Disulfid/Native tiyol, Disulfid/Total tiyol değerleri üzerinde anlamlı farklılık oluşması ile paralel olduğunu gözlemledik.

ABSTRACT

Aim:

Peripheral nerve injuries (PNI) are lesions common in humans that lead to severe, permanent physiological and functional losses. Starting treatment as early as possible is quite important. In this study, we examined whether Levetiracetam contributes to improvement in axon-nerve damage in rat experimental model.

Materials and Methods:

48 Wistar albino adult male rats weighing 250-300 Gr were used in the study. In damaged and undamaged groups, functional gait analysis and tissue sample analysis with aid of light microscopy and hemotoxylene eosin dye were evaluated between matched groups that taking 300 and 600 mg doses of Levetiracetam. EMG analysis, Native Thiol, Total Thiol, disulfid, IMA, Albumin, TAS, TOS, Disulfid/Native thiol, Disulfid/Total thiol values were compared.

Results:

In rats receiving levetiracetam therapy, there was a significant improvement in functional sciatica index values, it was effective in regulating oxidative damage on nerve damage. and ischemia-modified albumin levels were found to be significantly higher in the non-treated group, which was the control group. It is noteworthy that axonal damage in the groups treated with LVT is less in the untreated group.

Conclusion:

There was a significant improvement in functional sciatica index values in rats receiving levetiracetam treatment, but there was no improvement in the group that did not receive treatment in the last times ; We observed that it was effective in regulating oxidative damage on nerve injury and that these findings were in line with significant differences on Native Thiol, Total Thiol, disulfid, IMA, Albumin, TAS, TOS, Disulfid / Native thiol, Disulfid / Total thiol values.

SİMGE VE KISALTMALAR DİZİNİ

ABD **:** Amerika Birleşik Devletleri

CMAP **:** Birleşik Kas Aksiyon Potansiyeli

ERK **:** Ekstra Celluler Signal-Regulated Protein Kinaz

FGF-2 **:** Fibroblast Growth Faktör-2

GABA **:** Gamma Aminobutirik Asit

HATs **:** Histon Asetil Transferazlar

HDACs **:** Histon Deasetilazlar

IL **:** İnterlökin

IMA **:** İskemi Modifiye Albümin

JNK **:** C-Jun N Terminal Protein Kinaz

LEV **:** Levetirasetam

LPS **:** Lipopolisakkarit

MAPK **:** Mitogen Activated Protein Kinaz

MDA : Malonildialdehit

MMP-9 : Matriks Metalloproteinaz-9

PDGF **:** Trombosit Kaynaklı Büyüme Faktörü

PSY **:** Periferik Sinir Yaralanmaları

RNA **:** Ribonükleik Asit

ROS **:** Reaktif Oksijen Türevleri

SFİ **:** Fonksiyonel Siyatik İndeks

SH **:** Schwan Hücreleri

SOD **:** Superoksid Dismutaz

SSA **:** Siyatik Sinir Aksotomi

TAS **:** Total Antioksidan Seviye

TLR **:** Toll-Like Reseptör

TNF-a **:** Tumor Nekroz Faktör Alfa

TOS **:** Total Oksidan Seviye

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 2.1. Periferik sinir mikro anatomisi..... 5
Şekil 2.2. Periferik sinir yaralanmalarının sınıflamasında çeşitli sınıflama sistemlerinin şematik gösterimi..... 8
Şekil 2.3. Sinir yaralanması sonrası ortaya çıkan değişikliklerin zamansal olarak gösterimi..... 12
Şekil 2.4. Periferik sinir yaralanma mekanizmaları. 14
Şekil 2.5. Sinir yaralanma süreçleri 20
Şekil 2.6. Levetirasetam kimyasal yapısı. 26
Şekil 4.1. Sıçanlara ait kontrol, hasarlı, hasarlı ve ilaç uygulanmış 300, hasarlı ve ilaç uygulanmış 600, hasarsız 300 ve hasarsız 600 gruplarında siyatik sinirin HE ile boyanmış ışık mikroskop görüntüleri. 36
Şekil 4.2. Sıçanlara ait kontrol, hasarlı, hasarlı ve ilaç uygulanmış 300, hasarlı ve ilaç uygulanmış 600, hasarsız 300 ve hasarsız 600 gruplarında siyatik sinirin mallory-trikrom ile boyanmış ışık mikroskop görüntüleri. 37
Şekil 4.3. Sıçanlara ait kontrol, hasarlı, hasarlı ve ilaç uygulanmış 300, hasarlı ve ilaç uygulanmış 600, hasarsız 300 ve hasarsız 600 gruplarında siyatik sinirin SEM görüntüleri. 38

TABLOLAR DİZİNİ

Tablo 2.1. Periferik sinir hasarı sınıflaması 16
Tablo 4.1. Levetirasetam tedavisinin fonksiyonel siyatik indeks üzerine etkisi. 32
Tablo 4.2. Levetirasetam tedavisinin EMG değerleri üzerine etkisi. 33
Tablo 4.3. Siyatik sinir hasarlı ve hasarsız grupta biyokimyasal parametreler. 34
Tablo 4.4. Levetirasetam tedavisinde biyokimyasal parametrelerin çoklu gruplar analizi..... 35
Tablo 4.5. Levetirasetam tedavisinde biyokimyasal parametrelerin çoklu gruplar analizi..... 36

RESİMLER DİZİNİ

Resim 3.1. Cilt insizyonu sonrasında kas diseksiyonunun yapılması ve siyatik sinirin izole edilmesi. 29
Resim 3.2. EMG kaydı. 30
Resim 3.3. Yürüme analizi. 30

1. GİRİŞ

Periferik sinir yaralanmaları (PSY) insanlarda sık görülen, ciddi, kalıcı fizyolojik ve fonksiyonel kayıplara yol açan lezyonlardır. İnsidansı gelişmiş ülkelerde 13-23 /100.000/kişi-yıldır .

PSY'larının mekanizması;
- mekanik veya travmatik,
- vasküler veya iskemik
- kimyasal veya nörotoksik olmak üzere üç gruba ayrılır (1).

En sık travmatik nedenlere bağlı olarak görülürler. PSY'ları tipik olarak genç yetişkinlerde daha sıktır ve yaralanmaların büyük çoğunluğu ev kazalarından, kesici cisimlerle olan iş kazalarından oluşmaktadır, bununla birlikte trafik kazaları, iatrojenik yaralanmalar ve darp, diğer bilinen nedenler arasında sayılabilir (2; 3). Keskin objelerle oluşan PSY'ları tüm olguların %30'unu oluştururken, kalanını crush, iskemi, traksiyon, elektrik akımı ve vibrasyon gibi nedenler oluşturmaktadır (4). Yaralanmaların şiddeti, dijital sinir hasarı gibi minör bir yaralanmadan siyatik sinir, brakial pleksus yaralanması gibi majör bir yaralanmaya dek değişkenlik gösterebilmektedir. Periferik sinirlerin çoğu motor, sensoryal ve otonomik lifler de içerdiğinden, travma sonucunda distalde ilgili vücut bölgelerinde efferent (motor, otonomik) ve afferent (duyu) sinir işlevlerinde denervasyona bağlı olarak ciddi fonksiyon kaybına ve hastanın iş gücü kaybına uğramasına yol açarlar (4; 5).

PSY'ları hem hastanın kendisini hem de toplumu etkilemekte, ciddi sosyal ve ekonomik sonuçlara neden olmaktadır. Ulnar sinir yaralanması, kişinin ortalama 157 gününü, mediyan sinir yaralanması ise ortalama 273 gününü "hasta" olarak geçirmesine neden olur (4). Ulnar ve median sinirlerle ilgili olarak hasta başına toplam maliyet konusunda yapılan bir çalışmada, maliyet sırasıyla 51.238 ve 31.186 Euro olarak hesaplanmıştır (3).

Sosyal ve ekonomik nedenlerden dolayı PSY'larının tedavisi büyük önem taşımaktadır. Tedavinin mümkün olduğunca erken başlatılması oldukça önemlidir. Duyusal ve motor nöronların travma sonrası yanıtları sadece rejeneratif kapasite

açısından değil, apoptozise uğramaları bakımından da farklıdır, eğer tedaviye erken başlanmazsa dorsalkök ganglion hücrelerinin %40'ı ölür (6). Apopitozu engellemek ve rejenerasyonun en uygun olmasını sağlamak için farmakolojik tedavi yöntemlerinin de erkenden başlanması gerekmektedir (6). Kesici yaralanmalarda altın standart, sinirin açık cerrahi yöntemle onarılmasıdır. Her ne kadar kesici yaralanmalar PSY'larının %30'unu oluştursa da, onarım yapılan sinirde normal fonksiyonlar tam olarak geri kazanılamamaktadır (7). Somatosensoryal sistemden gelen sensoryal uyarıların yokluğu, spinal korddaki nöronal devreleri de etkilemekte, uzun dönemde somatosensoryal fonksiyonlarda bozulmalara yol açarak nöropatik ağrı, alodini, anestezi, parestezi, hipoestezi, hiperestezi ve ilgili vücut kısmında ağrıya neden olmaktadır (8). Motor fonkisyonların bozulması da ilgili kaslarda parezi, paralizi ve kas atrofisine neden olur.

Sinir yaralanmalarında eksplorasyon için optimal zamanlama yaralanmanın tipi ile ilgilidir. Kesici yaralanmalar dışındaki yaralanmalarda tedavi hastanın EMG ile takibi ve iyileşme durumuna göre gerekiyorsa 2-3 ay içinde cerrahi muüdahale yapmaktır. Kontüzyon ya da gerilme tipi yaralanmalarda bu süre 4-5 aya dek çıkabilir. Bu arada sinir hasarının iyileşmesini ve rejenerasyonunu kolaylaştırmak için çeşitli ilaçlar denenmiştir. Antiepileptik ajan olan LVT, N-tipi voltaj sensitif Ca kanallarını kapatarak intraselüler Ca'u azaltır ve parsiyel olarak gamma aminobutirik asit (GABA) ve glisin düzeyini azaltır (9). Levetirasetam epilepsi tedavisinde kullanılan bir etken maddedir (10). Genellikle parsiyel başlangıçlı, miyoklonik veya tonik klonik epilepsilerde kullanılmaktadır (10). Hızlı veya uzamış salınımlı formüllerde oral olarak veya intravenöz enjeksiyonla kullanıolmaktadır (10). Levetirasetam tıbbi kullanımı ABD'de 1999 yılında onaylanmıştır ve jenerik bir ilaçtır (11). 2016 yılında ABD'de 8 milyondan fazla reçeteleme ile en çok reçete edilen ilaçlar arasında 89. sırada yerini almıştır (12). Periferik nöropatik ağrı hayvan modellerinde, levetirasetamın antinosiseptif etkileri indüklediği gösterilmiştir (13; 14; 15). Deneysel insan ağrı modellerinde, levetirasetam ağrı tolerans eşiğini artırmıştır ancak temporal ağrı sumasyonunda herhangi bir etki yaratmamıştır (16). Yapılan çalışma ve vaka raporlarına göre, levetirasetamın postherpetik nöraljide (17), ağrılı polinöropatide (18), nöroplastik pleksopatilerde (19) ve multiple sklerozdaki santral nöropatik ağrı ile spazmlarda (20) etkinlik gösterebileceği bildirilmiştir.

Yaptığımız çalışmada biz de levetirasetam tedavisinin deneysel siyatik sinir hasarı modelinde etkilerini değerlendirmeyi amaçladık.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Periferik Sinir Yaralanmaları

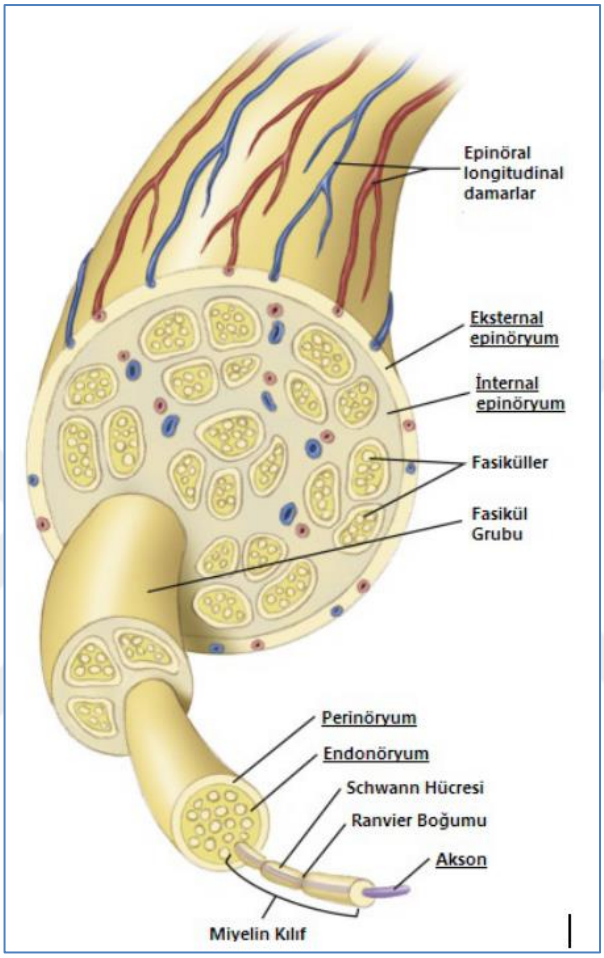
2.1.1. Anatomi

Periferik sinirler, spinal korddan çıkan iki kökün birleşmesiyle ortaya çıkar; ön kök motor nöronların aksonlarını, arka kök sensoryal nöronları içerir ve bunların hücre gövdeleri dorsal kök ganglionundadır. Motor nöronların hücre gövdeleri spinal kordda ön boynuzda ve spesifik beyin sapı nukleuslarında bulunur.

Periferik sinirler üç tabakadan oluşurlar. Endonöryum aksonları çevreler, mekanik olarak siniri çok fazla korumaz, ince kapillerler ve mikrodamarlar içerir (21). Endonöryumda, myelinli ve myelinsiz aksonlar Schwan hücreleriyle yakın ilişkilidir. Aksonların yapısı tubulerdir, üç farklı mikrofibriler yapı barındırır; mikroflament, mikrutubul ve nörofilamentleri de içeren intermediate filament. Bu iskelet, aksona şekil verdiği gibi aksonal büyümeyi de sağlar, ayrıca akson gövdeleri ve akson terminalleri arasında organel ve proteinlerin transportunu sağlarlar (22; 23). Aksonların bazıları myelin tabakasının yapımından sorumlu olan SH'leriyle yakın ilişkilidir. İki myelin segmenti arasında Ranvier nodu denen demyeline alanlar bulunur (24). Myelin, aksonları elektrik yüklü atomlardan ve moleküllerden izole eder ve elektrik akımının hızlı olarak iletilmesini sağlar. Demyelinize bir sinirde elektrik impuls dalga formunda seyrederken, myelinize bir sinirde iletim sıçrayıcı şekildedir. Myelin, kapasitansı azaltırken elektrik rezistansı arttırır ve elektrik akımının korunmasını sağlar. Bu fonksiyon, myelinli sinirlerde heterojen olarak dağılmış voltaj bağımlı Na kanalları tarafından sağlanır. Na kanalları Ranvier nodunda oldukça fazla iken paranodal ve internodal bölgelerde çok az miktarda bulunur. Küçük aksonlar genellikle myelinsizdir ve akımı daha yavaş iletirler. P0 proteini myelinde en fazla bulunan proteindir (25).

Endoneryumla kaplı akson grubuna fasikül denir. Fasiküller, perinöryum denen ince fakat güçlü bir konnektif doku ile çevrelenmiş. Perinöryumun önemli işlevleri vardır; tensil güçlere karşı korumasını, kan-sinir bariyerini destekleyerek sinirde hemostazı ve endonöryumun vasküler ve ekstravasküler boşluktaki ani değişikliklere karşı korunmasını sağlar (26). Epinöryum tüm fasikülleri kapsar

ve sinirin en dış tabakasını oluşturur sinirin kesitsel alanının %30-70'ini oluşturur (22). Mekanik koruma sağladığı gibi sinire şeklini verir (27). Endonöryum longitudinal oryantasyonlu iken, perinöryum ve epineryum sirkumfarensiyel oryantasyonludur (28).



Şekil 2.1. Periferik sinir mikro anatomisi.

Periferik sinir yaralanmaları ve bununla ilişkili klinik sonlanım için Sunderland evrelemesini belirleyen işaretlenmiş spesifik nöral elemanlara dikkat ediniz (epinöryum, perinöryum, endonöryum, miyelin ve akson) (29).

Periferik sinirlerin en önemli hücrelerinden biri Schwann hücreleridir. Aksonlarda nutrisyon, hemostaz, detoksifikasyon ve elektrik izolasyon gibi temel işlevler SH tarafından sağlandığından SH'lerinden daha detaylı bahsetmek gerekir.

SH'leri iki tiptir;

-myelinsiz SH (Remark hücreler): duyusal ve otonomik küçük çaplı aksonları çevreler

-myelinli SH: motor ve büyük duyusal aksonları çevreler. Myelinsiz SH'lerinden iki üç kat daha uzundur ve aksonları kalın bir myelin tabakası ile sarar. Myelinsiz ve myelinli SH'leri bazal lamina ile çevrelenmiştir ve dışında endonöryum bulunur, bunun dışında da kan damarları ve makrofaj içeren perinöryum bulunur. Bu üniteye fasikül denir.

Her iki tip SH'si de aksonlara metabolik ve trofik destek sağlar, S-100 proteini eksprese ederler ve myelinin sinir uyarılarının iletiminde oldukça önemli rolü vardır. Ancak kendilerine özgü moleküler profilleri de bulunmaktadır. Myelinli ve myelinsiz SH'leri, SH prekürsörlerinden gelişirler ve bunu transkripsiyon faktörleri kontrol eder.

SH'lerinin plastisite özellikleri de vardır ve hangi fenotipin gelişeceği çevre sinyallere bağlıdır. Heriki tip SH'de birbirine dönüşebilir. Bu plastisitenin olması sinire ciddi bir rejeneratif kapasite kazandırır. Ancak bu özellikler travmadan bir süre sonra rejeneratif başarısızlığa dönüşebilir.

2.1.2. Periferik Sinir Yaralanmalarının Sınıflaması

Periferik sinirin rejeneratif başarısı yaralanmanın ciddiyetiyle direkt ilişkli olduğundan yaralanmaların sınıflaması oldukça önemlidir.

Ilk sınıflama 1943 yılında Seddon tarafından yapılmıştır ve sinir yaralanmalarını 3 gruba ayırmıştır (30).

-Nöropraksi: Sinirin sadece aksonunda anatomik bütünlük bozulmuştur ve sinirin bütünlüğünde bozukluk yoktur. PSY'larının en hafif tipidir. Wallerian dejenerasyon fenomeni görülmez, ancak küçük iskemik alanlar ve demyelinize alanlar iyon iletim bloğuna yol açarak motor ve duyusal kayıplara neden olabilir. Genellikle motor lifler duyusal liflerden daha fazla etkilenir. İlgili vücut kısmında

remyelinizayon olana dek geçici güç ya da duyu kaybı gözlenebilir. Tam iyileşme günler ya da haftalar içinde cerrahi tedaviye gerek olmaksızın düzelir.

-Aksonetmezis: Crush yaralanma olarak da bilinir ve akson ve myelin tabakasında kayıp mevcuttur. Perinöryum ve epinöryumun bütünlüğü korunmuştur. Aksonda etkili bir yaralanma olduğundan distalinde Wallerian dejenerasyon görülür. Kollajen katmanların bütünlüğü korunduğu için aksonlara rehberlik edecek yapılar vardır ve prognozu, hedef organın uzaklığına ve internal disorganizasyonun derecesine bağlı olarak oldukça iyidir (30; 31).

-Nörotmezis: İlgili sinirin iki ucunda komplet diskonneksiyon mevcuttur. Total fonksiyon kaybı vardır, tedavisi cerrahidir. Kollajen tabakaların kaybı ve onların rehberlik özelliğinin yokluğuna bağlı olarak normal rejenerasyonun oluşması beklenemez (30; 32).

Sunderland 1951 yılında beş kategorilik farklı bir sınıflama yapmıştır.

-Sunderland I: Nöropraksinin eşdeğeridir.

-Sunderland II: Aksonal kopma mevcuttur fakat endonöryum sağlamdır.

