

T.C.
İZMİR KATİP ÇELEBİ ÜNİVERSİTESİ DİŞ HEKİMLİĞİ FAKÜLTESİ
AĞIZ, DİŞ VE ÇENE CERRAHİSİ ANABİLİM DALI

**Ezilme Tipi Mental Sinir Hasarı Oluşturulan Ratlarda Sistemik Olarak
Uygulanan Metilprednizolon ve B12 Vitamininin Sinir Regenerasyonu
Üzerindeki Etkilerinin Histopatolojik Olarak İncelenmesi**

UZMANLIK TEZİ

Dt. Çiğdem KARA

TEZ DANIŞMANI

Doç. Dr. Nihat LAÇİN

İZMİR
Nisan 2022

T.C.
İZMİR KATİP ÇELEBİ ÜNİVERSİTESİ DİŞ HEKİMLİĞİ FAKÜLTESİ
AĞIZ, DİŞ VE ÇENE CERRAHİSİ ANABİLİM DALI

**Ezilme Tipi Mental Sinir Hasarı Oluşturulan Ratlarda Sistemik Olarak
Uygulanan Metilprednizolon ve B12 Vitamininin Sinir Regenerasyonu
Üzerindeki Etkilerinin Histopatolojik Olarak İncelenmesi**

UZMANLIK TEZİ
Dt. Çiğdem KARA

TEZ DANIŞMANI
Doç. Dr. Nihat LAÇİN

Bu tez İzmir Katip Çelebi Üniversitesi Araştırma Projeleri tarafından 2020-TDU-DİŞF-0008 nolu proje ile desteklenmiştir.

İZMİR
Nisan 2022

T.C.
İZMİR KATİP ÇELEBİ ÜNİVERSİTESİ DİŞ HEKİMLİĞİ FAKÜLTESİ
AĞIZ, DİŞ VE ÇENE CERRAHİSİ ANABİLİM DALI

**EZİLME TİPİ MENTAL SİNİR HASARI OLUŞTURULAN RATLARDA SİSTEMİK
OLARAK UYGULANAN METİLPREDNİZOLON VE B12 VİTAMİNİNİN
ETKİLERİNİN HİSTOPATOLOJİK OLARAK İNCELENMESİ**

Dt. Çiğdem KARA

**Ağız, Diş Ve Çene Cerrahisi Anabilim Dalı Uzmanlık Programı Çerçevesinde
Yürütülmüş Olan Bu Çalışma Aşağıdaki Jüri Tarafından “Diş Hekimliğinde Uzmanlık
Tezi” Olarak Kabul Edilmiştir.**

Tez Savunma Tarihi: / / 2022

BAŞKAN

ÜYE

ÜYE

ÜYE

ÜYE

YAYIMLAMA VE FİKRİ MÜLKİYET HAKLARI BEYANI

Enstitü tarafından onaylanan lisansüstü tezimin/raporumun tamamını veya herhangi bir kısmını, basılı (kağıt) ve elektronik formatta arşivleme ve aşağıda verilen koşullarla kullanıma açma iznini İzmir Kâtip Çelebi Üniversitesi'ne verdiğimi bildiririm. Bu izinle üniversiteye verilen kullanım hakları dışındaki tüm fikri mülkiyet haklarım bende kalacak, tezimin tamamının ya da bir bölümünün gelecekteki çalışmalarda (makale, kitap, lisans ve patent vb.) kullanım hakları bana ait olacaktır.

Tezin kendi orijinal çalışmam olduğunu, başkalarının haklarını ihlal etmediğimi ve tezimin tek yetkili sahibi olduğumu beyan ve taahhüt ederim. Tezimde yer alan telif hakkı bulunan ve sahiplerinden yazılı izin alınarak kullanılması zorunlu metinlerin yazılı izin alınarak kullandığımı ve istenildiğinde suretlerini üniversiteye teslim etmeyi taahhüt ederim.

o Tezimin/Raporumun tamamı dünya çapında erişime açılabilir ve bir kısmı veya tamamının fotokopisi alınabilir.

(Bu seçenekte teziniz arama motorlarında indekslenebilecek, daha sonra tezinizin erişim statüsünün değiştirilmesini talep etseniz ve kütüphane bu talebinizi yerine getirirse bile, teziniz arama motorlarının önbelleklerinde kalmaya devam edebilecektir.)

(İç kapak, Özet, İçindekiler ve Kaynakça hariç) (Bu sürenin sonunda uzatma için başvuruda bulunmadığım takdirde tezimin/raporumun tamamı her yerden erişime açılabilir, kaynak gösterilmek şartıyla bir kısmı veya tamamının fotokopisi alınabilir.)

o Serbest Seçenek/Yazarın Seçimi

ETİK BEYAN

Bu çalışmadaki bütün bilgi ve belgeleri akademik kurallar çerçevesinde elde ettiğimi, görsel, işitsel ve yazılı tüm bilgi ve sonuçları bilimsel ahlak kurallarına uygun olarak sunduğumu, kullandığım verilerde herhangi bir tahrifat yapmadığımı, yararlandığım kaynaklara bilimsel normlara uygun olarak atıfta bulunduğumu, tezimin kaynak gösterilen durumlar dışında özgün olduğunu, Tez Danışmanım Doç. Dr. Nihat LAÇİN danışmanlığında tarafımdan üretildiğini ve İzmir Kâtip elebi Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Uzmanlık Tezi Yazım ve Basım Kılavuzuna göre yazıldığını beyan ederim.

.... / / 2022

Çiğdem KARA

TEŞEKKÜRLER

Uzmanlık eğitimim sürecinde benden desteğini hiç esirgemeyen, yol gösteren, tez çalışmamın planlanmasında ve yürütülmesinde katkısı olan ve her zaman yanımda olan sevgili hocam ve tez danışmanım Doç. Dr. Nihat LAÇİN'e;

Tezimin histolojik değerlendirmelerinin yapılmasındaki katkılarından dolayı Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Histoloji Ve Embriyoloji Anabilim Dalında Öğretim Üyesi olan Prof. Dr. Selçuk TUNİK'e;

Tezimin istatistiksel değerlendirmelerinin yapılmasındaki katkılarından dolayı Diyarbakır Teknik Bilimler Meslek Yüksek Okulu, Bilgisayar Teknolojileri Bölümünde Öğretim Üyesi olan Dr. Öğr. Üyesi Ersin UYSAL'a,

Uzmanlık eğitimim süresince pratik ve teorik anlamda bilgi ve tecrübelerinden yararlanma fırsatı bulduğum, her zaman anlayışlı ve öğretici olan Ağız Diş ve Çene Cerrahisi Anabilim Dalı'ndaki hocalarım Prof. Dr. Gülten KAVAK, Prof. Dr. Nergiz YILMAZ, Doç. Dr. Murat ULU, Dr. Öğr. Üyesi Hüseyin AKÇAY ve Doç. Dr. Onur ŞAHİN'e,

Tezimin deneysel bölümünün gerçekleştirilmesinde desteklerini esirgemeyen asistan arkadaşlarım Dt. Ömer ANKAYA, Dt. Metin Berat ADAK'a ve Ağız Diş ve Çene Cerrahisi Anabilim Dalı'ndaki diğer çalışma arkadaşlarıma,

Hayatım boyunca ve eğitim hayatım sürecinde her zaman yanımda olan ve hiçbir zaman desteklerini esirgemeyen annem, babam ve kız kardeşlerime teşekkür ederim.

Uzmanlık eğitimim sürecinde her zaman yanımda olan ve hiçbir zaman desteğini esirgemeyen sevgili eşim Alper KARA'ya, teşekkür ederim.

İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa</u>
1.GİRİŞ VE AMAÇ	1
2.GENEL BİLGİLER	3
2.1.Periferal Sinirler	3
2.1.1.Trigeminal Sinir	4
2.1.1.1.Oftalmik Sinir	5
2.1.1.2.Maksiller Sinir	5
2.1.1.3.Mandibular Sinir	6
2.1.1.4.Mental Sinir Anatomisi Ve Mental Foramen	7
2.2.Oral Ve Maksillofasiyal Bölgede Sinir Hasarının Nedenleri	9
2.2.1.Lokal Anestezi Enjeksiyonu	9
2.2.2.Gömülü Diş Çekimleri	10
2.2.3.Dental İmplant Uygulamaları	12
2.2.4.Ortognatik Cerrahi	15
2.2.5.Maksillofasiyal Travmalar	16
2.2.6.Temporomandibular Eklem Cerrahisi	18
2.2.7.Endodontik Tedavi	19
2.2.8.Çene Ve Yüz Patolojileri	20
2.3.Sinir Yaralanmalarının Sınıflandırılması	21
2.3.1.Seddon Sınıflandırma Sistemi	21
2.3.2.Sunderland Sınıflandırma Sistemi	23
2.3.3. Sinir Yaralanmasına Aksonal Ve Hücresel Müdahale	26
2.4.Sinir Yaralanmaları Sonrası Meydana Gelen Değişiklikler Ve Sinir Yenilenmesi	29
2.4.1.Sinir Hücre Gövdesinde Meydana Gelen Değişiklikler	29
2.4.2.Proksimal Gündükteki Değişiklikler	29
2.4.3.Distal Gündükteki Değişiklikler	30
2.4.4.Schwann Hücreleri Ve Makrofajlar	30
2.4.5.Sinir Yenilenmesi-Rejenerasyon	31
2.5.Sinir Yaralanmalarının Tedavisi	34
2.5.1.Doğrudan Sinir Onarımı	34
2.5.2.Sinir Greftleri	35
2.5.3.Sinir Transferi	35
2.5.4.Fibrin Yapıştırıcılar Ve Kan Kaynaklı Biyomateryallerin Gelişimi	35
2.5.5.Sinir Konduitleri	36
2.5.6.Kök Hücre Uygulamaları	36
2.5.7.Elektriksel Sinir Uyarımı	37
2.5.8.Medikal Tedavi	37
2.6.Metilprednizolon	37
2.6.1.Metilprednizolonun Etki Mekanizmaları	39
2.7.B12 Vitamini	41
2.7.1.B12 Vitamini Biyokimyası	41
2.8.Histopatolojik Ve İmmünohistokimyasal Belirteçler	44
2.8.1. Hematoksilen-Eozin	44
2.8.2.Nöral Hücre Adezyon Molekülü (N-Cam)	45

2.8.3. Miyelin Temel Proteinin (MBP)	46
3.GEREÇ VE YÖNTEM	48
3.1.Gereç	48
3.1.1.Deney Hayvanları	48
3.1.2.Deney Gruplarının Oluşturulması	48
3.2.Yöntem	49
3.2.1.Deney Protokolü	49
3.3.İnceleme Yöntemleri	54
3.3.1.Doku Takibi	54
3.3.2.Hematoksilen-Eozin Boyama	54
3.3.3.İmmünohistokimyasal Boyama	54
3.3.4.İstatistiksel Değerlendirme	55
4.BULGULAR	56
4.1.Sinir Hasarının Değerlendirilmesi	56
4.1.1.Kontrol Grubunun Histopatolojik Değerlendirmesi	56
4.1.2.B12 Grubunun Histopatolojik Değerlendirmesi	58
4.1.3.Metilprednizolon Grubunun Histopatolojik Değerlendirmesi	60
4.1.4.Metilprednizolon+B12 Grubunun Histopatolojik Değerlendirmesi	62
4.2.İstatistiksel Değerlendirme	64
4.2.1.Sinir Hasarı Skorlarının Değerlendirilmesi	64
4.2.2.Perinöryum Yapısının Değerlendirilmesi	66
4.3.İmmünohistokimyasal Bulguların İstatistiksel Analizi	67
5.TARTIŞMA	72
6.SONUÇ VE ÖNERİLER	89
7.ÖZET	90
8.KAYNAKLAR	94
9.EKLER	123
EK 1	123
9.ÖZGEÇMİŞ	124

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

ACHR: Asetilkolin Reseptörü
ADSC: Adipozdan Türetilmiş Mezenkimal Kök Hücreler
BDNF: Beyin Türevli Nörotrofik Faktör
BDNF: Beyinden Türetilen Nörotrofik Faktör
BMSC: Kemik İliğinden Türetilmiş Mezenkimal Kök Hücreler
BSSO: Bilateral Sagital Split Osteotomisi
BT: Bilgisayarlı Tomografi
CAM: Hücre Yapışma Molekülleri
CNFT: Siliyer Nörotrofik Faktör
COX: Siklooksijenaz Enzimi
DAB: Diaminobenzidin
DO: Distraksiyon Osteogenezi
ECM: Hücre Dışı Matriks
FAK- Fokal Adezyon Kinaz
FGFR: Fibroblast Büyüme Faktörü Reseptörü
HE: Hematoksilen-Eozin
HSP27: Isı Şoku Proteini
IG: İmmünoglobulin
KIBT: Konik Işınlı Bilgisayarlı Tomografi
MAG: Miyelinle İlişkili Glikoprotein
MAPK: Mitojenle Etkinleşen Protein Kinaz
MBP: Miyelin Basic Protein
MCP-1: Monosit Kemoatraktan Protein-1
MMİF: Makrofaj İnhibitör Faktör
MMP: Metalloproteinaz
MSS: Merkezi Sinir Sistemi
NCAM: Nöral Hücre Adezyon Molekülü
NGF: Sinir Büyüme Faktörü
NMB: Nöromusküler Bağlantı
NRG1: Aksonal Neuregulin-1
NSAİD: Nonsteroidal Antiinflatuar İlaç
OL: Oligodendrosit
PAF: Trombosit Aktive Edici Faktör
PBS: Fosfat Tamponlu Salın Solüsyonu
PLP: Proteolipid Protein
PSA: Polisiyalik Asit
PSA: Polisiyalik Asit
PSS: Periferik Sinir Sistemi
SAM: S-Adenozil Metiyonin
SH: Schwann Hücresi
SLI: Schmidt-Lanterman Yarıkları
SSRO: Sagital Split Ramus Osteotomisi
TME: Temporomandibular Eklem

ŞEKİLLER DİZİNİ

	<u>Sayfa</u>
Şekil 1. Periferal sinir anatomisi.	4
Şekil 2. Mandibular sinir sistemini gösteren bölgesel anatomi.	7
Şekil 3. A; Panoramik röntgen 48 nolu gömülü dişin kökünün alveolar kanalla olan ilişkisini gösteriyor.	11
Şekil 4. Derin gömülü üçüncü molar dişin çıkarılması sırasında alt alveolar sinirin olası iyatrojenik hasarını gösteren diyagram.	11
Şekil 5. İnferior Alveolar Sinir parestezisi olan bir hastada İnferior Alveolar Kanal'ın sınırları içine yerleştirilen implantı gösteren panoramik radyografi.	14
Şekil 6. İmplantın İnferior Alveolar Kanal'a yakın konumlanması sonucu meydana gelebilecek olası kanama ve ödem sonucu sinir hasarına neden olan kompartman sendromunun gelişimini gösteren diyagram.	14
Şekil 7. Sagital Split Ramus Osteotomilerini stabilize etmek için kullanılan bikortikal vidaların aşırı penetrasyonunu gösteren posteroanterior kafatası filmi. Bu durum ortognatik cerrahi sırasında Lingual Sinir'i iyatrojenik yaralanma riskine sokar.	16
Şekil 8. Disloke, kötü huylu bir sol angulus kırığının panoramik röntgeni. İnferior alveolar kanalın yer değiştirdiği gözlenmekte.	17
Şekil 9. Sağ inferior alveolar sinir dizestezisi olan bir hastada inferior alveolar kanala giren vidalarla sağ mandibular corpus kırığının fiksasyonunu gösteren panoramik röntgen.	18
Şekil 10. İnferior alveolar sinir dizestezisi olan bir hastada inferior alveolar kanal içindeki kök kanal dolgu materyalini gösteren periapikal röntgen.	20
Şekil 11. Sol İnferior Alveolar Kanal'ın yer değiştirmesine neden olan ve parestezi olmayan bir keratokistik odontojenik tümörün panoramik röntgeni.	21
Şekil 12. Seddon sınıflandırma sistemi.	22
Şekil 13. Sunderland sınıflandırma sistemi.	24
Şekil 14. Nöroma formasyonları; A: amputasyon nöroma B: süreklilikte nöroma C: lateral ekzofitik nöroma D: lateral yapışkan nöroma.	28
Şekil 15. Gruplardaki çoklu karşılaştırma sonuçlarının grafiği.	71

RESİMLER DİZİNİ

	<u>Sayfa</u>
Resim 1. Steril cerrahi örtülerle cerrahi alanın izolasyonu ve insizyon hattının belirlenmesi.	51
Resim 2. Masseter kasının künt diseksiyonu ve mental sinirin çevre dokulardan ayrılarak açığa çıkartılması.	51
Resim 3. Mental sinirin açığa çıkartılması ve sinirin 60 saniye boyunca klips ile sıkıştırılması.	52
Resim 4. Sıkıştırma sonrasında mental sinirde oluşan ezilme tipi hasarın görüntüsü.	52
Resim 5. Cerrahi alanın ipek suture ile kapatılması.	53
Resim 6. Kontrol grubunda sinir hasarının H&E boyama ile değerlendirilmesi.	56
Resim 7. Kontrol grubunda H&E boyama ile perinöryum intakt yapısının incelenmesi.	56
Resim 8. Kontrol grubunda NCAM immünoreaktivitesinin incelenmesi (anti-NCAM boyama, oklar; immünoreaktiviteyi göstermektedir).	57
Resim 9. Kontrol grubunda MBP immünoreaktivitesinin incelenmesi (anti-MBP boyama, oklar; immünoreaktiviteyi göstermektedir).	57
Resim 10. B12 grubunda sinir hasarının H&E boyama ile değerlendirilmesi.	58
Resim 11. B12 grubunda H&E boyama ile perinöryum intakt yapısının incelenmesi.	58
Resim 12. B12 grubunda NCAM immünoreaktivitesinin incelenmesi (anti-NCAM boyama, oklar; immünoreaktiviteyi göstermektedir).	59
Resim 13. B12 grubunda MBP immünoreaktivitesinin incelenmesi (anti-MBP boyama, oklar; immünoreaktiviteyi göstermektedir).	59
Resim 14. Metilprednizolon grubunda sinir hasarının H&E boyama ile değerlendirilmesi.	60
Resim 15. Metilprednizolon grubunda H&E boyama ile perinöryum intakt yapısının incelenmesi.	60
Resim 16. Metilprednizolon grubunda NCAM immünoreaktivitesinin incelenmesi (anti-NCAM boyama, oklar; immünoreaktiviteyi göstermektedir).	61
Resim 17. Metilprednizolon grubunda MBP immünoreaktivitesinin incelenmesi (anti-MBP boyama, oklar; immünoreaktiviteyi göstermektedir).	61
Resim 18. Metilprednizolon+B12 grubunda sinir hasarının H&E boyama ile değerlendirilmesi.	62
Resim 19. Metilprednizolon+B12 grubunda H&E boyama ile perinöryum intakt yapısının incelenmesi.	62
Resim 20. Metilprednizolon+B12 grubunda NCAM immünoreaktivitesinin incelenmesi (anti-NCAM boyama, oklar; immünoreaktiviteyi göstermektedir).	63
Resim 21. Metilprednizolon+B12 grubunda MBP immünoreaktivitesinin incelenmesi (anti-MBP boyama, oklar; immünoreaktiviteyi göstermektedir).	63

TABLÖLAR DİZİNİ

	<u>Sayfa</u>
Tablo 1. Yaralanma tiplerinin, ilgili histolojik değışikliklerin, yanıtların, iyileşme modelinin, iyileşme oranının ve önerilen tedavilerin özeti.	25
Tablo 2: Sinir hasarı skorlarının görölme sıklıkları.	65
Tablo 3: Perinöryum yapısındaki değışim sonuçları.	66
Tablo 4: NCAM ekspresyonu skorları.	68
Tablo 5: MBP ekspresyonu skorları.	69
Tablo 6: Gruplar arasındaki istatistiksel verilerin karşılaştırılması.	70



GİRİŞ VE AMAÇ

Periferik sinir sisteminde meydana gelen kısmi bir zedelenme, hasar gören sinirin fonksiyonunun bozulmasına ve uyarılma eşiğinin değişmesine neden olur.¹⁻³ Bu zedelenmeler sinir iletiminde geçici ve kalıcı bozukluklara neden olur. Zedelenmenin derecesine göre sadece lifleri etkileyebilir ya da akson veya gövdede de hasar oluşturabilir.⁴ Oluşan hasar sonrasında hastalar ağrı, yanma, batma, his kaybı, asimetrik görüntü, uyuşukluk, karıncalanma hissi gibi belirtilerle kliniğe başvururlar. Genelde oluşan sinir hasarı hastada hayati problemlere neden olmaz. Hastalarda sıklıkla estetik görüntülerindeki bozulmalardan, ağrı ve uyuşukluk gibi hastanın yaşam kalitesini düşüren istenmeyen durumlardan ötürü psikolojik problemler görülür.⁵⁻⁷

Oral ve maksillofasiyal cerrahi pratiğinde sinir hasarına sebep olabilecek cerrahi işlemler sıklıkla uygulanmaktadır. Bununla birlikte cerrahi alanda uzmanlığı ve pratiği olmayan kişilerin de bu işlemleri uygulama sıklığının artması sinir yaralanmalarının görülme oranını arttırmıştır.^{8,9} Yapılan işlemler sırasında oluşan hasarların büyük bir çoğunluğu sinirin ezilmesi ya da aşırı gerilmesi sonucu oluşan hasarlardır. Sinirin bütünlüğünün tamamen bozulduğu kesilme ya da kopma tarzı hasarlar nadir görülür.¹⁰ Sinir hasarı riski taşıyan işlemler arasında; lokal anestezi uygulamaları, gömülü diş çekimleri, ortognatik cerrahi, dental implant uygulamaları, maksillofasiyal travma, endodontik tedavi, temporamandibular eklem cerrahisi, preprotetik cerrahi girişimler, kist ve tümör cerrahileri, tükrük bezi cerrahileri ve kemik ogmentasyon işlemleri yer alır.^{8,9} Oluşan sinir hasarı genellikle geçici olmaktadır ve 6-8 hafta içinde büyük çoğunluğu iyileşmektedir. Bazı durumlarda duyu kaybı 6 ay veya daha uzun süre devam etmekte ve kalıcı nöropatik bozukluklar meydana gelebilmektedir.^{11,12}

Lokal anestezi enjeksiyonu gibi rutin uygulamalar ya da cerrahi işlemler sırasında sıklıkla karşılaştığımız bu istenmeyen durumla başa çıkabilmenin en iyi yolu sinirin hasar mekanizması, hasar tipi, teşhis ve olası tedavi şekli konusunda bilgi sahibi olmaktır.^{8,9} Tedavi amacıyla steroid, antioksidan, antidepresan, antiinflamatuvar, vitamin gibi farmakolojik terapiler veya akupunktur, kriyoterapi, biyomodülasyon ve ozon terapisi gibi alternatif tedaviler veya düşük seviye lazer uygulamaları ve cerrahi teknikler uygulanabilir.^{13,14}

Hasar gören sinir dokularının tedaviye yanıtı sinir hasarının derecesine bağlıdır. Periferik sinir hasarından sonra inflamasyon dalgası başlar, devam eden süreç vasküler geçirgenlik ve ödem ile ilerler.¹⁵ İnflamatuar süreçler, sinir hasarından sonra ilerleyen aksonal dejenerasyon ve rejenerasyon süreçlerinin düzenlenmesinde rol oynar.¹⁶ İnflamatuar süreç sırasında makrofajlar, schwann hücrelerine ve miyelin kılıfına zarar verirler. İnflamasyonu ve skar oluşumunu engellemek iyileşme sürecinde meydana gelen dejenerasyonu azaltır ve sinir rejenerasyonunu olumlu yönde etkiler.¹⁷ Uygulanan farmakolojik tedaviler hasar gören sinirin fonksiyonlarını tekrar kazandırmayı, rejenerasyonunu hızlandırmayı ve hastaların estetik ve psikolojik kaygılarını ortadan kaldırmayı amaçlar.^{18,19} Farmakolojik tedaviler arasında güçlü antiinflamatuvar etkinliğe ve ödem azaltıcı etkinliğe sahip oldukları için en sık tercih edilen ajanlar steroidlerdir.^{20,21} Yaralanmanın erken evrelerinde uygulanan steroidler sinir hasarının ilerlemesini yavaşlatmakta ve iyileşmeyi hızlandırıcı etki göstermektedir. Oluşan hasarın sinir bütünlüğünü bozmadığı durumlarda steroidler hasar bölgesindeki perinöral ödemi azaltırlar.^{22,23} Steroidlerin bu şekilde sinir üzerine gelen basıyı azaltarak aksonlardaki dejenerasyonu yavaşlattığı, rejenerasyonu arttırdığı ve fibrozis oluşumunu engellediği düşünülmektedir.²³⁻²⁶

B vitamininin sinir sistemi, bağışıklık sistemi, cilt sağlığı ve metabolizma gibi sistemler üzerinde olumlu etkileri vardır. Periferik sinir yaralanmaları sonrasında kullanılan bu farmasötik ajanın sinir rejenerasyonu üzerinde iyileştirici ve koruyucu pozitif etkileri olduğu bilinmektedir.²⁷⁻²⁹ Steroidlerde olduğu gibi aksonal dejenerasyonu azaltarak ve rejenerasyonu artırarak etki gösterir. Ayrıca schwann hücrelerinin atrofisini azaltır ve hücrelerin çoğalmasını sağlar. Miyelin kılıfın yapısının korunmasını ve sinir liflerinin yenilenmesini destekler.³⁰

Bu çalışmada mevcut bilgiler ışığında ezilme tipi mental sinir hasarı oluşturulan sıçan modellerinde, mevcut medikal tedavi yöntemleri içerisinde en sık tercih edilen metilprednizolon enjeksiyonunun ve sinir rejenerasyonunda önemi bilinen B12 vitamininin olası rejenerasyona olan muhtemel etkilerinin immünohistokimyasal yöntemler kullanılarak ortaya konulması amaçlanmıştır.

GENEL BİLGİLER

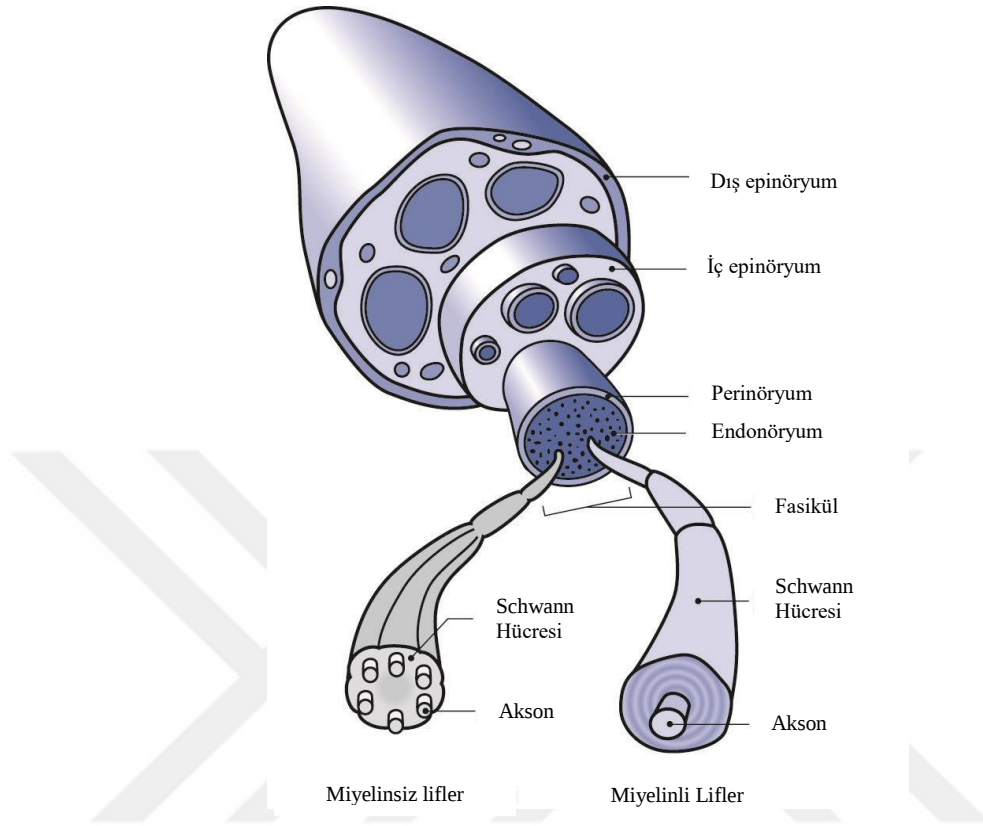
2.1.Periferik Sinirler

Periferik sinir sistemi üç tip hücreden oluşur: nöronal hücreler, glial hücreler ve stromal hücreler. Periferik sinirler, omurilik ile vücudun geri kalanı arasında sinyalleri iletir. Sinirler; motor, duyu ve otonomik nöronların çeşitli kombinasyonlarından oluşur. Efferent nöronlar (motor ve otonomik) dendritleri yoluyla, esas olarak asetilkolini kullanarak, merkezi sinir sisteminin nöronlarından sinyaller alır. Afferent (duyu) nöronlar sinyallerini dendritleri yoluyla ince duyu için özelleşmiş olan Paccini cisimciği gibi özel hücre türlerinden alır. Bu sinyaller, beyne ve muhtemel bir refleks yanıtı gerekli olduğunda omurilikteki internöronlara duyu bilgisi sağlamak için merkezi sinir sistemine gönderilir.³¹

Periferik sinirlerin işlevinde ve idamesinde nöronlar dışındaki hücreler anahtar roller oynamaktadır. Schwann hücreleri sinirleri bir miyelin katmanında barındırır ve Sinir Büyüme Faktörü gibi önemli nörotrofların salınması yoluyla trofik (hücre sel büyüme teşvik eden, besleyici) destek sağlar. Miyelin akson boyunca iyonik transfer bölgelerini Ranvier düğümleri ile sınırlayarak iletim hızını artırır, bu da “sıçramalı iletkanlık” adı verilen daha hızlı bir aksiyon potansiyeli yayılmasına neden olur. En çok miyelin içeren lifler büyük motor nöronlardır (Tip A α). Ardından afferent kas duyu lifleri gelir (Tip A β). Bu nöronlarda sinir iletim hızları yaklaşık 30-120 m/s'dir.^{32,33}

Nöronal olmayan hücreler ve nöronal aksonları çevreleyen bağ dokuları, sinir için karmaşık bir stromal bağ dokusu iskeleti sağlar ve sinir yaralanmalarını anlamak ve sınıflandırmak açısından önemlidir.³⁴

Aksonları çevreleyen en derin yapısal katman endonöriumdur. Endonöriumu çevreleyen perinörium fasiküller oluşturmak için aksonları çevresel olarak bir araya getirir. Siniri çevreleyen en dıştaki bağ dokusu tabakası olan epinörium iki bölümden oluşur. Fasiküller arasında dağılmış olan epifasiküler epinöriumdur, sinir gövdesini çevreleyen ise epinöral epinöriumdur. (Şekil 1) Mikrodamarlar aksonlara kan sağlayan yapısal katmanlara göre sinir boyunca kademeli olarak dallanır. Epinöral damarlar daha periferik yerleşimlerinden dolayı sinirin derin damarlarına göre travmaya daha duyarlıdır.³⁵



Şekil 1. Periferel sinir anatomisi.³⁶

2.1.1.Trigeminal Sinir

Kraniyal sinirlerin en büyük ve en karmaşık olanıdır. V. kafa çifti olarak bilinir ve üç ayrı dala ayrıldığı için üçüz anlamına gelen trigeminus adını almıştır. Bu sinir maksiller ve mandibular kemiklerin, temporamandibular eklem duyusunun, dişlerin ve birinci brankial arkın innervasyonunu sağlar.³⁷ Sensitif kökün proprioseptif, basınç ve gerilim lifleri dışındaki çekirdekleri trigeminal ganglionda bulunurken; motor kökün çekirdekleri ponsa bulunmaktadır.³⁸ Trigeminal sinir ponsun ön yüzünden bilateral olarak çıkar. Küçük bir motor kök ve daha büyük bir duyu kökten oluşur.^{39,40} Bu motor ve duyu kökler trigeminal gangliyona gelir ve burada oftalmik, maksiller ve mandibular olmak üzere üç dala ayrılır. Mandibular sinirde sensitif ve motor lifler karışık olarak bulunur. Oftalmik sinirde ve maksiller sinirde ise yalnızca sensitif lifler bulunur.^{41,42}

2.1.1.1.Oftalmik Sinir

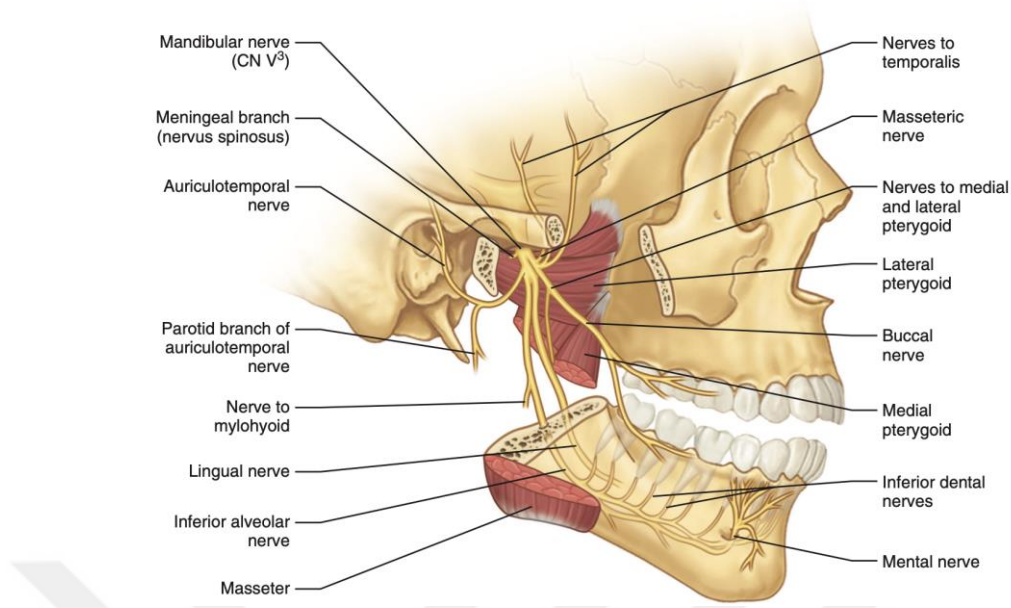
Trigeminal sinirin üst-iç bölümünden ayrılan en küçük dalıdır. Sadece duyu liflerinden oluşur. Kavernöz sinüsün lateral duvarında okülomotor sinir ve troklear sinirin hemen aşağısında fakat maksiller sinirin üst tarafında öne doğru ilerler. Süperior orbital fissürden geçip orbitaya girmeden hemen önce nazosiliyer sinir, frontal sinir ve lakrimal sinir olarak üç dala ayrılır.^{43,44} Lakrimal sinir, oftalmik sinirin en küçük dalıdır. Orbitanın üst kenarı üzerinde ilerleyerek lakrimal beze gelir. Lakrimal bez ve konjuktivanın bir kısmını innerve eder. Orbital septumu delerek üst göz kapağı derisine gelir ve buranın duysunu sağlar. Frontal sinir, oftalmik sinirin en büyük dalıdır. Süperior orbital fissürden orbitaya girdikten sonra öne doğru ilerler ve orbitanın orta hizasında supraorbital sinir ve supratroklear sinir olarak iki terminal dalını verir. Üst göz kapağı, frontal sinüs ve alın derisinin innervasyonunu sağlarlar. Nazosiliyer sinir, optik sinirin lateralinden orbitaya girer. Duyu lifleri burun sırtı, burun boşluğu ve göz küresine dağılır.^{45,46}

2.1.1.2.Maksiller Sinir

Trigeminal sinirin yalnızca sensitif lifler taşıyan dalıdır. Trigeminal sinirden çıktıktan sonra kavernöz sinüsün lateral duvarı boyunca ilerler. Fossa cranii media'da r. meningeus dalını verdikten sonra foramen rotundumdan geçerek pterygopalatin fossaya gelir. Burada superior posterior alveolar sinir, zigomatik sinir, pterygoplatin sinir, infraorbital sinir olarak 4 tane dal verir. Superior posterior alveolar sinir, pterygomaksillar fissürden geçerek infratemporal fossaya gelir. Burada tüber maksilla boyunca maksillanın arka yüzü üzerinde seyrederek. Maksiller molar dişlerin bukkal gingivasi, sinüs maksillaris, maksillar molar dişler (1.molar dişin meziobukkal kökü hariç) ve aynı dişlerin gingivasının innervasyonunu sağlar. Zigomatik sinir, inferior orbital fissürden geçerek orbitaya girer. Orbitanın lateral duvarında öne ve aşağı doğru ilerleyerek zigomatikoorbital forameninden geçerek zigomatik kemiğe girer ve burada zigomatikofasiyal sinir ve zigomatikotemporal sinir olarak iki dal verir. Bu dallar aynı isimli kanallardan geçip zigomatik kemik civarındaki deride dağılım gösterirler. İnfraorbital sinir, maksillar sinirin devamı olarak adlandırılır. İnfraorbital kanalda ilerleyerek infraorbital forameninden çıkar. Burada uç dallarına ayrılır. Bu dallar üst dudak derisinin, orta yüzün, burun yan kanatlarının ve alt göz kapağının duysal innervasyonunu sağlar.^{47,48}

2.1.1.3.Mandibular Sinir

Trigeminal sinirin en büyük dalıdır ve diğer dalların aksine hem motor hem de duyu fonksiyonları olan lifleri barındırmaktadır. Büyük bir duysal ve küçük bir motor kökün birleşmesi ile oluştuktan sonra foramen ovaleden geçerek infratemporal fossaya gelir. Meningeal dalı verdikten sonra ön ve arka dallarına ayrılır. Ön dal esas olarak motor özelliktedir. Masseterik sinir, temporalis profundi siniri, lateral pterigoid ve medial pterigoid sinir çiğneme kaslarının motor innervasyonunu sağlarlar. Diğer dal olan bukkal sinir ise bunlardan farklı olarak duysal liflere sahiptir. Mandibular molarların gingivasını innerve eder. Arka dal esas olarak duyu özelliktedir. Bunlar aurikulotemporal sinir, lingual sinir, inferior alveolar sinir ve milohiyoid sinirdir. Milohiyoid sinir diğer dallardan farklı olarak motor liflere sahiptir. Milohiyoid kas ve digastrik kasın venter anteriorunu innerve eder. Lingual sinir, arka dalın en küçük uzantısıdır. Dilin 2/3 ön kısmının mukozasını ve mandibular dişlerin lingual taraftaki gingivasının innervasyonunu sağlar. Inferior alveolar sinir, mandibular sinirin en büyük ve en kalın dalıdır. Lateral pterigoid kasın inferiorunda, inferior alveolar arteri takip ederek aşağıya doğru ilerler ve mandibular foramene gelir. Foramene girmeden önce milohiyoid dalını verir. Daha sonra mandibular foramene girer ve tüm mandibular dişler ve gingivayı innerve eder. Mandibular kanal içerisinde ilerler ve mental foramenden çıktığı yerde mental sinir olarak devam eder. Aynı bölgedeki dişlerin gingivasının, çene ucu derisinin orta hatta kadar olan bölümünün ve alt dudağın innervasyonunu sağlar. Inferior alveolar sinirin kanal içinden devam eden terminal dalları insiziv sinir adını alır ve ön dişlerin duyu innervasyonundan sorumludur.^{44,47,49,50} (Şekil 2)



Şekil 2. Mandibular sinir sistemini gösteren bölgesel anatomi.⁵¹

2.1.1.4.Mental Sinir Anatomisi Ve Mental Foramen

İnferior alveolar sinir, mental foramenden çıkınca mental sinir ismini alır. Mental sinir, mental foramenden çıktıktan hemen sonra burada üç dala ayrılır. Bu dallardan ilk ikisi kesici dişlerin labial yüzleri hizasında yukarı ve öne doğru ilerleyerek insiziv pleksusu oluşturur. İnsiziv pleksus bu bölgedeki dişlerin gingivası ve periostun innervasyonunu sağlar. Daha sonra aşağı ve arkaya doğru ilerler. Burada lingual sinir ve milohiyoid sinirin lifleri ile bağlantı yaparlar. Mental sinirin üçüncü dalı alt dudak ve çene derisinin duysal innervasyonunu sağlar. Mental sinirin uç dalları, fasiyal sinirin mandibular dalının uç lifleri ile bağlantı yapar.^{52,53} Mental foramen, mandibula korpusunun ön yüzeyinde açılır ve bu açılış doğrultusu posteriorda yukarı ve dışa doğrudur. Bu anatomik oluşum genellikle alt premolar dişlerin apeksi hizasında, radyografik olarak ise yine aynı bölgede radyolüsent bir alan olarak izlenir.^{49,54} Yapılan çalışmalarda mental foramenin en sık görüldüğü yer olguların %47'sinde 1. molar diş kökü hizasında iken, olguların %46'sında 1. ve 2. premolar dişlerin kökleri arasında bulunmuştur.⁵⁵ Yetişkinlerde genellikle konumlandığı yer mandibula gövdesinin alt ve üst kenarlarının yaklaşık orta mesafesidir. Doğumda mandibular kanal mandibula gövdesinin alt kenarına daha yakın seyrederek ve bu nedenle çocuklarda mental foramenin de konumu alt sınıra daha

yakındır. Dişsiz bireylerde ise diş kayıplarına bağlı alveolar kemikte kısmi kayıplar olur ve foramen üst sınıra daha yakın konumlanır.^{54,56} Yapılan çalışmalar mental foramenin farklı anatomik şekillerde bulunabileceğini göstermiştir. Mental foramenin %56 oranında oval şekilli ve %44 oranında yuvarlak şekilli olabileceği bildirilmiştir.⁵⁷

Mental foramenin dişlerle ilişkisi kişiden kişiye ve ırklara göre değişiklik göstermektedir. Daha önce mental foramenin lokalizasyonunun değerlendirildiği 45 çalışmanın derleme raporunda antero-posterior olarak foramenin konumları arasında belirgin ırksal farklılıklar bildirilmiştir. Bu derlemeye göre mental foramen Moğol ırkında ikinci premolar dişin apeksinde konumlanırken, beyaz ırkta ise birinci ve ikinci premoların arasında konumlanmıştır.⁵⁸ Cutright ve ark.⁵⁹ yaptığı bir çalışmada siyah ve beyaz ırkta mental foramenin konumunu karşılaştırmışlardır. Çalışma sonuçları göstermiştir ki mental foramen siyah ırkta beyaz ırka göre daha posteriora konumlanmaktadır. Yapılacak işlemlerden önce foramenin radyografik olarak dikkatli bir şekilde incelenmesi gerekmektedir. Panoramik röntgenler, mental foramenin tespiti için büyük oranda yeterli olsa da net görüşün elde edilmesinde %50 oranında başarılı olabileceğini gösteren çalışmalar vardır. Bilgisayarlı tomografi görüntülerinin mental foramenin yerini göstermede daha başarılı olduğu tespit edilmiştir.⁶⁰ Bazı kişilerde inferior alveolar sinir mental foramenden çıkmadan önce foramenin anterioruna doğru ilerler ve daha sonra tekrar geriye doğru kıvrılarak mental foramenden çıkar. Bu uzantıya “Anterior Loop” adı verilir. Anterior loopun varlığı çok önemlidir ve yapılacak cerrahi işlemlerden önce bu oluşumun varlığının bilinmesi herhangi bir sinir hasarı riskinin önüne geçecektir.⁶¹

Mental foramenin yerinin tam olarak belirlenmesi, alt çeneye yapılacak cerrahi işlemler açısından büyük önem taşımaktadır. Lokalizasyonunun her hastada standart olmaması yapılacak cerrahi işlemde sinir hasarı için risk oluşturmaktadır. Foramenin lokalizasyonu çeşitli vasyasyonlar gösterdiğinden cerrahi prosedürler öncesinde ileri görüntüleme teknikleri ile mental foramen ve mental sinirin lokalizasyonu, mental sinirin seyri ve anterior loop varlığının tespit edilmesi oldukça önemlidir.^{62,63}

2.2.Oral ve Maksillofasiyal Bölgede Sinir Hasarının Nedenleri

2.2.1.Lokal Anestezi Enjeksiyonu

Mandibular blok anesteziisinin uygulanması esnasında inferior alveolar sinir ve lingual sinirde hasar meydana gelebilir. Fakat lokal anestezi uygulamalarından sonra parestezi oluşma sıklığı tam olarak bilinmemektedir. Diş hekimlerinin günlük uyguladığı blok anestezi sayısı göz önüne alındığında uzamış duyusal değişiklikler nadirdir. Yaralanmaların enjeksiyonlara oranı 1:26,762 ile 1:160,571 arasında olduğu tahmin edilmektedir. Tüm duyusal bozukluk vakalarının bildirilmediği göz önüne alınırsa bu rakamlar gerçek insidansı yansıtmayabilir.^{64,65} Harn ve Durham⁶⁶ 1990 yılında yaptıkları çalışmada inferior alveolar sinir ve lingual sinir anestezileri sonrasında geçici duyusal rahatsızlık insidansını %3,62 olarak bildirmişlerdir. Bunlardan sadece %1,8'inin uzun süreli duyusal değişiklikler olduğunu söylemişlerdir. Alt çenede premolar bölge anestezileri sırasında mental sinirde, lingual bölge anestezileri sırasında ise lingual sinirde hasar gelişebilir. Bu tür sinir hasarına sebep olan bir dizi mekanizma olmasına rağmen kesin neden tam olarak bilinmemektedir ve ayrıca bu tür hasarları önlemenin güvenilir bir yolu da yoktur. Anestezi sırasında iğne ile direkt travma, epinöral hematom oluşumu, tekrarlayan enjeksiyonlar ve kortikal kemik teması sonrası kıvrılan iğne ucunun sinire yaptığı travma, lokal anestezi ajanının toksisitesi, anestezi sırasında kullanılan enjektördeki fabrikasyon hataları ve intranöral enjeksiyonlar ile oluşan kimyasal yaralanmalar sonucu uzun ya da kısa süreli duyusal değişiklikler oluşabilmektedir.⁶⁷⁻⁶⁹ Lokal anestezi solüsyon özellikle epinöryum sınırlarında biriktiğinde doğrudan toksik etki göstererek anestezi işlemi sonrasında sinirde duyusal değişikliklere neden olmaktadır.⁷⁰⁻⁷² İğne ucunun kıvrılmasıyla oluşan sinir travmasına ve lokal anestezi ajanının toksisitesine bağlı gelişen duyusal değişiklikler genellikle uzun sürelidir. Epinöral hematom ve enjeksiyon sırasında iğne ile direkt temas sonrası oluşan duyusal değişiklikler kısa süreli spontan iyileşen parestezilerdir. Lokal anesteziye bağlı oluşan sinir hasarında sıklıkla görülen semptom dizestezi. Sinir hasarına bağlı gelişen parestezilerin çoğu 8 hafta içinde kendiliğinden iyileşmektedir. Bu hastalarda iyileşme sürecini hızlandırmak amacıyla genellikle sistemik olarak farmakoterapi uygulanır. Oluşan sinir hasarı sonrasında 8 haftadan daha uzun süre iyileşme görülmediği durumlarda ise vakaların sadece üçte biri kendiliğinden iyileşmektedir.^{12,73}

