



T.C.  
BURSA ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ  
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ  
VETERİNER FAKÜLTESİ  
CERRAHİ ANABİLİM DALI



**FARKLI PERİFERAL SİNİR ANASTOMOZ TEKNİKLERİNİN  
SİNİR REJENERASYONU YÖNÜNDEN  
KARŞILAŞTIRILMALI ARAŞTIRILMASI**

**HİLAL ACAR**

**(DOKTORA TEZİ)**

**BURSA-2023**

HİLAL ACAR

CERRAHİ ANABİLİM DALI DOKTORA TEZİ

2023





T.C.  
BURSA ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ  
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ  
VETERİNER FAKÜLTESİ  
CERRAHİ ANABİLİM DALI



**FARKLI PERİFERAL SİNİR ANASTOMOZ TEKNİKLERİNİN  
SİNİR REJENERASYONU YÖNÜNDEN  
KARŞILAŞTIRILMALI ARAŞTIRILMASI**

**Hilal ACAR**

**(DOKTORA TEZİ)**

**DANIŞMAN:**

**Prof.Dr.Dr. Hakan SALCI**

**BURSA-2023**

**T.C.  
BURSA ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ  
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

**ETİK BEYANI**

Doktora tezi olarak sunduğum “Farklı Periferik Sinir Anastomoz Tekniklerinin Sinir Rejenerasyonu Yönünden Karşılaştırılmalı Araştırılması” adlı çalışmanın, proje safhasından sonuçlanmasına kadar geçen bütün süreçlerde bilimsel etik kurallarına uygun bir şekilde hazırlandığını ve yararlandığım eserlerin kaynaklar bölümünde gösterilenlerden oluştuğunu belirtir ve beyan ederim.

**Hilal ACAR  
19 / 01 / 2023**

## TEZ KONTROL ve BEYAN FORMU

19 / 01 / 2023

**Adı Soyadı:** Hilal ACAR

**Anabilim Dalı:** Veteriner Cerrahi

**Tez Konusu:** Farklı Periferik Sinir Anastomoz Tekniklerinin Sinir Rejenerasyonu Yönünden Karşılaştırılmalı Araştırılması

<u>ÖZELLİKLER</u>	<u>UYGUNDUR</u>	<u>UYGUN DEĞİLDİR</u>	<u>ACIKLAMA</u>
Tezin Boyutları	■	□	
Dış Kapak Sayfası	■	□	
İç Kapak Sayfası	■	□	
Kabul Onay Sayfası	■	□	
Sayfa Düzeni	■	□	
İçindekiler Sayfası	■	□	
Yazı Karakteri	■	□	
Satır Aralıkları	■	□	
Başlıklar	■	□	
Sayfa Numaraları	■	□	
Eklerin Yerleştirilmesi	■	□	
Tabloların Yerleştirilmesi	■	□	
Kaynaklar	■	□	

### DANIŞMAN ONAYI

**Unvanı Adı Soyadı:** Prof.Dr.Dr. Hakan SALCI

**mza:**

## İÇİNDEKİLER

Dış Kapak	
İç Kapak	
ETİK BEYAN.....	II
KABUL ONAY SAYFASI .....	III
TEZ KONTROL BEYAN FORMU.....	IV
İÇİNDEKİLER .....	V
TÜRKÇE ÖZET.....	VIII
İNGİLİZCE ÖZET .....	IX
1. GİRİŞ.....	1
2. GENEL BİLGİLER .....	6
2.1. Sinir Sisteminin Anatomi ve Histolojisi .....	6
2.1.1. Sinir Sisteminin Başlıca Hücreleri.....	6
2.1.1.1. Nöron .....	6
2.1.1.1.1. Nöronların Sınıflandırılması.....	8
2.1.1.2. Nöroglia Hücreleri .....	10
2.1.1.3. Miyelin Kılıf.....	10
2.1.2. Merkezi Sinir Sistemi (MSS) .....	11
2.1.2.1. Beyin (Ensefalon) .....	11
2.1.2.2. Spinal Kord (Medulla Spinalis).....	13
2.1.3. Periferik Sinir Sistemi (PSS).....	14
2.1.3.1. Spinal Sinirler (Nervi Spinales).....	15
2.1.3.2. Cranial Sinirler (Nervi Craniales).....	20
2.1.4. Otonom Sinir Sistemi (OSS).....	20
2.1.4.1. Sempatik Sinir Sistemi .....	22
2.1.4.2. Parasempatik Sinir Sistemi .....	23
2.1.5. Periferik Sinirlerin Anatomohistolojik Yapısı.....	24
2.2. Sinir Sistemi Fizyolojisi.....	26
2.2.1. Sinirlerin Elektriksel Aktivitesi.....	26
2.2.1.1. İmpuls İletimi .....	28
2.2.1.1.1. Miyelinsiz Aksonlarda İletim .....	29
2.2.1.1.2. Miyelinli Aksonlarda İletim .....	29
2.2.2. Sinaps.....	30
2.2.2.1. Nöromusküler Kavşak.....	31
2.2.2.2. Nörotransmitterler.....	33
2.2.2.3. Reseptörler.....	34
2.2.3. Akson Tipleri ve Fonksiyonları.....	36
2.3. Kas Fizyolojisi.....	36
2.3.1. İskelet Kasının Yapısı.....	37
2.3.2. Düz Kas Yapısı.....	37
2.4. Elektrofizyoloji.....	39
2.4.1. Elektromiyografi (EMG).....	39
2.4.1.1. Normal Kas Aktivitesi .....	40
2.4.1.2. Patolojik Spontan Kas Aktiviteleri .....	40
2.4.1.3. İstimli Motor Ünite Aksiyon Potansiyelleri .....	42
2.4.2. Elektronörografi (ENG).....	44
2.4.2.1. Motor Sinir İletim Hızı (MSİH) Çalışmaları.....	44
2.4.2.2. Duyusal Sinir İletim Hızı (DSİH) Çalışmaları .....	46
2.5. Sinir Sistemi Muayenesi .....	47

2.5.1. Fiziksel Muayene.....	47
2.5.2. Nörolojik Muayene.....	48
2.5.2.1. Mental Durum ve Davranış.....	48
2.5.2.2. Postür.....	48
2.5.2.3. Yürüyüş.....	49
2.5.2.4. Postüral Reaksiyonlar.....	50
2.5.2.5. Spinal Refleksler.....	52
2.5.2.6. Cranial Sinirlerin Muayenesi.....	54
2.5.2.7. Ağrı Duyusunun (Nosisepsiyon) Değerlendirilmesi.....	55
2.5.3. Diğer Tanı Yöntemleri.....	55
2.6. Periferik Sinir Sistemi Hastalıkları.....	57
2.6.1. Travmatik Nöropatiler.....	58
2.7. Periferik Sinir Yaralanmasının Sınıflandırılması.....	60
2.8. Dejenerasyon ve Rejenerasyon.....	62
2.8.1. Sinir Rejenerasyonunu Etkileyen Faktörler.....	63
2.9. Trombositten Zengin Plazma (Platelet Rich Plasma-PRP).....	66
2.10. Kök Hücre.....	69
2.10.1. Mezenkimal Kök Hücre (MKH).....	70
2.11. Sinir Rejenerasyonun Takibinde EMG'nin Önemi.....	71
2.12. Periferik Sinir Onarım Teknikleri.....	72
2.12.1. Primer Sinir Onarımı- Nörorafi.....	73
2.12.1.1. Uç-Uca Onarım.....	73
2.12.1.1.1. Epinöral Onarım.....	73
2.12.1.1.2. Perinöral (Fasiküler) Onarım.....	74
2.12.1.1.3. İnterfasiküler Onarım.....	74
2.12.1.2. Uç-Yan Sinir Onarımı.....	75
2.12.2. Greft ile Onarım.....	75
2.12.2.1. Otojen Sinir Greftleri.....	76
2.12.2.2. Allogreftler.....	77
2.12.3. Fibrin Glue (FG) ile Onarım.....	77
2.12.4. Tübülasyon Yöntemi.....	78
2.13. Postoperatif Bakım.....	78
2.14. Fonksiyonel Testler.....	78
<b>3. GEREÇ ve YÖNTEM.....</b>	<b>81</b>
3.1. Preoperatif Değerlendirme.....	82
3.1.1. Nörolojik Muayene.....	82
3.1.2. Yürüyüş Analizi.....	82
3.1.3. Elektromiyografik (EMG) Muayene.....	84
3.1.4. Platelet-Rich Plasma (PRP) Hazırlama İşlemi.....	86
3.1.5. Mezenkimal Kök Hücre (MKH) Hazırlama İşlemi.....	87
3.2. Anestezi.....	88
3.3. Cerrahi İşlemler.....	88
3.3.1. Sinir Kesisinin Oluşturulması ve Sinir Anostomozu.....	88
3.4. Postoperatif Dönem.....	93
3.5. Histopatolojik İnceleme.....	93
3.6. İstatistiksel Analizler.....	94
<b>4. BULGULAR.....</b>	<b>95</b>
4.1. Nörolojik Muayene Bulguları.....	95
4.2. Yürüyüş Analiz Bulguları.....	98

4.3. Elektromiyografik Bulgular .....	102
4.3.1. Elektronörografi Bulguları .....	102
4.3.2. İğne EMG Bulguları .....	114
4.4. Histopatolojik Değerlendirme Bulguları.....	123
4.4.1. Makroskopik Bulgular .....	123
4.4.2. Mikroskopik Bulgular .....	126
<b>5. TARTIŞMA ve SONUÇ .....</b>	<b>134</b>
<b>6. KAYNAKLAR.....</b>	<b>147</b>
<b>7. SİMGELER ve KISALTMALAR.....</b>	<b>162</b>
<b>8. EKLER .....</b>	<b>166</b>
<b>9. TEŞEKKÜR.....</b>	<b>168</b>
<b>10. ÖZGEÇMİŞ.....</b>	<b>169</b>

## TÜRKÇE ÖZET

Çalışmada farklı periferel sinir anastomoz tekniklerinin sinir rejenerasyonu yönünden karşılaştırılması araştırılması amaçlandı.

Wistar Albino 56 adet sıçan kullanıldı. Epinöral dikiş (D) (GRI; n=21) ve doku yapıştırıcısı (FG) (GRII; n=21) olarak iki grupta planlandı. GRI-D'de D ile mikrocerrahi sinir anastomozu (MCSA) yapıldı. GRI-DP'de MCSA bölgesine PRP (trombositten zengin plazma) ve GRI-DM'de MKH (mezenkimal kök hücre) uygulandı. GRII-F'de FG ile sinir anastomozu yapıldı. GRII-FP'de FG ile anastomoz sonrası bölgeye PRP ve GRII-FM'de MKH uygulandı. Sıçanların pre- ve postoperatif 1'er hafta arayla 8. haftaya kadar nörolojik muayeneleri, yürüyüş analizleri ve elektromiyografileri (EMG) yapıldı. Sıçanlar 8. haftada sakrifiye edilerek nervus ischiadicus'ları histopatolojik olarak incelendi. Verilere istatistiksel analiz gerçekleştirildi.

Postoperatif 8. haftada: duyuşal fonksiyon tüm gruplarda aynıydı ( $p>0,05$ ); fonksiyonel iyileşme GRI-DP'de en kötüydü ve sadece GRI-D ile GRI-DP arasındaki fark anlamlıydı ( $p=0,005$ ); en yüksek amplitüd GRI-DM ve GRII-F'deydi; tüm gruplarda distal latans preoperatif değerlere ulaştı ( $p>0,05$ ); ileti hızı için GRI-DP ile GRII-F arasında anlamlı fark görüldü ( $p=0,012$ ); iğne EMG'de, musculus tibialis cranialis ve gastrocnemius'ta membran stabilitesi sağlandı ( $p>0,05$ ); musculus tibialis cranialis'te GRI-D ile GRI-DP, GRI-DM ve GRII-FM arasında anlamlı fark vardı ( $p=0,019$ ). Histopatolojide; GRI-D ile GRII-FM ve GRII-F ile GRII-FM arasında sadece inflamasyon yönünden anlamlı fark belirlendi ( $p=0,042$ ,  $p=0,028$ ). Nöroma en fazla GRI-D'deydi, ancak gruplar arasında anlamlı fark yoktu ( $p>0,05$ ).

Periferel sinir onarımında epinöral dikiş ve FG ile yapılan anastomoz etkili kaopitasyon sağlar. Duyuşal ve motorik fonksiyonlardaki iyileşme, elektronörografi, iğne EMG ve histopatolojik veriler temelinde FG ile sinir anastomozu yapılan bölgeye MKH uygulanmasının daha etkin bir yöntem olduğu görülmektedir.

**Anahtar Sözcükler:** Elektromiyografi, mezenkimal kök hücre, periferel sinir anastomozu, sinir rejenerasyonu, trombositten zengin plazma



## İNGİLİZCE ÖZET

### **Comparative Investigation of Different Peripheral Nerve Anastomosis Techniques for Nerve Regeneration**

It was aimed to compare different peripheral nerve anastomosis techniques in terms of nerve regeneration.

Wistar Albino 56 healthy rats were used. The study was planned as epineural suture (D) (GRI; n=21) and tissue adhesive (FG) (GRII; n=21). Microsurgical nerve anastomosis (MSNA) was performed with D in GRI-D. PRP was applied to the post-MSNA area in GRI-DP and MSC was applied in GRI-DM. In GRII-F, nerve anastomosis was performed with FG. PRP was applied to the post-anastomotic region with FG in GRII-FP and MSC was applied in GRII-FM. Neurological examinations, walking analysis and electromyography (EMG) of all rats were performed pre- and postoperatively at 1-week intervals until the 8<sup>th</sup> week. At the 8<sup>th</sup> postoperative week, the rats were sacrificed and the nervus ischiadicus was examined histopathologically. Statistical analysis was performed on the data.

At postoperative 8<sup>th</sup> week: sensory function was the same in all groups ( $p>0.05$ ); functional improvement was worst in GRI-DP, and the difference was significant only between GRI-D and GRI-DP ( $p=0.005$ ); the highest amplitude values were in GRI-DM and GRII-F, but only the difference between GRI-D and GRI-DP was significant ( $p=0.026$ ). Distal latency values in all groups reached preoperative values ( $p>0.05$ ); there was a difference between GRI-DP and GRII-F ( $p=0.012$ ); in needle EMG, muscle membrane stability was achieved in the musculus tibialis cranialis and gastrocnemius ( $p>0.05$ ), there was a significant difference between GRI-D and GRI-DP, GRI-DM and GRII-FM only in the musculus tibialis cranialis ( $p=0.019$ ). Histopathologically, there was only a significant difference in term of inflammation between GRI-D and GRII-FM, and between GRII-F and GRII-FM ( $p=0.042$ ,  $p=0.028$ ). Neuroma was mostly in GRI-D, but there was no significant difference between groups ( $p>0.05$ ).

Anastomosis with epineural suture and FG provides effective kaopitation in peripheral nerve repair. Based on the improvement in sensory and motoric functions, electroneurography, needle EMG and histopathological data, local application of MSC to the region following nerve anastomosis with FG seems to be a more effective method in nerve injuries.

**Key Words:** Electromyography, mesenchymal stem cell, peripheral nerve anastomosis, nerve regeneration, platelet rich plasma

## 1. GİRİŞ

Periferal sinir yaralanmaları genellikle kompresyon, çarpma, gerilme, yaralanma ya da kesilme sonucu oluşur (Akın, & Beşaltı, 2000; Anatolitou, Kazakos, & Prasinou, 2012; Christie, & Zochodne, 2013; Olaifa, 2018). Evcil hayvanlarda periferal sinir yaralanmalarının etiolojisinde; motorlu taşıt kazaları, kırıklar, ateşli silah yaralanmaları ve iatrojenik nedenler yer almaktadır (Akın, & Beşaltı, 2000; Anatolitou ve ark., 2012; Taylor, 2009; Olaifa, 2018; Sharp, 2003). Radial ve ischiadik sinir hasarı sık görülmekle birlikte diğer periferal sinirlerde de patolojilerle karşılaşılmaktadır (Akın, & Beşaltı, 2000; Taylor, 2009; Sharp, 2003). Periferal sinir hasarı mortal bir patoloji değildir ancak oluşan sinir hasarı çoğu hayvanda amputasyona ya da ötenaziye sebep olabilir (Akın, & Beşaltı, 2000; Sharp, 2003; Olaifa, 2018). Periferal sinir rejenerasyonunun başarısında sinirin destekleyici yapılarında meydana gelen hasarın derecesi önemlidir. Elektrodyagnostik bulgular, sinir hasar derecesinin, cerrahi zamanlamanın ve prognozun değerlendirilmesinde önem arz eder (Anatolitou ve ark., 2012; Forterre ve ark., 2007; Mortari, Quitzan, Brandão, & Rahal, 2018). Yetersiz periferal sinir rejenerasyonu kas fonksiyon bozukluğu, duyu kaybı ve ağrı ile sonuçlanır ve yaşam kalitesini olumsuz yönde etkiler (Anatolitou ve ark., 2012; Christie, & Zochodne, 2013).

Periferal sinir hasarı sonrası, hücre gövdesinde, proksimal ve distal sinir segmentinde ve hedef organlarda çeşitli moleküler ve hücrel değişiklikler olur (Anatolitou ve ark., 2012; Campbell, 2008; Christie, & Zochodne, 2013; Faroni, Mobasser, Kingham, & Reid, 2015; Gordon, & Borschel, 2017; Martins, Bastos, Siqueira, Heise, & Teixeira, 2013; Menorca, Fussell, & Elfar, 2013; Zhang, & Rosen, 2018). Proksimal sinir segmentinde, aksonun travmatize olduğu bölgeden sonraki ilk Ranvier düğümüne kadar olan sinir boyu dejenere olur (Gordon, & Borschel, 2017). Distal sinir segmentinde ise, yaralanmadan hemen sonra “Wallerian dejenerasyonu” şekillenir (Alvites ve ark., 2018; Avcı, Akan, Yıldırım, & Aköz, 2002; Cho ve ark., 2010; Daneyemez, & Seçer, 2008; Emel ve ark., 2011; Griffin,

Malahias, Hindocha, & Khan, 2014; Küçük ve ark., 2014; Leuzzi ve ark., 2014; Menorca ve ark., 2013; Sharp, 2003; Svinnigsen, & Dahlin, 2013; Terenghi, 1999; Quan, & Bird, 1999; Zhang, & Rosen, 2018). Wallerian dejenerasyonunda, öncelikle akson ve miyelin kılıfın parçalanması ile tüm nörotübül ve nöroflamanlarda düzensizlik şekillenir (Daneyemez, & Seçer, 2008). Schwann hücreleri farklılaşarak çoğalarak makrofajlarla birlikte, miyelin kılıf kalıntılarını fagosite eder (Daneyemez, & Seçer, 2008; Johnson, Zoubos, & Soucacos, 2005). Sinir yaralanması sonucunda aksoplazmik Na<sup>+</sup>, K<sup>+</sup> ve Ca<sup>2+</sup> iyon akımlarında değişim olur ve hücre içine Na<sup>+</sup> ve Ca<sup>2+</sup> girişi artar. Aksondaki Ca<sup>2+</sup> iyon artışı proteazların aktivasyonuna, oksidatif fosforilasyonun bozulmasına ve serbest radikal oluşumuna neden olarak aksonal dejenerasyona yol açar (Demiryürek, Demiryürek, & Babül, 2002).

Periferal sinir hasarının derecesinin bilinmesi cerrahi tedavinin planlanması ve prognozun belirlenmesi açısından önemlidir. Seddon ve Sunderland tarafından oluşturulan periferal sinir hasarı sınıflandırması günümüzde hala geçerliliğini korumaktadır (Akın, & Beşaltı, 2000; Campbell, 2008; Daneyemez, Solmaz, & Izci, 2005; Daneyemez, & Seçer, 2008; Robinson, 2000). Periferal sinir yaralanması hafiften şiddetliye doğru nöropraksi, aksonetmesiz ve nöretmesiz olarak derecelendirilir (Akın, & Beşaltı, 2000; Campbell, 2008; Daneyemez ve ark., 2005; Daneyemez, & Seçer, 2008; Robinson, 2000).

Periferal sinir hasarında lezyon yerinin belirlenmesi ve tedavi sonrası rejenerasyonun takibinde elektrofizyolojik teknikler detaylı ipuçları verir (Bergquist, & Hammert, 2013; Görig, & Struppler, 1991; Griffin ve ark., 2014; Karşıdağ ve ark., 2008; Quan, & Bird, 1999). Elektromiyografi (EMG), sinir ileti hızını ve kasın elektriksel aktivitesini ölçerek periferal sinir yaralanması sonrası iyileşme döneminin objektif değerlendirilmesine olanak sağlar (Geuna, 2015; Griffin ve ark., 2014; Karşıdağ ve ark., 2008; Robinson, 2015; Robinson, 2018; Quan, & Bird, 1999).

Sinir rejenerasyonu doğrudan endonöryum, perinöryum ve epinöryum ile ilişkilidir. Travmatize olmuş sinirlerin anatomik bütünlüğü düzensizleştikçe spontan ve fonksiyonel iyileşme ihtimali az olmaktadır (Akın, & Beşaltı, 2000; Sharp, 2003). Periferal sinir onarımı direkt onarım (nörorafi) ve greftleme olarak iki ana gruba ayrılır (Akın, & Beşaltı, 2000; Giannesi ve ark., 2014; Griffin ve ark., 2014; Maria, Poggi, Burchielli, & Vozzi, 2009; Sandrini, Pereira-Junior, & Gay-Escoda, 2007;

Sharp, 2003). Periferel sinir cerrahisi, hasarlı sinirlerin yapısal ve fonksiyonel bütünlüğünün sağlanmasını amaçlar (Akın, & Beşaltı, 2000; Giannessi ve ark., 2014; Griffin ve ark., 2014; Saied, Shekaari, Sadeghifar, & Karbalaieikhani, 2015). Ancak, nörorafide kullanılan materyaller yabancı cisim etkisi yapabilir ve skar doku formasyonu gibi komplikasyonlara yol açabilir (Attar, Zalzali, Razavi, & Rezaei, 2012; Junior, Valmaseda-Castellon, & Gay-Escoda, 2004; Maragh, Meyer, Davenport, Gould, & Terzis, 1990; Povlsen, 1994; Sandrini ve ark., 2007; Silva ve ark., 2010; Tse, & Ko, 2012).

Periferel sinir yaralanmalarında klasik mikrocerrahi dikiş tekniklerinin yanında dikişsiz onarım yöntemleri de geliştirilmiştir (Akın, & Beşaltı, 2000; Attar ve ark., 2012; Isaacs, 2010; Junior ve ark., 2004; Moy ve ark., 1988; Povlsen, 1994; Silva ve ark., 2010; Tse, & Ko, 2012). Uygulanması kolay ve olumlu fonksiyonel sonuçlar sağladığından dolayı, doku yapıştırıcısı olan fibrin glue'nun kullanımı gittikçe yaygınlaşmakta ve mikrocerrahi dikiş tekniklerine alternatif olmaktadır (Povlsen, 1994; Tse, & Ko, 2012). Ancak klasik teknikler ile karşılaştırıldığında doku yapıştırıcılarının üstün fonksiyonel sonuçları henüz kanıtlanmamıştır (Anani, & El-Sadek, 2009; Koulaxouzidis, Reim, & Witzel, 2015; Martins, Siqueira, Silva, & Plese 2005a; Suri, Mehta, & Sarkar, 2002; Ornelas ve ark., 2006a,b). Ayrıca, fibrin glue ile onarımda, adezyon ve sinir kompresyonu gibi birkaç dezavantaj da bildirilmektedir (Anani, & El-Sadek, 2009; Suri ve ark., 2009). Fibrin glue ile mikrocerrahi dikiş tekniği elektrodyagnostik yönden karşılaştırıldığında, fibrin glue kullanımında ileti hızı ve amplitüdülerin daha yüksek olduğu belirtilmektedir (Koulaxouzidis ve ark., 2015; Martins ve ark., 2005b; Ornelas ve ark., 2006a). Fibrin yapıştırıcılar özellikle brakial pleksus cerrahisinde, periferel sinir onarımında, serebellopontin açılı tümörlerinin uzaklaştırılması sonrası gerekli olan fasiyal sinir anastomozunda ve kavernoöz sinüs cerrahisinde gerekli sinir onarımında operasyon süresini kısaltmak amacıyla kullanılmaktadır (Anani, & El-Sadek, 2009; Martins ve ark., 2005a,b; Suri ve ark., 2009).

Her ne kadar cerrahi ekipmanlar ve mikrocerrahi teknikler gelişse de sinir rejenerasyonunda fonksiyonel geri dönüş tam anlamıyla sağlanamamaktadır (Giannessi ve ark., 2014; Karşıdağ, Sevim, Akçal, & Karşıdağ, 2014; Kim ve ark., 2014; Lichtenfels, Colome, Sebben, & Braga-Silva, 2013; Sariguney ve ark., 2008;

Tannemaat, Boer, Eggers, Malessy, & Verhaagen, 2009). Sinir büyüme faktörlerinin (NGF) hücre proliferasyonu ve farklılaşması üzerindeki fizyolojik rolünün ve moleküler düzeydeki etkilerinin anlaşılması travmatize sinirin rejenerasyonunda önemli bir adım olmuştur (Alvites ve ark., 2018; Campbell, 2008; Frostick, Yin, & Kemp, 1998; Sarigüney ve ark., 2008; Terenghi, 1999). Sinir rejenerasyonunu arttırmak için sinir büyüme faktörü (NGF), platelet kaynaklı büyüme faktörü (PDGF) ve fibroblast büyüme faktörü (FGF) gibi faktörler tanımlanmıştır (Farrag, Lehar, Verhaegen, Carson, & Byrne, 2007; Kim ve ark., 2014; Sarigüney ve ark., 2008).

Plateletten zengin plazma (PRP); *PRP-gel*, *platelet gel*, *PRP-clot* ya da *plasma rich in growth factors* olarak bilinen biyolojik bir materyaldir (Sandrini ve ark., 2007; Sarigüney ve ark., 2008; Ye ve ark., 2012). PRP normal plazmadan yaklaşık 5 kat fazla platelet konsantrasyonu içerir ve çeşitli hasarlı dokuların rejenerasyonunda kullanılır (Giannessi ve ark., 2014; Kim ve ark., 2014; Lichtenfels ve ark., 2013; Ye ve ark., 2012). Literatürlerde PRP'nin yara iyileşme sürecinde gerekli olan büyüme faktörlerinin önemli bir kaynağı olduğu vurgulanmaktadır (Farrag ve ark., 2007; Kim ve ark., 2014; Sarigüney ve ark., 2008). PRP gibi yüksek oranda büyüme faktörü içerikleri doku rejenerasyonunda başarılı bir şekilde kullanılır (Farrag ve ark., 2007; Giannessi ve ark., 2014; Kim ve ark., 2014; Lichtenfels ve ark., 2013; Sarigüney ve ark., 2008). PRP'nin sinir rejenerasyonu üzerinde aksonal rejenerasyonu artırıcı yönde önemli katkıları olduğu bildirilmektedir (Gado, & El-Banna 2020; Kim ve ark., 2014; Ye ve ark., 2012).

Sinir rejenerasyonunu geliştirmek ve desteklemek amacıyla kullanılan diğer bir biyolojik materyal ise mezenkimal kök hücredir (MKH). MKH, erişkin kök hücre tipidir (Akyuva, Diren, Bulduk, Saraç, & Kabataş, 2018; Jiang, Jones, & Jia, 2017; Kıvanç, Öztürk, Gökalg, Özdemir, & Tuğlu, 2015; Özen, & Gül-Sancak, 2014). Yağ dokusu, kemik iliği, diş pulpası, amniyon sıvısı, endometriyum, plasenta, göbek kordonu ve göbek kanı gibi birçok dokudan elde edilir (Akyuva ve ark., 2018; Ateş, 2016; Jiang ve ark., 2017; Keilhoff, & Fansa, 2011; Özen, & Gül-Sancak, 2014; Zhang ve ark., 2017). MKH, yağ, kıkırdak, kemik, kas, nöron gibi hücrelere farklılaşır. Bu hücreler, elde edildikleri dokularda sayıca çok az oldukları için kültür ortamında pasajlanarak sayıları çoğaltılır (Akyuva ve ark., 2018; Özen, & Gül-Sancak, 2014). Kendi kendini yenileme ve değişik hücre tiplerine farklılaşma

özelliklerine sahip olduklarından dolayı sinir dokunun rejenerasyonu için aranan bir hücre kaynağıdır (Jiang ve ark., 2017; Özen, & Gül-Sancak, 2014; Quan, & Bird, 1999; Yarar ve ark., 2015). Literatürlerde, MKH'nin sinir rejenerasyonunda miyelin oluşumuna olumlu katkı sağladığı belirtilmektedir (Cui ve ark., 2018; Masgutov ve ark., 2019).

Biyoteknolojinin gelişmesiyle birlikte sinir rejenerasyonu üzerine yapılan çalışmalar, hücresele düzeyde sinire destek olan ve rejenerasyonu arttıran tıbbi ürünler üzerine yoğunlaşmıştır (Daneyemez, & Seçer, 2008; Matsumoto ve ark., 2000; Sandrini ve ark., 2007; Wang, Hu, Cao, Wu, & Gu, 2005).

Yukarıdaki literatür bilgileri temelinde, sıçanlarda oluşturulan deneysel nervus ischiadicus hasarı sonrası farklı periferel sinir anastomoz tekniklerinin sinir rejenerasyonu yönünden karşılaştırılmalı araştırılması isimli doktora tez çalışması planlanmış ve aşağıdaki sorulara cevap bulunması amaçlanmıştır.

- Sinir onarımında klasik mikrocerrahi dikiş tekniği ile doku yapıştırıcısının (fibrin glue) sinir rejenerasyonuna katkısını karşılaştırmalı araştırmak,
- Mikrocerrahi dikiş yöntemi ile yapılan sinir anastomozunun uygulanabilirliğini bir kez daha vurgulamak,
- Mikrocerrahi periferel sinir anastomoz yöntemi ile birlikte çalışma altgruplarında lokal uygulanan PRP ve MKH etkinliğini postoperatif klinik, nörolojik ve histopatolojik olarak incelemek,
- Deneysel gruplarının postoperatif elektromiyografi (EMG) bulgularını karşılaştırarak en etkin cerrahi tekniği objektif olarak belirlemek,
- Deneklerin sakrifikasyonları sonrası çıkarılan sinir dokularını histopatolojik olarak inceleyerek deneysel altgruplarını rejenerasyon yönüyle karşılaştırmak,
- Çalışma gruplarından elde edilen analiz bulgularının istatistiksel anlamlılık yönünden karşılaştırılarak, bu tekniklerin veteriner ve insan hekimliğinde rutin uygulanabilirliğini ortaya çıkarmak.

## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1. Sinir Sisteminin Anatomi ve Histolojisi

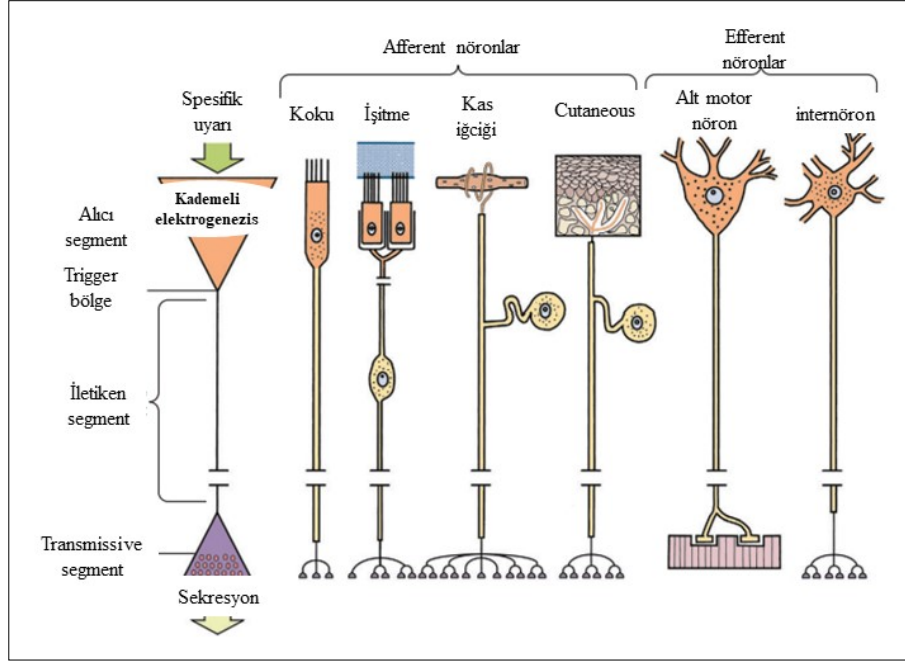
Sinir sistemi, nöron ve nöroglia oluşur. Nöronlar vücuda gelen uyarıyı merkezi sinir sistemine taşıırken, nöroglia hücreleri ise aksonal iletinin düzenlenmesi ve uyarıların farklı nöronlar arasında yayılmamasını sağlar (Akers, & Denbow, 2008; Evans, & deLahunta, 2013). Nöronlar ve nöroglia hücrelerinin şekilleri diğer hücrelerden oldukça farklı ve karmaşıktır (Akers, & Denbow, 2008; Evans, & deLahunta, 2013; Uemura, 2015). Nöronlar diğer hücreler gibi normal hücresel yapılara sahiptir ancak elektriksel uyarımın nörondan diğer bir nörona aktarımında sinaps adı verilen özelleşmiş membran iletimini sağlayan farklı bir yapı vardır (Akers, & Denbow, 2008; Evans, & deLahunta, 2013; Fox, 2011; Thomson, & Hann, 2014; Uemura, 2015). Sinapslar, karmaşık nöronal ağın temelini oluşturur (Evans, & deLahunta, 2013; Thomson, & Hann, 2014; Uemura, 2015).

Sinir sistemi, beyin ve spinal kordu içeren merkezi sinir sistemi (MSS), cranial sinirler (CS) ile spinal sinirleri içeren periferal sinir sistemi (PSS) ve otonom sinir sistemi (OSS) olmak üzere üç bölümden oluşur (Thomson, & Hann, 2014).

#### 2.1.1. Sinir Sisteminin Başlıca Hücreleri

##### 2.1.1.1. Nöron

Nöronlar, sinir sisteminin fiziksel ve kimyasal uyarılarına cevap vermek üzere özelleşmiş en temel yapısal ve fonksiyonel hücreleridir. Nöronlar hücre gövdesi ile birlikte akson ve dentritlerden oluşur (Akers, & Denbow, 2008; Reece, 2012; Thomson, & Hahn, 2012; Uemura, 2015). Yapısal ve fonksiyonel özelliklerine göre; hücre gövdesi, alıcı (reseptive) segment, tetikleyici (trigger) bölge, iletken (conductive) ve taşıyıcı (transmissive) segment olmak üzere beş bölgeye ayrılır (Şekil 1) (Evans, & deLahunta, 2013).



Şekil 1. Farklı tipteki afferent ve efferent nöronlar (Evans, & deLahunta, 2013).

Hücre gövdesi (soma ya da perikaryon), nükleus ve organelleri içerir. Hücre gövdesi, nöral fonksiyonlarda gerekli olan esansiyel proteinleri sentezler. Esansiyel proteinlerin sentezinde nükleus, endoplazmik retikulum, golgi cisimciği ve serbest ribozomlar yer alır (Evans, & deLahunta, 2013; Fox, 2011; Rastogi, 2007; Reece, 2012; Uemura, 2015). Uyarıların üretilmesi, iletilmesi veya transmisyonunda görev almadığından dolayı hücre gövdesinin konumu önemli değildir (Evans, & deLahunta, 2013).

Dentritler, konik şekilde gittikçe incelen, kısa ve bol miktarda endoplazmik retikulum içeren uzantısal yapılardır. MSS'deki bir nöronun diğer nöronlardan gelen uyarıyı aldığı kısımda ya da PSS'deki çevresel uyarıların algılandığı bölgede bulunur. Dentritler, dentritik bölge ya da alıcı segment olarak isimlendirilir (Evans, & deLahunta, 2013; Fox, 2011). Ayrıca dentritler, sinir hücresinin şekil ve konumuna göre değişiklik gösterir. Primer afferent nöronlarda, reseptif segment duyu organları üzerinde yer alır. Koku alma sisteminde, bu segment, kimyasal kokunun etki ettiği nöronun hücre gövdesinin uzağındadır. İnternöronların ve alt motor nöronların (AMN) dendritleri ve hücre gövdeleri alıcı segmenti oluşturur, bunlar diğer nöronların sinaptik terminalleri tarafından salınan kimyasal



nörotransmitterlerden etkilenirler. Alıcı segment, nöron boyunca kademeli olarak yayılan membran potansiyelinde değişikliğe yol açarak tetikleyici bölgeyi etkiler (Evans, & deLahunta, 2013). İnternöronların ve AMN'lerin dendritleri, sinir uyarılarını iletmezler. Bu yüzden biyoelektriksel değişiklik sinapslar aracılığıyla ya hücre gövdesine kademeli olarak ortodromik yönde ya da hücre gövdesinden uzağa antidromik yönde yayılır (Evans, & deLahunta, 2013).

Aksonlar; dar, konik olmayan ve az miktarda endoplazmik retikulum içeren yapıdadırlar. Telodendron, iletken ya da taşıyıcı segment olarakta isimlendirilir (Evans, & deLahunta, 2013). Uyarılar, iletken segmentler aracılığıyla, uyarıların üretildiği aksonal tepe'den (axon hillock) her iki yönde iletilirler. Bazı primer afferent nöronların bir dalında üretilen uyarı, aksonlar aracılığıyla MSS'ye doğru iletilir. Ardından başka bir dal yoluyla MSS'den uzaklaşır. Olfaktör nöronlar, internöronlar ve AMN'lerin iletici segmentleri aksonal tepe'de başlar ve hücre gövdelerinden uzaklaşarak efektör organlara ya da sinapslara kadar ilerler. Tetikleyici bölge, iletken segment üzerinde uyarıların üretildiği yerdir. Koku alma sistemi, internöronlar ve AMN'lerin reseptör hücrelerinin tetikleyici bölgesi, aksonal tepe'nin hemen distalinde yer alır. Primer afferent nöronların tetikleyici bölgesi ise, nöronun alıcı segmentine en yakın bölgede bulunan akson parçasıdır (Evans, & deLahunta, 2013). Taşıyıcı segment, aksonun terminal ucunda bulunur. Taşıyıcı segment, MSS'de yer alan primer afferent nöronlar, internöronlar, AMN ve projeksiyon nöronlarda nörotransmitterlerin salındığı sinaptik ucu oluşturmak üzere farklılaşır. Motor nöronlardan  $\alpha$ ,  $\beta$  ve  $\gamma$ 'da ise, nörotransmitterlerin salındığı motor uç plaklarını oluşturur (Evans, & deLahunta, 2013).

#### **2.1.1.1. Nöronların Sınıflandırılması**

Nöronlar; yapısal özellikleri, fonksiyonları, akson uzunlukları ve bulundukları nörotransmitterlere göre dört gruba ayrılırlar (Akers, & Denbow, 2008; Evans, & deLahunta, 2013).

Yapısal olarak, hücre gövdesinden köken alan uzantıların sayısına göre ünipolar, bipolar ve multipolar olarak üçe ayrılır. *Ünipoalar nöronlar*'ın, tek kök uzantısı ve bu uzantının bifurkasyon noktasından ayrılan periferik ve sentral iki

uzantısı bulunur. Ünipolar nöronlar periferel dokuları innerve eder, somatik ve visseral bilgileri MSS'ye getirir. Bu nedenle primer duyu nöronları olarak tanımlanırlar. *Bipolar nöronlar*, iki uzantıya sahip olup; retinada, cochlea'nın spiral ganglionunda, vestibular organın ganglionunda ve olfaktör epiteliumda yer alırlar. Sensorik nöronlardır, periferel uzantıları duyuşal reseptörleri innerve eder ve gelen duyuşal uyarıları MSS'ye iletirler. *Multipolar nöronlar*, en yaygın nöron tipidir. Her nöronda birden fazla hücreşel uzantı yer alır. Multipolar nöronlar duyu, motor ve internöron olmak üzere üç tiptedirler (Akers, & Denbow, 2008; Fox, 2011; Uemura, 2015).

Nöronlar fonksiyonlarına göre, afferent, efferent ve internöronlar olmak üzere üç grupta incelenirler (Akers, & Denbow, 2008; Fox, 2011; Uemura, 2015). *Afferent nöronlar*, reseptörlerden ya da duyuşal organlardan ağrı, ısı, dokunma, basınç, vibrasyon ve propriyosepsiyon gibi uyarıları taşırlar. Birçoğu psödoünipolar özelliğindedir ve hücre gövdeleri spinal sinirlerin dorsal kök ganglionunda bulunur. *Efferent nöronlar*, motor uyarıları kaslara taşırlar. Hücre gövdeleri MSS'de yer alır. Bu nöronların  $\alpha$ ,  $\gamma$  ve otonom motor olmak üzere farklı tipleri bulunur. İskelet kaslarını  $\alpha$  ve  $\gamma$  motor nöronlar innerve eder. Düz kas, kalp kası ve bezleri otonom motor nöronlar innerve eder (Akers, & Denbow, 2008; Fox, 2011; Evans, & deLahunta, 2013; Thomson, & Hann, 2014). *İnternöronlar*, MSS'de yaygın olarak bulunan lokal sirküler nöronlardır ve hemen hemen tüm sinirşel süreçte yer alırlar. Genellikle multipolar özelliğindedirler (Akers, & Denbow, 2008; Thomson, & Hann, 2014). Uzun akşonlara sahiptirler, uyarıları uzak mesafelere taşıyan düzenleyici ve projeksiyon internöron olmak üzere iki alt gruba ayrılırlar. Uyarılarını duyuşal, motor ve diğere internöronlara aktarırlar (Akers, & Denbow, 2008).

Akson uzunluğuna göre, uzun akşona sahip olanları *golgi tip I* ve kısa akşonlara sahip olanları ise *golgi tip II* olarak adlandırılır (Akers, & Denbow, 2008).

Nörotransmittere göre, iskelet kaslarını innerve eden motor nöronlar asetilkolin saldığından dolayı *kolinerjik nöron* olarak, beyin sapının raphe nükleusunda yer alan nöronlar da serotonin saldığından dolayı *serotonerjik nöron* olarak adlandırılırlar (Uemura, 2015).

### **2.1.1.2. Nöroglia Hücreleri**

Nöroglia hücreleri, destekleyici, koruyucu ve besleyici özelliktedir. Glial hücreler, aksiyon potansiyeli oluşturmazlar ancak nöral iletişimin etkinliğini düzenlerler. MSS'nin nöroglial hücreleri; ependimal hücreler, astrositler, oligodendrositler ve mikroglia hücreleridir. Ependimal hücreler, beyin ventrikülleri ve spinal kordun sentral kanalındaki boşlukları sararlar. Beyin-omurilik sıvısının (BOS) üretildiği yerlerde kan damarları ile birleşerek koroid pleksusu oluştururlar. Astrositler, MSS'de bulunan nöronların çevrelerini regüle ederler. Astrositlerin uzantıları kan damarları, sinaptik yapılar, sinir hücre gövdesi ve dentritleri ile bağlantılıdır (Akers, & Denbow, 2008; Evans, & deLahunta, 2013; Fox, 2011; Thomson, & Hann, 2014). Astrositler, travmatik yaralanma ya da yangısal hastalıklarda rejenerasyon ve skar formasyonunun oluşmasında önemli rol oynarlar (Thomson, & Hann, 2014). Mikroglialar, substantia alba (beyaz madde) ve grisea (gri madde) boyunca dağılmış olarak bulunan, makrofaj fagositoz sisteminin bir parçası olan mezodermal hücrelerdir. Yangı sırasında kan damarlarından MSS'ye geçerler. Oligodendrositler, MSS'deki aksonlara miyelin kılıf oluştururlar (Evans, & deLahunta, 2013; Fox, 2011; Uemura, 2015; Thomson, & Hann, 2014). PSS'nin nöroglial hücreleri ise uydu ve Schwann hücreleridir. Schwann hücreleri, PSS'de aksonal kılıfı oluştururlar (Thomson, & Hahn, 2012; Uemura, 2015).

### **2.1.1.3. Miyelin Kılıf**

Miyelin kılıf, aksonları çevreleyen sfingomiyelin olarak isimlendirilen beyaz tabakadır. Uyarının hızlı biçimde iletilmesinde ve aksonal korumada önemli rol oynar. Ayrıca lipidten zengin yapısı nedeniyle elektrik yalıtkanı olarak görev yapar (Reece, 2012).

MSS'yi saran miyelin kılıf, oligodendrositler tarafından sentezlenir. Her bir oligodendrosit, bir ahtapotun dokunaçları gibi, birkaç aksonun etrafında miyelin kılıfları oluşturan uzantılara sahiptir. MSS'nin yüksek konsantrasyonda akson içeren alanları substantia alba'yı oluşturur. Substantia grisea ise, miyelin kılıfları olmayan yüksek konsantrasyonlarda hücre gövdelerinden ve dendritlerden oluşur (Fox, 2011).

PSS'de, Schwann hücreleri aksonun etrafını aynı bölge üzerinde sararak miyelin kılıfı oluşturur ve her sargı önceki katmanlarla örtüşür. Schwann hücrelerinin aksonun etrafına sarılma sayısı ve dolayısıyla miyelin kılıftaki katmanların sayısı, kalın aksonlarda ince aksonlardan daha fazladır. Her bir Schwann hücresi yaklaşık 1 mm'lik bir aksonu sarar ve Schwann hücreleri arasında akson boşlukları bulunur. Miyelin kılıfındaki bu boşluklar Ranvier düğümleridir. Schwann hücre zarının art arda sarılması, akson çevresinde yalıtım sağlar ve böylece uyarılar sadece Ranvier düğümlerinde üretilir (Fox, 2011).

### **2.1.2. Merkezi Sinir Sistemi (MSS)**

MSS, ektodermden köken alan beyin (ensefalon) ve spinal kord'tan (medulla spinalis) oluşur (Akers, & Denbow, 2008; Evans, & deLahunta, 2013; Fox, 2011; Uemura, 2015). Dıştan içe dura mater, araknoidea ve pia mater olmak üzere üç koruyucu katmanla sarılıdır. İç kısmında ise BOS'un bulunduğu ventriküler sistem yer alır. MSS dışta substantia grisea, içte substantia alba olmak üzere iki kısımdan oluşur. Substantia grisea, nöronların hücre gövdeleri, nöroglia, dentritler, miyelinli ve miyelinsiz aksonları içerir. Substantia alba ise miyelinli aksonlar ve substantia alba ile bağlantılı olan nörogliaları içerir (Akers, & Denbow, 2008; Cunningham, & Klein, 2007; Evans, & deLahunta, 2013; Fox, 2011; Uemura, 2015).

#### **2.1.2.1. Beyin (Ensefalon)**

Beyin dokusu, substantia grisea ve alba'yı oluşturan çok sayıda nöron ve nöroglia hücrelerinden oluşur. Serebrum ve serebellum yüzeyi substantia grisea tarafından oluşturulan korteks ile sarılıdır. Substantia grisea ve substantia alba beyin sapında birbirine karışmış halde bulunur ve retiküler formasyonu oluşturur (Evans, & deLahunta, 2013).

Beyin; frontal, parietal, occipital, temporal, ethmoid ve sphenoid kemiklerin oluşturduğu kalvaryum içinde yer alır (Sharp, 2003). Serebrum, serebellum ve beyin sapı olmak üzere üç büyük bölümden oluşur (Evans, & deLahunta, 2013). Embriyonik gelişim temel alındığında; telensefalon (serebral hemisferler- lateral ventrikül), diensefalon (talamus, hipotalamus, epitalamus, subthalmus, metalamus-

üçüncü ventrikül), mezensefalon (cerebral peduncle ve tectum- mezensefalik aqueduct), metensefalon (pons ve serebellum- dördüncü ventrikül) ve miyelensefalon (medulla oblangata- dördüncü ventrikül) olmak üzere beş kısımda incelenir (Evans, & deLahunta, 2013; Fox, 2011; Uemura, 2015). Fonksiyonel olarak ise ön beyin, beyin sapı ve serebellumdan oluşur (Thomson, & Hann, 2014).

Anatomik olarak beyin, dorsal ve lateral görünümde longitudinal olarak uzanan sağ ve sol serebral hemisferlerden oluşur. Sağ ve sol hemisferlerin caudalinde serebellum bulunur. Longitudinal fissür beyini iki hemisfere ayırırken transversal fissür hemisferleri serebellumdan ayırır. Ventral görünümde, rostrale doğru uzanmış iki parçadan oluşan olfaktör bulb yer alır. Caudalde ise olfaktör bulblar, olfaktör traktus aracılığı ile piriform loba bağlanır. Orta hatta cranialden caudale doğru optic chiasm, hipofiz, mamiller cisimcikler ve crus serebri yer alır. Orta beyinin caudalinde pons, medulla oblangata ve spinal korda uzanan pyramidler bulunur (Thomson, & Hann, 2014).

**Beyin sapı**, substantia grisea ile substantia alba karışımını içerir. Cranialden caudale doğru sırasıyla mezensefalon (orta beyin), pons ve medulla oblangata'dan oluşur (Evans, & deLahunta, 2013). Spinal kord ve serebral hemisferler arasında bağlantı kurar. Dördüncü ventrikül beyin sapında yer alır ve caudale doğru spinal kord'ta incelenerek devam eder (Evans, & deLahunta, 2013; Thomson, & Hann, 2014). Nervus olfactorius hariç tüm cranial sinirler beyin sapından çıkar. Bilincin oluşmasını sağlar, kardiyovasküler ve solunum sistemlerinin düzenleyici merkezi olarak görev yapar (Evans, & deLahunta, 2013). Medulla oblangata ve pons birçok ascendens ve descendens sinir yollarını, beyin sapından köken alan cranial sinirlerin sensorik ve motorik nükleuslarını, postural reflekslerin merkezi mekanizmalarının büyük kısmını içerir (Cunningham, & Klein, 2007).

**Serebellum**, motor fonksiyonların koordinasyonundan sorumlu merkezdir. Anatomik olarak oldukça kıvrımlı bir yüzeyi vardır. Genel olarak, uzunlamasına orta çıkıntısı olan vermis ve iki lateral hemisferden oluşur. Vermis, yaklaşık on lobüle ayrılmıştır ve farklı motor fonksiyonlardan sorumludur (Thomson, & Hann, 2014).

**Ön beyin**, iki serebral hemisfer ve talamustan oluşur. Talamus çok sayıda nükleusa sahiptir, beyin sapı ve serebrum arasında bilgileri iletir. Serebrum, dışta

substantia grisea (serebral korteks), merkezde substantia alba ve bazal nükleusların bulunduğu sağ ve sol serebral hemisferlerden oluşur (Evans, & deLahunta, 2013; Thomson, & Hann, 2014; Uemura, 2015). Bazal nükleuslar serebral hemisferlerin derininde yer alır. Yürüme ve koşma gibi yarı istemli karışık hareketlerin kontrolünden sorumludur (Evans, & deLahunta, 2013; Thomson, & Hann, 2014).

#### **2.1.2.2. Spinal Kord (Medulla Spinalis)**

Spinal kord, medulla oblongata'nın caudal yönde devamı olup, kanalis vertebralis içinde meninks ile sarılı olarak uzanır. Dıştan dura mater ve içten araknoidea ile sarılıdır. Araknoidea'nın derininde BOS içeren subaraknoid boşluk bulunur. Araknoid trabekülasyonlar, subaraknoid boşluktan geçerek pia mater'e bağlanır. Pia mater, vasküler yapıdan zengindir ve spinal kordun yan kenarı boyunca kalınlaşarak bilateral dentikülat bağları oluşturur. Medulla spinalis'in merkezi ependimal hücreler ile sarılı olup bu kısımda BOS içeren canalis centralis yer alır. Canalis centralis, medulla spinalis'in caudal ucunda genişleyerek ventriculus terminalis'i oluşturur. Canalis centralis, nöroglial hücreler, dentritler ve hücre gövdelerinin bulunduğu substantia grisea tarafından çevrilir (Evans, & deLahunta, 2013).

Medulla spinalis'te substantia alba periferde, substantia grisea merkezde yer alır. Medulla spinalis'in transversal kesitinde, substantia grisea lateral, dorsal ve ventral çıkıntıları ile kelebek ya da H harfi görünümü sergiler (Evans, & deLahunta, 2013; Thomson, & Hann, 2014). Somatik AMN'lerin hücre gövdeleri ventral boynuzda yer alır. Substantia alba, substantia grisea'nın etrafını sarar ve funikülden oluşan traktuslar ile organize olur. Dorsal funikulus, primer afferent aksonların dorsal kök liflerinin girmesiyle lateral funikulustan, lateral funikulus ise efferent aksonların çıkmasıyla ventral funikulustan ayrılır. Dorsal köklerdeki primer afferent aksonların central iletkin kısmı spinal korda (ya da beyin sapına) girerek cranial ve caudale doğru çeşitli uzunlukta dallar verir. Afferent aksonların kollateral dalları, internöronlar, projeksiyon nöronlar ve bazı efferent nöronlar ile çok sayıda sinaps yapar. Segmental internöronlar, multisinaptik refleks arkını kurar.  $\alpha$  efferent nöronların hücre gövdeleri, beyin sapında substantia grisea'da ve spinal kordun

ventral boynuzunda gruplanarak nükleus'u oluştururlar.  $\alpha$  efferent nöronların aksonları genellikle, aksonun köküne yakın bulunan substantia grisea içinde, rekürrent kollateral olarak adlandırılan kollateral bir dal verir. PSS'nin bir parçası olan ventral kökü oluşturmak üzere MSS'den ayrılır. Genel somatik efferent akson olarakta isimlendirilen bu aksonlar, motor birimi oluşturan kas lifleri üzerinde motor uç plakları oluşturarak son bulur.  $\gamma$  efferent nöronların hücre gövdeleri  $\alpha$  AMN'lerinkine benzer lokasyonlarda bulunur.  $\gamma$  efferent nöronlar, özelleşmiş gergin reseptörlerde bulunan intrafusul kas lifleri olarak adlandırılan küçük kas liflerinde,  $\beta$  efferent liflerin hücre gövdeleri ise hem ektrafusul hem de intrafusul kas lifleri üzerinde son bulur (Evans, & deLahunta, 2013).

Spinal kord'un çapı caudale doğru azalır ve caudal ekstremitede sonlanarak dışa ve geriye doğru atkuyruğu benzeri görüntü oluşturur. Bu yapı "cauda equina" olarak adlandırılır (Evans, & deLahunta, 2013).

Spinal kord, kolumna vertebralise göre servikal (C<sub>1-8</sub>), torakal (T<sub>1-13</sub>), lumbal (L<sub>1-7</sub>), sakral (S<sub>1-3</sub>) ve caudal (Cd<sub>1-5</sub>) olmak üzere beş anatomik bölgeye ayrılır. İnnerve ettiği alanlara göre ise; servikal (C<sub>1-5</sub>; innervasyon alanı boyun), servikal intumescence (C<sub>6-T2</sub>; innervasyon alanı torakal ekstremiteler), torakolumbal (T<sub>3-L3</sub>; innervasyon alanı toraks ve abdomen), lumbal intumescence (L<sub>4-S3</sub>; innervasyon alanı pelvik kavite, pelvik ekstremiteler ve perineum) ve caudal (Cd<sub>1-5</sub>; innervasyon alanı kuyruk) olmak üzere beş fonksiyonel bölgeye ayrılır (Thomson, & Hann, 2014).

### **2.1.3. Periferik Sinir Sistemi (PSS)**

PSS, beyin ve spinal kordun dışında yer alan sinir ve ganglionlardan oluşur. Temel olarak MSS'yi baş, gövde, ekstremiteler ve iç organlara bağlar. Kemik doku tarafından tam olarak korunmadığı için mekanik travmalara oldukça duyarlıdır (Thomson, & Hann, 2014). PSS, spinal (nervi spinales) ve cranial sinirler (nervi craniales) olmak üzere iki alt bölüme ayrılır (Evans, & deLahunta, 2013; Thomson, & Hann, 2014).

### 2.1.3.1. Spinal Sinirler (Nervi Spinales)

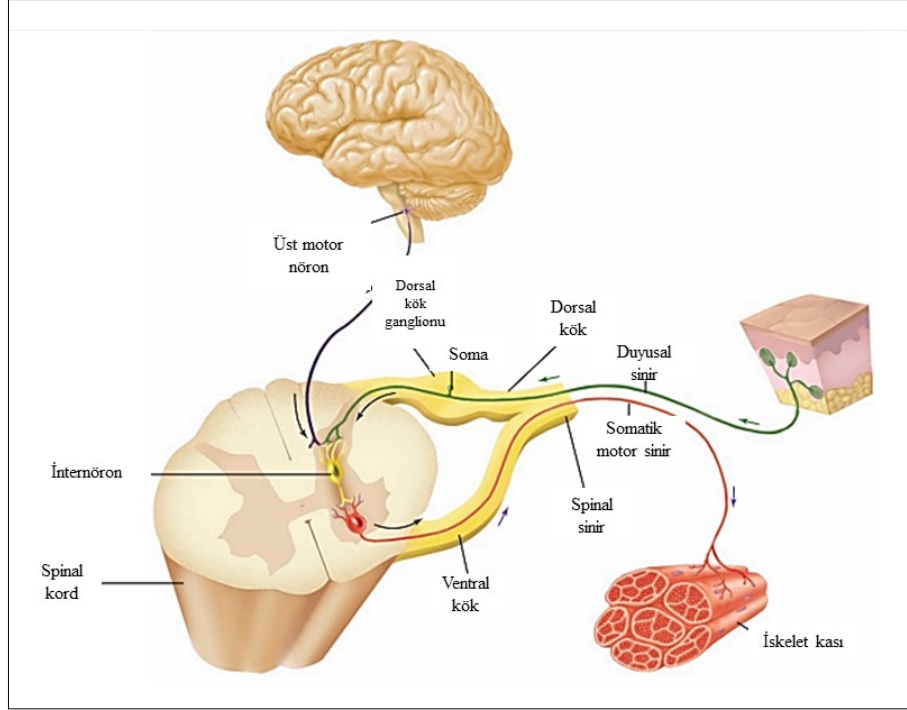
Spinal sinirler, medulla spinalis'ten köken alan ve kasların kontrolünden sorumlu somatik sinirlerdir (Evans, & deLahunta, 2013; Thomson, & Hann, 2014). Her spinal sinir proksimalden distale doğru kök, ana gövde, dört ana dal ve çok sayıda periferik dal olarak adlandırılan dört segmente ayrılır. Kökler, vertebral kanal içinde yer alır. Her bir spinal sinir, spinal ganglion (ganglion spinale), dorsal (radix dorsalis) ve ventral kökten (radix ventralis) oluşur. Her kök, spinal korda bağlanan farklı sayıdaki kökçüklere (fila radicularia) ayrılır. Dorsal ve ventral kökler birleşerek, intervertebral foramen içinde yer alan spinal sinirin ana gövdesini oluşturur. İntervertebral foramen içindeki spinal sinir küçük bir meningeal dal (ramus meningeus) verir. Bu dal intervertebral foramenden çıktıktan sonra bir dorsal dala (ramus dorsalis), ardından da bir komunikan dala (ramus communicans) ayrılır ve sonrasında daha büyük bir ventral dal (ramus ventralis) olarak devam eder (Şekil 2). Dorsal ve ventral dallar genellikle medial ve lateral dallara da ayrılırlar. Her bir dorsal ve ventral kök spinal kordun yakınında pia ve araknoid trabeküller ile çevrilidir. Subaraknoid boşlukta da BOS ile çevrilidir. Sinir kökünün subaraknoid boşlukta yer alan bölümü “intradural segment” olarak adlandırılırken, daha distaldeki araknoid ve dura mater tarafından oluşturulan ve meningeal tüp içinde yer alan kısım ise “ekstradural segment” olarak isimlendirilir (Evans, & deLahunta, 2013).

PSS, afferent lifler ve bunların reseptörleri ile çizgili kas, kalp kası ve düz kas gibi efektörlere bağlanan efferent liflerden oluşur. Afferent sinir lifleri, farklı tipte duyuşal reseptörlerden köken alır ve bu liflerinin çoğu MSS'ye ulaştığında sinaps yapar. Duyusal spinal sinirlerin hücre gövdeleri, intervertebral foramen içerisinde yer alan spinal gangliyonlarda bulunur. Cranial sinir gangliyonları, nörocraniumun hemen yakınında veya içinde yer alır (Thomson, & Hahn, 2012).

Bir spinal sinirin afferent aksonları tarafından innerve edilen kutanöz bölgeye “dermatom” denir. İki veya daha fazla spinal sinirden köken alan sinir tarafından innerve edilen deri alanına ise “kutanöz bölge” denir. Bitişik dermatomlar ile kutanöz bölgeler üst üste yer alır. Sadece bir sinir tarafından innerve edilen kutanöz alana “otonom bölge” denir (Evans, & deLahunta, 2013; Thomson, & Hahn, 2012). Otonom bölgeler baş, gövde ve ekstremitelerde yer alır. Dermatomların ve otonom



bölgelerin lokasyonunu bilmek, PSS'nin duyuusal fonksiyonunu değerlendirmek açısından önemlidir (Thomson, & Hahn, 2012).



Şekil 2. Spinal sinir segmentinde motor ve duyu sinirlere ait görünüm (Fox, 2011).

Motor nöronlar, üst motor nöron (ÜMN) ve AMN olarak tanımlanır. ÜMN, MSS'de yer alır ve AMN aktivitesini etkiler. ÜMN, motor sistemini yönetir. AMN beyin sapından köken alan cranial ve spinal kord'tan ayrılan spinal sinirlerde bulunur. ÜMN, nöromusküler kavşakta sinaps oluşturarak çizgili, düz ve kalp kasını innerve eder (Thomson, & Hahn, 2012).

Spinal sinirler, farklı sinirlerden gelen akson demetlerinin bir araya geldiği torakal kolu destekleyen *brachial plexus* (plexus brachialis) ile karın duvarı, pelvis ve pelvik kolu besleyen *lumbosakral plexus*'tan (plexus lumbosacralis) oluşur (Evans, & deLahunta, 2013; Thomson, & Hahn, 2012).

**Plexus brachialis**, torakal ekstremiteleri innerve eden sinirlere kök veren geniş somatik bir sinir pleksusudur. Genellikle C<sub>6-8</sub> ve T<sub>1-2</sub> spinal sinirlerin ventral kollarından oluşur. Plexusu oluşturan spinal sinirlerin ventral kolları intertransvers kas sisteminden geçerek scalenus kasının ventral sınırını çaprazlar ve aksiller boşluktan torakal ekstremitelere uzanır. Plexus brachialis'ten çıkan sinirler; nervus

suprascapularis, nervus subscapularis, nervus musculocutaneus, nervus axillaris, nervus pectorales craniales, nervus thoracicus longus, nervus thoracodorsalis, nervus thoracicus lateralis, nervus pectorales caudales, nervus radialis, nervus medianus ve nervus ulnaris'tir. Nervus suprascapularis başlıca C<sub>6</sub>'dan köken alır ve musculus infraspinatus ve supraspinatus'u innerve eder. Spina scapula düzeyinde articulatio humeriye ince sensorik dal verir. Nervus axillaris, C<sub>7</sub> ve C<sub>8</sub>'den ayrılan bir dal olarak ortaya çıkar ve musculus subscapularis üzerinden scapulanın margo caudalisine doğru seyreder. Collum scapula düzeyinde musculus subscapularis ile musculus teres major arasına girer ve omuz eklemi kaslarını innerve eder. Nervus musculocutaneus C<sub>6</sub> ve C<sub>8</sub>'in ventral kollarından oluşur. Musculus coracobrachialis, musculus biceps brachii ve musculus brachialis'i innerve eder. Ön ekstremitede nervus cutaneus antebrahii medialis olarak devam eder. Nervus radialis, C<sub>7</sub>, C<sub>8</sub> ile T<sub>1</sub> ve T<sub>2</sub>'den köken alır ve plexus brachialis'in en kalın siniridir. Brachium üzerinde rami muscularis ve nervus cutaneus brachii lateralis caudalis dallarını verir. Humerusun epicondylus lateralis'i düzeyinde ramus superficialis ve ramus profundus kollarına ayrılarak sonlanır. Rami musculares, musculus triceps brachii'nin caput mediale ve caput lateralis'i ile musculus anconeus ve musculus tensor fascia antebrahii'yi innerve eder. Nervus cutaneus brachii lateralis caudalis, nervus radialis'in son iki dala ayrılmasından hemen önce verdiği ince daldır. Humerusun lateral ve caudal derisini innerve eder. Ramus superficialis ve ramus profundus olmak üzere iki uç dalı vardır. Ramus profundus musculus ekstensor carpi radialis, musculus ekstensor digitorum communis, musculus ekstensor digitorum lateralis, musculus ekstensor carpi ulnaris ve musculus abductor pollicis longus olmak üzere antebrachium'un tüm ekstensor kaslarını innerve eder. Nervus medianus, brachial plexus'un ortasında yer alan en uzun sinirdir ve C<sub>8</sub> ile T<sub>1</sub> ve T<sub>2</sub>'nin ventral dallarından oluşur. Articulatio cubiti düzeyinden sonra rami musculares ve nervus interosseus antebrahii dallarını verir. Rami musculares; musculus flexor carpi radialis, musculus flexor digitorum profundus, musculus flexor digitorum superficialis ve musculus pronator teres'i innerve eder. Nervus interosseus antebrahii; musculus flexor digitorum profundus'u (caput ulnaris'i hariç) innerve eder. Nervus ulnaris, C<sub>8</sub> ile T<sub>1</sub> ve T<sub>2</sub>'nin ventral kollarından oluşur. Başlangıçta nervus medianus ile birleşiktir. Ekstremitenin distal

1/3'lük kısmında ayrı seyrederek. Antebrachiumun üst 1/3'ünde ramus dorsalis ve palmaris'e ayrılır. Ramus dorsalis, carpus ve metacarpusun dorsolateralindeki deriyi innerve eder (Evans, & deLahunta, 2013).

