SİYATİK SİNİRİN ZEDELENMESİNDE ALGİNİK ASİDİN ANTİİNFLAMATUVAR ETKİSİNİN GÖSTERİLMESİ

(Uzmanlık Tezi)

DR. HAYDAR EREN ÖZKAYA

Kütahya – 2023

T.C.

KÜTAHYA SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

BEYİN VE SİNİR CERRAHİSİ

ANABİLİM DALI

SİYATİK SİNİRİN ZEDELENMESİNDE ALGİNİK ASİDİN ANTİİNFLAMATUVAR ETKİSİNİN GÖSTERİLMESİ

DR. HAYDAR EREN ÖZKAYA

UZMANLIK TEZİ

DANIŞMAN

DOÇ. DR. HASAN EMRE AYDIN

KÜTAHYA – 2023

ÖZET

Amaç:

Perifer sinirlerin hasarlanmaları insanların arasında çok sık görülen, önemli, sekel bırakabilen fizyolojik ve fonksiyonel kayıplara neden olan lezyonlardır. Tedavinin mümkün olduğunca erken başlamak çok önemlidir. Bu çalışmada rat deney modelindeAlginik asidin akson sinir hasarında iyileşmeye etki edip etmediğini araştırdık.

Gereç ve Yöntem:

Bu araştırmada, 200-250 gr ağırlığında, 24 adet Spraque dawley cinsi yetişkin dişi rat kullanılmıştır. Hasarlı ve hasarsız gruplarda Alginik asidin Fonksiyonel yürüme analizi, ışık mikroskobunda ve hemotoksilen eosin boya tarafından doku incelemesi yapılmıştır. Kaspas, TGF-b, Native Tiyol, kaspas-3, NF-κB Total Tiyol, disulfid, Albumin, TAS, TOS, Emg analizi değerleri karşılaştırılmıştır

Bulgular:

Alginik asit uygulanan rat da fonksiyon olarak siyatikde oran miktarında etkin derecede olumlu iyileşme olduğu, sinirin hasarının üzerinde, oksidatif hasarı düzenlemek de etkin olmakta olduğu kaspas, TGF-b değerinde önemli ölçüde Alginik asit verilen gruplarda daha düşük bulunduğunu, oksidatif tarafa kaymayı gösteren kaspas, TGF-b değerinde ve iskemi modifiye albümin değerleri kontrol grubu olan hasarlı tedavi verilmeyen denekte önemli anlamda daha fazla görüldü. Alginik asit ile tedavisi almış deneklerde CMAP düzeyleri, hasarlanmış denek grubuna göre daha fazladır. Alginik asit ile tedavisi yapılan grupların aksonal hasarda, tedavi edilmeyen grupta daha az miktarda görüldüğü önem arz etmektedir.

Sonuç:

Alginik asit uygulanan rat da fonksiyon olarak siyatikin oran miktarlarında gözle görülür bir düzelme gerçekleştiği geçilen zaman diliminde ilaç yapılmayan gruptaysa herhangi bir düzelme gerçekleşmediğini; sinir hasarı üzerine oksidatif hasarı gereçekleştirmede etkin görüldüğünü ayrıca bu bulguların IL-1,TNF-alfa,

kaspas-3 ve NF-κB TGF-b, Native Tiyol, Total Tiyol, disulfid, Albumin, TAS, TOS, değerleri üzerinde önemli derecede farklı değerlerin gerçekleşmesi ile aynı yönde gerçekleştiğini belirledik.

ABSTRACT

Aim:

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

Materials and Methods:

24 Spraque dawley, adult female rats weighing 200-250 Gr were; used in the study. In damaged, undamaged groups; 'functional gait analysis and tissue sample analysis with aid of light microscopy and hemotoxylene eosin dye were evaluated between matched groups that of Alginic acid' . EMG analysis; 'Native Thiol, Total Thiol, disulfid, IMA, Albumin, TAS, TOS, Disulfid/Native thiol, Disulfid/Total thiol values were compared'.

Results:

In rats receiving; Alginic acid therapy and 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 AA is less in the untreated group'.

Conclusion:

There was a significant improvement in; functional sciatica index values in rats receiving Alginic acid 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, TGF-b ,IL-1,TNF-alfa , kaspas,Total Thiol, disulfid, IMA, ,Albumin, TAS, TOS, Disulfid / Native thiol, Disulfid / Total thiol values'.

ÖNSÖZ / TEŞEKKÜR

Tezin ilk başından bu tarafa bütün konularda desteklerini sağlayan, tezimin oluşturulmasında çok büyük bir yardımı var olan ve uzmanlık eğitimimde bilgi ve tecrübelerini paylaşıp hayatıma yön vermiş olan saygıdeğer hocam Doç. Dr. Hasan Emre Aydın'a canı gönülden teşekkür ederim.

Uzmanlık eğitimim boyunca bilgi ve tecrübelerinden faydalandığım Dr. Öğr. Üyesi Egemen Nursoy hocama ayrıca bu zamana kadar üzerimde emeği olan bütün hocalarıma saygı ve teşekkürlerimi sunarım.

Bu tez sürecinde herkesi çok anlamlı hatırlıycam, çalışma ortamımın güzelleşmesini sağlayan ve kolaylaştıran tüm sekreter, hemşire ile bütün personel arkadaşlarıma teşekkürlerimi sunarım.

Uzmanlık tezinin bitmesinde ve oluşturulmasında zor ve yıpratıcı süresince yardımını ve desteğini esirgememiş olan, bu tezimde zatıma çok destek veren can yoldaşım, eşim Dr. Dilan Bulut Özkaya'a en derin duygularla sevgimi arz ederim.

Ve en son olarak zatımın bu günlere gelmemi sağlayan büyük emek sahibi olan canım aileme saygı ve şükranlarımı arz ederim.

Dr.Haydar Eren ÖZKAYA

Kütahya, 2023

İÇİNDEKİLER

ÖZET ..... **v**
ABSTRACT ..... **vii**
ÖNSÖZ / TEŞEKKÜR ..... **viii**
İÇİNDEKİLER ..... **ix**
TABLOLAR DİZİNİ ..... **xi**
ŞEKİLLER DİZİNİ ..... **xii**
RESİMLER DİZİNİ ..... **xii**
SİMGE VE KISALTMALAR DİZGİNİ ..... **xiv**
GİRİŞ **1**
1. GENEL BİLGİLER **2**
1.1. PERİFERİK SİNİR HASARLANMALARI **2**
1.1.1. Anatomi 2
1.1.2. Perifer Sinirlerin Hasarlarının Sınıflaması 5
1.1.3. Periferik Sinir Yaralanmalarının Patofizyolojisi 7
1.1.4. Wallerien Dejenarasyon ve Akson Yenilenmesi 8
1.2. PERİFERİK SİNİR YARALANMALARININ MEKANİZMALARI **13**
1.2.1. Doğrudan Nöron Yaralanması (travmatik) 13
1.2.3. Yüksek ve Orta Kuvvetli Hasarlanmalar 14
1.2.4. Düşük Kuvvetli Hasarlanmalar 17
1.2.4.1. İndirekt Nöron Hasarları Elektiriksel Hasarlanmalar 19
1.2.4.2. Termal Yaralanmalar 19
1.2.4.3. Radyasyon Hasarı 19
1.3. PERİFERİK SİNİR YARALANMALARİNDA KULLANILAN DENEYSEL MODELLER **20**
1.3.1. In Vitro Modeller 20
1.3.2. In Vivo Modeller 20
1.3.3. Modern Deneylerde İlişkili Kullanım Alanları 22
1.3.4. Değerlendirme Yöntemleri 23
1.4. ALGİNİK ASİT **25**
1.4.1. Kimyasal Yapısı 25
1.4.2. Farmokoetki Mekanizma ve Özelliği 26

2. Gereç ve Yöntem 27
2.1. ANESTEZİ VE CERRAHİ PROSEDÜR 28
2.2. DEĞERLENDİRME YÖNTEM VE TEKNİKLERİ 30
2.2.1. Yürüyüş Yolunun Analiz Yapılması ve Siyatik Fonksiyon İndeks Hesaplanması 30
2.2.2. Histopatolojik Değerlendirme 32
2.2.2.1. Histolojik Değerlendirme 32
2.2.2.2. Kaspaz-3 ve NF- κB 'nin Histoimminokimyasal Yapısı 33
3.3. İSTATİKSEL ANALİZ 34
4. SONUÇLAR 35
4.1. SİYATİK SİNİR FONKSİYON DEĞERLERİ 35
4.2. PATOHİSTOLOJİK SONUÇLAR 38
4.2.1. Akson Miktarı 40
4.2.2. Kaspaz-3 İmmün Boyama 40
4.2.3. NF-kB İmmün Boyama 41
TARTIŞMA 43
SONUÇ 46
KAYNAKÇA 47

TABLOLAR DİZİNİ

Tablo 1.1. Perifer Nöron Yaralanma Gruplandırması……

Tablo 4.1. SFİ Değerleri……

Tablo 4.2. Deneklerin SFİ Değerlerinin Farklılaşımı……

Tablo 4.3. 15. ve 30.Gün Değerlerinin Travma ve Travma+İlaç Gruplarında Karşılaştırılması……..

Tablo 4.4. Travma ve Travma+İlaç Sınıflarının Kendi Aralarında 15. ve 30.Gün Değerlerinin Karşılaştırılması…….

Tablo 4.5. Bütün Grupların Akson Sayıları……

Tablo 4.6. Travma ve Travma+İlaç Gruplarının Histopatolojik Değerlendirmesi….

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1.1. Perifer Sinirin Anatomik Yapısı……

Ş**ekil 1.2.** Perifer Sinirlerin Hasarlanmalarının Sınıflaşmasında Farlı Seviyeleme Şekillerinin Şemada Gösterilmesi……

Şekil 1.3. Nöron Hasarlanması Ardından Meydana Gelen Değişikliklerin Süre Şeklinde Görünümü (Svennıgsen AS, 2013'Den Alınmıştır……..

Ş**ekil 1.4.** Perifer Nöron Hasarlanma Sistemleri Gösterilmiştir (NIC: Nöroma-İn-Continuity)…….

Şekil 1.5. Sinir Yaralanma Süreçleri……..

Şekil 1.6. Alginik Asidin Kimyevi Şekli……

Şekil 2.1: Siyatiğin Hesaplama Formülü……...

Şekil 2.2. SFI Hesaplama Ve Değerlendirme Yapmak Amacıyla Deney Hayvanlarının İzlerini Değerlendiren Parametreler, Deneysel (E), Normal (N)…….

RESİMLER DİZİNİ

Resim 2.1. Preoperatif tıraşının ve kesi alanının belirlenmesi (A), cilt kesisi devamı(B), sağ siyatik sinirin diseksiyonla meydana çıkarılması (C), sağ siyatiğe akut yaralanma yapılması (D), hasar bölgesinin belirlenmesi (E), cerrahi sonrası cilt kapanışı (F)

Resim 2.2. Yürüme yol düzenlemesi (A), sıçanın yürüme yolundaki görünümü (B)

Resim 2.3. A) orta parmağın ara uzunluğu, **B**) parmak ara uzunluğu **C**) topuk-üçüncü parmak mesafesi

Resim 4.1. Kontrol grubundaki ratların siyatiğin örnek şekilde hematoksilin-eosin (a, x200), toluidin mavisi (b, x200) ve masson trikrom (c, x200) boyamaya uğramış görünümleri.

Resim 4.2. Kontrol + ilaç grubundaki ratların siyatiğinin örnek şekilde hematoksilin-eosin (a, x200), toluidin mavisi (b, x200) ve masson trikrom (c, x200) boyamaya uğramış görünümleri.

Resim 4.3. Travma grubundaki ratların siyatiğinin örnek şekilde hematoksilin-eosin (a, x200), toluidin mavisi (b, x200) ve masson trikrom (c, x200) boyamaya uğramış görünümleri. Aksonal hasarlanma ve kanallaşma (yıldız şeklinde görülen), miyelin hasarı (oklarla gösterilen), miyelin nörokeratinde azalma ve kollojende artma (okun ucu ile gösterilen).

Resim 4.4. Travma + ilaç grubundaki ratların siyatiğinin örnek şekilde hematoksilin-eosin (a, x200), toluidin mavisi (b, x200) ve masson trikrom (c, x200) boyamaya uğramış görünümleri Aksonal hasarlanma ve kanallaşma (yıldız işareti), miyelin hasarı (oklar), miyelin nörokeratinde azalma ve kollojende yükselme (ok ucu).

Resim 4.5. Kontrol (a), Kontrol + ilaç (b), Travma (c) ve Travma + ilaç (d) gruplarında kaspaz-3 immünohistokimyasal örnek boyanma görünümü (x400). Akson ve schwan hücrelerinin immün boyaması(oklarla gösterildi).

Resim 4.6. Kontrol (a), Kontrol + ilaç (b), Travma (c) ve Travma + ilaç (d) gruplarında NF-kB immünohistokimyasal örnek boyama (x400). Akson ve schwan hücrelerinin immün boyaması(oklarla gösterilen).

SİMGE VE KISALTMALAR DİZGİNİ

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

AA : Alginik Asit

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

SFİG : 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

TEZ METNİ

GİRİŞ

Perifer sinirlerin hasarlanmaları insanlar arasında çok görülen, önemli, kalıcı fizyolojik ve fonksiyonel kayıplara neden olabilecek lezyonlardır. İnsidansı gelişmiş olan ülkelerde 13-23 /100.000/kişi-yıldır.

PSY'ların değerlendirilmesi;

- Mekanik olarak olan veya travmaya bağlı olan,
- Vasküler nedenlere bağlı olan ya da iskemik nedenlere bağlı olan
- Kimyasallar ile oluşan ya da nörotoksisite nedeniyle olmak üzere üç ayrı sınıfta görülür(1).

Çok fazla travmatik sebeplere bağlı olarak görülürler. PSY'ları tipik olarak genç yetişkinlerde daha fazladır ve hasarlanmaların çok kısmı ev içi kazasından, kesen delen cisimlerle olan iş kazalarından oluşmaktadır, bunun dışında trafik kazası, kaza ile kendini yaralamalar ve kavga, farklı görülen sebepler arasında sayılabilir (2; 3). Keskin aletlerle meydana gelen PSY'ları bütün olguların %30'unu oluştururken, diğer kısmını, vasküler, traksiyonlar, elektrik çarpması ve titreşim benzeri sebepler oluşturmaktadır (4). Yaralanmaların şiddeti, uç sinir yaralanması benzeri küçük hasarlanmadan siyatik sinirin, brakial pleksus yaralanmasının benzeri büyük hasrlanmaya varan çeşitlilik ortaya çıkabilmektedir. Perifer sinirin fazlası sensoryal, motor, ve otonomik liflerin kapsamasından, travmaya bağlı sebepler sonrasında uç kısımda ilişkili vücut kısımlarında efferent (otonomik, motor) , afferent (duyu) sinir fonksiyonlarında denervasyonlara nedensel anlamda önemli derecede fonksiyonların kaybolmasına, hastada iş gücünün kaybolmasına sebep olurlar (4; 5).

Perifer sinirlerin hasarlanmaları hastaların kendilerini de toplumları ilgilendirmekte olup, etkili sosyokültürel ayrıca ekonomiksel sıkıntılara sebep oluşturabilmektedir. Ulnar sinirin yaralanması, insanın ortalama 157 gün civarında, medyan sinirin hasarlanmasıyla yuvarlama 273 gün civarında hasta şekilde geçilmesine sebep olabilmektedir (4).

Ekonomisel ve sosyokütürel nedenlerden kaynaklanan PSY'larının tedavisi fazla önem taşımakla birlikte tedavinin olabildiğince erken başlatılması fazlaca önem

taşımaktadır.

Tedaviye erken başlanmazsa dorsalkök ganglion hücrelerinin yaklaşık %40 ciavarı hayatını kaybeder (6). Yenilenmeyi sağlamak ve hücre ölümünü engellemek amacına uygun olmasını meydana getirmek için medikal tedavi yöntemlerinin de erkenden başlanması önem taşımaktadır (6). Kesici aletlerle meydana gelen hasarlanmasında sinirin açık olarak yapılan cerrahi tedavisi altın standart olarak kabul edilmektedir, Sonuçta kesici yaralanmalar PSY'larının %30'unu oluşturmuş olsa da, tedavi yapılan onarılan sinirde normal fonksiyonlar bütün şekilde geri dönmemektedir (7). Somatosensoryal sistemden gelen duysal uyarıların olmayışı, spinal korddaki sinirsel sistemleri de etkilemekte olup, uzun süreçte somatosensoryal fonksiyonlarda bozulmalara neden olarak nöropatiksel olan ağrılar, duyunun kaybolması, alodini, his kaybı, his azalması, his artması ve ilgili vücut kısmında ağrılara sebebiyet vermektedir (8). Motor fonkisyonların kaybedilmesi de ilişkili kaslarında uyuşma, paralizis ve kas atrofisinin oluşmasına sebep olur.

Sinir yaralanmalarında eksplorasyon için en uygun zamanda yaralanmanın tipi ile ilişkilidir. Kesen aletlerle oluşan yaralanmalar dışındaki diğer hasarlanmalarda EMG ile takibi tedavi hastaların düzelme durumuna göre gerekirse 2-3 ay dolayında süre içinde cerrahi operasyon oluşturmaktadır. Gerilme tipi hasarlanmalarda veya kontüzyon bu zaman 4-5 aya varan süreye ulaşabilir. Bu arada sinir hasarının iyileşmesini ve rejenerasyonunu kolaylaştırmak amacı ile çok farklı medikal tedaviler denenmiştir (9). Alginik asit 'mannuronik asit ve gluronik asit'ten oluşan heteropolimerdir (10).

Biz yaptığımız bu çalışmada alginik asidin siyatik hasarı oluşturulmuş deneysel modelde etkilerini göstermeyi amaçladık.

