

T.C.
İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

DOKTORA TEZİ

NÖROREJENERATİF ETKİSİ OLDUĞU BİLİNER 3
FARKLI İLACIN, SIÇANLARDA OLUŞTURULAN
İNFERİOR ALVEOLAR SİNİR HASARI ÜZERİNE
ETKİSİNİN ARAŞTIRILMASI

AYŞEM YURTSEVEN GÜNAY

DANIŞMAN
PROF. DR. GÜLSÜM AK

AĞIZ, DIŞ VE ÇENE CERRAHİSİ ANABİLİM DALI
AĞIZ, DIŞ, ÇENE HASTALIKLARI DOKTORA
PROGRAMI

İSTANBUL-2018

**T.C.
İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

DOKTORA TEZİ

**NÖROREJENERATİF ETKİSİ OLDUĞU BİLİNER 3
FARKLI İLACIN, SIÇANLARDA OLUŞTURULAN
İNFERİOR ALVEOLAR SİNİR HASARI ÜZERİNE
ETKİSİNİN ARAŞTIRILMASI**

AYŞEM YURTSEVEN GÜNAY

**DANIŞMAN
PROF. DR. GÜLSÜM AK**

**AĞIZ, DİŞ VE ÇENE CERRAHİSİ ANABİLİM DALI
AĞIZ, DİŞ, ÇENE HASTALIKLARI DOKTORA
PROGRAMI**

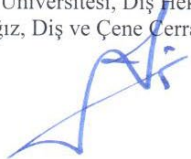
İSTANBUL-2018

TEZ ONAYI**DOKTORA TEZİ ONAYI**

İstanbul Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Diş Hekimliği Fakültesi, Ağız, Diş ve Çene Cerrahisi Anabilim Dalı, Ağız Hastalıkları Programında Doktora öğrencisi Ayşem Yurtseven Günay tarafından Prof. Dr. Gülsüm Ak'ın danışmanlığında hazırlanan "Nörorejeneratif etkisi olduğu bilinen 3 farklı ilacın, sıçanlarda oluşturulan inferior alveolar sinir hasarı üzerine etkisinin araştırılması" başlıklı tez aşağıdaki jüri üyeleri tarafından 27/11/2018 tarihinde yapılan Tez Savunma Sınavında başarılı bulunmuş ve Doktora Tezi olarak kabul edilmiştir.

Jüri Başkanı

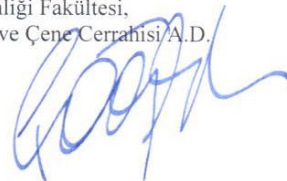
Prof. Dr. Mehmet Kamil Göker
Marmara Üniversitesi, Diş Hekimliği Fakültesi,
Ağız, Diş ve Çene Cerrahisi A.D.

**Jüri-Danışman**

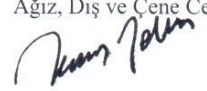
Prof. Dr. Gülsüm Ak
İstanbul Üniversitesi,
Diş Hekimliği Fakültesi,
Ağız, Diş ve Çene Cerrahisi A.D.

**Jüri**

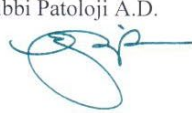
Prof. Dr. Çağrı Delilbaşı
Medipol Üniversitesi,
Diş Hekimliği Fakültesi,
Ağız, Diş ve Çene Cerrahisi A.D.

**Jüri**

Doç Dr. Kıvanç Bektaş Kayhan
İstanbul Üniversitesi,
Diş Hekimliği Fakültesi,
Ağız, Diş ve Çene Cerrahisi A.D.

**Jüri**

Doç. Dr. Gökçen Ünverengil
İstanbul Üniversitesi,
Tıp Fakültesi
Tıbbi Patoloji A.D.



BEYAN

iv

BEYAN

Bu tez çalışmasının kendi çalışmam olduğunu, tezin planlanmasından yazımına kadar bütün safhalarda etik dışı davranışımın olmadığını, bu tezdeki bütün bilgileri akademik ve etik kurallar içinde elde ettiğimi, bu tez çalışmasıyla elde edilmeyen bütün bilgi ve yorumlara kaynak gösterdiğimi ve bu kaynakları da kaynaklar listesine aldığımı, yine bu tezin çalışılması ve yazımı sırasında patent ve telif haklarını ihlal edici bir davranışımın olmadığı beyan ederim.

Ayşem Yurtseven Günay



İTHAF

Değerli hocam Prof. Dr. Gülsüm Ak ve çalışma arkadaşlarıma ithaf ediyorum.

TEŞEKKÜR

Doktora eğitimim boyunca bilgi ve tecrübeleri ile her zaman yanımda olan değerli tez danışman hocam Prof. Dr. Gülsüm Ak'a

Tezimin histopatolojik kısmının yapılmasında büyük emeği geçen Doç. Dr. Gökçen Ünverengil'e,

Doktora eğitimim ve deney aşamalarında hep yanımda olan, arkadaşlıkları ile hayatımda çok önemli yerleri olan Dt. Mustafa Mert Açıkgoz, Dt. Arda Öztan, Dt. Murat Günbatan, Dt. Esra Hacıoğlu, Dt. Zeynep Afra Akbıyık Az, Dt. Tourgkai Moustafa ve Dt. Gökay Karapınar'a,

Deney aşamalarında desteklerini esirgemeyen DETAE personeline,

Doktora eğitimim süresince desteğini esirgemeyen, sabır ve anlayışla her zaman yanımda olan sevgili eşim Erdal Günay'a,

Hayatım boyunca sonsuz sevgileri ile her zaman yanımda olan sevgili anneannem Ruhsar Gence'ye, annem Buket Esen'e, babam Yılmaz Yurtseven'e, kardeşim Ali Yurtseven'e

teşekkür ederim.

Bu çalışma, İstanbul Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi tarafından desteklenmiştir. Proje No: 24648

İÇİNDEKİLER

TEZ ONAYI	iii
BEYAN.....	iv
İTHAF.....	v
TEŞEKKÜR.....	vi
İÇİNDEKİLER	vii
TABLolar LİSTESİ.....	ix
ŞEKİLLER LİSTESİ	x
SEMBOLLER / KISALTMALAR LİSTESİ	xiii
ÖZET	xiv
ABSTRACT.....	xv
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER	4
2.1. Periferik Sinirlerin Histolojik Yapısı	4
2.2. Periferik Sinir Yaralanmaları	7
2.3. Periferik Sinirlerin Yaralanmasının Ardından Oluşan Değişiklikler	11
2.3.1. Yaralanmada Sinir Distalinde Oluşan Değişiklikler	14
2.3.2. Yaralanmada Sinir Proksimali ile Hücre Gövdesinde Oluşan Değişiklikler	15
2.4. Periferik Sinirlerin Rejenerasyonu	16
2.5. İnferior Alveolar Sinirin Anatomisi	17
2.6. İnferior Alveolar Sinir Hasarının Etiyolojik Faktörleri	22
2.6.1. Lokal Anestezik Madde Enjeksiyonu	22
2.6.2. Gömülü Diş Operasyonları	22
2.6.3. Dental İmplant Cerrahi.....	23
2.6.4. Kist ve Tümör Operasyonları.....	25
2.6.5. Ortognatik Cerrahi	27
2.6.6. Temporomandibular Eklem (TME) Cerrahisi.....	27
2.6.7. Orofasial Travma	27
2.7. İnferior Alveolar Sinir Hasarı Teşhisinde Muayene Yöntemleri.....	28
2.8. İnferior Alveolar Sinir Hasarının Tedavi Yöntemleri.....	30
2.8.1. Cerrahi Olmayan Tedavi Yaklaşımları	30

2.8.2. Cerrahi Tedavi Yaklaşımları	33
3. GEREÇ VE YÖNTEM	35
3.1. Gereç	35
3.2. Yöntem	37
3.2.1. Deney Hayvanlarının Elde Edilmesi ve Gruplara Ayrılması	37
3.2.2. Cerrahi İşlemlerin ve İlaçların Uygulanması	38
3.2.3. Post-operatif Bakım	44
3.2.4. Deney Hayvanlarının Sakrifikasyonu ve Biyopsi Örneklerinin Alınması	44
3.2.5. Biyopsi Örneklerinin Patolojik İnceleme için Hazırlanması	45
4. BULGULAR	50
4.1. Klinik Bulgular	50
4.2. Işık Mikroskobu ile Değerlendirme Bulguları	50
4.3. İstatistik Bulgular	59
5. TARTIŞMA	62
KAYNAKLAR	72
HAM VERİLER	88
ETİK KURUL KARARI	89
İNTİHAL RAPORU İLK SAYFASI	90
ÖZGEÇMİŞ	91

TABLolar LİSTESİ

Tablo 2-1: Periferik sinir yaralanmalarında Seddon ve Sunderland sınıflandırmaları (4, 48, 58, 59)	8
Tablo 2-2: Sinir hasarlarında görülen semptomlar (1, 94).....	28
Tablo 2-3: Mahon ve ark. göre muayene sırasında sorulması gereken sorular	30
Tablo 3-1: Patolojik incelemeler için gerekli malzemelerin listesi	36
Tablo 4-1: Gruplar arasında miyelin kılıfı bütünlüğünün bozulma oranı ve miyelin kılıfı düzensizliği oranlarının karşılaştırılması	59
Tablo 4-2: Çalışma ve kontrol grupları arasında miyelin kılıfı bütünlüğünün bozulma oranı ve miyelin kılıfı düzensizliği oranlarının karşılaştırılması	60
Tablo 4-3: Gruplar arasında vakuol oluşumu karşılaştırması	60
Tablo 4-4: Çalışma ve kontrol grupları arasında vakuol oluşumu karşılaştırması.....	61

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 2-1: Periferik sinir gövdesi ve bölümlerinin şematik görünümü (42)	5
Şekil 2-2: Enine kesitte miyelinli periferik sinir lifinin yüksek çözünürlüklü taramalı elektron mikroskobu görüntüsü. Akson içerisindeki sitoskelet elemanları ile birlikte aksoplazm (Ax) ve mitokondri (Mi). Schwann hücre sitoplazmasının (SC) periferik kenarı miyelin kılıfın (MS) dışındadır. Çevre endonöryumdaki kollajen fibriller (CF) gösterilmiştir. Yassılamış bir perinöral hücre (Pe) izlenebilmektedir (47).	6
Şekil 2-3: Tendonlu miyelinli sinir liflerinin Ranvier düğümü (oklar) ile birlikte ışık mikroskopik görüntüsü. Akson (Ax) her bir sinir lifinin merkezindeki soluk bölgedir. Osmiyum ile sabitlendiğinde ve boyandığında görülebilen miyelin kılıfları (MS), karanlık yoğunlaşma olarak görünür (47).	6
Şekil 2-4: Seddon ve Sunderland sınıflamalarına göre sinir hasarında histolojik değişiklikler (1).	11
Şekil 2-5: Normal miyelinli akson. Schwann hücrelerinin uzunlamasına zinciri ile bağlantılı ve devamlı bir bazal lamina içine alınmış normal miyelinli aksonun şematik görüntüsü (47).	12
Şekil 2-6: Wallerian dejenerasyonunda enflamatuvar yanıt. Schwann hücre tüpü, bazal laminayı yıkan makrofajlar tarafından istila edilmiştir. Hasar bölgesinin distalindeki Schwann hücreleri prolifer olmaya ve proksimal bölgeden akson filizleri çıkmaya başlamıştır (47).	13
Şekil 2-7: Transvers düzlemde Sunderland sınıflandırmasına göre distal segment sinir yaralanmalarının şematik gösterimi. Sol üst tarafta miyelinli aksonlara sahip normal, yaralanmamış bir fasikülün görünümü. Saat yönünde, I numaralı fasikül bazı aksonların demiyelinizasyonu ile birinci derece hasarı göstermektedir. II numaralı fasikül, endonöryumda hasar oluşmamış fakat daha belirgin demiyelinizasyonla karakterize ikinci derece hasarı göstermektedir. III numaralı fasikül, her bir aksonun etrafındaki endonöryumun bozulmasıyla karakterize üçüncü derece hasarı göstermektedir. IV numaralı fasikül, perinöryumu kapsayan dördüncü derece hasarı göstermektedir. V numara ise, tüm sinir bileşenleri ve destek elemanlarının transeksiyon hasarından etkilendiği beşinci derece hasarı göstermektedir (1).	15
Şekil 2-8: Trigeminal sinirin intrakranial yapıları (96)	18
Şekil 2-9: Trigeminal sinirin dalları (97)	18

Şekil 2-10: Trigeminal sinirin üç ana bölümünün dalları aracılığıyla yüzün duyuşal innervasyonu. V1 oftalmik dal, V2 maksiller dal, V3 mandibular dal (1)	19
Şekil 2-11: Ağız boşluğundaki trigeminal sinirin önemli duyuşal dalları: (a) maksilla ve mandibulanın labio-bukkal yönü; (b) mandibulanın lingual bölgesi (1)	21
Şekil 2-12: İnfirior alveolar sinir ile ilişkili sağ ve sol alt yirmi yaş dişlerinin panoramik röntgen görüntüsü	23
Şekil 2-13: Sağ alt çenede inferior alveolar sinir ile ilişkili gömülü 6 numaralı dişin röntgen görüntüsü	23
Şekil 2-14: Sol alt 6 numaralı diş bölgesinde mandibular kanal içerisine uygulanmış olan dental implantın panoramik röntgen görüntüsü	24
Şekil 2-15: Şekil 2-14'teki dental implantın periapikal röntgen görüntüsü.....	25
Şekil 2-16: Sağ alt çenede gömülü yirmi yaş dişi ile ilişkili, inferior alveolar sinirde baskı kuvveti oluşturan dentigeröz kistin panoramik röntgen görüntüsü	25
Şekil 2-17: Sol alt çenede gömülü premolar dişler ile ilişkili, inferior alveolar sinir üzerinde baskı kuvveti oluşturan dentigeröz kistin panoramik röntgen görüntüsü	26
Şekil 2-18: Sağ alt çenede mental sinir üzerinde baskı kuvveti oluşturan compound odontomun operasyon sırasındaki görüntüsü	26
Şekil 3-1: Bölgenin cerrahi işleme hazırlanması	39
Şekil 3-2: İnsizyonların görüntüsü.....	39
Şekil 3-3: Operasyon bölgesinde inferior alveolar sinirin açığa çıkarılması.....	40
Şekil 3-4: Açığa çıkarılan inferior alveolar sinirin cerrahi mikroskop altında görünümü	40
Şekil 3-5: Açığa çıkarılan inferior alveolar sinirin çevre dokulardan ayrılması sonrası görüntü	41
Şekil 3-6: Ezilme tipi hasar uygulamasının cerrahi mikroskop altında görünümü.....	41
Şekil 3-7: Ezilme tipi hasar sonrası klinik görünüm.....	42
Şekil 3-8: Ezilme tipi hasar sonrası cerrahi mikroskop altında görünüm.....	42
Şekil 3-9: Hasar bölgesine lokal ilaç uygulaması	43
Şekil 3-10: Bölgenin kapatılması sonrası görüntü	43
Şekil 3-11: Biyopsi örneklerinin hazırlanması	44
Şekil 3-12: Hazırlanan Parafin Bloklar	46
Şekil 3-13: Mikrotomun görüntüsü.....	48
Şekil 3-14: Mikrotomda kesit alınması.....	48

Şekil 3-15: Lamin hot plate'e alınması.....	49
Şekil 3-16: İncelemeye hazır olan biyopsi örnekleri	49
Şekil 4-1: Serum fizyolojik grubunda azalan hücre sayısı ile birlikte miyelin kılıfı bütünlüğünün korunduğu kesit	51
Şekil 4-2: Serum fizyolojik grubunda miyelin kılıfı düzensizliğinin belirgin olduğu kesit	51
Şekil 4-3: Serum fizyolojik grubunda çoğunlukla saptanan; miyelin kılıfı bütünlüğünün bozulduğu ve miyelin düzensizliklerinin olduğu kesit.....	52
Şekil 4-4: Deksametazon grubunda çevre epinörium ile birlikte miyelin kılıfı bütünlüklerinin kaybolduğu ve düzensizliklerin bulunduğu kesit.....	53
Şekil 4-5: Deksametazon grubunda dejenerasyonların olduğu, miyelin kılıfı bütünlüğünün bozulduğu, ileri derecede miyelin düzensizliği bulunan kesit.....	53
Şekil 4-6: Deksametazon grubunda miyelin kılıfı bütünlüklerinin korunduğu, miyelin düzensizliğinin saptandığı kesit.....	54
Şekil 4-7: Deksametazon grubunda miyelin bütünlüklerinin bozulmaya başladığı, miyelin düzensizliklerinin bulunduğu, vakuollerin olduğu kesit.....	54
Şekil 4-8: B vitamin kompleksi grubunda miyelin kılıfı bütünlüklerinin kaybolduğu ve miyelin düzensizliklerinin olduğu kesit.....	55
Şekil 4-9: B vitamin kompleksi grubunda dejenere alanlarla birlikte miyelin kılıfı bütünlüklerinin çoğunlukla korunduğu, miyelin düzensizliklerinin bulunduğu kesit	56
Şekil 4-10: B vitamin kompleksi grubunda miyelin kılıfı bütünlüklerinin kaybolduğu, miyelin düzensizliklerinin olduğu ve vakuollerin olduğu kesit	56
Şekil 4-11: NGF grubunda miyelin bütünlüğü ve düzensizliklerinin neredeyse görülmediği kesit	57
Şekil 4-12: NGF grubunda miyelin kılıfı bütünlüklerinin korunduğu ve miyelin düzensizliklerinin oluşmadığı kesit	58
Şekil 4-13: NGF grubunda korunmuş miyelin kılıfı ile birlikte vakuollerin görüldüğü kesit.....	58

SEMBOLLER / KISALTMALAR LİSTESİ

NGF: Sinir büyüme faktörü

IL-1: İnterlökin-1

I-LGF: İnsülin benzeri büyüme faktörü

N-CAM: Nöral hücre adezyon molekülü

TME: Temporo mandibular eklem

ACE: Anjiyotensin dönüştürücü enzim

COX-2: Siklooksijenaz-2

TGF- β : Transforming growth factor beta

MGF: Modifiye gomori trikrom

PBS: Phosphate buffer solüsyonu

ÖZET

Yurtseven Günay A. Nörörejeneratif Etkisi Olduğu Bilinen 3 Farklı İlacın, Sıçanlarda Oluşturulan İnferior Alveolar Sinir Hasarı Üzerine Etkisinin Araştırılması. İstanbul Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Ağız, Diş ve Çene Cerrahisi ABD. Doktora Tezi. İstanbul. 2018.

Oral ve maksillofasiyal cerrahi uygulamalar sırasında oluşan sinir yaralanmaları genellikle kesilme veya kopmadan ziyade ezilme veya gerilme tipi hasarlardır. Böyle sinir yaralanmaları cerrahi işlem gerekmeden farmakolojik ajanlarla rejenerasyon sağlanarak tedavi edilebilir. Bu amaçla birçok farmakolojik ajan deneysel olarak denenmiş ve başarılı sonuçlar bildirilmiştir. Bu çalışmanın amacı periferik sinir rejenerasyonu üzerinde etkileri en çok araştırılan deksametazon, B vitamin kompleksi ve NGF'nin; inferior alveolar sinir üzerinde lokal uygulama sonucu oluşturduğu etkileri saptamak ve karşılaştırmaktır.

Çalışmada 24 adet 220-250 g ağırlığında Wistar Albino sıçan kullanılmıştır. Deney hayvanları 4 gruba ayrılmıştır. Tüm hayvanlarda çift taraflı cerrahi olarak açığa çıkarılan inferior alveolar sinirlere 60 sn süre ile Moskito pensisi kullanılarak ezilme tipi hasar uygulandıktan sonra; lokal olarak gruplara göre 6 hayvanda serum fizyolojik, 6 hayvanda deksametazon, 6 hayvanda B vitamin kompleksi ve 6 hayvanda NGF uygulanmıştır. Postoperatif dönemin ardından tüm hayvanlar mikroskopik inceleme için 21. günde kurban edilmiş ve insizyon yapılarak hasar verilen sinirlerden biyopsi örnekleri alınmıştır.

Biyopsi örneklerinin ışık mikroskopunda incelenmesinde miyelin kılıflarının bütünlükleri ve düzensizlikleri ile vakuol oluşumu değerlendirilmiştir. Sonuç olarak deksametazon, B vitamin kompleksi ve NGF'nin rejenerasyona olumlu etkilerinin olduğu; ancak NGF'nin diğer ajanlara göre daha belirgin bir rejenerasyon sağladığı gözlenmiştir.

Anahtar Kelimeler: Periferik Sinir Rejenerasyonu, İnferior Alveolar Sinir, Deksametazon, B Vitamin Kompleksi, NGF

Bu çalışma, İstanbul Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi tarafından desteklenmiştir. Proje No: 24648

ABSTRACT

Yurtseven Günay A. Investigation of the Effects of 3 Different Drugs with Neuroregenerative Effects on Inferior Alveolar Nerve Injury in Rats. İstanbul University Institute of Health Science, Department of Oral and Maxillofacial Surgery. PhD Thesis. İstanbul. 2018.

Nerve injuries formed during oral and maxillofacial surgical operations occur usually by crush or tension-type damage rather than incision or rupture. Such nerve injuries can be treated by providing regeneration with pharmacological agents without surgical intervention. For this purpose, many pharmacological agents have been experimentally tested and successful results have been reported. The aim of this study was to determine and compare the effects of dexamethasone, B vitamin complex and NGF on peripheral nerve regeneration with local administration on the inferior alveolar nerve.

