



**T.C.  
KIRIKKALE ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
FİZİKSEL TIP VE REHABİLİTASYON ANABİLİM DALI**

**RATLARDA DENEYSEL OLARAK OLUŞTURULAN  
PERİFERİK SİNİR HASARI SONRASI ALÇAK FREKANSLI  
ELEKTROTERAPİNİN SİNİR İYİLEŞMESİ ÜZERİNE  
ETKİLERİNİN ARAŞTIRILMASI**

**Dr. Kıvanç KATMERLİKAYA**

**UZMANLIK TEZİ**

**2015 - KIRIKKALE**



**T.C.  
KIRIKKALE ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
FİZİKSEL TIP VE REHABİLİTASYON ANABİLİM DALI**

**RATLARDA DENEYSEL OLARAK OLUŞTURULAN  
PERİFERİK SİNİR HASARI SONRASI ALÇAK FREKANSLI  
ELEKTROTERAPİNİN SİNİR İYİLEŞMESİ ÜZERİNE  
ETKİLERİNİN ARAŞTIRILMASI**

**Dr. Kıvanç KATMERLİKAYA**

**UZMANLIK TEZİ**

**TEZ DANIŞMANI  
Prof. Dr. Gülümser AYDIN**

**2015 - KIRIKKALE**

**T.C.**  
**KIRIKKALE ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ**  
**FİZİKSEL TIP VE REHABİLİTASYON ANABİLİM DALI**

Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı uzmanlık programı çerçevesinde yürütülmüş olan “Ratlarda deneysel olarak oluşturulan periferik sinir hasari sonrası alçak frekanslı elektroterapinin sinir iyileşmesi üzerine etkilerinin araştırılması” isimli çalışma, aşağıdaki jüri tarafından Dr. Kıvanç Katmerlikaya’nın **UZMANLIK TEZİ** olarak kabul edilmiştir.

Tez Savunma Tarihi: 04/05/2015

ÜYE  
Kurum Dışından Üye  
Yıldırım Beyazıt Üniversitesi Tıp Fakültesi  
Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon AD.  
Prof. Dr. Gülümser AYDIN

ÜYE  
Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi  
Beyin ve Sinir Cerrahisi AD.  
Doç. Dr. Bülent BAKAR

ÜYE  
Kurum Dışında Üye  
Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi  
Histoloji - Embriyoloji AD.  
Prof. Dr. Sevim AYDIN

## TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimimde büyük emeği olan, bizlere bilimsel bir çalışma ortamı sağlayan, bilgi ve tecrübelerinden her zaman faydalandığım, etik ve bilimsel açıdan örnek aldığım değerli hocam Prof. Dr. Sevim Orkun'a,

Yetişmemde önemli katkısı olan, öğretmekten yorulmayan, mesleki ve sosyal hayatımda değerli tavsiyelerini esirgemeyen asistanı olmaktan onur duyduğum saygıdeğer hocam Prof. Dr. Gülümser Aydın'a,

Bilgi ve tecrübelerinden her zaman faydalandığım, asistanı olmaktan onur ve keyif duyduğum, çok sevdiğim ve kısa bir süre önce aramızdan ayrılan değerli hocam Prof. Dr. Işık Keleş'e,

Bizlerden bilgi birikimini, hoş görüşünü ve deneyimlerini esirgemeyen ve yeri geldiğinde abla gibi yaklaşım gösteren değerli hocam Yrd. Doç. Dr. Elem İnal'a,

Tezimin her aşamasında değerli vakitlerini ve bilimsel desteklerini sunan Prof. Dr. Bülent Bakar'a, Prof. Dr. Sevim Aydın'a, Yrd. Doç. Dr. Deniz Billur'a,

Çok kısa bir süre de olsa birlikte çalıştığım Prof. Dr. Esra Dilek Keskin'e, Doç. Dr. Gülten Karaca'ya, Doç. Dr. Müyesser Okumuş'a, Yrd. Doç. Dr. Turgut Kültür'e, Yrd. Doç. Dr. Burcu Şahika'ya,

Hayatımın en önemli dönemlerinden birini paylaşmaktan zevk aldığım, birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum sevgili arkadaşlarım Dr. Yusuf Yıldırım, Dr. Fatih Mehmethan Paşazgınoşmanoğlu, Dr. Sümeyra Katicioğlu, Dr. Derya Tuba Bal, Dr. Seçil Yıkan, Dr. İbrahim Özdemir, Dr. Turan Sağlık, Dr. Hilal Gür, Dr. Sami Çoban'a

Birlikte çalıştığımız süre boyunca bilgi ve desteklerini esirgemeyen, şimdi uzman olan eski kıdemli asistanlarım, sevgili arkadaşlarım Dr. Selma Gündüz, Dr. Özlem Kılıç'a

Sevgilerinin ve iyi niyetlerinin karşılığını asla ödeyemeyeceğim, ekip çalışmasının tadına vardığımız fizyoterapistlerimiz Tuğba, Ayşe, Filiz, Yakup ve hemşiremiz Hilal'e,

Doğduğum günden bu yana karşılıksız destek ve fedakârlıklarıyla hep yanımda olan sevgili aileme,

Hayatıma girdiğinden itibaren sevgisini, saygısını ve yardımını esirgemeyen sevgili eşim Selin'e; son 7 aydır hayatımıza renk katan biricik kızım Elif Nil'e,

Sonsuz teşekkürler...

## ÖZET

**Katmerlikaya K, Ratlarda deneysel olarak oluşturulan periferik sinir hasari sonrası alçak frekansli elektroterapinin sinir iyileşmesi üzerine etkilerinin araştırılması, Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı, Uzmanlık Tezi, 2015.**

Periferik sinirler, fizyolojik ve topoğrafik özellikleri nedeniyle yaralanmaya yatkındırlar. İnfeksiyöz, tümoral, otoimmün, genetik, toksik ve metabolik hastalıklara bağlı olarak hasarlanabilecekleri gibi, travmatik etkenlere bağlı yaralanmalarda sıklıkla karşımıza çıkabilir.

Elektroterapinin uygulandığı bölgede periferik sinirleri uyararak mikrosirkulasyonu geliştirici, ödem giderici, analjezik ve rejenerasyonu hızlandırıcı etkilerini gösteren çalışmalar mevcuttur. Bu özellikleri nedeniyle tıpta önemli bir fizyoterapi yöntemi olarak birçok klinik tarafından sıkça kullanılmaktadır.

Buradan yola çıkarak, sıçanlarda deneysel siyatik sinir hasarı (aksonotmezis) oluşturulması ve bu modelde elektroterapinin (alçak frekanslı akım) sinir iyileşmesi üzerine olan etkilerinin araştırılması planlanmıştır.

Çalışmada toplam 30 adet adet Wistar cinsi rat kullanıldı. Bütün ratların siyatik sinirlerine ezilme tarzı hasar (aksonotmezis) oluşturuldu..Siyatik sinirde aksonotimozis düzeyinde hasar oluşturulan tüm ratlar randomize olarak tedavi (alçak frekanslı elektrik stimülasyonu) ve şam grubu olacak şekilde ikiye ayrıldı. Elektroterapi için ayrılan 18 rat tedavinin başlanacağı ve biopsinin yapılacağı döneme göre 3, şam grubu ise 2 alt gruba bölündü. Tedavi uygulanmayan 2 alt gruptan grup 1'e 15. günde, grup 2'ye ise 30. günde elektrofizyolojik çalışma yapıp, biopsi örnekleri alındı. Tedavi uygulanan 3 gruptan grup 3'e hasarın ertesi gününde başlanarak 15 gün süreyle elektroterapi uygulandı ve 15. günde elektrofizyolojik çalışması yapıp, biopsi örneği alındı. Grup 4'e hasarın ertesi gününde başlanarak 15 gün süreyle elektroterapi uygulandı ve 30. günde elektrofizyolojik çalışması yapıp, biopsi örneği alındı. Grup 5'e hasarın 15. gününde başlanarak 30. güne kadar 15 gün süreyle elektroterapi uygulandı ve 30.

günde biopsi alındı. Sinir hasarı sonrası 1, 15 ve 30. günlerde fonksiyonel değerlendirme için yürüyüş yolu analiz yapılarak siyatik fonksiyonel indeks (SFİ) ölçümleri hesaplandı. Grup 6 ise hasar oluşturulmamış diğer taraf arka bacadan oluşan kontrol grubu olarak belirlendi.

Fonksiyonel, elektrofizyolojik, histomorfometrik tüm değerlendirmelerde iyileşme lehine bulguların grup 5' de elektroterapi uygulanmayan (grup 1-2) ve ilk 15 gün elektroterapi uygulanan (grup 3-4) gruplara göre daha belirgin olduğu saptanmıştır.

Bu çalışmada; ezilme tipi sinir yaralanmaları sonrası cilt üzerinden geç dönem uygulanan alçak frekanslı elektrostimülasyonun sinir rejenerasyonuna katkısı hem fonksiyonel hem elektrofizyolojik hem de histolojik olarak gösterilmiştir. Bu nedenle aksonotomezis derecesindeki bir sinir hasarında, hasarı takiben 2. haftadan sonra günlük uygulanacak bifazik, 60 Hz frekansındaki rektangüler alçak frekanslı akımın sinirin rejenerasyonuna katkı sağlayabileceği dolayısıyla da klinik pratikte kullanılmasının uygun olacağı sonucuna varılmıştır. Maliyetinin düşük, non-invaziv ve gerektiğinde hastanın kendisinin kullanabilmesinin avantaj olarak kabul edilebileceği kanaatine varılmıştır.

**Anahtar kelimeler:** Periferik sinir yaralanması, aksonotmezis, rat, sinir iyileşmesi, alçak frekanslı elektroterapi.

## ABSTRACT

**Katmerlikaya K. Low-frequency electrotherapy effects on nerve regeneration after experimentally induced peripheral nerve injury in rats. Kırıkkale University Faculty of Medicine, Department of Physical Medicine and Rehabilitation, 2015.**

Because of their physiological and topographical features, peripheral nerves are prone to injuries. Nerve injury may be the consequence of infectious, tumoral, autoimmune, genetic, toxic or metabolic diseases as well as traumatic incidents. There may be pain, sensorial (anesthesia, hypoaesthesia, hyperaesthesia, disaesthesia, allodynia), motor and functional deficits in patients who have peripheral nerve injury. Preventing these deficits is crucial for avoiding complications, workforce loss and improving quality of life.

Based on these issues, we aimed to set a model of sciatic nerve injury (axonotmesis) in rats and investigate the effect of electrotherapy (low frequency current) on nerve regeneration.

For our study we used 30 Wistar rats. A crush injury (axonotmesis) was applied on the sciatic nerve of all the rats. All the rats undergoing axonotmesis at their sciatic nerve were randomized into a therapy group (low-frequency electrical stimulation) and a sham group. According to the therapy initiation time and the biopsy time, the 18 rats that were scheduled for electrotherapy were divided in 3 subgroups whereas the sham group (12 rats) was divided in 2 subgroups. From the two subgroups of the sham group, on the 15<sup>th</sup> day Group 1 and on the 30<sup>th</sup> day Group 2 underwent an electrophysiological study followed by a biopsy procedure. From the subgroups of the main therapy group (named Group 3, 4 and 5), starting from the day after the injury Group 3 was given electrotherapy for 15 days followed by an electrophysiological study on the 15<sup>th</sup> day and then a biopsy. Starting from the day after the injury, Group 4 was given electrotherapy for 15 days followed by an electrophysiological study on the 30<sup>th</sup> day and then a biopsy. Starting from the 15<sup>th</sup> day after the injury Group 5 was given electrotherapy for 15 days until the 30<sup>th</sup> day

after the injury. An electrophysiological study on the 30<sup>th</sup> day and then a biopsy followed. To assess nerve functionality on the 1<sup>st</sup>, 15<sup>th</sup> and 30<sup>th</sup> day after injury, a walking path analysis was performed and the sciatic functional index (SFI) was calculated. Group 6 was defined as a control group, composed of the other side's uninjured hindlimb.

According to all the functional, electrophysiological and histomorphometric findings, the recovery signs were significantly greater in Group 5 compared to groups that were not given electrotherapy (Group 1-2) and those who were given electrotherapy on the first 15 days (Group 3-4).

In this study we have investigated the functional, electrophysiological and histomorphometric effects of cutaneously-applied late term low-frequency electrostimulation on nerve regeneration after a crush injury. Therefore, we conclude that for axonotmesis-type nerve injuries, a rectangular biphasic low-frequency current of 60 Hz applied daily 2 weeks after the injury could help nerve regeneration and we judge the procedure to be suitable for clinical usage. Among the noted advantages of the described procedure is that it is non-invasive, low cost and can be applied by the patient himself if need be.

**Keywords:** Peripheral nerve injury, axonotmesis, rat, nerve regeneration, low-frequency electrotherapy.



## İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	ii
ÖZET.....	iii
ABSTRACT.....	v
İÇİNDEKİLER .....	vii
KISALTMALAR .....	ix
GRAFİKLER .....	x
RESİMLER.....	xi
ŞEKİLLER.....	xii
TABLolar .....	xiii
1. GİRİŞ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. Periferik Sinir Anatomisi.....	3
2.1.1. Hücre gövdesi (Soma, Perikaryon) .....	3
2.1.2. Dendrit .....	4
2.1.3. Akson .....	4
2.2. Periferik Sinir Fizyolojisi ve Aksonal İletim.....	5
2.3. Schwann Hücresi ve Miyelin Kılıf.....	6
2.4. Bağ Doku Yapısı .....	8
2.5. Sinirin vasküler yapısı .....	9
2.6. Periferik sinir yaralanma mekanizmaları.....	10
2.6.1. Gerilme ve Kontüzyon .....	10
2.6.2. Sinir Kesileri (Laserasyon) .....	10
2.6.3. Kompresyon ve İskemi .....	11
2.6.4. Ateşli Silah Yaralanmaları .....	11
2.6.5. Termal Yaralanmalar ve Elektrik Yanıkları.....	11
2.6.6. Enjeksiyona Bağlı Yaralanmalar .....	12
2.7. Periferik Sinir Yaralanmalarında Sınıflandırma.....	12
2.7.1. Seddon Sınıflaması .....	12
2.7.2. Sunderland Sınıflaması .....	14
2.8. Sinir Dejenerasyonu ve Rejenerasyonu.....	15
2.8.1. Sinir Hücre Gövdesinde Meydana Gelen Değişiklikler.....	16

2.8.2. Proksimal Aksonda Meydana Gelen Değişiklikler .....	17
2.8.3. Büyüme Konisi ve Yolu.....	18
2.8.4. Hasar Alanı .....	18
2.8.5. Distal Aksonda Meydana Gelen Değişiklikler.....	19
2.9. Periferik Sinir Yaralanmalarında Tedavi Yaklaşımları.....	20
2.9.1. Hasta eğitimi .....	20
2.9.2. Terapötik Egzersizler .....	20
2.9.3. Duyusal Eğitim .....	21
2.9.4. Sinir Mobilizasyonu.....	21
2.9.5. Splintler ve Ortezler .....	22
2.9.6. Fiziksel ve Mekanik Tedavi Modaliteleri .....	22
2.10. Elektroterapi .....	26
2.10.1. Elektrik Akımının Genel Fizyolojik Etkileri .....	27
2.10.2. Elektrik Akımının Direkt Etkileri .....	27
2.10.3. Elektroterapide Kullanılan Akımlar.....	27
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	30
3.1. Grupların Oluşturulması.....	31
3.2. Cerrahi İşlem .....	31
3.3. Elektroterapi Uygulaması.....	32
3.4. Değerlendirme Yöntemleri.....	33
3.4.1. Fonksiyonel Değerlendirme .....	33
3.4.2. Elektrofizyolojik Değerlendirme .....	34
3.4.3. Histomorfometrik Değerlendirme.....	35
3.4.4. İstatistiksel Değerlendirme .....	38
4. BULGULAR.....	39
4.1. Klinik (Siyatik Sinir Fonksiyonel İndeksi) Bulgular.....	39
4.2. Elektrofizyolojik Bulgular .....	42
4.3. Histolojik Bulgular .....	47
4.3.1. Kas Dokusuna Ait Bulgular .....	53
4.3.2. Sinir Dokusuna Ait Bulgular.....	54
4.4. Histopatolojik Bulgular .....	56
5. TARTIŞMA .....	59
6. SONUÇ.....	71
7. KAYNAKLAR.....	72

## KISALTMALAR

BDNF	: Beyin kökenli nörotrofik faktör
BKAP	: Bilesik kas aksiyon potansiyeli
BSAP	: Bilesik sinir aksiyon potansiyeli
cm	: Santimetre
DAP	: Duyusal aksiyon potansiyeli
ENMG	: Elektronöromiyografi
Hz	: Hertz
K+	: Potasyum
mm	: Milimetre
ms	: Milisaniye
mV	: Milivolt
Na+	: Sodyum
NGF	: Sinir büyüme faktörü
RNA	: Ribonükleik asit
sn	: Saniye
TENS	: Transkutanöz elektrik uyarımı
VEGF	: Vasküler endotelyal growth faktör

## GRAFİKLER

<b>Grafik 4.1.</b> Her bir gruba ait siyatik sinir fonksiyonel indeks (SFİ) değerlerinin süreç içindeki değerleri .....	40
<b>Grafik 4.2.</b> Gruplara ait elektrofizyolojik parametrelerin karşılaştırması.....	45
<b>Grafik 4.3.</b> Gruplara ait Enine kesit alanı (EKA) değerleri .....	53



## RESİMLER

<b>Resim 4.1.</b>	Kontrol grubuna ait mikrografta çizgili iskelet kası liflerinin enine kesitleri .....	47
<b>Resim 4.2.</b>	Ş15 grubuna ait mikrografta kas liflerinin enine kesitleri .....	47
<b>Resim 4.3.</b>	Ş15 grubuna ait mikrografta kas liflerinin enine kesitleri .....	48
<b>Resim 4.4.</b>	Ş15 grubuna ait mikrografta kas liflerinin boyuna kesitleri .....	48
<b>Resim 4.5.</b>	E15 grubuna ait mikrografta kas liflerinin enine kesitleri .....	49
<b>Resim 4.6.</b>	E15 grubuna ait mikrografta kas liflerinin boyuna kesitleri .....	49
<b>Resim 4.7.</b>	Ş30 grubuna ait mikrografta kas liflerinin enine kesitleri .....	50
<b>Resim 4.8.</b>	Ş30 grubuna ait mikrografta kas liflerinin boyuna kesitleri .....	50
<b>Resim 4.9.</b>	Ş30 grubuna ait mikrografta kas liflerinin boyuna kesitleri .....	51
<b>Resim 4.10.</b>	E15-30 grubuna ait mikrografta kas liflerinin boyuna kesitleri .....	51
<b>Resim 4.11.</b>	E15-30 grubuna ait mikrografta kas liflerinin boyuna kesitleri .....	52
<b>Resim 4.12.</b>	E30 grubuna ait mikrografta kas liflerinin boyuna kesitleri .....	52

## ŞEKİLLER

<b>Şekil 3.1.</b>	SFİ hesaplaması için ayak izlerinde bakılan parametreler, deneysel (E), normal (N).....	34
<b>Şekil 4.1.</b>	Sağlam siyatik sinir motor iletim incelemesine ait kayıt örneği .....	42
<b>Şekil 4.2.</b>	Ş15 grubunda siyatik sinir motor iletim incelemesine ait kayıt örneği.....	42
<b>Şekil 4.3.</b>	E15 grubunda siyatik sinir motor iletim incelemesine ait kayıt örneği.....	43
<b>Şekil 4.4.</b>	Ş30 grubunda siyatik sinir motor iletim incelemesine ait kayıt örneği.....	43
<b>Şekil 4.5.</b>	E15-30 grubunda siyatik sinir motor iletim incelemesine ait kayıt örneği.....	44
<b>Şekil 4.6.</b>	E30 grubunda siyatik sinir motor iletim incelemesine ait kayıt örneği.....	44

## TABLULAR

<b>Tablo 4.1.</b>	Her bir gruba ait siyatik sinir fonksiyonel indeks değerlerinin süreç içindeki değerleri .....	40
<b>Tablo 4.2.</b>	Sinir hasarı sonrası süreçte her bir gruba ait süreç içindeki siyatik sinir fonksiyonel indeks değerlerindeki değişim .....	41
<b>Tablo 4.3.</b>	Grupların elektrofizyolojik parametrelerine ait değerler.....	45
<b>Tablo 4.4.</b>	Gruplara ait elektrofizyolojik parametrelerin kontrol gurubu ile karşılaştırması.....	46
<b>Tablo 4.5.</b>	Ektrofizyolojik parametrelerin, hasar sonrası geçen süre açısından eşit gruplar ile karşılaştırılması .....	46
<b>Tablo 4.6.</b>	Gruplara ait EKA değerleri .....	53
<b>Tablo 4.7.</b>	Hasar sonrası geçen süre açısından eşit grupların EKA değerinin karşılaştırılması .....	54
<b>Tablo 4.8.</b>	Grupların siyatik sinirin histomorfolojik parametrelerine ait değerleri.....	55
<b>Tablo 4.9.</b>	Grupların siyatik sinirin histomorfolojik değerleri açısından karşılaştırması	56
<b>Tablo 4.10.</b>	Grupların siyatik sinirin histopatolojik parametrelerine ait değerleri.....	57
<b>Tablo 4.11.</b>	Grupların siyatik sinirin histopatolojik parametrelerine ait değerlerin karşılaştırması .....	58

## 1. GİRİŞ

Periferik sinirler, medulla spinalis ön boynuzundaki motor nöronların, dorsal ganglionlardaki duyu köklerinin ve sempatik ganglionlardaki sempatik nöronların bağ dokusuyla çevrili aksonal uzantılarından meydana gelen ve ulaştıkları hedef organa göre motor, duyu ya da otonomik fonksiyonları olan yapılardır (1,2). Dış ortamdan alınan inputlar periferik duyu sinirleri aracılığıyla beyine iletilir. Bu veriler değerlendirildikten sonra oluşturulacak yanıt için uyarı kaslara ve ilgili organa periferik motor sinirler aracılığıyla götürülür. Bu iletişimde meydana gelecek en ufak kesinti yaşam kalitesini ve konforunu kötü yönde etkileyecek problemlere neden olur (3).

Periferik sinir yaralanmaları birçok etkene bağlı olarak meydana gelebilir. Yaralanmayı takiben sinirin proksimal ve distal kısımlarında önemli histopatolojik değişiklikler ortaya çıkar (4,5). Yaralanmanın nedeni ne olursa olsun sinir hasarından sonraki dejeneratif değişiklikler benzerdir. Hücre düzeyinde aksonal hasarı takiben sinirin proksimal ve distal uçlarında, Schwann hücrelerinde ve inflamatuvar hücrelerin sayısında oluşan değişiklikler nörotrofik ve nörotropik mediatörler aracılığı ile meydana gelir (6). Distal uca kalan aksonda ana hücre ile ilişkisi kesildikten sonra "Wallerian" dejenerasyon görülür (7,8).

Periferik sinir hasarı olan hastalarda ağrı, duyu (anestezi, hipoestezi, hiperestezi, disestezi, allodini) ve motor kayıplar (kuvvette azalma, kayıp) ve bunlara bağlı fonksiyonel kayıplar söz konusudur. Dolayısıyla bu kayıpların önlenmesi hastalarda gelişebilecek komplikasyonlar, günlük yaşam kaliteleri ve iş gücü kaybı açısından çok büyük önem taşımaktadır (9).

Periferik sinir yaralanmalarının tedavisinde cerrahi yöntemler, kök hücre tedavisi, nörotrofik faktörler ve fizik tedavi modaliteleri gibi birçok seçenek bulunmaktadır. Periferik sinir yaralanması sonrası kullanılan tedavi yöntemlerinden birisi de elektrik stimülasyonudur.

Son yıllarda elektrik stimülasyonunun sinir iyileşmesi üzerine olan etkileri ile ilgili tam olarak fikir birliği sağlanamamıştır. Bir grup çalışmada elektrostimülasyonun reinnervasyonu yavaşlattığı, rejenerasyonu azalttığı ya da



belirgin fark yaratmadığı (10,11,12,13) yönünde sonuçlar bildirilirken bir grup çalışmada ise elektrostimülasyonun sinir rejenerasyonunu artırıcı, hızlandırıcı etkisi olduğu yönünde tespitler mevcuttur (14,15,16,17).

Çalışmaların çoğunda kas motor nokta stimülasyonu ön plandadır ve frekans, süre, uygulamanın başlangıç dönemi, sıklığı, hasarın tipi, değerlendirme ölçekleri ve benzeri konularda metodlar farklılık göstermektedir. Literatürdeki bu bilgiler metodolojilerdeki farklılıklar nedeniyle sağlıklı olarak karşılaştırılmamakta ve çelişkiler devam etmektedir.

Biz bu çalışmayı; iskemik sinir hasarında erken ve geç dönemde sinirin kendisine uygulanan elektrik stimülasyonunun rejenearyon üzerine etkinliğini değerlendirebilmek amacıyla planladık.

## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1. Periferik Sinir Anatomisi

Sinir sistemi anatomik olarak santral ve periferik olmak üzere ikiye ayrılır.

Periferik sinir sistemi merkezi organlar ile organizmanın en uzak noktasındaki yapılara kadar tüm bölgelerini birbirine bağlayan sinir sistemi bölümüdür. Periferik sinirler ile bunların yolları üzerinde bulunan ganglionlar ve reseptörlerden oluşmuştur. Bu sistem; verileri taşıyacak şekilde tasarlanmış olup, otonomik yollarla da çevresel değişiklikleri yönlendirir. Periferik sinirler; nöronlar, hücresel yapılar, destek bağ dokusu ve hedef-organlardan oluşan kompleks bir yapı dahilinde bulunmaktadır. Bir nöron; soma, akson ve dendrit yapılarından oluşmaktadır.

Periferik sinir sistemi yapısını oluşturan nöronların hücre cisimleri, motor nöronlar için omurilikte, duyuşal nöronlar için arka kök ganglionunda ve sempatik nöronlar için sempatik ganglionda yer alır (8,18, 19).

#### 2.1.1. Hücre gövdesi (Soma, Perikaryon)

Soma denen hücre cismi, hücrenin trofik merkezidir. Nükleus, nükleolus ve sitoplazmadan meydana gelir. Her bir sinir hücresi içerisinde bir çekirdek ve birden fazla çekirdekçik bulunur. Hücre fonksiyonları için gerekli olan membran sentetik enzimler ve diğer biosentetik sistemlere sahiptir. Sitoplazmada mitokondri, granüllü endoplazmik retikulum ve Nissl cisimcikleri denen golgi-ribozom organel kompleksleri bulunmaktadır. Bu yapılar, sinir rejenerasyonu gibi metabolik hızın arttığı durumlarda sayıca artış gösterirler Nissl cisimciği özellikle protein sentezi sırasında görev alır. Somada ayrıca nöroflament ve mikrotübüller de bulunmaktadır (8).

### 2.1.2. Dendrit

Hücre gövdesinde çevreden uyarı almak için özelleşmiş reseptör fonksiyonu gören çok sayıdaki sitoplazmik uzantılar dendrit olarak adlandırılır. Bu yapılar hücre gövdesinin uzantısıdır. Bazı nöronlarda dendritler bir metreye kadar uzayabilirler. Proksimal dendritler Golgi aparatını ve Nissl cisimciği parçalarını içerirler. Bununla beraber dendritlerdeki ana sitoplazmik organeller mikrotübül ve nöroflamanlardır. Dendritler, çevreden, duyu epitelinden veya diğer nöronlardan gelen uyarıları hücre gövdesine iletirler ve nöronlar arasındaki iletişimi sağlarlar. Dendritler çok nadir miyelin taşıyıcıdır (20).

