T.C.
Dicle Üniversitesi
Hastaneleri
Plastik, Rekonstrüktif ve Estetik Cerrahi Kliniği

DENEYSEL SİYATİK SİNİR MODELİNDE 900, 1800 VE 2100 MHZ ELEKTROMANYETİK ALANIN SİYATİK SİNİR İYİLEŞMESİ ÜZERİNE ETKİSİ

Uzmanlık Tezi

Dr. Cemal Akçay

Tez Danışmanı
Doç. Dr. Caferi Tayyar Selçuk

Diyarbakır-2016

ÖNSÖZ

Deneysel siyatik sinir modelinde 900, 1800 ve 2100 Mhz elektromanyetik alanın siyatik sinir iyileşmesi üzerine etkisi adlı uzmanlık tezi, Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi, Plastik Rekonstrüktif ve Estetik Cerrahi Anabilim Dalı Başkanlığı tarafından verilmiş olup 20 Mayıs 2015 tarih ve TIP. 15.004 sayı ile etik kurul onayı alınıp çalışmaya başlanmıştır.

Bu çalışmada, sıçanlar üzerinde oluşturulan siyatik sinir kesisi ve ardından yapılan sinir koaptasyonu sonrası cep telefonlarının yaydığı çeşitli frekanslardaki elektromanyetik alanların sinir iyileşmesi üzerine oluşan etkileri karşılaştırılmıştır. Literatüre bakıldığı zaman sinir iyileşmesi üzerine çok sayıda çalışma olduğu fakat elektromanyetik alanların sinir iyileşmesi üzerindeki etkisinin araştırıldığı yeterli çalışma olmadığı görülmektedir. Yapılacak bu çalışma sonuçları ile cep telefonlarının yaydığı elektromanyetik alanların sinir kesisin ardından yapılan koaptasyon sonrası sinir iyileşmesi üzerine etkisinin olup olmadığının araştırılmasına katkısı olacağı düşünülmektedir.

Uzmanlık eğitimim ve tez çalışmalarım boyunca bilgi birikimlerini, deneyimlerini, hoşgörülerini esirgemeyen, yetişmemde büyük katkıları olan başta klinik anabilim dalı başkanımız ve tez danışmanım Doç. Dr. Caferi Tayyar Selçuka, saygı ve teşekkürlerimi sunarım. Asistanlık sürecim boyunca bana yardımlarını esirgemeyen, hem iyi birer cerrah hem de iyi birer fert olmamız için emek sarf eden, sevgili hocalarım Yrd. Doç. Dr. Burhan Özalpa, Yrd. Doç. Dr. Serkan Erbatura, Yrd. Doç. Dr. Hüseyin Elbey e, Yrd. Doç Dr.Mustafa Durğuna, saygı ve teşekkürlerimi sunarım. Elektromanyetik alanların oluşturulmasında ve sonrasında yardımlarını esirgemeyen Prof. Dr. Süleyman Daşdağ a ve Doç. Dr. Veysi Akpolata, histolojik çalışmalarda değerli katkıları olan Prof. Dr. Engin Deveciye, istatistiksel analizlerde değerli katkıları olan Yrd. Doç. Dr. İsmail Yıldıza, kliniğimizde beraber eğitim gördüğüm Araş. Gör Dr. Mustafa Aydınola, Araş. Gör Dr. Abdülkadir Calavula, Araş. Gör Dr. Mirza Yıldırıma, Araş. Gör Dr. Erkan Kurala ve Araş. Gör Dr. Sinan Taşkana sevgi ve teşekkürlerimi sunarım. Tüm eğitim ve öğretim hayatım boyunca hep arkamda hissettiğim ve her türlü fedakârlığı gösteren eşim ve biricik kızıma sonsuz teşekkürler.

ÖZET

Amaç: Kablosuz teknoloji ile çalışan cep telefonları etraflarında üç ana frekansta (900, 1800 ve 2100 Mhz) manyetik alan oluştururlar. 3G teknolojisi ile çalışan telefonlar 1800 ve 2100 Mhz elektromanyetik alan oluşturur. Bu çalışmanın amacı cep telefonlarının yaydığı elektromanyetik alanların sinir kesisi ardından yapılan koaptasyonu sonrası iyileşme üzerine etkilerinin araştırılmasıdır.

Metod: Bu çalışma, 28 adet erkek 250-300 gr. ağırlığında sıçan üzerinde planlanmıştır. Sıçanlar randomizasyon listesine göre seçilmiş olmak üzere, her bir grup 7 adet sıçandan oluşacak şekilde düzenlendi. Grup1 sham grubu olup siyatik sinir kesisi oluşturulan ve elektromanyetik alana maruz bırakılmayan grup, Grup 2 siyatik sinir kesisi oluşturulup 900 MHz elektromanyetik alana maruz bırakılan grup, Grup 3 siyatik sinir kesisi oluşturulup 1800 MHz elektromanyetik alana maruz bırakılan grup ve Grup 4 ise siyatik sinir kesisi oluşturulup 2100 MHz elektromanyetik alana maruz bırakılan grup olarak planlandı. Tüm gruplarda yer alan sıçanlara 30. günün sonunda belirli bir parkur üzerinde yürüme testi analizi yapıldı ve koaptasyon yapılan alandan siyatik sinir biyopsileri alındı. Çalışma sonunda tüm sıçanlar intrakardiyak kan alınarak sakrifiye edildi. Alınan biyopsi materyalleri histopatolojik olarak Dicle üniversitesi Merkez Araştırma laboratuarında yer alan elektron mikroskobu ve ışık mikroskobu ile incelendi. Elde edilen histopatolojik bulgular ile beraber yürüme testi analizleri istatistiksel olarak değerlendirildi.

Bulgular: Çalışmamızda tüm gruplarda elektron mikroskobi ve ışık mikroskobide, siyatik sinir hücresinde hiperplazi, dilatasyon, hemoraji, hyalinizasyon, vakolizasyon değerlendirildi. Tüm gruplarda histopatolojik bulgular istatistiksel olarak değerlendirdiğinde her dört grup içerisinde sinir iyileşmesi açısından anlamlı bir fark bulunamadı. Ayrıca tüm gruplarda yürüme analizleri sonrasında, sağlam ayak parmaklar arası mesafe, sağlam ayak adımlama mesafesi, hasarlı ayak parmaklar arası mesafe ve hasarlı ayak adımlama mesafeleri cm bazında ölçülüp median ve standart sapma değerleri hesaplandı, yürüme analizleri sonucunda istatistiksel olarak anlamlı bir sonuç elde edilmedi.

Sonuç: Çalışmamızda, 30 günün sonunda, cep telefonlarının yaydığı elekromanyetik

alanların, sinir kesisi ardından yapılan koaptasyon sonrası siyatik sinir iyileşmesi üzerine anlamlı bir etkisinin olmadığı tespit edildi.

ABSTRACT

Objective: Cell phones emit electromagnetic field in three main frequencies (900, 1800, and 2100 Mhz). Cell phones using 3G tehnology emits magnetic field in 1800 and 2100 Mhz. The aim of this study is to investigate the effects of magnetic fields emitted by cell phones on nerve healing.

Method: Our study is planned on 28 male rats weighing 250-300 gr. Rats randomized into four groups each with seven rats. Only sciatic nerve was incised in Group 1 (sham group) and there was no exposure to electromagnetic field. Sciatic nerve was incised and rats were exposed to 900, 1800, and 2100 Mhz electromagnetic field in Group 2, Group 3, and Group 4, respectively. At the end of the 30th day all rats had walking test and analysis on certain track and sciatic nerve biopsies were obtained from coaptation area. All rats were sacrificed by cardiac puncture. Histopathologic evaluation of biopsies was done by electron and light microscopes in Dicle University Central Research Laboratory. Results and walking test and analysis were evaluated statistically.

Results: Interdigital distances and pace distance of non-operated and operated foot measured in centimeters and grouped. Median and standard deviation values calculated. No statistically significant results were obtained. Histopathologic findings obtained by electron and light microscopes evaluated statistically significant result was found in terms of hyperplasia, dilatation, hemorrhage, hyalinization, and vacuolization. These values were not statistically significant.

Conclusion: In lights of findings of this study after 30 days, we found that electromagnetic waves emitted by cell phones dont have significant effect on sciatic nerve healing.

İÇİNDEKİLER

I- ÖNSÖZ……..……..2

II- ÖZET……..……..3

III- ABSTRACT…….……..4

IV- ŞEKİL LİSTESİ……..……..……7

V- GRAFİK VE RESİM LİSTESİ……..……..8

VI- TABLO LİSTESİ……..……..9

VII- KISALTMA LİSTESİ……..……..10

VII- GİRİŞ……..……..11-12

VIII- GENEL BİLGİLER VE PERİFERİK SİNİR ANATOMİSİ……..…..…..13-18

IX- PERİFERİK SİNİR YARALANMALARI……..…..19-23

X- GEREÇ YÖNTEM…….……..…..24-26

X1-CERRAHİ TEKNİK…….……..…..27-30

XII-DEĞERLENDİRME…….……..31-50

XIII-TARTIŞMA ……..……..…..51-54

XIV-SONUÇ…….……..…..54

XV- KAYNAKLAR……55-58

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1- Periferik sinir anatomisi……..…….…..12

Şekil 2- Medulla spinalis transversal kesit anatomisi..……..……...14

Şekil 3a- Nöronal hücre natomisi…….....16

Şekil 3b- Saltatorik iletim……..…….....17

Şekil 4- Periferal sinir anatomisi..……..……...18

Şekil 5- Sinir hücre hasarı anatomisi…..……..…..22

Şekil 6a, 6b- Elektromanyeik alan oluşturmak amacıyla kullanılacak olan cihazlar ve elektromanyetik alana maruz bırakılan sıçanlar ……..……...25

Şekil 7- Sağ ingüinal bölgede yapılan cilt insizyonu ……..……27

Şekil 8- Sıçanların sağ arka ayakları üzerinde yapılan siyatik sinir kesisi……...28

Şekil 9- Siyatik sinir expozisyonu yapılan sıçanlar……29

Şekil 10- Sıçanların kesi yapılan siyatik sinirleri sütüre edildi……30

Şekil 11- Siyatik sinirlerden alınan siyatik sinir biyopsi materyalleri 30

Şekil 12a, 12b- Sıçanlar yürüme bandı üzerinde bıraktıkları ayak izleri……..44

GRAFİK VE RESİM LİSTESİ

Grafik 1- Yürüme analizi grafiği……...46

Resim 1, Grup 1- Hematoksilen& eozin ile yapılan ışık mikroskobu..……31

Resim 2, Grup 1-Toludin blue ile yapılan ışık mikroskobu……...32

Resim 3, Grup 1- Elektron mikroskobi, siyatik sinir hücresi……33

Resim 4, Grup 2- Hematoksilen&eozin boyama, ışık mikroskobu……34

Resim 5, Grup 2- Toludin blue boyama, ışık mikroskobu……35

Resim 6, Grup 2- Elektron mikroskop kesiti……36

Resim 7, Grup 3- Hematoksilen&eozin boyama, ışık mikroskobu……37

Resim 8, Grup 3- Toludin blue boyama, ışık mikroskobu..……...38

Resim 9, Grup 3- Elektron mikroskobi, siyatik sinir hücresi…….. 39

Resim 10, Grup 4- Hematoksilen&eozin boyama, ışık mikroskobu ……..40

Resim 11, Grup 4- Hematoksilen&eozin boyama, ışık mikroskobu ……..……41

Resim 12, Grup 4- Toludin blue boyama, ışık mikroskobu……..42

Resim 13, Grup 4- Elektron mikroskobi, siyatik sinir hücresi ……...43

TABLO LİSTESİ

Tablo 1- Sunderland ve Seddon sınıflamaları……20

Tablo 2- Yürüme analizi tablosu……...45

Tablo 3- Histopatolojik bulguların skorlama değerleri…….47

Tablo 4- Tanımlayıcı sonuç tablosu…….…..48

Tablo 5- Kruskal-Wallis Testi analiz sonuçları…….49

KISALTMA LİSTESİ

SAR- Specific Absorption Rate

Mw- Milivat

KHz- Kilohertz

Ema- Elektromanyetik alan

ICNIRP- Uluslararası iyonlaştırıcı olmayan Radyasyondan Korunma Komitesi

H&E- Hematoksilen& Eozin

Cm- Santimetre

Giriş

Cep telefonları günümüzde sıklıkla kullanılmaktadır, günlük hayatımızda bu kadar sık kullandığımız cep telefonlarının yaydığı elektromanyetik alanların insan vücudu üzerinde oluşturabileceği biyolojik yan etkiler tam olarak bilinmemektedir ve bu konuyla ilgili çok sayıda araştırma yapılmaktadır (1-3). Cep telefonları tarafından yayılan radyasyonun oluşturduğu elektromanyetik enerjinin en büyük bölümü; telefonu tutan el, kafa derisi, telefonla konuşulan kulak bölgesi ve beynin yüzeyi tarafından özelliklede bu enerjinin yaklaşık olarak % 50 si kullanıcının kafası ve telefonu tutan eli tarafından soğrulur.

SAR (Specific Absorption Rate); dokulardaki sıcaklık artışı (RF kaynaklı) ile ilişkilendirilen biyolojik etkilerin ölçüm birimidir. SAR direkt olarak dokunun iletkenliği ile ilgili bir parametredir ve iletkenlik dokunun su içeriği ile artar. Bugüne kadar uluslararası güvenlik sınırlarının altındaki düzeylerde ışımaların sağlık üzerine zararlı bir etkisi olduğunu gösteren herhangi bir kanıt olmadığını iddia eden çok sayıda araştırma bulunmakla birlikte yapılan araştırmalar taşınabilir telefon kullanımının, beyin aktivitesini, reaksiyon zamanını, uyuma paternlerini etkileyebileceğini ortaya koymuş olmakla birlikte düşük düzeylerdeki bu değişikliklerin, sağlık üzerine etkisi saptanmamıştır.

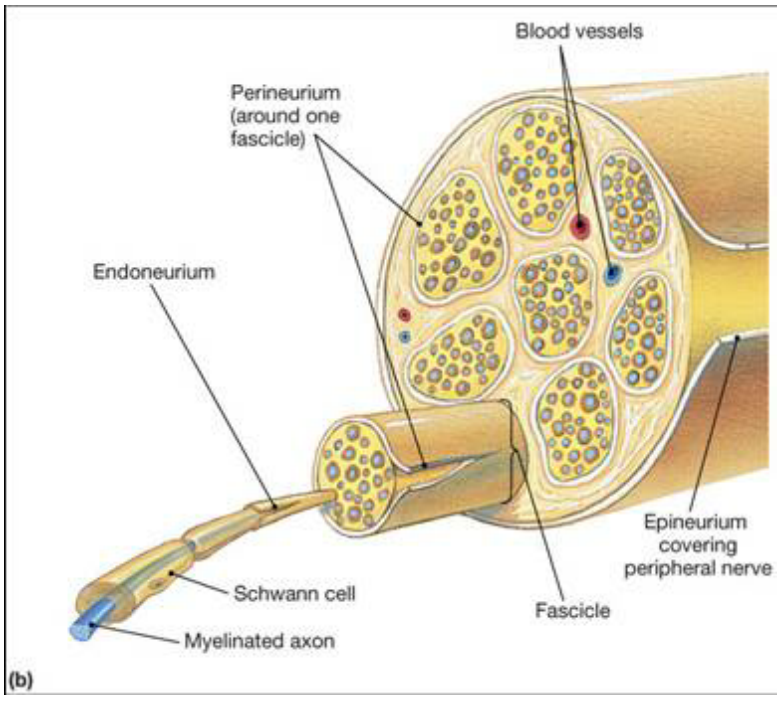
Çalışmamızda cep telefonlarının yaydığı radyasyonun periferik sinir koaptasyonu

sonrası, hücresel düzeyde sinir iyileşmesi üzerine biyolojik yan etkilerinin olup olmadığının araştırılması amacıyla böyle bir çalışma yapmayı uygun bulduk. Sinirler beyinden vücudun geriye kalanına mesajları taşıyan oldukça karmaşık bir yapıya sahip nöronlar bütünü sistemidir. Bir sinir, yalıtımla sarmalanmış bir telefon kablosuna benzer. Sinir dokusunun, dış tabakasıda siniri korumak için bir kılıf oluşturur (Şekil 1).

Bir periferik sinirin normal olarak işlev görebilmesi için iki temel gereksinimi karşılanmalıdır;

1-Periferik sinir merkezi sinir sistemindeki hücre gövdesi ile bağlantılı olmalıdır.

2-İntranöral sistem yoluyla devamlı ve yeterli miktarda oksijen desteğine sahip olmalıdır.



Şekil 1; Periferik sinir hücre anatomisi

Sinirler hassastır ve basınç, esneme veya kesilme sonucunda hasar görebilirler, basınç

ya da esneme hasarları, bilgiyi taşıyan liflerin kırılmasına ve dolayısıyla yalıtım kılıfında herhangi bir hasar olmadan sinirin çalışmasını durdurmasına neden olabilir. Bir sinir kesildiğinde hem sinir hem de yalıtım bozulur. Bir sinirde hasar olması, beyine giden ya da beyinden çıkan sinyallerin iletimini durdurabilir. Bu durum da kasların çalışmasını engelleyerek, o sinirin ulaştığı alanda bir hissizlik oluşmasına neden olabilir.

Sinirin tam kesisi, kesinin distalinde, uyarılabilirliğin 3-8 gün içinde tam kaybına yol açmaktadır. Tam iskemi durumunda ise sinir fonksiyonu 30-90 dakika içinde hızla bozulmaktadır (4-6). İskemi sırasında ortaya çıkan nöral doku hasarının derecesi iskeminin süresi ve bu dönemdeki kan akımı ile ilgilidir (7,8).

Kan akımının yeniden sağlanmasıyla (reperfüzyon) oksijen ve metabolizma ile ilgili öncül maddelerin sağlanması, atık maddelerin atılması gibi doku perfüzyonunun ana öğeleri yeniden sağlanmış olur. Periferik sinirlerin iskemik dejenerasyonunun nöropatolojisi ile ilgili çalışmalar yapılmış olmasına karşın patogenez hala tam olarak anlaşılabilmiş değildir.

GENEL BİLGİLER VE PERİFERİK SİNİR ANATOMİSİ

Günlük yaşantımızda kullanılan birçok elektrikli, elektronik cihaz elektromanyetik ışıma yapmaktadır (cep telefonu, radyo, tv, bilgisayar, saç kurutma makinası, elektrikli süpürge, elektrikli traş makinası, elektrikli battaniye, tıbbi ve endüstriyel cihazlar vb.) SAR: Specific (energy) Absorbtion Rate; Elektromanyetik enerjinin vücut dokuları tarafından soğurulma hızıdır. Cep telefonları tipik olarak 900-1800-2100 MHz sinyal ve 217 Hz darbe ile kablosuz olarak iletişim sağlayan bir telekomünikasyon cihazıdır (9).