2.2.2.Gömülü Diş Çekimleri

Oral bölgede en sık gömülü kalan dişler mandibular üçüncü molar dişleridir.⁷³ Üçüncü molar dişlerin çekimiyle ilişkili komplikasyonlar, bildirilen trigeminal sinir hasarının en yaygın nedenidir. Bu komplikasyonlar çekim işlemlerinin herhangi bir aşamasında ve postoperatif bakım sırasında ortaya çıkabilir.⁷⁵⁻⁷⁸ Mandibular üçüncü molar dişlerinin cerrahisi sırasında inferior alveolar sinir yaralanmasının genel insidansının %0,41 ila %7,5 arasında olduğu tahmin edilmektedir. Bu yaralanmalar vakaların %2 ila %6'sında geçici duysal değişikliklere, %0,5 ila %2'sinde kalıcı rahatsızlıklara neden olur. Yapılan cerrahi esnasında lingual sinirin doku retraksiyonu sırasında gerilmesi veya manipülasyonunun, %6,4'ten yüzde %15'e varan oranlarda geçici duysal rahatsızlıklara neden olduğu, ancak %1'den daha az vakada kalıcı değişikliklere neden olduğu bildirilmiştir.^{36,79,80,81}

Alt çenede mandibular kanala yakın olan tüm gömülü dişlerin sinir hasarı oluşturma potansiyeli vardır. Bunun yanında kökleri mandibular kanal ile ilişkili olan sürmüş dişler de çekim sırasında sinir hasarına neden olabilir. Sinir hasarı, başlangıçta yapılan lokal anestezi esnasında iğne ucunun sinire direkt teması ile oluşabilir. (Şekil 3) Başlangıç insizyonu sırasında yapılan kesiler lingual bölgede yer alırsa lingual sinirde hasar oluşabilir. Mental sinir hasarı, bukkal bölgede mukoperiosteal flep kaldırılması esnasında oluşabilir. Üst çenede palatinal bölgede kaldırılan mukoperiosteal flep esnasında ise nazopalatin sinirde hasar oluşabilir. Mandibular üçüncü molar dişlerinin cerrahi çekimi sırasında insizyon hattının eksternal oblik sırt üzerinde hatalı olarak yapılması bukkal sinir hasarına neden olabilmektedir.^{82,83} “Lingual Split Tekniği” kullanılarak yapılan cerrahi çekimlerde milohiyoid sinirde hasar oluşabilmektedir. Lingual sinir hasarı riski osteotomi işlemleri sırasında artmakta fakat kalıcı duysal bozukluklar çok seyrek görülmektedir.^{84,85}

Çekim esnasında kemik kaldırma işlemleri yapılırken, dişler frez ile bölünürken ya da elevasyon sırasında dokuların ezilmesi ile sinire zarar verilebilir. Dişin elevasyonu sırasında lingual kemiğin kırılması ve keskin kemik çıkıntılarının varlığı bu bölgede lingual sinirin yaralanmasına neden olabilir. (Şekil 4) Özellikle damar-sinir paketinin ekspoz olduğu çekim soketlerinde bölgenin kürete edilmesi veya çekim sonrası sütür işlemleri esnasında sinir hasarı oluşabilir.⁸⁶ Vakaların çoğunda hasar gören sinir inferior alveolar sinirdir. Cerrahi işlemler sırasında artan

inferior alveolar sinir hasarı riski ile ilişkili çeşitli risk faktörleri literatürde tartışılmıştır. Bunlar arasında ileri yaş, cinsiyet, dişin angulasyonu-derinliği ve pozisyonu, lingual korteksin bütünlüğü, prosedürün karmaşıklığı ve cerrahın deneyimi yer alır.^{87,88}



Şekil 3. A; Panoramik röntgen 48 nolu gömülü dişin kökünün inferior alveolar kanalla olan ilişkisini gösteriyor. **B;** Diş kökünün inferior alveolar kanala olan yakınlığını gösteren CBCT görüntüsü. **C;** İnferior alveolar nörovasküler demetin yerini gösteren bir periodontal sonda, sinir yaralanmasını önlemek için diş bölme girişimine rağmen, sinir çekim sırasında kopmuştur.⁵¹



Şekil 4. Derin gömülü üçüncü molar dişin çıkarılması sırasında inferior alveolar sinirin olası iyatrojenik hasarını gösteren diyagram.⁵¹

2.2.3.Dental İmplant Uygulamaları

Günümüzde diş eksikliklerinin tedavisinde implantlar yaygın olarak uygulanmaktadır. İmplant cerrahisi inferior alveolar sinir, mental sinir ve lingual sinir yaralanmaları açısından önemli bir risk faktörüdür. Bu risk inferior alveolar sinir ve mental sinir ile karşılaştırıldığında lingual sinir için daha düşüktür. Uygulamanın yapıldığı bölgeye bağlı olarak implant cerrahisinden kaynaklanan bu sinir hasarı insidansının %0 ile %40 arasında olduğu bildirilmektedir ve ortalama insidans %5 ile %15 arasındadır. Kalıcı duyuşsal bozuklukların oluşma insidansı ise ortalama %8,5 olarak bildirilmiştir.^{62,89,90,91}

İmplant cerrahisinin sebep olduğu sinir yaralanmaları genellikle Sunderland 1., 2. ve 3. tip yaralanmalardır.⁹² İnförör alveolar sinir, molar bölgede ve mental foramenlerin önünde, özellikle dişsiz hastalarda, ilişkili alveolar kret rezorpsiyonları ve mental foramenin uzantıları sebebiyle risk altındadır. Bu yaralanmalar osteotomi bölgesinin hazırlanması sırasında veya implantın yerleştirilmesi sırasında ortaya çıkabilir. Gereğinden derin osteotomi yapılması sonucu kanal sınırlarının ihlali nedeniyle osteotomi sırasında bölgeye komşu mandibular kanal korteksinin kırılması inferior alveolar sinir üzerinde doğrudan basınç oluşturur ve nörovasküler demet mekanik olarak sıkışır. (Şekil 5) Alternatif olarak, inferior alveolar ven veya arterin implant frezi ile yırtılması sonucu kanal içinde meydana gelen kanama, kompartman sendromuna benzer şekilde sinir üzerinde basınca neden olabilir. (Şekil 6) Son olarak, implantın restorasyonunu takiben çiğnemeyle veya kanama sonrası oluşan pıhtının ektopik kalsifikasyonu nedeniyle nörovasküler demet üzerinde doğrudan basınç meydana gelebilir.^{62,90,93-95}

Mental sinirin foramenden çıkmadan önce anterior bölgede loop yaparak çıkabileceği bilindiğinden alt çene premolar bölgeye yapılması planlanan implant uygulamalarında dikkatli olunmalıdır. Bu bölgenin incelenmesinde kullanılan panoramik röntgenler iki boyutlu görüntü sağlarlar ve bu da anatomik yapıların detaylı incelenmesi için yeterli değildir. Bu yüzden cerrahi öncesi üç boyutlu görüntü sağlayan bilgisayarlı tomografi (BT) ve konik ışınlı bilgisayarlı tomografi (KIBT) alınması önerilmektedir. Ayrıca KIBT, BT'ye göre daha kaliteli görüntü sağlamakta ve hastalar daha az radyasyona maruz kalmaktadır. Sinir hasarı riskini minimuma indirmek için mental foramen bölgesinde güvenlik sınırı panoramik röntgen

incelemelerinde 2 mm, KIBT incelemelerinde 1 mm olarak bildirilmiştir.⁹⁶ Ayrıca mental foramenin anteriorunda güvenlik sınırı KIBT ve BT incelemeleri için mental foramenin 6 mm ön tarafı olarak belirlenirken, bazı çalışmalar 1-4 mm'lik mesafenin yeterli olacağını bildirmişlerdir. Bu mesafelerin hastalara göre değişebileceği unutulmamalıdır.⁹⁷

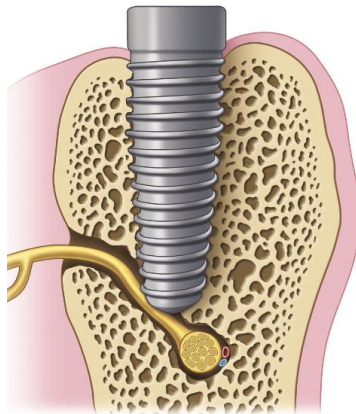
Posterior mandibulada implant yerleşimini kolaylaştırmak amacıyla kemik yüksekliğini arttırmaya yönelik kemik greftleri, distraksiyon osteogenezi (DO) veya inferior alveolar sinir lateralizasyonu gibi uygulamalar sinir hasarı için risk oluştururlar. Mandibular ramus veya simfizis bölgesinden kemik hasadı sırasında özellikle geniş bir alanın ogmentasyonu gerektiğinde inferior alveolar sinir veya mental sinirler hasar görebilir.⁹⁸ Otojen veya allojenik kemik greft materyallerinin sabitlemesi sırasında greftin siniri sıkıştırması ya da sabitleme işlemi için kullanılan pin ve vidaların sinirle teması sonucu sinirde hasar oluşabilir. Alveolar kret yüksekliğinin arttırımı için kullanılan başka bir yöntem olan DO, yine osteotomi sırasında veya doğrudan distraksiyon için kullanılan cihaz nedeniyle sinir hasarına yol açabilir. DO sürecini inceleyen hayvan deneyi modellerinde oluşan sinir hasarının hücresel düzeyde schwann hücrelerinin aktivasyonu, proliferasyonu ve sınırlı derecede aksonal dejenerasyon ve rejenerasyon şeklinde olduğu bildirilmiştir. Sonuç olarak meydana gelen sinir hasarı geri dönüşümlü ve uzun süreli sekelleri olmayan küçük sinir yaralanmalarıdır.⁹⁹⁻¹⁰¹

İmplant yerleşimini kolaylaştırmak için bazı vakalarda sinir lateralizasyonu uygun bir seçenektir. Bu işlemde mandibulanın lateral korteksi çıkartılarak inferior alveolar sinire ulaşılır ve yeterli uzunlukta implant yerleştirebilmek için sinir lateralize edilir. Bu işlem sonrası nöral travma kaçınılmazdır. Bu uygulama implant başarısı ve yüksek hasta memnuniyeti açısından mükemmel sonuçlar verse de sinirsel değişiklikler açısından yüksek insidansa sahiptir ve bu değişikliklerden bazıları kalıcı olmaktadır. Sinir lateralizasyonu işlemi mental sinirin transpozisyonunu da içeriyorsa nöroduyusal disfonksiyon insidansı ve derecesi artar. Sinir lateralizasyonundan sonra iyileşme için 3 ile 6 ay beklenmelidir. Hastaların %30-%40'ında özellikle yaşlı bireylerde, bu disfonksiyon uzun süreli olmaktadır.^{91,102-107} Hastalar oluşan sinir hasarını dilde, dudakta ve yanakta tam uyuşma olarak tarif ederler. Ayrıca batma, yanma ve karıncalanma şeklinde bulgular da görülebilir.¹⁰⁸ Bu yaralanmaların

tedavisi, yaralanmanın mekanizmasına göre değişir. Tedavi implantın çıkartılmasını ya da dizestezi için hastanın farmakolojik tedaviye başlanmasını içerebilir. Farmakolojik tedavide hastaya kortikosteroid ve antiinflamatuvar ilaç reçete edilir.^{109,110} Dental implant cerrahisi sonrası bir aydan daha fazla süren anestezi, fonksiyonu kısıtlayan hipoesteziler, bir aydan fazla uygulanan medikal tedaviye rağmen geçmeyen dizesteziler ve radyografik incelemeler ile direkt sinir yaralanmasını gösteren bulgular varlığında mikrocerrahi endikasyonu vardır.¹¹¹



Şekil 5. İnferior alveolar sinir parestezisi olan bir hastada inferior alveolar kanalın sınırları içine yerleştirilen implantı gösteren panoramik radyografi.⁵¹



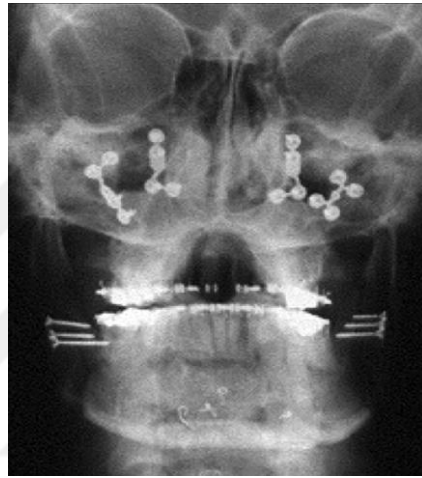
Şekil 6. İmplantın inferior alveolar kanala yakın konumlanması sonucu meydana gelebilecek olası kanama ve ödem sonucu sinir hasarına neden olan kompartman sendromunun gelişimini gösteren diyagram.⁵¹

2.2.4.Ortognatik Cerrahi

Dentofasiyal deformitelerin düzeltilmesi için yapılan ortognatik cerrahi işlemlerin en yaygın komplikasyonlarından biri nörosensöriyel değişikliklerdir. Özellikle mandibular prosedürler için bu risk daha fazladır.¹¹² Ortognatik cerrahide yapılan osteotomiler içerisinde en sık kullanılanlar Sagital Split Ramus Osteotomisi (SSRO), Le Fort 1 Osteotomisi ve genioplastidir. Bu osteotomiler sırasında inferior alveolar sinir, mental sinir, lingual sinir, infraorbital sinir, fasiyal sinir, milohiyoid sinir hasarları en çok rapor edilenlerdir. Le Fort 1 osteotomisinde infraorbital sinirin, SSRO'da ise inferior alveolar sinirin en sık hasara uğrayan sinirler olduğu bildirilmiştir.^{113,114} SSRO sırasında prosedürün çeşitli aşamalarında ve birkaç bölgede nörovasküler yapılar zarar görebilmektedir. Bunlar arasında lingula bölgesinde medial diseksiyon, gerçek osteotomi prosedürü, segmentlerin mobilizasyonu ve fiksasyonu bulunur. Inferior alveolar sinirin osteotomiden sonra proksimal segmentte yer aldığı tespit edilirse, mobilize edilmesi gerekir. Bu da sinirin daha fazla yaralanmasına sebep olabilir. Inferior alveolar sinirin mandibula alt sınırı ile olan ilişkisi, ramus yüksekliği, düzeltilecek dentofasiyal deformite, hasta yaşı ve cinsiyet faktörlerinin tümü nörosensöriyel değişikliklerle ilişkilendirilmiştir.¹¹⁵⁻¹¹⁸ Mandibulanın konumlandırılması sırasında 7 mm'den daha fazla yapılan ilerletmelerde inferior alveolar sinirin gerilmesine bağlı sinir hasarı görülebilmektedir. Bunun nedeni, sinir kılıflarının gerilme ve ezilme durumlarında sinir liflerini koruyabilmesine rağmen sinir kılıfında %30'dan daha fazla uzama olduğu durumlarda basınç artışı nedeniyle lifleri koruyamaması ve aksonun bütünlüğünün bozulmasıdır.^{89,117} Ek olarak, mandibular ortognatik cerrahi sırasında gelişen intraoperatif komplikasyonların, özellikle kötü ayrılmanın nörosensöriyel değişiklik insidansını arttırdığı bulunmuştur.¹¹⁹ Ayrıca, inferior alveolar sinirdeki duysal değişikliklerin, BSSO'ya ek olarak genioplasti gibi prosedürlerle daha sık olduğu görülmektedir. Ancak bu durum geçicidir ve spontan iyileşme genellikle 6 ile 12 ay içinde gerçekleşir.^{112,120,121}

İlginç bir şekilde, BSSO sonrası nörosensöriyel değişikliklerle ilgili subjektif ve objektif bulgular karşılaştırıldığında, osteotomi bölgelerinin %73,7'sinde normal duyum bildirildiği; fakat objektif test olgularının sadece %34,2'sinde normal hissin olduğu görülmüştür.¹²² Maksilla ve orta yüz bölgesi ile ilgili prosedürler sırasında, infraorbital sinir hasarı görülebilir. Bu durum direkt sinir hasarı değil de yumuşak doku

flebi retraksiyonu sırasında oluşan yaralanmalardır. Bu hasar genellikle üst dudağın, yanakların, burnun lateral bölgesinin ve infraorbital bölgenin duyuşal değişikliklerine neden olur. Yaralanma şekline bağlı olarak; çekme, sıkıştırma veya basınç gibi yaralanmalarda tam iyileşme beklenir ve genellikle müdahale olmadan iyileşir.¹²¹ Plaklar ve vidalarla kemik segmentlerinin fiksasyonu sırasında vidanın bikortikal penetrasyonu infraorbital sinir veya lingual sinire doğrudan zarar verir. Ancak bu durum cerrahi alana yeterli ulaşım, bölgede görüşün iyi sağlanması ve sinirin korunması ile kolayca önlenabilir.



Şekil 7. Sagittal Split Ramus Osteotomilerini stabilize etmek için kullanılan bikortikal vidaların aşırı penetrasyonunu gösteren posteroanterior kafatası filmi. Bu durum ortognatik cerrahi sırasında lingual siniri iyatrojenik yaralanma riskine sokar.⁵¹

2.2.5.Maksillofasiyal Travmalar

Maksillofasiyal travma ve travma sonucu oluşan yaralanmaların düzeltilmesi için uygulanan cerrahi prosedür, hasar bölgesinin yakınındaki trigeminal sinir ve periferel dallarının zarar görmesine neden olabilir. Nörosensöriyel bozuklukların genel insidansının %70,9 olduğu bildirilmiştir. Deplase olmayan kırık vakalarında bu insidans %54,4 iken, deplase kırıklarda %88,2 oranında anlamlı bir artış göstermiştir. Beklendiği gibi doğrudan yaralanma vakalarında %100 nörolojik bozukluk görülür.¹²³

Mandibula kırıklarında, kemik parçalarının yer değiştirmesiyle oluşan laserasyon, traksiyon, sıkışma ve kırığın tedavisi sırasında sinir kanalına verilen iyatrojenik hasar sonucu nörosensöriyel değişiklikler görülebilir. Benzer şekilde orta yüz kırıkları, yumuşak doku travması, laserasyonlar ve avülsiyonlar infraorbital kanala

hasar verebilirler ve infraorbital sinirde geçici veya kalıcı hasara neden olabilirler. Fasiyal sinir hasarı travma sonrasında ya da cerrahi operasyon sırasında iyatrojenik olarak gelişebilir.¹²³⁻¹²⁶ Mandibular korpus ve angulus kırıklarından sonra inferior alveolar sinir ve mental sinirlerde oluşan sinir hasarı oranı sırasıyla %76 ile %91 olarak bildirilmiştir. Tedavi edilen hastaların 1 yıllık takiplerinde %32 ile %67 oranında kalıcı sinir hasarı olduğu gösterilmiştir.¹²⁷

Sinir hasarının kalıcı olması oluşan kırığın tedavi tekniğine, travma ile cerrahi tedavi arasındaki süreye ve kırık parçanın ne kadar deplase olduğuna bağlıdır. Mandibula kırıklarının tedavisinde kapalı redüksiyon tekniğinin uygulanması açık redüksiyon tekniğine kıyasla sinir hasarı riskini azaltmaktadır. Travma ile cerrahi tedavi arasında 1 haftadan daha fazla süre olması sinir hasarı oluşma riskini arttırmaktadır. Ayrıca deplase olmayan kırıklarda sinir hasarı riski, deplase kırıklarla karşılaştırıldığında anlamlı derece daha azdır.¹²⁸ Kloss ve ark.¹²⁹'nın yaptığı çalışmada infraorbital sinir hasarı tekli orta yüz kırıklarının %10'unda, çoklu orta yüz kırıklarının %16'sında görülmüştür. Segmentlerin hizalanması ile yapılan kırık tedavisi ve sinire bası yapan gevşek kemik parçalarının çıkarılması spontan duysal iyileşmeye yardımcı olacaktır.



Şekil 8. Disloke, kötü huylu bir sol angulus kırığının panoramik röntgeni. Inferior alveolar kanalın yer değiştirdiği gözlenmektedir.⁵¹



Şekil 9. Sağ inferior alveolar sinir dizestezi olan bir hastada inferior alveolar kanala giren vidalarla sağ mandibular corpus kırığının fiksasyonunu gösteren panoramik röntgen.⁵¹

2.2.6.Temporomandibular Eklem Cerrahisi

Temporomandibular eklemi (TME) içeren bütün cerrahi operasyonlarda sinir hasarı riski bulunmaktadır. Oluşabilecek komplikasyonlar operasyon sırasında ya da postoperatif dönemde gelişebilir.¹⁸ TME cerrahisine bağlı görülen sinir hasarı fasiyal sinir, inferior alveolar sinir, aurikulatemporal sinir, lingual sinir ve bukkal sinirde görülebilir. Bunlar içerisinde klinik olarak en çok probleme sebep olanı fasiyal sinir hasarıdır. Fasiyal sinir tat almadan, lakrimasyondan, salivasyondan ve mimik kaslarının motor innervasyonundan sorumludur. Hastalar fasiyal sinir hasarına bağlı olarak fonksiyonel ve duyuşsal kayıplar yaşamakta ve yaşam kaliteleri düşmektedir.^{130,131,132}

Literatürde TME cerrahisine bağlı oluşan fasiyal sinir hasarı insidansı %12,5-32 olarak bildirilmiştir. Oluşan sinir hasarı genellikle geçicidir ve iyileşme süresi 3-6 ay arasındadır. Fasiyal sinirin genellikle temporal ve zigomatik dalları, özellikle de temporal dalı etkilenmektedir. TME cerrahisi sırasında oluşan sinir hasarı dokuların ekstansiyonu sırasında aşırı kuvvet nedeniyle sinir liflerinin gerilmesine bağlı oluşmaktadır. Ayrıca yara bölgesinin yanlış sutureasyonuna bağlı sinirlerin sıkışmasına bağlı olarak da hasar görülebilir. Postoperatif dönemde görülen ödem ve hematoma sebebiyle geçici fasiyal sinir hasarı oluşabilir.¹³³⁻¹³⁶ TME'yi ilgilendiren işlemler içerisinde, açık cerrahi işlemler sırasında sinir hasarı oluşma riski daha fazladır. Açık

cerrahiye göre daha az invaziv olan artroskopi uygulamalarında sinir hasarı riski daha azdır ve fasiyal sinir hasarı dışında aurikulotemporal sinir hasarı da görülebilir. Ayrıca uygulama tekniğine bağlı olarak trigeminal sinirin dalları da zarar görebilir.¹³⁷ Yapılan çalışmalarda artroskopi sonrası sinir hasarı insidansı %1 ile %3,9 olarak bildirilmiştir.¹³⁸ TME artrosentezinde görülen sinir hasarı riski tam olarak bilinmemesine rağmen açık cerrahi ve artroskopi uygulamalarına göre komplikasyon oranı daha azdır.¹³⁹ Kondil kırıklarının cerrahi olarak tedavi edilmesi esnasında fasiyal sinir ve dalları zarar görebilir. Operasyon sonrası sinir hasarı insidansı %12-48 olarak bildirilmiştir.¹⁴⁰

2.2.7.Endodontik Tedavi

Endodontik tedavi ve periapikal kök cerrahisi inferior alveolar sinir yaralanmasına sebep olabilir. Diş kanallarının aşırı enstrüasyonu sırasında kanal eğesi ile, kök rezeksiyonu veya apisektomi prosedürleri sırasında sinirde fiziksel hasar oluşabilir. Kullanılan dolgu malzemelerinin ekstrüzyonu sinirin sıkışmasına neden olabilir. Diğer bir yaralanma mekanizması ise kanal tedavisi sırasında kullanılan ilaçların kimyasal nörotoksitesidir. Daha az sıklıkla üst santral dişlerin kanal tedavisi esnasında kullanılan kimyasal ajanlara bağlı infraorbital sinirde de hasar olabildiği bildirilmiştir.¹⁴¹ Bu tip sinir yaralanmaları mekanik ve kimyasal faktörlerden kaynaklanabilir. Bunlar kanal içinde spontan iyileşmeyi engelleyebilecek yabancı cisim reaksiyonuna veya granülom oluşumuna neden olabilir. Ne yazık ki bu yaralanmaların tedavisi zordur ve mikrocerrahiyi takiben başarı değişkenlik gösterir. Bu yaralanmaların büyük bir kısmı klinik pratikte dizestezi olarak görülebilir. Potansiyel nörotoksik kök kanal dolgu malzemelerinin inferior alveolar kanala ekstrüzyonu için dekompresyon ve yabancı maddelerin debridmanı, uzun süreli sekellerin önlenmesinde faydalı olabilir. Kök kanalı ilaçlarına ek olarak, diğer kimyasal ajanlar, tetrasiklin ve sinirin carnoy çözeltisine uzun süre maruz kalması potansiyel olarak nörotoksiktir.^{142,143}



Şekil 10. İnferior alveolar sinir dizestezi olan bir hastada inferior alveolar kanal içindeki kök kanal dolgu materyalini gösteren periapikal röntgen.⁵¹

2.2.8.Çene Ve Yüz Patolojileri

Çoğu odontojenik ve odontojenik olmayan benign kist ve tümörler; inferior alveolar sinir ile yakın ilişki içinde bulunabilir ve sıklıkla kanalın yer değiştirmesine neden olurlar. Bazı durumlarda kanal patolojik oluşum içinde yer alabilir. Bu durum infraorbital kanal çevresindeki maksilla patolojileri için de geçerlidir. Nöral kökenli veya ilgili nörovasküler demetten kaynaklanan vasküler tümörler haricinde iyi huylu patolojiler genellikle nörosensöriyel rahatsızlıklar ile ilişkili değildir. Aksine, inferior alveolar kanal tümör tarafından istila edildiğinden, agresif davranışa sahip tümörlerin varlığında, spesifik patolojilerde veya tümör patolojik çene kırığına neden olduğunda, malign lezyonlar genellikle erken duysal değişikliklerle ilişkilendirilirler. Enfeksiyöz süreçler çenelerin sinir taşıyan bölgelerini içeriyorsa nörosensöriyel değişikliklerle benzer şekilde ilişkilidir ve bunlar genellikle enfeksiyonun çözülmesi ile kendiliğinden düzelir. Maksillomandibular patolojilerin tedavisi genellikle inferior alveolar sinir, mental sinir veya infraorbital siniri içerebilen geniş kemik ve yumuşak doku rezeksiyonunu içerir; bu da bölgede olup rezeke edilen sinirin dağılımında kalıcı anesteziye neden olur. Bazı tümörlerde morbiditeyi en aza indirmek ve kalıcı sinir hasarını önlemek amacıyla agresif tedavi yerine siniri çekme veya enükleasyon, küretaj ve kriyoterapi gibi yardımcı yöntemlerin kullanımı savunulmuştur. Bu yaklaşımların tümörlerin tedavisi için temel onkolojik ilkelerle çalışmasının yanı sıra,

ilişkili nüks riski ile ilgili olarak biraz tartışmalıdır.¹⁴⁴⁻¹⁴⁷ Benign odontojenik patolojilerin basit enükleasyon ve ardından kriyoterapi ile tedavisinden sonra tam nörosensöriyel iyileşme ile kabul edilebilir sonuçlar literatürde bildirilmiştir ve bazı vakalarda uygun bir seçenek olabilir.¹⁴⁸⁻¹⁵¹



Şekil 11. Sol inferior alveolar kanalın yer değiştirmesine neden olan ve parestezi olmayan bir keratistik odontojenik tümörün panoramik röntgeni.⁵¹

2.3.Sinir Yaralanmalarının Sınıflandırılması

Sinir yapısının içinde ve çevresinde meydana gelen çeşitli karmaşık hücresel olaylar, sinir hasarına verilen tepkiden sorumludur ve sinir sisteminin duyuşal faaliyet ve işlevleri ile ilgili fonksiyonun yenilenmesi ve restorasyonu için gereklidir. İki farklı sinir yaralanması sınıflandırması (Seddon ve Sunderland) bulunmaktadır. Bu sınıflandırmalar yaralanma anında sinir yapısı içinde gözlenen histolojik değişiklikler ile klinik semptomlar arasında bir korelasyon sağlar. Seddon'un sınıflandırması, yaralanma ile iyileşme arasındaki süreye ve iyileşme derecesine dayanırken, Sunderland sınıflandırması hasarlı nöral yapıların spesifik histolojik derecesine vurgu yapar.¹⁵²

2.3.1.Seddon Sınıflandırma Sistemi

Seddon sınıflandırma sistemi nöropraksi, aksonotmezis ve nörotmezis olmak üzere üç seviyeli sinir hasarı içerir.¹⁵³ (Şekil 12)

Nöropraksi

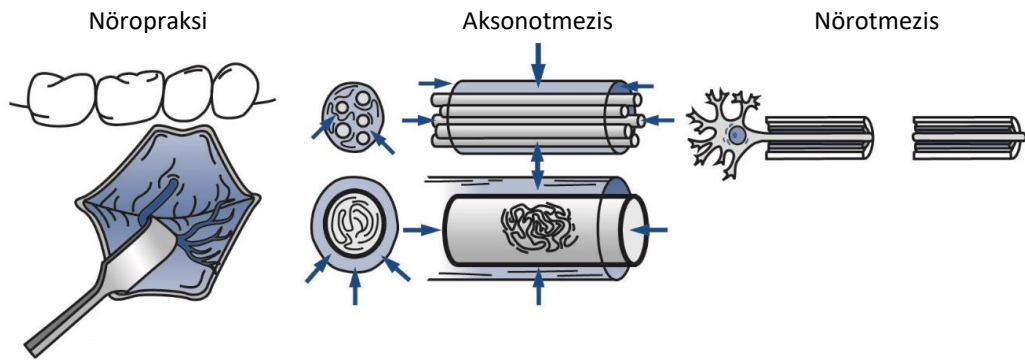
Nöropraksik yaralanmalarda sinir liflerinin anatomik bütünlüğü ve aksonun devamlılığı korunur. Yaralanma epinöral veya endonöral damarlarda akut vasküler kesintiye neden olur. Bu kesinti, geçici bir anoksik olay meydana getirir ve lokal bir iletim bloğu oluşur. Nöropraksi genellikle sinir manipülasyonunun, traksiyonunun veya kompresyon yaralanmasının sonucudur; olaydan sonra birkaç gün ile birkaç hafta arasında hızlı ve tam iyileşme gösteren, prognozu iyi bir iletim bloğu ile karakterizedir. Nöropraksik yaralanmalarda aksonal dejenerasyon meydana gelmez ve hasar sadece endonörium ile sınırlıdır.¹⁵²

Aksonotmezis

Aksonotmezis aksonal hasarı içerir ve şiddetli kompresyon veya gerilme sonucunda oluşabilmektedir. Sunderland sınıflamasında II ila IV derecelerine karşılık gelir; değişken derecelerde demiyelinizasyon ve aksonal yaralanma ile karakterizedir ve dolayısıyla kendiliğinden iyileşme bu yaralanma kategorisinde önemli ölçüde farklılık gösterir. Hasar gören sinirin tekrardan iyileşmesi ve fonksiyon kazanması hastanın yaşına, yaralanma derecesine, terminal organ ve lezyon arasındaki mesafeye bağlı olarak değişir.¹⁵³

Nörotmezis

En ciddi sinir hasarıdır ve epinöral devamsızlığı içeren tam veya tama yakın sinir transeksiyonu anlamına gelir. Kendiliğinden iyileşme olası değildir, bu olay sonucu nöroma oluşumu daha sık meydana gelebilir. Herhangi bir cerrahi müdahale yapılmadan iyileşme görülmez. Hasta yaşı, paraliz süresi, cerrahi müdahale zamanı ve cerrahi teknik prognozu etkileyen önemli durumlardır. Bu hasar tipinde periferik sinirin fonksiyonel olarak iyileşmesi gerçekleşmez.¹⁵⁴



Şekil 12. Seddon sınıflandırma sistemi.³⁶

2.3.2.Sunderland Sınıflandırma Sistemi

Sunderland, 1951'de sinir yaralanmalarını revize etmiş ve alt sınıflara ayırmıştır. Sinir tutulumunun derecesinin histolojik bulgularına dayanan beş derecelik bir sınıflandırma sistemi tanımlamıştır.¹⁵⁵ (Şekil 13) (Tablo 1)

1. derece Sunderland yaralanması, Seddon nöropraksisi ile aynıdır ve ayrıca Sunderland tarafından ciddiyet ve iyileşme süresine göre üç türe ayrılmıştır. Birinci derece tip I yaralanma, kan akımının kesintiye uğramasına neden olan sinir manipülasyonu sonucu meydana gelir. Kan akışı sağlandıktan sonra sadece birkaç saat içinde tam duysal iyileşmeye izin veren geçici bir durumdur. Birinci derece tip II yaralanma, sinir üzerindeki orta derecede traksiyon veya kompresyondan kaynaklanan intrafasiküler ödem oluşumunu içerir. Birkaç gün içinde ödemin çözülmesini duysal iyileşme takip eder. Birinci derece tip III yaralanma, daha agresif sinir manipülasyonundan kaynaklanır ve segmental demiyelinizasyonu içerebilir; iyileşme birkaç günden birkaç haftaya kadar sürer.¹⁵⁶

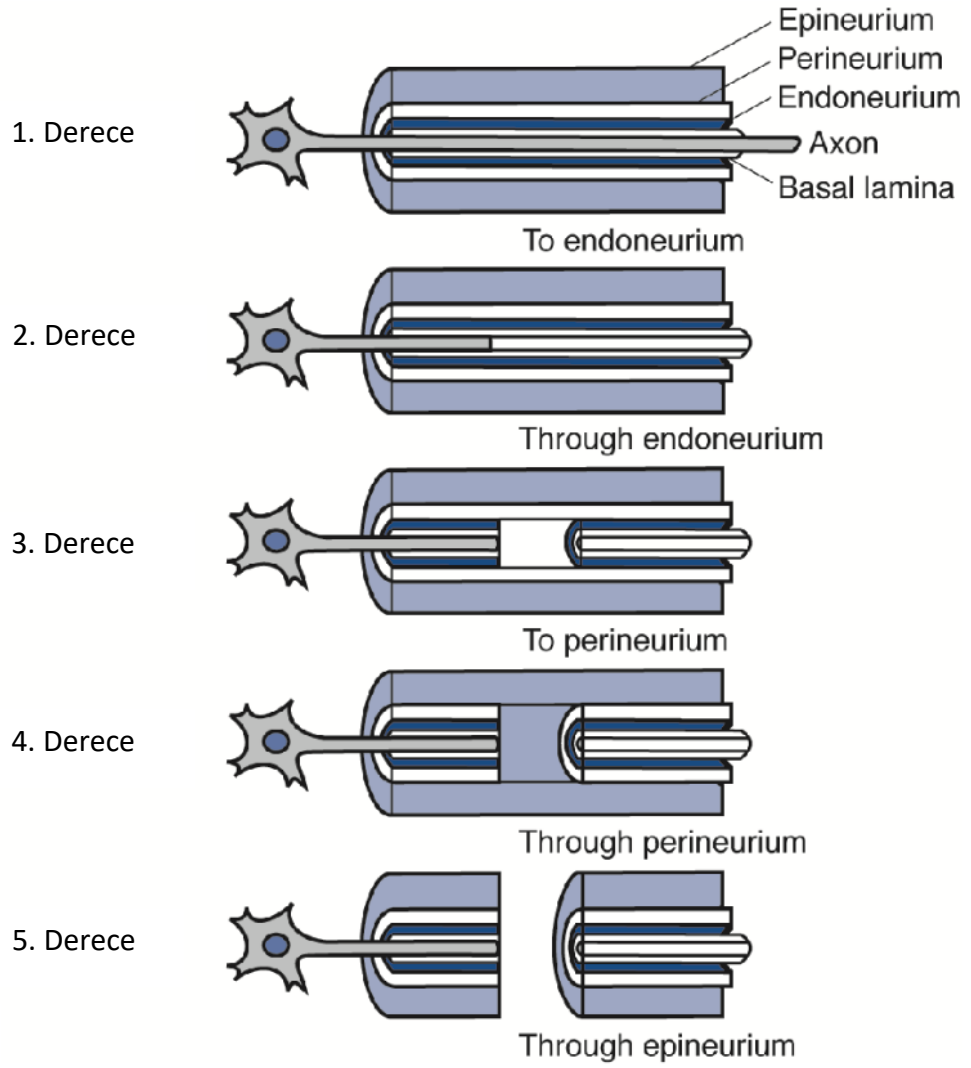
2. derece yaralanmalar aksonal ve miyelin kesintiyi içerir ancak sağlam endonöryum, epinöryum ve perinöryum aksonal rejenerasyona izin verir. İyileşme nispeten yavaş bir süreçtir ve tam olarak normale dönmesi 1 yıla kadar sürebilir, ancak sağlam destekleyici bağ dokusu yapıları nedeniyle mümkündür. Bu tarz yaralanmalar sinir üzerindeki gerilme veya sıkışmadan kaynaklanır.^{152,155}

3. derece yaralanmalarda, yaralanma endonöryumda meydana gelir ancak epinöryum ve perinöryum sağlam kalır. Olağan nedenler birinci ve ikinci derece yaralanmalarla aynıdır ve bir miktar kendiliğinden iyileşme beklenir. Bununla birlikte endonöryum ve schwann hücre kılıfı zedelendiği için tam iyileşme olası değildir ve cerrahi inceleme düşünülebilir.^{152,155}

4. derece yaralanmalar ise gerilme, kompresyon, iğne enjeksiyonu veya kimyasal yaralanmalarla meydana gelir. Endonöryum ve perinöryumun bozulmasına yol açar; epinöryum sağlam kalır. Bu yaralanmalar zayıf bir spontan iyileşme potansiyeli, yüksek bir nöroma oluşumu ve intranöral fibröz oluşumu olasılığı ile ilişkilidir. Bu yaralanmalarda, özellikle yaralanmayı takip eden 3 ay içinde düzelme olmazsa cerrahi müdahale gereklidir.^{152,155}

5. derece yaralanma, Sunderland'ın sınıflandırma sisteminde, sinir yapısının tüm bileşenlerinin tamamen bozulduğu bir sinir kesilmesi, kopması veya sinir

gövdesinin yırtılması anlamına gelen Seddon nörotmezine karşılık gelir; kendiliğinden iyileşme şansı çok azdır veya hiç yoktur. Bu ciddi klinik durumlarda yaygın fibroz, nöroma oluşumu ve/veya nöropatik değişiklikler meydana gelir ve mikro sinir cerrahisi endikedir. Tanık olunan sinir kesilmesi durumunda acil cerrahi müdahale gerekir.^{154,157}



Şekil 13. Sunderland sınıflandırma sistemi.³⁶

Tablo 1. Sunderland sınıflandırmasına göre yaralanma tiplerinin, ilgili histolojik değişikliklerin, yanıtların, iyileşme modelinin, iyileşme oranının ve önerilen tedavilerin özeti.⁵¹

Yaralanma Tipi	Histolojik Bulgular	Tepki	İyileşme Modeli	İyileşme Hızı	Tedavi
Birinci derece (Seddon nöropraksisi)	Geçici iskemi, anoksi, segmental demiyelinizasyon, intrafasiküler ödem	İletim bloğu	Tam	Hızlı (saatlerden haftalara)	Endike değil
İkinci derece (Seddon aksonotmezi)	Akson ve miyelin kesintisi (bozulmamış endonöryum, perinöryum ve epinöryum)	Yaralanmaya distal Wallerian dejenerasyonu	Tam	Yavaş (haftalar)	Endike değil
Üçüncü derece	Yaralanma endonöryumu içerir (sağlam perinöryum ve epinöryum)	Wallerian dejenerasyonu ve bir dereceye kadar nöron hücresi ölümü	Değişken	Yavaş (haftadan aylara)	Sinir keşfi endike
Dördüncü derece	Yaralanma, endonöryum ve perinöryumu içerir	Wallerian dejenerasyonu nöron hücre ölümü, nöroma oluşumu, intrafasiküler fibröz	İyileşmez	Kendiliğinden iyileşme olası değil	Mikro sinir cerrahisi
Beşinci derece (Seddon nörotmezi)	Tam sinir transeksiyonu, süreklilik bozulması	Wallerian dejenerasyonu hücre ölümü, nöroma, fibröz	İyileşmez	Kendiliğinden iyileşme mümkün değil	Mikro sinir cerrahisi

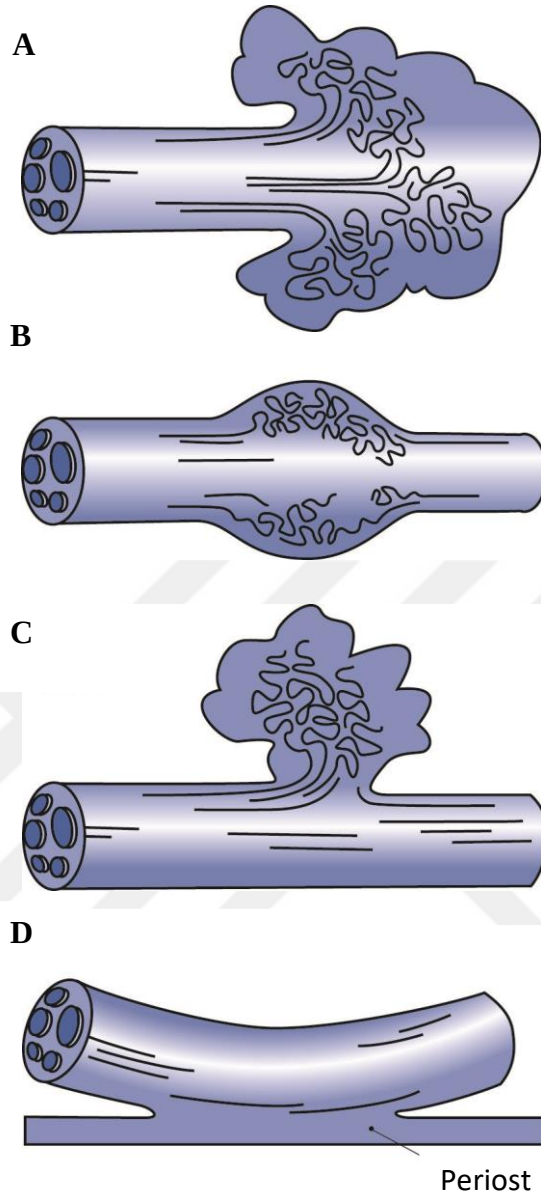
2.3.3.Sinir Yaralanmasına Aksonal ve Hücresel Müdahale

Sinir hasarı çeşitli olayları ve değişken tepkileri içerir, ancak sinir iyileşmesinin temel süreci aynı kalır ve bir dizi dejenerasyon ve ardından rejenerasyon olayları izlenir.^{157,158} Aksonal yaralanmadan sonraki saatler içinde, birincil yaralanma bölgesinde ayrıca akson ve hücre gövdesinin distal ve proksimal kısımlarında bir dizi olay meydana gelir. Hücre gövdesi ve sinir lifi içindeki değişiklikler proksimal olarak hasarın hücre gövdesine yakınlığına ve ayrıca yaralanmanın ciddiyetine bağlıdır. Yaralanmadan sonraki 6 saat içinde hücre gövdesinin metabolik hızı önemli ölçüde artar ve bu da ödeme, çekirdeğin hücre gövdesinin çevresine doğru göç etmesine ve kaba endoplazmik retikulumun (Nissl tanecikleri) artmasına neden olur. Bu durum hücre gövdesinden yaralanma bölgesine doğru gönderilen proteinlerin sentezinde artış ile sonuçlanır. Bu olaylar, topluca kromatoliz olarak adlandırılır. RNA ve protein sentezinin histolojik korelasyonunu temsil eder; akut yaralanmayı takiben 14 ile 21 gün içinde zirveye çıkan hücrelerin hayatta kalmasını sağlamayı amaçlayan programlanmış bir olaydır.¹⁵⁹⁻¹⁶¹ Kromatoliz; makrofajlar, fagositler ve schwann hücreleri ile birlikte yaralanma bölgesindeki hücresel kalıntıları temizleme sürecini başlatan perinöral glial hücrelerin çoğalmasına işaret eder.^{157,158,162}

Yaralanma aksonal lifleri (Sunderland derece II'den V'e) içerdiğinde, bir dizi moleküler ve hücresel olaylar aynı anda veya ardışık olarak meydana gelir ve toplu olarak Wallerian dejenerasyonu ile sonuçlanır.¹⁶³ Bu olaylar, distal sinir gövdesi boyunca ve proksimal ucun yaralanma bölgesine yakın küçük kısmında meydana gelir. Aksonun distal kısmı ödemli hale gelir ve uçları mühürlenir, oysa aksonu çevreleyen miyelin küçük damlacıklara parçalanır.¹⁶⁴ Kalıntılar gelişmiş proliferasyon ve aktivite gösteren schwann hücreleri tarafından fagosit edilir; makrofajlar da bu debridman sürecine katılır. Bu olaylar, sinir rejenerasyonunun meydana gelmesi için bir ön şarttır. Yaralanmadan sonraki saatler içinde başlar ve sinir hasarını takip eden 1 hafta içinde tamamlanır.¹⁶⁵⁻¹⁷¹ Nöral dejenerasyon, distal ve proksimal sinir uçlarında meydana gelir. Bu nedenle nihai sonuç, sinir rejenerasyonu için kanal görevi gören boş endonöral tüplerdir; bu tüpler yaralanma bölgesine kadar mevcuttur.^{172,173} Proksimal olarak kesilmiş akson, embriyonik sinir gelişimi sırasında gözlemlenen akson büyüme konilerini taklit eden filizler veya aksonoplazmik uzantılar oluşturur. Bu olayların meydana gelmesi için sinirsel ve destekleyici dokular tarafından üretilen çeşitli

maddeler gereklidir, bu da sonuçta aksonun reseptör hedefine doğru büyümesine ve yenilenmesine yol açar.^{174,175} Her aksonda 50 kadar yan aksonal filiz olabilir. Schwann hücrelerinin bu aşamalarda kaydedilen yüksek proliferatif aktivitesinin, yeni aksonu barındıracak yeni miyelinin üretimi için gerekli olduğu düşünülmektedir. Bu teori, schwann hücre proliferasyonunun sinir rejenerasyonu için mutlak bir gereklilik olmayabileceğini, ancak bunun yaralanmadan kurtulan ancak bölünmeyen mevcut schwann hücreleri aracılığıyla sağlandığını gösteren Yang ve ark. tarafından yakın zamanda sorgulanmıştır. Rejenerasyon, baskın bir schwann hücre etkisinin aksine akson tarafından yönlendirilir ve akson bağımlıdır.¹⁶⁶ Her halükârda bu işlemler uygun kronolojik sırayla gerçekleşirse spontan sinir yenilenmesi sağlanacaktır. Bu olayların kesintiye uğradığı veya elverişsiz sekanslanmasının olduğu durumlarda, sonuç hedef reseptörlerin yeniden canlandırılmasında başarısızlık ve olası nöroma oluşumu olacaktır.

