



**T.C.
ÇUKUROVA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ORTOPEDİ ve TRAVMATOLOJİ
ANABİLİM DALI**

**RAT SİYATİK SİNİR KESİ TAMİR MODELİNDE ORAL
OMEGA 3 YAĞ ASİTLERİNDEN ZENGİN BALIK YAĞI
KULLANIMININ ELEKTROFİZYOLOJİK VE
HİSTOMORFOLOJİK ETKİLERİ**

**Dr. Vugar ABİLHASANOV
UZMANLIK TEZİ**

**TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. Ömer SUNKAR BİÇER**

ADANA-2025



**T.C.
ÇUKUROVA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ORTOPEDİ ve TRAVMATOLOJİ
ANABİLİM DALI**

**RAT SİYATİK SİNİR KESİ TAMİR MODELİNDE ORAL
OMEGA 3 YAĞ ASİTLERİNDEN ZENGİN BALIK YAĞI
KULLANIMININ ELEKTROFİZYOLOJİK VE
HİSTOMORFOLOJİK ETKİLERİ**

**Dr. Vugar ABİLHASANOV
UZMANLIK TEZİ**

**TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. Ömer SUNKAR BİÇER**

ADANA-2025

TEŞEKKÜR

Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Ortopedi ve Travmatoloji Anabilim Dalı'nda uzmanlık eğitimim süresince bilgi, beceri, tecrübe, sabır ve hoşgörülerini esirgemeyen, yetişmemde büyük katkılarını gördüğüm başta danışman hocam sayın Prof. Dr. Ömer SUNKAR BİÇER olmak üzere değerli hocalarım; Prof. Dr. Hilmi Serdar ÖZBARLAS, Prof. Dr. Cenk ÖZKAN, Doç. Dr Melih BAĞIR, Dr. Öğr. Üyesi Mustafa TEKİN, Dr. Öğr. Üyesi Akif MİRİOĞLU, Dr. Öğr. Üyesi Dr. Buğra KUNDAKÇI, Dr. Öğr. Üyesi Kaan Ali DALKIR'a; Biyofizik A.B.D.'nda görev yapmakta olan Prof. Dr. Işıl ÖCAL'a; Histoloji A.B.D.'nda görev yapmakta olan Doç. Dr. Leman SANCAR ve Arş. Gör. Tuğçe SAPMAZ'a; bana cerrahi bilgilerini aktaran Dr. Ahmet PAMİRY'ye; uzun yıllar birlikte nöbet tuttuğum Dr. Hasan DEMİRBAĞ ve Dr. Ali KÖSE'ye; asistan arkadaşım Reşat FATALIYEV'e; hayvan deneylerinde çok büyük yardımı olan Dr. Samori CA'ya; çalışma sürecinde saygı ve sevgi dolu ortamı sunan, desteklerini esirgemeyen çok değerli asistan abilerim ve kardeşlerime; hiçbir zaman yardımdan kaçmayan değerli hemşire, sekreter ve personel arkadaşlarıma teşekkür ederim.

Bu zorlu asistanlık sürecimde her anlamda destekleyen sevgili eşim Shahana ALİZADE'ye; hayatımdaki tüm başarıların asıl sahibi sevgili babam İbrahim ABİLHASANOV'a ve sevgili annem Sebire ABİLHASANOVA'ya çok teşekkür ederim.

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	I
İÇİNDEKİLER	II
TABLolar LİSTESİ.....	IV
ŞEKİLLER LİSTESİ	V
KISALTMALAR.....	VI
ÖZET	VII
ABSTRACT.....	VIII
1. GİRİŞ ve AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Periferik Sinir Sistemi.....	3
2.1.1. Embriyoloji	3
2.1.2. Periferik Sinir Sistemi Anatomisi.....	3
2.1.3. Periferik Sinir Yaralanması	5
2.1.4. Periferik Sinir Hasarının Patofizyolojisi.....	7
2.1.5. Periferik Sinir Onarım Teknikleri.....	8
2.2. Omega 3.....	8
3. GEREÇ ve YÖNTEM	11
3.1. Cerrahi Prosedür	11
3.2. Değerlendirme Yöntemleri	13
3.2.1. Fonksiyonel ve Elektrofizyolojik Değerlendirmeler	13
3.2.1.1. Mekanik Plantar Test (Aesthesiometer)	13
3.2.1.2. Termal Plantar Test.....	14
3.2.1.3. Elektrofizyolojik Değerlendirme	15

3.2.1.4. Fonksiyonel ve Elektrofizyolojik Değerlendirmelerin İstatistiksel Analizi.....	17
3.2.2. Histomorfolojik değerlendirmeler	18
3.2.2.1. Işık Mikroskopi Yöntemleri.....	18
4. BULGULAR.....	20
4.1. Siyatik Sinir Işık Mikroskobik Bulguları.....	20
4.1.1. Sham Grubu	20
4.1.2. Kontrol Grubu.....	21
4.1.3. Deney Grubu.....	24
4.2. Fonksiyonel ve Elektrofizyolojik Bulgular.....	26
5. TARTIŞMA	31
6. SONUÇ.....	35
7. KAYNAKLAR	36

TABLÖLAR LİSTESİ

<u>Tablo No</u>	<u>Sayfa No</u>
Tablo 1. Işık mikroskopik doku takip işlemi.....	18
Tablo 2. Çalışma gruplarının termal test, mekanik test, kuvvet test, aksiyon potansiyeli ve latans sürelerinin ortalama, medyan ve standart sapmaları.....	27



ŞEKİLLER LİSTESİ

<u>Sekil No</u>	<u>Sayfa No</u>
Şekil 1. Periferik sinir anatomisi	4
Şekil 2. Periferik sinir yaralanmaları.....	6
Şekil 3. Sinir Tamir Çeşitleri. Sırası ile Epinöral tamir, Perinöral tamir ve Sinir Grefti ile tamir.....	8
Şekil 4. Omega-3 çoklu doymamış yağ asitlerinin kimyasal yapıları.....	9
Şekil 5. Epinöral tamir sonrası siyatik sinirin cerrahi mikroskop görüntüsü.....	12
Şekil 6. Ratlara gavaj yardımıyla oral omega 3 uygulanması.....	13
Şekil 7. Mekanik plantar test sistemi	14
Şekil 8. Termal plantar test sistemi	15
Şekil 9. Nerve chamber ile siyatik sinir değerlendirilmesi	16
Şekil 10. Biopac MP150 Nerve Chamber ile aksiyon potansiyeli ve latans süre ölçümü	17
Şekil 11. Sham grubundan elde edilen siyatik sinir dokusunun ışık mikroskopik görüntüsü	21
Şekil 12. Kontrol-4 hafta grubundan elde edilen siyatik sinir dokusunun ışık mikroskopik görüntüsü.....	22
Şekil 13. Kontrol-8 hafta grubundan elde edilen siyatik sinir dokusunun ışık mikroskopik görüntüsü.....	23
Şekil 14. Deney-4 hafta grubundan elde edilen siyatik sinir dokusunun ışık mikroskopik görüntüsü.....	25
Şekil 15. Deney-8 hafta grubundan elde edilen siyatik sinir dokusunun ışık mikroskopik görüntüsü.....	26
Şekil 16. Termal plantar test tepki sürelerinin karşılaştırılması	28
Şekil 17. Mekanik plantar test tepki sürelerinin karşılaştırılması	29
Şekil 18. Mekanik uyarı sonrası kuvvet test karşılaştırılması	29
Şekil 19. Aksiyon potansiyellerinin karşılaştırılması.....	30
Şekil 20. Latans sürelerinin karşılaştırılması.....	30

KISALTMALAR

ALA	: Alfa-Linolenik Asit
ÇDYA	: Omega-3 Çoklu Doymamış Yağ Asitleri
DHA	: Dokosaheksaenoik Asit
DPA	: Dokosapentaenoik Asit
EBHF	: Endotel Bağımlı Hiperpolarizan Faktör
eNOS	: Endotelial Nitrik Oksit Sentaz
EPA	: Eikosapentaenoik Asit
NGF	: Sinir Büyüme Faktörü
SDA	: Stearidonik Asit
THR	: T-Hücre Reseptörü
YA	: Yağ Asitleri

ÖZET

Rat Siyatik Sinir Kesi Tamir Modelinde Oral Omega-3 Yağ Asitlerinden Zengin Balık Yağı Kullanımının Elektrofizyolojik ve Histomorfolojik Etkileri

Amaç: Ratlarda oluşturulan siyatik sinir kesi tamir modelinde oral omega-3 yağ asitleri kullanımının etkilerini göstermeyi amaçladık.

Gereç-Yöntem: Çalışmamızda 64 adet ratın sağ siyatik sinirleri kesildi ve tamir edildi. Müdahale edilmeyen sol siyatik sinirler sham grubu olarak değerlendirildi. Sağ siyatik siniri opere edilen ratlar kontrol-4, kontrol-8, deney-4 ve deney-8 grupları şeklinde 4 gruba ayrıldı. Bu gruplar değerlendirme aşamasında histomorfolojik ve klinik ve elektrofizyolojik değerlendirmeler yapılmak üzere 2 gruba ayrıldı. Deney gruplarındaki ratlara 4 hafta ve 8 hafta süreyle, günlük olarak 150 mg/kg omega-3 yağ asitleri oral olarak gavaj yardımıyla uygulandı. Ratların 4. ve 8. haftalarda termal plantar testler ve mekanik plantar testleri yapıldıktan sonra sakrifiye edilerek histomorfolojik ve elektrofizyolojik deneyler yapıldı.

Bulgular: Histomorfolojik incelemede deney grupları kontrol grupları ile karşılaştırıldığında sinir dokusunda yapısal organizasyonun ve miyelin rejenerasyonun büyük ölçüde yeniden sağlandığını ve miyelin yapısı sham grubuna daha yakın olduğu görüldü. Elektrofizyolojik incelemelerde de latans süre, aksiyon potansiyeli, termal ve mekanik plantar testleri karşılaştırıldığında deney gruplarının kontrol gruplarına göre istatistiksel olarak anlamlı olduğu görüldü ($p<0,001$).

Sonuç: Bu kanıtlara dayanarak oral omega-3 yağ asitlerinin periferik sinir yaralanmasında kullanımı histomorfolojik ve elektrofizyolojik incelemelerde etkili olduğu bulundu.

Anahtar sözcükler: Omega-3 yağ asidi, sinir iyileşmesi, balık yağı

ABSTRACT

Electrophysiological and Histomorphological Effects of Oral Omega-3 Fatty Acid-Rich Fish Oil In a Rat Sciatic Nerve Transection and Repair Model

Objective: This study aimed to investigate the effects of oral omega-3 fatty acids in a rat model of sciatic nerve transection and repair.

Materials and Methods: In our study, the right sciatic nerves of 64 rats were transected and repaired. The unoperated left sciatic nerves served as the sham group. Rats with operated right sciatic nerves were divided into four groups: control-4 weeks, control-8 weeks, experimental-4 weeks, and experimental-8 weeks. These groups were further categorized into two subgroups for histomorphological, clinical, and electrophysiological evaluations. Rats in the experimental groups received oral omega-3 fatty acids at a dosage of 150 mg/kg daily by gavage for a period of 4 weeks and 8 weeks. At the 4th and 8th weeks, after performing thermal and mechanical plantar tests, the rats were sacrificed for histomorphological and electrophysiological analyses.

Results: Histomorphological analysis revealed that, compared to the control groups, the experimental groups exhibited significantly improved structural organization and myelin regeneration in the nerve tissue, closely resembling the sham group. Electrophysiological evaluations, including latency period, action potential, and results of thermal and mechanical plantar tests, demonstrated statistically significant improvements in the experimental groups compared to controls ($p < 0.001$).

Conclusion: Based on these findings, oral administration of omega-3 fatty acids appears to be effective in enhancing nerve regeneration in peripheral nerve injuries, as evidenced by both histomorphological and electrophysiological outcomes.

Keywords: Omega-3 fatty acid, nerve regeneration, fish oil

1. GİRİŞ ve AMAÇ

Periferik sinir yaralanması en yaygın sinir sistemi yaralanmasıdır ve önemli ölçüde fonksiyonel morbiditeye sebep oluyor.¹ Periferik sinir yaralanmaları, travma ve iyatrojenik girişimler gibi yapı kaybına ve/veya fonksiyon bozukluğuna yol açabilen çeşitli etiyolojilere sahip olabilir. Bu değişiklikler motor ve duysal işlevlerin kısmen veya tamamen kaybına, fiziksel sakatlığa ve nöropatik ağrıya neden olabilir ve bu da yaşam kalitesini etkileyebilir.² Sinir yaralanmalarının en eski sınıflandırması, bugüne kadar geçerli olan ve yaygın olarak kullanılan Seddon ve Sunderland tarafından yapılmıştır. Nöropraksi, aksonotmezis ve nörotmez, sinir yaralanmalarının üç ana türüdür.³

Vücuttaki diğer dokuların aksine, periferik sinir rejenerasyonu yavaştır ve genellikle eksiktir. Yaralanma sonrası sinir onarımı geçiren hastaların yarısından azı iyi mükemmel motor veya duysal fonksiyona kavuşur.⁴ Sinir onarımındaki mikrocerrahi becerilere rağmen, periferik sinir yaralanmalarından sonra fonksiyonel iyileşme için en büyük zorluk rejenerere sinir liflerinin daha önce sağlamadıkları hedefleri reinnerve etmeleridir. Sinir yaralanmalarından sonra fonksiyonel iyileşmenin önündeki ikinci büyük zorluk, nöronal rejeneratif kapasitedeki bozulmadır.⁵ Omega-3 çoklu doymamış yağ asitleri (ÇDYA) olan eikosapentaenoik asit (EPA) ve dokosaheksaenoik (DHA)'dan insan vücudunda biosentezlenen Nöroprotektin D-1 cerrahiye takiben kornea sinirinin rejenerasyonunu ve periferik sinir yaralanmasından sonra nöropatik ağrıyı önlediği gösterilmiştir.⁶

Omega-3 yağ asitleri, metil ucundan (ω -1 karbon atomundan) üçüncü ve dördüncü karbon atomları arasında çift bağ bulunan heterojen bir yağ asitleri grubudur.⁷ Omega-3 yağ asitleri çoklu doymamış yağ asitleri (ÇDYA) ailesinden olup besinler aracılığıyla vücudun kullanımı için sağlanması zorunludur. İnsan beslenmesinde önemli olan omega-3 yağ asitleri alfa-linolenik asit (ALA), eikosapentaenoik asit (EPA) ve dokosaheksaenoik asittir (DHA).⁸ Literatürde omega-3 çoklu doymamış yağ asitleri (ÇDYA), eikosapentaenoik asit (EPA) ve dokosaheksaenoik asit (DHA), anti-inflamatuar ve nöroprotektif özelliklere sahip olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur.⁹ Ratlar üzerinde yapılmış olan çalışmada; rat siyatik sinir ligasyon modelinde oral

omega-3 yağ asitlerinin nöropatik ağrıyı azalttığı ve enflamatuar değişiklikleri koruduğı gösterilmiştir.¹⁰

Bu çalışmada rat siyatik sinir kesi tamir modelinde nöroprotektif ve anti-inflamatuar özellikleri literatürde gösterilmiş olan omega -3 çoklu doymamış yağ asitlerinin oral kullanımının tamir hattındaki iyileşmeye olan etkisi araştırılmıştır.



2. GENEL BİLGİLER

2.1. Periferik Sinir Sistemi

2.1.1. Embriyoloji

Embriyolojik olarak periferik sinirler “ektoderm” tabakasından gelişir. Gestasyonun üçüncü ve dördüncü haftalarında nöral krest hücreleri “nöroektoderm”i oluştururlar ve bu yapı mezoderm içine göç eder. Burada dorsal kök gangliyonlarına, Schwann hücrelerine ve diğer nöroblastik hücrelere dönüşürler. Spinal kord geliştikçe, bazal plaktaki motor nöron aksonları mezodermal tabakadan gelişen kas dokusu içine dağılırlar. Dorsal kök gangliyonlarından da periferik doğru dağılım başlar. Fetal yaşamın yaklaşık dördüncü ayında Schwann hücreleri bu dağılan aksonların miyelinizasyonuna başlarlar. Bazı motor nöronlarda ise bu miyelinizasyon süreci doğum sonrası birinci yıla kadar uzayabilir.¹¹

2.1.2. Periferik Sinir Sistemi Anatomi

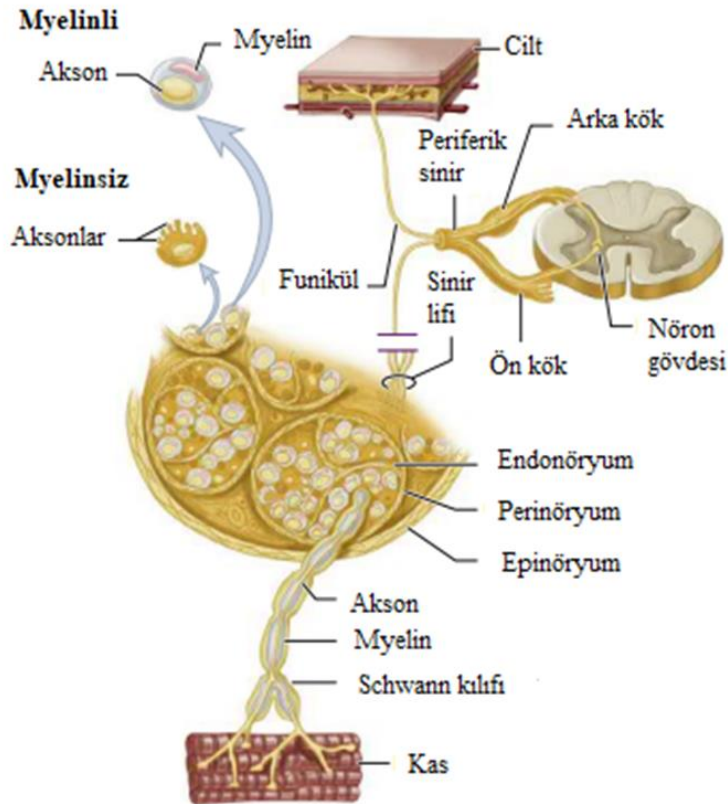
Periferik sinirler, duysal, motor ve otonomik sinir liflerini içerir. Omuriliğin ön boynuzunda bulunan alt motor nöronların aksonları, ön kökten omuriliği terk ederek periferik motor sinir liflerini oluşturur. Periferik duysal aksonların hücre gövdeleri ise omurilik dışında, intervertebral foramende yer alan arka kök ganglionunda bulunur. Bu bölgedeki bipolar duysal nöronların periferik uzantıları, periferik sinir içerisinde yer alırken, santral uzantıları arka kök aracılığıyla omuriliğe ulaşır.

