

**DENEYSEL OLARAK RATLARDA OLUŞTURULAN
PERİFERİK SİNİR YARALANMALARINDA
TELMİSARTANIN ROLÜNÜN İNCELENMESİ**

Tuğba Nurcan YÜKSEL

Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı

**Tez Danışmanı
Doç.Dr.Zekai HALICI**

Yüksek Lisans Tezi-2013

**T.C.
ATATÜRK ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

**DENEYSEL OLARAK RATLARDA OLUŞTURULAN
PERİFERİK SİNİR YARALANMALARINDA
TELMİSARTANIN ROLÜNÜN ARAŞTIRILMASI**

Tuğba Nurcan YÜKSEL

**Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı
Yüksek Lisans Tezi**

**Tez Danışmanı
Doç.Dr. Zekai HALICI**

**ERZURUM
2013**

T.C.
ATATÜRK ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
TIBBİ FARMAKOLOJİ ANABİLİM DALI

**DENEYSEL OLARAK RATLARDA OLUŞTURULAN PERİFERİK
SİNİR YARALANMALARINDA TELMİSARTAN'IN ROLÜNÜN
ARAŞTIRILMASI**

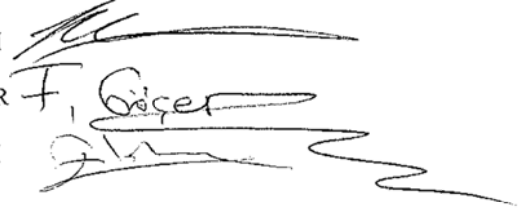
Tuğba Nurcan YÜKSEL

Tez Savunma Tarihi : 23.01.2013

Tez Danışmanı : Doç.Dr. Zekai HALICI

Jüri Üyesi : Prof.Dr. Fatma GÖÇER

Jüri Üyesi : Doç.Dr. Elif ÇADIRCI



Onay

Bu çalışma yukarıdaki jüri tarafından **Yüksek Lisans Tezi** olarak kabul edilmiştir.


Prof. Dr. Yavuz Selim SAĞLAM
Enstitü Müdürü

**Yüksek Lisans Tezi
ERZURUM-2013**

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	III
ÖZET	IV
ABSTRACT	VI
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ	VII
ŞEKİLLER DİZİNİ	VIII
TABLolar DİZİNİ	IX
1.GİRİŞ.....	1
2.GENEL BİLGİLER	3
2.1 Periferik Sinir Anatomisi	3
2.1.1 Sinirin Vasküler Yapısı:	7
2.2 Periferik Sinir Histolojisi ve Embriyolojisi.....	8
2.3 Periferik Sinir Hasarı.....	9
2.3.1 Periferik Sinir Hasarı Sonucu Dejenerasyon.....	10
2.3.2 Periferik Sinir Hasarı Sonucu Rejenerasyon	13
2.4 Renin-Anjiyotensin-Aldosteron Sistemi	14
2.5.Anjiyotensin Dönüştürücü Enzim (ACE)	16
2.6.Anjiyotensin II Reseptör Antagonistleri	17
2.7. Telmisartan.....	19
3.MATERYAL VE METOT	21
3.1. Materyal	21
3.1.1. Deney Hayvanları.....	21
3.1.2. Kullanılan Kimyasal Maddeler.....	21
3.1.3. Kullanılan Aletler	22
3.2. Metot	22
3.2.1. Deney Planı	22
3.2.2. Histopatolojik Çalışmalar	24
3.3. İstatiksel Analiz.....	25
4.BULGULAR	26
4.1. Histopatolojik bulgular.....	26
5.TARTIŞMA	31
6.SONUÇ VE ÖNERİLER	37
KAYNAKLAR.....	38

EKLER.....	54
EK-1. ÖZGEÇMİŞ.....	54
EK-2. SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ ETİK KURUL ONAY FORMU.....	55
EK-3. HAYVAN DENEYLERİ YEREL ETİK KURUL ONAY FORMU.....	56

TEŞEKKÜR

Tezimin oluşturulmasında bilimsel katkıları ile bana yardımcı olan ve engin tecrübesi ile her zaman yol gösteren, bilimsel tecrübe edinmem konusunda maddi ve manevi desteğini hiçbir zaman esirgemeyen ve her konuda danışmanlığımı yapan, öğrencisi olmaktan gurur ve mutluluk duyduğum değerli hocam, Doç.Dr. Zekai HALICI'ya, tez çalışmalarım süresince büyük yardımlarını gördüğüm, bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım Tıp Fakültesi Farmakoloji Anabilim Dalı Başkanı saygı değer hocam Fatma GÖÇER, anabilim dalı öğretim üyeleri kıymetli hocalarım Prof.Dr.Halis SÜLEYMAN, Prof.Dr.Ahmet HACİMÜFTÜOĞLU ve Yrd.Doç.Dr.Abdülmecit ALBAYRAK'a, tezimin oluşturulmasında bilimsel ve deneysel tecrübeleri ile maddi ve manevi desteğini her zaman hissettiren saygı değer hocalarım Kafkas Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanı Prof.Dr.Bünyami ÜNAL'a ve Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Histoloji ve Embriyoloji Anabilim dalı başkanı değerli hocam Doç.Dr.Deniz ÜNAL'a, Eczacılık Fakültesi Öğretim Üyesi Doç. Dr.Elif ÇADIRCI, Doç.Dr.Yasin BAYIR, ve Yrd.Doç.Dr.Beyzagül POLAT ile Veterinerlik Fakültesi Öğretim Üyesi Yrd.Doç.Dr.Emre KARAKUŞ'a, çalışma arkadaşlarım Arş. Gör.Irmak FERAH ve Arş.Gör.Muhammed YAYLA'ya, bu çalışmayı 2012/2 BAP proje numarası ile destekleyen Atatürk Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinatörlüğüne, tezimin hazırlanması sırasında manevi desteklerini her zaman hissettiren sevgili aileme ve tüm sosyal çevreme sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

ÖZET

Deneysel Olarak Ratlarda Oluşturulan Periferik Sinir Yaralanmalarında Telmisartanın Rolünün İncelenmesi

Amaç. Çalışmamızın amacı; ratlarda deneysel olarak oluşturulan periferik sinir yaralanması modelinde telmisartanın koruyucu etkilerini belirleyerek sinir yaralanmasına bağlı morbiditeyi en aza indirmek ve klinik çalışmalara yön vermektir.

Materyal ve Metot. Çalışmamızda 30 adet yetişkin, erkek, wistar albino cinsi ratlar; I: sağlıklı, II: aksonotmezis, III: anastomoz, IV: aksonotmezis+10mg/kg telmisartan, V: anastomoz+10mg/kg telmisartan olmak üzere 5 gruba ayrıldı. Cerrahi işlemden 4 hafta sonra yüksek doz tiyopental (50mg/kg) ile deney sonlandırıldı. Tüm hayvanların sağ siyatik sinirleri alındı ve elde edilen kesitler histopatolojik ve stereolojik olarak incelendi.

Bulgular. Çalışmamızda; sağlıklı grubunun siyatik sinir kesitlerinde, düzenli miyelinli aksonlar gözlemlendi. Ayrıca perinöryum tarafından çevrelenen aksonlar ve sinir yığınları arasındaki bazı kan damarları onların doğal yapıları gibi görüldü. Aksonotmezis grubunun siyatik sinir kesitlerinde çok ciddi hasarlı aksonlar ve aksonlar arasında büyük boşlukların meydana geldiği gözlemlendi. Anastomoz grubunun siyatik sinir kesitlerinde hem düzensiz hem de farklı aşamalarda dejenerasyona uğramış olan aksonlar gözlemlendi. Aksonotmezis oluşturulduktan sonra 10 mg telmisartan ile muamele edilen grubun siyatik sinir kesitleri sağlıklı grubunun siyatik sinir kesitlerine benzerdi. Anastomoz oluşturulduktan sonra 10 mg telmisartan ile muamele edilen grubun siyatik sinir kesitleri; hem sağlıklı grubunun hem de aksonotmezis meydana getirildikten sonra 10 mg telmisartan ile muamele edilen gruptaki ratların siyatik sinir kesitlerine benzerdi. Bazı bölgelerde birkaç hasarlı nöron görülmüş olmasına rağmen aksonal rejenerasyonun küçük çapta anlamlı olan akson gruplarının sağlıklı grubunun siyatik sinir kesitlerinden farklılık gösterdiği gözlemlendi.

Sonuç. Ratlarda deneysel olarak oluşturulan periferik sinir yaralanmalarında telmisartanın rejenerasyonu artırdığı hem stereolojik hem de histopatolojik yöntemlerle tespit edildi.

Anahtar Kelime: Periferik sinir, sinir yaralanması, siyatik sinir, telmisartan.

ABSTRACT

The Investigation Role of Telmisartan on Experimental Peripheral Nerve Injury in Rats

Aim. The aim of our study is to investigate the effects of telmisartan on nerve healing in rat peripheral nerve injury model.

Material and method. In our study, thirty adult, male, wistar albino rats were divided into 5 groups as: I: Healthy, II: Axonotmesis, III: Anostomosis, IV: Axonotmesis+10mg/kg telmisartan, V: Anostomosis+10mg/kg telmisartan. After 4 weeks from surgical process, experiment were finished with high dose thiopental (50mg/kg) to all animals. The right sciatic nerve of all animals were received and sections obtained from rats were examined as histopathologically and stereologically.

Results. In our study; the sciatic nerve sections of healthy group, regular myelinated axons were seen. Also some blood vessels, between axons and nerve fascicules surrounded by perineurium were seen as their natural structure. In axonotmesis group sciatic nerve sections, many serious damaged axons and enlarged spaces between axons were detected. In anastomosis group sciatic nerve sections, both irregular and degenerated axons at different stages were watched. The sciatic nerve sections of 10 mg/kg telmisartan applied group after axonotmesis were likely the sciatic nerve sections of healthy group. The rat sciatic nerve sections of 10 mg/kg telmisartan applied group after anastomosis were similar to both healthy and treated telmisartan after axonotmesis groups. Although a few damaged neurons were seen in some area, axon groups with small diameter suggestive of axonal regeneration were detected differ from the sciatic nerve sections of health group.

Conclusion. It was determined that telmisartan improves regeneration of experimental peripheral nerve injury with both histologic and stereologic procedure.

Keywords: Nerve injury, peripheral nerve, sciatic nerve, telmisartan.

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

ACE	: Anjiyotensin dönüştürücü enzim (Anjiotensin converting enzyme)
aFGF	: Asidik fibroblast büyüme faktörü
ANG-2	: Anjiyotensin-2
AT1	: Anjiyotensin II tip 1 reseptör
AT2	: Anjiyotensin II tip 2 reseptör
BDNF	: Beyin türevli nörotrofik faktör (brain-derived neurotrophic factor)
bFGF	: Bazik fibroblast büyüme faktörü
FGF	: Fibroblast büyüme faktörü (Fibroblast growth factor)
ICH	: İntraserebral kanama (Intracerebral hemorrhage)
ILGF	: İnsülin benzeri büyüme faktörü (Insulin-like growth factor)
İ.P	: İntraperitoneal
mRNA	: Mesenger ribonükleik asit
Nrf-2	: Nükleer faktör-2
Ngr1	: Nöroregulin (Neuregulin-1)
PPAR-γ	: Peroksizom proliferatörünce aktive edilen reseptör- γ
P0	: Protein sıfır
RAAS	: Reni-Anjiyotensin-Aldosteron Sistemi
SF	: Serum fizyolojik
TNF-α	: Tümör nekrozis faktör- α

ŞEKİLLER DİZİNİ

<u>Sekil No</u>	<u>Sayfa No</u>
Şekil 2.1. Telmisartanın kimyasal yapısı.....	20
Şekil 4.1. Deney grupları için ortalama miyelinli akson sayısal yoğunluğu.....	28
Şekil 4.2. Deney grupları için plastik yarı ince kesitlerde siyatik sinir örnekleri.....	30

TABLÖLAR DİZİNİ

Tablo No

Sayfa No

Tablo 3.1. Deney planı.....	26
------------------------------------	----

1.GİRİŞ

Günümüzde periferik sinir yaralanmalarına çok sık rastlanılmaktadır. Periferik sinir yaralanmaları sinirde ezilme, kesilme, gerilme gibi sebeplere bağlı olarak oluşabilir. Yaralanmayı takiben sinirin distal ve proksimal kısımlarında önemli histopatolojik değişiklikler ortaya çıkmaktadır. Yaralanmanın sebebi her ne olursa olsun sinir hasarından sonra meydana gelen dejeneratif değişiklikler aynıdır.¹⁻³ Periferik sinir yaralanmalarında sinir onarımının başarısı, mikro cerrahi uygulamalarının yaygınlaşması ve histolojik yöntemlerin gelişmesi ile birlikte önemli derecede artmıştır.⁴

Periferik sinir yaralanmaları sonrasında sinir onarımının amacı, suture hattında minimal sinir lifi kaybı ile rejenere olan lifleri başarılı bir şekilde distal sinir ucu ile buluşturmaktır.⁵ Periferik sinir dokusunun tamirden sonra iyileşebilmesi için çok uzun bir zamana gerek duyulması, bu süreçte ilgili kasın atrofiye gitmesi ve iyileşmenin her zaman tam olarak gerçekleşmemesi sebebi ile tamiri olumlu ya da olumsuz etkileyen sebeplerin bilinmesi çok büyük önem arz etmektedir.⁶ Periferik sinir yaralanmalarının oluşmasında organda meydana gelen hasar sonrası oksidatif stresin artması, inflamatuvar mediatörlerin hasarı şiddetlendirmesi gibi pek çok mekanizma rol almaktadır.⁷ Ayrıca nörotrofik maddelerin azalması sonucu hasar şiddetlenmektedir. Telmisartan antihipertansif etkisinin yanında, insülin duyarlılığını artıran, hedef organ hasarı, morbiditede önemli rol oynayan lipid ve glukoz metabolizması üzerine olumlu etkileri bulunan anjiyotensin reseptör blokeri bir ilaçtır.⁸ Ayrıca telmisartan sol ventrikül hipertrofisini ve diyastolik fonksiyonları düzeltmektedir.⁸ Telmisartanın yapılan deneysel çalışmalar sonucunda iskemi reperfüzyon hasarı üzerine olumlu etkilerinin olduğu, peroksizom proliferatörünce aktive edilen reseptör- γ (PPAR- γ) üzerinden agonist etki göstererek antiinflamatuvar etki meydana getirdiği gösterilmiştir.⁹ PPAR- γ

aktivitesinin ise ekstrasellüler damarların yapısal ve fonksiyonel remodellinginden sorumlu olduğu⁹⁻¹¹ ve antioksidatif özelliği ile birlikte serebrovasküler seviyede yararlı etkiye sahip olduğu gösterilmiştir.^{9,12,13} Ayrıca diyabetik nefropatili hastalarda böbrek üzerine koruyucu etkilerinin olduğu da gösterilmiştir.¹⁴ Konumuz ile ilgili olarak telmisartanın santral sinir sistemi üzerine olumlu etkilerinin varlığı bazı çalışmalarda gösterilmiştir. Mekânsal hafıza bozuklukları, serebrovasküler hastalıklar üzerine olumlu etkileri gösterilmiştir.¹⁵ Özellikle serebral iskemi hasarında baskılayıcı etkilerinin gösterilmesi telmisartanın nöroprotektif etkiye sahip olabileceğini düşündürmektedir.¹⁵

Periferik sinir yaralanmalarının iyileştirilmesi hakkında birçok çalışma yapılmış olmakla birlikte tam olarak etkin bir tedavi ortaya koyulamamıştır. Bu nedenle periferik sinir yaralanmaları üzerine sürekli klinik ve deneysel olarak yeni çalışmalar denenmektedir.

Bu bilgilere dayanarak deneysel olarak oluşturulan aksonotmezis ve anastomoz modellerinde telmisartanın protektif ve rejeneratif etkilerini histopatolojik olarak göstermek ve toplumda sıkça karşılaşılan sinir yaralanmalarının rejenerasyonunda etkin bir tedavi ortaya koymak amacı ile çalışmamızı gerçekleştirdik.

