

T.C.
DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ANESTEZİYOLOJİ VE REANİMASYON
ANABİLİM DALI

**RATLARDA OLUŞTURULAN SİYATİK SİNİR
TRAVMA MODELİNDE KETOROLAK
TROMETAMİN'İN ETKİLERİ**

Dr. ÖZLEM ÇINAR

UZMANLIK TEZİ

İZMİR-2008

T.C.
DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ANESTEZİYOLOJİ VE REANİMASYON
ANABİLİM DALI

**RATLARDA OLUŞTURULAN SİYATİK SİNİR
TRAVMA MODELİNDE KETOROLAK
TROMETAMİN'İN ETKİLERİ**

UZMANLIK TEZİ

Dr. ÖZLEM ÇINAR

Danışman Öğretim Üyesi: Doç. Dr. Necati Gökmen

TABLO LİSTESİ	v
ŞEKİL LİSTESİ	vi
RESİM LİSTESİ	vii
KISALTMALAR.....	viii
TEŞEKKÜR	x
ÖZET	1
SUMMARY.....	3
GİRİŞ	5
AMAÇ	7
GENEL BİLGİLER.....	8
Periferik Sinir	8
Periferik Sinir Yaralanmalarının Tarihçesi.....	8
Periferik Sinir Anatomisi	8
Periferik Sinir Travmaları ve Sınıflandırmaları	12
Periferik Sinir Kompresyonunun Patofizyolojisi	13
Periferik Sinir Rejenerasyonu	14
Rat Siyatik siniri.....	15
Anatomisi.....	15
Deneysel Periferik Sinir Travmasının Değerlendirilmesi.....	16
Nonsteroid Antiinflatuvar İlaçlar.....	18
Ketorolak Trometamin.....	20
Gastrointestinal etkileri.....	21
Hematolojik etkileri.....	21
Renal etkileri	21
Yan etkileri.....	21
GEREÇ VE YÖNTEM.....	22
Deneklerin türü, bakım yeri ve koşulları	22
Çalışma Dışı Bırakılma Kriterleri	22
Hazırlık	22
İlacın Hazırlanması.....	22

Anestezi ve travma uygulaması	22
İlaç Uygulamaları	24
Statik Siyatik İndeksi ölçülmesi	24
Histopatolojik ve Histomorfometrik Değerlendirme.....	26
İstatistiksel Değerlendirme	26
Deney protokolümüzün şematik görünümü	27
BULGULAR	28
Vücut Ağırlıkları	28
Akut Grup	28
Statik Siyatik İndeksi.....	28
Histopatolojik ve Histomorfometrik Değerlendirme.....	29
Kronik Grup	29
Statik Siyatik İndeksi.....	29
Histopatolojik ve Histomorfometrik Değerlendirme.....	30
TARTIŞMA	35
SONUÇ VE ÖNERİLER.....	42
KAYNAKLAR.....	43
Ek 1: ETİK KURUL İZİN BELGESİ.....	48

TABLO LİSTESİ

Tablo 1. Periferik sinir yaralanmalarında sınıflama.....	13
Tablo 2. Deneklerin vücut ağırlık ortalamaları.....	28
Tablo 3. Akut grubun ortalama statik siyatik indeksi değerleri.....	28
Tablo 4. Akut grubun histopatolojik ve histomorfometrik sonuçlarının ortalama değerleri ...	29
Tablo 5. Kronik grubun ortalama statik siyatik indeksi değerleri	30
Tablo 6. Kronik grubun histopatolojik ve histomorfometrik sonuçlarının ortalama değerleri	31

SEKİL LİSTESİ

Şekil 1. Miyelinli sinir lifi	9
Şekil 2. Miyelinli ve miyelinsiz sinir liflerinin yapısı ve bağ doku kılıfları	10
Şekil 3. Periferik sinirin yapısı.....	11
Şekil 4. Periferik sinirin kesitsel anatomisi	12
Şekil 5. Periferik sinirde hasarlanma tipleri.....	13
Şekil 6. Rat siyatik sinirinin önden görüntüsü	16
Şekil 7. Prostaglandin sentezi	19
Şekil 8. Ketorolak Trometamin.....	20

RESİM LİSTESİ

Resim 1. Sağ yan pozisyonda sol siyatik sinir.....	23
Resim 2. Sol siyatik sinire anevrizma klibiyle travma uygulanması	23
Resim 3. Tarayıcının üzerinde rat	24
Resim 4. Normal ve travma oluşturulmuş rat arka ayaklarının ayak genişliği ve ortalama ayak genişliğinin tarayıcıdaki görüntüsü	25
Resim 5. <i>Sham</i> grubu: siyatik sinir transvers kesitleri	31
Resim 6. <i>Sham</i> grubu: Transvers kesit	32
Resim 7. Akut salin grubu. Mast hücresi	32
Resim 8. Akut salin grubu. Fibroblast.....	33
Resim 9. Akut ketorolak trometamin grubunda akson çapı ve miyelin kalınlığı	33
Resim 10. Kronik salin grubu. Fibroblastlar	34
Resim 11. Kronik ketorolak trometamin grubunda normale yakın akson çapı ve myelin kalınlığı	34

KISALTMALAR

ABD	Amerika Birleşik Devletleri
KT	Ketorolak Trometamin
NSAİİ	Nonsteroid anti-inflamatuvar ilaç
IV	İntravenöz
İM	İntramüsküler
İT	İntratekal
İSV	İntraserebroventriküler
İP	İntraperitoneal
PG	Prostaglandin
COX	<i>Cyclo-oxygenase</i>
COX-1	<i>Cyclo-oxygenase -1</i>
COX-2	<i>Cyclo-oxygenase -2</i>
PGE ₂	Prostaglandin E 2
PGF ₂	Prostaglandin F2
µm	Mikrometre
sn	Saniye
µ	Mikron
NGF	<i>Nerve Growth Factor</i>
IGF-1	<i>Insulin-like Growth Factor</i>
CNTF	<i>Ciliary Neurotrophic Factor</i>
BDNF	<i>Brain-derived Neurotrophic Factor</i>
SFİ	Siyatik fonksiyon indeksi
SSİ	Statik siyatik indeksi
AU	Ayak uzunluğu
AG	Ayak genişliği
OAG	Ortalama ayak genişliği
AUF	Ayak uzunluğu fonksiyonu
AGF	Ayak genişliği fonksiyonu
OAGF	Ortalama ayak genişliği fonksiyonu
EAU	Eksperimental ayak uzunluğu

EAG	Eksperimental ayak genişliği
EOAG	Eksperimental ortalama ayak genişliği
NAU	Nonopere ayak uzunluğu
NAG	Nonopere ayak genişliği
NOAG	Nonopere ortalama ayak genişliği
Tx	Tromboksan
PGH ₂	Prostaglandin H ₂
PGI ₂	Prostasiklin
SF	Serum Fizyolojik
dk	Dakika
N	Newton
g	Gram
μg	mikrogram
CCI	<i>Chronic Constriction Injury</i>
PSS	Periferik sinir sistemi
CTGF	<i>Connective Tissue Growth Factor</i>
mL	mililitre

TESEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince dostlukları ve tükenmeyen enerjileri ile eğitimime katkı sağlayan, tüm sorularımı içtenlikle paylaşan, sahip oldukları fikirleri ile beni aydınlatan sayın hocalarım; Prof. Dr. Zahide Elar'a, Prof. Dr. Emel Sağıroğlu'na, Prof. Dr. Ali Günerli'ye, Prof. Dr. Atalay Arkan'a, Prof. Dr. Erol Gökel'e,

Tezimin oluşumunun tüm aşamalarında bilgisini ve yardımını esirgemeyen danışman hocam Doç. Dr. Necati Gökmen'e,

Tez araştırmamı yapmaya başladığım ilk günden bitimine kadar tüm çalışmalarında yardımlarını esirgemeyen Prof. Dr. Osman Yılmaz, Doç. Dr. Serhat Erbayraktar'a,

Yard. Doç. Dr. Alper Bağrıyanık, Dr. Alper Doğan, Dr. Burak Küçükebe, Arş. Gör. Efsun Kolatan'a,

Asistanlığım süresince birlikte çalıştığım, eğitimime katkıda bulunan bölümümüz tüm öğretim üyeleri ve uzmanlarına,

Asistanlık döneminin heyecanını, stresini ve güzelliklerini birlikte yaşadığımız başta biricik arkadaşım dert ortağım Dr. Şenay Ayözen olmak üzere tüm asistan arkadaşlarıma,

Berber zaman geçirdiğimiz tüm uzman doktor ve ameliyathane, yoğun bakım, gündüz hastanesi, ağrı ünitesi, derlenme ünitesi, doğumhanede birlikte çalışma fırsatı bulduğum tüm anestezi teknikeri arkadaşlarıma, hemşire ve personeline,

Hayatım boyunca insan olmanın inceliklerini öğrendiğim, her an yanımda olan, benden desteğini, sevgisini ve sabrını esirgemeyen anneme, babama ve kız kardeşime

Sonsuz sevgi ve saygılarımı sunar, teşekkür ederim.

Dr.Özlem Çınar

ÖZET

RATLARDA OLUŞTURULAN SİYATİK SİNİR TRAVMA MODELİNDE KETOROLAK TROMETAMİN'İN ETKİLERİ

Dr. Özlem Çınar, Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı, İzmir/Türkiye.

Amaç: Bu çalışmada, ketorolak trometaminin ratlarda oluşturulan siyatik sinir travmasında siyatik sinir statik indeksi, akson ve myelin çapı ile akson, fibroblast ve mast hücresi sayısına etkisinin araştırılması amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem: Periferik sinir travması oluşturmak için siyatik sinir üzerine 63 g'lık kuvvet uygulayan bir anevrizma klibi 2 dk süre ile yerleştirilip 8.7 mm genişliğinde bası uygulandı. Randomize olarak grup *sham*, grup salin ve grup ketorolak trometamin olmak üzere 3 gruba ayrıldı.

Grup Sham (n:3): Cerrahi işlem uygulandı ve siyatik sinir hasarı oluşturulmadı.

Grup Saline (n:12): Travma oluşturulduktan sonra intraperitoneal 1 mL salin 6 saat arayla 4 kez tekrarlandı.

Grup Ketorolak trometamin (n:12): Travma oluşturulduktan sonra intraperitoneal 50 mg/kg ketorolak trometamin 1mL içinde olacak şekilde 6 saat arayla 4 kez tekrarlandı

Periferik sinir travması oluşturulmasından 24 saat sonra denekler randomize olarak akut ve kronik grup olmak üzere 2 gruba ayrıldı. Akut gruptaki ratların ayak izi 3 gün boyunca, kronik gruptaki ratların ayak izleri 3 gün boyunca her gün, daha sonra 7 günde 1 kez olacak şekilde 6 hafta tarayıcı ile tarandı (1, 2, 3, 7, 14, 21, 28, 35, 42. günlerde). Statik siyatik indeksi hesaplaması yapıldı. Ratların siyatik sinirinden alınan kesitler histopatolojik olarak değerlendirildi.

Bulgular: Kronik grupta gruplar arasında statik siyatik indeksi değerleri ortalamaları karşılaştırıldığında; 1, 2, 3, 7, 14, 21, 28 ve 35. günlerde statik siyatik indeksi değerleri ortalamaları arasında anlamlı fark bulunmazken, kronik ketorolak trometamin grubunda 42. gün statik siyatik indeksi ortalama değerinde anlamlı artma saptandı ($p<0.05$). Akut ketorolak trometamin grubunda akson çapı ortalama değerleri anlamlı yüksek ve fibroblast sayısı ortalama değerlerinde anlamlı azalma bulundu ($p<0.05$). Kronik ketorolak trometamin grubunda akson çapı, miyelin çapı, akson sayısı ortalama değerleri anlamlı yüksek bulundu

($p<0.05$). Kronik ketorolak trometamin grubunda fibroblast sayısı ve mast hücre sayısı ortalama değerlerinde anlamlı azalma bulundu ($p<0.05$).

Tartışma ve Sonuç: Siyatik sinir travma modelinde intraperitoneal yolla 474 kez uygulanan 50 mg/kg ketorolak trometamin'in erken dönemde; sadece akson çapında artma ve travma bölgesinde fibroblast sayısında azalmayı sağlarken, geç dönemde; akson çapının yanısıra miyelin çapı ile akson sayısında artış, motor fonksiyonda iyileşme, travma bölgesinde fibroblast sayısının yanında mast hücre sayısında azalma oluşturduğunu saptadık.

Anahtar kelimeler: periferik sinir travması, ketorolak trometamin, statik siyatik indeksi, mast hücresi, fibroblast

SUMMARY

EFFECTS OF KETOROLAC TROMETHAMINE IN THE SCIATIC NERVE TRAUMA MODEL IN RATS

Dr. Ozlem Cinar, Dokuz Eylul University School of Medicine, Department of Anesthesiology and Reanimation, Izmir/Turkey.

Objective: The aim of this study was to investigate the effects of ketorolac tromethamine on sciatic nerve static index, axon and myelin diameter, quantity of fibroblasts and mast cells in the sciatic nerve trauma model in rats.

Material and Methods: In order to perform peripheral nerve trauma an aneurysm clip with a closing pressure of 63 gr and having a 8.7 mm of pressure width was placed at sciatic nerve for 2 minutes. They are randomly divided in to 3 groups as group *sham*, group saline, group ketorolac tromethamine.

Group Sham (n:3): Only surgical procedure was applied, but sciatic nerve trauma has not been performed.

Group Saline (n:12): One mL of saline was administered intraperitoneally four times at 6 hours intervals after trauma has been performed.

Group Ketorolac tromethamine (n:12): One mL of 50 mg/kg ketorolac tromethamine was administered intraperitoneally 4 times at 6 hours intervals after trauma has been performed.

24 hours after sciatic nerve trauma has been performed, subjects were randomised into 2 groups named as, acute and chronic. The footprints of rats were scanned in acute group for 3 days and in chronic group for the initial 3 days every day and later once every 7 days for 42 days by a scanner (on days 1, 2, 3, 7, 14, 21, 28, 35, 42). Static sciatic index was calculated. Sections acquired from sciatic nerves of rats were assessed histopathologically.

Results: If static sciatic index value means were compared among groups in chronic group; there were no significant differences between 1., 2., 3., 7., 14., 21., 28. and 35. days static sciatic index value means. On the other hand, in chronic ketorolac tromethamine group on 42. day static sciatic index mean value was significantly high($p < 0.05$). In acute ketorolac tromethamine group axon diameter mean values were significantly high and fibroblast count mean values were significantly lower ($p < 0.05$). In chronic ketorolac tromethamine group axon diameter, myelin diameter, axon count mean values were significantly high ($p < 0.05$).

In chronic ketorolac tromethamine group fibroblast and mast cell count mean values were significantly lower ($p < 0.05$).

Discussion and Conclusion: In sciatic nerve trauma model, we have established that intraperitoneally four times administered 50 mg/kg of ketorolac tromethamine, in the early period, can only increase axon diameter and decrease fibroblast count at the trauma site, whereas in the late period; it can increase axon and myelin diameter and decrease fibroblast and mast cell count at the trauma site and is associated with improvement of motor function.

Keywords: peripheric nerve trauma, ketorolac tromethamine, static sciatic index, mast cell, fibroblast

GİRİŞ

Periferik sinir yaralanmasının cerrahi tedavisiyle ilgili yeni gelişmeler ve tedavide multidisipliner yaklaşımlar bu konuyu giderek daha ilgi çekici kılmaktadır. Özellikle travma sonucu gelişen periferik sinir hasarı, kişide fiziksel olduğu kadar psikososyal ve ekonomik problemlere de yol açan bir durumdur (1). Her yıl ABD’de 50.000’den fazla periferik sinir hasarı görülmektedir (2). Türkiye için herhangi bir sayı saptayamadık.

Sinir hasarı oluştuğunda, hafif bir paresteziden tam duyu kaybına veya hafif bir güçsüzlükten total paraliziye kadar olan fonksiyon kayıpları oluşabilir. Gelişen lezyonun ciddiyetini, basınç miktarı, süresi ve uygulandığı alan gibi faktörler belirlemektedir (3).

Sinirin yapısının, rejenerasyonun ve rejenerasyon oluşumunu engelleyen faktörlerin anlaşılmasının sinir tamiri başarısını artıracak bir gerçektir. Bugün için periferik sinir hasarlarının tedavisinde sürekli değişimler olmaktadır (4). Moleküler biyolojideki ilerlemeler sinir hasarının tedavisinde en uygun rekonstrüktif tedavi seçeneklerinin gelişmesini sağlayacaktır. Günümüzde deneysel periferik sinir hasarlarında nonsteroid anti-inflamatuvar ajanlar, steroidler, sinir büyüme faktörleri, eritropoietin, tiroid hormonları, büyüme hormonu, Adrenokortikotropik hormon ve insülin benzeri peptidler kullanılmaktadır (1, 5-7).

