



**T.C.
ADNAN MENDERES ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
BİYOFİZİK ANABİLİM DALI
BYF-YL-2008-0001**

**DENEYSEL SİYATİK SİNİR HASARINDA MELATONİN
ETKİSİNİN ELEKTROFİZYOLOJİK VE TEORİK OLARAK
İNCELENMESİ**

Şerife Gökçe ZENCİRCİ

**DANIŞMAN
Doç. Dr. Mehmet Dinçer BİLGİN**

AYDIN-2008

**T.C.
ADNAN MENDERES ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
BİYOFİZİK ANABİLİM DALI
BYF-YL-2008-0001**

**DENEYSEL SİYATİK SİNİR HASARINDA MELATONİN
ETKİSİNİN ELEKTROFİZYOLOJİK VE TEORİK OLARAK
İNCELENMESİ**

Şerife Gökçe ZENCİRCİ

**DANIŞMAN
Doç. Dr. Mehmet Dinçer BİLGİN**

AYDIN-2008

T.C.
ADNAN MENDERES ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ MÜDÜRLÜĞÜNE
AYDIN

Biyofizik Anabilim Dalı Yüksek Lisans Programı öğrencisi Şerife Gökçe ZENCİRCİ tarafından hazırlanan “Deneysel Siyatik Sinir Hasarında Melatonin Etkisinin Elektrofizyolojik ve Teorik Olarak İncelenmesi” başlıklı tez, 27.08.2008 tarihinde yapılan savunma sonucunda aşağıda isimleri bulunan jüri üyelerince kabul edilmiştir.

Unvanı, Adı ve Soyadı:

(Başkan) Doç. Dr. M. Dinçer BİLGİN
(Üye) Prof. Dr. Erol Ömer ATALAY
(Üye) Yrd. Doç. Dr. Hayrullah KÖSE

Üniversitesi:

ADÜ, Tıp Fakültesi
PAÜ, Tıp Fakültesi
ADÜ, Tıp Fakültesi

İmzası:

Jüri üyeleri tarafından kabul edilen bu Yüksek Lisans tezi, Enstitü Yönetim Kurulunun Sayılı kararıyla tarihinde onaylanmıştır.

Doç. Dr. Muharrem BALKAYA
Enstitü Müdürü

ÖNSÖZ

Periferik sinir hasarı insanlık tarihinde hep önemli bir klinik problem olmuştur. Bu nedenle araştırmacılar yeni tedavi yöntemleri araştırmaya yönelmişlerdir. Günümüzde bu gibi lezyonların tedavisinde cerrahi ve fizyoterapik uygulamaların yanı sıra sinir rejenerasyonunu ve sinir iletim yeteneğini arttırıcı tedaviler (elektroterapi, sinir büyüme faktörleri veya bazı farmakolojik ajan uygulamaları) kullanılmaktadır. Yapılan tedavilerin sonucunda iyileşme oranının belirlenmesi önemli bir parametre olup bu amaçla elektrofizyolojik yöntemler yaygın olarak uygulanmaktadır.

Melatonin, biyolojik sistemler için antioksidan, antikarsinojen ve geroprotektif etkileri olduğu bildirilen önemli bir ajandır. Melatoninin merkezi sinir sisteminde serbest radikallerin zararlı etkilerini ve/veya nitrik oksit sentaz aktivitesini azaltarak nöroprotektif bir etki gösterdiği bildirilmektedir. Bu çalışma, periferik sinir ezme hasarı modelinde melatoninin sinir rejenerasyonuna etkisinin fonksiyonel, elektrofizyolojik ve teorik olarak incelendiği ilk deneysel çalışmadır.

Araştırma “Deneysel siyatik sinir hasarında melatonin etkisinin elektrofizyolojik ve teorik olarak incelenmesi” isimli ve SAE-08012 kodlu proje olarak, Adnan Menderes Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi tarafından desteklenerek gerçekleştirilmiştir.

İÇİNDEKİLER

	Sayfa
KABUL VE ONAY.....	i
ÖNSÖZ.....	ii
İÇİNDEKİLER.....	iii
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ.....	v
ÇİZELGELER DİZİNİ.....	vii
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	viii
1. GİRİŞ.....	1
1.1. Periferik Sinir Anatomisi.....	1
1.1.1. Periferik sinirin bağ doku tabakaları.....	2
1.1.2. Lif tipleri.....	5
1.2. Zar Potansiyeli.....	8
1.3. Aksiyon Potansiyeli.....	9
1.4. Bileşik Aksiyon Potansiyeli.....	12
1.5. Elektrofizyolojik Ölçüm Parametreleri.....	13
1.6. Periferik Sinir Yaralanmaları.....	14
1.7. Sinir Dejenerasyonu ve Rejenerasyonu.....	17
1.8. Elektromiyografi.....	18
1.9. Dalgacık Dönüşümü.....	19
1.10. Melatonin.....	21
2. GEREÇ VE YÖNTEM.....	25
2.1. Gereç.....	25
2.2. Yöntem.....	26
2.2.1. Çalışma grupları.....	26
2.2.2. Cerrahi teknik ve tedavi süreci.....	26
2.2.3. Değerlendirme yöntemleri.....	27
2.2.3.1. Genel değerlendirme.....	27
2.2.3.2. Fonksiyonel değerlendirme.....	27

	Sayfa
2.2.3.3. Elektrofizyolojik değerlendirme.....	29
2.2.3.4. Teorik değerlendirme.....	34
2.2.3.5. İstatistiksel değerlendirme.....	37
3. BULGULAR.....	38
3.1. Genel Değerlendirme Bulguları.....	38
3.2. Fonksiyonel Değerlendirme Bulguları.....	38
3.3. Elektrofizyolojik Değerlendirme Bulguları.....	40
3.4. Teorik Değerlendirme Bulguları.....	45
4. TARTIŞMA.....	52
5. SONUÇ.....	58
ÖZET.....	60
SUMMARY.....	61
KAYNAKLAR.....	62
ÖZGEÇMİŞ.....	69
TEŞEKKÜR.....	70

SİMGELER VE KISALTMALAR

α :	Alfa
β :	Beta
γ :	Gama
δ :	Delta
R:	Gaz sabiti
T:	Mutlak sıcaklık
F:	Faraday sabiti
z:	Valans elektronu sayısı
C_d :	Hücre dışı iyon konsantrasyon değeri
C_i :	Hücre içi iyon konsantrasyon değeri
EMG:	Elektromiyografi
BKAP:	Bileşik kas aksiyon potansiyeli
DNA:	Deoksiribo nükleik asit
NO:	Nitrik oksit
NO ₂ :	Nitrojen dioksit
CO ₃ :	Karbon trioksit
OH ⁻ :	Hidroksil iyonu
NaCl:	Sodyum Klorür
i.p.:	İntraperitoneal
SFİ:	Fonksiyonel siyatik indeks (sciatic functional index)
BU:	Baskı uzunluğu
PA:	Parmak ayırıklığı
OA:	Orta parmak ayırıklığı
DBU:	Deneyssel baskı uzunluğu
DPA:	Deneyssel parmak ayırıklığı
DOA:	Deneyssel orta parmak ayırıklığı
NBU:	Normal baskı uzunluğu

NPA:	Normal parmak ayırıklığı
NOA:	Normal orta parmak ayırıklığı
BUF:	Baskı uzunluk faktörü
PAF:	Parmak ayırıklık faktörü
OAF:	Orta parmak ayırıklık faktörü
KCl:	Potasyum Klorür
CaCl ₂ :	Kalsiyum Klorür
MgCl ₂ :	Magnezyum Klorür
CWT:	Sürekli dalgacık dönüşümü (Continuous wavelet transform)
°C:	Derece santigrad
s:	Skala parametresi
τ :	Öteleme parametresi
ω_0 :	Merkezi açı frekansı
MDD:	Morlet dalgacık dönüşümü
R:	Reel
I:	İmajiner

ÇİZELGELER

	Sayfa
Çizelge 1.1 Lif tipleri	6
Çizelge 1.2 Sinir yaralanması sınıflandırma sistemi	15
Çizelge 3.1 Kilo takibi	38
Çizelge 3.2 SFİ değerleri	39

ŞEKİLLER

		Sayfa
Şekil 1.1	Periferik sinirlerin hücre gövdelerinin yerleşimi.	2
Şekil 1.2	Normal periferik sinir anatomisi.	4
Şekil 1.3	Sinir hücresinin genel görünüşü.	6
Şekil 1.4.a	Periferik sinirlerde Schwann hücrelerinin aksonlarla ilişkisi.	7
Şekil 1.4.b	Merkezi sinir sisteminde aksonların, oligodendrositler tarafından miyelinizasyonu.	7
Şekil 1.5	Miyelin kılıfın yapısı.	8
Şekil 1.6	Aksiyon potansiyeli.	11
Şekil 1.7	Farklı sinir liflerinin bileşik aksiyon potansiyeline katkıları.	13
Şekil 1.8	Elektrofizyolojik parametreler.	14
Şekil 1.9	Periferik sinir yaralanmalarının sınıflandırılması.	16
Şekil 1.10	Bileşik kas aksiyon potansiyeli kaydı.	19
Şekil 1.11	Melatoninin sentezlenme basamakları.	22
Şekil 1.12	Melatoninin sirkadian ritmi.	23
Şekil 2.1	Sıçan siyatik sinirinde ezme hasarı oluşturulması.	27
Şekil 2.2	Yürüme kulvarı.	28
Şekil 2.3	Siyatik fonksiyon indekslerinin hesaplanması. BU, OA ve PA'nın deneysel ve kontrol ekstremiteler için ölçüm şekli.	28
Şekil 2.4.a	HSTM01 elektrodu.	30
Şekil 2.4.b	Kayıt elektrodu.	30
Şekil 2.5	Sıçandan EMG kaydı alınması.	30
Şekil 2.6	Alınan bir EMG trasesi örneği.	31
Şekil 2.7.a	İğne elektrot.	32
Şekil 2.7.b	Uyarı elektrodu.	32
Şekil 2.7.c	<i>In vivo</i> EMG tekniği ile kayıt alınması.	32
Şekil 2.8	<i>In vitro</i> kayıt tekniği ile ölçüm alınması.	33
Şekil 3.1	Tedavi sürecinde grupların SFİ değerleri.	39

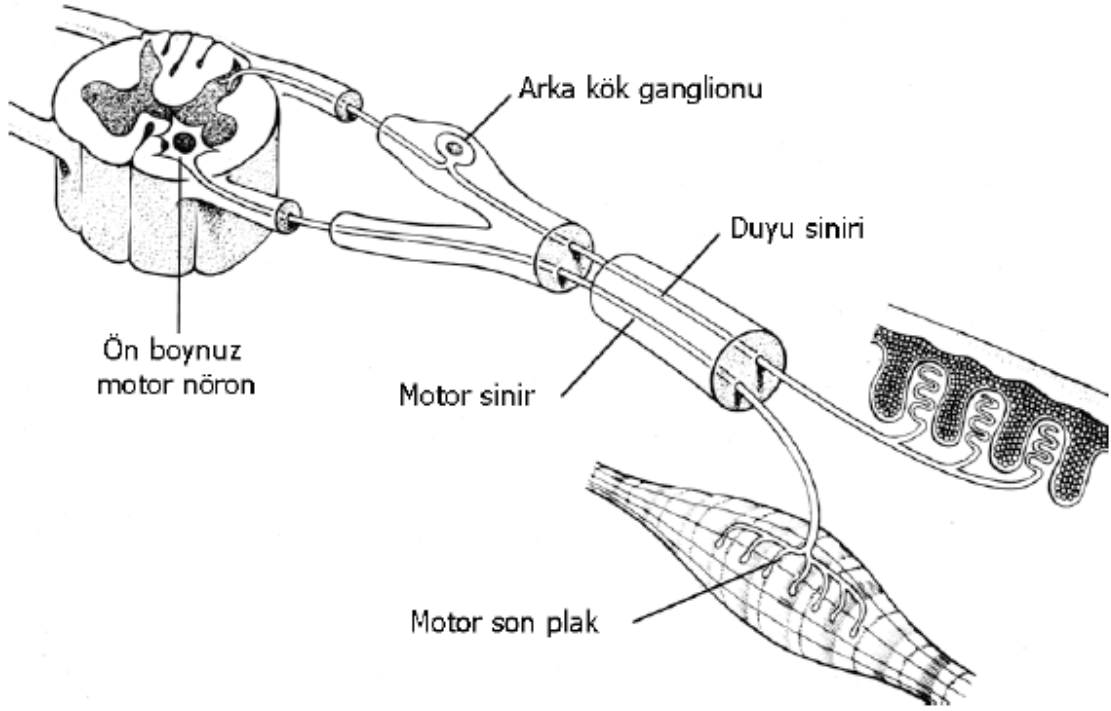
		Sayfa
Şekil 3.2	EMG ölçümlerinden elde edilen latans değerleri.	40
Şekil 3.3	EMG ölçümlerinden elde edilen genlik değerleri.	41
Şekil 3.4	EMG ölçümlerinden elde edilen tepeden tepeye genlik değerleri.	42
Şekil 3.5	<i>In vivo</i> EMG ölçümleri sonucunda elde edilen BKAP iletim hızları.	43
Şekil 3.6.a	<i>In vitro</i> olarak yapılan ölçümlerden alınan tepeden tepeye genlik değerleri.	44
Şekil 3.6.b	<i>In vitro</i> olarak yapılan ölçümlerden alınan genlik değerleri.	44
Şekil 3.7.a	5MEL grubundaki bir denekten alınmış EMG verisinin skalogram haritası.	45
Şekil 3.7.b	20MEL grubundaki bir denekten alınmış EMG verisinin skalogram haritası.	46
Şekil 3.7.c	Kontrol grubundaki bir denekten alınmış EMG verisinin skalogram haritası.	46
Şekil 3.7.d	Sham grubundaki bir denekten alınmış EMG verisinin skalogram haritası.	47
Şekil 3.8.a	5MEL ve sham gruplarındaki birer denekten alınmış EMG verilerinin koskalogramı.	48
Şekil 3.8.b	20MEL ve sham gruplarındaki birer denekten alınmış EMG verilerinin koskalogramı.	48
Şekil 3.8.c	Kontrol ve sham gruplarındaki birer denekten alınmış EMG verilerinin koskalogramı.	49
Şekil 3.9.a	5MEL ile kontrol grubu arasındaki dalgacık koharensi.	50
Şekil 3.9.b	20MEL ile kontrol grubu arasındaki dalgacık koharensi.	50

1. GİRİŞ

1.1.Periferik Sinir Anatomisi

Periferik sinir sistemi, periferik hedef organlar ile santral sinir sistemi arasında köprü görevi görür ve çift yönlü uyarı iletimi sağlar (Fitzgerald ve Folan-Curran 2002). Motor, duyu ve otonom olmak üzere üç tip periferik sinir bulunmaktadır. Bunlardan motor sinirlerin hücre gövdeleri spinal kordun ön boynuz hücrelerinden çıkıp, önde spinal kökün liflerinden geçer ve çizgili kasları uyarır. Duyu sinirlerinin hücre gövdeleri ise dorsal spinal arka kökler içerisinde yerleşmiştir. Afferent uyarılar arka boynuzdan, efferent uyarılar ise ön boynuzdan iletilirler. Duyusal ve motor sinirler içeren periferik sinirler, dorsal ve ventral spinal köklerin birleşmesinden oluşmaktadır (Şekil 1.1). Otonom sinir sistemine ait sinir hücreleri ise santral sinir sistemi içinde ve dışında bulunan çekirdek ve ganglionlarda toplanmışlardır.

Bir spinal segmentin uyardığı tüm kaslar miyotom adını alırken, bu segmentin duyusundan sorumlu olduğu deri alanı ise dermatom adını alır. İstisnaları olmakla birlikte bir kas birden fazla miyotoma ait olurken, yani birden fazla spinal segmentten sinir alırken, bir deri bölgesi de birden fazla dermatoma aittir, yani komşu dermatomlar birbirleriyle örtüşürler. Bu nedenle, bir periferik motor-duysal sinir kesildiğinde uyardığı kaslar tam felce uğrarken, duyusundan sorumlu olduğu deri alanında tam anestezi hali oluşur. Fakat bir spinal segment, radikslar veya spinal sinir hasarında ise kısmi motor sinir hasarı olurken, his kusuru belirgin olarak görülmez.



Şekil 1.1. Periferik sinirlerin hücre gövdelerinin yerleşimi (Myers 1998).

1.1.1. Periferik sinirin bağ doku tabakaları

Periferik sinirin çevresi koruyucu tabakalarla çevrilidir. Bu tabakalara bağ doku adı verilir ve periferik sinirin %21–81 ini oluşturur (Kline ve Hudson 1995). Eklem bölgelerinde bu oranın arttığı bilinmektedir. Bağ dokunun görevi periferik siniri korumak ve beslemektir (Hunt 2002). Periferik sinir bağ dokusu temel olarak dört ayrı tabakadan oluşur; bu tabakalar en dıştan içe doğru mezonöryum, epinöryum, perinöryum ve endonöryum olarak sıralanmaktadır (Şekil 1.2).

Mezonöryum

Mezonöryum tabakası, periferik sinir gövdesini saran ve sinirin etrafındaki dokulara göre kolayca hareketini sağlayan gevşek yapılı bir bağ doku tabakasıdır (Hunt 2002).

Epinöryum

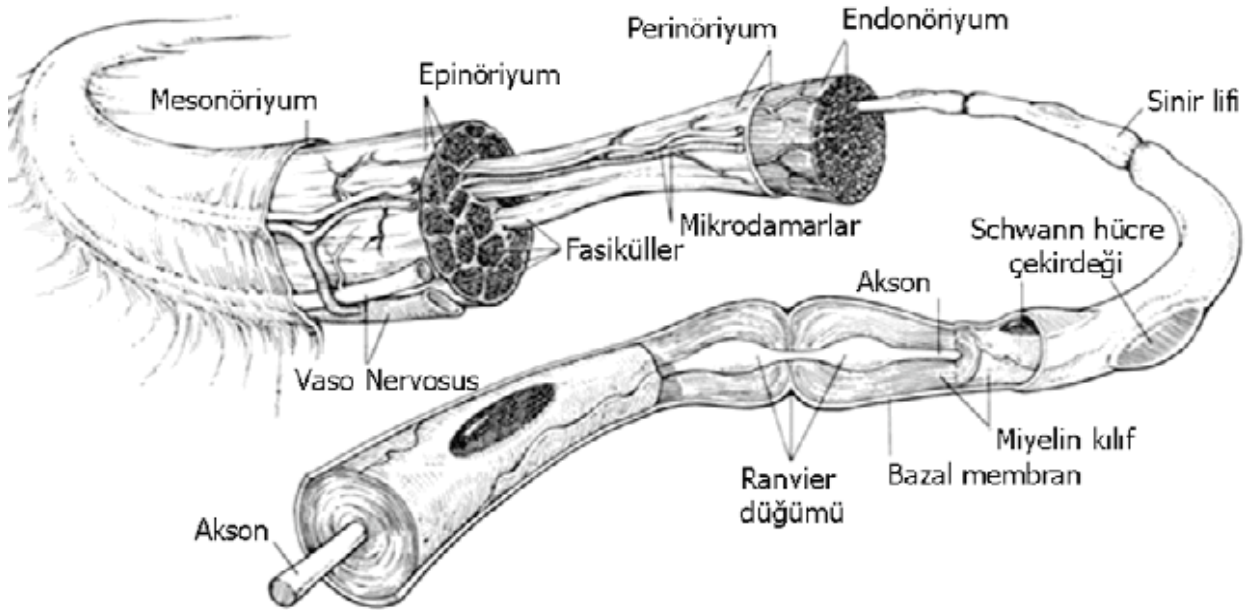
Fasikül grupları epinöryum tabakası tarafından çevrelenmektedir (Landers ve Altenburger 2003). Sinir boyunca boyuna yerleşimli kollajen ve elastin liflerden oluşur. Epinöryumun internal bileşeni fasikülleri ayırarak birbiri üzerinde kaymasına izin verirken eksternal bileşeni ise periferik siniri dış etkenden koruyan bir yastık görevi görür (Burnstock ve Milner 1995, Lawrence ve Robinson 2000). Mezodermden kök alan epinöryum periferik sinir kesitinin % 30-70 ini oluşturur. Bir periferik sinirde ne kadar fasikül varsa epinöryum o kadar kalındır. Epinöryum, bölgesel lenf nodlarına açılan lenf kanalları içerir (Burnstock ve Milner 1995). Epinöryumun görevi, fasikülleri ekstremitelerdeki travmalardan korumaktır. Bu nedenle, eklem bölgelerinde daha kalın bir yapıya sahiptir. Perinöryum ile karşılaştırıldığında gerilim kuvvetine karşı direnci düşüktür.

Perinöryum

Sinir liflerinin bir araya gelmesiyle fasikül adı verilen yapılar meydana gelmektedir. Bu yapılar sağlam bir yapıya sahip olan perinöryum tabakası ile çevrilidir. Perinöryum; dairesel, boyuna ve çapraz paternli kollajen liflerden oluşan ince fakat kuvvetli bir bağ doku tabakasıdır (Hunt 2002). Bu tabakalar arasındaki boşluklarda sıvı hareketi meydana gelir (Landers ve Altenburger 2003). Morfolojik yapısının dalgalı olması sayesinde uzamaya karşı dayanıklıdır. Metabolik olarak aktif bir difüzyon bariyeri olması nedeniyle ozmotik dengenin sürdürülebilmesi ve endonöryum içindeki sıvı basıncının korunmasında önemli rol oynamaktadır (Burnstock ve Milner 1995, Lawrence ve Robinson 2000). Ana görevi çevrelediği fasikülleri korumak olan perinöryum el bileği gibi bazı bölgelerde kalın bir yapıya sahip iken dirsek gibi yapılarda daha ince bir yapıya sahiptir. Bir sinir gövdesinin gerilim kuvveti ve esnekliği endonöryum ve epinöryumdan daha çok perinöryuma bağlıdır (Hunt 2002). Perinöryum sağlam olduğu sürece sinirin elastikliği ve bütünlüğü korunur.

Endonöryum

Endonöryum, her sinir lifinin bazal zarını saran hassas bir bağ doku tabakasıdır (Hunt 2002). Endonöryum akson ve bunu çevreleyen Schwann hücreleri, kollajen ve retiküler lifler, fibroblastlar, makrofajlar, mast hücreleri ve kapiller sistemden oluşur (Mills 2007). Yapısında elastin bulunmamaktadır (Burnstock ve Milner 1995, Hunt 2002). İçerdiği uzun yerleşimli tip I kollajen sayesinde gerilmeye karşı kuvvetli bir yapı haline gelir. Sinirde bulunan endonöral damarlar, Schwann hücrelerini ve miyelini sarar. Morfolojik olarak dalgalı bir yapıya sahiptir ve bu sayede uzamaya karşı uyumludur. Endonöryumun fibröz ve hücresel komponentleri endonöral sıvı ile çevrilidir. Endonöral sıvı basıncı, çevre doku basınçlarına göre daha yüksektir. Bu fark sayesinde aksona zarar verecek toksik maddeler uzak tutulur (Burnstock ve Milner 1995).



Şekil 1.2. Normal periferik sinir anatomisi (Brandt ve Mackinnon 1997).

1.1.2. Lif tipleri

Periferik sinirler içerisinde taşıdıkları bilgilerin içeriğine, önemine ve vardıkları noktalara göre çeşitlilik gösteren birçok lif bulunmaktadır. Bu lifler özelliklerine göre sınıflandırılmıştır. Erlanger ve Gasser, memeli sinir liflerini A, B ve C gruplarına, A grubunu ise α , β , γ ve δ liflerine ayırmıştır (Stanfield ve Germann 2008).

Yapılan arka kök kesileri ve diğer sinir kesisi deneyleri ile elde edilen nörolojik kusurların, sinirlerdeki histolojik değişikliklerle karşılaştırılması ile bileşik aksiyon potansiyelinin farklı tepe noktalarından sorumlu akson gruplarına ait histolojik özellikler ve işlevler belirlenmiştir (Ganong 2002). Çizelge 1.1 de çeşitli lif tipleri, çap, işlev, iletim hızı vb. özelliklerine göre sınıflandırılmıştır.