Her segmentte ön ve arka kökler, omurilik dışında birleşerek spinal siniri oluşturur. Toplamda 31 çift spinal sinir bulunur: 8 servikal, 12 torasik, 5 lumbal, 5 sakral ve 1 koksigeal. Spinal sinirler, arka (dorsal) ve ön (ventral) dallara ayrılır. Arka dallar, omurganın üzerindeki cildin duyusunu ve paraspinal kasların innervasyonunu sağlar. Ön dallar ise göğüs bölgesinde interkostal sinirleri oluştururken, boyun ve ekstremitelerde servikal, brakial ve lumbosakral pleksusları meydana getirir. Brakial pleksusu oluşturan sinir lifleri önce üst, orta ve alt trunkusları oluşturur. Bu trunkuslar daha sonra anterior ve posterior bölümler halinde devam eder ve en sonunda lateral, posterior ve medial kordlar şeklinde sonlanır. Kordlardan, üst ekstremitenin periferik sinirleri çıkar. Alt ekstremitede ise, lumbal ve sakral pleksus net bir ayrım göstermediği

için lumbosakral pleksus olarak birleştirilir. Lumbosakral pleksus, dorsal ve ventral bölümlere ayrılır ve nihayetinde periferik sinirleri oluşturur.¹²

Periferik bir sinirin enine kesitinde en dışta, sinirin tamamını örten epinöryum tabakası bulunur. Bunun altında motor ve duysal aksonları içeren fasiküller gruplar halinde yer alır. Bir periferik sinir içinde genellikle 3-5 fasikül bulunur. Fasiküller, perinöryum adı verilen bir tabaka ile çevrelenir. Periferik sinir boyunca fasikülün içerdiği lifler değişkenlik gösterir. Yani, bir fasiküldeki sinir lifi, periferik sinir boyunca başka bir fasiküle geçebilir.

Fasikül içinde aksonlar arasındaki bağ dokusuna endonöryum denir. Periferik sinirlerde, kanı taşıyan kapiller damar sistemi ise vasa nervorum olarak adlandırılır. Bir periferik sinirin hücre gövdesi ve aksonu bulunur. Miyelinli liflerde, aksonun etrafını saran miyelin kılıfı yer alır. Hızlı iletimi sağlayan sinir liflerinde, iletim fonksiyonunda rol oynayan miyelin, Schwann hücrelerinin akson etrafını çevreleyerek oluşur. Schwann hücreleri, akson boyunca birbiri ardına dizilerek miyelin kılıfını meydana getirir (Şekil 1).¹³

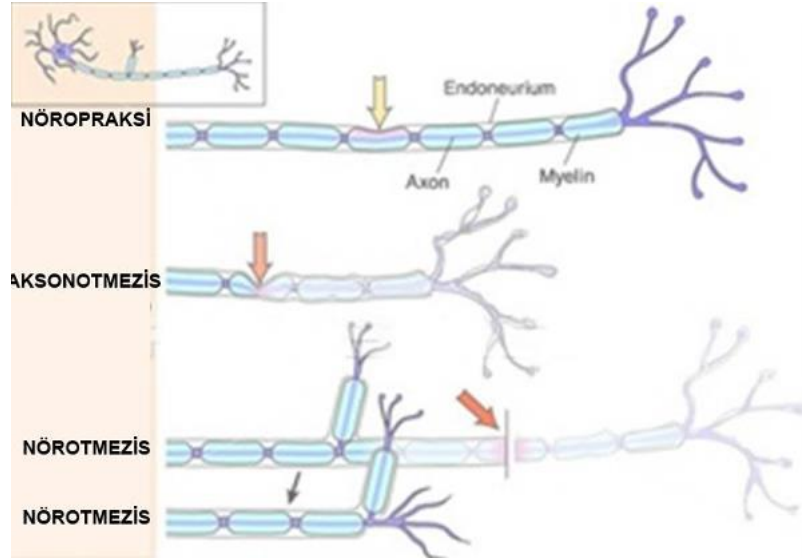


Şekil 1. Periferik sinir anatomisi¹³

2.1.3. Periferik Sinir Yaralanması

Periferik sinir yaralanmaları, Seddon ve Sunderland tarafından, periferik sinirin anatomik yapısı, nöral bileşenler ve bağ dokusu hasarları dikkate alınarak sınıflandırılmıştır. Seddon, periferik sinirin akut ya da kronik travmalara maruz kaldığı durumlarda, yaralanma şiddetine göre üç farklı lezyon tipi olarak nöropraksi, aksonotmezis ve nörotmeziyi (Şekil 2) tanımlamıştır.¹⁴

- **Nöropraksi:** Bu durumda, sinirin yalnızca aksonunda hasar meydana gelir. Aksonal bütünlük korunmuş olmakla birlikte, aksonal iletimde sorunlar oluşur. Periferik sinir hasarlarının en hafif formu olarak kabul edilir. Bu hasar türünde, küçük iskemik alanlar ve demiyelinizasyon bölgeleri, iyon iletiminde blokaj yaratarak motor ve duysal kayıplara neden olabilir. Motor liflerin hasarlanma olasılığı, duysal liflere kıyasla daha yüksektir. Etkilenen sinire bağlı olarak, iyileşme sürecine kadar duyu kaybı veya kuvvet kaybı görülebilir. Tam iyileşme, cerrahi müdahale gerektirmeden, genellikle günler veya haftalar içinde gerçekleşir. Bu tür bir sinir hasarında, Wallerian dejenerasyonu gözlemlenmez.
- **Aksonotmezi:** Bu tür yaralanma, “crush” (ezilme) yaralanması olarak da tanımlanabilir. Hem akson hem de miyelin yapısında hasar mevcuttur. Ancak, perinöryum ve epinöryum yapıları korunmuş durumdadır. Bu yapılar zarar görmediği için prognoz olumlu yöndedir. Akson üzerindeki hasar belirgin olduğu için, yaralanmanın distalinde Wallerian dejenerasyonu gözlemlenir.
- **Nörotmezi:** Bu tür sinir hasarında, sinirlerin tamamen kesilmesi söz konusu olup, sinirin tüm fonksiyonları kaybolur. Tedavi, cerrahi müdahale ile gerçekleştirilir. Tüm yapılar hasar gördüğünden, tam bir rejenerasyon mümkün değildir.¹⁵



Şekil 2. Periferik sinir yaralanmaları¹⁶

Sunderland, bu sınıflamayı beş farklı grup şeklinde yapmıştır. Ardından, McKinnon altıncı bir sınıflama önererek, günümüzde Sunderland sınıflamasının altı alt grup olarak kullanılmasını sağlamıştır.

1. Derece: Seddon sınıflamasındaki nöropaksi ile benzerlik gösteren birinci derece yaralanmada, sinirin bütünlüğü korunur. Sinir kılıfı ve aksonlarda herhangi bir hasar bulunmaz. Sadece travma bölgesindeki miyelin kaybına bağlı olarak iletimde bozulma meydana gelir. Genellikle, 2-3 hafta içinde sinir, fonksiyonel bir kayıp olmaksızın kendiliğinden iyileşir.

2. Derece: Seddon sınıflamasındaki aksonotmezi ile benzerlik gösteren ikinci derece yaralanma, sinirin ciddi basıya maruz kalması veya traksiyon sonucu oluşur. Sinir kılıfında herhangi bir hasar meydana gelmez, ancak aksonlarda hasar oluşur. Bu durum, hasarın distal kısmında Wallerian dejenerasyonunun gelişmesine yol açar.

3. Derece: Seddon sınıflamasındaki nörotmezi ve aksonotmezi arasındaki bir hasar seviyesi olarak tanımlanır. Hem akson hem de sinir kılıfı hasar görmüştür. Ancak, epinöryum ve perinöryumda herhangi bir hasar bulunmaz. Lezyonun proksimal kısmında retrograd dejenerasyon, distal kısmında ise Wallerian dejenerasyonu meydana gelir. Bu seviyedeki lezyonlarda ödem, dejenerasyon ve iskemi gibi durumlar gözlemlenebilir.

4. Derece: Bu durumda, sinirin tüm nöral ve destekleyici yapılarında hasar meydana gelmiştir. Yalnızca epinöryumda hasar oluşmamıştır. Epinöryum sağlam olsa

da, sinir sertleşebilir ve katı bir skar dokusu oluşabilir. Bu skar dokusuna “nörom” adı verilir. Sinir bütünlüğü korunmuş olsa da, rejenerasyon sınırlı olabilir. Fonksiyonel iyileşme oranı oldukça düşük olup, genellikle cerrahi müdahale gereklidir.

5. Derece: Bu seviyede, epinöryum tabakası da hasar görmüş olup, tam kat kesi meydana gelir. Seddon sınıflamasında, bu durum nörotmeziye karşılık gelir. Sinirin bütünlüğü ve devamlılığı bozulur. Cerrahi onarım yapılmadığı takdirde, sinirin iyileşmesi gözlemlenemez.

6. Derece: McKinnon tarafından önerilen bu yaralanma, ilk dört dereceye ait hasarların bir arada bulunduğu bir durumdur.^{15,17-19}

2.1.4. Periferik Sinir Hasarının Patofizyolojisi

Periferik sinir hasarına bağlı olarak sinir dokusunda çeşitli morfolojik ve hücrel değişiklikler meydana gelmektedir. Periferik sinir sistemindeki hasarlar, santral sinir sisteminin aksine, rejenerasyon kapasitesine sahiptir. Hafif dereceli hasarlarda, dejenerasyonun ardından uzun süreli bir rejenerasyon süreci başlamakta, ancak, şiddetli hasarlarda dejenerasyon ve rejenerasyon süreci aynı anda başlamaktadır. Bu süreçte, iyileşmenin tam anlamıyla gerçekleşebilmesi için dejenerasyon ve rejenerasyon aşamalarının her ikisinin de tamamlanması gereklidir.²⁰

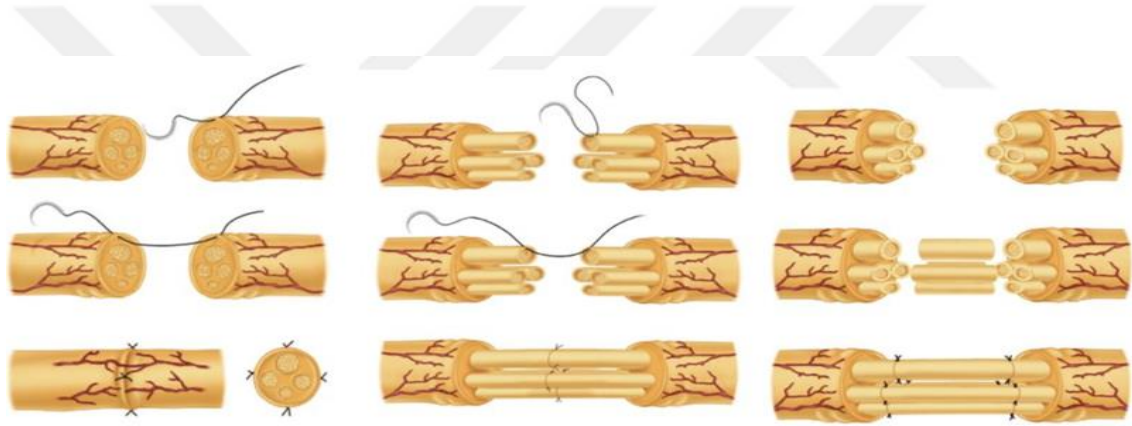
Periferik sinir hasarının ardından, ilk altı saat içerisinde hasar gören sinir hücresinin gövdesinde hacim artışı gözlemlenir ve hücre çekirdeği, periferik yönde yer değiştirir. İlerleyen süreçte, Nissl cisimcikleri ile granüllü endoplazmik retikulum parçalanarak sitoplazmaya dağılmaya başlar. Bu durum, sitoplazmanın yapısal bütünlüğünü bozar. Bu olaya kromatoliz denir. Bu morfolojik değişiklikler, hasarın ikinci ve üçüncü haftasında en üst seviyeye ulaşır. Bu süreçlerin temel amacı, rejenerasyonun gerçekleşmesini sağlamaktır. Bu olayların meydana gelmesi, hücre içi ödemin oluşmasına yol açar.²¹

Schwann hücreleri, sinir dokusundaki hasara bağlı olarak gelişen hipoksi ile birlikte proliferasyon gösterir. Bu süreçle birlikte, sinir büyüme faktörü (NGF) gibi nörotrofik faktörlerin sentezi artar. Bazal membran, paralel kordonlar şeklinde düzenlenerek bantlar oluşturur. Bu bantlar, Schwann hücrelerinin oluşturduğu doğrusal yapılar olup, Bungner bantları olarak adlandırılır. Bungner bantları, aksonların

rejenerasyon sürecini destekleyen önemli yapılardır. Rejenerasyon bu aşamalarda gerçekleşemezse, bu yapılar fibröz dokuya dönüşür.²²

2.1.5. Periferik Sinir Onarım Teknikleri

Periferik sinir onarımı için kullanılan temel cerrahi yöntemler, nöroliz, uç uca onarım, sinir grefti uygulaması ve sinir transferini (Şekil 3) içerir.²³ Sinir onarımının (nörorafi) en yaygın yöntemi, epinöryum üzerinden basit kesintili sütürlerin yerleştirilmesidir. Nörorafi onarımı için kullanılan sütürlerin yalnızca epinöryumdan geçirilmesi gerekmekte olup, periferik sinir uçlarının mutlaka yeniden düzenlenmesi şarttır.²⁴



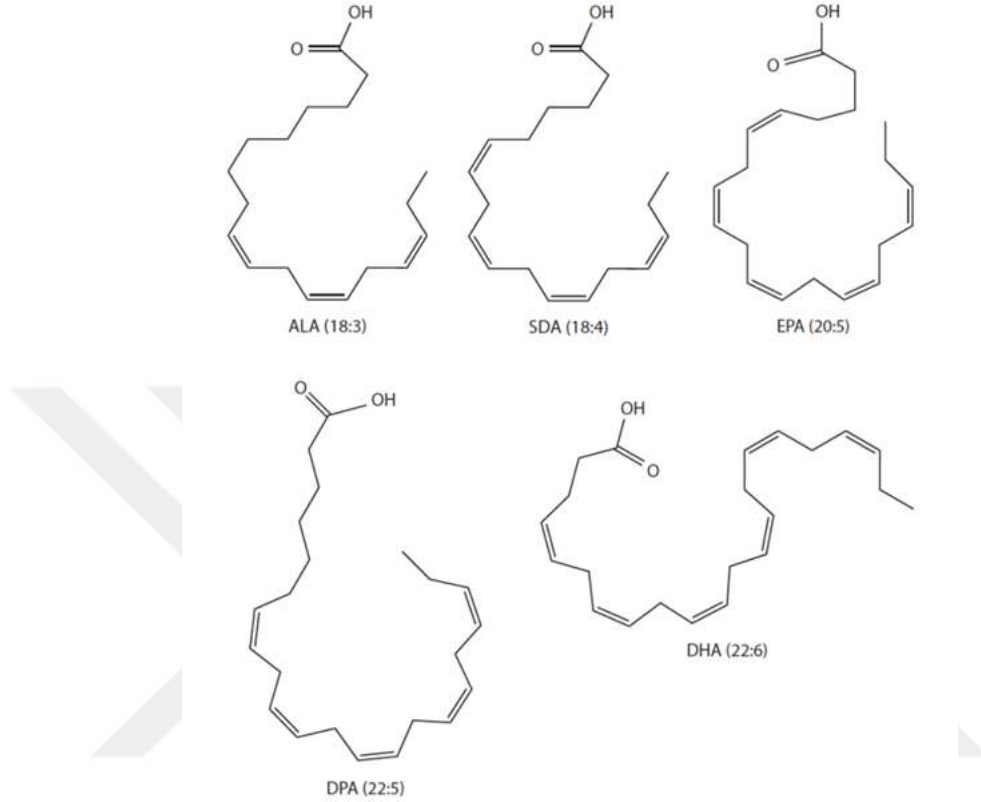
Şekil 3. Sinir Tamir Çeşitleri. Sırası ile Epinöral tamir, Perinöral tamir ve Sinir Grefti ile tamir²⁵

Perinöral nörorafi, funiküler dizilim ve sayıların eşleştirilmesindeki zorluklar nedeniyle, genellikle el bileği proksimalinde median sinir ve ulnar sinir ile dirsek proksimalinde radial sinir gibi daha büyük sinir gruplarında tercih edilmektedir.¹³

2.2. Omega 3

Omega-3 yağ asitleri, çoklu doymamış yağ asitleri (ÇDYA) grubuna dahil olup, vücut tarafından kullanılabilmesi için besinler aracılığıyla dışarıdan alınması zorunludur. Omega-3 terimi (“n-3” ya da “ω-3” olarak da ifade edilebilir), ilk çift bağın, karbon zincirinin ucundaki (ω) metil grubundan itibaren sayıldığında üçüncü karbon-karbon bağı ifade eder. İnsan beslenmesi açısından önemli omega-3 yağ asitleri şunlardır: alfa-linolenik asit (18:3, ALA), eikosapentaenoik asit (20:5, EPA) ve dokosaheksaenoik asit (22:6, DHA). Bu üç doymamış yağda, sırasıyla 18, 20 ve 22

karbonlu zincirlerde 3, 5 ve 6 çift bağ bulunmaktadır. Balık yağı, özellikle EPA ve DHA açısından önemli bir besin kaynağıdır.⁸



Şekil 4. Omega-3 çoklu doymamış yağ asitlerinin kimyasal yapıları. Kısaltmalar: ALA, a linolenik asit; DHA, dokosaheksaenoik asit; DPA, dokosapentaenoik asit; EPA, eikosapentaenoik asit; SDA, stearidonik asit²⁶

Yapılan çeşitli çalışmalarda omega-3'ün güçlü antiapopitotik,²⁷ anti inflamatuvar,²⁸⁻³⁰ antioksidan,^{31,32} immünmodülatör,³³⁻³⁵ kemik proliferasyonunu artırıcı ve kırıkta koruyucu,³⁶⁻³⁹ antikanserojenik,⁴⁰⁻⁴³ nöroprotektif,^{44,45} antidiyabetik,^{46,47} kardiyoprotektif⁴⁸⁻⁵⁰ gibi birçok etkileri kanıtlanmıştır.

