T.C.
Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi
Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı

PERİFERİK SİNİR HASARI OLUŞTURULAN RATLARDA PREGABALİN VE GABAPENTİN'İN SİNİR İYİLEŞMESİ ÜZERİNE ETKİSİNİN HİSTOMORFOLOJİK, İMMÜNOHİSTOKİMYASAL VE BİYOKİMYASAL OLARAK İNCELENMESİ

Dr. Neslihan KÜÇÜN

UZMANLIK TEZİ

Danışman
Doç. Dr. İrem ATEŞ

Bu araştırma Atatürk Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi tarafından TTU-2021-9944 kodlu proje olarak desteklenmiştir.

ERZURUM-2022

ONAY

Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı araştırma görevlilerinden Dr. Neslihan KÜÇÜN'e ait "**Periferik Sinir Hasarı Oluşturulan Ratlarda Pregabalin ve Gabapentin'in Sinir İyileşmesi Üzerine Etkisinin Histomorfolojik, İmmünohistokimyasal ve Biyokimyasal Olarak İncelenmesi**" isimli bilimsel tez çalışmasının, Atatürk Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu'nun 27.05.2021 tarihli 4/139 sayılı belgede yer alan etik kurul onayı kararı ile yapılmasına karar verilmiştir ve 04.06.2020 tarihinde Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı kurul kararınca tez danışmanlığını Doç. Dr. İrem ATEŞ'in yapması onaylanmıştır.

Bu araştırma Atatürk Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi tarafından TTU-2021-9944 kodlu proje olarak desteklenmiştir. Deneysel çalışma, 22.01.2022-18.02.2022 tarihleri arasında Atatürk Üniversitesi Tıbbi Deneysel Uygulama ve Araştırma Merkezi (ATADEM) Laboratuvarlarında gerçekleştirilmiştir.

İÇİNDEKİLER

ONAY ..... **i**
İÇİNDEKİLER ..... **ii**
TABLOLAR DİZİNİ ..... **iv**
ŞEKİLLER DİZİNİ ..... **vi**
RESİMLER DİZİNİ ..... **vii**
GRAFİKLER DİZİNİ ..... **viii**
KISALTMALAR DİZİNİ ..... **ix**
TEŞEKKÜR ..... **xii**
ÖZET ..... **xiii**
ABSTRACT ..... **xv**
1. GİRİŞ VE AMAÇ **1**
2. GENEL BİLGİLER **3**
2.1. Tarihçe 3
2.2. Periferik Sinir Sistemi 4
2.1.1. Periferik Sinir Sistemi Embriyolojisi 8
2.2. Siyatik Sinir Anatomisi 8
2.3. Periferik Sinir Yaralanması 9
2.3.1. Periferik Sinir Yaralanmalarının Sınıflandırılması 11
2.3.1.1. Seddon Sınıflaması 11
2.3.1.2. Sunderland Sınıflaması 12
2.4. Periferik Sinir Yaralanması Sonrası Dejenerasyon ve Rejenerasyon 15
2.4.1. Sinir Yaralanmasında Rejenerasyon 19
2.5. Periferik Sinir Yaralanmalarında Deneysel Modeller 25
2.6. Periferik Sinir Yaralanmalarında Elektrodiagnostik Yöntemler 27
2.7. Pregabalin 28
2.8. Gabapentin 31
3. GEREÇ VE YÖNTEM **35**
3.1. Çalışma Grupları 35
3.2. Anestezi Uygulaması ve Cerrahi Prosedür 36
3.3. Değerlendirme Yöntemleri 39

3.3.1. Yürüyüş Yolu Analizi ve Siyatik Fonksiyonal İndeks Hesaplaması 39
3.3.1.1. Siyatik Fonksiyonel İndeks Hesaplaması 40
3.3.2. Elektrofizyolojik Değerlendirme 41
3.3.3. Histomorfolojik Değerlendirme 43
3.3.4. İmmünohistokimyasal Değerlendirme 44
3.3.5. Biyokimyasal Değerlendirme 45
3.3.6. İstatiksel Değerlendirme 45
3.4. Hayvan Yaşamının Sonlandırılması 46
4. BULGULAR 47
4.1. Siyatik Fonsiyonel İndeks Bulguları 47
4.2. EMG Bulguları 49
4.3. Histomorfolojik Bulgular 52
4.3.1. Hematoksilen&Eozin (H&E) Boyama Bulguları 52
4.4. İmmünohistokimyasal Bulgular 60
4.4.1. NGF İmmünohistokimyasal Bulgular 62
4.4.2. TGF-β İmmünohistokimyasal Bulgular 64
4.4.3. S100 İmmünohistokimyasal Bulgular 66
4.5. Biyokimyasal Bulgular 67
4.5.1. Enzim–Bağlı İmmunosorbent Ölçüm (ELISA) 67
5. TARTIŞMA 73
6. SONUÇ 85
KAYNAKÇA 87
EKLER 98
EK-1. İNTİHAL BEYAL FORMU 98

TABLOLAR DİZİNİ

Tablo 1. Seddon ve Sunderland Sınıflaması.....14
Tablo 2. Sinir hasarı sınıflandırması, Klinik Bulguları, Prognozu ve Tedavisi..15
Tablo 3. Histomorfolojik Skorlama Kriterleri.....44
Tablo 4. 7. Gün SFİ Hesaplamalarına Göre Grupların Sonuçları 47
Tablo 5. 28. Gün SFİ Hesaplamalarına Göre Grupların Sonuçları 49
Tablo 6. Postoperatif 1. ve 7. Gün EMG Ölçümlerine Göre Grupların Sonuçları 50
Tablo 7. Postoperatif 28. Gün EMG Ölçümlerine Göre Grupların Sonuçları.....51
Tablo 8. Grupların Schwann Hücre Proliferasyonu ve Fibrozis Derecelerinin Histomorfolojik Skorlama Tablosuna Göre Değerlendirilmesi.....54
Tablo 9. Grupların Ödem ve İnflamasyon Derecelerinin Histomorfolojik Skorlama Tablosuna Göre Değerlendirilmesi.....54
Tablo 10. Grupların Schwann Hücre Proliferasyonu Derecelerinin Histomorfolojik Skorlama Tablosuna Göre Ortalama ve Standart Deviasyon Değerleri.....55
Tablo 11. Grupların Fibrozis Derecelerinin Histomorfolojik Skorlama Tablosuna Göre Ortalama ve Standart Deviasyon Değerleri.....56
Tablo 12. Grupların Ödem Derecelerinin Histomorfolojik Skorlama Tablosuna Göre Ortalama ve Standart Deviasyon Değerleri.....58
Tablo 13. Grupların İnflamasyon Derecelerinin Histomorfolojik Skorlama Tablosuna Göre Ortalama ve Standart Deviasyon Değerleri 59
Tablo 14. NGF ve TGF-β Boyanma Şiddetine Göre Grupların Değerlendirilmesi 61
Tablo 15. S100 Boyanma Şiddetine Göre Grupların Değerlendirilmesi.....62
Tablo 16. Grupların NGF Boyanma Alanlarının Değerlendirilmesi.....63
Tablo 17. Grupların TGF-β Boyanma Alanlarının Değerlendirilmesi.....65
Tablo 18. Grupların S-100 Boyanma Alanlarının Değerlendirilmesi 66
Tablo 19. Grupların NGF ELİSA Sonuçlarının Ortalama ve Standart Deviasyon Değerleri 68

Tablo 20. Grupların TGF β ELİSA Sonuçlarının Ortalama ve Standart Deviasyon Değerleri.....69
Tablo 21. Grupların MBP ELİSA Sonuçlarının Ortalama ve Standart Deviasyon Değerleri.....70
Tablo 22. Grupların CTNF ELİSA Sonuçlarının Ortalama ve Standart Deviasyon Değerleri.....72

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1. Sinir sistemi; MSS (Merkezi Sinir Sistemi), PSS (Periferik Sinir Sistemi) 4
Şekil 2. Periferik Sinir Sisteminin Bölümleri 6
Şekil 3. Periferik Sinir Yapısı 7
Şekil 4. Miyelinli ve miyelinsiz sinir liflerinin karşılaştırılması 8
Şekil 5. Periferik Sinir Hasarı Sınıflandırması 14
Şekil 6. Periferik Sinir Hasarında Meydana Gelen Olaylar 17
Şekil 7. Wallerian Dejenerasyonu 17
Şekil 8. Periferik Sinir Yaralanmasından sonra Wallerian Dejenerasyonunun ve Akson Rejenerasyonunun İlerlemesi 20
Şekil 9. Pregabalinin Kimyasal Yapısı 29
Şekil 10. a-Voltaj-Duyarlı Kalsiyum Kanalı, **b-** L-tipi Ca2+ kanalının üç boyutlu rekonstrüksiyonu(74) 30
Şekil 11. GABA ve Gabapentinin Kimyasal Yapısı (85) 31
Şekil 12. α2δ ligand Etkisinin Kavramsal Modeli (74) 32
Şekil 13. Siyatik Fonksiyonel İndeksini hesaplamak için yapılan IT, PL, TS ölçümleri 41
Şekil 14. 7. Gün Grupların SFİ Değerlerinin Karşılaştırılması 48
Şekil 15. 28.Gün Grupların SFİ Değerlerinin Karşılaştırılması 49

RESİMLER DİZİNİ

Resim 1. Hassas tartı.....37
Resim 2. Mikrocerrahi set.....37
Resim 3. Deneklere anestezi uygulaması 37
Resim 4. Deneklerin operasyon için hazırlanması 37
Resim 5. Deneklerin hazırlanması.....37
Resim 6. Deneklerin cerrahi bölgelerinin belirlenmesi 37
Resim 7. Deneklerin insizyonu ve kas yapısına ulaşılması 38
Resim 8. Siyatik sinir diseksiyonu 38
Resim 9. Siyatik sinirin klemplenmesi 38
Resim 10. Yürüme testi için hazırlanan düzenek 39
Resim 11. Deneklerin ayaklarının boyanması 39
Resim 12. Sağlam deneğin ve düşük ayağı mevcut olan deneğin yürüme testi ..40
Resim 13. Yürüme bandındaki parkurda yapılan yürüme testleri 40
Resim 14. Deneklerde kullanılan EMG ölçüm cihazı ve EMG kaydının alınması 41
Resim 15. Elektrodların yerleştirilmesi 42
Resim 16. Hasarlı deneğin EMG kaydı 42
Resim 17. Kontrol grubundaki deneğin EMG değeri.....43
Resim 18. Deneklerden kan örneklerinin alınması.....46
Resim 19. Kontrol grubuna ait normal histolojik görünümdeki sinir yapısı H&E, x200 (**A:** Vasküler yapı, **B**: Schwann Hücresi**, C**: Myelin **D**: Perinöryum).....52
Resim 20. Grup 2'deki deneklere ait sinir görüntüleri 53
Resim 21. Gruplara göre NGF immünreaktivitesi.....64
Resim 22. Gruplara göre TGF-β immünreaktivitesi.....66
Resim 23. Gruplara göre S-100 immünreaktivitesi 67

GRAFİKLER DİZİNİ

Grafik 1. Postoperatif 28. Gün EMG Ölçümlerine Göre Grupların Sonuçlarının Değerlendirilmesi. 51
Grafik 2. Grupların Schwann Hücre Proliferasyon Derecelerinin Histomorfolojik Skorlama Tablosuna Göre Ortalama ve Standart Deviasyon Değerleri 55
Grafik 3. Grupların Fibrozis Derecelerinin Histomorfolojik Skorlama Tablosuna Göre Ortalama ve Standart Deviasyon Değerleri.. 57
Grafik 4. Grupların Ödem Derecelerinin Histomorfolojik Skorlama Tablosuna Göre Ortalama ve Standart Deviasyon Değerleri. 58
Grafik 5. Grupların Ödem Derecelerinin Histomorfolojik Skorlama Tablosuna Göre Ortalama ve Standart Deviasyon Değerleri 60
Grafik 6. Grupların NGF Boyanma Alanlarının Değerlendirilmesi 63
Grafik 7. Grupların TGF-β Boyanma Alanlarının Değerlendirilmesi 65
Grafik 8. Grupların NGF ELİSA Sonuçlarının Değerlendirilmesi 68
Grafik 9. Grupların TGF-β ELİSA Sonuçlarının Değerlendirilmesi 69
Grafik 10. Grupların MBP ELİSA Sonuçlarının Değerlendirilmesi 71
Grafik 11. Grupların CNTF ELİSA Sonuçlarının Değerlendirilmesi 72

KISALTMALAR DİZİNİ

Apo E : Apolipoprotein E

ANOVA : Analysis of Variance

BDNF : Beyin-derive Nörotrofik Faktör

Ca : Kalsiyum

CCR2 : Kemokinel (c-c motifi) Reseptör 2

Cm : Santimetre

CMAP : Bileşik Kas Aksiyon Potansiyeli

CNTF : Ciliary Neurotrophic Factor

CNTFR : Ciliary Neurotrophic Factor Reseptor

CV : İletim Hızı

CYP : Sitokrom p450

DPN : Diyabetik Periferik Nöropati

ECM : Ekstraselüler Matriks

ELİSA : Enzyme-Linked ImmunoSorbent Assay

EMG : Elektromiyografi

EPT : Ekstansör Postural İtme

ER : Uzatılmış Salınımlı

FDA : Food and Drug Administration

GABA : Gama-amino Butirik Asit

GAD : Yaygın Anksiyete Bozukluğu

GBP : Gabapentin

GC : Büyüme Konisi

GDNF : Glial Hücre Dizisi-derive Nörotrofik Faktör

Gp : Glikoprotein

Gr : Gram

IL : İnterlökin

JAK/STAT : Janus Kinaz/Sinyal Dönüştürücü ve Transkripsiyon Aktivatörü

K : Potasyum

Kg : Kilogram

LIF : Lösemi İnhibitör Faktör

LIFR : Lösemi İnhibitör Faktör Reseptörü

H&E : Hematoksilen-eozin

HSP : Heat Shock Protein

Hz : Hertz

MAPK : Mitojenle Aktive Olan Protein Kinaz

MAG : Miyelin Associated Protein

MBP : Myelin Basic Protein

MCS : Motor İletim Çalışması

Mg : Miligram

Mm : Milimetre

MÖ : Milattan Önce

mRNA : Mesajcı Ribonükleik Asit

MS : Milattan Sonra

MSS : Merkezi Sinir Sistemi

MUP : Motor Ünite Potansiyeli

NCS : Sinir İletim Çalışması

NF-200 : Nörofilament 200

NGF : Nerve Growth Factor

NTF : Nörotrofik Faktör

P0 : Myelin Protein Sıfır

PHN : Postherpetik Nevralji

PI3K : Fosfatidil inositol 3-kinaz

PLP : Proteolipid Protein

PMP22 : Periferik Miyelin Proteini 22

PSS : Periferik Sinir Sistemi

RAG : Rejeneration Associated Gene

RNA : Ribonükleik Asit

SAD : Sosyal Anksiyete Bozukluğu

SCS : Duyusal İletim Çalışması

SFİ : Siyatik Fonksiyonel İndeks

SH : Schwann Hücresi

SHH : Sonik Hedgehog

SNAP : Duyusal Sinir Aksiyon Potansiyeli

TGF : Transforming Growth Factor

TLR : Toll-like Reseptör

TNF : Tümör Nekrotizan Faktör

TrkA : Tropomiyozin Reseptör Kinaz A

WD : Wallerian Dejenerasyon

α2δ : Alfa 2 delta

µm : Mikrometre

µV : Mikrovolt

TEŞEKKÜR

Anesteziyoloji ve Reanimasyon Uzmanlık eğitimimde sevgi, hoşgörü, sabır ve samimiyetlerini esirgemeyen, üzerimde emekleri olan saygıdeğer hocalarım; öncelikle sevgili tez hocam sayın Doç. Dr. İrem ATEŞ'e, Anabilim Dalı Başkanımız Prof. Dr. Nazım DOĞAN ve değerli hocalarım, Prof. Dr. Hüsnü KÜRŞAD, Prof. Dr. Canan ATALAY, Prof. Dr. Ayşenur DOSTBİL, Prof. Dr. Mine ÇELİK, Doç. Dr. İlker İNCE, Doç. Dr. Mehmet AKSOY, Doç. Dr. Ali AHISKALIOĞLU, Doç. Dr. Elif ORAL AHISKALIOĞLU, Doç. Dr. Özgür ÖZMEN, Doç. Dr. Erkan Cem ÇELİK, Doç. Dr. Muhammed Enes AYDIN, Doç. Dr. Ahmet Murat YAYIK'a ve tez sürecimde katkılarından dolayı Farmakoloji Anabilim Dalından Prof. Dr. Zekai HALICI, Doç. Dr. Duygu KÖSE'ye, Patoloji Anabilim Dalından Doç. Dr. Sevilay ÖZMEN'e, Biyokimya Anabilim Dalından Öğr. Üyesi Dr. Esra LALOĞLU'na ve Ortopedi ve Travmatoloji Anabilim Dalından Dr. Basri PÜR'e; asistanlık sürecinde yardımını esirgemeyen, birlikte çalıştığımız asistan arkadaşlarım, klinik sekreterimiz Fatih USLU, ameliyathane ve yoğun bakımda beraber görev yaptığımız tüm teknisyen, hemşire ve diğer sağlık personeli arkadaşlarım; eğitimim boyunca bana sonsuz destek olan aileme ve sevgili eşim Tuğberk'e sonsuz teşekkürlerimi sunuyorum.

Dr. Neslihan KÜÇÜN

ÖZET

Periferik Sinir Hasarı Oluşturulan Ratlarda Pregabalin ve Gabapentin'in Sinir İyileşmesi Üzerine Etkisinin Histomorfolojik, İmmünohistokimyasal ve Biyokimyasal Olarak İncelenmesi

Amaç: Çalışmamızda deneysel olarak rat siyatik sinirinde oluşturulan aksonotmezis tipi yaralanmada oral yolla verilen pregabalin ve gabapentinin sinir iyileşmesi üzerine etkisini ve etkin dozlarını histomorfolojik, immünohistokimyasal, biyokimyasal, elektrofizyolojik ve klinik olarak araştırmayı ve karşılaştırmayı amaçladık.

Materyal ve Metod: 48 adet Spraque-Dawley cinsi dişi sıçan, her bir grupta sekiz adet sıçan olacak şekilde toplam altı gruba ayrıldı. Grup1 (kontrol), Grup 2 (aksonotmezis sonrası serum fizyolojik verilen grup), Grup 3 (aksonotmezis sonrası pregabalin 30 mg/kg verilen grup), Grup 4 (aksonotmezis sonrası pregabalin 60 mg/kg verilen grup), Grup 5 (aksonotmezis sonrası gabapentin 30 mg/kg verilen grup), Grup 6 (aksonotmezis sonrası gabapentin 60 mg/kg verilen grup) olarak düzenlendi. Medikal tedavi hasarlanma sonrasındaki ilk 7 gün oral olarak verildi. 7. ve 28. günlerde fonksiyonel değerlendirme için yürüme testi yapıldı ve siyatik fonksiyonal indeksi hesaplandı. 1.,7. ve 28. günlerde elektromiyografi (EMG) yapıldı. 28. günde ratlar sakrifiye edildi, kan örnekleri alındı. Siyatik sinirler histomorfolojik ve immünohistokimyasal incelenme için çıkarıldı. Siyatik sinirler hematoksilen-eozin kullanılarak histomorfolojik olarak ve anti-NGF, anti-TGF-beta ve anti-S100 ile immünohistokimyasal olarak boyandı. Boyamalar sonrası preparatlar semikantitatif yöntemlerle incelendi. Biyokimyasal olarak; sıçanların serum örneklerinde NGF, TGF-β, CNTF, MBP belirteçleri enzim–bağlı immunosorbent ölçüm (ELISA) yöntemiyle çalışıldı. Sonuçlar istatistiksel olarak analiz edildi.

Bulgular: Aksonotmezis ile hasar verilen deneklerde hasar modeli oluşturulduktan sonra postoperatif 7. günde yapılan elektromiyografik değerlendirme, yürüme yolu analizi ve siyatik fonksiyonel indeks hesaplamalarında hasar derecesini göstermede literatür ile paralel sonuçlar elde edildi, deneklerde sinir hasarının oluştuğu

gösterildi. Hasar sonrası tedavi verilen gruplar ile hasar oluşturulup serum fizyolojik ile tedavi edilen grup karşılaştırıldığında tedavi verilen gruplarda 28. günde yapılan EMG ölçümleri ve SFİ değerlerindeki düzelme istatistiksel olarak anlamlıydı ($p<0.05$). Tedavi verilen gruplar kendi aralarında karşılaştırıldığında SFİ değerlerinde ve EMG ölçümlerinde düzelme açısından ilaç ve doz olarak anlamlı bir farklılık yoktu ($p>0.05$). Tedavi verilen 3., 4., 5., ve 6. gruplar ile tedavi verilmeyen 2. grup karşılaştırıldığında tedavi verilen gruplarda Schwann hücre proliferasyonu, ödem, inflamasyon ve fibroziste anlamlı derecede azalma vardı ($p<0.05$). İmmünohistokimyasal olarak NGF boyanma alanlarında tedavi sonrası artış mevcuttu ($p<0.05$), TGF-β boyanma alanları tedavi verilmeyen grupta tedavi verilen gruplara göre anlamlı derecede daha yüksekti ($p<0.05$), S100 boyanma alanları açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık yoktu ($p>0.05$). Biyokimyasal olarak serum NGF, CNTF, MBP seviyelerinde tedavi verilen gruplarda artış mevcuttu ($p<0.05$), serum TGF-β seviyelerinde tedavi verilen gruplarda tedavi verilmeyen gruba göre anlamlı derecede azalma mevcuttu ($p<0.05$). Tedavi verilen grupların kendi aralarında ikili karşılaştırmasında serum NGF, CNTF, MBP ve TGF-β düzeyleri açısından anlamlı bir farklılık yoktu ($p>0.05$).

Sonuç: Yapılan incelemelere ve ölçümlere bakıldığında hasar oluşturulduktan sonra pregabalin ve gabapentin ile tedavi edilen gruplarda 28. günde bakılan EMG ve SFİ değerlerinde anlamlı olarak düzelme mevcuttu. Schwann hücre proliferasyonu, ödem, inflamasyon ve fibrozis derecelerinde tedavi sonrası azalma mevcuttu. NGF boyanma alanında ve serum NGF düzeyinde tedavi ile artış görüldü. TGF-β boyanma alanında ve serum TGF-β seviyelerinde ise tedavi sonrası azalma mevcuttu. S100 boyanma alanı açısından gruplar arasında farklılık yokken serum CNTF ve MBP seviyelerinde tedavi sonrası artış tespit edildi. Pregabalin ve gabapentinin dozdan bağımsız olarak ve birbirlerine bir üstünlüğü olmadan sinir hasarı üzerinde nöroprotektif etkisi olduğunu ve rejenerasyon sürecine katkı sağladığını düşünmekteyiz.

Anahtar Kelimeler: Periferik sinir yaralanması, travma, pregabalin, gabapentin, sinir iyileşmesi

ABSTRACT

Histomorphological, İmmunohistochemical and Biochemical Examination of the Effect of Pregabalin and Gabapentin on Nerve Recovery in Rats with Peripheral Nerve Injury

Objective: In our study, we aimed to examine and compare the effects of orally administered pregabalin and gabapentin on nerve recovery and their effective doses histomorphologically, immunohistochemically, biochemically, electrophysiologically and clinically in axonotmesis type injury created in the rat sciatic nerve.

Materails and Methods: 48 Spraque-Dawley female rats were divided into six groups with eight rats in each group. Group1 (control), Group 2 (group given saline after axonotmesis), Group 3 (group given pregabalin 30 mg/kg after axonotmesis), Group 4 (group given pregabalin 60 mg/kg after axonotmesis), Group 5 (group given gabapentin 30mg/kg after axonotmesis) and Group 6 (group given gabapentin 30mg/kg after axonotmesis). Medical treatment was given orally for the first 7 days after injury. On the 7th and 28th days, the walking test was performed for functional evaluation and the sciatic functional index was calculated. Electromyography (EMG) was performed on the 1st, 7th and 28th days. On the 28th day, the rats were sacrificed, blood samples were taken. Sciatic nerves were removed for histomorphological and immunohistochemical examination. Sciatic nerves were stained histomorphologically using hematoxylin-eosin and immunohistochemically with anti-NGF, anti-TGF-beta and anti-S100. After staining, the preparations were analyzed by semi-quantitative methods. Biochemically; NGF, TGF-β, CNTF, MBP markers were studied in serum samples of rats by enzyme-linked immunosorbent measurement (ELISA) method. The results were analyzed statistically.

Results: After the damage model was created in the subjects damaged by axonotmesis, results in parallel with the literature were obtained in the electromyographic evaluation, walking path analysis and sciatic functional index calculations performed on the 7th postoperative day, in showing the degree of damage, and it was shown that nerve damage occurred in the subjects. When the groups that

received treatment after injury were compared with the group that was damaged and treated with saline, the improvement in EMG measurements and SFI values on the 28th day in the treated groups was statistically significant ($p<0.05$). When the treated groups were compared among themselves, there was no significant difference in terms of improvement in SFI values and EMG measurements in terms of drug and dose ($p>0.05$). When the treated 3rd, 4th, 5th, and 6th groups were compared with the 2nd group that was not treated, Schwann cell proliferation, edema, inflammation, and fibrosis were significantly reduced in the treated groups ($p<0.05$). Immunohistochemically, there was an increase in NGF staining areas after treatment ($p<0.05$), TGF-β staining areas were significantly higher in the untreated group than in the treated groups ($p<0.05$), there was no statistically significant difference in S100 staining areas ($p> 0.05$). Biochemically, there was an increase in serum NGF, CNTF, MBP levels in the treated groups ($p<0.05$), there was a significant decrease in serum TGF-β levels in the treated groups compared to the untreated group ($p<0.05$). In the pairwise comparison of the treated groups, there was no significant difference in serum NGF, CNTF, MBP and TGF-β levels ($p>0.05$).

Conclusion: Considering the examinations and measurements, there was a significant improvement in the EMG and SFI values measured on the 28th day in the groups treated with pregabalin and gabapentin after the damage was done. There was a decrease in Schwann cell proliferation, edema, inflammation and fibrosis grades after treatment. NGF staining area and serum NGF level increased with treatment. There was a decrease in TGF-β staining area and serum TGF-β levels after treatment. While there was no difference between the groups in terms of S100 staining area, an increase was detected in serum CNTF and MBP levels after treatment. We think that pregabalin and gabapentin have a neuroprotective effect on nerve damage and contribute to the regeneration process, regardless of dose and without any superiority to each other.

Keywords: Peripheral nerve injury, trauma, pregabalin, gabapentin, nerve repair

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Periferik sinir sistemi nöral, glial ve stromal hücrelerden oluşur. Perifer, spinal cord ya da beyin sapı arasında motor, duyu ve otonom sinirler kullanılarak iletimi sağlanan sinirsel iletim sinyalleri bulunur. Efferent sinirler sinir impulslarını merkezi sinir sisteminden alır ve nöromuskuler alanlara iletir. Afferent sinirler sensoriyal alanlardan iletileri alır ve merkezi sinir sistemine iletir (1). Periferik sinir sistemi, memelilerde motor ve duyusal fonksiyonları sağlayan en önemli yapılardır. Periferik sinirlerin zarar görmesi bu fonksiyonların kısmen veya tamamen kaybolmasına neden olur. Günümüzde periferik sinir yaralanmaları ve onarımları önemli bir sorun olmaya devam etmektedir (2). Travmatik periferik sinir hasarının etiyolojisinde; penetran yaralanma, ezilme, traksiyon, iskemi ve termal, elektrik çarpması, radyasyon, perküsyon ve titreşim gibi daha az yaygın görülen mekanizmalar yer alır (3). Periferik sinir yaralanmasında; tedavi edilmemiş yaralanmalar ilerleyen zamanda ciddi sakatlığa neden olabileceğinden erken tanı önemlidir (4).

Periferik sinir hasarı için yaygın olarak kullanılan iki sınıflandırma şeması vardır: Seddon ve Sunderland. Sunderland sınıflandırması daha karmaşık, ancak daha kullanışlıdır. Seddon yaralanmaları nöropraksi, aksonotmezis ve nörotmezis olarak ayırmıştır. Nöroprakside sinir sağlamdır ancak uyarıları iletemez (praksis = yapmak, gerçekleştirmek). Aksonotmeziste (tmezis = kesmek) akson hasar görür veya tahrip olur, ancak bağ dokusunun büyük kısmı korunur. Nörotmeziste sinir gövdesi bozulur ve anatomik devamlılık olmaz. Bağ dokusunun çoğu kaybolur veya ciddi şekilde hasar görür (3).

Sinir yaralanmalarından sonra, yaralanma bölgesinin distalindeki sinir lifleri nöronal hücre gövdesi ile temasını kaybeder. Proteinler, glikoproteinler, lipidler ve karbonhidratların sentezlerinden yoksun kalırlar. Sonuç olarak; sinir lifleri, bağ dokusu kılıfları ve Schwann hücresi (SC) içeren bazal lamina tüp hücreleri sağlam kalacak şekilde Wallerian dejenerasyona (WD) uğrar (5). WD'da primer histolojik değişiklik hem aksonların hem de miyelinin fiziksel olarak parçalanmasını içerir; bu, yaralanmadan saatler sonra başlayan bir süreçtir (6).

Gabapebtin ve pregabalin geniş bir terapötik etki aralığına sahiptir ve inhibitor nörotransmitter olan GABA ile ilişkilidir. Gabapentin, pregabalin ve GABA voltaj-duyarlı Ca+ kanalları üzerinden etki eder (7).

Pregabalin voltaj-duyarlı Ca kanallarının alfa-2-delta (α2δ) alt grubuna bağlanır, sinir uçlarında kalsiyum salınımını module eder. Eksitatör nörotransmitterlerin salınımını inhibe eder: glutamat, norepinefrin, serotonin, dopamin, substance-P, calcitonin-gene related peptid (8). Pregabalin; epilepsi, nöropatik ağrı, fibromiyalji, genel anksiyete bozukluğunun tedavisinde kullanılan nörolojik bir ilaçtır. Yapılan bir çalışmada pregabalinin ratlarda oluşturulan siyatik sinir hasarında TGF-β1 aktivitesini arttırarak sinir iyileşmesi üzerine etkisi gösterilmiştir (1). Yapılan başka bir çalışmada pregabalinin oral kullanımı sonrası nörorejeneratif etkisi üzerinde TGF-β1 aktivitesindeki değişiklik araştırılmıştır (9).

Gabapentin, antikolvülzan bir ilaçtır. Yapılan bir çalışmada siyatik sinir hasarı oluşturulan ratlarda gabapentinin periferik sinir cevabını arttırdığı ve sinir morfolojisinin geliştirdiği gösterilmiştir (1). Yapılan başka bir çalışmada siyatik sinir hasarı verilen ratlarda gabapentinin etkisine bakılmış ve histopatolojik olarak periferik sinir yaralanmasında nöroprotektif özelliği ve nörolojik düzelmeyi teşvik ettiği gösterilmiştir (10).

Pregabalin ve Gabapentinin sinir hasarı oluşumu sonrası iyileşme sürecine etkisini karşılaştıran çalışmaya rastlanmamıştır. Biz çalışmamızda ratlarda oluşturulan aksonotmezis tipi yaralanmada sinir iyileşmesine etkilerini karşılaştıracağız. Pregabalin ve gabapentinin tedavi dozları daha önceki yapılan çalışmalara göre belirlenecektir (9, 10).

Gabapentin ve pregabalin antikonvülzan, antiinflamatuar, nöroprotektif ve analjezik etkilerinden dolayı periferik sinir yararlanmalarında muhtemel yeni katkılar sağlayacaktır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Tarihçe

Antik tıp tarihine bakıldığında, bilgi çoğunlukla birkaç bilim adamının çalışmalarında yoğunlaşmaktadır. En bilinen isimleri Hipokrat, Efesli Rufus, Celsus ve Galen'dir (11).

Hipokrat ekolünün öncü olduğu Greko-Romen tıbbı hem klinik pratiğin hem de modern tıbbın kökeni olarak kabul edilmektedir. Bugün bildiğimiz gibi, Hipokrat döneminde doktorlar ve ilgili bilim adamları tarafından sinir ve tendon arasında net bir anatomik ayrım yapılmamıştır. Bununla birlikte, Hipokrat (MÖ 460-370) periferik sinirler ve yaralanmaları hakkında bazı sonuçlara varmıştır. 'Aforizma'larda Hipokrat, daha sonra İbn-i Sînâ tarafından Tıbbın Kanon'unda tekrarlanan, soğuğun sinirler üzerindeki zararlı etkisinin altını çizmiştir. Yine başka bir bölümde sinir kesildiği zaman hasar gören kısmın ne onarılabildiğini ne de birleştiğini dile getirmiştir (12).

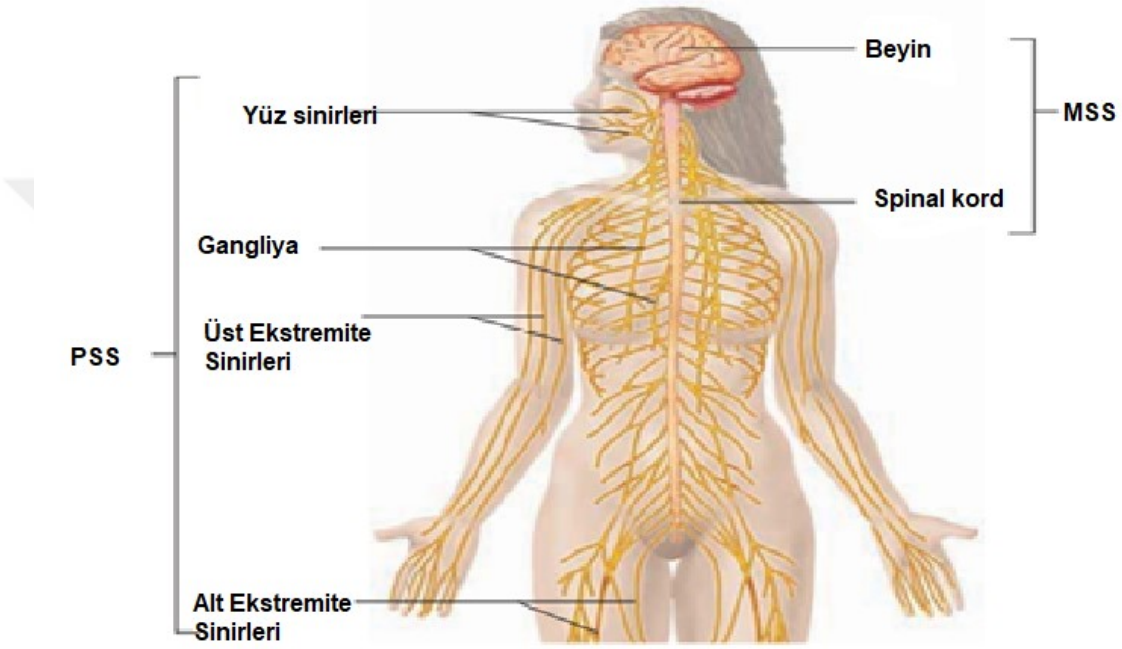
Periferik sinir yaralanmaları; Amerikan İç Savaşı sırasında nörolog S. Weir Mitchell tarafından ilk defa sistematik olarak incelenmiştir. Askeri bir ortamda, periferik sinir yaralanmalarının çoğu şarapnelden kaynaklanır (3).