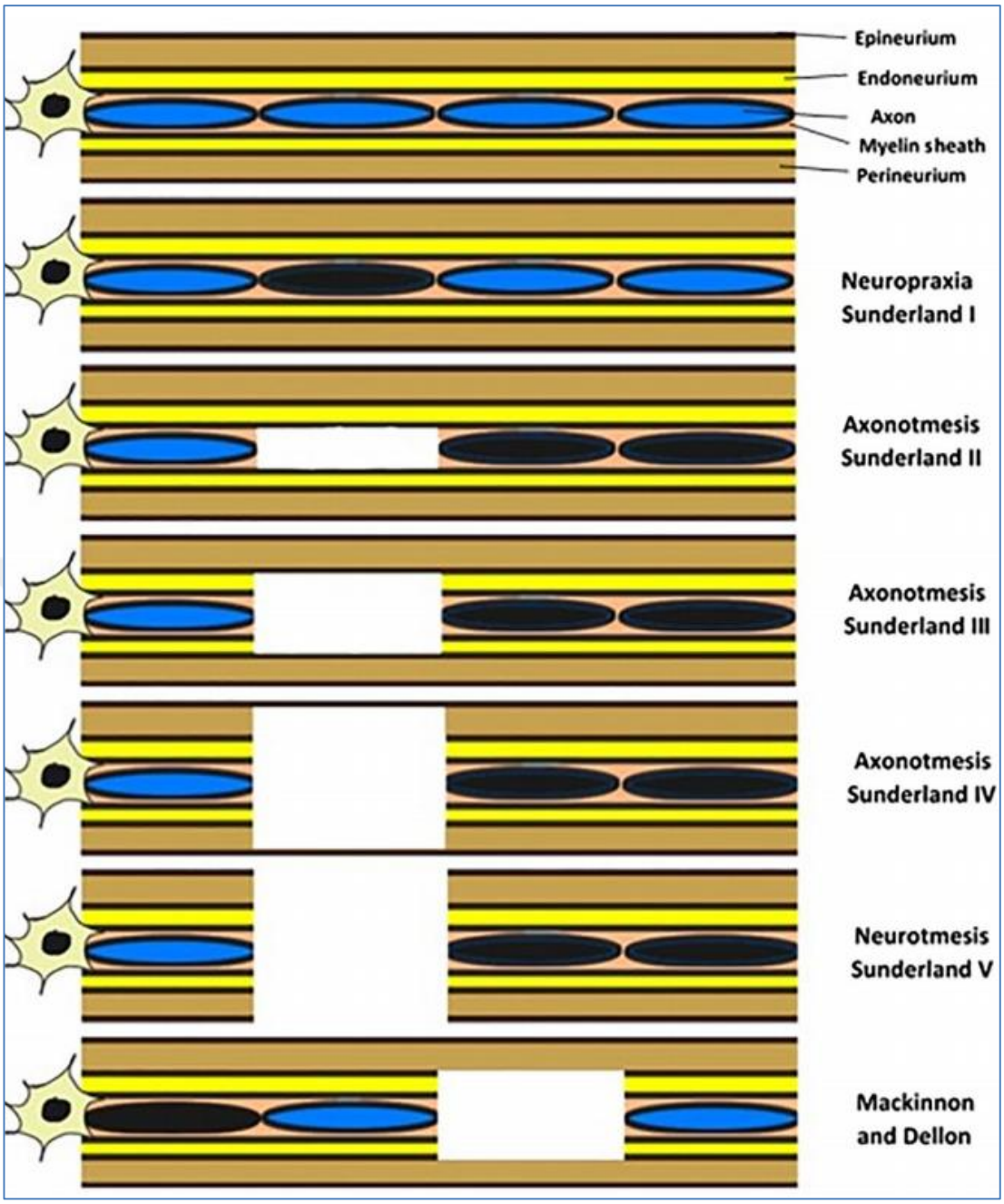
-Sunderland III: Akson, myelin tabakası ve endonöryum bütünlüğü bozulmuştur. Fasiküler dizilim ve dış tabaka kollajenlerin bütünlüğü korunmuştur. Konservatif tedaviyle aylar süren bir iyileşme süreci varıdır.

-Sunderland IV: Epinöryum dışında sinirin iç bütünlüğü bozulmuştur. Sinir içinde hemoraji ve fibrozis sonucu akson filizleri distale ulaşamaz ve devamlılığı olan nöroma formasyonu ile sonuçlanır.

-Sunderland **V:** Epinöryumu da içeren komplet sinir kesisinden oluşur ve proksimal uçta nöroma formasyonu ile gider.

Sunderland IV ve V tipi yaralanmalarda cerrahi girişim olmaksızın iyileşme mümkün değildir.

1988 yılında Mackinnon ve Delon altı kategorilik bir sınıflama yaptı (33). Sunderland V'e ek olarak mikst tip yaralanmaları içeren bir grup ekledi. Aynı sinirin uzunluğu boyunca farklı tip yaralanmaları içeren bir grup oluşturmuştur.



Şekil 2.2. Periferik sinir yaralanmalarının sınıflamasında çeşitli sınıflama sistemlerinin şematik gösterimi (34).

2.1.3. Periferik Sinir Yaralanmalarının Patofizyolojisi

Travma sonrası periferik sinir rejenerasyonu, moleküler, selüler ve doku düzeyinde çok sayıda değişiklikleri içeren oldukça kompleks bir olaydır. Ancak sinirin kan dolaşımını bozan herhangi bir patoloji de vasküler nedenlere bağlı olarak travmadakine benzer rejeneratif süreçlerin başlamasına neden olabilir.

PSY'larının %70'i crush, iskemi, traksiyon, elektrik akımı ve vibrasyon gibi nedenlere bağlıdır (7). Crush yaralanmalarda travmatik ve vasküler faktörlerin etkisi biraradadır ve aksonetmezis tipi yaralanmaya yol açar. Aksonetmezis tipi bir yaralanma için mutlaka direkt bir travma gerekmemektedir. Yeterli şiddete bir bası, yeterli süre uygulandığında aksonetmezis tipinde bir lezyon oluşturabilir ve dolaşım arresti yapıp, iskemi ve lokal biokimyasal reaksiyonların ortaya çıkmasına neden olur (35). Özellikle epinöral damarlar kompresyona endonöral damarlardan daha duyarlıdır (28). Damarlarda endotelyal harabiyet ve permiabilite artışı sonucu intranöral basınç artar. Endonöryum elektrolit konsantrasyonlarında değişiklik olur, sirkulasyon sağlanmazsa sinirde Wallerian dejenerasyon gelişir (36). Lezyon düzeltildikten sonra reperfüzyon sonucu reaktif oksijen türevleri (ROS) ve laktik asidoz gelişir (35; 37). Serbest O2 radikallerinden kaynaklanan lezyonlar superoksid dismutaz (SOD) veya katalaz, askorbik asit, alfa lipofilik asit ve diğer antioksidanların etkisiyle azaltılır (38; 39; 40). Malonildialdehit (MDA) lipit peroksidayon fenomeninin indikatörü gibi hareket eder ve genellikle reperfüzyon lezyonlarının sonrasında artar (41).

Crush lezyonlarda, fasikül ya da aksonlarını kaplayan bazal membranlar sağlamdır ve SH'leri aksonal rejenerasyona rehberlik edebilir, bu nedenle nörotmezisden daha az ciddi lezyonlardır (39).

End organ denervasyonu oluşunca, reinnervasyon iki mekanizma ile olur: sağlam aksonlardan kollateral dallanma veya yaralanmış aksonların rejenerasyonu (42). Aksonların %20-30'unun yaralandığı durumlarda kollateral dallanma en sık rastlanan onarım şeklidir. Kollateral dallanma yoluyla iyileşme, yaralanmadan sonraki ilk 4 günde başlar ve 3-6 ay arasında sonlanır (43). Crush yaralanma gibi aksonların %90'ından fazlasının zedelendiği durumlarda rejenerasyon ana onarım mekanizmasıdır (44).

İyileşmenin etkili ve tam olması için birbirini izleyen üç fazın olması gerekir;

-Wallerian dejenerasyon

-aksonal rejenerasyon

-end organın fonksiyonel reinnervasyonu.

Bu fazlardan herhangi birinin bozukuğu, rejenerasyonun kötü olmasına neden olur.

Wallerıan Dejenerasyon ve Aksonal Rejenerasyon

Rejenerasyonun başlaması için bir seri dejeneratif prosesin devreye girmesini hızlı ve etkili bir inflamatuar yanıt sağlar (31; 45). Dejeneratif olaylar dizisi, lezyonun proksimal ve distalinde devam eder (46). Wallerian dejenerasyon, hücre gövdesi ve distal akson tarafında dejeneratif işlemlerin başladığı dönemi tanımlar. Proksimalde oluşan değişiklikler kromatolizis olarak adlandırılırken, sinirin distal güdüğündeki dejeneratif işlemler de Wallerian dejenerasyon olarak adlandırılır.

Nöronda da PSY'ına bağlı olarak hücre gövdesinde şişme, nükleolar genişleme, nükleusun perifere itilmesi ve kromalitik reaksiyon (kromatolizis) olarak da adlandırılan Nissl cisimlerinin çözünmesi gibi morfolojik değişiklikler meydana gelir (47; 48). Endoplazmik retikulum fragmantasyonuna ribozom degranulasyonu da eşlik eder. Nukleusun hücre periferine doğru migrasyonu ve membran değişiklikleri, protein sentezinin hücrede azalmasına bağlıdır (48; 49). Kromatolizis katabolik bir proses olsa da başarılı bir rejenerasyon ve hücrenin apoptoza gitmemesi için gereklidir ve RNA'nın sentezini engellemez. Kromatolizis sırasında fazla hasarlanmış nöronlar iyileşemeyip apoptoza gider, ancak protein sentezini devam ettiren ve rejenerasyonu kolaylaştıran koruyucu mekanizmalar da mevcuttur (48; 50). Akson gövdesinde, trofik sinyallerin normal akışının kesintiye uğraması, transeksiyona uğrayan aksonların ekstraselüler çevrede yeni sinyallere maruz kalması ve bunların hücre gövdesine retrograt taşınması, hasara bağlı aksiyon potansiyellerinin artmış membran geçirgenliği yoluyla oluşması ve kalsiyumun hızla içeri alınması, aksonal rejeneratif sinyalizasyon mekanizmalarının başlamasına yol açar (51). Böylece transkripsiyon faktörlerinin nükleer translokasyonunu sağlayarak sonunda rejenerasyon ilişkili genlerin aktivasyonuna yol açarlar (51).

Wallerian dejenerasyon periferik ve santral sinir sitemi yaralanmalarından sonra ortaya çıkan, Ca bağımlı bir mekanizmadır. Distal tarafta, hücre gövdeleriyle iletişimin kesilmesi nedeniyle dejeneratif proses başlar.

İlk önce oksijen yetmezliğine bağlı olarak SH'lerine Ca girer (52). Böylece SH'lerinin erken proliferasyonunu sağlanır (53). Zedelenmiş aksonların aksoplazmına girmesi de bir proteaz olan calpain aktivasyonunu sağlayarak büyüme konlarının oluşumu ve aksonal büyümeyi sağlar (54; 55). Bu sırada kalsiyum

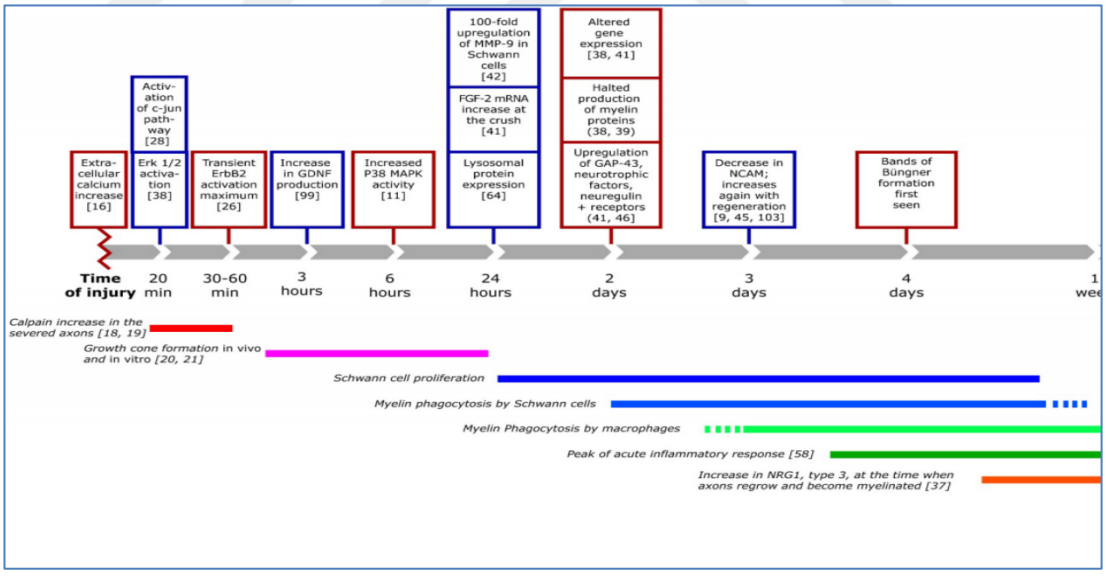
konsantrasyonunun iyi dengelenmesi gerekir ve kalsiyum kanal blokörlerinin aksonal büyümeyi arttırdığı bildirilmiştir (55).

Kalsiyumun hücre içi artışı bazı intraselüler olayları ve gen regulatuar proteinlerinin aktivasyonunu başlatır, bunlar arasında mitogen activated protein kinaz (MAPK), ekstra celluler signal-regulated protein kinazlar (ERKs) ve c-jun N terminal protein kinazlar (JNKs) bulunur. ERK aktivasyonu ilk 20 dakikada ortaya çıkarken MAPK aktivasyonu 6-8 saat sonra başlar. MAPK aktivasyonu Wallerian dejenarasyonunun başlangıcını gösterir ve kalsiyum, neuregulin ve fibroblast growth faktör-2 (FGF-2) artışıyla gider. Böylece demyelinizasyon başlar (56).-Myelin dejenerasyonunun başlanıcında SH'leri önce kendi myelinlerini yıkar ve oluşan lipit damlacıkları ve artıkları da hematojen makrofajları aktive eder. Daha sonra SH'leri de fagositik özellik kazanarak makrofajlara fagositozda yardım eder (57). Periferik sinirlerdeki immün nötrofil, lenfosit, mast hücreleri ve makrofajlar hep birlikte Wallerian dejenerasyonu aktive ederek normal onarım ve rejenerasyonu engellerler (58). Dejenerasyonun sonlarına doğru SH'leri nukleus ve stoplazmik organallerini kaybeder ve mitotik çogalma fazına girerler (53). Aksonların hedef organlara seyrinde rehberlik etmek için ekstraselüler matriks sentezini (Bands of Bugner) arttırır (59; 45). ERK1/2 aktivasyonu SH'lerinin proliferasyonu için gereklidir ve diğer transkripsiyon faktörleriyle birlikte aksonal büyümeyi sağlarlar (60). c-jun aktivasyonu, denerve SH'lerinin Büngner bantları oluşturması ve SH proliferasyonu ve distal segmentte myelin klerensi için gereklidir (61). SH'lerinde c-jun aktivasyonu olmamışsa dorsal kök ganglionunda myelinli ve myelinsiz aksonlardaki kaybın aksonal harabiyeti takiben 2-3 kat arttığı bildirilmiştir (61). Yine SH'lerinde c-jun aktivasyonu yoksa rejenerasyon için gerekli nörotropik faktörlerin de ekspresyonunda kayıp görülür (62). SH'lerince eksprese edilen nörotropik faktörler proksimal güdükteki aksonal tomurcuklanmanın büyümesini sağlar (63). Bu faktörlerden NGF'ler sempatik, sensoryal ve kolinerjik sinirleri koruma, sinir hücrelerinin gelişim ve diferansiasyonunun sağlanması, sensoryal ve sempatik ganglionlarının sayısının artması ve periferik sinirin iyileşmesini kolaylaştırır (64). Schwann hücreleri aynı zamanda interlökin salgılayarak hem kendi proliferasyonlarını hem de aksonal filizin büyümesini ve fibroblastik hücrelerin proliferasyonunu (63). Travma bölgesinde SH'lerinin azalması, rejenere olan akson sayısını azaltır (65).

Wallerian dejenerasyon sırasında akson-SH'lerinin iletişimi tam kopsa da, neuroglin gibi moleküllerin uyarısına bağlı olarak SH'lerinde rejenere aksonlarda remyelinizasyonu kolaylaştıran rediferansiasyona giderler (66). Remyelinize aksonlar daha ince myelin tabakasına sahiptir, internodal uzunluklarının kısa olması nedeniyle sinir iletim hızları düşük olur (67). Bunun nedeni, Schwann hücrelerinin inhibitör faktörlerce etkilenmesi ya da Schwann hücrelerinin myelin inducing faktörlere iyi cevap vermemesindendir (66). Bazan SH'leri nin kendi ürettiği ekstra selüler matriks de aksonal rejenerasyon prosesini engeller (68).

İlk 24 saatte proksimal ve distal güdükle birlikte DRG'unda FGF-2 artar. Metalloproteinaz-9, travma sonrası SH'lerinde bulunur ve miktarı 100 kat artar (69). MMP-9 SH'de IGF-1, ErbB ve PDGF tirozin kinaz reseptöe, Ras/raf/MEK-ERK yollarını aktive eder, SH'lerinin makrofajları toplamasını sağlar (70).

Wallerian dejenerasyonun ilk günlerinde amaç SH'lerinin proliferasyonunu sağlamaktır ve bu amaca ilk 2-3 günde ulaşılır. Mikst sinirlerde proliferasyon 1. günde olurken myelinli sinirlerde daha geç oluşur.



Şekil 2.3. Sinir yaralanması sonrası ortaya çıkan değişikliklerin zamansal olarak gösterimi (Svennigsen AS, 2013'den alınmıştır (56)).

SH'leri travma sonrası ölen hücrelerin de işlevini üstlenir, bunlar arasında; yaralanmış nöronların yaşaması için nörotrofik faktörler üretmek, makrofaj infiltrasyonu sağlamak ve aksonal büyümenin devam etmesi için substrat sağlamak bulunur (56). Tüm bunları daha önce bahsedilen SH'lerinin plastisite özellikleri

sağlamaktadır. Genel olarak travmadan sonra sinirin iyileşmesi, SH rejenerasyonu ve skar formasyonu arasındaki dengenin iyi olmasına bağlıdır (71).

Inflamasyon ve myelin yıkım ürünlerinin temizlenmesi: Rejenerasyon için hızlı ve etkili inflamasyon mekanizması önemlidir (45). PSY'ı sonrası 4 ve 7. günler arasında kan-sinir bariyerinin bozulduğu zamana denk gelir, böylece yıkım ve onarımla ilgili maddeler ve hücreler buraya ulaşır (45).

Toll-like reseptörler (TLR) travma sonrası SH'lerinde eksprese edilir, bunlar inflamatuar yanıtın aktivatörlerinin saptanmasını sağlar (72). Endojen TLR ligandları, dejenere aksonlardan salgılanır ve SH ve immün hücrelere bağlanarak immün rekasiyonu aktive ederler (45). SH'leri myelin degradasyonu yaparken, distal güdükte de prolifere olur ve immün hücrelerin travma bölgesine toplanması için inflamatuar sitokin salarlar ve bu rodentlerde 3-4 saat içinde gerçekleşir (IL-6, lökosit inhibitör faktör LIF, TNF-α, MCP-1, IL-1α) (56).

Myelin fagosite eden makrofajlar travma sonrası birinci haftada artar ve endojen makrofajlarla sistemik dolaşımdan gelen makrofajlardan oluşur (56). NGF ve diğer nörotropik faktörler de artar ve nöronal survey ve aksonal büyümeye yardımcı olurlar (63). Özellikle NGF sentezi travmadan saatler sonra artmaya başlar ve haftalarca yüksek kalır ve distaldeki SH'leri tarafından salgılanır (56). En son alarak haftalar ya da aylar sonra makrofajlar ya ölür ya da sistemik dolaşıma yeniden karışırlar. T lenfositleri bölgeye en son üçüncü günde gelirler, pro ya da antiinflamatuar sitokinler yoluyla makrofajların aktivitelerini arttırır ya da azaltırlar (45).

Anlaşılacağı gibi Wallerian dejenerasyon, başarılı bir rejenerasyon olması için çok gereklidir. Bu dönemde rol alan en önemli hücreler SH'leri ve makrofajlardır ve iletişimleri sitokinler yoluyla olur, fagositozu kontrol ederler ve distal güdüğü aksonal rejenerasyon için hazırlarlar. Bu dejeneratif/rejeneratif süreçte herhangi bir uyumsuzluk ya da gecikme, hücrelerin rejenerasyon güçlerinin kullanılamamasına neden olur.

Distal segmentte şişme ve takiben ortaya çıkan proteolitik ve otolitik granulasyon 3-4 gün içinde oluşur (73).