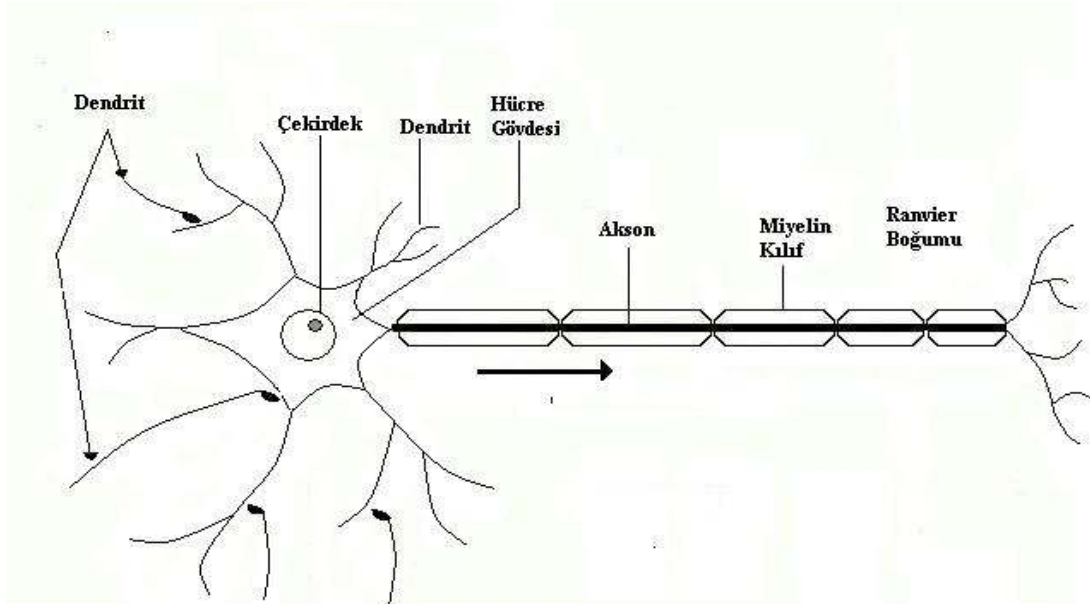
A tipi lifler motor ve duysal liflerdir. Çapları çok büyüktür ve bileşik aksiyon potansiyeli içerisindeki en büyük genlikli tepe değerine karşılık gelir. A lifleri miyelinli somatik afferent lifleri ve iskelet motor liflerini içermektedirler. Miyelin tabakasına sahip olmaları nedeniyle sinir iletimi daha hızlı olmaktadır (Stanfield ve Germann 2008). B tipi lifler daha küçük çapa sahiptirler ve bileşik aksiyon potansiyeli içerisinde daha küçük olan bir tepe değerine karşılık gelmektedirler. Bu lifler A tipi liflere göre iletim hızı olarak daha düşük bir değere sahiptir. Otonomik sinir sistemine ait pregangliyonik motor lifleri içermektedir. C tipi lifler ise A ve B liflerine göre oldukça küçük bir çapa ve iletim hızına sahiptir. Bileşik aksiyon potansiyeli içerisindeki en küçük genlikli tepe değerine karşılık gelmektedir. Pregangliyonik ve postgangliyonik otonomik motor ve duysal lifler gibi miyelinsiz afferent lifler C tipi lifler için birer örnektir.

Sinir sistemi, sinir hücresi adı verilen hücreler ve glia hücrelerinden meydana gelir. Bilgi iletiminde ise sadece sinir hücreleri görev yapmaktadır. Sinir hücreleri, zarlarının dış ve iç yüzeyleri arasındaki elektriksel potansiyeli değiştirerek vücut içi ve dış ortamlardan uyarıları algılar, analiz eder, birleştirir ve yanıtlarlar. Bir sinir hücresi, içinde hücre çekirdeğini bulunduran genişlemiş bir gövde, dendrit adı verilen çok sayıda uzantılar ve sinir lifi veya akson olarak adlandırılan uzun ve silindirik bir uzantıdan oluşmaktadır (Şekil 1.3) (Pehlivan 1997). Sinir hücresinin hücre gövdesi iri ve yuvarlak bir yapıya

sahiptir. İçinde protein sentezinden sorumlu olan Nissel cisimcikleri ve nörofibriller bulunan bir nöroplazma bulunmaktadır. Nörofibriller hücre şeklinin korunması, hücre içi madde iletimi ve uyarı aktarımında görev almaktadır.

Çizelge 1.1. Lif tipleri (Stanfield ve Germann 2008).

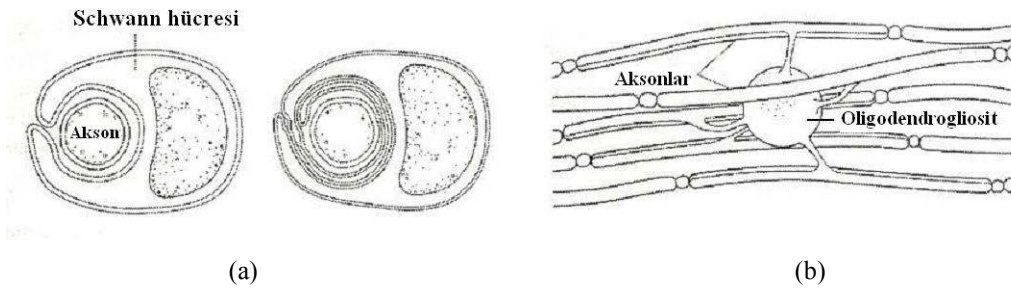
Lif Tipi		İletim Hızı (m/s)	Miyelin Durumu	Lif Çapı (µm)	Fonksiyon
A	α (efferent)	70–120	Var	12-20	Somatik motor
	β (afferent)	30–70	Var	5-12	Dokunma, basınç
	γ (efferent)	15–30	Var	3-6	Kas içciklerine motor
	δ (afferent)	12–30	Var, az	2-5	Ağrı, soğuk, dokunma
B		3–15	Var	< 3	Pregangliyonik otonom
C	arka kök	0,5–2	Yok	0,4-1,2	Ağrı, sıcaklık, bazı mekanik algılamalar, refleks yanıtlar
	sempatik	0,7–2,3	Yok	0,3-2,3	Postgangliyonik sempatikler



Şekil 1.3. Sinir hücresinin genel görünüşü.

Sinir hücrelerinde bilgi alıcısı bölgeler dendritler ve hücre gövdeleridir. Aksonlar ise sinirsel uyarıyı periferdeki kas dokusuna aksiyon potansiyeli olarak taşırlar. Genellikle standart bir yapıya sahip olan aksonların çapları 1-24 μm arasında değişmekte iken, uzunlukları 50 μm 'den birkaç metreye kadar uzayabilmektedir. Çoğu sinir hücresindeki aksonlar Schwann hücreleri tarafından oluşturulmuş olan miyelin kılıf ile sarılmıştır (Şekil 1.4a). Kalınlığı akson kalınlığına bağlıdır ve akson uzunluğu boyunca sabittir. Schwann hücreleri, periferik sinirler boyunca bulunan glia benzeri hücrelerdir (Guyton ve Hall 2007). Miyelin kılıf akson boyunca 1 mm düzenli aralıklarla yerleşmiş Ranvier boğumları adı verilen kesintiler içerir. Bu kesintilerin uzunlukları 1 μm civarında değişmektedir. Miyelin kılıfın yalıtkan bir yapıya sahip olması nedeniyle akson içinde molekül ve iyon giriş çıkışı bu boğumlarda gerçekleşmektedir.

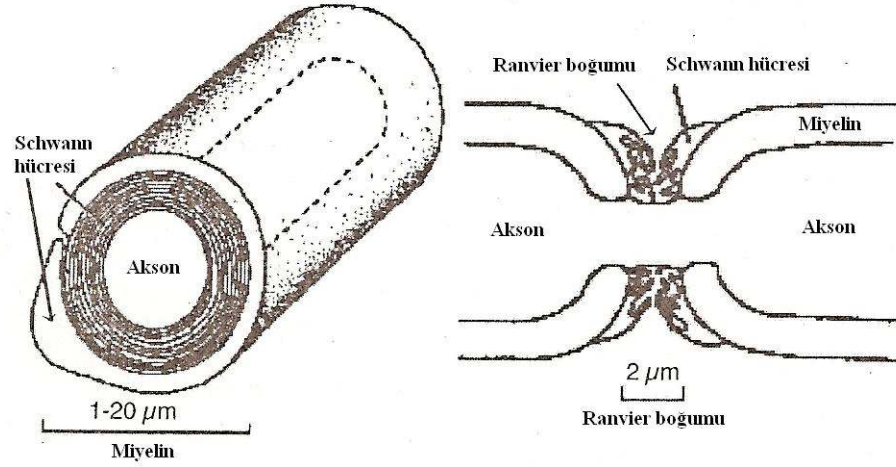
Memelilerin merkezi sinir sisteminde, sinir hücrelerinde miyelin kılıf oligodendroglia hücreleri tarafından oluşturulmaktadır (Şekil 1.4b). Tek bir sinir hücresi üzerinde, iki Ranvier boğumu arasında, miyelini oluşturan Schwann hücrelerinin aksine, oligodendroglia hücreleri birden çok uzantı yollayarak çevredeki birçok aksonda da miyelin oluşturur (Guyton ve Hall 2007).



Şekil 1.4. a) Periferik sinirlerde Schwann hücrelerinin aksonlarla ilişkisi b) Merkezi sinir sisteminde aksonların, oligodendrositler tarafından miyelinizasyonu (Ganong 2002).

Aksonların hepsinde miyelin tabakası mevcut değildir. Bu durum daha çok omurgasızlarda görülmektedir. Miyelinli liflerde her akson tek bir Schwann hücresi tarafından sarılırken, miyelinsiz liflerde bir Schwann hücresi birden fazla aksonu çevrelemektedir (Şekil 1.5). Ayrıca Schwann hücreleri tarafından üretilen ve temel olarak

ekstrasellüler matriks proteinlerinden (kollajen tip IV ve laminin) oluşan bir bazal zar sinir lifini çevrelemektedir. Miyelinli aksonlar yalnızca Ranvier düğümlerinde dış ortamın etkisindedir. Bu bölgeler aksiyon potansiyelinin üretimi için gerekli dolaşımı tamamlamada işe yarar. Sodyum ve potasyum iyon kanalları bakımından zengin olan bu boğumlarda aksiyon potansiyeli hızlı bir şekilde iletilir.



Şekil 1.5. Miyelin kılıfın yapısı (Pehlivan 1997).

1.2. Zar Potansiyeli

Farklı elektrolitik bileşimli iki sıvıyı ayıran bir zar üzerinde bulunan potansiyele *zar potansiyeli* denir. Zar potansiyellerinin oluşum nedeni zarın iç ve dış yüzlerinin farklı yüklenmesidir. Örneğin; hücre içinde potasyum konsantrasyonunun çok yüksek dışında ise çok düşük olduğu bir durumda, potasyum iyonları hücre içinden dışına doğru çok güçlü bir difüzyon eğilimi gösterirler. Bu durumda potasyum iyonları pozitif yükleri dışarıya taşıyarak zarın dış yüzünü elektropozitif yaparken, zarın iç yüzü elektronegatif hale gelmektedir. Oluşan bu durum sonucunda zar potansiyeli meydana gelmektedir. Sinir ve kaslarda sinyal iletimi sırasında gözlenen zar potansiyellerindeki hızlı değişiklikler hızla gelişen difüzyon potansiyellerindeki değişikliklerin bir sonucudur.

Hücre içinde ve dışındaki iyon konsantrasyonları eşit ise hücrenin denge durumu söz konusudur. Dinamik denge durumunda her iki yöndeki akışlar eşittir. Bu nedenle net iyon akışı sıfırdır. Zarın iki tarafı arasındaki potansiyel farkı, bir iyonun zardan bir yönde net difüzyonunu önleyecek düzeyde ise, bu potansiyele o iyon için “Nernst Potansiyeli” adı verilir. Bu potansiyelin büyüklüğü, zarın iki tarafındaki iyonların konsantrasyonu ile belirlenir.

$$E = -\left(\frac{RT}{zF}\right) \ln\left(\frac{C_d}{C_i}\right)$$

Burada R evrensel gaz sabiti, T mutlak sıcaklık, z valans değeri, F Faraday sabiti ve C ise hücre içi ve hücre dışı konsantrasyonu temsil etmektedir. Bu formül kullanıldığı zaman genellikle zarın dışındaki potansiyel sıfır olarak kabul edilir ve hesaplanan Nernst potansiyeli zarın içindeki potansiyeli verir.

1.3. Aksiyon Potansiyeli

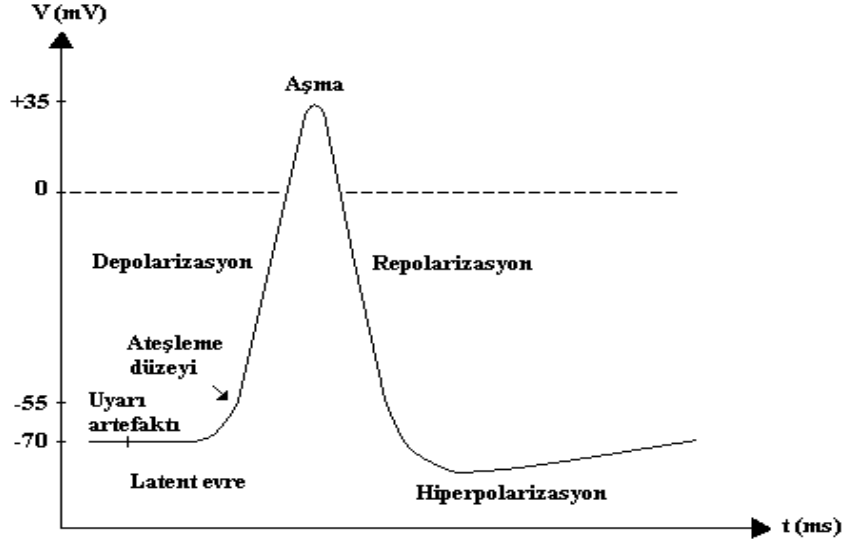
Sinir hücreleri uyarılma açısından düşük eşik değeri sahip hücrelerdir. Isısal, elektriksel, kimyasal veya mekanik bir uyarı sonucu uyarılan bir sinirde bilgi bir aksiyon potansiyeli ile iletilir. İyon kanallarındaki değişimler sonucu oluşan aksiyon potansiyeli, iyonların hücre zarı boyunca iletimindeki değişikliklere bağlıdır (Guyton ve Hall 2007). Aksiyon potansiyelinin frekansı bilginin bir noktadan diğerine iletilmesinde kullanılan kodları oluşturmaktadır (Bear ve ark 2002).

Bir aksiyon potansiyeli dört bölüme ayrılarak incelenebilir. Şekil 1.6’da aksiyon potansiyeli sırasında oluşan olaylar görülmektedir. Uyarının yokluğunda büyük bir negatif zar potansiyelinin bulunması nedeniyle zar polarize durumdadır ve bir dinlenme dönemi söz konusudur. Zarın potasyum iyonlarına iletkenliği sodyum iyonlarına iletkenliğine göre 5–100 defa daha büyüktür. Bunun sebebi sızma kanallarında potasyum iyonlarının

sızıntısının sodyum iyonlarına göre daha fazla olmasıdır. Aksiyon potansiyeli başladığı anda bu durum değişmekte, voltaj kapılı sodyum kanalları ani bir değişimle aktif hale gelmekte ve iletkenliği 5000 kat artmaktadır.

Bir aksiyon potansiyelinin oluşabilmesi için uyarının bir eşik düzeyi geçmesi gerekmektedir. Bu durum sinir hücresine giren sodyum iyonlarının sayısı sinir hücresinden ayrılan potasyum iyonlarının sayısından fazla olduğu durumda meydana gelir. Bu eşik düzeye *ateşleme düzeyi* adı verilir ve yaklaşık -55 mV civarındadır (Ganong 2002). Eşik düzey aşıldıktan sonra depolarizasyon hızı artmakta hücre zarında sodyum iyonları hücre içine girerken potasyum iyonları hücre dışına çıkmaya başlamaktadır. Sodyum iletkenliğinde ani bir artış meydana gelir. Aksiyon potansiyelinin tepe noktasına ulaşıldığında hücre içinin fazlasıyla pozitif olması nedeniyle sodyum kanalları inaktif duruma geçmekte ve bu nedenle sodyum iletkenliği azalmaktadır. Bu sırada açılan potasyum kanallarının sayısında artış görülür. Ancak potasyum kanalları sodyum kanallarına göre daha yavaş bir aktivasyon sürecine sahiptir. Hücre zarı dinlenim durumuna repolarize olmaya başlar. Zar potansiyeli dinlenim potansiyeline eşit oluncaya kadar hücrede potasyum iyonu geçişi olur. Potasyum kanallarının yavaş aktivasyonu nedeniyle zar potansiyeli dinlenim durumundan daha negatif bir değere kadar repolarize olur. Bu sürece hiperpolarizasyon dönemi denir (Çelebi 2008). Bu durum yeni bir uyarı için sinirin ateşleme düzeyini yükseltir. Hiperpolarizasyon sonrasında Na^+ / K^+ pompasının çalışmasıyla zar dinlenim durumuna gelir.

Uyarılabilen bir zarın herhangi bir noktasında oluşan aksiyon potansiyeli, zarın komşu inaktif bölgelerinde kendiliğinden oluşmaktadır. Bu nedenle bir yayılma söz konusudur. Akson boyunca sönümlenmeden ve biçimini koruyarak sabit hızla iletilmektedir. Buna göre bir sinir lifi ya iletim durumundadır ya da değildir. Bu özelliğe *hep ya da hiç davranışı* adı verilir.



Şekil 1.6. Aksiyon potansiyeli

Bir sinirin miyelinli olup olmamasına göre iki farklı aksiyon potansiyeli iletimi çeşidi bulunmaktadır. Bunlar sıçrayıcı iletim ve doğrudan iletim olarak adlandırılmaktadır. Miyelinsiz aksonlarda akson boyunca voltaja duyarlı sodyum kanalları bulunmaktadır. Aksiyon potansiyeli, zarı yayılan depolarizasyon ve voltaj kapılı sodyum kanalları arasındaki etkileşim sonucu ilerler. Hücre zarının bir kısmı voltaj kapılı sodyum kanallarını açmaya yetecek kadar depolarize olduğunda sodyum iyonları difüzyon yoluyla hücre içine girmektedir. Hücre içine giren bu iyonlar elektriksel itme ile diğer iyonları itmekte ve negatif yüklü iyonları çekmektedir. Bu şekilde bir pozitif dalga akson boyunca ilerlemektedir. Bu iletim türünde miyelin kılıfın olmaması iletim hızının da yavaş olmasına neden olmaktadır. Miyelin kılıfa sahip aksonlarda ise aksiyon potansiyeli iletimi sadece Ranvier boğumu adı verilen kısımlarda gerçekleşmektedir. Ranvier boğumları miyelin kılıfın kesintiye uğradığı ve sodyum kanalları bakımından zengin olan bir bölgedir. Bu tür iletime sıçrayıcı iletim (saltatory) adı verilir. Depolarizasyon olayının sinir lifi eksenini boyunca uzun aralarla sıçraması iletim hızını 5–50 kat arttırması açısından çok büyük önem taşımaktadır. Ayrıca aksonlarda enerjinin korunumunu sağlamaktadır. Miyelinli zarın yarattığı yalıtkanlık zar kapasitansında 50 kat azalmaya neden olmakta böylece çok küçük bir iyon transferiyle bile repolarizasyon meydana gelmektedir. Bu tür iletim şekli, aksiyon potansiyelinin daha uzak mesafelere daha hızlı taşınması gereken büyük ve karmaşık yapıdaki canlıların evriminde çok önemlidir.

Uyarılabilir hücrelerde aksiyon potansiyelinin yayılma hızı hücre cinsine göre 1 ile 100 m/s arasında değişir. Miyelinli aksonlarda iletim hızı miyelinsizlere göre daha büyüktür. Dinlenim zar potansiyeli hücreden hücreye -60 mV ile +95 mV arasında, aksiyon potansiyeli tepe değeri +20 mV ile +50 mV arasında değişmektedir. Ancak aksiyon potansiyelinin büyüklüğü ve zamanla değişim biçimi uyarının cinsine ve büyüklüğüne bağlı olarak değişmemektedir.

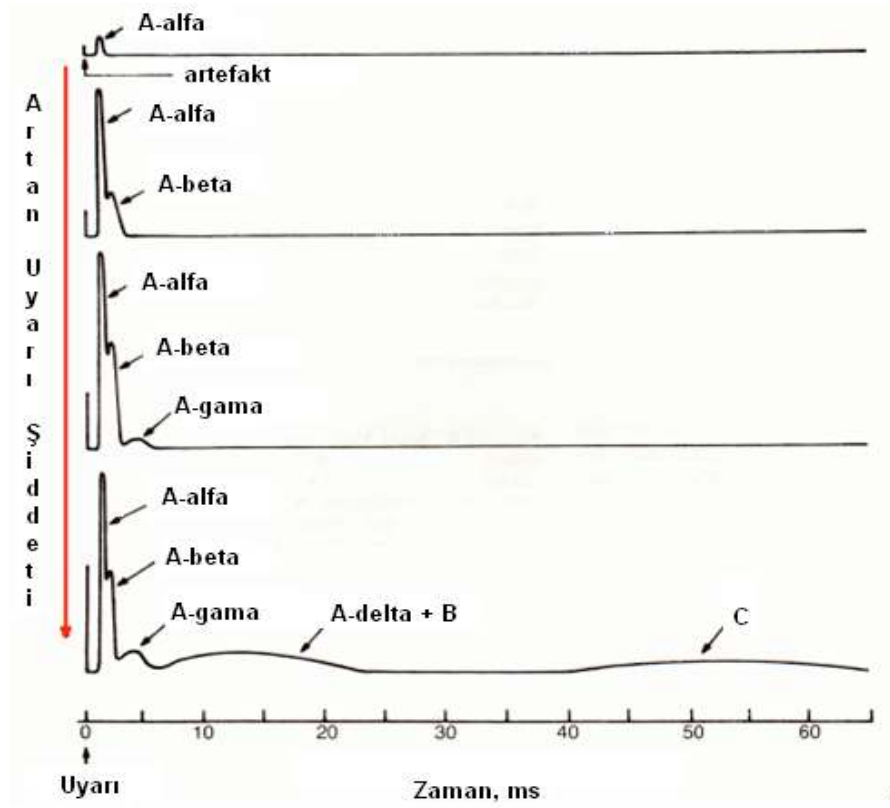
1.4. Bileşik Aksiyon Potansiyeli

Bir demeti oluşturan liflerin bireysel aksiyon potansiyellerinin katkıları ile oluşan elektriksel aktiviteye *bileşik aksiyon potansiyeli* denir. Periferik bir sinirin elektriksel uyarıya verdiği dereceli yanıt olarak da tanımlanabilir. Bileşik aksiyon potansiyeli kendiliğinden oluşan bir sinyal değildir. Genellikle deneysel veya klinik olarak ekstrasellüler elektrotlar ile tüm sinirin uyarılmasıyla meydana gelmektedir. Aksiyon potansiyelinden farklı olarak hep ya da hiç davranışı sergilemez.

Bileşik aksiyon potansiyeli, tek bir siniri değil farklı sinirleri içeren bir sinir demetini temsil etmektedir. Her bir sinir farklı hızlara sahip olduğu için bileşik aksiyon potansiyelinde farklı genliklerde bileşenler bulunmakta bu nedenle bir uyarının varlığında uyarın akım şiddeti arttıkça uyarılan lif sayısı artmaktadır (Şekil 1.7). Aksiyon potansiyelinin genliği artmakta ve şekli değişmektedir.

Bir sinire uygulanan uyarılar arası süre yeterince uzunsa ikinci uyarı da tüm lifleri uyarabilmektedir. Ancak süre kısaldığında tüm lifler refrakter dönemde olduğu için ikinci uyarıya yanıt oluşmamaktadır.

Bileşik aksiyon potansiyelinde genlik, eşik değeri, süre ve iletim hızı uyarılan akson sayısı ve çeşidine bağlıdır.



Şekil 1.7. Farklı sinir liflerinin bileşik aksiyon potansiyeline katkıları.

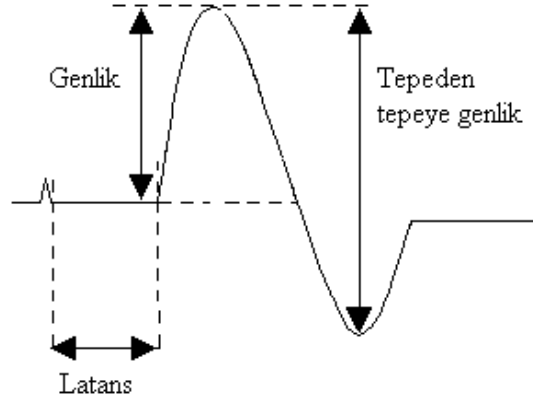
1.5. Elektrofizyolojik Ölçüm Parametreleri

Latans: Bileşik aksiyon potansiyelinin uyarı elektrodundan kayıt elektroduna iletim oranının bir ölçüsüdür. İletim uzaklığı ve uyarılan akson çeşidine göre farklılık gösterir.

