



**RATLARDA SİYATİK SİNİR YARALANMASINDA
ZEYTİN YAPRAĞI EKSTRATININ TERAPÖTİK
ETKİNLİĞİNİN ARAŞTIRILMASI**

Can KIRBAŞ

YÜKSEK LİSANS TEZİ

Danışman: Prof. Dr. Zülfükar Kadir SARITAŞ

Tez no: 2024-010

Afyonkarahisar – 2024

TÜRKİYE CUMHURİYETİ
AFYON KOCATEPE ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

RATLARDA SİYATİK SİNİR YARALANMASINDA
ZEYTİN YAPRAĞI EKSTRATININ TERAPÖTİK
ETKİNLİĞİNİN ARAŞTIRILMASI

Hazırlayan
Can KIRBAŞ

DANIŞMAN
Prof. Dr. Zülfükar Kadir SARITAŞ

Tez No: 2024-010
AFYONKARAHİSAR

Bu tez çalışması; Afyon Kocatepe Üniversitesi Bilimsel Proje Araştırmaları
Koordinasyon Birimi (BAPK) Tarafından Desteklenmiştir.

23 SAĞ. BİL. 05

T.C.
AFYON KOCATEPE ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLER ENSTİTÜSÜ

ENSTİTÜ ONAYI

Öğrencinin	Adı- Soyadı	Can KIRBAŞ
	Numarası	213312012
	Anabilim Dalı	Cerrahi Anabilim Dalı
	Programı	Tezli Yüksek Lisans
	Program Düzeyi	☒ Yüksek Lisans ☐ Doktora
Tezin Başlığı		Ratlarda Siyatik Sinir Yaralanmasında Zeytin Yaprağı Ekstratının Terapötik Etkinliğinin Araştırılması
Tez Savunma Sınav Tarihi		13.02.2024
Tez Savunma Sınav Saati		10:30

Yukarıda bilgileri verilen öğrenciye ait tez, Afyon Kocatepe Üniversitesi Lisansüstü Eğitim-Öğretim ve Sınav Yönetmeliği'nin ilgili maddeleri uyarınca jüri üyeleri tarafından değerlendirilerek oy birliği / oy çokluğu ile kabul edilmiştir.

Afyon Kocatepe Üniversitesi
Sağlık Bilimleri Enstitüsü Yönetim Kurulu'nun
..... / / tarih ve
..... sayılı kararıyla onaylanmıştır.

e-imzalıdır

Prof. Dr. Esmâ KOZAN
Enstitü Müdürü

BİLİMSEL ETİK BİLDİRİMİ

Afyon Kocatepe Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü

Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Bilimsel Yayın Etiği İlkeleri ve Tez Yazım Kurallarına uygun olarak hazırladığım bu tez çalışmada;

- Tez içindeki bütün bilgi ve belgeleri akademik kurallar çerçevesinde elde ettiğimi,
- Görsel, işitsel ve yazılı tüm bilgi ve sonuçları bilimsel ahlak kurallarına uygun olarak sunduğumu,
- Başkalarının eserlerinden yararlanılması durumunda ilgili eserlere bilimsel normlara uygun olarak atıfta bulunduğumu,
- Atıfta bulunduğum eserlerin tümünü kaynak olarak gösterdiğimi,
- Kullanılan verilerde herhangi bir tahrifat yapmadığımı,
- Bu tezin herhangi bir bölümünü Afyon Kocatepe Üniversitesi veya başka bir üniversitede başka bir tez çalışması olarak sunmadığımı beyan ederim.

TARİH

İMZA

Can KIRBAŞ

ÖZET

RATLARDA SİYATİK SİNİR YARALANMASINDA ZEYTİN YAPRAĞI EKSTRATININ TERAPÖTİK ETKİNLİĞİNİN ARAŞTIRILMASI

Yapılan çalışmada zeytin yaprağı ekstratının ratlardaki siyatik sinir hasarının üzerine etkisinin araştırılması amaçlanmıştır.

Çalışma 32 adet erişkin Wistar Albino ırk dişi rat üzerinde gerçekleştirildi. Denekler KONTROL, SHAM, ZY200 VE ZY400 gruplarına ayrıldı. Deneklere klinik değerlendirmeler için skin prick test, sinir fonksiyon analizi için walking track test ve EMG ölçümleri anestezi altında yapıldı. Çalışmanın ilk günü denekler kontrol grubu hariç olmak üzere anestezi altında operasyona alınarak, sağ bacakta siyatik sinirleri explore edildi. Explore edilen siyatik sinirlere bulldog klemp yardımıyla 60 saniye boyunca kompresyon uygulanarak siyatik sinir hasarı oluşturuldu. SHAM grubuna herhangi bir ilaç verilmedi, ZY200 grubuna 200 mg/kg/gün; ZY400 grubuna ise 400 mg/kg/gün doz ile zeytin yaprağı ekstratı gavaj yoluyla 8 hafta boyunca verildi. Çalışmanın sonunda ratlar sakrifiye edilerek histopatolojik, biyokimyasal ve hemotoloji yönünden değerlendirmeler yapıldı. Histopatolojik değerlendirmeler aksonal dejenerasyon, ödem ve vakuolizasyon yönünden değerlendirildi; ZY200 ve ZY400 gruplarının sonuçları KONTROL ve SHAM gruplarına oranla daha iyi olduğu görüldü ve istatistiksel olarak anlamlı fark izlendi ($p<0,05$). Biyokimyasal değerlendirmelerde NGF, TAS, TOS ve TGF- β 1 yönünden değerlendirildi. ZY200 ve ZY400 gruplarının sonuçları SHAM ve KONTROL gruplarına göre daha iyi olduğu görüldü; NGF ve TOS değerlerinde anlamlı fark ($p<0,05$) izlenirken; TAS değerlerinde anlamlıya yakın fark ($p=0,052$) izlendi, TGF- β 1 değerlerinde anlamlı fark izlenmedi ($p=0,084$). Klinik değerlendirmelerde skin prick test, sinir fonksiyon indeksi ve EMG ölçümlerinde anlamlı farklar izlenmiştir ($p<0,05$). Hematolojik değerlendirmelerde MID(%), MID, GRAN, RBC, MCV değerlerinde anlamlı farklar izlenmiştir ($p<0,05$). Sonuç olarak; zeytin yaprağı ekstratının siyatik sinir hasarı üzerinde iyileşmesine olumlu etkisi olduğu klinik, histopatolojik, biyokimyasal ve hematolojik incelemelerle ortaya konmuş olup daha ayrıntılı araştırmalara ihtiyaç olduğu kanısındayız.

ANAHTAR KELİMELE: Rat, siyatik sinir hasarı, zeytin yaprağı ekstratı.

SUMMARY

INVESTIGATION OF THE THERAPEUTIC EFFECTIVENESS OF OLIVE LEAF EXTRACT ON SCIATIC NERVE INJURY IN RATS

The aim of the study was to investigate the effect of olive leaf extract on sciatic nerve damage of rats. The investigation conducted on 32 adult female rats. Groups were divided into four groups as CONTROL, SHAM, ZY200 and ZY400. For clinical evaluations skin prick test, walking track test for sciatic functional index and EMG measurements performed on the subjects under anesthesia. The subjects applied general anesthesia on the first day with followed exploration of sciatic nerve on right legs of subjects except control group. The explored sciatic nerves clamped with bulldog clamp for 60 seconds for make sciatic nerve injury. The SHAM group was not given any medication. 200 mg/kg/day to the ZY200 group; The ZY400 group was given olive leaf extract via gavage at a dose of 400 mg/kg/day for 8 weeks. At the end of the study, the rats were sacrificed, and histopathological, biochemical, and hematological evaluations were conducted. Histopathological evaluations were evaluated in terms of axonal degeneration, edema and vacuolization; The results of the ZY200 and ZY400 groups were seen to be better than the CONTROL and SHAM groups, and a statistically significant difference was observed ($p < 0.05$). In the biochemical evaluations, NGF, TAS, TOS, and TGF- β 1 were assessed. The results of the ZY200 and ZY400 groups were found to be superior to the SHAM and CONTROL groups. A significant difference ($p < 0.05$) was observed in NGF and TOS values, and there was a nearly significant difference in TAS values ($p = 0.052$). However, no significant difference was observed in TGF- β 1 values ($p = 0.084$). In clinical evaluations, significant differences were observed in skin prick test, nerve function index and EMG measurements ($p < 0.05$). In hematological evaluations, significant differences were observed in MID (%), MID, GRAN, RBC, MCV values ($p < 0.05$). In conclusion; Clinical, histopathological, biochemical and hematological examinations have shown that olive leaf extract has a positive effect on the healing of sciatic nerve damage, and we believe that more detailed research is needed.

KEYWORDS: rat, olive leaf extract, sciatic nerve injury.

ÖNSÖZ

Lisans ve lisansüstü eğitim sürecimde bana yol gösteren, mesleki ve hayati deneyimlerini esirgemedi paylaşan, öğrencilerine her zaman sabır, sevgi ve ilgiyle yaklaşan emektar hocamız sayın Prof. Dr. Zülfükar Kadir SARITAŞ'a sonsuz teşekkür ve minnetlerimi sunarım.

Yüksek lisans sürecinde bilgi ve desteklerinde bulunan kıymetli Cerrahi Anabilim Dalı başkanı sayın Prof. Dr. İbrahim DEMİRKAN'a, değerli cerrahi anabilim dalı öğretim üyeleri Prof. Dr. Musa KORKMAZ'a, Doç. Dr. M. Volkan YAPRAKÇI'ya; lisansüstü eğitim sürecimde her daim sevgi, ilgi, samimiyet ve sabırla yaklaşan değerli hocam Dr. Öğr. Üyesi Fatma GÖRÜCÜ ÖZBEK'E ve kıymetli ağabeyim Arş. Gör. Yusuf KOÇ'a saygı ve teşekkürlerimi sunarım.

Tezin biyokimyasal ve histopatolojik değerlerinin ölçülmesi ve sonuçlanması aşamalarında destek veren değerli hocam Prof. Dr. Aziz BÜLBÜL ve Dr. Öğr. Üyesi Hasan Hüseyin DEMİREL'e teşekkür ederim.

Tezimin deneysel klinik aşamasında desteklerini esirgemeyen başta sevgili dostlarım Vet. Hek. Beyza Gül ERDOĞAN'a, Vet. Hek. Zeynep DANACI'ya ve Vet. Hek. Gizem TAN'a olmak üzere Vet. Hek. Sarenur Özkul'a, Vet. Hek. Murat KANAT'a, Vet. Hek. Hilmi Hasan HELVACI ve Dr. Öğr. Üyesi Gökçe ZEYTİN DEMİRAL'a teşekkürlerimi sunarım.

Hiçbir zaman maddi manevi desteklerini esirgemeyen ve esirgemeyecek olan kıymetli aileme minnetlerimi sunarım.

Tez çalışmamın gerçekleştirilmesi aşamasında finansal destek sağlayan Afyon Kocatepe Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon Birimi Başkanlığı'na teşekkür ederim.

Can KIRBAŞ

Afyonkarahisar

2024

İÇİNDEKİLER

ÖZET	i
SUMMARY	ii
ÖNSÖZ	iii
İÇİNDEKİLER	iv
SİMGELER VE KISALTMALAR	vi
ŞEKİLLER DİZİNİ	viii
RESİMLER DİZİNİ	ix
ÇİZELGELER DİZİNİ	x
1.GİRİŞ VE AMAÇ	1
1.1.Periferik Sinir Sisteminin Anatomisi	2
1.1.1.N. İschadicus	3
1.1.2.Nöron	4
1.1.3.Nöronların Yapısal Sınıflandırması	6
1.1.4.Nöronların Fonksiyonel Sınıflandırması	8
1.2.Periferik Sinirin Bağ Dokusu	9
1.2.1.Epinöryum	9
1.2.1.Perinöryum	10
1.2.2.Endonöryum	10
1.3.Sinirin Vasküler Yapısı	11
1.4.Periferik Sinir Yaralanmalarının Sınıflandırılması	12
1.4.1.Periferik Sinir Yaralanmalarının Oluş Şekline Göre Sınıflandırılması	12
1.4.2.Periferik Sinir Yaralanmalarının Fonksiyonel Olarak Sınıflandırılması	13
1.5.Periferik Sinir Dejenerasyonu	18
1.5.1. Sinir Hücre Gövdesindeki Değişiklikler	18
1.5.2.Wallerian Dejenerasyonu	19
1.5.3.Travmatik nörom	20
1.5.4.Demiyelinizasyon	20
1.6.Periferik Sinir Rejenerasyonu	20
1.7.Periferik Sinir Hasarında Tedavi	21
1.7.1. Cerrahi Girişim İle Onarım Teknikleri	22

1.7.2.Cerrahi Olmayan Tedavi Yöntemleri	24
1.8.Zeytin Yapağı	25
2.MATERYAL ve METOT	29
2.1. Materyal	29
2.2. Metot	30
2.2.1. Zeytin Yapağı Ekstratının Hazırlanması	30
2.2.2. Cerrahi Teknik ve Model oluşturma	31
2.2.3. Preoperatif ve Postoperatif Değerlendirmeler	33
2.2.4. Klinik değerlendirmeler	34
2.2.5. Histopatolojik inceleme	40
2.2.6. Hematoksilen Eosin Protokolü	40
2.2.8. Hematolojik incelemeler	41
2.2.9. Biyokimyasal analizler	41
2.2.10. İstatiksel İnceleme	42
3.BULGULAR	43
3.1. Histopatolojik Bulgular	43
3.3. Nörolojik Bulgular	46
3.3.1. Skin Prick Test Bulguları	46
3.5. Hematolojik Bulgular	55
4.TARTIŞMA	69
5.SONUÇ ve ÖNERİLER	80
6.KAYNAKÇA	81

SİMGELER VE KISALTMALAR

%: Yüzde

(NO): Nitrik Oksit

µm: Mikrometre

ANOVA: Analysis of Variance (Varyans analizi)

dL: Desilitre

ELISA: Enzyme-Linked Immuno Sorbent Assay (Enzim ilintili immun test)

EMG: Elektromiyografi

g: Gram

GRAN: Granülosit

HCT: Hematokrit

HGB: Hemoglobin

HYP: Hidroksiprolin

IGF-1: İnsülin benzeri büyüme faktörü 1'i

IL-1: İnterlökin-1

IT: ikinci ile dördüncü parmak arası uzunluk

i.m: İntramuskuler

Kg: Kilogram

LYM: Lenfosit

MCH: Ortalama Eritrosit Hemoglobini

MCHC: Ortalama Eritrosit Hemoglobini Konsantrasyon

MCV: Ortalama eritrosit hacmi

mg: Miligram

MID: Monosit

ml: Mililitre

MSS: Merkezi sinir sistemi

NGF: Sinir büyüme faktörü

p: İstatiksel Anlamlılık Düzeyi

PL: üçüncü parmağın topuğa olan uzunluğu

PLT: Plaketalet

PSS: Periferik sinir sistemi

RBC: Kırmızı Kan hücresi

RDW: Kırmızı Kan hücrelerinin Dağılım Genişliği

SFI: Sinir fonksiyon indeksi

SS: Standart Sapma

TAS: Toplam Antioksidan Seviyesi

TGF- β 1: Dönüştürücü büyüme faktörü beta 1

TOS: Toplam Oksidan Seviyesi

TS: birinci ile beşinci parmak arası uzunluk

WBC: Beyaz Kan Hücresi

μ g: Mikrogram

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1.1: Periferik sinirlerin hücre gövdelerinin yerleşimi.	2
Şekil 1.2: Rat siyatik sinirinin anatomisi	4
Şekil 1.3: Sinir hücresinin transversal kesiti	5
Şekil 1.4: Nöronların yapılarına göre çeşitleri	7
Şekil 1.5: Periferik sinirlerin bağ dokusunun şematik görünümü	9
Şekil 1.6: Periferik sinirin mikrovasküler dolaşımı	11
Şekil 1.7: Sinir hasarı sınıflandırılmaları	17
Şekil 1.8 Wallerian dejenerasyonu görülen sinir hücresi	19
Şekil 1.9 Sinir yaralanmalarında cerrahi girişim örnekler	23
Şekil 2.10: SFI hesaplanmasına kullanılan parametreler	42
Şekil 3 1. Histopatolojik incelemelerin grafiği.	44
Şekil 3 2. Skin prick verilerinin grafiği.	48
Şekil 3 3. Sinir fonksiyonun indeksi verilerinin grafiği.	49
Şekil 3 4. Latans verilerinin grafiği.	52
Şekil 3 5. Amplitüd değerlerinin grafiği.	53
Şekil 3 6. Elektromiyografi (EMG) görüntüleri.	54
Şekil 3 7. Deney gruplarında ölçülen WBC ($10^9/L$) düzeyleri.	55
Şekil 3 8. Deney gruplarında ölçülen LYM (%) düzeyleri.	56
Şekil 3 9. Deney gruplarında ölçülen MID ($10^9/L$) düzeyleri.	57
Şekil 3 10. Deney gruplarında ölçülen GRAN (%) düzeyleri	58
Şekil 3 11. Deney gruplarında ölçülen LYM ($10^9/l$) düzeyleri.	59
Şekil 3 12. Deney gruplarında ölçülen MID ($10^9/l$) düzeyleri.	60
Şekil 3 13. Deney gruplarında ölçülen MID ($10^9/l$) düzeyleri.	61
Şekil 3 14. Deney gruplarında ölçülen RBC ($10^9/l$) düzeyleri.	62
Şekil 3 15. Deney gruplarında ölçülen HGB ($10^9/l$) düzeyleri.	63
Şekil 3 16. Deney gruplarında ölçülen HCT (%) düzeyleri	64
Şekil 3 17. Deney gruplarında ölçülen MCV (fL) düzeyleri	65
Şekil 3 18. Deney gruplarında ölçülen MCH (pg) düzeyleri	66
Şekil 3 19. Deney gruplarında ölçülen PLT (fL) düzeyleri.	67

RESİMLER DİZİNİ

Resim 2 1. Cerrahi alanın boyanması işlemi.	31
Resim 2 2. N. ischiadicus'un izole edilmesi ve klemplenmesi işlemi.	32
Resim 2 3. Kas dokusunun sütüre edilmesi işlemi.	33
Resim 2 4. Skin prick test uygulaması.	34
Resim 2 5. Deneklerin yürüme analizi sırasında yürütülmesi.	38
Resim 2 6. Siyatik sinir fonksiyon indeksi için ayak izi ölçümünün yapılması.	39
Resim 2 7. Denekler üzerinde EMG elektrotları konumlandırılarak ölçüm yapılması	40



ÇİZELGELER DİZİNİ

Çizelge 3 1. Histopatoloji ölçümlerinin gruplara göre karşılaştırılması	43
Çizelge 3 2. Biyokimyasal analizlerin istatistiksel sonuçları	45
Çizelge 3 3. Skin prick testinin verilerinin gösterilmesi	47
Çizelge 3 4. Siyatik sinir indeksinin verilerinin gösterilmesi	50
Çizelge 3 5. Latans verilerinin gruplar arasında ve zamana göre karşılaştırılması	51
Çizelge 3 6. Amplitüd ölçümlerinin zaman ve gruplara göre karşılaştırılması	53



1. GİRİŞ VE AMAÇ

Periferik sinirlerin travmatik yaralanmaları günümüzde önemli bir morbidite ve sakatlık nedeni olarak görülmektedir (Taylor vd., 2008). İnsanlarda travmatik hastalıklarının %2.8'ini periferik sinir hasarının oluşturduğu bildirilmiştir (Wang vd., 2012). Periferik sinir yaralanması; gerilme, yırtılma, ezilme gibi travmatik nedenlerle motor, duysal ve otonom fonksiyonlarının ayrı ayrı ya da hepsinin kaybına neden olan sinir hasarlarıdır (Alkan vd., 2022). Ekstremitenin duysal bozuklukları, fonksiyonel engeller ve sinir iletiminin ortadan kalkmasıyla kaslarda gelişen atrofiler; düşük hayat kalitesi ve sosyal yaşamdaki zorlukları da beraberinde getirmektedir (Zhu vd., 2019). Siyatik sinir ise vücudun en geniş, uzun ve işlevsel periferik sinirlerinin başında gelmektedir (Sarıtış, 2023). Sırt derisinin belirli bir parçasını ve arka bacak kaslarının neredeyse hepsini innerve etmektedir (Sarımermer Yücel, 2023).

Maalesef periferik sinir hasarı sonrası iyileşme, hasar öncesindeki fonksiyonel seviyeye nadiren gelmektedir (Dinh vd., 2009). Siyatik sinir hasarı uzvun güçten düşmesi, yürüyüş bozukluğu ile karakterizedir (Rafee vd., 2017). Periferik sinirlerde travma sonrasında yaralanma iyileşmenin istenilen seviyede olmaması, sinirin anormal iyileşmesi, sinirin sık uyardığı kas grubunda fonksiyonel kayıp ve ağrıya sebebiyet vermektedir (Yay, 2020). Günümüzdeki araştırmalar sinir iyileşmesini daha iyi anlamamıza yardımcı olmaktadır. Sinir hasarlarını ve iyileşmelerini daha iyi anlayabilmek için araştırmalarda çeşitli hayvan modelleri kullanılmaktadır. Sensorik ve motor sinir fonksiyonlarının araştırılmalarında daha çok ratlar tercih edilmektedir (Dinh vd., 2009).

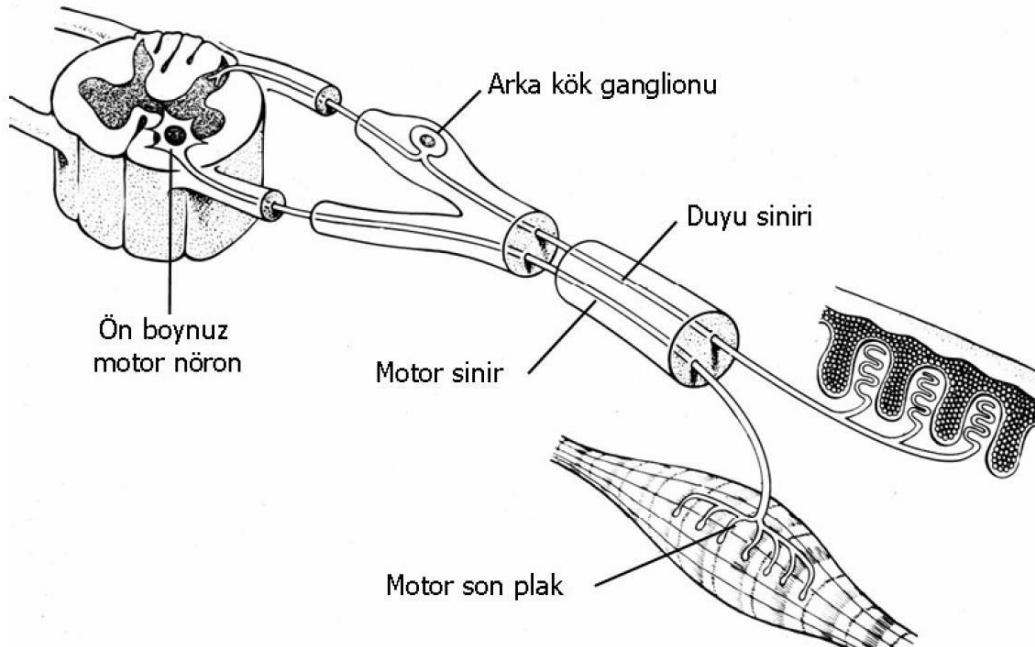
Oleuropein'in endojen peptitleri bağlama özelliği ile güçlü bir antioksidan etkiye, antimikrobiyal aktivite, antiinflamatuvar, antiaterojenik, antikarsinojenik, antiviral aktivite, hipoglisemik ve nöroprotektif etkiler dahil olmak üzere çok sayıda farmakolojik özelliğe sahip olduğu literatürde yer almaktadır (Karaboğa Aslan, 2017). Periferik sinir hasarının oluşmasından hemen sonra ve sinirin iyileşme sürecinde inflamatuvar yanıtlar önemli rol aldığı görülmüştür (Gaudet vd., 2011).

1.1 Periferik Sinir Sisteminin Anatomisi

Vücutta bulunan tüm sistemler düzen ve denge içinde çalışmak zorunda olduğundan birbirleriyle sürekli olarak bir iletişim halinde bulunmaktadır. Sinir sistemi de vücut içinde ve dışında meydana gelen uyarımları algılayan, değerlendiren, organizmayı düzenleyen, doğrudan veya dolaylı olarak organizma içindeki koordinasyonu sağlayan sistemdir (Hazıroğlu, 2019).

Sinir sistemi, merkezi sinir sistemi (MSS) ve periferik sinir sistemi (PSS) olmak üzere iki ana bölümden oluşmaktadır. MSS beyin ve omuriliği kapsarken, PSS 12 çift kranial sinir ve omurilikten hayvan türüne göre değişkenlik göstermek üzere dal alan 36-42 çift sinirden oluşmuştur (Koç vd., 2021).

Periferik sinirler motor, duyu ve otonom olmak üzere üç tipe ayrılmaktadır. Motor sinirlerin hücre gövdeleri medulla spinalis ön boynuzuna; duyu sinirlerinin hücre gövdeleri ise dorsal spinal arka kökler içerisine yerleşmiştir. Otonom sinir sistemine ait nöronlar da MSS içinde ve dışında bulunan nükleus ve gangliyonlarda toplanmışlardır (Akçay, 2016).



Şekil 1.1: Periferik sinirlerin hücre gövdelerinin yerleşimi (Kocacan, 2014).

PSS, MSS ve vücudun geri kalanı arasındaki duysal ve motor iletimi sinir sistemini oluşturan nöronlar ve nöroglialar aracılığıyla gerçekleştirmektedir (Kaplan, 2021). Nöroglialar, nöronların arasında bulunup onları destekleme ve besleme görevini görmektedirler. Nöroglialar MSS içerisinde astrositler, oligodendrositler, ependim hücreleri ve mikrogliya olarak bulunurken PSS içerisinde Schwann ve satellit hücreleri olarak bulunmaktadır (Özmat, 2021).

1.1.1. N. İchiadicus

Nervi sacrales, omurilikten dorsal ve ventral kökler halinde çıkar. Sinirlerin kökleri canalis sacralis içinde foramina intervertebrale'den ayrılmadan önce birleşerek nn. sacrales'i oluşturur. Öndeki sakral sinirlerin ventral dalları plexus sacralis'i oluşturur. Bu sinirler son üç lumbal spinal sinirle birleşerek plexus lumbosacralis'i oluştururlar.

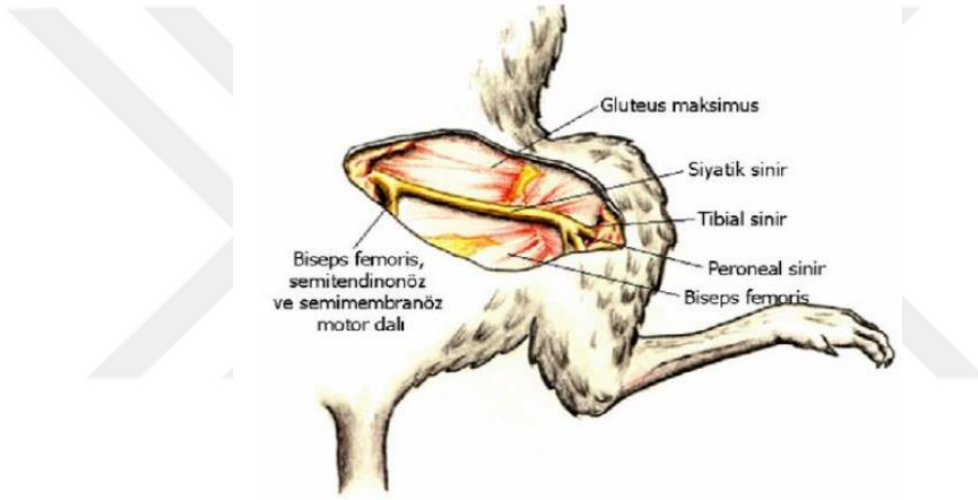
Bu plexus'tan n. gluteus cranialis, n. gluteus caudalis, n. cutaneus femoris caudalis, n. pudendus ve nn. rectales caudales sinirleri çıkar. Plexus ischiadicus bu dalları verdikten sonra n. ischiadicus olarak devam eder.

N. ischiadicus vücudun en kalın siniridir. Boşluğu insicura ishiadica major'dan terk eder. Sinirde, kalça eklemi operasyonları ve bölgede oluşabilecek travmalar sonucunda yaralanmalar görülebilir.

Nervus ischiadicus, m. gluteus profundus, m. obturatorius internus, m. quadriceps femoris ve m. gemelli kaslarının motor innervasyonu sağlar. Kalça eklemi kapsülüne sensorik lifler gönderir. Femur'un üst 1/3'ünde n. tibialis ve n. fibularis communis isimli son dallarına ayrılır (Türkmenoğlu vd., 2022).

1.1.1.1.Ratlarda Siyatik Sinir

Sıçan siyatik siniri elektron mikroskopunda dahi insan siyatik sinirinden ayırt edilemeyecek kadar benzerlik gösteren bir dokudur. Çapı 0.9-1.1 mm arasındadır. Sinirin ana gövdesi priformis kas seviyesinin 1-2 mm aşağısında quadratus femoris kasının üzerinden geçerek abductor femoris fasyasının üzerinde oblik bir biçimde bacağına uzanmaktadır. Priformis hizasında n. ishiadicus'un ana gövdesiyle beraber çıkan ince dallanmayla ventrale doğru quadratus femoris altından geçer ve biceps femoris, m. semitendinosus ve m. semimembranosus'u innerve eder (Ülger, 2019).



Şekil 1.2: Rat siyatik sinirinin anatomisi (Ülger Erdem, 2013).

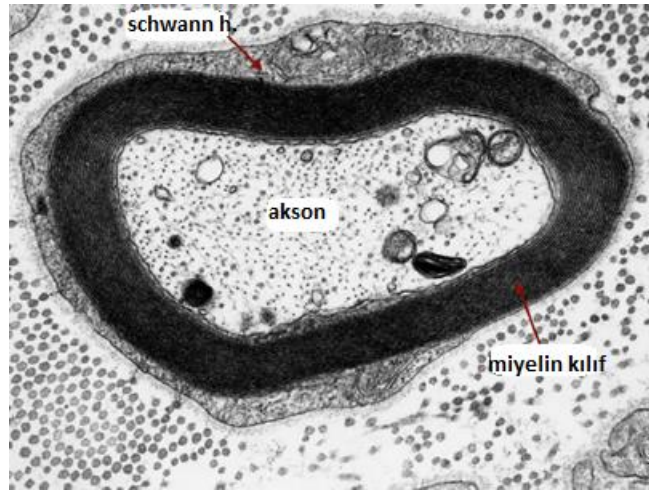
1.1.2. Nöron

Nöronlar aksiyon potansiyeli olarak da bilinen elektrik sinapsları üretmek ve taşımakla görevli, sinir sisteminin temel ve fonksiyonel birimleridir (Yay, 2020; Kaplan, 2021). Nöronlar soma ya da diğer adıyla hücre gövdesi veya perikaryon, akson ve dendrit denilen 3 ana bölümden oluşmaktadırlar. Dendritler reseptör görevi görür; çevre hücrelerle bağlantı sağlayarak alınan bilgiyi hücre gövdesi ve aksonlara iletmekle

sorumludurlar. Aksonlar ise hücre gövdesinden gelen elektriksel iletiyi diğer nörona ya da hedef organa ileterek çevre iletişimini sağlamaktadır (Yay, 2020; Özmat, 2021). Bu sistem içerisinde sinir hücresini destekleyen uydu hücreleri (satellit) yer alır. Schwann hücresi sinirin miyelinli hale gelerek, uyarının daha hızlı iletilmesine olanak sağlamaktadır (Alkan vd., 2022).