2.GENEL BİLGİLER

2.1 Periferik Sinir Anatomisi

Periferik sinirler, insan vücudunun en büyük ve en geniş siniridir. Sakral pleksusun devamı görünümündedir.¹⁶ Nöron denilen sinir hücrelerinin uzantıları bir araya gelir ve üzeri kollajence zengin bir kılıfla kaplanarak fasikülleri oluştururlar. Bu fasiküller de bir araya gelerek daha gevşek kollajen içeren bir kılıfla sarılır ve periferik sinir halini alırlar.¹⁷

Nöronların hücre gövdelerine ‘perikaryon’ veya ‘soma’ denir. Perikaryon, hücrenin trofik merkezini temsil eder. Nükleus, nükleolus ve çevre sitoplazmasından oluşur. Her bir sinir hücresi içerisinde tek bir çekirdek ve birden fazla çekirdekçik bulunur. Hücre fonksiyonları için gerekli olan membran, sentetik enzimler ve diğer biosentetik sistemlere sahiptir. Sitoplazmada nissl cisimcikleri denilen golgi-ribozom organel kompleksleri ve granüllü endoplazmik retikulum da mevcuttur. Bu yapılar, sinir rejenerasyonu gibi metabolik hızın arttığı durumlarda sayıca artış gösterirler. Nissl cisimciği özellikle protein sentezinden sorumludur.¹⁸

Dendrit (afferent nöron) çevreden, duyu epitelinden veya diğer nöronlardan stimulusları alan birçok dalı olan uzantılardır. Akson (efferent nöron) ise kas, sinir veya glandlara impuls gönderilmesini sağlayan¹⁹, nöronun gövdesinden çıkan lifsi uzantıdır.²⁰ Aksonun distal uçları dallanarak her biri başka hücrelerle sinapslar aracılığı ile ilişki kurarlar.¹⁹ Yarı geçirgen bir membran olan aksolemma ile çevrili olan aksonun dışında bazal membran mevcuttur.²⁰

Periferik sinirler motor, duyu ve otonom olmak üzere 3 gruba ayrılır.²¹ Motor sinirlerin hücre gövdeleri medulla spinalisin ön boynuzunda bulunurlar.²² Duyu sinirleri vücudun içinden ve çevreden stimulusları alan reseptör nöronlardır.^{1,19} Duyu sinirlerinin hücre gövdeleri ise dorsal spinal arka kökler içerisinde yerleşmiştir. Duyu ve motor

lifleri içeren periferik sinirler, dorsal ve ventral spinal köklerin birleşmesinden oluşmaktadır. Otonom sinir sistemine ait nöronlar ise, merkezi sinir sistemi içinde ve dışında bulunan nükleus ve ganglionlarda toplanmışlardır.²² Nöronlar uzantılarının sayısı, uzunluk ve şekil özelliklerine göre unipolar, bipolar ve multipolar olmak üzere 3 gruba ayrılırlar.²³ Periferik sinir lifleri, afferent veya efferent aksonlar içeren miyelinli ya da miyelinsiz sinir lifi demetlerinden oluşan ve çevresi bağ dokusu kılıflarla sarılı oluşumlardır.²⁴⁻²⁶

Periferik sinir sisteminin destekleyicisi rolüne sahip olan²⁷⁻³⁰ ve nöral krestten gelişen schwann hücrelerinin en önemli fonksiyonu miyelinli ve miyelinsiz sinir liflerini desteklemektir. Bunun yanı sıra schwann hücreleri periferik sinir sistemindeki yıkıntıları temizler ve yaralanma yada kesilme sonrası aksonların yeniden büyümesini sağlarlar.^{3,28,29,31-33} Komşu schwann hücrelerinin karşılaştığı alanlar miyelin kılıftan yoksun olan alanlara ranvier boğumu denilir. İki ranvier boğumu arasındaki miyelin kılıf ile kaplı bölgeye ise internodal segment denilmektedir.

Miyelin kılıf, periferik sinir sisteminde akson boyunca art arda dizilen schwann hücreleri tarafından meydana getirilir ve bu nedenle segmental bir görünüme sahiptir.^{27,30} Ayrıca lipid bakımından zengin membranın oluşturduğu çok sayıda konsantrik tabakadan oluşur.³⁴ Miyelinli sinir lifleri, schwann hücresi tarafından oluşturulan bir miyelin kılıf ile kuşatılmış olan sinir lifleridir.²⁴ Miyelinsiz sinir liflerinde ise her bir schwann hücresi, bir ya da daha fazla aksonu aynı anda sarmaktadır.²⁷ Ranvier boğumlarına sahip değildir.²⁰

Sinir lifleri iletim hızları ve çaplarına göre A,B ve C olmak üzere 3 gruba ayrılırlar. A lifleri 2,5-22 µm çapları arasında¹⁸, miyelinli somatik afferent ve efferent liflerden oluşur. A lifleri en hızlı iletime sahip olup iletim hızı saniyede 100 metreye ulaşabilmektedir. B lifleri ise ortalama 3 µm çapındadır¹⁸ ve miyelinli pregangliyonik

otonomik yollarda rastlanır. İletim hızı A liflerine göre daha yavaştır ve genellikle 3-5 m/sn aralığındadır. C lifleri ise 0,2-1,6 µm arasında çapa sahip olup¹⁸ en ince çaplı ve en yavaş iletim sağlayan liflerdir.^{18,35} Miyelinsiz somatik ve visseral afferent lifler ile postgangliyonik sempatik lifler bu gruba aittirler.³⁵

Periferik sinirler anatomik olarak ayrılmış birbirinden bağımsız ve farklı fonksiyonel özelliklere sahip üç farklı destek doku kılıfı içerir. Bu oluşumlar dıştan içe doğru; epinöryum, perinöryum ve endonöryumdur.³⁶

Epinöryum, siniri dıştan fibröz bir kılıf ile saran, kollajen tip 1 ve tip 3, fibroblastlar ve yağ dokusundan oluşan yapılardır.³⁶ Periferik sinirin kalınlığı ile doğru orantılı olarak epinöryumun kalınlığında da artış meydana gelir. Epinöryumun içinde yer alan hücresel, vasküler ve lenfatik yapılar sinirin travmaya olan cevabını etkiler. Ayrıca epinöryum içinde bulunan yağ doku sayesinde sinir üzerinde oluşan basıların etkisi azaltılır.³⁷ Periferik sinirden kesit alındığında, epinöryumun kalınlığı, sinir tipi ve bireyler arasında farklılık gösterir.³⁶ Dış streslere karşı koruma amacı ile epinöral kılıf, sinirin daha yüzeysel seyrettiği bölümlerde daha kalın bir yapıya sahiptir.³⁸

Epinöryum, fonksiyonel olarak dış ve iç epinöryum olmak üzere iki tabakadan oluşur. Dış (epifasiküler) epinöryum; fasikülleri grup halinde saran bağ dokusu yapısında olan en dışta bulunan kılıftır.³⁸ İç (interfasiküler) epinöryum ise; dıştaki bağ dokunun fasiküller arasına yayılması ile oluşan³⁹ ve fasiküllerin etrafını tek tek sararak fasikülleri bir arada tutan tabakadır.³⁶

Perinöryum; sinir liflerinin etrafını sararak fasiküller haline getiren ve mekanik olarak çok güçlü olan ikincil bağ doku kılıfıdır.³⁷ Fibroblast orijinli yassı poligonal hücrelerden meydana gelen⁴⁰ ve ince tabakalar halinde 10-15 kat olarak düzenlenmiş çok katlı bir yapı olup⁴¹ bu tabakalar arasında hem longitudinal hem de oblik olarak kollajen lifler bulunur.³⁹ Bu bağ dokunun dış tabakasında yüksek oranda endositotik

veziküller bulunurken iç kısımlara doğru gidildikçe bu veziküller azalır. İç tabakada ise “tight junctionlı (sıkı bağlantılı)” hücreler bulunur.⁴² Perinöryum kan-beyin bariyerinin bir uzantısıdır.⁴¹ Kan-beyin bariyeri, perinöral hücreler ile endonöryumdaki endotel hücreler arasındaki sıkı bağlantı noktalarından meydana gelir ve sinir lifinin iç dengesinin korunmasında çok önemlidir.⁴¹ Buradaki perinöral hücreler fibroblastlardan farklılaşmışlardır. Kan-beyin bariyerinin herhangi bir sebepten dolayı zarar görmesi sonucunda sinir fonksiyonu önemli derecede etkilenir, periferik sinir sistemi zararlı maddelere karşı savunmasız kalır ve endonöral ödem gelişir.¹⁸

Perinöryum kan-beyin bariyerinin yanı sıra dış ortam ile endonöryum arasında difüzyon ve basınç bariyeri de oluşturur.¹⁸ Normalde bu tabakada diğer dokulardan daha yüksek oranda intersellüler basınç görülür. Bu basınç nedeni ile normal durumlarda dahi perinöryum sürekli bir basınç altındadır. Bu basınca endonöral sıvı basıncı adı verilir.⁴² Herhangi bir şekilde perinöryumda bir defekt meydana geldiği zaman bu basınç nedeni ile fasiküller yumuşak ve jölemsi bir doku halinde perinöryumdan dışarı taşarak herniye olur.¹⁸ Perinöryumun bir difüzyon bariyeri olarak davranması endonöral boşluğun regülasyonu ve bunun muhafazasının sağlamasında önemli bir role sahip olmasını sağlar. Endonöral ortam sinir lifinin optimal fonksiyonu için en önemli etkidir. Deneysel olarak difüzyon bariyerinin bozulması sinir fonksiyonunu etkiler. Perinöral bariyer kompresyona ve iskemiye oldukça dirençlidir. Buna karşılık lokal travma yaralanmaları sonucunda 4 aya kadar varabilen permeabilite artışı olabilmektedir.⁴³

Bu morfolojik özellikler perinöryumun fonksiyonel olarak hem yarı elastik hem de yarı geçirgen bir özelliğe sahip olduğunu göstermektedir.⁴³ Perinöryum, epinöral damarlar ile endonöral damarları birleştiren anastomotik arteriol ve venüllerce delinir.⁴¹ Epinöral damarların perinöryuma hafif olarak oblik girmelerinden dolayı, doku

basıncında artma kompresyonuna ve bunun sonucunda da demiyelinizasyona neden olur.⁴⁴

Perinöryum longitudinal olarak da gerilim altındadır. Sinirler yapısal olarak hasar görmeden %10 oranında uzatılabilmektedirler. Periferik sinirlerin longitudinal olarak gerilmesine hemen hemen perinöryum tek başına karşı koymaktadır.⁴³ Gerilme ile perinöryum kopmadan önce sinir liflerinin kopması olasılığı yok denecek kadar azdır.¹⁸

Endonöryum; aksonlar ve çevrelerindeki miyelin kılıfı saran, periferik sinirin en içteki bağ doku tabakasıdır.^{27,30} Yapısında kollajen matriks, mast hücreleri, fibroblast ve kapiller ağı bulunurken elastin içermez.^{27,30} İçerdiği uzun yerleşimli tip 1 kollajen sayesinde gerilmeye karşı kuvvetli bir yapı haline gelir.⁴⁵ Büyük miyelinli aksonların etrafını iki tabaka halinde kollajen sarmaktadır. Dıştaki tabaka longitudinal olarak, içteki tabaka ise gelişmiş güzel dizilmiştir ve karbonhidrattan zengin retikülin ile bağlantılıdır. Küçük miyelinsiz aksonlar sadece longitudinal kollajen tabakasına sahiptir.⁴⁶ Schwann hücresi ve miyelinli aksondan oluşan schwann hücre tüpünün oluşumuna katkıda bulunur.^{24,25,47} Endonöryumun fibröz ve hücreli komponentleri endonöral sıvı ile çevrilidir. Endonöral sıvı basıncı, çevre doku basınçlarına göre daha yüksektir. Bu fark sayesinde aksone zarar verecek toksik maddeler uzak tutulur.⁴⁵

2.1.1 Sinirin Vasküler Yapısı:

Periferik sinirlerde oldukça zengin bir damarlanma mevcuttur. Periferik sinirlerin kan akımı vasa nervorum denilen bölgesel damarlardan kaynaklanan dallanmalar vasıtasıyla olmaktadır. Sinir iskekiye son derece hassas olduğu için farklı sinir segmentleri ve tabakaları arasında çok gelişmiş dinamik bir vasküler pleksus bulunmaktadır. Periferik sinirlerde uyarı iletimi ve aksonal taşıma için gerekli olan enerji, epinöryum, perinöryum ve endonöryum tabakalarında bulunan ve birbiri ile

yakın bağlantılı olan bir vasküler ağ sayesinde sağlanır.⁴⁸ Bu vasküler ağ iki majör sistemden oluşur⁴⁹:

Birincisi, ekstrinsik sistem olarak adlandırılan bölgesel besleyici arter, arteriol ve venüllerin oluşturduğu longitudinal epinöral damarlar sistemidir.⁴⁹ Sinir uzanımı boyunca bu vasküler sistem ekstrinsik kaynaklı bölgesel damarlarla desteklenir. Bu damarlar siniri çevreleyen gevşek adventisya dokusu içinde seyrederek ve böylece ekstremitelerinde hareketleri sırasında kendi yatağı içerisinde kayabilirler.⁵⁰

İkincisi ise, fasiküler endonörium ve perinöryumda bulunan oblik konfigürasyonlu mikrodamarlardan oluşan intrinsik sistemdir.⁴⁹ Sinirin intrinsik longitudinal damarları temel olarak epinöryumda yer alır. Daha derin tabakalarda belirgin damarlar fasiküllerle anastomoz yapar. Bu sistem ekstrinsik besleyici damarların dallanması ile başlar. Ekstrinsik damarlar fasikül içerisine girerek kapiller mesafede intrinsik pleksusu meydana getirirler.⁴⁸ Bu iki sistem arasındaki bulunan denge ile sinir, fonksiyonel bir hasara karşı korunur.⁵⁰

2.2 Periferik Sinir Histolojisi ve Embriyolojisi

Vücuttaki bütün hücre ve dokuların fonksiyonlarını ve aralarındaki ilişkiyi düzenleyecek şekilde gelişmiş olan sinir hücreleri diğer yapı elemanları ile birlikte sinir dokusunu oluşturmaktadır.^{51,52} Embriyolojik olarak sinir sistemi ektodermden, çevre doku ise mezodermden orijinlenir. Meydana gelen ilk oluşuma nöral plak adı verilir. Nöral plak başlangıçta çok sıralı nöroepitel hücrelerinden ibarettir.^{51,52} Nöral plağın lateral kenarları kısa bir süre sonra nöral katlantıları meydana getirmek üzere yükselir. Gelişimin daha ileri evrelerinde, bu katlantılar daha da yükselerek orta hatta birbirine yaklaşır ve sonuçta nöral tüpü oluşturmak üzere birbirleri ile kaynaşırlar.^{53,54} Servikal bölgede başlayan kaynaşma, kaudal ve sefalik yönlerde doğru ilerler. Giderek büyüyen embriyonun transvers kesitlerinde, nöral oluk, nöral tüp ve krista nöralis oluşur.⁵⁴

Periferik sinir sisteminin tüm hücreleri krsta nöralisten köken alır. Lümen çevresinde çok sıralı olarak dizilmiş tek tip nöroepitel hücreleri bulunur.^{51,54} Sonradan farklılaşan nöroepitel hücrelerinin bir bölümü nöronun primitif hücresi olan nöroblastları, bir bölümü de glioblastları oluşturur.⁵³ Başlangıçta hiçbir uzantısı olmayan bu hücreye apolar nöroblast denir, zamanla iki adet uzantı gelişerek hızla büyür ve biri primitif akson halini alır, diğer uzantı ise dallanır ve primitif dendriti meydana getirir.⁵³ Bu son haliyle hücreye multipolar nöroblast denir ve gelişerek erişkin sinir hücresi olan nöronu oluşturur.^{51,54}

Periferik sinir sisteminin destekleyicisi olan ve nöral krestten orijinlenen bir diğer oluşum ise schwann hücreleridir.²⁸⁻³⁰ Schwann hücreleri perifere doğru yönelir, aksonların çevrelerine dolanır ve nörolemma kılıfını oluşturarak periferik sinir sisteminin miyelinizasyonunu sağlar.^{51,52} Miyelin kılıfın yapısında, protein sıfır (P0), periferik miyelin proteini ve miyelin temel protein olarak adlandırılan membran proteinleri bulunmaktadır.⁵⁵ P0, miyelin kılıf lamellerinin sıkıca bir araya gelmesinden sorumlu esas yapısal miyelin proteindir.⁵⁶ Miyelin oluşumu, akson ve schwann hücresi arasındaki fonksiyonel ilişki sonucunda gerçekleşmektedir. Miyelin kılıf kalınlığının düzenlenmesi, nöroregulin-1 (Ngr1) adı verilen bir büyüme faktörüne bağlıdır. Ngr1, aksonun nörolemması üzerinden salınan bir transmembran proteindir ve schwann hücrelerinin uygun kalınlıkta miyelin kılıf oluşturmada önemli bir uyarıcı molekül rolüne sahip olduğu düşünülmektedir.³⁰