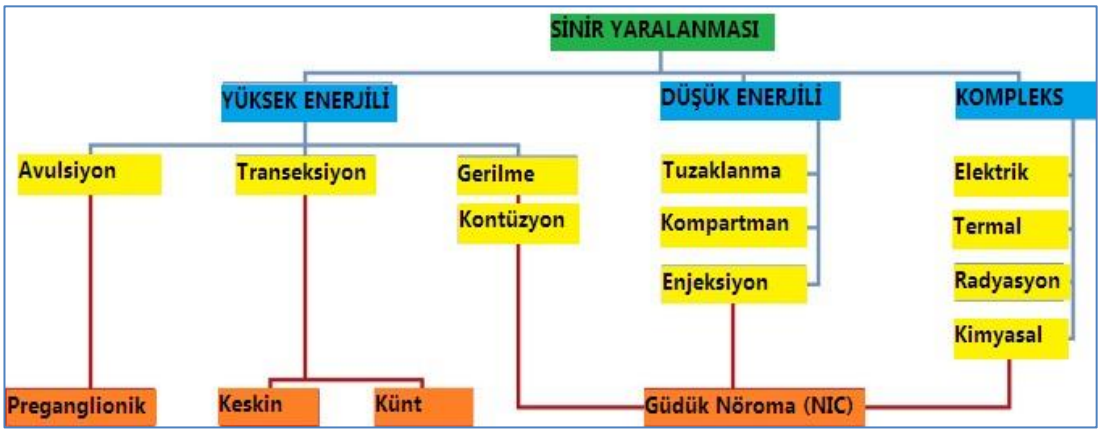
Periferik sinirin distaline yerleşmiş lezyonlarda, 3 hafta içinde aksonların çoğu halihazırda rejenere ve remyelinize olurken tam iyileşme 4-5 hafta içinde tamamlanır (74), ancak sinirin daha distalindeki lezyonlarda iyileşme zamanı rejenerasyon hızının 1-4 mm/gün olnası nedeniyle daha uzun bir zaman (75).

Tüm doku artıkları yaklaşık 2-7 gün içinde temizlenir ve rejenerasyon proksimalden distale doğru gider (31). Proksimal Ranvier nodundan çıkan aksonal filizler Bands of Bunger rehberliğinde distale doğru uzanır (76; 27) ve büyüme faktörleri sekrete edilir (77). Bu aşamada büyüme konundan çeşitli protezlar salınarak aksonların komşu dokuya doğru uzanmasına rehberlik eder ve ne kadar çok aksonal filiz distal segmente giderse nörolojik iyileşme o kadar fazla olur (78). Ancak pratikte rejeneratif aksonal filizlerin çoğu distal bazal memebran tubullerine ulaşmaz. Distal bazal membrana ulaşamayan aksonlar nöroma formasyonuna neden olur.

2.1.4. Periferik Sinir Yaralanmalarının Mekanizmaları

2.1.4.1. Direkt Sinir Hasarı (Travma)

Periferik sinir sisteminin travmatik yaralanmaları, topluma önemli ekonomik ve sosyal yük getiren nedenlerden biridir. Periferik sinir yaralanmalarının tüm travma hastalarının %2.8'ini etkilediği tahmin edilmektedir, bunların pek çoğunda ömür boyu engellilik oluşmaktadır (79).



Şekil 2.4. Periferik sinir yaralanma mekanizmaları. Yaralanma karakteristik özellikleri kırmızı çizgi ile belirtilmiştir (NIC: Nöroma-in-continuity).

Avulsiyon ve transeksiyon yaralanmalarının, nöronal devamlılık kaybı nedeniyle spontan iyileşmeyeceği ve kesin olarak mikrocerrahi rekonstrüksiyon gerektireceği bilinmelidir. Diğer yaralanmalarda, yaralanmanın derecesine ve nöronal yapılara yakınlığına bağlı olarak değişken düzeyde iyileşme ile birlikte güdük nöroma gelişimi gözlenir (29).

Nörovasküler yapılar üzerine direkt darbeler ve yüzey alanı başına uygulanan biyomekanik kuvvet derecesine bağlı olarak değişken derecede sinir yaralanması meydana gelmektedir. Bu durumun uygulanan enerjinin miktarına ve kuvvetin karakteristik özelliklerine (künt veya keskin) bağlı olarak değişmektedir. Transeksiyon, kontüzyon, gerilme ve avülsiyon gibi yaralanmalar, sinire direkt olarak orta-şiddetli düzeyde kuvvet uygulandığında genellikle kalıcıdırlar, bununla birlikte kompresif nöropatiler gibi yaralanmalar kronik veya tekrar eden düşük enerjili kuvvetlere maruz kalındığında meydana gelme eğilimindedir. Radyasyon, şok dalgası ve termal enerji kaynaklı sinir yaralanmalarında daha çok farklı yaralanma faktörlerinin heterojen bir kombinasyonu görülmektedir ve kompleks sinir yaralanmaları olarak gruplandırılırlar (29).

Orta-Yüksek Enerjili Yaralanmalar

Kesi (Transeksiyon):

Bıçak, cam gibi kesici cisimlerle yaralanmalar PSY'larının %30'unu oluşturur (80; 81). Bir sinir parsiyel olarak kesilirse, kesilen fiberler tanım olarak nörotmetiktir veya Sunderland evre V olarak sınıflandırılır. Diğer yandan, kesilmeyen sinir liflerinde Sunderland evre II, III veya IV gibi değişken derecede yaralanma görülebilir (82). İnsanlarda, hasar görmüş bir sinirin parsiyel kesilmiş kısmı nadiren spontan rejenere olabilir. Spontan rejenerasyon gerçekleşse bile, fonksiyonu geri kazanmada yetersiz kalabilir ve bu nedenle sıklıkla mikrocerrahi onarım gerektirir (83). Bu vakaların bazılarında görülen fonksiyonel iyileşme, kesiye ugramış kısımdan ziyade, sinirin gerilmiş ve hafif hasar görmüş kısımlarındaki nöropraksinin gerilemesi veya rejenerasyonuna bağlanabilir.

Tablo 2.1. Periferik sinir hasarı sınıflaması (29).

Sunderland Evre	Seddon Evre	Yaralanmış Elemanlar	Beklenen İyileşme *
I	Nöropraksi	İletim bloğu ± miyelin yaralanması	Komplet
II	Aksonotmezis †	Evre I + akson yaralanması	Mükemmel-İyi
III		Evre II + endonöryum yaralanması	Değişken
IV		Evre III + perinöryum yaralanması	Değişken-Zayıf
V	Nörotmezis	Evre IV + epinöryum yaralanması	Yok
VI		Karma yaralanma	Zayıf

* Cerrahi girişim olmadan beklenen iyileşme.
† Cerrahi olsun veya olmasın rejenerasyon hızı 1mm/gün dür.

Düzgün bir tam kesi sonrası, epinöryum ve her iki güdükte minimal kontüzyon yaralanması veya hemoraji oluşur. Zamanla, kesilen sinirin güdük uçları retrakte olur ve skar dokusu tarafından sarılır. Proksimal nöroma miktarı ve distal sinir güdüğünde nedbe dokusu, kontüzyon veya künt bir transeksiyona kıyasla çok daha azdır. Künt bir cisimle yapılan kesi, epinöryumun düzensiz bir şekilde yırtılmasına ve hasarın sinirin bir segmentine düzensiz biçimde görülmesine neden olur. Zedelenme ve hemoraji her iki güdük yönünde birkaç santim boyunca uzanabilir. Güdükler etrafındaki retraksiyon ve proliferatif skarlar sıklıkla keskin transeksiyonlarda görülenden çok daha şiddetlidir (84).

Kesi tedavisinde (Sedon evre V), uç uca onarım, yapay tüp tamiri veya sinir grefti yoluyla sinir devamlılığının yeniden sağlanması gibi mikrocerrahi yöntemlerin uygulanması gereklidir (29).

Güdük Nöroma (Neuroma-in-Continuity)(Gerilme, Traksiyon ve Kontüzyon)

Sinire uygulanan orta-yüksek enerjili kuvvetler sonucu, önemli düzeyde doku traksiyonu ve kontüzyon nedeniyle çeşitli tiplerde şiddetli sinir yaralanmalarının bir kombinasyonu meydana gelebilir (85). Sağlam sinirlerini perinöryumu, gerilme direnci sağlayan elastin ve kollajenden zengindir (81). Ancak, %8'lik bir gerilme bile nöron içi dolaşım ve kan-sinir bariyeri fonksiyonunda bozulmalara yol açmaktadır (86), bununla birlikte %10-20 düzeyini aşan gerilmeler akut olarak uygulanırsa yapısal bozulmaya yol açar (87). Bu tarz kuvvetler siniri bazen çekerek tamamen ayrıştırabilir veya daha sıklıkla devamlılık korunmakla birlikte önemli düzeyde sinir içi hasara yol açarlar.

Sıklıkla, epinöryum bütünlüğü bozulmayacak şekilde sinir devamlılığı korunmaktadır, ancak nöron içi hasar derecesi değişkendir ve bir iç sinir lifi hasarı spektrumu ile karşımıza çıkar. Şok dalgasıyla birlikte gelişen bir gerilme mekanizması, yüksek hızlı parçacıklar yoluyla, özellikle de ateşli silah yaralanmaları vasıtasıyla etkilenen sinirde çeşitli segmentlerin hasar görmesine neden olur (84; 85; 81; 88). Sinirlere uygulanan traksiyon kuvvetleri intranöral bağ doku yapılarını yırtma ve aksonları birbirinden ayırmak için genellikle yeterlidir (89). Bu tarz lezyonlar, Sunderland evre IV olarak sınıflandırılır ve sinirin fiziksel devamlılığı olmasına rağmen temelde nörotmetiktirler (90). Daha az sıklıkla, bu tarz kuvvetler aksonotmetik veya Sunderland evre II-III bir lezyona yol açar ve bu lezyonlarda daha az bağ doku zedelenmesi olduğundan etkin rejenerasyon potansiyeli bulunur (82).

Sinir yaralanmalarının pek çoğunda sinir devamlılığı korunur, bu nedenle sinir yaralanma derevesinin belirlenmesi ve fonksiyonel iyileşme prognozunun tespiti oldukça zorlaşabilmektedir. Kontüzif lezyonların, vasküler yapılar zarar görse bile siniri devamlı halde bırakma eğilimi bulunmaktadır. Bu devamlılık halindeki lezyonlar fokal yada diffüz olabileceği gibi görünürde sağlam sinir alanlarının olduğu multifokal lezyonlar olarak bile karşımıza çıkabilir. Vakaların büyük kısmını temsil eden diffüz alt tiplerde, sinirin tüm kesitlerinde benzer yayılımlı bir internal hasar bulunmaktadır (91). Bir veya daha fazla fasikülün korunması durumunda, yaralanma bölgesi boyunca parsiyel nörolojik defisitler ve korunsa bile azalmış sinir aksiyon potansiyelleri, sinir lifi yaralanmalarının bütünlüğünü tespit etmede klinik ve elektrofizyolojik çalışmalar rehberlik sağlamaktadır (92; 93).

Avülsiyon Yaralanması.

Brakial pleksus yaralanması genellikle bir gerilme mekanizmasından kaynaklanan sık görülen lezyonlardandır. Pleksustaki gerilme veya traksiyon yaralanmaları humerus veya klavikula fraktürü veya tipik olarak omuz eklemindeki aşırı hareketlerden kaynaklanır. Künt veya traksiyon kuvvetleri vasıtasıyla skapular, kostal veya servikal spinal kırıklar veya bunların herhangi bir kombinasyonu da meydana gelebilir (79; 94). Brakiyal pleksus yaralanması ile görülen klaviküler bir kırık, yaralanmanın kırıktan kaynaklandığını göstermez, daha ziyade omuz eklemine veya doğrudan klavikula üzerine uygulanan kuvvetin büyüklüğünü kanıtlar (örn. emniyet kemeri yaralanması). Bununla birlikte, nadir durumlarda, sıkıştırıcı üst

gövde pleksopatisi, klaviküler mal-union sonucu oluşmuş kemik kallus nedeniyle gecikmiş bir şekilde gelişebilir (95). Pleksusun hem üst hem de alt elemanları predominan yaralanmadan veya şiddetli traksiyon kuvvetlerinden etkilenebilir, bu etki frenik sinir ve hatta subklavian damarları kapsayacak şekilde tüm elemanlarda gözlemlenebilir. Hasarın tüm dereceleri mümkündür. Spinal sinirler ve kökleri spinal kord düzeyinde veya daha lateral olarak trunkal-daha distal çıkımlar düzeyinde avülsiyona uğrayabilir. Gerilen elemanlar devamlılık halinde kalabilir ve nöropraksi ile aksonotmezis karması gelişebilir. Nöropraksi, aksonotmezis ve nörotmezis kombinasyonu bir arada gelişebilmektedir, ancak ne yazıkki bu farklı evrelerdeki yaralanmalar daha sıklıkla derece olarak şiddetlidir ve nörotmetik bileşeni belirgindir.

Düşük Enerjili Yaralanmalar

Tuzak Nöropatileri

Periferik sinirler, diğer nöral dokular gibi, kan akımının devamlılığına oldukça bağımlıdır. Mekanik sinir kompresyonu da vaskuler yapıları etkilediğinden, kompresyon lezyonlarında iskemi ve fiziksel deformasyonun tam olarak etkileri belli değildir (96). Güncel verilere göre, hızla düzelen sinir lezyonlarında primer olarak iskeminin sorumlu olabileceği düşünülse de direkt mekanik distorsiyon, cumartesi gecesi paralizi veya turnike paralizisi gibi basınç paralizlerinin uzun süren, daha şiddetli formlarının altında yatan temel faktördür (97; 98; 99). İskemi sonucu, sinirin uzun bir segmentinde sinir lifi lezyonları gelişebilmektedir, bu durum şiddetli ve uzun süreli olursa yaygın aksonal kayıp ve Wallarian dejenerasyona yol açar (100). Yapılan çalışmalarda bir ekstremitede iskemik irreversibl sinir lezyonunun gelişmesi için yaklaşık 8 saatlik kritik bir peryot bulunmaktadır (101). Kronik tekrarlayıcı kompresyon ve iskemik olaylar sonuçta fibrozise neden olur ve bu durum sinir iskemisini şiddetlendirerek kötü bir döngü yaratır. Bu ağırlaştırıcı etkiyi azaltmak için bir dekompresyon gerekli olabilir.

Gupta ve ark. tarafından yapılan çalışmalarda Schwann hücrelerinin kronik sinir kompresyon sonrası nöropati gelişiminde anahtar rolü gösterilmiştir (102; 103). Bu bulgulara göre, Schwann hücreleri daha akut sinir yaralanmalarındaki direkt

aksonal hasar ve devamındaki Wallarian dejenerasyondan ziyade kronik kompresyon yaralanmalarının patogenezinde anahtar oyunculardır.

Kompartman Sendromları

Ciddi ezilme yaralanması, yanıklar, vasküler yapıları etkileyen iskelet kırığı ve kanamaya neden olan antikoagülan uygulaması, fasyal kompartman basıncının artmasına neden olabilir. Bunun bir sonucu olarak, periferik sinirlerde ve diğer yumuşak dokularda ciddi sıkışma ve iskemik hasar meydana gelebilir. İskemik paralizi tehtidi oluşturan kapalı kompartman sendromu, genellikle geniş, düzgün yerleştirilmiş, uzunlamasına bir fasiyotomi ile acil dekompresyon gerektirir (104).

Enjeksiyon

Enjeksiyon yaralanması bir iğnenin bir sinir içerisine veya yakınına sokulması nedeniyle gelişen, genellikle iatrojenik bir yaralanmadır ve hasar, enjekte edilen ajandaki nörotoksik kimyasallar nedeniyle oluşur. Hasarın yaygınlığı değişkendir, enjekte edilen ajana ek olarak iğnenin ve toksik ajanın sinir içerisinde veya komşuluğunda bulunması da etkilidir. Yaralanmanın tamamının veya bir kısmının iğne hareketine bağlı mekanik hasarla ilişkili olduğu vakalar bulunmaktadır. Deneysel olarak, enjeksiyon kaynaklı hasarda verilen ajanın ya epinöryum içerisinde ya da intrafasiküler veya fasiküller arasındaki yumuşak doku tabakalarına olacak şekilde intranöronal bir bölgede bulunması gerekmektedir (105).

2.1.4.2. İndirekt Sinir Yaralanmaları

Elektirik Yaralanmaları

Periferik bir sinirden yüksek akım geçmesiyle oluşan elektrik yaralanmaları genellikle yüksek gerilimli bir kabloyla ekstremitenin kazara teması nedeniyle gelişir ve diffüz sinir ve kas hasarına neden olur (106; 107). Bu mekanizmayla gelişen periferik sinir hasarlarına dair patolojik raporlar seyrektir ve tedavi klavuzları ihtilaflı bulunmaktadır (108). Sinir yaralanmasının konservatif tedavisi ve ekstremitenin erken ortopedik rekonstrüksiyonu en uygun yöntem olarak görülmektedir (109). Düşük voltajlı yaralanmaların büyük kısmında prognoz çok iyidir ancak, yüksek voltajlılarda çok değişken olabilmektedir (109). Histolojik olarak, sinir segmentinde

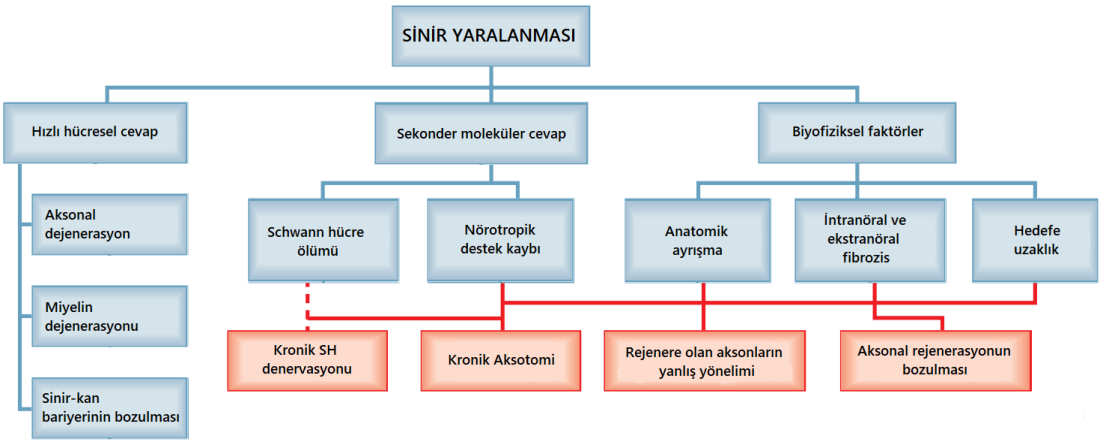
ilk olarak nekroz daha sonra ise şiddetli düzeyde hem perinöral hem de endonöral skar doku gelişimini de içerecek şekilde bağ doku reaksiyonları gelişir. Fasiküllerin dış devamlılığı korunabilmektedir, ancak intrafasiküler hasar ve fibrozis düzgün ancak fonksiyonel olarak anlamsız akson rejenerasyonunu dahi engelleyecek kadar şiddetli olabilmektedir (29).

Termal Yaralanmalar

Periferik sinir yaralanmalarında sık görülen bir mekanizma olmasa bile; ateş, buhar veya sıcak cisimlerle gelişen termal yaralanmalar sonucu, geçici nöropraksiden sinir ve komşuluğundaki yapıların yaygın nekrozuyla seyreden şiddetli nörotmezise kadar geniş bir aralıkta sinir hasarı gelişebilmektedir. Çepeçevre yanıkları olan hastalarda nöral hasar, gecikmiş konstriktif fibrozise bağlı ve bu da turnike etkisi ve kompartman sendromu ile sonuçlanabilir (29).

Radyasyon Hasarı

Enjeksiyon yaralanmalarına kıyasla radyasyon, iatrojenik sinir yaralanmalarında görece daha nadir görülen bir etkendir. Radyasyon hasarında genellikle brakial pleksus etkilenmekle birlikte lumbosakral pleksus düzeyinde de gelişebilmektedir (110). Sıklıkla çevre yumuşak dokularda yaygın skar formasyonu ve miyelin kaybı, aksonal dejenerasyon ve yaygın endonöral fibrozisten oluşan şiddetli intranöral değişikliklere yol açar (111).



Şekil 2.5. Sinir yaralanma süreçleri.

2.2. Periferik Sinir Yaralanmalarinda Kullanilan Deneysel Modeller

2.2.1. In Vitro Modeller

PSY'larının in vitro çalışmaları periferik sinir dokusunun anatomik ve yapısal olarak oldukça kompleks olması nedeniyle pek iyi sonuç vermemektedir. Bu tip modeller arasında (Guea 2015);

-cell line based modeller: hayvanlardan ya da insan hücrelerinden elde edilebilen hücre kültürlerinde yapılan çalışmalar.

-primary cell based modeller: primer hücre kültürleri sağlıklı hayvanların Schwann hücrelerinden alınır.

-organotipik 3D kültürler: oldukça komplikedir, ancak rejenerasyonunun zaman aralığında izlenmesine olanak verir.

2.2.2. In Vivo Modeller

Nörobilimde bir deneysel model olarak siyatik sinir aksotomi (SSA) kullanımı 20. Yy başlarına dayanmaktadır. Santiago Ramón y Cajal, 1906 yılında bu yöntemi tanımlamıştır (112). Bu modelin akıllıca kullanımı ve elde edilen sonuçların titizlikle açıklanması sayesinde Cajal, nörotropik teori ve rejenerasyonda sinir devamlılığı üzerine önemli katkılar sunmuştur.

Cajal, siyatik sinir hasar dereceleri üzerinde çalışmıştır, ancak İkinci Dünya Savaşı'nın sonunda Sir Herbert Seddon, yüzlerce travma vakası gözlemine dayanarak üç aşamalı hasar şiddet sınıflandırmasını yayınlayana kadar kayda değer bir sınıflandırma yapılamamıştır (135; 30). Seddon, artan hasara göre sırasıyla; hızla geri dönüşümlü bir kompresyon yaralanması olan nöropraksi, sinir kılıfı korunmuş ancak akson devamlılığının kaybolmuş olduğu bir yaralanma olan aksonotmezis ve sinirin kendisinin transeksiyone olduğu nörotmezis kavramlarını tanımlamıştır.