İletim Hızı: İletim hızının hesaplanabilmesi için latans değerinin ve elektrotlar arası uzaklığın bilinmesi gereklidir. Akson boyunca iletim hızı akson çapıyla ve miyelin durumuna göre değişir.

Genlik: Dinlenim zar potansiyeli ile maksimum potansiyel değeri arasındaki potansiyel farktır (Şekil 1.8).

Tepeden Tepeye Genlik: Aksiyon potansiyelinin negatif ve pozitif tepeleri arasındaki potansiyel farktır (Şekil 1.8).



Şekil 1.8. Elektrofizyolojik parametreler.

1.6. Periferik Sinir Yaralanmaları

Sinir yaralanmaları sıkıştırma (kompresyon), ezilme, travma, yaralanma, kimyasal iritasyon ve gerilme sonucu meydana gelmektedir. Oluşan sinir hasarı, yaralanma çeşidi ve hastanın yaşı gibi birçok faktöre bağlı olarak değişmektedir. Periferik sinir yaralanmaları ile ilgili ilk sınıflandırma 1941 yılında Cohen tarafından yapılmıştır. 1947 yılında Seddon bu sınıflandırmayı daha genel bir hale getirerek popüler hale gelmesini sağlamıştır. En çok kabul gören sinir yaralanması sınıflandırma sistemleri Seddon ve Sunderland tarafından ortaya koyulmuştur.

Seddon sinir yaralanmalarını nöropraksi, aksonotmezis ve nörotmezis olmak üzere üç ana başlık altında sınıflandırmıştır (Landers ve Altenburger 2003). Sunderland bu sınıflandırma sistemini 1951 yılında biraz daha genişletmiştir. Bu sistem sinir yaralanmalarını beş isim altında sınıflandırmıştır (Şekil 1.9). Birinci derece nöropraksiye, ikinci derece aksonotmezise, üçüncü, dördüncü ve beşinci dereceler ise nörotmezise

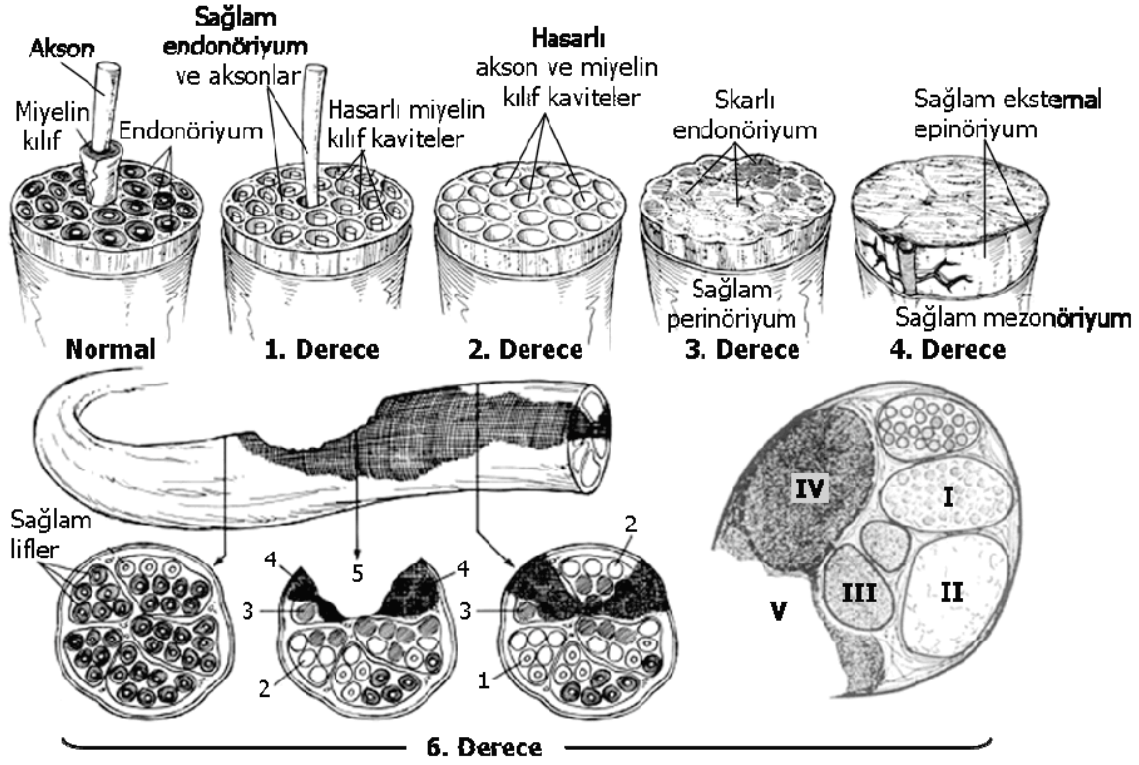
karşılık gelmektedir (Çizelge 1.2). Bu sınıflandırmalara 1992 yılında MacKinnon altıncı bir madde eklemiştir; bunu da periferik sinir içerisindeki tüm yapılarda çeşitli seviyede meydana gelen hasar olarak tanımlamıştır (Landers ve Altenburger 2003).

Çizelge 1.2. Sinir yaralanması sınıflandırma sistemi (Lawrence ve Robinson 2000).

Seddon Klasifikasyonu	Sunderland Klasifikasyonu	MacKinnon Klasifikasyonu	Tanımlama	Anatomik Lezyon
Nöropraksi	1. derece		Lokal iletim kaybı	Akson hasar yok
Aksonotmezis	2. derece		Wallerian dejenerasyonuna bağlı aksonal hasar	Akson
Nörotmezis	3. derece		Skar dokusu ile sınırlı rejenerasyon, tam olmayan iyileşme	Akson, miyelin, endonöryum
	4. derece		Epinöryum korunmuş, geniş çaplı harabiyet, gerilme yada çekme sonucu oluşma, tam olmayan iyileşme, cerrahi	Akson, miyelin, endonöryum, perinöryum
	5. derece		Çok ağır hasar, tam kesi, cerrahi	Akson, miyelin, endonöryum, perinöryum, epinöryum
		6. derece	Düzelmesi çok zor hasar	Tüm 5 dokuda çeşitli seviyede hasar

Seddon Sınıflandırması

Nöropraksi: Motor ve duysal kayıplar içeren ancak Wallerian dejenerasyonunun bulunmadığı bir yaralanma çeşididir (Lawrence ve Robinson 2000). Nöropraksi, direk mekanik bası, metabolik yetersizlik ve sinirde demiyelinizasyona neden olan hastalıklar ve toksinlerden kaynaklanmaktadır. İletim kaybı bölgesi sınırlıdır ve gerçek bir rejenerasyonun olmadığı en hafif dereceli sinir yaralanmasıdır. Sinir sürekliliği devam etmekte ve aksonal hasar bulunmamaktadır. Genellikle cerrahi bir lezyon değildir ve sinir ortalama 6–8 hafta içerisinde tam olarak normal hale dönmektedir. Bu yaralanmalarda motor, proprioepsiyon, dokunma, sıcaklık duyusu, ağrı duyusu ve sempatik fonksiyon sırasıyla travmadan etkilenir. İyileşme genellikle bu sıranın tersi şeklinde olmaktadır.



Şekil 1.9. Periferik sinir yaralanmalarının sınıflandırılması (Brandt ve Mackinnon 1997).

Aksonotmezis: Aksonotmezis, Wallerian dejenerasyonunun olduğu, aksonal rejenerasyonu sağlayan bağ dokunun korunduğu ve nöropraksiye göre daha ağır bir periferik sinir yaralanması çeşididir. Bu tip hasarın kronik kompresyon, akut ezilme ve gerilme gibi birçok sebebi bulunmaktadır. Periferik sinirde bölgesel olarak sadece miyeelin kılıf ve akson devamlılığında bir kesilme mevcuttur. Schwann hücrelerinin bazal zarı, endonörium, perinörium ve epinörium sağlamdır. İyileşme sonucunda fonksiyonların geri dönüşü tamdır. İyileşme süresi hastanın yaşına, uç organa, lezyonlar arasındaki mesafeye ve rejenerasyon hızına bağlı olarak değişmektedir.

Nörotmezis: Sinir gövdesi bütünlüğünde tam hasar söz konusudur. Akson, miyeelin tabakası ve konnektif dokunun parçalanması ile meydana gelen şiddetli bir periferik sinir yaralanması çeşididir. Çok sınırlı iyileşme ve rejenerasyon meydana gelmektedir. Fonksiyonel bir iyileşme olabilmesi için cerrahi onarım yapılması gerekmektedir. Hasarın nedeni sinirde tam bir kesi olabileceği gibi, iletimi tamamen engelleyen bir tümör veya skar dokusu da olabilmektedir.

1.7. Sinir Dejenerasyonu ve Rejenerasyonu

Sinir hücreleri ve nöroglialar sinir dokusunun yaralanmasından sonra ortaya çıkan yanıttan sorumludurlar. Sinir hücreleri postmitotik hücre olduklarından ağır yaralanmalar ile ölümleri sonucunda yenilenememektedir. Fakat sinir hücresi, aksonunda oluşan yaralanmanın derecesine göre dejenerasyon yada rejenerasyon olarak yanıt verebilmektedir.

Sinir liflerinin kesilmesinden sonra aksonun distal kısmından bir antegrad dejenerasyon oluşmaya başlar. Augustus Waller tarafından 1850 yılında tanımlanan bu dejenerasyon süreci Wallerian dejenerasyonu olarak tanımlanmaktadır. Burada distal sinir segmentinin hücre gövdesi ile olan bağlantının kaybolması sonucu sinirde yapısal ve fonksiyonel bütünlük kaybı oluşmaktadır. Bu yaralanmada miyelin kılıf parçalanmasına karşın miyelin kılıfı oluşturan Schwann hücreleri canlı kalmaktadır. Bunun sonucu olarak da dejeneratif değişiklikler kalın miyelinli liflerde 25 saat ve ince miyelinli liflerde 45 saatte başlamaktadır. Öncelikle akson ve miyelin artıkları ortamdan uzaklaştırılmakta ve takiben Schwann hücre ile birlikte fibroblastlar çoğalmaktadır. Sonuçta kesi arasındaki boşluk doldurulmaktadır (Mumenthaler ve ark 2005).

Sinir liflerindeki yaralanma aksonda hasar oluşturmuş ise hasarlanmış aksonun proksimal gövdesinden sinir filizleri gelişmektedir. Bu filizler Büngner bantlarının içine girmektedir ve bantlar rejenerasyonun sürdüğü yol üzerinde yol gösterici olarak hizmet ederler. Sinir filizleri Schwann hücrelerine yayılıp büyümeye devam ederler ise akson miyelinli hale gelir. Miyelinsiz hücrelerde sinir rejenerasyonu benzer şekilde olur ama miyelin kılıf oluşmaz (Berne ve ark 2008). Rejenerasyon hızı yavaş aksonal taşınım hızı tarafından belirlenir ve 1 mm/gündür (Mumenthaler ve ark 2005).

Aksonun büyümesi ve sinaptik iletimin korunmasından değişik sayıda ajan sorumlu tutulmaktadır. Bunlardan en yaygın kullanılanı Sinir Büyüme Faktörü'dür. Fakat değişik antioksidan ajanların, çeşitli steroidlerin ve sinir büyüme faktörlerinin periferik sinirde nöroprotektif etki ve rejeneratif özellik gösterdiği bildirilmektedir (Mumenthaler ve ark 2005)

1.8. Elektromiyografi (EMG)

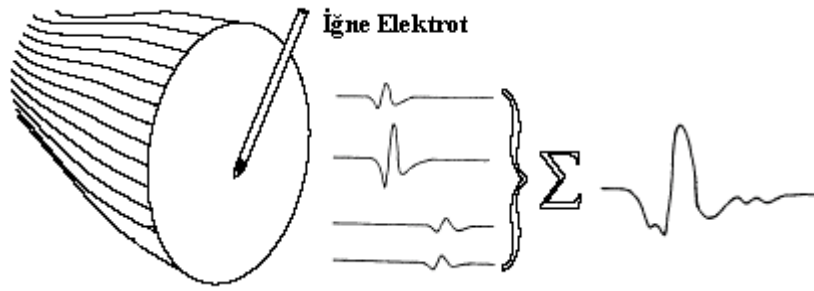
Kasların elektrik potansiyellerinin uygun elektrotlarla toplanıp, bir amplifikatöre iletilmesi ve amplifikatörde bu sinyallerin birkaç milyon defa büyütülüp gözle incelenecek şekilde katot ışınli tüpe, kulakla işitilecekse odio sistemine geçirilmesi olayıdır.

EMG ilk olarak 1666 da Francesco Redi'nin dokümanlarında bahsedilmiştir. Bu dokümanlarda elektrik balığının özelleşmiş bir kas kitlesinin elektrik ürettiği yazmaktadır. 1700'lü yılların sonlarında bilim adamları vücut dokularının bir elektriksel sinyal oluşturduğunun farkına varmışlardı. Bundan kısa bir süre sonra 1792'de Luigi Galvani "De Viribus Electricitatis in Motu Musculari Commentarius" isimli kitabında elektrik uyarısının kas kasılmasına neden olduğundan bahsetmiştir. İnsanda kas aksiyon potansiyellerini ilk kaydeden kişi Dubois Reymond (1851) olmuştur. 1912'de katot ışınli tütün bulunuşuyla gerçek anlamda elektronöro-miyografi başlamıştır. 1929'da Adrian ve Bronk koaksiyal iğne elektrodu bularak öncesinde uygulandığı gibi geniş kas kitlesinin elektrik faaliyetini değil, birkaç kas lifinin biyoelektrik aktivitesini takip etme imkânını geliştirmişlerdir (Koch 2007).

Kasların kasılması sinirler aracılığıyla beyinden iletilmiş olan uyarıcı potansiyellerin kaslarda oluşturduğu Bileşik Kas Aksiyon Potansiyelleri (BKAP) olarak bilinen elektriksel potansiyeller sayesinde olur. Kasılmanın miktarı BKAP'lerin sayısının artması ile artış gösterir (Şekil 1.10). Kasların kasılı olmadığı veya kasılı olduğu durumlarda BKAP'lerin incelenmesi, şeklinin veya sıklığının normal sınırlar içinde olup olmaması veya normalde karşılaşılmayan elektriksel aktivitelere rastlanması kaslardaki sorunları belirlemek için incelenen değişkenlerdir (Koch 2007). Günlük kullanımda EMG incelemesi denildiğinde kas incelemesi anlamının yanı sıra sinir incelemesini de içeren testler bütünü anlamına gelmektedir.

EMG ve sinir ileti incelemeleri sırasıyla omuriliğin ön boynuz hücreleri, sinir kökleri, sinir ağları, uç sinirler, sinir kas kavşağı ve kas hastalıklarının tanısını koymada kullanılan bir yöntemdir. EMG yardımcı bir yöntem olmakla beraber birçok hastalıkta tanı koymada yardımcı olarak tedaviye katkıda bulunmaktadır. Elektromiyografi tekniğinde iki

çeşit elektrot kullanılmaktadır. Bunlar iğne elektrot ve yüzey elektrodu olarak isimlendirilir. İğne elektrotların içinde çevre ile izole edilmiş ince bir tel bulunur. Bu telin sadece uç kısmı açıktır. Aktif elektrot olarak çalışan kısım sadece bu açıktaki uç kısmıdır. Alanı yaklaşık 1 mm^2 civarındadır (Koch 2007). Yüzeyel elektrotlar ise, çoğunlukla 70 mm^2 nin altında bir çift kalay levhadan oluşmaktadır. Elektrotlar alkol ile temizlenmiş deri üzerine bir iletken jel aracılığı ile yerleştirilir. Geniş bir alanın potansiyellerini toplayan yüzey elektrotları bu bilgileri modüle aktarır.



Şekil 1.10. Bileşik kas aksiyon potansiyeli kaydı (Korosec ve ark 1995).

1.9. Dalgacık Dönüşümü

Dalgacık dönüşümü yaklaşık 10-15 sene önce matematikçiler tarafından ortaya atılmış bir sinyal işleme tekniğidir. Tarihsel gelişim yönünden dalgacık analizi yeni kullanılmaya başlanmış bir yöntem olup, temeli Joseph Fourier'e kadar uzanmaktadır. Fourier dönüşümünün tersine, dalgacık dönüşümü ile her bir zaman aralığında sinyalin hem alçak hem de yüksek frekans bileşenlerini hesaplamak mümkündür. Bu yöntemle frekansı zamanla değişen sistemlerin analizi ve geçici durum analizleri oldukça hassas bir şekilde yapılmaktadır.

Dalgacık serileri birçok farklı alana uygulanabilen bir yöntem olup, bunlar arasında uygulamalı matematik, sinyal işleme teknikleri, ses ve görüntü sıkıştırma teknikleri başta gelmektedir. Dalgacıklar ilk olarak Jean Morlet ve A. Grossman tarafından coğrafi bilgi

sistemleri için kullanılmaya başlanmıştır. Gerçekte dalgacıkların temel başlangıcı Joseph Fourier'e ve onun Fourier dönüşümüne kadar gitmektedir. 1807'den sonra Fourier denklemlerinin ortaya çıkmasıyla matematikçiler sinyali tanıma için frekans alanında çalışmaya yönelmişlerdir. Dalgacıklar ilk olarak Haar dalgacık olarak adlandırılan Haar'ın tezinin ekler kısmında görülmüştür. Haar dalgacıklar bazı sınırlı uygulamalar için geçerli olup bilinen en basit ve en eski dalgacık fonksiyonudur (Coşkun ve Çömlekçi 2007).

Dalgacıklar, veriyi farklı frekans bileşenlerine ayıran ve sonra kendi ölçekleriyle eşleştirilmiş bir çözünürlüğe sahip bileşenler üzerinde çalışan matematiksel fonksiyonlardır. Dalgacıklar matematik, kuantum fiziği, elektrik mühendisliği ve sismik jeoloji alanlarından bağımsız olarak geliştirilmişlerdir. Son on yıl içerisinde bu alanlar arasındaki yer değiştirmeler türbülans, insanın görme gücü, radar ve depremi önceden tahmin etme gibi birçok yeni dalgacık uygulamalarına yol açmıştır.

Dalgacık dönüşümü, fonksiyonları, operatörleri veya veriyi farklı frekanstaki bileşenlerine ayıran ve ayrı ayrı her bileşen üzerinde çalışmamıza izin veren bir araçtır. Dalgacıkların arkasındaki temel fikir, ölçeğe göre analiz etmektir (Addison 2002). Veri işlemlerinde dalgacıkları kullanarak tamamen yeni bir düşünce yapısı veya bakış açısı kazanılabilir. Seçilen ana dalgacığın sinyal üzerinde kaydırılması ile hangi zamanda hangi frekans değeri olduğu belirlenebilmektedir. Dalgacık analizinde amaç, “analiz eden dalgacık” veya “ana dalgacık” diye isimlendirilen bir dalgacık örnek fonksiyonunu elde etmektir (Torrence ve Compo 1998).

Dalgacık dönüşümünde iki parametre kullanılmaktadır. Bunlar a (skala) ve b (öteleme) parametreleridir (Haşiloğlu 2001). Skala bir fonksiyonu sıkıştırmada veya yaymada kullanılır. Büyük değerlerdeki a parametresi küçük frekans (kaba skala) küçük değerlerde ise büyük frekanslara (ince skala) karşılık gelmektedir. Öteleme parametresi ise dalgacığın zaman veya x, y eksenleri boyunca ötelenmesini sağlamaktadır.

Dalgacık dönüşümünün taban fonksiyonları dalgacıklardır. Dalgacıklar uzayda belirli bir bölgede lokalize durumdadırlar. Bir $\Psi(x)$ fonksiyonunun dalgacık adayı olabilmesi için

sürekli olması gerekir. Çok çeşitli dalgacık türleri bulunmaktadır. İncelenecek sinyalin yapısına göre kullanılacak dalgacık türü de değişmektedir.

Dalgacık dönüşümü sahip olduğu özelliklere göre sınıflandırılmıştır. Bunların en genel olanları;

- Sürekli Dalgacık Dönüşümü
- Kesikli Dalgacık Dönüşümü
- Hızlı Dalgacık Dönüşümü
- Kararlı Dalgacık Dönüşümü
- Dalgacık Paketi Dekompozisyonu

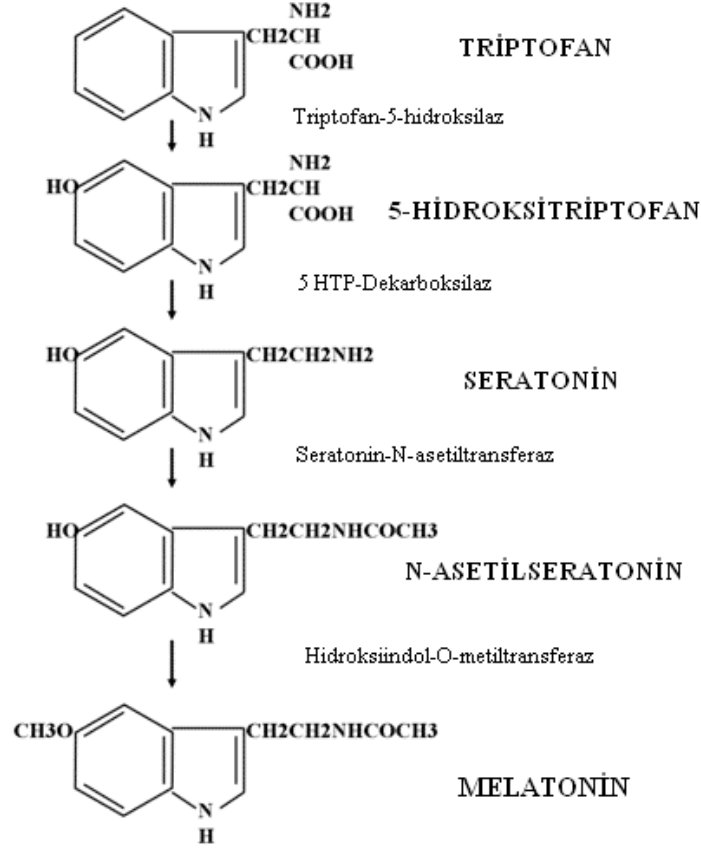
şeklinde verilebilir.

1.10. Melatonin

Melatonin veya N-asetil-5-metoksitriptamin doğada yaygın olarak bulunan bir maddedir. Yunancada siyah anlamına gelen “melas” ve iş anlamına gelen “tosos” kelimelerinin birleşmesiyle bu maddeye “melatonin” adı verilmiştir (Çam ve Erdoğan 2003). Birçok organizmada, bitkilerde, omurgalı ve omurgasız türlerde bulunmaktadır. Bazı bitkilerde melatonin çok yüksek konsantrasyonlarda bulunmaktadır. İyi bir serbest radikal karşıtı ve redoks-aktivitesinden sorumlu enzimler için iyi bir regülatördür. Hayvanlarda ve insanlarda önemli fizyolojik etkileri olan bir molekül olarak tanımlanır (Çam ve Erdoğan 2003). Omurgalılarda melatonin çoğunlukla epifiz bezinden salgılanır. Bunun yanı sıra retina, kemik iliği hücreleri, trombositler, gastrointestinal sistem, cilt ve lenfositlerde de sentezlenmektedir (Pandi-Perumal 2006).

Melatoninin pinealositlerdeki enzimatik biyosentezi ilk olarak Axelrod tarafından bulunmuştur. Kandan alınan triptofan 5-hidroksitriptofan yardımı ile seratonine çevrilir. Seratonin ise Arilakilamin N-asetiltransferaz enzimi yardımıyla asetile edilir ve

N-asetilseratonin meydana gelir. Son olarak N-asetilseratonin hidroksindol O-metiltransferaz yardımı ile melatonine dönüştürülür (Şekil 1.11) (Pandi-Perumal 2006).