2.3 Periferik Sinir Hasarı

Periferik sinirler, pek çok nedene bağlı olarak hasara uğrayabilirler. Bu nedenler arasında bası, gerilme, şiddet gibi mekanik etkenlerin yanı sıra termal, iskemik, ışınsal, elektriksel ve kimyasal etkenler de yer almaktadır.¹⁸ Periferik sinir yaralanmasının

şiddeti veya derecelendirilmesi yaralanmaya sebep olan gücün büyüklüğü ve süresi ile ilişkilidir.⁵⁷

Periferik sinir yaralanmaları Seddon tarafından 1943 yılında nöropraksi, aksonotmezis ve nörotmezis olmak üzere 3 grup olarak sınıflandırmıştır.⁵⁸ Daha sonra Sunderland, bu sınıflamayı sinir hasarının şiddetine göre beş dereceye ayırmıştır. Bu sınıflandırmada birinci derece hasar nöropraksi, ikinci derece hasar aksonotmezise eşittir. Üçüncü-Beşinci dereceler nörotmezise eşit olup 3.derecede endonöryum, 4.derecede endonöryum ve perinöryum, 5.derecede endonöryum, perinöryum ve epinöryum hasarı mevcuttur.⁵⁹

2.3.1 Periferik Sinir Hasarı Sonucu Dejenerasyon

Periferik sinir sisteminde santral sinir sisteminden farklı olarak hem dejenerasyon hem de rejenerasyon görülür.^{60,24,61} Periferik sinir liflerinin dejenerasyonunu ve rejenerasyonunu başlatan ve devam ettiren moleküler mekanizma hala tam olarak bilinmemektedir.⁶² Biyolojik açıdan sinir yaralanması ve onarımından sonra fizyolojik sonuçları etkileyen faktörler; yaralanmanın başlangıçtaki şiddeti, meydana gelen dejeneratif değişiklikler, hasar sonrası sağlam kalan sinir hücrelerinin sayısı, aksonal büyümenin hızı ve kalitesi, rejenere olan aksonların uygun şekilde düzenlenmeleri, uç organların mevcut durumudur.⁶² Sinir onarımından sonra klinik olarak genellikle tam bir iyileşme gözlemlenemezken çok sık olarak zayıf ya da anormal duyu ve motor fonksiyonlarda kayıp, soğuk intoleransı, ağrı gibi hastanın sosyal hayatını ve iş hayatını etkileyen olumsuz belirtilerle seyreder.⁶² Periferik sinirler yaralandığında hücre gövdesinin proksimali ile distalinde birtakım yapısal ve işlevsel değişiklikler ortaya çıkar.⁵⁰

Aksonun uç kısmındaki kesilme sonucunda distalde meydana gelen dejenerasyona Waller Dejenerasyon adı verilir ⁶³ ve ilk olarak Augustus Volney Waller

tarafından bildirilmiştir.⁴³ Wallerian dejenerasyonunda en önemli ve ilk histolojik değişiklik, akson ve miyelin kılıfta oluşan yapısal bozukluklardır.⁶⁴ Dejenerasyon sonucu gözlenen başlıca yapısal değişiklikler, nöronda nörotübül ve nörofilamanların düzensiz hale gelmesi, akson ve miyelin kılıfın birbirlerinden ayrılmaları, aksonda varikoz şişkinliklerin oluşmasıdır.^{4,31,65}

Periferik sinir yaralanması sonucu membran geçirgenliğinde artış meydana gelir, buna bağlı olarak aksonal içerik boşalır ve hasarlı bölgeye lökosit göçü olur. Monositler tarafından salgılanan; trombosit büyüme faktörü- β , interferon- γ (INF- γ), interlökin-1 (IL-1), interlökin-2 (IL-2), interlökin-6 isimli mediatörler, inflamatuvar hücrelere ve schwann hücrelerine etki ederler.^{66,67}

Aksonun şişmesi sonucu parçalananan⁶³ miyelin kılıfın kalıntıları ve travma sonrasındaki bir hafta içinde tamamen parçalanmış haldeki distal akson segmenti çevrede yer alan schwann hücreleri ve makrofajlar tarafından fagosite edilir.²⁴ Schwann hücreleri, hızla proliferer olur ve fibroblastlardan gelişen fibröz doku ile birlikte lezyon bölgesini işgal eder.^{24,25}

Schwann hücreleri ayrıca periferik sinir yaralanmasını takiben aksonal rejenerasyon ve maturasyonun sağlanması amacıyla hem ekstrasellüler proteinleri hem de çeşitli nörotrofik faktörleri sentez ve salınımında rol alırlar.^{68,69} Bu nörotrofik faktörler, denerve motor lif ve duyu reseptörlerinde de bulunan ve nöron gelişimine yardımcı makromoleküler proteinlerdir.⁷⁰ En çok bilinen ve ilk olarak 1950'li yıllarda Washington Üniversitesinde görevli Dr. Rita Levi Montalcini ve Viktor Hamburg tarafından izole edilen nörotrofik faktör Nerve Growth Factor'dür.⁷¹ Daha sonra NG-3, NG-4 ve Brain-Derived Neurotrophic Factor (BDNF) bulunmuştur.⁷² Bunlar Transmembran tirozin kinaz (Trk) reseptörleri üzerinden etki ederek nöronal sağ kalım ve aksonal büyümeyi tetiklemektedir.⁷³ BDNF; sinir yaralanmasıyla serum seviyesi

artan, nöronlar için güçlü ve etkili nörotrofik bir faktördür.⁷⁴ Deneysel çalışmalarda dışarıdan uygulanan BDNF'nin aksonal rejenerasyonu artırdığı tespit edilmiştir.⁶²

Periferik sinir yaralanmalarında nörotropik etkinliği olan bir diğer faktör ise "Insulin-Like Growth Factor (ILGF)"dür.⁷⁵ Büyük oranda homolog olan ILGF-1 ve ILGF-2'nin in vitro hem nörotrofik hem aksonal ilerleme aktivitesi mevcuttur.²

Yine schwann hücreleri tarafından sentezlenen ve matriksi oluşturan prekürsörlerden fibrinojen, fibronektin ile polimerize olarak hücre migrasyonu ve sinir rejenerasyonu için önemli bir substrat olan fibrin matriksini meydana getirir.³²

Fibroblast büyüme faktörü (FGF) ise anjiyogenezin güçlü bir uyarıcısıdır.² Ayrıca güncel bulgular göstermiştir ki FGF nöron büyümesini düzenlemektedir.² FGF'nin kaynağı bilinmemekle birlikte asidik fibroblast büyüme faktörü (aFGF) ile yapılan çalışmalarda bu proteinin miyelinli akson sayısını anlamlı olarak artırdığı, bazik fibroblast büyüme faktörü (bFGF)'nün ise yeni kapiller oluşumunu meydana getirerek akson rejenerasyonunu uyardığı bulunmuştur.⁴⁶

Aksondaki bir hasar sonrası proksimalde hücre gövdesinde gelişen değişikliklere retrograd dejenerasyon denir.^{24,67} Travmatik hasar sonrası ilk 1-2 hafta içinde, kromatolizis olarak adlandırılan sinir hücre çekirdeğindeki nissl cisimciklerinin eriyip kaybolması ile karakterize bir olay gelişir.^{24,67,76} Aksondaki hasar hücre gövdesine ne kadar yakın ise, hücre gövdesinde de o derecede önemli değişikliklere yol açar.²⁴ Yaralanmayı takiben proksimal segmentte, akson çaplarının azalması ile birlikte sinir iletim hızı düşer⁷⁷ ve genellikle nöronun sinaptik bağlantıları da bozulur.³

Ayrıca yaralanmadan sonra, RNA ve protein sentezi artar. Akson kesisi sonrası, hedef hücrelerce salgılanan nörotrofik faktörler açığa çıkar ve retrograd aksonal transport aracılığı ile hücre gövdesine taşınırlar.⁵³ Aksotomi sonrası proksimal aksonun en uç kısmında konik biçiminde genişlemeler meydana gelir. Bunlara büyüme konileri

adı verilir.⁷⁸ Bu yapılar granülsüz endoplazmik retikulum, nörofilaman, mikrotübül, mitokondri, lizozom gibi aksonal büyüme ve rejenerasyon için gerekli destek dokulara ulaşacak nöral ve aksonal elemanlar bakımından zengin bir içeriğe sahiptir.¹⁸ Optimal olarak büyüme konisi, pek çok mekanizma tarafından kontrol edilerek schwann hücre tüplerine yönelmektedir.⁷⁹

2.3.2 Periferik Sinir Hasarı Sonucu Rejenerasyon

Periferik sinir yaralanması sonucu birbirini takip eden ardışık olaylar başlar ve en uygun koşullar altında, rejenere olmuş aksonların periferdeki hedef organlarla fonksiyonel bağlantı oluşturması ile sonlanır. Rejenerasyonun başlamasındaki kilit nokta nöronun etkili rejenerasyon yanıtı oluşturabilmesidir. Bu rejenerasyon cevabı retrograd akson reaksiyonu sonucunda oluşmaktadır ve birçok morfolojik değişikliklerin yansımasıdır.² Yaralanmayı takiben birçok nöron gövdesinde meydana gelen değişiklikler aksonal rejenerasyonun güçlenmesi için önceden olması gereken zorunlu bir süreçtir. Hücrede hacim artışı, nükleusun perifere yerleşimi ile sitoplazmadaki bazofilik kaybı olur. Sinir yaralanmasını takiben, aksonal büyümeyi artırmak için bazı proteinlerin sentezi gereklidir.⁸⁰ Rejenerasyon başladığı anda nöronal RNA içeriği artar. Bunu takiben glikolik asit, respiratör enzimler ve nöronal lipoproteinler gibi aksonal membran sentezi için gerekli proteinlerin sentezi artar.⁸⁰

Mikrotübül ve mikrofilament proteinlerinin her ikisi de aksonal büyüme ve fonksiyon artışı için gereklidir. Nörofilament sentezi aksonal uzama için gerekli değildir; fakat akson hedef hücre ile birleştiğinde nöron, aksonun çapını artırmak için nörofilamentlere ihtiyaç duyar. Benzer olarak nörotransmitter ve enzim sentezi sinaptik iletim için gereklidir fakat aksonal uzama için gerekli değildir.⁸¹

Schwann hücrelerinin yardımı ile periferik sinirlerde yer alan endonöral tüplerin yenilenen aksonlara yol göstermesi aksonal rejenerasyonun meydana gelmesinde önemli

bir unsurdur.⁸²⁻⁸⁶ Sinir yaralanmasından sonra distal segmentte meydana gelen dejenerasyon sonucu artan makrofajlar akson kalıntılarını temizleyerek akson rejenerasyonu için yol hazırlar.⁸⁷ Endonöryumdaki schwann hücreleri mitotik bölünmeye uğrar ve kesinin proksimal ve distal segmentlerindeki endonöral tüplerin içindeki boşluğu doldururlar.^{86,87} Minimal travma veya kesilerden sonra schwann hücrelerinin retrakte olmaları ile açılan ve ranvier boğumu denilen boşluklardan tomurcuklanmalar oluşmaya başlar. Akson tomurcuklanması, kesilmeden birkaç saat sonra başlar ve başlangıçtaki tomurcuklar rezorbe olurlar. Kalıcı tomurcuklanmalar hücresel elemanlarla birlikte yirmi dört saat içinde oluşur.⁸⁸ Aşırı yıkıcı travmalarda ise rejenerasyon tomurcukları, zarar görmüş sinirin birkaç santim proksimalinden başlar. Bir aksondan başlayıp distale uzanan bu tomurcuklara "rejenerasyon ünitesi" denir.⁸⁹ Prolifere olan schwann hücreleri tomurcukları kabul etmek için longitudinal kolonlar şeklinde birleşerek distal segmentte büngner bandını yapar.^{68,90-92} Tomurcuklardan sadece büngner bandına temas edenler yollarına devam edebilir.⁹³ Kesilmiş olan akson tomurcukları büngner bandı boyunca distale doğru ilerler ve periferik son organla ilişki kurup reinnervasyonu sağlarlar.⁸⁹

2.4 Renin-Anjiyotensin-Aldosteron Sistemi

Vücuttaki diğer birçok sistemle alakalı kompleks bir endokrin sisteme sahip olan Renin-Anjiyotensin-Aldosteron Sistemi (RAAS) sıvı-elektrolit dengesini sağlayarak vücutta plazma hacminin ve kan basıncının düzenlenmesinde rol oynar. RAAS'ın son yıllarda proinflatuar, proliferatif ve aterosklerotik etkilerinin bulunması bu sistem üzerine olan ilgiyi daha da arttırmıştır.⁹⁴

Böbreklerde afferent arteriollerde bulunan "juktaglomerüler" hücreler çok aşamalı bir üretim zincirinin ilk ve en önemli halkasını oluşturan renini ilk önce pre-prorenin olarak meydana getirirler ve golgi cisimciği içinde proreninden inaktif renin

oluşarak hücre dışına salgılanır. Azalmış perfüzyon basıncı, azalmış intravasküler volüm, artmış sempatik sistem aktivitesi, artmış katekolamin düzeyleri, artmış arteriolar gerilim ve hipokalemi gibi nedenlerle salınımı uyarılır.⁹⁵⁻⁹⁷ Aktif renin olarak salgılanan kısım toplam reninin yaklaşık dörtte birine tekabül eder.⁹⁸ Anjiyotensinojen ise bütün anjiyotensinlerin ana kaynağıdır. Esasen karaciğerde sentezlenmekle birlikte az miktarda böbrek, damar endoteli, ve diğer organlardada sentezlenebilmektedir.⁹⁹ Anjiyotensinojen, renin ile parçalanarak aktif olmayan dekaeptid yapısındaki anjiyotensin 1'e dönüşür. Anjiyotensin 1 ise karboksipeptidaz yapısındaki anjiyotensin dönüştürücü enzim (ACE) ile RAAS'nin etkin molekülü olan oktapeptid yapısındaki anjiyotensin 2'ye çevrilir.¹⁰⁰

Anjiyotensin 2'nin dört tip reseptörü vardır. Ama temel olarak iki reseptör üzerinden etkisini gösterir. Anjiyotensin 2 tip 3 reseptör ve anjiyotensin 2 tip 4 reseptör'ün görevleri kesin olarak bilinmemektedir. Anjiyotensin 2'nin çoğu etkileri yüksek afiniteli plazma membranı ve G-protein ilişkili reseptör olan anjiyotensin 2 tip 1 reseptör (AT1) aracılığı ile düzenlenir. Kardiyovasküler hipertrofi, hiperplazi ve ateroskleroz gibi patolojik gelişmelere ve remodellinge AT1 aracılı uyarı sebep olur¹⁰¹. Uyarılmaları halinde anjiyotensin 2, vazopressin ve böbrek üstü hücrelerine ulaşarak da aldosteron salgılatması sonucu vazokonstriksiyon ve sıvı retansiyonu yapar.⁹⁸ Anjiyotensin 2 tip 2 reseptör (AT2)'ler ise AT1'in etkilerini dengeler. AT2'lerin apoptozis, osmoregülasyon, serebral kan akımının otoregülasyonu, anjiyogenez ve vazokonstriksiyonu inhibe edici birçok özelliği bilinse de aydınlatılamamış olan birçok yönü de mevcuttur.¹⁰² Oksidatif stres, endotel disfonksiyonu ve damar inflamasyonu lokal ACE ve anjiyotensin 2 üretimine sebep olur. Anjiyotensin 2, vasküler nikotinamid adenin dinükleotid fosfat-oksidadı artırarak süperoksit oluşumunu tetikler. Sonuçta, nitrik oksit düzeyi düşer, oksidatif stres artar ve aktiveleşen mediatörler yoluyla vasküler

komplifikasyonlar ve ateroskleroz süreci başlatılmış olur. Vasküler lezyonlarda, özellikle de aterosklerotik plağın yırtılma riski yüksek ve hassas olan omuz bölgesinde, ACE ve anjiyotensin 2 ekspresyonunun arttığı gösterilmiştir.¹⁰³ Anjiyotensin 2, kalbin vagal tonusunu inhibe eder, sempatik sinir sistemi aktivasyonu yapar ve kontraktiliteyi artırır. Anjiyotensin 2'nin damar düz kas hücrelerinin ve kalp hücrelerinin hipertrofisinde güçlü bir büyüme faktörü olarak görev yaptığı bilinmektedir. Trombosit kökenli büyüme faktörü A (PDGF-A), bazik fibroblast büyüme faktörü (BFGF) ve dönüştürücü büyüme faktörü beta (TGF-beta)'nın açığa çıkması anjiyotensin 2 ile düzenlenmektedir.¹⁰⁴ Hipertansif hipertrofide, kalp yetmezliğinde ve miyokard enfarktüsü sonrasında doku RAAS aktivitesi ve AT1 sentezi artmaktadır.¹⁰⁴ Anjiyotensin 2 ayrıca hücre içi kalsiyumuna olan etkisiyle arterlerin vazodilatör yeteneğini de azaltır.¹⁰⁵