1.1.2.1.Miyelin Kılıf

PSS’de akson ve dendritler Schwann hücreleri denilen özel hücrelerle sarılmıştır. Embriyonik gelişim sürecinde nöral krestten köken alan Schwann hücreleri, nöronları birkaç kat çevreleyecek şekilde gelişim gösterirler. Bu oluşan katmana miyelin kılıf adı verilmektedir. Miyelin kılıf üretiminin bu prosesine ise miyelinizasyon denmektedir. Miyelin kılıf, nöronları birbirinden elektriksel olarak yalıtın bir fosfolipiddir. Varlığı iletimin daha hızlı gerçekleşmesinde rol oynar.



Şekil 1.2: Sinir hücresinin transversal kesiti (Kara, 2023).

Miyelin kılıf olmasaydı tıpkı elektrik devrelerinde olduğu gibi sinir sisteminde de kısa devreler meydana gelebilirdi. Her sinir hücresi miyelin kılıf barındırmayabilir. Nöronlar bulundukları anatomik bölgedeki elektriksel aktiviteye bağlı olarak miyelin kılıflı veya miyelin kılıfsız olabilmektedirler. Buna karşın miyelin kılıf ya da Schwann hücreleri sinir yapısını daima desteklemektedir (Scanlon ve Sanders, 2006; Santos ve Fields, 2021).

1.1.2.2.Ranvier Boğumu/Düğümü

Miyelin kılıf akson boyunca kesintisiz devam etmez ve iki Schwann hücresi arasındaki boşlukta oluşan Ranvier boğumu denilen boşluklarda kesintiye uğrar. Bu boğumlarda iyon transferi ve aksiyon potansiyeli taşınmaktadır. Bu boğumların önemi, aksiyon potansiyelinin oluşturulması sırasında meydana gelen gerilimin kesintiye uğramaması için membran gerilimini yükseltmekten sorumlu yüksek konstransyonlu voltaj kapılı sodyum iyon kapılarını içermesidir (Poliak ve Peles, 2003; Rasband ve Peles, 2020).

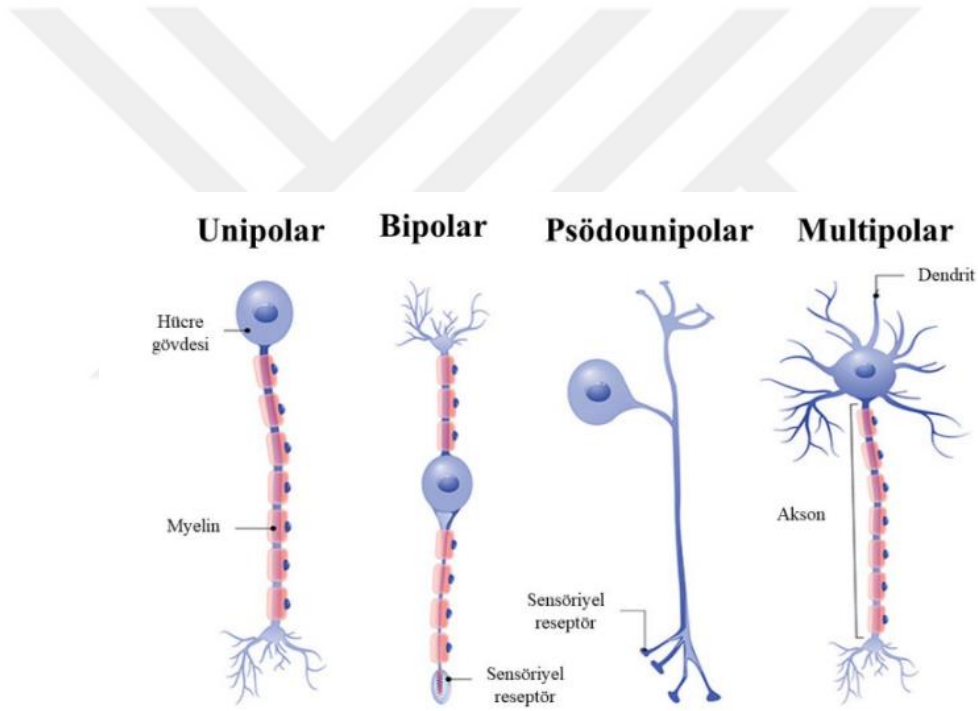
1.1.2.3.Akson Terminali

Aksonun uç kısmında, somadan en uzakta bulunan ve sinapslar içeren yapıya akson terminali denmektedir. Nörotransmitter maddelerin iletişim amacıyla serbest kaldığı özel yapılardır (Alakuş, 2022).

1.1.3. Nöronların Yapısal Sınıflandırması

Nöronlar sitoplazmik uzantılarının sayısına göre isimlendirilmektedirler. Şekillerine göre dört gruba ayrılmaktadır; multipolar, unipolar, bipolar ve pseudounipolar.

- Nöronların perikaryonundan tek bir akson ve çok sayıda dendrit çıkıyorsa bunlara multipolar nöron denmektedir. Purkinje hücreleri ve serebral korteksin piramidal hücreleri bu hücre tipine örnektir.
- perikaryonlarından tek uzantı çıkıyorsa bunlara unipolar nöron denmektedir. Kranial ve spinal sinirlerin duysal gangliyonlarında bulunurlar.
- perikaryonlarından tek bir akson ve tek bir dendrit çıkıyorsa bipolar nöron denmektedir. Görme, işitme ve denge sistemi nöronlarına örnektir.
- perikaryondan çıkan tek dal sonrası santrale ve perifere dallanan nöronlara ise pseudounipolar nöron denmektedir (Yay, 2020; Aydın, 2022; Kavruk, 2023).



Şekil 1.3: Nöronların yapılarına göre çeşitleri (Kavruk, 2023).

1.1.4. Nöronların Fonksiyonel Sınıflandırması

Nöronlar yapıları itibarıyla 3 sınıfa ayrılmaktadırlar; afferent (duyusal) nöronlar, efferent (motor nöronlar) ve internöronlar (ara) nöronlar olmak üzere (Scanlon ve Sanders, 2006).

1.1.4.1.Afferent Nöronlar

Reseptörlerden gelen uyarıyı MSS'ye iletmekle görevli nöron grubudur. Reseptörler iç ortam veya dış ortam kaynaklı değişikliklerden gelen bilgiyi afferent nöronlar aracılığıyla MSS'ye iletirler. MSS bu uyarıları duyu olarak yorumlar. Deri, iskelet kasları ve eklemlerde bulunan reseptörlerden gelenlere somatik; iç organlardaki reseptörden gelenlere ise visseral duyu nöronu denmektedir (Fletcher, 2019).

1.1.4.2.Efferent Nöronlar

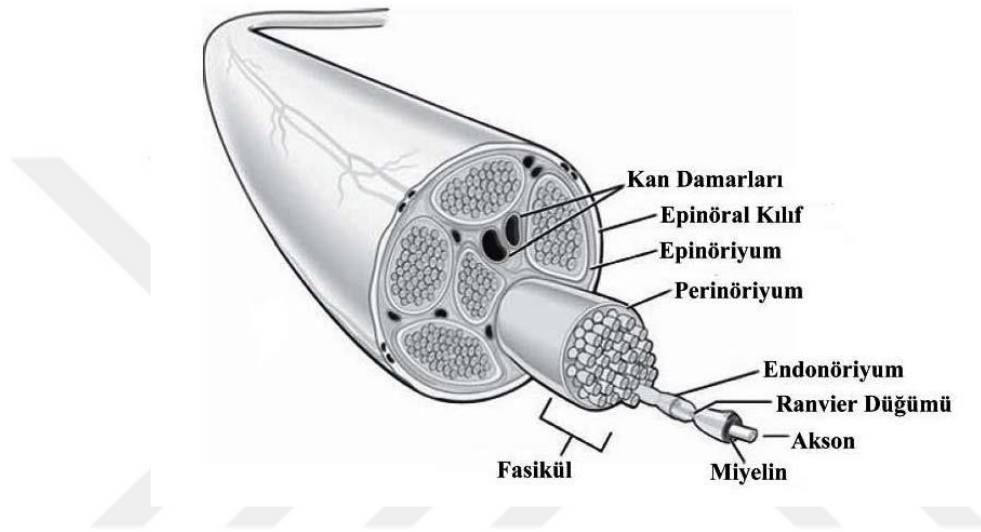
Motor nöronlar, MSS'den kaslara ve salgı bezlerine uyarıları iletirler. Uyarılara yanıt olarak kasların kasılması ve salgı bezlerinin salgılanmasını başlatır. İskelet kaslarına bağlı motor nöronlarına somatik; düz kas, kalp kası ve bezlere yönelik olanlara visseral denmektedir (Scanlon ve Sanders, 2006).

1.1.4.3.İnternöronlar

İnternöronlar geniş bir nöron sınıfıdır. Sinirsel devreler oluşturarak, duyuusal veya motor nöronlar ile MSS arasındaki iletişimi sağlamaktadır (Alakuş, 2022). Yalnızca duyuusal veya motor uyarıları taşıyacak veya bu işlemleri entegre edecek şekilde düzenlenirler. Beyindeki bazı ara nöronlar düşünme, öğrenme ve hafızayla ilişkilidir. Bir nöron yalnızca bir yönde uyarı taşımaktadır (Scanlon ve Sanders, 2006).

1.2. Periferik Sinirin Bağ Dokusu

Periferik sinirlerin fasikülleri 3 çeşit bağ dokusuyla desteklenmektedir; epinöryum, perinöryum, endonöryum (Kavruk, 2023).



Şekil 1.4: Periferik sinirlerin bağ dokusunun şematik görünümü (Sütçü, 2010).

1.2.1. Epinöryum

Düzensiz bağ dokusu, elastik lifler ve yağ dokusu içeren; bağ dokunun en dış katmanını oluşturan epinöryum, sinir fasiküllerini sararak beslenmelerini, bir arada olmalarını ve dış etkenlere karşı korunmalarını sağlamaktadır. İç ve dış olmak üzere iki katmandan oluşan epinöryum'un iç katmanı fasikülleri birbirinden ayırmakla görevliyken, dış katmanı ise fasikülleri tümüyle sararak sinir dokusunun ana yapısını oluşturmaktadır. Epinöryum yoğun fibroblast içeriğinden dolayı hasar sonrası aşırı skar dokusu oluşmasına yol açarak sinir iyileşmesine ve iletimde problemlere neden olabilmektedir. (Yay, 2020; Kavruk, 2023).

1.2.1. Perinöryum

Poligonal hücreler ve kollajenden oluşan perinöryum sinir liflerini boru şeklinde bir kılıf oluşturup, çevreleyerek fasikül haline getirmektedir. Büyük, düz perinöral hücrelerin katmanlarından oluşmaktadır. Perinöral hücre katmanlarının sayısı, sinirdeki fasiküllerin sayısına ve boyutuna göre değişir; örneğin en büyük siyatik sinirdeki fasiküller 15 katmana sahip olabilir. Endonöryumu ve sinir liflerini dış etkenlerden korumanın yanı sıra kan sinir bariyeri görevi de görmektedir (Pina-Oviedo ve Ortiz-Hidalgo 2008; Peltonen vd., 2013).

1.2.2. Endonöryum

Yalnızca bir aksonu saran, liflerin gevşek bağ dokusuyla çevrili olduğu en içteki tabakadır. Çoğunlukla Schwann hücrelerinden oluşan endonöryum, kollajen fibriller, fibroblastlar, kapiller damarlar ve az oranda mast hücresi bulundurmaktadır. Mast hücrelerinin sinir yaralanması sonrası endonöral damardaki geçirgenlik artışında görevi vardır. Endonöryum mikrodamarlar aracılığıyla beslenmeyi de sağlamaktadır. Sinir hücrelerinin fonksiyonelliği için ideal ortamı sağlayan endonöryum hasar aldığında endonöral içerik dışarı çıkar ve sinir hücresi fonksiyonelliğini kaybeder (Yay, 2020; Aydın, 2022; Kavruk, 2023).

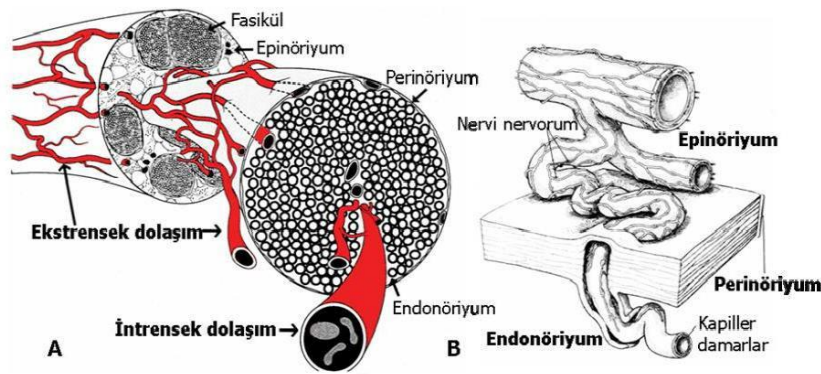
Mezonöryum, kan damarlarını ve epinöryumu çevreleyen ayrı, gevşek bir kılıf olarak tanımlanmış olmasına rağmen, ayrı yapı olmayıp bir disseksiyon artefaktı olabileceği de ileri sürülmüştür (Koyuncu, 2009).

1.3. Sinirin Vasküler Yapısı

Periferik sinirlerde iletimin normal bir şekilde devam etmesi için devamlı ve optimum düzeyde oksijen ile aerobik metabolizmanın korunması gerekmektedir. Bu gerekli olan enerji epinöryum, perinöryum ve endonöryum dokuları arasındaki zengin damarlaşma sayesinde gerçekleşmektedir. Yoğun ve düzensiz bir ağdan oluşan bu dolaşım sistemi ve bu sistemden ayrılan damarlar ile sinirin ve derindeki yapıların beslenmesini sağlanmaktadır. Bu vasküler yapılar birbiriyle iç içe fakat fonksiyonellik bakımından birbirinden bağımsız ve birbirlerini kompanse edebilen intrinsik vasküler sistem ile ekstrinsik vasküler sistemlerdir (Sütçü, 2010; Demirel, 2011; Akçay, 2016).

Ekstrinsik dolaşım sistemi sinirin dış kısmında, gevşek bağ doku içindeki damarlardan oluşmaktadır. Bu bölgeye vasa nervorum denir ve bu damarlar mezonöryumda bulunmaktadır. İntrinsik sistem ise epinöryum, perinöryum ve endonöryum içerisindeki vasküler pleksuslardan meydana gelmektedir (Yıldırım, 2019).

Ekstrinsik dolaşımdaki kan akışı adrenerjik uyarımlar, lokal anestezi uygulamalar ve az da olsa CO₂ gerilimine karşı duyarlıyken, intrinsik dolaşım metabolik ortamdaki değişimlere mekanik yanıt vermemektedir (Myers, 1991).



Şekil 1.5: Periferik sinirin mikrovasküler dolaşımı (Kıraç, 2014).

Vasa nervorumlar sinirlerle birlikte seyreden damarlardan gelen besleyici dallardan oluşmaktadır ve çevre damarlardan da beslenmektedirler. Longitudinal şekilde mezonöryumdan seyreden perinöral damarlar bazı yerlerde mezonöryumu oblik bir şekilde penetre ederek intrinsik dolaşım ile anastomozlar yaparlar. Sürekli dallanmalar ile ayrılan mikrodamarlar, fasiküllerin içerisine girerek zengin bir kapiller yatak oluşturmaktadırlar. Sinir boyunca devam eden kapiller yatak birbirinden farklı noktalarda bölgesel dallar almaktadırlar. Bu damarlar, sinüzoidal ve kıvrımlı bir yapıdadırlar. Bu özellikleri sayesinde, vasküler sistem gerilme tipi travmalarda korunabilmektedirler (Kıraç, 2014; Erdem, 2018; Yıldırım, 2019).

Lundborg her iki sistemin de sinirlerin fonksiyonlarını yerine getirmesi için gerekli olduklarını ve dış basıya karşı savunmasız olduklarını 1975 yılında bildirmiştir (Myers vd., 1986).

1.4. Periferik Sinir Yaralanmalarının Sınıflandırılması

Periferik sinirler bağ dokusunca desteklenmelerine rağmen hasarlara karşı oldukça hassastır. Sinirde oluşabilecek herhangi bir hasar sinir hücresinin ölümüyle sonuçlanmaz ise etkili, fonksiyonel bir restorasyon veya olumsuz sonuçlanabilecek bir rejenerasyonla sonuçlanmaktadır.

1.4.1. Periferik Sinir Yaralanmalarının Oluş Şekline Göre Sınıflandırılması

PSS yaralanmaları oluş şekline göre üç çeşittir;

a) Gerilme tipi yaralanma

En sık karşılaşılan yaralanma çeşididir. Sinirin maruz kaldığı gerilme, kendi kapasitesini aştığı durumlarda oluşur ve devamlılık ortadan kalkabilir.

b) Yırtılma tipi yaralanma

Kesilme ile karakterize yaralanma çeşididir. Ciddi hasarların %30 kadarını oluşturmaktadır. Tam kesi gerçekleşmesine rağmen kimi sinir komponentlerinin devamlılık sağlayabildiği görülmektedir. Kolayca oluşturabildiğinden, araştırmalarda sıklıkla tercih edilmektedir.

c) Ezilme tipi yaralanma

Bu çeşit yaralar yaygın olarak görülmektedir ve komponentlerin tamamen ayrılması veya kopması görülmez. Motor ve duyu fonksiyonun kaybı söz konusudur. Bu çeşit yaralanmalarda mekanik ezilme ve iskemi primer etken olduğu düşünülmektedir (Alkan vd., 2022).

1.4.2. Periferik Sinir Yaralanmalarının Fonksiyonel Olarak Sınıflandırılması

İlk olarak 1941 yılında yapılan periferik sinir yaralanmalarının sınıflandırılması çalışması daha sonra Seddon tarafından üç grup olarak gösterilmiş; Sunderland ise bunun yetersiz olduğunu savunup beş gruba ayırmıştır. Daha sonraları Mackinnon ve Dellon bu sınıflamaya altıncı bir grup daha eklemiştir (Tapan, 2022).

1.4.2.1.Seddon Sınıflandırması

Nöropraksi: Anatomik bütünlüğün ve aksonal devamlılığın korunduğu, geçici olarak segmental iletimin bloklandığının görüldüğü sınıflandırmadır (Maggi vd., 2003). Aksonotmeziste görüldüğü gibi herhangi bir kopma içermeyen fakat şiddeti aksonotmezisteki gibi çok yüksek düzeyde olmayan bu tip lezyonlara insanlarda turnike felci, cumartesi gecesi felci, koltuk değneği felci örnek verilebilir (Seddon vd., 1942). Histopatolojik olarak en sık demiyelinizasyon görülmektedir. Wallerian dejenerasyonu görülmez, iletimin engellenmesinden sorumlu olan bozukluk tamamen geri dönüşümlüdür. İnaktif bir dönemden sonra sinir lifleri tekrar aktif hale geçerek etkilenen

kısımlar işlev görmeye başlar ve birkaç gün ile 3 ay arası değişiklik göstermekle beraber tamamen iyileşir (Sunderland, 1941; Maggi vd., 2003).

Aksonotmezis: Bu tip lezyonlarda akson hasarı görülür fakat epinöryum, perinöryum ve endonöryum sağlamdır. Yüksek şiddetli kompresyon ve gerilim tipi hasarlarda görülmektedir (Kıraç, 2014; Erdem, 2018). Bağ doku sağlam olduğundan prognoz iyidir ve reversibl bir hasar söz konusudur. Ancak kaslarda atrofi oluşabilmektedir (Bayır, 2018). Lezyonun distal kısmında Wallerian dejenerasyonu ve proksimal kısmında aksonal tomurcuklanma görülmektedir (Kıraç, 2014). Tinel bulgusu bu tip lezyonlardan proksimalden distale doğru kendini gösterir. Bu tip lezyon kırıklarda, orta derece çekilmelerde, bası ve enjeksiyon yaralanmalarında görülebilmektedir. Travmadan sonraki 24-72 saat içinde sinir iletimi tamamen ortadan kalkmakta ve bu bozukluk motor, duyu ve sempatik fonksiyonları içermektedir. Endonöral tüp sağlam kaldığı için rejenerasyon kendiliğinden gerçekleşmekte, aksonlarda yanlış büyüme veya nöroma görülmemekte ve yaralanma şiddetine, yaralanmanın merkezden olan uzaklığına, hastanın kondisyonuna ve yaşına bağlı olmakla birlikte iyileşme ayları bulabilmektedir (Yarar, 2012; Kıraç, 2014; Bayır, 2018; Yıldırım 2019).

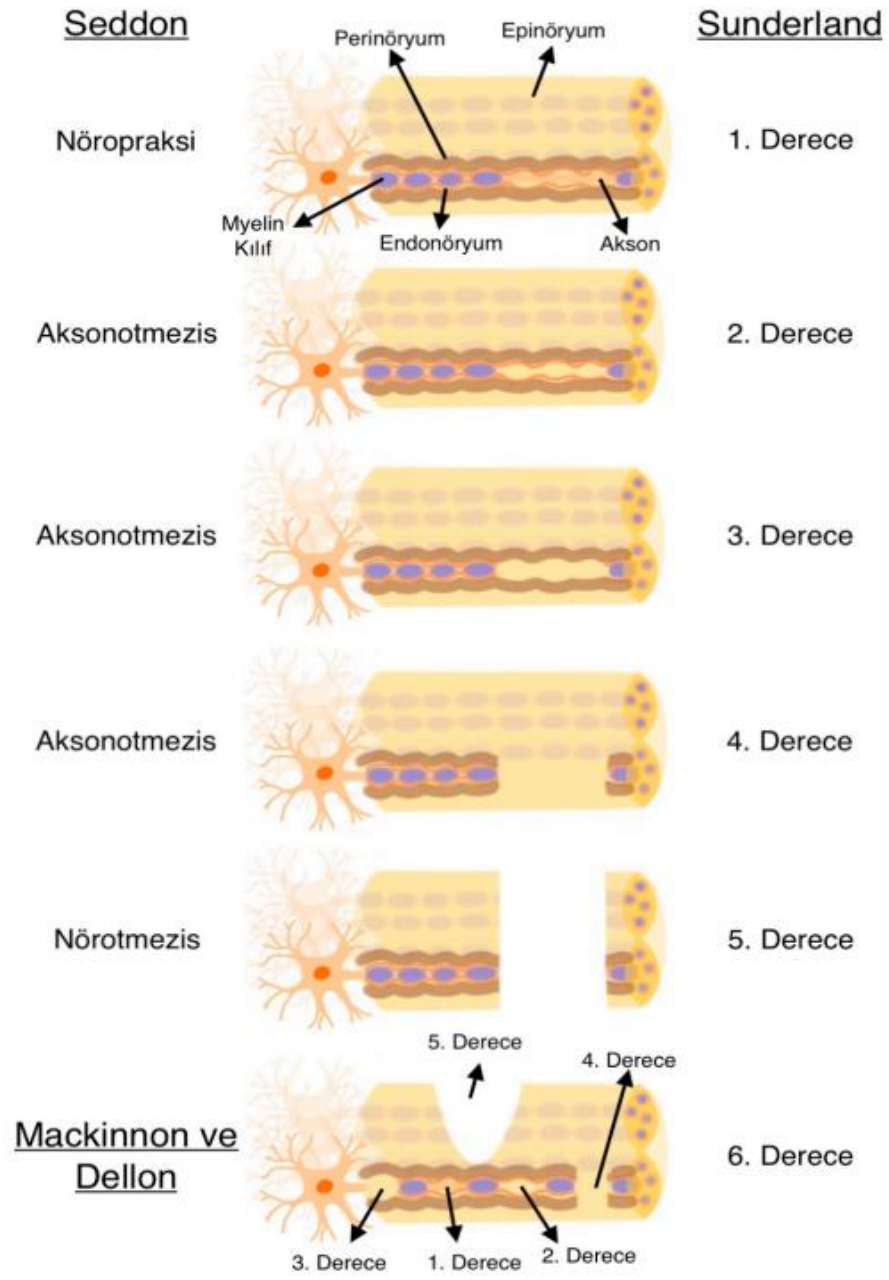
Nörotomezis: Endonöral tüpün çeşitli derecelerde bozulduğu ve aksonun tamamen hasarlandığı en ciddi yaralanma tipidir. Distalde denervasyona bağlı fonksiyonel kayıplar görülmektedir. Bu tip hasarlar sinirin dış bütünlüğünün bozulmadığı, sinir içi fibrozis ve aksonal rejenerasyonun engellendiği ve sinir devamlılığının korunamadığı yaralanmalardır. Lezyonun distalinde Wallerian dejenerasyonu ve tam kesi durumlarında proksimalinde nöroma görülebilmektedir. Şirurjikal müdahale olmadığı takdirde iyileşme görülmemektedir. Şirurjikal müdahalede etioloji ve zamanlama önem arz etmektedir. Kesilme tipi yaralanmalarda akut onarım gerekirken künt kontüzyon ve laserasyon ile şekillenen lezyonlarda şirurjikal müdahale 3-4 hafta kadar ertelenebilmektedir (Yarar, 2012; Yıldırım, 2019; Özocak, 2022; Yılmaz, 2023; Kara, 2023).

1.4.2.2.Sunderland Sınıflandırması

1. **Derece hasar:** Seddon sınıflandırmasındaki nöropraksinin karşılığıdır (Sunderland, 1941).
2. **Derece hasar:** Seddon sınıflandırmasındaki aksonotmezisin karşılığıdır (Sunderland, 1941).
3. **Derece hasar:** Akson zedelenmesine endonöryumun da hasarının da eşlik ettiği hasarlanma tipidir. Diğer bağ dokularında hasar yoktur. Tam bir iyileşme görülmeyebilir. Hasar endonöryumda olduğundan nöroma şekillenebilir. İyileşme sırasında motor ve duysal lifler kendi karşılıklarına ulaşırken birbirine karışabilir, endonöryum fibrozisle iyileşirken aksonlara engel teşkil edebilir. İyileşme süreci uzun olabilir, distal kısımlarda irreversibl durumlar şekillenebilir ve tam bir iyileşme gerçekleşmeyebilir (Özmat, 2021; Sağlam, 2023).
4. **Derece hasar:** Epinöryumun sağlam kaldığı, sinirin iç yapısının bozulduğu ve dolayısıyla fonksiyonel bozulmaların şekillendiği bir hasar söz konusudur. Bu derecedeki hasarlarda rejenerasyon skar bloğu boyunca görülmez. İkinci ve üçüncü derecelerde hasarlarda olduğu gibi Wallerian dejenerasyonu şekillenir. Dördüncü derece hasarda spontan bir iyileşme olmaz. Daha az derecedeki hasarları ekarte etmek adına 3 ay boyunca şirurjikal müdahale yapılmamalı, iyileşmeye şans tanıma söz konusu olabilmektedir. Bu tip yaralanmalar genellikle şiddetli gerilme, ezilme, koter yaralanması veya enjeksiyon yaralanmalarında görülmektedir (Maggi vd., 2003; Karalar, 2022).
5. **Derece hasar:** Seddon'un nörotemezis sınıflandırmasının eşdeğerdır. Beşinci derece hasarda sinir gövdesinin devamlılığı kaybolmuş durumdadır. Bu da motor, duysal ve sempatik duyuların tamamen kaybı anlamına gelir. Nöroma oluşumu ve Wallerian dejenerasyonu görülür. Tedavi yalnız mikro cerrahi ile mümkündür. Genelde ciddi esneme ile beraber avulsiyon sonucu oluşsa da delici travmalar

sonucunda da sıklıkla karşımıza çıkabilmektedir (Sunderland, 1941; Maggi vd., 2003; Karalar, 2022; Sağlam, 2023).

6. **Derece hasar:** 1988 yılında Mackinnon, karma bir hasar derecesi olan 6. derece hasar terimini kullanmıştır. Sürekli bir nöroma mevcuttur ve sinir gövdesinde farklı derece hasarların varlığından kaynaklı farklı şekillerde iyileşmeler görülmektedir. 3. derece hasarlarda parçalı bir iyileşme gözlemlenebilirken, 1 ve 2. derecelerde tam bir iyileşme gözlemlenir. 4. ve 5. derece hasarlarda iyileşme yoktur. Bu yüzden altıncı derece yaralanmalar cerrahi açıdan en zorlu yaralanma tipidir. Cerrah hangi sinir demetinin şirurjikal müdahale gerektirdiğine iyi bir gözlemlleme sonrasında karar verebilme yetisinde olmak zorundadır (Maggi vd., 2003).



Şekil 1.6: Sinir hasarı sınıflandırılmalar (Sağlam, 2023).

1.5. Periferik Sinir Dejenerasyonu

Oluşan hasarın derecesine ve mekanizmasına bağlı olarak sinirlerde dejenerasyona kadar ilerleyen bir birtakım olaylar gelişmektedir. Sinirin iletimine engel olan nöropraksi gibi birinci derece hasarlar çoğu zaman patolojik bir değişiklik göstermese de ikinci derecede ve daha üst derecedeki hasarlarda çeşitli değişiklikler karşımıza çıkmaktadır. Bu değişiklikler proksimal, distal ve gövde kısmında hem patolojik hem de fonksiyonel değişikliklerle karşımıza çıkar (Alkan vd., 2022). Rejenerasyonun tetiklenmesi adına birtakım dejeneratif olayların meydana gelmesi gerekmektedir (Apaydın, 2020).

1.5.1. Sinir Hücre Gövdesindeki Değişiklikler

Aksonal yaralanmayı takiben 6 saat içerisinde sitoplazma şişer, hücre yuvarlak bir şekil alır. Çekirdek çevresindeki granüller inceler ve silinir, çekirdek de şişer ve hücre kenarına çekilerek zamanla gözden kaybolur. Buna sentral kromatolizis denmektedir. Viral enfeksiyonlar, talyum zehirlenmeleri ve bakır yetmezliğinde karşımıza çıkmaktadır. Bu değişiklikler 2-3 hafta içerisinde pik değerine ulaşır. Sentral kromatolizis aksonal reaksiyonun belirtisidir ve reversibl bir olaydır, ancak viral enfeksiyonlarda ve sentral aksonal zedelenmelerde rejenerasyon oluşmaz, dejenerasyon ilerler ve hücre gözden silinir.