### 2.1.3. Akson

Sinir hücrelerinin perifer ile bağlantısını sağlayan hücrenin silindirik uzantısı ise aksondur. Aksonlar hücre gövdesinin akson tepeciği denilen kısa piramit şekilli kısmından çıkar ve kas, sinir veya glandlara impuls iletilmesinde görev alırlar. Akson tepeciği ile aksonun birleştiği bölge başlangıç segmentidir. Başlangıç segmenti dar, kısa ve miyelinsiz bir kısımdır. Bu alan nörona gelen uyarıların değerlendirildiği ve bir aksiyon potansiyelinin ya da sinir impulsunun üretilip üretilmeyeceğinin belirlendiği yerdir. Akson tepeciğinden sonra akson miyelinleşir, çapını artırır ve sonlanacağı hedef-organa kadar aynı çapta devam eder. Çoğu zaman her bir sinir hücresinin çok sayıda dendriti olmasına karşın, tek bir aksonu vardır. Aksonlar, orijinal hücre gövde çapının binlerce katı kadar uzunlukta perifere uzanım gösterebilirler. Bir akson; aksoplazma, aksolemma ve miyelin kılıfından oluşur. Aksoplazmayı çeviren hücre zarına “aksolemma” adı verilir (21).

Aksonların çapı ve boyu sinirden sinire değişiklik gösterir. Aksonun distal uçları dallanır ve her biri başka hücrelerle sinapslar aracılığıyla bağlantı kurarlar. Aksonların düz endoplazmik retikulum ve belirgin sitoskeletonları (nöroflaman ve mikrotübül) vardır. Hücre sitoplazmasının akson içerisindeki karşılığı aksoplazmadır. Aksoplazmada, proteinler, hücre iskeletini oluşturan mikrotübüller ve nörofilamanlar bulunur. Bunlar yapısal bütünlüğün sağlanmasında ve aksonal iletimde önemlidir.

Aksonlar, miyelinli ya da miyelinsiz olabilirler. Miyelin kılıf periferik sinir sisteminde Schwann hücreleri tarafından yapılır (1).

Aksoplazmada mitokondri, lizozom, düz endoplazmik retikulum ve veziküller gibi organellerin bulunmasına karşın, protein sentezi yapabilen golgi cisimcikleri ya da granüllü endoplazmik retikulumlar yoktur. Sinir hücresinde metabolik hadiseler, hücre gövdesinde gerçekleşir; bu nedenle sinirin fonksiyonun görebilmesi için, periferik aksonal uzantılar ile sinir gövde bütünlüğünün devamlılık göstermesi gerekir (18). Sinirin akson terminalinde, başka bir sinir hücresi, kas ya da salgı bezi ile kurduğu bağlantıya sinaps denir. Sinaps ile sinir üzerinde ilerleyen uyarı hedef organa aktarılmış olur (1). Aksonun gövde ile ilişkisi herhangi bir nedenle kesintiye uğrarsa, aksonda sinir fonksiyonunun devamlılığı için gereken metabolik olaylar gerçekleşemediği için, distal kısımları dejenerasyona uğrar (18).

## **2.2. Periferik Sinir Fizyolojisi ve Aksonal İletim**

İstirahat membran potansiyeli sinir hücresi gövdesinde yaklaşık -70 milivolt, sinir liflerinde yaklaşık -90 milivoltur. Bu, lifin içindeki potansiyelin lifin dışında, ekstrasellüler sıvıya göre yaklaşık 90 milivolt daha negatif olduğu anlamını taşır. İstirahat potansiyelinin sağlanmasında sodyum ( $\text{Na}^+$ ) ve potasyum ( $\text{K}^+$ ) iyonlarının plazma zarından sızması ve sodyumu hücre dışına, potasyumu hücre içine pompalayan sodyum-potasyum pompasının önemli rolü vardır. Sinir sinyalleri, membran potansiyelindeki hızlı değişimlerden ibaret olan bu aksiyon potansiyelleri ile iletilir. Yeterli şiddetteki bir uyarı ile aksonun ilk segmentinden başlayan ve aksolemma boyunca ilerleyen negatif elektrik dalgasına aksiyon potansiyeli adı verilmekte olup, sinir impulsları sinir lifi boyunca aksiyon potansiyelinin hareketi sonucu ilerlemektedir (22, 23).

Her aksiyon potansiyeli, normal istirahat potansiyelinin negatif değerden ani olarak pozitif bir değere doğru yükselmesiyle başlar ve hemen hemen aynı hızla tekrar negatif potansiyele dönüşür. Bu değişiklikler saniyenin on binde biri kadar sürede olmaktadır. Sinir sinyalinin iletisinde, aksiyon potansiyeli sinir lifi boyunca sinir ucuna kadar yayılır (22, 23).

Sükun dönemi; bu normal istirahat potansiyeli durumudur. Depolarizasyon dönemi içinde; membran aniden sodyuma karşı geçirgen hale gelerek çok büyük miktarda sodyum iyonun aksonun içine alınmasına yol açar. Normal -90 milivolt`luk polarize durum potansiyelin hızla pozitif yönde yükselmesiyle kaybolur. Repolarizasyon döneminde ise membranın sodyum geçirgenliği çok artıktan sonra, saniyenin onbinde biri kadar bir süre içinde sodyum kanalları açıldıkları hızda kapanırlar, potasyum kanalları ise daha geçirgen hale gelir ve potasyum iyonlarının dışarı çıkması sonucu membran potansiyeli eski haline gelir. Buna membranın repolarizasyonu adı verilir. Bu olaylarda sodyum ve potasyum voltaj kapılı kanallar rol oynamaktadır (22, 24).

Aksonal iletim sistemi, ATP'ye yani enerjiye bağımlıdır. Bu enerji de Ca-Mg ATPaz ile sağlanır. Aksonal taşıma iki yönlüdür. Anterograd taşıma ile sinir hücre gövdesinde sentezlenen pek çok madde farklı hızlarda aksonun uzun aksı boyunca taşınır. İki farklı hızda anterograd taşıma vardır:

- 1) Yavaş taşıma: 1–6 mm/gün hız ile aksonların sitoskeletal elemanları taşınır. Tübülün, aktin gibi mikrotübül proteinleri, mikrofilamanlar ve nörofilaman bu yolla taşınırlar.
- 2) Hızlı taşıma: Yaklaşık 400 mm/gün hız ile lipid, glikoprotein gibi hücre zarı elemanları, çeşitli enzimler ve nörotransmitter içeren veziküller taşınır.

Retrograd taşıma, aksonun distal ucundan hücre gövdesine doğru olan taşımadır. Ortalama taşınma hızı 240 mm/gün civarındadır. Retrograd taşıma ile nörotransmitter veziküllerinin ve akson içindeki proteinlerin geri dönüşümü gerçekleştirilir. Ayrıca akson terminalindeki ya da kesilmiş akson ucundaki sinir büyüme faktörü gibi nörotrofik faktörler ve herpes simpleks, polio gibi virüsler de geriye doğru taşınabilirler (8,25,26).

### **2.3. Schwann Hücresi ve Miyelin Kılıf**

Schwann hücreleri, akson etrafında yer alan, iyon dengesinin sağlanmasına, nörotransmitterlerin dağılımına ve aksolemma boyunca sodyum kanallarının

yerleşimine katkıda bulunan hücrelerdir. Nöroektodermal kökenli bu hücreler, periferik sinir sisteminin uydu hücreleridir ve akson çevresinde konsantrik karakterde fosfolipid bir tabaka olan myelin kılıfını sentezlerler. Myelinli ya da myelinsiz olsun, her sinir lifinde aksonlar ucuca dizilmiş Schwann hücreleri ile sarılmışlardır. Myelinli liflerde her bir Schwann hücresi tek bir aksonu çevrelerken, myelinsiz liflerde bir Schwann hücresi birden fazla aksonu çevrelemektedir. Ayrıca Schwann hücreleri laminin ve tip 4 kollajenden oluşan bir bazal membran oluşturular ve bu da sinir lifini çevreler. Bu bazal membranın sinir rejenerasyonundaki rolü çok önemlidir, özellikle sinir rejenerasyonu sırasında, yeni büyümekte olan aksonal tomurcukların distal sinir güdüğüne uzanımları sırasında rehber görevi görür (8,10, 27).

Myelinin yapısı diğer hücre zarlarına benzemesine karşın içeriği farklıdır. Biyokimyasal olarak %75 lipid ve %25 proteinden meydana gelir. Myelin tabaka içerisinde bulunan lipidlerin %20-%30'unu oluşturan kolesterol, multilamellar yapının stabilizasyonunu sağlamaktadır. Myelin içeriğindeki diğer lipidler, glikolipid yapısında olan galaktoserebrozid, sülfatid ve gangliosiddir. Myelin kılıfının %25'ini oluşturan proteinler ise glikoprotein yapısında olup; bunların başlıcaları protein zero(Po), periferik myelin protein 22 kDa (PMP 22), myelin ilişkili glikoprotein (MAG), epiteliyal kadherin ve periaksindir (28).

Miyelinizasyonda, miyelin kılıfın kalınlığı Schwann hücreleri tarafından değil, akson çapı tarafından belirlenir. Dolayısıyla, miyelin oluşumu, akson ve Schwann hücresi arasındaki fonksiyonel ilişki sonucunda meydana gelmektedir.. Miyelin kılıf kalınlığının düzenlenmesi, nöroregulin (Ngr1) adı verilen bir büyüme faktörüne bağlıdır. Miyelin kılıf akson boyunca birbiri ardına dizilen birçok Schwann hücresi tarafından yapıldığı için segmental görünümündedir. Miyelinli aksonların da miyelinsiz bölümleri vardır. Komşu Schwann hücrelerinin karşılaştığı bölümler, miyelin kılıftan yoksundur. Bu alanlara Ranvier düğümü (nodu) denir. Bu bölgeler sinir ileti hızı açısından çok önem taşır. Ranvier düğümleri, uyarının sıçrayıcı (saltatuar) tarzda iletimine olanak sağlayarak iletimin çok hızlanmasını sağlarlar (1,8, 29, 30). İki Ranvier nodu arasındaki miyelin kaplı bölgeye de internodal segment denir. Büyük çaplı sinirlerin hemen hepsi miyelinli iken, çapı 1 mikrometreden ( $\mu\text{m}$ ) küçük aksonlar çoğunlukla miyelinsizdir. Periferik sinir

sisteminde Schwann hücreleri miyelinsiz sinir liflerini de çevreler. Schwann hücreleri aksonun uzun eksenini boyunca paralel olarak uzanır ve aksonlar hücre sitoplazmasına gömülü halde bulunur. Her bir Schwann hücresi, bir ya da daha fazla aksonu aynı anda sarmaktadır. Bu tür aksonlar ve eşlik eden Schwann hücreleri, Remark içiği olarak adlandırılır (31, 32, 33).

#### **2.4. Bağ Doku Yapısı**

Her bir sinir lifi, en içten endonörium denen mezoderm kaynaklı bir bağ dokusu ile sarılmıştır. Endonörium, mukopolisakkarit ana madde içerisinde yer alan kollajen ve retiküler liflerden, fibroblast, makrofaj, mast hücreleri gibi hücreler ile kapiller sistemden oluşan bir bağ dokusudur. Elastin lifi içermez ve sinir lifi boyunca uzunlamasına organize olmuştur. Endonöriumun çevrelediği alan içerisindeki bölge sinir işlevleri için uygun bir ortam oluşturur (8, 25).

Myelinli ve myelinsiz sinir liflerinin bir araya gelerek oluşturduğu yapı fasiküldür. Her fasikülü çevreleyen bağ doku yapısına perinörium denir. Yassı perinöral hücreler tarafından oluşturulmuş çok katlı bir tabaka olup, travmalara karşı asıl koruyuculuk görevini üstlenir. Bu fonksiyonunun yanında, kan-sinir bariyerinin yapısına da katılır. Perinöral kılıf sinirin distaline doğru gidildikçe incilir ve en distalde hücre tabakası tek kat kalır. Perinörium, epinöral damarlar ile endonöral damarları birleştiren anastomotik arteriol ve venüller tarafından delinir (18, 19).

Kan-sinir bariyeri, perinöral hücreler ile endonöriumdaki endotel hücreleri arasındaki sıkı bağlantı noktalarından meydana gelir. Bu bariyer, endonörium içindeki aksonal çevre ile vücuttaki ekstrasellüler boşluğu ayıran bir difüzyon bariyeri olup, aksonlar için uygun fizikokimyasal mikroçevreyi sağlar. Travmaya ve iskemiye karşı oldukça dirençlidir. Bu bariyer bir şekilde zarar görürse, periferik sinir sistemi zararlı maddelere karşı savunmasız kalır ve endonöral ödem gelişir. Ezilme tarzı sinir yaralanmalarında kan-sinir bariyeri yapısının bozulduğu ve yaklaşık yedinci günde aşamalı olarak tekrar düzeldiği gözlenmiştir (34).

Sinir kılıfının en dış tabakasına epinörium adı verilir. Epinörium tip 1 ve tip 3 kollajen liflerden, elastik liflerden, fibroblastlardan ve değişen oranlarda yağ

dokudan meydana gelir. Esas görevi, fasikülleri ekstremitelerin hareketi esnasında travmalara karşı korumaktır. Bu nedenle özellikle eklem bölgelerinde kalınlığı oldukça fazladır (25).

## 2.5. Sinirin Vasküler Yapısı

Periferik sinirler, aksonal iletim ve hücre canlılığı için gerekli olan enerjiyi sağlamada oksijene ihtiyaç duyarlar. Periferik sinirlerde oldukça zengin bir damarlanma mevcuttur. Ekstrensik ve intrensik olmak üzere, tek sistem gibi çalışan, ancak fonksiyonel olarak birbirinden bağımsız iki ayrı sistem mevcuttur.

Ekstrensik sistem, sinirin dış yüzeyindeki bağ doku içerisinde seyreden ve vaza nervorum denilen damarlardan oluşur. Bu dallar mezonörium denen gevşek bağ doku içerisinde yer alırlar. Vaza nervorumlar sinirlere yakın komşu damarlardan gelen besleyici dallardan oluşur. Ayrıca kasa giden periosteal damarlar ve perforan damarlar da bu sisteme katkıda bulunurlar.

Mezonöriumda uzunlamasına seyreden damarlar mezonöriyumu bazı bölgelerde delerek, intrensik sistemle birleşir. İntrensik sistem, epinörium, perinörium ve endonörium içerisinde yer alan vasküler pleksuslardan meydana gelir. Bu iki sistem arasındaki dengeleyici bazı mekanizmalar, siniri vasküler sorunlara karşı korur (8, 25, 35, 36).

Epinöriyumun yüzeyel ve derin katları içerisinde seyreden epinöral damarlar, her fasiküle besleyici dallar gönderirken, farklı seviyelerde perinöral vasküler pleksuslarla da anastomozlar yaparlar. Uzunlamasına ilerleyen perinöral damarlar, birçok alanda oblik olarak perinöriyumun iç tabakasını delerek endonöral aralığa ilerler ve endonöral vasküler pleksusu oluştururlar. Endonöral vasküler yatak, fasiküller boyunca devamlı anastomotik ağlar oluşturur ve böylece sabit bir fasiküler kan akımı sağlanır. Bu bölgedeki dolaşım, perinöriyumun daha dış tabakalarında geçerli olan sempatik innervasyonun aksine, lokal perfüzyon basıncı ile dengede tutulmaktadır. Periferik sinirlerdeki damarlar, kıvrımlı ve sinüzoidal bir yapıya sahiptirler. Bu yapısal özellikleri sayesinde, vasküler sistem gerilme tipi travmalarda hasardan korunur (25, 35, 36).



## **2.6. Periferik sinir yaralanma mekanizmaları**

### **2.6.1. Gerilme ve Kontüzyon**

Gerilmeye bağlı yaralanmalar en sık görülen mekanizmadır.. Periferik sinirler kollajenöz destek tabakası içermeleri nedeniyle elastik yapıdadırlar. Ancak gerilme kuvvetleri sinirin gerilmeye dayanma kapasitesini aştığı zaman hasar meydana gelir. Sadece %8 oranındaki bir gerilme bile intranöral kan dolaşımını ve kan-sinir bariyeri fonksiyonunu bozar. %10-20 'yi geçen gerilmeler, özellikle akut olarak uygulandığında yapısal bozukluk ile sonuçlanır. Eğer kuvvet yeterli büyüklükte uygulanırsa sinir bütünlüğünde tam kayıp olabilir. Ancak daha sık olarak, sinir bütünlüğü korunur. Ciddi gerilme yaralanmalarının en sık örneği, doğumsal yada motosiklet yaralanmalarına bağlı gelişen brakiyal plexus felcidir. Pelvisteki kırıklara ve dislokasyonlara bağlı lumbosakral plexus yaralanmaları, kalça dislokasyonuna bağlı siyatik sinir hasarları, diz dislokasyonuna bağlı peroneal sinir ve omuz dislokasyonuna bağlı aksiller sinir yaralanmaları diğer örneklerdir. Kontüzyon yaralanmaları daha fokal olup sinirlere komşu basit kırıklara bağlı olarak ortaya çıkar. Humerus kırığına bağlı radial sinir felci buna örnektir (9, 37).

### **2.6.2. Sinir Kesileri (Laserasyon)**

Sinir kesileri bir diğer sık görülen yaralanma tipidir. Araştırma modellerinin çoğunda bu tür yaralanmalar kullanıldığından sinir dejenerasyon ve rejenerasyonu ile ilgili ayrıntılı bilgilerimiz en çok bu tür yaralanmalar için geçerlidir. Sinir kesilerine cam, bistüri, bıçak yada jilet gibi keskin cisimler neden olabileceği gibi şarapnel, endüstriyel kazalar, pervane ve nadiren ateşli silah yaralanmalar gibi, künt travmalar sonucu da gelişebilir. Sinir bütünlüğünde tam kayıp olabileceği gibi, daha sıklıkla bazı sinir elemanlarının bütünlüğü korunur (9, 38).

### **2.6.3. Kompresyon ve İskemi**

Periferik sinirler akut ve kronik kompresyona bağlı hasalanabilirler. Bu tip yaralanmalarda motor ve duysal fonksiyonlarda tam kayıp olabilmekle birlikte sinir devamlılığı korunmuştur. Motor ve duysal kayıplardan sorumlu patofizyolojik mekanizmalar tam açıklığa kavuşmamış olmakla birlikte, başlıca 2 tip mekanizma üzerinde durulmaktadır: mekanik kompresyon ve iskemi. Kronik kompresyonda patofizyolojik mekanizmanın hem kompresyon hem iskemiye iğerdiği dūřunılmaktadır. Akut fokal kompresyonlarda ise hangi mekanizmanın daha önemli olduğu kompresyonun sūresine ve şiddetine bağlı olarak değişmektedir (9,39). Periferik sinir yaralanmalarında sinir 30 mm Hg üzerinde basınca mağruz kalınca, parsiyel veya komplet aksonal transport bloğu ve artmış damar permeabilitesi sonucu gelişen ōdem ve 60-70 mm Hg 'nin üzerindeki basınçta komplet iskemi gōr÷l÷r. Endonōral alanda lenfatik damar olmadığından intranōral ōdemin çōz÷lmesi uzun zaman alabilir (10).

### **2.6.4. Ateşli Silah Yaralanmaları**

Ateşli silahların neden olduğu sinir yaralanmalarının çoğunda mermi ya da kurşunun direkt olarak siniri zedelemesinden ziyade çok yada kavitasyon etkisine sekonder gelişen intranōral hasar sōz konusudur (9).

### **2.6.5. Termal Yaralanmalar ve Elektrik Yanıkları**

Sinir yapılarında değişen derecelerde hasar oluşturabilen bu t÷r yaralanmalar nadir gōr÷l÷r. Yanıklar direk termal hasara neden olurlar. Elektrik yaralanmalarında ise nōrovask÷ler yapıların doku direnci gōreceli olarak daha dūřuk olduğundan sıklıkla derin dokulara penetrasyon sonucu sinir hasarı ortaya çıkar (9).

## **2.6.6. Enjeksiyona Bağlı Yaralanmalar**

Enjeksiyonlara bağlı periferik sinir hasarı, intramusküler ilaç enjeksiyonlarının korkulan bir komplikasyonudur. Tüm sinirler risk altında olmakla birlikte en sık siyatik sinir ve proksimal radial sinir hasarı görülür. Hasar sıklıkla intranöral kompartmana verilen ilacın toksik etkisine bağlı olmakla beraber, bizzat iğneye de bağlı olabilir (9, 40).

## **2.7. Periferik Sinir Yaralanmalarında Sınıflandırma**

Bir periferik sinir yaralanmasının iyileşme potansiyerli, uygun tedavi kararı, cerrahi tamirin zamanlaması ve başarısı hasarın miktarına bağlıdır. Bu nedenle sinir hasarında ortaya çıkan patolojik bulgularla klinik bulguların ilişkisini temel alan sınıflandırma sistemleri geliştirilmiştir (9).

### **2.7.1. Seddon Sınıflaması**

Seddon 1943 yılında sinir yaralanmalarını şiddetine göre üç temel sınıfa ayırmıştır. Kendi orijinal terimleri olan, nöropraksi, aksonotomezis ve nörotomezisi tanımlamıştır. Bu sınıflama geniş oranda kabul görmüştür ve yaygın olarak kullanılmaktadır

#### **2.7.1.1. Nöropraksi**

Geçici segmental iletim bloğu ile karakterize olup, anatomik bütünlük ve aksonal devamlılık korunmuştur (37,41).

Spontan iyileşir ve iyileşme tam olur ancak iyileşme zamanı 5 gün ila 3 ay arasında değişir (ortalama 6–8 hafta). Histolojik olarak en sık demyelinizasyon görülür (25, 42). Sinir yapısı ve yaralanma distalindeki kasların uyarılabilirliği

korunduğu için dejenerasyon görölmez (36). Geçici kompresyon, traksiyon ve kúnt travma ile oluşabilir. Örnek olarak turnike paralizisi ve cumartesi gecesi paralizisi gösterilebilir (25).

### **2.7.1.2. Aksonotimezis**

Sadece akson hasarlanmıştır, perinörüm ve epinörüm korunmuştur. Böyle bir lezyonda tipik etiyoloji kompresyon ya da traksiyondur. Akson bozulunca, wallerian dejenerasyonda görölen değişiklikler gelişir. Fonksiyonun düzelmesi wallerian dejenerasyon ve takiben rejenerasyon için gereken süre ile ilişkilidir. Bu tip injurynin en önemli özelliği endonörümün sağlam olmasıdır. Endonörümün sağlam olması dejenere sinir kalıntıları uzaklaştırıldığında sinirin orijinal yolunu kolayca bulabilmesini sağlar. Bu tip injuryde rejenere aksonlar yanlış yöne gitmezler ve prognoz çok iyidir (19, 42).

Akson fiziksel olarak yıkıldığından hem motor hem duysal bulgular görölebilir. Ek olarak etkilenen alanın otonomik kontrolü de bozulabilir. Wallerian dejenerasyona bağlı olarak injury alanının distalindeki tüm dokular uyarılabilirliğini yitirir ve proksimalde daha önce anlatılan değişiklikler görölür. İyileşmenin ne kadar süreceği lezyon alanı ile endorgan arasındaki mesafeye bağlıdır. Motor reinnervasyon proksimalden distale doğrudur. Klinik olarak sinir iyileşmesini tinel işareti ile takip etmek mümkündür. Sensoryal lifler büyüme uçlarında perküsyona sensitiftir. Prognoz oldukça iyidir, nadiren retrograd dejenerasyon ile hücre gövdesi etkilenir. Bu durumda tam iyileşme beklenmez (19).

### **2.7.1.3. Nörotimezis**

Bir sinirde görölebilecek en ciddi bozulmadır. Sadece akson değil tüm destek bağ dokusu yapılarında bozulma söz konusudur. Yani akson dışında endonörüm, perinörüm ve epinörüm de devamlılığını yitirmiştir. Prognoz kötüdür, genellikle cerrahi onarım gerekir. Çünkü bu tip lezyonlarda sinirin ilerleyeceği yol üzerinde bağ

dokusu yapıları ve serum pıhtısı söz konusudur. Cerrahi girişim ile her ne kadar doğru endonöral tüp dizilimi garanti edilemezse de en azından skar dokusu minimize edilerek aksonal büyüme kolaylaştırılır (42). Sunderland bu gruptaki lezyonları, kılıfların katılımlarına göre 3., 4., 5. tip hasarlar olmak üzere ayrı ayrı sınıflamıştır. Spontan rejenerasyon mümkün olmadığı için cerrahi onarım şarttır (8, 42). Lezyon distalinde denervasyona bağlı tüm fonksiyonlarda kayıp izlenir (42).

### 2.7.2. Sunderland Sınıflaması

Sunderland, 1951 yılında sinirde meydana gelen hasarı sinirin iç yapısındaki hasarın anatomik tanımlamasını beş dereceden meydana gelen sınıflama ile ortaya koymuştur (9).

**1. derece hasar:** Seddon sınıflamasındaki nöropraksiye eşdeğerdir. Akson ve sinir kılıf yapıları sağlamdır; ancak travma alanındaki sinir segmentinde iletim kaybı ve demyelinizasyon vardır. Spontan iyileşir (19, 42, 43).

**2. derece hasar:** Seddon sınıflamasında aksonotimizeye karşılık gelir. Sinir kılıf yapıları sağlamdır; ancak akson bütünlüğü kesintiye uğramıştır. Distal segmentte Wallerian dejenerasyon gelişir. Schwann hücre bazal membranı ve endonöral kılıf sağlam olduğu için prognoz iyidir ve spontan iyileşir (8,19, 44).

**3. derece hasar:** Epinöriyum ve perinöriyum sağlamdır, ancak Schwann hücre kılıfı, endonöriyum ve akson devamlılığı bozulmuştur. Akson distalinde Wallerian dejenerasyon izlenir. Endonöriyum ve Schwann hücre kılıfı hasarlandığı için iyileşme tam olmaz.

Bu grup yaralanmalar Seddon sınıflamasındaki aksonotimezis ve nörotimezisin bir karışımı olarak kabul edilirler. İlimli bir 3. derece hasar intrafasiküler alanda minimal fibrozis ve iyi derecede rejenerasyonla iyileşebilir ki, bu tarz lezyonlar aksonotimizeye karşılık gelir. Buna karşın şiddetli bir 3. Derece hasarda, rejenerasyonu engelleyecek şekilde fibrozis oluşabileceği için, böyle bir yaralanma nörotimezis olarak kabul edilir (19, 43, 45).

**4. derece hasar:** Epinöriyum dışındaki tüm tabakaların devamlılığı bozulmuştur. Fiziksel olarak sinir bütünlüğü devam etmekle birlikte, oluşacak skar

dokusunun yaratacağı blok sinir rejenerasyonunu engeller ve hasar bölgesinde nörinom oluşumuna neden olur. Spontan iyileşme görülebilmeye karşın oldukça nadir olduğu için cerrahi onarım önerilir. Bu tip hasarlanmada, hasarlı kısmın eksize edilerek sinir uçlarına cerrahi olarak ucuca suture edilmeleri gerekir (42, 43).

**5. derece hasar:** Epinörium da dahil sinir bütünlüğü tam olarak kaybolmuştur ve cerrahi onarım şarttır. Cerrahi onarım olmaksızın iyileşme mümkün değildir. Çoğu zaman penetran travmalar ile meydana gelir (19, 43, 44).

Mackinnon bu sınıflamaya 6. derece sinir hasarı şeklinde bir ilave yapmıştır. Mikst tip sinir hasarı denen bu grupta, sinir boyunca değişik seviyelerde ve farklı derecelerde sinir hasarları bir aradadır. Özellikle ezici tip yaralanmalar sonucunda meydana gelir. Bazı fasiküller normaldir, bazılarında spontan iyileşme beklenir, ancak 4. ve 5. derecede hasarlanmış fasiküllerde rejenerasyon mümkün değildir. Tedavisinde intranöral nöroliz ile sağlam fasiküllere zarar vermeden, 4. ve 5. derece hasarlı fasiküllerin cerrahi onarımları gerekir (43, 45, 46).