Ketorolak Trometamin (KT) pirolasetik asit derivesi olan bir nonsteroid anti-inflamatuvar (NSAİİ) ilaçtır (5). Ketorolak Trometamin postoperatif ağrı, renal kolik, orak hücre krizi, artirit, baş ağrısı ve kanser ağrısında oral, topikal (oküler), intravenöz (IV) veya intramuskuler (IM) yol ile kullanılabilir (5). Ketorolak Trometamin’in deneysel modellerde intratekal (İT), epidural, intraperitoneal (İP) ve intraserebroventriküler (İSV) kullanımı belirtilmiştir (8, 9). Uygun dozlarda kullanıldığında orta ve şiddetli ağrılarda opioidlere alternatif veya adjuvan olarak kullanılabilir (10).

Periferik doku hasarı veya inflamasyon içinde prostaglandinlerin de (PG) bulunduğu inflamatuvar mediyatörlerin salgılanmasına neden olur. Nonsteroid anti-inflamatuvar ilaç olan KT, PG sentezlenmesini önler, bunun sonucunda periferik sinir sisteminin uyarılması azalır ve daha az ağrı algılanır (10). Nonsteroid anti-inflamatuvar ilaçlar *Cyclo-oxygenase* (COX) 1 ve 2’yi inhibe ederler (10). *Cyclo-oxygenase* inhibitörleri özellikle PGE₂, ve PGF₂ ’nın neden olduğu hiperaljeziyi önleyerek allodini sağlarlar (8). Deneysel modellerde KT solüsyonlarının irritan olmadığı, COX inhibitör aktivitesiyle akut/kronik inflamasyon ve vücut sıcaklığı kontrolünde etkili olduğu gösterilmiştir (6). Padi ve ark. (8) yaptıkları çalışmada İP 30 mg/kg

KT'in nosiseptif davranışları baskıladığını bildirmişlerdir. Ketorolak trometamin'in ratlarda, spinal kord iskemisi ve spinal kord travma modelinde İT kullanımının lezyon alanını azalttığı, motor fonksiyonu iyileştirdiği, lezyon alanı ve spinal hücre hasarını azalttığı gösterilmiştir (11, 12).

Pubmed'de (2007 Eylül tarihine kadar) yaptığımız internet araştırması ve ulaşabildiğimiz kaynaklara göre KT'in deneysel periferik sinir travması oluşturulan ratlarda etkisini araştıran çalışma bulunmadığını saptadık ve deneysel spinal iskemi ve travmada olumlu etkileri gösterilen KT'in periferik sinir travmasında etkilerini araştıran çalışmayı yapmaya karar verdik.

AMAC

Bu çalışmada, intraperitoneal uygulanan ketorolak trometamin'in ratlarda oluşturulan siyatik sinir travmasında siyatik sinir statik indeksi, akson ve myelin çapı ile akson, fibroblast ve mast hücresi sayısına etkisinin araştırılması amaçlanmıştır.

GENEL BİLGİLER

PERİFERİK SİNİR

Periferik Sinir Yaralanmalarının Tarihçesi

Periferik sinir yaralanmalarının onarılabileceği 200 yıldan beri bilinmektedir (13). Periferik sinir yaralanmalarının tedavisi ile ilgili ilk çalışmalar 1795 yılında başlamıştır ve özellikle I. ve II. Dünya Savaşları sırasında periferik sinir yaralanmalarının sayısının artmasıyla bu yöndeki çalışmalar hızlanmıştır. 1847 yılında 11 yaşındaki bir hastanın median sinirinin dikilmesi ve tam bir iyileşmenin sağlanması sinir onarımı hakkında bilinen ilk girişimdir ve Paget tarafından yayınlanmıştır (14). Golgi ile Cajal 1906'da sinir sisteminin fonksiyonel bağlantılarla birbirine geçmiş sinir hücrelerinden oluşan bir şebekeden oluştuğunu açıklayan çalışmalarıyla Nobel ödülünü almışlardır (15). Waller, kurbağaların hipoglossal ve glossofaringeal sinirlerinde travmanın distalindeki değişiklikleri açıklamış ve distal güdükte meydana gelen *Wallerian* dejenerasyon sürecini tanımlamıştır (14, 16). Daha sonra Hueter tarafından periferik sinirde epinöral onarım metodu tanımlanmıştır (15).

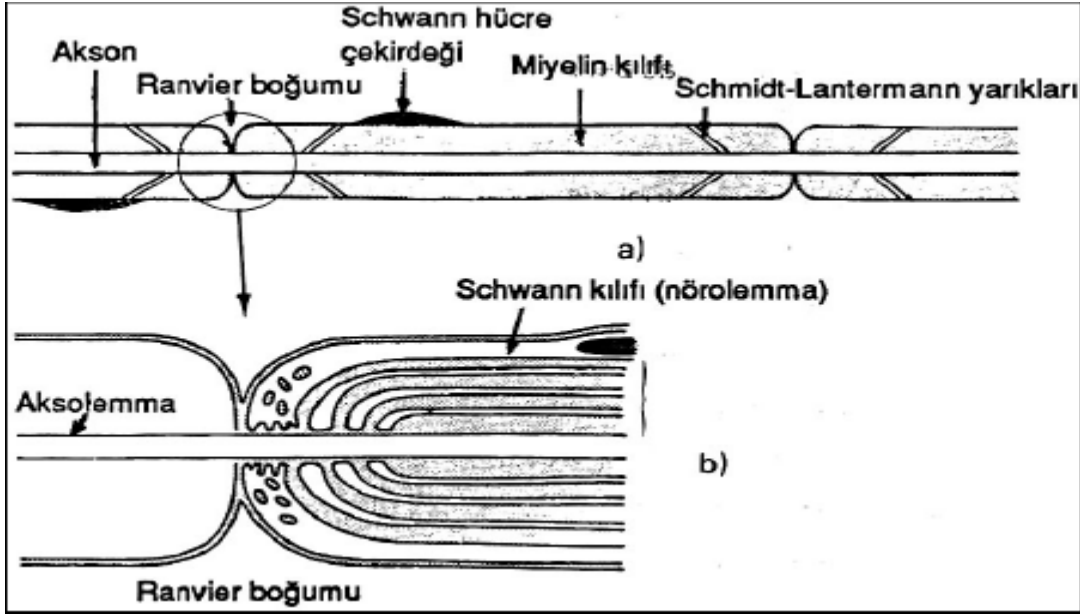
Periferik sinir hasarları konjenital, mekanik, termal, kimyasal, vb. nedenlere bağlı olarak gelişebilir. Sinir hasarının onarımı uygun zaman ve teknikle yapılmazsa, duyu ve kaslarda fonksiyon kaybı ile ağırlı nöropatiler ortaya çıkabilir (13).

Periferik Sinir Anatomisi

Periferik sinir dokusu, sinir lifleri ve çevre destek dokudan oluşur. Periferik sinir sisteminin temel hücresel yapıları ise nöronlar ve *Schwann* hücreleridir. Nöron, bir hücre gövdesi ve hedef organa ulaşan aksonal uzantıdan oluşur. Nöronlar fonksiyonel rollerine göre motor nöronlar, duyuşal nöronlar ve inter nöronlar olmak üzere 3'e ayrılır (17). Motor nöronun hücresel gövdesi spinal kordun ön boynuzunda lokalize iken, duyuşal nöronlar arka kök ganglionunda bulunurlar. *Schwann* hücreleri periferik sinir sisteminde aksonal çıkıntıları sararlar (17). Miyelinli ve miyelinsiz olmak üzere, 2 tip sinir lifi vardır. Küçük çaplı aksonlar, genelde miyelinsiz lifleri oluştururlar. Miyelinli sinirlerin insanlarda 0.5-3.5 µm arasında kalınlığa sahip olduğu, bu sinirlerde iletim hızının 0.5-2 m/sn arasında değiştiği tespit edilmiştir (14). Miyelinli bir akson, aynı boyuttaki miyelinsiz bir aksone nazaran daha hızlı sinir akımı iletir. Periferik sinir lifleri yapı ve fonksiyonuna göre başka bir sınıflamada ise A, B, C olmak üzere 3 gruba ayrılır. A ve B lifleri miyelinsiz kalın liflerdir. A lifleri 2.5-22 µm

çapları arasında, B lifleri ise ortalama 3 μm çapındadır. C lifleri ise 0.2-1.6 μm arasında çapa sahip olup miyelinli değildir. A liflerinde iletim en hızlı olup saniyede 100 metreye ulaşabilmektedir. B lifleri miyelinli olmasına rağmen iletim hızı A liflerine göre çok daha yavaştır ve genelde 3-5 m/sn aralığındadır. A liflerine daha çok somatik afferent ve efferent yollarda rastlanırken, B liflerine pregangliyonik otonomik yollarda rastlanır. C liflerinde ileti en yavaş olup bu tip lifler genelde somatik afferent ve otonomik postganglionik efferent yollarda bulunur (14).

Miyelinli lifler somatik sinir sisteminde yer alırlar. *Schwann* hücresi sadece bir tek aksonu sarar ve onun miyelininden sorumludur (Şekil 1). *Schwann* hücreleri periferik sinir sisteminin özel uydu hücreleridir. Komşu *Schwann* hücreleri arasında aksolemma bir aralık oluşturur buralara ise *Ranvier* boğumu denir (Şekil 1). Kollateral dallanma yapan aksonlarda yan dallar *Ranvier* boğumlarından ayrılmaktadır. Miyelin tabakası konsantrik dizilimli tabakalar şeklindedir ve lameller arasındaki genişleme yerleri miyelin kılıfındaki *Schmidt-Lanterman* yarıkları olarak adlandırılır. Bu yarıklar ve *Ranvier* boğumları merkezi sinir sistemindeki miyelinli sinirlerinde bulunmazlar (Şekil 1a) (16).



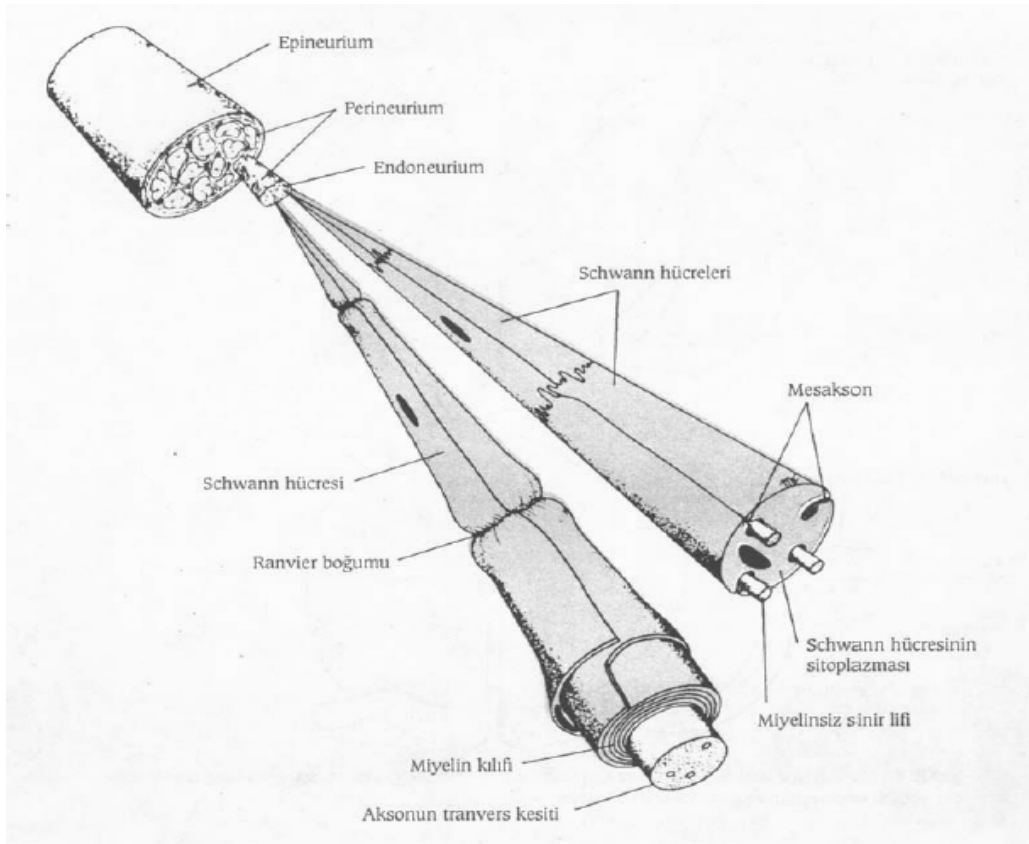
Şekil 1. Miyelinli sinir lifi a. Işık mikroskobisi ve b. Elektron mikroskobisi şematik görüntüsü (16)

Miyelinsiz lifler karışık, duyuşal ve otonomik olarak 3'e ayrılabilir ve duyuşal sinirlerin %75'ini ve motor sinirlerin ise %50'sini oluştururlar. *Schwann* hücresi pek çok aksonu ayırır ve besler (Şekil 2). Bu liflerin çapları 0.15-2 μm 'dir. Periferik sinirlerin cerrahi anatomisinin

bilinmesi sinir onarımında en uygun planlamanın yapılması için gereklidir. Periferik sinirler bağ dokusu, yapısı ve lokalizasyona da bağlı olarak epinörium, perinörium ve endonörium olmak üzere 3 tabakadan oluşur (Şekil 3,4).

Epinörium: İnternal epinörium sınırları ve tek tek fasikülleri sarar. Vasküler yapılar sinire bu tabakadan girerler. İnternal epinörium dış ortamla endonörium arasında difüzyon ve basınç bariyeri oluşturur. Eksternal epinörium ise longitudinal ve lateral hareketlere izin verir. Ayrıca epinöriumda fibroblastlar bulunur, bu hücreler inflamasyona cevap verir ve epinöriyumu kalınlaştırır (13). Sunderland, perinöriumun iç tabakasını yassı hücrelerin, dış tabakasını da fibröz bağ dokunun oluşturduğunu tarif etmiştir (13).

Perinörium: Fasikülleri sarar. Kollojen ve elastik lifler içerir. Kan-beyin bariyerinin devamı gibi fonksiyon göstererek difüzyonu kısıtlar, intranöral iyonik çevrenin stabilitesini korur ve enfeksiyonun yayılmasını engeller (13).

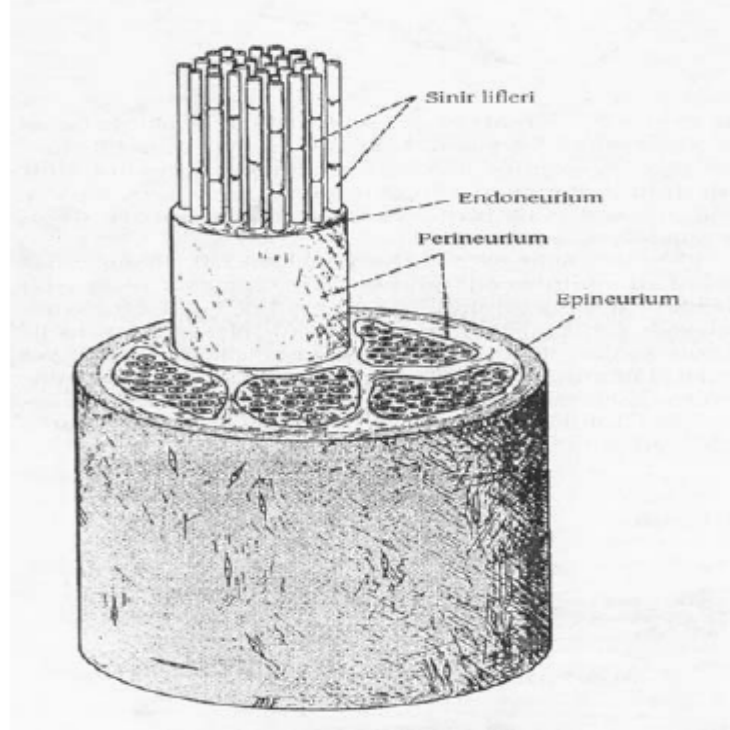


Şekil 2. Miyelinli ve miyelinsiz sinir liflerinin yapısı ve bağ doku kılıfları (16)

Endonörium: Kollajenöz bir doku olup, perinöriumun içinde aksonları sarar. Bu tabakada elastin lifler yoktur ve fibroblastlar çok az sayıdadır. Endonörium, endonöral tüp yapısına katılır. Bu yapıya *Schwann* hücrelerinin oluşturduğu miyelinli aksonlar da dahildir (3).

