

T.C.
RECEP TAYYİP ERDOĞAN ÜNİVERSİTESİ
DİŞ HEKİMLİĞİ FAKÜLTESİ

SIÇANLARDA LOKAL OLARAK UYGULANAN
KONSANTRE BÜYÜME FAKTÖRÜ VE
DEKSAMETAZONUN İNFERİOR ALVEOLAR SİNİR
HASARINA ETKİSİNİN İMMUNOLOJİK VE
HİSTOPATOLOJİK YÖNDEN DEĞERLENDİRİLMESİ

Dt. Alperen KALYONCU

Ağız Diş ve Çene Cerrahisi Anabilim Dalı
Uzmanlık Tezi

DANIŞMAN
Dr. Öğr. Üyesi Emre BALABAN

2022-RİZE

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	iv
ÖZET	v
ABSTRACT.....	vii
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ	ix
ŞEKİLLER DİZİNİ	x
TABLolar DİZİNİ	xii
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. PERİFERİK SİNİR ANATOMİSİ VE HİSTOLOJİSİ	3
2.2. PERİFERİK SİNİR HASARLANMASI	6
2.2.1. PERİFERİK SİNİR HASARLARINDA SINIFLANDIRMA.....	6
2.3. SİNİR İYİLEŞMESİ.....	9
2.4. PERİFERİK SİNİRDE REJENERASYON & DEJENERASYON	10
2.4.1. SEGMENTAL DEMİYELİNİZASYON	10
2.4.2. WALLERİAN DEJENERASYONU	11
2.4.2.1. DİSTAL SEGMENT DEĞİŞİMLERİ.....	11
2.4.2.2. PROKSİMAL SEGMENT DEĞİŞİMLERİ	11
2.4.2.3. AKSONAL DEJENERASYON	12
2.4.3. SİNİR REJENERASYONU	13
2.5. TRİGEMİNAL SİNİR ANATOMİSİ.....	14
2.5.1. MANDİBULAR SİNİRİN DALLARI	16
2.6. DENTAL CERRAHİ İŞLEMLERDE SİNİR TRAVMALARI.....	19
2.7. SİNİR HASARINDA TEŞHİS	22

2.7.1. DUYUSAL TESTLER	22
2.7.2. SİNİR İLETİM HIZI VE ELEKTROMİYOGRAFİ TESTLERİ.....	23
2.8. SİNİR HASARININ TEDAVİSİ.....	24
2.8.1. CERRAHİ OLMAYAN TEDAVİLER	24
2.8.1.1. MEDİKAL TEDAVİ	24
2.8.1.1.1. DEKSAMETAZON.....	25
2.8.1.2. ELEKTRİKSEL SİNİR STİMÜLASYONU.....	26
2.8.1.3. FİTOKİMYASALLAR	27
2.8.1.4. DÜŞÜK DOZ LAZER TEDAVİSİ	27
2.8.2. CERRAHİ TEDAVİLER	28
2.8.2.1. DİREKT SİNİR ONARIMI.....	28
2.8.2.2. SİNİR GREFTLERİ	28
2.8.2.3. SİNİR TRANSFERİ	29
2.8.2.4. FİBRİN YAPIŞTIRICI	30
2.8.2.5. SİNİR KONDÜİTLERİ.....	30
2.8.2.6. HÜCRE BAZLI TEDAVİLER.....	30
2.8.2.6.1. KONSANTRE BÜYÜME FAKTÖRÜ	31
2.9. SİNİR REJENERASYON TEDAVİSİ SONRASI DEĞERLENDİRMEDE KULLANILAN PARAMETRELER.....	33
2.9.1. NÖROFİLAMENT-H.....	33
2.9.2. NÖRONAL NİTRİK OKSİT SENTAZ	33
2.9.3. TAU PROTEİNİ.....	34
3. MATERYAL VE METOT.....	35
3.1. MATERYAL	35
3.2. METOT.....	35

3.3. DENEY HAYVANLARININ GRUPLANDIRILMASI.....	36
3.4. CERRAHİ İŞLEMLER VE İLAÇ UYGULAMALARI.....	37
3.5. POSTOPERATİF BAKIM	38
3.6. DENEY HAYVANLARININ SAKRİFİKASYONU	38
3.7. HİSTOLOJİK DOKU TAKİP İŞLEMLERİ	39
3.8. HEMATOKSİLEN-EOZİN BOYAMA	40
3.9. İMMUNOHİSTOKİMYASAL BOYAMA PROSEDÜRÜ	41
3.10. SEMİ KANTİTATİF ANALİZ	43
3.11. İSTATİKSEL ANALİZ.....	44
4. BULGULAR.....	45
4.1. HEMATOKSİLEN-EOZİN BOYAMA SONUÇLARI	45
4.2. NNOS PRİMER ANTİKOR SONUÇLARI.....	47
4.3. ANTİ-TAU PRİMER ANTİKOR SONUÇLARI.....	49
4.4. NÖROFİLAMENT-H PRİMER ANTİKOR SONUÇLARI.....	51
4.5. HİSTOPATOLOJİK HASAR SKORLAMASI SONUÇLARI.....	52
4.6. İMMUN POZITIVİTE SKORLAMASI SONUÇLARI.....	53
5. TARTIŞMA	55
6. SONUÇ VE ÖNERİLER.....	66
KAYNAKLAR	68
EKLER	88
EK-1 ÖZGEÇMİŞ	88

TEŞEKKÜR

Fakültemiz dekanı sayın Prof. Dr. Zeynep Yeşil Duymuş'a,

Klinik eğitimi ve mesleki ilerlememde yardımları için danışman hocam Dr. Öğr. Üyesi Emre Balaban'a,

Tez çalışmasında TDH-2021-1252 proje numarası ile destekleri için Recep Tayyip Erdoğan Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinatörlüğüne,

Histolojik incelemelerde yardımları için Prof. Dr. Levent Tümkaya ve Dr. Öğr. Üyesi Tolga Mercantepe'ye,

Tez jürilerim Dr. Öğr. Üyesi Zeynep Bayramoğlu, Doç. Dr. Zeynep Gümrükçü ve Doç. Dr. Nazife Begüm Karan'a,

Ağız, Diş ve Çene Cerrahisi Anabilim Dalında görev yapan uzmanlık süresince birlikte çalıştığım asistan arkadaşlarıma, bölümümüz hemşire, tekniker ve personellerine, beni hiçbir durumda yalnız bırakmayan fakültemiz çalışanı tüm arkadaşlarıma,

Her zaman yanımda olan, desteklerini esirgemeyen sevgili annem, babam ve kardeşime, tez süreci boyunca tüm motivasyon ve desteği için değerli eşime,

saygı ve teşekkürlerimi sunuyorum.

ÖZET

Sıçanlarda Lokal Olarak Uygulanan Konsantre Büyüme Faktörü ve Deksametazonun İnferior Alveolar Sinir Hasarına Etkisinin İmmunolojik ve Histopatolojik Yönden Değerlendirilmesi

Amaç:

Bu çalışmada, travmatik etkenler sonucu meydana gelen sinir yaralanmalarının tedavisinde kullanılan konsantre büyüme faktörü ve deksametazonun lokal uygulamalarının, tedavi etkinlikleri açısından karşılaştırılması amaçlanmıştır.

Yöntem:

Otuz altı adet Wistar Albino rat, deksametazon, konsantre büyüme faktörü uygulama grupları ve kontrol grubu dahil olmak üzere 3 gruba ayrılarak işlem gruplarındaki her ratın mandibular birinci molar dişinin çekimini takiben, çekim soketinden sinir travmatizasyonu sağlanmış, ratlardan alınan kan ile elde edilen konsantre büyüme faktörü ve deksametazon, hemostatik jelatin süngere emdirilerek çekim soketinden lokal olarak ilgili deney gruplarına uygulanmıştır. Sağlıklı kontrol grubuna işlem uygulanmadan sakrifiye edilmiştir. Uygulamadan sonraki 3. gün deney gruplarındaki hayvanların yarısı sakrifiye edilerek immünolojik/histolojik inceleme için örnekler alınmıştır. 30 gün sonunda kalan ratlar sakrifiye edilerek immünolojik/histolojik çalışma için örnekler alınmıştır. Lokal uygulamaların etkisinin incelenmesi için Hematoksilen-Eozin boyama yapılarak Histolojik Hasar Skorlaması (HHS) ile değerlendirilmiştir. Nöronal nitrik oksit sentaz (nNOS), Nörofilament H (NF-H) ve anti-Tau primer antikorları ile pozitivite incelenmiştir. Ayrıca deney gruplarında 3. ve 30. gün arasındaki fark istatistiksel olarak değerlendirilmiştir.

Bulgular:

HHS sonuçlarına göre KBF 30. gün grubu, deksametazon 30. gün grubuna, deksametazon 30. gün grubu kontrol 30. gün grubuna, kontrol 30. gün grubu ise kontrol 3. gün grubuna kıyasla anlamlı bulunmuştur. Grupların kendi aralarında 3. ve 30. gün değerlendirmeleri sonucu HHS’de azalma meydana gelse de kontrol grubu hariç anlamlı sonuç bulunamamıştır.

İmmun Pozitivite Skorlaması incelendiğinde, KBF 30. gün nNOS, anti-Tau ve NF-H pozitivitesi skorları, deksametazon 30. güne kıyasla anlamlı bulunmuştur.

Deksametazon 30. gün nNOS ve NF-H pozitivite skoru kontrol 30. güne kıyasla anlamlı bulunmuştur.

Sonuç: Bu çalışma sonucu elde edilen veriler incelendiğinde, KBF ve deksametazonun literatürde yer alan pozitif etkilerine paralel bir sonuç elde edilmiştir.

Histolojik hasar skalası sonuçları yorumlandığında, KBF grupları deksametazon gruplarına göre daha üstün bulunmuştur.

Benzer şekilde immunohistopatolojik inceleme sonucu, KBF gruplarının deksametazona gruplarına göre sinir rejenerasyonuna daha olumlu etkisi olduğu gösterilmiştir.

Anahtar kelimeler: konsantre büyüme faktörü, deksametazon, sinir hasarı

ABSTRACT

Immunological and Histopathological Evaluation of the Effect of Locally Applied Concentrated Growth Factor and Dexamethasone on Inferior Alveolar Nerve Injury in Rats

Objective:

In this study, it was aimed to compare the local applications of concentrated growth factor and dexamethasone used in the treatment of nerve injuries caused by traumatic factors, and to investigate the efficacy of the treatment.

Method:

Thirty-six Wistar Albino rats were used. Following extraction of the mandibular first molar tooth of each rat, nerve traumatization was provided from the extraction socket, the concentrated growth factor obtained from the blood taken from the rats and dexamethasone were applied locally to the experimental groups. On the 3rd day after the surgery, half of the animals in the experimental groups were sacrificed and samples were taken for immunological/histopathological examination. The rats that remained at the end of 30 days were also sacrificed and samples were taken for immunological/histopathological studies. The neuronal nitric oxide synthase (nNOS), neurofilament-H (NF-H) and anti-Tau primer antibodies values were measured to examine the effect of local applications and results evaluated with the Histological Injury Severity Score (HISS). In addition, the difference between the 3rd and 30th days was evaluated statistically.

Results:

According to HISS results, CGF 30th day results were found to be significant compared to dexamethasone 30th day. Dexamethasone 30th day results were found to

be significant compared to control 30th day. Also control 30th day results were found to be significant compared to control 3rd day.

When the groups were evaluated among themselves on the 3rd and 30th days, although there was a decrease in HISS, no significant results were found except for the control group.

As a result of Immune Positivity Score examination, nNOS, NF-H and anti-Tau positivity in CGF 30th day result were significant compared to 30th day of dexamethasone. Dexamethasone 30th day nNOS and NF-H positivity score were found to be significant compared to the control 30th day.

Conclusion:

When the data obtained as a result of this study were examined, results parallel to the positive effects of CGF and dexamethasone in the literature was obtained.

In the HISS results, the CGF groups were found to be superior to the dexamethasone groups. Similarly, immunopathological examination showed that CGF groups had a more positive effect on nerve regeneration than dexamethasone group.

Key words: concentrated growth factor, dexamethasone, nerve damage

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

nNOS	: Nöronal nitrik oksit sentaz
NF-H	: Nörofilament H
VAS	: Vizüel analog skalası
IL-1	: İnterlökin 1
IL-2	: İnterlökin 2
IL-3	: İnterlökin 3
IL-6	: İnterlökin 6
NO	: Nitroz oksit
TNF-α	: Tümör nekroz faktör alfa
PPP	: Trombositten fakir plazma
PRP	: Trombositten zengin plazma
PRF	: Trombositten zengin fibrin
CGF	: Konsantre büyüme faktörü
RBC	: Kırmızı kan hücresi
HHS	: Histolojik hasar skalası
°C	: Santigrad derece
g	: Gram
mg	: Miligram
kg	: Kilogram
mm	: Milimetre
hz	: Hertz
dk	: Dakika
cm	: Santimetre
μm	: Mikrometre

ŞEKİLLER DİZİNİ

<u>Şekil No</u>	<u>Sayfa No</u>
Şekil 1. Yeşil Ok: Schwann Hücreleri. ⁽¹⁴⁾	4
Şekil 2. Sarı Ok: Ranvier Boğumları. ⁽¹⁵⁾	5
Şekil 3. Seddon Sinir Hasarı Sınıflandırması.	7
Şekil 4. Seddon ve Sunderland Sinir Hasarı Sınıflandırmasında Hasar Bölgeleri, şekerDejenerasyon ve Rejenerasyon Süreci. ⁽²¹⁾	8
Şekil 5. Wallerian Dejenerasyonu. ⁽²⁵⁾	12
Şekil 6. Sarı Bölge: Trigeminal Sinir. ⁽²⁹⁾	15
Şekil 7. Mandibular Sinir ve Dalları. ⁽³³⁾	18
Şekil 8. Mandibular Lezyonların İnferior Alveolar Sinir ile İlişkisi. (Recep Tayyip Erdoğan Üni. Diş Hekimliği Fakültesi Hasta Arşivi)	19
Şekil 9. PRF: Trombositten Zengin Plazma, CGF: Konsantre Büyüme Faktörü, RBC: Kırmızı Kan Hücreleri PPP: Trombositten Fakir Plazma. ⁽⁸¹⁾	32
Şekil 10. Ratlara İntraperitoneal Anestezik Uygulanması.	37
Şekil 11. A: Mandibular Molar Dişin Çekimi Sonrası Socketsin Ekspozisyonu. B: Distal Soketten İğne ile Sinir Travmatizasyonu. C: İşlem Sonrası Flebin Sütürasyonu.	38
Şekil 12. Rat Mandibulasının Eksizyonu.	39
Şekil 13. Hematoksilen-Eozin ile Boyanmış İnferior Alveolar Sinir Dokusu Kesitlerinin Temsili Işık Mikroskopik Ekran Görüntüsü. CGF: Konsantre Büyüme Faktörü, Dek: Deksametazon.	45
Şekil 14. nNOS Primer Antikoru ile İnkube Edilmiş İnferior Alveolar Sinir Dokusuna Ait Kesitlerin Temsili Işık Mikroskopik Ekran Görüntüsü.	47
Şekil 15. Anti-Tau Primer Antikoru ile İnkube Edilmiş İnferior Alveolar Sinir Dokusuna Ait Kesitlerin Temsili Işık Mikroskopik Ekran Görüntüsü.	49

Şekil 16. Nörofilament-H Primer Antikoru ile İnkube Edilmiş Fasiyal Sinir Dokusuna	
Ait Kesitlerin Temsili Işık Mikroskobik Ekran Görüntüsü.	51



TABLÖLAR DİZİNİ

<u>Tablo No</u>	<u>Sayfa No</u>
Tablo 1. Histolojik Doku Takip Aşamaları.....	40
Tablo 2. Hematoksilen-Eozin Boyama Prosedürü	41
Tablo 3. İmmunohistokimyasal Analiz	42
Tablo 4. Histopatolojik Hasar Skorlaması.	43
Tablo 5. İmmunohistokimyasal Pozitivite Skorlaması	43
Tablo 6. Histopatolojik Hasar Skorlaması Sonuçları.	52
Tablo 7. İmmunpozitivite Skorlaması Sonuçları.	53

1. GİRİŞ

Trigeminal ve fasiyal sinirlerin konuşma, çiğneme ve yutma üzerindeki fonksiyonu düşünüldüğünde ve hasarlanması sonucu oluşabilecek yeme-içme yetersizliği, nörolojik ağrılar ve hastanın sosyal etkileşimindeki güçlükler göz önüne alındığında maksillofasiyal bölgedeki sinir hasarlanmalarının oldukça önem teşkil ettiği görülmektedir.

Periferik sinir sistemi (PSS), vücudun beyin ve omurilik ile bağlantısını oluşturmaktadır. Merkezi sinir sisteminden ayrılan temel farklarından biri hasarlanmalara karşı rejenerasyon kapasitesinin olmasıdır.

Yüz ve ağız çevresi vücudun en yoğun periferik sinir reseptörü bulunduran bölgesidir. Bölgedeki sinir hasarları genellikle spontan iyileşme gösterse de hipoestezi ile tam anestezi arasında değişen bir skalada sonuçlar meydana gelebilir. Bu sonuçlara eşlik eden kronik ağrı sendromları izlenebilir. Orofasiyal bölgenin nörolojik hasarlarının hasta tarafından tolere edilmesi genellikle diğer vücut bölgelerine göre daha zordur.

Mandibular korpus travmalarında inferior alveolar, kondil fraktürlerinde aurikulotemporal ve masseter, oral laserasyonlarda lingual ve bukkal, zigoma travmalarında infraorbital, mandibula kırıkları ve parotis bölgesi travmalarında fasiyal sinirlerin hasarlanması görülebilmektedir. İlgili bölgelerin kist ve tümörleri, iatrojenik hasarlanmalar ve çeşitli cerrahi prosedürler sinir hasarlanmalarına neden olabilmektedir.

Inferior alveolar sinirin hasarlanması sonucu mental bölgede, alt dudakta, bölgenin müköz membranında ve gingivasında paresteziden total hissizliğe varan ve ağrının gözlenebildiği klinik semptomlar meydana gelebilmektedir. Bu sonuç genellikle konuşma, yeme ve içme sırasında daha rahatsız edici olmaktadır.

Hasarlanmanın şiddeti ve sinir dokusunun bütünlük durumuna göre, fizyolojik terapiler ve ilaç tedavisinden mikronörocerrahi yöntemlere kadar uzanan tedavi seçenekleri bulunmaktadır.

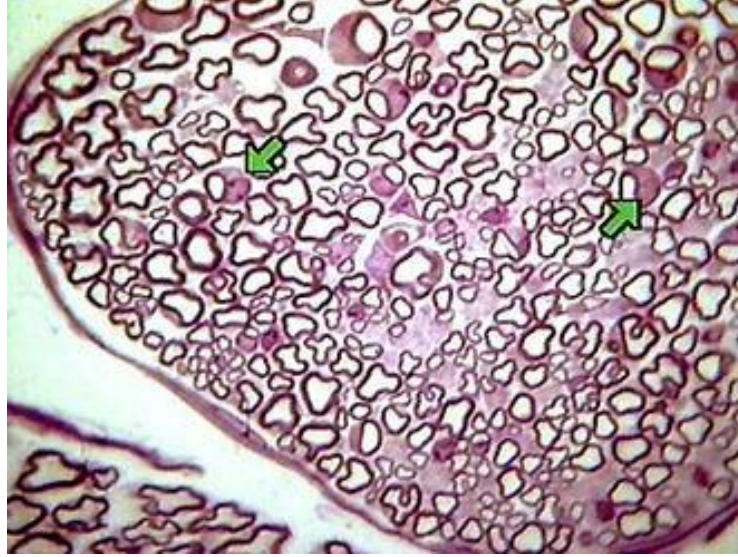
Cerrahi prosedürlerde ezilme ve gerilme tipi hasarlar kopma ve kesilmeye göre daha sık izlenir.⁽¹⁾ Bu tip hasarlanmalarda yalnızca farmakolojik tedavi ile spontan rejenerasyona destek tedavisi uygulanması sonucunda fonksiyonel iyileşme gözlenebilmektedir.⁽²⁾

Literatürde periferik hasarlanma sonrası deksametazon ⁽²⁻⁵⁾ ve büyüme faktörlerinin ⁽⁶⁻¹¹⁾ kullanımı ile başarılı sonuçlar alındığını gösteren çalışmalar mevcuttur. Sistemik deksametazon lokal uygulamaya oranla daha sıklıkla kullanılmıştır. Lokal uygulamaların klinik pratiğinde daha kolay uygulanabilirliği ve sistemik uygulamaların yan etkilerinden daha az risk taşıdığı göz önüne alındığında, deksametazon ve konsantre büyüme faktörünün periferik sinir hasarlanması tedavisinde lokal uygulamalarının ve etkilerinin karşılaştırılması önem teşkil etmektedir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Periferik Sinir Anatomisi ve Histolojisi

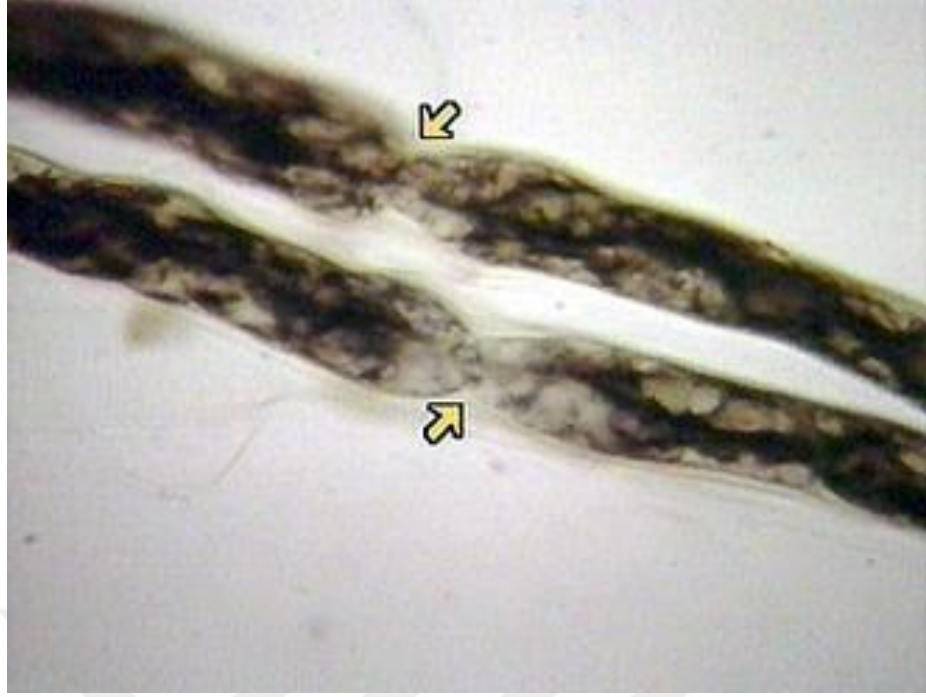
Periferik sinirler hem kranial hem de spinal sinirleri içerir. Periferik sinir sistemi temel olarak; 1- nöronlar (ön boynuz hücresi, dorsal kök gangliyon hücresi, otonom gangliyon hücresi) ve aksonları, 2- Schwann hücreleri, 3- bağ doku elemanları (endonörium, perinörium ve epinörium oluşturan hücreler ve iskeleti), 4- kan damarlarını oluşturan ve damar içindeki hücreler şeklinde bir yapıdadır. ⁽¹²⁾ Bir periferik ganglion üç unsurdan oluşur: nöronal hücre gövdeleri ve aksonlar, iç uydu hücreleri (ara eleman) ve dış uydu hücreleri (bağ doku elemanı). Periferik sinirler çok sayıda sinir lifine sahiptir. Aksonlar, çevresi Schwann hücreleri ve endonörium ile sarılı şekilde yer almaktadır. Sinir lifi grupları, perinörium tarafından diğer lif gruplarına bağlanır. Bu katmanların her biri, periferik gangliyonlar ile devamlılık gösterir. Bağ dokusu elemanları, sinirlerin beslenmesi ve esnekliği için de gerekli olan kan damarlarını içerir. Perinörium hücreleri, dış maddelerin aksonların fasiküllerine ulaşmasını engelleyen fizyolojik bir bariyer görevi gören bir kılıf oluşturur. Bu, aksonal aktivite için en uygun ortamı sağlamanın bir yoludur. Genel olarak uzunlamasına organize olan çok sayıda kollajen lifleri, aksonların gerilmesine direnecek şekilde yönlendirilmiştir. Hafifçe gerilmiş aksonlarda impuls iletimi değişir. Her bir ara düğüm, bir Schwann hücresi tarafından kaplanmıştır. ⁽¹³⁾



ŞEKİL 1. Yeşil Ok: Schwann Hücreleri. ⁽¹⁴⁾

Periferik aksonlar küçük molekülleri, vezikül ve büyük organelleri hücre gövdesine doğru ya da hücre gövdesinden uzağa taşır. Bu taşıma sistemi, çekirdeğin protein sentez mekanizmasından uzaktaki hücresel süreçlerde metabolik bütünlüğünün korunması, sinaptik işlevler ve nöromusküler iletide kullanılmak üzere maddelerin taşınması ve nöral temasın olduğu postsinaptik nöron ve hücreler üzerindeki trofik etkiye aracılık etmektedir. ⁽¹²⁾

PSS'deki miyelinli aksonlar, omurilik ve beyin sapındaki motor nöronlarda olduğu gibi ana sinir hücresi gövdelerinden uzanan uzun ince sitoplazmik uzantılardır. Miyelinli periferik sinir lifi, akson ve Schwann hücrelerinden oluşur. Schwann hücreleri, Ranvier adı verilen bir dizi ara düğüm oluşturur ve düğümlerin arasındaki dar boşluklarla kesintiye uğrarlar. Bu silindirik miyelin kılıfı tipik olarak hücre gövdesine yakın bir noktadan aksonu kuşatır ve periferik olarak aksonun sinir terminal kısımlarının birkaç mikron içerisine kadar uzanır. ⁽¹²⁾