**Plexus lumbosacralis**, son beş lumbal spinal sinir ile üç sakral sinirin ventral kollarının birleşmesi ile oluşur. Plexus lumbosacralis, *plexus lumbalis* ve *plexus sacralis* olarak ikiye ayrılır (Evans, & deLahunta, 2013; Thomson, & Hahn, 2012). Plexus lumbalis'ten nervus iliohypogastiricus, nervus ilioinguinalis, nervus genitofemoralis, nervus cutaneus femoris lateralis, nervus femoralis ve nervus obturatorius çıkar. Nervus iliohypogastiricus, L<sub>1</sub> spinal sinirin ventral dalı tarafından oluşur ve musculus quadratus lumborum ile musculus psoas major arasından geçerek musculus transversus abdominalis ile musculus obliquus internus abdominis'i innerve eder. Ramus cutaneus lateralis ve ventralis'in dalları deriyi innerve eder. Nervus ilioinguinalis, L<sub>3</sub>'ün ventral dalından oluşur ve musculus quadratus lumborum ile musculus psoas major'ü innerve eder. Nervus genitofemoralis, L<sub>3</sub> spinal sinirin ventral kolundan köken alarak ramus genitofemoralis ve femoralis olmak üzere iki kola ayrılır. Ramus genitofemoralis, erkekte funiculus spermaticus ve testisi innerve eder. Ramus femoralis, medial femoral bölgenin deri ve faciasını innerve eder. Nervus cutaneus femoris lateralis, L<sub>3</sub> ve L<sub>4</sub> spinal sinirin ventral dalları tarafından oluşur. Bu sinir genu eklemine kadar olan bölümde femurun ön, yan ve cranial facia ile derisini innerve eder. Nervus femoralis, L<sub>4-6</sub> spinal sinirlerin ventral köklerinden oluşan plexus lumbalis'in en kalın dalıdır. Spatium femorale düzeyinde duyu dalı olan nervus sapheneus'u verir. Motorik dalı olan rami muscularis ise musculus sartorius, musculus quadriceps femoris, musculus pectineus ve musculus gracilis'i innerve eder. Nervus obturatorius, L<sub>4-6</sub> spinal sinirlerin ventral dallarından oluşur. Foramen obturatorius'a doğru seyrederek ramus cranialis ve ramus caudalis olmak üzere iki kola ayrılır. Ramus cranialis, musculus pectineus, musculus gracilis ve musculus adductor'a motor innervasyon sağlarken kalça eklemine duyu lifleri verir. Ramus caudalis, musculus obturatorius externus ve musculus adductor'a dallar uzatır. Sacral spinal sinirlerin ramus ventralisleri birleşerek plexus sacralis'i oluştururlar. Plexus sacralis'ten köken alan sinirler, nervus gluteus cranialis, nervus gluteus caudalis, nervus cutaneus femoralis caudalis, nervus ischiadicus, nervus

puğendus ve nervus rectales caudales'tir. Nervus gluteus cranialis, L<sub>7</sub> ile S<sub>1</sub>'in ventral dallarından oluşur. Musculus gluteus medius, musculus gluteus profundus ve musculus tensor fasciae latae'yi innerve eder. Nervus gluteus caudalis, S<sub>1</sub>'in ventral dalından oluşarak musculus gluteus superficialis'in caudali, musculus biceps femoris'in craniali ile musculus semitendinosus'u innerve eder. Nervus cutaneus femoralis caudalis, S<sub>1</sub> ve S<sub>2</sub> spinal sinirlerin ventral kollarından oluşur. Musculus biceps femoris ile musculus semitendinosus arasından geçerek femurun caudalindeki deri ve fascia'ya dağılır. Nervus ischiadicus, L<sub>7</sub>, S<sub>1</sub> ve S<sub>2</sub> spinal sinirin ventral dallarından oluşan en kalın sinirdir. Foramen ischiadicum majus'dan geçerek pelvisten dışarı çıkar. Musculus biceps femoris ile musculus semitendinosus arasından seyrederek facies poplitea'da nervus tibialis ve nervus fibularis (peroneus communis) olmak üzere iki kola ayrılır. Nervus tibialis, en kalın olan koludur. Rami musculares, nervus cutaneus surae caudalis ve rami cutanei olmak üzere üç yan kol verir. Rami musculares, musculus semitendinosus ve musculus semimembranosus'u innerve eder. Nervus cutaneus surae caudalis, nervus tibialis'ten facies düzeyinde çıkararak crus, tarsus ve metatarsus bölgesindeki plantar deriyi innerve eder. Rami cutanei ise, tarsal bölgenin medial kısmındaki deriyi innerve eder. Nervus tibialis, nervus plantaris medialis ve lateralis olmak üzere iki yan dal verir. Nervus fibularis (peroneus communis), musculus biceps femoris'in altında nervus tibialis ve nervus cutaneus surae caudalis ile birlikte seyreder. Musculus extensor digitorum lateralis düzeyinde nervus peroneus superficialis ve profundus'a ayrılır. Nervus pudendus, S<sub>2</sub> ve S<sub>3</sub> ya da S<sub>3</sub> ve S<sub>4</sub> spinal sinirlerin ventral dallarının birleşmesiyle oluşur. Nervus perinealis superficialis dış genital organları innerve eder. Nervus perinealis profundus, musculus levator ani, musculus bulbospongiosus, musculus ischiocavernosus ve musculus sphincter urethra'da dağılır. Ramus preputialis et scrotalis, erkekte preputium ve skrotumu, dişide ise memenin caudal kısmını innerve eder. Nervus dorsalis penis, penisin dorsal yüzü ile glans penisi dişi de ise, nervus dorsalis clitoridis ismiyle clitoris ve çevresini innerve eder. Nervus rectales caudales, S<sub>1</sub> ve S<sub>2</sub> spinal sinirlerin ventral dallarının birleşmesiyle oluşur (Evans, & deLahunta, 2013).

### **2.1.3.2. Cranial Sinirler (CS) (Nervi Craniales)**

CS'ler, spesifik beyin segmentleriyle bağlantılı olup 12 çift olarak bulunurlar. Duyusal, motorik ve otonom lifleri taşırlar. Cranial sinirler beyinde bağlandıkları yere göre, Roma rakamı kullanılarak rostro-caudal yönde numaralandırılır. Duyusal ganglionlar nörocranium içinde ya da yakınında yer alırken motor sinirlerin hücre gövdeleri beyin sapında yer alır. Ancak nervus accessorius'un (CS-IX) dış dalı cervical spinal kord'tan köken alır (Evans, & deLahunta, 2013; Thomson, & Hahn, 2012).

CS-I olfaktör sinirdir ve her iki serebral hemisfer ile ilişkilidir. CS-II optik sinir olup, diensefalon ile ilişkili beyin traktusudur. CS-III ve -IV, mesensefalon ile bağlantılıdır. CS-V ventral metensefalon ve CS-VI, -VII, -VIII, -IX ve -XII miyelensefalon ile ilişkilidir (Evans, & deLahunta, 2013; Thomson, & Hahn, 2012). CS-III'ten CS-XII'ye kadar olan CS'lerin nukleusları beyin sapında bulunur. Sulkus limitans'lara göre konumları işlevlerini belirler. Duyusal cranial sinir çekirdekleri sulkus limitans'ların dorsalinde, parasempatik çekirdekler lateralde ve motor çekirdekler de ventralde bulunur (Thomson, & Hahn, 2012). CS'lerin fonksiyonları ile beyin bağlantıları Tablo 1'de özet olarak verilmektedir.

### **2.1.4. Otonom Sinir Sistemi (OSS)**

İstemsiz, vejetatif veya visseral sinir sistemi olarakta adlandırılır. OSS, normal organ fonksiyonlarının sağlanması, çevresel değişimlere adaptasyon ve strese yanıt oluşturmak için gereklidir (Evans, & deLahunta, 2013; Fox, 2011; Reece, 2012; Thomson, & Hahn, 2012). Fonksiyonel olarak parasempatik ve sempatik bileşenlere ayrılır (Şekil 3) (Evans, & deLahunta, 2013; Thomson, & Hahn, 2012).

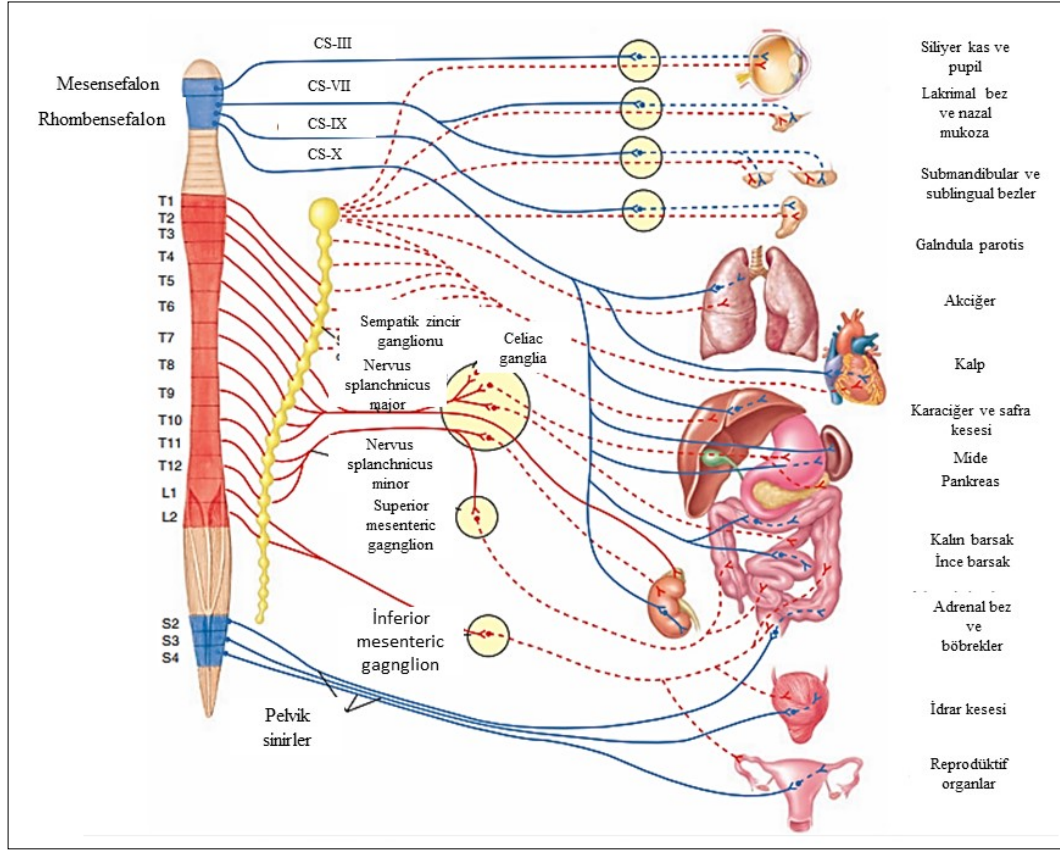
Parasempatik sinirler anatomik olarak beyin sapı ve sacrumdaki spinal sinirlerden köken alır ve "craniosacral sistem" olarak adlandırılır. Sempatik sinirler ise torakolumbal bölgedeki spinal sinirlerden köken alır ve "torakolumbal sistem" olarak isimlendirilir (Fox, 2011; Thomson, & Hahn, 2012). Parasempatik sinirlerin primer afferentleri genel visseral afferent (GVA) sistemi oluştururken; efferent AMN, parasempatik ve sempatik bileşenler ise genel visseral efferent (GVE) sistemi oluşturur. Birçok organ, hem sempatik hem de parasempatik sinirler tarafından

innerve edilir (Evans, & deLahunta, 2013; Fox, 2011; Reece, 2012; Thomson, & Hahn, 2012).

**Tablo 1.** Cranial sinirlerin fonksiyonları, eyindeki bağlantı noktaları ve nörocraniumdan çıkış yerleri (Thomson, & Hahn, 2012).

Cranial Sinir		Fonksiyonu	Beyin Bağlantısı	Nörocraniumdan Çıkış
<b>I</b>	Nervus olfactorius	A: koklama	Ön beyin	Cribiform plate
<b>II</b>	Nervus opticus	A: görme	Ön beyin (diensefalon)	Optic foramen
<b>III</b>	Nervus oculomotorius	E: pupillar ışık refleksi (P) E: ekstraoküler kaslar (ventral, medial, dorsal rectus; ventral mm.obliquus)	Beyin sapı (arabeyin)	Orbital fissür
<b>IV</b>	Nervus trochlearis	E: ekstraoküler kaslar (m. obliquus dorsalis)	Beyin sapı (dorsal arabeyin)	Orbital fissür
<b>V</b>	Nervus trigeminus	A: fasiyal duyu, oftalmik dal-kornea ve üst göz kapağı, maksillar dal-ağız ve alt göz kapağı, mandibular dal-mandibular deri E: m. masticularis fonksiyonu, orta kulak m. tensor tympanicus	Beyin sapı (pons-medulla oblangata bağlantısı)	Oftalmik dal-orbital fissür Maksillar dal-round foramen Mandibular dal-oval foramen
<b>VI</b>	Nervus abducens	E: ekstraoküler kaslar-m.rectus lateralis ve m. retractor bulbi	Beyin sapı (medulla oblangata)	Orbital fissür
<b>VII</b>	Nervus facialis	A: tat alma dilin rostral 2/3'ü, pinnanın konkav yüzeyi E: fasiyal kas ekspresyonu, m. stapedius P: damak ve lakrimal bezler, mandibular ve sublingual tükrük bezi	Beyin sapı (pons-medulla oblangata bağlantısı)	Meatus acusticus internus ve stylomastoid foramen
<b>VIII</b>	Nervus vestibulocochlearis	A: duyma ve denge	Beyin sapı (pons-medulla oblangata bağlantısı)	Meatus acusticus internus
<b>IX</b>	Nervus glossopharyngeus	A: farens ve orta kulakta duyu, dilin kaudal 1/3'ünde tat alma E: farens ve larenks kasları P: zygomatik ve parotid tükrük bezleri	Beyin sapı (medulla oblongata)	Tympano-occipital fissür
<b>X</b>	Nervus vagus	A: farens, larenks, eksternal kulak kanalı, dil kökü ve epiglottiste tat alma, iç organlardan genel duyu E: farengeal, larengal ve özefagal kaslar P: iç organlara	Beyin sapı (medulla oblongata)	Tympano-occipital fissür
<b>XI</b>	Nervus accessorius	E: larenks kasları, m. trapezius, brachiocephalicus, sternocephalicus	Beyin sapı (medulla oblongata)	Tympano-occipital fissür
<b>XII</b>	Nervus hypoglossus	E: dil kasları	Beyin sapı (medulla oblongata)	Hypoglossal kanal

A: afferent, E: efferent, P: parasempatik



**Şekil 3.** Otonom sinir sistemi. Kırmızı çizgiler sempatik, mavi çizgiler parasempatik sinir dallarını göstermektedir (Fox, 2011).

### 2.1.4.1. Sempatik Sinir Sistemi

Otonom sisteminin torakolumbal bölümünde yer alır. Sempatik sinirlerin kökleri tüm torakal segmentler ile L<sub>1</sub> ve L<sub>2</sub> spinal segmentlerin cornu lateralisinde yer alır. Bu merkezler spinal segmentler arasındaki dorsal ve ventral cornuların birleşmesiyle “columna intermediolateralis” adı verilen sütunu oluştururlar. Buradaki hücrelerin aksonları (preganglioner lifler) miyelinli olduğundan beyaz olup “rami communicantes albi” adını alır. Radix ventralislere katılarak medulla spinalis’ten çıkıp ganglion vertebrale’ye (ganglion trunci sympathici) giderler. Ganglion vertebrale’den köken alan lifler miyelinsiz lifler olduğundan dolayı gri renklidirler ve “rami communicantes grisei” adını alır. Ganglion vertebrale’den köken alan spinal sinirler karışarak innervasyon bölgesine doğru ilerler. Medulla spinalis’ten çıkarak ganglion vertebrale’ye (ganglion trunci sympathici) kadar gelen miyelinli liflere “fibrae preganglionares”, ganglion vertebrale’den (ganglion trunci sympathici) çıkıp

innervasyon bölgesine giden miyelinsiz liflere “fibrae postganglionares” denir. Ganglion trunci sympathici (ganglion vertebrale), columna vertebralisin alt-yan kısımlarında, segmental olarak sıralanmış ganglionlardır. Bu ganglionlar birbirine longitudinal liflerle bağlıdır ve columna vertebralisin alt iki yanında truncus sympathicus’u oluştururlar. Truncus sympathicus birbirinin devamı olan pars cephalica trunci sympathici, pars cervicales trunci sympathici, pars thoracalis trunci sympathici, pars lumbalis trunci sympathici ve pars sacralis trunci sympathici olmak üzere beş bölüme ayrılır. Sempatik sistemin torakal bölümü, torakal spinal sinir sayısına eşit sayıda ganglia thoracic ve bu ganglionları birbirine bağlayan ramus interganglionares’lerden oluşur. Her bir torakal sempatik ganglion, rami communicantes albi aracılığı ile kendi sayısına uyumlu torakal spinal sinirlere bağlanır (Evans, & deLahunta, 2013; Fox, 2011; Reece, 2012; Thomson, & Hahn, 2012).

Sempatik sinir sistemi nörotransmitter olarak noradrenalin (norepinefrin) kullanır ve adrenerjik etki gösterir. Ayrıca, adrenal medulla tarafından adrenalin ve noradrenalin salgılanarak sempatik sinir sisteminin etkisi artırılır (Thomson, & Hahn, 2012).

#### **2.1.4.2. Parasempatik Sinir Sistemi**

Otonom sisteminin craniosacral bölümünde yer alır. Preganglionik lifler, beyinden (özellikle orta beyin, pons ve medulla oblongata) ve S<sub>2-4</sub> spinal kord segmentinden köken alır. Preganglionik parasempatik lifler, innerve edilen organların yanında veya içinde bulunan gangliyonlar ile sinaps yapar. Terminal gangliyon adı verilen bu parasempatik gangliyonlar, efektör hücrelerle sinaps yapan postganglionik lifleri beslerler. Sempatik sinir liflerinden farklı olarak parasempatik sinirler, spinal sinir içinde ilerlemez. CS-III, -VII, -IX ve -X preganglionik parasempatik lifleri içerir. CS-II, -VII ve -IX’un otonom aksonları baş bölgesine dağılırken, CS-X’un otonom aksonları ise cervical, torakal ve abdominal iç organlara dağılırlar. Medulla oblongata’da yer alan çekirdekler, vücutta ana parasempatik innervasyonu sağlayan CS-X’un preganglionik liflerine katkıda bulunur. Bu preganglionik lifler, boyundan göğüs boşluğuna ve diyaframdaki özefagus



açıklığından karın boşluğuna doğru uzanırlar. Nervus vagus'un pregangliyonik liflerinin bir kısmı innerve edilen organlarda bulunan postgangliyonik nöronlarla sinaps yapar. Nervus vagus'un pregangliyonik lifleri bu nedenle oldukça uzun olup kalp, akciğer, özefagus, mide, pankreas, karaciğer ve ince bağırsak ile kalın bağırsağın üst yarısına parasempatik innervasyon sağlarlar. Postgangliyonik parasempatik lifler, bu organlardaki terminal gangliyonlardan köken alır ve efektör hücrelerle (düz kaslar ve bezler) sinaps yaparlar. Spinal kordun sacrum düzeyinden çıkan pregangliyonik lifler, kalın bağırsağın alt yarısı, rektum ve ürogenital organlarda parasempatik innervasyon sağlarlar. Bu lifler, efektör organların içinde yer alan terminal ganglionlarla sinaps yaparlar. Visseral organlara giden parasempatik sinirler pregangliyonik liflerden oluşurken, sempatik sinirler postgangliyonik liflerden oluşur (Evans, & deLahunta, 2013; Fox, 2011; Reece, 2012; Thomson, & Hahn, 2012).

Parasempatik sinir sistemi, nörotransmitter olarak asetilkolini kullanır ve kolinerjik etki gösterir (Thomson, & Hahn, 2012).

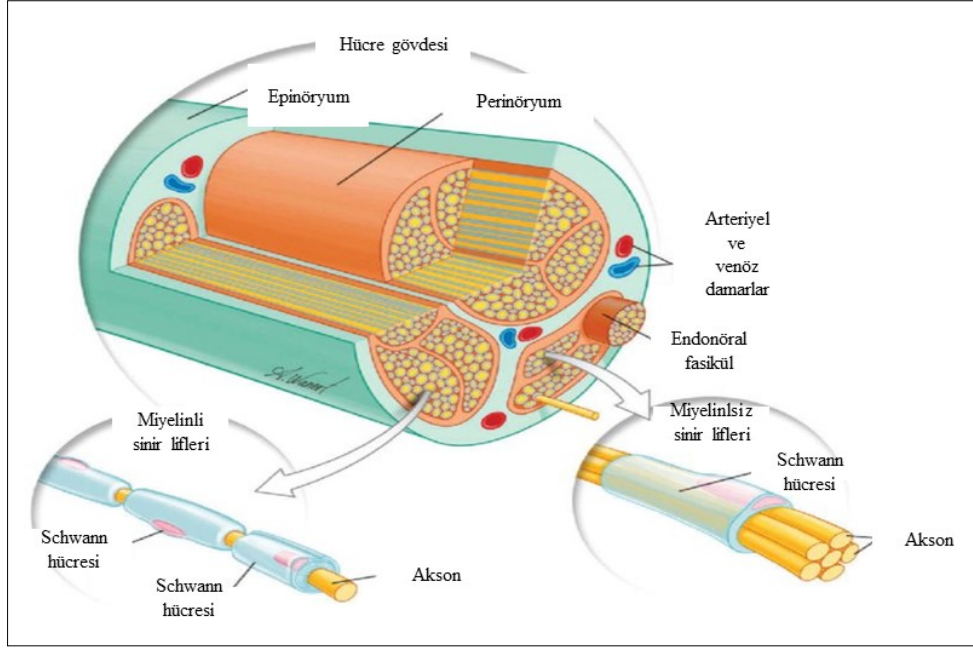
### **2.1.5. Periferel Sinirlerin Anatomohistolojik Yapısı**

Periferel sinirler, spinal kord'tan uzanan ventral ve dorsal sinir köklerinin birleşmesiyle oluşur. Ventral kök, motorik nöronları içerirken dorsal kök duyuşal nöronları içerir. Motorik nöronların hücre gövdeleri, spinal kordun ventral boynuzunda ve beyin sapının belirli çekirdeklerinde yerleşim gösterir. Duyusal ve motorik nöronların uzun aksonları, hedef organlara doğru yönelir (Alvites ve ark., 2018; Lundborg, 1987). Hem motorik hem de duyuşal nöronları içeren periferel sinirlerde motorik nöronlar miyelinli aksonlardan, duyuşal nöronlar ise miyelinsiz aksonlardan oluşur. Her bir miyelinli akson, Schwann hücreleri tarafından laminin bakımından zengin miyelin tabakaları ile sarılıdır. Miyelinli aksonlar ile aynı büyüklükteki miyelinsiz aksonlar karşılaştırıldığında, miyelinli aksonların iletim hızı 20-100 kat daha fazla olmaktadır. Miyelinsiz aksonlar genellikle miyelinli aksonlardan daha küçük yapıdadır. Miyelinizasyon sürecindeki rollerine ek olarak, Schwann hücreleri periferel sinir rejenerasyonunda etkili olan başlıca faktördür. Bağ doku fibroblastları da sinirin hasarlı bölgesinde birikip Schwann hücrelerini organize ederek rejenerasyon sürecine katkı sağlarlar. Perisitler, periferel sinir çevresi için

önemli diğer hücrelerdir. Perisitler, mikrovasküler endotelial katman ile ilişkili kontraktıl hücreler olup kapiller genişlemeyi sağlayarak kan akımını düzenlerler. Perisitler, periferal sinir sistemi boyunca, sinir-kan bariyerinde ve endonöryal mikroçevrede homeostazın korunması ile ilişkilidir (Wang, Rivlin, Graham, & Beredjiklian, 2019).

Her periferal sinir, stroma adı verilen dıştan içe doğru epinöryum, perinöryum ve endonöryum olmak üzere üç katman ile sarılıdır (Şekil 4) (Alvites ve ark., 2018; Evans, & deLahunta, 2013; Palispis, & Gupta, 2017; Lundborg, 1987; Wang ve ark., 2019). **Epinöryum**, tüm fasikülleri en dıştan saran katman olup mekanik koruma sağlar ve sinire anatomik şeklini verir. Ayrıca epinöryum, fleksiyon ve ekstensiyon sırasında sinirin uzayıp ve kısalmasına izin veren bağ doku, kan damarları ve az miktarda yağ dokuya sahiptir (Alvites ve ark., 2018; Lundborg, 1987; Wang ve ark., 2019). Her bir fasikül ince ve yoğun bir bağ tabakası olan **perinöryum** ile kaplıdır. Perinöryum, gerilme kuvvetlerine karşı mekanik koruma sağlar. Kan-sinir bariyerini ve sinir hemostazını destekler, vasküler ve hücre dışı alanlardaki ani konsantrasyon değişikliklerine karşı endonöryal ortamı korur (Alvites ve ark., 2018). Ayrıca perinöryum, intrafasiküler mikro ortamın korunmasına yardımcı olan diffüzyon bariyeri olarak da görev alır (Lundborg, 1987). **Endonöryum**, kapiller ve mikrodamar ağını içeren, her aksonu doğrudan saran bir yapıdır. Ancak, sinire mekanik koruma sağlamaz (Alvites ve ark., 2018). Endonöryumun dış katmanı tip I ve tip III kollajenden oluşan fibröz yapıdaki matriksi içerir. Her akson, endonöryum katmanları ile birlikte bir sinir demeti ya da fasikül oluşturur. Bu fasiküllerin arası bağ doku, yağ doku, fibroblastlar ve damarlar tarafından doldurulur (Perrelle, Boreland, Gamboa, Gowda, & Murthy, 2022).

Siniri çevreleyen bu katmanların her biri periferal sinir fonksiyonunda büyük öneme sahiptir. Epinöryum, büyüme faktörü gibi sinir içeriğini bir arada tutarak koruma sağlar. Epinöryumun sağlam kaldığı periferal sinir yaralanmalarında rejenerasyon şansı oldukça yüksektir. Perinöryum, benzer fonksiyonlardaki spesifik fasikülleri birleştirirken; endonöryum ise bireysel olarak aksonları korur (Perrelle ve ark., 2022).



**Şekil 4.** Periferel sinirin anatomik yapısı (Ilfeld, Preciado, & Trescot, 2016).

Periferel sinirler endonöryum, perinöryum ve epinöryumdan ayrı olmak üzere birbirini arasında anastomoz yapan “intranöral vasküler sistem” tarafından beslenir. Epinöryumdaki uzunlamasına seyreden büyük damarlar, perinöral kılıfın lamelleri arasındaki vasküler pleksusa anastomozlar gönderir ve derin epinöral vasküler dallar fasikülleri besler. Perinöryal vasküler pleksus, uzunlamasına yönlendirilmiş kapillerleri içeren endonöral mikrovasküler sistem ile anastomoz yapar. Bu periferel sinirlerin “intrinsik mikrovasküler sistemi” olarak isimlendirilir ve intrafasiküler kan akışı bozulmadan mobilizasyona olanak sağlar. Endonöryal kılcal damarların endoteli, makromoleküller de dahil olmak üzere kanda dolaşan bazı maddelere karşı fonksiyonel ve yapısal olarak “kan-beyin bariyerine” karşılık gelen “kan-sinir bariyerini” oluşturur (Lundborg, 1987).

## 2.2. Sinir Sistemi Fizyolojisi

### 2.2.1. Sinirlerin Elektriksel Aktivitesi

Nöronların dış ortamı herhangi bir uyarı olmadığında negatif yüklü halde bulunur. Bu “dinlenim” ya da “membran potansiyeli” olarak ifade edilir ve bu

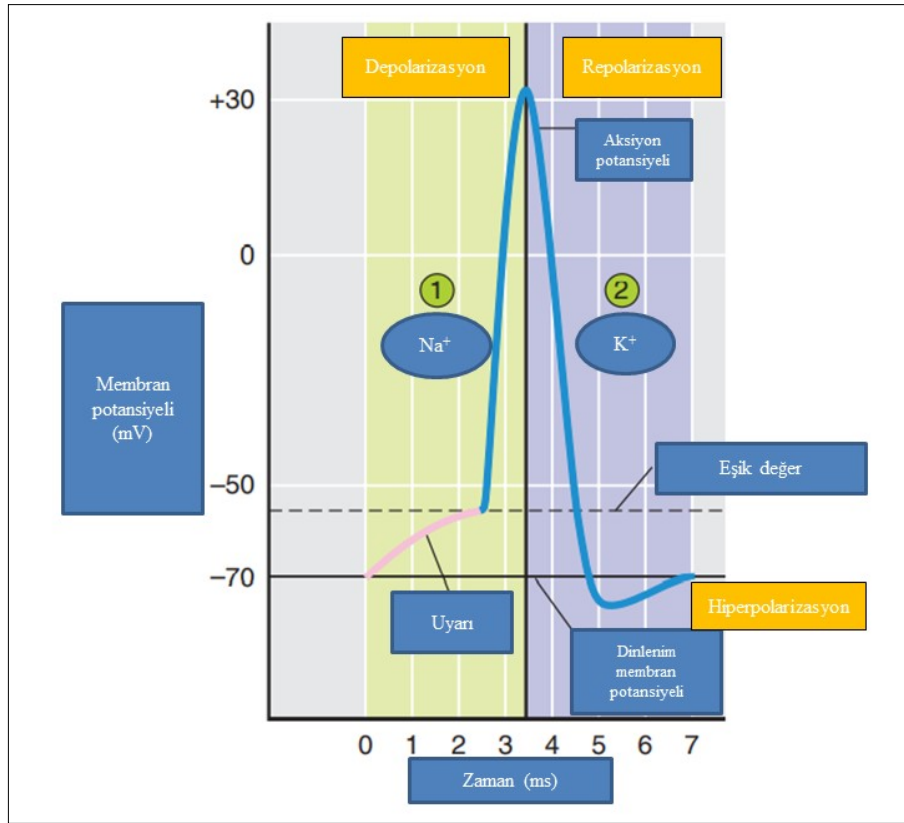
potansiyel yaklaşık -70 mV 'tur (Akers, & Denbow, 2008; Hall, 2016; Reece, 2012; Uemura, 2015).

Her bir nöron büyük protein moleküllerini içeren, yarı geçirgen, hidrofilik yüzeyli ve çift katlı lipid membran ile sarılıdır (Reece, 2012; Thomson, & Hahn, 2012). Küçük iyonlar olan potasyum ( $K^+$ ), sodyum ( $Na^+$ ) ve klor ( $Cl^-$ ) membrandan diffüze olabilir.  $Na^+$  iyonları hücre dışında yüksek konsantrasyonda; hücre içinde ise düşük konsantrasyonda bulunur.  $K^+$  ise, hücre içinde yüksek konsantrasyondadır; hücre dışında düşük konsantrasyondadır (Fox, 2011; Hall, 2016; Thomson, & Hahn, 2012; Uemura, 2015).

Sinir hücresi uyarıldığında, membran potansiyelinde meydana gelen değişiklikler sonucu "aksiyon potansiyeli" oluşur. Membranın  $Na^+$ 'a karşı geçirgenliği artar ve yoğunluk farkı nedeniyle  $Na^+$  iyonları hücre içine girmeye başlar. Bu dönem "*depolarizasyon*" dönemidir. Bir saniye gibi kısa bir süre içerisinde  $Na^+$  inaktivasyonu sağlanarak  $K^+$  iyonlarına karşı geçirgenlik artar ve  $K^+$  hızla hücre dışına çıkar. Böylece aksiyon potansiyeli trasesindeki inen kol şekillenmiş olur. Bu dönem "*repolarizasyon*" dönemidir. Bu dönemden sonra membran potansiyeli hızla istirahat durumuna geri döner (Şekil 5) (Fox, 2011; Reece, 2012; Uemura, 2015; Thomson, & Hahn, 2012). Eşik değerde ya da eşik değer üzerinde uyarım aksiyon potansiyelini başlatarak depolarizasyon dalgasını tüm membran boyunca iletir. Ancak verilen uyarım sinirde komşu bölgeleri uyuracak yeterli voltaj değişimine neden olmaz ise depolarizasyon oluşmaz. Bu durum, sinir lifleri için "*ya hep ya da hiç prensibi*" olarak adlandırılır (Akers, & Denbow, 2008; Fox, 2011; Hall, 2016; Reece, 2012; Uemura, 2015; Thomson, & Hahn, 2012). Akson boyunca akımın pasif yayılımı, aksonun terminal ucuna kadar devam eder. Aksiyon potansiyeli tarafından üretilen pasif akım, yeni bir aksiyon potansiyeli üretmek için Ranvier düğümüne ulaştırılır. Aksiyon potansiyelinin bir düğümden diğer düğüme atlaması şeklindeki iletimine "*saltatuvar (sıçrayıcı) iletim*" denir (Fox, 2011; Uemura, 2015).

"*Refrakter dönem*" ise, membran uyarıldıktan sonra dinlenme durumuna dönüp tekrar ikinci bir uyarıya hazır olması için gereken süredir (Thomson ve Hahn, 2012). Refrakter dönem, voltaj kapılı  $Na^+$  kanallarının inaktif halden dinlenme

durumuna geri dönmesi için gereken süreyi temsil eder. Aksiyon potansiyeli başlatıldığında, nörona uygulanan büyüklüğüne bakılmaksızın, ikinci bir aksiyon potansiyeli yaklaşık 1 ms boyunca tetiklenemez. “Mutlak refrakter dönem” olarak adlandırılan bu dönemde, ilk aksiyon potansiyeli tamamlanmadan ikinci bir aksiyon potansiyeli başlatılamaz. “Relatif refrakter dönem” mutlak refrakter dönemi izleyen, membran potansiyelinin repolarizasyona uğradığı ve eşik membran voltajına yaklaştığı zaman başlar ve voltaj kapılı  $K^+$  kanallarının kapatıldığı zamana kadar sürer. Relatif refrakter dönemde, ikinci bir aksiyon potansiyelinin başlatılması engellenir ancak membran potansiyelini eşik değere getiren daha güçlü bir depolarizasyon, aksiyon potansiyelini oluşturabilir (Fox, 2011; Uemura, 2015).



Şekil 5. Nöronda aksiyon potansiyeline ait basamaklar. Membran potansiyeli, aksiyon potansiyeli boyunca değişim gösterir. Eşik değere ulaştıktan sonra aksiyon potansiyeli depolarize, repolarize, hiperpolarize ve dinlemin potansiyeline geri döner (Fox, 2011).

### 2.2.1.1. İmpuls İletimi

Sinir hücresi eşik değerde uyarıldığında membran depolarize olarak, voltaj kapılı kanallar açılır ve aksiyon potansiyeli oluşur. Aksiyon potansiyeli yaklaşık ilk

ms'de, membran voltajını -70 mV'tan +30 mV'a yükseltir. Na<sup>+</sup> kapıları açılır ve hücreye diffüzyon yoluyla Na<sup>+</sup> girer. Böylece her aksiyon potansiyeli aksone pozitif yük sağlar (Fox, 2011; Uemura, 2015). Pozitif yüklü Na<sup>+</sup> iyonları, aksonun -70 mV'daki potansiyale sahip komşu bölgesine iletilir. Membranın bu bölgesi eşik depolarizasyon seviyesine ulaştığında voltaj kapılı kanallar açılır ve aksiyon potansiyeli oluşur. Böylece, aksonal tepcikte üretilen aksiyon potansiyeli, akson membranında bir sonraki bölgeyi depolarize eder. Bu ikinci bölgede oluşan aksiyon potansiyeli de sırayla üçüncü bir bölgedeki aksiyon potansiyelinin üretimini depolarizasyon uyarıcısı olarak sağlar. Böylece aksonun tüm bölgelerinde aksiyon potansiyeli üretilmiş olur (Fox, 2011; Thomson ve Hahn, 2012; Uemura, 2015).

#### **2.2.1.1.1. Miyelinsiz Aksonlarda İletim**

Miyelinsiz bir aksonda, Na<sup>+</sup> ve K<sup>+</sup> kanallarını içeren her membran aksiyon potansiyeli üretebilir. Aksiyon potansiyelleri böylece aksonun tüm uzunluğu boyunca ilerler. Bir aksiyon potansiyeli sırasında Na<sup>+</sup> akışı tarafından indüklenen depolarizasyon her iki bitişik bölgeyi depolarize eder. Miyelinsiz aksonlarda aksiyon potansiyelleri gerçek anlamda iletilmez, her aksiyon potansiyeli akson uzunluğu boyunca tekrarlanan dalga benzeri birbiri ardına depolarizasyon ve repolarizasyon şeklinde ilerler (Fox, 2011; Thomson ve Hahn, 2012).

Aksonun sonunda üretilen aksiyon potansiyeli, akson membranının önceki bölgesindeki depolarizasyona tepki olarak tekrarlanan bir olaydır. Aksonun son bölgesinde üretilen aksiyon potansiyeli, ilk bölgede üretilen potansiyel ile aynı özelliktedir. Bu nedenle aksiyon potansiyelleri azalma olmadan ilerler. Miyelinsiz bir aksonun her  $\mu\text{m}$ 'sinde aksiyon potansiyelii üretilmesi gerektiği için miyelinsiz aksonda ileti hızı daha yavaş olur (Fox, 2011).

#### **2.2.1.1.2. Miyelinli Aksonlarda İletim**

Miyelin kılıfı, akson için yalıtım sağlayarak Na<sup>+</sup> ve K<sup>+</sup>'un hücre membranından geçişini engeller. Miyelin kılıfının kesintiye uğradığı Ranvier düğümlerinde Na<sup>+</sup> kanalları yoğunlaşır (Fox, 2011). Bu nedenle, aksiyon potansiyeli yalnızca Ranvier düğümlerinde meydana gelir. Aksiyon potansiyeli, bir sonraki

Ranvier düğümündeki membranı depolarize ederek yeni bir aksiyon potansiyeli oluşturur (Fox, 2011; Thomson, & Hahn, 2012; Uemura, 2015).

Miyelinli aksonlar, aksiyon potansiyelini miyelinsiz aksonlardan daha hızlı iletir. Bunun nedeni, miyelinli aksonların yalnızca Ranvier düğümlerinde yaklaşık 1 mm aralıklı voltaj kapılı kanalların bulunmasıdır. Miyelinsiz aksonlarda ise bu kanallar membran boyunca yer alır. Visseral tepkilere aracılık eden ince miyelinsiz sinir liflerinde ileti hızı 10 m/sn'dir. İskelet kaslarında yer alan kalın miyelinli sinir liflerinde ise ileti hızı 100 m/sn'den daha hızlıya kadar değişir (Fox, 2011).

### 2.2.2. Sinaps

Sinaps, bir nöron ile başka bir hücre arasındaki fonksiyonel bağlantıdır. MSS'de nöronun bağlantı kurduğu hücre bir nöron iken, PSS'de ise başka bir hücre olarak kas, nöron veya efektör hücre bulunur. Nöron-nöron sinapslarının ve nöron-kas sinapslarının fizyolojisi her ne kadar benzer olsa da nöron-kas sinapslarına genellikle "*miyonöral*" veya "*nöromüsküler kavşak*" adı verilir (Fox, 2011).

Nöron-nöron sinapsları genellikle bir nöronun aksonu ile ikinci bir nöronun dendritleri (aksodendritik), hücre gövdesi (aksosomatik) veya aksonu (aksoaksonik) arasındadır. Neredeyse tüm sinapslarda sinirsel ileti tek yönlüdür. Sinapslar genellikle, presinaptik nöronun aksonu ile postsinaptik nöronun dendritleri veya hücre gövdesi arasında bulunur (Fox, 2011).

Sinapslar "*elektriksel*" ve "*kimyasal*" olmak üzere ikiye ayrılır (Cunningham, & Klein, 2007; Fox, 2011; Rastogi, 2007; Uemura, 2015).

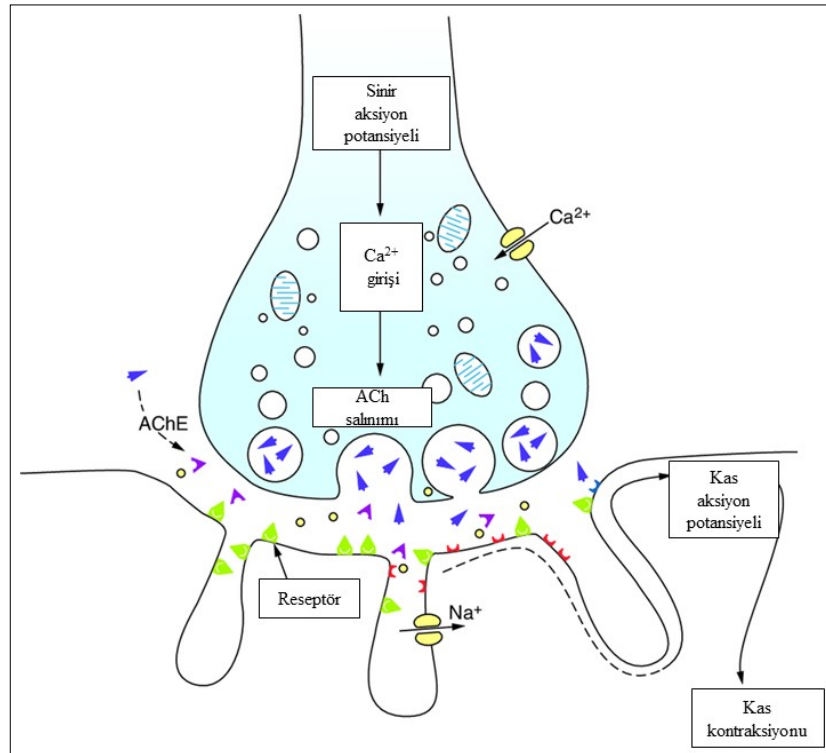
Elektriksel sinaps, elektrik akımını bir hücreden diğerine doğrudan aktaran açık kanallardır (Hall, 2016). İki hücrenin elektriksel sinaps ile bağlanabilmesi için benzer büyüklükte olup temas alanlarının da düşük elektrik direncine sahip olması gerekir. Böylece, uyarılar bir hücreden diğerine kesintisiz olarak aktarılabilir. Elektriksel sinapslarda, iki hücrenin zarları arasında 2 nm'lik bir boşluk vardır (Fox, 2011). Bir hücrenin iç ortamından diğerine serbest iyon hareketine olanak sağlayan elektriksel sinapslar, küçük tubüler protein yapılarından oluşur (Hall, 2016). Kalp kasında, aksiyon potansiyellerinin hücreden hücreye yayılmasını sağlayan nöromüsküler kavşaklar bulunur. Benzer şekilde, bazı düz kaslardaki elektriksel

sinapslar, birçok hücrenin aynı anda uyarılmasını ve birlikte kasılmasını sağlar (Fox, 2011; Hall, 2016).

MSS’de uyarı iletiminde görev yapan sinapsların bir çoğu kimyasal sinapstır. Sinir sistemindeki sinapslarda uyarı iletimi, presinaptik akson uçlarından kimyasal nörotransmitterlerin salınması ile gerçekleşir (Fox, 2011; Hall, 2016). Kimyasal sinapslarda uyarının iletilmesi için sinaptik yarıkların çok dar olması ve postsinaptik membrandaki reseptör proteinlerinin yakınında nörotransmitter moleküllerinin salınması gerekir. Kimyasal sinapstaki presinaptik ve postsinaptik membranların fiziksel ilişkisi, hücre adezyon molekülleri (CAM) olarak adlandırılan membran proteinlerinin etkisi ile olur (Fox, 2011). Salgılanan nörotransmitter maddeler nöron üzerinde uyarıcı, baskılayıcı ya da nöronun diğer yollardan gelen uyarılara duyarlılığını değiştirici etki gösterir (Hall, 2016).

### 2.2.2.1. Nöromusküler Kavşak

Nöromusküler kavşak, motor nöronun terminal ucu ve bir grup iskelet kas lifi arasında oluşur (Şekil 6) (Rastogi, 2007; Uemura, 2015).



Şekil 6. Nöromusküler kavşaktaki moleküler fizyolojik olaylar (Muppidi, Wolfe, & Barohn, 2012).



Bir motor nöronun innerve ettiği kas lifleri “*motor ünite*” olarak adlandırılır. Sinir uyarıları nöromusküler kavşak aracılığıyla iskelet kas liflerine gider. Nöromusküler sinapslar genellikle kas liflerinin orta noktasında yer alır. Bu bölgede akson, yaklaşık 40x60 µm çapında bir motor uç plağı şeklinde kas lifi üzerinde sonlanır. “*Motor uç plak*” ise, bir aksonun birçok kısa terminal dalı tarafından oluşturulur (Fox, 2011; Rastogi, 2007; Uemura, 2015). Motor uç plağın terminal dallarında, voltaj kapılı Ca<sup>2+</sup> kanallarına yakın yerlerde asetilkolin (ACh) dolu çok sayıda sinaptik vezikül bulunur. Voltaj kapılı Ca<sup>2+</sup> kanalları açıldığında Ca<sup>2+</sup> terminal dallara geçer ve sinaptik ileti sağlanır. Motor uç plakların terminal dalları, sarkomlemanın primer sinaptik yarığında bulunur. Postsinaptik kenar yüzeyi, kıvrımlar aracılığıyla artar. Kıvrımların üst kısmında nikotinik ACh reseptörleri (nAChRs) bulunur. Postsinaptik membran, ACh’i kolin ve asetata hidrolize eden yüksek konsantrasyonda asetilkolinesteraz enzimi (AChE) içerir. AChE, presinaptik perikaryada sentezlenir ve sinaptik bölgeye taşınır. Aksiyon potansiyelleri aksonun terminal dalına ulaştığında presinaptik membran depolarize olur. Terminal dalın depolarizasyonu voltaj kapılı Ca<sup>2+</sup> kanallarını açar. Ca<sup>2+</sup>’un hücre içine girmesi, sinaptik vezikülün terminal membran ile kaynaşmasını ve ekzositoz yoluyla sinaptik yarığın içine ACh’i serbest kalmasını sağlar. ACh, sarkolemmada nAChR’ne bağlanır ve hem Na<sup>+</sup> hem de K<sup>+</sup>’a karşı geçirgen olan ligand kapılı iyonik kanalları açar. Dinlenme potansiyelindeki (-90 mV) iskelet kas hücrelerinde, Na<sup>+</sup>’un hücrenin içine girmesi artarken, K<sup>+</sup>’un hücre dışına çıkışı kısıtlanır. Net bir Na<sup>+</sup> akışı membran potansiyelini -90 mV’den 0 mV’a doğru hareketlendiren bir “*eksitatör postsinaptik potansiyel*” (EPSP) olarak bilinen membran depolarizasyonunu oluşturur. Kas hücrelerinde EPSP, “*uç plak potansiyeli*” olarak adlandırılır. Postsinaptik sarkolemma depolarize olmasına ve uç plak potansiyeli üretmesine rağmen, elektrikle uyarılamaz ve aksiyon potansiyelini tek başına oluşturamaz. Uç plak potansiyeli, nöromusküler kavşakta yeterince büyükse (yaklaşık -50 mV), voltaj kapılı Na<sup>+</sup> kanalları açılmaya ve aksiyon potansiyeli üretilmeye başlar. Aksiyon potansiyelleri kas lifi boyunca yayılır ve iskelet kasının kasılmasına yol açan süreci başlatır (Cunningham, & Klein, 2007; Hall, 2016; Fox, 2011; Uemura, 2015).

Nöronlar arasındaki olaylar ile nöromusküler kavşak arasındaki elektrokimyasal olaylar birbirine benzerdir (Uemura, 2015). Bir motor nöron, motor ünitesini oluşturan kas liflerini innerve eder. Nöromusküler kavşakta nörotransmitter olarak sadece ACh bulunurken, sinirler arasındaki sinapslarda ACh, glutamat, aspartat, gama-aminobütirik asit (GABA), glisin, serotonin ve madde P gibi birçok nörotransmitter bulunur (Cunningham, & Klein, 2007; Hall, 2016; Uemura, 2015).

#### **2.2.2.2. Nörotransmitterler**

PSS'nin nörotransmitterleri ACh, norepinefrin ve epinefrindir. MSS'de ise, ACh, aminler, serotonin, dopamin, norepinefrin, epinefrin, glutamat, aspartat, glisin, GABA peptidleri ve nitrik oksit (NO) gibi çeşitli kimyasal maddeler nörotransmitterler olarak bulunur (Cunningham, & Klein, 2007; Fox, 2011; Uemura, 2015). ACh, akson terminalinde kolin ve asetil koenzim A'dan sentezlenir. ACh'yi salan nöronlara kolinerjik nöron denir (Cunningham, & Klein, 2007; Fox, 2011; Ganong, 2002; Uemura, 2015). Amin nörotransmitterleri (örn. dopamin, norepinefrin, epinefrin, serotonin, histamin, tirozin) aminoasitlerden türetilir. Dopamin, norepinefrin ve epinefrin tirozinden sentezlenir. Norepinefrin salgılayan nöronlar adrenerjik nöronlardır. Serotonin, aminoasit triptofan'dan histamin ise histidin'den sentezlenir. Glutamat ve aspartat MSS'nin uyarıcı nörotransmitteridir. MSS'de primer inhibitör nörotransmitterler GABA ve glisindir. Nörotransmitter olarak görev yapan peptidler, enkefalinler ve endorfinler gibi P maddesi ve opioid peptidleri içerir. P maddesi ağrı yollarında bulunur ve enkefalinler ile endorfinler analjeziye aracılık eder. NO, intraselüler proteinlere bağlanmak için hedef nörona serbestçe difüze olur. NO, oksijen ve aminoasit arginin'den sentezlenir. Nörotransmitterler, reseptörlerinden ayrıldıktan sonra enzimatik inaktivasyon ve difüzyon ile sinaptik yarıktan hızla uzaklaştırılır. Difüzyon, sinaptik yarıktaki nörotransmitterlerin alınması için diğer bir işlem olup nörotransmitterlerin dolaşıma girmesine ya da tekrar kullanılmak üzere nörona veya astrositlere taşınmasına olanak sağlar (Tablo 2) (Cunningham, & Klein, 2007; Fox, 2011; Hall, 2016; Uemura, 2015).

**Tablo 2.** Nörotransmitterler (Hall, 2016).

Küçük Moleküllü, Hızlı Etkili Nörotransmitterler		Nöropeptitler, Yavaş Etkili Nörotransmitterler
<b>Sınıf I</b>	Asetilkolin	<b>Hipotalamik-serbestletici hormonlar</b>
<b>Sınıf II</b>	<b>Aminler</b>	Tirotropin-serbestletici hormon
	Norepinefrin	Luteinizan hormon-serbestletici hormon
	Epinefrin	Somatostatin
	Dopamin	<b>Hipofiz peptitleri</b>
	Serotonin	Adrenokortikotropik hormon
	Histamin	$\beta$ endorfin
<b>Sınıf III</b>	<b>Amino asitler</b>	$\alpha$ melanosit- uyarıcı hormon
	Gama-aminobütirik asit (GABA)	Prolaktin
	Glisin	Luteinizan hormon
	Glutamat	Tirotropin
	Aspartat	Büyüme hormonu
<b>Sınıf IV</b>	<b>Gazlar</b>	Vazopresin
	Nitrik oksit (NO)	Oksitosin
		<b>Barsak ve beyinde etkili peptitler</b>
		Lösın enkafalin
		Metiyonin enkafalin
		P maddesi
		Gastrin
		Kolesistokinin
		Vazoaktif intestinal polipeptit
		Sinir büyüme faktörü
		Beyin kaynaklı nörotrofik faktör
		Nörotensin
		İnsülin
		Glukagon
		<b>Başka dokulardan</b>
		Anjiyotensin II
		Bradikinin
		Karnozin
		Uyku peptitleri
		Kalsitonin

### 2.2.2.3. Reseptörler

Presinaptik bölgelerden salınan nörotransmitterler, postsinaptik membran üzerindeki reseptörlere bağlanırlar. Postsinaptik reseptörler, spesifik uyarı tanıma proteinleridir ve nörotransmitterlerle bağlandığında, iyon geçirgenliği değişir. Böylece iyonlar elektrokimyasal yapısına göre nöronal membran boyunca dağılırlar.

İyon kanalları, postsinaptik nöronun ikincil haberci sistemi aktive eder ve bu kanallar doğrudan ya da dolaylı olarak açılır. Ligand kapılı iyon kanallarına sahip bir reseptör, “*iyonotropik reseptör*” olup hızlı sinaptik cevap sağlar. ACh, glutamat, glisin ve GABA, iyonotropik reseptörlere bağlanan nörotransmitterlerdir. “*Metabotropik reseptörler*” ise membran reseptörü olup G proteinleri gibi uyarı ileti mekanizmaları ile dolaylı olarak iyon kanallarına bağlanır. Nörotransmitterlerin metabotropik reseptörlere bağlanması bir guanozin-5'-trifosfat (GTP)- bağlayıcı olan G proteinini aktive eder. İyon kanallarının kapatılması, defosforilasyon ile indüklenir. Metabotropik reseptörlerin aktivasyonu, yavaş ve uzun süreli sinaptik etkiye yol açar. MSS ve PSS'deki nörotransmitterler, NO hariç olmak üzere birkaç farklı reseptör tipine bağlanır (Cunningham, & Klein, 2007; Fox, 2011; Uemura, 2015; Thomson, & Hahn, 2012).

**Adrenerjik reseptörler:** Epinefrin ve norepinefrine bağlanan adrenerjik reseptörlerin  $\alpha$  ve  $\beta$  olmak üzere iki alt tipi vardır. Adrenerjik reseptörler, G proteinlerine bağlanır ve ikincil haberleşmeyi başlatır (Cunningham, & Klein, 2007; Fox, 2011; Uemura, 2015). Bununla birlikte,  $\alpha$ - ve  $\beta$ -adrenerjik reseptörler de farklı ikincil haberci yolları başlatır. MSS'deki ana uyarıcı nörotransmitter glutamat'tır. Postsinaptik nöronların glutamata cevabı, dokuda bulunan glutamat reseptör alt tiplerine bağlı olarak değişir (Cunningham, & Klein, 2007; Ganong, 2002; Fox, 2011; Uemura, 2015).

**Kolinerjik reseptörler:** Kolinerjik reseptörlerin ACh'ye bağlanan nikotinik ve muskarinik olmak üzere iki alt tipi vardır. Nikotinik ACh reseptörleri, iskelet kasında olduğu gibi MSS ve OSS'de de mevcuttur. Nikotinik reseptörlerin iyon kanalları, elektrokimyasal özellikleri temelinde hem  $\text{Na}^+$  hem de  $\text{K}^+$  geçişine izin verir.  $\text{Na}^+$  girişi  $\text{K}^+$  çıkışından çok fazladır. Böylece, nikotinik reseptörlerin aktivasyonu kısa postsinaptik depolarizasyona neden olur. Muskarinik ACh reseptörleri, MSS ve parasempatik sistemde bulunur. Muskarinik reseptörlerin M1, M2, M3 gibi birkaç alt tipi vardır ve hepsi ikincil haberleşme sistemiyle bağlantılı olan G proteinlerine bağlanır. ACh'nin etkisi, dokuda bulunan muskarinik reseptörlerin alt tiplerine bağlı olarak değişir. Nörotransmitterler tarafından reseptör

alt tiplerinin aktive olması ve ligand kapılı kanalların açılması postsinaptik membran potansiyelinde eksitator ya da inhibitör etki gösterir (Fox, 2011; Uemura, 2015)

### 2.2.3. Akson Tipleri ve Fonksiyonları

Sinir lifleri çaplarına, uyarı ileti hızlarına ve fonksiyonlarına göre çeşitli tiplere ayrılır (Seddighi ve ark., 2016). Ancak sinir liflerini bireysel olarak sadece yapısal özellikler temelinde sınıflandırmak mümkün değildir (Seddighi ve ark., 2016). Tablo 3'te akson tipleri ve fonksiyonları verilmektedir.

**Tablo 3.** Akson tipleri ve fonksiyonları (Seddighi ve ark., 2016).

Sinir lifi tipi	Miyelin	Çapı (µm)	İletim Hızı (m/sn)	Spinal kord traktı	Lokasyon	Fonksiyon	
A	α	+	6-22	30-120	İpsilateral dorsal sütun	Efferent-kaslar	Motor
	β	+	6-22	30-120	Kontralateral spinotalamik trakt	Deri ve eklemlerden afferent	Temas Propriyosepsiyon
	γ	+	3-8	15-35	İpsilateral dorsal sütun	Efferent- kas içcikleri	Kas tonusu
	δ	+	1-4	5-30	Kontralateral spinotalamik trakt	Afferent duyu sinirleri	Ağrı, soğuk,ısı, temas
B	+	1-3	3-15	Preganglionik	Preganglionik sempatik	Çeşitli anatomik fonksiyonlar	
C	sC	-	0,3-1,3	0,7-1,3	-	Postganglionik sempatik	Çeşitli anatomik fonksiyonlar
	dC	-	0,4-1,2	0,1-2,0	Kontralateral spinotalamik trakt	Afferent duyu sinirleri	Çeşitli anatomik fonksiyonlar, ağrı, ısı, ateş, temas

### 2.3. Kas Fizyolojisi

Kas sistemi, istemli ve istemsiz sinirsel uyarılarla ya da humoral maddelerle aktive olan, çeşitli morfolojik özelliklere sahip kontraktıl birimlerden oluşur (Fox, 2011; Hall, 2016). Kas hücrelerinin kimyasal, elektriksel ya da mekanik olarak uyarılması sonucu sinir hücrelerine benzer şekilde aksiyon potansiyeli oluşur. Ancak sinir hücrelerinden farklı olarak kas hücrelerinde kontraksiyonu sağlayan aktin ve miyozin filamentleri yer alır. Kaslar iskelet, düz ve kalp kası olmak üzere üç tipe ayrılır. İskelet kası, istemli çalışır ve somatik sinirler tarafından innerve edilir. Kalp kası, istemsiz çalışan çizgili kastır ve otonom sinirler tarafından innerve edilir. Düz kas ise, iskelet kasları gibi çizgili yapı göstermez, istemsiz çalışır ve otonom sinirler tarafından kontrol edilir (Akers, & Denbow, 2008; Hall, 2016; Noyan, 2010).

### 2.3.1. İskelet Kasının Yapısı

İskelet kası, uzun silindirik kas liflerinden oluşur. Her bir kas lifi, endomisyum adı verilen ince bir bağ doku ile sarılmış bir sarkolemma ile çevrilidir. Kas liflerinin içinde kasın kontraktıl yapıları olan çok sayıda miyofibril bulunur (Fox, 2011).

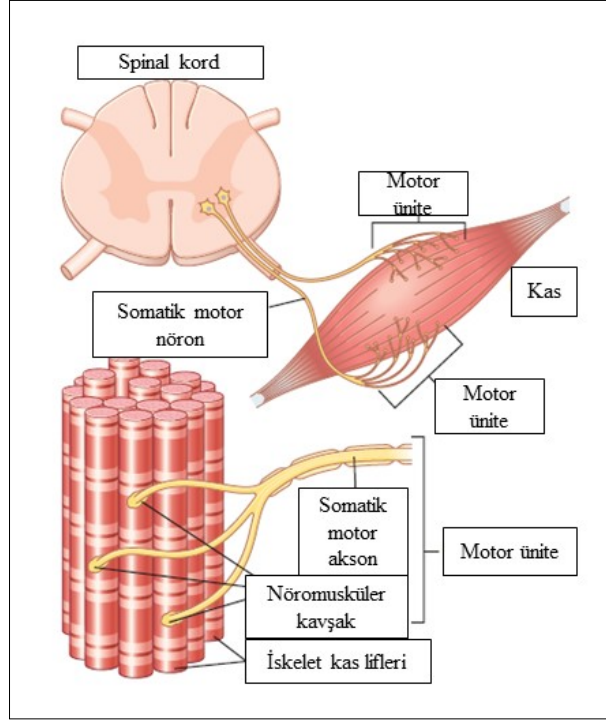
Kasın kontraksiyonu sırasında aktin, miyozin, tropomiyozin ve troponin ile ATP'ye ek olarak  $Ca^{+2}$  iyonları görev yapar. Kas dinlenim halindeyken sarkoplazmada  $Ca^{+2}$  konsantrasyonu çok düşüktür. Sinir uyarısı kasa ulaşınca sarkoplazmik retikulumdan  $Ca^{+2}$  iyonları serbest kalır ve kontraksiyon şekillenir. Uyarı durduğunda  $Ca^{+2}$  hızla sarkoplazmik retikuluma geri alınır (Cunningham, & Klein, 2007; Fox, 2011; Hall, 2016).

Bir iskelet kası motor sinir yoluyla uyarıldığında kontraksiyon şekillenir. Nöromusküler kavşakta yer alan sinir ucundan asetilkolin salınır, asetilkolin sarkolemma'nın  $Na^{+}$  geçirgenliğini artırır ve membran depolarize olur. Oluşan bu aksiyon potansiyeli, membran boyunca ilerler. Uyarım sonucu kas kontraksiyonu, sarkolemmadan kasın içine doğru giren transvers tubül (T) sistemi, Z çizgisi boyunca veya A ve I bandı sınırı boyunca ilerleyerek şekillenir (Cunningham, & Klein, 2007; Fox, 2011; Hall, 2016; Rastogi, 2007).

Her bir kas lifinde somatik bir motor nöronun tek bir akson terminali bulunur. Kas lifinin kontraksiyonu, motor nöronun nöromusküler kavşaktaki ACh'nin serbest bırakmasıyla sağlanır. Her somatik motor nöron, innerve ettiği tüm kas lifleri ile birlikte motor üniteyi oluşturur (Şekil 7) (Fox, 2011; Hall, 2016).

### 2.3.2. Düz Kas Yapısı

Düz kaslarda, aktin ve miyozin iplikleri düzgün bir şekilde biraraya gelmediği için bu kaslar çizgilenme göstermez. Düz kas hücrelerinde aktin, miyozin ve tropomiyozin bulunur ancak çizgili kaslardan farklı olarak troponin içermezler. Düz kaslarda  $Ca^{+2}$  iyonu troponine değil kalmoduline bağlanır. Düz kaslar az miktarda mitokondri taşır ve enerji ihtiyaçlarını daha çok glikoliz yoluyla sağlarlar. Düz kaslarda sarkoplazmik retikulum yoktur ya da çok az bulunur (Cunningham, & Klein, 2007; Fox, 2011; Hall, 2016; Rastogi, 2007).



Şekil 7. Motor ünite (Hall, 2016).

Düz kaslar aktiviteleri yönünden visseral ve çok üniteli olmak üzere ikiye ayrılır. Visseral düz kasların hücreleri arasında düşük dirençli bölgeler vardır. Hücrelerden birinde şekillenen değişiklik elektrotonik olarak hücreden hücreye yayılarak birçok hücrenin kasılmasını sağlar. Çok üniteli düz kasların hücreleri arasında düşük dirençli bölge olmadığı için tek bir düz kas hücresi kendi başına veya sinir ile uyarılınca kasılabilir (Fox, 2011; Noyan, 2010). Ancak visseral düz kaslar sinirleri olmasa da kendiliğinden kasılabilirler. Gözdeki irisin kasları, vasküler kaslar, üçüncü göz kapağına ait kaslar çok üniteli kaslardır (Noyan, 2010). Visseral düz kaslar, sürekli ve düzensiz kontraksiyon gösterirler. Sinir aktivitesinden bağımsız olarak gerçekleşen kısmi ve devamlı kontraksiyonlar tonus olarak ifade edilir (Fox, 2011; Hall, 2016; Noyan, 2010).

Düz kasların kontraksiyonları da çizgili kaslar gibi  $Ca^{+2}$  tarafından aktive edilir. Ancak ATP-az'ın aktivasyonu için miyozinin fosforile edilmesi gerekir (Fox, 2011; Hall, 2016; Noyan, 2010). Çizgili kasların aksine düz kaslar sinirlerinden ayrıldığında da kontraksiyon gösterirler. Düz kasın bir özelliği de membranlarının mekanik uyarıya da duyarlı olmasıdır. Düz kasın membranı gerildiğinde membran

depolarize olur ve kontraksiyon oluşur (Cunningham, & Klein, 2007; Noyan, 2010; Rastogi, 2007).

## **2.4. Elektrofizyoloji**

Elektrofizyoloji, sinir ve kas hücrelerinin membran potansiyellerinde şekillenen değişikliklerin özel ekipmanlarla kaydedilmesidir (Akın, & Beşaltı, 2000; Poncelet, 2004; Sharp, 2003). Elektrodyagnostik tekniklerde, spontan ve uyarılmış olmak üzere temel iki elektriksel aktivite kaydedilir (Dewey, da Costa, & Ducote, 2016). EMG, elektroensefalografi (EEG), işitsel uyarılmış beyin sapı potansiyeli (BAEP), motor sinir ileti hızı (MSİH), duyu sinir ileti hızı (DSİH), tekrarlı sinir stimülasyonu (RNS), motor uyarılmış potansiyeller (MEP) elektrofizyolojide kullanılan elektrodyagnostik tekniklerden bazılarıdır (Dewey ve ark., 2016; Lorenz, Coates & Kornegay, 2011).

PSS'nin muayenesinde duyuşal ve motorik sinir fonksiyonları “*sinir iletim çalışmaları-elektronörografi (ENG)*” ile değerlendirilirken, nöromusküler iletim ve kas aktivitesinin değerlendirilmesinde “*iğne EMG*” kullanılır (Dewey ve ark., 2016; Katirji, 2012; Leiss, & Schenk, 2014; Lorenz ve ark., 2011; van Nes, 1986a).

### **2.4.1. Elektromiyografi (EMG)**

EMG, kaslardaki elektriksel aktivitenin iğne elektrod yardımıyla algılanarak kaydedilmesidir (Katirji, 2012; LeCouteur, & Williams, 2012; Leiss, & Schenk, 2014; Lorenz ve ark., 2011; Mills, 2005; Wilbourn, 2003; van Nes, 1986a,b). EMG ile; giriş aktivitesi (insersiyon), spontan kas aktivitesi ve istemli veya refleks hareketler sonucunda oluşan kas aktiviteleri test edilir (Dewey ve ark., 2016; Katirji, 2012; LeCouteur, & Williams, 2012; Leiss, & Schenk, 2014; Wilbourn, 2003; van Nes, 1986a,b).

Temel EMG ekipmanları içerisinde elektrotlar, amplifikatör, osiloskop ve hoparlörler yer alır (Akın, & Beşaltı, 2000; Katirji, 2012; LeCouteur, & Williams, 2012; Leiss, & Schenk, 2014; Mills, 2005; Whittaker, 2012; van Nes, 1986a). EMG’de konsantrik, bipolar ve monopolar olmak üzere üç tip elektrod kullanılır (Daube, & Rubin, 2009; Leiss, & Schenk, 2014; Sharp, 2003). İğne EMG’de;



merkezinde izole edilmiş tel içeren, içi boş, paslanmaz çelik kanülden oluşan tek kullanımlık konsantrik iğne elektrod tercih edilir (Daube, & Rubin, 2009; Katirji, 2012; Leiss, & Schenk, 2014; Whittaker, 2012). Toprak elektrod kullanılarak artefakt oluşumu önlenir (Leiss, & Schenk, 2014). Osiloskop, EMG bulgularının görüntülenmesini sağlar. Hoparlör ile EMG'deki farklı bulgulardan oluşan tipik sesler değerlendirilir (Akın, & Beşaltı, 2000; Leiss, & Schenk, 2014; van Nes, 1986a).

EMG'nin uygulanacağı kas seçiminde hastanın klinik bulguları ve tanısı önemlidir (Katirji, 2012; LeCouteur, & Williams, 2012; Leiss, & Schenk, 2014). Generalize hastalık durumlarında çeşitli kaslar test edilirken, rutin değerlendirmede proksimal ve distal apendikular kaslar tercih edilir (LeCouteur, & Williams, 2012).

#### **2.4.1.1. Normal Kas Aktivitesi**

Sağlıklı kasın istirahati halinde spontan aktivite gözlenmez ve kas elektriksel olarak “*sessiz*” olarak ifade edilir (Şekil 8A). Ancak insersiyon potansiyeli ve son plak potansiyeli gibi normal kas aktivitesi gözlenebilir (Leiss, & Schenk, 2014; Lorenz ve ark., 2011; Taylor, 2009; Whittaker, 2012; Wilbourn, 2003; van Ness, 1986a).

*İnsersiyon potansiyeli*, iğnenin hareketi sonucu kas liflerinde oluşan mekanik hasar nedeniyle gözlenir (LeCouteur, & Williams, 2012; Leiss, & Schenk, 2014).

Elektrod, akson ile kas hücresinin oluşturduğu sinapsa yakın yerleştirildiğinde *son plak potansiyeli* kaydedilir (Şekil 8B) (LeCouteur, & Williams, 2012; Leiss, & Schenk, 2014).