## **2.8. Sinir Dejenerasyonu ve Rejenerasyonu**

Biyolojik açıdan, sinir yaralanması ve onarımından sonra fizyolojik sonuçları etkileyen faktörler; hasar sonrası sağlam kalan sinir hücrelerinin sayısı, aksonal büyümenin hızı ve kalitesi, rejenere olan aksonların uygun şekilde düzenlenmeleri, uç-organların durumu, beyin somatosensoriyal ve motor korteksinde kortikal reorganizasyon işlemidir.

Periferik sinir yaralanmalarında, yaralanma bölgesinin yanı sıra, yaralanma bölgesinin proksimalinde, distalinde ve sinir hücresinin gövdesinde bir takım yapısal ve işlevsel değişiklikler meydana gelir. Bu değişikliklere bağlı olarak o sinirle ilgili motor, duyuusal ve otonomik fonksiyonlarda kısmi yada tam kayıplarla sonuçlanabilir.(45, 47, 48, 49, 50).

### 2.8.1. Sinir Hücre Gövdesinde Meydana Gelen Değişiklikler

Aksonal yaralanma sonrasında, 6 saat içerisinde sinir hücre gövdesinde hacim artar, hücre çekirdeği periferik doğru yer değiştirir, granüllü endoplazmik ve nisli cisimcikleri retikulumlar yıkılır ve sitoplazma yapısı değişir. Bu yapılarıdaki değişikliklerin tümüne birden 'kromatoliz' denir.

Bu değişiklikler hasar sonrası 2 ila 3. haftalarda en yüksek noktaya ulaşır. Bu değişikliklerin amacı kaybolan aksoplazmik hacmi yerine koyabilmektir. RNA içeren yapılarda, protein sentezindeki hızlanmayı yansıtacak şekilde bir artış olur (5, 42, 51). Rejenere olan akson tomurcuklarının oluşturdukları büyüme konisinin ana komponenti olan tubulin, aktin ve akson büyümesi için gereken yapısal proteinlerin (growth-associated proteins; GAPs) sentezi artarken, transport fonksiyonunda rolü olan nörofilaman proteinlerinin sentezi azalır. Özellikle GAP 43, akson boyunca taşınan bir fosfoproteindir ve rejenere olmakta olan aksonlardaki büyüme konilerinde, akson hasarı sonrası miktarı yaklaşık 100 kat artar, rejenerasyon tamamlandıktan sonra normal düzeyine döner (51, 52, 53).

Sinir hasarı sonrasında ortaya çıkan kromatolitik faz sonrası hücre dejenere olabilir veya iyileşebilir. Aynı zamanda sinir hücresinin travmadan ne şiddetle etkilendiğinin de bir göstergesidir ve geniş aksoplazmik hacim kayıplarında oluşan kromatoliz ile hücre onarım mekanizmaları başlasa bile, hücre ölümü meydana gelebilir. (42). Sinir hücresinde oluşan bu değişikliklerin derecesi, hasarın şiddeti ve yaralanmanın ne kadar proksimalde olduğu ile bağlantılıdır. Hücre gövdesine çok yakın yaralanmalar hücre ölümüne neden olabilir (8, 52, 53). Maggie ve ark.'nın (25) rat siyatik sinir kesisi ile yaptıkları çalışmada, hasar proksimalde yerleşirse nöron kayıp oranı %27 saptanırken, hasar distalde olduğunda nöron kaybı %7'lere kadar düşmektedir. Hücre ölümü duyu nöronları için daha tipiktir. Duyu hücre gövdelerinde gerçekleşen hücre ölümünün, hasar sonrası ilk 24 saat içinde gerçekleştiği ile alakalı çeşitli bilgiler vardır. Motor nöronlarda duyu nöronları ile kıyaslandığında hücre ölümü daha az gerçekleşmektedir (52).

### 2.8.2. Proksimal Aksonda Meydana Gelen Değişiklikler

Perikaryonda mitokondri, depo granülleri ve oksidatif enzimler gibi intranöral transport ürünlerinin biriktiğinin görülmesi aksonal transportun bozulduğuna dair bir destektir. Sinir tam kesildiyse, hasarın hemen proksimalinde sinirin çapı küçülür. Bu küçülme hem akson hem de miyelin kılıfını boyutlarındaki azalmaya bağlıdır. Akson içeriği çevre dokuya kaçtığında akson çapı azalır. Fasiyal sinirde 10-21. günler arasında akson çapında %40 azalma görülmüştür. Tabi ki lezyon proksimalindeki kısmın akıbeti hasarın hücre gövdesini ne kadar etkilediğine bağlıdır. Hücre yaşarsa nöral fonksiyon devam eder ve rejenerasyon şansı olur (42).

Aksonal yaralanma seviyesinin proksimalinde, birkaç internodal segment boyunca ilerleyen ve distal segmenttekine benzer bir dejenerasyon görülür. 24 saatlik bir latent period sonrası, proksimal kesik uçta terminal ve kollateral aksonal tomurcuklanmalar meydana gelir. Anterograd ilerleyen bu büyümede, kollateral tomurcuklar aksonun sağlam olduğu Ranvier düğümlerinden köken alırken, terminal tomurcuklar zedelenen aksonun proksimal ucundan çıkar. Hasarlanmış sinirde akson ucundan tomurcuklanma ilk 6 saat içinde başlamasına karşın, bu ilk tomurcuklar genelde rezorbe olurlar. İnternal sitoskeletal yapıları olan kalıcı tomurcuklar, genelde ilk 24 saatin sonunda belirmeye başlarlar. Bu şekilde uzanan her bir tomurcuğa 'rejenerasyon ünitesi' denir. Her bir tomurcuğun ucundaki kısma ise 'büyüme konisi' denir (8, 35,41).

Periferik sinir rejenerasyon kapasitesini, ilk kez Cajal isimli araştırmacı 1928 yılında kedilerin omuriliklerinde yaptığı çalışmalarda göstermiştir. Aksotomiye takiben proksimal uçta pek çok tomurcuğun oluştuğunu ve bunların distale uzanarak rejenerasyonu sağladığını saptamıştır. Cajal ayrıca rejenere olan aksonların, diğer dokulardan ziyade distal sinir segmentine doğru tercih edilir bir büyüme patterni gösterdiklerini de ortaya koymuştur (41,53).

Aksonal tomurcukların sayısı zamanla azalır, bazıları distal segment ile bağlantı yaparken; diğerleri regrese olur. Bağlantıyı yapabilenler mature olurlar. Uç organlardan salgılanan trofik maddeler bu yönleneceği düzenlerler (35).



### **2.8.3. Büyüme Konisi ve Yolu**

Büyüme konisi, düz endoplazmik retikulum, mikrotübül, mikrofilaman, mitokondri, lizozom ve diğer veziküler yapılardan zengindir. Aktin filamanları ve myozin içerir. Bu yapılar, büyüme konisinin filapoid çıkıntılar yaparak hareketli olmasını sağlar. Distal sinir segmentindeki Schwann hücre kolonları (Büngner bantları) ve Schwann hücrelerinin bazal laminaları, büyüme konisinin ilerlemesi için uygun ortam sağlarlar. Büyüme konisinin, Schwann hücre bazal laminasında bulunan fibronektin ve laminine affinitesi vardır ve aksonal tomurcukların büyüme yönünü belirleyen faktörlerden biri de bu affinitedir (3,8,25,54).

### **2.8.4. Hasar Alanı**

Hasarın derecesine göre hasar yerinde lokalize değişiklikler ortaya çıkar. Aksotomiden sonra ve Waller dejenerasyonundan önce şiddetli ve hızlı bir şekilde travmatik dejenerasyon görülür. Bu sırada masif bir protein ve potasyum kaybı ve sodyum ve kalsiyum artışı görülür. De Medinaceli ve Seaber (55) bu durumu kimyasal yanma olarak isimlendirmişlerdir.

Endonöral kılıfın hasarlanmadığı ve hasar bölgesindeki rejenerasyonun gecikmediği daha hafif yaralanmalarda ilerleyen aksondaki büyüme konisi distal segmentteki wallerian dejenerasyon kalıntıları ile karşı karşıya gelir. Bu kalıntı muhtemelen proteaz salgıladığından rejenerasyonu engellemez.

Endonöral kılıfın hasarlandığı daha ciddi yaralanmalarda ilerlemeye çalışan aksonların hepsi distal segmente ulaşamaz. Hasarlanmış sinir uçları arasında oluşan skar dokusu rejenerasyonu engeller ve aksonların maturasyon sürecini etkiler. Aksonlar fonksiyonel olmaksızın uygun olmayan endonöral tüplere doğru büyüyebilir veya endonöral tüpe giremez. Proksimal uçtan gelen lifler skar dokusu ile karşılaşınca rastgele yumak şeklinde gelişim göstererek nöroma gelişimine neden olabilir (9).

### 2.8.5. Distal Aksonda Meydana Gelen Değişiklikler

Sinir hasarından sonra hasar distalinde artan hücre içi kalsiyum yoğunluğu, kalsiyuma bağımlı proteazları aktive ederek sitoplazmada granuler yıkıma sebep olur. Bunun sonucunda akson ve myelin kılıfında fragmentasyon meydana gelir ve Wallerian dejenerasyon denilen bu durum yaralanmadan sonraki 1-2 saat içinde gerçekleşmeye başlar. Bu sırada akson hasarlanmış haldedir. Schwann hücresi ve makrofajlar, myelin debridini fagosite etmek için proliferer olur (3, 56, 57).

Hem aksonlarda hem de miyelinde gerçekleşen parçalanma ile nörotübüllerin ve nörofilamentlerin düzeni bozulur. Variköz şişmeler ile akson konturu düzensizleşir 48-96 saat içinde aksonun devamlılığı ve impuls iletimi azalır. Miyelin bozukluğu 36-48 saat içinde daha da ilerlemiştir. Schwann hücrelerinin mitoz hızı artar. Dejenerasyon ve tamir sürecinde gerekli çeşitli moleküller için gen aktivitesini yönetir ve dejenere akson ile miyelin atıklarını makrofajlara aktarır. Schwann hücreleri makrofajlar ile birlikte çalışarak 1 hafta- birkaç ay zarfında yaralanma sahasını temizlemeye çalışırlar.

Yaralanmayı izleyen iki hafta içinde mast hücreleri de çoğalır. Histamin ve serotonin salgırlar (kapiller permeabilite ve makrofaj migrasyonu). Endonörium tüpleri başlangıçta şişerler, iki hafta sonra çapları azalır, 5-8 hafta içinde dejeneratif süreç tamamlanır, sahada geriye endonörium içinde Schwann hücreleri kalır (58, 59).

Schwann hücresi, çevresindeki bazal lamina, laminin, tip IV kollojen, heparan sülfat, proteoglikan ve entakrin içerir. Schwann hücrelerinin bazal lamina içindeki davranışı aksonun varlığını gerektirir. Aksotomiden sonra, ilk gelişen olay Schwann hücrelerinin debridi fagosite etmesi için çoğalmasdır. Sonuç olarak; rejenere olan akson, Schwann hücresi tarafından miyelin üretimine ihtiyaç duyar Remyelinizasyonun derecesi bazal lamina içerisinde rejenere olan aksonun tipine bağlıdır. Rejenerasyon süresince, rejenerasyon hızı yavaş aksonal transport hızı ile ilişkilidir Bu faz boyunca sitoskeletal protein sentezindeki kalitatif ve kantitatif değişiklikler araştırılmıştır Hasardan 2-4 gün sonra nöroflaman proteinlerinde bir indirgenme, aktin ve tubulinin spesifik izotiplerinde bir artma gözlenmiştir (3, 57).

## **2.9. Periferik Sinir Yaralanmalarında Tedavi Yaklaşımları**

Periferik sinir yaralanmalı hastalarda uygun tedavi seçiminde, sinir hasarının oluşum mekanizması, hasarın derecesi ve yeri temel alınır. Sinir iyileşmesi için, tedavide korunma, fiziksel restorasyon ve fonksiyonel becerilere odaklanılmalı ve bu programlar ilerleyici olarak uygulanmalıdır (24).

### **2.9.1. Hasta eğitimi**

Koruyucu duygusu olmayan veya bozulan hastalara deri bütünlüğünü koruyucu önlemler öğretilmelidir. Splinte ihtiyaç duyan hastalar, splint altındaki bölgede bası alanlarını, isilik ve maserasyon bulgularını düzenli olarak denetlenmelidir. Kişisel ve ergonomik faktörler sinir kompresyonu veya tuzaklama için riski artırabilir. Hastaların ödem, ağrı ve hareket kaybı gelişmesi durumunda hekime başvurmaları istenir (10, 60).

### **2.9.2. Terapötik Egzersizler**

Sinir yaralanmaları sonrası erken dönemde pasif eklem hareket açıklığının ve etkilenmeyen kaslarda kas gücünün korunması amacıyla eklem hareket açıklığı ve güçlendirme egzersizleri başlanmalıdır. Güçlendirme egzersizleri tam motor denervasyonlu hastalarda gücü arttırmada, bu egzersizler parsiyel innervasyon veya reinnervasyon sırasında etkili olabilirler. Çünkü parsiyel innervasyon veya reinnervasyon başlaması durumunda kaslar elektriksel olarak uyarılabilir. Tedavi sürecinde giderek aktif asistif, aktif ve rezistif egzersizlere geçilebilir. Fleksör karpi ulnaris kasının kalınlaşmasına bağlı olarak gelişen kubital tünel sendromu veya kalınlaşan priformis kasının siyatik sinire bası yapması sonucu gelişen priformis sendromu gibi kas kısalıkları nedeniyle oluşan sinir kompresyonu veya tuzaklanmasında kas güçlendirmesi önerilmektedir (9, 10, 60). Yapılan bir çalışmada, ratların kaslarında yapılan histokimyasal incelemeler sonrasında

tekrarlayan germe egzersizleri sonucunda; denerve soleus kası kesitsel alanlarında yer alan kas liflerinde kontrol grubuna göre daha fazla genişleme görülmüştür(61). Bir başka çalışmada ise; siyatik sinir kesisi ve sonrasında tamiri yapılan ratlarda, aktif ve pasif egzersizlerin kas reinnervasyonunu geliştirdiği ve rejenere akson sayısını arttırdığı gösterilmiştir (62).

### **2.9.3. Duyusal Eğitim**

Sinir yaralanmalarında duysal siniri etkilenimine bağlı gelişen aşırı duyarlılık ve duyu kaybı veya bozukluğu gelişebilir. Bu kapsamda duysal desensitizasyon (duyarsızlaştırma) ve duysal reedukasyon (yeniden eğitim) programları uygulanmalıdır. Bu tedavilerle duyu bozukluklarının giderilmesi ve tutulan ekstremitede bulunan kortikal reorganizasyonun yükseltilmesi amaçlanır (11, 63). Duyarsızlaştırma tedavisinde etkilenen alana tedricen artan şiddette uyarı verilerek aşırı duyarlılık semptomlarının giderilmesi hedeflenir. Tedaviye, hafif rahatsız edici ama tolere edilebilen bir uyarı ile başlanması ve giderek güçlenen uyarılara geçilmesi temel ilkedir. Duyusal yeniden eğitim için hastanın yapılandırılmış eğitime uyum sağlaması ve yeterli bilinç düzeyine sahip olması önemlidir. Duyusal yeniden eğitim telafiedici duyu eğitimi ve ayırt edici duyu eğitimin içerir. Bu eğitimlerle hastanın yaralanmasını önleyici tedbirler, spesifik algıların yeniden eğitimi, yanlış lokalizasyonların düzeltilmesi ve ayırt edici duyuların iyileştirilmesi hedeflenir (11).

### **2.9.4. Sinir Mobilizasyonu**

Sinir kaydırma teknikleri immobilizasyon dönemi sonrası kompresyon veya tuzaklanmanın bulunduğu alanda sinirin mobilizasyonu amacıyla sinir yaralanması veya onarımı sonrası sıklıkla yapılır. Çalışmalarda sinirde kaymanın sinir kompresyon yaralanmaları için immobilizasyonun aksine tendon kayma ile birleşerek yapıldığında, fonksiyonları iyileştirdiği gösterilmiştir.

Bazı yazarlar cerrahi sinir onarımı sonrası onarımın bozulmasını önlemek için mobilizasyonun tüm formlarının geciktirilmesini önerirler (10). Chao ve arkadaşları 10 kadavrada, 100 dijital sinir 0-10 mm'lik farklı aralıklarla rezeke ve devamında da sütüre edip inceledikleri in vitro çalışmada; sinir 5 mm'ye kadar kesilip, tendon kaydırma egzersizleri uygulanıp splint kullanıldığında ve sinir 2,5 mm'ye kadar kesilip, tendon kaydırma egzersizleri yapıp splint kullanılmadığında sinirde bozulma olmadığını göstermişler (64).

### **2.9.5. Splintler ve Ortezler**

Sinir yaralanması sonrası inflamasyonun azaltılması, fonksiyonların ilerletilmesi veya deformitelerin önlenmesine yardım etmek için istirahat halindeki ekstremitelerde kullanılırlar. Ortezler sinir onarımından sonra en az 3-4 hafta genellikle sinir üzerindeki gerilimi azaltmak ve immobilizasyon için kullanılırlar. Üst ekstremitelerde yaralanmaları için verilen fonksiyonel ortezlerin daha çok dominant elde görülen sinir yaralanmalı hastalarda faydalı olduğu ve ayak-ayak bilek ortezlerinin ise unilateral dorsifleksiyon paralizili hastalarda kas gücünü azaltmaksızın aktivite seviyesini artırdığı gösterilmiştir. Yapılan sistematik bir gözden geçirmede, karpal tünel sendromunda pratik olarak önerilen tedavinin nonopreatif olup, splintin semptomları oldukça azalttığı fakat cerrahi tedavinin daha efektif olduğu, genel olarak splintin fonksiyonlar üzerine olan etkisi bireysel olarak farklılık gösterdiği için dikkatli uygulanması gerektiği sonucuna varılmıştır (10).

### **2.9.6. Fiziksel ve Mekanik Tedavi Modaliteleri**

#### **2.9.6.1. Sıcak Uygulama**

Sıcak akut iyileşme döneminde inflamasyonu arttırdığı için sinir yaralanmalarında yaygın olarak kullanılmaz. Bunun yanında sıcak, antagonist kasların denervasyon veya güçsüzlüğü sonucu oluşan kısalmış kasların germesini

kolaylaştırmak ve ağrı tedavisi için ilerleyen dönemlerde yapılan rehabilitasyon aşamalarında kullanılabilir. Fluidoterapi; ağrı ve aşırı duyarlılık tedavisinde ve eklem hareket açıklığı kısıtlandığı durumlarda uygulanabilir. dem, duyu veya dolaşım bozukluğu durumunda ısısı azaltılarak kullanılır. Prafin; yara iyileşmesi tamalanmış, duyu ve dolaşımbozukluğu olmayan ellerde eklem hareket açıklığını arttırmak amacıyla egzersiz öncesi kullanılır (10, 11).

### **2.9.6.2. Soğuk uygulama**

Soğuk uygulama nadiren periferik sinir hasarı, cerrahi onarımı veya dekompresyonu içeren travma sonrası inflamasyonu ve demi kontrol altına almak için kullanılabilir. Bunula birlikte, bu durumlarda soğuk uygulama etkinliğini araştıran çok az çalışma mevcuttur. Gene lolarak soğuk, sinir rejenerasyonunu geciktirebildiği ve aşırı soğuğun sinire zarar verebileceği için soğuk uygulamanın tedavideki rolü sınırlıdır (10, 65).

### **2.9.6.3. Ultrason**

Pulse ultrason nontermal mekanizmalar ile sinir yaralanmasındaki iyileşmeyi arttırabilir. Ayrıca dokuların ısısını arttıran ve sinir latansı üzerine yan etkileri bulunan sürekli ultrasonun tersine 1.0 w/cm<sup>2</sup> şiddetine kadar uygulanan pulse ultrasonun sinir latansı üzerine çok az etkisini olduğu gösterilmiştir. Yine cerrahi olarak gözenekli polilaktikglikolikasit ile entblsasyon yapılan rat sinir onarımı çalışmasında; ultrason uygulamasının schwann hücre aktivasyonu, büyüme faktörlerinin salınmasında artışa neden olduğu sonucuna varılmıştır (66).

#### **2.9.6.4. Elektromanyetik Alan**

Pulse elektromanyetik alan (PEMA) tedavisi ile rejenerasyonun hızlandığı, distal sinir bölümünde aksonal nüfuz etmenin arttığı, motor son plaklarda asetilkolinesteraz aktivitesinin arttığı, kasların reinnervasyon sürecinin iyileştiği, perinöral, epinöral, intranöral fibrozisin azaldığı gösterilmiştir. Bununla beraber PEMA tedavisinin duyu sal rejenerasyonda daha etkili olduğu, fonksiyonel motor iyileşmeye katkısının olmadığı belirtilmektedir (11).

#### **2.9.6.5. Lazer**

Düşük güçlü lazer uygulamasının kültürde üretilmiş nöronal hücrelerde nörit filizlenmesi ve aksonal büyümeyi arttırdığı, mitokondriyal oksidatif metabolizmayı değiştirerek nöron iyileşmesini hızlandırdığı, nöronal büyüme konilerine rehberlik ettiği tespit edilmiştir. Hayvan çalışmalarında ise yaralanmış sinirin fonksiyonel aktivitesinin devamını sağlayarak, yara yeri nedbe oluşumunu azaltarak, omurilik motor nöronlarının dejenerasyonunu önleyerek, aksonal büyüme, akson çapı ve sayısı, miyelinizasyon oranını arttırarak iyileşmeye pozitif etkileri olduğu saptanmıştır (11).

#### **2.9.6.6. İyontoforez**

Akut inflamatuvar durumlarda ve aşırı nedbe oluşumunda bu uygulamanın yeri vardır. Ancak periferik sinir yaralanmaları açısından bakıldığında duyu bozukluğu olan hastalarda kullanmak yanıklara neden olacağından uygun değildir veya çok dikkatli kullanılmalıdır (11).

### **2.9.6.7. Cerrahi Tedavi**

Sinir tamirini zamanlaması konusunda en kesin kural, en kısa sürede yapılmasıdır. Tamir için yaralanmanın tipi, hastanın durumu, mevcut ek yaralanmalar göz önünde bulundurularak seçim yapılır. Sinir tamirinin hedefi fasikül, fasikül grupları veya sinirin proksimal ve distal uçlarını bir gerilim olmaksızın bir araya getirmektir. Periferik sinir lezyonunun tanımlanmasında ve cerrahi tamirin gerekli olup olmadığına karara vermekte klinik muayene elektronöromiyografi ve sinir ileti çalışmaları yol göstericidir. Bu yolla, erken cerrahi müdahaleden kaçınmak mümkün olabilir. Cerrahi onarım için primer tercih uç uca koaptasyon ve sinir greftidir (otogreft, allogreft). Parsiyel veya komplet sinir yaralanması sonrası yapılan uç uca koaptasyon operasyonu, ayrılmış sinir uçlarının epinöryum ile birlikte sütüre edilmesi (epinöryum onarımı) veya tek fasikülün veya fasikül gruplarının uçlarının birlikte sütüre edilmesini (fasikül omarımı) içerir. Tek fasikül onarımı, çok sayıda gerekli olan sütür yoğun skar dokusuna neden olabileceği için yaygın değildir.

Proksimal ve distal sinir segmentlerinde retraksiyon veya sinirin bir bölümünde çok fazla hasarlanma olmasına bağlı olarak sinir uçları arasında bir boşluk varsa sinirin eksize edilmesi gerekir, ardından proksimal ve distal sinir uçlarını bir araya getirmeyi gerektiren uç uca koaptasyon ile onarım yapılır. Ancak bu sinir üzerine aşırı gerilim oluşturur. Bu durumda sinir grefti kullanılabilir. Sinirin çevresindeki dokuların adezyonunu azaltmak ve siniri büyümeye yöneltmek için sinir lezyonu veya sinirin onarıldığı alanın çevresine bir boru (entübülasyon) yerleştirilebilir.(10, 11, 67, 68).

### **2.9.6.8. Sinir İyileşmesinde Yeni Tedavi Stratejileri**

Sinir yaralanması sonrası sinirdeki ve ilişkili yapılardaki hasarı önleme ve düzeltmeye yönelik klinik araçlar henüz oldukça yetersizdir. Günümüzde yapılan araştırmalar nöroproteksiyon, plastisite, akson rejenerasyonu, remiyelinizasyon ve hücre transferi gibi yeni ufuklar açmaya yöneliktir. Terapötik ajanlardan STAT3 (signal transducers and activators of transcription 3), nöroprotektif ve nörotrofik



genlerin transkripsiyonunda görev alır. Poliaminer, sempatik aksonal hasar sonrası oluşup normal rejenerasyona katılır. Fn14 (Fibroblast growth factor-inducible-14), büyüme konisi oluşumuna katkı sağlar, nörit büyümesini artırır. Clenbuterol akson sayısını ve kas ağırlığı oranını artırır. SPRR1A (small proline-rich repeat protein 1A), F-aktin ile birlikte membran kıvrımlarında bulunur ve aksonal büyümeyi artırır. ATF3 (activating transcription factor 3), yaralanmış nöronun büyüme özellikleri kazanmasını artırır. GFAP (Glial fibriler asidik protein), schwann hücrelerinin sinyal yolağına katılır., mitojen ve diferansiye edici sinyalleri başlatır. Laminin, özel bölgelerde trofik faktör yokluğunda nörit büyümesini indükler (11, 69).

Bir diğer tedavi stratejisi 'Kök Hücre' tedavisidir. Sinir rejenerasyonunun temelinde, yaralanmanın distal bölümü sinir ucundaki schwann hücrelerinin farklılaşması ve rejenerasyon tüplerini oluşturması yatmaktadır. Oysa denerve schwann hücrelerinin rejenerasyonuna yardımcı gen ekspresyonu yetenekleri ilerleyici olarak kaybolmaktadır. Olumsuz reinnervasyon nedenlerinden biri olarak kabul edilen bu durum, distal sinir bölümünde rejenerasyon tüplerinin oluşmasını sağlamak amacıyla schwann hücrelere benzeyen hücrelerin eksternal olarak bu bölgeye nakli ile engellenebilir. Bu amaçla gereken kök hücreler cilt, kemik iliği ve yağlı dokudan elde edilebilir. Ancak klinik uygulamada umut vermekle beraber bu tedavinin etkinliği ve güvenliği açısından; kullanılan hücrelerin ideal sayısı, standart bir uygulama metodunun belirlenmesi, transplante edilen hücrelerin hayatiyeti ve farklılaşmasının dikkatli bir şekilde araştırılarak ortaya konması, gerekmektedir (11, 70).

## **2.10. Elektroterapi**

Elektrik akımının fiziksel etkilerinden tedavi amacıyla yararlanılması elektroterapi adını alır. Elektrik akımlarının tedavi amaçlı kullanımı, Sokrates dönemine kadar uzanmaktadır, bugün elektroterapi adıyla anılan ve elektrik akımlarının tedavi amacıyla kullanımını içeren uygulamalar ise 18. yüzyılın başlarında yapılan çalışmalara dayandırılmaktadır. 19. yüzyılın başlarında ise elektrik akımlarının kullanımları moda bir yaklaşım olmuştur (71, 72).

### 2.10.1. Elektrik Akımının Genel Fizyolojik Etkileri

**Elektrotermal etkiler:** Elektrik yükleri, iletken ortamda mikrovibrasyon ve sürtünme kuvvetleri etkisi nedeniyle ısı oluşumuna neden olurlar.

**Elektrokimyasal etkiler:** Elektrik akımları içinden geçtikleri iletici ortamda yeni kimyasal bileşiklerin oluşumuna neden olabilirler.