ŞEKİL 2. Sarı Ok: Ranvier Boğumları. ⁽¹⁵⁾

Akson, aksolemma adı verilen asimetrik bir plazma zarı ile örtülüdür. Akson çapının PSS için fizyolojik ve yapısal etkileri bulunmaktadır. Akson çapı, miyelin kalınlığı ve gelişim halindeki sinirin miyelogenезisini etkiler. ⁽¹²⁾

Schwann hücreleri, Ranvier düğümü boyunca sürekli olan ve sinir lifi boyunca uzun bir tüp oluşturan bir bazal membran ile çevrilidir ve aksonun yaralanmasını takiben yenilenen sinir liflerinin yönlendirilmesinde önemli olduğu düşünülür. Schwann hücreleri gelişim esnasında sinir büyüme faktörü, beyin kaynaklı nörotrofik faktör, glial hücre dizisinden türetilmiş nörotrofik faktör ve nörotrofin NT3 dahil olmak üzere çeşitli Schwann hücre kaynaklı büyüme faktörleri tarafından aksonal büyümeyi destekler. ⁽¹⁶⁾ Her Schwann hücresinin dış yüzeyine bitişik, Schwann hücreleri tarafından sentezlenen bir bazal lamina vardır. Bu lamina, tip IV kollajen ve laminin gibi proteinlerden oluşan homojen bir tabakadır. Santral sinir sisteminin glial hücreleri ve nöronları ise bir bazal laminayla ilişkili değildir. Bu tabaka, periferik sinir liflerinin yenilenmesinde kritik bir role sahip olabilir. ⁽¹³⁾

Miyelin kılıflar, PSS'deki Schwann hücrelerinin plazma zarının özelleşmiş uzantılarıdır. Karakteristik çok katmanlı yapısı, miyelini oluşturan hücrelerin plazma zarlarının aksonların etrafına sarılması ve Ranvier düğümleri ile kesintiye uğratılarak uzunlamasına bölümlere ayrılan silindirik bir kılıf oluşturmaya yarar. Enine kesitte plazma zarı birbirini izleyen karşılıklı sitoplazmik kısım ve hücre dışı yüzeyden oluşur. Bu düzenli membranöz kılıf miyelinli aksonun iletim hızını kolaylaştırır. ⁽¹⁷⁾

2.2. Periferik Sinir Hasarlanması

Periferik sinir hasarlanmaları etki tipi ve derecesine göre çeşitli şekillerde izlenebilir. En sık gerilme tipi yaralanmalar görülür. Periferik sinirler kollajenöz endonöryumları nedeniyle elastik olsalar da traksiyon kuvvetleri sinir gerilim kapasitesini aşarsa yaralanmalar meydana gelir. Uygulanan kuvvet yeterince büyükse avülsiyon sonucu devamlılık bozulabilir. Laserasyonlar %30 oranla bir diğer ciddi yaralanma oluşturan periferik sinir hasarı tipidir. Tam kesiler olabildiği gibi bazen sinir devamlılığının korunduğu yaralanmalar da gerçekleşebilir. Kompresyon ise üçüncü sırada yer alan bir hasarlanma tipidir. Bu tip yaralanmalarda nöral elemanlarda kopma veya yırtılma oluşmaz. Sinir devamlılığı korunsa bile motor ve duyu kaybı olabilir fakat bu kaybın sorumlu patofizyolojisi belirsizdir. Bu yaralanmalarda histolojik değişim ya çok azdır ya da yoktur. Bası sonucu oluşan iskemi yaklaşık 8 saatten fazla sürmezse etkilerin geri dönüşümlü olacağı düşünülür. ⁽¹⁸⁾

2.2.1. Periferik Sinir Hasarlarında Sınıflandırma

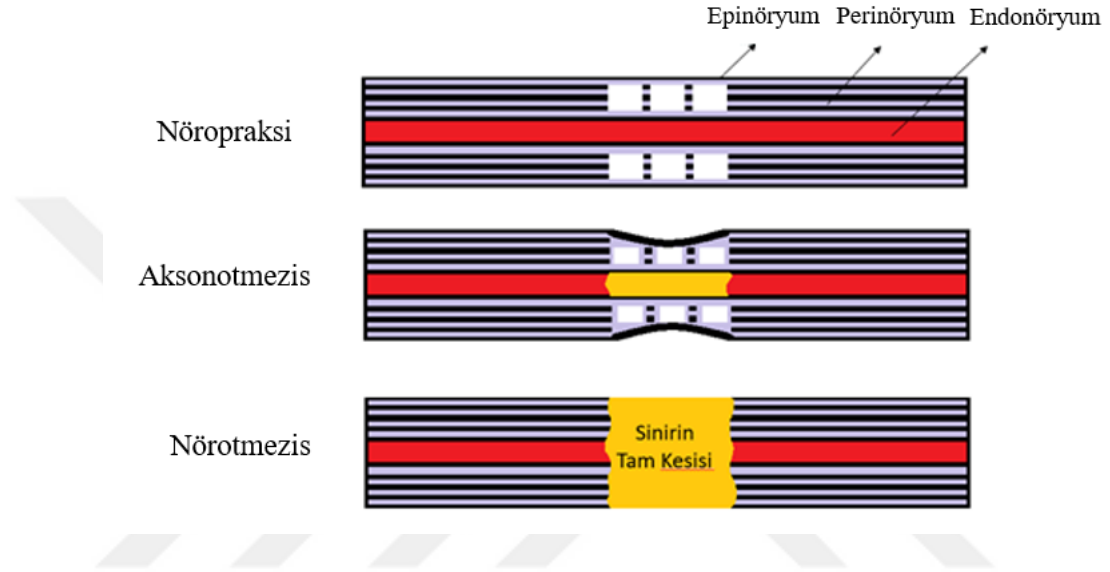
Günümüzde sıklıkla 2 tip sınıflama kullanılmaktadır.

Seddon sinir yaralanmalarını 3 ana grupta ele almıştır; ⁽¹⁹⁾

Nöropraksi: Yaralanma bölgesinde demiyelinizasyonla görülen geçici sinir iletim bloğuna neden olan ve genellikle künt travmalar sonucu görülen bir yanıttır. Klinik olarak duyu disfonksiyon izlenir. İyileşme 12 haftaya kadar sürebilir.

Aksonotmezis: Bağ doku korunur fakat akson kaybı görülür. Periferik sinirlerin distal uğlarından akson fiberlerinin oluşumunu artıran büyüme ve iyileşme faktörlerinin salınımı gözlenir. Klinik olarak motor ve duyu disfonksiyonu vardır. Doku bütünlüğüne ve kas mesafesine bağlı olarak iyiden kötüye değişen bir prognozu vardır.

Nörotmezis: Sinirin tamamen kopma durumudur.



şEKİL 3. Seddon Sinir Hasarı Sınıflandırması.

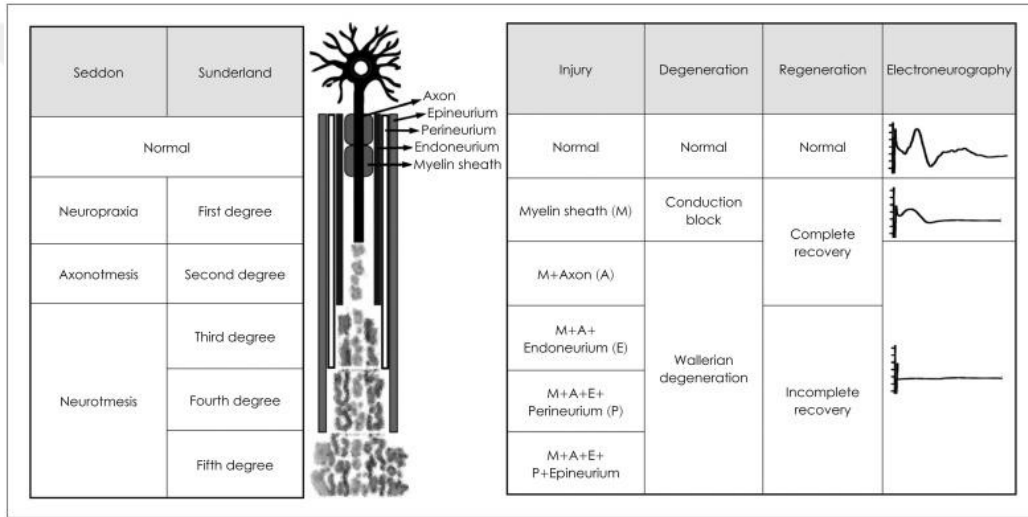
Sunderland sınıflamasına göre, Wallerian dejenerasyonu ile endonöral, perinöral ve epinöral doku hasarı sonrası 5 dereceli bir histolojik hasar tablosu oluşur: ⁽²⁰⁾

a. 1. Derece Hasarlanma: Sinir gövdesine gelen hafif kuvvetlerin oluşturduğu gerilim ve ezilme sonucu veya enflamasyon nedeniyle oluşan iskemik etki sonucunda görülür. Diş hekimliğindeki en sık etiyolojik faktörü oral cerrahide kullanılan döner aletlerin oluşturduğu ısıdır. 48-54 °C'lik sıcaklıklar bu hasara neden olabilir. Wallerian dejenerasyonu oluşmadan nöral demiyelinizasyon gelişebilir. Uyarılara yanıt gecikir. Birkaç gün veya hafta sonra geri dönüş beklenir.

b. 2. Derece Hasarlanma: 25 g'den büyük ezilme ve gerilme tipi kuvvetler sonucu oluşur. İmplant cerrahisi, kök/kemik lksasyonları örnek verilebilir. Akson dejenerasyonu gzlenebilse dahi epinöryum, perinryum ve endonryumda bütünlük

korunur. 2-4 ayda geri dönüş beklenir. Hematom veya skar oluşursa hafif nöropati izlenebilir. Cerrahi dekompresyon işlemi iyileşmeye yardımcı olabilir.

c. 3. Derece Hasarlanma: Yoğun mekanik ezilme, delinme veya kimyasal ve termal travma nedeniyle oluşur. Enjeksiyon hasarlanması termal nöroliz nedenleri arasındadır. Wallerian dejenerasyonu izlenir ve gangliyonda hücre kaybı vardır. Kalıcı duyu kaybı olabilmesi için endonöryum hasarı oluşmalıdır. Ağrı ve yanma karakterli bir parestezi gözlenir. 3 aylık süreçte remisyon izlenmez ise cerrahi işlem uygulanması önerilir.



ŞEKİL 4. Seddon ve Sunderland Sinir Hasarı Sınıflandırmasında Hasar Bölgeleri, Dejenerasyon ve Rejenerasyon Süreci. ⁽²¹⁾

d. 4. Derece Hasarlanma: Şiddetli ezilme, direkt sinire yapılan lokal anestezi, kostik ajanın sinir ile teması ve 47 °C üzeri sıcaklık nedeniyle kemikte oluşabilecek nekroz bu hasarlanmayı gösterir. Hasara karşı epinöryum kendini korumuştur. Periferik duyu kaybıyla spontan ağrılar oluşur. Skar oluşumu gözlenir. Duyu testinde derin hipoestezi, yaraya temasta ise hiperpatik ağrılı parestezi vardır. Tedavi için nöromun eksizyonunu takiben sinire mikrocerrahi yaklaşım gerekir.

e. 5. Derece Hasarlanma: Sinirin tam kesisidir. Oldukça ağrılıdır. Hücre kayıpları sonucu ampütasyon nöromu gelişir. İlgili bölgede azalmış fonksiyon gözlenir. Spontan iyileşme beklenmediğinden kısa sürede mikrocerrahi uygulanmalıdır.

Ayrıca sinir yaralanmaları sonrası meydana gelen duyuşal değışikliklerle ilgili kullanılan terimler şunlardır; ⁽²²⁾

- Allodini: Ağrısız uyarana ağrılı cevap
- Analjezi: Ağrılı uyaran karşısında yanıt olmaması
- Anestezi: Ağrı hissettiren duyu yokluğu veya ağrısız uyarım
- Disestezi: Spontan ya da uyarılmış anormal his (nahos his)
- Hiperalezi: Ağrılı uyarana anormal yanıt
- Hiperestezi: Stimölasyona karşı artan hassasiyet
- Hiperpati: Tekrarlayan uyarıya artan tepki
- Hipoalezi: Ağrılı bir duruma karşı azalan yanıt
- Hipoestezi: Stimölasyona karşı azalan hassasiyet
- Nevralji: Sinirde oluşun ağrı
- Parestezi: Spontan ya da uyarılmış anormal his (nahos değil)

2.3. Sinir İyileşmesi

Sinir iyileşmesi genellikle iki fazlıdır: 1-dejenerasyon ve 2-rejenerasyon. Dejenerasyon 2 tip olabilir. İlki olan segmental demiyelinizasyonda, miyelin kılıf izole bir segmentte çözölür. Bu parsiyel demiyelinizasyonda iletim hızı azalır ve bazı sinir uyarılarının iletimi engellenebilir. Semptomları parestezi, disestezi, hiperestezi ve hipoestezi olabilir. Segmental demiyelinizasyon nöropraksik yaralanma sonrası, vasküler yaralanma veya bağ doku yaralanması sonucu oluşabilir.

İkinci tip dejenerasyon, Wallerian dejenerasyonudur. Sinir gövdesinin hasara uğradığı yerin distalindeki sinirlerin aksonları ve miyelin kılıfları tamamen parçalanır.

Yaralanma bölgesine yakın olan aksonlar bazen hücre gövdesine kadar ama genellikle de birkaç Ranvier düğümünü içerecek şekilde dejenerasyon gösterir. Wallerian dejenerasyonu, proksimal aksonal güdüğün (stump) distalindeki tüm iletimi durdurur. Bu dejenerasyon, sinir transeksiyonu ve periferik sinirlere etki eden destrüktif süreçler sonucu görülür. ⁽²³⁾

Rejenerasyon sürecinde proksimal sinirler Schwann hücre grubunu, aşağı doğru büyüme gösteren yeni bir grup lif olarak gönderir. Bu grup, büyüme konisi adını alır. Günde 1-1.5 mm hızla ilerleyerek, sinirin innervasyon bölgesine ulaşana veya büyüme fibröz bağ doku ya da kemik tarafından bloke edilene kadar devam eder. Rejenerasyon sürecinde aksonların çapı arttıkça yeni miyelin kılıflar oluşabilir. Bu tip fonksiyonel temaslar gerçekleştikçe hastada daha önce anestezi olan bölgede parestezi veya disestezi şeklinde değişen duyu değişimleri olabilir.

Sinir iyileşmesi sırasında, Schwann hücre gruplarının devamlılığının bozulması sonucu bağ doku ile dolum gerçekleşirse rejenerasyon engellenebilir. Schwann hücreleri bağ dokuyu aşabileceği gibi ağrıya neden olabilen bir sinir lifi kütlesi şeklinde travmatik nöroma gelişebilir. ⁽²³⁾

2.4. Periferik Sinirde Rejenerasyon & Dejenerasyon

Büyük miyelinli periferik aksonlar yaralanmaya üç yanıt verebilir; segmental demiyelinizasyon, Wallerian dejenerasyonu ve aksonal dejenerasyon.

2.4.1. Segmental Demiyelinizasyon

Sinirin bir odağında nispeten hafif bir sıkışma veya çekme kuvveti oluştuğunda meydana gelir. Hasar bölgesinin distalinde ve proksimalindeki sinir segmentleri normaldir. Hasarlı segmentte ileti bozulur. Miyelin hafif hasar almışsa, tek olağan sonuç, Ranvier boğumlarının genişlemesi nedeniyle ileti hızının azalması olur.

Daha şiddetli kompresyonlarda, miyelinli sinirlerin çoğu veya tamamı etkilenirse segmental iletim bozukluğu ve bunun sonucu duysal rahatsızlıklar görülebilir. ⁽²⁴⁾

2.4.2. Wallerian Dejenerasyonu

Periferal sinir hasarlanması, aksonlar, hücre gövdesi, hücresel bağlantılar ve çevre bağ dokuyu ilgilendiren bir kompleks süreci tetikler. Wallerian dejenerasyonu, hasarlanmanın hem distal hem de proksimalinde değişimler görülen Sunderland 2. - 5. derece hasarlanmaları içerir. ⁽²⁴⁾

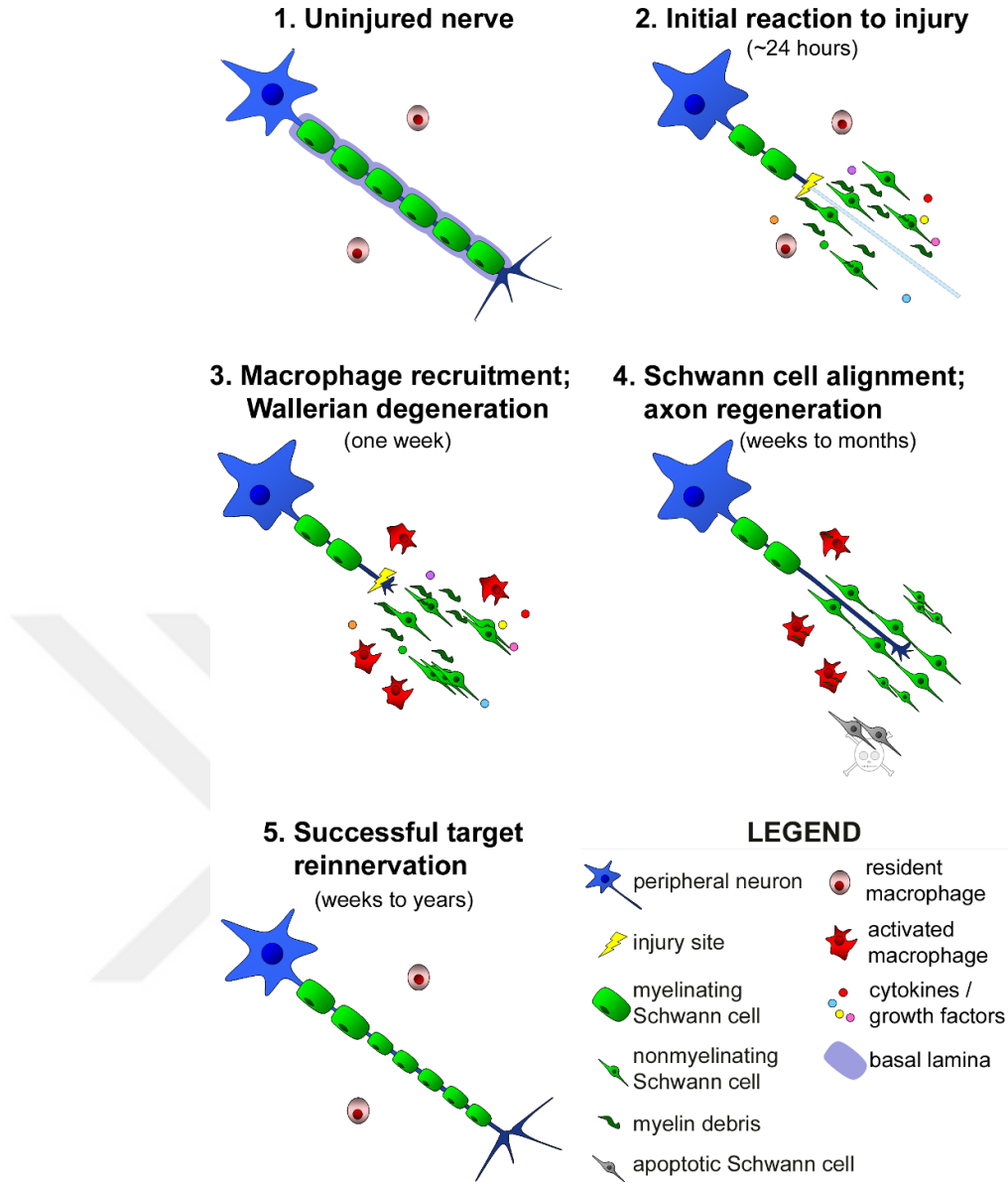
2.4.2.1. Distal Segment Değişimleri

Sinir hasarı sonucu en erken değişiklikler akson içinde hem retrograd hem de anterograd iletimin bozulduğu distal segmentte görülür. Kalsiyum ve sodyumun hücre içine girişi, programlanmış hücre ölümü ve apoptoz ile aynı özelliği paylaşan aksonal plazmanın bozulma sürecini oluşturur. Bu hasar aynı zamanda bölgeye lökosit göçüne neden olur, sitokin aracılı reaksiyonlar başlar. Böylece nörotrofinler, kemokinler, hücre dışı matriks molekülleri, proteolitik enzimler ve interlökinlerin sentezini tetikler.

Aksonal süreç yaklaşık 1 hafta sürer. Üçüncü günde Schwann hücreleri ve makrofajlar miyelini sindirmeye başlar. Schwann hücre proliferasyonu hasarlı akson ucundan yeni sinir dallarının oluşumunu kolaylaştırır ve distal kaslarla yeni nöral temasların kurulmasına yol açan bir dizi olayı başlatır. ⁽²⁴⁾

2.4.2.2. Proksimal Segment Değişimleri

Yaralanma derecesine bağlı olarak hasar bölgesinin proksimalinde ilk Ranvier düğümü seviyesine kadar sınırlı sayıda akson yıkımı oluşur. Çok yakındaki hücrelerde apoptoz görülebilirse de genellikle hücre gövdesi kromatoliz sürecine girer. ⁽²⁴⁾



ŞEKİL 5. Wallerian Dejenerasyonu. ⁽²⁵⁾

2.4.2.3. Aksonal Dejenerasyon

Periferik sinirin en yaygın patolojik reaksiyonudur. Distal aksonal bozulmayı tarifler ve muhtemelen nöronlardaki metabolik düzensizlikten veya iskemiye yol açan vasküler bir olaydan meydana gelir. Sistemik metabolik bozukluklar, toksin maruziyeti, vaskülit ve bazı kalıtsal nöropatiler aksonal dejenerasyonun nedenlerindendir. Sinir lifinin en distalinden başlayıp sinir gövdesine ilerlerken miyelin kılıf ve akson parçalanır. ⁽²⁴⁾

2.4.3. Sinir Rejenerasyonu

Rejenerasyon, bir farklılaşma ve büyüme sürecidir. Hücre gövdeleri yenilenir, distaldeki akson uçlarına protein ve metabolit akışı gerçekleşir.

Sinir travmasını takiben gerçekleşen Wallerian dejenerasyonu sonucu Schwann hücrelerinin bazal tabakası devamlılık gösterir. Schwann hücreleri uzunlamasına hizalanarak akson rejenerasyonu için destekleyici olan ve büyümeyi sağlayan Büngner bantlarını oluşturur.

Rejenere olan aksonun uç kısmı özelleşerek büyüme konisini oluşturur. Büyüme konisi filopodia denilen parmaklı çıkıntılar ve lamellipodia adındaki hücrel matriks tabakasından oluşur. Filopodia içerisinde aksonun uzaması için gerekli olan aktin bulunur. Ayrıca büyüme konisi proteaz enzimi kullanarak hedef organdaki temizliği sağlar. ⁽²⁶⁾

Sinir yaralanmasından sonra periferik sinirin rejenerasyonu Schwann hücreleri, endonöral fibroblastlar ve makrofajlar dahil olmak üzere hem hasar görmüş aksonlara hem de nöronal olmayan hücrelere dayanır. Bunlar birlikte, proksimal sinir lif ucunun başarılı bir şekilde yeniden büyümesine izin veren destekleyici bir mikro ortam oluşturur. Makrofajlar, fagositozdaki rollerinin yanı sıra, Schwann hücreleri tarafından sinir büyüme faktörünün salgılanmasını indükleyen, Schwann hücrelerinin otokrinle uyarılan büyümesini ve çoğalmasını teşvik eden interlökin-1 (IL-1) salgırlar. ⁽²⁷⁾ Schwann hücreleri, yaralanmadan 3-4 gün sonra mitotik aktivitede zirveye ulaşır. Bu olay, aksonal rejenerasyonu teşvik etmede etkilidir. Makrofajlar, transforme edici büyüme faktörü- β ve insülin benzeri büyüme faktörü gibi Schwann hücreleri ve fibroblastlar için mitojenik faktörlerin üretiminde de rol oynarlar. ⁽²⁸⁾

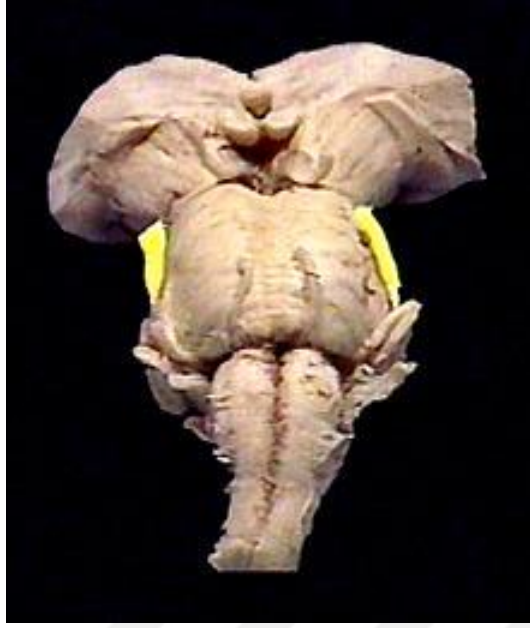
Endonöral tüpün hasar bölgesindeki durumu rejenerasyonun etkinliğini belirler. Tüp sağlamsa proksimal aksonun rejenerasyon başarısı yüksektir. Ciddi ve tam

bozulmalarda ise proksimal akson çevre bağ dokusuna yönlenebilir, düzensiz sinir lifleri veya nöroma oluşma riski oluşur. Nöroma içerisinde yerleşen bu aksonlar, sodyum kanallarının birikimiyle ektopik hipereksitabiliteye maruz kalır, bu durum nöropatik ağrıya neden olur. Akson ilerledikçe hasar bölgesini geçer ve distal endonöral tüpe girerek hedef organa ulaşma ihtimali yükselir. Aksonun ilerleyişi 4 aydan uzun sürerse, distal endonöral çap 3 µm veya daha dar olacak şekilde azalırsa tam iyileşme engellenebilir. Bununla birlikte, yaralanma sonrası 2 yıla kadar kısmi reinnervasyon oluşabilir. ⁽²⁴⁾

Başarılı akson rejenerasyonu ayrıca distaldeki vital organa bağlıdır. Denerve kas lifleri hızla atrofiye uğrar, endomisyum ve perimisyum içinde kollajen birikimi oluşur. Ancak genel olarak kaslar bütünlüğünü en az 1 yıl korurlar. Buna rağmen geri dönüşsüz kas fibrozu ve dejenerasyonu genellikle 2 yıl içerisinde gelişir. Duyusal çapraz innervasyon yaygındır, Pasini ve Meisner cisimcikleri ve Merkel hücreleri denerve durumda yıllarca vital kalabilirler. Bu nedenle 2-3 yıl gibi geç reinnervasyon bile ilgili uzvun duyu işlevini geri kazandırabilir. ⁽²⁴⁾

2.5. Trigeminal Sinir Anatomisi

Kraniyal 5. kafa çifti olan trigeminal sinir, duyu kökü trigeminal gangliyondan, motor kökü ise pontaki çekirdeğinden ayrılarak 3 dal veren bir yapıya sahiptir.