Bir diğer kromatolizis ise periferik kromatolizistir. Spesifik bir değişiklik yoktur, sağlam kalan Nissl granülleri prenükleer lokalizasyona sahiptir. Bu tip kromatolizise sahip nöronlar ya ölüme giden hücrenin dejenerasyon devresini ya da rejenerasyonun erken devresini göstermektedir (Burnett vd., 2004; Yener, 2016; Canoğlu, 2021).

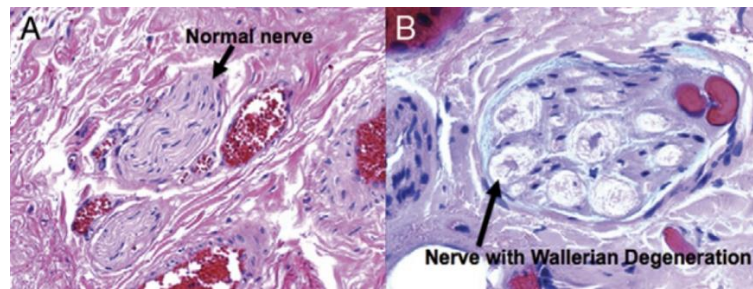
Kromatolizis dışında nöronun çevresine çok sayıda oligodendroglia ve mikrogliaların toplanmasıyla karakterize satellitozis, mikroglial hücrelerin dejenere ve nekrotik nöronların çevresinde toplanıp nöron parçalarını fagozite etmesiyle karakterize nöronofaji, tekrarlayan epilepsi, civa toksikasyonu, hipoglisemi, tiamin yetersizliği ve travmatik lezyonlar sonucunda şekillenen iskemik nekroz, viral enfeksiyonlar, toksikasyonlar ve metabolik bozukluklar nedeniyle nöronların sitoplazmalarında

mitokondriyal şişkinlik sonucu oluşan vakuoler dejenerasyon görülebilmektedir (Yener, 2016).

1.5.2. Wallerian Dejenerasyonu

Nöronların akson ve kılıfının zedelenmeye karşı gösterdiği reaksiyona Wallerian dejenerasyonu denmektedir. Bu dejenerasyon aksonal büyümeyi ve reinnervasyonu sağlamak için ilk adımdır. Hem sentral hem de periferel aksonlarda meydana gelen bu dejenerasyonda sentral kısımda oluştuğunda rejenerasyon görülmez. Kromatolizis ile sonuçlanır.

Periferel akson kesilerinde öncelikle distal akson şişer, granüllü bir görünüm oluşur ve sekonder demiyelinizasyon şekillenir. Akson ve miyelin parçaları makrofajlar ve Schwann kılıfı hücreleri tarafından fagosite edilirler, proksimal akson ise birinci Ranvier boğumuna kadar dejenere olur; sonra temizlik yapılır. Rejenerasyon için proksimal ve distal uçtaki Schwann hücreleri çoğalır, iki uç arasındaki açıklık kapatılmaya çalışılır. Schwann hücreleri oluşacak bu aksonal büyümede aksonlara yol gösterecek rehber yol olan Büngner bantlarını meydana getirir. Böylece bir tüp oluşmuş olur ve bu tüp içinden proksimal akson tomurcuklanarak gelişir. Tüp içinde akson tomurcukları, Schwann hücreleri ve fibroblastlar bulunur. Rejenere akson iplikleri çevresinde de miyelin oluşur (Karahasanoğlu, 2012; Menorca vd., 2013; Yener, 2016, Karahisar Turan, 2019).



Şekil 1.7 Wallerian dejenerasyonu görülen sinir hücresi (Parekattil 2013).

1.5.3. Travmatik nörom

Sinir zedelenmesinin geniş olması ve rejenerasyonun başarılı olmaması sonucu zedelenme alanında yoğun kollajen, rejenere akson parçaları ve prolifer Schwann hücrelerinden oluşan bir nodül oluşmasıdır. Zedelenen aksonun şişmesi sferoid, zedelenen miyelin kılıftaki şişme ise elipsoid olarak ifade edilmektedir (Yener, 2016).

1.5.4. Demiyelinizasyon

Primer ve sekonder olmak üzere iki şekilde oluşan miyelin yıkımlanmasına demiyelinizasyon denmektedir. B12 vitamin yetersizliği ve aşırı duyarlılık reaksiyonlarında primer olarak demiyelinizasyon oluşur. Sekonder demiyelinizasyon ise anoksi ve iskemik durumlarda, enfeksiyöz etkenler ve toksinlerin etkisiyle meydana gelir. Bu durumlarda Wallerian dejenerasyonunda olduğu gibi önce akson yıkımlanır daha sonra da miyelin zarar görür (Yener, 2016).

1.6. Periferik Sinir Rejenerasyonu

Bir periferik sinir lifi ezildiğinde veya kesildiğinde miyelinli veya miyelinsiz olsun yaralanmanın distalindeki tüm lifler Wallerian dejenerasyonuna uğrar.

Wallerian dejenerasyon süreci lezyon alanındaki aksoplazma ve miyelin kılıfı temizlemesini sağlayarak rejenerasyonun ilk adımını oluşturmasının yanında makrofajların sinir içinde çoğalması ve Schwann hücresi proliferasyonunun tetiklenmesini sağlar. Makrofajlar aynı zamanda sinir büyüme faktörünün (NGF) üretiminde uyarıcı görevindeki İnterlökin 1 Beta'yı (IL-1 β) ve akson büyümesinde destek görevi gören insülin benzeri büyüme faktörü 1'i (IGF-1) sentezleyerek aksonun büyümesi için çalışmaktadır.

Yaralanmadan sonra proksimal güdük uçtan aksonal filizlenme meydana gelir. Filizler yara bölgesi boyunca distal güdüğün proksimal ucuna doğru büyür. Burada yenilenen aksonlar Schwann hücresi bakımından zengin Büngner bantlarına girer ve uygun hedef organlara yeniden girmek için periferi doğru büyümeye devam eder (Hall, 1989; Sağlam, 2022).

Lezyon oluşumunu takiben 6 saat içinde 50-100 kadar filizlenme şeklindeki kollateral uzamalar aksonun proksimalinden distaline doğru devam eder. Rejenerasyonun orijini proksimalin en alt uç kısmında bulunan Ranvier boğumudur. Distal güdükte yer alan Schwann ve bazal lamina hücreleri rejenerasyon için oldukça önemlidir. 1928 yılında Cajal kesilmiş bir periferik sinirin distal güdüğündeki Schwann hücrelerinin kemotropizm yoluyla aksonal filizleri çekebilen aktif maddeler ürettiğini öne sürmüştür. Weiss ve Taylor (1944) yaptıkları çalışmada transekte edilen proksimal güdükten arteriyel implantlara yerleştirilen sinir greftlerine doğru aksonların tercihi bir büyüme göstermediklerini aktarmalarına rağmen yapılan güncel çalışmalarla söz konusu Cajal'ın iddiası tekrar gündeme gelmiştir. Bağlantıyı gerçekleştirebilen filizler olgunlaşabilmektedir. Sağlayamayanlar ise rezorbe olurlar (Hall, 1989; Karahasanoğlu, 2012).

Dolayısıyla sinir rejenerasyonunun başarısında inflamasyon hayati önem taşımaktadır. Bu dejeneratif/rejeneratif süreçte bir gecikme olması durumunda hücreler rejenerasyonu teşvik etme yeteneklerini kaybederler (Svennigsen ve Dahlin, 2013).

1.7. Periferik Sinir Hasarında Tedavi

MSS'nin aksine PSS'de yaralanma derecesine göre değişmekle birlikte bir dereceye kadar rejenerasyon görülebilmektedir (Sayad-Fathi vd., 2019). Uzun bir rejenerasyon fazından sonra komplikasyon olmadan, tam fonksiyonel bir reinnervasyonun sağlandığı durumlarla nadiren karşılaşılır. Ağır yaralanmalarda rejenerasyon süreci karmaşıktır ve şiddetli kas atrofisi gibi bazı sınırlamaları da beraberinde getirmektedir. Bu nedenle kopmalarda sinirlerin arasında oluşan boşluk ve diğer faktörlere bağlı olarak cerrahi girişim veya diğer tedavilere ihtiyaç duyulabilmektedir (Lopes vd., 2022).

Travmatik sinir hasarının cerrahisi konservatif tedaviden cerrahi girişime kadar değişiklik göstermektedir. İlk yaklaşımlar erken mobilizasyon, fizik tedavi ve hasta konforunu içerebilir. Cerrahi müdahalenin zamanlaması, yaralanmanın açık veya kapalı olmasına bağlıdır. Kapalı yaralanmalar genelde ezilme veya gerilme tipi yaralanmalardır. Sinir hasarı demiyelinizasyon, aksonal kayıp veya bunların kombinasyonu ile meydana gelir (Sullivan vd., 2016).

1.7.1. Cerrahi Girişim ile Onarım Teknikleri

1879 yılının sonlarından bu yana periferik sinir hasarlarının restorasyonu için uygulanan cerrahi yöntemlerde hatırı sayılır bir ilerleme kaydedilmiştir. Operasyon mikroskobunun gelişimi, mikrocerrahi teknikleri ve periferik sinirlerin iç topografyasının daha iyi anlaşılması, cerrahi girişimlerin fonksiyonel sonuçlarının oldukça gelişmesini sağlamıştır (Ray ve Mackinnon, 2009).

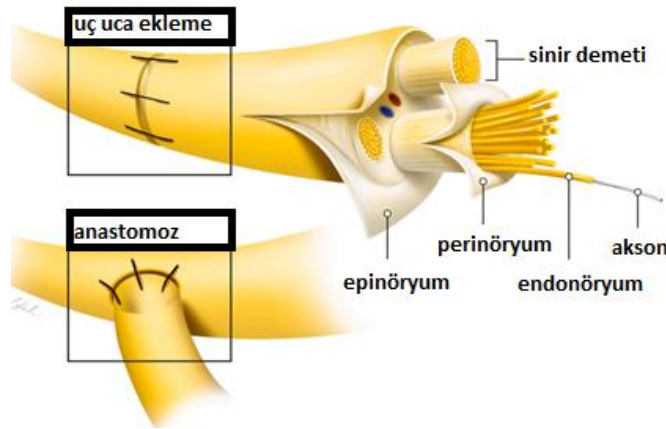
PSS hasarlarında zamanlama önemli bir etkidir. Kimi araştırmacılar hasardan hemen sonra şirurjikal girişimi tavsiye etse de kimisi üç hafta ve ilerleyen zamanda girişimleri uygun görmektedir. Bu zamanlama planlaması, hasarın oluş biçimine, longitudinal olup olmadığına, yaralanmanın seviyesine ve enfeksiyon durumuna göre belirlenmektedir. Bu etkenlerin varlığı durumunda şirurjikal girişim ertelenebilmektedir. Ertelenen girişimlerde demarkasyon avantajının varlığı söz konusuysa, sinirlerde atrofi ve ekstra girişimlerin gerekliliği gibi dezavantajlar şekillenebilmektedir. Söz konusu etkenlerin yokluğu veya daha az olması durumunda gerçekleştirilebilecek en kısa sürede girişimin yapılması tavsiye edilmektedir (Çelebi, 2013; Özmat, 2021).

Periferik sinir hasarlarından sonra kopan uçlar arası boşluğun kısa olduğu durumlarda (<1 cm) nörorafi yaygın olarak kullanılan yöntemdir. Bu teknik kopan sinirin distal ve proksimal kısımlarının dikilerek birleştirilmesi işlemidir. Aralığın fazla olduğu durumlarda oluşabilecek gerilimden kaynaklı istenmeyen durumlara sebebiyet verebileceğinden kısa boşluklu yaralanmalarda tercih edilmelidir. 1970'lerde fibrin doku yapıştırıcısının kullanılması, sütur kullanımının etkilerini ortaya çıkarmıştır. İki tekniği karşılaştırdığımızda fibrin doku yapıştırıcısının granülamatoz inflamasyonu tetiklediği,

inflatuar yanıtı azalttığı, daha hızlı uygulanabildiği ve iyileşmenin aynı olduğu görülmüştür.

Ara boşluğun fazla olduğu (>3 cm), kritik hasarların şekillendiği ve hasarın daha çok proksimal uca olduğu durumlarda başvurulmuş diğer yöntem otogrefttir. Bu teknikte sural, süperfisiyal kutanöz sinir veya lateral femoral kutanöz sinir gibi daha az önem arz eden sinirler kullanılmaktadır. Otolog sinir greftlerinin kullanılması her ne kadar immunolojik bir işlev sağlasa da ek cerrahi prosedür içermesi, donör bölgenin sınırlı olması, donör bölgede karşılaşılabileceğimiz fonksiyon kayıpları, ağrılı nöroma gibi dezavantajları da beraberinde getirmektedir. Bu dezavantajları elimine etmek adına sinir doku iskeleleri geliştirilmiştir ve büyük boşlukların onarımlarında kullanılmaktadır (Olçum, 2012; Lopes vd., 2022).

Kopuk bir siniri dikerek birleştirmenin veya greft kullanımının mümkün olmadığı hasarlarda hasarsız bir sinirin proksimali ile hasarlı sinirin distal ucunun anastomozu sağlanabilir. Buna nörotizasyon işlemi denmektedir. Bu tür şirurjikal girişimlerde hedef belirli kasların fonksiyonunun geri kazandırılmasına yöneliktir (Özer, 2013).



Şekil 1.8 Sinir yaralanmalarında cerrahi girişim örnekler.

1.7.2. Cerrahi Olmayan Tedavi Yöntemleri

Egzersizsin sinir hasarlarına faydası olduğu bilinmektedir. Büyüme faktörlerinde artış sağlayarak periferik sinir rejenerasyonunu stimülasyonunu tetiklediği, sinaptik eliminasyona fayda sağladığı, endojen opioid salınımını uyararak ağrıyı hafiflettiğini, nöropatik semptomların da hafifletilmesine yardımcı olan nörotrofik faktörlerin salınmasını sağladığı görülmüştür. Yüzme, yürüme gibi aerobik egzersizler periferik sinir hasarının iyileşmesine yardımcı olabilecek en iyi seçeneklerdir. Fiziksel egzersizlerle birlikte elektriksel stimülasyon kullanımının iyileşmede daha iyi sonuçlar verdiği de bildirilmiştir. Elektriksel stimülasyonun yanında diğer şirurjikal girişim olmaksızın yapılan tedavilere manyetik stimülasyon, düşük yoğunlukta ultrason, fototerapi, fotobiyomodülasyon örnek verilebilir (Lopes vd., 2022).

Sinir büyüme faktörü (NGF), doğal olarak salınan ve sinir rejenerasyonunu doğrudan etkileyen moleküllerdir. Bu yüzden salınımlarını taklit edebilecek yöntemler sinir hücrelerinin canlı kalmasını, farklılaşmasını ve büyümesini sağlayabilmektedir. Diğer yandan büyüme faktörlerinin yapay kullanımı, geniş biyolojik aktiviteye sahip olmalarından az ve hassas dozlarda kullanılmalarına; kısa yarılanma ömrüne sahip olmasından dolayı sınırlı kullanımlarına tabiidir (Turan, 2015; Lopes vd., 2022).

Tedavide kullanılan bir diğer yöntem ise mezenkimal kök hücrelerdir. Mezenkimal kök hücreler, hücreden hücreye iletişim sağlayarak, dokuya özgü hücre tiplerine farklılaşarak ve nörotropik faktörlerin salınmasını sağlayarak sinir hasarının rejenerasyonuna katkı sağlayabilmektedir. Multipotent hücreler olan mezenkimal kök hücreler, adipoz doku, diş pulpası, kemik iliği, göbek kordonu ve amniyotik sıvı gibi vücudun farklı noktalarından elde edilebilmektedirler (Sullivan vd., 2016; Lopes vd., 2022).

Bazı besinler de sinir sağlığının ve işlevinin korunmasına yardımcı olmaktadır. Sinir sistemi, çeşitli işlevler için temel olan lipidler açısından son derece zengindir. Bu yüzden çoklu doymuş yağ asitlerinin organizmalarda dengeli olarak bulunması gerekliliği önerilmektedir. Vitamin ve minerallerin oksidatif stresi ve nöroinflamasyonu azaltması, hücrel hasara karşı koruma sağlaması gibi temel role sahip oldukları kanıtlanmıştır. Ek olarak bu moleküllerin sinir onarımını arttıran beyin türevli nörotrofik faktörün (BDNF)

üretimini sağlayabileceği düşünülmektedir. B₆ vitamininin uyuşma ve nöropatiyi azalttığı; B₁₂ vitamininin ise Schwann hücrelerinin sayısını arttırdığı, aksonal rejenerasyonu ve remiyelinizasyonu uyardığı bilinmektedir. Ayrıca bu vitaminin bazı siyatik sinir hasarlı rat modelleri çalışmalarda yüksek dozda kullanılmasının iyileşmeyi olumlu yönde etkilediği ve bazı büyüme faktörlerini düzenlenmesinde rol aldığı gösterilmiştir. C vitamini Schwann hücrelerinin periferik aksonların miyelinizasyonu sağlamasına yardımcı olmaktadır. Hem in-vivo hem in-vitro olarak ko-kültürlerde C vitamini yokluğunda miyelinli segment üretilmemektedir. Folik asit ve mineraller bilişsel işlevlerde rol oynar ve nörojenezi artırır. Ayrıca kurkumin gibi fenolik bileşenler güçlü nöroprotektanlardır. Çeşitli dozajlardaki etkisi araştırılmış ve olumlu sonuçlar alınmış, daha yüksek dozların daha iyi sonuçlar verdiği ve remiyelinizasyonu arttırdığı görülmüştür. Resveratrol, Alpinia Oxyphylla, yeşil çay kateşini gibi diğer maddelerin de etkileri araştırılmış ve olumlu sonuçlar elde edilmiştir.

Nöroproteksiyon için diğer bir önemli faktör ise antioksidanın erken uygulanmasıdır. Örneğin alfa-lipoik asit kullanımı endojen antioksidanlarda artışı uyarmaktadır (Yıldırım vd., 2018; Lopes vd., 2022).

1.8. Zeytin Yaprığı

Akdeniz diyetinin, koroner kalp hastalığındaki yararlı rolü 1960’larda fark edildiğinden beri, obezite dahil metabolik sendrom gibi kronik rahatsızlıklar üzerinde yararlı etkileri de kanıtlanmıştır. Akdeniz’e kıyaslı olan ülkelerdeki beslenme alışkanlığını ifade etmek için kullanılan Akdeniz diyeti terimi, sızma zeytinyağı, tam tahıl taneleri, meyveler, sebzeler, baklagiller ve fındık alımı; süt ürünleri, kırmızı et ve kırmızı şarap alımının düşük ila orta düzeyde olması ve tatlı alımının düşük olması, ayrıca yumurta gibi besinleri içermektedir. Akdeniz diyetinin polifenoller gibi yüksek düzeyde fitokimyasallar sağladığı ve antioksidan, antiinflamatuvar, antialerjik, antianjiyojenik, antikarsojenik, antiaterojenik, antitrombotik, antimutajenik, immunomodülatör, antitümoral, antidiyabetik ve antiobezite aktiviterinde rolü olduğu bilinmektedir. Polifenollerin kardiyovasküler, nörodejeneratif, kanser hastalıklarını azalttığı ve/veya hastalığın ilerlemesini yavaşlattığı tespit edilmiştir. Polifenollerin etki mekanizması

antioksidan aktiviteleri ile yakından ilişkilidir. Doğal polifenoller biyomolekülleri koruyan reaktif oksijen türlerinin seviyesini azaltır oksidatif hasara karşı korur. Flavonoidler, stilbenler, lignanlar fenolik asitler gibi polifenoller ve antosiyaninler bitkilerden elde edilen doğal antioksidanların aktif bileşenlerini oluşturmaktadır. Son zamanlarda polifenollere karşı ilgi artışıyla birlikte zeytin ağacının yapraklarında ve olgunlaşan meyvelerinde polifenollerin bolca var olduğu keşfedilmiştir (Gorzynik-Debicka vd., 2018; Leri vd., 2020; Eltahir, 2021).

Zeytin, Akdeniz iklimi gibi ılıman bir iklimde yetişen, zeytin ağacının meyvesidir. Zeytin ağaçları bu ılıman iklime sahip bölgelerde yetişen önemli meyve ağaçlarından olmakla birlikte 8 milyon hektarlık bir alana sahiptir. Zeytin meyvesi, kabuk veya epikarp, etli kısım veya mezokarp ve tohumu tutan odunsu bir kabuk olan çekirdek veya endokarp ile oluşan bir çekirdekten oluşmaktadır. Uzunlamasına eliptik, derimsi, gri-yeşil yaprakları vardır (genellikle yaklaşık 5-6 cm uzunluğunda ve ortada yaklaşık 1-1,5 cm genişliğindedir). Kenarları incedir ve kısa bir sapı bulunur. Oranlar ağacın yaşına, kültür koşullarına, üretime ve/veya yerel budama uygulamasına göre değişebilir. Zeytin yaprağı binlerce yıl boyunca çeşitli kültürlerde de bolluk, barış, ihtişam gibi simgesel ve dekoratif bir öge olmasının yanı sıra ateş ve sıtma ile müdahale amaçlı kullanılmıştır. Halk tarafından geleneksel tedavi olarak zeytin yaprağı ekstratının hayvanlarda kan basıncını düşürmek, koroner arterlerdeki kan akışını arttırmak, aritmiyi hafifletmek ve bağırsaklarda kas spazmlarını önlemek gibi yararları keşfedilmiştir. Zeytin yaprakları ucuz bir hammadde ve polifenoller gibi yüksek katma değerli biyoaktif maddelerin iyi bir kaynağı olarak kabul edilmektedir. Zeytin yaprağındaki polifenol içeriğinin, sızma zeytinyağındakinden ve zeytin meyvesinin kendisinininkinden daha fazla olduğu tespit edilmiştir. Son zamanlarda klinik araştırmalarla ve deneylerle viral, bakteriyel, fungal ve protozoan enfeksiyonlar; HIV-AIDS, grip, soğuk algınlığı, menenjit, Epstein-Barr virüsü, ensefalit, zona, kronik yorgunluk, Hepatit B, pnömoni, tüberküloz, bel soğukluğu, şiddetli ishal, kan zehirlenmesi, kulak, diş, idrar yolu ve cerrahi enfeksiyonlara karşı geniş yelpazeli bir başarı gösterdiği bildirilmiştir (Bayçın Hızal, 2006; Aytul, 2010; Magrone vd., 2017; Borjan vd., 2020).

Zeytin yapraklarında başlıca beş grup fenolik bileşik bulunur: oleuropeosidler (oleuropein ve verbascoside); flavonlar (luteolin-7-glukozid, apigenin-7-glukozid, diosmetin-7-glukozid, luteolin ve diosmetin); flavonoller (rutin); flavan-3-oller (kateşin)

ve ikame fenoller (tirosol, hidroksitirosol, vanilin, vanilik asit ve kafeik asit). Zeytin yaprağında en çok bulunan bileşik oleuropein, ardından hidroksitirosol, flavon-7-glukozidlerdir (Benavente-Garcia vd., 2000).

Antioksidanlar hasarlı hücrelerce üretilen serbest radikalleri veya reaktif bileşikleri nötralize etmektedirler. Sinirlerde meydana gelen ezilme, sinirin perfüzyonunu bozduğu gibi mekanik iletimi de olumsuz etkilemektedir. Baskının zaman içinde azalması sonrası perfüzyon düzelmeye, ortama fazla oranda oksijen ve besinlerin göllenmesi gerçekleşir. Bu da fazla serbest radikal oluşumuna yol açar. Bu olay sonucunda serbest radikal üretimi artar ve endojen antioksidanlar tükenir. Oksidatif stres, endojen reaktif oksijen türlerinin üretimi ile doğal antioksidan sistem arasındaki dengesizliğin bir sonucu olarak ortaya çıkar. Oksidatif stres önemli ölçüde kronik inflamasyonun başlangıcında rol oynamaktadır. Serbest radikallerin hızla artmaya devam etmesi, birikmeye ve bu da lipid ve proteinlerin zarar görmesine neden olmaktadır. Sonuçta dokuda yıkıcı etkiler görülmektedir. Polifenollerin insan vücudundaki reaktif oksijen türlerinin seviyelerini düşürdüğü ve oksidatif hasara karşı koruduğu bilinmektedir (Nani vd., 2021; Sarımermer Yücel, 2023). 2014 yılında yapılan bir çalışmada kullanılan antioksidan bileşiğinin (β -karoten, α - tokoferol, B kompleks vitaminleri, selenyum tuzları, çinko tuzları, magnezyum tuzları, fosfor tuzları, glutamik asit, soya lesitin, hidrolize kolajen, glikozaminoglikan sülfat ve kondroitin sülfat) siyatik sinir hasarı sonra neoformasyonu desteklediği görülmüştür (Salles vd., 2014).

Zeytin ve zeytinyağında bolca bulunan polifenollere ait olan hidroksitirosol, serbest radikalleri ve reaktif oksijen/azot türevlerini temizleme yeteneğinin yanı sıra vücuttaki endojen antioksidan sistemleri aktive etmektedir. Hidroksitirosol'un serbest radikalleri temizleme özellikleri diabetes mellituslu ratlarda yapılan çalışmalarda ikna edici düzeyde kanıtlanmıştır.

Bir kumarin grubu türevi sekoiridoide ait olan oleuropeinin çeşitli mantar, bakteri, virüs, küf mantarı hatta parazite karşı etkili olduğu bulunmuştur. Zeytindeki bu fenolik bileşiklerin (oleuropein, protokatekuik asit) makrofaj aracılı LDL oksidasyonunu inhibe ettiği de gösterilmiştir (Gorzynik-Debicka vd., 2018).

Çok sayıda kanıt oleuropein ve hidroksitirosol'ün konakta nitrik asit üretimini makrofajlar yoluyla arttırmak, antiinflamatuvar etkinin indüklenmesi, oksidatif miyokard hasarından dolayı oluşabilecek iskeminin engellenmesi, kan basıncında düşüş, trombosit agregasyonu, 5- ve 12-lipooksijenazın inhibisyonu ve radikal serbest temizleyicileri arttırması gibi koruyucu etkilerini göstermiştir (Magrone vd., 2017).

Oksidatif stres sinir yaralanmadan sonra sinir hasarının ana nedenlerinden biri olarak kabul edilmektedir. Periferik sinir dokusu hastalık durumu, ksenobiyotik, ağır metal gibi birçok faktörden etkilenmesiyle antioksidan savunma sistemini tetiklemektedir. Bu durumların periferik sinir dokusundaki antioksidanları nasıl etkilediğine dair mekanizmalar da çeşitlidir; bunlar arasında protein kinaz C'nin aktivasyonu, aktivasyona geçmiş oksijen türlerinin aşırı üretilmesi, antioksidan enzimatik aktivitelerin kendiliğinden azalması gibi süreçler yer alır. Son zamanlarda, bu mekanizmaların özellikle sinir dokusunda apoptoz gibi programlanmış hücre ölümünün başlatılması için önemli olduğu öne sürülmüştür (Romero, 1995).

Bu araştırmada, siyatik sinir hasarı modeli üzerine zeytin yaprağı ekstratı ile yapılmış deneysel çalışma olmadığı için; antioksidan, nöroprotektif ve antiinflamatuvar özelliği olan bu ilacın siyatik sinir iyileşmesi üzerine etkisinin araştırılması amaçlanmıştır

2. MATERYAL ve METOT

Bu çalışma Afyon Kocatepe Üniversitesi Deney Hayvanları Uygulama ve Araştırma Merkezi'nde yürütüldü. Tüm hayvanlara, Amerika Birleşik Devletleri Ulusal Sağlık Enstitüleri tarafından yayınlanan Laboratuvar Hayvanlarının Bakımı ve Kullanımı Kılavuzu kriterlerine uygun olarak insancıl bakım verilmiştir. Deneye başlamak için Afyon Kocatepe Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu'ndan 20/01/2023 tarihinde AKÜHADYEK-03-23 Referans numarası ve 49533702/07 sayısı ile onay alınmıştır.

2.1. Materyal

Deneyde 210-280 gr ağırlığında 32 adet Wistar Albino dişi erişkin rat çalışmanın materyalini oluşturdu.

Ratlar, deneyin başlamasından 7 gün önce ayrı polipropilen kafeslere yerleştirildi ve doğal bir gündüz-gece döngüsü ile ad libitum yiyecek ve suya erişim sağlandı. Tüm hayvan manipülasyonları Amerika Birleşik Devletleri Ulusal Sağlık Enstitüleri tarafından yayınlanan Laboratuvar Hayvanlarının Bakımı ve Kullanımı Kılavuzu'na göre yapıldı.

Gruplandırma;

Ratlar rastgele 4 eşit (n=8) gruba ayrıldı.

Grup-1 KONTROL grubu (C) (n=8): Herhangi bir işlem uygulanmadı, doku ve kan örneği alındı.

Grup-2 SHAM grubu (n=8): Siyatik sinir hasarı yapıp, herhangi bir madde verilmedi.

Grup-3 zeytin yaprağı ekstratı grubu (ZY200) (n=8): Siyatik sinir hasarı yapıp, 8 hafta süre ile 200 mg/kg/gün zeytin yaprağı ekstratı, gavaj yoluyla uygulandı.

Grup-4 zeytin yaprağı ekstratı 2 grubu (ZY400) (n=8): 8 hafta süre ile 400 mg/kg/gün zeytin yaprağı ekstratı, gavaj yoluyla uygulandı.

Cerrahi prosedürde insizyon hattına sütur uygulaması için Katsan Alcasorb® Katsan 3/0 poliglikolik asit dikiş ipliği kullanıldı.

Siyatik sinir fonksiyon indeksi ölçümleri için Muva IP54 kumpas kullanıldı.

Hematoksilen eosin protokolünde parafin bloklarından örnek alınmak için Leica RM 2245 mikrotom, örneklerin lamlara alınması için Leica HI 1210 su banyosu kullanıldı. Örneklerin etüvde kurutulması için Thermo Fisher marka Heratherm etüvü kullanıldı. Boyamaları yapılan preparatların incelenmesi için Nikon Marka Eclipse Ci ışık mikroskobu kullanıldı. Gerekli görülen resimler Nikon marka DS FI3 model mikroskobik kamera ile çekildi.

Biyokimyasal analizler için Biotek Instruments MVGt Lambda Scan 200 ELISA cihazı kullanıldı.