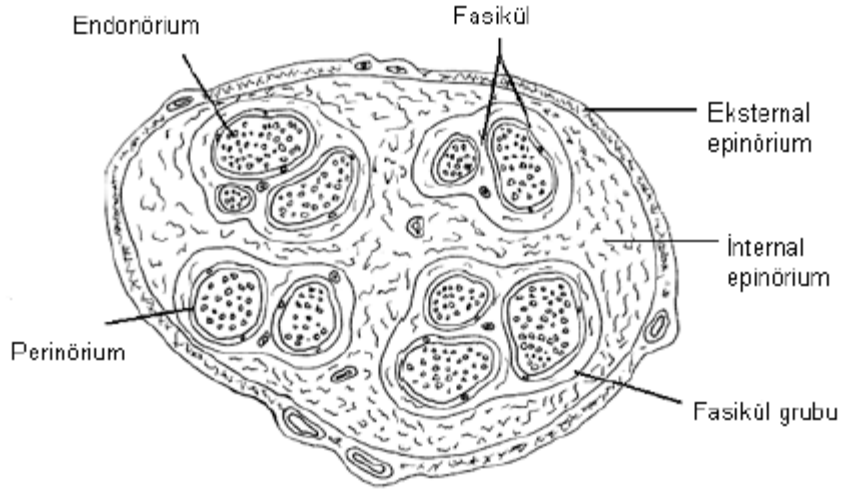
Fasikül: Cerrahi olarak girişim yapılabilen en küçük sinir ünitesidir. Endonörium tarafından sarılmış akson gruplarından oluşur. Fasiküller, kendi içinde, sinirin uzun aksı boyunca ilerleyen alt birimlere (aksonlara) ayrılamazlar; çünkü aksonlar arası bağlantılarla oluşan intranöral pleksus yapısı mevcuttur (3).

Fasikül grubu: Üç-altı fasikülün bir araya gelmesiyle oluşan fasikül gruplarında, fasiküller arasında epinörium bulunmaz. Bu grupların etrafı internal epinöriumla sarılıdır. İnterfasiküler bağlantılara rağmen, fasikül grupları tek tek fasiküllere ayrılabilirler. Modern periferik sinir cerrahisinde, fasikül gruplarının anatomisinin bilinmesi son derece önemlidir (3).



Şekil 3. Periferik sinirin yapısı (16)

Bazı sinirler sadece duyu liflerini (afferent) içerirken (duyu sinirleri), bazıları motor lifleri barındırır (motor sinirler). Ama çoğu sinir mikst olup her iki komponenti de bünyesinde bulundurur; bu sinirler hem miyelinli hem de miyelinsiz lifleri içerirler (16).



Şekil 4. Periferik sinirin kesitsel anatomisi (17)

Periferik Sinir Travmaları ve Sınıflandırmaları

Sinir yaralanmalarının sınıflaması 1947 yılında Seddon ve 1951 yılında Sunderland tarafından yapılmıştır (1,16). Sinir lezyonları mekanik (kompresyon, germe, ezilme) veya termal; iskemik ve kimyasal nedenlerle olabilir. Lezyonların sınıflandırılmaları, sinir liflerinde ve trunkuslarda olan yapısal veya fonksiyonel değişikliklere göre yapılabilir.

Sinir yaralanmaları hasarlanan sinir komponentlerine, fonksiyona ve spontan iyileşme olup olmamasına göre sınıflandırılır. Yaralanmanın derecesinin bilinmesi tedavinin belirlenmesi açısından önemlidir ve periferik sinir travmasında *Sunderland* sınıflaması kullanılmaktadır (Tablo 1). Birinci, 2., 3. derece yaralanmalarda geri dönüş olur ve cerrahiye gerek yoktur. Dördüncü ve 5. derece yaralanmalarda ise cerrahi tedavi yapılmaz ise geri dönüş olmaz. Altıncı derece yaralanmalarda ise değişik derecelerde geri dönüş olabilir (13).

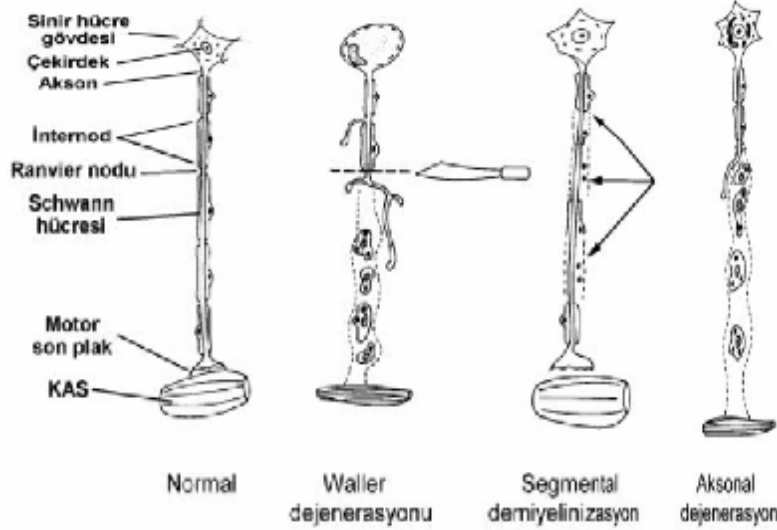
Nöropraksi; kompresyon hasarı sonrası meydana gelen akut bir demiyelinizasyon durumudur. Aksonal devamlılık vardır, ancak ileti yoktur. Bu durumda klinik tablo yeni miyelin yapımına kadar (saatler, haftalar içerisinde) devam eder, daha sonra kendiliğinden düzelir. Tam motor paralizi mevcuttur. Duyusal ve sempatik fonksiyonlar genellikle korunmuştur (3).

Aksonotmezis; endonöral tüplerin intakt kaldığı ancak aksonal devamlılığın kaybolduğu ve distalde *Wallerian* dejenerasyonun olduğu daha ciddi bir yaralanma türüdür. Fonksiyonun geri dönmesi için geçmesi gereken süre, aksonal rejenerasyon ve hedef dokudaki reinnervasyon sürecinin hızına bağlıdır (4) (Şekil 5).

Nörotmezis ise, periferik sinir yaralanmasının en şiddetli formudur. Sinirin ve destek dokularının traksiyon ya da laserasyon sonucu tamamen kesilmesidir. Tedavisi için cerrahi onarım gereklidir (13) (Tablo 1).

Tablo 1. Periferik sinir yaralanmalarında sınıflama (13)

SEDDON	SUNDERLAND	
Nöropraksia	1. derece yaralanma	Segmental demiyelinizasyon, lokalize iletim bloğu
Aksonotmezis	2. derece yaralanma	Aksonal yaralanma, distalde Wallerian dejenerasyon
	3. derece yaralanma	Wallerian dejenerasyon endonöriumda fibrozis ile birlikte
	4. derece yaralanma	İntakt olan tek yapı eksternal epinöriumdur.
Nörotmezis	5. derece yaralanma	Sinir tamamen ayrılmıştır.
	6. derece yaralanma	Tüm yaralanmaların kombinasyonudur.



Şekil 5. Periferik sinirde hasarlanma tipleri (3)

Periferik Sinir Kompresyonunun Patofizyolojisi

Kompresyonun etkisi uygulanan şiddete ve kompresyon süresine bağlıdır. Sinir liflerinin topografik seviyesine ve büyüklüklerine göre kompresyonun etkisi değişir. Büyük lifler küçüklere göre kompresyon ve iskemiye daha duyarlıdır. Ayrıca yüzeysel lifler, santralde yer alanlara göre daha hassastır. Sinirdeki bağ dokusunun miktarı da önemlidir. Fazla

epinöriyum içinde yer alan küçük lifler, az miktardaki epinöriyumda bulunan büyük liflere göre daha dayanıklıdır. Bu nedenle, eklem çevreleri gibi yüzeysel seyreden ve travmaya uğrayan lokalizasyonlardaki sinirlerde bağ dokusu miktarı fazladır. Periferik sinirlerin epinöriyum, perinöriyum ve endonöriyumda çok gelişmiş bir mikrosirkülasyon sistemi vardır. Periferik sinir kompresyonu sonrasında sinirde perfüzyon bozulur. Perfüzyon kaybından dolayı gelişen iskemide sıklıkla sinirde infarkt gelişmez, çünkü sinirde enerji ihtiyacı minimumdur ve güvenlik sınırı çok geniştir. Fakat endonöral ödem gelişir ve fasiküllerin beslenmesi geri dönüşümsüz zarar görür (16).

Periferik Sinir Rejenerasyonu

Sinir yaralanmasından sonra distal segment *Wallerian* dejenerasyona uğrar. *Wallerian* dejenerasyonda yaralanmanın distalindeki aksoplasma ve miyelin temizlenir. Bu işlem kalsiyuma bağlı proteolitik enzimlerle yapılır ve akson rejenerasyonu için yol hazırlanır. *Wallerian* dejenerasyon makrofajların artması ve *Schwann* hücrelerinin proliferasyonunun tetiklenmesi ile başlar. Bu proliferasyon 3. gün en yüksek seviyesine ulaşır ve 2 hafta sürer. Artan makrofajlar *Schwann* hücre tüpü debrislerini temizlerler (18). Aksonal dejenerasyon akson yaralanması sonrası rejenerasyonun başlaması için önemli bir evredir (13). Aksonların rejenerasyon hızı türlere bağlı olarak değişir. Kemirgenlerde 2-3.5 mm/gün iken insanlarda bu hız 1-2 mm/gündür (13). *Schwann* hücreleri periferik sinir hasarını takiben bir yandan da aksonal rejenerasyon ve maturasyonun sağlanması amacıyla “*Nerve Growth Factor*” (NGF), “*Insulin-like Growth Factor*” (IGF-1), “*Ciliary Neurotrophic Factor*” (CNTF) ve “*Brain-derived Neurotrophic Factor*” (BDNF) isimli faktörlerin sentez ve salınımında rol alırlar. Ayrıca ekstrasellüler proteinleri sentezlerler (4, 13, 18,). Prolifere olan *Schwann* hücreleri bazal membran tarafından sınırlanarak longitudinal kolonlar şeklinde birleşerek “*Bungner bandı*”nı oluştururlar. Bu destek hücreleri olarak da anılan makrofajlar ve *Schwann* hücreleri, laminin, fibronektin gibi yapısal ve adeziv ekstrasellüler matris moleküllerini üretirler. Aynı zamanda *Schwann* hücreleri de nörotrofik faktörler salgırlar. *Bungner* bandı rejenere olan akson için kontakt etkileşim yaratır ve aksonun distale doğru ilerlemesini sağlar. Bununla birlikte *Schwann* hücreleri üzerindeki reseptör sayısı da artar (13).

Travmayı takip eden ilk 6 saat içinde proksimal akson distale doğru ilerlemek için çok sayıda kollateral ve terminal tomurcuklar verir. Bu rejenerasyon en distaldeki sağlam *Ranvier* boğumundan başlar. Bu olay NGF tarafından kontrol edilir. Bir rejenerasyon ünitesinden

çıkın kollateraller farklı yönlerde ilerleyebilirler ve distal *Schwann* hücre tüpünde ilerleyerek farklı son organlarda sonlanabilirler. Yani kollateral tek motor aksonlar ayrı kasları reinnerve edebilir veya kollateral tek duyu aksonları ayrı duyu alanlarını innerve edebilir (13).

Denervasyon sonrası zamanla gelişen kas atrofisi ve bunun fonksiyonel sonuçları insanlarda ve hayvanlarda deneysel olarak çalışılmıştır. Sunderland ve Ray denerve edilen kasın 60 günde ağırlığının %50-60'ını kaybettiğini, kesit alanının ise %70 azaldığını bildirmişlerdir (13). Fibroblastik proliferasyon seksen dokuzuncu günde en yüksek düzeye çıkar ve kollajen birikmesi önce perimisyumda daha sonra ise endomisyumda olur (16).

İdeal reinnervasyon, denervasyondan 1-3 ay kadar sonra oluşur. Fonksiyonel reinnervasyon için 1 yıla kadar beklenir ancak 3 yıldan sonra reinnervasyon oluşmadığı bildirilmektedir (16).

Kesilmiş olan akson filizleri *Bunger* bandı boyunca distale doğru ilerler, periferik son organla ilişki kurup reinnervasyonu sağlarlar. Minimal travma sonrası, rejenerasyon filizleri yaralanmanın proksimal kısmının en distalindeki *Ranvier* düğümünden başlar. Daha yıkıcı travmalarda ise rejenerasyon filizleri zarar görmüş sinirin birkaç santim proksimalinden başlar. Bir aksondan başlayıp distale uzanan filizlere "rejenerasyon ünitesi" denir (3). Aksonun rejenerasyonu, bulunduğu mikroçevrenin moleküler kompozisyonuna bağlıdır. Akson rejenerasyonu için distal segmentte *Schwann* hücresi ve bazal membran esastır. Bir rejenerasyon ünitesinden çıkan kollateraller ayrı ilerleyebilirler ve distal *Schwann* hücre tüpünde ilerleyerek farklı son organlarda sonlanabilirler. Yani kollateral tek motor aksonlar ayrı kasları reinnerve edebilirler veya kollateral tek duyu aksonları ayrı duyu alanlarını innerve edebilirler (3).

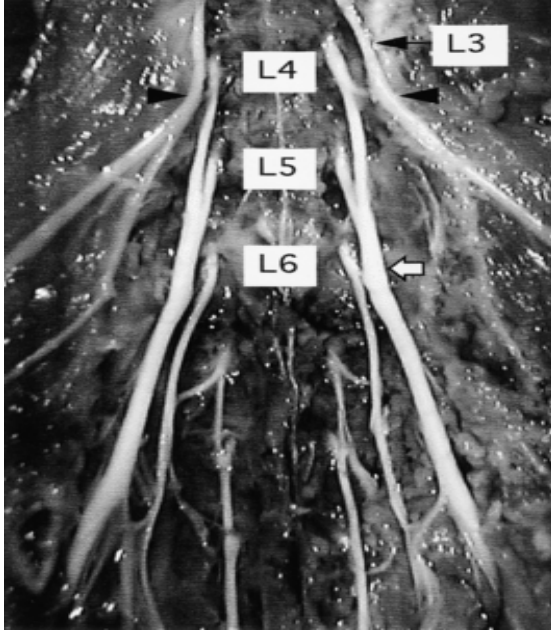
Deneysel periferik sinir rejenerasyonu çalışmalarında rejenerasyonun oldukça etkin, hızlı, kolay ve ucuz mal edilebilir olması nedeniyle rat siyatik siniri kullanılmıştır (7). Rat siyatik sinir modelinde motor ve aynı zamanda sensoriyel sinir fonksiyonları da değerlendirilebildiğinden daha çok kullanılan bir modeldir (7).

Rat Siyatik siniri

Anatomisi

Lumbar pleksus L4 ve L5 lumbar sinirlerden, sıklıkla T13 ve L3'den dallar alarak oluşmaktadır (19). Sakral pleksus 5, 6 ve kısmen 4. lumbar sinirler tarafından oluşturulur. Bu sinirlerin dalları *lumbo-sakral trunk*'ı oluşturur. Sakral pleksus pelviste orijinlerine göre

anterior ve *posterior* olmak üzere 2 sinire ayrılır. Posterior dalı siyatik sinirdir (n. ischiadicus). Siyatik sinir *nerves tibialis*, *nerves common peroneales* ve kollateral olmak üzere son dallarına ayrılır (20).



Şekil 6. Rat siyatik sinirinin önden görüntüsü. L4 ve L5 spinal sinirler birleşip siyatik siniri oluşturmaktadır. L6 spinal sinir siyatik sinire solda ince bir dal vermektedir. (beyaz ok). Siyah okla L4 ve L3 spinal sinirlerin ince birleşimi görülmektedir (19).

Deneysel Periferik Sinir Travmasının Değerlendirilmesi

Deneysel periferik sinir onarımı modellerinde sinir rejenerasyonunu değerlendirmek için elektrofizyolojik, histomorfometrik metodlar yalnız başına motor ve duysal fonksiyonların düzeldiğini göstermez (7). Bu nedenle sinir iletim hızı, *peak* aksiyon potansiyel yüksekliği, *compound* aksiyon potansiyel gibi elektrofizyolojik parametrelerin değerlendirilmesi sinir fonksiyonunun geri döndüğünü göstermede yeterli değildir (7). Küçük elektrikselsel uyarıya karşı ayağını çekme kolay ve basit bir yöntem iken sadece periferik sinir hasarı sonrasındaki duysal düzelme hakkında bilgi verir (7). Akson sayımı, myelinizasyon derecesinin ölçümüne yönelik çalışmalar aksonun hedef organa ulaşip ulaşmadığını göstermede daha uygundur (7).

1979 yılında Hruska ve ark. hareket bozukluğuna neden olabilen nörolojik hastalık modellerinde rat yürüyüşünü değerlendirmek için ratları yürütmüşler ve normal yürüyüş paterninde olan ratların serbest, rastgele hareket etmesi dikkate değer bulunmuştur (16).

Newby-Schmidt ve Norton 1981'de tavuklarda motor fonksiyonu değerlendirmek için tavukların ayak izini kaydeden yeni bir metod geliştirmiştir (7). 1982 yılında De Medinaceli ve ark. ratlarda siyatik sinir fonksiyonunu sayısal olarak analiz edebilen, X-ray film üzerinde bazı ölçümlere dayalı hesaplanabilen siyatik fonksiyon indeksini (SFİ) bildirmişlerdir (21). Pek çok araştırmacı siyatik sinir travması ve onarımını değerlendirmek için SFİ'ni kullanmışlardır (7).