#### **2.4.1.2. Patolojik Spontan Kas Aktiviteleri**

İğne EMG'de, fibrilasyon potansiyelleri (FİP) (Şekil 8C), pozitif keskin dalgalar (PKD), kompleks tekrarlayan deşarjlar (KTD) ve miyotonik potansiyeller (MP) olmak üzere çeşitli patolojik spontan aktiviteleri gözlenir (LeCouteur, & Williams, 2012; Leiss, & Schenk, 2014; Mills, 2005; Sharp, 2003; van Nes, 1986a). **FİP** ve **PKD** benzer temel patolojik değişikliklerden kaynaklanır. Her iki potansiyel sarkolemmanın instabilizasyonu sonucunda kas liflerinin kendiliğinden

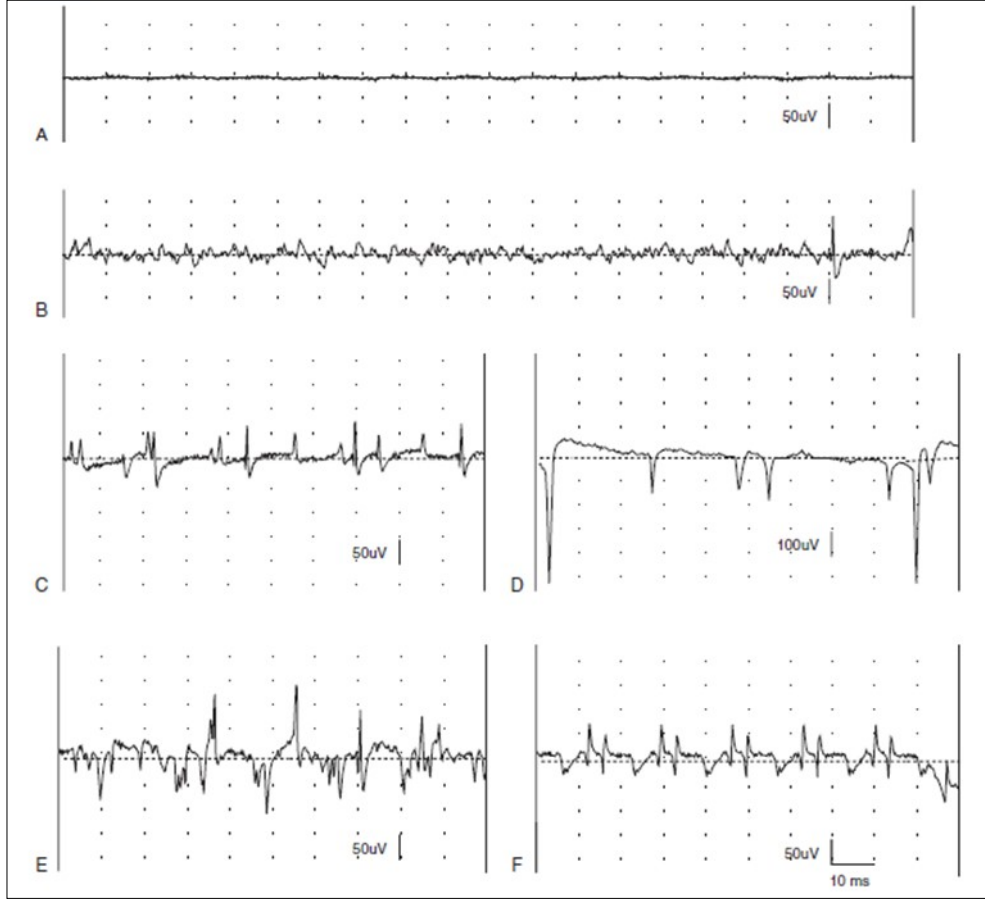
ateşlenmesine bağlı olarak ortaya çıkar (LeCouteur, & Williams, 2012; Leiss, & Schenk, 2014; Sharp, 2003). Denervasyon potansiyelleri ise polimiyozit, kas distrofisi veya diğer miyopatilerde gözlenir (Leiss, & Schenk, 2014; Lorenz ve ark., 2011; Mills, 2005; van Nes, 1986a). EMG esnasında hoparlörden çıkan sesler yumurta kızarması veya teneke bir çatıya düşen yağmur damllarına benzetilir (Katirji, 2012; Leiss, & Schenk, 2014; Lorenz ve ark., 2011; van Nes, 1986a). FİP'te anlamlı bir azalma, motor sinir reinnervasyonunun başladığına işaret eder. FİP ve PKD değerlendirilmesi amacıyla 0 ile +4 arasında sayısal değerlendirme ölçeği kullanılır (Katirji, 2012; LeCouteur, & Williams, 2012; Leiss, & Schenk, 2014).

**PKD**, başlangıçta bazal çizgiden dik bir pozitif sapma ve daha sonra yavaş negatif dalgalanma şeklinde gözlenir (Şekil 8D). PKD, çoğunlukla FİP ile birlikte gözlenir (Dewey ve ark., 2016; Leiss, & Schenk, 2014; Poncelet, 2004; Sharp, 2003; van Nes, 1986a). Periferik motor sinir lezyonlarından 5-10 gün sonra denerve kas liflerinde FİP ve PKD kaydedilir (Şekil 8E) (Leiss, & Schenk, 2014; Lorenz ve ark., 2011; Mills, 2005; Poncelet, 2004; Taylor, 2009; Whittaker, 2012). **KTD**, kas distrofisi, miyozitis, metabolik miyopatiler ve nörojenik hasar durumlarında ortaya çıkar (LeCouteur, & Williams, 2012; Leiss, & Schenk, 2014; Lorenz ve ark., 2011; Mills, 2005; Sharp, 2003). Genellikle kronik denervasyonlar ile ilişkilidir (LeCouteur, & Williams, 2012; Sharp, 2003). Tipik olarak kısa bir süre boyunca sabit deşarj oranı ile ani bir görüntü gösterir ve durur (Şekil 8F) (Leiss, & Schenk, 2014). Elde edilen ses, makineli tüfeğin rat-tat-tat sesi ya da motosiklet sesine benzetilir (Leiss, & Schenk, 2014; Lorenz ve ark., 2011).

**MP**, bireysel hasarlı kas liflerinin bağımsız ve tekrarlayan deşarjlardır. “*Dalış bombardımanı*” gürültüsü ile karakterize bifazik ya da trifazik formda, potansiyelin amplitüdünde ve deşarj frekansında tipik bir artış ve azalıştan dolayı oluşur (LeCouteur, & Williams, 2012; Sharp, 2003). Radikülopati ve polinöropati durumlarında gözlenebilir (LeCouteur, & Williams, 2012).

**Fasikülasyonlar** ventral sinir kökünün mekanik veya inflamatuvar hasarı ile periferik sinir lezyonlarında ortaya çıkar ancak kaynağı tam olarak belirli değildir (Katirji, 2012). Bu durum, çoğunlukla motor nöron hastalıklarında gözlenirken,

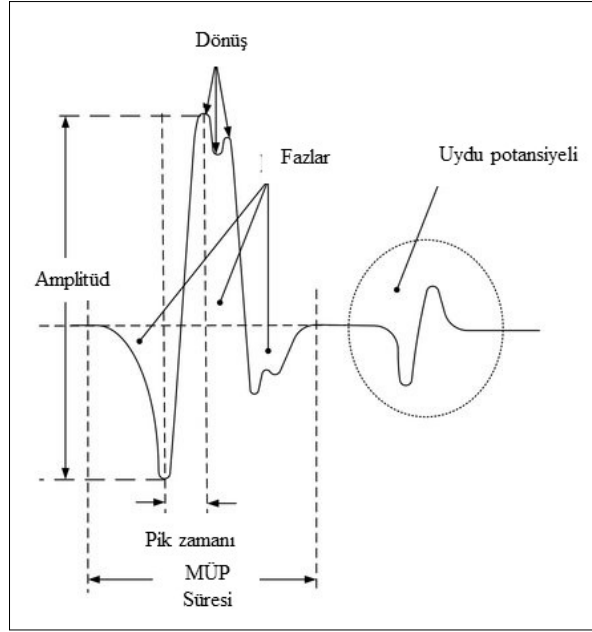
radikülopatiler, tuzak nöropatileri, periferel polinöropatiler ve kramplarda da görülebilir (Akın, & Beşaltı, 2000; Katirji, 2012; Mills, 2005; Whittaker, 2012).



**Şekil 8.** İğne EMG’de kaydedilen spontan kas aktiviteleri. **A:** Normal taban çizgisi (‘elektiriksel sessizlik’). **B:** Son plak potansiyelleri. **C:** Fibrilasyon potansiyelleri. **D:** Pozitif keskin dalgalar. **E:** Pozitif keskin dalgalar ve fibrilasyon potansiyelleri. **F:** Kompleks tekrarlayan deşarjlar (LeCouter, & Williams; 2012).

#### 2.4.1.3. İstemli Motor Ünite Aksiyon Potansiyelleri

Motor ünite aksiyon potansiyeli (MÜP), bir motor ünitenin içerdiği tüm kas liflerinin aksiyon potansiyellerini yansıtır. MÜP trifaziktir, başlangıçta elektroda doğru yayılan aksiyon potansiyeline bağlı olarak pozitif sapma şekillenir, potansiyel elektrodan geçerken oluşan ana pozitif-negatif sapma kaydedilir ve aksiyon potansiyeli elektrodan uzaklaşırken bu potansiyel temel çizgiye geri döner (Şekil 9) (Katirji, 2012).



Şekil 9. Motor ünite aksiyon potansiyeli (Göker, 2014).

Veteriner hekimlikte iğne EMG, genellikle genel anestezi altında yapıldığından dolayı istemli hareketler refleks ya da ağırlık kayması ile indüklenebilir (Akın, & Beşaltı, 2000; Sharp, 2003; van Nes, 1986a). MÜP; amplitüd, süre, faz ve katılım açısından değerlendirilir (Katirji, 2012; Leiss, & Schenk, 2014; Mills, 2005; Wilbourn, 2003).

**Amplitüd;** maksimum olarak görülen pik noktalar üzerinden değerlendirilir ve değer olarak mV ile  $\mu$ V arasında ölçülür (Katirji, 2012; Leiss, & Schenk, 2014; Mills, 2005). Amplitüd temel olarak kas lifi yoğunluğunu ifade eder ve nörojenik etkilenimlerde genellikle yükselir (Katirji, 2012; Leiss, & Schenk, 2014). Nöromusküler hastalıklarda ise MÜP amplitüdü azalır (March, 2006).

**Süre;** potansiyelin temel çizgideki ilk sapmasından temel çizgiye geri dönüşüne kadarki geçen zamandır. Motor üniteye ait kas liflerinin elektriksel etkinliğini ve sayısını yansıtır (Katirji, 2012; Leiss, & Schenk, 2014). Süresi uzamış olarak kaydedilen MÜP'ler reinnervasyonun en iyi göstergesidir. Düşük amplitüdü, kısa süreli MÜP'ler ise miyopatilerde şekillenen lif kaybına işaret eder (Katirji, 2012; Leiss, & Schenk, 2014; Mills, 2005).

**Fazlar;** temel çizgiden sapan ve temel çizgiye geri dönen dalga biçiminin bir kısmından oluşur. Miyopati ve nöropati durumlarında artmış MÜP fazları saptanır (Katirji, 2012; Leiss, & Schenk, 2014).

**MÜP stabilitesi;** normalde ritmik ve aynı konfigürasyon özelliği taşır (Katirji, 2012). Motor ünite içindeki bireysel kas lifleri, miyastenia gravis ve botulizm gibi hastalıklarda motor ünite bloke olduğu için morfolojisi değişir (Katirji, 2012; Leiss, & Schenk, 2014; Mills, 2005).

**Katılım;** motor ünitenin ateşlenme hızının 1 sn zaman aralığındaki boşalmalarını ifade eder (Katirji, 2012). Minimal istemli kas kasılmasında bir ya da iki MÜP ateşlenir. Kasılma gücü kademeli olarak arttıkça motor ünitenin de ateşlenme hızı artar (Katirji, 2012; Leiss, & Schenk, 2014; Whittaker, 2012; Wilbourn, 2003).

Miyopatide genellikle düşük amplitüdü, kısa süreli MÜP'ler ve erken katılım gözlenir. Motor nöron hastalığı, radikülopati, pleksopati, aksonal mononöropati ve aksonal polinöropati gibi durumlarda MÜP sayısı azalır ve seyrek katılım görülür (Katirji, 2012; Leiss, & Schenk, 2014; Wilbourn, 2003).

#### **2.4.2. Elektronörografi (ENG)**

ENG, periferel sinirlerin motor ve duyu bileşenlerinin elektrik stimülasyonu ile uyarılması sonucu alınan cevabın değerlendirilmesidir (Dewey, 2013; Dewey ve ark., 2016; Katirji, 2012; LeCouteur, & Williams, 2012; Leiss, & Schenk, 2014; Lorenz ve ark., 2011; Poncelet, 2004; Taylor, 2009; Wilbourn, 2003; van Nes, 1986a,b). Tüm dalga formları supramaksimal uyarılarla indüklenir ve böylece belli bir sinirdeki aksonların tamamı, elektrodun çapı ve uyarım yerinden bağımsız olarak değerlendirilebilir. Sinir iletimi test edilirken stimülatör, kayıt ve toprak elektrod kullanılır (LeCouteur, & Williams, 2012; Leiss, & Schenk, 2014).

##### **2.4.2.1. Motor Sinir İletim Hızı (MSİH) Çalışmaları**

MSİH, periferel motor sinirlerin indirekt değerlendirilmesidir (Wilbourn, 2003). MSİH çalışmalarında sinir ileti hızı, uyarılmış bileşik kas aksiyon potansiyellerinin amplitüdü (BKAP ya da M dalgası), latansı ve alanı değerlendirilir.

ENG’de, ön ekstremitede çoğunlukla radial, ulnar ve median sinir, arka ekstremitede ise ischiadic-tibial ve fibular (peroneal) sinirler test edilir (LeCouteur, & Williams, 2012; van Ness, 1986a,b).

Stimülator, incelenecek sinire yakın bir şekilde yerleştirilir. Katot ve anot arasında oluşan elektrik akışı lokal bir depolarizasyona neden olur ve BKAP mV olarak kaydedilir. BKAP, tipik olarak bifazik morfolojide olup yaklaşık 25 mV amplitüdedir (March, 2006).

MSİH hesaplamak için, sinir en az iki farklı bölgeden uyarılır ve kas üzerinden kayıt yapılır. Böylece aynı kas içinde farklı latansların ölçümü yapılmış olur (Şekil 10) (Bergquist, & Hammert, 2013; Dewey ve ark., 2016; Katirji, 2012; Taylor, 2009; van Nes, 1986a). Latans, uyarının başlangıcı ile M dalgası başlangıcı arasında geçen süreyi ifade eder (Katirji, 2012; LeCouteur, & Williams, 2012; Leiss, & Schenk, 2014; Lorenz ve ark., 2011; March, 2006; Poncelet, 2004; van Nes, 1986a). MSİH, iki uyarılma noktası arasındaki mesafenin latans farkına bölünmesi sonucu elde edilir (Dewey ve ark., 2016; Katirji, 2012; LeCouteur, & Williams, 2012; Leiss, & Schenk, 2014; Lorenz ve ark., 2011; Wilbourn, 2003; van Nes, 1986a). MSİH, yaşlı hayvanlarda en az 50 m/sn, genç hayvanlarda ise 60 m/sn üzerinde olmalıdır (Dewey ve ark., 2016). Yaş, MSİH üzerinde etkilidir ve ileti hızı yaş ilerledikçe yavaşlar. Ekstremitte sıcaklığındaki her 1°C azalma, MSİH’ni 1,7-1,8 m/sn oranında düşürür (Katirji, 2012; Leiss, & Schenk, 2014; Lorenz ve ark., 2011; van Nes, 1986a).

Alan hesaplamaları, teorik olarak fonksiyonel aksonların sayısı için daha iyi bir indekstir ve yavaş iletimli motorik akson kısmını da içerir (Wilbourn, 2003).

Demyelinizasyonda, BKAP amplitüdü normaldir ve ileti hızı yavaşlar (Dewey ve ark., 2016; Lorenz ve ark., 2011; Poncelet, 2004; Sharp, 2003; Wilbourn, 2003; van Nes, 1986a). Sinir yaralanmasından 4-5 gün sonra nöropraksili hastanın hasarlı bölgesinin distalinden uyarı yapıldığında normal BKAP ve ileti hızı algılanır. Aksonotmezis ve nörotmezis durumlarında ise BKAP amplitüdü azalmıştır ya da yoktur ve hasarlanmanın şiddetine bağlı olarak ileti hızı düşer. Miyelin hasarında ise ileti hızı yavaşlar, amplitüd düşer ve polifazik BKAP kaydedilir (Bergquist, & Hammert, 2013; LeCouteur, & Williams, 2012; March, 2006; Wilbourn, 2003).



**Şekil 10.** Nervus ischiadicus için yapılan motor sinir iletim hızı çalışmaları. **S:** stimülasyon, **R:** kayıt, **T:** topraklama (Gisa, Nicpon, & Wrzosek, 2014).

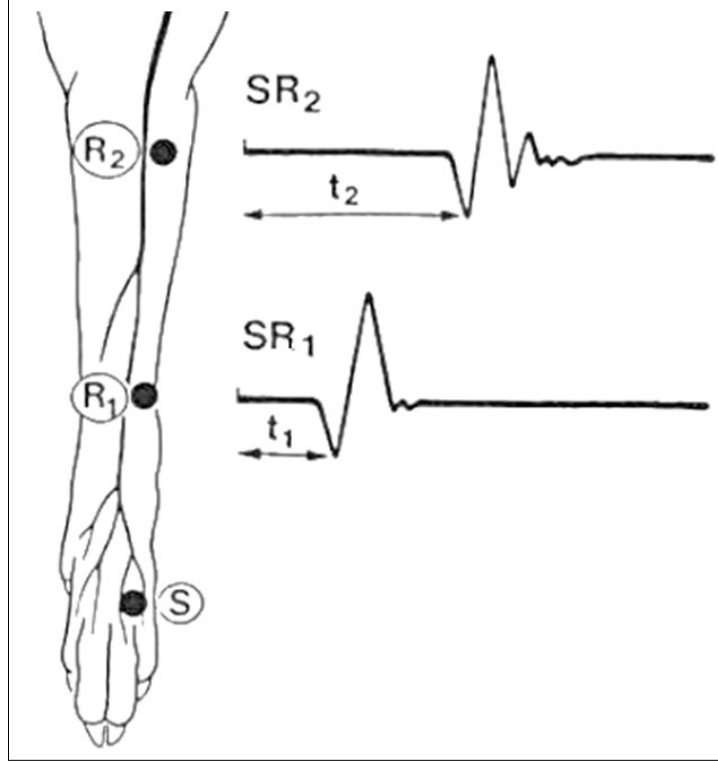
#### **2.4.2.2. Duyusal Sinir İletim Hızı (DSİH) Çalışmaları**

DSİH, miks ya da tek duyu sinirden elde edilen direkt duyu sinir aksiyon potansiyelinin (DSAP) değerlendirildiği bir tekniktir (Şekil 11). DSAP,  $\mu V$  ile ölçülen küçük potansiyeldir (Wilbourn, 2003). Veteriner hekimlikte genellikle fibular (peroneal), ulnar ve radyal sinirde duysal incelemeler yapılır (LeCouteur, & Williams, 2012).

DSİH çalışmalarında amplitüd, latans, alan ve ileti hızı değerlendirilir (Dewey ve ark., 2016; March, 2006; Sharp, 2003; Wilbourn, 2003). SİH değerlendirilmesinde ortodromik ve antidromik olmak üzere iki yöntem kullanılır (Katirji, 2012). Ortodromik ölçüm, duysal sinir uçlarını distalden uyararak iletiyi fizyolojik yöne doğru (proksimale) iletir (Leiss, & Schenk, 2014).

Duyusal liflerin ileti hızı; latansın, stimülatör ile kayıt elektrodu arasındaki mesafeye bölünmesi ile hesaplanır (Leiss, & Schenk, 2014; Sharp, 2003). Duyusal sinir iletiminde şiddetli bir azalma, demiyelinizasyona işaret eder. Aksonotmezis ise

sinir aksiyon potansiyellerinin amplitüdünde azalmaya yol açar (Dewey ve ark., 2016; Katirji, 2012; Leiss, & Schenk, 2014).



**Şekil 11.** Nervus radialis için yapılan duyuşal ileti hız çalışmaları. **R:** kayıt, **S:** stimüstasyon, **t:** latans (van Nes, 1986a).

## 2.5. Sinir Sisteminin Muayenesi

Sinir sistemi, duyuşal bileşenler yoluyla bilgi alan ve bu bilgileri depolayıp işleyen karmaşık bir düzenleyici sistemdir. Signalment, anamnez ve genel gözlem ile sağlanan bilgiler problemlerin belirlenmesini sağlar. Elde edilen fiziksel ve nörolojik muayene sonuçlarının birlikte değerlendirilmesiyle nörolojik problem lokalize edilir (van Nes, Meij, & van Ham, 2009).

### 2.5.1. Fiziksel Muayene

Nörolojik problemden şüphelenilen hastalarda tam fiziksel muayene yapılmalıdır (deLahunta, & Glass, 2009). Ayrıntılı bir fiziksel muayene hematolojik, serobiyokimyasal, idrar analizi ve elektrokardiyografik muayeneyi içerir. Fiziksel



olarak hastanın vital parametreleri ile birlikte diğer organ ve sistemlere muayeneler yapılarak sinir sistemi ile ilişkisi araştırılır (Sharp, 2003).

## **2.5.2. Nörolojik Muayene**

Nörolojik bozukluğu olan bir hasta anamnez, fiziksel, nörolojik muayene ve uygun yardımcı prosedürler ile değerlendirilir (deLahunta, & Glass, 2009; Schatzberg, Kent, & Platt, 2012). Nörolojik muayenede amaç lezyon lokalizasyonu, tanı, tedavi ve prognozun belirlenmesidir (deLahunta, & Glass, 2009; Garosi, 2004).

Nörolojik muayene; mental durum ve davranış, postür, yürüyüş, postural reaksiyonlar, spinal refleksler, cranial sinirlerin muayenesi ve ağrı duyumunun değerlendirilmesinden oluşur (Garosi, 2004).

### **2.5.2.1. Mental Durum ve Davranış**

Normalde bilinçli bir hayvan, dış ortama karşı uyanık ve farkında bir durum sergiler. Bu durumun sürdürülmesinde beyin sapı ve serebral korteks içindeki retiküler aktivasyon sistem görev yapar. Mental statü; alert, depresif, letarjik (uyuşuk), yarıkomatöz (stupor) ve komatöz olmak üzere derecelendirilir (deLahunta, & Glass, 2009; Schatzberg ve ark., 2012).

### **2.5.2.2. Postür**

Postür; baş, gövde ve ekstremitelerin yerçekimine karşı pozisyonlanmasıdır. Postür değerlendirilmesi, hayvan ayakta ve yürürken yapılır. Normal postür, MSS'inde yer alan çoklu yollar ile spinal reflekslerin bütünlüğünü yansıtır (Dewey, 2013; Garosi, 2004).

- **Başın eğik tutulması (head tilt);** başın mediyan hattın dönmesi ile karakterizedir. Genellikle periferik veya merkezi vestibüler bozukluğu gösterir (Dewey, 2013; Garosi, 2004).
- **Başı döndürme (head turn);** başın mediyan düzlemi yere doğru diktir ancak burun bir tarafa doğru çevrilir. Genellikle vücudun da katıldığı bir daire çizme görülür. Bu belirtiler çoğunlukla ön beyindeki lezyonunun bulunduğu tarafta doğrudur (Garosi, 2004).

- **Deserebral rijidite;** beyin sapı lezyonlarında gözlenen tüm ekstremitelerin ekstensiyonu ve opistotonus ile karakterize bir durumdur. Bilincin derecesi (stupor ya da koma) genellikle azalmıştır (Garosi, 2004).
- **Deserebellar rijidite;** serebellumun rostral kısmı ekstensör kasların fleksiyon refleksi mekanizmasını inhibe eder (Garosi, 2004). Akut serebellar lezyonlarda opistotonus, torakal ekstremitelerde ekstensiyon ve kalçanın fleksiyonu gözlenir. Hastalığın beyin sapı tutulumunun olmaması nedeniyle bilinç normaldir (Dewey, 2013).
- **Schiff-Sherrington postür;** torakal ya da lumbal spinal kord segmentlerindeki akut şiddetli lezyonlarda gözlenen torakal ekstremitelerin ekstensiyonu ve pelvik ekstremitelerdeki paraliz durumdur. Schiff-Sherrington postür sadece akut lezyonlarda gözlenir ancak prognoz açısından önemli değildir (Garosi, 2004).
- **Kifoz, lordoz ve skoliyoz;** sıklıkla gözlenen anormal spinal postürlerdir. Kifoz torakolumbal vertebral ağrısı olan hayvanlarda gözlenir. Skoliyoz ise kongenital ve oksipital malformasyonlu hayvanlarda gözlenir. Lordoz, epaksiyal kasların zayıflığında nadiren görülür (Dewey, 2013; Garosi, 2004).
- **Plantigrad ve palmigrad postürler;** sırasıyla pelvik ve torakal ekstremitelerin anormal duruşunu tanımlar. Nöromusküler bozukluklarda, primer nöropatik ve bazı muskuloskeletal hastalıklı hayvanlarda gözlenir (Dewey, 2013).

### 2.5.2.3. Yürüyüş

Normal yürüyüşte, beyin sapı, serebellum, spinal kord, duyuşal ve motor periferel sinirler, nöromusküler kavşak ve kasların işlevini gerektirir. Ataksi, inkoordine olmuş bir yürüyüştür. Periferel sinir veya spinal kordta ÜMN bozukluğuna bağlı proprioseptif/duyuşal ataksi, vestibüler kaynaklı vestibüler ataksi ve serebellar bozukluk nedenli serebellar ataksi gözlenir (deLahunta, & Glass, 2009; Garosi, 2004; Schatzberg ve ark., 2012). Yürüyüşteki karşılaşılan adım boyundaki bozukluklar hipometri, hipermetri ve dismetri olarak adlandırılır (Garosi, 2004).

Parezi; istemli hareket ve ağırlığı destekleme yeteneğindeki yetersizliktir. Parezi, bazı istemli hareketlerin hala mevcut olduğunu ifade eder. Felçte (pleji) ise, istemli hareket kaybı daha şiddetlidir. Etkilenen ekstremitelere göre; tetraparezis,

tetrapleji, paraparezis, parapleji, monoparezis, monopleji, hemiparezis, hemipleji olarak tanımlanır. Parezis, AMN ve ÜMN'de oluşabilir. AMN parrezisi, vücut ağırlığını destekleme zorluğunun derecesini yansıtır. ÜMN parreziste ise, kas gücü ve yürüyüşte değişiklik gözlenir. Basışta sertlik ve spastisite belirgindir. ÜMN parrezisi şekillenen hastalarda genellikle propriyoseptif ataksi gözlenir (deLahunta, & Glass, 2009; Dewey, 2013; Schatzberg ve ark., 2012).

#### **2.5.2.4. Postüral Reaksiyonlar**

Vücudun korunmasını amaçlayan nörofizyolojik cevaplardır. Normal postüral reaksiyonlar, MSS ve PSS'nin tüm ana duyuşsal ve motor bileşenlerinin bütünlüğünü yansıtır. Postural reaksiyonlar ile bilinçli ve bilinçsiz propriyoseptif yollar muayene edilir (Garosi, 2004; Schatzberg ve ark., 2012).

**Proprioseptif konumlandırma;** hastanın vücudunun eğilmemesi için ayağın dorsal yüzeyi yere temas edecek şekilde çevrilir (Şekil 12A). Normalde hemen ayağın normal konumuna dönmesi beklenir. Ortopedik hastalığı olan hastaların bir çoğunda proprioseptif konumlandırma normaldir. Ancak proprioseptif yollar nörolojik hastalıkların seyirinde erken dönemde etkilendiği için proprioseptif problemler hastalık belirtileri tam ortaya çıkmadan önce tespit edilir (deLahunta, & Glass, 2009; Dewey, 2013).

**Ön ve arka ayaklarda sıçrama;** hayvanın tek ekstremitesi üzerinde durarak laterale hareket etmesi sağlanır (Şekil 12B). Normalde, hayvan ayağını destek vermek için gövdesinin altında tutarken ekstremitesi üzerinde atlar. Her bir ekstremitte için bu test tekrarlanır ve sol ile sağdaki yanıtlar karşılaştırılır. Ekstremitedeki zayıflık veya asimetri için duyarlı bir testtir (deLahunta, & Glass, 2009; Dewey, 2013).

**Yerleştirme yanıtı (dokunma);** hayvanın ilk olarak gözleri kapatılır ve görmeden dokunma testi yapılır. Hayvan yukarı kaldırılarak masanın kenarına doğru hareket ettirilir. Normalde, hayvan ayağını masanın kenarına dokunduğunda masanın yüzeyine basar (Şekil 12C). Görerek dokunmada ise, normal cevap, masaya temas ettikten sonra, ayağıyla masa yüzeyine basmasıdır. Bu test aynı zamanda görme ile ilgili problemleri de ortaya çıkartır (deLahunta, & Glass, 2009; Dewey, 2013).

**Yarı yürüme, el arabası gibi yürütme ve ekstansor postural zorlama reaksiyonları;** unilaterale güçsüzlük ve sensorik bozuklukların değerlendirilmesi amacıyla yapılır. Yarı yürümede, bir taraftaki ekstremite tutularak hayvan laterale doğru hareket ettirilir. Normal reaksiyon, hayvanın yana doğru adım atarak yürümesidir. Ön ekstremitelerde el arabası gibi yürütme, hayvanın karın altından destekleyerek yapılır ve arka ekstremite yere değmez. Normalde, hayvanın ön ekstremiteleri ile simetrik yürümesi beklenir (Şekil 12D) (deLahunta, & Glass, 2009; Dewey, 2013). Ekstansor postural zorlamada ise, hayvan ön ekstremitelerinden tutularak arka ekstremiteleri üzerinde durmaya zorlanır. Normalde arka ekstremite yere değdiğinde hayvan geriye doğru hareket eder. Bu test ile serebrum, vestibuloserebellar sistem ve spinal kordun bütünlüğü değerlendirilir (Şekil 12E) (Sharp, 2003).



**Şekil 12.** Postural reaksiyonlar. **A:** Propriyosepsiyon konumlandırma, **B:** Ön ayakta sıçrama, **C:** Görmeden yerleştirme, **D:** El arabası şeklinde yürütme, **E:** Ekstansor postural zorlama (Dewey ve ark., 2016).

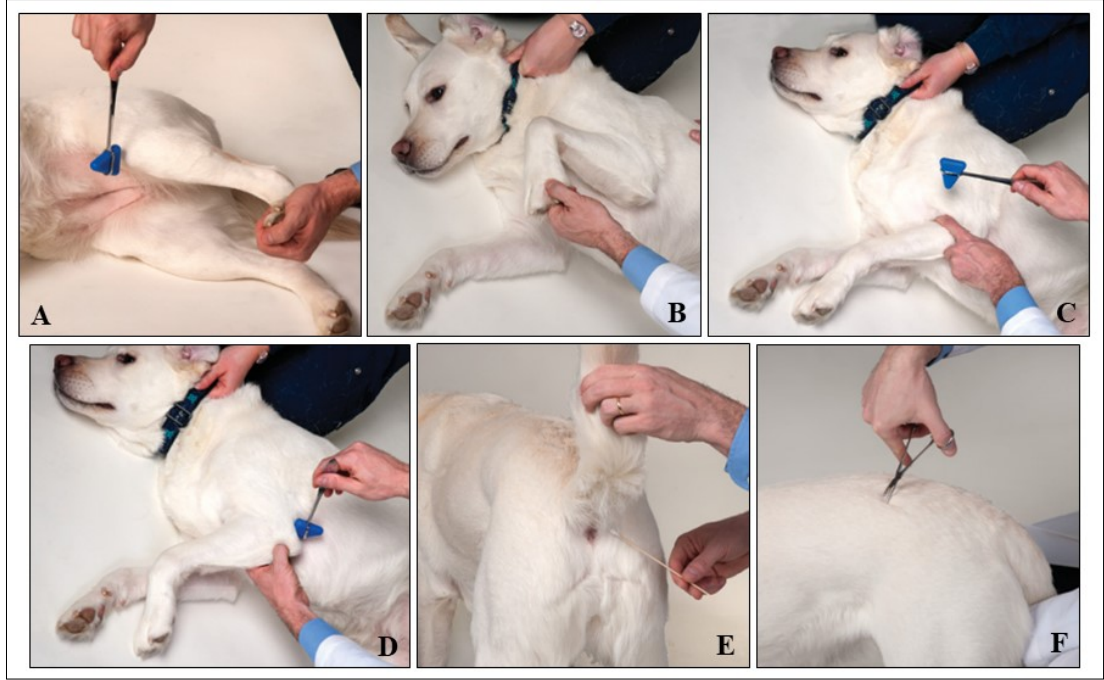
### 2.5.2.5. Spinal Refleksler

İstemli hareketlerden bağımsız olarak ortaya çıkan belirli bir uyarana karşı verilen stereotipik yanıttır. Spinal refleksler, refleks arkının afferent ve efferent sinirlerin bütünlüğünü gösterir. Spinal refleksler: 0; arefleksi, 1; hiporefleksi, 2; normal, 3; hiperefleksi ve 4; klonik olarak derecelendirilir (deLahunta, & Glass, 2009; Dewey ve ark., 2016; Schatzberg ve ark., 2012).

**Patellar refleks;** hayvan lateral yatış pozisyonundayken yapılır. Üstte kalan ekstremitel el ile desteklenirken patellar ligamente refleks çekici ile vurulur. Normalde diz eklemine hızlı ekstensiyonu beklenir (Şekil 13A). Patellar refleks, femoral sinir ile L<sub>4-6</sub> spinal segmentin bütünlüğünü yansıtır. Refleksin azalması ya da yokluğu femoral sinir ve L<sub>4-6</sub> spinal kord lezyonlarını işaret eder. Refleksin artması ise; serebral korteks, beyin sapı ya da L<sub>4</sub>'ün cranialindeki spinal kordta lezyonlarını gösterir (Sharp, 2003; Thomas, & de Risio, 2015).

**Geri çekme-fleksör refleks;** arka ekstremiteler doku forsepsi ya da parmak ile değişik derecelerde sıkılır (Şekil 13B). Normalde, ayağın geri çekilmesi beklenir. Ağrılı uyarana yanıt olarak geri çekme refleksi oluşurken aynı zamanda MSS'nin duyuşal yolları da değerlendirilmiş olur. Geri çekme refleksi çok karmaşık bir refleksdir. Motor yanıt olarak öncelikle arka ekstremitelerde nervus ischiadicus, nervus fibularis ve nervus tibialis'in fonksiyonunu göstermesi beklenir. Nervus ischiadicus ve L<sub>5-7</sub> ve S<sub>1-3</sub> spinal kord segmentleri arka ekstremitelerin fleksiyonundan sorumludur. Nervus musculocutaneous, nervus radialis, nervus medianus, nervus ulnaris ile C<sub>6-8</sub> ve T<sub>1-2</sub> ön ekstremitelerin fleksiyonunda görev yapar. Periferik sinir lezyonları refleks kaybı ve hiperaljeziye/analjeziye neden olurken, spinal kord lezyonları hiperaljeziye/analjeziye neden olur (deLahunta, & Glass, 2009; Garosi, 2004).

**Biceps brachii (nervus musculocutaneous, C<sub>6-8</sub>) ve triceps brachii (nervus radialis, C<sub>7-T1</sub>) refleksleri;** biceps refleksinde, parmak dirseğın proksimalinde yer alan biceps brachii kasının distal kısmına yerleştirilir ve çekiçle hafifçe bu kasa vurulur. Normalde, kas kontraksiyonu veya dirseğın minimal fleksiyonu beklenir (Şekil 13C). Triceps brachii refleksinde ise, olecranon'un proksimalinde yer alan triceps tendosuna vurulur ve normal yanıt olarak kısa dirsek ekstensiyonu olması gerekir (Şekil 13D) (deLahunta, & Glass, 2009; Dewey, 2013).



Şekil 13. Spinal refleksi. A: patellar refleksi, B: Fleksor refleksi, C: Biceps refleksi, D: Triceps refleksi, E: Anal refleksi, F: Kutanöz trunci refleksi (Dewey ve ark., 2016).

**Ekstansor carpi radialis refleksi;** nervus radialis'in innerve ettiği musculus extensor carpi radialis'e çekiç ile vurulur. Normalde, carpal eklem kısa bir ekstensiyonu gözlenir. Bu refleksi ile nervus radialis ile C<sub>7</sub>-T<sub>1</sub> spinal kordun bütünlüğü değerlendirilir (Dewey ve ark., 2016; Garosi, 2004).

**Çapraz ekstensör refleksi;** hayvanın geri çekme refleksinin değerlendirildiği sırada kontralateral ekstremitesinde ekstensiyon gözlenmesidir. L<sub>4</sub> spinal kordun cranialindeki ÜMN lezyonlarında çapraz ekstensör refleksi gözlenir (Dewey, 2013; Thomas, & de Risio, 2015).

**Perineal (bulbokavernoz-anal) refleksi;** hayvan lateral yatış pozisyonundayken perineum bölgesi hafifçe sıkılarak anal refleksi değerlendirilir. Nervus pudendalis, sacral spinal sinirler ve sacral spinal kord segmentleri bu refleks oluşmasında yer alır. Bu refleksi genellikle kuyruk fleksiyonu ile birlikte oluşur Şekil 13E) (Dewey, 2013).

**Cutaneous trunci (panniculus) refleksi;** doku forsepsi ile sacrumdan cranial yönde orta hatta doğru ya da orta hattın her iki tarafındaki deri sıkıştırılarak elde

edilir (Şekil 13F). Normalde, bu yanıt bilateral olarak algılanır. Yanıtı tam gözlemlemek için orta hat boyunca craniale doğru ilerlemek gerekir. Forseps ile deri sıkıştırıldığında spinal sinirlerin dorsal dallarındaki duyu sinirlerini uyarılmış olur. Pleksus brachialis avülzyonlarına neden olan yaralanmalarda cutaneous trunci refleksi algılanmaz. Benzer şekilde spinal kord lezyonlarında, yaklaşık iki vertebra boyunca caudale doğru yapılan uyarılarda bu refleks alınmaz (Dewey, 2013).

#### 2.5.2.6. Cranial Sinirlerin Muayenesi

- **Görüş-tehdit testi;** hayvanın bir gözü el ile kapatılır ve diğer göze tehdit uyarıları yapılır. CS-II ve CS-VII fonksiyonları ile bu sinirlerin beyin ve beyin sapı bütünlüğü değerlendirilir (deLahunta, & Glass, 2009; Dewey ve ark., 2016; Sharp, 2003).
- **Palpebral refleks;** hayvanın orbitasına parmak ile dokunulur ve normalde göz kapaklarının kapanması beklenir. Bu şekilde CS-VII'nin fonksiyonu değerlendirilir (deLahunta, & Glass, 2009; Dewey ve ark., 2016; Sharp, 2003).
- **Pupillar refleks;** normalde pupillanın ışığa karşı tepki olarak hızla daralması beklenir. Bu refleks CS-II, CS-III ve beyin sapının bütünlüğünü hakkında bilgi verir (deLahunta, & Glass, 2009; Dewey ve ark., 2016; Sharp, 2003).
- **Pupilla, göz kapakları ve bulbus oculi muayenesi;** pupilla boyutu ve simetrisi, göz kapağı açıklığı ve üçüncü göz kapağının konumundan CS-II, CS-III ve sempatik sinirler sorumludur. Bu refleks ile ekstraoküler kasların, CS'lerin (CS-III, -IV ve -VI), göz kürelerinin konum ve hareketleri (beyin sapının işlevi) incelenmiş olur (deLahunta, & Glass, 2009; Dewey ve ark., 2016; Sharp, 2003).
- **Ructus refleksi;** ructus refleksinde işlev gören CS-IX, -X ve -XII birlikte incelenir (deLahunta, & Glass, 2009; Dewey ve ark., 2016; Sharp, 2003).
- **Hipoglossal sinir (CS-XII) fonksiyonu;** dilin hareketleri ve yüzeyi değerlendirilir (deLahunta, & Glass, 2009; Dewey ve ark., 2016; Sharp, 2003).
- **Koklama (CS-I);** subjektif olarak değerlendirilir. Değerlendirme, koku duyumu için hayvanın burnuna alkol, ksilol gibi bir uyarıcı tutularak yapılır. Normalde hayvanın irkilti duyması beklenir (Dewey ve ark., 2016;).

- **İşitme (CS-VIII);** cochlear dalın muayenesinde hayvana sesli uyarı yapılır ve hayvanın tepkisi subjektif olarak gözlemlenir (deLahunta, & Glass, 2009; Dewey ve ark., 2016; Sharp, 2003). Ayrıca duyma fonksiyonu, BAEP ve odimetri gibi testler ile de objektif olarak yapılır (Akın, & Beşaltı, 2000). Vestibular dalın muayenesinde ise, hayvanda nistagmus varlığı, yürüyüşte ataksi ve başın eğik tutulması gibi bulguların varlığı değerlendirilir.

#### **2.5.2.7. Ağrı Duyusunun (Nosisepsiyon) Değerlendirilmesi**

Hayvanın ekstremitelerinin distalinden ağrılı uyarın verilir ve uyarının hasarlı spinal kord segmentini geçerek beyine ulaşip ulaşmadığı değerlendirilir. Ağrı duyusu yüzeysel ve derin olmak üzere ikiye ayrılır (Dewey ve ark., 2016).

**Yüzeysel ağrı;** deriden hızla cevap alınan lokalize bir ağrıdır.

**Derin ağrı;** yavaş ağrı olarakta adlandırılır ve daha derin dokulardan algılanır. Propriyosepsiyon, motor fonksiyon ve yüzeysel ağrıdan sorumlu yollara göre derin ağrıyı taşıyan spinotalamik yollar daha derinde bulunduğu için ağrının algılanması daha güçtür. Genellikle yüzeysel ağrının olmadığı durumlarda derin ağrı değerlendirilir. Elle yapılan sıkıştırmaya yanıt alınmadığı durumlarda ekstremiteler hemostatik pens aracılığıyla daha şiddetli olarak sıkıştırılır. Yanıt alınmadığında kuyruk sıkıştırılarak ağrılı uyarın verilir ve geri çekme refleksi beklenir. Refleks algılandığında periferik sinir ile spinal segment arasındaki bağlantının sağlam olduğu belirlenir. Hayvanın başını çevirmesi ve ses çıkarması gibi davranışsal yanıtlar bilinçli algıyı yansıtır (Dewey, & da Costa, 2016).

Şiddetli spinal travmalı hastalarda, derin ağrı duyusu prognozu yansıtır. Refleks ile bilinçli ağrı duyusunun karıştırılmaması önemlidir. Çoğunlukla AMN hasarı olmayan hastalarda fleksor refleksi vardır ancak burada önemli nokta ağrı duyusunun bilinçli algılanmasıdır (Dewey, & da Costa, 2016).

#### **2.5.3. Diğer Tanı Yöntemleri**

Fiziksel ve nörolojik muayenelerden sonra belirlenen nörolojik bozukluğa göre uygun olan laboratuvar muayeneleri, radyografi, ultrasonografi, manyetik



rezonans görüntüleme (MRG), bilgisayarlı tomografi (BT), klinik elektrofizyoloji ve biyopsi gibi diğer yardımcı tanı yöntemlerine başvurulur (Dewey ve ark., 2016).

- **Laboratuvar muayeneleri;** rutin olarak hematolojik, serum biyokimyasal ve idrar analizlerini içeren muayenelerdir. Ancak BOS analizi gibi diğer laboratuvar muayeneleri de yapılır (March, 2006).
- **Radyografi;** en sık kullanılan görüntüleme yöntemidir. Genellikle vertebra kırığı, luksasyon, disk minerilizasyonu, kongenital anomali ve diskospondilitis gibi lezyonlar belirlenir. Sinir dokuya ilişkin kanama, tümör veya dejeneratif lezyonlar görülme de kemik dokuya ilişkin kalsifikasyon ya da lizis gibi patolojiler tanınabilir (Tidwell, & Kent, 2012).
- **Ultrasonografi;** nörolojik hastaların değerlendirilmesinde oldukça sınırlıdır. Genellikle abdominal travma, neoplazi, inflamasyon veya endokrin nedenli lezyonları belirlemede kullanılır (Lorenz ve ark., 2011; Sharp, 2003; Tidwell, & Kent, 2012). Günümüzde klinik deneyimlerin artması ve teknolojiye gelişmeler sonucu ultrasonografinin kullanımını periferik sinir hastalıklarının değerlendirilmesinde artmıştır. Doppler ile ana sinir segmentlerindeki vasküler değişiklikler de değerlendirilir (Sulk, Walker, & Cartwright, 2013). Ultrasonografi ile sinir bütünlüğü ve sinir fasikülleri incelenebilir (Penninck, & Anjou, 2008).
- **MRG;** beyin ve parankimal spinal kord lezyonlarında ve bir çok nörolojik problemin değerlendirilmesinde tercih edilir. MRG, kompleks anatomik bölgelerin çözünürlük kaybı olmadan aksiyel, sagittal ve dorsal düzlemlerde görüntülenmesini sağlar (Dewey ve ark., 2016; Lorenz ve ark., 2011). Son zamanlarda periferik sinir lezyonlarının belirlenmesinde de MRG tercih edilir (Bendszus, Wessig, Solynosi, Reiners, & Koltzenburg, 2004; Dewey ve ark., 2016).
- **BT,** mineralize disk ekstrüzyonları, vertebra tümörleri ve servikal spondilomyelopatili hastalarda tanısal detay sağlar (Lorenz ve ark., 2011; Tidwell, & Kent, 2012). Radyografi gibi BT’de de x-ışınları kullanılır. BT, daha fazla yumuşak doku detayı sağlar ve süperpozisyonu engeller. BT’de görüntü siyah, beyaz veya gri tonlardadır. Koyu ya da göreceli siyah alanlar hipodens

gözlenir. Işık ya da göreceli beyaz alanlar hiperdenstir. Görüntü yorumu MRG'ya benzerdir (Dewey ve ark., 2016; Lorenz ve ark., 2011; Tidwell, & Kent, 2012).

- **Klinik elektrofizyoloji;** EEG, BAEP, EMG, ENG, spinal uyarılmış yanıtlar, F dalgası ve dorsal kord potansiyellerini içerir. Elektrofizyoloji tanıda kullanılan diğer testlerin aksine, sinir sisteminin fonksiyonel bütünlüğü hakkında bilgi verir (Sharp, 2003). Serebrokortikal nöronların spontan elektriksel aktivitesinin grafiksel kaydı olan EEG, serebral hastalıkların değerlendirilmesinde kullanılır (Akın, & Beşaltı, 2000; Dewey, 2013; Dewey ve ark., 2016; Lorenz ve ark., 2011; Sharp, 2003). BAEP'te, kulak kanalındaki gürültülü stimülasyon sonucu oluşan beyin sapı potansiyelleri kaydedilir (Dewey ve ark., 2016; Lorenz ve ark., 2011). Somatosensoriyel uyarılmış potansiyeller (SEP), periferel bir sinire verilen uyarana cevap olarak spinal kordtan, beyin sapından veya beyinden kaydedilen potansiyellerdir. SEP, nörolojik muayenede duyu yollarının fonksiyonel bütünlüğünü belirlemek için kullanılır (Akın, & Beşaltı, 2000; Dewey, 2013; Dewey ve ark., 2016; Lorenz ve ark., 2011). Kord dorsum potansiyelleri, F dalgasının duyuşal karşılığı olup, duyuşal ve karışık periferel sinirlerle innerve olan alanların potansiyelini yansıtır (Lorenz ve ark., 2011; Poncelet, 2004; Sharp, 2003). Motor uyarılmış potansiyeller (MEP), motor korteksin manyetik veya elektriksel uyarımına yanıt olarak, kas ya da spinal kordtan kaydedilir (Dewey, 2013; Lorenz ve ark., 2011; Poncelet, 2004; Sharp, 2003). Elektroretinografi (ERG), ışığa yanıt olarak retinanın elektriksel potansiyelinin kaydıdır. Görsel uyarılmış yanıt, gözde ışık uyarısı nedeniyle oluşan kortikal elektriksel aktivitedir. Kaydedilen yanıt, merkezi görsel yolların objektif değerlendirmesini sağlar (Dewey ve ark., 2016; Lorenz ve ark., 2011).
- **Biyopsi;** intrakranial neoplazi, viral inflamasyon ve ensefalopati tanısı amacıyla uygulanır. Gerektiğinde periferel sinirler ve kaslarda da endikasyona göre biyopsi yapılır (Lorenz ve ark., 2011).

## 2.6. Periferel Sinir Sistemi Hastalıkları

Periferel sinir hastalıkları etiyolojilerine göre anomali (herediter/kongenital), metabolik, nutrisyonel, neoplastik, inflamatuvar, immünolojik, idiyopatik, iskemik,

travmatik ve toksik olarak sınıflandırılır (Dewey, & Talarico, 2016; Lorenz ve ark., 2011; March, 2006).

### **2.6.1. Travmatik Nöropatiler**

Kedi ve köpeklerde travmatik nöropatiler ateşli silah yaralanması, künt travma, kemik kırıkları, basınç, gerilme, yırtılma ve hatalı enjeksiyon nedeniyle oluşur (March, 2006; Taylor, 2009). Brachial plexus avülzyonu, nervus radialis ve nervus ischiadicus felci en sık gözlenen periferel sinir patolojileridir (Anor, 2004; Taylor, 2009).

*Brachial plexus avülzyonu*; motorlu taşıt kazası, yüksekten düşme ve torakal ekstremitenin ani ve aşırı abdüksiyonu sonucu şekillenir. Şiddetli avülzyonlarda dorsal ve ventral sinir kökleri etkilenir. Klinik bulgular, cranialden caudale doğru sinir hasarının genişliğine bağlı olarak değişir. Cranial avülzyon (C<sub>6-7</sub> sinir kökleri; nervus musculocutaneous, nervus axillaris, nervus subscapularis ve nervus supracapularis) nadiren gözlenir ve articulatio cubiti'nin ekstensor kasları etkilenmediği için hayvan ilgili ekstremitelerinden destek alabilir. Ancak klinik olarak omuz hareketi ve dirsek fleksiyonu yoktur (Anor, 2004; Platt, & da Costa, 2012). Caudal (C<sub>8</sub>-T<sub>2</sub>) ve total (C<sub>6</sub>-T<sub>2</sub>) avülzyonlar ise daha yaygındır. Hayvanlar etkilenen ekstremitesiyle vücut ağırlığını taşıyamaz ve metacarpusların dorsal yüzü ile yere basar. Spinal refleksler ve postural reaksiyonlar yoktur. Caudal avülzyonda ekstremitelerde fleksiyonda tutulur (Akin, & Beşaltı, 2000; Anor, 2004; Lorenz ve ark., 2011; Platt, & da Costa, 2012). Genellikle avülzyon bölgesinin ipsilateralinde Horner Sendromu (T<sub>1</sub> ventral sinir kökü avülzyonu) ve cutaneous refleks kaybı (C<sub>8</sub>-T<sub>1</sub> ventral sinir kökü avülzyonu) gözlenir (Anor, 2004; Lorenz ve ark., 2011; March, 2006; Platt, & da Costa, 2012).

*Nervus radialis yaralanması*; genellikle distal humerus ya da birinci kostanın proksimalinden kırılması sonucu oluşur (Anor, 2004; Lorenz ve ark., 2011). Sinirin proksimal dalını etkileyen lezyonlarda, articulatio cubiti, articulatio carpi ve articulatio digitalis'ler ekstensiyon yapamaz ve bu nedenle dirsekte düşüklük görülür. Distaldeki sinir lezyonlarında ise, articulatio cubiti ekstensiyona gelse de

yürüyüş sırasında carpal ve digital ekstensor kaslardaki paraliz nedeniyle articulatio carpi fleksiyonda tutulur (Anor, 2004).

*Nervus ischiadicus yaralanması*; lumbosacral kırık, subluksasyon ve spinal kanal stenozu ile pelvis ve femur kırıkları nedeniyle oluşur. Ayrıca, femur osteosentezi, pelvik osteotomi ve hatalı enjeksiyonlar sonucunda da iatrojenik sinir hasarı gözlenir. Femur'un distal 1/3'ündeki kırıklarda fibular ve/veya tibial sinir disfonksiyonu oluşabilir (Akın, & Beşaltı, 2000; Lorenz ve ark., 2011). Hayvanlar, her ne kadar etkilenen ekstremiteye yük vererek vücut ağırlığını taşıyabilseler de articulatio genu fleksiyona gelemmez, articulatio tarsi ile falankslar ekstensiyon ve fleksiyon yapamaz. Bu nedenle hayvanın metatarsuslarının dorsal yüzü ile yere bastığı görülür (Anor, 2004).

*Nervus tibialis yaralanması*; bir çok olguda nervus fibularis hasarı ile birlikte görülür. Sadece nervus tibialis'in hasarlandığı olgularda articulatio tarsi normalden daha düşük tutulur. Musculus gastrocnemius'ta atrofi vardır (Lorenz ve ark., 2011).

*Nervus fibularis yaralanması*; genellikle intramuskuler enjeksiyonlar sonucu iatrojenik olarak şekillenir. Nervus fibularis, articulatio tarsi'de fleksor, ossa digiti'lerde ekstensor işlevi görür. Ayağın dorsal yüzü ile articulatio tarsi ve tibia'nın cranial yüzeyinin kutanöz duyusal innervasyonunu bu sinir sağlar (Anor, 2004; March, 2006). Hayvanlarda, metatarsusların dorsal yüzü ile basış gözlenir. Musculus tibialis cranialis ve musculus extensor digitalis'te atrofi şekillenir. Ayağın dorsali ile articulatio tarsi ve tibia'nın cranial yüzünde duyusal kayıp oluşur, fleksor refleksi yoktur (Lorenz ve ark., 2011).

*Nervus femoralis yaralanması*; articulatio coxae femoralis'in aşırı ekstensiyonu sonucu oluşur. Nervus femoralis'in saphenous dalı ayağın, tibia ve femur'un medial yüzündeki duyusal innervasyonu sağlar. Muayenede hayvan, vücut ağırlığını taşıyamaz ve ekstremitelerinin medial yüzünde (üst bacak, genu, alt bacak ve ayak) ağrı duyusu yoktur. Patellar reflekste de azalır ya da gözlenmez (Lorenz ve ark., 2011).

*Nervus obturatorius yaralanması*; güç doğum sonucu şekillenir ve bir çok olguda nervus ischiadicus yaralanmalarıyla beraber seyrederek. Bu sinir arka

ekstremitelerin adduktor kaslarını innerve eder. Muayenede, arka ekstremitelerde belirgin güç kaybı vardır (Lorenz ve ark, 2011).

## **2.7. Periferal Sinir Yaralanmasının Sınıflandırılması**

Periferal sinir yaralanmasında hasar derecesinin bilinmesi cerrahi tedavinin planlanması ve prognoz açısından önemlidir (Alvites ve ark., 2018; Anatolitu ve ark., 2012; Kemp, Cederna, & Midha, 2017; Robinson, 2015). Seddon tarafından 1943'te oluşturulan periferal sinir yaralanmasının derecesi hafiften şiddetliye doğru nöropraksi, aksonetmesiz ve nöretmesiz olarak sınıflandırılmıştır (Seddon, 1943). Sunderland ise 1951'de sinir yaralanmalarını şiddetine göre beş kategoride ele alarak skorlandırmıştır (Sunderland, 1951).

*Nöropraksi*; sinirin ödem, kompresyon ve lokal demiyelinizasyona bağlı fonksiyonel bütünlüğünün geçici olarak bozulmasıdır. Aksonal bütünlük korunur ve Wallerian dejenerasyonu yoktur (Alvites ve ark., 2018; Martins ve ark., 2013; Robinson, 2018; Zhang, & Rosen, 2018). Sunderland'ın sınıflandırmasında birinci derece olan bu yaralanmanın 1-6 haftada kendiliğinden iyileştiği bildirilir (Martins ve ark., 2013; Robinson, 2018).

*Aksonetmezis*; sinirin konnektif doku içindeki bütünlüğünün bozulmasıdır. İkinci derece yaralanma tipine karşılık gelen bu yaralanmada aksonun distalinde Wallerian dejenerasyonu oluşur. Yaralanmanın proksimalinde de dejeneratif değişiklikler meydana gelir (Avcı ve ark., 2002; Campbell, 2008; Daneyemez, & Seçer, 2008; Seddighi ve ark., 2016). Yaralanma sonrası endonöral tüp sağlam kaldıysa rejenere aksonlar hedef organa doğru uzar. Rejenerasyon hızı ortalama 1-3 mm/gün'dür. İkinci derece yaralanmalarda cerrahi müdahaleye gerek kalmadan sinir olumlu olarak iyileşir (Campbell, 2008; Martins ve ark., 2013; Robinson, 2015; Seddighi ve ark., 2016). Sunderland'ın skorlamasına göre 3. derece periferal sinir hasarı olgularında fasikül içindeki membranöz yapılarda lezyonlar oluşur. Dördüncü derece lezyonda ise ekstrasfasiküler bağ dokuda hasar meydana gelir. Sinir bütünlüğü korunmasına rağmen yanlış yönlendirilmiş aksonlarda farklı şekilde interfasiküler fibrozis görülür (Seddighi ve ark., 2016). Bu durumda cerrahi müdahale gerekir (Campbell, 2008; Robinson, 2015).

*Nöretmezis*; Sunderland'ın skorlamasına göre 5. derece yaralanma, periferel sinir bütünlüğünün tam olarak bozulduğu yaralanmadır. Cerrahi onarım gerektiren bu yaralanmada etiyojoloji ve zamanlama önemlidir. Kesilme ile oluşan yaralanmalar akut onarım gerektirirken künt kontüzyon ve laserasyon şekillenmiş yaralanmalarda cerrahi onarım 3-4 hafta ertelenebilir (Alvites ve ark., 2018; Campbell, 2008; Martins ve ark., 2013; Seddighi ve ark., 2016; Zhang, & Rosen, 2018).

Miks hasarlanma ise 6. derece sinir yaralanması olarak ayrı şekilde ele alınır. (Alvites ve ark., 2018; Campbell, 2008; Daneyemez, & Seçer, 2008). Periferel sinir yaralanmalarının skorlandırılması Tablo 4'te verilmektedir.

**Tablo 4.** Seddon ve Sunderland'a göre periferel sinir yaralanmalarının sınıflandırılması (Alvites ve ark., 2018).

Seddon	Sunderland	Periferel Sinir Yaralanması
Nöropraksi	I. Derece	Fokal segmental demiyelinizasyon
Aksonetmezis	II. Derece	Aksonal hasar (endonöryum sağlam)
Aksonetmezis	III. Derece	Aksonal ve endonöral hasar
Aksonetmezis	IV. Derece	Akson, endonöryum ve perinöryumda hasar
Nöretmezis	V. Derece	Tam sinir kesisi
	VI. Derece	Miks hasarlanma

ENG ve iğne EMG, sinir hasarının lokalize edilmesinde kullanılan yardımcı tanı yöntemleridir. Bu yöntemler prognozun belirlenmesi ve iyileşme sürecinin doğru yönetilmesinde önemli bulgular sunar. Tablo 5'te, farklı sinir lezyonlarına ait elektrofizyolojik bulgular ve prognoz verilmektedir (Lalkhen, & Bhatia, 2011).

**Tablo 5.** Farklı sinir yaralanmalarına ait elektrofizyolojik bulguların özeti (Lalkhen, & Bhatia, 2011).

Seddon Sınıflandırması	Nöropraksi		Aksonetmezis		Nöretmezis	
ENG	- Etkilenen segment boyunca sinir ileti yetersizliği. İleti lezyonun distalinde normaldir. - İleti bloğu		- Wallerian dejenerasyonu oluşana kadar, ileti lezyonun distalinde normaldir - İleti yetersizliği		- Aksonotmezise benzer ancak iyileşme olmaz. - İleti yetersizliği	
Aksiyon potansiyeli	Distal	Proksimal	Distal	Proksimal	Distal	Proksimal
Akut	var	yok	var	yok	var	yok
2 hafta	var	yok	yok	yok	yok	yok
Haftalar-aylar	var	var	var	var	yok	yok
İğne EMG	Normal/azalmış katılım		Erken dönemde normal olabilir. 10-14 gün sonra anormal aktivite.		FİP ve PKD	
Prognoz	Aylar içinde iyileşme		- Endonöryum hasarında prognoz kötü, cerrahi gereklidir. - Sinir iletimi ancak rejenerasyon ile normale döner.		Cerrahi onarım gerektirir.	

## 2.8. Dejenerasyon ve Rejenerasyon

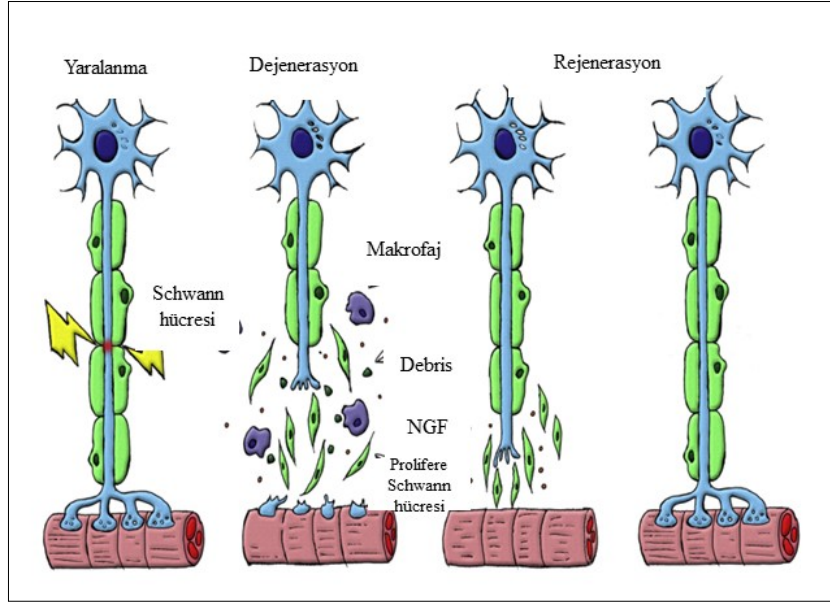
PSS'de yer alan glial hücrelerin rejenerasyon potansiyeli MSS'den çok daha fazladır (Anatolitu ve ark., 2012; Campbell, 2008; Faroni ve ark., 2015; Gordon, & Borschel, 2017; Wang ve ark., 2017). PSS'de, Schwann hücreleri, rejeneratif bir fenotipe dönüşerek bazal laminanın oluşumunu destekler ve nöral rejenerasyonu tetikler (Anatolitu ve ark., 2012; Campbell, 2008; Christie, & Zochodne, 2013).

Periferel sinir hasarı sonrası, hücre gövdesinde, proksimal ve distal sinir segmentinde ve hedef organlarda çeşitli moleküler ve hücrenel değişiklikler oluşur (Anatolitu ve ark., 2012; Campbell, 2008; Christie, & Zochodne, 2013; Faroni ve ark., 2015).

Proksimal sinir segmentinde, aksonun travmatize olduğu bölgeden sonraki ilk Ranvier düğümüne kadar olan bölge dejenere olur (Gordon, & Borschel, 2017).  $Ca^{+}$  iyonlarının etkisiyle proksimal sinir segmenti ucunda büyüme konisi şekillenir (Christie, & Zochodne, 2013; Menorca ve ark., 2013; Zhang, & Rosen, 2018). Büyüme konisi endonöral tüpe ulaştığında fonksiyonel bağlantı tamamlanmadan önce olgunlaşma gerçekleşir. Olgunlaşma süreci; remiyelinizasyon, aksonal rejenerasyon ve reinnervasyon basamaklarından oluşur (Menorca ve ark., 2013).

Distal sinir segmentinde ise, Wallerian dejenerasyonu oluşur (Şekil 14). Distal sinir segmentindeki aksonal değişimler hücre dışında yer alan  $Ca^{+}$  ve  $Na^{+}$ 'un hücre içine girmesiyle olur (Alvites ve ark., 2018; Menorca ve ark., 2013; Terenghi, 1999).  $Ca^{+}$  iyonlarının hücre içine girmesi proteaz aktivasyonuna yol açarak kromatolizise sebep olur (Alvites ve ark., 2018; Christie, & Zochodne, 2013; Zhang, & Rosen, 2018). Schwann hücrelerinden gelen sinyaller makrofajların yaralanma bölgesine göç etmesini sağlar ve makrofajlar debrisin temizlenmesine katkıda bulunurlar (Dahlin, 2013; Gordon, & Borschel, 2017; Faroni ve ark., 2015; Menorca ve ark., 2013). İlk 24 saatte, Schwann hücreleri miyelinleşmeden proliferasyon olarak, yapısal proteinlerin azalmasını sağlarken; CAM ve glial fibriller asidik proteinleri artırır. Schwann hücreleri trofik faktörlerden zengin "*Büngner bandını*" oluşturur (Caillaud ve ark., 2018; Campbell, 2008; Dahlin, 2013; Gordon, & Borschel, 2017). NGF, FGF ve glial hücre dizisi nörotrofik faktör (GDNF) gibi trofik faktörler sinir sistemi gelişimi sırasında farklılaşmayı etkiler ve hücre sağkalımını destekler. Ayrıca

bu trofik faktörler sinir yaralanmasında fonksiyonel geri dönüş, Schwann hücresi farklılaşması, aksonal remiyelinasyon ve plastisitede önemli rollere sahiptirler (Alvites ve ark., 2018; Jubran, & Widenfalk, 2003; Menorca ve ark., 2013; Li, Zhao, & Wang, 2018).



Şekil 14. Wallerian dejenerasyonun oluşumu ve nörorejenerasyon (Faroni ve ark., 2015).

Sinir yaralanmaları sonucunda hedef organlar çoğunlukla yağ doku ile dolarak atrofik değişikliklere uğrarlar (Allodi, Udina, & Navarro, 2012; Campbell, 2008; Grant, Goodkin & Kliot, 1999; Gordon, & Borschel, 2017; Tannemaat ve ark., 2009). Motorik iyileşmenin olmadığı durumlarda kaslarda 3 hafta içinde fibrotik değişiklikler başlar ve iki yıl içinde kademeli olarak fibrozis şekillenir (Campbell, 2008). Aksonların yanlış hedefe yönlenmesi ve distal sinir segmentine ulaşamaması reinnervasyonu başarısız kılar (Allodi ve ark., 2012; Faroni ve ark., 2015).

### 2.8.1. Sinir Rejenerasyonunu Etkileyen Faktörler

Sinir rejenerasyonunda hastaya bağlı faktörler, yaralanma etiyojisi ve türü, cerrahi onarım tekniği ve zamanlama ile trofik faktörler etkilidir (Akın, & Beşaltı, 2000; Campbell, 2008; Dahlin, 2013; Gezeran ve ark., 2016).

- **Hastaya bağlı faktörler:** Yaş, sinir onarımı sonrası rejenerasyon ve reinnervasyon sürecinde oldukça önemlidir. Gençlerde sinir iyileşmesi daha



olumlu sonuçlanır (Akın, & Beşaltı, 2000; Campbell, 2008; Dahlin, 2013; Gezercan ve ark., 2016).

- **Yaralanmanın etiyojisi ve türü:** Sinir yaralanmaları çoğunlukla travmatik, iskemik ya da nörotoksik nedenlidir (Alvites ve ark., 2018; Grant ve ark., 1999). Bıçak, makas ve cam gibi kesici cisim ile oluşan yaralanmalarda düzgün sinir kesisi şekillenir ve bu yaralanmalar erken dönemde onarıldığında sinirde hızlı bir iyileşme oluşur (Grant ve ark., 1999; Isaacs, 2010; Martins ve ark., 2013; Tannemaat ve ark., 2009). Sinir yaralanma türleri kutanöz bütünlüğe bağlı “kapalı” ve “açık” olarak da sınıflandırılır. Kapalı sinir yaralanmalarında nöretmezis gözlenmez ve bu durum nöropraksi ya da aksonotomezis ile sonuçlanır. Brachial plexus ve fibular sinir yaralanmaları genellikle kapalı sinir yaralanmalarıdır. Açık sinir yaralanmaları ise nörotomezis ile sonuçlanan erken onarım gerektiren yaralanmalardır. Bu yaralanmalar kesici cisimlerden dolayı oluşur (Campbell, 2008; Martins ve ark., 2013). Ateşli silah yaralanmaları ve uzun kemik kırıkları nedeniyle oluşan sinir yaralanmaları, kapalı sinir yaralanması olarak adlandırılır (Martins ve ark., 2013). Bu yaralanmalarda düzensiz ve yoğun yumuşak doku hasarı görülür. Ateşli silah yaralanmalarında oluşan ısı ve şok dalgası nedeniyle indirekt sinir yaralanmaları şekillenir (Grant ve ark., 1999). Bu tür yaralanmalar enfektif olabileceği için sinirin cerrahi onarımı genelde ertelenir (Martins ve ark., 2013; Ryu, Beimesch, & Lalli, 2011).
- **Cerrahi teknik ve zamanlama:** Periferik sinir yaralanmalarının cerrahi tedavisinde uygulanan teknik, onarım zamanı ve cerrahın deneyimi oldukça önemlidir. Yaralanma sonrası gerilimsiz koapitasyonu sağlayan ve rejenere aksonlara tek bir bariyer oluşturan en iyi cerrahi onarım tekniği uç-uca yapılan sinir onarımıdır (Akın, & Beşaltı, 2000; Korompilias ve ark., 2006; Martins ve ark., 2013). Ancak sinir uçları gerilimsiz karşı karşıya getirilemiyorsa, sinir grefti ile onarım tercih edilir. Çünkü onarım hattındaki gerilim iskemi, konnektif doku proliferasyonu ve skar formasyonuna neden olur (Caillaud ve ark., 2018; Martins ve ark., 2013). Sinir onarımının optimal zamanlanmasıyla ilgili birbirinden farklı görüşler vardır (Campbell, 2008; Gezercan ve ark., 2016; Wang ve ark., 2017). Ancak sinir onarımının ertelenmesi distal sinir segmentinde özellikle

rejenerasyonda etkili olan Schwann hücrelerinin bozulmasına yol açar (Dahlin, 2013). Nöropraksi ve aksonetmezis ile sonuçlanan yaralanmalarda spontan iyileşme olabileceğinden dolayı cerrahi müdahale 3-4 ay ertelenebilir (Grant ve ark., 1999; Isaacs, 2010; Wang ve ark., 2017). Kesici cisim yaralanmaları sonucu oluşan nöretmezis 3 gün ile 3 hafta arasında değişen sürelerde onarımı gerektirir (Campbell, 2008; Wang ve ark., 2017). Proksimal sinir yaralanmalarında tedavi 3-6 ay ertelenebilir (Campbell, 2008). Rejenerasyon ile travma arasında 18 aydan daha uzun zaman geçmemelidir. Eğer 18 ay içinde iyileşme olmazsa cerrahi onarım endikedir (Isaacs, 2010). Onarımın iki yıldan daha uzun süre ertelenmesi geri dönüşümsüz kas atrofisi ile sonuçlanır. Bu durumda fonksiyonel iyileşme görünmez (Grant ve ark., 1999; Korompilias ve ark., 2006; Menorca ve ark., 2013).