**Elektrofiziksel etkiler:** Elektrik akımı, iyonların hareket etmesine neden olmaktadır.

### 2.10.2. Elektrik Akımının Direkt Etkileri

**Hücre düzeyinde:** Periferik sinirlerin ve kas liflerinin uyarılması, diğer hücrelerin membran potansiyellerinde değişiklik, çeşitli hücrelerin formasyon ve modifikasyonu, hücrelerde enzimatik aktivite değişikliği ve protein sentezinde değişiklikler yaptığı düşünülmektedir.

Periferik sinirlerde kalın lifler ince liflerden önce eksite olur. Duyusal lifler, motor liflerden; motor lifler ağrı liflerinden önce uyarılır. Bu sıra akımın atım süresi, dalga şekli, atım frekansından bağımsızdır.

**Doku düzeyinde:** Kas kontraksiyonları ile kas gücünün ve venöz, lenfatik dolasının artması, doku rejenerasyonunun hızlanmasına neden olmaktadır (71, 73).

### 2.10.3. Elektroterapide Kullanılan Akımlar

Elektrik akımı, elektron akımı olduğuna göre bu akımın yönü eksi kutuptan artı kutba doğrudur. Elektroterapide kullanılan akımın yönü sürekli sabit kalabilir veya periyodik olarak değişebilir. Bu çerçevede iki akım türünden söz edilebilir.

**Doğru akım:** Elektrik akımının yönü sabittir. Bu nedenle, monofazik, tek yönlü, tek kutuplu veya galvanik akım adı da verilir. Fizyolojik olarak, bir saniyeden daha uzun süre yönü değişmeyen akım doğru akım olarak kabul edilmektedir.

**Alternatif akım:** Elektrik akımının yönü düzenli olarak değişir. Çift yönlü, çift kutuplu veya faradik akım da denir. Alternatif akımda, akım sıfır noktasından en yüksek pozitif değere yükselir sonra sıfır noktasına iner ve en düşük negatif değere ulaşır sonra yine sıfır noktasına döner.

Diğer taraftan akımın klinik ve elektrofizyolojik etkileri frekansına bağlı olarak değişmektedir. Buna göre de üç tür akımdan söz edilebilir.

**Yüksek frekanslı akımlar:** Bu tür akımların frekansı 1.000.000 Hz'ten fazladır. Orta ve alçak frekanslı akımlarda olduğu gibi akım duyusu algılanmaz. Moleküler titreşim ve ısı etkisi ön plandadır. Kısa dalga diatermi bu gruba örnektir.

**Orta frekanslı akımlar:** Frekansı 1000-1.000.000 Hz arasında olup genellikle 4000-20.000 Hz frekansları kullanılır. Elektriksel uyarının impulsu ile asenkron aksiyon potansiyeli oluşur. Bu grubun en önemli örneği interferans akımlardır (73).

**Alçak frekanslı akımlar:** Akım frekansı 1-1000 Hz arasındadır. Genellikle 1-200 Hz arasındaki frekanslar kullanılır. Elektriksel uyarının impulsu ile senkron, aksiyon potansiyeli oluştuğu için “uyarıcı veya impuls akımları” adı da verilir. Faradik, diadinamik akım ve TENS bu grupta yer alır.

Alçak frekanslı akımların en önemli etkileri analjezi oluşturmak ve normal ya da denerve kasta kontraksiyon oluşturmaktır. Temelde hepsi reseptör veya sinir-kas lifi düzeyinde uyarı oluştururlar. Bu nedenle aynı akım türünün farklı şekil ve frekanslarda kullanımı farklı uyarılar oluşturacağından aynı akım hem stimülasyon hem de analjezi için kullanılabilir (71, 74).

Elektrik akımları başlangıçtan itibaren hangi mekanizma ile olduğu bilinmeksizin ağrı dindirmek amacıyla kullanılmıştır. Kapı kontrol teorisi ile bu etki bilimsel bir temele oturtulmuştur.

Bazı alçak frekanslı akımlar sinir impulsunu taklit ederek normal ve denerve kasta kontraksiyon sağlayabilir. Normal kasta yeterli şiddette akım, siniri uyarır ve sinir aracılığı ile kasta kontraksiyon oluşturur. Denerve yani sinir iletimi olmayan kaslar ise ancak uygun elektriksel akımlar kullanılarak uyarılabilir. Normal kaslar süresi 10 msn' den az olan akımlarla uyarılabilirken, denerve kasta kontraksiyon sağlamak için 10 msn'den uzun süreli akımlara ihtiyaç vardır.

Alçak frekanslı akımların bazıları ile kullanmama atrofisinde, skolyoz tedavisinde, üriner disfonksiyonda ve fonksiyonel amaçlı olarak normal kasta elektrostimülasyon yapılmaktadır.

Denereve kasta kuvvet kaybından sonra ortaya çıkan en önemli sorun atrofidir. Bilindiği üzere periferik sinir lezyonlarında aksonotmezisde akson günde 1 mm rejenerer olur ve bu süre içinde denerve kasta hızla atrofi meydana gelebilir. Denervasyon atrofisi kullanmama atrofisinden farklıdır. Kas liflerinde dejenerasyon ve fibrozis meydana gelir ve bu noktaya gelmiş bir kasta reinnervasyon olduğunda bile yeterli kontraksiyon sağlanamaz. Böyle bir kas motor noktasından sinir impulsunu taklit eden bir elektrik akımıyla uyarılırsa düzenli olarak kontraksiyon sağlanabilir ve bir ölçüde atrofi önlenabilir düşüncesiyle elektrostimülasyon yapılmaktadır. Bu amaçla uyarı süresi uzun ekspanansiyel akımlar veya kesikli galvani akımı kullanılmaktadır. Bifazik akımlar sinir impulsuna benzer olmaları nedeniyle tercih edilmektedir. Yapılan bazı çalışmalarda kasta atrofisinin önlenemediği ancak süresinin geciktirildiği ve stimülasyon ile yalnızca kas kontraksiyonunun sağlandığı fakat sinirin trofik etkisinin sağlanamadığı üzerinde görüş bildirilmiştir (71, 73).

Bazı araştırmacılar elektrik stimülasyonunun sinir iyileşmesini artırıp arttırmayacağı veya sinir rejenerasyonunda belirli olumlu etki yapıp yapmayacağı konusunda çalışmalara sahiptir. Bu çalışmaların bir kısmında sinirin rejenerasyonu yönünde pozitif sonuçlar bildirilirken bazılarında negatif sonuçlar tespit edilmiştir (10).

### 3. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma Kırıkkale Üniversitesi hayvan deneyleri yerel etik kurulu onayı (Onay tarihi: 27 Şubat 2014, Karar No: 14/45) alınarak yapılmıştır. Çalışmada “Deney Hayvanları Etik Kurul Yönergesi İlkeleri”ne uyuldu. Çalışma, Kırıkkale Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinatörlüğü’ nün 2014/98 proje numarası ile desteklendi.

Çalışmanın amaçlarından biri sinir elektrositümlasyonunun erken (ilk gün) ve geç (16. gün) uygulama sonuçlarını karşılaştırmak olduğundan seçeceğimiz yöntemin en erken ve en en belğin aksonotomezis bulgusu oluşturması gerekiyordu. Bu nedenle literatürde en sık kabul gören 2 yönteminden birini seçebilmek ve en ideal tedavi ve değerlendirme zamanlarını belirlemek için 3 ratı kapsayan bir ön çalışma gerçekleştirildi. Bu ön çalışma için aynı yaş cins ve kiloda 3 ratın sağ siyatik sinirlerinde anevrizma klibi ile sol siyatik sinirde ise hemostatik klemp yöntemiyle ezilme hasarı oluşturuldu. Birinci rat 10. günde, 2. rat 20.günde, üçüncü rat 30. günde sakrifiye edilerek histolojik olarak dejenerasyon ve rejenarasyon bulguları açısından süre ve taraf olarak karşılaştırıldı. Anevrizma klibi ile hasarlanan taraftaki 10. gün dejenerasyon, 20. gün rejenarasyon bulguları daha belirgin saptandı. Bu sonuçlar nedeniyle çalışmanın anevrizma klibi kullanılarak ve tedavi aralığı 1.-15., 15.-30. gün şeklinde olacak şekilde gerçekleştirilmesine karar verildi.

Çalışmada 250-300 gram ağırlığında ve 2-3 aylık 30 adet Wistar Albino erkek rat kullanıldı. Ratlar standart laboratuvar yiyeceği ve su, diledikleri kadar ulaşabilecekleri şekilde dizayn edilmiş katı tabanlı plastik kafeslere koyuldu. Isısı 20-22 °C olan ve 12 saat aydınlık, 12 saat karanlık ritmi uygulanan ortamda tutulan ratların besin alımı anestezi uygulamasından 2 saat öncesine kadar serbest bırakıldı. Hayvanların 12 saat gündüz ve 12 saat gece ritminde serbest su ve yiyecek ulaşımına ve serbest dolaşımına izin verildi.

### 3.1. Grupların Oluşturulması

Ratlar randomize olarak her grupta 6 rat olacak şekilde 5 gruba ayrıldı.

Grup 1: Sinir hasarı oluşturulup, 15. günde elektrofizyolojik çalışma ve histolojik inceleme yapılan grup (ř15)..

Grup 2: Sinir hasarı oluşturulup 30. günde elektrofizyolojik çalışma ve histolojik inceleme yapılan grup (ř30).

Grup 3: Sinir hasarı oluşturulup 1. günden itibaren 15 gün elektroterapi uygulanarak 15. günde elektrofizyolojik çalışma ve histolojik inceleme yapılan grup (E15).

Grup 4: Sinir hasarı oluşturulup 1. günden itibaren 15 gün elektroterapi uygulanarak 30. günde elektrofizyolojik çalışma ve histolojik inceleme yapılan grup (E15-30).

Grup 5: Sinir hasarı oluşturulup 15. günden itibaren 15 gün elektroterapi uygulanarak 30. günde elektrofizyolojik çalışma ve histolojik inceleme yapılan grup (E30).

Ayrıca histolojik ve elektrofizyolojik parametreleri için normal değerler oluşturmak üzere tedavi verilmeyen ratların müdahale edilmeyen bacaklarının kapsayan Grup 6 oluşturuldu.

### 3.2. Cerrahi İşlem

Tüm cerrahi işlemler steril koşullar altında gerçekleştirildi. Deney hayvanlarına cerrahi işlem öncesi sedasyonel anestezi uygulanmak üzere intraperitoneal yoldan 40 mg/ kg ketamine HCl (Ketalar<sup>®</sup>; Pfizer Inc, USA) ve 5 mg/ kg xylazine HCl (Rompun<sup>®</sup> %2; Bayer HealthCare AG, Germany) anestezik ajanları verildi. İntraperitoenal sedasyon anestezisi sonrası, ratların sol glutea ve uyluk bölgeleri traş edildi. Yüz st (prone) pozisyonda tespit tahtasına yerleştirildi, sonra povidon iyodin ile cerrahi alan antisepsisi sağlandı. Girişim yapılacak alan açık kalacak şekilde sıçanlar steril örtü ile örtüldü. Sol uyluk posteriorundan yapılan oblik insizyonla cilt geçildi ve biceps femoris kası künt diseksiyonla açılıp siyatik sinire

ulaşıldı. Daha sonra penset ve makas yardımıyla siyatik sinir etraf dokulardan serbestlendi. Sinir ezilme hasarı oluşturmak için literatürde önerilen metoda (75,76,77,78) benzer şekilde özel tasarlanmış 126 gram kuvvet basıncı uygulayan geçici anevrizma klipi (Mizuho® Aneurysm Clip, Mizuho, Japan) kullanıldı. Böylece siyatik sinir hasarı standardize edilmeye çalışıldı.

Kontrol grubu ratlar haricindeki diğer tüm ratların sol siyatik sinir trifukasyonundan 10 mm yukarisından 1 mm uzunluğunda bir segmentte ortalama 3 dakika süre ile bu klip yardımı ile basınç uygulayarak hasar (aksonotmezis) oluşturuldu. Deney süresince sinirler 37 °C salin solüsyonu ile sıcak ve nemli tutuldu ayrıca sıcak ışık üreten lamba altında tutularak ratların vücut ısıları da sabit tutulmaya çalışıldı. Cerrahi işlemler tamamlandıktan sonra, kas dokusu dikilmeden serbest halinde bırakıldı ve cilt 3/0 ipek ile dikilerek kapatıldı. Postoperatif dönemde inflamatuvar süreçlerin baskılanmaması amacıyla analjezik ajan uygulanmadı. Cerrahi işlem sonrası dönemde insizyon alanlarına epitelizasyon tamamlanana kadar povidon iyodin ile pansumana devam edildi. Deneyin ilerleyen aşamalarında yukarıda belirlenmiş gruplardaki ratlar belirlenen sürelerin sonunda dekapitasyon yöntemi ile sakrifiye edildi ve ilgili siyatik sinir segmentleri siyatik çıkışa yakın yerden inerve ettiği gastrokinemus kasları da dahil total eksize edildi. Eksize edilen doku örnekleri histomorfometrik yöntemler kullanılarak analiz edildi.

### **3.3. Elektroterapi Uygulaması**

Çalışmada elektroterapi uygulaması 22°C oda sıcaklığında Chattanooga 2777 Intellect Mobile Stim model elektroterapi cihazı ile yapılmıştır. Tedavi alan ratlara sinir stimülasyonu amacıyla 15 gün, 60 Hz frekansta, 0,3 ms durasyonda, 2 mA akım şiddetinde 2 dakika simetrik bifazik akım uygulandı. Her uygulama öncesi anestezi altında olan ratların sol glutea ve uyluk bölgeleri traş edildi. Stimülasyon bölgesinden sinirin uyarılıp uyarılmadığını anlamak için sağlam olan sağ siyatik sinire aynı akım uygulandı ve ayak bilek plantar fleksiyon hareketi gözlemlendi. Daha sonra uygulamalar cihazın özel kalem elektrodu vasıtasıyla cilt ile arasına jel konularak sol siyatik çentik derisi üzerinden yapıldı.

### 3.4. Değerlendirme Yöntemleri

#### 3.4.1. Fonksiyonel Değerlendirme

Sinir hasarı sonrası 1, 15 ve 30. günlerde değerlendirme için yürüyüş yolu analiz yapılarak siyatik fonksiyonel indeks (SFİ) ölçümleri yapıldı.

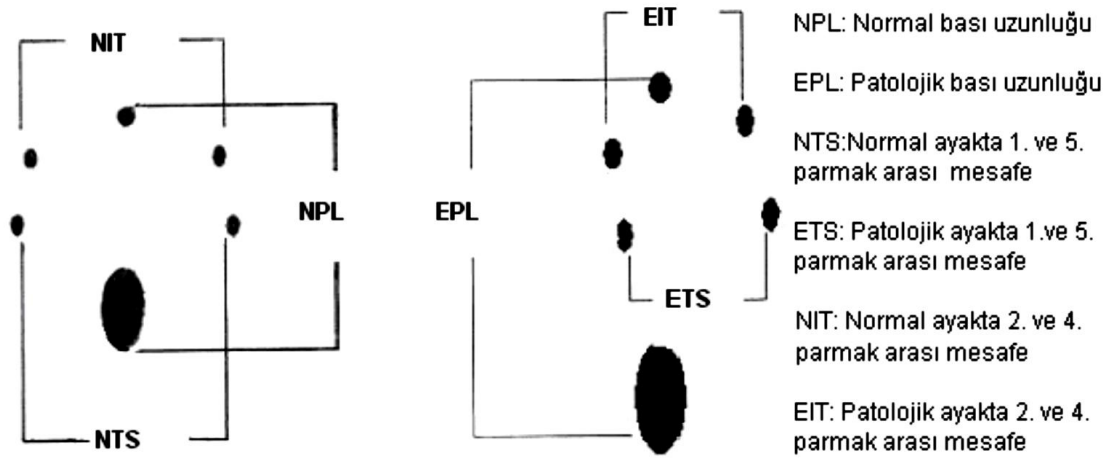
##### 3.4.1.1. Yürüyüş Yolu Analizi ve Siyatik Fonksiyonel İndeks

Motor fonksiyon değerlendirmesi için kullanıldı. Sıçanların aynı doğrultuda yürümelerini sağlamak için 8,2 cm eninde 42 cm uzunluğunda, kenarları 12 cm yükseklikte olan ve karanlık oda ile sonlanan bir yürüyüş yolu düzeneği hazırlandı (79, 80, 81).

Yürüme kulvarı içine kulvar ile aynı boyutta kesilerek hazırlanan beyaz dosya kağıtları yerleştirildi. Kayıtlar alınmadan önce hayvanlar birkaç kez yürüyüş yolunda eğitim amaçlı yürütüldü ve hayvanlar net bir şekilde kapalı barınağa doğru yürümeyi öğrendikten sonra her iki arka ayakları siyah mürekkep emdirilmiş ıstampaya bastırıldı ve hazırlanan kulvarda yürütülerek ayak izleri alındı (82). Genellikle belirgin ve temiz bir ayak izi elde edilebilmesi için birkaç kez örnekleme yapılması gerekti.

Kağıt şeritlerdeki en uygun ayak izleri kullanılarak, topuk ve parmak ucu arasındaki mesafe-bası uzunluğu [print length (PL)], birinci ve beşinci parmaklar arası mesafe-adım genişliği [toe spread (TS)], ikinci ve dördüncü parmaklar arası mesafe- adım ortası genişlik [intermediate toe spread (ITS)] milimetrik cetvel yardımı ile ölçüldü.





**Şekil 3.1.** SFİ hesaplaması için ayak izlerinde bakılan parametreler, deneysel (E), normal (N)

Ölçümler ile elde edilen değerler De Medinacelli tarafından geliştirilen ve daha sonra Bain ve ark (83) tarafından modifiye edilen formüle yerleştirilerek SFİ hesaplandı. Sıfır ile -100 arası elde edilen değerlerde, sıfır normal fonksiyonu gösterirken, -100 tam fonksiyon kaybına işaret etmektedir. SFİ hesaplamasında kullanılan Bain ve ark.'nın geliştirdikleri formül aşağıdaki gibidir.

$$SFİ = -38.3 \frac{(EPL-NPL)}{NPL} + 109.5 \frac{(ETS-NTS)}{NTS} + 13.3 \frac{(EIT-NIT)}{NIT} - 8.8$$

### 3.4.2. Elektrofizyolojik Değerlendirme

Siyatik sinir motor iletimini değerlendirmek için elektrofizyolojik incelemeler 22 derecelik oda ısısında Medelec Synergy EMG cihazı (Oxford Medical Instruments, Old Working, United Kingdom) ile yapıldı. Kayıt amaçlı tek kullanımlık iğne elektrot (çapı 0.46 mm; kayıt alanı 0.07 mm<sup>2</sup>) gastroknemius kası içine yerleştirildi. Siyatik sinir pediatrik boy bipolar yüzeysel elektrot (Medelec Small, Ref. 16894T; Oxford Instruments Medical, Old Woking, UK) kullanılarak proksimalde siyatik çentikten, distalde ise hasarın (operasyon skarı) distaline denk gelecek şekilde (her bir rat için yaklaşık kayıt elektrota 1,5 cm mesafeden), iki

noktada stimüle edildi. Elektriksel stimülasyon 2 Hz-10 kHz filtre genişliğinde, 0,2 msn durasyon ve supramaksimal yanıt elde edecek şekilde artan yoğunlukta uygulandı. Elde edilen bileşik kas aksiyon potansiyelleri değerlendirilerek proksimal ve distal latans ile motor sinir iletim hız değerleri hesaplandı. Latans olarak stimülasyon başlangıcından ilk defleksiyonun başlangıcına kadar olan mesafe kabul edildi. Motor iletim hızı distal ve proksimal uyarı noktaları arasındaki mesafe iki uyarım latansları arasındaki farka bölünerek hesaplandı.

### **3.4.3. Histomorfometrik Değerlendirme**

Sakrifiye işlemi sonrası ratların sol siyatik sinirleri ve gastrokinemius kasları çıkarıldı. Gastrokinemius kası örnekleri ışık mikroskobu takip işlemlerine alınırken, siyatik sinirlerin incelenmesi için lezyon yerinden 10 mm distalini içeren siyatik sinir diseke edilerek transmisyon elektron mikroskobu takip protokolüne uygun olarak işlemlerden geçirildi.

#### **3.4.3.1. Işık Mikroskobu (IM) İncelemeleri İçin Yapılan Çalışmalar**

Kontrol ve çalışma gruplarından alınan gastrokinemius kasına ait dokular tespit amacıyla %10'luk fosfat tamponlu formalin solüsyonunda 24-72 saat süreyle fikse edildi. Fikse olan dokularının takip işlemleri aşağıdaki protokole göre yapıldı.

##### **%10'luk tamponlu formalin için uygulanan takip protokolü:**

Dehidratasyon işleminden sonra ksilen ile şeffaflaştırılan dokular iki değişim sıvı parafinle 60°C'lik etüvde 3 saat inkübe edildi. Sıvı parafin infiltrasyonunu takiben doku örnekleri sert parafin bloklara gömüldü. Parafin bloklar buzdolabı alt rafında (+4°C) kesit alınana kadar bekletildi. Kesit işlemine başlamadan önce -18°C'ye alınan bloklardan Leica RM 2125RT model sliding mikrotom ile 5 µm kalınlığında kesitler alındı. Sıcak su banyosundan lam üzerine alınan kesitler 60°C'lik etüvde deparafinizasyon amacıyla 1 saat bekletildi. Histolojik boyamaya hazır hale getirilen doku kesitlerine Hematoksilen-Eozin boyası uygulandı.

### **Hematoksilen-eozin (H-E) boyama protokolü:**

- Ksilen ile deparafinizasyon
- %100, %96 ve %75 etanol serisi ile hidratasyon
- Yıkama (çeşme suyunda)
- Hematoksilen solüsyonu, 1 dakika
- Yıkama (çeşme suyunda)
- Eozin solüsyonu, 1 dakika
- Yıkama (çeşme suyunda)
- %75, %96 ve %100 etanol serisi ile dehidratasyon
- Ksilen ile şeffaflandırma
- Entellan kullanarak lamelle kapama

Boyanan preparatlar, Zeiss Axio Scope A1 marka ışık mikroskobuyla incelendi ve fotoğraflandı.

### **Gastrokinemius kası için uygulanan histomorfometrik çalışma:**

Her bir kas dokusu için H-E ile boyanan enine kas kesitlerinden elde edilen örnekler birbirinden bağımsız iki araştırmacı tarafından x200 büyütme kullanılarak beş farklı mikroskop alanında ışık mikroskobu ile incelendi ve bu alandaki her bir kas lifinin enine kesit alanı (CSA) Axiovision bilgisayar programı kullanılarak ölçüldü.

### **Transmisyon elektron mikroskopik (TEM) incelemeler için yapılan çalışmalar**

Kontrol ve çalışma gruplarına ait, lezyon yerinden itibaren 10 mm distal siyatik sinir bölgesini içeren dokulardan alınan 1 mm<sup>3</sup> hacmindeki bir parça %2,5'lik gluteraldehit içerisinde alındı. TEM için tespit ve takip işlemleri aşağıdaki sıra ile uygulandı.

- 1. Tespit (ön tespit): 0,2 M fosfat tamponu içerisinde %2,5 gluteraldehit ve %2 paraformaldehit (pH=7.2-7.4) (+4<sup>0</sup>C' de 2-4 saat)
- 1. Yıkama: 0,1 M fosfat tamponunda (2 x 15 dakika, rotatorda)
- 2. Tespit: 0,1 M fosfat tamponunda %1 OsO<sub>4</sub> (rotatorda ve karanlıkta, 2 saat)
- 2. Yıkama: 0,1 M fosfat tamponunda (3 x 20 dakika)
- Distile su ile yıkama

- Blok boyama: %70 etanolde %0,05 uranil asetat ve %1 fosfotungstik asit (rotatorda ve karanlıkta, 2 saat)
- Dehidratasyon: %70, %96, %100 etanol, propilenoksit
- 1:1propilen / Araldite (rotatorda 1 saat)
- Araldite (2 saat)
- Bloklama: blok kalıbı içerisine aort örnekleri konuldu, üzerine araldite eklendi.
- Polimerizasyon: hazırlanan bloklar 80<sup>0</sup>C’ de 1 gece süre ile tutuldu, sonrasında etüv kapatılarak bloklar kendi halinde soğumaya bırakıldı.

#### **Yarı ince kesit boyama protokolü**

- Ultramikrotom ile 700-1000 nm kalınlığında kesitler alındı
- Kesitler ısıtıcıda kurutuldu
- Distile su içinde Toluidin mavisi / Azur II boyası (%1 boraks, %1 Toluidin mavisi, %1 Azur II) ile boyandı (50 – 60<sup>0</sup>C ısıtıcıda boya kuruyana kadar)
- Distile su ile yıkandı
- Kesitler tekrar ısıtıcıda bekletildi
- Kurutma ve soğutma işlemleri uygulandı
- Entellan ile kapatıldı.

Boyanan preparatlar kuruduktan sonra Zeiss Axio Scope A1 marka ışık mikroskobuyla incelendi ve fotoğraflandı.

#### **Siyatik sinirlerin histomorfometrik olarak incelenmesi:**

Histomorfometrik değerlendirme için Zeiss Axioscope A1 marka ışık mikroskobu ile x 40 büyütmede her bir gruptan elde edilen dijital görüntüler Axiovision bilgisayar programı kullanılarak analiz edildi. Geuna ve ark.’ları (84,85) tarafından tanımlanan şekilde sinir kesitlerinin görüntüleri üzerinde örnek alan belirlenerek her bir miyelinli sinir lifi için;

- Sinir lifi alanı,
- Akson alanı,
- Miyelin alanı (sinir lifi alanı- akson alanı),
- Sinir lifi çapı (D),
- Akson çapı (d),

- Miyelin kalınlığı  $[(D-d)/2]$ ,
- Miyelin kalınlığı/ akson çapı  $[(D-d)/2d]$ ,
- Sinir lifi çapı /akson çapı  $(D/d)$  ölçümleri yapıldı.

#### **Siyatik sinirlerin histopatolojik olarak incelenmesi:**

Her bir gruba ait beş farklı kesit incelenerek; Riberio ve ark.' larının (86) çalışmasından uyarlanan şekilde makrofaj varlığı, Schwann hücre hiperplazisi, Wallerian degenerasyon, miyelin kılıf hasarı ve miyelinli sinir lifi rejenerasyonu açısından değerlendirildi. Bulguların yokluğu; (-), hafif (+), orta (++) , şiddetli (+++)olarak kaydedilerek derecelendirme yapıldı.

#### **3.4.4. İstatistiksel Değerlendirme**

Tüm istatistiksel analizler SPSS 20.0 paket programı kullanılarak yapıldı.

Tanımlayıcı istatistikler ilgili yerlerde medyan (%25-%75 persentil) veya ortalama±standart sapma biçiminde gösterildi.

Yürüş yolu analizinde elde edilen SFİ değerleri gruplar arası ikili karşılaştırmalarda Mann-Whitney U testi, grup içi tekrarlı karşılaştırmalar da ise Friedman testi kullanıldı. İstatistiksel fark saptanan ( $p<0.05$ ) gruplar için Wilcoxon testi uygulandı. Elektromyografik ölçümlerle, histomorfometrik ölçümlerde elde edilen değerlerin ikili grup karşılaştırmalarında Mann-Whitney U testi kullanıldı.

Ayrıca histopatolojik ölçüm sonuçları analiz edilirken Pearson Ki-Kare testi, Fisher Exact test ve Monte Carlo testi kullanıldı.

Tüm istatistiksel analizlerde  $p<0.05$  değerleri anlamlı olarak kabul edildi.