Sinir onarımı ve rejenerasyon hakkındaki en önemli ilerlemeler son birkaç dekatta olsa da sinir onarımı ve rejenerasyonu ile ilgili yapılan çalışmaların tarihi M.S. 2.yüzyıllarda Galen'e kadar uzanmaktadır (13).

19. yüzyıl, periferik sinir hasarında görülen nöronal yanıtın anlaşılmasında önemli buluşlara tanıklık etmiştir. Ne yazık ki, bu buluşlar geniş çapta kabul görmemiştir ve fizyolojik olarak mantıksız birkaç sinir onarım prosedürü yirminci yüzyılın ilk on yıllarına kadar varlığını sürdürmüştür. Birinci Dünya Savaşı'ndaki cerrahi deneyim, bu sağlıksız tekniklerin çoğunu ortadan kaldırmış ve modern sinir onarımının temellerini atmıştır. 2. Dünya Savaşı'nda kazanılan cerrahi deneyim, sinir yaralanmalarında rasyonel bir sınıflandırma yapılmasına olanak sağlamış ve cerrahi müdahele için doğru zamanlama sürecini iyileştirmiştir (14).

2.2. Periferik Sinir Sistemi

Sinir sistemi; beyin, beyin sapı, serebellum ve spinal kordtan oluşan merkezi sinir sistemi (MSS) ve merkezi sinir sisteminden çıkan farklı sinirlerin meydana getirdiği periferik sinir sistemi (PSS) olarak ikiye ayrılır (15). (**Şekil 1**.) Periferik sinirler beyin sapından çıkan kraniyal sinirleri ve spinal sinirleri içerir (16).



Şekil 1. Sinir sistemi; MSS (Merkezi Sinir Sistemi), PSS (Periferik Sinir Sistemi) (17)

Periferik sinir sistemi üç tip hücreden oluşur: nöronal hücreler, glial hücreler ve stromal hücreler (18). Bütün periferik sinirler yapıca birbirine benzer olup sinir uyarılarının iletiminden sorumlu olan temel işlevsel birim nörondur. Nöronlar; uzunluğu bir metreye kadar ulaşabilen vücuttaki en uzun hücrelerdir ve normal şartlarda bölünme yetenekleri yoktur. Hasar sonrası rejenerasyon kabiliyetleri de oldukça sınırlıdır (19).

Periferik sinirler, spinal cord ve vücudun geri kalanı arasındaki sinyalleri iletir. Sinirler; motor, duyusal ve otonom nöronların çeşitli kombinasyonlarından oluşur (18).

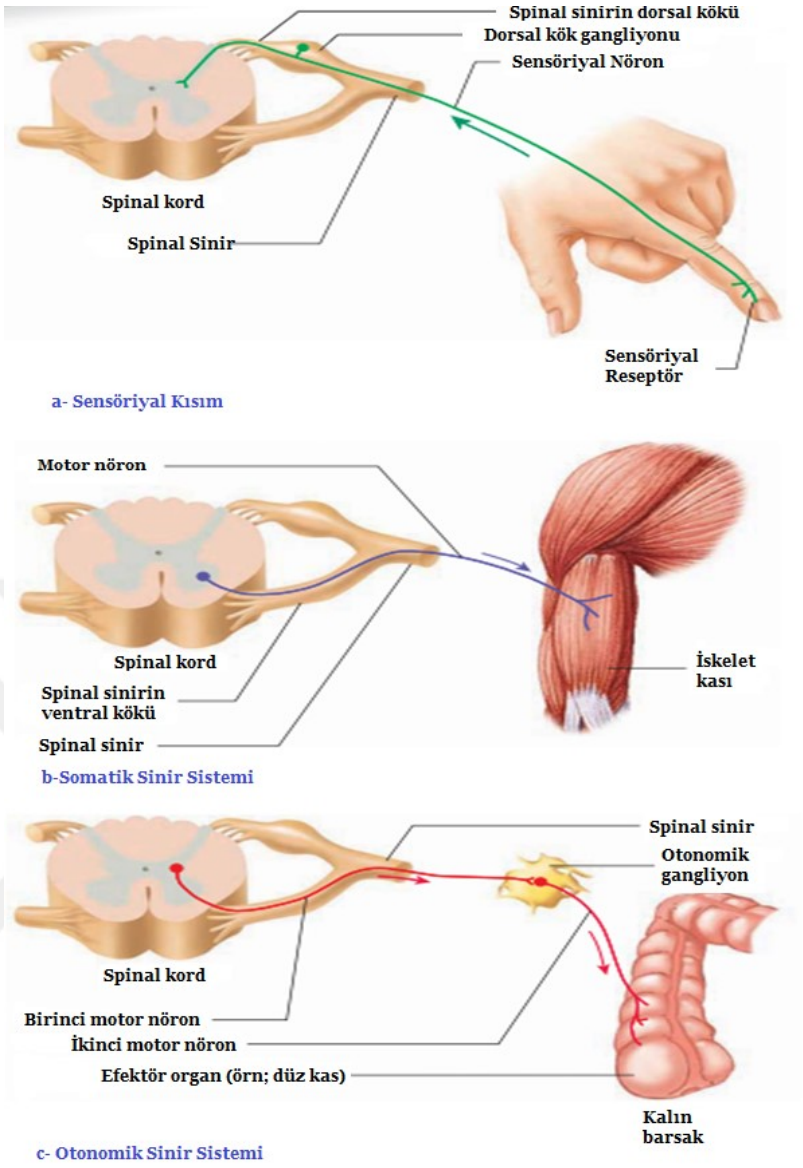
Periferik sinir sistemi iki alt gruptan oluşur:

1-Sensoriyal kısım ya da afferent kısım; vücuttaki duyusal reseptörlerden MSS'ye aksiyon potansiyeli adı verilen elektrik sinyallerini iletir. Duyusal nöronların hücre gövdeleri, omuriliğin yakınında, dorsal kök gangliyonları adı verilen gangliyonlarda veya kraniyal sinir gangliyonlarında bulunur (17). Afferent (duyusal) nöronlar, dendritleri aracılığıyla, Paccinian cisimcikleri gibi özelleşmiş hücre tiplerinden sinyalleri alırlar. Bu sinyaller, bir refleks yanıtı gerektiğinde beyne ve omurilikteki internöronlara duyusal bilgi sağlamak için merkezi sinir sistemine gönderilir (18).

Sensoriyal kısım ayrıca somatik ve visseral bölümlere ayrılabilir. Somatik sensoriyal kısım; derideki, kaslardaki, kemiklerdeki ve eklemlerdeki reseptörlerden gelen sinyalleri taşır. Visseral sensoriyal kısım; torasik ve abdominal boşluklardan gelen sinyalleri taşır (20).

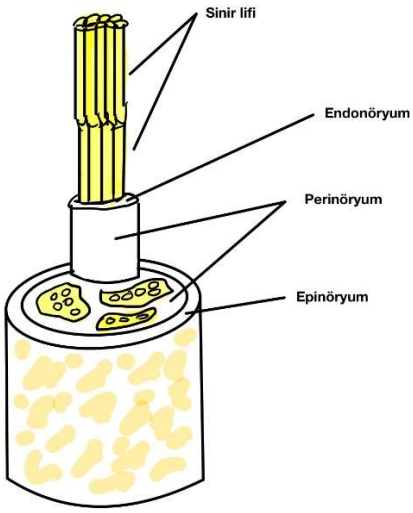
2-Motor kısım ya da efferent kısım; aksiyon potansiyelini MSS'den kas, tükrük bezi gibi hedef organlara iletir (17). Efferent nöronlar (motor ve otonomik), dendritleri aracılığıyla merkezi sinir sisteminden, esas olarak nörotransmitter asetilkolini kullanarak sinyaller alırlar (18).

Motor kısım ayrıca somatik ve visseral bölümlere ayrılabilir. Somatik motor kısım; sinyalleri iskelet kaslarına taşır. Otonom sinir sistemi olarak da bilinen visseral motor kısım; sinyalleri bezlere, kalp kasına ve düz kaslara taşır. Motor kısım ayrıca sempatik ve parasempatik olarak da ayrılabilir (20). (**Şekil 2.**)



Şekil 2. Periferik Sinir Sisteminin Bölümleri(17)

Bir nöron, bağ dokusu kılıfları ile birbirine bağlanmış çok sayıda sinir lifinden oluşur. Endonöryüm nörilemmaya bitişiktir ve sinire besin ve oksijen kaynağı olan kılcal damarları barındırır. Büyük sinirlerde, lifler fasiküller halinde demetlenir ve fibröz yapılı perinöryum ile sarılır. Sinirin tamamı fibröz yapılı epinöryumla sarılıdır(20). (**Şekil 3.**) Sinir kılıfını saran bağ dokusu; kolajen ve elastik liflerden, farklı miktarlarda yağ dokusundan, fibroblastlardan, kan ve lenf damarlarından oluşur (21).



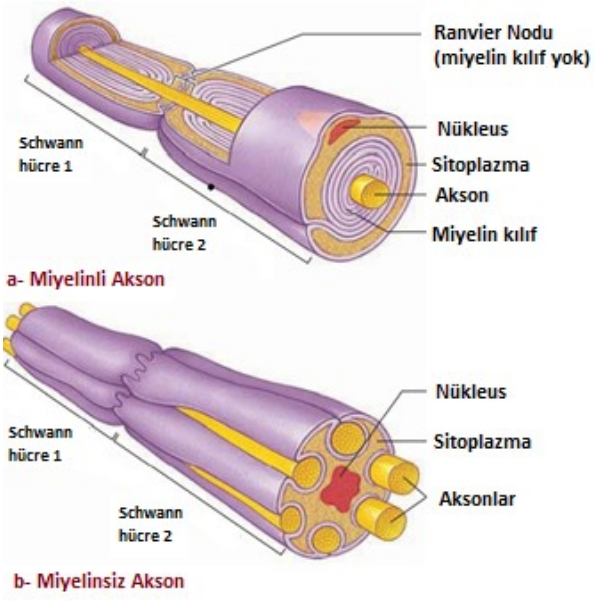
Şekil 3. Periferik Sinir Yapısı (22)

Bir ganglion, epinöryumla sarılmış bir nöron hücre gövdesi kümesidir. Ganglion, bir sinirin seyri boyunca bir şişlik olarak ortaya çıkar. Spinal sinirlerle ilişkili spinal ganglionlar veya posterior veya dorsal kök ganglionları, korda sinyal taşıyan duyusal sinir liflerinin tek kutuplu nöronlarını içerir (20).

Bir pleksus, geniş bir akson ağıdır ve bazı durumlarda, merkezi sinir sistemi dışında bulunan nöron hücre gövdeleridir (17).

Merkezi sinir sistemi ve periferik sinir sisteminde miyelinli ve miyelinsiz olarak iki tip sinir lifi bulunur. Miyelinli sinir lifleri miyelin kılıf ile çevrilidir. Miyelin nöronun bir parçası değildir, fakat destekleyici hücreler tarafından sentezlenir. Bu hücreler merkezi sinir sisteminde Oligodendrosit; perferik sinir sisteminde ise Schwann hücresi adını alır. Miyelin kılıf bölmelidir, sürekli olarak devam etmez ve Ranvier düğümü olarak adlandırılan düzenli aralıklarla kesintiye uğrar (22).

Miyelinsiz aksonlar, Schwann hücrelerinin veya oligodendrositlerin invajinasyonlarında bulunur. Gliyal hücrenin plazma membranı her bir aksonu çevreler ancak etrafını sarmalamaz. Böylece, her akson bir dizi Schwann hücresi ile çevrilidir ve her Schwann hücresi aynı anda birden fazla miyelinsiz aksonu çevreleyebilir (17). (**Şekil 4.**)



Şekil 4. Miyelinli ve miyelinsiz sinir liflerinin karşılaştırılması (17)

2.1.1. Periferik Sinir Sistemi Embriyolojisi

Sinir sistemi gelişiminde görülen ilk belirti, üçüncü haftada trilaminar embriyonun posterior kısmında nöral plak ve nöral oluğun ortaya çıkmasıdır. Notokord ve paraksiyal mezenkim, üst kısımdaki ektoderm tabakasının nöral plağa farklılaşmasına neden olur. Buradaki sinyal molekülleri; transforming büyüme faktörü β ailesi, Sonik hedgehog (SHH) ve kemik morfojenik proteinlerdir.

Nöral tüp hücreleri merkezi sinir sistemine, nöral krest hücreleri periferik sinir sistemine farklılaşır (23). Nöral krest ayrıca Schwann hücrelerine, adrenal medullanın kromaffin hücrelerine, iç kulak, kornea, odontoblastlar, melanoblastlar, faringeal arklar ve beyin ve omurilik meninkslerine farklılaşır (24).

2.2. Siyatik Sinir Anatomisi

Siyatik sinir common peroneal sinir ile tibial sinirin birleşmesinden oluşur. Tibial sinir, L4 ile S3 arasındaki ventral dalların ön bölümünden çıkar. Common peroneal sinir, ventral dalların L4 ile S2'deki posterior bölümünden çıkar. Siyatik sinir, pelvisten greater siyatik foramenlerden gluteal bölgeye geçer. Piriformis kasının altından gluteal bölgeye girer, arkada gluteus maksimus ve önde obturator internus

arasındaki kas düzleminde iner ve arka uyluğa girmek için tuber ischiadicumun lateralinden geçer. Arka uylukta adduktor magnus ile biceps femorisin uzun başı arasından geçer. Medialde biseps femoris ile lateralde semitendinosus ve semimembranosus arasındaki olukta iner. Siyatik sinir dizin arka kısmında popliteal fossaya iner ve burada tibial ve common peroneal sinirlere ayrılır (25).

Sıçan siyatik siniri, L4-L6 spinal segmentlerden orijin alır. Trokanterde tek fasiküllerdir; 5-7 mm distalde, sinir ikiye ve sonra dört fasiküle ayrılır. Tibial kısım; tibial ve sural sinirlere ayrılır. Peroneal kısım; peroneal sinir ve kutanöz dalı verir. Kutanöz dal lateral hamstring kası içinden geçer ve baldırın proksimolateralini innerve eder (26).

2.3. Periferik Sinir Yaralanması

Periferik sinir yaralanmaları, ciddiyetine ve yaralanmanın görüldüğü sinire bağlı olarak geniş bir yelpazeye sahip semptomlarla görülen yaygın bir durumdur. Yaralanma ve rejenerasyon mekanizmaları hakkında çok fazla bilgi olmasına rağmen, tam fonksiyonel iyileşmeyi sağlayan güvenilir tedaviler azdır (18).

Periferik sinir hasarı, akson devamlılığının bozulmasına, lezyon distalindeki sinir liflerinin dejenerasyonuna ve sonucunda ölümüne bağlı olarak sinirin uyardığı vücut kısmında motor, duyusal ve otonomik fonksiyonların kısmen veya tamamen kaybı ile sonuçlanır. Periferik sinir sistemi yaralanmaları, duyusal ve motor fonksiyonlarda kalıcı olarak bozulmaya bağlı önemli fonksiyonel kayıplara ve yaşam kalitesinde düşmeye neden olabilir. Nöropatik ağrı, uzun süreli sağlık bakım ihtiyacı ve hastalık süresi gibi sekonder problemlere neden olabilir (27).

Periferik sinirlerin travmatik yaralanması, dünya çapında önemli ölçüde sakatlığa neden olur (28). Travma merkezlerine başvuran hastaların yaklaşık %2-3'ünde periferik sinir yaralanması olduğu ve pleksus ve kök yaralanmaları da dahil edildiğinde bu oranın daha yüksek olduğu tahmin edilmektedir (29). Periferik sinir yaralanmaları genellikle motorlu taşıt kazalarından kaynaklanan travmalardan ve daha az sıklıkla delici travma, düşme ve endüstriyel kazalardan kaynaklanır (28).

Yaralanma mekanizmasına bağlı olarak periferik sinir yaralanmaları künt ya da keskin olabilir, sinirler kesilebilir ya da yırtılabilir, yer değiştirebilir, kontüze olabilir, gerilebilir veya kısmen bölünebilir. Bu durumlar nöromalara ya da sürekli lezyonlara yol açabilir (29).

Üst ekstremitelerde en sık yaralanan sinir radial sinirdir, bunu median ve ulnar sinirler takip eder. Alt ekstremitelerde en sık yaralanan sinir siyatik sinirdir, bunu peroneal ve tibial sinirler takip eder (30).

Genel olarak, gerilmeye bağlı yaralanmalar, özellikle motorlu araç kazalarında en sık görülen sinir travması türüdür. Cam, bıçak, fan, testere bıçağı, oto metal veya uzun kemik kırıkları gibi yaralanmalar ciddi sinir yaralanmalarının yaklaşık %30'unu oluşturur. Diğer bir yaygın yaralanma mekanizması, iskeminin yanı sıra mekanik deformasyona da neden olabilen kompresyondur (3).

Gerilme-çekilme tipi yaralanmalar en yaygın tiptir. Periferik sinirler, kollajen yapıdaki endonöryum nedeniyle doğal olarak elastiktir, ancak traksiyon kuvvetleri sinirin gerilme kapasitesini aştığında yaralanma meydana gelir. Uygulanan kuvvet yeterince büyükse, brakiyal pleksus avulsiyonunda olduğu gibi devamlılık kaybı meydana gelebilir ancak çoğu zaman sinirin devamlılığı korunur. Bu tip yaralanmalar, izole olarak (örneğin, Erb palsi ve doğumla ilgili benzer brakiyal pleksus yaralanmalarında) veya sinirlerin ve kemiğin yakın olduğu noktalarda meydana gelen ekstremite kırıkları ile görülebilir (örneğin, humerus kırığıyla birlikte görülen radiyal sinir yaralanması) (6, 31).

Keskin nesnelerin (örneğin, bıçak) neden olduğu laserasyon yaralanmaları, ikinci en yaygın tiptir (31). Tam kat kesiler görülse de çoğunlukla sinir dokusunun devamlılığı korunur (6).

Kompresyon tipi yaralanmalar üçüncü yaygın nedendir (6). Cumartesi gecesi paralizisinde görülen radiyal sinir yaralanması ve tuzak nöropatilerinde bu tip yaralanma görülür. Sinir bütünlüğü korunur, kesilme ya da kopma görülmez. Buna rağmen motor ve duyusal sinir kaybı görülebilir. Bu durumun patofizyolojisi tam

olarak net olmasa da motor kompresyon ve iskeminin neden olabileceği düşünülmektedir (6, 31).

2.3.1. Periferik Sinir Yaralanmalarının Sınıflandırılması

2. Dünya Savaşı'ndan önce, sinir yaralanmalarını tanımlamak için çeşitli terimler kullanılmıştır. 1943'te Seddon, sinir lif yaralanması temeline dayanan üç adet sınıflandırma yapmıştır. Sınıflandırmasında üç orijinal terim olan nöropraksi, aksonotmezis ve nörotmezis geniş çapta kabul görmüştür. Daha sonra, Sunderland beş derece yaralanmaya dayanan bir sınıflandırma önermiştir. Her iki sistem de hasar derecesini klinik semptomatoloji ile ilişkilendirmeye çalışır (32). Bununla birlikte, sinir hasarı bir sürekliliktir ve bir derece ile diğeri arasında net bir ayrım yapabilmek çoğu zaman mümkün değildir (32).

2.3.1.1. Seddon Sınıflaması

Nöropraksi; sinir dokusunda hem motor hem de duyusal işlevlerde bozulmanın olduğu hafif bir yaralanma anlamına gelir. Miyelin kılıfında geçici bir kayıp olurken akson kaybı yoktur. Bu demiyelinizasyon nedeniyle, sinir segmenti boyunca impuls iletiminde bozulma vardır (30). Nöroprakside akson somadan ayrılmadığı için Wallerian dejenerasyon oluşmaz (33). Bu tip sinir hasarı en sık tuzak nöropatilerde veya basınç paralizinde görülür. Genellikle günler ya da haftalar içinde tam iyileşme görüldüğünden prognozu iyidir. İyileşmenin kaynağı akson remiyelinizasyonudur (30).

Nöroprakside etiyoloji birçok nedene bağlı olabilir: Kemik kırıkları, anestezi altında yanlış pozisyon verilmesi, omuz çıkığı, tiroidektomi, yüksek güç uygulanan sporlar, rejyonel anestezi uygulamalarında hasarlanma, biseps tendon tamiri, ön çapraz bağ tamiri gibi (34).

Aksonotmeziste; akson yapısı zarar görür, bununla birlikte, endonöryum, perinöryum ve epinöryumu oluşturan bağ dokusu kısmen veya tamamen sağlamdır. Sinir rejenerasyonunun gerçekleşebileceği endonöral tüpler vardır. Bu tip sinir

yaralanmaları ezilme ve gerilme yaralanmalarında görülür (30, 35). Wallerian dejenerasyon, periferik sinir yaralanmasından 24-36 saat sonra yaralanma bölgesinin distalindeki akson güdüğünde meydana gelir (33).

Nörotmezis, en şiddetli yaralanma şeklidir. Akson, miyelin kılıf ve bağ dokusu elemanları zarar görür (30). Yaralanmadan sonra sırasıyla motor, propriyosepsiyon, dokunma, sıcaklık, ağrı ve sempatik kayıp görülür (35). Bu tip sinir yaralanması, büyük travma, kesici alet yaralanmaları, traksiyon veya avulsiyon yaralanmaları ve zararlı ilaçların enjeksiyonundan sonra görülür. İyileşme ve reinnervasyon için cerrahi müdahale gereklidir. Cerrahi müdahale olmadan spontan iyileşme görülme olasılığı düşüktür (30, 36).

2.3.1.2. Sunderland Sınıflaması

Seddon sınıflamasından sonra 1951'de Sunderland farklı olarak periferik sinir yaralanmalarını beş dereceye ayırmıştır (37). Birinci derece yaralanma, Seddon'un nöropraksi sınıflamasına karşılık gelir, prognoz iyidir. İkinci, üçüncü ve dördüncü derece yaralanma, sırasıyla endonöryum, perinöryum ve epinöryumun bozulmasıyla birlikte aksonun (Seddon aksonetmezisi) kesilmesini ifade eder. Prognoz daha kötüdür. Beşinci derece yaralanma, Seddon'un nörotmezisine karşılık gelir (30).

Grade 1: Birinci derece yaralanmada stroma tamamen sağlamdır, iletim bloğu mevcuttur(28). Wallerian dejenerasyonu yoktur ve iletim bloğu reversibledir (38).

Grade 2: Sinir liflerinde endonöral kılıfının devamlılığı korunur. Bununla birlikte, lezyonun distalinde Wallerian dejenerasyonu meydana gelir. Böylece perifer ile aksonal devamlılık kaybolur. Yaralanmaya bağlı bozulan akson endonöral tüpler boyunca rejenerasyona uğrar (39).

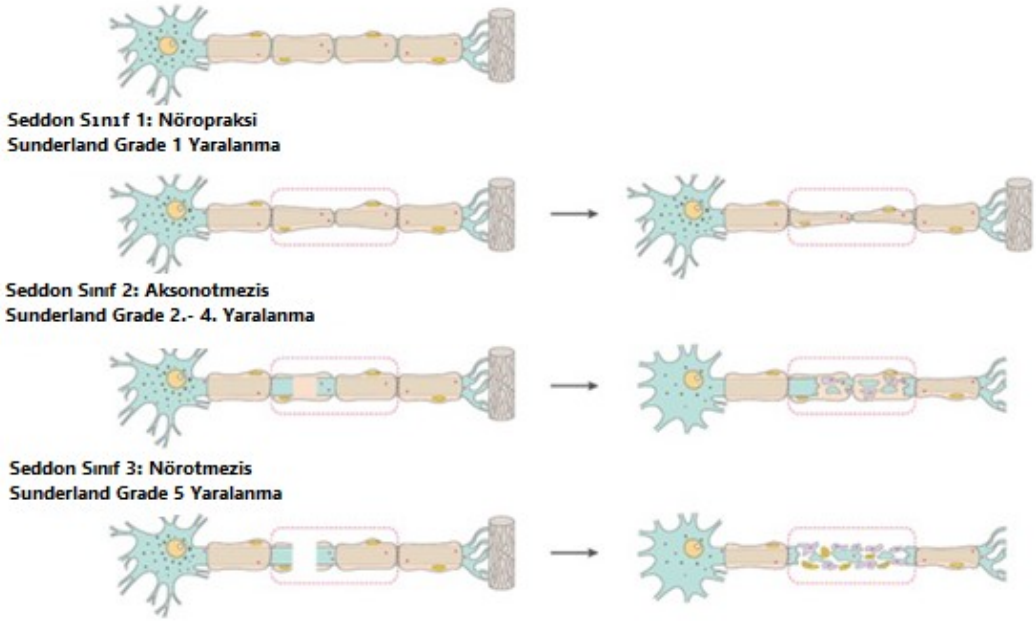
Grade 3: Üçüncü derece yaralanmada, akson ve endonöral tüplerin devamlılığı bozulmuştur ancak çevreleyen perinöryum sağlamdır, WD vardır (28). Daha ciddi yaralanmalarda kanama, ödem, iskemi, vasküler staz gibi durumlarda ortaya çıkan

interfasiküler fibrozis, aksonal rejenerasyonun oluşmasını kısıtlar. İyileşme daha uzun zaman alır ve bazen tam iyileşme olmayabilir (38).

Grade 4: Akson, endonöral tüp ve perinöryumun devamlılığı bozulmuştur. Sinir fasikülleri kesilmiştir, sinir gövdesinin devamlılığı sadece çevreleyen epinöryum tarafından sağlanır. Traksiyon yaralanmaları genelde bu tip hasara neden olur. Cerrahi müdahale olmadan prognoz genellikle kötüdür (28). Fasiküler devamlılık yoktur ve fokal olarak genişlemiş sinirde heterojen sinyal varlığının olması grade 4 yaralanmayı, fasiküler devamlılığın korunduğu ve homojen sinyalin olduğu grade 3 yaralanmadan ayırt etmenin anahtarıdır (40).

Grade 5: Sinir gövdesinin tamamının devamlılığı bozulmuştur. Motor, duyusal ve sempatik fonksiyonların tamamen kaybı söz konusudur (38). Nöroma oluşumu vardır. Tinel işareti, yaralanma seviyesinin ötesine geçemez ve kas birimi potansiyeli gözlenmez (40). Aşırı gerilimi önlemek için, cerrahi müdahale için nörorafi yerine sinir grefti implantasyonu gerektirir (33). (**Şekil 5, Tablo 1**)

Grade 6: Dellon ve MacKinnon yakın zamanda, fasikül başına yaralanma derecelerinin birkaçını birleştiren ve muhtemelen klinik duruma daha uygun olan 6. derece bir sinir yaralanmasını tanımlamaktadır (41). Bu sınıflama hem akson kaybı hem de bazı liflerde meydana gelen iletim bloğu ile karışık bir lezyondur. Bu tip lezyon oldukça yaygındır ve saf akson kaybı lezyonlarından ayırmak için elektrodiyagnostik veri toplama ve analiz gerektirir (28). (**Tablo 2**)



Şekil 5. Periferik Sinir Hasarı Sınıflandırması (33)

Tablo 1. Seddon ve Sunderland Sınıflaması (18)

Seddon	Sunderland	Sinir Yaralanması
Nöropraksi	Grade 1	Fokal segmental demiyelinasyon
Aksonotmezis	Grade 2	Endonöryumun sağlam olduğu akson yaralanması
Aksonotmezis	Grade 3	Perinöryumun sağlam olduğu akson ve endonöryum yaralanması
Aksonotmezis	Grade 4	Epinöryumun sağlam olduğu akson, endonöryum ve perinöryum yaralanması
Nörotmezis	Grade 5	Total sinir kesisi
	Grade 6 (MacKinnon&Dellon)	Sinir boyunca karışık yaralanma seviyeleri

Tablo 2. Sinir hasarı sınıflandırması, Klinik Bulguları, Prognozu ve Tedavisi (40)

Sinir yaralanma derecesi	Miyelin	Akson	Endonöryum	Perinöryum	Epinöryum	Tinel işareti	İyileşme potansiyeli	İyileşme Hızı	Cerrahi İşlem
1-Nöropraski	+ -					Hayır	Tam	12 haftaya kadar	Hayır
2- Aksonotmezis	Evet	Evet	Hayır	Hayır	Hayır	Evet	Tam	1 mm/gün	Hayır
3- Aksonotmezis	Evet	Evet	Evet	Hayır	Hayır	Evet	Genellikle yavaş ve eksik	1 mm/gün	Hayır ya da sadece nöroliz
4- Aksonotmezis	Evet	Evet	Evet	Evet	Hayır	Evet ama ilerleme yok	Zayıf	Zayıf	Sinir onarımı, greft ya da transfer
5-Nörotmezis	Evet	Evet	Evet	Evet	Evet	Evet ama ilerleme yok	Yok	Yok	Sinir onarımı, greft ya da transfer
6-Karışık hasar (1-5)	Sinirin enine kesiti boyunca yukarıdakilerin değişken kombinasyonu					Bazı fasikül-lerde	Değişken olabilir	Hasara bağlı değişken	Nöroliz, sinir onarımı, greft ya da transfer

2.4. Periferik Sinir Yaralanması Sonrası Dejenerasyon ve Rejenerasyon

Periferik sinir yaralanmalarından sonra, hasarlanmış aksonların fonksiyonel bağlantıları yeniden oluşturma ve iyileştirme yeteneği, deneğin yaşına, etkilenen sinir gövdesine, lezyonun yerine ve tipine, cerrahi onarımın tipine, onarım sürecindeki gecikmeye ve aksonların yeniden büyümesi için gereken mesafeye bağlıdır (27).

Nöropraksiye karşılık gelen 1. derece yaralanmalar genellikle sinir sıkışma sendromlarını temsil eder. Tüm bağ dokuların ve aksonların devamlılığı korunduğundan bası kaynağı ortadan kalkarsa rejenerasyon kendiliğinden gerçekleşir. 2. derece yaralanmalar genellikle ezilme sonrası görülür ve aksonotmezise karşılık gelir. Bu durumlarda nöral bağ dokuları korunur ancak aksonal devamlılık bozulur ve demiyelinizasyon meydana gelir. Sinir devamlılığı korunduğu sürece cerrahi rekonstrüksiyona gerek kalmaz. Nörotmezis tipi yaralanmalarda (2., 3. ve 4. derece)

sinir devamlılığının bozulmasına bağlı olarak duyu ve motor fonksiyon kaybı görülür. Cerrahi onarım olmadan bu sinirler kendiliğinden yenilenemez ve nöroma oluşumu görülür (1).

Sinir liflerinin rejenerasyonu meydana gelmeden önce, bir dizi dejeneratif süreç gerçekleşir. Bunların çoğu rejenerasyon sürecinin başlangıç aşamasını oluşturur. Rejenerasyonun başarısı, ilk yaralanmanın ciddiyetine ve sonuçta ortaya çıkan dejeneratif değişikliklere bağlıdır (6).

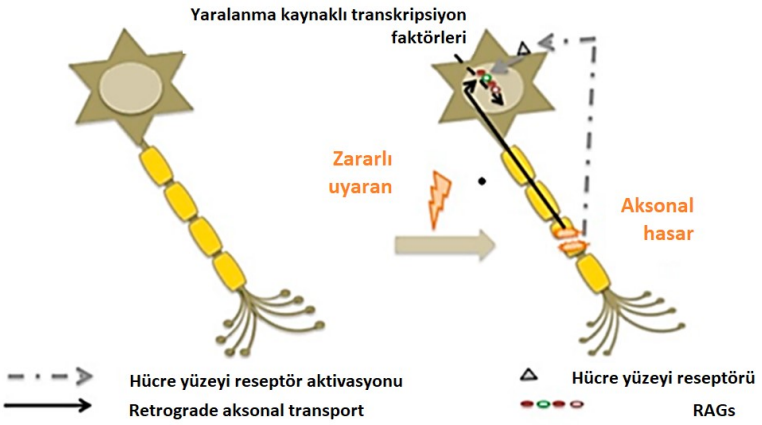
Sinir yaralanması sonrası sinir gövdesinde, karakteristik yapısal ve fonksiyonel değişiklikler meydana gelir. Sinir hücre gövdesinin hacminde artış, nükleusun merkezden perifere doğru yer değiştirmesi ve sitoplazma yapısında değişiklikler (kromatoliz) görülür. Hücre gövdesinde görülen reaksiyon lezyonun yakınlığına göre değişebilir, proksimal lezyonlar bazen hücre ölümüne yol açar. Hücre içi değişiklikler, yaralanmadan sonraki ikinci ve üçüncü haftada maksimum seviyeye ulaşır (42).

Yaralanmaya bağlı dejenerasyonun başlaması için gerekli mekanizmalar hasar görmüş akson ile ilişkilidir. İşlemi başlatmak için hücre dışı ve hücre içi depolardan aksoplazmaya kalsiyum girişi gereklidir. Kalsiyum akışı, hücre iskeleti yıkımı ve akson dejenerasyonu için gerekli bir proteaz olan kalpaini aktive eder. Aksonun ubikuitin-proteazom sisteminin aktivasyonu da bu dejeneratif süreçlerde yer almaktadır (43). Aksonal dejenerasyon hızı, aksonları düşük hücre dışı Ca konsantrasyonlarına maruz bırakarak ve yaralanmadan sonraki 12 saat içinde soğutarak deneysel olarak yavaşlatılmıştır (44).

48 saat içinde, denerve Schwann hücreleri, miyelinle ilişkili proteinleri kodlayan genlerin ekspresyonunu down-regüle eder, örn; MBP (miyelin bazik protein), P0 (miyelin protein sıfır) ve PMP22 (periferik miyelin proteini 22) ve connexin 32, E cadherin, caveolin-1 gibi proteinler (44).

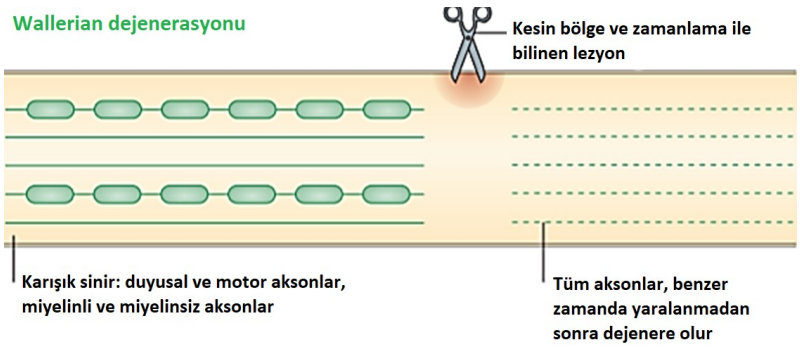
Periferik sinir hasarı oluştuğunda hücre gövdesinde rejeneratif ilişkili genlerin (RAG'ler) up-regülasyonu meydana gelir. Buna hücre gövdesi yanıtı adı verilir. (**Şekil 6.**) Proksimal uçta, rejenerasyon görülen aksonun ilerlemesi için temel öneme sahip

olan bir büyüme konisi (GC) ortaya çıkar. Distal uçta, WD adı verilen bir süreç meydana gelir. Bu süreç, istenmeyen kalıntıların temizlenmesine ve rejenerasyonun yolunun açılmasına yol açan bir dizi olayı içerir (45).