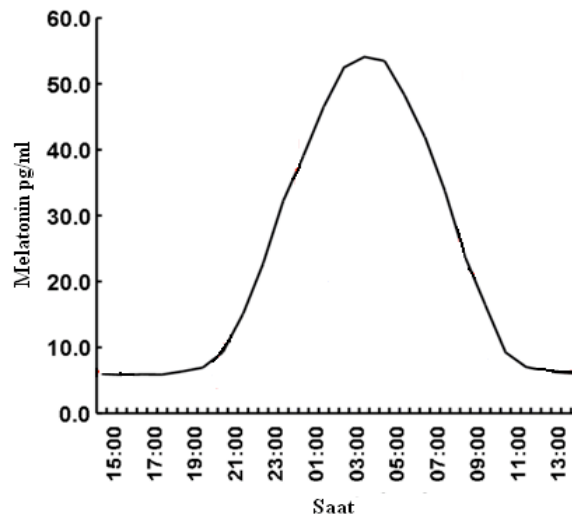


Şekil 1.11. Melatoninin sentezlenme basamakları (Arendt 2006).

Melatonin plazmada proteinlere bağlı olarak bulunur ve karaciğerde metabolize olmaktadır. Melatonin üretildikten sonra yaklaşık 20–90 dakika civarında kan dolaşımında bulunur. Bunun nedeni melatoninin lipofilik ve bir miktar da hidrofilik olmasıdır. Bu özelliği sayesinde vücutta her hücreye kolayca geçebilmektedir (Lynch 2004). Melatoninin etkili endojen antioksidan olduğu ilk kez 1993 yılında Tan ve ark tarafından bildirilmiştir. Melatoninin DNA'yı serbest radikallerin hasarından koruyucu etkisi takip eden yıllarda birçok çalışmada bildirilmiştir (Anisimov ve ark 2006). Reiter ve ark (2002), melatoninin direkt serbest oksijen radikal süpürücüsü ve indirekt olarak da antioksidan etkisiyle birçok ilacın toksisitesini azalttığını bildirmiştir. İnsanlarda eksojen melatoninin kısa bir metabolik yarı ömrü (20–60 dk) vardır (Çam ve Erdoğan 2003). Melatonin, hücre

zarlarından ve kan-beyin bariyerinden kolayca geçebilen güçlü bir antioksidandır. Melatonin bir kez okside olduğunda tekrar eski haline redükte olmamaktadır çünkü serbest radikallere etki ederek bir takım kararlı son ürünler oluşturmaktadır. Bu nedenle terminal antioksidanlar olarak bilinirler. Melatoninin antioksidan etki mekanizmasını açıklamaya yönelik çeşitli çalışmalar yapılmıştır. Melatoninin direkt serbest oksijen radikallerini süpürücü etkisi (Reiter ve ark 2003) ve çeşitli antioksidatif enzimlerin aktivitelerini arttırıcı etkisi (Rodriguez ve ark 2004, Tomas-Zapica ve Coto-Montes 2005) bulunmaktadır. Fizyolojik ve oksidatif stresin arttığı durumlarda melatonin glutatyon peroksidaz, süperoksit dismutaz ve katalaz gibi antioksidatif enzimlerin ekspresyonları ve aktivitelerinin düzenlendiği bildirilmektedir (Rodriguez ve ark 2004). Buna ek olarak melatonin hücre içi önemli bir antioksidan olan glutatyon sentezini uyarıcı etkisi (Winiarska ve ark 2006), mitokondriyal elektron transport sisteminden elektron sızıntısını azaltmasındaki etkinliği (Leon ve ark 2006) ve diğer antioksidanlarla olan sinerjistik etkisi (Lopez-Burillo ve ark 2003) antioksidan özelliğinin mekanizmasından sorumlu tutulmaktadır.

Epifiz bezinde melatonin üretimi bir sirkadian ritim izlemektedir. Sirkadian ritim temelde aydınlık-karanlık siklusunu izler (Şekil 1.12). Birçok türde melatonin sekresyonu gecenin uzunluğuyla ilişkilidir. Melatonin salgılanması gece en yüksek seviyesine ulaşmakta gündüz ise düşük seviyede kalmaktadır. Bu ritim canlının gündüz veya gece aktif olmasından bağımsızdır.



Şekil 1.12. Melatoninin sirkadian ritmi.

Melatoninin hidroksil radikallerini yakalama eğilimi antioksidatif koruma ve radikal detoksifikasyonu araştırmalarını önemli ölçüde hızlandırmıştır. Sahip olduğu antioksidatif kapasite NO gibi zararlı oluşumların oluşumlarını azaltmakta ve antioksidatif enzim salgılanmasını artırmaktadır. NO oluşumundaki azalma NO₂, CO₃ ve OH⁻ radikalleri gibi bazı serbest radikallerin üretilmesini de sınırlamaktadır. Böylece hücreleri serbest radikaller sonucu oluşan oksidatif strese karşı koruyucu bir özelliğe sahiptir (Tan ve ark 2002, Yon ve ark 2006).

Melatonin çalışmaları insan beyinde melatoninin başlıca birikim yerlerinin suprakiazmik nukleus ve pitüiter bezin pars-tüberalisi olduğunu göstermiştir. Yetişkinlerde ortalama plazma melatonin seviyesi 60–70 pg/ml'dir. Melatoninin geroprotektif özellik gösterdiği ileri sürülmektedir. Bu etkide ilerleyen yaşla birlikte melatonin düzeyinin azaldığı ve bunun sonucu olarak sirkadian siklusun bozulduğu bildirilmektedir (Anisimov ve ark 2006, Bellipanni ve ark 2005). Melatonin tedavisinin bazı sınırlamalarla birlikte erken yaşlanmayı önleyici etkinliğinin bulunduğu belirtilmiştir (Anisimov ve ark 2006).

Bazı kanser hastalarında epifiz bezinin fonksiyonunda azalma ve melatonin hormonunun sirkadian salınma paterninin bozulduğu bildirilmiştir (Bartsch ve Bartsch 2006). Melatoninin akciğer, karaciğer, yumurtalık, hipofiz ve prostat kanserinde koruyucu etki gösterdiği ve tedaviye eklenmesinin antikarsinojen etkinliği arttırdığı bildirilmektedir (Mills ve ark 2005, Anisimov ve ark 2006).

Melatoninin nöroprotektif etkisi olduğu bildirilmektedir. Bu etkinin mekanizması henüz tam olarak açıklanamamıştır. Bu mekanizmada antioksidan özelliği rol oynadığı gibi melatonin reseptörlerinin de etkili olabileceği düşünülmektedir (Reiter ve ark 2005, Cheng ve ark 2006).

2. GEREÇ VE YÖNTEM

2.1. Gereç

Deneylerde Adnan Menderes Üniversitesi hayvan laboratuvarında yetiştirilmiş olan 32 adet erkek Wistar sıçan (275-325 g) kullanılmıştır. Çalışma sürecinde sıçanlar 22±1°C çevre sıcaklığı, 12/12 saat aydınlık/karanlık siklusunun sağlandığı, bağıl nem oranı (40-50%) ve havalandırılması kontrol edilen semiklimatize bir odada barındırılmıştır. Cerrahi işlemler öncesinde sıçanlar alışmaları için bir hafta süreyle laboratuvar ortamında tutulmuşlardır. Tüm deneysel süreç Adnan Menderes Üniversitesi Deney Hayvanları Etik Komitesi'nden alınan izin çerçevesinde gerçekleştirilmiştir.

Cerrahi işlemler ve elektrofizyolojik ölçümler 80 mg/kg Ketamine-HCl (Alfamine®-im) ve 10 mg/kg Ksilazin HCl (Alfazine HCl) karışımı ile sağlanan anestezi altında gerçekleştirilmiştir. Elektrofizyolojik ölçümler sonunda sıçanlar servikal dislokasyon yolu ile sakrifiye edilmiştir. Deneylerde kullanılan kimyasalların tümü Sigma Chemical Co (St. Louis, MO, ABD)'dan alınmıştır.

Tüm cerrahi işlemler aynı kişi tarafından ve standart teknikler kullanılarak gerçekleştirilmiştir. Çalışmamızda, tüm gruplarda, sol arka ayaklar kullanılırken, işlem yapılmayan sağ arka ayaklar kontrol olarak kullanılmıştır.

Cerrahi işlemler siyatik sinir üzerinde gerçekleştirilmiştir.

2.2. Yöntem

2.2.1. Çalışma grupları

Sıçanlar randomize olarak her grupta sekiz sıçan olacak şekilde 4 gruba ayrılmıştır.

5MEL : Deney grubu I (n=8). Siyatik sinirde ezme hasarı oluşturulması ve deneklere 5 mg/kg i.p. melatonin uygulaması.

20MEL : Deney grubu II (n=8). Siyatik sinirde ezme hasarı oluşturulması ve deneklere 20 mg/kg i.p. melatonin uygulaması.

Kontrol : Kontrol grubu (n=8). Siyatik sinirde ezme hasarı oluşturulması ve deneklere i.p. etanol + %0,9 NaCl uygulaması.

Sham : Sham kontrol grubu (n=8). Siyatik sinir hasarsız, i.p. %0,9 NaCl uygulaması.

2.2.2. Cerrahi teknik ve tedavi süreci

Cerrahi işlemler aseptik şartlarda ve derin intraperitoneal anestezi (ketamin 8 mg/100g, ksilazin 1 mg/100 g) altında yapılmıştır. 5MEL, 20MEL ve kontrol gruplarındaki sıçanlarda intraperitoneal anestezi altında sol siyatik sinir orta uyluk düzeyinde yaklaşık 1 cm'lik bir kesi ile ortaya çıkartılıp portekü kullanılarak 30 saniye süreyle ezilmiştir. Daha sonra kesi 4.0 ipek suture kullanılarak kapatılmıştır. Sham grubunda ise hasar oluşturulmamıştır.

Stok solüsyonunun hazırlanabilmesi için ilk olarak melatonin saf etanol (100 mg/ml) içerisinde çözündürülmüştür. 5 ve 20 mg/kg konsantrasyonlarında hazırlanan melatonin solüsyonları % 0,9'luk NaCl içerisinde seyreltikten sonra 5MEL ve 20MEL gruplarındaki sıçanlara 21 gün süreyle her gün günde bir kez olmak üzere intraperitoneal olarak uygulanmıştır. Bu melatonin dozlarının hazırlandığı son solüsyonda etanol konsantrasyonu %5 dir. Benzer şekilde %0,9'luk NaCl içinde seyreltilen saf etanol

solüsyonu da (%5 etanol konsantrasyonu olacak şekilde) kontrol grubundaki sıçanlara 21 gün süreyle her gün günde bir kez (i.p) uygulanırken sham grubundaki sıçanlara da sadece %0,9'luk NaCl uygulanmıştır.



Şekil 2.1. Sıçan siyatik sinirinde ezme hasarı oluşturulması.

2.2.3. Değerlendirme yöntemleri

2.2.3.1. Genel değerlendirme

Değerlendirmeye alınan deneklerde çalışma sürecinde aşırı ağrı, travma ve stres gibi deneğin çalışma dışı bırakılmasını gerektiren durumların oluşup oluşmadığı sürekli gözlenmiştir. Sıçanlarda günlük kilo takibi yapılmıştır.

2.2.3.2. Fonksiyonel değerlendirme

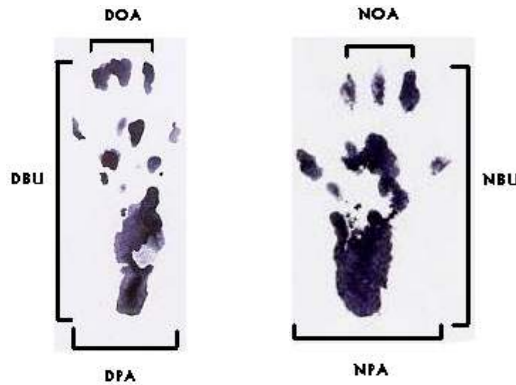
Grupların fonksiyonel değerlendirilmesinde yürütme testi kullanılmıştır. Yürütme testi ile deneklerin hasar oluşturulmadan iki gün öncesinde ve tedavi süresinde haftada bir kere olmak üzere fonksiyonel siyatik indeksleri hesaplanmıştır.

Sıçanlarda yürütme testi yapılması ve fonksiyonel siyatik indeksin hesaplanması amacıyla eni 8,2 cm, kenar yüksekliği 12 cm ve uzunluğu 42 cm olan bir yürüme kulvarı kullanılmıştır (Şekil 2.2). Yürüme kulvarının içine 8,2 x 42 cm boyutlarında beyaz kâğıt şeritler yerleştirilmiştir. Sıçanların sağ ve sol arka ayakları mürekkep emdirilmiş ıstampaya bastırıldıktan sonra hazırlanan yürüme kulvarında yürütölmek suretiyle ayak izleri kaydedilmiştir.

Baskı uzunluğu (BU) : topuktan 3. parmağı kadar olan uzaklık,
Parmak ayırıklığı (PA) : 1. ve 5. parmak arasındaki uzaklık,
Orta parmak ayırıklığı (OA) : 2. ve 4. parmak arasındaki uzaklık.



Şekil 2.2. Yürüme kulvarı.



Şekil 2.3. Siyatik fonksiyon indekslerin hesaplanması. BU, OA ve PA'nın deneysel ve kontrol ekstremiteler için ölçüm şekli.

Her sıçan için kâğıt şeritteki en belirgin ve en uygun ayak izleri kullanılarak hasarlı bacaklarda DBU, DPA, DOA değerleri, kontrol bacakta ise NBU, NPA ve NOA değerleri milimetrik cetvel aracılığı ile ölçülmüştür (Şekil 2.3). Her üç ölçüm için, normal (sağ bacak) ve deneysel (sol bacak) değerler arasındaki farkın normal değerlere bölünmesi ile bir faktör oluşturulmuştur. Bunlar:

$$\text{Baskı uzunluk faktörü (BUF)} = \text{DBU} - \text{NBU}/\text{NBU}$$

$$\text{Parmak ayırıklık faktörü (PAF)} = \text{DPA} - \text{NPA}/\text{NPA}$$

$$\text{Orta parmak ayırıklık faktörü (OAF)} = \text{DOA} - \text{NOA}/\text{NOA}$$

olarak hesaplanmıştır.

Bu faktörler Bain-Mackinnon-Hunter tarafından geliştirilen multiple lineer regresyon formülü yardımıyla fonksiyonel siyatik indeksin tayininde kullanılmıştır (Chen ve ark 2007).

$$\text{SFİ} = -38,3 (\text{BUF}) + 109,5 (\text{PAF}) + 13,3 (\text{OAF}) - 8,8 \quad (2.1)$$

Sıfır indeksi normal fonksiyonu, - 100 indeksi teorik olarak tam fonksiyon kaybını yansıtmakla beraber, teknik olarak, kullanılan formüldeki sabitler nedeniyle - 100 den büyük değerler mümkündür.

2.2.3.3. Elektrofizyolojik değerlendirme

Elektromiyografik değerlendirme

Üç haftalık tedavi boyunca her hafta tekrarlamak suretiyle denekler derin anestezi altında iken hem sağ hem sol bacaklardan beşer kez elektromiyografik ölçüm alınmıştır. Uyarı şiddeti 7 mV olarak belirlenmiştir. Uyarı elektrodu olarak HSTM01 elektrodu (Şekil 2.4a), kayıt için ise Biopac EL254S ve EL254 elektrotları kullanılmıştır (Şekil 2.4b). Bu elektrotlardan biri aktif, diğeri referans ve üçüncü elektrot ise toprak elektrodu olarak

kullanılmıştır. Ölçüm için sıçanlar anestezi altında iken ölçüm yapılacak bölge traşlanıp alkolle temizlenmiştir. Sıçanların yüzeye direkt temasının önlenmesi ve sıcaklığın sabit tutulması amacıyla altlarına bir sıcak su torbası yerleştirilmiştir. Kayıt için gastroknemius kasının orta bölgesine aktif elektrot, tendon bölgesine referans elektrot ve kuyruğa da toprak elektrodu yerleştirilmiştir. Uyarı elektrodu lumbal 3–4 omurları arasına gelecek şekilde yerleştirilmiştir (Şekil 2.5). 1 Hz frekanslı 0,1 ms süreli olarak verilen uyarı sonrasında elde edilen yanıtlar Biopac Acqknowledge yazılım programı kullanılarak analiz edilmişlerdir (Şekil 2.6).



(a)

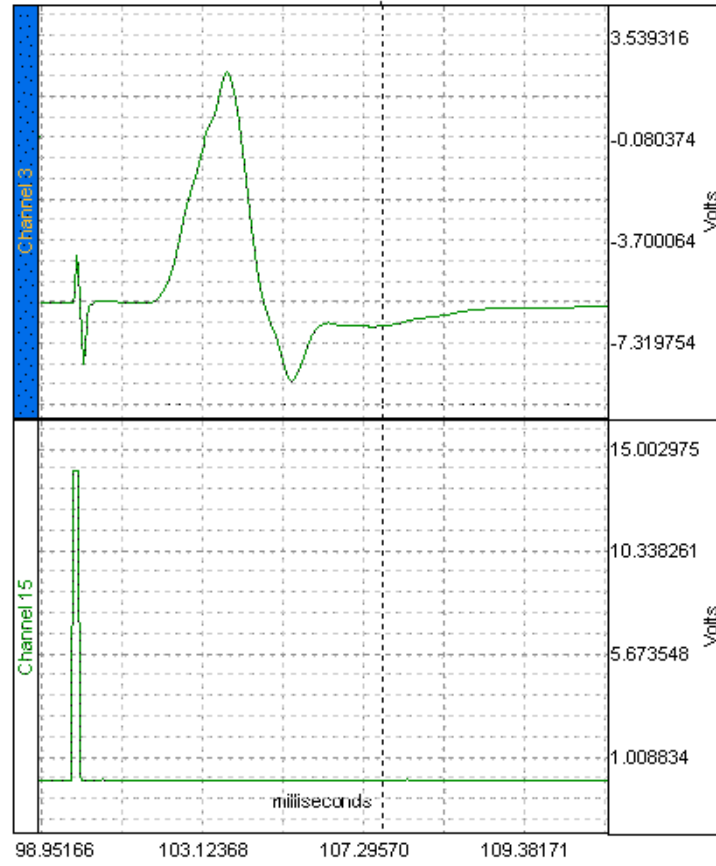


(b)

Şekil 2.4. a) HSTM01 elektrodu b) Kayıt elektrodu



Şekil 2.5. Sıçandan EMG kaydı alınması



Şekil 2.6. Alınan bir EMG trasesi örneği

***In vivo* elektromiyografik değerlendirme**

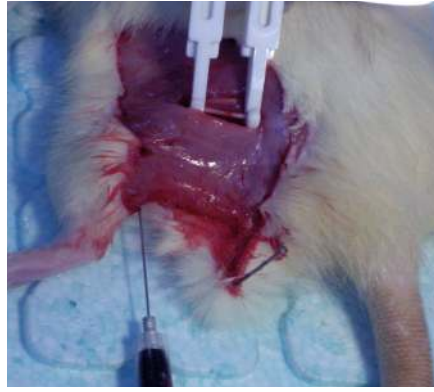
Siyatik sinir, 21 günlük tedavinin sonunda derin anestezi altında iken hem sağ hem sol siyatik sinirlerden *in vivo* elektrofizyolojik ölçümler alınması amacıyla orta uyluk düzeyinde yaklaşık bir cm'lik bir kesi ile ortaya çıkartılmıştır. İki uyarı elektrodu arası 1,1 cm olan uyarı birimi siyatik sinir üzerine yerleştirilmiş ve ilk olarak birinci uyarı elektrodundan uyarı verilmiştir (Şekil 2.7a). Gastroknemius kasına yerleştirilen iğne elektrot yardımıyla kastan kayıt alınmış ve bir amplifikatör yardımıyla bilgisayara aktarılmıştır (Şekil 2.7b). Aynı şekilde 2. uyarı elektrodu vasıtasıyla da sinire uyarı verilmiş ve kayıt alınmıştır (Şekil 2.7c). Her iki durumda da üçer kez uyarı verilmiştir. Bu kayıtlar hem hasarlı olan hem de kontrol olarak kullanılan diğer siyatik sinirden alınmıştır.



(a)



(b)



(c)

Şekil 2.7. a) İğne elektrot b) uyarı elektrodu c) *in vivo* EMG tekniği ile kayıt alınması.

İletim hızı hesapları aşağıdaki bağıntılar kullanılarak yapılmıştır.

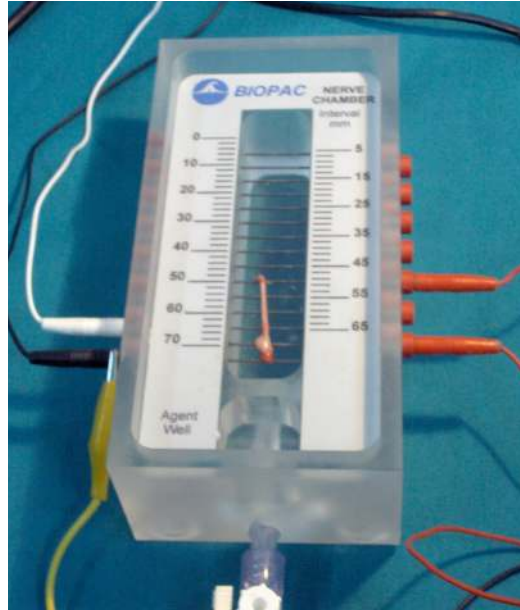
Δ_{Latans} : Proksimal latans – distal latans (s)

Δ_{Mesafe} : Proksimal mesafe - distal mesafe (m) : 1,1 cm

Sinir iletim hızı: $\Delta_{Mesafe} / \Delta_{Latans}$ (m/s) (2.2)

***In vitro* elektrofizyolojik değerlendirme**

In vitro elektrofizyolojik ölçümler almak için siyatik sinir orta uyluk düzeyinde hızlı bir şekilde çıkartıldıktan sonra %95 O₂ + %5 CO₂ ile gazlandırılan modifiye edilmiş Locke solüsyonu içerisinde dengeye gelmesi için 15 dakika bekletilmiştir. Deneyler sırasında siyatik sinirin kurummasını engellemek amacı ile modifiye edilmiş Locke çözeltisi (saline içinde mM olarak; 140 NaCl, 5,6 KCl, 2,2 CaCl₂, 1,2 MgCl₂, 10 glukoz, 10 Tris(hidroksimetil)aminometan) kullanılmıştır (Leal-Cardoso ve ark 2004). Sinir gümüş / gümüş klorür elektrotları olan 5 cm x 5 cm lik pleksiglas sinir kamarasına dikkatlice yerleştirildikten sonra sinir kamarasının elektrotları tarafından uyarılmıştır (Şekil 2.8). Tüm sinirleri uyarmak amacıyla supramaksimal 7 mV tek kare impuls uyarısı uygulanmıştır. Örneklem oranı 200.000 örnek/s olarak seçilmiştir. Alınan verilerin analiz edilmesinde Biopac Acqknowledge analiz yazılım programı kullanılmıştır.



Şekil 2.8. *In vitro* kayıt tekniği ile ölçüm alınması.

2.2.3.4. Teorik değerlendirme

Bu çalışmada veri incelemesi yapılmasında Morlet dalgacık dönüşümü kullanılmıştır. Deneysel süreç sonunda *in vivo* olarak alınan veriler Matlab yazılım programı ve Cross Wavelet yazılım programı aracılığıyla dalgacık dönüşümü uygulanarak incelenmiştir.

Sürekli dalgacık dönüşümü (CWT) bir sinyali basit fonksiyonların sonlu bir kümesine ayırabilmektedir. Dalgacık fonksiyonunun azalması sinyaldeki gizli kalmış karakteristiklerin açığa çıkmasını sağlar (Li ve ark 2007).

Dalgacık katsayıları $W(s, \tau)$, ana dalgacık fonksiyonu $\psi(t)$ ve analiz edilen sinyalin $x(t)$ konvolusyonundan üretilir.

$$W(s, \tau) = \frac{1}{\sqrt{s}} \int x(t) \psi^* \left(\frac{t - \tau}{s} \right) dt \quad (2.3)$$

Burada s skala, τ öteleme parametresini göstermektedir. $*$ ise kompleks konjugasyon anlamına gelir. s skala parametresi değiştirilmek suretiyle sinyal içindeki farklı frekans bileşenleri ortaya çıkartılabilir. $\sqrt{s}$ ise farklı skalalar için enerji normalizasyonunu sağlayan bir çarpandır.

Dalgacık dönüşümü ile $x(t)$ zaman serisinin içerdiği bilgi iki boyutlu bir uzayda incelenmiş olur. Bu çalışmada inceleme için Morlet ana dalgacığı kullanılmıştır.

$$\psi_0(t) = \pi^{-1/4} e^{iw_0 t} e^{-1/2t^2} \quad (2.4)$$

Burada ω_0 dalgacık merkezi açı frekansı olarak adlandırılır. Zaman-frekans çözümlemesinin yapılabilmesi için en uygun durum $\omega_0 \geq 6$ olduğu durumdur.