Son yıllarda cep telefonlarının biyolojik sistem üzerine etkileri yoğun bir şekilde araştırılmıştır. Mikrodalga yayılımının nöral sistem üzerine etkilerine özel bir ilgi gösterilmiştir. Düşük frekanslı elektromanyetik alanlarla etkileşim sonucunda soğurulan enerji miktarı ve bunun sonucunda vücut ısısındaki artış genellikle ihmal edilebilir düzeylerdedir. 100 KHz ve üzerindeki düzeylerde soğurulan enerji ve vücut ısısındaki artış önem kazanır. Uygulanan alan eşit dağılımlı olsa bile vücuttaki enerji dağılımı eşit olmayabilir (10).

Teknolojideki gelişmelerin sonucunda EM dalgaların kullanımı her geçen gün artmakta

ve doğada bulunanın çok üstünde EM dalgalara maruz kalınmaktadır. Son günlerde dünyanın diğer ülkelerinde olduğu gibi Türkiyede mobil haberleşme cihazları ve baz istasyonlarından kaynaklanan mikrodalga sinyallerinin sağlık üzerindeki etkileri kamuoyunun olduğu kadar araştırmacıların büyük ilgisini çekmektedir. Değişik kaynaklardan elde edilen sonuçlardan da anlaşılacağı gibi mikrodalga sinyallerinin insanlar üzerindeki biyolojik etkileri konusunda henüz kesin bir sonuç yoktur. Uluslararası iyonlaştırıcı olmayan Radyasyondan Korunma Komitesi (ICNIRP) raporlarında mikrodalga sinyallerinin insan sağlığını etkilemeye başladığı limitler yayınlanmış (11).

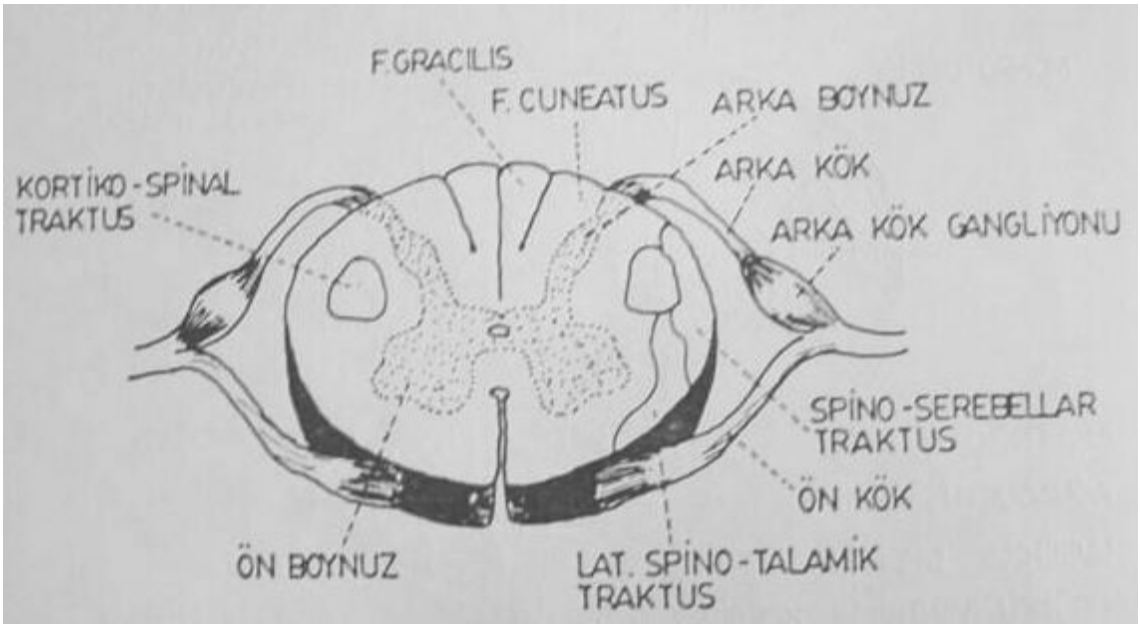
Ama bu limitlerin kat kat aşıldığı ortamlarda yapılan deneylerde bile ICNIRP tarafından oluşması beklenen kötü sonuçlar oluşmamıştır. Buna sebep olarak da söz konusu etkilerin sadece kısa dönemde incelendiği ve herhangi kesin bir sonuca varabilmek için kısa dönemli deneylerden elde edilen sonuçların uzun dönemli deneylerden elde edilen sonuçlarla desteklenmesi gerektiği gösterilmiştir.

Bundan 40 yıl kadar önce sigaranın zararları incelenmeye başlandığında yine kısa dönemli araştırmalar yapılmış ve sigaranın sağlığa kesinlikle hiçbir zararı olmadığını iddia eden sonuçlar en ciddi yayın organları tarafından memnuniyetle yayınlanmıştı. Halbuki 40 yıl boyunca devam eden deneyler ve istatistiksel çalışmalar sonunda aslında sigaranın çok ciddi rahatsızlıklarla sonuçlanan birçok hastalığın sorumlusu olduğunu ortaya koymuştur.

Çalışmamızda siyatik sinir üzerinde yapılan kesisin ardından koaptasyon yapılan sinir hücreleri üzerinde EM radyasyonun etkileri araştırılacağından peirferik sinir sistemlerinin yapısı ve anatomisine değinmek gerekmektedir.

Periferik sinir sistemi, santral sinir sistemi ile periferik hedef organlar arasında çift yönlü uyarı iletimini sağlayan, bu sayede motor, duyu ve otonomik fonksiyonlarının düzenlenmesinde önemli rol oynayan bir sistemdir.

Motor, duyu ve otonom olmak üzere 3 tip periferik sinir bulunmaktadır. Bunlardan motor sinirlerin hücre gövdeleri medulla spinalis ön boynuzunda, duyu sinirlerinin hücre gövdeleri ise dorsal spinal arka kökler içerisinde yerleşmiştir. Duyusal ve motor lifler içeren periferik sinirler, dorsal ve ventral spinal köklerin birleşmesinden oluşmaktadır. Otonom sinir sistemine ait nöronlar ise santral sinir sistemi içinde ve dışında bulunan, nükleus ve ganglionlarda toplanmışlardır (Şekil 2).



Şekil 2; Medulla spinalis transversal kesit anatomisi

Nöronların hücre gövdelerine soma veya perikaryon denir. Hücre gövdesi nöronun metabolik ve genetik merkezidir. Nöronun hücre gövdesi nükleus, nükleolus ve protein sentezinden sorumlu aparat olan Nissle cisimciklerini (ribozomlu endoplazmik retikulum) içerir. Sitoplazma içerisinde bulunan diğer önemli bir yapı da, dendrit ve aksonların sonlarına kadar uzanan, nörotübül ve nörofilamentlerden oluşan nörofibrillerdir.

Nöronun bilgi alıcısı olan bölgeleri dendritler ve hücre gövdeleridir. Aksonlar ise tek ve daha uzun olan uzantılardır.

Aksonların primer görevi sinirsel uyarıyı periferdeki kas dokusuna aksiyon potansiyeli olarak taşımaktır.

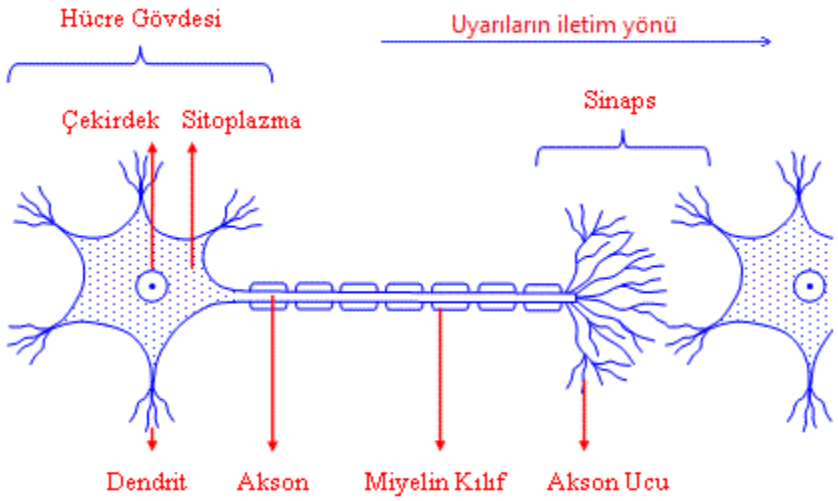
Genellikle düzgün kontürlü ve uniform yapıda olan aksonların ortalama çapları 1-24 µm arasında değişmekteyken, uzunlukları 50 µmden birkaç metreye kadar uzayabilmektedir. Nöronlar bu uzantılarının sayı, uzunluk ve şekline göre unipolar, bipolar ve multipolar olmak üzere 3 gruba ayrılırlar. Nöronların çoğu tek bir aksona sahiptir. Akson, aksolemma denilen membran ile çevrelenmiş silindirik tüp biçimli sitoplazmadan oluşmuştur. Hücre sitoplazmasının akson içerisindeki eşdeğeri ise "aksoplazma" adını almıştır. Nörofilamentler ile mikrotübülleri içeren hücre iskeleti

(cytoskeleton) akson boyunca uzanır. Mikrotübüller, hızlı aksonal transport için bir iskelet oluştururlar.

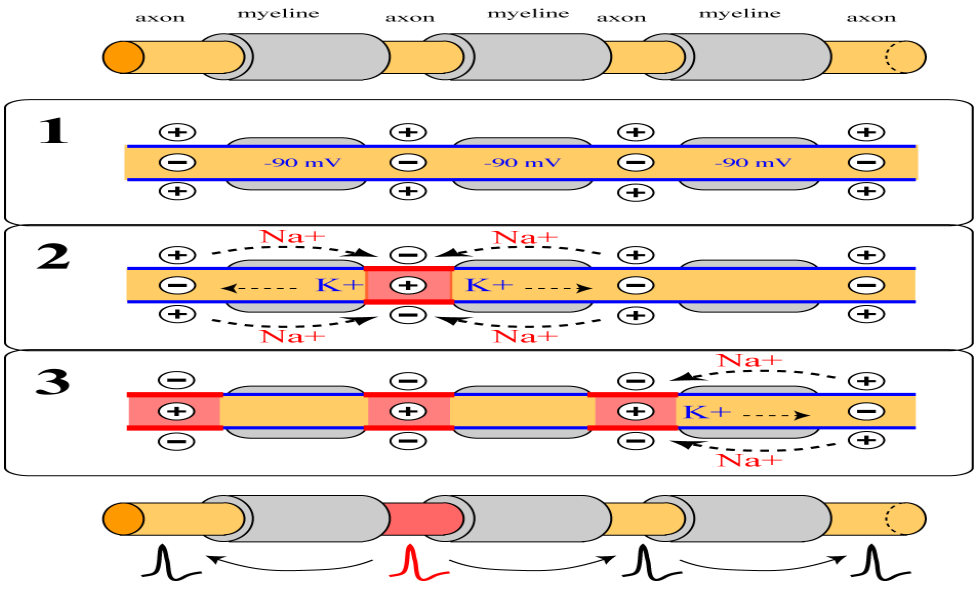
Buna karşı hücre gövdesinde ve dendritlerde bulunan Nissle cisimcikleri aksonlarda bulunmaz. Aksonların çoğu miyelin ile sarılıdır. Myelin, merkezi sinir sisteminde oligodendrositler, periferik sinir sisteminde ise Schwann hücreleri tarafından yapılır ve lipid bakımından zengin membranın oluşturduğu çok sayıda konsantrik tabakadan meydana gelir. Miyelinli liflerde her akson tek bir Schwann hücresi tarafından sarılırken, miyelinsiz liflerde bir Schwann hücresi birden fazla aksonu çevrelemektedir. Ayrıca Schwann hücreleri tarafından üretilen ve temel olarak ekstraselüler matriks proteinlerinden (kollajen tip IV ve laminin) oluşan bir bazal membran sinir lifini çevrelemektedir ve bunun laminer yapının rejenerasyonu için önemi büyüktür. Miyelin, yapısı diğer plazma membranlarına benzemekle birlikte, içeriği nedeniyle diğerlerinden farklıdır. Biyokimyasal olarak % 75 lipit ve % 25 proteinden meydana gelmektedir. Miyelin içerisinde bulunan lipitlerin % 20-30unu oluşturan kolesterol, multilameller yapının stabilizasyonunu sağlamaktadır. Bir sinirin miyelinli olması aksiyon potansiyelinin iletim hızını artırmaktadır, 1µmden küçük aksonlar genellikle miyelinsiz iken, büyük çaplı somatik sinir liflerinin hemen hepsi miyelinlidir. Memelilerde dorsal spinal köklerin ve kutanöz sinirlerin yaklaşık %75i, kas liflerinin %50si ve postganglionik otonomik liflerin tamamına yakını miyelinsizdir. Sinir lifleri iletim hızları ve çaplarına göre 3 gruba ayrılmışlardır. Bunlar A grubu lifler, B grubu lifler ve C grubu liflerdir. A grubu lifler, miyelinli somatik afferent ve efferent liflerden olusur. B grubu lifler ise miyelinli pregangliyonik otonomik lifleri içerir, C grubu lifler, en ince çaplı ve en yavaş iletim sağlayan liflerdir. Miyelinsiz somatik ve visseral afferent lifler ile postgangliyonik sempatik lifler bu gruptadır (12).

Miyelin kılıfı, myelinin olmadığı ve Ranvier boğumları denen 1 µm uzunluğundaki küçük aralıklarla yaklaşık 1 mm uzunluğundaki segmentlere bölünür, her iki Ranvier düğümü arasında kalan ve aksonun tek bir Schwann hücresi ile temasta olduğu bölgeye ise

“internod” adı verilir (Şekil 3 ve Şekil3,1). Yalıtkan miyelin boyunca iletilen impulslar “Ranvier düğümü” adı verilen bu alanlarda bir sıçrama (Saltatorik İletim) yaparak bir sonraki miyelin kılıfa geçerler. Bu saltatuar ileti şeklinin önemli sonuçları vardır. Birincisi myelin, uyarı iletisi için gereken enerjiyi düşürür ve ikincisi artmış akım hızı oluşturur (13).



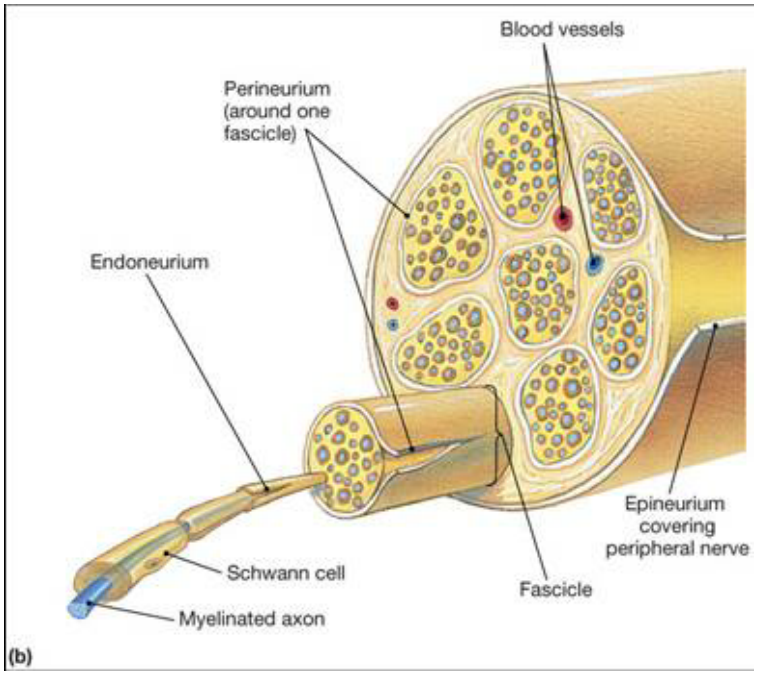
Şekil 3a; Sinir hücre anatomisi



Şekil 3b; Saltatorik iletim

Sinir kesit alanının % 20—80 kadarını bağ dokusu oluşturmaktadır ve bu oran sinire ve yer aldığı bölgeye göre değişmektedir. Periferik sinirler 3 ayrı destek bağ doku tabakası ile çevrelenmişlerdir. Sinirler, dıştan sinir lifi demetlerinin arasını da dolduran fibröz bağ dokusundan oluşmuş epinörium denilen fibröz bir kılıfla sarılmıştır. Epinörium, kollajen tip I ve III, fibroblastlar ve değişen oranlarda yağ dokusundan meydana gelmiştir. Görevi, fasikülleri ekstremite hareketleri sırasındaki travmalardan korumaktır. Bu nedenle özellikle eklem bölgelerinde daha kalın bir yapıya sahiptir. Epinöriumun kalınlığı sinirin tipi, seviyesi ve bireylere göre farklılık göstermektedir. Toplam sinir kesit alanının %35-75i arasında değişen bu kalınlık distale gittikçe azalmaktadır. Fonksiyonel olarak iki tabakadan oluşan epinöriyumun dışta yer alan tabakası "eksternal (epifasiküler) epinörium" fasiküller üzerinden kolaylıkla ayrılabilen ve perinörium olarak da bilinen bağ dokusu yapısında bir kılıftır. "İnternal (interfasiküler) epinörium" ise derin tabakasıdır ve bu tabaka fasiküllerin etrafını tek tek sararak fasikülleri gevşekçe bir arada tutar (14).

Her bir demet de epitel benzeri yassı hücrelerden oluşan perinörium ile çevrilidir (Şekil 4).



Şekil 4; Periferal sinir anatomisi

Perinörium dallarındaki bu hücreler kenar kısımlarından sıkı birleşmelerle birleşir ve perinöriumdan makromoleküllerin geçişini engelleyen bir bariyer oluşturur. Perinöral kılıf içinde schwann hücreleriyle sarılı aksonlar ve onları çevreleyen mezoderm kaynaklı ince bağ dokusu endonörium vardır. Endonörium, mukopolisakkarit temel madde içerisinde yer alan kollajen ve retiküler lifler, fibroblastlar, makrofajlar, mast hücreleri ve kapiller sistemden oluşan bir bağ dokudur (15,16).

Periferik sinirler fasiküler yapılarına göre üç ana gruba ayrılırlar. 1. Monofasiküler sinir: Birçok sinir lifi içeren tek bir fasikül bulunur. 2. Oligofasiküler sinir: Birkaç büyük fasikülden oluşan sinirdir. 3. Polifasiküler sinir: Çok sayıda fasikülden oluşur. Fasiküller, gruplar halinde veya grup oluşturmaksızın bir arada bulunabilirler.