Omega-3 çoklu doymamış yağ asitleri (ÇDYA), sindirildikten sonra neredeyse tüm hücelere dağılır ve hücre zarının yapısı ve fonksiyonu, eikozanoid sentezi, hücre sinyal iletimi ve gen ekspresyonu gibi pek çok işlevde rol alırlar. Besin yoluyla alınan esterifiye olmamış yağ asitleri (YA), vücuda girdikten sonra hızla YA taşıyıcıları aracılığıyla hücre içine taşınır ve Acyl-CoA sentaz enzimi tarafından YA-CoA tioesterlerine dönüştürülür. YA-CoA'lar, nötr lipidler, kolesterol ve trigliserol gibi bileşiklerin yanı sıra fosfolipidler, sfingolipidler ve plazmatogenler gibi yüklü lipidlerin

sentezi için substrat olarak kullanılır. Ayrıca, elongasyon, desaturasyon ve beta oksidasyon gibi biyokimyasal reaksiyonlarda da görev alırlar.⁸

Anti-inflamatuar özellikler, iki şekilde ortaya çıkar: Eikozanoidlere bağımsız ve Eikozanoidler üzerindeki etkiler yoluyla. Eikozanoidlere bağımsız olarak, ÇDYA'lar lipid raftlarının fosfolipid kompozisyonunu değiştirerek, T-hücre aktivasyonu için gerekli ko-stimülatör yüzey proteinlerinin hücre zarına tutunmasını engeller ve bu proteinlerin sayısını azaltır. Böylece, THR (T-hücre Reseptörü) iletimi azalır ve inflamasyonun gelişmesi engellenir. ÇDYA'ların Eikozanoidler üzerinde yaptığı değişiklikler ise anti-inflamatuar, anti-agregasyon ve vazodilatasyon gibi etkiler meydana getirir.⁸

Omega-3 yağ asitlerinin damar üzerindeki endotel bağımlı vazorelaksasyonu, iki farklı mekanizma ile gerçekleşmektedir: biri prostanoid (eikozanoid) bağımlı, diğeri ise prostanoid bağımsızdır.⁵¹ Prostanoid bağımsız olarak gerçekleşen vazorelaksasyonun, nitrik oksit (NO) ve endotel bağımlı hiperpolarizan faktör (EBHF) aracılığıyla meydana gelir.⁵² Endotel bağımlı hiperpolarizan faktör, potasyum kanalları üzerinde etki ederek hücreyi hiperpolarize eder ve bu durum vazorelaksasyona yol açar. ÇDYA'ların NO salınımını artırmaya yönelik yapılan mekanizma araştırmalarında, eikosapentaenoik asit (EPA)'nın, normalde hücre zarındaki lipid raftlarında Kaveolin proteinlerine bağlı bulunan endoteliyal nitrik oksit sentazı (eNOS)'yu yerinden ayırarak aktivasyonunu sağladığı ve böylece kalsiyumdan bağımsız olarak NO üretimini artırdığı gösterilmiştir.⁵³

Omega-3 yağ asitlerinin bir diğer önemli özelliği, oksidatif stres üzerindeki etkisidir. Bu etkinin olası mekanizmasının, omega-3 ÇDYA'ların immün modülasyon etkisi ve lökosit aktivasyonunu azaltma yoluyla gerçekleştiği düşünülmektedir.⁵⁴

Dokosaheksaenoik Asit (DHA)'nın beyinde nöronları koruyucu etki gösterdiği bilinmektedir. Nöronal apoptoz, Raf-1 ve Akt'nin aktivasyonu aracılığıyla DHA tarafından engellenebilir.^{55,56} DHA'nın, sıçan modelinde serebral iskemi sonrasında meydana gelen merkezi sinir sistemi inflamasyonunu ve oksidatif stresi azalttığı, ayrıca nöroprotektif etki gösterdiği bildirilmiştir.⁵⁷ Yine, sıçan modelinde oluşturulan bir travmatik beyin hasarı modelinde DHA, TLR4/NFκB yolunu baskılayarak nöronal apoptozu ve nöron hasarını azaltmıştır.⁵⁸

3. GEREÇ ve YÖNTEM

Sunulan çalışmada, Çukurova Üniversitesi Deneysel Araştırmalar Uygulama ve Araştırma Merkezi'nden temin edilen, 64 adet, 250-350 gram, erkek Wistar Albino rat kullanıldı. Çalışma protokolü Çukurova Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu tarafından onaylandı (28.05.2024, Toplantı sayısı 5, Karar no 17) ve deneysel çalışmalar etik kurallara uygun olarak gerçekleştirildi.

Ratlar 12 saat aydınlık ve 12 saat karanlık, yaklaşık %55 nemli ortamda, (20-22°C) oda sıcaklığında, ısı ve nem kontrollü odalarda tutuldu ve standart sıçan yemi ile beslendi.

Çalışmamızda 5 grup değerlendirildi. Her grup histomorfolojik ve klinik elektrofizyolojik incelemeler için 2 gruba bölündü.

Sham: Ratların herhangi bir işlem uygulanmayan sol alt ekstremiteleri sham grubu olarak değerlendirilmeye alındı.

Kontrol-4: Siyatik sinir kesildi ve uç uca epinöral tamir uygulandı (4 hafta).

Deney-4: Siyatik sinir kesildi, uç uca epinöral tamir uygulandı ve günlük olarak oral Omega-3 balık yağı verildi (4 hafta).

Kontrol-8: Siyatik sinir kesildi ve uç uca epinöral tamir uygulandı (8 hafta).

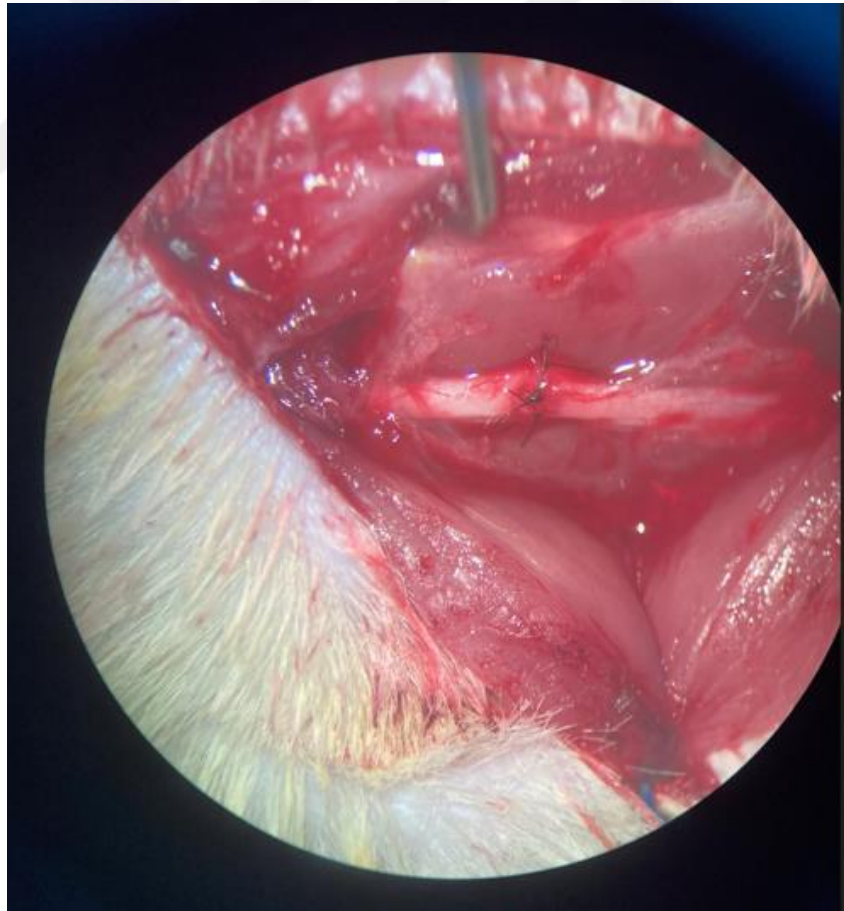
Deney-8: Siyatik sinir kesildi, uç uca epinöral tamir uygulandı ve günlük olarak Omega-3 balık yağı verildi (8 hafta).

3.1. Cerrahi Prosedür

Çalışmaya alınan tüm ratlar tartıldıktan sonra profilaktik olarak intraperitoneal tek doz 20mg/kg sefazolin sodyum uygulandı. Ardından 50 mg/kg ketamin (10 ml Ketamol %10 Richter Pharma ag Wels, Austria) ve 5 mg/kg xylazin (50 ml Xylazinbio %2 Bioveta Çek Cumhuriyeti) karışımı intraperitoneal olarak verildi. Ardından cerrahi bölge tıraş edildi ve cilt PVD iodin ile dezenfekte edildi. Prone pozisyonda yatan ratların cildine bistüri yardımıyla yaklaşık 3 cm uzunluğunda sağ uyluğa paralel bir kesi yapıldı. Cilt insizyonunu takiben ciltaltı geçildi ve kas yapılarına ulaşıldı. Femoral ve gluteal kaslar arasından künt disseksiyonla sağ siyatik sinire ulaşıldı. Siyatik sinir bistüri yardımıyla tam kat düzgün kesi yapılarak kesildi. Ardından kesilen siyatik sinir

mikroskop eşliğinde 7-0 prolene ile epinöral olarak tamir edildi (Şekil 5). Operasyon sonrası anatomik yapıya uygun olacak şekilde tüm katlar kapatıldı.

Literatürde Omega 3 ile ilgili yapılan farklı çalışmalar bulunmaktadır. Ratların Omega 3'ü 200 mg' a kadar tolere edebildiği ve farklı hastalık gruplarında önleyici ve tedavi edici etkilerinin bulunduğu araştırmalar mevcuttur.⁵⁹ Ratların bu özelliği göz önüne alınarak çalışmamızda Omega 3 kullanımı 150 mg/kg olarak belirlendi. Çalışmamızda 'ZADE/VITAL' (Konya) ilaç firmasından alınan saf balık yağı (360 mg/kg eikosapentaenoik asit (EPA), 240 mg dokosaheksaenoik asit (DHA) ve diğer yağ asitleri) kullanılmıştır. Tedavi-4 ve tedavi-8 gruplarındaki ratlara uygun olarak 4 hafta ve 8 hafta boyunca günlük olarak oral Omega 3 gavaj yoluyla belirlenen dozda günde bir kez verilmiştir (Şekil 6). Gavaj sırasında kontrol-4 grubundan (sol bacak sham grubu) bir adet, deney-4 grubundan bir adet, deney-8 grubundan 1 adet hayvan hemoptizi nedeniyle eksitus oldu ve çalışmaya dahil edilmedi.



Şekil 5. Epinöral tamir sonrası siyatik sinirin cerrahi mikroskop görüntüsü



Şekil 6. Ratlara gavaj yardımıyla oral omega 3 uygulanması

3.2. Değerlendirme Yöntemleri

3.2.1. Fonksiyonel ve Elektrofizyolojik Değerlendirmeler

3.2.1.1. Mekanik Plantar Test (Aesthesiometer)

Çalışmanın klinik değerlendirilmesi Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyofizik Anabilim Dalı Laboratuvarı'nda yapıldı. Mekanik plantar test ratın arka pençesine yapılacak dokunmaya hayvanın duyarlılığının belirlenmesi için yapılır. Deneyin 4. ve 8. haftalarında Mekanik plantar testler Dinamik Aesthesiometer kullanılarak yapıldı (Dynamic Plantar Aesthesiometer 37450 UGO BASILE-ITALY). Dynamic plantar aesthesiometer, Von Frey filamentlerinin çalışma prensiplerine dayanarak dokunmaya bağlı hassasiyet ölçümü yapılır. Ratlar gözenekli temiz metal bir zemin üzerinde plastik odacıklara yerleştirildi. Daha sonra paslanmaz çelikten 0,5 mm kalınlığındaki filamentli uyarıcı proba ratın sağ arka pençesinin plantar yüzüne gelecek şekilde kuvvet uygulaması yapıldı. Rat pençesini çektiğinde, mekanik uyarım otomatik olarak durur ve kuvvet kaydedildi (Mekanik Eşik). Aynı işlem deneklerin sol arka ayak

pençesine de uygulandı. Bu geri çekme yanıtları 10 saniyelik aralıklarla ve 5 defa tekrarlandı. Ratların arka pençelerinin tabanında bir hasara yol açmaması için maksimum kuvvet olarak belirlendi (cut off time; 50 gr). Alınan verilerin ortalama $\pm$ standart hataları hesaplandı (Şekil 7).



Şekil 7. Mekanik plantar test sistemi

3.2.1.2. Termal Plantar Test

Termal plantar test ölçümü, Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyofizik Anabilim Dalı Laboratuvarı'nda deneyin 4.ve 8. haftalarında Hargreaves metodu kullanılarak termal latans ölçümleri yapıldı. Hargreaves metodu, ratların arka ayak pençelerinin plantar yüzeylerinin ortasına aşağıdan radyan ısı (kızılötesi ışık kaynağı), fokuslanmış ışık demeti şeklinde uygulanarak yapıldı. Termal latans ölçümleri plantar test unit (MAY PWAM0903) cihazı ile yapıldı. Deneylere başlamadan önce ratların ortama uyum sağlamaları yaklaşık 10 dakika, sıcaklığı 30°C'ye ayarlanmış ve sabitlenmiş pürüzsüz cam zemin üzerine plastik bölmeli odacıklara yerleştirildi (10x20x24 cm). Cam tabakanın altında bulunan hareketli radyan ısı kaynağı (8 V- 50 W halojen ampul) probu ratın sağ arka pençesinin plantar bölgesinin orta kısmına termal olarak bir kızılötesi ışık kaynağı ile uyarıldı. Rat ağrıyı hissedip ayağını çektiğinde, bir fotosel yansıyan ışık demetindeki kesintiyi dedekte ederek I.R. jeneratörü otomatik olarak kapan ve zaman sayacının durdurarak gecikme zamanı (Latans) belirlendi. Aynı işlem deneklerin sol arka ayak pençesine de uygulandı. Maksimum uyarım süresi (cut

off time) ratın pençesinde bir hasara yol açmaması için ayarlandı (25 s). Ardışık ölçümler 5 dakika aralıklarla 5 kez alındı. Alınan verilerin ortalama $\pm$ standart hataları hesaplandı (Şekil 8).