Morlet dalgacığı Gaussian yapıda bir kompleks sinüsoiddir. İkinci dereceden eksponansiyel olarak azalan bir yapıda olması zaman tabanında iyi bir zaman lokalizasyonu elde edilmesini sağlar (Li ve ark 2007).

Morlet dalgacığının seçilmesinin bir başka nedeni ise kompleks Morlet dalgacık dönüşümünün (MDD) sinirsel aktiviteler için genlik ve fazı tayin edebilmesidir. Bu nedenle MDD, farklı iki sinirsel aktivite arasındaki koharens ve senkronizasyonun incelenmesinde kullanılabilmektedir.

$X = \{x_n\}$, $n = 0, \dots, N-1$ şeklinde verilen bir EMG zaman serisi için dalgacık dönüşümü;

$$W(s, \tau) = \sum_{n=0}^{N-1} x_n \cdot \psi^* \left(\frac{(n' - \tau) \Delta t}{s} \right) \quad (2.5)$$

ile verilir.

s ve τ değiştirilerek, kısa bir zaman için skala ile genliği gösteren bir harita çizdirilebilir. Haritanın büyük değerleri (dalgacık katsayıları), zaman serisindeki büyük dalgalanmalar ve seri ile dalgacık fonksiyonu arasındaki iyi seçimin birleşmiş etkisinin bir yansımasıdır.

MDD'ne göre, bir X zaman serisinin bir zaman-skala uzayındaki dalgacık gücüne *skalogram* adı verilir. Skalogram serinin zaman-skala düzlemindeki değişimlerini tanımlar.

$$W_x = |W(s, \tau)|^2 \quad (2.6)$$

İki seri arasındaki kovaryansı tanımlamak için bir “cross wavelet” gücü tanımlanmıştır. MDD’leri W_X ve W_Y olan iki zaman serisi çifti verilmiş olsun. Bu iki seri arasındaki korelasyonu tanımlayan bir “cross wavelet” gücü yazılabilir;

$$W_{XY}(s, \tau) = W_X(s, \tau) \cdot W_Y(s, \tau) \quad (2.7)$$

$|W_{XY}|^2$ çizdirildiğinde iki serinin zaman-skala düzlemindeki çakışık durumlarını gösteren *koskalogram* elde edilir.

İki sinirsel aktivite arasındaki ilişkiyi tayin etmek için dalgacık koharens ile birinci dereceden ilişkinin nicelenmesi gerekir. Dalgacık koharensi, Fourier tabanlı bir koharens fonksiyonundan, $X(t)$ ve $Y(t)$ gibi iki serinin oto-spektrum durumuna çevirir.

$$(C^W(s, \tau))^2 = \frac{|S_{XY}^\omega(s, \tau)|^2}{S_{XX}^\omega(s, \tau) \cdot S_{YY}^\omega(s, \tau)} \quad (2.8)$$

Burada lokalize güç spektrumu;

$$S_{XY}^\omega(s, \tau) = \frac{1}{s \int_T W_X(s, \tau) \cdot W_Y^*(s, \tau) d\tau} \quad (2.9)$$

ile verilir. T koharens haritasında istenen zaman çözümlemesine uygun şekilde seçilmektedir.

(2.9) denklemi, zamanda lokalize bir durum oluştururken gürültüden kaynaklanan değişimleri de azaltmaktadır.

Dalgacık koharensinin faz farkları cross spektrum ile hesaplanabilmektedir;

$$\phi(s, \tau) = \tan^{-1} \left(\frac{R(S_{XY}^{\omega}(s, \tau))}{I(S_{XY}^{\omega}(s, \tau))} \right) \quad (2.10)$$

Burada R ve I cross spektrumun reel ve imajiner kısımlarını göstermektedir. Faz farkı, zaman ve skalanın bir fonksiyonudur.

2.2.3.5.İstatistiksel Değerlendirme

Gruplar arasında tüm parametrelerin karşılaştırılmasında, en az iki grup arasında herhangi bir farklılığın olup olmadığını test etmek için “tek yönlü varyans analizi” (one-way ANOVA) yöntemi uygulanmış olup, en az iki grup arasında anlamlı bir farklılığın tespit edildiği değerlerde Tukey testi uygulanmıştır. Değerlendirmelerde $p < 0,001$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir. Sayısal değerler aritmetik ortalama $\pm$ standart hata olarak ifade edilmiştir.

3. BULGULAR

3.1. Genel Değerlendirme Bulguları

Tedavi sırasında üç sıçan çalışma dışı kalmış ve değerlendirmeye sağlıklı olan 29 sıçan dâhil edilmiştir. Günlük kilo takibi yapılmıştır. Bunun sonucunda sıçanların sağlıklı bir süreç geçirdikleri saptanmıştır. İstatistiksel olarak tüm gruplarda 1. gün ile 21. gün arasında fark görülmemiştir ($p>0,05$).

Çizelge 3.1. Kilo Takibi

Tedavi Grupları	n	1. Gün	21. Gün
5MEL	6	274,6 $\pm$ 5,7	305,0 $\pm$ 5,7
20MEL	8	293,9 $\pm$ 3,9	293,6 $\pm$ 4,7
Kontrol	7	278,5 $\pm$ 9,2	299,9 $\pm$ 7,3
Sham	8	249,0 $\pm$ 2,7	282,3 $\pm$ 4,0

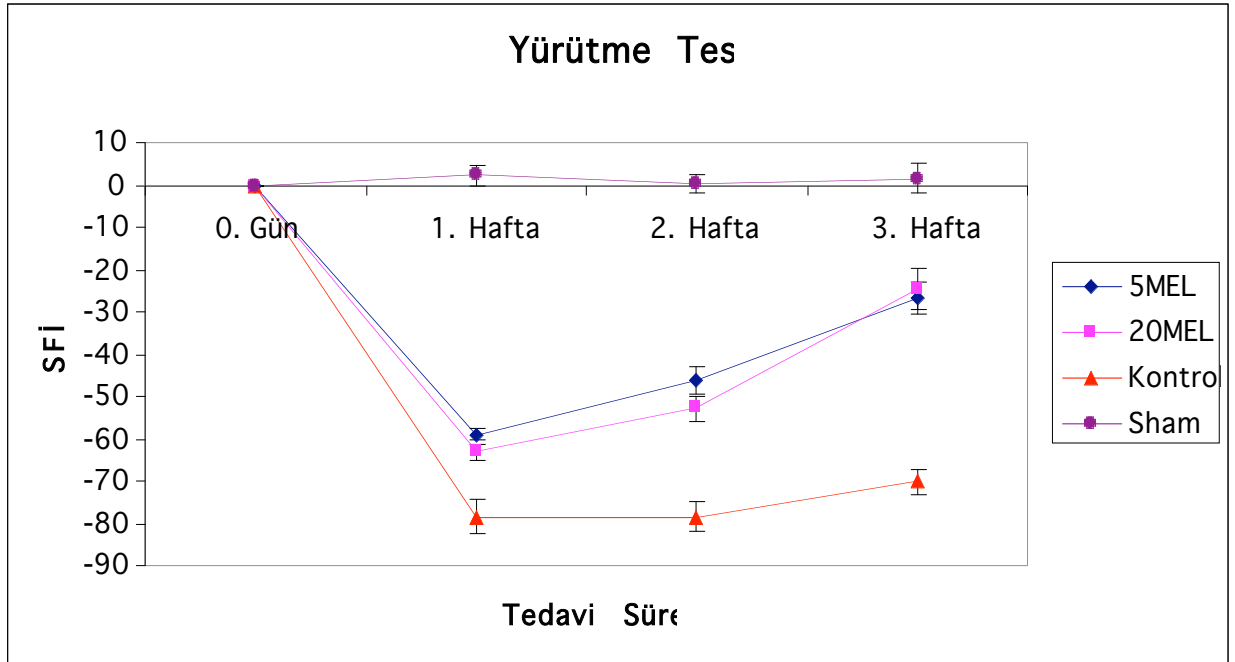
3.2. Fonksiyonel Değerlendirme Bulguları

Tüm gruplarda hasar öncesinde ve takip eden her hafta bir kere olmak üzere yürütme testi yapılmış ve fonksiyonel siyatik indeksi (SFİ) hesaplanmıştır. Fonksiyonel siyatik indeks açısından kontrol grubu ve tedavi grupları değerlendirildiğinde, kontrol grubu ile

tedavi grupları arasında istatistiksel olarak belirgin bir fark olduğu saptanmıştır ($p<0,001$). 5MEL, 20MEL ve kontrol grubundaki deneklerde hasar sonrası SFİ değeri -64 ± 8 düzeyine düşmüştür. Tedavi uygulanan 5MEL ve 20MEL gruplarında SFİ değerleri tedavi sürecinde anlamlı artış göstermiştir. Fakat kontrol grubunda anlamlı bir iyileşme gözlenmemiş ($p>0,05$) SFİ değeri düşük düzeyde kalmıştır. Sham grubunda hasar oluşturulmadığı için SFİ değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark görülmemiştir ($p>0,05$) (Çizelge 3.2).

Çizelge 3.2. SFİ Değerleri

Tedavi Grupları	Hasar Öncesi	1. Hafta	2. Hafta	3. Hafta
5MEL	0	$-58,98 \pm 1,56$	$-46,28 \pm 3,14$	$-26,67 \pm 3,82$
20MEL	0	$-63,06 \pm 1,89$	$-52,89 \pm 2,86$	$-24,73 \pm 4,76$
Kontrol	0	$-78,57 \pm 3,99$	$-78,38 \pm 3,41$	$-70,09 \pm 2,97$
Sham	0	$2,31 \pm 2,53$	$0,14 \pm 2,29$	$+ 1,55 \pm 3,58$

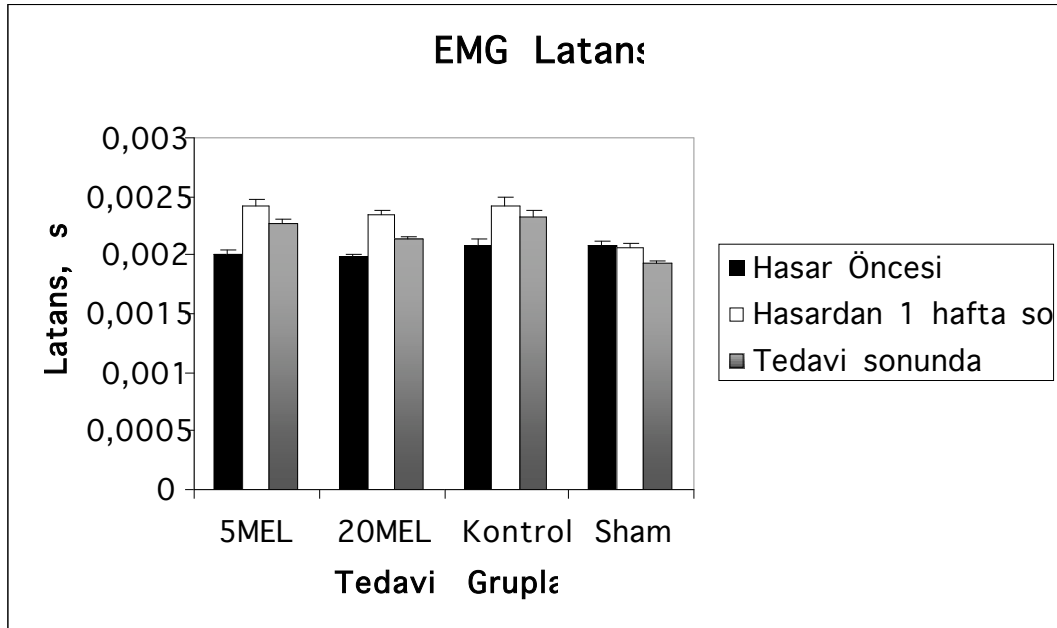


Şekil 3.1. Tedavi sürecinde grupların SFİ değerleri.

3.3. Elektrofizyolojik Değerlendirme Bulguları

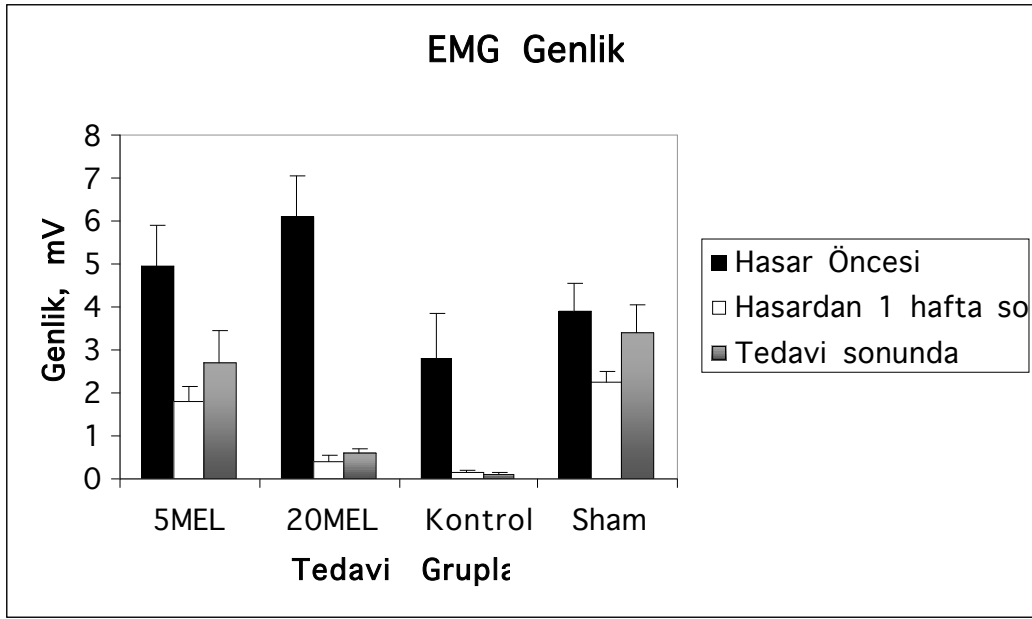
Elektromiyografik değerlendirme bulguları

Çalışma boyunca hasar öncesinde, tedavinin birinci haftasında ve tedavi bitiminde sağ ve sol bacaklardan elektromiyografik ölçüm yapılmıştır. Lumbal 3-4 omurları arasına uyarı verilerek hasarlı ve kontrol bacağından bileşik kas aksiyon potansiyellerinin latansı, genliği ve tepeden tepeye genliği ölçülmüştür. Elde edilen sonuçlara göre hasar oluşturulan tüm gruplarda latans değerlerinde anlamlı bir artış gözlenmiştir ($p<0,001$). Tedavi sonunda ise 5MEL ve 20MEL gruplarının latans değerlerinde anlamlı bir azalma gözlenmiştir ($p<0,001$) fakat kontrol grubunun latans değerleri çok değişmemiştir ve istatistiksel olarak da anlamlı değildir. Sham grubunda hasar oluşturulmadığı için sağ bacaklardan elde edilen latans değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark görülmemiştir ($p>0,05$) (Şekil 3.2).



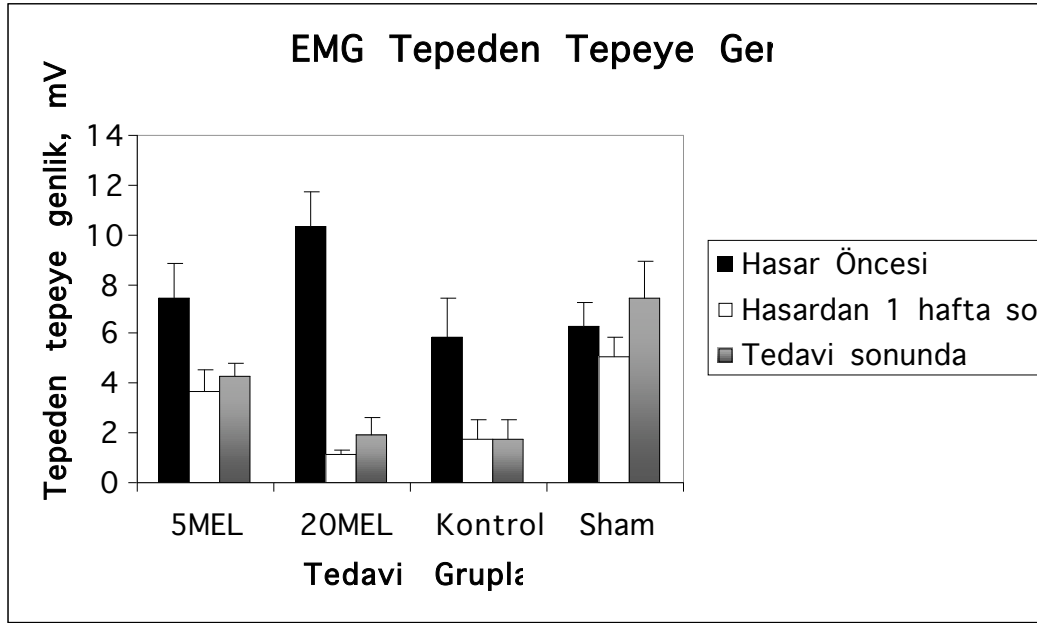
Şekil 3.2. EMG ölçümlerinden elde edilen latans değerleri.

Genlik değerlerinde hasar oluşturulan gruplarda ani bir düşüş gözlenmiştir. 5MEL grubunda tedavi sonunda alınan genlik değerleri hasar sonrası alınan değerler ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir artış gözlenmiştir ($p<0,001$). 20MEL grubunda ise genlik değerlerinde artma eğilimi gözlenmekle birlikte bu artış istatistiksel olarak anlamlı değildir ($p>0,05$). Kontrol grubunda genlik değerleri düşük seviyelerde kalmıştır. Sham grubunda hasar oluşturulmadığı için sağ bacaklardan elde edilen genlik değerleri ile arasında istatistiksel olarak anlamlı fark görülmemiştir ($p>0,05$) (Şekil 3.3).



Şekil 3.3. EMG ölçümlerinden elde edilen genlik değerleri.

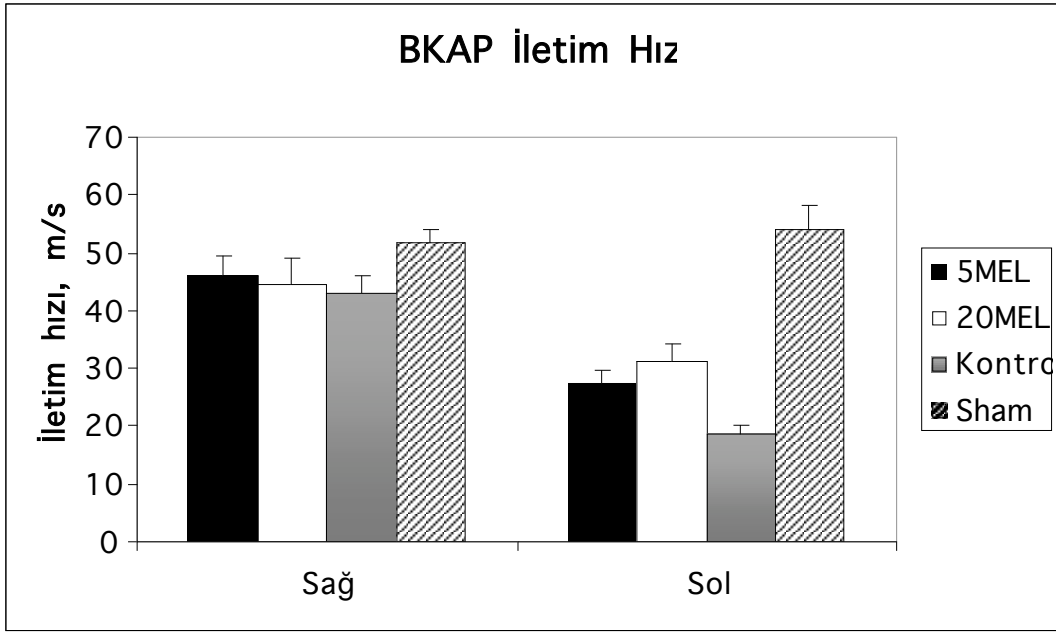
Benzer şekilde, 5MEL ve 20MEL gruplarında tedavi sonunda alınan tepeden tepeye genlik değerleri hasar sonrası alınan değerler ile karşılaştırıldığında artma eğilimi gözlenmiştir ancak bu artış istatistiksel olarak anlamlı değildir ($p>0,05$). Kontrol grubunda tepeden tepeye genlik değerleri düşük seviyelerde kalmıştır ve anlamlı bir artış gözlenmemiştir. Sham grubunda hasar oluşturulmadığı için sağ bacaklardan elde edilen tepeden tepeye genlik değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark görülmemiştir ($p>0,05$) (Şekil 3.4).



Şekil 3.4. EMG ölçümlerinden elde edilen tepeden tepeye genlik değerleri.

***In vivo* elektromiyografik değerlendirme bulguları**

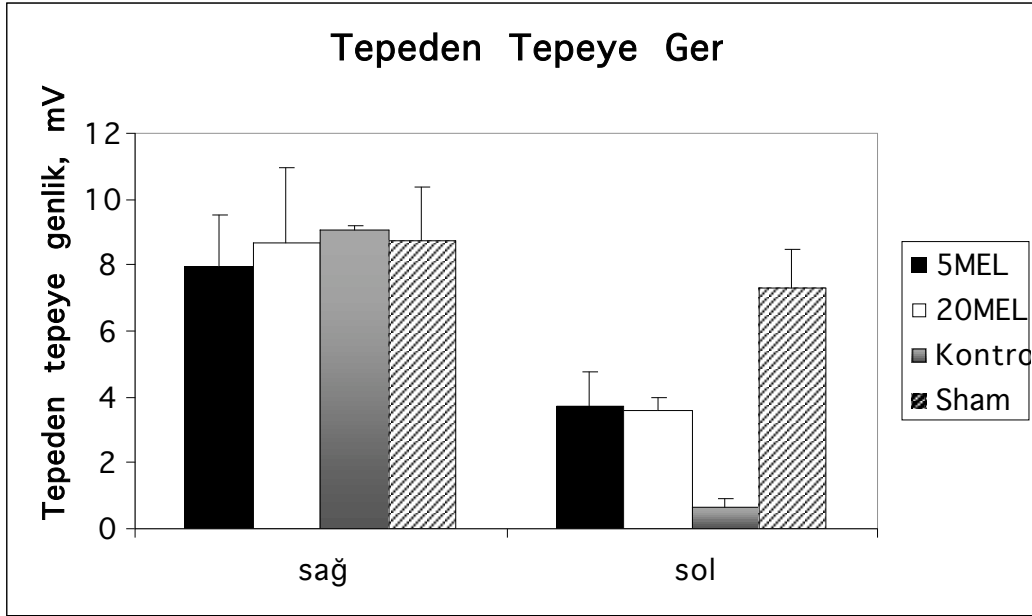
Tedavi sonunda siyatik sinire uyarılar verilerek hasarlı ve kontrol bacak gastroknemius kaslarının bileşik kas aksiyon potansiyellerinin sinir iletim hızları ölçülmüştür. Elde edilen sonuçlar Şekil 3.5’de verilmiştir. Buna göre 5MEL ve 20MEL gruplarında hasarlı olan sol bacaklardaki iletim hızları kontrol grubu ile karşılaştırıldığında artma eğilimi gözlenmiştir ancak bu artış istatistiksel olarak anlamlı değildir ($p>0,05$). Kontrol grubunda iletim hızı düşük seviyede kalmıştır. Sham grubunda ise hasar oluşturulmadığı için iletim hızları sol ve sağ siyatik sinirler arasında farklı olarak gözlenmemiştir ($p>0,05$).