PERİFERİK SİNİR MİKROVASKÜLER ANATOMİSİ

Periferik sinirlerde uyarı iletimi ve aksonal transport için gerekli olan enerji, epinöriyum, perinöriyum ve endonöriyum tabakalarında bulunan ve birbirleriyle ileri derecede bağlantıları olan bir vasküler sistem sayesinde sağlanmaktadır (17). Periferik sinirlerin vaskülarizasyonunda ekstrensek ve intrensek olmak üzere başlıca iki sistem görev almaktadır. Ekstrensek sistem, sinirin dış yüzeyindeki gevşek adventisyal doku içerisinde bulunan damarlardan oluşmaktadır. Vasa nervosum olarak adlandırılan bu damarlar, sinirlere yandaş olarak seyreden damarlardan gelen besleyici dalcıklardır ve mezonöriyum denilen gevsek bir kılıf içerisinde seyretmektedirler. Mezonöriyum, kan damarlarını ve epinöriyumu çevreleyen ayrı, gevşek bir kılıf olarak tanımlanmış olmasına rağmen, ayrı yapı olmayıp bir disseksiyon artefaktı olabileceğide ileri sürülmüştür (18).

Mezonöriyum içerisinde longitüdinal olarak uzanan damarlar, mezonöriyumu delerek intrensek sistem ile bağlantılar yaparlar. İntrensek sistem ise epinöriyum, perinöriyum ve endonöriyum içerisinde yer alan vasküler pleksuslardan meydana gelmektedir. Bu iki sistem arasındaki denge ve kompansatuar mekanizmalar siniri vasküler dolaşım problemlerine karşı korumaktadır (19).

Epinöriyumun derin ve yüzeysel katları içerisinde uzanım gösteren epinöral damarlar, her fasikül veya fasikül demetine besleyici dallar gönderirken aynı zamanda değişik seviyelerde perinöral vasküler pleksus ile de anastomozlar yapmaktadır. Uzunlamasına seyreden perinöral damarlar birçok alanda oblik olarak perinöriyumun iç tabakasını delerek endonöral aralığa geçerler ve endonöral vasküler pleksusu olustururlar. Endonöral vasküler pleksustaki kapillerlerin çapı, kas lifleri içerisindeki 3-6 µmlik kapillerler ile kıyaslandığında oldukça geniştir. 6-10 µm çapındaki bu kapillerlerin sıkı endotelyal baglantıları, kan-sinir bariyerinin korunmasında önem arz etmektedir. Endonöral vasküler yatak, fasiküller boyunca devamlı bir anastomotik ağ oluşturmaktadır ve bu sayede sabit bir fasiküler kan akımı sağlanmaktadır (20).

Bu bölgedeki dolaşım, perinöriyumun daha dış tabakalarında geçerli olan sempatik innervasyonun aksine lokal perfüzyon basıncı ile dengede tutulmaktadır. Periferik sinirler içerisinde longitüdinal olarak uzanım gösteren bu vasküler sistemler aynı zamanda sinüzoidal bir yapıya da sahiptirler. Bu sinüzoidal yapı, vasküler sistemin gerilme tarzı travmalarda hasar görmesini engellemektedir (21).

Klasik bir lenfatik sistem bulunmasa da, perinöriyumun dışında ve endonöriyumun içinde lenfatiklere benzer taşıma görevi yapan kanalların varlığı bilinmektedir. Ancak bunların epinöral alandaki gerçek lenfatiklerle bağlantılı olmadığı düşünülmektedir.

PERİFERİK SİNİR YARALANMALARI

Periferik sinir yaralanmasının şiddeti veya derecelendirmesi yaralanmaya sebep olan gücün büyüklüğü ve süresi ile ilişkilidir. Periferik sinir yaralanmalarında yapısal hasarın boyutunun değerlendirildiği, altta yatan travma mekanizmasının tanımlandığı, fonksiyonel sonucun önceden bilindiği ve uygun tedavi planının oluşturulduğu 2 tip sınıflama vardır (22).

Sunderland	Görülen Patolojiler	Seddon
Derece-1	Aksonal iletim kaybı	Nöropraksi
Derece-2	İntakt endonöriumla birlikte akson devamlılığının kaybı	Aksonotmezis
Derece-3	İntakt perinöriumla birlikte sinir liflerinin(akson ve kılıfı) kesilmesi	Aksonotmezis(3ºhafif) Nörotmezis(3ºciddi)
Derece-4	Perinörium ve fasiküler devamlılığın kaybı	Nörotmezis
Derece-5	Tüm sinir kökünün devamlılığının kaybı	Nörotmezis

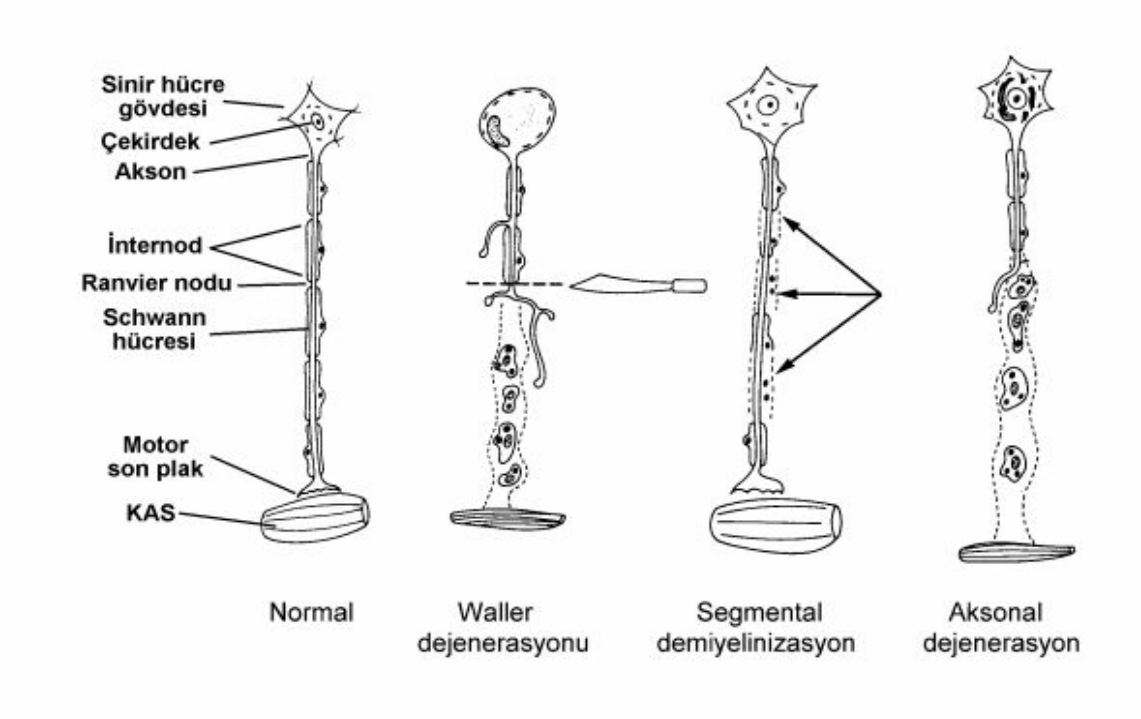
Tablo 1; Sunderland ve Seddon sınıflamaları (23).

1) Seddon sınıflandırması;

Nöropraksi, aksonal bütünlük bozulmaksızın sinir segmentindeki iletimin azalması veya tam olarak kesilmesidir. Gerçek bir rejenerasyonun olmadığı en hafif dereceli sinir yaralanmasıdır. Wallerian dejenerasyon yoktur. Sinir iletimi lezyonun proksimal ve distalinde korunmuştur, ancak ileti lezyondan karşıya geçememektedir. Nöropraksiye, direk mekanik bası, vasküler olaya ikincil iskemi, metabolik yetersizlik ve sinirde demiyelinizasyona yol açan hastalıklar ve toksinler yol açarlar. Metabolik yetersizlik düzeltilir ve remyelinizasyon oluşturulur ise iletim yeniden sağlanmış olmaktadır. Nöropraksik yaralanmalar genellikle geri döner.
Tam iyilesme günler ve haftalar içerisinde oluşmaktadır. Bu yaralanmalarda motor, propriosepsiyon, dokunma, sıcaklık duyusu, ağrı duyusu ve sempatik fonksiyon sırasıyla travmadan etkilenir, iyileşme genellikle bu sıralamanın tersi şeklinde olur

Aksonotmezis, aksonal rejenerasyonu destekleyen çevre bağ dokusunun korunduğu, aksonların kesildiği, Wallerian dejenerasyonun olduğu, iyileşmenin tam olmadığı ve nöropraksiye göre daha şiddetli derecede periferik sinir yaralanmasıdır. Aksonlarda distal Wallerian dejenerasyon oluştuktan sonra distaldeki sinirin direkt olarak elektrikle uyarılması sinir ileti ve adale uyarımına yol açmayacaktır. Travma yerinde distal sinir iletimi travma sonrası 24-72 saat içinde kaybolmakta ve motor, duyu ve sempatik fonksiyonların tamamını içermektedir. Konnektif doku ağının korunması sonucu gelişen aksonal rejenerasyon aracılığıyla iyileşme sağlanmaktadır. Schwann hücreleri çoğalmakta ve rejenere olan aksonlar boyunca longitüdinal kanallar (Bungner bandları) oluşturmaktadır. Aksonotmetik yaralanmalarda iyilesme, genellikle ay ve/veya aylar içerisinde oluşmaktadır. İyileşmenin zamanlaması ve derecesi, retrograd aksonal kaybın boyutu ve hedef adaleler ve/veya duyusal son organların yeniden innerve ve rejenere olma zamanı gibi birkaç faktöre bağlıdır. Rejenerasyonun ilerlemesi duyu lifleri boyunca Tinnel bulgusunun ortaya konulması ile anlaşılmaktadır

Nörotmezis, sinirin akson, myelin ve konnektif dokusunun parçalanması ile karakterize en şiddetli periferik sinir yaralanmasıdır. Bu nedenle rejenerasyon aracılığıyla iyileşme gerçekleşmez. Bu derece yaralanmalar sinirin eksternal bütünlüğünün korunduğu sinir içi fibrozisle aksonal rejenerasyonun engellendiği yaralanmaları ve devamlılığı tam olarak kaybolan yaralanmaları içermektedir. Aksonal rejenerasyonda sinirin devamlılığını yeniden sağlamak için skar dokusunun cerrahi olarak kaldırılması gereklidir (24) (Şekil 5).



Şekil 5; Sinir hücre hasarı anatomisi

2) Sunderland sınıflaması:

Sunderland 1951 yılında periferik sinir yaralanmalarını 5 derecede değerlendiren yeni bir sınıflandırma önermiştir Bu sınıflandırmada birinci ve ikinci derece yaralanma, Seddon sınıflamasındaki nöropraksi ve aksonotmezise karşılık gelmektedir.

1. derece yaralanma: Seddon sınıflamasındaki nöropraksiye eşdeğer olan bu tip hasarda, sinir dokusunun bütünlüğü devam etmektedir. Aksonlar ve sinir kılıf yapıları intaktır. Ancak travma alanındaki sinir segmentinde iletim kaybı söz konusudur. Elektrofizyolojik olarak tespit edilebilen bu iletim bloğu, sadece lezyon alanında sınırlıdır ve distalde iletim normaldir. Motor fonksiyonlarda daha fazla olmak üzere duyu ve motor kayıp gözlenir. Klinikte turnike kullanımı gibi lokal basınç yaratan durumlar ve kompresyon nöropatilerin erken dönemlerinde ortaya çıkan sinir hasarı bu grupta incelenmektedir. Altı, sekiz hafta içinde aksonal iletim tam olarak düzelir.

2. derece yaralanma: Seddonun sınıflamasındaki aksonotmezise eşdeğerdir. Sinir kılıf yapıları sağlam olmakla birlikte, akson bütünlüğü kesintiye uğramıştır ve distal segmentte Wallerian dejenerasyonu gelişir. Schwann hücre kılıfı sağlam olduğundan prognozu iyidir. Ancak iyileşme 1. derece hasara oranla daha uzun süre alır.

3. derece yaralanma: Endonöral tabaka ve Schwann hücrelerinin bazal laminası ve akson harabiyetini içermektedir. Perinörium sağlamdır ve bu nedenle sinirin fasiküler yapısı korunmaktadır. Wallerian dejenerasyon vardır, ancak retrograd dejenerasyon çok şiddetlidir. Eşlik eden kanama, ödem ve iskemi sonucu gelişen interfasiküler, fibrozis, aksonal rejenerasyon için bir engel oluşturduğu için iyileşme tam değildir. Rejenere aksonlar kendi orijinal fasikülleri ile çevrili ancak kendi endonöral tabakaları içinde değildir. Yanlış yönde tehlikeli bir iyileşmeye yol açar, Tinnel bulgusu fonksiyonel iyileşmenin takibinde güvenilir değildir. Üçüncü derece yaralanma sonrası iyileşme belirgin olarak gecikmiştir.

4. derece yaralanma: Perinöriumdaki yaralanmayı ve böylece parçalanmış fasikülleri tanımlamaktadır. Bu yaralanmada sinir gövdesinin bütünlüğü korunmuştur, fakat solid skar dokusu(nöroma) oluşumu giderek artan düzeylerdedir. Retrograd dejenerasyon üçüncü derece yaralanmadan daha şiddetlidir ve çok az sayıda rejenere akson bulunur. Çok az sayıda akson uygun sonlanma göstermektedir. Fonksiyonel iyileşme var ise oldukça sınırlıdır. Dördüncü derece yaralanmalar mevcut segmentin cerrahi olarak eksizyonunu ve uygun olarak sinir onarımını gerektirmektedir.

5. derece yaralanma: Epinöral bütünlük ve devamlılık bozulmuştur ve nörotmezise karşılık gelmektedir. Ayrılan sinir uçları ayrı kalabilecekleri gibi fibroblastlar, Schwann hücreleri ve rejenere aksonlardan oluşan skar köprüsü ile birleşebilirler. Proksimal nöroma oluşumuna yol açan skar, rejenerasyon için en büyük engeldir. Rezeksiyon ve sinir onarımı ile tam iyileşme, akson kaybı ve yanlış yönelimli aksonlar nedeniyle yetersizdir. Olumlu yönde iyileşme sansı belirgin olarak uygun cerrahi onarımla artmaktadır.

6. derece yaralanma: Farklı derecede yaralanmaların kombinasyonunun temsil edildiği yaralanma tipidir, Mackinnon ve Dellon tarafından ileri sürülmüştür (25).

GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışmada, 28 adet erkek 250-300 gr. ağırlığında sıçan kullanıldı. Sıçanlar randomizasyon listesine göre seçilmiş olmak üzere, her bir grup 7 adet sıçandan oluşacak şekilde grup oluşturuldu. Grup 1 sham grubu olup siyatik sinir kesisi oluşturulan ve elektromanyetik alana maruz bırakılmayan grup, Grup 2 siyatik sinir kesisi oluşturulup 900 MHz elektromanyetik alan maruz bırakılan grup, Grup 3 siyatik sinir kesisi oluşturulup 1800 MHz elektromanyetik alan maruz bırakılan grup ve Grup 4 siyatik sinir kesisi oluşturulup 2100 MHz elektromanyetik alan maruz bırakılan grup olarak planlandı.

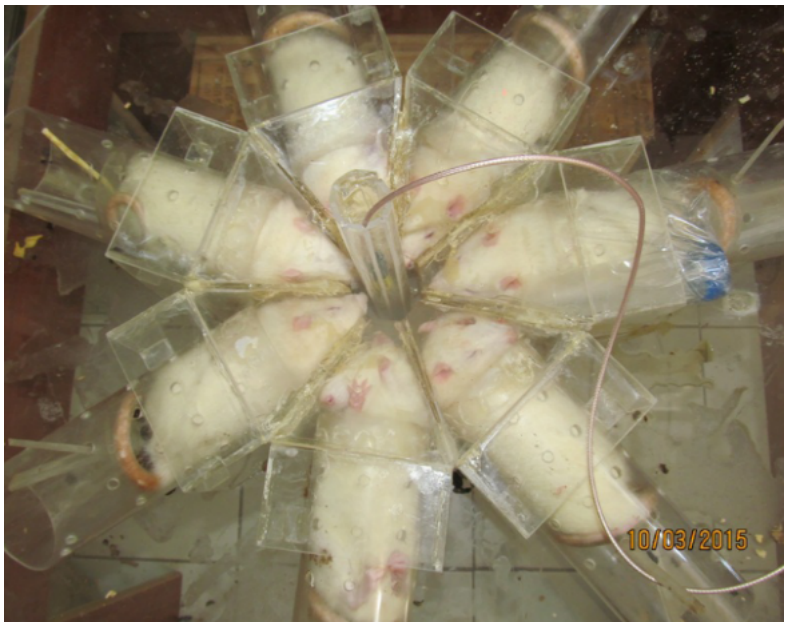
Çalışma sırasında 4x büyütmeli loop kullanıldı. Siyatik sinir kesisi oluşturulmadan önce ketamin 100 mg/kg (Ketalar; Pfizer, İstanbul, Türkiye) ve 3 mg/kg xylazine (Alfazin; Ege Vet Hayvancılık San, Bornova, İzmir) anestezisi oluşturuldu. Anestezi oluşturulduktan sonra aseptik ortam oluşturulup sağ siyatik sinire keskin ve künt disseksiyonlarla ulaşılıp sinir ortaya konuldu. Siyatik sinir ortaya konduktan sonra keskin diseksiyon makası ile yardımıyla tam kesi oluşturuldu ve sinir kesi hattı 10/0 prolen (Ethicon, Brüksel, Belçika) ile epinöral teknikle onarıldı. Sinir onarımı sonrası cilt 5/0 prolen ile primer suturlarla kapatıldı. Cerrahi sırasında vücut ısısı elektrikli ısıtıcılar kullanılarak 35- 37 ˚C arasında tutuldu.

Post-operatif ağrıyı azaltmak amacıyla tramadol 1mg/kg (Contramal ; Abdi İbrahim Istanbul, Turkey) enjeksiyonu ve antibiyotik olarak cefazolin 25 mg/ kg (Cefamezine ; Eczacıbaşı, Istanbul, Turkey) enjeksiyonu preoperatif ve postoperatif dönemde 2 gün intramüsküler yoldan verildi.