1. GENEL BİLGİLER

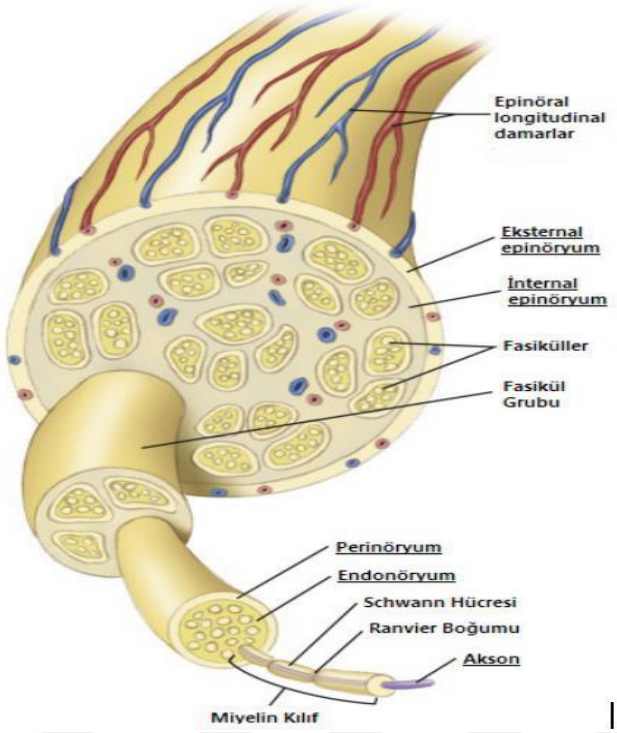
1.1. PERİFERİK SİNİR HASARLANMALARI

1.1.1. Anatomi

Perifer sinir, omirilikten gelen iki tane radiksin bir araya gelmesiyle oluşur; anterior radiksin motor nöron aksonlarını, posterior radiksin duysal sinirlerini içerir

ayrıca bunların hücre gövdeleri posterior radiks ganglionundadır. Omirilikte anterior boynuzda ve spesifik beyin sapı nükleuslarında motor nöronların hücre gövdeleri bulunur.

Perifer sinir 3 ayrı kısımdan oluşurlar. Endonöryum mekanik olarak siniri pek korumaz aksonları sarar, ince kapillerler ve küçük damarlar içerir (11). Endonöryumda, myelinli ile myelinsiz aksonlar Schwan hücreleriyle ilişkilidir. Aksonların yapısı tubulerdir, üç ayrı mikrofibril yapılardan oluşur; nörofilamentleri mikroflament, mikrutubul birlikte oluşturan 'intermediate filament'. Buradaki iskeletin, aksonuna şekil verdiği gibi aksonal büyümeyi de sağlamaktadır, aynı zamanda aksonun gövde kısımları ve aksonun uçları bağlantısında organelllerin ve proteinin taşınmasını sağlarlar (12; 13). Aksonların bir kısmı myelin tabakasının oluşmasından sorumlu olan SH'leriyle yakın ilişki içindedir. İki myelin segmenti arasında Ranvier nodu olarak bilinen demyeline alanlar bulunmaktadır (14). Aksonların elektrik yüklü atomlardan ve moleküllerden ayıran ayrıca elektrik akımının jet bir halde iletilmesini sağlamak myelinin görevidir. Miyelin yapısı bozulmuş bir sinir hücresinde elektrik akımı formu dalga iken, myelinize bir sinirde iletim sıçrayıcıdır. Myelin, kapasitansı azaltırken elektrik direncini arttırır ve elektrik akımının sabit kalmasına olanak verir. Fonksiyon bu ki, myelin yapılı sinirde karmaşık olarak dağılmış olup voltaj bağımlı Na kanalları yolağı ile sağlanır. Na kanalları Ranvier nodunda epeyce çok iken internodal ve paranodal kısımlarda nadir oranda yer alır. Boyutu küçük olan akson yapılar çoğunlukla myelinsizdir ve akımı daha yavaş şekildedir. Miyelin kısımda en cok bulunan protein P0 proteinidir (15). Fasikül aksonun endonöryum ile palı olan kısmına denir. Fasikül; perinöryum olarak bilinen kalın olmayan yalnız çok güçlü konnektif doku ile çevrelenmiştir. Perinöryumun önemli işlevleri vardır; tensil güçlere karşı savunmasını, sinir ve kan bariyerlerini destek sağlayarak sinirlerde vasküler hemostazosyonu ve endonöryum kısmının damarsal ve damar kımının dışındaki boş kısımdaki hızlı farklılaşmalara karşı korunmasını mümkün kılar (16). Epinöryum tüm fasikülleri kapsar ve sinirin en dıştaki yapısını meydana getirir, sinirin kesitsel kısmının %30-70'ini oluşturur (12). Mekanik koruma yaptığı gibi sinire şeklini verir (17). Endonöryum longitudinal konumda iken, perinöryum ve epineryum sirkumfarensiyel konumdadır (18).



Şekil 1.1. Perifer Sinirin Anatomik Yapısı.

Perifer sinirlerin hasarlanmaları ve bağlantılı klinik sonlanım amacıyla Sunderland evrelemesini belirleyen belirtilmiş spesifik nöral yapılara önem veriniz ‘endonöryum, epinöryum, perinöryum, miyelin ve akson’ (19).

Periferik sinirlerin en değerli hücrelerinden bir tanesi Schwan hücresidir. Aksonda hemostaz, detoksifikasyon, nutrisyon ve elektrik izolasyon gibi basit işlevler SH tarafından meydana geldiğinden SH‘lerinden daha detaylı bahsetmek gerekir.

SH‘leri 2 cinstir;

- myelin olamyan SH (remark hücre): duysal ve otonom olarak ufak çapta akson sarar,
- myelin olan SH: Büyük duyusal, motor aksonları sarar. MyelinsizSH‘lerinden iki üç katı uzunluktadır ve aksonu kalın olan myelinize tabaka çevreler. Myelinsiz ve myelinli SH‘leri bazal lamina ile sarılmıştır ve etrafında endonöryum bulunur, bunun dışında da kan damarları ve makrofaj barındıran perinöryum bulunur. Bu yapıya fasikül denir.

Her iki tip SH‘si de aksonlara metabolik ve trofik olarak katkı sağlar, S-100 proteini ortaya çıkarırlar ve myelinin sinir uyarılarının iletiminde fazlaca önemli rolü

vardır. Myelinli ve myelinsiz SH'leri, SH öncüllerinden gelişirler ve bunu transkripsiyon faktörleri sağlar.

SH'lerinin plastisite özellikleri de bulunur ve hangi fenotipin gelişeceği çevre sinyallere bağlıdır. Her iki tip SH'de birbirinin yerine geçebilir. Bu plastisite yeteniğinin olması sinire önemli bir yenilenme kapasite sağlar. Fakat bu fonksiyonlar travma geçmişinden bir zaman ardından yenilenme başarısızlığa yol açabilir.

1.1.2. Perifer Sinirlerin Hasarlarının Sınıflaması

Perifer sinirlerin yenilenme başarısı yaralanmanın şiddetiyle direkt ilişkli olmasından dolayı yaralanmaların sınıflaması çok ciddi bir konudur.

Sinir yaralanmalarını 3 gruba sınıflamıştır (20).

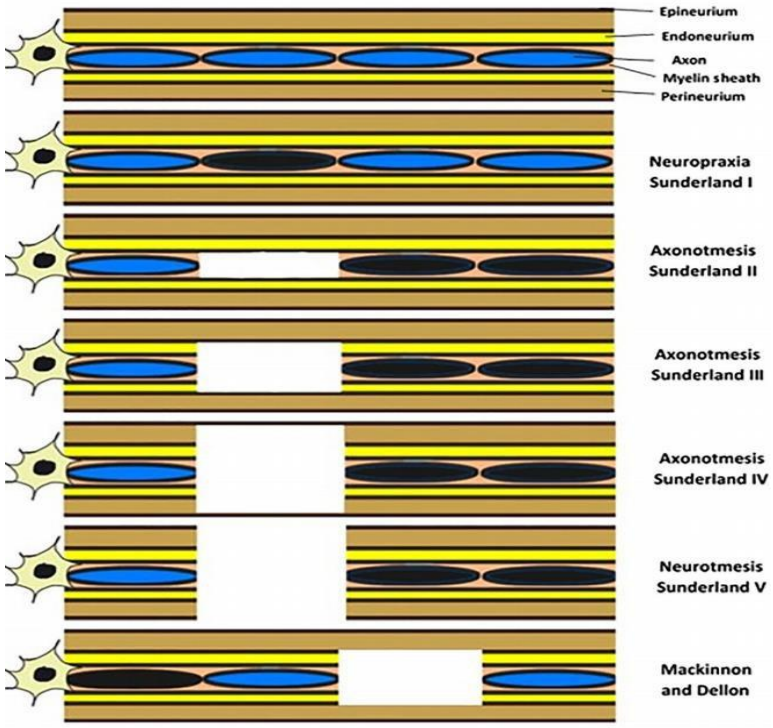
- **Nöropraksi:** Sinirin yalnızca aksonunun anatomik bütünlüğü bozulmakla birlikte sinirin bütünlüğünde bozukluk yoktur. PSY'larının önemsiz cinsidir, küçük iskemiğe bağlı yerler ve myelinize olmayan kısımlar iyon iletim bloğuna neden olarak duysal ve motorsal kayıplara sebep olabilir ve fakat, Wallerian dejenerasyon görülmez. Duysal lifler motor liflerden daha fazla etkiye maruz kalır. İlgili vücut kısmında remyelinizayon olana kadar geçici güç ya da duyu defsiti gözlenebilir. Tam iyileşmegünler veya haftalar içinde cerrahi tedavi gerekmeden düzelir.
- **Aksonetmezis:** Crush yaralanma diye de tanınır, miyelinize tabaka ve akson tabakada kaybolma meydana gelmiştir. Epinöryum ve ayrıca perinöryumun tam olması korunmuştur. Aksonda ciddi şekilde hasarlanma meydana geldiğinden uç kısımda wallerien dejenaresyon meydana gelir. Kollajen katmanların bütünlüğü korunduğundan akson kısımlara yol gösterecek kısımlar meydandadır ayrıca gidişatı, amaç organdan uzaklık miktarında, iç organizasyon bozukluğunun seviyesine nedensel önemli ölçüde iyidir (21; 22).
- **Nörotmezis:** İlgili sinirin iki ucunda tam diskonneksiyon mevcut olup tam fonksiyon kaybı mevcuttur, tedavisi cerrahidir. Kollajen tabakaların kaybedilmesi ve onların rehberlik özelliğinin olmamasına bağlı olarak normal rejenerasyonun oluşmasıdüşünülemez (20; 22).

Sunderland 1951 yılında beş kategorilik ayrı bir sınıflama yapmıştır.

- **Sunderland I:** Nöropraksinin bir anlamda aynı eşdeğeridir.
- **Sunderland II:** Aksonal kopma mevcuttur ancak ‘Endonöryum’ kısım sağlamlığını korumuştur.
- **Sunderland III:** Myelinin ve akson segmentinin, endonoryüm tamlığı ortadan kalkmıştır. Fasiküler dizilim ve dış tabaka kollajenlerin bütünlüğü bozulmaya uğramamıştır. Konservatif tedaviyle aylar süren bir iyileşme süreci mevcuttur.
- **Sunderland IV:** Epinöryum dışında sinirin iç bütünlüğü ortadan kalkmıştır. Sinir içinde hemoraji ve fibrozis nedeniyle akson filizleri distale ulaşamaz ayrıca devam eden nöromanın düzenlenmesi şeklinde ortaya çıkar.
- **Sunderland V:** tam sinir kesisinden oluşup epinöryuma kısmını da içerir ayrıca başlangıç kısımdan uçta nöromasyon düzenlenmesi şeklinde devam eder.

Sunderland V, IV şeklindeki hasarlanmalarda operatif girişim olmaksızın iyileşme mümkün olamaz.

1988 yılında Mackinnon ve Delon altı maddelik bir sınıflama yaptı (23). Sunderland V‘e ek olarak mikst tip yaralanmaları mevcut olan bir grup dahil edildi. Aynı sinirin uzunluğu boyunca değişik tip yaralanmaları içeren bir grup oluşturmuştur.



Şekil 1.2. Perifer Sinirlerin Hasarlanmalarının Sınıflaşmasında Farlı Seviyeleme Şekillerinin Şemada Gösterilmesi (24).

1.1.3. Periferik Sinir Yaralanmalarının Patofizyolojisi

Bir travmanın sonrasında periferik sinir yenilenmesi, hücrece, molekülerce, dokular seviyesinde çok sayıda değişiklikleri barındıran epeyce karmaşık vakadır.

Fakat sinirsel kanın dolaşımını engelleyen başka şekilde patolojisel damarsal sebeplere nedenseltravmada olayına benzer şekilde rejeneratif süreçlerin başlamasına neden olabilir.

PSY'larının yüzde yetmişi crushing, iskemiksel, traksiyonel, elektriğin akımına bağlı, titreşim benzeri sebeplere bağlanmaktadır (7). Crushing hasarlanmalarda damarsal, travmasal nedenlerin etkisi biraradadır ve aksonetmezis şekilli hasarlanmaya sebep olur, aksonometris cinsi hasarlanma amacıyla mutlak suretle direkt travma gerekmemektedir. Yeterli şiddete belli basısal etki, gerekli zaman etkilendiğinde aksonometris cinsinde hasar meydana getirebilir, dolaşımarresti yaparak, iskemi ve lokal biyokimyasal reaksiyonların ortaya çıkmasına sebep olur (25). Özellikle epinöral damarlar basıya endonöral damarlardan çok daha duyarlıdır (18). Damarlarda endotelyal harabiyet ve geçirgenlik artışı sebebiyetiyle nöron içi basının yükselmesi görülür, endonöryüm elektrolitlerin oranlarında değişiklik meydana gelir, devirdayım meydana gelmezse nöronda wallerien dejeneraaktif süreç meydana gelir (26). Lezyon düzeltildikten sonra reperfüzyon nedeniyle aktif olmayan oksıjenin üretmeleri, ayrıca laktatın arttığı asıdozasyon meydana gelir (25; 27). Serbest O2 radikallerinin neden olduğu hasarlar süperoksid dismutas ya da askorbik asit, katalaz, alfa lıpofilik asıt ve diğer oksitlenmenin antikorları sonucuyla azaltılır (28; 29; 30). Malonıldialdehıt lipitperoksidayonunun sonucunun ayıracı olarak yol alarak ve çoğunlukla reperfüzyon lezyonlarının sonrasında artar (31).

Crush lezyonlarda, fasikül veya aksonlarını saran bazal membranlar sağlam olup ayrıca SH'leri aksonal rejenerasyona rehber olabilir, bu sebeple nörotmezisden daha az ciddi olan lezyonlardır (29).

End organ denervasyonu oluşunca, reinnervasyon iki mekanizma ile ortaya çıkar: sağlam aksonlardan kollateral dallanma ya da yaralanmış aksonların

rejenerasyonu (32), Aksonun yüzde 20,30 civarının hasarlandığı olaylarda etraftan bıdaklanma en çok görülen onarım şeklidir. Kollateral dallanma yoluyla iyileşme, yaralanmadan sonraki ilk 4 gündünde aktifleşir, 3,6 aylar civarında biter (33). Crushing hasarlanma benzeri aksonun yüzde 90'ı civarından daha fazlasının etkilendiği olaylarda rejenerasyon ana onarımdır. (34).

İyileşmenin etkili ve bütün olması için birbirini izleyen üç olayın meydana gelmesi;

- Wallerıen dejenarasyon
- aksonsal yenilenme
- son organsal düzeneğin tekrar uyarılması.

Herhangi biz fazın bozulması veya yokluğu, rejenerasyonun kötü olmasına sebep olur.

1.1.4. Wallerien Dejenarasyon ve Akson Yenilenmesi

Yenilenmenin başlaması için seri şekilde dejeneratif tarafın devreye girmesini hızlı ve etkin bir inflamatuar yanıt sağlar (21; 35). Dejeneratif olaylar serisi, hasarın başlangıç ve uç kısmında seyir eder (36). Wallerian dejenerasyon, hücre gövdesi ile uç akson tarafında dejeneratif işlemlerin başladığı dönemi açıklar. Proksimalde oluşan değişiklikler kromatolizis olarak tanımlanırken, sinirin uç kısmındaki dejeneratif işlemler de Wallerian dejenerasyon olarak isimlendirilir.

Nöronda da PSY'ına bağlı sonucu olarak hücre gövdesinde şişme, nükleolar genişleme, nükleusun perifere uzaklaştırılması ve kromezilitik aktivite (kromotalizis) diye de isimlendirilen Nissl cisimlerinin çözünmesi gibi morfolojik değişiklikler ortaya çıkar (37; 38). Ribozom granülasyon bozulmasına endoplazmatik retikulum parçalanması birlikte etkili olur.. Nukleusun hücre periferine doğru göçmesi ve membran değişiklikleri, protein sentezinin hücrede azalmasına bağlıdır (38; 39). Kromozom parçalanması yıkıcı şekilde bir süreç olarak başarılı ve etkin bir yenilenme ve hücre otomatik kendiliğince ölüme ve yok oluşa evrilmemesi amacıyla gerekli olup ve RNA'nın sentezini engellemez. Kromatolizis esnasında fazla hasarlanmış nöronlar iyileşemeyip apoptoza gider, fakat proteinlerin üretimini

arttıran ayrıca yenilenmeyi kolaylaştıran koruyucu mekanizmalar da ortaddır (38; 40). Akson gövdesinde, trofik sinyallerin normal akışının aksamaya sebep olması, transeksiyon şeklinde aksonun hücre dışındaki yerlerde akut değişiklikler etkisinde olması ve bu sonuçların hücrenin merkezine geri taşınması, hasara bağlı aksiyon potansiyellerinin artmış membran difüzyonu yoluyla oluşması ve kalsiyumun hızla içeri sokulması, aksonal rejeneratif sinyalizasyon mekanizmalarının başlamasına yol açar (41). Böylece transkripsiyon faktörlerinin nükleer translokasyonunu oluşturarak böylece rejenerasyon ilişkili genlerin aktivasyonuna yol açarlar (41).

Wallerıen hasarlanma perifer ve merkezi sinir sitemi hasarlanmalarının ardından meydana gelen, kalsiyum etkileşimli sistemdir. Uç kısımda hücrenin merkezleriyle iletişimin kesilmesi sebebiyle dejeneratif proses başlar.

İlk önce oksijen yetmezliğine bağlı olarak SH'lerine Ca girer (42). Böylece SH'lerinin erken proliferasyonunu sağlaR (43). Hasarlanmış aksonun akson stoplazmasına etkileşmesi de bir proteatik denilen calpaın aktivitesi oluşturarak büyüme konlarının oluşumu ve aksonal büyümeyi sağlar (44; 45). Bu sırada kalsiyum konsantrasyonunun iyi dengelenmesi lazım ve Ca kanalllarının inhibitörlerinin aksondaki uzamayı fazlalaştırdığı bildirilmiştir (45).