Twenty-four Wistar Albino rats weighing 220-250 g were used in the study. Experimental animals were divided into 4 groups. In all animals, the bilateral inferior alveolar nerves were exposed and damaged with crush-type injury by using a mosquito forceps for 60 seconds. According to the groups, 6 animals were treated with saline, 6 animals with dexamethasone, 6 animals with vitamin B complex and 6 animals with NGF. After the postoperative period, all animals were sacrificed on the 21st day for microscopic examination and biopsy specimens were resected from the nerves.

The integrity and irregularities of myelin sheaths and vacuole formation were evaluated in a light microscope. As a result, it was observed that dexamethasone, B vitamin complex, and NGF have positive effects on regeneration, however, NGF provided a more significant regeneration than other agents.

Key Words: Peripheral Nerve Injury, Inferior Alveolar Nerve, Dexamethasone, Vitamin B Complex, NGF

The present work was supported by the Research Fund of İstanbul University. Project No. 24648

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Çene ve yüz bölgesindeki periferik sinirlere yönelik yaralanmalar, insanlığın varoluşundan beri yaşamın bir parçası olmuştur. Ancak sinir yaralanmalarının etkilerini anlamak ve tedavi etmek, eski zamanlarda duyusal algının birincil bölgeleri ile ilgili sahip olunan yanlış bilgiler sebebi ile yüzyıllarca mümkün olamamıştır. Sinir mekanizması ile ilgili doğru bilgilerin elde edilmesi, iç savaş dönemlerinde kurtulanların maruz kaldığı sinir yaralanmalarının klinik etkilerine dair yapılan açıklamalar ve dünya savaşlarını izleyen araştırmalar aracılığı ile olmuştur. Bu yaralanmaların yıkıcı etkileri, özellikle son 3 asırda dikkat çekmeye başlamış ve buna bağlı olarak da bilimsel bir temele dayanan etkili tedavilerin bulunmasına yönelik araştırmalar başlamıştır (1).

Sinir sistemi, özellikle periferik sinir sistemi olmadan hareket edemez ve duyu alamayız. Periferik sinirler vücut, beyin ve omurilik arasındaki temel bağlantılardır. Periferik aksonlar kaslar, bağ dokusu, deri ve beyni çevreleyen meninksler de dahil olmak üzere vücudun hemen her alanında bulunur. Dolayısıyla periferik sinir sistemi, sadece beyin ve medulla spinalis yerleşimli nöronlardan oluşan merkezi sinir sisteminden kendisini birçok düzeyde ayırır. Bu ayrımlardan önemli bir tanesi; periferik sinir hücrelerinin, merkezi sinir sisteminde kendilerini karşılayan hücrelere göre yaralanma ve hastalıklara karşı verdikleri cevap açısından oldukça farklı olmalarıdır (2).

Sinirbilim literatüründe periferik sinir sistemi hücreleri, santral sinir sistemi hücrelerinin aksine, hasar karşısında aksonları rejenerasyon gösterebilen nöronlar olarak vurgulanır. Periferik sinir hasarları nöropati olarak adlandırılır. Nöropatilerde, bulunduğu bölgede rejenerasyon gösterebilen aksonların varlığı önemli bir husustur. Ancak bu rejenerasyon oldukça yavaştır ve hedef dokulara olan mesafeler uzunsa asla gerçekleşmeyebilir (2).

Cerrahi işlem sırasında oluşan sinir yaralanmaları genellikle kesilme veya kopmadan ziyade ezilme veya gerilme tipi hasarlardır (3). Bu tip hasarlarda sinir distalinde oluşabilecek spontan rejenerasyon ile birlikte başarılı bir fonksiyonel iyileşme beklenebilir (3-5). Böyle sinir yaralanmaları cerrahi işlem gerekmeden farmakolojik ajanlarla tedavi edilebilir. Bu amaçla birçok farmakolojik ajan deneysel olarak denenmiş ve başarılı sonuçlar bildirilmiştir. Medikal tedavinin amacı zedelenen

sinirlerin fonksiyonlarını geri getirmek, rejenerasyon süresini kısaltmak ve hastaların yaşam kalitesini arttırmaktır (6, 7).

Ağız, diş, çene cerrahisinde alt çenede uygulanan gömülü diş operasyonları, implant uygulamaları, kist veya tümör operasyonları, ortognatik cerrahi, preprotetik cerrahi, artroskopik cerrahi, tükürük bezi cerrahisi gibi işlemlerde ve maksillofasiyal travma, enjeksiyon yaralanmaları gibi durumlarda inferior alveolar sinir, mental sinir veya lingual sinirin çoğunlukla ezilme veya gerilme tipi hasarı izlenebilmektedir (6-8). Alt yirmi yaş diş çekiminden sonra inferior alveolar sinir ve lingual sinir hasarının toplam yüzdesi yaklaşık %0.5 ile %5 arasında değişmektedir (9-11). Lingual sinir hasarının yüzdesi, %0.02 ile %0.06 arasındadır ve inferior alveolar sinir hasarı ile karşılaştırıldığında daha düşük bir frekansa sahiptir (9, 12-16). Bu hasarlar sonucunda hastalarda ilgili bölgeyle ilişkili kalıcı anestezi, disestezi, ağrı, parestezi (yanma, batma, uyuşma veya karıncalanma hissi) gibi şikayetler görülebilmektedir (8, 17). Genellikle 6-8 hafta içinde hastaların çoğunda spontan iyileşme gözlenirse de, duyu kayıpları 6 ay veya daha uzun bir süre devam edebilir ve böyle olgularda kalıcı nöropatik bozukluklar oluşabilir (8, 18, 19).

Oral ve maksillofasiyal cerrahi uygulamaları takiben ortaya çıkan sinir hasarları üzerine günümüze kadar birçok çalışma yapılmıştır. Sinir hasarı riskini azaltmak için sinirlerin anatomik konumuna uygun cerrahi teknikleri içeren çalışmalar üzerine odaklanılmaktadır (9, 20-22). Bir çalışmada inferior alveolar sinir ile ilişkili olan sürmüş yirmi yaş dişlerinin çekiminde, dişin mezializasyonunu sağlayarak sinir ile olan ilişkisini azaltmak amacı ile kuronun mezial bölümünün çıkarılması önerilmiştir (7, 23). Bir başka çalışmada 5 ay aktif tedavi, 3 ay stabilizasyon periyodu ile kullanılacak bir ortodontik apacey ile yirmi yaş dişinin pozisyonunun; dolayısıyla inferior alveolar sinir ile olan ilişkisinin değiştirilmesinin başarılı sonuçlar verdiğini bildirilmiştir (7, 24). Fakat geliştirilen yeni tekniklere rağmen sinir hasarı olguları rapor edilmeye devam etmektedir.

Periferik sinir hasarı üzerine uygulanmasının başarılı sonuçlar vereceği düşünülmekte olan ilaçlar ile ilgili mevcut çalışmalar bulunmaktadır. Fakat inferior alveolar, mental ve lingual sinir ile ilgili çalışma sayısı azdır ve uygulanmakta olan ilaçların başarılarının karşılaştırması ile ilgili bir çalışma bulunmamaktadır. Bu alandaki çalışmalar daha çok siyatik sinir üzerinedir. Siyatik sinir üzerinde yapılan çalışmaların

en büyük avantajı, yürümenin değerlendirilerek fonksiyonel başarının da değerlendirilebiliyor olmasıdır. Inferior alveolar sinir ve mental sinir ile ilgili çalışmalar çoğunlukla sinir büyüme faktörü (nerve growth factor: NGF) ile ilgilidir (25-28) ve siyatik sinir üzerinde uygulanmış olan deksametazonun; inferior alveolar sinir ve mental sinir hasarlarına sadece sistemik olarak etkisi incelenmiş, lokal olarak uygulanmamıştır (29, 30). B vitamin kompleksi ile ilgili yine sistemik uygulamaların olduğu az sayıda yayın bulunmakla birlikte (31, 32) lokal uygulamayla ilgili sadece bir yayın bulunmaktadır (33). Çalışmalarda B vitaminin sinir hasarının akut döneminde uygulandığında önemli bir tedavi seçeneği olabileceği gösterilmiştir (31). Daha çok kullanılmakta olan bu 3 ilacın dışında, farklı olarak bir beta blokör olan Nimodipine'in fasiyal sinir üzerinde rejenerasyona etkili olduğunu gösteren bir çalışma mevcuttur (34). Ayrıca bir ACE inhibitörü olan Zofenopril'in de siyatik sinir üzerine etkisi incelenmiştir (3). Sinir hasarı üzerinde karbamezapin gibi antikonvülsan ilaçların etkinliği de araştırılmaktadır (35). Çuha çiçeği yağı gibi bitkisel ürünlerin de ezilme tipi hasarlarda rejenerasyonu indüklediği bildirilmiştir (36). Ayrıca antioksidanlar, gangliozidler, kaspaz inhibitörleri, kalpain inhibitörleri, selektif COX-2 inhibitörleri de çalışılan ilaç grupları arasındadır (8 ,37 ,38). Fakat sinir büyüme faktörü, deksametazon ve B vitamin kompleksleri ile ilgili çalışmalar ağırlıktadır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Periferik Sinirlerin Histolojik Yapısı

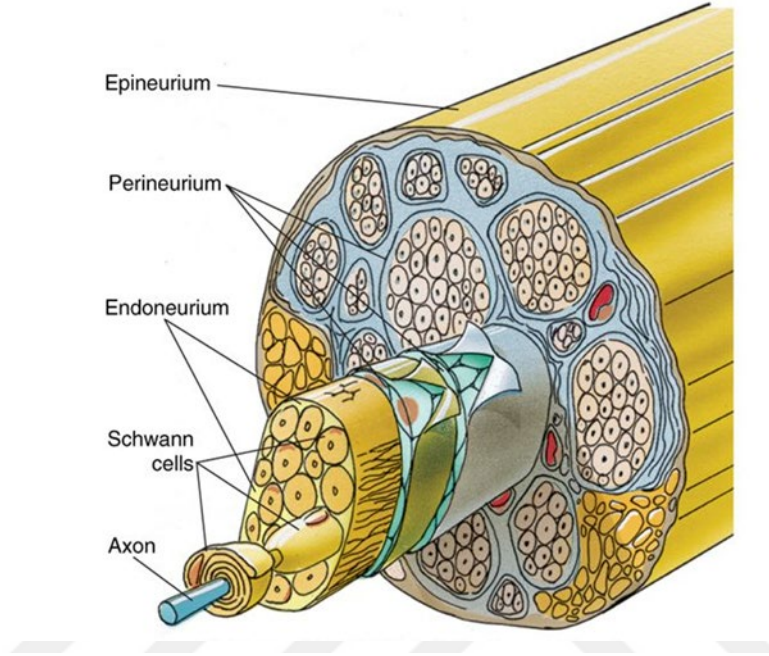
Periferik sinirler histolojik olarak epinöryum, perinöryum ve endonöryum olmak üzere 3 fibröz bağ doku tabakası içerir (Şekil 2-1). Periferik sinir gövdesinin epinöryum veya epinöral kılıf olarak isimlendirilen dış tabakası; kollajen doku kılıfı, zengin kan damarları plexusu, lenf damarları, makrofajlar, fibroblastlar ve mast hücrelerinden oluşur. Lenf damarları sadece epinöryumda bulunur. Kalınlığı oldukça değişken olabilen bu tabaka, yağ dokusu da içerebilir. Epinöral kılıfın çevre dokuların hareketi sırasında sinirlerin de hareketini sağlayacak şekilde, ilişkili olduğu dokular ile sıkı olmayan bir bağlantısı vardır. Ağırlıklı olarak Tip I kollajen içerir, ancak elastik lifler de bulunur. İç epinöral kollajen ve aksonların dalgalı yapıları, sinirin bir miktar uzama veya gerilmesine izin verir (2, 39).

Epinöryumun altında yerleşmiş olan perinöryum, endonöryal fasikülleri çevreleyen ve koruyan özelleşmiş hücrelerden oluşan silindirik yapıda çok katlı bir tabakadır. Perinöral hücreler, kollajen fibrilleri (Tip IV) ile ayrılmış katmanlar oluşturan sıkı bağlantı (zonula okludens) ve ara bağlantı (zonula adherens) ile birbirlerine bağlıdırlar. Hücreler arası madde alışverişini sağlayan pinositotik veziküller içerirler (2, 39). Kollajen, fibronektin, laminin ve glikozaminoglikanlardan oluşan bir bazal laminaya sahiptirler. Perinöral hücrelerin fibroblast kaynaklı oldukları düşünülmektedir (2, 40).

Perinöral hücreler arasındaki fibroblastlar sitoplazmik uzantılarıyla birbirlerine sıkı bağlantı ile tutunarak akson grupları çevresinde koruyucu bir bariyer oluştururlar. Fibroblastların bazal membranı, meydana getirdikleri koruyucu bariyer ve endonöryumdaki kapiller yapı; kan-sinir bariyerini oluşturur. Bu bariyer kan beyin-bariyeri gibi, endonöryumun toksik serum proteinleri, mikroorganizmalar ve diğer bileşenlerden korunmasına yardımcı olur (2, 41).

Perinöryumun altında bulunan endonöryum, sinir gövdesinin en önemli birimi olarak düşünülebilir. Aksonlar ve destekleyici Schwann hücreleri ile birlikte mast hücreleri, makrofajlar, fibroblastlar ve kan damarlarını içerir. Endonöryumda Tip I ve Tip III kollajenler bulunur. Ayrıca çoğu periferik sinir gövdesinde, değişen sayılarda fasikül olarak adlandırılan endonöryal bölmeler vardır. Fasiküllerin her biri kendi

perinöryal kılıfı ile çevrenir ve buna bağlı olarak tüm sinir gövdesi multifasiküler olarak adlandırılır. Sinirlerin rejenerasyonu esnasında, olgun sinir gövdesinin oluşumundan önce “minifasiküller” oluşabilir (2).

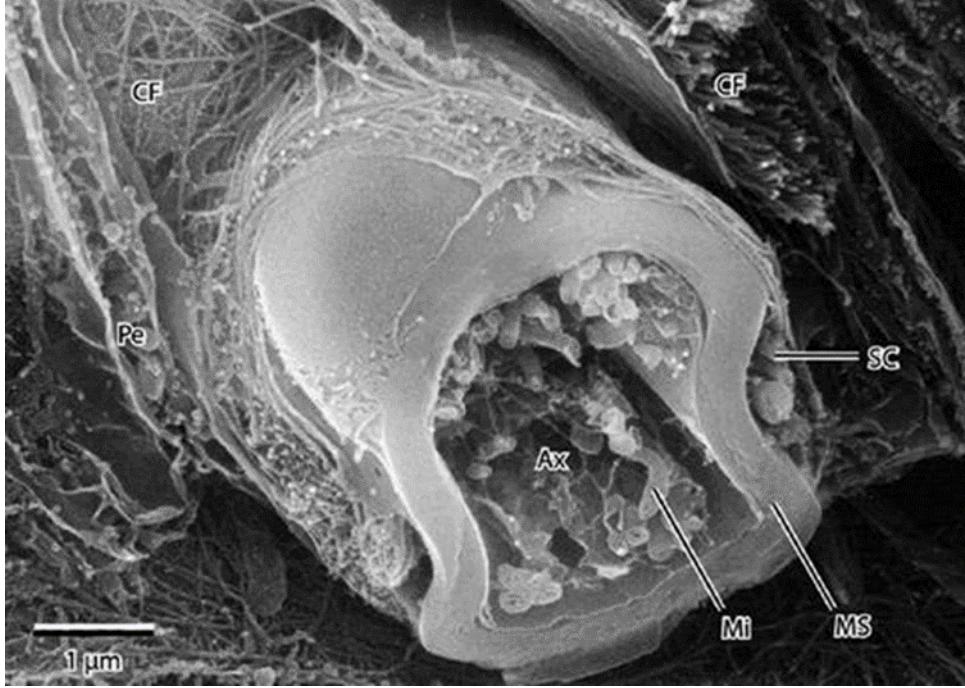


Şekil 2-1: Periferik sinir gövdesi ve bölümlerinin şematik görünümü (42)

Endonöryumda miyelinli ve miyelinsiz aksonlar olmak üzere iki temel tip akson bulunur. Miyelinli aksonların çapı daha büyüktür ve lamellar lipit miyelin kılıfı ile çevrenmiştir (Şekil 2-2). Miyelin kılıfı oluşturmak için, her bir Schwann hücresi akson etrafında spiral şekilde döner. Miyelin kılıfının dış tarafında nörilemma veya Schwann kılıfı adı verilen ve Schwann hücreleri sitoplazmasından oluşan ince bir tabaka bulunur. Bu tabaka Schwann hücrelerinin nükleus ve organellerini sarar. Schwann hücreleri de bazal lamina ile çevrilidir. Miyelin kılıf, nörilemma ve Schwann hücresinin bazal laminası birlikte; aksonu ekstrasellüler bölgelerden ayırır. Akson tepeciği ve aksonun hedef hücreyle sinaps yaptığı son dallanmalarda miyelin kılıf bulunmaz. Akson boyunca yerleşmiş olan çok sayıdaki Schwann hücreleri, miyelin kılıfının segmentli bir yapı şeklinde görülmesine neden olur. Yan yana olan iki Schwann hücresinin birbirlerine doğru olan kısımları miyelinsizdir. Bu bölgelere Ranvier boğumu denir (Şekil 2-3). İki Ranvier boğumu arasındaki Schwann hücreleri tarafından üretilen konsentrik lamellerle çevrili miyelin kılıfı bölgelerine “internodal segment” denir. Miyelinsiz aksonlar olarak adlandırılan sinirler ise Schwann hücrelerinin sitoplazmalarıyla çevrenmiştir (2,

43, 44). Schwann hücreleri aksonun uzun eksenine boyunca paralel şekilde yerleşir. Miyelinsiz sinir liflerinde her bir Schwann hücresi, bir ya da birden fazla aksonu aynı anda sarar (44-46).

Epinöryum, perinöryum ve endonöryum ile çevrili olan akson ise, aksolemma ile sarılıdır (2, 44-46).



Şekil 2-2: Enine kesitte miyelinli periferik sinir lifinin yüksek çözünürlüklü taramalı elektron mikroskobu görüntüsü. Akson içerisindeki sitoskelet elemanları ile birlikte aksoplazm (Ax) ve mitokondri (Mi). Schwann hücre sitoplazmasının (SC) periferik kenarı miyelin kılıfın (MS) dışındadır. Çevre endonöryumdaki kollajen fibriller (CF) gösterilmiştir. Yassılaşmış bir perinöral hücre (Pe) izlenebilmektedir (47).



Şekil 2-3: Tendonlu miyelinli sinir liflerinin Ranvier düğümü (oklar) ile birlikte ışık mikroskopik görüntüsü. Akson (Ax) her bir sinir lifinin merkezindeki soluk bölgedir. Osmiyum ile sabitlendiğinde ve boyandığında görülebilen miyelin kılıfları (MS), karanlık yoğunlaşma olarak görünür (47).

2.2. Periferik Sinir Yaralanmaları

Periferik sinir yaralanmaları genellikle mekanik travmaya bağlı gerilme, ezilme (kompresyon) veya kesilme şeklinde oluşmakla birlikte, termal veya kimyasal etkenler gibi farklı faktörlerden de meydana gelebilirler (8, 48). Periferik sinirler, aksonları çevreleyen endonöriumun yapısına bağlı olarak bir miktar elastiktir. Ancak sinire gelen çekme kuvveti, sinirin gerilme kapasitesini aşarsa farklı tiplerde yaralanmalar oluşabilir. Yaralanmaların büyük bir kısmında sinirin devamlılığı korunur. Cerrahi uygulamalara bağlı gelişen sinir yaralanmalarının en yaygın görülen tipi, periferik sinir izolasyonuna bağlı gelişen gerilme tipi yaralanmalardır. Takiben kesilme sonucu yırtılma tipi yaralanmalar izlenir (48). Yaygın olarak görülen diğer bir yaralanma tipi ise, sinir yapılarının ayrılma veya kopmasının gerçekleşmediği ezilme tipi yaralanmalardır (48, 49, 50, 51, 52). Bu tip yaralanmaların oluşumunda mekanik olarak ezilme ve iskeminin etkili olabileceği düşünülmektedir. Oluşacak hasar ezilme süresi, kuvvet miktarı ve sinir lifinin büyüklüğüne göre değişiklik gösterir. Hasar derecesinde sinir fasiküllerinin yerleşimi ve bağ dokusu miktarı da önemlidir (53, 54). Yapılan bazı çalışmalarda, sinirde kısa süreli ezilme sonucu oluşan iskeminin; iletim bloğuna sebep olduğu gösterilmiştir. İskemiye bağlı hasardan; çapı büyük olan miyelinli lifler, çapı küçük olan miyelinli liflere oranla daha fazla etkilenmektedir. İskeminin kısa süreli olduğu yaralanmalarda, histolojik değişiklikler çoğunlukla geri dönüşümlüdür. Şiddetli ve uzun süreli yaralanmalara bağlı gelişen iskemik hasarda ise, fonksiyonun kaybedilebileceği ve tam iyileşmenin gerçekleşmeyeceği kabul edilmektedir (44, 48, 49, 51, 54). Son yıllarda, ezilme tipi yaralanmaların etiolojisinde mekanik etkenlere bağlı deformasyonun daha etkili olduğu görüşüne sahip olan çalışmalar ön plandadır (51, 52, 55). Ezilme tipi yaralanmalarda, duyu ve motor fonksiyonların total veya parsiyel kaybı oluşabilir (44).