Operasyondan sonra sıçanlar 4 gruba ayrıldı. Gruplara ayrıldıktan sonra Faraday kafesi içinde serbest şekilde bırakıldı. Işınlamalarda Sakarya Üniversitesi Elektrik Elektronik Mühendisliği Bölümü tarafında hazırlanan ve istenen frekansları üreten jeneratörler kullanıldı. Grup 1 (Kontrol grubu) ışınlanmayacak, Grup 2 900 MHz e, Grup 3 1800 MHz e, Grup 4 ise 2100 MHz e 30 gün boyunca günde toplam 3 saat maruz bırakıldı ve bu işlem esnasında ortam izolasyonu sağlandı (Şekil; 6a ve 6b).



Şekil 6a; Elektromanyetik alan oluşturmak üzere kullanılan frekans jeneratörü



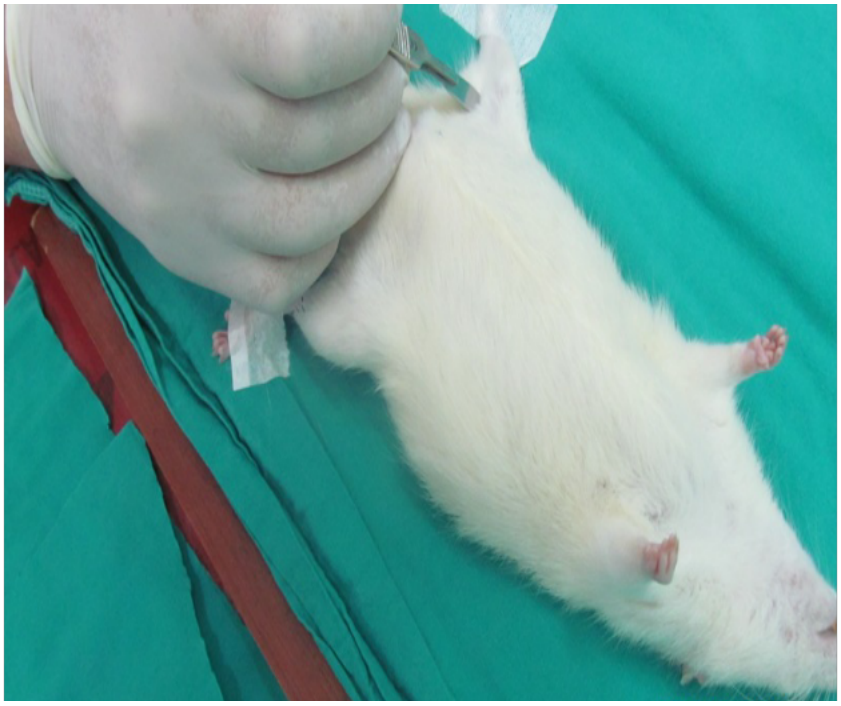
Şekil 6b; Sıçanlar izole bir ortamda elektromanyetik alana maruz bırakıldı.

Sıçanlar otuz gün takip edildi, takip sonrası her bir gruba düzenlenen platform üzerinde yürüme testi analizi yapıldı, yürüme sırasında sıçanların arka ayakları topografik solüsyona batırılarak kağıt üzerinde bıraktığı ayak izleri, adım boyu parmaklar arası açıklık gibi parametreler değerlendirildi. Sıçanlara genel anestezi verilerek tüm gruplardan siyatik sinir örnekleri alındı ve sıçanların tamamı intrakardiyak kan alınarak sakrifiye edildi.

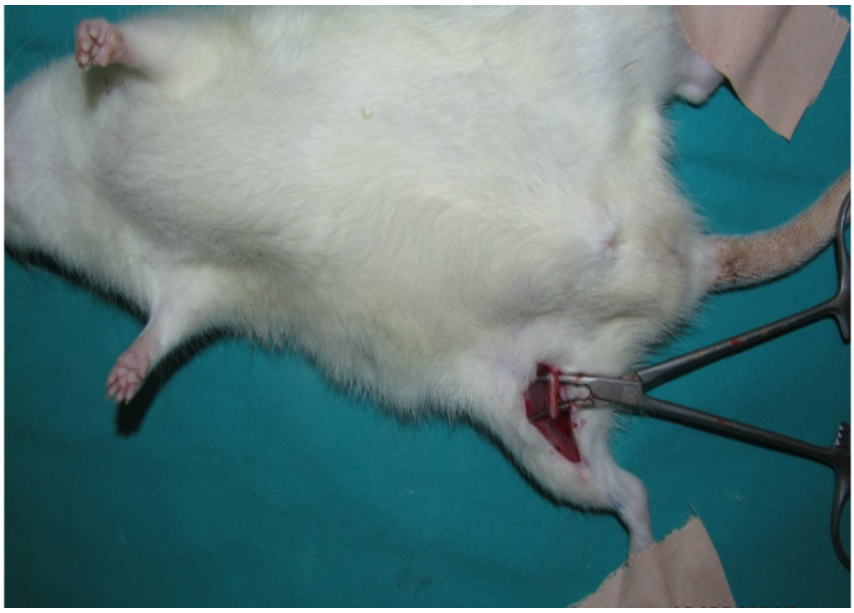
Histopatolojik inceleme için alınan biyopsi materyalleri H&E mat ve Toludin blue ile boyandı. Işık ve Elektron mikroskobi ile sinir hücrelerindeki; hiperplazi, hemoraji, hyalinizasyon, vakolizasyon ve dilatasyon değerlendirildi. Dicle Üniversitesi Merkez araştırma laboratuarında numuneler takip edilip fotoğrafları çekildi. Ayrıca yürüme testi sonuçları ile histopatolojik çalışmalardan elde edilen bulgular içerisinde istatistiksel olarak anlamlı olup olmadığı değerlendirildi.

CERRAHİ TEKNİK

Sıçanlara 50 mg/kg Ketamine-HCl (Ketalar Flakon-_M Pfizer) ile anestezi uygulandı ve Gluteal ve uyluk bölgeleri traş edildikten sonra, supin pozisyonda ayakları tespit edildi. Octesol® kullanılarak cerrahi alan temizliği yapıldıktan sonra, biseps femoris kası, femur ve diz eklemi anterior sınırı boyunca künt diseksiyonla açıldı ve kenarları ekarte edilerek siyatik sinir ortaya çıkarıldı. Daha sonra sinir ince uçlu bir diseksiyon makası yardımıyla, siyatik çentikten popliteal alandaki dallanma bölgesine kadar çevre dokulardan serbestleştirildi. Siyatik sinir keskin ince uçlu diseksiyon makası ile kesilerek 4x büyütmeli loop ve 10/0 prolen kullanılarak epinöral sütüre edildi.



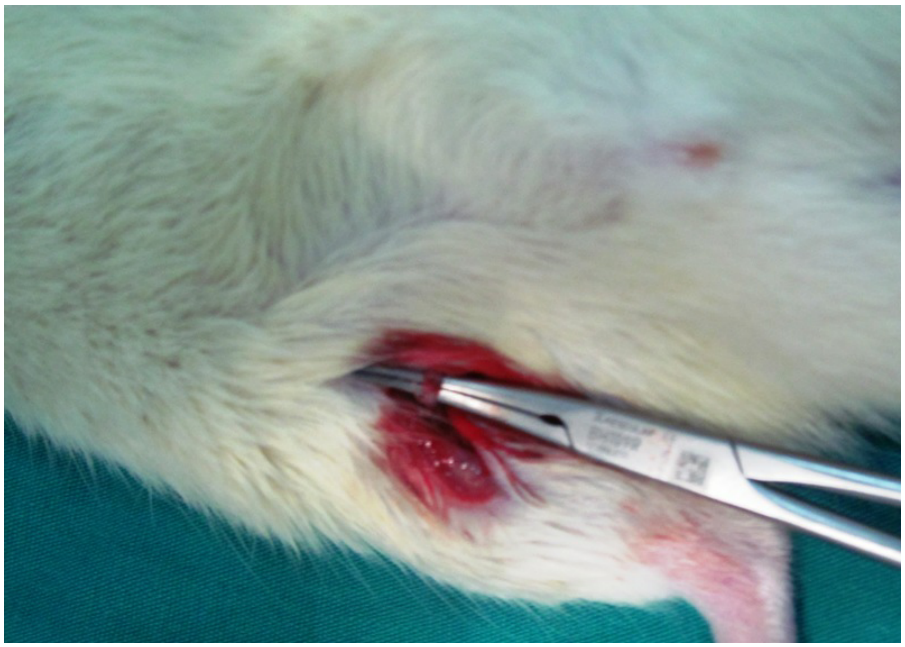
Şekil 7; Sağ ingüinal bölge traşlanıp bisturi yardımıyla cilt insizyonu yapıldı.



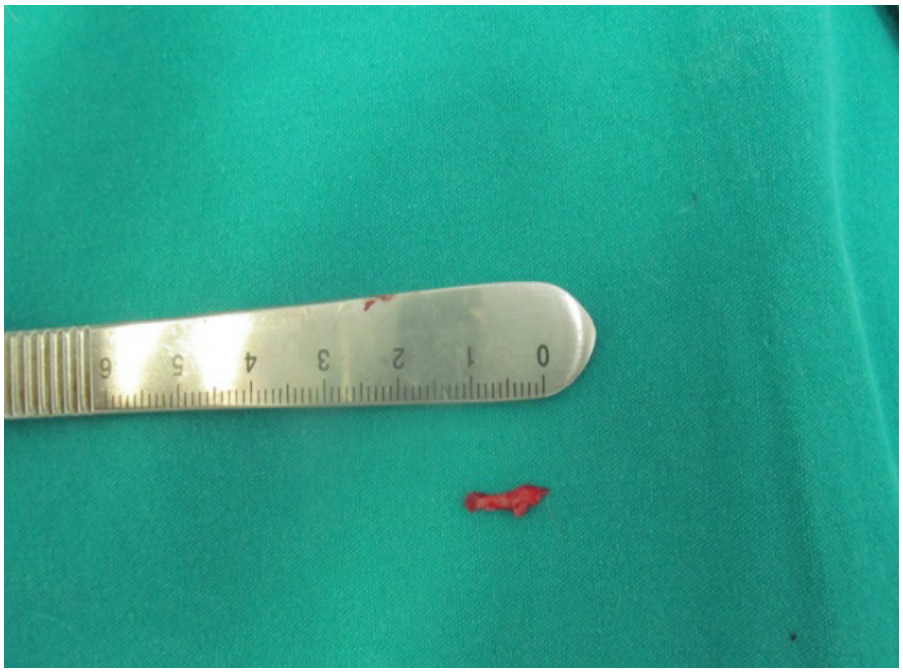
Şekil 8; İnsizyon sonrası künt diseksiyon ile siyatik sinir ortaya kondu.



Şekil 9; Diseke edilen siyatik sinir, keskin bir diseksiyon makası ile bifurkasyonun proksimalinden kesildi



Şekil 10; Sıçanların kesi yapılan siyatik sinirleri 4x loop altında 10/0 prolen kullanılarak epinöral sütüre edildi.



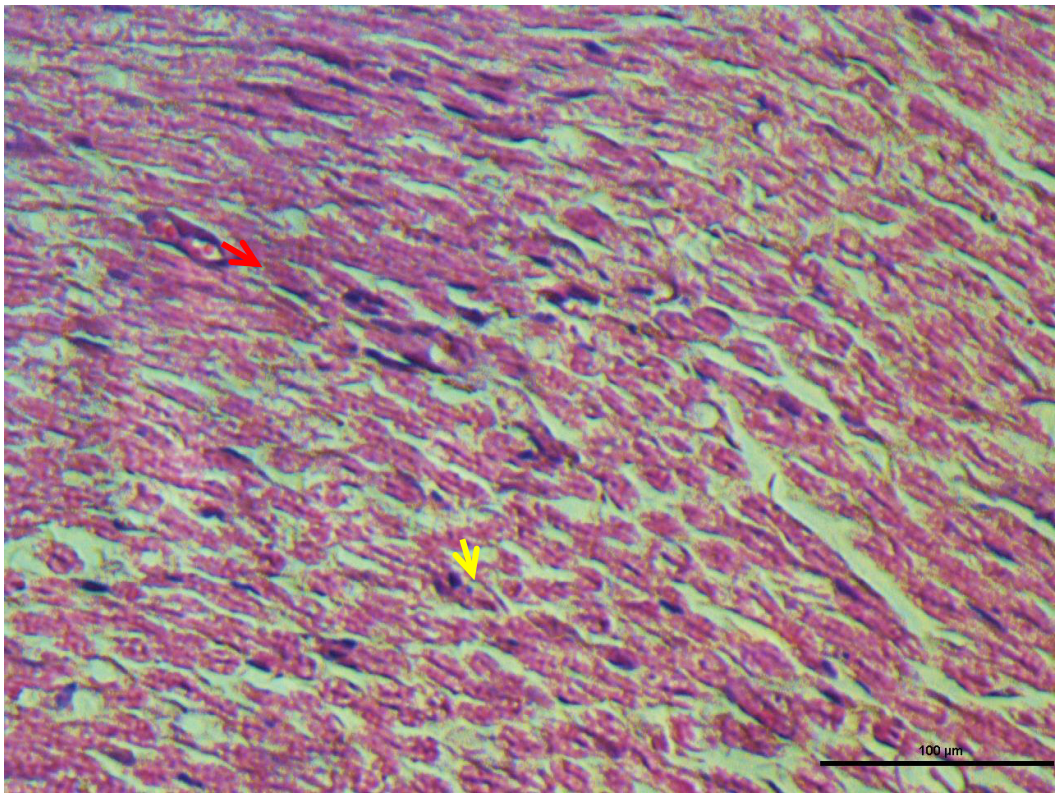
Şekil 11; Grup 1, grup 2, grup 3 ve grup 4 te yer alan sıçanların tümünden, otuzuncu günün sonunda, koaptasyon yapılan hattın proksimal ve distalinden yaklaşık olarak 0,5

ile 1cm boyutlarında biyopsi alınarak incelendi.

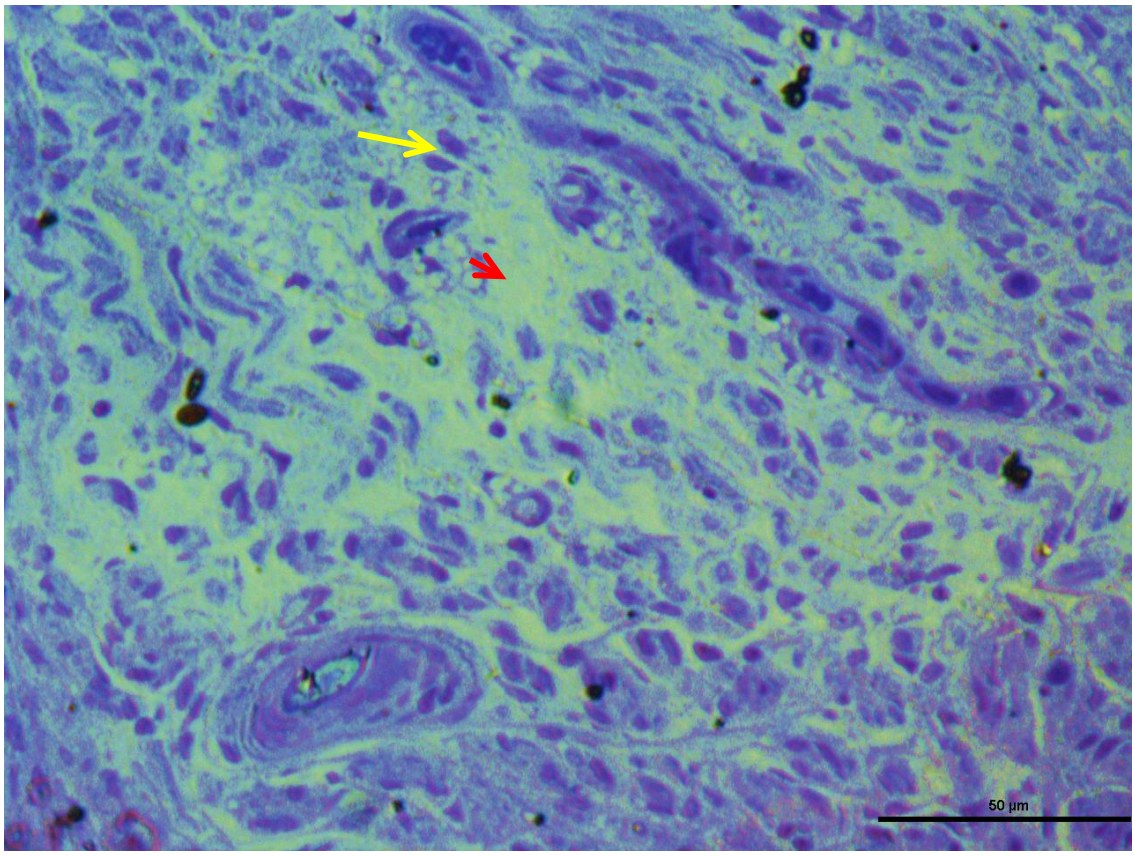
DEĞERLENDİRME

Histopatolojik, Elektron Mikroskobik Değerlendirme ve Bulgular

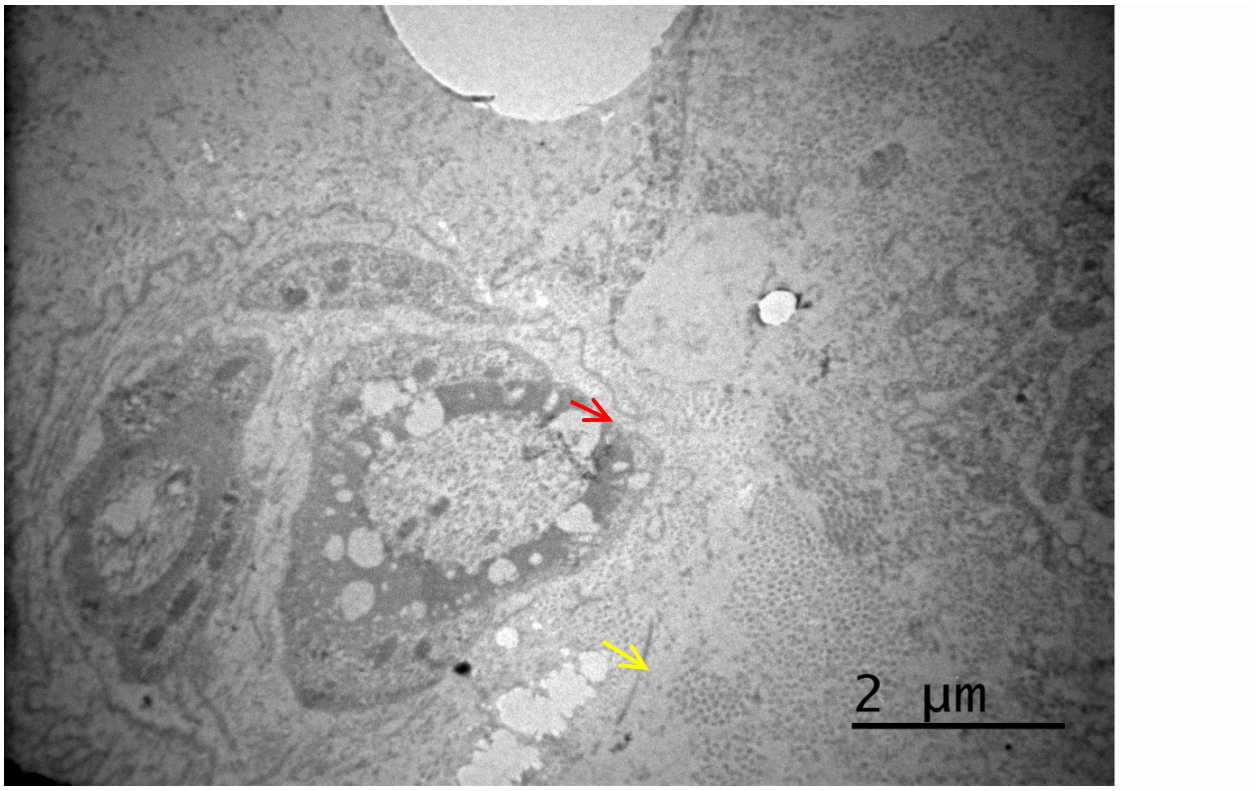
Histopatolojik inceleme için alınan biyopsi materyalleri H&E ve Toludin blue ile boyandı, ışık mikroskobu ve elektron mikroskobu ile sinir hücrelerinde yer alan hiperplazi, hemoraji, hyalinizasyon, vakolizasyon, dilatasyon, ve rejenerasyonu ile schwann hücre hiperplazisi, değerlendirildi (26-28).