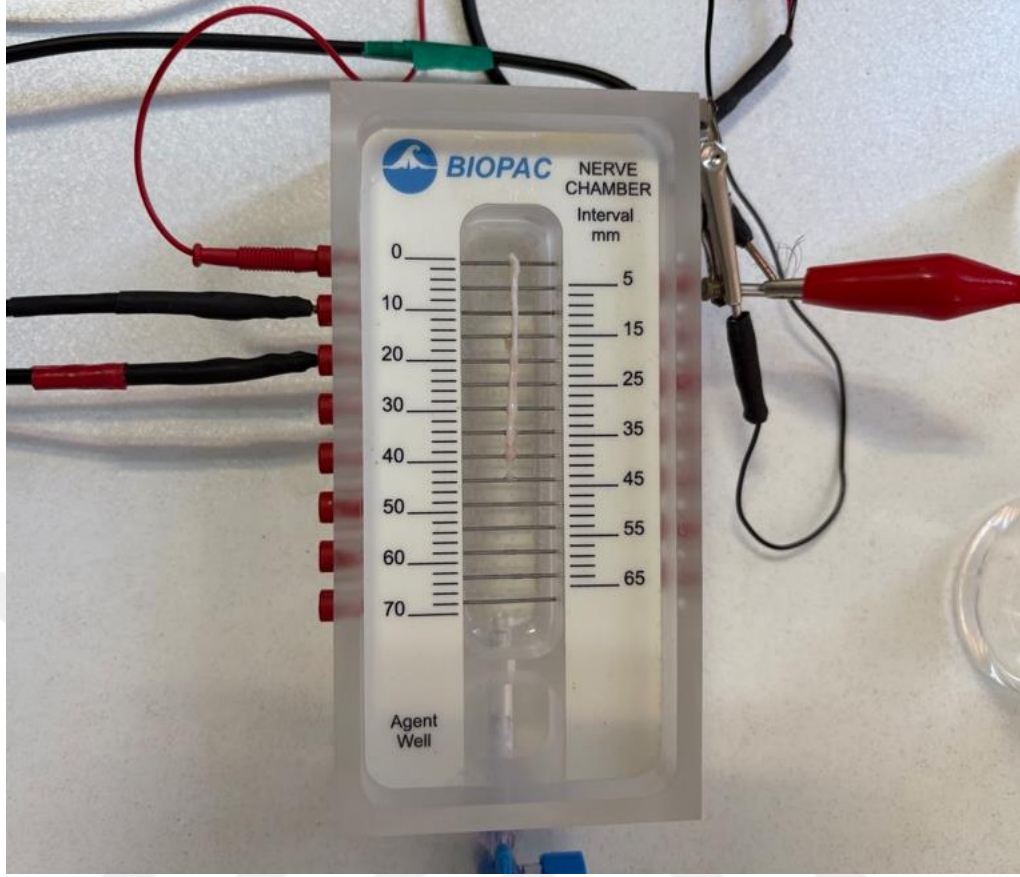
Şekil 8. Termal plantar test sistemi

3.2.1.3. Elektrofizyolojik Değerlendirme

Ratlara mekanik ve termal plantar test uygulandıktan sonra sinir tamirinin 4. ve 8. haftalarında anestezi altında ilk cerrahi operasyonda kullanılan insizyon hattından girilerek cilt, cilt altı plan ardından gluteal ve femoral kasların diseksiyonunu takiben siyatik sinire ulaşıldı. Ardından proksimalde siyatik çentiğe, distalde dallanma noktasına kadar diseke edildi ve bu noktalardan eksize edildi.

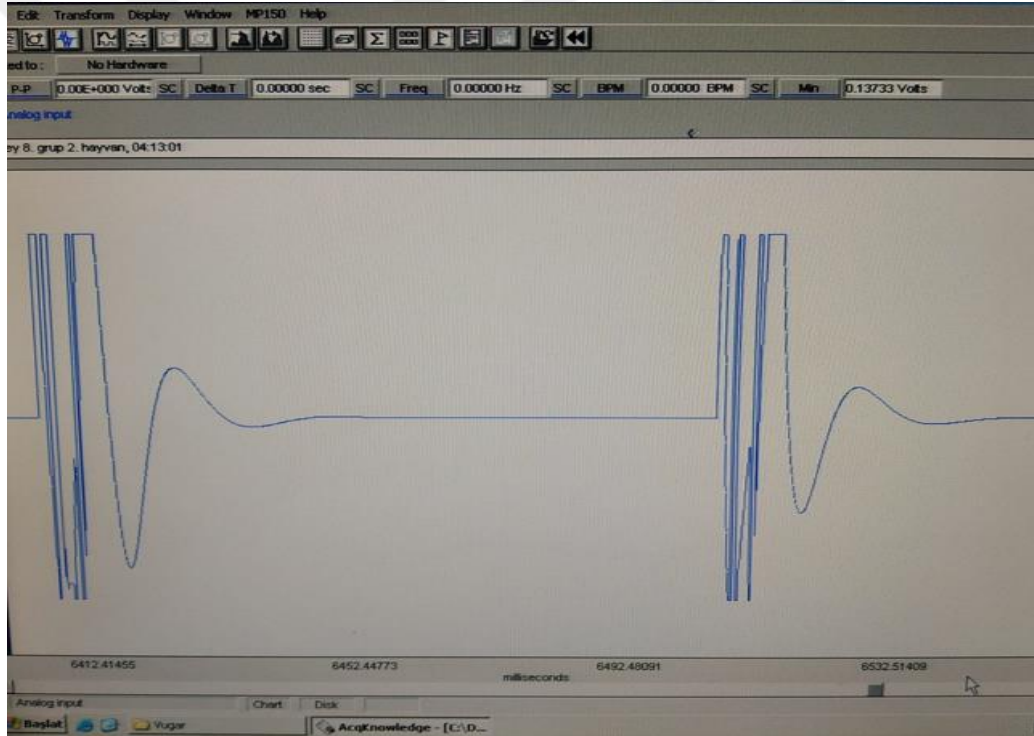
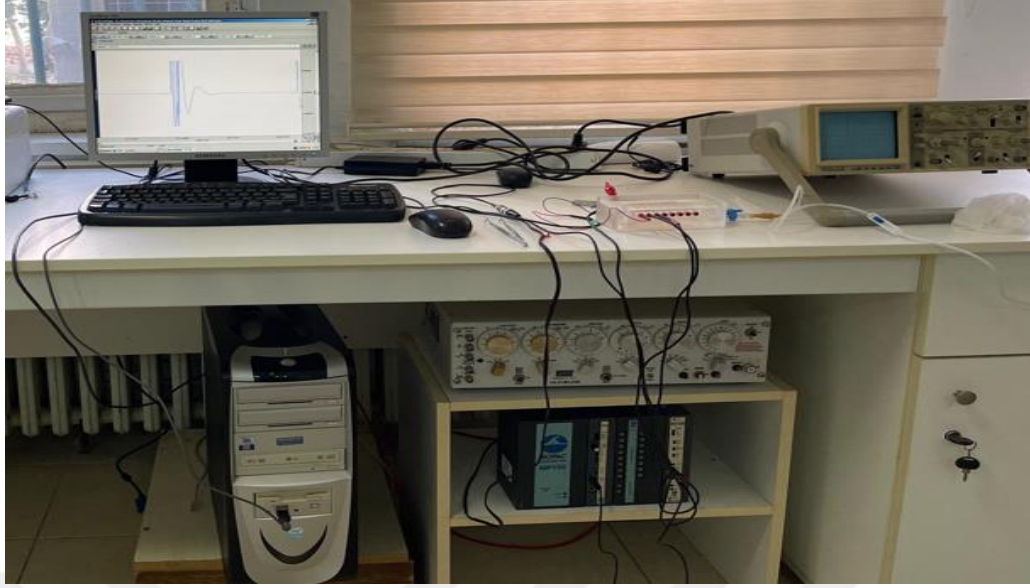
Elektrofizyolojik değerlendirmede kullanılması için Krebs çözeltisi distile su ile belirtildiği şekilde [(mM/L); NaCl 120, MgSO₄ 1.2, KCl 4.6, CaCl₂ 1.5, Glikoz 11, KHPO₄ 1.2, NaHCO₃ 20] hazırlandı. Çözelti, içerisindeki iyon konsantrasyonunun tamamen homojenize olması ve çökmenin engellenmesi için santrifüj cihazı ile çalkalandı.

Hazırlanan çözelti Nerve Chamber cihazının elektrotlarına yerleştirilen siyatik sinire temas edecek seviyeye kadar hazneye dolduruldu (Şekil 9).



Şekil 9. Nerve chamber ile siyatik sinir değerlendirilmesi

Nerve Chamber düzeneği hazırlandıktan sonra Biopac MP150 cihazı kullanılarak bilgisayara bağlandı ve BSL Pro programı ile ölçümler yapıldı. Elektrofizyolojik deney sırasında elektrotlardan 10 mV stimülasyon uygulandı ve siyatik sinirde oluşan aksiyon potansiyeli ile latans süre ölçümleri yapılarak kaydedildi (Şekil 10).



Şekil 10. Biopac MP150 Nerve Chamber ile aksiyon potansiyeli ve latans süre ölçümü

3.2.1.4. Fonksiyonel ve Elektrofizyolojik Değerlendirmelerin İstatistiksel Analizi

Verilerin istatistiksel analizinde IBM SPSS Statistics Versiyon 20.0 paket programı kullanıldı. Kategorik ölçümler sayı ve yüzde olarak, sayısal ölçümlerse ortalama ve standart sapma (gerekli yerlerde ortanca ve minimum- maksimum) olarak özetlendi. Sayısal ölçümlerin normal dağılım varsayımını sağlayıp sağlamadığı Shapiro

Wilk testi ile test edildi. İki'den fazla grubun sayısal ölçümlerinin genel karşılaştırılmasında varsayımların sağlanması durumunda Tek Yönlü Varyans Analizi, varsayımların sağlanmaması durumunda ise Kruskal Wallis testi kullanıldı. Bu karşılaştırmalarda anlamlı bulunan durumlar için grupların ikili karşılaştırılmalarında varsayımların sağlanması durumunda grup içi varyanslar homojen olduğundan Bonferroni testi kullanıldı. Grupların ikili karşılaştırılmalarında varsayımların sağlanmaması durumunda ise Bonferroni düzeltmesi yapılmış Mann Whitney U testi kullanıldı. Tüm testlerde istatistiksel önem düzeyi 0,05 olarak alındı.

3.2.2. Histomorfolojik değerlendirmeler

3.2.2.1. Işık Mikroskopik Yöntemleri

Işık mikroskopik incelemeler için bütün gruplardan alınan siyatik sinir dokusu örnekleri %10'luk nötral formalin içerisine alınarak 3 gün boyunca bekletildi ve tespit gerçekleştirildi. Daha sonra formalinin uzaklaştırılması için dokular su ile yıkandı ve Leica TP 1020 Ototeknikon Cihazı ile Tablo 1'de belirtilen doku takip yöntemi uygulandı.

Tablo 1. Işık mikroskopik doku takip işlemi

Oda sıcaklığında	Formalin	30 dakika
Oda sıcaklığında	%70'lik etil alkol	1 saat
Oda sıcaklığında	%80'lik etil alkol	1 saat
Oda sıcaklığında	%90'lik etil alkol	1 saat 30 dakika
Oda sıcaklığında	Saf alkol	1 saat
Oda sıcaklığında	Saf alkol	1 saat
Oda sıcaklığında	Saf alkol	1 saat 30 dakika
Oda sıcaklığında	Saf alkol+ksilol	1 saat
Oda sıcaklığında	Ksilol	1 saat
Oda sıcaklığında	Ksilol	1 saat 30 dakika
60°C'de	Parafin	1 saat
60°C'de	Parafin	1 saat 30 dakika

Bloklama işlemini takiben mikrotom (Leica TP1020, Germany) ile 5 µm kalınlığında alınan histolojik kesitlere Klüver Barrera boyama yöntemi uygulandı. Olympus BX53 ışık mikroskopunda incelendi ve fotoğrafları alındı.

Klüver Barrera Boyama Protokolü

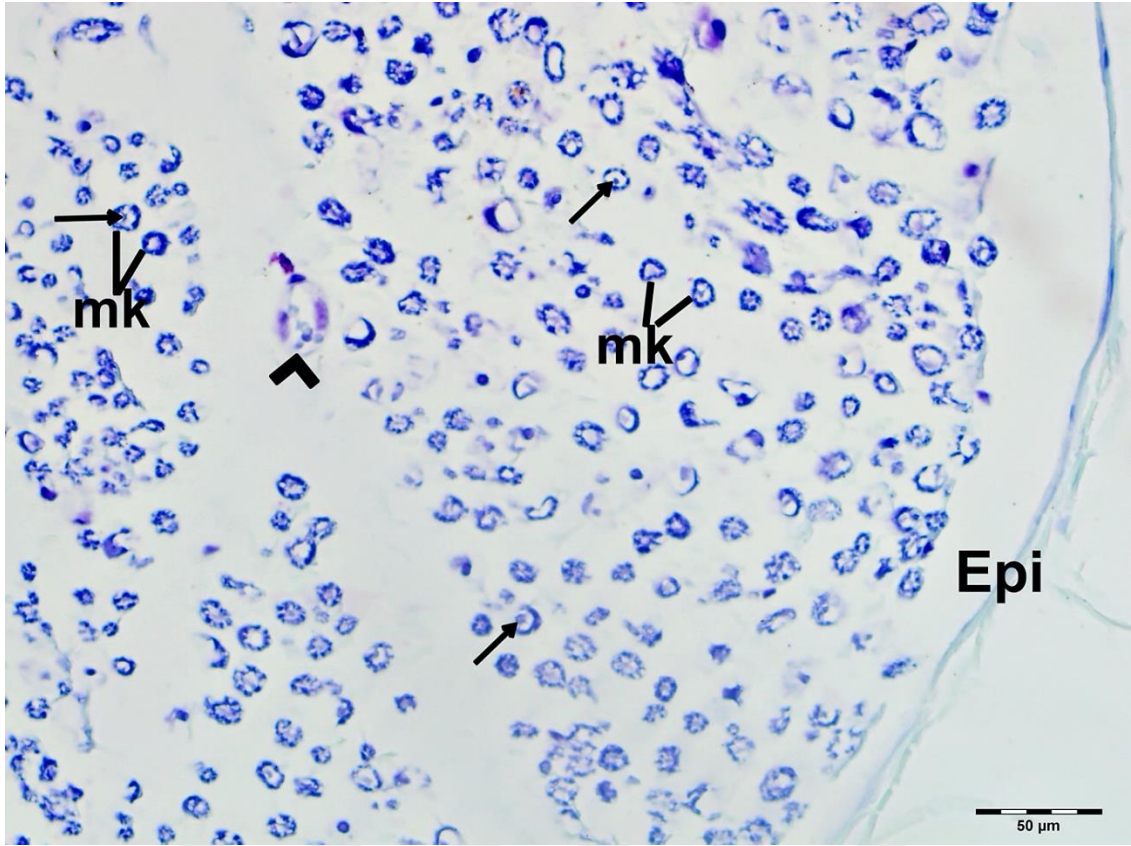
Tüm gruplardan elde edilen siyatik sinir doku kesitleri deparaffinize edildikten sonra distile sudan geçirildi. Boyama öncesinde kesitler sırasıyla %100, %96 ve %80 etanolden geçirilerek deparafinizasyon ve rehidrasyon işlemleri gerçekleştirildi, ardından distile su ile yıkandı. Miyelin liflerini boyamak amacıyla kesitler %0.1'lik Luxol Fast Blue çözeltisinde 56 °C'de 16-18 saat inkübe edildi. Bu sürenin sonunda %95 etanol ve distile su ile yıkama yapılarak arka plan boyasını uzaklaştırmak için diferansiyasyon adımı uygulandı. Diferansiyasyon, kesitlerin sırasıyla %0.05 lityum karbonat ve %70 etanol solüsyonlarına birkaç saniyelik aralıklarla daldırılmasıyla gerçekleştirildi ve mikroskop altında kontrol edilerek optimum kontrast elde edildi. Ardından krezil viyole ile yaklaşık 5-10 dakika süreyle boyama yapıldı ve sonrasında %95 etanol ile hafifçe farklılaştırıldı. Dehidrasyon için %95 ve %100 etanol serileri kullanıldı, takiben ksilen ile saydamlaştırıldı ve lamel ile kapatılarak montaj işlemi tamamlandı. Boyama sonucunda miyelin lifleri mavi renkte değerlendirilmiştir.

4. BULGULAR

4.1. Siyatik Sinir Işıık Mikroskobik Bulguları

4.1.1. Sham Grubu

Siyatik sinir hasarı oluşturulmayan ve herhangi bir işlem yapılmayan sham grubuna ait sıçanlardan elde edilen ve Klüver-Barrera ile boyanan siyatik sinir doku örneklerinin ışık mikroskobik incelenmesinde; normal histo-morfolojik yapının korunduğu ve periferik sinirin dıştan bağ dokusu yapısında epinöryum ile sarılı olduğu izlenmektedir. Epinöryumdan uzanan daha ince ve bağ dokusu yapısında olan perinöryumun sardığı sinir fasiküllerinde aksonal organizasyonun homojen ve düzenli olduğu gözlemlendi. Sinir fasikülleri içerisindeki her bir sinir lifini ise perinöryumdan uzanan ve daha ince bağ dokusu yapısında olan endonöryumun çevrelediğı görüldü. Endonöryumun altında oval ya da yuvarlak çekirdekleri ile ayırt edilen Schwann hücrelerinden oluşan nörilemma kılıfının varlığı ayırt edildi. Miyelinli aksonların düzenli dağılım gösterdiği, miyelin kılıflarının kompakt yapısının ve boyanma yoğunluğunun oldukça belirgin olduğu gözlemlendi. Miyelin kılıflarının Klüver-Barrera'ya özgü mavi renkte seçildiğı, bu da miyelin bütünlüğünün korunmuş olduğunu düşündürdü. Aksoplazmik yapılar homojen görünüm sergilemekte olup, demiyelinizasyon, vakuolizasyon veya aksonal dejenerasyon bulgularına rastlanmadı. Sinir fasikülü içindeki aksonlar arasında düzenli aralıkların korunmuş olduğu ve aksonal organizasyonun sürdüğü dikkati çekti. Endonöryum alanlarında glial hücre nükleusları sınırlı sayıda izlendi ve herhangi bir reaktif proliferasyon bulgusu gözlenmedi. Bu bulgular, sham grubunda herhangi bir travmatik ya da dejeneratif sürecin aktif olmadığını ve periferik sinirin fizyolojik bütünlüğünü koruduğunu göstermektedir (Şekil 11).