Siyatik fonksiyon indeksi; ayak uzunluğu, ayak genişliği ve ortalama ayak genişliği ayak filminden veya yürüme bandındaki ayak izinden ölçülür.

Ayak uzunluğu (AU): Topuktan 3. parmağın bitimine kadar olan uzunluk

Ayak genişliği (AG): İlk parmak ile 5. parmak arasındaki uzaklık

Ortalama ayak genişliği (OAG): 2. parmak ile 4. parmak arasındaki uzaklık

Ölçümler opere edilen ayak için eksperimental ayak uzunluğu (EAU), eksperimental ayak genişliği (EAG), eksperimental ortalama ayak genişliği (EOAG) opere olmayan ayak için ise nonopere ayak uzunluğu (NAU), nonopere ayak genişliği (NAG), nonopere ortalama ayak genişliği (NOAG) olarak isimlendirilir. Daha sonra aşağıdaki formüller ile ayak uzunluğu fonksiyonu (AUF), ayak genişliği fonksiyonu (AGF) ve ortalama ayak genişliği fonksiyonu (OAGF) hesaplanarak, siyatik sinir fonksiyon indeksi formülünde yerine konularak hesaplama yapılır.

Ayak uzunluğu fonksiyonu (AUF): $(EAU-NAU)/NAU$

Ayak genişliği fonksiyonu (AGF): $(EAG-NAG)/NAG$

Ortalama ayak genişliği fonksiyonu (OAGF): $(EOAG-NOAG)/NOAG$

SFİ: $(-38.3 \times AUF) + (109.5 \times AGF) + (13.3 \times OAGF) - 8.8$

Normal ratlarda SFİ sağ ve sol ayak için yaklaşık olarak sıfıra yakındır. Sinirdeki total bozukluk -100 olarak kabul edilir (7). 1982 yılında De Medinaceli ve ark.'nın SFİ'ni geliştirmelerinden sonra SFİ, pek çok araştırmacı tarafından sorgulanmıştır (21). Dellon ve ark. ratların yürümesi sırasında hayvanın koridora ilk konuğunda sıklıkla önce ayaklarının üzerinde yanlış ayak uzunluğu ölçümüne neden olacak şekilde durduğunu saptamışlar (7).

Dijkstra ve ark. (22) videoda yürüme paternini kaydederken ayak uzunluğu yürüme hızıyla değişebildiğinden koşu sırasındaki ayak izini değerlendirmeye aldıklarını bildirmişlerdir. Ayak izinin video ile kayıt edilmesi ve mürekkep yöntemiyle alınması arasında ayak uzunluğu dışında bir fark saptanmamıştır. Sonuç olarak; SFİ'nin video görüntüleriyle hesaplanmasının uygun olmadığını bildirmişlerdir (22). Bervar ve ark. (23) çeşitli siyatik sinir travmaları sonrasında aldıkları video kayıtlarındaki ayak izlerinde dinamik (yürürken) ve statik (ayakta dururken veya aynı zemin üzerindeki periyodik istirahat halinde) dönemlerdeki ayak izlerinin benzer olduğunu saptamışlardır. Pek çok otöre göre siyatik sinir hasarı sonrası fonksiyonel kaybın ölçülmesinde 1-5. ayak parmağı arasındaki mesafenin video kaydının hasarlı/hasarsız arka ayak oranına göre hesaplanması daha güvenilir bulunmuştur (24). Statik video ölçümleriyle dinamik mürekkep izleri karşılaştırıldığında hasarlı ayakta EAG ve EOAG benzer bulunmuştur. Ayak genişliği fonksiyonu daha yüksek oranda olmakla birlikte OAGF istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. Bunun yanı sıra AUF istatistiksel olarak anlamsız bulunmuştur (25). Grasso ve ark. (26) teknolojinin ilerlemesiyle ratın ayak izini ölçmek için dijital tarayıcı kullanmışlardır ve tarayıcı ile ölçüm yapmanın daha kolay, ucuz ve hızlı bir yöntem olduğunu savunmuşlardır. Bervar ve ark. (23) AGF ve OAGF kullanarak ratlarda siyatik sinir hasarı sonrası fonksiyonel kaybı değerlendirmek için yeni bir formül olan statik siyatik indeksi (SSİ) geliştirmişlerdir.

$$SSİ = 108,44 \text{ AGF} + 31,85 \text{ OAGF} - 5,49 \quad (22, 23, 26)$$

SSİ normali 0, siyatik sinirde total hasar olması halinde ise -100 olarak kabul edilmiştir (23).

Nonsteroid Antiinflamatuvar İlaçlar

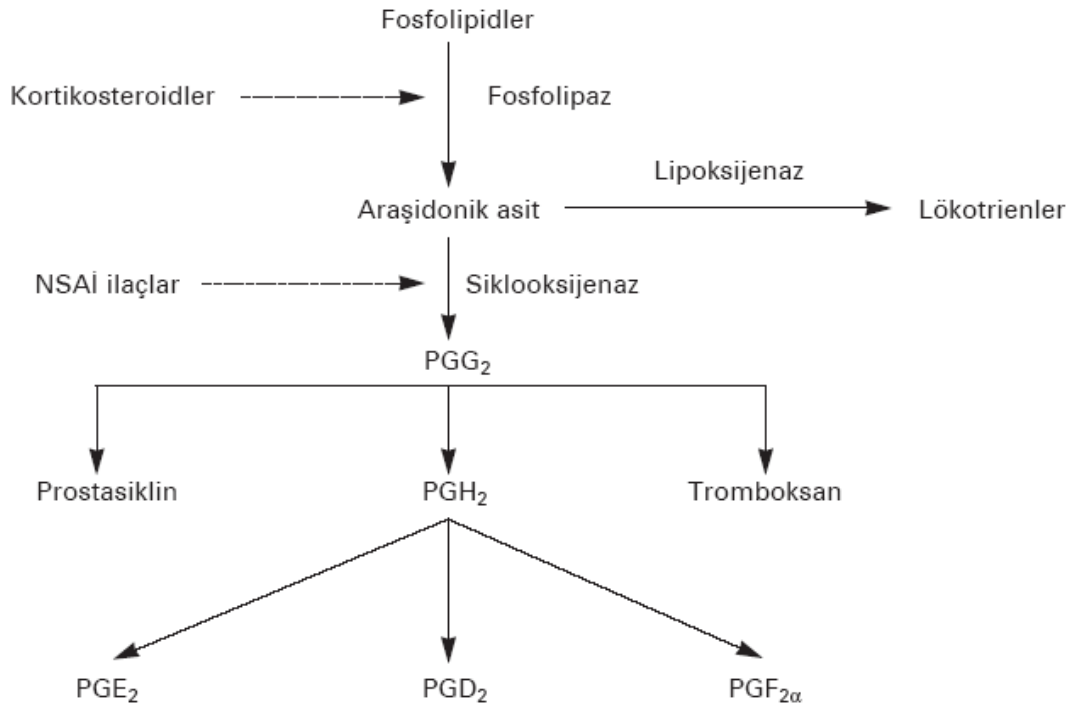
Nonsteroid antiinflamatuvar ilaçlar; ağrı, ateş, artrit, osteoartrit ve benzeri romatizmal hastalıklar gibi genellikle inflamasyona bağlı durumlarda kullanılan ve dünya çapında geniş kullanım alanına sahip olan ilaçlardır (27). Nonsteroid antiinflamatuvar ilaçlar farmakolojik etkilerini PG sentezindeki COX yolağını inhibe ederek göstermektedirler. Fakat bu ilaçların gastrointestinal ve renal yan etkileri kullanımlarını sınırlandırmaktadır. Prostaglandinlerin gastrointestinal kanaldaki sitoprotektif etkileri ve renal kan akışını düzenleme fonksiyonları NSAİİ'nin yan etkilerinin farmakolojik etkilerinden ayrılamayacağı kanısına yol açmıştır. Fakat PG sentezindeki ikinci basamağı katalizleyen COX-1 ve COX-2 izoenziminin

bulunması NSAİİ'nin farmakolojik etkilerinin yan etkilerinden ayrılabilceğini göstermiştir (27, 28).

Cyclo-oxygenase enzimi, membran bağımlı bifonksiyonel bir enzim olup siklooksijenasyon ve peroksidasyon olarak bilinen PG ve tromboksanların (Tx) oluşumuyla sonuçlanan PG sentez yolağındaki ilk iki basamağı katalizlemektedir. İlk basamakta COX, araşidonik aside iki molekül oksijen katarak siklik hidroperoksit PGG₂'yi oluşturur. Ardından COX, PGG₂'yi PGH₂'ye redükler.

Biyosentezde yer alan PGH₂ dayanıksız bir endoperoksit olduğu için özel sentaz ve izomerazlar tarafından PGE₂, PGF₂, PGD₂, PGI₂ (prostosiklin) TxA₂'ye dönüştürülür (27). Bu yolların oluşumu Şekil -7' de gösterilmiştir.

Yapısal yönden çeşitli farklılıklar olmakla birlikte NSAİİ'nin hepsi COX enziminin etkilerini baskılayarak PG, TxA₂ ve PGI₂ oluşumuna engel olur (29). Santral yolla uygulanan NSAİİ'nin analjezik etkinlikleri, mekanik ve termal uyarılar veya inflamasyon ile ilişkili deneysel ağrı modellerinde değerlendirilmiştir. İndometazin, flurbiprofen, asetominofen, ketorolak, ibuprofen, asetilsalisilik asit, diklofenak, ketoprofen ve naproksen gibi birçok NSAİİ İT, İP ve epidural yollarla uygulanmıştır (28).



Şekil 7. Prostaglandin sentezi

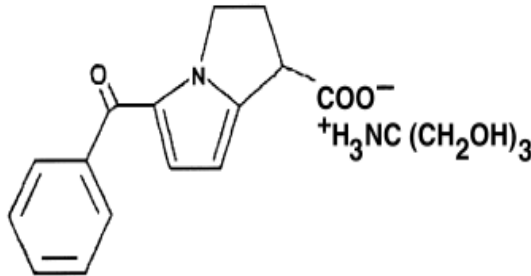
Nonsteroid antiinflamatuvar ilaçlar kimyasal yapılarına göre dokuz gruba ayrılırlar:

1. Salisilatlar (aspirin ve sodyum salisilat)
2. Para-aminofenol türevleri (parasetamol)
3. Pirazolon türevi ilaçlar (aminopirin, propifenazon, dipiron, fenilbutazon, oksifenbutazon)
4. Profenler (ibuprofen, naproksen, fenbufen, tiaprofenik asit, ketoprofen, fenoprofen kalsiyum)
5. Fenilasetik asit türevleri (diklofenak sodyum, nabumeton)
6. İndolasetik asit türevleri (indometasin, tolmetin, ketorolak trometamin, sulindak)
7. Fenamik asit türevleri (mefenamik asit, flufenamik asit, etofenamit, sodyum meklofenamat)
8. Oksikamlar (piroksikam, tenoksikam)
9. Diğerleri (Prokuazon, Azopropazon, metotrimoprazin) (30).

Ketorolak Trometamin

Ketorolak Trometamin güçlü analjezik aktivitesi olan NSAİİ bir ilaçtır. Uygun dozlarda kullanıldığında orta ve şiddetli ağrılarda opioidlere alternatif veya adjuvan olarak kullanılabilir (30). Opioidlerle karşılaştırıldığında uzun süreli tedavide fiziksel bağımlılık ve tolerans geliştirmediği bildirilmiştir (31). Deneysel modellerde KT solusyonlarının iritan etkisinin olmadığı, ayrıca COX inhibitör aktivitesi nedeniyle ateşli durumlarda, akut ve kronik inflamasyonda etkili olduğu gösterilmiştir (32). 10-30 mg IM ketorolak enjeksiyonu aynı yoldan uygulanan 6-12 mg morfine eş değer analjezi sağlar (33, 34). Etki başlaması için geçen süre morfine benzerdir ancak KT'in etki süresi daha uzundur (6-8 sa) (33).

Ketorolak Trometamin pirolasetik asit derivativesidir. Kimyasal formülü: $C_{19}H_{24}N_2O_6$



Şekil 8. Ketorolak Trometamin (27).

Gastrointestinal etkileri

Diğer NSAİİ gibi, PG bağımlı gastrik asit inhibisyonunu azaltmaktadır. Gastrik mukozal irritasyondan şiddetli ülserasyon ve kanamaya kadar değişen hasarlanmalara neden olabilir (30).

Hematolojik etkileri

Tromboksan A₂ oluşumunun önlenmesine bağlı olarak kanama zamanını uzatır. Ketorolak Trometamin'in neden olduğu kanama zamanı uzaması diğer NSAİİ ile benzerdir (30).

Renal etkileri

Prostaglandinlerin vazodilatatör etkileri böbrek fonksiyonları normal olan hastalarda önemsiz sayılacak derecede azdır.

Diğer NSAİİ olduğu gibi KT tedavisi, serum kreatinin, üre ve potasyum değerlerinde yükselmeye ve idrar çıkışında azalmaya neden olabilmektedir. Ancak tedavinin sonlandırılmasıyla bu durumun düzelebildiği bildirilmiştir (34). *Cyclo-oxygenase-2*'nin inhibisyonu renal fonksiyonlarda akut azalmayı ortaya çıkarmaktadır (35).

Yan etkileri

Klinik olarak en önemli yan etkileri gastrointestinal ve hematolojik sistem ile böbrekler üzerindeki olumsuz etkileridir (27).

GEREC VE YÖNTEM

Çalışma Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Deney Hayvanı Araştırmaları Etik Kurulu'ndan onay alındıktan sonra, Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Deney Hayvanları Laboratuvarında gerçekleştirildi.

Deneklerin türü, bakım yeri ve koşulları

Dokuz Eylül Üniversitesi Deneysel Araştırma Laboratuvarında yetiştirilen, % 87 homojeniteye sahip, ağırlıkları 200-250 g arası değişen ve normal motor aktiviteye sahip 27 adet Wistar Albino türü erkek rat çalışmaya alındı. Denekler standart laboratuvar koşullarında (12 saat gündüz - 12 saat gece olacak şekilde ışıklandırma, 20-22°C oda ısısı, % 50-60 nem) tutuldu ve yiyebilecekleri kadar su ve yiyecek verildi.

Deneklerin çalışmadan çıkarılma kriterleri:

Çalışma sürecinde aşağıda belirtilen sorunların gözlemlendiği denekler çalışmadan çıkarıldı.

- ü Deneklerde monopleji veya monoparezinin oluşmaması,
- ü İzlem sırasında kesi yerinde enfeksiyon oluşması
- ü Deneklerin ölmesi.

Hazırlık

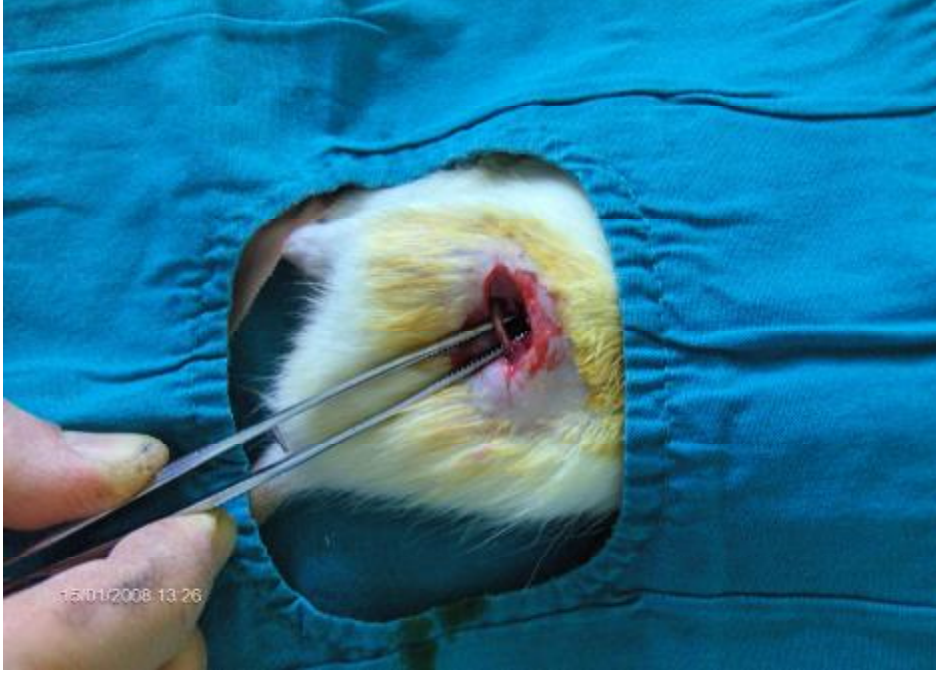
İlacın hazırlanması

Ketorolak Trometamin, Deva laboratuvarlarından toz formunda ve koruyucusuz olarak steril ambalajında alındı. (Molekül ağırlığı 376.41 Dalton, Ketrodol, DEVA, İstanbul, Türkiye). İlaç her uygulama öncesi hassas tartı (Libroarel 200, Shimadzu, Kyoto, Japonya) ile tartıldı epandorflar içinde saklandı uygulama öncesinde SF ile sulandırıldı.