2.5. Anjiyotensin Dönüştürücü Enzim (ACE)

Bir çinko metalloproteaz olan ACE'nin yüksek moleküler ağırlıklı (170 kDa) ve düşük molekül ağırlıklı (90 kDa) olmak üzere iki formu vardır. ACE, dolaşımda bulunmasının yanı sıra damarlar, kalp, böbrek, beyin ve sürrenal bezler gibi birçok dokuda da vardır.⁹⁸ Son yıllarda anjiyotensin 2 sentezinin ACE dışı bazı enzimlerle de olduğu gösterilmiştir. ACE dışı enzimlerle anjiyotensin 2 sentezi, normal fizyolojik koşullarda tartışmalı olmakla birlikte, ilaç tedavisi esnasında ve nefrektomi sonrasında ön plana çıkmaktadır. Katepsin G, tonin ve doku plazminojen aktivatörü anjiyotensinojeni anjiyotensin 2'ye direkt olarak dönüştürmektedir. Katepsin G, tonin, kimaz ve kimostatin hassas anjiyotensin 2 oluşturan enzimler aynı zamanda anjiyotensin 1'in anjiyotensin 2'ye dönüşümünü sağlamaktadır.¹⁰⁶ ACE sadece anjiyotensin 1'i aktive etmemekte, öksürüğe neden olan substance P, vazodilatasyon ve anjiyoödem neden olan bradikinin benzeri peptidlerin yıkımında da görev almaktadır.¹⁰⁷

2.6. Anjiyotensin II Reseptör Antagonistleri

Anjiyotensin reseptör blokerleri (ARB) iyi tolere edilen ve yan etkileri az olan ilaçlardır. Etkilerini AT1'leri bloke ederek RAAS'yi baskılayarak gösterirler.^{8, 108} Anjiyotensin 2'nin fizyolojik etkilerini gerçekleştirmede temel yapıtaşını oluşturan AT1'in etki mekanizmalarında ve fonksiyonlarında var olan farklılıklardan dolayı hücre çoğalması ve kan basıncı üzerine zıt etkilere sebep olmaktadır. Bu etkiler göz önüne alınarak hipertansiyon tedavisinde seçici AT1 antagonistleri geliştirilmiştir.¹⁰⁶ ARB'ler ile ilgili ilk çalışmalar 1970'li yıllarda başlanmış ve ilk olarak saralazin bulunmuş ancak oral biyoyararlanımının düşük olması, intravenöz kullanımı ve parsiyel agonistik etkileri gibi istenmeyen özellikleri nedeniyle pratik olarak kullanılamamıştır. 1980'li yıllarda nonpeptid yapılı ARB'lerin bulunması ile bu grup ilaçlar hipertansiyon tedavisinde etkin olarak kullanılmaya başlanmışlardır.^{8,108}

Anjiyotensin 2 reseptör blokerleri, ACE inhibitörleri ile karşılaştırıldığında RAAS'nin blokajında daha etkin ve daha özgün olarak düşünülmektedir. ACE inhibitörleri ile anjiyotensin 2'nin sentezi ve etkileri tam olarak engellenememektedir. Bu nedenlerle ARB kullanımı ile reseptörler tam bloke edildiğinden ACE inhibitörleri kullanımına göre anjiyotensin 2'nin daha etkin engelleneceği öne sürülmektedir.¹⁰⁶ Ayrıca ARB kullanımı ile ACE inhibitörlerinin kinin peptidlerinin birikimine bağlı yan etkileri görülmemektedir.¹⁰⁷

Anjiyotensin reseptör blokerleri, ACE inhibitörlerine benzer şekilde anjiyotensin 2'nin vazokonstriktör etkisini azaltarak periferik vasküler direnci düşürür.¹⁰⁹ Bu hipotansif etki kardiyak atım hacminde, kalp hızında ve glomerüler filtrasyon hızında azalmaya yol açmaz.¹¹⁰ Anjiyotensin 2'nin doku düzeyinde reseptörlere bağlanmasının engellenmesi vazodilatasyon etkinin ötesinde diğer kardiyovasküler ve renal etkilerin ortaya çıkmasını sağlar.¹¹¹ Bu etkiler;

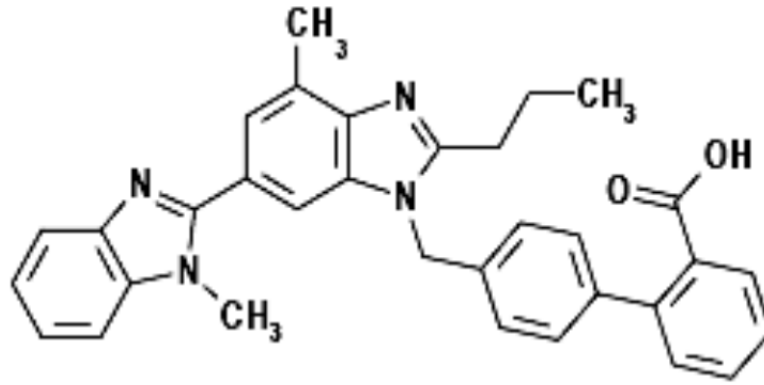
1. Böbrek kan akımında artış, aldosteron düzeyinde düşmeye bağlı natriürezis,
2. Direkt etki ile tübüler sodyum emiliminde azalma,
3. Nitrik oksite bağlı endotel fonksiyonlarında iyileşme,
4. Vasküler hipertrofide gerileme,
5. Sempatik sinir sistemi aktivasyonunda ve presinaptik noradrenalin salınımında azalma,
6. Noradrenalin veya anjiyotensin 2'nin kavşak sonrası kan basıncını artırıcı etkisinde inhibisyon,
7. Santral anjiyotensin II'ye bağlı sempatik uyarı artışında inhibisyon ve vazopressin salınımında azalma,
8. Santral baroreseptörlerde inhibisyon,
9. Santral sinir sistemi (SSS) noradrenalin sentezinde azalma,
10. Susama merkezinde inhibisyon,
11. RAAS'ye bağlı endotelin 1 aktivasyonunda inhibisyon olarak sayılabilir.¹¹¹

ARB'lerin antihipertansif etkisi, RAAS'nin aktivasyonuna bağlıdır. ARB'ler, AT1'e anjiyotensin 2'nin (ANG-2) bağlanmasını engellediğinden, bu molekül zıt etkilere neden olan AT2'lere yönelir. Sonuç olarak, AT2'lerin uyarılması vazodilatasyonun artmasına neden olacaktır.^{101,111} ARB'ler aynı zamanda anjiyotensin 1-7, ANG-2, anjiyotensin 3 ve anjiyotensin 4 benzeri serum anjiyotensin peptitlerinin artmasına neden olmaktadır. Bu peptitler bağlandıkları reseptörlerle uyumlu olarak vazokonstriksiyonu, böbrek kan akımını ve vasküler hipertrofiyi etkilemektedir.¹¹¹ ARB'ler, peptit ve peptit olmayan yapıları, metabolizmaları ve potansiyel etkileri farklılık gösteren analoglardır. Moleküler yapılarına göre bifenil tetrazol türevleri, nonbifenil tetrazol türevleri ve nonheterosiklik türevler olarak kategorize edilebilir. ARB'ler aynı zamanda ANG-2'yi antagonize etme yeteneklerine göre kompetif ve

nonkompetif olarak sınıflandırılır. Mevcut kullanılan ve nonkompetif özelliğe sahip olan ilaçlardan telmisartan detaylı bir şekilde anlatılmıştır.¹¹²

2.7. Telmisartan

Telmisartan yağda çözülebilen, tetrazol yapısı taşımayan nonkompetif özellikte güçlü bir AT1 blokeridir. Açık formülün okunuşu; 4'-[(1,4'- dimetil-2'-propil[2,6'-bi-1H-benzimidazol]-1'-yl)metil]-[1,1'-bifenil]-2-karboksilik asit şeklinde, kapalı formülü ise C₃₃H₃₀N₄O₂'dir (Şekil 2.1). Telmisartan sarımsı renkte bir katı olup nonpeptit bir moleküldür ve molekül ağırlığı 514,63'tür. pH değeri 3 ile 9 arasındadır ve kuvvetli bazlarda çözünür.¹¹³



Şekil 2.1. Telmisartanın kimyasal yapısı

Telmisartan sadece oral olarak kullanılan bir ilaçtır. Plazmada doruk derişim düzeylerine alındıktan 0.5-1 saat sonra ulaşır.¹¹³ Mide barsak kanalında iyi absorbe edilir. Plazma proteinlerine yüksek oranda bağlanır.⁷ Besinlerle birlikte alınması biyoyararlanımını düşük oranda azaltır. Oral yoldan tek doz halinde verildiğinde antihipertansif etkisi 3 saat içerisinde başlar. Biyoyararlanımı doza bağımlı olup 40 mg dozda verildiğinde %42 ve 60 mg dozda verildiğinde %58'dir. Besinlerle birlikte alınması telmisartanın biyoyararlanımını düşük oranda azaltır.¹¹³ Karaciğerden safraya ıtrah suretiyle elimine edilir.

Telmisartan, anjiyotensin ile yarışmaya girerek anjiyotensinin reseptöre bağlanmasını ve dolayısıyla etkilerini terapötik konsantrasyon aralığında yarışmalı şekilde antagonize eder.^{7,113} Kanda bulunan ve vücuttaki kan basıncını arttıran ANG-2'yi daha etkili baskıladığı için daha uzun süreli etki göstermektedir.⁷ Telmisartan 2000'li yılların başından itibaren hipertansiyon tedavisinde kullanılmaya başlanmıştır.⁷ Hem hipertansif hem de normotansif hastalarda, arteriyel kan basıncını, var olan anjiyotensin etkinliğinin büyüklüğü ile orantılı bir derecede düşürür. Kanda renin ve anjiyotensin düzeyini belirgin şekilde yükseltir.⁷ Telmisartan'ın AT1 alt tipine olan ilgisi AT2 alt tipine olan ilgisine göre çok daha fazladır. Telmisartan, insüline duyarlılığı artıran ilaçların hedefi olan PPAR- γ 'yı aktive ettiği gösterilmiştir.⁹ Antihipertansif etkisinin yanında, insülin duyarlılığını da artırarak, hipertansiyon oluşum mekanizması, hedef organ hasarı ve morbiditede önemli rol oynayan lipid ve glukoz metabolizması üzerine olumlu etkisi bulunur. Telmisartan, anjiyotensin 1'i anjiyotensin 2'ye çeviren ve bradikininini parçalayan ACE'yi inhibe etmez.⁸ Bradikininin, P maddesi ve ACE üzerine etkisi yoktur. Diğer hormon reseptörlerine veya kardiyovasküler regülasyonda önemli olduğu bilinen iyon kanallarına bağlanmaz ve bloke etmez. Anjiyotensin 2 reseptörlerinin antagonizması, plazma renin düzeylerinde, anjiyotensin 1 ve anjiyotensin 2 düzeylerinde doza bağlı artışlara ve plazma aldosteron derişiminde de düşüşe sebep olur.⁸

3.MATERYAL VE METOT

3.1. Materyal

Bu çalışma Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Farmakoloji Anabilim Dalı Moleküler Farmakoloji Araştırma Laboratuvarı, Tıp Fakültesi Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı Histoloji Laboratuvarında gerçekleştirildi.

3.1.1. Deney Hayvanları

Bu çalışma Deney Hayvanları Etik Kurul Yönergesi İlkeleri'ne uygun olduğu Atatürk Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu (AÜHAYDEK) tarafından 05.04.2012 tarihinde verilen B.30.2.ATA.0.23.85-59 sayılı yazı ve Atatürk Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Müdürlüğü Etik Kurulu tarafından 16.04.2012 tarihinde verilen B.30.2.ATA.0.01.00.05/00/775 sayılı yazı ile onaylandı. Ağırlıkları 240-260 gram arasında değişen, 30 adet yetişkin, sağlıklı erkek Wistar Albino cinsi rat kullanıldı. Deney hayvanları Atatürk Üniversitesi Tıbbi Deneysel Uygulama ve Araştırma Merkezi'nden temin edildi ve hayvanların preoperatif ve postoperatif bakımları aynı merkez tarafından yapıldı. Deney hayvanlarının tamamı standart fiziki şartların sağlandığı 12 saat karanlık, 12 saat aydınlık, 22 ± 1 ° C sıcaklıkta, % 50±60 nem oranında ve saatte 15 defa hava değişiminin yapıldığı odalarda, rahatça ulaşabilecekleri su ve standart rat diyetinin bulunduğu uygun büyüklükteki kafeslerde 6 rat bir arada olacak şekilde barındırıldı.

3.1.2. Kullanılan Kimyasal Maddeler

Serum fizyolojik (SF) (%0.9 Sodyum klorür izotonik) : İntraperitoneal (i.p) olarak 1cc'lik verilmek üzere hazırlandı.

Telmisartan (Micardis, 80 mg, 28 tablet, Boehringer Ingelheim İlaç Tic. A.Ş.) : Çalışmada nazogastrik sonda yardımı ile oral olarak verilmek üzere 1 cc'lik serum fizyolojik ile sulandırılarak 10 mg/kg olarak hazırlandı.

Tiyopental sodyum (İbrahim Ethem ULAGAY) : Çalışmada i.p olarak anestezi için 25 mg/kg olarak verildi. Deney protokolünün uygulanmasından sonra ötenazi için 50 mg/kg olarak verildi.

3.1.3. Kullanılan Aletler

Cihazlar	Modeli ve Firması
Yazılım Cihazı	Stereoinvestigator, Microbrightfield, USA
Mikroskop	Leica DM 4000B
Mikroskoba Bağlı Kamera	Leica DM 4000B
Anevrizma Klibi	Aesculap, Yaşargil, FE783, Tuttlingen, Germany
Naylon sütür	Ethicon Vicryl, Johnson&Johnson, USA
Ultramikrotom	Nova; LKB, Bromma, Sweden
Araldite CY 212	Agar, Cambridge, UK
Derin Dondurucu	Vestel BZP-XL3402W, Türkiye

3.2. Metot

3.2.1. Deney Planı

Çalışmada her bir grupta 6 adet olmak üzere toplam 30 adet rat kullanıldı ve tüm hayvanların sağ siyatik sinirleri çalışmaya alındı. Hayvanların tamamına i.p olarak 25 mg/kg tiyopental sodyum (Pental, İbrahim Ethem ULAGAY) verilerek genel anestezi uygulandı. Daha sonra hayvanlar 4 deney grubu ve 1 sağlıklı grup olmak üzere randomize şekilde 5 gruba ayrıldı. Deney planı Tablo 3.1’de verilmiştir.

Gruplar:

1.Grup (Sağlıklı) : Bu gruptaki ratların siyatik sinirleri anestezi altında cerrahi diseksiyon ile açığa çıkarılıp i.p olarak 1cc serum fizyolojik (% 0.9 Sodyum klorür izotonik) tedavisi uygulandıktan sonra siyatik sinir kapatıldı ve deney sonunda siyatik sinir doku örnekleri alınarak normal yapı incelendi.

2.Grup (Aksonotmezis) : Bu gruptaki ratların siyatik sinirlerinde klempleme yöntemi ile travma oluşturulup (aksonotmezis), i.p olarak 1cc serum fizyolojik (% 0.9 sodyum klorür izotonik) tedavisi uygulandı.

3.Grup (Anastomoz) : Bu gruptaki ratların siyatik siniri kesilerek anastomoz oluşturulup, i.p olarak 1cc serum fizyolojik (% 0.9 sodyum klorür izotonik) tedavisi uygulandı.

4.Grup (Aksonotmezis+10mg/kg Telmisartan) : Bu gruptaki ratların siyatik sinirine klempleme yöntemi ile travma oluşturulup (aksonotmezis), nazogastrik sonda yardımı ile oral olarak verilmek üzere 1 cc'lik serum fizyolojik ile sulandırılan 10 mg/kg telmisartan (Micardis, 80 mg tablet, Boehringer Ingelheim) tedavisi uygulandı.