- **Trofik etkiler:** Nörotrofik faktörler, sinir rejenerasyonu sürecinde doğal olarak bulunan proteinlerdir. Proksimal ve distal sinir segmentlerinden salınarak aksonal büyümeyi ve farklılaşmayı desteklerler (Alvites ve ark., 2018; Christie, & Zochodne, 2013; Jurban, & Widenfalk, 2003). Nörotrofik faktörler arasında büyüme faktörü  $\beta$ , NGF, insülin benzeri büyüme faktörü (IGF), nörotrofinler, siliyer nörotrofik faktör, nörogulin-1, beyin kaynaklı nörotrofik faktör (BDNF), GDNF ve PRP yer alır. NGF'nin travmatize alanda kullanımı sinir onarımını ve fonksiyonel iyileşmeyi destekler (Alvites ve ark., 2018; Chen ve ark., 2007; Frostick ve ark., 1998; Li ve ark., 2018; Terenghi, 1999). Aynı zamanda, büyüme faktörlerinin varlığı, PSS lezyonlarında erken aktive olan ve hücre ölümü fenomenlerinde rol oynadığı bilinen p38MAPK'nın ekspresyonunu azaltabilir (Alvites ve ark., 2018). Sitokinler ve büyüme faktörleri özellikle travma ve inflamasyon gibi yüksek metabolizma durumlarında aktiftir (Terenghi, 1999). NGF, özellikle embriyonik dönemde gelişmeyi ve olgunlaşmayı desteklerken, erişkin dönemde ve yaralanmadan sonra yenilenmeyi sürdürerek nöronal aktiviteyi etkiler (Campbell, 2008; Jurban, & Widenfalk, 2003; Li ve ark., 2018; Terenghi, 1999). Aksotomi sonrası nöronal sağkalım, rejenerasyon için bir ön koşuldur ve nörotrofinler, nöropoietik sitokinler, IGF ve GDNF dahil olmak üzere çok çeşitli kaynaklardan gelen bir dizi trofik faktörle kolaylaşır (Campbell,

2008; Daly ve ark., 2012; Frostick ve ark., 1998; Jurban, & Widenfalk, 2003; Terenghi, 1999).

## **2.9. Trombositten Zengin Plazma (Platelet Rich Plasma-PRP)**

PRP, küçük miktarlardaki plazma hacminde bulunan plateletlerin otolog konsantrasyonudur (Gado, & El-Banna, 2020; Raeissadat, Karimzadeh, Hashemi, & Bagherzadeh, 2018; Sandrini ve ark., 2007; Ye ve ark., 2012; Zheng ve ark., 2016). Kemik iliğinde üretilen plateletler, yaklaşık 2 µm çapında, megakaryositlerin sitoplazmik fragmanıdır (Altuntaş, Gündeşlioğlu, İnce, Dadacı, & Savacı, 2014; Dhurat, & Sukesh, 2014; Kuffler, 2014). Megakarositler, pluripotent kök hücre kaynaklı, hücre bölünmesi olmaksızın çok sayıda deoksiribo nükleik asit (DNA) replikasyonu ile olgunlaşan ve dolaşımında plateletleri salan hücrelerdir (Yıldız, & Özgürtaş, 2017). Normal plazma komponenti %93 eritrosit, %6 platelet ve %1 lökositte oluşur. PRP'de normal tam kana göre 3-5 kat daha fazla platelet yer almaktadır (Yılmaz, & Kesikburun, 2013). Periferik kan ile PRP'nin platelet konsantrasyonları karşılaştırıldığında PRP'nin dört kat daha fazla platelet içerdiği bildirilir (Messora ve ark., 2011).

PRP aktive olduğunda, lokal ortamda sayısız büyüme faktörü ve aktif protein içeren üç boyutlu bir fibrin jel ağı geliştirir. PRP, büyüme faktörlerini içeren, hazırlanması ve uygulanması kolay, antibakteriyel aktiviteye sahip güvenli otolog bir üründür (Drago, Bortolin, Vassena, Taschieri, & Fabbro, 2013; Ye ve ark., 2012). PRP'nin antiinflamatuvar ve analjezik etkisi de vardır (Amable ve ark., 2013; Zheng ve ark., 2016). Primer otolog bir ürün olarak çok az immun yanıt oluşturması en önemli avantajıdır (Etulain ve ark., 2018).

PRP ile farklılaşmış hücrelerin hasarlı bölgeye göç etmesi sağlanır ve mitotik aktivite ile anjiyogenez artırılır (Amable ve ark., 2013; Bastami, Vares, & Khojasteh, 2017; Gado, & El-Banna, 2020; Giannesi ve ark., 2014). PRP; tendon, ligament, kas ve kemiklerin yenilenmesi ile yara iyileşmesinde oldukça etkilidir (Bastami ve ark., 2017; Ikumi, Hara, Yoshioka, Kanamori, & Yamazaki, 2017; Sabongi ve ark., 2014; Zheng ve ark., 2016).

PRP'nin çok sayıda hazırlanma tekniği ve potansiyel uygulama alanları mevcut olduğundan dolayı elde edilen verileri sınıflandırmak oldukça zordur (Dhurat, & Sukesh, 2014). Hazırlama esnasında içerdiği hücre ve fibrin yapısına bağlı olarak *Pure (P)-PRP*, *Lökosit (L)-PRP*, *P-Platelet Rich Fibrin (PRF)* ve *L-PRF* olmak üzere dört ana gruba ayrılır (Dhurat, & Sukesh, 2014; Ehrenfest, Rasmusson, & Albrektsson, 2009; Yıldız, & Özgürtaş, 2017).

- **P-PRP:** Lökosit içermeyen, saf plateletin elde edildiği bir yöntemdir. Aktivasyonu sonrası düşük yoğunlukta fibrin ağı içerir.
- **L-PRP:** Lökositlerin plateletler ile birlikte eritrositlerden ayrışmasıyla elde edilir. Çok sayıda ticari ve deneysel üründe yer alır. Aktivasyonu sonrası düşük yoğunlukta fibrin ağı içerir.
- **P-PRF:** Lökosit içermeyen, yüksek yoğunluktaki fibrin ağından oluşan yapıdır. Fibrin, güçlü aktif jel yapısındadır ve geleneksel fibrin glue gibi kullanılamaz.
- **L-PRF:** Lökosit içeren yüksek yoğunluktaki fibrin ağı yapısında elde edilen ikinci jenerasyon bir PRP ürünüdür.

PRP hazırlama sürecinde, kanın operasyon öncesi veya sırasında antikoagülanlı tüpe alınıp santrifüj edilmesi en temel basamaktır. Platelet konsantrasyonu hazırlama süresi, kullanılan tekniğe göre değişmekte olup çoğunlukla bir saat içinde elde edilir. İlk santrifüjde kan üç katmana ayrılır. Altta kırmızı kan hücreleri (RBC) bulunur. Asellüler plazma (PPP, trombosit fakir plazma) süpernatanttır ve aralarında plateletlerin yoğunlaştığı bir "*buffy coat*" tabakası bulunur. Sonraki adımlar, kullanılan tekniklere göre değişiklik gösterir. Amaç hem RBC ve hem de PPP'yi atarak sadece buffy coat katmanını toplamaktır. Son basamakta ise elde edilen platelet konsantrasyonu, platelet aktivasyonunu ve fibrin polimerizasyonunu tetiklemek için trombin ve/veya kalsiyum içeren bir enjektör aracılığıyla cerrahi bölgeye uygulanır (Dhurat, & Sukesh, 2014; Ehrenfest ve ark., 2009). PRP hazırlandıktan sonra yaklaşık 8 saat koagüle olmadan kalabilir (Altuntaş ve ark., 2014).

PRP, platelet konsantrasyonu yüksek olması ve büyüme faktörleri içermesi sebebiyle doku rejenerasyonunda başarılıdır (Amable ve ark., 2013; Giannesi ve ark., 2014; Kim ve ark., 2014; Lichtenfels ve ark., 2013; Messori ve ark., 2011; Ye

ve ark., 2012). Plateletler aktive edildiğinde, PDGF, TGF- $\beta$ 1, epidermal büyüme faktörü (EGF) ve hücresele proliferasyon ile farklılaşmayı destekleyen vasküler endotel büyüme faktörü gibi yüksek miktarda büyüme faktörünü serbest bırakır. Kemotaksis ve anjiyogenezis ile yara iyileşmesini optimize eder (Kim ve ark., 2014; Lichtenfels ve ark., 2013). Ayrıca adezyon molekülleri olarak bilinen fibrin, fibronektin ve vitronektini içerir (Dhurat, & Sukesh, 2014). İntraoperatif PRP kullanımı, koagülasyon için uygun çevreyi sağlayarak kanamanın kontrolüne de katkı sağlar (Farrag ve ark., 2007). Aktif trombositler, doku rejenerasyonuna katılarak  $\alpha$ -granüllerin içinde yer alan faktörler aracılığı ile hücre proliferasyonunu, migrasyonunu ve farklılaşmasını destekler (Amable ve ark., 2013; Giannesi ve ark., 2014; Etulain ve ark., 2018; Ikumi ve ark., 2017; Kim ve ark., 2014; Raeissadat ve ark., 2018; Yılmaz, & Kesikburun, 2013). Plateletlerin aktivasyonu sonucu salınan büyüme faktörleri ve bunların biyolojik etkileri Tablo 6’da verilmektedir.

**Tablo 6.** Platelet büyüme faktörleri ve biyolojik etkileri (Dhurat, & Sukush, 2014).

Platelet Büyüme Faktörü	Kaynağı	Biyolojik Etkisi
<b>PDGF a-b</b>	Platelet, osteoblast, endotelial hücre, makrofaj, monosit, düz kas hücreleri	- Mezenkimal hücre ve osteoblastlar için mitojenik etki, - Fibroblast, glial, düz kas hücrelerinde kemotaksis ve mitogenezis stimülasyonu, - Kollegenaz sekresyonu ve kollogen sentez regülasyonu, - Makrofaj ve nörotrofil kemotaksis stimülasyonu
<b>TGF <math>\alpha</math>-<math>\beta</math></b>	Platelet, kemik ekstraselüler matriksi, kırıkta matriksi, aktif TH1 hücresi, natural killer cells, makrofaj, monosit, nötrofil	- Farklılaşmamış mezenkimal hücre proliferasyon stimülasyonu, - Endotelial, fibroblastik ve osteoblastik mitogenez regülasyonu, - Kollegenaz sekresyonu ve kollogen sentez regülasyonu, - Büyüme faktörlerinin mitojenik etkisinin regülasyonu, - Endotelial kemotaksis ve anjiogenezis stimülasyonu, - Makrofaj ve lenfosit çoğalmasını inhibe eder
<b>VEGF</b>	Platelet, endotelial hücre	- Anjiogenezis ve damar permeabilitesini artırır, - Endotelial hücrelerde mitogenezis stimülasyonu
<b>EGF</b>	Platelet, makrofaj, monosit	- Endotelial kemotaksis ve anjiogenezis stimülasyonu, - Kollegenaz sekresyonunun regülasyonu, - Epitelial ve mezenkimal mitogenezis stimülasyonu
<b>FGF</b>	Platelet, makrofaj, mezenkimal hücre, kondrosit, osteoblast	- Kondrosit ve osteoblast büyümesi ve farklılaşmasını destekler, - Mezenkimal hücreler, kondrositler ve osteoblastlar için mitojenik etki
<b>CTGF</b>	Platelet (kemik iliğindeki ekstraselüler çevreden endositoz ile)	- Anjiogenezis destekler, - Kırıkta rejenerasyonunu sağlar, - Fibrozis, - Platelet adezyonu
<b>IGF-1</b>	Plazma, epitelial hücreler, endotelial hücreler, fibroblastlar, düz kas hücreleri, osteoblastlar, kemik matriksi	- Fibroblastlarda kemotaksis ve protein sentez stimülasyonu, - Osteoblast proliferasyonu ve farklılaşması ile kemik yapımında artma

**PDGF:** Platelet kaynaklı büyüme faktörü, **TGF:** Transforme büyüme faktörü, **VEGF:** Vasküler endotelial büyüme faktörü, **EGF:** Epidermal büyüme faktörü, **FGF:** Fibroblast büyüme faktörü, **CTGF:** Konnektif doku büyüme faktörü, **IGF-1:** İnsülin benzeri büyüme faktörü-1.

Plateletler, aktivasyondan 10 dk sonra proteinleri ve büyüme faktörlerini salmaya başlar. Büyüme faktörlerinin yaklaşık %95'i bir saat içinde salınır (Amable ve ark., 2013; Dhurat, & Sukesh, 2014; Kim ve ark., 2014). PRP ile ilişkili büyüme faktörlerinin ilk aktivasyonundan sonra, plateletler 5-9 günde de ek büyüme faktörlerini sentezlerler ve salarlar (Kim ve ark., 2014).

## 2.10. Kök Hücre

Kök hücreler, özelleşmemiş, bölünebilen, canlı vücudunun ihtiyacına göre diğer doku hücrelerine farklılaşabilen hücrelerdir (Akyuva ve ark., 2018; Jiang ve ark., 2017; Kıvanç ve ark., 2015; Özen, & Gül-Sancak, 2014). “*Yetişkin kök hücre*” (YKH) ve “*embriyonik kök hücre*” (EKH) olmak üzere iki gruba ayrılır (Akyuva ve ark., 2018; Ateş, 2016; Jiang ve ark., 2017; Özen, & Gül Sancak, 2014).

Kök hücreler, bölünme ve farklılaşma özelliklerine göre totipotent, pluripotent ve multipotent olarak gruplandırılır (Akyuva ve ark., 2018; Ateş, 2016; Jiang ve ark., 2017; Özen, & Gül Sancak, 2014). Memeli canlıların başlangıcı olan zigot totipotent özellikte olup, döllenme sonrası 16 blastomerli aşamaya kadar sınırsız farklılaşma yeteneğine sahiptir. Embriyo 16 blastomerli aşamaya geldiğinde, ektoderm, endoderm ve mezoderm olmak üzere üç embriyonik tabakayı oluşturur. Bu hücre kitlesinden köken alan hücreler pluripotent özelliktedir. Embriyonun daha ileri aşamasında veya erişkin organizmada kemik iliği ve yağ dokudan elde edilen kök hücreler ise YKH'lerdir. YKH'ler sınırlı bölünme ve farklılaşma özelliğindedirler. YKH elde edildikleri doku ve organlara farklılaşma eğiliminde olup multipotent kök hücre olarak adlandırılırlar (Akyuva ve ark., 2018; Ateş, 2016; Özen, & Gül Sancak, 2014).

EKH, blastositin iç hücre kitlesinden elde edilen pluripotent hücrelerdir. Yenilenme, çoğalma ve bir çok hücre tipine farklılaşma özellikleri vardır (Akyuva ve ark., 2018; Ateş, 2016; Jiang ve ark., 2017; Özen, & Gül Sancak, 2014). Klinik uygulama sonrası teratomlara ve immün reaksiyona neden olması en önemli dezavantajlarıdır (Akyuva ve ark., 2018; Ateş, 2016; Cui ve ark., 2018; Jiang ve ark., 2017; Özen, & Gül Sancak, 2014). Bu nedenle, EKH'lerin araştırmalarda ve klinik

uygulamalarda kullanımında etik kısıtlamalar mevcuttur (Akyuva ve ark., 2018; Jiang ve ark., 2017).

YKH, hasarlı hücreleri yenileme ve ölen hücrelerin yerine geçme özelliğine sahiptir. Bu hücreler, yetişkinlerde kemik iliği, periferel kan, kan damarı, çizgili kas, diş pulpası, miyokardiyum, karaciğer, göz, sinir ve deri gibi farklılaşmış dokularda bulunan multipotent özellikteki hücrelerdir (Akyuva ve ark., 2018; Jiang ve ark., 2017; Özen, & Gül Sancak, 2014). Nöral kök hücreler, yetişkin beyninde yer alır ve fetüsün sinir sistemini oluşturur (Akyuva ve ark., 2018). Nörodejeneratif hastalıklarda ideal progenitör hücreler olarak düşünülür. Ancak klinik uygulama için yeterli hücre sayısını sağlamak oldukça zordur (Zhang ve ark., 2017).

### **2.10.1. Mezenkimal Kök Hücre (MKH)**

MKH, erişkin kök hücresi tipi olup bağ dokunun ana hücreleridir. Yağ doku, kemik iliği, diş pulpası, amniyon sıvısı, endometriyum, plasenta, göbek kordonu ve göbek kanı gibi birçok dokudan elde edilir (Akyuva ve ark., 2018; Ateş, 2016; Jiang ve ark., 2017; Keilhoff, & Fansa, 2011; Özen, & Gül Sancak, 2014; Zhang ve ark., 2017). Yağ, kıkırdak, kemik, kas ve nöron gibi hücrelere farklılaşabilir (Akyuva ve ark., 2018; Özen, & Gül Sancak, 2014). Bu hücreler, elde edildikleri dokularda sayıca çok az oldukları için kültür ortamında pasajlanarak sayıları çoğaltılır (Özen, & Gül Sancak, 2014). İşlem sırasında bu hücrelerin fenotipik, immünolojik ve biyolojik özelliklerinde birtakım değişiklikler şekillendiğinden dolayı dezavantajları vardır (Özen, & Gül Sancak, 2014; Zhang ve ark., 2017).

Kök hücreler, periferel sinir cerrahisi çalışmalarında yaygın olarak kullanılır (Yarar ve ark., 2015). Kendi kendini yenileme ve değişik hücre tiplerine farklılaşma özellikleri nedeniyle sinir doku rejenerasyonu için aranan hücre kaynağıdır (Jiang ve ark., 2017; Quan, & Bird, 1999; Özen, & Gül-Sancak, 2014; Yarar ve ark., 2015). Adipoz dokudan izole edilen multipotent hücreler fibroblast benzeri morfolojiye sahip olup kolay yapışma ve mezenkimal hücre yapısına farklılaşma özelliğindedirler (Kıvanç ve ark., 2015). Genellikle lokal anestezi altında liposuction metodu ile otolog yağ dokudan erişkin yağ kök hücre olarak elde edilirler (Akyuva ve ark., 2018; Jiang ve ark., 2017; Özen, & Gül Sancak, 2014; Trescot, & Brown, 2015). Yağ

doku kaynaklı pluripotent kök hücrelerin, kemik iliğinden elde edilen kök hücreler ile benzer özelliğe sahip olduğu bildirilir (Akyuva ve ark., 2018; Jiang ve ark., 2017; Kıvanç ve ark., 2015). Kemik iliği, kas ve umbilikal kordta bulunan Wharton jelatini de mezenkimal kök hücreden zengin yapılardır (Akyuva ve ark., 2018; Moattari, Kouchesfehiani, Kaka, Sadraie, & Naghdi, 2018; Özen, & Gül Sancak, 2014).

MKH'nin periferel sinir rejenerasyonunu destekleyici etkisi vardır (Chen ve ark., 2007; Cui ve ark., 2018; Jiang ve ark., 2017; Kıvanç ve ark., 2015; Raisi ve ark., 2014). Son çalışmalarda, rejenerasyonda rol oynayan çok çeşitli trofik molekülleri salgılayabilme özelliklerine sahip oldukları bildirilir (Cui ve ark., 2018; Jiang ve ark., 2017; Raisi ve ark., 2014). Kök hücreler, doku gelişim mekanizmasına aracılık eden, onarma sürecinde rol oynayan parakrin faktörleri salgırlar (Jiang ve ark., 2017; Zhang ve ark., 2017).

Günümüzde kök hücreler nörodejeneratif hastalıklarda, yara iyileşmesinde, muskuler hastalıklarda ve kardiyak yetmezlik gibi pek çok alanda kullanılmaktadır (Akyuva ve ark., 2018; Kıvanç ve ark., 2015). Veteriner hekimlikte MKH ile tedavi çoğunlukla at ve köpeklerde tendo ve ligament yaralanmalarında, eklem hastalıklarında, diş hekimliğinde, doku kayıplı yara ve yanıklarda ve muskuler distrofide uygulamaktadır (Özen, & Gül-Sancak, 2014).

### **2.11. Sinir Rejenerasyonun Takibinde EMG'nin Önemi**

Elektrodiagnostik uygulamalar, sinirdeki patolojik durumun değerlendirilmesi ve etkin tedavinin belirlenmesinde etkilidir (Bergquist, & Hammert, 2013; Görig, & Struppler, 1991). ENG ve EMG, sinir hasarının yerini ve kapsamını belirlemede en çok tercih edilen elektrofizyolojik testlerdir (Wilcox, Gregory, Powell, Quick, & Phillips, 2020). Lezyon lokalizasyonunu belirlemek ve nöretmezis ile iletim bloğunu ayırmak için, sinir hasarından en erken 7-10 gün sonra ENG ve EMG yapılır (Campbell, 2008; Bergquist, & Hammert, 2013; Robinson, 2015; Wilbourn, 2003). Ayrıca, sinir onarımı ve rejenerasyonun desteklenmesi için kullanılan farklı tekniklerin birkaç ay süren takiplerinde, rejenerasyonla ilgili değişiklikleri yakından izlemek amacıyla da ENG ve EMG kullanılır (Korte, Schenk,



Grothe, Tipold, & Haastert-Talini, 2011). EMG, postoperatif erken dönemde reinnervasyonun belirlenmesi amacıyla kullanılabilir (Campbell, 2008).

Elektrodiagnostik ölçümler ile sıçanların ischiadic sinirinde aksonal rejenerasyon gösterilebilir ve bu aksonların miyelinlenme kalitesi de analiz edilebilir (Korte ve ark., 2011). BKAP latansı ve MSİH, miyelinasyon derecesi ile ilişkilidir. BKAP amplitüdü fonksiyonel akson sayısını verirken; motor ileti hızı aksonların miyelinizasyon derecesini yansıtır (Korte ve ark., 2011; Raisi ve ark., 2014). Sinir ileti hızı normalken, amplitüdün düşmesi aksonal rejenerasyonun geciktiğini gösterir (Moy ve ark., 1988).

Tekrarlanan elektrodiagnostik çalışmalar ile distale doğru ilerleyen rejenere aksonların ileti hızları ölçülebilir. İğne EMG ile istemli kas kontraksiyonları belirlenebilir (Grant ve ark., 1999). Sinir ileti hızı, periferel sinirler için nesnel ve güvenilir bir indekstir. Aksiyon potansiyeli, rejenere olan aksonların hedef kasa ulaşması sonucu ölçülür (Raisi ve ark., 2014).

Klinik olarak ekstremiteler kaslarının elektrodiagnostik değerlendirilmesi yaygın olarak yapılır. Özellikle sinir yaralanmasından sonra motor iyileşmeyi değerlendirmek için elektrodiagnostik testlerden faydalanılır. Elektrodiagnostik değerlendirmeler otomutilasyon, ayak kontraktürü ya da hayvan davranışlarından etkilenmez (Alvites ve ark., 2018; Korte ve ark., 2011). Minimal invazif elektrodiagnostik yöntemler sinir rejenerasyonu ve reinnervasyonun periyodik olarak değerlendirilmesine imkan sağlar (Korte ve ark., 2011).

## **2.12. Periferel Sinir Onarım Teknikleri**

Bugüne kadar travmatize olmuş periferel sinirlerin cerrahi onarımında birçok teknik tanımlanmıştır. Sinir onarımında en etkili yöntemin hangisi olduğu hala tartışma konusudur. Sinir onarımında temel amaç, fonksiyonel iyileşmeyi ve hedef organların reinnervasyonunu sağlamak ve sinir segmentlerini doğru şekilde hizalamaktır (Anatolitu ve ark., 2012; Daneyemez ve ark., 2005; Demircan, & Zileli, 2008; Rowshan, Jones, & Gupta, 2004; Sharp, 2003). Yaranın lokal koşulları da uygun ise aseptik sinir kesilerinin primer onarımı daha etkili sonuç verir (Akın, & Beşaltı, 2000; Campbell, 2008; Isaacs, 2010; Leuzzi ve ark., 2014). Rejenerasyon

sırasında aksonların hatalı yönelimi hedef organlarda farklı motor ve duyuşal innervasyonla sonuçlanır (Kubiak, Kung, Brown, Cederna, & Kemp, 2018). Sinir onarımı için aseptik yara, uygun kan akımı, ezik oluşumu, yeterli yumuşak doku kapsamı, iskelet stabilitesi ve minimum gerilim şartları sağlanmalıdır (Palispis, & Gupta, 2017).

Periferel sinir onarımı sırasında hasarlı sinir dokusunun eksplorasyonu ve diseksiyonu önemlidir. Sinir yapılarının detaylı incelenmesi için optik büyütme gerekir (Akın, & Beşaltı, 2000; Daneyemez ve ark., 2005; Demircan, & Zileli, 2008; Junior ve ark., 2004; Sharp, 2003). Gerilme ya da basıya bağılı sinir yaralanmalarında sinir bütünlüğü bozulmamışsa çevre dokulara olan yapışmalar giderilir ve eksternal nörolizis uygulanır (Akın, & Beşaltı, 2000; Campbell, 2008; Demircan, & Zileli, 2008; Isaacs, 2010; Sharp, 2003). Sinir kompresyonunda fasikülleri rahatlatmak için longitudinal olarak epinöryum disseke edilir. Sinirde yeterli rahatlatma sağlanıncaya kadar fibrotik dokular uzaklaştırılır (Demircan, & Zileli, 2008; Isaacs, 2010).

Sinirin iyileşmesi esnasında gerilim olması fibrotik reaksiyon ve iskemiye neden olmaktadır (Demircan, & Zileli, 2008). Debridman sonucu sinir uçları arasında 2-2,5 cm kadar açıklığın kaldığı durumlarda greft kullanımı önerilir (Akın, & Beşaltı, 2000; Anatolitu ve ark., 2012; Demircan, & Zileli, 2008).

## **2.12.1. Primer Sinir Onarımı- Nörorafi**

### **2.12.1.1. Uç-Uca Onarım**

#### **2.12.1.1.1. Epinöral Onarım**

Epinöral dikiş, siniri çevreleyen epinöryumdan yapılır. Mikrocerrahi daha az sinir doku hasarı oluştuğu için en yaygın teknik olarak uygulanır (Akın, & Beşaltı, 2000; Demircan, & Zileli, 2008; Junior ve ark., 2004; Karşıdağ ve ark., 2014; Rowshan ve ark., 2004; Sharp, 2003). Teknik; transekte edilmiş sinirin proksimal ve distal ucunun epinöriumdan dikilerek karşı karşıya getirilmesidir (Şekil 15). Özellikle minimal doku kayıplı sinir yaralanmalarında monofasikülerin onarımının yapılması daha uygundur (Akın, & Beşaltı, 2000; Demircan, & Zileli, 2008; Isaacs, 2010; Sharp, 2003). Bu şekilde, epinöryumda longitudinal kan damarları eşleştirilerek fasiküller düzenli hale getirilir. Distal ve proksimal sinir fragmenti hizalandıktan

sonra ilk iki dikiş 180° arayla sinirin kalınlığına göre seçilen 8/0 ya da 10/0 monofilament naylon dikiş materyali ile uygulanır (Demircan, & Zileli, 2008). İki ek dikiş daha ilk iki dikişe 90° karşılıklı gelecek biçimde yerleştirilir (Akın, & Beşaltı, 2000; Sharp, 2003). İlk iki dikiş düğümlendikten sonra cerrahi hattı sabitlemek için bu dikişlerin ipleri uzun bırakılır. Böylece alet kullanmadan sinire cerrahi manipülasyon yapılabilir. Bu iplerin uçları, altta kalan sinir bölümüne dikiş atabilmek için yapılacak rotasyonda da kullanılır. Epinöryum dışındaki sinir kısımları pens ile tutulmaz. Sinir uçlarının koapitasyonu için olabildiğince az sayıda dikiş kullanılmalıdır (Akın ve Beşaltı, 2000; Demircan ve Zileli, 2008; Isaacs, 2010; Rowshan ve ark., 2004; Sharp, 2003). Epinöral nörorafide çoğunlukla 4-5 dikiş yeterlidir (Sharp, 2003). Yarayı kapatmadan önce uzun bırakılan ipler kısaltılır, hemostaz sağlanır ve kan pıhtıları bölgeden uzaklaştırılır (Demircan ve Zileli, 2008; Sharp, 2003).

#### **2.12.1.1.2. Perinöral (Fasiküler) Onarım**

Kesik sinir uçlarındaki fasikül grupları ayrıldıktan sonra fasiküllerin etrafını çevreleyen perinöryumun basit ayrı dikişlerle dikilmesi işlemidir (Şekil 15). Genellikle birkaç ayrı sinir fasikülü içeren travmalarda bu teknik ile tam fasiküler karşı karşıya gelme sağlanır (Isaacs, 2010; Junior ve ark., 2004; Karşıdağ ve ark., 2014; Rowshan ve ark., 2004). Ayrıca, motor ve duysal liflerin ayırt edilebilir olduğu durumlarda, özellikle ulnar ve median sinirin akut ya da kronik lezyonlarında bu fasiküler onarım uygulanır (Demircan ve Zileli, 2008; Rowshan ve ark., 2004). Epinöryum, uygun mikrocerrahi aletler ile sinir çapının bir ya da iki katı büyüklükte eşit uzaklıkta olacak biçimde disseke edilir. Fasiküller her segmentten ayrılır ve çok dikkatli biçimde disseke edilerek dikiş için uygun konuma getirilir (Rowshan ve ark., 2004). Ancak bu onarım, çok sayıda dikiş uygulamayı gerektirdiği için nöral travma oluşturma gibi bir dezavantajı vardır (Isaacs, 2010).

#### **2.12.1.1.3. İnterfasiküler Onarım**

Bu onarım, küçük fasikül gruplarının ya da büyük bir fasikülün hasarlandığı durumlarda fasikülün koapitasyonunda kullanılır. Ancak aynı fasikül uçlarında çok

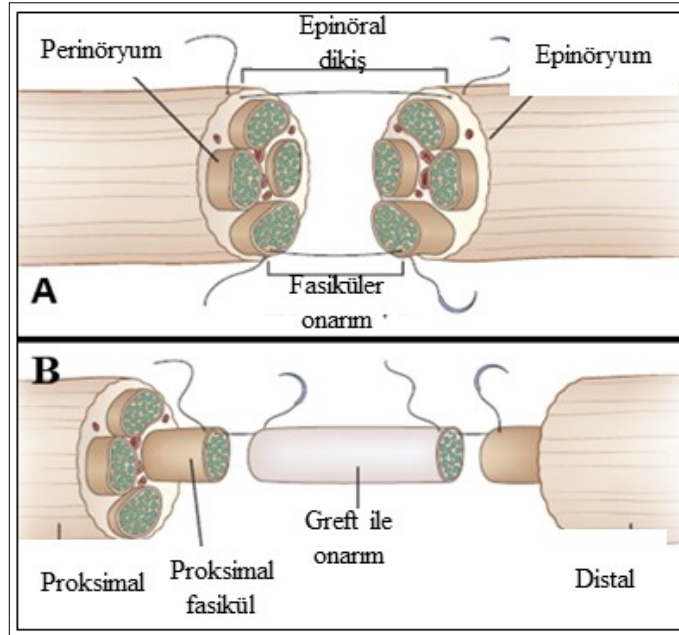
sayıda intranöral dikiş olması fibröz doku reaksiyonuna yol açabileceği için bu onarım dezavantajlıdır (Akın, & Beşaltı, 2000; Rowshan ve ark., 2004).

### 2.12.1.2. Uç-Yan Sinir Onarımı

Proksimal sinir segmentinin, motor akson sağlayan başka bir sinirin lateraline dikildiği onarım tekniğidir (Lykissas, 2011; Yu ve ark., 2017). Çoğunlukla proksimal segmentte laserasyon ya da yırtılma şekillenen sinir yaralanmalarında kullanılır (Lykissas, 2011). Donör sinir hasarı ve kas denervasyonları bu onarımın en önemli dezavantajıdır (Karşıdağ ve ark., 2014; Liu ve ark., 2014). Ayrıca, motor-duyu spesifikliği tam olarak bilinmemektedir (Yu ve ark., 2017).

### 2.12.2. Greft ile Onarım

Proksimal ve distal sinir segmentleri arasındaki geniş boşlukların onarımında greft ile onarım tercih edilir (Şekil 15) (Bozkurt, Kapı, & Külahçı, 2009; Cui ve ark., 2018; Jiang ve ark., 2017; Karşıdağ ve ark., 2014; Raisi ve ark., 2014). Ayrıca, sinir uçlarının retraksiyonuyla oluşan defektlerde ve sinir segmentleri arasında skatriks ya da nöroma görülen olgularda kullanılır (Sabongi ve ark., 2014; Sharp, 2003; Wang ve ark., 2005).



**Şekil 15.** Cerrahi sinir onarımında kullanılan temel teknikler. **A:** Epinöral ve Fasiküler onarım, **B:** Greft ile onarım (Platt, & da Costa, 2012).

### 2.12.2.1. Otojen Sinir Greftleri

Travmatize olmuş sinirlerde geniş doku kayıplarının cerrahi onarımında, gerilimsiz koaptasyon amacıyla otojen sinir greftleri kullanılır. Ototogreftlerin donör sahada innervasyon bozuklukları, nöroma oluşumu, skar doku gelişimi ve cerrahi onarım süresinin uzaması gibi dezavantajları vardır (Kalbermatten ve ark., 2009; Karşıdağ ve ark., 2014; Lichtenfels ve ark., 2013; Zhu ve ark., 2015). Greft olarak; median ve lateral antebrachialis cutaneous, femorolateral, safeneus, interosseus, median brachial cutaneous, superficial radial, servikal plexus'un cutaneous siniri ve interkostal sinirler kullanılır (Demircan, & Zileli, 2008). Veteriner hekimlikte ise caudal cutaneous ve sural sinir tercih edilir (Akın, & Beşaltı, 2000; Sharp, 2003).

Sinir greftleri perinöral ya da epinöral nörorafi teknikleri kullanılarak hasarlı bölgeye yerleştirilir (Demircan ve Zileli, 2008). Cerrahi ekspozisyon, debridement ve fasiküllerin bireysel izolasyonu sonrasında donör sinirin boyutlarını belirlemek için sinir uçları arasındaki boşluk değerlendirilir. Donör sinir alındıktan sonra nemli sponge ile korunmalıdır (Ryu ve ark., 2011; Sharp, 2003). Cerrahi onarımda kullanılacak sinir greftinin boyutu boşluktan %10-20 daha büyük olmalıdır (Isaacs, 2010; Lee ve Wolfe, 2000; Ryu ve ark., 2011). Bu uzunluk tensiyonu önler ve avasküler periyod boyunca greftin daralmasına olanak sağlar (Ryu ve ark., 2011; Sharp, 2003). Birinci basamakta greft, sinir segmentleri arasına serilir ve proksimal segmentteki fasiküller perinöral teknik ile dikilir. 10-0 monofilament naylon dikiş materyali ile iki dikiş aralarında 180° olacak biçimde uygulanır. Greftin distal ucu serbest bırakılır. Diğer greft donör sahadan alınır ve proksimal segmentteki fasiküller dikilir. Bu prosedür proksimal segmentteki tüm fasiküllerde nörorafi tamamlanıncaya kadar devam eder. Distal segmentteki nörorafi işlemi de her greftin uygun proksimal ve distal fasiküllerle eşleşmesini sağlayacak biçimde tek tek gerçekleştirilir. Hatlar üzerinde tensiyon olmaması önemlidir. İç taraftaki greftlerin sıkıca dikilmesi revaskülarizasyonu geciktirir. Kullanılan greftlerin fonksiyonu 6-12 ay süreyle devam eder (Slatter, 2003).

### **2.12.2.2. Allogreftler**

İmmüsupresyon ve doku mühendisliği tekniklerinin ilerlemesi ile otogreftlere alternatif olarak allogreftler kullanılmaktadır (Demircan, & Zileli, 2008; Karşıdağ ve ark., 2014). Allogreft ile sinir onarımında, sinir rejenerasyonu için gerekli doku kanalı oluşuncaya kadar immüsupresyon yapılır. Ancak immüsupresyonun sistemik yan etkilerinin yanı sıra rejenerasyonu geciktirici etkisi de vardır (Demircan ve Zileli, 2008).

### **2.12.3. Fibrin Glue (FG) ile Onarım**

Sinir yaralanmalarında dikiş ile onarım tekniğine en önemli alternatif fibrin glue ile koapitasyon tekniğidir. Bu teknik, dikiş materyalinin neden olduğu bağ doku reaksiyonunun önüne geçmek için geliştirilmiştir (Attar ve ark., 2012; Chow, Miears, Cox, & MacKay, 2021; Isaacs, 2010; Junior ve ark., 2004; Koulaxouzidis ve ark., 2015; Silva ve ark., 2010; Tse, & Ko, 2012). Fibrinojenin stabil bir ürün haline gelmesiyle, özellikle brachial plexus yaralanmalarında cerrahi onarımda fibrin glue kullanılmaktadır (Povlsen, 1994; Tse, & Ko, 2012). FG; genel cerrahi, maksillofasial, kardiyotorasik, oftalmoloji ve nöroşirürji gibi farklı cerrahi alanlarda da uygulanır (Felix, Lopes, Marques, & Martinez, 2013; Knox ve ark., 2013). Bu onarım ile operasyon süresi oldukça kısalmıştır (Gibble, & Ness, 1990; Knox ve ark., 2013; Tse, & Ko, 2012; Whitlock ve ark., 2010). Ancak düşük gerilim kuvvetinin olması tek başına kullanımını kısıtlamaktadır (Maragh ve ark., 1990; Tse, & Ko, 2012). Fibrin glue'nun sınırlı ya da kontrolsüz salınımı ve hatalı uygulamalara bağlı komplikasyonlarının olduğu bildirilmektedir. FG'nun farklı prosedürlerde hazırlanması elde edilen sonuçların da birbirinden farklı olmasına yol açmaktadır (Pertici, Laurin, Margueste, & Decherchi, 2014).

FG; fibrinojen, fibronektin, faktör XIII, plazminojen ve trombin gibi maddeleri içerir (Attar ve ark., 2012; Chunzheng ve ark., 2008; Felix ve ark., 2013; Gibble, & Ness, 1990; Isaacs, 2010; Tse, & Ko, 2012). Fibrinojenin temel reaksiyonu fibrine dönüşmesidir. Fibrinojen plazmada çözünür ve aktive edici faktör X ve Ca<sup>+</sup> iyonlarının etkisiyle yanıt olarak dolaşımdaki protrombinden oluşan trombin ile dönüşümü katalize eder (Chunzheng ve ark., 2008; Gibble, & Ness,

1990; Junior ve ark., 2004). FG, fibrinojen ile trombinin temas etmesiyle oluşur (Junior et al., 2004).

FG'nin sinir onarımındaki etkinliği halen daha tartışılmaya devam etmektedir. Birçok deneysel ve klinik çalışmalar FG'nin dayanıklılık ve rejenerasyon yönünden azalma olmadan işlev yaptığını göstermektedir (Attar ve ark., 2012; Isaacs, 2010; Junior ve ark., 2004; Karşıdağ ve ark., 2014; Tse, & Ko, 2012).

#### **2.12.4. Tübülasyon Yöntemi**

Tübülasyon, aksonal rejenerasyonu yönlendirmek, skar doku istilasını engellemek ve nöroma oluşumunu önlemek amacıyla sinirin proksimal ve distal segmentleri arasındaki boşluğa nöral olmayan dokularla tüp oluşturmayı esas alan bir yöntemdir (Felix ve ark., 2013; Fowler, Lavasani, Huard, & Goitz, 2015; Isaacs, 2010). Proksimal ve distal sinir segmentleri arasında köprü görevi gören biyo-çözünabilir tüpler, aksonlar hedef organa ulaşmaya kadar rejenerasyonu desteklemek amacıyla kullanılır (Bozkurt ve ark., 2009; Felix ve ark., 2013; Fowler ve ark., 2015). Tübülasyon yönteminde sinir defekteri arasında köprü oluşturmak amacıyla, ven greftleri, amniyon tüpleri, poliglikolik ve silikon tüpler gibi alloplastik tüpler ve doku mühendisliği ürünü olan matriks, çatı ve sitokin içeren ürünler kullanılmaktadır (Bastami ve ark., 2017; Fowler ve ark., 2015).

#### **2.13. Postoperatif Bakım**

Periferik sinir yaralanması sonrası düzenli fizik tedavi oldukça önemlidir. Dikiş ile onarım sonrası yapılacak egzersizlerde dikkatli olunmalı onarılan sinirin minimal gerilimi sağlanmalıdır. Erken ve aşırı hareket sinirin tekrar hasarlanmasına yol açabilir. Sinir onarımı sonrası nörolojik ve EMG muayeneleri postoperatif 2. hafta, 6. hafta, 3. ay, 6. ay ve 1. yılda yapılması önerilir (Grant ve ark., 1999).

#### **2.14. Fonksiyonel Testler**

Deneysel çalışmalarda, periferik sinir yaralanmalarının modellenmesinde çoğunlukla sıçan nervus ischiadicus'u kullanılır (Bridge ve ark., 1994; Ganguly ve ark., 2017; Korte ve ark., 2011; Menorca ve ark., 2013). Sinir rejenerasyonun

değerlendirilmesinde ayakizi analizi, elektrodyagnostik ölçümler, histomorfometri ve duyu testleri gibi birçok teknik yer alır (Alvites ve ark., 2018; Korte ve ark., 2011; Monte-Raso, Barbieri, Mazzer, Yamasita, & Barbieri, 2008). Ancak bu teknikler fonksiyonel iyileşmeyi tam olarak yansıtmadığı için “*Sciatic Fonksiyon İndeksi*” (SFİ) geliştirilmiştir (Ganguly ve ark., 2017; Monte-Raso ve ark., 2008; Varejao, Melo-Pinto, Meek, Filipe, & Bulas-Cruz, 2004; Zhu ve ark., 2015).

Ayakizi analizi motor iyileşmenin değerlendirilmesinde kullanılan fonksiyonel bir testtir (Alvites ve ark., 2018; Bridge ve ark., 1994; Korte ve ark., 2011; Monte-Raso ve ark., 2008; Zhu ve ark., 2015). SFİ ve statik siyatik indeksin hesaplanmasında, ayak izi ya da ayak duruş işaretleri kullanılır. Motorik fonksiyon kaybını ve rejenerasyon derecesini yansıtır (Alvites ve ark., 2018; Chen ve ark., 2007; Korte ve ark., 2011; Monte-Raso ve ark., 2008). SFİ ölçümlerinde, PL (Print length; topuktan parmak ucuna kadar olan mesafe); TS (Toe spread; 1. ve 5. parmaklar arasındaki mesafe), ITS (Intermediary toe spread; 2. ve 4. parmaklar arasındaki mesafe) kullanılır (Korte ve ark., 2011). Nervus ischiadicus lezyonlarında; PL artar, TS ve ITS azalır. PL, musculus gastrocnemius aktivasyonu ve nervus tibialis fonksiyonu ile ilişkilidir, TS ve ITS ise ayağın ekstansör ve iç kasının innervasyonunu yansıtır (Varejao ve ark., 2004). SFİ, sinir fonksiyon bozukluğunun negatif bir göstergesi olup, 0 ile -100 arasında değer alır. Buna göre, 0 normal işlevi, -100 ise tam işlev bozukluğunu yansıtır (Ganguly ve ark., 2017; Raisi ve ark., 2014; Zhu ve ark., 2015). SFİ sinir lifi yoğunluğu ile doğrudan ilişkili olup fonksiyonel eksikliği değerlendirmek için güvenilir bir yöntemdir (Ganguly ve ark., 2017).

Geç dönem lokomotor fonksiyonun değerlendirilmesinde sıçan yürüme analizinin bilgisayarlı sistemler ile daha hassas olarak yapılabilmektedir (Alvites ve ark., 2018; Korte ve ark., 2011). Ancak bu teknikler, rejenerasyonun geç evrelerinde daha etkindir. Alt ekstremite kaslarında reinnervasyonun değerlendirilmesinde kullanılamaz (Korte ve ark., 2011).

Nervus ischiadicus’un duysal fonksiyonunu değerlendirmek amacıyla ısıtma plakası, iğne ile geri çekme refleksinin uyarılması elektriksel ve mekanik stimülasyon yaygın olarak kullanılan yöntemlerdir (Alvites ve ark., 2018). Nosisepsiyonu değerlendirmek amacıyla, sıçanın parmakları sıkıştırılarak geri çekme



refleksi uyarılır. Sıçanın ayağını çekmesi ve vokalizasyonu iyileşmenin göstergesidir. (Korte ve ark., 2011). Yaygın olarak uygulanan bir başka test, kutanöz stimülasyonla indüklenen von Frey testidir. Bu test, von Frey filamanları ile sıçanın arka ekstremitésinin plantar yüzeyine mekanik kuvvet uygulanarak yapılır (Alvites ve ark., 2018).

Rejenerasyon sürecinin in vivo belirlenmesinde görüntüleme teknikleride oldukça önemlidir. Son yıllarda özellikle ultrasonografi, yaralanma sonrası sinir bütünlüğünün, sinir segmentleri arasındaki genişliğin ve nöroma oluşumunun belirlenmesinde kullanılmaktadır (Alvites ve ark., 2018). MRG, periferal sinir yaralanmasının derecesini değerlendirmek için iyi bir alternatiftir. T2 ağırlıklı görüntüleme periferal sinir anatomisinin ayrıntılı olarak gösterilmesine ve değerlendirilmesine olanak sağlar. Ancak, maliyetli olması ve özel ekipman gerektirmesi nedeniyle kullanımı sınırlı kalmaktadır (Alvites ve ark., 2018; Bendszus ve ark., 2004).

### 3. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma için Bursa Uludağ Üniversitesi, Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu'ndan onay alınmıştır (Karar no: 2017-03/04) (Ek 1).

Çalışmanın materyalini sağlıklı (lokal ya da sistemik hastalığı olmayan) yaklaşık 300 gr ağırlığında, 56 adet (n=56) erişkin Wistar Albino ırkı sıçan oluşturdu. Sıçanlar herhangi bir cinsiyet ayrımı gözetilmeden çalışmaya dahil edildi. Bu sıçanların sadece sağ nervus ischiadicus'larında total sinir kesisi oluşturuldu. Çalışma, epinöral dikiş grubu (GRI) (n=21) ve doku yapıştırıcısı (Fibrin glue: FG) grubu (GRII) (n=21) olmak üzere iki grup altında planlandı. Ayrıca PRP ve MKH elde etmek için toplam 14 sıçandan (n=14) yararlanıldı. GRI ve GRII grupları 3 alt gruptan oluştu. Tüm bu gruplardaki sıçanların seçimi rastgele olarak gerçekleştirildi. GRI'in ilk alt grubunda (GRI-D) (n=7) sadece epinöral dikiş ile mikrocerrahi sinir anastomozu (MCSA), ikinci alt grubunda (GRI-DP) (n=7) MCSA sonrası bölgeye lokal PRP ve üçüncü alt grubunda da (GRI-DM) (n=7) MCSA sonrası bölgeye lokal MKH uygulandı. GRII'nin ilk alt grubunda (GRII-F) (n=7) FG ile sinir anastomozu yapıldı. İkinci alt grupta (GRII-FP) (n=7) FG ile anastomoz sonrası bölgeye lokal olarak PRP ve üçüncü alt grupta da (GRII-FM) (n=7) anastomoz bölgesine lokal olarak MKH uygulandı (Tablo 7).

Tüm gruplardaki sıçanlara, preoperatif ve postoperatif 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 ve 8. haftalarda nörolojik muayene (Pinch testi), yürüyüş analizi ve EMG muayeneleri yapıldı. Tüm sıçanlar, postoperatif 8. haftada muayeneler sonrası dekapitasyon yöntemiyle sakrifiye edildi ve histopatolojik inceleme için nervus ischiadicus'tan numuneler alındı.

**Tablo 7.** Çalışma gruplarının dağılımı.

Gruplar	Alt gruplar	n sayısı	Cerrahi İşlem
GRI (Epinöral Dikiş Grubu)	GRI-D	7	Dikiş
	GRI-DP	7	Dikiş+PRP
	GRI-DM	7	Dikiş+MKH
GRII (FG Grubu)	GRII-F	7	FG
	GRII-FP	7	FG+PRP
	GRII-FM	7	FG+MKH

### 3.1. Preoperatif Değerlendirme

Gruplara ait tüm sıçanlar bireysel kafeslere yerleştirildi ve sıçanların preoperatif olarak vital parametreleri (pulsasyon, respirasyon, vücut sıcaklığı, kapillar dolum süresi ve mukozal membran rengi) alındı.

#### 3.1.1. Nörolojik Muayene

Sıçanların arka ekstremitelerinde bilateral olarak postür, yürüyüş ve ağrı duyu muayeneleri yapıldı. Nörolojik muayenede; hemostatik pens ile 3. 4. ve 5. parmaklardan yapılan sıkıştırma (Pinch Testi) ekstremitelerin duyu fonksiyonu değerlendirildi (Şekil 16). Sıçanların ekstremitelerini geri çekmeleri pozitif yanıt olarak öngörüldü (deLahunta, & Glass, 2009). Pinch testi skorlaması; (0) yanıt yok, (1) değişken yanıt, ve (2) normal geri çekme yanıtı olarak daha önce tanımlandığı gibi değerlendirildi (Lago, & Navarro, 2006).

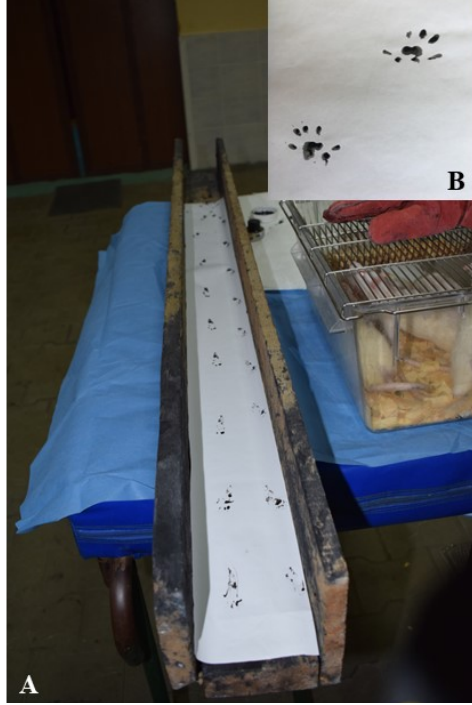


Şekil 16. Sıçanlarda duyu fonksiyonunun değerlendirilmesi amacıyla yapılan Pinch Testi.

#### 3.1.2. Yürüyüş Analizi

Her bir sıçanın arka ayakları siyah çini mürekkebine batırıldıktan sonra yürüyüş parkuruna alındı ve ayak izlerinin çıkması sağlandı. Analiz için 9 cm eninde, 110 cm uzunluğunda ve 12 cm yüksekliğinde yürüyüş parkuru kullanıldı ve parkurun zeminine beyaz faks kağıdı serildi (Şekil 17). Faks kağıdı üzerinde bulunan ayak izlerinden en belirgin olanı seçilerek Tablo 8'de gösterilen formül ile her bir sıçana ait SFİ değeri daha önce tanımlandığı şekilde hesaplandı (Bain, Mackinnon, & Hunter, 1988). Üçüncü parmak ve topuk arasındaki mesafe (PL), birinci ve beşinci

parmaklar arasındaki mesafe (TS) ve ikinci ve dördüncü parmaklar arasındaki mesafe (IT) sağ (deneysel) ve sol (normal) ayak için milimetrik olarak cetvel ile ölçüldü (Şekil 18).

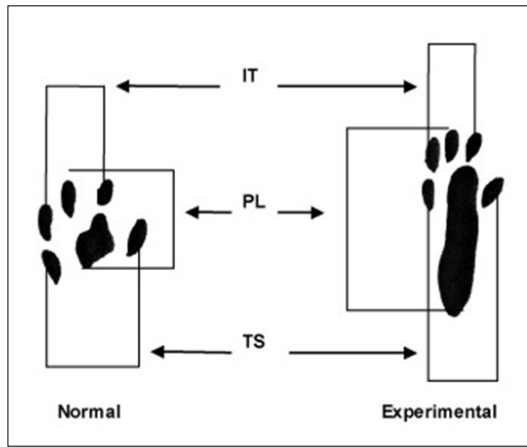


**Şekil 17.** Yürüyüş analizi için hazırlanan, zeminine faks kağıdı serilmiş yürüme parkuru (A) ve ayak izinin kaydedildiği yürüyüş test sonucu (B).

**Tablo 8.** Sciatic Fonksiyonel İndeks (SFİ) formülasyonu (Bain ve ark., 1988).

$$SFİ = -38.3 \times (EPL-NPL) / NPL + 109.5 \times (ETS-NTS) / NTS + 13.3 \times (EIT-NIT) / NIT - 8.8$$

**EPL:** Deneysel üçüncü parmak-topuk, **ETS:** Deneysel birinci-beşinci parmak, **EIT:** Deneysel ikinci-dördüncü parmak arasındaki mesafe, **NPL:** Normal üçüncü parmak-topuk, **NTS:** Normal birinci-beşinci parmak, **NIT:** Normal ikinci-dördüncü parmak arasındaki mesafe.



**Şekil 18.** Yürüyüş testi sonucu kaydedilen ayak izlerinde SFİ parametrelerinin ölçülmesi (Monte-Raso ve ark., 2008). **PL:** Üçüncü parmak-topuk, **TS:** Birinci-beşinci parmak, **IT:** İkinci-dördüncü parmak arasındaki mesafe.

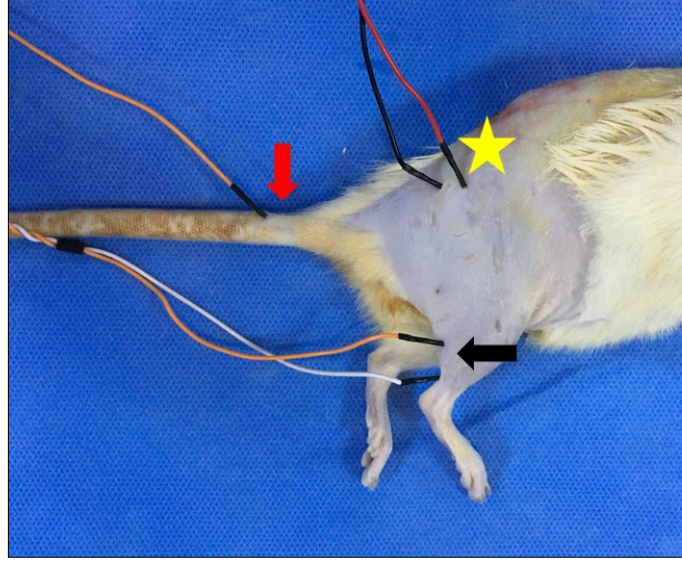
### 3.1.3. Elektromiyografik (EMG) Muayene

Tüm sıçanlar izofloran ile genel anesteziye alındıktan sonra nörofizyolojik olarak değerlendirildi. Sıçanların elektrofizyolojik muayeneleri Bursa Uludağ Üniversitesi, Veteriner Fakültesi, Cerrahi Anabilim Dalı'nda yapıldı. Bu amaçla EMG cihazı (Medtronic® Dantec™ Keypoint 4 Bourgogne, France) kullanılarak sinir ileti hızı çalışmaları ve İğne EMG muayeneleri gerçekleştirildi (Şekil 19).



Şekil 19. Sinir iletim hız çalışmaları ile İğne EMG muayenelerinin gerçekleştirildiği cihaz.

Ölçümlerde hatayı önlemek için sıçanların vücut sıcaklıklarını sabit tutmak amacıyla muayenenin yapılacağı masa oda sıcaklığında (23 °C) ısıtıldı. Sinir ileti çalışmasında uyarı, kayıt ve toprak elektrodlar kullanıldı. Nervus ischiadicus'a uyarılar (10 mA) iğne elektrotlarla proksimalde acetabulumdan, distalde ise genu eklemi arkasından supramaksimal olarak verildi. Kayıt elektrodunun aktif kısmı musculus gastrocnemius'un ortasına, referans kısmı ise aynı kasın tendo bölgesine yerleştirildi ve BKAP kaydedildi. Toprak elektrod ise artefaktları önlemek için sıçanların kuyruğuna yerleştirildi (Şekil 20). Distal latans, amplitüd ve ileti hızı referans değerleri non-invazif olarak belirlendi.



**Şekil 20.** EMG muayenesi; iletinin monopolar iğne elektrotlarla musculus gastrocnemius'tan kaydedilmesi. **Yıldız:** Stimülasyon noktası, **Siyah ok:** Kayıt yeri, **Kırmızı ok:** Topraklama.

İğne EMG muayenesinde, konsantrik iğne elektrot (50x0,45 mm (2"x26G)) musculus tibialis cranialis (Şekil 21A) ve musculus gastrocnemius (Şekil 21B) kaslarının üç ayrı bölgesine batırıldı. Giriş aktivitesi, spontan kas aktivitesi (0,2 mV/D ve 10 ms/D) ve MÜP (50µV/D ve 10 ms/D) kaydedilerek referans değerler belirlendi. İğne EMG muayenesi; (0) spontan kas aktivitesi yok, (+1) tek alanda FİP/PKD, (+2) birden fazla alanda FİP/PKD, (+3) bol spontan aktivite ve (+4) ekranı dolduracak kadar belirgin FİP/PKD olarak skorlandırıldı (Leis, & Schenk, 2013).

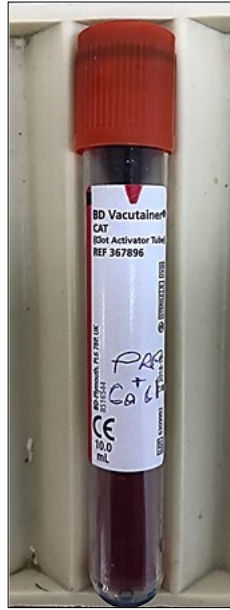


**Şekil 21.** İğne EMG muayenesinde, konsantrik iğne elektrot aracılığıyla musculus tibialis cranialis (A) ve musculus gastrocnemius (B) kaslarının spontan aktivitesinin değerlendirilmesi.



### 3.1.4. Platelet-Rich Plasma (PRP) Hazırlama İşlemi

PRP hazırlama aşamaları Bursa Uludağ Üniversitesi, Veteriner Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı Merkez Laboratuvarı'nda yapıldı. PRP hazırlamak için kan alınacak sıçanlara inhalasyon anestezisi altında intrakardiyak punksiyon yapıldı. Kanlar %10 sodyum sitratlı 5 ml'lik steril tüpe aktarıldı. PRP hazırlama işlemi, Messora ve ark. (2011)'nin kullandığı yöntemle göre gerçekleştirildi. Kanlar ilk olarak 160 G, 20 dk. ve 22°C çevre şartlarında santrifüj edildi. Santrifüj sonrası kan serumunun saman sarısı renkli bulanık kısmı ile kırmızı kan hücrelerinin oluşturduğu kısım gözlemlendi. Bu iki kısmı ayıran çizginin 1,4 mm altındaki bir nokta işaretlenerek, bu noktanın üzerindeki tüm içerik mikropipet yardımıyla alındı. Diğer kalan miktar vakumlu steril tüpe aktarıldı. Alınan örnek 15 dk. süresince 400 G devirde santrifüj edildi. Bu işlem sonucu tüpün üst kısmında PPP ve alt kısmında PRP'den oluşan iki komponent oluştu. PRP (yaklaşık 0,35 ml) mikropipet yardımıyla steril dappen kaplara aktarıldı. Daha sonra her 1 ml'lik PRP için 0,05 ml %10 CaCl<sub>2</sub> solüsyonu ile aktivasyon işlemi yapıldı (Şekil 22).



Şekil 22. Çalışmada kullanılan PRP'nin, hazırlanması sonrasındaki görünümü.

Elde edilen PRP'nin saflığı ve hücresel kontaminasyondan (eritrosit ve lökosit) uzak olduğu PRP'den hazırlanan preparatın Diff-Quik boyanması ile mikroskopta konfirme edildi. Ayrıca platelet zenginliği de Thoma lamında sayılarak belirlendi.

### 3.1.5. Mezenkimal Kök Hücre (MKH) Hazırlama İşlemi

MKH, Bursa Uludağ Üniversitesi, Veteriner Fakültesi, Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı Laboratuvarı'nda hazırlandı.

MKH elde edilmesi için sıçanların inguinal bölgelerinin antisepsisi sağlandıktan sonra lokal anestazi altında derialtı yağ dokusu alındı. MKH'nin hazırlanmasında Çerçi, & Erdost (2021)'un kullandığı yöntem referans alındı ve aşağıda açıklanan prosedürler uygulandı (Şekil 23).



Şekil 23. Çalışma için hazırlanmış insülin enjektörü içerisindeki MKH'nin görünümü.

- *Yağ doku;* buz üzerindeki Hanks' balanced salt solüsyonu (HBSS) (%1 penisillin-streptomycin) içerisine yağ doku alındı ve doku parçacıkları 2. petriye yıkanarak aktarıldı.
- *Eksplant kök hücre kültürü;* yağ doku parçaları, içerisinde Dulbecco's modified eagle's medium (DMEM) ya da minimum essential medium (MEM) (%10 fetal bovine serum (FBS), %0,1 penisillin-streptomycin, %0,1 amfoterisin) olan petri içerisine aktarılarak, mekanik olarak parçalandı. Hacmi 100 mm olan boş petri içerisine doku parçacıklarının tutunabileceği alanlar çizilerek dokular bu alanların üzerine yerleştirildi. Dokuların üzerine damlalar halinde DMEM ya da MEM ilave edildi. Tutunan ve çoğalmaya başlayan dokuların üzerine, petriyi kaplayacak kadar besiyeri ilave edilerek çoğalmaya bırakıldı. Yeterince çoğalan hücreler, tripsin etilendiamin tetraasetik asit (EDTA) ile kaldırılarak T25 flasklara ekildi ve %5 CO inkübatördeki medium içerisine konularak besi yeri 3 günde bir değiştirildi.
- *Hücrelerin pasajlanması;* flasklara tutunan ve çoğalan hücreler, %100 konfluense ulaşıncaya, tripsin EDTA ile 3 dk. muamele edilip flask yüzeyinden kalkmaları sağlandı. Besi yeri içerisinde 1/3 oranında dilüe edilen hücreler, tekrar T75 flasklara ekildi. Hücrelerin çoğalmaları takip edilerek pasaj yapıldı.



- *Hücre sayımı*; her cerrahi girişimde aynı sayıda kullanabilmek için farklılaşan hücrelerin sayımı gerçekleştirildi. Tripsin EDTA ile flask yüzeyinden kaldırılan kök hücreler, besiyeri ile dilüe edilip, Tripan blue ile 1:1 oranında muamele edildi ve thoma lamı üzerinde sayıldı. Thoma lamının tüm sayma alanındaki hücre sayısı belirlendi ve 10.000 çalışma faktörüyle çarpılarak, 1 ml'deki hücre sayısı bulundu. DMEM içeriğinde 100 µl'de 10<sup>6</sup> hücre sayıldı.

### **3.2. Anestezi**

Sıçanlara preanestezik ve indüksiyon olarak sırasıyla xylazine HCl (Alfazyne<sup>®</sup>, Egevet, Türkiye) (9 mg/kg im) ve ketamine HCl (Alfamine<sup>®</sup>, Egevet, Türkiye) (50 mg/kg im) enjekte edildi. Genel anestezi ve idame için %2-4 derişimde izofloran (Forane<sup>®</sup>, Abbott, Türkiye) %100 oksijen eşliğinde maske ile uygulandı. Operasyon sırasında monitörizasyon amacıyla sıçanların vital parametreleri (pulzasyon, respirasyon, vücut sıcaklığı, mukoz membran rengi, kapillar dolun süresi ve SpO<sub>2</sub>) kontrol edildi.

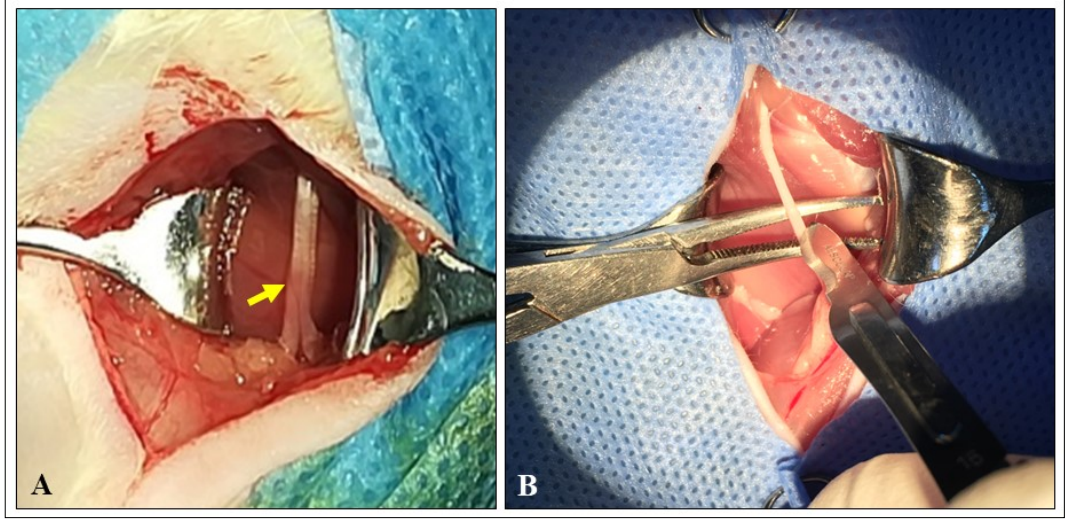
### **3.3. Cerrahi İşlemler**

Çalışmada yer alan cerrahi işlemler Bursa Uludağ Üniversitesi Veteriner Fakültesi Cerrahi Anabilim Dalı'nda gerçekleştirildi.

Sıçanların sağ arka ekstremiteleri articulatio coxae'dan articulatio genu'ya kadar genişçe tıraş edildi. Sıçanlar sol lateral pozisyonda operasyon masasına alındı. Operasyon bölgesi olan sağ regio femoralis'in caudolateral kısmının antiseptisi sağlanarak bölge steril serviyet ile sınırlandırıldı.

#### **3.3.1. Sinir Kesisinin Oluşturulması ve Sinir Anastomozu**

Tüm gruplardaki sıçanlara trochanter major'den başlayan ve popliteal bölgede sonlanan longitudinal bir deri enzisyonu yapıldı. Derialtı bağdokusu, musculus semitendinosus ve semimembranosus'lar disseke edilerek nervus ischiadicus açığa çıkarıldı (Şekil 24A). Sinirin distal bifurkasyon noktasının yaklaşık 1 cm proksimal kısmından bistüri ile transversal yönde total sinir kesisi oluşturuldu (Şekil 24B).

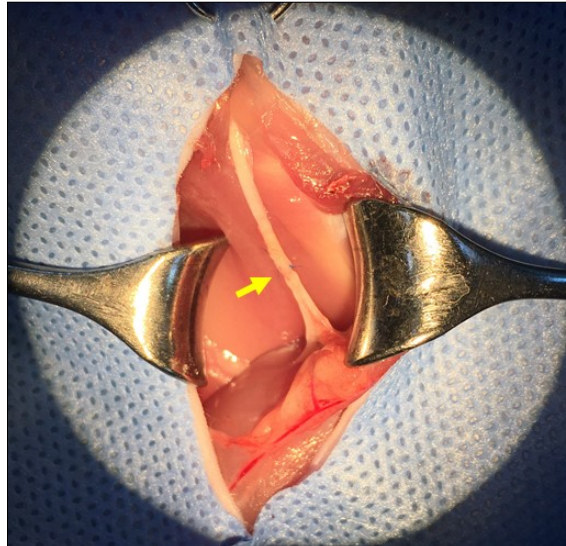


**Şekil 24.** A: Diseksiyon sonrası nervus ischiadicus'un (sarı ok) görünümü. B: Nervus ischiadicus üzerinde bistüri ile transversal yönde total sinir kesisi oluşturulması.