ŞEKİL 6. Sarı Bölge: Trigeminal Sinir.⁽²⁹⁾

V₁ Oftalmik sinir: Kornea, iris, siliyer cisim, lakrimal bez, konjunktiva, nazal kavitenin müköz membranı, alın üstü/göz kapağı/kaş ve burnun deri innervasyonunu sağlar.

V₂ Maksiller sinir: Alt göz kapağı, üst dudak, dişeti ve üst dişler, yanak, burun ve duranın deri ve müköz membranını innerve eder.

V₃ Mandibular sinir: Temporal, aurikuler bölge, alt dudak, mandibula üstü deri, alt dişler ve dişetleri, dilin ön kısmını innerve eder. Ek olarak çiğneme kasları olan temporal, massater, medial ve pterygoid kaslar, mylohyoid, digastrik kasın ön karnı, tensor timpani ve tensor veli palatini kasının motor innervasyonunu sağlar.

Mandibular sinir, trigeminal sinirin son ve en kalın dalıdır. 1. faringeal arkın mandibular proçesindeki innervasyonlarıyla ilişkilidir.

Trigeminal gangliyondan foramen ovale yoluyla geçerek inferiorda infratemporal bölgeye girer ve dallanır. Anterior dalı, primeri motor olan bir duyu dalı, posterior dalı ise primeri duyu olan bir motor dal verir.⁽³⁰⁾

2.5.1. Mandibular Sinirin Dalları

i. Meningeal dal; ana gövdeden ayrılır, foramen ovale üzerinden seyrederek orta kraniyal fossanın durasına duyu lifleri taşır.

ii. Medial pterygoid dal, ana gövdeden anteromedial yönde seyrederek medial pterygoid kasa tensor veli palatini ve tensor timpani dallarını verir.

iii. Massaterik dal; anterior daldan ayrılır, mandibular çentiğin lateralinden geçerek massater kasına gider.

iv. Derin temporal dal; anterior kısımdan infratemporal kretin üzerinden seyretmek için lateralinden ayrılır, temporal kasın derinine ulaşır.

v. Lateral pterygoid dal; anterior daldan lateral yönde seyrederek lateral pterygoid kası gider.

vi. Bukkal dal; anteriordan çıkar, pterygoid kasın iki başı arasından anterolateral olarak geçer, temporal kasın yapışma yerinden seyreder (bazen kasın içerisinde geçebilir) anteroinferior olarak buksinatör kasın lateralinden devam eder. Bazı lifleri, buksinatör kası geçerek oral vestibül mukozayı innerve ederken diğer lifler bu bölümün cilt kısmına geçer.

vii. Aurikulotemporal dal; posteriordan çıkar, orta meningeal arteri çevreleyen 2 köke ayrılır (duyu ve parasempatik):

i. Temporomandibular eklem kapsülünün medial yüzeyini innerve ederek devam eder, eklem kapsülünün arkasından laterale yönelen zigomatik arkın köküne ulaşır ve parotis bezine iletilmek üzere otik gangliyon postsinaptik parasempatik sekretomotor lifler ulaştırır. Daha sonra yukarı yönelip superfisiyal temporal damarları geçerek dış kulağa gider.

ii. Dış kulağın anterosuperior kısmının ve kafa derisinin dış kulağın anterosuperiorda kalan küçük bir kısmının derisini innerve eder. Eksternal meatus ve timpanik membrana dallar verir.

viii. Lingual dal; posteriordan çıkar,

i. İnferoanterior olarak medial pterygoidin lateralinden geçer, fasiyal sinirin chorda timpani dalı ile submandibular beze pregangliyonik parasempatik sekretomotor lifler sağlar.

ii. Superior faringeal konstriktör kasın alt kısmından geçerek paralingual boşluğa girer.

iii. Submandibular dalları submandibular gangliyon presinaptik parasempatik lifler iletir, bir kısmı submandibular beze geçer, diğer kısmı lingual sinirle birleşerek sublingual beze ulaşır.

iv. Lingual sinir daha sonra submandibular kanalın inferolateralinden devam ederek dile gider.

v. Dilin 2/3 ön kısmının duyusunu taşır (chorda timpani ile)

ix. İnferior alveolar dal; posteriordan çıkar,

i. Sfenomandibular ligamentin lateralinin inferoanteriorundan mandibular kanala yönelir.

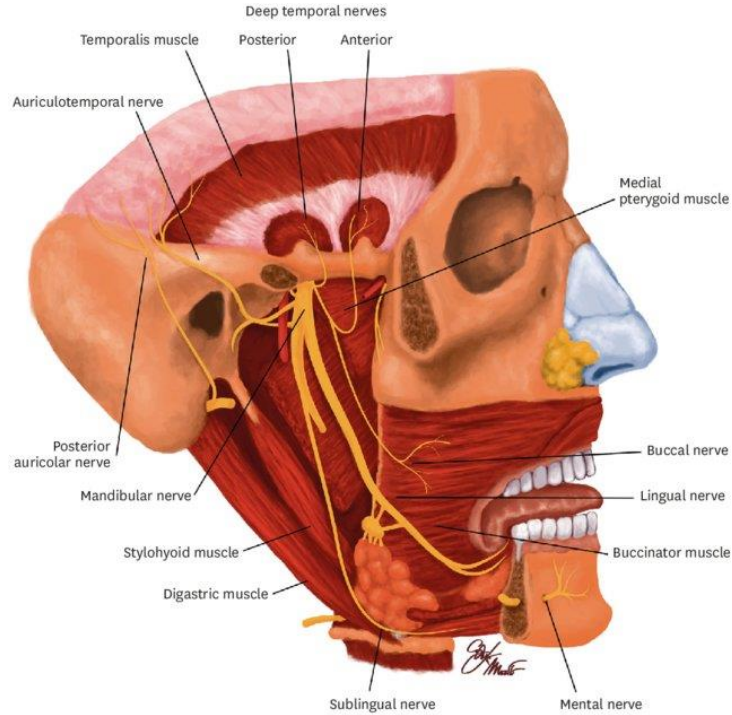
ii. Posteroinferiorda mylohyoid kasa ince bir sinir dalı verir, mediyal olarak mandibular ramus ve mylohyoid kasın alt yüzünden digastrik kasın ön karnına ulaşmak için devam eder.

iii. İnferior alveolar sinir mandibular kanal boyunca ilerler, mandibular dişleri ve gingivayı innerve eder.

iv. Mental foramenden mental sinir olarak ayrılır ve çene ucu derisinin duyusunu taşır. ⁽³⁰⁾

İnferior alveolar sinir, lateral pterygoid kasın arkasına iner. Kasın alt sınırında sfenomandibular ligament ve mandibular ramusun arasından geçerek mandibular foramen yoluyla mandibular kanala girer. Lateral pterygoidin altında maksiller arterin dalı olan inferior alveolar artere eşlik eder. (31)

İnfratemporal fossada seyrederken mandibular kanala girmeden sfenomandibular ligamenti delen mylohyoid dalını verir, ana sinir dalına paralel seyreden bu sinir mandibula medial yüzeyinde ilerler. Mylohyoid kasın orijin noktasının altından geçerek mylohyoid ve digastrik kasın ön karnı arasında uzanır. Çene noktasında cilde giden birkaç dal verir. Mandibular kanalda birinci ve ikinci premolar dişlerin genellikle apikal noktasının altına kadar insiziv ve mental dallarını verecek şekilde aşağı ve ileri yönde uzanır. İnsiziv dal bir kanalda veya pleksiform bir oluşumda ileriye devam eder, birinci premolar, kanin ve keser dişlere ve labial dişetlerine dallar verir. Alt santral kesiciler bilateral innervasyon alırlar, lifler periost içinden orta hattı geçerek labial kortikal tabakadaki kanallar yoluyla kemiğe tekrar dönmektedir. (32)

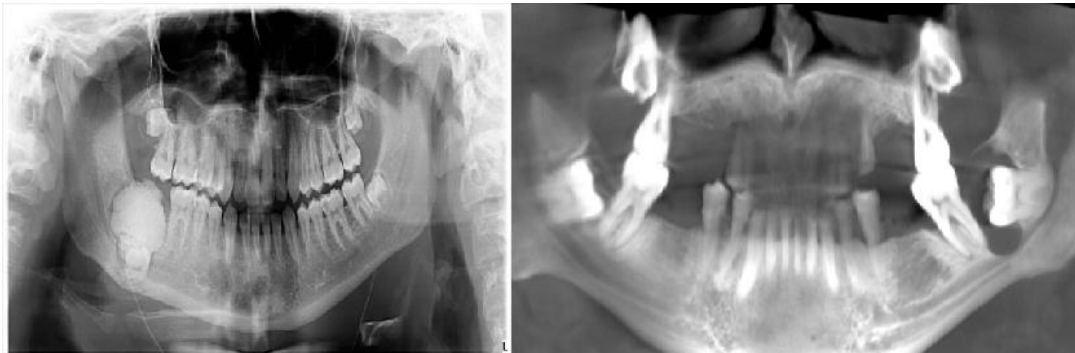


ŞEKİL 7. Mandibular Sinir ve Dalları. (33)

Mental sinir, premolar dişlerin apeks ucundan mental foramen yoluyla mandibuladan çıkmak için yukarı, dışarı ve geriye yönelir. Hemen üç dala ayrılarak ikisi yukarı ve ileri devam ederek dişlerin labial keser pleksusunu, gingivalarını ve periostu innerve eder . Bu pleksus ve dental dalların lifleri, aşağı dönerek lingualde simfizinin arka tarafında veya premolar dişlerin karşısında mandibulanın lingualinde ortaya çıkar, lingual ve mylohyoid sinirlerle iletişim kurarlar. Mental sinirin üçüncü dalı, alt dudak ve çene derisini beslemek için depresör anguli oris ve platizmadan geçer. Mental sinir dalları, fasiyal sinirin mandibular dalının terminal dallarıyla da iletişindedir. (32)

2.6. Dental Cerrahi İşlemlerde Sinir Travmaları

Dental cerrahide sinir travmaları, mandibular yirmi yaş diş çekimleri, mandibula posteriorundaki kist, tümörler (Şekil 8.) ve cerrahileri, implant uygulamaları, ortognatik cerrahiler gibi işlemler sonucu iatrojenik olarak meydana gelebilmektedir. Ayrıca travmaya bağlı kemik fraktürleri nedeniyle, radyoterapi tedavisi alan hastalarda ve osteomalazi/osteoporoz hastalarında patolojik fraktürlerden sonra da sinir hasarları görülebilir. Bunun dışında lokal anestezi enjeksiyonları, cerrahi operasyonlardaki agresif ekartasyon, soğutmasız cerrahi döner alet kullanımı ve operasyon sonrası gelişen hematoma'nın yaptığı sinir basısı da sinir travmasına yol açabilir.



ŞEKİL 8. Mandibular Lezyonların Inferior Alveolar Sinir ile İlişkisi. (Recep Tayyip Erdoğan Üni. Diş Hekimliği Fakültesi Hasta Arşivi)

Le-fort cerrahisinde maksillar osteotomi yapılırken genellikle retraktör kullanımı ve mukozal insizyonlar nedeniyle superior alveolar, nazopalatin ve infraorbital sinir hasarlarına bağlı hipoestezi bildirilmiştir. Genellikle dental, mukozal ve fasiyal duyu kaybı 3 ay içerisinde geri dönebilmektedir. ⁽³⁴⁾ Fakat bazı çalışmalarda 6 ay sonra dahi tam olmayan iyileşmeler bildirilmiştir. ⁽³⁵⁾

Yine Le-fort cerrahisi sonrası üst dudak hipoestezileri de literatürde yer almaktadır. ⁽³⁶⁾

Başka bir çalışmada cerrahi destekli hızlı palatal genişletme için opere edilen bir hastada bilateral lingual anestezi izlendiği bildirilmiştir. ⁽³⁷⁾

Gömülü yirmi yaş dişi çekimlerinden sonra lingual sinir hasarı da bildirilmektedir. ⁽³⁸⁾

Gülicher ve ark. prospektif çalışmasında 1106 gömülü mandibular yirmi yaş dişinin çekimini takiben lingual sinirde %2.1, inferior alveolar sinirde %3.6 oranında hipoestezi veya parestezi bildirmiştir. ⁽³⁹⁾

Sarikov ve ark. yaptığı literatür taramasına göre mandibular yirmi yaş diş çekimi sonrası inferior alveolar sinir hasarı oranı %0.35 - %8.4 olarak bildirilmiştir. ⁽⁴⁰⁾

Patel ve ark. çalışmasında incelediği 30 inferior alveolar sinir hasarının, 11 hastada mandibular yirmi yaş dişin cerrahi çekimi (%37), 10 hastada mandibular yirmi yaş dişin basit çekimi (%33), 3 hastada mandibular ikinci molar dişin basit çekimi (%10), 1 hastada alveolaris inferior sinirin lokal anestezisi (%3) ve 5 hastada implant uygulaması (%17) sonucunda olduğunu görmüşlerdir. ⁽⁴¹⁾

Travma sonrası gerçekleşen orta yüz kırıklarında fasiyal sinir hasarı görülen vaka raporları bulunmaktadır. ⁽⁴²⁾

Zourntou ve ark. yaptığı retrospektif bir çalışmada, iatrojenik fasiyal sinir hasarının en sık görüldüğü durumların parotidektomi, temporomandibular eklem cerrahisi gibi maksillofasiyal cerrahiler olduğunu belirtmişlerdir. ⁽⁴³⁾

Mandibula fraktürlerinden sonra inferior alveolar sinir hasarının, preoperatif %46 ⁽⁴⁴⁾ - %81 ⁽⁴⁵⁾, postoperatif %77 ⁽⁴⁴⁾ - %91 ⁽⁴⁶⁾, 1 yıllık takip sonucu ise %0 ⁽⁴⁷⁾ - %46 ⁽⁴⁶⁾ olduğu belirtilmiştir.

Temporomandibular eklem artroskopisi komplikasyonlarının araştırıldığı bir çalışmada en sık görülen komplikasyonun nöral bozukluklar olduğu saptanmıştır. ⁽⁴⁸⁾

Mandibular distraksiyon osteogenezisi sonrası, inferior alveolar ve fasiyal sinir hasarları bildirilmiştir. Ayrıca nadir de olsa total fasiyal sinir hasarı da gözlenmiştir. ⁽⁴⁹⁾

Lokal anestezi enjeksiyonu sonrası, iğnenin direkt travması, lokal anestezi maddenin nörotoksitesi ve oluşabilecek hematoma formasyonu nedeniyle sinir travması olabilir. Genellikle lingual (literatürdeki vakaların 2/3'ü) ve mental dahil olmak üzere inferior alveolar sinirde yaralanma görülür. Sinir yaralanması yaşayan hastaların %15'inden fazlası, uzun süreli ve hatta kalıcı his değişimi yaşayabilmektedir. ⁽⁵⁰⁾

Nedeni anlaşılamamakla birlikte yapılan bir çalışmada, dental enjeksiyon sonrası görülen disestezi (%34) cerrahi sonrası görülenden (%8) fazla olarak kaydedilmiştir. ⁽⁵¹⁾

Bir literatür araştırmasında, inferior alveolar sinir yaralanmasının en sık nedenleri sırasıyla mandibular gömülü yirmi yaş diş çekimi, lokal anestezi uygulamaları ve implant cerrahisi olarak sıralanmıştır. Mandibular yirmi yaş diş çekimini takiben 1-7 gün sonra inferior alveolar sinir tutulumu insidansı %1 - %5 iken kalıcı hasar oranının (6 aydan fazla) %0.0 - %0.9 olarak değişmekte olduğu gösterilmiştir. Lokal anesteziye bağlı kalıcı inferior alveolar sinir hasarı $\leq$ %0.01 iken, implant sonrası bu oran %0 - %40 olarak değişkenlik göstermekte olduğu bildirilmiştir. ⁽⁵²⁾

Dünya genelinde, inferior alveolar sinire yönelik hasar insidansı %0.26 - %8.4 arasında, lingual sinirde ise %0.1 - %22 arasında olduğu bildirilmiştir. ⁽⁵³⁾

Dannan ve ark. implant cerrahisi sonrası hastaların %1.7'sinde kalıcı olmak üzere %2.95 (5/169 hasta) oranında trigeminal sinir hasarı oranı bildirmiştir. ⁽⁵⁴⁾

2.7. Sinir Hasarında Teşhis

2.7.1. Duyusal Testler

Stimüle edilen kutanöz temasın spesifik reseptörüne göre testler 2 temel kategoriye ayrılmaktadır; mekanoseptif ve nosiseptif testler.

Mekanoseptif testler, iki nokta diskriminasyon, statik hafif dokunma ve fırça yön ayırmadır. Nosiseptif testler ise pinprick ve termal ayırım testleridir.

Önceden cilde dokunarak yapılan sübjektif değerlendirme daha sık kullanılan bir yöntem olsa da bu yöntemin standardizasyonu hasta ve muayene eden arasındaki yorum farklılığından dolayı zordur. Hastalar duruma uyum sağlama ve normal duyum bildirme eğiliminde iken klinik araştırmada bir eksiklik olabileceği gibi hasta nöroduyusal bir şikâyetle bulunsa dahi klinik testler normal görünebilir.

İkinci yöntem, semptom ve işlevlerle ilgili çeşitli soruların yöneltildiği anket listesidir. Cevaplar evet/hayır olarak, çoktan seçmeli veya vizüel analog skalası (VAS) ile verilebilir. VAS, her iki ucunda tanımlı sözcüklerin bulunduğu 100 mm uzunluğunda kesintisiz işaretsiz yatay bir çizgidir ve hastalar mevcut durumuna ilişkin dereceyi çizgi üzerinde işaretler. Puanlama çizginin sol ucundan işaretli noktaya kadar milimetrik olarak ölçülerek belirlenir. ⁽⁵⁵⁾

Üçüncü yöntem, cilde hafif dokunma ile hastanın algılama eşiğini değiştirerek dokunsal uyarımı test etmek için kullanılan hafif dokunma testidir. Genelde 2 yöntemle; bir pamuk ya da Semmes-Weinstein monofilamenti, yapılır. Weinstein monofilamenti

cilde dik yerleştirilir, deforme oluncaya kadar bastırılır. Bilinen ve tekrarlanabilir bir basınç kullanılır. Farklı basınçlarda farklı monofilamentler bulunmaktadır.

Dördüncü yöntem, iki nokta diskriminasyon testidir. Hastanın 2 ayrı nokta arasında ayırt edebileceği en kısa mesafeyi ölçer. Artan ve azalan mesafelerin ölçümleri ile bir eşik mesafesi belirlenebilir. Bu test doğru ölçüm ve değerlendirme sunar.

Beşinci yöntem, pinprick testidir. Hastanın ağrı algısını test eder. İğne, forseps gibi aletler ile dokunma veya sıkıştırma şeklinde uygulanır. Hasta keskin bir ağrı hissedene kadar kullanılır.

Altıncı yöntem, termal ayırım testidir. Sıcak soğuk arasındaki fark test edilir. Buz küpleri, 15°C ve 50°C'lik sıcaklıkta su içeren test tüpleri, ısıtılmış muayene aynası sapı ve minnesota termal diskleri kullanılabilir. Bu yöntem kullanılabilir olsa da çok pratik değildir ve çevre dokularda ısıtılma ve soğutulma sonucu hatalı pozitif sonuç verebilir. Bakır, paslanmaz çelik, cam ve polivinil klorür yüzeylere sahip olabilen minnesota termal diskleri daha tekrarlanabilir ve pratik bir yöntem sağlar.

Yedinci yöntem, yön diskriminasyonudur. Pamuklu çubuk, yumuşak fırça veya Semmes-Weinstein monofilamentleri kullanılabilir. 1 cm'lik alan üzerinde fırça sağ sol yönünde gezdirilerek hastadan uyarının yönünü tarif etmesi istenir. Testin standardizasyonu zordur.

Sekizinci test, keskin/künt ayırımı testidir. Genellikle dental sond, keskin/künt uçlu alet kullanılarak hastaya verilen uyarının keskin ya da künt oluşuyla ilgili soru sorulur. Bu yöntem ise uygulanan basıncın standardize edilme güçlüğü nedeniyle zordur.⁽⁵⁵⁾

2.7.2. Sinir İletim Hızı ve Elektromiyografi Testleri

Duyu, motor ve hem duyu hem motor sinirler, standart elektro fizyolojik testlerle sinir seyri boyunca tepki genliği ve iletim hızı kullanılarak ölçülebilir. Duyu siniri

çalışmalarında cilt yüzeyinde elektriksel uyarım gerçekleştirilerek başka noktadan sinir aksiyon potansiyeli kaydedilir. Miyelinsiz ve küçük miyelinli sinirlerin stimülasyon eşiği yüksektir ve bu nedenle yalnızca en büyük miyelinli sinir boyunca incelenme mümkündür. Motor sinirin perkütan uyarımı sonrası kas üzerinde birleşik motor aksiyon potansiyeli kaydedilir. Motor sinirlerin yanıt genliği duyu genliklerinden 100 kata kadar daha büyüktür. ⁽⁵⁶⁾

İğne elektromiyografisi, sinir iletim zayıflığının nörojenik ya da miyopatik nedenlerini ayırt etmek için kullanılır. Kas içine yerleştirilen iğne elektrot, istirahat ve istemli kasılmada motor ünitelerin elektriksel aktivitesini kaydeder. Her motor ünite için kas lif aktivitesi toplam motor ünite potansiyeli olarak kaydedilir. Bu potansiyelin genliği iğnenin etrafındaki lif sayısı, süresi ise aynı aksonun innerve ettiği uzak lif sayısı ve konumu ile ilgilidir.

Bu testler, yaralanmadan sonraki ilk 10 gün içerisinde yalnızca sinir hasarını gösterebilir. Wallerian dejenerasyonu oluşmadığından yaralanma mekanizması ve prognozu bu dönemde belirlenemez. Ayrıca beklenen sürede klinik iyileşme başarısız olmuşsa elektromiyografi ile yenilenen aksonlardaki erken reinnervasyon belirtilerini saptamak mümkündür. ⁽⁵⁶⁾

2.8. Sinir Hasarının Tedavisi

2.8.1. Cerrahi Olmayan Tedaviler

2.8.1.1. Medikal Tedavi

Sinir hasarına bağlı ağrı durumlarında birçok seçenek bulunmasına rağmen ağrının nedeni ve büyüklüğüne bağlı olarak seçim yapmak gereklidir. Analjezikler ve opioidler kullanılmaktadır. Buna rağmen ilaç tedavileri sinir hasarı tedavisi için rejenerasyon ve fonksiyonel iyileşme için hızlandırıcı bir etki oluşturmazlar. ⁽⁵⁷⁾

Vitamin-B kompleksinin periferik sinir rejenerasyonunda pozitif tedavi edici etkinliği bulunmaktadır. Özellikle metilkobalamin sinir rejenerasyonunu, , akson miyelinizasyonunu, Schwann hücrelerinin çoğalması ve göçünü olumlu destekler. ⁽⁵⁸⁾

Beta blokör nimodipin ⁽⁵⁹⁾, ACE inhibitörü zofenopril ⁽⁶⁰⁾, antikonvülsan karbamezapin ⁽⁵⁹⁾ ve bazı antiviraller ⁽⁶¹⁾ sinir tedavisinde denenmektedir.

2.8.1.1.1. Deksametazon

Deksametazon antiinflamatuvar etkili sentetik glukokortikoid türevi bir ilaçtır.