5.Grup (Anastomoz+10mg/kg Telmisartan) : Bu gruptaki ratların siyatik siniri kesilerek anastomoz oluşturulup, nazogastrik sonda yardımı ile oral olarak verilmek üzere 1 cc'lik serum fizyolojik ile sulandırılan 10 mg/kg elmisartan (Micardis, 80 mg tablet, Boehringer Ingelheim) tedavisi uygulandı.

Tablo 3.1. Deney Planı

Gruplar	Hayvan Sayısı	Tedavi	Doz
I	6	Sağlıklı	1cc SF
II	6	Aksonotmezis	1cc SF
III	6	Anastomoz	1cc SF
IV	6	Aksonotmezis+Telmisartan	10mg/kg
V	6	Anastomoz+Telmisartan	10mg/kg

Cerrahi:

Deneklere spontan solunumları korunacak şekilde i.p olarak 25 mg/kg tiyopental sodyum ile anestezi uygulandı. Anestezi uygulamasını takiben spontan hareketleri

kaybolan denekler prone pozisyonda masaya yatırılıp, sağ uyluk üzeri 4x2 cm'lik alan tıraş edildi, alan povidon iyot ile silindikten sonra; steril şartlarda, aseptik teknikle mikroskop altında sağ siyatik sinir 1,5–2 cm. segmenti görülecek şekilde ve gluteus kası ayıran posteriordan longitudinal insizyonla açıldı. Siyatik sinir üzerine 63g'lık kuvvet [0.6 Newton (N)] uygulayan anevrizma klibi (Aesculap, Yaşargil standart anevrizma klibi, FE783, Tuttlingen, Germany) 2 dk süre ile yerleştirilip 8.7 mm genişliğinde lezyon oluşturuldu ve klipler çıkarıldı. Kas fasiası 4-0'lık naylon suture (Ethicon Vicryl, Johnson&Johnson, USA) ile devamlı suture şeklinde dikildi ve 4-0'lık naylon suture (Ethicon Vicryl, Johnson&Johnson, USA) ile cilt anatomik olarak kapatıldı. Denekler derlenme için kafeslere alındı.

Cerrahi işlemiden 4 hafta sonra yüksek doz tiyopental (50mg/kg) ile ötenazi uygulanarak deney sonlandırıldı. Tüm gruplardaki hayvanların sağ siyatik sinirleri alındı ve elde edilen kesitler histopatolojik incelemeler için 2% paraformaldehit + 2% gluteraldehit (150 ml) karışımına konularak tespit edildi.

3.2.2. Histopatolojik Çalışmalar

Bu çalışma Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı Histoloji Laboratuvarında gerçekleştirildi.

3.2.2.1. Histopatolojik ve Kantitatif Analiz Prosedürü

1 mm³ siyatik sinir örnekleri hızlı bir şekilde parçalara ayrıldı ve karanlık ortamda 4 °C sıcaklıkta, pH=7.4, 0.1 M fosfat tamponunda 2% paraformaldehit + 2% gluteraldehit (150 ml) karışımında saklandı, 1% lik fosfat tamponlu osmium tetroksit eklenerek 1 saat bekletildi, dereceli bir alkol serisinde kurutuldu ve propen oksit içine bırakıldı. Daha sonra örnekler Araldite CY 212 (Agar, Cambridge, UK) içine bırakıldı ve 3 gün boyunca 65°C de polimerize edildi. Epon bloklar transversal olarak ultramikrotom (Nova; LKB, Bromma, Sweden) ile kesildi. Ortaya çıkan yaklaşık olarak 1µm kalınlıktaki yarı ince kesitler

toluidine mavisi ile boyandı. Kesitler histopatolojik ve stereolojik incelemeler için bir mikroskop (Leica DM 4000B) altında değerlendirildi.

Stereolojik incelemeler için bir yazılım (Stereoinvestigator, Microbrightfield, USA) ve mikroskopa bağlı bir kamera (Leica DM 4000B) kullanıldı. İlk olarak her bir rat için siyatik sinir örnekleri düşük büyültmede çizildi. İkinci olarak, uygun grid büyüklüğü ve unbiased sayım çerçeve büyüklüğü belirlendi. Çizili alanlar Fractionator probe aracılığı ile sistematik ve randomize bir şekilde örneklendi ve miyelinli aksonlar yüksek büyültmede sayıldı. Son olarak, ortalama miyelinli akson sayısal yoğunluğu şu formül ile hesaplandı:

$$N_V = \frac{\Sigma Q}{\Sigma S \times A}$$

N_V : Sayısal yoğunluk

ΣQ : Total markırların hesabı

ΣS : Örneklem büyüklüğünün sayısı

A : Resim alanının hesabı

3.3. İstatiksel Analiz

Gruplar arasında tüm parametrelerin karşılaştırılmasında, en az iki grup arasında herhangi bir farklılığın olup olmadığını test etmek için “tek yönlü varyans analizi” (One-Way ANOVA) yöntemi uygulanmış olup, en az iki grup arasında anlamlı bir farklılığın tespit edildiği değerlerde LSD çoklu karşılaştırma testi uygulanmıştır. Değerlendirmelerde $p < 0,05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir. Sayısal değerler aritmetik ortalama $\pm$ standart hata olarak ifade edilmiştir.

4.BULGULAR

4.1. Histopatolojik bulgular

Rat siyatik sinirindeki histolojik değişimler kantitatif olarak değerlendirildi ve skorlandı. Bu değerlendirmede gruplar arasındaki değişimler istatistiksel olarak araştırıldı ve $p<0.05$ değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Grup-1 : Sağlıklı grubunun siyatik sinir kesitlerinde, düzenli miyelinli aksonlar ilk bakışta göze çarptı. Miyelinli akson fibrilleri sıkı bir şekilde perinöryuma sarılmış bir biçimde gözlemlendi. Ayrıca perinöryum tarafından çevrelenen aksonlar ve sinir yığınları arasındaki bazı kan damarları onların doğal yapıları gibi görüldü (Şekil4.1A).

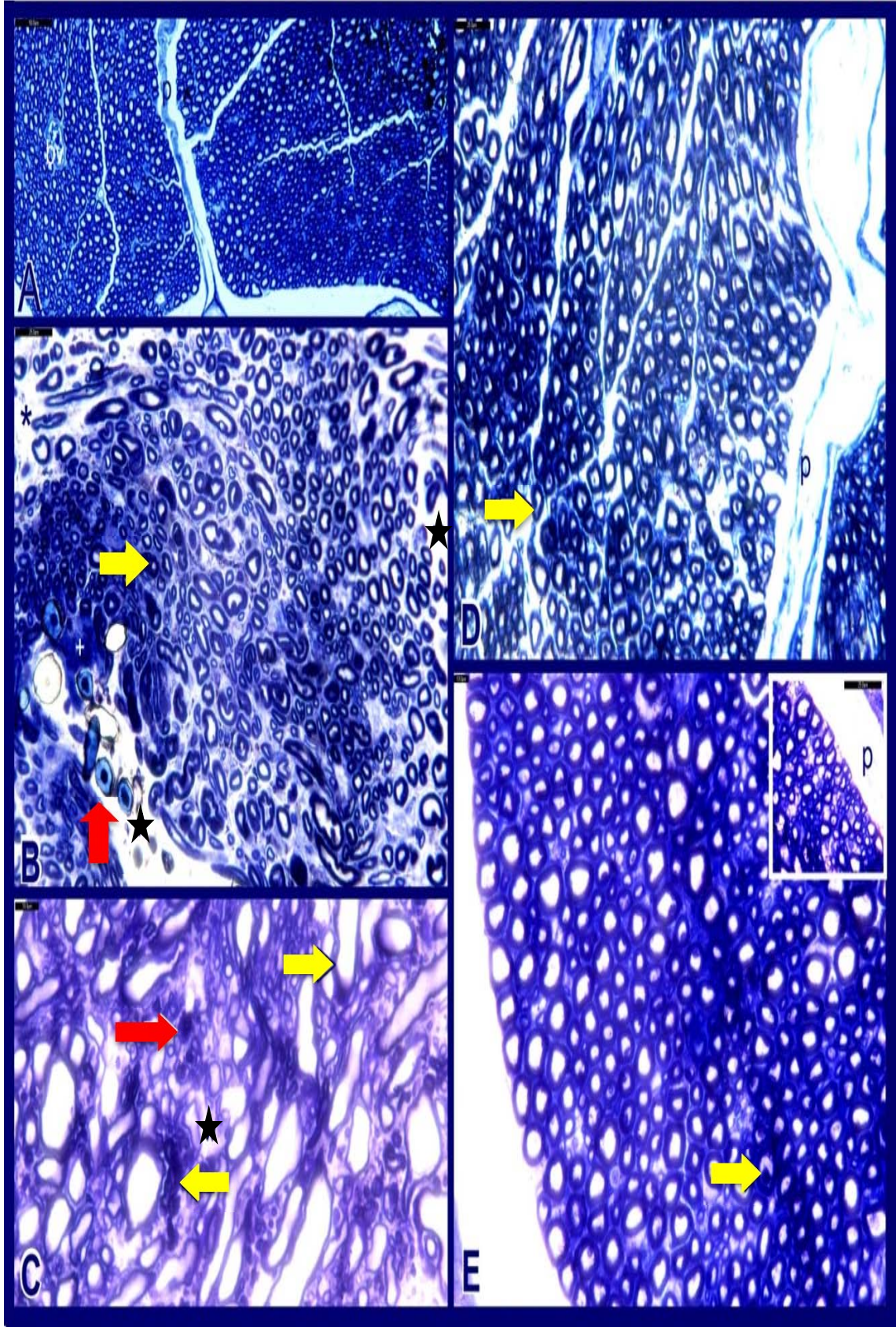
Grup-2 : Siyatik sinirlerinde klempleme yöntemi ile aksonotmezis meydana getirilen bu grubun siyatik sinir kesitlerinde çok ciddi hasarlı aksonların yanısıra sağlıklı grubun siyatik sinir kesitlerinden farklı olarak bu grubun siyatik sinir kesitlerinde aksonlar arasında büyük boşlukların meydana geldiği gözlemlendi (Şekil4.1B).

Grup-3 : Siyatik sinirleri kesildikten sonra anastomoz oluşturulan bu grubun siyatik sinir kesitlerinde aksonların sağlıklı grubundan farklı olarak düzensiz bir şekilde olduğu gözlemlendi. Hafiften şiddetliye farklı aşamalarındaki dejenere olmuş aksonların yanısıra yeni gelişen sinir lifleri de bu grupta gözlemlendi (Şekil4.1C).

Grup-4 : Siyatik sinirlerinde klempleme yöntemi ile aksonotmezis oluşturulduktan sonra 10 mg telmisartan ile muamele edilen bu grubun siyatik sinir kesitlerinde, sağlıklı grubunun siyatik sinir kesitlerine benzerdi. Fakat koyu renkli miyelin tabakaları tarafından çevrelenmiş ve koyu renkli akson fibrilleri içeren birkaç sinir lifi grubu sağlıklı grubunun siyatik sinir kesitlerinden farklı olarak gözlemlendi (Şekil4.1D).

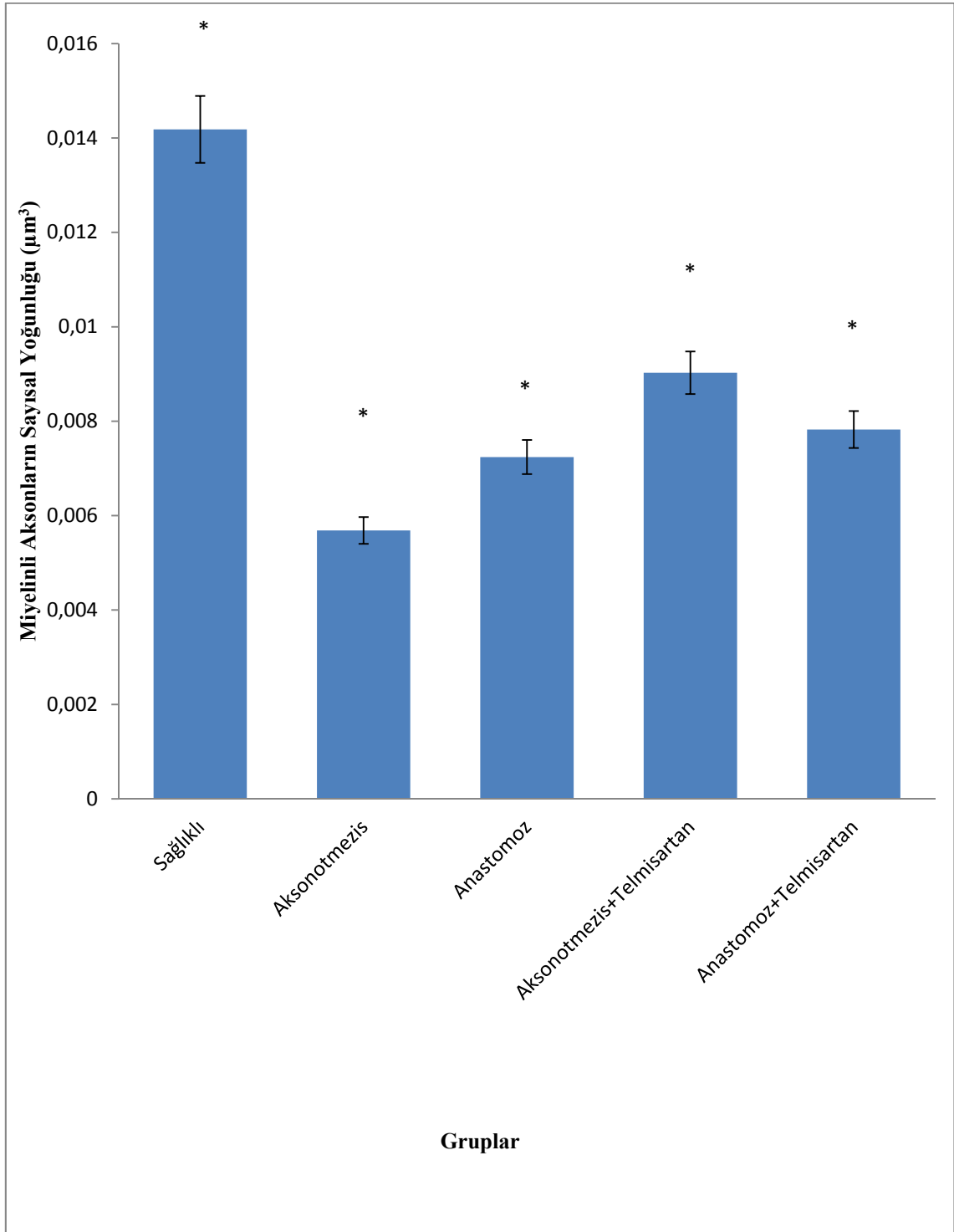
Grup-5 : Siyatik sinirleri kesilip anastomoz oluşturulduktan sonra 10 mg telmisartan ile muamele edilen ratların siyatik sinir kesitlerinde; hem sağlıklı grubunun hem de aksonotmezis meydana getirildikten sonra 10 mg telmisartan ile muamele edilen

gruptaki ratların siyatik sinir kesitlerine benzer şekilde düzenli miyelin tabakalarına sahip olan aksonlar gözlemlendi. Bazı bölgelerde birkaç hasarlı nöron görülmüş olmasına rağmen aksonal rejenerasyonun küçük çapta anlamlı olan akson gruplarının sağlıklı grubunun siyatik sinir kesitlerinden farklılık gösterdiği gözlemlendi (Şekil4.1E).



Şekil 4.1. Tüm gruplar için plastik yarı ince kesitlerde siyatik sinir örnekleri
A; Grup-1, B; Grup-2, C; Grup-3, D;Grup-4 ve E;Grup-5, yıldız; yeni gelişen sinir lifleri. p; perinöryum, bv; kan damarı, kırmızı ok; aksonal dejenerasyon, sarı ok; önemli aksonal dejenerasyon, Boya: Toluidin mavisi

Kantitatif Sonuçlar:



Şekil 4.2. Deney grupları için ortalama miyelinli akson sayısal yoğunluğu

Bu sonuçlara göre; sağlıklı grup ile karşılaştırıldığı zaman akson sayısal yoğunluğunun tüm deney gruplarında önemli bir şekilde azaldığı belirlendi ($p<0,0001$). Ayrıca grup 5 ile deneysel grup olan hem grup 3 ($p=0,368$) hem de grup 4 ($p=0,073$) arasında fark gözlemlenmezken diğer gruplar arasında istatistiksel olarak önemli derecede farklılıklar belirlendi. Sonuçlar aritmetik ortalama $\pm$ standart hata (n:5) olarak ifade edildi.