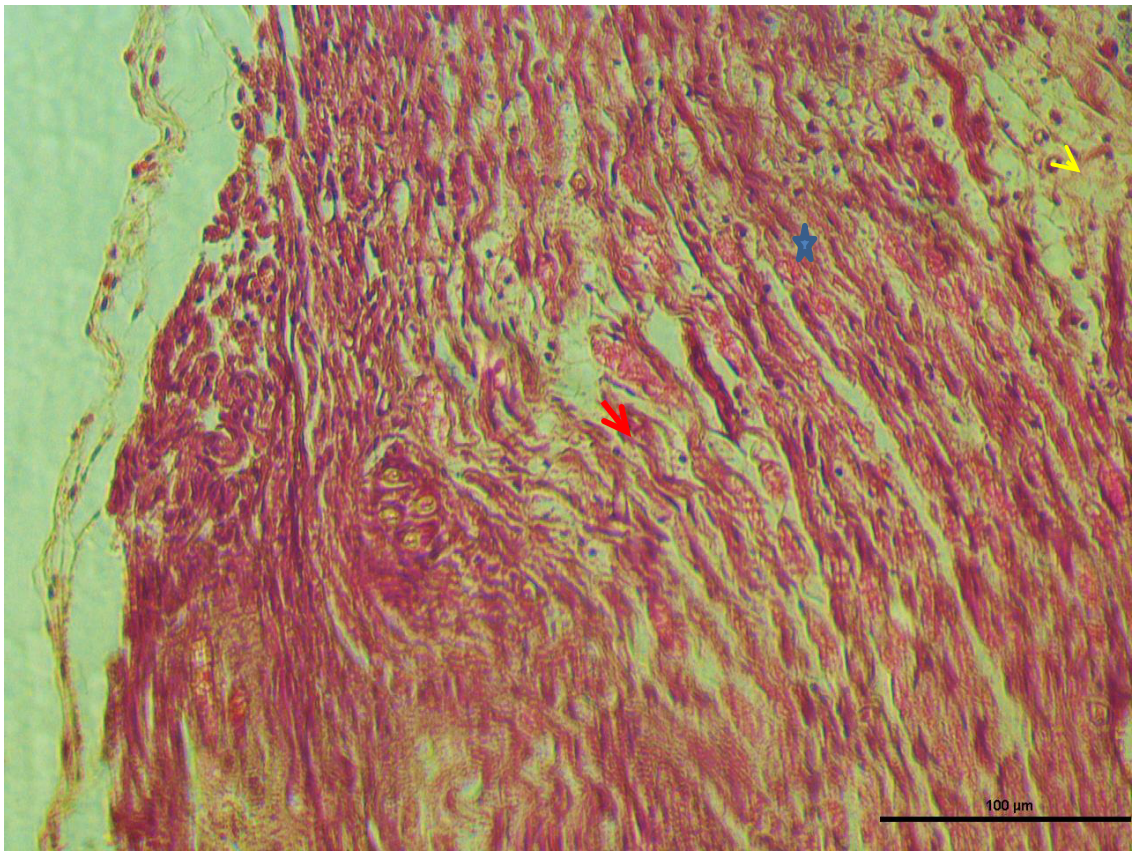
Resim 1, Grup 1- Işık mikroskobu incelemesi Sinir liflerinin etrafındaki schwann hücrelerinde hiperplazi (sarı ok), sinir demetlerinde dejeneratif değişikler ile birlikte dilatasyon,sinir demetleri arasındaki küçük kan damarlarında dilatasyon ve hemoraji (kırmızı ok) izlendi. Akson etrafını saran sinir liflerinde yer yer hyalinizasyon görüldü (Hematoksilen& eozin boyama Bar 100µm).



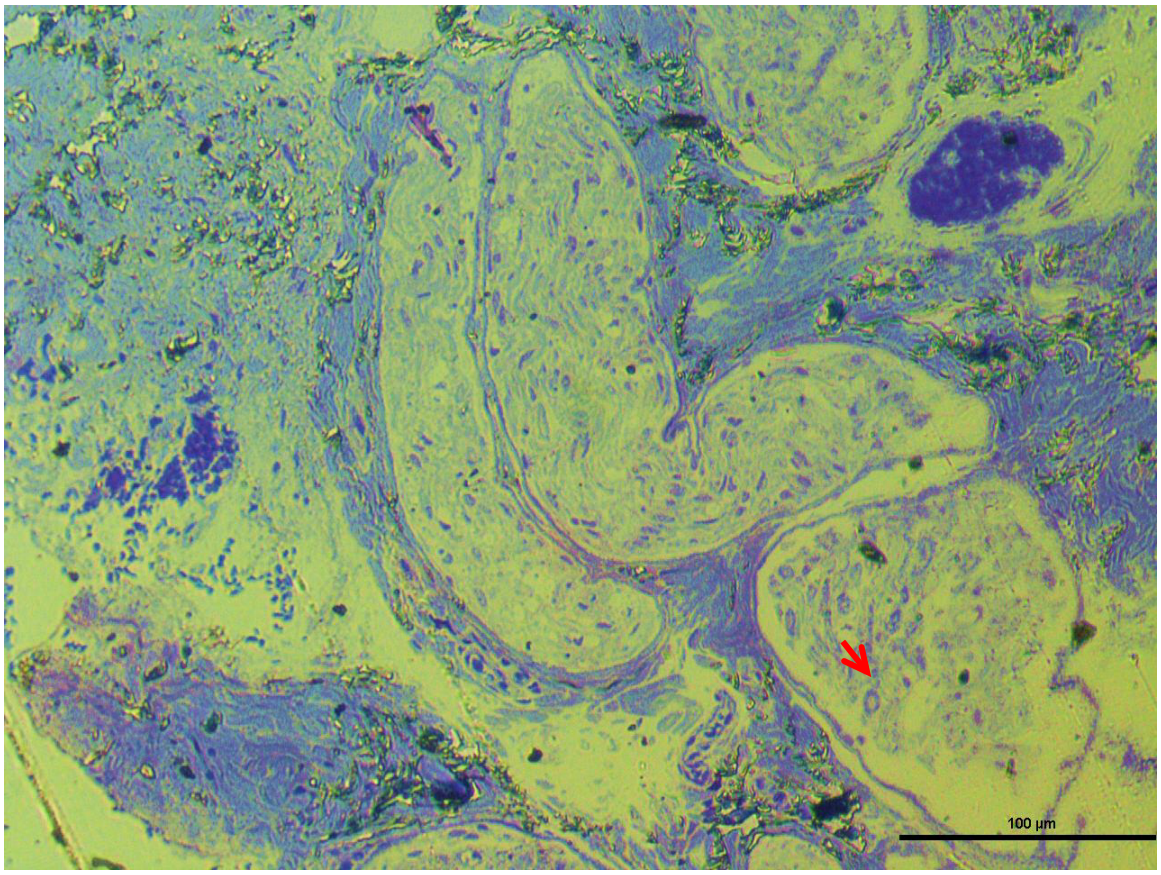
Resim 2, Grup 1- Işık mikroskobu incelemesi. Longitudinal sinir demetlerinde bozulma ve hyalinizasyon, kan damarları etrafındaki bağ doku hücrelerinde inflamatuar değişime bağlı artış (sarı ok). Myelinli sinir liflerindeki schwann hücre çekirdekleri fusiform biçimde ve etrafında vakuoler yapılar (kırmızı ok) gözlendi (Toludin Mavisi boyama Bar 50µm).



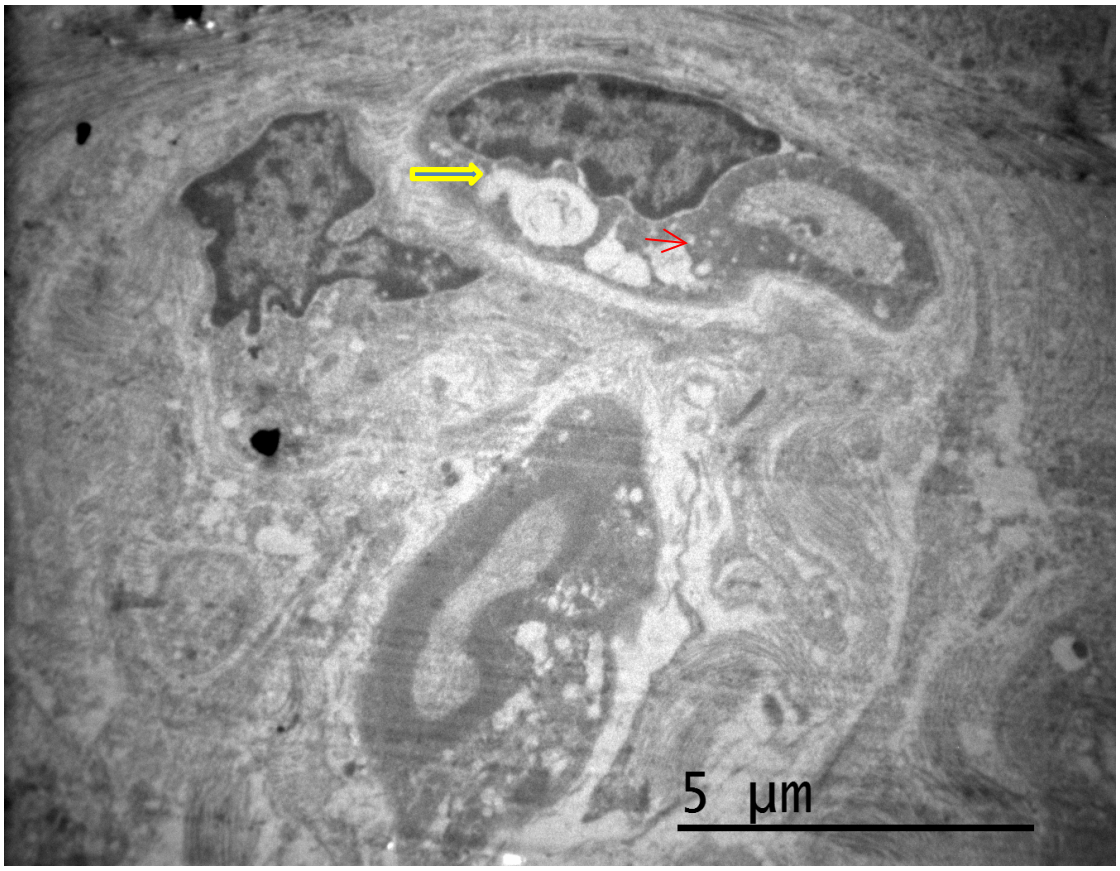
Resim 3, Grup 1- Elektron mikroskop kesitinde siyatik sinir hücresi. Schwann hücre çekirdekleri içine doğru invagine vakuoler yapılar gözlenirken myelin kılıfında vakuoler tarzda boşluklar ve ayrılmalar (kırmızı ok) gözlendi. Perinöral alandaki kollojen liflerde normal yapılar izlenirken myelinsiz liflerde hafif dejeneratif değişikler (sarı ok) gözlendi (Uranil asetat - Kurşun sitrat Boyama Bar 2µm).



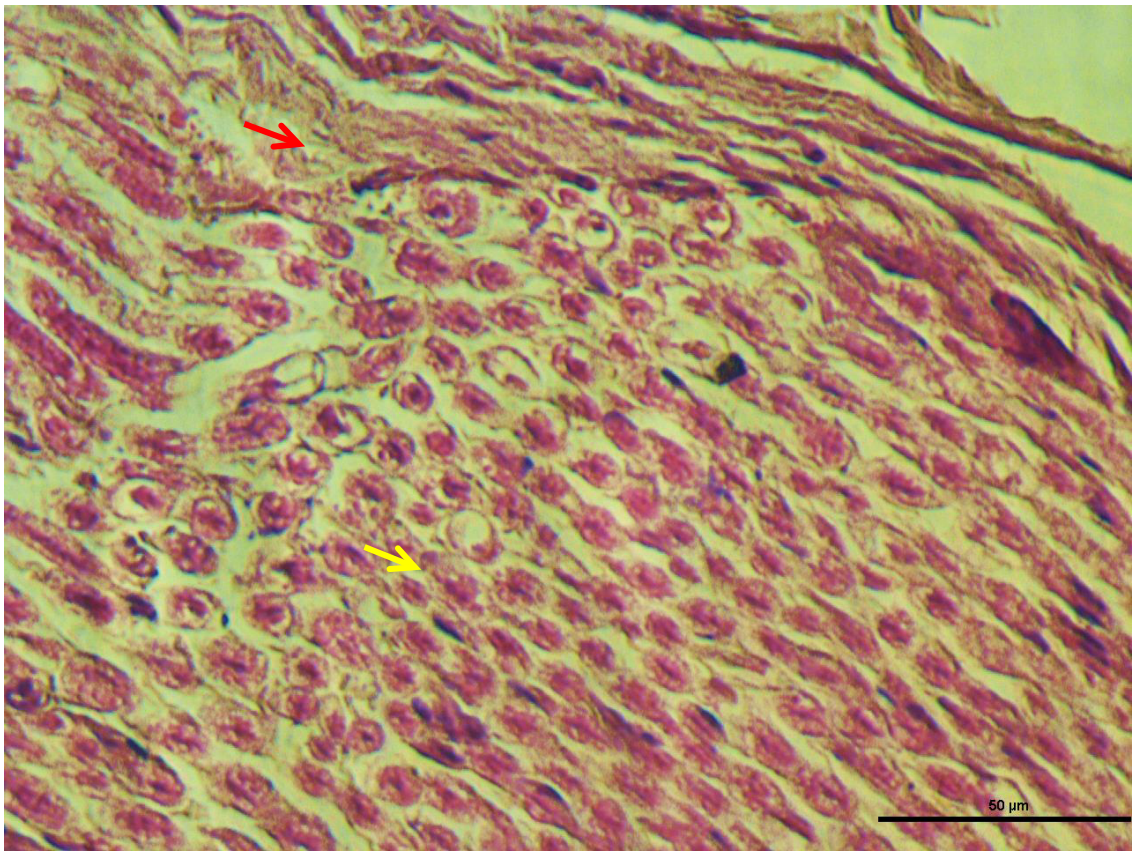
Resim 4, Grup 2- Işık mikroskobu incelemesi. Epinöral bağ doku kılıfı inflamasyon (yıldız), perinöral alanda küçük kan damarlarında hemoraji, aksonal bölümü saran sinir demetlerinde dejenerasyon ile birlikte bazı alanlarda kayıplar (sarı ok) görüldü. Aksonal demetler etrafında yer alan schwann hücrelerinde fusiform şekilde çekirdeklerde hiperplazi (kırmızı ok) izlendi (Hematoksilen-Eosin boyama Bar 100µm).



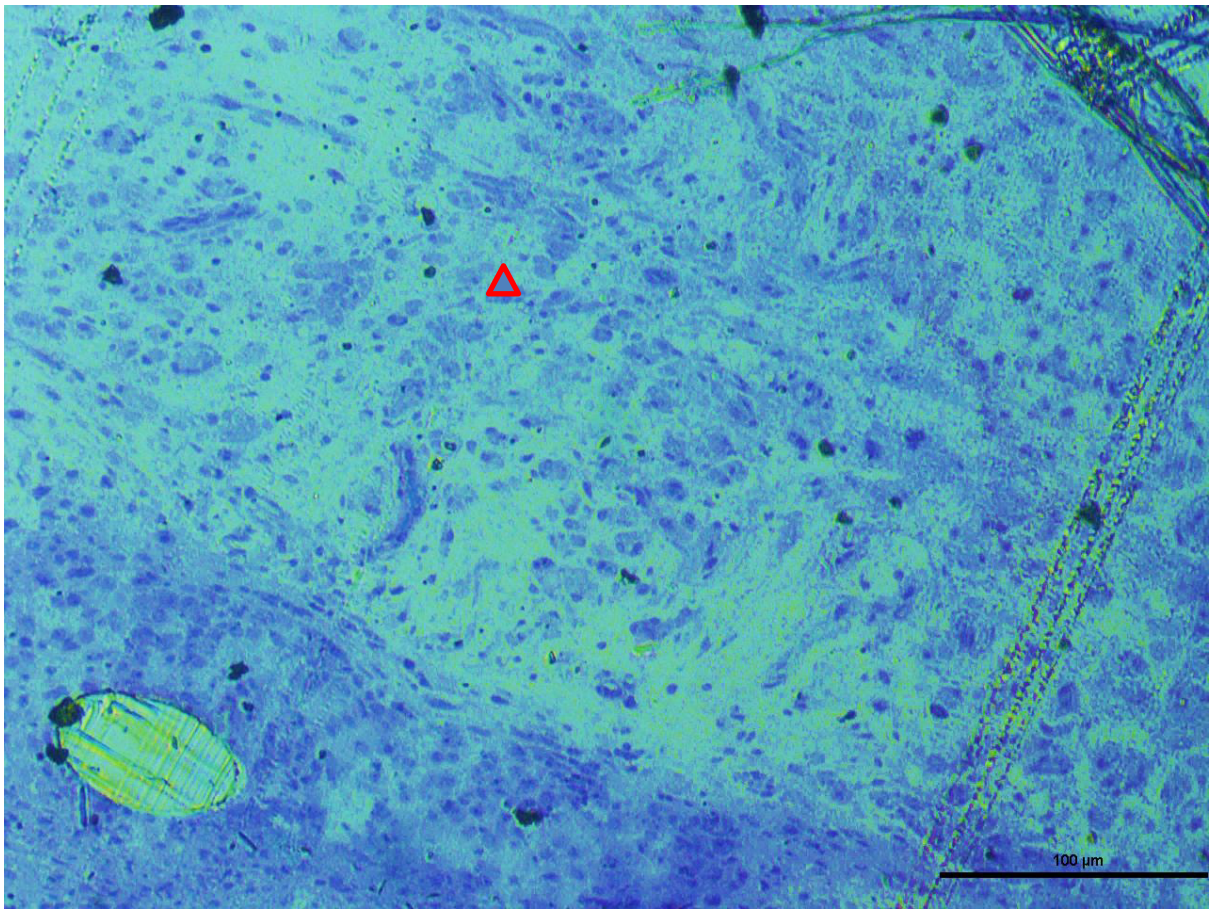
Resim 5, Grup 2- Işık mikroskobu incelemesi. Sinir demetlerini saran bağ doku kılıflarındaki damarlarda dilatasyon ile birlikte yer yer hemoraji, myelinli sinir kılıflarının yapısında bazı alanlarda bozulmalar ve vakuolizasyon (kırmızı ok) izlendi (Toludin Mavisi boyama Bar 100µm).