Şekil 6. Periferik Sinir Hasarında Meydana Gelen Olaylar (45)

Sinir liflerinde, bağ dokusu kılıflarını ve SH içeren bazal lamina tüplerini sağlam kalarak WD meydana gelir. Devam eden aksonal transport, distal güdüğü proksimo-distal yönde iki güne kadar sürdürür ve aksiyon potansiyellerini iletme kapasitesinin devam etmesine izin verir (5). WD' u, belirli bir bölgede ve zamanda aksonal hasarın aynı anda tüm aksonları etkilediği bir süreçtir (46). (**Şekil 7.**)



Şekil 7. Wallerian Dejenerasyonu (46)

Periferik sinir sistemindeki ve MSS'deki Wallerian dejenerasyonu, aksonal yıkımın miyelin dejenerasyonundan önce gelmesi açısından benzerdir. Ancak bununla birlikte birçok farklılıklar bulunmaktadır. MSS'deki dejenerasyon periferik sinir sistemine göre oldukça yavaştır. PSS'de miyelin yıkımı 24-48 saat sonra başlar. Kılıf,

genellikle residüel aksoplazma içeren dikdörtgen "elipsoidler" (veya"sindirim odaları") halinde parçalanır. Elipsoidin bir ucu Ranvier düğümünün yakınında, diğeri internodun ortasında bulunur (47).

Dejenerasyon görülen hasarlı sinir ucu, büyük ölçüde Schwann hücrelerinin proliferasyonu nedeniyle hiperselüler hale gelir. Tüm sinirsel bileşenler gittikten çok sonra, von Büngner olarak adlandırılan bir grup Schwann hücresi ve kollajen kalır. Bu yapı, yaralanmadan sonra PSS'nin etkileyici rejenerasyonu için gerekli olan morfolojik alt tabakayı oluşturur (47). Otoradyografik teknikler kullanılarak, Schwann hücre çoğalmasının en yüksek değerlerine aksonal hasardan 3 gün sonra ulaşıldığı gösterilmiştir. Yaralanmadan sonra yaklaşık 2 hafta boyunca hücre çoğalması azalarak devam etmektedir. Ayrıca distal segmentin kollajen içeriğinde progresif bir artış vardır ve bu da endonöral tüplerin boyutunda azalmaya neden olur (42).

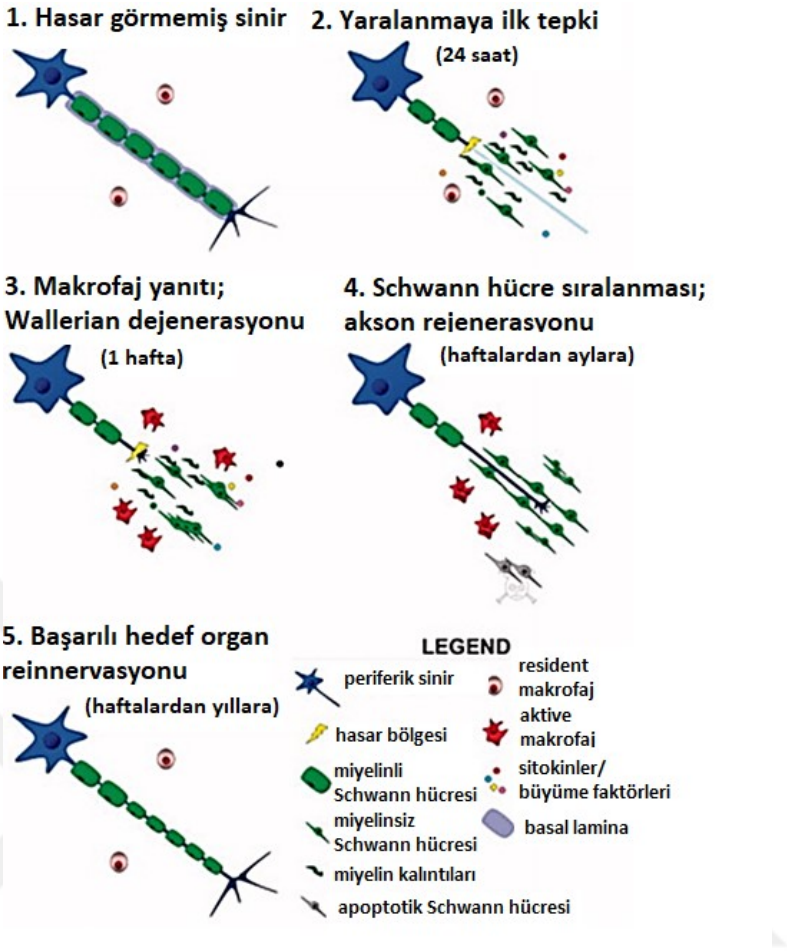
Endonöral mast hücreleri de bu süreçte önemli bir rol oynar ve yaralanmadan sonraki ilk 2 hafta içinde belirgin şekilde çoğalır. Kapiller geçirgenliği arttıran ve makrofaj göçünü kolaylaştıran histamin ve serotonin salgılarlar. İlk aşamalarda, endonöral tüpler travmaya tepki olarak şişer, ancak ilk 2 haftadan sonra çapları küçülür. 5 ile 8 haftaya kadar, dejeneratif süreç genellikle tamamlanır ve endonöral kılıf içindeki Schwann hücrelerinden oluşan sinir lifi kalıntıları kalır (6).

Yaralanmanın meydana geldiği bir periferik sinirde, kalıcı olan ve infiltre olan makrofajlar olmak üzere iki makrofaj popülasyonu vardır. Normal bir sinirde endonöryal hücre popülasyonunun yaklaşık %4'ünü oluşturan kalıcı olan endonöral makrofajlar, yaralanmaya son derece hızlı yanıt verir. Bunlara, hematojen-derive osteopontin-negatif, CCR2-pozitif (kemokinel (c-c motifi) reseptör 2) makrofajlar katılır ve bu makrofajlar, geçici olarak sızdıran kan-sinir bariyerini geçerek yaralanmadan üç ile dört gün sonra endonöryuma akar. Diğer makrofajlar, denerve Schwann hücreleri tarafından eksprese edilen monosit kemotaktik protein-1 dahil olmak üzere lokal olarak üretilen kemokinler tarafından çekilir ve nötrofilden bağımsız bir yolla aktive edilir. Makrofajlar ayrıca lipitleri aksonal ve miyelin kalıntılarından temizleyen ve rejenerasyon sırasında Schwann hücrelerine yeniden kullanım için ileten ApoE (apolipoprotein E) salgılar (44, 48).

Hayvan deneyleri, distal segmentlerdeki büyüme oranının, transeksiyondan (nörotmezis) sonra günde 2-3.5 mm ve ezilmeden (aksonotmezis) sonra günde 3.045 mm olduğunu göstermiştir. İnsanda aksonal büyüme lineer değildir ve distal kısımlarda giderek azalan rejenerasyon oranı vardır. Ortalama büyüme hızının günde en fazla 1-2 mm olduğu tahmin edilmektedir (42).

2.4.1. Sinir Yaralanmasında Rejenerasyon

Sinir rejenerasyonunun ve hedeflerin fonksiyonel olarak yeniden innervasyonunun başarısı, ilk olarak, aksotomize edilmiş nöronların hayatta kalma ve rejeneratif bir fenotipe doğru kayma kapasitesine bağlıdır (27). PSS, MSS ile karşılaştırıldığında büyük bir rejenerasyon potansiyeline sahiptir. Aksonlar ezilme tipi yaralanma ile ayrıldığında, lezyon bölgesinin distalindeki aksonlar dejenere olur, aksonların miyelin kılıfı bozulur ve makrofajlar ve SH'ler, WD olarak bilinen artıkları uzaklaştırır. Sonuç olarak SH'i farklılaşır, çoğalan aksonlar için bir kılavuz substrat oluşturmak üzere çoğalır ve aksonların etrafında miyelin oluşturmaya başlar (49). (**Şekil 8.**)



Şekil 8. Periferik Sinir Yaralanmasından sonra Wallerian Dejenerasyonunun ve Akson Rejenerasyonunun İlerlemesi (43)

Hafif yaralanmalarda rejenerasyon ve onarım hemen başlar. Nöropraktik yaralanmalarda remiyelinizasyon oldukça hızlı bir şekilde meydana gelebilir. Daha ciddi yaralanmalarda, ilk olarak şok evresi görülür ve ardından rejenerasyon ve onarım aşamaları aylarca devam eder (3).

Onarım üç mekanizma ile gerçekleşebilir: remiyelinizasyon, korunmuş aksonlardan distalde kollateral filizlenme ve yaralanma bölgesinden rejenerasyon. Kollateral filizlenmeler kısmi sinir yaralanmalarında yeniden innervasyon sağlayabilir ve hayatta kalan çok sayıda akson olduğunda çok etkili olabilirler. Aksonların %20-30'undan daha azını içeren lezyonlarda, iyileşme ağırlıklı olarak hayatta kalan aksonlardan kollateral filizlenme ile olur ve 2-6 ay içinde gerçekleşir. Aksonların %90'ından fazlası yaralandığında, birincil onarım mekanizması rejenerasyondur. Proksimal segmentteki rejenerasyonun başarısı, büyük ölçüde yaralanma bölgesine

olan mesafeye bağlıdır. İyi motor iyileşme meydana gelse bile, özellikle propriosepsiyondaki duyusal bozukluklar, fonksiyonel sonucu bozabilir (3).

Dejenerasyon ve rejenerasyon süreçlerinin düzenli bir şekilde ilerlemesini sağlamak, gelişmiş bir hücresel iletişim sistemi gerektirir (6). SH'leri, yüzey hücre adezyon moleküllerinin sentezini artırarak ve laminin ve fibronektin gibi hücre dışı matris proteinlerini içeren bazal membranı uyararak rejenerasyonu teşvik etmede vazgeçilmez bir rol oynar (3). Yaralanmadan 2 ile 3 gün sonra, reaktif SH'leri tarafından salgılanan monosit kemoatraktan protein 1, lösemi inhibitör faktör (LIF) ve interlökin (IL-1), tümör nekrozis faktör-α (TNF-α) gibi sitokinler makrofajların dejenerasyon görülen sinire infiltre olmasını sağlar (27, 33). Schwann hücreleri ayrıca nöronun hayatta kalmasını ve aksonun uzamasını teşvik etmek için sinir büyüme faktörü (NGF), beyin-derive nörotrofik faktör (BDNF) ve glial hücre dizisi-derive nörotrofik faktör (GDNF) dahil olmak üzere bir grup nörotrofik faktör salgılar (33). IL-6 ve LIF gibi sitokinler, makrofajları çekmeye ek olarak, aksonal rejenerasyonu teşvik etmek için doğrudan nöronları etkileyebilir. Ayrıca distal sinirin vaskülarizasyonunu da teşvik ederler (50).

Başlangıçta mikrobiyal patojenleri tespit etme ve hücreler içinde bir inflamatuar yanıtı aktive etme yetenekleriyle tanımlanan toll-benzeri reseptörler (TLR), hücre dışı ortamda normalde bulunmayan endojen ligandların bağlanması yoluyla doku hasarının tanınmasıyla ilişkilendirilmiştir. (örn; ısı şok proteinleri (HSPs), mRNA, bozulmuş hücre dışı matriks (ECM) bileşenleri). Schwann hücreleri, çeşitli TLR'leri eksprese eder: TLR3, TLR4 ve TLR7, uyarılmamış hücrelerde yapısal olarak eksprese edilir ve aksotomiden sonra TLR1 up-regüle olur. TLR'lerin ekspresyon paterni, Schwann hücrelerinin PSS'de sentinel bir rol oynadığını gösterir (43).

Sinir büyüme faktörü (NGF), tanımlanan ilk nörotrofik moleküldür ve en iyi karakterize edileni olmaya devam etmektedir. Normal durumda sinir hücresinin hayatta kalması ve bakımı ile ilgilidir ve sinir onarım sürecinin de önemli bir bileşeni gibi görünmektedir (6). NGF'nin sağlıklı sinirlerde salınımı azdır, ancak sinir hasarı sırasında Schwann hücreleri tarafından up-regüle olur. NGF, SH'lerinin büyümesini

ve çoğalmasını destekler, ayrıca büyüyen aksona trofizm sağlamak için Büngner bantlarının reseptörlerinde de bulunur (18).

NGF'nin nöral hayatta kalma, gelişme, fonksiyon ve periferik sinir onarımında nöroprotektif ve nörotrofik etkiler gösterdiği gösterilmiştir (51). Son on yılda yapılan araştırmaların büyük bir kısmı, ekzojen nörotrofik faktörlerin (NTF'ler) yaralanmış sinirin rejenere olan mikroçevresine uygulanmasına odaklanmıştır. NGF, iki adet tip-1 hücre yüzeyi proteini aracılığıyla salgılanmış bir proteindir: 1- tropomiyozin reseptör kinaz (trkA) ve 2- hücre ölümünü teşvik eden TNF reseptör ailesinin bir üyesi olan p75 (52).

NGF gibi faktörler, periferik sinir hedef organlarından salınır ve retrograd aksonal taşıma yoluyla sinir hücresi gövdesine aktarılır. Sinir hasarından hemen sonra meydana gelen aksonal hasarlanma sonucu hücre gövdesine ulaşan NGF ve diğer trofik faktörlerin azalması, onarım sürecini tetiklemek için gereken moleküler sinyal olabilir. Yapılan deneysel bir çalışmada, aksotomiyi takiben nöronlara NGF uygulanmış ve bunun kromatolizde görülen hücre gövdesi değişikliklerini tersine çevirdiği görülmüştür. Yaralanmadan hemen sonra, NGF ve NGF haberci RNA miktarları, büyük ölçüde artar. Makrofajların, IL-1 salınımı yoluyla NGF üretimini uyardığı düşünülmektedir. Bu da makrofajların hem fagositoz hem de rejenerasyon ile ilgili olduğunu düşündürmektedir (6).

Yaralanmanın ardından, hasarı kontrol altına almak ve fizyolojik süreçleri stabilize etmek için bir onarım kaskadı tetiklenir. Yaralı yapı, öncelikle fibrotik bir kaskad başlatarak iskeleler oluşturur ve mekanik stabiliteyi yeniden kazanır. Periferik yaralanmalarda, ince bir aksonal filizlenme dengesi ve yarayı stabilize etmek için skar oluşumu görülür. Akut bir doku yaralanmasını takiben, toplanan trombositler ve diğer hemostatik ajanların, lokal doku travmasına yanıt olarak sitokin salgılaması sonucu pıhtılaşma kaskadı aktive olur (37).

Transforming Büyüme Faktörü β (TGF-β), hücre çoğalmasını ve migrasyonunu, farklılaşmasını, ECM üretimini ve bağışıklık modülasyonunu düzenleyerek yara iyileşmesi üzerinde pleiotropik etkileri olan bir büyüme faktörüdür.

Üç tip TGF-β izoformu vardır (TGF-β1, 2 ve 3); bunlar daha büyük TGF-β süper ailesinin bir parçasıdır ve önemli oranda homoloji gösterirler (%60 ile %80 arasında) (53). Yara iyileşmesi ve fibroz için önemli bir faktör olan TGF-beta'nın, nötrofiller, monositler ve fibroblastlar dahil olmak üzere ani hasar kontrolünden sorumlu hücreleri çekmede önemli bir rol oynadığı gözlemlenmiştir (37). Plateletler asıl depolama yeridir ve yaralanmaya akut yanıt sırasında TGF-β1'i serbest bırakır; yaralanmadan sonraki bu ani salınım, bu hücrelerin kemotaksisinde kritik bir rol oynar (53). TGF-β, yara iyileşmesinde bir dizi süreçte yer alır: inflamasyon, anjiyogenezin uyarılması, fibroblast proliferasyonu, kollajen sentezi ve yeni ekstraselüler matriksin birikmesi ve yeniden şekillenmesi (54).

Skar oluşumu, doku yaralanmasını takiben onarım sürecinin normal bir aşaması olsa da sinir hasarına yanıt olarak oluşan aşırı perinöral fibrozis, normal aksonal rejenerasyonu engeller ve bozar (55).

Siliyer nörotrofik faktör (CNTF), IL-6 ailesinden bir nörotrofindir ve nöronlar üzerinde önemli nöroprotektif etkilere sahiptir (56). Başlangıçta izole nöronlar için bir hayatta kalma faktörü olarak tanımlanan sitokin siliyer nörotrofik faktör; oligodendrositlerin farklılaşmasını, olgunlaşmasını ve hayatta kalmasını destekler (57). Çalışmalar, CNTF'nin duyusal nöronların, motor nöronların, pregangliyonik sempatik omurilik nöronlarının ve hipokampal nöronların hayatta kalmasını da artırabildiğini ortaya koymuştur. Nöronal hayatta kalma yeteneklerine ek olarak CNTF, proliferasyonu inhibe edebilir, sempatik gangliyonlarda nöronal prekürsörlerin kolinerjik özelliklerini arttırır, matür sempatik nöronların kolinerjik farklılaşmasını etkiler ve O-2A glial progenitör hücrelerinin astrositik farklılaşmasına neden olur(58). CNTF, birkaç reseptöre bağlanarak etki eder: CNTF reseptörü (CNTFR), gp130 ve lösemi inhibitör faktör reseptörü (LIFR). Elde edilen CNTF-CNTFRa kompleksi, LIFRa-gp130 heterodimerinin oluşumunu indükler. CNTF reseptörlerle etkileşime girdiğinde, Janus kinazları/sinyal dönüştürücüsünü ve transkripsiyon aktivatörünü (JAK/STAT), mitojenle aktive olan protein kinazı (MAPK) ve fosfatidil inositol 3-kinaz/protein kinaz B (PI3K/Akt) sinyal yolaklarını aktive eder (56).

Miyelin bazik protein (MBP), merkezi sinir sistemi (MSS) miyelininde proteolipid proteinden (PLP) sonra en çok bulunan ikinci proteindir: toplam proteinin %30'unu ve miyelinin kuru ağırlığının yaklaşık %10'unu oluşturur. MSS miyelinin oluşumu için gerekli olan tek yapısal proteindir ve 'miyelinin yönetici molekülü' olarak adlandırılmıştır (59). PSS miyelinin ana proteinleri P0, miyelin bazik protein (MBP) ve P2'dir. Miyelin ilişkili glikoprotein (MAG), miyelin için önemli ancak küçük bir bileşenidir. P0 ve MBP'nin esas olarak yapısal olduğu düşünülür ve miyelin kılıfının bütünlüğünü ve kompaktlığını korumada önemli bir rol oynadığı varsayılır. P2, lipid bağlayıcı proteinlere güçlü bir şekilde homologtur ve miyelinizasyon sırasında yağ asidi uzamasında veya taşınmasında aktif bir role sahip olduğu düşünülmektedir (60).

Kalsiyum bağlayıcı proteinler ve S100 proteini: Kalsiyum bağlayıcı proteinler, hücre içi Ca seviyelerini ve sayısız Ca sinyal yolunu düzenlemektedir. Ca seviyelerini düzenleyenler tipik olarak, dinlenme koşulları altında düşük sitozolik serbest Ca konsantrasyonlarını korumak için hücre dışına veya hücre içi Ca depolarına doğru Ca pompalayan proteinlerdir. Kalmodulin, troponin-C ve çoğu S100 proteini Ca sinyal proteinleri olarak kabul edilir ve hepsi EF-eli olarak adlandırılan korunmuş kalsiyum bağlama motifine sahiptir. Aktiviteleri hücre içi ortamla sınırlı olan kalmodulin ve troponin-C'nin aksine, birkaç S100 proteini hücre içi düzenleyiciler ve hücre dışı sinyal proteinleri olarak işlev görür ve hedef hücrelerin aktivitelerini parakrin ve otokrin bir şekilde düzenlemek için salgılanabilir ve/veya salınabilir (61).

Hücreler içinde S100 proteinleri, enzimler, hücre iskeleti alt birimleri, reseptörler, transkripsiyon faktörleri ve nükleik asitler dahil olmak üzere çeşitli hedef proteinlerle etkileşimler yoluyla çoğalma, farklılaşma, apoptoz, Ca homeostazı, enerji metabolizması, inflamasyon ve migrasyon/invazyon düzenlenmesinde rol oynar(61, 62). Eksprese edildikleri hücre tiplerinde nispeten yüksek miktarlarda olmaları ve sitoplazmik lokalizasyonlarından dolayı belirli bir hücrede bir S100 proteininin oldukça fazla sayıda hedef protein ile etkileşime girmesi mümkündür (62). S100 ayrıca mikrotübüllerin ve tip III ara filamentlerin durumunu da düzenler. S100, hücre içi düzenleyici aktivitelere sahip olmasının yanı sıra hücre dışı etkiler de gösterir. Astrositler; proinflamatuar sitokin, TNF-α dahil olmak üzere çeşitli uyaranların etkisi altında proteini yapısal olarak ve daha büyük ölçüde salgılarlar. Ayrıca, yaşlanan

beyinde ve Alzheimer hastalığı, beyin enfarktüsü, epilepsi ve bulaşıcı hastalıklar gibi çeşitli patolojik durumlarda ve S100B insan geninin 21q22.3 kromozomuna eşlenmesinin bir sonucu olarak Down sendromunda beyin S100B seviyeleri yükselir (63).

Yapılan çalışmalar, S100B proteininin nöronlar üzerinde nörotrofik etkileri olduğunu göstermiştir. İn vitro ve in vivo olarak nörit gelişimini ve rejenerasyonunu stimüle ettiği, nöronların gelişimi süresince ve yaralanma sonrasında hayatta kalmasını arttırdığı, siyatik sinir hasarı verilen ratlarda motor nöron dejenerasyonunu önlediği gösterilmiştir (64).

2.5. Periferik Sinir Yaralanmalarında Deneysel Modeller

Periferik sinirlerin anatomisi ve sinir rejenerasyonunun fizyolojisi hayvanlarda ve insanlarda benzer olduğu için hayvan modelleri sinir cerrahisinde popülerdir. Bu nedenle, sinir deneyleri bir hayvan modelinde kolayca tekrarlanabilir. Boylarına bağlı sinir rejenerasyonu ve end-organ innervasyonu hayvanlarda insanlara göre daha hızlı olduğu için genellikle daha küçük boyutlu olanlar tercih edilir (65).

Sıçan en sık kullanılan hayvandır. Bunu sırasıyla fare ve tavşan izlemektedir. Deneysel araştırma için sıçan, fare ve tavşan en çok kullanılan türler olmasına rağmen, daha büyük vücut boyutları nedeniyle mini domuz, kobay, köpek ve kedi de dahil olmak üzere diğer birçok memeli de aynı amaç için kullanılmıştır (66).

Deneysel çalışmalarda crush, sinir kompresyonu, laserasyon ve tam kat kesit alma gibi farklı çeşitlerde periferik sinir hasar modelleri kullanılmaktadır. Bu tür yaralanmaların standardizasyonu zordur. Aksonotmezis veya nöropraksi modeli oluşturulan çalışmalarda, tüm deneklerde aynı miktarda lif ile bir yaralanma garantisi olmadığından, standart bir yaralanmanın oluşturulması nörotmezise kıyasla daha zordur. Nörotmezis tipi model oluşturulan çalışmalarda sinirin devamlılığı kesintiye uğrar ve sinir doku kaybına ve kas denervasyonuna bağlı olarak innerve olan kas etkilenir (67).

Siyatik sinir daha büyük olduğu için kullanılması ve onarımı kolaydır, bu nedenle deneysel çalışmalarda en çok tercih edilen sinirdir. Sıçanlarda yaygın olarak kullanılan diğer sinirler ise peroneal, tibial, radial, median ve ulnar sinirlerdir (65).

Klinik uygulama için geliştirilmiş sinir iletim yollarının objektif olarak değerlendirilmesi, hassas ve doğru değerlendirme yöntemlerine bağlıdır. Sinir rejenerasyonunun değerlendirilmesi sıklıkla elektrofizyoloji ve/veya sinir histomorfometrisi ile yapılmıştır. Fonksiyonel değerlendirme en yaygın olarak Medinaceli ve arkadaşları tarafından tanımlanan ve daha sonra Bain ve arkadaşları tarafından modifiye edilen "Siyatik Fonksiyonel İndeks" (SFI) adı verilen bir yönteme dayanmaktadır(68). Yürüme sırasında ayak bileği dorsifleksiyonunun geri dönüşü ve ayak parmağının açılması da dahil olmak üzere hareket, tipik olarak 0-3 ölçeğinde muayene ve puanlama ile ölçülebilir. SFI, kemirgenlerde siyatik sinir ezilmesinin fonksiyonel durumunu değerlendirmek için basit ve tekrarlanabilir bir yöntemdir. Bu teknik, baskı uzunluğu ve ayak parmağı yayılması gibi çeşitli parametreler için pati izlerini analiz etmeyi içerir (69).

Sıçan siyatik sinir modelinde motor iyileşmeyi incelemek için alternatif bir test Thalhammer ve arkadaşları tarafından önerilmiştir. Motor performansı, dijital bir teraziye uygulanan gram cinsinden kuvvet (yaklaşık 0-500 g aralığında herhangi bir dijital ölçek uygundur) ölçülerek değerlendirilen “Ekstansör Postural İtme” (EPT) testi uygulanabilir (70).

Gastroknemius ve soleus ağırlığı, siyatik sinir yaralanması ve onarımı sonrası fonksiyonel iyileşmeyi araştırmak için kullanılmıştır (70).

Sinir iyileşmesinin elektrofizyolojik değerlendirmesi, motor veya duyusal fonksiyonun değerlendirilmesi için gerekli olan sinir rejenerasyonu hakkında bilgi verir. Bu nedenle, laboratuvar hayvanlarında doğrudan fonksiyonel değerlendirmenin karmaşıklığı ve hatta bazen imkansızlığı, elektrofizyolojiyi periferik sinir rejenerasyonu araştırmalarında değerli bir araç haline getirir. En çok kullanılan elektrofizyolojik yöntem, lezyon bölgesinin proksimal ve distalinde elektrik

stimülasyonundan sonra uyarılmış bileşik kas aksiyon potansiyellerinin (CMAP'ler) kaydedilmesidir (66).

Sinir segmentinin histolojik incelemesi, sinir onarımı ve rejenerasyon araştırmalarının temel taşlarından biridir ve fonksiyonel ve elektrofizyolojik araştırma tekniklerinin temel bir tamamlayıcısıdır. Histoloji sadece rejenere aksonların varlığı hakkında değil, aynı zamanda hem sinirin içinde hem de dışında (perinöral adezyonlar) inflamatuar süreçlerin ve fibrozisin oluşumu ve nöroma oluşumu hakkında bilgi verebilir (66).

2.6. Periferik Sinir Yaralanmalarında Elektrodiagnostik Yöntemler

Elektrofizyolojik çalışmalar periferik sinir yaralanması olan hastalarda kilit bir rol oynar ve klinik muayenenin bir uzantısı olarak kabul edilir. Elektrofizyolojik sonuçlar klinik muayene ışığında yorumlanmalıdır. Bu tür hastaları değerlendirmek için genellikle sinir iletim çalışmaları (NCS) ve elektromiyografi (EMG) kullanılır. Elektrodiagnostik çalışmaların temel hedefleri lezyonun lokalizasyonu, yaralanma tipinin ve ciddiyetinin belirlenmesi ve prognozdur. NCS, motor ve duyusal iletim çalışmalarını içerir. Periferik sinir yaralanması olan tüm hastalar, motor iletim çalışmaları (MCS), duyusal iletim çalışmaları (SCS) ve ilgili kasın EMG'si ile değerlendirilmelidir (30).

NCS, sinir iletim hızını (CV) ve hem duyusal sinir aksiyon potansiyellerinin (SNAP'ler) hem de bileşik motor aksiyon potansiyellerinin (CMAP'ler) amplitüdünu ölçmek için verimli ve hızlı bir yöntem sağlar. CV, periferik bir sinirdeki büyük miyelinli aksonlar boyunca saltatory iletim yoluyla aksiyon potansiyellerinin yayılma hızını yansıtır. SNAP'lerin amplitüdü kısmen bir duyu sinirindeki aksonların sayısı tarafından belirlenirken CMAP'lerin amplitüdü motor aksonların, nöromüsküler kavşağın ve çizgili kasın entegre fonksiyonunu yansıtır(71). CMAP, kayıt elektrotunun altındaki motor birim yanıtlarının bir toplamını temsil eder ve amplitüdü uyarılan motor aksonlarının sayısıyla orantılıdır(72).

Yaralanma bölgesinin distali stimüle edilirken ve kastan kayıt alınırken, CMAP amplitüdü, aksonal korunma derecesi hakkında bilgi verir. Bununla birlikte, lezyon bölgesinin proksimali uyarılırsa, CMAP demiyelinizasyon ve iletim bloğunun boyutundan etkilenir. Bu nedenle, distal CMAP ve proksimal CMAP amplitüdları karşılaştırılarak, iletim bloğunun derecesi tahmin edilebilir (73). Akut sinir yaralanmasından şüpheleniliyorsa ve sinir devamlılığı söz konusu ise yaralanmadan 10-14 gün sonra sinir iletim çalışmaları yapmak en iyisidir (72).

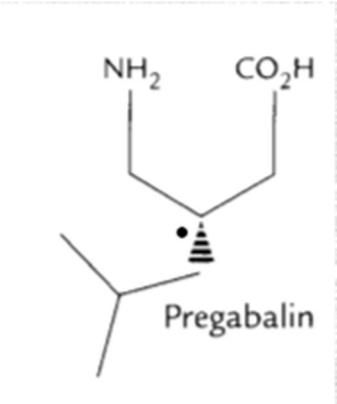
İğne EMG incelemesi, kastaki miyopatik değişiklikleri ve denervasyon belirtilerini tespit edebilir (71). EMG, istirahat halindeyken ve istemli kasılma sırasında kas içine iğne elektrot yerleştirilerek kaydedilir. İğneler monopolar veya konsantriktir. Konsantrik iğne elektrotları, elektrodiagnostik çalışmalarda sıklıkla kullanılır. EMG, yerleştirilmiş aktiviteyi, istirahatte herhangi bir anormal spontan aktiviteyi ve kasın istemli kasılması sırasında motor ünite potansiyellerini (MUP) araştırmak için kullanılır. Anormal spontan aktivite, lezyondan bu yana geçen süreyi, lezyonun olası bölgesini, yapısını ve ciddiyetini belirlemeye yardımcı olur (30).

İğne EMG incelemesinde aksonal yaralanma ve WD sonrası değişiklikler daha da uzun bir zaman sürecini takip eder. EMG değişiklikleri, NCS'de görüldüğü gibi günler yerine haftalar ve aylar içinde gelişir. Sinirden normal trofik etkiler olmadan, kas, spontan fibrilasyon potansiyelleri, pozitif keskin dalgalar veya fasikülasyonlar şeklinde anormal elektriksel aktivite gösterir. Kas liflerindeki spontan elektriksel aktivite denervasyondan 2-6 hafta sonra gelişir ve kas lifi tamamen dejenere oluncaya veya sinir tarafından yeniden innerve edilene kadar devam eder. Bu nedenle spontan aktivitenin varlığı, en az 2-6 haftalık aksonal kaybı gösterir veya devam eden sinir hasarını yansıtır (72).

2.7. Pregabalin

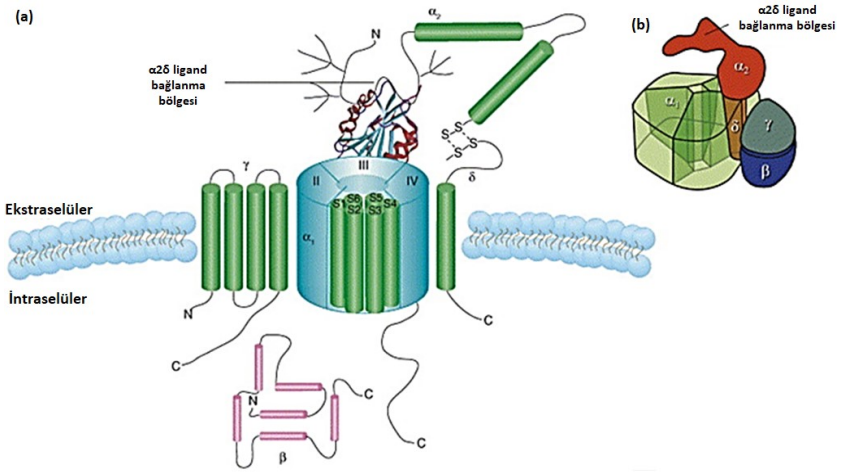
Pregabalin (Lyrica™, (S)-3-(aminomethyl)-5-methylheksanoic asit, CI-1008, S (+)-3-isobutyl GABA), 1990'ların başında Silverman tarafından sentezlenmiştir(74). (**Şekil 9**.) Pregabalin, diyabetik periferik nöropati (DPN), postherpetik nevralji (PHN), yaygın anksiyete bozukluğu (GAD) ve sosyal anksiyete

bozukluğu (SAD) olan hastaların tedavisinde yardımcı tedavi olarak incelenmiştir(75). Avrupa'da kullanılan yeni bir antiepileptik ilaç olan pregabalin, 2004'ten beri ve yakın zamanda ABD'de 18 yaşın üzerindeki hastalarda parsiyal nöbetlerde ek tedavi olarak onaylanmıştır (76).



Şekil 9. Pregabalinin Kimyasal Yapısı (75)

Pregabalin, nörotransmitter olan GABA'nın (gama-aminobütirik asit) yapısal bir analoğudur (77). Pregabalin; analjezik, anksiyolitik ve antikonvülsan aktiviteye sahip bir alfa-2-delta (α2δ) ligandıdır. α2δ , voltaj-duyarlı kalsiyum kanallarıyla ilişkili yardımcı bir proteindir. Pregabalin, α2δ alt birimine, özellikle α2δ tip 1 (α2δ-1) alt birimine, seçici olarak ve yüksek afinite ile güçlü bir şekilde bağlanır. (**Şekil 10.**) Bu bölgedeki güçlü bağlanma, sinir terminallerinde kalsiyum akışını azaltır ve bu nedenle glutamat, nöradrenalin ve substans P dahil olmak üzere çeşitli nörotransmiterlerin salınımını azaltır. Bu aktiviteler ve etkiler, pregabalin tarafından sergilenen analjezik, anksiyolitik ve antikonvülsan aktivite ile sonuçlanır. Pregabalin, GABA-A ve GABA-B reseptörlerinde inaktiftir, metabolik olarak GABA'ya veya bir GABA antagonistine dönüşmez ve GABA alımını veya yıkımını değiştirmez(78, 79).