2.2. Metot

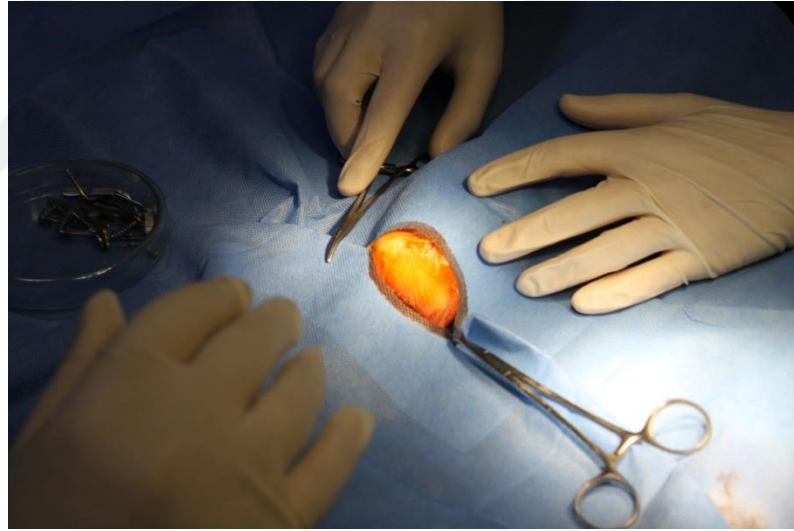
2.2.1. Zeytin Yaprığı Ekstratının Hazırlanması

Araştırmada Muğla ili Milas ilçesi merkezde Aralık-Ocak ayında yağ sıkımı için toplanan zeytinleri işleyen fabrikalardan elde edilen “Memecik” türü zeytin yaprakları kullanılmıştır. Yapraklar, yabancı bitki ve diğer atıklardan ayrıldıktan sonra distile su ile yıkanmış ve oda ısısında kurutulmuştur. Kurutulan yapraklar blenderda parçalanarak toz haline getirilmiştir. 10 g örnek erlenlere aktarılacak şekilde 100 ml çözücü (etanol/su) eklenerek 6 saat boyunca 55°C’ye ayarlanan çalkalamalı su banyosuna alınmıştır. 6 saat sonunda su banyosundan çıkarılan örnekler Whatman no.1 filtre kağıdı kullanılarak amber şişelere süzölmüştür. Bu işlem, aynı prosedür izlenerek 2 kez tekrar edilmiştir. Süzölen çözeltilerden çözücüyü uzaklaştırmak için 40-50°C, 70 rpm hıza ayarlanan rotary evaporator kullanılmıştır. Su ve %80’lik etanol ile hazırlanan ekstraktların bünyesinde kalan su, liyofilizatör yardımı ile dondurularak kurutulmuştur. Elde edilen ekstraktlar -20°C’ de muhafaza edilmiştir. (Mammadov vd., 2011).

2.2.2. Cerrahi Teknik ve Model oluşturma

Cerrahi işlem öncesi ratların sağ gluteal ve femoral bölgeleri tıraşlandı. 13 mg/kg dozda Xylazine HCl (Rompun %2, 50 ml Fl. Bayer, Almanya) + 87mg/kg dozda Ketamine HCl (Alfamine %10, 10 ml Fl, Atafen, Türkiye) kombinasyonunun i.m. uygulanması ile genel anestezi sağlandı. Denekler, anestezi sonrası steril koşullar altında lateral pozisyonda ameliyat masasına yatırıldı. Gerektiğinde idame doz ketamin 25 (mg/kg) ve xylazin (5mg/ kg) kombine olarak uygulandı.

İşlem öncesinde ve sonrasında cerrahi alan %10'luk povidone iodine (Batticon®; Adeka, Samsun, Türkiye) ile deri temizlendikten sonra steril gazlı bezle cerrahi alan silindi. Cerrahi alan boyandıktan sonra steril delikli cerrahi serviyet ile örtüldü.



Resim 2 1. Cerrahi alanın boyanması işlemi.

Steril şartlarda, os femoris kemiğine paralel olarak 1-2 cm'lik deri enzisyonu sonrası uyluk fleksr ve ektensr kasları arasından diseksiyon genişletilerek sağ siyatik (N. İschadicus) sinire ulaşıldı ve vre bağ dokusunun diseksiyonuyla izole edildi, anevrizma klipleri ile siyatik sinir klemplendi, 1 dakika boyunca klempli tutulduktan sonra klemp açıldı.



Resim 2 2. N. ischiadicus'un izole edilmesi ve klemplenmesi işlemi.

Kanama kontrolünü takiben, önce kas dokuları daha sonra deri hattı cerrahi tekniklere uygun olacak şekilde 3/0 poliglikolik asit (Alcasorb®, Katsan, Türkiye) dikiş ipliğiyle dikilerek kapatıldı.



Resim 2 3. Kas dokusunun suture edilmesi işlemi.

Kontrol grubu ratlar 0. günde diğer gruplardan farklı olmak üzere, aynı cerrahi girişim sonrası herhangi bir klempleme işlemi yapılmadan sinir dokusu ve biyokimyasal tetkikler ve hemogram tetkikleri için kanları alındıktan sonra 150 mg/kg doz tiyopental sodyum i.p. uygulaması ile ötenazisi sağlandı.

2.2.3. Preoperatif ve Postoperatif Değerlendirmeler

Tüm gruplarda klinik, biyokimyasal, histopatolojik muayeneler gerçekleştirildi. Deneklerde siyatik sinir hasarı; Siyatik sinir fonksiyon indeksi walking track analysis ile değerlendirildi. Duyusal semptomlar için skin prick test uygulandı. Hayvanların klinik bulguları vasküler klempleme sonrası 24., Saat ve 1., 2., 3., 4., 5., 6., 7., 8. haftalarda bu

testlerle değerlendirildi. Postoperatif 24. saat, 30.gün ve 60. Günde (8. Hafta) periferik EMG ölçümü ile siyatik sinir değerlendirmesi yapıldı. Sekiz hafta sonunda hayvanlar 150 mg/kg doz tiyopental sodyum i.p. uygulaması ile ötenazi edildi. Kontrol grubunun çalışmanın başında sadece preoperatif olarak klinik muayenesi ve EMG ölçümleri gerçekleştirildi.

2.2.4. Klinik değerlendirmeler

2.2.4.1. Skin prick test

Duyusal iyileşmenin değerlendirilmesi için ratların havada asılı tutulmak suretiyle sağ ayak parmak uçlarına hemostatik pens ile bası yapıldı. Testler aynı kişi tarafından, preoperatif ve postoperatif 0. saat dahil haftada bir kez olmak üzere 8 hafta boyunca yapıldı. Skorlama 0-3 arası yapıldı; hiç hareket yoksa 0, diz seviyesi üstünde geri çekme 1, diz ile ayak bileği arasında geri çekme 2, ayak bileğinin altında geri çekme 3 olarak skorlandı. Test kontrol grubuna preoperatif olarak; SHAM, 1. grup ve 2. gruba ise preoperatif, postoperatif 24. saat, 1., 2., 3., 4., 5., 6., 7., 8. haftalarda yapıldı.



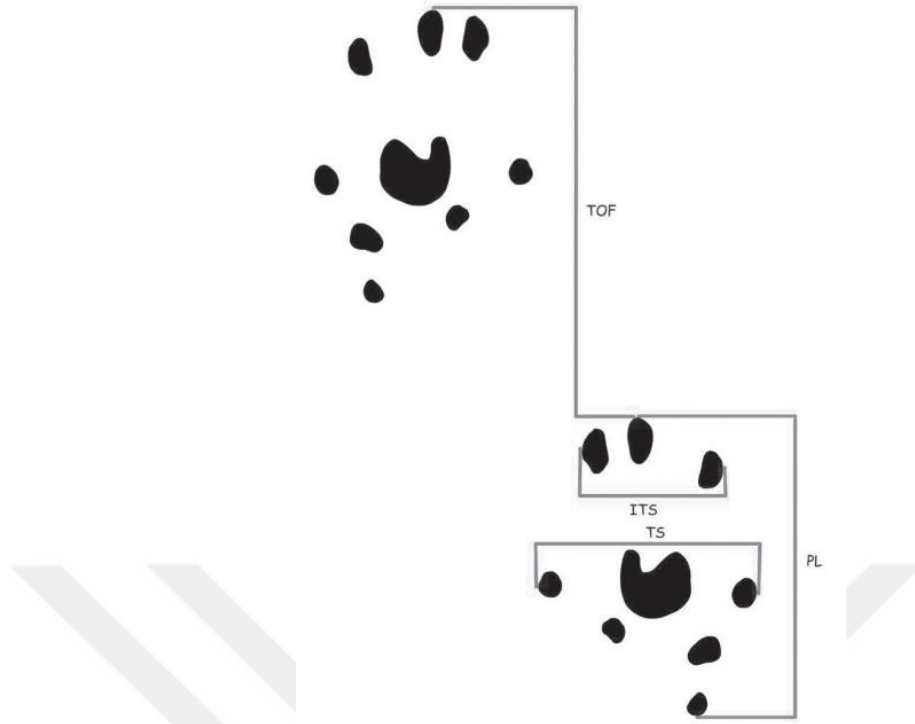
Resim 2 4. Skin prick test uygulaması.

2.2.4.2. Siyatik sinir fonksiyon indeksi-Walking track analysis

Yürüme yolu analizi ilk kez de Medinaceli ve ark. tarafından 1982'de tanımlanmıştır. Bu yaklaşım, nöro bilimle ilgilenen araştırmacılar tarafından giderek daha fazla kullanılmaktadır. Yürüme sırasında bir ayak izinin bir diğerine olan zamansal ve mekansal ilişkisini inceleyen bir yürüme analizi yöntemidir. Veri analizi, deneysel ve normal taraflar arasında dört ölçümü karşılaştıran, deneysel bir şekilde türetilmiş karmaşık bir matematiksel formül ile hesaplanmaktadır. Formülün sayısal değeri, siyatik fonksiyon indeksi (SFI) olarak adlandırılır. Bu fonksiyonel iyileşmeyi ölçme indeksi, birçok araştırmacı tarafından tutarlı sonuçlar elde etmek için kullanılmıştır.

Yürüme izlerinden elde edilen veri birkaç ölçüm içerir;

- Ayak izi uzunluğu (PL): topuktan üçüncü parmağa kadar olan mesafe;
- Ayak parmakları arası genişlik (TS): birinci ile beşinci parmak arasındaki mesafe;
- Ara parmak genişliği (ITS): ikinci ile dördüncü parmak arasındaki mesafe;



Şekil 2.1: SFI hesaplanmasına kullanılan parametreler (Sarıkçıoğlu, 2008).

Tüm bu ölçümler, deneysel (yaralı) ve normal (yaralanmamış) taraflardan alınır. Dellon ve Dellon (1991), karşı tarafın normal arka bacağına geçerliliğini tartışmıştır çünkü, teorik olarak belirli bir sıçan türünün, sinir yaralanması sonrasında karşı taraf bacağına artan ağırlığı taşıma sonucu olarak kontralateral arka ayak izi parametrelerinde değişikliklere sahip olabileceğini öne sürmüştür. Ancak birçok yazar (Sarıkçıoğlu vd., 2008), karşı tarafı normal olarak kabul etmiştir.

Yürüyüş izlerinden veri alındıktan sonra, bu veriler SFI (siyatik fonksiyon indeksi) hesaplamak için kullanılır. Bir SFI değeri 0 ise normal durumu gösterir, -100 ise tam bir sakatlığı işaret eder.

Bain vd. tarafından 1989'da modifiye edilen formül ile SFI değerleri hesaplandı.

Buna göre;

Her bir sıçanda deneysel tarafta (E) ve normal tarafta (N), üçüncü parmağın topuğuna olan uzunlukları (PL), birinci ile beşinci parmak (TS) ve ikinci ile dördüncü parmak (IT) ölçüldü. Her hayvanın siyatik fonksiyon indeksi (SFI), aşağıdaki formülle hesaplandı:

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

başka bir deyişle;

$$SFI = -38,3 \times PLF + 109,5 \times TSF + 13,3 \times ITF - 8,8$$

$$PLF = (Deneysel PL - Normal PL) / Normal PL$$

$$TSF = (Deneysel TS - Normal TS) / Normal TS$$

$$ITF = (Deneysel IT - Normal IT) / Normal IT$$

(Sarıkçioğlu vd., 2008; Sakar, 2010).

Çalışmada denekler ahşap materyalden yapılmış olan yürüme koridorunda, 8,2 cm x 42 cm genişliğinde beyaz kağıt üzerinde, ayakları ıstampada mürekkebe yeterince batırıldıktan sonra yürütüldü. Test, kontrol grubuna preoperatif olarak; SHAM, 1. grup ve 2. gruba ise preoperatif, postoperatif 24. saat, 1., 2., 3., 4., 5., 6., 7., 8. haftalarda yapıldı.



Resim 2 5. Deneklerin yürüme analizi sırasında yürütülmesi.



Resim 2 6. Siyatik sinir fonksiyon indeksi için ayak izi ölçümünün yapılması.

2.2.4.3. Elektrofizyolojik değerlendirme

Elektromiyografi (EMG) (Neurosoft, Neuro EMG Micro, Yunanistan) cihazı ile yapıldı. Denekler 10 mg/kg Xylazine + 70 mg/kg doz Ketamine Cl katı anestezi verildi. Deneklere sağ bacakları üste gelecek şekilde lateral pozisyon verildi. Paslanmaz çelik iğne elektrotlar kullanılarak aktif elektrot gastrokinemius kası içerisinde, referans elektrot da gastrokinemius kasının tendonu üzerine yerleştirildi. Toprak elektrot stimülatör ile aktif elektrot arasına konumlandırıldı. Stimülatörden en az üç kez olmak üzere çevreye yayılım sağlamayacak şiddette uyarımlar verildi. Verilen uyarımlar sonucu elde edilen CMAP'lerin negatif tepe genliği ölçüldü.



Resim 2 7. Denekler üzerinde EMG elektrotları konumlandırılarak ölçümü yapılması.

2.2.5. Histopatolojik inceleme

Kontrol grubu, çalışmanın ilk günü; diğer gruplar ise çalışmanın son günü olmak üzere deneklerin yüksek doz anestezi altında sakrifikasyonları gerçekleştirildi. Sakrifikasyon işleminden önce sol ventrikülden kanları alındı. Sakrifikasyondan işleminden önce, model oluştururken gerçekleştirilen aynı cerrahi prosedür sonrası, deneklerin siyatik sinirleri histopatolojik inceleme için saklandı.

2.2.6. Hematoksilen Eosin Protokolü

Histopatolojik incelemeler için siyatik sinirden alınan doku örnekleri %10'luk tamponlu formalin solüsyonunda tespit edildi. Formalin tespitindeki doku örnekleri 2-3 mm kalınlıkta ve uygun büyüklüklerde küçültülerek doku takip kasetlerine alındı. Çeşme suyunda bir gece yıkandıktan sonra 50, 70, 80, 96'lık ve absolüt alkol ile ksilol, ksilollü parafin ve 56-58 °C'de erimiş parafinde 2'şer saat tutuldu ve sonra da parafinde bloklandı. Her parafin bloktan mikrotom (Leica, RM 2245) ile 5 mikron kalınlığında kesilen örnekler su banyosu (Leica, HI 1210) aracılığıyla lamlara alındı. 10 dakika etüvde kurutularak (Thermo, Heratherm) histopatolojik yöntemlerde kullanılmak üzere hazır

hale getirildi. Tüm kesitler absölüt, 96, 80, 70 ve 50'lik alkol serileri ile ksilol serilerinden geçirilerek hematoksilin-eosin (HE) ile metoduna göre boyandı. (Luna, 1968). Boyamaları yapılan preparatlar, binokuler başlıklı ışık mikroskopunda (Nikon, Eclipse Ci, Tokyo, Japan) incelendi. Gerekli görülen preparatlardan mikroskopik resimler çekildi (Nikon DS Fİ3, microscopic digital camera systems, Tokyo, Japan).

2.2.8. Hematolojik incelemeler

Çalışma sonunda kan örneklerinin hematolojik değerlendirilmeleri Hemogram cihazı (HumaCount 80) kullanılarak WBC, LYM, MID, GRAN, LYM(%), MID(%), GRAN(%), RBC, HGB, HCT, MCV, MCH, MCHC, RDW-CV, PCT, P-LCR, RDW-SD PLT, MPV, PDW, P-LCC parametrelerinin ölçümü yapılmıştır.

2.2.9. Biyokimyasal analizler

Kanlar kollekte edildi. Daha sonra, (Elektro-mag, M4808P Bench Top Centrifuge, Türkiye) santrifüj cihazında santrifüj edilerek serumları çıkartılan örnekler -80 °C'de saklandı. Serum örneklerinde, NGF (sinir büyüme faktörü) E0539Ra (Bioassay Technology Laboratory, Şangay, ÇİN) kiti ile TGF-β1 (dönüştürücü büyüme faktörü beta 1) BLS-2311Ra (Bioassay Technology Laboratory, Şangay, ÇİN) kiti ile, TAS (total antioksidan statü) E1710Ra (Bioassay Technology Laboratory, Şangay, ÇİN) kiti ile, TOS (total oksidan statü) E15112Ra (Bioassay Technology Laboratory, Şangay, ÇİN) kiti ile, ELISA Kit, ELİSA Cihazında (MVGt Lambda Scan 200, Bio-Tek Instrument, VT) ile Rat ELİSA kitlerinde ölçüldü.

2.2.10. İstatiksel İnceleme

Grupların her bir parametreye göre karşılaştırılmasında Tek Yönlü Varyans Analizi (One Way ANOVA) kullanıldı. Her bir grubun ikili karşılaştırılmasında ise Duncan çoklu karşılaştırma testi kullanıldı. Bununla birlikte, her bir grubun zamana (PreOp, Postoperatif 24. saat, 1.Hafta, 2.Hafta, 3.Hafta, 4.Hafta, 5.Hafta, 6.Hafta, 7.Hafta, 8.Hafta) göre karşılaştırılması ise tekrarlı ölçümler için varyans analizi (repeated measures ANOVA) ile yapıldı. İstatistiksel anlamlılık (önemlilik) düzeyi 0,05 olarak alındı. Araştırmada elde edilen verilerin istatistiksel değerlendirmesi SPSS 26 paket programı kullanılarak yapıldı.

3. BULGULAR

Deneklere preoperatif, postoperatif 24. saat, 1. hafta, 2. hafta, 3. hafta, 4. hafta, 5. hafta, 6. hafta, 7. hafta ve 8. haftalarda uygulanan çeşitli testlerin analizleri ve deney sonrası alınan kan örneklerinden elde edilen veriler bu bölümde sunulmuştur. İlaç gruplarından 200 mg/kg/gün zeytin yaprağı ekstratı verilen grup ZY200 olarak, 400 mg/kg/gün zeytin yaprağı ekstratı verilen grup ZY400 olarak adlandırılmıştır.

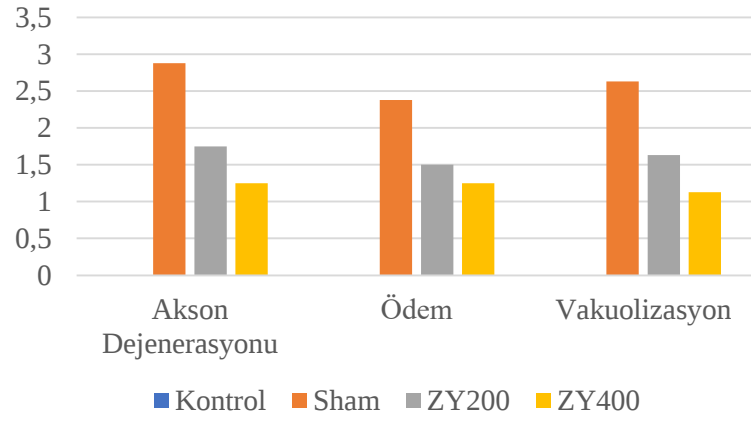
3.1. Histopatolojik Bulgular

Tüm gruplarda sinir dokularındaki aksonal dejenerasyon, vakuolizasyon ve ödem histopatolojik olarak değerlendirilmiştir. KONTROL grubunda aksonal dejenerasyon, vakuolizasyon ve ödem durumları olağan değerinde (0) iken; SHAM grubunda, birinci ilaç grubunda (ZY200) ve ikinci ilaç grubunda (ZY400) değerler farklılık göstererek patolojik durumların varlığı saptanmıştır. Sinir dokuları aksonal dejenerasyon yönünden değerlendirildiğinde; SHAM grubunda ($2,88 \pm 0,35$); ZY200 ve ZY400 gruplarında sırasıyla $1,75 \pm 0,46$ ve $1,25 \pm 0,46$ değerleri saptanmıştır. Sinir dokuları ödem oluşumu yönünden değerlendirildiğinde; SHAM grubunda ($2,38 \pm 0,52$), ZY200 ve ZY400 gruplarında sırasıyla $1,50 \pm 0,76$ ve $1,25 \pm 0,46$ değerleri izlenmiştir. Sinir dokuları vakuolizasyon yönünden değerlendirildiğinde; SHAM grubunda $2,63 \pm 0,52$ izlenirken, ZY200 ve ZY400 gruplarında sırasıyla $1,63 \pm 0,52$ ve $1,13 \pm 0,35$ izlenmiştir.

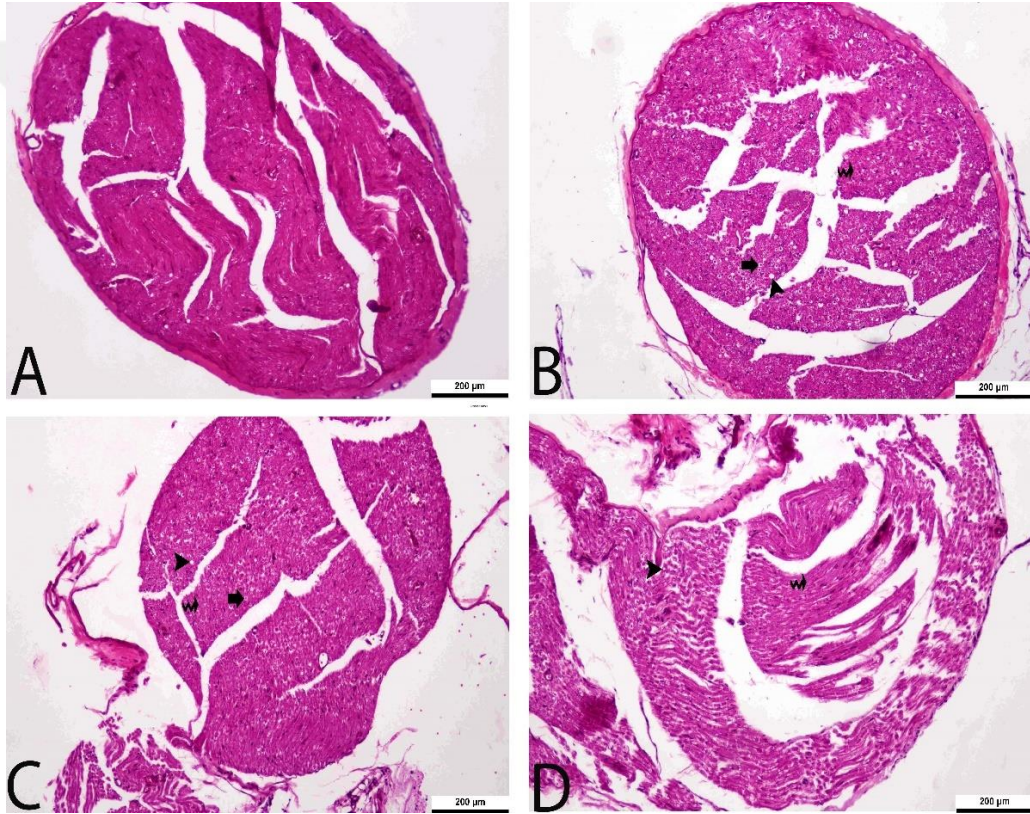
Çizelge 3 1. Histopatoloji ölçümlerinin gruplara göre karşılaştırılması

Gruplar	Akson Dejenerasyonu	Ödem	Vakuolizasyon
KONTROL	$0,00^d \pm 0,00$	$0,00^c \pm 0,00$	$0,00^d \pm 0,00$
SHAM	$2,88^a \pm 0,35$	$2,38^a \pm 0,52$	$2,63^a \pm 0,52$
ZY200	$1,75^b \pm 0,46$	$1,50^b \pm 0,76$	$1,63^b \pm 0,52$
ZY400	$1,25^c \pm 0,46$	$1,25^b \pm 0,46$	$1,13^c \pm 0,35$
p	0,000*	0,000*	0,000*

*: $p < 0,05$ a, b, c, d: Aynı sütunda farklı harfleri taşıyan ortalamalar arasındaki farklar önemlidir ($p < 0,05$).



Şekil 3 1. Histopatolojik incelemelerin grafiği.



Resim 3 1. Deneklerden alınan sinir dokularının Hematoksilen Eosin ile boyama yapıldıktan sonra 10X 200 µm alınan görüntüleri. (A: KONTROL grubu, B: SHAM grubu, C: ZY200 grubu, D: ZY400 grubu; Kalın Ok: Aksonal dejenerasyon, Okbaşı: Vakuolizasyon, Kıvrımlı Ok: Ödem)

3.2. Biyokimyasal Bulgular

Çizelge 3.2’de deneklerin serumlarında saptanan total antioksidan statü (TAS), oksidan statü (TOS), sinir büyüme faktörü (NGF) ve dönüştürücü büyüme faktörü beta 1 (TGF- β 1) değerleri gösterilmiştir. NGF değerleri KONTROL, SHAM, ZY200 ve ZY400 gruplarında sırasıyla 146,1 $\pm$ 6,32, 193,84 $\pm$ 3,52, 184,88 $\pm$ 4,30, 198,7 $\pm$ 6,11 olarak izlenmiştir. TOS değerleri KONTROL, SHAM, ZY200 ve ZY400 gruplarında sırasıyla 6,6618 $\pm$ 25473, 8,8525 $\pm$ 3257, 7,3061 $\pm$ 45798, 6,8970 $\pm$ 18180 olarak izlenmiştir. TAS değerleri KONTROL, SHAM, ZY200 ve ZY400 sırasıyla 4,7609 $\pm$ 18280, 4,7028 $\pm$ 18527, 5,0953 $\pm$ 08440, 5,3653 $\pm$ 23772 olarak izlenmiştir. TGF- β 1 değerleri KONTROL, SHAM, ZY200 ve ZY400 gruplarında sırasıyla 68,1150 $\pm$ 2,79124, 72,6275 $\pm$ 1,3120, 73,9237 $\pm$ 2,21477, 75,8475 $\pm$ 1,78706 olarak izlenmiştir.

Çizelge 3 2. Biyokimyasal analizlerin istatistiksel sonuçları.

	KONTROL	SHAM	ZY200	ZY400	P
NGF ng/L	146,1 $\pm$ 6,32 _b	193,84 $\pm$ 3,52 _a	184,88 $\pm$ 4,30 _a	198,7 $\pm$ 6,11 _a	0,000
TOS U/ml	6,6618 $\pm$ 25473 _b	8,8525 $\pm$ 3257 _a	7,3061 $\pm$ 45798 _b	6,8970 $\pm$ 18180 _b	0,000
TAS U/ml	4,7609 $\pm$ 18280 _b	4,7028 $\pm$ 18527 _b	5,0953 $\pm$ 08440 _{ab}	5,3653 $\pm$ 23772 _a	0,052
TGF- β 1 pg/ml	68,1150 $\pm$ 2,79124 _b	72,6275 $\pm$ 1,3120 _{ab}	73,9237 $\pm$ 2,21477 _{ab}	75,8475 $\pm$ 1,78706 _a	0,084

3.3. Nörolojik Bulgular

Deneklerin sinir duyularının ölçülmesi adına, gruplara preoperatif, postoperatif 24. saat, 1. hafta, 2. hafta, 3. hafta, 4. hafta, 5. hafta, 6. hafta, 7. hafta ve 8. haftalarda skin prick ve sinir fonksiyon indeksinin ölçülmesi için walking track analizi uygulandı. KONTROL, SHAM, ZY200 ve ZY400 gruplarının preoperatif, postoperatif 24. saat, 1. ay ve 2. ayda elektromiyografi (EMG) analizleri gerçekleştirildi.

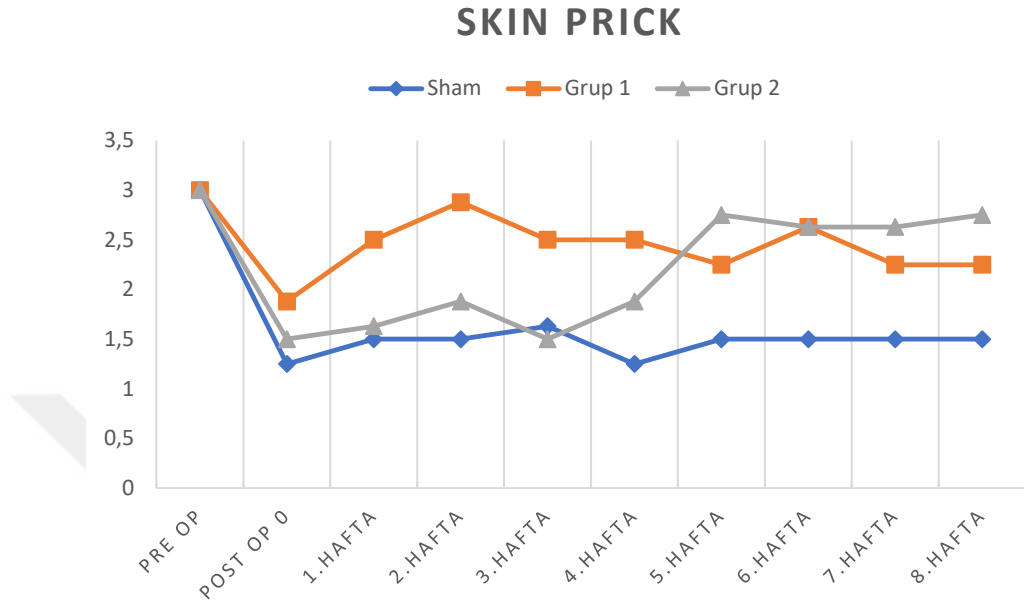
3.3.1. Skin Prick Test Bulguları

Test verileri çizelge 3.3'de verilmiştir. Deneklerin preoperatif testlerinde sinir duyusu hasarsız olduğu için tepkiler olağan durumda görülmüş ve tepkileri 3. derece olarak izlenmiştir. Postoperatif 24. saat testlerinde siyatik sinir hasarına bağlı olarak sinir duyusunda kayıp yaşandığı görülmüştür (sırasıyla $1,25 \pm 0,46$, $1,88 \pm 0,83$, $1,50 \pm 0,53$) ve gruplar arasında anlamlı bir sonuç izlenmemiştir ($p=0,162$). Postoperatif 1. haftada SHAM ve ZY400 grubunda yakın sonuçlar elde edilirken (sırasıyla $1,50 \pm 0,53$, $1,63 \pm 0,52$); ZY200 grubunun tepkileri büyük oranda değişim göstermiş ($2,50 \pm 0,53$) ve anlamlı bir fark izlenmiştir ($p=0,002$). Yakın sonuçlar 4. haftaya kadar izlenirken, 5. haftada ZY400 grubunun tepkilerinde de iyileşme ($2,75 \pm 0,46$) görülmüş; anlamlı fark çalışmanın sonuna kadar izlenmiştir. Grupların kendi içinde zamanla orantılı olarak da anlamlı fark görülmüştür (sırasıyla $p=0,000$ $p=0,002$, $p=0,000$).