Gruplarda exoskop (Vitom<sup>®</sup> 25, Karl Storz, ABD) yardımıyla proksimal ve distal sinir segmentleri anatomik situsuna uygun olarak karşı karşıya getirildi ve mikrocerrahi yöntem ile sinir anastomozu gerçekleştirildi.

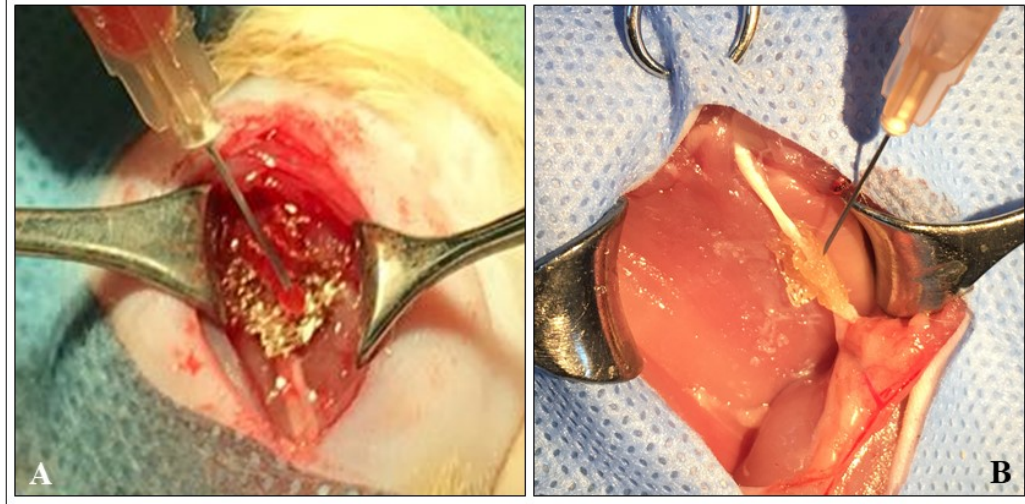
GRI'in alt gruplarında;

- GRI-D'de nervus ischiadicus epinöral dikiş tekniği ile onarıldı (Demircan, & Zileli, 2008). Sinir uçları karşı karşıya getirildikten sonra aralarında 180°'lik açı olacak şekilde, 8/0 nonabsorbe dikiş materyali (Prolene, Ethicon<sup>®</sup>, ABD) kullanılarak iki dikiş uygulandı (Şekil 25).



**Şekil 25.** Nervus ischiadicus'un 8/0 nonabsorbe dikiş materyali ile yapılmış olan epinöral dikiş tekniği (sarı ok) ile onarımının görünümü.

- GRI-DP'de epinöral dikiş sonrası koapitasyon bölgesine yaklaşık 1 cm uzunluğunda, 0,5 cm genişliğinde önceden kesilerek hazırlanan cerrahik (Ethicon®, ABD) sarıldı ve üzerine 0,3 ml PRP enjekte edilerek emilmesi sağlandı (Şekil 26A).
- GRI-DM'de, GRI-DP'deki gibi onarım tekrarlandı ve 0,1 ml MKH cerrahik üzerine uygulandı (Şekil 26B).



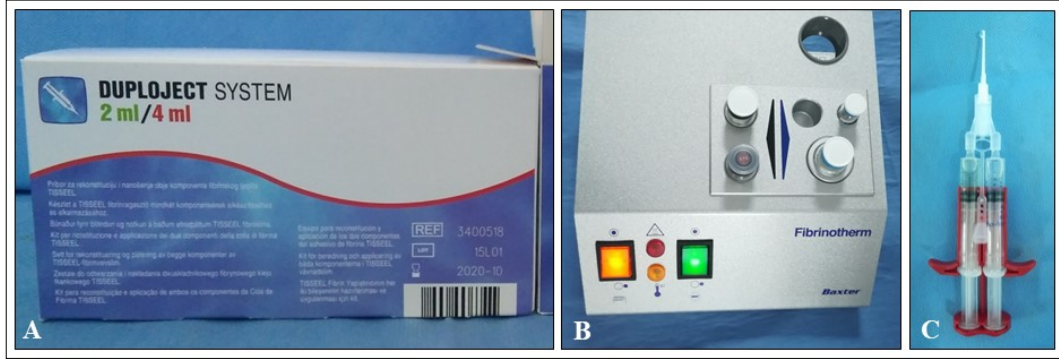
**Şekil 26.** Epinöral onarımı takiben cerrahik'in sinir etrafına sarılması sonrası GRI-DP'de ve PRP'nin (A) ve GRI-DM'de MKH'nin (B) lokal uygulanması.

GRII'nin alt gruplarında;

- Nervus ischiadicus onarımında doku yapıştırıcısı olarak FG kullanıldı. FG kısa sürede donabildiğinden operasyon sırasında hazırlandı ve bekletilmeden uygulandı. FG'nin (Duploject®, Baxter, Austria) hazırlanmasında aşağıdaki basamaklar takip edildi (Şekil 27A).
  - *Yapıştırıcı protein çözeltisinin hazırlanması;* Tisseel toz ve aprotinin çözeltisi içeren flakonlar ısıtıcı bir cihazın (Fibrinotherm®, Baxter, Austria) (Şekil 27B) uygun boşluklara yerleştirildi ve 3 dk. boyunca 37°C'de ısıtıldı. Steril kitle yer alan mavi ölçekli enjektör ve kanül ile aprotinin çözeltisi Tisseel toz içeren flakona aktarıldı. Tisseel toz içeren flakon ısıtıcı cihazının karıştırma kutucuğuna yerleştirildi. İçerik tamamen çözünene kadar birkaç dakika beklendi.
  - *Trombin çözeltisinin hazırlanması;* trombin çözeltisi oluşturmak için trombin tozu, kalsiyum klorür dihidrat çözeltisinde çözdürüldü. Kalsiyum klorür dihidrat, trombin flakonuna aktarıldı. Bu işlem için steril kitle yer alan ikinci

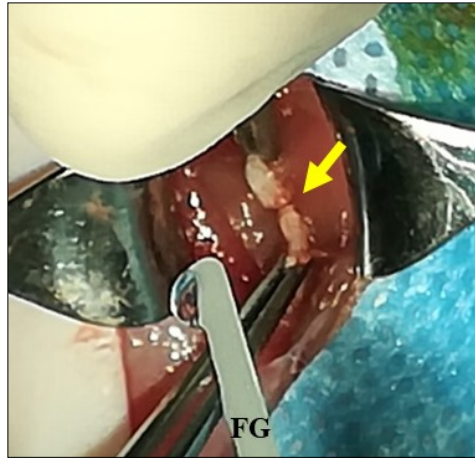
kanül ve siyah uçlu enjektör kullanıldı. Trombin çözeltisini ısıtmak için ısıtıcı cihazda uygun yere konuldu.

Yukarıda anlatılan işlemler sonucunda berrak/hafif opak renkli yapıştırıcı protein ve trombin çözeltileri elde edildi. Bu iki çözelti, tek kullanımlık enjektör klipsine yerleştirilerek uygulama kanülüne bağlandı (Şekil 27C).



**Şekil 27.** A: Nervus ischiadicus'un onarımında kullanılan FG'nin ticari preparatı. B: Yapıştırıcı protein çözeltisini hazırlamak için flakonların ısıtıcı cihaz. C: Hazırlanan yapıştırıcı çözeltilerin klipsine yerleştirildiği özel kanüllü enjektör.

- GRII-F'de nervus ischiadicus'un proksimal ve distal uçlarının yüzeyine özel kanüllü enjektör ile FG uygulandı. Sinir segmentleri uç-uca yapıştırıldı ve 2 dk beklendi (Şekil 28).

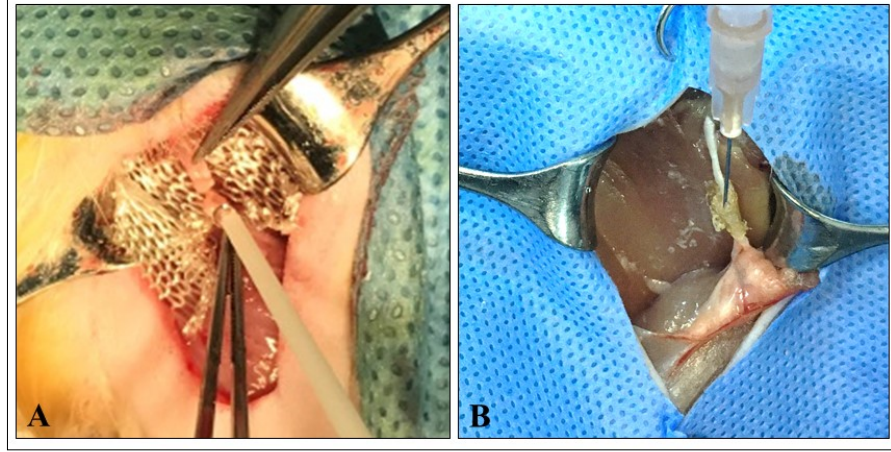


**Şekil 28.** GRII-F'de nervus ischiadicus'un proksimal ve distal uçları karşı karşıya getirildikten sonra (sarı ok) FG ile yapılan sinir onarımı.

- GRII-FP'de, nervus ischiadicus'un proksimal ve distal uçlarının altına gelecek şekilde 1 cm uzunluğunda, 0,5 cm genişliğinde önceden kesilerek hazırlanan cerrahik serildi. FG ile onarım sonrası 2 dk beklendi. Ardından koaptasyon bölgesine cerrahik sarıldı ve üzerine 0,3 ml PRP enjekte edildi (Şekil 29A).

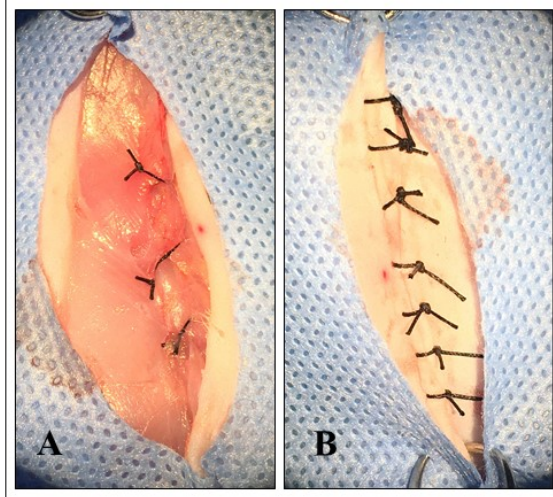


- GRII-FM’de, koapitasyon bölgesine 1 cm x 0,5 cm boyutunda surgical serildi. Sinir uçları yüzeyine FG damlatılıp 2 dk beklendikten sonra koapitasyon bölgesine surgical sarıldı ve 0,1 ml MKH surgical üzerinden koapitasyon bölgesine uygulandı (Şekil 29B).



**Şekil 29.** A: GRII-FP’de nervus ischiadicus’un FG ile yapılan sinir onarımı öncesi surgical’in bölgeye yerleştirilmesi ve ardından PRP’nin uygulanması. B: GRII-FM’de surgical’in bölgeye yerleştirilmesi ve MKH’nin surgical üzerinden koapitasyon bölgesine uygulanması.

Hemostazis sağlandıktan sonra kaslar absorbe 3/0 dikiş materyali (Vicryl®, Ethicon, ABD) ile “X” dikişi kullanılarak onarıldı (Şekil 30A). Deri, nonabsorbe 3/0 (İpek®, Doğan, Türkiye) dikiş materyali kullanılarak basit ayrı dikiş yöntemleri ile kuralına uygun şekilde kapatıldı (Şekil 30B).



**Şekil 30.** A: Kasların ‘X’ dikiş ile karşı karşıya getirilmesi. B: Derinin basit ayrı dikiş yöntemi ile kuralına uygun şekilde kapatılması.

### 3.4. Postoperatif Dönem

Cerrahi sonrası tüm sıçanların vital parametreleri kontrol edildi ve sıçanlara adlibitum beslenme uygulandı. Sıçanlar optimum ortam şartlarında ve bireysel bokslarda tutuldu. Analjezik olarak meloxicam (Metacam<sup>®</sup>, Boehringer Ingelheim, Almanya) (1 mg/kg, im, qd, 3 gün süreyle) ve antibiyotik olarak da enrofloksasin (Baytiril K<sup>®</sup> %5, Bayer, Almanya) (10 mg/kg, im, bid, 7 gün süreyle) uygulandı.

Gruplardaki tüm sıçanlara postoperatif 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 ve 8. haftalarda preoperatif dönemdeki gibi benzer şekilde Pinch Testi yapılarak duyuşal değerlendirme yapıldı. Ototomi gözlenen sıçanlarda Pinch Testi yapılmadı.

Nervus ischiadicus'un fonksiyonel iyileşmesini değerlendirmek amacıyla postoperatif 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 ve 8. haftalarda preoperatif dönemdeki gibi sıçanların yürüyüş analizleri gerçekleştirildi. Ototomi gözlenen sıçanların ayak izi analizi yanıltıcı olacağından dolayı değerlendirilmeye alınmadı. Sıçanların ayak izlerinden yapılan ölçümlerden elde edilen bulgular yine Tablo 8'deki formül kullanılarak hesaplandı. Sıfır ile -100 arasında elde edilen sayısal değerler için; 0 tam iyileşmeyi, -100 ise tam fonksiyonel kaybı gösterdi (Kim ve ark., 2014).

Elektrofizyolojik olarak, sinir ileti çalışmaları ve İğne EMG bulguları da preoperatif dönemdeki gibi postoperatif 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 ve 8. haftalarda tekrarlandı.

### 3.5. Histopatolojik İnceleme

Histopatolojik incelemeler Bursa Uludağ Üniversitesi, Veteriner Fakültesi, Patoloji Anabilim Dalı Laboratuvarı'nda yapıldı.

Tüm sıçanlar postoperatif 8. haftanın sonunda dekapitasyon yöntemiyle sakrifiye edildi. Dekapitasyon sonrası makroskopik ve histopatolojik incelemeler için nervus ischiadicus'a cerrahi prosedürde anlatıldığı şekilde yaklaşıldı. Sağ nervus ischiadicus'un koapitasyon bölgesi ortada kalacak şekilde sinirden yaklaşık 2 cm'lik bir doku numunesi alındı. Tüm numuneler %10 formolde tespit edildi ve rutin doku takibi yapıldı. Takip işlemleri tamamlanan dokular parafin bloklara gömüldü. Mikrotom bıçağı ile longitudinal 4 µm'lik kesitler alınarak preparatlar hazırlandı. Hazırlanan preparatlar hematoksilin-eozin (H&E) ile boyandı. Preparatlar ışık mikroskobu (Olympus<sup>®</sup> CX41, Japonya) altında inflamasyon, nekroz, kollajen birikimi, neovaskularizasyon, yağ infiltrasyonu, anastomik ruptur ve nöroma yönünden

incelendi. Mikroskopik görüntüler fotoğraf makinesi (Olympus® E330) ile kaydedildi.

Değerlendirme sonucunda inflamasyon, nekroz, kollajen birikimi, neovaskularizasyon ve yağ infiltrasyonu (0) yok, (+1) hafif, (+2) orta ve (+3) şiddetli olacak şekilde daha önce tanımlandığı gibi skorlandırıldı (Ornelas ve ark., 2006a). Anastomik ruptur ve nöroma oluşumu ise (0) yok, (1) var şeklinde ele alındı.

### 3.6. İstatistiksel Analizler

Çalışmadan elde edilen SFİ, ileti hızı çalışmaları, iğne EMG ve histopatoloji skorlama bulgularının ortalama ve standart sapmaları Excel 2010 (Microsoft®, ABD) programı kullanılarak hesaplandı.

Verilerin istatistiksel analizi SPSS 28.0 versiyon (IBM Corp., ABD) istatistik paket programında yapıldı. Verilerin normal dağılım gösterip göstermediği “*Shapiro-Wilk testi*” ile incelendi. Tanımlayıcı istatistikler nicel veri için ortalama ve standart sapma veya medyan (minimum- maksimum) olarak belirtildi. Normal dağılım göstermeyen veri için altı grubun karşılaştırmasında “*Kruskal Wallis*” testi kullanıldı. Tekrarlı ölçümlerin gruplar arasında karşılaştırılmasında başlangıç ölçüme göre yüzde değişim değeri (yüzde değişim = (son ölçüm - ilk ölçüm) / ilk ölçüm), skorlar için fark skoru (son ölçüm - ilk ölçüm) elde edilerek yapıldı. Ayrıca grup içi karşılaştırmada “*Friedman testi*” kullanıldı. Anlamlı fark bulunması durumunda ikili karşılaştırmalarda “*Bonferroni düzeltmesi*” uygulandı. Histopatolojik verilerin incelenmesinde grup içi karşılaştırmalarda “*Wilcoxon testi*”, grupların karşılaştırmasında Kruskal Wallis testi kullanıldı. Nöroma oluşumunun gruplararası karşılaştırması ise “*Ki-kare testi*” ile yapıldı. Anlamlılık düzeyi  $p < 0,05$  olarak belirlendi.

## 4. BULGULAR

Çalışmada yer alan sıçanlara ilişkin nörolojik muayene, Pinch testi, yürüyüş analizi, EMG, histopatoloji ve istatistiksel analiz bulguları aşağıda verilmektedir.

### 4.1. Nörolojik Muayene Bulguları

Tüm sıçanların postoperatif 1. haftada sağ arka ekstremitte parmakları üzerine basamadıkları ve topukları üzerine basarak yürüdükleri gözlemlendi (Şekil 31). Nörolojik olarak 3. 4. ve 5. parmaklar hemostatik pens ile sıkıştırıldığında geri çekme refleksi negatif olarak algılandı.



**Şekil 31.** Postoperatif 1. haftada bir sıçanda sağ arka ekstremitde topuk üzerine basarak yürüme.

GRI'in alt grupları incelendiğinde; GRI-DM'de bir sıçanda postoperatif 3. haftada ototomi gözlemlendi (Şekil 32). GRII'nin alt gruplarından GRII-F'de 1 sıçanda postoperatif 2. haftada, 1 sıçanda postoperatif 4. haftada ve 2 sıçanda postoperatif 5. haftada ototomi belirlendi. GRII-FP'de 1 sıçanda postoperatif 4. haftada ototomi görülürken GRII-FM'de 1 sıçanda postoperatif 3. haftada benzer şekilde ototomi görüldü.

GRI ve GRII'nin Pinch testi bulguları Tablo 8 ve 9'da verilmektedir. Gruplardaki tüm sıçanlarda postoperatif 1. haftada Pinch testi negatif olarak saptandı.





Şekil 32. GRI-DM'deki bir sıçanda ototomi olgusu (ok).

GRI-D, GRI-DP ve GRI-DM'de duyuşal fonksiyondaki iyileşme ilk olarak postoperatif 2. haftada, tam duyuşal iyileşme ise postoperatif 8. haftada gözlemlendi. GRI-DM'de, ototomi şekillenmiş olan 1 sıçan değerlendirilmeye alınmadı.

GRII-F'de duyuşal fonksiyondaki iyileşme bulguları ilk kez postoperatif 2. haftada, tam duyuşal iyileşme ise postoperatif 8. haftada belirlendi. GRII-FP ve GRII-FM'de duyuşal iyileşme postoperatif 2. haftada algılandı ve tam duyuşal iyileşme ise postoperatif 7. haftada gözlemlendi. GRII-F'de 4, GRII-FP ve GRII-FM'de 1 sıçan ototomiden dolayı değerlendirilmeye alınmadı.

Tablo 8. GRI'deki sıçanlara ait Pinch testi bulguları.

Altrgrup	Sıçan	1. hafta	2. hafta	3. hafta	4. hafta	5. hafta	6. hafta	7. hafta	8. hafta	
GRI-D	1	0	1	1	1	1	1	1	2	
	2	0	1	1	1	1	1	1	2	
	3	0	1	1	1	1	1	1	2	
	4	0	0	0	1	1	1	1	2	
	5	0	1	1	1	1	1	1	2	
	6	0	0	0	1	1	1	1	1	
	7	0	1	1	1	1	1	1	2	
GRI-DP	1	0	1	1	1	1	1	1	2	
	2	0	0	0	1	1	1	1	1	
	3	0	1	1	1	1	1	1	2	
	4	0	1	1	1	1	1	1	2	
	5	0	0	0	0	0	0	0	1	
	6	0	0	0	1	1	1	1	1	
	7	0	1	1	1	1	1	1	2	
GRI-DM	1	0	1	1	1	1	1	2	2	
	2	0	0	0	0	1	1	1	1	
	3	0	1	1	1	1	1	1	2	
	4	0	1	1	1	1	1	1	2	
	5	0	1	OTOTOMİ						
	6	0	1	1	1	1	1	1	2	
	7	0	1	1	1	1	1	1	2	

(0) yanıt yok, (1) değişken yanıt, ve (2) normal geri çekme.

**Tablo 9.** GRII'deki sıçanlara ait Pinch testi bulguları.

Altgrup	Sıçan	1. hafta	2. hafta	3. hafta	4. hafta	5. hafta	6. hafta	7. hafta	8. hafta
GRII-F	1	0	0	0	1	OTOTOMİ			
	2	0	0	1	OTOTOMİ				
	3	0	1	1	1	1	1	1	2
	4	0	1	1	1	1	1	1	2
	5	0	OTOTOMİ						
	6	0	1	1	1	OTOTOMİ			
	7	0	1	1	1	1	1	1	2
GRII-FP	1	0	1	1	1	1	1	2	2
	2	0	1	1	1	1	1	2	2
	3	0	1	1	1	1	1	1	2
	4	0	1	1	OTOTOMİ				
	5	0	1	1	1	1	1	1	2
	6	0	1	1	1	1	1	1	2
	7	0	1	1	1	1	1	1	2
GRII-FM	1	0	1	1	1	1	1	1	2
	2	0	1	1	1	1	1	1	2
	3	0	1	1	1	1	1	1	2
	4	0	1	1	1	1	1	1	2
	5	0	0	OTOTOMİ					
	6	0	1	1	1	1	1	2	2
	7	0	1	1	1	1	1	1	1

0; yanıt yok, 1; değişken yanıt, 2; normal geri çekme.

Nörolojik muayene bulguları istatistiksel olarak incelendiğinde;

GRI'in tüm alt grupları ölçüm zamanları yönünden grup içi değerlendirildiğinde istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu (GRI-D,  $p=0,000$ ; GRI-DP,  $p=0,000$ ; GRI-DM,  $p=0,000$ ).

- GRI-D için anlamlı fark; preoperatif dönem ile postoperatif 1 ( $p=0,000$ ), 2 ( $p=0,033$ ) ve 3. ( $p=0,033$ ) haftalar ve postoperatif 1 ile 8. haftalar ( $p=0,000$ ) arasında tespit edildi.
- GRI-DP için anlamlı fark; preoperatif dönem ile postoperatif 1 ( $p=0,000$ ), 2 ( $p=0,019$ ) ve 3. ( $p=0,019$ ) haftalar ve postoperatif 1 ile 8. haftalar ( $p=0,001$ ) arasındaydı.
- GRI-DM için anlamlı fark; preoperatif dönem ile postoperatif 1. hafta arasında ( $p=0,000$ ) ve postoperatif 1 ile 8. ( $p=0,001$ ) haftalar arasında belirlendi.

GRII'nin tüm alt gruplarında grup içi değerlendirmelerde ölçüm zamanları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark görüldü (GRII-F,  $p=0,002$ ; GRII-FP,  $p=0,000$ ; GRII-FM,  $p=0,000$ ).

- GRII-F için anlamlı fark; preoperatif dönem ile postoperatif 1. hafta ( $p=0,029$ ) ve postoperatif 1 ile 8. haftalar ( $p=0,029$ ) arasındaydı.
- GRII-FP için anlamlı fark; preoperatif dönem ile postoperatif 1. hafta ( $p=0,000$ ) ve postoperatif 1 ile 8. haftalar ( $p=0,000$ ) arasında saptandı.

- GRII-FM için anlamlı fark; preoperatif dönem ile postoperatif 1. hafta ( $p=0,003$ ) ve postoperatif 1 ile 8. ( $p=0,000$ ) haftalar arasında tespit edildi.

Ölçüm zamanları yönünden yapılan gruplararası genel karşılaştırmalarda ise preoperatif dönem ve postoperatif haftalar arasında anlamlı fark bulunmadı ( $p>0,05$ ).

#### 4.2. Yürüyüş Analiz Bulguları

Ototomi gözlenmeyen sıçanların yürüyüş analiz bulguları değerlendirildi. GRI ve GRII'ye ait ortalama ve standart sapma değerleri sırasıyla Tablo 10 ve 11'de verilmektedir. Yürüyüş analizi sonucunda elde edilen verilerin preoperatif ve postoperatif zamanlara göre ortalama değerleri dikkate alınarak grup içi karşılaştırmaları ise Grafik 1 ve 2'de verilmektedir.

*GRI'in alt grupları incelendiğinde;*

- Postoperatif 1. haftada GRI-D'de -49,60, GRI-DP'de -50,08 ve GRI-DM'de -77,02 idi.
- Preoperatif dönemdeki ortalama değerler GRI-D'de -8,11, GRI-DP'de -7,75 ve GRI-DM'de -7,78 olarak belirlendi.
- Postoperatif 8. haftada GRI-D'de yürüyüş analiz değeri en düşüktü (-48,41). GRI-DP'de -78,22 ve GRI-DM'de -51,63 olarak saptandı.
- GRI-D'de postoperatif 4-7. haftalar arasında fonksiyonel motor iyileşme belirlendi.
- GRI-DP'de postoperatif 1. haftadan itibaren yürüyüş analiz değerleri gerilemeye başladı.
- GRI-DM'te ise, postoperatif 3-5. haftalarda ilk fonksiyonel motor iyileşme bulguları gözlemlendi.

*GRII'nin alt grupları incelendiğinde;*

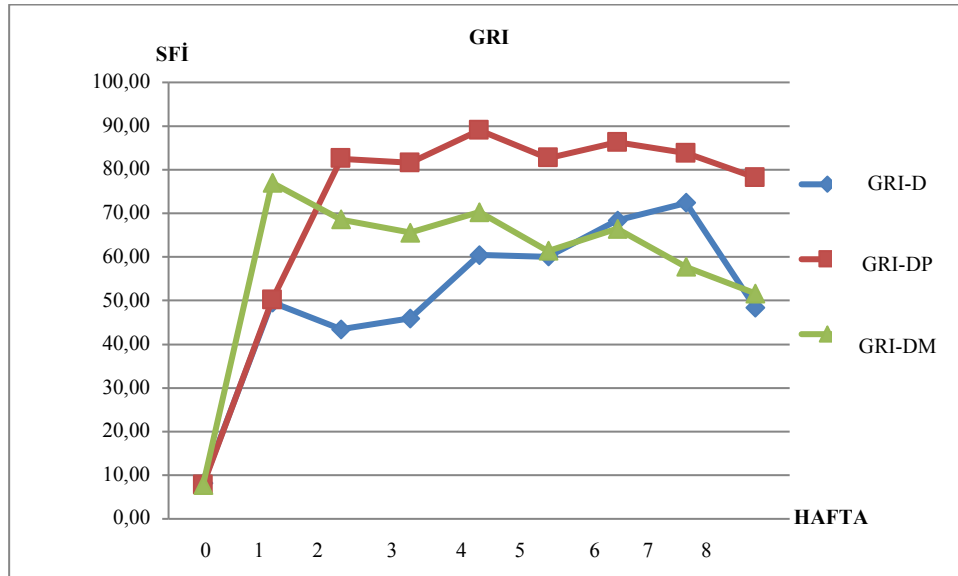
- Preoperatif dönemde GRII-F'de -7,10, GRII-FP'de -7,98 ve GRII-FM'de -7,38 ortalama değerleri saptandı.
- Postoperatif 1. haftada ortalama değerleri GRII-F'de -51,10, GRII-FP'de -73,8 ve GRII-FM'de -73,24 olarak belirlendi.
- Postoperatif 8. haftada GRII-F'de yürüyüş analizi ortalama değeri en düşüktü (-55,70). GRII-F'de postoperatif 3-5. haftalarda motorik fonksiyonel iyileşme bulguları belirlendi. GRII-FP'de, postoperatif 4-8. haftalarda motorik fonksiyonel

iyileşme saptandı. GRI-FM’te ise, postoperatif 2. haftadan itibaren bulguların olumlu yönde ilerlediği tespit edildi.

**Tablo 10.** GRI’deki sıçanlara ait yürüyüş analiz bulgularının minimum, maksimum, ortalama (Ort) ve standart sapma (Std) değerleri.

Altgrup	Sıçan	Preop	1. hafta	2. hafta	3. hafta	4. hafta	5. hafta	6. hafta	7. hafta	8. hafta	
GRI-D	1	-8,25	-68,34	-49,70	-77,53	-76,58	-81,75	-56,20	-74,34	-45,86	
	2	-7,96	-56,34	-33,19	-37,10	-48,46	-14,51	-64,44	-67,54	-33,95	
	3	-6,34	-18,76	-49,94	-22,97	-23,78	-44,66	-75,07	-69,39	-42,11	
	4	-8,11	-15,51	-55,40	-25,48	-50,48	-69,26	-59,50	-50,24	-36,27	
	5	-9,53	-72,01	-27,26	-66,02	-80,93	-69,49	-67,41	-90,48	-65,23	
	6	-8,51	-77,04	-19,91	-52,27	-74,35	-64,19	-74,52	-78,37	-63,68	
	7	-8,11	-39,20	-68,46	-70,21	-68,29	-76,65	-81,34	-76,16	-51,79	
Ort±Std		-8,11 ± -0,94	-49,60 ± -25,40	-43,40 ± -17,18	-45,94 ± -20,40	-60,41 ± -20,50	-60,07 ± -23,26	-68,35 ± -9,07	-72,36 ± -12,27	-48,41 ± -12,45	
GRI-DP	1	-9,36	-44,38	-45,78	-71,94	-97,74	-71,16	-66,39	-81,91	-89,17	
	2	-8,32	-51,83	-109,54	-76,10	-83,71	-99,03	-87,75	-86,92	-93,47	
	3	-7,55	-37,30	-80,34	-88,65	-86,31	-55,78	-75,82	-90,27	-76,59	
	4	-7,96	-57,50	-91,20	-73,12	-69,86	-98,91	-99,33	-99,23	-81,61	
	5	-6,02	-50,11	-92,38	-98,62	-86,34	-72,27	-98,38	-77,03	-80,76	
	6	-7,58	-29,89	-85,48	-91,38	-92,96	-91,05	-91,74	-78,12	-64,84	
	7	-7,49	-79,52	-99,54	-71,05	-106,32	-90,40	-84,20	-73,08	-61,09	
Ort±Std		-7,75 ± -1,00	-50,07 ± -15,95	-82,50 ± -19,89	-81,55 ± -11,12	-89,03 ± 11,55	-82,66 ± -16,45	-86,23 ± -11,96	-83,79 ± -9,00	-78,21 ± -11,87	
GRI-DM	1	-8,45	-81,90	-87,35	-39,65	-72,79	-65,54	-59,38	-62,09	-54,45	
	2	-6,82	-80,08	-40,38	-79,05	-66,34	-33,59	-61,52	-44,00	-38,89	
	3	-6,56	-79,74	-86,40	-78,20	-81,44	-79,12	-74,14	-58,51	-52,38	
	4	-7,89	-80,77	-70,09	-93,13	-80,74	-68,48	-71,34	-72,21	-66,02	
	5	-8,92	-74,17	-67,54	OTOTOMİ						
	6	-7,70	-77,5	-53,70	-72,37	-66,54	-68,42	-72,18	-61,53	-55,45	
	7	-8,15	-64,93 <sup>†</sup>	-74,62	-30,84	-54,05	-53,04	-60,33	-48,16	-42,57	
Ort±Std		-7,78 ± -0,84	-77,02 ± -5,90	-58,66 ± -16,96	-65,54 ± -24,59	-70,27 ± -10,31	-61,36 ± -15,96	-66,48 ± -6,74	-57,75 ± -10,23	-51,63 ± -9,74	

Kalın ile işaretli veriler minimum ve maksimum değerleri ifade etmektedir. **Preop:** Preoperatif

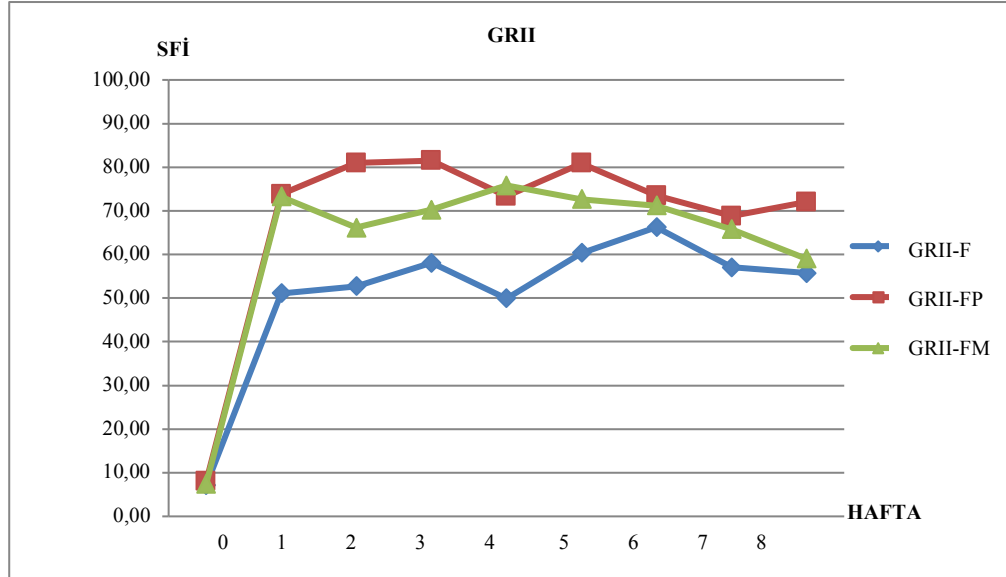


**Grafik 1.** GRI’e ait yürüyüş analizi bulgularının preoperatif dönem (0) ve postoperatif haftalardaki ortalama değerleri.

**Tablo 11.** GRII'deki sıçanlara ait yürüyüş analiz bulgularının ortalama (Ort) ve standart sapma (Std) değerleri.

Altgrup	Sıçan	Preop	1. hafta	2. hafta	3. hafta	4. hafta	5. hafta	6. hafta	7. hafta	8. hafta	
GRII-F	1	-7,30	-68,35	-46,43	-40,74	-39,25	OTOTOMİ				
	2	-7,80	-22,78	-33,81	-43,61	OTOTOMİ					
	3	-8,21	-45,07	-24,35	-65,97	-35,41	-68,48	-75,81	-66,25	-62,68	
	4	-9,94	-54,09	-42,47	-76,46	-61,82	-50,37	-59,85	-46,01	-41,73	
	5	-4,05	-45,87	OTOTOMİ							
	6	-7,37	-84,31	-80,20	-65,73	-57,74	OTOTOMİ				
	7	-5,0	-37,24	-88,35	-55,75	-55,41	-62,28	-63,07	-58,88	-62,68	
Ort±Std		-7,09 ± -1,98	-51,10 ± -20,27	-52,68 ± -25,95	-58,04 ± -13,95	-49,92 ± -16,40	-60,37 ± -9,20	-66,24 ± -9,43	-57,04 ± -10,24	-55,69 ± -12,09	
GRII-FP	1	-9,19	-74,66	-85,80	-70,53	-46,26	-62,40	-71,73	-67,76	-70,76	
	2	-7,99	-81,57	-93,56	-97,50	-78,71	-98,08	-94,20	-72,10	-69,66	
	3	-7,30	-74,90	-81,64	-77,59	-74,76	-71,92	-52,85	-42,40	-53,44	
	4	-9,49	-64,80	-64,39	-84,22	OTOTOMİ					
	5	-6,76	-66,80	-79,62	-87,25	-86,09	-79,99	-77,11	-81,30	-84,78	
	6	-8,11	-74,53	-67,18	-78,70	-89,71	-86,77	-67,05	-74,73	-77,25	
	7	-7,04	-79,38	-94,34	-75,68	-64,31	-86,01	-78,03	-74,41	-76,19	
Ort±Std		-7,98 ± -1,04	-73,8 ± -6,10	-80,93 ± -11,74	-81,49 ± -9,00	-73,30 ± -15,97	-80,86 ± -12,48	-73,49 ± -13,66	-68,78 ± -13,65	-72,01 ± -10,58	
GRII-FM	1	-7,05	-83,88	-35,47	-60,68	-79,68	-52,66	-49,97	-53,63	-49,21	
	2	-8,38	-76,97	-91,20	-72,14	-68,54	-70,71	-69,66	-60,97	-55,32	
	3	-5,47	-83,88	-53,83	-48,22	-52,20	-71,73	-74,11	-76,37	-70,52	
	4	-9,79	-67,87	-61,56	-76,89	-80,14	-86,43	-77,85	-60,83	-53,60	
	5	-5,15	-35,70	OTOTOMİ							
	6	-7,54	-69,90	-73,09	-83,77	-77,89	-64,32	-68,01	-66,20	-60,02	
	7	-8,31	-94,48	-81,71	-79,85	-96,50	-90,27	-87,82	-76,77	-65,45	
Ort±Std		-7,38 ± -1,65	-73,24 ± -18,88	-66,14 ± -20,15	-70,25 ± -13,41	-75,82 ± -14,67	-72,68 ± -13,95	-71,23 ± -12,58	-65,79 ± -9,25	-59,02 ± -7,92	

Kalın ile işaretli veriler minimum ve maksimum değerleri ifade etmektedir. **Preop:** Preoperatif



**Grafik 2.** GRII'ye ait yürüyüş analizi bulgularının preoperatif dönem (0) ve postoperatif haftalardaki ortalama değerleri.

Yürüyüş analizi bulguları istatistiksel olarak incelendiğinde;

GRI'in tüm alt grupları ölçüm zamanları yönünden grup içi değerlendirildiğinde istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu (GRI-D,  $p=0,000$ ; GRI-DP,  $p=0,000$ ; GRI-DM,  $p=0,000$ ).

- GRI-D için anlamlı fark; preoperatif dönem ile postoperatif 4 ( $p=0,023$ ), 5 ( $p=0,008$ ), 6 ( $p=0,001$ ) ve 7. ( $p=0,000$ ) haftalar arasında belirlendi.
- GRI-DP'de anlamlı fark; preoperatif dönem ile postoperatif 3 ( $p=0,033$ ), 4 ( $p=0,003$ ), 5 ( $p=0,46$ ), 6 ( $p=0,005$ ) ve 7. ( $p=0,023$ ) haftalar arasında tespit edildi.
- GRI-DM için anlamlı fark ise; preoperatif dönem ile postoperatif 1 ( $p=0,000$ ), 2 ( $p=0,033$ ), 4 ( $p=0,012$ ) ve 8. ( $p=0,018$ ) haftalar arasında saptandı.

GRII'nin grup içi ölçüm zamanları arasında fark; GRII-FP ( $p=0,008$ ) ve GRII-FM ( $p=0,001$ ) gruplarında istatistiksel olarak anlamlıyken GRII-F ( $p>0,05$ ) grubunda anlamlı değildi.

- GRII-FP için anlamlı fark; preoperatif dönem ile postoperatif 2 ( $p=0,012$ ), 3 ( $p=0,008$ ) ve 5. ( $p=0,027$ ) haftalar arasında bulundu.
- GRII-FM'de anlamlı fark; preoperatif dönem ile postoperatif 1 ( $p=0,001$ ) ve 4. ( $p=0,012$ ) haftalar arasındaydı.

Yürüyüş analizi bulgularının ölçüm zamanları yönünden yapılan gruplararası genel karşılaştırmalarda; postoperatif 1, 2, 3, 4, ve 8. haftalarda istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu (sırasıyla  $p=0,022$ ,  $p=0,029$ ,  $p=0,014$ ,  $p=0,012$  ve  $p=0,005$ ). Preoperatif dönem, postoperatif 5, 6 ve 7. haftalarda ise ölçüm zamanları arasında anlamlı fark yoktu ( $p>0,05$ ).

- Grupların genel karşılaştırılmasında postoperatif 1. haftada anlamlı fark varken ikili karşılaştırmalarında gruplar arası anlamlı fark bulunmadı ( $p>0,05$ ).
- Postoperatif 2. haftada anlamlı fark sadece GRI-D ile GRII-FP ( $p=0,044$ ) arasında tespit edildi.
- Postoperatif 3. haftada anlamlı fark; GRI-D ile GRI-DP ( $p=0,027$ ) ve GRI-D ile GRII-FP ( $p=0,025$ ) arasında bulundu.
- Postoperatif 4. haftada anlamlı fark; GRI-DP ile GRII-F ( $p=0,038$ ) ve GRI-D ile GRI-DP ( $p=0,018$ ) arasındaydı.

- Postoperatif 8. haftada anlamlı fark ise; sadece GRI-D ile GRI-DP ( $p=0,005$ ) arasında vardı.

### 4.3. Elektromiyografik Bulgular

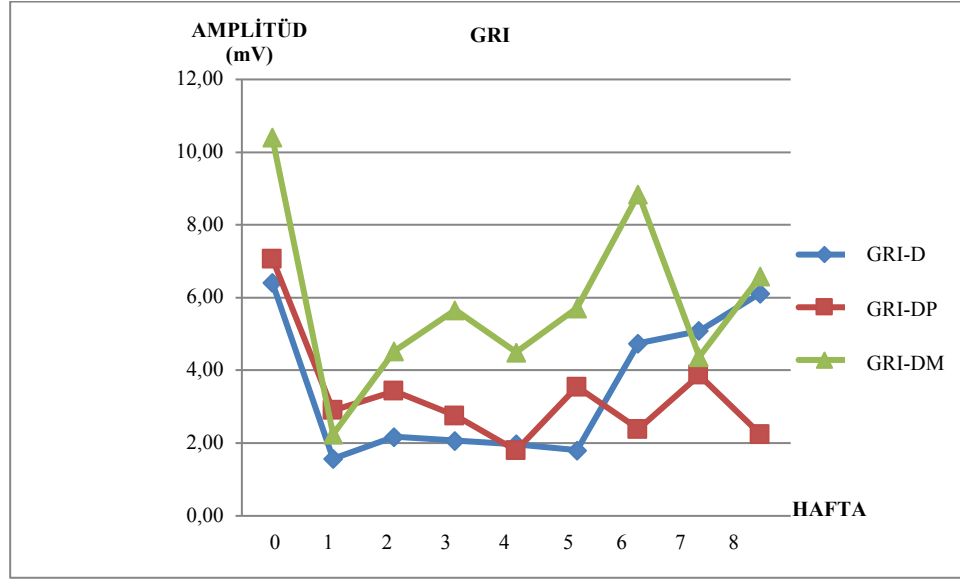
#### 4.3.1. Elektronörografik Bulgular

Grupların amplitüd, distal latans ve ileti hızlarına ait ortalama ve standart sapma değerleri Tablo 12, 13, 14, 15, 16 ve 17’de verilmektedir. Nervus ischiadicus’un motor ileti hızı ölçümleri sonucunda elde edilen verilerin preoperatif ve postoperatif zamanlara göre ortalama değerleri dikkate alınarak grup içi karşılaştırmaları ise Grafik 3, 4, 5, 6, 7 ve 8’de verilmektedir.

**Tablo 12.** GRI’deki sıçanlara ait amplitüd bulgularının ortalama (Ort) ve standart sapma (Std) değerleri (mV).

Altgrup	Sıçan	Preop	1. hafta	2. hafta	3. hafta	4. hafta	5. hafta	6. hafta	7. hafta	8. hafta
GRI-D	1	5,7	2,7	8,1	2,1	2,7	1,6	9,1	10,4	13
	2	8,1	1,9	0,6	4,5	4,5	2,4	0,8	5	6,4
	3	5,7	1,3	0,2	0,1	0,2	1	1,6	4	5,9
	4	5	1,6	0,9	0,9	0,8	2,1	2,8	2	1,8
	5	5,7	1,6	2,4	2,4	3,1	2,9	12,5	3,3	6,3
	6	9,7	1,3	0,8	1,4	0,2	0,4	3,6	2,4	3,7
	7	5	0,6	2,2	3,1	2,3	2,2	2,8	8,5	5,7
Ort±Std		6,41 ± 1,65	1,57 ± 0,59	2,17 ± 2,53	2,07 ± 1,35	1,97 ± 1,50	1,8 ± 0,79	3,31 ± 2,50	5,08 ± 2,95	6,11 ± 3,21
GRI-DP	1	6,8	5,8	2,7	2,9	2,1	3,7	4,9	1,7	2
	2	6,8	1,7	1	0,2	0,6	0,3	3,8	2,6	3
	3	6,8	2,3	2,8	2,5	1,1	2	1,1	4,2	2
	4	3,9	1,7	5,4	3,2	3,3	6,2	2,7	3,5	3
	5	11,6	2,1	1,6	1,3	0,3	0,5	2,7	6,5	2,7
	6	6,8	3	6,7	7,2	3,3	8,1	0,4	1,9	1,3
	7	6,8	3,7	3,8	2	1,9	4	1,1	3,1	1,7
Ort±Std		7,07 ± 2,1	2,9 ± 1,35	3,42 ± 1,88	2,75 ± 2,04	1,8 ± 1,11	3,54 ± 2,67	2,38 ± 1,50	3,87 ± 1,76	2,24 ± 0,61
GRI-DM	1	13,2	1	1,3	4,3	3,1	4,2	7,7	5,3	6,5
	2	10,2	4,1	6,4	11,3	4,3	6,3	10,4	3,1	6,7
	3	10,2	0,3	6,9	6,3	4,8	7,2	14,3	2,1	8,2
	4	14,9	2,4	6,2	7	6,8	4,7	5,4	5,7	5,5
	5	7,5	4,5	3,2	3,5	1	6	8,8	4,9	6,8
	6	7,5	2,3	3,6	4	7,3	4,7	8,6	2,8	5,7
	7	9,3	1,1	4,1	3,2	4,2	6,9	6,7	6,7	6,7
Ort±Std		10,4 ± 2,56	2,24 ± 1,47	4,52 ± 1,89	5,65 ± 2,65	4,5 ± 1,98	5,71 ± 1,09	8,84 ± 2,67	4,37 ± 1,58	6,58 ± 0,81

Kalın ile işaretli veriler minimum ve maksimum değerleri ifade etmektedir. **Preop:** Preoperatif



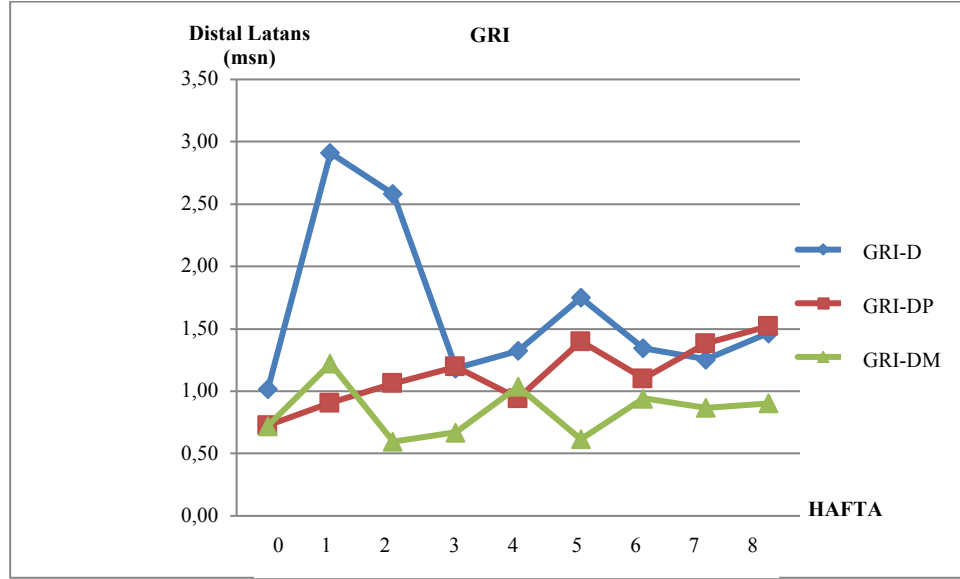
**Grafik 3.** GRI'e ait amplitüd bulgularının preoperatif (0) ve postoperatif haftalardaki ortalama değerleri (mV).

**Tablo 13.** GRI'deki sıçanlara ait distal latans bulgularının ortalama (Ort) ve standart sapma (Std) değerleri (msn).

Altgrup	Sıçan	Preop	1. hafta	2. hafta	3. hafta	4. hafta	5. hafta	6. hafta	7. hafta	8. hafta	
GRI-D	1	0,79	4,2	<b>7,8</b>	<b>1,83</b>	1,71	<b>0,64</b>	1,5	1,12	1,5	
	2	1,12	<b>0,92</b>	0,79	0,92	<b>0,46</b>	1,71	1,83	1,25	1,38	
	3	0,79	2,7	1,62	1,71	1,12	2,2	<b>2,2</b>	1,25	1,5	
	4	<b>1,71</b>	1,12	3,2	1,12	1,38	1,38	<b>0,67</b>	1,5	1,5	
	5	0,79	4,6	0,79	0,54	0,92	1,83	0,67	1,12	<b>1,62</b>	
	6	<b>0,67</b>	1,83	3,2	<b>0,33</b>	1,38	1,38	<b>2,3</b>	1,62	<b>1,62</b>	1,38
	7	1,25	<b>5</b>	<b>0,67</b>	<b>1,83</b>	<b>2,3</b>	2,2	0,92	<b>0,92</b>	<b>1,38</b>	
Ort±Std		1,01 ± 0,34	2,91 ± 1,57	2,58 ± 2,36	1,18 ± 0,57	1,32 ± 0,54	1,75 ± 0,54	1,34 ± 0,55	1,25 ± 0,22	1,46 ± 0,08	
GRI-DP	1	<b>0,79</b>	0,67	<b>0,67</b>	0,79	<b>0,67</b>	0,79	0,79	<b>0,79</b>	0,79	
	2	0,79	<b>1,5</b>	1,12	<b>2,3</b>	1,25	2,4	0,79	<b>3,2</b>	2,8	
	3	0,79	<b>0,54</b>	1,12	0,79	0,79	1,38	0,92	0,92	0,79	
	4	<b>0,46</b>	0,92	1,12	1,29	0,79	0,79	<b>0,54</b>	0,79	<b>3,2</b>	
	5	0,67	1,38	<b>1,5</b>	1,62	<b>1,38</b>	<b>3,1</b>	0,67	0,79	<b>0,78</b>	
	6	0,79	0,54	0,79	<b>0,67</b>	0,79	<b>0,54</b>	<b>3,2</b>	2,4	1,5	
	7	0,79	0,79	1,12	0,92	0,92	0,79	0,79	0,79	0,79	
Ort±Std		0,72 ± 0,12	0,90 ± 0,36	1,06 ± 0,24	1,19 ± 0,54	0,94 ± 0,24	1,39 ± 0,90	1,1 ± 0,86	1,38 ± 0,92	1,52 ± 0,97	
GRI-DM	1	0,92	1,5	<b>0,79</b>	0,67	0,67	0,67	0,67	<b>1,29</b>	1,04	
	2	0,67	<b>0,46</b>	<b>0,46</b>	0,67	<b>2,5</b>	<b>0,46</b>	0,79	<b>0,46</b>	<b>0,62</b>	
	3	0,67	<b>4</b>	0,67	0,67	0,67	<b>0,92</b>	<b>1,71</b>	0,79	<b>1,25</b>	
	4	<b>0,33</b>	0,92	0,54	0,67	0,67	0,67	0,79	0,67	0,73	
	5	0,54	0,54	0,79	<b>0,54</b>	0,67	0,46	0,92	0,67	0,79	
	6	0,54	0,46	0,46	<b>0,79</b>	<b>0,46</b>	0,46	0,92	0,92	0,92	
	7	<b>1,38</b>	0,67	0,46	0,67	1,62	0,67	<b>0,67</b>	1,28	0,97	
Ort±Std		0,72 ± 0,34	1,22 ± 1,18	0,59 ± 0,14	0,66 ± 0,06	1,03 ± 0,69	0,61 ± 0,15	0,94 ± 0,32	0,86 ± 0,29	0,90 ± 0,19	

Kalın ile işaretli veriler minimum ve maksimum değerleri ifade etmektedir. **Preop:** Preoperatif



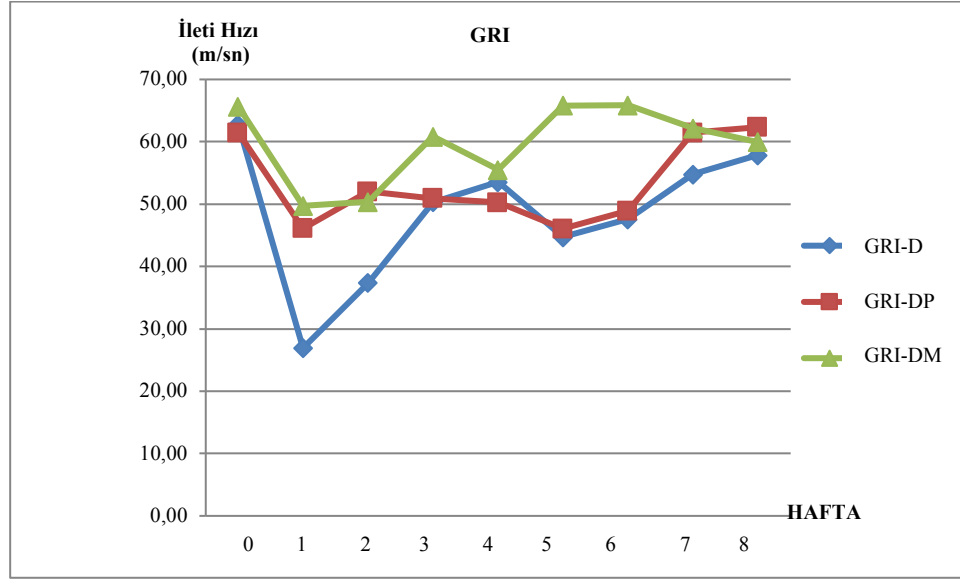


**Grafik 4.** GRI'e ait distal latans bulgularının preoperatif (0) ve postoperatif haftalardaki ortalama değerleri (msn).

**Tablo 14.** GRI'deki sıçanlara ait ileti hızı bulgularının ortalama (Ort) ve standart sapma (Std) değerleri (m/sn).

Altgrup	Sıçan	Preop	1. hafta	2. hafta	3. hafta	4. hafta	5. hafta	6. hafta	7. hafta	8. hafta
GRI-D	1	50,8	16,7	51,7	66,7	50,8	50,4	50	60	50
	2	66,7	65,2	50,8	65,2	45,5	30,3	42,3	51,7	66,7
	3	65,2	33,3	20,3	15,1	51,7	50	33,3	60	50
	4	61,2	14,4	21,9	51,7	42,3	66,7	31,6	37,5	42,9
	5	63,8	30	50,8	51,7	55,6	63,8	66,7	60	68,9
	6	66,7	13,8	14,4	38	65,2	37,5	44,17	62,5	66,7
	7	65,2	15	51,7	63,8	63,8	14,3	65,2	51,7	60
Ort±Std		62,80 ± 5,62	26,91 ± 18,67	37,37 ± 17,46	50,31 ± 18,56	53,56 ± 8,63	44,71 ± 18,68	47,61 ± 14,03	54,77 ± 8,75	57,89 ± 10,25
GRI-DP	1	60,6	60,6	60,6	60,6	44,4	60,6	60,6	60,6	60,6
	2	66,7	28,2	33,9	25	43,5	17,4	60,6	66,7	66,7
	3	60,6	52,6	60,9	60,6	60,6	60,6	43,5	60,6	60,6
	4	60,6	52,6	60,6	60,6	60,6	60,6	52,6	60,6	66,7
	5	60,6	33,9	34,5	28,6	21,7	10,1	44,4	60,6	60,6
	6	60,6	34,5	60,6	60,6	60,6	52,6	20,2	60,6	60,6
	7	60,6	60,2	52,6	60,6	60,6	60,6	60,6	60,6	60,6
Ort±Std		61,47 ± 2,31	46,09 ± 13,52	52,00 ± 12,52	50,94 ± 16,53	50,29 ± 14,85	46,07 ± 22,37	48,93 ± 14,71	61,47 ± 2,31	62,34 ± 2,98
GRI-DM	1	65,2	42,3	65,2	66,7	66,7	66,7	66,7	60,6	53,6
	2	65,2	45,5	45,5	42,3	24	65,2	65,2	60,6	44,6
	3	66,9	11,5	66,7	66,7	51,7	65,2	66,9	65,2	66,9
	4	65,2	65,2	35,7	66,7	66,7	66,7	65,2	66,7	65,9
	5	66,9	51,7	65,2	51,7	51,7	65,2	65,2	51,7	58,5
	6	65,2	65,2	28,8	65,2	65,2	65,2	65,2	65,2	65,2
	7	65,2	66,7	45,5	66,7	62,5	66,7	66,7	65,2	65,2
Ort±Std		65,69 ± 0,83	49,73 ± 19,60	50,37 ± 15,46	60,86 ± 9,86	55,50 ± 15,36	65,84 ± 0,80	65,87 ± 0,84	62,17 ± 5,21	59,99 ± 8,34

Kalın ile işaretli veriler minimum ve maksimum değerleri ifade etmektedir. **Preop:** Preoperatif

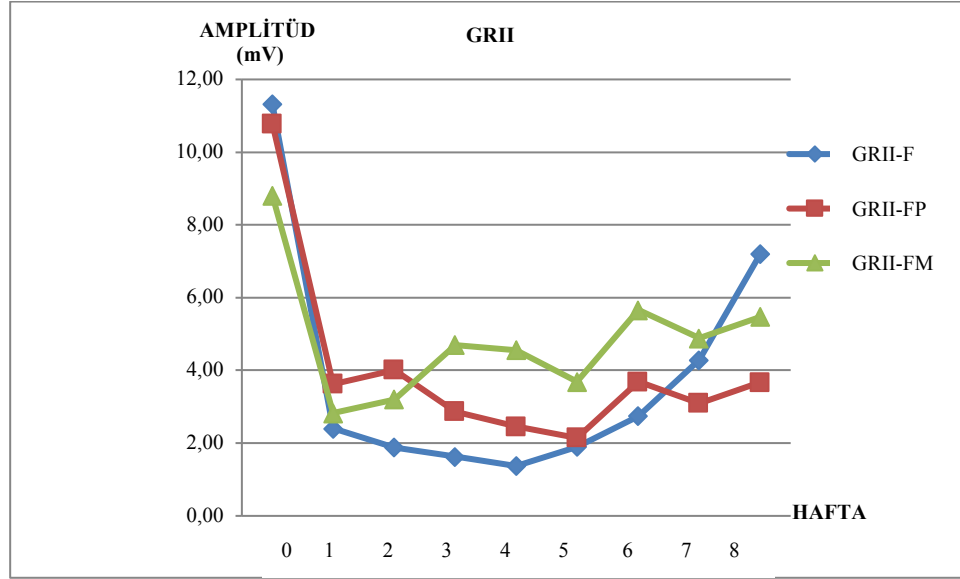


**Grafik 5.** GRI'e ait ileti hızı bulgularının preoperatif (0) ve postoperatif haftalardaki ortalama değerleri (m/sn).

**Tablo 15.** GRII'deki sıçanlara ait amplitüd bulgularının ortalama (Ort) ve standart sapma (Std) değerleri (mV).

Altgrup	Sıçan	Preop	1. hafta	2. hafta	3. hafta	4. hafta	5. hafta	6. hafta	7. hafta	8. hafta
GRII-F	1	10,9	2,2	1,2	<b>0,5</b>	0,2	<b>0,2</b>	<b>0,6</b>	2,6	5,5
	2	12,9	1,8	<b>4</b>	2,3	1,1	2,4	1,8	4,8	8,4
	3	<b>14,1</b>	2,5	2,1	1,4	1,8	<b>4,5</b>	<b>4,4</b>	6,3	<b>4,3</b>
	4	10,9	3,1	1,6	<b>3,7</b>	<b>3,3</b>	2,7	2,1	<b>8,2</b>	7
	5	<b>6,7</b>	2,5	1,3	0,8	0,9	1,7	2,5	<b>1,6</b>	6,4
	6	12,9	<b>1,2</b>	1,9	1	<b>0</b>	1,3	4,3	2,3	9,1
	7	10,9	<b>3,5</b>	<b>1,1</b>	1,7	2,3	0,5	3,5	4,2	<b>9,7</b>
Ort±Std		11,33 ± 2,40	2,40 ± 0,77	1,89 ± 1,00	1,63 ± 1,09	1,37 ± 1,18	1,90 ± 1,47	2,74 ± 1,40	4,29 ± 2,37	7,20 ± 1,97
GRII-FP	1	12,9	<b>8</b>	<b>7,1</b>	<b>3,4</b>	<b>3,9</b>	2,5	3,1	2,5	2,7
	2	<b>14,1</b>	3,5	6	3	3,6	1,7	5,6	3,5	<b>1,4</b>
	3	10,9	2,7	3,7	2,9	2,2	<b>3,8</b>	3,1	<b>4,6</b>	<b>8,7</b>
	4	12,9	3,6	3,6	2,8	2,2	2,1	4,2	3,4	4,7
	5	<b>6,3</b>	2,3	3,2	<b>1,6</b>	<b>0,6</b>	1,8	<b>0,4</b>	4,4	3,2
	6	6,7	4	3,5	3,1	1,6	<b>1,2</b>	<b>6,8</b>	2	2,9
	7	11,7	<b>1,3</b>	<b>1</b>	3,3	3,1	1,9	2,6	<b>1,3</b>	2,1
Ort±Std		10,79 ± 3,10	3,63 ± 2,13	4,01 ± 1,99	2,87 ± 0,60	2,46 ± 1,16	2,14 ± 0,83	3,69 ± 2,09	3,10 ± 1,22	3,67 ± 2,44
GRII-FM	1	9,7	2,9	<b>6,3</b>	5,1	<b>9,3</b>	4	6,3	<b>8,3</b>	<b>7,3</b>
	2	8,5	<b>5,6</b>	5	5	2,8	2,8	6,1	3,1	6,1
	3	9,7	4,2	<b>0,9</b>	4,7	3,4	2,4	<b>3,7</b>	6,2	4,9
	4	8,5	1,1	4,1	5,4	<b>1,6</b>	1,8	4,7	5,9	5,3
	5	<b>10,1</b>	1,4	1,1	<b>5,6</b>	5	<b>1,7</b>	4,5	<b>1,9</b>	<b>3,2</b>
	6	<b>6,7</b>	4,4	3	4	3,1	6,5	6,5	3,1	4,8
	7	8,5	<b>0,2</b>	2	<b>3,1</b>	6,7	<b>6,6</b>	<b>7,8</b>	5,7	6,7
Ort±Std		8,81 ± 1,15	2,83 ± 2,00	3,20 ± 2,03	4,70 ± 0,88	4,56 ± 2,66	3,69 ± 2,10	5,66 ± 1,41	4,89 ± 2,25	5,47 ± 1,37

Kalın ile işaretli veriler minimum ve maksimum değerleri ifade etmektedir. **Preop:** Preoperatif

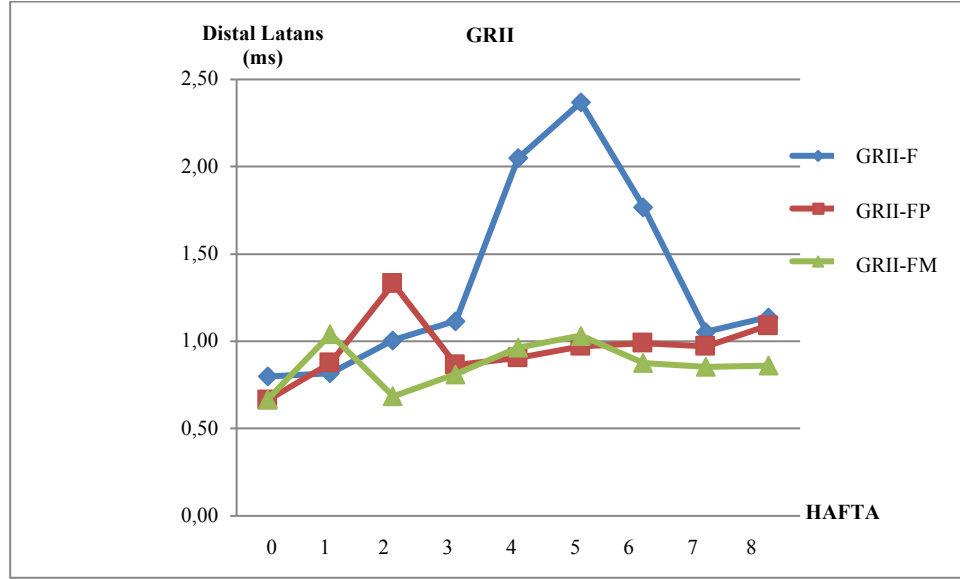


**Grafik 6.** GRII'ye ait amplitüd bulgularının preoperatif (0) ve postoperatif haftalardaki ortalama değerleri (mV).

**Tablo 16.** GRII'deki sıçanlara ait distal latans bulgularının ortalama (Ort) ve standart sapma (Std) değerleri (msn).

Altgrup	Sıçan	Preop	1. hafta	2. hafta	3. hafta	4. hafta	5. hafta	6. hafta	7. hafta	8. hafta
GRII-F	1	0,79	0,67	1,12	1,38	<b>4,5</b>	<b>6,9</b>	2,3	1,12	<b>1,62</b>
	2	<b>1,38</b>	0,92	0,92	<b>1,5</b>	1,71	1,38	<b>2,4</b>	0,54	1,21
	3	0,92	0,46	0,92	1,38	2,3	<b>1,12</b>	1,38	<b>0,54</b>	1,5
	4	0,79	0,92	1,12	0,92	1,38	1,38	<b>1,25</b>	0,92	<b>0,67</b>
	5	<b>0,46</b>	<b>0,46</b>	<b>1,25</b>	0,92	0,92	2,1	2,1	1,38	0,92
	6	0,79	<b>1,38</b>	<b>0,79</b>	1,38	3	1,5	1,25	1,38	0,67
	7	0,46	0,92	0,92	<b>0,33</b>	<b>0,54</b>	2,2	1,71	<b>1,5</b>	1,38
Ort±Std		0,80 ± 0,31	0,82 ± 0,32	1,01 ± 0,16	1,12 ± 0,42	2,05 ± 1,36	2,37 ± 2,04	1,77 ± 0,50	1,05 ± 0,40	1,14 ± 0,39
GRII-FP	1	0,79	0,92	0,79	0,92	0,92	0,67	0,79	0,92	<b>0,67</b>
	2	<b>0,92</b>	<b>0,67</b>	2,4	<b>0,92</b>	0,79	<b>1,38</b>	0,79	0,79	<b>2,1</b>
	3	0,67	<b>1,25</b>	0,92	<b>0,67</b>	0,67	<b>0,67</b>	<b>0,54</b>	0,92	1,12
	4	0,67	0,92	1,25	0,92	<b>0,67</b>	1,12	0,67	<b>0,79</b>	0,79
	5	0,67	0,67	<b>0,54</b>	0,92	<b>1,38</b>	1,12	<b>2,3</b>	<b>1,67</b>	0,92
	6	<b>0,46</b>	0,92	<b>2,5</b>	0,92	0,79	0,92	0,92	0,79	0,92
	7	0,46	0,79	0,92	0,79	1,12	0,92	0,92	0,92	1,12
Ort±Std		0,66 ± 0,17	0,88 ± 0,20	1,33 ± 0,79	0,87 ± 0,10	0,91 ± 0,26	0,97 ± 0,26	0,99 ± 0,59	0,97 ± 0,31	1,09 ± 0,47
GRII-FM	1	0,46	0,67	0,54	0,79	0,79	0,67	0,67	0,67	0,67
	2	0,46	<b>0,54</b>	<b>0,54</b>	<b>0,92</b>	<b>1,79</b>	<b>1,79</b>	<b>1,42</b>	0,67	1,04
	3	<b>0,92</b>	0,79	<b>0,92</b>	0,79	0,67	<b>0,67</b>	<b>0,67</b>	0,67	0,67
	4	<b>0,46</b>	1,38	0,67	<b>0,67</b>	1,25	1,71	0,92	<b>0,67</b>	0,79
	5	0,54	0,79	0,54	0,92	0,54	0,92	0,67	<b>1,38</b>	1,02
	6	0,92	0,92	0,67	0,92	<b>0,46</b>	0,67	0,67	0,67	<b>0,67</b>
	7	0,92	<b>2,2</b>	0,92	0,67	1,25	0,79	1,12	1,25	<b>1,17</b>
Ort±Std		0,67 ± 0,24	1,04 ± 0,58	0,69 ± 0,17	0,81 ± 0,11	0,96 ± 0,48	1,03 ± 0,50	0,88 ± 0,30	0,85 ± 0,32	0,86 ± 0,21

Kalın ile işaretli veriler minimum ve maksimum değerleri ifade etmektedir. **Preop:** Preoperatif



**Grafik 7.** GRII'ye ait distal latans bulgularının preoperatif (0) ve postoperatif haftalardaki ortalama değerleri (msn).