Nöromalar, rastgele yönlendirilmiş düzensiz kollajen lifleri ve sinir filizleri kütesini temsil eder.^{176,177} Nöromalar aşağıdaki tiplerde olabilir: amputasyon (güçük nöroma); süreklilikte nöroma (merkezi veya füziform nöroma); veya lateral nöroma (lateral ekzofitik veya lateral yapışkan nöroma) (Şekil 12). Nöromalar ağrılı veya asemptomatik olabilir ve iki klinik senaryo arasında histolojik farklılaşma mümkün değildir. Ağrılı ve ağrılı olmayan nöromaları ayırt eden şey, nöromaların hem mekanik uyaranlara hem de sempatik sistemin kimyasal veya fizyolojik manipülasyonla aktivasyonuna duyarlı olabileceğini gösteren çalışmalara dayanarak, nörofizyolojik özellikleri gibi görünmektedir.^{178,179}



Şekil 14. Nöroma formasyonları; A: amputasyon nöroma B: süreklilikte nöroma C: lateral ekzofitik nöroma D: lateral yapışkan nöroma.³⁶

Son olarak, yaralanma mekanizması ve sonuçta ortaya çıkan sinir yaralanması dikkate alınmalıdır. Sinirin temiz laserasyonları için, genellikle birincil onarım endikedir, ancak avülsif tip yaralanmalarda gecikmiş bir primer onarım tercih edilir. Gecikmiş bir birincil onarım tipik olarak yaralanmayı takip eden 21 gün içinde gerçekleştirilir ve bu, yaralanma alanının makroskopik olarak tanımlanması için zaman sağlar. 3 haftalık bir zamanda, nörotrofik ve nörotropik faktörlerin seviyeleri en yüksek seviyededir ve sinir, onarım için en uygun durumdadır.

2.4.Sinir Yaralanmaları Sonrası Meydana Gelen Değişiklikler Ve Sinir Yenilenmesi

Bir uç organ denerve edildiğinde, yeniden canlandırma iki şekilde gerçekleşebilir; sağlam aksonların kollateral dallanması veya hasar görmüş aksonun yenilenmesi yoluyla.¹⁸⁰ Aksonların %20-30'unun hasar gördüğü yaralanmalarda, kollateral dallanma birincil iyileşme mekanizmasıdır. Bu durum yaralanmayı takip eden ilk 4 gün içinde başlar ve iyileşme gerçekleşene kadar yaklaşık 3-6 ay devam eder. Tahmin edilebileceği gibi, kasın diğer bölümlerinin denervasyonunu telafi etme girişiminde motor ünite boyutunda bir artış gözlenir ve kalan innerve kasta hipertrofi görülür. Bununla birlikte, zamanla innerve olmayan lifler küçüldükçe ve kalan kas lifleri genişleme yeteneğini kaybettikçe kas sonunda atrofiye uğrar.¹⁸¹ Sonunda bir hedef organı innerve eden gerçek sinir sayısından daha fazla filizlenen aksonal dal olur.¹⁸² Hedef son organdan nörotrofik faktörleri almayan dallar bir budama sürecinden geçer ve dejenerasyona mahkum olur.^{183,184}

Bir sinir içindeki akson popülasyonunun %90'ından fazlasını etkileyen yaralanmalarda, aksonal rejenerasyon iyileşmenin birincil yoludur.¹⁸⁵ Tam iyileşme elde etmek için sinir üç ana süreçten geçmelidir: Wallerian dejenerasyonu (distal ucun temizlenme süreci), aksonal rejenerasyon ve uç organ yeniden innervasyonu. Bu süreçlerden herhangi birinin başarısızlığı, periferik sinir yaralanması olan hastalarda yaygın olarak görülen kötü fonksiyonel sonuca katkıda bulunabilir.

2.4.1.Sinir Hücre Gövdesinde Meydana Gelen Değişiklikler

Sinir hücre gövdesi yaralandığında kromatoliz meydana gelir ve hücre gövdesinde hacimsel bir artış olur. Hücre çekirdeği perifere doğru yer değiştirir ve sitoplazma yapısal olarak bozulmaya uğrar. Kromatoliz ilk 6 saat içerisinde başlar ve hücresel değişiklikler 2. ve 3. haftalarda en yüksek seviyeye ulaşır.^{186,187} Sinir hücresindeki değişikliğin derecesi hasarın şiddetine ve yaralanmanın proksimal bölgeye yakınlığına göre değişir.¹⁸⁸

2.4.2.Proksimal Güdükteki Değişiklikler

Proksimal uçtaki değişiklikler, yaralanmanın nöronal gövdeye göre konumuna ve yaralanmanın ciddiyetine bağlı olarak değişir. Proksimal ucun bozulması sınırlıdır ve tipik olarak sadece ranvierin ilk düğümüne ilerler. Bununla birlikte, yaralanma bölgesi nöronal gövdeye çok yakınsa apoptoz meydana gelebilir. Ciddi

yaralanmalarda, sinirin proksimal kısmı kromatolize uğrayacaktır (Hücresinin genetik güdüsünü, yenilenme fenotipine odaklanmak için değiştirir). Bu süreç sırasında GAP-43, tübülün ve aktin gibi büyüme ile ilişkili proteinler yukarı regüle edilir ve nörofilamentler (aksonal çapın korunmasında rol oynar) aşağı regüle edilir.^{189,190} Isı şoku proteini-27 (HSP27) gibi endojen nöroprotektanlar, muhtemelen hasarlı nöronun hayatta kalmasını desteklemek için yukarı regüle edilir.^{191,192} Akson sonunda hedef organına ulaştığında ve nöronal olgunlaşma gerektiğinde, nöronun gen ekspresyonu rejeneratif durumdan idame durumuna geri dönecektir.

2.4.3. Distal Güdükteki Değişiklikler

Travmatik hasara maruz kalan sinirin distal ucundaki aksonlar, aksonal yeniden büyüme ve yeniden canlandırma için elverişli bir mikro çevre oluşturmak amacıyla Wallerian dejenerasyonuna uğrar. Bu süreç, yaralanmadan sonraki ilk hafta içinde, hücre zarı bütünlüğünün kaybı ve aksonal hücre iskeletinin bozulması gibi aksonal hasarın tipik belirteçleri meydana geldiğinde gerçekleşir. Bu aşamanın ayırt edici özelliği hücre iskeletinin granüler parçalanmasıdır.¹⁹³

Başlangıçta, retrograd ve anterograd aksonal taşınmanın boşuna devam etmesi nedeniyle hasarlı nöronun her iki ucunda şişme meydana gelir. Bu durum özellikle Ca^{2+} ve Na^{+} gibi hücre dışı iyonların hücre içine ani girişinden sonra meydana gelir ve apoptozu andıran olaylar dizisine yol açar. Bu da schwann hücrelerinden üretilen sinyalleri kullanarak makrofajların toplanmasını sağlar. İzole sinir-kas preparatlarında sinaptik iletim ve kas fonksiyonu incelendiğinde distal sinir ucunun, transeksiyondan saatler sonra aksiyon potansiyeli iletebildiği gösterilmiştir.^{184,185,194}

2.4.4. Schwann Hücreleri ve Makrofajlar

Schwann hücreleri, Wallerian dejenerasyonundaki olayların çoğunu tetiklemede birincil araçlardır ve yaralanma yerinde protein ifadelerindeki değişiklikler, akson yenilenmesinin anahtarıdır. Aksonal temas olmadığında, schwann hücreleri miyelin oluşturmayan bir davranışa bürünür. PMP22, Krox-20, P0 ve Connexin-32 gibi çeşitli proteinlerin ekspresyonunu düşürür.^{195,196} C-jun üretimi ile sentez durdurulur ve farklılaşma teşvik edilir. Sinir Büyüme Faktörü (NGF) ve Siliyer Nörotrofik Faktör (CNTF) gibi nörotrofik faktörler üretilir. Bu faktörler birlikte eritropoetin gibi endojen bileşiklerin koruması altında yeni schwann hücreleri havuzunun oluşumuna katkıda bulunur.^{197,198,199} Bu değişiklikler daha sonra ATP ve

nörogulin gibi proksimal uç nöronlarından salınan mitojenler tarafından iletir ve bunlar asetilkolin ile birlikte yeni schwann hücrelerinin miyelinleştirici bir fenotipe olgunlaşmasına yardımcı olur.^{200,201} Schwann hücreleri fagositoz yoluyla makrofajları bölgeye toplayarak kalıntıları temizler.²⁰² Bu etki schwann hücre fagositozunu destekleyen MAC-2 proteinine bağlıdır.²⁰³ Schwann hücreleri ayrıca makrofajları toplamak için çalışan Monosit Kemoatraktan Protein-1 (MCP-1) kaynağıdır.²⁰⁴ Schwann hücrelerinin çektiği makrofajlar, hızla sinir hasarının olduğu bölgeye ulaşır (kan-sinir bariyerinin bozulmasına bağlı bir süreç).²⁰⁵ Makrofajlar ayrıca hasarlı sinirlerdeki değerli kolesterolü kurtarır ve diğer lipoproteinlerin yanı sıra Apolipoprotein E üretir. Son olarak, makrofajlar schwann hücre proliferasyonunu daha fazla destekleyen faktörler üretirler.^{206,207,208}

Miyelin debrisinin temizlenmesinden sonra, farklılaşmış schwann hücreleri hücre dışı matriksin (ECM) kalan endonöral tüplerinde çoğalır. Bunlar “Büngner bantları” olarak bilinir ve oluşturulan içi boş tüp, rejenere aksonun yeniden büyümesi için bir yol sağlar.¹⁵⁷ Endonöral tüp sağlam olduğunda ve tüp olmadan nöroma oluşumu tercih edildiğinde rejeneratif bir aksondan reinnervasyonda daha büyük başarı gözlenir. Bu tüp 4 ay içinde bir aksonla doldurulmazsa küçülür. Tüpleri bulamayan ektopik aksonlarda Na⁺ kanallarının birikimi nöropatik ağrı ile sonuçlanabilir.^{181,209}

2.4.5.Sinir Yenilenmesi-Rejenerasyon

Nöronun genetik ifadesinde durgun bir durumdan rejeneratif bir duruma değişiklik Wallerian dejenerasyonu olaylarıyla eşzamanlı meydana gelse de aksonal rejenerasyon Wallerian dejenerasyonu tamamlandıktan sonra başlar.¹⁸⁵ Proksimal tomurcuğun uzak ucunda bir büyüme konisi oluşur. Kalsiyumun büyüme konisi oluşumunu teşvik etmek için proksimal uçta bir rol oynadığı bulunmuştur.²¹⁰ Yaralanmadan saatler sonra, büyüme konisi mikro ortamı örneklemek için filapodia gönderir. Distal sinir ucuna giden yolda, filopodia başlangıçta rastgele yönlendirilir ancak hücre gövdesi içinde aktin ve miyozin ekspresyonu yukarı regüle edildiğinde yön kazanır.^{211,212} Büyüme konisinin hareketliliği zarındaki belirli reseptörlerin varlığına bağlıdır. Büyüme konisi nörotrofizm olarak bilinen temas aracılı veya kimyasal yollarla çekilebilir veya itilebilir.^{213,214} Kılavuz moleküllerin örnekleri semaforinler, efrinler, netrinler ve yarıklardır. Collapsin-1 gibi inhibe edici kılavuz

moleküller büyüme konisinin çökmesini teşvik eder. Beyin Türevli Nörotrofik Faktör (BDNF) gibi nörotropinler sinir yenilenmesini destekleyen büyüme konilerinin duyarlılığını azaltır.²¹⁵

Rejenerasyon hızı nöron boyunca lokasyona göre farklılık gösterir; proksimal segmentler 2-3 mm/gün ilerleme gösterirken, daha distal segmentler 1-2 mm/gün hızda ilerleyebilir. Büyüme konisinin yolu yara dokusu tarafından bozulabilir ve büyüme konileri yollarını temizlemek için proteazlar ve plazminojen aktivatörleri salgılar. Bu hareket aynı zamanda yolunu engelleyen nöronal olmayan hücrelerden herhangi bir hücre-hücre veya hücre-matriks etkileşimini temizlemek içindir.²¹⁰ Schwann hücreleri nörotrofik faktörlerin ana kaynağı oldukları için aksonal rejenerasyonu teşvik etmede önemli bir rol oynamaktadır. Schwann hücreleri nöronun gen ekspresyon profilini değiştirip rejenerasyonu teşvik etmek amacıyla genellikle tirozin kinaz reseptörleri ile etkileşime girer. Bu mesaj, retrograd bir taşıma yoluyla iletilir.²¹⁶ NGF sağlıklı sinirler içinde düşük seviyede ifade edilir, ancak yaralanma sırasında schwann hücrelerinde yukarı regüle edilir. NGF, schwann hücrelerinin büyümesini ve çoğalmasını teşvik eder ve ayrıca büyüyen aksona, trofizm sağlamak için Büngner'in schwann hücre astar bantlarının reseptörlerinde bulunur.¹⁸⁵ Apoptoz önleme mekanizmaları aracılığıyla hücre sağkalımını arttırmak, nöronlarda ve schwann hücrelerinde rejenerasyon faktörlerini desteklemek gibi çeşitli işlevlere sahip birçok nörotrofik faktör keşfedilmiştir. Ayrıca schwann hücreleri, fibronektin ve laminin gibi ECM'ye dahil edilen nörit teşvik edici faktörler üretir. Büyüme konileri bu proteinleri endonöral tüplerin bazal laminasına yapışmak için kullanır.²¹⁷

Makrofajlar, miyelini fagosit ettikten sonra, schwann hücrelerinde NGF ekspresyonunu indükleyen ve schwann hücreleri üzerindeki NGF reseptör yoğunluğunu artıran IL-1'in salgılanması yoluyla sinir yenilenmesini de destekler. Bu ileri besleme mekanizması, schwann hücre proliferasyonunu daha da tetiklemek için mitojenlerin salgılanmasına yol açar.²¹⁸ Bununla birlikte, makrofajlar ayrıca, IL-1 reseptör antagonisti salgılar. IL-1 reseptör antagonisti siyatik sinirleri kesilmiş farelerde bir implantasyon tüpü ile birlikte uygulandığında miyelinli ve miyelinsiz aksonların yeniden büyümesini azaltmıştır.²¹⁹ Büyüme konisi endonöral tüpe ulaştığında, son organa ulaşma şansı daha yüksektir. İşlevsel bağlantı tamamlanmadan önce olgunlaşma gerçekleşmelidir. Olgunlaşma süreci, yeniden miyelinizasyonu,

akson genişlemelerini ve son olarak, işlevsel yeniden innervasyonu içerir. Aksonal büyüme, schwann hücresinin fenotiplerinin miyelinsizden miyelinliye değişmesini teşvik eden ATP'yi ve asetilkolini üretir.²⁰¹

Periferik sinir yaralanmaları yaşamı tehdit etmese de hastanın yaşam kalitesinde önemli bir düşüşe neden olabilir.²²⁰ Bu durum iyileşmeyi optimize etmenin yollarını bulmada daha fazla araştırmayı motive eder. Yeniden innervasyon, tam işlevsel iyileşme ile eş anlamlı değildir. Nörorejenerasyonun temel unsurları boşluk mesafesi, Wallerian dejenerasyonu, akson rehberliği ve uç organ canlılığıdır. Nöron hasarı ne kadar distaldeyse iyileşme olasılığı o kadar artar, nöronal hücre gövdelerine yakın olan çok proksimaldeki lezyonlar genellikle programlanmış nöronal hücre ölümünü tetikler. Boşluk uzunluğu, başarılı rejenerasyon ile negatif olarak ilişkilidir. Yaralanmanın boyutu aksonal filizlenmenin sonucu ile ilişkilendirilir. Sinir iyileşmesi sırasında, aksonal filiz, yerleşik schwann hücreleri tarafından yeniden miyelinlenir. Bununla birlikte, bu miyelinizasyon genellikle normalden çok daha incedir ve öngörülebilir elektriksel sonuçları vardır.²²¹

Yakın zamanda yapılan bir çalışmada transgenik farelerde siyatik sinir üzerinde ezilme tipi sinir hasarı modeli kullanılmış, Aksonal Neuregulin-1 (NRG1) tip I ve III'ün seviyeleri aşırı ifade edildiğinde normal miyelinizasyon seviyelerinin geri yükseldiği bulunmuştur. Beklenmedik bir şekilde denerve schwann hücreleri NRG-1 tip I'i bir parakrin/otokrin sinyali olarak ifade etmiştir bu da rejenere aksonların tam remiyelinizasyonunun, schwann hücreleri tarafından salınan NGF'lerin yetersiz uyarımı nedeniyle oluşmayabileceğini düşündürmüştür.²²² Rejenere akson hedefe ulaşabilse bile, olgunlaşma ancak uç organ korunursa mümkündür. Bu, motonöronal durumunda nöromüsküler bağlantının (NMB) stabilizasyonunu içerir.²²³

Nöromüsküler bağlantı, motor aksonun terminal ucundan, terminal schwann hücrelerinden ve Asetilkolin Reseptörleri (AChR) içeren kas liflerinin uç plakasından oluşur.²²⁴ Distal sinir terminali tarafından salınan bir glikoprotein olan agrinin küme oluşumunun anahtar düzenleyicisi olduğu ileri sürülmektedir.²²⁵ Agrin eksikliği olan mutant farelerde sinir hasarını takiben zayıf küme oluşumu ve sinaptogenez gözlenir.²²⁶ Birlikte ele alındığında, bu veriler NMB'ye agrin eklenmesinin AChR toplayıcılarını koruyabileceğini ve uç organın daha iyi korunmasına yol açabileceğini

göstermektedir. Dağılımın yanı sıra, AChR devri, uç plakada bir akson bulunmadığında on kat kısalır.²²⁷

Kas lifleri denervasyondan üç hafta sonra atrofiye uğrar, endomisyum ve perimisyumda kollajen birikintileri oluşur. Ancak kasın yapısal mimarisi ve uç plak bütünlüğü bir yıla kadar korunabilir.^{228,229} İki yıl sonra, kas dejenerasyonu ile birlikte geri döndürülemez kas fibrozu meydana gelir ve kalıcı bir fonksiyonel kas dokusu kaybına yol açar. Paccini cisimcikleri, meissner cisimcikleri ve merkel hücreleri gibi duyuşal uç organlar iki-üç yıla kadar hayatta kalabilir, bu nedenle kas fonksiyonu kalıcı olarak kaybolduktan sonra bile duyuşal fonksiyon geri kazanılabilir.²³⁰ Hedef dokularla ilişkili schwann hücrelerinin büyümeyi destekleyici fenotipleri için de süre sınırlıdır.²³¹ Sinir transferleri denervasyon atrofisini denemek ve önlemek için kullanılmıştır ancak tam güç ve kas işlevi nadiren tamamen iyileşir.²³²

2.5. Sinir Yaralanmalarının Tedavisi

Sinir hasarı sonrasında yapılan etkin bir değerlendirme, erken tanı konulması ve başarılı bir tedavi uygulanması açısından çok önemlidir. Hastadan alınan detaylı bir anamnezle ağrı, his ve fonksiyon kaybı olup olmadığı, hasar tipi ve hasara neden olan sebepler dikkatlice kaydedilmelidir.²³³ Uygulanacak tedavi oluşan hasarın spesifik belirti ve semptomlarına göre belirlenmeli, var olan ağrı olabildiğince hafifletilmeli ve hastanın yaşam kalitesini arttırmak hedeflenmelidir. Yaralanan sinirin iyileşme süresi çeşitli dış faktörlere bağlıdır. Ancak aksonal rejenerasyon hızının 1-2 mm/gün kadar yavaş olduğu ve bu süreci hızlandıracak bir tedavi olmadığı bilinmelidir.²³⁴ Uzun bir iyileşme döneminden sonra bile herhangi bir komplikasyon olmaksızın tam işlevsel yeniden innervasyon mümkün değildir. Ciddi yaralanmalar durumunda rejenerasyon süreci sınırlıdır veya karmaşıktır. Hastanın iyileşmesi için cerrahi müdahale gerekebilir. Bugüne kadar sinir hasarının tedavisi için birçok yöntem denenmiştir ve bazıları günümüzde yaygın olarak kullanılmaktadır.

2.5.1. Doğrudan Sinir Onarımı

Aksonotmezis ve nörotomezisin tedavisi için altın standart sinirlerin distal ve proksimal kısımları arasında dayanıklılık veya sürekliliği sağlamak amacıyla mikrocerrahi tekniklerle doğrudan sinir onarımıdır.²³⁵ Kesilen veya kopan sinirler için cerrahi onarıma ihtiyaç duyulduğunda, en iyi sonuçlar direkt sinir onarım tekniğiyle elde edilir.²³⁶ Epinöral onarım, perinöral onarım ve grup fasiküler onarım dahil olmak

üzere üç sinir onarım tekniği kategorisi vardır.²³⁷ Epinöral onarım tekniği, yırtılmış sinirleri dikmek için kullanılır ve yalnızca sinirin dış kılıfında süturlama yapılıır.²³⁸ Perinöral onarım tekniği, majör akut sinir laserasyonlarında epinöryumun basit ve hızlı bir yöntemle dikilmesini içerir ve aynı zamanda sinirin iç yapıları da çok az hasar alır.²³⁹ Grup fasiküler onarım tekniği, sinir yırtıldığında ve kesilen sinirlerdeki dallar ana gövdede tanımlandığında ve iyi organize edildiğinde uygulaması kolay bir tekniktir. Duyusal ve motor fasiküller doğru bir şekilde koordine edilebilir ve ayrıca motor duyu sinirlerinin çapraz innervasyonu önlenir.²⁴⁰

2.5.2.Sinir Greftleri

Sinir grefti, aynı türden elde edilen sinirin nakledilmesiyle 2 cm'den büyük sinir boşluklarının kapatılması için kullanılan bir tekniktir. Bu yöntemde boşluk lezyondan daha uzun kesilmelidir. Fasikül diseksiyonu, normal doku içindeki lezyona göre proksimal ve distal uçta olmalıdır.²⁴⁰ Sinir için donör seçerken konakçı ve donör sinirlerin çapı, sinir greftlerinin uzunluğu, fasikül sayısı, fasiküler patern, kesit alanı, şekli ve hasta tercihleri dahil olmak üzere çeşitli faktörler dikkate alınmalıdır.²³⁶ Sinir otogreftleri (otolog sinir greftleri) ve sinir allogreftleri dahil olmak üzere iki tür sinir grefti vardır.

2.5.3.Sinir Transferi

Duyusal ve kas fonksiyonlarının tamamen kaybolması sonrası oluşan sinir hasarının tedavisinde kullanılan cerrahi bir yöntemdir.²⁴¹ Ciddi proksimal sinir hasarı durumunda, eldeki tek rekonstrüktif seçim olabilir. Orta ve üst düzey yaralanmalarda genişletilmiş sinir greftleri kullanılarak distal motor sinir transferi ile rekonstrüksiyon tercih edilir. Bu yöntem, yarasız ve izsiz doku düzlemlerinde segmentasyona izin verir ve rejenerasyon mesafesini ve süresini kısaltır.²⁴² Ayrıca bu yöntemde, yardımcı motor üniteleri duyarlılık kaybını ve fonksiyonel kaybı gidermek için cerrahi olarak yeniden kurulur ve düzenlenir.²⁴⁰

2.5.4.Fibrin Yapıştırıcılar ve Kan Kaynaklı Biyomateryallerin Gelişimi

Fibrin yapıştırıcı, fibrin yapıştırıcılar olarak bilinen yapışkan bir malzeme kullanarak birincil dikişsiz onarımı mümkün kılar. Sinir birleştirme işleminde dikiş atılmaması için etkili bir teknik olarak kabul edilir. Adezivlerin sinir hasarlarının tedavisinde kullanılmasıyla birlikte operasyon ve iyileşme süresinde kısalmanın yanı sıra fibrozis ve inflamasyon oluşma ihtimalinin de azaldığı bildirilmiştir.²⁴³ Fibrin

yapıştırıcılar esas olarak hemostazı sağlamak amacıyla kullanılmışlardır. Bunun yanı sıra lökosit, makrofaj ve fibroblastların infiltrasyonu için fiziksel destek sağlayarak yara iyileşmesini hızlandırır. Ayrıca dokuların birbirine yapışmasını sağlar. Fibrin yapıştırıcıların yara iyileşmesini hızlandırıcı etki göstermesinde trombositlerin rol oynadığı düşünülmektedir.²⁴⁴

2.5.5.Sinir Konduitleri

Sinir konduitleri, yaralı sinirin proksimal ve distal kökleri arasında bir köprü görevi görür. Aksonal rejenerasyon için bir iskele sağlarlar ve sinir otogreftine alternatif olarak kullanılabilirler. Son yıllarda bilim insanları, özellikle karmaşık kusurlar için alternatif bir tedavi olarak konduitlerin geliştirilmesine odaklanmışlardır. Bu teknikte, distal ve proksimal sinir uçları sinir konduitinin iki ucuna yerleştirilerek, kanal yoluyla proksimal uçtan aksonal rejenerasyona izin verilir ve distal sinir ucuna doğru seçici bir biçimde büyür. Konduitler, çevredeki dokuların sinir uçları arasındaki boşluğa girmesini önler. Bunun da ötesinde, konduitler, bir sinir hasarını takiben aksonun yenilenmesini arttıran nörotrofik faktörler açısından zengindir.²³⁹ Bir konduitin en önemli avantajı, nöronal iyileşme için ideal bir mikro ortam sağlama yeteneğidir. Bu amaçla ideal bir sinir konduiti gözenekli, esnek, ince, biyouyumlu, geçirgen, biyolojik olarak parçalanabilir, nöroindüktif ve nöroiletken olmalı ve uygun yüzey özelliklerine sahip olmalıdır. Konduitler, materyallerine göre sentetik borular ve biyolojik borular olarak iki gruba ayrılır.^{245,246}

2.5.6.Kök Hücre Uygulamaları

Mevcut tedavilerin temel sınırlamaları yavaş sinir yenilenmesi ve büyük boşlukların yetersiz doldurulmasıdır. Bu sınırlamaların üstesinden gelmek için kök hücre uygulamaları, diğer tüm cerrahi tedavilerin kullanımının yerini alabilecek, sinir rejenerasyonunu hızlandırmak amacıyla lezyon bölgesine destekleyici hücreler sağlamak için tasarlanmıştır.²⁴⁷ En kapsamlı olarak incelenen terapötik modeller schwann hücreleridir ancak farklı kök hücre türleri ile de dikkate değer gelişmeler elde edilmiştir. Kök hücreler kendi kendini yenileme yetenekleri ve özel hücre tipine farklılaşma kapasiteleri nedeniyle tercih edilmektedir. Schwann hücreleri, Kemik İliğinden Türetilmiş Mezenkimal Kök Hücreler (BMSC'ler), Adipozdan Türetilmiş Mezenkimal Kök Hücreler (ADSC'ler) ve Pluripotent Kök Hücreler hücre bazlı tedavi için kullanılan birincil hücre tipleridir.²⁴⁸

2.5.7.Elektriksel Sinir Uyarımı

Her türden herhangi bir sinirin onarımı, sinir ve kas arasında kısa süreli veya uzun süreli iletişim bozukluğu durumuna yol açar. Denervasyonla ilişkili doku atrofisine neden olan aşırı yavaş rejenerasyon hızı nedeniyle hedef kas denerve halde kalır. Kas atrofisini zayıflatmanın doğrudan bir yöntemi, kası elektriksel olarak uyarmaktır.²⁴⁹ Elektriksel uyarı, nöromusküler bağlantılarla ilgili hastalıkların tedavisinde önemli bir rol oynar.²⁵⁰ Nöromusküler bağlantıların elektriksel stimülasyonu, reinervasyon periyodu sırasında kas atrofisinden kaçınmaya yardımcı olabilecek bir kas kasılmasını sağlamak için doğrudan deri yüzeyine ve altındaki kasa elektrik akımı uygulanarak gerçekleştirilir.²⁵¹ Kas atrofisini azaltmak ve denerve kasın iyileşme fonksiyonunu arttırmak için, uyaranlar yeterli yoğunlukta, aralıklı atımlarla ve günde birkaç kez uygulanmalıdır.²⁵²

2.5.8.Medikal Tedavi

Piyasada sinir ağrısını iyileştirmek için çok sayıda ilaç kategorisi mevcuttur ancak doğru seçimi yapmak zordur. Bu durum ağrının şiddetine ve nedenine bağlıdır. İlaçlar arasında analjezikler, kortikosteroidler, jeller, vitaminler ve opioidler bulunur. Bunlar ağrıdan kurtulmaya yardımcı olur ve aynı zamanda tedavi için ilk seçenek olarak da kullanılabilir. Medikal tedavinin amacı zedelenen sinirlerin fonksiyonlarını geri getirmek ve hastaların yaşam kalitesini arttırmaktır. Medikal tedavide ilk seçenek olarak kortikosteroidler kullanılır. Kortikosteroidler, dokuda oluşan ödemi ve inflamasyonu azaltarak sinir dokusu üzerinde oluşan baskıyı ortadan kaldırır. Kortikosteroid kullanımının yaralanmayı azaltabileceği ve membran stabilize edici etkisi ile normal hemostazı sağlayabileceği düşünülmektedir.²⁵³ B12 vitamini sistemik veya lokal yolla uygulandığında yüksek doz metilkobalamin içeriği nedeniyle sinir hastalıkları için yararlı bir temel oluşturur. Ayrıca B12 vitamini reaktif oksijen türlerini temizler. B12 vitamininin iyi bir nöroprotektan olduğu düşünülmektedir. Sinir rejenerasyonu ve iyileşmesinde uygulama süresi ve doza bağlı olarak B12 vitamininin periferik sinir iyileşmesini olumlu etkilediği bilinmektedir.²⁵⁴

2.6.Metilprednizolon

Kortikosteroidler adrenal korteksten salınan antiinflamatuvar, immünosüpresif ve antialerjik ajanlardır. Kortikosteroidler travma sonrası artan kapiller geçirgenliği, dokuda oluşan ödemi ve inflamasyonu azaltır. Bu şekilde sinir dokusu üzerindeki

baskıyı ortadan kaldırır. Ayrıca aksonal rejenerasyonu artırır ve inflamatuvar süreçleri etkileyerek sinir onarımını artırıcı yönde yardımcı olurlar.^{25,255}

Metilprednizolon, başlangıçta gelişmiş antiinflamatuvar aktivitesi ve prototipik glukokortikoid kortizol (hidrokortizon) ile karşılaştırıldığında azalmış mineralokortikoid aktivitesi için geliştirilmiş sentetik bir glukokortikoid steroiddir. Metilprednizolon, bir glukokortikoid veya antiinflamatuvar ajan olarak hidrokortizondan yaklaşık dört kat daha güçlüdür ve yaklaşık 0,8 kat daha fazla mineralokortikoid (sodyum tutucu ve potasyum kaybı) aktivitesi vardır.²⁵⁶ Glukokortikoidler genel olarak karbonhidrat metabolizması üzerinde insülininin tam tersi etki gösterirler. Glukoneogenezi arttırırlar. Karaciğer hariç diğer tüm dokularda ise protein sentezini inhibe ederler. Fizyolojik dozun üzerindeki konsantrasyonlarda mikroorganizmalara, kimyasal ve mekanik etkenlere bağlı oluşan akut ve kronik inflamasyonu baskırlar. İnflamasyonun başlangıç döneminde nötrofil lökositlerden ve monositik makrofajlardan dokulara salınan kemotaktik faktörlerin sentez ve salınımını inhibe ederler. Sonraki dönemde Makrofaj Migrasyon İnhibitör Faktörü (MMİF) ve Trombosit Aktive Edici Faktörü (PAF) inhibe edip lizozom membranlarını stabilize ederler. Lipit peroksidasyonunu inhibe ettiklerinden ve antioksidan özelliğinden dolayı yüksek dozlarda doku hasarını azalttıkları bilinmektedir.²⁵⁷

Metilprednizolon, yaklaşık iki buçuk saate karşılık gelen, hidrokortizondan daha uzun bir etki süresine sahiptir. Hidrokortizon için plazma yarı ömrü bir buçuk saattir. Bununla birlikte, steroid reseptör aracılı aktiviteler söz konusu olduğunda, steroidin biyolojik yarı ömrü açısından da düşünmek gerekir, çünkü ilgili biyolojik aktiviteler tipik olarak öngörülen plazma eliminasyon hızından çok daha uzun bir etkiye sahiptir. Metilprednizolon, plazma proteinlerine yaklaşık %40 ile %60 oranında bağlanır; plazmadaki ilacın bu fraksiyonunun hücrel steroid reseptörleri, çapraz hücre zarları veya kan-beyin bariyeri ile etkileşime giremediği anlamına gelir. Bu durum protein geçişini çoğunlukla kısıtlar. Metilprednizolonun dağılım hacmi $0,84 \pm 0,18$ 'dir, bu da steroidin tüm vücut suyunda neredeyse eşit olarak dağıldığı anlamına gelir. Bu durum, büyük ölçüde lipofilikliğin bir yansımasıdır. Aslında, metilprednizolonun kendi başına çok düşük suda çözünürlüğü vardır. Serbest steroidin intravenöz kullanımındaki bu dezavantaj, 21-alkol yerine bir hemisüksinat esterine eklenmesi ve bunun sodyum tuzuna dönüştürülmesi ile aşılr. Vücutta steroid, esas

olarak karaciğer esterazlar tarafından ester ön ilacından serbest bırakılır. Bu, mevcut değerlendirme için önemlidir, çünkü kan-beyin bariyerini geçtiğine ve dolayısıyla bir nöroprotektif etkiden sorumlu olduğuna inanılan serbest steroiddir.²⁵⁸ Tüm steroidlerde olduğu gibi glukokortikoid metilprednizolonun da klinik bağlama, dozaj ve tedavi süresine bağlı olarak hem yararlı hem de zararlı olabilen çok çeşitli biyolojik etkilere sahip olduğu unutulmamalıdır. Kısa süreli yoğun dozlama açısından, bu etkilerin çoğu muhtemelen klinik olarak önemsizdir.²⁵⁹

Glukokortikoid steroidler, 1960'lardan beri omurilik travmasının klinik tedavisinde yaygın olarak kullanılmaktadır. Kullanımlarının mantığı esas olarak travma sonrası omurilik ödemi azaltacakları beklentisine odaklanmıştır. Bu fikir, glukokortikoidlerin peritümoral beyin ödeminde oldukça dikkate değer bir azalmaya neden olabileceği görüşüne dayanmaktadır. Bununla birlikte, steroidlerin omurga yaralanmasının ardından nörolojik iyileşmeyi azaltma veya destekleme yeteneği, en iyi ihtimalle hayal kırıklığı yaratmıştır. İlk çalışmalar, omurilik yaralanmasından sonraki sonucu etkilemede "düşük doz" (10 gün boyunca 100 mg intravenöz/gün) ve "yüksek doz" (1000 mg intravenöz/gün) metilprednizolonun etkinliğini karşılaştırmıştır. 1979'da yapılan bir çalışma, glukokortikoid dozunun muhtemelen yararlı olduğu düşünüldüğü için ve etik olarak kullanılması gerektiği yönünde, o dönemki yaygın inanç nedeniyle bir plasebo grubunu içermemiştir. Sonuçlar düşük ve yüksek doz grupları arasında herhangi bir fark gösterememiş, bu da steroidin 6 ayda veya 1 yılda beklenen klinik iyileşmeyi değiştirmede sonucuna yol açmıştır.^{260,261}

2.6.1. Metilprednizolonun Etki Mekanizmaları

Herhangi bir bozukluğun ilaç tedavisini sürdürürken, öncelikle hastalığı veya dejeneratif süreci kesintiye uğratmak için etkilenmesi gereken moleküler patofizyolojik mekanizmaların yanı sıra seçilen terapötik ajanın bunları etkileme kabiliyetinin de anlaşılması gerekir. İkincisi, hedeflenen patofizyolojik mekanizma ile ilişkili olarak, uygun bir terapötik rejimin tasarımı, doz-yanıt ve zaman etkisinin (etki süresi) farmakolojik parametrelerinin bir tanımına bağlıdır. Omurilik ve beyin hasarı için glukokortikoid tedavisi ile ilgili temel olarak kullanılan steroidler, deksametazon ve metilprednizolon için başlangıç dozları, doz aralığı ve tedavi süresi büyük ölçüde değişiklik göstermektedir. Ayrıca, nörolojik hasardan tedavinin başlamasına kadar geçen süre zayıf bir şekilde kontrol edilmiş ve genellikle uzamıştır. Travma sonrası

patofizyolojinin çoğunun hızla gelişmesi ve büyük ölçüde geri döndürülemez olma olasılığı da göz ardı edilmiştir. Yüksek doz metilprednizolonun hasarlı omurilik üzerinde akut farmakolojik etkileri araştırılmıştır. Steroidlerin terapötik mekanizmalarının yanı sıra, metilprednizolonun bu mekanizmalar aracılığıyla etki göstermesi için doz-yanıt ve etki süresi özellikleri değerlendirilmiştir. Demopoulos ve ark. tarafından ileri sürülen, travma sonrası nöronal dejenerasyon için ana moleküler temelin oksijensiz radikal kaynaklı lipid peroksidasyonu olduğu şeklindeki mekanizmanın öncülü araştırılmıştır.²⁶² İlk in vivo çalışma, kedilerin tek bir yüksek intravenöz metilprednizolon dozu ile ön tedavisinin, steroid uygulamasından 1 saat sonra çıkarılan, yaralanmamış omuriliğin homojenatlarını in vitro lipid peroksidasyonundan korumaya hizmet ettiğini göstermiştir.^{263,264} Yüksek doz metilprednizolonun lipid peroksidasyonunu inhibe etme yeteneğini karakterize etmenin yanı sıra, kapsamlı araştırmalar, yüksek doz metilprednizolonun yaralı omurilik üzerinde, posttravmatik nöronal dejenerasyonun zayıflamasına neredeyse kesin olarak katkıda bulunan bir dizi başka etki de uygulayabildiğini göstermiştir. Bunların birçoğunun peroksidasyonla ilgili süreçlerin engellenmesinden kaynaklandığı düşünülmektedir. Liste, enerji metabolizmasının desteğini, ilerleyici travma sonrası iskemi gelişiminin önlenmesini, hücre içi kalsiyum birikiminin tersine çevrilmesini, nörofilaman bozunmasının önlenmesini, membran lipid hidrolizinin (örneğin araşidonik asit salınımı) inhibisyonunu ve bunun sonucunda vazoaaktif prostaglandin F2 α ve tromboksan A2 oluşumunu içerir.²⁶⁵⁻²⁶⁷ Lieberman ve ark.²⁶⁸ fare fasiyal sinirinde bası hasarı oluşturmuşlar ve düşük dozda uygulanan kortikosteroidlerin sinir fonksiyonunun geri kazanılmasında anlamlı katkısı olduğunu göstermişlerdir. Sıçanlarda yapılan bir çalışmada sinir iyileşmesinde vitamin E'nin etkisi olduğu ve kortikosteroidlerin de buna katkı sağladığı gösterilmiştir.²⁶⁹ Steroid tedavisi ile ilgili birçok çalışma yayınlanmıştır. Bu çalışmalardan bazıları steroid tedavisinin sinir hasarı üzerinde olumlu etkisi olduğunu ortaya koyarken, steroidlerin plasebo ile karşılaştırıldığı bazı çalışmalarda ise steroidlerin ek bir fayda sağlamadığı belirtilmiştir.²⁷⁰

2.7.B12 Vitamini

B12 vitamini 70 yıldan daha uzun bir süre önce, karaciğer özlerinde bulunan ve pernisiyöz anemiye tedavi etmek için kullanılan “anti-pernisiyöz anemi faktörü” için yapılan bir araştırma sırasında keşfedilmiştir.^{271,272} O zamandan bugüne B12 vitamininin, birçoğu sinir sisteminin işleyişini destekleyen, çok sayıda fizyolojik etkisi olduğu ortaya çıkmıştır. 1950'lerde araştırmacılar, potansiyel olarak etkileyici klinik sonuçlarla B12 vitamini uygulamasından kaynaklanan ağrı giderici etkilere odaklanmaya başlamıştır.^{273,274} Ancak çalışma metodolojileri yeterince sağlam değildir ve diğer ağrı durumlarıyla ilgili bazı çalışmalarda hiçbir etki görülmemiştir.²⁷⁵

Ne yazık ki, takip eden on yıllar boyunca vitamin ve minerallerin klinik kullanımına olan ilgi, farmasötik tedaviler lehine azalmıştır. Fakat günümüzde opioid kullanımını oldukça artmıştır. Opioid ilaçlarının kullanımının artmasıyla birlikte bu ilaçlara olan güveni azaltmaya yardımcı olmak için alternatif ve tamamlayıcı yaklaşımlara her zamankinden daha fazla ihtiyaç duyulmaktadır. Güncel yayınlanmış literatürde B12 vitamini, diyabetik nöropati, postherpetik nevralji, bel ağrısı ve aftöz ülserler gibi kronik ağrı durumları olan hastalarda, olumlu sonuçlar veren bir tedavi seçeneği olarak kullanılmıştır.²⁷⁶⁻²⁸²

2.7.1.B12 Vitamini Biyokimyası

B12 vitamini, insan vücudundaki en büyük ve en karmaşık vitamindir. Yapısı, hemoglobin ve klorofile benzer bir korrin halkasından oluşur. B12 vitamininde aktif bölge; siyano, hidroksi, metil ve 5'-deoksiadenozil gibi farklı kimyasal grupları bağlayan kobalt kullanır. Metil ve 5'-deoksiadenozil, spesifik enzimatik reaksiyonları katalize etmek için insan vücudunda kullanılan aktif vitamin B12 kısımlarıdır. B12 vitamini normalde gıda yoluyla elde edilir. Tipik olarak proteine bağlanır ve serbest formda salınması için mide asidi ve sindirim enzimi pepsin gerektirir. B12 vitamini daha sonra midede üretilen intrinsik faktörle birleşir ve ince bağırsaktan emilir. Serbest formdaki B12 vitamininin küçük bir yüzdesi doğrudan bağırsak bariyerinden de geçebilir.²⁸³ İlaçlar ve bazı tıbbi durumlar B12 emilimini azaltabilir ve B12 vitamini eksikliği riskini artırabilir. Proton pompa inhibitörleri ve histamin H2-reseptör antagonistleri dahil mide asidi düşürücü ilaçların her ikisi de B12 emiliminde eksikliklere neden olabilir.^{284,285}

İnsanlarda B12 vitamini, metil transferlerini ve izomeraz reaksiyonlarını katalize eder. Metilmalonil-CoA mutaz enzimini (metilmalonil-CoA izomeraz olarak da adlandırılır) içeren izomeraz reaksiyonları, adenzilkobalamin olarak B12 vitamini kullanır ve tek zincirli yağ asitleri, izolösin, metiyonin, treonin, valin ve kolesterolün metabolizması için gereklidir.²⁸⁶ Bir metiltransferaz olan Metiyonin Sentaz, metilkobalamin bir metil kaynağı olarak kullanan ve tüm vücutta metilasyon reaksiyonları sağlayan, insanlardaki ana enzimdir. Aminoasit metiyonin, B12 vitamini metilkobalaminin aktif formundan homosisteine metil grubu eklenmesiyle üretilir. Metiltetrahidrofolat formundaki folik asit, B12 vitaminini aktif metillenmiş formuna geri döndürmek için gereklidir. Bu reaksiyondan elde edilen metiyonin daha sonra Miyelin Temel Proteininin (MBP) ve DNA'nın metilasyonu dahil olmak üzere vücuttaki metilasyon reaksiyonları için başlıca metil donörlerinden biri olan S-Adenzil Metiyonine (SAM) dönüştürülür. MBP, sinirler etrafındaki miyelin kılıfının önemli bir yüzdesini oluşturur ve stabilitesi için metilasyona ihtiyaç duyar. B12 vitamini eksikliğine bağlı sinir hasarı, vücudun miyelin temel proteinini metillenmiş tutamaması ve miyelin kılıfının dejenerasyonuna yol açmasının doğrudan bir sonucu gibi görünmektedir.^{287,288} B12 vitamini nöral dokuya eğilimlidir. İlk hayvan modelleri, B12'nin aksonal büyümeyi ve schwann hücre farklılaşmasını indükleyerek sinirlerin yenilenmesine yardımcı olduğunu ve bunun tedavi edilmesi zor sinir ezilme yaralanmalarında fonksiyonel iyileşmeyi arttırdığını öne sürmüştür. B12 vitamininin etkileri, vitaminin sinir sistemini ve antiinflamatuvar etkileri destekleme eğilimi yoluyla ortaya çıkıyor gibi gözükmektedir.^{254,289,290} Ek olarak, B12 Beyinden Türetilen Nörotrofik Faktörü (BDNF) yukarı regüle eder ve rejenerasyon sürecinin bir bölümünü işaret eden sinir iletim hızını artırır. Hayvan modelleri, B12 vitamininin sinir rejenerasyonunu destekleme potansiyeli de dahil olmak üzere klinik önemi olan ve uzun vadeli iyileşme ile sonuçlanabilecek birden fazla etkisini göstermektedir.^{291,}

292

B12 vitamininin ağrı azaltıcı özellikleri için potansiyel etki mekanizması, Siklooksijenaz (COX) enzimleri de dahil olmak üzere prostaglandin sentezi ile etkileşimlerinden gelir. B12 vitamininin COX enzimi üzerindeki doğrudan etkilerini araştıran hayvan çalışmaları eksiktir. Bununla birlikte, sıçanlarda dekstran sodyum sülfat kaynaklı kolit, metil eksikliği olan bir diyetin (vitamin B12, folat ve kolin hariç),

dekstran sodyum sülfata maruz kaldıktan sonra bağırsaklarda COX2'nin önemli bir artışına neden olduğunu göstermiştir. B12 vitamininin, inflamatuvar süreçler sırasında COX2 düzeylerini kontrol altında tutmaya yardımcı olan bir faktör olması mümkündür.²⁹³ Ek olarak, diğer bazı kanıtlar COX enzimleri ve B12 vitamini içeren mekanizmalar öne sürmektedir. Sıçanların üst dudağına formalin enjekte edilmesiyle indüklenen orofasiyal ağrı, COX enzimlerinin ikinci faza aracılık ettiği, iki farklı ağrı fazına neden olur. COX enzimlerini inhibe ederek çalışan non-steroidal antiinflamatuvar ilaçlar (NSAID), formalin enjeksiyonlarından sonra esas olarak orofasiyal ağrının ikinci fazını azaltır.²⁹⁴ İlginç bir şekilde, B12 vitamini de formalin kaynaklı orofasiyal ağrının ikinci fazını güçlü bir şekilde azaltır ve bu da COX enzim sistemleri ile benzer bir etkileşimi olduğunu düşündürür.²⁹⁵