Günümüzde sinir hasarının ardından oluşan histolojik değişimleri tanımlama amacıyla kullanılan iki temel sınıflama (Seddon ve Sunderland) bulunmaktadır (44, 51, 55, 56, 57). Herbert Seddon tarafından (4) 1943'te tanımlanmış olan ilk sınıflamada nöropraksi, aksonotmezis ve nörotmezis olmak üzere üç tip hasar bulunur. 1951 yılında Sydney Sunderland tarafından (58) tanımlanan sınıflamada ise aksonotmezis ve nörotmezis arasına iki tip hasar daha eklenerek 5 tip (8) sinir yaralanması belirtilmiştir (Tablo 2-1).

Tablo 2-1: Periferik sinir yaralanmalarında Seddon ve Sunderland sınıflandırmaları (4, 48, 58, 59)

Seddon Sınıflaması	Sunderland Sınıflaması	Patoloji	Prognoz
Nöropraksi	Birinci derece	Myelin zararı	Haftalar-aylar içinde mükemmel düzelme
Aksonotmezis		Akson kaybı Değişik derecelerde bağ doku kaybı	Destek dokuların bütünlüğünün korunmasına ve kasa olan mesafeye bağlı olarak iyiden kötüye değişebilen prognoz
	İkinci derece	Akson kaybı Endonöral tüpler sağlam Perinöryum sağlam Epinöryum sağlam	Kasa olan mesafeye bağlı olarak iyi prognoz
	Üçüncü derece	Akson kaybı Endonöral tüpler hasarlı Perinöryum sağlam Epinöryum sağlam	Kötü prognoz Aksonlar hatalı yöne gidebilir Cerrahi gerekebilir
	Dördüncü derece	Akson kaybı Endonöral tüpler hasarlı Perinöryum hasarlı Epinöryum sağlam	Kötü prognoz Aksonlar hatalı yöne gidebilir Cerrahi sıklıkla gerekir
Nörotmezis	Beşinci derece	Akson kaybı Endonöral tüpler ağır hasarlı Perinöryum ağır hasarlı Epinöryum ağır hasarlı	Spontan iyileşme olmaz Cerrahi gereklidir Cerrahiden sonra prognoz belirlenir

Seddon sınıflamasının en hafif tipi olan nöroprakside, sinir devamlılığı kaybolmaz ancak geçici fonksiyonel kayıp oluşur. Miyelin kılıfının yapısında değişiklikler oluşmasına rağmen, geçici fonksiyon kaybının hasar bölgesindeki lokal iletim bloğundan kaynaklandığı düşünülmektedir (48). Miyelin kılıf ve aksonun tamamen kesilmesi ile oluşan hasar tipi aksonotmezistir. Aksonotmeziste genellikle epinöryum ve perinöryum hasar görmez. Yaralanan bölgenin distalinde, akson ve miyelin dejenerasyonuna bağlı olarak denervasyon oluşur. Nörotmezis ise sinir bağlantılarının kesilmesine bağlı olarak, tam fonksiyonel kaybın gözlemlendiği yaralanma tipidir (57, 60, 61).

Sunderland sınıflamasında ise sinir yaralanmaları, Wallerian dejenerasyonu ile endonöral, perinöral ve epinöral dokularda hasar sonrası meydana gelen histolojik değişikliklere göre (Şekil 2-4) 1., 2., 3., 4. ve 5. derece hasarlar olarak sınıflandırılır (1, 58):

Sunderland 1. Derece Hasar

Sinir gövdesinde hafif kuvvetler sonucu oluşan gerilme ve ezilme sonucunda, veya enflamasyonda meydana gelen geçici artış sebebi ile oluşan iskemik etki ile karakterize hasar tipidir. Bu tip hasarın en çok bilinen etiyolojik faktörü, oral cerrahi uygulamalarda da kullanılan döner aletlerin oluşturdukları sıcaklıktır. Tedavi uygulanan bölgede sıcaklığın 48-54°C dereceye kadar yükselmesi, 1. derece hasara sebep olabilir. İzole nöral demiyelinizasyon oluşabilirken, Wallerian dejenerasyonu gözlenmez. İletim bloğu sebebi ile uyaranlara cevap gecikir. Birkaç gün veya birkaç hafta gibi değişen sürelerde spontan iyileşme beklenir. Hasarın olduğu bölgede baskı oluşturan yabancı bir cisim bulunmuyor ise cerrahi tedavi gerekli değildir (8, 62-65).

Sunderland 2. Derece Hasar

Daha kuvvetli (25 gramdan büyük) ezilme veya gerilme kuvvetlerine bağlı meydana gelir (1, 66). Dental implantlar, yer değiştiren kemik parçaları ve kök lüksasyonları baskı oluşturarak bu tip hasarlara sebep olabilir. Duyu testlerinden biri olan hafif dokunma testi uygulandığında, duyu reflekslerinin kaybolduğu görülür. Akson dejenerasyonu oluşabilir fakat epinöryum, perinöryum ve endonöryum bütünlüklerini korur. 2-4 ay arasında, aksonal rejenerasyonun oluşması ve buna bağlı olarak duyuvarın geri gelmesi beklenir. Bu tip hasarda ektranöral hematom veya skar

formasyonu oluşur ise hafif dereceli nöropati gözlenebilir. Böyle olgularda cerrahi dekompresyon uygulanarak iyileşme hızlandırılabilir (62-66).

Sunderland 3. Derece Hasar

Daha şiddetli mekanik ezilmeye, delinmeye ve kimyasal-termal travmalara bağlı gelişen hasar tipidir (8, 67). Sebepleri arasında enjeksiyona bağlı oluşan hasarlar ve termal nöroliz yer alır. Hasar bölgesinde Wallerian dejenerasyonu oluşur ve trigeminal gangliyon üzerinde hücre kaybı meydana gelir. Endonöryum hasar görmüştür ve aksonal rejenerasyon gerçekleşmeyebilir. Buna bağlı olarak kalıcı duyuusal bozukluk oluşabilir. Hasar sonrası ağrılı yanıcı şekilde tarif edilen bir parestezi görülebilir. Bu derece hasarlarda 3 ay içerisinde duyu testlerine yanıt alınamıyorsa, ilgili bölgeye cerrahi işlem uygulanarak sinirin tamir edilmesi endikedir (8).

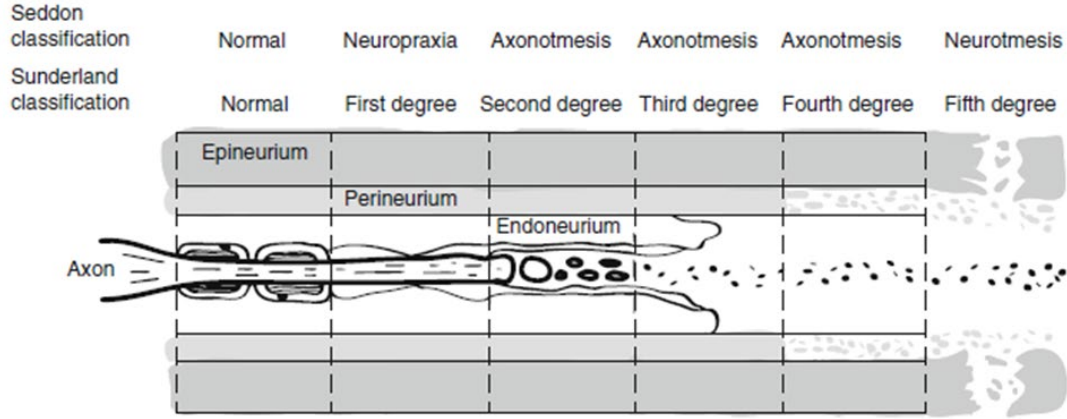
Sunderland 4. Derece Hasar

Çok şiddetli ezilme, 47°C'nin üzerindeki sıcaklığa bağlı oluşan kemik nekrozu, sinir içi lokal anestetik enjeksiyonları ve tahriş edici ajanların sinir ile olan teması sonucu meydana gelen hasardır (68). Epinöryumda ezilme tipi hasar ve devaskularizasyon meydana gelmiştir ancak bütünlüğü korunur. Sinir içi yapılarda hasar oluşmuştur ve belirgin skar doku formasyonu vardır. Trigeminal gangliyon hücrelerinde nekroz oluşur. Talamik seviyede santral afferent sinirlerde iletim bloğu görülür ve buna bağlı olarak şiddetli periferik duyu kayıpları ile spontan ağrılar gözlenebilir. Duyu testleri uygulandığında uyaranlara karşı derin hipoestezi vardır. Yara bölgesine temas edildiğinde hiperpatik ağrı ile parestezi oluşur. İyileşme ve duyuların tekrar geri gelebilmesi için ilgili bölgede oluşan nöromun cerrahi olarak rezeksiyonu ve ardından hasar gören sinirin mikrocerrahi teknikler ile tamiri gereklidir (8).

Sunderland 5. Derece Hasar

Sinirin tamamen kesilmesi ile karakterize, en ağır sinir yaralanması şeklidir. Diş çekimi sırasında diş veya çevre kemiğin, sinir ile olan yakın ilişkisi sonucu meydana gelebilir (1). Trigeminal sinir hücreleri de hasardan önemli derecede etkilenir ve hücre kayıpları, amputasyon nöromu oluşur. 5. derece hasarın olduğu hastalarda; inatçı ağrı ile yetersiz ve azalmış orofasiyal fonksiyon gözlenir. Lingual sinirde 5. derece hasar gelişen hastalarda spontan iyileşme gerçekleşmez ve en kısa zamanda mikrocerrahi

teknikler ile tedavi uygulanmalıdır. Duyu testlerinde disestezinin eşlik ettiği veya olmadığı anestezi mevcuttur (8).



Şekil 2-4: Seddon ve Sunderland sınıflamalarına göre sinir hasarında histolojik değişiklikler (1)

1989 yılında Mackinnon, yukarıdaki sınıflamaların farklı kombinasyonlarını içeren karışık bir yaralanma tipi tanımlamış ve bu hasar 6. derece hasar olarak Sunderland'in sınıflamasına eklenmiştir (69).

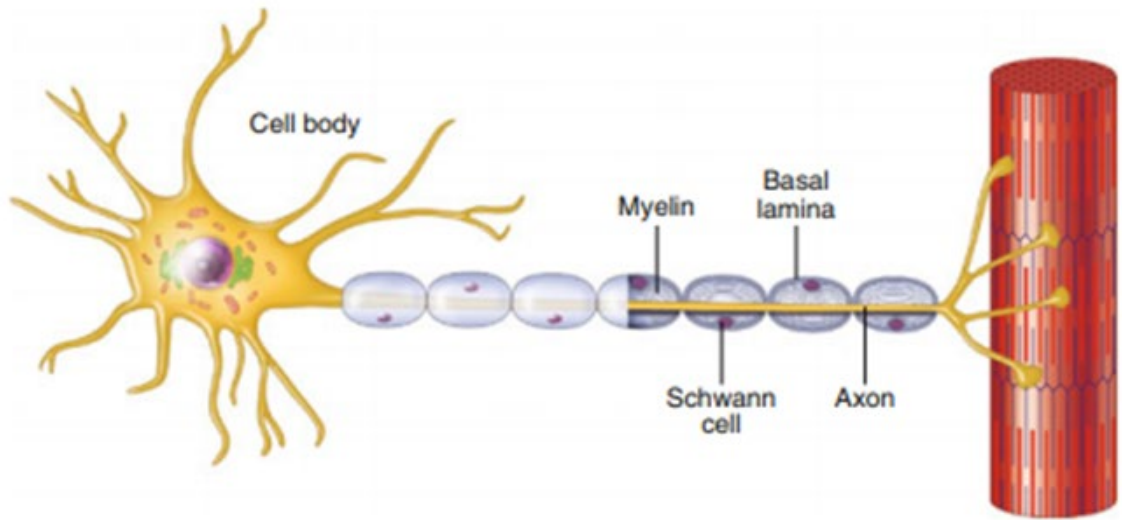
2.3. Periferik Sinirlerin Yaralanmasının Ardından Oluşan Değişiklikler

Yaralanmaya karşı periferik sinir cevabında nöronun hücre gövdesinde, aksonun distal ve proksimal segmentlerinde ve hasar bölgesinde değişiklikler gözlenir. Bu değişiklikler temel olarak aksonun sinir hücresinin gövdesine (Şekil 2-5) en uzak bölgesinin (distal) zedelenmesi sonucu oluşan sitoplazmik parçalanmaya bağlı gelişen "aksonal dejenerasyon", Schwann hücrelerinin miyelin kılıfı korumasında meydana gelen patolojik olaylara bağlı oluşan "segmental demiyelinizasyon" ve sinirin distalinde aksonların kaybolması ile miyelin debrisin fagositoza uğradığı dejeneratif değişiklik olan "Wallerian dejenerasyonu"dur (70, 71, 72).

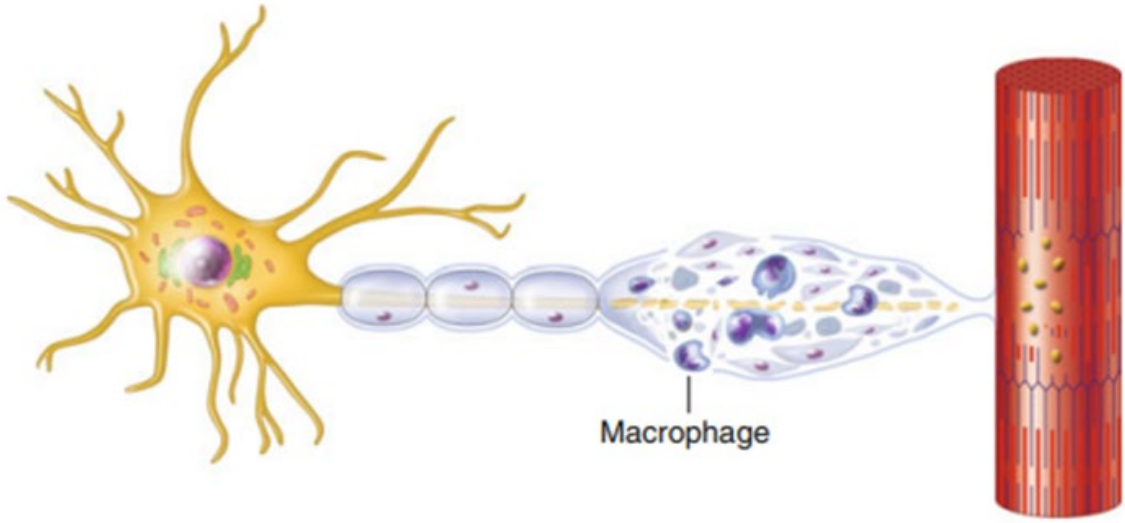
Sadece iletim bloğunun gerçekleştiği Sunderland 1. derece yaralanmalarda, patolojik değişiklikler çok hafiftir veya yoktur.

2. derece yaralanmalarda, hasarın olduğu bölgede veya sinirin proksimalinde hafif dereceli histolojik değişiklikler oluşur. Sinir hasarının olduğu bölgenin distalinde Wallerian dejenerasyonu (Şekil 2-6) meydana gelir (51, 56, 73, 74, 75, 76-79). Wallerian dejenerasyonu; makrofajlar, T hücreleri ve nötrofillerin yaralanmadan sonra 2 gün içerisinde hasar bölgesine infiltre olmaları ile başlar. Hasar gören periferik sinirde,

önceden var olan ve hasara karşı cevap olarak gelen iki makrofaj popülasyonu vardır. Önceden var olan endonöryum yerleşimli makrofajlar, endonöral hücre popülasyonunun yaklaşık % 4'ünü oluşturur ve yaralanmaya çok hızlı bir şekilde yanıt verir. Lokal kemokinlerin etkilediği vasküler yapıdan gelen makrofajlar da endonöral makrofajlara katılırlar. Daha sonra makrofajlar Schwann hücrelerinin tüplerine nüfuz ederek, miyelin kılıflarının yapısını bozar ve aksonal kalıntıları fagosite ederler (1, 47). Makrofajların sayıları tükenir ise Schwann hücreleri de miyelin yıkımına katılır. Endonöryum ve bazal lamina normalde sağlam kalmasına rağmen; nöral tüp, miyelin ve aksonal yapıların sindirime uğramasıyla çöker. Bu süreç aksonların nöral yapılarının tamamen rezorbe olarak; nöral tüpün Schwann hücreleri ve makrofajlar ile yer değiştirdiği zamana kadar devam eder.



Şekil 2-5: Normal miyelinli akson. Schwann hücrelerinin uzunlamasına zinciri ile bağlantılı ve devamlı bir bazal lamina içine alınmış normal miyelinli aksonun şematik görüntüsü (47).



Şekil 2-6: Wallerian dejenerasyonunda enflamatuar yanıt. Schwann hücre tüpü, bazal laminayı yıkan makrofajlar tarafından istila edilmiştir. Hasar bölgesinin distalindeki Schwann hücreleri prolifer olmaya ve proksimal bölgeden akson filizleri çıkmaya başlamıştır (47).

Wallerian dejenerasyonunun en belirgin histolojik değişikliği, akson ve çevresindeki miyelin kılıfta meydana gelen yapısal bozukluklardır. Dejenerasyona bağlı oluşan başlıca yapısal değişimler, nörondaki nörotübüllerin ve nörofilamanların düzensizliği, akson ile miyelin kılıfın birbirlerinden ayrılmaları ve aksonda ‘‘varikoz şişkinlikler’’in oluşmasıdır. Miyelin kılıfın dejenerasyonu 36-48 saatte belirginleşmeye başlar. Yaralanmanın ardından 48-96 saatte akson devamlılığı kaybolarak, impuls iletimi bozulmaya başlar. Wallerian dejenerasyonunda anahtar rolü Schwann hücrelerinin oynadıkları kabul edilir (74, 80, 81). Schwann hücreleri sinir hasarının ardından 24 saat içinde aktifleşirler. Dejenerasyon sonrasında miyelin kılıfı ve akson artıklarını rezorbe ederler. Periferik kandan infiltre olan makrofajlar ile birlikte Schwann hücreleri; fagositoz ile sinir hasarı bölgesini 1 hafta-birkaç aylık süre içerisinde temizler (51, 80, 82). Bu dejenerasyon sürecinde ayrıca endonöryumdaki mast hücreleri de rol oynar. Hasardan sonraki ilk 2 haftada çoğalarak, makrofaj göçünü kolaylaştırmayı ve kapiller permeabiliteyi arttırmayı sağlayan histamin ve serotoninin salgılanmasına sebep olurlar. Başlangıçta travmaya cevap amacıyla şişen endonöral tüpün, ilk iki haftanın ardından çapı azalır. 5-8 hafta süresinde dejenere olan sinir hücresi artıkları çoğunlukla ortadan kaldırılmış olur (44).

3. derece hasarlarda travmaya karşı lokal reaksiyon oluşur. Yaralanma fasikül içinde ise sinir lifinin distal bölgeleri elastik yapıdaki endonöryum sebebi ile

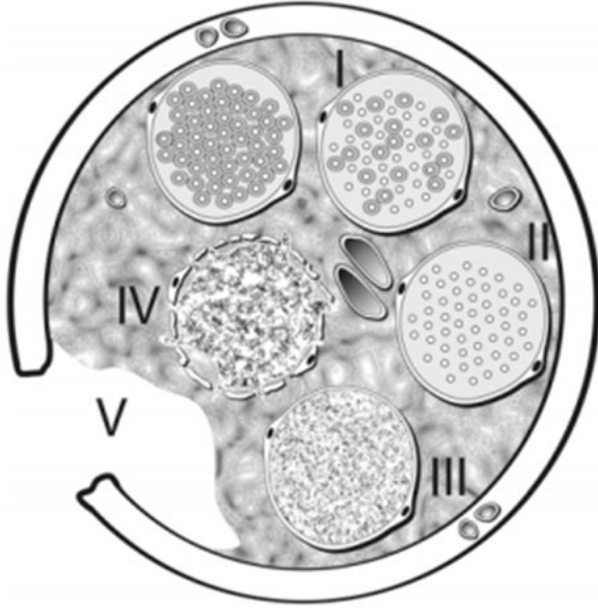
retraksiyona uğrar. Buna bağlı olarak vasküler travma gelişir ve etkin enflamatuvar yanıt sonucu hemoraji ve ödem oluşur. Ayrıca fibroblastların proliferasyonu sonucunda da yaralı segmentte ödem görünür. Fasikül içi oluşan skar dokusu sinir gövdesinde de gelişir ve her iki doku kaynaşır (44).

2.3.1. Yaralanmada Sinir Distalinde Oluşan Değişiklikler

Sinir distalinde karakteristik olarak Wallerian dejenerasyonu izlenir. Wallerian dejenerasyonu, distal akson bölgesi ve miyelinin rezorbe olması; buna bağlı olarak da ilerleyen zamanlarda meydana gelecek olan akson rejenerasyonun sağlanması açısından önemlidir. Önce Schwann hücrelerinin proliferasyonuna yanıt olarak makrofajlar hasar bölgesine gelir. Distaldeki hasar görmüş olan aksonlar rezorbe olur. Makrofajlar ve Schwann hücreleri endonöral tüpleri doldurur (36, 83). Daha sonra bu hücreler akson ve miyelin kılıfı fagosite ederler. Makrofajlar büyüme faktörlerinin ve bazal laminanın oluşumunu sağlayan Schwann hücrelerini indükleyerek, rejenerasyonun oluşacağı akson yolunu oluşturmak amacı ile hücre kolonlarının oluşmasını sağlar. 2 hafta süreyle devam eden bu aşama, sinir yaralanmasının ardından 3. günde en yüksek seviyeye ulaşır. Makrofajlar ayrıca NGF (Nerve Growth Factor), İnterlökin-1 (IL-1) ve I-LGF (Insulin-Like Growth Factor) tip-1 üreterek de rejenerasyonu uyarırlar. Kendi bazal membranları tarafından çevrelenmiş olan, proliferasyon gösteren Schwann hücreleri birleşerek “Büngner bantları”nı meydana getirirler. Bu bantlar sinir yaralanmasının ardından akson büyümesini destekler. Bunun sonucunda Schwann hücreleri, yüzeylerinde bulunan düşük afiniteye sahip NGF reseptörleri aracılığıyla reinnervasyonu hazırlar (37, 83). Rejenerasyon oluşumuna katkı sağlayan diğer maddeler ise tübülün, nörofilamen, laminin, tenasin ve N-CAM (Neural Cell Adhesion Molecule)’dır (83).