**Tablo 17.** GRII'deki sıçanlara ait ileti hızı bulgularının ortalama (Ort) ve standart sapma (Std) değerleri (m/sn).

Altgrup	Sıçan	Preop	1. hafta	2. hafta	3. hafta	4. hafta	5. hafta	6. hafta	7. hafta	8. hafta
GRII-F	1	<b>60,6</b>	66,7	<b>66,7</b>	50,8	<b>8,9</b>	<b>5,3</b>	21,7	<b>19</b>	<b>62,5</b>
	2	<b>66,9</b>	54,3	65,2	51,7	50,8	<b>66,7</b>	<b>18,8</b>	42,3	60,6
	3	60,6	38	65,2	65,2	37,5	60,9	41,7	42,3	42,9
	4	66,9	42,9	<b>60</b>	<b>65,2</b>	<b>66,7</b>	65,2	51,7	<b>65,2</b>	42,3
	5	66,6	<b>38</b>	65,2	<b>42,9</b>	42,9	35,3	50	36,6	<b>38</b>
	6	66,9	<b>66,7</b>	65,2	65,2	33,3	51,7	<b>65,2</b>	65,2	51,7
	7	65,6	65,2	65,2	50,8	42,3	21,3	30,3	30	41,7
Ort±Std		64,91 ± 2,99	52,74 ± 13,40	64,67 ± 2,13	55,97 ± 9,11	40,34 ± 17,61	43,77 ± 23,80	39,91 ± 17,09	42,94 ± 17,19	48,53 ± 9,82
GRII-FP	1	66,9	60,6	50,8	60,6	60,6	60,6	60,6	60,6	60,7
	2	66,8	60,6	66,7	60,6	60,6	60,9	60,6	60,6	66,7
	3	65,2	<b>43,5</b>	60,6	55,6	44,4	<b>44,4</b>	52,6	60,6	60,9
	4	66,9	<b>60,6</b>	65,2	60,6	<b>44,4</b>	<b>66,9</b>	90	<b>60,6</b>	60,6
	5	<b>66,9</b>	44,4	52,6	<b>43,5</b>	<b>60,9</b>	60,9	<b>40</b>	<b>60</b>	60,6
	6	<b>60,6</b>	60,6	<b>66,7</b>	<b>60,6</b>	60,6	60,6	<b>60,6</b>	60,6	<b>60,6</b>
	7	66,9	60,6	<b>43,5</b>	60,6	60,9	60,6	60,6	60,6	<b>66,9</b>
Ort±Std		65,74 ± 2,35	55,84 ± 8,13	58,01 ± 9,14	57,44 ± 6,42	56,06 ± 7,96	59,27 ± 6,95	56,43 ± 7,82	60,51 ± 0,23	62,43 ± 2,99
GRII-FM	1	66,7	66	51,7	65,2	50,8	<b>66,7</b>	<b>66,7</b>	66,7	66,7
	2	<b>69,6</b>	67	60	<b>51,7</b>	65,2	<b>65,2</b>	<b>63,2</b>	66,7	<b>69,9</b>
	3	69,6	67,8	65,2	65,2	<b>66,7</b>	66,7	66,7	66,7	66,7
	4	66,6	<b>76,1</b>	<b>36,1</b>	<b>66,7</b>	65,2	65,2	65,2	66,7	65,9
	5	66,7	<b>50,8</b>	42,3	65,2	<b>42,3</b>	65,2	66,7	65,2	65,9
	6	66,7	65,2	<b>66,7</b>	65,2	45,5	66,7	66,7	<b>66,7</b>	66,7
	7	<b>65,2</b>	51,7	51,7	66,7	65,2	65,2	65,2	<b>65,2</b>	<b>65,2</b>
Ort±Std		67,34 ± 1,65	62,51 ± 9,06	52,20 ± 11,08	65,63 ± 0,73	57,27 ± 10,66	65,84 ± 0,80	65,77 ± 1,34	66,27 ± 0,73	66,71 ± 1,51

Kalın ile işaretli veriler minimum ve maksimum değerleri ifade etmektedir. **Preop:** Preoperatif



**Grafik 8.** GRII'ye ait ileti hızı bulgularının preoperatif (0) ve postoperatif haftalardaki ortalama değerleri (m/sn).

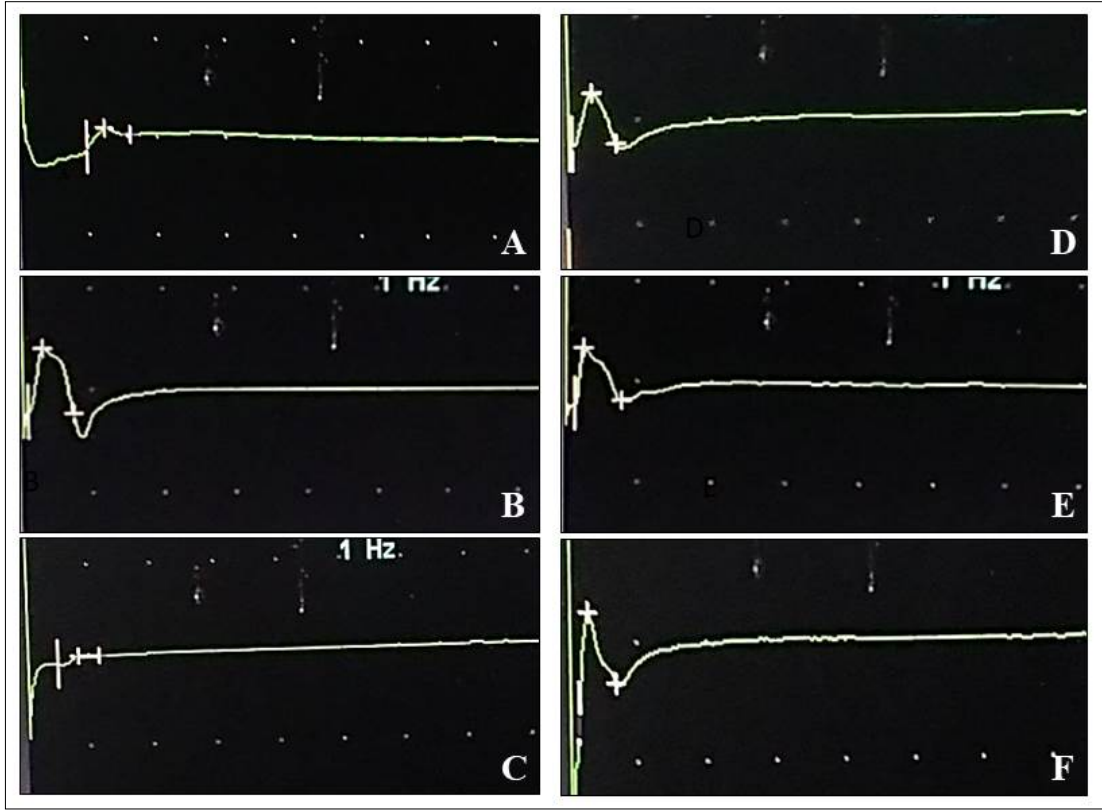
*GRI'in alt grupları incelendiğinde;*

- GRI-D'de, postoperatif 1. haftada amplitüd ve ileti hızında belirgin düşme ile distal latansta uzama saptandı. Amplitüd postoperatif 1. haftada 1,57 mV'di. Postoperatif 2 ve 3. haftalarda yükselmiş; postoperatif 4 ve 5. haftada tekrar düşüp 8. haftada ise kontrol değerine yakın (6,11 mV) olarak kaydedildi. Distal latans, postoperatif 1. hafta 2,91 msn olarak kaydedildi ve postoperatif 2. haftadan itibaren kısalmaya başladığı, postoperatif 8. haftada ise kontrol değerine yaklaşarak 1,47 msn olduğu belirlendi. İleti hızı postoperatif 1. hafta 26,91 m/sn, postoperatif 8. hafta ise 57,89 m/sn olarak kaydedildi (Şekil 33A ve 34A).
- GRI-DP'de postoperatif 1. haftada amplitüd değeri 2,90 mV, postoperatif 8. haftada ise 2,24 mV'tur. Distal latans postoperatif 1. haftada 0,91 msn'dir. Distal latansın postoperatif 3. haftaya kadar uzadığı, postoperatif 4. haftada düştüğü ve sonrasında tekrar uzayarak postoperatif 8. haftada kontrol değeriyle karşılaştırıldığında belirgin uzama olduğu (1,52 msn) saptandı. İleti hızı postoperatif 1. hafta 46,09 m/sn iken postoperatif 8. hafta 62,34 m/sn olduğu ve kontrol değerine ulaştığı belirlendi (Şekil 33B ve 34B).
- GRI-DM'de postoperatif 1. haftada amplitüd ve ileti hızında belirgin düşme ile distal latansta belirgin uzama saptandı. Postoperatif 1. hafta amplitüd değeri 2,24 mV olarak kaydedildi. Amplitüd değerinin postoperatif 6. haftaya kadar arttığı ve

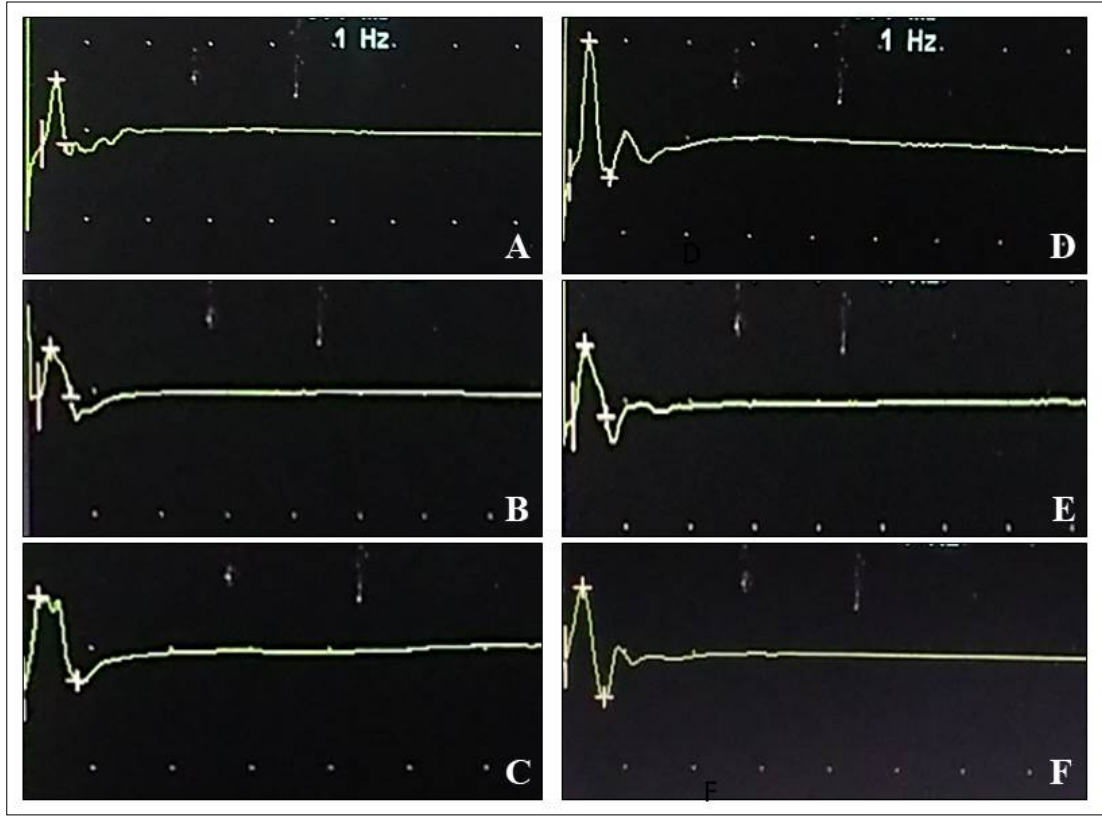
bu haftada 8,84 mV olarak kontrol değerine ulaştığı ancak postoperatif 8. haftada düşerek 6,58 mV olduğu belirlendi. Distal latans, postoperatif 1. hafta 1,22 msn iken postoperatif 8. hafta 0,90 msn olarak kontrol değerine yaklaştığı belirlendi. İleti hızı, postoperatif 1. haftada  $49,72 \pm 18,14$  m/sn olarak kaydedilirken, postoperatif 8. haftada 59,99 m/sn olduğu ve kontrol değerine ulaşamadığı saptandı (Şekil 33C ve 34C).

*GRII'nin alt grupları incelendiğinde;*

- GRII-F'de postoperatif 1. haftada amplitüd ve ileti hızında belirgin düşme distal latans değerinde ise az miktarda uzama saptandı. Amplitüd, postoperatif 1. hafta 2,40 mV olup postoperatif 2-5. haftalar arasında giderek düştüğü, postoperatif 6-8. haftalarda artarak postoperatif 8. haftada 7,20 mV değerine ulaştığı belirlendi. Distal latans, postoperatif 1. haftada 0,82 msn olup postoperatif 2-5. haftalarda uzadığı, postoperatif 8. haftada 1,14 msn olduğu saptandı. İleti hızı, postoperatif 1. haftada 52,74 m/sn iken, postoperatif 8. haftada düşerek 48,53 m/sn olarak kaydedildi (Şekil 33D ve 34D).
- GRII-FP'de postoperatif 1. haftada amplitüd ve ileti hızında belirgin düşme ile distal latansta uzama saptandı. Amplitüd, postoperatif 1. haftada 3,63 mV iken postoperatif 8. haftada 3,67 mV değerindeydi. Distal latans, postoperatif 1. hafta 0,88 ms olarak kaydedilirken postoperatif 8. haftada 1,09 msn olarak kaydedildi. İleti hızı, postoperatif 1. hafta 55,84 m/sn ve postoperatif 8. haftada 62,43 m/sn olarak kaydedildi (Şekil 33E ve 34E).
- GRII-FM'de postoperatif 1. haftada amplitüd ve ileti hızında belirgin düşme ile distal latansta belirgin uzama saptandı. Amplitüd, postoperatif 1. hafta 2,82 mV iken postoperatif 8. haftada 5,47 mV olduğu belirlendi. Distal latans, postoperatif 1. hafta 1,04 msn ve postoperatif 8. haftada 0,86 msn değerindeydi. İleti hızı, postoperatif 1. hafta 62,51 m/sn ve postoperatif 8. haftada ise 66,71 m/sn olarak kaydedildi (Şekil 33F ve 34F).



**Şekil 33.** GRI ve GRII'ye ait postoperatif 1. hafta ENG bulguları. **A:** GRI-D'ye ait bir sıçanda amplitüd ve ileti hızının düştüğü, distal latansın uzadığı görülmekte (Amplitüd: 1 mV, Distal latans: 4,9 ms ve İleti hızı: 33,3 m/sn olarak kaydedildi). **B:** GRI-DP'ye ait bir sıçanda Amplitüd: 3,1 mV, Distal latans: 0,54 ve İleti hızı: 52,6 m/sn olarak kaydedildi. **C:** GRI-DM'ye ait bir sıçanda amplitüd ve ileti hızının düştüğü, distal latansın uzadığı görülmekte (Amplitüd: 0,4 mV, Distal latans: 2,5 ms ve İleti hızı: 21,7 m/sn olarak kaydedildi). **D:** GRII-F'ye ait bir sıçanda amplitüd, distal latans ve ileti hızının normal değerler ile karşılaştırıldığında benzer olduğu görülmekte (Amplitüd: 2,5 mV, Distal latans: 0,46 ve İleti hızı: 54,3 m/s olarak kaydedildi). **E:** GRII-FP'ye ait bir sıçanda amplitüd, distal latans ve ileti hızının normal değerler ile karşılaştırıldığında benzer olduğu görülmekte (Amplitüd: 2,8 mV, Distal latans: 0,79 ms ve İleti hızı: 60,6 m/sn olarak kaydedildi). **F:** GRII-FM'ye ait bir sıçanda amplitüd, distal latans ve ileti hızının normal değerler ile karşılaştırıldığında benzer olduğu görülmekte (Amplitüd: 4,2 mV, Distal latans: 0,79 ms ve İleti hızı: 67,8 m/sn olarak kaydedildi).



**Şekil 34.** GRI ve GRII'ye ait postoperatif 8. hafta ENG bulguları. **A:** GRI-D'ye ait bir sıçanda amplitüd, distal latans ve ileti hızının normal değerlere yaklaştığı görülmekte (Amplitüd: 3,7 mV, Distal latans: 1,38 msn ve İleti hızı: 66,7 m/sn olarak kaydedildi). **B:** GRI-DP'ye ait bir sıçanda amplitüd, distal latans ve ileti hızının normal değerlere yaklaştığı görülmekte (Amplitüd: 2,0 mV, Distal latans: 0,79 msn ve İleti hızı: 60,6 m/sn olarak kaydedildi). **C:** GRI-DM'ye ait bir sıçanda amplitüd, distal latans ve ileti hızının normal değerlere yaklaştığı görülmekte (Amplitüd: 3,8 mV, Distal latans: 0,67 msn ve İleti hızı: 65,2 m/sn olarak kaydedildi). **D:** GRII-F'ye ait bir sıçanda amplitüd ve distal latansın normal değerlere yaklaştığı; ileti hızının ise düşük olduğu görülmekte (Amplitüd: 7,0 mV, Distal latans: 0,67 msn ve İleti hızı: 42,3 m/sn olarak kaydedildi). **E:** GRII-FP'ye ait bir sıçanda amplitüd, distal latans ve ileti hızının normal değerler ile karşılaştırıldığında benzer olduğu görülmekte (Amplitüd: 2,9 mV, Distal latans: 0,92 msn ve İleti hızı: 60,6 m/sn olarak kaydedildi). **F:** GRII-FM'ye ait bir sıçanda amplitüd, distal latans ve ileti hızının normal değerler ile karşılaştırıldığında benzer olduğu görülmekte (Amplitüd: 3,1 mV, Distal latans: 0,67 msn ve İleti hızı: 66,7 m/sn olarak kaydedildi).

İstatistiksel olarak incelendiğinde;

*Amplitüd değerleri için,*

GRI'de ölçüm zamanları yönünden grup içi değerlendirmede, ölçüm zamanları arasında fark istatistiksel olarak anlamlıydı (GRI-D,  $p=0,000$ ; GRI-DP,  $p=0,013$ ; GRI-DM,  $p=0,000$ ).

- GRI-D için anlamlı fark; preoperatif dönem ile postoperatif 2. hafta ( $p=0,033$ ), postoperatif 1 ile 8. hafta ( $p=0,039$ ) ve postoperatif 2 ile 8. hafta ( $p=0,023$ ) arasında bulundu.



- GRI-DP için; preoperatif dönem ile postoperatif 4 ( $p=0,009$ ), 6 ( $p=0,046$ ) ve 8. ( $p=0,003$ ) haftalar arasında anlamlı fark tespit edildi.
- GRI-DM'de ise anlamlı fark; preoperatif dönem ile postoperatif 1. hafta ( $p=0,000$ ) ve postoperatif 1 ile 6. haftalar ( $p=0,002$ ) arasında saptandı.

GRII'nin tüm alt gruplarında grup içi ölçüm zamanları arasında fark istatistiksel olarak anlamlıydı (GRII-F,  $p=0,000$ ; GRII-FP,  $p=0,006$ ; GRII-FM,  $p=0,000$ ).

- GRII-F için anlamlı fark; preoperatif dönem ile postoperatif 2 ( $p=0,008$ ), 3 ( $p=0,001$ ), 4 ( $p=0,000$ ) ve 5. ( $p=0,013$ ) haftalar arasında ve postoperatif 4 ile 8. haftalar ( $p=0,019$ ) arasında tespit edildi.
- GRII-FP için anlamlı fark; preoperatif dönem ile postoperatif 4 ( $p=0,016$ ) ve 5. ( $p=0,001$ ) haftalar arasında saptandı.
- GRII-FM için ise; preoperatif dönem ile sırasıyla postoperatif 1 ( $p=0,001$ ) 2 ( $p=0,000$ ) ve 5. ( $p=0,005$ ) haftalar arasında fark anlamlıydı.

Amplitüd değerlerinin gruplar arası genel karşılaştırmasında ölçüm zamanları yönünden preoperatif dönem ( $p=0,004$ ), postoperatif 3 ( $p=0,003$ ), 4 ( $p=0,027$ ), 5 ( $p=0,018$ ), 6 ( $p=0,006$ ) ve 8. ( $p=0,010$ ) haftalardaki ölçümlerinde fark anlamlı bulunurken postoperatif 1, 2 ve 7. haftalarda anlamlı değildi ( $p>0,05$ ).

- Grupların ikili karşılaştırmasında preoperatif dönem için anlamlı fark sadece GRI-D ile GRII-F grupları arasında ( $p=0,014$ ) tespit edildi.
- Postoperatif 3. haftada anlamlı fark; GRI-DM ile GRII-F ( $p=0,016$ ), GRII-F ile GRII-FM ( $p=0,004$ ) grupları arasında belirlendi.
- Postoperatif 4. hafta için anlamlı fark; GRII-F ile GRII-FM arasında ( $p=0,022$ ) bulundu.
- GRI-DM ile GRII-F arasında ikili karşılaştırmada postoperatif 5 ( $p=0,028$ ) ve 6. ( $p=0,014$ ) haftalarda anlamlı fark tespit edildi.
- Postoperatif 8. hafta için anlamlı fark ise sadece GRI-D ile GRI-DP arasında ( $p=0,026$ ) bulundu.

*Distal latans değerleri için,*

GRI'de ölçüm zamanları yönünden grup içi değerlendirmede, ölçüm zamanları arasında fark GRI-D ve GRI-DP ( $p>0,05$ ) gruplarında istatistiksel olarak

anamlı bulunmazken GRI-DM ( $p=0,041$ ) için anlamlıydı. Ancak GRI-DM için bu anlamlılık grup içi ikili karşılaştırmalarda istatistiksel olarak tespit edilmedi.

GRII'de ölçüm zamanları yönünden grup içi değerlendirmede, ölçüm zamanları arasında fark GRII-F ( $p=0,001$ ) için istatistiksel olarak anlamlıyken GRII-FP ve GRII-FM ( $p>0,05$ ) gruplarında anlamlı değildi.

- GRII-F için anlamlı fark; preoperatif dönem ile postoperatif 5. hafta ( $p=0,027$ ) ve postoperatif 1 ile 5. haftalar ( $p=0,46$ ) arasında bulundu.

Distal latans değerlerinin gruplar arası genel karşılaştırmasında ölçüm zamanları yönünden preoperatif dönem ve postoperatif haftalardaki ölçümlerinde istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ( $p>0,05$ ).

*İleti hızı değerleri için,*

GRI'in grup içi ölçüm zamanları arasında GRI-D'de ( $p=0,009$ ) istatistiksel olarak fark anlamlıydı.

- GRI-D için anlamlılık sadece preoperatif dönem ile postoperatif 1. hafta ( $p=0,006$ ) arasında bulundu.
- GRI-DP'de grup içi ölçüm zamanları arasında fark ( $p=0,010$ ) istatistiksel olarak anlamlı olarak saptandı ancak grup içi ikili karşılaştırmada ölçüm zamanları yönünden farklılık anlamlı değildi.
- GRI-DM'de ise grup içi ölçüm zamanları arasında fark ( $p>0,05$ ) anlamlı değildi.

GRII'nin grup içi ölçüm zamanları arasında fark GRII-F'de ( $p=0,006$ ) anlamlı olarak bulundu ancak grup içi ikili karşılaştırmada ölçüm zamanları yönünden farklılık anlamlı değildi. GRII-FP ( $p=0,002$ ) ve GRII-FM ( $p=0,003$ ) gruplarında grup içi ölçüm zamanları arasında fark anlamlı olarak belirlendi.

- GRII-FP için anlamlı fark; preoperatif dönem ile postoperatif 1 ( $p=0,046$ ) ve 6. haftalar ( $p=0,027$ ) arasında saptandı.
- GRII-FM için ise anlamlı fark sadece preoperatif dönem ile postoperatif 2. hafta ( $p=0,009$ ) arasında belirlendi.

İleti hızı değerlerinin gruplar arası genel karşılaştırmasında ölçüm zamanları yönünden preoperatif dönem ( $p=0,009$ ), postoperatif 6 ( $p=0,003$ ), 7 ( $p=0,001$ ) ve 8. ( $p=0,034$ ) haftalardaki fark anlamlı olarak bulundu.

- Preoperatif dönemde anlamlı fark sadece GRI-DP ile GRII-FM ( $p=0,010$ ) grupları arasında belirlendi.

- Postoperatif 6. haftada ise sadece GRI-DM ile GRII-F ( $p=0,002$ ) grupları arasında anlamlı fark tespit edildi.
- Postoperatif 7. hafta için anlamlı fark; GRI-DM ile GRII-F ( $p=0,035$ ) ve GRII-F ile GRII-FM ( $p=0,003$ ) grupları arasında belirlendi.
- Postoperatif 8. haftada anlamlı fark ise sadece GRI-DP ile GRII-F ( $p=0,012$ ) grupları arasındaydı.

#### 4.3.2. İğne EMG bulguları

Tüm deney gruplarındaki sıçanlarda preoperatif dönemde yapılan iğne EMG bulgularında TC ve GC kaslarında insersiyon aktivitesi normaldi ve spontan aktivite gözlenmedi. MÜP normaldi. GRI ve GRII'ye ait iğne EMG bulguları Tablo 18'de verilmektedir.

**Tablo 18.** GRI ve GRII'ye ait sıçanların spontan kas aktivite ortalama ve standart sapma değerleri.

Grup	Altgrup	Zaman Kas	Preop	1. hafta	2. hafta	3. hafta	4. hafta	5. hafta	6. hafta	7. hafta	8. hafta
GRI	GRI-D	TC	0±0	3±0	2,85± 0,34	2,28± 0,45	1,71± 0,69	1,28± 0,45	1,14± 0,34	0,71± 0,45	0,71± 0,45
		GC	0±0	3,71± 0,45	3,28± 0,69	3±0,53	2,14± 0,34	1,42± 0,49	1,14± 0,34	1,14± 0,34	0,71± 0,45
	GRI-DP	TC	0±0	3,42± 0,49	2,71± 0,45	2,28± 0,45	1,85± 0,63	1±0	0,57± 0,49	0,28± 0,45	0±0
		GC	0±0	3,85± 0,34	3,14± 0,34	2,7± 0,69	2,28± 0,45	1,42± 0,49	1±0	0,71± 0,45	0,28± 0,45
	GRI-DM	TC	0±0	3,14± 0,34	3±0	2,85± 0,34	2,57± 0,49	2±0	1±0	0,71± 0,45	0±0
		GC	0±0	3,85± 0,34	3,42± 0,49	3±0	3±0	2,14± 0,34	1,28± 0,45	0,85± 0,34	0,28± 0,45
GRII	GRII-F	TC	0±0	3,28± 0,45	3,14± 0,34	2±0	2±0	1,57± 0,49	1,14± 0,34	0,85± 0,34	0,42± 0,49
		GC	0±0	4±0	3,85± 0,34	2,85± 0,34	2,57± 0,49	2±0	1,85± 0,34	1±0	0,42± 0,49
	GRII-FP	TC	0±0	3,14± 0,34	3±0	2,28± 0,45	1,85± 0,34	1±0	1±0	0,42± 0,49	0,25± 0,34
		GC	0±0	4±0	3,85± 0,34	3,42± 0,49	2,85± 0,34	2±0	1±0	0,57± 0,49	0,16± 0,45
	GRII-FM	TC	0±0	4±0	3,14± 0,34	2,28± 0,45	2±0	1,14± 0,34	1±0	0,42± 0,49	0±0
		GC	0±0	4±0	4±0	3±0	3±0	2,14± 0,34	1,42± 0,49	0,66± 0,45	0,33± 0,49

TC: Musculus tibialis cranialis, GC: Musculus gastrocnemius. Preop: Preoperatif

#### *GRI incelendiğinde;*

- GRI-D'de; postoperatif 1. hafta TC kasında tüm sıçanlarda (+3) ve GC kasında 5 sıçanda (+4), 2 sıçanda (+3) FİP/PKD gözlendi (Şekil 35A). Postoperatif 2. haftada TC kasında 6 sıçanda (+3), 1 sıçanda (+2) FİP/PKD vardı. GC kasında

ise 3 sıçanda (+4), 3 sıçanda (+3) ve 1 sıçanda (+2) FİP/PKD belirlendi. Postoperatif 3. haftada TC kasında 2 sıçanda (+3), 5 sıçanda (+5) FİP/PKD; GC kasında ise 6 sıçanda (+3), 1 sıçanda (+2) FİP/PKD belirlendi. Postoperatif 4. haftada TC kasında 4 sıçanda seyrek (+1), 2 sıçanda birden fazla alanda (+2) ve 1 sıçanda bol miktarda (+3) FİP/PKD vardı. Postoperatif 5. haftada TC kasında 5 sıçanda seyrek (+1) FİP/PKD, 2 sıçanda çok sayıda (+2) FİP/PKD belirlendi. GC kasında ise 4 sıçanda seyrek (+1) FİP/PKD belirlenirken 3 sıçanda birden fazla alanda (+2) FİP/PKD vardı. Postoperatif 6. haftada TC ve GC kaslarında 6 sıçanda seyrek (+1) FİP/PKD varken bir sıçanda birden fazla alanda (+2) FİP/PKD vardı. Postoperatif 7. haftada TC kasında 5 sıçanda seyrek (+1) spontan aktivite vardı, 2 sıçanda ise kas membran potansiyelleri preoperatif dönemdeki elektriksel sessizliğe ulaşmıştı (0). GC kasında, 6 sıçanda seyrek (+1) FİP/PKD, 1 sıçanda birden fazla alanda (+2) FİP/PKD belirlendi. Postoperatif 8. haftada TC ve GC kaslarında 2 sıçanda kas membran potansiyeli elektriksel olarak sessiz bulundu (0) (Şekil 36A). TC kasında postoperatif 4. haftada ilk kez erken reinnervasyonu yansıtan geniş süreli küçük amplitüdlü MÜP belirlendi. Postoperatif 6. haftada TC kasında polifazik yapıda MÜP sayısında artış gözlemlendi. GC kasında ise ilk kez postoperatif 5. haftada MÜP gözlemlendi. Postoperatif 8. haftada polifazik MÜP sayısı artmıştı ancak amplitüdlere normal yapısına tam olarak ulaşamamıştı.

- GRI-DP'de; postoperatif 1. hafta TC ve GC kaslarında denervasyona işaret eden çok şiddetli (+4) FİP/PKD gözlemlendi. Postoperatif 2. haftada, TC kasında 5 sıçanda bol (+3) FİP/PKD, 2 sıçanda ise birden fazla alanda (+2) FİP/PKD vardı. GC kasında ise, 1 sıçanda ekranı dolduracak kadar şiddetli (+4), 5 sıçanda bol sayıda (+3) ve 1 sıçanda birden fazla alanda (+2) FİP/PKD belirlendi. Postoperatif 3. haftada, TC kasında 2 sıçanda bol sayıda (+3), 5 sıçanda birden fazla alanda (+2) FİP/PKD gözlemlendi. GC kasında, 1 sıçanda şiddetli FİP/PKD devam ediyordu (+4). Üç sıçanda birden fazla bölgede (+2), 3 sıçanda ise bol miktarda (+3) FİP/PKD vardı. Postoperatif 4. haftada TC kasında 1 sıçanda (+1), 4 sıçanda (+2) ve 2 sıçanda (+1) FİP/PKD belirlendi. GC kasında ise, 2 sıçanda (+3) ve 5 sıçanda (+2) FİP/PKD belirlendi. Postoperatif 5. haftada TC kasında tüm sıçanlarda seyrek (+1) spontan aktivite vardı. GC kasında ise, 4 sıçanda

seyrek (+1) ve 3 sıçanda birden fazla bölgede (+2) spontan aktivite belirlendi. Postoperatif 6. haftada TC kasında 3 sıçanda spontan aktivite yoktu (0), 4 sıçanda ise seyrek olarak devam ediyordu (+1). GC kasında, tüm sıçanlarda seyrek spontan aktivite vardı (+1). Postoperatif 7. haftada TC kasında sadece 2 sıçanda seyrek spontan aktivite devam ediyordu, 5 sıçanda kas membran stabilitesi peroperatif döneme ulaşmıştı. GC kasında ise, 5 sıçanda seyrek (+1) FİP/PKD belirlendi, 2 sıçanda spontan aktivite yoktu (0). Postoperatif 8. haftada tüm sıçanlarda TC kası tamamen stabilite kazanmıştı, GC kasında ise 2 sıçanda spontan aktivitenin seyrek olarak devam ettiği belirlendi. Reinnervasyon belirtisi olan polifazik MÜP; TC ve GC kaslarında ilk kez postoperatif 3. haftada gözlemlendi. Postoperatif 4 ve 5. haftalarda polifazik MÜP'lerin sayıca artmaya başladığı ve postoperatif 6. haftada ise amplitüdlerinin yükseldiği belirlendi. GC kasında ise, polifazik MÜP sayısı postoperatif 6. haftada artmıştı. TC kasında postoperatif 8. haftada MÜP amplitüdün arttığı, süresinin uzadığı ve desenkronize olarak devam ettiği belirlendi. GC kasında ise seyrek spontan aktivite ile polifazik MÜP gözlemlendi.

- GRI-DM'de; postoperatif 1. haftada 2 sıçanda (+4), 5 sıçanda (+2) FİP/PKD gözlemlendi. Postoperatif 2. haftada TC kasında tüm sıçanlarda bol spontan aktivite vardı (+3). GC kasında ise 3 sıçanda şiddetli (+4), 4 sıçanda bol (+3) FİP/PKD belirlendi. Postoperatif 3. haftada TC kasında 6 sıçanda bol spontan aktivite devam ederken 1 sıçanda (+2) FİP/PKD belirlendi. GC kasında, tüm sıçanlarda bol spontan aktivite vardı (+3). Postoperatif 4. haftada TC kasında, 3 sıçanda (+2), 4 sıçanda (+3) FİP/PKD gözlemlendi. GC kasında, tüm sıçanlarda bol spontan aktivite devam ediyordu (+3). PO 5. haftada TC kasında tüm sıçanlarda denervasyon potansiyeli azalmıştı (+2). GC kasında spontan aktivite 6 sıçanda (+2), 1 sıçanda ise (+3) olarak gözlemlendi. Postoperatif 6. haftada TC kasında tüm sıçanlarda spontan aktivite seyrek olarak gözlemlendi (+1). GC kasında ise 5 sıçanda (+1), 2 sıçanda (+2) FİP/PKD belirlendi. Postoperatif 7. haftada TC kasında 5 sıçanda spontan aktivite seyrek olarak devam ederken 2 sıçanda spontan aktivite gözlemlenmedi. GC kasında ise bir sıçanda kas membran stabilitesi tam olarak sağlanırken diğerlerinde spontan aktivite seyrek olarak devam ediyordu. Postoperatif 8. haftada, tüm sıçanlarda TC kasında tam stabilite sağlanmıştı. GC

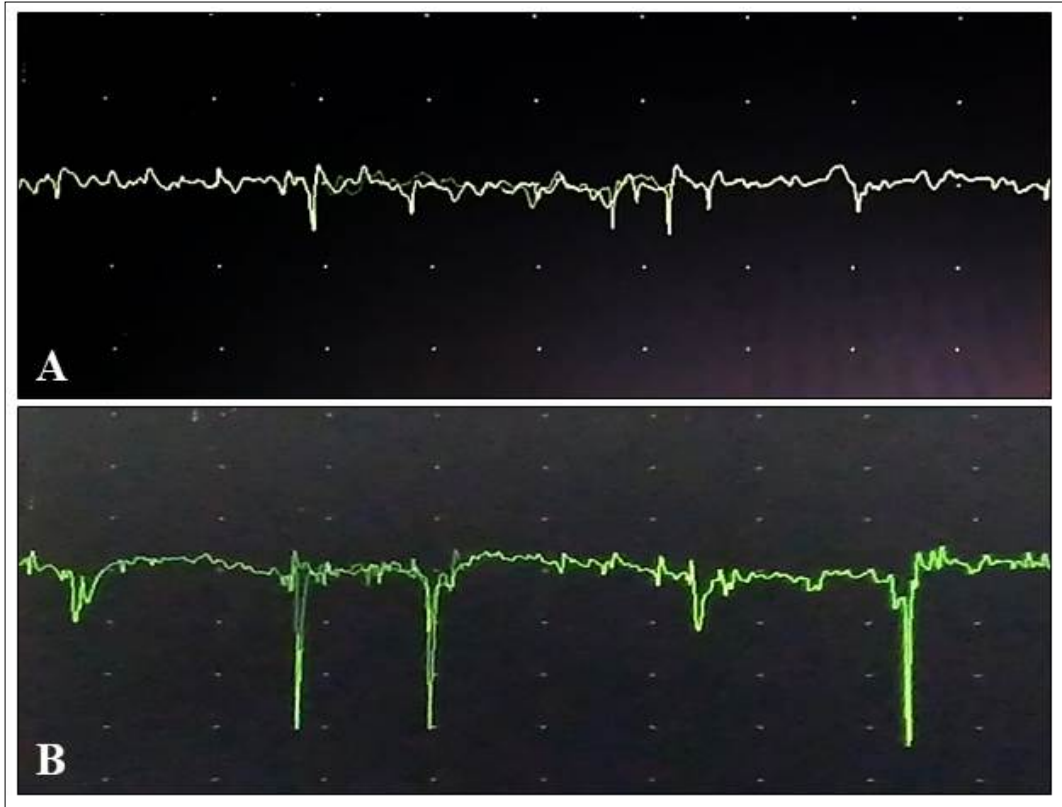
kasında ise, 2 sıçanda spontan aktivite seyrek olarak devam ederken diğerlerinde tam stabilite gözlendi. TC kasında reinnervasyon belirtisi olan polifazik MÜP postoperatif 3. haftada ilk kez gözlendi. GC kasında ise postoperatif 4. haftada ilk kez belirlendi. TC ve GC kaslarında postoperatif 5, 6 ve 7. haftalarda giderek artan sayıda polifazik MÜP'ler gözlendi. Postoperatif 8. haftada ise MÜP'lerin sayısında artış belirlendi ve preoperatif dönemdeki MÜP özelliğine ulaşmıştı.

GRII incelendiğinde;

- GRII-F'de; postoperatif 1. hafta TC kasında 2 sıçanda şiddetli (+4), 5 sıçanda bol miktarda FİP/PKD belirlendi. GC kasında tüm sıçanlarda şiddetli (+4) FİP/PKD gözlendi (Şekil 35B). Postoperatif 2. haftada TC kasında bir sıçanda şiddetli (+4), 6 sıçanda ise bol spontan aktivite vardı (+3). GC kasında, 6 sıçanda şiddetli (+4), bir sıçanda ise (+3) FİP/PKD gözlendi. Postoperatif 3. haftada tüm sıçanlarda TC kasında denervasyon potansiyeli azalmıştı (+2), GC kasında 6 sıçanda bol (+3) ve 1 sıçanda birden fazla alanda (+2) FİP/PKD belirlendi. Postoperatif 4. haftada TC kasında bir önceki hafta ile benzer spontan aktivite gözlendi. GC kasında 3 sıçanda bol (+3), 4 sıçanda birden fazla alanda (+2) FİP/PKD vardı. Postoperatif 5. haftada TC kasında 4 sıçanda (+2), 3 sıçanda (+1) FİP/PKD belirlenirken; GC kasında ise, tüm sıçanlarda (+2) FİP/PKD belirlendi. Postoperatif 6. haftada TC kasında denervasyon potansiyelinin 1 sıçanda azaldığı (+2), 6 sıçanda ise seyrekleştiği (+1) saptandı. GC kasında spontan aktivite bir önceki hafta ile benzer olup bir sıçanda seyrekti. Postoperatif 7. haftada denervasyon potansiyeli TC kasında 6 sıçanda seyrek (+1), 1 sıçanda ise tamamen ortadan kalkmıştı. GC kasında tüm ratlarda seyrek spontan aktivite vardı. Postoperatif 8. haftada 4 sıçanda TC ve GC kasları tam stabilite kazanmıştı. TC kasında erken reinnervasyon bulgusu olan polifazik MÜP postoperatif 3. haftada ilk kez belirlendi. Postoperatif 6. haftada TC kasında polifazik MÜP'ün süresi uzamaya başlamıştı. Postoperatif 7. haftada ise amplitüd yükselmeye başlamıştı. Postoperatif 8. haftada ise çok sayıda polifazik MÜP vardı. Polifazik MÜP, GC kasında ilk kez postoperatif 5. haftada gözlendi. Postoperatif 6, 7 ve 8. haftalarda MÜP sayısının giderek arttığı ancak preoperatif dönem özelliğine tam ulaşamadığı belirlendi.

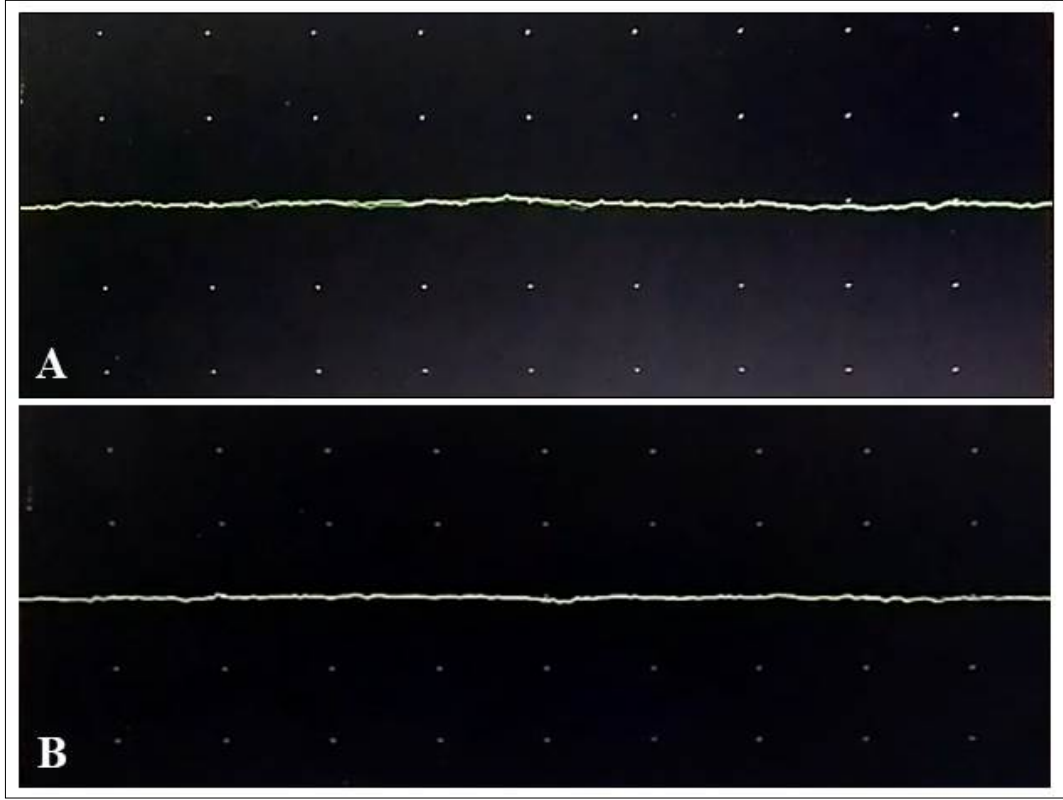
- GRII-FP'de, postoperatif 1. hafta TC kasında 1 sıçanda (+4), 6 sıçanda (+3) FİP/PKD ve GC kasında tüm sıçanlarda şiddetli (+4) FİP/PKD gözlendi. Postoperatif 2. haftada tüm sıçanlarda TC kasında bol spontan aktivite vardı (+3). GC kasında ise 1 sıçanda (+3), 6 sıçanda (+4) olarak devam etmekteydi. Postoperatif 3. haftada TC kasında 5 sıçanda birden fazla bölgede (+2) FİP/PKD belirlenirken, 2 sıçanda bol (+3) FİP/PKD belirlendi. GC kasında spontan aktivite, 3 sıçanda şiddetli (+4), 4 sıçanda ise (+3) olarak gözlendi. Postoperatif 4. haftada TC kasında 6 sıçanda (+2), bir sıçanda (+1) FİP/PKD belirlendi. GC kasında ise 6 sıçanda (+3), bir sıçanda (+2) FİP/PKD vardı. Postoperatif 5. haftada TC kasında tüm sıçanlarda spontan aktivitenin seyreltiği (+1), GC kasında ise (+2) FİP/PKD olarak devam ettiği saptandı. Postoperatif 6. haftada TC kasında spontan aktivitenin bir önceki hafta ile aynı olduğu gözlendi. GC kasında ise tüm sıçanlarda denervasyon potansiyeli seyrelmişti. Postoperatif 7. haftada TC kası 4 sıçanda tam olarak stabilite kazanırken GC kasında 3 sıçanda tam stabilite gözlendi. TC kasında, postoperatif 8. haftada 6 sıçanda elektriksel sessizliğin geri kazanıldığı belirlendi (Şekil 36B). GC kasında ise 5 sıçanda tam elektriksel sessizlik mevcuttu. TC ve GC kaslarında, küçük amplitüdü polifazik MÜP postoperatif 4. haftada ilk kez gözlendi. Postoperatif 5, 6 ve 7. haftalarda polifazik MÜP sayısı ve amplitüdü giderek artmıştı. TC kasında postoperatif 8. haftada gözlenen MÜP'ün preoperatif dönem ile neredeyse benzer olduğu saptandı.
- GRII-FM'de; postoperatif 1. hafta TC ve GC kaslarında şiddetli (+4) FİP/PKD gözlendi. Postoperatif 2. haftada TC kasında 1 sıçanda (+4), 6 sıçanda (+3) FİP/PKD belirlendi. GC kasında, tüm sıçanlarda şiddetli (+4) FİP/PKD devam ediyordu. Postoperatif 3. haftada, TC kasında 2 sıçanda (+3), 5 sıçanda (+2) FİP/PKD vardı. GC kasında ise spontan aktivite tüm sıçanlarda (+3) FİP/PKD şeklinde azalmıştı. Postoperatif 4. haftada tüm sıçanlarda TC kasında (+2), GC kasında (+3) FİP/PKD saptandı. Postoperatif 5. haftada TC kasında spontan aktivite 6 sıçanda seyrek (+1), 1 sıçanda ise (+2) olarak gözlendi. GC kasında, 6 sıçanda (+2), 1 sıçanda (+3)'tü. Postoperatif 6. haftada, TC kasında tüm sıçanlarda spontan aktivite seyrelmişti. GC kasında ise spontan aktivitenin 4 sıçanda seyreltiği belirlendi. Postoperatif 7. haftada 4 sıçanda TC stabilitesini

geri kazanmıştı, 3 sıçanda ise spontan aktivite seyrek olarak devam ediyordu. GC kasında sadece 2 sıçanda preoperatif dönemdeki membran stabilitesine erişebildi. Postoperatif 8. haftada TC kası tüm sıçanlarda elektriksel olarak sessizdi. GC kasında ise spontan aktivite 3 sıçanda seyrek olarak gözlemlendi, 4 sıçanda tam stabilite kazanmıştı. TC ve GC kaslarında küçük amplitüdü polifazik MÜP sırasıyla postoperatif 3 ve 4. haftada ilk kez gözlemlendi. Postoperatif 5, 6 ve 7. haftalarda polifazik MÜP sayısı ve amplitüdü giderek artmıştı. Postoperatif 8. haftada TC kasında sayıca artmış ve normal yapısına ulaşmış MÜP belirlendi.



**Şekil 35.** GRI ve GRII'ye ait postoperatif 1. hafta İğne EMG bulguları. **A:** GRI-D'deki sıçana ait musculus tibialis cranialis'te pozitif keskin dalgalar görülmekte. **B:** GRII-F'deki sıçana ait musculus tibialis cranialis'te pozitif keskin dalgalar ve fibrilasyon potansiyelleri görülmekte.





**Şekil 36.** GRI ve GRII'ye ait postoperatif 8. hafta İğne EMG bulguları. **A:** GRI-D'ye ait bir siçanda musculus gastrocnemius'un preoperatif dönemdeki elektriksel sessizliğe ulaştığı görülmekte. **B:** GRII-FP'deki siçana ait musculus tibialis cranialis'in preoperatif dönemdeki elektriksel sessizliğe ulaştığı görülmekte.

Spontan kas aktivitesi istatistiksel olarak incelendiğinde;

*Musculus tibialis cranialis için,*

GRI'in tüm alt gruplarında grup içi ölçüm zamanları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu (GRI-D,  $p=0,000$ ; GRI-DP,  $p=0,000$ ; GRI-DM,  $p=0,000$ ).

- GRI-D için anlamlı fark, preoperatif dönem ile postoperatif 1 ( $p=0,000$ ), 2 ( $p=0,000$ ) ve 3. ( $p=0,005$ ) haftalar; postoperatif 1 ile 7 ( $p=0,008$ ) ve 8. ( $p=0,008$ ) haftalar; postoperatif 2 ile 7 ( $p=0,023$ ) ve 8. ( $p=0,023$ ) haftalar arasında belirlendi.
- GRI-DP için anlamlı fark, preoperatif dönem ile postoperatif 1 ( $p=0,000$ ), 2 ( $p=0,004$ ) ve 3. ( $p=0,027$ ) haftalar; postoperatif 1 ile 6 ( $p=0,011$ ), 7 ( $p=0,001$ ) ve 8. ( $p=0,000$ ) haftalar; postoperatif 2 ile 7 ( $p=0,027$ ) ve 8. ( $p=0,004$ ) haftalar ve postoperatif 3 ile 8. ( $p=0,027$ ) haftalar arasında vardı.

- GRI-DM için ise, preoperatif dönem ile postoperatif 1 ( $p=0,001$ ), 2 ( $p=0,001$ ), 3 ( $p=0,003$ ) ve 4. ( $p=0,019$ ) haftalar; postoperatif 1 ile 7 ( $p=0,039$ ) ve 8. ( $p=0,001$ ) haftalar; postoperatif 2 ile 8. haftalar ( $p=0,001$ ); postoperatif 3 ile 8. haftalar ( $p=0,030$ ); postoperatif 4 ile 8. ( $p=0,019$ ) haftalar arasında anlamlı fark tespit edildi.

GRII'nin grup içi ölçüm zamanları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu (GRII-F,  $p=0,000$ ; GRII-FP,  $p=0,000$ ; GRII-FM,  $p=0,000$ ).

- GRII-F'de için anlamlı fark preoperatif dönem ile postoperatif 1 ( $p=0,000$ ), 2 ( $p=0,000$ ), 3 ( $p=0,039$ ) ve 4. ( $p=0,039$ ) haftalar; postoperatif 1 ile 6 ( $p=0,046$ ), 7 ( $p=0,009$ ) ve 8. ( $p=0,001$ ) haftalar; postoperatif 2 ile 7 ( $p=0,013$ ) ve 8. ( $p=0,001$ ) haftalar arasında belirlendi.
- GRII-FP'de preoperatif dönem ile postoperatif 1 ( $p=0,000$ ), 2 ( $p=0,000$ ) ve 3. ( $p=0,013$ ); postoperatif 1 ile 7 ( $p=0,004$ ) ve 8. ( $p=0,000$ ) haftalar; postoperatif 2 ile 7 ( $p=0,008$ ) ve 8. ( $p=0,001$ ) haftalar; postoperatif 3 ile 8. ( $p=0,033$ ) haftalar arasında anlamlı fark bulundu.
- GRII-FM'de anlamlı fark ise; preoperatif dönem ile postoperatif 1 ( $p=0,000$ ), 2 ( $p=0,001$ ) ve 3. ( $p=0,033$ ); postoperatif 1 ile 6 ( $p=0,046$ ), 7 ( $p=0,001$ ) ve 8. ( $p=0,000$ ) haftalar; postoperatif 2 ile 7 ( $p=0,013$ ) ve 8. ( $p=0,000$ ) haftalar; postoperatif 3 ile 8. ( $p=0,033$ ) haftalar arasında saptandı.

Spontan kas aktivitesinin gruplararası genel karşılaştırmasında ölçüm zamanları yönünden postoperatif 1 ( $p=0,001$ ), 3 ( $p=0,033$ ), 5 ( $p=0,000$ ), 6 ( $p=0,025$ ) ve 8. ( $p=0,003$ ) haftalardaki ölçümlerinde fark anlamlı bulunurken preoperatif dönem, postoperatif 2, 4 ve 7. haftalarda anlamlı fark yoktu ( $p>0,05$ ).

- Grupların ikili karşılaştırmasında; postoperatif 1. haftada GRII-FM ile sırasıyla GRI-D ( $p=0,001$ ), GRI-DM ( $p=0,012$ ) ve GRII-FP ( $p=0,012$ ) grupları arasında anlamlı fark belirlendi.
- Postoperatif 3. haftada GRI-DM ile GRII-F grupları arasında anlamlı fark bulundu ( $p=0,012$ ).
- Postoperatif 5. hafta için anlamlı fark GRI-DM ile GRI-DP ( $p=0,001$ ), GRII-FP ( $p=0,001$ ) ve GRII-FM ( $p=0,012$ ) grupları arasında saptandı.
- Postoperatif 6. haftada GRI-DP ile GRI-D ( $p=0,031$ ) ve GRII-F ( $p=0,031$ ) grupları arasında anlamlı fark vardı.

- Postoperatif 8. haftada ise grupları ikili karşılaştırmada GRI-D ile GRI-DP ( $p=0,019$ ), GRI-DM ( $p=0,019$ ) ve GRII-FM ( $p=0,019$ ) arasında anlamlı fark belirlendi.

*Musculus gastrocnemius için,*

GRI'in tüm alt gruplarında grup içi ölçüm zamanları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu (GRI-D,  $p=0,000$ ; GRI-DP,  $p=0,000$ ; GRI-DM,  $p=0,000$ ).

- GRI-D için anlamlı fark, preoperatif dönem ile postoperatif 1 ( $p=0,000$ ), 2 ( $p=0,000$ ), 3 ( $p=0,001$ ) ve 4. ( $p=0,039$ ) haftalar; postoperatif 1 ile 6 ( $p=0,027$ ), 7 ( $p=0,027$ ) ve 8. ( $p=0,001$ ) haftalar; postoperatif 2 ile 8. haftalar ( $p=0,011$ ) ve postoperatif 3 ile 8. haftalar ( $p=0,039$ ) arasında belirlendi.
- GRI-DP için, preoperatif dönem ile postoperatif 1 ( $p=0,000$ ), 2 ( $p=0,001$ ), 3 ( $p=0,005$ ) ve 4. ( $p=0,039$ ) haftalar; postoperatif 1 ile 6 ( $p=0,023$ ), 7 ( $p=0,005$ ) ve 8. ( $p=0,000$ ) haftalar; postoperatif 2 ile 8. hafta ( $p=0,005$ ) ve postoperatif 3 ile 8. hafta ( $p=0,033$ ) arasında anlamlı fark tespit edildi.
- GRI-DM için anlamlı fark ise, preoperatif dönem ile postoperatif 1 ( $p=0,000$ ), 2 ( $p=0,001$ ), 3 ( $p=0,009$ ) ve 4. ( $p=0,009$ ) haftalar; postoperatif 1 ile 6. ( $p=0,033$ ), 7 ( $p=0,005$ ) ve 8. ( $p=0,000$ ) haftalar; postoperatif 2 ile 8. haftalar ( $p=0,003$ ); postoperatif 3 ile 8. haftalar ( $p=0,033$ ) ve postoperatif 4 ile 8. hafta ( $p=0,033$ ) arasında anlamlı fark saptandı.

GRII'nin de tüm alt gruplarında grup içi ölçüm zamanları arasında fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu (GRII-F,  $p=0,000$ ; GRII-FP,  $p=0,000$ ; GRII-FM,  $p=0,000$ ).

- GRII-F'de için anlamlı fark; preoperatif dönem ile postoperatif 1 ( $p=0,000$ ), 2 ( $p=0,000$ ), 3 ( $p=0,013$ ) ve 4. ( $p=0,046$ ) haftalar; postoperatif 1 ile sırasıyla 7 ( $p=0,003$ ) ve 8. ( $p=0,000$ ) haftalar ve postoperatif 2 ile sırasıyla 7 ( $p=0,005$ ) ve 8. ( $p=0,000$ ) haftalar arasında belirlendi.
- GRII-FP'de preoperatif dönem ile postoperatif 1 ( $p=0,000$ ), 2 ( $p=0,000$ ) ve 3. ( $p=0,003$ ); postoperatif 1 ile 6 ( $p=0,039$ ), 7 ( $p=0,004$ ) ve 8. ( $p=0,000$ ) haftalar; postoperatif 2 ile 7 ( $p=0,009$ ) ve 8. ( $p=0,002$ ) haftalar ve postoperatif 3 ile 8. haftalar ( $p=0,016$ ) arasında anlamlı fark bulundu.

- GRII-FM için anlamlı fark; preoperatif dönem ile postoperatif 1 ( $p=0,000$ ), 2 ( $p=0,000$ ), 3 ( $p=0,023$ ) ve 4 ( $p=0,023$ ) haftalar; postoperatif 1 ile 7 ( $p=0,002$ ) ve 8. ( $p=0,000$ ) haftalar ve postoperatif 2 ile 7 ( $p=0,002$ ) ve 8 ( $p=0,000$ ) haftalar arasında tespit edildi.

Spontan kas aktivitesinin gruplararası genel karşılaştırmasında ölçüm zamanları yönünden postoperatif 2 ( $p=0,007$ ), 4 ( $p=0,001$ ), 5 ( $p=0,002$ ) ve 6. ( $p=0,003$ ) haftalarda anlamlı fark bulunurken preoperatif dönem, postoperatif 1, 3, 7 ve 8. haftalarda anlamlı fark yoktu ( $p>0,05$ ).

- Gruplar arası ikili karşılaştırmada, postoperatif 2. haftada sadece GRI-DP ile GRII-FM ( $p=0,023$ ) grupları arasında anlamlı fark bulundu.
- Postoperatif 4. haftada anlamlı fark, GRI-D ile GRI-DM ( $p=0,014$ ) ve GRII-FM ( $p=0,014$ ) grupları arasında belirlendi.
- Postoperatif 5. haftada gruplararası genel karşılaştırmada anlamlı fark bulunurken grupların ölçüm zamanları yönünden ikili karşılaştırmasında anlamlı fark yoktu ( $p>0,05$ ).
- Postoperatif 6. haftada anlamlı fark ise, GRII-F ile GRI-DP ( $p=0,007$ ) ve GRII-FP ( $p=0,007$ ) grupları arasında tespit edildi.

#### **4.4. Histopatolojik Değerlendirme Bulguları**

##### **4.4.1. Makroskopik Bulgular**

GRI ve GRII'ye ait makroskopik bulgular sırasıyla Tablo 19 ve 20'de verilmektedir.

**Tablo 19.** GRI'deki sıçanlara ait nervus ischiadicus'un makroskopik muayene bulguları.

Altgrup	Sıçan	Sinir devamlılığı	Kalınlaşma	Hiperemi	Yapışma	Enfeksiyon
GRI-D	1	+	hafif	-	-	-
	2	+	+	-	-	-
	3	+	+	+	+	-
	4	Parsiyel ruptur	+	-	-	-
	5	Parsiyel ruptur	+	-	-	-
	6	+	+	+	-	-
	7	+	+	+	-	-
GRI-DP	1	+	-	+	-	-
	2	+	-	+	-	-
	3	+	+	+	Distal	-
	4	+	-	-	+	-
	5	+	+	-	+	-
	6	+	+	+	-	-
	7	+	-	-	+	-
GRI-DM	1	+	+	+	-	-
	2	+	-	-	-	-
	3	Parsiyel ruptur	-	-	-	-
	4	+	-	-	-	-
	5	+	+	-	-	-
	6	+	+	+	-	-
	7	+	-	-	+	-

(+): var, (-): yok

**Tablo 20.** GRII'deki sıçanlara ait nervus ischiadicus'un makroskopik muayene bulguları.

Altgrup	Sıçan	Sinir devamlılığı	Kalınlaşma	Hiperemi	Yapışma	Enfeksiyon
GRII-F	1	+	-	-	-	-
	2	Parsiyel ruptur	-	-	+	-
	3	+	-	-	-	-
	4	+	-	-	-	-
	5	+	-	-	-	-
	6	+	-	-	-	-
	7	+	-	-	-	-
GRII-FP	1	+	-	-	-	-
	2	+	-	+	-	-
	3	+	-	+	+	-
	4	+	+	+	+	-
	5	+	-	+	-	-
	6	+	-	+	-	-
	7	Total ruptur	-	-	+	+
GRII-FM	1	Parsiyel ruptur	-	+	-	-
	2	+	+	+	-	-
	3	+	-	+	-	-
	4	Parsiyel ruptur	-	+	-	-
	5	+	-	+	-	-
	6	+	-	+	-	-
	7	+	-	-	+	-

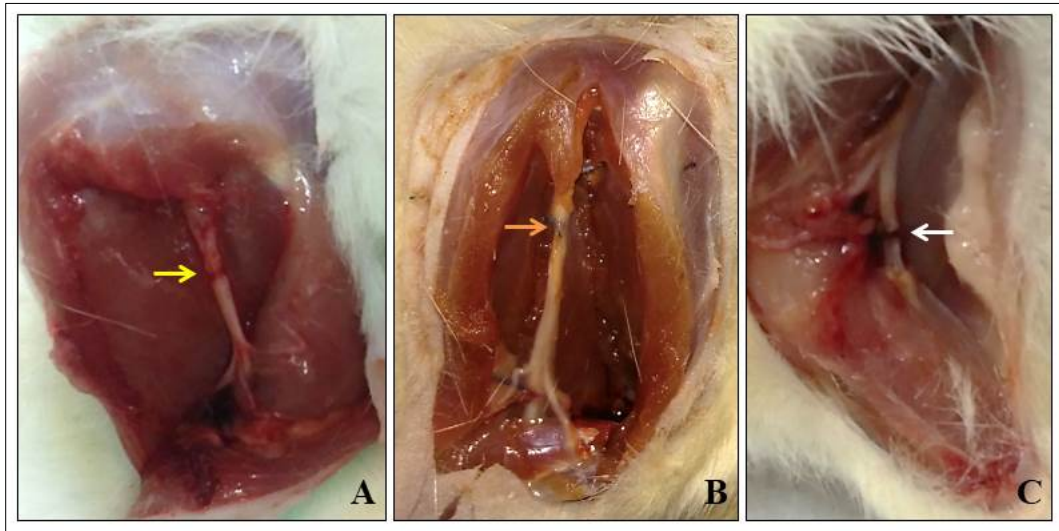
(+): var, (-): yok

GRI'in alt grupları makroskopik olarak değerlendirildiğinde, tüm sıçanlarda anastomoz sahasında dikiş materyali mevcuttu ve hiçbir olguda enfeksiyon bulgusuna rastlanmadı.

- GRI-D'de; 5 sıçanda sinir devamlılığı sağlanmıştı, 2 sıçanda ise koapitasyon hattında parsiyel anastomik ruptur gözlemlendi. Tüm sıçanlarda koapitasyon hattında belirgin kalınlaşma vardı. Üç sıçanda sinir boyunca özellikle koapitasyon

sahasında hiperemi mevcuttu (Şekil 37A). Bir sıçanda çevre dokulara yapışma gözlemlendi.

- GRI-DP'de, 3 sıçanda koapitasyon bölgesinde hafif kalınlaşma, 1 sıçanda ise incelme gözlemlendi (Şekil 37B). Bir sıçanda koapitasyon bölgesinde hafif hiperemi ile birlikte çevre dokulara yapışma belirlendi.
- GRI-DM'de, 5 sıçanda sinir devamlılığı sağlanmıştı ancak 1 sıçanda total anastomik ruptur gözlemlendi (Şekil 37C). Üç sıçanda koapitasyon bölgesinde kalınlaşma mevcuttu. Üç sıçanda anastomoz sahasında hiperemi belirgindi. Çevre dokulara yapışma yoktu.

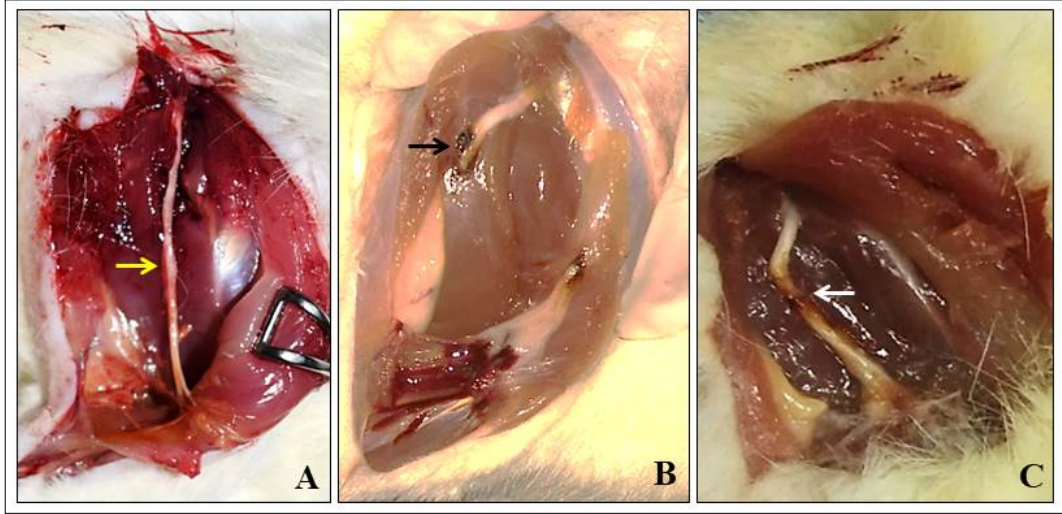


**Şekil 37.** GRI'deki sıçanlara ait sinir dokularının makroskopik görünüşleri. **A:** GRI-D'de bir sıçana ait sinir dokusunda koapitasyon sahasında hiperemi (**sarı ok**). **B:** GRI-DP'de bir sıçana ait sinir dokusunda koapitasyon sahasında incelme (**turuncu ok**). **C:** GRI-DM'de bir sıçana ait sinir dokusunda koapitasyon sahasında total anastomik ruptur (**beyaz ok**).

GRII'nin alt grupları makroskopik olarak değerlendirildiğinde, hiçbir olguda enfeksiyon bulgusuna rastlanmadı.

- GRII-F'de, bir sıçanda koapitasyon sahasında skar doku gözlemlendi. Bir sıçanda anastomoz bölgesinde hafif hiperemi mevcuttu. 6 sıçanda sinir devamlılığı sağlanmıştı (Şekil 38A), bir sıçanda ise parsiyel anastomik ruptur şekillenmişti. İki sıçanda nervus ischiadicus'un çevre dokulara yapıştığı belirlendi. Koapitasyon bölgesinde kalınlaşma bulgusu yoktu.

- GRİİ-FP’de, bir sıçanda total anastomik ruptur mevcutken diğerlerinde sinir devamlılığı sağlanmıştı (Şekil 38B). Üç sıçanda nervus ischiadicus’un çevre dokulara yapıştığı saptandı. Koapitasyon bölgesinde kalınlaşma gözlenmedi.
- GRİİ-FM’de, 5 sıçanda sinir devamlılığı sağlanmıştı, 2 sıçanda ise parsiyel ruptur mevcuttu. Tüm sıçanlarda koapitasyon hattında hiperemi mevcuttu ancak skar doku oluşumu ve kalınlaşma gözlenmedi (Şekil 38C). Çevre dokulara yapışma yoktu.