Çizelge 3 3. Skin prick testinin verilerinin gösterilmesi.

*: p<0,05 A, B, C: Aynı sütunda farklı harfleri taşıyan ortalamalar arasındaki farklar önemlidir (p<0,05).

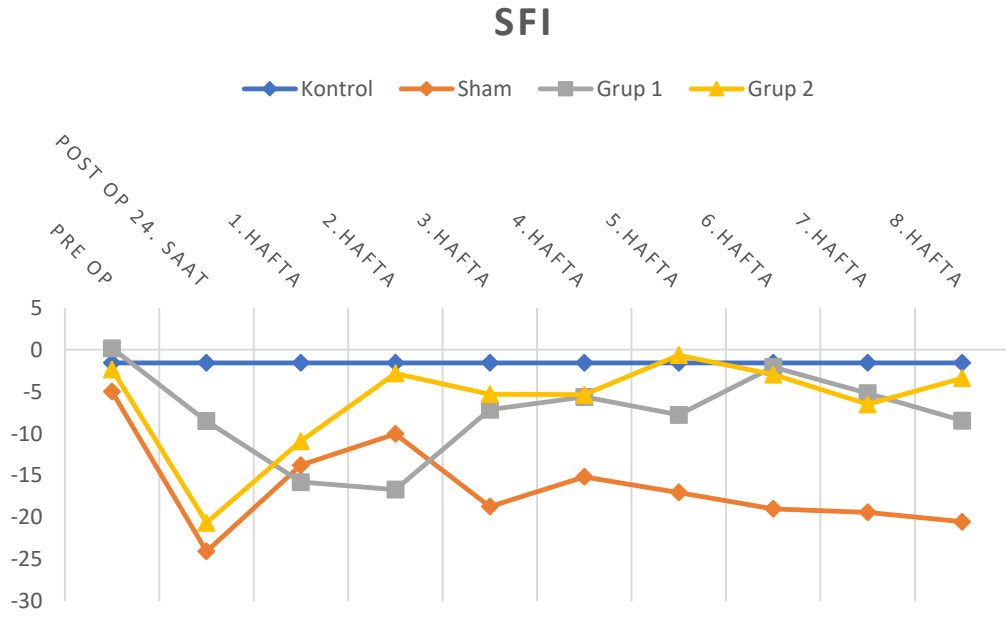
Gruplar	Preop	Postop saat	24.	1.Hafta	2.Hafta	3.Hafta	4.Hafta	5.Hafta	6.Hafta	7.Hafta	8.Hafta	p
SHAM	3,00 ^a ±0,00	1,25 ^b ±0,46		1,50 ^{Bb} ±0,53	1,50 ^{Bb} ±0,76	1,63 ^{Bb} ±0,92	1,25 ^{Cb} ±0,71	1,50 ^{Bb} ±0,76	1,50 ^{Bb} ±0,53	1,50 ^{Bb} ±0,53	1,50 ^{Bb} ±0,53	0,000*
ZY200	3,00 ^a ±0,00	1,88 ^b ±0,83		2,50 ^{Aa} ±0,53	2,88 ^{Aa} ±0,35	2,50 ^{Aa} ±0,76	2,50 ^{Aa} ±0,53	2,25 ^{Ab} ±0,46	2,63 ^{Aa} ±0,74	2,25 ^{Ab} ±0,46	2,25 ^{Ab} ±0,46	0,002*
ZY400	3,00 ^a ±0,00	1,50 ^b ±0,53		1,63 ^{Bb} ±0,52	1,88 ^{Bb} ±0,35	1,50 ^{Bb} ±0,76	1,88 ^{Bb} ±0,35	2,75 ^{Aa} ±0,46	2,63 ^{Aa} ±0,52 ^{2,63}	2,63 ^{Aa} ±0,52	2,75 ^{Aa} ±0,46	0,000*
P	1,000	0,162		0,002*	0,000*	0,045*	0,001*	0,001*	0,001*	0,001*	0,000*	



Şekil 3 2. Skin prick verilerinin grafiği.

3.3.2. Sinir Fonksiyon İndeksi Bulguları

Çizelge 3.4’de deneklerden preoperatif, postoperatif 24. saat ve haftada bir kez olmak üzere 8 hafta boyunca walking track analizleri sonucu elde edilen sinir fonksiyon indeksi (SFI) verileri gösterilmiştir. Analizlerde gruplar arasında 6. haftaya anlamlı bir fark izlenmemiştir. 6., 7., ve 8. haftalarda anlamlı (sırasıyla $p=0,027$, $p=0,027$, $p=0,001$) fark izlenmiştir. SHAM grubu kendi içinde zamanla orantılı olarak yakın değerler gösterip anlamlı bir fark göstermemiştir ($p=0,262$). ZY200 grubunda ise yer yer değişkenlik görülmüş olup anlamlı fark izlenmemiştir ($p=0,083$). ZY400 grubunda postoperatif 24. saatte görülen yükselişten sonra kademeli bir düşüş izlenmiş ve anlamlı bir fark izlenmiştir ($p=0,005$).



Şekil 3 3. Sinir fonksiyonun indeksi verilerinin grafiği.

Çizelge 3 4. Siyatik sinir indeksinin verilerinin gösterilmesi.

Gruplar	Pre Op	Post Op 24. saat	1.Hafta	2.Hafta	3.Hafta	4.Hafta	5.Hafta	6.Hafta	7.Hafta	8.Hafta	p
KONTROL	-1,56±8,46	-1,56 ^B ±8,46	-1,56±8,46	-1,56±8,46	-1,56±8,46	-1,56±8,46	-1,56±8,46	-1,56 ^B ±8,46	-1,56 ^B ±8,46	-1,56±8,46	-
SHAM	-5,00±10,00	-24,07 ^A ±29,02	-13,77±19,18	-10,04±14,52	-18,71±11,40	-15,17±9,82	-17,04±11,88	-18,99 ^A ±8,33	-19,41 ^A ±14,96	-20,52 ^A ±12,06	0,262
ZY200	0,17±12,55	-8,51 ^{AB} ±7,26	-15,80±16,76	-16,69±13,34	-7,16±15,62	-5,64±11,09	-7,77±15,80	-2,06 ^B ±15,21	-5,19 ^B ±8,13	-8,46 ^B ±4,38	0,083
ZY400	- 2,36 ^b ±9,21	-20,64 ^{Aa} ±11,07	-10,91 ^a ±9,26	-2,82 ^b ±16,52	-5,31 ^b ±13,93	-5,36 ^b ±6,58	-0,65 ^b ±14,62	-2,97 ^{Bb} ±12,01	-6,52 ^{Bb} ±6,30	-3,41 ^{Bb} ±3,63	0,005*
p	0,803	0,033*	0,212	0,117	0,082	0,050	0,084	0,019*	0,010*	0,000*	

*: p<0,05 A, B, C: Aynı sütunda farklı harfleri taşıyan ortalamalar arasındaki farklar önemlidir (p<0,05).

a, b, c: Aynı satırda farklı harfleri taşıyan ortalamalar arasındaki farklar önemlidir (p<0,05).

3.3.3. Elektromiyografi (EMG) Bulguları

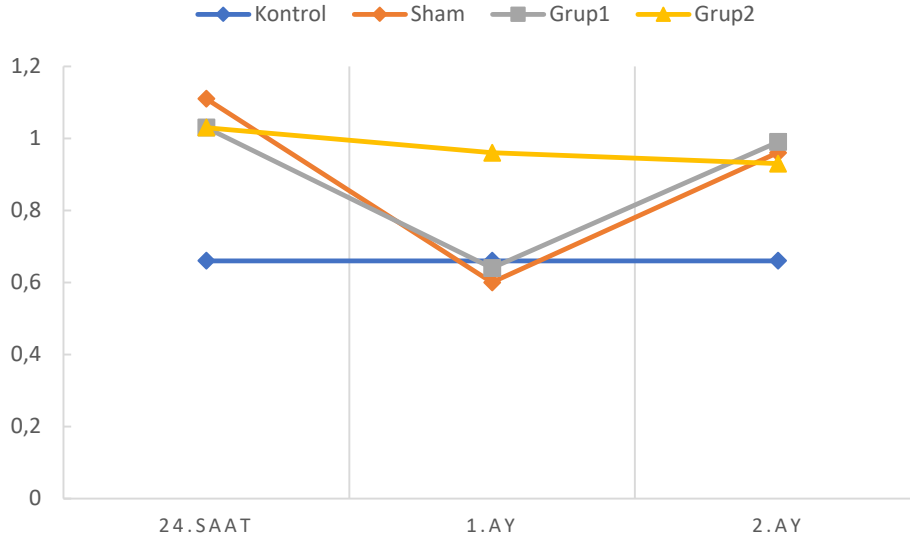
Çizelge 3.5’de deneklere postoperatif 24. saat, 1. ay ve 2. ayda yapılan EMG ölçümlerinden elde edilen latans verileri gösterilmiştir. Postoperatif 24. saatlerdeki KONTROL, SHAM, ZY200 ve ZY400 gruplarında ölçümler sırasıyla $0,66\pm0,20$, $1,11\pm0,35$, $1,03\pm0,43$, $1,03\pm0,28$ olarak alınmış ve gruplar arasında anlamlı bir fark izlenmiştir. ($p=0,045$). Postoperatif 1. ayda KONTROL, SHAM, ZY200 ve ZY400 grubunun ölçümleri sırasıyla $0,66\pm0,20$, $0,60\pm0,22$, $0,64\pm0,19$, $0,96\pm0,37$ ve gruplar arasında anlamlı fark izlenmiştir ($p=0,032$). Postoperatif 2. ayda KONTROL, SHAM, ZY200, ZY400 grubu sırasıyla $0,66\pm0,20$, $0,96\pm0,42$, $0,99\pm0,10$, $0,93\pm0,13$ olarak alınmış ve anlamlı bir fark izlenmiştir ($p=0,046$). SHAM grubunda kendi arasında zamana bağlı olarak anlamlı bir fark izlenmiştir ($p=0,011$); ZY200 grubunda da anlamlı bir fark izlenirken ($p=0,033$); ZY400 grubunda anlamlı bir fark izlenmemiştir ($p=0,752$).

Çizelge 3 5. Latans verilerinin gruplar arasında ve zamana göre karşılaştırılması.

Grup	24.Saat	1.Ay	2.Ay	P
KONTROL	$0,66^A\pm0,20$	$0,66^B\pm0,20$	$0,66^A\pm0,20$	-
SHAM	$1,11^{Ba}\pm0,35$	$0,60^{Bb}\pm0,22$	$0,96^{Ba}\pm0,42$	0,011*
ZY200	$1,03^{Bab}\pm0,43$	$0,64^{Bb}\pm0,19$	$0,99^{Ba}\pm0,10$	0,033*
ZY400	$1,03^B\pm0,28$	$0,96^A\pm0,37$	$0,93^B\pm0,13$	0,752
p	0,045*	0,032*	0,046*	

*: $p<0,05$ A, B, C: Aynı sütunda farklı harfleri taşıyan ortalamalar arasındaki farklar önemlidir ($p<0,05$).
a, b, c: Aynı satırda farklı harfleri taşıyan ortalamalar arasındaki farklar önemlidir ($p<0,05$).

LATANS



Şekil 3 4. Latans verilerinin grafiği.

Çizelge 3.6’da deneklere postoperatif 24. saat, 1. ay ve 2. ayda yapılan EMG ölçümlerinden elde edilen amplitüd verileri gösterilmiştir. Postoperatif 24. saatte KONTROL, SHAM, ZY200, ZY400 grubu sırasıyla $18,05 \pm 4,45$, $10,58 \pm 2,01$, $12,24 \pm 6,11$, $11,21 \pm 4,25$ olarak alınmış ve gruplar arasında anlamlı bir fark izlenmiştir ($p=0,009$). Postoperatif 1. ayda ölçülen amplitüd değerleri KONTROL, SHAM, ZY200, ZY400 gruplarında sırasıyla $18,05 \pm 4,45$, $16,18 \pm 2,33$, $16,54 \pm 3,76$, $19,16 \pm 5,12$ olarak alınmış ve gruplar arasında anlamlı bir fark izlenmemiştir ($p=0,437$). Postoperatif 2. ayda KONTROL, SHAM, ZY200 ve ZY400 grubunda sırasıyla $18,05 \pm 4,45$, $12,30 \pm 4,65$, $19,38 \pm 6,08$, $14,79 \pm 3,21$ olarak alınmış ve gruplar arasında anlamlı bir fark izlenmiştir ($p=0,023$). SHAM grubunda kendi arasında zamana bağlı olarak anlamlı bir fark izlenirken ($p=0,019$); ZY200 grubunda anlamlı bir fark izlenmemiştir ($p=0,088$). ZY400 grubunda ise anlamlı bir fark izlenmiştir ($p=0,015$).

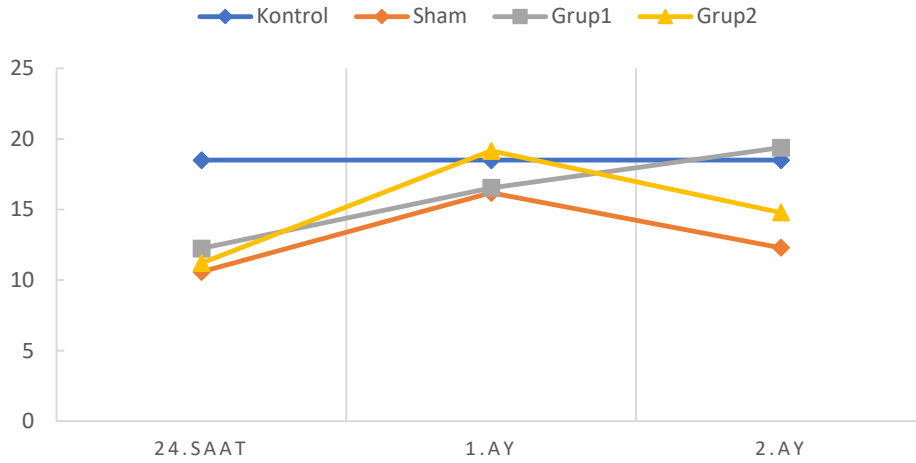
Çizelge 3 6. Amplitüd ölçümlerinin zaman ve gruplara göre karşılaştırılması.

*:

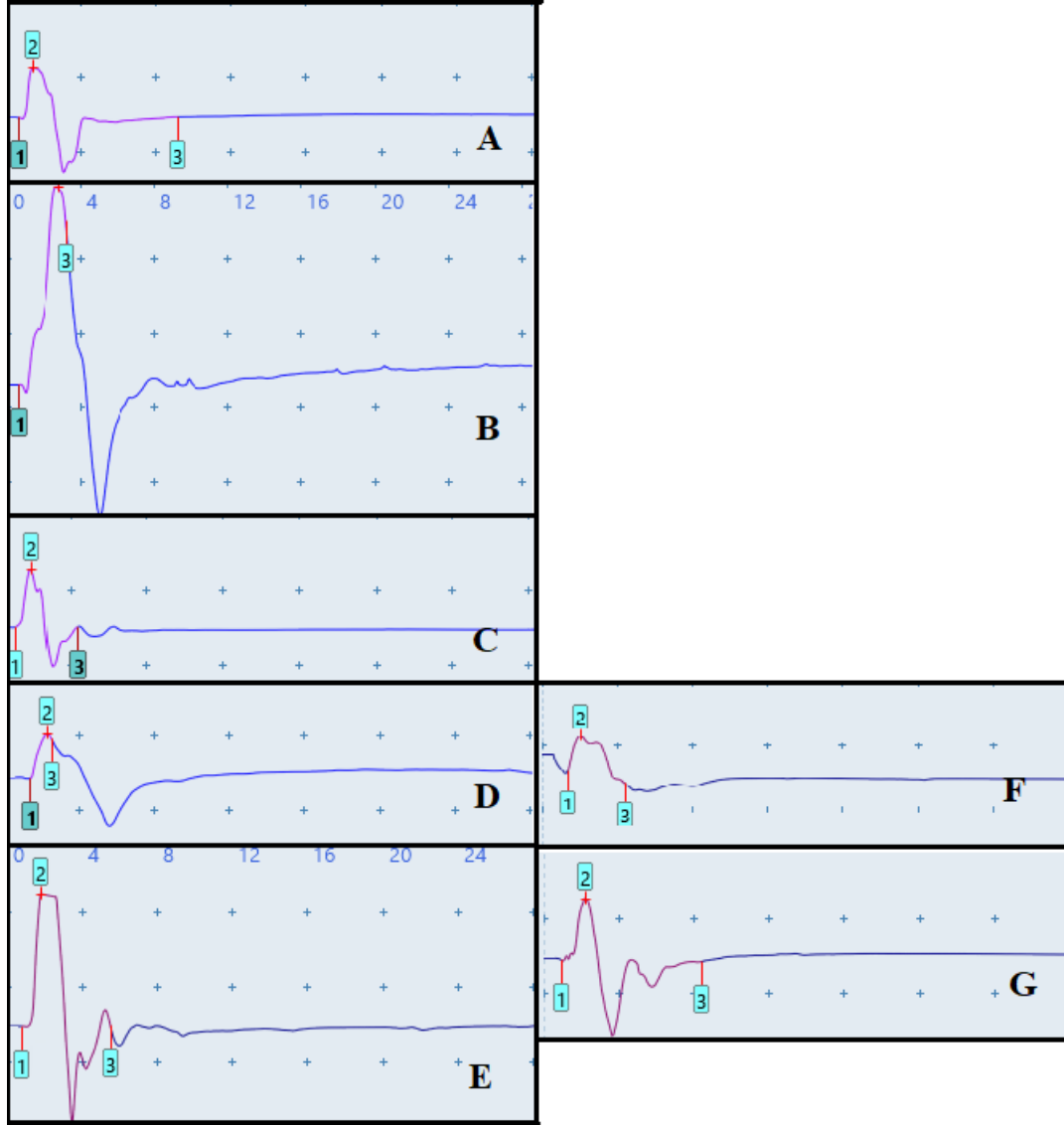
Grup	24.Saat	1.Ay	2.Ay	p
KONTROL	18,05 ^A ±4,45	18,05±4,45	18,05 ^A ±4,45	-
SHAM	10,58 ^{Bb} ±2,01	16,18 ^a ±2,33	12,30 ^{ABab} ±4,65	0,019*
ZY200	12,24 ^B ±6,11	16,54±3,76	19,38 ^A ±6,08	0,088
ZY400	11,21 ^{Bb} ±4,25	19,16 ^a ±5,12	14,79 ^{Bab} ±3,21	0,015*
p	0,009*	0,437	0,023*	

p<0,05 A, B: Aynı sütunda farklı harfleri taşıyan ortalamalar arasındaki farklar önemlidir (p<0,05).
a, b: Aynı satırda farklı harfleri taşıyan ortalamalar arasındaki farklar önemlidir (p<0,05).

AMPLİTÜD



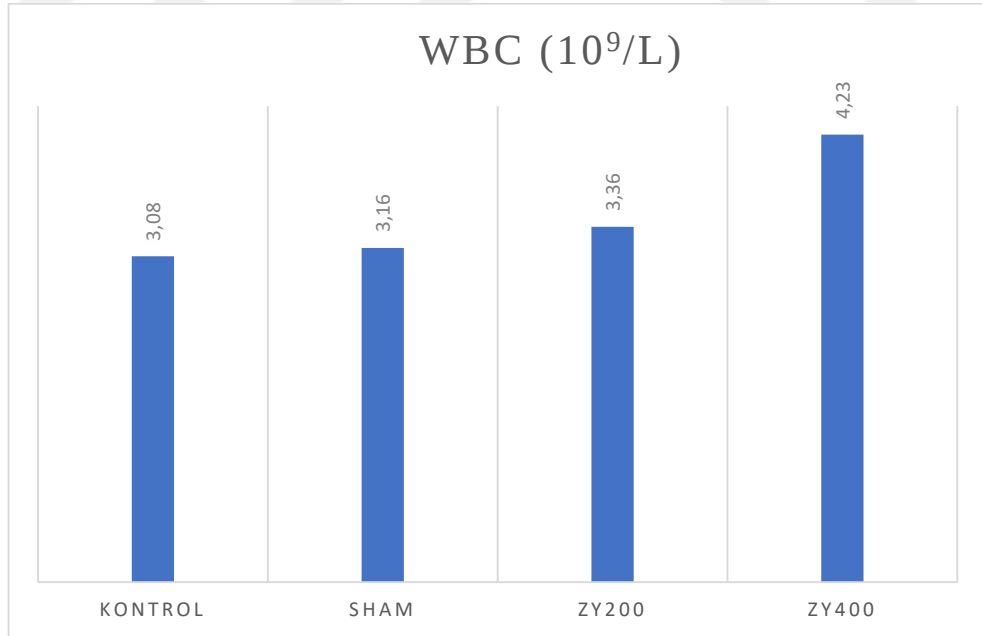
Şekil 3 5. Amplitüd değerlerinin grafiği.



Şekil 3 6. Elektromiyografi (EMG) görüntüleri. A: KONTROL grubu 1. olgu, B: SHAM grubu 8. olgu postoperatif 24 saat, C: SHAM grubu 8. olgu postoperatif 2. ay, D: ZY200 grubu 2. olgu postoperatif 24. saat, E: ZY200 grubu 2. olgu 2. ay, F: ZY400 grubu 3. olgu postoperatif 24. saat, G: ZY400 3. olgu postoperatif 2. ay

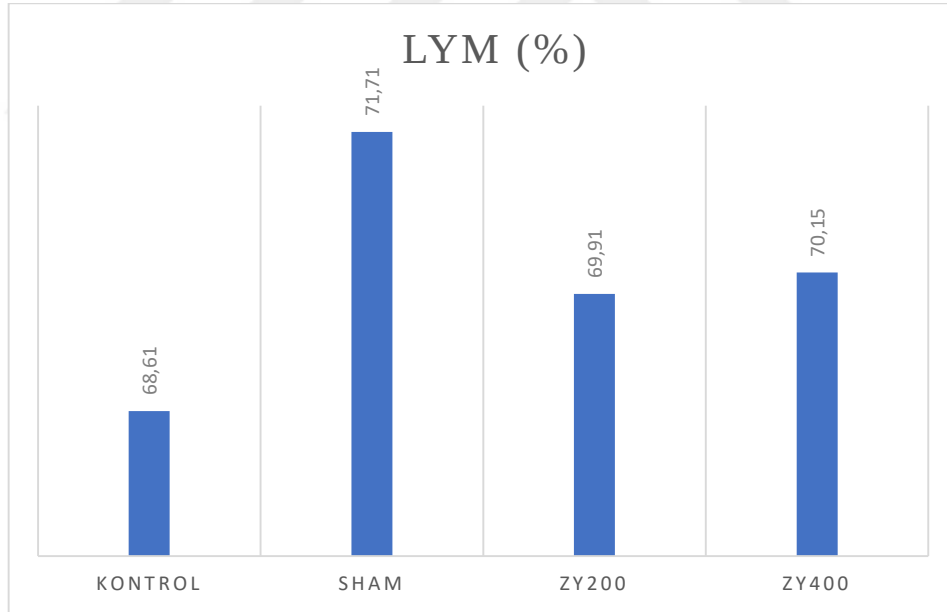
3.5. Hematolojik Bulgular

Çalışmanın 8. haftasında olgular sakrifiye edilerek alınan kan örneklerinin hematolojik değerlendirmelerinin sonucunda elde edilen WBC ölçüm sonuçları; $3,08 \pm 1,51$, $3,16 \pm 0,57$, $3,36 \pm 1,05$, $4,23 \pm 1,49$ ($10^9/l$) olarak alınmıştır (Çizelge 3.7, Şekil 3.5). Gruplar kendi aralarında değerlendirildiğinde anlamlı bir fark izlenmemiştir ($p=0,240$).



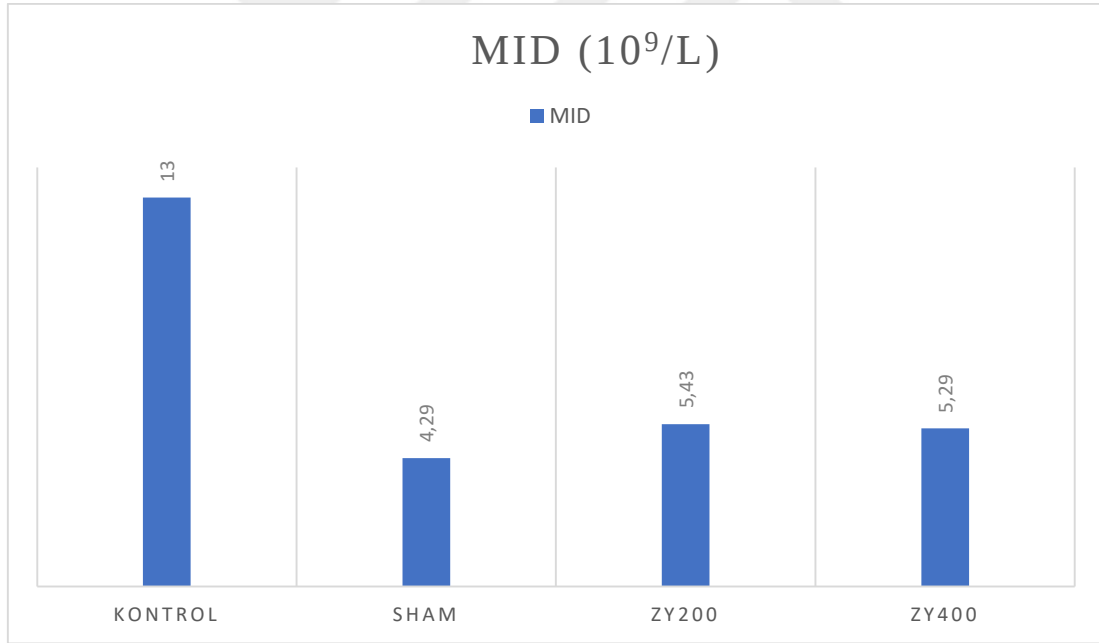
Şekil 3 7. Deney gruplarında ölçülen WBC (10⁹/L) düzeyleri.

Çalışmanın 8. haftasında olgular sakrifiye edilerek alınan kan örneklerinin hematolojik değerlendirmelerinin sonucunda elde edilen LYM (%) ölçüm sonuçları; $68,61 \pm 18,48$, $71,71 \pm 5,76$, $69,91 \pm 6,47$, $70,15 \pm 11,54$ (%) olarak alınmıştır (Çizelge 3.7, Şekil 3.6). Gruplar kendi aralarında değerlendirildiğinde anlamlı bir fark izlenmemiştir ($p=0,963$).



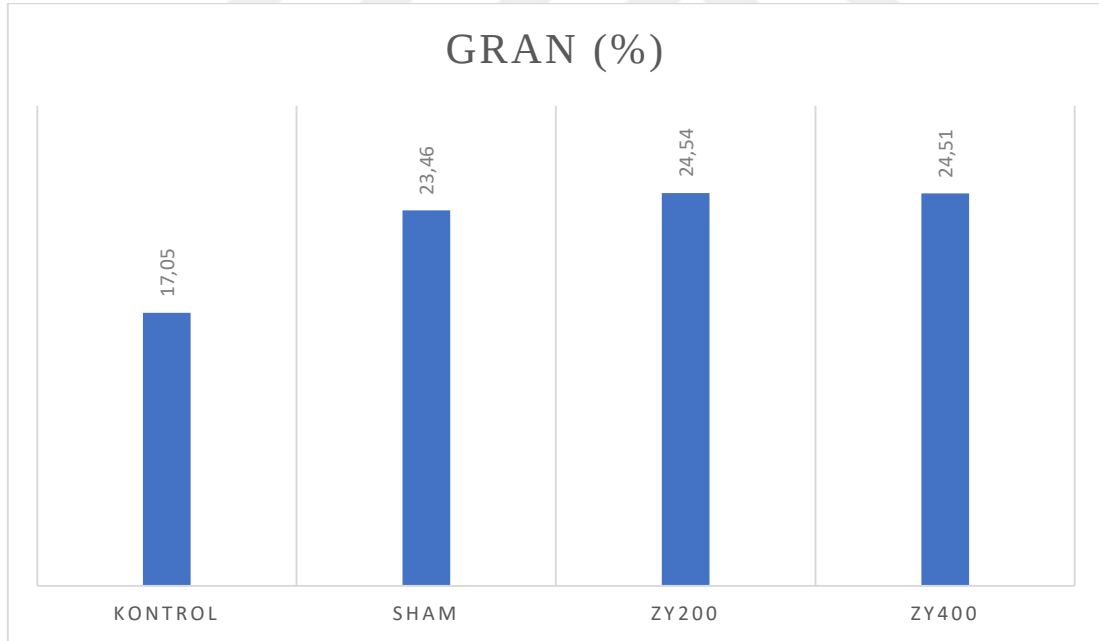
Şekil 3 8. Deney gruplarında ölçülen LYM (%) düzeyleri.

Çalışmanın 8. haftasında olgular sakrifiye edilerek alınan kan örneklerinin hematolojik değerlendirmelerinin sonucunda elde edilen MID (%) ölçüm sonuçları; $13,09 \pm 8,27$, $4,29 \pm 0,85$, $5,43 \pm 1,91$, $5,29 \pm 2,26$ (%) olarak alınmıştır (Çizelge 3.7, Şekil 3.7). Gruplar kendi aralarında değerlendirildiğinde anlamlı bir fark izlenmiştir ($p=0,001$).



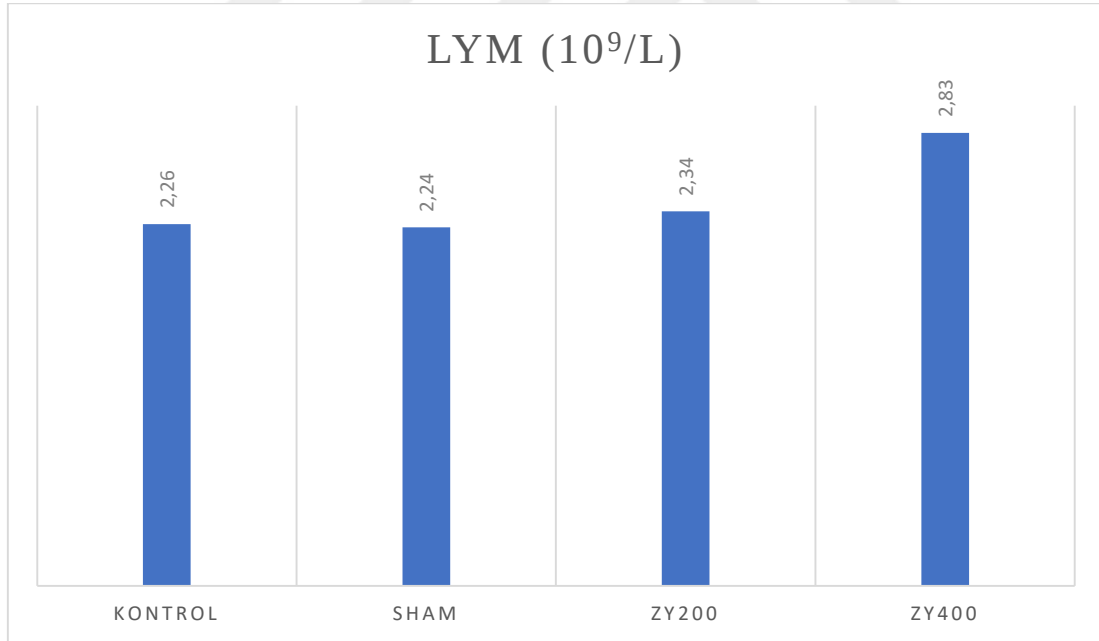
Şekil 3 9. Deney gruplarında ölçülen MID (10⁹/L) düzeyleri.