Sıcak plaka ve abdominal kıvrılma ağrısı çalışmalarında, fareler B12'ye yanıt olarak sırasıyla hafif ve orta derecede ağrı azalması göstermiştir. Sıcak plaka ağrı testi, merkezi COX mekanizmalarını içerirken, abdominal kıvrılma periferik COX enzim etkilerini ölçer ve bu durum B12'nin hem merkezi hem de periferik COX inhibe edici özelliklere sahip olabileceğini gösterir.²⁹⁶ İnsanlarda nörotransmitterleri içeren ek bir potansiyel ağrı kesici mekanizma B12 vitamini için ortaya atılmıştır. B1, B6 ve B12 vitaminlerini kombinasyon halinde kullanan çalışmaların, nöradrenalin ve 5-hidroksitriptaminin ağrı önleyici tepkisinin üretimini arttırdığı veya güçlendirdiği varsayılmaktadır.²⁹⁷ Sinir ezilme yaralanmaları, ömür boyu morbiditeye yol açan önemli hasarlara neden olabilir. Yakın zamanda yapılan bir çift kör, randomize, karşılaştırmalı çalışmada, günde 3 kez 2 mg oral hidroksikobalamin, kompresif nevraljili hastalarda günde 3 kez takviye nükleotidli (5 mg CMP ve 3 mg UTP) 2 mg hidroksikobalamin ile karşılaştırılmıştır. Plasebo grubu yokken, tek başına yüksek hidroksikobalamin dozları, görsel analog ölçekte değerlendirildiğinde ağrı skorlarında 30,5 puanlık (%60) düşüşe ve takviye edilmiş nükleotidlerle birleştirildiğinde 35,2 puanlık (%69) düşüşe neden olmuştur.²⁹⁸ Multiple miyeloma hastalarında kemoterapiye bağlı periferik nevraljide B12 vitamini kullanımının ağrının azaltılmasında etkili olduğu görülmüştür.²⁹⁹ Diyabetik nöropatide olumlu sonuçlar gösteren bir dizi insan çalışması mevcuttur. B12 vitamininin önemli dozlarda diğer tedavilerle (çoğunlukla vitamin B1 ve B6 vitamini dahil olmak üzere diğer B vitaminleri) birlikte kullanıldığı kombinasyon denemeleri de diyabetik nöropati için

faydalı sonuçlar göstermiştir.³⁰⁰⁻³⁰² Herpetik nevralji tedavisinde metilkobalaminin etkili olduğunu gösteren veriler mevcuttur. Günlük B12 enjeksiyonlarının deneklerin %60'ında ağrıyı yarı yarıya veya daha fazla azalttığı belirtilmiştir.²⁷⁹ Herpetik kaşıntı ve nevralji için lidokain veya B1 vitamini ile kombine B12 enjeksiyonları uygulanan çalışmalarda da klinik olarak önemli faydalar görülmüştür.^{303,304}

2.8.Histopatolojik ve İmmünohistokimyasal Belirteçler

2.8.1. Hematoksilen-Eozin

Haemotoxylon campechianum Orta Amerika'da yetişen bir ağaçtır. Hematoksilin bu ağacın kökleri ve gövdesinin kaynatılmasıyla veya buharda pişirilmesiyle elde edilen kırmızı, bulanık renk veren bir maddedir. İspanyol kaşifler tarafından 16. yüzyılda Yucatan Yarımadası'nda (modern Meksika'da) keşfedilmiştir. Yerli Mayalar bu ürünü pamuğu boyamak ve ishali durdurmak için kullanmıştır.^{305,306}

Hematoxylin, koyu kırmızı renkte olduğu ve ağaçtan elde edildiği için Yunanca kan anlamına gelen Haimato ve ağaç anlamına gelen Xylon sözcüklerinden türetilmiştir. Ticari olarak bazı maddeler ile karışmış olarak satılır. Suda erir (1g/100 ml) ama alkolde daha fazla erir (30-40 g/100 ml). Aktif boya okside formu olan hemateindir. Saf halde zayıf bir boyadır fakat metal tuzları (mordant) ile birleştirildiği zaman iyi bir nükleus boyası olur. Ayrıca dokularda metali göstermek ayrıca miyelini, mitozu, fibrini, kas çizgilenmelerini ve bazı doku elemanlarını boyamada da kullanılır. Metaller ile birleştğinde farklı renkte boyalar oluşur. Amonyum şapı (aluminum ammonium sulfate) ile birleştğinde asit solüsyonda pembe-mor, alkalide ise mavi renktedir. Demir ve krom ile mavi-siyah, bakır ile mavi-yeşil, kurşun ile koyu kahverengi, kalay ile kırmızı, osmium ile yeşil-kahve renk alır. Hematoxylin saf haliyle iyi boyamaz. Okside olduğunda hematein'e dönüşür ve bir mordant ile birleştirildiğinde dokuyu koyu maviden siyaha kadar bir renge boyar. Hematein hali amfoteriktir ve asit pH'da kırmızı, bazik pH'da ise mavidir. Quekett hayvan dokularını boyamak için tanımlamıştır. Ayrıntılı olarak tarifleyen ise 1863'de Wilhelm von Waldeyer olmuştur ve doğrudan suda eriterek nöronları boyamaya çalışmıştır. Bohmer ise 1865 yılında mordant kullanarak dokuları hematoksilen ile başarıyla boyamıştır.³⁰⁵

Eozin ise katrandan elde edilir. Sentetik, turuncu-pembe renkli bir boyadır. Eozin sözcüğü Yunancada şafak ve şafak tanrısı anlamına gelmektedir. Eozin doku boyası olarak ilk defa 1876'da Dreschfeld ve Fischer tarafından kullanılmış ve

tanımlanmıştır. Yine aynı tarihte Wissowzky hematoksilin ve eozini birlikte kullanan ilk kişi olmuştur. Hemen sonrasında 1878'de Busch hematoksilin ve eozini beraber kullanmış ve tanımlamıştır.³⁰⁷

HE (Hematoksilen-Eozin) rutin olarak histopatolojik incelemelerde en çok kullanılan boya kombinasyonudur. Koyu mavi-mor renkli olan hematoksilin nükleik asitleri, onlarla reaksiyona girerek boyar ve bu reaksiyon günümüzde hala tam olarak anlaşılamamıştır. Pembe olan eozin proteinleri non-spesifik bir şekilde boyamaktadır. Çekirdekleri mavi-siyah renkte, sitoplazma ve hücre dışı maddeleri ise pembenin farklı tonlarında boyamaktadır. İntranükleer detaylar iyi fikse olmuş dokularda oldukça belirgindir. Heterokromatinin farklı paternlerde yığılmalar ve yoğunlaşmalar oluşturması hücrelere ve bazı kanser türlerine özgün görüntüler oluşturmasını sağlamaktadır. Çekirdekçiğin boyanması eozin ile sağlanır. Poliribozomun bol miktarda olduğu durumlarda, sitoplazmada belirgin bir mavi boyanma oluşur. Golgi aygıtı, çekirdeğe yakın yerleşimli boya almamış bir alan olarak seçilir. Sonuç olarak hücre ve dokular hakkındaki pek çok temel bilgi HE boyası ile elde edilebilmektedir. Günümüzde HE boyası histopatoloji laboratuvarlarında primer diagnostik teknik olarak kullanılmaktadır. Günümüzde çok sayıda bilimsel araştırmada ileri düzey tekniklerin yanında HE boyaması da yaygın olarak kullanılmaktadır.³⁰⁸

2.8.2.Nöral Hücre Adezyon Molekülü (NCAM)

Nöral Hücre Yapışma Molekülü (NCAM), hücre dışı alan içinde 5 immünoglobulin benzeri alan içeren ve bu nedenle hücre yapışma moleküllerinin immünoglobulin süper ailesine ait olan, bir hücre yüzeyi glikoproteinidir. NCAM, beyinde sırasıyla NCAM180, NCAM140 ve NCAM120 olarak adlandırılan yaklaşık 180 kDa, 140 kDa ve 120 kDa'lık moleküler ağırlıklara sahip 3 ana izoform şeklinde ifade edilir.³⁰⁹

İmmünoglobulin süper ailesinin tipik bir üyesi olarak NCAM, Ca^{2+} 'dan bağımsız homofilik yapışmaya aracılık eder, yani komşu hücrelerin hücre yüzey zarlarındaki NCAM molekülleri, hücre dışı alanların aracılık ettiği yapışma bağları oluşturabilir.³¹⁰ NCAM ayrıca diğer hücre yüzeyi reseptörlerine, hücre yapışma moleküllerine, fibroblast büyüme faktörü reseptörüne, prion proteinine, heparin sülfata, kondroitin sülfata ve proteoglikanlar dahil hücre dışı matriks proteinlerine heterofilik olarak bağlanır.³¹¹⁻³¹³ NCAM ve immünoglobulin süper ailesinin diğer

üyeleri, nöronların hücre yüzeyinde birikerek gelişen nöronların hücre dışı ortam ile etkileşimlerini düzenleyerek gelişmekte olan sinir sisteminde önemli bir rol oynarlar. Bu moleküllerin hücre dışı ortamdaki ligandlara bağlanması, hücre iskeletinin yeniden şekillenmesi de dahil olmak üzere nöritlerin büyümesi ve dallanması, büyüyen nöritlerin hücre yüzeyine membran bileşenlerinin polarize iletimi ve gen ifadesindeki değişiklikler de dahil olmak üzere, sitozolde bir dizi hücre içi sinyalleşme kaskadı ile sonuçlanır.³¹⁴⁻³¹⁹ Hücre yapışma moleküllerinin aracılık ettiği aşırı yapışma, nörit büyümesini de engelleyebilir.³²⁰ NCAM, hücre dışı alanına bağlı bir karbonhidrat olan ve negatif yükü nedeniyle NCAM aracılı yapışmayı azaltan benzersiz bir polisialik asit (PSA) taşıyıcısıdır. NCAM, aktif nöronal büyüme sırasında gelişmekte olan beyinde yüksek oranda polisialillenir.³²¹ Olgun beyinde, NCAM'nin polisialilasyonu azalır ve NCAM, nöronlar arasında sinaptik temasların oluşumunda, sinaptik yapının korunmasında ve sinaptik plastisitenin düzenlenmesinde rol oynar.³²²⁻³²⁷ NCAM ve immünoglobulin süper ailesinin diğer üyeleri, hücre dışı ortamdaki proteinlere bağlanarak işlev gördüğünden, hücre yapışma moleküllerinin nöronların hücre yüzeyine iletilmesi, bu proteinlerin işlevi için esastır.

2.8.3. Miyelin Temel Proteini (MBP)

Sinir aksonlarını çevreleyen miyelin kılıf benzersiz birçok katmanlı yapıya sahiptir. Kompakt internodal miyelinde, plazma zarının sitozolik yüzeyleri birbirine yapışarak ana yoğun çizgiyi oluşturur ve hücre dışı yüzeyler birbirine yapışarak intraperiod çizgisini oluşturur. Bu sıkıştırılmış çok katmanlı yapının bütünlüğü, akson boyunca aksiyon potansiyellerinin iletim hızını belirler. Aksonal internodları çevreleyen iç ilmek, dış ilmek ve miyelinin paranodal ilmekleri ve periferik sinir sistemi (PSS) miyelininde internodal miyelin içinden geçen Schmidt-Lanterman kesikleri gibi sitozol içeren bazı sıkıştırılmamış bölgeler de miyelin kılıfta mevcuttur.³²⁸ Bu sitozol bölgeleriyle birlikte çeşitli enzimlerin varlığı ve hem kompakt miyelin hem de sıkıştırılmamış bölgelerdeki hücre iskeleti ve sinyal iletim proteinleri, miyelinin dinamik işlevler gerçekleştirmesine ve akson ile iletişim kurmasına izin verebilir. Miyelin temel proteini (MBP), proteolipid proteinden (PLP) sonra merkezi sinir sistemi (MSS) miyelininde en bol bulunan ikinci proteindir; toplam proteinin %30'unu ve miyelinin kuru ağırlığının yaklaşık %10'unu oluşturur. MSS miyelininin

oluşumu için gerekli olan ve şimdiye kadar tespit edilmiş tek yapısal proteindir ve 'miyelinin yönetici molekülü' olarak adlandırılmıştır.³²⁹

MBP geninin büyük bir bölümünün silindiği, doğal olarak meydana gelen bir mutant olan titreyen mutant farelerin, MSS'leri kompakt miyelin içermez.³³⁰ MBP geninde anormal transkripsiyona neden olan bir mutasyona sahip Long Evans titreyen sıçanı da kompakt MSS miyelininden yoksundur.³³¹ MBP, PSS miyelininde de mevcut olmasına rağmen, MBP eksikliğini telafi edebilen PMP22, P0 ve P2 gibi diğer PSS miyelin proteinlerinin varlığından dolayı PSS'de miyelin oluşumu için gerekli değildir.³³² Bununla birlikte, titreyen farelerin PSS'sinde akson kalibresinde ve miyelin kılıf kalınlığında azalma, anormal schwann hücresi-akson temasları ve kompakt PSS miyelini boyunca sitozol içeren Schmidt-Lanterman kesiklerinin sayısında iki kat artış gibi morfolojik anormallikler bulunması, MBP'nin PSS'de de önemli bir işlevi olduğunu göstermektedir.³³³

MBP, miyelin oluşumundaki öneminin yanı sıra, MBP immünizasyonunun hayvanlarda deneysel alerjik ensefalomyelitte neden olması ve buna karşı immün yanıtın demiyelinizan hastalık multipl sklerozda (MS) ortaya çıkması nedeniyle de ilgi çekicidir.³³⁴ MBP, esas olarak negatif yüklü lipidlerle elektrostatik etkileşimler yoluyla, oligodendrosit (OL) zarının sitozolik yüzeyine bağlanır.³³⁵ Kompakt internodal miyelin boyunca bulunur ve immüno-elektron mikroskobu ve X-ışını kırınımı ile lokalize edildiği çok katmanlı miyelin kılıfının sitozolik yüzeylerinin yapışmasında yer aldığı kabul edilir.³³⁰⁻³³⁶ Ayrıca sinyalleşmede, çekirdekte, hücre iskeleti ile etkileşimlerde ve diğer miyelin proteinlerinin ekspresyonunda düzenleyici bir işlevi olduğu öne sürülmüştür.³²⁹

GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma, İzmir Kâtip Çelebi Üniversitesi Bilimsel Araştırma Koordinasyon Birimi tarafından 2020-TDU-DİŞF-0008 kodlu proje ile desteklenmiş ve Ege Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu tarafından 29.01.2020 tarihinde onaylanmıştır. (Onay No:2020-007) (**Ek 1**) Çalışmamız, Ege Üniversitesi Laboratuvar Hayvanları Uygulama ve Araştırma Merkezi'nde gerçekleştirilmiştir. Yapılan tüm işlemlerde deneklerle ilgili Yerel Etik Kurul Yönergesi'nde belirtilen şartların sağlanmasına özen gösterilmiştir.

3.1 Gereç

3.1.1 Deney Hayvanları

Çalışmamızda; eşit sayıda dişi ve erkekten oluşan, ortalama ağırlıkları 250-300 gr olan 3 aylık sağlıklı 40 adet Wistar cinsi albino sıçan kullanılmıştır. Denekler, Ege Üniversitesi Laboratuvar Hayvanları Uygulama ve Araştırma Merkezi'nden temin edilmiştir.

Sıçanlar, laboratuvar ortamına uyum sağlayabilmeleri için deneyden iki hafta önce kafeslerine yerleştirilmiş ve sağlıkları yönünden gözlemlenmiştir. Sıçanların bakım koşulları ise su ve yeme rahat ulaşabilmeleri, yeterli hareket alanına sahip olmaları ve stressiz ortam sağlanması açısından her biri ayrı kafeslerde olacak şekilde $22 \pm 2^{\circ}\text{C}$ sıcaklıkta ve 12 saat aydınlık ve 12 saat karanlık ortamın sağlandığı koşullarda barındırılmış ve standart laboratuvar yemi ve su verilerek beslenmiştir. Ayrıca sıçanların fizyolojik gereksinimleri, bakımları, anestezi ve tüm cerrahi işlemler aynı merkezde bulunan veteriner hekim kontrolünde sağlanmıştır.

3.1.2 Deney Gruplarının Oluşturulması

1.Grup (Kontrol grubu n:10): Sıçanların sol mental siniri açığa çıkarılarak, Yaşargil anevrizma klipsi (Aesculap AG & Co., Tutlingen, Almanya) ile 60 saniye sıkıştırıldı ve ezilme tarzında sinir hasarı oluşturuldu. Sinir hasarı oluşturulduktan sonra 4/0 glikolid esaslı emilebilen suture (Vicryl, Ethicon, Brüksel, Belçika) kas dokusu, ardından 4/0 ipek suture (Doğsan, Türkiye) cilt dokusu basit suture tekniğiyle suture edildi ve sıçanlara 14 gün boyunca sistemik olarak 1 ml serum fizyolojik intraperitoneal yol ile verildi.

2.Grup (Metilprednizolon grubu n:10): Sıçanların sol mental siniri açığa çıkarılarak, Yaşargil anevrizma klipsi (Aesculap AG & Co., Tutlingen, Almanya) ile 60 saniye sıkıştırıldı ve ezilme tarzında sinir hasarı oluşturuldu. Sinir hasarı oluşturulduktan sonra 4/0 glikolid esaslı emilebilen suture (Vicryl, Ethicon, Brüksel, Belçika) kas dokusu, ardından 4/0 ipek suture (Doğsan, Türkiye) cilt dokusu basit suture tekniğiyle suture edildi ve sıçanlara 14 gün boyunca sistemik olarak intraperitoneal yol ile 2 mg/kg metilprednizolon (Prednol-L 40 mg flakon, Mustafa Nevzat İlaç Sanayii A.Ş. Gayrettepe, İstanbul) uygulandı.

3.Grup (B12 Vitamini grubu n:10): Sıçanların sol mental siniri açığa çıkarılarak, Yaşargil anevrizma klipsi (Aesculap AG & Co., Tutlingen, Almanya) ile 60 saniye sıkıştırıldı ve ezilme tarzında sinir hasarı oluşturuldu. Sinir hasarı oluşturulduktan sonra 4/0 glikolid esaslı emilebilen suture (Vicryl, Ethicon, Brüksel, Belçika) kas dokusu, ardından 4/0 ipek suture (Doğsan, Türkiye) cilt dokusu basit suture tekniğiyle suture edildi ve sıçanlara 14 gün boyunca sistemik olarak intraperitoneal yol ile 2 mg/kg B12 vitamini (DODEX 1000 mcg/ml İ.M. Ampul, Deva Holding A.Ş., İstanbul Türkiye) uygulandı.

4.Grup (Metilprednizolon ve B12 Vitamini grubu n:10): Sıçanların sol mental siniri açığa çıkarılarak, Yaşargil anevrizma klipsi (Aesculap AG & Co., Tutlingen, Almanya) ile 60 saniye sıkıştırıldı ve ezilme tarzında sinir hasarı oluşturuldu. Sinir hasarı oluşturulduktan sonra 4/0 glikolid esaslı emilebilen suture (Vicryl, Ethicon, Brüksel, Belçika) kas dokusu, ardından 4/0 ipek suture (Doğsan, Türkiye) cilt dokusu basit suture tekniğiyle suture edildi ve sıçanlara 14 gün boyunca sistemik olarak intraperitoneal yol ile 2 mg/kg metilprednizolon (Prednol-L 40 mg flakon, Mustafa Nevzat İlaç Sanayii A.Ş. Gayrettepe, İstanbul) ve 2 mg/kg B12 (DODEX 1000 mcg/ml İ.M. Ampul, Deva Holding A.Ş., İstanbul Türkiye) vitamini kombinasyonu birlikte uygulandı.

3.2 Yöntem

3.2.1 Deney Protokolü

Cerrahi Yöntem: Cerrahi işlemlerden önce deney hayvanlarına 90 mg/kg ketamin hidroklorür (Ketalar; Pfizer, İstanbul, Türkiye) ve 10 mg/kg xylazin (Rompun; Bayer, İstanbul, Turkey) intramusküler olarak uygulanarak genel anestezi sağlanmıştır. Sıçanlar genel anesteziye alındıktan sonra çene altı bölgesi boyna kadar

tıraş edildi, ardından denekler tespit tahtasına yerleştirilmiştir. Tıraş edilen bölgeye cerrahi alanın antisepsisini sağlamak amacıyla povidon-iyodin solüsyonu (Poviodex, Kimpa, Türkiye) uygulanmıştır. Gerekli aseptik koşullar sağlandıktan sonra operasyon yapılacak bölgeye 0,5ml 1:200.000 epinefrin içeren artikain solüsyonuyla (Ultracain-DS hoechst Marion Roussel, İstanbul, Türkiye) lokal anestezi yapılmış, steril cerrahi örtülerle cerrahi alanın izolasyonu sağlanmış ve insizyon hattı belirlenmiştir. (Resim 1)

Alt dudak orta hattından 1 cm inferiora inilerek boyun orta noktası hizasından 1 cm uzunluğunda vertikal dermal insizyon yapılmış ve cilt kenarları ekarte edilerek masseter kasına ulaşılmıştır. Masseter kası diseke edilerek mental sinir açığa çıkarılmış ve sinir mikrocerrahi penset ve mikrocerrahi makas yardımı ile dikkatli bir şekilde çevre dokulardan ayrılmıştır. (Resim 2) Açığa çıkarılan sinir Yaşargil anevrizma klipsi (Aesculap AG & Co., Tutlingen, Almanya) ile 60 saniye süresince kısıtılarak ezilme tarzında sinir hasarı oluşturulmuştur. (Resim 3-4)

Cerrahi işlemler tamamlandıktan sonra 4/0 glikolid esaslı emilebilen suture (Vicryl, Ethicon, Brüksel, Belçika) kas dokusu, ardından 4/0 ipek suture (Doğan, Türkiye) cilt dokusu basit suture tekniği ile suture edilerek cerrahi alan kapatılmıştır. (Resim 5) Cerrahi işlemin ardından enfeksiyon kontrolü için sıçanlara enrofloksasin (Baytril-K® 2.5 mg/kg IM) ve operasyon sonrası ağrının olmaması için meloksikam (Maxicam ® 1 mg/kg IM) enjeksiyonu yapılmıştır.

Kontrol grubundan bulunan 10 adet sıçana 14 gün boyunca intraperitoneal serum fizyolojik enjeksiyonu yapılmıştır. Metilprednizolon grubunda bulunan 10 adet sıçana 14 gün boyunca 2 mg/kg olacak şekilde intraperitoneal olarak metilprednizolon enjeksiyonu yapılırken, B12 vitamini grubunda bulunan 10 adet sıçana 14 gün boyunca 2 mg/kg olacak şekilde intraperitoneal olarak B12 vitamini enjeksiyonu yapılmıştır. 10 adet sıçana ise 2 mg/kg olacak şekilde 14 gün boyunca intraperitoneal olarak hem metilprednizolon hem de B12 vitamini kombine şekilde enjekte edilmiştir.

Operasyon Sonrası Bakım:

Sıçanlara postoperatif 5 gün boyunca her gün enfeksiyon kontrolü amacıyla, günde bir kez enrofloksasin (Baytril-K® 2.5 mg/kg IM) ve iki günde 1 olacak şekilde meloksikam (Maxicam ® 1 mg/kg IM) enjeksiyonu yapıldı. Postoperatif 5 gün boyunca her gün 1 kez yara bölgesine lokal enfeksiyonu engellemek amacıyla topikal

antibiyotik olan Neo Caf Sprey (Oksitetrasiklin HCl 5mg /İntervent, MSD, İtalya) uygulaması yapıldı. Deney hayvanlarının 28 gün boyunca sağlık durumları, beslenmeleri ve ağırlıkları düzenli olarak kontrol edildi.

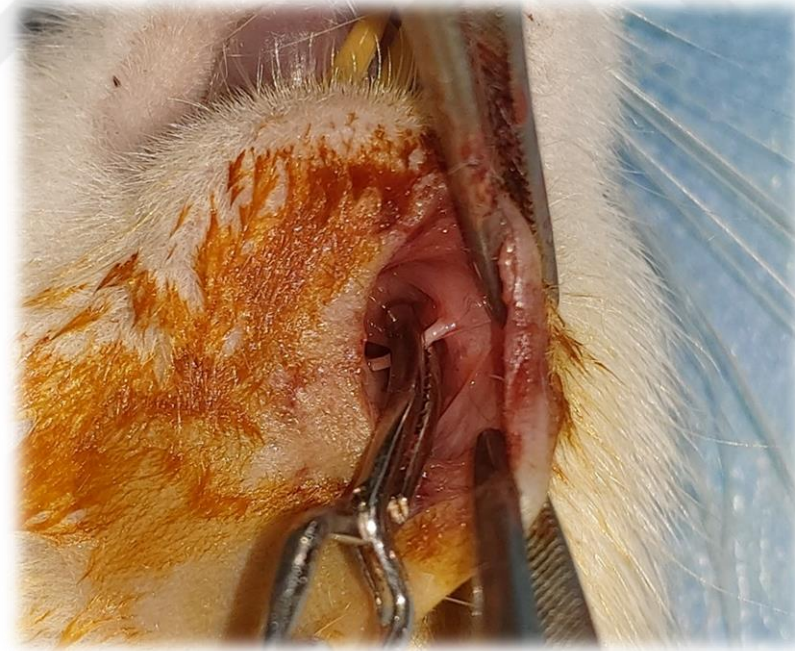
Denekler 28 günlük iyileşme periyodunu tamamladıktan sonra immünohistokimyasal incelemeler amacıyla mental sinir dokuları hasarlı bölgenin proksimal ve distalindeki sağlıklı dokuyu da içine alacak şekilde eksize edilerek Zinc Formalin (Z2902 Sigma-Aldrich, USA) solüsyonuna alındı. Daha sonra hayvanlara sakrifikasyon işlemi uygulandı.



Resim 1. Steril cerrahi örtülerle cerrahi alanın izolasyonu ve insizyon hattının belirlenmesi.



Resim 2. Masseter kasının künt diseksiyonu ve mental sinirin  evre dokulardan ayrılarak açığa  ıkartılması.



Resim 3. Mental sinirin açığa çıkartılması ve sinirin 60 saniye boyunca klips ile sıkıştırılması.



Resim 4. Sıkıştırma sonrasında mental sinirde oluşan ezilme tipi hasarın görüntüsü.



Resim 5 . Cerrahi alanın ipek suture ile kapatılması

3.3 İnceleme Yöntemleri

3.3.1. Doku Takibi

Mental sinir yaralanmasından sonraki 28. günde sıçanlara genel anestezi uygulandı ve mental sinirler çıkarıldı. Sıçanlar servikal dislokasyon yapılarak sakrifiye edildi. Sinir dokuları ilk önce Zinc Formalin (Z2902 Sigma-Aldrich, USA) solüsyonuna alınarak rutin parafin doku takibine başlandı. Bir gece fiksasyon işleminden sonra dokular 6 saat akar çeşme suyu altında bekletildi. Dokular sırasıyla %50, %70, %80, %90, %96 absöüt etil alkol serilerinden geçirildi. Şeffaflaştırma işlemi için ksilende 3 kere 45 dakika bekletildi. Son olarak dokular infiltrasyon için 58°C’de parafin yağına alındı. Daha sonra dokular parafin bloklara gömüldü ve mikrotom (katalog no: Leica RM2265, Wetzlar, Germany) yardımıyla bloklardan Hematoksilen-Eozin ve immünohistokimyasal boyamalar için 4-5 µm kalınlığında kesitler alındı.

3.3.2. Hematoksilen-Eozin boyama

Parafin bloklardan alınan sinir doku kesitleri 37°C’ye ayarlanmış benmariye alındı. Lam üzerinde fazla parafini eritmek için kesitler 58°C etüvde bir gece bekletildi. Kesitler 3x15 dakika ksilende deparafinize edildi. Kesitler azalan alkol serilerinden (%100, %96, %90, %70, %50 etil alkol) 10’ar dakika geçirildi ve distile suya alınarak 5 dakika bekletildi. Harris Hematoksilen boyasında (katalog no: 109253, Sigma-Aldrich, Germany) 8 dakika bekletildikten sonra kesitler akar su altında 5 dakika yıkandı. Kesitler durulandı ve eozin boyasında 1 dakika bekletildi. Kesitler artan alkol serilerine (%80, %90, %96 etil alkol) hızlıca daldırıldı ve absöüt alkolde 2 dakika bekletildi. Son olarak kesitler 3x15 dakika ksilende bekletildi ve doku üzerine entellan damlatılarak lamelle kapatıldı. Daha sonra histopatolojik incelemeye geçildi. Zeiss Imager A2 fotomikroskopunda değerlendirilip görüntüendi.

3.3.3. İmmünohistokimyasal boyama

Parafin bloklardan alınan sinir kesitleri 37°C’ye ayarlanmış benmariye ve buradan polilizinli lamlara alındı. Lam üzerinde fazla parafini eritmek için kesitler 58°C etüvde bir gece bekletildi. Kesitler 3x15 dakika ksilende deparafinize edildi. Kesitler azalan alkol serilerinden (%100, %96, %90, %70, %50 etil alkol) 10’ar dakika geçirildi ve distile suya alınarak 5 dakika bekletildi. Kesitler daha sonra fosfat tampon solüsyonunda (PBS) 3x5 dakika yıkandı. Kesitler immünohistokimya barına dizildi,

barın nemliliği ve sıcaklığı kontrol edildi. Kesitlere endojen peroksidaz enzim blokajı için hidrojen peroksit solüsyonu (katalog no: TA-015-HP, ThermoFischer, Fremont, CA, USA) damlatılıp 20 dakika inkübe edildi. Ardından PBS ile 3X5 dakika yıkama yapıp, protein blokajı için Ultra V Block (katalog no: TA-015-UB, ThermoFischer, Fremont, CA, USA) solüsyonunda 7 dakika bekletildi. Kesitler, anti-MBP (katalog no: ab65988, ABCAM, Discovery Drive, Cambridge Biomedical Campus, Cambridge, CB2 0AX, UK) ve anti-NCAM (katalog no: ab237708, ABCAM, Discovery Drive, Cambridge Biomedical Campus, Cambridge, CB2 0AX, UK) primer antikorları ile bir gece +4°C’de overnight edildi. Sonraki gün kesitler oda sıcaklığına bırakılarak 30-60 dakika bekletildi. PBS ile yıkanan kesitlerin üzerine biotinli sekonder antikor (katalog no: TP-015-BN, ThermoFischer, Fremont, CA, USA) damlatılıp 14 dakika kadar inkübe edildi. Daha sonra streptavidin-peroxidase (katalog no: TS-015-HR, ThermoFischer, Fremont, CA, USA) damlatılıp 15 dakika beklendikten sonra PBS ile yıkama yapıldı. Yıkanan kesitlerin üzerine kromojen olarak diaminobenzidin (DAB) (katalog no: TA-001-HCX, ThermoFischer, Fremont, CA, USA) damlatılıp renk değişimi mikroskop altında izlendi ve reaksiyon PBS ile durduruldu. Gill III hematoksin ile zıt boyama yapıldıktan sonra kesitler entellan (katalog no: 107961, Sigma-Aldrich, St. Louis, MO, United States) ile kapatılıp, Zeiss Imager A2 fotomikroskopunda değerlendirilip görüntülendi.

3.3.4. İstatistiksel Değerlendirme

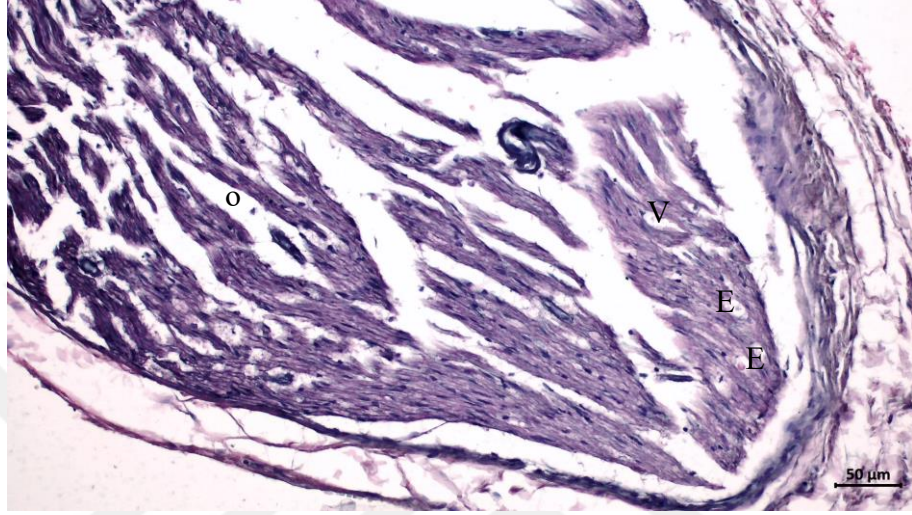
Bu çalışmada, bağımsız gruplara ait ortalamalar arası farkların karşılaştırılmasında; non-parametrik analiz testlerinden Kruskal-Wallis, çoklu karşılaştırmalarda Mann-Whitney U ve farklı parametreler ile grup değişkenlerine ait frekans değerlendirmelerinde Fisher's Exact Test istatistik analiz yöntemlerinden yararlanılmıştır.

Tanımlayıcı istatistikler ve test analizleri R version 3.2.3 (2015-12-10), Copyright (C) 2015 The R Foundation for Statistical Computing Free Software bilgisayar paket programı kullanılarak yapılmıştır. $p < 0,05$ için sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

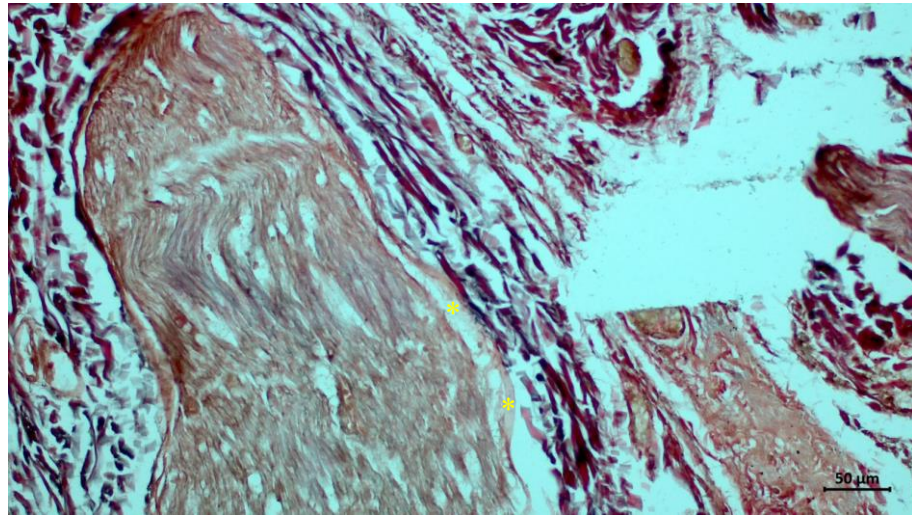
BULGULAR

4.1.Sinir Hasarının Değerlendirilmesi

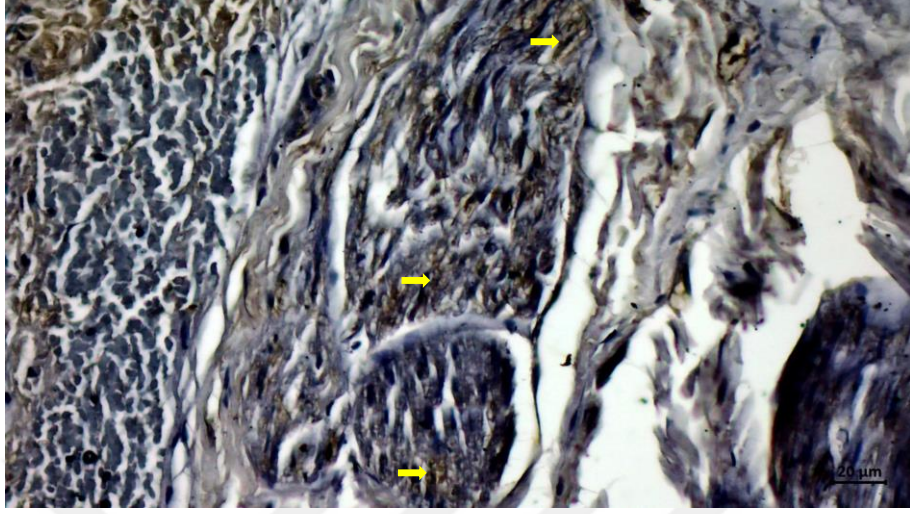
4.1.1.Kontrol grubunun histopatolojik değerlendirmesi



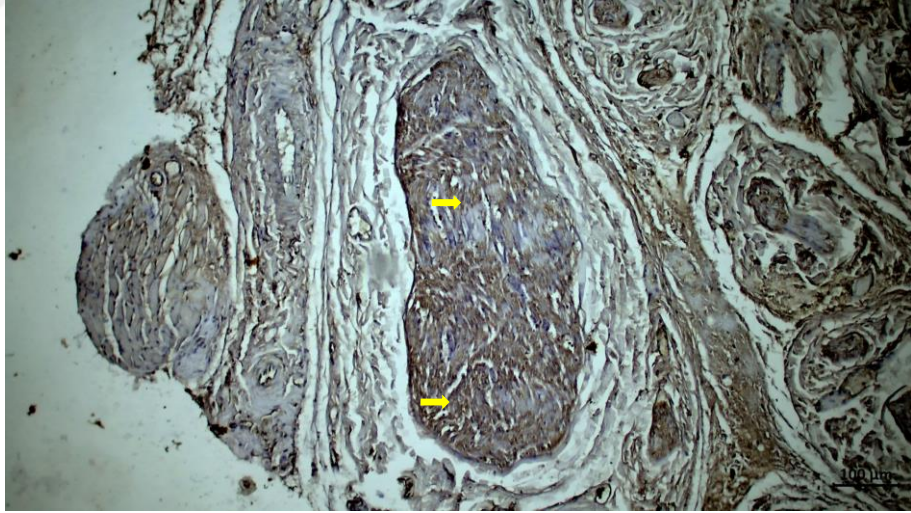
Resim 6. Kontrol grubunda sinir hasarının histopatolojik görünümü. Sinir lifi içerisinde ödem (O), vakuol (V) ve elipsoid (E) miyelin izlenmektedir. (Bar Scala: 50 micron, boyama: H&E)



Resim 7. Kontrol grubunda perinöryum yapısı izlenmektedir. * bütünlüğü bozulmuş perinöryum bağ dokusunu göstermektedir. (Bar Scala: 50 micron, boyama: Masson Trichrom.)

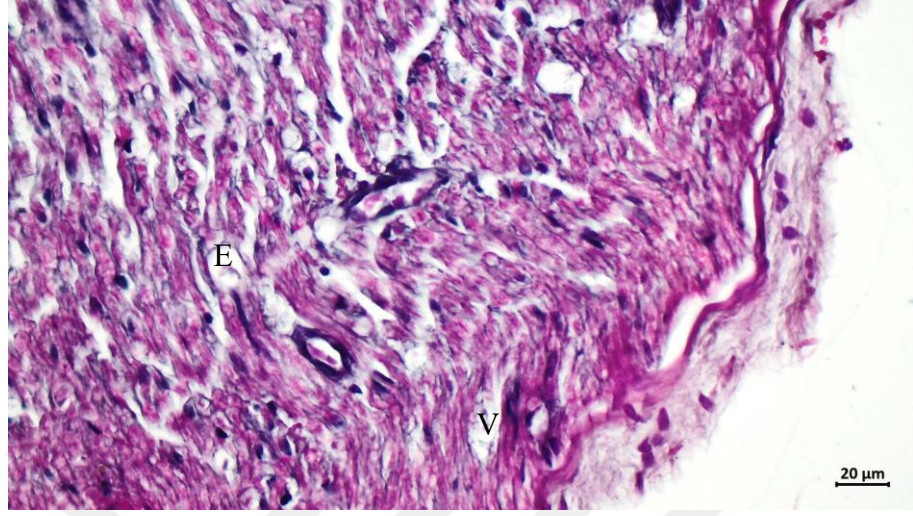


Resim 8. Kontrol grubunda NCAM immünoreaktivitesi izlenmektedir. (Bar scala: 20 micron, anti-NCAM immün boyama. Oklar; immünoreaktiviteyi göstermektedir)

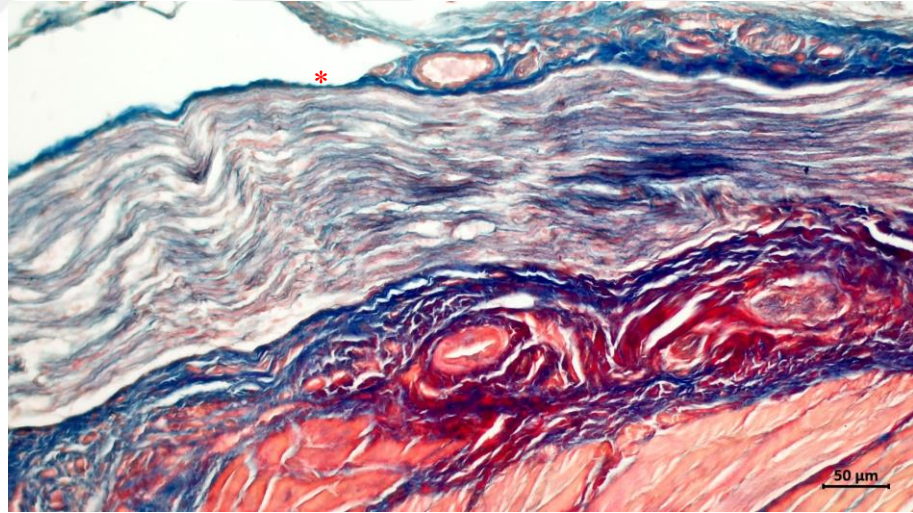


Resim 9. Kontrol grubunda MBP immünoreaktivitesi izlenmektedir. (Bar Scala: 100 micron, boyama: anti-MBP immün boyama, oklar; immünoreaktiviteyi göstermektedir)

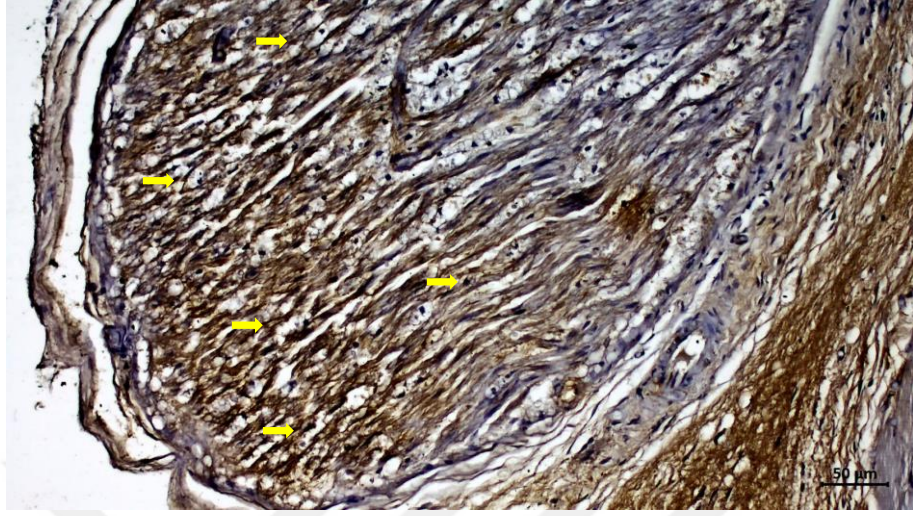
4.1.2.B12 grubunun histomorfometrik ve histokimyasal değerlendirmesi



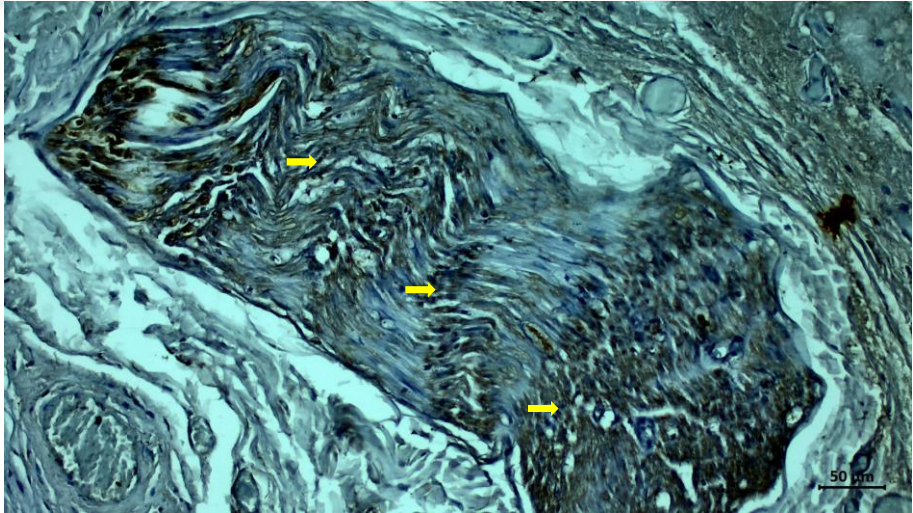
Resim 10. B12 grubunda sinir hasarının histopatolojik görünümü. Sinir lifi içerisinde  dem (O), vakuol (V) ve elipsoid (E) miyelin izlenmektedir. (Bar Scala: 20 micron, boyama: H&E)



Resim 11. B12 grubunda perinöryum yapısı izlenmektedir. * bütünlüğü bozulmuş perinöryum bağ dokusunu göstermektedir. (Bar Scala: 50 micron, boyama: Masson Trichrom.)