Daha sonra, Sunderland bu sistemi hasar derecesinden ziyade histopatolojiye dayanarak beş kategoriye ayırmış ve cerrahi girişimle veya girişim yapılmadan rejenerasyon olasılığını belirlemek adına bu kategorilere elektrodiagnostik ve klinik

kriterler eklemiştir (82). Sunderlan sınıflamasında 1. Ve 5. Kategoriler sırasıyla Seddon'un nöropraksi ve nörotmezis tanımlarına karşılık gelmektedir. Böylelikle temel düzenleme aksonotmezis tanımı üzerinde yapılmıştır. 1988 yılında, Mackinnon ve Dellon, sinir hasarının farklı bölgerede ve farklı derecelerde geliştiği karma durumlar için 6. Bir kategori öne sürmüştür (136).

Böylelikle, 19. Yy sonlarında SSA yöntemi iki majör alan olan sinir rejenerasyonu ve nöropatik ağrıda temel deneysel model haline gelmiştir. Her iki alanda da, sinir hasar derecesinin öneminin anlaşılması farklı klinik olarak benzer yaralanmaların sonuçlarının tekrar edilebilmesi için çok sayıda teknolojik gelişmenin önünü açmıştır. 20. yüzyılın son 20 yılında, güvenilir şekilde nöropatik ağrı indükleme sağlayacak çeşitli önemli yenilikler ve sinir hasarının sonuçlarını değerlendirebilmemizi sağlayan teknolojiler önem kazanmıştır (113).

Nörobilimde bir deneysel model olarak siyatik sinir aksotomi (SSA) kullanımı 20. YY başlarına dayanmaktadır. Santiago Ramón y Cajal, 1906 yılında bu yöntemi tanımlamıştır (112). Bu modelin akıllıca kullanımı ve elde edilen sonuçların titizlikle açıklanması sayesinde Cajal, nörotropik teori ve rejenerasyonda sinir devamlılığı üzerine önemli katkılar sunmuştur. Böylelikle, 19. YY sonlarında SSA yöntemi, iki majör alan olan sinir rejenerasyonu ve nöropatik ağrıda temel deneysel model haline gelmiştir. Her iki alanda da, sinir hasar derecesinin öneminin anlaşılması farklı klinik olarak benzer yaralanmaların sonuçlarının tekrar edilebilmesi için çok sayıda teknolojik gelişmenin önünü açmıştır. 20. yüzyılın son 20 yılında, güvenilir şekilde nöropatik ağrı indükleme sağlayacak çeşitli önemli yenilikler ve sinir hasarının sonuçlarını değerlendirebilmemizi sağlayan teknolojiler geliştirilmiştir (113).

2.2.3. Modern Deneylerde İlişkili Kullanım Alanları

SSA'nın nörobilim dışında sinir yaralanması üzerine endokrin (141; 142), immünolojik (143) ve translasyonel araştırmalarda da translational (144) geniş bir kullanım alanı vardır.

Güncel çalışmalar, çeşitli klinik durumlarda nöropatik ağrı gelişimi ve düzenlenmesinde sitokinler (145) ve immün hücre infiltrasyonunun rolü üzerine

odaklanmıştır (146). Periferik sinir ayrışması sonrası rejenerasyonu başlatmada biyolojik, yapay veya kombinasyon halinde, çeşitli türlerde greft kullanımı umut verici bir araştırma alanı haline gelmiştir.

Pek çok klinik alanda, uzun süreli lokal ilaç uygulaması patolojik değişimlerin anlaşılmasında ve tedavisinde önemli bir araç olarak kullanılmaktadır. Siyatik sinirde, bu tarz bir uygulama yapılabilmesi için sinire veya spinal korda implante edilmiş ozmotik minipompalarla ilaç salınımı gereklidir (147). Yapay veya doğal geçirgen polimer implantlar bu alanda düşük maliyetine ek olarak çeşitli avantajları bulunan popüler bir alternatiftir (113).

Biyolojik bilimlerde genetik modeller ve girişimler giderek yaygınlaşmaktadır. Sıçanlar da dahil olmak üzere pek çok türe ait transgenik soylar bulunmakta olup, gen ekspresyonunun lokal ve temporal manipulasyonu hayati bir modern araçtır. Rejenerasyon ve nöropati bağlamında, sinir ezilmesi veya transeksiyonu ile bağlantılı olarak, protein transferinde viral vektörler (148), protein ekspresyonunu baskılamada ise hem siRNA'lar hem de antisens oligonükleotidler (149) kullanılmaktadır. Siyatik sinire inaktive bir virüsün kas enjeksiyonu yoluyla gen transferi için ayrıca bir yöntem de tanımlanmıştır (150). Ayrıca hücre transplantasyon prosedürleri rejenerasyon için köprü oluşturmada, kronik ağrının gelişimini ve kaynağını araştırmada, hibridom hücrelerindeki monoklonal antikor sekresyonu yoluyla yaralanma sonrası davranışın incelenmesinde kullanılmaktadır (151).

-Hayvan modelleri: günümüzde en sık kullanılan rat, anatomisinin iyi bilinmesi, periferik sinir anatomisinin de insana benzemesi nedeniyle en çok kullanılan hayvandır (Alvites 2018). Sinirlerinin büyük olması da mikrocerrahi işlemlerin yapılmasına olanak verir.

-Sinir modelleri: Hayvan modelleri içinde en çok çalışılan sinir siyatik sinirdir, bunun nedeni büyük olması ve fonksiyonel değişikliklerin değerlendirilmesiyle ilgili birçok testin varlığıdır. Özellikle axonetmezis modellerinde oldukça sık kullanılmaktadır (Alvites 2018).

Aksonetmezis ve nörotmezis sinir rejenerasyon çalışmalarında en sık kullanılan iki deneysel örnektir. Aksonetmeziste, sinir etrafındaki konnektif doku

sağlam kalacak şekilde sinir liflerinin bütünlüğünü bozan bir crush zedelenme oluşturulması esasına dayanır. Bu nedenle zedelenmiş aksonların büyümesine rehberlik edecek bir konnektif doku mevcuttur.

Herşeye rağmen çalışmalarda crush yöntemiyle ilgili mükemmel ve standart bir yöntem yoktur; örneğin ne büyüklükte güç uygılanır, ne kadar süre, gücün uygulandığı segmentin uzunluğu ve yeniden oluşturulması gibi. Rat crush modllerinin dezavantajlarından biri, bazal koşullar altında rejeneratif prosesin hızla başlaması ve tedavi başlangıcının buna göre ayarlanmasıdır (Toss et al 2009).

2.2.4. Değerlendirme Yöntemleri

-Retrograt işaretleme: floresan boyalar kullanarak sinirin proksimal ya da distal güdüğüne verilierek uygulanan bir yöntem.

-Histopatoloji ve Histomorfometre: Çok kullanılan bir yöntem, PSY'sı sonrası rejenere olan sinirin sayı ve boyutu, myelin kılıfın kalınlığı ölçülür. Histolojik incelemede kesitler toluidine ile boyanır ve myelinli akson ve myelin kılıfının ayrımının iyi yapılmasını sağlar. Sinir liflerinin dansitesi, akson ve fibrillerin çapı, myelin liflerinin kalınlığı ve aksonların çapları gibi morfometrik çalışmalar hakkında da bilgi verir. Ultra ince kesitlerle TEM ile ultrastrüktürel olarak da aksonal rejenerasyon incelenebilir.

-İmmünhistokimya ve immunofloresan yöntemler: nöronal hücreyle ilişkili proteinleri, yüzey ve intraselüler markerlar, hücre iskelet proteinleri, ekstraselüler matriks proteinleri ve PSY'sı sonrası rejenerasyonla ilişkili büyüme faktörleri ile ilgili çeşitli antikorlar mevcuttur. Nörotüp ve nöroflamentler aksonal büyümeyi gösterir ve immünhistokimyasal olarak gösterilebilir. Akson proteiniyle ilgili GAP-43 benzer metodla gösterilebilir. SH'leri periferik sinir rejenerasyonunda özel önemi olan hücrelerdir, konvansiyonel histolojik yollarla ayrımları zor olduğundan GFAP ve S-100 proteinleri gibi glial hücrelerle ilişkili işaretleyicilerle gözlemlenebilir. SH'lerinin immünhistokimyasal yöntemlerle ayrımı, sinir rejenerasyonunun pozitif indikatörüdür (Carriel 2014). SH'leri tarafından yapılan ekstraselüler matriks proteinleri de rejenerasyonu göstermek için kullanılır. Laminin,

kollajen lifler ve myelin ana proteinlerinin gösterilmesi de bu amaçla kullanılabilir (Alvites 2018).

-Elektrofizyolojik Çalışmalar: EMG sinir rejenerasyonunu indirekt olarak gösteren bir yöntemdir. Rat modellerinde motor yanıtın düzelmesinin gösterilmesi preklinik çalışmaların ana hedefidir ve bu amaçla compund motor aksiyom potansiyelleri ölçümü lezyonun proksimal ve distaline uyarı verilerek yapılan sık kullanılan bir yöntemdir.

-Davranış Analizi: Motor iyileşme siyatik fonksiyonel indeks ile ayak izi analizlerine bakılırak yapılır. Duyusal iyileşme analizleri çekme refleksi latans testi yaparak incelenir. Bunun için mekanik uyarı, elektrik stimulus ya da ısıtılmış suya daldırma testi kullanılır.

-In Vivo Görüntüleme: Yüksek çözünürlüklü ultrasound ya da MRI ile aksonal tragtografi yaparak da aksonal rejenerasyon gösterilebilmektedir.

2.3. Levetirasetam

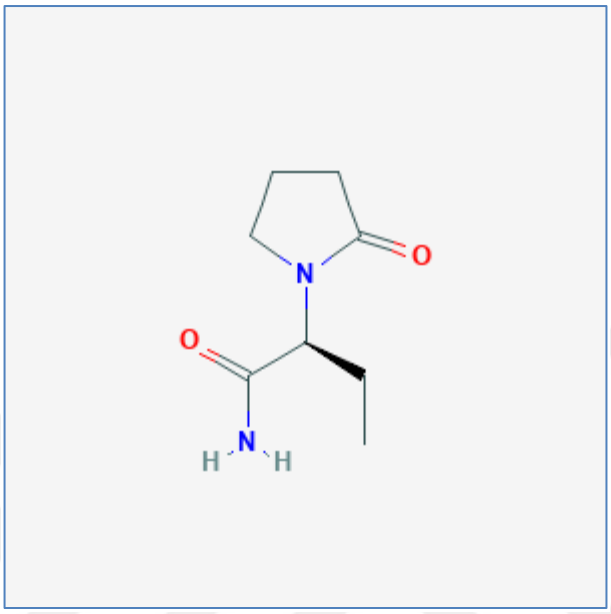
Günümüzde periferik sinir travmalarının onarım ve rejenerasyonu için çok çeşitli stratejiler geliştirilmiştir. Bunlar arasında;

- nöroprotektif ilaçların sistemik olarak kullanılması
- kontrollü yavaş salınımlı nörotropik faktör ve/veya nöroaktif sitokinlerin kullanılması
- periferik sinir çevresinin özelliklerini yansıtan biomimetik materyallerin üretimi
- bioaktif moleküllerle kaplı sinir doku iskeletlerinin kullanımı
- pro-rejeneratif fiziksel ajanlarla lokal stimulasyon

Biz çalışmamızda nöroprotektif etkisi gösterilmiş olan levatirasetamın aksonometzis tipi PSY'larında olan etkisini inceledik.

2.3.1. Kimyasal Yapısı

Levetirasetam, epilepsi tedavisinde kullanılan metil hidrojenlerinden biri bir aminokarbonil grubu ile diğeri ise bir etil grubu ile (S enantiomer) değiştirilmiş olan, N-metilpirolidin yapısında bir pirolidinon ve karboksamittir (114).



Şekil 2.6. Levetirasetam kimyasal yapısı.

2.3.2. Etki Mekanizması ve Farmakolojik Özellikleri

Levetirasetamın epilepsi tedavisindeki kesin mekanizması bilinmemektedir. Bu made, klasik antikonvülzanlardaki farmakolojik etkilere benzer bir etki göstermez. Voltaj-bağımlı Na+ kanallarını inhibe etmez, GABAerjik iletimi etkilemez ve GABAerjik veya glutamaterjik reseptörlere bağlanmaz (115). Hücre içine kalsiyum girişini N-tipi kanalları bloke ederek ve potasyumun hücre içine girip membran depolarizasyonunu engellemesiyle antiepileptik aktivitelerini gösterirler (116). Lipit peroksidasyonunu engelleyerek nöroprotektif etkisi olduğu, parsiyel epilepsilerde adjuvan olarak verildiğinde nöronal apopitozu engellediği ve ciddi serebral protektif etkisinin olduğu gösterlmiştir (116; 117). Ancak levetirasetam, bir sinaptik vezikül glikoproteini olan SV2A'ya bağlanır (118) ve presinaptik kalsiyum kanallarını inhibe ederek (119), nörotransmitter salınımını azaltır ve bir nöromodülatör olarak işlev gösterir. Bu durumun sinapslar boyunca impuls iletimini engellediği düşünülmektedir (120). Bu kısıma bağlanma vasıtasıyla vezikül füzyonu

etkilenerek sinaptik iletim modülasyonu gerçekleştirilebilir (121). Levetirasetamın indirekt olarak GABA modülasyonuna neden olduğunu gösteren kanıtlar da elde edilmiştir (122). Nöronal ve glial yapıların korunması için iyon kanal modülasyonunun somut bir seçenek olduğu bilinmektedir (123). Çeşitli in vitro modellerde, sodyum, potasyum veya L-tipi kalsiyum kanal blokörlerinin enflamasyonu azalttığı ve apoptotik-nekrotik hücre ölümünü engellediği doğrulanmıştır (124; 125; 126; 127).

Yeni bir antiepileptik olan Levatirasetamın histon deasetilaz (HDAC) inhibitör etkisinin olduğu gösterilmiştir (124). Levetirasetamın iyon kanalı ve HDAC inhibitörü olarak davranması ve her iki mekanizmanın da periferik sinirlerin korunması için uygun özelliklere aracılık edebilmesi, bu iyi tolere edilebilen ilacı potansiyel olarak değerli bir tedavi seçeneği kılmaktadır.

2.3.3. Yan Etkileri

Levetirasetam tedavisinin en sık görülen yan etkileri arasında uyuklama, enerji azlığı, baş ağrısı, baş dönmesi, mood değişiklikleri ve koordinasyon zorluğu gibi santral sinir sistemi etkileri bulunmaktadır. Bu yan etkiler tedavinin ilk ayında belirgindir. Bu yan etkiler nedeniyle hastaların %4'ü ilacı bırakabilmektedir (133).

Levetirasetam kullanan kişilerin yaklaşık %13'ünde genellikle hafif düzeyde istenmeyen nöropsikiyatrik semptomlar gelişmektedir. Bunlar arasında ajitasyon, saldırganlık, apati, anksiyete, duygusal hassaslık ve depresyon bulunmaktadır. Ciddi psikiyatrik yan etkiler vakaların yaklaşık %1'inde görülmektedir ve ilacın bırakılmasıyla geriler. Bunlar arasında halusinasyon, suisidal düşünceler veya psikoz sayılabilir. Bu belirtiler en çok tedavinin ilk ayında gelişir, ancak tedavi süresi boyunca herhangi bir zaman diliminde de görülebilmektedirler (134).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmada 250-300 gr ağırlığında 48 adet Wistar albino cinsi yetişkin erkek rat kullanılmıştır. Her grupta 8 tane rat olması koşulu ile 6 grup oluşturulmuştur. Hayvanlar 6 hafta bakılacak ve sonrasında sakrifiye edilecektir.

Gruplar;

1. grup: Hiçbir işlem yapılmayan grup, kontrol grubu.

2. grup: Siyatik siniri hasarı sonrası dikilen grup.

3. grup: Siyatik siniri hasarı sonrası 300 mg/kg levetirasetam tedavisi verilen grup

4. grup: Siyatik siniri hasarı sonrası 600 mg/kg levetirasetam tedavisi verilen grup

5. grup: Hiçbir işlem yapılmayıp 300 mg/kg levetirasetam tedavisi verilen grup

6. grup: Hiçbir işlem yapılmayıp 600 mg/kg levetirasetam tedavisi verilen grup

Hayvanların Bakımı: 48 tane hayvanın 6 hafta süre ile oda sıcaklığında, 12 saat aydınlık 12 saat karanlığın olduğu, %50 nem oranının sağlandığı fiziki ortamda; standart fare yemi ve musluk suyu ile beslenerek bakılması planlandı. Bir kafese maksimum 4 tane hayvanın konması planlandı (her kafeste aynı sayıda hayvan olmalı). Hayvanlara cerrahi işlem sonrası antibiyotik verilerek 6 hafta süreyle yaşatılması planlandı. Bu sürenin sonunda önce intraperitoneal 50-60 mg/kg ketamine hydrochloride enjeksiyonu ile anestezi uygulanıp daha sonra kalp içine formol enjeksiyonu ile sakrifiye edilmesi planlandı.

Cerrahi işlem: intraperitoneal 80 mg/kg ketamine hydrochloride (Alfasan, Netherlands) ve 5 mg/kg xylazine hydrochloride (Alfasan, Netherlands) enjekte edilerek anestezi uygulandı. Gerektiğinde rapel enjeksiyonların yapılması planlandı. Hayvanın sağ kalçası traş edilerek antiseptik solüsyon (betadine) ile yıkandı. Sağ alt ekstremitede kalça eklemi katlantısını izleyecek şekilde oblik gluteal insizyon yapılıp biseps femoris kasına ulaşıldı. Biseps 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 (anevrizma klip ile 10 sn) maruz bırakılması planlandı.



Resim 3.1. Cilt insizyonu sonrasında kas diseksiyonunun yapılması ve siyatik sinirin izole edilmesi.

Cerrahi işlem süresince EKG kaydı yapılması ve kalp hızının 190-260 arasında tutulması planlandı. Ayrıca bir rektal ısı probu yerleştirilerek ve hayvan deney süresince bir infrared lamba ile ısıtılarak rektal ısı 35,5-37,5 ^{o}C arasında tutulacaktır.

A) Elektrofizyolojik Çalışma:

Çalışmada yer alan her üç gruptan deneklere 6. hafta sonunda elektrofizyolojik testler uygulandı. Deneklere kas gevşetici verilmeden 1mg/kg ketamine verildi. Kayıt için paslanmaz çelik iğne elektrotlar kullanılarak, kas göbeği-tendon ilkesine uygun olarak aktif elektrod gastrokinemus kası içerisine, referans elektrod ise aynı kasın tendonun üzerine yerleştirilmesi planlandı. Toprak elektrod, stimülatör ile aktif elektrot arasına yerleştirilip, Siyatik sinir ‘‘siyatik notch’’ düzeyinde, katod aktif elektroda yakın olacak şekilde yüzeyel stimülatör ile uyarılarak ve siyatik sinir CMAP’ı elde edilecektir. Uyarım 0,2 ms süreli kare dalga uyarımlar ile siyatik siniri supramaksimal olarak uyaracak ancak çevreye yayılmayacak en düşük uyarım şiddetinde (1,5-8mA) gerçekleştirildi. Her iki siyatik sinir (sağ ve sol bacak) için en az üç tekrarlayan genlikte ve morfolojide CMAP elde

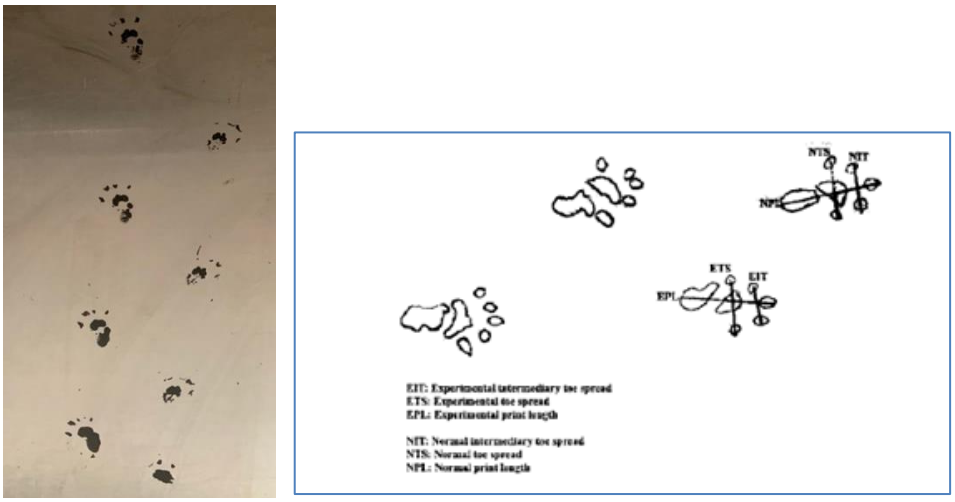
edildikten sonra CMAP negatif tepe genliği ölçülmesi planlandı. Ayrıca sağ siyatik sinir CMAP genliği, sağlam sol tarafın genliğinin yüzdesi ile hesaplanacaktır.