Çalışmanın 8. haftasında olgular sakrifiye edilerek alınan kan örneklerinin hematolojik değerlendirmelerinin sonucunda elde edilen GRAN (%) ölçüm sonuçları; $17,05 \pm 12,1$, $23,46 \pm 5,74$, $24,54 \pm 5,41$, $24,51 \pm 9,89$ (%) olarak alınmıştır (Çizelge 3.7, Şekil 3.8). Gruplar kendi aralarında değerlendirildiğinde anlamlı bir fark izlenmemiştir ($p=0,278$).



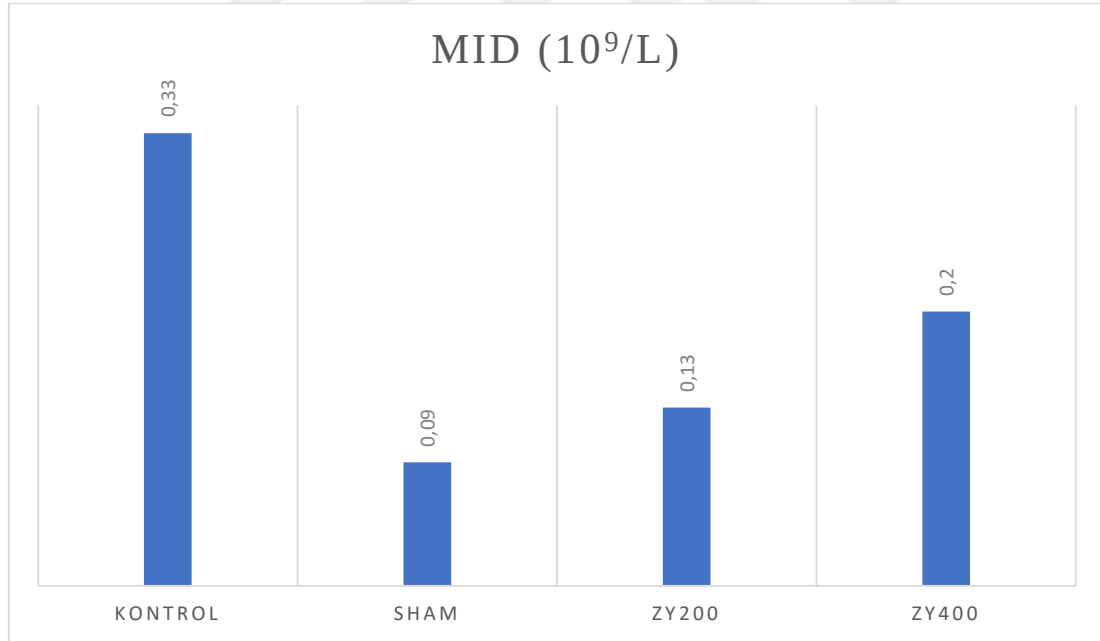
Şekil 3 10. Deney gruplarında ölçülen GRAN (%) düzeyleri

Çalışmanın 8. haftasında olgular sakrifiye edilerek alınan kan örneklerinin hematolojik değerlendirmelerinin sonucunda elde edilen LYM ölçüm sonuçları; $2,26 \pm 1,26$, $2,24 \pm 0,43$, $2,34 \pm 0,85$, $2,83 \pm 0,63$ ($10^9/l$) olarak alınmıştır (Çizelge 3.7, Şekil 3.9). Gruplar kendi aralarında değerlendirildiğinde anlamlı bir fark izlenmemiştir ($p=0,480$).



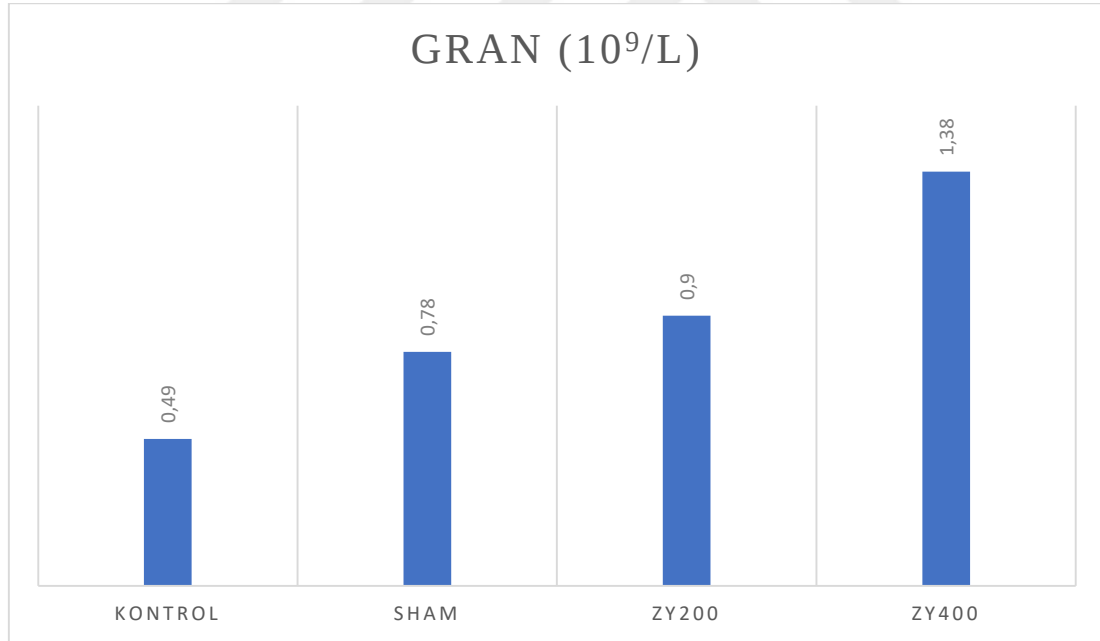
Şekil 3 11. Deney gruplarında ölçülen LYM (10⁹/l) düzeyleri.

Çalışmanın 8. haftasında olgular sakrifiye edilerek alınan kan örneklerinin hematolojik değerlendirmelerinin sonucunda elde edilen MID ($10^9/l$) ölçüm sonuçları; $0,33\pm0,15$, $0,09\pm0,04$, $0,13\pm0,05$, $0,20\pm0,21$ ($10^9/l$) olarak alınmıştır (Çizelge 3.7, Şekil 3.10). Gruplar kendi aralarında değerlendirildiğinde anlamlı bir fark izlenmiştir ($p=0,004$).



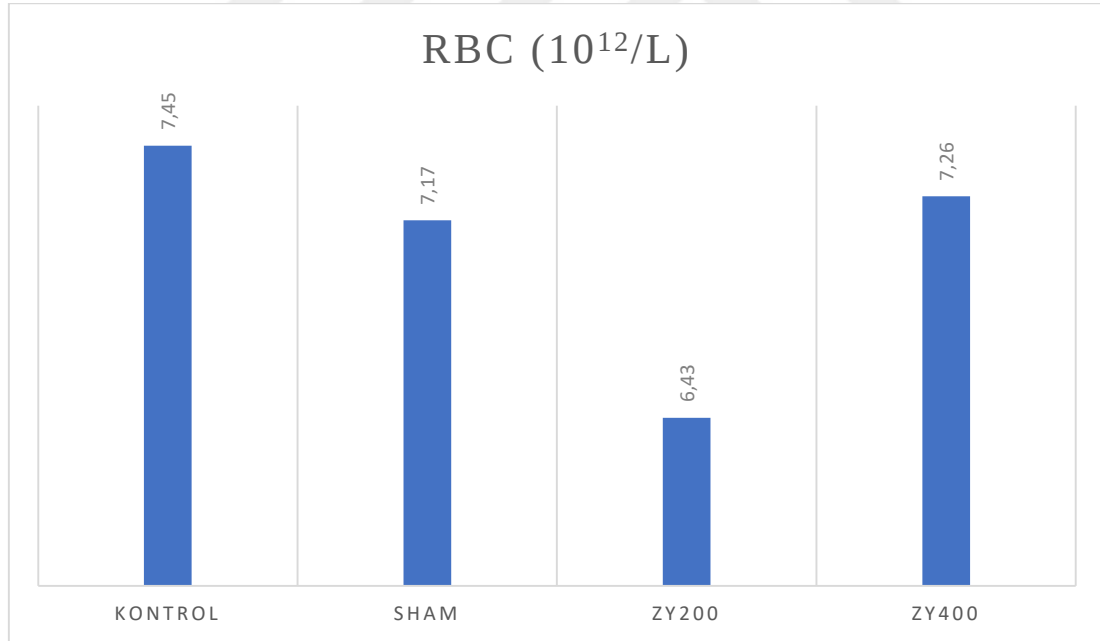
Şekil 3 12. Deney gruplarında ölçülen MID ($10^9/l$) düzeyleri.

Çalışmanın 8. haftasında olgular sakrifiye edilerek alınan kan örneklerinin hematolojik değerlendirmelerinin sonucunda elde edilen GRAN ($10^9/l$) ölçüm sonuçları; $0,49 \pm 0,31$, $0,78 \pm 0,24$, $0,90 \pm 0,27$, $1,38 \pm 1,01$ ($10^9/l$) olarak alınmıştır (Çizelge 3.7, Şekil 3.11). Gruplar kendi aralarında değerlendirildiğinde anlamlı bir fark izlenmiştir ($p=0,029$).



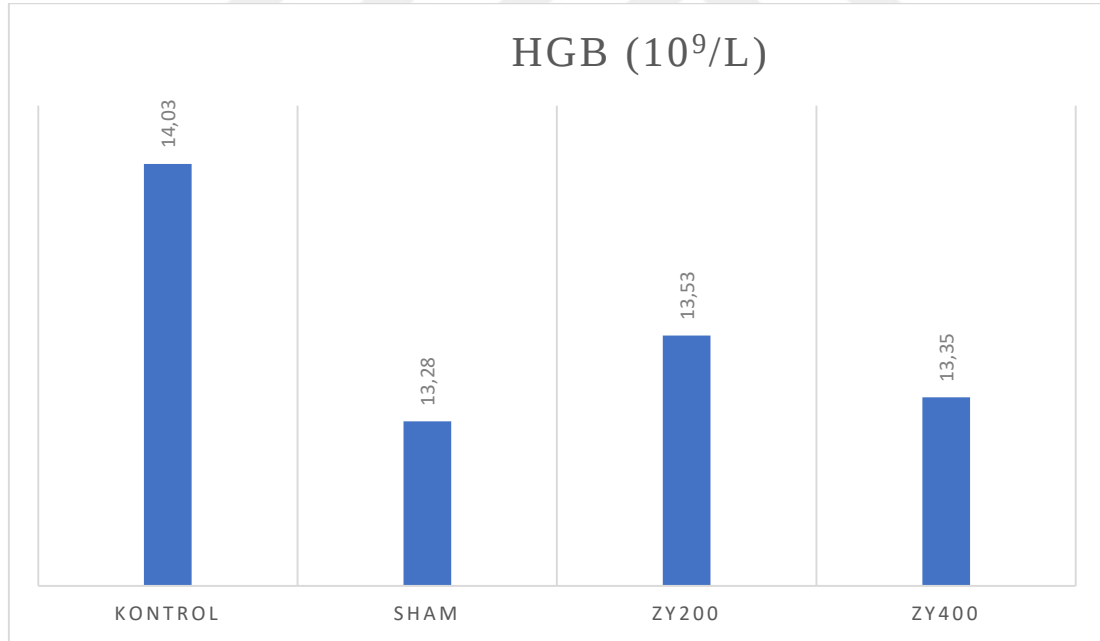
Şekil 3 13. Deney gruplarında ölçülen MID ($10^9/l$) düzeyleri.

Çalışmanın 8. haftasında olgular sakrifiye edilerek alınan kan örneklerinin hematolojik değerlendirmelerinin sonucunda elde edilen RBC ($10^{12}/l$) ölçüm sonuçları; $7,45 \pm 0,69$, $7,17 \pm 0,18$, $6,43 \pm 0,98$, $7,26 \pm 0,29$ ($10^{12}/l$) olarak alınmıştır (Çizelge 3.7, Şekil 3.12). Gruplar kendi aralarında değerlendirildiğinde anlamlı bir fark izlenmiştir ($p=0,016$).



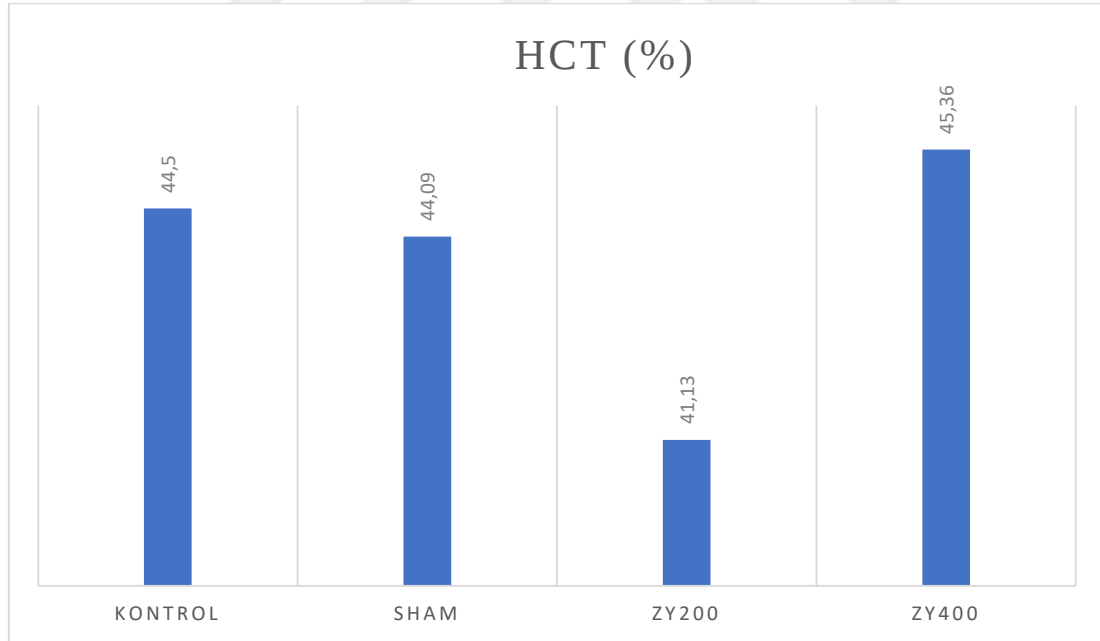
Şekil 3 14. Deney gruplarında ölçülen RBC ($10^9/l$) düzeyleri.

Çalışmanın 8. haftasında olgular sakrifiye edilerek alınan kan örneklerinin hematolojik değerlendirmelerinin sonucunda elde edilen HGB (g/dL) ölçüm sonuçları; $14,03 \pm 1,07$, $13,28 \pm 0,68$, $13,53 \pm 3,67$, $13,35 \pm 0,79$ ($10^9/l$) olarak alınmıştır (Çizelge 3.7, Şekil 3.13). Gruplar kendi aralarında değerlendirildiğinde anlamlı bir fark izlenmemiştir ($p=0,873$).



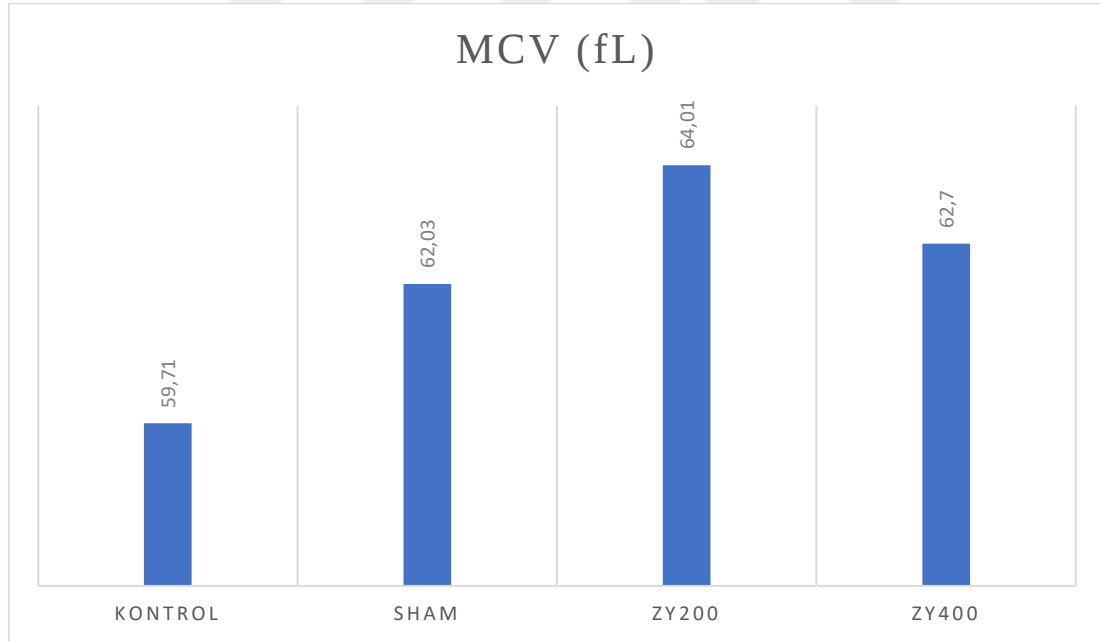
Şekil 3 15. Deney gruplarında ölçülen HGB ($10^9/l$) düzeyleri.

Çalışmanın 8. haftasında olgular sakrifiye edilerek alınan kan örneklerinin hematolojik değerlendirmelerinin sonucunda elde edilen HCT (%) ölçüm sonuçları; $44,50 \pm 4,94$, $44,09 \pm 1,23$, $41,13 \pm 6,36$, $45,36 \pm 2,51$ (%) olarak alınmıştır (Çizelge 3.7, Şekil 3.14). Gruplar kendi aralarında değerlendirildiğinde anlamlı bir fark izlenmemiştir ($p=0,238$).



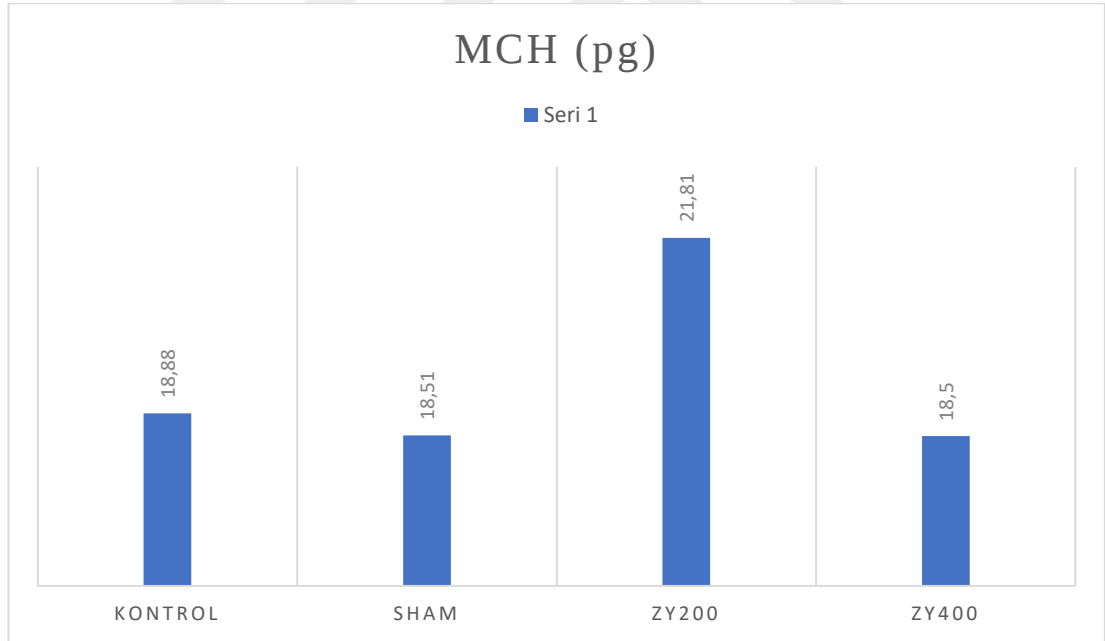
Şekil 3 16. Deney gruplarında ölçülen HCT (%) düzeyleri

Çalışmanın 8. haftasında olgular sakrifiye edilerek alınan kan örneklerinin hematolojik değerlendirmelerinin sonucunda elde edilen MCV (fL) ölçüm sonuçları; $59,71 \pm 2,27$, $62,03 \pm 1,08$, $64,01 \pm 1,64$, $62,70 \pm 1,90$ (fL) olarak alınmıştır (Çizelge 3.7, Şekil 3.15). Gruplar kendi aralarında değerlendirildiğinde anlamlı bir fark izlenmiştir ($p=0,000$).



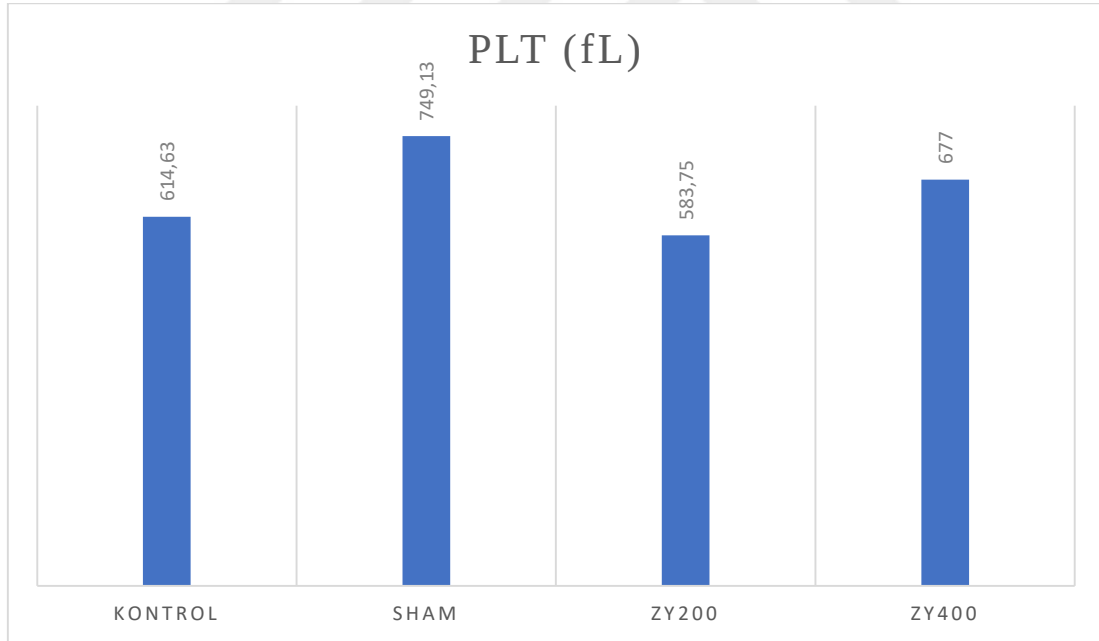
Şekil 3 17. Deney gruplarında ölçülen MCV (fL) düzeyleri

Çalışmanın 8. haftasında olgular sakrifiye edilerek alınan kan örneklerinin hematolojik değerlendirmelerinin sonucunda elde edilen MCH (pg) ölçüm sonuçları; $18,88 \pm 0,45$, $18,51 \pm 0,85$, $21,81 \pm 9,46$, $18,50 \pm 0,72$ (pg) olarak alınmıştır (Çizelge 3.7, Şekil 3.16). Gruplar kendi aralarında değerlendirildiğinde anlamlı bir fark izlenmemiştir ($p=0,452$).



Şekil 3 18. Deney gruplarında ölçülen MCH (pg) düzeyleri

Çalışmanın 8. haftasında olgular sakrifiye edilerek alınan kan örneklerinin hematolojik değerlendirmelerinin sonucunda elde edilen PLT (fL) ölçüm sonuçları; $614,63 \pm 81,40$, $749,13 \pm 142,88$, $583,75 \pm 223,42$, $677,00 \pm 136,94$ (fL) olarak alınmıştır (Çizelge 3.7, Şekil 3.20). Gruplar kendi aralarında değerlendirildiğinde anlamlı bir fark izlenmemiştir ($p=0,172$).



Şekil 3 19. Deney gruplarında ölçülen PLT (fL) düzeyleri.

Çizelge 3 7. Hematolojik bulguların gruplara göre karşılaştırılması.

Grup	WBC	LYM%	MID%	GRAN%	LYM	MID	MCV	GRAN	RBC	HGB	HCT	MCH	PLT
KONTROL	3,08±1,51	68,61±18,48	13,09 ^a ±8,27	17,05±12,1	2,26±1,26	0,33 ^a ±0,15	59,71 ^b ±2,27	0,49 ^b ±0,31	7,45 ^a ±0,69	14,03±1,07	44,50±4,94	18,88±0,45	614,63±81,40
SHAM	3,16±0,57	71,71±5,76	4,29 ^b ±0,85	23,46±5,74	2,24±0,43	0,09 ^b ±0,04	62,03 ^a ±1,08	0,78 ^{ab} ±0,24	7,17 ^a ±0,18	13,28±0,68	44,09±1,23	18,51±0,85	749,13±142,88
ZY200	3,36±1,05	69,91±6,47	5,43 ^b ±1,91	24,54±5,41	2,34±0,85	0,13 ^b ±0,05	64,01 ^a ±1,64	0,90 ^{ab} ±0,27	6,43 ^b ±0,98	13,53±3,67	41,13±6,36	21,81±9,46	583,75±223,42
ZY400	4,23±1,49	70,15±11,54	5,29 ^b ±2,26	24,51±9,89	2,83±0,63	0,20 ^b ±0,21	62,70 ^a ±1,90	1,38 ^a ±1,01	7,26 ^a ±0,29	13,35±0,79	45,36±2,51	18,50±0,72	677,00±136,94
p	0,240	0,963	0,001*	0,278	0,480	0,004*	0,000*	0,029*	0,016*	0,873	0,238	0,452	0,172

*: p<0,05 a, b, c, d: Aynı sütundaki farklı harfleri taşıyan ortalamalar arasındaki farklar önemlidir (p<0,05).

4. TARTIŞMA

Siyatik sinir hasarı sinir ezilmeleri, sinir kesilmeleri, kemik kırıkları, ciltte meydana gelen yırtılmalar, mekanik, iskemik veya kimyasal faktörlerin sebep olabileceği dünya genelinde yaygın bir siyatik sinir hastalığıdır (Çelik vd., 2015). Çocuklarda ve yaşlılarda meydana gelen en yaygın periferik sinir hasarı siyatik sinir hasarıdır. Siyatik sinir hasarı insan vücudunda duyu kaybı veya mekanik fonksiyon kaybı gibi birçok fonksiyonel probleme sebebiyet vermekte hatta kalıcı sakatlığa da neden olabilmektedir. Bilindiği üzere periferik sinir sistemi, özellikle siyatik sinir ezilme sonrası kendi kendini onarma yeteneğine sahiptir. Fakat bu kendi kendine iyileşme mekanizması sınırlı bir onarımı içermektedir (Guo vd., 2018).

Sinir kesilerinde en iyi sonucu otolog sinir greftleri vermektedir, fakat donör alanın morbiditesi, donör alan yetersizliği, donör ve alıcı bölge arasındaki olası sinir yapısı farklılıkları ve donör bölgede meydana gelen duyu kaybı gibi sınırlamalarla karşılaşmaktadır (Salles vd., 2014). Gelişen tıp bilimiyle birlikte araştırmacılar zaman içinde kök hücre çalışmaları, farklı cerrahi teknikler, ilaç ve hormon ürünlerinin kullanımı gibi birçok çalışmada bulunmuştur (Islamov vd., 2002; Devesa vd., 2012; Yalçın vd., 2013, Sullivan vd., 2016; Sayad-Fathi vd., 2019; Hernández-Jasso vd., 2020; Şibar 2023).

Yapılan çalışmalar her ne kadar sinir rejenerasyonunu desteklese de, tam bir iyileşme konusunda henüz başarılı olunamamıştır. Bu çalışmaların yanında bitkisel ürünler gibi daha alternatif tedavi yöntemleriyle ilgili çalışmalarda da bulunulmuştur. Bu çalışmaların kesin bir tedavi sağladığından söz edilemese de potansiyel taşıdıkları ortaya konmuştur (Wang vd., 2013, Yıldırım 2019, Sarımermer Yücel 2023, Kara 2023). *Acorus calamus*, *Curcuma longa* ve *Ginkgo Biloba* gibi medikal etkili bitkilerin deneysel hayvan modellerinde nöropatik ağrıları azalttığı ve iyileşmeyi desteklediği gösterilmiştir. Canlı organizmalar olan bitkilerin ürettiği doğal ürünlerin (terpenoidler, alkaloidler ve fenoller) sentetik ürünlere kıyasla daha az yan etki gösterdiği için ilaç geliştirmede odak nokta olduğuna inanılmaktadır (Yow vd., 2021).

Sinirde meydana gelen ezilme kaynaklı basının zaman içinde azalmasıyla perfüzyonun düzelmesi ve sonrasında ortamda fazla oranda oksijen göllenmesi meydana gelmektedir. Bunun sonucunda serbest radikal üretimi artar ve endojen oksidanlar tükenir. Bu olay oksidatif stres oluşmasına yol açarak kronik inflamasyon başlangıcına yol açar; serbest radikallerin birikmesi de lipid ve protein hasarına neden olarak dokuda yıkıcı etkiler meydana gelmesine neden olur. Antioksidanların ise hasarlı hücrelerce üretilen serbest radikalleri veya reaktif bileşikleri nötralize ettiği bilinmektedir (Sarımermer Yücel, 2023).

Zeytin çok iyi bir tekli ve ikili doymamış yağ asidi, polifenolik antioksidanlar ve vitamin kaynağıdır. Olgunlaşmamış ve işlenmemiş zeytine acı tadını veren oleuropein kimyasal olarak antioksidan, antiaterojenik, antikanserojenik, antiinflamatuvar ve antimikrobiyal özellikler gibi insan sağlığı üzerinde faydalı etkilere sahip olan elenolik asit ve 3,4-dihidroksifenil etanolün esteridir (Omar, 2010). Oleuropein serbest radikalleri uzaklaştırdığı için güçlü bir antioksidan etkiye sahiptir. Temel olarak oleuropein'in bu potansiyel antioksidan aktivitesini sağlayan içerdiği özellikle 1,2-dihidroksibenzen fragmenti olmak üzere hidroksil gruplarıdır. Hidroksil grupları oksidasyonu önlemek için kendi hidrojen moleküllerini vererek serbest radikalleri nötralize etmektedir. Oleuropein membranları lipid oksidasyonundan da koruyabilmektedir (Topuz ve Bayram, 2022).