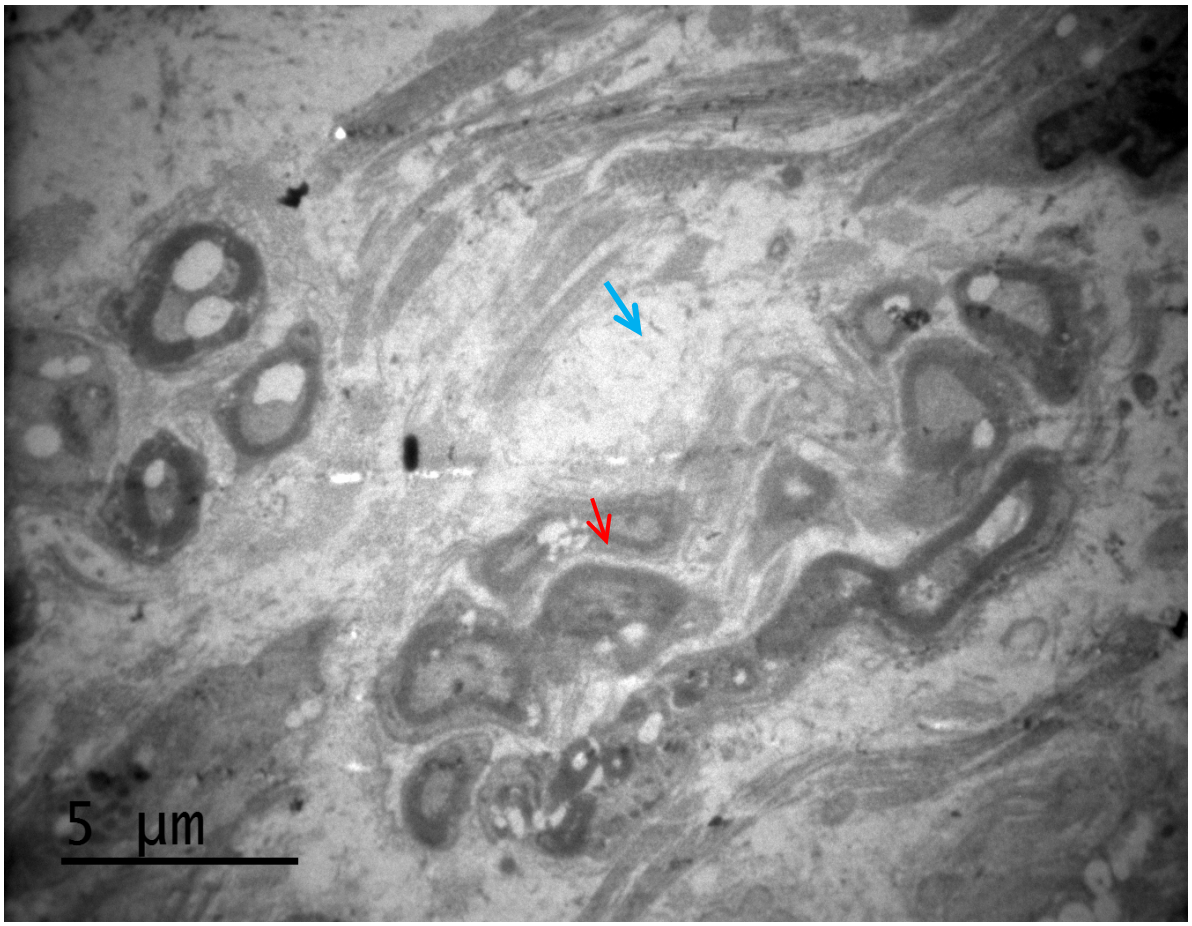
Resim 6, Grup 2- Elektron mikroskobu, Schwann hücre stoplazmasında geniş vakuoler boşluk ile birlikte myelin kılıfı ile birlikte devam eden dejeneratif değişikler çekirdek zarına doğru invagine biçimde (sarı ok) gözlendi. Endoplazmik retikulum sisternaları küçük genişlemeler oluşturmuş, mitokondrilerde vakuolizasyon (kırmzı ok) gözlendi (Uranil asetat - Kurşun sitrat Boyama Bar 5µm).



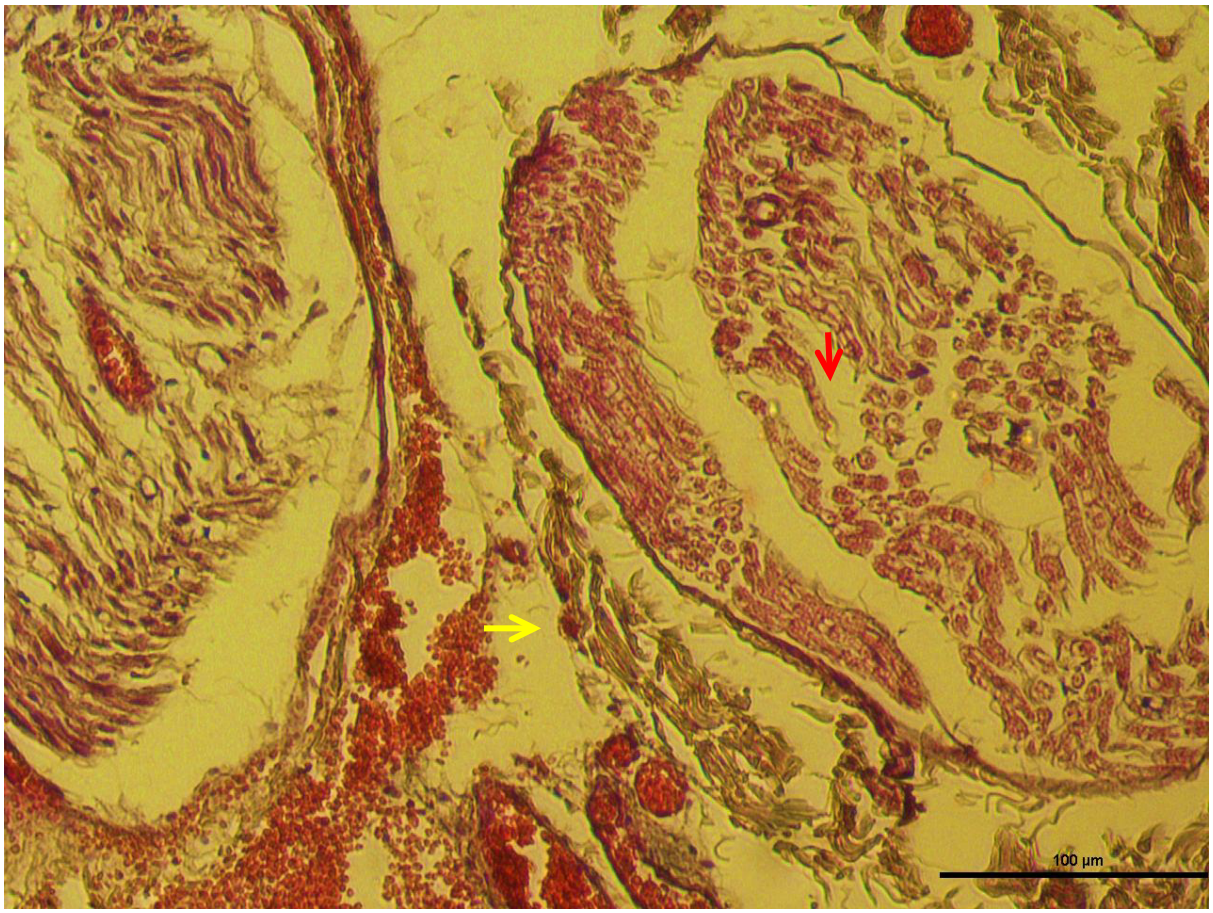
Resim 7, Grup 3- Işık mikroskobu incelemesi. Epinöral bağ doku kılıfının altında serbest haldeki kollojen lifler arasındaki kan damarlarında konjesyon ile birlikte hemoraji (kırmızı ok) görüldü. Myelinli ve myelinsiz sinir liflerinin longitudinal ve transversal kesitlerinde endonoral alandaki bağ doku kılıfı ile birlikte sinir liflerindeki dejenerasyon derecesi giderek artmış olup yer yer hyalinizasyon ve ödem alanlarına (sarı ok) rastlanıldı (Hematoksilen-Eosin boyama Bar 50µm).



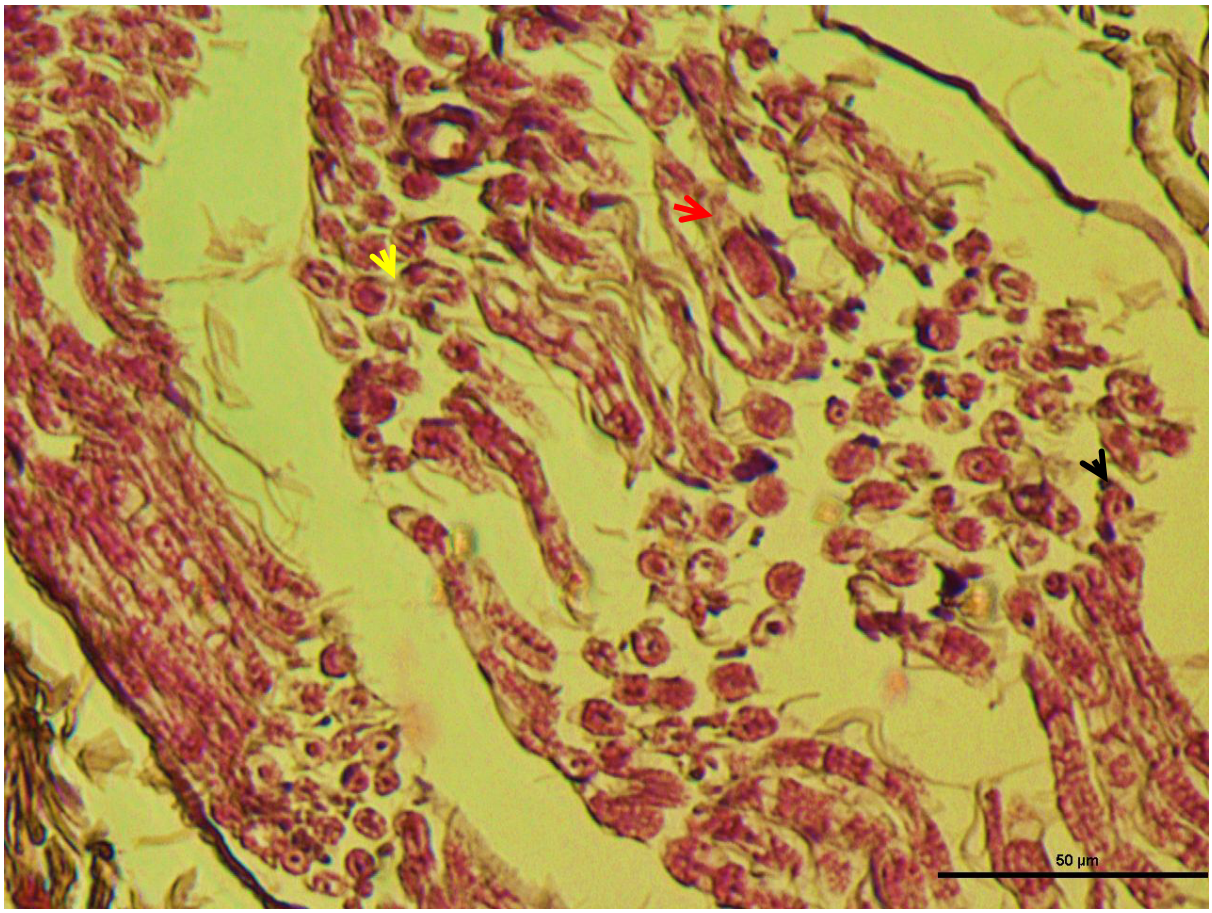
Resim 8, Grup 3- Işık mikroskobu incelemesi. Myelinli ve myelinsiz sinir demetlerinde dejenerasyon ile birlikte yer yer boşlukların ve hyalinizasyon gelişimine bağlı organizasyon bozukluğu görüldü (üçgen) (Toludin Mavisi boyama Bar 100µm).



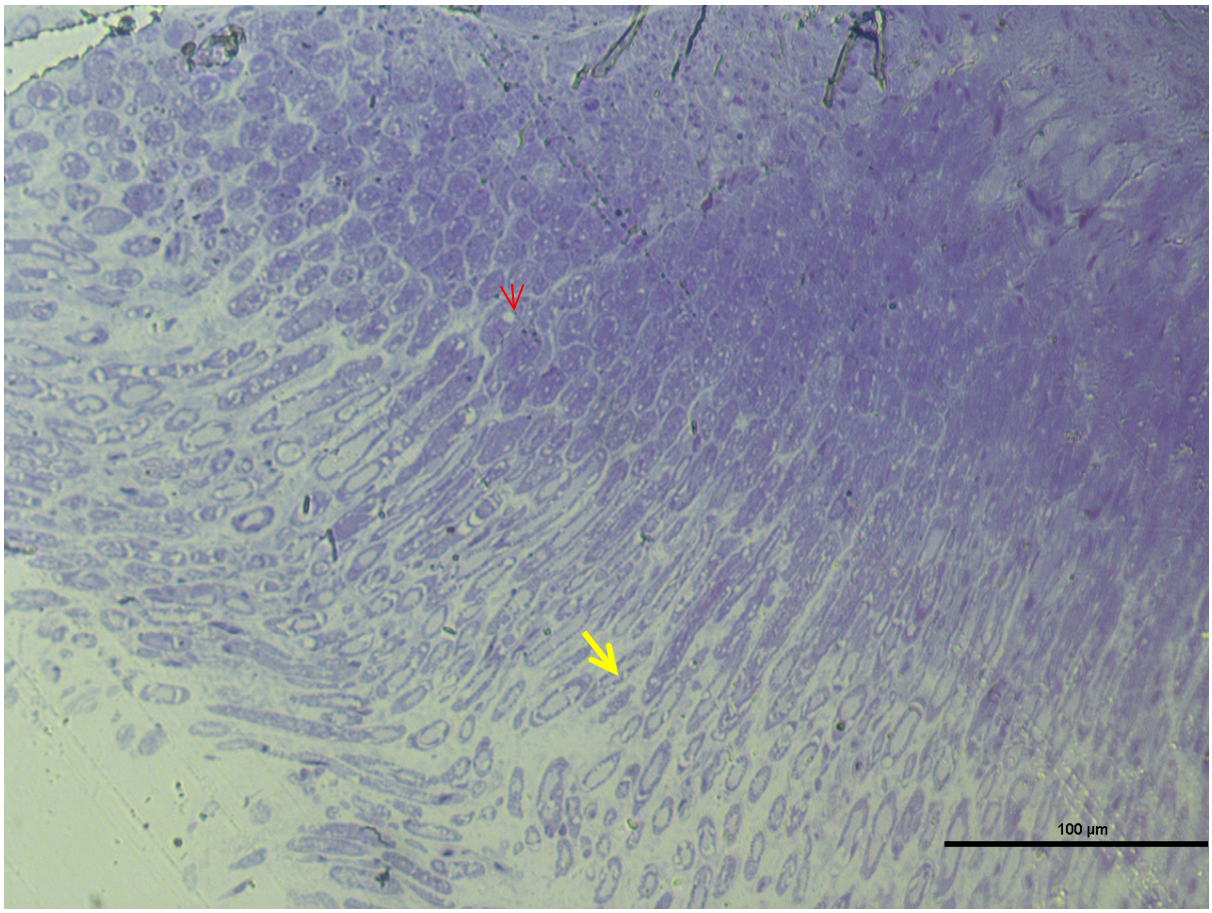
Resim 9, Grup 3- Elektron mikroskobu incelemesi. Küçük yuvarlak halkalar biçiminde myelinli sinir lif demetleri ile birlikte schwann çekirdekleri denerasyona uğramış aksonal invaginasyon göstermiştir. Myelinsiz sinir demetlerinde belirgin bir incelme ile birlikte küçük lekeler biçiminde dejenerasyon alanları gözlendi. Bağ doku alanlarında hyalinizasyon (mavi ok) ile birlikte fibroblast hücrelerinde hiperplazi, mast hücrelerinde vakuoler boşluklar izlendi (kırmızı ok) (Uranil asetat - Kurşun sitrat Boyama Bar 5µm).