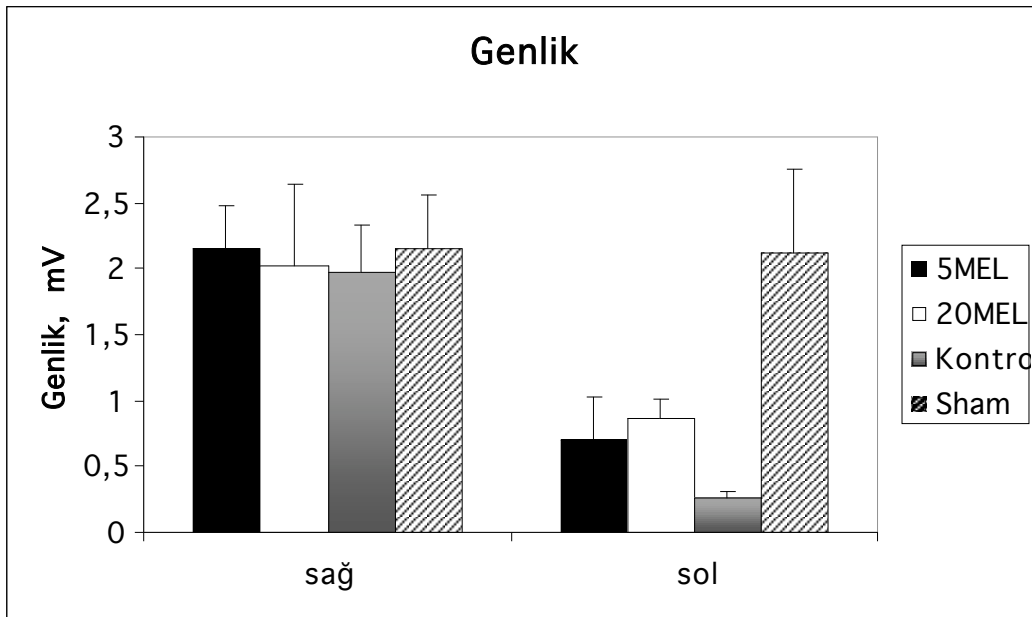
Şekil 3.5. *In vivo* EMG ölçümleri sonucunda elde edilen BKAP iletim hızları.

***In vitro* elektrofizyolojik değerlendirme bulguları**

Çıkartıldıktan sonra 15 dakika kadar modifiye Locke solüsyonunda dengeye gelmesi için bekletilen siyatik sinir sinir kamerasına yerleştirilerek ölçüm alınmıştır. Tüm deney grupları için bu işlemler tekrar edilmiştir. Alınan ölçümlerde genlik ve tepeden tepeye genlik parametreleri incelenmiştir. 5MEL ve 20MEL gruplarında genlik ve tepeden tepeye genlik değerleri kontrol grubu ile karşılaştırıldığında bir artma eğilimi olduğu gözlenmiştir ancak bu artış istatistiksel olarak anlamlı değildir ($p>0,05$). Genlik ve tepeden tepeye genlik değerlerinin kontrol grubunda ise sham grubuna göre oldukça düşük değerlerde kaldığı görülmüştür. Sham grubunda hasar oluşturulmadığı için ölçülen değerler hasarsız bacakta ölçülen genlik ve tepeden tepeye genlik değerlerine benzerlik göstermektedir.



(a)



(b)

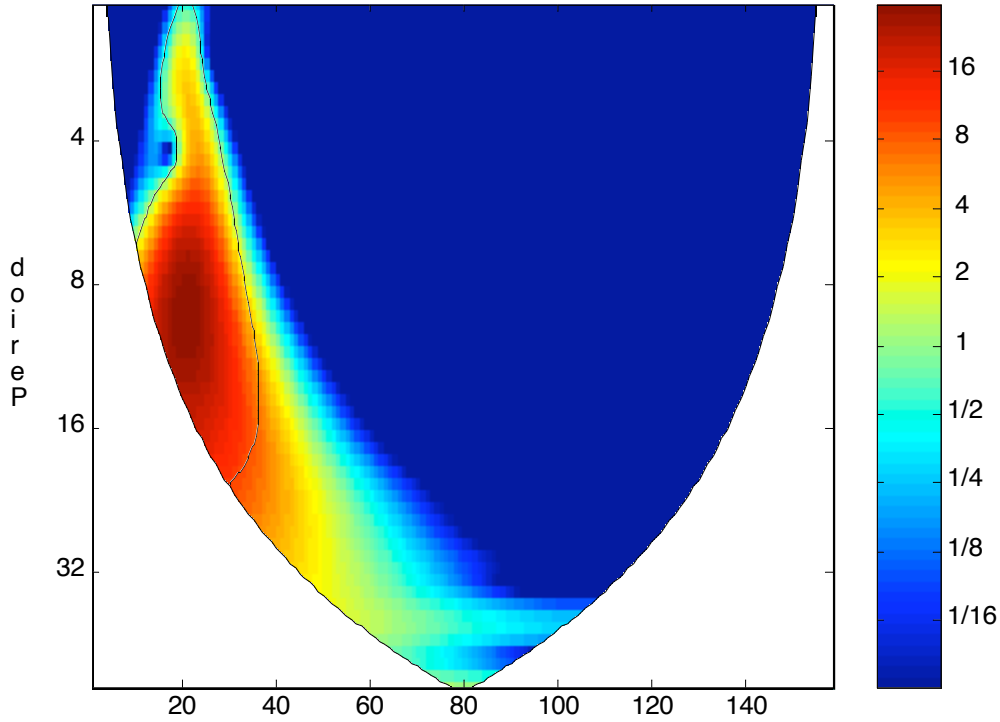
Şekil 3.6.a) *In vitro* olarak yapılan ölçümlerden alınan tepeden tepeye genlik değerleri

b) *In vitro* olarak yapılan ölçümlerden alınan genlik değerleri.

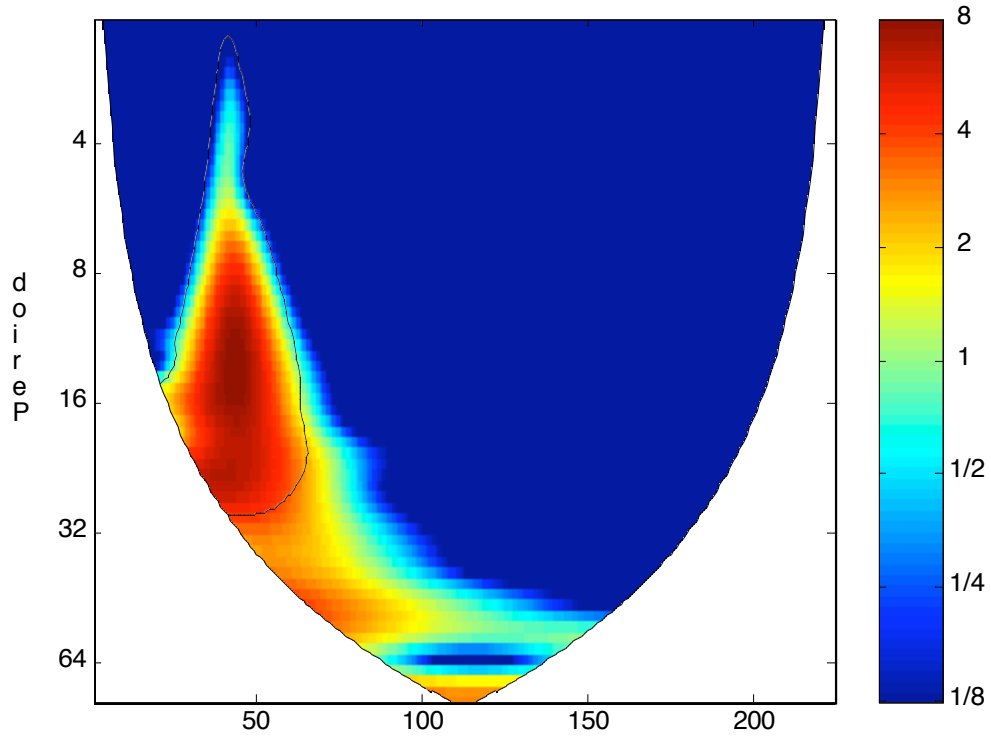
3.4. Teorik Değerlendirme Bulguları

Dalgacık dönüşümleri kararlı olmayan sinyalleri analiz etmek için kullanılabilir. Ayrıca dalgacık katsayıları EMG verilerini analiz etmek için çok uygundur. Buradaki amaç hasarlı ve sağlam iki durum arasındaki sinirsel etkileşim dinamiklerini açıklamaktır.

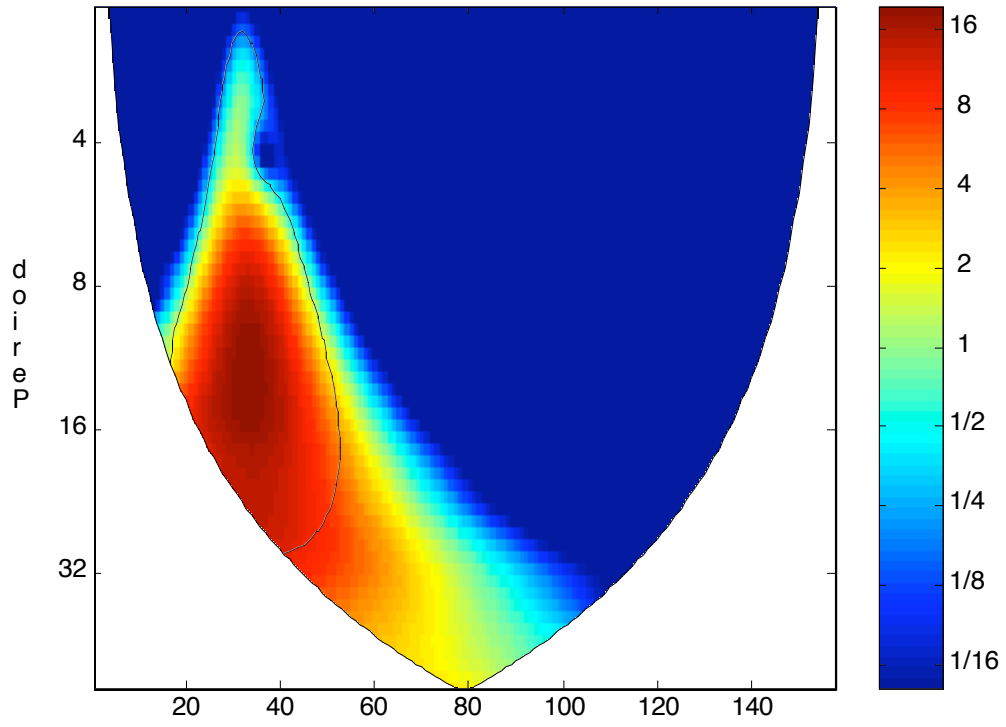
Şekil 3.7a, 3.7b, 3.7c ve 3.7d 5MEL, 20MEL, kontrol ve sham gruplarındaki birer denekten alınmış EMG verilerinin dalgacık güçleridir. Şekilleri çevreleyen siyah eğrilere “etki konisi” adı verilmektedir. Bu eğrilere göre dalgacık spektrumunun alanı kenar etkisine bağlıdır. Sinirsel titreşimlerin dalgacık güçlerinden farklı zaman ve frekanslarda oluşan bileşenler belirlenebilmektedir.



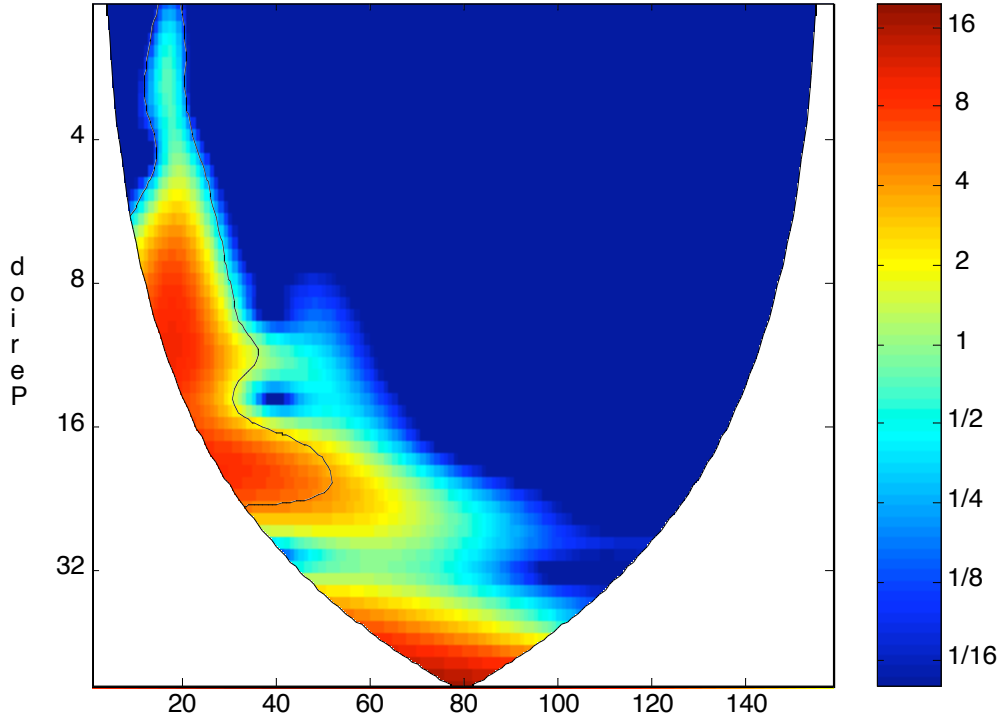
Şekil 3.7a. 5MEL grubundaki bir denekten alınmış EMG verisinin skalogram haritası.



Şekil 3.7b. 20MEL grubundaki bir denekten alınmış EMG verisinin skalogram haritası.



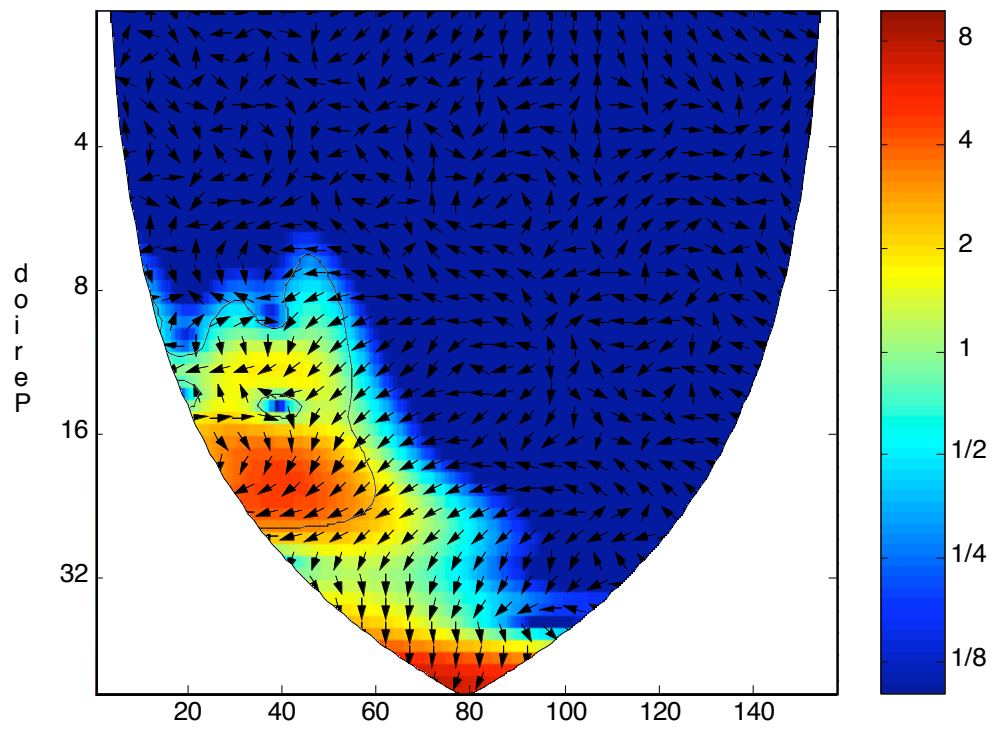
Şekil 3.7c. Kontrol grubundaki bir denekten alınmış EMG verisinin skalogram haritası.



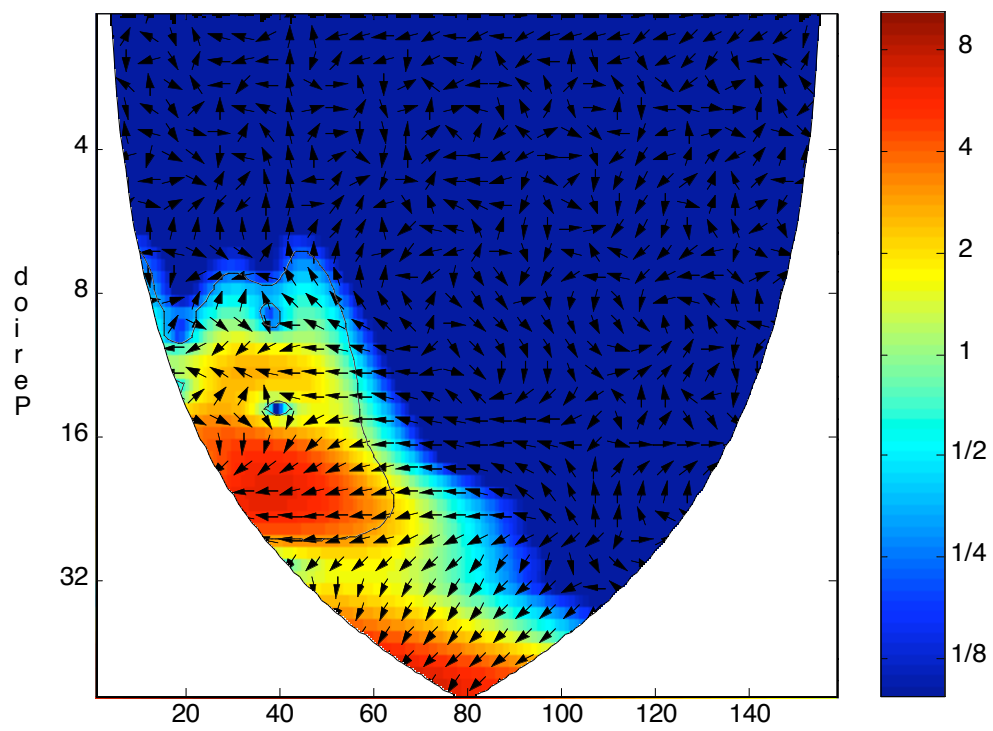
Şekil 3.7d. Sham grubundaki bir denekten alınmış EMG verisinin skalogram haritası.

Şekil 3.7 ye göre gruplara ait skalogramlar karşılaştırıldığında kontrol grubunun skalogramında yüksek frekanslı bileşenlerin daha geniş bir zaman aralığına yayıldığı görülmüştür. Bunun yanı sıra sağlam olan sham grubuna ait skalogramda yüksek frekanslı bileşenler oldukça azdır. Tedavi grupları ile kontrol grubuna ait skalogramlara bakıldığında tedavi sonucu yüksek frekans bileşenlerinde azalma olduğu ve daha kararlı bir yapıya sahip oldukları gözlenmektedir.

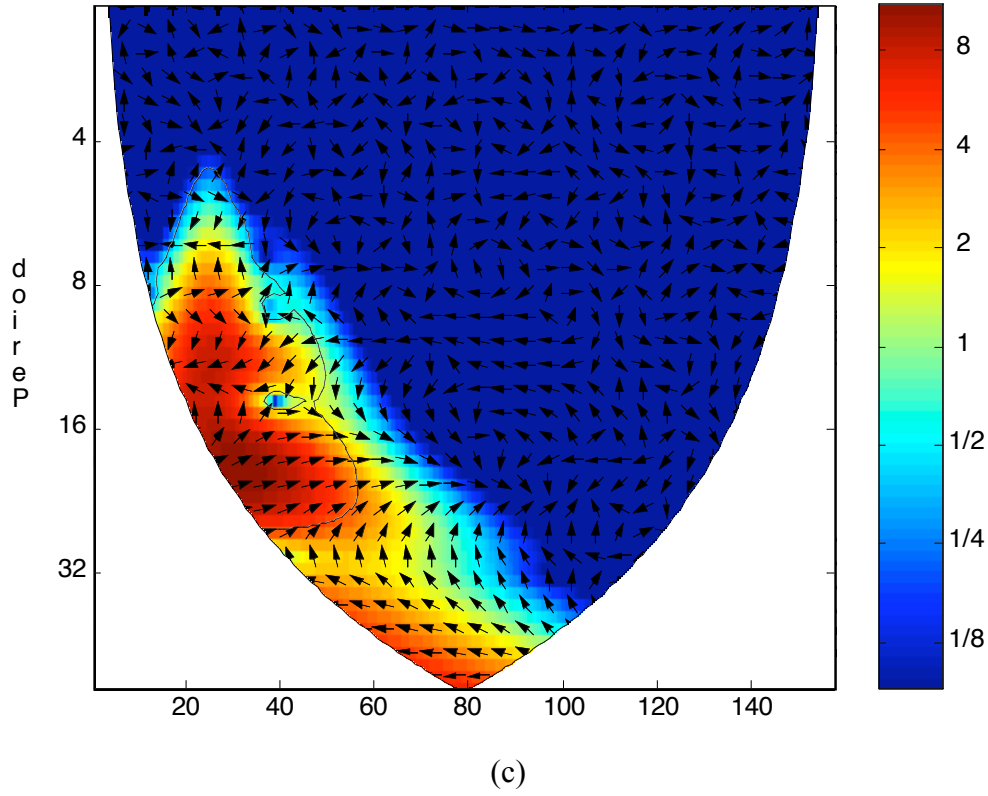
Gruplara ait verilere Morlet dalgacık dönüşümü uygulanmıştır. W_{5MEL} , W_{20MEL} , $W_{Kontrol}$ ve W_{Sham} elde edilmiştir. Karşılaştırılmak istenen grupların $|W_X, W_Y|^2$ grafikleri çizdirilmiştir (Şekil 3.8). Bu grafikler iki EMG veri kümesinde zaman-frekans alanında aynı zamanlı olayları göstermektedirler. Koyu kırmızı renkli kısımlar aynı frekans bandındaki sinirsel titreşim bölgelerini vermektedir. Burada faz farkları oklarla gösterilmektedir. Soldan sağa doğru olan oklar aynı faz durumunu, sağdan sola doğru olan oklar ise zıt faz durumunu göstermektedir.



(a)



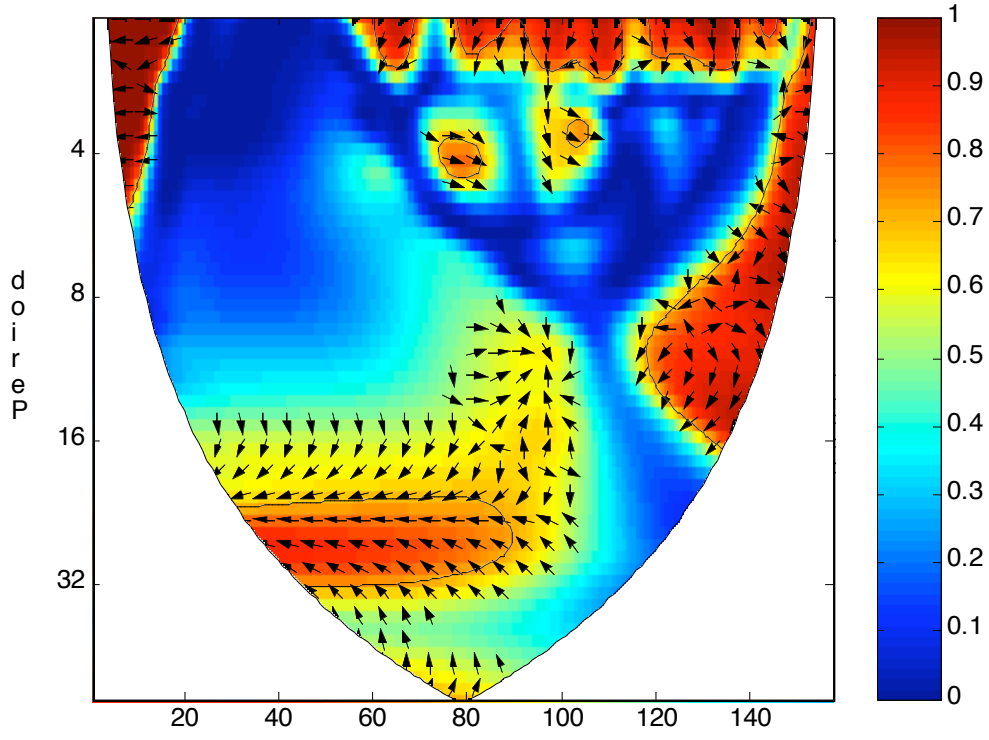
(b)



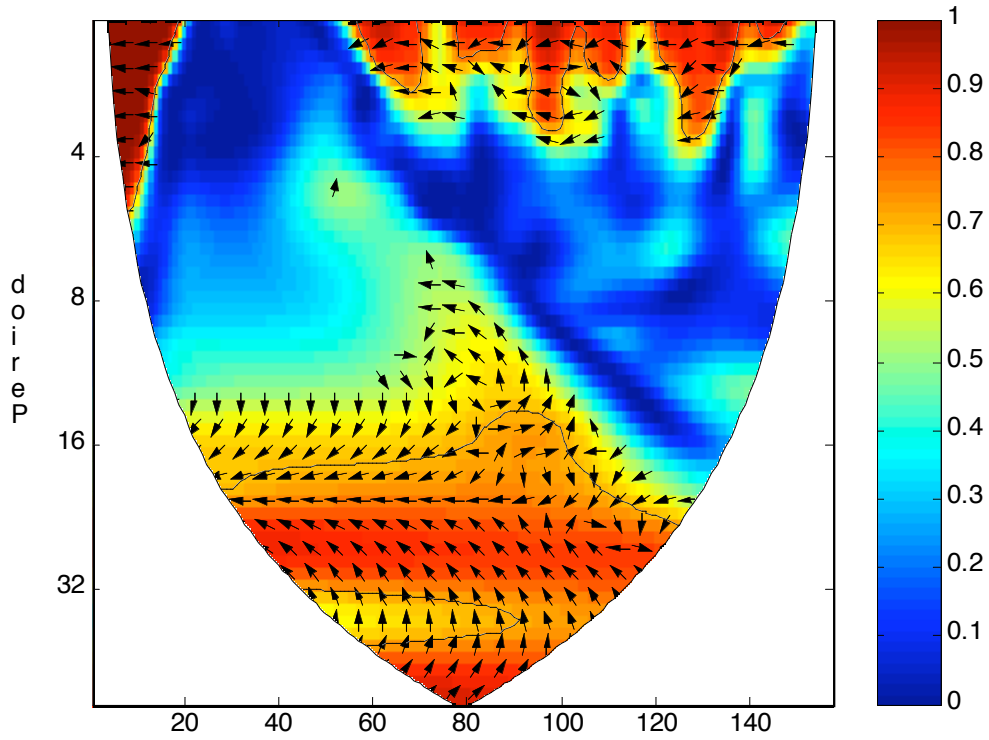
Şekil 3.8. a) 5MEL ve sham gruplarındaki birer denekten alınmış EMG verilerinin koskalogramı, b) 20MEL ve sham gruplarındaki birer denekten alınmış EMG verilerinin koskalogramı, c) Kontrol ve sham gruplarındaki birer denekten alınmış EMG verilerinin koskalogramı.