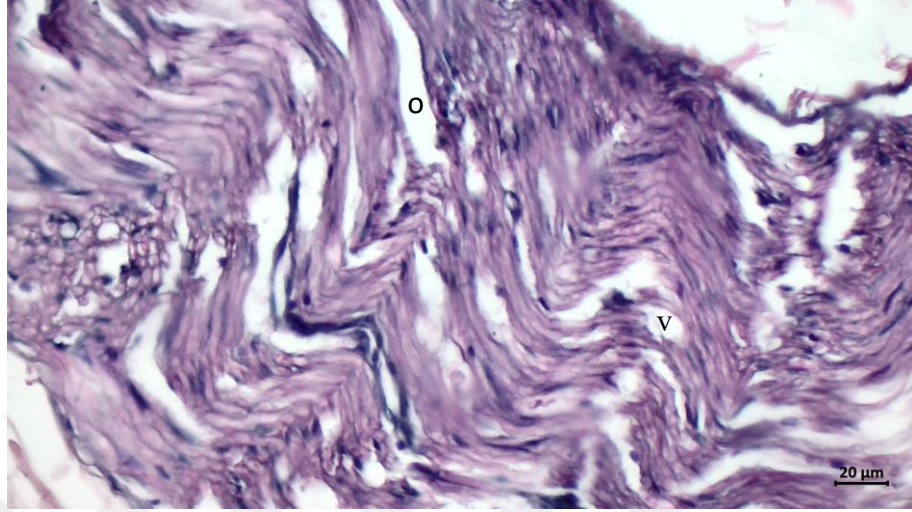


Resim 12. B12 grubunda NCAM imm noreaktivitesi izlenmektedir. (Bar scala: 50 micron, anti-NCAM imm n boyama. Oklar; immünoreaktiviteyi göstermektedir)

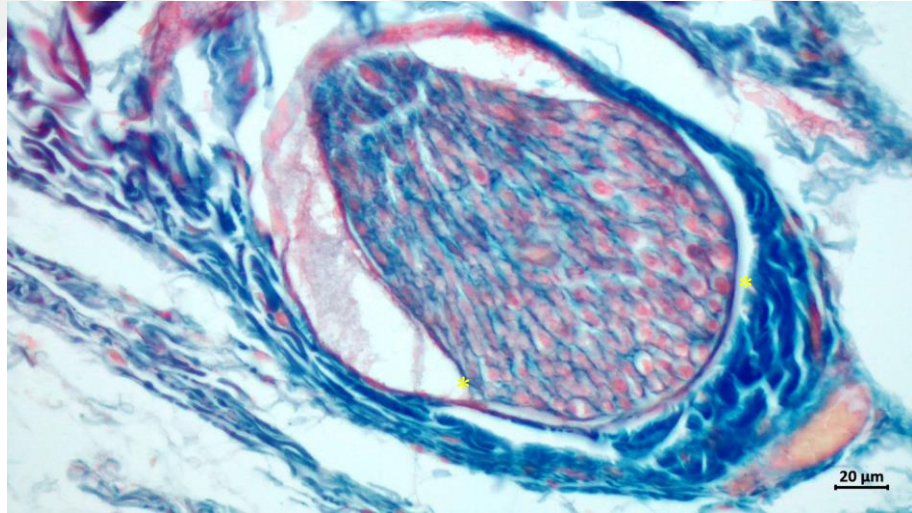


Resim 13. B12 grubunda MBP imm noreaktivitesi izlenmektedir. (Bar Scala: 50 micron, boyama: anti-MBP imm n boyama, oklar; immünoreaktiviteyi göstermektedir)

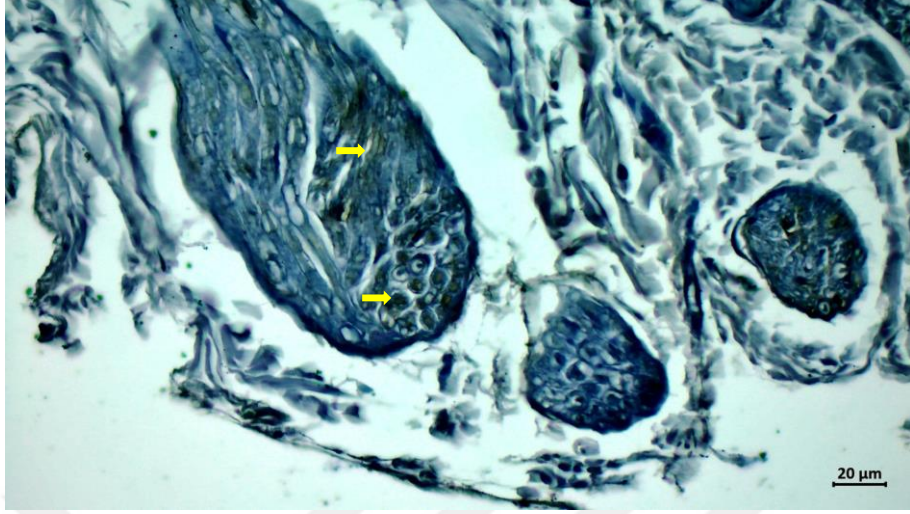
4.1.3. Metilprednizolon grubunun histopatolojik değerlendirmesi



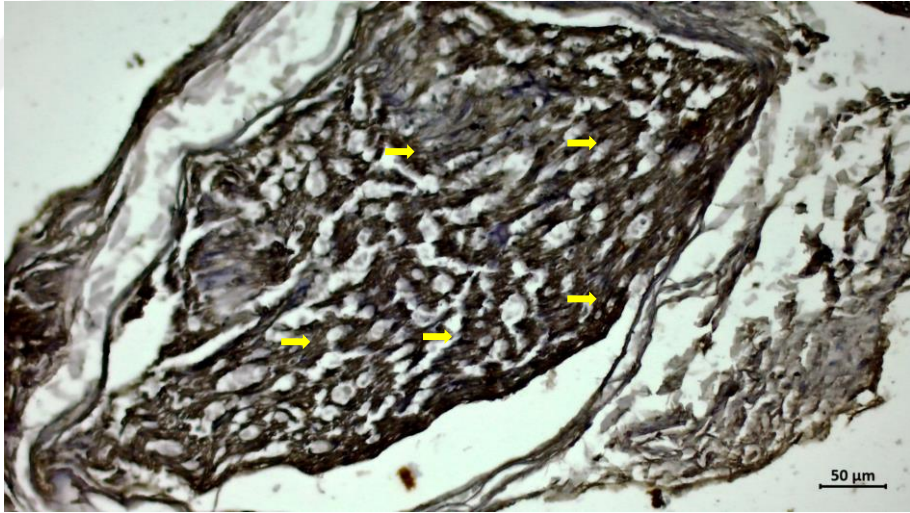
Resim 14. Metilprednizolon grubunda sinir hasarının histopatolojik görünümü. Sinir lifi içerisinde  dem (O), vakuol (V) ve elipsoid (E) miyelin izlenmektedir. (Bar Scala: 20 micron, boyama: H&E)



Resim 15. Metilprednizolon grubunda perinöryum yapısı izlenmektedir. * bütünlüğü bozulmuş perinöryum bağ dokusunu göstermektedir. (Bar Scala: 20 micron, boyama: Masson Trichrom.)

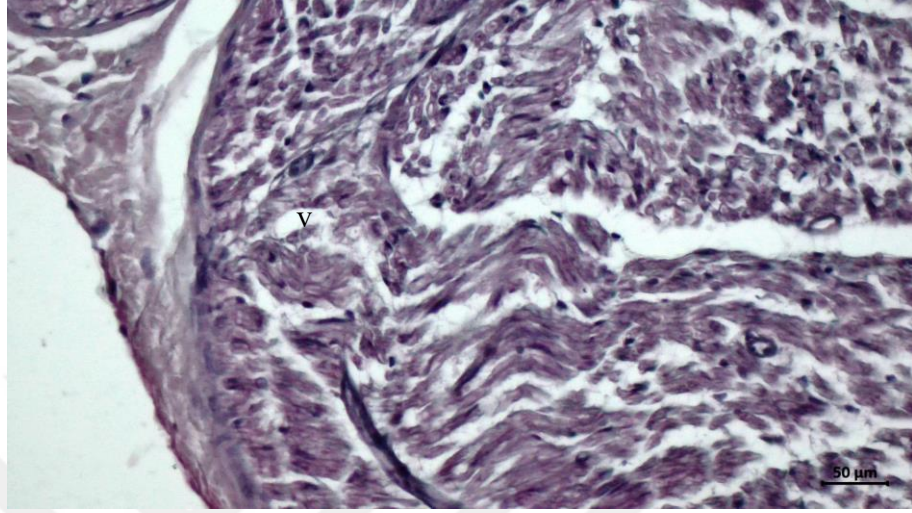


Resim 16. Metilprednizolon grubunda NCAM imm noreaktivitesi izlenmektedir. (Bar scala: 20 micron, anti-NCAM imm n boyama. Oklar; immünoreaktiviteyi göstermektedir)

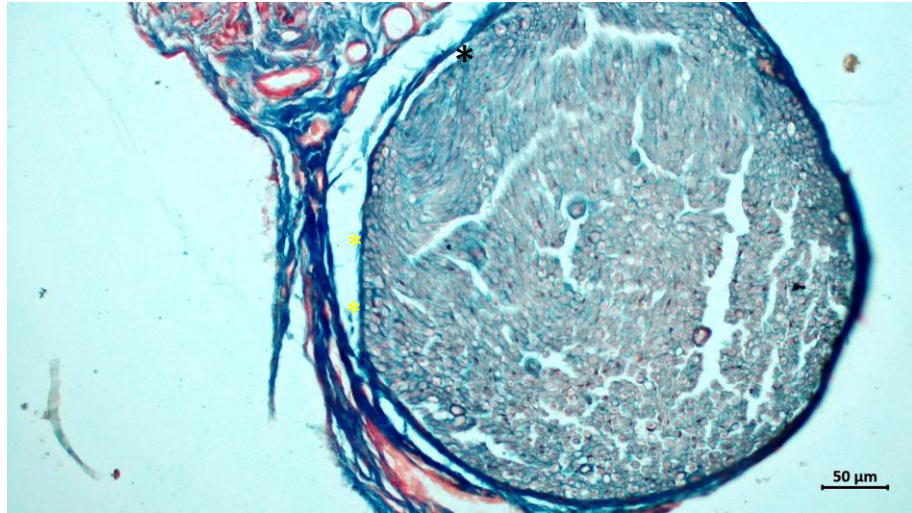


Resim 17. Metilprednizolon grubunda MBP imm noreaktivitesi izlenmektedir. (Bar Scala: 50 micron, boyama: anti-MBP imm n boyama, oklar; immünoreaktiviteyi göstermektedir)

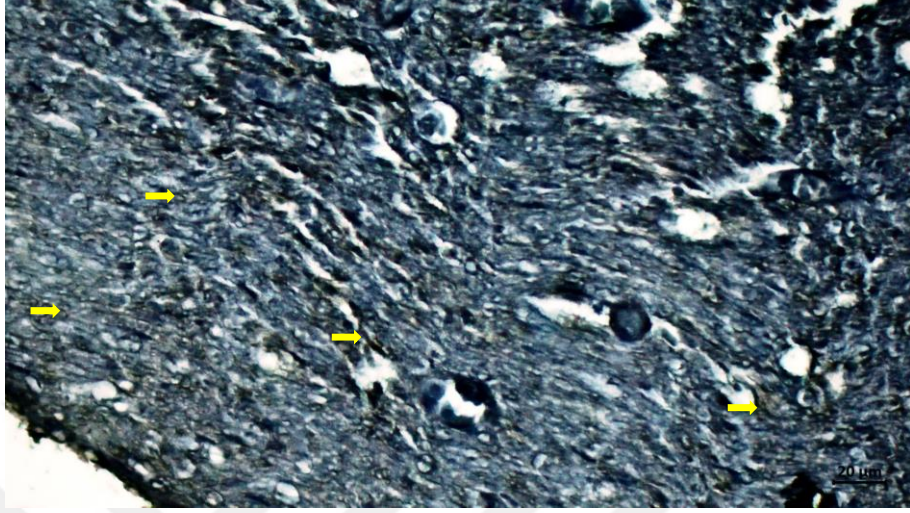
4.1.4. Metilprednizolon+B12 grubunun histopatolojik değerlendirmesi



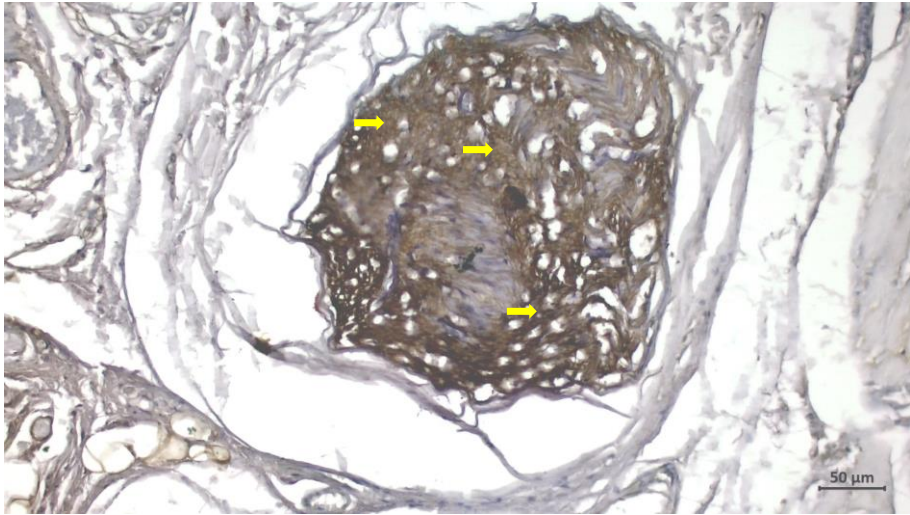
Resim 18. Metilprednizolon+B12 grubunda sinir hasarının histopatolojik görünümü. Sinir lifi içerisinde ödem (O), vakuol (V) ve elipsoid (E) miyelin izlenmektedir. (Bar Scala: 50 micron, boyama: H&E)



Resim 19. Metilprednizolon+B12 grubunda perinöryum yapısı izlenmektedir. * bütünlüğü bozulmuş perinöryum bağ dokusunu göstermektedir. (Bar Scala: 50 micron, boyama: Masson Trichrom.)



Resim 20. Metilprednizolon+B12 grubunda NCAM immünoreaktivitesi izlenmektedir. (Bar scala: 20 micron, anti-NCAM immün boyama. Oklar; immünoreaktiviteyi göstermektedir)



Resim 21. Metilprednizolon+B12 grubunda MBP immünoreaktivitesi izlenmektedir. (Bar Scala: 50 micron, boyama: anti-MBP immün boyama, oklar; immünoreaktiviteyi göstermektedir)

4.2.İstatistiksel Değerlendirme

4.2.1.Sinir Hasarı Skorlarının Değerlendirilmesi

Kesitlerin değerlendirilmesinde sinir hasarının düzeyi ortaya konuldu. Sinir hasarında genel olarak karşılaşılan bulgular göz önünde alındı. Sinir hasarı skorlarının görülme sıklıkları dört grupta (Fisher's Exact Test=27,356; p=0,000) değerlendirildi. Bu bulgular; miyelin kılıfta şişme, vakuolizasyon, miyelin elipsoidlerin varlığı, mononükleer hücre infiltrasyonu ve ödem olarak sıralandı. Bu amaçla, elde edilen kesitlerin sinir hasarı skorlaması %0-25, %25-50, %50-75 ve %75-100 arasında değer verilerek yapıldı.³³⁷ Gruplar arasında sinir hasarı skorlamalarının istatistiksel değerlendirmeleri karşılaştırıldığında, en fazla hasarın kontrol grubunda olduğu ve tüm grupların kontrol grubuna göre anlamlı derecede az hasar gördüğü tespit edildi. B12 grubu ile metilprednizolon grubu karşılaştırıldığında B12 grubunda anlamlı derecede az sinir hasarı olduğu tespit edildi. B12+Metilprednizolon grubu ile B12 grubu karşılaştırıldığında ise iki grupta da sinir hasarının eşit seviyede olduğu gözlemlendi. Tüm gruplar kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde farklılık gösterdi. (Tablo 2,6) (Şekil 15)

Tablo 2: Sinir hasarı skorlarının görülme sıklıkları

Gruplar	Frekans ve Yüzdelik Değerler	Sinir Hasarı Skorlaması				Toplam
		Sinir Hasarı Düzeyi 0-%25 Arasında	Sinir Hasarı Düzeyi %25-%50 Arasında	Sinir Hasarı Düzeyi %50-%75 Arasında	Sinir Hasarı Düzeyi %75-%100 Arasında	
Kontrol	Sayı	0	0	2	8	10
	Gruplar İçinde %	%0	%0	%20,0	%80,0	%100,0
	Toplamdaki %	%0	%0	%5,0	%20,0	%25,0
B12 Vitamini	Sayı	3	5	2	0	10
	Gruplar İçinde %	%30,0	%50,0	%20,0	%0	%100,0
	Toplamdaki %	%7,5	%12,5	%5,0	%0	%25,0
Metilpredni zolon	Sayı	0	4	5	1	10
	Gruplar İçinde %	%0	%40,0	%50,0	%10,0	%100,0
	Toplamdaki %	%0	%10,0	%12,5	%2,5	%25,0
B12 + Metilpredni zolon	Sayı	3	5	2	0	10
	Gruplar İçinde %	%30,0	%50,0	%20,0	%0	%100,0
	Toplamdaki %	%7,5	%12,5	%5,0	%0	%25,0
Total	Sayı	6	14	11	9	40
	Gruplar İçinde %	%15,0	%35,0	%27,5	%22,5	%100,0
	Toplamdaki %	%15,0	%35,0	%27,5	%22,5	%100,0

4.2.2.Perinöryum Yapısının Değerlendirilmesi

Sinirlerin etrafında yer alan bağ doku yapılarından perinöryum dokusunun yapısının bozulup bozulmadığı değerlendirildi. Perinöryum yapısındaki değişim (Fisher's Exact Test=11,627; p=0,008) ile değerlendirildi. Perinöryum yapısı bozulan kesitler (-), bozulmayan kesitler ise (+) olarak değerlendirildi. Perinöryum yapısındaki bozulup/bozulmamanın görülme sıklıkları dört grupta istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde farklılık göstermiştir. (Tablo 3) (Şekil 15)

Tablo 3: Perinöryum yapısındaki değişim

Gruplar	Frekans ve Yüzdelik Değerler	Perinöryum Yapısı		Toplam
		+	-	
Kontrol	Sayı	2	8	10
	Gruplar İçindeki %	%20,0	%80,0	%100,0
	Toplamdaki %	%5,0	%20,0	%25,0
B12 Vitamini	Sayı	8	2	10
	Gruplar İçindeki %	%80,0	%20,0	%100,0
	Toplamdaki %	%20,0	%5,0	%25,0
Metilprednizolon	Sayı	6	4	10
	Gruplar İçindeki %	%60,0	%40,0	%100,0
	Toplamdaki %	%15,0	%10,0	%25,0
B12 + Metilprednizolon	Sayı	9	1	10
	Gruplar İçindeki %	%90,0	%10,0	%100,0
	Toplamdaki %	%22,5	%2,5	%25,0
Total	Sayı	25	15	40
	Gruplar İçindeki %	%62,5	%37,5	%100,0
	Toplamdaki %	%62,5	%37,5	%100,0

4.3.İmmünohistokimyasal Bulguların İstatistiksel Analizi

İmmünohistokimyasal incelemede örnekler NCAM (nöral cell adhesion molekül) ve MBP (myelin basic protein)'nin primer antikorlarına gösterdikleri immünoreaktivite açısından değerlendirildi.

NCAM ekspresyonu skorlarının görülme sıklıkları dört grupta; minimal, orta, orta üstü ve güçlü olmak üzere dört farklı ekspresyon düzeyinde değerlendirildi (Fisher's Exact Test=17,439; p=0,012). Gruplar arasında NCAM ekspresyon seviyeleri karşılaştırıldığında kontrol grubu ve metilprednizolon grubunun benzer değerlere ulaştığı gözlemlendi ve aralarında anlamlı bir fark olmadığı görüldü. B12 ve B12+Metilprednizolon gruplarının kontrol grubu ve metilprednizolon grubuna kıyasla anlamlı derecede fazla NCAM ekspresyon seviyelerine ulaştığı gözlemlendi. B12 ve B12+Metilprednizolon grupları karşılaştırıldığında ise B12 grubunun B12+Metilprednizolon grubuna göre anlamlı derecede fazla NCAM ekspresyonu sergilediği görüldü. (Tablo 4,6) (Şekil 15)

MBP ekspresyonu skorlarının görülme sıklıkları dört grupta; minimal, orta, orta üstü ve güçlü olmak üzere dört farklı ekspresyon düzeyinde değerlendirildi (Fisher's Exact Test=17,439; p=0,012). Gruplar arasında MBP ekspresyon seviyeleri karşılaştırıldığında tüm gruplarda kontrol grubuna kıyasla anlamlı derecede fazla MBP ekspresyonu olduğu gözlemlendi. B12 vitamini ve metilprednizolon grupları karşılaştırıldığında metilprednizolon grubunda daha fazla MBP ekspresyonu olduğu fakat bu farkın da anlamlı seviyede olmadığı gözlemlendi. B12+Metilprednizolon ve metilprednizolon grupları karşılaştırıldığında ise her iki grupta da eşit seviyede MBP ekspresyonu olduğu gözlemlendi. Tüm gruplar kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde farklılık gösterdi. (Tablo 5,6) (Şekil 15)

Tablo 4: NCAM ekspresyonu skorları

Gruplar	Frekans ve Yüzdelik Değerler	NCAM Ekspresyonu				Toplam
		Minimal Ekspresyon	Orta Düzeyde Ekspresyon	Orta Üstü Ekspresyon	Güçlü Ekspresyon	
Kontrol	Sayı	3	6	1	0	10
	Gruplar İçinde %	%30,0	%60,0	%10,0	%0	%100,0
	Toplamdaki %	%7,5	%15,0	%2,5	%0	%25,0
B12 Vitamini	Sayı	0	2	6	2	10
	Gruplar İçinde %	%0	%20,0	%60,0	%20,0	%100,0
	Toplamdaki %	%0	%5,0	%15,0	%5,0	%25,0
Metilprednizolon	Sayı	4	5	1	0	10
	Gruplar İçinde %	%40,0	%50,0	%10,0	%0	%100,0
	Toplamdaki %	%10,0	%12,5	%2,5	%0	%25,0
B12+Metilprednizolon	Sayı	1	3	6	0	10
	Gruplar İçinde %	%10,0	%30,0	%60,0	%0	%100,0
	Toplamdaki %	%2,5	%7,5	%15,0	%0	%25,0
Total	Sayı	8	16	14	2	40
	Gruplar İçinde %	%20,0	%40,0	%35,0	%5,0	%100,0
	Toplamdaki %	%20,0	%40,0	%35,0	%5,0	%100,0

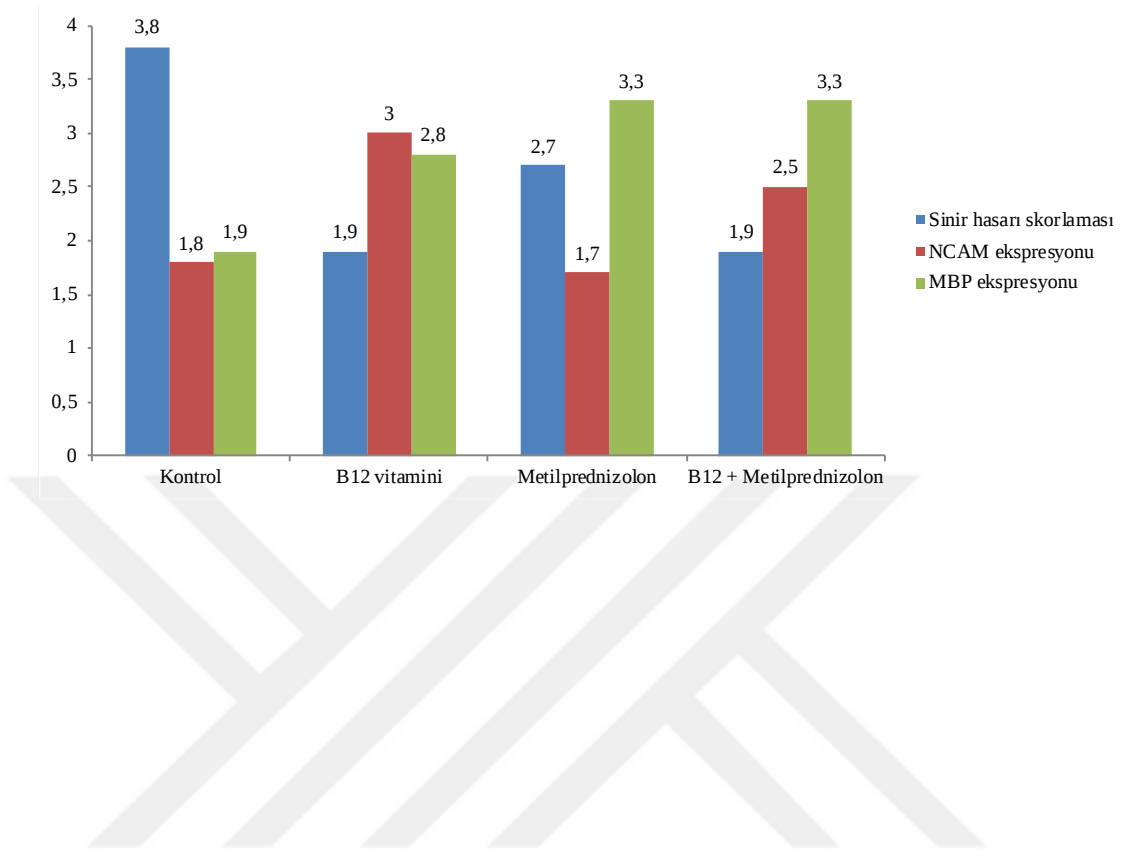
Tablo 5: MBP ekspresyonu skorları

Gruplar	Frekans ve Yüzdelik Değerler	MBP Ekspresyonu				Toplam
		Minimal Ekspresyon	Orta Düzeyde Ekspresyon	Orta Üstü Ekspresyon	Güçlü Ekspresyon	
Kontrol	Sayı	2	7	1	0	10
	Gruplar İçinde %	%20,0	%70,0	%10,0	%0	%100,0
	Toplamdaki %	%5,0	%17,5	%2,5	%0	%25,0
B12 Vitamini	Sayı	1	2	5	2	10
	Gruplar İçinde %	%10,0	%20,0	%50,0	%20,0	%100,0
	Toplamdaki %	%2,5	%5,0	%12,5	%5,0	%25,0
Metilpredn izolon	Sayı	0	2	3	5	10
	Gruplar İçinde %	%0	%20,0	%30,0	%50,0	%100,0
	Toplamdaki %	%0	%5,0	%7,5	%12,5	%25,0
B12+Metil prednizolo n	Sayı	1	0	4	5	10
	Gruplar İçinde %	%10,0	%0	%40,0	%50,0	%100,0
	Toplamdaki %	%2,5	%0	%10,0	%12,5	%25,0
Total	Sayı	4	11	13	12	40
	Gruplar İçinde %	%10,0	%27,5	%32,5	%30,0	%100,0
	Toplamdaki %	%10,0	%27,5	%32,5	%30,0	%100,0

Tablo 6: Gruplar arasındaki istatistiksel verilerin karşılaştırılması

Parametreler	Gruplar	n	Ortalama	Medyan	Ortalama Değer	Gruplar arası karşılaştırma (p<0.05)	Kruskal-Wallis testi değerleri (Ki-kare)	Anlamlılık düzeyi (p)
Sinir hasarı skorlaması	(1) Kontrol	10	3,80	4,00	34,00	(2), (3), (4)	23,567	0,000
	(2) B12 vitamini	10	1,90	2,00	13,00	(1), (3)		
	(3) Metilpredni zolon	10	2,70	3,00	22,00	(1), (2), (4)		
	(4) B12 + Metilpredni zolon	10	1,90	2,00	13,00	(1), (3)		
NCAM ekspresyonu	(1) Kontrol	10	1,80	2,00	14,40	(2), (4)	16,286	0,001
	(2) B12 vitamini	10	3,00	3,00	30,10	(1), (3)		
	(3) Metilpredni zolon	10	1,70	2,00	13,20	(2), (4)		
	(4) B12 + Metilpredni zolon	10	2,50	3,00	24,30	(1), (3)		
MBP ekspresyonu	(1) Kontrol	10	1,90	2,00	9,70	(2), (3), (4)	14,278	0,003
	(2) B12 vitamini	10	2,80	3,00	20,15	(1)		
	(3) Metilpredni zolon	10	3,30	3,50	25,85	(1)		
	(4) B12 + Metilpredni zolon	10	3,30	3,50	26,30	(1)		

Şekil 15: Gruplardaki çoklu karşılaştırma sonuçlarının grafiği.



TARTIŞMA

Periferik sinir hasarı, oral ve maksillofasiyal cerrahide sıklıkla görülen komplikasyonlardan biridir. Sinir yaralanmaları maksillofasiyal bölgede en çok inferior alveolar sinir, mental sinir ve lingual sinirde görülür. İmplant cerrahisi, ortognatik cerrahi, tümör ameliyatları, endodontik tedavi, yüz travması onarımı ve lokal anestezi enjeksiyonu gibi oral ve maksillofasiyal bölgeyi ilgilendiren birçok farklı işlem sırasında sinir hasarı meydana gelebilir. Bu prosedürlerden kaynaklanan duyu kaybı nadir görülen bir komplikasyondur; ancak bu tedavilerin sıklığı nedeniyle önemli sayıda hasta bu sorundan etkilenmektedir.³³⁸ Periferik sinir yaralanması dünya çapında bir milyondan fazla insanı etkilemektedir ve travmaya bağlı periferik sinir hasarı oluşumu artmaya devam etmektedir.³³⁹ Periferik sinir hasarı çeşitli derecelerde duyu ve motor fonksiyon kaybına neden olabilir. Bunu takiben kronik işlev bozukluğu gelişebilir ve yaşam kalitesini ciddi şekilde düşürür.³⁴⁰

Bu tez çalışmasının amacı ezilme tipi mental sinir hasarı modelinde B12 vitamini ve metilprednizolonun ayrı ayrı veya kombine kullanımının hücre proliferasyonu, schwann hücrelerinin farklılaşması, sinir remiyelinizasyonu ve sinir rejenerasyonu üzerindeki etkilerini belirlemektir. Çalışmamız, sıçan mental sinirinde oluşturulan ezilme tipi sinir yaralanmasında B12 ve metilprednizolon tedavisinin sinir hasarı skorlamasını azalttığına, perinöryum dokusunu koruduğuna, NCAM ekspresyonunu arttırdığına, schwann hücrelerinde MBP'nin proliferasyonunu ve ekspresyonunu önemli ölçüde desteklediğine dair kanıtlar sağlamıştır. Sistemik B12 ve metilprednizolon uygulamasının, schwann hücre proliferasyonunu ve farklılaşmasını artırarak ezilmiş mental sinirde remiyelinizasyonu etkili bir şekilde desteklediği belirlenmiştir. Bu nedenle çalışmamız; B12 vitamini ve metilprednizolonun, schwann hücre proliferasyonu ve farklılaşması üzerindeki etkilerini ortaya koymuş ve ezilme tipi periferik sinir yaralanmalarının tedavisinde B12 vitamini ve metilprednizolonun ayrı ayrı veya kombine kullanımının potansiyel bir rolü olduğunu göstermiştir. Ayrıca literatür taraması yapıldığında ezilme tipi mental sinir hasarında B12 ve metilprednizolonun kombine uygulandığı ilk çalışma olarak literatüre önemli bir katkı sağlamıştır.

Periferik sinir yaralanmalarının tedavisinde amaç iyileşmeyi hızlandırmak, iyileşmenin tam ya da tama yakın olmasını sağlamak, komplikasyonların ve diğer olası sekellerin oluşumunu önlemektir.³⁴¹ Periferik sinir sisteminde santral sinir sisteminden farklı olarak hem dejenerasyon hem de rejenerasyon görülür. İnsanlarda, travma sonrası hasar oluşan periferik sinir aksonlarının oldukça yüksek bir rejenerasyon kapasitesi vardır.³⁴² Periferik sinir sisteminde schwann hücreleri büyüme yüzeyi oluşturlar ve büyüme faktörü salgılayarak rejenerasyona katkı sağlarlar. Miyelin kırılması sinir kesisininden birkaç gün sonra başlar ve distal kısımda aksonal dejenerasyon meydana gelir. Schwann hücreleri sinir hasarından sonra rejenerasyonu artırır. Kesilmiş veya hasar görmüş sinirde schwann hücreleri filizlenerek sinirin yeniden büyümesine kılavuzluk yaparlar. Hasara uğrayan sinirde bir yandan yıkım sürerken bir yandan da rejenerasyon faaliyeti başlar.³⁴³

Sinir yaralanmalarından sonra tedaviye başlama zamanı, tedavi yöntemleri ve tedavide uygulanması gereken materyaller gibi birçok araştırma yapılmıştır.³⁴⁴ Uygulanan cerrahi ve medikal tedaviler yaralanmanın şekli, lezyonun yeri, çevre dokuların durumu ve eşlik eden yaralanmalar nedeniyle değişiklik gösterebilmektedir. Çeşitli sinir büyüme faktörleri, kök hücre kaynaklı eksozomlar, elektriksel uyarı, medikal ve diğer tıbbi tedaviler yerel sinir yenilenmesi açısından çok sayıda umut verici sonuçlar ortaya koymuştur.³⁴⁵ Aksonun yaralanması sonrası tamir, sinir gövdesinden son organa kadar sinirin tamamını kapsayan bir süreçtir. Bu sürecin en önemli bölümü ise aksonal filizlenme, büyüme ve reinervasyon ile tamamlanan aksonal rejenerasyondur.¹⁸⁸ Başarılı bir rejenerasyon büyüme faktörlerinin ekspresyonu, sitokinler, nöropeptitler, transkripsiyon faktörlerinin aktivasyonu ve inflamatuvar yanıt gibi çok sayıda mekanizmanın sonucunda gerçekleşmektedir.³⁴⁶ Hem travma hem de enfeksiyon nedeniyle oluşan sinir yaralanmalarında, iskemi ve aksonal dejenerasyonla sonuçlanan olayların başlamasına neden olan esas faktörün nöronda oluşan inflamasyon olduğu düşünülmektedir.^{347,348}

Klinik pratikte uygulanabilir yeni tedavi yöntemlerinin geliştirilebilmesi için in vivo araştırmalara ihtiyaç duyulmaktadır. In vitro çalışmalar, in vivo çalışmalara göre daha kolay standardize edilebilmektedir fakat in vitro çalışmalar kullanılan materyalin etkinliğinin araştırılabilmesi açısından yetersiz kalmaktadır. Bu sebeple biyomateriyallerin etkilerinin araştırılabilmesi amacıyla hayvan modellerinin

kullanılması klinik öncesi araştırmalar için daha ideal bir ortam sağlamaktadır.^{349,351} Periferik sinir rejenerasyonunun araştırılması için, çeşitli deney hayvanları üzerinde farklı sinir yaralanma modelleri kullanılmıştır.³⁵² Kemirgenler, özellikle fareler ve sıçanlar, en sık kullanılan hayvan modelleri haline gelmiştir. Sinir rejenerasyonu çalışmalarında, sıçanların farelere göre kullanımı belirgin bir şekilde daha yaygındır. Sıçanların sinir liflerinin farelere göre daha büyük olması ve bu durumun manipölasyonu ve cerrahi kolaylaştırması, sıçanların fonksiyonel testlere karşı daha dayanıklı olmaları ve vücut dirençlerinin daha yüksek olması sinir hasarı üzerinde yapılan çalışmalarda sıçanların kullanımının daha yaygın olmasını sağlamıştır.³⁵³ Sinir çalışmalarında sıçanların yaygın olarak kullanılmasının diğer nedenleri arasında, temin edilme kolaylığı, ucuz bakım maliyeti, insan sinir gövdelerine benzer sinir gövdesi yapıları ve sıçanların genetik, hücresel ve fizyolojik verilerinin geniş ölçüde kullanılabilir olması sayılabilir.^{354,355} Yukarıda bahsi geçen sebepler doğrultusunda, bu tez çalışmasında deney hayvanı olarak Wistar cinsi Albino sıçanlar kullanılmıştır. Çalışmamızda kullanılan sıçanlar; yaş, kilo, cinsiyet ve oluşturulan sinir hasarı bakımından standardize edilmiştir.

İnsan vücudunda olduğu gibi deney hayvanlarında da çok fazla sinir bulunmaktadır. Periferik sinirler yapı olarak benzer özelliklere sahip olsa da deneysel bir çalışmada sinir modelinin oluşturulmasında birçok faktör etkilidir.³⁴ Çalışma modelinde kullanılacak olan sinir için en önemli faktör sinirin büyüklüğüdür. Siyatik sinir büyüklüğü sebebiyle literatürde en sık kullanılan sinir modeli olarak bilinmektedir. Ayrıca cerrahi olarak manipölasyonu kolaydır ve muhtemel tedavi yaklaşımlarının uygulanabilmesine imkân sağlamaktadır.^{352,353} Sinir modeli belirlemedeki diğer önemli faktör ise hasar verilecek olan sinirin bulunduğu bölgedir. Yapılan çalışma modeli maksillofasiyal bölgedeki uygulamalar için referans niteliğinde olacaksa siyatik sinir yerine fasiyal veya inferior alveolar sinirin seçilmesi daha mantıklı olacaktır.³⁵⁶ Moradzadeh ve ark.³⁵⁷ hem motor hem de duyu liflerin bulunduğu mikst yapıdaki sinirlerin kullanıldığı çalışma modellerinin yanında sadece duyu lifleri bulunan sinir modellerinin de kullanılmasının öneminden bahsetmişlerdir. Ayrıca mikst sinirlerle sadece duyu lifleri taşıyan sinir modellerinin rejenerasyon paternlerinin farklı olduğunun da dikkate alınması gerektiğini belirtmişlerdir.

Bu bilgiler ışığında bizim çalışmamızda Ağız, Diş ve Çene Cerrahisi pratiğinde en çok hasar gören sinirlerden birinin mental sinir olması ve deney modelinin klinik açıdan uygulanabilirliğinin olması sebebiyle deneysel sinir modeli olarak mental sinir tercih edilmiştir. Ayrıca inferior alveolar sinir de en çok hasar gören sinirlerden bir diğeridir. Fakat bu sinir mandibulada inferior alveolar kanal içerisinde izole halde bulunmaktadır. Ulaşımın zor ve cerrahi tekniğin komplike olmasından dolayı deney modelinde inferior alveolar siniri tercih etmek çok mantıklı ve uygulanabilir değildir. Mental sinir ulaşım açısından kolay ve görüşün rahat olduğu bir noktada bulunur. Mental sinire işlem yaparken yumuşak dokuda yapılacak olan 1 cm'lik bir kesi siniri çok kolay bir şekilde açığa çıkaracaktır. Mental sinirde sadece duyu lifleri bulunur.³⁵⁸

Sıçanlarda mental sinir deney modeli kullanılan bir çalışmada Yücesoy ve ark.³⁵⁹ hasar sonrası ozon ve fotobiyomodülasyonun mental sinir iyileşmesindeki etkilerini karşılaştırmışlardır. Çalışma sonucunda iyileşme üzerinde her iki uygulamanın da olumlu etkisi olduğunu bildirmişlerdir. Efeoğlu ve ark.³⁶⁰ sıçan mental sinirinde ezilme tipi sinir hasarı oluşturdukları deney modelinde L-PRF ve A-PRF'nin erken dönemdeki etkilerini karşılaştırmışlardır. Çalışma sonucunda erken dönemde L-PRF ve A-PRF'nin aksonal rejenerasyonu arttırdığı görülmüştür. Adak ve ark.³⁶¹ hemostatik ajan uygulamalarının mental sinir üzerindeki etkilerini histolojik olarak incelemişlerdir. Tüzüntürk ve ark.³⁶² ezilme tipi mental sinir hasarının tedavisinde sistemik olarak uygulanan kolekalsiferolün (vitamin D3) ve vitamin B kompleksinin (B1, B6, B12) etkilerini incelemişlerdir.

Sinir hasarı sonrası rejenerasyonun değerlendirildiği deneysel çalışmalarda aksonotmezis ve nörotmezis olarak iki temel lezyon oluşturulur. Aksonotmezis, sinirin devamlılığı bozulmaksızın ezilme tipi hasara bağlı gelişir. Nörotmezis ise sinirin tam kesisine bağlı olarak gelişir.³⁵⁶ Deney modelinde tam sinir kesisi yapıldığında epinöral devamlılığı sağlamak için sinirin cerrahi olarak rekonstrüksiyonu gereklidir. Bu şekilde rekonstrüksiyon için yeni cerrahi yaklaşımların karşılaştırılması ve postoperatif olarak uygulanan tedavilerin (medikal tedavi, lazer, ozon, fizik tedavi, diyet vb.) etkinliği değerlendirilir.³⁵³ Nörotmeziste aksonal rejenerasyon, yapısal ve fonksiyonel belirteçler açısından çok daha yavaş ilerleyen bir süreci içerir. Buna bağlı olarak gruplar arası farklı iyileşme profillerini daha net açığa çıkarır.³⁵⁶

Deneysel aksonotmezis modelinde ezilme sonrası sinir gövdesinin bağ dokusu yapısına zarar verilmeden sinir lifleri kesintiye uğrar.³⁶³⁻³⁶⁴ Sinir liflerinin devamlılığı bozulmadığı için hasar sonrası rejenerasyon süreci en ideal şekilde başlamış olur. Herhangi bir cerrahi müdahaleye gerek kalmaksızın hasar oluşturulan sinirin distal segmentinde Wallerian dejenerasyonu gerçekleşir. Aksonotmezis deney modeli nörotmezisle karşılaştırıldığında uygulama tekniği daha kolaydır ve araştırma ekibinin herhangi bir eğitim almasına gerek duyulmaz. Ayrıca elde edilen sonuçlar değerlendirildiğinde deneyde kullanılan hayvanlar arasındaki farklılıklardan en az etkilenir. İnsanlarda oluşturulan ezilme tipi lezyonlarda nöroma formasyonu görülürken sıçanlarda bu görülmemektedir. Bu yüzden bu tip çalışma modelleri oluşturularak rejenerasyon mekanizmaları değerlendirilebilir ve bu yolla oluşan sinir yaralanmalarında sinir iyileşmesini destekleyen yeni ilaçların geliştirilmesi sağlanabilir.³⁶⁵ Bu bilgiler doğrultusunda, deneysel tez çalışmamızda mental sinirde ezilme tipi sinir hasarı ile aksonotmezis modeli oluşturuldu. Metilprednizolon ve B12 vitamininin bu hasar modeli üzerinde rejenerasyona olan etkileri incelendi.

Deney modellerinde ezilme tipi sinir hasarı oluşturmak için kompresyon aletleri ve çok çeşitli cerrahi yöntemler kullanılmaktadır. Literatürde belirtilen bu yöntemlerin çoğunda oluşturulacak hasar için kullanılan cihazlar ve yöntemler standart bir kuvvet veya basınç mekanizması oluşturamamaktadır.³⁶⁵ Sarikcioglu ve ark.³⁶⁶ siyatik sinir hasarının incelendiği bir çalışmada sinirde ezilme tipi hasar oluşturabilmek için Yaşargil anevrizma klipsini (Aesculap AG & Co., Tutlingen, Almanya) kullanmışlardır. Yine Sarikcioglu ve ark.³⁶⁷ benzer bir çalışmada optik sinirde hasar oluşturmak adına aynı klipsi kullanmışlardır. Efeoğlu ve ark.³⁶⁰ sıçanlarda mental sinirde ezilme tipi sinir hasarı oluşturdukları deney modelinde Yaşargil anevrizma klipsini (Aesculap AG & Co., Tutlingen, Almanya) kullanmışlardır. Tüzüntürk ve ark.³⁶² ezilme tipi mental sinir hasarının tedavisinde sistemik olarak uygulanan kolekalsiferolün (vitamin D3) ve vitamin B kompleksinin (B1, B6, B12) etkilerini inceledikleri çalışmalarında yine sinir hasarını oluşturmak için Yaşargil anevrizma klipsini kullanmışlardır. Bahsi geçen çalışmalar referans alınarak bizim çalışmamızda da standart bir kuvvet oluşturmak ve deney prosedüründe tutarlılık sağlamak adına sinir hasarı oluşturmak için Yaşargil anevrizma klipsi

(Aesculap AG & Co., Tutlingen, Almanya) kullanılmıştır. Sıkıştırma süresi 60 saniye olarak belirlenmiştir.

Antiinflamatuvar ve antiödem etkilerinden dolayı kortikosteroidler idiyopatik, travmatik ve enfeksiyöz periferik sinir yaralanmalarında en sık kullanılan medikal ajanlardır. Kortikosteroidlerin kullanımı travma sonrası artan kapiller geçirgenliği azaltarak hasarlı sinir dokusu etrafındaki ödemi azaltır. Buna bağlı sinir üzerinde oluşan baskı azalır ve aksonal rejenerasyon artarken, dejeneratif süreçler yavaşlar. Ayrıca inflamatuvar süreç içerisinde lipid peroksidasyonunu azalttığı, fibrin birikimini ve fibrozis gelişimini engellediği çeşitli çalışmalarda gösterilmiştir.²⁴⁻²⁷ Kortikosteroidlerin direkt sinir hasarı ve iyileşmeleri üzerine etkileri tam olarak ortaya konulmamış olsa da dokuda inflamatuvar yanıtı azaltarak iyileşme cevabının oluşmasını sağladığı düşünülmektedir. Fakat bu etki henüz tam olarak ortaya konulamamıştır. Antiinflamatuvar etki gösteren kortikosteroidlerin yara iyileşmesine olumsuz yönde etki gösterdiklerine dair çalışmalar da literatürde mevcuttur.³⁶⁸

Tsai ve ark.³⁶⁹ yaptıkları çalışmada aksotomize tavşan dorsal kök gangliyon nöronlarında steroidlerin etkisini araştırmışlar ve yüksek doz steroid kullanımının spinal kord hasarının klinik tedavisinde faydalı olabileceğini ve immünohistokimyasal olarak steroidlerin büyümeyi arttırdığını belirtmişlerdir. Salinas ve ark.³⁷⁰ Bell paralizi tedavisinde kortikosteroidlerin antiinflamatuvar etkileri nedeni ile sinir hasarını minimize edebileceğini ileri sürmüşlerse de çalışma sonucunda steroid verilen grup ile kontrol grubu arasında anlamlı fark gösterilememiştir. Bell paralizi olan hastalarda 10 günlük kortikosteroid uygulamasının fasiyal sinir üzerinde etkisinin değerlendirildiği başka bir çalışmada sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı bulunmuş, hastaların üç aylık takiplerinde %86,3 oranında, dokuz aylık takiplerinde %96,1 oranında iyileşme olduğu tespit edilmiştir.³⁷¹ Roh ve ark.³⁷² fasiyal sinir yaralanması olmaksızın parotidektomi yapılan 123 hastayı değerlendirdikleri çalışmalarında kontrol grubu ve metilprednizolon uygulanan grup arasında fasiyal sinir paralizi oluşumunu karşılaştırmışlar ve metilprednizolon uygulanmasının herhangi bir etkinliğinin olmadığını ortaya koymuşlardır.