Hasardan sonraki 3-4 ayda endonöral tüpte küçülme başlar. Schwann hücresinin bazal laminası etrafındaki kollajen ve endonöral kılıfta ise kalınlaşma gözlenir. 4. ve 5. derece hasarlarda endonöral tüpler bütünlüğünü tamamen kaybeder (Şekil 2-7). Aksonlar ve Schwann hücreleri tanımlanamaz duruma gelirler. Dolayısıyla bu tip hasarlarda epinöryumda ciddi yapısal değişiklikler görülür. Sinirin yaralanmadan etkilenmiş olan bölgeleri dejenerasyon gösteren Schwann hücreleri, makrofajlar, fibroblastlar ve kollajen lifler ile karakterizedir. Rejenerasyon gösteren aksonlar proksimal segmente geldiklerinde ciddi engellerle karşılaşılırlar. Bu aksonların büyük bir

kısmı skar dokusu üzerinde halka şeklinde dizilirken, bir kısmı proksimal segmenti takip ederek geri döner. Rejenerasyon gösteren aksonların bazıları distal kısma ulaşabilir.



Şekil 2-7: Transvers düzlemde Sunderland sınıflandırmasına göre distal segment sinir yaralanmalarının şematik gösterimi. Sol üst tarafta miyelinli aksonlara sahip normal, yaralanmamış bir fasikülün görünümü. Saat yönünde, I numaralı fasikül bazı aksonların demiyelinizasyonu ile birinci derece hasarı göstermektedir. II numaralı fasikül, endonöryumda hasar oluşmuş fakat daha belirgin demiyelinizasyonla karakterize ikinci derece hasarı göstermektedir. III numaralı fasikül, her bir aksonun etrafındaki endonöryumun bozulmasıyla karakterize üçüncü derece hasarı göstermektedir. IV numaralı fasikül, perinöryumu kapsayan dördüncü derece hasarı göstermektedir. V numara ise, tüm sinir bileşenleri ve destek elemanlarının transeksiyon hasarından etkilendiği beşinci derece hasarı göstermektedir (1).

2.3.2. Yaralanmada Sinir Proksimali ile Hücre Gövdesinde Oluşan Değişiklikler

Hasar bölgesinin proksimalinde, birinci veya ikinci Ranvier düğümüne kadar dejenerasyon gerçekleşir. Dejenerasyonun miktarı, hasarın şiddeti ve hasarın olduğu bölgenin sinir gövdesine olan uzaklığına bağlıdır. Proksimal segmentte Schwann hücrelerinde oluşan yapısal değişikliklere ek olarak, miyelin kılıf ve akson çapında azalma oluşur. Eğer sinir gövdesi tamamen dejenerasyona uğrar ise, tüm proksimal segmentte Wallerian dejenerasyonu görülür. Akson çaplarının azalmasına bağlı olarak sinir iletim hızı düşer. Yaralanmadan sonra nöron çekirdeği, 6 saatlik süre içerisinde perifere doğru yer değiştirir. Nissl cisimcikleri bozularak nöroplazmaya dağılır.

Nöronun sinaptik bağlantılarında da hasar oluşur. Bu sebepler ile şiddetli sinir hasarının ardından hücre uzun süre yaşayamaz. Aksonotmezisi takiben, dorsal kök gangliyonlarında genellikle apoptozis görülür (1, 44).

2.4. Periferik Sinirlerin Rejenerasyonu

Periferik sinir yaralanmalarına bağlı gelişen hasardan sonra amaç, en kısa sürede sinir iyileşmesinin ve dolayısıyla fonksiyonun geri gelmesinin sağlanmasıdır (51, 84). Sinir rejenerasyonu meydana gelen yaralanmanın şiddeti, skar yapısının büyüklüğü ve geçen süre gibi faktörlere göre değişiklik göstermektedir (44). Rejenerasyondaki başarı, yaralanmanın şiddetine ve oluşan dejeneratif değişikliklerin derecesine bağlıdır.

Yaralanmaya karşı periferik sinir cevabında ilk olarak, nöron kendisi hasardan sağlam çıkmalı ve rejenerasyonu başlatmak için etkin bir metabolik yanıt oluşturmalıdır (85). İkinci olarak; sinir gövdesinin distali, yaralanmaya yeterli sayıda rejenere akson desteği sağlayabilmelidir. Son olarak başarılı rejenerasyon sonucunda oluşan akson, doğru hedef doku veya organı inerve etmeli ve hedef organ başarılı bir şekilde iyileşmelidir (1).

Nöronun rejeneratif sürece geçmesi ile ilgili genetik değişiklikler Wallerian dejenerasyonu ile başlar. Fakat gerçek aksonal rejenerasyonun başlaması, Wallerian dejenerasyonu sürecinin bitmesi ile olur (86, 87). Sinir gövdesindeki hasar bölgesindeki proksimal tomurcuğun distal ucunda, kalsiyumun indüklemesi ile büyüme konisi oluşur (86,88). Yaralanmadan saatler sonra, oluşan büyüme konisi çevresine ayak benzeri iplikli uzantılar (filopodia) geliştirir. Distal sinir gövdesine doğru gelişmekte olan bu uzantılar başlangıçta rastlantısal olarak yerleşse de, aktin ve miyozin salınımı ile düzenli bir yön kazanır (86, 89, 90, 91).

Büyüme konisinin yolu, skar dokusu ile bozulabilir. Bu engeli ve ayrıca nöronal olmayan hücreleri de kaldırmak amacıyla, büyüme konilerinden rezorbe edici proteazlar ve plazminojen aktivatörleri salınır (86, 88).

Schwann hücreleri, rejenerasyonu desteklemek amacıyla nöronun gen salınımını değiştiren nörotrofik faktörlerin ana kaynağı olmalarıyla, aksonal rejenerasyonda önemli bir rol oynarlar. Sağlıklı sinir hücrelerinde düşük seviyede salınan NGF'nin, yaralanmadan sonra Schwann hücrelerinde salınımları artar. Büngner bantlarının reseptörlerinde de bulunan NGF, Schwann hücrelerinin büyümesini ve çoğalmasını

indükler (86, 92). Schwann hücrelerinde rejeneratif süreçleri desteklemek için, farklı işlevlere sahip birçok nörotrofik faktör bulunmaktadır.

Makrofajlar miyelini fagosit etmelerinin ardından, IL-1 salınımını arttırarak Schwann hücrelerinin NGF salınımını indüklerler. Bu mekanizma ile Schwann hücrelerinin çoğalması da tetiklenmiş olur (86, 87).

Büyüme konisi endonöral tüpe ulaştığında, ilişkili olduğu hedef organlara ulaşma şansı daha yüksektir. Fonksiyonel bağlantı oluşmadan önce hücre olgunlaşması tamamlanmış olmalıdır. Olgunlaşma süreci remiyelinizasyon, akson çapının artışı ve yeniden fonksiyonel inervasyonu içerir (86, 93).

Rejenerasyon miktarı sinir gövdesindeki lokasyona göre değişen oranlardadır. Proksimal segmentler günde 2-3 mm'ye kadar artış gösterebilir iken, distal segmentler günde 1-2 mm artış gösterebilir (86).

2.5. İnferior Alveolar Sinirin Anatomisi

N. trigeminus (trigeminal sinir) baş boyun bölgesindeki yüz, saçlı derinin ön bölümü, göz, ağız, burun ve paranasal sinusların mukozası ile dilin 2/3 ön bölümünden gelen tüm duyuları beyin sapındaki duyusal çekirdeklere taşıyan ve aynı yüz yarısındaki çiğneme kaslarını inerve eden bir kafa çifti siniridir. 12 kafa çifti arasından en kalın olanıdır. Çoğunlukla duyusal nöronlardan oluşan miks bir kranial sinirdir (94, 95).

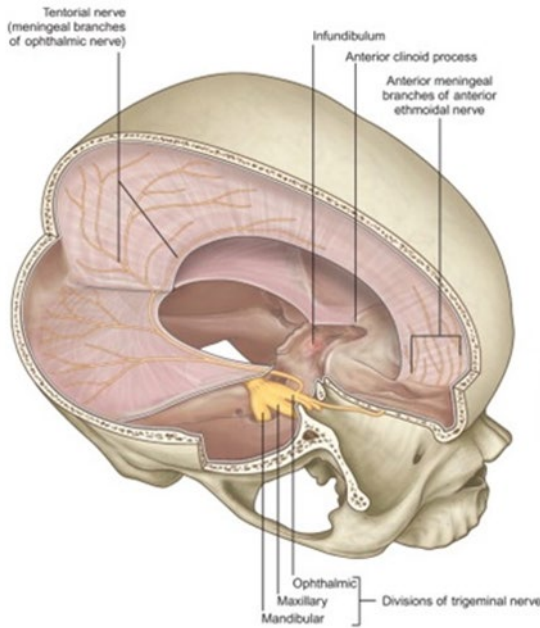
Trigeminal sinir intrakranial ve ekstrakranial olarak 2'ye ayrılır (Şekil 2-8):

İntrakranial yapılar

Trigeminal sinirin intrakranial yapıları; Ganglion Trigeminal (trigeminal gangliyon, gasser gangliyonu, semilunar gangliyon), sensitif ve motor çekirdekler, beynin daha yüksek merkezleri ile bağlantı sağlayan ikincil uzantılar olarak 3'e ayrılmaktadır.

Trigeminal gangliyon: İntrakranial yüzeyde, orta kranial fossada bulunmaktadır ve kafa içi yapıların en basit olanıdır. Çok sayıda duyusal hücre gövdesinin biraraya gelmesinden oluşmaktadır. Bu hücre gövdelerinden merkeze yönelen sinir lifleri tek bir duyusal kök olarak ponsun yan yüzeyinden beyin gövdesine girer ve duyusal çekirdeklere uzanır. Gangliyonun periferindeki 3 farklı yöne ayrılan uzantıları tanımlamak için trigeminal yapı ifadesi kullanılmaktadır. Bu uzantıları; n.

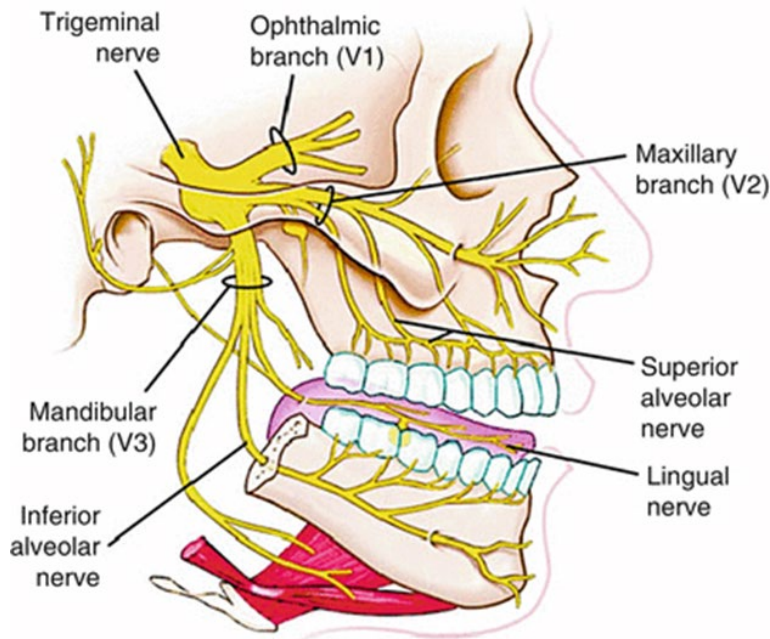
Ophthalmicus (oftalmik sinir), n. Maxillaris (maksiller sinir) ve n. Mandibularis (mandibular sinir)'tir (94-97).



Şekil 2-8: Trigeminal sinirin intrakranial yapıları (96)

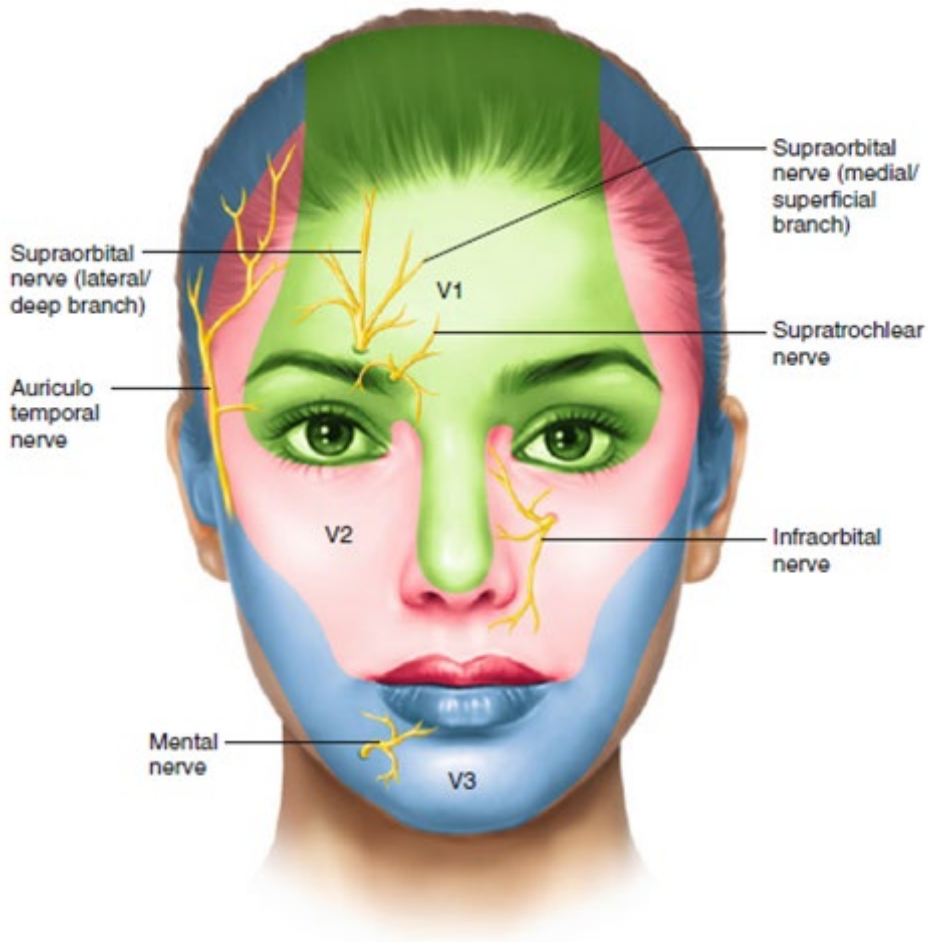
Ekstrakranial yapılar

Orta kranial fossadaki trigeminal gangliyondan çıkan sinir lifleri oftalmik sinir, maksiller sinir ve mandibular sinir olarak 3 bölüme ayrılmaktadır (Şekil 2-9).



Şekil 2-9: Trigeminal sinirin dalları (97)

Oftalmik ve maksiller sinirler tamamen duyuşal dallardır. Oftalmik sinir lakrimal, frontal ve nazosilyer uç dalları ile göz küresi, konjunktiva, göz köşesi, kaşın üst ve alt derisi, alın ve ön kafatası derisi, burnun bir bölümü, ön nazal kavite, frontal, etimoidal ve sfenoid sinüslerin inervasyonunu sağlar ve ayrıca pupillar dilatasyon ile gözyaşı bezi salgısını kontrol eder. Maksiller sinir ise fossa pterygopalatinada verdiği infraorbital (daha sonra terminal olarak inferior palbepral, eksternal nazal ve superior labial dalları, yan dal olarak anterior superior alveolar ve medial superior alveolar dalları verir), zigomatik, pterygopalatin, posterior superior alveolar dalları ile etimoid, sfenoid ve maksiller sinüsleri, orbitanın periostunu, üst dişlerin pulpalarını, bu bölgedeki alveol kemiği ve periodonsiyumu, vestibül dişetlerini, palatinal bölgeyi inerve eder ve bu bölgelerden duyu alır (Şekil 2-10). N. mandibularis ise miks yapıdadır ve en büyük daldır (94-99).



Şekil 2-10: Trigeminal sinirin üç ana bölümünün dalları aracılığıyla yüzün duyuşal innervasyonu. V1 oftalmik dal, V2 maksiller dal, V3 mandibular dal (1)

Mandibular sinir: Sensitif ve motor lifleri birlikte içeren bu sinir dalında (Şekil 2-11), sensitif liflerin oluşturduğu kalın kök kafa boşluğundan çıkar çıkmaz küçük olan motor kök ile birleşmektedir. Fossada tek bir kök halinde bulunan mandibular sinir kısa bir seyirden sonra ön kök ve arka kök olarak ikiye ayrılmaktadır. Kısa seyrinde ise ramus meningeus ve n. pterygoideus medialis dallarını vermektedir.

Ön kökten ayrılan dallar; Nn. Temporalis profundi N. massetericus
N. pterygoideus lateralis N. buccalis (bukkal sinir)'tir.

Nn. Temporalis profundi, N. pterygoideus lateralis, N. massetericus motor dallardır ve aynı isimli kaslara dağılmaktadırlar. Bukkal sinir ise yanak mukozası, yanak derisi ve alt çene azı dişlerinin dişetlerinin sensitif inervasyonunu sağlamaktadır.

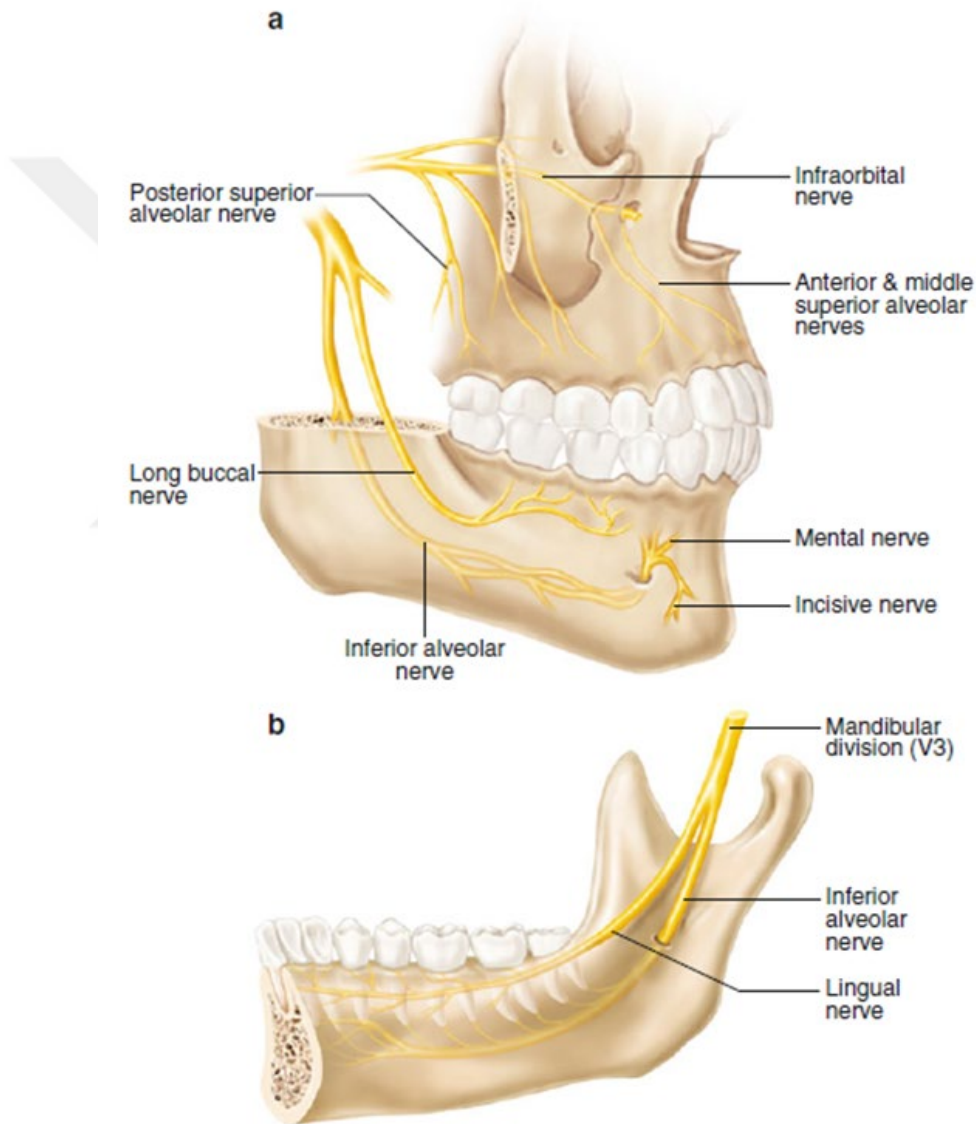
Arka kökten ayrılan dallar; N. auriculotemporalis N. lingualis
N. alveolaris inferior'dur.

Arka kök genellikle sensitif liflerden oluşmasına rağmen mylohyoid ve digastrik kaslara motor inervasyon sağlayan dalları da bulunmaktadır (95-99).