Anestezi ve travma uygulaması

Deneklere spontan solunumları korunacak şekilde İP olarak 40 mg/kg tiyopental sodyum (Pental® Sodyum İ.E. Ulugay İlaç Sanayi Türkiye Anonim Şirketi, İstanbul, Türkiye) ile anestezi uygulandı (6). Anestezi uygulamasını takiben spontan hareketleri kaybolan denek sağ yan pozisyonda masaya yatırılıp, sağ uyluk üzeri 4x2 cm'lik alan tıraş edildi, alan povidon iyot ile silindikten sonra; steril şartlarda sol siyatik sinir uyluk ortasında cerrahi

olarak açığa çıkarıldı (Resim 1). Siyatik sinir üzerine 63 g'lık kuvvet [0.6 Newton (N)] uygulayan anevrizma klipi (Aesculap, Yaşargil standart anevrizma klipi, FE783, Tuttlingen, Germany) 2 dk süre ile yerleştirilip 8.7 mm genişliğinde lezyon oluşturuldu (Resim 2) (6). Daha sonra klip kaldırılarak kas ve cilt 3.0 ipek suture ile suture edildi ve denekler derlenme için kafeslere alındı.



Resim 1. Sağ yan pozisyonda sol siyatik sinir



Resim 2. Sol siyatik sinire anevrizma klipiyle travma uygulanması

İlaç Uygulamaları

Grup Sham (n:3): Cerrahi işlem uygulandı ve siyatik sinir hasarı oluşturulmadı.

Grup SF (n:12): Travma oluşturulduktan sonra İP 1 mL SF 6 saat arayla 4 kez tekrarlandı.

Grup KT (n:12): Travma oluşturulduktan sonra İP 50 mg/kg KT 1mL içinde olacak şekilde 6 saat arayla 4 kez tekrarlandı (8-10, 33).

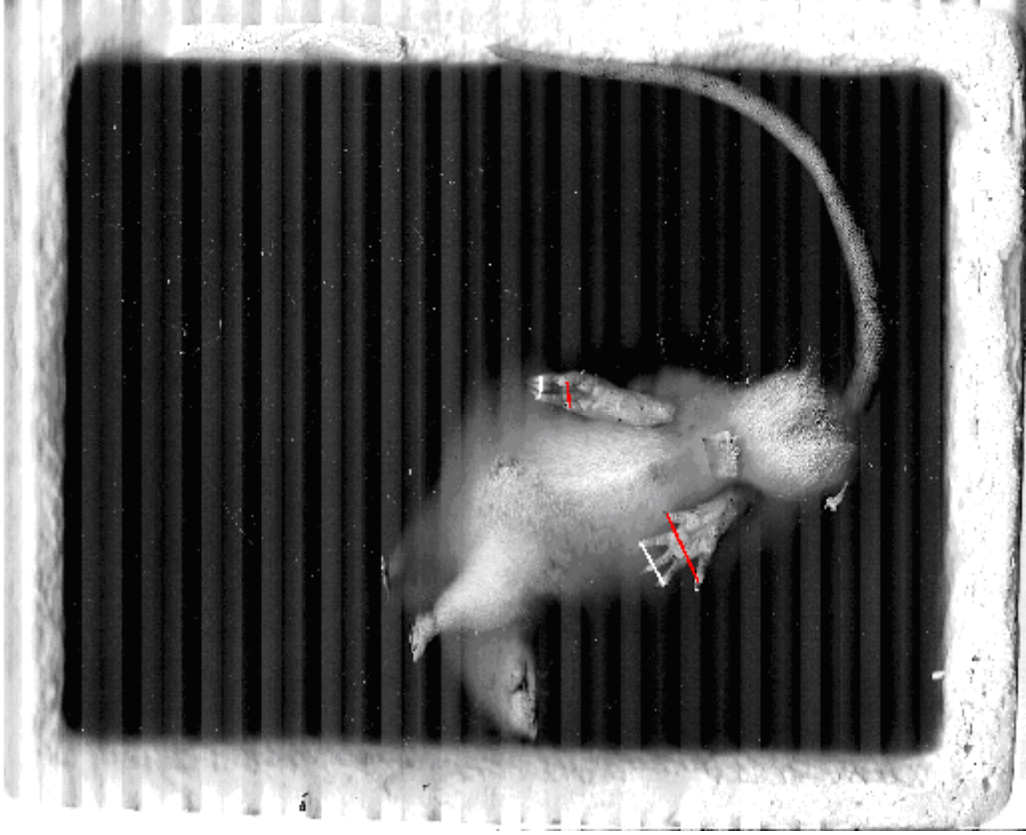
Statik Siyatik İndeksi ölçülmesi

İlaç uygulamalarından sonra denekler randomize olarak akut ve kronik grup olmak üzere 2 gruba ayrıldı.

Periferik sinir travması oluşturulmasından 24 saat sonra deneklerin SSİ ölçülmesi için tarayıcı (HP PSC 1215, Hewlet-Packard Inc, Malezya) üzerine konuldu (22) (Resim 3). Çekim sırasında ratların tarayıcının üzerinden kaçmasını önlemek için üzerlerine beyaz bir kutu kapatıldı. Ortama adaptasyonlarını sağlamak için 5 dk beklendi. Ratlar hareketsiz kalınca 3 çekim yapıldı (Resim 4). Tüm çekimlerin yapılması sırasında çekim kalitesinin daha iyi olması amacıyla odanın ışıkları kapatıldı.



Resim 3: Tarayıcının üzerinde rat



Resim 4. Normal ve travma oluşturulmuş rat arka ayaklarının ayak genişliği ve ortalama ayak genişliğinin tarayıcıdaki görüntüsü

Akut gruptaki ratların ayak izi 3 gün boyunca her gün aynı saatte (saat 13:00) tarayıcı ile tarandı.

Kronik gruptaki ratların ayak izleri 3 gün boyunca her gün, daha sonra 7 günde 1 kez olacak şekilde 42 gün aynı saatte (saat 13:00) tarayıcı ile tarandı (1, 2, 3, 7, 14, 21, 28, 35, 42. günlerde) (36).

Ayak izi taramalarında elde edilen görüntülerden AG ve OAG ölçümleri yapıldı.

Ayak genişliği (AG): Birinci parmak ile 5. parmak arasındaki uzaklık

Ortalama ayak genişliği (OAG): İkinci parmak ile 4. parmak arasındaki uzaklık

Ölçümler opere edilen ayak için, EAG, EOAG opere olmayan ayak için ise, NAG, NOAG olarak isimlendirildi. Daha sonra aşağıdaki formüller ile AGF ve OAGF hesaplanarak,

SSİ formülünde yerine konulup ve SSİ hesaplaması yapıldı, Postoperatif SSİ -100 olarak kabul edildi (23, 36).

Ayak genişliği fonksiyonu (AGF): (EAG-NAG)/NAG

Ortalama ayak genişliği fonksiyonu (OAGF): (EOAG-NOAG)/NOAG

$$SSİ = 108,44 \text{ AGF} + 31,85 \text{ OAGF} - 5,49$$

Histopatolojik ve Histomorfometrik Değerlendirme

Cerrahi işlem sonrasında akut grubu 3 gün sonunda, kronik grubu 42 gün sonunda yüksek doz tiyopental anestezisi altında %10 tamponlu formaldehit ile intrakardiyak perfüzyon sonrasında siyatik sinir çıkarılarak rutin histolojik doku takip metodu uygulandı. Siyatik sinirin travmaya uğratılan bölgeleri parafin bloklara gömülüp *Reichert Rotary* microtomla (Leica, Köln, Germany) 1 µm kalınlıkta kesitler alındıktan sonra *toluidin blue* ile boyandı. Boyanma işlemi bittikten sonra sistemik rastgele örnekleme yöntemi ile incelenecek preparatlar belirlendi. Işık mikroskobu (Olympus BH-2, Tokyo, Japan) x100'lük büyütme altında prepatlar incelendi. Video kamera (JVC Colour Video Camera Head Model No: TK-890E, Tokyo, Japan) ile görüntülenip, bilgisayar programı (AverMedia, AverTV WDM Video Capture, Milpitas, California, USA) kullanılarak bilgisayar ortamına aktarıldı. Uygun preparatların dijital olarak fotoğrafları çekilerek, *University of Texas Health Science Center at San Antonio Image Tool for Windows Version 3.00* (developed at the University of Texas Health Science Center at San Antonio, TX, USA) görüntü analiz programıyla akson ve miyelin çapı ölçüldü. Ayrıca her grupta 2500 µm² alanlarda akson sayısı, fibroblast ve mast hücresi ayrı ayrı sayıldı.

İstatistiksel Değerlendirme

İstatistik analiz *SPSS for Windows* istatistik programının 11.0 versiyonu kullanılarak yapıldı, sonuçlar ortalama±standart sapma biçiminde verildi. Gruplar arası karşılaştırmada *Kruskal-Wallis* bunu izleyen *Mann-Whitney U* testi yapıldı. P< 0.05 ise sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Deney protokolümüzün şematik görünümü

0.gün	Anestezi Sol siyatik sinire travma uygulandı Travma oluşturulduktan hemen sonra ve 6 saatte bir olmak üzere toplam 4 doz İP KT ve SF enjeksiyonları yapıldı
1.gün	Akut ve kronik gruptaki deneklerin tarayıcı ile ayak izi tarandı
2.gün	Akut ve kronik gruptaki deneklerin tarayıcı ile ayak izi tarandı
3.gün	Akut ve kronik gruptaki deneklerin tarayıcı ile ayak izi tarandı. 3. gün sonunda <i>sham</i> (3 adet) ve akut gruptaki ratlar sakrifiye edildiler
7.gün	Kronik gruptaki deneklerin tarayıcı ile ayak izi tarandı
14.gün	Kronik gruptaki deneklerin tarayıcı ile ayak izi tarandı
21.gün	Kronik gruptaki deneklerin tarayıcı ile ayak izi tarandı
28.gün	Kronik gruptaki deneklerin tarayıcı ile ayak izi tarandı
35.gün	Kronik gruptaki deneklerin tarayıcı ile ayak izi tarandı
42.gün	Kronik gruptaki deneklerin tarayıcı ile ayak izi tarandı

BULGULAR

Travma uygulandıktan sonra izlem sırasında akut SF grubundan 1, akut KT grubundan 1, kronik SF grubundan 3, kronik KT grubundan 3 ratın ölmesi üzerine 8 denek araştırmadan (deneklerden 2'si anestezi derlenmesi sırasında, 6'sı da enfeksiyon oluşması nedeniyle) çıkarıldı. Sayının 24'e tamamlanması için ölenlerin yerine aynı sayıda rat araştırmaya alındı.

Vücut Ağırlıkları

Vücut ağırlıklarının ortalama değerlerinin gruplar arası karşılaştırmasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p>0.05$) (Tablo 2).

Tablo 2: Deneklerin vücut ağırlık ortalamaları (g) Ort± SS.

Grup Sham (n: 3)	229,40 ± 13,35
Akut Grup SF (n: 6)	224,83± 14,93
Akut Grup KT(n: 6)	222,83± 15,49
Kronik Grup SF (n: 6)	225,33±12,75
Kronik Grup KT (n: 6)	227,16±12,73

Akut Grup

Statik siyatik indeksi

Gruplar arasında SSİ değerleri ortalamaları karşılaştırıldığında; 1, 2 ve 3. günlerde SSİ değerleri ortalamaları arasında anlamlı fark bulunmadı (Tablo 3).

Tablo 3: Akut Grupların ortalama SSİ değerleri

SSİ	Akut Grup SF (n: 6)	Akut Grup KT (n: 6)	p
Bazal	-100±0.00	-100±0.00	
1.Gün	-95,83±4,03	-90,99±5,51	0.132
2. Gün	-89,08±7,15	-86,12±6,20	0.310
3. Gün	-87,44±4,01	-80,25±9,27	0.093

Histopatolojik ve Histomorfometrik Değerlendirme

Akut grupta KT ve SF grupları arasında akson çapı ortalama değerleri karşılaştırıldığında Akut KT grubunda akson çapı ortalama değerleri anlamlı yüksek bulundu ($p=0.004$) (Tablo 4).

Akut grupta KT ve SF grupları arasında miyelin çapı ortalama değerleri karşılaştırıldığında anlamlı fark saptanmadı ($p=0.699$) (Tablo 4).

Akut grupta KT ve SF grupları arasında akson sayısı ortalama değerleri karşılaştırıldığında anlamlı fark bulunmadı ($p=0.589$) (Tablo 4).

Akut grupta KT ve SF grupları arasında fibroblast sayısı ortalama değerleri karşılaştırıldığında akut KT grubunda fibroblast sayısı ortalama değerlerinde anlamlı azalma bulundu ($p=0.002$) (Tablo 4).

Akut grupta KT ve SF grupları arasında mast hücresi ortalama değerleri karşılaştırıldığında anlamlı fark bulunmadı ($p=0.937$) (Tablo 4).

Tablo 4: Akut grubun histopatolojik ve histomorfometrik sonuçlarının ortalama değerleri

	<i>Sham</i> Grubu (n:3)	Akut Grup SF (n: 6)	Akut Grup KT (n: 6)	p
Akson çapı(μm)	6.57\pm0.50	4.58\pm0.37	5.34\pm0.43*	0.004
Miyelin çapı(μm)	2.15\pm0.11	1.69\pm0.18	1.76\pm0.19	0.699
Akson sayısı	26.42\pm0.89	15.30\pm4.30	17.03\pm3.94	0.589
Fibroblast sayısı	1.31\pm0.24	3.37\pm0.68	1.97\pm0.41*	0.002
Mast hücre sayısı	0.08\pm0.12	0.43\pm0.30	0.34\pm0.15	0.937

* $p<0.05$ Gruplar arası karşılaştırmada

Kronik Grup

Statik siyatik indeksi

Kronik KT ve SF gruplarının SSİ değerleri ortalamaları karşılaştırıldığında; 1, 2, 3, 7, 14, 21, 28 ve 35. günlerde SSİ değerleri ortalamaları arasında anlamlı fark bulunmazken, Kronik KT grubunda 42. gün SSİ ortalama değerinde anlamlı artma saptandı ($p=0.009$) (Tablo 5).

Tablo 5: Kronik Grubun ortalama SSİ değerleri

SSİ	Kronik Grup SF (n: 6)	Kronik Grup KT (n: 6)	p
Bazal	-100±0.00	-100±0.00	
1.Gün	-91,19±8,89	-82.31±12.14	0.240
2. Gün	-75,96±23,87	-75.96±21.91	0.937
3. Gün	-75,03±12,19	-67,86±12,68	0.310
7. Gün	-74,10±21,49	-56.55±22.12	0.310
14. Gün	-35,54±22,16	-32,04±18,00	0.699
21. Gün	-17,76±9,65	-10.29±6.36	0.180
28. Gün	-12,30±4,92	-9,39±7,88	0.485
35. Gün	-7,32±5.23	-3.65±2.41	0.310
42. Gün	-6,97±4.72	-2.02±1.66*	0.009

* p<0.05 Gruplar arası karşılaştırmada

Histopatolojik ve Histomorfometrik Değerlendirme

Kronik grupta KT ve SF grupları arasında akson çapı ortalama değerleri karşılaştırıldığında kronik KT grubunda akson çapı ortalama değerleri anlamlı yüksek bulundu (p=0.004) (Tablo 6).

Kronik grupta KT ve SF grupları arasında miyelin çapı ortalama değerleri karşılaştırıldığında kronik KT grubunda miyelin çapı ortalama değerleri anlamlı yüksek saptandı (p=0.004) (Tablo 6).

Kronik grupta KT ve SF grupları arasında akson sayısı ortalama değerleri karşılaştırıldığında kronik KT grubunda akson sayısı ortalama değerleri anlamlı yüksek bulundu (p=0.009) (Tablo 6).

Kronik grupta KT ve SF grupları arasında fibroblast sayısı ortalama değerleri karşılaştırıldığında kronik KT grubunda fibroblast sayısı ortalama değerlerinde anlamlı azalma saptandı (p=0.002) (Tablo 6).