5.TARTIŞMA

Periferik sinirler, pek çok nedenden dolayı hasara uğrayabilirler. Bu nedenler arasında bası, gerilme, şiddet gibi mekanik etkenlerin yanı sıra termal, iskemik, ışınsal, elektriksel ve kimyasal etkenler de yer almaktadır.¹⁸ Periferik sinir yaralanmasının şiddeti veya derecelendirilmesi yaralanmaya sebep olan gücün büyüklüğü ve süresi ile ilişkilidir.^{60,61} Periferik sinir sisteminde santral sinir sisteminden farklı olarak hem dejenerasyon hem de rejenerasyon görülür.^{60,61} Biyolojik açıdan, sinir yaralanması ve onarımından sonra fizyolojik sonuçları etkileyen faktörler; yaralanmanın başlangıçtaki şiddeti, meydana gelen dejeneratif değişiklikler, hasar sonrası sağlam kalan sinir hücrelerinin sayısı, aksonal büyümenin hızı ve kalitesi, rejenere olan aksonların uygun şekilde düzenlenmeleri, uç organların mevcut durumudur.⁶² Klinik olarak genellikle tam bir iyileşme gerçekleşemez ve genellikle zayıf ya da anormal duyu, motor fonksiyonlarda kayıp, soğuk intoleransı, ağrı gibi hastanın sosyal hayatını ve iş hayatını etkileyen olumsuz belirtilerle seyreder.⁶²

Sinir iyileşmesi, yaralanma ile onarım zamanı arasındaki sürenin uzaması, hedef organda aşırı travma olması, kesilen sinirin tipi, hastanın yaşı ve cerrahi tecrübe gibi faktörlere bağlı olarak olumsuz etkilenir.^{18,62} Bu faktörleri kontrol edebilmek için, çalışmamızda tüm onarımlar siyatik sinirin kesilmesinin hemen ardından gerçekleştirildi. Ayrıca benzer yaşlarda ve yakın ağırlıklarda ratlar kullanıldı ve diseksiyon aynı cerrah tarafından standart bir teknikle gerçekleştirildi. Bu sayede, sinir iyileşmesini etkilediği bilinen etkenlerden yaralanmanın hedef organdan uzaklığı ve onarım tipinin çalışmamızda daha objektif değerlendirildi.

Sinir yaralanmalarını takiben, kesi oluşmadığında veya kesi anastomozundan sonra normal şartlarda da sinir rejenerasyonun meydana geldiği yaygın olarak kabul edilmektedir.^{2,3} Bu durumda, motor fonksiyonel iyileşmenin daha az oranda

gerçekleştirdiği, iyileşme sürecinin geciktiği, yaralı alanda skar dokusunun geliştiği ve sıklıkla nöroma oluşumuna rastlandığı rapor edilmiştir.⁴² Yaralanmış sinirde yapısal değişikliklerin ortadan kaldırılması, normal yapının yeniden kazandırılması ve sonuçta da fonksiyonel iyileşmenin gerçekleştirilmesi en önemli hedeftir.¹¹⁴ Bu hedefe ulaşabilmek için de çalışmamızda anjiotensin 2 tip 1 reseptör blokeri olan telmisartanı kullandık.

Periferik sinir rejenerasyonu apoptozis ile yakından ilişkilidir. Rejenerasyon yeteneği yüksek olan nöronlar aynı zamanda programlı hücre ölümüne geçme riski ile karşı karşıyadır.^{115,116} Renin anjiotensin sisteminin reseptörleri olan AT1'lerin blokajının intreserebral kanamalı ratlarda apoptozisi, inflamasyonu ve oksidatif stresi azalttığı gösterilmiştir.¹¹⁷ AT1'lerin ana ligandı olan anjiyotensin II, en güçlü oksidatif stres ve buna bağlı apoptozis vb.indükleyici ajanlardandır.¹¹⁸

Çalışmamızla alakalı olarak RAAS ve nöron hasarı üzerine deneysel araştırmalar bu sistemin gerek santral gerekse periferik sinir sisteminde nöronal fizyopatolojide de rol aldığını göstermektedir. Daha önceki çalışmalarda anjiotensin II, AT1'leri ve RAAS'ın farklı nöronlarda, beyin bölgelerinde ve çeşitli nöron hasarlarındaki etkileri araştırılmıştır. Hui Tang ve arkadaşları çalışmalarında rat omuriliğinin dorsal kök gangliyonu ve ventral boynuzda AT1 bağlanma bölgeleri ve yüksek AT1 immunoreaktivitesi gözlemlemişlerdir.¹¹⁹ Gallinat ve arkadaşlarının çalışmasında sinirlerin birkaç saat bağlanması sonucu AT1 bağlanma bölgelerinde keskin bir artış görülmüş ve aksonal lümenlerde AT1 immunoreaktivitesinin arttığı gözlenmiştir.¹²⁰ Daha önceki çalışmalarda, AT1 stimülasyonunun farklı hücre türlerinde proliferatif etkiler oluşturduğu gözlenmiştir.¹²¹⁻¹²⁵ Bu bağlamda siyatik sinir segmentlerinde sinir transeksiyonu sonrası oluşan artmış AT reseptör mRNA'sının schawn hücresi proliferasyonu ile ilişkili olabileceği iddia edilmiştir.^{126,127} Bizim çalışmamızla paralel

olarak daha önceki literatürler de AT1'lerin nöronal ve nörohumoral hücrelerin rejenerasyon olaylarında rol oynadığını göstermektedir.¹²⁰ Bizim çalışmamızda da bir AT1 blokeri olan telmisartanın sinir hasarı üzerindeki etkilerini araştırılmıştır. Bu amaçla farklı rat gruplarında aksonotomik ve anastomoz modelleri oluşturulmuş ve telmisartanın etkileri incelenmiştir.

Aksonotmezis, lezyonun distal segmentinde birkaç gün içinde wallerian dejenerasyona bağlı anatomik bütünlüğün bozulmasıdır. Epinörium, perinörium ve schwann hücreleri sağlam kalır. Duysal motor ve sudomotor disfonksiyon gelişir. İyileşme süresi ve derecesi lezyonun lokalizasyonuna, yaşa ve hastanın durumuna bağlıdır. Akson iyileşme hızı yaklaşık günde 1,5-2 mm'dir.⁵⁸ Anastomoz ise sinir uçlarının lup ya da cerrahi mikroskop kullanılarak bir araya getirilerek sütüre edilmesidir ve epinöral, grup fasiküler ya da fasiküler onarım şeklinde uygulanabilmektedir.¹²⁸ Anastomoz, periferik sinir yaralanmalarının tedavisinde şartların uygun olması durumunda öncelikle tercih edilecek yöntemdir.¹²⁹

Anastomozda sütür hattı bölgesinde gelişen fibrozis ve skar oluşumunun olabildiğince azaltılması fonksiyonel bir iyileşmenin elde edilebilmesi bakımından anastomoz için uygulanan cerrahi teknik son derece önemlidir.¹²⁸ Aynı zamanda gerek aksonotmezis gerekse anastomozda ilaçla tedavi sinir iyileşmesini hızlandırmak açısından yararlı olabilir.

Bizim çalışmamızda da diseksiyon aynı cerrah tarafından standart bir teknikle gerçekleştirilerek sinir iyileşmesini etkilediği bilinen etkenlerden kaçınılmış ve bu standart model üzerinde telmisartanın iyileşmeye etkileri objektif olarak değerlendirilmiştir.

Çalışmamızda sağlıklı grubunun siyatik sinir kesitlerinde, düzenli miyelinli aksonlar ilk bakışta göze çarptı. Miyelinli akson fibrilleri sıkı bir şekilde perinöryuma

sarılmış bir biçimde gözlemlendi. Ayrıca perinöryum tarafından çevrelenen aksonlar ve sinir yığınları arasındaki bazı kan damarları onların doğal yapıları gibi görüldü.

Siyatik sinirlerinde klempleme yöntemi ile aksonotmezis meydana getirilen ikinci grubun siyatik sinir kesitlerinde çok ciddi hasarlı aksonların yanı sıra sağlıklı grubun siyatik sinir kesitlerinden farklı olarak aksonlar arasında büyük boşlukların meydana geldiği gözlemlendi.

Siyatik sinirleri kesildikten sonra anastomoz oluşturulan üçüncü grubun siyatik sinir kesitlerinde aksonların sağlıklı grubunun siyatik sinir kesitlerinden farklı olarak düzensiz bir şekilde olduğu gözlemlendi. Hafiften şiddetliye farklı aşamalardaki dejenere olmuş aksonların yanı sıra yeni gelişen sinir lifleri de bu grupta gözlemlendi.

Siyatik sinirlerinde klempleme yöntemi ile aksonotmezis oluşturulduktan sonra 10 mg/kg telmisartan ile muamele edilen dördüncü grubun siyatik sinir kesitleri sağlıklı grubunun siyatik sinir kesitlerine benzerdi. Fakat koyu renkli miyelin tabakaları tarafından çevrelenmiş ve koyu renkli akson fibrilleri içeren birkaç sinir lifi grubu sağlıklı grubunun siyatik sinir kesitlerinden farklı olarak gözlemlendi.

Siyatik sinirleri kesilip anastomoz oluşturulduktan sonra 10 mg/kg telmisartan ile muamele edilen beşinci grubun siyatik sinir kesitlerinde; hem sağlıklı grubunun hem de aksonotmezis meydana getirildikten sonra 10 mg/kg telmisartan ile muamele edilen grubun siyatik sinir kesitlerine benzer şekilde düzenli miyelin tabakalarına sahip olan aksonlar gözlemlendi. Bazı bölgelerde birkaç hasarlı nöron görülmüş olmasına rağmen aksonal rejenerasyonun küçük çapta anlamlı olan akson gruplarının anlamlı olan akson gruplarının sağlıklı grubunun siyatik sinir kesitlerinden farklılık gösterdiği gözlemlendi.

Telmisartan antihipertansif özellikte, insülin duyarlılığını artıran, hedef organ hasarı ve morbiditede önemli rol oynayan lipid ve glukoz metabolizması üzerine olumlu etkileri bulunan bir ilaçtır.⁸ Telmisartanın diğer anjiyotensin 2 tip 1 reseptör

blokerlerinden farklı olarak PPAR- γ reseptörlerini aktive ettiği gösterilmiştir. Böylece antihipertansif etkisinin yanı sıra diabetes mellitus gelişimini de önleyeceği varsayılmaktadır.¹³⁰⁻¹³² Yine yapılan deneysel çalışmalar sonucunda telmisartanın iskemi reperfüzyon hasarı üzerine olumlu etkilerinin olduğu, PPAR- γ üzerinden agonist etki göstererek antiinflamatuvar etki meydana getirdiği gösterilmiştir.⁹ PPAR- γ aktivitesinin ise ekstrasellüler damarların yapısal ve fonksiyonel remodellinginden sorumlu olduğu⁹⁻¹¹ ve antioksidatif özelliği ile birlikte serebrovasküler seviyede yararlı etkiye sahip olduğu gösterilmiştir.^{9,12,13}

Telmisartan PPAR- γ 'nın kısmi bir agonisti olarak işlev görür.¹³⁰ AT1 yokluğunda da hücrelerdeki PPAR- γ 'yı aktive edebildiğinden dolayı telmisartanın PPAR- γ 'yı aktive etme özelliğinin AT1 bloklanmasıyla bağımsız bir şekilde meydana geldiği düşünülür.¹³³ PPAR- γ aktivatörleri ateroskleroz, iskemi veya inflamasyonun multipli patogenetik belirtilerini iyileştirebilir.¹³⁴ Bu nedenle intraserebral kanamanın tedavisi için PPAR- γ aktivatörlerinin potansiyel kullanımı araştırılmıştır. Nakamura ve ark.ları tarafından yapılan çalışmada, intraserebral kanama başlangıcında telmisartan uygulaması inflamasyon ve oksidatif stresin baskılanması ile sonuçlanmıştır.¹³⁵ Ayrıca inmelerde PPAR- γ agonistlerinin yararlı etkilerinin, antiinflamatuvar özelliklerine bağlı olarak meydana geldiği kesinleştirilmiştir. Proinflamatuvar cevapların çoğu transkripsiyon faktörü nükleer faktör kappa- β tarafından düzenlenir.¹³⁶

Amteshwar Singh Jaggi ve arkadaşları telmisartan uygulamasının ratlarda kronik konstrüksiyon hasarına bağlı oluşan ayak deformasyonu ve davranış ile ilgili ağrının düzeldiğini ayrıca yükselen tümör nekrozis faktör- α (TNF- α) seviyesinin azaldığını göstermişlerdir. Ayrıca bu sonuçların telmisartanın antiinflamatuvar özelliğine bağlı olarak meydana geldiğini göstermişlerdir.¹³⁷

ARB'lerin inflamasyon ve oksidatif stresi azalttığı ve beyindeki nitrik oksit sentaz izoenzimlerini regüle ettiği daha önce de kanıtlanmıştır.¹³⁸ Apoptosis perihematoma bölgelerinde ki kanamaya bağlı hücre ölümünün en önemli özelliğidir.¹³⁹ Apoptozize duyarlı hücrelerdeki uyarılma, iki önemli apoptozis yolu ile tanımlanır: Birincisi; kaspaz-9 ve mitokondri sinyallerini içeren intrinsik apoptotik yoldur. 2.cisi ise kaspaz-8 ve ölü reseptörlerden orijinlenen ekstrinsik apoptotik yoldur.^{139,140} Telmisartan hem kaspaz-3, kaspaz-8, kaspaz-9'un aktivitesini hem de fas ligand ve TNF- α 'nın mRNA seviyelerini azaltması sinir iyileşmesindeki yararlı etkileri için açıklayıcı olabilir.¹¹⁷ Bazı ARB'lerin anti-inflamatuar etkilere sahip ^{141,142} olduğu hakkındaki raporlara paralel olarak bizim çalışmamızda da telmisartan, aksonometsiz ve anastomoz modellerinde sinir hasarını iyileştirmiştir.

Çalışmamızın bu sonuçları ve literatür bilgilerinden elde edilen verilere göre telmisartanın; hem aksonotmezis hem de anastomoz ile deneysel olarak oluşturulan periferik sinir yaralanmalarında rejenerasyonu artırdığı hem stereolojik hem de histopatolojik yöntemlerle tespit edildi.

6.SONUÇ VE ÖNERİLER

Bu çalışmada elde edilen veriler bir anjiyotensin II tip 1 reseptör blokeri olan telmisartanın hem aksonotmezis hem de anastomoz ile deneysel olarak oluşturulan periferik sinir yaralanmalarında rejenerasyonu artırdığını hem stereolojik hem de histopatolojik olarak göstermektedir. Bu verilere dayanarak günümüzde son derece önemli bir sorun olan periferik sinir yaralanmalarının rejenerasyonunda telmisartanın kullanılabileceğini yalnız daha ileri klinik ve deneysel çalışmaların gerektiği sonucuna varabiliriz.

KAYNAKLAR

1. Robinson LR. Traumatic injury to peripheral nerves. *Muscle Nerve*, 2000, 23: 863-73.
2. Liuzzi J, Tedeschi B. Peripheral nerve regeneration. *Neurosurgery Clinics of North America*, 1991, 2: 31-99.
3. Burnett M, Zager E. Pathophysiology of peripheral nerve injury: a brief review. *Neurosurgery focus*, 2004, 16: 1-7.
4. Frostick SP, Yin Q, Kemp GJ. Schwann cells, neurotrophic factors, and peripheral nerve regeneration. *Microsurgery*, 1998, 18: 397-405.
5. Vural M, Arslantas A. *Periferik Sinir Cerrahisi Teknikleri*. 1. Baskı. Ankara, Türk Nöroşirürji Derneği Yayınları 2005: 1262-1271.
6. Ceylan D. Periferik Sinir İyileşmesi Üzerine Etil Alkolün Etkisi. Tıp Fakültesi,Ortopedi ve Travmatoloji Anabilim Dalı. Doktora, Malatya: İnönü Üniversitesi, 2006.
7. Sweetman S. *Martindale*. 35th Baskı. London, Pharmaceutical Press, 2007: 1191-1277.
8. Kayaalp S. *Rasyonel Tedavi Yönünden Tıbbi Farmakoloji*. 10. Baskı. Ankara, Hacettepe-Taş, 2002: 429-464.
9. Kasaharaa Y, Taguchia A, Unoa H, Nakanob A, Nakagomib T, Hirosea H, Sternc D, Matsuyamab T. Telmisartan suppresses cerebral injury in a murine model of transient focal ischemia *Brain research*, 2010, 1340: 70 – 80.
10. Gaillard V, Casellas D, Seguin-Devaux C, Schohn H, Dauca M. Pioglitazone improves aortic wall elasticity in a rat model of elastocalcinotic arteriosclerosis. *Hypertension* 2005, 46: 372–379.