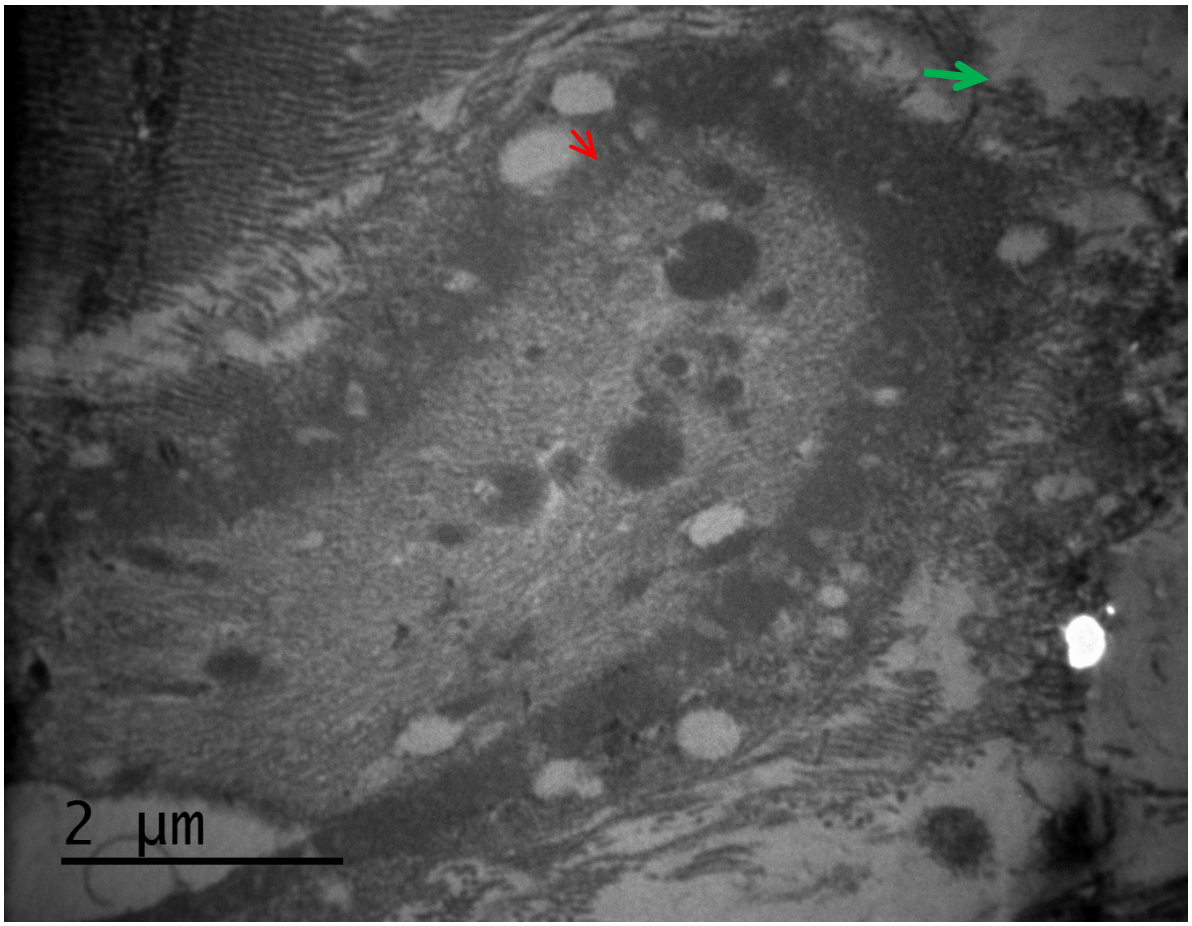
Resim 10, Grup 4- Işık mikroskobu incelemesi neticesinde yer yer inflamatuar hücreler (sarı ok) görüldü. Hyaline ve ipliğimsi yapılar (kırmızı ok) izlendi (Hematoksilen-Eosin boyama Bar 100µm).



Resim 11, Grup 4- Işık mikroskobu incelemesi neticesinde, schwann hücre çekirdeklerinin bazılarında piknozis (ok) myelinli ve myelinsiz sinir lifleri incelmeye bağlı olarak dağınık ipliğimsi dejeneratif biçimde (kırmızı ok) gözlendi (Hematoksilen-Eosin boyama Bar 50µm).



Resim 12, Grup 4- Işık mikroskobu incelemesi neticesinde, myelinli sinir liflerinde vakuoler tarzda küçük boşluklu (kırmızı ok) yapılar görüldü. Myelinsiz sinir liflerinde dejeneratif (sarı ok) değişikler izlendi (Toludin Mavisi boyama Bar 100µm).



Resim 13, Grup 4- Elektron mikroskobu ile inceleme sonrasında vakuoler yapıların yoğun bir şekilde devam ettiği görüldü (Kırmızı ok). Endonöral kılıfın dışında hyalinizasyon belirgin olarak görüldü (yeşil ok) (Uranil asetat - Kurşun sitrat boyama Bar 2µm).

Yürüme Analizleri İstatistiksel Değerlendirme Sonuçları

Otuz günlük takip sonrasında tüm gruplarda yer alan her bir sıçana yürüme testi analizi yapıldı, yürüme sırasında sıçanların arka ayakları topografik solusyona batırıldı ve kağıt üzerinde bıraktığı ayak izleri, adım boyu parmaklar arası açıklık gibi parametreler cm cinsinden hesaplanarak değerlendirildi (29,30).

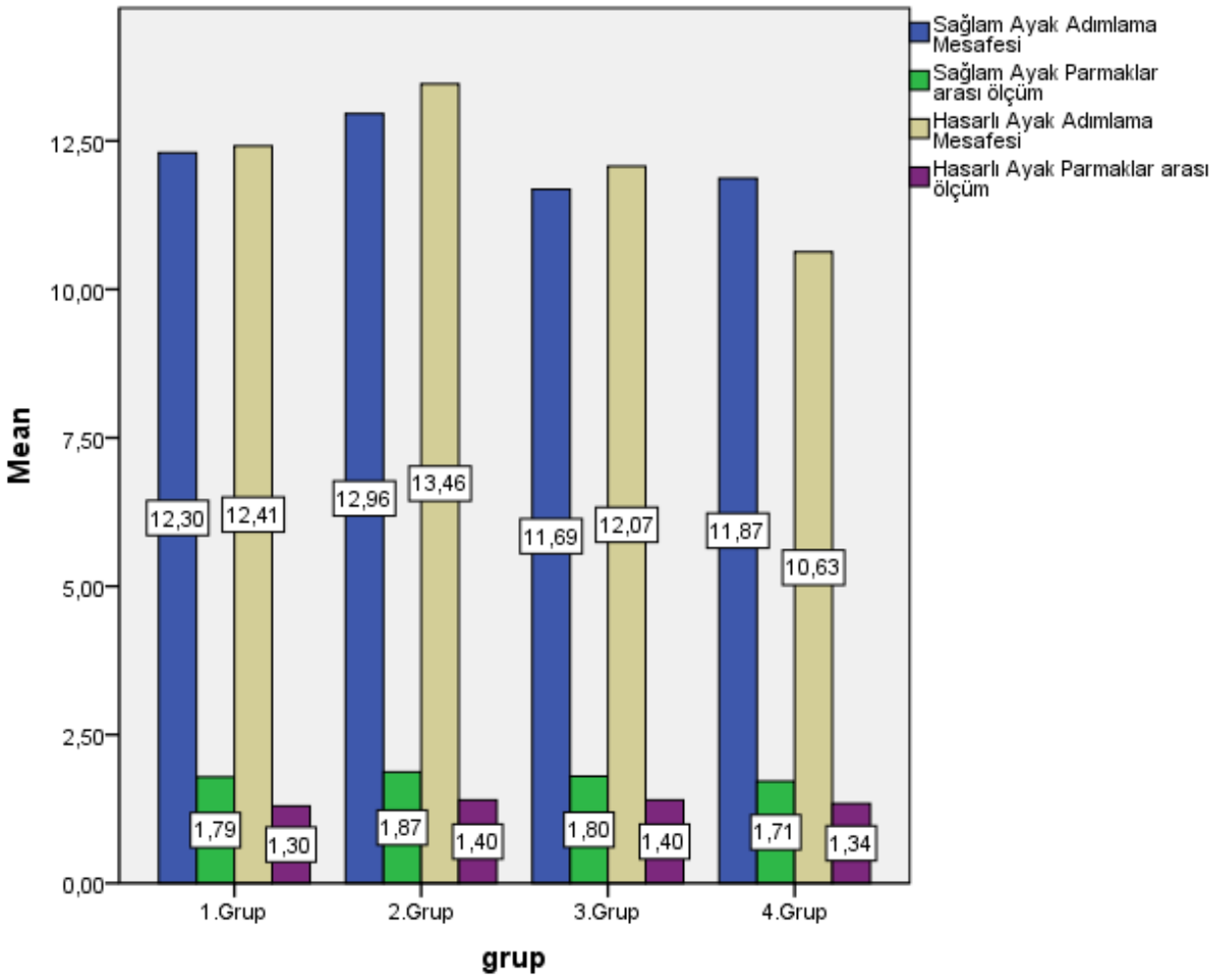


Şekil 12a ve 12b; Sıçanlar, sinir kaoptasyonu yapıldıktan sonraki otuz günün sonunda, arka ayakları topografik solusyona batırıldı ve hazırlanan yürüme bandı üzerinde bıraktıkları ayak izleri değerlendirldi.

Elde edilen veriler ışığında sağlam ayak ve hasarlı ayak adımlama mesafesi ayrıca sağlam ve hasarlı ayak arası ölçüm değerleri ölçülüp gruplandırılarak median ve standart sapma değerleri hesaplandı (Tablo 2).

Rat Çalışma gurubu	Guruplar	Median Değer(min-max)	± + Standart sapma değerleri	P Değeri*
Sağlam ayak adımlama mesafesi cm	1.grup	12,10(9,80-15,00)	12,30±1,98	0,530
	2. grup	13,10(12,10-14,00)	12,96±0,86	
	3.grup	11,30(10-14,20)	11,69±1,53	
	4.grup	12,30(10-14,20)	11,87±1,53	
Sağlam ayak parmaklar arası ölçüm cm	1.grup	1,80(1,70-1,90)	1,78±0,089	0,091
	2. grup	1,87(1,80-1,90)	1,90±0,048	
	3.grup	1,80(1,60-1,90)	1,80±0,11	
	4.grup	1,70(1,60-1,80)	1,71±0,089	
Hasarlı ayak adımlama mesafesi cm	1.grup	12,60(10,30-14,7)	13,80±1,81	0,182
	2. grup	13,8(12,40-14,30)	13,45±0,75	
	3.grup	11,90(11,10-13,90)	12,07±1,07	
	4.grup	12,1(11,5-14,0)	12,06±1,09	
Hasarlı ayak parmaklar arası ölçüm cm	1.grup	1,30((1,1-1,5)	1,3±0,12	0,421
	2. grup	1,4((1,3-1,6)	1,4±0,11	
	3.grup	1,4(1,3-1,6)	1,4±0,11	
	4.grup	1,3(1,1-1,6)	1,34±0,15	

Tablo 2; Yürüme analizi tablosu, değerler cm cinsinden hesaplandı. (P Değeri*≤0,05 anlamlı kabul edildi). Yukarıdaki değerler arasında hiçbir grup içerisinde anlamlı bir fark bulunamadı.



Grafik 1; Yürüme analizi grafiği

Grafik değerlendirildiği zaman her dört grup içerisinde yürüme analizlerinde anlamlı bir fark bulunamadı.

Histopatolojik Bulgular İstatistiksel Değerlendirme Sonuçları

Hematoksilen eozin ve toluidin blue ile yapılan boyanmış kesitlerde 100lük ve 50lik büyütmede sinir hücrelerinedeki; hiperplazi, dilatasyon, hemoraji, hyalinizasyon (%) ve vakuolizasyon bulguları değerlendirldi. Elde edilen veriler, istatistiksel olarak hafif, orta ve şiddetli olmak üzere hesaplandı (Tablo 3).

Tablo 3; Histpatolojik bulguların skorlaması

Hiperplazi, dilatasyon, hemoraji , vakuolizasyon: skor 0; yok, skor1; hafif, skor 2; orta skor 3 ; belirgin
Sinir dokuda hyalinizasyon : Yüzde oran olarak hesaplandı.

	Hiperplazi	Dilatasyon	Hemoraji	Hyalinizasyon	Vakuolizasyon
Grup 1 Kontrol grubu	2	1	2	%20	1
	1	1	2	%10	2
	2	1	1	%15	1
	2	2	1	%20	2
	1	1	0	%30	1
	1	2	1	%10	0
	2	2	2	%25	1
Grup 2 900 Mhz EMA	1	2	1	%20	1
	2	2	0	%10	2
	1	0	1	%15	1
	2	2	2	%30	2
	2	1	1	%20	3
	0	2	2	%35	0
	1	1	3	%20	1
Grup 3 1800 EMA	2	1	1	%40	2
	2	1	2	%20	2
	1	2	2	%20	1
	1	0	1	%15	0
	2	1	2	%10	1
	1	2	1	%30	2
	1	1	3	%20	3
Grup 4 2100 EMA	2	1	2	%25	2
	1	2	2	%10	1
	2	3	1	%10	0
	1	1	2	%35	2
	1	1	0	%20	3

	1 0	2 1	2 1	%30 %20	3 1

Grup	Hiperplazi	Dilatasyon	Hemoraji	Hyalinizasyon	Vakuolizasyon
1.00 N	7	7	7	7	7
Median	2	1	2	20	1
Mean	1,71	1.42	1.28	18.71	1.28
SD	0,418	0.358	0.33	8.75	0.33
Min	1	1	0	10	0
Max	2	2	2	30	2
2.00 N	7	7	7	7	7
Median	2	2	1	20	1
Mean	1.28	1.42	1.42	20	1.42
SD	0.33	0.358	0.358	9.23	0.35
Min	0	0	0	10	0
Max	2	2	3	35	3
3.00 N	7	7	7	7	7
Median	1	1	2	20	2
Mean	1.42	1.14	1.71	22.1	1.57
SD	0.358	0.31	0.418	9.71	0.399
Min	1	0	1	10	0
Max	2	2	3	40	3
4.00 N	7	7	7	7	7
Median	1	1	2	20	2
Mean	1.28	1.57	1.42	20	1.71
SD	0.33	0.399	0.358	9.23	0.418
Min	0	1	0	10	0
Max	2	3	2	35	3
Total N	28	28	28	28	28
Median	1	2	2	20	1
Mean	1.39	1.46	1.46	20.89	1.46
SD	0.347	0.371	0.371	9.45	0.371
Min	0	0	0	10	0
Max	2	2	3	40	3

Tablo 4; Gruplar arası tanımlayıcı sonuç tablosu (SD: Standart deviasyon, Min: minimum, Max: Maximum).

Kruskal-Wallis Test

	Grup	N	Mean Ranks
Hiperplazi	1.grup	7	1.71
	2.grup	7	1.28
	3.grup	7	1.42
	4.grup	7	1.28
	Total	28	1.39
Dilatasyon	1.grup	7	1.42
	2.grup	7	1.42
	3.grup	7	1.14
	4.grup	7	1.57
	Total	28	1.46
Hemoraji	1.grup	7	1.28
	2.grup	7	1.42
	3.grup	7	1.71
	4.grup	7	1.42
	Total	28	1.46
Hyalinizasyon	1.grup	7	18.71
	2.grup	7	20
	3.grup	7	22.1
	4.grup	7	20
	Total	28	20.84
Vakuolizasyon	1.grup	7	1.28
	2.grup	7	1.42
	3.grup	7	1.57
	4.grup	7	1.71
	Total	28	1.46

	Hiperplazi	Dilatasyon	Hemoraji	Hyalinizasyon	Vakuolizasyon
Chi-square	0.371	0.371	0.371	9.45	0.371
Asymp. Sig.	0.33	0.33	0.33	9.23	0.33

Tablo 5; Kruskal-Wallis Testi analiz sonuçları ki-kare testi ile gruplar kendi arasında karşılaştırıldığında anlamlı bir fark bulunamadı.

İstatistiksel değerlendirme ve bulgular ışığında verilere bakıldığı zaman yürüme analizlerinde yer alan her dört grup içerisinde; sağlam ayak parmaklar arası mesafe, sağlam ayak adımlama mesefesi, hasarlı ayak parmaklar arası mesafe ve hasarlı ayak adımlama mesafeleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir sonuç bulunmadı

Histopatolojik bulgular istatistiksel olarak değerlendirdiğinde ise sinir hücrelerinde, hiperplazi, dilatasyon, hemoraji, hyalinizasyon, vakuolizasyon değişkenleri K-W testi ile dört grup için fark bulunamadı. Hangi grubun farklı olduğunu bulmak için önemli olan gruplar ki-kare testi ile ikişerli karşılaştırıldı yine gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı.

TARTISMA

Periferik sinir yaralanmalarına neden olan faktörler içerisinde en sık karşılaşılan etkenin travma olduğu bilinmektedir. Bununla birlikte, iskemik olaylar, infeksiyon, inflamasyon, iyonize radyasyon, traksiyon, eksternal kompresyon, yanık ve elektrik çarpması gibi etkenlerde periferik sinir hasarında rol oynayabilmektedir. Yaralanmanın nedeninden bağımsız olarak sinir dokusunda iyileşmenin tam olmaması veya sinirin anormal rejenerasyonu, sıklıkla fonksiyonel kayıp ve ağrı ile sonuçlanmaktadır (31).

Periferik sinir yaralanmasında sinir lifleri ve Schwann hücrelerinin primer hedef oldukları bilinmektedir. Yaralanma sonrası distal segmentte, akson ve miyelin kılıfın dejenerasyonuna bağlı olarak akson fonksiyonu bozulmaktadır. Akson fonksiyonunun yeniden kazanılması, proksimal uçtan yeni gelişen akson filizlerinin oluşması ve effektör hücrelere bağlanması ile sağlanmaktadır. Schwann hücrelerinin rejenerasyon sırasında, akson filizlerinin effektör hücre ve dokulara ulaşmasında rehberlik ettikleri bilinmektedir. Bununla birlikte, rejenere aksonların doğru hücre bantlarına ulaşmalarının mekanizması hala tam olarak bilinmemektedir (32).

Sinir onarımında asıl sorun iyileşme sırasında onarım yerinde gelişen skardan kaynaklamaktadır. Onarım yerindeki skar ve intranöral fibrozis aksonal filizlerin distale ilerlemesini engellemekle kalmaz, aynı zamanda distal güdüğe ulaşmış olan aksonlara da hasar verir.

Dagum; epinöral onarım yapılan sinirlerde içteki fasiküllerin tam olarak karşılıklı gelemeyeceği ve arada kalan boşluklarda nebde dokusu oluşacağından sinir rejenerasyonunun engellenebileceğini belirtmiştir (33).

Epinöral nörorafinin sinirde internal fibrozise yol açmadığı, ancak en maharetli ellerde dahi fasiküler eşleşmenin sağlanamayacağı bilinmektedir (34).

Atkinson ve ark. yaptıkları bir deneysel/klinik çalışmada, skar dokusunun travma ve cerrahi yaralanmalar sırasında oldukça sık rastlanan bir problem olduğunu, bu oluşumun rejenerasyon sırasında akson filizleri için mekanik bir bariyer olabileceğini bildirmişlerdir (35).