Şekil 3.8a incelendiğinde 5MEL ve sham gruplarının aralarındaki korelasyonun düşük frekanslarda yoğunlaştığı görülmektedir. Buna göre hasar sonrası oluşan yüksek frekanslı bileşenler yerini tedavi sonrasında düşük frekanslı bileşenlere bırakmıştır. Aynı durum 20MEL grubu için de gözlenmiştir. Kontrol grubu ile sham grubundaki birer denekten alınan EMG verilerinin koskalogramı incelendiğinde ise yüksek frekanslı bileşenlerin varlığını sürdürdüğü gözlenmektedir (Şekil 3.8c).

Ayrıca EMG verileri arasındaki dalgacık koharensine de bakılmıştır. Dalgacık koharensi zaman ve frekansa bağlı olarak lokalize korelasyonun bir görüntüsünü sağlar ve çoğunlukla iki sinirsel titreşim arasındaki birinci dereceden korelasyon olarak tanımlanır.



(a)



(b)

Şekil 3.9 a) 5MEL ile kontrol grubu arasındaki dalgacık koharensi, b) 20MEL ile kontrol grubu arasındaki dalgacık koharensi

Dalgacık koharensi korelasyondaki sapmaları azalttığı için zaman-frekans alanında lokalize olmuş korelasyonları daha doğru bir şekilde vermektedir. Şekil 3.9a incelendiğinde 5MEL ile kontrol arasındaki koharensin çok az olduğu ve bu durumun da sadece yüksek frekans kısımlarında lokalize olduğu görülmektedir. Aynı şekilde Şekil 3.9b’de 20MEL ile kontrol arasındaki koharensin çok az olduğu görülmektedir. Yüksek frekans bölgelerindeki koharens kısımlarında okların yöneliminin sağdan sola doğru olması da bu iki grup için fazların zıt durumda olduğunu vermektedir.

4. TARTIŞMA

Periferik sinir yaralanmalarının tedavisinde, yaralanma sırasında oluşan elektrofizyolojik, histolojik, anatomik ve patolojik olayların mekanizmalarının anlaşılması ile meydana gelen değişikliklerin tespit edilmesi tedavi yöntemlerinin gelişmesinde önemli rol oynayacaktır. Periferik sinir yaralanmalarının tedavisinde amaç sinir bütünlüğünün yeniden sağlanması ve fonksiyonların eksiksiz düzelmesidir.

Periferik sinir rejenerasyonunun değerlendirilmesinde elektrofizyolojik, morfolojik ve histolojik çalışmalar yapılmıştır. Fakat bu çalışmalar sonucunda elde edilen sonuçlar sinir iyileşmesinin fonksiyonel açıdan değerlendirilmesinde yeterli olmamıştır. 1982 yılında ilk kez Medinaceli ve ark tarafından tanımlanan “fonksiyonel siyatik indeks”, sinir iyileşmesinin fonksiyonel olarak değerlendirilmesinde kullanılan bir yöntem olmuştur.

SFİ değeri siyatik sinirlerinde hasar oluşturulmayan sham gruplarında 0 ile ± 5 civarında bildirilmektedir (Dijkstra ve ark 2000, Shin ve ark 2003, Valero-Cabre ve ark 2004, Wu ve ark 2007, Ruiter ve ark 2007). Valero-Cabre ve ark (2004) siyatik sinir hasarından sonra fonksiyonel iyileşmeyi inceledikleri çalışmalarında, hasar oluşturulmayan sıçanlarda SFİ değerini $3,6 \pm 3,1$ olarak bildirmişlerdir. Wu ve ark (2007) ise sıçanların siyatik sinirlerinde yaptıkları fonksiyonel çalışmalarda SFİ değerlerini tedaviden önce bütün gruplarda -5 civarında hesaplamışlardır. Benzer şekilde çalışmamızda da fonksiyonel iyileşmenin değerlendirilebilmesi için yürüme testi yapılmıştır. Sham grubundaki sıçanlara ait SFİ değerleri hasar oluşturulduktan sonra tedavi ve kontrol gruplarıyla karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı olarak yüksek bulunmuştur ($p < 0,001$). Burada 3 haftalık ölçümün ortalaması olarak hesaplanan SFİ değeri $1,33 \pm 2,80$ olarak belirlenmiş. Siyatik sinirde hasar oluşturulmuş çeşitli çalışmalarda hasarlı gruplarda

SFİ değeri -60 ile -100 arasında bildirilmiştir (Dijkstra ve ark 2000, Shin 2003, Varejao ve ark 2004, Wolthers ve ark 2005, Sun 2006, Ruiter ve ark 2007, Monte-Roso 2008). Varejao ve ark (2003) siyatik sinirde iyileşmenin değerlendirilmesinde 30 s süreli ezme hasarından sonra kontrol grubunda SFİ değerini $-97,5 \pm 8,2$ olarak hesaplamışlardır. Sıçanların periferik sinirinde 5 s'lik ezme hasarından sonra kontrol grubunda ölçülen SFİ değeri ise $-78,4 \pm 3,3$ olarak bildirilmiştir (Ruiter ve ark 2007). Bu çalışmada ise hasardan bir hafta sonra tedavi uygulanmayan sıçanlarda (kontrol grubunda) hesaplanan ortalama SFİ değeri ise $-78,57 \pm 3,99$ olarak belirlenmiştir ve bu konudaki çalışmalara uygunluk göstermektedir.

Siyatik sinir hasarında, siyatik sinirdeki fonksiyonel iyileşmeyi göstermek amacıyla çeşitli tedavi uygulamaları yapılmıştır. Chen ve ark (2007) periferik sinir hasarında kemik iliği stromal hücre transplantasyonunun sinir rejenerasyonunu uyarıcı potansiyeli olduğunu bildirmişler ve beşinci haftadan sonra tedavi edilen sıçanlarda SFİ değerlerinin anlamlı artış gösterdiğini bildirmişlerdir. Özay ve ark (2007) periferik sinir hasarının tedavisi amacıyla nöroprotektif olarak merkezi sinir sistemi hastalıklarında kullanılan sitikolini kullanmışlardır. Tedavi edilen deneklerde 12 hafta sonra SFİ değeri -46 ± 3 değerine yükselmiştir ve istatistiksel olarak kontrol grubundan farklılık göstermektedir. Luis ve ark (2008) siyatik sinirde 30 s ezme hasarı (aksonotmezis) oluşturmuşlar ve nöroblastomadan hazırlanan N1E-115 hücrelerinin siyatik sinirde fonksiyonel düzelmeyi arttırdığını göstermişlerdir. Herhangi bir ajan uygulamadan, tırtıklı olmayan pensle oluşturulan sıçan siyatik sinir hasarının değerlendirmesinde, hasardan sekiz hafta sonra SFİ değerinin normal sınırlara geldiği bildirilmiştir (Varejao ve ark 2004). Bu çalışmada melatoninin hasarlı siyatik sinirde fonksiyonel olarak iyileştirici etkisini değerlendirmek amacıyla melatonin uygulanmıştır. Melatonin uygulaması SFİ değerlerini üç hafta sonunda yaklaşık olarak -26 ± 4 civarına yükseltmiştir. Tedavi gruplarındaki SFİ değerleri kontrol ve sham gruplarındaki SFİ değerlerinden istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermektedir ($p < 0,001$). Böylece melatonin uygulamasının periferik sinir ezme hasarında fonksiyonel iyileşmeyi arttırdığı belirlenmiştir.

Periferik sinir rejenerasyonunun elektronöromiyografi ile değerlendirilmesi sinirin fonksiyonel durumu hakkında çok önemli bilgiler vermektedir. Sinir liflerinden geçen aksiyon potansiyelinin oluşturduğu elektrik sinyallerinin incelenmesi esasına dayanan bu

yöntem pek çok hastalığın tanısında kullanılmaktadır. Çalışmamızda hem tedavi sonunda *in vivo* EMG ölçümü hem de tedavi sürecince EMG ile sıçanlardan elektrofizyolojik ölçümler yapılmıştır. Tedavi öncesi ve süresince yapılan elektrofizyolojik ölçümlerde elde edilen değerler bileşik kas aksiyon potansiyelinin latans değeri, genliği ve tepeden tepeye genlik değerleridir. Latans değeri uyarı ile kasılma potansiyelinin başlaması arasında geçen zamandır ve miyelinizasyon için önemli bir gösterge olarak kabul edilmektedir (Baykal ve ark 2002). Chen ve ark 2007 yılında yaptıkları çalışmada hasar sonucu latans değerlerinde artış olduğunu bildirmiştir. Çalışmamızda da latans değerlerine bakıldığında, hasar sonrası anlamlı bir artış olduğu tedavi gruplarında ise zamanla normal değerlere yaklaşarak azalma olduğu gözlenmiştir. Kontrol grubunda ise latans değerleri yüksek değerlerde kalmaya devam etmiştir. Bileşik kas aksiyon potansiyelinin genliği ve tepeden tepeye genlik değeri, aktif kas liflerinin elektroda ulaşabilen depolarizasyon dalgalarının toplamının değeridir. Bu nedenle genlik değeri doğrudan aktif nöron sayısı ile ilişkilidir. Baykal ve ark 2002 yılında yaptıkları çalışma ile Wolthers ve ark 2005 yılında yaptıkları çalışmada genlik değerlerinde hasar sonrası anlamlı bir azalma olduğu ortaya konulmuştur. Elde ettiğimiz sonuçlarda literatürle uyumlu olarak genlik değerlerinin hasar sonrası anlamlı bir azalma gösterdiği gözlenmiştir. Tedavi sürecinde ise genlik değerleri 5MEL tedavi grubunda anlamlı bir artış gösterirken 20MEL grubunda anlamlı bir değişiklik gözlenmemiştir. Kontrol grubunda ise düşük seviyelerde kalmaya devam etmiştir. Tepeden tepeye genlik değeri sonuçları da genlik değerleriyle uyumlu bir değişim göstermiştir. Bu EMG ölçümleriyle deneklerdeki periferik sinir hasarının tedaviye olan yanıtı hakkında bilgi edinilmiş ve hasar sonrasında tedavi uygulanmayan sıçanların elektrofizyolojik parametrelerinin değişmediği görülmüştür. Sham grubunda sol siyatik sinirden ölçülen genlik, tepeden tepeye genlik ve latans değerleri ile deneklerin sağ bacaklarından alınan veriler arasında anlamlı fark bulunmaması da hasar ve tedavinin etkilerini elektrofizyolojik olarak değerlendirmemize katkı sağlamıştır.

Tedavi sonunda yapılan *in vivo* EMG ölçümleri sonucunda sinir iletim hızı değerleri elde edilmiştir. Sinir iletim hızı ise, uyarıyı verdiğimiz iki elektrot arasındaki uyarının geçme hızı olup sinir liflerinin durumu hakkında bize bilgi veren bir parametredir. Bu nedenle literatürde sinir liflerinin yapısı hakkında bilgi edinebilmek amacıyla yaygın olarak kullanılan bir yöntemdir. 2004 yılında Varejao ve ark sıçan siyatik siniri üzerinde yaptığı çalışmada sağlam bacaklar için iletim hızını $45,6 \pm 3,2$ m/s civarında hesaplamıştır.

Benzer şekilde 2006 yılında yapılan çalışmalarda Arnaoutoglou ve ark ile Sayyed ve ark sıçanların sağlam bacaklar için iletim hızını ortalama olarak sırasıyla $48,02 \pm 1,92$ ve $50,39 \pm 2,17$ m/s olarak bildirmişlerdir. Çalışmamızda da literatürle uyumlu olarak bütün grupların sağ bacaklarından ölçülen ortalama siyatik sinir iletim hızı $46,31 \pm 3,25$ m/s olarak belirlenmiştir. Siyatik sinir hasarının sol bacakta yapıldığı bu çalışmada, sham grubu için sol siyatik sinir iletim hızı ortalama $51,3 \pm 2,65$ m/s olarak hesaplanmıştır. Hasar oluşturulmuş olan kontrol grubunda sinir iletim hızı $18,6 \pm 1,64$ m/s değerine düşerken, 5MEL grubunda bu değer $27,3 \pm 1,47$ m/s ve 20MEL grubunda ise $31,1 \pm 3,31$ olarak yükseldiği gözlenmiştir. Buna göre 20 mg/kg melatonin uygulanan grupta sinir iletim hızı belirgin olarak artış göstermiştir.

Siyatik sinirin dış ortamda yaşatılması ve kayıt alınması giderek yaygınlaşan ve bilim dünyasının oldukça dikkatini çeken bir çalışma alanıdır. Bunun için farklı sinir kamarası yöntemleri, sukroz gap tekniği gibi birçok teknik geliştirilmiştir. Bu teknikler sayesinde sinir dış ortamda belirli bir süre yaşatılabilmekte ve gerçek vücut içi şartlar sağlanmaya çalışılarak sinirin çalışma mekanizması hakkında bilgi edinilmektedir. Leal-Cardoso ve ark (2004) moist kamarasında sağlam siyatik sinirlerde tepeden tepeye genlik değerlerini 9,9 mV civarında olduğunu bildirmişlerdir. Benzer olarak yaptığımız çalışmada sham grubu için tepeden tepeye genlik değeri 8,7 mV olarak hesaplanmıştır. Kontrol grubunda bu değer 0,65 mV düzeyine düşmüştür. 5MEL ve 20MEL gruplarından alınan değerler kontrol grubu değerleri ile karşılaştırıldığında anlamlı bir artış gözlenmiştir. Benzer şekilde genlik değerlerinde de 5MEL ve 20MEL grupları kontrol grubu ile karşılaştırıldığında tedavi sonucunda artış olduğu gözlenmiştir.

Melatoninin sıçan siyatik sinir hasarının tedavisinde *in vitro* ve *in vivo* olarak tedavi edici etkiyi arttırdığı bildirilmektedir (Stavisky ve ark 2005). Melatonin deneysel beyin hasarında nöroprotektif rol oynamaktadır (Ateş ve ark 2006). Chang ve ark (2000) melatonin uygulamasının periferik sinir hasarını takiben beyinde motor sinirlerde oluşan hasardan sorumlu tutulan sinirsel NADPH-d/NOS ekspresyonunu etkili bir şekilde azalttığını ve böylece melatonin sinir yaralanmalarını takiben oluşan oksidatif hasara karşı tedavi edici etkisi olabileceğini göstermişlerdir. Ayrıca melatoninin periferik sinir hasarını takiben sıçan motor nöronlarında oluşacak oksidatif stres etkisini sinirdeki süperoksit dismutaz aktivitesini koruyarak önlediğini bildirmişlerdir (Chang ve ark 2008). Harms ve

ark (2000) uyarıcı nörotransmitter olan glutamatin aşırı artması ve/veya oksidatif stres sonucu ortaya çıkan nörodejeneratif durumların tedavisinde kullanılabilecek endojen nöroprotektif ajan olduğunu bildirmişlerdir. Overektomize sıçanlarda siyatik sinirde iletim hızını arttırdığı bildirilmiştir (Ek ve ark 2007). Bu çalışmada ise siyatik sinir hasarında üç haftalık i.p. melatonin uygulamasının hem fonksiyonel hem de elektrofizyolojik olarak (*in vivo ve in vitro*) sinir iyileşmesini arttırdığı ve nöroprotektif bir ajan olduğu gösterilmiştir. Melatoninin nöroprotektif etki mekanizması ile ilgili olarak ileri çalışmaların yapılması planlanmıştır.

Periferik sinir hasarlarının tedavisinde melatonin değişik dozlarda ve uygulama yollarından verilmiştir. Rogerio ve ark (2002) siyatik sinir hasarından 1 saat sonra tek doz olarak 1, 5, 10, 50 ve 100 mg/kg subkutan melatonin uygulamışlardır. Siyatik sinirdeki histolojik ve biyokimyasal incelemede yüksek doz melatonin (50 ve 100 mg/kg) uygulamasının sağladığı nöroprotektif etkinin düşük doz melatonin uygulamasına göre anlamlı bir fark oluşturmadığını bildirmişlerdir. Stavisky ve ark (2005) hasarlı siyatik sinir bölgesine lokal olarak 100 μ M konsantrasyonda melatonin uygulamasını takiben ölçülen bileşik aksiyon potansiyelinin genliğini arttırdığını bildirmişlerdir. Feng ve Zhang (2005) overektomize sıçanlarda 5 mg/kg ile 20 mg/kg melatoninin benzer antioksidan etki gösterdiğini bildirmişlerdir. Ek ve ark (2007) ise overektomize sıçanlarda iki haftalık 5 mg/kg i.p. melatonin ile altı haftalık 20 mg/kg i.p. melatonin uygulamasının sinir iletim hızı üzerinde istatistiksel olarak anlamlı farklılıklar oluşturmadığını bildirmişlerdir. Bu çalışmada üç hafta boyunca uygulanan 20 mg/kg i.p. melatonin dozunun hasar oluşturulmuş siyatik sinirdeki fonksiyonel ve elektrofizyolojik parametreler üzerinde üç hafta boyunca uygulanan 5 mg/kg i.p. melatonin dozuna göre farklılık oluşturduğu ama bu farklılığın istatistiksel olarak anlamlı olmadığı gözlenmiştir. Bunun nedenlerinden biri olarak 5 ile 20 mg/kg i.p. melatonin uygulamasının benzer antioksidan etki oluşturması gösterilebilir.

Periferik sinir hasarında farklı farmakolojik ajanların nöroprotektif etkisi elektrofizyolojik (Leal-Cardoso ve ark 2004, Mert ve ark 2005, Lin ve ark 2007), fonksiyonel (Yu ve ark 2001, Valero-Cabre ve ark 2004, Chen ve ark 2007), histolojik (Sayan ve ark 2004, Bendszus ve ark 2004) ve biyokimyasal yöntemlerle (Sayan ve ark 2004, Rogerio ve ark 2005, Shokouhi ve ark 2008) çalışılmıştır. Ancak dalgacık analizi

kullanılarak herhangi bir inceleme yapılmamıştır. Bu çalışmada elde edilen elektrofizyolojik veriler dalgacık analizi yöntemi kullanılarak değerlendirilmiştir.

Dalgacık analizi sağlık bilimleri ve tıp alanında son yıllarda çeşitli sinyallerin değerlendirilmesinde kullanılmaktadır. Buna örnek olarak; epilepsi hastalığında EEG verilerinin incelenmesinde (Li ve ark 2007), kalp hastalarında atriyal ritim bozukluklarının tayin edilmesinde (Stiles ve ark 2004), EKG sinyallerinde gürültünün ortadan kaldırılması için filtrelemede (Coşkun ve ark 2007), uyarılmış potansiyellerin incelenmesinde (Quiroga ve ark 2001), diyabetli hastalarda mide ritimlerinde düzensizliklerin tayininde (Kara ve ark 2006) ve daha birçok hastalıkta elde edilen sinyallerin analizinde kullanılması verilebilir. 2007 yılında Li ve ark yaptıkları çalışmada beyin CA1 ve CA3 bölgelerinden alınan EEG verilerinin skalogramları incelendiğinde nöbet sırasında alınan EEG verilerinde normal durumdaki verilere göre daha yüksek frekans bileşeni içerdiği belirtilmiştir. Benzer şekilde alınan verilerin karşılaştırılmasının yapıldığı koskalogramlarda ise korelasyon oranının oldukça düşük olduğu, bu durumun da skalogramlardaki yüksek frekans bileşenlerinin varlığını desteklediği bildirilmiştir. Yaptığımız çalışmada *in vivo* olarak elde edilen EMG verilerine dalgacık analizi uygulanmıştır. Alınan verilerin skalogramları incelendiğinde kontrol grubunda yüksek frekans bileşenlerinin oldukça yoğun olduğu 5MEL ve 20MEL grubunda ise yüksek frekans bileşenlerinin yoğunluğunda azalma olduğu gözlenmiştir. Sham grubunda hasar oluşturulmadığı için yüksek frekans bileşeni yoğunluğu oldukça azdır. Tedavi grupları ile sham grubunun verilerinin koskalogramları incelendiğinde ise korelasyonun kontrol ve sham grubunun koskalogramına göre oldukça fazla olduğu belirlenmiştir. Bu durum ise periferik sinir ezme hasarı sonucunda melatonin tedavisinin iyileştirici etkiye sahip olduğu hakkında fikir vermektedir.

5. SONUÇ

1. Periferik sinir hasarında sinirin fonksiyonel iyileşmesini gösteren siyatik fonksiyonel indeks değerinde, üç hafta sonunda melatonin uygulanan grupta artış görülürken hasarlı deneklerden oluşan kontrol grubunda değişiklik gözlenmemiştir.
2. Sinir hasarından önce, bir hafta sonra ve tedavi sonunda uygulanan EMG ile gruplardaki elektrofizyolojik parametrelerin değişimleri izlenmiştir. Melatonin uygulamasının sol siyatik sinirde hasardan sonra artan latans değerini azaltırken, genlik ve tepeden tepeye genlik değerini artırıcı etki gösterdiği gözlenmiştir.
3. Çalışma sonunda deneklere *in vivo* EMG uygulanarak hesaplanan iletim hızları hasar oluşturulmayan sağ siyatik sinirlerde normal sınırlardadır. Sham grubunda sol siyatik sinir iletim hızı ile sağ siyatik sinirdeki değerler arasında istatistiksel olarak farklı bulunmamıştır. Buna karşılık hasarlı sol siyatik sinirde (kontrol grubunda) iletim hızı anlamlı olarak düşük hesaplanmıştır.
4. Melatonin uygulamaları üç hafta sonunda sol siyatik sinirde iletim hızını arttırmıştır.
5. Siyatik sinirler çıkartılarak gerçekleştirilen *in vitro* elektrofizyolojik incelemeler sonunda genlik ve tepeden tepeye genlik değerleri hasarlı olan sinirde düşük hesaplanırken melatonin tedavisi ile arttığı gözlemlenmiştir. Sham grubunda yapılan ölçümler ise sağ siyatik sinirden yapılan ölçümlerden farklı olmadığı belirlenmiştir.

6. Dalgacık analizi kullanılarak yapılan teorik incelemeler sonucunda tedavi uygulanan gruplarda hasarın derecesi hakkında bilgi veren yüksek frekans bileşenlerinde kontrol grubuna göre azalma olduğu belirlenmiştir. Sham grubunda ise frekans bileşenlerinin hasarın olmadığını gösteren düşük seviyede yoğunlaştığı gözlenmiştir.

Sonuç olarak deneysel hayvan modelinde sinir rejenerasyonu üzerine melatonin etkisinin fonksiyonel, elektrofizyolojik ve dalgacık analizi ile değerlendirildiği bu çalışmanın sonuçlarının kliniğe uygulanabilmesi için histolojik ve biyokimyasal incelemelerle birlikte melatoninin nöroprotektif olarak etki mekanizmasını açıklayacak çalışmalara ihtiyaç vardır.