Kalsiyumun hücre içi artışı birtakim hücre içi savaşları ayrıca gendeki düzenleyici protein aktivitasyonunu sağlar, bu proteinler mitojen activating proteın kınaz(MAPK), extra sellüler singal-regülating proteın kınazlar (ERKs) , C-jun n termınal proteın kınazlar (JNKs) bulunmaktadır. ERK aktivasyonu ilk 20 dakikada başlarken MAPK' nin aktivitesi 6 ile 8 saat ardından meydana gelir. MAPK aktivasyonu Wallerian dejenarasyonunun oluştuğunu işaret eder ayrıca Ca, nörogulin ve fibroplast grotwhfaktor-2 (FGF-2) artışıyla devam eder. Böylece demyelinizasyon başlar (46).-Myelin dejenerasyonunun başlanıcında SH'leri ilk olarak kendi myelinlerini yıkar ve oluşan yağ damalaları yine bunların geride kalan kısımları da da hametojen makrofaj kısımlarını etkin hale getirir. Daha sonra SH'leride fagositik özellik oluşturarak makrofajlara fagositozda yardım eder (47). Perifer sinirdeki ımmun neutrofil, lenfosıt, mast hucreleri ve yine makrofaj kısımlar bütünüyle Wallerıen hasarlanmayı etkin hale getirerek her zamanki halinde yapım ve yenilenmeyi bloke ederler (48). Dejenerasyonun sonlarına doğru SH'leri hücre

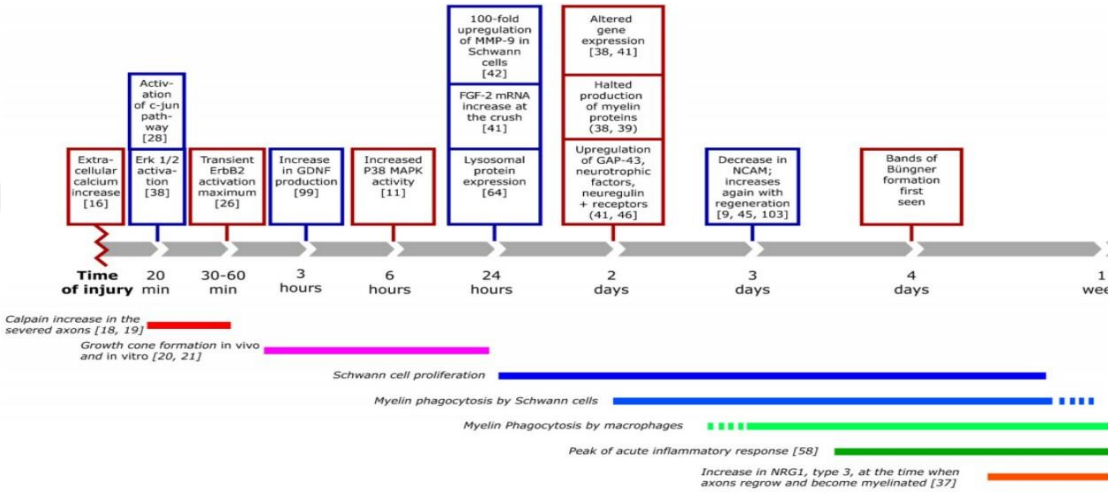
çekirdeği ve stoplazmanın içinde bulunan intrastoplazmik organeller kaybolur ve mitoz şeklinde bir artış fazına girerler (43). Aksonun uç kısımlara hareketinde hücre dışı matrix üretimini (bands of bugner) arttırır (49; 45). ERK1/2 aktivasyonu SH'lerinin proliferasyonu için lazımdır ve başka transkriptik etkenleriyle birlik olarak aksonlardaki uzamayı oluştururlar (50). c-junaktivasyonu, denerve SH'lerinin Büngner bantları oluşturması ve SH proliferasyonu ile uç segmentte myelin klerensi için lazımdır (51). SH'lerinde c-jun aktivasyonu olmamışsa arka radiks gövdesinde myelin bulunan ve bulunmayan akson kısımlarında yok oluşun aksonlardaki hasarı takriben 2 ile 3 katlarda yükseldiği görülmüştür (51). Yine SH'lerinde c-jun aktivitesi var değilse yenilenme amacıyla olması gereken norötrofik etmenlerin de salınımında yok oluş ortaya çıkar (52). SH'lerince eksprese edilen nörotropik faktörler proksimal hasarlı bölgede aksonal tomurcuklanmanın büyümesini sağlar (53). Bu faktörlerden NGF'ler parasempatik olmayan, duysal ve kolınerjık sinirdeki savunma, nöronların gelişim ile farklılaşmasının meydana gelmesi, duysal ayrıca parasempatik olmayan sinir kök gövdelerinin miktarının yükselmesi ve periferik sinirin iyileşmesini kolaylaştırır (54). Schwann hücreleri ayrıca interlokın ortaya cıkararak akson kısmının uzamasını ayrıca gelişmesinin sağlanması fibroblast hücrelerin gelişmesini uyarır (53). Travma bölgesinde SH'lerinin düşmesi, rejenere olan akson sayısını da azaltır (55).

Wallerian dejenerasyon esnasında akson-SH'lerinin iletişimi bütün ortadan kalkmış bile olsa, nöroglın benzeri molekülsel yapıların etkisine neden olarak olarak SH'lerinde rejenere aksonlarda remyelinizasyonu kolaylaştıran rediferansiasyona sebep olurlar (56). Yeniden myelinize olan aksonal yapılar inceliği daha fazla olan myelinsel hücre segmentine vakıftır. Odak noktasının içindeki büyüklüklerinin küçük meydanda olması sebebiyle nöron akım hareketleri yavaş olur (57). Bu durumun sebebi, schwan hücresinin blokör etmenler tarafından uyarılması veya Schwann hücrelerinin myelin uyarıcı faktörlere iyi cevap vermemesindendir (56). Bazı zamanlar schwan hücreleri tarafından üretilen hücre dışı matrikste aksonal yapıların yenilenme oluşum esnasını engeller (58).

İlk 24 saatte proksimal ve distal hasarla birlikte DRG'unda FGF -2 artar. Metallaproteınaz-9, hasarlanma ardından SH'lerinde bulunur ve miktarı 100 kat kadar yükselir(59). MMP-9 SH'de İGF-1, Erb-B ve PDG-F tirozin kinaz reseptör,

Ras/raf/MEK-ERK yollarını etkin eder, SH'lerinin makrofajları toplamasını sağlar (60).

Wallerian dejenerasyonun ilk günlerinde amaç SH'lerinin proliferasyonunu oluşturmaktadır, buradaki hedefe başlangıçtan itibaren 2 ile 3 gününde ulaşılır. Karmaşık nöronlarda proliferatif süreç birinci gününde meydana gelirken myelın yapılı nöronlarda biraz sonra meydana gelir.



Şekil 1.3. Nöron Hasarlanması Ardından Meydana Gelen Değişikliklerin Süre Şeklinde Görünümü (Svennıgsen AS, 2013'Den Alınmıştır (46)).

SH'leri travma sonrası yok olan hücrelerin de işlevini üstlenir, bunlar arasında; yaralanmış nöronların yaşaması için nörotrofik etkenler ortaya çıkarmak, makrofaj infiltrasyonu amaçlamak ve aksonal büyümenin sürdürülmesi için substrat sağlamak bulunur (46). Tüm bunları evvelden bahsedilen SH'lerinin yenilenme özellikleri meydana getirmektedir. Çoğunlukla hasarın ardından nöronun onarılması, schvan hücrelerin yenilenmesini ayrıca nedbe dokusundaki stabilitenin rahat ve etkin olmasına bağlıdır (61).

Inflamasyon ve myelin yıkım maddelerinin yok edilmesi: Rejenerasyon için hızlı ve etkin inflamasyon mekanizması önem arz eder (35). PSY'ı ardından dört ile 7. Günler civarında nöron ve kanın membranının hasarlandığı süreye karşılık gelir, bu yönde hasar ve yapımla ilişkili etkenler bu bölgeye ulaşır (35).

Toll, like reseptorler (TLR) hasar ardından SH‘lerinde uyarışa gelir, bunlar iltihabi faktörlerin ortaya çıkmasını sağlar (62). Endojen TLR ligandları, dejenere aksonlardan salınır ayrıca Shcwan hücreleri ve bağışıklık sistem faktörleri yapışarak bağışıklık aktivasyonu etkin hale getiriler (35). SH‘leri myelin tekrar onarımı yaparken, distal güdükte de aktif çoğalma meydana gelir ve bağışıklık faktörlerinin hasar kısmına yönlenmesi amacıyla bağışıklık faktörleri ortaya çıkarırlar ve söyleki bu faktörlerle 3 ile 4 saat civarında gerçekleşir (interlökin -6, LIF, tümör nekroz faktör-alfa, MCP -1, interlökin -1α) (46).

Myelinize yapıları sindiren makrofaj hücreleri hasar ardından ilk yedi günde büyür ve içteki makrofaj hücreleri ile sistemik dolaşımdan gelen makrofajlardan oluşur (46). Nekroz büyüme faktörü ve benzeri nörotrofik etkenler ayrıca çoğalır ve sinirin yaşamasına büyümesine destek olurlar (53). Önemli olarak Nekroz büyüme faktörü hasardan kısa bir sürenin ardından çoğalmaya başlar ve haftalarca yüksek seviyede kalır ve distaldeki SH‘leri tarafından salınır (46). Sonuç olarak bir süre sonra immün hücreler dolaşıma tekrardan karışırlar. T lenfosit alana 3. günün içinde ulaşırlar, ilitihabı arttıran ya da azaltan faktörler aracılığıyla makrofaj hücrelerinin etkinliklerini arttırır ya da azaltırlar (35).

Anlaşılacağı gibi Wallerian dejenerasyon, başarılı bir rejenerasyon olması için çok lazımdır. Bu dönemde rol alan en etkili hücreler SH‘leri ve makrofajlardır ve iletişimleri sitokinler aracılığıyla meydana gelir, makrofajların hücre yemesini stabilize halde tutarlar ve uç açığı aksondaki yenilenme amacıyla hazır hale getirirler. Bu dejeneratif/rejeneratif olayda herhangi bir adaptasyon bozukluğu veya süreçte uzama, nöronların yenilenme aktivitelerin kaybolmasına sebep olur.

Distal segmentte şişme ve ardından meydana gelen protein yıkım hücreleri ve otamatik yıkım 3 ile 4 gün civarında ortaya çıkar (63).

Periferik sinirin distaline oturmuş hasarlarda, 21 gün civarında nöronların büyük kısmı etkin şekilde rejenere ve remyelinize olurken tam iyileşme 4-5 hafta içinde oluşur (54), fakat sinirin daha distalindeki lezyonlarda iyileşme süresi yenilenme hareketinin 1-4 mm / gün şekli nedeniyle fazla bir süre alır (65).

Tüm doku artıkları yaklaşık 2 ile 7 günler arasında ortadan kaldırılır ve yenilenme başlangıçtan uça doğru devam eder (21). Başlangıç RanvIer nod da

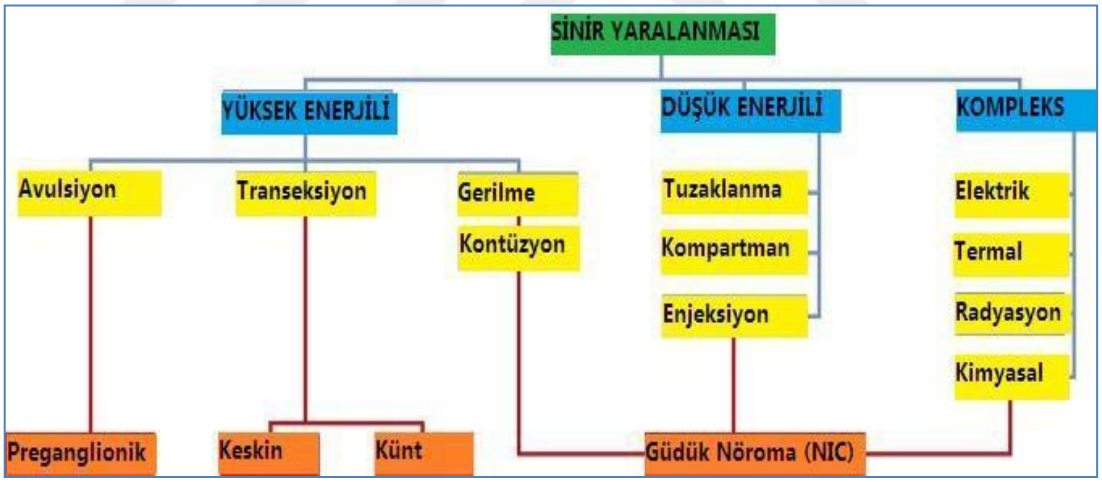
ortaya gelen aksondaki yapılar Bands of Bunger yönetiminde uç yönde yol alır (66; 17) ve büyüme faktörleri salgılanır (47). Bu süreçte büyüme konundan farklı protezlar salınarak aksonların yan yapıya yönelik yaslanmasına öncülük yapar ve uca doğru ne kadar fazla giderse aksonal düzelme o kadar çok olur (68). Fakat pratikte rejeneratif aksonal filizlerin geneli distal bazal memebran tubullerine ulaşmaz.

Uçtaki temel yapıya varamayan aksonal yapılar neuroma yapılaşmasına sebep gelir.

1.2. PERİFERİK SİNİR YARALANMALARININ MEKANİZMALARI

1.2.1. Doğrudan Nöron Yaralanması (travmatik)

Perifer sinirsel sistemin travmaya bağlı hasarlanmaları, insanlığa önemli ekonomik ve sosyal sorun getiren sebeplerden bir tanesidir. Periferik sinir hasarlanmalarının bütün travma hastalarının %2.8'ini etkilediği düşünülmektedir, bunların bir çoğunda hayat boyu engellilik oluşmaktadır (69).



Şekil 1.4. Perifer Nöron Hasarlanma Sistemleri Gösterilmiştir (NIC: Nöroma-İn-Continuity).

Avulsiyon ve transeksiyon hasarlanmalarının, nöronal devamlılık kaybı sebeniyle kendiliğinden iyileşmeyeceği ve net olarak mikrocerrahi rekonstrüksiyon gerektireceği bilinmesi gerekir. Diğer hasarlanmalarda, yaralanmanın şiddetine ayrıca sinirsel organlara mesafesine oranla farklı şekilde iyileşme ile birlikte güdük

nöroma gelişimi görülür (19).

Nörovasküler yapılar üzerine direkt hasarlar ve yüzey alanı birme uygulanan biyomekanik kuvvet şiddetine bağlı olarak farklı derecede sinir yaralanması oluşmaktadır. Olayın yapılan kuvvetin oranına ve enerjinin özelliklerine (künt veya keskin) bağlı olarak değişmektedir. Transeksıyonel, kontuzyonel, gerginlik ayrıca kopma benzeri hasarlanmalar, sinire direkt olarak orta-şiddetli düzeyde kuvvet uygulandığında çoğunlukla geçici değildir, bunların yanısıra basınç nedenli sinir hasarları benzeri hasarlanmalar kronik veya tekrar eden düşük enerjili kuvvetlere maruz kalındığında oluşma eğilimindedir. Radyasyon, şok olayı ve ısıya bağlı kuvvet nedenli nöron hasarlanmalarında daha çok çeşitli hasarlanma etmenlerinin homojen olmayan birlikteliği ortadadır ve karmaşık nöron hasarlanmaları olarak sınıflandırılırlar (19).

1.2.3. Yüksek ve Orta Kuvvetli Hasarlanmalar

Kesı (Transeksıyon):

Keskin aletlerle hasarlanmalar PSY'larının %30'unu meydana getirir (70; 71). Bir sinir yarım şekilde transeksiyona uğrarsa, kesilmiş olan bağlar nörometrik olarak adlandırılır ya da 'sunderland Evre V' şeklinde gruplandırılır. Başka bir tarafdan, kesime uğramamış nöron bağlarında 'sunderland Evre II, III ya da IV' benzeri değişken şiddette yaralanma görülebilir (72). İnsanlarda, hasar görmüş bir sinirin yarım kesilmiş yanı çok az oranda kendiliğinden yenilenebilir. Kendiliğinden yenilenme oluşsa bile, fonksiyonu rejenere etmede yetersiz olabilir ve bu sebeple genellikle mikrocerrahi onarım gerektirir (73). Bu vakaların bir kısmında görülen fonksiyonel iyileşme, kesiye maruz kalmış kısımdan ziyade, sinirin gerilmiş ve az hasar görmüş yerlerindeki sinir kaybının ilerlemeden yoksun kalması geriye gitmesi ya da yenilenme derecesine nedensellik olarak kaynaklanabilir.

Tablo 1.1. Perifer Nöron Yaralanma Gruplandırması **(19).**

Sunderland Evre	Seddon Evre	Yaralanmış Elemanlar	Beklenen iyileşme *
I	Noropraksi	İletim blok ± mıyelin hasarlanması	Tam
II	Aksonotmezıs †	Evre I + aksonun hasarlanması	Super – çok iyi
III		Evre II + endonöryum yaralanması	Değişken
IV		Evre III + perinöryum yaralanması	Değişik-güçsüz
V	Norotmezıs	Evre IV + epınoryum hasarlanması	Beklenmiyor
VI		Kompleks hasarlanma	Düşük

* operatif girişim olmadan beklenen iyileşme.

† opere ya da değil yenilenme hareketi 1mm/gün' dür.

Bütün transeksiyon ardından, epinoryum ayrıca diğer 3 boşlukta küçük kontuzyonel hasarlanması ya da kanama meydana gelir. Zaman içerisinde, transeksiyona uğrayan nöron uç kısımlarının hasarlı boşluk oluşmuş uçlarında küçülme meydana gelir ayrıca nedbe şeklinde bütünleşir. Sinirin en yakınındaki nöroma kısmı oranı ve uzağındaki nöron boşluğunda skar oluşumu, kontuzyon ya da kesici delici olmayan kesiye oranla düşüktür. Kesici delici olmayan bir aletle oluşturulan transeksiyon, epınoryumun karmaşık şekilde hasarlanmasına ve yaranın nöronun tabakasına karmaşık şekilde ortaya çıkmasına sebep olur. Hasarlanma ile kanama iki ayrı hasarlanmış boşluk kısmında 1-2 cm şeklinde ilerleyebilir. Hasarlanmış boşluklar çevresindeki küçülme ve olgunlaşan nedbeler çoğunlukla kesici kesilerle oluşanlardan çok fazla şiddetlidir (74).

Transekiyon cerrahisinde (sedon evre V), karşı karşıya birleştirme, deneysel oluşturulmuş boru onarımı ya da nöron greft aracılığıyla nöron haraketinin durmadan tekrardan devam etmesi gibi mikrocerrahi yöntemlerin uygulanması gereklidir (19).