Sinir yaralanmalarından sonra makrofajların ortama göç etmeleri ve fagositoz olayları inflamasyonun normal fonksiyonel bir süreci olarak bilinmektedir.¹⁵⁸ Bununla birlikte hasarlı dokuda aşırı inflamatuvar yanıtın oluşması ve yoğun fibrotik doku

meydana gelmesi, sinir rejenerasyonunu olumsuz yönde etkilemekte ve çoğunlukla da skar dokusu oluşumuna sebep olmaktadır. Atkinson ve ark.³⁷³ yaptıkları bir çalışmada travma ve cerrahi yaralanmalar sonrasında skar dokusunun oldukça sık rastlanan bir problem olduğunu ve rejenerasyon sırasında mekanik bir bariyer oluşturarak aksonal filizlenmeyi olumsuz etkileyebileceğini rapor etmişlerdir. Sinir hasarı sonrası inflamatuvar reaksiyonlar azaltılarak skar formasyonu oluşumu azaltılabilir ve bu da sinir iyileşmesinde olumlu sonuçların ortaya çıkmasına öncülük eder. Bu amaçla, sinir hasarı sonrası steroid ve non-steroid antiinflamatuvar ilaçların kullanılmasının iyileşme açısından yararlı olabileceği bildirilmiştir.³⁷⁴ Skar formasyonu ve rejenerasyon üzerine yapılan başka bir hayvan çalışmasında siyatik sinirde rejenerasyonu önleyen sütür bölgesindeki skar formasyonuna ve rejenerasyon için metilprednizolon asetatin etkisine bakılmıştır. Tedavi edilmeyen grupla karşılaştırıldığında büyüme ile ilgili herhangi bir fark görülememiştir.³³⁵ Sekiya ve ark.³⁷⁵ kompresyon sonrası sinir hasarı oluşturdukları kohlear sinir üzerinde sinir hasarı öncesi ve sonrasında uygulanan metilprednizolonun etkisini araştırdıkları bir hayvan çalışması yapmışlar ve metilprednizolon kullanımının antiödematöz etkisinden dolayı kohlear sinirlerde hasarı önleyebileceğini belirtmişlerdir. Vite ve ark.³⁷⁶ tavşan siyatik sinirinde ezilme tipi hasar oluşturdukları çalışmalarında ezilme noktasından tibialis anterior kasına kadar olan bölümde sinir rejenerasyon hızını değerlendirmişler ve steroid verilen grupta tedavi verilmeyen gruba kıyasla az da olsa anlamlı sonuçlar bulmuşlardır. Sharma ve ark.³⁷⁷ fasiyal sinirde ezilme hasarı sonrası metilprednizolon, elektriksel uyarı ve testosteron propiyonatın rejenerasyon üzerine etkinliklerini karşılaştırdıkları deney modelinde metilprednizolon uygulanan grubun diğer gruplardan farklı olarak olumlu ya da olumsuz herhangi bir etkisi olmadığını göstermişlerdir.

Steroidlerin sinir iyileşmesi üzerinde olumlu etkilerinin olduğu birçok çalışmanın yanında doku iyileşmesi üzerinde olumsuz etkilerini bildiren çalışmalar da mevcuttur. Sıçanlarda iyatrojenik yara iyileşmesinin erken döneminde deksametazon sodyum fosfat, betametazon sodyum fosfat ve betametazon sodyum fosfat-asetatin etkisinin karşılaştırıldığı deney modelinde kortikosteroidlerin iyileşme bölgesindeki lökosit sayısını %50 oranında azalttığı gösterilmiştir.³⁷⁸ Ohlsson ve ark.³⁷⁹'nın yaptıkları çalışmada metilprednizolonun retinal hücre yaşamı, hasarın olduğu bölgede makrofaj aktivitesi, akson dejenerasyonu ve rejenerasyonu üzerinde herhangi bir etkisi

olmadığı tespit edilmiştir. Pessoa ve ark.³⁸⁰'nın yara iyileşmesi ile ilgili yaptıkları bir hayvan çalışmasında, steroid verilen hayvanlarda azalmış inflamatuvar yanıt ve yara iyileşmesinde gecikme olduğu gösterilmiştir. Periferik sinirler üzerine topikal olarak uygulanan deksametazonun siyatik sinirin fonksiyonel iyileşmesini ve morfometrik indekslerini iyileştirebildiği görülmüştür.³⁸¹ Nachemson ve ark.³⁶⁸ metilprednizolonun skar oluşumunu baskıladığını ve sıçan periferik sinirlerinin kesilmesi ve dikilmesinden sonra aksonal rejenerasyonu iyileştirdiğini bildirmişlerdir. Boa ve ark.³⁸² erken tedavi edilen sıçanlarda metilprednizolonun omurilik yaralanmasını takiben lipid peroksidasyonunu azalttığını ve araşidonik asit hidrolizini inhibe ettiğini bildirmişlerdir. Sun ve ark.³⁸³ deksametazon ve B12 vitaminin periferik sinir hasarı üzerine etkilerini inceledikleri çalışmalarında deksametazon ve B12 vitamininin endojen nörotrofik faktörlerin üretimini teşvik ettiğini ve böylece periferik sinir onarımını arttırdığını ortaya koymuşlardır.

B12 vitamini merkezi sinir sisteminde birçok metabolik yol için gerekli olan bir vitamindir. B12 vitamini eksikliğinin olduğu durumlarda beyin, optik sinir, periferik sinir ve spinal kord gibi birçok yapı etkilenebilir ve bu durum kaynaklı farklı nörolojik durumlar görülebilir. B12 vitamini eksikliği sebebiyle yükselen serum homosistein düzeylerinin subakut kombine dejenerasyon, ataksi, spastisite, myelopati ve nöropati gibi çeşitli nörolojik bozukluklara olumsuz katkılar sağladığı bazı çalışmalarla gösterilmiştir.^{384,385} Tedavisi zor olan ezilme tipi sinir yaralanmalarından sonraki 7 gün içinde hasarlı sinir dokusunda B12 düzeyinin önemli ölçüde azaldığı bildirilmiştir ve bu nedenle erken dönemde tedaviye başlanmasının sinir rejenerasyonunun hızlanmasında faydalı olabileceği öne sürülmüştür.²⁷

Nagreo ve ark.³⁸⁶ yaptıkları bir çalışmada, semptomatik periferik nöropatisi olan hastalarda üridin monofosfat, B12 vitamini ve folat tedavisinin hastaların klinik tablosuna olan etkilerini incelemiş ve ağrı global skorunda istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde düşüş olduğunu göstermişlerdir. Sıçanlarda yapılan siyatik sinir hasarı çalışmasında, hasar sonrası sekonder patokimyasal olaylar üzerinde B12 vitaminlerinin protektif ve restoratif etkileri olduğu gösterilmiştir. Nöron hasarı sonrası tamir olaylarının 42 gün sonra başladığı ve B12'nin tamir sürecini belirgin şekilde doza bağımlı olarak hızlandırdığı bildirilmiştir.³⁸⁷ B12 vitamini, schwann hücrelerinin farklılaşmasına ve aksonal büyümeyi uyarak sinirin rejenerasyonuna

katkı sağlar. Ayrıca schwann hücreleri ile miyelinli sinir liflerinin sayısını ve aksonların çapını artırarak miyelinli sinir liflerinin yenilenmesine destek olmaktadır.^{27,289} Sıçanlarda oluşturulan ezilme tipi yaralanma sonucu B12, B6 ve B1 vitaminlerinin sinir hasarı üzerindeki etkinliklerinin karşılaştırıldığı bir çalışmada B12 vitamininin sinir liflerinin rejenerasyonu ve remiyelinizasyonunda daha etkili olduğu bildirilmiştir.³⁸⁸ B12 vitamininin sinir rejenerasyonu üzerindeki olumlu etkilerinin akut ağrıyı azaltıcı etkisinden ziyade uzun süreli iyileşmeye aracılık edebileceği belirtilmektedir.³⁸⁹

Yukarıda da bahsedildiği üzere steroidlerin, özellikle deksametazon ve metilprednizolonun ve B12 vitamininin sinir hasarı üzerindeki etkilerinin incelendiği çok sayıda çalışma mevcuttur. Yapılan literatür taramasında metilprednizolonun sıçan mental sinirinin ezilme tipi hasarı sonrasında uygulandığı bir çalışma modeli literatürde bulunmamaktadır. Benzer şekilde metilprednizolon ve B12 vitamininin birlikte kullanımının da periferik sinir hasarı üzerindeki etkilerini inceleyen bir çalışma literatürde bulunmamaktadır.

Çalışmamızda kontrol grubu ile kıyaslandığında sadece metilprednizolon uygulanan grup ve B12+metilprednizolon uygulanan grupların her ikisinde de sinir hasarı skorlaması kontrol grubundan anlamlı derece düşük bulunmuştur. Yine kontrol grubu ile kıyaslandığında metilprednizolon uygulanan grupların ikisinde de MBP ve NCAM ekspresyon seviyeleri kontrol grubundan anlamlı derecede yüksektir. Yukarıda bahsi geçen bazı çalışmalarda alınan olumsuz sonuçların aksine bizim çalışmamızda metilprednizolon iyileşmeyi hızlandırmış, MBP ve NCAM ekspresyon seviyelerini arttırmış ve perinöryum yapısının korunmasında anlamlı derecede iyi sonuçlar vermiştir. Farklı çalışmalarda alınan olumlu, olumsuz, farklı ve çelişkili sonuçlar bu durumun metilprednizolonun uygulandığı sinirin anatomik yeri ve yapısı, uygulama dozu, uygulama süresi, değerlendirme kriterleri ve hasar modeliyle alakalı olabileceğini düşündürmektedir.

Periferik sinir sisteminin (PSS) schwann hücreleri (SH), PSS'de sinir aksonlarını saran miyelin kılıfın sentezlenmesinden sorumludur. Miyelin kılıfının temel rolü, sinir uyarısının aksonlar boyunca daha hızlı iletilmesine izin vermektir. PSS'de hasarlı sinir liflerinin distal kısımları aksonal dejenerasyon ve miyelin yıkımı ile karakterize edilen bir süreç olan Wallerian dejenerasyonuna uğrar. Bu süreçte

makrofajların ve SH'nin miyelinin parçalanmasında ve ortamdan kaldırılmasında birlikte çalıştıkları ve sonraki rejenerasyon süreci için uygun koşullar yarattıkları gösterilmiş, bu durumun seyri PSS'de kapsamlı bir şekilde incelenmiştir.^{157,390-393}

Wallerian dejenerasyonu sırasında, sinir hasarından sonra remiyelinizasyon için bir ön koşul olduğu gösterilmiş olan SH'nin güçlü bir proliferasyonu vardır. Wallerian dejenerasyonu sırasında MBP ile ilgili fragmanların mitojenik sinyalin yerel kaynağı olabileceğine dair kanıtlar sunulmuştur. MBP'ler, miyelin membranlarının sitoplazmik tarafında yer alan hidrofilik proteinlerdir ve negatif yüklü lipidlerle kolayca kompleksler oluşturarak miyelin stabilizasyonuna katkıda bulundukları düşünülmektedir.³⁹⁴⁻³⁹⁷ Sinirin devamlılığındaki bir kesinti, aksonal bozulmaya ve miyelin kılıfının ortadan kaldırılmasına yol açan bir Wallerian dejenerasyona neden olur. Hematojen fagositler ve SH'ler, Wallerian dejenerasyonu için önemlidir; oysa yerleşik makrofajlar bu süreçte küçük bir rol oynar. Miyelin kılıfta ovoid oluşumu Wallerian dejenerasyonunun karakteristiğidir ve bu duruma SH'ler aracılık eder. Bu işlemde sonra hematojen makrofajlar dejenere olan sinirlere girer ve ovoidleri fagosite eder. Miyelin ovoidlerinin oluşum süreci, sinir hasarından önce lifler boyunca hizalanmış proteinleri ve lipidleri konsantre eden sarmalların ortaya çıkmasına neden olan miyelin kılıf yapısının parçalanmasıyla karakterizedir.^{157,201,205,397,398}

Hayvan deneyleri ve klinik çalışmalar, sinir rejenerasyonunu arttırmada nörotrofik faktörlerin önemli olduğunu belirlemiştir.^{399,400} Periferik sinir rejenerasyonu için bir diğer önemli faktör de miyelin basic proteindir (MBP).^{401,402} MBP, oligodendrositlerde ve schwann hücrelerinde ifade edilir ve miyelinizasyonda düzenleyici bir işleve sahiptir.⁴⁰³ MBP'nin miyelinleşme sürecinde oldukça önemli olduğu gösterilmiştir. En az altı, işlevsel olarak benzer, izoformda bulunan MBP merkezi sinir sistemi (MSS) ve periferik sinir sisteminde (PSS) miyelin kalınlığının ve kompaktlığının uygun oluşumu için esastır. Ek olarak, bu promiyelinizan protein aynı zamanda miyelin kılıfındaki ana yoğun çizginin önemli bir bileşenidir.⁴⁰⁴ MBP primer miyelinizasyonu, miyelin idamesini ve remiyelinizasyonu modüle etmede kritik bir rol oynadığından, mekanik stimülasyona bağlı olarak gözlemlenen değişmiş MBP gen ekspresyonunun, kronik sinir hasarından sonraki miyelin değişikliklerinden kısmen sorumlu olması mümkündür.^{405,406}

Schwann hücreleri, yaralanmalardan sonra sinir remiyelinizasyonunda kritik bir rol oynayan periferik sinir sisteminde özelleşmiş, miyelin oluşturan glial hücrelerdir.⁴⁰⁷ SH'ler normalde miyelin kılıfının bütünlüğünü koruma rollerinde MBP'yi sentezler. Sinir hasarı sonrası distal güdükten izole edilmiş miyelin içinde MBP izoformlarında gözlenen azalma, sinir yaralanmasından sonra MBP genlerinin ekspresyonundaki bir aşağı regülasyonun ve ayrıca makrofajların aktivitesinin sonucu olabilir. Aslında makrofajlar, periferik sinir hasarı sırasında daha yüksek seviyelerde metalloproteinazlar (MMP'ler) üretir. İlginç bir şekilde, MMP'ler miyelini bozabilir ve özellikle MBP'nin sindirimini teşvik edebilir.⁴⁰⁸⁻⁴¹⁰ Periferik sinir hasarını takiben olgunlaşmamış schwann hücreleri, miyelinle ilişkili glikoprotein (MAG) ve MBP dahil olmak üzere miyelin proteinlerini salgılayan miyelinleştirici bir fenotipe farklılaşır ve sinir yenilenmesi için büyümeye izin veren bir ortam sağlar.⁴¹¹ Schwann hücrelerinin tohumlanması lezyon gelişimini takiben sinir rejenerasyonunu önemli ölçüde desteklediği, schwann hücrelerine verilen hasarın ise sinir büyümesinin gecikmesine neden olduğu bildirilmiştir.^{412,413} Bu nedenle, sinir yaralanmasını takiben miyelinleştirici özelliklere sahip farklılaşmış schwann hücreleri gereklidir. Ek olarak, schwann hücre proliferasyonunu teşvik edebilen ve miyelin özelliklerini geliştirebilen fingolimod ve metilkobalamin gibi biyoaktif maddelerin kullanımı, sinir rejenerasyonunu iyileştirmek için önemli bir stratejidir.^{414,415}

Sürekli kayma geriliminden sonra MBP, mRNA ve protein sentezinin aşağı regülasyonu görülür.^{416,417} Sıçanlarda siyatik sinir yaralanmasını takiben MBP yoğunluğu ile fonksiyonel iyileşme arasında yakın bir ilişki vardır.⁴¹⁸ MBP geninin bir kısmında mutasyon bulunan farelerde, MBP'nin periferik sinir sistemindeki rolü incelenmiştir. Bu çalışmalarda, MBP'si olmayan periferik sinirler, miyelin kalınlığında azalma göstermiş ancak aksonal bütünlük korunmuştur.^{333,419,420}

Gupta ve ark.⁴¹⁶'nın çalışmasında benzer şekilde merkezi sinir sistemi yaralanmasından sonra miyelin kalınlığında önemli bir azalma görülürken, aksonların sağlığı korunmuştur. Periferik sinir sistemi üzerinde MBP'nin etkilerini inceleyen Gould ve ark.³³³ titreme mutasyonuna sahip farelerin, miyelinli akson boyunca akson-schwann hücre sinyali kolaylaştıran sitoplazmik kanallar olan Schmidt-Lanterman yarıklarının (SLI) sayısında artış olduğunu göstermiştir. MBP ekspresyonundaki bir azalma, aksonlardaki SLI sayısında bir artışa neden olabilir.³⁸⁴ MBP, sinir onarımını

teşvik etmede ve sıçanlarda siyatik sinir hasarından sonra fonksiyonel iyileşmeyi arttırmada rol oynar.⁴²¹

Çalışmamızda kontrol grubunda karşılaşılan düşük MBP seviyeleri oluşan ezilme hasarı sonrasında MBP sentezinin aşağı regülasyonunu ve miyelin hasarını işaret etmektedir. Deney gruplarındaki yüksek MBP seviyeleri, uygulanan B12 ve metilprednizolonun, SH'lerin çoğalmasını arttırdığını, rejenerasyonu hızlandırdığını, MBP yukarı regülasyonunu sağladığını ve hasar bölgesinde remiyelinizasyonu hızlandırdığını düşündürmektedir.

İmmünoglobulin (Ig) süper ailesinin farklı üyeleri arasında sinir sisteminde en çok çalışılanlar nöral CAM'lerdir (NCAM'ler). Bu moleküller, Ig benzeri alanların varlığı ile karakterize edilir. Esas olarak homofilik bir şekilde bağlanır ve akson yol bulma ve hedef tanıma gibi farklı süreçleri tetikler. NCAM, FGFR (Fibroblast Büyüme Faktörü Reseptörü) fosforilasyonu ve Fyn birlikteliği olmak üzere en az iki ana farklı yolla nörit büyümesine aracılık ediyor gibi görünmektedir. Birkaç çalışma, bu etkileşimlerin bozulmasının MAPK (Mitojenle Aktive Edilen Protein Kinaz) aktivasyonunu ve bunun sonucunda ortaya çıkan nörit büyümesini etkilediğini göstermektedir.⁴²²⁻⁴²⁴ Ayrıca polisillenmiş NCAM formunun, motor sinir dallarının rejenerasyonunda ve NCAM (-/-) farelerde motor nöronların innerve ettiği kasların yeniden innervasyonunu teşvik etmede çok önemli bir rol oynadığı bilinmektedir.⁴²⁵

Miyelinli fenotipten miyelinsiz fenotipe geçişi temsil eden, L1/Ng-CAM/NILE, N-CAM, N-cadherin ve hücre dışı matriks molekülleri laminin, kollajen, fibronektin ve tenascin-C gibi immünoglobulin süper ailesinin hücre yapışma molekülleri (CAM)'nin artmış ifadesidir. Hücre Yapışma Molekülleri (CAM'ler) akson ile akson, akson ile schwann hücreleri ve akson ile bazal membran arasındaki yapışmada rol oynar ve böylece distal sinir güdüğündeki aksonal büyümeyi düzenler.⁴²⁶

Miyelinizan veya miyelinsiz fenotipin yanı sıra, motor ve duyuşal sinir dallarından gelen schwann hücrelerinin, bazı aksonların uygun yollara doğru spesifik olarak yenilenme ve karşılık gelen hedef organları yeniden innerve etme kapasitesine katkıda bulunabilecek farklı moleküler belirteçleri ifade ettiği görülmektedir.⁴²⁷ Sinir hasarından sonra olgun bir nöronun iletim durumundan büyüme durumuna geçişine benzer şekilde, distal sinir güdüğündeki schwann hücreleri, işlevlerini elektriksel

olarak aktif aksonların miyelinizasyonundan, rejenere olan aksonların büyümesine destek olacak şekilde değiştirir. Sinir hasarından sonraki 3 gün içinde schwann hücrelerinde DNA ve RNA sentezi artar.⁴²⁸ MBP, miyelinle ilişkili glikoprotein (MAG) ve PMP22 ve miyelinle ilişkili proteinleri kodlayan genler aşağı regüle edilirken, normalde sadece miyelinleşmeyen aksonlar tarafından eksprese edilen p75 ve GAP-43 gibi proteinler yukarı regüle edilir. L1, N-CAM ve N-cadherin gibi hücre yapışma molekülleri de bu süreçte yukarı regüle edilir.⁴²⁹⁻⁴³²

NCAM-pozitif hücreler, yalnızca duyuşal sinir fasiküllerinde lokalize olmuştur ve duyuşal miyelinsiz liflerin miyelin oluşturmayan schwann hücreleri olarak tanımlanmıştır. Bu belirteç doğumdan yaklaşık 3 hafta sonra belirgin bir şekilde ortaya çıkar, bu da sinir fasikülasyonunun gelişimi sırasında rol oynadığını düşündürür.^{433,434} Çalışmamızda deney gruplarında kontrol grubundan daha fazla artış gösteren NCAM ekspresyonu ve buna paralel artan MBP ekspresyonu, mental sinirde hem aksonal hasarın hem miyelin kılıf hasarının sonucu olduğu düşünülmüştür. Miyelin kılıf onarımı sırasında MBP, aksonal onarım sırasında ise NCAM ekspresyonunun arttığı şeklinde yorumlanmıştır. Bununla birlikte, NCAM immünoreaktivitesi, duyuşal fasiküllerde sinir transeksiyonundan sonraki günler/haftalar içinde kaybolur, ancak uygun aksonlarla yeniden temas sonrasında tekrar ortaya çıkabilir. Bu gerçek, schwann hücrelerinin yaralanmadan sonra farklılaştığını ve fenotipleri için belirleyici olan spesifik belirteçlerin ekspresyonunu kaybettiğini, ancak kazanılmış bazı özelliklerini koruduklarını göstermektedir.^{433,434}

L1 ve N-CAM sadece miyelin oluşturmayan schwann hücreleri tarafından ifade edilirken, MAG normalde sadece miyelin oluşturan schwann hücreleri tarafından ifade edilir.^{435,436} In vivo aksonal dejenerasyon sırasında ve sonrasında, miyelinleştirici schwann hücreleri MAG'yi aşağı regüle eder ve L1 ve N-CAM'ın pozitif olduğu ince süreçler oluşturur. N-CAM, schwann hücreleri yenilenen aksonları çevrelemeye başladığında ve yenilenen aksonların etrafında yaklaşık bir buçuk halka döndüğünde, MAG'nin yeniden ekspresyonu ile eş zamanlı olarak aşağı regüle edilir.⁴³⁷ MAG, MBP ekspresyonu ile aynı zamana denk gelen, miyelin sıkışması meydana geldiğinde dönüş halkasından kaybolur.⁴³⁸

N-CAM miyelinli aksonlarda düşük seviyede eksprese edilir ve esas olarak periaksonal olarak ve kompakt miyelin içinde daha zayıf olarak bulunur. Schwann

hücreleri in vitro ortamda, diğer hücrelerle temasta olmadıkları durumlarda, tüm yüzeylerinden N-CAM eksprese eder. Schwann hücreleri, nöronlar veya diğer schwann hücreleri ile birlikte kültürlendiklerinde sadece diğer hücreler ile temas ettikleri bölgelerinde N-CAM'yi eksprese eder.⁴³⁹ Miyelin oluşturmeyan schwann hücrelerinde ve büyüyen aksonların büyüme konusunda N-CAM'nin varlığı, bu proteinin distal sinir güdüğünün endonöral tüpünde uzanan schwann hücreleri dizisi ile yenilenen aksonlar arasındaki etkileşimlere aracılık etmedeki rollerini ortaya koymaktadır.^{440,441,442}

N-CAM, esas olarak aynı moleküllere kalsiyumdan bağımsız bir şekilde bağlanarak (homofilik bağlanma) hücrelerel etkileşimlere aracılık eder. N-CAM ayrıca immünoglobulin ailesinin diğer CAM'lerine ve integrinlerine bağlanarak hücre yapışmasına aracılık edebilir.⁴⁴³ İntegrinler, internal olarak hücre iskeletiyle ve eksternal olarak bazal laminanın hücre dışı matriks molekülleri ve bitişik hücrelerdeki reseptörlerle etkileşime giren transmembran bir proteindir. İntegrin-sitoiskelet düzeneği, fokal adezyon kinaz (FAK) ve bir dizi tirozin ve serin-treonin kinaz kaynaklı fosforilasyonlar dahil olmak üzere sinyal komplekslerinin inşası için temel oluşturarak ve hücre iskeletinin organizasyonu üzerindeki doğrudan etkisi ile yapışma ve büyümede önemli bir rol oynar.⁴⁴⁴

İntegrinler hücre ölümünü düzenleyerek hücre sağkalımını etkilediğinden, schwann hücreleri üzerindeki N-CAM ekspresyonu, özellikle integrinler ve nörotrofinler sinyal yolunun aynı bileşenleri üzerinde birleştiğinde, aksotomize edilmiş nöronlar için hayatta kalmayı teşvik eden molekül olarak nörotrofik faktörlerle sinerji oluşturabilir.^{444,445}

Yaralı periferik sinirin iyileşmesi, yenilenen duyuusal ve motor sinirler arasındaki tam bağlantıya, yani kemotaksi rejenerasyonuna bağlıdır. Hücre yapışma moleküllerinin immünoglobulin süper ailesi gibi tanıma molekülleri, sinir hücrelerinin yüzeyinde eksprese edilir. İnterstitiyel hücreler, akson uzamasına rehberlik etmek için nöronal aksonları çeken veya iten çeşitli nörotransmitterleri sentezler ve salgılar; böylece yenilenen aksonlar doğru duyuusal veya motor yola girer.^{446,447}

Polisyalik asit (PSA), NCAM molekülünün glikoprotein omurgasına bağlı bir karbonhidrattır ve sinir sistemi gelişiminde rol oynar. Ayrıca, PSA, yaralanmadan sonra motor nöronlarda farklı şekilde yukarı regüle edilmiş gibi görünmektedir;

aslında bazı motor nöron havuzları PSA ifadesinde yüksek bir artış gösterir ve bu quadriceps femoris kasının tercihli motor yeniden innervasyonunu tetikler gibi görünmektedir.⁴⁴⁸ Kesilen femoral sinirin PSA mimetik peptit içeren bir tüp kılavuzu ile onarımı, schwann hücre proliferasyonunu, rejenere aksonların remiyelinizasyonunu ve hareket geri kazanımını arttırmıştır. Bu etkilere muhtemelen FGFR ile etkileşimi yoluyla NCAM aracılık etmiştir.⁴⁴⁹

L1 ve L2 gibi diğer CAM türlerinin aksonal rejenerasyonu etkilediği bilinmektedir. Bununla birlikte schwann hücrelerinde L1 ablasyonunun periferik sinir hasarından sonra fonksiyonel iyileşmeyi arttırdığı ve bu molekülün sinir hasarından sonra schwann hücre proliferasyonunda inhibe edici bir rolü olduğu da öne sürülmüştür.⁴⁵⁰ Öte yandan, L2 epitopu, motor schwann hücrelerinin bir belirteci olan yapışma molekülü HNK-1 ile etkileşime girer. HNK-1'in motor akson rejenerasyonuna katıldığı ve tercihli motor reinervasyonunu etkilediği öne sürülmüştür.^{451,452}

NCAM, akson-akson etkileşimlerine ve akson-schwann hücre etkileşimlerine aracılık edebilir.^{436,453} Kültürlenmiş sistemlerde NCAM, bazı durumlarda schwann hücrelerinin yüzeylerinde nörit büyümesini destekleyebilir ve son çalışmalar, bu işlem sırasında NCAM'nin diğer yapışma modüllerinden farklı şekilde hareket edebileceğini göstermektedir.^{442,454} Gelişmekte olan farelerin siyatik sinirlerinde, NCAM, fasikülatör aksonlarda ve miyelinleşmeyen schwann hücrelerinde eksprese edilir. Bununla birlikte, miyelinleşme ile bu molekül, miyelinleşmeyen schwann hücreleri ve bunlarla ilişkili küçük kalibreli aksonlar dışında aşağı regüle edilir. Fare siyatik sinir yaralanma modelinde, schwann hücreleri, transeksiyondan iki hafta sonra NCAM için immünoreaktif hale gelir.^{435,436,455} Sıçan siyatik sinir distal güdüğünün Northern blot analizi yaralanmadan 6 ile 10 gün sonra NCAM'e özgü mRNA'ların yukarı regülasyonunu gösterir.⁴⁵⁶

Ezilme yaralanmaları, ezilme bölgesine göre konumlarından bağımsız olarak 15 gün sonra NCAM molekülünün de yüksek seviyelerini indüklerler ve genellikle 30 gün sonra kontrol grubundan daha yüksek seviyelerini koruduğu görülür. Ezilme ve aksotomi, yaralanma bölgesine göre ifadenin hem modelinde hem de büyüklüğünde farklılıklar üretmiştir ve bunlar distal güdükteki rejenerasyona atfedilebilir. Önceki

çalışmalarındaki bulgularla tutarlı olarak normal siyatik sinirlerde düşük düzeyde NCAM ekspresyonu olduğu belirlenmiştir.^{436,457}

Miyelinizasyon meydana geldikçe NCAM'ın aşağı regüle olduğu gösterilmiştir ve bu nedenle miyelinli ve miyelinsiz karışık liflere sahip siyatik sinirde düşük seviyeler görülür.⁴⁵⁸

Ezilme yaralanmasında, distal güdükte aktif rejenerasyonun meydana gelebileceği bazal lamina korunur. Yapışma molekülü ekspresyonuna ilişkin önceki çalışmalar, inflamatuvar hücrelerin hücre yapışma moleküllerini eksprese ettiği rejenerasyon güdüğünün distal ucunda inflamatuvar bir başlığın varlığını belgelemiştir.⁴⁵⁹

Aksotominin aksine, ezilme yaralanmasından sonra bazal lamina bozulmadan kalır ve aktif rejenerasyonun gerçekleşmesi için rehberlik eder. İki yaralanma modeli arasındaki farktan yararlanarak, aksotomi sonrası olanlara kıyasla ezilmiş sinirlerin distal güdüklerinde NCAM ekspresyonunun arttığı gösterilmiştir. Bu durum, proksimal güdükten ezilme bölgesine ve sonra distal güdüğe doğru ilerleyen ve farklı zaman dilimlerinde yenilenen liflerin varlığına atfedilebilir.^{460,461}

Ezilme alanını ve basıncı arttırmak, aksonların yaralı alan boyunca yenilenmesi için geçen süreyi arttırmaktan sorumlu olabilir. Ayrıca, rejenerasyonun süre geldiği 15 gün sonunda yaralanma bölgesinin proksimalinde yüksek NCAM seviyelerinin gözlemlenmesi de ilginçtir. Bu durum, NCAM'ın aşağı regüle edildiği miyelinizasyon süreci henüz tamamlanmadığından, yaralanmadan sonra NCAM'ın aksonda kalabileceğini düşündürmektedir.⁴⁶²

Terapötik ajanlar geliştirirken aksonal rejenerasyonun artırılması ve reinervasyonun teşvik edilmesi önemli sonuçlardır. Devam eden araştırmalar için önemli bir yön, akson rejenerasyonunu artıran ve seçici hedef tekrarını teşvik eden terapötik stratejilerin geliştirilmesidir.^{400,463}

MBP'nin artması, sinir onarımının teşvik edildiğini ve fonksiyonel iyileşmenin arttığını gösterir. Çalışmamızda mental sinirde MBP ekspresyonunun B12 deney gruplarında artması B12 vitamini kullanımının miyelinizasyonu hızlandırdığını gösterir. B12 grubu ve metilprednizolon grubu karşılaştırıldığında B12 grubunda sinir hasarı skorlamasının daha düşük olduğu yani iyileşmenin daha fazla olduğu görülmektedir. Metilprednizolon grubunda iyileşme daha yavaş gerçekleşmiş ve sinir

hasarı skorlaması daha yüksek seviyede kalmıştır. Metilprednizolon grubunda NCAM seviyeleri düşük, MBP seviyeleri yüksektir, fakat B12 grubunda hem NCAM hem de MBP seviyeleri yüksektir. Bu durum B12 vitamininin rejenerasyonu hızlandırıldığını düşündürmektedir. Metilprednizolon grubundaki düşük NCAM seviyeleri, metilprednizolonun inflamatuvar süreçleri baskılamasını takiben aksonal dejenerasyonunun yavaşlaması sonucu oluşmuş olabilir. Bu da diğer deney gruplarına kıyasla iyileşmenin gecikmesi, yani yüksek sinir hasarı skoru ile uyumlu gözükmektedir.

B12 ve metilprednizolon gruplarının her ikisinde de yüksek MBP düzeyleri gözlenmiştir. Bu durum ezilme tipi sinir hasarında akson bütünlüğünün korunduğunu ve miyelin kılıfta oluşan hasarın SH'ler tarafından onarılmaya başlandığının göstergesidir. B12 iyileşme sürecini hızlandırmış, metilprednizolon ise aksonal dejenerasyonu azaltarak rejenerasyona katkıda bulunmuştur.

B12+Metilprednizolon grubunda sinir hasarı skorlaması B12 grubu ile aynı ve en düşük seviyededir. MBP ve NCAM ekspresyon seviyeleri ise yüksektir. Bu değerler, B12 ve metilprednizolonun birlikte kullanımı sonucunda, metilprednizolonun aksonal dejenerasyonu baskıladığı süreçte B12 vitaminin aksonal ve miyelin iyileşmesini hızlandırıldığını düşündürmektedir. Artmış MBP seviyeleri miyelinizasyon sürecinin devam ettiğini göstermektedir. Bunun yanında B12+Metilprednizolon grubunda, B12 grubundan daha düşük olan fakat metilprednizolon grubundan daha yüksek olan NCAM seviyelerine eşlik eden düşük sinir hasarı skorlaması, dejenerasyon ile rejenerasyon arasındaki optimum dengenin kurulduğunun göstergesi olabilir.

Sıçan mental sinirinde ezilme tipi yaralanma deney modeli üzerinde daha önce denenmemiş bir yöntem olan B12 vitamini ve metilprednizolonun kombine kullanımı, mental sinir yaralanmasında sinir hasarının iyileşmesi, ağrının kontrolü ve rejenerasyonun hızlandırılması için potansiyel yeni bir tedavi olarak kullanılabilir.

SONUÇ VE ÖNERİLER

Bu tez çalışması; B12 vitamini ve metilprednizolonun ayrı ayrı veya kombine kullanımının hücre proliferasyonu ve schwann hücrelerinin farklılaşması üzerindeki etkisini, mental sinir ezilme yaralanmalı bir sıçan modelinde değerlendirmiştir. B12 ve metilprednizolonun sinir remiyelinizasyonu ve rejenerasyonu üzerindeki olumlu etkileri çalışmamızın sonuçlarına yansımıştır. Yapılan literatür taraması sonucunda sıçan mental siniri yaralanma modeli üzerinde, metilprednizolon ve B12 vitamininin kullanıldığı bir çalışma literatürde bulunmamaktadır. Çalışma sonunda elde ettiğimiz veriler sıçan mental sinir ezilme yaralanmasında B12 ve metilprednizolon tedavisinin sinir hasarı skorlamasını azalttığını, perinöryum dokusunu koruduğunu, NCAM ekspresyonunu arttırdığını, schwann hücrelerinde MBP'nin proliferasyonunu ve ekspresyonunu önemli ölçüde desteklediğini göstermiştir. Sistemik B12 vitamini ve metilprednizolon uygulamasının, schwann hücre proliferasyonunu ve farklılaşmasını artırarak ezilmiş mental sinirde remiyelinizasyonu etkili bir şekilde desteklediği belirlenmiştir.

Bu nedenlerden ötürü bu çalışma, B12 vitamini ve metilprednizolonun schwann hücre proliferasyonu ve farklılaşması üzerindeki etkilerini ortaya çıkarmış ve ezilme tipi periferik sinir yaralanmalarının tedavisinde B12 vitamini ve metilprednizolon kullanımının potansiyel bir rolü olabileceğini göstermiş ve literatüre katkı sağlamıştır.

Çalışma sonucunda elde ettiğimiz veriler ışığında, B12 vitamini ve metilprednizolonun kombine kullanımının sinir rejenerasyonu üzerinde olumlu etkilerinin olduğu gösterilmiştir. Daha önce bu deney modelinde denenmemiş olan ilaç kombinasyonu daha ileri çalışmalara ışık tutmaktadır. Çalışmamızın sonuçları B12 ve metilprednizolonun farklı uygulama dozlarında ve farklı zaman aralıklarında, ayrı ayrı veya kombine uygulandığında sinir rejenerasyonu üzerinde farklı ve yararlı etkilerinin ortaya çıkabileceğini düşündürmektedir. Histolojik değerlendirme amacıyla farklı histopatolojik veya immünokimyasal belirteçlerin kullanımı B12 vitamini ve metilprednizolonun sinir rejenerasyonu üzerindeki etki mekanizmalarının daha kapsamlı şekilde anlaşılmasını sağlayabilir.

ÖZET

Ağız, Diş ve Çene Cerrahisi alanında oluşan periferik sinir yaralanmalarının tedavisinde herhangi bir görüş birliğine varılamamıştır. Metilprednizolon kontrollü ve çok merkezli klinik çalışmalarda test edilen etkili bir nöroprotektif ajandır. Sinir hasarından sonra lipid peroksidasyonunu inhibe eder ve travma sonrası dejeneratif değişiklikleri azaltır. B12 vitamini, sinir sistemindeki dejeneratif süreçlerin zayıflatılmasında önemli bir rol oynar. Ayrıca bu vitamin, miyelinli sinir liflerinin yenilenmesini ve schwann hücrelerinin çoğalmasını destekler.

Bu çalışmada, sinir hasarı sonrası rejenerasyonu hızlandırmak ve sinirin tam olarak iyileşmesini sağlamak amacıyla uygulanan metilprednizolonun ve B12 vitamininin sinir rejenerasyonuna olan muhtemel etkileri immünohistokimyasal yöntemler kullanılarak değerlendirilmiştir.

Çalışmamızda; eşit sayıda dişi ve erkekten oluşan, ortalama ağırlıkları 250-300 gr olan 3 aylık sağlıklı 40 adet Wistar cinsi albino sıçan kullanılmıştır. Denekler her grupta 10 adet deney hayvanı olacak şekilde 4 gruba ayrılmıştır. Grup 1 (n:10): Sol mental sinir anevrizma klipsi ile 60 saniye kısıtılarak ezilme tarzında sinir hasarı oluşturulmuş, 14 gün boyunca sistematik olarak intraperitoneal 1 ml serum fizyolojik uygulanmıştır. Grup 2 (n:10): Sol mental sinir anevrizma klipsi ile 60 saniye kısıtılarak ezilme tarzında sinir hasarı oluşturulmuş, 14 gün boyunca intraperitoneal 2 mg/kg metilprednizolon uygulanmıştır. Grup 3 deney grubu (n:10): Sol mental sinir anevrizma klipsi ile 60 saniye kısıtılarak ezilme tarzında sinir hasarı oluşturulmuş, 14 gün boyunca intraperitoneal 2 mg/kg B12 vitamini uygulanmıştır. Grup 4 deney grubu (n:10): Sol mental sinir anevrizma klipsi ile 60 saniye kısıtılarak ezilme tarzında sinir hasarı oluşturulmuş, 14 gün boyunca intraperitoneal yolla 2 mg/kg metilprednizolon ve 2 mg/kg B12 vitamini birlikte uygulanmıştır. Cerrahi sonrası 28. günde tüm sıçanlar sakrifiye edilmiş ve histopatolojik değerlendirilme yapılmıştır.

Sinir hasarı değerlendirildiğinde en fazla hasarın kontrol grubunda olduğu ve tüm grupların kontrol grubuna kıyasla anlamlı derecede az hasar gördüğü tespit edildi. ($p<0,05$) NCAM ekspresyon seviyeleri karşılaştırıldığında kontrol grubu ve metilprednizolon grubu arasında anlamlı bir fark olmadığı görüldü. ($p>0,05$) B12 ve B12+Metilprednizolon gruplarının kontrol grubu ve metilprednizolon grubuna kıyasla

anlamli derecede fazla NCAM ekspresyon seviyelerine ulastigi gozlendi. ($p<0,05$) MBP ekspresyon seviyeleri karšılařtırıldıđında tım gruplarda kontrol grubuna kıyasla anlamli derecede fazla MBP ekspresyonu olduğu gozlendi. ($p<0,05$)

Sonuç olarak sistemik B12 vitamini ve metilprednizolon uygulamasının, schwann hücre proliferasyonunu ve farklılaşmasını arttırarak ezilmiş mental sinirde remiyelinizasyonu etkili bir şekilde desteklediği belirlendi.

Anahtar Kelimeler: B12 vitamini, Metilprednizolon, Mental Sinir Hasarı, Sinir Rejenerasyonu, Sinir Ezilmesi Hasarı.



SUMMARY

There is no consensus on the treatment of peripheral nerve injuries in the field of oral, dental and maxillofacial surgery. Methylprednisolone is an effective neuroprotective agent tested in controlled, multicenter clinical trials. It inhibits lipid peroxidation after nerve injury and reduces post-traumatic degenerative changes. Vitamin B12 plays an important role in weakening degenerative processes in the nervous system. Also this vitamin weakens the degenerative processes in the nervous system and promotes the regeneration of myelinated nerve fibers and the proliferation of Schwann cells.

In this study, the possible effects of methylprednisolone and vitamin B12 on nerve regeneration, after nerve damage were evaluated using immunohistochemical methods.

40 albino Wistar 3-month-old male and female rats weighing 250-300 grams were used in the study. The subjects were divided into 4 groups with 10 experimental animals in each group. Group 1 (n:10): Crush-like nerve damage was created by pinching the left mental nerve for 60 seconds with an aneurysm clip, and 1 ml of saline was administered systemically intraperitoneally for 14 days. Group 2 (n:10): Crush-like nerve damage was created by pinching the left mental nerve for 60 seconds with an aneurysm clip and 2mg/kg methylprednisolone was administered intraperitoneally for 14 days. Group 3 experimental group (n:10): The left mental nerve was pinched for 60 seconds with an aneurysm clip and crush-like nerve damage was created, and 2mg/kg of vitamin B12 was administered intraperitoneally for 14 days. Group 4 experimental group (n:10): The left mental nerve was pinched for 60 seconds with an aneurysm clip and crush-like nerve damage was created, intraperitoneally 2mg/kg methylprednisolone and 2mg/kg vitamin B12 were administered together for 14 days. All rats were sacrificed on the 28th postoperative day, and histopathological evaluation was performed.

In the evaluation of nerve damage, it was determined that the most damage was in the control group and all groups were significantly less damaged compared to the control group. ($p<0.05$) When NCAM expression levels were compared, it was seen that there was no significant difference between the control group and the

methylprednisolone group. ($p>0.05$) It was observed that B12 and B12+Methylprednisolone groups reached significantly higher NCAM expression levels compared to the control group and methylprednisolone group. When the MBP expression levels were compared ($p<0.05$), it was observed that there was significantly more MBP expression in all groups compared to the control group. ($p<0.05$)

As a result, it was determined that systemic vitamin B12 and methylprednisolone administration effectively supported remyelination in the crushed mental nerve by increasing Schwann cell proliferation and differentiation.

Keywords: Vitamin B12, Methylprednisolone, Mental Nerve Damage, Nerve Regeneration, Nerve Crush Injury.



KAYNAKLAR

1. Beydoun A. Neuropathic pain: from mechanisms to treatment strategies. *J Pain Symptom Manage*. 2003;25(5 Suppl):S1-S3.
2. Cameron NE, Cotter MA. Metabolic and vascular factors in the pathogenesis of diabetic neuropathy. *Diabetes*. 1997;46 Suppl 2:S31-S37.
3. White S. Assessment of chronic neuropathic pain and the use of pain tools. *Br J Nurs*. 2004;13(7):372-378.
4. Sunderland S. The anatomy and physiology of nerve injury. *Muscle Nerve*. 1990;13(9):771-784.
5. Asplund M, Nilsson M, Jacobsson A, von Holst H. Incidence of traumatic peripheral nerve injuries and amputations in Sweden between 1998 and 2006. *Neuroepidemiology*. 2009;32(3):217-228.
6. Menorca RM, Fussell TS, Elfar JC. Nerve physiology: mechanisms of injury and recovery. *Hand Clin*. 2013;29(3):317-330.
7. Şenses F, Önder ME, Koçyiğit ID, et al. Effect of Platelet-Rich Fibrin on Peripheral Nerve Regeneration. *J Craniofac Surg*. 2016;27(7):1759-1764.
8. Robert RC, Bacchetti P, Pogrel MA. Frequency of trigeminal nerve injuries following third molar removal. *J Oral Maxillofac Surg*. 2005;63(6):732-736.
9. Pogrel MA, Kaban LB. Injuries to the inferior alveolar and lingual nerves. *J Calif Dent Assoc*. 1993;21(1):50-54.
10. Kalender AM, Dogan A, Bakan V, Yildiz H, Gokalp MA, Kalender M. Effect of Zofenopril on regeneration of sciatic nerve crush injury in a rat model. *J Brachial Plex Peripher Nerve Inj*. 2009;4:6. Published 2009 Jun 9.
11. Leung YY, Fung PP, Cheung LK. Treatment modalities of neurosensory deficit after lower third molar surgery: a systematic review. *J Oral Maxillofac Surg*. 2012;70(4):768-778.
12. Smith MH, Lung KE. Nerve injuries after dental injection: a review of the literature. *J Can Dent Assoc*. 2006;72(6):559-564.
13. Chong MS, Bajwa ZH. Diagnosis and treatment of neuropathic pain. *J Pain Symptom Manage*. 2003;25(5 Suppl):S4-S11.
14. Yamany AA, Sayed HM. Effect of low level laser therapy on neurovascular function of diabetic peripheral neuropathy. *Journal of Advanced Research*. 2012;3(1):21-8
15. Shishido H, Kikuchi S, Heckman H, Myers RR. Dexamethasone decreases blood flow in normal nerves and dorsal root ganglia. *Spine (Phila Pa 1976)*. 2002;27(6):581-586.
16. Hirschberg DL, Yoles E, Belkin M, Schwartz M. Inflammation after axonal injury has conflicting consequences for recovery of function: rescue of spared axons is impaired but regeneration is supported. *J Neuroimmunol*. 1994;50(1):9-16.
17. Miyauchi A, Kanje M, Danielsen N, Dahlin LB. Role of macrophages in the stimulation and regeneration of sensory nerves by transposed granulation tissue and temporal aspects of the response. *Scand J Plast Reconstr Surg Hand Surg*. 1997;31(1):17-23.
18. Er N, Çanakçı FG, Çapar G, Alkan A. Diş hekimliğinde periferik sinir yaralanmaları ve tedavisi. *Atatürk Üniv Diş Hek Fak Derg* 2016;26:147-152.