Resim 3.2. EMG kaydı.

B) Fonksiyonel Değerlendirme: 2,4 ve 6.haftalarda yapılır.

Yürüme Analizi: 60x7x20 cm boyutlarında beyaz zeminli yürüme parkuru hazırlanır. Ratların arka ayakları mürekkebe batırılarak parkurda yürümeleri sağlanır. 3. parmakla topuk arasındaki mesafe(PL), 2. Ve 4. Parmaklar arasındaki mesafe (IT), 1. ve 5. Parmaklar arasındaki mesafeler (TS) her iki arka bacaklarda ölçülür- { Normal(N) ve deneysel (E). Siyatik fonksiyonel indeks (SFI) aşağıdaki formül ile hesaplanır.



Resim 3.3. Yürüme analizi.

SFI= |-38.5 (EPL-NPL/NPL) + 109.5 (ETS-NTS/NTS) + 13.3 (EIT-NIT/NIT)-8.8|

SFI normail sinir için 0, total motor kaybı olan sinir için 100 dür. Hasarın derecesine göre aralarda değerler ortaya çıkmaktadır.

C) Histolojik Değerlendirme

Ratlar sakrifiye edildikten sonra siyatik sinirin hasarlı bölgeyi içeren 2 cm lik kısmı çıkarıldı. Hasarlı bölge 72 saat 10% form-aldehyde fikse edilip parafine gömüldü. 5 mm'lik enine kesitler alınıp HE boyandı, ışık mikroskobu ile incelendi. Ayrıca immunhistokimya ile S100 (schwann cell marker), ışık mikroskop ve SEM ile sinirdeki dejenerasyon ve rejenerasyon ayrıntılı bir şekilde görüntülenmesi planlandı. Sinir liflerinin, damarların sayıları, damarsal bölgelerin oranları belirlendi.

D) Biokimyasal Değerlendirme

Periferik siyatik sinir en blok çıkarılarak hasarlanma seviyesindeki bölgesinden kesitler alınıp, spektrofotometrik yöntem ile TAS (total antioksidan seviye), TOS (total oksidan seviye) bakılarak antioksidan etkilerin değerlendirilmesi planlandı.

E) İstatistiksel Değerlendirme

Verilerin tanımlayıcı istatistiklerinde ortalama, standart sapma, medyan en düşük, en yüksek, frekans ve oran değerleri kullanılacaktır. Değişkenlerin dağılımı Kolmogorov Smirnov testi ile ölçülecektir. Nicel bağımsız verilerin analizinde bağımsız örneklem t test, Mann-Whitney U test kullanılacaktır. Nitel bağımsız verilerin analizinde Ki-kare test, Ki-kare test koşulları sağlanmadığında Fisher'in kesin testi kullanılacaktır. Korelasyon analizinde Pearson ve Spearman korelasyon analizi kullanılacaktır. Analizlerde SPSS version 16.0 programı kullanılacaktır. p değeri 0,05 altında anlamlı kabul edilecektir.

4. BULGULAR

1. Fonksiyonel değerlendirme

Tüm gruplarda hasar öncesinde ve takip eden her hafta bir kere olmak üzere yürütme testi yapılmış ve SFI hesaplanmıştır. Fonksiyonel siyatik indeks açısından kontrol grubu ve tedavi grupları değerlendirildiğinde, kontrol grubu ile tedavi grupları arasında istatistiksel olarak belirgin bir fark olduğu saptanmıştır ($p<0,001$).

Levetirasetam 300 mg, Levetirasetam 600 mg tedavi uygulanan gruplarında SFİ değerleri tedavi sürecinde anlamlı artış göstermiştir. Fakat kontrol grubunda anlamlı bir iyileşme gözlenmemiş ($p>0,05$) SFİ değeri düşük düzeyde kalmıştır.

Tablo 4.1. Levetirasetam tedavisinin fonksiyonel siyatik indeks üzerine etkisi.

Tedavi grupları	0	2.Hafta	4.hafta	6.hafta	p
Hasarlı Tedavisiz	0	-78,36±32,68	-75,83±35,29	-73,21±34,17	0,698
Hasarlı Levetirasetam 300 mg	0	-65,59±29,48	-59,92±27,19	-47,13±21,36	0,000
Hasarlı Levetirasetam 300 mg	0	-59,63±21,38	-51,35±19,35	-39,18±18,49	0,000

Paired sample t test

P<0,05

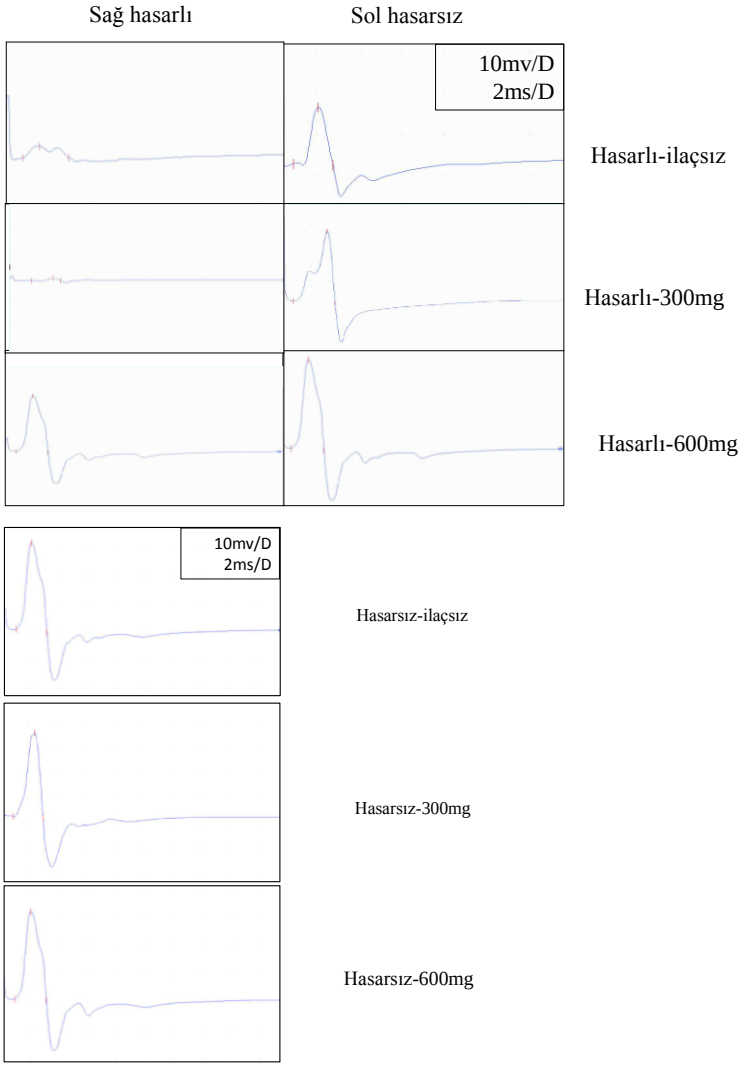
2. Nörofizyolojik değerlendirme

Çalışma kapsamında hasarlı tedavi edilmemiş, hasarlı 300mg LVT tedavisi yapılmış, hasarlı 600mg LVT tedavisi yapılmış gruplardan seçilen 3'er adet deneğe hasar tespiti için EMG uygulaması yapılmıştır. Elde edilen CMAP potansiyellerinin latans (ms) ve amplitüt (mv) değerleri tablo 3'de gösterilmiştir. Deneklerden üçerli örnekler alınması nedeniyle istatistiksel değerlendirme yapılmamıştır. Hasarlı ilaçsız grupta sağda siyatik sinir ile sol siyatik sinir amplitüt karşılaştırması sonucu %89, %97, %80,7 oranında normal tarafa göre CMAP düşüşü tespit edilmiştir. Hasarlı 300mg LVT ile tedavi edilen grupta sağlam tarafa göre %73,7, %51,4, %60,8 oranında CMAP amplitüt düşüşü gözlenmiştir. Hasarlı 600mg LVT ile tedavi verilen grupta ise %89,6, %55,9, %66,3 oranında sola göre sağ siyatik sinirde CMAP amplitütünde düşme saptanmıştır.

Tablo 4.2. Levetirasetam tedavisinin Emg değerleri üzerine etkisi.

	Sağ motor dL (msn)	Sağ amplitüt (mV)	Sol motor dL (msn)	Sol amplitüt (mV)	Sağ-sol amplitüt farkı (mV)	Sağ-sol amplitüt farkı (%)
Lezyonsuz ilaç +	0,95	28,2				
Hasarsız 300-1	0,98	30				
Hasarsız 300_2	1,02	33,1				
Hasarsız 300-3	0,98	31,2				
Hasarsız 600 1	0,97	27,1				
Hasarsız 600_2	0,95	23,3				
Hasarsız_600_3	0,98	30,2				
Hasarlı ilaçsız 1	1,05	3,6	0,84	33,6	30	89
Hasarlı ilaçsız 2	1,07	0,6	0,9	20,3	19,7	97
Hasarlı ilaçsız 3	1,1	3,9	0,98	20,3	16,4	80,7
Hasarlı 300 1	1,57	9	0,8	34,3	25,3	73,7
Hasarlı 300 2	1,5	13,8	0,72	28,4	14,6	51,4
Hasarlı 300 3	1,22	14,6	0,95	37,3	22,7	60,8
Hasarlı 600 1	1,39	3,4	0,9	32,7	29,3	89,6
Hasarlı 600 2	1,03	13,6	0,8	30,9	17,3	55,9
Hasarlı 600 3	0,84	10,1	0,8	30	19,9	66,3

Trase örnekleri



2. Biyokimyasal değerlendirme

Siyatik sinir hasarı yapılmamış ratlar ve siyatik sinir hasarı yapılmış ratlarda oksidatif hasar ve antioksidan durumu değerlendirdiğimiz, Native Tiyol, Total Tiyol,-disulfid, İMA, Albumin, Disulfid/Native tiyol, Disulfid/Total tiyol değerlerini çoklu gruplar analizi ile değerlendirdiğimizde üç grup arasında istatiksel anlamlı bir farklılık olmadığını gözlemledik, $p<0,05$ fakat TAS seviyesi hasarlı grupta anlamlı olarak düşük iken TOS hasarlı grupta anlamlı olarak daha yüksek idi, $p<0,05$

Tablo 4.3. Siyatik sinir hasarlı ve hasarsız grupta biyokimyasal parametreler.

	Hasarsız	Hasarlı	p
	Mean±SD	Mean±SD	
Native Tiyol	255,36±71,23	251,96±82,97	0,213
Total Tiyol	255,85±56,29	245,63±89,36	0,359
Disulfid	10,38±4,35	11,12±4,39	0,845
İMA	0,82±0,09	0,86±0,09	0,536
Albumin	2,85±0,19	2,33±0,17	0,439
Tas	2,89±0,32	2,45±0,11	0,025
Tos	6,78±2,98	7,15±2,62	0,012
Disulfid/Native tiyol	6,02±,89	6,01±1,72	0,236
Disulfid/Total tiyol	5,89±1,83	5,76±1,32	0,136

Sample T Test
$p<0,05$

Çalışmamızda siyatik sinir hasarı yapılmamış ratlarda Levetirasetam verilmemiş kontrol grubu ile Levetirasetam 300 mg ve 600 mg uygulaması yapılmış ratlarda oksidatif hasar ve antioksidan durumu değerlendirdiğimiz, Native Tiyol, Total Tiyol, disulfid, İMA, Albumin, TAS, TOS, Disulfid/Native tiyol, Disulfid/Total tiyol değerlerini çoklu gruplar analizi ile değerlendirdiğimizde üç grup arasında istatiksel anlamlı bir farklılık olmadığını gözlemledik, $p<0,05$.

Tablo 4.4. Levetirasetam tedavisinde biyokimyasal parametrelerin çoklu gruplar analizi.

	Hasarsız Tedavi verilmemiş	Hasarsız Levetirasetam 300 mg	Hasarsız Levetirasetam 600 mg	p
	Mean±SD	Mean±SD	Mean±SD	
Native Tiyol	255,36±71,23	264,96±82,97	244,28±33,62	0,368
Total Tiyol	255,85±56,29	307,63±89,36	270,36±38,73	0,359
Disulfid	10,38±4,35	11,36±5,39	13,27±5,74	0,168
İMA	0,82±0,09	0,76±0,08	0,75±0,06	0,536
Albumin	2,85±0,19	2,93±0,16	2,93±0,16	0,984
Tas	2,89±0,32	2,93±0,16	2,19±0,13	0,216
Tos	6,78±2,98	6,64±2,74	6,64±2,74	0,365
Disulfid/Native tiyol	6,02±0,89	6,00±1,79	5,39±2,04	0,697
Disulfid/Total tiyol	5,89±1,83	5,66±1,52	5,81±1,63	0,098

ANOVA Test
$p<0,05$

Çalışmamızda siyatik sinir hasarı yapılmış ratlarda Levetirasetam verilmemiş kontrol grubu ile Levetirasetam 300 mg ve 600 mg uygulaması yapılmış ratlarda oksidatif hasar ve antioksidan durumu değerlendirdiğimizde, Oksidatif stres düzeyi ile ilişkili olan Native Tiyol, Total Tiyol değerlerini anlamlı olarak Levetirasetam verilen gruplarda doz bağımlı olarak daha düşük gözlemledik, $p<0,05$.

Oksidatif tarafa kaymayı gösteren Disulfid/Total tiyol Disulfid/Native tiyol ve iskemi modifiye albümin düzeyleri kontrol grubu olan hasarlı tedavi verilmemiş grupta anlamlı olarak yüksek bulundu, $p<0,05$. Albumin düzeyleri ilaç tedavisi alan gruplarda dozdan bağımsız olarak daha yüksek idi.

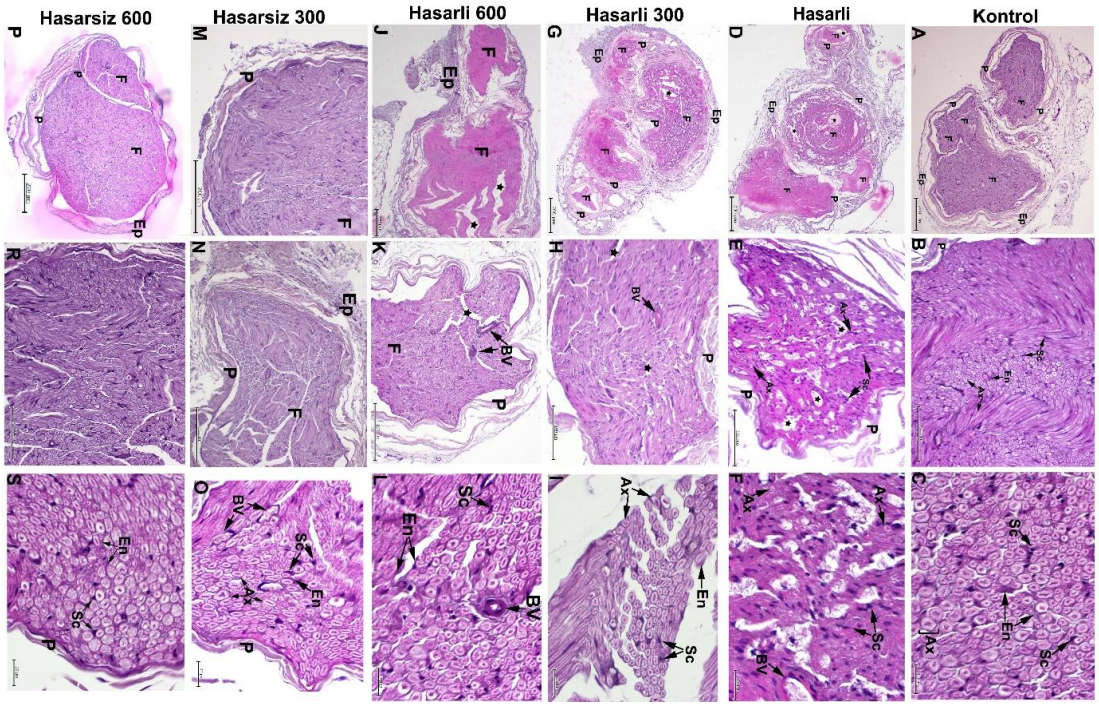
Oksidatif hasarın genel durumu hakkında bilgi veren TAS, TOS seviyeleri ilaç tedavisi alan gruplarda kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha düşük idi, $p<0,05$.

Tablo 4.5. Levetirasetam tedavisinde biyokimyasal parametrelerin çoklu gruplar analizi.

	Hasarlı Tedavi verilmemiş	Hasarlı Levetirasetam 300 mg	Hasarsız Levetirasetam 600 mg	p
	Mean±SD	Mean±SD	Mean±SD	
Native Tiyol	251,96±82,97	261,25±58,23	273,28±33,62	0,001^^
Total Tiyol	245,63±89,36	258,23±48,19	269,55±29,87	0,016^^
Disulfid	11,12±4,39	10,28±6,13	10,18±6,25	0,002^^
İMA	0,86±0,09	0,72±0,08	0,67±0,06	0,001^^
Albumin	2,33±0,17	2,63±0,14	2,73±0,15	0,000^
Tas	2,45±0,11	2,83±0,16	2,99±0,14	0,001^^
Tos	7,15±2,62	7,04±2,12	6,92±2,85	0,000^^
Disulfid/Native tiyol	6,01±1,72	5,85±1,82	5,73±2,04	0,001^^
Disulfid/Total tiyol	5,76±1,32	4,86±1,53	5,01±1,23	0,001^^

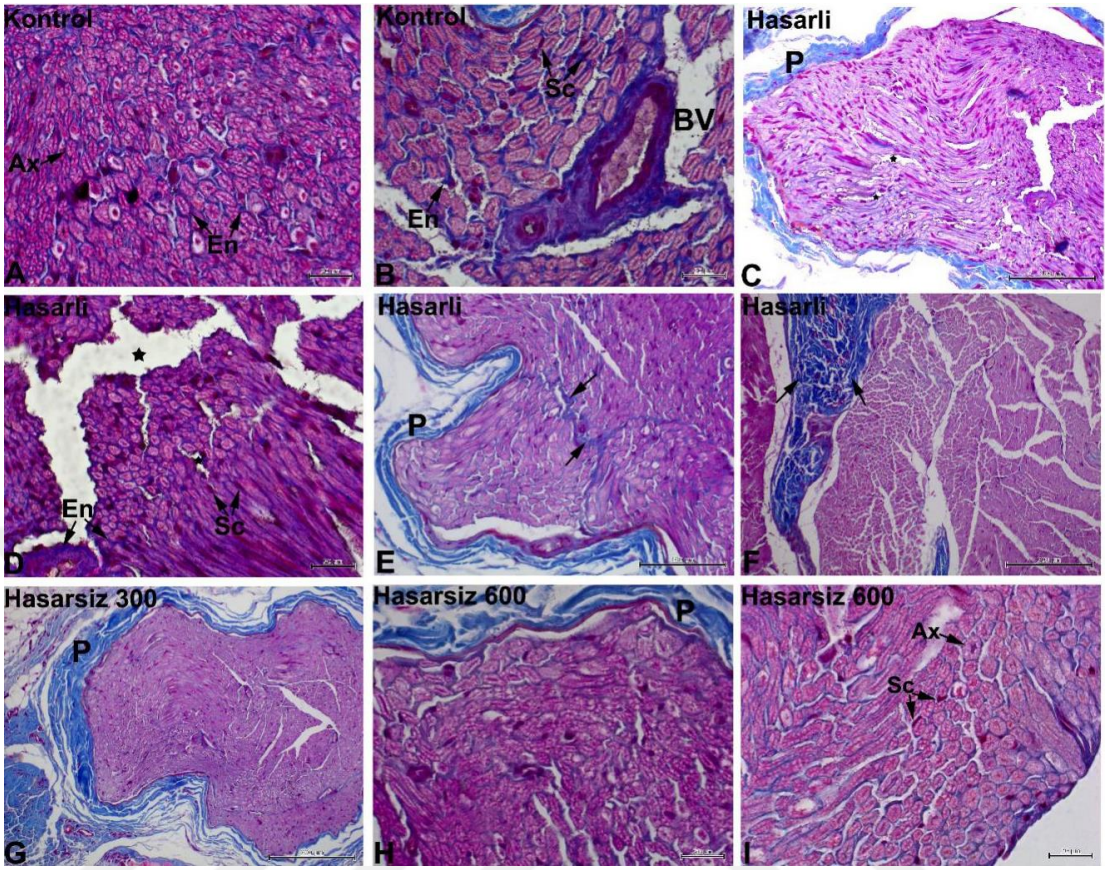
ANOVA Test
P<0,05
^^ Tüm gruplar arasında anlamlı fark var
^ Grup 2 ve Grup 3 arasında fark yok fakat her iki grup Grup 1 den anlamlı olarak farklı