Hasarlanmış Boşluk *Nöroma (Neuroma-in-Contınuity)(Gerılme, Traksıyon ve Kontuzyon)*

Nörona yapılan yüksek, orta kuvvetli travmalar nedeniyle, etkili şekilde sinir çekme ve hasar sebebiyle farklı tiplerde şiddetli nöron hasarlanmalarının birlikteliği şeklinde ortaya çıkabilir (75). Hasar görmemiş nöronların perinoryumu, traksiyon kuvveti ortaya çıkaran elastın ve kollagenden zengin haldedir (71). Fakat; yüzde sekizlik 'lik traksiyon intranöronal dolaşım ve kan-sinir bariyeri fonksiyonunda sıkıntılara neden olmaktadır (76), bununla birlikte %10-20 düzeyini aşan gerilmeler ani olarak uygulanırsa yapısal bozulmaya neden olur (77). Bununla birlikte be denli etkiler nöronu ara ara traksiye ederek tümden bozabilir ya da daha çok devamlılık korunmakla birlikte etkili düzeyde siniriçi hasara yol açarlar.

Genellikle, epinöryum bütünlüğü bozulmayacak şekilde sinir bütünlüğü korunmaktadır, fakat nöron içi hasar derecesi değişkendir ve intranöronal bağ yaralanması şeklinde ortaya çıkar. Şok dalgasıyla birlikte gelişen gerginlik fizyolojisi, aşırı hareketli tanecikler aracılığı ile özellikle de ateşli silah yaralanmaları yoluyla etkilenen sinirde farklı kısımların hasar görmesine sebep olur (74; 75; 71; 78). Nöronlara yapılan kopartma enerjileri sinir içi liflerin kopartma ve akson yapıları bir diğerinden ayırt etmek amacıyla çoğunlukla yeterlidir (79). Bu şekil hasarlanmalar, sunderland evre IV şeklinde gruplandırılır ayrıca nöronun şekilsel tamlığı olmasına rağmen temelde nörotmetiktirler (80). Cok nadir oranda, bunun benzeri enerjiler aksonun boyunda ya da sunderland evre II-III şeklinde bir hasara neden olurlar bununla birlikte tarzı böyle olan hasarlarda çok daha nadir lif hasarlanması mevcudiyetinden önemli rejenerasyon yeteneği bulunur (72).

Sinir yaralanmalarının genelinde sinir bütünlüğü korunur, bu sebeple sinir yaralanma şiddetinin belirlenmesi ve fonksiyonel iyileşme prognozunun tespiti oldukça zorlaşabilmektedir. Kontüzif lezyonların, vasküler yapılar hasra uğrasa bile siniri bütün şekilde ortaya koyma yönelimi vardır. Budenli hareketlilik şeklindeki hasarlar lokal ya da diffüz olabileceği gibi görünürde sağlıklı nöron kısımlarının mevcutluğu çoklu lokal hasarlar şeklinde de görülebilir. Hastaların çoğunluğunu oluşturan yagın görünümlerde, nöronun bütün segmentlerinde bunun gibi yaygın bir iç hasarlanma mevcuttur (81). Bazı lif yapıların sağlamlığı halinde, hasarlanma yeri yönünde yarım nörolojik defisitler ve korunsa bile azalmış nöron faz oluşum enerjileri, nöron fibrili hasarlanmalarının tamlığını belirlemede emg ve muayenedeki çalışmalar rehberlik sağlamaktadır (82; 83).

Avülsiyon Yaralanması.

Brakial pleksus yaralanması çoğunlukla bir gerilme mekanizmasından kaynaklanan çok görülen lezyonlardandır. Pleksustaki gerilme ya da traksiyon yaralanmaları humerus ya da köprücük kemiği kırığı ya da görünür şekilde bağdaki aşırı derecedeki hareketlerden sonuçlanır. Künt ya da traksiyon kuvvetleri yoluyla skapular, kostal ya da boyun fraktürleri ya da bununla birlikteliği de meydana gelebilir (69; 84). Brakiyal pleksus yaralanması ile birlikte olabilen klaviküler bir kırık, yaralanmanın kırıktan oluştuğunu göstermez, daha ziyade omuz eklemine ya da direkt köprücük kemiği üstüne verilen enerjinin şiddetini ispatlar. Bunun yanında, sık olmayan olaylarda, sıkıştırıcı üst gövde pleksopatisi, klaviküler mal-union sebebiyle oluşmuş kemik kallus sebebiyle gecikmiş bir şekilde oluşabilir (85). Sinirsel yapıların çok olduğu pleksus yapıların alt ve üstteki ksıımları oradaki yapılar baskın hasardan ya da şiddetli traksiyon kuvvetlerinden sebeplenebilir, bu güç sinir ve vasküler yapıları solunum sinir suklavian damar yapısını içine alacak şekilde bütün elemanlarda gözlemlenebilir. Hasarın tüm evreleri olağandır. Omirilikten çıkan radiks ve nöron yapıları kord seviyesinde ya yandaki daha uç kısımlar evresinde avülsiyona uğrayabilir. Gerilen elemanlar bütün şekilde mevcudiyetini koruyabilir ve nöron hasarları farklı şekilleriyle birlikte oluşabilir, fakat malesef bu farklı evrelerdeki yaralanmalar çoğunlukla derece olarak şiddetlidir ve nörotmetik bileşeni belirgindir.

1.2.4. Düşük Kuvvetli Hasarlanmalar

Tuzaklaşmış Sinir Patolojileri

Perifer nöronlar, farklı nöronal dokulara benzer olarak, kan akımının bütünlüğüne fazlaca ilişki içindedir. Travmasal nöronal baskı damarlara etki ettiğinden, bası hasarlarında fiziki ve iskemisel hasarın tam olarak sonuçları belli değildir (76). Güncel verilere göre, hızla iyileşen nöron hasarlarında birincil şekilde vasküler tıkanıklığın nedenselliği olsa da doğrudan yırtılma, cumanın ertesi sinir hasarı ya da basısal sinir hasarı benzeri basınca bağlı sinir hasarlarının fazla zaman alan, oranla çok şiddetli formlarının altında yatan temel faktördür (87; 88; 89). İskemi nedeniyle, nöronun büyük seviyesinde nöron fibrili hasarlanmaları oluşabilmektedir, bu denli olay kuvveti fazla olan ayrıca çok zaman alırsa diffüz

nöronal defsit ve wallarıen dejenarasyona sebep olur (90). Yapılan çalışmalarda bir ekstremitede iskemik geri dönüşümsüz sinir lezyonunun gelişmesi için yaklaşık 8 saatlik önemli bir peryot bulunmaktadır (91). Uzun süren basısal tekrarlayan olaylar sonuç olarak fibrozise yol açar ve budenli olay nöron iskemisini şiddetlendirerek kötü bir döngü meydana getirir. Bu ağırlaştırıcı etkiyi düşürmek amacıyla dekompresif operasyon kaçınılmaz hale gelebilir.

Bazı çalışmalardan Gupta ve arkadaşları aracılığı ile uygulanan çalışmalarda schwan yapılarının uzun süreli nöron basısı ardından sinir hasarı oluşumundaki anahtar rolü gösterilmiştir (92; 93). Budenli sonuçlar eşliğinde, schwan yapıları ani sinir yaralanmalarındaki direkt Nöronal yaralanma ardından wallarıen dejenarasyondan daha öte uzun süreli bası hasarlarının oluşumundan önemli faktörlerdir.

Kompartman Sendromları

Şiddetli bası hasarlanması, elektirk ve ateşe bağlı yanma, damarlara etki eden kemik kırığı ve hemorajiye neden yapan kan sulandırıcı kullanılması fasyanın kompart etksinin çoğalmasına yol açabilir. Bu denklemin sentezi şeklinde, perifer nöronlarda ayrıca başka yumuşak dokularda şiddetli sıkışma ve iskemik hasar oluşabilir. İskemik paralizi tehtidi meydana getiren kapalı kompartman sendromu, genellikle geniş, düzgün şekilde, acil olarak dekompresif cerrahi uzun olarak fasyotomi şeklinde gerekebilir (94).

Enjeksiyon

Kalçadan iğne yapmaya bağlı hasarlanma enjektörün intranöral ya da yakınına sokulması nedeniyle meydana gelen, çoğunlukla yanlışlıkla olan hasarlanmadır ve lezyon, iğne yapılan yerdeki ilaç etmeni sebebiyle meydana gelir. Hasarın yaygınlığıdeğişkendir, iğnenin içindeki nörotoksik ilaca ilaveten iğne ve ilaç kimyasalının intranöral ya da komşuluğunda bulunması da etkilidir. Yaralanmanın tamamının ya da az bir yerinin enjektörün mekanik travmatik etkisiyle ilişkili olduğu olaylar bulunmaktadır. Deneysel olarak, enjeksiyon sebepli lezyonda yapılan ilacın veya sinir çevresinde ya da fasikül içindeki veya bağların içerisindeki yumuşak doku tabakalarına olacak şekilde intranöronal bir bölgede bulunması gerekli olmaktadır (95).

1.2.4.1. İndirekt Nöron Hasarları Elektiriksel Hasarlanmalar

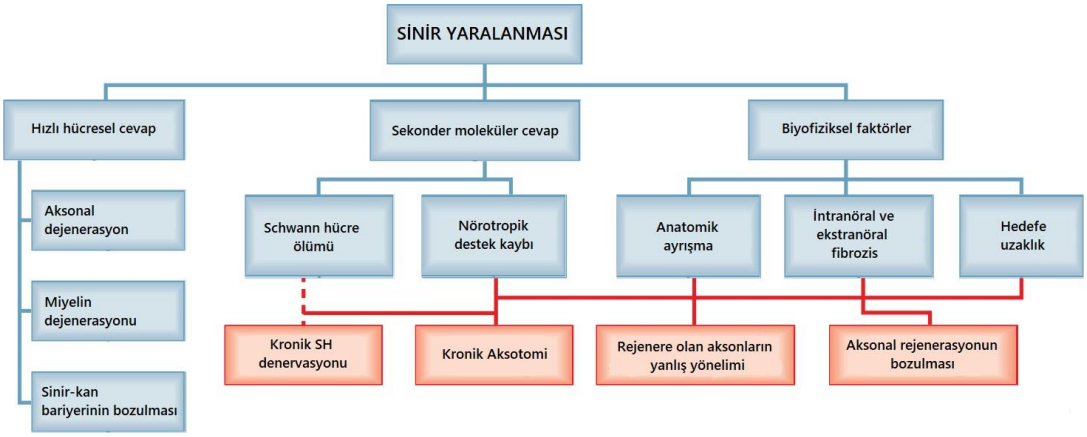
Perifer nöronun içinden büyük bir elektrik akımına maruz kalması ile sonuçlanan elektrik yaralanmaları sıklıkla yüksek gerilimli bir kabloyla ekstremitenin kaza ile teması sonucu gelişir ve diffüz nöron ve kasların yaralanmasına sebep olur (96; 97). Bu mekanizmayla meydana gelen periferik sinir hasarlarına ait patolojik raporlar nadirdir ve tedavi klavuzları tartışmalı bulunmaktadır (98). Sinir yaralanmasının konservatif tedavisi ve uzvun akut ortopedik rekonstrüksiyonu çok etkin bir teknik şeklinde görülmektedir (99). Düşük voltajlı yaralanmaların çoğunluk kısmında prognoz epey iyidir fakat yüksek voltajlılarda çok farklı olabilmektedir (99). Histolojik olarak, sinir segmentinde ilk başta nekroz ardından şiddetli şekilde nöron içinde ve etrafında nedbe yapı gelişimini de içerecek şekilde bağ doku reaksiyonları meydana gelir. Fasiküllerin dış sirülasyonu korunabilmektedir, fakat fasikül içinde yara ve nedbe düzenli fakat teknik şekilde anlamı olmayan nöronun aksonal yapısında yenilenmeyi engelleyecek kadar şiddetli meydana gelebilmektedir (19).

1.2.4.2. Termal Yaralanmalar

Periferik sinir yaralanmalarında çok görülen bir mekanizma olmasa dahi; ateş, buhar ya da sıcak cisimlerle meydana gelen sıcaklığa bağlı hasarlanmalar nedeniyle, kalıcı olmayan nöron hasarından ve sinirin ayrıca komşuluğundaki yapıların yaygın nekrozuyla ortaya çıkan şiddetli nörotmezise kadar geniş bir aralıkta sinir hasarı gelişebilmektedir. Yaygın yanıkları olan hastalarda nöral hasar, gecikmiş uzamışbüzülerek iyileşme, bası şekli de oluşturarak ayrıca ‘Kompartman Sendromu’ ile meydana gelebilir (19).

1.2.4.3. Radyasyon Hasarı

Enjeksiyon yaralanmalarına oranla radyasyon, iatrojenik sinir yaralanmalarında oranla daha az görülen bir etkendir. Radyasyon hasarında sıklıkla brakiyal sinir ağı etki altında kalmış bunun yanında lumbosakral sinir ağı seviyesinde de meydana gelebilmektedir(100). Çoğunlukla çevre yumuşak dokularda yaygın nedbe şekli ve miyelin kaybolması, aksonlarda hasarlanma ve diffüz sinir içi iyileşmeden oluşan şiddetli intranöral faklılıklara sebep olur (101).



Şekil 1.5. Sinir Yaralanma Süreçleri

1.3. PERİFERİK SİNİR YARALANMALARİNDA KULLANILAN DENEYSEL MODELLER

1.3.1. In Vitro Modeller

PSY'larının in vitro çalışmaları perifer nöron yapısının şekil ve yapı şeklinde epeyce karışık olması sebebiyle fazla iyi sonuç ortaya çıkmamaktadır. Bu şekil yapılar aşağıdaki gibi ('Guea 2015');

- **hücre sınır temel model yapıları:** insanlardan ya da hayvan yapılarından ortaya çıkan hücre kültürlerinden meydana gelen çalışmalar.
- **birincil hücre temelli model yapıları:** sağlıklı hayvan hücrelerinin schwan hücrelerinin kültürlerinden oluşur.
- **organotipik 3D kültürler:** oldukça karışıktır, fakat rejenerasyonunun zaman aralığında izlenmesine izin verir.

1.3.2. In Vivo Modeller

Nörobilimde farklı labarutuvar modelsel yapısı olan nöron aksotomi yapısı uygulanması yirminci yüzyıl başlarına ulaşmaktadır. Bu tekniği 1906 yılında Santıago Ramon Cajal tanımlamıştır (102). Bu tekniğin anlamlı şekilde uygulanması ve sonuçların dikkatlice ortaya çıkması sebebiyle hücre yenilenmesi üzerinde cajal, nörotropik teorisi bunun devamında bunun üstüne değerli katkılar sunmuştur.

Santıago Ramon Cajal, siyatiğin yaralanma seviyesi üstünde çalışmıştır, fakat İkinci Dünya Savaşı'nın ardından ‘Sir Herbert Seddon’ , yüzden fazla travmatik olayı gözlemine dayanarak üç basamaklı hasar şiddet sınıflandırmasını yayınlayana dek anlamlı bir sınıflandırma yapılamamıştır (125; 20). ‘Sir Herbert Seddon’ , yükselen yaralanmaya göre sıra şeklinde; hızlaı bir şekilde rejenerasyonlu bir bası yaralanması olan nöropraksi, sinir kılıfı korunmuş fakat akson devamlılığının kaybolma nedeniyle hasarlanma olan aksonotmezıs ve nöronun kendinin kesiye neden olan nörotmezis kelimelerini tanımlamıştır.

Ardından , ‘Sunderland’ bu mekanizmayı yaralanma seviyesinden ayrı olarak histopatolojiye dayanarak beş kategoriye ayırmış ve cerrahi girişimle ya da girişim olmadan rejenerasyon olasılığını belirlemek adına bu sınıflandırmalara elektrodiagnostik ve klinik kriterler eklemiştir (72). Sunderlan sınıflamasında 1. ve 5. Sınıflar sırasıyla Seddon‘un nöropraksi ve nörotmezis tanımlarına dek düşmektedir. Bu şekilde bazal fonksiyonlama aksonotmezıs tanımlaması yapmıştır. 1988 yılında, Mackınnon ve Dellon, nöron yaralanmasının ayrı yerlerede ve ayrı kuvvetlerde geliştiği farlı durumlar için 6. Bir kategori ortaya atılmıştır (126).

Böylelikle, 19. Yy sonlarına doğru siyatik sinir aksotomi tekniği 2 büyük bölge olan nöron yenilenmesi ve nörotik estezide bazal labarotuvar model şekline gelmiştir. İki ayrı bölgede de, nöron yaralanma seviyesinin ciddiyetinin anlaşılması ayrı klinik şekilde buna yakın hasarlanmaların sonuçlarının tekrarlaması amacıyla fazla şekilde teknik gelişmenin yolunu açmıştır. Yirminci yy’ın son yirmi senesinde, güvenilir şekilde nöropatik ağrı indükleme sağlayacak çeşitli değerli yenilenme yapıları ve nöron yaralanmasının sonuç değerlerini meydana getiren teknik değer kazanmıştır (103).

Nörobilimsel olarak siyatik aksotomi tekniği uygulanması yirminci yüzyıl başlarına ulaşmaktadır. 1906 yılında bu yöntemi ortaya çıkaran Santiago Ramón y Cajal’dır (102). Bu tekniğin akıl kullanılarak uygulanması bu değerlendirmelerin dikkati bir şekilde açıklanması yenilenmede nöron devamı üzerine özellikle Cajal, nörotropik teori etkili katkılar sunmuştur. Bunun sonucunda, ondokuzuncu yüzyıl sonlarına doğru siyatik sinir aksotomi tekniği, 2 büyük bölge olan nöron yenilenmesi ve nöropatik estezide bazal labarotuvar modeli düzeyine gelmiştir. Her iki bölgede

da, nöron yaralanma şiddetinin anlaşılması farklı klinik şekilde kendi gibi hasarlanmaların sonuç değerlerinin takrarlayabilmesi amacıyla birçok teknik gelişmenin yolunu açmıştır. Yirminci yy'ın son

Yirmi senesinde, güvenli şekilde nöropatik ağrı uyarımı ortaya çıkaracak farklı ciddi değişiklikler ve nöron yaralanmasının değerlerini ortaya çıkaran teknolojiler ortaya çıkmıştır (103).

1.3.3. Modern Deneylerde İlişkili Kullanım Alanları

SSA'nın nörobilim haricinde sinir yaralanması üzerine endokrin (131; 132), immünolojik (133) ve translasyonel araştırmalarda da translational (134) kapsamalı bir kullanım alanı vardır.

Güncel çalışmalar, çeşitli klinik durumlarda nöropatik ağrı oluşumu ve düzenlenmesinde sitokinler (135) ve immün hücre infiltrasyonunun görevi üzerine odaklanmıştır (136). Periferik sinir ayrışması sonrası yenilenmeyi oluşturmada biyolojik, yapay ya da kombinasyon halinde, çeşitli çeşitlerde greftin uygulanması ilham veren araştırma şekli haline gelmiştir.