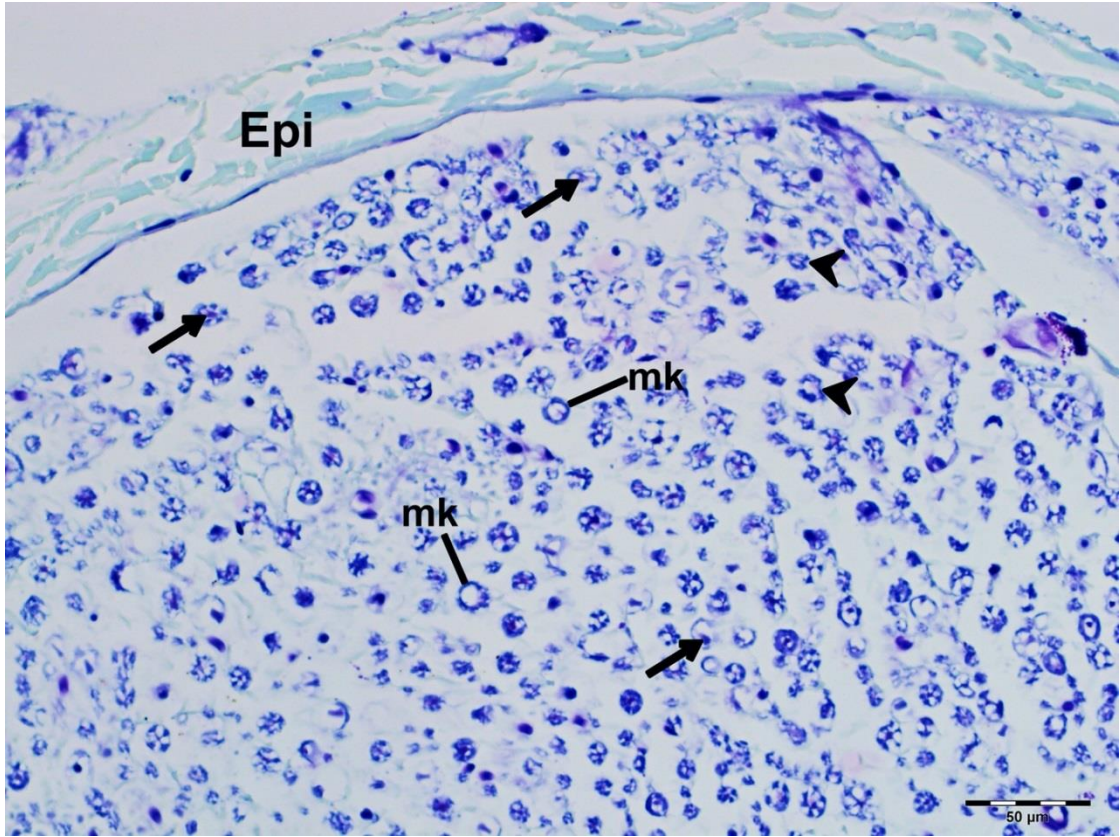


Şekil 11. Sham grubundan elde edilen siyatik sinir dokusunun ışık mikroskopik görüntüsü. Siyatik sinirin etrafını saran bağ dokusu yapısındaki epinöryum (Epi) normal histolojik yapıda izlenmektedir. Aksonların (oklar) etrafında bulunan miyelin kılıfın (mk) ise mavi renge boyandığı ve normal histolojik yapıda olduğu gözlenmektedir. Bazı alanlarda kan damarları (ok başı) görülmektedir. Bar= 50µm.

4.1.2. Kontrol Grubu

Siyatik sinirde hasar oluşturulan ve hasardan 4 hafta sonra sakrifiye edilen sıçanlardan elde edilen ve Klüver-Barrera ile boyanan siyatik sinir doku örneklerinin ışık mikroskopik değerlendirmesinde; sinirin dıştan, fibröz bağ dokusu yapısında epinöryumla çevrili olduğu görüldü. Bu gruba ait sıçanlardan elde edilen sinir doku kesitlerinde miyelinli sinir liflerinin çoğunda dejeneratif değişikliklerin olduğu, miyelin kılıfın lamellar yapısında bozulmaların meydana geldiği tespit edildi. Epinöryal bağ dokusu tabakasının varlığı sürmekle birlikte, perinöryumun bütünlüğünde kısmi düzensizlikler ve organizasyon kaybı dikkati çekti. Sinir fasikülü içinde yer alan endonöryal matrikste hücresel yoğunlukta artışla birlikte belirgin bir düzensizlik gözlemlendi. Miyelinli sinir liflerinde, Klüver-Barrera boyasının selektif olarak miyelini boyama özelliği sayesinde tespit edilen koyu mavi miyelin kılıfların birçoğunda düzensizlik, soluklaşma ve fragmentasyon gözlemlendi. Bazı miyelin kılıflarının şeklinin

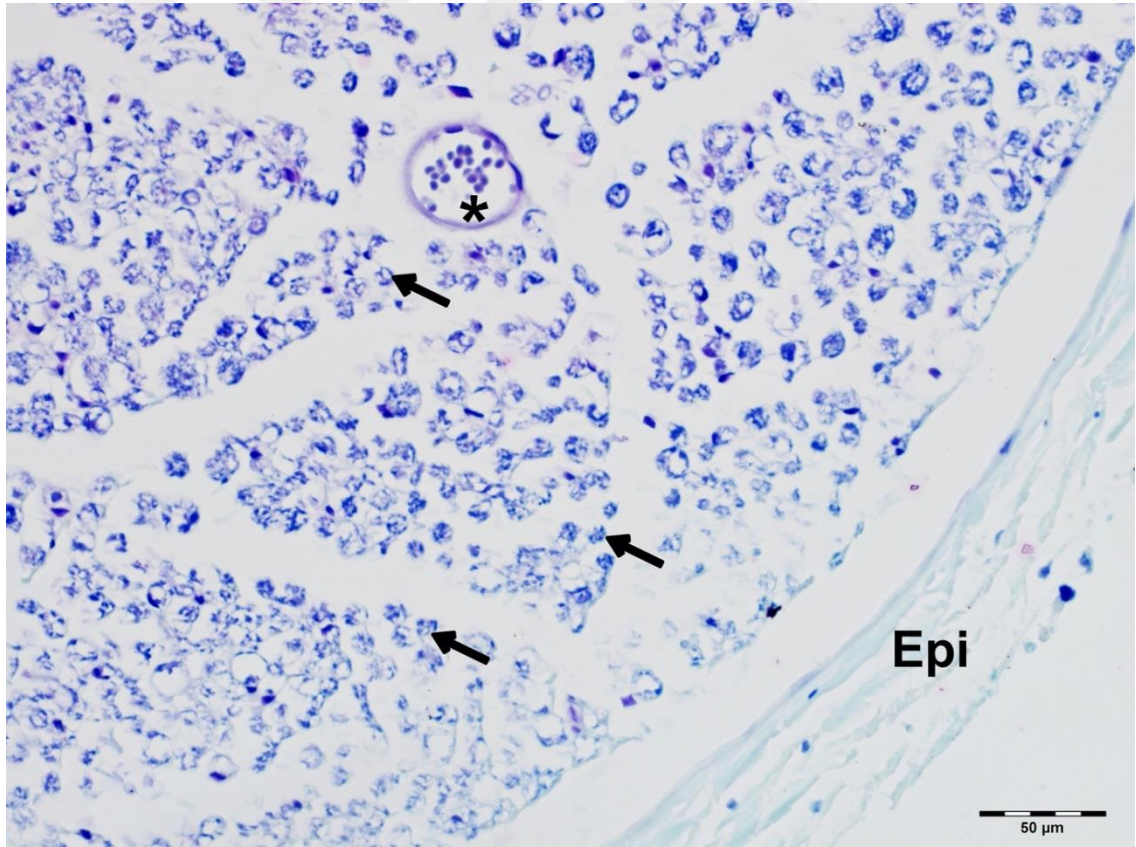
bozulduğu, aksonal yapıların ise yer yer silikleştiği ve soluk boyandığı tespit edildi. Ayrıca, bazı endonöryal bölgelerde hücresel yoğunluk artışı gözlenmiş olup bu durum, makrofaj infiltrasyonu ya da olası bir rejeneratif hücresel yanıtın varlığını düşündürdü. Bu bulgular, oluşturulan siyatik sinir hasar modelinin ardından geçen dört haftalık sürede sinir dokusunda hem miyelin yapısında hem de hücresel mimaride önemli düzeyde patolojik değişikliklerin ortaya çıktığını ve henüz etkin bir rejeneratif yanıtın gelişmediğini göstermektedir (Şekil 12).



Şekil 12. Kontrol-4 hafta grubundan elde edilen siyatik sinir dokusunun ışık mikroskopik görüntüsü. Siyatik siniri dıştan saran bağ dokusu yapısındaki epinöryum (Epi) izlenmektedir. Bazı alanlarda aksonda (oklar) ve bunları çevreleyen miyelin kılıf (mk) yapısında dejeneratif değişiklikler (ok başları) görülmektedir. Bar = 50µm.

Siyatik sinirde hasar oluşturulan ve hasardan 8 hafta sonra sakrifiye edilen sıçanlardan elde edilen ve Klüver-Barrera ile boyanan siyatik sinir doku örneklerinin ışık mikroskopik değerlendirmesinde; sinir fasiküllerini çevreleyen epinöryal bağ dokusu yapısının genel yapısını koruduğu gözlemlenirken, epinöryuma kıyasla daha ince olan perinöryumun bazı alanlarda bütünlüğünü kaybettiği ve sınırlarının düzensizleştiği tespit edildi. Sinir lifleri arasında geniş düzensiz boşlukların oluştuğu,

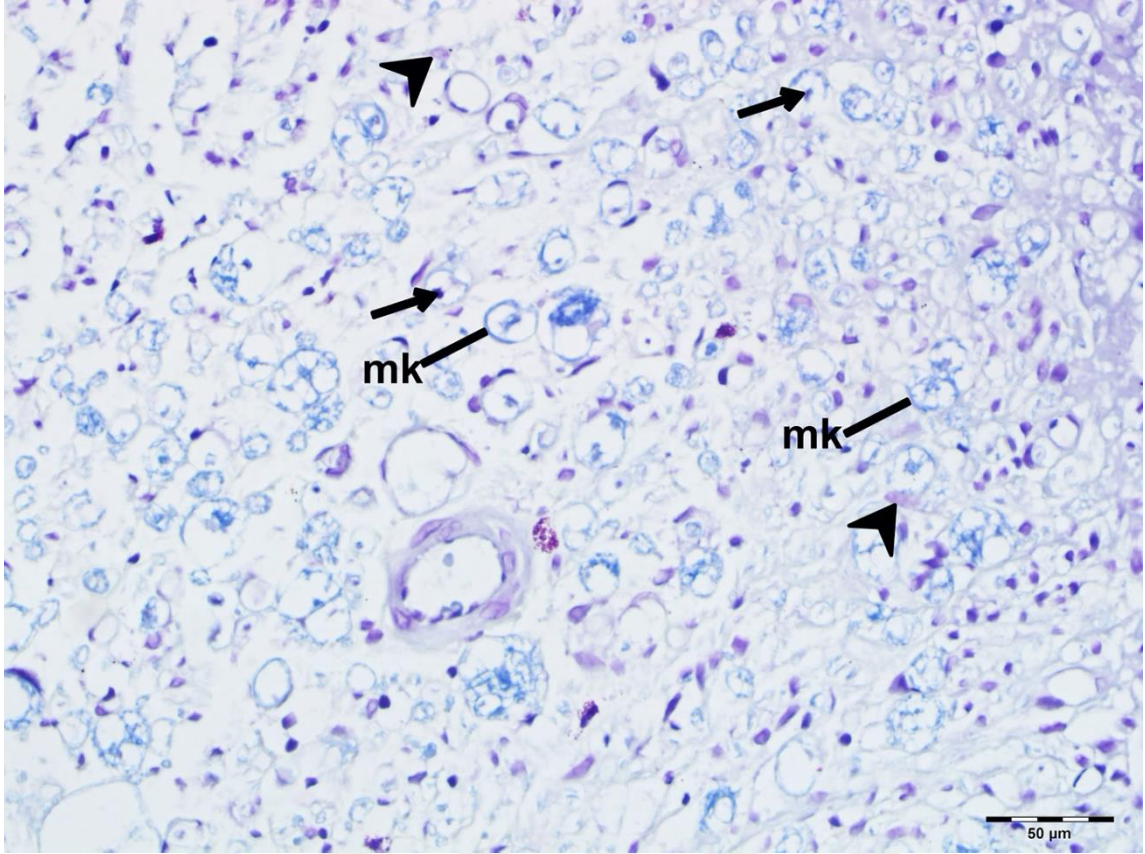
miyelinli aksonların yer yer dağınık ve düzensiz şekilde yerleştiği görüldü. Miyelinli liflerin birçoğunda mavi renkle belirginleşen miyelin kılıflarda silikleşme ve miyelin kılıfın lamellar yapısında bozulmalar izlendi. Özellikle küçük çaplı miyelinli liflerde miyelin yapısının fragmente olduğu, bazı aksonların çevresindeki miyelin kılıfların asimetrik veya çöküntülü görünüm sergilediği tespit edildi. Miyelinli aksonların Schwann hücreleri ile sarılı oldukları tespit edilirken, bazı alanlarda akson ve miyelin kılıf arasında boşlukların oluştuğu gözlemlendi. Endonöryal bölgede hücresel yoğunluğun artmasına bağlı olarak dejeneratif alanlarda makrofaj benzeri hücre infiltrasyonu olabileceği düşünüldü. Bu bulgular, sinir kesi hasarı sonrası geçen sekiz haftalık sürede sinir dokusunda parsiyel bir rejenerasyon sürecinin başlamış olabileceğini, ancak tam bir histolojik organizasyonun henüz sağlanamadığını ve rezidüel dejeneratif izlerin sürdüğünü ortaya koymaktadır (Şekil 13).



Şekil 13. Kontrol-8 hafta grubundan elde edilen siyatik sinir dokusunun ışık mikroskopik görüntüsü. Siyatik siniri dıştan saran bağ dokusu yapısındaki epinöryum (Epi) izlenmektedir. Bazı alanlarda aksonda ve bunları çevreleyen miyelin kılıf yapısında dejeneratif değişiklikler (oklar) görülmektedir. Kan damarları (*) ayırt edilmektedir. Bar = 50µm.

4.1.3. Deney Grubu

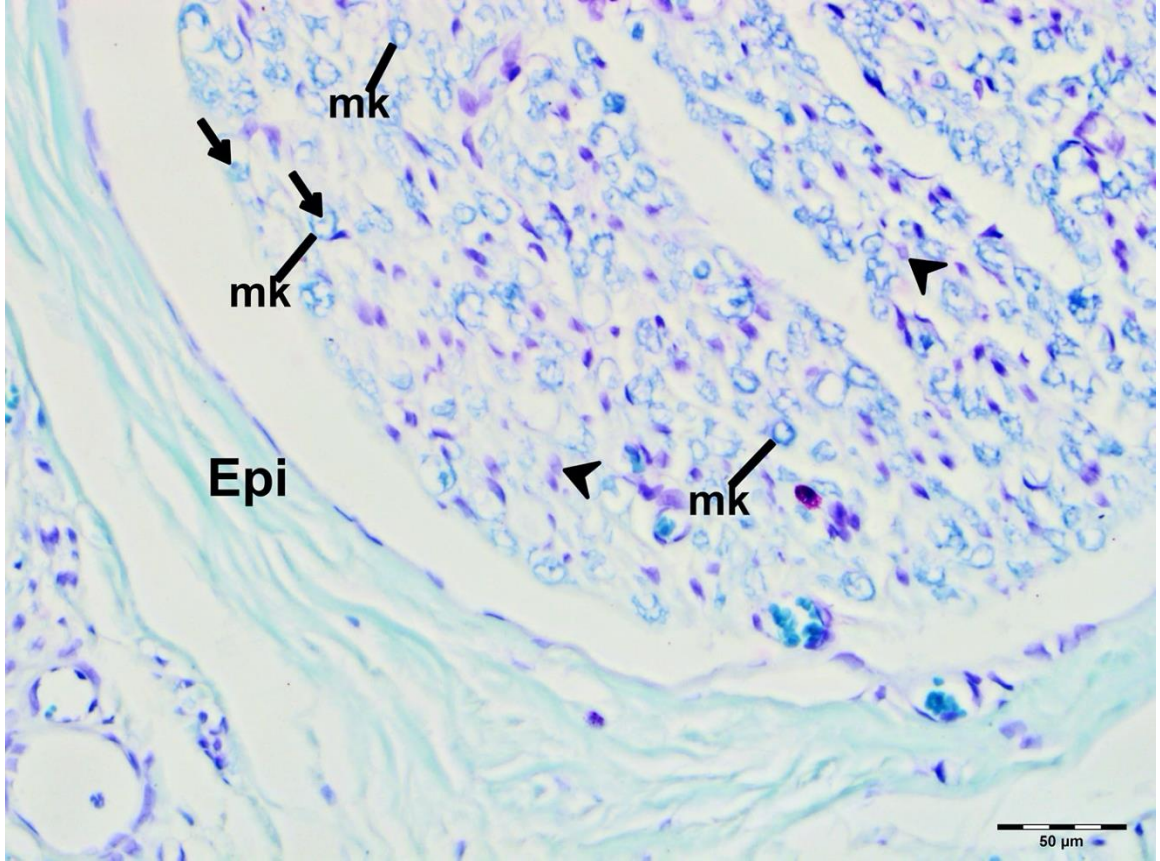
Siyatik sinirde hasar oluşturulan ve 4 hafta süre ile balık yağı ile tedavi edilen sıçanlardan elde edilen ve Klüver-Barrera ile boyanan siyatik sinir doku örneklerinin ışık mikroskopik değerlendirmesinde; sinir dokusunu en dıştan saran epinöryal bağ dokusunun bütönlüğünü büyük ölçüde koruduğu izlendi. Perinöryumun ise sınırlı bir fibrotik genişleme ile birlikte nispeten düzenli bir yapı sergilediği gözlemlendi. Miyelinli sinir lifleri Klüver-Barrera'nın miyeline selektif affinitesi sayesinde belirgin şekilde ortaya konulmuş olup, miyelin kılıflarda yer yer düzensizlik ve incelme gözlemlendi. Bununla birlikte, bazı küçük çaplı sinir liflerinde miyelin kaybının devam ettiği, buna karşılık bazı alanlarda yeniden yapılanma göstergesi olabilecek düzenli sınırlara sahip miyelin kılıfların varlığı dikkat çekti. Endonöryum içerisinde Schwann hücrelerine ait çekirdekler belirgin olarak izlenirken, bu hücrelerin yerleşimlerinin aksonal yapılar çevresinde yoğunlaştığı ve nörolemma organizasyonunun büyük ölçüde yeniden şekillendiği gözlemlendi. Bazı bölgelerde hücresel yoğunlukta artış saptanmış olup, bu durumun rejeneratif süreçte görev alan immün hücre infiltrasyonu ya da proliferatif Schwann hücresi yanıtıyla ilişkili olabileceği değerlendirildi. Bu histolojik bulgular, tedavi sonrası dördüncü haftada sinir dokusunda yapısal düzelmenin başladığını, ancak miyelin restorasyonunun henüz tam olarak tamamlanmadığını ve onarım sürecinin devam ettiğini göstermektedir (şekil 14).