Temel olarak, makrofaj ve lökositlerin antijenik yanıtını inhibe ederler. Bunun dışında;

- Histamin salınımının azaltılması ve kininlerin etkisi ile vasküler geçirgenliğin inhibisyonu
 - Fosfolipaz A₂'nin ve siklooksijenazların inhibisyonu yoluyla araşidonik asit ve prostoglandin üretiminin durdurulması
 - IL-1, IL-2, IL-3, IL-6, TNF- α dahil sitokin üretiminin baskılanması
 - Dolaşımdaki monosit, lenfosit, eozinofiller ve bazofillerin azaltılması
 - Dolaşımdaki nötrofillerin artırılması
- gibi etkiler göstermektedir. ⁽⁶²⁾

Deksametazonun sinir sistemi hasarlanmasında inflamatuvar yanıtta rol oynayan nükleer faktör kappa üzerinde inhibitör bir rol oynadığı gösterilmiştir. ⁽⁶³⁾

Bir çalışmada transekte edilmiş siyatik siniri bulunan sıçanlarda lokal deksametazon uygulamasının, periferik sinir onarımını ve hedef organ reinnervasyonunu artırdığı izlenmiştir. ⁽⁵⁾

Akustik tümör operasyonu sonucu fasiyal sinirde meydana gelen aksonotmezis hasarı için topikal steroid uygulamasının araştırıldığı bir çalışmada steroidlerin

iyileşmeyi hızlandırdığı ve ameliyat sonrası sinir fonksiyon bozukluğunun azaltılmasında etkili olduğu gösterilmiştir. ⁽⁶⁴⁾

Farelerde fasiyal sinir travmasını takiben düşük doz kortikosteroid kullanımının önemli ölçüde artmış fonksiyonel iyileşme gösterdiği bildirilmiştir. ⁽⁶⁵⁾

Rat siyatik hasarlanmasında lokal ve sistemik deksametazonun etki kıyaslamasının araştırıldığı bir çalışmada lokal uygulanan gruptaki iyileşmenin sistemik gruba göre daha iyi olduğu gözlenmiştir. Ayrıca lokal uygulamanın sistemik uygulamaya göre daha az yan etki (hiperglisemi ve hipertansiyon gibi) göstermesi ya da hiç yan etkisi olmaması sebebiyle üstünlüğü belirtilmiştir. ⁽⁶⁶⁾

2.8.1.2. Elektriksel Sinir Stimülasyonu

Denerve dokunun atrofisini engellemek için kasa elektriksel uyarı verilmesi amaçlanır. Nöromusküler bağlantının elektriksel stimülasyonu reinnervasyon sırasında kas atrofisini engellemek için doğrudan cilt yüzeyine ve alttaki kaslara elektrik akımı verilmesiyle uygulanır. ⁽⁶⁷⁾ Literatürde sinir stimülasyonu için başlangıç zamanı tartışmalıdır. Travmatize sinirde etkili iyileşmenin travma sonrası orta dönemde (12.-21. gün) etkili olduğu, diğer zaman aralıklarında etkisiz olduğu gösterilmiştir. Perkütan elektriksel sinir stimülasyonu (PENS), transkütanöz elektriksel sinir stimülasyonu (TENS), tekrarlayan transkraniyal manyetik stimülasyon ve derin beyin stimülasyonu başta olmak üzere birçok türü bulunmaktadır. Elektriksel uyarım anlık 100 Hz'lik yüksek frekanslı olduğunda nörotrofik faktörlerde dikkate değer artış sağlamıştır. ⁽⁶⁸⁾ Ayrıca yüksek frekanslı 200 Hz'lik stimülasyon 20 Hz'lik düşük stimülasyona göre miyelinizasyon üzerinde daha iyi etki göstermiştir. ⁽⁶⁹⁾

2.8.1.3. Fitokimyasallar

Voltaj kapılı bir potasyum kanal blokörü olan 4-aminopiridin akut sinir travmasını takiben kalıcı iyileşmeyi ve remineralizasyonu destekleme yeteneği ile sinir onarımında değerli bir kullanım alanı bulmuştur. ⁽⁷⁰⁾

Siyatik sinir hasarı oluşturulan sıçan modelinde kuersetinin nöroprotektif ve antioksidan etkileri araştırılmış ve hafif-orta dereceli yaralanmalarda sinir rejenerasyonunu hızlandırmada ve iyileşme süresini kısaltmadaki etkisi gösterilmiştir. ⁽⁷¹⁾

Yapılan bir çalışmada ursolik asitin hasarlı siyatik sinirde rejenerasyonu teşvik edebilme potansiyeli olduğu izlenmiştir. ⁽⁷²⁾

Kurkuminin, total siyatik sinir ampütasyonu sonrası iyileşmeyi teşvik edici potansiyeli olduğu bildirilmiştir. ⁽⁷³⁾

Bunun dışında 7,8 dihidroksikumarin, kırmızı propolis, lycium barbarum, takrolimus, centella asiatica, hericium erinaceus mantarı, lumbricus ekstraktı, fermente soya fasulyesi (Natto), valproik asit, radix hedysari çeşitli özellikleriyle sinir hasarlarında kullanım alanları bulmaktadır. ⁽⁵⁷⁾

2.8.1.4. Düşük Doz Lazer Tedavisi

Medikal veya cerrahi tedavi ile sonuç alınamadığı durumlarda ya da bu tedavilere ek olarak kullanılmaktadır. Al-Shammari ve ark. düşük doz Helyum-Neon lazer uygulamasının hasarlı tavşan siyatik sinirindeki olumlu etkisinden bahsetmiştir. ⁽⁷⁴⁾ Shen ve ark. çalışmasına göre düşük doz lazer uyarımının periferik sinir rejenerasyonunu büyük ölçüde iyileştirdiği bildirilmiştir. ⁽⁷⁵⁾

2.8.2. Cerrahi Tedaviler

2.8.2.1. Direkt Sinir Onarımı

Aksonotmezis ve nörotmeziste altın standart mikrocerrahi ile sinirin distal ve proksimal uçlarını birleştirmektir. Epinöral, perinöral ve grup fasiküler onarım olarak 3'e ayrılır: ⁽⁷⁶⁾

a. Epinöral Onarım: Yırtılmış sinirleri dikmek için kullanılır ve hem nöral onarım hem de sinir dışı kılıfının dikişini içerir. Minimum magnifikasyon, kısa uygulama süresi, intranöral içeriğe zarar vermeme ve teknik kolaylık gibi avantajları vardır.

b. Perinöral Onarım: Basit ve hızlı bir yöntem olduğundan akut laserasyonlar ve epinöryumu dikmek için daha iyi bir seçimdir. Sinir suture alanında daha fazla fibrozis ve birebir bağlantıda fasikül süreksizliği gibi dezavantajları vardır.

c. Grup Fasikül Onarımı: Sinir yırtılması sonrası kesilen sinir dalları iyi organize olmuşsa ve ana gövdede ise kolay bir tekniktir. Buna rağmen uzun ameliyat prosedürleri nedeniyle günümüzde çok pratik bir işlem değildir.

2.8.2.2. Sinir Greftleri

Sinir grefti, aynı türden sinir transplantasyonu ile 2 cm'den büyük boşlukları kapatmak için kullanılır. Alıcı ve donör sinir çapı, greft uzunluğu, fasikül sayısı ve paterni, kesit alanı gibi çeşitli faktörler göz önüne alınmalıdır. Ototogreftler ve allogreftler olarak iki grup yer almaktadır. ⁽⁷⁶⁾

2.8.2.2.1. Ototogreftler

Periferik sinir onarımı için altın standarttır. Literatürde uzun sinir eksikliklerinde (>3 cm) proksimal uç yaralanmalarında ve ciddi sinir yaralanmalarında daha iyi iyileşme sağlar. Genel olarak, lateral ve medial antebrakiyal sinir, ulnar sinir dalı (dorsal

kutanöz), radyal sinirin yüzeyel duyu dalı ve lateral femoral kutanöz sinir gibi duyu sinirlerinden alınır.

Avantajları: Schwann hücreleri, bazal lamina, nörotrofik faktörler ve adezyon molekülleri gibi sinir rejenerasyonunu teşvik eden faktörler barındırması ve immunojenik olmayan etkileri nedeniyle en iyi sonuçları verir.

Dezavantajları: Sınırlı doku mevcudiyeti, greft veya donör alan morbiditesi, sinir fonksiyon kaybı, skar oluşumu, nöroma oluşumu gibi bazı dezavantaj ve sınırlamaları vardır. ⁽⁷⁶⁾

2.8.2.2.2. Allogreftler

Allogreftler bir kadavra veya donörden alınır. Hem endonöral mikro yapı hem de donör rejenerasyon sürecini destekleyen Schwann hücrelerini içerir. Graft reddini önlemek için sistemik immunosupresyon gereklidir. Donör Schwann hücreleri hem remineralizasyona faydası hem de fakültatif antijen görevi ile ikili rol oynar.

Avantajları: Kolay erişilebilir, donör saha morbiditesi riski oluşmaz ve istenilen büyüklükte greft alınabilir.

Dezavantajları: İyileşme sonucu iyi olsa da işlem pahalıdır ve uygulama deneyim gerektirir. Ayrıca uygulanan immunosupresyon, fırsatçı enfeksiyonlar ve tümör gelişimi gibi yan etkilere sahiptir. ⁽⁷⁶⁾

2.8.2.3. Sinir Transferi

Duyu ve kas fonksiyonlarının tamamen kaybı sonucu kullanılan bir cerrahi yöntemdir. Orta ve üst düzeyli yaralanmalarda sinir greftleri kullanılarak distal motor sinir transferi ile rekonstrüksiyon tercih edilir. Bu yöntem yaralanmamış ve skarsız dokularda segmentasyona izin verir, rejenerasyon mesafesi ve süresi kısalmır. Sağlıklı cerrahi dokunun hasar bölgesinden uzakta yer alması, skarlı doku yerine getirilmesi, sinir anatomi ve biyomekaniğini koruması avantajıdır. Fakat transferin uzmanlık

gerektirmesi, pahalı bir yöntem olması ve klinik sonuçların alınması için birkaç ay gerekmesi gibi nedenlerle standart bir yöntem olarak ele alınamamaktadır. ⁽⁷⁶⁾

2.8.2.4. Fibrin Yapıştırıcı

Fibrin örtücü yapışkan bir malzeme ile dikişsiz ve primer onarım sağlar. Kısa iyileşme süresi, daha az fibrozis ve inflamasyon avantajlarıdır. ⁽⁷⁷⁾ En önemlisi deneyimli cerrahın bulunmadığı durumlarda hızlı ve kolay uygulama sağlar. Ticari fibrin yapıştırıcılarında, enfeksiyon, toksisite ve nekroz riski taşıyan insan kanının kullanımı en büyük dezavantajıdır. ⁽⁷⁶⁾

2.8.2.5. Sinir Kondüitleri

Hasarlı sinirde proksimal ve distal bölümlerin arasında köprü görevi görür. Sinir kanalının iki ucuna distal ve proksimalden yerleştirilen kanallarla proksimalden aksonal rejenerasyona izin verilir. Kanallar dokuların hasar bölgesine girmesini engeller. Ayrıca bu kanallar akson rejenerasyonunu artıran nörotrofik faktörlerden zengindir. ⁽⁷⁸⁾ İdeal bir sinir kanalı, uygun yüzeye sahip gözenekli, esnek, ince yapısı ve biyouyumluluk, geçirgenlik, esneklik, nöroindüktivite ve nöroiletkenlik gibi özelliklere sahip olarak nöronal iyileşme için ideal ortamı sağlar.

Biyolojik sinir kondüitleri olarak otolog arter, ven, kas, insan amniyon membranı ve umbilikal kord damarları kullanılmaktadır. Ayrıca biyouyumlu sentetik polimerler olan poliglikolik asit ve polilaktidekaprolakton günümüzde daha çok tercih edilmektedir. Bunun yanında fibrin, jelatin, keratin ve ipek halen kullanımı konusunda araştırma yapılan materyallerdir. ⁽⁷⁹⁾

2.8.2.6. Hücre Bazlı Tedaviler

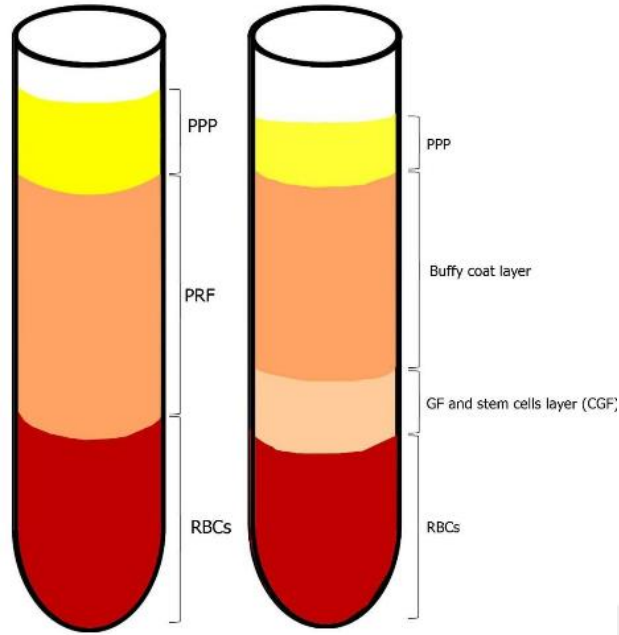
Mevcut tedaviler, yavaş sinir rejenerasyonu ve büyük boşlukların dolumundaki yetersizlik nedenleriyle sınırlanmaktadır. Bu nedenle en kapsamlı olarak Schwann hücreleri başta olmak üzere farklı kök hücreler incelenmektedir. Hem kendi kendine

yenilenebilme hem de özel hücre tiplerine farklılaşabilme özellikleri nedeniyle bu tedavilerde kök hücreler kullanılmaktadır. Kemik iliği kaynaklı mezenkimal kök hücreler, adipoz türevli mezenkimal kök hücreler ve pluripotent kök hücreler birincil hücre tipleridir. ⁽⁷⁶⁾

Ayrıca embriyonik kök hücreler, nöral kök hücreler, deri türevli ve saç folikülü kökenli kök hücreler de kullanım için incelenmektedir. ⁽⁵⁷⁾

2.8.2.6.1. Konsantre Büyüme Faktörü

Trombosit kaynaklı materyaller ilk olarak 1970'li yıllarda trombositten zengin plazmanın (TZP) bulunmasıyla gündeme gelmiştir. Birçok büyüme faktörü içermesi nedeniyle doku onarımında kullanılmıştır. İkincil nesil olarak trombositten zengin fibrin (TZF) ortaya çıkmıştır ve TZP'nin aksine antikoagülan veya biyolojik ajan gerektirmeden hazırlanabilmektedir. TZF'den daha yumuşak bir fibrin pıhtısı barındıran ve daha fazla sayıda trombosit hücresine sahip olan gelişmiş bir formdur. Üçüncü ve son jenerasyonda ise 2006 yılında Scocco tarafından geliştirilen konsantre büyüme faktörü (KBF) ortaya çıkmıştır. Alınan kan örneğinin değişken hız oranlarıyla santrifüjü yoluyla elde edilmektedir. Bu süreç, fibroblast ve endotel hücreleri gibi hücrelerin göçünü destekleyebilen yoğun bir fibrin matrisinin oluşumuna yol açmaktadır. Ayrıca TZP ve TZF'ye göre daha fazla büyüme faktörü içermektedir. ⁽⁸⁰⁾



ŞEKİL 9. PRF: Trombositten Zengin Plazma, CGF: Konsantre Büyüme Faktörü, RBC: Kırmızı Kan Hücreleri PPP: Trombositten Fakir Plazma.⁽⁸¹⁾

KBF, transforme edici büyüme faktörü $\beta 1$, trombosit kaynaklı büyüme faktörü, vasküler endotelial büyüme faktörü, fibroblast büyüme faktörü ve insülin benzeri büyüme faktörü-1 gibi bol miktarda büyüme faktörü içermektedir.⁽⁸²⁾

Qin ve ark. çalışmalarında KBF'nin diğer kontrol gruplarına göre daha fazla glial hücre kaynaklı nörotrofik faktör ve sinir büyüme faktörü ekspresyonu yaptığını ve fonksiyonel sinir iyileşmesinin kontrol grubundan önemli derecede daha yüksek olduğunu göstermiştir.⁽⁸³⁾

KBF'nin Schwann hücrelerinin göçünde artışı üzerindeki etkisi literatürde bildirilmiştir.⁽⁸⁴⁾

Li ve arkadaşları, KBF'de bulunan bazı fibrin bileşenlerinin lökositlerden salınan kemokinlerin yanında kemoatraktan olarak hücre göçünde rol oynayabileceğini göstermiştir.⁽⁸⁵⁾

2.9. Sinir Rejenerasyon Tedavisi Sonrası Değerlendirmede Kullanılan Parametreler

2.9.1. Nörofilament-H

Nörofilamentler (NF) nöronların en bol bulunan protein bileşimidir ve hasarlı nöronlardan yüksek miktarlarda salınımı olmaktadır. Bu yüksek miktarlar tespitini kolaylaştırmaktadır ve yalnızca nöronlarda olduklarından tespiti halinde açık bir şekilde nöronal hasarı işaret etmektedir.

NF'ler ağırlıklı olarak NF-L, NF-M ve NF-H alt biriminden oluşurlar. NF-H, lizin-serin-prolin sekanslı tekrarlanan peptitler içerir. ⁽⁸⁶⁾

2.9.2. Nöronal Nitrik Oksit Sentaz

Nitrik oksit (NO), merkezi ve periferik sinir sistemlerinde önemli bir modülatör olarak görev yapan ve çeşitli fizyolojik ve patofizyolojik süreçlerde görev yapan difüze olabilen bir moleküldür. ⁽⁸⁷⁾

Nitrik oksitlerin merkezi ve periferik sinir sisteminde varsayılan bir nöromodülatör olduğunu gösteren önemli deliller bulunmaktadır. Nöronal, endotelyal ve indüklenebilir olarak adlandırılan tipleri bulunmaktadır. Nöronal nitrik oksit sentaz (nNOS) merkezi ve periferik sinir sisteminde lokalizedir. ⁽⁸⁸⁾

Yapılan bir hayvan çalışmasında inferior alveolar sinir hasar bölgesinde nNOS birikiminin anormal aktivite oluşumunda rol oynayabileceği, nNOS'un trigeminal sistemde sinir hasarına bağlı ağrının önemli bir aracısı olabileceği gösterilmiştir. ⁽⁸⁹⁾

nNOS'u baskılanan farelerle yapılan deneyde azalmış NO üretiminin periferik sinir dejenerasyonunda zararlı bir rol oynadığı görülmüş, sinir yaralanması sonrası NOS aktivasyonunun sinir rejenerasyonunda faydalı rol oynadığı gösterilmiştir. ⁽⁹⁰⁾

2.9.3. Tau Proteini

Tau'nun beyin içerisindeki birincil işlevi, mikrotübüllerin polimerizasyonunu ve stabilizasyonunu teşvik etmek için tübülünleri bağlaması gibi görünmektedir. Tau, aksonu destekleyecek şekilde mikrotübülleri stabilize eder ve sertleştirir. ⁽⁹¹⁾

Tau-mRNA ayrıca aksonlarda ve subsinaptik bölgelerde tanımlanmıştır, bu da aksonal bütünlük ve sinaptik fonksiyonun korunmasında Tau proteininin lokal translasyonunun rolü olduğunu düşündürmektedir. ⁽⁹¹⁾

Yapılan bir çalışmada, siyatik sinir hasarlı bölgedeki incelemelerde Schwann hücrelerinde Tau proteini varlığı, hücre proliferasyonu, hücre göçü ve hücre farklılaşması üzerine etkileri incelenmiş ve Tau proteinin sıçan siyatik sinirindeki Schwann hücrelerinde eksprese edildiği izlenmiştir. Ayrıca Tau kodlayan genin baskılanması sonucu Schwann hücrelerinin çoğaldığı, göç ve farklılaşmasının azaldığı izlenmiştir. ⁽⁹²⁾

Bir diğer çalışmada siyatik sinir hasarından sonra Tau-mRNA ve protein ekspresyon düzeylerinin önce azaldığı sonra arttığı izlenmiştir. Tau protein ekspresyonu sonucu olarak Tau proteininin translasyon sonrası modifikasyonunun sinir onarım ve rejenerasyonu için kritik olabileceği bildirilmiştir. ⁽⁹³⁾

3. MATERYAL VE METOT

3.1. Materyal

Cerrahi uygulamalar, KBF eldesi ve ötenazi prosedüründe kullanılan araç ve gereçler aşağıdaki gibidir.

- Ketalar flakon (Ketamin HCL, Pfizer PFE İlaçları, İstanbul, Türkiye)
- Xylazin Bio flakon (Xylazin hidroklorür, Bioveta, Çek Cumhuriyeti)
- Dekort 2 ml 8 mg (Deva Holding A.Ş., Türkiye)
- Labfuge Santrifüj Cihazı (STR Biyoteknolojileri, Çorum, Türkiye)
- Growthcell CGF Sistemi (STR Biyoteknolojileri, Çorum, Türkiye)
- Steril ameliyat örtü seti
- Steril cerrahi el aletleri seti
- Spongostan (Emilebilir Jelatin Sünger, Ferrosan Medical Devices, Danimarka)
- 15 numara bistüri ucu
- 4.0 vicryl suture ipliği (Polyglactin 910, Ethicon, ABD)
- 31G Enjektör
- 22G Enjektör
- Batiqon (Povidon İyot çözeltisi, Bonmed Sağlık Ürünleri ve Makine San. Tic.

Ltd. Şti., Türkiye)

- Steril gaz tampon
- Tıbbi flaster

3.2. Metot

Çalışmadaki deneklerin onayı Recep Tayyip Erdoğan Üniversitesi Hayvan Deneyleri Etik Kurulu tarafından verilmiştir. (31.03.2021)

Deney hayvanlarının cerrahi işlemleri ve biyopsi örnekleri alındıktan sonra sakrifikasyonları Recep Tayyip Erdoğan Üniversitesi Deney Hayvanları Uygulama ve Araştırma Merkezi Laboratuvarında gerçekleştirilmiştir.

Çalışma Recep Tayyip Erdoğan Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi tarafından desteklenmiştir. (Proje No: 1252)

3.3. Deney Hayvanlarının Gruplandırılması

Otuz altı adet 300-400 g ağırlığındaki erkek Wistar Albino, Recep Tayyip Erdoğan Üniversitesi Deney Hayvanları Uygulama ve Araştırma Merkezinden temin edilmiştir. Cerrahi işlemler ve sonrası bakım süreçleri aynı merkezde uygulanmış, gözlem altında tutulmuşlardır.

Hayvanlar 23 ± 1 °C oda sıcaklığında bağıl nem oranının %40-60 olduğu, 12 saat aydınlık 12 saat karanlık odalarda tutulmuştur. Standart yem ve çeşme suyu ile ad libitum beslenmeleri sağlanmıştır.

Hayvanlar 3 alt gruba ayrılmıştır;

1. Kontrol grubu: 12 hayvan, eşit sayıda olacak şekilde A ve B grupları olarak alt gruplara ayrılarak, diş çekimi sonrası inferior alveolar sinir hasarını takiben ek işlem uygulanmamıştır. A grubu ratlar 3. gün, B grubu ratlar ise 30. gün sakrifiye edilmiştir.

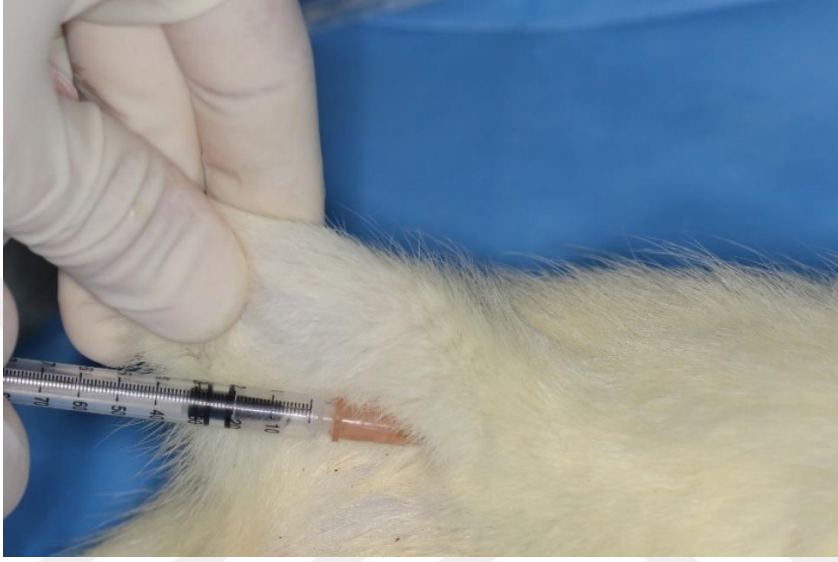
2. Deney grubu 1: 12 hayvan, eşit sayıda olacak şekilde A ve B grupları olarak alt gruplara ayrılarak, diş çekimi sonrası inferior alveolar sinir hasarını takiben deksametazon emdirilmiş jelatin sünger hasarlı bölgeye uygulanmıştır. A grubu ratlar 3. gün, B grubu ratlar ise 30. gün sakrifiye edilmiştir.

3. Deney grubu 2: 12 hayvan, eşit sayıda olacak şekilde A ve B grupları olarak alt gruplara ayrılarak, diş çekimi sonrası inferior alveolar sinir hasarını takiben ratlardan alınan kan örneği ile hazırlanan konsantre büyüme faktörü jelatin süngere emdirilerek

bölgeye uygulanmıştır. A grubu ratlar 3. gün, B grubu ratlar ise 30. gün sakrifiye edilmiştir.

3.4. Cerrahi İşlemler ve İlaç Uygulamaları

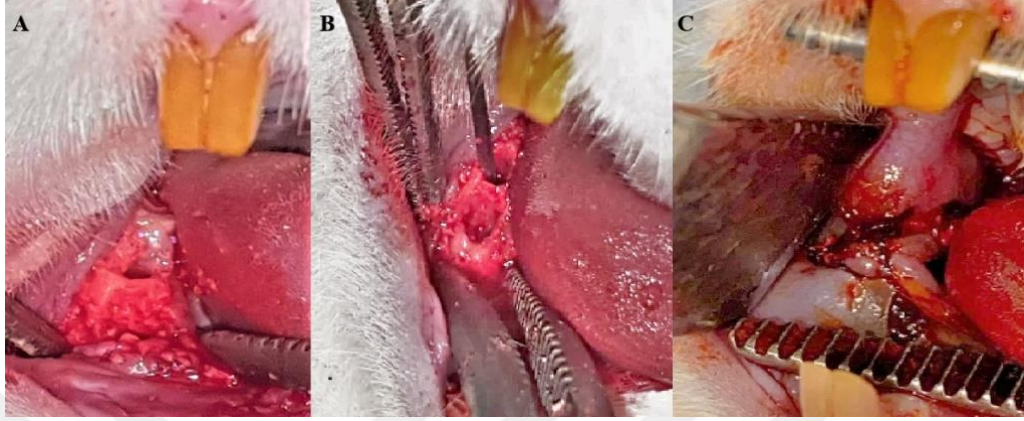
Otuz altı Wistar Albino rata intraperitoneal ketamin hidroklorür (80 mg/kg) ve ksilazin hidroklorür (6 mg/kg) uygulaması ile anestezi sağlanmıştır (Şekil 10.).