19. Cornwall R, Radomisli TE. Nerve injury in traumatic dislocation of the hip. *Clin Orthop Relat Res*. 2000;(377):84-91.
20. Salinas RA, Alvarez G, Daly F, Ferreira J. Corticosteroids for Bell's palsy (idiopathic facial paralysis). *Cochrane Database Syst Rev*. 2010;(3):CD001942. Published 2010 Mar 17.
21. Stankiewicz JA. A review of the published data on steroids and idiopathic facial paralysis. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 1987;97(5):481-486.
22. Grobman LR, Pollak A, Fisch U. Entrapment injury of the facial nerve resulting from longitudinal fracture of the temporal bone. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 1989;101(3):404-408.
23. Wicke C, Halliday B, Allen D, et al. Effects of steroids and retinoids on wound healing. *Arch Surg*. 2000;135(11):1265-1270.
24. Roob G, Fazekas F, Hartung HP. Peripheral facial palsy: etiology, diagnosis and treatment. *Eur Neurol*. 1999;41(1):3-9.
25. Lamberts SW, Bruining HA, de Jong FH. Corticosteroid therapy in severe illness. *N Engl J Med*. 1997;337(18):1285-1292.
26. Al-Bishri A, Dahlin L, Sunzel B, Rosenquist J. Systemic betamethasone accelerates functional recovery after a crush injury to rat sciatic nerve. *J Oral Maxillofac Surg*. 2005;63(7):973-977.
27. Altun I, Kurutaş EB. Vitamin B complex and vitamin B12 levels after peripheral nerve injury. *Neural Regen Res*. 2016;11(5):842-845.
28. Nedeljković P, Zmijanac D, Drašković-Pavlović B, Vasiljevska M, Vučević D, Božić B, Bumbaširević M. Vitamin B complex treatment improves motor nerve regeneration and recovery of muscle function in a rodent model of peripheral nerve injury. *Arch Biol Sci* 2017;(69):361-368.
29. Nedeljković P, Dacić S, Kovačević M, Peković S, Vučević D, Božić-Nedeljković B. Vitamin B complex as a potential therapeutical modality in combating peripheral nerve injury. *Acta Medica Medianae* 2018;(57):85-91.
30. Kato Y, Tanaka T, Isawa S, Matsuda A, Nakazawa T. Quantitative studies of histological findings on acrylamide-induced neuropathy. Degenerative changes and effect of vitamin B complex. *Vitamins* 1977;(51):197-206.
31. Jobe, MT.; Martinez, SF. Canale & Beaty: Campbell's Operative Orthopaedics. 12th ed. Elsevier, Philadelphia, 2013:3063-3065.
32. Berde CB, Strichartz GR. Local Anesthetics. In: Eriksson I, Fleisher LA, Wiener-Kronish JP, Young WL. Miller's Anesthesia. 7th ed.. An Imprint of Elsevier; Churchill Livingstone: 2009. p. 917
33. Miner JR, Paris PM, Yealy DM. Marx et al. editors. Pain Management. Mark: Rosen's Emergency Medicine. 7th ed. 2010.
34. Geuna S, Raimondo S, Ronchi G, et al. Chapter 3: Histology of the peripheral nerve and changes occurring during nerve regeneration. *Int Rev Neurobiol*. 2009;87:27-46.
35. Rydevik B, Lundborg G. Permeability of intraneural microvessels and perineurium following acute, graded experimental nerve compression. *Scand J Plast Reconstr Surg*. 1977;11(3):179-187.
36. Miloro M. Microneurosurgery. Peterson's principles of oral and maxillofacial surgery, vol 2, ed 2, London, BC Decker, 2004.
37. Carpenter MB, Core text of neuroal Ultomy. 4th ed. Williams & Wilkins Co, Baltimore, 1991.

38. Kruger L, Young RF. Specialized features of the trigeminal nerve and its central connections. In: Samil M, Jannetta PJ, (eds), The cranial nerves. Springer-Verlag, New York, 1981:p273-301.
39. Canbolat A. T. Nervus trigeminus kökünün pons seviyesinde nörovasküler komşulukları. İstanbul üniversitesi Tıp Fak. nöroşirurji kürsüsü uzmanlık tezi 2398, İstanbul 1981.
40. Williams LS, Schmalfuss IM, Siström CL, et al. MR imaging of the trigeminal ganglion, nerve, and the perineural vascular plexus: normal appearance and variants with correlation to cadaver specimens. AJNR Am J Neuroradiol. 2003;24(7):1317-1323.
41. Daniels DL, Pech P, Pojunas KW, Kilgore DP, Williams AL, Haughton VM. Trigeminal nerve: anatomic correlation with MR imaging. Radiology. 1986;159(3):577-583.
42. Woolfall P, Coulthard A. Pictorial review: Trigeminal nerve: anatomy and pathology. Br J Radiol. 2001;74(881):458-467.
43. Cryer MH. The Internal Anatomy of the Face. 2nd ed. Lea & Febiger, Philadelphia, 1916.
44. Gudmundsson K, Rhoton AL Jr, Rushton JG. Detailed anatomy of the intracranial portion of the trigeminal nerve. J Neurosurg. 1971;35(5):592-600.
45. Shankland WE. The trigeminal nerve. Part II: the ophthalmic division. Cranio. 2001;19(1):8-12.
46. Kamel HA, Toland J. Trigeminal nerve anatomy: illustrated using examples of abnormalities. AJR Am J Roentgenol. 2001;176(1):247-251.
47. Pabst R, Putz R. Sobotta İnsan Anatomisi Atlası (Baş, Boyun, Üst Ekstremité), 1. Cilt, 2006.
48. Shankland WE 2nd. The trigeminal nerve. Part III: The maxillary division. Cranio. 2001;19(2):78-83.
49. Shankland WE 2nd. The trigeminal nerve. Part IV: the mandibular division. Cranio. 2001;19(3):153-161.
50. Fillmore EP, Seifert MF. Anatomy of the Trigeminal Nerve. Nerves and Nerve Injuries. Elsevier Ltd, 2015, pp:319-350.
51. Miloro M, Kolokythas A. Traumatic Injuries of the Trigeminal Nerve. Oral & Maxillofacial Trauma, 4th edition, Missouri, US, 2013.
52. Moore, K.L., Dalley, A.F., Agur, A.M.R., Clinically Oriented Anatomy, 7th Ed, Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, 2014:822-827
53. Kahle, W., Frotscher, M. Color Atlas of Human Anatomy (Vol.3). Nervous System and Sensory Organs, 5th Ed., Thieme Verlag, Stuttgart, 2013:100-129
54. Dağıstanlı S. Panoramik radyografide foramen mentalenin lokalizasyonunun incelenmesi. Atatürk Üni. Diş Hek. Fak. Derg. 2003;13(1):1-3.
55. Standring, S. Grays Anatomy, 40th Ed., Churchill & Livingstone Elsevier, Philadelphia, 2008:284-286, 493-533, 600-602.
56. Gupta T. Localization of important facial foramina encountered in maxillo-facial surgery. Clin Anat. 2008;21(7):633-640.
57. Mbajjorgu EF, Mawera G, Asala SA, Zivanovic S. Position of the mental foramen in adult black Zimbabwean mandibles: a clinical anatomical study. Cent Afr J Med. 1998;44(2):24-30.

58. Green RM. The position of the mental foramen: a comparison between the southern (Hong Kong) Chinese and other ethnic and racial groups. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol.* 1987;63(3):287-290.
59. Cutright B, Quillopa N, Schubert W. An anthropometric analysis of the key foramina for maxillofacial surgery. *J Oral Maxillofac Surg.* 2003;61(3):354-357.
60. Jacobs R, Mraiwa N, Van Steenberghe D, Sanderink G, Quirynen M. Appearance of the mandibular incisive canal on panoramic radiographs. *Surg Radiol Anat.* 2004;26(4):329-333.
61. Kuzmanovic DV, Payne AG, Kieser JA, Dias GJ. Anterior loop of the mental nerve: a morphological and radiographic study. *Clin Oral Implants Res.* 2003;14(4):464-471.
62. Velasco-Torres M, Padial-Molina M, Avila-Ortiz G, García-Delgado R, Catena A, Galindo-Moreno P. Inferior alveolar nerve trajectory, mental foramen location and incidence of mental nerve anterior loop. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal.* 2017;22(5):e630-e635.
63. Greenstein G, Tarnow D. The mental foramen and nerve: clinical and anatomical factors related to dental implant placement: a literature review. *J Periodontol.* 2006;77(12):1933-1943.
64. Renton T, Adey-Viscuso D, Meechan JG, Yilmaz Z. Trigeminal nerve injuries in relation to the local anaesthesia in mandibular injections. *Br Dent J.* 2010;209(9):E15.
65. Pogrel MA. Summary of: Trigeminal nerve injuries in relation to the local anaesthesia in mandibular injections. *Br Dent J.* 2010;209(9):452-453.
66. Harn SD, Durham TM. Incidence of lingual nerve trauma and postinjection complications in conventional mandibular block anesthesia. *J Am Dent Assoc.* 1990;121(4):519-523.
67. Pogrel MA, Thamby S. Permanent nerve involvement resulting from inferior alveolar nerve blocks [published correction appears in *J Am Dent Assoc* 2000 Oct;131(10):1418]. *J Am Dent Assoc.* 2000;131(7):901-907.
68. Stacy GC, Hajjar G. Barbed needle and inexplicable paresthesias and trismus after dental regional anesthesia. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol.* 1994;77(6):585-588.
69. Kaban LB, Perrott DH, Pogrel MA. *Complications in Oral and Maxillofacial Surgery.* W.B. Saunders Company, Philadelphia. 1997; Chapter 6.
70. Pedlar J. Re: Prolonged paraesthesia following inferior alveolar nerve block using articaine. *Br J Oral Maxillofac Surg.* 2003;41(3):202.
71. Meechan JG. Re: Prolonged paraesthesia following inferior alveolar nerve block using articaine. *Br J Oral Maxillofac Surg.* 2003;41(3):201.
72. van Eeden SP, Patel MF. Re: prolonged paraesthesia following inferior alveolar nerve block using articaine. *Br J Oral Maxillofac Surg.* 2002;40(6):519-520.
73. Wynn Parry CB. Brachial plexus injuries. *Br J Hosp Med.* 1984;32(3):130-139.
74. Haas DA, Lennon D. A 21 year retrospective study of reports of paresthesia following local anesthetic administration. *J Can Dent Assoc.* 1995;61(4):319-330.

75. Katre C, Triantafyllou A, Shaw RJ, Brown JS. Inferior alveolar nerve damage caused by bone wax in third molar surgery. *Int J Oral Maxillofac Surg.* 2010;39(5):511-513.
76. Pogrel MA, Thamby S. The etiology of altered sensation in the inferior alveolar, lingual, and mental nerves as a result of dental treatment. *J Calif Dent Assoc.* 1999;27(7):531-538.
77. Leist JC, Zuniga JR, Chen N, Gollehon S. Experimental topical tetracycline-induced neuritis in the rat. *J Oral Maxillofac Surg.* 1995;53(4):427-434.
78. Williams M. Post-operative nerve damage and the removal of the mandibular third molar: a matter of common consent. *Br J Oral Maxillofac Surg.* 1996;34(5):386-388.
79. Shepherd JP. Lingual nerve retraction increases the risk of temporary lingual nerve damage during mandibular third molar surgery. *Evid Based Dent.* 2006;7(2):47.
80. Gomes AC, Vasconcelos BC, de Oliveira e Silva ED, da Silva LC. Lingual nerve damage after mandibular third molar surgery: a randomized clinical trial. *J Oral Maxillofac Surg.* 2005;63(10):1443-1446.
81. Loescher AR, Smith KG, Robinson PP. Nerve damage and third molar removal. *Dent Update.* 2003;30(7):375-382.
82. Uygun S, Apaydın A. Pheripheral Nerve Injuries And Treatments in Maxillofacial Region. *İ. Ü. Diş Hek Fakültesi Dergisi* 2008;42:11-7.
83. Andreasen JO. The impacted premolar. Textbook and color atlas of tooth impactions; diagnosis, treatment and prevention. Munksgaard, Copenhagen, 1997:177-95.
84. Valmaseda-Castellón E, Berini-Aytés L, Gay-Escoda C. Lingual nerve damage after third lower molar surgical extraction. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 2000;90(5):567-573.
85. Queral-Godoy E, Figueiredo R, Valmaseda-Castellón E, Berini-Aytés L, Gay-Escoda C. Frequency and evolution of lingual nerve lesions following lower third molar extraction. *J Oral Maxillofac Surg.* 2006;64(3):402-407.
86. Pogrel MA, Bryan J, Regezi J. Nerve damage associated with inferior alveolar nerve blocks. *J Am Dent Assoc.* 1995;126(8):1150-1155.
87. Rehman K, Webster K, Dover MS. Links between anaesthetic modality and nerve damage during lower third molar surgery. *Br Dent J.* 2002;193(1):43-45.
88. Brann CR, Brickley MR, Shepherd JP. Factors influencing nerve damage during lower third molar surgery. *Br Dent J.* 1999;186(10):514-516.
89. Misch CE, Resnik R. Mandibular nerve neurosensory impairment after dental implant surgery: management and protocol. *Implant Dent.* 2010;19(5):378-386.
90. Bartling R, Freeman K, Kraut RA. The incidence of altered sensation of the mental nerve after mandibular implant placement. *J Oral Maxillofac Surg.* 1999;57(12):1408-1412.
91. Hirsch JM, Brånemark PI. Fixture stability and nerve function after transposition and lateralization of the inferior alveolar nerve and fixture installation. *Br J Oral Maxillofac Surg.* 1995;33(5):276-281.

92. Heiduschka P, Thanos S. Cortisol promotes survival and regeneration of axotomised retinal ganglion cells and enhances effects of aurointricarboxylic acid. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2006 Nov; 244 (11): 1512-21.
93. Burstein J, Mastin C, Le B. Avoiding injury to the inferior alveolar nerve by routine use of intraoperative radiographs during implant placement. *J Oral Implantol*. 2008;34(1):34-38.
94. F, Diecidue RJ. Trigeminal nerve injuries after mandibular implant placement--practical knowledge for clinicians. *Int J Oral Maxillofac Implants*. 2006;21(1):111-116.
95. Worthington P. Injury to the inferior alveolar nerve during implant placement: a formula for protection of the patient and clinician. *Int J Oral Maxillofac Implants*. 2004;19(5):731-734.
96. Ehrenfeld M, Cornelius CP, Altenmüller E, Riediger D, Sahl W. Nerveninjektionsschaden nach Leitungsanästhesie im Spatium pterygomandibulare [Nerve injuries following nerve blocking in the pterygomandibular space]. *Dtsch Zahnärztl Z*. 1992;47(1):36-39.
97. Meyer RA. Protection of the lingual nerve during placement of rigid fixation after sagittal ramus osteotomy. *J Oral Maxillofac Surg*. 1990;48(10):1135.
98. Nkenke E, Radespiel-Tröger M, Wiltfang J, Schultze-Mosgau S, Winkler G, Neukam FW. Morbidity of harvesting of retromolar bone grafts: a prospective study. *Clin Oral Implants Res*. 2002;13(5):514-521.
99. Hu J, Zou S, Tang Z, Wang D, Li J, Gao Z. Response of Schwann cells in the inferior alveolar nerve to distraction osteogenesis: an ultrastructural and immunohistochemical study. *Int J Oral Maxillofac Surg*. 2003;32(3):318-324.
100. Wang XX, Wang X, Li ZL. Effects of mandibular distraction osteogenesis on the inferior alveolar nerve: an experimental study in monkeys. *Plast Reconstr Surg*. 2002;109(7):2373-2383.
101. Makarov MR, Harper RP, Cope JB, Samchukov ML. Evaluation of inferior alveolar nerve function during distraction osteogenesis in the dog. *J Oral Maxillofac Surg*. 1998;56(12):1417-1425.
102. Yoshimoto M, Watanabe IS, Martins MT, Salles MB, Ten Eyck GR, Coelho PG. Microstructural and ultrastructural assessment of inferior alveolar nerve damage following nerve lateralization and implant placement: an experimental study in rabbits. *Int J Oral Maxillofac Implants*. 2009;24(5):859-865.
103. Yoshimoto M, König BJ, Coelho PG, Allegrini SJ, Luiz FF. A light and scanning electron microscopy study of bone healing following inferior alveolar nerve lateralization: an experimental study in rabbits. *Int J Oral Maxillofac Implants*. 2008;23(3):457-462.
104. Yoshimoto M, König B Jr, Allegrini S Jr, et al. Bone healing after the inferior alveolar nerve lateralization: a histologic study in rabbits (*Oryctolagus cuniculus*). *J Oral Maxillofac Surg*. 2004;62(9 Suppl 2):131-135.
105. Peleg M, Mazor Z, Chaushu G, Garg AK. Lateralization of the inferior alveolar nerve with simultaneous implant placement: a modified technique. *Int J Oral Maxillofac Implants*. 2002;17(1):101-106.

106. Garg AK, Morales MJ. Lateralization of the inferior alveolar nerve with simultaneous implant placement: surgical techniques. *Pract Periodontics Aesthet Dent*. 1998;10(9):1197-1206.
107. Louis PJ. Inferior alveolar nerve repositioning. *Atlas Oral Maxillofac Surg Clin North Am*. 2001;9(2):93-128.
108. Lamas Pelayo J, Peñarrocha Diago M, Martí Bowen E, Peñarrocha Diago M. Intraoperative complications during oral implantology. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*. 2008;13(4):E239-E243.
109. Kraut RA, Chahal O. Management of patients with trigeminal nerve injuries after mandibular implant placement. *J Am Dent Assoc*. 2002;133(10):1351-1354.
110. Park JH, Lee SH, Kim ST. Pharmacologic management of trigeminal nerve injury pain after dental implant surgery. *Int J Prosthodont*. 2010;23(4):342-346.
111. Greenstein G, Carpentieri JR, Cavallaro J. Nerve damage related to implant dentistry: incidence, diagnosis, and management. *Compend Contin Educ Dent*. 2015;36(9):652-660.
112. Kim YK, Kim SG, Kim JH. Altered sensation after orthognathic surgery. *J Oral Maxillofac Surg*. 2011;69(3):893-898.
113. Travess HC, Cunningham SJ, Newton JT. Recovery of sensation after orthognathic treatment: patients' perspective. *Am J Orthod Dentofacial Orthop*. 2008;134(2):251-259.
114. Schultze-Mosgau S, Krems H, Ott R, Neukam FW. A prospective electromyographic and computer-aided thermal sensitivity assessment of nerve lesions after sagittal split osteotomy and Le Fort I osteotomy. *J Oral Maxillofac Surg*. 2001;59(2):128-139.
115. Lemke RR, Rugh JD, Van Sickels J, Bays RA, Clark GM. Neurosensory differences after wire and rigid fixation in patients with mandibular advancement. *J Oral Maxillofac Surg*. 2000;58(12):1354-1360.
116. Teerijoki-Oksa T, Jääskeläinen SK, Forssell K, et al. Risk factors of nerve injury during mandibular sagittal split osteotomy. *Int J Oral Maxillofac Surg*. 2002;31(1):33-39.
117. Van Sickels JE, Hatch JP, Dolce C, Bays RA, Rugh JD. Effects of age, amount of advancement, and genioplasty on neurosensory disturbance after a bilateral sagittal split osteotomy. *J Oral Maxillofac Surg*. 2002;60(9):1012-1017.
118. August M, Marchena J, Donady J, Kaban L. Neurosensory deficit and functional impairment after sagittal ramus osteotomy: a long-term follow-up study. *J Oral Maxillofac Surg*. 1998;56(11):1231-1236.
119. Yamauchi K, Takahashi T, Kaneuji T, et al. Risk factors for neurosensory disturbance after bilateral sagittal split osteotomy based on position of mandibular canal and morphology of mandibular angle. *J Oral Maxillofac Surg*. 2012;70(2):401-406.
120. Hua Z, Song J, Liu Y, Jiang N, Sun L, Chen Z. *Zhonghua Zheng Xing Wai Ke Za Zhi*. 2002;18(5):291-293.
121. Karas ND, Boyd SB, Sinn DP. Recovery of neurosensory function following orthognathic surgery. *J Oral Maxillofac Surg*. 1990;48(2):124-134.

122. Coghlan KM, Irvine GH. Neurological damage after sagittal split osteotomy. *Int J Oral Maxillofac Surg.* 1986;15(4):369-371.
123. Renzi G, Carboni A, Perugini M, Giovannetti F, Becelli R. Posttraumatic trigeminal nerve impairment: a prospective analysis of recovery patterns in a series of 103 consecutive facial fractures. *J Oral Maxillofac Surg.* 2004;62(11):1341-1346.
124. Westermarck A, Jensen J, Sindet-Pedersen S. Zygomatic fractures and infraorbital nerve disturbances. Miniplate osteosynthesis vs. other treatment modalities. *Oral Surg Oral Diagn.* 1992;3:27-30.
125. Fogaça WC, Fereirra MC, Dellon AL. Infraorbital nerve injury associated with zygoma fractures: documentation with neurosensory testing. *Plast Reconstr Surg.* 2004;113(3):834-838.
126. Bagheri SC, Meyer RA, Khan HA, Steed MB. Microsurgical repair of peripheral trigeminal nerve injuries from maxillofacial trauma. *J Oral Maxillofac Surg.* 2009;67(9):1791-1799.
127. Renton T, Hankins M, Sproate C, McGurk M. A randomised controlled clinical trial to compare the incidence of injury to the inferior alveolar nerve as a result of coronectomy and removal of mandibular third molars. *Br J Oral Maxillofac Surg.* 2005;43(1):7-12.
128. Pogrel MA, Goldman KE. Lingual flap retraction for third molar removal. *J Oral Maxillofac Surg.* 2004;62(9):1125-1130.
129. Kloss FR, Stigler RG, Brandstätter A, et al. Complications related to midfacial fractures: operative versus non-surgical treatment. *Int J Oral Maxillofac Surg.* 2011;40(1):33-37.
130. Moose SM. Surgical Correction Of Mandibular Prognathism by Intra-Oral Sub-Condylar Osteotomy. *Br J Oral Surg.* 1964;1:172-176.
131. Ko EC, Chen MY, Hsu M, Huang E, Lai S. Intraoral approach for arthroplasty for correction of TMJ ankylosis. *Int J Oral Maxillofac Surg.* 2009;38(12):1256-1262.
132. Kryshchalskyj B, Weinberg S. An assessment for auriculotemporal syndrome following temporomandibular joint surgery through the preauricular approach. *J Oral Maxillofac Surg.* 1989;47(1):3-6.
133. Hall MB, Brown RW, Lebowitz MS. Facial nerve injury during surgery of the temporomandibular joint: a comparison of two dissection techniques. *J Oral Maxillofac Surg.* 1985;43(1):20-23.
134. do Egito Vasconcelos BC, Bessa-Nogueira RV, da Silva LC. Prospective study of facial nerve function after surgical procedures for the treatment of temporomandibular pathology. *J Oral Maxillofac Surg.* 2007;65(5):972-978.
135. Dolwick MF, Kretschmar DP. Morbidity associated with the preauricular and perimeatal approaches to the temporomandibular joint. *J Oral Maxillofac Surg.* 1982;40(11):699-700.
136. Weinberg S, Kryshchalskyj B. Facial nerve function following temporomandibular joint surgery using the preauricular approach. *J Oral Maxillofac Surg.* 1992;50(10):1048-1051.
137. Yıldız A, Esen E. Temporomandibular eklem artroskopisinde komplikasyonlar. *Türkiye Klin J Dental Sci* 2007;13:55-62.

138. Carls FR, Engelke W, Locher MC, Sailer HF. Complications following arthroscopy of the temporomandibular joint: analysis covering a 10-year period (451 arthroscopies). *J Craniomaxillofac Surg.* 1996;24(1):12-15.
139. Frost DE, Kendell BD. Part II: The use of arthrocentesis for treatment of temporomandibular joint disorders. *J Oral Maxillofac Surg.* 1999;57(5):583-587.
140. Downie JJ, Devlin MF, Carton AT, Hislop WS. Prospective study of morbidity associated with open reduction and internal fixation of the fractured condyle by the transparotid approach. *Br J Oral Maxillofac Surg.* 2009;47(5):370-373.
141. Pogrel MA, Lee JS, Muff DF. Coronectomy: a technique to protect the inferior alveolar nerve. *J Oral Maxillofac Surg.* 2004;62(12):1447-1452.
142. Kaufman AY, Rosenberg L. Paresthesia caused by Endomethasone. *J Endod.* 1980;6(4):529-531.
143. Orr DL 2nd. Paresthesia of the second division of the trigeminal nerve secondary to endodontic manipulation with N2. Headache. 1987;27(1):21-22.
144. Chow HT, Teh LY. Sensory impairment after resection of the mandible: a case report of 10 cases. *J Oral Maxillofac Surg.* 2000;58(6):629-635.
145. Wu TC, Chen Z, Tian FC, Tian QZ, You CT. Ameloblastoma of the mandible treated by resection, preservation of the inferior alveolar nerve, and bone grafting. *J Oral Maxillofac Surg.* 1984;42(2):93-96.
146. Becker R. Continuity resection of the mandible with preservation of the mandibular nerve. *Br J Oral Surg.* 1970;8(1):45-50.
147. Sampson DE, Pogrel MA. Management of mandibular ameloblastoma: the clinical basis for a treatment algorithm. *J Oral Maxillofac Surg.* 1999;57(9):1074-1079.
148. Pogrel MA. The use of liquid nitrogen cryotherapy in the management of locally aggressive bone lesions. *J Oral Maxillofac Surg.* 1993;51(3):269-274.
149. Schmidt BL, Pogrel MA. The use of enucleation and liquid nitrogen cryotherapy in the management of odontogenic keratocysts. *J Oral Maxillofac Surg.* 2001;59(7):720-727.
150. Salmassy DA, Pogrel MA. Liquid nitrogen cryosurgery and immediate bone grafting in the management of aggressive primary jaw lesions. *J Oral Maxillofac Surg.* 1995;53(7):784-790.
151. Pogrel MA, Yen CK, Hansen LS. A comparison of carbon dioxide laser, liquid nitrogen cryosurgery, and scalpel wounds in healing. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol.* 1990;69(3):269-273.
152. Maggi SP, Lowe JB 3rd, Mackinnon SE. Pathophysiology of nerve injury. *Clin Plast Surg.* 2003;30(2):109-126.
153. Seddon HJ, Medawar PB, Smith H. Rate of regeneration of peripheral nerves in man. *J Physiol.* 1943;102(2):191-215.
154. Robinson LR. Traumatic injury to peripheral nerves. *Muscle Nerve.* 2000;23(6):863-873.
155. Sunderland S. A classification of peripheral nerve injuries producing loss of function. *Brain.* 1951;74(4):491-516.

156. Sunderland S. Observations on the treatment of traumatic injuries of peripheral nerves. *Br J Surg.* 1947;35(137):36-42.
157. Stoll G, Müller HW. Nerve injury, axonal degeneration and neural regeneration: basic insights. *Brain Pathol.* 1999;9(2):313-325.
158. Müller HW, Stoll G. Nerve injury and regeneration: basic insights and therapeutic interventions. *Curr Opin Neurol.* 1998;11(5):557-562.
159. Forman DS, Wood DK, DeSilva S. Rate of regeneration of sensory axons in transected rat sciatic nerve repaired with epineurial sutures. *J Neurol Sci.* 1979;44(1):55-59.
160. McQuarrie IG. The effect of a conditioning lesion on the regeneration of motor axons. *Brain Res.* 1978;152(3):597-602.
161. LAVELLE A, LAVELLE FW. Neuronal swelling and chromatolysis as influenced by the state of cell development. *Am J Anat.* 1958;102(2):219-241.
162. McIlwain DL, Hoke VB. The role of the cytoskeleton in cell body enlargement, increased nuclear eccentricity and chromatolysis in axotomized spinal motor neurons. *BMC Neurosci.* 2005;6:19.
163. Terry RD, Harkin JC. Wallerian degeneration and regeneration of peripheral nerves. *Prog Neurobiol.* 1959;4:303-320.
164. Goodrum JF, Bouldin TW. The cell biology of myelin degeneration and regeneration in the peripheral nervous system. *J Neuropathol Exp Neurol.* 1996;55(9):943-953.
165. Nathaniel EJ, Pease DC. Regenerative Changes In Rat Dorsal Roots Following Walerian Degeneration. *J Ultrastruct Res.* 1963;52:533-549.
166. Yang DP, Zhang DP, Mak KS, Bonder DE, Pomeroy SL, Kim HA. Schwann cell proliferation during Wallerian degeneration is not necessary for regeneration and remyelination of the peripheral nerves: axon-dependent removal of newly generated Schwann cells by apoptosis. *Mol Cell Neurosci.* 2008;38(1):80-88.
167. Bajestan SN, Umehara F, Shirahama Y, et al. Desert hedgehog-patched 2 expression in peripheral nerves during Wallerian degeneration and regeneration. *J Neurobiol.* 2006;66(3):243-255.
168. Fernandez E, Pallini R, Lauretti L, Scogna A. Neurosurgery of the peripheral nervous system: injuries, degeneration, and regeneration of the peripheral nerves. *Surg Neurol.* 1997;48(5):446-447.
169. Mellick RS, Cavanagh JB. Changes in blood vessel permeability during degeneration and regeneration in peripheral nerves. *Brain.* 1968;91(1):141-160.
170. Mellick R, Cavanagh JB. The relation of the permeability of the vasa nervorum to degeneration and regeneration in peripheral nerves. *Proc Aust Assoc Neurol.* 1968;5(1):57-68.
171. OTSU A. Neurohistological researches of peripheral nerves of some pathological materials. (Degeneration and regeneration). *Acta Neuroveg (Wien).* 1962;22:312-332.
172. Fernandez E, Pallini R, Lauretti L, Scogna A. Neurosurgery of the peripheral nervous system: injuries, degeneration, and regeneration of the peripheral nerves. *Surg Neurol.* 1997;48(5):446-447.

173. Munger BL, Renshan WE. Degeneration and regeneration of peripheral nerve in the rat trigeminal system: III. Abnormal sensory reinnervation of rat guard hairs following nerve transection and crush. *J Comp Neurol*. 1989;283(2):169-176.
174. Szebenyi G, Dent EW, Callaway JL, Seys C, Lueth H, Kalil K. Fibroblast growth factor-2 promotes axon branching of cortical neurons by influencing morphology and behavior of the primary growth cone. *J Neurosci*. 2001;21(11):3932-3941.
175. Webber C, Zochodne D. The nerve regenerative microenvironment: early behavior and partnership of axons and Schwann cells. *Exp Neurol*. 2010;223(1):51-59.
176. Mathews GJ, Osterholm JL. Painful traumatic neuromas. *Surg Clin North Am*. 1972;52(5):1313-1324.
177. Gregg JM. Studies of traumatic neuralgia in the maxillofacial region: symptom complexes and response to microsurgery. *J Oral Maxillofac Surg*. 1990;48(2):135-141.
178. Burchiel KJ, Russell LC. Effects of potassium channel-blocking agents on spontaneous discharges from neuromas in rats. *J Neurosurg*. 1985;63(2):246-249.
179. Korenman EM, Devor M. Ectopic adrenergic sensitivity in damaged peripheral nerve axons in the rat. *Exp Neurol*. 1981;72(1):63-81.
180. Aguayo AJ, Peyronnard JM, Bray GM. A quantitative ultrastructural study of regeneration from isolated proximal stumps of transected unmyelinated nerves. *J Neuropathol Exp Neurol*. 1973;32(2):256-270.
181. Zochodne DW, Levy D. Nitric oxide in damage, disease and repair of the peripheral nervous system. *Cell Mol Biol (Noisy-le-grand)*. 2005;51(3):255-267. Published 2005 Sep 5.
182. SANDERS FK, YOUNG JZ. The influence of peripheral connexion on the diameter of regenerating nerve fibres. *J Exp Biol*. 1946;22:203-212.
183. Griffin, JW, Hoffman, PN. Degeneration and regeneration in the peripheral nervous system. In: Dyck PJ, Thomas P, editors. *Peripheral Neuropathy*. WB Saunders, Philadelphia, 1993.
184. Campbell WW. Evaluation and management of peripheral nerve injury. *Clin Neurophysiol*. 2008;119(9):1951-1965.
185. Lunn ER, Brown MC, Perry VH. The pattern of axonal degeneration in the peripheral nervous system varies with different types of lesion. *Neuroscience*. 1990;35(1):157-165.
186. Burnett MG, Zager EL. Pathophysiology of peripheral nerve injury: a brief review. *Neurosurg Focus*. 2004;16(5):E1.
187. Lundborg G. Nerve regeneration and repair. A review. *Acta Orthop Scand*. 1987;58(2):145-169.
188. 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.
189. Tetzlaff W, Bisby MA. Neurofilament elongation into regenerating facial nerve axons. *Neuroscience*. 1989;29(3):659-666.

190. Tetzlaff W, Alexander SW, Miller FD, Bisby MA. Response of facial and rubrospinal neurons to axotomy: changes in mRNA expression for cytoskeletal proteins and GAP-43. *J Neurosci.* 1991;11(8):2528-2544.
191. Lewis SE, Mannion RJ, White FA, et al. A role for HSP27 in sensory neuron survival. *J Neurosci.* 1999;19(20):8945-8953.
192. Hall, S. Mechanisms of repair after traumatic injury. In: Dyck PJ, Thomas PK, editors. *Peripheral neuropathy.* Elsevier, Saunders, Philadelphia: 2005, pp.1403-1433.
193. Griffin JW, Hoffman PN. Degeneration and regeneration in the peripheral nervous system. In: Dyck PJ, Thomas P, editors. *Peripheral Neuropathy.* WB Saunders; Philadelphia: 1993.
194. George R, Griffin JW. The proximo-distal spread of axonal degeneration in the dorsal columns of the rat. *J Neurocytol.* 1994;23(11):657-667.
195. Topilko P, Schneider-Maunoury S, Levi G, et al. Krox-20 controls myelination in the peripheral nervous system. *Nature.* 1994;371(6500):796-799.
196. Parkinson DB, Bhaskaran A, Arthur-Farraj P, et al. c-Jun is a negative regulator of myelination. *J Cell Biol.* 2008;181(4):625-637.
197. Funakoshi H, Frisén J, Barbany G, et al. Differential expression of mRNAs for neurotrophins and their receptors after axotomy of the sciatic nerve. *J Cell Biol.* 1993;123(2):455-465.
198. Elfar JC, Jacobson JA, Puzas JE, Rosier RN, Zuscik MJ. Erythropoietin accelerates functional recovery after peripheral nerve injury. *J Bone Joint Surg Am.* 2008;90(8):1644-1653.
199. Pellegrino RG, Spencer PS. Schwann cell mitosis in response to regenerating peripheral axons in vivo. *Brain Res.* 1985;341(1):16-25.
200. Vrbova G, Mehra N, Shanmuganathan H, Tyreman N, Schachner M, Gordon T. Chemical communication between regenerating motor axons and Schwann cells in the growth pathway. *Eur J Neurosci.* 2009;30(3):366-375.
201. Stoll G, Griffin JW, Li CY, Trapp BD. Wallerian degeneration in the peripheral nervous system: participation of both Schwann cells and macrophages in myelin degradation. *J Neurocytol.* 1989;18(5):671-683.
202. Reichert F, Saada A, Rotshenker S. Peripheral nerve injury induces Schwann cells to express two macrophage phenotypes: phagocytosis and the galactose-specific lectin MAC-2. *J Neurosci.* 1994;14(5 Pt 2):3231-3245.
203. Toews AD, Barrett C, Morell P. Monocyte chemoattractant protein 1 is responsible for macrophage recruitment following injury to sciatic nerve. *J Neurosci Res.* 1998;53(2):260-267.
204. Taskinen HS, Røyttä M. The dynamics of macrophage recruitment after nerve transection. *Acta Neuropathol.* 1997;93(3):252-259.
205. Brück W. The role of macrophages in Wallerian degeneration. *Brain Pathol.* 1997;7(2):741-752.
206. Rotshenker S. Microglia and macrophage activation and the regulation of complement-receptor-3 (CR3/MAC-1)-mediated myelin phagocytosis in injury and disease. *J Mol Neurosci.* 2003;21(1):65-72.

207. Venezie RD, Toews AD, Morell P. Macrophage recruitment in different models of nerve injury: lysozyme as a marker for active phagocytosis. *J Neurosci Res.* 1995;40(1):99-107.
208. Weinberg HJ, Spencer PS. The fate of Schwann cells isolated from axonal contact. *J Neurocytol.* 1978;7(5):555-569.
209. Lunn ER, Brown MC, Perry VH. The pattern of axonal degeneration in the peripheral nervous system varies with different types of lesion. *Neuroscience.* 1990;35(1):157-165.
210. Geraldo S, Gordon-Weeks PR. Cytoskeletal dynamics in growth-cone steering. *J Cell Sci.* 2009;122(Pt 20):3595-3604.
211. Costigan M, Mannion RJ, Kendall G, et al. Heat shock protein 27: developmental regulation and expression after peripheral nerve injury. *J Neurosci.* 1998;18(15):5891-5900.
212. Jin LQ, Zhang G, Jamison C Jr, Takano H, Haydon PG, Selzer ME. Axon regeneration in the absence of growth cones: acceleration by cyclic AMP. *J Comp Neurol.* 2009;515(3):295-312.
213. Goodman CS. Mechanisms and molecules that control growth cone guidance. *Annu Rev Neurosci.* 1996;19:341-377.
214. Tuttle R, O'Leary DD. Neurotrophins rapidly modulate growth cone response to the axon guidance molecule, collapsin-1. *Mol Cell Neurosci.* 1998;11(1-2):1-8.
215. Frostick SP, Yin Q, Kemp GJ. Schwann cells, neurotrophic factors, and peripheral nerve regeneration. *Microsurgery.* 1998;18(7):397-405.
216. Hall S. Axonal regeneration through acellular muscle grafts. *J Anat.* 1997;190 (Pt 1):57-71.
217. Guénard V, Dinarello CA, Weston PJ, Aebischer P. Peripheral nerve regeneration is impeded by interleukin-1 receptor antagonist released from a polymeric guidance channel. *J Neurosci Res.* 1991;29(3):396-400.
218. Battiston B, Papalia I, Tos P, Geuna S. Chapter 1: Peripheral nerve repair and regeneration research: a historical note. *Int Rev Neurobiol.* 2009;87:1-7.
219. Schröder JM. Altered ratio between axon diameter and myelin sheath thickness in regenerated nerve fibers. *Brain Res.* 1972;45(1):49-65.
220. Stassart RM, Fledrich R, Velanac V, et al. A role for Schwann cell-derived neuregulin-1 in remyelination. *Nat Neurosci.* 2013;16(1):48-54.
221. Kang JR, Zamorano DP, Gupta R. Limb salvage with major nerve injury: current management and future directions. *J Am Acad Orthop Surg.* 2011;19 Suppl 1:S28-S34.
222. Hughes BW, Kusner LL, Kaminski HJ. Molecular architecture of the neuromuscular junction. *Muscle Nerve.* 2006;33(4):445-461.
223. Reist NE, Werle MJ, McMahan UJ. Agrin released by motor neurons induces the aggregation of acetylcholine receptors at neuromuscular junctions. *Neuron.* 1992;8(5):865-868.
224. Gautam M, Noakes PG, Moscoso L, et al. Defective neuromuscular synaptogenesis in agrin-deficient mutant mice. *Cell.* 1996;85(4):525-535.
225. Shyng SL, Salpeter MM. Degradation rate of acetylcholine receptors inserted into denervated vertebrate neuromuscular junctions. *J Cell Biol.* 1989;108(2):647-651.

226. Kline, DG. Clinical and electrical evaluation.. In: Kim DH, Midha R, Murovic JA, Spinner RJ, editors. Kline & Hudson's nerve injuries. 2nd ed. Elsevier, Saunders, Philadelphia, 2008 pp:43-63.
227. Furey MJ, Midha R, Xu QG, Belkas J, Gordon T. Prolonged target deprivation reduces the capacity of injured motoneurons to regenerate. *Neurosurgery*. 2007;60(4):723-733.
228. Dahlin, LB. Nerve injury and repair: from molecule to man. In: Slutsky DJ, Hentz VR, editors. *Peripheral nerve surgery: practical applications in the upper extremity*. Churchill Livingstone, Elsevier, Philadelphia, 2006 pp:1-22.
229. Noaman HH, Shiha AE, Bahm J. Oberlin's ulnar nerve transfer to the biceps motor nerve in obstetric brachial plexus palsy: indications, and good and bad results. *Microsurgery*. 2004;24(3):182-187.
230. Tsao B, Boulis N, Bethoux F, Murray B, Daroff and Bradley's *Neurology in Clinical Practice*. 6th ed. 2012. Trauma of the Nervous System, Peripheral Nerve Trauma. pp:984-1001.
231. Federoff S, Richardson A. *Protocols for Neural cell culture*. Humana Press, 2001.
232. Greene LA, Tischler AS. Establishment of a noradrenergic clonal line of rat adrenal pheochromocytoma cells which respond to nerve growth factor. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1976;73(7):2424-2428.
233. Robinson PP, Loescher AR, Yates JM, Smith KG. Current management of damage to the inferior alveolar and lingual nerves as a result of removal of third molars. *Br J Oral Maxillofac Surg*. 2004;42(4):285-292.
234. Pfister BJ, Gordon T, Loverde JR, Kochar AS, Mackinnon SE, Cullen DK. Biomedical engineering strategies for peripheral nerve repair: surgical applications, state of the art, and future challenges. *Crit Rev Biomed Eng*. 2011;39(2):81-124.
235. Griffin JW, Hogan MV, Chhabra AB, Deal DN. Peripheral nerve repair and reconstruction. *J Bone Joint Surg Am*. 2013;95(23):2144-2151.
236. Welford LM, Stevaio EL. Considerations in nerve repair. *Proc (Bayl Univ Med Cent)*. 2003;16(2):152-156.
237. Ramachandran S, Midha R. Recent advances in nerve repair. *Neurol India*. 2019;67(Supplement):S106-S114.
238. Orgel MG, Terzis JK. Epineurial vs. perineurial repair. *Plast Reconstr Surg*. 1977;60(1):80-91.
239. Muheremu A, Ao Q. Past, Present, and Future of Nerve Conduits in the Treatment of Peripheral Nerve Injury. *Biomed Res Int*. 2015;2015:237507.
240. Jones NF, Machado GR. Tendon transfers for radial, median, and ulnar nerve injuries: current surgical techniques. *Clin Plast Surg*. 2011;38(4):621-642.
241. Moore AM. Nerve Transfers to Restore upper Extremity Function: A Paradigm Shift. *Front Neurol*. 2014;5:40. Published 2014 Mar 31.
242. Tung TH, Mackinnon SE. Nerve transfers: indications, techniques, and outcomes. *J Hand Surg Am*. 2010;35(2):332-341.
243. Li R, Liu Z, Pan Y, Chen L, Zhang Z, Lu L. Peripheral nerve injuries treatment: a systematic review. *Cell Biochem Biophys*. 2014;68(3):449-454.
244. Jackson MR. Fibrin sealants in surgical practice: An overview. *Am J Surg*. 2001;182(2 Suppl):1S-7S.

245. Arslantunali D, Dursun T, Yucel D, Hasirci N, Hasirci V. Peripheral nerve conduits: technology update. *Med Devices (Auckl)*. 2014;7:405-424. Published 2014 Dec 1.
246. Subramanian A, Krishnan UM, Sethuraman S. Development of biomaterial scaffold for nerve tissue engineering: Biomaterial mediated neural regeneration. *J Biomed Sci*. 2009;16(1):108. Published 2009 Nov 25.
247. Sayad Fathi S, Zaminy A. Stem cell therapy for nerve injury. *World J Stem Cells*. 2017;9(9):144-151.
248. Rodrigues MC, Rodrigues AA Jr, Glover LE, Voltarelli J, Borlongan CV. Peripheral nerve repair with cultured schwann cells: getting closer to the clinics. *ScientificWorldJournal*. 2012;2012:413091.
249. Willand MP. Electrical Stimulation Enhances Reinnervation After Nerve Injury. *Eur J Transl Myol*. 2015;25(4):243-248. Published 2015 Aug 24.
250. Wong JN, Olson JL, Morhart MJ, Chan KM. Electrical stimulation enhances sensory recovery: a randomized controlled trial. *Ann Neurol*. 2015;77(6):996-1006.
251. Heidland A, Fazeli G, Klassen A, et al. Neuromuscular electrostimulation techniques: historical aspects and current possibilities in treatment of pain and muscle wasting. *Clin Nephrol*. 2013;79 Suppl 1:S12-S23.
252. Su HL, Chiang CY, Lu ZH, et al. Late administration of high-frequency electrical stimulation increases nerve regeneration without aggravating neuropathic pain in a nerve crush injury. *BMC Neurosci*. 2018;19(1):37.
253. Seo K, Tanaka Y, Terumitsu M, Someya G. Efficacy of steroid treatment for sensory impairment after orthognathic surgery. *J Oral Maxillofac Surg*. 2004;62(10):1193-1197.
254. Okada K, Tanaka H, Temporin K, et al. Methylcobalamin increases Erk1/2 and Akt activities through the methylation cycle and promotes nerve regeneration in a rat sciatic nerve injury model. *Exp Neurol*. 2010;222(2):191-203.
255. Alexander TH, Weisman MH, Derebery JM, et al. Safety of high-dose corticosteroids for the treatment of autoimmune inner ear disease. *Otol Neurotol*. 2009;30(4):443-448.
256. Hoerlein BF, Redding RW, Hoff £1, et al: Evaluation of naloxone, crocetin, thyrotropine releasing hormone, methylprednisolone, partial myelotomy, and hemilaminectomy in the treatment of acute spinal cord trauma. *J Am Animal Hosp Assoc* 1984;21:67-77.
257. Kayaalp O. Rasyonel Tedavi Yönünden Tıbbi Farmakoloji. *Feryal Matbacılık*, Ankara, 1993, pp.2566-2626.
258. Braughler JM, Hall ED. Uptake and elimination of methylprednisolone from contused cat spinal cord following intravenous injection of the sodium succinate ester. *J Neurosurg*. 1983;58(4):538-542.
259. Neugebauer E, Dietrich A, Bouillon B. Steroids in trauma patients - right or wrong? A qualitative meta-analysis of clinical studies. *Theoretical Surgery* 1990;5(1/2):44-53.
260. Bracken MB, Collins WF, Freeman DF, et al. Efficacy of methylprednisolone in acute spinal cord injury. *JAMA*. 1984;251(1):45-52.