Trigeminal sinirin posterior gövdesinin bir dalı olan lingual sinir, en küçük daldır. Bu dal otik gangliyonun yakınındaki infratemporal fossadan başlar ve inferior alveolar sinirden yaklaşık 5-10 mm mesafede seyrederek. Başlangıçta iki pterygoid kas arasında bulunan lingul sinir pterygomandibular aralıktan aşağı ilerleyerek fasiyal sinirden chorda tympani'yi almaktadır. Lingual sinir ile taşınan chorda tympani lifleri, sublingual ve submandibular tükürük bezlerinin salgılarının düzenlenmesinde ve tad duyusunun algılanmasında rol oynamaktadır. Lingual dal ağız tabanı mukozasının, dilin ön 2/3'ünün ve gingival bölgelerin lingual yüzeylerinin sensitif duyusunu da almaktadır. Klinik olarak alt çene 3. büyük azı dişlerinin köklerinin arka bölgesinde lingual taraftadır ve ince bir ağız mukozası ile örtülüdür (95-99).

Inferior alveolar sinir; mandibular sinirin 3. ve en kalın dalıdır. Lateral pterygoid kasın medialinden inen inferior alveolar sinir, sternokleidomastoid kas ile mandibula alt sınırının arasından geçerek mandibular foramene girer. Daha sonra mandibular kanal boyunca ilerleyerek, birinci ve ikinci mandibular premolar arasındaki insiziv ve mental dallar olan terminal dallarına ayrılır. Mandibular kanala girmeden önce n. mylohyoideus dalını verir. Miks bir daldır, aynı isimli kas ile M. digastricus'un ön karnında dağılan

motor lifleri vermektedir. Sensitif lifler ise mental bölgede alt çene derisinin inervasyonunu sağlar. Kanal içindeki plexus ise alt çene küçük ve büyük azı dişlerinin periodonsiyumlarının, pulpalarının, alveol kemiğinin inervasyonunda görev almaktadır. Foramen mentale hizasında ayrılan n. mentalis çene ucu derisinin orta hatta kadar olan bölümünün ve alt dudağın inervasyonundan sorumludur. Kanal içerisinde kalan diğer bir uç dal olan r. incisivus ise alt çenenin kanin ve kesici dişlerine dağılmaktadır (95, 97).



Şekil 2-11: Ağız boşluğundaki trigeminal sinirin önemli duysal dalları: (a) maksilla ve mandibulanın labio-bukkal yönü; (b) mandibulanın lingual bölgesi (1)

2.6. İnfierior Alveolar Sinir Hasarının Etiyolojik Faktörleri

2.6.1. Lokal Anestezik Madde Enjeksiyonu

Lokal anestezi enjeksiyonunun ardından parestezi gelişme insidansı tam olarak bildirilmemekle birlikte, bu konu ile ilgili yapılan çalışmalarda oldukça düşük oranlarda saptanmıştır (8, 100). Hasar iğnenin sebep olduğu direkt travma, uygulanan lokal anestezik maddesinin toksisitesi, hematoma oluşumu, iğnenin uygulama sırasında kemiğe teması ile kesiciliğinin azalmasına bağlı olarak çıkarılırken sinirin yaralanması gibi faktörlerle açıklanmaktadır. En sık gözlenen semptom disestezidir. Parestezi gelişen hastaların çoğunda, semptomlar 8 hafta içerisinde spontan olarak gerilemekte ve geçmektedir. Böyle hastalarda süreci hızlandırmak ve desteklemek amacı ile genellikle sistemik olarak farmakolojik ajanlar reçete edilir (8).

2.6.2. Gömülü Diş Operasyonları

Oral cerrahi işlemler arasında sinir hasarı en sık gömülü üçüncü molar dişlerin çekimine bağlı oluşur (Şekil 2-12). Alt çenede mandibular kanala yakın yerleşim gösteren tüm gömülü dişlerde sinir hasarı oluşabilmesinin yanında (Şekil 2-13), diş köklerinin mandibular kanal ile ilişkili olduğu sürmüş dişlerin çekiminde de hasar oluşabilir. Gömülü üçüncü molar dişin cerrahi uygulamalarında sinir hasarı; lokal anesteziklerin enjeksiyonu sırasında, özellikle mandibular kanal ya da mental forameneye yakın konumlu dişlerde insizyon esnasında, kemik freze edilirken veya dişler bölünürken, elevasyon yapılırken, lingual bölgedeki yumuşak dokuların travmatizasyonu sonucunda, damar-sinir paketinin ekspozisyonunun fark edilmediği durumlarda soket kürete edilir iken, çekim bölgesine nörotoksik medikal ajanların uygulanması sebebi ile veya sutureasyon yapılır iken oluşabilir. Çoğu çalışmada hasar gören sinirin daha çok inferior alveolar sinir olduğu bildirilmiştir (8, 9, 12, 13, 14, 15, 16). Gömülü üçüncü molar dişlerin cerrahisine bağlı sinir yaralanmasının oluşmasında hastaların yaşı, cinsiyeti, dişlerin kemik içindeki konumları, lingual korteksin kalınlığı, köklerin diverjan yapısı ve cerrahın tecrübesi etkilidir (8).



Şekil 2-12: İnförior alveolar sinir ile ilişkili sağ ve sol alt yirmi yaş dişlerinin panoramik röntgen görüntüsü

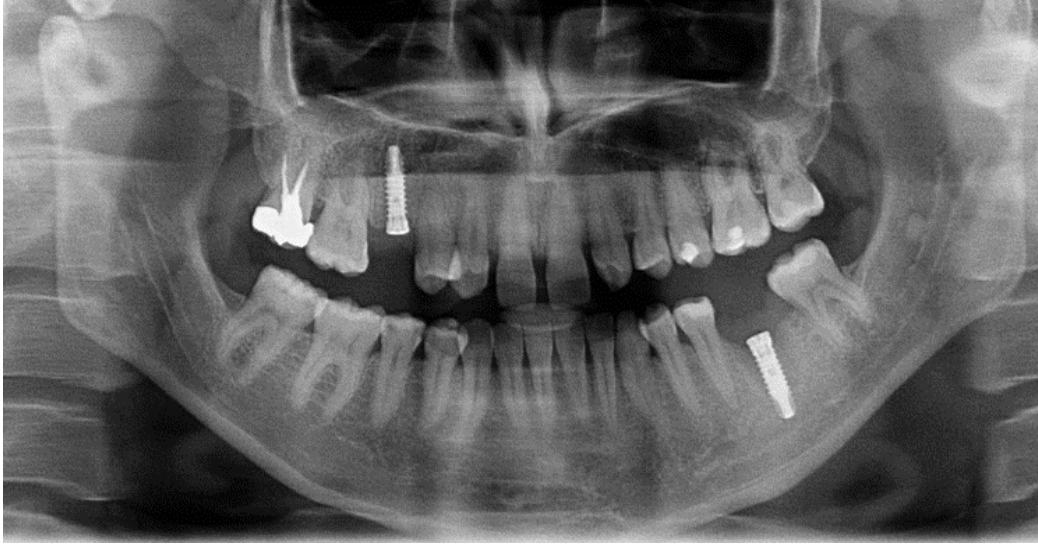


Şekil 2-13: Sağ alt çenede inferior alveolar sinir ile ilişkili gömülü 6 numaralı dişin röntgen görüntüsü

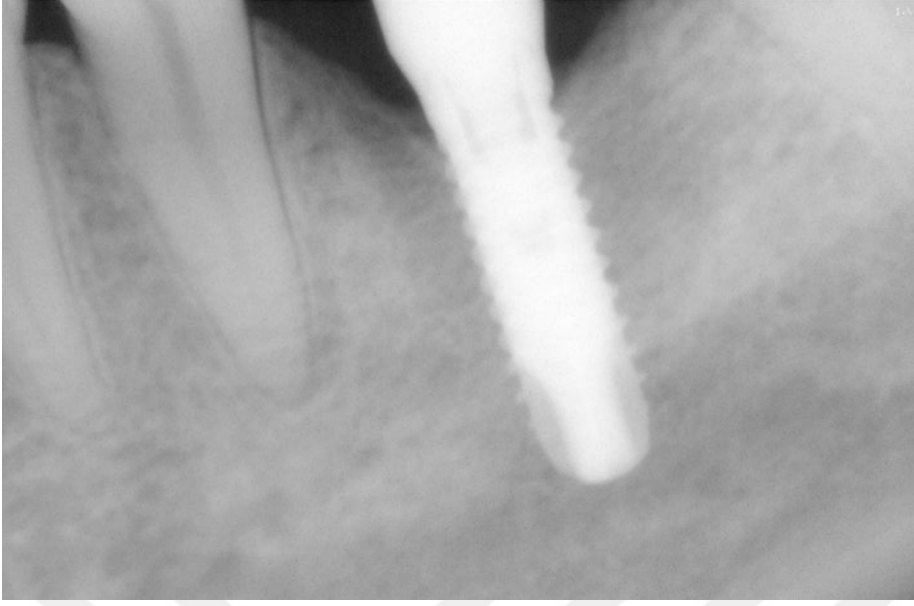
2.6.3. Dental İmplant Cerrahi

Dental implant uygulamalarına bağlı oluşan geçici ya da kalıcı nöropatilerin insidansı tam olarak bilinmemektedir. Alt çeneye uygulanan dental implantlar özellikle inferior alveolar sinir ile mental sinir hasarı için risk faktörüdür. Lingual sinir hasarı açısından ciddi bir risk faktörü oluşturmazlar. Dental implant uygulamaları sebebi ile

oluşan yaralanmalar çoğunlukla Sunderland 1., 2. ve 3. derece yaralanmalardır. Sinirin kesilmesi gibi ileri derece hasarlar genellikle görülmemektedir (8, 30). Hasar implant yerleştirilirken oluşan direkt mekanik travma (Şekil 2-14, Şekil 2-15), kullanılan döner aletin sebep olabileceği direkt mekanik veya indirekt termal travma, kortikal kemiklerin yer değiştirmesi sonucu oluşabilecek indirekt mekanik travma veya mandibular kanalın içinde kanama olması sebebi ile oluşabilir. Özellikle posterior mandibular bölgede dental implant cerrahisi uygulanır iken kullanılan pilot frezin, mandibular kanalın üst korteksini delerek inferior alveolar arter ve veni zedelemesi ile kanama oluşabilir. Oluşan bu kanama dental implantın yerleştirilmesi ile tamponlanır, fakat sinir üzerinde basınç uygulayarak kompartman sendromu adı verilen durumun gelişmesine sebep olur. Bu tip hasarlar uzun süren disestezi ile sonuçlanır (8).



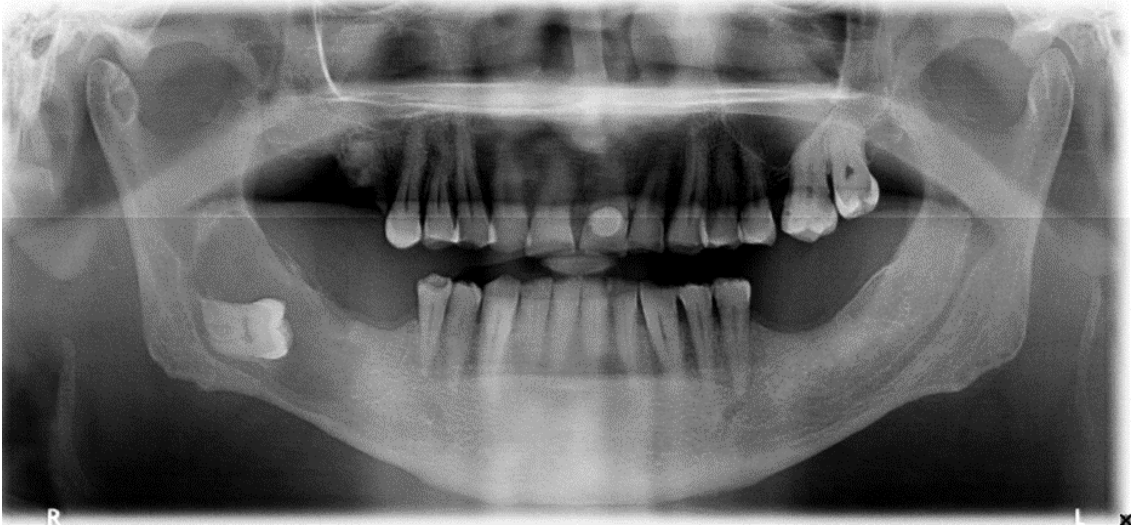
Şekil 2-14: Sol alt 6 numaralı diş bölgesinde mandibular kanal içerisine uygulanmış olan dental implantın panoramik röntgen görüntüsü



Şekil 2-15: Şekil 2-14’teki dental implantın periapikal röntgen görüntüsü

2.6.4. Kist ve Tümör Operasyonları

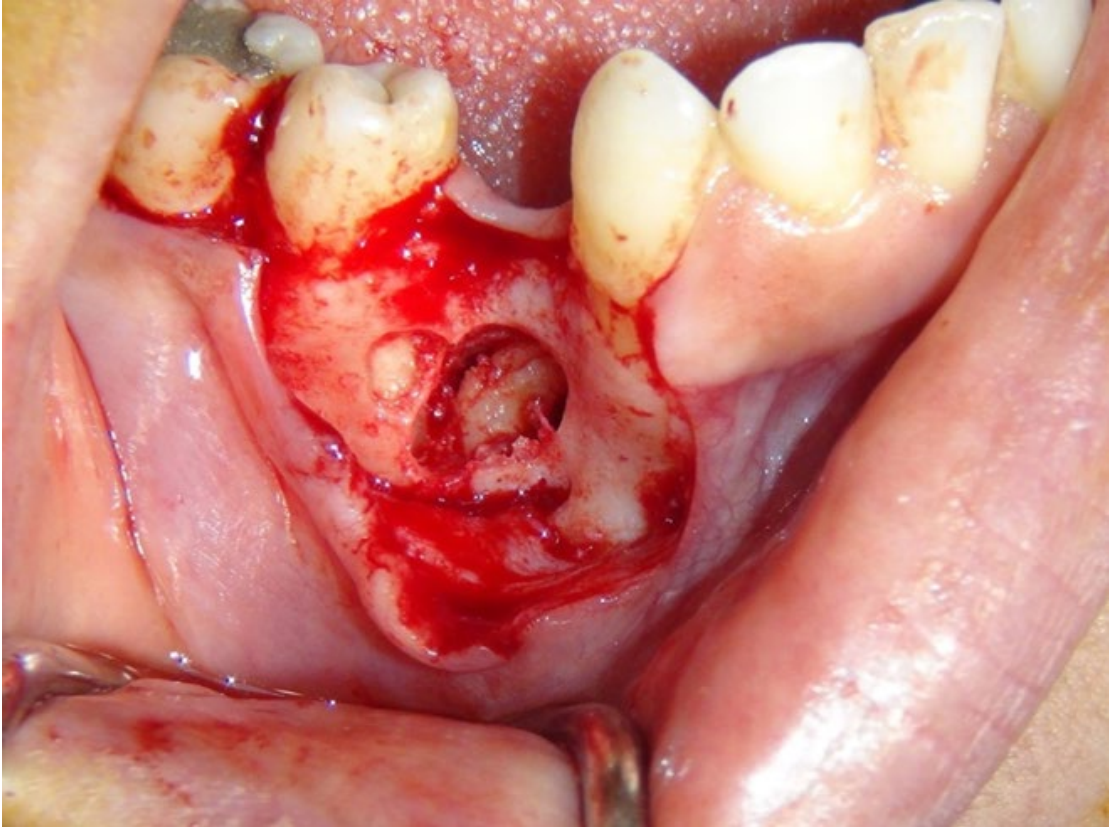
Alt çenede yerleşim gösteren odontojenik ve non-odontojenik kist veya tümörler, bulundukları konumlara bağlı olarak inferior alveolar sinir üzerinde gerilme kuvveti oluşturabilirler (Şekil 2-16, Şekil 2-17, Şekil 2-18). Ayrıca bu lezyonların tedavilerinde uygulanan enükleasyon ve rezeksiyon işlemleri esnasında, özellikle sinir ile temasta oldukları bölgelerde hasar gelişebilir. Bu tip hasarlar sıklıkla gömülü yirmi yaş dişleri ile ilişkili dentigeröz kistler sebebi ile oluşur.



Şekil 2-16: Sağ alt çenede gömülü yirmi yaş dişi ile ilişkili, inferior alveolar sinirde baskı kuvveti oluşturan dentigeröz kistin panoramik röntgen görüntüsü



Şekil 2-17: Sol alt çenede gömülü premolar dişler ile ilişkili, inferior alveolar sinir üzerinde baskı kuvveti oluşturan dentigeröz kistin panoramik röntgen görüntüsü



Şekil 2-18: Sağ alt çenede mental sinir üzerinde baskı kuvveti oluşturan compound odontomun operasyon sırasındaki görüntüsü

2.6.5. Ortognatik Cerrahi

Baş ve boyun bölgesi anatomik olarak kompleks yapıdadır ve ortognatik operasyonlar sırasında bazı sinirler risk altındadır. Ortognatik cerrahi tedavilerin ardından sık gelişmeleri sebebi ile beklenen bir komplikasyon olan sinir hasarları; fasiyal sinir, inferior alveolar sinir, lingual sinir, infraorbital sinir ile nadiren maksiller sinir ve bu sinirlerin dallarını etkiler. Yaralanmalar kullanılan aletler ve uygulanan tekniklere bağlı olarak delinme, laserasyon, gerilme veya ezilme şeklinde olabilir. Yaralanmalara bağlı olarak genellikle birinci, ikinci ve üçüncü derece hasarlar gelişir. Özellikle bilateral sagittal split osteotomisinin ardından ilk haftalık sürede parestezi görülmesi, sık görülen bir durumdur (8).

2.6.6. Temporomandibular Eklem (TME) Cerrahisi

TME'yi ilgilendiren bütün cerrahi işlemler komplikasyon riski taşımaktadır. Komplikasyonlar ile cerrahi uygulama esnasında veya postoperatif dönemde karşılaşılabılır. Temporomandibular eklem cerrahisi uygulamalarında fasiyal sinir hasarı (6, 101), açık cerrahiye göre daha güvenilir olduğu bildirilen artroskopi uygulamalarında da aurikulotemporal sinir hasarı oluşabilmektedir (6). Ayrıca artroskopi sırasında, tekniğin uygulanmasına bağlı olarak trigeminal sinirin dalları olan oftalmik sinir, mandibular ve maksiller sinir hasar görebilmektedir (102). Bu sebeple temporomandibular eklem cerrahisi uygulamalarında anatomik yapılar dikkatlice göz önünde bulundurulmalıdır.

2.6.7. Orofasiyal Travma

Travmayla ilişkili hasarlar hakkındaki çalışmalar oldukça az sayıdadır. Bildirilen çalışmalarda ise inferior alveolar sinir ve mental sinir hasarlarının %76-91 oranında mandibulanın angulus ile korpus kırıklarında olduğu belirtilmiştir. Fraktür deplasmanının miktarı, yaralanma zamanı-tedavi arası geçen süre ve fraktür tedavisinin tekniği; kalıcı duysal kayıpların oluşumunu etkiler. Yapılan çalışmalar incelendiğinde deplase olmayan fraktürlerde görülen duysal nöropati, 5mm'den fazla deplase olan fraktürlerde görülene oranla oldukça azdır. Yaralanma ile tedavi arasında geçen zaman 1 haftayı aştığında, nöropati gelişme riski artmaktadır. Mandibula fraktürlerinin tedavisinde uygulanan açık redüksiyon sonrasında görülen nöropati oranı ise, kapalı redüksiyona göre daha yüksektir (8).

2.7. İnfirior Alveolar Sinir Hasarı Teşhisinde Muayene Yöntemleri

Periferik sinirlerin muayenesi esnasında bazı semptomlar ile ilgili terimlerin bilinmesi önemlidir. Bu terimler aşağıdaki tabloda belirtilmiştir (Tablo 2-2):

Tablo 2-2: Sinir hasarlarında görülen semptomlar (1, 94)

Parestezi	İğnelenme, karıncalanma, yanma, keçelenme hissi
Disestezi	Kendiliğinden veya uyarı ile ortaya çıkan anormal duyu
Anestezi	Dokunma duyusunun kaybı
Hiperestezi	Uyarana karşı artmış duyarlılık
Hipoestezi	Dokunma duyusunun azalması
Sinestezi	Bir duyuusal veya bilişsel yolağın uyarılmasının, ikinci duyuusal veya bilişsel yolda otomatik, istemsiz deneyimlere yol açtığı nörolojik durum
Allodini	Normalde ağrılı olmayan bir uyarının ağrıya neden olması
Sensitizasyon	Nosiseptif nöronların normal uyarana artan yanıt vermesi

Sinir hasarının tespiti için uygulanan duyu testlerinde amaç; duyuusal hasarın ana hatları ile belirlenmesi, hasarın derecesi ile miktarının ölçülmesi ve ilerleyen gelişim sürecinin objektif olarak değerlendirilmesidir. Sinir hasarları dokunma basıncını algılayan mekanoreseptörleri, soğuk ve sıcaklığın ayrımının yapılmasını sağlayan termoreseptörleri ve ağrıyı algılayan nosiseptörleri etkileyebilir. Farklı testlerin kullanımı ile hangi sinir lif veya liflerinin iyileşme kaydettiği değerlendirilir (8). Hastaların uyarana verdiği cevabı objektif bir şekilde değerlendirmek için uygulanan bu testlerde, gözler kapalı olmalıdır. Uyarana verilen cevapların şekli ve süresi karşı taraf ile kıyaslanır (6). Temel testler (6, 8);

1. Hafif dokunma testi: Yaralanma olan bölgeye pamuk pelet veya dikiş ipliği ile dokunulur ve hastanın algısı, hassasiyeti, etkilenen alanın boyutları belirlenir (6, 8, 103).