11. Diep Q, El Mabrouk M, Cohn J, Endemann D, Amiri F. Structure, endothelial function, cell growth, and inflammation in blood vessels of angiotensin II-infused rats: role of peroxisome proliferator-activated receptor- γ . *Circulation*, 2002, 105: 2296–2302.
12. Beyer A, Baumbach G, Halabi C, Modrick M, Lynch C. Interference with PPAR γ signaling causes cerebral vascular dysfunction, hypertrophy and remodeling. *Hypertension*, 2008, 51: 867–871.
13. Iwanami J, Mogi M, Tsukuda K, Min L, Sakata A. Low dose of telmisartan prevents ischemic brain damage with peroxisome proliferator-activated receptor- γ activation in diabetic mice. *Hypertension*, 2010, 28: 1730–1737.
14. Masuda S, Tamura K, Wakui H, Kanaoka T, Ohsawa M, Maeda A, Dejima T, Yanagi M, Azuma K, Umemura S. Effects of angiotensin II type 1 receptor blocker on ambulatory blood pressure variability in hypertensive patients with overt diabetic nephropathy. *Hypertension Research*, 2009, 32: 950-5.
15. Shindo T, Takasaki K, Uchida K, Onimura R, Kubota K, Uchida N, Irie K, Katsurabayashi S, Mishima K, Nishimura R, Fujiwara M, Iwasaki K. Ameliorative effects of telmisartan on the inflammatory response and impaired spatial memory in a rat model of Alzheimer's disease incorporating additional cerebrovascular disease factors. *Biological Pharmaceutical Bulletin*, 2012, 35: 2141-7.
16. Bayramiçli M. *Deneyisel mikrocerrahi kitabı*. 1. Baskı. İstanbul, NobelTıp Kitabevi, 2005: 178-181.
17. Akbay A. Periferik Sinirin Mikroanatomisi ve Sinir Kesilerinde Uygulanan Cerrahi Teknikler. *Türk Nöroşirürji Dergisi*, 2005, 15.: 198-201.
18. Terzis J, Smith K. *Repair and grafting of the peripheral nerve*. 1nd Baskı. Philadelphia, Saunders Company, 1990: 630-697.

19. Battiston B, Geuna S, Ferrero M, Tos P. Nerve repair by means of tubulization: literature review and personal clinical experience comparing biological and synthetic conduits for sensory nerve repair. *Microsurgery*, 2005, 25: 258-67.
20. Lloyd D. Neuro patterns controlling transmission of ipsilateral hind limb reflexes in cat. *Journal of Neurophysiology*, 1943, 6: 293- 315.
21. Weisfeldt M. Reperfusion and reperfusion injury. *Clinical Research*, 1987, 35: 13-20.
22. Shenaq S, Kim J. *Repair and grafting of peripheral nevre*. 2nd. Baskı. Philadelphia, Saunders Elsevier, 2006: 719–743.
23. Berry M, Bannister L, Standring S. *Gray's anatomy*. 38th Baskı. Edingburgh, Churchill Livingstone, 1995: 904.
24. Snell RS. *Clinical Neuroantomy for Medical Students*. Baskı. Boston, Little Brown and Company, 1980: 87-114.
25. Battista A, Cravioto H. Neuroma formation and prevention by fascicle ligation in the rat. *Neurosurgery*, 1981, 8: 191-204.
26. Bunge R, Bunge M. Evidence that Contact with Connective Tissue Matrix is Required for Normal Interaction between Schwann Cell and Nerve Fibers. *Journal of Cell Biology*, 1978, 78: 943-950.
27. Junqueira L, Carneiro J. *Basic Histology:Text and atlas*. 10th Baskı. New York, Lange Mc Graw-Hill, 2003.
28. Frostick S, Yin Q, Kemp G. Schwann cells, neurotrophic factors and peripheral nerve regeneration. *Microsurgery*, 1998 18: 397-405.
29. Mirajullah M, Xinya S. Schwann cells:Leader of nervenkitt. *Journal of Ayub Medical College Abbottabad*, 2002, 14: 30-33.

30. Ross M, Pawlina W. *Histology: A text and atlas*. 5th Bask1. Baltimore, Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins, 2006.
31. Kazuho H, Masaru K. Myelin phagocytosis by macrophages and nonmacrophages during wallerian degeneration. *Microscopy research and technique*, 2002, 57: 541-547.
32. Ansselin A, Fink T, Davey D. An alternative to nerve grafts in peripheral nerve repair: Nerve guides seeded with adult schwann cells. *Acta chirurgica austriaca*, 1998, 147: 19-24.
33. Makwana M, Raivich G. Molecular mechanisms in successful peripheral regeneration. *Federation of european biochemical societies journal*, 2005, 272: 2628-2638.
34. Dahlin L. The biology of nerve injury and repair. *Journal of the american society for surgery of the hand*, 2004, 4: 143- 155.
35. Lawrence H. *Cells and Tissue: Gray's Anatomy*. 38th Bask1. Edinburgh, Churchill Livingstone, 1995: 17-90.
36. Thomas P, Berthold C, Ochoa J. *Peripheral Neuropathy*. 3rd Bask1. Philadelphia, WB Saunders 1993.
37. Johnson P, Brendel K, Meezan E. Human diabetic perineurial cell basement membrane thickening. *Laboratory Investigation*, 1981, 44: 265-70.
38. Sunderland S, Bradley K. The cross-sectional area of peripheral nerve trunks devoted to nerve fibers. *Brain*, 1949, 72.
39. Lundborg G, Dahlin L. *Operative Nerve Repair and Reconstruction*. 6th Bask1. Philadelphia, Joshua Ballinger Lippincott, 1991: 11-12.
40. Snell R. *Clinical Anatomy for Medical Students*. 4th Bask1. London, Little, Brown and Company, 1992: 442-447.

41. Fawcett J, Keynes R. Peripheral nerve regeneration. *Annual Review of Neuroscience*, 1990, 13: 43-60.
42. Ballenger J, Snow J. *Otorinolarenngoloji Baş ve Boyun Cerrahisi*. 15. Baskı. İstanbul, Nobel Tıp Kitabevi, 2000: 1153-1165.
43. Myers R. *Neurosurgery Clinics of North America*. 2 Baskı. Philadelphia, Churchill Livingstone, 1991: 1-20.
44. Low P, Dyck P, Schmelzer J. Mammalian peripheral nerve sheath has unique responses to chronic elevations of endoneurial fluid pressure. *Experimental Neurology*, 1980, 70: 300 – 306.
45. Burnstock G, Milner P. *Nervous System*. 38th Baskı. Newyork, Churchill Livingstone, 1995: 902-1327.
46. Brushart M. *Peripheral nerve biology*. 1th Baskı. Rosemont, The American Society for Surgery of the Hand, 1999: 171-200.
47. Allt G, Lawrenson J. The blood-nerve barrier: enzymes, transporters and receptors - a comparison with the blood-brain barrier. *Brain Research Bulletin*, 2000, 52: 1-12.
48. Winograd J, Mackinnon S. *Peripheral nerve injuries: Repair and reconstruction*. 2nd ed Baskı. Philadelphia, Saunders Elsevier, 2006: 47–514.
49. Brach C. *Text-Book of Anatomy*. 9th Baskı. London, Oxford University Press 1950: 1104-1105.
50. Lundborg G, Dahlin L. *Structure and function of peripheral nerve*. 6th Baskı. Philadelphia, Joshua Ballinger Lippincott Company, 1991: 3-15.
51. Shenaq S, Kim J. *Repair and grafting of peripheral nerve*. 2 Baskı. Philadelphia, Saunders Elsevier, 2006: 719–43.

52. Sadler T. *Langman's Medical Embryology*. 10th ed. Baskı. Baltimore, Lippincott Williams and Wilkins, 2006: 433-480.
53. Luis C, Contopoulos A. *Basic Histology*. 1. Baskı. 1997: 161-163.
54. Sadler T. *Langman's Medical Embriology*. 7 Baskı. Baltimore, Lippincott Williams & Wilkins, 1995: 351-395.
55. Melcangi R, Cavarretta I, Ballabio M, Leonelli E, Scheone A, Azcoitia I, Magnaghi V. Peripheral nerves:a target for the action of neuroactive steroids. *Brain Research*, 2005, 48: 328-338.
56. Özalp E. *Farmalokoloji*. 3. Baskı. İstanbul, Nobel Tıp Kitabevleri, 2002: 264-305.
57. Bozkurt G, Benli K. *Periferik Sinir Yaralanmaları*. 1. Baskı. Ankara, Hacettepe Üniversitesi Hastaneleri Basımevi, 2004: 319-327.
58. Seddon H. Three types of nerve injury. *Brain*, 1943, 66: 237-288.
59. Sunderland S. A classification of peripheral nerve injuries producing loos of function. *Brain*, 1951, 74: 491-516.
60. Santo N, Teodori R, Somazz M, Marques M. Axonal regeneration through muscle autografts submitted to local anaesthetic pretreatment. *British Journal of Plastic Surgery*, 1998, 51: 555-560.
61. Thanos P, Okajima S, Terzis J. Ultrastructure and cellular biology of nerve regeneration. *J Reconstr Microsurg*, 1998, 14: 423-36.
62. Lundborg G. A 25-year perspective of peripheral nerve surgery: evolving neuroscientific concepts and clinical significance. *Journal of Hand Surgery American*, 2000, 25: 391-414.
63. Lundkborg G, Danielsen N. *Injury, Degeneration, Regeneration*. 6th Baskı. Philadelphia, Lippincott Company, 1991: 115-119.

64. Burnett MG, Zager EL. Pathophysiology of peripheral nerve injury: a brief review. *Neurosurg focus*, 2004, 16: E1.
65. Mirajullah M, Shen X. Schwann cells: leader of Nervenkitz. *Journal of Ayub Medical College Abbottabad*, 2002, 14: 30-3.
66. Görgülü A, Imer M, Şimşek O, Sencer A, Kutlu K, Çobanoğlu S. The effect of aprotinin on extraneural scarring in peripheral nerve surgery: An experimental study. *Acta Neurochirurgica*, 1998, 140: 1303-1307.
67. Fu S, Gordon T. The cellular and molecular basis of peripheral nerve regeneration. *Molecular Neurobiology*, 1997, 14: 67-116.
68. Rummier L, Gupta R. Peripheral nerve repair. *Current Opinion in Orthopaedics*, 2004, 15: 215-219.
69. Thacker M, AK. C, Marchand F, McMahon S. Pathophysiology of peripheral neuropathic pain: immune cells and molecules. *Anesthesia & Analgesia*, 2007, 105: 838-847.
70. Varejao A, Meek M, Ferreira A, Patricio J, Cabrita A. Functional evaluation of peripheral nerve regeneration in the rat: walking track analysis. *Journal Neuroscience Methods*, 2001, 108: 1-9.
71. Levi-montalcini R, Hamburger V. Selective growth stimulating effects of mouse sarcoma on the sensory and sympathetic nervous system of the chick embryo. *Journal of Experimental Zoology*, 1951, 116: 321-361.
72. Korsching S. The neurotrophic factor concept: a reexamination. *Journal Neuroscience*, 1993, 13: 2739-2748.
73. Levine J, Mendell L. *Trophic factors and their influence on regeneration*. 1st Baskı. Cambridge University Press, 2006: 405-420.

74. Yetiger S, Kahraman E. An analysis of time-dependent changes of neurotrophic factors (BDNF, CNTF) in traumatic facial nerve injury of a nerve-cut and nerve-crush model in rats. *Otology Neurotology*, 2008, 29: 392-396.
75. Li F, Fowler K, Neil J, Colton C, Vitek M. An apolipoprotein E-mimetic stimulates axonal regeneration and remyelination after peripheral nerve injury. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 2010, 334: 106-115.
76. Lieberman A. The Axon Reaction: a Review of the Principal Features of Perikaryal Responses to Axon Injury. *International Review of Neurobiology*, 1971, 14: 49-124.
77. Stoll G, Müller H. Nerve injury, axonal degeneration and neural regeneration: basic insights. *Brain Pathology*, 1999, 9: 313-325.
78. Hall S. Axonal regeneration through acellular muscle grafts. *Journal of Anatomy* 1997, 190: 57-71.
79. Wong B, Crumley R. Nerve wound healing. An overview. *Otolaryngol Clinical North America*, 1995, 28: 881-895.
80. Watchmaker G, Mackinnon S. Advances in Peripheral Nerve Repair. *Clinics Plastic Surgery*, 1997, 24: 63-73.
81. Elizabeth O. Regeneration and repair of peripheral nerves. *Injury-international journal of the care of the injured*, 2005, 36: 24-29.
82. Pleasure D, Bora W, Lane J, Prockop D. Regeneration after nerve transection: effect of inhibition of collagen synthesis. *Experimental Neurology*, 1974, 45: 72-78.
83. Ide C, Tohyama K, Tajima K, Endoh K, Sano K, Tamura M, Mizoguchi A, Kitada M, Morihara T, Shirasu M. Long Acellular Nerve Transplants for Allogenic Grafting and the Effects of Basic Fibroblast Growth Factor on the Growth of

Regenerating Axons in Dogs: a Preliminary Report. *Experimental Neurology*, 1998, 154: 99-112.

84. Siironen J, Vuorinen V, Taskinen H, Roytta M. Axonal Regeneration into Chronically Denervated Distal Stump. 2. Active Expression of Type I Collagen mRNA in Epineurium. *Acta Neuropathologica*, 1995, 89: 219-226.

85. Tatagiba M, Rosahl S, Gharabaghi A, Brandis A, Skerra A, Samii M, Schwab ME. Regeneration of Auditory Nerve Following Complete Sectioning and Intratechal Application of the IN-1 Antibody. *Acta Neurochirurgica*, 2002, 144: 181-187.

86. Sulaiman O, Gordon T. Transforming Growth Factor-beta and Forskolin Attenuate the Adverse Effects of Long-term Schwann Cell Denervation on Peripheral Nerve Regeneration in vivo. *Glia*, 2002, 37: 206-218.

87. Snell R. *Clinical Neuroanatomy for Medical Students*. 8th Baskı. Boston, Little Brown and Company, 1980: 87-114.

88. Al-Qattan M, Al-Thunyan A. Variables affecting axonal regeneration following end-to – side neurorrhaphy. *Journal of Plastic Surgery*, 1998, 51: 238-242.

89. Mills S. *Histology for pathologists*. 3rd Baskı. Philadelphia, Lippincott Williams&Wilkins, 2004: 245-248.

90. Galtrey C, Fawcett J. Characterization of tests of functional recovery after median and ulnar nerve injury and repair in the rat forelimb. *Journal of the Peripheral Nervous System*, 2007, 12: 11-27.

91. Miranda H, Sierralta F, Pinardi G. Previous administration of indomethacin or naloxone did not influence ketorolac antinociception in mice. *Anesthesia & Analgesia*, 1993, 77: 750-753.

92. Randolph B, Peters M. Analgesic effectiveness of ketorolac compared to meperidine in the rat formalin test. *Anesthesia Progress*, 1997, 44: 11-16.

93. Forman D, Wood D, DeSilva S. Rate of regeneration of sensory axons in transected rat sciatic nerve repaired with epineural sutures. *Journal of the neurological science*, 1979, 44: 55-59
94. Scott O, Jensen B. Cellular intrarenal control of renin secretion. . *Clinical Science*, 1993, 84: 1-10.
95. Williams G. *Hypertensive vascular disease*. 15th Baskı. New York, McGraw Hill, 2001: 1414-1430.
96. Massie B, McPhee S. *Systemic Hypertension*. In: *Current Medical Diagnosis and Treatment*. 44th Baskı. McGraw Hill, 2005: 404-429.
97. Kayaalp S. *Tıbbi Farmakoloji*. 9. Baskı. Ankara, Hacettepe-Taş, 2000: 421-459.
98. Berry C, Touyz R, Dominiczak A, Webb R, Johns D. Angiotensin receptors: signaling, vascular pathophysiology, and interactions with ceramide. *American Journal of Physiology, Heart and Circulatory Physiology*, 2001, 281: 2337-2365.
99. Naftilan A, Zuro W, Ingelfinger J. Localization and differential regulation of angiotensinogen mRNA expression in the vessel wall. *Journal of Clinical Investigation*, 1991, 87: 1300-1310.
100. Unger T. Neurohormonal modulation in cardiovascular disease. *American Heart Journal*, 2000, 139: 2-8.
101. Dates J, Brown N, Harman J, Limbird L, Gilman A. *Antihypertensive agents and the drug therapy of hypertension*. 10 Baskı. New York, McGraw-Hill Professional, 2001: 871-900.
102. Inagami T, Senbonmatsu T. Dual effects of angiotensin II type 2 receptor on cardiovascular hypertrophy. *Trends in Cardiovascular Medicine*, 2001, 11: 324-328.