ÖZET

Periferik sinir yaralanmaları ve sinir iyileşmesi hakkında bilgi edinebilmek için elektrofizyolojik, histolojik, biyokimyasal alanda çalışmalar yapılmaktadır. Bu çalışmada periferik sinir hasarında melatoninin elektrofizyolojik ve teorik olarak etkisinin incelenmesi amaçlanmıştır.

Çalışmada yetişkin erkek Wistar sıçanlar rastgele olarak dört gruba ayrıldı (n=32). Sol siyatik sinirlerde ezme hasarı oluşturuldu. Tedavi gruplarına 21 gün süreyle 5mg/kg ve 20 mg/kg dozlarında melatonin tedavisi i.p. yapılırken kontrol grubuna etanol ve %0,9'luk NaCl, hasar oluşturulmayan sham grubuna ise %0,9'luk NaCl uygulandı. Fonksiyonel sinir iyileşmesi deney süresince haftalık olarak ölçülen siyatik fonksiyonel indeks (SFİ) ile değerlendirildi. Hasardan önce, hasardan bir hafta sonra ve tedavi sonunda EMG ölçümü yapıldı. Tedavi sonunda *in vivo* ve *in vitro* elektrofizyolojik ölçümler alındı. Elektrofizyolojik veriler dalgacık analiziyle analiz edildi.

Melatonin tedavisinin hasarlı siyatik sinirlerde SFİ değerini arttırdığı gözlemlendi. EMG ölçümlerinde, sol siyatik sinirlerde latans değerlerinde azalma gözlenirken azalan genlik ve tepeden tepeye genlik değerlerinde artış belirlendi. *In vivo* elektrofizyolojik ölçümler melatoninin iletim hızlarını arttırdığını gösterdi. *In vitro* elektrofizyolojik ölçümlerde melatonin uygulamasının bileşik aksiyon potansiyelinin (BAP) genlik ve tepeden tepeye genlik değerlerini arttırdığı belirlendi. Dalgacık analizinde BAP'in yüksek frekans bileşenlerinin yoğunluğunun azaldığı görüldü.

Bu sonuçlar periferik sinir yaralanmalarının tedavilerinde melatonin uygulamasının ümit verici bir strateji olduğunu göstermektedir.

Anahtar kelimeler: dalgacık analizi, elektromiyografi, fonksiyonel siyatik indeks, melatonin, periferik sinir ezme yaralanması.

SUMMARY

Electrophysiological, histological, biochemical studies have been performed for getting information about peripheral nerve injuries and nerve regeneration. The aim of this study was to evaluate the electrophysiological and theoretical effect of melatonin in peripheral nerve injury.

In this study, adult male Wistar rats (n=32) were randomly allocated into four groups. Sciatic crush was constituted on left sciatic nerves. Treatment groups received intraperitoneal melatonin at doses of 5 mg/kg and 20 mg/kg for 21 days. A vehicle of ethanol was injected to control group and sham group received %0.9 NaCl. Functional nerve recovery was evaluated using sciatic functional index (SFI) every week during the experiment. EMG measurements were done before crush, one week after crush and at the end of experiments. *In vivo* and *in vitro* electrophysiological measurements were performed at the end of the treatment. The electrophysiological data were also analyzed by using wavelet analysis.

Melatonin treatments increased the SFI values in the injured sciatic nerves. In EMG measurements, reduction was determined on latencies while increments were observed on attenuated amplitude and peak to peak amplitude in left sciatic nerves. *In vivo* electrophysiological measurements showed that melatonin increased the conduction velocities. *In vitro* electrophysiological measurements demonstrated that melatonin applications caused enhancement in the amplitude and peak to peak amplitude of compound action potential (CAP). The wavelet analysis showed that melatonin treatment reduced the densities of high frequency components of CAP.

These results suggest that melatonin application is a promising strategy for the treatment of peripheral nerve crush injuries.

Key Words: electromyography, melatonin, peripheral nerve crush injury, sciatic function index, wavelet analysis.

KAYNAKLAR

Addison PS (2002) *The illustrated wavelet transform handbook*, 1st Edition, Taylor & Francis, p: 6-11, Londra.

Anisimov VN (2006) *Premature ageing prevention: limitations and perspectives of pharmacological interventions*, Curr Drug Targets. 7 (11): 1485-503.

Anisimov VN, Popovich IG, Zabezhinski MA, Anisimov SV, Vesnushkin GM, Vinogradova IA (2006) *Melatonin as antioxidant, geroprotector and anticarcinogen*, Biochem Biophys Acta, 1757: 573-589.

Arendt J (2006) *Melatonin and Mammalian Pineal Gland*, Kluwer Academic Publishers, p: 32.

Arnaoutoglou CM, Sakellariou A, Vekris M, Mitsionis GI, Korompilias A, Ioakim E, Harhantis A, Beris A (2006) *Maximum intraoperative elongation of the rat sciatic nerve with tissue expander: functional, neurophysiological, and histological assessment*, Microsurgery, 26 (4): 253-61.

Ateş O, Cayli S, Gurses I, Yucel N, Iraz M, Altinoz E, Kocak A, Yologlu S (2006) *Effect of pinealectomy and melatonin replacement on morphological and biochemical recovery after traumatic brain injury*, Int J Devl Neuroscience, 24: 357-363.

Bartsch C, Bartsch H (2006) *Pineal gland and cancer-an epigenetic approach to the control of malignancy: evaluation of the role of melatonin*, SR Pandi-Perumal, DP Cardinalli (Eds), Melatonin: biological basis of its function in health and disease, p: 71-77, Austin.

Baykal S, Boz C, Çakır E, Baytan ŞH, Karakuş M, Kuzeyli K (2002) *The effects of pentoxifylline in experimental nerve injury*, Turk J Med Sci, 32: 207-210.

Bear MF, Connors BW, Paradiso MA (2002) *Neuroscience exploring the brain*, 2nd Edition, Lippincott Williams & Wilkins, p: 74-82.

Bellipanni G, Di Marzo F, Biasi F, Di Marzo A (2005) *Effect of melatonin in perimenopausal women: our personal experience*, Ann N Y Acad Sci, 1057: 393-402.

Bendszus M, Wessig C, Solymosi L, Reiners K, Koltzenburg M (2004) *MRI of peripheral nerve degeneration and regeneration: correlation with electrophysiology and histology*, Experimental Neurology, 188: 171-177.

Berne RM, Levy MN, Koepfen BM, Stanton BA (2008) *Fizyoloji*, 5. Baskı, Güneş Tıp Kitabevleri, s: 84-85.

Brant KE, Mackinnon SE (1997) *Microsurgical Repair Of Peripheral Nerves And Nerve Grafts*, Lippincott-Raven, p: 80, Philadelphia.

Burnstock G, Milner P (1995) *Nervous System*, 38th Edition, Churchill Livingstone, p: 902-1327, Newyork.

Chang HM, Ling EA, Lue JH, Wen CY, Shieh JY (2000) *Melatonin attenuates neuronal NADPH-d/NOS expression in the hypoglossal nucleus of adult rats following peripheral nerve injury*, Brain Research, 873: 243-251.

Chang HM, Huang YL, Lan CT, Wu UI, Hu ME, Youn SC (2008) *Melatonin preserves superoxide dismutase activity in hypoglossal motoneurons of adult rats following peripheral nerve injury*, J Pineal Res, 44: 172-180.

Chen CJ, Ou YC, Liao SL, Chen WY, Chen SY, Wu CW, Wang CC, Wang WY, Huang YS, Hsu SH (2007) *Transplantation of bone marrow stromal cells for peripheral nerve repair*, Experimental Neurology, 204: 443-453.

Cheng Y, Feng Z, Zhang QZ, Zhang JT (2006) *Beneficial effects of melatonin in experimental models of Alzheimer disease*, Acta Pharm Sinica, 27 (2): 129-139.

Coşkun Ö, Çömlekçi S (2007) *Wavelet teorisinin medikal alana uygulanması üzerine bir ön çalışma*, Akademik Bilişim 2007, s: 1-4.

Çam A, Erdoğan MF (2003) *Melatonin*, Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Mecmuası, 2: 103-112.

Çelebi G (2008) *Biyomedikal Fizik*, 4. Baskı, Fakülteler Kitapevi / Barış Yayınları, s: 243-264.

Dijkstra JR, Meek MF, Robinson PH, Gramsbergen A (2000) *Methods to evaluate functional nerve recovery in adult rats: walking track analysis, video analysis and the withdrawal reflex*, Journal of Neuroscience Methods, 96: 89-96.

Ek RO, Zencirci ŞG, Dost T, Birincioğlu M, Bilgin MD (2007) *Effects of Melatonin Supplementary on the Sciatic Nerve Conduction Velocity in the Ovariectomized-Aged Rat*, Neuroendocrinology Letters, 28 (5): 666-670.

Feng Z, Zhang JT (2005) *Long-term melatonin or 17 β -estradiol supplementation alleviates oxidative stres in ovariectomized adult rats*, Free Radical Biology & Medicine, 39: 195-204.

Fitzgerald MJT, Folan-Curran J (2002) *Clinical Neuroanatomy and Related Neuroscience*, 4th Edition, W.B.Saunders Company, p: 65-71, Edinburg.

Ganong WF (2002) *Tıbbi Fizyoloji*, 20. Baskı, Nobel Tıp Kitabevi, s: 49-60, İstanbul.

Guyton AC, Hall JE (2007) *Tıbbi Fizyoloji*, 11. Baskı, Nobel Tıp Kitabevi, s: 61-66, İstanbul.

Harms C, Lautenschlager M, Bergk A, Freyer D, Weih M, Dirnagl U, Weber JR, Hörtnagl H (2000) *Melatonin is protective in necrotic but not in caspase-dependent, free radical-independent apoptotic neuronal cell death in primary neuronal cultures*, FASEB J, 14: 1814-1824.

Haşiloğlu A (2001) *Dalgacık dönüşümü ve yapay sinir ağları ile döndürmeye duyarsız doku analizi ve sınıflandırma*, Turk J Engin Environ Sci, 25: 405-413.

Hunt CG (2002) *Peripheral nevre biomechanics: Application to neuromobilization approaches*, Phys Ther, 7: 111-121.

Kara S, Dirgenali F, Okkesim Ş (2005) *Diyabetli hastalarda düzensiz mide ritimlerinin dalgacık dönüşümü kullanılarak teşhisi*, Biyomedikal Mühendisliği Ulusal Toplantısı, BİYOMUT 2005, İstanbul – TÜRKİYE.

Kline DG, Hudson AR (1995) *Basic Considerations “Nerve Injuries”*, W.B.Saunders Company, p: 1,27, Philadelphia.

Koch VM (2007) *A Factor Graph Approach to Model-Based Signal Seperation*, 1st Edition, Hartung-Gorre Verlag, p: 11-16, Konstanz.

Korosec D, Sostaric A, Zazula D (1995) *A survey of methods for the electromyograms decomposition*, Proceedings of 19th ÖAGM and 1st SDRV Workshop, May 1995, p: 294-303.

Landers M, Altenburger P (2003) *Peripheral Nerve Injury*, Advances in Physiotherapy, 5: 67-82.

Lawrence R, Robinson LR (2000) *Traumatic injury to peripheral nerves*, Muscle Nerve, 23: 863-873.

Leal-Cardoso JH, Matos-Brito BG, Lopes-Junior JEG, Viana-Cardoso KV, Sampaio-Freitas AB, Brasil RO, Coelho-de-Souza AN, Albuquerque AAC (2004) *Effects of estragole on the compound action potential of the rat sciatic nerve*, Brazilian Journal of Medical and Biological Research, 34: 1193-1198.

Leon J, Escames G, Rodriguez MI, Lopez LC, Tapias V, Entrena A, Camacho E, Carrion MD, Gallo MA, Espinosa A, Tan DX, Reiter RJ, Acuna-Castroviejo D (2006) *Inhibition of neural nitric oxide synthase activity by N-acetyl-5-methoxykynuramine, a brain metabolite of melatonin*, J Neurochem, 98: 2023-2033.

Li X, Yao X, Fox J, Jefferys JG (2007) *Interaction dynamics of neuronal oscillations analysed using wavelet transforms*, Journal of Neuroscience Methods 160: 178-185.

Lin H, Wang H, Chen D, Gu Y (2007) *A dose-effect relationship of ginkgo biloba extract to nerve regeneration in a rat model*, Microsurgery 27: 673-677.

Loper-Burillo S, Tan DX, Mayo JC, Sainz RM, Reiter RJ (2003) *Melatonin, xanthurenic acid resveratrol, EGCG, vitamin C and alpha-lipoic acid differentially reduce oxidative DNA damage induced by Fenton reagents; a study of their individual and synergistic actions*, J Pineal Res, 34: 269-277.

Luis AL, Rodrigues JM, Geuna S, Amado S, Simoes MJ, Fregan F, Ferreira AJ, Veloso AP, Armada-da Silva PAS, Varejao ASP, Mauricio AC (2008) *Neural cell transplantation effects on sciatic nerve regeneration after a standardized crush injury in the rat*, Microsurgery (basım aşamasında)

Lynch EM (2004) *Melatonin and Cancer Treatment*, Erişim: http://www.lef.org/magazine/mag2004/jan2004_report_melatonin_01.htm (21.05.2008)

Medinaceli L, Freed WJ, Wyatt RJ (1982) *An index of the functional condition of rat sciatic nerve based on measurements made from walking analysis*, Exp. Neurol. 77 (3): 634-43.

Mert T, Gunay I, Polat S (2005) *Alterations in conduction characteristics of crushed peripheral nerves*, Restorative Neurology and Neuroscience 23: 347-354.

Mills E, Wu P, Seely D, Guyatt G (2005) *Melatonin in the treatment of cancer: a systematic review of randomized controlled trials and metaanalysis*, J Pineal Res, 39: 360-366.

Mills SE (2007) *Histology For Pathologists*, 3rd Edition, Lippincott Williams & Wilkins, p: 244-246.

Monte-Roso VV, Barbieri CH, Mazzer N, Yamasita AC, Barbieri G (2008) *Is the sciatic function index always reliable and reproducible?*, Journal of Neuroscience Methods, 170: 255-261.

Mumenthaler M, Stöhr M, Müller-Vahl H (2005) *Periferik Sinir Lezyonları ve Radiküler Sendromlar*, Nobel Tıp Kitabevleri, s: 14-16, 92.

Myers RR (1998) *Morphology of the Peripheral Nervous System And Its Relationship To Neuropatic Pain*, Lipincott Raven, p: 483, Philadelphia.

Ozay R, Bekar A, Kocaeli H, Karlı N, Filiz G, Ulus İH (2007) *Citicoline improves functional recovery, promotes nerve regeneration, and reduces postoperative scarring after peripheral nerve surgery in rats*, Surgical Neurology, 68: 615-622.

Pandi-Perumal SR (2006) *Melatonin nature's most versatile biological signal?*, FEBS Journal 273: 2813-2838.

Pehlivan F (1997) *Biyofizik*, 2. Baskı, Hacettepe Taş Kitapçılık, s: 69-76, Ankara.

Quiroga RQ, Sakowitz OW, Basar E, Schurmann M (2001) *Wavelet Transform in the analysis of the frequency composition of evoked potentials*, Brain Research Protocols, 8: 16-24.

Reiter RJ, Tan DX, Sainz RM, Mayo JC, Lopez-Burillo S (2002) *Melatonin: reducing the toxicity and increasing the efficacy of drugs*, J Pharm Pharmacol, 54 (10): 1299-321.

Reiter RJ, Tan DX, Manchester LC, Lopez-Burillo S, Sainz RM, Mayo JC (2003) *Melatonin: detoxification of oxygen and nitrogen-based toxic reactants*, Adv Exp Med Biol, 527:539-48.

Reiter RJ, Tan DX, Kılıc Ü, Kılıc E (2005) *When melatonin gets on your nerves: Its beneficial actions in experimental models of stroke*, Exp Biol Med, 230 (2): 104-17.

Reiter RJ, Tan DX, Terron MP, Flores LJ, Czarnocki Z (2007) *Melatonin and its metabolites: new findings regarding their production and their radical scavenging actions*, Acta Biochimica Polonica, 54: 1-9.

Rodriguez C, Mayo JC, Sainz RM, Antolin I, Herrera f, Martin V, Reiter RJ (2004) *Regulation of antioxidant enzymes: a significant role for melatonin*, J Pineal Res. 36: 1-9.

Rogerio F, Queiroz LS, Teixeira SA, Oliviera ALR, Nucci G, Langone F (2002) *Neurprotective action of melatonin on neonatal rat motoneurons after sciatic nerve transection*, Brain Research, 926: 33-41.

Rogerio F, Teixeira SA, Rezende ACS, Sa RC, Queiroz S, Nucci GD, Muscara MN, Langone F (2005) *Superoxide dismutase isoforms 1 and 2 in lumbar spinal cord of neonatal rats after sciatic nerve transection and melatonin treatment*, Developmental Brain Research, 154: 217-225.

Ruiter GC, Spinner RJ, Alaid AO, Koch AJ, Wang H, Malessy MJA, Currier BL, Yaszemski MJ, Kaufman KR, Windebank AJ (2007) *Two-dimensional digital video ankle motion analysis for assesment of function in the rat sciatic nerve model*, Journal of the Peripheral Nervous System, 12: 216-222.

Sayan H, Ozacmak VH, Ozen OA, Coskun O, Arslan SO, Sezen SC, Aktas RG (2004) *Benificial effects of melatonin on reperfusion injury in rat sciatic nerve*, J Pineal Res, 37: 143-148.

Sayyed SG, Kumar A, Sharma SS (2006) *Effects of U83836E on nerve functions, hyperalgesia and oxidative stres in experimental diabetic neuropathy*, Life Sciences 79: 777-783.

Shin DH, Lee E, Hyun JK, Lee SJ, Chang YP, Kim JW, Choi YS, Kwon BS (2003) *Growth-associated protein-43 is elevated in the injured rat sciatic nerve after low power laser irradiation*, Neuroscience Letters 344: 71-74.

Shokouhi G, Tubbs RS, Shoja MM, Hadidchi S, Ghorbanihaghjo A, Roshangar L, Farahani RM, Mesgari M, Oakes WJ (2008) *Neuroprotective effects of high-dose vs low-dose melatonin after blunt sciatic nerve injury*, Childs Nerv Syst, 24: 111-117.

Stanfield CL, Germann WJ (2008) *Principles of Human Physiology*, 3rd Edition, Benjamin Cummings, p: 191.

Stavisky RC, Britt JM, Zuzek A, Truong E, Bittner GD (2005) *Melatonin enhances the in vitro and in vivo repair of severed rat sciatic axons*, Neuroscience Letters, 276: 98-101.

Stiles MK, Clifton D, Grubb R, Watson JN, Addison PS (2004) *Wavelet-based analysis of heart-rate-dependent ECG features*, A.N.E. 9 (4): 316-322.

Sun H, Liu J, Ding F, Wang X, Liu M, Gu X (2006) *Investigation of differentially expressed proteins in rat gastrocnemius muscle during denervation- reinnervation*, J Mucle Res Cell Motil, 27: 241-250.

Tan DX, Chen LD, Poeggeler B, Manchester LC, Reiter RJ (1993) *Melatonin: a potent endogenous hydroxyl radical scavenger*, Endocrine J, 1: 57-60.

Tan DX, Reiter RJ, Manchester LC, Yan MT, El-Sawi M, Sainz RM (2002) *Chemical and physical properties and potential mechanisms: melatonin as a broad spectrum antioxidant and free radical scavenger*, Curr Top Med Chem, 2: 181-197.

Tomas-Zapico C, Coto-Montes A (2005) *A proposed mechanism to explain the stimulatory effect of melatonin on antioxidative enzymes*, J Pineal Res, 39: 99-104.

Torrence C, Compo GP (1998) *A practical guide to wavelet analysis*, Bulletin of the American Meteorological Society, 79: 61-78.

Valero-Cabre A, Tsironis K, Skouras E, Navarro X, Neiss WF (2004) *Peripheral and spinal motor reorganization after nerve injury and repair*, Journal of Neurotrauma, 21 (1): 95-108.

Varejão ASP, Cabrita AM, Geuna S, Melo-Pinto P, Filipe VM, Gramsbergen A, Meek MF. (2003) *Toe out angle: a functional index for the evaluation of sciatic nerve recovery in the rat model*, Exp Neurol 183 (2): 695-9.

Varejao ASP, Cabrita AM, Meek MF, Bulas-Cruz J, Melo-Pinto Pedro, Raimondo S, Geuna S, Giacobini-Robecchi MG (2004) *Functional and morphological assessment of a standardized rat sciatic nerve crush injury with a non-serrated clamp*, Journal of Neurotrauma, 21 (11): 1652-1670.

Winiarska K, Fraczyk T, Malinska D, Drozak J, Bryla J (2006) *Melatonin mitigates diabetes-induced oxidative stress in rabbits*, J Pineal Res, 40: 168-176.

Wolthers M, Moldovan M, Binderup T, Schmalbruch H, Krakup C (2005) *Comparative electrophysiological, functional and histological studies of nerve lesion rats*, Microsurgery, 25 (6): 508-19.

Wu YH, Lun JJ, Chen WS, Chong FC (2007) *The electrophysiological and functional effect of shock wave on peripheral nerves*, Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc, p: 2369-72.

Yon JH, Carter LB, Reiter RJ, Jevtovic-Todorovic V (2006) *Melatonin reduces the severity of anesthesia-induced apoptotic neurodegeneration in the developing rat brain*, Neurobiol Dis, 21: 522-530.

Yu P, Matloub S, Sanger JR, Narini P (2001) *Gait analysis in rats with peripheral nerve injury*, Muscle Nerve, 24: 231-239.

ÖZGEÇMİŞ

İzmir’de 1980 yılında doğdu. İlkokul, ortaokul ve liseyi İzmir’de tamamladı. Ege Üniversitesi Fen Fakültesi Fizik bölümünden 2002 yılında mezun oldu. Dokuz Eylül Üniversitesi Eğitim Bilimleri Enstitüsü’nde 2004 yılında Fizik Öğretmenliği Tezsiz Yüksek Lisans programını tamamladı. 2005 yılında Adnan Menderes Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Biyofizik Anabilim Dalı’nda yüksek lisans eğitime başladı. 2003 yılından beri Adnan Menderes Üniversitesi Fen Edebiyat Fakültesi Fizik Bölümünde araştırma görevlisi kadrosunda görev yapmaktadır.

TEŞEKKÜR

Yüksek Lisans tezimin gerçekleştirilmesinde her zaman büyük desteğini gördüğüm ve çalışmamın her aşamasında beni yönlendiren, bilgisini benimle paylaşan danışman hocam Sayın Doç. Dr. M. Dinçer BİLGİN'e, tez çalışmam sırasında benden değerli görüşlerini ve bilgisini esirgemeyen Fizik Bölüm Başkanımız Sayın Prof. Dr. Halil YARANERİ'ye ve Biyofizik Anabilim Dalı'nın değerli hocası Sayın Yrd. Doç. Dr. Hayrullah KÖSE'ye yardımları için sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Laboratuar çalışmalarında, deneysel araştırmalarım sırasında bana fedakârca destek olan sevgili arkadaşlarım ve meslektaşlarım Serçin ÖZLEM'e, Arş. Gör. Harun BAŞOĞLU'na, Arş. Gör. Dr. Serpil ÇEÇEN'e, Arş. Gör. Dr. Hakan ÖZKAYRAN'a, Sevinç TOMBUL'a ve ayrıca tez çalışmamda emeği geçen tüm çalışma arkadaşlarıma içtenlikle teşekkür ederim.

Tez çalışmamın yürütülebilmesi için gerekli finansal desteği sağlayan Adnan Menderes Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Başkanlığı'na ve Biyofizik Anabilim Dalı'na teşekkürlerimi sunarım.

Tez çalışmam sırasında bana her zaman manevi yönden destek olan sevgili arkadaşlarım Arş. Gör. Burcu İŞMAN'a ve Arş. Gör. Dr. Esin POYRAZOĞLU'na sonsuz teşekkür ederim.

Aldığım eğitim ve öğretim boyunca her zaman desteklerini hissettiğim canım annem Nurşat ÇALIŞKAN ve babam Yaşar ÇALIŞKAN'a içtenlikle teşekkür ederim.

Tez çalışmamın her aşamasında desteğini benden esirgemeyen, varlığından güç aldığım sevgili eşim Hakkı ZENCİRCİ'ye sonsuz teşekkür ederim.

Ş. Gökçe ZENCİRCİ