Şekil 10. a-Voltaj-Duyarlı Kalsiyum Kanalı, **b-** L-tipi Ca2+ kanalının üç boyutlu rekonstrüksiyonu(74)

MSS içinde, en yüksek pregabalin bağlanma seviyeleri korteks, olfaktör bulbus, hipotalamus, amigdala, hipokampus, serebellum ve spinal kordun dorsal boynuzunda gözlenir; α2δ-1 alt tipi bu bölgelerde serebellum dışında primer bağlanma bölgesidir. Serebellumda ise primer bağlanma bölgesi, α2δ-2 alt tipidir (79).

Sağlıklı gönüllüler ve epilepsili hastalarda yapılan çalışmaların sonuçlarına göre, pregabalin plazma proteinlerine bağlanmaz ve büyük ölçüde metabolize edilmez; ilacın %90'dan fazlası değişmeden idrarla atılır. Farmakokinetiği lineerdir ve plazma pregabalin konsantrasyonları, 300 mg'a kadar tek dozlarda ve günde 900 mg'a kadar çoklu dozlarda doz artışlarıyla orantılı olarak artar. Maksimum plazma konsantrasyonuna oral bir dozu takiben ortalama 1.3 saatte ulaşılır ve pregabalinin yarılanma ömrü 4.6 ile 6.8 saat arasında değişir (78).

Pregabalin, hepatik metabolizmaya tabi değildir ve sitokrom P450 sistemi gibi karaciğer enzimlerini indüklemez veya inhibe etmez. Bu nedenle klinik çalışmalarda gösterildiği gibi pregabalinin farmakokinetik ilaç-ilaç etkileşimlerine neden olma olasılığı oldukça düşüktür (77).

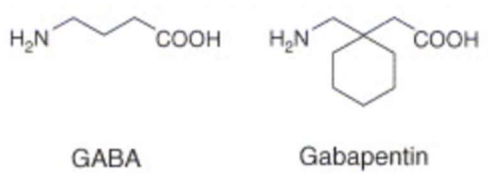
Merkezi sinir sistemini etkileyen yan etkilere bakıldığı zaman yapılan çalışmalarda en sık yan etki olarak uyku hali ve baş dönmesi görülmüştür ve bu yan etkiler doz ilişkilidir. Daha sonra bunları takip eden diğer yan etkiler dozdan bağımsız

olarak görülmektedir ve sıklık sırasına göre; baş ağrısı, ataksi veya vertigo, ağız kuruluğu, bulantı ve enfeksiyondur. Diğer görülen yan etkiler arasında; kilo alımı, periferik ödem, bulanık görme, öfori, kabızlık, anormal düşünme, ishal, amnezi, konuşma bozukluğu, anormal yürüme, titreme, koordinasyon bozukluğu, konfüzyon sayılabilir (75). Bazı kişilerde daha yüksek dozlarda miyoklonus oluşabilir. Pregabalin, kötüye kullanım potansiyeli nedeniyle kontrol altında olan bir maddedir(80).

Gebelikte pregabalinin güvenliği ile ilgili yeterli çalışma bulunmamaktadır. Yapılan bir çalışmada, hamileliğin ilk üç ayında pregabalin kullanımının, maruz kalmayan gebelere kıyasla daha yüksek oranda majör konjenital malformasyon ile ilişkili olduğu bulunmuştur ancak bu çalışmanın örneklem sayısı nedeniyle limitasyonu mevcuttur (81).

2.8. Gabapentin

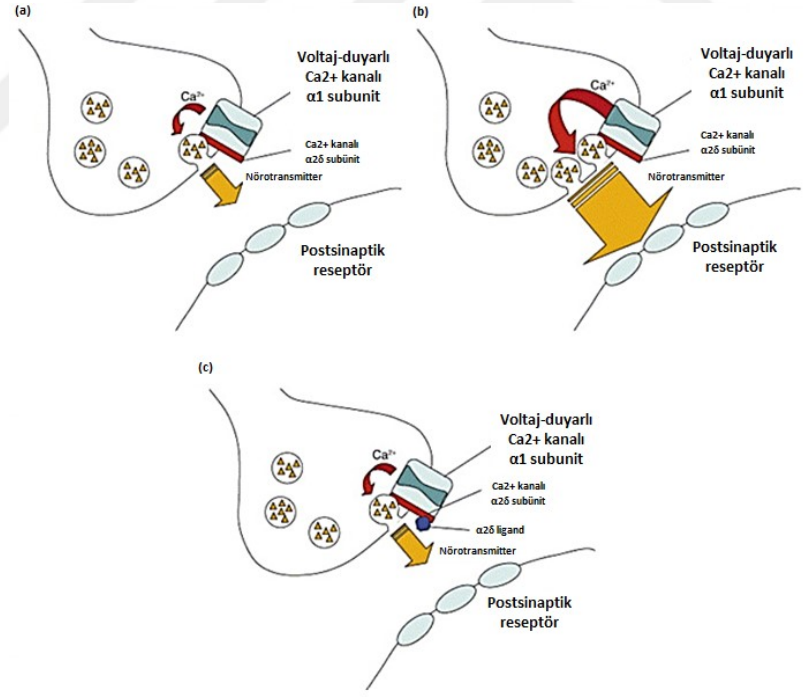
Gabapentin (Neurontin®, 1-(aminometil) siklohekzilasetikasit), 1977'de Hartenstein ve Satzinger tarafından sentezlenmiştir (74). (**Şekil 11.**) Gabapentin, 1993'te parsiyel epileptik nöbetler için ve 2004'te postherpetik nevralji tedavisine ek tedavi olarak FDA onayı almış oral antikonvülzan bir ilaçtır (82). Gabapentin, diyabetik nöropati ve diğer nöropatik ağrı durumları için yaygın olarak endikasyon dışı olarak reçete edilmektedir. Alkol bağımlılığı, bipolar bozukluk, travma sonrası stres bozukluğu, esansiyel tremor ve perioperatif anksiyete dahil olmak üzere endikasyon dışı ve araştırma amaçlı çok sayıda başka kullanımı tarif edilmiştir (83). 2011 yılında, huzursuz bacak sendromunu tedavi etmek için uzatılmış salımlı (ER) bir ön ilaç (gabapentin enakarbil) onay almıştır (84).



Şekil 11. GABA ve Gabapentinin Kimyasal Yapısı (85)

Gabapentin, merkezi olarak aktif bir GABA agonisti olarak tasarlanmıştır, kan-beyin bariyerinden geçişini kolaylaştırmayı amaçlayan yüksek lipid çözünürlüğüne sahiptir; ancak gerçek etki mekanizması özellikle farklıdır (86). Lipid çözünürlüğünü arttırmak için nörotransmitter olan GABA'ya sikloheksil alt grubu eklenmiştir, böylece farmakolojik olarak benzer etki oluşturması istenmiştir (74).

Gabapentinoid ailesinin antiepileptik ve antinosiseptif ilaçlarının etki mekanizması tam olarak anlaşılamamıştır. Gabapentin'inkendisi başlangıçta bir γ-amino-bütirik asit (GABA) analoğu olmasına rağmen GABA reseptörleri veya taşıyıcıları üzerinde hiçbir etkisinin olmadığına inanılmaktadır(87). GABA'ya metabolize olmaz ve GABA-A veya GABA-B reseptörleri ile doğrudan etkileşime girmez. Gabapentinin GABA aktivitesini artırabileceği mekanizmalar; voltaj-duyarlı kalsiyum kanallarının α2δ alt birimi ile etkileşim yoluyla (**Şekil 12)** ve doğrudan sentez yoluyla GABA konsantrasyonlarının arttırılmasıdır(88, 89).



Şekil 12. α2δ ligand Etkisinin Kavramsal Modeli (74)
a- *Normal nöronal fonksiyon sırasında, aksiyon potansiyellerine yanıt olarak presinaptik Ca kanalları açılır ve sinaptik nörotransmitter salınımını hızla tetikleyen Ca akışını sağlar* ***b-*** *Aşırı uyarılabilir veya patolojik koşullar altında, aşırı Ca akışı nörotransmitterlerin salınımını önemli ölçüde artırır.* ***c-*** *α2δ ligandlarının α2δ alt birimine bağlanması, aşırı Ca akışını azaltmak için Ca kanallarını allosterik olarak modüle eder ve presinaptik membranla kaynaşan sinaptik veziküllerin sayısını etkin bir şekilde azaltır(74).*

Gabapentinin bir dizi nöronal preparatta voltaj-duyarlı Ca kanallarını inhibe ettiği gösterilmiştir. Bu preparatlar; neokorteks, striatum ve eksternal globus pallidus'tan erişkin sıçan beyin nöronlarını, sıçan neokortikal sinaptozomlarına Ca girişini ve neonatal sıçan kültürlü duyu nöronlarında Ca akımlarını içermektedir (90). Gabapentin, in vitro monoamin nörotransmitter salınımı üzerinde etkilere sahiptir. Gabapentin, beyin dilimlerinden elektriksel veya 20-50 mM K ile uyarılmış noradrenalin, dopamin ve serotonin salınımında önemli düşüşlere (%10-15 blokaj) neden olur (91). Eksitatör nörotransmitterlerin ve peptit nöromodülatörlerinin azaltılmış salınımının (özellikle hipereksitabilite koşulları altında) gabapentinin analjezik, anksiyolitik ve antikonvülsan etkilerine aracılık ettiği düşünülmektedir (92).

GBP, baklofen ile yapısal benzerliği ve hayvan spastisite modellerinde polisinaptik spinal refleksi azaltma yeteneği nedeniyle başlangıçta bir anti-spastik bileşik olarak değerlendirilmiştir. GBP'nin anti-spastik etkilerinin olduğu kanıtlansa da ilaç bir dizi deneysel nöbet modelinde önemli etkinlik göstermiştir. Bu gözlemler, antiepileptik ajan olarak ilk gelişimine yol açmıştır ve antinosiseptif etkileri daha sonraki aşamalarda tesadüfen ortaya çıkmıştır (85).

Gabapentin, oral uygulamadan sonra emilir ve insanlarda metabolize edilmez. Plazma proteinlerine bağlanmaz ve değişmeden atılır. Gabapentin genellikle üç doz halinde günde 900-1800 mg dozlarda etkilidir, ancak bazı hastalarda nöbet kontrolü sağlamak için günlük 3600 mg gerekebilir. Tedaviye genellikle düşük bir dozla (ilk günde bir kez 300 mg) başlanır, etkili bir doza ulaşılana kadar günlük 300 mg'lık artışlarla yükseltilir (86).

Gabapentin maksimum plazma konsantrasyonuna oral alımdan 3 saat sonra ulaşır, ancak bu konsantrasyonlar, doz kısıtlıdır ve emilim sürecinin kişiden kişiye değişmesi nedeniyle farklılık gösterebilir. Renal yolla atılır ve böbrek fonksiyonu normal olan hastalarda yarı ömrü 5-7 saat arasındadır (93). Renal klerens, kreatinin klerensi ile doğru orantılıdır. Bu nedenle böbrek fonksiyon bozukluğu olan hastalarda gabapentin klerensi azalır, dolayısıyla doz ayarlaması yapılmalıdır (82). Gabapentin, sitokrom P450 (CYP) enzimlerini inhibe etmez. Bu nedenle, diğer ajanların

metabolizmasının gabapentin tarafından inhibisyonundan dolayı ilaç-ilaç etkileşimleri beklenmez (94).

En sık görülen yan etkiler; uyku hali, baş dönmesi, ataksi ve yorgunluktur ancak genel olarak iyi tolere edilir. Bu etkiler genellikle hafif ile orta şiddettedir, devam eden tedavi sürecinde 2 hafta içinde düzelir (86). Diğer yan etkiler arasında periferik ödem, kilo alımı ve bulanık görme (tipik olarak geçicidir) yer alır (83). Gabapentinin gebelik kategorisi C'dir (86).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma Erzurum Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanlığının 21.05.2021 tarihli ve E-42190979-000-2100131573 sayılı yazısı ile Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu onayı alındıktan sonra Atatürk Üniversitesi Tıbbi Deneysel Uygulama ve Araştırma Merkezi (ATADEM) Laboratuvarlarında gerçekleştirildi. Toplamda 48 adet, ortalama 2-3 aylık, 200-250 gram ağırlığında, dişi Spraque-Dawley sıçan üniversite laboratuvarından temin edildi.

3.1. Çalışma Grupları

Denekler randomize olarak her bir grupta 8 adet sıçan olacak şekilde gruplara ayrıldı. Sıçanlar ad libitum olarak beslendi, kontrollü sıcaklık (23-25°C) ve 12/12 saatlik açık/karanlık döngüsü %50-60 nem olan bir odada kafeste olacak şekilde takip edildi. Günlük beslenme ve alt temizliği bakımları yapıldı. Toplamda 6 grup oluşturuldu:

1. **Kontrol Grubu (n=8)**

Bu gruptaki sıçanların sağ siyatik sinirleri cerrahi olarak diseke edildi, siyatik sinire hasar verilmedi.

2. **Aksonotmezis tipi yaralanma kontrol Grubu (n=8)**

Bu gruptaki sıçanların sağ siyatik sinirleri cerrahi olarak diseke edildi, siyatik sinire klempleme yöntemi ile hasar verildi, tedavi olarak gavaj ile 7 gün boyunca oral serum fizyolojik verildi.

3. **Aksonotmezis + Pregabalin 30mg/kg po. Grubu (n=8)**

Bu gruptaki sıçanların sağ siyatik sinirleri cerrahi olarak diseke edildi, siyatik sinire klempleme yöntemi ile hasar verildi, tedavi olarak gavaj ile 7 gün boyunca oral 30 mg/kg pregabalin verildi.

4. Aksonotmezis + Pregabalin 60mg/kg po. Grubu (n=8)

Bu gruptaki sıçanların sağ siyatik sinirleri cerrahi olarak diseke edildi, siyatik sinire klempleme yöntemi ile hasar verildi, tedavi olarak gavaj ile 7 gün boyunca oral 60 mg/kg pregabalin verildi.

5. Aksonotmezis + Gabapentin 30mg/kg po. Grubu (n=8)

Bu gruptaki sıçanların sağ siyatik sinirleri cerrahi olarak diseke edildi, siyatik sinire klempleme yöntemi ile hasar verildi, tedavi olarak gavaj ile 7 gün boyunca oral 30 mg/kg gabapentin verildi.

6. Aksonotmezis + Gabapentin 60mg/kg po. Grubu (n=8)

Bu gruptaki sıçanların sağ siyatik sinirleri cerrahi olarak diseke edildi, siyatik sinire klempleme yöntemi ile hasar verildi, tedavi olarak gavaj ile 7 gün boyunca oral 60 mg/kg gabapentin verildi.

3.2. Anestezi Uygulaması ve Cerrahi Prosedür

Steril şartlar altında denekler işleme alındı. Denekler anestezi ve cerrahi girişim öncesi 12 saat öncesinden aç bırakıldı. İşlem öncesi deneklerin hassas tartılar kullanılarak ağırlıkları belirlendi. (**Resim 1, 2**.) Anestezi uygulaması intraperitoneal olarak yapıldı. Deneklere 40 mg/kg ketamin hidroklorür (Ketalar® flakon, Parke-Davis lisansı ile Eczacıbaşı İlaç Sanayi İstanbul) ve 10 mg/kg Ksilazin (Rhompun® enjektabl flakon, Bayer Türk Kimya Sanayi İstanbul) insülin enjektörleri kullanılarak enjekte edildi. (**Resim 3**.)

Tüm deneklerin sağ siyatik sinirine işlem uygulandı. Aynı cerrah tarafından tüm deneklere standart cerrahi teknik uygulandı. Cerrahi işlem öncesi deneklerin sağ gluteal ve lateral uyluk bölgesi traş edildi, povidon iodine kullanılarak işlem bölgesi sterilize edildi. (**Resim 4, 5**.) Denelerin işlem öncesi kesi yapılacak bölgeleri kalem ile belirlendi. (**Resim 6**.) Deneklere ventral dekübit pozisyon verildikten sonra cilde bistüri yardımıyla sağ uyluğa paralel olacak şekilde yaklaşık olarak 3 cm uzunluğunda kesi yapıldı. Cilt altı doku geçildikten sonra kas yapılarına ulaşıldı. (**Resim 7**.) Biceps

femoris kası ekarte edildikten sonra siyatik sinire ulaşıldı. Çevre dokular diseke edildi ve siyatik sinir dokulardan ayrıldı. (**Resim 8.**)



Resim 1. Hassas tartı



Resim 2. Mikrocerrahi set



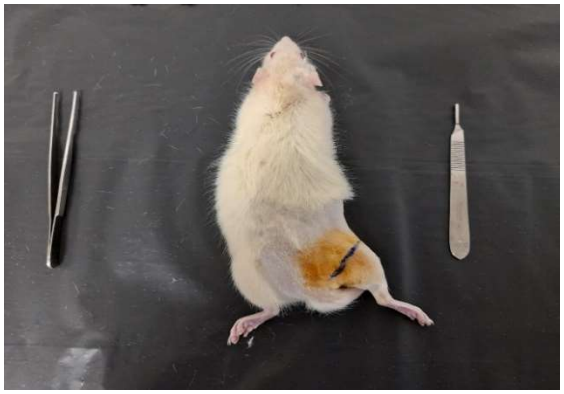
Resim 3. Deneklere anestezi uygulaması



Resim 4. Deneklerin operasyon için hazırlanması



Resim 5. Deneklerin hazırlanması



Resim 6. Deneklerin cerrahi bölgelerinin belirlenmesi



Resim 7. Deneklerin insizyonu ve kas yapısına ulaşılması



Resim 8. Siyatik sinir diseksiyonu

Deneklerde siyatik sinirin ezilme tarzı yaralanma modeli olan aksonotmezis tipi yaralanma modeli oluşturuldu. Periferik sinir hasarı oluşturmak amacıyla bu modelin uygulandığı birçok bilimsel çalışma mevcuttur. Tüm deneklerde standardizasyonu sağlamak amacıyla siyatik sinir üzerine 180 gr'lık kuvvet [1,76 Newton (N)] uygulayan 13 mm uç uzunluğunda, 5 cm uzunluğa sahip Dietrich bulldog klemp (Tekno-Cer® AC-123-20) yerleştirildi ve toplamda 1 dakika süreyle tutuldu ve sonrasında klemp açıldı, deneklerde aksonotmezis tipi hasar oluşturuldu (**Resim 9**.) Kanama kontrolü yapıldı, lezyon oluşturulduktan sonra kas fasyasını kapatmak için 4/0 vicryl sütür, cildi kapatmak için ise 4/0 prolen sütür kullanıldı.

Denekler cerrahi işlem sonrası gruplarına göre kafeslere alındı ve günlük pansumanları povidon iyot ile yapıldı. Günlük veteriner hekim takibinde bakımları yapıldı.



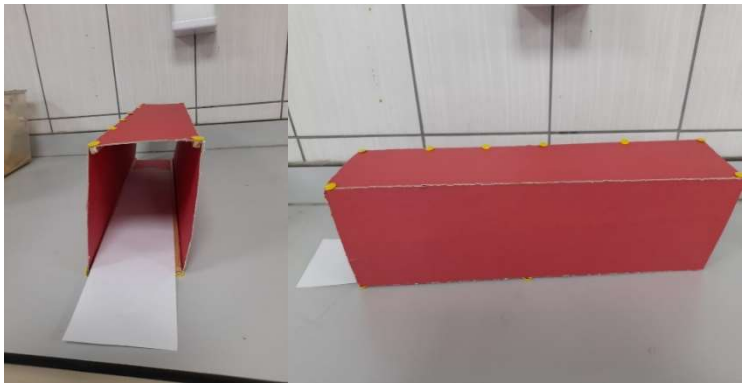
Resim 9. Siyatik sinirin klemplenmesi

3.3. Değerlendirme Yöntemleri

3.3.1. Yürüyüş Yolu Analizi ve Siyatik Fonksiyonal İndeks Hesaplaması

Walking Track testi, sinir hasarı uygulanan deneklerde fonksiyonel klinik iyileşmenin değerlendirilmesi amacıyla yapıldı. Hayvanlar, sonunda karanlık bir barınak bulunan, 8,2 cm genişliğinde, 42 cm uzunluğunda ve 12 cm yüksekliğinde kapalı bir yürüyüş yolunda test edildi. (**Resim 10**.) Sıçanların genellikle koridoru keşfetmek için durduğu iki veya üç koşullandırma denemesinden sonra, koridorun sonundaki karanlık kafese doğru istikrarlı bir şekilde yürüdüğü gözlenmiştir(70).

Klinik değerlendirme Atatürk Üniversitesi Tıbbi Deneysel Uygulama ve Araştırma Merkezi (ATADEM) Laboratuvarlarında yapıldı. Hazırlanan yürüme parkuru içine aynı boyutlarda beyaz dosya kâğıdı kesilerek yerleştirildi. Deneyin 7. ve 28. günlerinde, deneklerin yürüme parkurunu öğrenmeleri için başlangıçta birkaç kez deneme yürüyüşü yaptırıldı. Daha sonra deneklerin arka ayakları mavi mürekkep ile boyanarak hazırlanan yürüme parkurunda yürütüldü. (**Resim 11**.) Ayak izleri net olmayan deneklerde işlem birkaç kez tekrarlandı. Test tamamlandıktan sonra elde edilen izler alındı ve ölçümleri yapıldı. (**Resim 12, 13.**)



Resim 10. Yürüme testi için hazırlanan düzenek



Resim 11. Deneklerin ayaklarının boyanması



Resim 12. Sağlam deneğin ve düşük ayağı mevcut olan deneğin yürüme testi



Resim 13. Yürüme bandındaki parkurda yapılan yürüme testleri

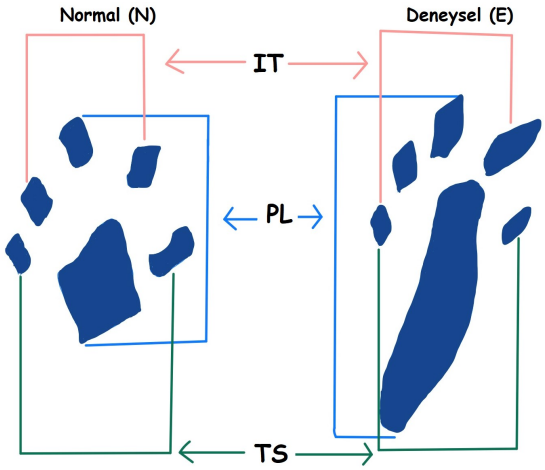
3.3.1.1. Siyatik Fonksiyonel İndeks Hesaplaması

Yürüme testi yapıldıktan sonra elde edilen uygun ayak izleri kullanılarak milimetrik olarak ölçümler yapıldı. İzler üç farklı parametre için değerlendirilir: (1) topuktan üçüncü parmağa kadar olan mesafe, baskı uzunluğu (print lenght (PL)), birinci parmaktan beşinci parmağa kadar olan mesafe, parmak açıklığı (toe spread (TS)), ve (3) ikinci parmaktan dördüncü parmak ucuna kadar olan mesafe, adım ortası genişlik (intermediate toe spread (IT)). Her üç ölçüm de deneysel (E) ve normal (N) yönlerden alını r(70). (**Şekil 13.**)

Bain ve ark.ları tarafından türetilen formülü kullanarak Siyatik Fonksiyonel İndeks hesaplaması yapıldı:

SFİ=-38.3*(EPL-NPL) /NPL+109.5* (ETS-NTS) /NTS+13.3* (EIT-NIT) /NIT-8.8
(E: deney yapılan taraf, N: normal taraf)

Ölçüm sonrası değerlendirme 0 ile -100 arasında yapılmaktadır. -100'e eşit bir SFİ, siyatik sinirde tam bozulmayı gösterirken, 0 civarında hesaplanan bir SFİ'nin normal işlevi yansıttığı kabul edilir(70). Elde edilen sonuçlar istatistiksel olarak değerlendirildi.



IT (intermediate toe spread): ikinci ve dördüncü parmaklar arası mesafe- adım ortası genişlik

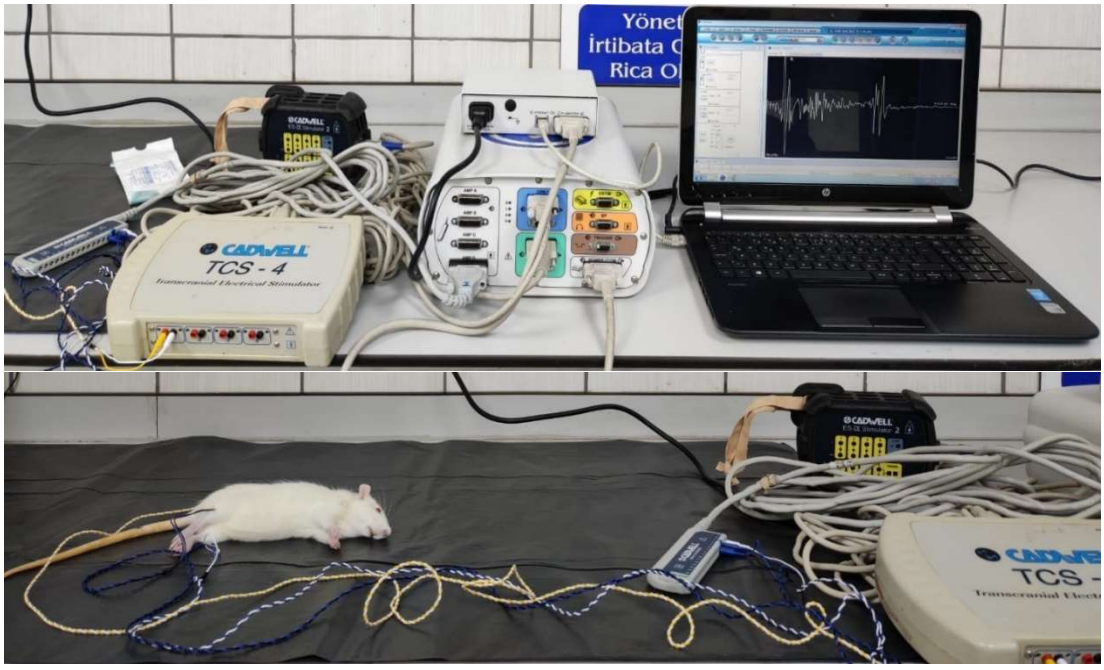
PL (print lenght): topuk ve parmak ucu arasındaki mesafe- bası uzunluğu

TS (toe spread): birincİ ve beşinci parmak arası mesafe- adım genişliği

Şekil 13. Siyatik Fonksiyonel İndeksini hesaplamak için yapılan IT, PL, TS ölçümleri

3.3.2. Elektrofizyolojik Değerlendirme

Deneklerde aksonotmezis tipi hasarlanma sonuncu siyatik sinir iletimini değerlendirmek amacıyla postoperatif 1. günde, 1. haftanın ve 4. haftanın sonunda elektromiyografi (EMG) kaydı alındı. (**Resim 14**.) Elektrofizyolojik değerlendirme için Cadwell Cascade Elite marka 32 kanallı elektronöromonitörizasyon cihazı kullanıldı.



Resim 14. Deneklerde kullanılan EMG ölçüm cihazı ve EMG kaydının alınması

EMG kaydının olumsuz etkilenmemesi amacıyla anestezik ajan olarak ketamin ve ksilazin intraperitoneal olarak enjekte edildi.

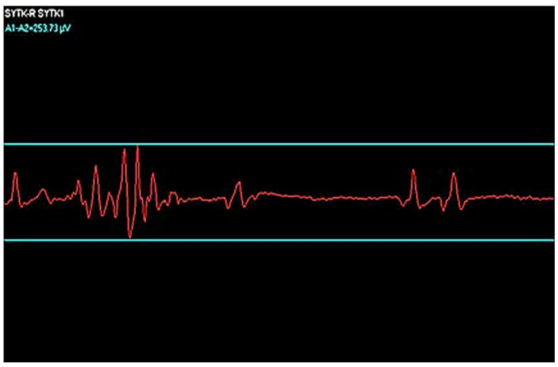
Postoperatif nöromonitörizasyon cihazı parametreleri; filtreleme 1Hz-3kHz ve süpürme zamanı 10ms/div, uyarı süresi 0.3 ms ve uyarı frekansı 2.71/s olarak ayarlandı. Twisted iğne elektrodları gastroknemius kası üzerine yerleştirildi. (**Resim 15**.) Referans elektrodları ise priformis kasına uygulandı. Twisted elektrodlar 13 mm'lik uzunluğa sahip bakır kablo ile bağlı paslanmaz çelik özelliğindeydi. İlgili siniri innerve eden kasa bağlanarak motor uyarılar alındı.

MEP ölçümlerini yapan araştırmacılar hangi deneğin hangi gruba ait olduğunu bilmiyordu. Siyatik sinirin uyarılması ile oluşan birleşik kas aksiyon potansiyelleri, üst üste verilen uyarılar sonucunda tepe noktaları arasında oluşan aksiyon potansiyellerinin iletim hızı, birleşik kas aksiyon potansiyellerinde oluşan amplitüde ve alan değişiklikleri hesaplandı. (**Resim 16, 17.**)

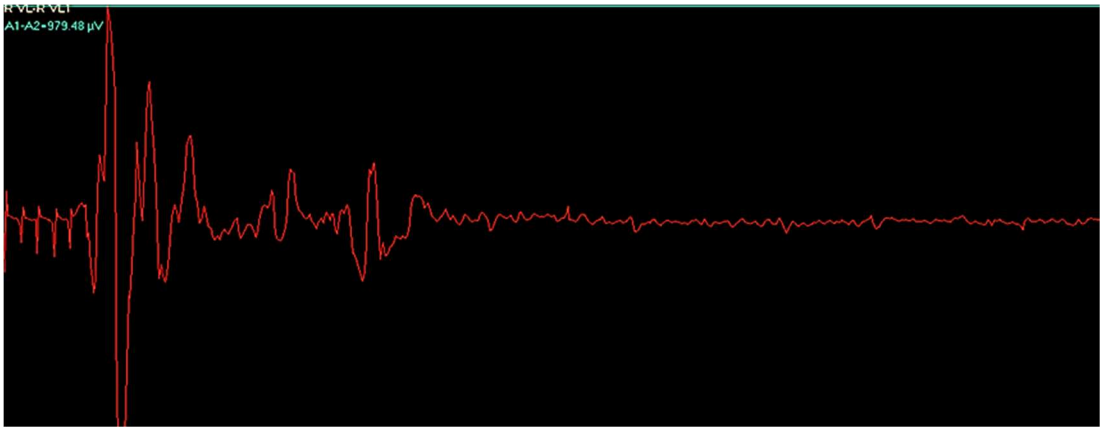
Araştırmada uygulanan sağ alt ekstremite ve referans olarak alınan sol alt ekstremitedeki uyarılar, deneysel bacak/referans bacak oranı olacak şekilde hesaplandı ve çıkan değerler istatistiksel olarak karşılaştırıldı.



Resim 15. Elektrodların yerleştirilmesi



Resim 16. Hasarlı deneğin EMG kaydı



Resim 17. Kontrol grubundaki deneğin EMG değeri

3.3.3. Histomorfolojik Değerlendirme

Deneyin 28. gününde deneklere genel anestezi uygulamasından sonra tekrar EMG yapıldı ve kayıtları alındı. Gruplarına uygun olarak denekler reeksplore edildi ve siyatik sinirleri hasarlanma bölgesini içerecek şekilde çıkarıldı. Elde edilen sinir dokuları patolojik örnekleme yapılması amacıyla %10 tamponlu formalin çözeltisine kondu. Dokular fiksasyon için 24 saat boyunca çözelti içinde bekletildi. Sonrasında doku incelemesinin yapılması için işleme alındı. Thermo Fisher Scientific marka, Shandon Excelsior ET model takip cihazı kullanılarak sinir dokusundan alınan transvers ardışık kesitler parafinle bloklandı. Her bir deneğe ait parafin bloktan 5 µm kalınlığında kesitler alındı. Denek başına 4 kesit, toplamda 184 kesit alındı. Sinir dokusu, histomorfolojik inceleme yapılabilmesi amacıyla hematoksilen – eozin (H&E) ile boyandı.

Preparatların histomorfolojik değerlendirilmesinde; inflamasyon, Schwann hücre proliferasyonu, fibrozis ve ödem derecesini değerlendiren bir skorlama sistemi kullanıldı (10, 95). (**Tablo 3.**)

Tablo 3. Histomorfolojik Skorlama Kriterleri

Skor	***Kriter***
Fibrozis	
Grade 1	<100 fibroblast x 40
Grade 2	100-150 fibroblast x 40
Grade 3	>150 fibroblast x 40
İnflamasyon	
Grade 1	0-10 nötrofil
Grade 2	10-50 nötrofil
Grade 3	>50 nötrofil
Schwann Hücre Proliferasyonu	
0	Yok
1	Hafif derece
2	Orta derece
3	Şiddetli
Ödem	
Grade 1	<%25
Grade 2	%25-%75
Grade 3	>%75

3.3.4. İmmünohistokimyasal Değerlendirme

İmmünohistokimyasal değerlendirme; anti-NGF, anti-S100 ve anti-TGF-β boyamalarına göre yapıldı. Işık mikroskobunda preparatlar birbirinden haberi olmayan 2 patolog tarafından farklı zamanda değerlendirildi. Pozitif şarjlı lamlara alınan kesitler; Ventana Bench Mark Ultra otomatik immünohistokimya cihazına yerleştirilerek, NGF, S100, TGF-β Ultra View Universal DAB Detection Kit® ile boyandı. Ventana Bench Mark Ultra otomatik immunohistokimya boyama cihazında: 72 derecede deparafinizasyon işlemi yapıldı. Slaydlar 95 dereceye kadar ısıtıldı, 8 dakika süreyle inkübe edildi. ULTRA CC1 görüntüleme kitiyle işleme alındı, sonrasında antikor damlatıldı. Arka plan boyaması yapıldı. Lamel uygulandı ve 4 dakika süreyle inkübe edildi.

İmmünohistokimyasal analizlerin görüntülenmesi Nikon Eclipse Y-THPL (Japan) bilgisayar destekli ışık mikroskobunda gerçekleştirildi. Preparatlar iki şekilde değerlendirildi. İlk olarak deney gruplarına ait periferik sinirlerde NGF, S100 ve TGF-β antikorlarına ait immunohistokimyasal analizlerin boyanma derecelrine göre ve ikinci olarak NGF, S100 ve TGF-β pozitif alan yüzdesi ölçülerek değerlendirildi.

NGF, S100 ve TGF-β' nın immünohistokimyasal boyanma şiddetlerini belirlemek için dört puanlı bir ölçek (0 = yok, 1 = açık sarı, 2 = açık kahverengi, 3 = koyu kahverengi) kullanıldı ve preparatlar birbirinden bağımsız iki patolog tarafından semikantitatif olarak puanlandı.