103. Griffin S, Brown W, MacPherson F, McGrath J, Wilson V, Korsgaard N. Angiotensin II causes vascular hypertrophy in part by a non-pressor mechanism. *Hypertension*, 1991, 17: 626-635.
104. Johnston C. Tissue angiotensin converting enzyme in cardiac and vascular hypertrophy, repair, and remodeling. *Hypertension*, 1994, 23: 258-68.
105. Yusuf S, Sleight P, Pogue J, Bosch J, Davies R, Dagenais G. Effects of an angiotensin-converting-enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients. The Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. *The New England Journal of Medicine*, 2000, 342: 145-153.
106. Campbell D. Circulating and tissue angiotensin systems. *The Journal of Clinical Investigation*, 1987, 79: 1-6.
107. Pryde P, Sedman A, Nugent C. Angiotensin converting enzyme inhibitor fetopathy. *Journal of the American Society of Nephrology*, 1993, 3: 1575-1582.
108. Dates J, Brown N. *Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics*. 10th Bask1. New York, McGraw-Hill Professional, 2001.
109. Timmermans P, Wong P, Chui A. Angiotensin II receptors and angiotensin receptor antagonists. *Pharmacological Reviews*, 1993, 45: 205-251.
110. Fridman K, Andresson O, Wysocki M, Friberg P, Sunzel M. Acute effects of candesartan cilexetil (a new angiotensin II antagonist) on systemic and renal haemodynamics in hypertensive patients. *European Journal of Clinical Pharmacology* 1998, 54: 497-501.
111. Shibasaki Y, Mori Y, Tsutumi Y, Masaki H, Sakamoto K, Murasawa S, Maruyama K, Moriguchi Y, Tanaka Y, Iwasaka T, Inada M, Matsubara H. Differential kinetics of circulating angiotensin IV and II after treatment with angiotensin II type 1

receptor antagonist and their plasma levels in patients with chronic renal failure. *Clinical nephrology*, 1999, 51: 83-91.

112. Weir M, Weber M, Neutel J, Vendetti J, Michelson E, Wang R. Efficacy of candesartan cilexetil as add-on therapy in hypertensive patients uncontrolled on background therapy: a clinical experience trial. Action Study Investigators. *American Journal of Hypertension*, 2001, 14: 567-572.

113. Üstünes L. Rxmediapharma. *İnteraktif İlaç Bilgi Kaynağı*, 2008.

114. Dağlı N, Karaca I. Hipertansif Olgularda Nebivolol ve Telmisartan'ın Kan Basıncı, Diyastolik Fonksiyonlar, Lipid ve Glukoz Metabolizması Üzerine Etkileri. *Fırat Tıp Dergisi*, 2006, 11: 201-209.

115. Estus S, Zaks WJ, Freeman RS, Gruda M, Bravo R, Johnson EM, Jr. Altered gene expression in neurons during programmed cell death: identification of c-jun as necessary for neuronal apoptosis. *Journal of Cell Biology*, 1994, 127: 1717-27.

116. Herdegen T, Skene P, Bahr M. The c-Jun transcription factor--bipotent mediator of neuronal death, survival and regeneration. *Trends Neurosci*, 1997, 20: 227-31.

117. Jung KH, Chu K, Lee ST, Kim SJ, Song EC, Kim EH, Park DK, Sinn DI, Kim JM, Kim M, Roh JK. Blockade of AT1 receptor reduces apoptosis, inflammation, and oxidative stress in normotensive rats with intracerebral hemorrhage. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 2007, 322: 1051-8.

118. Cai H, Griendling KK, Harrison DG. The vascular NAD(P)H oxidases as therapeutic targets in cardiovascular diseases. *Trends in Pharmacology Sciences*, 2003, 24: 471-8.

119. Tang H, Pavel J, Saavedra JM, Brimijoin S. Type-1 angiotensin receptors are expressed and transported in motor and sensory axons of rat sciatic nerves. *Neuropeptides*, 2009, 43: 81-92.
120. Gallinat S, Yu M, Dorst A, Unger T, Herdegen T. Sciatic nerve transection evokes lasting up-regulation of angiotensin AT2 and AT1 receptor mRNA in adult rat dorsal root ganglia and sciatic nerves. *Molecular Brain Research*, 1998, 57: 111-22.
121. Aceto JF, Baker KM. [Sar1]angiotensin II receptor-mediated stimulation of protein synthesis in chick heart cells. *American Journal of Physiology*, 1990, 258: H806-13.
122. Geisterfer AA, Peach MJ, Owens GK. Angiotensin II induces hypertrophy, not hyperplasia, of cultured rat aortic smooth muscle cells. *Circ Res*, 1988, 62: 749-56.
123. Owens GK, Rabinovitch PS, Schwartz SM. Smooth muscle cell hypertrophy versus hyperplasia in hypertension. *Proceedings of the National Academy of Sciences USA*, 1981, 78: 7759-63.
124. Paquet JL, Baudouin-Legros M, Brunelle G, Meyer P. Angiotensin II-induced proliferation of aortic myocytes in spontaneously hypertensive rats. *J Hypertens*, 1990, 8: 565-72.
125. Stoll M, Steckelings UM, Paul M, Bottari SP, Metzger R, Unger T. The angiotensin AT2-receptor mediates inhibition of cell proliferation in coronary endothelial cells. *Journal of Clinical Investigation*, 1995, 95: 651-7.
126. Iwai N, Inagami T. Identification of two subtypes in the rat type I angiotensin II receptor. *FEBS Lett*, 1992, 298: 257-60.
127. Kakar SS, Sellers JC, Devor DC, Musgrove LC, Neill JD. Angiotensin II type-1 receptor subtype cDNAs: differential tissue expression and hormonal regulation. *Biochem Biophys Res Commun*, 1992, 183: 1090-6.

128. Holmes W, Young J. Nerve Regeneration after Immediate and Delayed Suture. *Journal of Anatomy*, 1942, 77: 63-96.
129. Gruber H, Freilinger G, Holle J, Mandl H. Identification of motor and sensory funiculi in cut nerves and their selective reunion. *British Journal of Plastic Surgery*, 1976, 29: 70-73.
130. Benson SC, Pershadsingh HA, Ho CI, Chittiboyina A, Desai P, Pravenec M, Qi N, Wang J, Avery MA, Kurtz TW. Identification of telmisartan as a unique angiotensin II receptor antagonist with selective PPARgamma-modulating activity. *Hypertension*, 2004, 43: 993-1002.
131. Fujimoto M, Masuzaki H, Tanaka T, Yasue S, Tomita T, Okazawa K, Fujikura J, Chusho H, Ebihara K, Hayashi T, Hosoda K, Nakao K. An angiotensin II AT1 receptor antagonist, temisartan augments glucose uptake and GLUT 4 protein expression in 3T3-L1 adipocytes. *Federation of European Biochemical Societies*, 2004, 576: 492-497.
132. Derosa G, Cicero AF, Bertone G, Piccinni M, Fogari E, Ciccarelli L, Fogari R. Comparison of the effects of telmisartan and nifedipine gastrointestinal therapeutic system on blood pressure control, glucose metabolism, and the lipid profile in patients with type 2 diabetes mellitus and mild hypertension: a 12-month, randomized, double-blind study *Clinical Therapeutics*, 2004, 36: 1228-1236.
133. Schupp M, Janke J, Clasen R, Unger T, Kintscher U. Angiotensin type 1 receptor blockers induce peroxisome proliferator-activated receptor-gamma activity. *Circulation*, 2004, 109: 2054-7.
134. Schiffrin EL, Amiri F, Benkirane K, Iglarz M, Diep QN. Peroxisome proliferator-activated receptors: vascular and cardiac effects in hypertension. *Hypertension*, 2003, 42: 664-8.

135. Nakamura T, Keep RF, Hua Y, Hoff JT, Xi G. Oxidative DNA injury after experimental intracerebral hemorrhage. *Brain Research*, 2005, 1039: 30-6.
136. Delerive P, Gervois P, Fruchart JC, Staels B. Induction of IkappaBalpha expression as a mechanism contributing to the anti-inflammatory activities of peroxisome proliferator-activated receptor-alpha activators. *J Biol Chem*, 2000, 275: 36703-7.
137. Jaggi A, Singh N. Exploring the potential of telmisartan in chronic constriction injury-induced neuropathic pain in rats. *European journal of pharmacology*, 2011, 667: 215–221.
138. Ito T, Yamakawa H, Bregonzio C, Terron JA, Falcon-Neri A, Saavedra JM. Protection against ischemia and improvement of cerebral blood flow in genetically hypertensive rats by chronic pretreatment with an angiotensin II AT1 antagonist. *Stroke*, 2002, 33: 2297-303.
139. Qureshi AI, Suri MF, Ostrow PT, Kim SH, Ali Z, Shatla AA, Guterman LR, Hopkins LN. Apoptosis as a form of cell death in intracerebral hemorrhage. *Neurosurgery*, 2003, 52: 1041-1048.
140. Huang DM, Shen YC, Wu C, Huang YT, Kung FL, Teng CM, Guh JH. Investigation of extrinsic and intrinsic apoptosis pathways of new clerodane diterpenoids in human prostate cancer PC-3 cells. *European Journal of Pharmacology*, 2004, 503: 17-24.
141. Kramer C, Sunkomat J, Witte J, Luchtefeld M, Walden M, Schmidt B, Tsikas D, Boger RH, Forssmann WG, Drexler H, Schieffer B. Angiotensin II receptor-independent antiinflammatory and antiaggregatory properties of losartan: role of the active metabolite EXP3179. *Circ Res*, 2002, 90: 770-776.

142. Nagai N, Oike Y, Izumi-Nagai K, Urano T, Kubota Y, Noda K, Ozawa Y, Inoue M, Tsubota K, Suda T, Ishida S. Angiotensin II type 1 receptor-mediated inflammation is required for choroidal neovascularization. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2006, 26: 2252-9.

EKLER

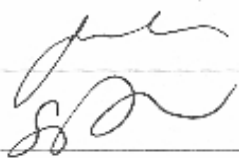
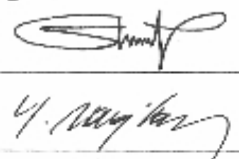
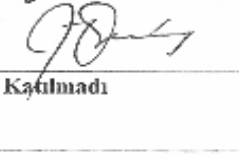
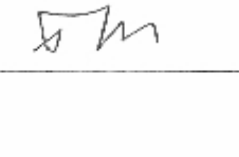
EK-1. ÖZGEÇMİŞ

KİŞİSEL BİLGİLER	
Adı Soyadı	Tuğba Nurcan YÜKSEL
Doğum Tarihi	25.06.1988
Doğum Yeri	İstanbul
Medeni Hali	Bekar
Uyruğu	T.C.
Adres	Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi, Farmakoloji Anabilim Dalı, 25240/ERZURUM
Tel	04422316560
Faks	04422360962
E-mail	nurcanyuksel_25@hotmail.com
EĞİTİM	
Lise	Üsküdar Anadolu Lisesi (2002-2005)
Lisans	Atatürk Üniversitesi Fen Fakültesi Biyoloji Bölümü (2006-2010) Atatürk Üniversitesi Eğitim Fakültesi Biyoloji Formasyonu (2009-2010)
YABANCI DİL BİLGİSİ	
İngilizce	Orta derecede ÜDS:57.5 Ekim 2012
İLGİ ALANLARI, HOBİLER	
Şiir okumak ve yazmak	

EK-2. SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ ETİK KURUL ONAY FORMU

"2012. 3.1/ 17 "SAĞLIK BİLİMLERİ ETİK KURUL KARARI 24.07.2012

3/1.17- Enstitümüz Tıp Farmakoloji Anabilim Dalı Yüksek Lisans öğrencisi Tuğba Nurcan YÜKSEL' in "Deneysel Olarak Ratlarda Oluşturulan Periferik Sinir Yaralanmalarında Telmisartan' ın Kesme Rolü" tez konusu görüldü;
İlgilinin tez konusunun etik değerlere uygun olduğu mevcudun oybirliği ile,

ADI SOYADI	GÖREVİ	İMZA
Prof. Dr. Funda BAYINDIR	Sağlık Bilimleri Enstitüsü Etik Kurul Başkanı	
Doç. Dr. Ayşe OKANTI	Sağlık Bilimleri Enstitüsü Etik Kurul Başkan Yardımcısı	
Prof. Dr. Samih DİYARBAKIR	Sağlık Bilimleri Enstitüsü Etik Kurul Üyesi	
Prof. Dr. Yavuz Selim SAĞLAM	Sağlık Bilimleri Enstitüsü Etik Kurul Üyesi	
Prof. Dr. H. İnci GÜL	Sağlık Bilimleri Enstitüsü Etik Kurul Üyesi	
Doç. Dr. Ahmet YILDIRIM	Sağlık Bilimleri Enstitüsü Etik Kurul Üyesi	
Doç. Dr. Abdulkadir YILDIRIM	Sağlık Bilimleri Enstitüsü Etik Kurul Üyesi	
Yrd. Doç. Dr. Engin SAYGIN	Sağlık Bilimleri Enstitüsü Etik Kurul Üyesi	Katılmadı
Yrd. Doç. Dr. İlhan ŞEN	Sağlık Bilimleri Enstitüsü Etik Kurul Üyesi ve Raportör	

EK-3. HAYVAN DENEYLERİ YEREL ETİK KURUL ONAY FORMU



T.C.
ATATÜRK ÜNİVERSİTESİ REKTÖRLÜĞÜ
Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu Başkanlığı



Sayı : B.30.2.ATA.0.23.85-59
Konu : Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurul Kararı.

05.04.2012
ERZURUM

ATATÜRK ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞINA

25240 – Kampus / ERZURUM

İlgi : 27.03.2012 tarih ve B.30.2.ATA.0.01.02/1467 sayılı yazı.

İlgide kayıtlı yazıda belirtildiği üzere, Fakülteniz Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı öğretim üyesi Doç.Dr.Zekai HALICI'nın yürütücülüğünde, Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanlığının Farmakoloji ve Histoloji Anabilim Dallarının Laboratuvarlarında yürütülecek olan "Periferik Sinir Yaralanmalarında Telmisartan'ın Etkisi" başlıklı araştırma çalışması, Atatürk Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulunuzun 05.04.2012 tarih ve 3 sayılı Oturumunda Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu Başvuru Formu ve ekli belgeleri, gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemler dikkate alınarak incelenmiş ve aşağıya çıkarılan 37 no'lu kararı ile söz konusu araştırma çalışmasının yürütülmesinin etik kurallarına uygun olduğunu mevcudun oy birliğiyle karar verilmiştir.

Bilgilerinizi ve gereğini arz ederim.



Prof. Dr. Mustafa ATASEVER
Başkan

11 Nisan 2012
Prof. Dr. S. Serkan ATAMOLU
Dekan

Toplantı Tarihi : 05.04.2012

Toplantı Sayısı : 3

KARAR NO : 37- Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanlığı, Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı öğretim üyesi Doç.Dr.Zekai HALICI'nın yürütücülüğünde, Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanlığının Farmakoloji ve Histoloji Anabilim Dallarının Laboratuvarlarında yürütülecek olan "Periferik Sinir Yaralanmalarında Telmisartan'ın Etkisi" başlıklı araştırma çalışması ile ilgili Tıp Fakültesi Dekanlığının 27.03.2012 tarih ve B.30.2.ATA.0.01.02/1467 sayılı yazıları ile ekleri görüşüldü.

Yapılan görüşmelerden sonra; adı geçen araştırma çalışmasının yürütülmesinin, etik kurallarına uygun olduğunun, mevcut oy birliği ile kabulüne; karar verildi.

Adres : Atatürk Üniversitesi Veteriner Fakültesi Dekanlığı, 25240 – Kampus/ERZURUM
Telefon : 0-442-236 08 80 Fax : 0-442-236 08 81 e-mail: hadyek@atauni.edu.tr