Bir çok klinik alanda, uzun zamanlı lokal ilaç verilmesi patolojik farklılaşmalarının anlaşılmasında ve tedavi edilmesinde ciddi bir uygulama şeklinde yerine gelmektedir. Siyatik sinirde, bu yönde bir uygulama yapılabilmesi için sinire ya da spinal korda monte olmuş ozmotik minipompalarla ilaç salınımı önemlidir (137). Yapay ya da suni olmayan geçiren bir yapıya sahip polimerik prostetik yapılar bunun beznzeri bölgelerde düşük maliyetine ek olarak farklı avantajları bulunan popüler bir farklılıktır (103).

Biyolojik bilimlerde genetik modeller ve girişimler zamanla ilerlemektedir. Ratlarında da bunların içinde olduğu farklı bira kaç cinse bağlı olan transgenik türler var olmakla birlikte, kalıtımsal yapının manuplatif veya bölgesel olara ciddi çağa uygun bir yöntemdir. Yenilenme ve nöron hasarı üzerinde, nöron eziği ya da transeksiyonu ile ilişkili olarak, protein transferinde viral vektörler (138), protein ekspresyonunu baskılamada ise hem siRNA'lar hem de antisens oligonükleotidler çalışılmaktadır(139). Siyatik sinire aktif olmayan bir virüsün kas enjeksiyonu aracılığı ile kalaıtımsal aktarım gibi bir teknik de açıklanmıştır (140). Ayrıca hücre

nakil prosedürleri rejenerasyon amacıyla aracı oluşturmada, kronik ağrının oluşumunu ve kaynağını araştırmada, hibridom hücrelerindeki monoklonal antikor salınımı aracılığı ile yaralanma sonrası davranışın incelenmesinde çalışılmaktadır (141).

- **Hayvan modelleri:** Son zamanlarda çok fazla uygulanan sıçan, insan anotomisine benzemesi ve bilinmesi doğrultusunda en sık uygulanana canlıdır (‘Alvites 2018’). Sinir yapılarının büyük ve daha görünür yapıda ve mikro işleme uygun olması işlemlerin daha rahat yapılmasına dayanak verir.
- **Sinirsel model yapıları:** bunlar arasında çok fazla kullanılan sinir siyatik sinirdir, bunun sebebi büyük olması ve fonksiyonel farklılıkların değerlendirilmesiyle ilgili pek çok test uygulamasının var olmasıdır. Ayrıca aksonetmezis yapılarında gerektiğince fazla uygulanmaktadır (‘Alvites 2018’).

Nörotmezıs bunun yanında Axonetmezis yenilenme deneylerinde 2 farklı örnek yapı olarak karşımıza çıkar. Axonetmezis oluşumunda, nöron civarındaki birlikte olan yapı sağlam kalacak şekilde sinir liflerinin tamlığını bozan bir crush zedelenme meydana getirilmesi temeline dayanır. Bu sebeple zarar görmüş aksonların büyümesine yardım edecek bir konnektif doku mevcuttur.

Tamamına karşın çalışmalarda crush yöntemiyle ilgili mükemmel ve temel bir yöntem bulunmamaktadır; örneğin ne büyüklükte güç uygulanır, geçicek zaman, kuvvetin büyüklüğü süreceği baskı kuvvet zaman aralığı ayrıca yeni şekilde orataya çıkması gibi. Rat crush modellerinin kötü avantajlarından biri, temel koşullar altında rejeneratif prosesin hızla başlaması ve tedavi başlangıcının buna göre oluşturulmasıdır (Toss et al 2009).

1.3.4. Değerlendirme Yöntemleri

- **Retrograt işaretleme:** floresan boyalar kullanarak sinirin proksimal veya distal kısmına verilerek kullanılan böyle teknik.
- **Morfometrikhistolojisi ve patohistolojisi:** sık kullanılan bir yöntem, PSY‘sı sonrası yenilenen sinirin sayı ve büyüklüğü, myelin kılıfın kalınlığı hesaplanır. Dokusal araştırılan kesitsel yapılar toluidin ile boyanacak ayrıca

myelin yapı içeren myelin kılıf yapının ve aksonal farklılığın net yapılmasına olanak verir. Nöron fibrillerin yoğunluğu, lifelerin ve aksonal yapının genişliği, myelin yapıların çapları ayrıca akson yapıların kalınlığı benzeri morfolojik çalışmalar hakkında da bilgi sağlar. Aşırı ince kesitsel yapılarda 'TEM' aracılığı ile değerli bir şekilde de aksonal yenilenme incelenebilir.

- **İmmünhistokimya ve immunofloresan yöntemler:** nöronal hücreyle bağlantılı proteinsel yapıları, üzerindeki yapının ve hücre içi değerler, hücresel yapıların iskeletini oluşturan peptit yaplar, hücre dışı yapılar ayrıca PSY'sı sonrası yenilenmeyle bağlantılı büyüme faktörleri ile ilgili farklı antikorlar bulunmaktadır. Nörotüp ve nöroflamentler aksonal büyümeyi sağlar ve immünhistokimyasal olarak gözlenebilir. Akson proteiniyle bağlantılı GAP-43 benzer metodla görülebilir. SH'leri periferik sinir rejenerasyonunda özel anlamı mevcut yapılardır, anlaşmalı dokusal araçlarla farklılıklarının yeteersiz oluşundan 'GFAP ve S-100' peptit yapıları benzeri glial yapılarala bağlantılı işaretleyicilerle görülebilir. SH'lerinin immünhistokimyasal yöntemlerle farklılaşması, sinir rejenerasyonunun pozitif ayraçtır (Carriel 2014). SH'leri aracılığı ile uygulanan hücre dışı peptit yapıları da yenilenmeyi meydana getirmek için kullanılır. Laminin, Yağ ve peptit yapıların oluşturduğu ana hatları ortaya çıkarması bu sebeple kullanılabilir(Alvites 2018).

- **Elektrofizyolojik Çalışmalar:** EMG sinir yenilenmesini doğrudan olmayan şekilde ortaya çıkaran bir tekniktir. Sıçan yapılarında kuvvet düzelmesi klinik öncesi çalışmaların ana yönüdür ve bu nedenle compund motor AP değerleri enerjinin uç başlangıç uygulamalarında çok kullanılan bir yöntemdir.

- **Davranış Analizi:** Motor iyileşme siyatiğin oransal olarak fonksiyon değerlendirilmesi şeklinde ve ayaklarının oluşturduğu iz sonuçlarına bakılarak meydana getirilir. Çekme reflexi ile latans değerlere bakarak duysal iyileşme sonuçları değerlendirilir. Bu amaçla ısınmış suya bandırma, elektriksel ve mekanik stimulus kullanılır.

- **In vivo teknik:** çok çözünürlüğü olan USG veya MRI ileaksonal tragtografi yaparak yine aksonal rejenerasyon gösterilebilmektedir.

1.4. ALGİNİK ASİT

Günümüzde periferik sinir yaralanmalarının tamir ve yenilenme için çok farklı teknikler meydana gelmiştir. Bunlar arasında;

- nöroprotektif ilaçların sistemik şekilde uygulanması
- Kontrollü yavaş açığa çıkarılan proaktif ve tropik faktörlerin uygulanması
- perifer sinirin etrafının niteliklerini meydana çıkaran materyaller
- biyolojik yapılarla kaplı nöronal yapıların kullanılması
- pro-rejeneratif fiziksel ajanlarla lokal uyarı

Biz çalışmamızda nöroprotektif etkisi düşünülen alginik asidin aksonometzis tipi PSY'larında olan etkisini araştırdık.

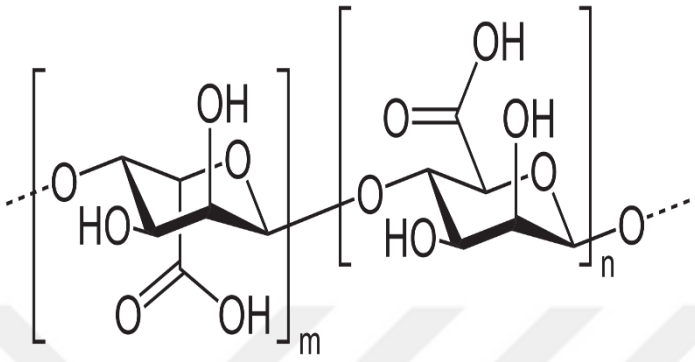
1.4.1. Kimyasal Yapısı

Alginik asit, sırasıyla farklı diziler veya bloklar halinde birbirine kovalent olarak bağlanmış (1→4)-bağlı β-D- mannuronat (M) ve a-L- guluronat (G) kalıntılarının homopolimerik bloklarına sahip doğrusal bir kopolimerdir. Monomerler, ardışık G kalıntılarının (G blokları), ardışık M kalıntılarının (M blokları) veya değişen M ve G kalıntılarının (MG blokları) homopolimerik bloklarında görünebilir. α-L-guluronat, β-D-mannuronat'ın C-5 epimeridir. Kağıt ve tekstil sektöründe ilaç gibi ve diğer biyolojik ve teknolojik alanlarda kullanılan alginik asit deniz çamuru ve alglerden elde edildir ve ayrıca organik çözücülerde zor çözümlenmesi sebebiyle suda çözünen tuz şeklinde meydana getirilir. (169, 177). Amonyum, Na ve diğer bazik tuzlar suda çözülürken magnezyum ekstrasında aşırı değerli pozitif elementler(kalsiyum, çinko, bakır, alimunyum, demir) suda çözülemez (168, 169, 170, 171, 172, 173, 174, 175).

Hirai ve Odani (171) aliginik asit, Na aljinat ve alginik asit kobalt karışımından ortaya çıkardıkları meydana getirilen membrandan suyun emilimini ve devam ettirilmesi araştırmışlar Na ve kobalt ile membranlarda su geçirgenliği özelliğinin yükselttiğini söylemişlerdir.

Mochizuki ve arkadasları (176) alginik asit memranlar aracılığı ile su-etanol

birlikteliğini diffuzyon ayrım kontrolü sistemi kullanılarak farklılaştırmaya uğraşmmışlar ve membran yapıların lityum, sodyum, potasyum, Rb+ ayrııca Cs+ iyon yapılarını değerlendirmeye alarak membran geçişlerindeki hızları ölçülerek lityum, sodyum, potasyum, Rb+ ve Cs+ esnasında yükseldiği gözlemişlerdir.



Şekil 1.6. Alginik Asidin Kimyevi Şekli

1.4.2. Farmokoetki Mekanizma ve Özelliği

Aljinatların çok değerli niteliklerinden diğeri de jelleşme meydana getirmeleridir. Jelleşme meydana geliştirmek amacıyla oluşturulan aljinik asit birleşimi yüzde 0,5 ile 2 civarında değişebilmektedir. 2 veya daha değer arz eden katyon yapılar (magnezyum dışında) aljinik asitlerle birleşerek kümyasal etkileşime girişirler. Fazla değer yapıda pozitif değerli element tuzu, aljinik asit birleşimine koyulduğunda birleşimin niteliklerinde bazı farklılıklar meydana gelir. Bu farklılaşmalar akışkanlığın azalmasına sebep olarak, jelleşme oluşturur.

Pozitif değerlikli element tuzu ve aljinik asit birleşimi arasında etkileşim aşağıda gösterilmiştir:

2Na.Alginik asit + MCl2 → M.Algnik sit 2 + 2NaCl (2.14)

M: 2 değerli pozitif element

Aljinik asit birleşiminin akışsal ve jelleşme niteliklerini değerlendirmek ve ortaya çıkarmak amacıyla fazla değerli uygulanan 2 değerlikli pozitif değerli element Ca ++ 'dır. Jelleşme aljinik asit ve Ca berberliğinde element aktarım nedeniyle meydana gelmektedir. Na aljinik asit birleşimine Ca değerleri eklendiğinde, Ca değerleri aljinik asit birleşimindeki hidroksil ile karboksil grup

değerlerine yamanarak “yumurta-kafes” şekli meydana getirmektedir. Glukuronik asit miktarınca fazla bulunan aljinik asitlerdeki birleşim fazla önem arz eden güce sahiptir. Sebebi gluküronik asitin yapı değerindeki hidroksilleşme ve karboksilleşme değerlerinin etrafındaki uzaklığın mann-uronik asit yapıya oranla çok fazla küçük olmasından ötürü Ca ve gluküronik asit birlikteliğinde çok daha güce sahip etkileşim meydana gelmektedir. ‘G’ blok yapıları Ca tarafından doyuma ulaştığında ve ‘M ile MG 25’ bloklarındaki birleşme anlamsızdır. Bu işin sonucu olarak tepkime bütün aljinik asidin, Ca aljinik asit şeklinde çökmesine değim devamlılık arz eder. Eklenilen Ca miktarı yükseldikçe daha akıcı hale gelir, birleşimi daha sıvı hale getirmek amacıyla çok kıvamlı birleşim gerekmektedir. Meydana gelen jelleşme çok katı yapıdadır ayrıca çok hareketli jelleşme meydana gelmesi izlenmektedir. Aljinik asit ve Ca birleşimindeki reaksiyon odanın normal sıcaklık değerinde ya da soğuk değerlerde meydana gelebilir. Kuvvetli sıcaklardaysa jelleşme daha hareketsiz ve yavaş şekilde meydana gelir. (178).

Kuvvetli polimerizasyon seviyesine mevcut aljinik asit yapıları, çok az oranda Ca birlikteliği ile tepkileşirken, kuvvetsiz polimerızasyon seviyeli aljinik asitler fazla oranda Ca birlikteliği ile tepkileşir (178).

Glukuronik asit miktarınca fazla aljinik asitlerce kuvvetli geözeneklilik ortaya çıkarırlar ayrıca sıcaklığa karşı sıkıntı oluşturmayan, yumuşak olmayan yalnız kolay bir şekilde kırık oluşturabilen jelleşme meydana getirirler. Jelleşme esnasında büzükleşme nadirdir ayrıca kuru hale geldikten sonra şişkinleşme meydana gelmez. ‘Mannuronik asit’ ile fazla alginik asitler tarafından ayarlanan jelleşme ise sert olmayan esnek yapıdadır, aşırı büzüşme meydana gelir ve gözenek oluşturması azdır. Sıcaklığa dayanıklı olma olasılığıysa çok azdır (178).

2. GEREÇ VE YÖNTEM

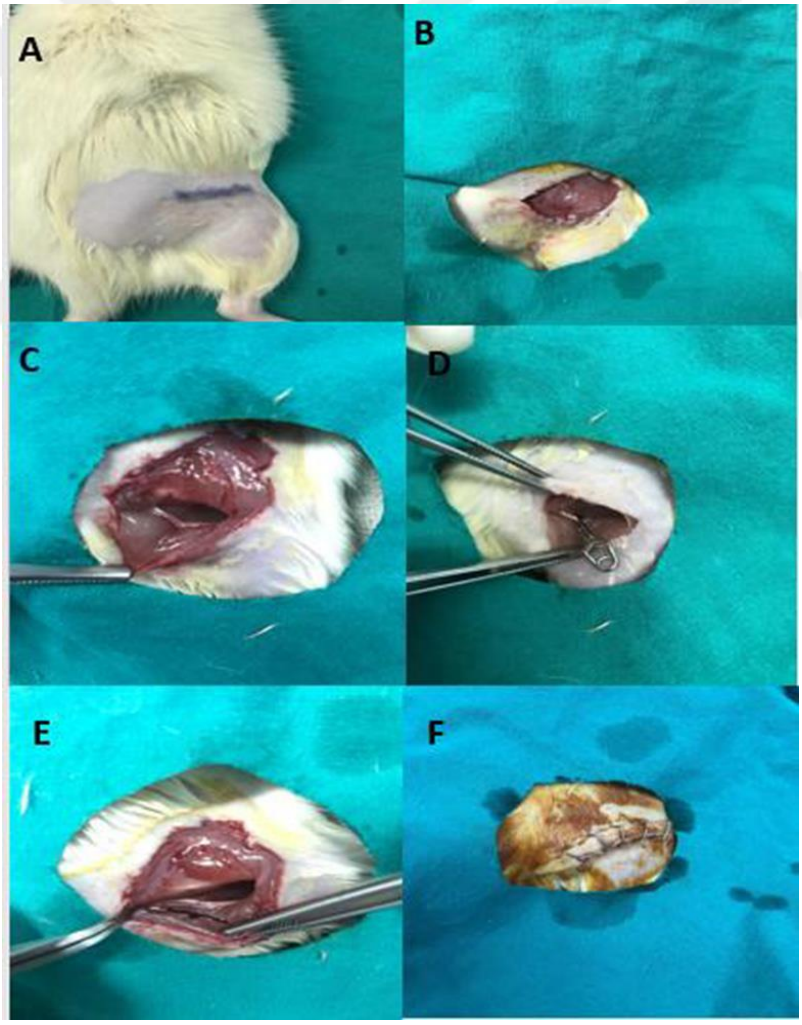
Bu çalışma Kütahya Sağlık Bilimleri Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu (KSBÜ-HADYEK) onayı tamamlandıktan sonra, deney hayvanları

laboratuvarından temin edilen ratlarla Kütahya Sağlık Bilimleri Üniversitesi Tıp Fakültesi hayvan deneyleri laboratuvarında oluşturuldu. Deney hayvanı 12 ile 14 hafta yaşamında bulunan, yaklaşık '250±25 gram' civarında olan 20 adet Wistar albino cinsi yetişkin dişi ratlar kullanıldı. Her kafeste beşer tane sıçan var olup sıçanlar kafesin içine koyuldu. Bütün kafes gruplarında 5 sıçan var olup 4 ayrı sınıfa farklılaştırıldı ayrıca bu sınıflar yapılırken deney hayvanları rastgele şekilde seçime uğradı. Bu araştırmadaki şartlar, oda sıcaklığının 21ile 24 derece civarında, odada yaklaşık yüzde elli nemin var olduğu ve günün yarısının aydın olduğu, diğer yarısının gece olduğu bir ortam şartı mevcutlaştırıldı. Deneklerin besine ve suya erişimi özgürleştirildi. Deneklere musluktan alınan günlük su verildi ayrıca hafata içinde 3 kezen az olacak şekilde ortam temizliği yapıldı. Çalışma öncesi ve sakrifikasyon öncesi hayvanların kiloları ölçüldü ve ağırlık değişimleri not edildi. Araştırmanın 15 ile 30. Günler civarında siyatik sinirin fonksiyon olarak oranı hesap etmek amacıyla tüm hayvanlara yürüme analizi oluşturuldu. Deney hayvanları dört ayrı sınıfa ayrıldı. Gruplar; birinci Sınıf (n=5): kontrol sınıfı; siyatik akut sinir hasarı yapılmadan sadece siyatik sinir ortaya koyuldu ancak hasar bırakılmadan kapatıldı. İkinci sınıf(n=5): kontrol+ilaç sınıfı; siyatik hasar verilmeden sadece ilaç verilerek (alginik asit) kapatıldı. Deneyin son zamanına kadar kilosuna uygun gerekli dozda alginik asit uygulandı (Akut nöron hasarı-, aljinik asit +) üçüncü sınıf (n=5): travmatik sınıf; sinir açıldı hsarlandı 5 dk klemp uygulanarak ardından açıldı ancak ilaç verilmedi.(Akut sinir hasarı +) dördüncü sınıf (n=5): travma yapılan ve ilaç verilen grup; siyatik sinir açılarak beş dk süre ile sinir yaralanması uygulandı ve deneyin son zamanına denk günlük kilosuna uygun alginik asit uygulandı (Akut nöron yaralanması + alginik asit +) 17 deneye uygulanan sıçanlardan travma+ilaç ve kontrol + ilaç gruplarına hasar gününden itibaren her gün, günde bir kez kilosuna uygun oalcak şekilde alginik asit uygulandı(179).