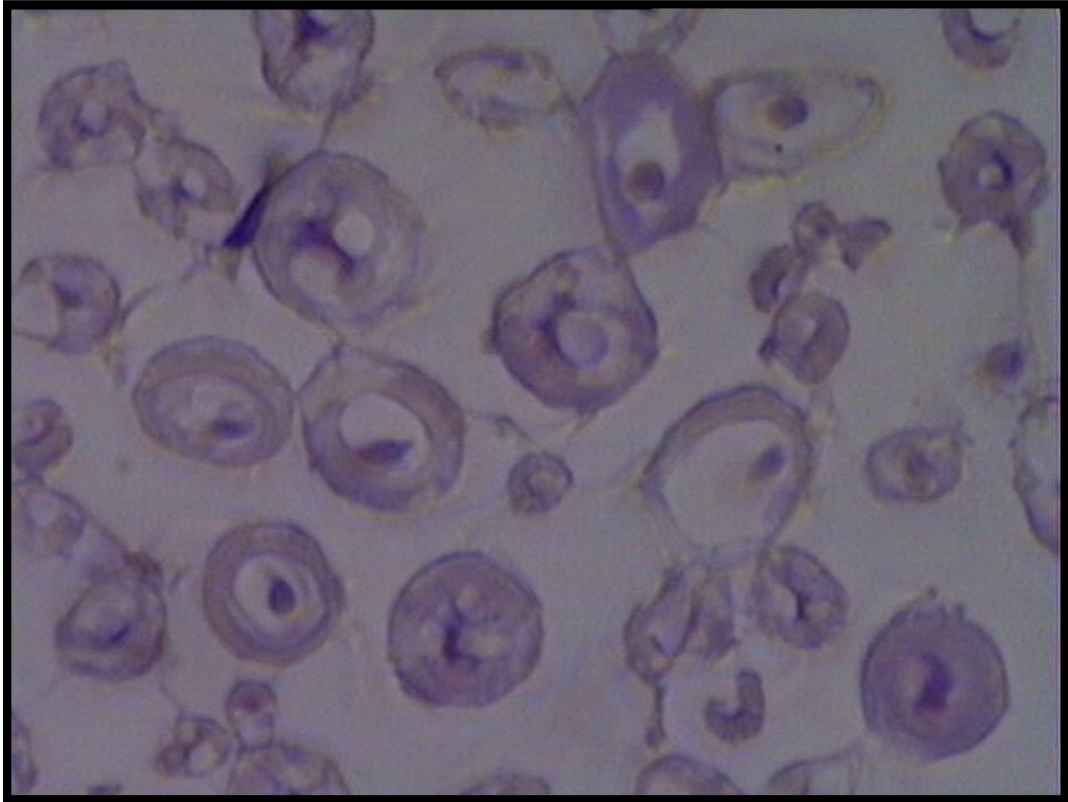
Kronik grupta KT ve SF grupları arasında mast hücre sayısı ortalama değerleri karşılaştırıldığında Kronik KT grubunda mast hücre sayısı ortalama değerlerinde anlamlı azalma bulundu (p=0.026) (Tablo 6).

Tablo 6: Kronik grubun histopatolojik ve histomorfometrik sonuçlarının ortalama değerleri

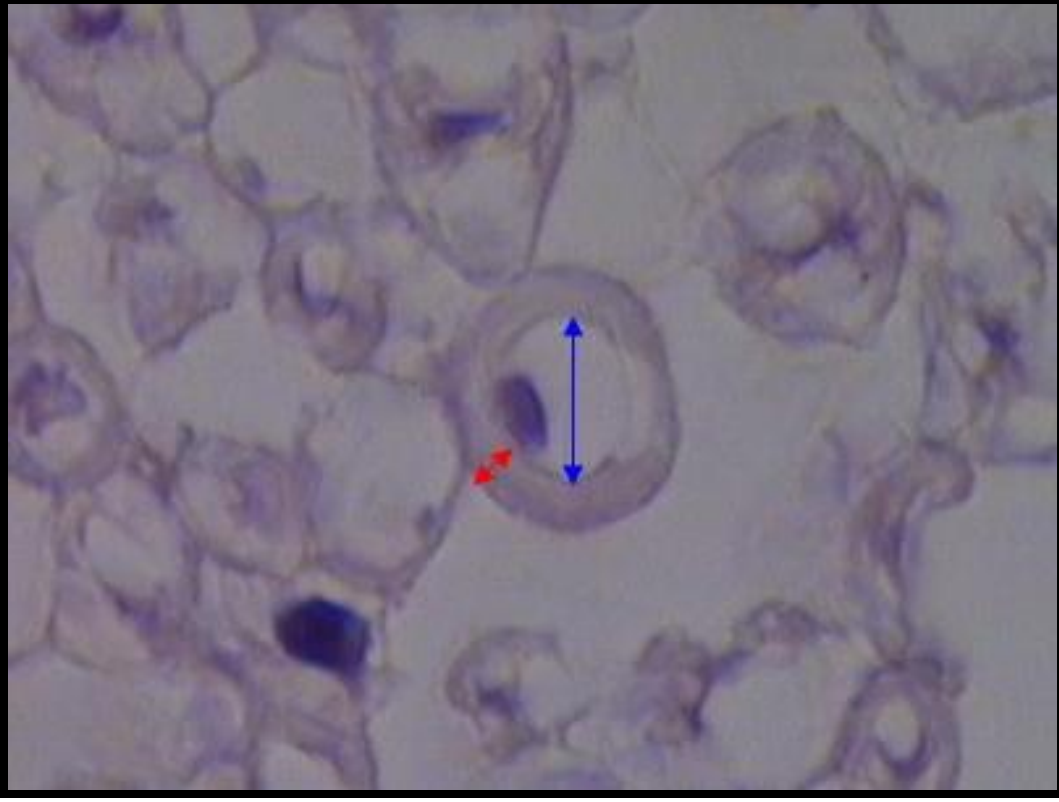
	<i>Sham</i> Grubu (n:3)	Kronik Grup SF (n: 6)	Kronik Grup KT (n: 6)	P
Akson apı(μm)	6.57±0.50	4.48±0.69	6.31±0.46*	0.004
Miyelin apı(μm)	2.29±0.11	1.73±0.16	2.15±0.18*	0.004
Akson sayısı	26.42±0.89	14.92±3.16	21.94±2.28*	0.009
Fibroblast sayısı	1.31±0.24	5.15±1.33	1.77±0.93*	0.002
Mast hücre sayısı	0.08±0.12	0.31±0.17	0.13±0.10*	0.026

* p<0.05 Gruplar arası karşılaştırmada

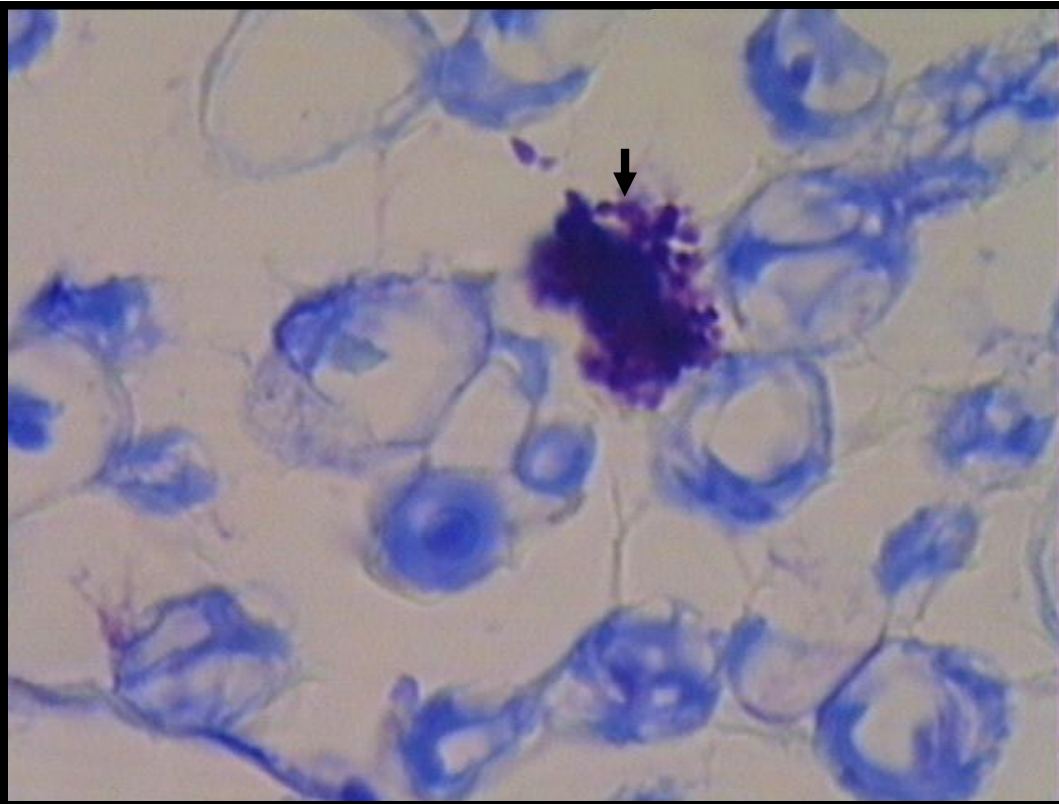
Işık mikroskopisinde akut ve kronik SF ile akut KT gruplarında yaygın aksonal çekilme, miyelin dejenerasyonu gözlenirken, kronik KT grubunda aksonal çekilme ve miyelin dejenerasyonunda azalma gözlendi.



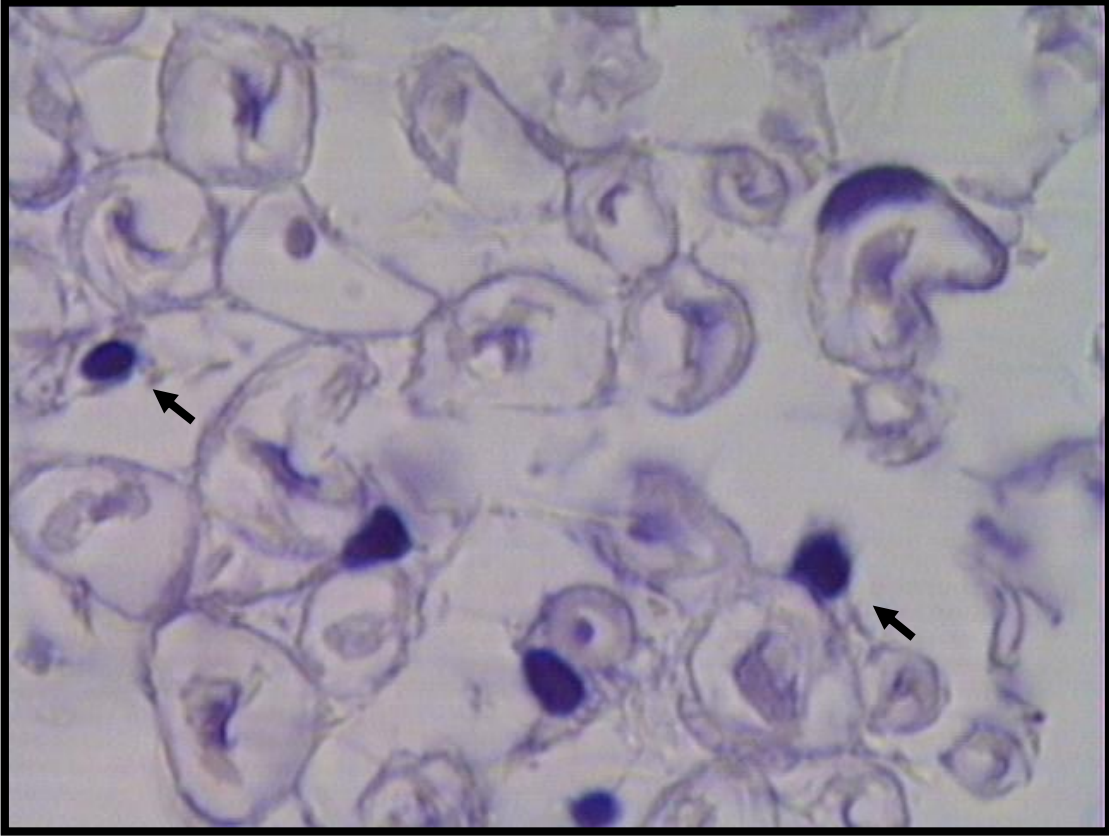
Resim 5. *Sham* grubu: siyatik sinir transvers kesitleri (x100'lk büyütme)



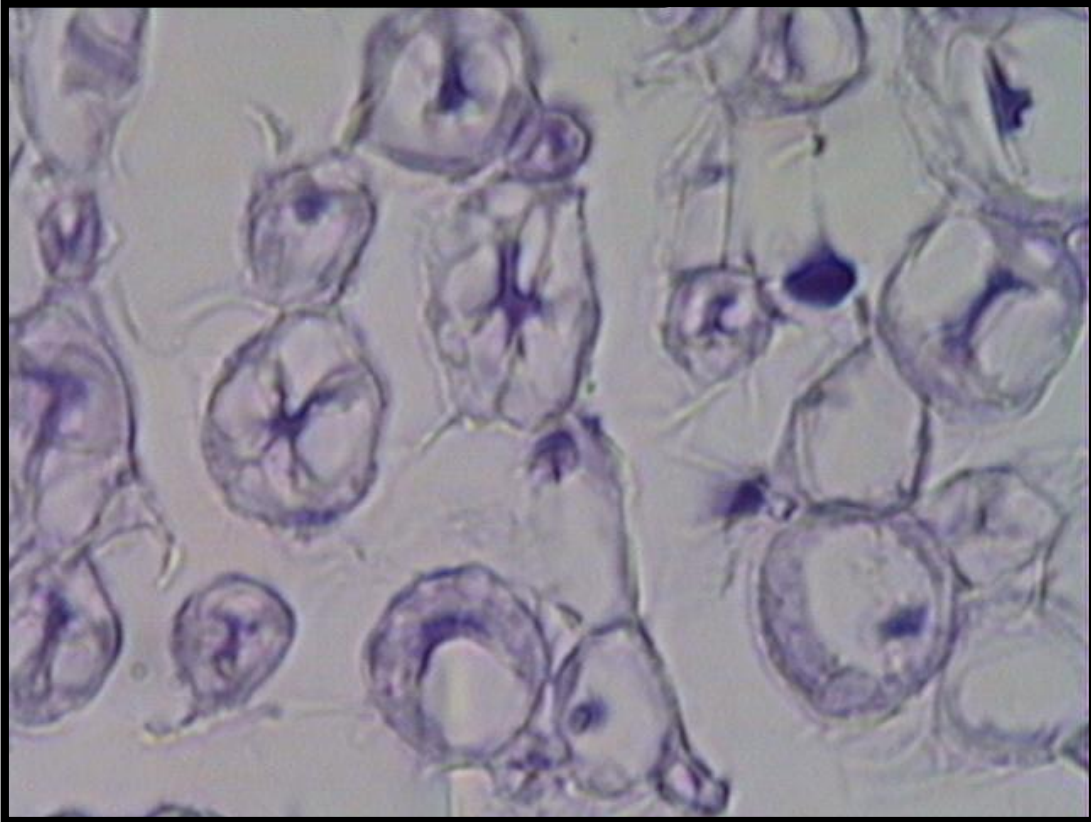
Resim 6: Sham grubu: Transvers kesitte akson çapı (mavi-ok), miyelin kalınlığı (kırmızı-ok)



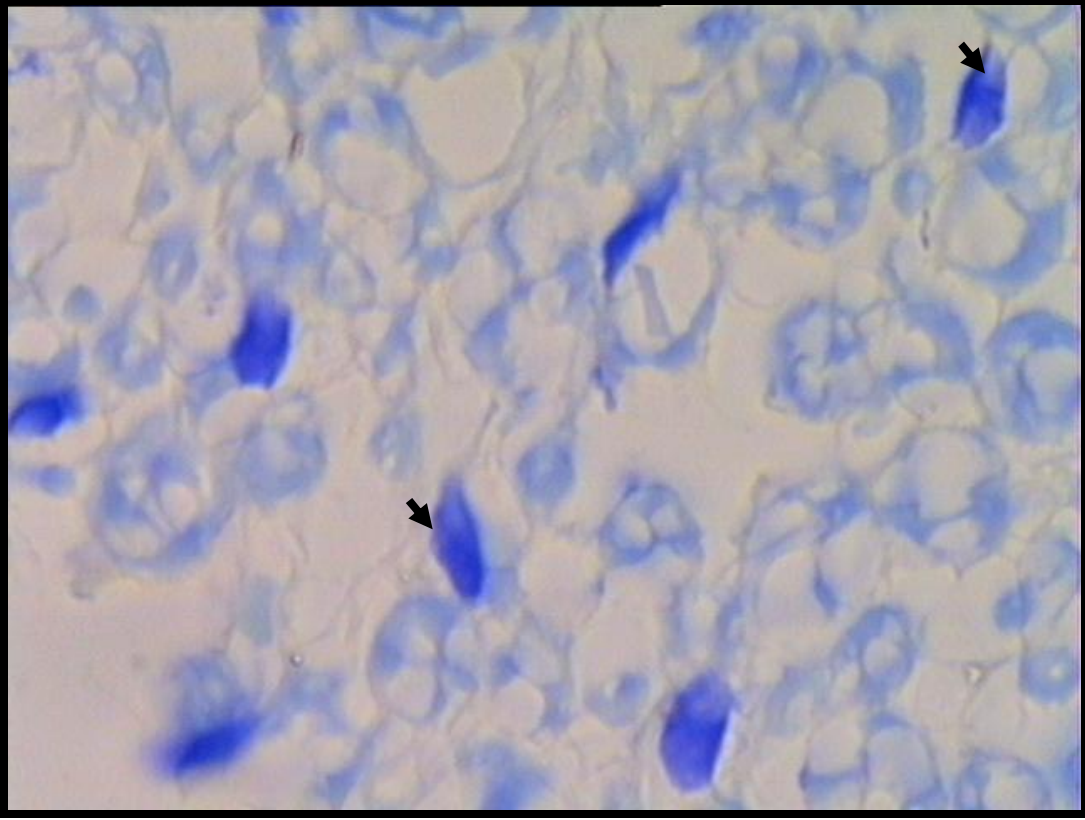
Resim 7. Akut SF grubu (x100'lük büyütme). Mast hücresi (ok)



Resim 8. Akut SF grubu (x100'lük büyütme). Fibroblastlar (oklar)



Resim 9. Akut KT grubunda akson çapı ve miyelin kalınlığı (x 100'lük büyütme).