Şekil 14. Deney-4 hafta grubundan elde edilen siyatik sinir dokusunun ışık mikroskopik görüntüsü. Aksonların (oklar) etrafında bulunan miyelin kılıf (mk) gözlenmektedir. Miyelin kılıf etrafında oval çekirdekli Schwann hücreleri (ok başları) ayırt edilmektedir. Bar = 50µm.

Siyatik sinirde hasar oluşturulan ve 8 hafta süre ile balık yağı ile tedavi edilen siçanlardan elde edilen ve Klüver-Barrera ile boyanan siyatik sinir doku örneklerinin ışık mikroskopik değerlendirmesinde; dış kısmı çevreleyen epinöryal bağ dokusunun morfolojik bütünlüğünü büyük ölçüde koruduğu izlendi. Epinöryuma oranla daha ince yapıda olan perinöryumun, sinir fasiküllerini belirgin bir şekilde çevrelemeye devam ettiği ve kompakt organizasyonun yeniden sağlandığı görüldü. Endonöryum içerisinde yer alan sinir liflerinin büyük çoğunluğunda, aksonal ve miyelin yapının daha düzenli ve organize bir görünüm kazandığı tespit edildi. Miyelinli sinir liflerinde, mavi renk ile boyanmış miyelin kılıfların normal histolojik morfolojiye sahip olduğu ve yoğunluk açısından homojen dağılım gösterdiği gözlemlendi. Bazı alanlarda miyelin kılıfların tam katlı görünümü belirginleşmiş, aksonal yapılar ise soluk ancak daha net sınırlı şekilde ayırt edilebilmiştir. Schwann hücrelerine ait çekirdeklerin, nörilemma kılıfı çevresinde düzgün bir hat boyunca yer aldığı gözlemlendi. Endonöryal alanda, hücresel yoğunluğun fizyolojik sınırlarda olduğu ve dejeneratif bulguların minimal düzeyde kaldığı tespit

edildi. Ayrıca küçük çaplı miyelinli liflerde dejenerasyona dair belirgin bir bulguya rastlanmaması, tedavinin miyelin bütünlüğünü koruyucu etkisi ile uyumlu bulundu. Bu bulgular, 8 haftalık tedavi sürecinin ardından periferik sinir dokusunda yapısal organizasyonun ve miyelin rejenerasyonunun büyük ölçüde yeniden sağlandığını göstermektedir (Şekil 15).



Şekil 15. Deney-8 hafta grubundan elde edilen siyatik sinir dokusunun ışık mikroskopik görüntüsü. Siyatik sinirin etrafını saran bağ dokusu yapısındaki epinöryum (Epi) normal histolojik yapıda izlenmektedir. Aksonların (oklar) etrafında bulunan miyelin kılıfı (mk) ise mavi renge boyandığı ve normal histolojik yapıda olduğu gözlenmektedir. Miyelin kılıfı etrafında oval çekirdekli Schwann hücreleri (ok başları) ayırt edilmektedir. Bar = 50µm.

4.2. Fonksiyonel ve Elektrofizyolojik Bulgular

Çalışma gruplarının termal plantar test tepki süre ortalamaları sham grubu için $9,8 \pm 1,5$ sn, 4. hafta kontrol grubu için $12,3 \pm 1,2$ sn, 8. hafta kontrol grubu için $10,2 \pm 0,9$ sn, 4. hafta deney grubu için $10,4 \pm 0,9$ sn, 8. hafta deney grubu için $9,9 \pm 0,6$ sn olarak ölçülüp gruplar arası fark anlamlı bulunmuştur ($p=0,001$) (Şekil 16). Gruplar arasındaki farklılıklar incelendiğinde kontrol 4 grubunda olan ratların kontrol 8, deney 4, deney 8

ve sham grubundaki ratlara göre termal plantar test ortalamalarının yüksek olduğu istatistiksel açıdan anlamlı olduğu saptandı ($p<0.05$) (Tablo 2).

Çalışma gruplarının mekanik plantar test tepki süre ortalamaları sham grubu için $20,9\pm3,7$ sn, 4.hafta kontrol grubu için $37,1\pm3,1$ sn, 8.hafta kontrol grubu için $30,3\pm3,5$ sn, 4.hafta deney grubu için $31,8\pm7,4$ sn, 8.hafta deney grubu için $26,8\pm5,0$ sn olarak ölçülüp gruplar arası fark anlamlı bulunmuştur ($p<0,001$) (Şekil 17). Gruplar arasındaki farklılıklar incelendiğinde sham grubunda olan ratların kontrol 4 ve deney 4 grubundaki ratlara göre mekanik plantar test ortalamalarının düşük olması istatistiksel açıdan anlamlı idi ($p<0.05$) (Tablo 2).

Çalışma gruplarının mekanik uyarı kuvvet test ortalamaları sham grubu için $21,1\pm3,6$ N, 4.hafta kontrol grubu için $37,3\pm3,0$ N, 8.hafta kontrol grubu için $30,4\pm3,5$ N, 4.hafta deney grubu için $31,9\pm7,3$ N, 8.hafta deney grubu için $26,9\pm5,1$ N olarak ölçülüp gruplar arası fark anlamlı bulunmuştur ($p<0,001$) (Şekil 18). Gruplar arasındaki farklılıklar incelendiğinde sham grubunda olan ratların kontrol 4 ve deney 4 grubundaki ratlara göre mekanik uyarı kuvvet testi ortalamalarının düşük ($p<0,05$); kontrol 4 grubunda yer alan ratların ise deney 8 grubundaki ratların mekanik uyarı kuvvet testi ortalamalarına göre yüksek olması istatistiksel açıdan anlamlı bulundu ($p<0.05$) (Tablo 2).

Çalışma gruplarının ortalama aksiyon potansiyelleri sham grubu için $59,1\pm7,2$ mV, 4.hafta kontrol grubu için $27,6\pm3,8$ mV, 8.hafta kontrol grubu için $35,4\pm4,9$ mV, 4.hafta deney grubu için $41,6\pm2,8$ mV, 8.hafta deney grubu için $45,7\pm2,6$ mV olarak ölçülüp gruplar arası fark anlamlı bulunmuştur ($p<0,001$) (Şekil 19). Gruplar arasındaki farklılıklar incelendiğinde Sham grubunda olan ratların kontrol 4, kontrol 8, deney 4 ve deney 8 grubundaki ratlara göre ortalama aksiyon potansiyelleri ortalamalarının yüksek olduğu ($p<0,05$); Kontrol 4 grubunda olan ratların ise Kontrol 8, Deney 4 ve Deney 8 grubunda yer alan ratlara göre ortalama aksiyon potansiyelleri ortalamalarının düşük ($p<0,05$); Kontrol 8 grubunda olan ratlarında Deney 8 grubunda yer alan ratlara göre ortalama aksiyon potansiyelleri ortalamasının daha düşük olması istatistiksel açıdan anlamlı idi ($p<0.05$) (Tablo 2).

Çalışma gruplarının ortalama latans süreleri sham grubu için $9,1\pm1,3$ ms, 4.hafta kontrol grubu için $12,4\pm1,1$ ms, 8.hafta kontrol grubu için $10,5\pm0,9$ ms, 4.hafta deney grubu için $10,2\pm0,8$ ms ve 8.hafta deney grubu için $9,7\pm1,0$ ms olarak ölçülüp gruplar

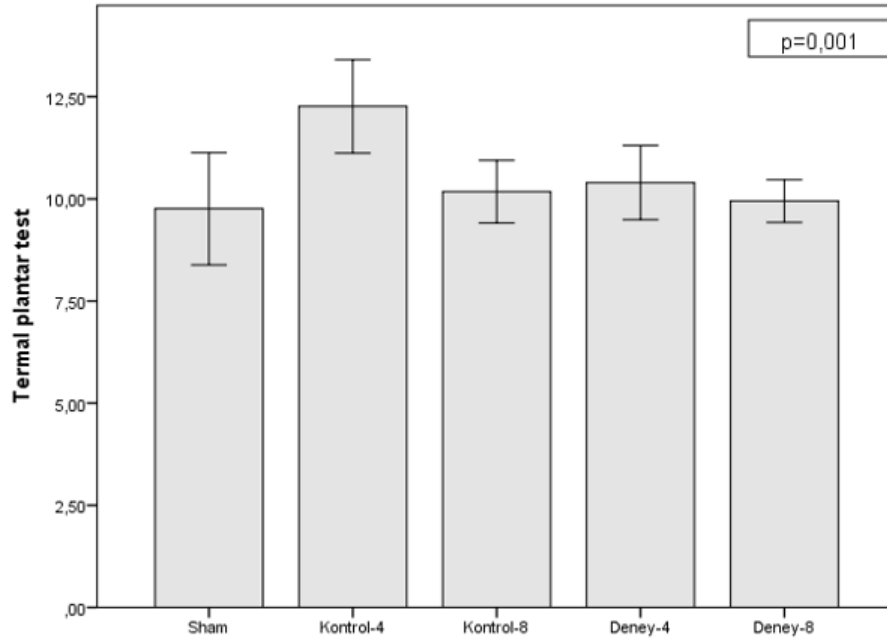
arası fark anlamlı bulunmuştur ($p<0,001$) (Şekil 20). Gruplar arasındaki farklılıklar incelendiğinde kontrol 4 grubunda olan ratların sham ve deney 8 grubundaki ratlara göre ortalama latans süresi ortalamalarının yüksek olması istatistiksel açıdan anlamlı bulundu ($p<0,05$) (Tablo 2).

Tablo 2. Çalışma gruplarının termal test, mekanik test, kuvvet test, aksiyon potansiyeli ve latans sürelerinin ortalama, medyan ve standart sapmaları

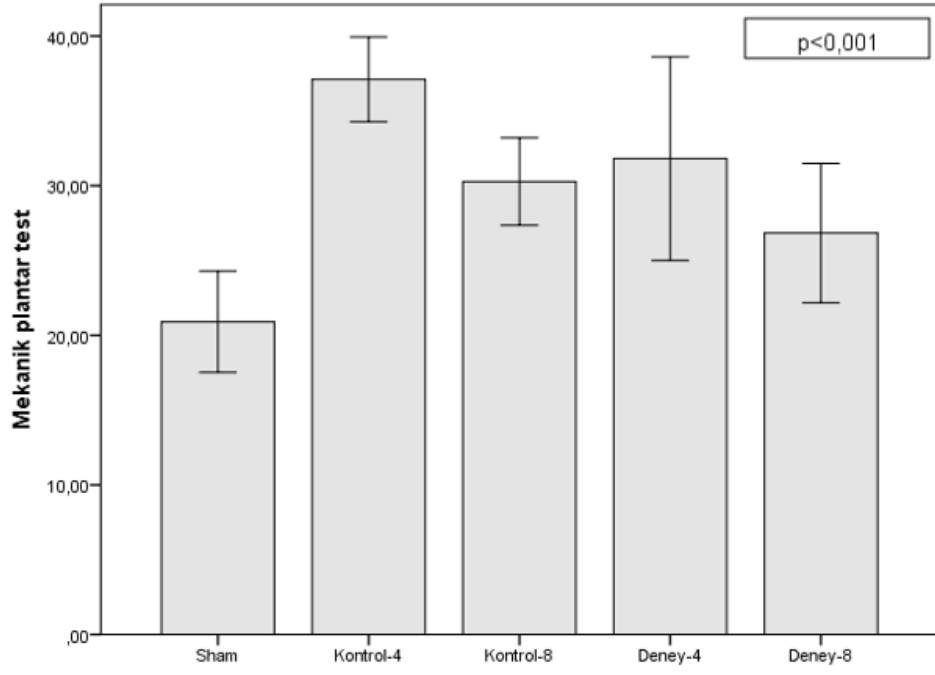
	Sham (n=7)	Kontrol-4 (n=7)	Kontrol-8 (n=8)	Deney-4 (n=7)	Deney-8 (n=7)	p
Termal plantar test	9,8±1,5 ^β 9,9(7,2-11,3)	12,3±1,2 ^{α, γ, θ} 12,2(10,5-14,4)	10,2±0,9 9,9(9,4-12,3)	10,4±0,9 10,9(9,3-11,5)	9,9±0,6 9,9(8,9-10,7)	0,001
Mekanik plantar test	20,9±3,7 ^{β, γ} 19,7(16,6-26,7)	37,1±3,1 37,0(32,4-41,4)	30,3±3,5 30,3(24,1-35,5)	31,8±7,4 29,9(22,9-41,5)	26,8±5,0 24,5(21,2-33,9)	<0,001
Kuvvet test	21,1±3,6 ^{β, γ} 20,0(16,9-26,9)	37,3±3,0 ^θ 37,2(32,7-41,5)	30,4±3,5 30,4(24,3-35,7)	31,9±7,3 30,1(23,1-41,6)	26,9±5,1 24,6(21,5-34,0)	<0,001
Aksiyon potansiyeli	59,1±7,2 ^{β, α, γ, θ} 57,0(54,0-75,0)	27,6±3,8 ^{α, γ, θ} 29,0(23,0-32,0)	35,4±4,9 ^θ 33,5(30,0-43,0)	41,6±2,8 42,0(37,0-45,0)	45,7±2,6 46,0(42,0-49,0)	<0,001
Latans süre	9,1±1,3 ^β 9,3(7,0-10,4)	12,4±1,1 ^θ 12,3(10,6-14,1)	10,5±0,9 10,6(9,0-11,8)	10,2±0,8 10,1(8,7-11,0)	9,7±1,0 9,7(8,0-10,9)	<0,001

Veriler ortalama±standart sapma, medyan(min-maks) olarak özetlenmiştir.

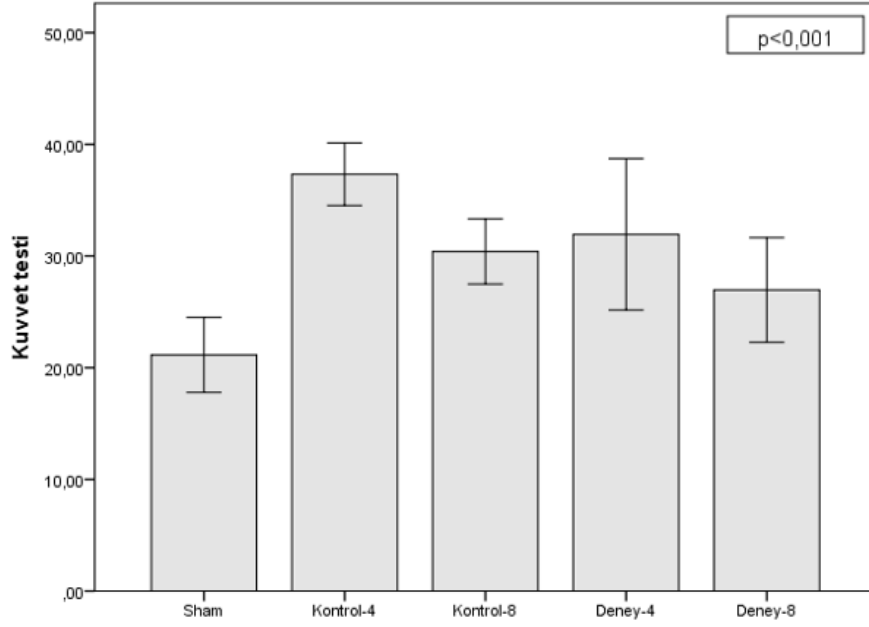
^βKontrol-4 ile karşılaştırıldığında $p<0,05$, ^αKontrol-8 ile karşılaştırıldığında $p<0,05$, ^γDeney-4 ile karşılaştırıldığında $p<0,05$, ^θDeney-8 ile karşılaştırıldığında $p<0,05$.