ŞEKİL 10. Ratlara İntraperitoneal Anestezik Uygulanması.

Anestezi sonrası ratın ağız içi seyreltik batikon solüsyonu ile dezenfekte edilmiştir. Ağız açacağı kullanılarak sağ mandibular 1. molar diş görünürlüğü sağlanmıştır. Diş, döner aletlerle devamlı salin irrigasyonu altında kullanılan karbid frez ile bölünmüş, öncelikle mezyal kökün eğri bir hemostat yardımı ile alınmasını takiben distal kök de çıkartılmıştır. 1. molar dişin distal soketinden 22 G (0,7 mm) enjektör yardımı ile mandibula alt sınırına kadar ilerleme sağlanarak 30 dakika boyunca inferior alveolar sinir travmatizasyonu sağlanmıştır. Daha sonra kontrol grubunda çekim soketi steril salinle yıkanarak 4-0 vicryl suture ile suture edilmiştir (Şekil 10). 1 no'lu deney grubunda çekim soketine deksametazon (2 mg/kg ⁽⁶⁶⁾) jelatin süngere emdirilmiş haliyle lokal uygulanarak 4-0 vicryl ile suture edilmiştir. 2 no'lu deney grubundan ise juguler venden alınan kan Growthcell CGF Sistemi (STR Biotechnologies) kullanılarak

Labfuge Santrifüj (STR Biotechnologies) cihazında konsantre büyüme faktörü haline getirilerek gruptaki hayvanların çekim soketlerine jelatin süngere emdirilmiş olarak uygulanmıştır. Ardından 4-0 vicryl kullanılarak sütüre edilmiştir.



ŞEKİL 11. A: Mandibular Molar Dişin Çekimi Sonrası Soketin Ekspozisyonu. B: Distal Soketten İğne ile Sinir Travmatizasyonu. C: İşlem Sonrası Flebin Sütürasyonu.

3.5. Postoperatif Bakım

Ratların çekim soketleri, enfeksiyon gelişim riski için her gün düzenli kontrol edilmiştir. Tüm çalışma süreci boyunca hayvanların yem ve suları verilmiş, bakım ve temizliği sağlanmıştır.

3.6. Deney Hayvanlarının Sakrifikasyonu

Deney ve kontrol gruplarındaki A alt gruplarındaki 6'şar deney hayvanı, 3. günde sakrifiye edilmiştir. Sakrifikasyon için servikal dislokasyon yöntemi uygulanmıştır. Biyopsi örnekleri alınması için her bir hayvanın mandibulası eksize edilmiş, hasar bölgesi açığa çıkarıldıktan sonra inferior alveolar sinir örneği alınmıştır. Alınan örnekler formaldehit çözeltisine konularak -70 derecede, tüm hayvanların sakrifikasyon zamanını beklemek üzere saklanmıştır. Grupların B alt gruplarında kalan deney hayvanları 30. gün sakrifiye edilerek aynı yöntemle örnekleri alınmış formaldehit çözeltisi içerisinde histolojik incelenmeleri amacıyla Recep Tayyip Erdoğan Üniversitesi Tıp Fakültesi Histoloji Laboratuvarına teslim edilmiştir.



ŞEKİL 12. Rat Mandibulasının Eksizyonu.

3.7. Histolojik Doku Takip İşlemleri

Sıçanlardan çıkarılan inferior alveolar sinir dokusuna ait numuneler 1.5 cm x 1.5 cm x 1.5cm ebatlarında trimlendikten sonra %10'luk nötral formalin solüsyonu kullanılarak 24 saat boyunca fiksasyon işlemi uygulandı. Fiksasyon işleminin ardından inferior alveolar sinir dokusuna ait örnekler doku takip kasetleri içine konarak doku takip cihazında (Citadel 2000, ThermoScientific™, Almanya) sırası ile %50, %60, %70, %80, %96, %100 (x2) etanol (Merck GmbH, Darmstadt, Almanya) solüsyonlarından geçirilerek dehidratasyon işlemi uygulandı. Bir sonraki aşamada iki adet ksilen (Merck GmbH, Darmstadt, Almanya) serisinde bekletilerek şeffaflaştırma işlemi uygulandı. Son olarak parafin dolu haznelerde bekletilerek parafin inklüzyon işlemi uygulandı (Tablo 1.).

TABLO 1. Histolojik Doku Takip Aşamaları.

İşlem	Madde	Süre
Tespit	%10'luk Formalin (Sigma Aldrich, Almanya)	24 saat
Dehidratasyon	%50'lik Etanol 1 (Merck GmbH, Almanya)	60 dakika
Dehidratasyon	%50'lik Etanol 2 (Merck GmbH, Almanya)	30 dakika
Dehidratasyon	%60'lık Etanol (Merck GmbH, Almanya)	90 dakika
Dehidratasyon	%70'lik Etanol (Merck GmbH, Almanya)	90 dakika
Dehidratasyon	%80'lik Etanol (Merck GmbH, Almanya)	60 dakika
Dehidratasyon	%96'lık Etanol (Merck GmbH, Almanya)	60 dakika
Dehidratasyon	%100'lük Etanol 1 (Merck GmbH, Almanya)	60 dakika
Dehidratasyon	%100'lük Etanol 2 (Merck GmbH, Almanya)	60 dakika
Şeffaflaştırma	Ksilen 1 (Merck GmbH, Almanya)	30 dakika
Şeffaflaştırma	Ksilen 2 (Merck GmbH, Almanya)	90 dakika
Parafinizasyon	Yumuşak Parafin (42-44°C) (Merck GmbH, Almanya)	60 dakika
Parafinizasyon	Sert Parafin (52-54°C) (Merck GmbH, Almanya)	210 dakika
Bloklama: Doku takibi işleminin ardından inferior alveolar sinir dokusu örnekleri parafin bloklama cihazıyla (Leica Biosystems Inc, Leica EG 1150 H, Almanya) sert parafin ile bloklanarak rotary mikrotom (Leica Biosystems Inc, Leica RM2255, Almanya) ile 4-5 µm kalınlığında seri kesitler alındı.		

3.8. Hematoksilen-Eozin Boyama

İnferior alveolar sinir dokusuna ait 4-5 µm kalınlığında seri kesitler alındı ve deparafinizasyon işlemi için 56 °C' deki etüv kullanıldı. Tüm kesitler için Leica,

ST5020 Multistainer Bath Array (Leica Biosystems Corp., Almanya) boyama cihazında tablodaki prosedürler uygulandı (Tablo 2.).

TABLO 2. Hematoksilen-Eozin Boyama Prosedürü

Deparafinizasyon	5 dk
Ksilen (1)	3 dk
Ksilen (2)	3 dk
%100 Etanol	1 dk
%96 Etanol	2 dk
%90 Etanol	2 dk
%80 Etanol	2 dk
%70 Etanol	2 dk
Çeşme suyunda yıkama	5 dk
Distile suda yıkama	5 dk
Harris hematoksilen	1 dk
Çeşme suyunda yıkama	5 dk
Eozin G	8 dk
Distile suda yıkama	30 sn
%70 Etanol	15 sn
%80 Etanol	20 sn
%90 Etanol	15 sn
%100 Etanol (1)	15 sn
%100 Etanol (2)	15 sn
Ksilen (1)	15 sn
Ksilen (2)	10 dk
Entellan ile kapama	10 dk

3.9. İmmunohistokimyasal Boyama Prosedürü

İnferior alveolar sinir dokusuna ait parafin bloklardan rotary mikrotom (Leica Biosystems Inc, Leica RM2255, Almanya) ile 1-2µm kalınlığında kesit alındı. Pozitif şarjlı lamalar üzerine alınan kesitler deparafinizasyon aşamasından sonra IHC/ISH cihazı kullanılarak (Bond Max, Leica Biosystems, Avustralya) nNOS primer antikoru, anti-

Tau primer antikoru, Nörofilament-H primer antikoru ve bunlara uygun sekonder antikorlar ile inkube edildi. Her bir sıçanın sinir dokusuna ait kesitlerinden rastgele olarak seçilmiş 20 farklı alan, çalışma grupları bakımından karşılaştırılmış iki histolog tarafından değerlendirildi (Tablo 3).

Tablo 3. İmmunohistokimyasal Analiz

İşlem	Madde	Süre
Deparafinizasyon	60 °C'lik Etiv	60 dk
Deparafinizasyon	Ksilen	10 dk
Deparafinizasyon	Ksilen	10 dk
Rehidratasyon	%100'lük etanol	5 dk
Rehidratasyon	%96'lık etanol	5 dk
Rehidratasyon	%90'lık etanol	5 dk
Rehidratasyon	%80'lik etanol	5 dk
Rehidratasyon	%70'lik etanol	5 dk
Yıkama	Distile su	5 dk
Endojen enzim blokağı	Hidrojen peroksit blok	10 dk
Yıkama	PBSx2	
Blokağı	Protein blok	10 dk
Yıkama	PBS	15 saniye
Antikor	Primer antikor	1 saat
Yıkama	PBSx4	
Boyama	Biotilylated Goat anti-polyvalent	10 dk
Yıkama	PBSx4	
Boyama	Streptavidin Peroxidase	10 dk
Yıkama	PBSx4	
Boyama	DAB	5-10 dk
Yıkama	PBSx	
Boyama	Harris hematoxilen	3 dk
Yıkama	Musluk suyu	
Dehidratasyon	%70'lik etanol	5 dk
Dehidratasyon	%80'lik etanol	5 dk
Dehidratasyon	%90'lık etanol	5 dk
Dehidratasyon	%100'lük etano	5 dk
Dehidratasyon	%100'lük etanol	5 dk
Şeffaflaştırma	Ksilen	10 dk
Şeffaflaştırma	Ksilen	10 dk
Kapama	Entellan	Kapama

3.10. Semi Kantitatif Analiz

İnferior alveolar sinir hasarı üzerine yapılan deney hayvanı modellenli çalışmalara uygun olarak çalışmamızda dejeneratif akson ve ödematöz bulguları göz önünde bulundurularak Tablo 4.'te gösterildiği gibi Histopatolojik Hasar Skorlaması (HHS) yapılmıştır. ⁽⁹⁴⁻⁹⁸⁾ Hematoksilen-Eozin boyalı preparatlarda her bir sıçana ait sinir dokusundan rastgele seçilmiş 20 farklı alan, deney grupları bakımından karşılaştırılmış iki histopatolog tarafından skorlanmıştır.

TABLO 4. Histopatolojik Hasar Skorlaması.

Skor	Bulgu
Dejeneratif Aksonlar	
0	%5'den az
1	%6-25% arası
2	%26-%50 arası
3	%50'den fazla
Ödematöz Alanlar	
0	%5'den az
1	%6-25% arası
2	%26-%50 arası
3	%50'den fazla

Bunun yanında immunohistokimyasal yöntemler ile nNOS primer antikor, Anti-Tau primer antikor, Nörofilament H primer antikor ile inkube edilen inferior alveolar sinir dokusuna ait kesitler x40 büyütmede karşılaştırılmış iki histolog tarafından skorlanmıştır.

TABLO 5. İmmunohistokimyasal Pozitivite Skorlaması

SKOR	BULGU
0	%5'den az
1	%6-%25 arası
2	%26-%50
3	%51'den fazla

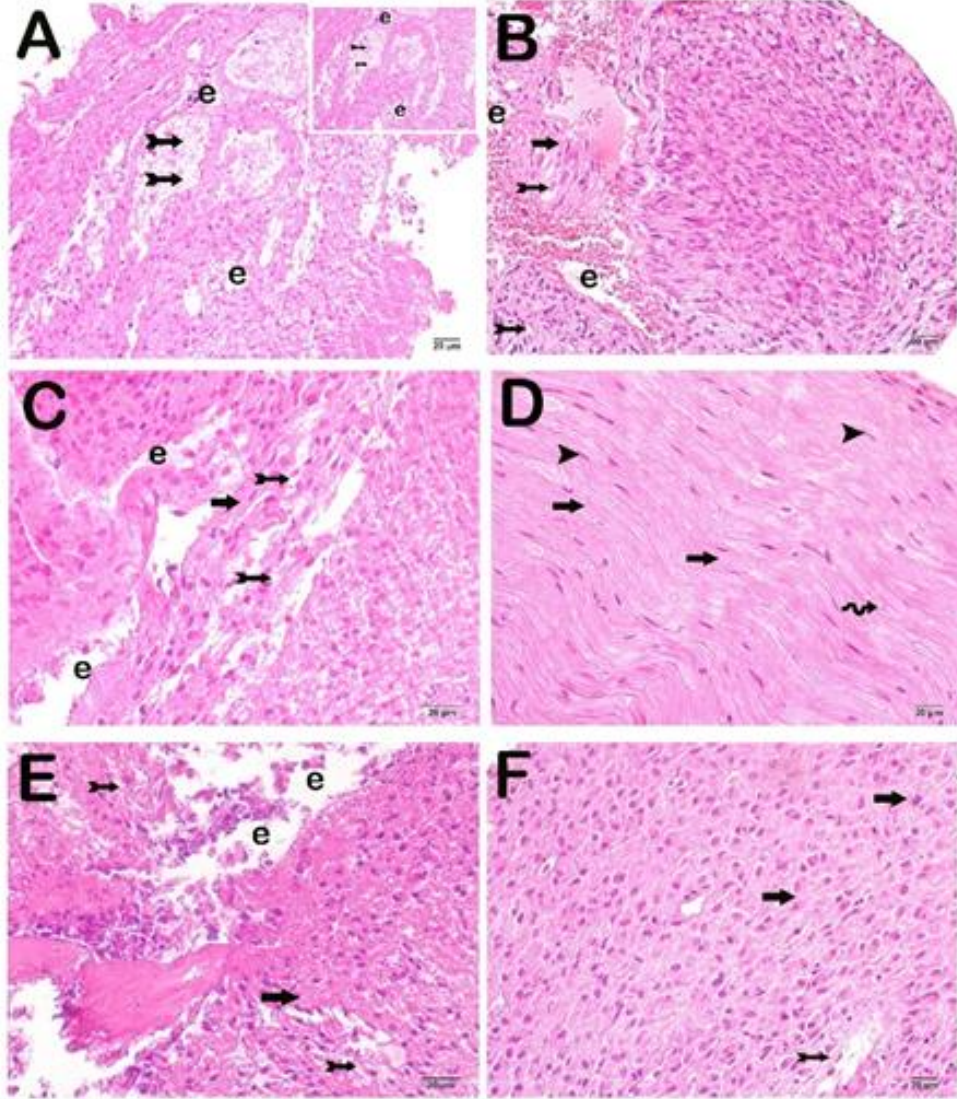
3.11. İstatiksel Analiz

Semi kantitatif analizler sonucu elde edilen tüm veriler SPSS 20.0 (IBM, Armonk, NJ, USA) istatistik programı kullanılarak hesaplandı. Shapiro-Wilks, Q-Q plot, Skewness-Kurtosis, Levene's testleri yapıldıktan sonra parametrik olmayan şekilde değerlendirilen veriler, medyan %25'lik ve %75'lik çeyreklik dilimler arası değerler olarak hesaplandı. Gruplar arasındaki farklar kullanılarak non-parametrik Krukall Wallis testi ve bunu takiben Tamhane T2 testi uygulanarak analizler yapıldıktan sonra, grupların sayısal verileri analize tabi tutuldu (P değeri ≤ 0.05 anlamlı olarak seçildi).



4. BULGULAR

4.1. Hematoksilen-Eozin Boyama Sonuçları



ŞEKİL 13. Hematoksilen-Eozin ile Boyanmış İnferior Alveolar Sinir Dokusu Kesitlerinin Temsili Işık Mikroskopik Ekran Görüntüsü. CGF: Konsantre Büyüme Faktörü, Deks: Deksaletazon.

A(x40) Kontrol 3. gün Grubu: İnferior alveolar sinir dokusuna ait kesitlerde yaygın dejeneratif aksonlar (kuyruklu ok) ile eşlik eden ödematöz alanlar (e) izlenmekte (HHS medyanı: 4.5 (5-5)).

B(x40) Kontrol 30. gün Grubu: İnför alveolar sinir dokusunda yaygın dejeneratif aksonlar (kuyruklu ok) ve ödematöz alanlar (e) izlenmekte (HHS medyanı: 4 (4-4)).

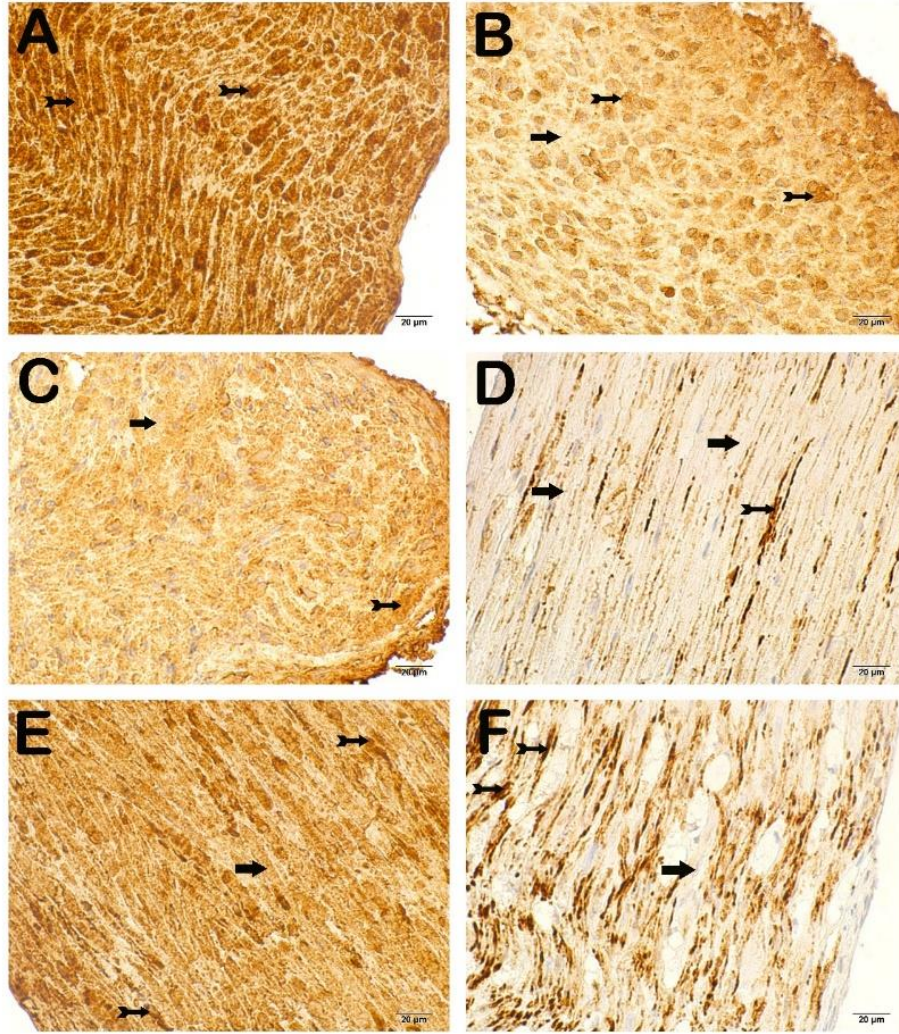
C(x40) Deksametazon 3. gün Grubu: İnför alveolar sinir dokusu kesitlerinde dejeneratif aksonlar (kuyruklu ok) ve ödematöz alanlar (e) gözlemlenmekte (HHS medyanı: 3 (3-3.5)).

D(x40) Deksametazon 30. gün Grubu: İnför alveolar sinir dokusu kesitlerinde az sayıdaki dejeneratif aksonlar (kuyruklu ok) beraber azalmış ödematöz alanlar (e) izlenmekte. Bunun yanında yer yer Ranvier boğumları (spiral ok) içeren tipik yapıdaki akson yapıları ve tipik yapıdaki Schwann hücreleri (ok başı) gözlenmekte (HHS medyanı: 2 (3-2)).

E(x40) KBF 3. gün Grubu: İnför alveolar sinir dokusuna ait kesitlerinde yaygın dejeneratif aksonlar (kuyruklu ok) ve ödematöz alanlar (e) gözlenmekte (HHS medyanı:4 (4-4.5)).

F(x40) KBF 30. gün Grubu: İnför alveolar sinir dokusuna ait kesitlerinde yaygın dejeneratif aksonlar (kuyruklu ok) ve ödematöz alanlar (e) gözlenmekte (HHS medyanı: 3 (4-4)).

4.2. nNOS Primer Antikor Sonuçları



ŞEKİL 14. nNOS Primer Antikoru ile İnkube Edilmiş İnferior Alveolar Sinir Dokusuna Ait Kesitlerin Temsili Işık Mikroskopik Ekran Görüntüsü.

A(x40) Kontrol 3. gün Grubu: İnferior alveolar sinir dokusunda yoğun nNOS pozitivitesi (kuyruklu ok) gözlemlenmekte (nNOS pozitivite skoru: 3 (3-3)).

B(x40) Kontrol 30. gün Grubu: İnferior alveolar sinir dokusunda nNOS pozitivitesi (kuyruklu ok) izlenmekte (nNOS pozitivite skoru: 2 (2-3)).

C(x40) Dekametazon 3. gün Grubu: İnferior alveolar sinir dokusunda orta derecede nNOS pozitivitesi (kuyruklu ok) gözlenmekte (nNOS pozitivite skoru: 2 (2-2.5)).

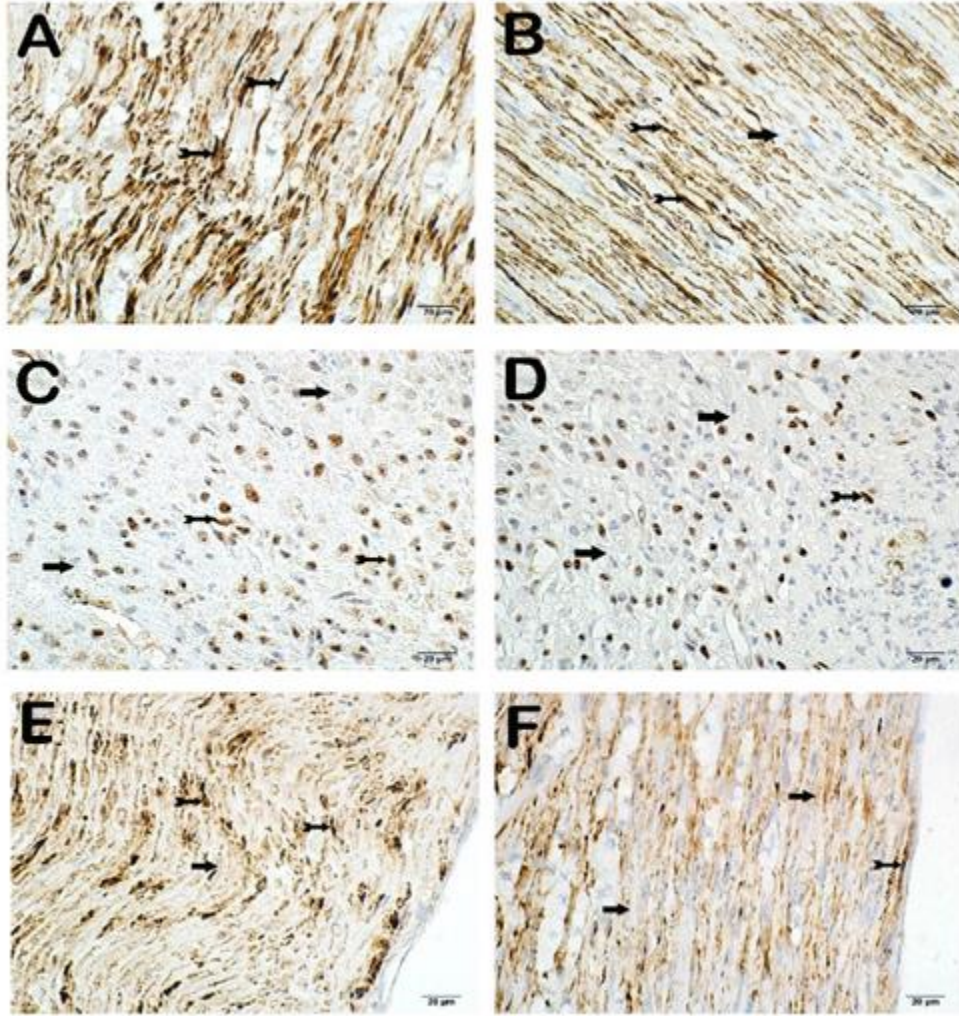
D(x40) Deksametazon 30. gün Grubu: İnför alveolar sinir dokusunda nNOS pozitivitesinin (kuyruklu ok) azalmış olduğu izlenmekte (nNOS pozitive skoru: 1 (1-2)).

E(x40) KBF 3. gün Grubu: İnför alveolar sinir dokusunda orta derecede nNOS pozitivitesi (kuyruklu ok) gözlenmekte (nNOS pozitive skoru: 2 (2-3)).

F(x40) KBF 30. gün Grubu: İnför alveolar sinir dokusunda nNOS pozitivitesinin (kuyruklu ok) azalmış olduğu gözlemlenmekte (nNOS pozitive skoru: 2 (2-2)).



4.3. Anti-Tau Primer Antikor Sonuçları



Şekil 15. Anti-Tau Primer Antikoru ile İnkube Edilmiş İnferior Alveolar Sinir Dokusuna Ait Kesitlerin Temsili Işık Mikroskopik Ekran Görüntüsü.

A(x40) Kontrol 3 gün Grubu: İnferior alveolar sinir dokusunda yoğun anti-Tau pozitivitesi (kuyruklu ok) gözlemlenmekte (anti-Tau pozitivite skoru: 3 (3-3)).

B(x40) Kontrol 30 gün Grubu: İnferior alveolar sinir dokusunda anti-Tau pozitivitesi (kuyruklu ok) gözlemlenmekte (anti-Tau pozitivite skoru: 2 (2.5-3)).

C(x40) Dekametazon 3. gün Grubu: İnferior alveolar sinir dokusunda orta derecede anti-Tau pozitivitesi (kuyruklu ok) gözlemlenmekte (anti-Tau pozitivite skoru: 2 (1.5-2)).