3.3.5. Biyokimyasal Değerlendirme

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

Biyokimyasal olarak; sıçanların serum örneklerinde NGF, TGF-β, CNTF, MBP belirteçleri enzim–bağlı immunosorbent ölçüm (ELISA) yöntemiyle çalışıldı. Öncelikle kalp içi girişimle 5 mL kan alınarak düz biyokimya tüplerine konuldu. Tam kan örnekleri 4500 rpm de 7 dk santrifüj edilerek serum elde edildi. Elde edilen serum örnekleri -80 C de çalışma gününe kadar saklandı.

3.3.6. İstatiksel Değerlendirme

Çalışma sonucunda elde edilen verilerin istatistiksel analizi için Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) programının 25. versiyonu kullanıldı. Veriler ortalama, standart sapma, minimum ve maksimum değerleri içerecek şekilde sunuldu. One-way ANOVA varyans analizi yapıldı. Posthoc test olarak Duncan testi ve Tukey uygulandı. Yapılan analizlerde $p<0.05$ olan değerler istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi. Farklı harfler istatistiksel olarak anlamlılığı göstermektedir.

3.4. Hayvan Yaşamının Sonlandırılması

28 günlük takip sonrası genel anestezi altında siyatik sinir dokuları çıkarılan denekler biyokimyasal analizler için kan örnekleri alındıktan sonra anestezi (ketamin/ksilazin) altında standart etik prosedürlere uygun olarak sakrifiye edildi. (**Resim 18.**)



Resim 18. Deneklerden kan örneklerinin alınması

4. BULGULAR

28 günlük deney sürecinde 3. ve 6. gruplara ait birer tane olmak üzere toplamda 2 rat anestezi indüksiyonu nedeniyle öldüğü için toplamda 46 tane rat değerlendirmeye alınmıştır.

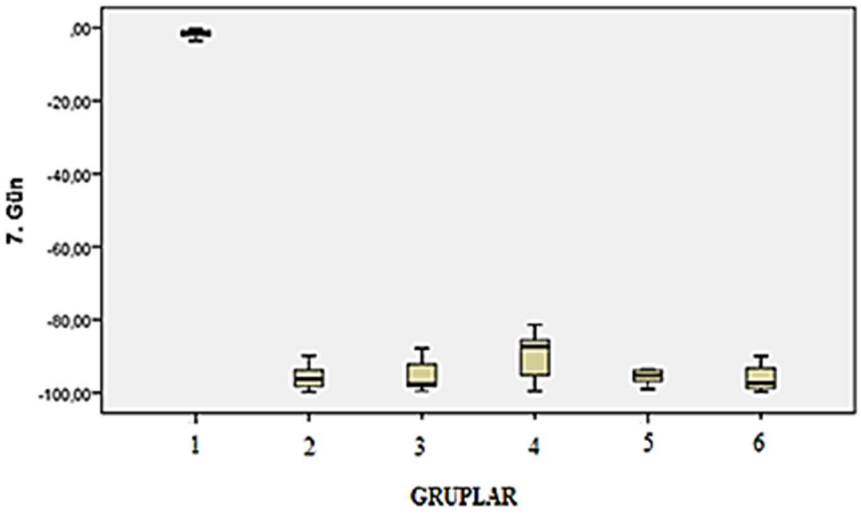
4.1. Siyatik Fonsiyonel İndeks Bulguları

Denekler çalışmanın 7. ve 28. günlerinde yürüme parkurunda yürütülerek siyatik fonksiyonel indeksleri formüle uygun olarak hesaplandı.

7.gün yapılan yürüme testi sonucu SFİ değerlerine göre grup 1' deki minimum değer -3.56, maksimum değer -0.30 idi. Grup 1'de ortalama SFİ değeri -1.62 idi. Grup 2'deki minimum değer -99.76, maksimum değer -89.80, ortalama değer -95.74 idi. Grup 3'teki minimum değer -99.76, maksimum değer -87.8, ortalama değer -95.10 idi. Grup 4'teki minimum değer -99.56, maksimum değer -81.36, ortalama değer -89.63 idi. Grup 5'teki minimum değer -99.01, maksimum değer -84.47, ortalama değer -94.02 idi. Grup 6'teki minimum değer -99.76, maksimum değer -80.03, ortalama değer -93.8 idi. Yapılan analizde kontrol grubu ile diğer gruplar karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edildi. ($p<0.05$). Diğer gruplar kendi aralarında karşılaştırıldığında SFİ sonuçları arasında anlamlı bir farklılık tespit edilemedi ($p>0.05$). (**Tablo 4., Şekil 14.**)

Tablo 4. 7. Gün SFİ Hesaplamalarına Göre Grupların Sonuçları

Gruplar (7. gün)	Minimum	Maksimum	Ortalama ± SD
1 (kontrol)	-3,56	-0,30	-1,62 ± 1,11
2 (aksonotmezis)	-99,76	-89,80	-95,74 ± 3,39
3 (aksonotmezis+pregabalin 30 mg/kg)	-99,48	-87,84	-95,10 ± 4,63
4 (aksonotmezis+pregabalin 60 mg/kg)	-99,56	-81,36	-89,63 ± 6,28
5 (aksonotmezis+gabapentin 30 mg/kg)	-99,01	-84,47	-94,02 ± 4,60
6 (aksonotmezis+gabapentin 60 mg/kg)	-99,76	-80,03	-93,89 ± 6,59

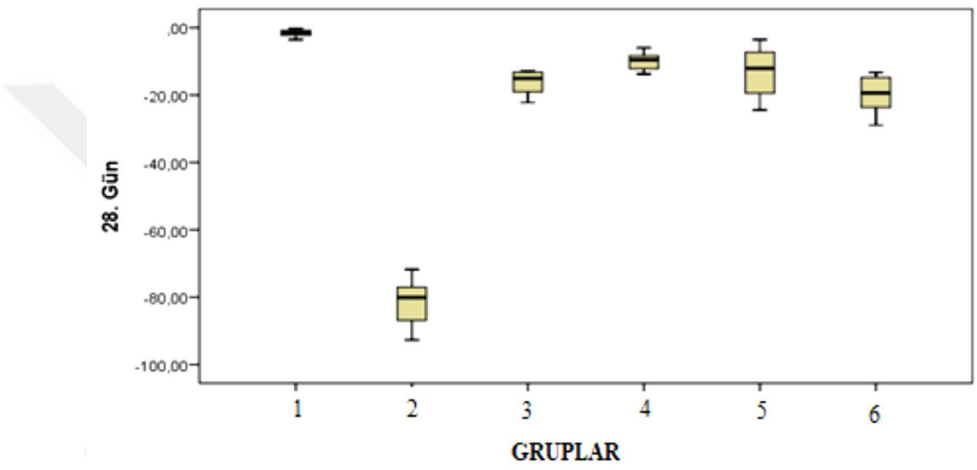


Şekil 14. 7. Gün Grupların SFİ Değerlerinin Karşılaştırılması

28. gün yapılan yürüme testi sonucu SFİ değerlerine göre grup 1'deki minimum değer -3.56, maksimum değer -0.30 idi. Grup 1'de ortalama SFİ değeri -1.62 idi. Grup 2'deki minimum değer -92.70, maksimum değer -71.76, ortalama değer -81.57 idi. Grup 3'teki minimum değer -22.23, maksimum değer -12.78, ortalama değer -16.36 idi. Grup 4'teki minimum değer –13.78, maksimum değer –5.99, ortalama değer –9.99 idi. Grup 5'teki minimum değer –26.08, maksimum değer –3.56, ortalama değer –15.00 idi. Grup 6'teki minimum değer –31.52, maksimum değer –13.29, ortalama değer -21.25 idi. Aksonotmezis hasarı oluşturulan ve tedavi verilmeyen grup 2 ile kontrol grubu karşılaştırıldığında anlamlı fark tespit edildi ($p<0.05$). Tedavi verilen 3., 4., 5., ve 6. gruplar ile 2. grup karşılaştırıldığında tedavi verilen gruplarda SFİ değerlerinde anlamlı derecede iyileşme vardı ($p<0.05$). Tedavi verilen gruplar kendi aralarında karşılaştırıldığında SFİ sonuçları arasında anlamlı bir farklılık tespit edilemedi ($p>0.05$). (**Tablo 5., Şekil 15.**)

Tablo 5. 28. Gün SFİ Hesaplamalarına Göre Grupların Sonuçları

Gruplar (28. gün)	Minimum	Maksimum	Ortalama ± SD
1 (kontrol)	-3,56	-0,30	-1,62 ± 1,11
2 (aksonotmezis)	-92,70	-71,76	-81,57 ± 6,92
3 (aksonotmezis+pregabalin 30 mg/kg)	-22,23	-12,78	-16,36 ± 3,97
4 (aksonotmezis+pregabalin 60 mg/kg)	-13,78	-5,99	-9,99 ± 2,64
5 (aksonotmezis+gabapentin 30 mg/kg)	-26,08	-3,56	-15,00 ± 8,54
6 (aksonotmezis+gabapentin 60 mg/kg)	-31,52	-13,29	-21,25 ± 6,90



Şekil 15. 28.Gün Grupların SFİ Değerlerinin Karşılaştırılması

4.2. EMG Bulguları

Deneklere post-operatif 1., 7. ve 28. günlerde EMG ölçümleri yapıldı ve analizler istatistiksel olarak karşılaştırıldı.

Yapılan EMG ölçümlerine göre postoperatif 1. günde grup 1'deki deneklerin 713.59±130.49, grup 2'deki deneklerin 282.04±23.76, grup 3'teki deneklerin 326.95±31.90, grup 4'teki deneklerin 315.26±56.12, grup 5'teki deneklerin 338.44±46.66 ve grup 6'daki deneklerin ortalama değeri 283.69±14.71 olarak hesaplandı. Yapılan analizde kontrol grubu ile diğer gruplar karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edildi ($p<0.05$). Diğer gruplar kendi aralarında karşılaştırıldığında EMG ölçümlerinde anlamlı bir farklılık tespit edilemedi ($p>0.05$) (**Tablo 6**).

Yapılan EMG ölçümlerine göre postoperatif 7. günde grup 1'deki deneklerin 765.40±122.52, grup 2'deki deneklerin 348.14±17.74, grup 3'teki deneklerin 374.50±21.92, grup 4'teki deneklerin 337.60±40.27, grup 5'teki deneklerin 381.34±27.25 ve grup 6'daki deneklerin ortalama değeri 339.36±45.54 olarak hesaplandı. Yapılan analizde kontrol grubu ile diğer gruplar karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edildi ($p<0.05$). Diğer gruplar kendi aralarında karşılaştırıldığında EMG ölçümlerinde anlamlı bir farklılık tespit edilemedi ($p>0.05$) (**Tablo 6**).

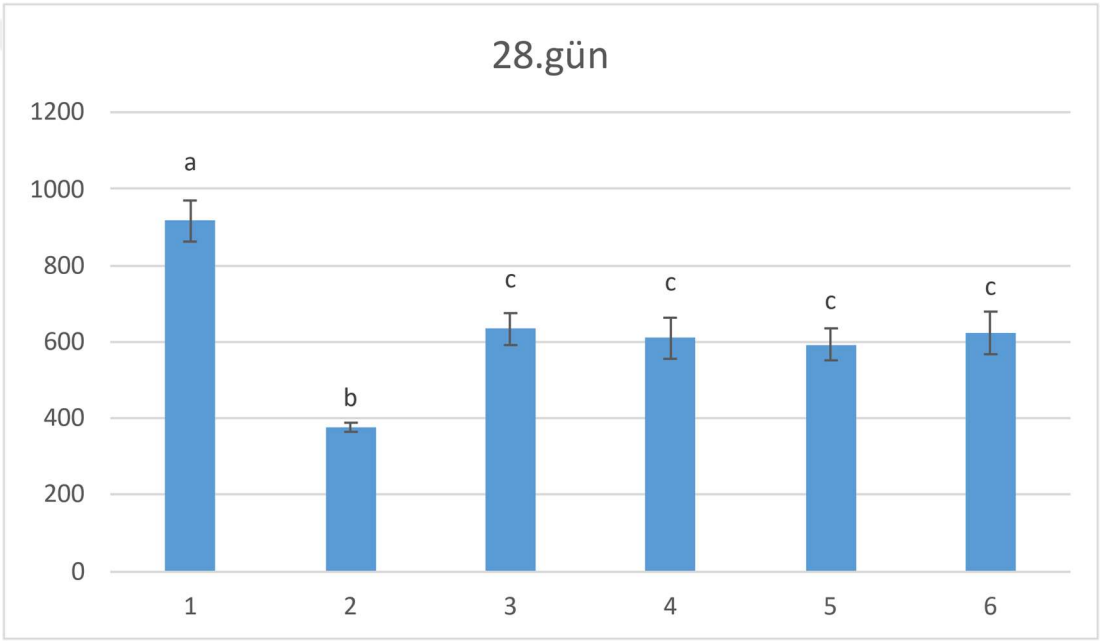
Tablo 6. Postoperatif 1. ve 7. Gün EMG Ölçümlerine Göre Grupların Sonuçları

Gruplar	**EMG Postoperatif 1. Gün**		**EMG Postoperatif 7. Gün**	
	Ortalama	**Standart Deviasyon**	**Ortalama**	**Standart Deviasyon**
Grup 1	713,59	130,49	765,40	122,52
Grup 2	282,04	23,76	348,14	17,74
Grup 3	326,95	31,90	374,50	21,92
Grup 4	315,26	56,12	337,60	40,27
Grup 5	338,44	46,66	381,34	27,25
Grup 6	283,69	14,71	339,36	45,54

Yapılan EMG ölçümlerine göre postoperatif 28. günde grup 1'deki deneklerin 916.93±53.27, grup 2'deki deneklerin 377.21±10.59, grup 3'teki deneklerin 633.65±40.07, grup 4'teki deneklerin 610.63±54.69, grup 5'teki deneklerin 592.90±42.20 ve grup 6'daki deneklerin ortalama değeri 622.74±56.54 olarak hesaplandı. Hasar oluşturulup tedavi almayan 2. grupta EMG ölçümleri kontrol grubuna göre anlamlı derecede düşüktü ($p<0.05$). Tedavi verilen 3., 4., 5. ve 6. gruplar ile 2. grup karşılaştırıldığında ise tedavi verilen gruplarda EMG ölçümlerinde anlamlı derecede artış vardı ($p<0.05$) (**Tablo 7, Grafik 1**).

Tablo 7. Postoperatif 28. Gün EMG Ölçümlerine Göre Grupların Sonuçları

Gruplar	EMG Postoperatif 28. Gün	
	Ortalama	**Standart Deviasyon**
Grup 1	916,93	53,27
Grup 2	377,21	10,59
Grup 3	633,65	40,07
Grup 4	610,63	54,69
Grup 5	592,90	42,20
Grup 6	622,74	56,54

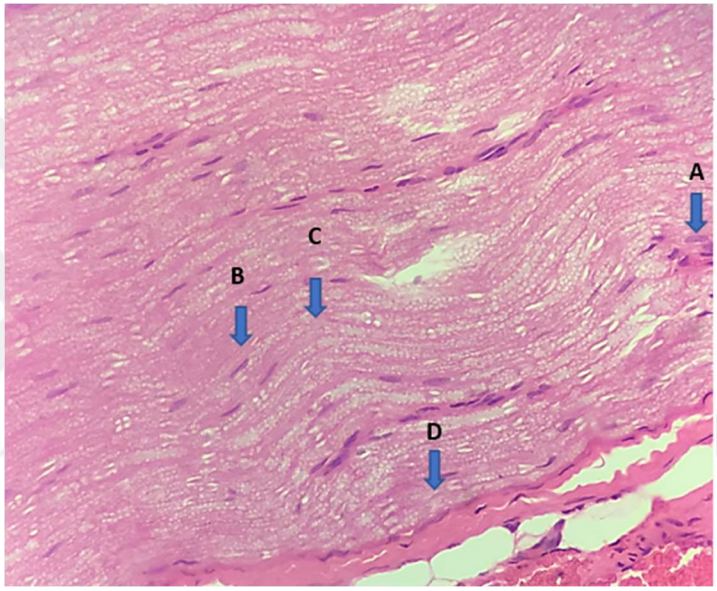


Grafik 1. Postoperatif 28. Gün EMG Ölçümlerine Göre Grupların Sonuçlarının Değerlendirilmesi. One-way ANOVA varyans analizi yapıldı. Posthoc test olarak Duncan testi uygulandı. Yapılan analizlerde $p<0.05$ olan değerler istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi. Farklı harfler istatistiksel olarak anlamlılığı göstermektedir. Grup 1'de istatistiksel olarak karşılaştırmada a harfi, grup 2'de b harfi farklı harflerle ifade edildiği için grup 1 ve grup 2 arasında EMG ölçümleri açısından anlamlı farklılık mevcuttur ($p<0.05$). Tedavi verilen grupların hepsi c harfi ile ifade edilmiştir. Tedavi verilen gruplar aynı harfle ifade edildiği için istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktur ($p>0.05$). Grup 2 b harfi, tedavi verilen gruplar c harfi ile ifade edilmiştir. Farklı harfler olduğu için grup 2 ve diğer gruplar arasında EMG ölçümleri açısından anlamlı farklılık mevcuttur ($p<0.05$).

4.3. Histomorfolojik Bulgular

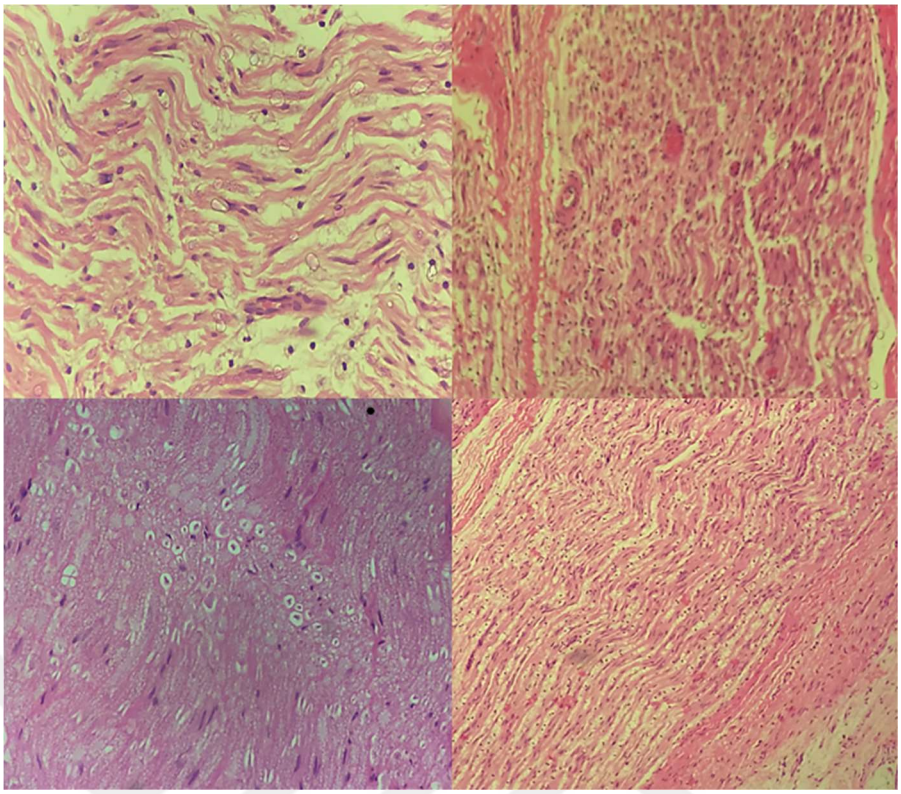
4.3.1. Hematoksilen&Eozin (H&E) Boyama Bulguları

Deney sonunda siyatik sinirlerden alınan kesitler Patoloji Anabilim Dalında H&E ile boyandı. Boyanan preparatlar ışık mikroskopisi altında incelendi. Kontrol grubunda (Grup 1) normal histolojik yapıda sinir hücresi görüldü. Schwann hücre proliferasyonu, ödem, fibrozis ve inflamasyon görülmedi (**Resim 19**).



Resim 19. Kontrol grubuna ait normal histolojik görünümdeki sinir yapısı H&E, x200 (**A:** Vasküler yapı, **B**: Schwann Hücresi**, C**: Myelin **D**: Perinöryum)

Grup 2'deki deneklerde sinir hücre yapısının bozulduğu, miyelin kaybı olduğu, Schwann hücre proliferasyonunun fazla olduğu, ödem ve inflamasyon olduğu gözlendi (**Resim 20**).



Resim 20. Grup 2‘deki deneklere ait sinir görüntüleri

Kontrol grubundaki (Grup 1) denekler incelendiğinde Histomorfolojik Skorlama Tablosuna göre inflamasyon, fibrozis, ödem ve Schwann hücre proliferasyonu bakımından Grade 0-1 düzeyinde tespit edildi. Grup 2’deki denekler incelendiğinde Histomorfolojik Skorlama Tablosuna göre inflamasyon, fibrozis, ödem ve Schwann hücre proliferasyonu bakımından Grade 2-3 düzeyinde tespit edildi. Grup 3’ deki denekler incelendiğinde Histomorfolojik Skorlama Tablosuna göre inflamasyon, fibrozis, ödem ve Schwann hücre proliferasyonu bakımından Grade 1-2 düzeyinde tespit edildi. Grup 4’ teki denekler incelendiğinde Histomorfolojik Skorlama Tablosuna göre inflamasyon, fibrozis, ödem ve Schwann hücre proliferasyonu bakımından Grade 1-2 düzeyinde tespit edildi. Grup 5’ teki denekler incelendiğinde Histomorfolojik Skorlama Tablosuna göre inflamasyon, fibrozis, ödem ve Schwann hücre proliferasyonu bakımından Grade 1-2 düzeyinde tespit edildi. Grup 6’ daki denekler incelendiğinde Histomorfolojik Skorlama Tablosuna göre inflamasyon, fibrozis, ödem ve Schwann hücre proliferasyonu bakımından Grade 1-2 düzeyinde tespit edildi (**Tablo 8, 9**).

Tablo 8. Grupların Schwann Hücre Proliferasyonu ve Fibrozis Derecelerinin Histomorfolojik Skorlama Tablosuna Göre Değerlendirilmesi

Denekler	*Schwann Hücre Proliferasyonu*						*Fibrozis*					
	0: yok-1: hafif-2: orta-3: şiddetli						Grade 1-2-3					
	G 1	G 2	G 3	G 4	G 5	G 6	G 1	G 2	G 3	G 4	G 5	G 6
1	0	3	1	2	1	1	1	2	1	2	1	2
2	0	3	2	2	1	2	1	3	2	1	2	1
3	0	2	2	1	2	1	1	3	1	2	2	1
4	0	3	2	2	2	2	1	2	1	2	1	2
5	0	3	1	2	2	2	1	3	2	2	1	2
6	0	2	1	1	2	1	1	3	1	1	2	1
7	0	3	2	2	2	1	1	3	1	2	1	1
8	0	3	*	1	1	*	1	2	*	1	1	*

(* İşaretli denekler öldüğü için değerlendirmeye alınamamıştır.)

Tablo 9. Grupların Ödem ve İnflamasyon Derecelerinin Histomorfolojik Skorlama Tablosuna Göre Değerlendirilmesi

Denekler	*Ödem*						*İnflamasyon*					
	Grade 1-2-3						Grade 1-2-3					
	G 1	G 2	G 3	G 4	G 5	G 6	G 1	G 2	G 3	G 4	G 5	G 6
1	1	3	1	2	2	2	1	3	1	2	1	2
2	1	3	2	1	2	2	1	3	1	2	2	1
3	1	3	2	1	2	1	1	3	2	2	2	2
4	1	2	2	2	1	2	1	2	1	1	2	2
5	1	3	1	1	2	2	1	3	2	2	1	1
6	1	2	2	1	1	1	1	3	2	1	2	2
7	1	3	2	2	1	2	1	2	1	1	1	2
8	1	3	*	1	2	*	1	3	*	2	2	*

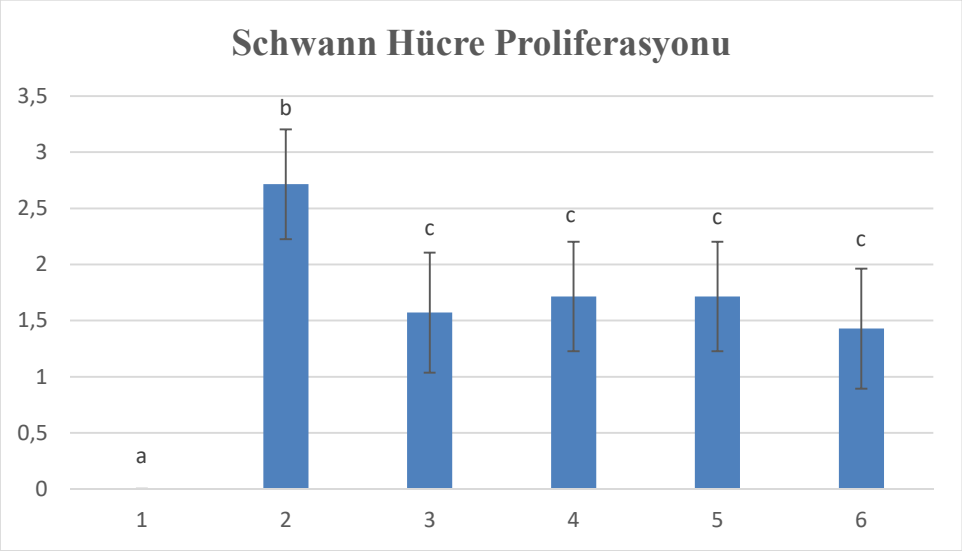
(* İşaretli denekler öldüğü için değerlendirmeye alınamamıştır.)

Schwann hücre proliferasyon dereceleri Histomorfolojik Skorlama Tablosuna göre değerlendirildiğinde grup 1'deki deneklerin değeri 1± 0, grup 2'deki deneklerin 2.71±0.48, grup 3'teki deneklerin 1.57±0.53, grup 4'teki deneklerin 1.71±0.48, grup 5'teki deneklerin 1.71±0.48, grup 6'daki deneklerin 1.42±0.53 olarak hesaplandı. Kontrol grubu ile hasar oluşturulup tedavi almayan 2. grup karşılaştırıldığı zaman SH proliferasyonu 2. grupta daha fazlaydı ve istatistiksel olarak anlamlı fark mevcuttu ($p<0.05$). Tedavi verilen 3., 4., 5., ve 6. gruplar ile 2. grup karşılaştırıldığında tedavi verilen gruplarda Schwann hücre proliferasyonunda anlamlı derecede azalma vardı

($p<0.05$). Tedavi verilen 3., 4., 5. ve 6. gruplar ve kontrol grubu karşılaştırıldığında kontrol grubunda SH proliferasyonu daha azdı ve istatistiksel olarak anlamlıydı ($p<0.05$). Tedavi verilen 3., 4., 5. ve 6. gruplar arasında SH proliferasyonu açısından anlamlı bir fark yoktu ($p>0.05$) (**Tablo 10, Grafik 2**).

Tablo 10. Grupların Schwann Hücre Proliferasyonu Derecelerinin Histomorfolojik Skorlama Tablosuna Göre Ortalama ve Standart Deviasyon Değerleri

Gruplar	**Schwann Hücre Proliferasyonu**	
	Ortalama	**Standart Deviasyon**
Grup 1	0	0
Grup 2	2,71	0,48
Grup 3	1,57	0,53
Grup 4	1,71	0,48
Grup 5	1,71	0,48
Grup 6	1,42	0,53

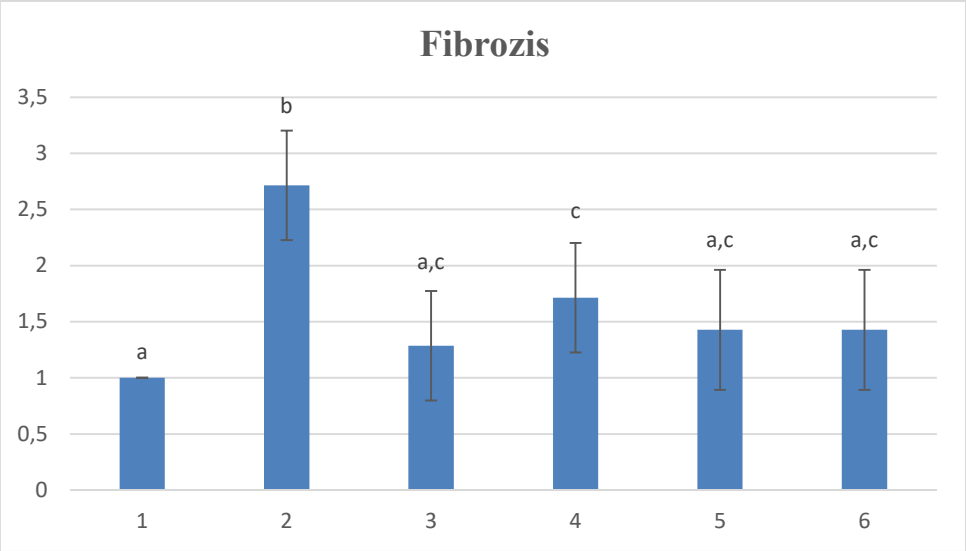


Grafik 2. Grupların Schwann Hücre Proliferasyon Derecelerinin Histomorfolojik Skorlama Tablosuna Göre Ortalama ve Standart Deviasyon Değerleri. One-way ANOVA varyans analizi yapıldı. Posthoc test olarak Duncan testi uygulandı. Yapılan analizlerde $p<0.05$ olan değerler istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi. Farklı harfler istatistiksel olarak anlamlılığı göstermektedir. Grup 1'de istatistiksel olarak karşılaştırmada a harfi, grup 2'de b harfi farklı harflerle ifade edildiği için grup 1 ve grup 2 arasında proliferasyon açısından anlamlı farklılık mevcuttur ($p<0.05$). Tedavi verilen grupların hepsi c harfi ile ifade edilmiştir. Tedavi verilen gruplar aynı harfle ifade edildiği için istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktur ($p>0.05$). Grup 2 b harfi, tedavi verilen gruplar c harfi ile ifade edilmiştir. Farklı harfler olduğu için grup 2 ve diğer gruplar arasında proliferasyon açısından anlamlı farklılık mevcuttur ($p<0.05$).

Fibrozis dereceleri Histomorfolojik Skorlama Tablosuna göre değerlendirildiğinde grup 1'deki deneklerin değeri 0, grup 2'deki deneklerin 2.71±0.48, grup 3'teki deneklerin 1.28±0.48, grup 4'teki deneklerin 1.71±0.48, grup 5'teki deneklerin 1.42±0.53, grup 6'daki deneklerin 1.42±0.53 olarak hesaplandı. Kontrol grubu ile hasar oluşturulup tedavi almayan 2. grup karşılaştırıldığı zaman fibrozis 2. grupta daha fazlaydı ve istatistiksel olarak anlamlı fark mevcuttu ($p<0.05$). Tedavi verilen 3., 4., 5., ve 6. gruplar ile 2. grup karşılaştırıldığında tedavi verilen gruplarda fibroziste anlamlı derecede azalma vardı ($p<0.05$). Tedavi verilen 3., 5. ve 6. gruplar ve kontrol grubu karşılaştırıldığında fibrozis açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu ($p>0.05$). 4.grup ile kontrol grubu karşılaştırıldığında kontrol grubunda fibrozis daha azdı ($p<0.05$). Tedavi verilen 3., 4., 5. ve 6. gruplar arasında fibrozis açısından anlamlı bir fark yoktu ($p>0.05$) (**Tablo 11, Grafik 3**).

Tablo 11. Grupların Fibrozis Derecelerinin Histomorfolojik Skorlama Tablosuna Göre Ortalama ve Standart Deviasyon Değerleri

Gruplar	**Fibrozis**	
	Ortalama	**Standart Deviasyon**
Grup 1	1	0
Grup 2	2,71	0,48
Grup 3	1,28	0,48
Grup 4	1,71	0,48
Grup 5	1,42	0,53
Grup 6	1,42	0,53

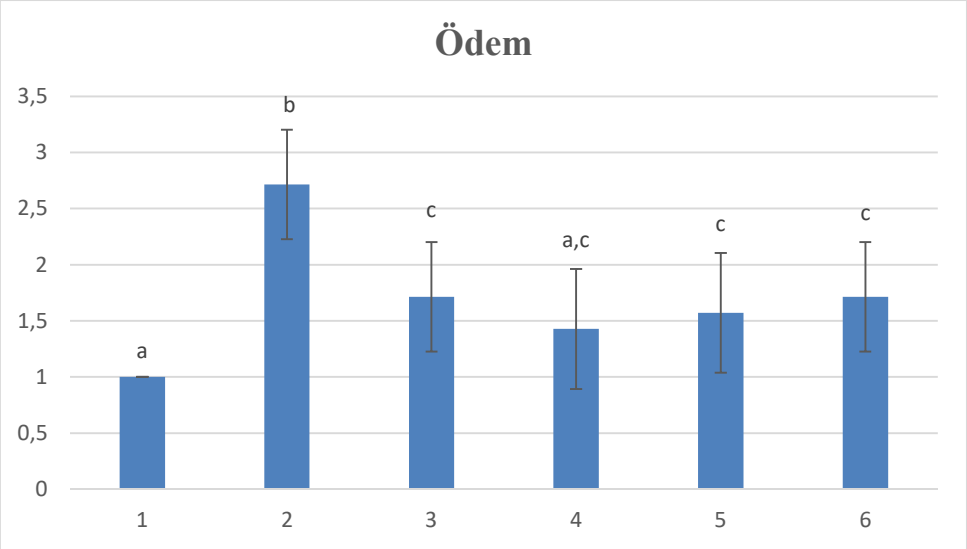


Grafik 3. Grupların Fibrozis Derecelerinin Histomorfolojik Skorlama Tablosuna Göre Ortalama ve Standart Deviasyon Değerleri. One-way ANOVA varyans analizi yapıldı. Posthoc test olarak Duncan testi uygulandı. Yapılan analizlerde $p<0.05$ olan değerler istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi. Farklı harfler istatistiksel olarak anlamlılığı göstermektedir. Grup 1'de istatistiksel olarak karşılaştırmada a harfi, grup 2'de b harfi farklı harflerle ifade edildiği için grup 1 ve grup 2 arasında fibrozis açısından anlamlı farklılık mevcuttur ($p<0.05$). Tedavi verilen grupların hepsi ve kontrol grubu a ve c harfi ile ifade edilmiştir. Tedavi verilen gruplar ve kontrol grubu aynı harflerle ifade edildiği için istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktur ($p>0.05$). Grup 2 b harfi, tedavi verilen gruplar ve kontrol grubu a, c harfi ile ifade edilmiştir. Farklı harfler olduğu için grup 2 ve diğer gruplar arasında fibrozis açısından anlamlı farklılık mevcuttur ($p<0.05$).