Resim 10. Kronik SF grubu: (x100'lük büyütme). Fibroblastlar (oklar)



Resim 11. Kronik KT grubunda normale yakın akson çapı ve myelin kalınlığı (x100'lük büyütme)

TARTISMA

Çalışmamızda; siyatik sinir travma modelinde İP yolla uygulanan KT'in erken dönemde akson çapında artış sağlarken, geç dönemde akson ve miyelin çapı ile akson sayısında artış sağladığı ve sitatik siyatik indeksine göre motor fonksiyonda iyileşme oluşturduğu gözlemlendi. Ayrıca erken ve geç dönemde siyatik sinirde fibroblast sayısı ve geç dönemde mast hücre sayısında azalmaya neden olduğunu saptadık.

Periferik sinir hasarı oluşturmak için denek olarak köpekler, kurbağalar, domuzlar, maymunlar, fareler ve ratlar kullanılmaktadır (1, 6, 7, 9, 10, 22, 25, 35-44). Deneysel çalışmalarda, rejenerasyonun oldukça etkin, hızlı, kolay ve ucuza mal edilebilir olması ve insan periferik sinirine benzerlik göstermesi nedeniyle sıklıkla rat siyatik siniri kullanılmıştır (7). Ayrıca rat siyatik siniri; motor ve sensoriyel sinir fonksiyonlarını da değerlendirebildiğinden özellikle tercih edilmektedir (7). Çalışmamızda; siyatik sinir travması sonrasındaki SSİ, histopatolojik ve histomorfometrik etkilerini değerlendirmek için, kolay elde edilmeleri ve özel donanımlı laboratuvar koşullarına gereksinimleri olmamaları nedeniyle Wistar Albino türü ratları seçtik.

Çalışmamızda siyatik sinir hasarı oluşturmak için 2 dk süreyle kapanma basıncı 63 g (0.6 N) olan anevrizma klipi kullandık ve travma sonucu *Sunderland* tip II hasar oluşturduk. Benzer şekilde literatürde 53 g'lık anevrizma klipiyle 2 dk süreyle siyatik sinire travma uygulamışlar ve fonksiyonel sinir hasarı oluşturduğunu bildirmişlerdir (6, 24).

Literatürde siyatik sinir travma modeli oluşturmak için forseps, klip, hemostaz forcepsi ve anevrizma klipi kullanılmıştır (22, 25, 36, 46-48). Siyatik sinir travma modeli oluşturulmasında travma oluşturmak için kullanılan aletlerin yanında bu aletlerin basınç oluşturma süresi de önemlidir (6). Dijkstra ve ark. (22) deneysel siyatik sinir hasarında siyatik sinire forseps ile 5 sn süreyle travma uygulamışlar ve siyatik sinirde *Sunderland* tip I hasar olduğunu bildirmişlerdir. Bervar ve ark. (23) klip ile 10 sn süreyle travma oluşturmuşlar ve fonksiyonel bozukluk saptamışlardır. van Meeteren ve ark. (46) ise hemostaz forcepsi ile 30 sn süreyle, Varejao ve ark. (40) klemp ile 30 sn süreyle bazı sinir liflerinde geçici fonksiyonel bozukluk (*Sunderland* tip I), bazı liflerde *Sunderland* tip II hasar olduğunu bildirmişlerdir. Baphista ve ark. (36) ise klip ile 30 sn süreyle fonksiyonel bozukluğun oluşturulması ve hızlı derlenme sağlaması nedeniyle; van Meeteren ve ark. (47) 30 sn süreyle, Malushte ve ark. (48)

2 kez 30 sn süreyle forseps ile *Sunderland* tip II hasar elde etmek için siyatik sinire travma uyguladıklarını bildirmişlerdir.

Çalışmamızda, maksimum analjezik etkilerin saptandığı 4.5-120 mg/kg doz aralığından 50 mg/kg KT dozunu seçtik ve yarılanma ömrü 6 saat olduğundan 24 saat boyunca her 6 saatte bir İP KT uyguladık (8-10, 33). Gupta ve ark. (38) ratlarda KT'in maksimum analjezik etkisini İP 40 mg/kg olarak saptamışlardır. Padi ve ark. (8) ise formalinin neden olduğu nosiseptif cevabı baskılamak için formalin enjeksiyonundan önce ve sonra olacak şekilde 10 ve 30 mg/kg İP KT uygulamışlar ve formalin enjeksiyonundan önce İP KT uygulamanın daha etkin bir şekilde nosiseptif cevabı baskıladığını saptamışlardır. Miranda ve ark. (9) maksimum antinosiseptif aktivite için ratlara 100-120 mg/kg KT'ı İP uygulamışlardır. Ancak Randolph ve ark. (10) formalinin neden olduğu ağrının kontrolünde İP 4.5 mg/kg KT'in nosiseptif cevabı baskılamak için yeterli olduğunu bildirmişlerdir. Tüm bunların yanında KT'in maksimum antinosiseptif etkisinin İSV uygulanımı ile olduğu bildirilmiştir (9). Ketorolak trometamin'in İSV enjeksiyonu ile oluşan antinosiseptif etkinin, İP uygulamadan 40 kat ve İT uygulamadan 5 kat daha fazla olduğu gösterilmiştir (9). Daha önceki çalışmalardan da elde edilen sonuçlara göre; KT, plazma proteinlerine bağlandığı için antinosiseptif amaçlı kullanıldığında İT veya İSV kullanılan dozlarından daha fazlasına ihtiyaç duyulmaktadır. Ketorolak trometamin, kemirgenlerde ve insanlarda zayıf lipofilik özelliğinden dolayı kan-beyin bariyerini kolaylıkla geçemez (49). Ketorolak trometamin insanlarda plazmadaki miktarın % 0.2'si oranında serebrospinal sıvıda bulunur. Bu da serebrospinal sıvıda terapötik konsantrasyona ulaşmasını sağlayacak dozun plazmada 500 kat fazla olmasını gerektirir (49).

Çalışmamızda; periferik sinir travması oluşturduğumuz siyatik sinirin fonksiyonel değerlendirmesi için 1, 2, 3, 7, 14, 21, 28, 35 ve 42. günde tarayıcı ile ölçümler olarak SSİ hesapladık ve postoperatif ilk gün SSİ -100 kabul ettik. Benzer şekilde, Bervar ve ark. (23) siyatik sinir travmasında preoperatif SSİ; 0, postoperatif SSİ; -100 olarak tanımlamışlardır. Fonksiyonel değerlendirme ratın ayak izini 1, 7, 14, 17, 21, 24, 28, 35, 42. günlerde video kamera ile almışlar ve ayak izlerinden SSİ hesapladıklarıdır (23). Periferik sinir hasarı sonrasında motor fonksiyonun değerlendirilmesinde SSİ hesaplamasının uygun bir yöntem olduğunu saptamışlardır. Grasso ve ark. (26) siyatik sinir travması sonrasında motor fonksiyondaki bozulma derecesini tarayıcı ile saptamışlar, SSİ hesaplamışlar ve kullanımının kolay, ucuz ve güvenilir olduğunu bildirmişlerdir. Baptista ve ark. (36) ise deneysel siyatik

sinir hasarında preoperatif, 7, 14, 21, 28, 35, 42. günlerde hayvanların ayak izlerini video ile görüntülemişler ve histomorfometrik ölçümler ile SSİ arasında korelasyon saptandığını göstermişlerdir. Tüm bu literatür bilgileri ışığında SSİ ile siyatik sinirin fonksiyonel iyileşmesinin izleminde güvenilir bir yöntem olmasının yanı sıra, fonksiyonel iyileşme ile histolojik ve histomorfometrik bulgular arasında korelasyon olması nedeniyle SSİ yöntemini seçtik.

Sunderland tip II sinir yaralanmasında, aksonda hasar vardır, endonöral kılıfın devamlılığı bozulmamıştır ve distal *Wallerian* dejenerasyon olur (13, 40, 49). Bu tip sinir hasarı sonrasında kendiliğinden rejenerasyon başlar ve fonksiyonel iyileşme yeterli olur. Çalışmamızda aksonotmezis veya *Sunderland* tip II hasar oluşturduk ve ratların yürüyüşlerinin normale dönme zamanının KT grubunda yaklaşık olarak 30-35 günlerde, SF grubunda ise yaklaşık olarak 35-42 günlerde olduğunu saptadık. Grasso ve ark. (26) periferik sinir travmasında fonksiyonel iyileşmenin 20. günde tam olduğunu, Erbayraktar ve ark. (6) ise fonksiyonel iyileşmenin 3-4 haftada olduğunu bildirmişlerdir. Varejao ve ark. (40) ise periferik sinir travma modelinde (kapanma basıncı 54 N), periferik sinir liflerinin çoğunda *Sunderland* tip II hasar olduğu, ancak bazı liflerde ise geçici fonksiyonel hasar yani *Sunderland* tip I hasar olduğunu saptamışlardır. Bununla birlikte rejenerasyon sinirlerdeki sayısal morfolojik değerlerin 8 haftada normale döndüğünü bildirmişlerdir (40). Benzer şekilde Lu'is ve ark. (49) kapanma basıncı 54 N olan klempin 30 sn süresince uygulandığı periferik sinir travma modelinde 7. haftada SSİ'nin preoperatif dönemdeki değerlere döndüğünü saptamışlardır. Siyatik sinir travma modeli oluşturulmasında travma oluşturmak için kullanılan aletlerin yanında bu aletlerin basınç oluşturma süresinin de önemli olduğu bildirilmiştir (6). 54 N'luk çok yüksek kapanma basıncının sinirde *Sunderland* tip II hasar oluşturmasını uygulama süresinin 30 sn gibi kısa süre olmasına bağlıyoruz.

Sinire travma uygulandıktan sonra lezyonun her iki tarafında da değişiklikler meydana gelmektedir. Aksonun distalinde öncelikle ödemin olduğu ve hasar bölgesinden başlamak üzere distale doğru sinir harabiyetinin ilerlediği saptanmıştır (50). Sinir hasarı sonrasında sinir hücrelerinin gövdesinde kromatoliz meydana gelir ve bununla beraber hücre gövdesinde ödem gibi pek çok histolojik değişiklik görülmektedir (50). Periferik sinir sisteminde rejenerasyon etkin olmasına rağmen fonksiyonel iyileşme sıklıkla tamamen olmamaktadır. Bunun başlıca nedeni olarak reinnervasyondaki yanlış yönlendirme sorumlu tutulmuştur (51). Siyatik sinir travması sonrasında sinir rejenerasyonu sırasında aksonun yanlış yönlendirilmesi saptanmıştır (2).

Sinirin fonksiyonel iyileşmesi sırasında rejenere olan aksonun distaldeki hedefe ulaşması gerekmektedir. Sinir travması sonrasında akson rejenerasyonu 2-3.5 mm/gündür (2). Galtrey ve ark. (2) iyileşmenin başlamasını 14-56. günlerde; fonksiyonel iyileşmenin ise 21-42. günlerde olduğunu bildirmişlerdir. Tam fonksiyonel iyileşme olmadan önce akson çapı ve miyelin kılıfın kalınlığının normal değerlere dönmesi gerekmektedir (50). Travma sonrasında akson hasarı olmasına rağmen *Schwann* hücre, bazal lamina, ve perinörium devamlılığı bozulmadığı için rejenerasyon daha kolay olmaktadır (50).

Çalışmamızda İP yolla uygulanan KT'in 42. günde fonksiyonel iyileşme oluşturduğunu bulduk. Erken dönemde herhangi bir anlamlı fark olmamasına rağmen SSİ değerlerinin KT uygulanan grupta, normale daha yakın olduğunu saptadık. Benzer şekilde geç dönemde de 42. gün dışında hesaplanan SSİ değerlerinde anlamlı fark saptanmamasına rağmen, KT uygulanan grupta SSİ değerlerinin daha iyi olduğunu bulduk. Bu sonucumuzu nonselektif COX-1 ve COX-2 enzim blokajı yapan KT'in PG sentezini önleyerek inflamasyon oluşumunu ve mikrovasküler geçirgenliği azaltıp ödem gelişimini azaltmasına bağlıyoruz.

Takahashi ve ark. (43) siyatik sinir travmasından 1. gün ve 7-14. gün sonra olmak üzere 2 kez (bifazik) COX-2 enzim artışı saptamışlardır ve bu bifazik artışın nedenini açıklayamamışlardır. Travma sonrasında COX-2 enziminde artış olması PG sentezini artırmakta ve travma dokusunda hasarın kötüleşmesine neden olmaktadır. Benzer şekilde Durrenberger ve ark. (44, 52) CCI sonrasında COX-2 enziminin *Sunderland* tip II hasar bölgesinde artmasının *Wallerian* dejenerasyona neden olduğunu ve COX-2 inhibisyonunun rejenerasyonda etkisinin olduğunu bildirmişlerdir. Bennet ve Xie. (41) 1988'de spinal kord hasarı sonrasında *Wallerian* dejenerasyon bölgelerinde COX-1 sentezleyen hücrelerin toplandığını ve COX-2 inhibitörlerinin inflamasyon bölgelerinde ödemi önleyerek analjezik etki oluşturduklarını saptamışlardır. Parris ve ark. (53) ratlarda CCI modelinde İT uygulanan KT'in PG biyosentez mekanizmasını etkileyerek antinosiseptif etkisinin olduğunu saptamışlardır. Sharma ve ark. (54) non selektif COX-1 ve COX-2 enzim inhibisyonu yapan diğer bir ilaç olan indometazinin rat spinal travma modelinde, İP uygulanan travmatize bölgede ödem ve mikrovasküler permeabilite artışını azalttığı bildirmiştir. Benzer şekilde, PG sentezinin diğer yolağını inhibe eden asetil salisik asitin de ratlarda siyatik sinir travması modelinde fonksiyonel iyileşmeyi hızlandırdığı gösterilmiştir (41).

Gupta ve ark. (55) CCI sonrasında travmanın uygulandığı bölgede apoptozis ve *Schwann* hücrelerinin çoğaldığını, büyük çaplı aksonların azaldığını ve ince çaplı aksonların

arttığını saptamışlardır. Travma oluşturulan periferik sinir dokusunda remiyelinizasyonun göstergesi miyelin çapının ince olması ve miyelin yapısında olan değişikliklerdir (55). Akson çapında meydana gelen değişikliğin *Schwann* hücre çoğalmasını tetiklediği ve miyelin kalınlığını değiştirdiği bildirilmiştir (55). Akson çapına göre anormal ince miyelin kalınlığı remiyelinizasyonun göstergesi olarak kabul edilmektedir (56). Çalışmamızda KT'in erken dönemde akson çapının artmasını sağlarken, geç dönemde akson ve miyelin çapı ile akson sayısında artış sağladığı saptandı. Ayrıca akson ve miyelin çapı ile akson sayısının normal sinir ortalama değerlerine 42. günde ulaşmadığını bulduk. Benzer şekilde Varejao ve ark. (40) rejenere olan miyelin kılıflarının normal sinire kıyasla daha ince ve küçük olduğunu ve postoperatif 56. günde rejenere olan sinirlerin dansite, sayı, boyut, ve miyelin kalınlığı bakımından henüz normal sinir boyutuna ulaşmadığını saptamışlardır. Lu'is ve ark. (49) ise periferik sinir travması sonrası 84. günde sinirin boyutunun normal sinire göre daha küçük, lif dansitesi ve sayısının artmış olduğunu saptamışlardır. Uç-uca periferik sinir onarımı yapılan modellerde sinir lifi sayısının ilk 3 ayda arttığı, daha sonra yavaş yavaş azaldığı saptanmıştır ve sinir dansite ve sayısındaki gecikmiş azalmanın nedeni olarak da distaldeki uygun hedefe ulaşamayan kollateral liflerin ölmesi sorumlu tutulmuştur (49).