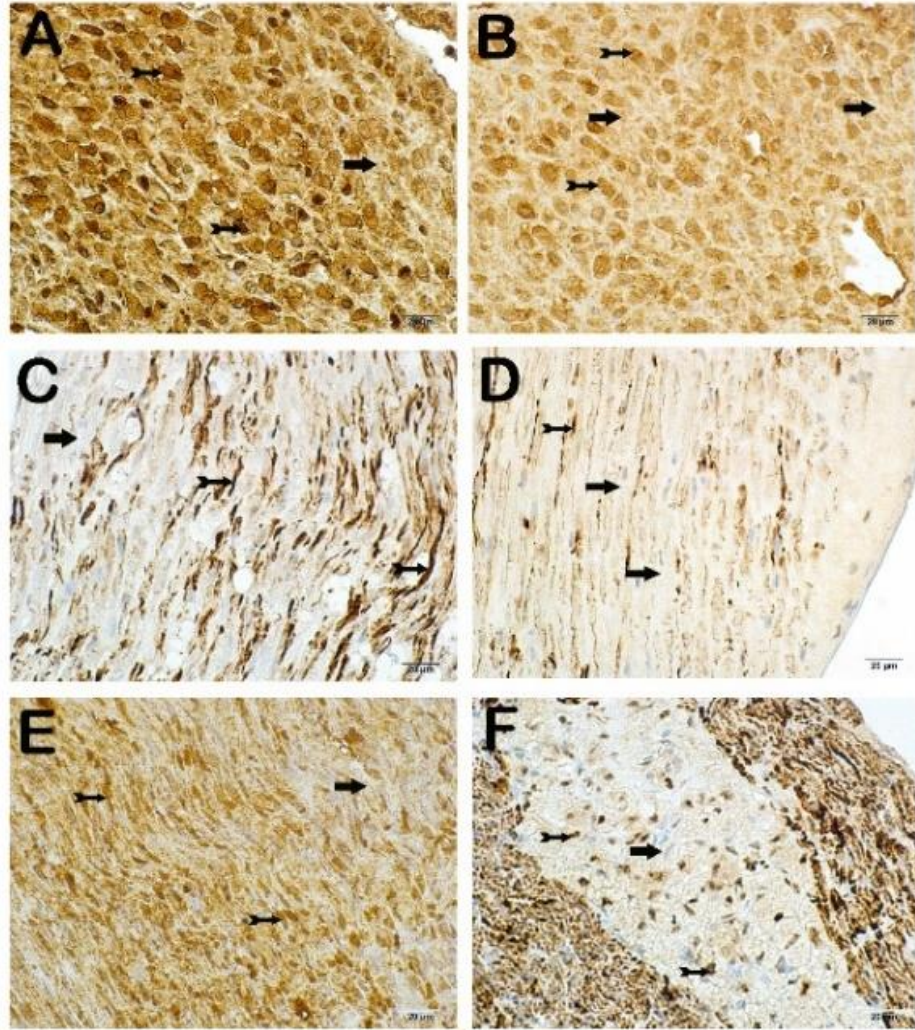
D(x40) Deksametazon 30. gün Grubu: İnförör alveolar sinir dokusunda anti-Tau pozitivitiesinin (kuyruklu ok) azalmış olduğu izlenmekte (anti-Tau pozitivite skoru: 1 (1.5-2)).

E(x40) KBF 3. gün Grubu: İnförör alveolar sinir dokusunda orta derecede anti-Tau pozitivitiesi (kuyruklu ok) gözlemlenmekte (anti-Tau pozitivite skoru: 2 (2-3)).

F(x40) KBF 30. gün Grubu: İnförör alveolar sinir dokusunda anti-Tau pozitivitiesinin (kuyruklu ok) azalmış olduğu izlenmekte (anti-Tau pozitivite skoru: 2 (2-2)).



4.4. Nörofilament-H Primer Antikor Sonuçları



Şekil 16. Nörofilament-H Primer Antikoru ile İnkube Edilmiş Fasiyal Sinir Dokusuna Ait Kesitlerin Temsili Işık Mikroskobik Ekran Görüntüsü.

A(x40) Kontrol 3 gün Grubu: İnför alveolar sinir dokusunda yoğun Nörofilament-H pozitivitesi (kuyruklu ok) gözlemlenmekte (Nörofilament-H pozitivite skoru: 3 (3-3)).

B(x40) Kontrol 30 gün Grubu: İnför alveolar sinir dokusunda Nörofilament-H pozitivitesi (kuyruklu ok) gözlemlenmekte (Nörofilament-H pozitivite skoru: 2 (3-3)).

C(x40) Deksametazon 3. gün Grubu: İnförör alveolar sinir dokusunda orta derecede Nörofilament-H pozitivitesi (kuyruklu ok) gözlemlenmekte (Nörofilament-H pozitivite skoru: 2 (2-2)).

D(x40) Deksametazon 30. gün Grubu: İnförör alveolar sinir dokusunda Nörofilament-H pozitivitesinin (kuyruklu ok) azalmış olduğu izlenmekte (Nörofilament-H pozitivite skoru: 1 (1.5-2)).

E(x40) KBF 3. gün Grubu: İnförör alveolar sinir dokusunda orta derecede Nörofilament-H pozitivitesi (kuyruklu ok) gözlemlenmekte (Nörofilament-H pozitivite skoru: 2 (2-3)).

F(x40) KBF 30. gün Grubu: İnförör alveolar sinir dokusunda Nörofilament-H pozitivitesinin (kuyruklu ok) azalmış olduğu izlenmekte (Nörofilament-H pozitivite skoru: 2 (2-2)).

4.5. Histopatolojik Hasar Skorlaması Sonuçları

Grup	Dejeneratif Akson	Ödematöz Alanlar	HHS
Kontrol 3. gün	2(3-3)	2(3-2)	4.5(5-5)
Kontrol 30. gün	2(2-2) ^a	2(2-2)	4(4-4) ^c
Deksametazon 3. gün	1.5(2-2) ^b	1(2-1) ^{c,h}	3(3-3.5) ^{c,m}
Deksametazon 30. gün	1(2-1) ^{c,e}	1(1-1) ^{c,h}	2(3-2) ^{c,h}
KBF 3. gün	2(2-2) ^{d,f}	2(2-2) ^{l,j}	4(4-4.5) ^{l,n,j}
KBF 30. gün	2(2-2) ^{b,g}	1(2-2) ^k	3(4-4) ^{c,j}
^a p=.029 Kontrol 3 gün grubuna kıyasla ^b p=.001 Kontrol 3 gün grubuna kıyasla, ^c p=.000 Kontrol 3 gün grubuna kıyasla, ^d p=.010 Kontrol 3 gün grubuna kıyasla, ^e p=.003 Kontrol 30 gün grubuna kıyasla, ^f p=.001 Deksametazon 30 gün grubuna kıyasla, ^g p=.05 Deksametazon 30 gün grubuna kıyasla, ^h p=.000 Kontrol 30 gün grubuna kıyasla, ⁱ p=.003 Deksametazon 3 gün grubuna kıyasla, ^j p=.000 Deksametazon 30 gün grubuna kıyasla, ^k p=.000 Deksametazon 30 gün grubuna kıyasla, ^l p=.027 Kontrol 3 gün grubuna kıyasla, ^m p=.001 Kontrol 30 gün grubuna kıyasla, ⁿ p=.001 Deksametazon 3 gün grubuna kıyasla, Kruskal Wallis/Tamhane's T2 test. (Medyan (%25-%75 IQR: Çeyrekler arası aralık)).			

TABLO 6. Histopatolojik Hasar Skorlaması Sonuçları.

Histopatolojik hasar skorlamasında; kontrol, deksametazon ve CGF gruplarının kendi içlerindeki değerlendirme sonucuna göre her bir grupta HHS puanlamasında azalma görülmüştür.

Kontrol grubunun 30. gün HHS sonuçları 3. gün HHS sonuçlarıyla kıyaslandığında sonuç anlamlı bulunmuştur.

Deksametazon 3. gün grubunun HHS sonucu, kontrol 3. ve 30. gün HHS sonuçlarıyla kıyaslandığında sonuç anlamlı bulunmuştur.

Deksametazon 30. gün grubunun HHS sonucu, kontrol 3. ve 30. gün HHS sonuçlarıyla kıyaslandığında sonuç anlamlı bulunmuştur.

KBF 3. gün grubunun HHS sonucu, kontrol 3. gün, deksametazon 3. ve 30. gün HHS sonuçlarıyla kıyaslandığında sonuç anlamlı bulunmuştur.

KBF 30. gün grubunun HHS sonucu, kontrol 3. gün ve deksametazon 30. gün HHS sonuçlarıyla kıyaslandığında sonuç anlamlı bulunmuştur.

4.6. İmmün Pozitivite Skorlaması Sonuçları

Grup	nNos Pozitivite skoru	Anti-Tau Pozitivite skoru	Nörofilament-H Pozitivite skoru
Kontrol 3. gün	3(3-3)	3(3-3)	3(3-3)
Kontrol 30. gün	2(2-3) ^a	2(2.5-3) ^g	2(3-3)
Deksametazon 3. gün	2(2-2.5) ^b	2(1.5-2) ^a	2(2-2) ^b
Deksametazon 30. gün	1(1-2) ^{b,d}	1(1.5-2) ^a	1(1.5-2) ^{b,d,j}
KBF 3. gün	2(2-3) ^{c,e}	2(2-3) ^{b,i}	2(2-3) ^e
KBF 30. gün	2(2-2) ^{b,f}	2(2-2) ^{a,i}	2(2-2) ^{b,k}
^a p=.007 Kontrol 3 gün grubuna kıyasla, ^b p=.000 Kontrol 3 gün grubuna kıyasla, ^c p=.001 Kontrol 3 gün grubuna kıyasla, ^d p=.000 Kontrol 30 gün grubuna kıyasla, ^e p=.000 Deksametazon 30 gün grubuna kıyasla, ^f p=.004 Deksametazon 30 gün grubuna kıyasla, ^g p=.002 Kontrol 3 gün grubuna kıyasla, Kruskal Wallis/Tamhane's T2 test. (Medyan (%25-%75 IQR: Çeyrekler arası aralık)).			
^h p=.002 Kontrol 3 gün grubuna kıyasla, ⁱ p=.003 Deksametazon 30 gün grubuna kıyasla, ^j p=.008 Deksametazon 3 gün grubuna kıyasla, ^k p=.001 Deksametazon 30 gün grubuna kıyasla,			

TABLO 7. İmmünpozitivite Skorlaması Sonuçları.

Kontrol grubunda 30. gün nNOS ve anti-Tau değerleri 3. gün değerleriyle kıyaslandığında sonuç anlamlı bulunmuştur.

Deksametazon 3. gün grubunda nNOS, anti-Tau ve Nörofilament-H değerleri kontrol 3. gün ile kıyaslandığında sonuç anlamlı bulunmuştur.

Deksametazon 30. gün grubunun nNOS değerleri, kontrol 3. Ve 30. gün nNOS değerleriyle kıyaslandığında sonuç anlamlı bulunmuştur.

Deksametazon 30. gün grubunun anti-Tau değerleri, kontrol 3. gün anti-Tau değerleriyle kıyaslandığında sonuç anlamlı bulunmuştur.

Deksametazon 30. gün grubunun Nörofilament-H değerleri, kontrol 3.,30. gün ve deksametazon 3. gün Nörofilament-H değerleriyle kıyaslandığında sonuç anlamlı bulunmuştur.

KBF 3. gün grubunun nNOS değerleri, kontrol 3. ve deksametazon 30. gün gruplarının nNOS değerleriyle kıyaslandığında sonuç anlamlı bulunmuştur.

KBF 3. gün grubunun anti-Tau değerleri, kontrol 3. ve deksametazon 30. gün gruplarının anti-Tau değerleriyle kıyaslandığında sonuç anlamlı bulunmuştur.

KBF 3. gün grubunun Nörofilament-H değerleri, deksametazon 30. gün grubunun Nörofilament-H değerleriyle kıyaslandığında sonuç anlamlı bulunmuştur.

KBF 30. gün grubunun nNOS değerleri, kontrol 3. ve deksametazon 30. gün gruplarının nNOS değerleriyle kıyaslandığında sonuç anlamlı bulunmuştur.

KBF 30. gün grubunun anti-Tau değerleri, kontrol 3. ve deksametazon 30. gün gruplarının anti-Tau değerleriyle kıyaslandığında sonuç anlamlı bulunmuştur.

KBF 30. gün grubunun Nörofilament-H değerleri, kontrol 3. ve deksametazon 30. gün gruplarının Nörofilament-H değerleriyle kıyaslandığında sonuç anlamlı bulunmuştur.

5. TARTIŞMA

Periferal sinir hasarlanması sonrası vücutta, hasarlı dokunun ortadan kaldırılması ve onarım sürecinin başlamasını kapsayan karmaşık olaylar başlamaktadır. Periferal sinirler diğer vücut dokuları aksine mitoz ve hücrel çoğalma göstermezler. Bu süreçte kritik rolü başta Schwann hücreleri, makrofaj ve inflamatuvar hücreler oynarlar. ⁽¹⁸⁾

Seddon sınıflamasına göre nöropraksi durumlarında histolojik değişimler oldukça azdır ve prognoz oldukça iyidir. Aksonotmezis akson ve miyelin kılıfı hasar almış olsa da perinöryum ve epinöryum korunur, prognoz hasarın şiddetine bağlı değişebilir. Nörotmezis ise total fonksiyon kaybına yol açar ve cerrahisiz iyileşme gözlenmez. ⁽⁹⁹⁾ Benzer şekilde Sunderland sınıflamasına göre I. derece yaralanmalarda patolojik değişiklikler ya yoktur ya da hafiftir ve bu nedenle gerçek dejenerasyon izlenmez. II. derece yaralanmalar aksonotmezis benzeridir ve histolojik değişimler minimaldir. III. derece yaralanmalarda lokal vasküler travma edeniyle oluşan hematom formasyonu ve ödem inflamasyona neden olur ve yoğun fibröz bir skar oluşur. IV ve V. derece yaralanmalarda sinir uçları düzensiz Schwann hücreleri, fibroblastlar, makrofaj ve kollajenden oluşan bir kitle haline gelir, fibrozis gözlenir ve kollajen lifleri endonöral tüplere oblitere olur. ⁽¹⁸⁾

Oral cerrahide implantoloji, ortognatik cerrahi, anestezi enjeksiyonu, maksillofasiyal travmalar, kist ve tümörler gibi oldukça geniş bir yelpazede sinir hasarı izlenebilmektedir. Hastalarda sinir hasarlarına bağlı duyu ve/veya fonksiyon kayıpları ve nöral ağrılar gözlenebilmektedir. Literatürde trigeminal sinirin terminal dalları olan inferior alveolar, mental ve lingual sinir en sıklıkla hasar bildirilen sinirlerdir. ⁽¹⁰⁰⁾

Literatürde uygulanan tekniklere de bağlı olarak %0.2 ile %43.5 arasında değişen hasar oranları bildirilmiştir. İmplantolojide ise bu oran %44'e yakın değerlere ulaşmaktadır.

⁽¹⁰¹⁾ Bu hasarlanmalarda total sinir kaybı oluşmadığı takdirde rejenerasyon

beklenmektedir. Buna rağmen direkt mekanik sinir travmaları mikrovasküler yapılarda ve nöral dokuda hasar meydana getirir. Endotel hasarına sekonder olarak gelişen ödem ve tromboz mikrosirkülasyonu bozar. Nötrofil ve makrofajları takiben serbest oksijen radikalleri hasar bölgesine gider. Mikrosirkülasyon bozukluğu ve antioksidan enzimlerin azalması sinir rejenerasyonu için uygun ortamın oluşmasında engel teşkil eder. ⁽¹⁰²⁾

İnferior alveolar sinir hasarları sonrası oluşan ödem, ağız açma kısıtlılığı ve ağrı gibi semptomlar nedeniyle hastalarda yeme, içme, konuşma ve sosyal etkileşimlerde bozulmalar meydana gelmektedir. ^(103,104) Sinirin kısmi spontan iyileşmesi endojen rejenerasyonla gerçekleşebilmekle birlikte bu iyileşme tam fonksiyonel geri kazanım sağlamamaktadır. ^(105,106) Özellikle ilişkili nöropatik ağrılar durumlarında geri dönüşsüz hasarı engellemek için tedavi önemlidir.

Bu nedenle hastada oluşabilecek ağrı, hissizlik gibi rahatsızlıkları gidermek, skar ve nörom oluşumu engellemek, geciken iyileşmeyi hızlandırmak ve fonksiyonun tamamen geri kazandırılması için medikal tedavilerin uygulanması gerekmektedir.

Klinik prosedürde sinir hasarı için standart bir tedavi metodu bulunmamaktadır. Her ne kadar çeşitli prosedürler deneniyor olsa da bu çalışmada klinik uygulama kolaylığı ve çeşitli ilaçların sistemik etkilerini elemine etmek için lokal uygulamaların etkinliği ölçülmüştür.

Sinir rejenerasyonuna, özellikle akson miyelinizasyonuna olan olumlu etkisi nedeniyle Vit-B kompleksinin, antiinflamatuvar etkisi ve hedef organlarda reinnervasyonu artırması nedeniyle deksametazonun kullanımı ilk sırada tercih edilen uygulamalar olarak göze çarpmaktadır. Bunun yanında doku rejenerasyon fazında hücre göçü, çoğalması ve damarlanmada rol oynayan büyüme faktörleri içermesi nedeniyle TZP, TZF ve KBF tercih edilebilmektedir.

Deksametazon, sinir hasarlanmalarında sistemik veya lokal yoldan sıklıkla kullanılmaktadır.^(5,107,108) Ayrıca risk gözlenen durumlarda hasarlanma görülmeden profilaktik uygulama da tercih edilmektedir. ^(109,110) Fakat oral cerrahi uygulamalarında sıklıkla işlem sonrası dönemde hastada sinir hasarının klinik bulguları izlendiği takdirde tedavi uygulanmaktadır. Bu süreçteki dejeneratif hasarın önüne geçilememektedir.

Glukokortikoidlerin lokal uygulamasının incelendiği bir çalışmada skar ve nörom oluşumunu azaltmada etkili olduğu, bu etkinin rejenerasyon sürecine olumlu katkısı bildirilmiştir. Perinöral hücreler üzerinde koruyucu bir etki oluşturması ve fibroblastların azalmasının rejenerasyon sırasındaki bu pozitif etkiye neden olduğu aktarılmış, glukokortikoidlerin, miyelin ve dejenere aksonların parçalanmasını, Schwann hücrelerinin aktivasyonu ile yeni miyelin kılıf oluşumunu hızlandırdığı sonucuna varılmıştır. ⁽¹¹¹⁾

Deksametazonun sistemik kullanımında kısıtlamalar ve bazı komplikasyonlar görülebilmektedir. Özellikle negatif kalsiyum dengesi oluşturması paratroid hormon üretimine ve bu da osteoklast aktivitesinin artmasına neden olduğundan kemik rezorpsiyonunda artış izlenebilmektedir. Ayrıca inflamasyonu baskılaması nedeniyle immunosupresif etki oluşturabilmektedir. ⁽¹¹²⁾

Kortikosteroidlerin güçlü etkisi, adrenal bez işlev bozukluğu olan Cushing Sendromunu taklit eder şekilde ciddi yan etkilere neden olabilir. Hipertansiyon, diyabet, geç iyileşme, vücutta su ve tuz tutulumu, mide ülseri, katarakt, akne, enfeksiyona yatkınlık, depresyon ve adrenal baskılama gibi potansiyel yan etkiler gözlenebilir. ⁽¹¹³⁾

Bir çalışmada, lokal deksametazon uygulanan rat siyatik sinirlerinin sinir kan akışında istatistiksel olarak anlamlı bir azalma gerçekleştiği fakat bu azalmanın sinirde iskemik değişikliğe neden olan sınırın altında olduğu bildirilmiştir. ⁽¹¹⁴⁾

Lokal steroid enjeksiyonunun kan glikoz seviyesinde geçici yükselmelere neden olsa da bunun klinik risk teşkil etmediğini gösteren çalışmalar mevcuttur. ^(115,116)

Bunun yanında deksametazonun lokal uygulamalarında bahsedilen riskler azalmaktadır. Literatürde sinir rejenerasyonu için lokal uygulamaların başarılı sonuçlar verdiği yer almaktadır. ^(3,64,117,118)

Benzer şekilde Mohammadi ve ark. transekte sinirde deksametazonun topikal uygulamasının, sistemik uygulamanın yan etkileri görülmeden başarılı şekilde kullanılabileceğini belirtmişlerdir. ⁽⁵⁾

Ayrıca sistemik ve lokal deksametazon uygulamalarının değerlendirildiği bazı çalışmalarda lokal uygulamanın üstünlüğü gösterilmiştir. ⁽⁶⁶⁾

Deksametazonun, sistemik uygulamaya oranla yan etkiler açısından daha zararsız olması, lokal uygulamalarda da başarılı sonuçların literatürde yer alması ve klinik kullanımında kontrendikasyon (diyabet, glokom, osteoporoz, kontrolsüz hipertansiyon, peptik ülser, konjestif kalp yetmezliği gibi ⁽¹¹⁹⁾) nedeniyle uygulanamayacak hastaların da varlığı nedeniyle bu çalışmada lokal uygulamalara yer verilmiştir.

Son yıllarda periferik sinir hasarlanmalarında hücre bazlı tedavilerin kullanımı ve literatüre katkısı oldukça artış göstermiştir. Fakat buna rağmen literatürde büyüme faktörlerinin inferior alveolar sinir üzerindeki kullanımı oldukça nadirdir.

Büyüme faktörlerinin klinik şartlarında elde edilmesi ve uygulanması günümüzde oldukça kolay bir şekilde yapılabilmektedir. Özellikle riskli veya şüpheli durumlarda uygulaması diğer yöntemlere göre daha basit ve etkisi yüksek olan bir tedavi seçeneği olarak yer almaktadır.

Qiao ve ark. yaptığı kapsamlı bir çalışmada trombosit konsantrasyon faktörlerine bağlı olarak büyüme faktörlerinin miktarları ölçülmüştür. KBF'nin özel santifüj

yöntemine bağı olarak yüksek düzeyde büyüme faktörü içerdiği, bu nedenle doku iyileşmesi ve rejenerasyonunda önemli rolü olduğu gösterilmiştir. ⁽¹²⁰⁾

KBF'nin, TZF ve TZP'ye göre daha fazla büyüme faktörü içermesi, bu yoğun faktör içeriğinin, doğal doku iyileşme sürecine yakın hızlarda yavaş bir salınım göstermesi gibi özellikleri sinir rejenerasyon sürecinde kullanım alanını artırmıştır. ⁽¹²¹⁾

Upadhayaya ve ark., KBF gibi ikinci nesil trombosit konsantrasyonlarının, birinci nesil trombosit konsantrasyonlarına göre daha güçlü bir şekilde anjiogenezi ve ardından iyileşme ve rejenerasyonunu indüklemeye kapasitesine olduğunu belirtmişlerdir. ⁽¹²²⁾

KBF'nin sinir rejenerasyonunda Schwann hücrelerinin proliferasyonunu ⁽⁸³⁾ ve migrasyonunu ⁽⁸⁴⁾ artırdığı izlenen çalışmalar mevcuttur.

Luo ve ark. çalışma sonuçlarına göre KBF, immunmodülatör role sahip olduğu ve makrofaj aracılı bağışıklık düzeyini düzenlediği belirlenmiştir. Bu nedenle fonksiyonel doku rejenerasyon sürecinde umut verici bir biyomateryal olduğunu açıklamışlardır. ⁽¹²³⁾

KBF tedavisinin nöronal hücre farklılaşmasında olumlu etkisi olduğu ve büyüme faktörlerinin salınımını artırdığı Borsani ve ark. çalışmasında gösterilmiştir. ⁽¹²⁴⁾

Rezkita ve ark. KBF'nin Schwann hücre proliferasyonunu ve nörotrofik faktörlerin sekresyonunu artırarak fonksiyonel sinir rejenerasyon sürecini hızlandırdığını bildirmiştir. ⁽¹²⁵⁾

KBF'nin osteojenik farklılaşma etkisine bakıldığında odontoblastik ve nöropatik farklılaşmalar literatürde yer almaktadır. Bu farklılaşmanın büyüme faktörleri yanı sıra KBF'nin inflamatuvar sitokinlerle, sinerjistik ya da antagonistik etki gösterebileceği belirtilmiştir. ⁽¹²⁶⁾

KBF'nin zengin büyüme faktörleri içeriği, sinir rejenerasyonunda kritik rol oynayan Schwann hücre proliferasyonunu artırması yanında klinik uygulama prosedürünün basit olması nedeniyle bu çalışmada KBF uygulamasına yer verilmiştir.

Ayrıca literatür incelendiğinde KBF'nin steroidler ile kıyaslandığı çalışmalar oldukça azdır. Trombosit kaynaklı büyüme faktörlerinden TZP'nın birkaç çalışmada steroidler ile kıyaslandığında daha klinik olarak daha iyi fonksiyonel sonuç verdiği belirtilmiştir. ⁽¹²⁷⁾ Bu sonuç, KBF'nin de TZP gibi bir etki göstereceği düşündürmektedir.

Deneyisel hayvan çalışmalarında mental ⁽¹²⁸⁾, fasiyal ⁽¹²⁹⁾, hipoglossal ⁽¹³⁰⁾, femoral ⁽¹³¹⁾, vagus ⁽¹³²⁾ ve inferior alveolar ⁽¹³³⁾ gibi çeşitli sinirler kullanılmasına rağmen ulaşım rahatlığı, cerrahi uygulamaya daha kolay izin vermesi avantajları yanında asıl olarak büyüklüğü ⁽¹³⁴⁾ nedeniyle literatürde yer alan deneylerde daha sıklıkla siyatik sinir kullanıldığı görülmektedir. Siyatik sinirin, inferior alveolar sinirden seyri ve yapısı itibarıyla farklılığı bulunmaktadır. Inferior alveolar sinirin siyatik sinire oranla daha küçük çapta ve daha kısa seyirli olması yanında bir kanal içerisinde yer alması nedeniyle daha stabil yapıda olması, dejenerasyon ve rejenerasyon sürecinde farklılığa neden olabileceğini düşündürmektedir.