Ödem dereceleri Histomorfolojik Skorlama Tablosuna göre değerlendirildiğinde grup 1'deki deneklerin değeri 0, grup 2'deki deneklerin 2.71±0.48, grup 3'teki deneklerin 1.71±0.48, grup 4'teki deneklerin 1.42±0.53, grup 5'teki deneklerin 1.57±0.53, grup 6'daki deneklerin 1.71±0.48 olarak hesaplandı. Kontrol grubu ile hasar oluşturulup tedavi almayan 2. grup karşılaştırıldığı zaman ödem 2. grupta daha fazlaydı ve istatistiksel olarak anlamlı fark mevcuttu ($p<0.05$). Tedavi verilen 3., 4., 5., ve 6. gruplar ile 2. grup karşılaştırıldığında tedavi verilen gruplarda ödem derecesinde anlamlı derecede azalma vardı ($p<0.05$). Tedavi verilen 3., 5. ve 6. gruplar ve kontrol grubu karşılaştırıldığında kontrol grubunda ödem daha azdı ve istatistiksel olarak anlamlıydı ($p<0.05$). 4. grupla kontrol grubu arasında ödem açısından istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p>0.05$). Tedavi verilen 3., 4., 5. ve 6. gruplar arasında ödem açısından anlamlı bir fark yoktu ($p>0.05$) (**Tablo 12, Grafik 4**).

Tablo 12. Grupların Ödem Derecelerinin Histomorfolojik Skorlama Tablosuna Göre Ortalama ve Standart Deviasyon Değerleri

Gruplar	**Ödem**	
	Ortalama	**Standart Deviasyon**
Grup 1	1	0
Grup 2	2,71	0,48
Grup 3	1,71	0,48
Grup 4	1,42	0,53
Grup 5	1,57	0,53
Grup 6	1,71	0,48



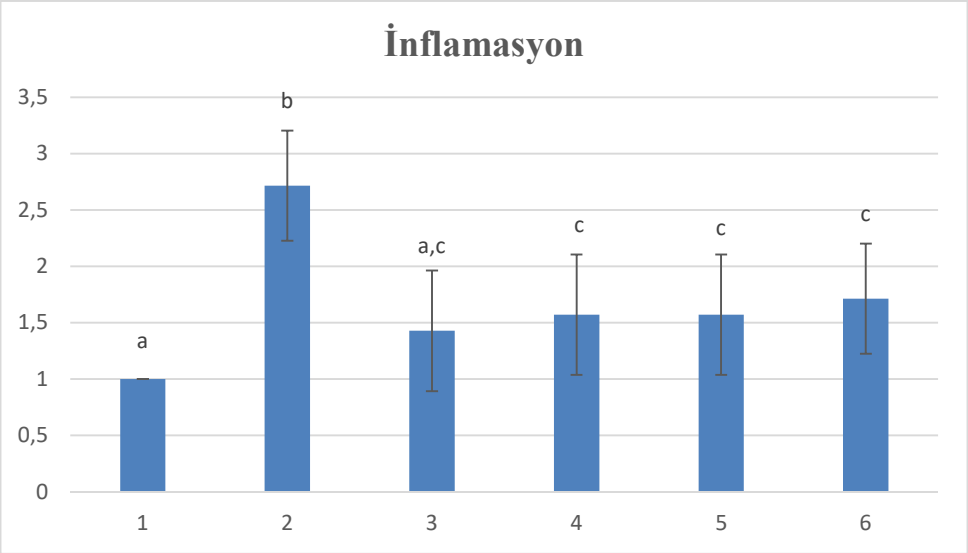
Grafik 4. Grupların Ödem Derecelerinin Histomorfolojik Skorlama Tablosuna Göre Ortalama ve Standart Deviasyon Değerleri. One-way ANOVA varyans analizi yapıldı. Posthoc test olarak Duncan testi uygulandı. Yapılan analizlerde $p<0.05$ olan değerler istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi. Farklı harfler istatistiksel olarak anlamlılığı göstermektedir. Grup 1'de istatistiksel olarak karşılaştırmada a harfi, grup 2'de b harfi farklı harflerle ifade edildiği için grup 1 ve grup 2 arasında ödem açısından anlamlı farklılık mevcuttur ($p<0.05$). Tedavi verilen gruplar a ve c harfi ile ifade edilmiştir. Tedavi verilen gruplar aynı harfle ifade edildiği için istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktur ($p>0.05$). Grup 2 b harfi, tedavi verilen gruplar a ve c harfi ile ifade edilmiştir. Farklı harfler olduğu için grup 2 ve diğer gruplar arasında ödem açısından anlamlı farklılık mevcuttur ($p<0.05$).

İnflamasyon dereceleri Histomorfolojik Skorlama Tablosuna göre değerlendirildiğinde grup 1'deki deneklerin değeri 0, grup 2'deki deneklerin 2.71±0.48, grup 3'teki deneklerin 1.42±0.53, grup 4'teki deneklerin 1.57±0.53, grup 5'teki deneklerin 1.57±0.53, grup 6'daki deneklerin 1.71±0.48 olarak hesaplandı. Kontrol grubu ile hasar oluşturulup tedavi almayan 2. grup karşılaştırıldığı zaman inflamasyon 2. grupta daha fazlaydı ve istatistiksel olarak anlamlı fark mevcuttu ($p<0.05$). Tedavi verilen 3., 4., 5., ve 6. gruplar ile 2. grup karşılaştırıldığında tedavi verilen gruplarda inflamasyon derecesinde anlamlı derecede azalma vardı ($p<0.05$). Tedavi verilen 4., 5. ve 6. gruplar ve kontrol grubu karşılaştırıldığında kontrol grubunda inflamasyon daha azdı ve istatistiksel olarak anlamlıydı ($p<0.05$). 3. grupla kontrol grubu arasında inflamasyon açısından istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p>0.05$). Tedavi verilen 3., 4., 5. ve 6. gruplar arasında inflamasyon açısından anlamlı bir fark yoktu ($p>0.05$) (**Tablo 13, Grafik 5**).

Tablo 13. Grupların İnflamasyon Derecelerinin Histomorfolojik Skorlama Tablosuna Göre Ortalama ve Standart Deviasyon Değerleri

Gruplar	**İnflamasyon**	
	Ortalama	**Standart Deviasyon**
Grup 1	1	0
Grup 2	2,71	0,48
Grup 3	1,42	0,53
Grup 4	1,57	0,53
Grup 5	1,57	0,53
Grup 6	1,71	0,48

.



Grafik 5. Grupların Ödem Derecelerinin Histomorfolojik Skorlama Tablosuna Göre Ortalama ve Standart Deviasyon Değerleri. One-way ANOVA varyans analizi yapıldı. Posthoc test olarak Duncan testi uygulandı. Yapılan analizlerde $p<0.05$ olan değerler istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi. Farklı harfler istatistiksel olarak anlamlılığı göstermektedir. Grup 1'de istatistiksel olarak karşılaştırmada a harfi, grup 2'de b harfi farklı harflerle ifade edildiği için grup 1 ve grup 2 arasında inflamasyon açısından anlamlı farklılık mevcuttur ($p<0.05$). Tedavi verilen gruplar a ve c harfi ile ifade edilmiştir. Tedavi verilen gruplar aynı harfle ifade edildiği için istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktur ($p>0.05$). Grup 2 b harfi, tedavi verilen gruplar a ve c harfi ile ifade edilmiştir. Farklı harfler olduğu için grup 2 ve diğer gruplar arasında inflamasyon açısından anlamlı farklılık mevcuttur ($p<0.05$).

4.4. İmmünohistokimyasal Bulgular

Deneklerden alınan preparatlar NGF (Nerve Growth Faktör), TGF-β ve S100 ile immünohistokimyasal olarak boyandı, boyanma şiddetine ve boyanan alan yüzdelerine göre semikantitatif olarak değerlendirildi. Boyanma derecelerini değerlendirmek için dört puan üzerinden değerlendirme yapılan bir ölçek (0 puan = boyanma yok, 1 puan = açık sarı, 2 puan = açık kahverengi, 3 puan = koyu kahverengi) kullanıldı. Boyanan alan yüzdelerini değerlendirmek için sonuçlar semikantitatif olarak puanlandı. (1 puan = <%25, 2 puan = %25-%75, 3 puan = >%75)

Grupların NGF (Sinir Büyüme Faktörü) boyanma şiddetleri dört puanlı ölçeğe göre puanlandığı zaman grup 1'deki deneklerde boyanma olmadığı gözlendi. Grup 2'deki denekler 1-2 puan, Grup 3' deki denekler 1-2 puan, Grup 4' teki denekler 1-2 puan, Grup 5' teki denekler 1-2 puan, Grup 6' daki denekler 1-2 puan üzerinden değerlendirildi **(Tablo 14).**

Grupların TGF-β boyanma şiddetleri dört puanlı ölçeğe göre puanlandığı zaman grup 1'deki deneklerde boyanma olmadığı gözlendi. Grup 2'deki denekler 2-3 puan, Grup 3'deki denekler 1-2 puan, Grup 4' teki denekler 1-2 puan, Grup 5'teki denekler 1-2 puan, Grup 6'daki denekler 1-2 puan üzerinden değerlendirildi (**Tablo 14**).

Tablo 14. NGF ve TGF-β Boyanma Şiddetine Göre Grupların Değerlendirilmesi

Denekler	*TGF-Beta*						*NGF*					
	0: boyanma yok 1: açık sarı-2: açık kahverengi-3: koyu kahverengi											
	G 1	G 2	G 3	G 4	G 5	G 6	G 1	G 2	G 3	G 4	G 5	G 6
1	0	2	2	1	2	1	0	2	1	2	1	2
2	0	2	1	2	1	2	0	1	2	2	1	2
3	0	2	1	1	1	1	0	1	2	2	2	1
4	0	3	2	2	2	1	0	1	2	1	2	2
5	0	2	1	1	1	2	0	2	1	2	1	1
6	0	2	2	2	2	2	0	1	2	1	2	2
7	0	3	1	1	1	1	0	1	1	2	2	2
8	0	2	*	2	2	*	0	2	*	2	2	*

(* İşaretli denekler öldüğü için değerlendirmeye alınamamıştır.)

Grupların S100 boyanma şiddetleri dört puanlı ölçeğe göre puanlandığı zaman grup 1'deki denekler 2-3 puan, Grup 2' deki denekler 2-3 puan, Grup 3' deki denekler 2-3 puan, Grup 4' teki denekler 2-3 puan, Grup 5' teki denekler 2-3 puan, Grup 6' daki denekler 2-3 puan üzerinden değerlendirildi (**Tablo 15**).

Tablo 15. S100 Boyanma Şiddetine Göre Grupların Değerlendirilmesi

Denekler	*S-100*					
	0: boyanma yok 1: açık sarı-2: açık kahverengi-3: koyu kahverengi					
	G 1	G 2	G 3	G 4	G 5	G 6
1	3	2	3	3	3	3
2	3	2	3	3	3	2
3	3	3	2	2	2	2
4	2	2	2	3	2	3
5	3	2	3	3	3	3
6	2	2	2	3	3	2
7	3	2	2	2	3	3
8	3	3	*	3	2	*

(* İşaretli denekler öldüğü için değerlendirmeye alınamamıştır.)

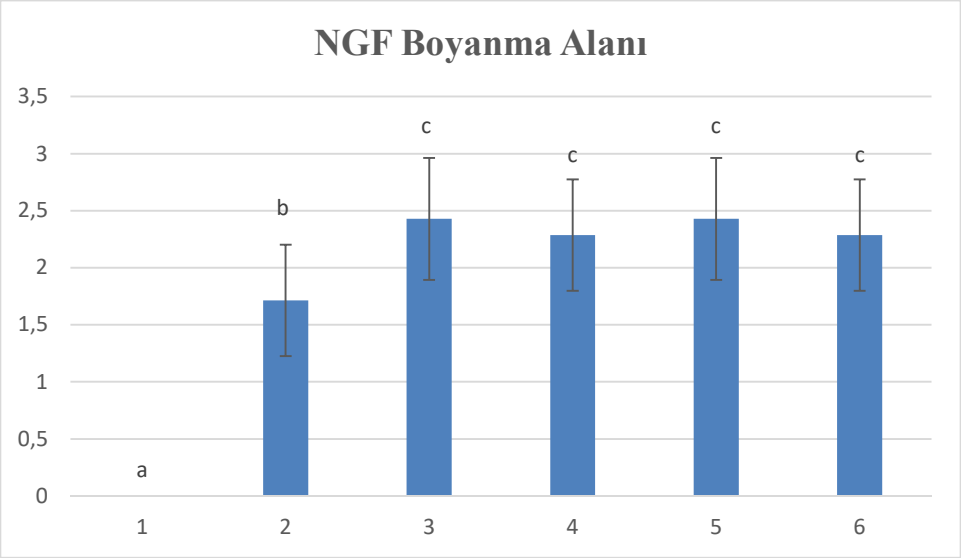
4.4.1. NGF İmmünohistokimyasal Bulgular

Grupların NGF boyanan alan yüzdeleri semikantitatif olarak değerlendirildiğinde Grup 1' deki deneklerin tamamında boyanan alan yüzdesi 1 puan (<%25) olarak değerlendirildi. Grup 2' deki denekler 1-2 puan, Grup 3' deki denekler 2-3 puan, Grup 4' teki denekler 2-3 puan, Grup 5' teki denekler 2-3 puan, Grup 6' daki denekler 2-3 puan üzerinden değerlendirildi. Tedavi verilen 3., 4., 5. ve 6. gruplar ve kontrol grubu karşılaştırıldığında tedavi verilen gruplarda NGF boyanma alanında artış vardı ve istatistiksel olarak anlamlıydı ($p<0.05$). Kontrol grubu ile hasar oluşturulup tedavi almayan 2. grup karşılaştırıldığı zaman NGF boyanma alanı 2. grupta artmıştı ve istatistiksel olarak anlamlı fark mevcuttu ($p<0.05$). Tedavi verilen 3., 4., 5., ve 6. gruplar ile 2. grup karşılaştırıldığında tedavi verilen gruplarda NGF boyanma alanında anlamlı derecede artış vardı ($p<0.05$). Tedavi verilen 3., 4., 5. ve 6. gruplar arasında boyanma alanları açısından anlamlı bir fark yoktu ($p>0.05$) (**Tablo 16, Grafik 6, Resim 21**).

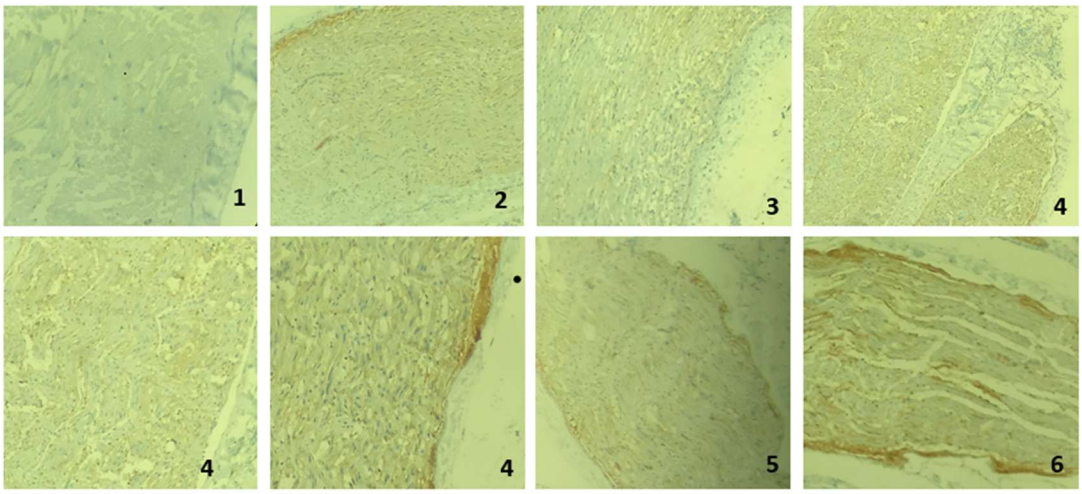
Tablo 16. Grupların NGF Boyanma Alanlarının Değerlendirilmesi

Denekler	*NGF*					
	Grade 1-2-3 (<%25 / %25-%75 / >%75)					
	G 1	**G 2**	**G 3**	**G 4**	**G 5**	**G 6**
1	1	2	2	2	2	3
2	1	2	2	2	2	2
3	1	1	3	2	3	2
4	1	2	3	3	3	2
5	1	2	2	2	3	3
6	1	1	3	3	2	2
7	1	2	2	2	2	2
8	1	1	*	2	3	*

(* İşaretli denekler öldüğü için değerlendirmeye alınamamıştır.)



Grafik 6. Grupların NGF Boyanma Alanlarının Değerlendirilmesi. One-way ANOVA varyans analizi yapıldı. Posthoc test olarak Duncan testi uygulandı. Yapılan analizlerde $p<0.05$ olan değerler istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi. Farklı harfler istatistiksel olarak anlamlılığı göstermektedir. Grup 1'de istatistiksel olarak karşılaştırmada a harfi, grup 2'de b harfi farklı harflerle ifade edildiği için grup 1 ve grup 2 arasında NGF boyanma alanı açısından anlamlı farklılık mevcuttur ($p<0.05$). Tedavi verilen gruplar c harfi ile ifade edilmiştir. Tedavi verilen gruplar aynı harfle ifade edildiği için istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktur ($p>0.05$). Grup 2 b harfi, tedavi verilen gruplar c harfi ile ifade edilmiştir. Farklı harfler olduğu için grup 2 ve diğer gruplar arasında boyanma alanı açısından anlamlı farklılık mevcuttur ($p<0.05$).



Resim 21. Gruplara göre NGF immünreaktivitesi

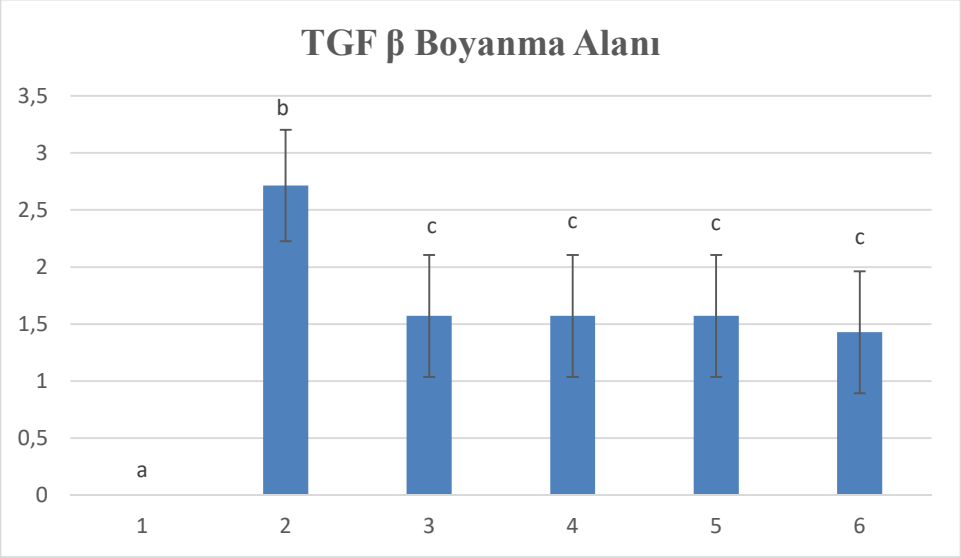
4.4.2. TGF-β İmmünohistokimyasal Bulgular

Grupların TGF-β boyanan alan yüzdeleri semikantitatif olarak değerlendirildiğinde Grup 1'deki deneklerin tamamında boyanan alan yüzdesi 1 puan (<%25) olarak değerlendirildi. Grup 2' deki denekler 2-3 puan, Grup 3' deki denekler 1-2 puan, Grup 4' teki denekler 1-2 puan, Grup 5' teki denekler 1-2 puan, Grup 6' daki denekler 1-2 puan üzerinden değerlendirildi. Kontrol grubu ile hasar oluşturulup tedavi almayan 2. grup karşılaştırıldığı zaman 2. grupta kontrol grubuna göre TGF-β boyanma alanında artış vardı ve istatistiksel olarak anlamlı fark mevcuttu ($p<0.05$). Tedavi verilen 3., 4., 5. ve 6. gruplar ve kontrol grubu karşılaştırıldığında tedavi verilen gruplarda TGF-β boyanma alanında artış vardı ve istatistiksel olarak anlamlıydı ($p<0.05$). Tedavi verilen 3., 4., 5., ve 6. gruplar ile 2. grup karşılaştırıldığında tedavi verilen gruplarda TGF-β boyanma alanında anlamlı derecede azalma vardı ($p<0.05$). Tedavi verilen 3., 4., 5. ve 6. gruplar arasında boyanma alanları açısından anlamlı bir fark yoktu ($p>0.05$) (**Tablo 17, Grafik 7, Resim 22**).

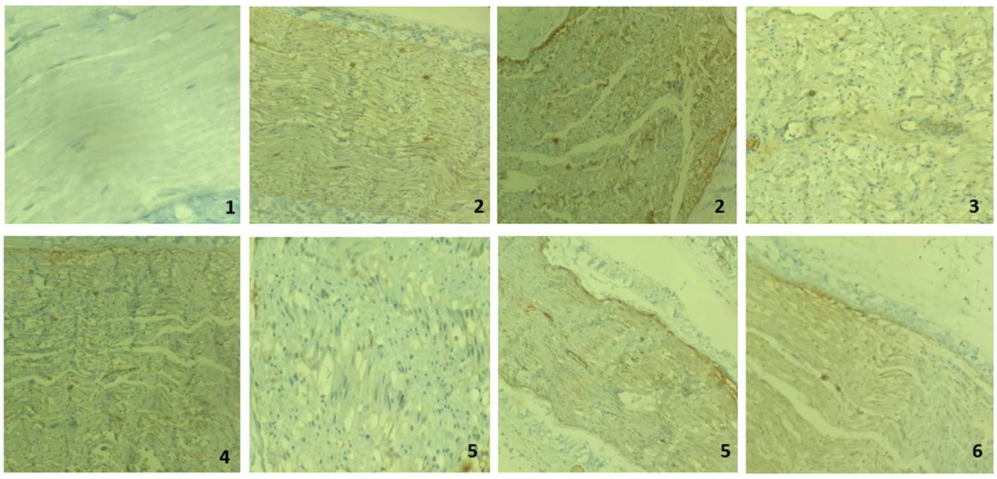
Tablo 17. Grupların TGF-β Boyanma Alanlarının Değerlendirilmesi

Denekler	*TGF-Beta*					
	Grade 1-2-3					
	G 1	G 2	G 3	G 4	G 5	G 6
1	1	3	2	2	1	2
2	1	3	2	1	2	1
3	1	3	1	2	2	2
4	1	2	2	2	1	1
5	1	3	1	1	2	1
6	1	3	1	2	2	2
7	1	2	2	1	1	1
8	1	3	*	1	1	*

(* İşaretli denekler öldüğü için değerlendirmeye alınamamıştır.)



Grafik 7. Grupların TGF-β Boyanma Alanlarının Değerlendirilmesi. One-way ANOVA varyans analizi yapıldı. Posthoc test olarak Duncan testi uygulandı. Yapılan analizlerde $p<0.05$ olan değerler istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi. Farklı harfler istatistiksel olarak anlamlılığı göstermektedir. Grup 1'de istatistiksel olarak karşılaştırmada a harfi, grup 2'de b harfi farklı harflerle ifade edildiği için grup 1 ve grup 2 arasında TGF-β boyanma alanı açısından anlamlı farklılık mevcuttur ($p<0.05$). Tedavi verilen gruplar c harfi ile ifade edilmiştir. Tedavi verilen gruplar aynı harfle ifade edildiği için istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktur ($p>0.05$). Grup 2 b harfi, tedavi verilen gruplar c harfi ile ifade edilmiştir. Farklı harfler olduğu için grup 2 ve diğer gruplar arasında boyanma alanı açısından anlamlı farklılık mevcuttur ($p<0.05$).



Resim 22. Gruplara göre TGF-β immünreaktivitesi

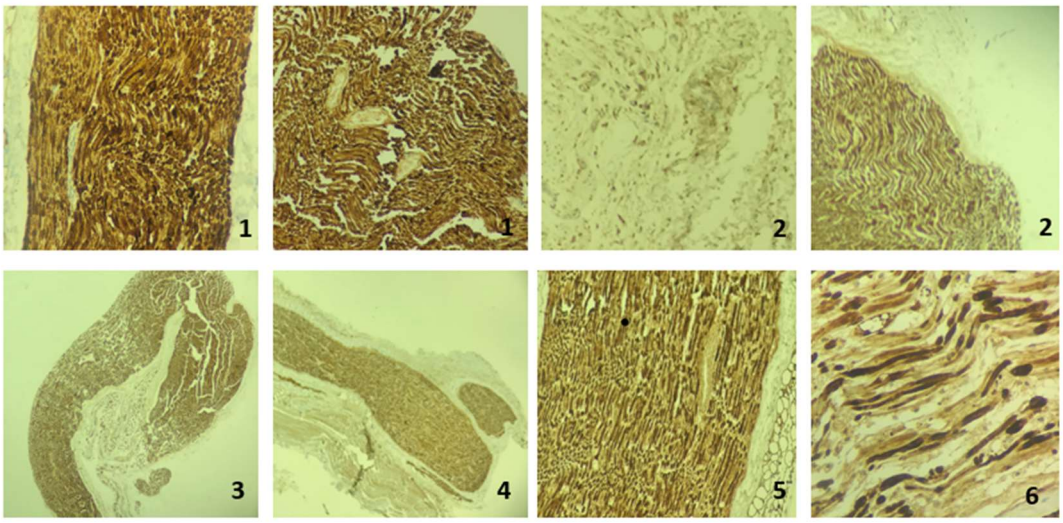
4.4.3. S100 İmmünohistokimyasal Bulgular

Grupların S100 boyanan alan yüzdeleri semikantitatif olarak değerlendirildiğinde Grup 1' deki denekler 2-3 puan, Grup 2' deki denekler 2-3 puan, Grup 3' deki denekler 2-3 puan, Grup 4' teki denekler 2-3 puan, Grup 5' teki denekler 2-3 puan, Grup 6' daki denekler 2-3 puan üzerinden değerlendirildi. S100 boyanma alanları açısından gruplar karşılaştırıldığında gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu (p>0.05) (**Tablo 18, Resim 23**).

Tablo 18. Grupların S-100 Boyanma Alanlarının Değerlendirilmesi

Denekler	*S-100*					
	Grade 1-2-3					
	G 1	G 2	G 3	G 4	G 5	G 6
1	3	2	3	3	2	3
2	3	3	3	3	3	2
3	3	2	2	2	3	3
4	2	2	3	3	3	3
5	3	2	2	3	2	2
6	3	2	3	2	3	3
7	2	3	3	3	2	2
8	3	3	*	3	3	*

(* İşaretli denekler öldüğü için değerlendirmeye alınamamıştır.)



Resim 23. Gruplara göre S-100 immünreaktivitesi

4.5. Biyokimyasal Bulgular

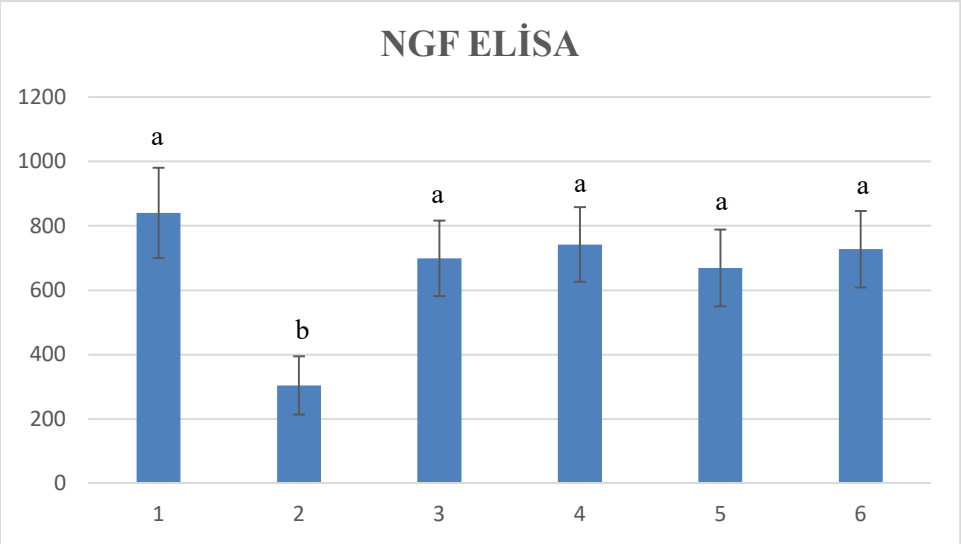
4.5.1. Enzim–Bağlı İmmunosorbent Ölçüm (ELISA)

Biyokimyasal olarak; sıçanların serum örneklerinde NGF, TGF β, CNTF, MBP belirteçleri ELISA yöntemiyle çalışıldı.

Serum NGF düzeyleri grup 1'deki deneklerin 840.25±140.61, grup 2'deki deneklerin 303.85±90.57, grup 3'teki deneklerin 699.36±117.50, grup 4'teki deneklerin 742.12±116.09, grup 5'teki deneklerin 669.19±119.05 ve grup 6'daki deneklerin ortalama değeri 727.43±119.28 olarak hesaplandı. Hasar oluşturulup tedavi almayan 2. grupta serum NGF düzeyi kontrol grubuna göre anlamlı derecede düşüktü ($p<0.05$). Tedavi verilen 3., 4., 5. ve 6. gruplar ile 2. grup karşılaştırıldığında ise tedavi verilen gruplarda serum NGF düzeyinde anlamlı derecede artış vardı ($p<0.05$). Tedavi verilen gruplar ve kontrol grubu karşılaştırıldığında serum NGF düzeyleri arasında anlamlı fark yoktu ($p>0.05$). Tedavi verilen grupların kendi aralarında ikili karşılaştırmasında serum NGF düzeyi açısından anlamlı bir fark yoktu ($p>0.05$). Doz karşılaştırması yapıldığı zaman yüksek doz pregabalin ve gabapentin verilen grupların serum NGF değerleri düşük doz verilen pregabalin ve gabapentin gruplarına göre daha yüksekti ancak istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu (**Tablo 19, Grafik 8**).

Tablo 19. Grupların NGF ELİSA Sonuçlarının Ortalama ve Standart Deviasyon Değerleri

Gruplar	NGF ELİSA	
	Ortalama	**Standart Deviasyon**
Grup 1	840,25	140,61
Grup 2	303,85	90,57
Grup 3	699,36	117,50
Grup 4	742,12	116,09
Grup 5	669,19	119,05
Grup 6	727,43	119,28



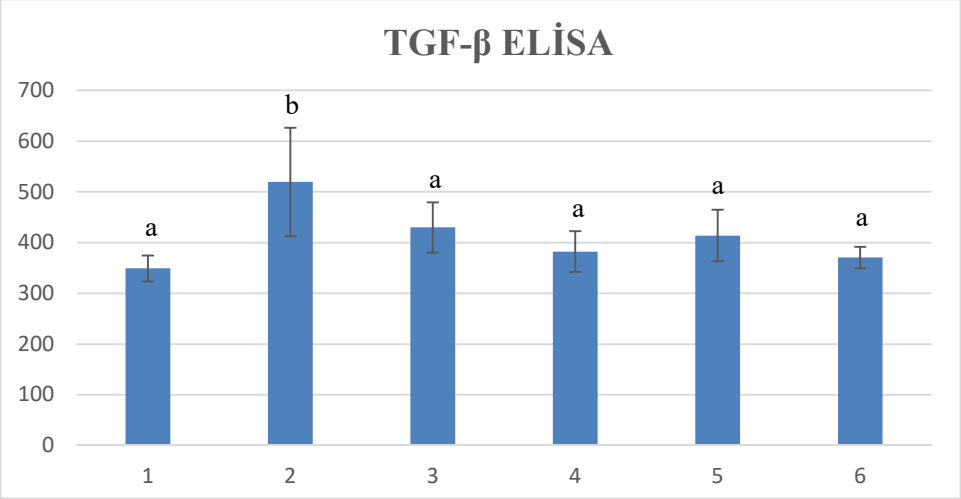
Grafik 8. Grupların NGF ELİSA Sonuçlarının Değerlendirilmesi. One-way ANOVA varyans analizi yapıldı. Posthoc test olarak Tukey testi uygulandı. Yapılan analizlerde $p<0.05$ olan değerler istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi. Farklı harfler istatistiksel olarak anlamlılığı göstermektedir. Grup 1'de istatistiksel olarak karşılaştırmada a harfi, grup 2'de b harfi farklı harflerle ifade edildiği için grup 1 ve grup 2 arasında NGF serum düzeyleri açısından anlamlı farklılık mevcuttur ($p<0.05$). Tedavi verilen gruplar ve kontrol grubu a harfi ile ifade edilmiştir. Tedavi verilen gruplar ve kontrol grubu aynı harfle ifade edildiği için istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktur ($p>0.05$). Grup 2 b harfi, tedavi verilen gruplar a harfi ile ifade edilmiştir. Farklı harfler olduğu için grup 2 ve diğer gruplar arasında serum düzeyleri açısından anlamlı farklılık mevcuttur ($p<0.05$).

Serum TGF β düzeyleri grup 1'deki deneklerin 349.18±25.62, grup 2'deki deneklerin 519.41±107.19, grup 3'teki deneklerin 429.89±49.39, grup 4'teki deneklerin 382.33±40.17, grup 5'teki deneklerin 413.95±50.92, grup 6'daki deneklerin 370.49±21.11 olarak hesaplandı. Hasar oluşturulup tedavi almayan 2. grupta serum TGF-β düzeyinde kontrol grubuna göre anlamlı derecede artış vardı

(p<0.05). Tedavi verilen 3., 4., 5., ve 6. gruplar ile 2. grup karşılaştırıldığında tedavi verilen gruplarda serum TGF-β düzeyinde anlamlı derecede azalma vardı (p<0.05). Tedavi verilen gruplar ve kontrol grubu karşılaştırıldığında serum TGF-β düzeyleri açısından aralarında anlamlı bir fark yoktu (p>0.05). Tedavi verilen grupların kendi aralarında ikili karşılaştırmasında serum TGF-β düzeyi açısından anlamlı bir fark yoktu (p>0.05) (**Tablo 20, Grafik 9**).