2.1. ANESTEZİ VE CERRAHİ PROSEDÜR

Çalışmaya katılan tüm ratlar tartıldıktan sonra anestezisi kilosuna uygun olarak periton içine verilecek şekilde 50 mg/kg'dan ketamin bunun yanında 5 mg/kg'dan ksilazin birleşimi verildi. Ardından cerrahi bölge tıraş yapıldı ve cilt baticon ile dezenfekte yapıldı. Prone yani yüzüstü yatış şeklinde neşter aracılığı ile

cilt kısma yaklaşık üç santimetre olacak şekilde sağ uyluk kısmına paralel kesi yapıldı. Cilt insizyonu devamında ciltaltı geçildi ve kas yapılara varıldı. Siyatik sinirin başlangıç noktasından birinci dalini yaptığı kısma dek gluteus kası ve femoral kaslar arasından kesici olmadan dissekte edilerek meydana getirildi. Ardından siyatiğin dallandığı kısmın yarım santimetre proksimal kısmından "klemp" yardımıyla beş dk süre ile bası oluşturularak hasarlanma meydana getirildi. Yaralanma yapılan alanın yanındaki muskuler dokusal alan ipek sütur aracılığıyla belirlendi. Hasar sonrası usulüne göre anatomik yapılar kapatıldı. Cildin kapanışını takiben cilt kısmı dezenfekte edilerek denek uyanışa geçildi. Araştırma yapılan sıçanlardan travma + ilaç ve kontrol + ilaç gruplarına yaralanma zamanından bu zamana dek günlük alginik asit verildi (179).



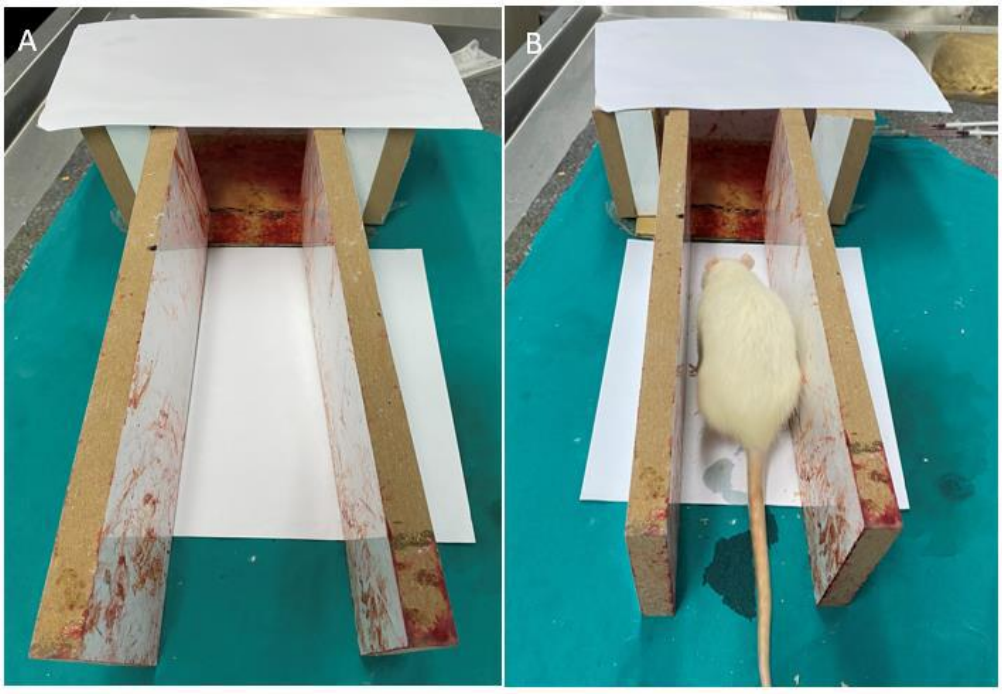
Resim 2.1. Preoperatif tıraşının ve kesi alanının belirlenmesi (A), cilt kesisi devamı(B), sağ siyatik sinirin diseksiyonla meydana çıkarılması (C), sağ siyatiğe

akut yaralanma yapılması (D), hasar bölgesinin belirlenmesi (E), cerrahi sonrası cilt kapanışı (F)

2.2. DEĞERLENDİRME YÖNTEM VE TEKNİKLERİ

2.2.1. Yürüyüş Yolunun Analiz Yapılması ve Siyatik Fonksiyon İndeks Hesaplanması

Araştırmanın kliniksel olarak değerlendirmeye alınması 'Kütahya Sağlık Bilimleri Üniversitesi Tıp Fakültesi Deney hayvanları Laboratuvar' kısmında araştırmaya alındı. Çalışmanın onbeş ile otuzuncu günler civarında deney hayvanlarının ayak altlarının kırmızı renkli boya yapılarak düz bir alanda yürütme yapılarak motor değerlendirmeye alındı. Sıçanların paralel şekilde yürümesi amacıyla 8.2 santimetre eni 42 santimetre uzunluğu kanerlarının da 12 santimetre yüksekliği olması şeklinde karanlıkta bir odada sona eren yol güzergahı yapıldı.

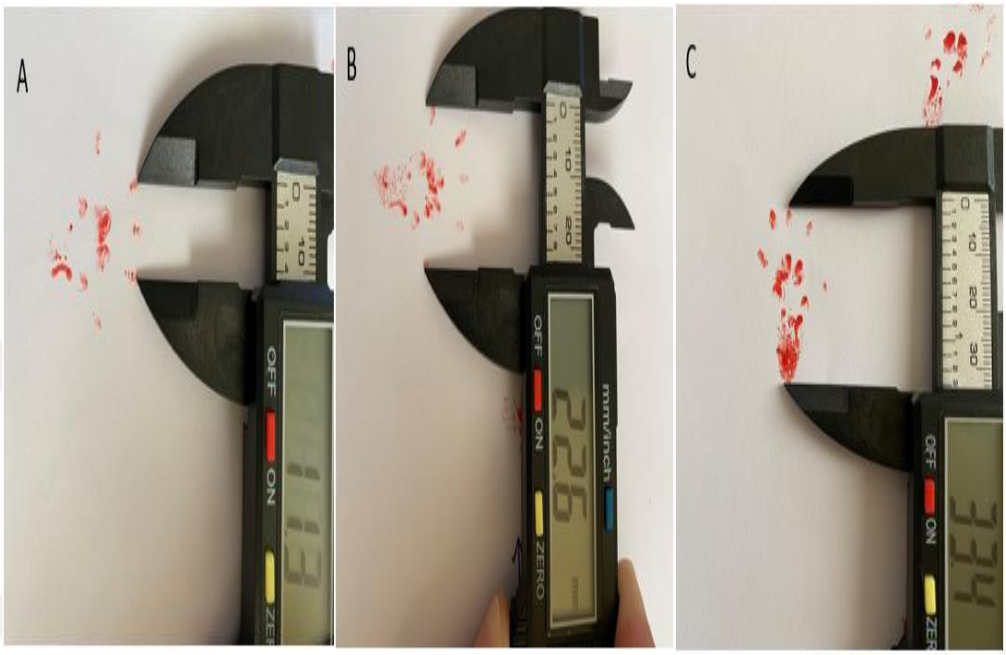


Resim 2.2. Yürüme yol düzenlemesi (A), sıçanın yürüme yolundaki görünümü (B)

Yürüyüş kulvarına beyaz renkli A4 kağıtları koyuldu. Sıçanlar işleme alınmadan önce güzergahı bellemeleri amacıyla iki üç defa düzenekte yürütüldü. Ardından sıçanların arka iki ayağı kırmızı renkli gıda boyası tarafından boyama

yapıldı. Ayak izi bırakmak üzere kağıtların üzerinde yürüme yaptırıldı(180). Ayaklarının izleri görünmeyen denekler güzergahta birçok defa yürüme yaptırılarak görünür daha nitelikli ayak izi görünür hale geldi.

Ölçüm ve değerlendirmeler ‘AEK-Tech marka digital milimetrik cetvel’ tarafından yapıldı



Resim 2.3. A) orta parmağın ara uzunluğu, **B**) parmak ara uzunluğu **C**) topuk-üçüncü parmak mesafesi

Bain ve ark ları aracılığı ile orataya çıkarılan formüler sistem aracılığı ile siyatiğin hesaplama oranı değerlendirmeye alındı

$$SFİ = -38.3 \frac{(EPL-NPL)}{NPL} + 109.5 \frac{(ETS-NTS)}{NTS} + 13.3 \frac{(EIT-NIT)}{NIT} - 8.8$$

Şekil 2.1: Siyatiğin Hesaplama Formülü

Formülde kısaltma tanımları;

EPL; Deney hayvanının baskı mesafesi (topukla 3. parmak aralık mesafesi)

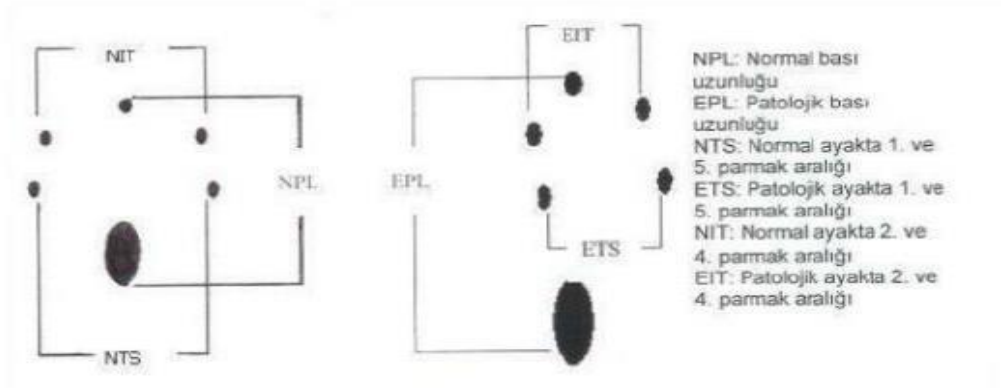
NPL; Kontrol baskı mesafesi

ETS; Deney hayvanı parmak ayrıklık mesafesi (1. ve 5. Parmak arası mesafesi)

NTS; Kontol parmak ayrıklık mesafesi

EIT; Deney hayvanının orta parmak ara mesafesi (2. ve 4. parmak arası mesafesi)

NIT; Kontrol orta parmak ara mesafesi (181).



Şekil 2.2. SFI Hesaplama Ve Değerlendirme Yapmak Amacıyla Deney Hayvanlarının İzlerini Değerlendiren Parametreler, Deneysel (E), Normal (N)

2.2.2. Histopatolojik Değerlendirme

2.2.2.1. Histolojik Değerlendirme

Siyatik sinir örnekleri alınarak, patolojik örnekleme için %10 tamponlu formalin birleşimine alındı. Dokular çözelti içinde fikse yapıldıktan sonra rutin doku incelemesi amacıyla işleme koyuldu. Ardından dokuları otonom olarak hazırlayan alette on dört saatle bekletildi. Doku örnekleri parafin içine koyuldu ve parafinle hazırlanmış yapılarla eklenmiş olan ‘mikrotom’ (Thermo Shandon HM 430 Sliding Microtome, Thermo Fisher Scientific Inc., MA, USA) aracılığıyla üç ile dört mikrometre kalınlık civarında kesit yapıları oluşturuldu.

Bu kesitsel yapıalrdan elde edilen örneksel yapıalr, rutin bir şekilde patohistolojik inceleme ve aksonel hasarlanma sonuçlandırması amacıyla ‘Hematoksilin-Eosin (H-E), Toluidin Mavisi ve Masson Trikrom’ aracılığıyla boyamaya alındı. Deney grubu hakkında bilgisi olmayan herhangi bir patolog tarafından patoloji incelemeler değerlendirmeye alındı. Işık mikroskopu aracılığı ile siyatiğin bütün nöronal ve aksonal yapıları incelendi. Değerlendirmede Görüntü Analiz Yazılımı ‘Olympus Dp-22 Mikroskop dijital kamera yazılım programı,

Tokyo, Japonya' seçildi ve kullanıma alındı. Aksonal ve miyelin hasarlanması amacıyla inceleme 200 kat büyütme özelliğinde ışık mikroskobu tarafından incelemeye alındı. Bu kesitsel yapılar, miyelin ve aksonal değişiklikler amacıyla histolojik şekilde seviyelendirildi. Dejenerasyon sebebiyle aksonlarda şişme ya da büzüklenme ve kanallaşma gözlemlendi. Miyelin farklılıkları görünür bir incelme, kollebe olma ya da bozulma şeklinde gözlendi. Bütün kısımlar amacıyla sıfır ile üç seviyesinde seviyelendirilme oluşturuldu: '0= normal, 1= hafif, 2=orta, 3= şiddetli' (182).

Siyatik sinir kesitlerinde aksonların miktarı ve morfolojik özellikleri değerlendirilmeye alındı. Her kesitten beş görüntü oluşturuldu. Tüm preparatlardan dağınık örnekler oluşturularak ışık mikroskobu altında yüksek büyütme programı ile incelemeye alındı. Bu araştırma, önceden bilinen akson sayma tekniği aracılığı tarafından oluşturulmuştur (183).

2.2.2.2. Kaspaz-3 ve NF- κB 'nin Histoimminokimyasal Yapısı

Bütün immün boyama, oda ısısında 'DAKO Autostainer Unversal Staining System' kullanılarak oluşturuldu. Parafine gömülü bloklardan oluşturulan dört mikrometre kalınlığındaki kesitsel yapılar + değerli cam (lam) yapılara koyuldu. Bütün kesitsel yapılar xylen içerisinde parafinden saflaştırıldı ve programlı bir etil alkol birleşimi tarafından dehidrate yapıldı. Ardından kırk dk süreyle termostatik banyo (96∘C'de /10 mM/L sitrat tampon, pH 6) antijenlerin yüklenmesi meydana getirildi. Bu kesitsel yapılar odanın ısısında atmış dk nf-kp ve kaspaz-3 alana ekildi. + ve – kontrol yapıları, bütün antikor ve boyama sınıfına ekleme yapıldı. Mekanizmanın otomatik bir şekilde 'streptavidin-biyotin' tarafından güçlenmeye alınmış desteklenmiş 'immünoperoksidaz' yöntemi immunal reaksiyonları ortaya çıkarmak amacıyla işleme alındı. Bu kesitsel yapılar 'DAB' ekim yapıldı ayrıca farklı şekilde birleşmeyi ortaya çıkarmak için 'hematoksilin' tarafından hafif bir şekilde boyama yapıldı. Sonuçta, bu kesitsel yapılar dehidrate edildi ve su temelli birleşim havası tarafından aktarım yapıldı. Hafif + immun boyanma mevcut olan + kontroller şeklinde işleme alındı. - kontrol şeklinde birincil antikor yapının adına normal bir tavşan serum Ig G' si uygulamaya alındı.

Kaspaz-3 + değerlikli hücre yapılarının %'sini oluşturmak amacıyla 'Schmeichel ve ark. nın skorlama sistemi' uygulandı(184). Teknik sıfır ile dört değerlerinde bu şekilde :<5%, 6–15%, 16–25%, 26–35% ve >35% tir.

NF-κB + değerlikli hücre yapılarının %' sini uygulamaya almak amacıyla akson yapılara ve Schwan hücre yapılarında NF-κB ye birleşim sağlayan antikorun boyamasını yarı değerlikli bir değerlendirme ve derecelendirme yöntemi kullanıldı. Derece 0: %2 ve altı, derece1: %2-%15, derece 2: %16-%25, derece3: %26-%35, derece4: %36 ve üstü (185).

Tüm kesitler ışık mikroskobu kullanılarak değerlendirmeye alındı. Bunların ortaya çıkarılıp sonuçlandırılmasında 'Görüntü Analiz Yazılımı' uygulanmıştır.

3.3. İSTATİKSEL ANALİZ

Çalışmamızın yapılan istatiksel analizi 'SPSS 25 demo' sistemsel program uygulanılarak oluşturulmuştur. Olasılıksal değerlerin normalliği 'Kolmogorov-Smirnov testi' aracılığıyla değerlendirme kontrolü yapıldı. Bağımlı grup kısımların karşı karşıya getirilmesinde , 'eşleştirilmiş t testi' uygulandı. Bağımsız grupların karşılaştırılmasında, normallik olasılığının ortaya çıkarılmasında ve bağımsız grup miktarı önemsenerek 'bağımsız örneklemler t testi, Mann-Whitney U testi veya One-way ANOVA testi' uygulandı. One-way ANOVA testi değerlendirmesi grup kısımların birbirlerinden ayrı olduğunu belirlemek amacıyla Tamhane's T2 çoklu karşılaştırma testlerinden yararlanılarak oluşturuldu. Farklılıklara yani değişkenliklere yönelik tanımlayan istatistik değerleri normal dağılım meydana getiren farklılıklar, yani değişkenler amacıyla ortalama±standart sapma, normal dağılım göstermeyen değişkenler amacıyla medyan (25.-75.persantil) yönleminde uygulandı. $p<0.05$ değeri istatistiksel olarak anlam arz eder şekilde bulundu.

4. SONUÇLAR

4.1. Siyatik Sinir Fonksiyon Değerleri

Araştırmaya koyulan bütün sıçanlar çalışmanın onbeş ile otuzuncu günde siyatiğin fonksiyon değerlerini (SFİ) hesaba almak amacıyla yürüme alanında yürütülme yapıldı.