Tıp alanında daha az olmakla beraber diş hekimliği ve oral cerrahi alanında da inferior alveolar sinir çalışmaları yeteri kadar yer almamaktadır. Literatür incelendiğinde rat çalışmalarında inferior alveolar sinirin genellikle ekstraoral yoldan erişimi ile travmatize edildiği görülmektedir. Bu çalışmada ise rutin bir cerrahi prosedüre daha yakın olarak intraoral bir yol denenmiş ve sinir travmatizasyonu molar diş çekimini takiben direkt olarak soket içerisinde ucu küntleştirilmiş enjektör ucu kullanılarak yapılmıştır.

Rat anatomisi incelendiğinde mandibular molar diş köklerinin alveolar kanal ile yakın komşuluğu gözlenmektedir. Komşuluk nedeniyle diş çekimi sonrası travma oluşturmak için çekim soketi ekstra işlemler gerektirmeden kullanılabilir. Bu çalışmada, benzer bir deneyde ⁽¹³⁵⁾ kullanılan böcek iğnesi yerine aynı çapa sahip 0.7 mm çaplı 22 G enjektör iğnesi, çekilen molar dişin distal soketinden mandibula alt kenarına kadar ilerletilerek kemik teması sağlanmış fakat kontrol için radyografi alınmamıştır. Histopatolojik incelemeler sonucu yapılan bu işlem sonucu tüm ratlarda travmatizasyon olduğu doğrulanmıştır.

Hayvan çalışmalarında sinir hasarı oluşturmak için genellikle ezilme/bası tipi yöntem kullanılmıştır. Literatürdeki çalışmalarda sinire 10 sn ⁽¹³⁶⁾, 10 sn aralıkla 3 kez ⁽⁶³⁾, 15 sn ⁽¹³⁷⁾, 60 sn ⁽¹³⁸⁾, 30 sn, 15 sn aralıkla 2 kez ve 30 sn aralıkla 2 kez ⁽¹³⁹⁾ gibi çeşitli süre ve sıklıklarda bası uygulandığı yer almaktadır.

Cerrahi işlemlerde anestezi etkisi nedeniyle sinir hasarının oluşması ile belirlenmesi arasındaki süre göreceli olarak bahsedilen çalışma modellerinden daha uzun olabilmektedir. Bu nedenle, çalışmada klinik şartlarda indirekt sinir hasarının gözlenebilmesi veya klinik semptomun oluşabilmesi için gerekli süre hesaba katılarak 30 dk boyunca travmatizasyon sağlanmıştır.

Ezilme tipi hasarlama modellerinde meydana gelen sonuçlar, Seddon sınıflandırması tip 2 aksonotmezis ⁽¹⁹⁾ ile uyumludur ve endonöral tüp korunduğundan devamlılık bozulmaz. Hasar bölgesinin distalinde Wallerian dejenerasyonu izlenir. ⁽¹³⁴⁾ Bu sonuç, cerrahi onarım gerektirmeksizin medikal tedavinin etkinliğinin ölçülmesine imkan tanır. Ayrıca bu tip hasarlamalarda insanların aksine ratlarda nörom oluşumu izlenmez. ⁽¹⁴⁰⁾

Literatürde sinir hücreleri çalışmalarında çeşitli markerlar kullanıldığı görülmektedir. KBF'nin Schwann hücreleri üzerindeki proliferatif etkisini incelemek

için yapılan bir çalışmada hücre sayım cihazı, hücre döngü analiz ve western blot analizleri uygulanmıştır. ⁽⁸³⁾ Ayrıca polimeraz zincir reaksiyon analizi uygulanan çalışmalar mevcuttur. ^(83,141)

Bu çalışma olduğu gibi literatürdeki diğer çalışmalarda da çeşitli antikor primerlerinin inkübasyonu aracılığıyla immunohistokimyasal analizler için TrkA ve anti-p75 ⁽¹⁴²⁾, nestin, CNPaz, GFAP ve β -tübülin3 ⁽¹⁴³⁾ gibi antikorlar kullanılmıştır. Sinir rejenerasyonunun değerlendirildiği bir çalışmada ARM-1 ⁽¹⁴⁴⁾, periferik sinir rejenerasyonunda Schwann hücrelerinin apoptozunun incelendiği bir çalışmada anti-MIF ⁽¹⁴⁵⁾ kullanılmıştır.

Bu çalışmada rat sinir dokusundan alınan örnekler nNOS, anti-Tau ve Nörofilament-H primer antikorları ve bunlara uygun sekonder antikorlar ile inkube edilerek inceleme yapılmıştır.

Mikrotübül ilişkili proteinlerden olan Tau, ağırlıklı olarak nöronlarda bulunur ve hücre iskeleti ile etkileşime girer. Tau, trigeminal, dorsal kök ve sempatik gangliyonların yanı sıra periferik sinir sisteminde eksprese edilen bir proteindir. ⁽¹⁴⁶⁾

Tau, mikrotübüllerin birleşimi ve stabilizasyonunda görevlidir. Mikrotübül bağlantısı fosforilasyonla negatif düzenlenir. Bazı nörodejeneratif hastalıklarda, tau proteini anormal şekilde hiperfosforilasyon gösteren anormal filamentler topluluğu şeklinde toplandığı görülmektedir. ⁽¹⁴⁷⁾

Siyatik sinir hasarı oluşturulan bir hayvan çalışmasında, erken dönemde azalan Tau protein ekspresyonunun sonraki günlerde kademeli olarak arttığı izlenmiştir. Bunun sonucu olarak mikrotübül ayrışması, yeniden şekillenmesi ve sinir rejenerasyonunun indüklendiği düşünülmüştür. ⁽⁹³⁾

Loeffler ve ark. çalışmasında retina, optik sinir ve beyin dokusunda desen ve boyama yoğunluğunda farklılar olsa da anti-Tau immunoreaktivitesi izlendiği kaydedilmiştir. ⁽¹⁴⁸⁾

Merchan-Rubira ve ark. çalışmasında farelerin siyatik sinirlerinde enine ve boyuna yönelen liflerin çoğunda Tau için artan immunoreaktivite mevcut olduğu gösterilmiştir. ⁽¹⁴⁹⁾

Tavşan fasiyal sinirinde yapılan bir çalışmada aksonal rejenerasyon sırasında Tau'nun geniş ölçüde eksprese edildiği ve aksonal rejenerasyonda kemik morfogenetik protein-2 ile arasında bir bağlantı olduğu bildirilmiştir. ⁽¹⁵⁰⁾

Nörofilamentler, nöronal hasarı takiben kana ve beyin omurilik sıvısına salınan nöronlara özgü yapısal proteinlerdir. ⁽¹⁵¹⁾ Çeşitli çalışmalarda kullanımı standardize sonuçlar vermiştir. ^(152,153)

Yüksek moleküler ağırlıklı nörofilament proteinlerinin gen ekspresyonu, yenilenen ya da yenilenmeyen duyu nöronlarında negatif regülasyon göstermektedir. ⁽¹⁵⁴⁾

Sinir hasarı uygulanan ratlar üzerinde yapılan çalışmada Troy ve ark., nöronlarda Nörofilament antikoruna karşı minimal boyama göstermiştir. ⁽¹⁵⁵⁾

Ratlarda sinir hasarı üzerinde, Nörofilament antikor boyama sonucu rejenerasyon bölgesinde uzun ve devamlı aksonların gösterildiği ve distal kısımda Wallerian dejenerasyonu gözlenen alanda koyu boyama izlendiği bildirilmiştir. ⁽¹⁵⁶⁾

Nitrik oksit periferik sinir yaralanmalarında sinaptik iletim ve plastisitesinde kimyasal bir haberci ve medyatör olarak rol almaktadır. ⁽¹⁵⁷⁾ Ayrıca nNOS periferik sinir rejenerasyonu sırasında Schwann hücrelerinin proliferasyonunda kritik bir rol oynar. ⁽¹⁵⁸⁾

Hernandez ve ark. çalışmasına göre ratlarda siyatik sinirin ligatürlenmesi sonucu periferik sinir rejenerasyonu sırasında nNOS'un pozitif regüle olduğu ve büyüyen aksonlarda biriktiği gösterilmiştir. ⁽¹⁵⁹⁾

Tranekte kavernöz sinir üzerinde yapılan bir çalışmada yoğun bir nNOS boyama paterni izlendiği gösterilmiştir. ⁽¹⁶⁰⁾

Siyatik sinirin tranekte edildiği bir çalışmada nNOS pozitivite reaksiyonun hasarsız sinirden daha güçlü olduğu, ayrıca nNOS ekspresyonunun aksonlarda dağılım ve yoğunluğunun daha fazla görüldüğü izlenmiştir. ⁽¹⁶¹⁾

Çalışmada kullanılan bu belirteçler göreceli olarak yeni sayılabilecek bu deneysel sinir travmatizasyon yönteminin doğruluğunu göstermektedir ve işlem güvenilirliği için doğru bir referans oluşmasına yardımcı olmuştur.

Çalışma için yapılan Histolojik Hasar Skorlamasına göre, her bir grupta HHS değeri 3. gün gruplarına göre 30. gün gruplarında azalma göstermiştir. Deksametazon 3. gün sonuçlarının kontrol 3 ve 30. gün, KBF 3. gün sonuçlarının kontrol 3., deksametazon 3. ve 30. gün, KBF 30. gün sonuçlarının deksametazon 30. gün sonuçlarına kıyasla pozitif anlamlı ilişkisi görülmüştür. Bu sonuç deney gruplarındaki dejeneratif akson ve ödematöz alan bulguları ile incelenen skorlamada iyileşmenin kontrol grubuna kıyasla anlamlı olduğunu göstermektedir. Buna ek olarak KBF grubunun deksametazon grubuyla kıyası da benzer bir sonuç göstermektedir.

İmmun Pozitivite Skorlama sonuçlarına bakıldığında, KBF grubunun 30. gün sonuçları deksametazon grubunun 30. gün sonuçlarına kıyasla anti-Tau, NF-H ve nNOS değerlendirmelerinde anlamlı bulunmuştur. Benzer bir şekilde deksametazon grubunun 3. ve 30. günlerinin nNOS ve NF-H değerlendirme sonuçları kontrol grubunun aynı günlerine kıyasla anlamlı bulunmuştur.

Sonuçlar göz önüne alındığında, KBF ve deksametazonun çalışmada uygulanan sinir hasar modellemesinde başarılı sonuçlar elde edilmiştir. İki deney grubu arasındaki fark HHS ve İmmun Pozitivite ile değerlendirilmiş ve KBF gruplarının deksametazona göre daha üstün olduğu sonucu elde edilmiştir.



6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Bu çalışmanın sonucunda elde edilen veriler incelendiğinde, KBF ve deksametazonun literatürde yer alan pozitif etkilerine paralel bir sonuç elde edilmiştir.

Yapılan çalışma, literatürdeki hayvan çalışmalarında sıklıkla kullanılan yöntem ve metotlardan ayrılarak göreceli olarak daha yeni bir bakış açısı getirmesi yönünden önemlidir. Sistemik uygulamaların istenmeyen yan etkilerinden kaçınmak, lokal ve daha pratik uygulamalara ışık tutabilmek için farklı bir uygulama yolu tercih edilmiştir. Ayrıca elde edilen veriler değerlendirildiğinde uygulamanın sinir hasar modeli oluşturmada etkili bir yöntem olduğu ortaya konmuştur.

Yalnızca hasar verilen ve medikasyon uygulanmayan kontrol grubu dahil olmak üzere tüm deney gruplarda ödematöz alanlar ve dejeneratif aksonlar izlenmiştir. Ayrıca tüm gruplarda deksametazon ve KBF uygulanması ile pozitif anlamda bir değişim gözlenmiştir.

Histolojik hasar skalası sonuçları yorumlandığında, KBF grupları deksametazon gruplarına göre daha üstün bulunmuştur.

Benzer şekilde immunohistopatolojik inceleme sonucu, KBF gruplarının deksametazona göre sinir rejenerasyonuna daha olumlu etkisi olduğu gösterilmiştir.

Bu sonuçlara bağlı olarak klinik uygulamalarda KBF ve deksametazonun sinir hasarı durumlarında tercih edilebileceği görülmektedir. Deksametazonun lokal uygulamasının sistemik uygulanmasına nazaran daha güvenli olmasıyla birlikte KBF'nin rejenerasyon sürecinde daha yüksek bir potansiyeli olduğu sonucu elde edilmiştir.

Çalışmada, sinir hasar modeli oluşturulduktan sonra radyografik inceleme ile inferior alveolar sinirin travmatize edildiği doğrulanmamıştır. Bu, çalışmanın bir

limitasyonu olabilir. Buna rağmen elde edilen histolojik veriler tüm gruplarda hasarlanmanın meydana geldiğini göstermektedir.

Sinir travmatizasyon süreci her grup için 30 dk olarak belirlenmiştir. Farklı sürelerde travmatizasyonun karşılaştırmalı olarak incelenmesi için daha kapsamlı bir çalışma gerekmektedir.



KAYNAKLAR

1. Kalender AM, Dogan A, Bakan V, Yildiz H, Gokalp MA, Kalender M. Effect of Zofenopril on regeneration of sciatic nerve crush injury in a rat model. *J Brachial Plex Peripher Nerve Inj.* 2009;7:1–7.
2. Sunderland S. The Anatomy And Physilology Of Nerve Injury. *Muscle Nerve.* 1990;13(9):771–84.
3. Uzun T, Toptas O, Saylan A. Evaluation and Comparison of the Effects of Artesunate , Dexamethasone , and Tacrolimus on Sciatic Nerve Regeneration. *J Oral Maxillofac Surg* [Internet]. 2018;77(5):1092.e1-1092.e12. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.joms.2018.12.019>
4. Von Arx DP, Simpson MT. The Effect Of Dexamethasone On Neurapraxia Following Third Molar Surgery. *Br J Oral Maxillofac Surg.* 1989;27:477–80.
5. Mohammadi R, Azad-Tirgan M, Amini K. Dexamethasone topically accelerates peripheral nerve repair and target organ reinnervation: A transected sciatic nerve model in rat. *Injury* [Internet]. 2013;44(4):565–9. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.injury.2012.10.013>
6. Yu W, Wang J, Yin J. Platelet-Rich Plasma : A Promising Product for Treatment. 2011;176–80.
7. Küçük L, Günay H, Erbaş O, Küçük Ü. Trombositten zengin plazmanın sıçan modelinde sinir rejenerasyonuna etkileri. 2014;48(4):449–54.
8. Torul D, Bereket MC. Comparison of the Regenerative Effects of Platelet-Rich Fibrin and Plasma Rich in Growth Factors on Injured Peripheral Nerve : An Experimental Study. *J Oral Maxillofac Surg* [Internet]. 2018;76(8):1823.e1-1823.e12. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.joms.2018.04.012>

9. Emel E, Ergun SS, Kotan D, Gursoy EB. Effects of insulin-like growth factor-I and platelet-rich plasma on sciatic nerve crush injury in a rat model. *J Neurosurg.* 2011;114(February):522–8.
10. Zhu Y, Jin Z, Wang J, Chen S, Hu Y, Ren L, et al. Ultrasound-guided platelet-rich plasma injection and multimodality ultrasound examination of peripheral nerve crush injury. *npj Regen Med* [Internet]. 2020;1–13. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/s41536-020-00101-3>
11. Zheng C, Zhu Q, Liu X, Huang X, He C, Jiang L, et al. Effect of platelet-rich plasma (PRP) concentration on proliferation , neurotrophic function and migration of Schwann cells in vitro. *J Tissue Eng Regen Med.* 2013;1:428–36.
12. Smith BE. Anatomy and histology of peripheral nerve [Internet]. Vol. 7, *Handbook of Clinical Neurophysiology.* Elsevier B.V.; 2006. 3–22 p. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S1567-4231\(09\)70062-0](http://dx.doi.org/10.1016/S1567-4231(09)70062-0)
13. Noback CR, Strominger NL, Demarest RJ, Ruggiero DA. Neurons and Associated Cells. In: *The Human Nervous System: Structure and Function.* 6th ed. 2005. p. 25–7.
14. Schwann Cells [Internet]. Spencer S Eccless Health Science Library University of Utah. 1997. Available from: <https://collections.lib.utah.edu/ark:/87278/s6ht5p69>
15. Node of ranvier [Internet]. Spencer S Eccless Health Science Library University of Utah. 1997. Available from: <https://collections.lib.utah.edu/ark:/87278/s6cr8t82>
16. Kidd GJ, Ohno N, Trapp BD. Biology of Schwann cells [Internet]. 1st ed. Vol. 115, *Handbook of Clinical Neurology.* Elsevier B.V.; 2013. 55–79 p. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/B978-0-444-52902-2.00005-9>

17. Snipes GJ, Suter U, Welcher AA, Shooter EM. Characterization of a novel peripheral nervous system myelin protein (PMP- 22/SR13). *J Cell Biol.* 1992;117(1):225–38.
18. Burnett MG, Zager EL. Pathophysiology of peripheral nerve injury: a brief review. 2004;16(5):1–7.
19. Seddon HJ. Three types of nerve injury. *Brain.* 1943;66(4):240.
20. Küçükkurt S, Tükel HC, Özle M. Sinir Yaralanmaları:Nedenleri,Tişhis Ve Tedavileri. *Atatürk Üniversitesi Diş Hekim Fakültesi Derg.* 2019;(February):150–9.
21. Lee D. Clinical Efficacy of Electroneurography in Acute Facial Paralysis. 2016;20(1):8–12.
22. Fonseca R, Barber HD, Powers M, Frost D. Traumatic Injuries of the Trigeminal Nerve. In: *Oral and Maxillofacial Trauma.* 4th ed. Elsevier Inc; 2012. p. 651.
23. James H, Edward E, Myron T. Wound Repair. In: *Contemporary Oral And Maxillofacial Surgery Sixth Edition.* Elsevier Inc; 2014. p. 52–3.
24. Daroff RB, Maziotta J, Jankovic J, Pomeroy S. Trauma of the Nervous System: Peripheral Nerve Trauma. In: *Bradley’s Neurology in Clinical Practice.* 7th ed. Elsevier Inc; 2016. p. 907.
25. Gaudet AD, Popovich PG, Ramer MS. 7 Day After Cutting. *J Neuroinflammation.* 2011;8:1–13.
26. Lee SK, Wolfe SW. Peripheral nerve injury and repair. *J Am Acad Orthop Surg.* 2000;8(4):243–52.
27. Ronchi G, Nicolino S, Raimondo S, Tos P, Battiston B, Papalia I, et al.

Functional and morphological assessment of a standardized crush injury of the rat median nerve. *J Neurosci Methods*. 2009;179(1):51–7.

28. Baichwal RR, Bigbee JW, DeVries GH. Macrophage-mediated myelin-related mitogenic factor for cultured Schwann cells. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1988;85(5):1701–5.

29. Trigeminal nerve [Internet]. Spencer S Eccless Health Science Library University of Utah. 1997. Available from: <https://collections.lib.utah.edu/ark:/87278/s68p90gk>

30. Pansky B, Gest TR. Brain and Cranial Nerves. In: Lippincott Concise Illustrated Anatomy: Head & Neck. Lippincott Williams & Wilkins; 2014. p. 308–18.

31. Standring S. Infratemporal and pterygopalatine fossae and temporomandibular joint. In: Gray's Anatomy : The Anatomical Basis of Clinical Practice. 41st ed. Elsevier Ltd.; 2016. p. 551–2.

32. Standring S. Oral cavity. In: Gray's Anatomy : The Anatomical Basis of Clinical Practice. 41st ed. Elsevier Ltd.; 2016. p. 527.

33. Pino A, Parafioriti A, Caruso E, De Pasquale M, Del Rio P, Calò PG, et al. What You Need to Know about Mental Nerve Surgical Anatomy for Transoral Thyroidectomy. *J Endocr Surg*. 2019;19(4):144.

34. dos Santos Alves JM, de Freitas Alves BW, de Figueiredo Costa AC, Carneiro BGDS, de Sousa LM, Gondim D V. Cranial nerve injuries in Le Fort I osteotomy: a systematic review. *Int J Oral Maxillofac Surg* [Internet]. 2019;48(5):601–11. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.ijom.2018.11.012>

35. Shehab Al-Din OF, Coghlan KM, Magennis P. Sensory nerve disturbance following Le Fort I osteotomy. *Int J Oral Maxillofac Surg*. 1996;25(1):13–9.

36. Ueki K, Hashiba Y, Marukawa K, Nakagawa K, Alam S, Yamamoto E. The evaluation of surgical factors related to recovery period of upper lip hypoaesthesia after Le Fort I osteotomy. *J Cranio-Maxillofacial Surg.* 2008;36(7):390–4.
37. Chuah C, Mehra P. Bilateral lingual anesthesia following surgically assisted rapid palatal expansion: Report of a case. *J Oral Maxillofac Surg.* 2005;63(3):416–8.
38. Toyodome S, Matsunaga K, Iwamoto N, Suzuki S, Nemoto N, Ueda Y, et al. Lingual nerve injury due to wisdom tooth germ extraction repaired using a conduit for peripheral nerve regeneration: A preliminary case report. *J Oral Maxillofac Surgery, Med Pathol* [Internet]. 2021;33(3):317–21. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.ajoms.2020.12.011>
39. Gülicher D, Gerlach KL. Sensory impairment of the lingual and inferior alveolar nerves following removal of impacted mandibular third molars. *Int J Oral Maxillofac Surg.* 2001;30(4):306–12.
40. Sarikov R, Juodzbals G. Inferior Alveolar Nerve Injury after Mandibular Third Molar Extraction: a Literature Review. *J Oral Maxillofac Res.* 2014;5(4):1–15.
41. Patel N, Ali S, Yates JM. Quality of life following injury to the inferior dental or lingual nerve – a cross-sectional mixed-methods study. *Oral Surg.* 2018;11(1):9–16.
42. Al-Qattan YM, Al-Qattan MM. The use of interosseous dental wires and sutures for internal fixation in a patient with multiple comminuted middle facial fractures and facial nerve injury: A demonstrative case report. *Int J Surg Case Rep* [Internet]. 2021;79:188–92. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.ijscr.2021.01.026>
43. Zourntou S-E, Makridis KG, Tsougos C-I, Skoulakis C, Vlychou M, Vassiou A. Facial nerve: a review of the anatomical, surgical landmarks and its iatrogenic injuries. *Injury* [Internet]. 2021;(xxxx). Available from:

<https://doi.org/10.1016/j.injury.2021.05.029>

44. Schultze-Mosgau S, Erbe M, Rudolph D, Ott R, Neukam FW. Prospective study on post-traumatic and postoperative sensory disturbances of the inferior alveolar nerve and infraorbital nerve in mandibular and midfacial fractures. *J Cranio-Maxillo-Facial Surg.* 1999;27(2):86–93.
45. Halpern LR, Kaban LB, Dodson TB. Perioperative Neurosensory Changes Associated with Treatment of Mandibular Fractures. *J Oral Maxillofac Surg.* 2004;62(5):576–81.
46. Iizuka T, Lindqvist C. Sensory disturbances associated with rigid internal fixation of mandibular fractures. *J Oral Maxillofac Surg.* 1991;49(12):1264–8.
47. Bolourian R, Lazow S, Berger J. Transoral 2.0-mm miniplate fixation of mandibular fractures plus 2 weeks' maxillomandibular fixation: A prospective study. *J Oral Maxillofac Surg.* 2002;60(2):167–70.
48. Greene MW, van Sickels JE. Survey of TMJ arthroscopy in oral and maxillofacial surgery residency programs. *J Oral Maxillofac Surg* [Internet]. 1989;47(6):574–6. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S0278-2391\(89\)80070-9](http://dx.doi.org/10.1016/S0278-2391(89)80070-9)
49. Belcher RH, Phillips JD. Total facial nerve injury during mandibular distraction osteogenesis. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* [Internet]. 2020;136(April):110182. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.ijporl.2020.110182>
50. Smith MH, Lung KE. Nerve injuries after dental injection: A review of the literature. *J Can Dent Assoc (Tor).* 2006;72(6):559–64.
51. Pogrel MA, Thamby S. Permanent Nerve Involvement Resulting From Inferior Alveolar Nerve Blocks Table Nerves Permanently Affected By. 2001;131(July 2000):901–7.

52. Ali AS, Benton JA, Yates JM. Risk of inferior alveolar nerve injury with coronectomy vs surgical extraction of mandibular third molars—A comparison of two techniques and review of the literature. *J Oral Rehabil.* 2018;45(3):250–7.
53. Cheung LK, Leung YY, Chow LK, Wong MCM, Chan EKK, Fok YH. Incidence of neurosensory deficits and recovery after lower third molar surgery: a prospective clinical study of 4338 cases. *Int J Oral Maxillofac Surg* [Internet]. 2010;39(4):320–6. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijom.2009.11.010>
54. Danna A, Alkattan F, Jackowski J. Altered Sensations of the Inferior Alveolar Nerve after Dental Implant Surgery: a Retrospective Study. *Dentistry.* 2013;(January 2013):0–5.
55. Poort LJ, van Neck JW, van der Wal KGH. Sensory Testing of Inferior Alveolar Nerve Injuries: A Review of Methods Used in Prospective Studies. *J Oral Maxillofac Surg* [Internet]. 2009;67(2):292–300. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.joms.2008.06.076>
56. Quan D, Bird S. Nerve conduction studies and electromyography in the evaluation of peripheral nerve injuries. *Univ Pa Orthop J.* 1999;12:45–51.
57. Hussain G, Wang J, Rasul A, Anwar H, Qasim M, Zafar S, et al. Current status of therapeutic approaches against peripheral nerve injuries: A detailed story from injury to recovery. *Int J Biol Sci.* 2020;16(1):116–34.
58. Nedeljković P, Dacić S, Kovačević M, Peković S, Vučević D, Božić - Nedeljković B. Vitamin B Complex As a Potential Therapeutic Modality in Combating Peripheral Nerve Injury. *Acta Medica Median.* 2018;57(2):85–91.
59. Scheller K, Scheller C. Nimodipine promotes regeneration of peripheral facial nerve function after traumatic injury following maxillofacial surgery: An off label pilot-

study. *J Cranio-Maxillofacial Surg* [Internet]. 2012;40(5):427–34. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jcms.2011.07.016>

60. Subissi A, Evangelista S, Giachetti A. Preclinical profile of zofenopril: An angiotensin converting enzyme inhibitor with peculiar cardioprotective properties. *Cardiovasc Drug Rev*. 1999;17(2):115–33.