Son yıllarda, yaralanma sonrasında meydana gelen anatomik, histolojik ve patolojik olayların anlaşılması, moleküler düzeyde gelişen değişikliklerin keşfi anlaşılması ve rekonstrüktif yöntemlerde sağlananan ilerlemeler, periferik sinir yaralanmalarının tedavisine önemli katkı sağlamıştır. Buna rağmen periferik sinir yaralanmalarının tedavisi klinikte önemli bir sorun olmaya devam etmekte, tedavi protokolü ve sonuçlar üzerinde tam bir uzlaşma fikir birliği sağlanamamaktadır.

Periferik sinir yaralanmalarının tedavisinde ana amaç sinirin bağlantılı olduğu son organ (kas, duyu cisimcikleri vb.) fonksiyonlarının en az kayıpla yerine konulmasıdır. Bunun için sinir bütünlüğünün tekrar sağlanması ve iletimin geri döndürülmesi gerekmektedir.

Periferik sinirler vasküler yapıdaki değişikliklere ileri derecede hassastırlar ve intranöral mikrosirkülasyonda olan herhangi bir azalma motor ve duyu kaybı ile sonuçlanır. Sinirin tam kesisi, kesinin distalinde, uyarılabilirliğin 3-8 gün içinde tam kaybına yol açmaktadır. Tam iskemi durumunda ise sinir fonksiyonu 30-90 dakika içinde hızla bozulmaktadır (36-39).
İskemi sırasında ortaya çıkan nöral doku hasarının derecesi iskeminin süresi ve bu dönemdeki kan akımı ile ilgilidir (40).

Makitie ve Teravainen sıçanlarda değişik sürelerde uygulanan iskemi sonrası birinci günden itibaren siyatik sinirde iletim hızının yavaşlamaya başladığını ve bu azalmanın iskemi süresiyle orantılı olarak 4 ile 18 gün kadar sürdüğünü bildirmişlerdir. Benzer şekilde iskemi süresi artışıyla dejenere nöron oranı arasında doğru orantı olduğunu ve hem rejenerasyon sürecinin ve hem de sinir iletim hızlarının normale yakın değerlere ulaşmasının 90 gün kadar sürdüğünü ancak tam bir iyileşmenin olmadığını bildirmişlerdir (41).

Çalışmamızda kolay bulunabilirliği, siyatik sinir diseksiyonunun nispeten daha kolay olması, sinir yaralanması sonrası fonksiyonel değişikliklerin incelenmesi, farklı cerrahi yöntemler ve medikal tedavilerin etkinliğinin araştırılmasında sıçanların daha sık kullanılması nedeniyle deneysel çalışmamızda sıçan modellerini kullanmayı uygun bulduk (35). Önceki çalışmalarda Wallerian dejenerasyona ait bulguların hasar oluşumunu takip eden saatler içerisinde başladığını ve bu sürecin hasar oluşturma biçim ve süresine bağlı olarak değişim gösterebileceğini ortaya koymuştur (42).

Günümüzde periferik sinir rejenerasyonunun değerlendirilmesinde, histolojik, yöntemler ve footprint analizlerinin birlikte korele edilmesinin önemi vurgulanmıştır (43). Cep telefonlarının yaydığı EM radyasyonun oluşturduğu biyolojik yan etkiler üzerine çok sayıda çalışma mevcuttur.

Hardell L ve Ark maling beyin tümörü teşhis edilen 649 hastada yaptıkları bir çalışmada analog cep telefonunun ipsilateral kullanımının malign beyin tümör riskini anlamlı bir

şekilde arttırdığı gözlemlemişlerdir (44).

Hardell L ve Ark Tinituslu vakalar üzerinde yaptığı bir diğer çalışmada Analog cep telefonunun vestibular Schwannoma riskini arttırdığı gözlemlemişlerdir (45) .

Lönn S ve Ark yaptığı bir çalışmada akustik nöroma teşhis edilen 148 hasta uzun süreli cep telefonu (analog ve dijital, en az 10 yıl) kullanımı ile akustik nöroma görülme sıklığı arasında ilişki olduğu belirlemişlerdir (46).

Bertil R. R. Persson ve ekibinin araştırmalarında denek Fischer farelerinin beyinlerine RG2 ve N32 Glioma (tümör) hücreleri enjekte edilmiş ve 3 hafta boyunca, her hafta 5 gün, her gün 7 saat süreyle 915 MHzde 2 Wattlık elektromanyetik dalganın etkisi altında bırakılmışlar. Deney sonucunda elektromanyetik dalganın etkisi altında bırakılan ve elektromanyetik dalganın etkisi altında bırakılmayan farelerde tümör büyümesinde fark görülmemiş. Buradan yola çıkılarak mobil telefonlar tarafından yayılan elektromanyetik dalgaların zararlı olmadığı sonucuna varılmışlardır (47).

Santininin 530 kişi üzerinde yaptığı çalışmada baz istasyonlarının yakınında oturan kişiler üzerinde bazı biyolojik etkiler test edilmiştir. Bu çalışmada yorgunluk, uyku düzensizliği, huzursuzluk, baş dönmesi, depresyon ve hafıza kaybı gibi spesifik olmayan semptomların baz istasyonundan uzaklık ve cinsiyete göre görüldüğü bulunmuştur. Çalışma sonucunda elektromanyetik dalgalardan etkilenmemek için baz istasyonlarından en az 300 m uzakta oturulması önerilmiştir (48).

Sinir yaralanmalarını takiben, kesi oluşmadığında veya kesi koaptasyonundan sonra normal şartlarda da sinir rejenerasyonun meydana geldiği yaygın olarak kabul edilmektedir. Bu durumda, motor fonksiyonel iyileşmenin daha az oranda gerçekleştiği, iyileşme sürecinin geciktiği, yaralı alanda skar dokusunun geliştiği ve sıklıkla nöroma oluşumuna rastlandığı bildirilmiştir (49).

Deneysel çalışmamızda; Grup 1 de yer alan sıçanlarda sinir liflerinin etrafındaki schwann hücrelerinde orta ve hafif düzeyde hiperplazi sinir demetlerinde dejeneratif değişikler ile birlikte hafif düzeyde dilatasyon, sinir demetleri arasındaki küçük kan damarlarında orta ve hafif düzeyde hemoraji izlendi. Akson etrafını saran sinir liflerinde yer yer hafif düzeyde hyalinizasyon görüldü. Bu grubun Elektron mikroskop kesitinde, Schwann hücre

çekirdekleri içine doğru invagine vakuoler yapılar yine hafif düzeyde gözlenirken myelin kılıfında vakuoler tarzda boşluklar ve ayrılmalar gözlendi.

Grup 2 de yer alan sıçanlarda, endoplazmik retikulum sisternaları küçük genişlemeler oluşturmuş, mitokondrilerde orta düzeyde vakolizasyon gözlenmiştir. Küçük kan damarlarında orta düzeyde dilatasyon ve hemoraji. Myelinli ve myelinsiz sinir demetlerinde orta düzeyde dejenerasyon ile birlikte yer yer hafif düzeyde hyalizasyon gelişimine bağlı organizasyon bozukluğu görüldü. Elektron mikroskobik incelemede perinöral alan içindeki mast hücrelerindeki çekirdek yapısında değişiklik orta düzeyde vakuoler yapılar ile birlikte stoplazmik granüllerin boşaldığı gözlendi.

Grup 3 te yer alan sıçanlarda, myelinli ve myelinsiz sinir liflerinin longitudinal ve transversal kesitlerinde endonoral alandaki bağ doku kılıfı ile birlikte sinir liflerindeki dejenerasyon derecesi giderek artış olup yer yer orta ve hafif düzeyde hyalinizasyon alanlarına rastlanıldı. Aksonal demetler boyunca endonörumdan itibaren yapısal hafif düzeyde denerasyon değişikliği aksonların bulunduğu kısımda yerini daha yoğun ve nekrotik değişiklere bırakmıştır. Küçük kan damarlarında orta ve hafif düzeyde dilatasyon ve hemoraji. Myelinsiz sinir demetlerinde belirgin bir incelme ile birlikte küçük lekeler biçiminde dejenerasyon alanları gözlendi.
Bağ doku alanlarında hyalinizasyon ile birlikte fibroblast hücrelerinde hiperplazi,mast hücrelerinde hafif düzeyde vakuoler boşluklar izlendi.

Grup 4 te yer alan sıçanlarda, myelinli ve myelinsiz sinir liflerinin longitudinal ve transversal kesitlerinde endonoral alandaki bağ doku kılıfı ile birlikte sinir liflerindeki dejenerasyon derecesi giderek artmış olup yer yer orta ve hafif düzeyde hyalinizasyon ve ödem alanlarına rastlanıldı Aksonal bölge hyperfrofiye bağlı olarak endonöral kılıfa yaklaşmıştır. Myelinli sinir liflerinde dejenerasyona bağlı küçük gruplaşma ve yer yer orta düzeyde vakuoler tarzda küçük boşluklu yapılar görüldü. Myelinsiz sinir liflerinde ise uzun ve incelen lifler boyunca ayrılma ve kırılma şeklinde dejeneratif değişikler izlendi. Elektron mikroskobik incelemede endonöral alan ile birlikte myelinli sinir liflerinde orta düzeyde genişlemiş vakuoler tarzda boşluklar ve aksonal alana doğru invaze dejenerasyon bölümleri gözlendi.

SONUÇ

Bu çalışmada elde edilen veriler ışığında, günümüzde oldukça sık kullanılan analog ve akıllı cep telefonlarının yaydığı 900, 1800 ve 2100 Mhz elektromanyetik alanların, sinir onarımı sonrası sinir iyileşmesi üzerine, istatistiksel olarak anlamlı olabilecek, olumsuz bir etkisi bulunmadı. Bununla birlikte daha ileri deneysel ve klinik çalışmalara ihtiyaç olduğu açıktır.

KAYNAKLAR

1. Vogelaar CF, Vrinten DH, Hoekman MF, Brakkee JH, Burbach JP, Hamers FP Sciatic nerve regeneration in mice and rats: recovery of sensory innervation is followed by a slowly retreating neuropathic pain-like syndrome. Brain Res. 2004 Nov 19;1027(1-2):67-72.

2. Hardell L, Näsman A, Påhlson A, Hallquist A, Hansson Mild K. Use of cellular telephones and the risk for brain tumours: A case-control study. Int J Oncol. 1999 Jul;15(1):113-6.

3. Lennart Hardell, Michael Carlberg, Fredrik Söderqvist, and Kjell Hansson Mild, L Lloyd Morgan Long term use of cellular phones and brain tumours: increased risk associated with use for 10 years. Occup Environ Med. 2007 Sep; 64(9): 626—632.

4. Erlanger J. Schoepfle GM. A study of nerve degeneration and regeneration. Am J Physiol, 1946;147: 550-581

5. Lundborg G. Ischemic nerve injury. Experimental studies on intraneural microvascular pathophysiology and nerve function in a limb subjected to temporary circulatory arrest. Scand J Plast Reconstr Surg, 1970; 6:1-113.

6. Gilliatt RW, Hjorth RJ. Nerve conduction during Wallerian degeneration in the baboon. J Neurol Neurosurg and Psychiat. 1972; 35: 335-341.

7. Lundborg G. Ischemia and nerve injury. Arch Surg, 1972; 104:631-632.

8. Heiss WD, Rosner G. Functional recovery ofcortical neurons related to degree and duration of ischemia. Ann Neurol. 1983; 14: 294-301.

9. Croft RJ, Chandler JS, Burgess AP, Barry RJ, Williams JD, Clark AR. Acute mobile phone Operation affects neural function in humans. Clinical Neurophysiology. 2002; 113: 1623-1632.

10. Hermann DM, Hossmann KA. Neurological effects of microwave exposure relared to
mobile communication. Journal of The Neurological Sciences. 1997; 152: 1-14

11. ICNIRP Guidelines, Guidelines for Limiting Exposure to Time-Varying Electric, Magnetic, and Electromagnetic Fields (up to 300 GHz), April 1998

12. Yıldırım M. Sinir Dokusu: Waxman SG Korrelatif Nöroanatomi 24. Baskıdan çeviri. (Ed) Nobel Tıp Kitapevleri Ltd Sti, istanbul 2002, S: 8-19.

13. Lawrence HB: Cells and Tissue: Grays Anatomy. 38th edition. Williams PL (Ed) Churchill Livingstone, Edinburgh 1995, S: 17-90.

14. Thomas PK, Berthold CH, Ochoa J. Microscopic anatomy of the peripheral nervous system: Peripheral Neuropathy. 3rd edition. Dyck P (Ed) WB Saunders, Philadelphia 1993, S:28 -80.

15. Lundborg G: The nerve trunk: Nerve injury and repair. Churchill Livingstone, New York1988, S: 32-63.

16. Özmen S: Uç-yan sinir anastomozunda alıcı sinir distal ucunda epinörium rezeksiyonunun
rejenerasyona etkisi. Uzmanlık Tezi, Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Ankara, S: 34, 2002.

17. Hansson HA. Insulin-like growth factors and nerve regeneration. Ann N Y Acad Sci., 692, 161-71, (1993).

18. Brandt KE. Mackinnon SE. Microsurgical repair of peripheral nerves and nevre grafts. Grabb and Smiths Plastic Surgery, 5th edition, eds: Aston SJ, Beasley RW, Thorne CHM.
Lippincott-Raven, Philadelphia (1997). P: 79.

19. Ayhan S. Periferik sinir defektlerinin onarımında turnover epineural sheath tubeün sinir rejenerasyonuna etkisi, (Uzmanlık Tezi), Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, (1998).

20. Lundborg G. Dahlin LB. Structure and function of peripheral nerve, Operative Nevre Repair and Reconstruction. ed: Gelberman RH. JB Lippincott, Philadelphia (1991). Pp: 3-15.

21. Myers RR. Morphology of the peripheral nervous system and its relationship to neuropathic pain. Anesthesia, Biologic Foundations, eds: Yaksh TL Lynch III C. Zapol WM. Maze M. Biebuyck JF., Saidman LJ., Lippincott Raven, Philadelphia, (1998). Pp: 483-514.

22. Bozkurt G, Benli K: Periferik Sinir Yaralanmaları: Temel Nörosirurji. 1. Baskı. Benli K. (Editör) Hacettepe Üniversitesi Hastaneleri Basımevi, Ankara 2004, S: 319-327.

23. Gentili F, Neurosurgery, 1996, 3, s.308.

24. Mackinnon SE. Dellon A.L, Hudson AR. Hunter DA. Nerve regeneration through a pseudosynovial sheath in a primate model. Plast Reconstr Surg. 75, 833-41, 1985.

25. Bozkurt G, Benli K: Periferik Sinir Yaralanmaları: Temel Nörosirurji. 1. Baskı. Benli K (Editör) Hacettepe Üniversitesi Hastaneleri Basımevi, Ankara 2004, S: 319-327.

26. Weisfeldt ML. Reperfusion and reperfusion injury. Clin Res, 1987;35: 13-20.

27. Greene HL, Weisfeldt ML. Determinants of hypoxic and post hypoxic myocardial contracture. Am J Physiol, 1997; 232:H526-H533.

28. Shine KI, Douglas AM. Low calcium reperfusion of ischemic myocardium. J Moll Cell Cardiol, 1983;15: 251-260.

29. Lundborg G. Ischemic nerve injury. Experimental studies on intraneural microvascular pathophysiology and nerve function in a limb subjected to temporary circulatory arrest.Scand J Plast Reconstr Surg, 1970; 6:1-113.

30. Arnes A, Wright RL, Kowada M. Cerebral ischemia, II: the no-reflow phenomenon. Am J 36 Pathol, 1968; 52: 437-447.

31. Mackinnon SE. Dellon A.L, Hudson AR. Hunter DA. Nerve regeneration through apseudosynovial sheath in a primate model. Plast Reconstr Surg, 75, 833-41, 1985.

32. Terenghi G. Peripheral nerve regeneration and neurotrophic factors. J Anat, 1999; 194: 1-14.

33. Dagum AB: Peripheral nerve regeneration, repair and grafting. J hand ther 11: 111-117, 1998

34. Millesi H: Microsurgery of peripheral nerves. Ann Chir Gynaecol 71(1):56-64, 1982

35. Atkinson et al. The Lancet, Vol. 383: 69-82 (2014).

36. Erlanger J.Schoepfle GM. A study of nerve degeneration and regeneration.Am J Physiol, 1946;147: 550-581

37. Lundborg G. Ischemic nerve injury. Experimental studies on intraneural microvascular pathophysiology and nerve function in a limb subjected to temporary circulatory arrest. Scand J Plast Reconstr Surg, 1970; 6: 1-113.

38. Gilliatt RW, Hjorth RJ. Nerve conduction during Wallerian degeneration in the baboon. J Neurol Neurosurg and Psychiat, 1972; 35: 335-341.

39. Lundborg G. Ischemia and nerve injury.Arch Surg, 1972; 104:631-632

40. HeissWD, Rosner G. Functional recovery ofcortical neurons related to degree and duration of ischemia. Ann Neurol, 1983; 14: 294-301.

41. Mäkitie J, Teräväinen H. Histochemical studies of striated muscle after temporary ischemia in the rattherat. Acta Neuropathol. 28;37 (2):101-9. 1977.

42. Makitia J, Teravainen H. Peripheral nerve injury and recovery after temporary ischemia. Acta Neuropathologica 1977;37(1):55-63.

43. Gravvanis AI, Tsoutsos DA, Tagaris GA, Papalois AE, Patralexis CG, Iconomou TG, Panayotou PN, and Ioannovich JD. Beneficial effect of nerve growth factor-7S on peripheral nevre regeneration through inside-out vein grafts: an experimental study. Microsurgery, 2004; 24: 408-415.

44. Lennart Hardell, Michael Carlberg, Fredrik Soderqvist, Kjell Hansson Mild, L Lloyd Morgan Occup Environ Med 2007;64: 626—632. doi: 10. 1136/oem.2006. 029751.

45. Long Term and Frequent Cellular Phone Use and Risk of Acoustic Neuroma

International Tinnitus Journal, Vol. 12, No. 2, 145—148, 2006.

46. Lönn S, Ahlbom A, Hall P, Feychting M. Epidemiology. 2004 Nov;15(6):653-9. Mobile phone use and the risk of acoustic neuroma.

47. Bertil R. R. Persson, Brain tumour growth in rats exposed to electromagnetic fields used in wireless cellular communication. Acta Scientiarum Lundensia 2014

48. Santini, Pathol Biol Paris. Investigation on the health of people living near mobile
telephone relay stations: Incidence according to distance and sex. 2002 Jul;50(6):369-73.

49. Atkins S, Smith KG, Loescher AR, Boissonade FM, Ferguson MWJ, Robinson PP. The effect of antibodies to TGF-β1 and TGF-β2 at a site of sciatic nerve repair. J Peripheral Nervous System, 2006; 11: 286-293.