## 4. BULGULAR

Çalışma; aynı çevresel ortamda yetiştirilmiş, ağırlıkları 250-300 gram arasında değişen 30 adet dişi Wistar Albino Rat üzerinde gerçekleştirildi. Siyatik sinirde aksonotomozis düzeyinde hasar oluşturulan tüm ratlar randomize olarak tedavi (elektrik stimülasyonu) ve şam grubu olacak şekilde ikiye ayrıldı. Elektroterapi için ayrılan 18 rat tedavinin başlanacağı ve biopsinin yapılacağı döneme göre 3, şam grubu ise 2 alt gruba bölünerek aşağıdaki şekilde isimlendirildi.

Grup 1: **Ş15**: Onbeşinci günde biopsi alınacak grup (n=6)

Grup 2: **Ş30**: Otuzuncu günde biopsi alınacak grup (n=6)

Grup 3: **E15**: Hasarın ertesi gününde başlanarak 15 gün süreyle elektroterapi uygulanacak ve onbeşinci günde biopsi alınacak grup (n=6)

Grup 4: **E15-30**: Hasarın ertesi gününde başlanarak 15 gün süreyle elektroterapi uygulanacak fakat otuzuncu günde biopsi alınacak grup (n=6)

Grup 5: **E30**: Hasarın onbeşinci gününde başlanarak otuzuncu güne kadar 15 gün süreyle elektroterapi uygulanacak ve otuzuncu günde biopsi alınacak grup (n=6)

Ayrıca elektrofizyolojik ve histolojik parametreleri karşılaştırmak üzere laboratuvara ait normal değerler elde etmek için her bir gruptan 2 ratın hasar oluşturulmamış siyatik sinirinden bir kontrol grubu oluşturularak aşağıdaki şekilde tanımlandı

Grup 6: **K**: Hasar oluşturulmamış karşı taraf arka bacadan oluşturulacak grup (n=10)

### 4.1. Klinik (Siyatik Sinir Fonksiyonel İndeksi) Bulgular

Çalışma süresince her bir gruba ait SFİ değerleri Tablo 4.1’de verilmiştir.

İstatistiksel analizde sinir hasar sonrası 1. gün ve 15. gündeki SFİ değerleri açısından gruplar karşılaştırıldığında gruplar arasında anlamlı fark saptanmadı (Kruskal Wallis Test sırasıyla; p=0,971, p=0,958, p=0,160). 30. gün SFİ değerleri

açısından da Ş30, E15-30 ve E30 grupları arasında anlamlı fark tespit edilmedi (Kruskal Wallis Test,  $p=0,664$ ) (Tablo 4.1) (Grafik 4.1).

**Tablo 4.1.** Her bir gruba ait siyatik sinir fonksiyonel indeks değerlerinin süreç içindeki değerleri

	SFİ 1. Gün n=6		SFİ 15. Gün n=6		SFİ 30. Gün n=6	
	Ort.	SS	Ort.	SS	Ort.	SS
Ş15	-61,82	23,01	-21,75	3,56	-	-
Ş30	-62,35	34,85	-26,65	4,59	-13,93	16,81
E15	-70,57	20,44	-21,12	2,66	-	-
E15-30	-66,43	5,50	-17,82	5,00	-16,66	3,54
E30	-65,88	27,41	-23,66	5,66	-15,03	4,30
p*	0,958		0,160		0,664	

SFİ: siyatik sinir fonksiyonel indeks, Ort.: Ortalama, SS:Standart sapma  
\*: Kruskal Wallis Test, istatistiksel anlamlılık düzeyi:  $p\leq 0,05$



**Grafik 4.1.** Her bir gruba ait siyatik sinir fonksiyonel indeks (SFİ) değerlerinin süreç içindeki değerleri

Ş15 ve E15 gruplarında hasar sonrasında 15. gündeki SFİ değerleri 1. güne kıyasla anlamlı düzeyde iyileşme göstermişti (Wilcoxon Signed Ranks Test, sırasıyla: p=0,028, p=0,028).

Ş30, E15-30 ve E30 gruplarında hasar sonrasında 1, 15 ve 30. günlerdeki SFİ değerleri birbirleriyle kıyaslandığında her grupta SİH değerleri anlamlı düzeyde iyileşme yönünde artış göstermişti. (Friedman Test, sırasıyla; p=0,016, p=0,009, p=0,009) (Tablo 4.2).

Ş30 grubundaki anlamlı iyileşme 1. gün ile 30.gün, E15-30 grubundaki anlamlı iyileşme 1. gün ile 15.gün, 1. gün ile 30.gün, E30 grubundaki anlamlı iyileşme 1. gün ile 15.gün, 1. gün ile 30.gün ve 15. gün ile 30. gün arasındaydı (Wilcoxon Signed Ranks Test, sırasıyla; p=0,028, p=0,028, p=0,028, p=0,028, p=0,028, p=0,046).

**Tablo 4.2.** Sinir hasarı sonrası süreçte her bir gruba ait süreç içindeki siyatik sinir fonksiyonel indeks değerlerindeki değişim

	SFİ 1. Gün n=6		SFİ 15. Gün n=6		SFİ 30. Gün n=6		P
	Ort.	SS	Ort.	SS	Ort.	SS	
Ş <sub>15</sub>	-61,82	23,01	-21,75	3,56	-	-	<b>0,028*</b>
Ş <sub>30</sub>	-62,35	34,85	-26,65	4,59	-13,93	16,81	<b>0,016**</b>
E <sub>15</sub>	-70,57	20,44	-21,12	2,66	-	-	<b>0,028*</b>
E <sub>15-30</sub>	-66,43	5,50	-17,82	5,00	-16,66	3,54	<b>0,009**</b>
E <sub>30</sub>	-65,88	27,41	-23,66	5,66	-15,03	4,30	<b>0,006**</b>

SFİ: siyatik sinir fonksiyonel indeks, Ort.: Ortalama, SS:Standart sapma

\*: Wilcoxon Signed Ranks Test, istatistiksel anlamlılık düzeyi: p≤0,05

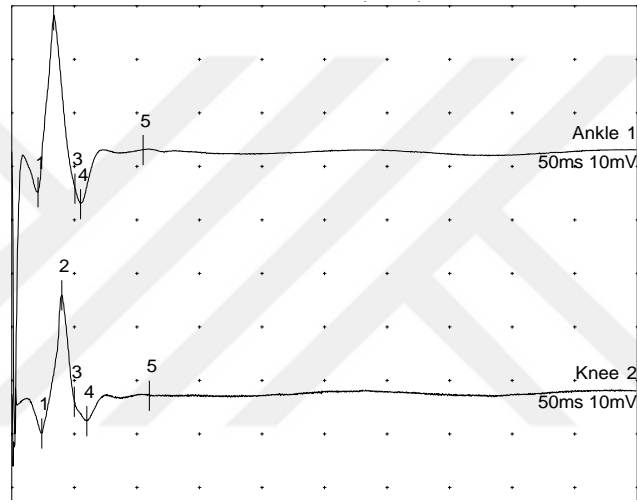
\*\* : Friedman Test, istatistiksel anlamlılık düzeyi: p≤0,05



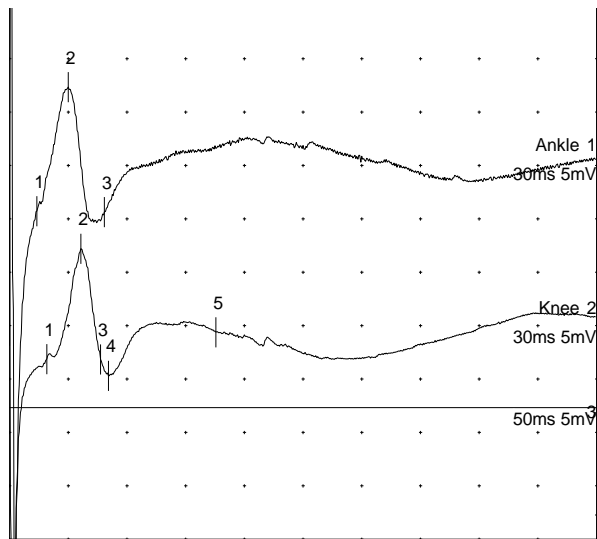
## 4.2. Elektrofizyolojik Bulgular

Elektrofizyolojik inceleme; hasar görmüş 29, sağlam 11 siyatik sinirde gerçekleştirildi. E15 grubunda elektrofizyoloji çalışma hazırlığı için uyutulan ratlardan biri ex olduğu için bu grupta 5 ratta elektrofizyolojik kayıt yapılabildi.

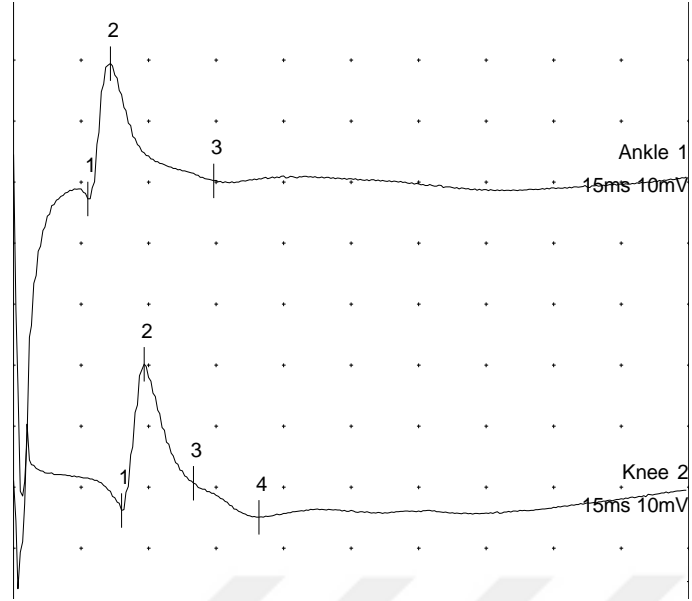
Çalışma süresince her bir gruba ait ENMG kayıtları şekil 4.1, 4.2, 4.3, 4.4, 4.5, 4.6'da, SSPL, SSDL ve SSİH değerlerine ait ortalamalar Tablo 4.3'de ve grafik 4.2'de verilmiştir.



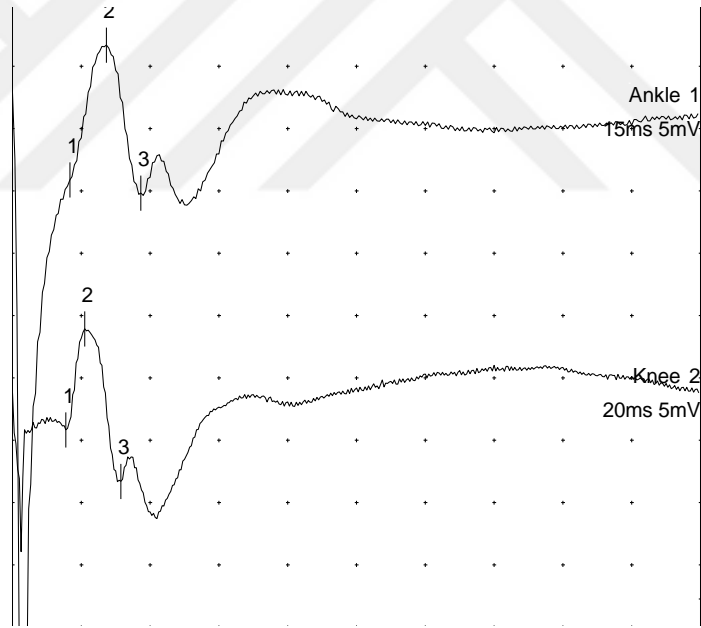
Şekil 4.1. Sağlam siyatik sinir motor iletim incelemesine ait kayıt örneği



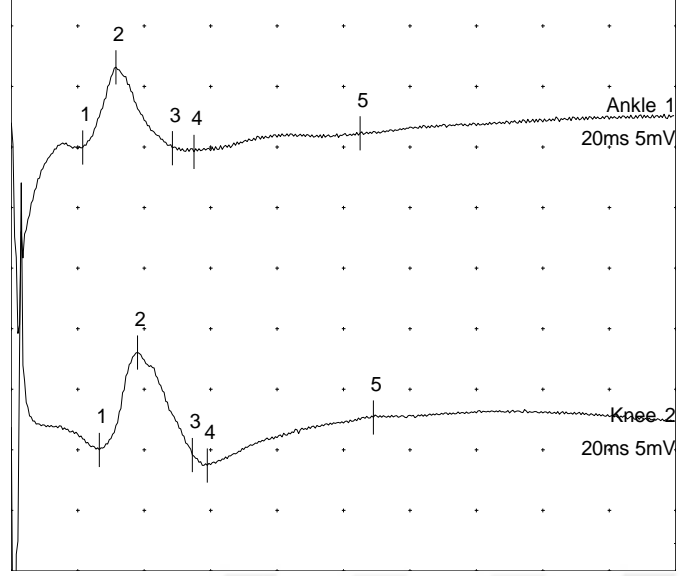
Şekil 4.2. Ş15 grubunda siyatik sinir motor iletim incelemesine ait kayıt örneği



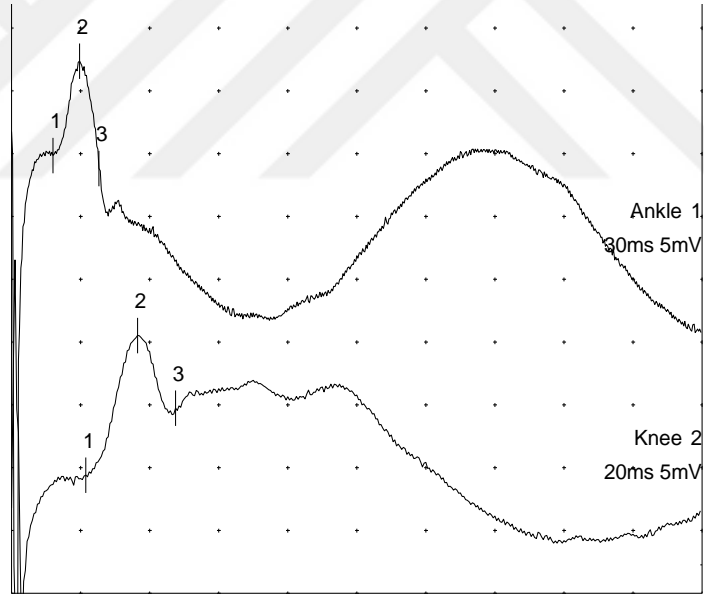
Şekil 4.3. E15 grubunda siyatik sinir motor iletim incelemesine ait kayıt örneği



Şekil 4.4. Ş30 grubunda siyatik sinir motor iletim incelemesine ait kayıt örneği



Şekil 4.5. E15-30 grubunda siyatik sinir motor iletim incelemesine ait kayıt örneği

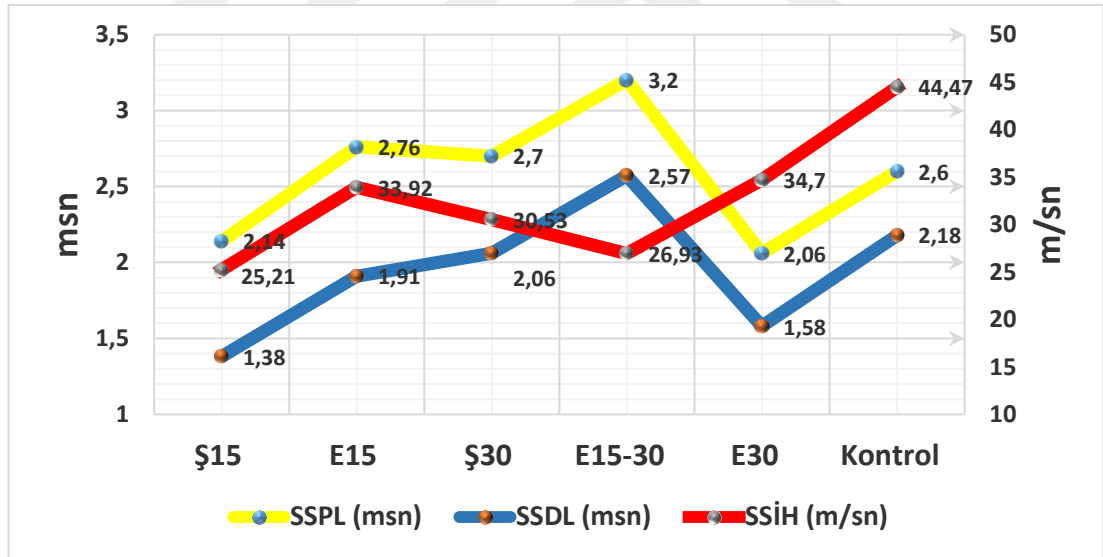


Şekil 4.6. E30 grubunda siyatik sinir motor iletim incelemesine ait kayıt örneği

**Tablo 4.3.** Grupların elektrofizyolojik parametrelerine ait değerler

	SSPL (msn)		SSİDL (msn)		SSİH (m/sn)	
	Ort.	SS	Ort.	SS	Ort.	SS
Ş <sub>15</sub> (n=6)	2,14	0,58	1,38	0,43	25,21	12,29
Ş <sub>30</sub> (n=6)	2,70	0,86	2,06	0,72	30,53	16,91
E <sub>15</sub> (n=5)	2,76	1,37	1,91	0,74	33,92	15,37
E <sub>15-30</sub> (n=6)	3,20	0,58	2,57	0,44	26,93	7,41
E <sub>30</sub> (n=6)	2,06	0,33	1,58	0,30	34,70	13,92
<b>Kontrol</b> (n=6)	2,60	0,92	2,18	0,97	44,47	8,20

**SSPL:** Siyatik sinir proksimal latans, **SSDL:** Siyatik sinir distal latans, **SSİH:** Siyatik sinir ileti hızı, Ort.: Ortalama, SS:Standart sapma



**Grafik 4.2.** Gruplara ait elektrofizyolojik parametrelerin karşılaştırması

**SSPL:** Siyatik sinir proksimal latans, **SSDL:** Siyatik sinir distal latans, **SSİH:** Siyatik sinir ileti hızı

Her bir grubun elektrofizyolojik değerleri kontrol grubu ile ayrı ayrı kıyaslandığında; sadece ileti hızı Ş<sub>15</sub> ve E<sub>15-30</sub> gruplarında kontrole kıyasla anlamlı oranda düşüktü (Mann-Whitney U Test, p=0,009, p=0,002) (Tablo 4.4).

**Tablo 4.4.** Gruplara ait elektrofizyolojik parametrelerin kontrol gurubu ile karşılaştırması

	<b>K/Ş15</b>	<b>K/Ş30</b>	<b>K/E15</b>	<b>K/E15-30</b>	<b>K/E30</b>
	<b>P*</b>	<b>P</b>	<b>P</b>	<b>p</b>	<b>P</b>
<b>SSPL (msn)</b>	0,290	0,546	0,955	0,078	0,291
<b>SSİDL (msn)</b>	0,108	1,000	0,608	0,191	0,314
<b>SSİH (m/sn)</b>	<b>0,009</b>	0,077	0,138	<b>0,002</b>	0,130

**SSPL:** Siyatik sinir proksimal latans, **SSİDL:** Siyatik sinir distal latans, **SSİH:** Siyatik sinir ileti hızı, Ort.: Ortalama, SS:Standart sapma

\*: Mann-Whitney U Test, istatistiksel anlamlılık düzeyi:  $p \leq 0,05$

Onbeşinci güne ait E15 ve Ş15 gruplarının elektrofizyolojik değerleri birbirleriyle kıyaslandığında hiçbir parametrede anlamlı fark yoktu (Mann-Whitney U Test,  $p > 0,05$ ) (Tablo 4.5).

Otuzuncu güne ait Ş30, E15-30 ve E30 gruplarının elektrofizyolojik değerleri ikili olarak karşılaştırıldığında ise sadece E15-30 ile E30 grupları arasında SSPL ve SSDL açısından ark anlamlıydı (Mann-Whitney U Test, sırasıyla  $p = 0,004$ ,  $0,004$ ) (Tablo 4.5).

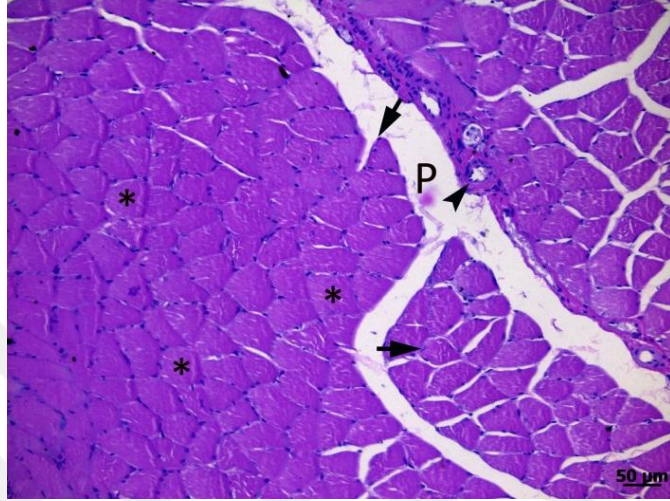
**Tablo 4.5.** Elektrofizyolojik parametrelerin, hasar sonrası geçen süre açısından eşit gruplar ile karşılaştırılması

	<b>SSPL</b>	<b>SSDL</b>	<b>SSİH</b>
	<b>p*</b>	<b>p*</b>	<b>p*</b>
Ş15/E15	0,361	0,2	0,314
Ş30/E15-30	0,109	0,109	0,423
Ş30/E30	0,109	0,172	0,522
E15-30/E30	<b>0,004</b>	<b>0,004</b>	0,261

\*: Mann-Whitney U Test, istatistiksel anlamlılık düzeyi:  $p \leq 0,05$

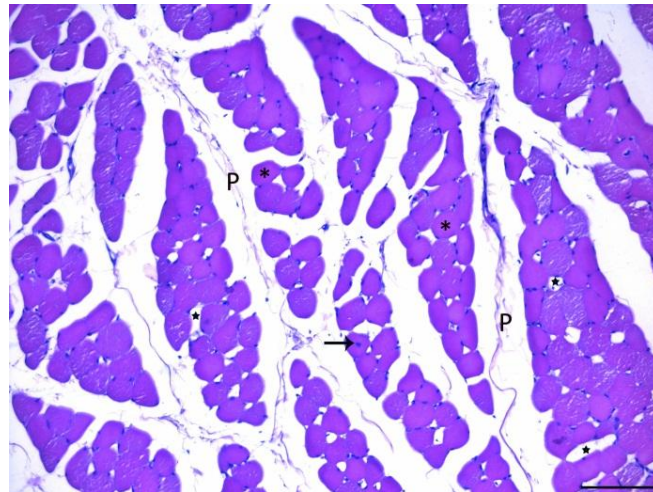
### 4.3. Histolojik Bulgular

Tüm gruplarda mikrografta kası liflerinin enine ve boyuna kesitlerine ait örnek histolojik görüntüler Resim 4.1- 4.12’de verilmiştir.



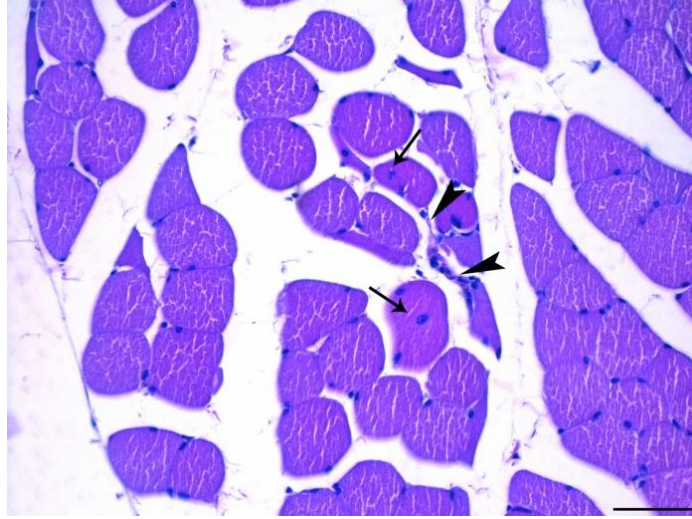
**Resim 4.1.** Kontrol grubuna ait mikrografta çizgili iskelet kası liflerinin enine kesitleri

Kas liflerinin sarkolemması altında periferik yerleşimli çekirdekler (ok), sitoplazmada miyofibrillerin enine kesitleri (asterisk) gözlenirken kas liflerinin oluşturduğu fasikülleri çevreleyen perimisyum (P) içinde kan damarları (ok başı) dikkat çekmektedir. H&Ex20.



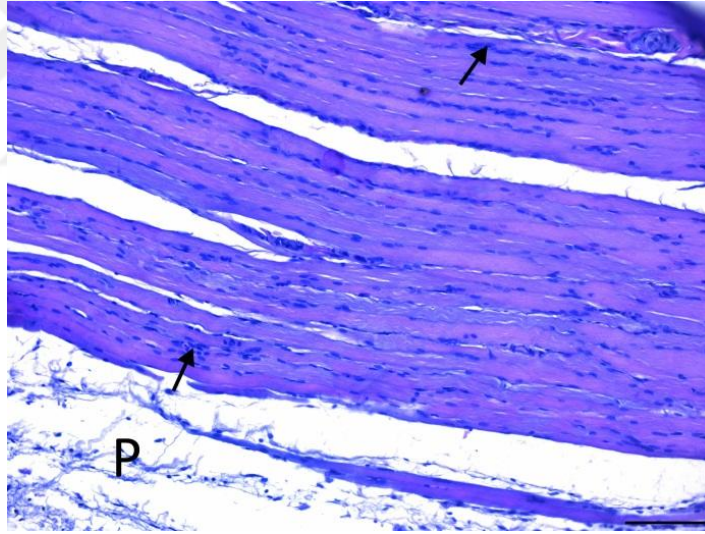
**Resim 4.2.** Ş15 grubuna ait mikrografta kas liflerinin enine kesitleri

Bazı liflerde (asterisk) çekirdeğin orta duruşlu yerleşimi (ok), kas liflerinin kesit yüzlerinin yuvarlak şekil alması, lifler arasında endomisyum mesafesinin artışı (yıldız), perimisyum (P) dikkat çekmektedir. H&Ex20.



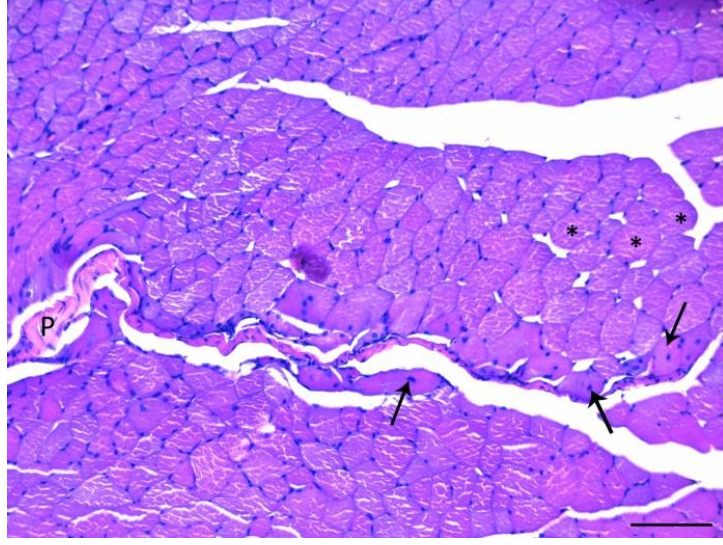
**Resim 4.3.** Ş15 grubuna ait mikrografta kas liflerinin enine kesitleri

Kesit yüzlerinin yuvarlak şekil alması, çekirdeğin orta duruşlu yerleşimi(ok), kas liflerinde ileri derecede atrofi (ok başı) görülmektedir. H&Ex40.