2. Von-frey monofilamentler: Yumuşak fırça darbeleri kullanılarak temas algısı ölçülür (6).

3. İki nokta ayrımı testi: Etkilenen taraf ve karşı taraftaki farklı mesafelerde iki nokta belirlenir. Künt bir alet veya iğne ile 1 mm derinliğe baskı oluşturur. İki nokta

arasındaki hissiz alan belirlenerek kaydedilir ve daha sonraki kontrollerde mesafe farkı değerlendirilir (6, 8, 104).

4. Yönsel duyu testi: Pamuk pelet farklı yönlerde sürülerek hastanın yön tayini yapıp yapamadığı belirlenir (8).

5. İğne (pinprick) testi: Basit ya da basınç ölçerli 22 veya 23 gauge bir iğne yardımı ile ağrının hissedildiği bölge belirlenir (1, 8, 105).

6. Termal (ısı değişikliği) test: Radyan bir ısı kaynağı, soğuk veya sıcak su ya da etil klorit emdirilmiş pamuk peletler hızlı bir şekilde kullanılarak bölgenin ısıyı algılayıp algılayamadığı belirlenir (6, 8, 106).

7. Dokunma noktasının hissedilmesi testi: Künt ve sivri cisimler ile ayrı ayrı dokunmanın ardından kullanılan cisimlerin nasıl olduğunun tarif edilebilip edilemediği değerlendirilir (8).

8. Tat duyası testi: Tatlı, acı, ekşi ve tuzlu yiyeceklerin ayrımının yapılabilip yapılamadığı belirlenir (107).

9. Fotoğraflama: Testlerle sınırların belirlenmiş olduğu bölgelerin kalem ile işaretlenerek fotoğrafının çekilmesi ve daha sonraki kontrollerde fotoğrafların karşılaştırılması ile uygulanır (8).

Duyusal sinir hasarlarının tespitinde belgelendirme, hasarın niteliği ve tipinin sınıflandırılması açısından önemlidir. Anamnez alınırken yaralanmanın nedeni, zamanı ve semptomlardaki ilerlemelerin kaydı mutlaka yapılmalıdır. Anamnez için Mahon ve ark. (64), 10 madde halinde muayene sırasında sorulması gereken soruları sıralamışlardır (Tablo 2-3):

Tablo 2-3: Mahon ve ark. göre muayene sırasında sorulması gereken sorular

1. Duyusal bozukluklar ne zaman başladı? (Geç dönemde başlangıç enfeksiyon veya postoperatif fraktür belirtisi olabilir)
2. Belirtileri tarif edebilir misiniz? (Tamamen hissizlik, yanma, ağrı, karıncalanma vb.)
3. Aile bireylerinde kronik postoperatif ağrı geçmişi var mı?
4. Etkilenen bölge bastırıldığında çökme hissi oluşuyor mu?
5. Duyusal bozukluğun karakterinde ilk güne göre değişiklik var mı? (Anestezi olan bölgenin paresteziye dönmesi his kaybının gerilemesi şeklinde yorumlanabilir.)
6. Değişiklik hissettiğiniz bölgeyi sınırlarını çizebilir misiniz?
7. İlk güne göre his kaybı oluşan bölgenin alanında artma ya da azalma şeklinde bir değişim var mı?
8. Bulguların şiddetinde bir artış ya da azalma mevcut mu?
9. Konuşmada, çiğneme, yutkunma sırasında dudak bölgenizi ısırma gibi problemler yaşıyor musunuz?
10. Yaşadığınız bu durum günlük hayatınızı, yaşam kalitenizi ne kadar etkiledi?

2.8. Inferior Alveolar Sinir Hasarının Tedavi Yöntemleri

2.8.1. Cerrahi Olmayan Tedavi Yaklaşımları

Hasarın hafif dereceli olduğu, kesilmenin oluşmadığı, cerrahi tedavi ihtiyacı bulunmayan periferik sinir yaralanmalarında cerrahi olmayan tedavi yöntemlerine başvurulabilir. Bu konu ile ilgili son yıllarda özellikle farklı ilaçların denendiği çalışmalar artarak devam etmektedir (108). Başta steroidler olmak üzere, üzerinde çalışılan çok sayıda ilaç mevcuttur.

Steroid Tedavisi: Medikal tedavi uygulanacak hastalarda ilk seçenek kortikosteroidlerdir. Bu ilaçlar perinöral ödemi ve enflamasyonu azaltıp, sinir üzerinde meydana gelmiş olan basıyı kaldırır (6, 44). Ayrıca diğer bir etki olarak, sekonder yaralanmayı azaltabilecekleri ve sinir hücresi membranını stabilize ederek normal homeostazı sağlayabilecekleri düşünülmektedir (37, 44). Seo ve ark. yapmış oldukları sagittal split osteotomisi sonrası steroid tedavisi uygulaması ile ilgili çalışmalarında, steroid kullanımının sinir hasarının iyileşmesinde anlamlı derecede etkisi olduğunu göstermişlerdir (109).

Antiinflatuar İlaçlar: Sinir yaralanmasının ardından salınan inflamatuvar sitokinlere etki ederek, hasar oluşumunu engellemek amacı ile oldukça sık tercih edilen ilaçlar arasındadırlar (110).

Vitamin B Kompleksleri: B vitaminlerinin enerji mekanizması, metabolizma hızı, cilt sağlığı, kas dokuları, bağışıklık sistemi, sinir sistemi, kan hücreleri gibi pek çok farklı sistem üzerinde etkileri vardır. B vitamininin tek başına veya kombinasyonları ile kullanımının, periferik sinirlerin rejenerasyonu üzerinde profilaktik ve terapötik pozitif etkilerinin olduğunu gösteren çalışmalar artmaktadır (31, 111, 112). B vitaminleri; Schwann hücrelerinin atrofisini azaltarak, miyelin kılıfın yapısının korunmasını destekleyerek ve aksonal dejenerasyonu azaltarak nörorejenerasyona katkı sağlarlar (112-114). Hayvan deneylerinde özellikle B1, B6 ve B12 içeren vitamin B kompleksleri kullanımının, sinir iletim hızında ve aksonal büyümede daha yüksek başarı oranları sağladığı gösterilmiştir (111, 112).

Antioksidanlar: Antioksidanlar serbest radikalleri temizleyen ve hücrede oluşan hasarı engelleyen maddelerdir. Sinir hasarı ve bu bölgede oluşan hücresel adaptasyon arasındaki redoks dengesinin kontrol edilmesi düşüncesiyle çalışmalarda uygulanmaktadırlar (115-117). Sinir rejenerasyonuna katkı sağlaması amacıyla kullanılan antioksidanlar genellikle asetil-L-karnitin, FK 506, polietilen glikol, β -karoten, α -tokoferol, selenyum tuzları, magnezyum tuzları, çinko tuzları, fosfor tuzları, glutamik asit, soya lesitini, hidrolize kollajen, glikozaminoglikan sülfat ve kondroitin sülfattır (115, 118, 119).

Beta Blokörler: Beta blokörler hakkında fasiyal sinir üzerinde Nimodipine ile ilgili bir çalışma mevcuttur. Etki mekanizmasının, nöron ve düz kas hücrelerini aşırı kalsiyum yüklenmesi ve aksonların şişmesinden korumak olduğu belirtilmektedir (34).

ACE İnhibitörleri: Anjiyotensin dönüştürücü enzim (ACE) inhibitörleri; kalp yetmezliği ve hipertansiyonun tedavisinde kullanılan, farklı yapıları ve aktiviteleri olan ilaçlardır (120). Sinir rejenerasyonunun sağlanması amacıyla sülfidril grupları (SH) bulunan (Zofenopril ve Kaptopril) ACE inhibitörleri kullanılır. Bu ilaçların kullanılmasındaki amaç antioksidan aktivite sağlamaktır (121).

Antikonvülsanlar: Sinir yaralanması üzerine genellikle epilepsi, trigeminal nevralji ve diğer ağrılı nöropatilerde kullanılan karbamezapin ile ilgili çalışmalar bulunmaktadır (34, 122, 123). Etki şekli tam olarak bilinmemekle birlikte, birden fazla mekanizmanın varlığını gösteren çalışmalar vardır (34, 124). Araştırmalar voltaj bağımlı sodyum, potasyum ve kalsiyum kanalları dahil olmak üzere birçok farklı iyon kanalıyla etkileşime girebileceğini göstermiştir. Voltaj bağımlı sodyum kanalları

üzerindeki spesifik etkisinin, aksonal membranlar üzerindeki inaktif kanallara bağlanıp açılmalarını önleyerek ve dolayısıyla membran depolarizasyon potansiyelini azaltarak olduğu düşünülmektedir (34, 125).

Antiviral Ajanlar: Çalışmalarda antiviral ilaçlar, endonöral ödemi azaltarak sinir rejenerasyonuna katkı sağlamaları nedeniyle kullanılmıştır (126).

Antiiskemik Ajanlar: Literatürde periferik sinirlerin rejenerasyonunda antiiskemik ajanların kullanımı ile ilgili 1 yayın bulunmaktadır (127). Etki mekanizması, serbest radikallerin uzaklaştırılması ve antioksidatif özellikleri ile lipid peroksidasyonunun inhibisyonunu sağlaması olarak bildirilmiştir.

Gangliozidler: Merkezi sinir sisteminde fazla sayıda bulunan gangliozidler, sinir rejenerasyonunu ve nörit oluşumunu hızlandırarak dejenerasyonu önleyen glikolipidlerdir. Travmadan sonra ilk 72 saat içerisinde uygulandıklarında daha etkili oldukları, geç dönemde de sinir rejenerasyonunu artırarak iyileşmeye katkıda bulundukları bildirilmiştir (37, 38).

Kaspaz İnhibitörleri: Sistein-proteaz grubu enzimlerden olan kaspaz inhibitörleri, nörolojik hasar oluşmasından sorumlu apoptik hücre ölümünü bloke etmeleri amacıyla çalışmalarda kullanılmaktadır (37, 38).

Kalpain İnhibitörleri: Kalpain ileri derecede hasar görmüş olan hücrelerin parçalanmasından sorumludur. Hücre apoptozunun yavaşlamasını ve hücrenin şekillenmesini sağlayarak rejenerasyona katkıda bulunur (37, 38).

Selektif COX-2 İnhibitörleri: Sinirler üzerindeki protektif ve klinikteki iyileşmeyi arttırıcı etkileri ile selektif COX-2 inhibitörleri, sıklıkla kullanılmaktadırlar (37, 38).

Nörotropik faktörler: Nörotropinler, nörokinler ile TGF- β üyelerinden oluşan, nöronların yaşamlarını devam ettirmelerinde önemli bir polipeptid grubudur (128). Aralarında bir nörotropin olan NGF, sinir hücrelerinin gelişmesinde oldukça önemli bir role sahiptir. NGF'nin sinir yaralanmalarından sonra Schwann hücrelerinin çoğalmasını arttırdığı ve aksonal rejenerasyonu hızlandırdığı pek çok çalışmada rapor edilmiştir (80, 128-131).

Bitkisel Ekstreler: Sinir rejenerasyonu ile ilgili yapılan bazı çalışmalarda, yağ asidi ekstresi olan çuha çiçeği yağı (36) veya polisakkarit ekstresi olan Radix Hedysari (132, 133) gibi ürünlerin olumlu etkileri bildirilmiştir.

Hiperbarik Oksijen: Endonöral ödemin ve kapiller damarların basınç riskinin azalmasını sağlayan hiperbarik oksijen tedavisinin, periferik sinir rejenerasyonu ile ilgili yapılan pek çok çalışmada başarılı olduğu bildirilmiştir (134).

Düşük Doz Lazer Tedavisi: Düşük seviyeli lazerler son yıllarda sinir iyileşmesinde oldukça fazla kullanılmaya başlanmıştır. Farmakolojik ve cerrahi yöntemlerle başarılı tedaviye ulaşamayan, ya da bu tedaviler uygulanır iken kombine olarak düşük seviyeli lazer uygulamasının; hem objektif hem de subjektif olarak iyileşmeyi olumlu etkilediği pek çok çalışmada bildirilmiştir (135-139). Uygulamanın sinir stimülasyonunu sağlayarak, sinir hasarı sonrası gelişen rejenerasyonu hızlandırdığı düşünülmektedir (140-143).

Kriyoterapi: Sinir yaralanmasının olduğu bölgeye ekstraoral kriyoterapi uygulaması yapılabilir. Özellikle postoperatif 24 saatte ve takibindeki ilk haftada buz uygulamasının, iyileşmeyi önemli ölçüde etkilediği belirtilmektedir (144). Kriyoterapinin ödeme bağlı gelişen sinir sıkışması kaynaklı sekonder sinir hasarını en aza indirdiği, trigeminal ganglion hücrelerinin metabolik dejenerasyon oranındaki azalmayı sağladığı ve nörom oluşumu potansiyelini yavaşlattığı gösterilmiştir (145).

Akupunktur: Sinir hasarlarının tedavisinde akupunktur uygulaması ile ilgili yapılan bir çalışmada da, bu uygulamanın rejenerasyon üzerine olumlu etkilerinin olduğu belirtilmiştir (146).

2.8.2. Cerrahi Tedavi Yaklaşımları

Sinir hasarının olduğu bölgede nörom oluşumu izlendiğinde ya da sinirin kesilme gibi ileri derece hasarları olduğunda, cerrahi tedaviler uygulanır. Sinir rejenerasyonunun sağlanması amacı ile uygulanan cerrahi tedaviler; dekompresyon, nörom rezeksiyonu, internal nöroliz, nörorafi, sinir grefti uygulamaları ve entübülasyon teknikleridir.

Dekompresyon ile yaralanma sonrasında oluşan skar dokusunun, sinir üzerinde uyguladığı sıkıştırma veya baskı kuvveti elimine edilir (8). Bu teknik ile hasar

bölgesinde çevre bağ dokusu ve fibrotik dokuların, sinirden uzaklaştırılması sağlanır (147).

Nörom rezeksiyonu, hasar sonrası nörom oluşumu tespit edildiğinde, saptanan lezyonun 3 mm sağlam dokuyu içerecek şekilde eksize edilmesi şeklinde uygulanır. Eksizyonun yeterliliğini kontrol etmek amacı ile frozen section biyopsisi uygulanabilir.

İnternal nöroliz geniş spinal sinirlerde tercih edilen bir tedavi şeklidir. Yaralanan bölgede epinöryum tabakasına serum fizyolojik enjekte edilerek, şişen bölgeye insizyon yapıp, internal fibrozis serbestleştirilir ve sinir fasikülleri rahatlatılır (63, 135, 147-151). Oral cerrahide kullanılmaz.

Nörorafi tekniğinde kopma olan sinir dallarında iki parça dikilir. Fakat bu teknik ancak iki uç gerilimsiz olarak biraraya getirilebilecek ise uygulanabilir (149).

Sinir greftleri uç-uca tedavinin uygulanamadığı periferik sinir yaralanması tedavilerinde ‘‘altın standart’’ olarak kabul edilmektedir. Tedavi amacıyla otogreftler veya allogreftler kullanılabilir. Otogreftlerin daha başarılı sonuçlar verdikleri bildirilmektedir (152). Donör sinir olarak en sık kullanılan sinirler; sural sinir, yüzeysel kutanöz sinirler, medial-lateral antebrakial kutanöz sinir, büyük auriküler sinir gibi daha az fonksiyon gösteren sinirlerdir (153, 154).

Entübülasyon tekniğinde, ayrılan sinir uçlarının arasına otojen veya alloplastik tüp bağlanarak, akson rejenerasyonu için rehberlik sağlanır. 30 mm’den küçük periferik sinir defektlerinde, rezorbe olabilen ve rezorbe olmayan tüplerle uygulanır (155). Tedavide rezorbe olabilen tip I kollajen kaynaklı doğal materyaller olan NeuraGen, Neuroflex, NeuroMatrix, NeuraWrap ve NeuroMend gibi cihazlar; rezorbe olabilen Neurotube ve Nerulac gibi sentetik cihazlar veya rezorbe olmayan Salubridge ve SaluTunnel gibi sentetik cihazlar tercih edilebilir (156).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Gereç

Bu çalışmada deneyler 220-250 gr ağırlığında erkek 24 adet Wistar Albino sıçan üzerinde uygulanmıştır.

Cerrahi uygulamalarda kullanılan gereçler liste halinde, patolojik inceleme için kullanılan gereçler tablo halinde (Tablo 3-1) aşağıdadır.

- Ketalar flakon (Ketamin HCL, Parke Davis, Berlin, Almanya)
- Rompun flakon (Xylazin hidroklorid, Bayer Türk Kimya San. Ltd. Şti, İstanbul, Türkiye)
- Ampisid Flakon 1 g (Mustafa Nevzat İlaç San. A.Ş., Türkiye)
- Tramadol 100 mg (Sandoz İlaç San. ve Tic. A.Ş., Türkiye)
- Dekort 2 ml 8 mg (Deva Holding A.Ş., Türkiye)
- Norgrizovim 1 gr 5 ampül (Deva Holding A.Ş., Türkiye)
- Nerve Growth Factor- β , rat recombinant expressed in Sf21 cells (Sigma-Aldrich)
- Steril ameliyat örtü seti
- Steril cerrahi el aletleri setleri
- Baby Mosquito hemostatik pens (10 cm)
- Bistüri ucu (15 numara)
- 3.0 ve 4.0 vicryl rapide dikiş ipliği (Polyglactin 910, Ethicon, ABD)
- Batikon (povidon iyot solüsyonu) (Bonmed Sağlık Ürünleri ve Makine San. Tic. Ltd.Şti., Türkiye)
- Steril gaz tamponlar
- Tıbbi elastik flaster (Nova Fix, Adana, Türkiye)
- Tıraş makinesi

Tablo 3-1: Patolojik incelemeler için gerekli malzemelerin listesi

1	Tüketim Malzemesi	Acetic Acid 100 % Glacial [1lt]	1	Litre	30	%18
2	Tüketim Malzemesi	ACETONE [5lt] (1 litrelik kutu)	5	Litre	10	%18
3	Tüketim Malzemesi	BIO-MOUNT HM, mounting medium [500ml]	1	Adet	80	%18
4	Tüketim Malzemesi	Epoxy Embedding Medium kit	1	Adet	992	%18
5	Tüketim Malzemesi	ETHANOL Absolute, 99,5% [5lt] (1 litrelik kutu)	5	Litre	12	%18
6	Tüketim Malzemesi	ETHANOL, 96,0% [5lt] (1 litrelik kutu)	5	Litre	8	%18
7	Tüketim Malzemesi	Glutaraldehyde solution Grade I, 8% in H2O [10ml]	8	Adet	510	%18
8	Tüketim Malzemesi	HAEMATOXYLIN HARRIS NON PAP [1lt]	1	Litre	80	%18
9	Tüketim Malzemesi	KASET (Kapaklı [250ad/pk])	250	Adet	0,08	%18
10	Tüketim Malzemesi	LAM, Renkli, 90 Rodajlı [50/pk] (90 Rodajlı [50/pk])	8	Kutu	8	%18
11	Tüketim Malzemesi	LAMEL (24x50mm [100/pk])	6	Kutu	4	%18
12	Tüketim Malzemesi	Osmium(VIII) Oxide for microscopy [100mg]	4	Adet	250	%18
13	Tüketim Malzemesi	PARAFIN, Granul [10kg] (1 kilogramlık kutu)	10	Kilogram	20	%18
14	Tüketim Malzemesi	XYLENE [5lt] (1 litrelik kutu)	5	Litre	12	%18
15	Tüketim Malzemesi	1,2-PROPYLENE OXIDE [1lt]	1	Litre	170	%18

3.2. Yöntem

Bu çalışmadaki deney hayvanlarının cerrahi işlemleri ve biyopsi örneklerinin alınmasının ardından sakrifikasyonları İstanbul Üniversitesi Aziz Sancar Deneysel Tıp Araştırma Enstitüsü, Deney Hayvanları Biyolojisi Anabilim Dalı Laboratuvarı'nda uygulanmıştır. Patolojik incelemeler ise İstanbul Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı Laboratuvarı'nda gerçekleştirilmiştir.

Proje kapsamındaki hayvan deneyleri için, İ.Ü. Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu onayı alınmıştır (29.12.2016).

Bu çalışma İstanbul Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi tarafından desteklenmiştir (Proje no: 24648).

3.2.1. Deney Hayvanlarının Elde Edilmesi ve Gruplara Ayrılması

24 adet 220-250 gr ağırlığındaki deney hayvanları, İstanbul Üniversitesi Aziz Sancar Deneysel Tıp ve Araştırma Enstitüsü Deney Hayvanları Biyolojisi ve Biyomedikal Uygulama Teknikleri Anabilim Dalı'ndan temin edilmiştir. Deneylerin cerrahi aşamaları uygulandıktan sonra, operasyon sonrası bakımları aynı enstitünün hayvan barınaklarında yapılmış, iyileşme dönemi boyunca gözlem altında tutulmuşlardır.

Deney hayvanları $22 \pm 1^\circ$ oda sıcaklığı ve bağıl nem oranının %40-60 olduğu, 12 saat aydınlık 12 saat karanlık otomatize odalarda tutulmuşlardır. Standart laboratuvar yemi ve çeşme suyu ile beslenmeleri sağlanarak, deney süreleri boyunca her metal kafes içerisinde 1 sıçan olacak şekilde muhafaza edilmişlerdir.