Tablo 20. Grupların TGF β ELİSA Sonuçlarının Ortalama ve Standart Deviasyon Değerleri

Gruplar	**TGF β ELİSA**	
	Ortalama	**Standart Deviasyon**
Grup 1	349,18	25,62
Grup 2	519,41	107,19
Grup 3	429,89	49,39
Grup 4	382,33	40,17
Grup 5	413,95	50,92
Grup 6	370,49	21,11

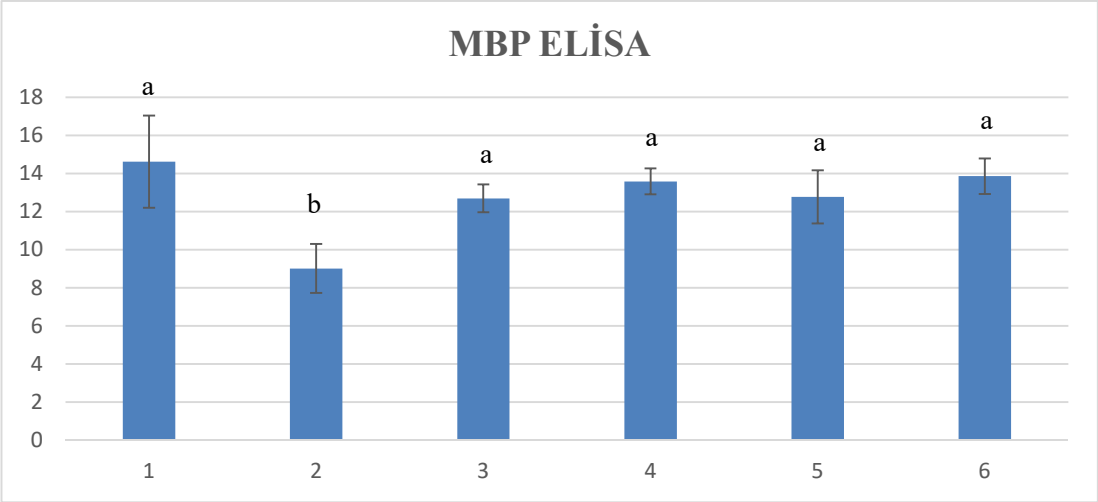


Grafik 9. Grupların TGF-β ELİSA Sonuçlarının Değerlendirilmesi. One-way ANOVA varyans analizi yapıldı. Posthoc test olarak Tukey testi uygulandı. Yapılan analizlerde p<0.05 olan değerler istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi. Farklı harfler istatistiksel olarak anlamlılığı göstermektedir. Grup 1'de istatistiksel olarak karşılaştırmada a harfi, grup 2'de b harfi farklı harflerle ifade edildiği için grup 1 ve grup 2 arasında TGF-β serum düzeyleri açısından anlamlı farklılık mevcuttur (p<0.05). Tedavi verilen gruplar ve kontrol grubu a harfi ile ifade edilmiştir. Tedavi verilen gruplar ve kontrol grubu aynı harfle ifade edildiği için istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktur (p>0.05). Grup 2 b harfi, tedavi verilen gruplar a harfi ile ifade edilmiştir. Farklı harfler olduğu için grup 2 ve diğer gruplar arasında serum düzeyleri açısından anlamlı farklılık mevcuttur (p<0.05).

Serum MBP düzeyleri grup 1'deki deneklerin 14.61±2.41, grup 2'deki deneklerin 9.01±1.29, grup 3'teki deneklerin 12.69±0.73, grup 4'teki deneklerin 13.58±0.68, grup 5'teki deneklerin 12.76±1.38, grup 6'daki deneklerin 13.85±0.92 olarak hesaplandı. Hasar oluşturulup tedavi almayan 2. grupta serum MBP düzeyinde kontrol grubuna göre anlamlı derecede azalma vardı ($p<0.05$). Tedavi verilen 3., 4., 5., ve 6. gruplar ile 2. grup karşılaştırıldığında tedavi verilen gruplarda serum MBP düzeyinde anlamlı derecede artış vardı ($p<0.05$). Tedavi verilen gruplar ve kontrol grubu karşılaştırıldığında serum MBP düzeyleri açısından aralarında anlamlı bir fark yoktu ($p>0.05$). Tedavi verilen grupların kendi aralarında ikili karşılaştırmasında serum MBP düzeyi açısından anlamlı bir fark yoktu ($p>0.05$) (**Tablo 21, Grafik 10**).

Tablo 21. Grupların MBP ELİSA Sonuçlarının Ortalama ve Standart Deviasyon Değerleri

Gruplar	**MBP ELİSA**	
	Ortalama	**Standart Deviasyon**
Grup 1	14,61	2,41
Grup 2	9,01	1,29
Grup 3	12,69	0,73
Grup 4	13,58	0,68
Grup 5	12,76	1,38
Grup 6	13,85	0,92

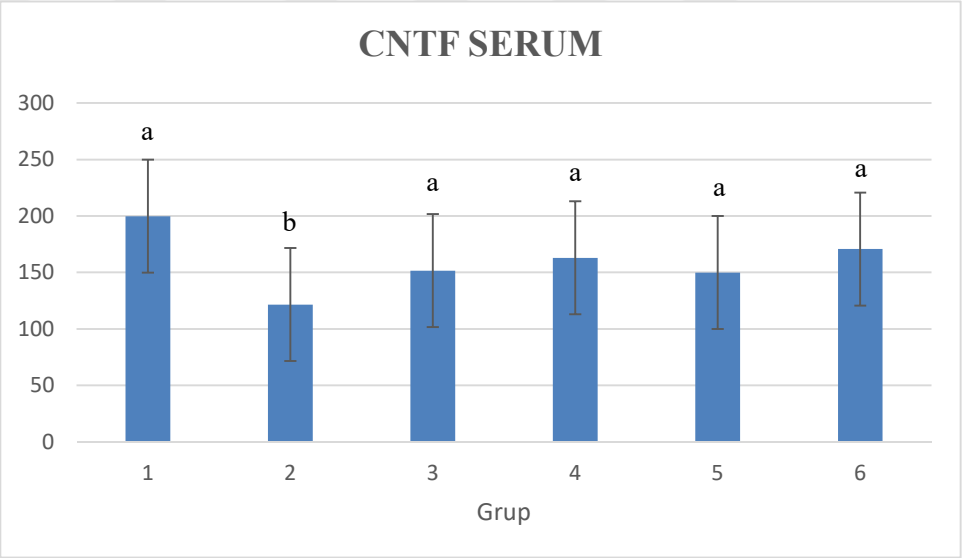


Grafik 10. Grupların MBP ELİSA Sonuçlarının Değerlendirilmesi. One-way ANOVA varyans analizi yapıldı. Posthoc test olarak Tukey testi uygulandı. Yapılan analizlerde $p<0.05$ olan değerler istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi. Farklı harfler istatistiksel olarak anlamlılığı göstermektedir. Grup 1'de istatistiksel olarak karşılaştırmada a harfi, grup 2'de b harfi farklı harflerle ifade edildiği için grup 1 ve grup 2 arasında MBP serum düzeyleri açısından anlamlı farklılık mevcuttur ($p<0.05$). Tedavi verilen gruplar ve kontrol grubu a harfi ile ifade edilmiştir. Tedavi verilen gruplar ve kontrol grubu aynı harfle ifade edildiği için istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktur ($p>0.05$). Grup 2 b harfi, tedavi verilen gruplar a harfi ile ifade edilmiştir. Farklı harfler olduğu için grup 2 ve diğer gruplar arasında serum düzeyleri açısından anlamlı farklılık mevcuttur ($p<0.05$).

Serum CNTF düzeyleri grup 1'deki deneklerin 199.77±18.20, grup 2'deki deneklerin 117.79±12.45, grup 3'teki deneklerin 169.23±37.64, grup 4'teki deneklerin 176.22±30.54, grup 5'teki deneklerin 163.43±16.40, grup 6'daki deneklerin 171.37±50.56 olarak hesaplandı. Hasar oluşturulup tedavi almayan 2. grupta serum CNTF düzeyi kontrol grubuna göre anlamlı derecede düşüktü ($p<0.05$). Tedavi verilen 3., 4., 5. ve 6. gruplar ile 2. grup karşılaştırıldığında ise tedavi verilen gruplarda serum CNTF düzeyinde anlamlı derecede artış vardı ($p<0.05$). Tedavi verilen gruplar ve kontrol grubu karşılaştırıldığında serum CNTF düzeyleri arasında anlamlı fark yoktu ($p>0.05$). Tedavi verilen grupların kendi aralarında ikili karşılaştırmasında serum CNTF düzeyi açısından anlamlı bir fark yoktu ($p>0.05$). Doz karşılaştırması yapıldığı zaman yüksek doz pregabalin ve gabapentin verilen grupların serum CNTF değerleri düşük doz verilen pregabalin ve gabapentin gruplarına göre daha yüksekti ancak istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu (**Tablo 22, Grafik 11**).

Tablo 22. Grupların CTNF ELİSA Sonuçlarının Ortalama ve Standart Deviasyon Değerleri

Gruplar	CNTF ELİSA	
	Ortalama	**Standart Deviasyon**
Grup 1	199,77	18,20
Grup 2	117,79	12,45
Grup 3	169,23	37,64
Grup 4	176,22	30,54
Grup 5	163,43	16,40
Grup 6	171,37	50,56



Grafik 11. Grupların CNTF ELİSA Sonuçlarının Değerlendirilmesi. One-way ANOVA varyans analizi yapıldı. Posthoc test olarak Tukey testi uygulandı. Yapılan analizlerde $p<0.05$ olan değerler istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi. Farklı harfler istatistiksel olarak anlamlılığı göstermektedir. Grup 1'de istatistiksel olarak karşılaştırmada a harfi, grup 2'de b harfi farklı harflerle ifade edildiği için grup 1 ve grup 2 arasında CNTF serum düzeyleri açısından anlamlı farklılık mevcuttur ($p<0.05$). Tedavi verilen gruplar ve kontrol grubu a harfi ile ifade edilmiştir. Tedavi verilen gruplar ve kontrol grubu aynı harfle ifade edildiği için istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktur ($p>0.05$). Grup 2 b harfi, tedavi verilen gruplar a harfi ile ifade edilmiştir. Farklı harfler olduğu için grup 2 ve diğer gruplar arasında serum düzeyleri açısından anlamlı farklılık mevcuttur ($p<0.05$).

5. TARTIŞMA

Periferik sinirler, kaza, travma ve diğer nedenlerle periferik sinirlerin yapı ve/veya fonksiyon kaybına bağlı olarak yaralanmalara maruz kalabilirler. Bu durum duyu, motor ve otonomik fonksiyonların kısmen veya tamamen kaybına ve nöropatik ağrıya neden olur (96). Özellikle genç popülasyonda ağır motor hasara yol açan periferik sinir yaralanmalarına çok sık rastlanılmaktadır. İnsanlık tarihi kadar eski bir sağlık sorunu olan periferik sinir yaralanmalarında henüz yoğun çalışmalara rağmen tatmin edici başarı sağlanamamıştır. PSS, onarım ve rejenerasyon için intrinsik bir yeteneğe sahiptir. Rejenerasyon kapasitesi, hastanın yaşı, yaralanma mekanizması ve özellikle yaralanmanın sinir hücresi gövdesine yakınlığı ile ilgilidir. Periferik sinir yaralanmadan sonra yeterince rejenere olmadığında ve yeterince tedavi edilmediğinde önemli bir klinik sorunu temsil eder (97). Yılda yaklaşık 13-23 /100.000'lük insidansı bulunan periferik sinir yaralanmalarının sonuçları çok yıkıcı olabilir ve kişinin yaşam standartlarını tamamen değiştirebilir. Periferik sinir yaralanmasının hastaların yaşamları üzerindeki morbiditesi, hem fiziksel hem de psikolojik istenmeyen olumsuz etkileri alternatif ve potansiyel olarak daha etkili tedavi modaliteleri sağlamak için araştırmalara duyulan ihtiyacı arttırmıştır (98).

Travmatik sinir yaralanmasının tedavisi, konservatiften cerrahiye kadar değişkendir. Sinir hasarı demiyelinizasyon, aksonal kayıp veya bunların bir kombinasyonu ile oluşabilir. İlk yaklaşım erken mobilizasyon, fizik tedavi olabilir. Alternatif olarak, sinir rejenerasyonunu desteklemek için erken cerrahi müdahale tercih edilebilir. Cerrahi müdahalenin zamanlaması, yaralanmanın açık veya kapalı olmasına bağlıdır. Kapalı yaralanmalar genellikle esneme veya ezilme yaralanmalarının sonucudur. Kapalı bir yaralanmada klinik iyileşme gözlemi olmadığında, nöropraksi ve aksonotmezi değerlendirmek için bir elektrodiagnostik çalışma yararlıdır. Dördüncü ve beşinci derece yaralanmalar kesinlikle cerrahi müdahale gerektirir (98).

Günümüzde, tercih edilen tedavi, gerilimsiz epinöryal sütürlerle titiz mikrocerrahi onarımdır. Uçtan-uca anastomozun mümkün olmadığı bir sinir boşluğu varlığında otolog sinir grefti altın standart olarak kabul edilmektedir; ancak bu, sağlıklı

bir siniri feda eder, daha kapsamlı bir ameliyat gerektirir ve donör sinirler sınırlı sayıdadır (97).

Periferik sinir iyleşmesi için pek çok medikal tedavi denenmiş ve halen etkin tedavi arayışları devam etmektedir. Bununla birlikte, birkaç küçük molekül, peptit, hormon ve büyüme faktörünün, yaralanmayı takiben nöron ölümünü azaltması ve aşırı büyüyen aksonların yenilenmesini teşvik etmesi nedeniyle sinir rejenerasyonunu iyileştirmek için potansiyel adaylar olarak önerilmiştir (97).

Deneysel çalışmalara bakıldığı zaman hayvan çalışmalarında sıçanlar oldukça yaygın kullanılmaktadır. Yapılan çalışmalarda siyatik sinir yaralanma modeli oldukça sık tercih edilmektedir. Farklı şekillerde siyatik sinir hasar modelleri mevcuttur (99). Sinir hasarı sonrası verilen çeşitli tedavi yöntemlerinin iyileşme, rejenerasyon sürecine etkilerinin incelendiği oldukça çalışma mevcuttur. Sıçan siyatik siniri insan anatomisine ve fizyolojisine daha yakınlığı ve deneysel modellemenin yapılabilmesinin kolay olması nedeniyle avantajlıdır. Biz de çalışmamızda bu nedenlerden dolayı sıçan siyatik sinir modelini kullandık. Sıçan siyatik siniri orta uyluk bölgesinde kolay diseke edilebilir, uzun seyirlidir, manipülasyon için uygun bir alana sahiptir ki bu nedenle hasar modelleri oldukça rahatlıkla oluşturulabilmektedir.

Aksonotmezis tipi yaralanma modelinde sıklıkla klempleme yöntemi kullanılmaktadır. Klempleme yönteminde kompresyondan dolayı hem mekanik yaralanma hem de iskemi görülür ve bu nedenle hem motor hem de duyu fonksiyonlarının aynı anda değerlendirilmesi mümkündür. Klembin kapanma gücü ve kompresyon süresi üzerinde değişiklik yaparak farklı derecelerde yaralanma oluşturmak mümkündür. Rejenerasyon süresi ve derecesi farklı basınçlarla sinir üzerinde oluşturulan ezilme hasarının derecesi ile ilişkilidir. Bu tarz deneysel çalışmalarda hasar derecesinin standart bir değerde oluşturulması sorun olabilmektedir. Çalışmamızda, standardize edilmiş bir şekilde deneklerde aksonotmezis tipi yaralanma oluşturmak için siyatik sinir üzerine 180 gr kapanma kuvveti olan klemp toplamda 1 dakika süreyle kapalı tutuldu ve böylece aksonotmezis tipi yaralanma oluşturuldu. Luis ve arkadaşlarının ve Sarıkçıoğlu ve arkadaşlarının (100, 101) yaptıkları çalışmalarda klemp kullanılarak aksonotmezis yöntemi ile

periferik sinir hasarı oluşturulduğu gösterilmiştir. Çalışmamızda yaralanma oluşturulan bütün deneklerde total fonksiyonel kayıp gözlendi. Bu kayıp çalışmamızda EMG değerleri ve yürüme yolu analizi sonrası hesaplanan SFİ sonuçları ile de desteklendi.

Sıçan siyatik sinir modeli, motor ve aynı zamanda duyusal sinir fonksiyonunun değerlendirilmesi için de yaygın olarak kullanılan bir modeldir. Elektrofizyoloji ve histomorfometri gibi periferik sinir yaralanması ve onarımını takiben sinir iyileşmesini değerlendirmeye yönelik geleneksel yöntemler, nöral rejenerasyon deneylerinde evrensel olarak kullanılsa da motor ve duyusal fonksiyonların geri dönüşü ile mutlaka ilişkili değildir. Walking Track analizi ve siyatik fonksiyonel indeks hesaplaması siyatik sinir yaralanmasından sonra fonksiyonel iyileşmeyi göstermek amacıyla yapılmaktadır ve deneklerin yürüme parkurunda kâğıt şeritler üzerine bıraktığı ayak izine göre SFİ değerleri motor fonksiyon değerlendirmesinde yaygın olarak kullanılan noninvaziv bir yöntemdir. Doğru bir yürümenin gerçekleşebilmesi için duyusal uyaran, motor yanıt ve kortikal entegrasyonu içeren koordineli bir işlev gerekmektedir (102). Biz de bu nedenle çalışmamızda sıçanlardaki sinir iyileşmesinin işlevselliğini değerlendirmek için yürüme yolu analizini ve SFİ hesaplamasını kullandık. Çalışmamızdaki bütün sıçanlara postoperatif 7. günde ve 28. günde yürüme yolu analizi yaptık, SFİ formülüne göre sonuçları hesaplandık. Postoperatif 7. günde yapılan hesaplamalarda Grup 1 dışındaki tüm gruplarda SFİ değerlerinin -100' e yaklaştığını gördük. Bu durum yapılan aksonotmezis tipi hasarlanmanın etkin olduğunu ve deneklerde hasar modelinin başarılı bir şekilde oluşturulduğunu göstermektedir. 28. günde yapılan hesaplamalarda hasar oluşturulan ancak oral serum fizyolojik ile tedavi edilen 2. grupta SFİ değerlerinde yükselme olmadığını tespit ettik. Bu gruptaki deneklerde iyileşme oranı çok azdı ve hasarlanmanın etkileri devam etmekteydi. Ancak tedavi verilen 3., 4., 5. ve 6. gruptaki deneklerde SFİ değerlerinde artış mevcuttu. Grup 1 ile Grup 3, 4, 5, 6 karşılaştırıldığında sonuçlarda anlamlı bir farklılık yoktu ($p>0.05$). Bununla birlikte Grup 3, 4, 5, 6' daki sonuçlar Grup 2 ile karşılaştırıldığında tedavi verilen gruptaki SFİ değerlerindeki iyileşme anlamlıydı ($p<0.05$). Bu sonuçlar; pregabalin ve gabapentinin sinir hasarı sonrası fonksiyonel iyileşmede etkili ilaçlar olduklarını göstermektedir. Ancak ilaçların birbiriyle

kıyaslanmasında anlamlı bir fark yoktu. Doz açısından da düşük doz ile yüksek doz arasında fonksiyonel iyileşme üzerine etkide bir farklılık tespit etmedik ($p>0.05$). Her iki ilacın da düşük ve yüksek dozlarında SFİ değerlerini iyileştirme dereceleri benzer oranda bulduk.

Feng ve arkadaşları, yaptıkları deneysel çalışmada siyatik sinir hasarı oluşturulan ratlarda deksametazonun sinir iyileşmesi üzerine etkisini araştırmışlar ve deksametazon verilen gruplarda SFİ değerlerinde iyileşme gözlemlemişler (103). Bizim çalışmamızda da Grup 3, 4, 5 ve 6'da Grup 2'ye göre SFİ değerlerinde iyileşme gözlemledik.

Elektrodiagnostik çalışmalar, bir sinirin fizyolojik durumunu objektif olarak incelemek için kullanılan güçlü araçlardır. Bunlar, sinirin motor ve duyusal fonksiyonlarını doğrudan inceleyen sinir iletim çalışmaları ve kastaki motor ünite, aksiyon ve spontan potansiyelleri inceleyen EMG'den oluşur. Bu çalışmalar sinir patolojisinin karakterizasyonu, lokalizasyonu, süresi ve iyileşmesi hakkında bilgi verir (104). Biz de bu nedenle çalışmamızda sıçanlardaki sinir hasar derecesinin belirlenmesini ve tedavi sonrası iyileşme düzeyindeki motor ileti düzeyinin değerlendirilmesi açısından EMG ölçümleri deneydeki tüm sıçanlara postoperatif 1., 7. günde ve 28. günde yapıldı. Hesaplanan amplitüd değerleri kaydedildi. Postoperatif 1. ve 7. günde yapılan EMG sonuçlarına göre Grup 1 dışındaki tüm gruplarda EMG değerlerinde anlamlı ölçüde azalma mevcuttu. Bu durum yapılan aksonotmezis tipi hasarlanmanın etkin olduğunu ve deneklerde hasar sonrası sinir motor ileti kaybı olduğunu göstermektedir. 28. günde yapılan hesaplamalarda Grup 2'de EMG değerlerinde yükselme olmadığını tespit ettik. Bu gruptaki deneklerde iyileşme oranı çok azdı ve hasarlanmanın etkileri devam etmekteydi. Ancak Grup 3, 4, 5 ve 6'nın EMG ölçümlerinde artış mevcuttu. Kontrol grubuyla Grup 3, 4, 5 ve 6 karşılaştırıldığında sonuçlarda anlamlı bir farklılık yoktu ($p>0.05$). Bununla birlikte Grup 2 ile karşılaştırıldığında Grup 3, 4, 5 ve 6 'daki EMG ölçümlerindeki düzelme iststistiksel olarak anlamlıydı ($p<0.05$). Bu sonuçlar; pregabalin ve gabapentinin sinir hasarı sonrası fonksiyonel iyileşmede etkili ilaçlar olduklarını göstermektedir. Ancak ilaçların birbiriyle kıyaslanmasında anlamlı bir fark yoktu ($p>0.05$). Doz açısından da düşük doz ile yüksek doz EMG değerlerindeki artış açısından anlamlı bir farklılık

tespit etmedik. Her iki ilacın da düşük ve yüksek dozlarında EMG değerlerindeki artış seviyelerini benzer oranda bulduk.

Czapla ve arkadaşları yaptıkları deneysel çalışmada; sıçanlarda siyatik sinir kesisi oluşturduktan sonra yapılan EMG ölçümlerinde kesi sonrası hasar oluşturulan gruplardaki değerlerde düşüklük kaydetmişler (105). Bizim çalışmamızda da aksonotmezis hasarı sonrası yapılan EMG ölçümlerinde hasar verilen gruplarda sağlıklı gruba göre istatistiksel olarak anlamlı ($p<0.05$) ölçüde düşme mevcuttu.

Periferik sinir hasarının tedavisi için bugüne kadar pek çok ilaç denenmiştir. Biz de çalışmamızda pregabalin ve gabapentini kullandık. Pregabalin, voltaj bağlı kalsiyum kanallarının α2δ-alt birimine bağlanır ve nöronal kalsiyum akışının azalmasıyla sonuçlanır. Kalsiyum akışındaki bu azalma, norepinefrin, substans P ve glutamat dahil olmak üzere nörotransmiterlerin salınımının inhibisyonu ile sonuçlanır. Periferik sinirlerde pregabalin kalsiyumu hedef alır ve siyatik sinir ezilmesinde dorsal kök gangliyonlarında α2δ-alt birimlerinin up-regüle olmasına neden olur (106).

Gabapentin, GABA'nın bir analoğudur; ancak GABA-A veya GABA-B reseptörlerine (veya benzodiazepin, opioid veya kanabinoid reseptörlerine) bağlanmaz, ancak GABA'yı artırabilir ve glutamat konsantrasyonlarını azaltabilir. Antiepileptik ve analjezik etki mekanizması tam net değildir. Etki mekanizması belirsiz olduğundan ve kötüye kullanım potansiyeli olmadığı varsayıldığından, gabapentin uykusuzluk, çeşitli nöropatik ağrı durumları, uyuşturucu ve alkol bağımlılığı, bipolar bozukluk, borderline kişilik bozukluğu, menopoz, vertigo, kaşıntı, migren ve anksiyete gibi bir dizi bozukluğu tedavi etmek için etiket dışı yaygın olarak kullanılmaktadır (107).

Bizim çalışmamızda bir grup denek 30 mg/kg dozda diğer grup ise 60 mg/kg dozda pregabalin ve gabapentin tedavisini 7 gün süreyle oral olarak aldı.

Çelik ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada siyatik sinir hasarı oluşturulan ratlarda postoperatif 7 gün boyunca 30 mg/kg ve 60 mg/kg dozlarda oral pregabalin verilmiş. 28 günlük takip sonrası TGF-β gen ekspresyonu up-regülasyonu ve siyatik

fonksiyonel indeks değerlendirilmesinde pregabalin 30 mg/kg ile tedavi edilen grupta sonuçlar daha iyi bulunmuş (9). Bizim çalışmamızda pregabalinin doz karşılaştırmasında gruplar arasında anlamlı bir farklılık bulamadık, her iki dozun da etkili olduğu istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p<0.05$). Çalışmamızda TGF-β gen ekspresyonu düzeylerini Grup 2'de anlamlı olarak yüksek bulduk.

Çivi ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada; siyatik sinir hasarı oluşturulan ratlarda 30 mg/kg pregabalin oral, intraperitoneal yolla ve 7 gün boyunca 10 mikrolitre / saat pregabalin subkutan perinöral infüzyon yoluyla verilmiş. İnflamasyon bulguları ve TGF-β gen ekspresyonu perinöral yol ile pregabalin verilen grupta diğer gruplara göre daha az oranda bulunmuş. Sonuç olarak, pregabalinin anastomoz bölgesine perinöral infüzyon ile verilmesinin immünohistokimyasal olarak anastomoz iyileşmesine olumlu katkılar sağladığını tespit etmişler ve bu etkinin ilacın diğer uygulama yöntemlerinden daha üstün olduğunu göstermek için daha fazla araştırmaya ihtiyaç olduğunu vurgulamışlardır (108).

Withlock ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ratlarda oluşturulan deneysel siyatik ezilme hasar modelinde cerrahi sonrası pregabalin ve salin tedavisi karşılaştırılmış. Sinir rejenerasyonu haftalık yürüyüş parkurları ve histomorfometri ile değerlendirilmiş. Pregabalin dozu günlük 10 mg/kg olarak, günde üç kez ve üç hafta boyunca subkutan olarak verilmiş. 21 günlük takip sonrasında pregabalin grubu ile kontrol grubu arasında sinir iyileşmesi açısından siyatik fonksiyon indeksi veya histomorfometrik parametrelerde önemli bir farklılık bulunamamış. Travmatik sinir yaralanmasından sonra pregabalin ile tedavi edilen hastalarda subjektif olarak iyileşmiş bir klinik seyir gözlemlemiş olsalar da bu etkinin rejenerasyon sürecinin hızlandırmasından kaynaklanmadığını düşünmüşler (109). Bizim çalışmamızda da grup 3 ve 4'te SFİ değerlerinde ve histomorfolojik parametrelerde iyileşme olduğunu gözlemledik.

Kardeş ve arkadaşlarının yaptığı deneysel uç-uca anastomoz ile siyatik sinir hasarı modelinde gabapentin 30 mg/kg gruplara tez doz, 3 gün ve 7 gün süre ile verilmiş. İmmünohistokimyasal özellikler ve Schwann hücre proliferasyonu kontrol grubunda diğer gruplara göre istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük bulunmuş. 7

gün tedavi verilen grupta diğer tedavi gruplarına göre Schwann hücre proliferasyonu daha düşük oranda bulunmuş. Gabapentinin, nöroprotektif özelliklerinden dolayı periferik sinir yaralanmalarında histopatolojik olarak nörolojik iyileşmeyi desteklediği düşünülmüş (10). Biz de çalışmamızda daha önceki çalışmaları baz alarak tedavi süresini oral 7 gün olarak belirledik.

Emmez ve arkadaşları deneysel olarak ratlarda spinal kord hasarı oluşturmuş. Gabapentin ve metilprednizolon tedavisi karşılaştırılmış. Gabapentinin, spinal kord yaralanmasının erken fazında metilprednizolon ile benzer nöroprotektif etkiler gösterdiğini ifade etmişler (110).

Aksonların miyelinizasyonu, sinir uyarılarının hızlı iletimi için kritik öneme sahiptir. MSS miyelinin oluşumu için gerekli olan tek yapısal protein olan MBP 'in sinir rejenerasyononda yer aldığını ve Schwann hücre proliferasyonunu azalttığını gösteren çalışmalar mevcuttur (111). Camara ve arkadaşları, sıçanlarda kronik siyatik sinir konstriksiyon hasar modeli oluşturmuş, gabapentinin nöropatik ağrı ve miyelinasyon üzerindeki etkisine bakmışlar. Miyelinasyonu değerlendirmek amacıyla MBP seviyesi değerlendirmişler. Hasar sonrası 15. günde siyatik sinirler değerlendirildiğinde 60 mg/kg gabapentin tedavi dozu kullanılan grupta MBP seviyeleri tedavi verilmeyen gruba göre anlamlı ölçüde yüksek bulunmuş (112).

Bizim çalışmamızda da Grup 2 ile karşılaştırıldığında serum MBP seviyeleri Grup 3, 4, 5 ve 6'da daha yüksekti ancak Grup 3, 4, 5 ve 6 arasında MBP seviyeleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulamadık ($p>0.05$).

Tomassoni ve arkadaşları, sıçanlarda gevşek ligasyon yöntemi ile siyatik sinir hasar modeli oluşturmuş, tedavide bir gruba gabapentin (70 mg/kg), diğer gruba ise asetil-L-karnitin (ALCAR) (100 mg/kg) 14 gün boyunca günde iki kez verilmiş. Morfolojik incelemelerde; gabapentinin hasarlı sinirin morfolojisi üzerinde hiçbir etkisi olmadığı gözlemlenmiş. ALCAR ile tedavinin, ligasyon yapılan sinirin distal kısmında MBP immünoreaktivitesini önemli ölçüde arttırdığı gözlenmiş (113).

Machado ve arkadaşları ratlarda; gerilme ve sonrasında ezilme yöntemiyle median sinir hasarı meydana getirmişler. Bir grup deneğe tedavi amacıyla oral gabapentin 300 mg/kg postoperatif 30 gün boyunca verilmiş, diğer hasarlı gruba da tedavi olarak salin verilmiş. 30 günlük tedavi sonucunda gabapentin grubunun hasarlı sinirin fonksiyonunu değiştirmediğini gözlemlemişler. Gabapentin ve salin grubu arasında 30 günün sonunda deneklere yapılan kavrama testi sonuçlarında anlamlı bir farklılık bulunamamış (114).

Kale ve arkadaşları, yaptıkları deneysel çalışmada tavşanlarda gabapentinin omurilik iskemi-reperfüzyon hasarı üzerindeki nöroprotektif etkilerine bakmışlar. Tedavi gruplarındaki hayvanlara omurilik iskemik yaralanmasından sonra yüksek (200 mg/kg) ve düşük (30 mg/kg) dozlarda gabapentin uygulamışlar. Gabapentin ile tedavi edilen grupların iskemi-reperfüzyon değerlendirme sonuçları diğer gruplara göre daha iyi çıkmış. Gabapentinin iskemik hasarın erken evrelerinden sonra önemli düzeyde nöroproteksiyona katkısı olduğunu vurgulamışlar (115).

TGFβ; büyüme, proliferasyon, farklılaşma ve apopitoz dahil birçok hücresel işlevi olan, immünomodülatör etkiler gösteren, kemotaksi uygulayan, anjiyogenez ve skar oluşumunu uyaran, reinnervasyonun tüm kilit noktalarında rol alan güçlü, çok işlevli bir sitokindir. Yaralı sinirlere; Dorsal kök ganglionları nöronları, makrofajlar ve SH'leri tarafından sekrete edilen regülatördür. Esas etkisi monositlerin makrofajların ve proinflamatuar sitokinlerin sentezini inhibe etmektedir. TGF-β sadece sinir gelişimini ve rejenerasyonunu etkilemez aynı zamanda yaralanmadan sonra inflamasyonu ve apopitozu da etkilemektedir (116).

Stoll ve arkadaşları ratlarda yaptıkları deneysel bir çalışmada TGF-β 2'yi, yaralanma sırasında mikroglia ve makrofajların fagositik aktivitelerinin farklı düzenlenmesinden sorumlu olabilen bir sinir sistemi intrinsik sitokini olarak tanımlamışlar (116).

Li ve arkadaşları yaptıkları bir çalışmada, sıçan siyatik sinir yaralanması sonrası TGF-β1'in WD üzerindeki etkisine bakmışlar. Veriler, TGF-β1'in yaralı sıçan siyatik sinirinde ve Schwann hücrelerinde eksprese edebileceğini göstermiş. TGF-β1

ekspresyonlarının engellenmesinin, SH proliferasyonunun ve apoptozun azalmasına neden olduğunu ve sitokinlerin regülasyonunu düzenlediğini göstermişler (117). Bizim çalışmamızda Grup 2'deki TGF-β boyanma alan yüzdeleri Grup 3, 4, 5 ve 6'ya göre anlamlı oranda yüksek çıktı ancak Grup 3, 4, 5 ve 6 arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamaktaydı ($p>0.05$).

Geniş bir polipeptid terapötik ajan grubu olan büyüme faktörlerinin sinir iyleşmesi üzerinde sitoprotektif ve onarıcı fonksiyonları bilinmektedir. Büyüme faktörleri, hücrenin hayatta kalması, aksonal filizlenme ve büyüme, hücre migrasyonu, hücre çoğalması ve hücre farklılaşmasında sinir rejenerasyonu sırasında önemli bir rol oynar. Otogreftlerde iki spesifik büyüme faktörünün, glial hücre dizisinden türetilmiş nörotrofik faktör (GDNF) ve NGF aşırı ekspresyonunun, nöronal sağkalımı arttırdığı ve motor akson ve duyusal akson büyümesinde önemli bir artışa yol açtığı iyi gösterilmiştir (118).

Li Rui ve arkadaşları siyatik sinir hasar modelinde tedavide verilen NGF' nin sinir rejenerasyonu üzerine etkilerine bakmışlar. MBP ve NF-200 (nörofilament-200) için immünofloresan çift boyama sonuçları karşılaştırıldığında NGF ile tedavi edilen grupta kontrol grubuna göre MBP ve NF-200 immünreaktivitesini daha yüksek oranda bulmuşlar. Sonuç olarak NGF'nin yaralanmanın erken aşamasında akson rejenerasyonunu ve remiyelinasyonunu desteklediğini göstermişler (51).

Moattari ve arkadaşları nörotmezis hasar modeli oluşturdukları sıçan siyatik sinir yaralanmasında tedavide mezenkimal kök hücre ve NGF kullanmışlar. NGF, hasar oluşturulduktan sonra yara yerine enjekte edilmiş. NGF ve mezenkimal kök hücre ile tedavi edilen grupta SFİ değerlerindeki düzelme ve EMG amplitüd değerindeki artışı anlamlı olarak daha yüksek derecede bulunmuş (119).

Nöropoietik sitokinler/IL-6 ailesi, aksonal rejenerasyonla özellikle ilgilidir. IL-6' nın kendisi başta olmak üzere bu ailenin diğer üyeleri; CNTF ve lösemi inhibitör faktördür. Bu sitokinlerin düzeyleri sinir hasarından sonra up-regüle olur. Nöropoietik sitokinlerin aktivitesi, sadece immünitenin kontrolü ve Schwann hücrelerinin

aktivasyonu ile değil, aynı zamanda MSS ve PSS' deki nöronların hayatta kalması, farklılaşması ve aksonal rejenerasyonu ile de ilişkilendirilmiştir (120).