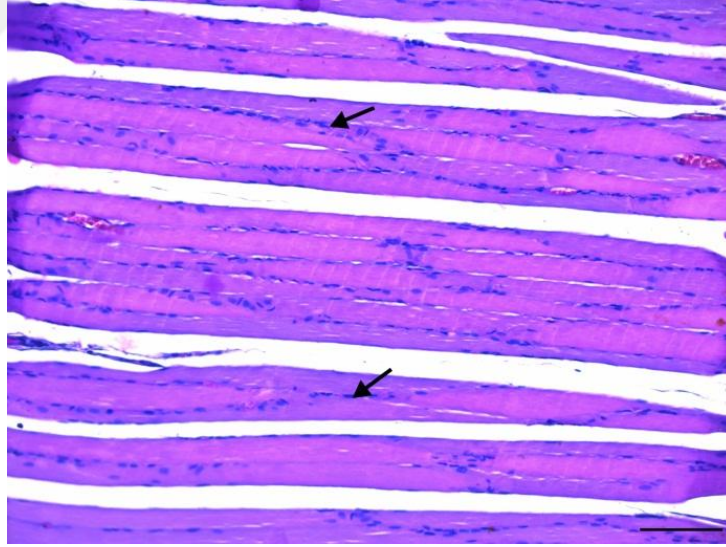
**Resim 4.4.** Ş15 grubuna ait mikrografta kas liflerinin boyuna kesitleri

Endomisyumda mononükleer hücre infiltrasyonu (ok) görülmektedir. P; perimisyum. H&Ex20.



**Resim 4.5.** E15 grubuna ait mikrografta kas liflerinin enine kesitleri

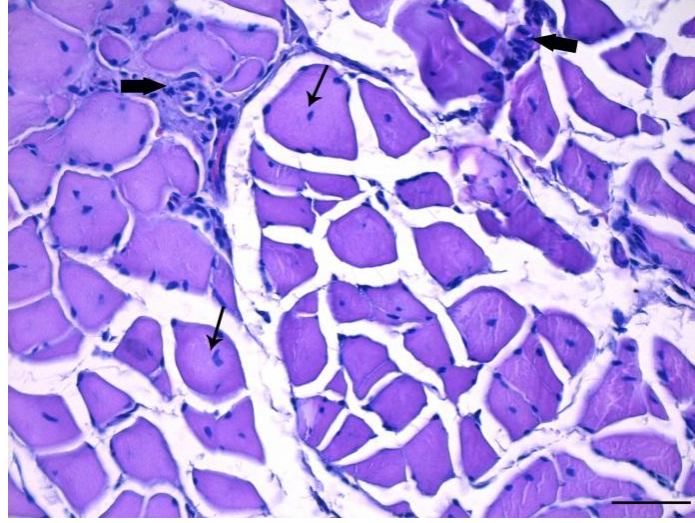
Bazı kesit yüzlerinin yuvarlak şekil alması (asterisk), çekirdeğin orta duruşlu yerleşimi(ok), perimisyumda (P) kalınlaşma izlenmektedir. H&Ex20.



**Resim 4.6.** E15 grubuna ait mikrografta kas liflerinin boyuna kesitleri

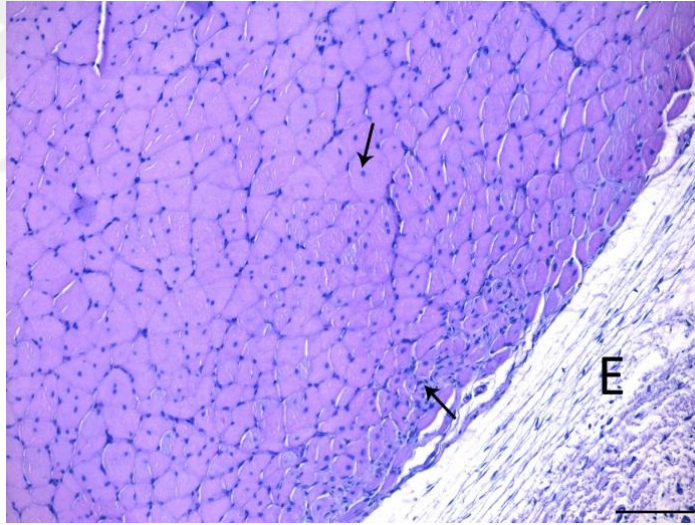
Kas liflerinin arasında mononükleer hücre infiltrasyonu (ok) görülmektedir. H&Ex20.





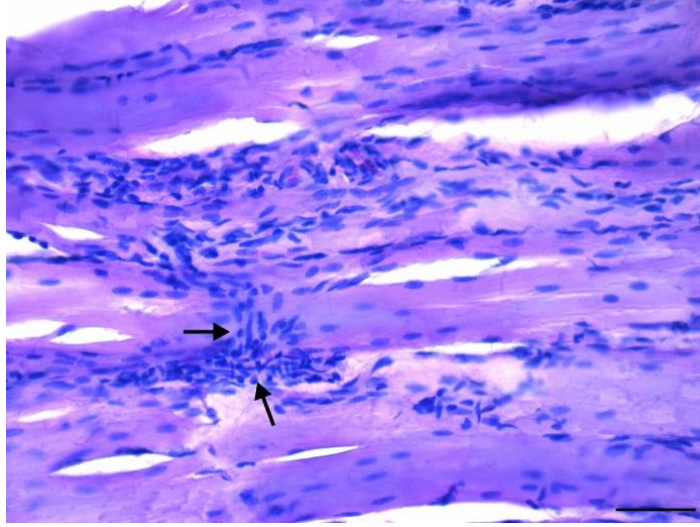
**Resim 4.7.** Ş30 grubuna ait mikrografta kas liflerinin enine kesitleri

Çekirdeğin orta duruşlu yerleşimi(ok), kas lifleri arasında mononükleer hücre infiltrasyonu (kalın ok) görülmektedir. H&Ex40.



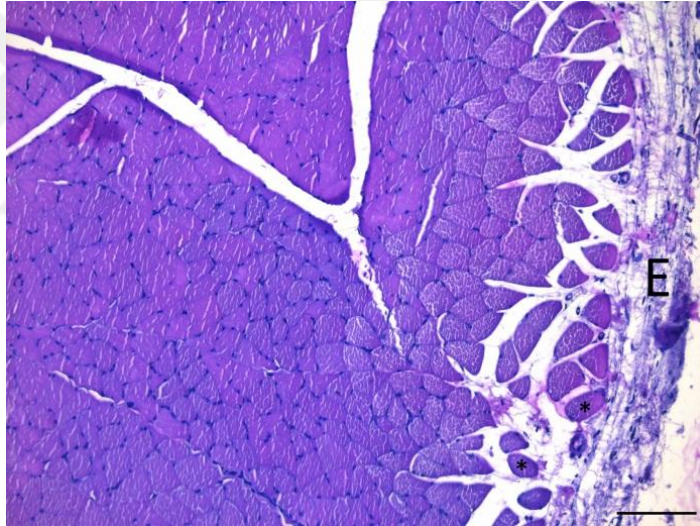
**Resim 4.8.** Ş30 grubuna ait mikrografta kas liflerinin boyuna kesitleri

Orta duruşlu çekirdek (ok) içeren çok sayıda kas lifinin varlığı dikkat çekmektedir. Kas liflerinin çapında küçülme belirgin olup kası dışardan çevreleyen epimisyum (E) görülmektedir. H&Ex20.



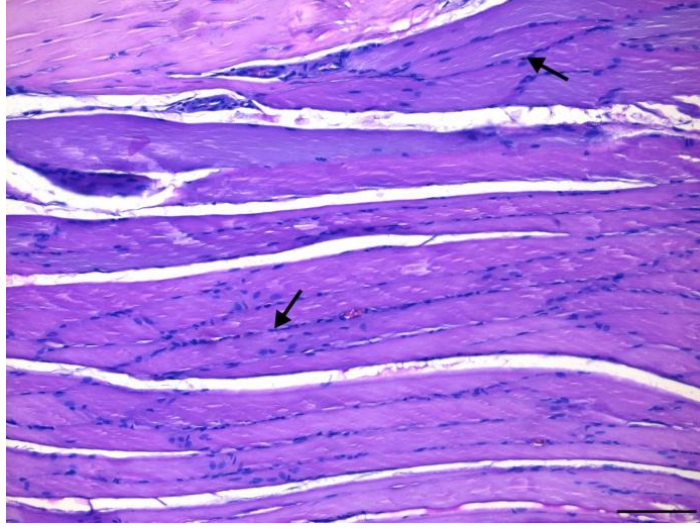
**Resim 4.9.** Ş30 grubuna ait mikrografta kas liflerinin boyuna kesitleri

Kas liflerinin boyuna kesitlerinde kas lifleri arasında mononükleer hücre infiltrasyonu (ok) izlenmektedir. H&Ex40.



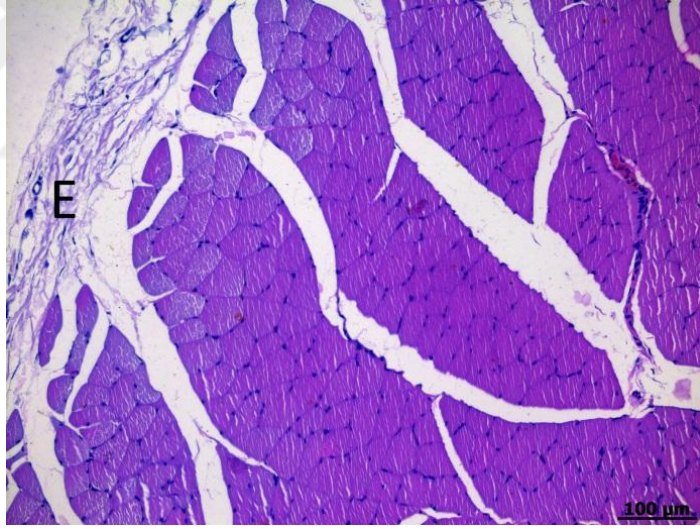
**Resim 4.10.** E15-30 grubuna ait mikrografta kas liflerinin boyuna kesitleri

Yuvarlak şekil alan kas lifi enine kesitleri (asterisk) ve epimisyum (E) görülmektedir. H&Ex20.



**Resim 4.11.** E15-30 grubuna ait mikrografta kas liflerinin boyuna kesitleri

Kas liflerinin boyuna kesitlerinde kas lifleri arasında mononükleer hücre infiltrasyonu (ok) izlenmektedir. H&Ex20.



**Resim 4.12.** E30 grubuna ait mikrografta kas liflerinin boyuna kesitleri

Kas liflerinin enine kesitleri ve kası dıştan çevreleyen epimisyum (E) görülmektedir. H&Ex20.

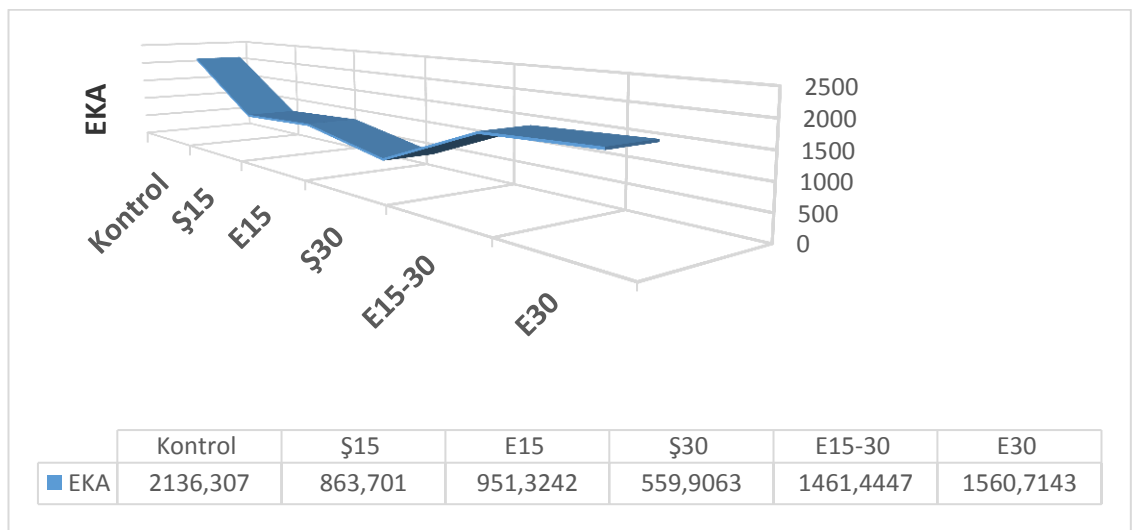
### 4.3.1. Kas Dokusuna Ait Bulgular

**Kasın enine kesit alanı (EKA):** Kontrol grubu dışındaki en yüksek EKA ortalama değeri (1560,7143± 325,64195) E30 gurubunda tespit edildi. Tüm gruplara ait EKA değerleri Tablo 4.6’da, Grafik 4.3’de verilmiştir. Resim 1’de Kontrol grubuna ait mikrografta çizgili iskelet kası liflerinin enine kesitleri izlenmektedir.

**Tablo 4.6.** Gruplara ait EKA değerleri

	EKA			
	Ort.	SS	Minumum	Maksimum
<b>Kontrol (n=6)</b>	2136,3070	207,01404	1846,01	2341,66
<b>Ş15 (n=6)</b>	863,7010	327,18062	454,95	1378,65
<b>Ş30 (n=6)</b>	559,9063	156,71420	350,52	817,28
<b>E15 (n=6)</b>	951,3242	220,42380	602,29	1178,63
<b>E15-30 (n=6)</b>	1461,4447	268,53551	1066,11	1887,51
<b>E30 (n=6)</b>	1560,7143	325,64195	1206,48	2068,30

Ort.: Ortalama, SS:Standart sapma, EKA: Enine kesit alanı



**Grafik 4.3.** Gruplara ait Enine kesit alanı (EKA) değerleri

Her bir grubun EKA değerleri ayrı ayrı kontrol grubu ile kıyaslandığında; kontrol grubunun EKA değeri E30 grubu hariç (Mann-Whitney U Test,  $p=0,522$ ) diğer gruplardan (Ş15, E15, E15-30, E30) anlamlı düzeyde yüksekti (Mann-Whitney U Test, sırasıyla;  $p=0,004$ ,  $p=0,004$ ,  $p=0,006$ ,  $p=0,016$ ) (Grafik 4.3).

Onbeşinci günde değerlendirilen Ş15 ve E15 grupları EKA değerleri açısından birbirleriyle kıyaslandığında fark anlamlı değildi (Mann-Whitney U Test,  $p=0,522$ ).

Otuzuncu gün Ş30, E15-30 ve E30 EKA değerleri birbirleri ile ikili olarak karşılaştırıldığında ise Ş30 grubunun EKA değerleri E15-30 ve E30 grubundan anlamlı düzeyde düşük tespit edildi (Mann-Whitney U Test, sırasıyla;  $p=0,004$ ,  $p=0,004$ ). E15-30 ile E30 gruplarının EKA değerleri arasındaki fark ise anlamlı düzeyde değildi (Mann-Whitney U Test,  $p=0,522$ ) (Tablo 4.7) (Grafik 4.3).

**Tablo 4.7.** Hasar sonrası geçen süre açısından eşit grupların EKA değerinin karşılaştırılması

	<b>EKA</b>
	$p^*$
Ş15/E15	0,522
Ş30/E15-30	<b>0,004</b>
Ş30/E30	<b>0,004</b>
E15-30/E30	0,522

\*: Mann-Whitney U Test, istatistiksel anlamlılık düzeyi:  $p \leq 0,05$

### 4.3.2. Sinir Dokusuna Ait Bulgular

**Histomorfometrik bulgular:** Her bir grubun siyatik sinirin histomorfometrik parametrelerine ait değerler Tablo 4.8’de verilmiştir.

**Tablo 4.8.** Grupların siyatik sinirin histomorfolojik parametrelerine ait değerleri

	Ş15 (n=6)		Ş30 (n=6)		E15 (n=6)		E15-30 (n=6)		E30 (n=6)	
	Ort.	SS	Ort	SS	Ort	SS	Ort	SS	Ort	SS
Fiber A. ( $\mu\text{m}^2$ )	51,44	32,25	16,02	9,39	55,47	39,99	25,0	26,60	29,53	19,98
Akson A. ( $\mu\text{m}^2$ )	18,65	13,45	6,37	4,50	23,38	18,89	11,43	11,62	13,83	9,77
Miyelin A. ( $\mu\text{m}^2$ )	32,79	20,26	9,64	6,03	32,08	21,51	13,62	15,98	15,70	11,16
Fiber Ç. ( $\mu\text{m}$ )	7,25	3,12	3,38	1,14	6,37	3,14	4,06	2,25	4,72	1,54
Akson Ç. ( $\mu\text{m}$ )	4,17	1,92	2,10	0,91	4,19	2,18	2,66	1,54	3,194	1,14
Miyelin K ( $\mu\text{m}$ )	1,53	0,77	0,64	0,28	1,08	0,55	0,69	0,42	0,76	0,35
Oran1	0,40	0,22	0,35	0,21	0,28	0,14	0,29	0,13	0,25	0,11
Oran2	1,80	0,44	1,71	0,42	1,57	0,28	1,58	0,27	1,51	0,23

Ort: Ortalama, SS: standart sapma, A: alan, Ç: çap

Oran1: Miyelin kalınlığı/akson çapı Oran 2: Fiber çapı/akson çapı

Onbeşinci günde değerlendirilen Ş15 ve E15 gruplarına ait histomorfometrik parametreler karşılaştırıldığında; miyelin kalınlığı, oran-1 ve oran-2 değerleri Ş15 grubunda anlamlı düzeyde yüksek iken diğer parametrelerde fark saptanmadı (Mann-Whitney U Test, sırasıyla;  $p=0,013$ ,  $p=0,004$ ,  $p=0,004$ ).

30. gündeki değerlendirilmelerde Ş30, E15-30, E30 grupları ikili olarak histomorfometrik parametreler açısından karşılaştırıldığında E30 grubunda fiber alanı, akson alanı, fiber çapı ve akson çapı Ş30 grubundan anlamlı düzeyde yüksekti (Mann-Whitney U Test, sırasıyla;  $p=0,009$ ,  $p=0,001$ ,  $p=0,001$ ,  $p=0,000$ ). E15-30 ile E30 gruplarının karşılaştırmasında ise fiber çapı ve akson çapı E30 grubunda anlamlı

düzyeyde yüksek tespit edildi (Mann-Whitney U Test, sırasıyla; p=0,039, p=0,048) (Tablo 4.9).

**Tablo 4.9.** Grupların sıyatık sinirin histomorfolojik değeri açıısından karşılaştırması

	Ş15/E15	Ş30/E15-30	Ş30/E30	E15-30/E30
	p*	p	p	P
Fiber A. ( $\mu\text{m}^2$ )	0,695	0,940	<b>0,009</b>	0,58
Akson A. ( $\mu\text{m}^2$ )	0,438	0,306	<b>0,001</b>	0,82
Miyelin A. ( $\mu\text{m}^2$ )	1,000	1,000	0,033	,050
Fiber Ç. ( $\mu\text{m}$ )	0,387	0,671	<b>0,001</b>	<b>0,039</b>
Akson Ç. ( $\mu\text{m}$ )	0,915	0,258	<b>0,000</b>	<b>0,048</b>
Miyelin K ( $\mu\text{m}$ )	<b>0,013</b>	,013	0,136	,093
Oran1	<b>0,004</b>	,004	0,023	,329
Oran2	<b>0,004</b>	,004	0,023	,329

Oran1: Miyelin kalınlığı/akson çapı

Oran2: Fiber çapı/akson çapı

$\mu\text{m}$ : Mikrometre

\*: Mann-Whitney U Test, istatistiksel anlamlılık düzeyi:  $p \leq 0,05$

#### 4.4. Histopatolojik Bulgular

Her bir grubun sıyatık sinirin histopatolojik parametrelerine ait değeri Tablo 4.10'da verilmiştir.

**Tablo 4.10.** Grupların siyatik sinirin histopatolojik parametrelerine ait değerleri

	Ş15 (n=6)		Ş30 (n=6)		E15 (n=6)		E15-30 (n=6)		E30 (n=6)	
	Min- Max	Ortanca (25- 75çeyreklikler)	Min- Max	Ortanca (25- 75çeyreklikler)	Min- Max	Ortanca (25- 75çeyreklikler)	Min- Max	Ortanca (25- 75çeyreklikler)	Min- Max	Ortanca (25- 75çeyreklikler)
<b>MV</b>	2-3	2-3	1-3	2,5-3	1-2	1-1,25	1-2	1-2	1-3	1-2,25
<b>ŞHH</b>	2-3	2-3	1-3	1-3	1-2	1-1,25	1-2	1-1,25	1-2	1-2
<b>WD</b>	2-3	2,75-3	1-3	1-2,25	1-2	1-1,25	0-2	0,75-1,25	1-3	1-2,25
<b>MKH</b>	2-3	2-3	3-3	3-3	1-2	1-1,25	1-2	1-1,25	1-2	1-2
<b>MSLR</b>	1-2	1-1,25	0-1	0-1	2-3	2-2,25	1-3	1,75-3	1-3	1-2,25

**MV:** Makrofaj Varlığı, **ŞHH:** Schwann Hücre Hiperplazisi, **WD:** Wallerian Degenerasyon, **MKH:** Miyelin Kılıf Hasarı, **MSLR:** Miyelinli Sinir Lifi Rejenerasyonu

Onbeşinci günde değerlendirilen Ş15 ve E15 gruplarına ait histopatolojik parametreler karşılaştırıldığında tüm parametrelerde anlamlı fark vardı. Ş15 grubunda makrofaj varlığı, Schwann hücre hiperplazisi, Wallerian degenerasyon ve miyelin kılıf hasarı daha belirgin iken E15 grubunda miyelinli sinir lifi rejenerasyonu daha yoğundu (Chi-Square Test, sırasıyla;  $p=0,012$ ,  $p=0,012$ ,  $p=0,007$ ,  $p=0,011$ ,  $p=0,013$ ) (Tablo 4.10).

30. gündeki değerlendirilmelerde Ş30, E15-30, E30 grupları histopatolojik parametreler açısından ikili olarak karşılaştırıldığında Ş30 ile E15-30 karşılaştırılmasında makrofaj varlığı ve miyelin kılıf hasarı Ş30 grubunda ( $p=0,011$ ,  $p=0,002$ ), miyelinli sinir lifi rejenerasyonu ise E15-30 grubunda daha belirgindi ( $p=0,025$ ). Ş30 ile E30 karşılaştırmasında miyelin kılıf hasarı Ş30 grubunda daha şiddetliydi ( $p=0,003$ ). E15-30 ile E30 grubu arasında hiçbir histopatolojik parametrede anlamlı fark yoktu ( $p>0,05$ ) (Tablo 4.11).



**Tablo 4.11.** Grupların siyatik sinirin histopatolojik parametrelerine ait değerlerin karşılaştırması

	<b>MV</b>	<b>şHH</b>	<b>WD</b>	<b>MKH</b>	<b>MSLR</b>
	<b>P*</b>	<b>P</b>	<b>p</b>	<b>p</b>	<b>P</b>
ř15/E15	<b>0,012</b>	<b>0,012</b>	<b>0,007</b>	<b>0,011</b>	<b>0,013</b>
ř30/E15-30	<b>0,011</b>	0,317**	0,374**	<b>0,002</b>	<b>0,025</b>
ř30/E30	0,107	0,479**	1,000**	<b>0,003</b>	0,056
E15-30/E30	0,549	1,000***	1,000**	0,241	1,000**

**MM:** Makrofaj Varlığı, **şHH:** Schwann H¼cre Hiperplazisi, **WD:** Wallerian Degenerasyon, **MKH:** Miyelin Kılıf Hasarı, **MSLR:** Miyelinli Sinir Lifi Rejenerasyonu

\*: Chi-Square Test, istatistiksel anlamlılık d¼zeyi:  $p \leq 0,05$

\*\*Monte Carlo Test, istatistiksel anlamlılık d¼zeyi:  $p \leq 0,05$

\*\*\* Fisher's Exact Test, istatistiksel anlamlılık d¼zeyi:  $p \leq 0,05$

## 5. TARTIŞMA

Periferik sinirler, fizyolojik ve topoğrafik özellikleri nedeniyle yaralanmaya yatkındırlar. İnfeksiyöz, tümoral, otoimmün, genetik, toksik ve metabolik hastalıklara bağlı olarak hasarlanabilecekleri gibi, travmatik etkenlere bağlı yaralanmalarda sıklıkla karşımıza çıkabilir (9).

Periferik sinirler çok değişik travma şekilleri ile hasarlanabilirler. Hasara neden olan en sık yaralanma şekli, gerilim tipi yaralanmalardır. Periferik sinirler, kollajen içerikli endonöriyumları sebebiyle belli bir elastikiyete sahiptirler ancak traksiyon kuvveti sinirin esneme kapasitesini aşarsa bu tip hasar meydana gelir. İkinci sıklıkta laserasyonlar gelir ve bu tip yaralanma çoğunlukla bıçak gibi penetran bir aletle oluşur. Tam kesi oluşabileceği gibi, sıklıkla sinir elemanlarından bazılarında devamlılığın korunduğu tarzda görülür. Kompresyon tipi yaralanmalar da sık görülür. Sinir devamlılığının korunmuş olmasına karşın, hem duyu hem de motor kayıp oluşabilir. Patofizyolojisi tam açıklanamamıştır, ancak muhtemel mekanizma mekanik kompresyon sonucunda oluşan iskemidir (5).

Yaralanma şekli ne olursa olsun, oluşan sinir hasarının onarımı ve fonksiyonların tam geri kazanımı ciddi bir problemdir. Travmanın şeklinin yanı sıra, sinir hasar derecesi de elde edilecek iyileşme düzeyini yakından ilgilendirmektedir (35,52).

Bir periferik sinir yaralanması sonrası meydana gelen dejenerasyon ve rejenerasyon, beynin kortikal alanından vücudun distal alanlarına kadar uzanan hücresel, kimyasal ve fonksiyonel değişiklikleri içeren oldukça karmaşık bir yapıdır (35).

Periferik sinir rejenerasyonunu değerlendiren çalışmalarda sıklıkla ratların siyatik sinirleri kullanılır. Siyatik sinirin uzun seyretmesi, sinir trunkuslarının insanlardakine benzer olması, orta uyluk bölgesinden kolay disseke edilmesi ve manüplasyon için uygun bir alana sahip olması ratların siyatik sinirlerinin kullanım avantajları arasında gösterilebilir. İnsanlarda siyatik sinir yaralanmaları nadir olmasına karşın, deneysel modellerde bu sinirin tercih edilmesindeki bir diğer neden de, polifasiküler mikst tip bir sinir olması ve farklı boyut ve tiplerde aksonları

içermesi nedeniyle kapsamlı bir araştırma olanağı sağlamasıdır. Bu şekilde, hem duyu hem de motor fonksiyonları aynı anda değerlendirmeye olanak tanır (86,87). Biz de çalışmamızda bu nedenleri göz önünde bulundurup model olarak rat siyatik sinirini kullandık.

Periferik sinir araştırmalarında sıklıkla aksonotimezis hasar modeli için, rat siyatik sinirinde ezilme tarzı yaralanma modeli kullanılır. Aksonotimezis tipi sinir hasarında endonöral kılıf bütünlüğü korunmuşken, akson yıkımı ve distalde Wallerian dejenerasyon ile seyreder. Bu tip yaralanmalar sonrasında distal sinir güdüğüne spontan rejenerasyon ile iyi fonksiyonel geri dönüş beklenebilir. Bu yaralanma modeli, periferik sinir rejenerasyonunu ve rejenerasyon süreci üzerine farklı faktörlerin etkilerini incelemek için oldukça elverişli bir modeldir (81,88, 89).