Composite HE

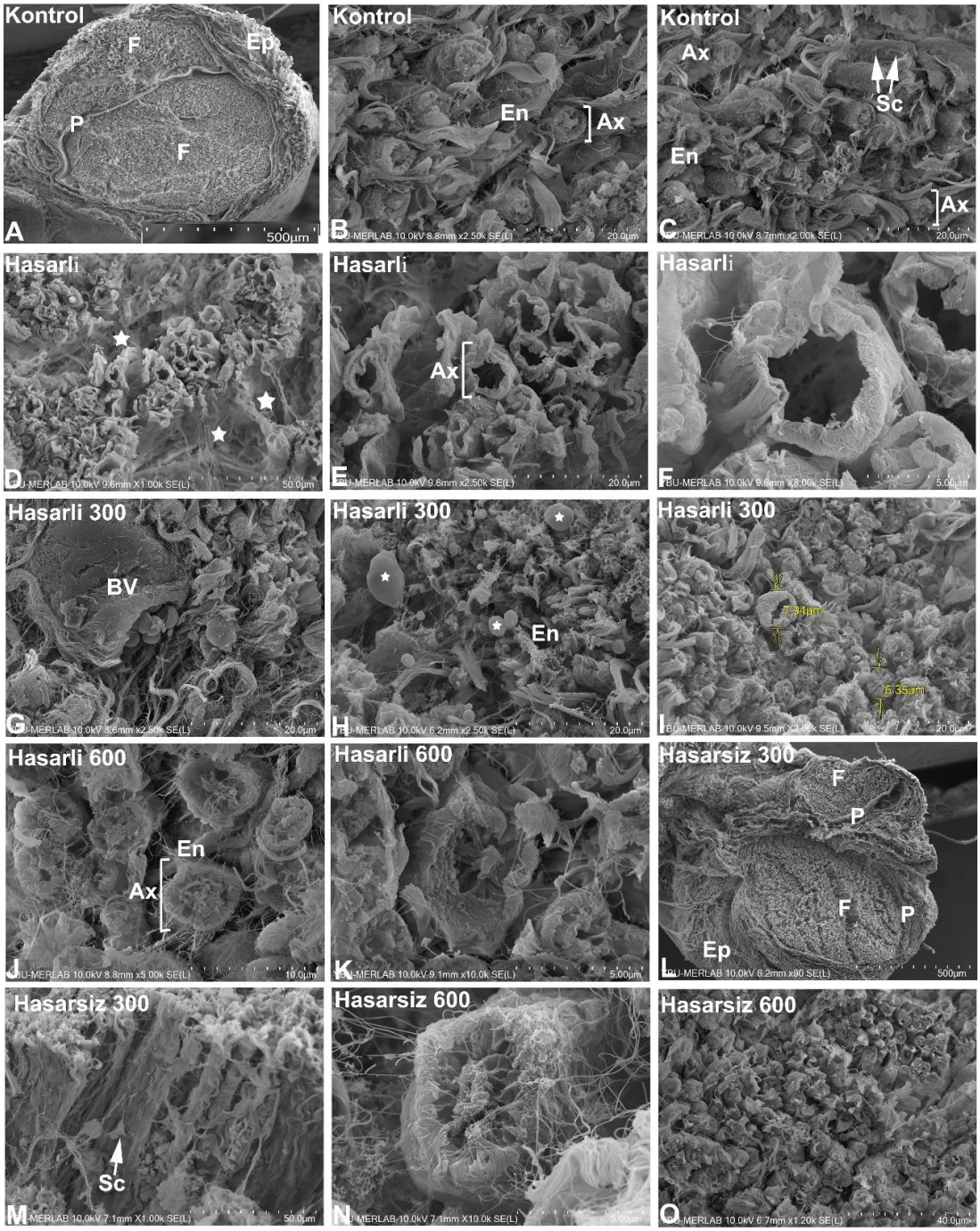


Şekil 4.1. Sıçanlara ait Kontrol (A-C), Hasarlı (D-F), Hasarlı ve ilaç uygulanmış 300 (G-I), Hasarlı ve ilaç uygulanmış 600 (J-K), Hasarsız 300 (L-M) ve Hasarsız 600 (N-0) gruplarında siyatik sinirin HE (Hematoksilen-Eozin) ile boyanmış ışık mikroskop görüntüleri.

Composite mallory trikrom



Şekil 4.2. Sıçanlara ait Kontrol (A-C), Hasarlı (D-F), Hasarlı ve ilaç uygulanmış 300 (G-I), Hasarlı ve ilaç uygulanmış 600 (J-K), Hasarsız 300 (L-M) ve Hasarsız 600 (N-0) gruplarında siyatik sinirin mallory-trikrom ile boyanmış ışık mikroskop görüntüleri.



Şekil 4.3. Sıçanlara ait Kontrol (A-C), Hasarlı (D-F), Hasarlı ve ilaç uygulanmış 300 (G-I), Hasarlı ve ilaç uygulanmış 600 (J-K), Hasarsız 300 (L-M) ve Hasarsız 600 (N-0) gruplarında siyatik sinirin SEM (Scanning Electron Microscopy: Taramalı Elektron Mikroskobisi) görüntüleri.

A-C: Sıçan siyatik sinir kesitlerinde düzenli bağ dokusu kılıfları perinöryum (P), fasikülleri (F) saran epinöryum (Ep) ve tek bir aksonu (Ax) saran endonöryum (En) izlenmektedir. Akson etrafındaki Schwan hücreleri (Sc) izlenmektedir. D-F: Siyatik sinir hasarı sonucu, sinir fasikülleri arasında nöral hücre kayıpları

saptanmıştır. Akson (Ax) sayısında belirgin azalma, endonöryumda artış saptanmıştır. Normalde araba tekerleği görünümlü akson yapısında defekler izlenmiş ve akson iç kısımlarında boşluklar gözlenmiştir. Endonöryum içinde kan damarlarında (BV) artış izlenmektedir. G-I: Siyatik sinir hasarı sonrası sonrası 300 mgr ilaç uygulanan sıçanların sinir doku kesitlerinde bağ doku kılıflarında ve aksonlarda kısmi rejenerasyon izlenmektedir. Kan damarları (BV) ve endöneryum içinde kan hücreleri (yıldızlar) belirlenmiştir. Akson çaplarında heterojen bir dağılım izlenmiştir. Normal boyutlarda (6-6,5 mikron) aksonlar çoğunlukta iken, henüz tam rejenere olamayan sinir dokusu içinde daha büyük çaplı aksonlara da rastlanmaktadır. J-K: Siyatik sinir hasarı sonrası sonrası 600 mgr ilaç uygulanan sıçanların sinir doku kesitlerinde, kontrole yakın sinir dokuda rejenerasyon saptanmıştır. Akson morfolojilerinde anlamlı derecede iyileşmeler saptanmıştır. L-O: Sinir doku kesitlerinde histolojik parametrelerde kontrol kesitlerle karşılaştırıldığında farklılık izlenmemiştir. Schwan hücreleri (M'de) ve büyütülmüş tek bir akson yapısı (N'de) P: Perinöryum, Ep: Epinöryum, En: Endöneryum Ax: Akson, F: Fasikül, BV: Kan damarı, Sc: Schwan hücresi. Fotolara ait büyütmeler her bir şeklin altında belirtilmiştir.

5. TARTIŞMA

Teknolojinin gelişmesi insanlara fayda sağlamakla beraber, özellikle ev ve iş kazalarına bağlı travmalar hala önemli bir sorundur. Travmalar, acil servis başvurularının hala önemli bir nedenidir. Periferik sinirler, fizyolojik özellikleri nedeniyle yaralanmaya yatkındırlar. Tümoral, traksiyon yaralanmaları, iatrojenik yaralanmalar, enfeksiyonlar, tuzak nöropatiler genetik, toksik ve metabolik hastalıklarla beraber olduğu kadar, travmatik etkenlere bağlı yaralanmalarda sıklıkla karşımıza çıkabilir (177). Yaygın olarak görülmekte olan periferik sinir yaralanmalarında çok farklı tedaviler kullanılmaktadır.

Çalışmamızda hasarlı grup tedavi alıp almamaya göre kıyaslandığında doz bağımlı olarak LVT tedavisi alan ratlarda fonksiyonel siyatik indeks değerlerinde anlamlı düzelme olduğunu geçen haftalar içinde tedavi verilmeyen grupta ise bir iyileşme olmadığını; sinir hasarı üzerine oksidatif hasarı düzenlemede etkili olduğunu ve bu bulguların Native Tiyol, Total Tiyol, disulfid, İMA, Albumin, TAS, TOS, Disulfid/Native tiyol, Disulfid/Total tiyol değerleri üzerinde anlamlı farklılık oluşması ile paralel olduğunu gözlemledik.

Elektrofizyolojik değerlendirmeye denek gruplarından üçer örnek alınarak yapılmış olması nedeniyle istatistiksel sonuç verilememesine rağmen aksonal hasarlanmanın değerlendirilmesi sağlam ve hasarlı siyatik sinir CMAP amplitüt ölçümü karşılaştırması ile fikir vermektedir. Elde edilen nörofizyolojik potansiyelden CMAP amplitüt değerlerinin aksonal hasarlanmanın direkt göstergesi olduğu bilinmektedir (152).

Nörofizyolojik olarak hasarlı LVT ile tedavi edilmemiş olan denek gruplarında siyatik sinirin hasarlı (sağ) ve sağlam (sol) tarafla karşılaştırma CMAP amplitüt düşme oranı; LVT ile tedavi edilmiş deneklerde hasarlı denek grubuna göre daha yüksektir. LVT ile tedavi edilen gruplarda aksonal hasarın, tedavi edilmeyen grupta daha az olduğu dikkati çekmektedir.

Periferik sinir hasarları: işlevsel fonksiyonlara zarar veren, santral sinir sitemin travmalarından farklı olarak daha yüksek oranda iyileşmenin mümkün olduğu durumları içerir (152). Sinir sistemi hasarları ile ilgili çalışmalar tarihte sinir hasarının nelerden kaynaklandığı, nasıl sonuçlara yol açtığı histolojik bulgularının

neler olduğundan, günümüzde sinir dokusunun iyileşme kabiliyetinin arttırılmasına doğru değişmiştir (153). Siyatik sinir lezyonlarının genel olarak en sık nedeni travma olarak bilinmekle birlikte, kalça bölgesinde intramuskuler enjeksiyonlar, kesici travma, ve sinir kompresyonu en sık nedenler arasında yer almaktadır. Sinir siteminin vaskuler yapılarla yakın ilişkisi nedeni ile vaskuler travma ve veya sinir dokusunu besleyen damar ağını içeren patolojiler sinir sitemi patolojilerinde yakın rol almaktadır (31).

Doku travması sonrasında gelişen hipoksik süreç serbest radikal oluşumu, inflamasyon kaskadı apopitotik hücre hasarının ortak yolaklarını oluştururlar (154). Oksidatif stress hücresel bir çok savunma mekanizması ile dengelenmeye çalışılmakta bu dengenin bozulması ile yıkıcı süreç başlamaktadır (155). Serbest radikaller, vasküler ve nöronal yapılarda lipid peroksidasyonunu başlatırlar. Lipid peroksidasyonu neticesinde oluşan lipid radikalleri, serbest radikaller ve oksihemoglobin hücre membran yapısının bozulmasına hücrenin membran devamlılığın sağlayan iyon pompalarında bozulmaya hücre içi kalsiyum birikimine neden olur. Hücre içi kalsiyum birikmesi hücresel programlı ölüm sürecinin başlamasına da neden olur. Kalsiyumun sitozolik birikimi, nitrik oksit dahil serbest radikallere maruz kalma, demir birikimine bağlı toksik etkiler ve mitokondrial disfonksiyon gibi başlangıçtaki hasarı devamlı hale getirerek kısır bir döngü oluşturmakta ve bu nedenle periferik sinir hasarına neden olan akut etkinin tedavisi dışında apoptoz sürecinin de baskılanması gerekmektedir (156).

Hücre içi kalsiyum dengesini değiştiren her hadise sonuçta hücre hasarına yol açacaktır (157). Çalışmamızda temel hipotezimiz bir antiepileptik olan Levetirasetam'ınyüksek voltajlı N tip kalsiyum kanallarını bloke etmesidir (158). Hücresel düzeyde hem hipoksi hem de reaktif oksijen ürünlerinin ortaya çıkarak yarattığı hasar mekanizmasının durdurulması elbette bu süreçlerin biyokimyasal sonuçlarını da etkileyecektir.

Levetirasetam'ın nöral protektif etkisi üzerine yapılan çok sayıda çalışma mevcuttur. Stettner ve ark. LVT tedavisinin nöron hücre hasarında rol alan glutamat seviyesinde anlamlı azalmaya yol açtığı ve bu etkisi ile iskemik fokal nöral hasarı azalttığını göstermişlerdir (159). Eyal ve ark. LEV tedavisinde oksidatif hasarı ve sinir sistemi rejenerasyonunda yeni mekanizmaların mevcut olduğunu

belirtmişlerdir. Çalışmalarında LEV tedavisinin lipopolisakkarit (LPS) aracılı hücre hasarını, TNF-alfa matrix metalloproteinase 9 (MMP-9), ve caspase 6 seviyesinde azalma ile antioksidatif etkilerinin olduğunu belirtmişlerdir (132).

Histonlar, DNA'nın daha kompakt halde kalmasını sağlayan, DNA üzerinde dizilmiş inci taneleri gibi duran oktamerlerden oluşur. Histonun amino terminalleri, lizin asetilasyonu ya da lizin ve arjinin metilasyonu, serine fosfarilasyonu ya da lizin ubikuitasyonuna maruz kalabilir (130). Histon asetilasyonunu histon deasetilazlar (HDACs) ya da histon asetil transferazlar (HATs) belirler. Kromatin transkripsiyonunun olması için dinamik histon asetilasyonu gereklidir ve birkaç dakikalık yarılanma ömrü vardır. Kromatinin histon asetilasyonu ile açılması, genin promoter bölgelerinin açılarak transkripsiyon faktörlerinin görevini yapması sağlar. Böylece rejeneratif süreçte hücrelerin belli bir sırayla rejenerasyona katılmaları sağlanır. HDAC inhibitörleri hücre bölünmesi, apoptoz süreçleri üzerinde olumlu etkileri nedeni ile spinal musküler atrofi, Alzheimer hastalığı, travmatik sinir hasarı tedavisine yönelik güncel olarak araştırılan ilaçlardır (160). Hanon ve ark LEV ın nöroprotektif etki mekanizmalarından birinin de HDAC inhibisyonu ile olabileceğini belirtmişlerdir (161). Stepanovic ve ark periferal hiperaljezide antiinflamatuar etki ile LEV tedavisinin ağrı semptomlarında etkili olabileciğini belirtmişlerdir. Siyatik sinir hasarında LVT tedavisinin etkisini araştıran sınırlı sayıda çalışma mevcuttur. Reba ve ark diabetik fare modelinde LVT ve karbamazepin tedavisinin spinal mikroglia hasarı ve astrositler üzerinde olumlu etkisinin olduğunu, LVT ile siyatik sinir hasarında tedavi başarısının olabileceğini belirtmişlerdir (163). Güven ve ark 2006 yılında yaptıkları fare siyatik sinir hasarı deney modelinde LEV tedavisinin yüksek dozlarda bile etkili olmadığını belirtmişlerdir (164). Buna karşın Stettner ve ark ise 2011 yılında yaptıkları çalışmada LEV tedavisinin periferik sinir hasarında düzenleme yapabildiğini belirtmişlerdir (159).-Erbaş ve ark diabetik rat modelinde gelişen periferal sinir hasarında LVT tedavisinin sinir rejenerasyonuna etkili olduğunu belirtmişlerdir.

Çalışmamızda LVT'ın antioksidan etki ile sinir hasarında düzelme yapabileceiğinin hipotezini araştırdık. Bu araştırma protokolünde literatürde henüz bulunmayan LVT Tiyol-Disulfid dengesini, İskemi Modifiye Albumin ve Toplam oksidatif durumun göstergesi olan TAS TOS düzeylerini inceledik.

Tiyol; hücrelerde herhangi bir oksidatif stres durumunun oluşumunu önlemede kritik bir role sahip sülfidril (-SH) grubu içeren organik bir bileşiktir en önemli tiyol bileşiklerinden biri de Glutatiyon ailesidir, Glutatiyon Peroksidaz (GSHPx) Tiyol grupları, enzimatik reaksiyonlar aracılığıyla ve serbest radikalleri yakalamak suretiyle görev yapan hücresel antioksidanlardır. Proteinlerdeki sülfür içeren aminoasitlerin (sistein, metyonin) tiyol grupları ROT'un primer hedef noktasıdır (165). ROT ile ortamda bulunan tiyol grupları oksitlenerek reversible disülfid bağlarına dönüşür. Bu dönüşüm radikal aracılı protein oksidasyonun en erken belirtisidir. Plazma tiyol havuzunun çok büyük bir kısmı temel olarak albüminden oluşmaktadır (166). Proteinlerin tiyol grupları düşük molekül ağırlıklı bileşiklerin tiyol grupları oksidatif ürünler ile oksitlenerek tersinir disülfid bağ yapılarına dönüşürler. Oluşan disülfid bağ yapıları tekrar tiyol gruplarına redüklenebilir ve böylece tiyol disülfid dengesi sürdürülür. Tiyol disülfit denge ölçümleri; Native Tiyol [-SH], Dinamik Disülfid [-S-S-], Toplam Tiyol [(-SH)+(-S-S-)] düzeylerinin Dinamik "-SH/-S-S-" Homeostazisinin değerlendirilmesinde kullanılır (167).

Tiyol havuzunun önemli bileşenlerinden bir olan albumunin iskemik hasar sonucu oluşan patolojik ürününe **İskemik Modifiye Albümin** denilmektedir. Serbest radikal hasarı, enerji bağlı membran harabiyeti, serbest demir ve bakıra maruz kalma, asidoz ve hipoksi gibi durumlarda albuminin N terminal ucu modifiye olarak Co+2, Ni+2, Cu+2 gibi geçişli metalleri bağlama kapasitesi azalır. Albuminin bu modifiye şekli iskemi modifiye albumin (İMA) olarak adlandırılır ve oksidatif stresin önemli bileşenlerinden biridir (168).

Scheid ve ark siatik sinir hasarında hücresel düzeyde gelişen oksidatif hasarı göstermişlerdir (169). Çalışmamızda literatürle uyumlu olarak travmatik sinir hasrı oluşturulan ratlarda siyatik sinir hasarı yapılmamış ratlara göre TAS ve TOS seviyesi anlamlı olarak daha yüksek idi. Fakat Native Tiyol, Total Tiyol, disulfid, İMA, Albumin, Disulfid/Native tiyol, Disulfid/Total tiyol değerlerinin iki grup arasında istatiksel anlamlı bir farklılık olmadığını gözlemledik.

Travmaya uğramamış ratlarda ilaç tedavisi verilmesi ile oksidatif düzeylerde değişiklik olup olmadığını inceledik. Amacımız LVT'ın kontrol grubunda ilaç bağımlı oksidatif ek yük oluşturup oluşturmadığını ve veya antioksidan etkisinin

olup olmadığını araştırmaktı. LVT verilmemiş kontrol grubu ile LVT 300 mg ve 600 mg uygulaması yapılmış ratlarda oksidatif hasar ve antioksidan durumu değerlendirdiğimiz, Native Tiyol, Total Tiyol, disulfid, İMA, Albumin, TAS, TOS, Disulfid/Native tiyol, Disulfid/Total tiyol değerlerini çoklu gruplar analizi ile değerlendirdiğimizde üç grup arasında istatiksel anlamlı bir farklılık olmadığını gözlemledik.

LVT verilmemiş kontrol grubu ile LVT 300 mg ve 600 mg uygulaması yapılmış ratlarda oksidatif hasar ve antioksidan durumu değerlendirdiğimizde, Oksidatif stres düzeyi ile ilişkili olan Native Tiyol, Total Tiyol değerlerini anlamlı olarak LVT verilen gruplarda doz bağımlı olarak daha düşük gözlemledik. Oksidatif tarafa kaymayı gösteren Disulfid/Total tiyol Disulfid/Native tiyol ve iskemi modifiye albümin düzeyleri kontrol grubu olan hasarlı tedavi verilmemiş grupta anlamlı olarak yüksek bulundu, Albumin düzeyleri ilaç tedavisi alan gruplarda dozdan bağımsız olarak daha yüksek idi. Bildiğimiz kadarı ile tiyol disuldid dengesini ile Levetirasetam ilişkisini ilk kez inceleyen rat siyatik sinir hasarı modeli çalışmamızda sinir hasarı üzerine oksidatif hasarı düzenlemede etkili olduğunu gösterdik. Sarangi ve ark LVT'ın oksidatif stress düzeyinde olumlu etkileri olduğunu göstermiştir (170). de Albuquerque Oliveira fare beyinlerinde oluşan iskemik hasar sonrası gelişen oksidatif stres hasarını LVT'ın engellediğini göstermiştir (171). Erbaş ve ark LVT yüksek voltajlı N tip kalsiyum kanallarını bloke etmesi ile nöoroprotektif etkisinin bilindiğini, ayrıca periferik sinir hücre membranı lipid peroksidasyonunda azalma nedeni ile hücre canlılığının korunmasına etkisi olduğunu belirtmişlerdir (172). Komur ve ark ise hipoksik iskemik ensefalopatide LVT'ın antioksidan Glutatiyon Peroksidaz ve SOD enzim seviyesinde artışa yol açtığı ve hücre hasarında anlamlı azalmaya yol açtığı göstermişlerdir (173). Çalışmamız LVT'ın antioksidan etkisini literatürle uyumlu olarak göstermiş ve daha yenilikçi olarak tiyol disulfid dengesi ile bu etkiyi oluşturduğunu göstermiş olduk.