**Şekil 38.** GRİİ’deki sıçanlara ait sinir dokularının makroskopik görünümleri. **A:** GRİİ-F’de bir sıçana ait sinir dokusunda tam iyileşme (**sarı ok**). **B:** GRİİ-FP’de bir sıçana ait sinir dokusunda koapitasyon sahasında total anastomik ruptur (**siyah ok**) ve kas dokuya yapışma. **C:** GRİİ-FM’de bir sıçana ait sinir dokusunda koapitasyon sahasında hiperemi (**beyaz ok**).

#### 4.4.2. Mikroskopik Bulgular

Sinir kesisi oluşturulmayan nervus ischiadicus’un longitudinal kesitinde H&E boyama sonrası intakt periferel sinir yapısı ile uyumlu düzenli sinir lifleri, Schwann hücre nükleusları ve düzenli akson yapıları gözlemlendi.

Gruplardaki sıçanların nervus ischiadicus’larına ait mikroskopik bulguları Tablo 21 ve 22’de verilmektedir.

**Tablo 21.** GRI'deki sıçanlara ait nervus ischiadicus'un histopatoloji bulgularının ortalama (Ort) ve standart sapma (Std) değerleri.

Altgrup	Sıçan	İnfl	Nekroz	Kollajen	Neovas	Yağ inf	Ruptur	Nöroma
GRI-D	1	+3	0	+3	+3	+3	0	1
	2	0	0	+2	0	+1	0	0
	3	+2	0	+3	+1	+1	0	1
	4	+1	0	+3	0	+3	Parsiyel	1
	5	+2	+1	+1	0	0	Parsiyel	0
	6	+2	0	+3	+2	+1	0	1
	7	+1	0	+3	+2	+2	0	1
<b>Ort±Std</b>		<b>1,57±0,90</b>	<b>0,14±0,34</b>	<b>2,57±0,72</b>	<b>1,14±1,12</b>	<b>1,57±1,04</b>	<b>0±0</b>	<b>0,71±0,45</b>
GRI-DP	1	+1	0	+1	+1	+2	0	1
	2	0	0	+3	0	0	0	1
	3	0	0	+3	+3	+3	0	0
	4	0	+2	+3	+3	0	0	1
	5	+1	0	+1	+1	0	0	1
	6	0	0	+3	+1	+1	0	1
	7	0	0	0	+3	0	0	0
<b>Ort±Std</b>		<b>0,28±0,45</b>	<b>0,28±0,69</b>	<b>2±1,19</b>	<b>1,71±1,16</b>	<b>0,85±1,12</b>	<b>0±0</b>	<b>0,71±0,45</b>
GRI-DM	1	+3	+1	+2	+2	+2	0	1
	2	+3	0	0	0	+1	0	1
	3	0	0	0	0	0	1	0
	4	0	0	0	0	0	0	0
	5	0	0	0	0	0	0	0
	6	+3	0	+2	+2	+1	Parsiyel	0
	7	+3	0	+2	+2	0	0	1
<b>Ort±Std</b>		<b>1,71±1,48</b>	<b>0,14±0,34</b>	<b>0,85±0,98</b>	<b>0,57±0,72</b>	<b>0,14±0,34</b>	<b>0,42±0,49</b>	

**İnfl:** İnflamasyon, **Neovas:** Neovaskülarizasyon, **Yağ inf:** Yağ infiltrasyonu. İnflamasyon, nekroz, kollajen birikimi, neovaskülarizasyon, yağ infiltrasyonu 0:yok, +1:hafif, +2:orta, +3:şiddetli. Anastomik ruptur, nöroma 0:yok, 1:var.

**Tablo 22.** GRII'deki sıçanlara ait nervus ischiadicus'un histopatoloji bulgularının ortalama (Ort) ve standart sapma (Std) değerleri.

Altgrup	Sıçan	İnfl.	Nekroz	Kollajen	Neovas	Yağ inf.	Ruptur	Nöroma
GRII-F	1	0	0	0	0	0	0	0
	2	0	0	+1	0	+1	Parsiyel	0
	3	0	0	+2	+1	0	0	0
	4	0	0	0	0	0	0	0
	5	0	0	+3	+3	0	0	0
	6	0	0	+3	+3	+1	0	0
	7	+2	0	+3	+3	+2	0	0
<b>Ort±Std</b>		<b>0,28±0,69</b>	<b>0±0</b>	<b>1,71±1,27</b>	<b>1,42±1,39</b>	<b>0,57±0,72</b>	<b>0±0</b>	<b>0±0</b>
GRII-FP	1	+2	0	+3	+1	+2	0	0
	2	+3	+3	+2	+1	+3	0	0
	3	0	0	0	0	0	0	0
	4	+3	+3	+2	+1	0	0	0
	5	0	0	0	0	0	0	0
	6	+2	+3	+1	+1	+1	0	0
	7	+1	+1	0	0	0	1	0
<b>Ort±Std</b>		<b>1,57±1,17</b>	<b>1,28±1,48</b>	<b>1,14±1,12</b>	<b>0,57±0,49</b>	<b>0,85±1,12</b>	<b>0,14±0,34</b>	<b>0±0</b>
GRII-FM	1	0	0	+3	+2	0	Parsiyel	0
	2	+2	0	0	0	0	0	1
	3	+3	+3	+1	+2	+1	0	0
	4	+3	+2	+2	+2	+1	Parsiyel	0
	5	+3	0	+2	+1	0	0	0
	6	+3	+2	+2	+1	0	0	1
	7	+3	+3	+3	0	0	0	0
<b>Ort±Std</b>		<b>2,42±1,04</b>	<b>1,42±1,29</b>	<b>1,85±0,98</b>	<b>1,85±0,83</b>	<b>0,28±0,45</b>	<b>0±0</b>	<b>0,28±0,47</b>

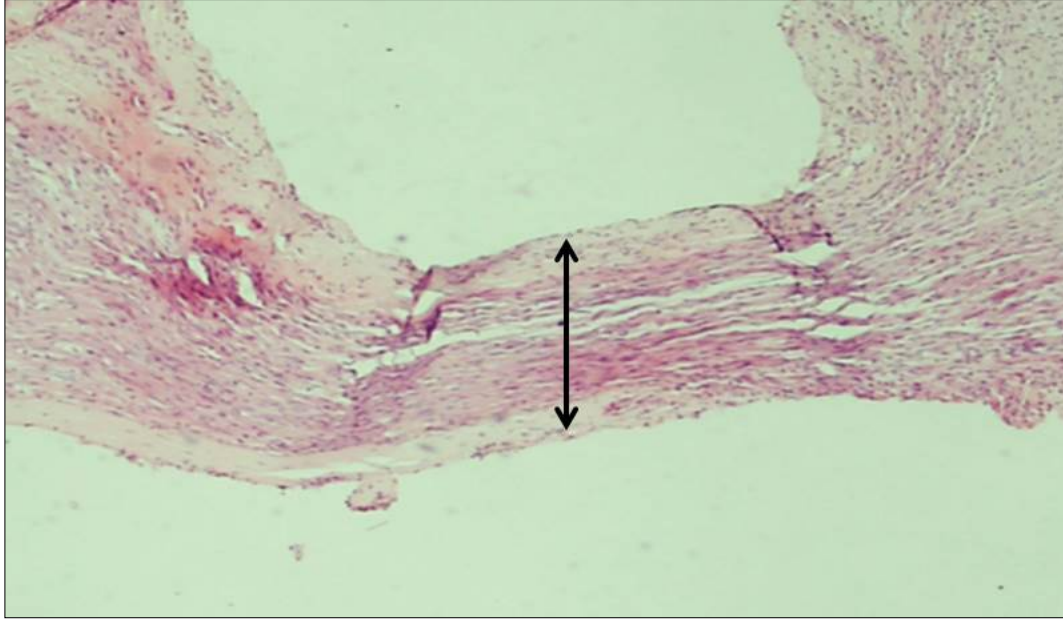
**İnfl:** İnflamasyon, **Neovas:** Neovaskülarizasyon, **Yağ inf:** Yağ infiltrasyonu. İnflamasyon, nekroz, kollajen birikimi, neovaskülarizasyon, yağ infiltrasyonu 0:yok, +1:hafif, +2:orta, +3:şiddetli. Anastomik ruptur, nöroma 0:yok, 1:var.

GRI'in alt grupları incelendiğinde;

- GRI-D'de inflamasyon; 1 sıçanda +3, 3 sıçanda +2, 2 sıçanda +1 ve 1 sıçanda 0'dı. Sadece 1 sıçanda nekroz belirlendi. Kollajen birikimi; 5 sıçanda +3, 1

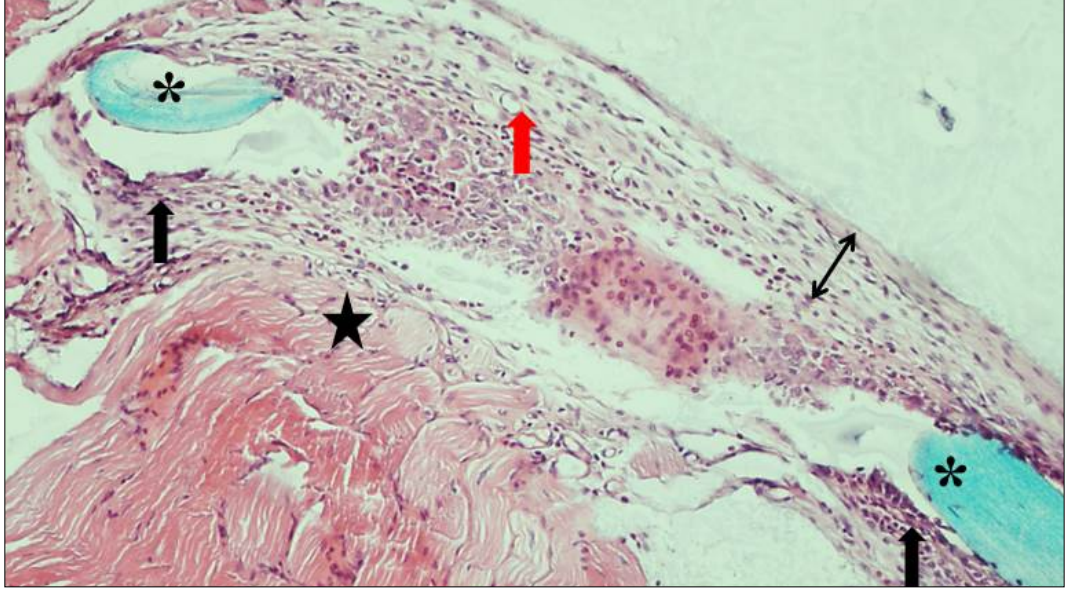


sıçanda +2, 1 sıçanda +1 olarak tespit edildi. Neovaskularizasyon; 1 sıçanda +3, 2 sıçanda +2, 1 sıçanda +1 ve 3 sıçanda 0'dı. Yağ infiltrasyonu; 2 sıçanda +3, 1 sıçanda +2, 3 sıçanda +1 ve 1 sıçanda 0'dı. Parsiyal anastomik ruptur; 2 sıçanda, nöroma ise; 5 sıçanda tespit edildi. GRI-D'ye ait mikroskopik görüntü Şekil 39'da verilmektedir.

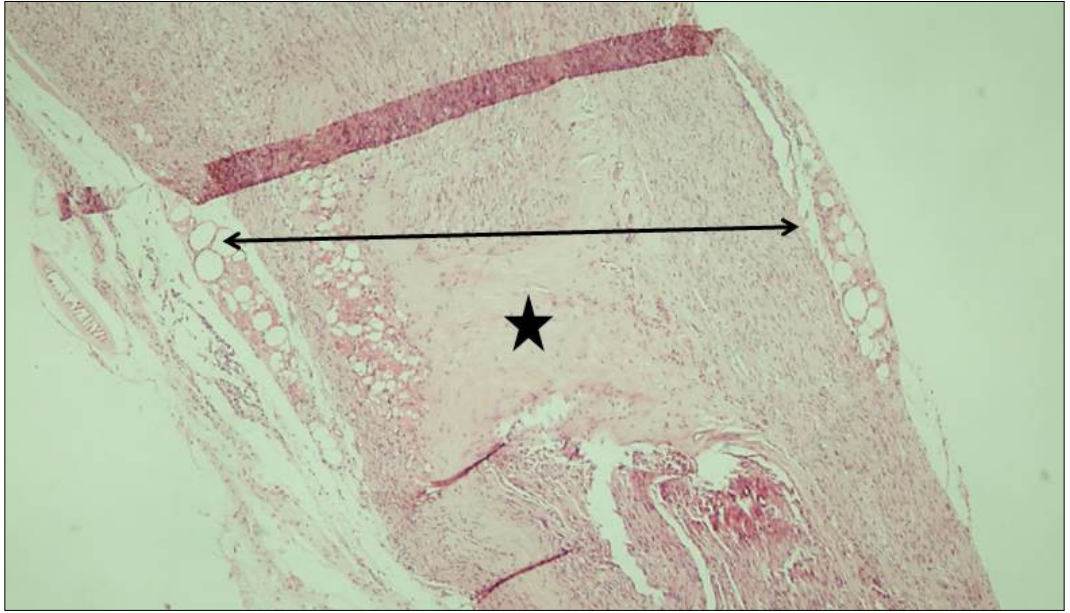


**Şekil 39.** GRI-D'ye ait bir sıçanda nervus ischiadicus'un mikroskopik görünümü (H&E, x100). Çift taraflı ok: tamamen iyileşmiş sinir dokusu ve koapitasyon bölgesinde inceleme.

- GRI-DP'de inflamasyon; 2 sıçanda +1, 5 sıçanda 0 olarak tespit edildi. Nekroz; 2 sıçanda gözlemlendi. Kollajen birikimi; 4 sıçanda +3, 2 sıçanda +1, 1 sıçanda 0'dı. Neovaskularizasyon; 3 sıçanda +3, 3 sıçanda +1, 1 sıçanda 0'dı. Yağ infiltrasyonu; 1 sıçanda +3, 1 sıçanda +2, 1 sıçanda +1 ve 4 sıçanda 0 olarak belirlendi. Anastomik ruptur gözlenmezken, nöroma oluşumu 5 sıçanda tespit edildi. GRI-DP'ye ait mikroskopik görüntü Şekil 40'ta verilmektedir.
- GRI-DM'de inflamasyon; 4 sıçanda +3, 3 sıçanda 0'dı. Nekroz 1 sıçanda belirlendi. Kollajen birikimi; 3 sıçanda +2 olarak tespit edildi. Neovaskularizasyon; 3 sıçanda +2, 4 sıçanda 0'dı. Yağ infiltrasyonu; 1 sıçanda +2, 2 sıçanda +1 ve 4 sıçanda 0 olarak saptandı. Bir sıçanda total anastomik ruptur mevcuttu. Nöroma 3 sıçanda tespit edildi. GRI-DM'ye ait mikroskopik görüntü Şekil 41'de verilmektedir.



**Şekil 40.** GRI-DP'ye ait bir sıçanda ait bir sıçanda nervus ischiadicus'un mikroskopik görünümü (H&E, x200). **yıldız:** sütur materyali, **çift taraflı ok:** kollajen birikimi, **siyah ok:** yangısal hücre infiltrasyonu, **kırmızı ok:** neovaskülarizasyon, **yıldız:** çevre kas dokulara yapışmalar.

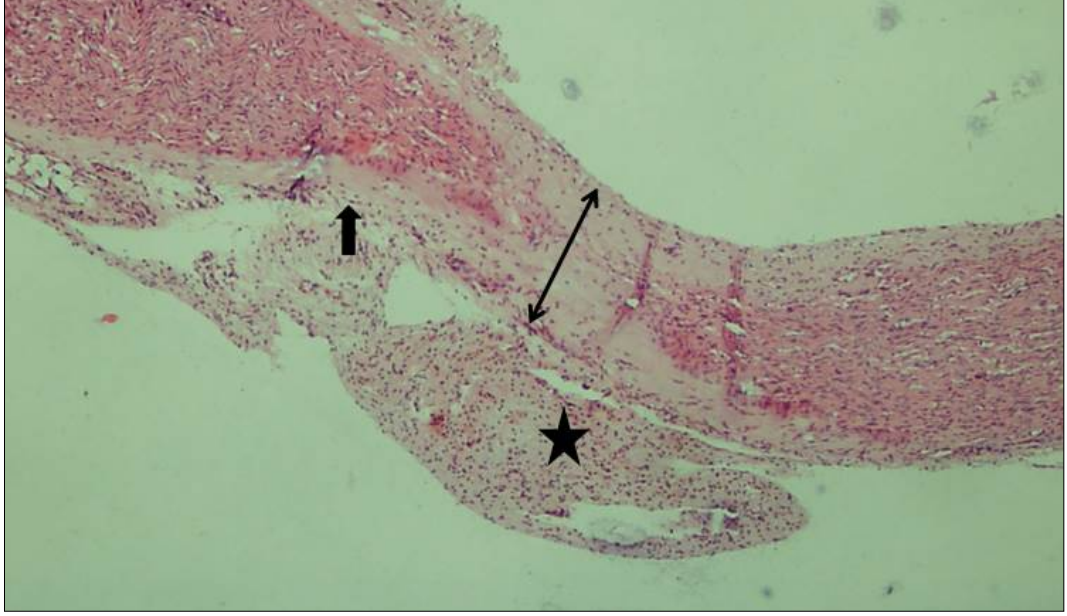


**Şekil 41.** GRI-DM'ye ait bir sıçanda sıçanda nervus ischiadicus'un mikroskopik görünümü (H&E, x200). **Çift taraflı ok:** koapitasyon sahasında sinir lifi devamlılığı, **yıldız:** intranöral kollajen birikimi.

GRII'nin alt grupları incelendiğinde;

- GRII-F'de; 1 sıçanda +2 inflamasyon belirlendi, 6 sıçanda inflamasyon yoktu. Nekroz ve nöroma tespit edilmedi. Kollajen birikimi 3 sıçanda +3, 1 sıçanda +2, 1 sıçanda +1 ve 2 sıçanda 0'dı. Neovaskülarizasyon 3 sıçanda +3, 1 sıçanda +1 ve 3 sıçanda 0 olarak belirlendi. Yağ infiltrasyonu 1 sıçanda +2, 2 sıçanda +1 ve

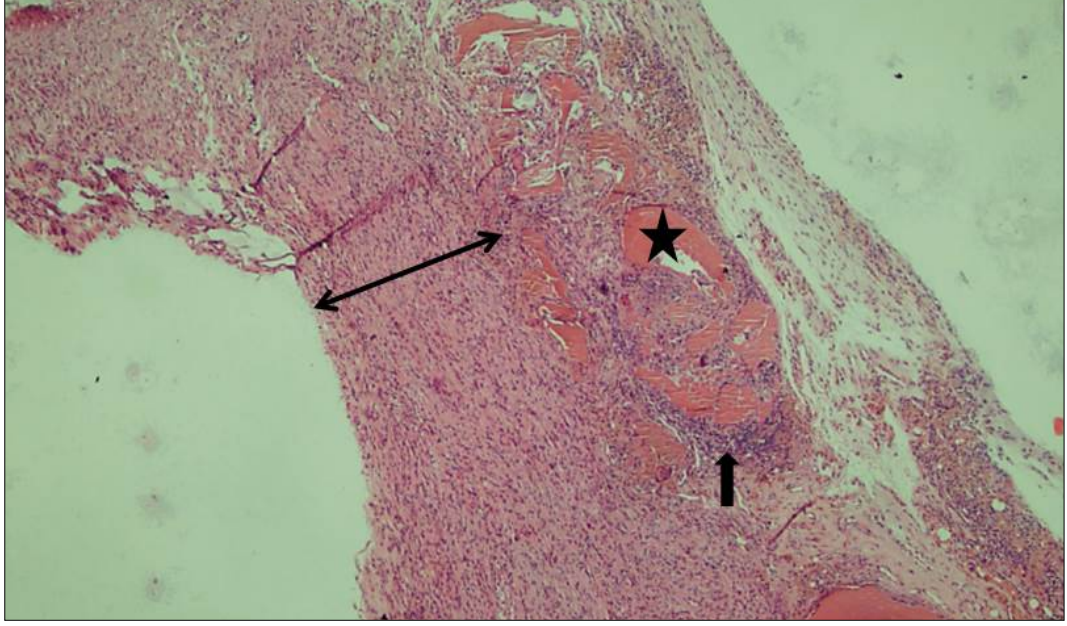
4 sıçanda 0'dı. 1 sıçanda parsiyel anastomik ruptur tespit edildi. GRII-F'ye ait mikroskopik görüntü Şekil 42'de verilmektedir.



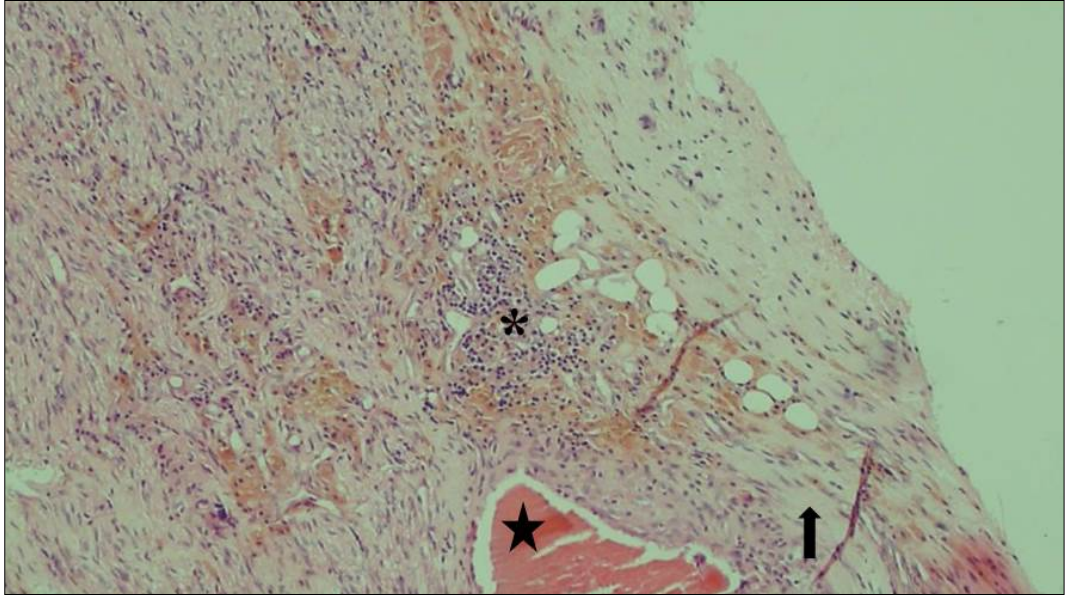
**Şekil 42.** GRII-F'ye ait bir sıçanda sıçanda nervus ischiadicus'un mikroskopik görünümü (H&E, x100). **Çift taraflı ok:** sinir lifi devamlılığı sağlanmış, **yukarı ok:** perinöral yağ infiltrasyonları, **yıldız:** perinöral yerleşimli, kollajen matris ve yeni hücrelerinin oluşturduğu kitle.

- GRII-FP'de inflamasyon; 2 sıçanda +3, 2 sıçanda +2, 1 sıçanda +1, 2 sıçanda 0'dı. Nekroz; 3 sıçanda +3, 1 sıçanda +1 ve 3 sıçanda 0'dı. Kollajen birikimi; 1 sıçanda +3, 2 sıçanda +2, 1 sıçanda +1 ve 3 sıçanda 0'dı. Neovaskülarizasyon; 3 sıçanda +1, 3 sıçanda ise 0'dı. Yağ infiltrasyonu; 1 sıçanda +3, 1 sıçanda +2, 1 sıçanda +1, 4 sıçanda 0'dı. Bir sıçanda anastomik ruptur belirlenirken hiçbir sıçanda nöroma tespit edilmedi. GRII-FP'ye ait mikroskopik görüntü Şekil 43'te verilmektedir.
- GRII-FM'de inflamasyon; 5 sıçanda +3, 1 sıçanda +2, 1 sıçanda 0'dı. Nekroz; 2 sıçanda +3, 2 sıçanda +2 ve 3 sıçanda 0 olarak belirlendi. Kollajen birikimi; 2 sıçanda +3, 3 sıçanda +2, 1 sıçanda +1 ve 1 sıçanda 0'dı. Neovaskülarizasyon; 3 sıçanda +2, 2 sıçanda +1, 2 sıçanda 0 olarak tespit edildi. Yağ infiltrasyonu; 2 sıçanda +1, 5 sıçanda 0'dı. İki sıçanda parsiyel ruptur ve 2 sıçanda nöroma belirlendi. GRII-FM'ye ait mikroskopik görüntü Şekil 44'de verilmektedir.





**Şekil 43.** GRII-FP'ye ait bir sıçanda sıçanda nervus ischiadicus'un mikroskopik görünümü (H&E, x100). **Çift taraflı ok:** sinir lifi devamlılığı sağlanmış, **yıldız:** kas dokusuna yapışmalar, **Yukarı ok:** hücre infiltrasyonu.



**Şekil 44.** GRII-FM'ye ait bir sıçanda sıçanda nervus ischiadicus'un mikroskopik görünümü (H&E, x200). \*: şiddetli yangısal hücre infiltrasyonları, **yukarı ok:** kollajen birikimi, yıldız: kas dokusuna yapışmalar.

Nervus ischiadicus'un deney ve kontrol grupları arasında inflamasyon, nekroz, kollajen birikimi, neovaskülarizasyon, yağ infiltrasyonu ve anastomik ruptur yönünden ayrı ayrı istatistiksel olarak anlamlı fark olup olmadığı incelendiğinde;

GRI'in her bir alt grubu için,

- GRI-D'de inflamasyon ( $p=0,026$ ), kollajen birikimi ( $p=0,014$ ) ve yağ infiltrasyonu ( $p=0,026$ ) bulgularında anlamlı fark bulunurken nekroz, neovaskülarizasyon ve anastomik ruptur bulguları yönünden istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ( $p>0,05$ ).
- GRI-DP'de kollajen birikimi ( $p=0,023$ ) ve neovaskülarizasyon ( $p=0,024$ ) bulguları için istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilirken; inflamasyon, nekroz, yağ infiltrasyonu ve anastomik ruptur yönünden anlamlı fark tespit edilmedi ( $p>0,05$ ).
- GRI-DM'de ise sadece inflamasyon bulgusu için anlamlı fark bulunurken ( $p=0,046$ ); nekroz, yağ infiltrasyonu, neovaskülarizasyon ve anastomik ruptur yönünden anlamlı fark bulunmadı ( $p>0,05$ ).

GRII'nin her bir alt grubu için,

- GRII-F'de sadece kollajen birikimi bulgusu için istatistiksel olarak anlamlı fark bulunurken ( $p=0,039$ ); inflamasyon, nekroz, neovaskülarizasyon, yağ infiltrasyonu ve anastomik ruptur bulguları için anlamlı fark yoktu ( $p>0,05$ ).
- GRII-FP'de inflamasyon ( $p=0,041$ ) ve neovaskülarizasyon ( $p=0,041$ ) bulguları için anlamlı fark tespit edildi. Nekroz, kollajen birikimi, yağ infiltrasyonu ve anastomik ruptur bulguları için anlamlı fark bulunmadı ( $p>0,05$ ).
- GRII-FM'de ise, inflamasyon ( $p=0,020$ ), kollajen birikimi ( $p=0,026$ ) ve neovaskülarizasyon ( $p=0,020$ ) bulguları yönünden anlamlı fark belirlenirken nekroz, yağ infiltrasyonu ve anastomik ruptur bulguları için anlamlı fark yoktu ( $p>0,05$ ).

Nöroma oluşumu ise tüm kontrol grubundaki verilerin başlangıçta sıfır olması nedeniyle istatistiksel olarak incelenemedi. Ancak GRI ve GRII grupları nöroma oluşumu yönünden karşılaştırıldığında GRI'de 13 sıçanda nöroma belirlenirken GRII'de ise sadece 2 sıçanda nöroma belirlendi.

Nervus ischiadicus mikroskopik bulgular yönünden gruplararası karşılaştırıldığında sadece inflamasyon için istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu ( $p=0,011$ ). Nekroz, kollajen birikimi, neovaskülarizasyon, yağ infiltrasyonu ve anastomik ruptur bulguları yönünden incelendiğinde ise anlamlı fark tespit edilmedi ( $p>0,05$ ).

- İnfiamasyon bulgusu için anlamlı fark; GRII-F ile GRII-FM ( $p=0,028$ ) ve GRI-DP ile GRII-FM ( $p=0,042$ ) grupları arasında belirlendi.
- Nöroma oluşumu için gruplararası genel karşılaştırmada istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmasına rağmen ( $p=0,004$ ) ikili karşılaştırmada anlamlı fark bulunmadı ( $p>0,05$ ).

## 5. TARTIŞMA VE SONUÇ

Veteriner ve tıp hekimliğinde karşılaşılan travmatik patolojiler içerisinde yer alan periferel sinir yaralanmaları vücutta fizyolojik ve fonksiyonel bozukluklara yol açar (Alvites ve ark., 2018). Etiyolojik olarak periferel sinir yaralanmaları genellikle travmatiktir ve iatrojenik nedenlerle de oluşmaktadır. Bu yaralanmalar, kısmi ya da total olarak motorik, duyuşsal ve otonom sinir fonksiyon kaybı ile sonuçlanmakta ve hastaların yaşam kalitesini olumsuz yönde etkilemektedir (Grinsel, & Keating, 2014; Modrak, Talukder, Gurgeshvili, Noble, & Elfar, 2020; Wang ve ark., 2019).

Periferel sinir yaralanması görülen olgularda uygulanması gereken standart bir tedavi yoktur. Bu nedenle spontan iyileşmenin gözlenmediği tüm periferel sinir yaralanmalı hastalarda cerrahi onarım uygulanmalıdır (Alvites ve ark., 2018). Aksotomize olmuş sinirlere uygulanacak cerrahi yaklaşımlar arasında nörorafi ya da greftleme ile onarım en başta gelir. Günümüzde, periferel sinir onarımında kullanılacak mikrocerrahi teknikler her ne kadar gelişmiş olsa da hangi cerrahi teknik en iyidir sorusuna yönelik bilimsel araştırmalar halen daha devam etmektedir. Cerrahi sinir onarımı sonrası, normal motor fonksiyonun geri kazanılamaması nörocerrahideki en temel problemdir (Giannessi ve ark., 2014; Karşıdağ ve ark., 2014; Kim ve ark., 2014; Kubiak ark., 2018; Lichtenfels ve ark., 2013; Navarro, 2016; Piskin ve ark., 2009; Sariguney ve ark., 2008; Tannemaat ve ark., 2009; Wolthers ve ark., 2005). Bu nedenle, periferel sinir onarımında, fonksiyonel iyileşmeyi desteklemek için yeni terapötik yaklaşımlara ihtiyaç vardır. Cerrahi tedavi uygulansın ya da uygulanmasın, periferel sinir hasarından sonra miyelinasyonu teşvik etmek ve fonksiyonel iyileşmeyi artırmak için medikal tedavi, elektrik stimülasyonu, hücre bazlı terapi ve lazer uygulamaları kullanılmaktadır (Modrak ve ark., 2019). Rutin cerrahi onarıma alternatif olarak, birçok deneysel çalışmada periferel sinir onarımında FG kullanmış ancak FG'nin başarısına ilişkin kesin bir sonuca varılmamıştır (Farrag ve ark., 2007; Tse, & Ko, 2012; Whitlock ve ark., 2010). Bu nedenle, sunulan deneysel tez çalışmasında, periferel sinir yaralanmalı

hastalarda uygulanan mikrocerrahi epinöral dikiş tekniğine alternatif olarak FG ile sinir anastomozu yapıldı ve sinir anastomoz bölgesinin PRP ve MKH ile desteklenmesi sonucu fonksiyonel geri dönüş ve nörorejenerasyon yönünden nörolojik, elektromiyografik ve histopatolojik bulgular karşılaştırmalı olarak araştırıldı.

Deneysel olarak yeni geliştirilen sinir onarım teknikleri ile klasik dikiş uygulanan tekniklerin karşılaştırılması ile elde edilen in-vivo veriler klinik pratik açısından önemli bilgiler sunar (Geuna, 2015). İn-vivo olarak planlanan deneysel çalışmalarda, insanlar ile morfolojik benzerliklerinin olması ve bakım kolaylığı sağlaması nedeniyle deney hayvanı olarak sıçan ve fareler kullanılır (Alvites ve ark., 2018; Ganguly ve ark., 2017; Geuna, 2015; Korte ve ark., 2011; Marcolino ve ark., 2013; Menorca ve ark., 2013). Benzer şekilde, grup ve altgruplara ayrılarak deneysel planlanan bu tez çalışmasında toplam 42 adet Wistar albino ırkı sıçan kullanıldı ve elde edilen bulgular değerlendirildi. Model olarak aksonotmezis ve nörotomezisin oluşturulmuş deneklerde fonksiyonel değerlendirme olanağı sağlayan, anatomik yaklaşım ve manipülasyon kolaylığı gibi üstünlüğü bulunan periferik sinir olarak genellikle nervus ischiadicus tercih edilir (Alvites ve ark., 2018; Geuna, 2015). Klinik hastalarda karşılaşılan periferik sinirlerdeki kesik yaraları deneysel olarak nervus ischiadicus'ta yapılan sinir transeksiyonuna benzemektedir (Geuna, 2015). Etik ve yasal prosedürlere uygun olarak planlanmış bu çalışmada fonksiyonel değerlendirme kolaylığı ve insan ve hayvanlardaki diğer türlere olan morfolojik benzerlik nedeniyle nervus ischiadicus'ta transeksiyon yapılarak nörotomezis oluşturuldu.

Periferik sinirlerin aksonotmezis ve nörotomezis tipi yaralanmalarda epinöral cerrahi onarım tekniği önerilir (Grinsel, & Keating, 2014). Klasik dikiş tekniği ile yapılan nörorafiye alternatif olarak geliştirilen FG'nin inflamasyonu azalttığı, aksonal rejenerasyonu desteklediği ve iyi fonksiyonel sonuçlar sağladığı bilinmektedir (Cow, Mears, Cox, & MacKay, 2021; Tse, & Ko, 2012). Bu tez çalışmasında nervus ischiadicus'ta transeksiyon ile nörotomezis oluşturulduktan sonra proksimal ve distal sinir segmentlerinin koapitasyonu GRI'e ait altgruplarda epinöral dikiş tekniği ile ve GRII'ye ait altgruplarda ise FG ile gerçekleştirildi.



Operasyon mikroskobu nörocerrahinin en temel ekipmanıdır (Fiani, Jarrah, Griep, & Adukuzhiyil, 2021; Montemurro, Scerrati, Ricciardi, & Trevisi, 2022). Dijital görüntüleme, ekran teknolojisi ve optik sistemlerdeki gelişmeler exoskop olarak isimlendirilen büyütme teleskopların da nöroşirürjide kullanımını sağlamıştır. Operasyon mikroskobunun optik büyütme yetersizliği ve operatöre kısıtlı hareket alanı sağlaması gibi dezavantajları olduğundan dolayı exoskop ile sinir onarımı son yıllarda popüler hale gelmiştir. Exoskopun ergonomik olması ve derin dokularda detaylı görüntü sağlaması gibi avantajları vardır (Montemurro ve ark., 2022). Exoskop ile spinal kord ve periferik sinir kılıfında tümör rezeksiyonu, spinal dekompresyon ve vertebral füzyon gibi operasyonlar yapılabilmektedir (Fiani ve ark., 2021). Sunulan çalışmada, exoskop sistemi kullanılarak nervus ischiadicus'un proksimal ve distal sinir segmentleri kolaylıkla hizalandı ve koapitasyon için daha detaylı görüntü elde edilerek optimum sinir anastomozu elde edildi.

Sinir rejenerasyonunu arttırmak ve sinir fonksiyonunu iyileştirmek amacıyla uygulanan adjuvan tedavilerde kullanılan PRP ve MKH, sinir onarımında umut verici sonuçlar sunmaktadır (Kokkalas ve ark., 2020; Kubiak ve ark., 2018). PRP kas, tendon, ligament, eklem ve sinir onarımında iyi derecede rejeneratif rol oynar (Ikumi ve ark., 2017; Zheng ve ark., 2016). PRP, otolog kandan kolaylıkla elde edilebilir, güvenilir ve düşük maliyetlidir (Ikumi ve ark., 2017). Özellikle platelet aktivasyonu sonucu salınan çeşitli büyüme faktörleri sinirlerde rejenerasyon potansiyelini arttırmaktadır (Ikumi ve ark., 2017; Zheng ve ark., 2016). Ancak uygun olmayan deneysel modellerin kullanılması ve standart bir PRP hazırlama protokolünün olmaması nedeniyle PRP'nin gerçek biyolojik etkisi halen daha tartışmalıdır (Amable ve ark., 2013; Etulain ve ark., 2018; Messori ve ark., 2011; Zheng ve ark., 2016). PRP'nin sinir rejenerasyonundaki etkinliğine ait bilimsel çalışmaların sonuçları birbirinden farklılık göstermektedir (Giannessi ve ark., 2014; Ikumi ve ark., 2017; Kim ve ark., 2014; Lichtenfels ve ark., 2013). Klinik periferik nöropatilerin tedavisinde PRP'nin başarı oranının iyi olduğu (Gado, & El-Banna, 2020) ve periferik sinir rejenerasyonuna katkıda bulunduğu bildirilir (Farrag ve ark., 2007; Sariguney ve ark., 2008). Plateletlerin önemli bir özelliği de taşıdıkları  $\alpha$  granüller nedeniyle mikrobiyosidal özellik göstermesidir. Bu sayede virüs, bakteri, mantar ve hatta protozoanlara karşı organizmayı korumada önemli rol oynar (Yıldız, &

Özgürtaş, 2017). PRP'nin sinir rejenerasyona etki edecek optimal konsantrasyonu belli değildir (Dhurat, & Sukesh, 2014). PRP'nin kemik ve yumuşak doku iyileşmesini arttırıcı etkisini ancak 5 ml PRP'de  $10^6/\mu\text{l}$ 'lik platelet sayısı ile gösterdiği belirtilir (Marx, 2001). Başka bir çalışmada ise 5 ml plazmada  $10^6/\mu\text{l}$  platelet konsantrasyonu ile sinir rejenerasyonunda etkili olan büyüme faktörlerinin 3-5 kat daha fazla olduğu bildirilir (Pandunugrahi, Irianto, & Sindrawati, 2022). PRP'nin sinir koapitasyon bölgesine püskürtme yoluyla uygulanması ile büyüme faktörleri çevre dokulara daha hızla dağılmaktadır (Kim et al., 2014). Sunulan çalışmada, PRP'nin çevre dokulara dağılmasını engellemek amacıyla GRI-DP'de epinöral dikiş sonrası koapitasyon bölgesi cerrahiden sonra üzerine enjektörle PRP damlatıldı. GRII-FP'de de GRI-DP de olduğu gibi PRP cerrahide damlatılarak uygulandı. Literatür bilgileri temelinde gerekli büyüme faktörlerini içeren PRP miktarı sunulan çalışmada 0,3 ml idi.

MKH nörodejeneratif hastalıklar, yara iyileşmesi, kardiyak yetmezlik, tendo ve ligament yaralanmaları, eklem hastalıkları, diş hastalıkları ve muskuler distrofi gibi çok çeşitli patolojilerde uygulanmaktadır (Akyuva ve ark., 2018; Kıvanç ve ark., 2015; Özen, & Gül-Sancak, 2014). Klinik uygulamalarda kullanılan kök hücreler bol miktarda olmalı, minimal invazif yöntem ile toplanabilmeli, farklılaşabilmeli ve alıcıya güvenli bir şekilde nakledilebilmelidir (Niyaz, Gürpınar, Günaydın, & Onur, 2012). Adipoz kaynaklı MKH'nin kemik iliği kaynaklı MKH ile benzer farklılaşma özelliği gösterdiği ve adipojenik, osteojenik, kondrojenik, miyojenik ve nörojenik hücre hatlarına farklılaştığı bildirilmektedir (Faroni ve ark., 2014). MKH'lerin nörorejenerasyonda NGF, VEGF ve BDNF gibi sinir büyüme faktörlerini salarak destekleyici rol üstlendiği bilinmektedir (Faroni ve ark., 2014; Lavorato ve ark., 2021). Sunulan bu tez çalışmasında GRI-DM'de epinöral dikiş uygulaması ve GRII-FP'de yapılan FG ile sinir onarımı sonrasında literatürlerde belirtilen sinir rejenerasyonunda etkili kök hücre sayısını içeren 0,1 ml MKH cerrahiden sonra koapitasyon bölgesine enjektörle damlatıldı.

Aksonal rejenerasyon ve fonksiyonel geri kazanımı değerlendirmek için Pinch testi, elektrofizyoloji, retrograd işaretleme, histoloji, histomorfometri ve in-vivo görüntüleme gibi birçok teknikten yararlanılmaktadır (Alvites ve ark., 2018). Fazla ekipman gerektirmemesi ve noisepsiyon hakkında güvenli sonuçlar vermesi

nedeniyle kısa ve orta süreli sinir rejenerasyonunun değerlendirilmesinde Pinch testi kullanılır (Korte ve ark., 2011). Elektrofizyolojik testler ve histopatolojik incelemeler ise hedef organdaki reinnervasyon varlığını belirgin olarak gösterir (Lago, & Navarro, 2006; Nichols et al., 2005). Periferel sinir rejenerasyonunun takibinde noninvazif yöntemle periyodik aralıklarla yapılan elektrofizyolojik incelemelerin pratik ve güvenilir olduğu belirtilir (Wang ve ark., 2015). Sunulan bu tez çalışmasında, altgruplardaki sinir onarımının uygulandığı sıçanlarda rejenere aksonların varlığı noninvazif olarak ENG ve iğne EMG ile, duyuşal fonksiyonların değerlendirilmesi Pinch testi ile ve motor fonksiyonel yanıtlar da yürüyüş analiz bulguları ile karşılaştırmalı olarak incelendi. Nervus ischiadicus'ta farklı cerrahi yöntemlerin uygulandığı koapitasyon bölgeleri de nörorejenerasyon açısından histopatolojik incelemeler ile karşılaştırmalı araştırıldı.

Periferel sinirlerde yapılan cerrahi onarım sonrası iyileşmenin proksimal sinir segmentinde yaklaşık 2-3 mm/gün, distal sinir segmentinde ise yaklaşık 1-2 mm/gün olduğu bildirilir (Eren ve ark., 2016; Menorca ve ark., 2015; Navarro, 2016). Periferel sinir bütünlüğünün tamamen bozulduğu nöretmezis yaralanmalarında ilk 4 gün içinde aksonda kollateral dallanmanın başladığı ve yaklaşık 3-6 ay devam ettiği belirtilir (Menorca ve ark., 2015). Aksonal rejenerasyon sonucu sinirde inflamasyon ve bazı biyolojik değişimler olur. Sinirde oluşan lokal patofizyolojik olaylar göz önüne alındığında sinir rejenerasyonuna ait bulguların değerlendirilmesi için gerekli olan sürenin optimum 8 hafta olduğu vurgulanır (Castaneda, & Kinne, 2002; Eren ve ark., 2016). Literatür bilgileri temelinde, bu tez çalışmasında proksimal ve distal sinir segmentinde şekillenen dejeneratif değişikliklerin detaylandırılması ve aksonal rejenerasyon için gereken zaman dikkate alınarak 8 haftalık sürede sinir rejenerasyonu ele alındı.

Deneysel in-vivo çalışmalarda, nervus ischiadicus yaralanması sonucu etkilenen bacakta kronik nöropatik ağrı ile ilişkili olarak ototomi oluşmaktadır (Jurban, & Widenfalk, 2003). Ototomi, Pinch testi ve ayak izi analizinin yapılmasını engellemektedir (Jurban, & Widenfalk, 2003; Korte ve ark., 2011). Sinirde oluşturulan defekt sonrası postoperatif ilk iki haftada sıçanlarda ototomi gözleendiği ve bu durumun Wallerian dejenerasyon sürecinde yer alan sitokinler, nörotrofik moleküller ve kemokinler ile ilişki olduğu bildirilmektedir (Hussin ve ark., 2020).

Sunulan çalışmada GRII-F'deki bir sıçanda postoperatif 2. haftada ototomi gözlenirken, GRI-DM ve GRII-FM'de postoperatif 3. haftada ototomi belirlendi. GRII-FP'de ise postoperatif 4. haftada ototomi saptandı. GRI-DM'de 1 sıçanda ve GRII'nin tüm altgruplarında toplam 6 sıçanda ototomi gözlendi. En fazla ototomi GRII-F'de saptandı. GRI-DP'de ototominin gözlenmemesi ve GRII-FP'de sadece bir sıçanda ototomi görülmesi ise PRP'nin muhtemelen analjezik etkisinin olabileceğini akla getirdi.

Duyusal iyileşmenin Pinch testi ile takibinin yapıldığı bir çalışmada, en erken geri çekme yanıtının postoperatif 4. haftada (Shah ve ark., 2019); konduit ve yapay greft ile onarımın karşılaştırıldığı başka bir çalışmada ise gerei çekme yanıtının postoperatif 6. haftada alındığı bildirilmektedir (Hussin ve ark., 2020). Sunulan çalışmanın Pinch testi bulguları incelendiğinde, geri çekme yanıtı tüm altgruplarda postoperatif 2. haftada belli belirsiz olarak algılandı. GRI-D ve GRI-DP'de postoperatif 4. haftadan itibaren duysal iyileşme bulguları belirlenirken GRI-DM'de ise postoperatif 2. haftada bu bulgu saptandı. Duyusal iyileşme bulguları GRII'nin tüm altgruplarında postoperatif 2. haftadan itibaren gözlendi. FG ile onarım yapılan GRII grubunda daha erken duysal iyileşme bulguları gözlenmesi dikiş materyalinin duysal fonksiyonun geri dönmesinde rejenere aksonların distal sinir segmentine ulaşmasında engel olarak geciktirici etkisi olabileceği şeklinde yorumlandı. Ancak bu durum istatistiksel olarak anlamlı değildi ( $p > 0,005$ ).

Ayak izi analizi, motor işlevi kantitatif olarak yansıtan önemli noninvazif bir yöntemdir (Bain ve ark., 1989). Ancak, dijital ayak izi sistemlerine göre daha subjektif veriler sunmaktadır (Ganguly ve ark., 2017). Yürüyüş analizinin sinir rejenerasyonu için postoperatif 3. haftadan itibaren tekrarlanabilir ve güvenilir olduğu bildirilir (Monte-Raso ve ark., 2008). Omentum grefti ile uç-uca sinir onarımının karşılaştırıldığı bir çalışmada, uç-uca onarımda ilk motor iyileşme bulgularının postoperatif 6. haftada gözlendiği (Castaneda & Kinne, 2002), başka bir deneysel çalışmada ise SFİ değerinin postoperatif 20. günden 4. aya kadar arttığı bildirilmiştir (Shen & Zhu, 1995). Sunulan çalışmada, ilk motor iyileşme bulgusu GRI'de postoperatif 3. haftada GRI-DM alt grubunda belirlenirken deney sonundaki en iyi motor fonksiyon GRI-D'de belirlendi. GRII'de ise postoperatif 2. haftada GRII-FM alt grubunda ilk motor iyileşme bulgusu gözlenirken deney sonunda en iyi

motor fonksiyon GRII-FM’de tespit edildi. İstatistiksel olarak postoperatif 3. haftada GRI-D ile GRI-DP ( $p=0,027$ ) ve GRII-FM ( $p=0,025$ ) arasında anlamlı fark bulunurken postoperatif 8. haftada sadece GRI-D ile GRI-DP ( $p=0,005$ ) arasındaki fark anlamlıydı.

Periferel sinir rejenerasyon sürecinin takip edilmesinde periyodik elektrodyagnostik incelemeler fonksiyonel motor iyileşmeyi daha net yansıtır (Acar, ve ark., 2020; Korte ve ark. 2011). Periferel sinir yaralanmalarından sonra aksonal rejenerasyon ve remiyelinasyon ilerledikçe kas lifi sayısı artar ve alınan yanıtlar giderek daha senkronize hale gelir. Bu durum BKAP amplitüdünün artmasına katkıda bulunur. BKAP amplitüdünün yükselmesi, dolaylı olarak, rejenere motor sinir liflerinin sayısını temsil eder. Rejenere aksonların oluşması innerve ettiği kas liflerine olan iletiyi yeniden oluşturur ve sonuçta BKAP amplitüdün boyutu artar (Wang ve ark., 2015; Wolthers ve ark., 2005). Sunulan çalışmada, GRI ve GRII’ye ait tüm alt gruplarda amplitüdün postoperatif 1. haftada düştüğü diğer haftalarda ise giderek yükseldiği ve postoperatif 8. haftada GRI-D, GRI-DM, GRII-F ve GRII-FM altgruplarında preoperatif değere yaklaştığı belirlendi. Gruplar arası genel karşılaştırmada ise, postoperatif 8. haftada tüm altgruplarda istatistiksel olarak anlamlı fark vardı ( $p=0,010$ ). Birçok çalışmada amplitüd ile SFİ arasında pozitif korelasyon olduğu, yüksek amplitüd değerlerinde düşük SFİ kaydedildiği bildirilmektedir (Bai ve ark., 2022; Wang ve ark., 2015; Zhang, Zhang, Chen, Rao, & Sun, 2020). Bu tez çalışmasından elde edilen GRI ve GRII’ye ait SFİ ve amplitüd bulguları daha önceki çalışmalar ile benzerlik gösterdi. GRI-D, GRI-DM, GRII-F ve GRII-FM’de düşük SFİ değerinde yüksek amplitüd kaydedilirken aksonal rejenerasyonun da daha iyi olduğu sonucuna varıldı.

Distal latans, sinir rejenerasyonunda olgunlaşan motor sinir liflerini yansıtan önemli bir parametredir ve olgunlaşan akson sayısı arttıkça distal latans kısalmaktadır (Karşıdağ ve ark., 2008; Wang ve ark., 2015). Nörorafî ile FG’nin karşılaştırıldığı bir çalışmada gruplar arasında distal latans yönünden belirgin fark olmadığı bildirilmektedir (Martins ve ark., 2005b). Sunulan çalışmada; epinöral dikiş uygulanan GRI-D ile FG uygulanan GRII-F karşılaştırıldığında deney sonunda kaydedilen distal latansın her iki altgrup için uzamış olduğu ancak bu farkın istatistiksel olarak anlamlı olmadığı görüldü ( $p>0,05$ ).

Elektronörografik incelemelerde ileti hızı rejenere aksonların miyelinizasyonu ile ilgili önemli bilgiler sunmaktadır (Martins ve ark., 2005b; Kanaya, Firrell, & Breidenbach, 1996). FG ile dikiş onarımının karşılaştırıldığı bir çalışmada dikiş ve FG ile onarım yapılan grupta sinir ileti hızının daha iyi olduğu bildirilmektedir (Martins ve ark., 2005b). Fasiyal sinirin FG ile onarımının yapıldığı bir çalışmada ise deney sonunda ileti hızının normal değere ulaştığı belirtilmektedir (Sandrini ve ark., 2007). FG ile epinöral dikiş tekniğinin karşılaştırıldığı diğer bir çalışmada ise ileti hızı yönünden gruplar arasında fark olmadığı bildirilmektedir (Attar ve ark., 2012). Sunulan bu çalışmada, epinöral dikiş uygulanan GRI-D ile FG uygulanan GRII-F'ye ait sinir ileti hızları karşılaştırıldığında deney sonunda kaydedilen değerlerin GRI-D'de preoperatif değerlere yaklaştığı, GRII-F'de ise preoperatif değerlere ulaşamadığı belirlendi. İstatistiksel olarak iki grup arasındaki bu farklılık anlamlı değildi ( $p>0,05$ ).

Nervus ischiadicus yaralanması sonrası greft ile onarımda lokal PRP etkinliğinin değerlendirildiği bir çalışmada, gruplar arasında amplitüd ve motor ileti hızı yönünden fark olmadığı bildirilirken (Ikumu ve ark., 2017); PRP'nin rejenerasyona etkisinin araştırıldığı başka bir çalışmada ise, PRP grubunda hem amplitüde hem de sinir ileti hızında üstün işlevsellik gösterdiği (Ye ve ark., 2012), MKH ve PRP'nin karşılaştırıldığı diğer bir çalışmada ise PRP grubunda daha yüksek amplitüd kaydedildiği bildirilmektedir (Cho ve ark., 2010). Sunulan çalışmada deney sonunda, PRP uygulanan GRI-DP ve GRII-FP gruplarında en düşük amplitüd değerleri ölçüldü. Ancak istatistiksel olarak sadece GRI-DP'de anlamlı fark vardı ( $p=0,003$ ). Bu altgrupların deney sonundaki ileti hızlarının ise preoperatif değerlere ulaştığı belirlendi ve preoperatif ile postoperatif 8. haftada istatistiksel olarakta fark bulunmadı ( $p>0,05$ ). Sinir transeksiyonunda PRP'nin nörorejenerasyonda etkili olduğu bunun elektrofizyolojik testlerde distal latansta görülen en az uzama olarak yansıdığı belirtilmektedir (Farrag ve ark., 2007; Sarıguney ve ark., 2008). Sunulan çalışmada GRI'in alt gruplarından PRP uygulanan GRI-DP'de postoperatif 8. hafta distal latans değeri GRI-D ile karşılaştırıldığında daha uzun bulunurken bu ölçümler istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ( $p>0,05$ ).

MKH'nin sinir rejenerasyonuna etkisinin araştırıldığı bir çalışmada MKH kullanılan grupta amplitüdün belirgin olarak arttığı ve distal latansın kısaldığı (Cui ve

ark., 2018), başka bir çalışmada ise ileti hızının yüksek olduğu bildirilmektedir (Yarar ve ark., 2015). Sunulan tez çalışmasında da daha önce bildirilen çalışmalara benzer olarak MKH uygulanan GRI-DM ve GRII-FM altgruplarında en yüksek amplitüd ve ileti hızı değerleri ile en kısa distal latans değerleri kaydedildi. Ancak gruplar arasındaki amplitüd, distal latans ve ileti hızı için belirlenen bu farklılık istatistiksel olarak anlamlı değildi ( $p>0,05$ ).

Sağlıklı kaslar dinlenme anında elektriksel olarak sessizdirler ancak periferik sinir yaralanması sonrası kaslarda innervasyon eksikliğine bağlı olarak spontan kas aktiviteleri gelişir. İğne EMG'nin ilk anormal bulgusu, yaralanmadan 1-3 hafta sonra denerve kas liflerinin kendiliğinden uyarılmasına bağlı olarak ortaya çıkan FİP'lerdir (Allodi ve ark., 2012, Wilbourn, 2003). FİP, motorik akson kaybının göstergesi olup, innervasyon eksikliğini yansıtır ve yoğunluğa bağlı olarak denerve kas lifleri sayısının tahmin edilmesine olanak sağlar (Daube, 1991; Leiss, & Schenk, 2013). Birçok çalışmada sinir onarımı sonrası postoperatif 7. günde FİP ve PKD'nin birlikte kaydedildiği bildirilir (Acar ve ark., 2020; Bendszus ve ark., 2004). Sunulan tez çalışmasında postoperatif 1. haftada şiddetli denervasyonu yansıtan FİP ve PKD, GRI ve GRII'nin tüm alt gruplarında birlikte görüldü. Yapılan bir çalışmada gastrocnemius kasında postoperatif 3 hafta sonra spontan aktivitede azalmanın gözlemlendiği bildirilmektedir (Bendszus ve ark., 2004). Sunulan çalışmada, GRI ve GRII'nin altgruplarında TC kasında postoperatif 4, GC kasında postoperatif 5. haftadan itibaren spontan aktivitede azalma eğilimi gözlemlendi. Deney sonunda ise GRI-DP, GRI-DM ve GRII-FM'de TC kasının stabilize kazandığı belirlendi ve gruplar arası karşılaştırmada postoperatif 8. haftada GRI-D ile GRI-DP ( $p=0,019$ ), GRI-DM ( $p=0,019$ ) ve GRII-FM ( $p=0,019$ ) arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlıydı. Bu durum sadece dikiş uygulanan altgrup ile karşılaştırıldığında PRP ve MKH'nin denerve kas lifi sayısında azalma sağladığını gösterdi. FG grubunda spontan kas aktivitesi devam etmesine rağmen PRP ve MKH uygulanan altgruplarda denerve kas lifi sayısının azaldığı gözlemlendi.

İstemli kas kasılmasında, birkaç motor ünite aktive edilerek motor ünite potansiyellerinin kaydedilmesi sağlanır. Kasın kasılma kuvveti arttıkça daha fazla motor ünite etkin hale gelir (Navarro, & Udina, 2009). EMG muayenelerinde, motor ünite aksiyon potansiyellerinin tekrardan gözlenmesi reinnervasyonun gerçekleştiğini

gösterir (Campbell, 2008). Erken dönemde reinervasyonun saptanmasında EMG muayenesi daha hassas kalır. İğne EMG’de reinervasyonun ilk kanıtı düşük amplitüdü ve polifazik yapıda motor ünite aksiyon potansiyelinin kaydedilmesidir (Campbell, 2008; Navarro, & Udina, 2009; Wilbourn, 2003). Sunulan çalışmada, reinnervasyonun göstergesi olan polifazik yapıda motor ünite potansiyeli GRI-DP, GRI-DM ve GRII’nin tüm altgruplarında en erken postoperatif 3. haftada saptandı. Bu durum sadece epinöral dikiş uygulanan GRI-D grubunda dikiş materyaline bağlı olarak kasların daha geç stabil hale gelmesiyle ilişkilendirildi.

Sinir segmentinin histopatolojik incelenmesi, sinir onarımı ve rejenerasyon çalışmalarının temel kriteri olup fonksiyonel ve elektrofizyolojik değerlendirmelerin tamamlayıcısıdır (Geuna, 2015; Wolthers ve ark. 2005). Histolojik inceleme ile rejenerasyonun aksonların varlığı, perinöral adezyonlar, nöroma, inflamasyon ve fibrozis gibi lokal mikroskopik detaylar elde edilir (Geuna, 2015). Nörorejenerasyonun incelendiği bir çalışmada elektrofizyolojik, fonksiyonel ve histolojik değerlendirmeler arasındaki ilişkinin zayıf olduğu ancak her bir metodun sinir iyileşmesi ile ilgili farklı bakış açısı sunduğu tespit edilmiştir (Wolthers ve ark. 2005). Başka bir çalışmada ise aksonal rejenerasyon ve etkili fonksiyonel iyileşme arasında her zaman doğrudan bir ilişki kurulamayacağı, aksonal rejenerasyonun uygun olduğu durumlarda düşük fonksiyonel iyileşmenin görülebileceği bildirilir (Alvites ve ark., 2018).

Deneysel çalışmalarda dikiş materyalinin koapitasyon sahasında yangıya neden olduğu ve aksonal rejenerasyonu kısıtladığı bildirilir (Anani ve ark., 2009; Babovic ve ark., 2018; Tse, & Ko, 2012). Sunulan çalışmada nervus ischiadicus’a ait koapitasyon sahaları makroskopik olarak incelendiğinde GRI’in altgruplarında daha önce bildirilen bulgular (Anani ve ark., 2009; Sallam, Eldeeb, & Kamel, 2022) ile uyumlu olan kalınlaşma görüldü. GRI-DP’de dikiş materyaline rağmen en az doku reaksiyonu gözlenmesi PRP ile ilişkilendirildi. Nörorafi ile sinir onarımında granulom, inflamasyon, fibrosis ve aksonal disorganizasyon şekillenir ve sinir rejenerasyonu olumsuz yönde etkilenir (Acar ve ark., 2020; Anani ve ark., 2009). FG ile sinir onarımında ise fibrosis ve inflamasyon azalır ve daha fazla sayıda akson distal sinir segmentine ulaşır (Tse, & Ko, 2012). Sunulan tez çalışmasında, GRI’in altgrupları doku reaksiyonu yönünden incelendiğinde mononükleer hücre infiltrasyon



en fazla GRI-DM'de, en az GRI-DP'de belirlendi ve bu alt gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark vardı ( $p=0,011$ ). PRP'nin antiinflamatuvar etkisi olmasından dolayı sinir rejenerasyonunu olumlu yönde desteklediği görüldü. GRII'nin altgruplarında ise mononükleer hücre infiltrasyonu en fazla GRII-FM, en az GRII-F'de saptandı ve istatistiksel olarak bu alt gruplar arasında anlamlı fark vardı ( $p=0,011$ ). Sinir onarımında nörorafi ile FG'nin karşılaştırıldığı birçok çalışmada FG ile onarım yapılan gruplarda nöroma gözlenmediği bildirilmektedir (Anani ve ark., 2009; Longo ve ark., 2016; Martins ve ark., 2005a; Suri ve ark., 2002; Ornelas ve ark., 2006b). Sunulan çalışmada, GRI ve GRII'nin nöroma yönünden karşılaştırılmasında GRI'de 13 olguda nöroma belirlenirken GRII'de ise 2 olguda nöroma gözlemlendi. İstatistiksel analizlerde, gruplar arası genel karşılaştırmada nöroma yönünden anlamlı fark bulunurken ( $p=0,004$ ) bu durum GRI'de dikiş materyalinin nöromayı arttırdığı şeklinde yorumlandı. Ayrıca, sinirlerin dikiş ile onarımında fibrozise işaret eden kollajen birikimi daha fazla görülmektedir (Breshah, Sadakah, Eldrieny, & Saad, 2013). Sunulan tez çalışmasında, kollajen yoğunluğu en fazla epinöral dikiş grubu olan GRI'de belirlendi. Ancak istatistiksel analizde gruplar arası karşılaştırmada kollajen birikimi yönünden anlamlı fark yoktu ( $p>0,05$ ).

FG ile periferik sinir onarımının anastomik ruptur olmadan sinir devamlılığını sağlayarak nörorafiye önemli bir alternatif olduğu hem deneysel hem de klinik çalışmalarla gösterilmektedir (Anani ve ark., 2009; Felix ve ark., 2013; Sallam, ve ark., 2022). Sunulan çalışmadan elde edilen veriler de önceki çalışmalar ile uyumluydu ve GRI ile GRII arasında istatistiksel olarak fark yoktu ( $p>0,05$ ).

Revaskülarizasyon, doku onarımında oldukça önemli olmasına rağmen nörorejenerasyondaki rolü tam olarak bilinmemektedir. Ancak, periferik sinir hasarından sonra nöropeptitlerin etkisiyle intranöral vaskülarizasyon boyutu artar ve Schwann hücrelerinden salınan protein ile ilişkili olarak vazodilatasyon ve makrofaj göçü gelişir. Göç eden makrofajların hasarlı bölgede VEGF salgılamasıyla Schwann hücreleri anjiogenezis için uyarılır ve rejenerasyon için gerekli olan Büngrer bandı oluşmaya başlar (Caillaud, Richard, Vallat, Desmoulière & Billet, 2019). Sunulan çalışmadaki gruplar ele alındığında, histopatolojik olarak, neovaskülarizasyon en fazla GRI-DP ve GRII-DM'de belirlendi. Bu durum PRP ve MKH'nin

nörörejenerasyonu neovaskularizasyonla desteklediğinin bir göstergesiydi. Ancak gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ( $p>0,05$ ).

Sunulan çalışmadan elde edilen öngörü ve kısıtlanmalar:

- Periferel sinir yaralanmalarına veteriner pratikte de karşılaşılmaktadır. Sıçanlarda deneysel olarak yapılmış bu prospektif deneysel çalışmadaki yöntemler klinikte karşılaşılan farklı tür ve ırk hastalarda da uygulanabilir ve merak uyandıran klinik pratikteki bulgular da retrospektif olarak literatüre kazandırılabilir.
- Bu çalışmadan elde edilen bulgular temelinde periferel sinir onarımında PRP ve MKH'nin sinir rejenerasyona etkisinin postoperatif uzun dönem (8 haftadan fazla) sonuçlarının değerlendirildiği çalışmalara da ihtiyaç olduğu görülmüştür.
- İğne EMG'de denervasyon ve motor ünite potansiyellerinin incelenmesi sonucu sinir rejenerasyonunda adjuvan olarak PRP ve MKH ile kaslarda atrofik değişiklikler oluşmadan muhtemelen daha erken dönemde stabilite sağlanabilir.
- Periferel sinir rejenerasyonunu belirlemede H&E boyama miyelin çapı ve kalınlığını değerlendirmede yetersiz kalmaktadır. Bu amaçla planlanması düşünülen çalışmalarda rejenerel aksonları incelemeye yönelik farklı boyama yöntemleri kullanılabilir.
- Periferel sinir rejenerasyonunda makrofaj ve Schwann hücreleri anahtar rol oynar. Farklı çalışmalarda sinir onarımı sonrası makrofaj ve Schwann hücrelerinin etkinliği moleküler olarak da belirlenebilir. Sunulan çalışma herhangi bir proje tarafından desteklenmediği için maddiyat gerektiren moleküler incelemeler yapılamadı.
- Periferel sinir yaralanmalarında hasarın şiddetiyle ilişkili olarak kaslarda da atrofik değişimler meydana gelir. Sunulan çalışmada, kaslardaki bu değişimlerin gösterilmesi amacıyla sadece elektrofizyolojik yöntemden faydalanıldı. Yapılması planlanan diğer çalışmalarda kaslardaki dejeneratif değişimler de histopatolojik olarak araştırılabilir.

Sunulan çalışmanın bulguları değerlendirildiğinde elde edilen sonuçlar aşağıda verilmektedir.

- Periferel sinir yaralanmalarında motor ve duyuşal fonksiyon kaybı şekillendiği için bu fonksiyonların birlikte değerlendirilmesi gerekir. Deney sonunda, GRI ve

GRII arasında nosisepsiyon yönünden fark bulunmamasına karşın en kötü motor fonksiyon GRI-DP'de belirlendi.

- Periferel sinir yaralanması sonrası sinir onarımının etkinliği hakkında ENG'de elde edilen rejenere akson sayısı ile remiyelinizasyonu yansıtan amplitüd, distal latans ve ileti hızı değerleri ve iğne EMG'de kas reinnervasyonunu gösteren spontan kas aktivitesi ve motor ünite bulguları objektif bilgiler sundu.
- Elektronörografik bulgular temelinde, deney sonunda GRI (epinöral dikiş grubu) ile GRII (FG grubu) arasında istatistiksel olarak fark olmamasına karşın GRII-F'de amplitüd değerinin daha yüksek olması rejenere olmuş akson sayısının daha fazla olduğunu göstermiştir.
- Histopatolojik bulgulara göre kollajen birikimi, yağ infiltrasyonu ve nöromanın en fazla GRI-D'de görülmesi dikiş materyaline bağlı aksonal rejenerasyonun olumsuz yönde etkilendiğinin bir kanıtıdır.
- Elektromiyografik ve histopatolojik bulgular FG ile yapılan gerilimsiz periferel sinir onarımının epinöral dikiş uygulamaya alternatif olduğunun bir göstergesidir.

Özetle, sonuç olarak, periferel sinirlerin tam kesilerinin onarımında epinöral dikiş ya da FG ile anastomoz uygun bir kaopitasyon sağlar ancak duysal ve motorik fonksiyonlarda iyileşme, ENG, iğne EMG ve histopatolojik veriler temelinde gerilimsiz sinir yaralanması durumunda FG ile sinir anastomozu sonrası adjuvan olarak lokal MKH'nin kullanımı sinir rejenerasyonu için daha etkin bir yöntem olmaktadır.