Periferik sinirlerde deneysel olarak ezilme tarzı yaralanma oluşturmak için tanımlanmış farklı teknikler vardır. Bu yaralanma tiplerindeki temel sorun hasar miktarının standardize edilememesidir. Sabit bir basınç uygulanmış olsa bile, bazı sinir lifleri etkilenmeden devamlılıklarını koruyabilecekleri için, elektrofizyolojik değerlendirme ve yürüyüş yolu analizleri sonuçlarında yanımlara neden olabilmektedir. Bu tarz hasarlanma için literatürde en sık kullanılan yöntemlerden biri anevrizma klipi diğeri ise hemostatik klemp idi. Biz yukarıda sözügeçen bilgi nedeniyle ve histolojik inceleme için en uygun zaman periyotlarını belirlemek amacıyla bir ön çalışma yaparak anevrizma klipi ile oluşturulan hasarda 10. gündeki aksonotimezis lehine olan bulguları daha belirgin olarak saptadık ve çalışmamızda syatik sinir hasarını standardize edip oluşabilecek problemleri en aza indirmek için liteatürde önerilen metoda benzer şekilde (75,76,77,78) özel tasarlanmış 126 gram kuvvet basıncı uygulayan geçici anevrizma klipi kullandık.

Periferik sinir hasarı klinik pratikte hem birey hem toplum için ciddi bir öneme sahiptir. Son dekatlarda araştırmacılar iyileşme sürecine katkı sağlayacak tedavi metodları üzerinde yoğunlaşmışlardır. Üzerinde çalışılan tedavi metodlarından birisi de elektrik stimülasyonudur. Literatürde son yıllarda elektrik stimülasyonunun sinir rejenerasyonu üzerine etkilerini araştıran birçok çalışma mevcuttur. Bununla birlikte metodoloji ve etkinliğe ait bilgi ve sonuçlar çelişkilidir. Birçok araştırmacı elektrik akımını; farklı metodla farklı dokuya (kas <sup>(12,90)</sup> sinir<sup>(14,15,91,92,93)</sup> farklı frekanslarda (1-20 Hz<sup>(16,92,93,94)</sup> , 20-70 Hz <sup>(14,95)</sup>), farklı

sürelerde ( $\leq 30$  dk<sup>(12,16,90,95)</sup> /  $> 30$  dk<sup>(14,92,93)</sup>), farklı seanslarda ( $\leq 15$  kez<sup>(12,16,94,95)</sup> /  $> 15$  kez<sup>(14,15,90,92)</sup>) ama genelde hasar oluşumunu takiben uygulamıştır. Bu çalışmalarda genelde değerlendirme ölçeği olarak; yürüme analizi<sup>(12,14,16,90,92,95)</sup>, sinir iletimi<sup>(14,16,91,92)</sup> ve histolojik ölçümler<sup>(12,14,15,16,90,92,94)</sup> tek başına ya da diğerleri ile birlikte kullanılmıştır. Tüm bu farklılıklar nedeniyle elektrostimülasyon uygulamasına yönelik bir karara varmak için araştırmaları kıyaslamak ve günlük pratiğe dair bir sonuca varmak mümkün olamamaktadır (17,93).

Gigo Bendo ve ark. (2009) siyatik sinirde ezilme hasarı ile oluşturdukları aksonotmezisli ratlarda stimülasyon yeri olarak kası tercih etmiş; 20 Hz frekansta 6' şar saniyelik aralarla 3 saniye olarak 2 günde bir, 14 gün, ayak bileğinde 20 maksimal kontraksiyon oluşturacak şekilde tibialis anterior kasını uyarmış, etkinliği 7 günde SFİ, 14. günde SFİ ve histolojik olarak değerlendirmişlerdir. Bu çalışmada 7 ve 14. günlerde tedavi ve kontrol grupları arasında SFİ açısından fark anlamlı değilken, kas lifi miktarı açısından tedavi uygulanan grupta beklenenin aksine atrofi saptanmıştır (12).

Rui ve ark. (2013) siyatik sinirinde ezilme hasarı oluşturulan ratlarda hasar sonrası 1. günde siyatik sinir praksimaline denk gelecek şekilde ratın sırt bölgesine elektrod implante etmişler, 0.8V, 60 Hz, 0,4 ms pulse ile 6 hafta süreyle 120 dakika/gün olacak şekilde stimülasyon uygulamışlar ve 3 ve 6. haftalarda SFİ, ENMG ve histolojik parametreleri değerlendirmişlerdir. Değerlendirilen SFİ değerlerinde, gastokinemius kaslarından alınan örneklerin enine kesitsel alan ölçümlerinde (CSA) ve siyatik sinir ileti hızlarında stimülasyon yapılan gruptaki artışın kontrol grubuna göre hem 3. Hem 6. Haftada anlamlı olduğunu belirtmişler ve ayrıca elektrik stimülasyonu için bifazik akım kullanılmasının daha güvenilir ve etkili olduğunu vurgulamışlardır (14).

Teodori ve ark. (2011) ratlarda siyatik sinirde ezilme hasarı oluşturarak 24 saat sonra skar dokusu üzerinden haftada 5 gün, toplamda 30 gün-21 seans, günde 30 dakika, 100 Hz frekansta yüksek voltajlı elektrik stimülasyonu uyguladıkları çalışmalarında değerlendirme ölçeği olarak SFİ ve histolojik incelemeyi kullanmışlardır. Stimülasyon uygulanan grupta uygulanmayan gruba göre 14. günde SFİ değerinde anlamlı düzelme, 30. günde akson çapı, fiber çapı, miyelin kılıf kalınlığında anlamlı artış, bağ dokusu ve makrofaj miktarında ise anlamlı düşüklük

terpit etmiş, akson sayısında ve kan damarı miktarında ise farklılık saptamamışlardır. Elektrik stimülasyonun fonksiyonel geri dönüşe katkı sağladığı sonucuna varmışlardır (15).

Leoni ve ark. (2012) yapmış olduğu çalışmada; rat siyatik sinirinde ezilme hasarı sonrası hasardan 24 saat sonra cilt üzerinden siyatik sinir kök ganglionu bölgesine 50 Hz, 100 V, günde 20 dk, haftada 5 gün toplam 15 seans elektrik stimülasyonu uygulanmış, tedavi ve kontrol grupları 6 hafta boyunca her hafta SFİ değerleri ile takip edilmiş, tedavi verilen grupta anlamlı düzelme saptanmıştır (95).

Alrashdan ve ark. (2010) çalışmalarında; ratların siyatik sinirlerinde ezilme hasarı oluşturmuşlar, hemen sonrasında bir kereliğine hasarın 5 mm proksimalinden 30 dakika 0,1 ms, 20 Hz, bifazik akım uygulamışlar, 3 haftalık süreçte 1.,2., 3. haftalarda kontrolleri ile birlikte grupları oluşturarak değerlendirmeye almışlardır. Değerlendirme metodu olarak SFİ, ENMG ve histolojik ölçümleri kullandıkları bu çalışmada 3 hafta sonrasında stimülasyon yapılan grupta fonksiyonel iyileşmenin, sinir ileti hızının, total akon sayısı ve miyelin kalınlığının ve dorsal kök ganglionundaki nöron sayısının kontrol grubuna göre anlamlı artış gösterdiğini belirtmişlerdir (16).

Varejao ve ark. (2004)'nin yapmış oldukları bir diğer çalışmada; ratların siyatik sinirlerine ezilme tarzı sinir hasarı oluşturulmuş, sekizinci hafta sonunda sinir hasarı oluşturulan ve oluşturulmayan gruplar arasında rejenerasyonu değerlendirmek için sinir lifi alanı, akson alanı, sinir lifi çapı, akson çapı, miyelin kalınlığı, miyelin kalınlığı/ akson çapı, sinir lifi çapı/ akson çapı ölçümleri yapılmış, miyelin kalınlığı/ akson çapı ve sinir lifi çapı/ akson çapı ölçümleri kontrol grubuna en çok yaklaşan değerle olurken, diğer ölçümler anlamlı derece de farklı bulunmuştur (81).

Gu ve ark. (2015) tarafından yapılan çalışmada hasar oluşturmaksızın enzim yolaklarını blokladıkları gruplarda 20 Hz, 100µsn, 3V parametreleri ile 1 saatlik alçak frkanslı akım uygulamasının sinir rejenerasyonunu arttırdığı belirtilmiştir (93).

Al-Majed ve ark. ratlarda femoral sinirin kesilmesi ve sütürle onarımı sonrası alçak frekanslı elektrik stimülasyonu uyguladıkları grupta sinir rejenerasyonunun 3 haftayı, stimülasyon uygulanmayan grupta ise 8-10 haftayı bulduğunu göstermişlerdir (17).

Biz de çalışmamızda 12 ratta hasarın 1. günü, 6 ratta hasarın 16 günü başlamak üzere yüzeysel kalem elektrod ile sol siyatik çentik derisi üzerinden 15 gün, her gün aynı saatte 60 Hz frekans, 0,3 ms durasyonda ve gastrokinemius kasında kontraksiyon oluşturacak şekilde yaklaşık 2-5 mA akım şiddetinde simetrik bifazik akım uyguladık.

Elektrik stimülasyonunun hasarlı periferik sinir rejenerasyonundaki etkinliğini inceleyen çalışmaların. az bir kısmında üç değerlendirme metodu (fonksiyonel tesler (yürüyüş yolu analizleri), elektrofizyolojik testler, histomorfometrik incelemeler) birlikte değerlendirilmiştir. Oysa bazı çalışmalarda bu parametreler arasındaki korelasyonlarda uyumsuz sonuçlar da gösterilmiştir. Bu nedenle periferik sinir yaralanması sonrası rejenerasyon süreci ile ilgili olan çalışmalarda hem fonksiyonel hem de morfolojik değerlendirmelerin birlikte yapılması önerilmiştir (80,88,96). Biz de çalışma içinde, sinir rejenerasyonunu değerlendirmek için yürüyüş yolu analizini, elektrofizyolojik değerlendirmeleri ve histomorfometrik incelemeleri kullandık.

Çalışmamızda fonksiyonel test olarak kullanılan yürüyüş yolu analizi sırasında De Medinacelli tarafından tanımlanan ve daha sonra Bain ve ark. tarafından geliştirilen SFİ formülünden yararlanılmıştır. SFİ ölçümü sadece motor ya da duyu fonksiyonlarının değil bütünleşmiş fonksiyonların göstergesidir ve fonksiyonel geri dönüş hakkında bilgi verir (80,88).

Litertürde ratlarda elektrostimülasyon etkinliğinin araştırılmasında SFİ ölçeğinin değerlendirme parametresi olarak kullanıldığı bazı çalışmalarda sitümülasyon grubunda SFİ'de anlamlı düzeyde iyileşme tespit edildiği bildirilmiştir (14,15,16,92,95). Bu çalışmaların bir kısmında elektrofizyolojik ve histolojik incelemeler de parametre olarak kullanılmış her üç parametrede de stimülasyonun lehine gelişme saptanmıştır (14,16). Pozitif sonuç bildirilen bu çalışmaların tümünde uyarım yeri olarak sinir tercih edilmiştir. Bir grup çalışmada ise stimülasyon grubunda kontrolle kıyaslandığında anlamlı fark elde edilememiştir. Sözü geçen çalışmalarda histolojik değerlendirmelerde de anlamlı sonuç saptanmıştır ve her ikisinde de stimülasyon alanı olarak tercih edilen kas dokusudur(12,90).

Bizim çalışmamızda, Ş15 ve E15 gruplarının kendi içinde 1. gündeki SFİ ile 15. gündeki SFİ değerlerinin karşılaştırmasında, sinir rejenerasyonunu destekler

şekilde, anlamlı fark saptandı (sırasıyla;  $p=0,028$ ,  $p=0,028$ ). Ş15 ve E15 gruplarının SFİ değerleri karşılaştırıldığında, 1. günde de 15. günde de anlamlı fark saptanmamıştır ( $p>0,05$ ). Bu bulgular, ilk 15 gün elektroterapi uygulamasının doğal sinir rejenerasyonuna ek bir katkı sağlamadığını düşündürmektedir.

Yine Ş30, E15-30 ve E30 gruplarına ait süreç içindeki SFİ değerleri 1, 15 ve 30. gün olarak birbirleri ile karşılaştırıldığında her grubun SFİ değerinin zaman içinde rejenerasyon yönünde anlamlı gelişme gösterdiği saptanmıştır (sırasıyla;  $p=0,016$ ,  $p=0,009$ ,  $p=0,009$ ).

E15-30 grubunda, sinir rejenerasyonunu destekler şeklindeki anlamlı fark Ş15 ve E15 grubuna benzer şekilde 1. gün ile 15. gün, Ş30 grubuna benzer şekilde 1. gün ile 30. gün SFİ değerleri arasındaydı. E 30 grubunda ise ek olarak 15. Gün ile 30. Gündeki değerleri arasındaki fark da anlamlıydı ve tüm süreç içindeki anlamlılık düzeyi diğer gruplardan daha güçlüydü ( $p=0.006$ ' ya karşın  $p=0,16$ ,  $p=0,009$ ). Bu bulgular, E30 grubundaki geç başlanan elektroterapi uygulamasının, erken dönemde başlanan elektroterapi uygulamasına göre sinir rejenerasyonunun hızlandırıcı etkisinin dolayısıyla da fonksiyonel geri dönüşe olan katkısının daha fazla olduğunu düşündürmektedir.

Elektrofizyolojik çalışmalar sinir rejenerasyonu değerlendirilmesinde sıkça kullanılan metodlardan biridir (96). Kas lifleri sinir lifleri tarafından uyarılır, oluşan aksiyon potansiyeli bir amplifikatör aracılığı ile büyütülür ve incelenir. Elde edilen aksiyon potansiyelleri bileşik kas aksiyon potansiyelleri olup, bu potansiyeller üzerinden çeşitli parametreler ölçülerek değerlendirilmede kullanılabilir. Elektrofizyolojik testler, sinir onarım hattını geçen aksonlar ve miyelin durumu ile ilgili bilgi vermesine karşın, bu aksonların yeterli sayıda distal bağlantı yapıp yapamadıkları hakkında bilgi veremeyebilir. Çünkü hızlı ileten tek bir aksonun korunmuş olması bile sinir iletiminin normal çıkmasına yeterlidir (80,81). Standart iğne EMG de ise ateşlenebilen kas lifi sayısını yansıtan rekrutmant paternini ise deneysel çalışmada incelemek mümkün olamamaktadır.

Cragg ve Thomas adındaki araştırmacılar 1964 yılında yapmış oldukları sinir ezilme hasarı sonrası uzun dönem takipli çalışmalarında, rejenere olan sinir lifi elektrofizyolojik değerlendirmelerinin hiçbir zaman tamamen normale dönemediğini belirtmişlerdir (97).

Literatürde elektrositünilasyonunun sinir rejenerasyonunda etkinliğini incelemek amacıyla ENMG yi ölçek olarak kullanan çalışmaların çoğunluğunda stimülasyon grubunda sinir iletimine ait parametrelerde (latans ve iletim hızı) rejenerasyon lehine (latansta kısalma, ileti hızında artış) anlamlı farklılık tespit edilmiştir (14,16,91,92,94). Bu çalışmanın tama yakınında uygulama sinir dokusuna, ilk 24-72 saa te başlanmış, akım frekansı 2-10 Hz, akım durasyonu 100-300 µsn, uygulama süresi 30 dakika-2 saat arasında ve minimum 3 hafta olacak şekilde tercih edilmişti. Her ne kadar literatürde sinir iletimine ait parametrelerdeki değişikliklerin fonksiyonel ve histolojik değerlendirme sonuçları ile pararell olmayabileceği ifade edilsede son yıllarda yapılan bu çalışmaların çoğunluğunda sinir iletim hızındaki iyileşme, fonksiyonel indekslerde ve histolojik parametrelerde de mevcuttu (91,92,94).

Bizim çalışmamızda siyatik sinir proksimal ve distal olarak iki noktadan stimule edilerek gastrokinemius kasından iğne elektrotla elde edilen bileşik kas aksiyon potansiyellerine göre siyatik sinir proksimal ve distal latans ile motor sinir iletim hız değerleri hesaplanmıştır. Tercih ettiğimiz bu metotta; hız olarak iki stimülasyon alanı arası hesapladığından ve kayıt elektrodu olarak konsantrik iğne tercih edildiğinden diğer çalışmalarda kullanılan elektrofizyolojik inceleme metodlarından (14,16) daha özgün ve duyarlıdır.

Her bir grubun elektrofizyolojik değerleri kontrol grubu ile ayrı ayrı kıyaslandığında; Ş15, E15-30 gurubunda ileti hızı anlamlı oranda düşüktü ( $p=0,009$ ,  $p=0,002$ ), bu düşüklük Ş30 grubunda devam etmekle birlikte istatistiksel anlamlılığı kaybolmuştu. ( $p=0,077$ ). Tüm değrler içinde ileti hızı açısından kontrol grubuna en yakın değr E30 grubundan elde edilmiştir.

On beşinci gün E15 ve Ş15 gruplarının elektrofizyolojik değerleri birbirleriyle kıyaslandığında hiçbir parametrede anlamlı fark yoktu ( $p>0,05$ ). Ancak ilk 15 gün elektroterapi uygulanan E 15 grubunun SSİH değeri, Ş 15 grubuna gore daha fazlaydı ancak anlamlı değildi ( $p=0,314$ ).

Otuzuncu gün Ş30, E15-30 ve E30 grupları elektrofizyolojik değerler açısından ikili olarak karşılaştırıldığında E15-30 ile E30 gruplarının karşılaştırılmasında SSPL ve SSDL değerleri E 30 grubunda anlamlı düzeyde kısalmıştı (sırasıyla  $p=0,004$ ,  $p=0,004$ ).



Otuzuncu gün E15-30 ile E30 gruplarının SSİH değerleri karşılaştırıldığında, E30 grubundaki hız değeri daha yüksekti ancak anlamlı değildi ( $p=0,261$ ). Tüm gruplarda 2. haftada ve 4. haftada kontrol grubuna çok yakın olarak tespit edilen iyileşme dikkat çekicidir Bunun nedeni olasılıkla rodanterlerde aksonotomezis derecesindeki sinir hasarlarında iyileşme hızının insana oranla daha hızlı olmasına bağlıdır (3 mm/gün'e karşın 1mm/gün) (91). Gruplar arası ve grup içi karşılaştırmalarda elde edilen sonuçlar ise sinir rejenerasyonuna hasar sonrası geç dönemde uygulanan elektroterapi tedavisinin katkısının daha fazla olabileceğini düşündürmektedir. Ayrıca istatistiksel anlamlılığa ulaşamamakla birlikte E 15 grubundaki sinir ileti hızının Ş 15 grubuna göre daha yüksek olması elektroterapinin rejenerasyon hızına müsbet yönde etkisinin olabileceğini akla getirmektedir. SSİH'nin Ş15'e kıyasla E15'de, Ş 30'a kıyasla E 30'da daha yüksek olması fakat anlamlı düzeye ulaşamamasında deneklerin sayısının azlığı rol oynamış olabilir.

Geçmişte sinir hasarı sonrası sinir rejenerasyonu ile ilgili yapılan çalışmalarda histomorfometrik ölçümler sıkça kullanılmıştır. Çalışmamızda tercih edilen hasarlanma metoduna çok yakın bir metodu kullanarak iyileşme sürecini haftalık olarak 4 hafta süresince fonksiyonel ve histolojik olarak inceleyen bir çalışmada SFI'in ilk haftalardan itibaren iyileşme yönünde linner bir artış gösterdiği, en üst düzeye 28. günde ulaştığı tespit edilmiştir. Aynı çalışmada histolojik incelemelerde ise aksonal dejenerasyonu yansıtan aksonal şişlik, aksonal hücre iskeleti elemanlarında parçalanma ve yoğun fagositik sürecin varlığında ortaya çıkan miyelin ile ilgili bozulmaya ait bulguların en erken 4. Günde saptandığı, 4. haftada rejenerasyona ait ince –küçük boyutlu sinir fibrillerinin ortaya çıktığı ama halen bu fibrillerin çevresinde az miktarda da olsa dejenerasyona ait silik bulguların devam ettiği saptanmış ve hasar sonrası 1. ayda rejenerasyon sürecinin halen devam ettiği, dejenerasyon sürecinde henüz bitmemiş olduğu sonucuna varılmıştır (98).

Literatürde sinir iyileşme sürecinde elektrik stimülasyonunun etkinliğinin incelendiği birçok çalışmada değerlendirme metodu olarak hem kasa hem de sinire ait örnekler histolojik açıdan incelenmiştir (12, 14,86,99). Bizim çalışmamızda kasa ait histomorfometrik ölçümler için gastrokinemius kasının enine kesitlerinden elde edilen örnekler kullanıldı. Bu örnekler beş farklı mikroskop alanında incelendi ve bu alandaki her bir kas lifinin enine kesit alanı (CSA) ölçüldü. Sinir kesitlerinin

histomorfometrik değerlendirilmesinde ışık mikroskopunda her bir miyelinli sinir lifi için; sinir lifi alanı, akson alanı, miyelin alanı, sinir lifi çapı, akson çapı, miyelin kalınlığı, miyelin kalınlığı/ akson çapı, sinir lifi çapı/ akson çapı ölçümleri yapıldı. Histopatolojik değerlendirme için, alınan sinir örneklerindeki makrofaj varlığı, schwann hücre hiperplazisi, wallerian degenerasyon, miyelin kılıf hasarı, miyelinli sinir lifi dejenerasyonu değerlendirildi.

Siyatik sinir ezilme hasarı sonrası Tibialis anterior kasına 2 gün arayla 6 seans stimülasyon uygulamasını içeren ve 14. günde biopsi alınan Gigo benetto ve ark.'nın çalışmasında tedavi grubunun CSA değerinde azalma tespit edilmiştir (12). Buna karşın bir grup çalışmada ise stimülasyon tedavisi uygulanan grupta CSA ya da kas kütlesi değerlerinde anlamlı artış tespit edilmiştir Bu çalışmalarda Gigo Benetto ve ark.'nın aksine stimülasyon yeri olarak sinir tercih edilmiş ve minimum 3 hafta, en az 30 dakika/gün stimülasyon uygulanmıştır (14,90,94).

Çalışmamızda; 15. günde değerlendirilen Ş15 ve E15 grupları CSA değerleri açısından birbirleriyle kıyaslandığında E 15 grubunda artış saptandı, ancak anlamlı değildi ( $p=0,522$ ). Otuzuncu gün Ş30, E15-30 ve E30 CSA değerleri birbirleri ile karşılaştırıldığında ise aradaki fark anlamlıydı ( $p=0,002$ ). 30. gündeki değerlendirilmelerde Ş30 grubunun CSA değerleri E15-30 ve E30 grubundan anlamlı düzeyde düşük tespit edildi ( $p=0,004$ ,  $p=0,004$ ). E15-30 ile E30 gruplarının CSA değerleri karşılaştırıldığında ise; E 30 grubunda CSA değeri daha yüksek tespit edildi, ancak anlamlı düzeyde değildi ( $p=0,522$ ). Bu bulgular, uygulanan elektrik stimülasyon uygulamasının kastaki atrofi oluşumunu yavaşlatabileceğini göstermektedir. Ancak bu bulgulardan yola çıkarak uygulamanın erken ya da geç yapılmasının sonucu ne kadar değiştirebileceği yönünde yorum yapmak mümkün gözükmemektedir.

Histomorfik incelemeler sinir rejenerasyonuna ait tedavi modalitelerini inceleyen çalışmalarda tedavinin etkinliğini belirlemek için son dekkatta en sık kullanılan duyarlı değerlendirme ölçekleri arasındadır. Tedavi modalitesi olarak elektrik stimülasyonun etkisini histomorfolojik olarak değerlendiren bir çok çalışmada stimülasyonun iyileşme sürecine katkı sağladığını düşündüren sonuçlar elde edilmiştir. Bu çalışmaların bir kısmında minimum 3 haftalık 2-10 Hz frekans ve 0,1-0,3 ms durasyonlu sinir stimülasyonunu takiben tedavi grubunda histomorfik

parametrelerin bir ya da birden fazlasında anlamlı artış tespit edilmiş, ve hasarlı sinir dokusunun stimülasyonun iyileşme sürecine katkı sağladığı yönünde yorumlanmıştır (14,15,16,92,94). Sinir hasarı sonrası stimülasyonun kasa uygulandığı çalışmada ise sinire ait histomorfik inceleme ait sonuçlarında fark elde edilememiştir (92).

Çalışmamızda, onbeşinci günde değerlendirilen Ş15 ve E15 gruplarına ait histomorfometrik parametreler karşılaştırıldığında; miyelin kalınlığı, miyelin kalınlığı/ akson çapı, sinir lifi çapı/ akson çapı değerleri Ş15 grubunda anlamlı düzeyde yüksek iken diğer parametrelerde fark saptanmamıştır (sırasıyla;  $p=0,013$ ,  $p=0,004$ ,  $p=0,004$ ). Bu bulgular, ilk 15 gün uygulanan elektroterapinin sinir rejenerasyonuna ek bir katkı sağlamadığını akla getirmektedir. Yinede stimülasyonun iyileşme üzerine pozitif etkisini savunan çalışmalarla uyumlu olmayan bu sonuçta vaka sayısındaki azlığın ve uygulama süresinin 3 dk/gün toplam 15 gün olmasının rolü olabileceği akılda tutulmalı, ilk 15 gündeki stimülasyonun etkisizliğinden emin olabilmek için aynı metodla ve daha çok sayıdaki denekle yapılacak gelecek çalışmalarla bu sonuç desteklenmelidir.

Otuzuncu gündeki değerlendirilmelerde Ş30, E15-30, E30 grupları histomorfometrik parametreler açısından karşılaştırıldığında ise Ş30 ile E30 karşılaştırmasında beklentimizle uyumlu olarak fiber alanı, akson alanı, fiber çapı ve akson çapı Ş30 grubundan anlamlı düzeyde yüksekti (sırasıyla;  $p=0,009$ ,  $p=0,001$ ,  $p=0,001$ ,  $p=0,000$ ). E15-30 ile E30 gruplarının karşılaştırmasında ise dört değerden fiber çapı ve akson çapı E30 grubunda anlamlı seviyede yüksek saptanmıştı (sırasıyla;  $p=0,039$ ,  $p=0,048$ ). Bu son iki sonuç geç dönemde uygulanan elektroterapinin sinir rejenerasyonuna ilk 15 gün uygulamasına kıyasla daha belirgin katkı sağlayabileceğini düşündürmektedir.

Sinir hasarı sonrası sinirin dejenerasyonu ve takiben rejenerasyonu aşamasında birçok histokimyasal değişiklik meydana gelir. Sinir hasarından sonra hasarlı kısmın distalinde akson ve myelin kılıfında fragmentasyon meydana gelir ve 1-2 saat içinde Wallerian dejenerasyon denilen bu durum yaranılmadan sonra gerçekleşmeye başlar. Bu sırada akson hasarlanmış haldedir. Schwann hücresi ve makrofajlar, myelin debridini fagosite etmek için proliferer olur Hem aksonlarda hem de miyelinde variköz şişmeler ile akson konturu düzensizleşir, Yaklaşık 48-96 saat içinde aksonun

devamlılığı ve impuls iletimi azalır. Miyelin bozukluğu 36-48 saatte daha belirginleşir. Schwann hücrelerinin mitoz hızı artar. Dejenerasyon ve tamir sürecinde gerekli çeşitli moleküller için gen aktivitesini yönetir ve dejenere akson ile miyelin atıklarını makrofajlara aktarır. Bu dejeneratif süreç aslında rejenerasyon için hazırlık aşamasıdır. Sinirdeki dejenerasyon ve rejenerasyon süreci dinamiktir ve süreçler iç içe geçmiştir. Zaman ilerledikçe dejenerasyon ve rejenerasyon arasında bir denge kurularak sinir iyileşmesi ivme kazanır. Schwann hücreleri makrofajlar ile birlikte çalışarak 1 hafta ile birkaç ay zarfında yaralanma sahasını temizlemeye çalışırlar (5). Literatürde kronik olarak bu sürecin aşamalarını ve aşamaya göre dejenerasyon/rejenerasyon derecesini yansıtan histopatolojik parametreler mevcuttur ve konuyla ilgili çalışmalarda histomorfik parametrelerle birlikte kullanımı hız kazanmıştır (12,14,15,16,94,99). Riberio ve ark.(86) bu histopatolojik süreç ile ilgili olarak yaptıkları çalışmada, ezilme tarzı hasar ile aksonotmezis oluşturulan rat siyatik sinirleini incelemişler, inceleme öncesinde ratları gangliosid uygulanan ve uygulanmayan gruplar olarak 2' ye ayırmışlardır. Hasar sonrası 8, 15, 30 ve 60. günlerde makrofaj varlığını, schwann hücre hiperplazisini, wallerian degenerasyonu, miyelin kılıf hasarını, miyelinli sinir lifi dejenerasyonunu değerlendirmişler, her iki grupta 8 ve 15. günlerde rejenerasyon açısından bir fark belirtilmezken, 30 ve 60. günlerde tedavi verilen grupta anlamlı artış saptanmış, dejenerasyon açısından ise sadece 60. günde, tedavi verilen grupta anlamlı azalma bildirilmiştir.