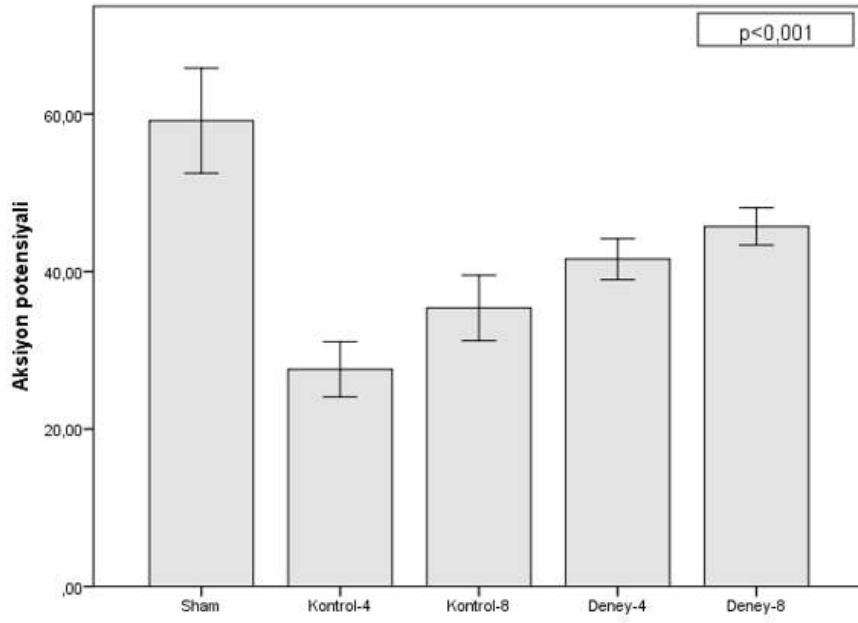
Şekil 16. Termal plantar test tepki sürelerinin karşılaştırılması



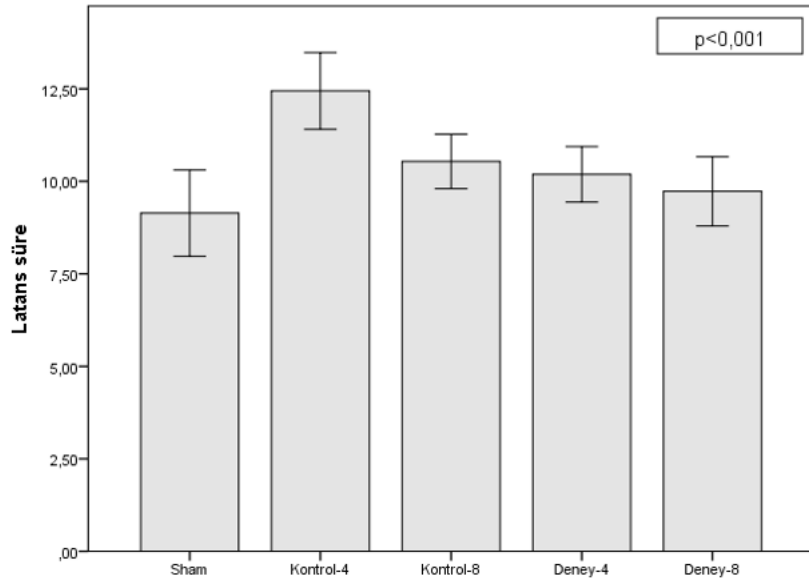
Şekil 17. Mekanik plantar test tepki sürelerinin karşılaştırılması



Şekil 18. Mekanik uyarı sonrası kuvvet test karşılaştırılması



Şekil 19. Aksiyon potansiyellerinin karşılaştırılması



Şekil 20. Latans sürelerinin karşılaştırılması

5. TARTIŞMA

Günümüzde trafik ve iş kazalarının artması, sporun hayatımızda daha fazla yer almaya başlaması, toplumsal şiddet olaylarının artması sonucu ateşli silah ve kesici-delici aletle oluşan yaralanmalara daha sık rastlanması periferik sinir yaralanması ve önemini arttırmaktadır. Travma hastalarının yaklaşık %2,8’inde meydana gelen periferik sinir hasarları; motor, duysal ve otonom işlevlerinin kısmi veya tam kaybına neden olmaktadır. Neden ne olursa olsun, periferik sinir yaralanması sonucu oluşan klinik tablo kişilerin günlük yaşamını etkilemekte ve önemli ölçüde iş-güç kaybına neden olmaktadır.⁶⁰

Periferik sinir yaralanmalarının tedavisi yaralanmanın şekli, lezyonun yeri, çevre dokuların durumu ve eşlik eden yaralanmalar nedeniyle değişiklik göstermektedir. Periferik sinir yaralanmalarının tedavisinde cerrahi tedavi ve medikal tedaviler uygulanmaktadır. Literatür incelendiğinde birçok deneysel sinir yaralanmaları yapılmış ve kullanılan maddelerin sinir iyileşmesi üzerine etkinliği araştırılmıştır.^{61,62} Bu kapsamdaki çalışmaların ortak noktası, dışardan eklenen farklı biyolojik maddeler ile travmaya uğramış akson etrafındaki mikro çevrenin ve buna bağlı olarak sinir rejenerasyonunun hücresel düzeyde değiştirilmesidir.

Literatür incelendiğinde periferik sinir yaralanması ile ilgili; sinir iyileşmesini, sinir yaralanması sonrası fonksiyonel ve histopatolojik değişiklikleri, farklı etkenleri, çeşitli cerrahi yöntemleri ve medikal tedavilerin etkinliklerini değerlendiren çalışmalarda sıçan siyatik sinirinin yaygın olarak kullanıldığı tespit edilmiştir.⁶³ Sıçanlar barındırılması ve kullanımı kolay, küçük boyutlarda, ve maliyet olarak nispeten ucuzdurlar. İnsan sinirleri ile boyut ve morfoloji açısından benzerlikleri bulunmaktadır.⁶⁴ Sıçan siyatik sinirinin uzun seyri, polifasiküler mikst tip bir sinir olması, kolayca diseke edilebilmesi ve manipülasyona izin vermesi, sinir trunkuslarının insanlarınkine benzer şekilde olması, aynı anda çokça farklı tip ve boyutta akson içermesi; çalışmalarda tercih edilmelerinin önemli sebeplerindendir.^{65,66}

Sinir yaralanmalarını ve rejenerasyonu değerlendirirken oluşturulacak lezyon tipinin seçimi çalışmada önemli bir yer tutmaktadır. Periferik sinir hasarını inceleyen çalışmalarda sıçan siyatik siniri ezilme hasar modeli çokça tercih edilmiştir.⁶⁵ Bu modelin avantajları; ezilme yaralanması oluşturma kısmının kıyasla daha kolay oluşu,

yaralanma sonrasında çeşitli yöntemlerle daha kolay değerlendirilebilmesi olarak gösterilse de sinire verilen hasarın standartlaştırılması hususunda ortak bir görüşe varılamamıştır. Tasarlanan çalışmada sinir lezyonu sonrasında tedavinin etkinliği üzerine çalışılacaksa; ezilme tipi yaralanmanın klinik pratikte çok daha az sıklıkta görüldüğü konusu önem arz etmektedir. Ayrıca ezilme yaralanmasında normal şartlarda görülen, herhangi bir müdahale yapılmaksızın neredeyse tam elektrofizyolojik ve fonksiyonel iyileşme, çalışılacak bir terapötik müdahalenin işlevinin değerlendirilmesinde oldukça az fırsat sunar. Çalışmalarda günlük pratikte nispeten daha sık görülen tam kat kesi lezyonlarının kullanılmasının, klinik açıdan daha anlamlı ve daha az öngürülebilir sonuçları ortaya çıkardığı görülmektedir.⁶⁷ Biz de çalışmamızdaki hasar modelinde, rat siyatik sinir tam kat kesi lezyonu uygulamasını tercih ettik.

Bu çalışmamızdaki amacımız; periferik sinir yaralanmalarında oral omega-3 yağ asitlerinin tam kat sinir kesilerinde sinir iyileşmesi üzerine olan etkisini göstermektir. Çalışmamızda omega-3 yağ asitlerini kullanmamızın nedeni omega-3 yağ asitlerinin antioksidan, antiinflamatuvar ve antifibrotik maddeler olmalarıdır.

Antioksidan maddelerin sinir fonksiyonunu koruyucu etkisi literatürdeki çalışmalar ile gösterilmiştir. Yapılan araştırmalarda EPA ve DHA'nın ayrı ayrı veya birlikte kullanımından sonra oksidatif stresin azaldığı gösterilmiştir. Bu etkinin olası mekanizmasının omega-3 yağ asitlerinin immün modülasyon etkisine ve lökosit aktivasyonunu azaltmasına bağlı olduğu düşünülüyor.⁶⁸

Omega-3 çoklu doymamış yağ asitleri olan EPA ve DHA 'dan insan vücudunda biosentezlenen Nöroprotektin D-1 cerrahiyi takiben kornea sinirinin rejenerasyonunu ve periferik sinir yaralanmasından sonra nöropatik ağrıyı önlediği gösterilmiştir.⁶ Xiangrong ve ark., sıçanlar üzerinde yaptıkları deneysel travmatik beyin hasarını takiben omega-3 yağ asitlerinin mikrogial polarizasyonu modüle ederek inflamatuvar yanıtı azalttığını ve nöroprotektif etkilere yol açtığını göstermektedir.⁶⁹

Tang ve ark., tarafından sıçanlar üzerinde yapılan çalışmada omega-3 yağ asitleri pro-inflamatuvar sitokinleri zayıflatarak ve bu sitokinlerin serum seviyelerinde azalma olduğunu göstererek omega-3 yağ asitlerinin antiinflamatuvar etkisini göstermişler.⁷⁰

Periferik sinir hasarı ve rejenerasyonun değerlendirilme yöntemleri için çalışmalarda, histopatolojik incelemeler, elektrofizyolojik testler ve fonksiyonel testler

gibi birçok farklı değerlendirme metodları kullanılmıştır.^{71,72} Burada tüm değerlendirme yöntemleri hasarın ve rejenerasyonun; farklı yönlerini, farklı aşamalarını daha iyi değerlendirebilmektedir. Çalışmalar uygun testlerin kombine olarak kullanılmasını gerektiğini göstermektedir.^{63,72} Bizim araştırmada da çalışma gruplarına hem histomorfolojik hem de fonksiyonel ve elektrofizyolojik yöntemler uygulandı.

Sinir hasarı sonrasında yapılacak histomorfolojik değerlendirmenin süresi konusunda literatürde bir fikir birliği olmadığı görülmektedir. Unda ve ark.'ı ratlar üzerinde yaptıkları çalışmada rat siyatik sinir ligasyon modelinde oral omega-3 yağ asitlerinin 21 gün uygulamasından sonra omega-3 verilen gruptaki ratların siyatik sinirlerinde normal aksonal yoğunluk ve morfolojinin korunduğu, Schwann hücre çekirdeklerinin sayısında artış gözlemlendiğini göstermişler.¹⁰ Bizim çalışmamızda ise 4. hafta ve 8. hafta ışık mikroskopisi karşılaştırılmasında deney gruplarında kontrol gruplarına göre epinöral bağ dokusunun morfolojik bütünlüğünün büyük ölçüde korunduğu, endonörium içerisinde yer alan sinir liflerinin büyük çoğunluğunda, aksonal ve miyelin yapının daha düzenli ve organize görünüm kazandığı, miyelin kılıflarının yoğunluk açısından homojen dağılım gösterdiği, Schwann hücrelerine ait çekirdeklerin nörilemma kılıfı çevresinde düzgün bir hat boyunca yer aldığı, endonöral alanda dejeneratif bulguların minimal düzeyde kaldığı ve tedavinin miyelin bütünlüğünü koruyucu etkisi ile uyumlu bulundu. Bu bulgular omega-3 yağ asitleri ile tedavi sürecinin ardından periferik sinir dokusunda yapısal organizasyonun ve miyelin rejenerasyonunun büyük ölçüde yeniden sağladığını göstermektedir.

Literatürde elektrofizyolojik değerlendirmelerin önemi sıklıkla vurgulanmakta olup, aksiyon potansiyelindeki artışın rejenerasyon sürecini tamamlamış motor ünite sayısındaki artışla ilişkili olduğu bildirilmektedir. Latans süresindeki azalmanın ise miyelinizasyon düzeyindeki artışı yansıttığı belirtilmektedir.⁷³ Huang ve ark.'ı yaptıkları çalışmalarında elektrofizyolojik testlerin iyileşme ve rejenerasyonun durumunu göstermede önemli olduğunu, fonksiyonel sonuçların iyi olduğu gruplarda latans sürelerinin de istatistiksel olarak kısa olduğunu göstermiştir.⁷⁴ Bizim çalışmamızda da deney-8 grubunun latans süre ortalaması kontrol-4 grubundan anlamlı olarak kısa olduğu ve sham grubuna yakın olduğu görüldü. Çalışmamızda deney-8 grubundaki sinirlerin aksiyon potansiyeli kontrol-4 grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı olup, omega -3 yağ asitlerinin rejenerasyona etkisini gösterir.

Plantar testlerle yapılan geri çekme refleks ölçümleri sinir hasarı sonrası oluşan küçük ve büyük çaplı duyu liflerdeki kaybı, bozulmayı, dejenerasyonu ve tedavi sonrası iyileşme ve ya rejenerasyon süreçlerini değerlendirmek için kullanılan oldukça etkili ve anlamlı yöntemdir.⁷⁵ Termal ve mekanik plantar testte ratların arka pençelerine bir hasar oluşturmada ağrı hissi oluşturan mekanik ve termal uyarı verilir ve verilen mekanik ve termal uyarı sonrasında hayvanın (refleks yanıtı) pençesini uyarandan geri çekme süresi ölçülür. Çalışmamızda omega-3 balık yağı verdiğimiz deney gruplarında bu süre kontrol gruplarına göre istatistiksel olarak anlamlı olduğu görülmüştür.

Martins ve ark.'ı periferik sinir yaralanması sonrası tedavi sonuçlarının araştırılmasında histomorfolojik ve elektrofizyolojik testler arasında korelasyon saptayamamışlardır.⁷⁶ Bizim çalışmamızda ise deney gruplarının histomorfolojik incelemesinde ve elektrofizyolojik testlerde kontrol gruplarından istatistiksel olarak anlamlı derecede iyi olduğu görüldü.

Literatürde Unda ve ark.'ı tarafından yapılan rat siyatik sinir ligasyon modelinde oral omega-3 yağ asitlerinin termal hiperaljeziyi ve mekanik allodiniyi etkili bir şekilde hafiflettiğini göstermişler.¹⁰ Tapan tarafından yapılan rat siyatik sinir epinörektomi sonrası verilen oral omega-3 yağ asitlerinin epinöral skar dokusu ve adezyon oluşumu üzerine etkisinin araştırdıkları çalışmada omega-3 yağ asitlerinin epinöral fibrozisi ve skar dokusu oluşumunu engellediği ve sinir rejenerasyonunu olumlu yönde etkilediği görülmüştür.⁷⁷ Literatürde klinik olarak daha çok rastladığımız sinir tam kat kesi tamir modelinde omega-3 yağ asitlerinin etkinliği çalışılmamıştı. Bizim çalışmamızda oral omega-3 yağ asitlerinin rat siyatik siniri kesi tamir modelinde fonksiyonel, elektrofizyolojik ve histomorfolojik sonuçlarıyla etkili bir tedavi olarak kullanılabileceği gösterilmiştir.

Çalışmamızda bazı kısıtlılıklar mevcuttur. Maliyet açısından pahalı olmasından dolayı çalışmamızda siyatik sinirin histomorfolojik değerlendirilmesi için elektron mikroskopu kullanılmamıştır.

Histomorfolojik inceleme yapılabilmesi için eksize edilen siyatik sinirlerden kesitlerin uygun değerlendirilebilmesi için sütür materyalinin çıkarılması gerekti, sütür materyali çıkarılırken tamir hattında sınırlı da olsa akut bir yaralanma meydana geldi. Bu yaralanma histomorfolojik incelemelerin sonuçlarına olumsuz etkilemiş olabilir.

6. SONUÇ

Periferik sinir yaralanmalarının ardından sinir dokusunun yeniden yapılanması (rejenerasyonu) ve fonksiyonel iyileşmenin sağlanması, hastaların günlük yaşamlarına ve iş hayatlarına geri dönüşleri açısından kritik öneme sahiptir. Bu iyileşme sürecini destekleyecek etkili tedavi yaklaşımlarına ihtiyaç duyulmakta olup, literatürde sinir rejenerasyonunu olumlu yönde etkileyebilecek çeşitli tedavi modaliteleri tanımlanmıştır.

Nöroprotektif etkisi literatürde pek çok kaynak tarafından gösterilmiş olan omega-3 yağ asitlerinin kesi tamir sonrası oral olarak uygulanmasının pozitif etkilerini çalışmamızda gösterdik. Özellikle deney gruplarının hem histomorfolojik hem de fonksiyonel ve elektrofizyolojik testlerde kontrol gruplarına göre istatistiksel olarak anlamlı olduğunu gördük. İstatistiksel analizlerin tümünde anlamlı sonuç elde edilerek sham grubu ile kontrol ve deney gruplarının karşılaştırılmasında görülen fark uygulanan tedavinin sinir iyileşmesi ve rejenerasyon sürecine olumlu etkisi olduğunu gösterdi.

Omega-3 yağ asitlerinin oral olarak uygulaması hayvan modelinde çalışılmıştır fakat uygulanan model insanlarda da kullanıma uygundur ve gerçek klinik uygulamaya uyarlanabilecek bir çalışmadır. Klinik kullanımı durumunda periferik sinir yaralanması sonrası fonksiyonel ve iş gücü kaybını minimize edebilecek bir tedavi seçeneği sunabilir.