Tablo 4.1. SFİ Değerleri

Deney grupları	**15. gün**	**30. gün**
Kontrol	-8.8	-8.8
Kontrol + ilaç	-8.8	-8.8
Travma	-82.1 (87.7-59.9)	-49.2 (57.9-40)
Travma + ilaç	-75.1 (80.3-65.7)	-25.5 (30.7-19.1)

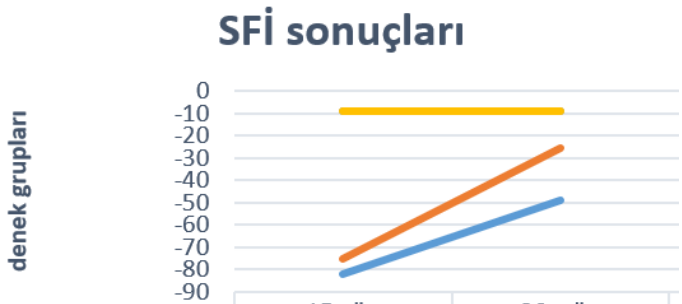
Kontrol grubu ve kontrol+ilaç grubunda SFİ değerlerinde bir farklılık gerçekleşmediğinden 2'sinde de -8.8 şeklinde sonuç oldu.

Travma sınıfında elde edilen sonuçlarda 15.günde-82.1 (87.7-59.9), 30.günde-49.2 (57.9-40) şeklinde görüldü.

Travma + ilaç sınıfında elde edilen sonuçlarda 15.günde -75.1 (80.3-65.7), 30.günde -25.5 (30.7-19.1) şeklinde görüldü.

Sonuçlarla iyileşme eğrisi grafiği oluşturuldu

Tablo 4.2. Deneklerin SFİ Değerlerinin Farklılaşımı



	15.gün	30. gün
travma	-82,1	-49,2
travma + ilaç	-75,2	-25,5
kontrol	-8,8	-8,8
kontrol + ilaç	-8,8	-8,8

Kontrol ve kontrol + ilaç sınıflarının birbirlerinin aralarında ortalama SFİ değerleri farklı olmadığından anlam arz eden bir fark ortaya çıkmadı.

İstatiksel bir şekilde değerlendirmeye alındığında;

Tablo 4.3. 15. ve 30.Gün Değerlerinin Travma ve Travma+İlaç Gruplarında Karşılaştırılması

Travma (n=8)	**Travma+alginik asit (n=8)**		p
SFI15	82,11±9,56	75,16±4,4	0,086
SFI30	-49,25±-7,78	25,53±4,6	**<0,001**

*Travma ve travma+ilaç grupları arasına 15.günde anlamlı fark meydana gelmez iken, 30.günde anlamlı fark meydana geldi. (p<0.001).

Tablo 4.4. Travma ve Travma+İlaç Sınıflarının Kendi Aralarında 15. ve 30.Gün Değerlerinin Karşılaştırılması

	SFI15	**SFI30**	p
Travma	82,11±9,56	49,25±-7,78	**<0,001**
Travma+	75,16±4,64	25,53±4,16	**<0,001**

alginik asit

*Travma ve travma+ilaç grupları kendi aralarında karşılaştırıldığında 15.gün ve 30.gün arasında anlam arz eden bir farklılık meydana geldi. ($p<0.005$).

Tablo 4.5. Bütün Grupların Akson Sayıları

	Kontrol (n=8)	**Travma (n=8)**	**Kontrol+ilaç (n=8)**	**Travma+ilaç (n=8)**	p
Akson sayısı	239,0±1,85 a	174,5±12,17b	239,3±2,38a	190,9±13,68b	**<0,001**

**Aynı satırda yer alan benzer harfler gruplar arası benzer olmayı, farklı harfler gruplar arası farklı olmayı anlatmaktadır.*

Tablo 4.6. Travma ve Travma+İlaç Gruplarının Histopatolojik Değerlendirmesi

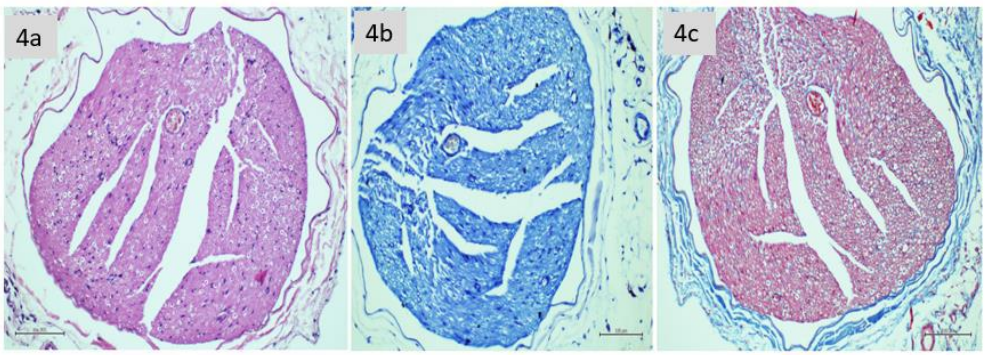
	Travma (n=8)	**Travma+ilaç (n=8)**	p
Histopatolojik grade	2,50 (2,00-3,00)	2,00 (2,00-2,75)	0,442
Caspase 3	3,00 (2,00-3,00)	2,00 (2,00-2,75)	0,195
NF-κB	2,00 (2,00-2,00)	1,00 (1,00-2,00)	0,161

*Oluşturulan istatiksel analiz değerlendirmesinde sonuç değerler aynı olmasa da travma ve travma+ilaç sınıflarında histopatolojik grade, kaspas-3, NF-κB arasında anlam arz eden fark meydana gelmedi.

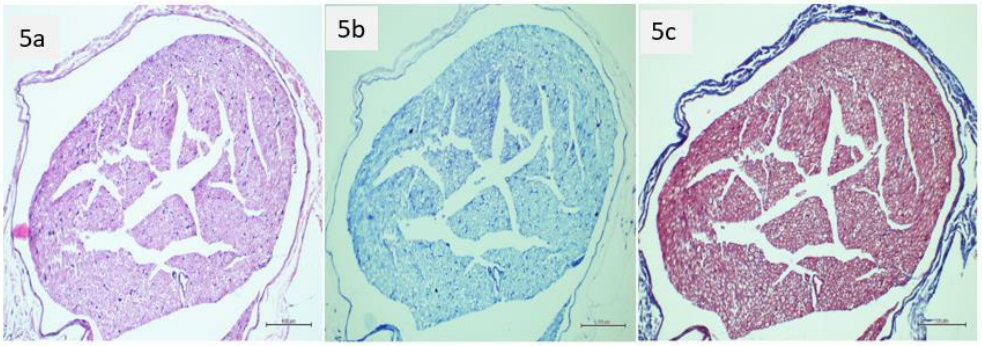
Bu değerler ortaya çıkarıyor ki , alginik asit'in 50 mg/kg 'dan ağızdan verildiğinde anormal olmayan bir nöronda fonksiyon değerleri etkilemediği bunun yanında ilave şekilde travma meydana gelmesi ardından tekrardan aynı doz değerinde ağızdan verildiğinde ise istatistiksel şekilde anlam arz eden değerde nöron fonksiyon değerlerini düzeltme yönünde bir enerjisinin meydana geldiği gösterilmiştir.

4.2. PATOHİSTOLOJİK SONUÇLAR

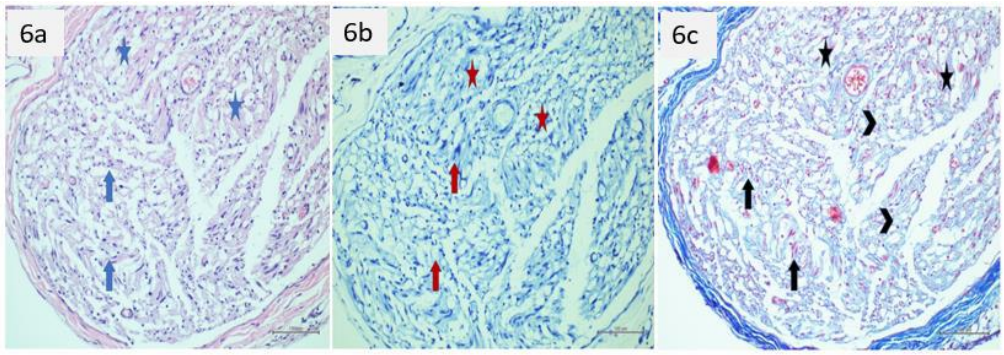
Sıçan siyatik sinirlerinin histopatolojik değerlendirmei amacıyla Hematoksilin-eozin, Toluidin mavisi ile Masson's trikrom boyama işlemi uygulandı. Transvers kesit yapıtlarda, santral şekilde oturmuş akson yapılar, çevresini dolanan schwan hücre yapıları sinir içiyle bir arada ortaya çıktı. **Kontrol (Resim 4a, b) ve Kontrol + İlaç (Resim 5a, b)** grup yapılarında, aksonun ve aksonu saran miyelin kılıfda büzüşme veya büyüme meydana gelmemiştir. **Travma (Resim 6'a, b) ve Travma + İlaç (resim 7'a, b)** grup yapılarında, aksonlar ve miyelin kılıf yapıda hasar meydana geldiği, miyelin kılıf lamel yapılarının biraradan uzaklaştığı ayrıca birtakım nöron fibrillerinde akson yapıların biraz minik meydana geldiği ya da nöron fibrillerinin bütünen hasarlandığı görüldü. Miyelin kılıf yapıyı saran hasar görmüş nöron fibrilleri, kanallaşma ve makrofajların bulunması da görünür şekilde hasarlanmış alanlarda görüldü. **Travma** grubunda aksonal hasarlanma, vakuolizasyon ve miyelin hasar, **Kontrol** ve **Kontrol + İlaç** grubuna nazaran anlam arz eden şekilde fazla görüldü. **Travma + İlaç** gruplarında aksonal hasarlanma, kanallaşma ve miyelin yıkımı **Travma** grubundan daha az miktarda görüldü.



Resim 4.1. *Kontrol* grubundaki ratların siyatiğin örnek şekilde hematoksilin-eosin (a, x200), toluidin mavisi (b, x200) ve masson trikrom (c, x200) boyamaya uğramış görünümleri.

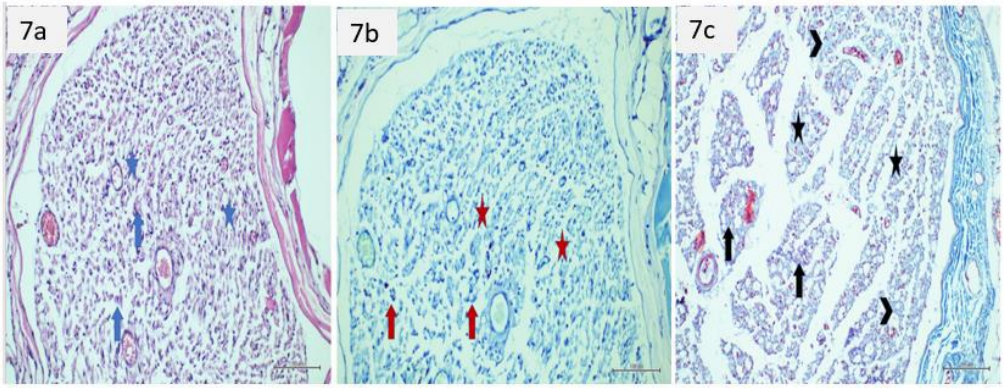


Resim 4.2. *Kontrol + ilaç* grubundaki ratların siyatiğinin örnek şekilde hematoksilin-eosin (a, x200), toluidin mavisi (b, x200) ve masson trikrom (c, x200) boyamaya uğramış görünümleri.



Resim 4.3. *Travma* grubundaki ratların siyatiğinin örnek şekilde hematoksilin-eosin (a, x200), toluidin mavisi (b, x200) ve masson trikrom (c, x200) boyamaya uğramış görünümleri. Aksonal hasarlanma ve kanallaşma (yıldız şeklinde görülen), miyelin hasarı (oklarla gösterilen), miyelin nörokeratinde azalma ve kollojende artma (okun ucu ile gösterilen).

Masson trikrom ile boyamanın ardından, miyelin nörokeratin kırmızı renkli, Schwan nükleusu siyah renklerde, endonörium, perinörium ve artmış kollejen mavi tonlarda görüldü. **Kontrol (Resim 4c)** ve **Kontrol + İlaç (Resim 5c)** grupları normal görünüm ortaya çıkardı. **Travma (Resim 6c)** grubunda büyük oranda hem miyelin hasarı hem de aksonal şişme görüldü. **Travma (Resim 6c)** grubunda miyelin nörokeratininde azalma ve kollejen liflerine yükselme görüldü. **Travma + İlaç (Resim 7c)** grubunda **Travma** grubuna nazaran; aksonal ve miyelin alanlarında daha az hasarlanma meydana geldiği ayrıca miyelin nörokeratinde azalma, kollojen liflerinde artış görüldü.



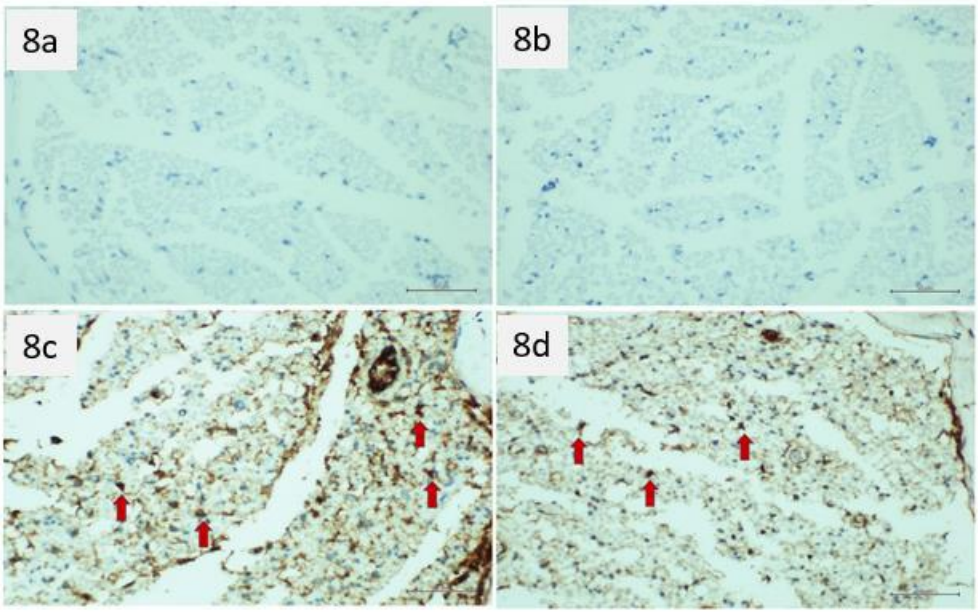
Resim 4.4. *Travma + ilaç* grubundaki ratların siyatiğinin örnek şekilde hematoksilin-eosin (a, x200), toluidin mavisi (b, x200) ve masson trikrom (c, x200) boyamaya uğramış görünümleri Aksonal hasarlanma ve kanallaşma (yıldız işareti), miyelin hasarı (oklar), miyelin nörokeratinde azalma ve kollojende yükselme (ok ucu).

4.2.1. Akson Miktarı

Travma grubunda akson miktarı belirgin şekilde az, **Kontrol** ve **Kontrol + İlaç** gruplarında akson miktarı belirgin şekilde daha fazla görüldü ($p<0,005$).

4.2.2. Kaspaz-3 İmmün Boyama

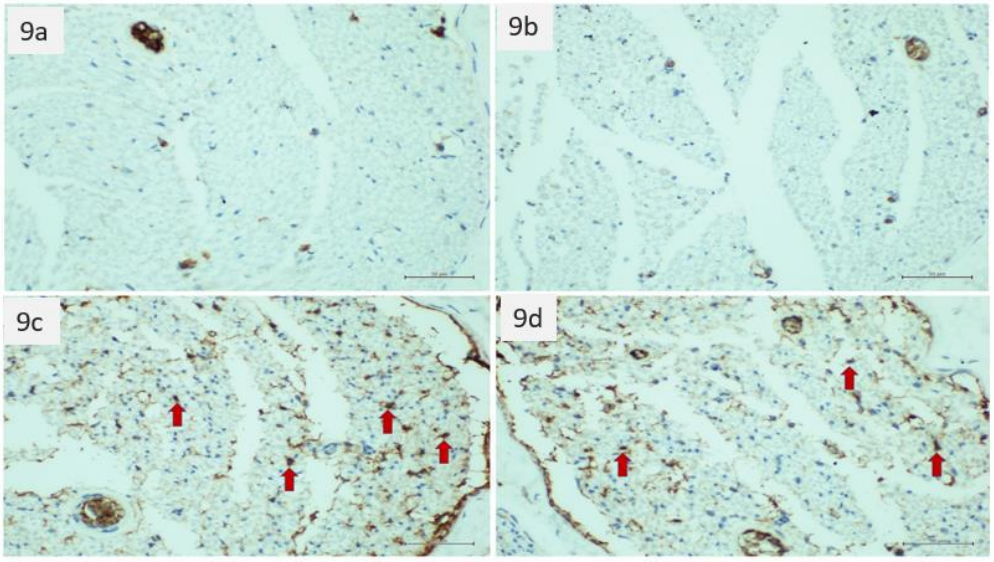
Aksonlarda ve schwan hücrelerinde kaspaz-3 immün boyamaya uğrama görüldü. Boyamaya uğrayan kısımlar x400 büyütme arzında incelemeye alındı. **Kontrol** ve **Kontrol + İlaç** grubunda kaspaz-3 ekspresyonu negatif şekildeydi. **Travma** grubunun preparatarında kaspaz-3 immün boyama yükselmiş ve **Travma + ilaç** grubu preparatlarında kaspaz-3 immünore aktivitesi görüldü, fakat bu boyanma, Travma grubunda daha yüksek yoğunluk oranındaydı($p=0,195$).



Resim 4.5. Kontrol (a), Kontrol + ilaç (b), Travma (c) ve Travma + ilaç (d) gruplarında kaspaz-3 immünohistokimyasal örnek boyanma görünümü (x400). Akson ve schwan hücrelerinin immün boyaması(oklarla gösterildi).

4.2.3. NF-kB İmmün Boyama

Akson ve schwan hücrelerinde NF-κB immün boyama görüldü. **Kontrol** ile **Kontrol + İlaç** gruplarında belirgin görünür boyama özelliği görülmedi. **Travma** grubunun preparatlarında NF-κB immün boyanma daha yüksek görüldü ve **Travma + ilaç** grubu preparatlarında NF-κB immünoreaktivitesi görüldü fakat **Travma** grubuna oranla bu boyanma daha az yoğunluk özelliğindeydi (p=0,161). **(Resim 9)**.