Deney hayvanları 4 ana gruba ayrılmıştır:

1. grup: 6 adet inferior alveolar sinirde ezilme tipi hasarı takiben serum fizyolojik uygulanan ve kontrol grubunu oluşturan Wistar Albino sıçan

2. grup: 6 adet inferior alveolar sinirde ezilme tipi hasarı takiben Deksametazon (Dekort) uygulanan Wistar Albino sıçan

3. grup: 6 adet inferior alveolar sinirde ezilme tipi hasarı takiben B vitamin kompleksi uygulanan Wistar Albino sıçan

4. grup: 6 adet inferior alveolar sinirde ezilme tipi hasarı takiben NGF uygulanan Wistar Albino sıçan

Tüm hayvanların sağ ve sol inferior alveolar sinirlerinde aynı tip hasar oluşturulmuştur. İlaç etkileşimi olabileceği göz önünde bulundurularak, her bir hayvanın sağ ve sol bölgelerine aynı medikal ajan uygulanmıştır.

3.2.2. Cerrahi İşlemlerin ve İlaçların Uygulanması

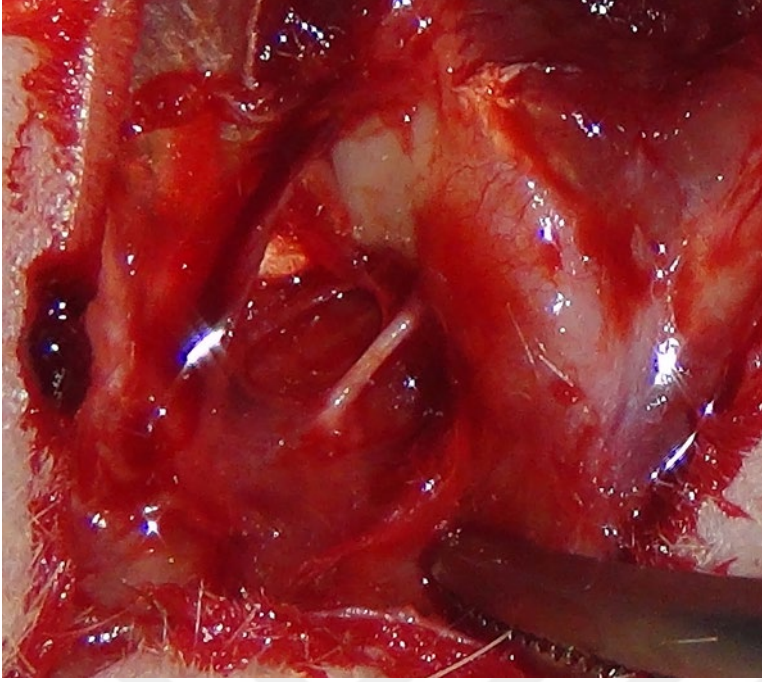
Nörorejeneratif etkisi olduğu bilinen NGF, B vitamin kompleksi ve deksametazonun sıçanlarda oluşturulan inferior alveolar sinir hasarı üzerine etkisinin araştırılması amacıyla 24 adet Wistar albino sıçana öncelikle Ketamin Hidroklorür (Ketalar)+Ksilazin Hidroklorür (Rompun) 60mg/kg+5mg/kg intraperitoneal uygulanarak anestezi sağlanmıştır. Anestezinin ardından operasyon sahası tıraş edilmiş ve batikon ile dezenfekte edilmiştir (Şekil 3-1). Asepsi ve antisepsi kurallarına uygun bir şekilde her bir taraf için 1 ml subkutan ekstraoral, 1 ml submukozal intraoral lokal anestezi (Fullcaine: 40x2 mg Artikain Hidroklorür, 0.006x2 mg Epinefrin Hidroklorür) yapılmıştır. Steril cerrahi aletler kullanılarak sıçanlarda her iki tarafta mandibulanın alt sınırından 1'er cm insizyon yapılmış (Şekil 3-2) ve tam kalınlık flep kaldırılmıştır. Disseksiyon yapılarak açığa çıkarılan sinire (Şekil 3-3, Şekil 3-4, Şekil 3-5) 60 saniyelik süre ile moskito pensi aracılığıyla ezilme tipi hasar verilmiştir (Şekil 3-6, Şekil 3-7, Şekil 3-8). Sonrasında bu bölgeler; 6 sıçanda her bir sinire kontrol grubu olması amacıyla bir ilaç uygulanmadan sadece serum fizyolojik, 6 sıçanda her bir sinire deksametazon (Dekort), 6 sıçanda her bir sinire B vitamin kompleksi (Norogrizovim), 6 sıçanda her bir sinire NGF lokal bir şekilde uygulanarak tedavi edilmiştir (Şekil 3-9). Operasyon sahası rezorbe olabilen dikiş materyali (4-0 vicryl) ile primer olarak kapatılmıştır (Şekil 3-10). Daha sonra bu bölge flaster ile sarılmıştır. Postoperatif olarak, ampisilin 6 mg/kg subkutan olarak ve tramadol 2 mg/kg oral yolla uygulanmıştır. Ampisilin postoperatif enfeksiyonun önlenmesi, tramadol ise postoperatif analjezinin sağlanması amacıyla verilmiştir.



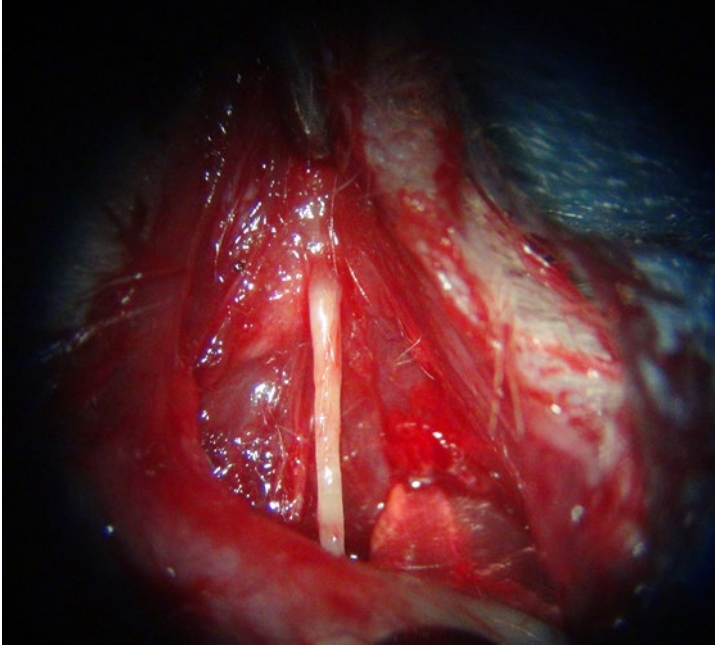
Şekil 3-1: Bölgenin cerrahi işleme hazırlanması



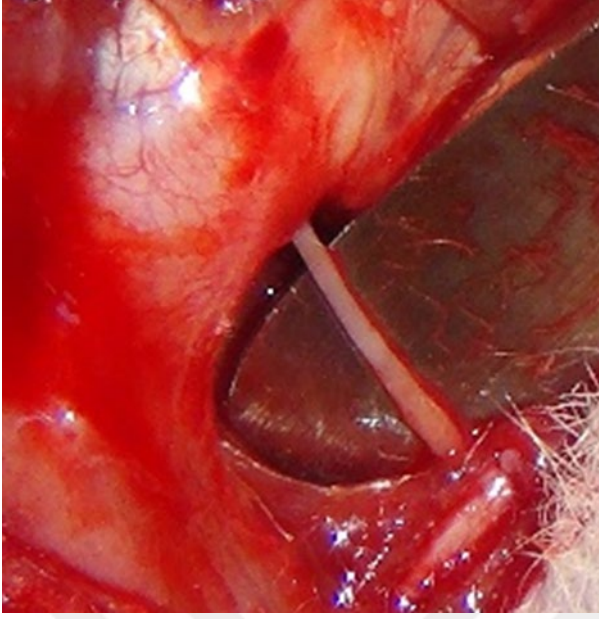
Şekil 3-2: İnsizyonların görüntüsü



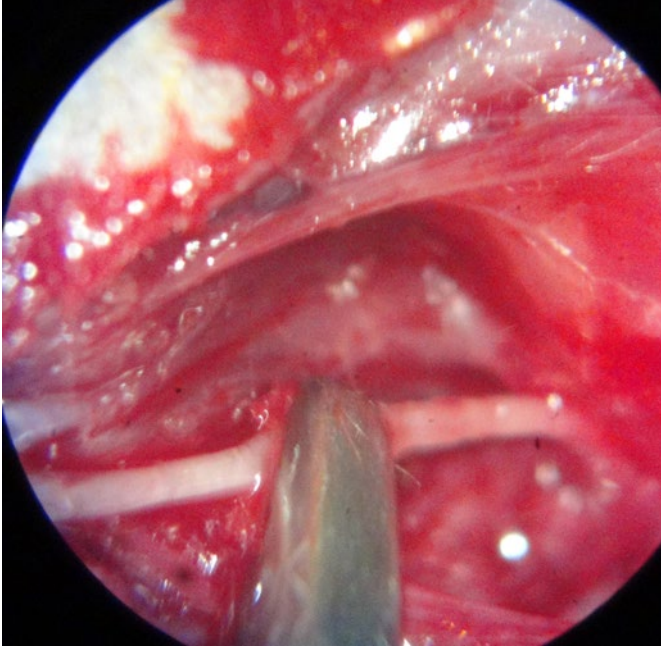
Şekil 3-3: Operasyon bölgesinde inferior alveolar sinirin açığa çıkarılması



Şekil 3-4: Açığa çıkarılan inferior alveolar sinirin cerrahi mikroskop altında görünümü



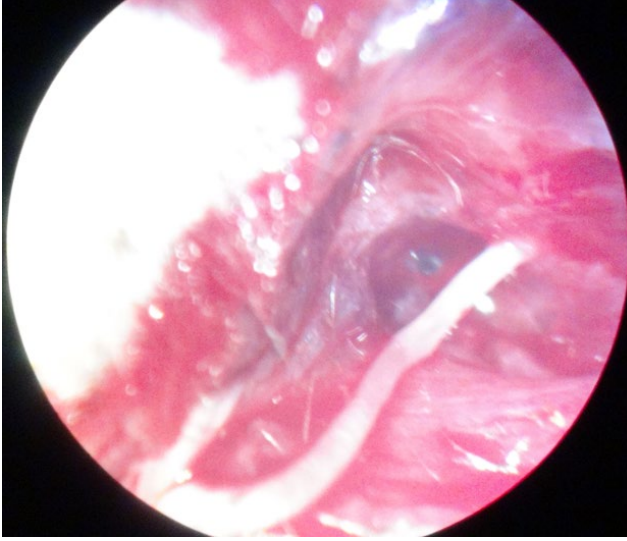
Şekil 3-5: Açığa çıkarılan inferior alveolar sinirin çevre dokulardan ayrılması sonrası görüntü



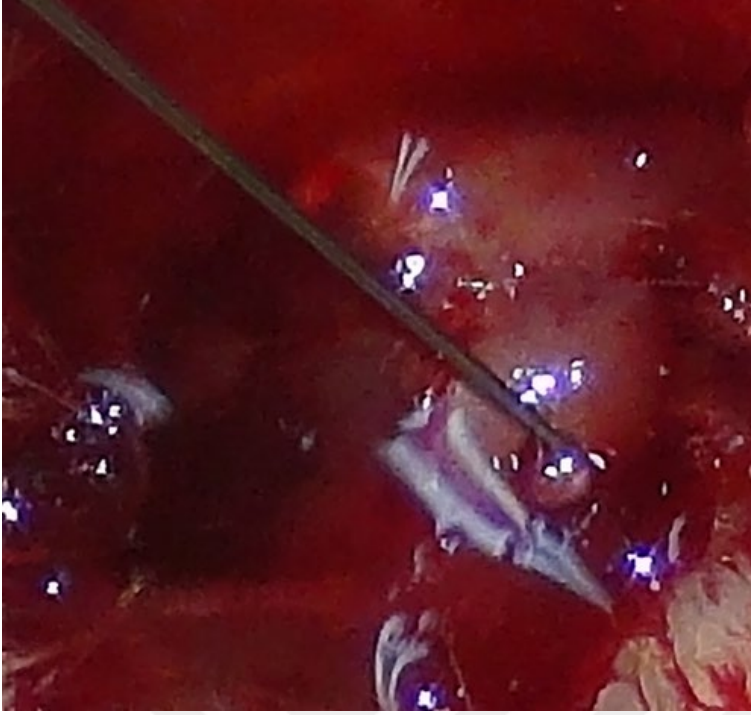
Şekil 3-6: Ezilme tipi hasar uygulamasının cerrahi mikroskop altında görünümü



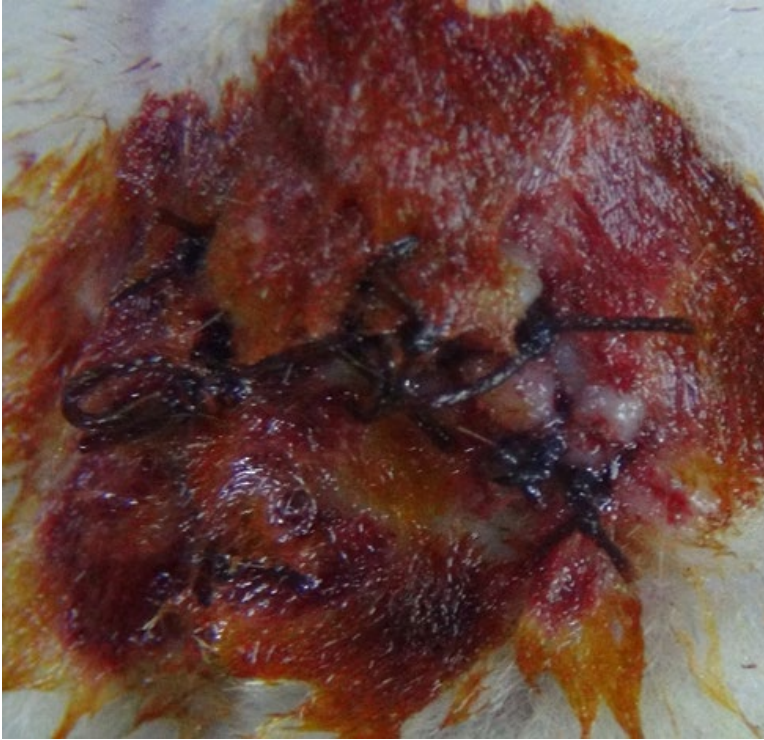
Şekil 3-7: Ezilme tipi hasar sonrası klinik görünüm



Şekil 3-8: Ezilme tipi hasar sonrası cerrahi mikroskop altında görünüm



Şekil 3-9: Hasar bölgesine lokal ilaç uygulaması



Şekil 3-10: Bölgenin kapatılması sonrası görüntü

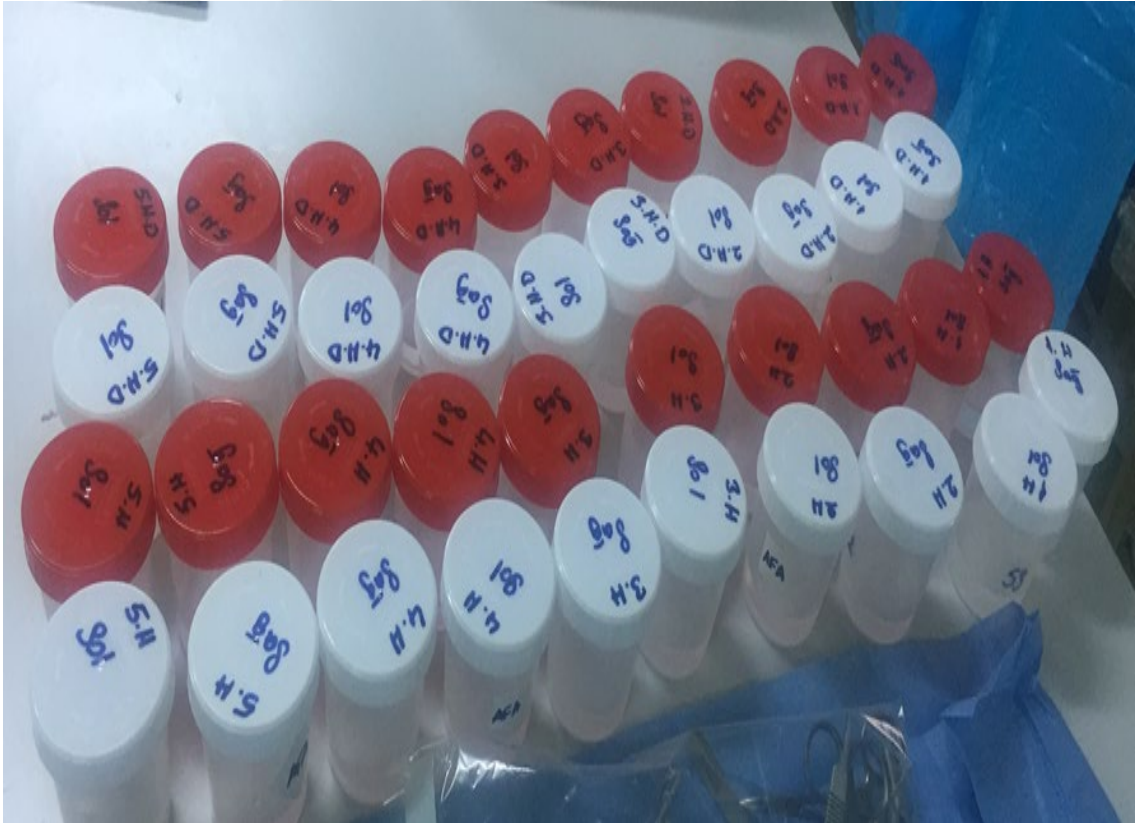
3.2.3. Post-operatif Bakım

Postoperatif 14 gün boyunca yara bölgeleri enfeksiyon gelişimi ve iyileşme süreci açısından her gün kontrol edilmiştir. Tüm deney hayvanları iyileşme dönemini sağlıklı olarak tamamlamıştır.

Çalışmanın 3 hafta süresi boyunca hayvanların yem ve sularının gerekli miktarda verilmesi ve zamanında değiştirilmesi, kafeslerin bakım ve temizliği gerçekleştirilmiştir. Beslenmeye ait bulgular düzenli olarak izlenmiş ve bir farklılık gözlenmemiştir.

3.2.4. Deney Hayvanlarının Sakrifikasyonu ve Biyopsi Örneklerinin Alınması

Tüm hayvanlar mikroskopik inceleme için 21. günde 135 mg/kg sodyum pentotal intraperitoneal olarak uygulanarak sakrifiye edilmiştir. Mandibulanın alt sınırından cerrahi işlemlerdeki gibi insizyon yapılarak hasar verilen sinirlerden biyopsi örnekleri alınmıştır. Biyopsi örneklerinin 1/3'ü alkol-formaldehit-asetik asite (AFA), 2/3'ü gluteraldehite konulmuştur (Şekil 3-11) ve mikroskopik inceleme için hazırlanmaları amacıyla laboratuvara teslim edilmişlerdir.



Şekil 3-11: Biyopsi örneklerinin hazırlanması

3.2.5. Biyopsi Örneklerinin Patolojik İnceleme için Hazırlanması

Biyopsi örnekleri aşağıdaki tekniğe uygun olarak hazırlanmıştır.

AFA içindeki materyal 1 gece boyunca fiksatif içinde kaldıktan sonra enine ve boyuna kesitler elde edebilmek amacıyla ikiye bölünerek kasetlenmiş ve doku takip işlemi yapılmıştır:

-Suda yıkama

-% 70 alkolde 20 dk bekletme

-% 80 alkolde 30 dk. bekletme

-% 90 alkolde 30 dk. bekletme

-% 96 alkolde 1 saat bekletme

-% 96 alkolde tekrar 1 saat bekletme

-Asetonda 15 dk. bekletme

-Asetonda tekrar 15 dk. bekletme

-Xylol'de 20 dk. bekletme

-Xylol'de tekrar 20 dk. bekletme

-Parafinde 30dk. bekletme

-Parafinde gece boyunca bekletme

-Parafin içine bir tanesi yatay, diğeri dik şekilde gömülerek bloklama (Şekil 3-

12)



Şekil 3-12: Hazırlanan Parafin Bloklar

Parafin bloklardan (iki ayrı blok) rotary mikrotomda 5 mikronluk seri kesitler alınarak Hematoksilen-Eosin ve MGT (Modifiye Gomori Trikróm) ile boyanarak ışık mikroskopunda incelemeye hazırlanmıştır.