Çalışmamızda LVT tedavisinin hasarlı sinir histolojisinde değişiklik yapıp yapmadığını inceledik. Strasser ve ark LVT tedavisinin hipoksi ve hipotermi ile oluşturulan fare sinir hasarı modelinde histolojik düzeyde anlamlı iyileşmeye yol açtığını göstermişlerdir (174). 300 mgr ilaç uygulanan sıçanların sinir doku kesitlerinde bağ doku kılıflarında ve aksonlarda kısmi rejenerasyon izlenmekte 600

mgr ilaç uygulanan sıçanların sinir doku kesitlerinde, kontrole yakın sinir dokuda rejenerasyon saptandı. Akson morfolojilerinde anlamlı derecede iyileşmeler saptanmıştır. Hasar yapılmayan gruplarda ilaç dozundan bağımsız olarak sinir üzerinde herhangi bir etki saptanmadı. LVT'ın sağlıklı sinir sistemi üzerine patolojik etkisinin olmadığı hasarlı dokularda ise doz bağımlı olarak anlamlı iyileşmeye yol açtığını gözlemledik.

Klinik çalışmalarda elbette en önemli kanıt hastalığın tedavisinde başarının semptomatik düzeyde gösterilmesidir. Hücresel düzeyde ve veya histolojik düzeyde anlamlı düzelme olsa bile klinik anlamda düzelmeye eşlik etmesi beklenmektedir. Periferik sinir rejenerasyonunun değerlendirilmesinde elektrofizyolojik, morfolojik ve histolojik çalışmalar yapılmıştır ve fonksiyonel iyileşmenin histolojik değerlendirme ile uyumlu olabileceği gösterilmiştir (175). 1982 yılında ilk kez Medinaceli ve ark tarafından tanımlanan "fonksiyonel siyatik indeks", sinir iyileşmesinin fonksiyonel olarak değerlendirilmesinde kullanılan bir yöntem olmuştur (176). Çalışmamızda hasarlı grup tedavi alıp almamaya göre kıyaslandığında doz bağımlı olarak LVT tedavisi alan ratlarda fonksiyonel siyatik indeks değerlerinde anlamlı düzelme olduğunu geçen haftalar içinde tedavi verilmeyen grupta ise bir iyileşme olmadığını gözlemledik.

6. SONUÇ

Çalışmamızda, periferik sinir yaralanması sonrasında farklı dozlarda LVT tedavisi verilen ratlarda fonksiyonel siyatik indeks değerlerinde anlamlı düzelme olduğunu tedavi verilmeyen grupta ise bir iyileşme olmadığı değerlendirildi. Ayrıca LVT'ın sinir hasarı üzerine oksidatif hasarı düzenlemede etkili olduğu görüldü. Native Tiyol, Total Tiyol değerlerini anlamlı olarak LVT verilen gruplarda doz bağımlı olarak daha düşük olduğu götserildi. Oksidatif tarafa kaymayı gösteren Disulfid/Total tiyol Disulfid/Native tiyol ve iskemi modifiye albümin düzeyleri kontrol grubu olan hasarlı tedavi verilmemiş grupta anlamlı olarak yüksek bulunduğu izlendi. LVT ile tedavi edilmiş deneklerde CMAP değerleri hasarlı rat grubuna göre daha yüksektir. Histopatoloji ve elektron mikroskobisi sonuçları değerlendirildiğinde; deney gruplarında kontrol grubuna oranla LVT ile tedavi edilen gruplarda aksonal hasarın, tedavi edilmeyen grupta daha az olduğu dikkati çekmektedir.

Periferik sinir iyileşmesinde LVT'ın etkilerinin; ayrıntılı şekilde elde edilebilecek verileri, mekanizmaları ortaya koyacak ileri düzeylerde ve sinir rejenerasyonun da gelişmiş modellerle karşılaştırmalı çalışmalara ihtiyacı vardır.

7. KAYNAKÇA

1. Brull, R., Hadzic, A., Reina, M. A., & Barrington, M. J. (2015). Pathophysiology and etiology of nerve injury following peripheral nerve blockade. Regional Anesthesia & Pain Medicine, 40(5), 479-490.

2. McAllister RM, Gilbert SE, Calder JS, Smith PJ (1996) The epidemiologyand management of upper limb peripheral nerve injuries in modernpractice. J Hand Surg [Br] 21: 4-13.

3. Rosberg HE, Carlsson KS, Hojgard S, Lindgren B, Lundborg G, Dahlin LB(2005) Injury to the human median and ulnar nerves in the forearm--analysis of costs for treatment and rehabilitation of 69 patients in southernSweden. J Hand Surg [Br] 30: 35-39.

4. Jaquet JB, Luijsterburg AJ, Kalmijn S, Kuypers PD, Hofman A, Hovius SE(2001) Median, ulnar, and combined median-ulnar nerve injuries:functional outcome and return to productivity. J Trauma 51: 687-692.

5. Lundborg G, Rosen B (2007) Hand function after nerve repair. ActaPhysiol (Oxf) 189: 207-217.

6. Dahlin, L. B. (2008). Techniques of peripheral nerve repair. Scandinavian Journal of Surgery, 97(4), 310-316.

7. Robinson, L. R. (2000). Traumatic injury to peripheral nerves. Muscle & Nerve: Official Journal of the American Association of Electrodiagnostic Medicine, 23(6), 863-873.

8. Fitzgerald, M., & McKelvey, R. (2016). Nerve injury and neuropathic pain—a question of age. Experimental neurology, 275, 296-302.

9. Lukyanetz, E. A., Shkryl, V. M., & Kostyuk, P. G. (2002). Selective blockade of N-type calcium channels by levetiracetam. Epilepsia, 43(1), 9-18.

10. "Levetiracetam Monograph for Professionals". Drugs.com. AHFS.Erişim tarihi: 14 Mart 2019.

11. British Medical Association, Joint Formulary Committee (Great Britain), & Pharmaceutical Society of Great Britain. (2018). British national formulary (No. 45). Pharmaceutical Pr, 319.

12. Medical Expenditure Panel Survey (MEPS) (2007-2017). Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ), Rockville, MD.

13. Ardid, D., Lamberty, Y., Alloui, A., Coudore-Civiale, M. A., Klitgaard, H., & Eschalier, A. (2003). Antihyperalgesic effect of levetiracetam in neuropathic pain models in rats. European journal of pharmacology, 473(1), 27-33.

14. Beyreuther, B., Callizot, N., & Stöhr, T. (2006). Antinociceptive efficacy of lacosamide in a rat model for painful diabetic neuropathy. European journal of pharmacology, 539(1-2), 64-70.

15. Ozcan, M., Ayar, A., Canpolat, S., & Kutlu, S. (2008). Antinociceptive efficacy of levetiracetam in a mice model for painful diabetic neuropathy. Acta anaesthesiologica scandinavica, 52(7), 926-930.

16. Enggaard, T. P., Klitgaard, N. A., & Sindrup, S. H. (2006). Specific effect of levetiracetam in experimental human pain models. European Journal of Pain, 10(3), 193-193.

17. Rowbotham, M. C., Manville, N. S., & Ren, J. (2003). Pilot tolerability and effectiveness study of levetiracetam for postherpetic neuralgia. Neurology, 61(6), 866-867.

18. Price, M. J. (2004). Levetiracetam in the treatment of neuropathic pain: three case studies. The Clinical journal of pain, 20(1), 33-36.

19. Dunteman, E. D. (2005). Levetiracetam as an adjunctive analgesic in neoplastic plexopathies: case series and commentary. Journal of pain & palliative care pharmacotherapy, 19(1), 35-43.

20. Hawker, K., Frohman, E., & Racke, M. (2003). Levetiracetam for phasic spasticity in multiple sclerosis. Archives of neurology, 60(12), 1772-1774.

21. Mizisin, A. P., & Weerasuriya, A. (2011). Homeostatic regulation of the endoneurial microenvironment during development, aging and in response to trauma, disease and toxic insult. Acta neuropathologica, 121(3), 291-312.

22. Rigoard, P., Buffenoir, K., Wager, M., Bauche, S., Giot, J. P., Robert, R., & Lapierre, F. (2009). Organisation anatomique et physiologique du nerf périphérique. Neurochirurgie, 55, S3-S12.

23. Kevenaar, J. T., & Hoogenraad, C. C. (2015). The axonal cytoskeleton: from organization to function. Frontiers in molecular neuroscience, 8, 44.

24. Pereira, J. A., Lebrun-Julien, F., & Suter, U. (2012). Molecular mechanisms regulating myelination in the peripheral nervous system. Trends in neurosciences, 35(2), 123-134.

25. Zhao, L., & Zheng, Y. (2010). Correlation and toxicological significance between myelin protein zero and peripheral nerve disease. Wei sheng yan jiu= Journal of hygiene research, 39(5), 635-638.

26. Weerasuriya, A., & Mizisin, A. P. (2011). The blood-nerve barrier: structure and functional significance. In The blood-brain and other neural barriers (pp. 149-173). Humana Press.

27. Grinsell, D., & Keating, C. P. (2014). Peripheral nerve reconstruction after injury: a review of clinical and experimental therapies. BioMed research international, 2014.

28. Seddighi, A., Nikouei, A., Seddighi, A. S., Zali, A. R., Tabatabaei, S. M., Sheykhi, A. R., ... & Naeimian, S. (2016). Peripheral nerve injury: a review article. International Clinical Neuroscience Journal, 3(1), 1-6.

29. Shapira, Y., & Midha, R. (2017). Pathophysiology of surgical nerve disorders. Youmans and Winn Neurological Surgery, ed, 7, 1966-1977.

30. Seddon, H. J. (1943). Three types of nerve injury. Brain, 66(4), 237-288.

31. Burnett, M. G., & Zager, E. L. (2004). Pathophysiology of peripheral nerve injury: a brief review. Neurosurgical focus, 16(5), 1-7.

32. Campbell, W. W. (2008). Evaluation and management of peripheral nerve injury. Clinical neurophysiology, 119(9), 1951-1965.

33. Mackinnon, S. E., & Dellon, A. L. (1988). Classification of nerve injuries as the basis of treatment. Surgery of the Peripheral Nerve. New York: Thieme Medical Publishers, 35-63.

34. Alvites, R., Rita Caseiro, A., Santos Pedrosa, S., Vieira Branquinho, M., Ronchi, G., Geuna, S., ... & Colette Maurício, A. (2018). Peripheral nerve injury and axonotmesis: State of the art and recent advances. Cogent Medicine, 5(1), 1466404.

35. Kobayashi, J., Mackinnon, S. E., Langer, J. C., Hertl, M. C., Hunter, D. A., & Tarasidis, G. (1997). The effect of ammonium sulfate injection on peripheral nerve. Journal of reconstructive microsurgery, 13(06), 389-396.

36. Kurtoglu, Z., Ozturk, A. H., Bagdatoglu, C., Polat, G., Aktekin, M., Uzmansel, D., ... & Sargon, M. (2005). Effects of trapidil after crush injury in peripheral nerve. Acta Medica Okayama, 59(2), 37-44.

37. Cheng, K. I., Wang, H. C., Wu, Y. C., Tseng, K. Y., Chuang, Y. T., Chou, C. W., ... & Lai, C. S. (2016). Sciatic Nerve Intrafascicular Lidocaine Injection-induced Peripheral Neuropathic Pain. The Clinical journal of pain, 32(6), 513-521.

38. Lim, K. H., Connolly, M., Rose, D., Siegman, F., Jacobowitz, I., Acinapura, A., & Cunningham, J. N. (1986). Prevention of reperfusion injury of the ischemic spinal cord: use of recombinant superoxide dismutase. . basım yeri bilinmiyor : The Annals of thoracic surgery, 42(3), 282-286.

39. Zimmerman, B. J., & Granger, D. N. (1994). Mechanisms of reperfusion injury. The American journal of the medical sciences, 307(4), 284-292.

40. Shokouhi, G., Hadidchi, S., Ghorbanihaghjo, A., Rahbani-Noubar, M., Panahi, S., Forouzanfar, M., ... & Mesgariet, F. M. (2005). Neuroprotective effect of ascorbic acid in experimental blunt sciatic nerve injury in rats. . basım yeri bilinmiyor : The Internet Journal of Nutrition and Wellness, 1(2), 1-5.

41. Senoglu, M., Nacitarhan, V., Kurutas, E. B., Senoglu, N., Altun, I., Atli, Y., & Ozbag, D. (2009). Intraperitoneal Alpha-Lipoic Acid to prevent neural damage after crush injury to the rat sciatic nerve. basım yeri bilinmiyor : Journal of brachial plexus and peripheral nerve injury, 4(01), e109-e114.

42. Aguayo, A. J., Peyronnard, J. M., & Bray, G. M. (1973). A quantitative ultrastructural study of regeneration from isolated proximal stumps of transected unmyelinated nerves. Journal of Neuropathology & Experimental Neurology, 32(2), 256-270.

43. Zochodne, D. W., & Levy, D. (2005). Nitric oxide in damage, disease and repair of the peripheral nervous system. Cellular and molecular biology (Noisy-le-Grand, France), 51(3), 255-267.

44. Lunn, E. R., Brown, M. C., & Perry, V. H. (1990). The pattern of axonal degeneration in the peripheral nervous system varies with different types of lesion. Neuroscience, 35(1), 157-165.

45. Gaudet, A. D., Popovich, P. G., & Ramer, M. S. (2011). Wallerian degeneration: gaining perspective on inflammatory events after peripheral nerve injury. Journal of neuroinflammation, 8(1), 110.

46. Menorca, R. M., Fussell, T. S., & Elfar, J. C. (2013). Nerve physiology: mechanisms of injury and recovery. Hand clinics, 29(3), 317-330.

47. Lieberman, A. R. (1971). The axon reaction: a review of the principal features of perikaryal responses to axon injury. In International review of neurobiology (Vol. 14, pp. 49-124). Academic Press.

48. Moon, L. (2018). Chromatolysis: Do Injured Axons Regenerate Poorly when Ribonucleases Fragment or Degranulate Rough Endoplasmic Reticulum, Disaggregate Polyribosomes, Degrade Monoribosomes and Lyse RNA?.

49. Johnson, I. P., & Sears, T. A. (2013). Target-dependence of sensory neurons: an ultrastructural comparison of axotomised dorsal root ganglion neurons with allowed or denied reinnervation of peripheral targets. Neuroscience, 228, 163-178.

50. Matthews, M. R., & Raisman, G. (1972). A light and electron microscopic study of the cellular response to axonal injury in the superior cervical ganglion of the rat. Proceedings of the Royal Society of London. . basım yeri bilinmiyor : Series B. Biological Sciences, 181(1062), 43-79.

51. Patodia, S., & Raivich, G. (2012). Downstream effector molecules in successful peripheral nerve regeneration. Cell and tissue research, 349(1), 15-26.

52. Smith, K. J., & Hall, S. M. (1988). Peripheral demyelination and remyelination initiated by the calcium-selective ionophore ionomycin: in vivo observations. Journal of the neurological sciences, 83(1), 37-53.

53. Svenningsen, Å. F., & Kanje, M. (1998). Regulation of Schwann cell proliferation in cultured segments of the adult rat sciatic nerve. Journal of neuroscience research, 52(5), 530-537.

54. Touma, E., Kato, S., Fukui, K., & Koike, T. (2007). Calpain-mediated cleavage of collapsin response mediator protein (CRMP)-2 during neurite degeneration in mice. European Journal of Neuroscience, 26(12), 3368-3381.

55. Widerberg, A., Bergman, S., Danielsen, N., Lundborg, G., & Dahlin, L. B. (1997). Nerve injury induced by vibration: prevention of the effect of a conditioning lesion by D600, a Ca2+ channel blocker. Occupational and environmental medicine, 54(5), 312-315.

56. Svennigsen, Å. F., & Dahlin, L. B. (2013). Repair of the peripheral nerve—remyelination that works. Brain sciences, 3(3), 1182-1197.

57. Gomez-Sanchez, J. A., Carty, L., Iruarrizaga-Lejarreta, M., Palomo-Irigoyen, M., Varela-Rey, M., Griffith, M., ... & De Juan, V. G. (2015). Schwann cell autophagy, myelinophagy, initiates myelin clearance from injured nerves. . basım yeri bilinmiyor : Journal of Cell Biology, 210(1), 153-168.

58. Koeppen, A. H. (2004). Wallerian degeneration: history and clinical significance. Journal of the neurological sciences, 220(1), 115-117.

59. Napoli, I., Noon, L. A., Ribeiro, S., Kerai, A. P., Parrinello, S., Rosenberg, L. H., ... & Lloyd, A. C. (2012). A central role for the ERK-signaling pathway in controlling Schwann cell plasticity and peripheral nerve regeneration in vivo. . basım yeri bilinmiyor : Neuron, 73(4), 729-742.

60. Tan, Y. I., Rouse, J., Zhang, A., Cariati, S., Cohen, P., & Comb, M. J. (1996). FGF and stress regulate CREB and ATF-1 via a pathway involving p38 MAP kinase and MAPKAP kinase-2. The EMBO journal, 15(17), 4629-4642.

61. Arthur-Farraj, P. J., Latouche, M., Wilton, D. K., Quintes, S., Chabrol, E., Banerjee, A., ... & Wicher, G. K. (2012). c-Jun reprograms Schwann cells of injured nerves to generate a repair cell essential for regeneration. Neuron, 75(4), 633-647.

62. Fontana, X., Hristova, M., Da Costa, C., Patodia, S., Thei, L., Makwana, M., ... & Klein, R. (2012). c-Jun in Schwann cells promotes axonal regeneration and motoneuron survival via paracrine signaling. Journal of Cell Biology, 198(1), 127-141.

63. Verge, V. M. K., Gratto, K. A., Karchewski, L. A., & Richardson, P. M. (1996). Neurotrophins and nerve injury in the adult. Philosophical Transactions of the Royal Society of London. Series B: Biological Sciences, 351(1338), 423-430.

64. Ma, K., Yan, N., Huang, Y., Cao, G., Deng, J., & Deng, Y. (2014). Effects of nerve growth factor on nerve regeneration after corneal nerve damage. International journal of clinical and experimental medicine, 7(11), 4584.

65. Kuffler, D. P. (2015). Promoting axon regeneration and neurological recovery following traumatic peripheral nerve injuries. Int J Neurorehabilitation, 2(1), 1-17.

66. Stassart, R. M., Fledrich, R., Velanac, V., Brinkmann, B. G., Schwab, M. H., Meijer, D., ... & Nave, K. A. (2013). A role for Schwann cell–derived neuregulin-1 in remyelination. Nature neuroscience, 16(1), 48.

67. Sherman, D. L., & Brophy, P. J. (2005). Mechanisms of axon ensheathment and myelin growth. Nature Reviews Neuroscience, 6(9), 683-690.

68. Chen, Y. G., & Brushart, T. M. (1998). The effect of denervated muscle and Schwann cells on axon collateral sprouting. The Journal of hand surgery, 23(6), 1025-1033.

69. Page-McCaw, A., Ewald, A. J., & Werb, Z. (2007). Matrix metalloproteinases and the regulation of tissue remodelling. Nature reviews Molecular cell biology, 8(3), 221-233.

70. Chattopadhyay, S., & Shubayev, V. I. (2009). MMP-9 controls Schwann cell proliferation and phenotypic remodeling via IGF-1 and ErbB receptor-mediated activation of MEK/ERK pathway. Glia, 57(12), 1316-1325.

71. Kaplan, S., PişKin, A., Ayyildiz, M., Aktaş, A., KöKsal, B., Ulkay, M. B., ... & Geuna, S. (2011). The effect of melatonin and platelet gel on sciatic nerve repair: an electrophysiological and stereological study. Microsurgery, 31(4), 306-313.

72. Brunn, G. J., Bungum, M. K., Johnson, G. B., & Platt, J. L. (2005). Conditional signaling by Toll-like receptor 4. The FASEB journal, 19(7), 872-874.

73. Hall, S. (2005). The response to injury in the peripheral nervous system. The Journal of bone and joint surgery. British volume, 87(10), 1309-1319.

74. Lundborg G (2000) A 25-year perspective of peripheral nerve surgery:evolving neuroscientific concepts and clinical significance. J Hand Surg[Am] 25: 391-414.

75. Saliba, S., Saliba, E. N., Pugh, K. F., Chhabra, A., & Diduch, D. (2009). Rehabilitation considerations of a brachial plexus injury with complete avulsion of c5 and c6 nerve roots in a college football player: a case study. Sports health, 1(5), 370-375.

76. Deumens, R., Bozkurt, A., Meek, M. F., Marcus, M. A., Joosten, E. A., Weis, J., & Brook, G. A. (2010). Repairing injured peripheral nerves: bridging the gap. Progress in neurobiology, 92(3), 245-276.