## 6. KAYNAKLAR

- Acar, H., Çerçi, E., Khezri, M.K., Çetin, M., Canatan, U., Şen, M.M., ... Salcı, H. (2020). Histologic and electromyographic evaluation of neuroregenerative effect of stromal vascular fraction following neuroanastomosis. *Kafkas Üniversitesi Veteriner Fakültesi Dergisi*, 26(4), 483-490. doi: 10.9775/kvfd.2019.23576
- Akers, R.M., & Denbow, D.M. (2008). *Anatomy and physiology of domestic animals*. USA: Blackwell Publishing.
- Akın, F., & Beşaltı, Ö. (2000). *Veteriner Nöroşirurji*. Ankara: Barışcan Matbaası.
- Akyuva, Y., Diren, F., Bulduk, E.B., Saraç, M.E., & Kabataş, S. (2018). Nöroşirürji'de kök hücre uygulamaları ve kök hücre tedavisindeki yenilikler. *Türk Nöroşirürji Dergisi*, 28, 366-371.
- Allodi, I., Udina, E., & Navarro, X. (2012). Specificity of peripheral nerve regeneration: interactions at the axon level. *Progress in Neurobiology*, 98(1), 16-37. doi: 10.1016/j.pneurobio.2012.05.005
- Altuntaş, Z., Gündeşlioğlu, Ö.A., İnce, B., Dadacı, M., & Savacı, N. (2014). Trombositten zengin plazma, trombositten fakir plazma, trombositten zengin fibrin kavramları, yara iyileşmesindeki biyolojik rolleri ve plastik cerrahide kullanım alanları. *Türk Plastik Rekonstrüktif ve Estetik Cerrahi Dergisi*, 22(2), 49-53.
- Alvites, R., Caseiro, A.R., Pedrosa, S.S., Branquinho, M.V., Ronchi, G., & Geuna, S., ... Maurício, A.C. (2018). Peripheral nerve injury and axonotmesis: state of the art and recent advances. *Cogent Medicine*, 5, 1-45. doi: 10.1080/2331205X.2018.1466404
- Amable, P.B., Carias, R.B.V., Teixeira, M.V.T., Pacheco, I.C., do Amaral, R.J.F.C., Granjeiro, J.M., & Borojevic, R. (2013). Platelet-rich plasma preparation for regenerative medicine: optimization and quantification of cytokines and growth factors. *Stem Cell Research & Therapy*, 4, 67. doi: 10.1186/scrt218
- Anani, R.A., & El-Sadek, A.N. (2009). Fibrin glue versus microsurgical sutures in peripheral nerve repair: experimental and clinical study. *Journal of Reconstructive Surgery*, 33(1), 69-74.
- Anatolitou, A., Kazakos, G. & Prassinou, N.N. (2012). Peripheral nerve damage in companion animals, *Hellenic Journal of Companion Animal Medicine*, 1(2), 2-19. <https://hjcvm.hcavs.gr/index.php/hjcvm/article/view>
- Anor, S. (2004). Monoparesis. In S.R., Platt & N.J. Olby (Eds.), *BSAVA Manual of canine and feline neurology* (pp. 265-279). England: BSAVA.
- Ateş, U. (2016). Kök hücreyi tanıyalım. *FNG ve Bilim Tıp Transplantasyon Dergisi*, 1, 19-28.
- Attar, B.M., Zalzalı, H., Razavi, M., & Rezaei, M. (2012). Effectiveness of fibrin adhesive in facial nerve anastomosis in dogs compared with standard microsuturing technique. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, 70(10), 2427-2432. doi: 10.1016/j.joms.2011.11.007
- Avcı, G., Akan, M., Yıldırım, S., & Aköz, T. (2002). Sinir onarımı ve greftleme (literatürün gözden geçirilmesi). *Türkiye Klinikleri Tıp Bilimleri*, 22, 428-437.

- Babovic, N., Klaus, D., Schessler, M.J., Schimoler, P.J., Kharlamov, A., Miller, M.C., & Tang, P. (2019). Assessment of conduit-assisted primary nerve repair strength with varying suture size, number, and location. *Hand*, 14(6), 735-740. doi: 10.1177/1558944718769382
- Bai, J., Liu, C., Kong, L., Tian, S., Yu, K., & Tian, D. (2022). Electrospun polycaprolactone (pcl)-amniotic nanofibrous membrane promotes nerve regeneration and prevents fibrosis in a rat sciatic nerve transection model. *Frontiers in Surgery*, 18;9, 842540. doi: 10.3389/fsurg.2022.842540
- Bain, J.R., Mackinnon, S.E., & Hunter, D.A. (1989). Functional evaluation of complete sciatic, peroneal, and posterior tibial nerve lesions in the rats. *Plastic and Reconstructive Surgery*, 83(1), 129-138. doi: 10.1097/00006534-198901000-00024
- Bastami, F., Vares, P., & Khojasteh, A. (2017). Healing effects of platelet-rich plasma on peripheral nerve injuries. *The Journal of Craniofacial Surgery*, 28, 49-57. doi: 10.1097/SCS.00000000000003198
- Bendszus, M., Wessig, C., Solynosi, L., Reiners, K., & Koltzenburg, M. (2004). MRI of peripheral nerve degeneration: correlation with electrophysiology and histology. *Experimental Neurology*, 188, 171-177. doi: 10.1016/j.expneurol.2004.03.025
- Bergquist, E.R., & Hammert, W.C. (2013). Timing and appropriate use of electrodiagnostic studies. *Hand Clinics*, 29, 363-370. doi: 10.1016/j.hcl.2013.04.005
- Bozkurt, M., Kapı, E., & Külahçı, Y. (2009). Periferik sinir onarımlarında konduit uygulamaları, temel ve güncel yaklaşımlar: literatürün gözden geçirilmesi. *Türk Plastik Rekonstrüktif ve Estetik Cerrahi Dergisi*, 17(2), 74-83.
- Breshah, M.N., Sadakah, A.A., Eldrieny, E.A., & Saad, K.A. (2013). Functional and histological evaluation of rat sciatic nerve anastomosis using cyanoacrylate and fibrin glue. *Tanta Dental Journal*, 10, 67-74. doi: 10.1016/j.tdj.2013.08.005
- Bridge, P.M., Ball, D.J., Mackinnon, S.E., Nakao, Y., Brandt, K., Hunter, D.A., & Hertl, C. (1994). Nerve crush injuries—a model for axonotmesis. *Experimental Neurology*, 127, 284-290. doi: 10.1006/exnr.1994.1104
- Caillaud, M., Richard, L., Vallat, J.M., Desmoulière, A., & Billet, F. (2019). Peripheral nerve regeneration and intraneural revascularization. *Neural Regeneration Research*, 14(1), 24-33. doi: 10.4103/1673-5374.243699
- Campbell, W.W. (2008). Evaluation and management of peripheral nerve injury. *Clinical Neurophysiology*, 119, 1951-1965. doi: 10.1016/j.clinph.2008.03.018
- Castaneda, F., & Kinne, R.K.H. (2002). Omental graft improves functional recovery of transected peripheral nerve. *Muscle & Nerve*, 26, 527-532. doi: 10.1002/mus.10229
- Christie, K. J., & Zochodne, D. (2013). Peripheral axon regrowth: new molecular approaches. *Neuroscience*, 240, 310-324. doi: 10.1016/j.neuroscience.2013.02.059
- Chen, C.J., Ou, Y.C., Liao, S.L., Chen, W.Y., Chen, S.Y., Wu, C.W., ... Hsu, S.H. (2007). Transplantation of bone marrow stromal cells for peripheral nerve repair. *Experimental Neurology*, 204, 443-453. doi: 10.1016/j.expneurol.2006.12.004
- Cho, H.H., Jang, S., Lee, S.C., Jeong, H.S., Park, J.S., Han, J.Y., ... Cho, Y.B. (2010). Effect of neural-induced mesenchymal stem cells and platelet-rich

- plasma on facial nerve regeneration in an acute nerve injury model. *The Laryngoscope*, 120, 907-913. doi: 10.1002/lary.20860
- Chow, N., Miers, H., Cox, C., & MacKay, B. (2021). Fibrin glue and its alternatives in peripheral nerve repair. *Annals of Plastic Surgery*, 86, 103-108. doi: 10.1097/SAP.0000000000002408
- Chunzheng, G., Shengzhong, M., Yinglian, J., Ji-e, W., & Jianmin, L. (2008). Sciatic nerve regeneration in rats stimulated by fibrin glue containing nerve growth factor: an experimental study. *Injury International Journal of The Care of The Injured*, 39, 1414-1420. doi: 10.1016/j.injury.2008.05.010
- Cow, N., Miers, H., Cox, C., & MacKay, B. (2021). Fibrin glue and its alternatives in peripheral nerve repair. *Annals of Plastic Surgery*, 86, 103-108. doi: 10.1097/SAP.0000000000002408
- Cui, Y., Yao, Y., Zhao, Y., Xiao, Z., Cao, Z., Han, S., ... Dai, J. (2018). Functional collagen conduits combined with human mesenchymal stem cells promote regeneration after sciatic nerve transection in dogs. *Journal of Tissue Engineering and Regenerative Medicine*, 12, 1285-1296. doi: 10.1002/term.2660
- Cunningham, J.G., & Klein, B.G. (Ed.) (2007). *Textbook of veterinary physiology* (pp. 60-170). Missouri: Saunders-Elsevier.
- Çerçi, E., & Erdost, H. (2021). Rapid, practical and safe isolation of adipose derived stem cells. *Biotechnical & Histochemistry*, 96(2), 138-145. doi: 10.1080/10520295.2020.1776895
- Dahlin, L.B. (2013). The role of timing in nerve reconstruction. *International Review of Neurobiology*, 190, 151-164. doi: 10.1016/B978-0-12-420045-6.00007-9
- Daneyemez, M.K., & Seçer, H.İ. (2008). Periferik sinir yaralanmaları ve fizyopatolojisi. (Ed.) N. Demircan, & M. Zileli, *Periferik sinir cerrahisi*, içinde (s. 99-108). Ankara: Türk Nöroşirürji Derneği, Spinal ve Periferik Cerrahisi Grubu Yayınları.
- Daneyemez, M., Solmaz, I., & Izci, Y. (2005). Prognostic factors for the surgical management of peripheral nerve lesions. *The Tohoku Journal of Experimental Medicine*, 205(3), 269-275. doi: 10.1620/tjem.205.269
- Daly, W., Yao, L., Zeugolis, D., Windebank, A., & Pandit, A. (2012). A biomaterials approach to peripheral nerve regeneration: bridging the peripheral nerve gap and enhancing functional recovery. *Journal of The Royal Society Interface*, 9, 202-221. doi:10.1098/rsif.2011.0438
- Daube, J.R., & Rubin, D.I. (2009). Needle electromyography. *Muscle Nerve*, 39, 244-270.
- Demiryürek, Ş., Demiryürek, A.T., & Babül, A. (2002). Periferik sinir hasarı ve dejenerasyonu. *FABAD Journal of Pharmaceutical Sciences*, 27, 43-53.
- Dewey, C.W. (2013). Neurosurgery. In T.W. Fossum (Ed.), *Small animal surgery*, (pp. 1411-1565), Elsevier.
- Dewey, C. W., & da Costa, R.C. (2016). Signalment and history: the first considerations. In C. W. Dewey & R. C. da Costa (Eds.), *Practical guide to canine and feline neurology* (pp. 1-8). 3th Edition, Wiley-Blackwell.
- Dewey, C.W., da Costa, R.C., & Thomas, W.B. (2016). Performing neurologic examination. In C. W. Dewey & R. C. da Costa (Eds.), *Practical guide to canine and feline neurology* (pp. 9-28). 3th Edition, Wiley-Blackwell.

- Dewey, C. W., da Costa, R. C., & Ducote, J. M. (2016). Neurodiagnostics. In C.W. Dewey, & R.C. da Costa (Eds.), *Practical guide to canine and feline neurology* (pp. 61-86), 3th Edition, Wiley-Blackwell.
- Dewey, C.W., & Talarico, L.R. (2016). Disorders of the Peripheral Nervous System: Mononeuropathies and Polyneuropathies. In C.W. Dewey & R.C. da Costa (Eds.), *Practical guide to canine and feline neurology* (pp. 445-479). 3th Edition, Wiley-Blackwell.
- Dhurat, R., & Sukesh, M.S. (2014). Principles and methods of preparation of platelet-rich plasma: a review and author's perspective. *Journal of Cutaneous and Aesthetic Surgery*, 7, 189-197. doi: 10.4103/0974-2077.150734
- Drago, L., Bortolin, M., Vassena, C., Taschieri, S., & Fabbro, M.D. (2013). Antimicrobial activity of pure platelet-rich plasma against microorganisms isolated from oral cavity. *BMC Microbiology*, 13:47. doi: 10.1186/1471-2180-13-47
- Ehrenfest, D.M.D., Rasmusson, L., & Albrektsson, T. (2009). Classification of platelet concentrates: from pure platelet-rich plasma (P-PRP) to leucocyte- and platelet-rich fibrin (L-PRF). *Trends in Biotechnology*, 27(3), 158-167. doi: 10.1016/j.tibtech.2008.11.009
- Emel, E., Ergün, S.S., Kotan, D., Gürsoy, E.B., Parman, Y., Zengin, A., & Nurten, A. (2011). Effects of insulin-like growth factor-I and platelet-rich plasma on sciatic nerve crush injury in a rat model. *Journal of Neurosurgery*, 114, 522-528. doi: 10.3171/2010.9.JNS091928
- Eren, F., Öksüz, S., Küçükodacı, Z., Kendirli, M.T., Cesur, C., Alarçın, E., ... Gorontla, V. (2016). Targeted mesenchymal stem cell and vascular endothelial growth factor strategies for repair of nerve defects with nerve tissue implanted autogenous vein graft conduits. *Microsurgery*, 36(7), 578-585. doi: 10.1002/micr.22401
- Etulain, J., Mena, H.A., Meiss, R.P., Frechtel, G., Gutt, S., Negrotto, S., & Schattner, M. (2018). An optimised protocol for platelet-rich plasma preparation to improve its angiogenic and regenerative properties. *Scientific Reports*, 8, 1513. doi: 10.1038/s41598-018-19419-6
- Evans, H.E., & deLahunta, A. (2013). *Miller's anatomy of the dog*. Missouri: Saunders-Elsevier.
- Farrag, T.Y., Lehar, M., Verhaegen, P., Carson, K.A., Byrne, P.J. (2007). Effect of platelet rich plasma and fibrin sealant on facial nerve regeneration in a rat model. *The Laryngoscope*, 117, 157-165. doi:10.1097/01.mlg.0000249726.98801.77
- Faroni, A., Mobasseri, S.A., Kingham, P.J., & Reid, A.J. (2015). Peripheral nerve regeneration: Experimental strategies and future perspectives. *Advanced Drug Delivery Reviews*, 82-83, 160-167. doi: 10.1016/j.addr.2014.11.010
- Felix SP, Lopes FRP, Marques SA, & Martinez A.M. (2013) Comparison between suture and fibrin glue on repair by direct coaptation or tubulization of injured mouse sciatic nerve. *Microsurgery*, 33, 468-477. doi: 10.1002/micr.22109
- Fiani, B., Jarrah, R., Griep, D.W., & Adukuzhiyil, J. (2021). The role of 3D exoscope systems in neurosurgery: an optical innovation. *Cureus*, 13(6), e15878. doi: 10.7759/cureus.15878

- Forterre, F., Tomek, A., Rytz U., Brunnberg, L., Jaggy, A. & Spreng, D. (2007). Iatrogenic sciatic nerve injury in eighteen dogs and nine cats (1997-2006). *Veterinary Surgery*, 36, 464-471. doi: 10.1111/j.1532-950X.2007.00293.x
- Fowler, J.R., Lavasani, M., Huard J., & Goitz R.J. (2015). Biologic strategies to improve nerve regeneration after peripheral nerve repair. *Journal of Reconstructive Microsurgery*, 31, 243-248. doi: 10.1055/s-0034-1394091
- Fox, S.I. (2012). *Human Physiology* (pp. 160-262). New York: The Mc Graw-Hill Companies.
- Frostick, S.P., Yin, Q., & Kemp, G.J. (1998). Schwann cells, neurotrophic factors, and peripheral nerve regeneration. *Microsurgery*, 18, 397-405. doi:10.1002/(sici)1098-2752(1998)18:7<397::aid-micr2>3.0.co;2-f
- Gado, S.E., & El-Banna, H.S. (2020). Efficacy of platelet-rich plasma injection in mild and moderate carpal tunnel syndrome: randomized control study. *Egyptian Rheumatology and Rehabilitation*, 74, 4. doi: 10.1186/s43166-020-00008-3
- Ganguly, A., McEwen, C., Troy, E.L., Colburn, R.W., Caggiano, A.O., Schallert, T.J., & Parry, T.J. (2017). Recovery of sensorimotor function following sciatic nerve injury across multiple rat strains. *Journal of Neuroscience Methods*, 275, 25-32. doi: 10.1016/j.jneumeth.2016.10.018
- Ganong, W.F. (2002). *Tıbbi Fizyoloji* (s. 49-111). (Türk Fizyolojik Bilimler Derneği, Çev.) Nobel Tıp Kitapevleri.
- Garosi, L. (2004). The neurologic examination. In S.R., Platt & N.J., Olby (Eds.), *BSAVA Manual of canine and feline neurology*, (pp.1-34). England: BSAVA.
- Geuna, S. (2015). The sciatic nerve injury model in pre-clinical research. *Journal of Neuroscience Methods*, 243, 39-46. doi: 10.1016/j.jneumeth.2015.01.021
- Gezercan, Y., Menekşe, G., Ökten, A.İ., Arslan, A., Özsoy, K.M., Ateş, T., ... Güzel, A. (2016). The outcomes of late surgical treatment of penetrating peripheral nerve injuries. *Turkish Neurosurgery*, 26(1), 146-152. doi: 10.5137/1019-5149.JTN.14094-15.1
- Gibble, J.W., & Ness, P.M. (1990). Fibrin glue: the perfect operative sealant? *Transfusion*, 30, 741-747. doi: 10.1046/j.1537-2995.1990.30891020337.x
- Gisa, E., Nicpon, J.E., & Wrzosek, M.A. (2014). Clinical and electrodiagnostic findings in a cohort of 61 dogs with peripheral nervous system diseases-a retrospective study. *Pakistan Veterinary Journal*, 34(2), 149-154.
- Göker, İ. (2014). Detection and conditioning of EMG. In G.R. Ranik (Ed.), *Applications, Challenges, and Advancements in Electromyography Signal Processing*, (pp. 61-97). Australia: Medical Information Science Reference.
- Grant, G.A., Goodkin, R., & Kliot, M. (1999). Evaluation and surgical management of peripheral nerve problems. *Neurosurgery*, 44, 825-840. doi: 10.1097/00006123-199904000-00077
- Griffin, M.F., Malahias, M., Hindocha, S., & Khan, W.S. (2014). Peripheral nerve injury: Principles for repair and regeneration. *The Open Orthopaedics Journal*, 8, 199-203. doi: 10.2174/1874325001408010199
- Grinsell, D., & Keating, C.P. (2014). Peripheral nerve reconstruction after injury: a review of clinical and experimental therapies. *Biomed Research International*, 2014, 698256. doi: 10.1155/2014/698256



- Gordon, T., & Borschel, G.H. (2017). The use of the rat as a modal for studying peripheral nerve regeneration and sprouting after complete and partial nerve injuries. *Experimental Neurology*, 287, 331-347.
- Görig, E., & Struppler, A. (1991). Electrophysiologische diagnostik bei peripheren nervenlasionen. *Neurochirurgia*, 34, 18-31. doi: 10.1055/s-2008-1052050
- Johnson, E.O., Zoubos, A.B., & Soucacos, P.N. (2005). Regeneration and repair of peripheral nerves. *Injury*, 36(4), S24-29. doi: 10.1016/j.injury.2005.10.012
- Hall, J. E. (2016). *Guyton and Hall textbook of medical physiology*. Philadelphia: Elsevier.
- Hussin, H.M., Lawi, M.M., Haflah, N.H.M., Kassim, A.Y.M., Idrus, R.B.H., & Lokanathan, Y. (2020). Centella asiatica (L.)-neurodifferentiated mesenchymal stem cells promote the regeneration of peripheral nerve. *Tissue Engineering Regenerative Medicine*, 17(2), 237-251. doi: 10.1007/s13770-019-00235-6
- Ikumi, A., Hara, Y., Yoshioka, T., Kanamori, A., & Yamazaki, M. (2017). Effect of local administration of platelet-rich plasma (PRP) on peripheral nerve regeneration: an experimental study in the rabbit model. *Microsurgery*, 38, 300-309. doi: 10.1002/micr.30263
- Ilfelda, B.M., Preciadob, J., & Trescot, A.M. (2016). Novel cryoneurolysis device for the treatment of sensory and motor peripheral nerves. *Expert Review of Medical Devices*, 13, 713-725. doi: 10.1080/17434440.2016.1204229
- Isaacs, J. (2010). Treatment of acute peripheral nerve injuries: current concepts. *Journal of Hand Surgery*, 35A, 491-497. doi:10.1016/j.jhsa.2009.12.009
- Jiang, L., Jones, S., & Jia, X. (2017). Stem cell transplantation for peripheral nerve regeneration: current options and opportunities. *International Journal of Molecular Sciences*, 18, 94. doi: 10.3390/ijms18010094
- Junior, E.D., Valmaseda-Castellon, E., & Gay-Escoda, C. (2004). Facial nerve repair with epineural suture and anastomosis using fibrin adhesive: an experimental study in the rabbit. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, 62(12), 1524-1529. doi: 10.1016/j.joms.2004.05.216
- Jurban, M., & Widenfalk, J. (2003). Repair of peripheral nerve transections with fibrin sealant containing neurotrophic factors. *Experimental Neurology*, 181, 204-212. doi: 10.1016/S0014-4886(03)00041-4
- Kalbermatten, D.F., Pettersson, J., Kingham, P.J., Pierer, G., Wiberg, M., & Terenghi, G. (2009). New fibrin conduit for peripheral nerve repair. *Journal of Reconstructive Microsurgery*, 25, 27-33. doi: 10.1055/s-0028-1090619
- Kanaya, F., Firrell, J.C., & Breidenbach, W.C. (1996). Sciatic function index, nerve conduction tests, muscle contraction, and axon morphometry as indicators of regeneration. *Plastic and Reconstructive Surgery*, 7, 1264-71, 1272-4. doi: 10.1097/00006534-199612000-00023
- Karşıdağ, S., Sevim, K.Z., Akça, I. A., & Karşıdağ, S. (2014). Deneysel sinir onarım teknikleri. *Türkiye Klinikleri Neurology- Special Topics*, 7(2), 42-48.
- Karşıdağ, S., Özcan, A., Şahin, Ş., Kabukçuoğlu, F., Uğurlu, K., & Baş, L. (2008). Farklı seviyelerde ve onarım tiplerindeki periferik sinir iyileşmesinin elektrofizyolojik ve histopatolojik olarak değerlendirilmesi. *Acta Orthopaedica et Traumatologica Turcica*, 42(4), 278-283. doi: 10.3944/aott.2008.278
- Katirji, B. (2012). *Klinik uygulamalarda elektromiyografi* (M.B. Baslo, Çev.) Ankara: Güneş Tıp Kitapevleri. (Orjinal çalışma basım tarihi 2007).

- Keilhoff, G., & Fansa, H. (2011). Mesenchymal stem cell for peripheral nerve regeneration- A real hope or just an empty promise? *Experimental Neurology*, 232, 110-113. doi: 10.1016/j.expneurol.2011.09.007
- Kemp, S.W., Cederna, P.S., & Midha, R. (2017). Comparative outcome measures in peripheral regeneration studies. *Experimental Neurology*, 287, 348-357. doi: 10.1016/j.expneurol.2016.04.011
- Kıvanç, M., Öztürk, Ş., Gökalp, S., Özdemir, İ., & Tuğlu, İ. (2015). Adipoz kaynaklı kök hücreler ve uygulama alanları. *Cukurova Medical Journal*, 40:399-408. doi: 10.17826/cutf.44976
- Kim, J.Y., Jeon, W.J., Kim, D.H., Rhyu, I.J., Kim, Y.H., Youn, I., & Park, J.W. (2014). An inside-out vein graft filled with platelet-rich plasma for repair of a short sciatic nerve defect in rats. *Neural Regeneration Research*, 9(14), 1351-1357. doi: 10.4103/1673-5374.137587
- Koulaxouzidis, G., Reim, G., & Witzel, C. (2015). Fibrin glue repair leads to enhanced axonal elongation during early peripheral nerve regeneration in an in vivo mouse model. *Neural Regeneration Research*, 10(7), 1166-1171. doi: 10.4103/1673-5374.156992
- Kokkalas, N., Kokotis, P., Diamantopoulou, K., Galanos, A., Lelovas, P., Papachristou, D., ... Triantafyllopoulos, I.K. (2020). Platelet rich plasma and mesenchymal stem cells local infiltration promote functional recovery and histological repair of experimentally transected sciatic nerves in rats. *Cureus*, 12(5), e8262. doi: 10.7759/cureus.8262
- Kubiak, C.A., Kung, T.A., Brown, D.L., Cederna, P.S., & Kemp, P.S. (2018). State-of-the-art techniques in treating peripheral nerve injury. *Plastic and Reconstructive Surgery*, 141, 702. doi: 10.1097/PRS.00000000000004121
- Küçük, L., Günay, H., Erbaş, O., Küçük, Ü., Atamaz, F., & Coşkunol, E. (2014). Effects of platelet-rich plasma on nerve regeneration in a rat model. *Acta Orthopaedica et Traumatologica Turcica*, 48(4), 449-454. doi: 10.3944/AOTT.2014.13.0029
- Knox, C.J., Hohman, M.H., Kleiss, I.J., Weinberg, J.S., Heaton, J.T., & Hedlock, T.A. (2013). Facial nerve repair: Fibrin adhesive coaptation versus epineurial suture repair in a rat model. *The Laryngoscope*, 123, 1618-1621. doi: 10.1002/lary.23885
- Korompilias, A.V., Payatakes, A.H., Beris, A.E., Vekris, M.D., Afendras, G.D., & Soucacos, P.N. (2006). Sciatic and peroneal nerve injuries. *Microsurgery*, 26, 288-294. doi:10.1002/micr.20241
- Korte N, Schenk HC, Grothe C., Tipold A., & Haastert-Talini K. (2011). Evaluation of periodic electrodiagnostic measurements to monitor motor recovery after different peripheral nerve lesions in the rat. *Muscle & Nerve*, 44, 63-73. doi: 10.1002/mus.22023
- Kuffler, D.P. (2014). An assessment of current techniques for inducing axon regeneration and neurological recovery following peripheral nerve trauma. *Progress in Neurobiology*, 116, 1-12. doi: 10.1016/j.pneurobio.2013.12.004
- Lago, N., & Navarro, X. (2006). Correlation between target reinnervation and distribution of motor axons in the injured rat sciatic nerve. *Journal of Neurotrauma*, 23(2): 227-240. doi: 10.1089/neu.2006.23.227
- Lalkhen, A.G., & Bhatia, K. (2011). Perioperative peripheral nerve injuries. *Continuing Education in Anaesthesia, Critical Care & Pain*, 2, 38-42.

- Lavorato, A., Raimondo, S., Boido, M., Muratori, L., Durante, G., Cofano, F., ... Garbossa, D. (2021). Mesenchymal stem cell treatment perspectives in peripheral nerve regeneration: systemic review. *International Journal of Molecular Sciences*, 22, 572. doi: 10.3390/ijms22020572
- LeCouteur, R.A., & Williams, D.C. (2012). Neurodiagnostics. In K.M. Tobias, & S.A. Johnston (Eds.), *Veterinary surgery* (pp. 340-356). Missouri: Elsevier-Saunders.
- Lee, S.K., & Wolfe, S.W. (2000). Peripheral nerve injury and repair. *Journal of The American Academy of Orthopedic Surgeon*, 8(4), 243-52. doi: 10.5435/00124635-200007000-00005
- Leiss, A.A., & Schenk, M.P. (2014). *Atlas of nerve conduction studies and electromyography*, USA: Oxford University Press.
- Leuzzi, S., Armenio, A., Leone, L., Santis, V.D., Turi, A.D., Annoscia, P., ... Pascone, M. (2014). Repair of peripheral nerve with vein wrapping. *Il Giornale Di Chirurgia Journal of Surgery*. 35, 101-106.
- Li, X., Zhao, S., & Wang, L. (2018). Therapeutic effect of adipose-derived stem cell transplantation on optic nerve injury in rats. *Molecular Medicine Reports*, 17, 2529-2534. doi: 10.3892/mmr.2017.8103
- Lichtenfels, M., Colome, L., Sebben, A.D., & Braga-Silva, J. (2013). Effect of platelet rich plasma and platelet rich fibrin on sciatic nerve regeneration in a rat model. *Microsurgery*, 33(5), 383-390. doi: 10.1002/micr.22105
- Liu, H.F., Chen, Z.G., Fang, T.L., Arnold, P., Lineaweaver, W.C., & Zhang, J. (2014). Changes of the donor nerve in end-to-side neurorrhaphies with epineurial window and partial neurectomy: a long-term evaluation in the rat model. *Microsurgery*, 34, 136-144. doi: 10.1002/micr.22167
- Longo, M.V., Marques de Faria, J.C., Isaac, C., Nepomuceno, A.C., Teixeira, N.H., & Gemperli, R. (2016). Comparisons of the results of peripheral nerve defect repair with fibrin conduit and autologous nerve graft: An experimental study in rats. *Microsurgery*, 36(1), 59-65. doi: 10.1002/micr.22413
- Lorenz, M.D., Coates, J.R., & Kent, M. (Eds.), (2011). Confirming a diagnosis. *Handbook of Veterinary Neurology* (pp. 75-89), 5.th edition, ABD: Elsevier.
- Lundborg, G. (1987). Nerve regeneration and repair. A review. *Acta Orthopaedica Scandinavica*, 58(2), 145-69. doi: 10.3109/17453678709146461
- Lykissas, M.G. (2011). Current concepts in end-to-side neurorrhaphy. *World Journal of Orthopedics*, 2(11), 102-106. doi: 10.5312/wjo.v2.i11.102
- March, P.A. (2006). Nervous system. In S.J. Birchard, & R.G. Sherding (Eds.), *Saunders Manual of Small Animal Practice*, (pp.1233-1324). Missouri: Saunders- Elsevier.
- Marcolino, A.M., Barbosa, R.I., Neves, L.M.S., Mazzer, N., Guirro, R.R.J., & Fonseca, M.C.R. (2013). Assessment of functional recovery of sciatic nerve in rats submitted to low-level laser therapy with different fluences. an experimental study. *Journal of Hand Microsurgery*, 5(2), 49-53. doi: 10.1007/s12593-013-0096-0
- Maria, C.D., Poggi, G., Burchielli, S., & Vozzi, G. (2009). Assessment of nerve regeneration in a new neural surgical technique by combined with EMG and ENG analysis. *Journal of Orthopedics*, 1(2/3), 127-133. <http://hdl.handle.net/11568/135267>

- Maragh, H., Meyer, B.S., Davenport, D., Gould, J.D., & Terzis, J.K. (1990). Morphofunctional evaluation of fibrin glue versus microsuture nerve repairs. *Journal of Reconstructive Microsurgery*, 6, 331-337. doi: 10.1055/s-2007-1006838
- Martins, R.S., Siqueira, M.G., Silva, C.F., & Plese, J.P.P. (2005a). Overall assessment of regeneration in peripheral nerve lesion repair using fibrin glue, suture, or a combination of the 2 techniques in a rat model. Which is the ideal choice? *Surgical Neurology*, 64, 10-16. doi: 10.1016/j.surneu.2005.04.022
- Martins, R.S., Siqueira, M.G., Silva, C.F., Godoy, B.O., & Plese, J.P.P. (2005b). Electrophysiologic assessment of regeneration in rat sciatic nerve repair using, suture, fibrin glue or a combination of both techniques. *Arquivos de Neuro-Psiquiatria*, 63(3-A), 601-604. doi: 10.1590/s0004-282x2005000400009
- Martins, R.S., Bastos, D., Siqueira, M.G., Heise, C.O., & Teixeira, M.J. (2013). Traumatic injuries of peripheral nerves: a review with emphasis on surgical indication. *Arquivos de Neuro-Psiquiatria*, 71(10), 811-814. doi: 10.1590/0004-282X20130127
- Masgutov, R., Masgutova, G., Mullakhmetova, A., Zhuravlina, M., Shulman, A., Rogozhin, A., ..., Rizvanov, A. (2019). Adipose-derived mesenchymal stem cells applied in fibrin glue stimulate peripheral nerve regeneration. *Frontiers in Medicine*, 6(6), 1-12. doi: 10.3389/fmed.2019.00068
- Matsumoto, K., Ohnishi, K., Sekine, T., Ueda, H., Yamamoto, Y., Kiyotani, T., ... Shimizu, Y. (2000). Use of a newly developed artificial nerve conduit to assist peripheral nerve regeneration across a long gap in dogs. *American Society for Artificial Internal Organs Journal*, 46, 415-420. doi: 10.1097/00002480-200007000-00009
- Menorca, R.M.G., Fussell, T.S., & Elfar, J.C. (2013). Peripheral nerve trauma: mechanisms of injury and recovery. *Hand Clinics*, 29, 317-330. doi: 10.1016/j.hcl.2013.04.002
- Messoria, M.R., Nagata, M.J.H., Furlaneto, F.A.C., Dornalles, R.C.M., Bomfim S.R.M., Deliberador, T.M.,... Bosco, A.F. (2011). A standardized research protocol for platelet-rich plasma (PRP) preparation in rats. *RSBO*, 8(3), 299-304.
- Mills, K.R. (2005). The basics of electromyography. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, 76(Suppl III), ii32-ii35. doi: 10.1136/jnnp.2005.069211
- Moattari, M., Kouchesfehni, H.M., Kaka, G., Sadraie, S.H., & Naghdi, M. (2018). Evaluation of nerve growth factor (NGF) treated mesenchymal stem cells for recovery in neurotmesis model of peripheral nerve injury. *Journal of Cranio-Maxillo-Facial Surgery*, 46, 898-904. doi: 10.1016/j.jcms.2018.03.015
- Modrak, M., Talukder, M.A.H., Gurgenshvili, K., Noble, M., & Elfar, J.C. (2020). Peripheral nerve injury and myelination potential therapeutic strategies. *Journal of Neuroscience Research*, 98(5), 780-795. doi: 10.1002/jnr.24538
- Montemurro, N., Scerrati, A., Ricciardi, L., & Trevisi, G. (2022). The exoscope in neurosurgery: an overview of the current literature of intraoperative use in brain and spine surgery. *Journal of Clinical Medicine*, 11, 223. doi: 10.3390/jcm11010223

- Monte-Raso V, Barbieri CH, Mazzer N, Yamasita AC, Barbieri G. (2008). Is the sciatic functional index always reliable and reproducible? *Journal of Neuroscience Methods*, 170, 255-261. doi: 10.1016/j.jneumeth.2008.01.022
- Mortari, A.C., Quitzan, J.G., Brandão, C.V.S., & Rahal, S.C. (2018). Sciatic Nerve Injection Palsy in a Dog: Electrodiagnostic Testing and Microsurgical Treatment. *Acta Scientiae Veterinariae*, 46(Suppl 1), 284.
- Moy, O.J., Peimer, C.A., Koniuch, M.P., Howard, C., Zielezny, M., & Katikaneni, P.R. (1988). Fibrin seal adhesive versus nonabsorbable microsuture in peripheral nerve repair. *Journal of Hand Surgery*, 13A, 273-278. doi: 10.1016/s0363-5023(88)80063-7
- Muppidi, S., Wolfe, G.I., & Barohn, R.J. (2012). Disease of the neuromuscular junction. In: K.F. Swaiman, S. Ashwal, D.M. Ferriero, & Schor, N.F. (Eds.), *Swaiman's Pediatric Neurology* (pp.1549-1569). Amsterdam: Elsevier Inc.
- Navarro, X. (2016). Functional evaluation of peripheral nerve regeneration and target reinnervation in animals model: a critical overview. *European Journal of Neuroscience*, 43(3), 271-86. doi: 10.1111/ejn.13033
- Nichols, C.M., Myckatyn, T.M., Rickman, S.R., Fox, I.K., Hadlock, T., & Mackinnon, S.E. (2005). Choosing the correct functional test in the rat. *Behavioural Brain Research*, 163, 143-158. doi: 10.1016/j.bbr.2005.05.003
- Niyaz, M., Gürpınar, Ö.A., Günaydın, S., & Onur, M.A. (2012). Isolation, culturing and characterization of rat adipose tissue-derived mesenchymal stem cells: a simple technique. *Turkish Journal of Biology*, 36, 658-664. doi: 10.3906/biy-1109-31
- Noyan, A. (2010). *Yaşamda ve hekimlikte fizyoloji*. Ankara: Meteksan Anonim Şirketi.
- Olaifa, A. K. (2018). Successful management of the radial nerve paralysis in a 2-year-old mongrel. *International Journal of Medical Reviews and Case Reports*, 2(3), 70-72. doi: 10.5455/IJMRCR.radial-nerve-paralysis-mongrel
- Ornelas, L., Padilla, L., Silvio, M.D., Schalch, P., Esperante, S., Infante, S.L., ... López, M. (2006a). Fibrin Glue: An alternative technique for nerve coaptation—part I. wave amplitude, conduction velocity, and plantar-length factors. *Journal of Reconstructive Microsurgery*, 22(2), 119-122. doi: 10.1055/s-2006-932506
- Ornelas, L., Padilla, L., Silvio, M.D., Schalch, P., Esperante, S., Infante, S.L., ... López, M. (2006b). Fibrin Glue: An alternative technique for nerve coaptation—part II. Nerve regeneration and histomorphometric assessment. *Journal of Reconstructive Microsurgery*, 22(2), 123-128. doi: 10.1055/s-2006-932507
- Özen, A., & Gül-Sancak, İ. (2014). Mezenkimal kök hücreler ve veteriner hekimlikte kullanımı. *Ankara Üniversitesi Veteriner Fakültesi Dergisi*, 61, 79-84.
- Palispis, W.A., & Gupta, R. (2017). Surgical repair in humans after traumatic nerve injury provides limited functional neural regeneration in adults. *Experimental Neurology*, 290, 106-114. doi: 10.1016/j.expneurol.2017.01.009
- Pandunugrahi, M., Irianto, K.A., & Sindrawati, O. (2022). The optimal timing of platelet rich plasma (PRP) injection for nerve lesion recovery: a preliminary study. *International Journal of Biomaterials*, 2022:9601547. doi: 10.1155/2022/9601547
- Penninck, D., & Anjou, M.A. (2008). *Küçük Hayvan Ultrasonografi Atlası* (D. Seyrek-İntaş, Çev.) (s.44-47), 1. baskı, Malatya: Medipres.

- Perrelle, J.M., Boreland, A.J., Gamboa, J.M., Godwa, P., & Murthy, N.S. (2022). Biomimetic strategies for peripheral nerve injury repair: an exploration of microarchitecture and cellularization. *Biomedical Materials & Devices*, <https://doi.org/10.1007/s44174-022-00039-8>
- Pertici, V., Laurin, J., Margueste, T., & Decherchi, P. (2014). Comparison of a collagen membrane versus a fibrin sealant after a peroneal nerve section and repair: a functional and histological study. *Acta Neurochirurgica*, 156(8), 1577-1590. doi: 10.1007/s00701-014-2117-6
- Piskin, A., Kaplan, S., Aktaş, A., Ayyildiz, M., Raimondo, S., Aliç, T., ... Geuna, S. (2009). Platelet gel does not improve peripheral nerve regeneration: an electrophysiological, stereological, and electron microscopic study. *Microsurgery*, 29(2), 144-158. doi: 10.1002/micr.20599
- Platt, S., & da Costa, R.C. (2012). Cervical spine. In K.M. Tobias, & S.A. Johnston (Eds.), *Veterinary surgery* (pp. 410-447). Missouri: Elsevier-Saunders.
- Poncelet, L. (2004). Electrophysiology. In S.R. Platt, & N.J. Olby (Eds.), *BSAVA Manual of canine and feline neurology* (pp. 54-69). England: BSAVA.
- Povlsen, B. (1994). A new fibrin seal in primary repair of peripheral nerves. *Journal of Hand Surgery*, 19B, 43-47. doi: 10.1016/0266-7681(94)90048-5
- Quan, D., & Bird, J.S. (1999). Nerve conduction studies and electromyography in the evaluation of peripheral nerve injuries. *The University of Pennsylvania Orthopaedic Journal*, 12, 45-51.
- Raeissadat, S.A., Karimzadeh, A., Hashemi, M., & Bagherzadeh, L. (2018). Safety and efficacy of platelet-rich plasma in treatment of carpal tunnel syndrome; a randomized controlled trial. *BMC Musculoskeletal Disorders*, 19, 49. doi: 10.1186/s12891-018-1963-4.
- Raisi, A., Azizi, S., Delirezh, N., Heshmatian, B., Farshid, A.A., & Amini, K. (2014). The mesenchymal stem cell-derived microvesicles enhance sciatic nerve regeneration in rat: A novel approach in peripheral nerve cell therapy. *The Journal of Trauma and Acute Care Surgery*, 76, 991-997. doi: 10.1097/TA.0000000000000186
- Rastogi, S.C. (2007). Effector organs. *Essentials of animal physiology* (pp. 371-402). New Age International Publishers.
- Reece, W.O. (2012). *Evcil hayvanların fonksiyonel anatomisi ve fizyolojisi* (M. Özcan ve Ü. Çöteliöğlü, Çev.) (s. 84-120). Nobel Yayın Evi.
- Robinson, L.R. (2000). Traumatic injury to peripheral nerves. *Muscle and Nerve*, 23, 863-873. doi: 10.1002/(sici)1097-4598(200006)23:6<863::aid-mus4>3.0.co;2-0
- Robinson, L.R. (2015). How electrodiagnosis predicts clinical outcome of focal peripheral nerve lesions. *Muscle and Nerve*, 52, 321-333. doi: 10.1002/mus.24709
- Robinson, L.R. (2018). Predicting recovery from peripheral nerve trauma. *Physical Medicine and Rehabilitation Clinics*, 29(4), 721-733. doi: 10.1016/j.pmr.2018.06.007
- Rowshan, K., Jones, N.F., & Gupta, R. (2004). Current surgical techniques of peripheral nerve repair. *Operative Techniques in Orthopaedics*, 14, 163-170. doi: 10.1053/j.oto.2004.06.006
- Ryu, J., Beimesch, C.F., & Lalli, T.J. (2011). Peripheral nerve repair. *Orthopaedics and Trauma*, 25(3), 174-180. <https://doi.org/10.1016/j.mporth.2011.03.003>

- Sabongi, R.G., Rizzo, L.A.L.M., Fernandes, M., Valente, S.G., Santos, J.G.B., Faloppa, F., & Leite, V.M. (2014). Nerve regeneration: is there an alternative to nervous graft? *Journal of Reconstructive Microsurgery*, 30, 607-616. doi: 10.1055/s-0034-1372477
- Sandrini, F.A.L., Pereira-Junior, E.D., & Gay-Escoda, C. (2007). Rabbit facial nerve anastomosis with fibrin glue: nerve conduction velocity evaluation. *Brazilian Journal of Otorhinolaryngology*, 73(2), 196-201. doi: 10.1016/s1808-8694(15)31066-1
- Saied, A., Shekaari, M.A., Sadeghifar, A., & Karbalaiekhani, A. (2015). Introduction of a new suture method in repair of peripheral nerves injured with a sharp mechanism. *The Archives of Bone and Joint Surgery*, 3(4), 254-259.
- Sallam, A., Eldeeb, M., & Kamel, N. (2022). Autologous fibrin glue versus microsuture in the surgical reconstruction of peripheral nerves: a randomized clinical trial. *Journal of Hand Surgery*, 47(1), 89.e1-89.e11. doi: 10.1016/j.jhsa.2021.03.022
- Sariguney, Y., Yavuzer, R., Elmas, C., Yenicesu, I., Bolay, H., & Atabay, K. (2008). Effect of platelet-rich plasma on peripheral nerve regeneration. *Journal of Reconstructive Microsurgery*, 24, 159-168. doi: 10.1055/s-2008-1076752
- Schatzberg, S.J., Kent, M., & Platt, S.R. (2012). Neurologic examination and neuroanatomic diagnosis. In K.M. Tobias & S.A. Johnston (Eds.), *Veterinary surgery* (pp. 325-339). Missouri: Elsevier-Saunders.
- Seddon, H.J. (1943). Peripheral nerve injuries. *Glasgow Medical Journal*, 139(3), 61-75.
- Seddighi, A., Nikouei, A., Seddighi, A.S., Zali, A.R., Tabatabaei, S.M., Sheykhi, A.R. ... Naeimian, S. (2016). Peripheral nerve injury: a review article. *International Clinical Neuroscience Journal*, 3(1), 1-6. <https://doi.org/10.22037/icnj.v3i1.12016>
- Shah MB, Chang W, Zhou G, Glavy JS, Cattabiani TM, & Yu X. (2019). Novel spiral structured nerve guidance conduits with multichannels and inner longitudinally aligned nanofibers for peripheral nerve regeneration. *Journal of Biomedical Materials Research, Part B Applied Biomaterials*, 107(5), 1410-1419. doi: 10.1002/jbm.b.34233
- Shen, N., & Zhu, J. (1995). Application of sciatic functional index in nerve functional assessment. *Microsurgery*, 16(8), 552-5. doi: 10.1002/micr.1920160809
- Silva, D.N., Coelho, J., Frazilio, F.O., Odashiro, A.N., Carvalho, P.T.C., Pontes, E.R.J.C., ... Silva, A.B.A. (2010). End-to-side nerve repair using fibrin glue in rats. *Acta Cirurgica Brasileria*, 25, 158-162. doi: 10.1590/s0102-86502010000200007
- Sharp, N.J.H. (2003). Nervous system. In D. Slatter (Ed.), *Textbook of Small Animal Surgery* (pp: 1082-1286). 3th edition, Philadelphia, Saunders.
- Sulk, J.I., Walker, F.O., & Cartwright, M.S. (2013). Ultrasound of peripheral nerves. *Current Neurology and Neuroscience Reports*, 13(2), 328. doi: 10.1007/s11910-012-0328-x
- Sunderland, S. (1951). A classification of peripheral nerve injuries producing loss of function. *Brain A Journal of Neurology*, 74(4), 491-516. doi: 10.1093/brain/74.4.491

- Suri, A., Mehta, V.S., & Sarkar, C. (2002). Microneural anastomosis with fibrin glue: an experimental study. *Neurology India*, 50(1), 23-26.
- Svenningsen, A.F., & Dahlin, L.B. (2013). Repair of the peripheral nerve-remyelination that works. *Brain Sciences*, 3, 1182-1197.
- Tannemaat, M.R., Boer, G.J., Eggers, R., Malessy, M.J.A., Verhaagen, J. (2009). From microsurgery to nanosurgery: how viral vectors may help repair the peripheral nerve. *Progress in Brain Research*, 175, 173-186. doi: 10.1016/S0079-6123(09)17512-X
- Taylor, S. M. (2009). Neuromuscular disorders. In R.W. Nelson, & C.G. Couto (Eds.), *Small Animal Internal Medicine* (pp:983-1118). Mosby Elsevier.
- Terenghi, G. (1999). Peripheral nerve regeneration and neurotrophic factors. *Journal of Anatomy*, 194, 1-14.
- Thomson, C., & Hahn, C. (2012). *Veterinary neuroanatomy: a clinical approach*. Saunders-Elsevier.
- Tse, R., & Ko, J.H. (2012). Nerve glue for upper extremity reconstruction. *Hand Clinics*, 28, 529-540. doi: 10.1016/j.hcl.2012.08.006
- Thomas, & de Risio (2015). History, neurologic examination, and neuroanatomic localization for spinal cord and nerve root disease. In JM Fingerroth & WB Thomas (Eds.), *Advances in intervertebral disc disease in dogs and cats*, (pp. 91-106). Iowa: Wiley-Blackwell.
- Tidwell, A.S., & Kent, M. (2012). Imaging of the neurologic system. In K.M. Tobias, & S.A. Johnston (Eds.), *Veterinary surgery* (pp. 357-373). Missouri: Elsevier-Saunders.
- Trescot, A., & Brown, M. (2015). Peripheral nerve entrapment, hydrodissection, and neural regenerative strategies. *Techniques in Regional Anesthesia and Pain Management*, 19, 85-93. doi: 10.1053/j.trap.2016.09.015
- Uemura, E.E. (2015). *Fundamentals of canine neuroanatomy and neurophysiology*. Iowa: Wiley-Blackwell.
- Varejao, A.S.P., Melo-Pinto, P., Meek, M.F., Filipe, V.M., & Bulas-Cruz, J. (2004). Methods for the experimental functional assessment of rat sciatic nerve regeneration. *Neurological Research*, 26, 186-194. doi: 10.1179/016164104225013833
- van Nes, J.J, Meij, B.P., & van Ham, L. (2009). Nervous system. In: A. Rijnberk & F.J. van Sluijs (Eds.), *Medical history and physical examination in companion animals* (pp. 161-173). Saunders-Elsevier.
- van Nes, J.J. (1986a). An introduction to clinical neuromuscular electrophysiology, *Veterinary Quarterly*, 8(3), 233-239. doi: 10.1080/01652176.1986.9694047
- van Nes, J.J. (1986b). Clinical application of neuromuscular electrophysiology in the dog: a review. *Veterinary Quarterly*, 8(3), 240-250. doi: 10.1080/01652176.1986.9694048
- Wang, X., Hu, W., Cao, Y., Wu, J.Y., & Gu, X. (2005). Dog sciatic nerve regeneration across a 30 mm defect bridged by a chitosan/ PGA artificial nerve graft. *Brain*, 128, 1897-1910. doi: 10.1093/brain/awh517
- Wang, E., Inaba, K., Byerly, S., Escamilla, D., Cho, J., Carey, J., ... Demetriades, D. (2017). Optimal timing for repair of peripheral nerve injuries. *Journal of Trauma and Acute Care Surgery*, 83, 875-881. doi: 10.1097/TA.0000000000001570



- Wang, M.L., Rivlin, M., Graham, J.G., & Berejikian, P.K. (2019). Peripheral nerve injury, scarring, and recovery. *Connective Tissue Research*, 60(1), 3-9. doi: 10.1080/03008207.2018.1489381
- Wilbourn, A.J. (2003). The electrodiagnostic examination with peripheral nerve injuries. *Clinics in Plastic Surgery*, 30, 139-154. doi: 10.1016/S0094-1298(02)00099-8
- Wilcox, M., Gregory, H., Powell, R., Quick, T.J., & Phillips, J.B. (2020). Strategies for peripheral nerve repair. *Current Tissue Microenvironment Reports*, 1, 49-59. doi: 10.1007/s43152-020-00002-z
- Whittaker, R.G. (2012). The fundamentals of electromyography. *Practical Neurology*, 12(3), 187-194. doi: 10.1136/practneurol-2011-000198
- Whitlock, E.L., Kasukurthi, R., Yan, Y., Tung, T.H., Hunter, D.A., & Mackinnon, S.E. (2010). Fibrin glue mitigates the learning curve of microneurosurgical repair. *Microsurgery*, 30(3), 218-22. doi: 10.1002/micr.20754
- Wolthers, M., Moldovan, M., Binderup, T., Schmalburh, H., & Krarup, C. (2005). Comparative electrophysiological, functional, and histological studies of nerve lesions in rats. *Microsurgery*, 25(6): 508-519. doi: 10.1002/micr.20156
- Yarar, E., Kuruoglu, E., Kocabicak, E., Altun, A., Genc, E., Ozyurek, H., ... Cokluk, C. (2015). Electrophysiological and histopathological effects of mesenchymal stem cells in treatment of experimental rat model of sciatic nerve injury. *International Journal of Clinical and Experimental Medicine*, 8(6), 8776-878.
- Ye, F., Li, H., Qiao, G., Chen, F., Tao, H., Ji, A., Hu, Y. (2012). Platelet-rich plasma gel in combination with schwann cells for repair of sciatic nerve injury. *Neural Regeneration Research*, 7, 2286-2292. doi: 10.3969/j.issn.1673-5374.2012.29.007
- Yıldız, C., & Özgürtaş, T. (2017). Trombositten zengin plazma. *Türk Ortopedi ve Travmatoloji Birliği Derneği Dergisi*, 16, 247-258. doi: 10.14292/totbid.dergisi.2017.34
- Yılmaz, B., & Kesikburun, S. (2013). Plateletten zengin plazma uygulamaları. *Türkiye Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Dergisi*, 59, 338-344. doi: 10.4274/tftr.78700
- Yu W, Wang J & Yin J (2011) Platelet-rich plasma: a promising product for treatment of peripheral nerve regeneration after nerve injury. *International Journal of Neuroscience*, 121(4), 176-180. doi: 10.3109/00207454.2010.544432
- Zhang, Q., Nguyen, P., Xu, Q., Park, W., Lee, S., Furuhashi, A., & Le, A.D. (2017). Neural progenitor-like cells induced from human gingiva-derived mesenchymal stem cells regulate myelination of schwann cells in rat sciatic nerve regeneration. *Stem Cells Translation Medicine*, 6, 458-470. doi: 10.5966/sctm.2016-0177
- Zhang, R., & Rosen, J.M. (2018). The role of undifferentiated adipose-derived stem cells in peripheral nerve repair. *Neural Regeneration Research*, 13, 757-763. doi: 10.4103/1673-5374.232457
- Zhang, J., Zhang, Y., Chen, L., Rao, Z., & Sun, Y. (2020). Ulinastatin Promotes Regeneration of Peripheral Nerves After Sciatic Nerve Injury by Targeting let-7 microRNAs and Enhancing NGF Expression. *Drug Design, Development and Therapy*, 9(14), 2695-2705. doi: 10.2147/DDDT.S255158
- Zheng C., Zhu Q, Liu X., Huang X., He C., Jiang L., ... Zhu Z. (2016). Effect of platelet-rich plasma (PRP) concentration on proliferation, neurotrophic

function and migration of Schwann cells in vitro. *Journal of Tissue Engineering and Regenerative Medicine*, 10, 428-436. doi: 10.1002/term

Zhu, L., Liu, T., Cai, J., Ma, J., & Chen, A. (2015). Repair and regeneration of lumbosacral nerve defects in rats with chitosan conduits containing bone marrow mesenchymal stem cells. *Injury*, 46(11), 2156-2163. doi: 10.1016/j.injury.2015.08.035

## 7. SİMGELER VE KISALTMALAR

### SİMGELER

$\pm$	: Artı-eksi işareti
$+$	: Artı işareti
$-$	: Eksi işareti
$>$	: Büyüktür
$\alpha$	: Alfa
$\beta$	: Beta
$\gamma$	: Gama
$\delta$	: Delta
$^{\circ}$	: Derece
$/$	: Taksim
$\text{\textcircled{R}}$	: Tescil işareti
$\%$	: Yüzde işareti
$\&$	: Ve işareti
<b>C</b>	: Santigrad
<b>Ca<sup>2+</sup></b>	: Kalsiyum
<b>CaCl<sub>2</sub></b>	: Kalsiyum klorür
<b>Cl<sup>-</sup></b>	: Klor
<b>CO</b>	: Karbonmonoksit
<b>cm</b>	: Santimetre
<b>dk</b>	: Dakika
<b>G</b>	: Gravite
<b>K<sup>+</sup></b>	: Potasyum
<b>mA</b>	: Miliamper
<b>mm</b>	: Milimetre
<b>ml</b>	: Mililitre
<b>mV</b>	: Millivolt
<b>msn</b>	: Milisaniye
<b>m/sn</b>	: Metre/saniye
<b><math>\mu\text{m}</math></b>	: Mikrometre
<b>msn/D</b>	: Milisaniye/Divizyon
<b><math>\mu\text{V/D}</math></b>	: Mikrovolt/Divizyon
<b>Na<sup>+</sup></b>	: Sodyum
<b>nm</b>	: Nanometre
<b>sn</b>	: Saniye
<b>SpO<sub>2</sub></b>	: Oksijen saturasyonu
<b>p</b>	: p değeri

## KISALTMALAR

<b>A</b>	: Afferent
<b>ABD</b>	: Amerika Birleşik Devletleri
<b>Ach</b>	: Asetilkolin
<b>AChE</b>	: Asetilkolin esterase
<b>AMN</b>	: Alt motor nöron
<b>Ark.</b>	: Arkadaşları
<b>ATP</b>	: Adenozin trifosfat
<b>BAEP</b>	: Uyarılmış beyin sapı potansiyeli
<b>Bid</b>	: Günde iki kez
<b>BDNF</b>	: Beyin kaynaklı nörotrofik faktör
<b>BKAP</b>	: Bileşik kas aksiyon potansiyeli
<b>BT</b>	: Bilgisayarlı tomografi
<b>BOS</b>	: Beyin omurilik sıvısı
<b>CAM</b>	: Hücre adezyon molekülleri
<b>CS</b>	: Cranial sinir
<b>CTGF</b>	: Konnektif doku büyüme faktörü
<b>DMEM</b>	: Dulbecco's modified eagle's medium
<b>DNA</b>	: Deoksiribo nükleik asit
<b>DSAP</b>	: Duyu sinir aksiyon potansiyeli
<b>DSİH</b>	: Duyu sinir ileti hızı
<b>E</b>	: Efferent
<b>EDTA</b>	: Etilendiamin tetraasetik asit
<b>EEG</b>	: Elektroensefalografi
<b>EGF</b>	: Epidermal büyüme faktörü
<b>EIT</b>	: Deneysel ikinci-dördüncü parmak arasındaki mesafe
<b>EKH</b>	: Embriyonik kök hücre
<b>EMG</b>	: Elektromiyografi
<b>ENG</b>	: Elektronörografi
<b>EPSP</b>	: Eksitator postsinaptik potansiyel
<b>EPL</b>	: Deneysel üçüncü parmak-topuk arasındaki mesafe
<b>ERG</b>	: Elektroretinografi
<b>ETS</b>	: Deneysel birinci-beşinci parmak arasındaki mesafe
<b>FBS</b>	: Fetal bovine serum
<b>FG</b>	: Fibrin glue
<b>FGF</b>	: Fibroblast büyüme faktörü
<b>FİP</b>	: Fibrilasyon potansiyeli
<b>GABA</b>	: Gama-aminobütirik asit
<b>GC</b>	: Musculus gastocnemius
<b>GDNF</b>	: Glial hücre dizisi nörotrofik faktör
<b>GTP</b>	: Guanozin-5'-trifosfat
<b>GRI</b>	: Grup I
<b>GRI-D</b>	: Grup I-Dikiş
<b>GRI-DM</b>	: Grup I-Dikiş+Mezenkimal kök hücre

<b>GRI-DP</b>	: Grup I-Dikiş+ Trombositten zengin plazma
<b>GRII</b>	: Grup II
<b>GRII-F</b>	: Grup II-Fibrin glue
<b>GRII-FM</b>	: Grup II-Fibrin glue+Mezenkimal kök hücre
<b>GRII-FP</b>	: Grup II-Fibrin glue+ Trombositten zengin plazma
<b>HBSS</b>	: Hanks' balanced salt solüsyonu
<b>H&amp;E</b>	: Hematoksilen-eozin
<b>IGF-1</b>	: İnsülin benzeri büyüme faktörü-1
<b>IGF-1<math>\beta</math></b>	: İnsülin benzeri büyüme faktörü-1beta
<b>Infl</b>	: İnflamasyon
<b>IT</b>	: İkinci-dördüncü parmak arasındaki mesafe
<b>im</b>	: İntramusküler
<b>KTD</b>	: Kompleks tekrarlayan deşarjlar
<b>L-PRF</b>	: Leucosit-Platelet rich fibrin
<b>L-PRP</b>	: Leucosit-Platelet rich plasma
<b>MCSA</b>	: Mikrocerrahi sinir anastomozu
<b>MEM</b>	: Minimum essential medium
<b>MEP</b>	: Motor uyarılmış potansiyeller
<b>MKH</b>	: Mezenkimal kök hücre
<b>MP</b>	: Miyotonik potansiyeller
<b>MRG</b>	: Magnetik rezonans görüntüleme
<b>MÜP</b>	: Motor ünite potansiyeli
<b>MSİH</b>	: Motor sinir ileti hızı
<b>MSS</b>	: Merkezi sinir sistemi
<b>Neovas</b>	: Neovaskülarizasyon
<b>NGF</b>	: Sinir büyüme faktörü
<b>NIT</b>	: Normall ikinci-dördüncü parmak arasındaki mesafe
<b>NPL</b>	: Normal üçüncü parmak-topuk arasındaki mesafe
<b>NTS</b>	: Normal birinci-beşinci parmak arasındaki mesafe
<b>NO</b>	: Nitrik oksit
<b>nAChRs</b>	: Nikotinik asetilkolin reseptörleri
<b>Ort</b>	: Ortalama
<b>OSS</b>	: Otonom sinir sistemi
<b>P</b>	: Parasempatik
<b>PDGF</b>	: Platelet kaynaklı büyüme faktörü
<b>PKD</b>	: Pozitif keskin dalgalar
<b>PL</b>	: Üçüncü parmak-topuk arasındaki mesafe
<b>PRP</b>	: Plateletten zengin plazma
<b>P-PRF</b>	: Pure-Platelet rich fibrin
<b>P-PRP</b>	: Pure-Platelet rich plasma
<b>PPP</b>	: Plateletten fakir plazma
<b>PSS</b>	: Periferik sinir sistemi
<b>RBC</b>	: Kırmızı kan hücresi
<b>RNS</b>	: Tekrarlı sinir stimülasyonu
<b>SFİ</b>	: Siyatik fonksiyonel indeks

<b>SEP</b>	: Somatosensoryyel uyarılmış potansiyeller
<b>Std</b>	: Standart sapma
<b>TC</b>	: Musculus tibialis cranialis
<b>TGF</b>	: Transforme büyüme faktörü
<b>TS</b>	: Birinci-beşinci parmak arasındaki mesafe
<b>ÜMN</b>	: Üst motor nöron
<b>qd</b>	: Günde bir kez
<b>VEGF</b>	: Vasküler endotelial büyüme faktörü
<b>Yağ inf</b>	: Yağ infiltrasyonu
<b>YKH</b>	: Yetişkin kök hücre

## 8. EKLER

EK 1

T.C.  
ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ  
HAYVAN DENEYLERİ YEREL ETİK KURULU (HADYEK)

---

Sayı: B.30.2.ULU.0.8Z.00.00/18  
Konu: Araştırma Projeniz

21.02.2017

Sayın Doç. Dr. Hakan SALCI

Yürütücüsü olduğunuz "*Farklı periferel sinir anastomoz tekniklerinin sinir rejenerasyonu yönünden karşılaştırılmalı araştırılması*" isimli çalışmanız Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu'nun 21.02.2017 tarihli toplantısında görüşülmüş olup kurul kararı ekte sunulmuştur. Bilgilerinizi ve gereğini rica ederim.

Prof. Dr. Kasım OZLUK  
HADYEK Başkanı

T.C.  
ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ  
HAYVAN DENEYLERİ YEREL ETİK KURULU  
Görükle Yerleşkesi, 16059 Nilüfer/ BURSA-TÜRKİYE  
ARAŞTIRMA BAŞVURUSU ONAYI

<b>BAŞVURU BİLGİLERİ</b>	ARAŞTIRMANIN ADI	<i>Farklı periferal sinir anastomoz tekniklerinin sinir rejenerasyonu yönünden karşılaştırılması</i>
	PROJE YÜRÜTÜCÜSÜ KURUMU	Doç. Dr. Hakan SALCI
	YARDIMCI ARAŞTIRICILAR	Doktora Öğrencisi Hilal ÇEŞME Prof. Dr. Hatice ERDOST Doç. Dr. Ahmet AKKOÇ
	ARAŞTIRMANIN NİTELİĞİ	Hilal ÇEŞME'nin Doktora Tez Projesi
	ARAŞTIRMANIN SÜRESİ	01.10.2017 – 01.10.2018
KULLANILACAK HAYVAN TURU VE SAYISI	55 Adet Dişi – Erkek Sığır	

DEĞERLENDİRİLEN İLGİLİ BELGELER	Belge Adı	Tarihi
		ARAŞTIRMA BAŞVURU FORMU

KARAR BİLGİLERİ	Karar No : 2017 - 03 / 04	Tarih : 21.02.2017
		Yukarıda başvuru bilgileri verilen araştırma projesi gerekçe, amaç ve yöntemler dikkate alınarak görüşüldü ve ilgili belgeler incelendi. Projenin etik açıdan uygun olduğuna, çalışmanın aşağıdaki hususlar dikkate alınarak yürütülmesine ve sorumlu araştırmacıya iletmesine oy birliği/oy çokluğu ile karar verildi.

- 1) Projede herhangi bir değişiklik gerektiğinde kurulumuzdan onay alınması.
- 2) Projede çalışacağı bildirilen araştırmacılar değişikliği olduğunda kurulumuzdan onay alınması.
- 3) Deney hayvanları üzerinde yapılacak girişimin başlangıç ve bitiş tarihinin bildirilmesi.
- 4) Çalışma süresinde tamamlanamaz ise ek süre talebinde bulunulması.
- 5) Çalışma tamamlandığında sonuç raporunun gönderilmesi.

**ETİK KURUL BİLGİLERİ**

**ÜYELER**

Unvanı / Adı / Soyadı EK Üyeliği	Uzmanlık Dalı	Kurumu	İlişki (*)	İmza		Düşünceler
				Kabul	Ret	
Prof. Dr. Kasım ÖZLÜK Başkan	Tıp- Fizyoloji	Tıp Fakültesi	<input type="checkbox"/> E <input checked="" type="checkbox"/> H	A		
Prof. Dr. Levent BÜYÜKUYSAK Başkan Yardımcısı	Tıp- Farmakoloji	Tıp Fakültesi	<input type="checkbox"/> E <input checked="" type="checkbox"/> H			
Prof. Dr. Erdoğan ŞENDEMİR Üye	Tıp - Anatomi	Tıp Fakültesi	<input type="checkbox"/> E <input checked="" type="checkbox"/> H			
Prof. Dr. M. Müfit KAHRAMAN Üye	Vet- Patoloji	Veteriner Fakültesi	<input type="checkbox"/> E <input checked="" type="checkbox"/> H			
Prof. Dr. Ayşe TOPAL Üye	Vet- Cerrahi	Veteriner Fakültesi	<input type="checkbox"/> E <input checked="" type="checkbox"/> H			
Prof. Dr. Aydın İPEK Üye	Ziraat- Zootekni	Ziraat Fakültesi	<input type="checkbox"/> E <input checked="" type="checkbox"/> H			
Prof. Dr. Sibel TAŞ Üye	Fen Edebiyat - Biyoloji	Fen Edebiyat Fakültesi	<input type="checkbox"/> E <input checked="" type="checkbox"/> H			
Sema ÖZKAN Üye	Sivil Toplum Kuruluş Üyesi	Makine Mühendisi	<input type="checkbox"/> E <input checked="" type="checkbox"/> H			
Taner GÜLER Üye	Sivil Toplum Kuruluş Üyesi	Ziraat Yüksek Mühendisi	<input type="checkbox"/> E <input checked="" type="checkbox"/> H			
Faruk KÜÇÜKYILDIZ Üye	Veteriner Hekim	ÜD-DEHYUAM	<input type="checkbox"/> E <input checked="" type="checkbox"/> H			

\* Araştırma ile ilişkisi



## 9. TEŞEKKÜR

Öncelikle, lisans eğitimimden başlayıp doktora eğitimim süresince de hekimlik ve cerrahi öğrenimim yanı sıra bilgi ve deneyimleri ile bana kazandırdığı değerlerle yetişmemde önemli katkıları olan, destek ve emeğini hiçbir zaman esirgemeyen değerli Danışman Hocam Prof.Dr.Dr. Hakan SALCI'ya sonsuz minnet ve teşekkürlerimi sunuyorum. Tez çalışmamla ilgili bilgi ve tecrübelerini esirgemeyen Sayın Hocam Prof.Dr. M. Özgür TAŞKAPILIOĞLU'na, tez çalışmama sağladıkları katkı ve tecrübeleri için Sayın Hocam Prof.Dr. Hatice ERDOST'a ve Prof.Dr. Zeki YILMAZ'a, istatistiksel analizde sağladığı desteğinden dolayı Sayın Hocam Prof.Dr. Güven ÖZKAYA'ya, bilgisini esirgemeyen, hoşgörüsünü ve desteğini her zaman hissettiğim sevgili Hocam Dr.Öğr.Üyesi Emsal Sinem ÖZDEMİR SALCI'ya, doktora eğitimim süresince maddi ve manevi desteklerini asla esirgemeyen Cerrahi Anabilim Dalı'ndaki tüm saygıdeğer Hocalarıma ve doktora tez çalışmamda bana destek olan tüm çalışma arkadaşlarıma, yaşamım boyunca koşulsuz destekçilerim olan canım annem, babam ve kardeşime, her daim yanımda olan sevgisini ve desteğini esirgemeyen sevgili eşim Atilla'ya ve canım kızım Doğa'ya çok teşekkür ederim.

## 10. ÖZGEÇMİŞ

İlk, orta ve lise eğitimini Aydın'da tamamlamıştır. Üniversite eğitimini 2007-2013 yılları arasında Bursa Uludağ Üniversitesi, Veteriner Fakültesi'nde dereceye girerek üçüncülükle bitirmiştir. Mezuniyet sonrası aynı yıl doktora eğitimine Bursa Uludağ Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Veteriner Cerrahi Anabilim Dalı'nda başlamıştır. Evli ve bir çocuk annesidir.