Gerek oleuropein'in zengin bir antioksidan kaynağı olmasından, gerek siyatik sinir rejenerasyonuna diğer potansiyel tedavi çalışmalarına kıyasla daha az kısıtlamalara sahip olan alternatif bir yol arandığından zeytin yaprağı ekstratı çalışmamızda kullanılmıştır.

Khalatbary ve Ahmadvand (2012) tarafından yapılan "sıçanlarda omurilik yaralanmasını takiben oleuropein'in nöroprotektif etkisi" çalışmasında bizim çalışmamızdan farklı olarak deneklerde spinal kord yaralanması yapılmış ve hasar oluşturulan bir gruba operasyondan hemen sonra diğerine ise operasyondan 1 saat sonra intraperitoneal olarak verilen 20 mg/kg oleuropein'in, etkisi yağ asitlerinin parçalanmasından türetilen lipid peroksidasyonun bir göstergesi olan Malondialdehit (MDA) ölçülmesiyle sadece travma oluşturulmuş gruplarla arasında ciddi fark saptandığı bildirilmiştir. Ayrıca oleuropein'in kontüzyon bölgesinde miyelin bozunmasını bir dereceye kadar azalttığı da bildirilmiştir. Bu çalışma, bizim çalışmamızda kullandığımız zeytin yaprağı ekstratının ana bileşenlerinden olan oleuropein'in nöroprotektif etkisini destekler niteliktedir.

Gerçekleştirilen çalışma sonucu elde edilen histopatolojik veriler incelendiğinde; akson dejenerasyonu KONTROL grubunda olağan değerinde (0) görülürken, SHAM grubunda diğer gruplara kıyasla daha şiddetli bir patolojik bulgu saptanmıştır ($2,88 \pm 0,35$); 8 hafta boyunca 200 mg/kg/gün zeytin yaprağı ekstratı verilen ZY200 grubunda SHAM grubundan daha düşük bir aksonal dejenerasyon ($1,75 \pm 0,46$) izlenirken 8 hafta boyunca 400 mg/kg/gün zeytin yaprağı ekstratı verilen ZY400 grubunda SHAM ve ZY200 grubundan daha düşük bir aksonal dejenerasyon ($1,25 \pm 0,46$) izlenerek gruplar arasında anlamlı fark saptanmıştır ($p=0,000$).

Histopatolojik inceleme ödem oluşumu yönünden değerlendirildiğinde KONTROL grubunda olağan değerler (0) saptanırken; SHAM grubunda diğer gruplara kıyasla daha şiddetli ($2,38 \pm 0,52$) bir ödem varlığı izlenmiş; ZY200 grubunda SHAM grubuna kıyasla daha az ödem ($1,50 \pm 0,76$) izlenmiş; ZY400 grubunda ise diğer iki gruba kıyasla daha az ($1,25 \pm 0,46$) ödem varlığı saptanarak ZY200 ve ZY400 grupları arasında benzerlik saptanmış ve tüm gruplar kıyaslandığında anlamlı bir fark izlenmiştir ($p=0,000$).

Histopatolojik inceleme vakuolizasyon yönünden değerlendirildiğinde KONTROL grubunda olağan değerler (0) saptanırken; SHAM grubunda diğer gruplara kıyasla daha fazla ($2,63 \pm 0,52$) vakuolizasyon izlenmiş; ZY200 grubunda SHAM grubuna kıyasla daha az ($1,63 \pm 0,52$) vakuolizasyon saptanmış; ZY400 grubunda ise diğer iki gruba kıyasla daha az ($1,13 \pm 0,35$) vakuolizasyon saptanarak gruplar kendi arasında kıyaslandığında anlamlı bir fark izlenmiştir ($p=0,000$).

Sarımermer Yücel (2023) “ratlarda siyatik sinirde meydana getirilen ezilme yaralanması sonrası karabaş otu (*lavandula stoechas*, *stachys lavandulifolia*) yağının rejenerasyona etkisi” çalışmasını, 40 adet ratı her grupta 8'er rat olmak üzere 5 çalışma grubu üzerinde gerçekleştirmiştir. Kontrol grubuna herhangi bir siyatik sinir hasarı verilmemiş, hasar grubunun siyatik sinirine bulldog klemp ile 90 saniye boyunca kompresyon yapılmış, 3. grupta siyatik sinir hasarı yapıldıktan sonra zeytinyağı gavaj yoluyla verilmiş, 4. ve 5. grupta ise siyatik sinir hasarı yapılmış ve karabaş otunun farklı dozları deneklere gavaj yoluyla verilmiştir. Aksonal dejenerasyon ve ödem yönünden gerçekleştirdiği histopatolojik değerlendirilmelerde, hasar oluşturulup ilaç uygulanmayan grup 2 ve ilaç verilen gruplar arasında anlamlı bir fark izlendiğini, hasarsız dokulara sahip kontrol grubundaki histopatoloji görüntülerine en yakın görüntüleri yüksek doz karabaş otu yağı

verdiği grup 5’de görüldüğü, grup 3 ve 4’de iyi sonuçlar elde edildiğini bildirmiştir. Tıpkı zeytin yaprağı ekstratının ana bileşeni olan oleuropein’deki gibi yüksek antioksidan seviyesine sahip olduğu bilinen karabaş otunun ve zeytin yağının siyatik sinir hasarında rejenerasyonu desteklediğini, alternatif tedavi arayışlarının olumlu yanıtlar verdiğini destekler niteliktedir.

Tamaddonfard vd. (2014) tarafından yapılan “ratlarda siyatik hasar sonrası safranin bir bileşeni olan safranal ve E vitamininin sinir üzerindeki etkileri ve histopatolojisinin takibi” çalışmasında 60 rat kullanmış ve siyatik sinir hasarını küçük hemostatik pens yardımıyla 60 saniye boyunca kompresyon uygulayarak gerçekleştirmiştir. Biz çalışmamızda eşit basınç uygulayan bulldog klempleri tercih ettik. Çalışmadan safranal ve E vitaminin yanında parafin, SF ve pirinç kepeği yağı kullanılmış fakat bu gruplar hiçbir değişiklik göstermediği için çalışmadan ayrı tutularak safranal ve E vitamini grupları histopatolojik değerlendirmeye tabii tutulmuştur. Oluşturulan hasar sonrası miyelin tabaka şişmesi, miyelin elipsoidler ve vakuolizasyon oluşması gibi histopatolojik değişimler saptamış, çalışmasında safranalin 0,05 mg/kg dozunda anlamlı fark saptanmazken safranalin 0,2 mg/kg, 0,8 mg/kg ve E vitaminin 100 mg/kg dozlarında anlamlı farklar saptamıştır. Biz çalışmamızda tek maddeyi farklı dozlarda iki gruba kullandık ve 2 grubu karşılaştırarak ikisinde de ödem, vakuolizasyon ve aksonal dejenerasyon yönünden anlamlı farklar izledik. Safranalin da tıpkı zeytin yaprağı ekstratının ana bileşeni oleuropein’de olduğu gibi yüksek antioksidan içeriğine sahip olduğu bilinmektedir.

Aydın (2022) yaptığı “sıçanlarda deneysel siyatik sinir travmatik hasarı modelinde bevacizumab’ın tedavi edici etkisinin araştırılması” çalışmasında 40 adet rat kullanarak 10’lu gruplar şeklinde 4 grup üzerinde çalışmasını yapmıştır. Grup 1’in siyatik siniri sadece explore edilerek kapatılmış, grup 2, 3 ve 4’de siyatik sinir hasarı oluşturulmuş. Bizden farklı olarak grup 1’in siyatik siniri explore edilmiş ve travma gruplarında kompresyon 150 saniye boyunca uygulanmıştır. Grup 3 ve 4’e postoperatif, 7. gün ve 14. günde sırasıyla 5 mg/kg ve 10 mg/kg intraperitoneal yoldan bevacizumab verilmiştir. Histopatolojik değerlendirmelerde ödem, dejenerasyon ve inflamasyon incelenmiş tedavi gören gruplar ile tedavi görmeyen ve travma alan gruplar arasında anlamlı bir fark izlemiştir.

Kavruk (2023) yaptığı “Siyatik sinir hasarı oluşturulan sıçan modelinde *Ganoderma lucidum*'un sinir iyileşmesi üzerine etkisi” çalışmasında 24 adet ratı 8'erli olacak şekilde 3 gruba ayırmıştır ve ilk grubun siyatik sinirini sadece diseke etmiştir, ikinci grubun siyatik sinirine 10 mm'lik çevresel epinörektomi uygulamıştır, üçüncü gruba ise yine çevresel epinörektomi uygulayarak 3 hafta boyunca 12 saatte 1 olmak üzere *Ganoderma lucidum* ekstratı vermiştir. Bizden farklı olarak sinire çevresel epinörektomi yapılmıştır ve ilaç dozlarını karşılaştırma araştırması yapılmamıştır. Çalışmada bizim çalışmamızla benzer olarak histopatolojik yönden vakuolizasyon derecesi incelenmiş, grup 2 ve grup 3'ün değerleri sırasıyla $2,00 \pm 0,53$ ve $1,50 \pm 1,76$ olarak izlenmiştir ve aralarında anlamlı fark görülmüştür. Bu çalışmada ise, SHAM, ZY200 ve ZY400 sırasıyla $2,63 \pm 0,52$, $1,63 \pm 0,52$, $1,13 \pm 0,35$ verileri saptanmış ve aralarında anlamlı fark görülmüştür.

Çizelge 3.2'de deneklerin serumlarında saptanan total antioksidan statü (TAS), oksidan statü (TOS), sinir büyüme faktörü (NGF) ve dönüştürücü büyüme faktörü beta 1 (TGF- $\beta 1$) değerleri gösterilmiştir. Serum analizlerinde gruplar arasında NGF ve TOS değerlerinde anlamlı fark gözlenirken ($p=0,000$); TAS değerlerinde anlamlı farka yakın bir sonuç ($p=0,052$) alınmıştır ve TGF- $\beta 1$ değerlerinin analizlerinde anlamlı fark gözlenmemiştir ($p=0,084$). NGF değerleri SHAM, ZY200 ve ZY400 gruplarında benzer sonuçlarda izlenirken (sırasıyla $193,84 \pm 3,52$, $184,88 \pm 4,30$, $198,7 \pm 6,11$); KONTROL grubunda ($146,1 \pm 6,32$) anlamlı bir fark izlenmiştir ($p=0,000$). TOS değerleri KONTROL, ZY200 ve ZY400 gruplarında benzer sonuçlarda izlenirken (sırasıyla $6,6618 \pm 25473$, $7,3061 \pm 45798$, $6,8970 \pm 18180$); SHAM grubunda ($8,8525 \pm 3257$) anlamlı bir fark izlenmiştir ($p=0,000$). TAS değerleri ZY200 ve ZY400 gruplarında yüksek ve birbirine yakın izlenirken (sırasıyla $5,0953 \pm 08440$, $5,3653 \pm 23772$); KONTROL ve SHAM gruplarında diğer iki gruba kıyasla daha düşük ve benzer düzeylerde izlenmiştir (sırasıyla $4,7609 \pm 18280$, $4,7028 \pm 18527$). TGF- $\beta 1$ değerleri SHAM ve ZY200 gruplarında orta düzeyde izlenirken (sırasıyla $72,6275 \pm 1,3120$, $73,9237 \pm 2,21477$); KONTROL grubunda diğer gruplara göre düşük ($68,1150 \pm 2,79124$) izlenirken; ZY400 grubunda diğer gruplara göre yüksek izlenmiştir ($75,8475 \pm 1,78706$).

NGF ve TGF; nöronların canlı kalmasını ve gelişebilmelerini sağlamasına ek olarak sinir hasarlarında SC proliferasyonu ve aksonal rejenerasyonda rolü bulunduğu bilinmektedir (Alkan vd., 2022).

Sinir büyüme faktörü (NGF) sinir rejenerasyonunu doğrudan etkileyen moleküller olarak biyokimyasal analizlerde KONTROL grubuna kıyasla diğer gruplar arasında yüksek değerler vermesi ve anlamlı bir fark ($p=0,000$) izlenmesi çalışmanın olumlu sonuçlarından biridir. Bu veri ise zeytin yaprağı ekstratının nöroprotektif etkisini destekler niteliktedir.

Total oksidan statü (TOS) verilerinin ilaç verilmeyen travma grubu SHAM grubunda yüksek; KONTROL ve hasar verilmiş ZY200, ZY400 ilaç gruplarında düşük çıkması ve aralarında anlamlı bir fark ($p=0,000$) izlenmesi çalışmanın bir diğer olumlu sonuçlarından biridir. Bu veri, SHAM grubundaki oksidatif stresin KONTROL grubundan fazla düzeyde, ZY ekstratı verilen gruplarda ise düşük seviyelerde izlenmesi zeytin yaprağı ekstratının antioksidatif etkisini destekler niteliktedir.

Total antioksidan statü (TAS) değerlerinin, SHAM grubunda KONTROL grubundan daha düşük, ZY ekstratı verilen gruplarda ise KONTROL grubundan yüksek ve grupları kendi aralarında kıyasladığımızda anlamlıya çok yakın sonuç ($p=0,052$) elde edilmesi olumlu sonuçlardan biri olarak gösterilebilir.

Dönüştürücü büyüme faktörü beta 1 ($TGF-\beta 1$) verilerinin ilaç dozu yüksek grup ZY400’de diğer tüm gruplardan daha yüksek çıkması bize olumlu bir dönüt sağlasa da gruplar arasında anlamlı bir fark izlenmemiştir ($p=0,084$).

Apaydın (2020) yaptığı “deneysel siyatik sinir hasarı modelinde levetirasetam tedavisinin etkilerinin değerlendirilmesi” çalışmasında 48 adet ratı her grupta 8’şer rat olmak üzere 6 gruba ayırarak 1. gruba herhangi bir işlem uygulamamış, 2. grubun siyatik sinirine anevrizma klibi ile 10 saniye boyunca küt travmaya maruz bırakmış, 3. gruba sinir hasarı sonrası 300 mg/kg levetirasetam vermiş, 4. gruba sinir hasarı sonrası 600 mg/kg levetirasetam vermiş, 5. gruba herhangi bir sinir hasarı vermeden 300 mg/kg levetirasetam vermiş, 6. gruba herhangi bir sinir hasarı vermeden 600 mg/kg levetirasetam vermiştir. Çalışma sonunda yapılan biyokimyasal analizler sonucunda sinir hasarı ve tedavi verilmemiş, sinir hasarı verilmiş 300 mg levetirasetam kullanılmış ve sinir hasarsız 600 mg levetirasetam kullanılmış gruplar karşılaştırıldığında TAS değerleri sırasıyla $2,45\pm 0,1$, $2,83\pm 0,16$, $2,99\pm 0,14$ ölçülüp aralarında anlamlı fark görülmüş ($p=0,000$). Bizim çalışmamızda ise SHAM, ZY200 ve ZY400 gruplarından elde edilen TAS değerleri sırasıyla $4,7028\pm 18527$, $5,0953\pm 08440$, $5,3653\pm 23772$ olarak

ölçülmüş ve aralarında anlamlıya çok yakın fark izlenmiştir ($p=0,052$). Apaydın'ın çalışmasında TOS değerleri aynı gruplarda sırasıyla $7,15\pm2,62$, $7,04\pm2,12$, $6,92\pm2,85$ olarak ölçülmüş aralarında anlamlı fark izlenmiştir ($p=0,001$). Bizim çalışmamızda ise TOS değerleri SHAM, ZY200 ve ZY400 gruplarında sırasıyla $8,8525\pm3257$, $7,3061\pm45798$, $6,8970\pm18180$ olarak ölçülmüş ve aralarında anlamlı fark izlenmiştir ($p=0,000$).

Gerçekleştirilen çalışmada duyuların analizi için yapılan skin prick testin verileri çizelge 3.3'de verilmiştir. Elde edilen bulgulara göre KONTROL grubunda herhangi bir siyatik sinir hasarı oluşturulmadığından tepki derecesi 3 olarak ölçülmüştür. Postoperatif 24. saatte siyatik sinir hasarından dolayı duyu kaybı geliştiği görülmüştür. SHAM, ZY200 ve ZY400 gruplarında sırasıyla $1,25\pm0,46$, $1,88\pm0,83$, $1,50\pm0,53$ verileri elde edilmiştir ve gruplar arasında anlamlı fark izlenmemiştir ($p=0,162$). Postoperatif 1. haftada tepkilerde artış görülmüş ve veriler SHAM, ZY200 ve ZY400 gruplarında sırasıyla $1,50\pm0,53$, $2,50\pm0,53$, $1,63\pm0,52$ olarak alınmıştır ZY200 grubunun diğer iki gruptan daha yüksek derecede tepki verildiği tespit edilmiştir ve gruplar arasında anlamlı fark görülmüştür ($p=0,002$). Postoperatif 2. haftada SHAM grubu aynı tepki derecesini gösterirken, ZY200 ve ZY400 gruplarının tepkilerinde artış tespit edilmiştir ve sırasıyla $2,88\pm0,35$, $1,88\pm0,35$ dereceleri alınmıştır. Gruplar arasındaki anlamlı fark izlenmiştir ($p=0,000$). Postoperatif 3. haftada SHAM grubunun tepkilerinde artış meydana gelirken ZY200 ve ZY400 gruplarında düşüş görülmüştür. Sırasıyla $1,63\pm0,92$, $2,50\pm0,76$, $1,50\pm0,76$ verileri elde edilmiştir. Gruplar arasındaki anlam farkında düşüş meydana gelmiştir ($p=0,045$). Postoperatif 4. haftada SHAM grubunun tepkilerinde düşüş, ZY400 grubunun tepkilerinde artış, ZY200 grubunun tepkilerinde ise değişim saptanmamıştır. Sırasıyla $1,25\pm0,71$, $2,50\pm0,53$, $1,88\pm0,35$ verileri alınmıştır. Gruplar arasındaki anlamlı fark tekrar artmıştır ($p=0,001$). Postoperatif 5. haftada SHAM grubunun tepkilerinde artış, ZY200 grubunun tepkilerinde azalış izlenirken; ZY400 grubunun tepkilerinde ciddi artış izlenmiştir. Veriler sırasıyla $1,50\pm0,76$, $2,25\pm0,46$, $2,75\pm0,46$ şeklinde alınmıştır. Gruplar arasında anlamlı fark izlenmiştir ($p=0,001$). Postoperatif 6. haftada SHAM grubunun tepkisi aynı kalmış, ZY200 grubunun tepkisinde hafif artış, ZY400 grubunun tepkisinde ise hafif azalma oluşmuştur. Veriler sırasıyla $1,50\pm0,53$, $2,63\pm0,74$, $2,63\pm0,52$ şeklinde alınmıştır. Gruplar arasında anlamlı fark izlenmiştir ($p=0,001$). Postoperatif 7. haftada SHAM ve ZY400 grubunun tepkisi aynı kalmış, ZY200 grubunun tepkisinde hafif azalış

görülmüştür. Veriler sırasıyla $1,50 \pm 0,53$, $2,25 \pm 0,46$, $2,63 \pm 0,52$ şeklinde alınmıştır. Gruplar arasında anlamlı fark izlenmiştir ($p=0,001$). Çalışmanın son haftası olan 8. haftada ise SHAM ve ZY200 grubunun tepkileri aynı kalmışken ZY400 grubunun tepkisinde hafif artış yaşanmıştır. Veriler sırasıyla $1,50 \pm 0,53$, $2,25 \pm 0,46$, $2,75 \pm 0,46$ şeklinde alınmıştır ve gruplar arasında anlamlı fark izlenmiştir ($p=0,000$). Grupları kendi içinde zamana oranla kıyasladığımızda üç grupta da anlamlı sonuçlar elde edilmiştir (sırasıyla $p=0,000$, $p=0,002$, $p=0,000$). Veriler tümüyle incelendiğinde zeytin yaprağı ekstratının siyatik sinir hasarı sonrası duyu iyileşmesinde olumlu bir etkisi olduğu söylenebilir.

Şibar (2023) yaptığı “sıçan siyatik sinir defekt modelinde cerrahi anjiogenez ve yağ doku kökenli mezenkimal kök hücrelerin erken fonksiyonel düzelmeye etkisi” çalışmasında 30 adet rat her grupta 6’şar rat olmak üzere 5 gruba ayrılarak deney grupları oluşturulmuştur. Bu çalışmadan farklı olarak gruplarda yapılan otogreft ve allogreft çalışmalarından sonra 28., 56. ve 84. günde pin-prick testi uygulanmıştır. Verilere göre 28. ve 56. günde gruplar arasında anlamlı bir fark izlenmezken (sırasıyla $p=0,066$ ve $p=0,111$) 84. günde anlamlı fark izlenmiştir ($p=0,028$). Sadece grup 2’nin verileri kendi içinde zamana oranla kıyaslandığında anlamlı fark izlenmiştir ($p=0,009$).

Çalışmamızda nörolojik bulguları saptamak için yaptığımız bir diğer yöntem olan sinir fonksiyon indeksi (SFI) testleri çizelge 3.4’de sunulmuştur. Çizelge verileri preoperatif, postoperatif 1., 2., 3., 4., 5., 6., 7., 8. haftalarda yapılan walking track analizlerinden elde edilen verilerin Bain vd. tarafından (1989) modifiye edilen formül ile işlenmesinden sonra elde edilmiştir. Verilere göre herhangi bir siyatik sinir hasarı oluşturulmayan KONTROL grubunun verileri sabit kalırken SHAM, ZY200 ve ZY400 gruplarında yürüyüş bozuklukları kendilerini formülasyon sonucu belli etmiştir. Postoperatif 24. saatte en düşük SFI değerini SHAM grubunda izlerken, en yüksek SFI değeri ZY200 grubunda izlenmiş ve gruplar arası anlamlı bir fark izlenmiştir ($p=0,033$). Birbirini izleyen ve yürüyüşlerinde izlenme görünmeyen SHAM grubu, çalışma boyunca düşük veriler verirken; ZY200 ve ZY400 grubunun verilerinde azalma yani iyileşme görülmüştür. Çalışmanın 6. haftasına kadar anlamlı fark izlenmezken, 6. haftada postoperatif 24. saatte kıyasla grupların kendi verileri içinde ciddi bir fark oluşmuş ve anlamlı fark kendini göstermeye başlamıştır ($p=0,019$). Postoperatif 7. hafta ve 8. hafta da anlamlı fark artmaya devam etmiştir (sırasıyla $p=0,010$ ve $p=0,000$). Grupların verileri kendi

aralarında zamana göre kıyaslandığında SHAM ve her ne kadar anlamlı bir farka yaklaşılsa da ZY200 grubunda anlamlı bir fark izlenmezken (sırasıyla $p=0,262$ ve $p=0,082$) ZY400 grubunda ciddi bir anlamlı fark saptanmıştır ($p=0,005$). Bu verilere dayanarak zeytin yaprağı ekstratının yürüyüş bozukluğunda olumlu bir etkisi olduğu ve iyileşmeyi desteklediği söylenebilir.

Wang vd. (2013) yaptıkları “*Achyranthes bidentata* polipeptitlerinin sıçan siyatik sinir ezilme yaralanması üzerindeki koruyucu etkileri: nörotrofik faktörlerin modülasyonu” çalışmasında 60 rat kullanarak her grupta 20’şer rat olmak üzere 3 gruba ayırarak tüm deneklerin siyatik sinirlerine 10 saniye boyunca hemostatik pens ile maksimum şekilde sıkarak aralarında 10 saniye bekleme süresiyle 3 kez kompresyon uygulanmıştır. Deneklerin diğer bacaklarındaki siyatik sinir sadece eksplore edilip kapatılmıştır. Deneklere günlük intraperitoneal enjeksiyonlar yapılmıştır. Bir gruba sadece SF enjekte edilirken, bir diğer gruba sadece NGF, diğer gruba ise *Achyranthes bidentata* ihtiva eden SF verilmiştir. Deneklerin operasyon öncesinde ve sonrasında 7, 10, 13, 16, 19, 22, 25. günlerde walking track analizleri gerçekleştirilmiştir. Veriler elde edildiğinde postoperatif 1. haftaya verilerde herhangi bir değişiklik görülmemiştir. Deneyin 10. gününden 25. gününe kadar NGF ve *Achyranthes bidentata* verilen gruplarda, sadece SF verilen grup arasında ciddi bir fark gözlenmiştir ve gruplar arasında anlamlı fark izlenmiştir ($p=0,005$). Bu çalışmada kullanılan zeytin yaprağı ekstratının ana bileşiklerinden oleuropein’in NGF artışını sağladığı bilindiğinden, bu çalışmanın SFI verilerini destekler nitelikte olduğu söylenebilir.

Yıldırım (2019) yaptığı “deneysel olarak siyatik sinir hasarı oluşturulmuş ratlarda periferik sinir rejenerasyonu üzerine *Hypericum perforatum*’un etkisinin değerlendirilmesi immünohistokimyasal bir çalışma” isimli çalışmasında 40 adet ratı intakt KONTROL grubunu 8 denek, cerrahi KONTROL grubunu siyatik sinir hasarı oluşturup ilaç vermemek üzere 16 denek, *Hypericum perforatum* grubunu ise siyatik sinir hasarı oluşturup ilaç vermek üzere 16 denekten oluşturmuştur. Cerrahi prosedürde bizim çalışmamızdan farklı olarak anevrizma klempini 5 dakika süreyle siyatik sinir üzerinde tutmuştur. SFI ölçümü için deneyin 2., 3., 4., 6., 8. haftalarında walking track analize tabi tutmuştur. Elde edilen verileri karşılaştırdığında 2 ile 1. grup arasında aynı haftadaki tüm ölçümlerde anlamlı fark ($p=0,05$); 3. ile 1. grup arasında aynı haftadaki tüm ölçümlerde anlamlı fark ($p=0,05$); 2. ile 3. grup arasında aynı haftadaki tüm ölçümlerde anlamlı fark

($p=0,05$) saptadığını bildirmiştir. Gruplar kendi aralarında karşılaştırıldığında ise 1. grupta kendi içinde benzer verileri tekrarladığından anlamlı bir fark saptanmadığını; 2. grubun kendi içinde ardışık olmayan tüm haftalarda istatistiksel olarak anlamlı bir fark olduğunu; 3. grubun kendi içinde ardışık olmayan tüm haftalarda istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptadığını bildirmiştir. Çalışmamızda kullanılan zeytin yaprağı ekstratının bilinen nöroprotektif ve antioksidan özelliklerinin *Hypericum perforatum*'da da olduğu bilindiğinden iki maddenin siyatik sinir hasarında iyileşmeyi desteklediğini söyleyebiliriz.

Çizelge 3.5'de deneklere postoperatif 24. saat, 1. ay ve 2. ayda yapılan EMG ölçümlerinden elde edilen Latans verileri gösterilmiştir. Postoperatif 24. saatlerdeki ölçümler KONTROL grubu hariç birbirine yakın (sırasıyla $1,11\pm0,35$, $1,03\pm0,43$, $1,03\pm0,28$) ve gruplar arasında anlamlı bir fark izlenmiştir ($p=0,045$). Postoperatif 1. ayda KONTROL, SHAM ve ZY200 grubunun ölçümleri daha düşük ve birbirine yakın (sırasıyla $0,66\pm0,20$, $0,60\pm0,22$, $0,64\pm0,19$); ZY400 grubunda diğerlerine oranla daha yüksek ($0,96\pm0,37$) ve gruplar arasında anlamlı fark izlenmiştir ($p=0,032$). Postoperatif 2. ayda KONTROL grubu diğer gruplara oranla düşükken ($0,66\pm0,20$); diğer grupların ölçümleri birbirine yakın (sırasıyla $0,96\pm0,42$, $0,99\pm0,10$, $0,93\pm0,13$) ve anlamlı bir fark izlenmiştir ($p=0,046$). SHAM grubunda kendi arasında zamana bağlı olarak anlamlı bir fark izlenmiştir ($p=0,011$); ZY200 grubunda da anlamlı bir fark izlenirken ($p=0,033$); ZY400 grubunda anlamlı bir fark izlenmemiştir ($p=0,752$).

Çizelge 3.6'da deneklere postoperatif 24. saat, 1. ay ve 2. ayda yapılan EMG ölçümlerinden elde edilen amplitüd verileri gösterilmiştir. Postoperatif 24. saatte KONTROL grubu diğer gruplara kıyasla yüksek ölçülmüş ($18,05\pm4,45$); SHAM, ZY200 ve ZY400 grupları birbirlerine yakın izlenmiştir (sırasıyla $10,58\pm2,01$, $12,24\pm6,11$, $11,21\pm4,25$) ve gruplar arasında anlamlı bir fark izlenmiştir ($p=0,009$). Postoperatif 1. ayda ölçülen amplitüd değerleri SHAM, ZY200, ZY400 gruplarında yükselme göstermiş (sırasıyla $16,18\pm2,33$, $16,54\pm3,76$, $19,16\pm5,12$) ve gruplar arasında anlamlı bir fark izlenmemiştir. Postoperatif 2. ayda SHAM ve ZY400 gruplarının ölçümlerinde düşüş izlenirken (sırasıyla $12,30\pm4,65$, $14,79\pm3,21$); ZY200 grubunun ölçümlerinde yükselme izlenmiştir ($19,38\pm6,08$) ve gruplar arasında anlamlı bir fark izlenmiştir ($p=0,023$). SHAM grubunda kendi arasında zamana bağlı olarak anlamlı bir fark izlenirken

($p=0,019$); ZY200 grubunda anlamlı bir fark izlenmemiştir ($p=0,088$). ZY400 grubunda ise anlamlı bir fark izlenmiştir ($p=0,015$).