Resim 4.6. Kontrol (a), Kontrol + ilaç (b), Travma (c) ve Travma + ilaç (d) gruplarında NF-kB immünohistokimyasal örnek boyama (x400). Akson ve schwan hücrelerinin immün boyaması(oklarla gösterilen).

TARTIŞMA

Perifer nöron hasarlanmaları, klinik olarak fazla karşımıza çıkar, 1. basamak travma hastanesine gönderilen vakaların %2-3 ünü meydana getiren bir problem ortaya çıkmaktadır. (186). Bu şekil hasarlanmalar motor, duyu ve otonom fonksiyon kaybı şeklinde ortaya çıkabilmektedir (187).

Perifer nöronlar kimyasal, ısısal, vasküler, mekanik benzeri bir takım mekanizma şeklinde yaralanabilir (188). Zarar meydana gelmiş nöron tedavisinin esas sebebi nöron fonksiyonlarını ve iletim devamlılığını geriye çevirmektir.

Perifer nöron yaralanması ardından sinir yenilenmesi schwann hücre yapılarının kapsama gücü çok değerli olmasına rağmen son yıllarda öncelikle yetişmiş hastalarda nöron yaralanması ardından fonksiyonlar tümden geri gelememektedir(186). Çocuklarda bu olay beynin genişleme kapasitesine bağlanarak daha iyi düzelme sağlayabilmekte olup düzelme sağlayabilmektedir (189).

Bu konuda yapılan araştırmalar incelemeye alındığında son 50 yılda cerrahi olarak belirgin bir gelişme olmamıştır. Defekt olan nöron yaralanmalarında altın standart olarak görülen otogreftlerle bile harika şekilde onarım yapılsa da %50 lerde iyileşmeler ortaya çıkmaktadır (190,191). Bu durum araştırmaları cerrahi teknikten daha ziyade yenilenmeye odaklamıştır.

Perifer nöron yenilenme araştırmalarında başlıca immun sistem modülatörleri, farmakolojik ajanlar, yenilenme oranını yükseltici etkenler, sinir tüpleri, kök hücreler ve programlanmış schwann hücre yapılarından yararlanılmaktadır(192). Bu araştırmaların esas gayesi yenilemeye hız kazandırmak ve çevre dokusal yapıların buna uyumlu halde olmasını amaçlamaktır (193). Bizim araştırmamızda alginik asit'in sinir yenilenmesine etkisini hücresel, immünohistokimyasal ve fonksiyonel şekilde SFİ indeksi ile gösterdik.

Literatür araştırıldığında ise alginik asit uygulanmış birden fazla araştırmaya rastlanmaktadır. Bu çalışmalar ile alginik asit anti-fibrotik, anti-inflamatuvar etksinin hangi hücresel mekanizmalarla kullandığı gösterilmeye uğraşılmıştır bu araştırmalardan bir tanesi Song ve ark. yaptığı çalışmada; alginik asit'in antifibrotik etkisinin, sıçan pulmoner fibrojenezinde periostin ve TGF-β1 ekspresyonunun bastırılmasıyla elde edilebileceğini ostaya çıkarmışlar.

Ayrıca, interlökin -18 (IL-18) ve SDF-1α da antifibrotik etkiye katkı sağlayabileceğini ve alginik asit bu sitokinler üzerindeki düzenleyici etkilerinin mutlak mekanizmaları henüz netleşmediğini göstermişlerdir (194).

Burghardt ve arkadaşları ostaya çıkardıkları araştırmada pirfenidonenin insan glioma hücre hatlarında büyümeyi engelleyici etkileri meydana çıkardığını ve TGF-beta2 protein seviyelerini azalttığını söylemişlerdir (195).

Mirzakhani ve arkadaşları perifer nöron yaralanması meydana getirdikleri araştırmada karnosin maddesiyle sıçanlarda SFİ değerlerinde anlam arz eden şekilde iyileşme meydana getirmişlerdir. Aynı zamanda histolojik ve biyokimyasal şekilde de iyileşme sağlamışlar(196).

Nöron fonksiyonu düzelmesini değerlendirmede uygulanabilen birkaç teknik vardır. Bu yöntemlerde siyatik fonksiyon oranı (SFİ) fonksiyonel düzelmeyi meydana getirme yönünden çok uygulanılan bir ölçüm metodudur (197). Araştırmamızda deney hayvanlarının tümüne araştırmanın 15. ve 30. gününde kurulan düzenek yapısında yürüme analizi uygulanmış ve sonuçlar kayıt altında tutulmuştur. Sonuçlar dahilinde kontrol grubu ile kontrol+ilaç grupları arasında her iki ölçümlerde de anlam arz eden farklılık bulunmaması ilacın nöron üstünde toksik etkisi bulunmadığı düşüncesini meydana getirmiştir.

Bunun yanında travma grubu ile travma+ilaç gruplarında her iki ölçümde önemli derecede fark saptanmış olup travma+ilaç grubunun SFİ değerlerinde daha fazla iyileşme meydana geldiği görülmüştür. Bu sonuçlar alginik asit'in perifer nöron yaralanmasının yenelenmesinde etkin bir madde olduğunu anlatmaktadır.

Araştırmamızda siyatiğin histopatolojik değerlendirilmesi amacıyla Hematoksilin-eozin, Toluidin mavisi ve Masson's trikrom boyaması uygulandı. Transvers kesitlerde, santral şekilde yerleşmiş aksonlar, etrafını çevreleyen Schwann hücreleri endonörium ile bir arada göründü. Kontrol ve Kontrol + İlaç gruplarında, aksonun ve aksonu saran miyelin kılıfının yapısında büzüşme veya şişmediği göründü. Travma ve Travma + İlaç gruplarında, aksonlar ve miyelin kılıfın hasarlandığı, miyelin kılıf lamellerinin farklılaştığı ve birtakım nöron fibrillerinde aksonların daha küçük olduğu ya da nöron fibrillerin tümden hasarlandığı görüldü. Miyelin kılıfı saran hasara görmüş nöron fibrilleri, kanallaşma ve makrofajların

varlığı da görünür şekilde dejenerasyonlu alanlarda ayırt edildi. Travma grubunda aksonal hasarlanma, vakuolizasyon ve miyelin yıkımı, Kontrol ve Kontrol + İlaç grubuna göre anlam arz eden şekilde yüksek görüldü. Travma + İlaç gruplarında aksonal hasarlanma, vakuolizasyon ve miyelin yıkımı Travma grubundan daha az olduğu görüldü. Masson trikrom ile boyamaya uğramasının ardından, miyelin nörokeratin kırmızı renkli, Schwann nükleusu siyah renklerde, endonörium, perinörium ve artmış kollejen mavi tonlarda görüldü. Kontrol ve Kontrol + İlaç grupları normal görünüm gösterdi. Travma grubunda büyük ölçüde hem miyelin hasarlanması hem de aksonal şişme görüldü. Travma grubunda miyelin nörokeratininde azalma ve kollejen liflerine artış görüldü. Travma + İlaç grubunda Travma grubuna nazaran; aksonal ve miyelin alanlarında daha düşük yıkım meydana geldiği ve miyelin nörokeratinde azalma, kollojen liflerinde artış görüldü. Bu sonuçlar alginik asit'in nöron fonksiyonlarının düzelmesine katkı sağladığını göstermektedir.

Bunun yanında elde edilen preparatlarda kaspas-3 ve NF-κB boyaması uygulandı. Aksonlarda ve schwann hücrelerinde kaspaz-3 immün boyanma görüldü. Kontrol ve Kontrol + İlaç grubunda kaspaz-3 ekspresyonu negatifti. Travma grubunun preparatlarında kaspaz-3 immün boyama artmış ve Travma + ilaç grubu preparatlarında kaspaz-3 immünoreaktivitesi görüldü, ancak bu boyama, Travma grubunda daha fazla kıvamdaydı. Apopitotik işaretçi olarak gösterilen kaspas-3 boyanmanın travma grubunda daha yüksek oranda bulunması alginik asit'in apopitozu az da olsa düşürdüğünü göstermiştir. Yapılan boyamalarda akson ve schwann hücrelerinde NF-κB immün boyanma görüldü.

Araştırmamızda alginik asit'in ilk defa perifer nöron yaralanmasının iyileşmesi sürecinde kullanılmış olup sonuçları fonksiyonel ve histopatolojik olarak gösterilmiştir. Etkinlik mekanizmasının daha iyi anlaşılabilmesi için başka çalışmalara da ihtiyaç vardır.

Araştırmamızda, deneysel şekilde meydana getirilen siyatiğin yaralanmasının iyileşmesinde alginik asit'in etkisini değerlenirdik. Sinir fonksiyonlarının düzelmesini siyatik fonksiyonel indeks ve histopatolojik olarak incelemeye aldık.

Elde edilen sonuçların istatiksel analizinde, siyatik fonksiyonel indeks sonuçlarının gruplar arasında anlam arz eden şekilde farklı olduğunu saptadık ($p<0,001$).

Çalışmanın en sonunda histopatolojik şekilde histolojik grade, kaspas-3 ve NF-κB immünoreaktivitesi değerlendirildiğinde anlamlı fark saptanmadı. Deney grupları arasında akson sayısı değerlendirildiğinde anlam arz eden fark görüldü.

SONUÇ

Bu araştırmadan elde edilen değerler; siyatik sinir hasarı oluşturulan sıçanlarda ağızdan uygulanan alginik asit'in fonksiyonel (SFİ) olarak anlam arz eden şekilde fark oluşturmanın yanında histopatolojik olarak rejenerasyonu olumlu şekilde etkilemesine rağmen anlamlı farklılık meydana getirmemiştir.

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 blockadeof N-type calcium channels by levetiracetam. Epilepsia, 43(1), 9-18.

10. Muzzarelli, R. A. A., Natural Chelating Polymers Alginic Acid, Chitin and Chitosan, Volume 55, Pergamon press, 1973

11. 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.

12. 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.

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

14. 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.

15. 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.

16. 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.

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

18. 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.

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

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

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

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

23. 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.

24. 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.

25. 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.

26. 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.

27. 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.

28. 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.

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

30. 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.

31. 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.

32. 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.

33. 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.

34. 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.

35. 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.

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

37. 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.

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

39. 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.

40. 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.

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

42. 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.

43. 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.

44. 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.

45. 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.

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

47. 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.

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

49. 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.

50. 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.

51. 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.

52. 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.

53. 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.

54. 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.

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

56. 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.

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

58. 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.

59. 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.

60. 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.

61. Kaplan, S., PiĢKin, A., Ayyildiz, M., AktaĢ, 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.

62. 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.

63. 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

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

65. 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.

66. 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.

67. 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.

68. 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.

69. 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.

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

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

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

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

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

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

76. 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.

77. 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.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

87. 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.

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

89. 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.

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

91. 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.

92. 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.

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

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

95. 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.

96. 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.

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

98. 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.

99. 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.

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

101. Match, R. M. (1975). Radiation-induced brachial plexus paralysis. Archivesof Surgery, 110(4), 384-386.

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

103. 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.

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

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

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

107. 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.

108. 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.

109. 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.

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

111. 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.

112. 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.

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

114. 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.

115. 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.

116. 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.

117. 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.

118. 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.

119. 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.

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

121. Apa, F., AteĢci, F. Ç., & Varma, G. S. (2018). Valproik Asit Kullanımına Bağlı GeliĢen Hiperamonyemik Ensefalopati: Olgu Sunumu. Klinik PsikiyatriDergisi, 21(1).

122. 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.

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

124. 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.

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

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

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

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

129. Richards, R. L. (1967). The term _causalgia‘. Medical history, 11(1), 97-99.

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

131. 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.

132. 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.

133. 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.

134. 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.

135. 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.

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

137. 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.

138. 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.

139. 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.

140. 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.

141. 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.

142. 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.

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

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

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

146. 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.

147. 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.

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

149. 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.

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

151. 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.

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

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

154. 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.

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

156. 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.

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

158. Can, Ümmügülsüm, and ġebnem Yosunkaya. "Ġskemide Yeni Bir Marker: Ġskemi Modifiye Albumin." KoĢuyolu Heart Journal 20.2 (2017): 148-152.

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

935-942.

160. 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.

161. 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.

162. ErbaĢ, 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.

163. 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.

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

165. 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).

166. 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.

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

168. Pavlath, A.E., Gossett, C., Camirand, W. ve Robertson, G.H., "Ionomeric films of alginic acid", Journal of Food Sci., (64):1 (1999).

169. Chapman, V.J. ve Chapman, D.J.,"Seaweeds and their uses", 3rd ed., Chapman and Hall, 195 (1980)

170. Ohlson, S., Larsson, P.O. ve Mosbach, K., "Steroid transformation by living cells immobilized in calcium alginate", European J.Appl.Microbiol.Biotechnol., (7): 103 (1979).

171. Hirai, A. ve Odani, H. "Sorption and transport of water vapor in alginic acid, sodium alginate and alginate cobalt complex films", J.Appl.Polym.Sci., (32): 2329 (1994).

172. Nakamura, K., Nishimura, Y., Hatakeyama, T. ve Hatakeyama, H., "Thermal properties of water insoluble alginate films containing di- and trivalent cations", Thermochim. Acta, (267): 343 (1995)

173. Kroll, E., Winnik, F.M. ve Ziolo, R.F., "In-Stu preparation of nanocrystalline gamma-Fe203 in iron(II) crosslinked alginate gels", Chem. Materials., 8(8): 1594 (1996)

174. Aslani,P. ve Kennwdy, R.A., "Studies on diffusion in alginate gels.1.effect of cross-linking with calcium or zinc ions on diffusion of acetaminophen", J.Controlled Rel., 42(1): 75 (1996).

175. Gregor, J.E., Fenton, E., Brokenshire, G., Vandenbrink, P. ve Osullivan, B., "Interactions of calcium and aluminum ions with alginate", Water Research, 30(6): 1319 (1996)

176. Mochizuki, A., Amiya, S., Sato, Y., Ogawara, H. ve Yamashita, S., "Pervaporation separation of water/ ethanol mixtures through polysaccharide membranes. IV. the relationships between the permselectivity of alginic acid membrane and its solid structure", J.Appl.Polym.Sci., (40): 385 (1990)

177. Critchley, A.T., "Seaweed cultivation and marine rancing", Japanese International Collaboration Agency, 1(1997).

178. Krishnaiah, Y.S.R., Satyanarayana, V., Kumar, B.D., Karthkeyan, R.S. “Studies on the development of colon-targeted delivery systems for celecoxib in the prevention of colorectal cancer” J. Drug Targ., 10, 247-254, (2002).

179. Oku h., shimizu t., kawabata t., nagira m, hikita ı, ueyama a, matsushima s, torii m, arimura a. 2008, antifibrotic action of pirfenidone and prenisolone: ifferen effects on pulmonary cytokines and growth factors in bleomycin-induced murine pulmonary fibrosis. European journal of pharmacology 590 (2008) 400-408.)

180. Ozmen S, Ayhan S, Latifoğlu O, Siemionow M. Stamp and paper method: a superior technique for the walking track analysis. Plast Reconstr Surg. 2002 Apr 15;109(5):1760-1.

181. Bain JR, Mackinnon SE, Hunter DA. Functional evaluation of complete sciatic, peroneal, and posterior tibial nerve lesions in the rat. Plast Reconstr Surg. 1989 Jan;83(1):129-38.

182. Coban YK, Ciralik H, Kurulas EB. Ischemic preconditioning reduces the severity of ischemia-reperfusion injury of peripheral nerve in rats. J Brachial Plex Peripher Nerve Inj 2006; 1:2).

183. Yang I, Bashaw GJ (2006) Son of sevenless directly links the robo receptor to rac activation to control axon repulsion at the midline. Neuron 52:595-607.

184. Schmeichel AM, Schmelzer JD, Low PA: Oxidative injury and apoptosis of dorsal root ganglion neurons in chronic experimental diabetic neuropathy. Diabetes 52(1):165-171, 2003).

185. Wang Y, Schmeichel AM, Lida H, et al. Enhanced inflammatory response via activation of NF-kappa β in acute experimental diabetic neuropathy subjected to ischemia-reperfusion injury. J Neurol Sci. 2006; 247:47–52. https://doi.org/ 10.1016/j.jns.2006.03.011 PMID:16631800

186. Gordon T. The physiology of neural injury and regeneration: The role of neurotrophic factors. J Commun Disord. 2010;43(4):265-73.

187. Conforti, L., J. Gilley, and M.P. Coleman, Wallerian degeneration: an emerging axon death pathway linking injury and disease. Nature Reviews Neuroscience, 2014. 15(6): p. 394.

188. Seddon HJ, Medawar PB, Smıth H. Rate of regeneratıon of perıpheral nerves ın man. J. Physiol. 1943 Sep 30;102(2):191-215.

189. Chemnitz A, Andersson G, Rosen B, Dahlin LB, Bjorkman A. Poor electroneurography but excellent hand function 31 years after nerve repair in childhood. Neuroreport. 2013;24(1):6-9.

190. Mackinnon SE ve ark. Surgery of the peripheral nerve. Thieme Medical Publishers. 1988:146-69.

191. Kallio PK, Vastamaki M. An analysis of the results of late reconstruction of 132 median nerves. J Hand Surg Br. 1993;18(1):97-105.

192. Lee SK, Wolfe SW. Peripheral nerve injury and repair. J Am Acad Orthop Surg. 2000;8(4):243-52.

193. Grinsell D, Keating C. Peripheral nerve reconstruction after injury: a review of clinical and experimental therapies. BioMed Research International. 2014;2014.

194. Oku h., shimizu t., kawabata t., nagira m, hikita ı, ueyama a, matsushima s, torii m, arimura a. 2008, antifibrotic action of pirfenidone and prenisolone: ifferen effects on pulmonary cytokines and growth factors in bleomycin-induced murine pulmonary fibrosis. European journal of pharmacology 590 (2008) 400-408.)

195. Burghardt I, Tritschler F, Opitz CA, Franj B, Weller M, Wick W. Pirfenidone inhibits TGF-beta expression in malignant glioma cells. Biochem Biophys Res Commun 2007 Mar 9;354(2):542-7.

196. Mirzakhani N, Farshid AA, Tamaddonfard E, Imani M, Erfanparast A, Noroozinia F. Carnosine improves functional recovery and structural regeneration after sciatic nerve crush injury in rats. Life Sci. 2018 Dec 15;215:22-30.

197. Urbanchek, M.S., et al., Rat walking tracks do not reflect maximal muscle force capacity. Journal of reconstructive microsurgery, 1999. 15(02): p. 143-149.