261. Bracken MB, Shepard MJ, Hellenbrand KG, et al. Methylprednisolone and neurological function 1 year after spinal cord injury. Results of the National Acute Spinal Cord Injury Study. *J Neurosurg.* 1985;63(5):704-713.
262. Demopoulos HB, Flamm ES, Pietronigro DD, Seligman ML. The free radical pathology and the microcirculation in the major central nervous system disorders. *Acta Physiol Scand Suppl.* 1980;492:91-119.
263. Braughler JM, Hall ED. Correlation of methylprednisolone levels in cat spinal cord with its effects on (Na⁺ + K⁺)-ATPase, lipid peroxidation, and alpha motor neuron function. *J Neurosurg.* 1982;56(6):838-844.
264. Hall ED, Braughler JM. Acute effects of intravenous glucocorticoid pretreatment on the in vitro peroxidation of cat spinal cord tissue. *Exp Neurol.* 1981;73(1):321-324.
265. Anderson DK, Means ED, Waters TR, Green ES. Microvascular perfusion and metabolism in injured spinal cord after methylprednisolone treatment. *J Neurosurg.* 1982;56(1):106-113.
266. Anderson DK, Saunders RD, Demediuk P, et al. Lipid hydrolysis and peroxidation in injured spinal cord: partial protection with methylprednisolone or vitamin E and selenium. *Cent Nerv Syst Trauma.* 1985;2(4):257-267.
267. Hall ED. Glucocorticoid effects on central nervous excitability and synaptic transmission. *Int Rev Neurobiol.* 1982;23:165-195.
268. Lieberman DM, Jan TA, Ahmad SO, Most SP. Effects of corticosteroids on functional recovery and neuron survival after facial nerve injury in mice. *Arch Facial Plast Surg.* 2011;13(2):117-124.
269. Taşkale P, Topaloğlu I. Travmatik fasiyal paralizli sıçanların sinir iyileşmesinde E vitaminiyle beraber kortikosteroid ve tek başına E vitamini uygulanmasının etkileri [The healing effects of vitamin E with corticosteroid and vitamin E alone on nerve healing in rats with traumatic facial palsy]. *Kulak Burun Bogaz Ihtis Derg.* 2010;20(5):255-259.
270. Adour KK, Wingerd J, Bell DN, Manning JJ, Hurley JP. Prednisone treatment for idiopathic facial paralysis (Bell's palsy). *N Engl J Med.* 1972;287(25):1268-1272.
271. Minot GR, Murphy WP. Treatment of pernicious anemia by a special diet. 1926. *Yale J Biol Med.* 2001;74(5):341-353.
272. Rickes EL, Brink NG, Koniuszy FR, Wood TR, Folkers K. Crystalline Vitamin B12. *Science.* 1948;107(2781):396-397.
273. Redmond A. Efficacy of vitamin B12 in the alleviation of the lightning pains of tabes dorsalis. *Br J Vener Dis.* 1957;33(2):118-119.
274. Steinberg MD. The use of vitamin B12 in Morton's neuralgia. 1955. *J Am Podiatr Med Assoc.* 2007;97(4):293-295.
275. Helle J, Ohela K. Treatment of herpes zoster neuralgia with massive doses of vitamin B12. *Ann Med Exp Biol Fenn.* 1955;33(1-2):116-121.
276. Devathanan G, Teo WL, Mylvaganam A. Methylcobalamin (CH₃-B12; Methy-cobal) in chronic diabetic neuropathy. A double-blind clinical and electrophysiological study. *Clinical Trials Journal* 1986;23:130-140.
277. Yaqub BA, Siddique A, Sulimani R. Effects of methylcobalamin on diabetic neuropathy. *Clin Neurol Neurosurg* 1992;94:105-111.

278. Shindo H, Tawata M, Inoue M, et al. The effect of prostaglandin E1.alpha CD on vibratory threshold determined with the SMV-5 vibrometer in patients with diabetic neuropathy. *Diabetes Res Clin Pract.* 1994;24(3):173-180.
279. Xu G, Lv ZW, Feng Y, Tang WZ, Xu GX. A single-center randomized controlled trial of local methylcobalamin injection for subacute herpetic neuralgia. *Pain Med.* 2013;14(6):884-894.
280. Mauro GL, Martorana U, Cataldo P, Brancato G, Letizia G. Vitamin B12 in low back pain: a randomised, double-blind, placebo-controlled study. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2000;4(3):53-58.
281. Chiu CK, Low TH, Tey YS, Singh VA, Shong HK. The efficacy and safety of intramuscular injections of methylcobalamin in patients with chronic nonspecific low back pain: a randomised controlled trial. *Singapore Med J.* 2011;52(12):868-873.
282. Liu HL, Chiu SC. The Effectiveness of Vitamin B12 for Relieving Pain in Aphthous Ulcers: A Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Trial. *Pain Manag Nurs.* 2015;16(3):182-187.
283. Smith ME, Morton DG. *The Digestive System.* 2nd ed. Churchill Livingstone, London, England, 2010.
284. Nehra AK, Alexander JA, Loftus CG, Nehra V. Proton Pump Inhibitors: Review of Emerging Concerns. *Mayo Clin Proc.* 2018;93(2):240-246.
285. Force RW, Nahata MC. Effect of histamine H2-receptor antagonists on vitamin B12 absorption. *Ann Pharmacother.* 1992;26(10):1283-1286.
286. Martínez MA, Rincón A, Desviat LR, Merinero B, Ugarte M, Pérez B. Genetic analysis of three genes causing isolated methylmalonic acidemia: identification of 21 novel allelic variants. *Mol Genet Metab.* 2005;84(4):317-325.
287. Kim S, Lim IK, Park GH, Paik WK. Biological methylation of myelin basic protein: enzymology and biological significance. *Int J Biochem Cell Biol.* 1997;29(5):743-751.
288. Ragsdale SW. Catalysis of methyl group transfers involving tetrahydrofolate and B(12). *Vitam Horm.* 2008;79:293-324.
289. Suzuki K, Tanaka H, Ebara M, et al. Electrospun nanofiber sheets incorporating methylcobalamin promote nerve regeneration and functional recovery in a rat sciatic nerve crush injury model. *Acta Biomater.* 2017;53:250-259.
290. Tamaddonfard E, Farshid AA, Samadi F, Eghdami K. Effect of vitamin B12 on functional recovery and histopathologic changes of tibial nerve-crushed rats. *Drug Res (Stuttg).* 2014;64(9):470-475.
291. Sun H, Yang T, Li Q, et al. Dexamethasone and vitamin B(12) synergistically promote peripheral nerve regeneration in rats by upregulating the expression of brain-derived neurotrophic factor. *Arch Med Sci.* 2012;8(5):924-930.
292. Hong L, Zhang J, Shen J. Clinical efficacy of different doses of lipo-prostaglandin E1 in the treatment of painful diabetic peripheral neuropathy. *J Diabetes Complications.* 2015;29(8):1283-1286.

293. Chen M, Peyrin-Biroulet L, George A, et al. Methyl deficient diet aggravates experimental colitis in rats. *J Cell Mol Med*. 2011;15(11):2486-2497.
294. Padi SS, Naidu PS, Kulkarni SK. Involvement of peripheral prostaglandins in formalin-induced nociceptive behaviours in the orofacial area of rats. *Inflammopharmacology*. 2006;14(1-2):57-61.
295. Erfanparast A, Escort M, Tamaddonfard E, et al. Systemic and local peripheral injections of vitamin B12 suppressed orofacial nociception induced by formalin in rats. *Drug Res (Stuttg)*. 2014;64(2):85-90.
296. Hosseinzadeh H, Moallem SA, Moshiri M, Sarnavazi MS, Etemad L. Anti-nociceptive and anti-inflammatory effects of cyanocobalamin (vitamin B12) against acute and chronic pain and inflammation in mice. *Arzneimittelforschung*. 2012;62(7):324-329.
297. Jurna I. Analgetische und analgesiepotenzierende Wirkung von B-Vitaminen [Analgesic and analgesia-potentiating action of B vitamins]. *Schmerz*. 1998;12(2):136-141.
298. Goldberg H, Mibielli MA, Nunes CP, et al. A double-blind, randomized, comparative study of the use of a combination of uridine triphosphate trisodium, cytidine monophosphate disodium, and hydroxocobalamin, versus isolated treatment with hydroxocobalamin, in patients presenting with compressive neuralgias. *J Pain Res*. 2017;10:397-404.
299. Han X, Wang L, Shi H, et al. Acupuncture combined with methylcobalamin for the treatment of chemotherapy-induced peripheral neuropathy in patients with multiple myeloma. *BMC Cancer*. 2017;17(1):40.
300. Winkler G, Pál B, Nagybéányi E, Ory I, Porocnavac M, Kempler P. Effectiveness of different benfotiamine dosage regimens in the treatment of painful diabetic neuropathy. *Arzneimittelforschung*. 1999;49(3):220-224.
301. Stracke H, Lindemann A, Federlin K. A benfotiamine-vitamin B combination in treatment of diabetic polyneuropathy. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*. 1996;104(4):311-316.
302. Fonseca VA, Lavery LA, Thethi TK, et al. Metanx in type 2 diabetes with peripheral neuropathy: a randomized trial. *Am J Med*. 2013;126(2):141-149.
303. Xu G, Lv ZW, Xu GX, Tang WZ. Thiamine, cobalamin, locally injected alone or combination for herpetic itching: a single-center randomized controlled trial. *Clin J Pain*. 2014;30(3):269-278.
304. X G, Xu S, Cheng C, Xú G, Tang WZ, Xu J. Local Administration of Methylcobalamin and Lidocaine for Acute Ophthalmic Herpetic Neuralgia: A Single-Center Randomized Controlled Trial. *Pain Pract*. 2016;16(7):869-881.
305. Titford M. The long history of hematoxylin. *Biotech Histochem*. 2005;80(2): 73-78.
306. Kahr B, Lovell S, Subramony JA. The progress of logwood extract. *Chirality*. 1998;10(1-2):66-77.
307. King DF, King lAc. A brief historical note on staining by hematoxylin and eosin. *Am J Dermatopathol*. 1986; 8:168.

308. Fischer AH, Jacobson KA, Rose J, Zeller R. Hematoxylin and eosin staining of tissue and cell sections. CSH Protoc. 2008;2008:pdb.prot4986. Published 2008 May 1.
309. Edelman GM, Hoffman S, Chuong CM, Thiery JP, Brackenbury R, Gallin WJ, Grumet M, Greenberg ME, Hemperly JJ, Cohen C, et al. Structure and modulation of neural cell adhesion molecules in early and late embryogenesis. Cold Spring Harb Symp Quant Biol 1983; 48 Pt 2:515-26
310. Soroka V, Kolkova K, Kastrup JS, Diederichs K, Breed J, Kiselyov VV, Poulsen FM, Larsen IK, Welte W, Berezin V, et al. Structure and interactions of NCAM Ig1-2-3 suggest a novel zipper mechanism for homophilic adhesion. Structure 2003; 11:1291- 301
311. Reyes AA, Akeson R, Brezina L, Cole GJ. Structural requirements for neural cell adhesion molecule-heparin interaction. Cell Regul 1990; 1:567-76
312. Kiselyov VV, Skladchikova G, Hinsby AM, Jensen PH, Kulahin N, Soroka V, Pedersen N, Tsetlin V, Poulsen FM, Berezin V, et al. Structural basis for a direct interaction between FGFR1 and NCAM and evidence for a regulatory role of ATP. Structure 2003; 11:691-701
313. Santuccione A, Sytnyk V, Leshchyns'ka I, Schachner M. Prion protein recruits its neuronal receptor NCAM to lipid rafts to activate p59fyn and to enhance neurite outgrowth. J Cell Biol 2005; 169:341-54
314. Westphal D, Sytnyk V, Schachner M, Leshchyns'ka I. Clustering of the neural cell adhesion molecule (NCAM) at the neuronal cell surface induces caspase-8- and -3-dependent changes of the spectrin meshwork required for NCAM-mediated neurite outgrowth. J Biol Chem 2010; 285:42046-57
315. Chernyshova Y, Leshchyns'ka I, Hsu SC, Schachner M, Sytnyk V. The neural cell adhesion molecule promotes FGFR-dependent phosphorylation and membrane targeting of the exocyst complex to induce exocytosis in growth cones. J Neurosci 2011; 31:3522-35
316. Poplawski GH, Tranziska AK, Leshchyns'ka I, Meier ID, Streichert T, Sytnyk V, Schachner M. L1CAM increases MAP2 expression via the MAPK pathway to promote neurite outgrowth. Mol Cell Neurosci 2012; 50:169-78
317. Li S, Leshchyns'ka I, Chernyshova Y, Schachner M, Sytnyk V. The neural cell adhesion molecule (NCAM) associates with and signals through p21-activated kinase 1 (Pak1). J Neurosci 2013; 33:790- 803
318. Maness PF, Schachner M. Neural recognition molecules of the immunoglobulin superfamily: signaling transducers of axon guidance and neuronal migration. Nat Neurosci 2007; 10:19-26
319. Hansen SM, Berezin V, Bock E. Signaling mechanisms of neurite outgrowth induced by the cell adhesion molecules NCAM and N-cadherin. Cell Mol Life Sci 2008; 65:3809-21.
320. Jakovcevski I, Wu J, Karl N, Leshchyns'ka I, Sytnyk V, Chen J, Irintchev A, Schachner M. Glial scar expression of CHL1, the close homolog of the adhesion molecule L1, limits recovery after spinal cord injury. J Neurosci 2007; 27:7222-33
321. Rutishauser U. Polysialic acid in the plasticity of the developing and adult vertebrate nervous system. Nat Rev Neurosci 2008;9:26-35

322. Dityatev A, Dityateva G, Sytnyk V, Delling M, Toni N, Nikonenko I, Muller D, Schachner M. Polysialylated neural cell adhesion molecule promotes remodeling and formation of hippocampal synapses. *J Neurosci* 2004; 24:9372-82
323. Sytnyk V, Leshchyns'ka I, Nikonenko AG, Schachner M. NCAM promotes assembly and activity-dependent remodeling of the postsynaptic signaling complex. *J Cell Biol* 2006; 174:1071-85
324. Puchkov D, Leshchyns'ka I, Nikonenko AG, Schachner M, Sytnyk V. NCAM/spectrin complex disassembly results in PSD perforation and postsynaptic endocytic zone formation. *Cereb Cortex* 2011; 21:2217-32
325. Shetty A, Sytnyk V, Leshchyns'ka I, Puchkov D, Haucke V, Schachner M. The neural cell adhesion molecule promotes maturation of the presynaptic endocytotic machinery by switching synaptic vesicle recycling from adaptor protein 3 (AP-3)- to AP-2- dependent mechanisms. *J Neurosci* 2013; 33:16828-45
326. Bukalo O, Fentrop N, Lee AY, Salmen B, Law JW, Wotjak CT, Schweizer M, Dityatev A, Schachner M. Conditional ablation of the neural cell adhesion molecule reduces precision of spatial learning, long-term potentiation, and depression in the CA1 subfield of mouse hippocampus. *J Neurosci* 2004; 24:1565-77
327. Cremer H, Chazal G, Carleton A, Goridis C, Vincent JD, Lledo PM. Long-term but not short-term plasticity at mossy fiber synapses is impaired in neural cell adhesion molecule-deficient mice. *Proc Natl Acad Sci USA* 1998; 95:13242-7
328. Raine C.S. (1984) Morphology of Myelin and Myelination. In: Morell P. (eds) Myelin. Springer, Boston, MA.
329. Boggs JM. Myelin basic protein: a multifunctional protein. *Cell Mol Life Sci.* 2006;63(17):1945-1961.
330. Readhead C, Takasashi N, Shine HD, Saavedra R, Sidman R, Hood L. Role of myelin basic protein in the formation of central nervous system myelin. *Ann N Y Acad Sci.* 1990;605:280-285.
331. Carré JL, Goetz BD, O'Connor LT, Bremer Q, Duncan ID. Mutations in the rat myelin basic protein gene are associated with specific alterations in other myelin gene expression. *Neurosci Lett.* 2002;330(1):17-20.
332. Martini R, Schachner M. Molecular bases of myelin formation as revealed by investigations on mice deficient in glial cell surface molecules. *Glia.* 1997;19(4):298-310.
333. Gould RM, Byrd AL, Barbarese E. The number of Schmidt-Lanterman incisures is more than doubled in shiverer PNS myelin sheaths. *J Neurocytol.* 1995;24(2):85-98.
334. Gould RM, Byrd AL, Barbarese E. The number of Schmidt-Lanterman incisures is more than doubled in shiverer PNS myelin sheaths. *J Neurocytol.* 1995;24(2):85-98.
335. Omlin FX, Webster HD, Palkovits CG, Cohen SR. Immunocytochemical localization of basic protein in major dense line regions of central and peripheral myelin. *J Cell Biol.* 1982;95(1):242-248.

336. Dyer CA, Philibotte TM, Billings-Gagliardi S, Wolf MK. Cytoskeleton in myelin-basic-protein-deficient shiverer oligodendrocytes. *Dev Neurosci*. 1995;17(1):53-62.
337. Tamaddonfard E, Farshid AA, Ahmadian E, Hamidhoseyni A. Crocin enhanced functional recovery after sciatic nerve crush injury in rats. *Iran J Basic Med Sci*. 2013;16(1):83-90.
338. Lopes V, Mumanya R, Feinmann C, Harris M. Third molar surgery: an audit of the indications for surgery, post-operative complaints and patient satisfaction. *Br J Oral Maxillofac Surg*. 1995;33(1):33-35.
339. Jiang S, Li ZY, Hua XY, Xu WD, Xu JG, Gu YD. Reorganization in motor cortex after brachial plexus avulsion injury and repair with the contralateral C7 root transfer in rats. *Microsurgery*. 2010;30(4):314-320.
340. Modrak M, Talukder MAH, Gurgensashvili K, Noble M, Elfar JC. Peripheral nerve injury and myelination: Potential therapeutic strategies. *J Neurosci Res*. 2020;98(5):780-795.
341. Körlü S, Travmatik Periferik Sinir Paralizilerinde Sinir İyileşmesi Üzerine Dekametazon Ve Metilprednizolon İle Mikofenolat Mofetil Tedavilerinin Etkinliğinin Elektrofizyolojik, Histopatolojik, Biyokimyasal, Elektron Mikroskopik Ve İmmünohistokimyasal Olarak İncelenmesi, Uzmanlık Tezi, Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi, Mersin, 2011.
342. Tatagiba M, Rosahl S, Gharabaghi A, et al. Regeneration of auditory nerve following complete sectioning and intrathecal application of the IN-1 antibody. *Acta Neurochir (Wien)*. 2002;144(2):181-187.
343. Kass E. Glial cells and neural injury. *Neural Science Lecture* 2002;10:617-625.
344. Thomas MK, Lloyd-Jones DM, Thadhani RI, et al. Hypovitaminosis D in medical inpatients. *N Engl J Med*. 1998;338(12):777-783.
345. Du J, Zhen G, Chen H, et al. Optimal electrical stimulation boosts stem cell therapy in nerve regeneration. *Biomaterials*. 2018;181:347-359.
346. Makwana M, Raivich G. Molecular mechanisms in successful peripheral regeneration. *FEBS J*. 2005;272(11):2628-2638.
347. Liston SL, Kleid MS. Histopathology of Bell's palsy. *Laryngoscope*. 1989;99(1):23-26.
348. Fisch U, Esslen E. Total intratemporal exposure of the facial nerve. Pathologic findings in Bell's palsy. *Arch Otolaryngol*. 1972;95(4):335-341.
349. Drespe IH, Polzhofer GK, Turner AS, Grauer JN. Animal models for spinal fusion. *Spine J*. 2005;5(6 Suppl):209S-216S.
350. Pellegrini G, Seol YJ, Gruber R, Giannobile WV. Pre-clinical models for oral and periodontal reconstructive therapies. *J Dent Res*. 2009;88(12):1065-1076.
351. Angius D, Wang H, Spinner RJ, Gutierrez-Cotto Y, Yaszemski MJ, Windebank AJ. A systematic review of animal models used to study nerve regeneration in tissue-engineered scaffolds. *Biomaterials*. 2012;33(32):8034-8039.
352. Rodriguez FJ, Valero-Cabré A, Navarro X. Regeneration and functional recovery following peripheral nerve injury. *Drug Discov Today Dis Models* 2004;1:177-185.

353. Tos P, Ronchi G, Nicolino S, et al. Employment of the mouse median nerve model for the experimental assessment of peripheral nerve regeneration. *J Neurosci Methods*. 2008;169(1):119-127.
354. Mackinnon SE, Hudson AR, Hunter DA. Histologic assessment of nerve regeneration in the rat. *Plast Reconstr Surg*. 1985;75(3):384-388.
355. Luís AL, Amado S, Geuna S, et al. Long-term functional and morphological assessment of a standardized rat sciatic nerve crush injury with a non-serrated clamp. *J Neurosci Methods*. 2007;163(1):92-104.
356. Tos P, Ronchi G, Papalia I, et al. Chapter 4: Methods and protocols in peripheral nerve regeneration experimental research: part I-experimental models. *Int Rev Neurobiol*. 2009;87:47-79.
357. Moradzadeh A, Borschel GH, Luciano JP, et al. The impact of motor and sensory nerve architecture on nerve regeneration. *Exp Neurol*. 2008;212(2):370-376.
358. Naftel JP, Richards LP, Pan M, Bernanke JM. Course and composition of the nerves that supply the mandibular teeth of the rat. *Anat Rec*. 1999;256(4):433-447.
359. Yucesoy T, Kutuk N, Canpolat DG, Alkan A. Comparison of Ozone and Photo-Biomodulation Therapies on Mental Nerve Injury in Rats. *J Oral Maxillofac Surg*. 2017;75(11):2323-2332
360. Efeoğlu B. Ratlarda Mental Sinir Hasarının Tedavisinde Farklı Santrifüj Değerleri İle Elde Edilen Trombositten Zengin Fibrinin (PRF) Etkilerinin Histolojik Olarak İncelenmesi. Doktora Tezi, İzmir Kâtip Çelebi Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, İzmir 2019.
361. Adak B. Ratlarda Farklı Hemostatik Ajan Uygulamalarının Mental Sinir Üzerindeki Etkilerinin Histolojik Olarak İncelenmesi. Uzmanlık Tezi, İzmir Kâtip Çelebi Üniversitesi Dış Hekimliği Fakültesi, Ağız Dış ve Çene Cerrahisi Anabilim Dalı, İzmir 2021.
362. Tüzüntürk A. Ratlarda Mental Sinir Hasarının Tedavisinde Sistemik Olarak Uygulanan Kolekalsiferolün (Vitamin D3) ve Vitamin B Kompleksinin (B1, B6, B12) Etkilerinin Histolojik Olarak İncelenmesi. Uzmanlık Tezi, İzmir Kâtip Çelebi Üniversitesi Dış Hekimliği Fakültesi, Ağız Dış ve Çene Cerrahisi Anabilim Dalı, İzmir 2021.
363. Varejão AS, Cabrita AM, Meek MF, et al. Functional and morphological assessment of a standardized rat sciatic nerve crush injury with a non-serrated clamp. *J Neurotrauma*. 2004;21(11):1652-1670.
364. Sarikcioglu L, Yaba A, Tanriover G, Demirtop A, Demir N, Ozkan O. Effect of severe crush injury on axonal regeneration: a functional and ultrastructural study. *J Reconstr Microsurg*. 2007;23(3):143-149.
365. Ronchi G, Nicolino S, Raimondo S, et al. Functional and morphological assessment of a standardized crush injury of the rat median nerve. *J Neurosci Methods*. 2009;179(1):51-57.
366. Sarikcioglu L, Ozkan O. Yasargil-Phynox aneurysm clip: a simple and reliable device for making a peripheral nerve injury. *Int J Neurosci*. 2003;113(4):455-464.
367. Sarikcioglu L, Demir N, Demirtop A. A standardized method to create optic nerve crush: Yasargil aneurysm clip. *Exp Eye Res*. 2007;84(2):373-377.

368. Nachemson AK, Lundborg G, Myrhage R, Rank F. Nerve regeneration and pharmacological suppression of the scar reaction at the suture site. An experimental study on the effect of estrogen-progesterone, methylprednisolone-acetate and cis-hydroxyproline in rat sciatic nerve. *Scand J Plast Reconstr Surg.* 1985;19(3):255-260.
369. Tsai SY, Chiu PY, Yang CP, Lee YH. Synergistic effects of corticosterone and kainic acid on neurite outgrowth in axotomized dorsal root ganglion. *Neuroscience.* 2002;114(1):55-67.
370. Salinas RA, Alvarez G, Ferreira J. Corticosteroids for Bell's palsy (idiopathic facial paralysis). *Cochrane Database Syst Rev.* 2004;(4):CD001942.
371. Sullivan FM, Swan IR, Donnan PT, et al. A randomised controlled trial of the use of aciclovir and/or prednisolone for the early treatment of Bell's palsy: the BELLS study. *Health Technol Assess.* 2009;13(47):iii-130.
372. Roh JL, Park CI. A prospective, randomized trial for use of prednisolone in patients with facial nerve paralysis after parotidectomy. *Am J Surg.* 2008;196(5):746-750.
373. Atkins S, Smith KG, Loescher AR, Boissonade FM, Ferguson MW, Robinson PP. The effect of antibodies to TGF-beta1 and TGF-beta2 at a site of sciatic nerve repair. *J Peripher Nerv Syst.* 2006;11(4):286-293.
374. Subbanna PK, Prasanna CG, Gunale BK, Tyagi MG. Acetyl salicylic acid augments functional recovery following sciatic nerve crush in mice. *J Brachial Plex Peripher Nerve Inj.* 2007;2:3.
375. Sekiya T, Shimamura N, Suzuki S, Hatayama T. Methylprednisolone ameliorates cochlear nerve degeneration following mechanical injury. *Hear Res.* 2001;151(1-2):125-132.
376. Vita G, Dattola R, Girlanda P, Oteri G, Lo Presti F, Messina C. Effects of steroid hormones on muscle reinnervation after nerve crush in rabbit. *Exp Neurol.* 1983;80(2):279-287.
377. Sharma N, Moeller CW, Marzo SJ, Jones KJ, Foecking EM. Combinatorial treatments enhance recovery following facial nerve crush. *Laryngoscope.* 2010;120(8):1523-1530.
378. Nguyen H, Lim J, Dresner ML, Nixon B. Effect of local corticosteroids on early inflammatory function in surgical wound of rats. *J Foot Ankle Surg.* 1998;37(4):313-318.
379. Ohlsson M, Westerlund U, Langmoen IA, Svensson M. Methylprednisolone treatment does not influence axonal regeneration or degeneration following optic nerve injury in the adult rat. *J Neuroophthalmol.* 2004;24(1):11-18.
380. Pessoa ES, Melhado RM, Theodoro LH, Garcia VG. A histologic assessment of the influence of low-intensity laser therapy on wound healing in steroid-treated animals. *Photomed Laser Surg.* 2004;22(3):199-204.
381. Mohammadi R, Azad-Tirgan M, Amini K. Dexamethasone topically accelerates peripheral nerve repair and target organ reinnervation: a transected sciatic nerve model in rat. *Injury.* 2013;44(4):565-569.
382. Bao F, Chen Y, Dekaban GA, Weaver LC. Early anti-inflammatory treatment reduces lipid peroxidation and protein nitration after spinal cord injury in rats. *J Neurochem.* 2004;88(6):1335-1344.

383. Sun H, Yang T, Li Q, et al. Dexamethasone and vitamin B(12) synergistically promote peripheral nerve regeneration in rats by upregulating the expression of brain-derived neurotrophic factor. *Arch Med Sci.* 2012;8(5):924-930.
384. Şen S, Durat G, Atasoy I. Vitamin B12 ve folik asit eksikliğinin psikiyatrik ve nörolojik bozukluklarla ilişkisi. *Türk Klinik Biyokimya Derg* 2009;7(1):31-36.
385. Terzi M, Türker H, Akkurt A, Yazıcı D, Onar M. Üç subakut kombine dejenerasyon olgusunun spinal MRG ve klinik bulguları. *Türkiye Klinikleri J Neur* 2009;4(1):41-46.
386. Negrão L, Nunes P; Portuguese Group for the Study of Peripheral Neuropathy. Uridine monophosphate, folic acid and vitamin B12 in patients with symptomatic peripheral entrapment neuropathies. *Pain Manag.* 2016;6(1):25-29.
387. Hobbenaghi R, Javanbakht J, Hosseini E, et al. Neuropathological and neuroprotective features of vitamin B12 on the dorsal spinal ganglion of rats after the experimental crush of sciatic nerve: an experimental study [retracted in: *Diagn Pathol.* 2016 Nov 2;11(1):109]. *Diagn Pathol.* 2013;8:123.
388. Al-Khalisy MH, Ali SM. Morphometrical and histological evaluation of the effect of vitamins B1, B6 and B12 on rats sciatic nerve after crush injury. *Int Jour of Med Sci and Clin Inv.* 2017;4(2):2715-2726.
389. Buesing S, Costa M, Schilling JM, Moeller-Bertram T. Vitamin B12 as a Treatment for Pain. *Pain Physician.* 2019;22(1):E45-E52.
390. Fernandez-Valle C, Bunge RP, Bunge MB. Schwann cells degrade myelin and proliferate in the absence of macrophages: evidence from in vitro studies of Wallerian degeneration. *J Neurocytol.* 1995;24(9):667-679.
391. Shen ZL, Lassner F, Bader A, Becker M, Walter GF, Berger A. Cellular activity of resident macrophages during Wallerian degeneration. *Microsurgery.* 2000;20(5):255-261.
392. Baichwal RR, Bigbee JW, DeVries GH. Macrophage-mediated myelin-related mitogenic factor for cultured Schwann cells. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1988;85(5):1701-1705.
393. Hirata K, Mitoma H, Ueno N, He JW, Kawabuchi M. Differential response of macrophage subpopulations to myelin degradation in the injured rat sciatic nerve. *J Neurocytol.* 1999;28(8):685-695.
394. Baichwal RR, DeVries GH. A mitogen for Schwann cells is derived from myelin basic protein. *Biochem Biophys Res Commun.* 1989;164(2):883-888.
395. Tzeng SF, Deibler GE, Neuberger TJ, DeVries GH. Two mitogenic regions of myelin basic protein interact with different receptors to induce Schwann cell proliferation in a cAMP dependent process. *J Neurosci Res.* 1995;42(6):758-767.
396. Tzeng SF, Deibler GE, DeVries GH. Myelin basic protein and myelin basic protein peptides induce the proliferation of Schwann cells via ganglioside GM1 and the FGF receptor. *Neurochem Res.* 1999;24(2):255-260.

397. Garbay B, Heape AM, Sargueil F, Cassagne C. Myelin synthesis in the peripheral nervous system. *Prog Neurobiol.* 2000;61(3):267-304.
398. Liu HM, Yang LH, Yang YJ. Schwann cell properties: 3. C-fos expression, bFGF production, phagocytosis and proliferation during Wallerian degeneration. *J Neuropathol Exp Neurol.* 1995;54(4):487-496.
399. Tuszynski MH, Thal L, Pay M, et al. A phase 1 clinical trial of nerve growth factor gene therapy for Alzheimer disease. *Nat Med.* 2005;11(5):551-555.
400. Sun W, Sun C, Lin H, et al. The effect of collagen-binding NGF-beta on the promotion of sciatic nerve regeneration in a rat sciatic nerve crush injury model. *Biomaterials.* 2009;30(27):4649-4656.
401. Pan HC, Yang DY, Ou YC, Ho SP, Cheng FC, Chen CJ. Neuroprotective effect of atorvastatin in an experimental model of nerve crush injury. *Neurosurgery.* 2010;67(2):376-389.
402. Yin Q, Kemp GJ, Yu LG, Wagstaff SC, Frostick SP. Expression of Schwann cell-specific proteins and low-molecular-weight neurofilament protein during regeneration of sciatic nerve treated with neurotrophin-4. *Neuroscience.* 2001;105(3):779-783.
403. Taveggia C, Pizzagalli A, Fagiani E, Messing A, Feltri ML, Wrabetz L. Characterization of a Schwann cell enhancer in the myelin basic protein gene. *J Neurochem.* 2004;91(4):813-824.
404. McKerracher L, David S, Jackson DL, Kottis V, Dunn RJ, Braun PE. Identification of myelin-associated glycoprotein as a major myelin-derived inhibitor of neurite growth. *Neuron.* 1994;13(4):805-811.
405. Farhadi HF, Lepage P, Forghani R, et al. A combinatorial network of evolutionarily conserved myelin basic protein regulatory sequences confers distinct glial-specific phenotypes. *J Neurosci.* 2003;23(32):10214-10223.
406. Gupta R, Truong L, Bear D, Chafik D, Modafferi E, Hung CT. Shear stress alters the expression of myelin-associated glycoprotein (MAG) and myelin basic protein (MBP) in Schwann cells. *J Orthop Res.* 2005;23(5):1232-1239.
407. Hung HA, Sun G, Keles S, Svaren J. Dynamic regulation of Schwann cell enhancers after peripheral nerve injury. *J Biol Chem.* 2015;290(11):6937-6950.
408. Yong VW, Power C, Forsyth P, Edwards DR. Metalloproteinases in biology and pathology of the nervous system. *Nat Rev Neurosci.* 2001;2(7):502-511.
409. La Fleur M, Underwood JL, Rappolee DA, Werb Z. Basement membrane and repair of injury to peripheral nerve: defining a potential role for macrophages, matrix metalloproteinases, and tissue inhibitor of metalloproteinases-1. *J Exp Med.* 1996;184(6):2311-2326.
410. Proost P, Van Damme J, Opdenakker G. Leukocyte gelatinase B cleavage releases encephalitogens from human myelin basic protein. *Biochem Biophys Res Commun.* 1993;192(3):1175-1181.
411. Chew SY, Mi R, Hoke A, Leong KW. The effect of the alignment of electrospun fibrous scaffolds on Schwann cell maturation. *Biomaterials.* 2008;29(6):653-661.

412. Ishikawa N, Suzuki Y, Dezawa M, et al. Peripheral nerve regeneration by transplantation of BMSC-derived Schwann cells as chitosan gel sponge scaffolds. *J Biomed Mater Res A*. 2009;89(4):1118-1124.
413. Triolo D, Dina G, Lorenzetti I, et al. Loss of glial fibrillary acidic protein (GFAP) impairs Schwann cell proliferation and delays nerve regeneration after damage. *J Cell Sci*. 2006;119(Pt 19):3981-3993.
414. Heinen A, Beyer F, Tzekova N, Hartung HP, Küry P. Fingolimod induces the transition to a nerve regeneration promoting Schwann cell phenotype. *Exp Neurol*. 2015;271:25-35.
415. Nishimoto S, Tanaka H, Okamoto M, Okada K, Murase T, Yoshikawa H. Methylcobalamin promotes the differentiation of Schwann cells and remyelination in lysophosphatidylcholine-induced demyelination of the rat sciatic nerve. *Front Cell Neurosci*. 2015;9:298.
416. Gupta R, Rowshan K, Chao T, Mozaffar T, Steward O. Chronic nerve compression induces local demyelination and remyelination in a rat model of carpal tunnel syndrome. *Exp Neurol*. 2004;187(2):500-508.
417. Gupta R, Steward O. Chronic nerve compression induces concurrent apoptosis and proliferation of Schwann cells. *J Comp Neurol*. 2003;461(2):174-186.
418. Rustemeyer J, Dicke U. Correlation of three sciatic functional indices with histomorphometric findings in a rat sciatic nerve allograft repair model. *Microsurgery*. 2009;29(7):560-567.
419. Roach A, Takahashi N, Pravtcheva D, Ruddle F, Hood L. Chromosomal mapping of mouse myelin basic protein gene and structure and transcription of the partially deleted gene in shiverer mutant mice. *Cell*. 1985;42(1):149-155.
420. Smith-Slatas C, Barbarese E. Myelin basic protein gene dosage effects in the PNS. *Mol Cell Neurosci*. 2000;15(4):343-354.
421. Pan HC, Yang DY, Ou YC, Ho SP, Cheng FC, Chen CJ. Neuroprotective effect of atorvastatin in an experimental model of nerve crush injury. *Neurosurgery*. 2010;67(2):376-389.
422. Jessen U, Novitskaya V, Pedersen N, Serup P, Berezin V, Bock E. The transcription factors CREB and c-Fos play key roles in NCAM-mediated neuritogenesis in PC12-E2 cells. *J Neurochem*. 2001;79(6):1149-1160.
423. Niethammer P, Delling M, Sytnyk V, Dityatev A, Fukami K, Schachner M. Cosignaling of NCAM via lipid rafts and the FGF receptor is required for neuritogenesis. *J Cell Biol*. 2002;157(3):521-532.
424. Saffell JL, Williams EJ, Mason IJ, Walsh FS, Doherty P. Expression of a dominant negative FGF receptor inhibits axonal growth and FGF receptor phosphorylation stimulated by CAMs [published correction appears in *Neuron* 1998 Mar;20(3):619]. *Neuron*. 1997;18(2):231-242.
425. Franz CK, Rutishauser U, Rafuse VF. Polysialylated neural cell adhesion molecule is necessary for selective targeting of regenerating motor neurons. *J Neurosci*. 2005;25(8):2081-2091.
426. Fu SY, Gordon T. The cellular and molecular basis of peripheral nerve regeneration. *Mol Neurobiol*. 1997;14(1-2):67-116.
427. Martini R, Xin Y, Schmitz B, Schachner M. The L2/HNK-1 Carbohydrate Epitope is Involved in the Preferential Outgrowth of Motor

- Neurons on Ventral Roots and Motor Nerves. *Eur J Neurosci.* 1992;4(7):628-639.
428. Oderfold-Nowak B, Niemierko S. Synthesis of nucleic acids in the Schwann cells as the early cellular response to nerve injury. *J Neurochem.* 1969;16(2):235-248.
 429. Trapp BD, Hauer P, Lemke G. Axonal regulation of myelin protein mRNA levels in actively myelinating Schwann cells. *J Neurosci.* 1988;8(9):3515-3521.
 430. LeBlanc AC, Poduslo JF. Axonal modulation of myelin gene expression in the peripheral nerve. *J Neurosci Res.* 1990;26(3):317-326.
 431. Taniuchi M, Clark HB, Johnson EM Jr. Induction of nerve growth factor receptor in Schwann cells after axotomy. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1986;83(11):4094-4098.
 432. Curtis R, Stewart HJ, Hall SM, Wilkin GP, Mirsky R, Jessen KR. GAP-43 is expressed by nonmyelin-forming Schwann cells of the peripheral nervous system. *J Cell Biol.* 1992;116(6):1455-1464.
 433. Saito H, Nakao Y, Takayama S, Toyama Y, Asou H. Specific expression of an HNK-1 carbohydrate epitope and NCAM on femoral nerve Schwann cells in mice. *Neurosci Res.* 2005;53(3):314-322.
 434. Martini R, Schachner M, Brushart TM. The L2/HNK-1 carbohydrate is preferentially expressed by previously motor axon-associated Schwann cells in reinnervated peripheral nerves. *J Neurosci.* 1994;14(11 Pt 2):7180-7191.
 435. Martini R, Schachner M. Immunoelectron microscopic localization of neural cell adhesion molecules (L1, N-CAM, and MAG) and their shared carbohydrate epitope and myelin basic protein in developing sciatic nerve. *J Cell Biol.* 1986;103(6 Pt 1):2439-2448.
 436. Mirsky R, Jessen KR, Schachner M, Goridis C. Distribution of the adhesion molecules N-CAM and L1 on peripheral neurons and glia in adult rats. *J Neurocytol.* 1986;15(6):799-815.
 437. Martini R, Schachner M. Immunoelectron microscopic localization of neural cell adhesion molecules (L1, N-CAM, and myelin-associated glycoprotein) in regenerating adult mouse sciatic nerve. *J Cell Biol.* 1988;106(5):1735-1746.
 438. Schachner M., Antonicek H., Fahrig T., Faissner A, Fishcer G., Kunemund V., Martini R., Meyer A., Persohn E., Pollerberg E., Probstemeier R., Sadoul K., Dadoul R., Seilheimer B., and Thor G. Families of cell adhesion molecules, in *Morphoregulatory Molecules* (Edelman G. M., Cunningham B. A., and Thiery J. E, eds.), Wiley, New York, 1990, pp:443-468.
 439. Martini R, Xin Y, Schachner M. Restricted localization of L1 and N-CAM at sites of contact between Schwann cells and neurites in culture. *Glia.* 1994;10(1):70-74.
 440. Tomaselli KJ, Reichardt LF, Bixby JL. Distinct molecular interactions mediate neuronal process outgrowth on non-neuronal cell surfaces and extracellular matrices. *J Cell Biol.* 1986;103(6 Pt 2):2659-2672.
 441. Jessen K.R., Mirsky R. Morgan L. Myelinated, but not unmyelinated axons, reversibly down-regulate N-CAM in Schwann cells. *J Neurocytol* 1987;16:681-688.

442. Bixby JL, Lilien J, Reichardt LF. Identification of the major proteins that promote neuronal process outgrowth on Schwann cells in vitro. *J Cell Biol.* 1988;107(1):353-361.
443. Bixby JL. Diversity of axonal growth-promoting receptors and regulation of their function. *Curr Opin Neurobiol.* 1992;2(1):66-69.
444. Clark EA, Brugge JS. Integrins and signal transduction pathways: the road taken. *Science.* 1995;268(5208):233-239.
445. Schwartz MA, Ingber DE. Integrating with integrins. *Mol Biol Cell.* 1994;5(4):389-393.
446. Maness PF, Schachner M. Neural recognition molecules of the immunoglobulin superfamily: signaling transducers of axon guidance and neuronal migration [published correction appears in *Nat Neurosci.* 2007 Feb;10(2):263]. *Nat Neurosci.* 2007;10(1):19-26.
447. Gordon T, Eva P, Borschel GH. Delayed peripheral nerve repair: methods, including surgical 'cross-bridging' to promote nerve regeneration [published correction appears in *Neural Regen Res.* 2021 Feb;16(2):349]. *Neural Regen Res.* 2015;10(10):1540-1544.
448. Franz CK, Rutishauser U, Rafuse VF. Intrinsic neuronal properties control selective targeting of regenerating motoneurons. *Brain.* 2008;131(Pt 6):1492-1505.
449. Mehanna A, Mishra B, Kurschat N, et al. Polysialic acid glycomimetics promote myelination and functional recovery after peripheral nerve injury in mice. *Brain.* 2009;132(Pt 6):1449-1462.
450. Guseva D, Angelov DN, Irintchev A, Schachner M. Ablation of adhesion molecule L1 in mice favours Schwann cell proliferation and functional recovery after peripheral nerve injury. *Brain.* 2009;132(Pt 8):2180-2195.
451. Mears S, Schachner M, Brushart TM. Antibodies to myelin-associated glycoprotein accelerate preferential motor reinnervation. *J Peripher Nerv Syst.* 2003;8(2):91-99.
452. Vrbova G, Mehra N, Shanmuganathan H, Tyreman N, Schachner M, Gordon T. Chemical communication between regenerating motor axons and Schwann cells in the growth pathway. *Eur J Neurosci.* 2009;30(3):366-375.
453. Seilheimer B, Persohn E, Schachner M. Neural cell adhesion molecule expression is regulated by Schwann cell-neuron interactions in culture. *J Cell Biol.* 1989;108(5):1909-1915.
454. Takei K, Chan TA, Wang FS, Deng H, Rutishauser U, Jay DG. The neural cell adhesion molecules L1 and NCAM-180 act in different steps of neurite outgrowth. *J Neurosci.* 1999;19(21):9469-9479.
455. Nieke J, Schachner M. Expression of the neural cell adhesion molecules L1 and N-CAM and their common carbohydrate epitope L2/HNK-1 during development and after transection of the mouse sciatic nerve. *Differentiation.* 1985;30(2):141-151.
456. Tacke R, Martini R. Changes in expression of mRNA specific for cell adhesion molecules (L1 and NCAM) in the transected peripheral nerve of the adult rat. *Neurosci Lett.* 1990;120(2):227-230.

457. Daniloff JK, Levi G, Grumet M, Rieger F, Edelman GM. Altered expression of neuronal cell adhesion molecules induced by nerve injury and repair. *J Cell Biol.* 1986;103(3):929-945.
458. Rieger F, Daniloff JK, Pincon-Raymond M, Crossin KL, Grumet M, Edelman GM. Neuronal cell adhesion molecules and cytactin are colocalized at the node of Ranvier. *J Cell Biol.* 1986;103(2):379-391.
459. Martini R, Schachner M. Immunoelectron microscopic localization of neural cell adhesion molecules (L1, N-CAM, and myelin-associated glycoprotein) in regenerating adult mouse sciatic nerve. *J Cell Biol.* 1988;106(5):1735-1746.
460. Bajrović FF, Sketelj J, Jug M, Gril I, Mekjavić IB. The effect of hyperbaric oxygen treatment on early regeneration of sensory axons after nerve crush in the rat. *J Peripher Nerv Syst.* 2002;7(3):141-148.
461. Kvist M, Danielsen N, Dahlin LB. Effects of FK506 on regeneration and macrophages in injured rat sciatic nerve. *J Peripher Nerv Syst.* 2003;8(4):251-259.
462. Jessen KR, Mirsky R, Morgan L. Axonal signals regulate the differentiation of non-myelin-forming Schwann cells: an immunohistochemical study of galactocerebroside in transected and regenerating nerves. *J Neurosci.* 1987;7(10):3362-3369.
463. Navarro X, Vivó M, Valero-Cabré A. Neural plasticity after peripheral nerve injury and regeneration. *Prog Neurobiol.* 2007;82(4):163-201.

EKLER

Ek-1

EGE ÜNİVERSİTESİ HAYVAN DENEYLERİ YEREL ETİK KURULU	
SAYI: 2020-007 KONU: Onay	29.01.2020
Etik kurulumuza yapmış olduğunuz başvuru doğrultusunda “EZİLME TİPİ MENTAL SİNİR HASARI OLUŞTURULAN RATLARDA SİSTEMİK OLARAK UYGULANAN METİLPREDNİSOLON VE B12 VİTAMİNİNİN SİNİR REJENERASYONU ÜZERİNDEKİ ETKİLERİNİN HİSTOPATOLOJİK OLARAK İNCELENMESİ” isimli araştırma projeniz değerlendirilmiştir.	
Yürütücü:	Dr.Öğr. Üyesi Nihat Laçın, İKÇÜ Diş Hekimliği Fak. Ağız Diş Çene Cerrahisi AD Arş.Gör. Dt. Çiğdem Kaya, İKÇÜ Diş Hekimliği Fak. Ağız Diş ve Çene Cerrahisi AD Doç.Dr. Selçuk Tunik, Dicle Üniversitesi Tıp Fak. Histoloji ve Embriyoloji AD Vet. Hek. F.Emrah Soylu, EÜ Laboratuvar Hayvanları Uyg ve Araştırma Merkezi Vet. Sağ. Tek. Özge Sarı Turgut, EÜ Laboratuvar Hayvanları Uyg ve Araştırma Merkezi
Proje başvuru formunuzda belirtildiği koşullarda 40 adet dişi ve erkek Wistar albino sıçan deney hayvanı kullanarak araştırmayı gerçekleştirmeniz kurumumuz tarafından uygun bulunmuştur. Saygılarımla bilgilerinizi rica ederim.	

ÖZGEÇMİŞ

KİŞİSEL BİLGİLER

Ad: Çiğdem

Soyad: Kara

ÖĞRENİM DURUMU

Yerköy Anadolu Lisesi 2004-2008

Kocaeli Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi 2009-2014

İzmir Katip Çelebi Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Ağız, Diş ve Çene Cerrahisi
2017-2021

YABANCI DİL VE DÜZEYİ

İngilizce- Orta