61. Lee HY, Byun JY, Park MS, Yeo SG. Steroid-antiviral treatment improves the recovery rate in patients with severe Bell's palsy. *Am J Med* [Internet]. 2013;126(4):336–41. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.amjmed.2012.08.020>

62. Rosenfeld G. LD. Drugs Acting on the Endocrine System. In: Sirkka Howes, editor. *BRS Pharmacology*. 6th ed. Lippincott Williams & Wilkins; p. 243.

63. Gao W, Tong D, Li Q, Huang P, Zhang F. Dexamethasone promotes regeneration of crushed inferior alveolar nerve by inhibiting NF- κ B activation in adult rats. *Arch Oral Biol* [Internet]. 2017;80(January):101–9. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.archoralbio.2017.03.025>

64. Galloway EB, Jensen RL, Dailey AT, Thompson BG, Shelton C. Role of topical steroids in reducing dysfunction after nerve injury. *Laryngoscope*. 2000;110(11):1907–10.

65. Lieberman DM, Jan TA, Ahmad O, Most SP. Effects of corticosteroids on functional recovery and neuron survival after facial nerve injury in mice. *Arch Facial Plast Surg*. 2011;13(2):117–24.

66. Suslu H, Altun M, Nli BE, Suslu HTN. Comparison of the effects of local and systemic dexamethasone on the rat traumatic sciatic nerve model: Rat travmatik siyatik sinir modelinde lokal ve sistemik deksametazonun etkisinin araştırılması. *Turk Neurosurg*. 2013;23(5):623–9.

67. Heidland A, Fazeli G, Klassen A, Sebekova K, Hennemann H, Bahner U, et al. Neuromuscular electrostimulation techniques: Historical aspects and current possibilities in treatment of pain and muscle wasting. *Clin Nephrol*. 2013;79(SUPPL. 13).
68. Willand MP, Rosa E, Michalski B, Zhang JJ, Gordon T, Fahnstock M, et al. Electrical muscle stimulation elevates intramuscular BDNF and GDNF mRNA following peripheral nerve injury and repair in rats. *Neuroscience* [Internet]. 2016;334:93–104. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.neuroscience.2016.07.040>
69. Kao CH, Chen JJJ, Hsu YM, Bau DT, Yao CH, Chen YS. High-frequency electrical stimulation can be a complementary therapy to promote nerve regeneration in diabetic rats. *PLoS One*. 2013;8(11).
70. Tseng K, Li H, Clark A, Sundem L, Zuscik M, Noble M, et al. 4-Aminopyridine promotes functional recovery and remyelination in acute peripheral nerve injury. *EMBO Mol Med*. 2016;8(12):1409–20.
71. Türedi S, Yuluğ E, Alver A, Bodur A, İnce İ. A morphological and biochemical evaluation of the effects of quercetin on experimental sciatic nerve damage in rats. *Exp Ther Med*. 2018;15(4):3215–24.
72. Liu B, Liu Y, Yang G, Xu Z, Chen J. Ursolic acid induces neural regeneration after sciatic nerve injury. *Neural Regen Res* [Internet]. 2013 Sep 25;8(27):2510–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25206561>
73. Liu GM, Xu K, Li J, Luo YG. Curcumin upregulates S100 expression and improves regeneration of the sciatic nerve following its complete amputation in mice. *Neural Regen Res*. 2016;11(8):1304–11.

74. Al-Shammari AM, Syhood Y, Al-Khafaji AS. Use of low-power He-Ne laser therapy to accelerate regeneration processes of injured sciatic nerve in rabbit. *Egypt J Neurol Psychiatry Neurosurg*. 2019;55(1):1–7.
75. Shen CC, Yang YC, Huang T Bin, Chan SC, Liu BS. Neural regeneration in a novel nerve conduit across a large gap of the transected sciatic nerve in rats with low-level laser phototherapy. *J Biomed Mater Res - Part A*. 2013;101(10):2763–77.
76. Griffin JW, Hogan MC V., Chhabra AB, Deal DN. Peripheral nerve repair and reconstruction. *J Bone Jt Surg - Ser A*. 2013;95(23):2144–51.
77. Sameem M, Wood TJ, Bain JR. A systematic review on the use of fibrin glue for peripheral nerve repair. *Plast Reconstr Surg*. 2011;127(6):2381–90.
78. Muheremu A, Ao Q. Past, Present, and Future of Nerve Conduits in the Treatment of Peripheral Nerve Injury. *Biomed Res Int*. 2015;2015(December).
79. Nectow AR, Marra KG, Kaplan DL. Biomaterials for the development of peripheral nerve guidance conduits. *Tissue Eng - Part B Rev*. 2012;18(1):40–50.
80. Stanca E, Calabriso N, Giannotti L, Nitti P, Damiano F, Stanca BDC, et al. Analysis of CGF biomolecules, structure and cell population: Characterization of the stemness features of CGF cells and osteogenic potential. *Int J Mol Sci*. 2021;22(16).
81. Mijiritsky E, Assaf HD, Peleg O, Shacham M, Cerroni L, Mangani L. Use of PRP , PRF and CGF in Periodontal Regeneration and Facial Rejuvenation — A Narrative Review. *Biology (Basel)*. 2021;10(4):317.
82. Chen J, Jiang H. A Comprehensive Review of Concentrated Growth Factors and Their Novel Applications in Facial Reconstructive and Regenerative Medicine. *Aesthetic Plast Surg* [Internet]. 2020;44(3):1047–57. Available from: <https://doi.org/10.1007/s00266-020-01620-6>

83. Qin J, Wang L, Sun Y, Sun X, Wen C, Shahmoradi M, et al. Concentrated growth factor increases Schwann cell proliferation and neurotrophic factor secretion and promotes functional nerve recovery in vivo. *Int J Mol Med*. 2016;37(2):493–500.
84. Qin J, Wang L, Zheng L, Zhou X. Concentrated growth factor promotes Schwann cell migration partly through the integrin β 1-mediated activation of the focal adhesion kinase pathway. 2016;1363–70.
85. Li Q, Pan S, Dangaria SJ, Gopinathan G, Kolokythas A, Chu S, et al. Platelet-Rich Fibrin Promotes Periodontal Regeneration and Enhances Alveolar Bone Augmentation. 2013;2013.
86. Shaw G, Yang C, Ellis R, Anderson K, Mickle JP, Scheff S, et al. Hyperphosphorylated neurofilament NF-H is a serum biomarker of axonal injury. *Biochem Biophys Res Commun*. 2005;336(4):1268–77.
87. Kim KH, Kim JI, Han JA, Choe MA, Ahn JH. Upregulation of neuronal nitric oxide synthase in the periphery promotes pain hypersensitivity after peripheral nerve injury. *Neuroscience* [Internet]. 2011;190:367–78. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.neuroscience.2011.05.064>
88. Kopp UC, Cicha MZ, Smith LA, Hökfelt T. Nitric oxide modulates renal sensory nerve fibers by mechanisms related to substance preceptor activation. *Am J Physiol - Regul Integr Comp Physiol*. 2001;281(1 50-1).
89. Davies SL, Loescher AR, Clayton NM, Bountra C, Robinson PP, Boissonade FM. nNOS expression following inferior alveolar nerve injury in the ferret. *Brain Res*. 2004;1027(1–2):11–7.
90. Keilhoff G, Fansa H, Wolf G. Differences in peripheral nerve degeneration/regeneration between wild-type and neuronal nitric oxide synthase

knockout mice. *J Neurosci Res*. 2002;68(4):432–41.

91. Castellani RJ, Perry G, Tabaton M. Tau biology, tauopathy, traumatic brain injury, and diagnostic challenges. *J Alzheimer's Dis*. 2019;67(2):447–67.

92. Yi S, Liu Q, Wang X, Qian T, Wang H, Zha G, et al. Tau modulates Schwann cell proliferation, migration and differentiation following peripheral nerve injury. *J Cell Sci*. 2019;132(6).

93. Zha G Bin, Shen M, Gu XS, Yi S. Changes in microtubule-associated protein tau during peripheral nerve injury and regeneration. *Neural Regen Res*. 2016;11(9):1506–11.

94. Leoncini E, Ricciardi W, Cadoni G, Arzani D, Petrelli L, Paludetti G, et al. Adult height and head and neck cancer: A pooled analysis within the INHANCE Consortium. *Head Neck*. 2014;36(10):1391.

95. Tulaci KG, Tuzuner A, Karadas Emir H, Tatar İ, Sargon MF, Tulaci T, et al. The effect of tacrolimus on facial nerve injury: Histopathological findings in a rabbit model. *Am J Otolaryngol - Head Neck Med Surg*. 2016;37(5):393–7.

96. Bombeiro AL, Santini JC, Thomé R, Ferreira ERL, Nunes SLO, Moreira BM, et al. Enhanced immune response in immunodeficient mice improves peripheral nerve regeneration following axotomy. *Front Cell Neurosci*. 2016;10(JUN):1–14.

97. Chukwu JE, Pedersen JT, Pedersen L, Volbracht C, Sigurdsson EM, Kong XP. Tau Antibody Structure Reveals a Molecular Switch Defining a Pathological Conformation of the Tau Protein. *Sci Rep*. 2018;8(1):1–11.

98. Ozbay I, Ital I, Kucur C, Akcilar R, Deger A, Aktas S, et al. Efeitos da terapia com ozônio na regeneração do nervo facial. *Braz J Otorhinolaryngol* [Internet]. 2017;83(2):168–75. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.bjorl.2016.02.009>

99. Chaimanakarn S, Fooanant P, Mahardawi B, Sakdejayont W. Inferior alveolar and lingual nerves injury and repair: A literature review on microneurosurgery. 2019;39(1):41–52.
100. Jerjes W, Upile T, Shah P, Nhembe F, Gudka D, Kafas P, et al. Risk factors associated with injury to the inferior alveolar and lingual nerves following third molar surgery-revisited. *Oral Surgery, Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endodontology* [Internet]. 2010;109(3):335–45. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.tripleo.2009.10.010>
101. Rizzo S, Lupi SM, Zampetti P. Nerve damage resulting from oral surgery and medical legal implications. *J Osseointegration*. 2009;1(3):86–94.
102. Karahan G, Kaya H, Erdogan M, Yigitturk G, Gokyayla E, Erbas O. Effects of trimetazidine on nerve regeneration in a rat sciatic nerve injury model. *Bratisl Med J*. 2019;120(10):777–82.
103. Hillerup S. Iatrogenic injury to the inferior alveolar nerve: etiology, signs and symptoms, and observations on recovery. *Int J Oral Maxillofac Surg*. 2008;37(8):704–9.
104. Susarla SM, Blaeser BF, Magalnick D. Third molar surgery and associated complications. *Oral Maxillofac Surg Clin North Am*. 2003;15(2):177–86.
105. Tay ABG, Zuniga JR. Clinical characteristics of trigeminal nerve injury referrals to a university centre. *Int J Oral Maxillofac Surg*. 2007;36(10):922–7.
106. Faroni A, Mobasser SA, Kingham PJ, Reid AJ. Peripheral nerve regeneration: Experimental strategies and future perspectives. *Adv Drug Deliv Rev* [Internet]. 2015;82:160–7. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.addr.2014.11.010>
107. Il J, Id L, Hur JM, You J, Hee D, Id L. Functional recovery with histomorphometric analysis of nerves and muscles after combination treatment with

erythropoietin and dexamethasone in acute peripheral nerve injury. 2020;1–17.

Available from: <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0238208>

108. Kim S, Chung S-Y, Youn S-J, Jeon Y. Dexamethasone treatment for bilateral lingual nerve injury following orotracheal intubation. *J Dent Anesth Pain Med*. 2018;18(2):115.

109. Schietroma M, Cecilia EM, Carlei F, Sista F, De Santis G, Lancione L, et al. Dexamethasone for the prevention of recurrent laryngeal nerve palsy and other complications after thyroid surgery: A randomized double-blind placebo-controlled trial. *JAMA Otolaryngol - Head Neck Surg*. 2013;139(5):471–8.

110. Regina G, Angiletta D, Impedovo G, Robertis G De, Fiorella M, Carratu' MR. Dexamethasone minimizes the risk of cranial nerve injury during CEA. *J Vasc Surg* [Internet]. 2009;49(1):99–102. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jvs.2008.08.049>.

111. Becker KW, Kienecker EW, Andrae I. Einfluss Lokal Applizierter Kortikoide Auf Die Morphologie Peripherer Nerven Nach Neurotmesis Und Mikrochirurgischer Naht. *Neurochirurgia (Stuttg)*. 1987;30(6):161–7.

112. Poetker DM, Reh DD. A comprehensive review of the adverse effects of systemic corticosteroids. *Otolaryngol Clin North Am*. 2010;43(4):753–68.

113. Spoelhof B, Ray SD. Corticosteroids. *Encycl Toxicol Third Ed*. 2014;1:1038–42.

114. Shishido H, Kikuchi S, Heckman H, Myers RR. Dexamethasone Decreases Blood Flow in Normal Nerves and Dorsal Root Ganglia. 2002;27(6):581–6.

115. Waterbrook AL, Balcik BJ, Goshinska AJ. Blood Glucose Levels After Local Musculoskeletal Steroid Injections in Patients With Diabetes Mellitus: A Clinical

Review. Sports Health. 2017;9(4):372–4.

116. Catalano LW, Glickel SZ, Barron OA, Harrison R, Marshall A, Purcelli-Lafer M. Effect of local corticosteroid injection of the hand and wrist on blood glucose in patients with diabetes mellitus. Orthopedics. 2012;35(12):1754–8.

117. Feng X, Yuan W. Dexamethasone Enhanced Functional Recovery after Sciatic Nerve Crush Injury in Rats. Haastert-Talini K, editor. Biomed Res Int [Internet]. 2015;2015:627923. Available from: <https://doi.org/10.1155/2015/627923>

118. Bani Hani DA, Alawneh KZ, Aleshawi AJ, Ahmad AI, Raffee LA, Alhowary A "A, et al. Successful and Complete Recovery of the Ulnar Nerve After Eight Years of Chronic Injury Through Local Steroid Injections: A Case Report. Pain Ther [Internet]. 2020;9(1):327–32. Available from: <https://doi.org/10.1007/s40122-019-00144-5>

119. Katzung B. Adrenocorticosteroids & Adrenocortical Antagonists. In: Basic and Clinical Pharmacology. 14th ed. McGraw-Hill Education; 2018. p. 713.

120. Qiao J, An N, Ouyang X. Quantification of growth factors in different platelet concentrates. Platelets. 2017;28(8):774–8.

121. Korkmaz M. Sağlık Bilimleri ve Tıp Dergisi Konsantre büyüme faktörünün random patern cilt flep yaşayabilirliği üzerine etkisi : deneysel çalışma. J Heal Sci Med. 2020;3(2):125–31.

122. Upadhayaya V, Arora A, Goyal A. Bioactive Platelet Aggregates: Prp, Prgf, Prf, Cgf And Sticky Bone. IOSR J Dent Med Sci. 2017;16(05):05–11.

123. Luo H, Liu W, Zhou Y, Jiang X, Liu Y, Yang Q, et al. Concentrated growth factor regulates the macrophage-mediated immune response. Regen Biomater. 2021;8(6):1–10.

124. Borsani E, Buffoli B, Bonazza V, Brunelli G, Monini L, Inchingolo F, et al. In vitro effects of concentrated growth factors (CGF) on human SH-SY5Y neuronal cells. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2020;24(1):304–14.
125. Sarasati A, Rezkita F, Wibawa KGP, Winias S, Nugraha AP, Ridwan RD, et al. Gingival mesenchymal stem cells, concentrated growth factors and silk-fibroin scaffold to alleviate peripheral nerve regeneration: A review. *Biochem Cell Arch.* 2020;20:2921–9.
126. Tabatabaei F, Aghamohammadi Z, Tayebi L. In vitro and in vivo effects of concentrated growth factor on cells and tissues. *J Biomed Mater Res - Part A.* 2020;108(6):1338–50.
127. Atwa ET, Esh AM, Abd El Al IT, Awad YM. Platelet-rich plasma versus corticosteroid injections for carpal tunnel syndrome: Clinical and electrophysiological study. *Egypt Rheumatol* [Internet]. 2019;41(3):237–41. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.ejr.2018.07.008>
128. Yucesoy T, Kutuk N, Canpolat D, Alkan A. Comparison of Ozone and Photo-Biomodulation Therapies on Mental Nerve Injury in Rats. 2017;(May):1–10.
129. Hadlock T, Kowaleski J, Lo D, Bermejo R, Zeigler HP, Mackinnon S, et al. Functional assessments of the rodent facial nerve: A synkinesis model. *Laryngoscope.* 2008;118(10):1744–9.
130. González-Forero D, Portillo F, Sunico CR, Moreno-López B. Nerve injury reduces responses of hypoglossal motoneurons to baseline and chemoreceptor-modulated inspiratory drive in the adult rat. *J Physiol.* 2004;557(3):991–1011.
131. Huang J, Hu X, Lu L, Wang Y. Electrical Stimulation Accelerates Motor Functional Recovery in Autograft-Repaired 10mm Femoral Nerve Gap in Rats. *J*

Neurotrauma. 2009;26(October):1805–13.

132. Bregeon F, Alliez JR, Héry G, Marqueste T, Ravailhe S, Jammes Y. Motor and sensory re-innervation of the lung and heart after re-anastomosis of the cervical vagus nerve in rats. *J Physiol*. 2007;581(3):1333–40.

133. Atsumi Y, Imai T, Matsumoto K, Sakuda M, Kurisu K, Wakisaka S. Effects of neonatal injury of the inferior alveolar nerve on the development and regeneration of periodontal nerve fibers in the rat incisor. *Brain Res*. 2000;871(2):201–9.

134. Varejão ASP, Cabrita AM, Meek MF, Bulas-Cruz J, Melo-Pinto P, Raimondo S, et al. Functional and morphological assessment of a standardized rat sciatic nerve crush injury with a non-serrated clamp. *J Neurotrauma*. 2004;21(11):1652–70.

135. Ito T, Toriumi T, Otake K, Okuwa Y, Tanaka S, Arai Y, et al. Performance of schwann cell transplantation into extracted socket after inferior alveolar nerve injury in a novel rat model. *J Oral Sci*. 2020;62(4):402–9.

136. Sun H, Yang T, Li Q, Zhu Z, Wang L, Bai G, et al. Dexamethasone and vitamin B12 synergistically promote peripheral nerve regeneration in rats by upregulating the expression of brain-derived neurotrophic factor. *Arch Med Sci*. 2012;8(5):924–30.

137. Ramli D, Aziz I, Mohamad M, Abdulahi D, Sanusi J. The Changes in Rats with Sciatic Nerve Crush Injury Supplemented with Evening Primrose Oil: Behavioural, Morphologic, and Morphometric Analysis. *Evidence-based Complement Altern Med*. 2017;2017.

138. Pavić R, Pavić ML, Tvrdeić A, Tot OK, Heffer M. Rat sciatic nerve crush injury and recovery tracked by plantar test and immunohistochemistry analysis. *Coll Antropol [Internet]*. 2011;35 Suppl 1(January):93–100. Available from:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21648317>

139. Bridge PM, Ball DJ, Mackinnon SE, Nakao Y, Brandt K, Hunter DA, et al. Nerve crush injuries-a model for axonotmesis. Vol. 127, *Experimental Neurology*. 1994. p. 284–90.
140. Tos P, Ronchi G, Papalia I, Sallen V, Legagneux J. *Methods And Protocols In Peripheral Nerve Regeneration Experimental Research : Part I — Experimental Models* [Internet]. 1st ed. Vol. 87, *International Review of Neurobiology*. Elsevier Inc.; 2009. 47–79 p. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S0074-7742\(09\)87004-9](http://dx.doi.org/10.1016/S0074-7742(09)87004-9)
141. Shen YY, Gu XK, Zhang RR, Qian TM, Li SY, Yi S. Biological characteristics of dynamic expression of nerve regeneration related growth factors in dorsal root ganglia after peripheral nerve injury. *Neural Regen Res*. 2020;15(8):1502–9.
142. Kitamura N, Konno A, Kuwahara T, Komagiri Y. Nerve growth factor-induced hyperexcitability of rat sensory neuron in culture. *Biomed Res*. 2005;26(3):123–30.
143. Wang L, Gu S, Gan J, Tian Y, Zhang F, Zhao H, et al. Neural Stem Cells Overexpressing Nerve Growth Factor Improve Functional Recovery in Rats Following Spinal Cord Injury via Modulating Microenvironment and Enhancing Endogenous Neurogenesis. *Front Cell Neurosci*. 2021;15(December):1–15.
144. Anton ES, Sandrock AW. Merosin promotes neurite growth and schwann cell migration in vitro and nerve regeneration in vivo: Evidence using an antibody to merosin, ARM-1. Vol. 164, *Developmental Biology*. 1994. p. 133–46.
145. Nishio Y, Nishihira J, Ishibashi T, Kato H, Minami A. Role of Macrophage Migration Inhibitory Factor (MIF) in peripheral nerve regeneration: Anti-MIF antibody induces delay of nerve regeneration and the apoptosis of Schwann cells. *Mol Med*. 2002;8(9):509–20.

146. Lionnet A, Wade MA, Corbillé AG, Prigent A, Paillusson S, Tasselli M, et al. Characterisation of tau in the human and rodent enteric nervous system under physiological conditions and in tauopathy. *Acta Neuropathol Commun*. 2018;6(1):1–17.
147. Bull ND, Guidi A, Goedert M, Martin KR, Spillantini MG. Reduced axonal transport and increased excitotoxic retinal ganglion cell degeneration in mice transgenic for human mutant p301s tau. *PLoS One*. 2012;7(4).
148. Loeffler KU, Edward DP, Tso MOM. Tau-2 immunoreactivity of corpora amylacea in the human retina and optic nerve. *Investig Ophthalmol Vis Sci*. 1993;34(8):2600–3.
149. Merchán-Rubira J, Sebastián-Serrano Á, Díaz-Hernández M, Avila J, Hernández F. Peripheral nervous system effects in the PS19 tau transgenic mouse model of tauopathy. *Neurosci Lett*. 2019;698(December 2018):204–8.
150. Wu G, Zhu L, Jin T, Chen L, Shao L, Wang Y, et al. Local delivery of recombinant human bone morphogenetic protein-2 increases axonal regeneration and the expression of tau protein after facial nerve injury. *J Int Med Res*. 2010;38(5):1682–8.
151. Bischof A, Manigold T, Barro C, Heijnen I, Berger CT, Derfuss T, et al. Serum neurofilament light chain: A biomarker of neuronal injury in vasculitic neuropathy. *Ann Rheum Dis*. 2018;77(7):1093–4.
152. Bishop R, Won SJ, Irvine KA, Basu J, Rome ES, Swanson RA. Blast-induced axonal degeneration in the rat cerebellum in the absence of head movement. *Sci Rep* [Internet]. 2022;12(1):1–14. Available from: <https://doi.org/10.1038/s41598-021-03744-4>
153. Canpolat M. Comparison of the effectiveness of rapamycin and gabapentin

treatments on sciatic nerve injury-induced in rats. *Erciyes Med J.* 2021;44(1):56–62.

154. Welin D. Neuroprotection and axonal regeneration after peripheral nerve injury. UMEÅ UNIVERSITY MEDICAL DISSERTATIONS. UMEÅ UNIVERSITY MEDICAL DISSERTATIONS; 2010.

155. Troy CM, Muma NA, Greene LA, Price DL, Shelanski ML. Regulation of peripherin and neurofilament expression in regenerating rat motor neurons. *Brain Res.* 1990;529(1–2):232–8.

156. Near SL, Whalen LR, Miller JA, Ishii DN. Insulin-like growth factor II stimulates motor nerve regeneration. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1992;89(24):11716–20.

157. Panthi S, Gautam K. Roles of nitric oxide and ethyl pyruvate after peripheral nerve injury. *Inflamm Regen.* 2017;37(1):1–5.

158. Vareniuk I, Pacher P, Pavlov I, Drel V, Obrosova I. Peripheral neuropathy in mice with neuronal nitric oxide synthase gene deficiency. *Int J Mol Med.* 2009;23(5):521–80.

159. González-Hernández T, Rustioni A. Expression of three forms of nitric oxide synthase in peripheral nerve regeneration. *J Neurosci Res.* 1999;55(2):198–207.

160. Carrier S, Zvara P, Nunes L, Kour NW, Rehman J, Lue TF. Regeneration of Nitric Oxide Synthase-Containing Nerves After Cavernous Nerve Neurotomy in the Rat. *J Urol.* 1995;153(5):1722–7.

161. Kikuchi R, Ambe K, Kon H, Takada S, Watanabe H. Nitric Oxide Synthase (NOS) Isoform Expression after Peripheral Nerve Transection in Mice. *Bull Tokyo Dent Coll.* 2018;59(1):15–25.

EKLER

EK-1 ÖZGEÇMİŞ

Kişisel Bilgiler

Adı Soyadı : Alperen KALYONCU

Uyruğu : T.C

Eğitim Bilgileri

Lise : Trabzon Yomra Fen Lisesi (2005-2006)

Ordu Fen Lisesi (2006-2009)

Üniversite : Ege Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi (2009-2015)

Uzmanlık : Recep Tayyip Erdoğan Üniversitesi Diş Hekimliği
Fakültesi, Ağız, Diş ve Çene Cerrahisi A.D (2017-2022)

Yabancı Dil Bilgisi

İngilizce : Orta derece