77. Mudo, G., Persson, H., Timmusk, T., Funakoshi, H., Bindoni, M., & Belluardo, N. (1993). Increased expression of trkB and trkC messenger RNAs in the rat forebrain after focal mechanical injury. Neuroscience, 57(4), 901-912.

78. Madison, R. D., Archibald, S. J., & Brushart, T. M. (1996). Reinnervation accuracy of the rat femoral nerve by motor and sensory neurons. Journal of Neuroscience, 16(18), 5698-5703.

79. Noble, J., Munro, C. A., Prasad, V. S., & Midha, R. (1998). Analysis of upper and lower extremity peripheral nerve injuries in a population of patients with multiple injuries. Journal of Trauma and Acute Care Surgery, 45(1), 116-122.

80. Kline, D. G. (1977). Physiological and clinical factors contributing to the timing of nerve repair. Neurosurgery, 24(CN_suppl_1), 425-455.

81. Sunderland, S. (1968). Nerves and nerve injuries Williams & Wilkins. Baltimore, 26.

82. Sunderland, S. (1951). A classification of peripheral nerve injuries producing loss of function. Brain, 74(4), 491-516.

83. Hudson, A. R., & Hunter, D. (1977). Timing of peripheral nerve repair: important local neuropathological factors. Clinical neurosurgery, 24, 391-405.

84. Ducker, T. B. (1996). Pathophysiology of peripheral nerve trauma. Neurosurgery. New York: McGraw-Hill, 2, 3118.

85. Gentili, F. (1996). Peripheral nerve injuries: types, causes, and grading. Neurosurgery, 3, 3105-3114.

86. Lundborg, G., & Rydevik, B. (1973). Effects of stretching the tibial nerve of the rabbit: a preliminary study of the intraneural circulation and the barrier function of the perineurium. . basım yeri bilinmiyor : The Journal of bone and joint surgery. British volume, 55(2), 390-401.

87. Liu, C. T., Benda, C. E., & Lewey, F. H. (1948). Tensile strength of human nerves: an experimental physical and histologic study. Archives of Neurology & Psychiatry, 59(3), 322-336.

88. Rochkind, Shimon, et al. "Clinical aspects of ballistic peripheral nerve injury: shrapnel versus gunshot." Acta neurochirurgica 156.8 (2014): 1567-1575.

89. Speed, J.S.,& Knight, R.A. (1956) Peripheral nerve injuries. In (eds): Campbell's Operative Orthopedics. St. Louis: C.V. Mosby, 947-1014.

90. Highet, W. B., & Sanders, F. K. (1943). The effects of stretching nerves after suture. British Journal of Surgery, 30(120), 355-369.

91. Kline, D. G. (1990). Acute injuries of peripheral nerves. Youman's Neurologic Surgery, 2423-2510.

92. Tiel, R. L., Happel Jr, L. T., & Kline, D. G. (1996). Nerve action potential recording method and equipment. Neurosurgery, 39(1), 103-109.

93. Seddon, H. (1972). Surgical disorders of the peripheral nerves. Baltimore: Williams & Wilkins.

94. Midha, R. (1997). Epidemiology of brachial plexus injuries in a multitrauma population. Neurosurgery, 40(6), 1182-1189.

95. Sunderland, S. (1991). Nerve injuries and their repair. A Critical Reappraisal. Melbourne, Australia: Churchill Livingstone.

96. Denny-Brown, D., & Brenner, C. (1944). Paralysis of nerve induced by direct pressure and by tourniquet. Archives of Neurology & Psychiatry, 51(1), 1-26.

97. Weisl, H., & Osborne, G. V. (1964). THE PATHOLOGICAL CHANGES IN RATS'S NERVES SUBJECT TO MODERATE COMPRESSION. The Journal of bone and joint surgery. British volume, 46(2), 297-306.

98. Eames, R. A., & Lange, L. S. (1967). Clinical and pathological study of ischaemic neuropathy. Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry, 30(3), 215.

99. Williams, I. R., Jefferson, D., & Gilliatt, R. W. (1980). Acute nerve compression during limb ischaemia: An experimental study. Journal of the neurological sciences, 46(2), 199-207.

100. Lundborg, G. (1988) Nerve regeneration. In Lundborg G (eds): Nerve Injury and Repair. London: Churchill Livingstone, 149-195.

101. Lundborg, G. (1970). Ischemic nerve injury: Experimental studies on intraneural microvascular pathophysiology and nerve function in a limb subjected to temporary circulatory arrest. basım yeri bilinmiyor : Scand J Plast Reconstr Surg Suppl, (6) 3-113.

102. Gupta, R., Nassiri, N., Hazel, A., Bathen, M., & Mozaffar, T. (2012). Chronic nerve compression alters Schwann cell myelin architecture in a murine model. Muscle & nerve, 45(2), 231-241.

103. Pham, K., & Gupta, R. (2009). Understanding the mechanisms of entrapment neuropathies. Neurosurgical focus, 26(2), E7.

104. Spinner, M. (1978). Injuries to the Major Branches of Peripheral Nerves of the Forearm, p 80.

105. Gentili, F., Hudson, A. R., & Hunter, D. (1980). Clinical and experimental aspects of injection injuries of peripheral nerves. Canadian Journal of Neurological Sciences, 7(2), 143-151.

106. FRANK, C. D., JOHN, A. M., & BASIL Jr, A. P. (1969). Electrical injuries: a review of 65 cases. Journal of Trauma and Acute Care Surgery, 9(6), 497-507.

107. Aita, J. A. (1965). Neurologic manifestations of electrical injury. Nebraska state medical journal, 50(10), 530-533.

108. FISCHER, H. (1965). Pathological Effects and Sequelae of Electrical Accidents: Electrical Burns (Secondary Accidents, Renal Manifestations, Sequelae). Journal of Occupational and Environmental Medicine, 7(11), 564-571.

109. Grube, B. J., Heimbach, D. M., Engrav, L. H., & Copass, M. K. (1990). Neurologic consequences of electrical burns. The Journal of trauma, 30(3), 254-258.

110. Gilbert, H. A., & Kagan, A. R. (1980). Radiation damage to the nervous system: a delayed therapeutic hazard.

111. Match, R. M. (1975). Radiation-induced brachial plexus paralysis. Archives of Surgery, 110(4), 384-386.

112. y Cajal, S. R. (1906) The structure and connexions of neurons. Nobel Lecture.

113. Savastano, L. E., Laurito, S. R., Fitt, M. R., Rasmussen, J. A., Polo, V. G., & Patterson, S. I. (2014). Sciatic nerve injury: a simple and subtle model for investigating many aspects of nervous system damage and recovery. basım yeri bilinmiyor : Journal of neuroscience methods, 227, 166-180.

114. National Center for Biotechnology Information. PubChem Database. Levetiracetam, CID=5284583, https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Levetiracetam (accessed on Mar. 14, 2020).

115. Deshpande, L. S., & DeLorenzo, R. J. (2014). Mechanisms of levetiracetam in the control of status epilepticus and epilepsy. Frontiers in neurology, 5, 11.

116. Erbaş, O., Oltulu, F., Yılmaz, M., Yavaşoğlu, A., & Taşkıran, D. (2016). Neuroprotective effects of chronic administration of levetiracetam in a rat model of diabetic neuropathy. Diabetes research and clinical practice, 114, 106-116.

117. Tan, X. H., Song, Z. B., Wang, H., Wang, Q., & He, J. L. (2017). Influence of adjuvant levetiracetam therapy on serum nerve cytokines and apoptosis molecules in patients with refractory partial epileptic seizure. J. Hainan Med. Univ, 23, 145-149.

118. Lynch, B. A., Lambeng, N., Nocka, K., Kensel-Hammes, P., Bajjalieh, S. M., Matagne, A., & Fuks, B. (2004). The synaptic vesicle protein SV2A is the binding site for the antiepileptic drug levetiracetam. basım yeri bilinmiyor : Proceedings of the National Academy of Sciences, 101(26), 9861-9866.

119. Vogl, C., Mochida, S., Wolff, C., Whalley, B. J., & Stephens, G. J. (2012). The synaptic vesicle glycoprotein 2A ligand levetiracetam inhibits presynaptic Ca2+ channels through an intracellular pathway. Molecular pharmacology, 82(2), 199-208.

120. Rogawski, M. A. (2006). Diverse mechanisms of antiepileptic drugs in the development pipeline. Epilepsy research, 69(3), 273-294.

121. Masmoudi, K., Gras-Champel, V., Masson, H., & Andrejak, M. (2006). Parkinsonism and/or cognitive impairment with valproic acid therapy: a report of ten cases. Pharmacopsychiatry, 39(01), 9-12.

122. Garcia, M., Huppertz, H. J., Ziyeh, S., Buechert, M., Schumacher, M., & Mader, I. (2009). Valproate-induced metabolic changes in patients with epilepsy: assessment with 1H-MRS. Epilepsia, 50(3), 486-492.

123. Waxman, S. G. (2008). Mechanisms of disease: sodium channels and neuroprotection in multiple sclerosis—current status. Nature clinical practice Neurology, 4(3), 159-169.

124. Zapater, P., Moreno, J., & Horga, J. F. (1997). Neuroprotection by the novel calcium antagonist PCA50938, nimodipine and flunarizine, in gerbil global brain ischemia. Brain research, 772(1-2), 57-62.

125. Korenkov, A. I., Pahnke, J., Frei, K., Warzok, R., Schroeder, H. W., Frick, R., ... & Gaab, M. R. (2000). Treatment with nimodipine or mannitol reduces programmed cell death and infarct size following focal cerebral ischemia. . basım yeri bilinmiyor : Neurosurgical review, 23(3), 145-150.

126. Lo, A. C., Saab, C. Y., Black, J. A., & Waxman, S. G. (2003). Phenytoin protects spinal cord axons and preserves axonal conduction and neurological function in a model of neuroinflammation in vivo. Journal of neurophysiology, 90(5), 3566-3571.

127. Herzog, R. I., Liu, C., Waxman, S. G., & Cummins, T. R. (2003). Calmodulin binds to the C terminus of sodium channels Nav1. 4 and Nav1. 6 and differentially modulates their functional properties. Journal of Neuroscience, 23(23), 8261-8270.

128. Kim, Y. H., Kim, T., Joo, J. D., Han, J. H., Kim, Y. J., Kim, I. A., ... & Kim, C. Y. (2015). Survival benefit of levetiracetam in patients treated with concomitant chemoradiotherapy and adjuvant chemotherapy with temozolomide for glioblastoma multiforme. basım yeri bilinmiyor : Cancer, 121(17), 2926-2932.

129. Hung, H. A., Sun, G., Keles, S., & Svaren, J. (2015). Dynamic regulation of Schwann cell enhancers after peripheral nerve injury. Journal of Biological Chemistry, 290(11), 6937-6950.

130. Marks, P. A., Richon, V. M., Miller, T., & Kelly, W. K. (2004). Histone deacetylase inhibitors. Advances in cancer research, 91, 137-168.

131. Apa, F., Ateşci, F. Ç., & Varma, G. S. (2018). Valproik Asit Kullanımına Bağlı Gelişen Hiperamonyemik Ensefalopati: Olgu Sunumu. Klinik Psikiyatri Dergisi, 21(1).

132. Eyal, S., Yagen, B., Sobol, E., Altschuler, Y., Shmuel, M., & Bialer, M. (2004). The activity of antiepileptic drugs as histone deacetylase inhibitors. Epilepsia, 45(7), 737-744.

133. Levetiracetam Injection Prescribing Information. UCB Group of companies© 2009, UCB, Inc., Smyrna, GA 30080.

134. Gambardella, A., Labate, A., Colosimo, E., Ambrosio, R., & Quattrone, A. (2008). Monotherapy for partial epilepsy: focus on levetiracetam. Neuropsychiatric disease and treatment, 4(1), 33.

135. Seddon, H. J. (1942). A classification of nerve injuries. British medical journal, 2(4260), 237.

136. Mackinnon, S. E. (1988). Surgery of the peripheral nerve. Carpal tunnel syndrome, 146-169.

137. Mitchell, S. W., Morehouse, G. R., & Keen, W. W. (1989). Gunshot wounds and other injuries of nerves (No. 3). Norman Publishing.

138. Richards, R. L. (1967). Causalgia: a centennial review. Archives of neurology, 16(4), 339-350.

139. Richards, R. L. (1967). The term 'causalgia'. Medical history, 11(1), 97-99.

140. Mitchell, S. W. (1872). Injuries of nerves and their consequences. JB Lippincott.

141. Pan, H. C., Wu, H. T., Cheng, F. C., Chen, C. H., Sheu, M. L., & Chen, C. J. (2009). Potentiation of angiogenesis and regeneration by G-CSF after sciatic nerve crush injury. Biochemical and biophysical research communications, 382(1), 177-182.

142. Sahenk, Z., Nagaraja, H. N., McCracken, B. S., King, W. M., Freimer, M. L., Cedarbaum, J. M., & Mendell, J. R. (2005). NT-3 promotes nerve regeneration and sensory improvement in CMT1A mouse models and in patients. Neurology, 65(5), 681-689.

143. Cullheim, S., & Thams, S. (2007). The microglial networks of the brain and their role in neuronal network plasticity after lesion. Brain research reviews, 55(1), 89-96.

144. Choi, J. G., Kang, S. Y., Kim, J. M., Roh, D. H., Yoon, S. Y., Park, J. B., ... & Kim, H. W. (2012). Antinociceptive effect of Cyperi rhizoma and Corydalis tuber extracts on neuropathic pain in rats. . basım yeri bilinmiyor : The Korean Journal of Physiology & Pharmacology, 16(6), 387-392.

145. Abbadie, C., Bhangoo, S., De Koninck, Y., Malcangio, M., Melik-Parsadaniantz, S., & White, F. A. (2009). Chemokines and pain mechanisms. Brain research reviews, 60(1), 125-134.

146. Calvo, M., & Bennett, D. L. (2012). The mechanisms of microgliosis and pain following peripheral nerve injury. Experimental neurology, 234(2), 271-282.

147. Geremia, N. M., Pettersson, L. M., Hasmatali, J. C., Hryciw, T., Danielsen, N., Schreyer, D. J., & Verge, V. M. (2010). Endogenous BDNF regulates induction of intrinsic neuronal growth programs in injured sensory neurons. basım yeri bilinmiyor : Experimental neurology, 223(1), 128-142.

148. Maratou, K., Wallace, V. C., Hasnie, F. S., Okuse, K., Hosseini, R., Jina, N., ... & McMahon, S. B. (2009). Comparison of dorsal root ganglion gene expression in rat models of traumatic and HIV-associated neuropathic pain. basım yeri bilinmiyor : European journal of pain, 13(4), 387-398.

149. Tsantoulas, C., Zhu, L., Shaifta, Y., Grist, J., Ward, J. P., Raouf, R., ... & McMahon, S. B. (2012). Sensory neuron downregulation of the Kv9. 1 potassium channel subunit mediates neuropathic pain following nerve injury. basım yeri bilinmiyor : Journal of Neuroscience, 32(48), 17502-17513.

150. Kato, N., Nakanishi, K., Nemoto, K., Morishita, R., Kaneda, Y., Uenoyama, M., ... & Fujikawa, K. (2003). Efficient gene transfer from innervated muscle into rat peripheral and central nervous systems using a non-viral haemagglutinating virus of Japan . basım yeri bilinmiyor : (HVJ)-liposome method. Journal of neurochemistry, 85(3), 810-815.

151. Ladak, A., Olson, J., Tredget, E. E., & Gordon, T. (2011). Differentiation of mesenchymal stem cells to support peripheral nerve regeneration in a rat model. Experimental neurology, 228(2), 242-252.

152. Lee, Steve K., and Scott W. Wolfe. "Peripheral nerve injury and repair." JAAOS-Journal of the American Academy of Orthopaedic Surgeons 8.4 (2000): 243-252.

153. Navarro, X., Vivó, M., & Valero-Cabré, A. (2007). Neural plasticity after peripheral nerve injury and regeneration. Progress in neurobiology, 82(4), 163-201.

154. Woolf, C. J., Shortland, P., & Coggeshall, R. E. (1992). Peripheral nerve injury triggers central sprouting of myelinated afferents. Nature, 355(6355), 75-78.

155. Özcan, O., Erdal, H., Çakırca, G., & Yönden, Z. (2015). Oksidatif stres ve hücre içi lipit, protein ve DNA yapıları üzerine etkileri. Journal of Clinical and Experimental Investigations, 6(3), 331-336.

156. Uzar, Ertuğrul, et al. "Ameliorating Role of Caffeic Acid Phenethyl Ester (CAPE) Against Methotrexate-Induced Oxidative Stress in the Sciatic Nerve, Spinal Cord and Brain Stem Tissues of Rats." Turkish Journal of Neurology/Turk Noroloji Dergisi 16.1 (2010.

157. Huang, Chuan-Chin, et al. "Oxidative stress, calcium homeostasis, and altered gene expression in human lung epithelial cells exposed to ZnO nanoparticles." Toxicology in vitro 24.1 (2010): 45-55.

158. Madeja, Michael, et al. "Reduction of voltage-operated potassium currents by levetiracetam: a novel antiepileptic mechanism of action?." Neuropharmacology 45.5 (2003): 661-671.

159. Stettner, Mark, et al. "Levetiracetam exhibits protective properties on rat Schwann cells in vitro." Journal of the Peripheral Nervous System 16.3 (2011): 250-260.

160. Xu, W. S., R. B. Parmigiani, and P. A. Marks. "Histone deacetylase inhibitors: molecular mechanisms of action." Oncogene 26.37 (2007): 5541-5552.

161. Hanon, Etienne, and Henrik Klitgaard. "Neuroprotective properties of the novel antiepileptic drug levetiracetam in the rat middle cerebral artery occlusion model of focal cerebral ischemia." Seizure 10.4 (2001): 287-293.

162. Vilholm, Ole Jakob, et al. "Effect of levetiracetam on the postmastectomy pain syndrome." European journal of neurology 15.8 (2008): 851-857.

163. Reda, Heba M., Sawsan A. Zaitone, and Yasser M. Moustafa. "Effect of levetiracetam versus gabapentin on peripheral neuropathy and sciatic degeneration in streptozotocin-diabetic mice: influence on spinal microglia and astrocytes." European journal of phar.

164. Guven, Mustafa, et al. "The actions of lamotrigine and levetiracetam on the conduction properties of isolated rat sciatic nerve." European journal of pharmacology 553.1-3 (2006): 129-134.

165. Ates, Ihsan, et al. "Dynamic thiol/disulfide homeostasis in patients with autoimmune subclinical hypothyroidism." Endocrine research 41.4 (2016): 343-349.

166. Yuksel, Mahmut, et al. "The relation between ischemia modified albumin level and autoimmunity/chronic inflammation in celiac disease." Turkish Journal of Biochemistry 42.3 (2017): 251-257.

167. Comini, Marcelo A. "Measurement and meaning of cellular thiol: disufhide redox status." Free radical research 50.2 (2016): 246-271.

168. Can, Ümmügülsüm, and Şebnem Yosunkaya. "İskemide Yeni Bir Marker: İskemi Modifiye Albumin." Koşuyolu Heart Journal 20.2 (2017): 148-152.

169. Scheid, Taína, et al. "Sciatic nerve transection modulates oxidative parameters in spinal and supraspinal regions." Neurochemical research 38.5 (2013): 935-942.

170. Sarangi, Sudhir Chandra, et al. "Effect of lamotrigine, levetiracetam & topiramate on neurobehavioural parameters & oxidative stress in comparison with valproate in rats." The Indian journal of medical research 144.1 (2016): 104.

171. de Albuquerque Oliveira, Aline, et al. "Antioxidant properties of antiepileptic drugs levetiracetam and clonazepam in mice brain after in vitro-induced oxidative stress." African Journal of Pharmacy and Pharmacology 10.14 (2016): 278-288.

172. Erbaş, Oytun, et al. "Neuroprotective effects of chronic administration of levetiracetam in a rat model of diabetic neuropathy." Diabetes research and clinical practice 114 (2016): 106-116.

173. Komur, Mustafa, et al. "Neuroprotective effect of levetiracetam on hypoxic ischemic brain injury in neonatal rats." Child's Nervous System 30.6 (2014): 1001-1009.

174. Strasser, Katja, et al. "Dose-dependent effects of levetiracetam after hypoxia and hypothermia in the neonatal mouse brain." Brain research 1646 (2016): 116-124.

175. Wang, Tianshu, et al. "Functional evaluation outcomes correlate with histomorphometric changes in the rat sciatic nerve crush injury model: A comparison between sciatic functional index and kinematic analysis." PloS one 13.12 (2018).

176. Varejão AS, Cabrita AM, Geuna S, et al. Toe out angle: a functional index for the evaluation of sciatic nerve recovery in the rat model. Exp Neurol. 2003;183(2):695-699. doi:10.1016/s0014-4886(03)00208-5.

177. Yağız A: Travmatik Periferik Sinir Yaralanmaları. Beyazova M, Kutsal Y.G: Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon. Ankara, Güneş Kitabevi Ltd. Şti. 2011, Cilt 2, S: 2963-2982