7. KAYNAKLAR

1. **Hart AM, Terenghi G, Kellerth JO, Wiberg M.** Sensory neuroprotection, mitochondrial preservation, and therapeutic potential of N-acetyl-cysteine after nerve injury. *Neuroscience*. **2004**; 125(1):91-101.
2. **Lopes B, Sousa P, Alvites R, et al.** Peripheral Nerve Injury Treatments and Advances: One Health Perspective. *Int J Mol Sci*. **2022**; 23(2).
3. **Kamble N, Shukla D, Bhat D.** Peripheral Nerve Injuries: Electrophysiology for the Neurosurgeon. *Neurol India*. **2019**; 67(6):1419-1422.
4. **Grinsell D, Keating CP.** Peripheral nerve reconstruction after injury: a review of clinical and experimental therapies. *Biomed Res Int*. **2014**; 698-56.
5. **Gordon T.** Peripheral Nerve Regeneration and Muscle Reinnervation. *Int J Mol Sci*. **2020**; 21(22).
6. **Zhang AC, MacIsaac RJ, Roberts L, et al.** Omega-3 polyunsaturated fatty acid supplementation for improving peripheral nerve health: protocol for a systematic review. *BMJ Open*. **2018**; 8(3):20804.
7. **Unda SR, Villegas EA, Toledo ME, Asis Onell G, Laino CH.** Beneficial effects of fish oil enriched in omega-3 fatty acids on the development and maintenance of neuropathic pain. *Journal of Pharmacy and Pharmacology*. **2020**; 72(3):437-447.
8. **Jump DB.** The biochemistry of n-3 polyunsaturated fatty acids. *J Biol Chem*. **2002**; 277(11):8755-8.
9. **Britten-Jones AC, Craig JP, Anderson AJ, Downie LE.** Association between systemic omega-3 polyunsaturated fatty acid levels, and corneal nerve structure and function. *Eye (Lond)*. **2023**; 37(9):1866-1873.
10. **Unda SR, Villegas EA, Toledo ME, Asis Onell G, Laino CH.** Beneficial effects of fish oil enriched in omega-3 fatty acids on the development and maintenance of neuropathic pain. *J Pharm Pharmacol*. **2020**; 72(3):437-447.
11. **Jessen KR, Mirsky R, Lloyd AC.** Schwann Cells: Development and Role in Nerve Repair. *Cold Spring Harb Perspect Biol*. **2015**; 7(7):20487.

12. **Modrak M, Talukder MAH, Gurgenshvili K, Noble M, Elfar JC.** Peripheral nerve injury and myelination: Potential therapeutic strategies. *J Neurosci Res.* **2020**; 98(5):780-795.
13. **Azar FM, Canale ST, Beaty JH.** *Campbell's Operative Orthopaedics, E-Book.* Elsevier Health Sciences, **2020**.
14. **Daneyemez M, Seçer H, Zileli M.** Periferik sinir yaralanmaları ve fizyopatolojisi. *İçinde: Zileli M, editör Periferik Sinir Cerrahisi Ankara: Buluş Tasarım ve Matbaacılık.* **2008**:99-108.
15. **Seddon H.** Three types of nerve injury. *Brain.* **1943**; 66(4):237-288.
16. **Göçmen S.** Ratlarda siyatik sinir hasarında düşük doz radyasyonun tedavideki etkileri, GATA, Tıpta Uzmanlık Tezi, Ankara.
17. **Bozkurt G, Benli K.** Periferik Sinir Yaralanmaları: Temel Nörosirurji. 1. Baskı Benli K (Editör) *Hacettepe Üniversitesi Hastaneleri Basımevi, Ankara S.* **2004**:319-327.
18. **Mackinnon SE.** New directions in peripheral nerve surgery. *Ann Plast Surg.* **1989**; 22(3):257-73.
19. **Sunderland S.** A classification of peripheral nerve injuries producing loss of function. *Brain.* **1951**; 74(4):491-516.
20. **Fex Svennigsen A, Dahlin LB.** Repair of the Peripheral Nerve-Remyelination that Works. *Brain Sci.* **2013**; 3(3):1182-97.
21. **Tomaszewski KA, Graves MJ, Henry BM, et al.** Surgical anatomy of the sciatic nerve: A meta-analysis. *J Orthop Res.* **2016**; 34(10):1820-1827.
22. **Sinclair AJ, Barnett AH, Lunec J.** Free radicals and antioxidant systems in health and disease. *Br J Hosp Med.* **1990**; 43(5):334-44.
23. **Spinner RJ, Kline DG.** Surgery for peripheral nerve and brachial plexus injuries or other nerve lesions. *Muscle Nerve.* **2000**; 23(5):680-95.
24. **Fekrazad R, Mortezaei O, Pedram M, et al.** Transected sciatic nerve repair by diode laser protein soldering. *J Photochem Photobiol B.* **2017**; 173:441-447.

25. **Canale ST, Beaty JH.** *Campbell's operative orthopaedics e-book: expert consult premium edition-enhanced online features.* Elsevier Health Sciences, **2012**.
26. **Shahidi F, Ambigaipalan P.** Omega-3 Polyunsaturated Fatty Acids and Their Health Benefits. *Annu Rev Food Sci Technol.* **2018**; 9:345-381.
27. **Saini RK, Keum YS.** Omega-3 and omega-6 polyunsaturated fatty acids: Dietary sources, metabolism, and significance - A review. *Life Sci.* **2018**; 203:255-267.
28. **Massaro M, Scoditti E, Carluccio MA, Campana MC, De Caterina R.** Omega-3 fatty acids, inflammation and angiogenesis: basic mechanisms behind the cardioprotective effects of fish and fish oils. *Cell Mol Biol (Noisy-le-grand).* **2010**; 56(1):59-82.
29. **Kiecolt-Glaser JK, Belury MA, Andridge R, Malarkey WB, Hwang BS, Glaser R.** Omega-3 supplementation lowers inflammation in healthy middle-aged and older adults: a randomized controlled trial. *Brain Behav Immun.* **2012**; 26(6):988-95.
30. **Calder PC.** Omega-3 polyunsaturated fatty acids and inflammatory processes: nutrition or pharmacology? *British journal of clinical pharmacology.* **2013**; 75(3):645-662.
31. **Darlington LG, Stone TW.** Antioxidants and fatty acids in the amelioration of rheumatoid arthritis and related disorders. *Br J Nutr.* **2001**; 85(3):251-69.
32. **Adeyemi WJ, Olayaki LA.** Additive and nonadditive effects of salmon calcitonin and omega-3 fatty acids on antioxidant, hematological and bone and cartilage markers in experimental diabetic-osteoarthritic rats. *Chin J Physiol.* **2019**; 62(3):108-116.
33. **Shahidi F, Miraliakbari H.** Omega-3 fatty acids in health and disease: part 2--health effects of omega-3 fatty acids in autoimmune diseases, mental health, and gene expression. *J Med Food.* **2005**; 8(2):133-48.
34. **Prickett JD, Robinson DR, Steinberg AD.** Dietary enrichment with the polyunsaturated fatty acid eicosapentaenoic acid prevents proteinuria and prolongs survival in NZB x NZW F1 mice. *J Clin Invest.* **1981**; 68(2):556-9.
35. **Chang KJ, Saito H, Tatsuno I, Tamura Y, Yoshida S.** Role of 5-lipoxygenase products of arachidonic acid in cell-to-cell interaction between macrophages and natural killer cells in rat spleen. *J Leukoc Biol.* **1991**; 50(3):273-8.

36. **Watkins BA, Li Y, Lippman HE, Feng S.** Modulatory effect of omega-3 polyunsaturated fatty acids on osteoblast function and bone metabolism. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids*. **2003**; 68(6):387-98.
37. **Igarashi K, Hirafuji M, Adachi H, Shinoda H, Mitani H.** Role of endogenous PGE2 in osteoblastic functions of a clonal osteoblast-like cell, MC3T3-E1. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids*. **1994**; 50(4):169-72.
38. **Priante G, Bordin L, Musacchio E, Clari G, Baggio B.** Fatty acids and cytokine mRNA expression in human osteoblastic cells: a specific effect of arachidonic acid. *Clin Sci (Lond)*. **2002**; 102(4):403-9.
39. **Kajii T, Suzuki K, Yoshikawa M, Imai T, Matsumoto A, Nakamura S.** Long-term effects of prostaglandin E2 on the mineralization of a clonal osteoblastic cell line (MC3T3-E1). *Arch Oral Biol*. **1999**; 44(3):233-41.
40. **Prener A, Storm HH, Nielsen NH.** Cancer of the male genital tract in Circumpolar Inuit. *Acta Oncol*. **1996**; 35(5):589-93.
41. **Kato I, Akhmedkhanov A, Koenig K, Toniolo PG, Shore RE, Riboli E.** Prospective study of diet and female colorectal cancer: the New York University Women's Health Study. *Nutr Cancer*. **1997**; 28(3):276-81.
42. **Takezaki T, Inoue M, Kataoka H, et al.** Diet and lung cancer risk from a 14-year population-based prospective study in Japan: with special reference to fish consumption. *Nutr Cancer*. **2003**; 45(2):160-7.
43. **Larsson SC, Kumlin M, Ingelman-Sundberg M, Wolk A.** Dietary long-chain n-3 fatty acids for the prevention of cancer: a review of potential mechanisms. *Am J Clin Nutr*. **2004**; 79(6):935-45.
44. **Khan A, Hangartner T, Weinreb NJ, Taylor JS, Mistry PK.** Risk factors for fractures and avascular osteonecrosis in type 1 Gaucher disease: a study from the International Collaborative Gaucher Group (ICGG) Gaucher Registry. *J Bone Miner Res*. **2012**; 27(8):1839-48.
45. **Watanabe Y, Tatsuno I.** Prevention of Cardiovascular Events with Omega-3 Polyunsaturated Fatty Acids and the Mechanism Involved. *J Atheroscler Thromb*. **2020**; 27(3):183-198.
46. **Tsitouras PD, Gucciardo F, Salbe AD, Heward C, Harman SM.** High omega-3 fat intake improves insulin sensitivity and reduces CRP and IL6, but does not affect other endocrine axes in healthy older adults. *Horm Metab Res*. **2008**; 40(3):199-205.

47. **Lalia AZ, Lanza IR.** Insulin-Sensitizing Effects of Omega-3 Fatty Acids: Lost in Translation? *Nutrients*. **2016**; 8(6).
48. **Mozaffarian D, Wu JH.** Omega-3 fatty acids and cardiovascular disease: effects on risk factors, molecular pathways, and clinical events. *J Am Coll Cardiol*. **2011**; 58(20):2047-67.
49. **Rizos EC, Ntzani EE, Bika E, Kostapanos MS, Elisaf MS.** Association between omega-3 fatty acid supplementation and risk of major cardiovascular disease events: a systematic review and meta-analysis. *Jama*. **2012**; 308(10):1024-33.
50. **Miyagawa N, Miura K, Okuda N, et al.** Long-chain n-3 polyunsaturated fatty acids intake and cardiovascular disease mortality risk in Japanese: a 24-year follow-up of NIPPON DATA80. *Atherosclerosis*. **2014**; 232(2):384-9.
51. **Tagawa H, Shimokawa H, Tagawa T, Kuroiwa-Matsumoto M, Hirooka Y, Takeshita A.** Long-term treatment with eicosapentaenoic acid augments both nitric oxide-mediated and non-nitric oxide-mediated endothelium-dependent forearm vasodilatation in patients with coronary artery disease. *J Cardiovasc Pharmacol*. **1999**; 33(4):633-40.
52. **Engler MB, Engler MM, Browne A, Sun YP, Sievers R.** Mechanisms of vasorelaxation induced by eicosapentaenoic acid (20:5n-3) in WKY rat aorta. *Br J Pharmacol*. **2000**; 131(8):1793-9.
53. **Omura M, Kobayashi S, Mizukami Y, et al.** Eicosapentaenoic acid (EPA) induces Ca(2+)-independent activation and translocation of endothelial nitric oxide synthase and endothelium-dependent vasorelaxation. *FEBS Lett*. **2001**; 487(3):361-6.
54. **von Schacky C.** n-3 PUFA in CVD: influence of cytokine polymorphism. *Proc Nutr Soc*. **2007**; 66(2):166-70.
55. **Kim HY, Akbar M, Lau A, Edsall L.** Inhibition of neuronal apoptosis by docosahexaenoic acid (22:6n-3). Role of phosphatidylserine in antiapoptotic effect. *J Biol Chem*. **2000**; 275(45):35215-23.
56. **Zhang W, Liu J, Hu X, et al.** n-3 Polyunsaturated Fatty Acids Reduce Neonatal Hypoxic/Ischemic Brain Injury by Promoting Phosphatidylserine Formation and Akt Signaling. *Stroke*. **2015**; 46(10):2943-50.
57. **Chang CY, Kuan YH, Li JR, et al.** Docosahexaenoic acid reduces cellular inflammatory response following permanent focal cerebral ischemia in rats. *J Nutr Biochem*. **2013**; 24(12):2127-37.

58. **Tang R, Lin YM, Liu HX, Wang ES.** Neuroprotective effect of docosahexaenoic acid in rat traumatic brain injury model via regulation of TLR4/NF-Kappa B signaling pathway. *Int J Biochem Cell Biol.* **2018**; 99:64-71.
59. **Shim JS, Kim DH, Bae JH, Moon du G.** Effects of Omega-3 Fatty Acids on Erectile Dysfunction in a Rat Model of Atherosclerosis-induced Chronic Pelvic Ischemia. *J Korean Med Sci.* **2016**; 31(4):585-9.
60. **Benli K.** Periferik Sinir Cerrahisinin Onemi. *Türk Nöroşirürji Dergisi.* **2005**; 15(3):196-197.
61. **Aydoğ ST, Tetik O, Demirel AH, Doral M.** Sporda periferik sinir yaralanmaları. *Türk Nöroşirürji Dergisi,* **2005**; 15:250-56.
62. **Kurtoglu Z, Ozturk AH, Bagdatoglu C, et al.** Effects of trapidil after crush injury in peripheral nerve. *Acta Medica Okayama.* **2005**; 59(2):37-44.
63. **Varejão AS, Melo-Pinto P, Meek MF, Filipe VM, Bulas-Cruz J.** Methods for the experimental functional assessment of rat sciatic nerve regeneration. *Neurological research.* **2004**; 26(2):186-194.
64. **Nichols CM, Myckatyn TM, Rickman SR, Fox IK, Hadlock T, Mackinnon SE.** Choosing the correct functional assay: a comprehensive assessment of functional tests in the rat. *Behavioural brain research.* **2005**; 163(2):143-158.
65. **Ribeiro CMB, Vasconcelos BCdE, Silva Neto JCd, Silva Júnior VAd, Figueiredo NG.** Histopathological analysis of gangliosides use in peripheral nerve regeneration after axonotmesis in rats. *Acta cirurgica brasileira.* **2008**; 23:364-371.
66. **Luís A, Amado S, Geuna S, et al.** Long-term functional and morphological assessment of a standardized rat sciatic nerve crush injury with a non-serrated clamp. *Journal of neuroscience methods.* **2007**; 163(1):92-104.
67. **Wolthers M, Moldovan M, Binderup T, Schmalbruch H, Krarup C.** Comparative electrophysiological, functional, and histological studies of nerve lesions in rats. *Microsurgery: Official Journal of the International Microsurgical Society and the European Federation of Societies for Microsurgery.* **2005**; 25(6):508-519.
68. **Von Schacky C.** n-3 PUFA in CVD: influence of cytokine polymorphism. *Proceedings of the Nutrition Society.* **2007**; 66(2):166-170.

69. **Chen X, Chen C, Fan S, et al.** Omega-3 polyunsaturated fatty acid attenuates the inflammatory response by modulating microglia polarization through SIRT1-mediated deacetylation of the HMGB1/NF- κ B pathway following experimental traumatic brain injury. *J Neuroinflammation*. **2018**; 15(1):116.
70. **Tang M, Dang R, Liu S, et al.** Ω -3 fatty acids-supplementary in gestation alleviates neuroinflammation and modulates neurochemistry in rats. *Lipids Health Dis*. **2018**; 17(1):247.
71. **Rui B, Guo S, Zeng B, Wang J, Chen X.** An implantable electrical stimulator used for peripheral nerve rehabilitation in rats. *Experimental and therapeutic medicine*. **2013**; 6(1):22-28.
72. **Martins RS, Siqueira MG, Silva CFd, Plese JPP.** Correlation between parameters of electrophysiological, histomorphometric and sciatic functional index evaluations after rat sciatic nerve repair. *Arquivos de Neuro-psiquiatria*. **2006**; 64:750-756.
73. **Panseri S, Cunha C, Lowery J, et al.** Electrospun micro-and nanofiber tubes for functional nervous regeneration in sciatic nerve transections. *BMC biotechnology*. **2008**; 8:1-12.
74. **Huang J, Zhang Y, Lu L, Hu X, Luo Z.** Electrical stimulation accelerates nerve regeneration and functional recovery in delayed peripheral nerve injury in rats. *European Journal of Neuroscience*. **2013**; 38(12):3691-3701.
75. **Mert T, Gunay I, Ocal I.** Neurobiological effects of pulsed magnetic field on diabetes-induced neuropathy. *Bioelectromagnetics*. **2010**; 31(1):39-47.
76. **Martins RS, Siqueira MG, Silva CF, Plese JPP.** Correlation between parameters of electrophysiological, histomorphometric and sciatic functional index evaluations after rat sciatic nerve repair. *Arquivos de Neuro-psiquiatria*. **2006**; 64(3):750-756.
77. **Tapan N.** *Siyatik sinir hasarı oluşturulan sıçan modelinde omega 3 yağ asitlerinin sinir iyileşmesi üzerine etkisi*. Bursa Uludag University (Turkey), **2022**.