Sarımermer Yücel'in (2023) "ratlarda siyatik sinirde meydana getirilen ezilme yaralanması sonrası karabaş otu (*lavandula stoechas*, *stachys lavandulifolia*) yağının rejenerasyona etkisi" çalışmasını incelediğimizde deneyin 30. gününde yapılan EMG ölçümleri sonucunda; KONTROL, travma, travmalı zeytin yağı verilen grup, travmalı karabaş otu verilen 4. ve 5. grupların sırasıyla Latans değerleri; $0,75 \pm 0,05$, $0,98 \pm 0,10$, $1,23 \pm 0,47$, $1,01 \pm 0,15$, $1,42 \pm 0,53$ değerleri kaydedilmiştir. Gruplar arasında anlamlı bir fark kaydedilmemiştir. Bu çalışmada, SHAM, ZY200 ve ZY400 gruplarında çalışma sonunda $0,96 \pm 0,42$, $0,99 \pm 0,10$, $0,93 \pm 0,13$ değerleri kaydedilmiştir. Postoperatif 24. saate oranla (sırasıyla $1,11 \pm 0,35$, $1,03 \pm 0,43$, $1,03 \pm 0,28$), 1. ayda daha düşük değerler ($0,96 \pm 0,42$, $0,99 \pm 0,10$, $0,93 \pm 0,13$) kaydedilmiş olsa da çalışma sonunda tekrar bir yükselme izlenmiştir. Çalışmada postoperatif 24. saat, 1. ay ve 2. ay ölçümlerinin üçünde de anlamlı farklar izlenmiştir (sırasıyla $p=0,045$, $p=0,032$, $p=0,046$). Gruplar kendi verileri arasında zamana bağlı olarak kıyaslandığında, SHAM ve ZY200 gruplarında anlamlı fark izlenirken ($p=0,011$ ve $0,033$); ZY400 grubunun verileri arasında anlamlı bir fark izlenmemiştir ($p=0,752$). Çalışmada ayrıca amplitüd değerlerine bakılmış grup 1, grup 2, grup 3, grup 4, grup 5 verileri sırasıyla $20,33 \pm 4,8$, $1,00 \pm 0,56$, $1,09 \pm 0,42$, $2,15 \pm 1,69$, $4,37 \pm 1,83$ değerleri alınmıştır. Bizim çalışmamızda elde ettiğimiz amplitüd değerleri çalışma sonunda KONTROL, SHAM, ZY200 ve ZY400 gruplarında sırasıyla $18,05 \pm 4,45$, $12,30 \pm 4,65$, $19,38 \pm 6,08$, $14,79 \pm 3,21$ verileri alınmış olup gruplar arasında anlamlı fark izlenmiştir ($p=0,023$). Grupların verileri kendi içinde zamana bağlı olarak kıyaslandığında SHAM ve ZY400 gruplarında anlamlı fark izlenirken ($p=0,019$ ve $p=0,015$). ZY200 grubunun verilerinde ise anlamlı bir fark izlenmemiştir ($p=0,088$).

Çalışma sonunda kan örneklerinin hematolojik değerlendirilmeleri Hemogram cihazı (HumaCount 80) kullanılarak WBC, LYM, MID, GRAN, LYM(%), MID(%), GRAN(%), RBC, HGB, HCT, MCV, MCH, PLT parametrelerinin ölçümü yapılmıştır. MID(%), MID, GRAN, RBC, MCV verileri incelendiğinden gruplar arasın anlamlı farklar izlenmiştir (sırasıyla $p=0,001$, $p=0,004$, $p=0,029$, $p=0,016$, $p=0,000$).

5. SONUÇ ve ÖNERİLER

Bu araştırmada zeytin yaprağı ekstratının ratlarda oluşturulan siyatik sinir hasarı üzerine etkilerini histopatolojik, hematolojik, biyokimyasal, klinik ve elektrofizyolojik yöntemle değerlendirmek amaçlanmıştır. Bu çalışmadan elde edilen veriler ile;

- 1- Zeytin yaprağı ekstratının biyokimyasal incelemelerde TAS ve NGF değerlerini yükseltip; TOS değerini düşürmesi ile zeytin yaprağı ekstratının antioksidant ve nöroprotektif özelliğinden kaynaklandığı saptanmıştır.
- 2- Klinik incelemelerde sinir fonksiyon indeksi ve skin prick test verilerinde izlenen anlamlı farklar zeytin yaprağı ekstratının rejenerasyon sürecinde sinir duyularının geri kazanılmasını olumlu etkilediği görülmüştür.
- 3- Yapılan elektrofizyolojik muayenelerde Latans ve amplitüd verilerinde gruplar arasında anlamlı farklar izlenmesiyle zeytin yaprağı ekstratının sinir fonksiyonlarının iyileşmesine olumlu etki sağladığı görülmüştür.
- 4- Araştırmada hematolojik ölçüm değerlerinde sapmalar olmaması zeytin yaprağı ekstratının olumlu etkisi olarak nitelendirilmiştir.

Sonuç olarak bu tez çalışmasında her ne kadar grup sayısı (n=8) olsa dahi, elde edilen verilerin önemlilikleri de dikkate alındığında daha ayrıntılı araştırmalara ihtiyaç duyulduğu kanaatine varılmıştır.

6. KAYNAKÇA

- Acar, H. (2023). Farklı Periferik Sinir Anastomoz Tekniklerinin Sinir Rejenerasyonu Yönünden Karşılaştırılmalı Araştırılması, Bursa Uludağ Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Doktora Tezi, 178s, Bursa.
- Akçay, C. (2016). Deneysel Siyatik Sinir Modelinde 900,1800 ve 2100 Mhz Elektromanyetik Alanın Siyatik Sinir İyileşmesi Üzerine Etkisi, Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi, Plastik Rekonstrüktif ve Estetik Cerrahi Ana Bilim Dalı, Tıpta Uzmanlık Tezi, 60s, Diyarbakır.
- Aktaş, A., Yiğit, F., Delibaş, B., Kaplan, A. A., Hamour, H. M., Marangoz, A. H., ... & Kaplan, S. (2024). The effects of *Garcinia kola* and curcumin on the dorsal root ganglion of the diabetic rat after peripheral nerve transection injury. *Journal of Chemical Neuroanatomy*, 102395.
- Alakuş, H. (2022). Ratlarda Kuersetinin Siyatik Sinir Hasarında Terapötik Etkisi, Hatay Mustafa Kemal Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Cerrahi (Veterinerlik) Ana Bilim Dalı, Doktora Tezi, 109s, Hatay.
- Alkan, İ., Bekar, E., Altunkaynak, Z. (2022). Periferik Sinir Yaralanmaları ve Rejenerasyonu. *Ahi Evran Medical Journal*, 6(2), 211-219.
- Al-Yaqoobi Z., Altunlu, Ö., Burul F., Topatan E., Mokhtare, B., Budak Savaş, A., Yörük M.A., Çınar B., Sezen S., Bayram C., Ferah Okay I., Okay U., Hacımuftuoğlu, A. (2023). Therapeutic Potential of *Bacopa monnieri* L. in Sciatic Nerve Ligation: Modulation of Regeneration and Oxidative Stress. *Laboratuvar Hayvanları Bilimi ve Uygulamaları Dergisi*, 3(2), 32-38.
- Apaydın, A. S. (2020). Deneysel Siyatik Sinir Hasarı Modelinde Levettirasetam Tedavisinin Etkilerinin Değerlendirilmesi, Ankara Yıldırım Beyazıt Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Beyin ve Sinir Cerrahisi Ana Bilim Dalı, Tıpta Uzmanlık, 76s, Ankara.
- Arslan, A. K. K., Öztürk, E., Yerer, M. B., Koşar, M. (2017). Zeytin Yaprağındaki Oleuropein ve Farmakolojik Etkileri. *Sağlık Bilimleri Dergisi*, 26(1), 89-93.
- Aydın, S. (2022). Sıçanlarda Deneysel Siyatik Sinir Travmatik Hasarı Modelinde Bevacizumabın Tedavi Edici Etkisinin Araştırılması, Karadeniz Teknik Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Nöroşirürji Ana Bilim Dalı, Tıpta Uzmanlık, 84s, Trabzon.

- Aytul, K. K. (2010). Antimicrobial And Antioxidant Activities Of Olive Leafextract And İts Food Applications, İzmir Yüksek Teknoloji Enstitüsü, Mühendislik Ve Fen Bilimleri Enstitüsü, Biyoteknoloji Ana Bilim Dalı, 102s, İzmir.
- Bayçın Hızal D., Altıok E., Ülkü, S., Bayraktar, O. (2007). Adsorption of olive leaf (*Olea europaea* L.) antioxidants on silk fibroin. *Journal of agricultural and food chemistry*, 55(4), 1227-1236.
- Bayır, U.Ö. (2018). Ratlarda Siyatik Sinir Anastomozu Sonrası Pulse Radyofrekans Uygulamasının Sinir İyileşmesi Üzerine Etkisinin Fonksiyonel ve Histolojik Olarak Değerlendirilmesi, Erciyes Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Anesteziyoloji ve Reanimasyon Ana Bilim Dalı, Tıpta Uzmanlık Tezi, 72s, Kayseri.
- Benavente-Garcia, O., Castillo, J., Lorente, J., Ortuño, A. D. R. J., & Del Rio, J. A. (2000). Antioxidant activity of phenolics extracted from *Olea europaea* L. leaves. *Food chemistry*, 68(4), 457-462.
- Borjan, D., Leitgeb, M., Knez, Ž., & Hrnčič, M. K. (2020). Microbiological and antioxidant activity of phenolic compounds in olive leaf extract. *Molecules*, 25(24), 5946.
- Burnett, M. G., & Zager, E. L. (2004). Pathophysiology of peripheral nerve injury: a brief review. *Neurosurgical focus*, 16(5), 1-7.
- Canoglu, U.C. (2021). Siyatik Sinir Hasarı Modeli Oluşturulan Ratlarda Pirasetam ve Hiperbarik Oksijen Uygulamasının Sinir Hasarının Geri Dönüşü Üzerine Etkisi, Düzce Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Anesteziyoloji ve Reanimasyon Ana Bilim Dalı, Tıpta Uzmanlık Tezi, 101s, Düzce.
- Celik, M., Kose, A., Kose, D., Karakus, E., Akpınar, E., Calik, M., ... & Ozel, L. (2015). The double-edged sword: effects of pregabalin on experimentally induced sciatic nerve transection and crush injury in rats. *International Journal of Neuroscience*, 125(11), 845-854.
- Çelebi, M. T. (2013). Ratlarda siyatik sinir onarımlarında düşük doz radyasyon ve VEGF (vascular endothelial growth factor)'nin etkileri, Pamukkale Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Cerrahi Tıp Bilimleri Bölümü, Plastik ve Rekonstrüktif Cerrahi Ana Bilim Dalı, Tıpta Uzmanlık Tezi, 84s, Denizli.

- Demirel, B. M. (2011). Siyatik Sinirinin Farklı Hasar Modellerinde Yeni Damarlanmanın İncelenmesi, Akdeniz Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Anatomi Ana Bilim Dalı, Doktora Tezi, 77s, Antalya.
- Devesa, P., Gelabert, M., González-Mosquera, T., Gallego, R., Luis Relova, J., Devesa, J., & Arce, V. M. (2012). Growth hormone treatment enhances the functional recovery of sciatic nerves after transection and repair. *Muscle & nerve*, 45(3), 385-392.
- Dinh, P., Hazel, A., Palispis, W., Suryadevara, S., & Gupta, R. (2009). Functional assessment after sciatic nerve injury in a rat model. *Microsurgery: Official Journal of the International Microsurgical Society and the European Federation of Societies for Microsurgery*, 29(8), 644-649.
- Eltahir, M. I. M (2021). Possible effect of ginger oil and sesame oil on peripheral nerve regeneration after sciatic nerve crush: A stereological and histological study in a rat model (Doktora Tezi, Ondokuz Mayıs Üniversitesi Lisansüstü Eğitim Enstitüsü Histoloji ve Embriyoloji Ana Bilim Dalı).
- Erdem, H. (2018). Siyatik Sinirin Epinöral Devaskularizasyonu Sonrası Vitamin D Uygulamasının Aksonal Rejenerasyon Üzerine Etkisi Çukurova Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Anatomi Ana Bilim Dalı, Doktora Tezi, 77s, Adana.
- Fex Svennigsen, Å., & Dahlin, L. B. (2013). Repair of the peripheral nerve—remyelination that works. *Brain sciences*, 3(3), 1182-1197.
- Fletcher, A. (2011). Nerve cell function and synaptic mechanisms. *Anaesthesia & Intensive Care Medicine*, 12(6), 253-257.
- Gaudet, A. D., Popovich, P. G., & Ramer, M. S. (2011). Wallerian degeneration: gaining perspective on inflammatory events after peripheral nerve injury. *Journal of neuroinflammation*, 8(1), 1-13.
- Ghomari O, Sounni F, Massaoudi Y, Ghanam J, Drissi Kaitouni LB, Merzouki M, Benlemlih M. Phenolic profile (HPLC-UV) of olive leaves according to extraction procedure and assessment of antibacterial activity. *Biotechnol Rep (Amst)*. 2019 May 24;23:e00347.
- Gorzynik-Debicka, M., Przychodzen, P., Cappello, F., Kuban-Jankowska, A., Marino Gammazza, A., Knap, N., ... & Gorska-Ponikowska, M. (2018). Potential health benefits of olive oil and plant polyphenols. *International journal of molecular sciences*, 19(3), 686.

- Guo, D., Lu, X., Xu, X., Gou, H., Wang, Z., Cao, Y., & Luo, X. (2018). Therapeutic effect of vinorine on sciatic nerve injured rat. *Neurochemical Research*, 43, 375-386.
- Hall, S. M. (1989). Regeneration in the peripheral nervous system. *Neuropathology and applied neurobiology*, 15(6), 513-529.
- Hernández-Jasso, I., Domínguez-del-Toro, E., Delgado-García, J. M., & Quintanar, J. L. (2020). Recovery of sciatic nerve with complete transection in rats treated with leuprolide acetate: A gonadotropin-releasing hormone agonist. *Neuroscience Letters*, 739, 135439.
- Islamov, R. R., Hendricks, W. A., Jones, R. J., Lyall, G. J., Spanier, N. S., & Murashov, A. K. (2002). 17 β -estradiol stimulates regeneration of sciatic nerve in female mice. *Brain research*, 943(2), 283-286.
- Kara, A.K. (2023). Ratlarda Deneysel Siyatik Sinir Hasarında Argan Yağı Kullanımının Sinir İyileşmesi Üzerine Etkileri, Aydın Adnan Menderes Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Beyin ve Sinir Cerrahisi Ana Bilim Dalı, Tıpta uzmanlık tezi, 71s, Aydın.
- Karahasanoğlu, C. T. (2012). Sıçan siyatik sinir zedelenmesinde farklı zamanlarda mezankimal kök hücre uygulama etkilerinin karşılaştırılması, Ondokuz Mayıs Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı, Doktora tezi, 115s, Çanakkale.
- Karahisar Turan, S., Onur, M. A., & Özel Demiralp, F. D. (2019). Investigation of axonal regeneration of *Triturus ivanbureschi* by using physiological and proteomic strategies. *Journal of Biosciences*, 44, 1-12.
- Karalar, Ş., & Akgül, T. (2022). Periferik Sinir Sisteminde Kompresyon Süresinin ve Şiddetinin Sinir İletimine ve Sinirin Yeniden Toparlanma Süresine Etkisinin Elektrodiagnostik Olarak Değerlendirilmesi, İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, Cerrahi Tıp Bilimleri Bölümü, Tıpta uzmanlık tezi, 89s, İstanbul.
- Kavruk, K. (2023). Siyatik sinir hasarı oluşturulan sıçan modelinde *Ganoderma lucidum*'un sinir iyileşmesi üzerine etkisi (Tıpta uzmanlık tezi, Bursa Uludağ Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Plastik Rekonstrüktif ve Estetik Cerrahi Ana Bilim Dalı).
- Khalatbary, A. R., & Ahmadvand, H. (2012). Neuroprotective effect of oleuropein following spinal cord injury in rats. *Neurological research*, 34(1), 44-51.
- Kıraç, Y. (2014). Siyatik Sinir Kesi Modelinde Eritropoetin ile Gelsolinin Rejenerasyon Üzerine Etkisinin Karşılaştırılması, Selçuk Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Ortopedi ve Travmatoloji Ana Bilim Dalı, Tıpta uzmanlık tezi, 68s, Bursa.

- Kocacan, M. (2014). Sıçanlarda, Yağ Dokusu Kökenli Kök Hücre Uygulamasının Periferik Sinir Onarımına Etkisi, Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi, Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı, Tıpta uzmanlık tezi, 91s, Konya.
- Koç, B., Sarıtaş, Z.K., Şenel, O.O., (2021), Veteriner Anesteziyoloji, 1. baskı, Ankara Nobel Tıp Kitabevleri Ltd. Şti., sy. 11.
- Koyuncu. Y. (2009). Rat Siyatik Sinirinde Oluşturulan Kompresyon Hasarına Çinko Aspartat'ın Etkisinin Araştırılması, Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Ortopedi ve Travmatoloji Kliniği, Tıpta uzmanlık tezi, 50s, İstanbul.
- Leri, M., Scuto, M., Ontario, M. L., Calabrese, V., Calabrese, E. J., Bucciantini, M., & Stefani, M. (2020). Healthy effects of plant polyphenols: molecular mechanisms. *International journal of molecular sciences*, 21(4), 1250.
- Liu, C. Y., Arteaga, A. C., Fung, S. E., Cortina, M. S., Leyngold, I. M., & Aakalu, V. K. (2021). Corneal neurotization for neurotrophic keratopathy: Review of surgical techniques and outcomes. *The ocular surface*, 20, 163-172.
- Lopes, B., Sousa, P., Alvites, R., Branquinho, M., Sousa, A. C., Mendonça, C., ... & Maurício, A. C. (2022). Peripheral nerve injury treatments and advances: one health perspective. *International Journal of Molecular Sciences*, 23(2), 918.
- Maggi, S. P., Lowe, J. B., & Mackinnon, S. E. (2003). Pathophysiology of nerve injury. *Clinics in plastic surgery*, 30(2), 109-126.
- Magrone, T., Spagnoletta, A., Salvatore, R., Magrone, M., Dentamaro, F., Russo, M. A., ... & Jirillo, E. (2018). Olive leaf extracts act as modulators of the human immune response. *Endocrine, Metabolic & Immune Disorders-Drug Targets (Formerly Current Drug Targets-Immune, Endocrine & Metabolic Disorders)*, 18(1), 85-93.
- Menorca, R. M., Fussell, T. S., & Elfar, J. C. (2013). Nerve physiology: mechanisms of injury and recovery. *Hand clinics*, 29(3), 317-330.
- Myers, R. R. (1991). Anatomy and microanatomy of peripheral nerve. *Neurosurgery Clinics of North America*, 2(1), 1-20.
- Myers, R. R. (1998). Morphology of the peripheral nervous system and its relationship to neuropathic pain. *Anesthesia: Biologic foundations*, 483-513.

- Myers, R. R., Murakami, H., & Powell, H. C. (1986). Reduced nerve blood flow in edematous neuropathies: a biomechanical mechanism. *Microvascular research*, 32(2), 145-151.
- Nani, A., Murtaza, B., Sayed Khan, A., Khan, N. A., & Hichami, A. (2021). Antioxidant and anti-inflammatory potential of polyphenols contained in Mediterranean diet in obesity: Molecular mechanisms. *Molecules*, 26(4), 985.
- Olçum, M. (2012). Siyatik sinir hasarında kitosan ve kompozitlerinden üretilen tüplerin iyileşmeye etkileri, Ege Üniversitesi, Biyoteknoloji Ana Bilim Dalı, Yüksek Lisans Tezi, 91s, İzmir.
- Omar, S. H. (2010). Cardioprotective and neuroprotective roles of oleuropein in olive. *Saudi Pharmaceutical Journal*, 18(3), 111-121.
- Oto Ç. (2019). Temel Veteriner Anatomi. Anadolu Üniversitesi Açıköğretim Fakültesi Ders Kitabı. Ed: Hazıroğlu, R.M. s: 114-131.
- Özer, H. (2013). Deneysel Siyatik Sinir Yaralanmasında Poli (3-Hidroksibütirat) (Phb) Vechitosan Kaplı Tübüler Greftler ile Birlikte Mezenşimal Kök Hücre Kullanımının Aksonal Rejenerasyona Etkisi, Hacettepe Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Nöroşirürji Ana Bilim Dalı, Tıpta uzmanlık tezi, 114s, Ankara.
- Özmat, H. A. (2021). Deneysel Siyatik Sinir Hasarı Modelinde Pioglitazonun Etkilerinin Değerlendirilmesi, Ankara Yıldırım Beyazıt Üniversitesi Tıp Fakültesi, Doktora tezi, 74s, Ankara.
- Özocak, O. (2022). Siyatik Sinir Hasarın Egzersiz ve Mezenkimal Kök Hücre Uygulamalarının Kassal Performans Üzerine Etkisi, Erciyes Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Egzersiz ve Sportif Performans Ana Bilim Dalı, Doktora tezi, 450s, Kayseri.
- Parekattil, S. J., Gudeloglu, A., Brahmbhatt, J. V., Priola, K. B., Vieweg, J., & Allan, R. W. (2013). Trifecta nerve complex: potential anatomical basis for microsurgical denervation of the spermatic cord for chronic orchialgia. *The Journal of urology*, 190(1), 265-270.
- Peltonen, S., Alanne, M., & Peltonen, J. (2013). Barriers of the peripheral nerve. *Tissue barriers*, 1(3), e24956.
- Piña-Oviedo, S., & Ortiz-Hidalgo, C. (2008). The normal and neoplastic perineurium: a review. *Advances in anatomic pathology*, 15(3), 147-164.
- Poliak, S., & Peles, E. (2003). The local differentiation of myelinated axons at nodes of Ranvier. *Nature Reviews Neuroscience*, 4(12), 968-980.

- Rafee, M. A., Kinjavdekar, P., Aithal, H. P., Wani, S. A., & Bhat, I. A. (2017). Guinea pigs as an animal model for sciatic nerve injury. *Neural Regeneration Research*, 12(3), 452.
- Rasband, M. N., & Peles, E. (2021). Mechanisms of node of Ranvier assembly. *Nature Reviews Neuroscience*, 22(1), 7-20.
- Ray, W. Z., & Mackinnon, S. E. (2010). Management of nerve gaps: autografts, allografts, nerve transfers, and end-to-side neurorrhaphy. *Experimental neurology*, 223(1), 77-85.
- Romero, F. J. (1996). Antioxidants in peripheral nerve. *Free Radical Biology and Medicine*, 20(7), 925-932.
- Sağlam, M.E. (2023). Periferik Sinir Onarımında Sarılmış Otolog Fasya Grefti ve Maresin 1 Kullanımının Ratlarda Siyatik Sinir Onarımına Etkisi, Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Ankara Bilkent Şehir Hastanesi, Plastik Rekonstrüktif ve Estetik Cerrahi Ana Bilim Dalı, Tıpta uzmanlık tezi, 109s, Ankara.
- Sağlam, Y. (2022). Sıçan Siyatik Sinirinde Modifiye “Sleeve Neurorrhaphy” İle Onarımın Elektrofizyolojik, Histopatolojik ve Fonksiyonel Olarak Değerlendirilmesi, Karadeniz Teknik Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Plastik Rekonstrüktif ve Estetik Cerrahi Ana Bilim Dalı, Tıpta uzmanlık tezi, 71s, Trabzon.
- Sakar, M. (2010) Deneysel Siyatik Sinir Hasarında Poli(3-Hidroksibütirat-Ko-3-Hidroksiheksa Oat) (Phbhxx) Ve Mezenşimal Kök Hücre (Msc) Kullanımının Aksonal Rejenerasyona Etkisi, Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nöroşirürji Ana Bilim Dalı, Tıpta uzmanlık tezi, 96s, Ankara.
- Salles, M. B., Gehrke, S. A., Koo, S., Allegrini, S., Rogero, S. O., Ikeda, T. I., ... & Yoshimoto, M. (2015). An alternative to nerve repair using an antioxidant compound: a histological study in rats. *Journal of Materials Science: Materials in Medicine*, 26, 1-8.
- Santos, E. N., Fields, R. D. (2021). Regulation of myelination by microglia. *Science Advances*, 7(50).
- Sarımermer Yücel, Z. (2023). Ratlarda Siyatik Sinirde Meydana Getirilen Ezilme Yaralanması Sonrası Karabaş Otu (Lavandula Stoechas, Stachys Lavandulifolia) Yağının Rejenerasyona Etkisi, Erciyes Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Anatomi Ana Bilim Dalı, Doktora tezi, 95s, Kayseri.
- Sarıtaş, B. (2023). N-Asetilsistein’in Siyatik Sinir İyileşmesi Üzerine Etkisi: Sıçan Siyatik Sinirlerinde Yapılan Histopatolojik, Fonksiyonel ve Biyokimyasal Bir Çalışma, Sağlık

Bilimleri Üniversitesi, İstanbul Kanuni Sultan Süleyman Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Ortopedi ve Travmatoloji Ana Bilim Dalı, Tıpta uzmanlık tezi, 89s, İstanbul.

Sarikcioglu, L., Demirel, B. M., & Utuk, A. (2009). Walking track analysis: an assessment method for functional recovery after sciatic nerve injury in the rat. *Folia morphologica*, 68(1), 1-7.

Sayad-Fathi, S., Nasiri, E., & Zaminy, A. (2019). Advances in stem cell treatment for sciatic nerve injury. *Expert Opinion on Biological Therapy*, 19(4), 301-311.

Scanlan, V.C. (2007). F. A. Davis Company, Essentials of Anatomy and Physiology 5th Edition s: 161-193.

Seddon, H. J. (1942). A classification of nerve injuries. *British medical journal*, 2(4260), 237.

Siemionow, M., & Brzezicki, G. (2009). Current techniques and concepts in peripheral nerve repair. *International review of neurobiology*, 87, 141-172.

Sullivan, R., Dailey, T., Duncan, K., Abel, N., & Borlongan, C. V. (2016). Peripheral nerve injury: stem cell therapy and peripheral nerve transfer. *International journal of molecular sciences*, 17(12), 2101.

Sunderland, S. (1951). A classification of peripheral nerve injuries producing loss of function. *Brain*, 74(4), 491-516.

Sütçü, M. (2010). Periferik sinir kesisinde farklı onarım zamanlarında melatonin sinir iyileşmesine olan etkisinin incelenmesi, Necmettin Erbakan Üniversitesi, Meram Tıp Fakültesi Cerrahi Tıp Bilimleri Bölümü Plastik Cerrahi Anabilim Dalı, Tıpta uzmanlık tezi, 107s, Konya.

Şibar D., (2023) Sıçan Siyatik Sinir Defekt Modelinde Cerrahi Anjiogenez ve Yağ Doku Kökenli Mezenkimal Kök Hücrelerin Erken Fonksiyonel Düzelmeye Etkisi, Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Plastik, Rekonstrüktif ve Estetik Cerrahi Anabilim Dalı, Tıpta Uzmanlık Tezi, 216s, Ankara.

Tamaddonfard, E., Farshid, A. A., Maroufi, S., Kazemi-Shojaei, S., Erfanparast, A., Asri-Rezaei, S., ... & Escort, M. (2014). Effects of safranal, a constituent of saffron, and vitamin E on nerve functions and histopathology following crush injury of sciatic nerve in rats. *Phytomedicine*, 21(5), 717-723.

- Tapan, N. (2022). Siyatik Sinir Hasarı Oluşturulan Sıçan Modelinde Omega 3 Yağ Asitlerinin Sinir İyileşmesi Üzerine Etkisi, Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, Plastik Rekonstrüktif ve Estetik Cerrahi Ana Bilim Dalı, 43s, Bursa.
- Taylor, C. A., Braza, D., Rice, J. B., & Dillingham, T. (2008). The incidence of peripheral nerve injury in extremity trauma. *American journal of physical medicine & rehabilitation*, 87(5), 381-385.
- Topuz, S., & Bayram, M. (2022). Oleuropein extraction from leaves of three olive varieties (*Olea europaea* L.): Antioxidant and antimicrobial properties of purified oleuropein and oleuropein extracts. *Journal of food processing and preservation*, 46(6), e15697.
- Türkmenoğlu, İ., Demirkan Çevik, A., Özdemir, V., Akosman, M.S., (2022), Evcil Hayvanlar Veteriner Anatomi Konu Anlatım ve Renkli Atlas, König, H.E., Liebich, H., 7. baskı, Medipres. sy. 574-575.
- Ülger Erdem, Z. (2013). Lokal Anestezik Etkili Lidokainin Siyatik Sinir İleti Hızına Doz Bağımlı Etkisi, Erciyes Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Fizyoloji Anabilim Dalı, Yüksek lisans tezi, 65s, Kayseri.
- Ülger, M. (2019). Siyatik Sinir Hasarı Oluşturulan Sıçanlarda Eritropoetin ve Umbilikal Kord Kaynaklı Mezenkimal Kök Hücrelerinin Sinir Rejenerasyonu Üzerine Etkisi, Erciyes Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Histoloji ve Embriyoloji Ana Bilim Dalı, Tıpta uzmanlık tezi, 90s, Kayseri.
- Wang, H., Zhao, Q., Zhao, W., Liu, Q., Gu, X., & Yang, Y. (2012). Repairing rat sciatic nerve injury by a nerve-growth-factor-loaded, chitosan-based nerve conduit. *Biotechnology and applied biochemistry*, 59(5), 388-394.
- Wang, Y., Shen, W., Yang, L., Zhao, H., Gu, W., & Yuan, Y. (2013). The protective effects of *Achyranthes bidentata* polypeptides on rat sciatic nerve crush injury causes modulation of neurotrophic factors. *Neurochemical research*, 38, 538-546.
- Yalçın, S. S., Ak, H., Aydın, V., Serter, M., & Göçmen, A. Y. (2013). Evaluation of The Acute Period Effects of Nicergoline in the Management of Acute Peripheral Nerve Injury. *Journal of Neurological Sciences*, 30(4).
- Yarar, E. (2012). Mezanşimal Kök Hücrenin, Deneysel Siyatik Sinir Hasarında Kullanımının Elektrofizyolojik ve Histopatolojik Etkileri, Ondokuz Mayıs Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Beyin ve Sinir Cerrahisi Ana Bilim Dalı, Tıpta uzmanlık tezi, 80s, Çanakkale.

- Yay, M. Ö. (2020). Ratlarda Deneysel Siyatik Sinir Hasarında Pirferidone'nin Siyatik Sinir İyileşmesi Üzerine Etkileri, Aydın Adnan Menderes Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Beyin ve Sinir Cerrahisi Ana Bilim Dalı, Tıpta uzmanlık tezi, 66s, Aydın.
- Yener Z., Uyar, A., Yaman, T., Keleş, F. (2016). Veteriner Özel Pataloji. Matus Basım Evi. Yüzüncü Yıl Üniversitesi Veteriner Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı, Van. s: 139-140
- Yıldırım, H. (2019). Deneysel Olarak Siyatik Sinir Hasarı Oluşturulmuş Ratlarda Periferik Sinir Rejenerasyonu Üzerine Hypericum Perforatum'un Etkisinin Değerlendirilmesi: İmmünohistokimyasal Bir Çalışma, Adnan Menderes Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Ortopedi ve Travmatoloji Ana Bilim Dalı, Tıpta uzmanlık tezi, 97s, Aydın.
- Yildiran, H., Macit, M. S., & Özata Uyar, G. (2020). New approach to peripheral nerve injury: nutritional therapy. *Nutritional neuroscience*, 23(10), 744-755.
- Yow, Y. Y., Goh, T. K., Nyiew, K. Y., Lim, L. W., Phang, S. M., Lim, S. H., ... & Wong, K. H. (2021). Therapeutic potential of complementary and alternative medicines in peripheral nerve regeneration: A systematic review. *Cells*, 10(9), 2194.
- Zhu, Y., Jin, Z., Luo, Y., Wang, Y., Peng, N., Peng, J., ... & Zhang, S. (2020). Evaluation of the crushed sciatic nerve and denervated muscle with multimodality ultrasound techniques: an animal study. *Ultrasound in Medicine & Biology*, 46(2), 377-392.