CNTF, parasempatik siliyer ganglion nöronlarının hayatta kalmasını artıran bir faktör olarak tanımlandı. CNTF, sağlam yetişkin sinirlerin Schwann hücrelerinde yüksek düzeyde bulunur. Aksotomi, Schwann hücrelerinde CNTF seviyelerinde belirgin bir azalmaya neden olur. CNTF denervasyondan 30-60 gün sonra Schwann hücrelerinden kaybolur ve reinnervasyon ile yeniden ortaya çıkar. Bu, Schwann hücrelerinin CNTF'yi sentezlemek için aksonlarla temas kurması gerektiği olasılığını ortaya koymaktadır. CNTF'nin motor nöronlar da dahil olmak üzere çok çeşitli nöronlar üzerinde etkili olduğu düşünülmektedir (121).

Sahenk ve arkadaşları siyatik sinir hasarı oluşturdukları sıçanlarda tedavi olarak 1mg/kg dozunda rekombinant insan CNTF'yi intraperitoneal olarak uygulamışlar. Deney sonucunda yapılan morfolojik incelemede CNTF ile tedavi edilen grupta kontrol grubuna göre rejenerasyonun daha güçlü olduğunu sonucuna varmışlar (122).

Yuan ve arkadaşları klempleme yöntemiyle siyatik sinir hasarı oluşturdukları hayvan modelinde hasar sonrası sinir dokusunda CNTF seviyelerine bakmışlar. Siyatik sinir yaralanmasından sonra sinir onarımının ilk saatinde CNTF ekspresyonunun görece düştüğünü, sonrasındaki saatlerde ilk 7 günlük değerlendirmede kademeli olarak arttığını bulmuşlar (123).

Biz çalışmamızda Grup 2, Grup 1 ile karşılaştırıldığında hasar oluşturulan grubun kan CNTF seviyesini daha düşük olarak bulduk. Grup 3, 4, 5 ve 6'nın serum CNTF seviyeleri Grup1 ile yakın değerdeydi. Bizim serum değerlendirmemiz 28. günde yapıldığı için CNTF, Grup 2'de daha düşük oranda bulunmuş olabilir.

S100 proteinlerinin farklı hücre tiplerinde intraselüler/ekstraselüler fonksiyonların düzenlenmesi, hücre apopitozu, proliferasyon, farklılaşma, enerji metabolizması, kalsiyum homeostazı, protein fosforilasyonu dahil pek çok görevi mevcuttur. Hücre hasarından sonraki inflamatuar süreçlerde kritik role sahip olan

ekstraselüler aralığa S100 proteinleri salınır(124). Şanlı ve arkadaşları yaptıkları çalışmada siyatik sinir hasarı oluşturulan ratlarda lokal yoldan ve intraperitoneal olarak uygulanan dimetilsulfoksitin etkisine bakmışlar. İlaç verilen verilen gruplarda NGF ekspresyonunu daha yüksek bulmuşlar. MBP değerleri kontrol grubunda diğer gruplara göre anlamlı olarak daha yüksek olarak bulunmuş. İlaç verilen gruplar sham grubu ile karşılaştırıldığında ilaç verilen gruplarda MBP oranları daha yüksek bulunmuş S-100 ekspresyonu kontrol grubunda daha yüksek bulunmuş, diğer gruplar arasında anlamlı farklılık bulunamamış. (125). Bizim çalışmamızda da S100 seviyeleri açısından tüm gruplar arasında isttistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu ($p>0.05$).

Histopatolojik olarak bir periferik sinir lifinde merkezi bir çekirdek, akson ve SH'leri bulunur. Travmanın ardından sinirde gelişen morfolojik, kimyasal ve fonksiyonel değişikliklerin tümüne WD adı verilirken WD'ye uğramış bir sinirin iyileşip normal fonksiyonunu kazanmasına rejenerasyon denilmektedir. Dejenere akson ve miyelin artıklarını başlangıçta SH'leri, sonrasında makrofajlar temizler. 5-8 haftalık süreçte dejeneratif süreç tamamlanır. Travmanın şiddetine bağlı daha güçlü enflamatuar cevap oluşabilir ki buna bağlı konjesyon, ödem ve fibrozis gelişmektedir (6).

Histomorfolojik çalışmalarımız sonucunda schwann hücre proliferasyonunu, ödem, fibrozis ve inflamasyonunun Grup 3, 4, 5 ve 6'da azaldığı görüldü. Ayrıca bu gruplarda sinir hücre yapısı Grup 2'ye göre nispeten korunmuştu ve miyelin kaybı daha azdı.

Sonuç olarak bu analizler doğrultusunda pregabalin ve gabapentinin, periferik sinir yaralanmasında NGF, MBP, CNTF düzeyini arttırıp TGF-β düzeylerini azalttığı, S100 düzeylerini değiştirmediğini tespit ettik. Pregabalin ve gabapentinin fonksiyonel olarak, SFİ'i ve elektrofizyolojik olarak amplitüd ölçümlerini artırdığı gösterildi. Histomorfolojik olarak ise fibrozis, ödem, schwan hücre proliferasyonu ve fibrozis daha azdı.

Literatür incelendiğinde ilk kez bu çalışma ile deneysel olarak ratlarda oluşturulan siyatik hasar modelinde pregabalin ve gabapentinin yaralanmış sinir

üzerine antiinflamatuar ve nöroprotektif etkilerinin gösterilmesi için biyokimyasal, histomorfolojik, immünohistokimyasal incelemeleri yapılmış ve etkin dozları tespit edilmeye çalışılmıştır.

6. SONUÇ

Yaptığımız deneysel çalışmanın sonucunda;

1- Aksonotmezis ile hasar verilen deneklerde hasar modeli oluşturulduktan sonra postoperatif 7. günde yapılan elektromiyografik değerlendirme, yürüme yolu analizi ve siyatik fonksiyonel indeks hesaplamalarında hasar derecesini göstermede literatür ile paralel sonuçlar elde edildi, bu da bize klempleme yöntemiyle deneklerde etkili hasar oluşturulduğunu göstermektedir. Hasar sonrası tedavi verilen gruplar ile hasar oluşturulup serum fizyolojik ile tedavi edilen grup karşılaştırıldığında tedavi verilen gruplarda 28. günde yapılan EMG ölçümleri ve SFİ değerlerindeki düzelme istatistiksel olarak anlamlıydı. Aksonotmezis tipi hasar oluşturulup tedavi verilmeyen grupta SFİ değerlerinde ve EMG ölçümlerinde yeterli düzeyde iyileşme gözlenmedi. Tedavi verilen gruplar kendi aralarında karşılaştırıldığında SFİ değerlerinde ve EMG ölçümlerinde düzelme açısından ilaç çeşidi ve ilaç dozu olarak anlamlı bir farklılık yoktu.
2- Tedavi verilen 3., 4., 5., ve 6. gruplar ile tedavi verilmeyen 2. grup karşılaştırıldığında tedavi verilen gruplarda Schwann hücre proliferasyonu, ödem, inflamasyon ve fibroziste anlamlı derecede azalma vardı.
3- İmmünohistokimyasal olarak NGF boyanma alanlarında tedavi sonrası artış mevcuttu, TGF-β boyanma alanları tedavi verilmeyen grupta tedavi verilen gruplara göre anlamlı derecede daha yüksekti. S100 boyanma alanları açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık yoktu.
4- Biyokimyasal olarak serum NGF, CNTF, MBP seviyelerinde tedavi verilen gruplarda artış mevcuttu, serum TGF-β seviyelerinde tedavi verilen gruplarda tedavi verilmeyen gruba göre anlamlı derecede azalma mevcuttu. Tedavi verilen grupların kendi aralarında ikili karşılaştırmasında serum NGF, CNTF, MBP ve TGF-β düzeyleri açısından anlamlı bir farklılık yoktu.

Periferik sinir hasarından sonra uygulanan pregabalin ve gabapentinin periferik sinir rejenerasyonunda olumlu etkileri gözlenmiştir. Analizler sonucunda oral

pregabalin ve gabapentinin nöroprotektif, antiinflamatuar etkileri biyokimyasal, histomorfolojik, immünohistokimyasal incelemeler ve klinik testlerle teyit edilmiştir. Ancak periferik sinir iyleşmesinde pregabalin ve gabapentinin nöroprotektif, antiinflamatuar etki açısından birbirlerine üstünlükleri bulunmamaktadır. İlaçların yüksek veya düşük doz uygulanması da tedavide anlamlı bir fark yaratmamıştır.

Çalışmamız sonucunda pregabalin ve gabapentinin periferik sinir yararlanmalarının tedavisine katkılar sağlayacağı ve bu alanda yapılacak diğer çalışmalara ışık tutacağı kanaatindeyiz.

KAYNAKÇA

1. Bota O, Fodor L. The influence of drugs on peripheral nerve regeneration. Drug Metab Rev. 2019;51(3):266-92.
2. Atik B, Erkutlu I, Tercan M, Buyukhatipoglu H, Bekerecioglu M, Pence S. The Effects of Exogenous Melatonin on Peripheral Nerve Regeneration and Collagen Formation in Rats. Journal of Surgical Research. 2011;166(2):330-6.
3. Campbell WW. Evaluation and management of peripheral nerve injury. Clinical Neurophysiology. 2008;119(9):1951-65.
4. Noble J, Munro CA, Prasad VSSV, Midha R. Analysis of Upper and Lower Extremity Peripheral Nerve Injuries in a Population of Patients with Multiple Injuries. Journal of Trauma and Acute Care Surgery. 1998;45(1).
5. Gordon T. Peripheral Nerve Regeneration and Muscle Reinnervation. Int J Mol Sci. 2020;21(22):8652.
6. Burnett MG, Zager EL. Pathophysiology of peripheral nerve injury: a brief review. Neurosurg Focus. 2004;16(5):E1.
7. McClelland D, Evans RM, Barkworth L, Martin DJ, Scott RH. A study comparing the actions of gabapentin and pregabalin on the electrophysiological properties of cultured DRG neurones from neonatal rats. BMC Pharmacology. 2004;4(1):14.
8. Micó J-A, Prieto R. Elucidating the Mechanism of Action of Pregabalin. CNS Drugs. 2012;26(8):637-48.
9. Celik M, Kose A, Kose D, Karakus E, Akpinar E, Calik M, et al. The double-edged sword: effects of pregabalin on experimentally induced sciatic nerve transection and crush injury in rats. Int J Neurosci. 2015;125(11):845-54.
10. Kardeş Ö, Çivi S, Bulduk EB, Selçuk FK, Süner H, Durdağ E, et al. Effect of gabapentin on primary surgical treatment of experimental sciatic nerve injury in rats. Ulus Travma Acil Cerrahi Derg. 2018;24(5):481-7.
11. Acar F, Naderi S, Guvencer M, Türe U, Arda MN. Herophilus of Chalcedon: a pioneer in neuroscience. Neurosurgery. 2005;56(4):861-7; discussion -7.

12. Belen D, Aciduman A, Er U. History of peripheral nerve repair: may the procedure have been practiced in Hippocratic School? Surgical Neurology. 2009;72(2):190-3.
13. Battiston B, Papalia I, Tos P, Geuna S. Chapter 1 Peripheral Nerve Repair and Regeneration Research: A Historical Note. International Review of Neurobiology. 87: Academic Press; 2009. p. 1-7.
14. Naff NJ, Ecklund JM. History of Peripheral Nerve Surgery Techniques. Neurosurgery Clinics of North America. 2001;12(1):197-209.
15. Catala M, Kubis N. Chapter 3 - Gross anatomy and development of the peripheral nervous system. In: Said G, Krarup C, editors. Handbook of Clinical Neurology. 115: Elsevier; 2013. p. 29-41.
16. Holzgrefe RE, Wagner ER, Singer AD, Daly CA. Imaging of the Peripheral Nerve: Concepts and Future Direction of Magnetic Resonance Neurography and Ultrasound. The Journal of Hand Surgery. 2019;44(12):1066-79.
17. Cinnamon VanPutte JR, Andrew Russo, Rod Seeley, Trent Stephens, Philip Tate. SEELEY'S ANATOMY & PHYSIOLOGY, ELEVENTH EDITION. 11 ed. New York, United States of America: McGraw-Hill Education; 2017. 1263 p.
18. Menorca RMG, Fussell TS, Elfar JC. Nerve physiology: mechanisms of injury and recovery. Hand Clin. 2013;29(3):317-30.
19. Admir Hadzic M, PhD. Hadzic's Peripheral Nerve Blocks and Anatomy for Ultrasound-Guided Regional Anesthesia. 2 ed. New York: McGraw-Hill; 2013.
20. Chawla J. Peripheral nervous system anatomy. Medscape [online] New York. 2016.
21. Sladjana UZ, Ivan JD, Bratislav SD. Microanatomical structure of the human sciatic nerve. Surgical and Radiologic Anatomy. 2008;30(8):619-26.
22. Snell RS. Clinical Neuroanatomy. 7 ed. Philadelphia, PA 19106: Lippicott Wiiliams&Wilkins, a Wolters Kluwer business; 2010.
23. Moore KL, Persaud T. Clinically oriented embryology. The developing human. 2004;10.
24. Ansari A, Pillarisetty LS. Embryology, Ectoderm. StatPearls [Internet]. 2020.

25. Admir Hadzic M, PhD. Hadzic's Textbook of Regional Anesthesia and Acute Pain Management. 2 ed. New York, United States: McGraw-Hill Education; 2017.
26. Schmalbruch H. Fiber composition of the rat sciatic nerve. Anat Rec. 1986;215(1):71-81.
27. Navarro X, Vivó M, Valero-Cabré A. Neural plasticity after peripheral nerve injury and regeneration. Progress in Neurobiology. 2007;82(4):163-201.
28. Robinson LR. Traumatic injury to peripheral nerves. Muscle & Nerve: Official Journal of the American Association of Electrodiagnostic Medicine. 2000;23(6):863-73.
29. Kouyoumdjian JA, Graça CR, Ferreira VFM. Peripheral nerve injuries: A retrospective survey of 1124 cases. Neurol India. 2017;65(3):551-5.
30. Kamble N, Shukla D, Bhat D. Peripheral Nerve Injuries: Electrophysiology for the Neurosurgeon. Neurol India. 2019;67(6):1419-22.
31. Althagafi A, Nadi M. Acute nerve injury. 2019.
32. Daneyemez M, Solmaz I, Izci Y. Prognostic factors for the surgical management of peripheral nerve lesions. Tohoku J Exp Med. 2005;205(3):269-75.
33. Yi S, Zhang Y, Gu X, Huang L, Zhang K, Qian T, et al. Application of stem cells in peripheral nerve regeneration. Burns Trauma. 2020;8:tkaa002-tkaa.
34. Carballo Cuello CM, De Jesus O. Neurapraxia. StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing Copyright © 2022, StatPearls Publishing LLC.; 2022.
35. Lee SK, Wolfe SW. Peripheral Nerve Injury and Repair. JAAOS - Journal of the American Academy of Orthopaedic Surgeons. 2000;8(4).
36. Kaya Y, Sarikcioglu L. Sir Herbert Seddon (1903–1977) and his classification scheme for peripheral nerve injury. Child's Nervous System. 2015;31(2):177-80.
37. Wang ML, Rivlin M, Graham JG, Beredjiklian PK. Peripheral nerve injury, scarring, and recovery. Connect Tissue Res. 2019;60(1):3-9.
38. Sunderland S. A classification of peripheral nerve injuries producing loss of function. Brain. 1951;74(4):491-516.
39. Sunderland S. The anatomy and physiology of nerve injury. Muscle Nerve. 1990;13(9):771-84.

40. Chhabra A, Ahlawat S, Belzberg A, Andreseik G. Peripheral nerve injury grading simplified on MR neurography: As referenced to Seddon and Sunderland classifications. Indian J Radiol Imaging. 2014;24(3):217-24.
41. Evans GR. Peripheral nerve injury: a review and approach to tissue engineered constructs. Anat Rec. 2001;263(4):396-404.
42. Lundborg G. Nerve regeneration and repair. A review. Acta Orthop Scand. 1987;58(2):145-69.
43. Gaudet AD, Popovich PG, Ramer MS. Wallerian degeneration: gaining perspective on inflammatory events after peripheral nerve injury. Journal of Neuroinflammation. 2011;8(1):110.
44. Hall S. The response to injury in the peripheral nervous system. J Bone Joint Surg Br. 2005;87(10):1309-19.
45. López-Cebral R, Silva-Correia J, Reis RL, Silva TH, Oliveira JM. Peripheral Nerve Injury: Current Challenges, Conventional Treatment Approaches, and New Trends in Biomaterials-Based Regenerative Strategies. ACS Biomater Sci Eng. 2017;3(12):3098-122.
46. Conforti L, Gilley J, Coleman MP. Wallerian degeneration: an emerging axon death pathway linking injury and disease. Nat Rev Neurosci. 2014;15(6):394-409.
47. Koeppen AH. Wallerian degeneration: history and clinical significance. J Neurol Sci. 2004;220(1-2):115-7.
48. Zigmond RE, Echevarria FD. Macrophage biology in the peripheral nervous system after injury. Progress in Neurobiology. 2019;173:102-21.
49. Morisaki S, Kawai Y, Umeda M, Nishi M, Oda R, Fujiwara H, et al. In vivo assessment of peripheral nerve regeneration by diffusion tensor imaging. J Magn Reson Imaging. 2011;33(3):535-42.
50. Jessen KR, Mirsky R, Lloyd AC. Schwann Cells: Development and Role in Nerve Repair. Cold Spring Harb Perspect Biol. 2015;7(7):a020487.
51. Li R, Li D, Wu C, Ye L, Wu Y, Yuan Y, et al. Nerve growth factor activates autophagy in Schwann cells to enhance myelin debris clearance and to expedite nerve regeneration. Theranostics. 2020;10(4):1649-77.

52. Kemp SW, Webb AA, Dhaliwal S, Syed S, Walsh SK, Midha R. Dose and duration of nerve growth factor (NGF) administration determine the extent of behavioral recovery following peripheral nerve injury in the rat. Exp Neurol. 2011;229(2):460-70.
53. Lichtman MK, Otero-Vinas M, Falanga V. Transforming growth factor beta (TGF-β) isoforms in wound healing and fibrosis. Wound Repair Regen. 2016;24(2):215-22.
54. Penn JW, Grobbelaar AO, Rolfe KJ. The role of the TGF-β family in wound healing, burns and scarring: a review. Int J Burns Trauma. 2012;2(1):18-28.
55. Ngeow WC. Scar less: a review of methods of scar reduction at sites of peripheral nerve repair. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod. 2010;109(3):357-66.
56. Spoletini M, Taurone S, Tombolini M, Minni A, Altissimi G, Wierzbicki V, et al. Trophic and neurotrophic factors in human pituitary adenomas (Review). Int J Oncol. 2017;51(4):1014-24.
57. Linker RA, Mäurer M, Gaupp S, Martini R, Holtmann B, Giess R, et al. CNTF is a major protective factor in demyelinating CNS disease: a neurotrophic cytokine as modulator in neuroinflammation. Nat Med. 2002;8(6):620-4.
58. Ip NY, Nye SH, Boulton TG, Davis S, Taga T, Li Y, et al. CNTF and LIF act on neuronal cells via shared signaling pathways that involve the IL-6 signal transducing receptor component gp130. Cell. 1992;69(7):1121-32.
59. Boggs JM. Myelin basic protein: a multifunctional protein. Cell Mol Life Sci. 2006;63(17):1945-61.
60. LeBlanc AC, Poduslo JF. Axonal modulation of myelin gene expression in the peripheral nerve. J Neurosci Res. 1990;26(3):317-26.
61. Donato R, Cannon BR, Sorci G, Riuzzi F, Hsu K, Weber DJ, et al. Functions of S100 proteins. Curr Mol Med. 2013;13(1):24-57.
62. Donato R. RAGE: a single receptor for several ligands and different cellular responses: the case of certain S100 proteins. Curr Mol Med. 2007;7(8):711-24.
63. Bianchi R, Kastrisianaki E, Giambanco I, Donato R. S100B protein stimulates microglia migration via RAGE-dependent up-regulation of chemokine expression and release. J Biol Chem. 2011;286(9):7214-26.

64. Donato R, Sorci G, Riuzzi F, Arcuri C, Bianchi R, Brozzi F, et al. S100B's double life: intracellular regulator and extracellular signal. Biochim Biophys Acta. 2009;1793(6):1008-22.
65. Mohanty CB, Bhat DI, Devi BI. Use of animal models in peripheral nerve surgery and research. Neurol India. 2019;67(Supplement):S100-s5.
66. Geuna S. The sciatic nerve injury model in pre-clinical research. Journal of Neuroscience Methods. 2015;243:39-46.
67. Andreo L, Soldera CB, Ribeiro BG, de Matos PRV, Bussadori SK, Fernandes KPS, et al. Effects of photobiomodulation on experimental models of peripheral nerve injury. Lasers Med Sci. 2017;32(9):2155-65.
68. Lee JY, Giusti G, Wang H, Friedrich PF, Bishop AT, Shin AY. Functional evaluation in the rat sciatic nerve defect model: a comparison of the sciatic functional index, ankle angles, and isometric tetanic force. Plast Reconstr Surg. 2013;132(5):1173-80.
69. Griffin JW, Pan B, Polley MA, Hoffman PN, Farah MH. Measuring nerve regeneration in the mouse. Experimental Neurology. 2010;223(1):60-71.
70. Varejão AS, Melo-Pinto P, Meek MF, Filipe VM, Bulas-Cruz J. Methods for the experimental functional assessment of rat sciatic nerve regeneration. Neurol Res. 2004;26(2):186-94.
71. Kane NM, Oware A. Nerve conduction and electromyography studies. J Neurol. 2012;259(7):1502-8.
72. Quan D, Bird SJ. Nerve conduction studies and electromyography in the evaluation of peripheral nerve injuries. Univ Pa Orthop J. 1999;12:45-51.
73. Robinson LR. How electrodiagnosis predicts clinical outcome of focal peripheral nerve lesions. Muscle Nerve. 2015;52(3):321-33.
74. Dooley DJ, Taylor CP, Donevan S, Feltner D. Ca2+ channel alpha2delta ligands: novel modulators of neurotransmission. Trends Pharmacol Sci. 2007;28(2):75-82.
75. Tassone DM, Boyce E, Guyer J, Nuzum D. Pregabalin: a novel gamma-aminobutyric acid analogue in the treatment of neuropathic pain, partial-onset seizures, and anxiety disorders. Clin Ther. 2007;29(1):26-48.

76. Taylor CP, Angelotti T, Fauman E. Pharmacology and mechanism of action of pregabalin: The calcium channel α2–δ (alpha2–delta) subunit as a target for antiepileptic drug discovery. Epilepsy Research. 2007;73(2):137-50.
77. Ben-Menachem E. Pregabalin pharmacology and its relevance to clinical practice. Epilepsia. 2004;45 Suppl 6:13-8.
78. Randinitis EJ, Posvar EL, Alvey CW, Sedman AJ, Cook JA, Bockbrader HN. Pharmacokinetics of pregabalin in subjects with various degrees of renal function. J Clin Pharmacol. 2003;43(3):277-83.
79. Frampton JE. Pregabalin: a review of its use in adults with generalized anxiety disorder. CNS Drugs. 2014;28(9):835-54.
80. Abou-Khalil BW. Update on Antiepileptic Drugs 2019. Continuum (Minneap Minn). 2019;25(2):508-36.
81. Black E, Khor KE, Kennedy D, Chutatape A, Sharma S, Vancaillie T, et al. Medication Use and Pain Management in Pregnancy: A Critical Review. Pain Pract. 2019;19(8):875-99.
82. Mason BJ, Quello S, Shadan F. Gabapentin for the treatment of alcohol use disorder. Expert Opin Investig Drugs. 2018;27(1):113-24.
83. Greenblatt HK, Greenblatt DJ. Gabapentin and Pregabalin for the Treatment of Anxiety Disorders. Clin Pharmacol Drug Dev. 2018;7(3):228-32.
84. Kranzler HR, Feinn R, Morris P, Hartwell EE. A meta-analysis of the efficacy of gabapentin for treating alcohol use disorder. Addiction. 2019;114(9):1547-55.
85. Sills GJ. The mechanisms of action of gabapentin and pregabalin. Curr Opin Pharmacol. 2006;6(1):108-13.
86. Laurence L. Brunton P, Randa Hilal-Dandan, PhD, Björn C. Knollmann, MD, PhD. Goodman&Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutcis. 13 ed: McGraw-Hill Education; 2018.
87. Hendrich J, Van Minh AT, Heblich F, Nieto-Rostro M, Watschinger K, Striessnig J, et al. Pharmacological disruption of calcium channel trafficking by the alpha2delta ligand gabapentin. Proc Natl Acad Sci U S A. 2008;105(9):3628-33.

88. Leung JG, Hall-Flavin D, Nelson S, Schmidt KA, Schak KM. The role of gabapentin in the management of alcohol withdrawal and dependence. Ann Pharmacother. 2015;49(8):897-906.
89. Caputo F, Bernardi M. Medications acting on the GABA system in the treatment of alcoholic patients. Curr Pharm Des. 2010;16(19):2118-25.
90. Martin DJ, McClelland D, Herd MB, Sutton KG, Hall MD, Lee K, et al. Gabapentin-mediated inhibition of voltage-activated Ca2+ channel currents in cultured sensory neurones is dependent on culture conditions and channel subunit expression. Neuropharmacology. 2002;42(3):353-66.
91. Taylor CP, Gee NS, Su TZ, Kocsis JD, Welty DF, Brown JP, et al. A summary of mechanistic hypotheses of gabapentin pharmacology. Epilepsy Res. 1998;29(3):233-49.
92. Belliotti TR, Capiris T, Ekhato IV, Kinsora JJ, Field MJ, Heffner TG, et al. Structure-activity relationships of pregabalin and analogues that target the alpha(2)-delta protein. J Med Chem. 2005;48(7):2294-307.
93. Mersfelder TL, Nichols WH. Gabapentin: Abuse, Dependence, and Withdrawal. Ann Pharmacother. 2016;50(3):229-33.
94. Bockbrader HN, Wesche D, Miller R, Chapel S, Janiczek N, Burger P. A comparison of the pharmacokinetics and pharmacodynamics of pregabalin and gabapentin. Clin Pharmacokinet. 2010;49(10):661-9.
95. Yarar E, Kuruoglu E, Kocabıcak E, Altun A, Genc E, Ozyurek H, et al. Electrophysiological and histopathological effects of mesenchymal stem cells in treatment of experimental rat model of sciatic nerve injury. Int J Clin Exp Med. 2015;8(6):8776-84.
96. Vijayavenkataraman S. Nerve guide conduits for peripheral nerve injury repair: A review on design, materials and fabrication methods. Acta Biomater. 2020;106:54-69.
97. Faroni A, Mobasseri SA, Kingham PJ, Reid AJ. Peripheral nerve regeneration: experimental strategies and future perspectives. Adv Drug Deliv Rev. 2015;82-83:160-7.

98. Sullivan R, Dailey T, Duncan K, Abel N, Borlongan CV. Peripheral Nerve Injury: Stem Cell Therapy and Peripheral Nerve Transfer. Int J Mol Sci. 2016;17(12).
99. DeLeonibus A, Rezaei M, Fahradyan V, Silver J, Rampazzo A, Bassiri Gharb B. A meta-analysis of functional outcomes in rat sciatic nerve injury models. Microsurgery. 2021;41(3):286-95.
100. Luís AL, Amado S, Geuna S, Rodrigues JM, Simões MJ, Santos JD, et al. Long-term functional and morphological assessment of a standardized rat sciatic nerve crush injury with a non-serrated clamp. J Neurosci Methods. 2007;163(1):92-104.
101. Sarikcioglu L, Ozkan O. Yasargil-Phynox aneurysm clip: a simple and reliable device for making a peripheral nerve injury. Int J Neurosci. 2003;113(4):455-64.
102. Varejão AS, Meek MF, Ferreira AJ, Patrício JA, Cabrita AM. Functional evaluation of peripheral nerve regeneration in the rat: walking track analysis. J Neurosci Methods. 2001;108(1):1-9.
103. Feng X, Yuan W. Dexamethasone enhanced functional recovery after sciatic nerve crush injury in rats. Biomed Res Int. 2015;2015:627923.
104. Bergquist ER, Hammert WC. Timing and appropriate use of electrodiagnostic studies. Hand Clin. 2013;29(3):363-70.
105. Czapla N, Bargiel P, Petriczko J, Kotrych D, Krajewski P, Prowans P. Electromyography as an intraoperative test to assess the quality of nerve anastomosis - experimental study on rats. Open Med (Wars). 2020;15(1):556-62.
106. Kumar N, Laferriere A, Yu JS, Leavitt A, Coderre TJ. Evidence that pregabalin reduces neuropathic pain by inhibiting the spinal release of glutamate. J Neurochem. 2010;113(2):552-61.
107. Smith RV, Havens JR, Walsh SL. Gabapentin misuse, abuse and diversion: a systematic review. Addiction. 2016;111(7):1160-74.
108. Çivi S, Bulduk EB, Koçer NE, Kardes Ö, Süner HI, Durdag E, et al. The effects of infusion of perineural pregabalin in the experimentally created sciatic nerve anastomosis in rats. Ann Ital Chir. 2018;89:464-70.

109. Whitlock EL, Moradzadeh A, Hunter DA, Mackinnon SE. Pregabalin does not impact peripheral nerve regeneration after crush injury. J Reconstr Microsurg. 2007;23(5):263-8.
110. Emmez H, Börcek A, Kaymaz M, Kaymaz F, Durdağ E, Civi S, et al. Neuroprotective effects of gabapentin in experimental spinal cord injury. World Neurosurg. 2010;73(6):729-34.
111. Lutz D, Kataria H, Kleene R, Loers G, Chaudhary H, Guseva D, et al. Myelin Basic Protein Cleaves Cell Adhesion Molecule L1 and Improves Regeneration After Injury. Mol Neurobiol. 2016;53(5):3360-76.
112. Câmara CC, Araújo CV, de Sousa KKO, Brito GAC, Vale ML, Raposo RDS, et al. Gabapentin attenuates neuropathic pain and improves nerve myelination after chronic sciatic constriction in rats. Neurosci Lett. 2015;607:52-8.
113. Tomassoni D, Di Cesare Mannelli L, Bramanti V, Ghelardini C, Amenta F, Pacini A. Treatment with acetyl-L-carnitine exerts a neuroprotective effect in the sciatic nerve following loose ligation: a functional and microanatomical study. Neural Regen Res. 2018;13(4):692-8.
114. Machado JA, Ghizoni MF, Bertelli J, Teske GC, Teske GC, Martins DF, et al. Stretch-induced nerve injury: a proposed technique for the study of nerve regeneration and evaluation of the influence of gabapentin on this model. Braz J Med Biol Res. 2013;46(11):929-35.
115. Kale A, Börcek A, Emmez H, Yildirim Z, Durdağ E, Lortlar N, et al. Neuroprotective effects of gabapentin on spinal cord ischemia-reperfusion injury in rabbits. J Neurosurg Spine. 2011;15(3):228-37.
116. Stoll G, Schroeter M, Jander S, Siebert H, Wollrath A, Kleinschnitz C, et al. Lesion-associated expression of transforming growth factor-beta-2 in the rat nervous system: evidence for down-regulating the phagocytic activity of microglia and macrophages. Brain Pathol. 2004;14(1):51-8.
117. Li M, Zhang P, Li H, Zhu Y, Cui S, Yao D. TGF-β1 is critical for Wallerian degeneration after rat sciatic nerve injury. Neuroscience. 2015;284:759-67.
118. Hellenbrand DJ, Haldeman CL, Lee JS, Gableman AG, Dai EK, Ortmann SD, et al. Functional recovery after peripheral nerve injury via sustained growth

factor delivery from mineral-coated microparticles. Neural Regen Res. 2021;16(5):871-7.

119. Moattari M, Kouchesfehani HM, Kaka G, Sadraie SH, Naghdi M. Evaluation of nerve growth factor (NGF) treated mesenchymal stem cells for recovery in neurotmesis model of peripheral nerve injury. J Craniomaxillofac Surg. 2018;46(6):898-904.
120. Quarta S, Baeumer BE, Scherbakov N, Andratsch M, Rose-John S, Dechant G, et al. Peripheral nerve regeneration and NGF-dependent neurite outgrowth of adult sensory neurons converge on STAT3 phosphorylation downstream of neuropoietic cytokine receptor gp130. J Neurosci. 2014;34(39):13222-33.
121. Ide C. Peripheral nerve regeneration. Neurosci Res. 1996;25(2):101-21.
122. Sahenk Z, Seharaseyon J, Mendell JR. CNTF potentiates peripheral nerve regeneration. Brain Res. 1994;655(1-2):246-50.
123. Yuan YS, Yu F, Zhang YJ, Niu SP, Xu HL, Kou YH. Changes in proteins related to early nerve repair in a rat model of sciatic nerve injury. Neural Regen Res. 2021;16(8):1622-7.
124. Gonzalez LL, Garrie K, Turner MD. Role of S100 proteins in health and disease. Biochim Biophys Acta Mol Cell Res. 2020;1867(6):118677.
125. Sanli E, Dincel GC, Umay E. Effect of Local and Systemic Dimethylsulfoxide on Peripheral Nerve Repair: A Controlled Randomized Experimental Study. J Invest Surg. 2021;34(4):454-65.

EKLER

EK-1. İNTİHAL BEYAL FORMU

PERİFERİK SİNİR HASARI OLUŞTURULAN RATLARDA PREGABALİN VE GABAPENTİN'İN SİNİR İYİLEŞMESİ ÜZERİNE ETKİSİNİN HİSTOMORFOLOJİK, İMMÜNOHİSTOKİMYASAL VE BİYOKİMYASAL OLARAK İNCELENMESİ

By Neslihan Küçün

WORD COUNT	18560	TIME SUBMITTED	29-JUN-2022 01:22PM
		PAPER ID	87826048

PERİFERİK SİNİR HASARI OLUŞTURULAN RATLARDA PREGABALİN VE GABAPENTİN'İN SİNİR İYİLEŞMESİ ÜZERİNE ETKİSİNİN HİSTOMORFOLOJİK, İMMÜNOHİSTOKİMYASAL VE BİYOKİMYASAL OLARAK İNCELENMESİ

ORIGINALITY REPORT

12%
SIMILARITY INDEX

PRIMARY SOURCES

1	nek.istanbul.edu.tr:4444 Internet	669 words — 3%
2	dspace.trakya.edu.tr:8080 Internet	295 words — 1%
3	acikbilim.yok.gov.tr Internet	262 words — 1%
4	www.kosuyoluheartjournal.com Internet	132 words — 1%
5	acikerisim.erbakan.edu.tr Internet	123 words — 1%
6	Kongul, Ozge. "Fen, Teknoloji, muhendislik Ve Matematik (STEM) uygulamalarinin 6. sinif ogrencilerinin Problem cozme Becerilerine Ve Bilimsel surec Becerilerine Etkisinin Incelenmesi", Marmara Universitesi (Turkey), 2020 ProQuest	108 words — 1%
7	www.turkbiyokimyadernegi.org.tr Internet	65 words — < 1%