Bizim çalışmamızda 15. günde değerlendirilen Ş15 ve E15 gruplarına ait histopatolojik parametreler karşılaştırıldığında tüm parametrelerde anlamlı fark vardı. Ş15 grubunda makrofaj varlığı, Schwann hücre hiperplazisi, Wallerian degenerasyon ve miyelinli sinir lifi rejenerasyonu daha belirgin iken E15 gurubunda miyelin kılıf hasarı daha yoğundu (Chi-Square Test, sırasıyla;  $p=0,012$ ,  $p=0,012$ ,  $p=0,007$ ,  $p=0,013$ ,  $p=0,011$ ).

30. gündeki değerlendirilmelerde Ş30, E15-30, E30 grupları histopatolojik parametreler açısından karşılaştırıldığında Ş30 ile E15-30 karşılaştırmasında; makrofaj varlığı, miyelinli sinir lifi rejenerasyonu Ş30 gurubunda ( $p=0,011$ ,  $p=0,025$ ), miyelin kılıf hasarı ise E15-30 gurubunda daha yoğundu ( $p=0,002$ ). E30 grubunda ise miyelin kılıf hasarı Ş30 grubuna göre daha düşüktü ( $p=0,003$ ). E15-30 ile E30 grubu arasında hiçbir histopatolojik parametrede anlamlı fark yoktu ( $p>0,05$ ).

Çalışmamıza ait histopatolojik sonuçlar; sinir hasarı sonrası geç dönemde başlananan elektrik sitimilasyonun histopatolojik parametreler açısından da iyileşme sürecine katkı sağladığını düşündürmektedir.

Elde ettiğimiz tüm histomorfometrik ve histopatolojik bulgular literatürle uyumlu olarak dejenerasyon ve rejenerasyon sürecinin iç içe geçtiğini göstermektedir. Her üç grupta da rejenerasyon ve dejenerasyon sürecinin 30. günde devam ettiği ancak E15-30 grubunda erken dönemde uygulanan elektroterapinin miyelinli sinir lifi rejenerasyonuna ek bir katkı sunmadığı kanaatine doğurmaktadır.

Siyatik fonksiyonel geri dönüşü ve sinir rejenerasyonunu inceleyen pek çok çalışmada kullanılan parametreler arasında (fonksiyonel testler, elektrofizyolojik ve histomorfometrik incelemeler) belirgin bir korelasyon olmadığı bildirilmiştir (80,88,96). Birçok araştırmacı farklı parametreleri birbiri ile kıyaslamıştır. Amaç fonksiyonel geri dönüşü değerlendirmek ise yürüyüş yolu analizi ve SFİ ölçümü, sinir rejenerasyon derecesini saptamak ise elektrofizyolojik ya da histomorfometrik incelemelerin kullanılması önerilmiştir (96). Luis ve ark.'nın (88) yaptıkları çalışmada, ezilme tarzı siyatik sinir yaralanma sonrası yapılan 3 aylık takipten sonra fonksiyonel geri dönüşü tama yakın olmasına karşın, alınan sinir biopsilerinde yapılan morfometrik ölçümler aynı oranda düzelme göstermediğini ve sinir boyutlarının normal tarafa göre halen küçük olduğunu saptamıştır.

Bu çalışmada da amaç, hem sinir iyileşme hızının hem de iyileşme kalitesinin değerlendirilmesi olduğu için, fonksiyonel ve elektrofizyolojik testlerin yanında histomorfometrik ve histopatolojik değerlendirme de yapılmıştır. Fonksiyonel, elektrofizyolojik, histomorfometrik tüm değerlendirmelerde iyileşme lehine bulguların E30 grubunda elektroterapi uygulanmayan (Ş15, Ş30) ve ilk 15 gün elektroterapi uygulanan (E15, E15-30) gruplara göre daha belirgin olduğu saptanmıştır. Ancak gruplara ait değerlendirme metodlarının birbirleriyle korelasyonu ise direkt olarak istatistiksel değerlendirmeye tabi tutulmamıştır.

## 6. SONUÇ

Bu çalışmada; ezilme tipi sinir yaralanmaları sonrası cilt üzerinden geç dönem uygulanan alçak frekanslı elektrostimülasyonun sinir rejenerasyonuna katkısı hem fonksiyonel hem elektrofizyolojik hem de histolojik olarak gösterilmiştir. Bu nedenle aksonotomezis derecesindeki bir sinir hasarında, hasarı takiben 2. haftadan sonra günlük uygulanacak bifazik, 60 Hz frekansındaki rektangüler alçak frekanslı akımın sinirin rejenerasyonuna katkı sağlayabileceği dolayısıyla da klinik pratikte kullanılmasının uygun olacağı sonucuna varılmıştır. Maliyetinin düşük, non-invaziv ve gerektiğinde hastanın kendisinin kullanabilmesinin avantaj olarak kabul edilebileceği kanaatine varılmıştır.

## 7. KAYNAKLAR

1. Shenaq SM, Kim JYS. Repair and grafting of peripheral nevre. In: Mathes SJ, editor. Plastic surgery. 2nd ed. Philadelphia: Saunders Elsevier; 2006. Cilt 1: 719-43.
2. Winograd JM, Mackinnon SE. Peripheral nevre injuries: Repair and reconstruction. In: Mathes SJ, editor. Plastic surgery. 2nd ed. Philadelphia: Saunders Elsevier; 2006. Cilt 1: 7: 47-514.
3. Seckel BR. Current Status of Peripheral Nerve Surgery. Perspectives in Plastic Surgery. 1990; 4: 91-104.
4. Robinson LR. Traumatic injury to peripheral nerves. Muscle and Nerve, 2000; 23: 863-73.
5. Burnett MG, Zager EL. Pathophysiology of peripheral nerve injury: a brief review. Neurosurg Focus, 2004; 16: 1-7.
6. Liuzzi FJ, Tedeschi B. Peripheral nerve regeneration. Neurosurg Clin N Am. 1991: 31-42.
7. Terzis JK, Sun DD, Thanos PK. Historical And Basic Science Review: Past, Present and Future of Nerve Repair. J Reconstr Microsurg. 1997; 130: 215-225.
8. Terzis JK, Smith KL. Repair and Grafting of the Peripheral Nerve: Plastic Surgery. McCarthy JG (ed), WB Saunders, Philadelphia.1990; 630- 697.
9. Yağız A: Travmatik Periferik Sinir Yaralanmaları. Beyazova M, Kutsal Y.G: Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon. Ankara, Güneş Kitabevi Ltd. Şti. 2011, Cilt 2, S: 2963-2982
10. Gibson G. (Çev: Şahin N). Periferik Sinir Yaralanmaları. Ed: Cameron MH, Monroe LG. (Çev. Ed: Aksoy C, Dıraçoğlu D). Fiziksel Rehabilitasyon: Kanıtı Dayalı Muayene Değerlendirme ve Girişim. Nobel Tıp Kitabevleri. 2011, S:473-513.
11. Şahin F. Periferik Sinir Yaralanmaları Rehabilitasyonu: Çerezci Ö, Ataker Y.:El Rehabilitasyonu. İstanbul Amerikan Hastanesi. 2013, S:199-241.
12. Gigo-Benato D, Russo TL, Geuna S, Domingues NR, Salvini TF, Parizotto NA. Electrical stimulation impairs early functional recovery and accentuates skeletal muscle atrophy after sciatic nerve crush injury in rats. Muscle Nerve. 2010 May;41(5):685-93.

13. Love FM, Son YJ, Thompson WJ. Activity alters muscle reinnervation and terminal sprouting by reducing the number of Schwann cell pathways that grow to link synaptic sites. *J Neurobiol.* 2003 Mar;54(4):566-76.,
14. Rui B, Guo S, Zeng B, Wang J, Chen X. An implantable electrical stimulator used for peripheral nerve rehabilitation in rats. *Exp Ther Med.* 2013 Jul;6(1):22-28.
15. Teodori RM, Silva AM, Silva MT, Oliveira LS, Polacow ML, Guirro EC. High-voltage electrical stimulation improves nerve regeneration after sciatic crush injury. *Rev Bras Fisioter.* 2011 Aug-Sep;15(4):325-31.
16. Alrashdan MS, Park JC, Sung MA, Yoo SB, Jahng JW, Lee TH, Kim SJ, Lee JH. Thirty minutes of low intensity electrical stimulation promotes nerve regeneration after sciatic nerve crush injury in a rat model. *Acta Neurol Belg.* 2010 Jun;110(2):168-79.
17. Al-Majed AA, Neumann CM, Brushart TM, Gordon T. Brief electrical stimulation promotes the speed and accuracy of motor axonal regeneration. *J Neurosci.* 2000 Apr 1;20(7):2602-8.
18. İmer M. Travmatik Periferik Sinir Yaralanmaları. Aksoy K: Temel Norosirurji Ankara, 1. Baskı, Turk Norosirurji Derneği Yayınları. 2005: 1251-1261.
19. Dianna Quan, M.D. and Shawn J. Bird, M.D. Nerve Conduction Studies and Electromyography in the Evaluation of Peripheral Nerve Injuries *The University of Pennsylvania Orthopaedic Journal* 1999; 12: 45–51
20. Bayrak BK. Sinir hücrelerinde iletim ve bunun öğrenme sürecine etkisi. Selçuk Üniversitesi Ahmet Keleşoğlu Eğitim Fakültesi Dergisi Sayı: 25, 2008, S:101 - 113.
21. Waxman SG: Sinir Dokusu: Korrelatif Nöroanatomi. 24. Baskıdan çeviri. Yıldırım M (Ed) Nobel Tıp Kitabevleri Ltd Sti, İstanbul 2002, S: 8-19.
22. Guyton AC, Hall JE. (Çev: Çvuşoğlu H, Yeğen BÇ, Aydın Z, Alican İ). Membran Potansiyelleri ve Aksiyon Potansiyelleri. *Tıbbi Fizyoloji. Nobel Tıp Kitabevleri.* 2001, S:52-66.
23. Koyuncu H, Karacan İ. Elektroterapide dokuların özellikleri. Koyuncu H, Karacan İ: *Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyonda Elektroterapi.* Ankara, Güneş Kitabevi Ltd. Şti. 2003, S:3-44.
24. Tosun A. Sinir İletim Çalışmaları. Beyazova M, Kutsal Y.G: *Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon.* Ankara, Güneş Kitabevi Ltd. Şti. 2011, Cilt 1, S: 487-501.
25. Maggi SP, Lowe JB 3rd, Mackinnon SE. Pathophysiology of nerve injury. *Clin Plast Surg.* 2003;30(2):109–26



26. Lin MY, Sheng ZH. Regulation of mitochondrial transport in neurons. *Exp Cell Res.* 2015 Jan 19. pii: S0014-4827(15)00017-8.
27. Peltonen S, Alanne M, Peltonen J. Barriers of the peripheral nerve. *Tissue Barriers.* 2013 Jul 1;1(3):e24956.
28. Garbay B, Heape AM, Sargueil F, Cassagne C. Myelin synthesis in the peripheral nervous system. *Prog Neurobiol.* 2000;61(3):267–304.
29. Stassart RM1, Fledrich R, Velanac V, Brinkmann BG, Schwab MH, Meijer D, Sereda MW, Nave KA. A role for Schwann cell-derived neuregulin-1 in remyelination. *Nat Neurosci.* 2013 Jan;16(1):48-54.
30. Jang SY, Shin YK, Park SY, Park JY, Rha SH, Kim JK, Lee HJ, Park HT. Autophagy Is Involved in the Reduction of Myelinating Schwann Cell Cytoplasm during Myelin Maturation of the Peripheral Nerve. *PLoS One.* 2015 Jan 12;10(1).
31. Barrett KE, Barman SM, Boitano S, Brooks HL. Physiology of nerve and muscle cells. *Ganong's Review of Medical Physiology.* The McGraw-Hill Companies, 2010;79-166.
32. Altunkaynak M.E, Ünal B. General View to Supporting Cell of Peripheral Nervous System and Myelination. *The Eurasian Journal of Medicine:* 39, Nisan 2007; 39: 49-54
33. Salzer JL. Axonal regulation of Schwann cell ensheathment and myelination *J Peripher Nerv Syst.* 2012 December; 17(0 3): 14–19.
34. Hirakawa H, Okajima S, Nagaoka T, Takamatsu T, Oyamada M. Loss and recovery of the blood-nerve barrier in the rat sciatic nerve after crush injury are associated with expression of intercellular junctional proteins. *Exp Cell Res.* 2003;284(2):196–210.
35. Lundborg G. Nerve regeneration and repair. A review. *Acta Orthop Scand.* 1987;58: 145–69.
36. Lundborg G. Structure and function of the intraneural microvessels as related to trauma, edema formation, and nerve function. *J Bone Joint Surg Am.* 1975;57(7):938–48.
37. Sunderland S. The anatomy and physiology of nerve injury. *Muscle Nerve.* 1990;13(9):771–84.
38. Khan R, Birch R. Latrotoxic injuries of peripheral nerves. *J Bone Joint Surg Br.* 2001 Nov;83(8):1145-8.
39. On A, Ozdemir O, Aksit R. Tourniquet paralysis after primary nerve repair. *Am J Phys Med Rehabil.* 2000 May-Jun;79(3):298-300.

40. Chang WK, Mulford GJ. Iatrogenic trigeminal sensorimotor neuropathy resulting from local anesthesia: a case report. *Arch Phys Med Rehabil.* 2000 Dec;81(12):1591-3.
41. Brushart TM. Nerve repair and grafting. In: Green DP, Hotchkiss RN, Pederson WC, editors. *Green's operative hand surgery.* 4th ed. Philadelphia: Churchill Livingstone, 1999. Volume 2; p: 1381- 403.
42. Dumitru D, M.D., Ph.D., Zwarts M, M.D., Ph.D., Amato A, M.D. *Peripheral Nervous System's Reaction to Injury.* Dumitru D: *Electrodiagnostic Medicine.* 2nd ed. Philadelphia Hanley&Belfus Inc, 2002:115-158
43. Avneesh Chhabra, Shivani Ahlawat, Allan Belzberg and Gustav Andresek. Peripheral nerve injury grading simplified on MR neurography: As referenced to Seddon and Sunderland classifications *Indian J Radiol Imaging.* 2014 Jul-Sep; 24(3): 217–224.
44. Rosenfield JI, Paksima N. Peripheral nerve injuries and repair in the upper extremity. *Bull Hosp Jt Dis.* 2001-2002;60(3-4):155-61.
45. Avcı G, Akan M, Yıldırım S, Aköz T. Nerve repair and grafting (review of the literature) *Klin J Med Sci* 2002, 22:428-437
46. Dvali L, Mackinnon S. Peripheral nerve repair and transfers. In McCarthy JG, Galiano RD, Boutros SG, editors. *Current therapy in plastic surgery.* Philadelphia: Saunders Elsevier, 2006; 568-73.
47. Navarro X, Vivó M, Valero-Cabré A. Neural plasticity after peripheral nerve injury and regeneration. *Prog Neurobiol.* 2007 Jul;82(4):163-201.
48. Lundborg G. A 25-year perspective of peripheral nerve surgery: Evolving neuroscientific concepts and clinical significance. *J Hand Surg [Am].* 2000;25(3):391–414.
49. Santo Neto H, Teodori RM, Somazzi, Marquez. Axonal regeneration through muscle autografts submitted to local Anaesthetic pretreatment. *Br J Plast Surg* 1998; 51(7): 555-60.
50. Thanos PK, Okajima S, Terzis JK. Ultrastructure and Cellular Biology of Nerve Regeneration. *J Reconstr Microsurg* 1998; 14: 423-36.
51. Zochodne DW. The challenges and beauty of peripheral nerve regrowth. *J Peripher Nerv Syst.* 2012 Mar;17(1):1-18.
52. Dahlin LB. The biology of nerve injury and repair. *J Am Surg Hand.* 2004;4(3):143–55
53. Huebner EA, Strittmatter SM. Axon regeneration in the peripheral and central nervous systems. *Results Probl Cell Differ.* 2009;48: 339-51.

54. Bomze HM, Bulsara KR, Iskandar BJ, Caroni P, Pate Skene JH. Spinal axon regeneration evoked by replacing two growth cone proteins in adult neurons. *Nat Neurosci* 2001;4:38–43.
55. De Medinaceli L, Seaber AV Experimental nerve reconnection: importance of initial repair. *Microsurgery*. 1989;10(1):56- 70.
56. Lundborg, G and Rosén, B. Hand function after nerve repair. *Acta physiologica*, 2007, Vol: 189, Issue: 2: 207-17.
57. Rodriguez FJ, Valero-Cabre A, Navarro X,. Regeneration and functional recovery following peripheral nerve injury *Drug Discovery Today: Disease Models* 2004, Vol: 1: 177-185.
58. Faroni A, Mobasser SA, Kingham PJ, Reid AJ. Peripheral nerve regeneration: Experimental strategies and future perspectives. *Adv Drug Deliv Rev*. 2014 Nov 14. pii: S0 9-409X(14)00273-7.
59. Chan KM, Gordon T, Zochodne DW, Power HA. Improving peripheral nerve regeneration: from molecular mechanisms to potential therapeutic targets. *Exp Neurol*. 2014 Nov;261:826-35.
60. Özel S, Öken Ö. Periferik sinir lezyonları. Oğuz H: Tıbbi Rehabilitasyon. Ankara, Nobel Tıp Kitabevleri, 2004; S:665-95.
61. Smania N, Berto G, La Marchina E, Melotti C, Midiri A, Roncari L, Zenorini A, Ianes P, Picelli A, Waldner A, Faccioli S, Gandolfi M.Rehabilitation of brachial plexus injuries in adults and children. *Eur J Phys Rehabil Med*. 2012 Sep;48(3):483-506.
62. Udina E, Puigdemasa A, Navarro X.Passive and active exercise improve regeneration and muscle reinnervation after peripheral nerve injury in the rat. *Muscle Nerve*. 2011 Apr;43(4):500-9.
63. Oud T, Beelen A, Eijffinger E, Nollet F.Sensory re-education after nerve injury of the upper limb: a systematic review. *Clin Rehabil*. 2007 Jun;21(6):483-94.
64. Chao RP, Braün SA, Ta KT, Palesty JA, Mine R, Syed SA, Chang DJ, Thomson JG. Early passive mobilization after digital nerve repair and grafting in a fresh cadaver. *Plast Reconstr Surg*. 2001 Aug;108(2):386-91.
65. Erdoğan F: Sıcak, soğuk ve ultraviole tedavisi. Beyazova M, Kutsal Y.G: Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon. Ankara, Güneş Kitabevi Ltd. Şti. 2011, Cilt 1, S: 989-1006
66. Park SC, Oh SH, Seo TB, Namgung U, Kim JM, Lee JH. Ultrasound-stimulated peripheral nerve regeneration within asymmetrically porous PLGA/Pluronic F127 nerve guide conduit. *J Biomed Mater Res B Appl Biomater*. 2010 Aug;94(2):359-66.

67. Thomas MA, Fulsenthal G, Fast A, Young M. (Çev: Yağı A.) Periferik Nöropati. Delisa JA, Gans BM: Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon İlkeler ve Uygulamalar. Philadelphia, Lippincott Williams and Wilkins 2007, Cilt 1, S:895-911,
68. Ruijs AC1, Jaquet JB, Kalmijn S, Giele H, Hovius SE. Median and ulnar nerve injuries: a meta-analysis of predictors of motor and sensory recovery after modern microsurgical nerve repair. *Plast Reconstr Surg.* 2005 Aug;116(2):484-94; discussion 495-6.
69. Siu D. A new way of targeting to treat nerve injury. *Int J Neurosci.* 2010 Jan;120(1):1-10.
70. Walsh S1, Midha R. Practical considerations concerning the use of stem cells for peripheral nerve repair. *Neurosurg Focus.* 2009 Feb;26(2):E2.
71. Tuncer T. Elektroterapi. Beyazova M, Kutsal Y.G: Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon. Ankara, Güneş Kitabevi Ltd. Şti. 2011, Cilt 1, S: 1007-1025.
72. Belanger A. (Çev: Ünal E., Dalkılıç M., Kaya D). Nöromusküler elektrik stimülasyonu-genel bakış. Kanıta Dayalı Elektroterapi.(s.1-151).Pelikan yayınları, 2012, S:1-20
73. Koyuncu H, Karacan İ. Temel Elektroterapi. Oğuz H: Tıbbi Rehabilitasyon. Ankara, Nobel Tıp Kitabevleri, 2004; S:411-33.
74. Walsh D, Introduction to low-frequency currents. *Electrotherapy Evidence based practice*, T. Watson, Editor. Churchill Livingstone: Edinburgh. 2008; s: 203-210.
75. Metpally RP, Nasser S, Malenica I, Courtright A, Carlson E, Ghaffari L, Villa S, Tembe W, Van Keuren-Jensen K. Comparison of analysis tools for mirna high throughput sequencing using nerve crush as a model. *Front Genet.* 2013 Mar 1;4:20.
76. Emel E, Ergün SS, Kotan D, Gürsoy EB, Parman Y, Zengin A, Nurten A. Effects of insulin-like growth factor-I and platelet-rich plasma on sciatic nerve crush injury in a rat model. *J Neurosurg.* 2011 Feb;114(2):522-8.
77. Amako M, Nemoto K. Influence of water immersion stress on peripheral nerve recovery in the rat. *J Orthop Sci.* 1998;3(1):32-41.
78. Kato N, Nemoto K, Arino H, Fujikawa K. Influence of peripheral inflammation on growth-associated phosphoprotein (GAP-43) expression in dorsal root ganglia and on nerve recovery after crush injury. *Neurosci Res.* 2003 Mar;45(3):297-303.
79. Kanaya F, Firrell JC, Breidenbach WC. Sciatic function index, nerve conduction tests, muscle contraction, and axon morphometry as indicators of regeneration. *Plast Reconstr Surg.* 1996;98(7):1264-71, discussion 1272-4.

80. Varejão AS, Meek MF, Ferreira AJ, Patrício JA, Cabrita AM. Functional evaluation of peripheral nerve regeneration in the rat: Walking track analysis. *J Neurosci Methods*. 2001;108(1):1–9.
81. Varejão AS, Cabrita AM, Meek MF, Bulas-Cruz J, Melo-Pinto P, Raimondo S, Geuna S, Giacobini-Robecchi MG. Functional and morphological assessment of a standardized rat sciatic nerve crush injury with a non-serrated clamp. *J Neurotrauma*. 2004;21(11):1652–70.
82. Ozmen S, Ayhan S, Latifoğlu O, Siemionow M. Stamp and paper method: a superior technique for the walking track analysis. *Plast Reconstr Surg*. 2002;109(5):1760–1.
83. Bain JR, Mackinnon SE, Hunter DA. Functional evaluation of complete sciatic, peroneal, and posterior tibial nerve lesions in the rat. *Plast Reconstr Surg*. 1989;83(1):129–38.
84. Geuna S, Tos P, Battiston B, Guglielmone R. Verification of the two-dimensional disector, a method for the unbiased estimation of density and number of myelinated nerve fibers in peripheral nerves. *Ann Anat*. 2000 Jan;182(1):23-34
85. Geuna S, Tos P, Guglielmone R, Battiston B, Giacobini-Robecchi MG. Methodological issues in size estimation of myelinated nerve fibers in peripheral nerves. *Anat Embryol (Berl)*. 2001 Jul;204(1):1-10. Review.
86. Ribeiro CM, Vasconcelos BC, Silva Neto JC, Silva Júnior VA, Figueiredo NG. Histopathological analysis of gangliosides use in peripheral nerve regeneration after axonotmesis in rats. *Acta Cir Bras*. 2008 Jul-Aug;23(4):364-71.
87. Wan L, Xia R, Ding W. Short-term low-frequency electrical stimulation enhanced remyelination of injured peripheral nerves by inducing the promyelination effect of brain-derived neurotrophic factor on Schwann cell polarization. *J Neurosci Res*. 2010 Sep;88(12):2578-87.
88. Luís AL, Amado S, Geuna S, Rodrigues JM, Simões MJ, Santos JD, Fregnan F, Raimondo S, Veloso AP, Ferreira AJ, Armada-da-Silva PA, Varejão AS, Mauricio AC. Long-term functional and morphological assessment of a standardized rat sciatic nerve crush injury with a non-serrated clamp. *J Neurosci Methods*. 2007;163(1):92–104.
89. Mazzer PY, Barbieri CH, Mazzer N, Fazan VP. Morphologic and morphometric evaluation of experimental acute crush injuries of the sciatic nerve of rats. *J Neurosci Methods*. 2008 Aug 30;173(2):249-58.
90. Huayi xing 2015 Xing H, Zhou M, Assinck P, Liu N. Electrical stimulation influences satellite cell differentiation after sciatic nerve crush injury in rats. *Muscle Nerve*. 2015 Mar;51(3):400-11.

91. Gordon T. 2008 Gordon T, Brushart TM, Chan KM. Augmenting nerve regeneration with electrical stimulation. *Neurol Res.* 2008 Dec;30(10):1012-22.
92. Xu Zhan 2013 Zhang X, Xin N, Tong L, Tong XJ. Electrical stimulation enhances peripheral nerve regeneration after crush injury in rats. *Mol Med Rep.* 2013 May;7(5):1523-7.
93. Gu X, Fu J, Bai J, Zhang C, Wang J, Pan W. Low-frequency electrical stimulation induces the proliferation and differentiation of peripheral blood stem cells into Schwann cells. *Am J Med Sci.* 2015 Feb;349(2):157-61.
94. T10-Huang I 2013 Huang J, Zhang Y, Lu L, Hu X, Luo Z. Electrical stimulation accelerates nerve regeneration and functional recovery in delayed peripheral nerve injury in rats. *Eur J Neurosci.* 2013 Dec;38(12):3691-701.
95. Leoni AS, Mazzer N1, Guirro RR1, Jatte FG1, Chereguini PA2, Monte-Raso VV3. High voltage pulsed current stimulation of the sciatic nerve in rats: analysis by the SFI. *Acta Ortop Bras.* 2012;20(2):93-7.
96. Martins RS, Siqueira MG, da Silva CF, Plese JP. Correlation between parameters of electrophysiological, histomorphometric and sciatic functional index evaluations after rat sciatic nerve repair. *Arq Neuropsiquiatr.* 2006 Sep;64(3B):750-6.
97. Cragg BG, Thomas PK. The conduction velocity of regenerated peripheral nerve fibres. *J Physiol.* 1964 May;171:164-75.
98. Răducan A, Mirică S, Duicu O, Răducan S, Muntean D, Fira-Mlădinescu O, Lighezan R. Morphological and functional aspects of sciatic nerve regeneration after crush injury. *Rom J Morphol Embryol.* 2013;54(3 Suppl):735-9.
99. Silva-Neto JC, Vasconcelos BC, Silva-Júnior VA, Beder-Ribeiro CM. Functional histopathological and morphometric study of the use of gangliosides in nerve regeneration in rats after axonotmesis. *Int J Oral Maxillofac Surg.* 2009 Jun;38(6):682-8.