Mast hücreleri allerjik reaksiyonlarda olduğu kadar immunitenin de önde gelen hücrelerindedir. Periferik sinir travmasının distalinde sinirdeki mast hücreleri aktive olur ve sinir hasarının olduğu alana histamin, serotonin, sitokin, proteaz, PG, nörotrofin gibi proinflammatuvar mediyatörleri salgırlar. Bu mediyatörler sinir travması sonrasında nöropatik ağrının ortaya çıkmasına neden olur (18). Çalışmamızda, mast hücre sayısında *sham* grubuna göre akut ve kronik grupların hepsinde artış saptandı. Baccari ve ark. (45) siyatik sinirdeki *Sunderland* tip II hasarında *Wallerian* dejenerasyon bölgelerinde mast hücrelerin proliferere olduklarını ve mast hücrelerin dansitelerinin arttığını saptamışlardır. Buna zıt olarak Zochodne ve ark. (57) deneysel nöroma oluşturulan ratlarda ilk hafta sonrasında mast hücre sayısında değişiklik saptamadıklarını bildirmişlerdir. Zuo ve ark. (58) diğer mast hücre aktivasyon modellerinde degranülasyon sonrasında mast hücre sayısının yavaşça sırasıyla önce normale, normalin üstüne ve en son tekrar normal değerlere döndüğünü saptamışlar ve bu sonucu T hücre subtipi olan T *helper* 2'den salınan sitokinler, sinir büyüme faktörleri, diğer immun sistem hücreleri ve *Schwann* hücrelerine bağlı olabileceğini bildirmişlerdir. Ayrıca, Baccari ve ark. (45) periferik nöropatik hasarın olduğu sinirlerde mast hücrelerinin birikmesinin inflammatuvar demiyelinizasyona yol açtığını bildirmişlerdir.

Çalışmamızda KT'nin geç dönemde mast hücre sayısını normal sinir ortalama değerlerine kadar azalttığını saptadık. Ketorolak trometamin'in nosiseptif sinir uçlarında ve aksonlarda güçlü bir etkisinin olduğunu, mast hücre membranını etkileyerek mast hücre degranülasyonunu azalttığını veya nörojenik inflamasyonu ve sekonder mast hücre aktivasyonunu baskıladığını düşünüyoruz. Benzer şekilde Zuo ve ark. (58) parsiyel sinir ligasyonu sonrasında mast hücrelerinin sinir travması olan bölgeye degranüle olduklarını, az sayıda normal mast hücrelerinin bulunduğunu saptamışlardır. Hasarlı sinirdeki doku ödeminin ve mast hücre dansitesinin mast hücre stabilizörü olan *cromoglycate* ile önlenebileceği bildirilmiştir (58). Mast hücrelerinin stabilize edilmesi ile nötrofil ve makrofajların sinir hasar bölgesine göçlerinin durdurulabileceği ve sinir hasarı olan ratlarda *cromoglycate* veya histamin reseptör antagonistleri ile nöropatik hiperaljezinin gelişiminin önlenebileceği saptanmıştır (58).

Periferik sinir travması sonrasında, kollajen ve diğer bağ dokusu komponentleri özellikle epinöriyumda artış gösterir (58, 59). Ekstrasellüler matriksi oluşturan proteinlerden olan kollajen tip I ve CTGF (*Connective Tissue Growth Factor*) artar (60). *Connective Tissue Growth Factor* adhezyon, fibroblast artışı ve matriks oluşumu gibi çeşitli hücresel fonksiyonları düzenler ve CTGF fazla üretilmesi cerrahi sonrasında skar oluşumu gibi aşırı ekstrasellüler matriks oluşumuyla seyreden fibrotik hastalıklara neden olabilir (61). Çalışmamızda KT'nin erken ve geç dönemde hasar bölgesinde fibroblast sayısını azalttığını saptadık. Ketorolak trometamin'in mast hücre aktivasyonunu baskılaması sonucunda fibroblastların hasar bölgesine göçünü azalttığını, bunun sonucunda fibrozis oluşumunun engellendiğini ve fonksiyonel motor iyileşmenin daha iyi olduğunu düşünüyoruz. Benzer şekilde, Gupta ve ark. (55) CCI sonrasında büyük çaplı aksonlarda akson çapındaki azalmayı travmaya bağlı bağ dokusu artışı olmasına ve artan bağ dokusunun o bölgedeki aksonlara bası uygulamasına sonucu olabileceğini bildirmişlerdir.

SONUÇ VE ÖNERİLER

Çalışmamızda; siyatik sinir travma modelinde intraperitoneal yolla 24 saat içinde 4 kez uygulanan 50 mg/kg ketorolak trometamin'in erken dönemde; sadece akson çapında artma ve travma bölgesinde fibroblast sayısında azalmayı sağlarken, geç dönemde; akson çapının yanısıra miyelin çapı ile akson sayısında artış, motor fonksiyonda iyileşme, travma bölgesinde fibroblast sayısının yanında mast hücre sayısında azalma oluşturduğunu saptadık.

Deneyisel modelimizde gözlenen ketorolak trometamin'in bu etkilerinin oluşma mekanizmalarını ortaya çıkarmak için daha fazla çalışmaya gereksinim vardır.

KAYNAKLAR

1. Seddon HJ, Medawar PB, Smith H. Rate of regeneration of peripheral nerves in man. *J. Physiol* 1943;102:191-15
2. Galtrey CM, Fawcett JW. Characterization of tests of functional recovery after median and ulnar nerve injury and repair in the rat forelimb. *J Peripher Nerv Syst* 2007;12:11-27
3. Stacey E. Mills ed. *Histology for pathologists*. 3rd ed. Lippincott Williams&Wilkins 2004:245-8
4. Rummler LS, Gupta R. Peripheral nerve repair. *Curr Opin Orthop* 2004;15:215-9
5. Korkmaz HA, Maltepe F, Erbayraktar S, Yilmaz O et al. Antinociceptive and neurotoxicologic screening of chronic intrathecal administration of ketorolac tromethamine in the rat. *Anesth Analg* 2004;98:148-52
6. Erbayraktar S, Grasso G, Sfacteria A, Xie QW. et al. Asialoerythropoietin is a nonerythropoietic cytokine with broad neuroprotective activity in vivo. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2003;100:6741-6
7. Varejão AS, Meek MF, Ferreira AJ, Patrício JA, Cabrita AM Functional evaluation of peripheral nerve regeneration in the rat: walking track analysis. *J Neurosci Methods* 2001;108:1-9
8. Padi SS, Naidu PS, Kulkarni SK. Involvement of peripheral prostaglandins in formalin-induced nociceptive behaviours in the orofacial area of rats. *Inflammopharmacology* 2006;14:57-1
9. Miranda HF, Sierralta F, Pinardi G. Previous administration of indomethacin or naloxone did not influence ketorolac antinociception in mice. *Anesth Analg* 1993;77:750-3
10. Randolph BC, Peters MA. Analgesic effectiveness of ketorolac compared to meperidine in the rat formalin test. *Anesth Prog* 1997;44:11-16
11. Hsieh YC, Liang WY, Tsai SK, Wong CS. Intrathecal ketorolac pretreatment reduced spinal cord ischemic injury in rats. *Anesth Analg* 2005;100:1134-9
12. Alaygut E, Ratlarda oluşturulan medulla spinalis travma modelinde intratekal yolla verilen ketorolac trometamin'in spinal hücre hasarına etkisi. *Dokuz Eylül Üniversitesi 2007, Uzmanlık Tezi*

13. Avcı G, Akan M, Yıldırım S, Aköz T. Sinir Onarımı ve Greftleme. *T Klin Tıp Bilimleri* 2002;22:428-7
14. Terzis JK, Smith KL. Repair and Grafting of the Peripheral nerve, in Mc.Carthy JG (ed). *Plastic Surgery*, Philadelphia, PA: W.B. Saunders Company, 1990;630-697
15. Thomas JK. *Plastic Surgery principles & practice*. The C. V. Mosby Company 1990:727-4
16. Thomas MB. Nerve Repair and Grafting. In: Green DP, Hotchkiss RN, Pederson WC, eds. *Green's Operative Hand Surgery*. Philadelphia Churchill Livingstone, 1999;1381-404
17. Canale TS ed. *Campbell's Operative Orthopaedics* 10th ed. vol 4 3221-46
18. Thacker MA, Clark AK, Marchand F, McMahon SB. Pathophysiology of peripheral neuropathic pain: immune cells and molecules. *Anesth Analg*. 2007;105:838-47
19. Asato F, Butler M, Blomberg H, Gordh T. Variation in sciatic nerve anatomy: implications for a rat model of neuropathic pain. *J Peripher Nerv Syst*. 2000;5:19-21
20. Greene CE ed. *Anatomy of the rat*. 1963;127-133
21. de Medinaceli L, Hurpeau J, Merle M, Begorre H. Cold and post-traumatic pain: modeling of the peripheral nerve message. *Biosystems* 1997;43:145-67
22. Dijkstra JR, Meek MF, Robinson PH, Gramsbergen A. Methods to evaluate functional nerve recovery in adult rats: walking track analysis, video analysis and the withdrawal reflex. *J Neurosci Methods* 2000;96:89-96.
23. Bervar M. Video analysis of standing an alternative footprint analysis to assess functional loss following injury to the rat sciatic nerve. *J Neurosci Methods* 2000;102:109-16
24. Bain JR, Mackinnon SE, Hunter DA. Functional evaluation of complete sciatic, peroneal, and posterior tibial nerve lesions in the rat. *Plast Reconstr Surg*. 1997;100:1362
25. Hare GM, Evans PJ, Mackinnon SE, Best TJ et al. Walking track analysis: a long-term assessment of peripheral nerve recovery. *Plast Reconstr Surg* 1992;89:251-8
26. Grasso G, Sfacteria A, Brines M, Tomasello F. A new computed-assisted technique for experimental sciatic nerve function analysis. *Med Sci Monit*. 2004;10:BR1-3
27. Prof. Dr. S.Oğuz Kayaalp. *Rasyonel Tedavi Yönünden Tıbbi Farmakoloji*. s-960
28. Clària J. Cyclooxygenase-2 biology. *Curr Pharm Des*. 2003;9:2177-90

29. Malmberg AB, Yaksh TL. Antinociceptive actions of spinal nonsteroidal anti-inflammatory agents on the formalin test in the rat. *J Pharmacol Exp Ther* 1992;263:136-46
30. S. Oğuz Kayaalp. Narkotik olmayan analjezikler. *Tıbbi Farmakoloji* 7. baskı, 1995:1967-93
31. Gillis JC, Brogden R. Ketorolac. A reappraisal of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties and therapeutic use in pain management. *Drugs* 1997;53:139-88
32. Conklin DR, Eisenach JC. Intrathecal ketorolac enhances antinociception from clonidine. *Anesth Analg* 2003;96:191-4
33. G. Edward Morgan ed. *Clinical Anesthesiology*. Appleton&Lange 3rd ed. 2001:248
34. Liu SY, Shieh JP, Tzeng JI, Chia-Hui H et al. Novel depots of ketorolac esters have long-acting antinociceptive and antiinflammatory effects. *Anesth Analg* 2005;101:785-92
35. Richard V Paul, David W Ploth. The renal circulation. In: Massry SG, Glassock RJ, *Textbook of Nephrology*. 4th Ed. Lippincott Williams & Wilkins. 2001:43-55
36. Baptista AF, Gomes JR, Oliveira JT, Santos SM et al. A new approach to assess function after sciatic nerve lesion in the mouse adaptation of the sciatic static index. *J Neurosci Methods* 2007 15;161:259-64
37. Yaksh TL, Horais KA, Tozier N, Rathbun M et al. İntratekal ketorolac in dogs and rats. *Toxicol Sci*. 2004;80:322-34
38. Gupta A, Cheng J, Wang S, Barr G. Analgesic efficacy of ketorolac and morphine in neonatal rats. *Pharmacol Biochem Behav*. 2001;68:635-40
39. Pasloske K, Reaund R, Burger J, Conlon P. Pharmacokinetics of ketorolac after intravenous and oral single dose administration in dogs. *J Vet Pharmacol. Therap* 1999;22:314-19
40. Varejão AS, Cabrita AM, Meek MF, Bulas-Cruz J et al. Functional and morphological assessment of a standardized rat sciatic nerve crush injury with a non-serrated clamp. *J Neurotrauma*. 2004;21:1652-70
41. Bennett GJ, Xie YK. A peripheral mononeuropathy in rat that produces disorders of pain sensation like those seen in man. *Pain*. 1988;33:87-107

42. Subbanna PK, Prasanna CG, Gunale BK, Tyagi MG. Acetyl salicylic acid augments functional recovery following sciatic nerve crush in mice. *J Brachial Plex Peripher Nerve Inj* 2007;2:3
43. Takahashi M, Kawaguchi M, Shimada K, Konishi N et al. Cyclooxygenase-2 expression in Schwann cells and macrophages in the sciatic nerve after single spinal nerve injury in rats. *Neurosci Lett* 2004;363:203-6
44. Durrenberger PF, Facer P, Gray RA, Chessell IP et al. Cyclooxygenase-2 (COX-2) in injured human nerve and a rat model of nerve injury. *J Peripher Nerv Syst.* 2004;9:15-25
45. Baccari GC, Minucci S, De Paulis A and De Santis A. Interactions between nerves and mast cells in amphibians. *Mast Cells And Basophils.* Academic Press 2000:117-30
46. van Meeteren NL, Brakkee JH, Hamers FP, Helders PJ, Gispen WH. Exercise training improves functional recovery and motor nerve conduction velocity after sciatic nerve crush lesion in the rat. *Arch Phys Med Rehabil.* 1997;78:70-7
47. van Meeteren NL, Brakkee JH, Helders PJ, Wiegant VM, Gispen WH. Functional recovery from sciatic nerve crush lesion in the rat correlates with individual differences in responses to chronic intermittent stress. *J Neurosci Res.* 1997;48:524-32
48. Malushte TS, Kerns JM, Huang CC, Shott S et al. Assessment of recovery following a novel partial nerve lesion in a rat model. *Muscle Nerve* 2004;30:609-17
49. Luís AL, Amado S, Geuna S, Rodrigues JM et al. Long-term functional and morphological assessment of a standardized rat sciatic nerve crush injury with a non-serrated clamp. *J Neurosci Methods.* 2007;163:92-104
50. Johnson EO, Zoubos AB, Soucacos PN. Regeneration and repair of peripheral nerves. *Injury.* 2005;36:24-9
51. Priestley JV. Promoting anatomical plasticity and recovery of function after traumatic injury to the central or peripheral nervous system. *Brain.* 2007;130:895-7
52. Durrenberger PF, Facer P, Casula MA, Yiangou Y et al. Prostanoid receptor EP1 and Cox-2 in injured human nerves and a rat model of nerve injury: a time-course study. *BMC Neurol.* 2006;6:1
53. Parris WC, Janicki PK, Johnson B Jr, Horn JL. Intrathecal ketorolac tromethamine produces analgesia after chronic injury of sciatic nerve in rat. *Can J Anaesth* 1996;43:867-70

54. Sharma HS, Olsson Y, Nyberg F, Dey PK. Prostaglandins modulate alterations of microvascular permeability, blood flow, edema and serotonin levels following spinal cord injury: an experimental study in the rat. *Neuroscience* 1993;57:443-9
55. Gupta R, Rowshan K, Chao T, Mozaffar T, Steward O. Chronic nerve compression induces local demyelination and remyelination in a rat model of carpal tunnel syndrome. *Exp Neurol*. 2004;187:500-8
56. Iwashita Y, Blakemore WF. Areas of demyelination do not attract significant numbers of schwann cells transplanted into normal white matter. *Glia* 2000;31:232-240
57. Zochodne DW, Nguyen C, Sharkey KA. Accumulation and degranulation of mast cells in experimental neuromas. *Neurosci Lett*. 1994;182:3-6
58. Zuo Y, Perkins NM, Tracey DJ, Geczy CL. Inflammation and hyperalgesia induced by nerve injury in the rat: a key role of mast cells. *Pain*. 2003;105:467-79
59. Novak CB, Mackinnon SE. Nerve injury in repetitive motion disorders. *Clin Orthop Relat Res* 1998;351:10-20
60. Clark BD, Barr AE, Safadi FF, Beitman L et al. Median nerve trauma in a rat model of work-related musculoskeletal disorder. *J Neurotrauma* 2003;20:681-695
61. Moussad EE, Brigstock DR. Connective tissue growth factor: what's in a name? *Mol Genet Metab*. 2000;71:276-92

EK 1. ETİK KURUL İZİN BELGESİ



DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ DENEY HAYVANI ARAŞTIRMALARI ETİK KURULU

35340, Inciraltı, İzmir-232 2777777-2254
<http://tip.deu.edu.tr/etik/deneyetik/>

Sayı : 22
Tarih : 08/03/2007
Toplantı No : 06/05/2007
Toplantı Tarihi : 02/03/2007

DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞINA,

09/2007 Protokol No'lu: Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı Araştırma Görevlilerinden Dr.Özlem ÇINAR'ın sorumlu olduğu "Ratlarda oluşturulan sıyatik sinir travma modelinde sistemik uygulanan ketorolak trometamin'in etkileri" isimli projenin uygulanmasında etik açıdan sakınca yoktur.

Bilgilerinizi ve gereğini arz ederim.

Prof. Dr. Mustafa OLGUNER
Deney Hayvanı Araştırmaları
Etik Kurulu Başkanı