Gluteraldehit içindeki materyal 4 saat süreyle fiksatif içinde kaldıktan sonra PBS içine (pH:7,6) alınmıştır. Stereo mikroskop altında disosiyasyon işlemi yapılarak materyal üstündeki bağ dokusu ve kanamalı kısımlar temizlenmiştir. 1-2 fasikül pens yardımı ile teasing işleminde kullanılmak üzere ayrılmıştır. Ardından elektron mikroskopik takip (Epon takibi) işlemine başlanmıştır:

-%2'lik osmium tetroksit içinde 2 saat bekletilmiştir (Teasing işlemi için ayrılan kısım gece boyu osmium tetroksitte kalmıştır). Ardından:

- PBS içinde (pH:7,6) 10 dk. bekletme
- PBS içinde tekrar (pH:7,6) 10 dk. bekletme
- % 25 alkolde 5 dk. bekletme
- % 35 alkolde 5 dk. bekletme
- % 50 alkolde 5 dk. bekletme

- % 70 alkolde 5 dk. bekletme
- % 80 alkolde 5 dk. bekletme
- % 95 alkolde 5 dk. bekletme
- % 100 alkolde 10 dk. bekletme
- % 100 alkolde tekrar 10 dk. bekletme
- Propilen oksitte 15 dk. bekletme
- Propilen oksit-epon (1/2'si propilen oksit) 15 dk. bekletme
- Propilen oksit-epon (1/3'ü propilen oksit) 15 dk. bekletme
- Epon karışımında 15 dk. bekletme
- Epon karışımı içine doku gömme işlemi yapma
- 65 derecelik etüvde 24 saat bekletme

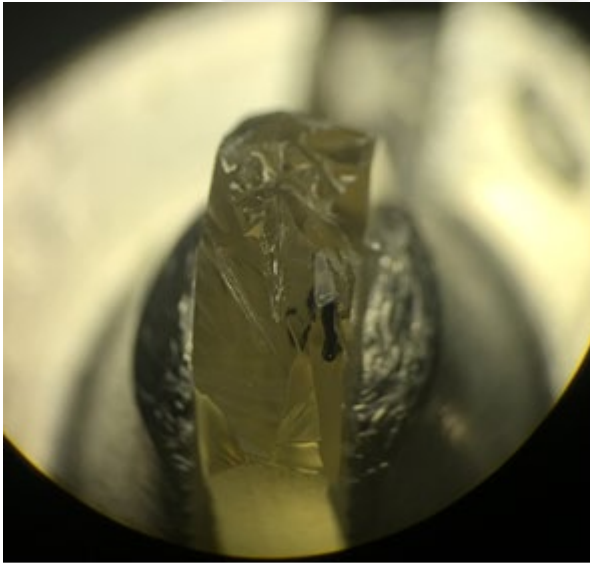
Blokların kenarları jilet yardımı ile trimlendikten sonra ultra mikrotomda (Şekil 3-13) 0,5 mikronluk kesitler alınmış (Şekil 3-14), “hot plate” (Şekil 3-15) üzerinde kurutulduktan sonra 1 gece 65 derecelik etüvde bekletilerek kesitlerin lam üzerine yapışması sağlanmıştır. Daha sonra boyama işlemine geçilmiştir:

- Doymuş sodyum hidroksit içinde 18 dk. bekletme
- Alkolde dehidrate etme
- Distile suda yıkama
- Thoninde (% 0,1 lik) 1 saat (65 derecelik etüvde) bekletme
- Alkolde dehidrate etme
- Xylol'de parlatma

-Vernikle kapatılma uygulanarak patolojik inceleme için hazırlanmışlardır (Şekil 3-16).



Şekil 3-13: Mikrotomun görüntüsü



Şekil 3-14: Mikrotomda kesit alınması

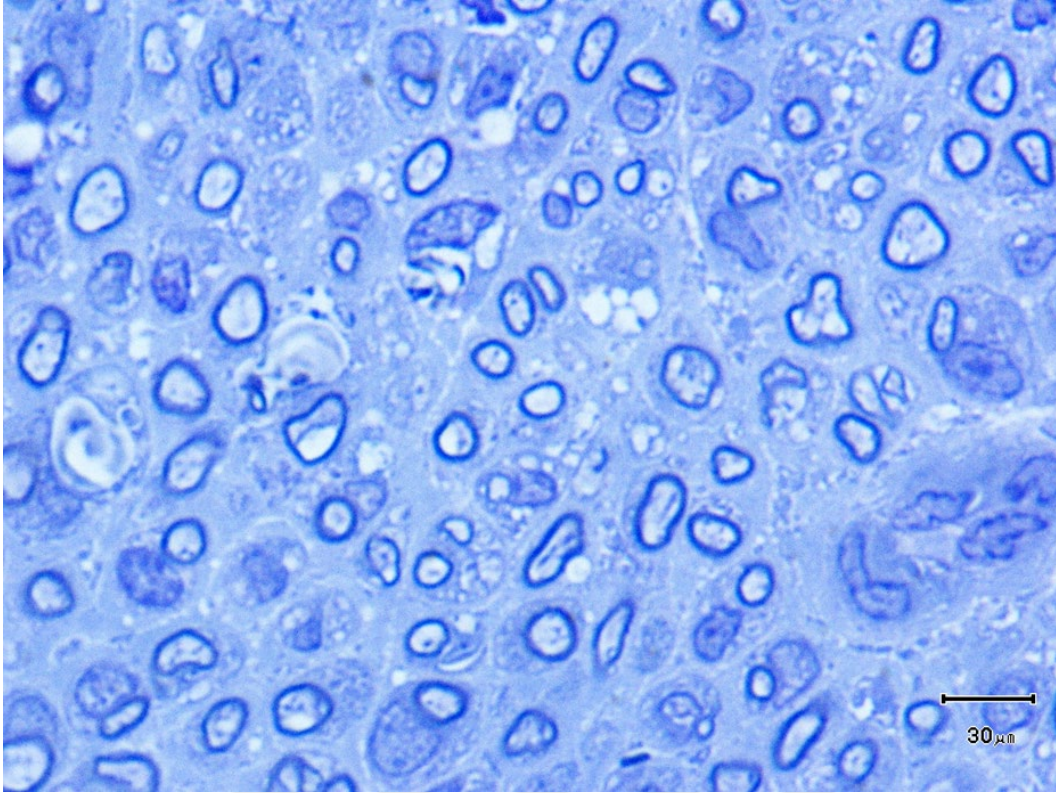
4. BULGULAR

4.1. Klinik Bulgular

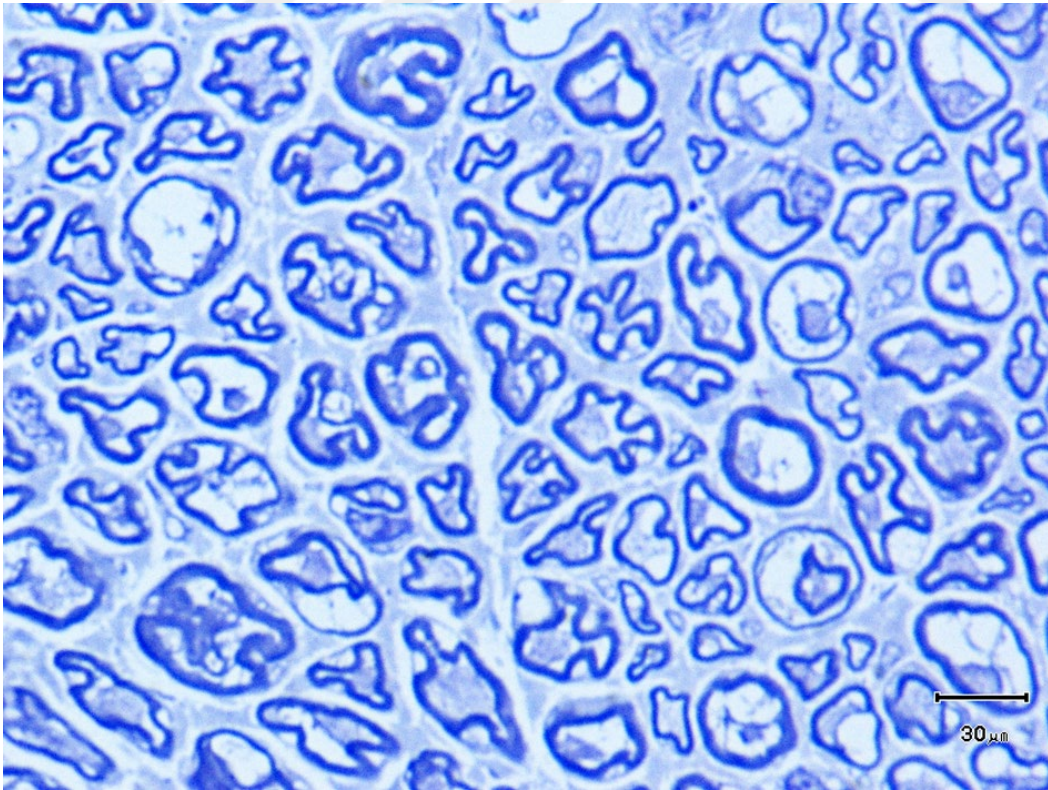
Deney hayvanlarında postoperatif dönemde makroskopik olarak enfeksiyon ya da beslenmelerinde yetersizlik gibi herhangi bir komplikasyon gelişmeden iyileşme gözlemlendi. Postoperatif dönemin ardından sakrifikasyon aşamasında ise tüm gruplar değerlendirildiğinde; ilaç uygulanan gruplardaki inferior alveolar sinir bütünlüğünün, serum fizyolojik uygulanan gruba göre daha fazla korunduğu saptandı. Deksametazon ve B vitamin kompleksi grupları birbirlerine benzer bütünlükte iken, NGF grubundaki iyileşmenin daha belirgin olduğu incelendi.

4.2. Işık Mikroskopu ile Değerlendirme Bulguları

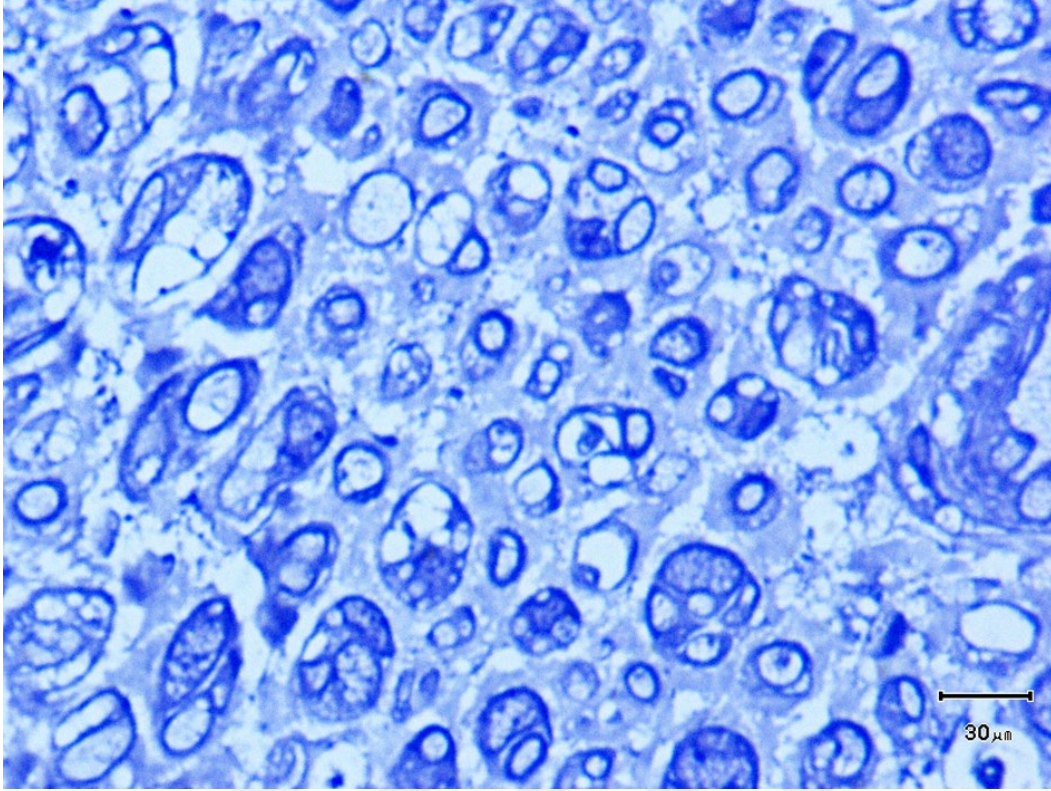
Serum fizyolojik uygulanan gruptaki inferior alveolar sinirlerin ışık mikroskopik incelenmesinde; bazı sinir kesitlerinin epinörium ile çevrili olduğu izlenmekle birlikte, örneklerin çoğunluğunda miyelin kılıfı bütünlüğünün kaybolduğu gözlemlendi. Bütünlüğün korunduğu olgularda miyelinlerin düzenli olduğu saptandı (Şekil 4-1). Bu kesitlerde ayrıca epinöriumun fibröz bağ dokusuna ek olarak, kan damarlarının varlığı da ayırt edildi. Yine bütünlüğün korunduğu kesitlerde epinöriumun alt kısmında, miyelinli ve miyelinsiz sinir liflerini içeren sinir fasikülleri saptandı. Örneklerin çoğunluğunda aksonlarda ve miyelin kılıflarda belirgin dejenerasyonla birlikte, miyelin kılıf lamellerinin düzensizleştikleri (Şekil 4-2) ve birbirlerinden ayrıldıkları gözlemlenirken (Şekil 4-3); miyelin kılıfı bütünlüğünün korunduğu örneklerde miyelinli sinir liflerinde belirgin rejenerasyon alanları görüldü. 2 örnekte vakuol oluşumu saptandı. Ayrıca dejenerasyon görülen bölgelerde, dejenere olmuş sinir hücreleri ve miyelin kılıflarını fagosite etmiş makrofajların varlığı tespit edildi. Miyelin kılıfı bütünlüğünün korunmuş olduğu örneklerde dahil tüm kesitlerde akson çaplarının ve miyelin kılıfı kalınlıklarının önemli derece azaldığı gözlemlendi.



Şekil 4-1: Serum fizyolojik grubunda azalan hücre sayısı ile birlikte miyelin kılıfı bütünlüğünün korunduğu kesit

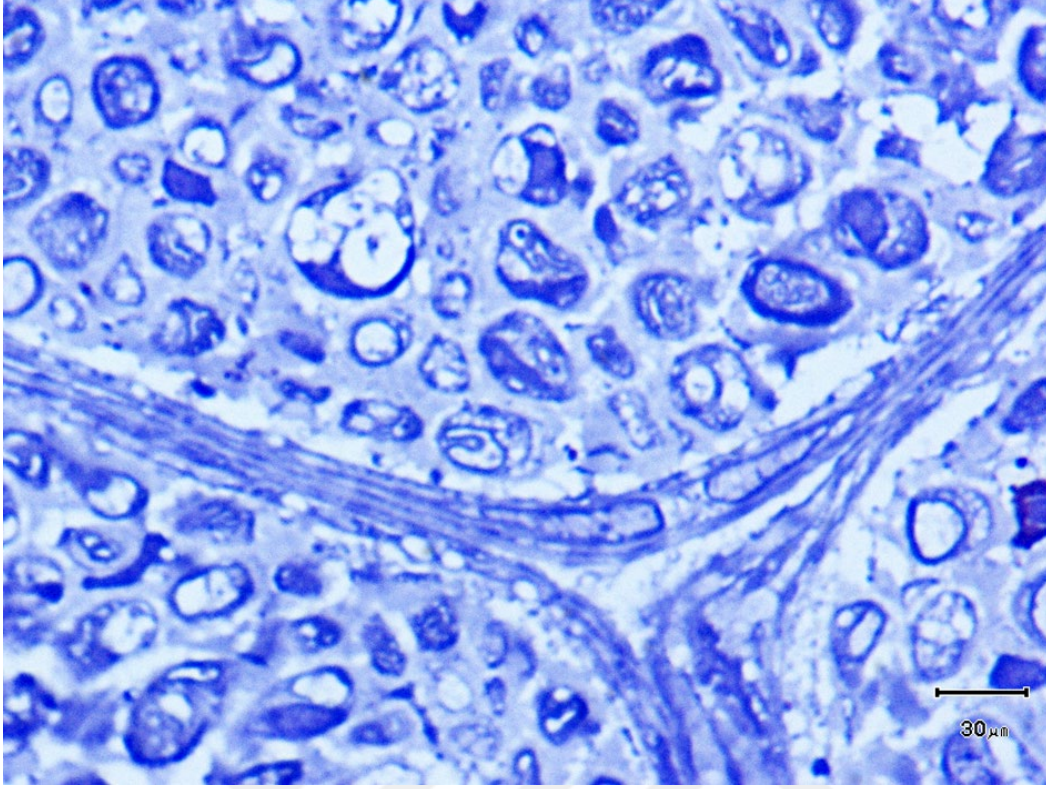


Şekil 4-2: Serum fizyolojik grubunda miyelin kılıfı düzensizliğinin belirgin olduğu kesit

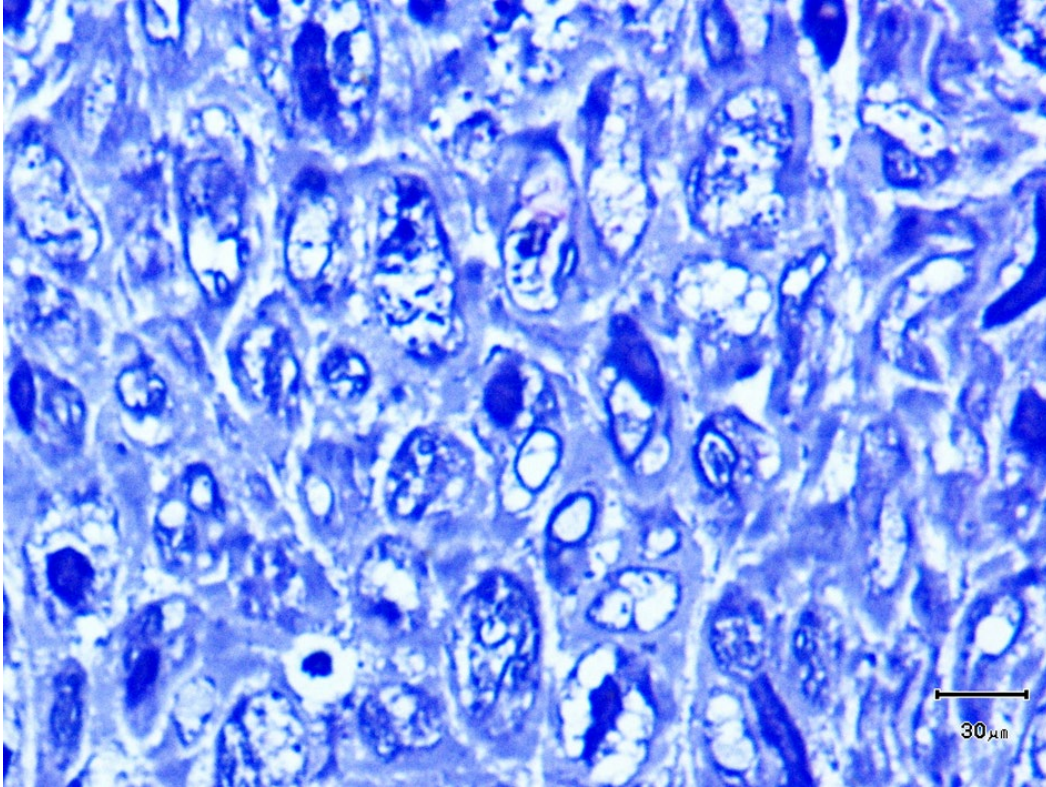


Şekil 4-3: Serum fizyolojik grubunda çoğunlukla saptanan; miyelin kılıfı bütünlüğünün bozulduğu ve miyelin düzensizliklerinin olduğu kesit

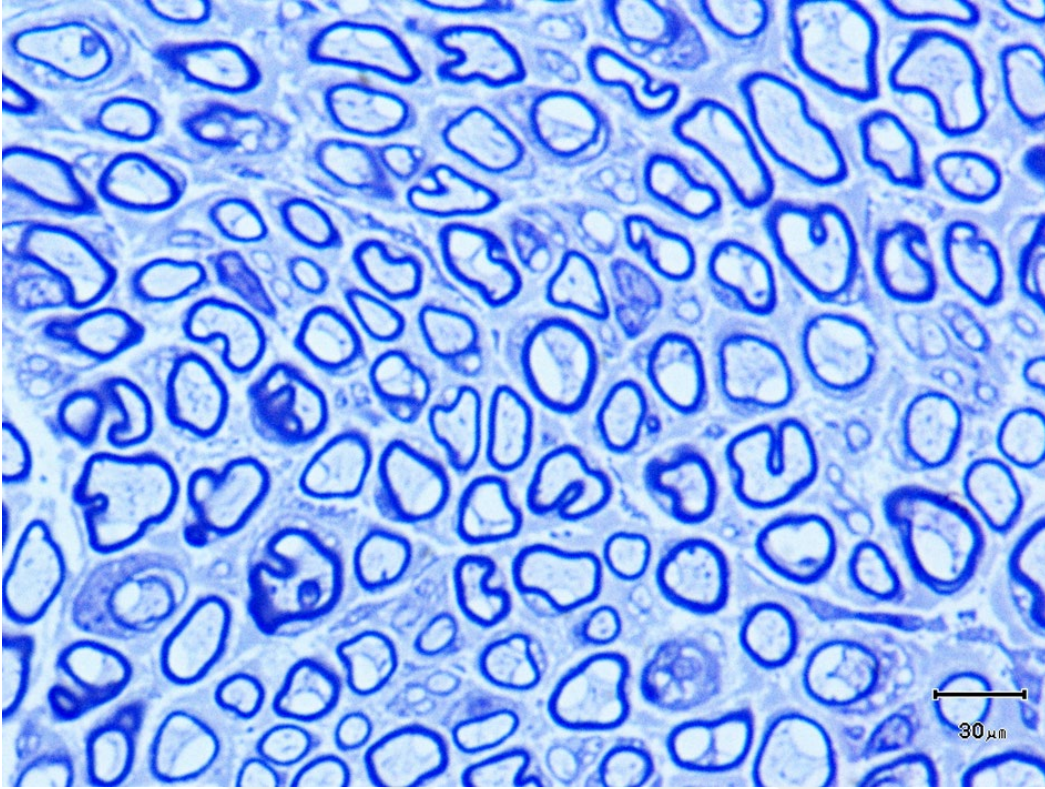
Deksametazon uygulanan gruptaki inferior alveolar sinir örneklerinin ışık mikroskopik incelenmesinde, sinirlerin genel olarak epinöryum ile çevrili olduğu izlenmekle birlikte, serum fizyolojik uygulanan gruba benzer şekilde çoğunlukla miyelin kılıfı bütünlüğünün kaybolduğu, akson ve miyelin kılıfların dejenerasyona uğradığı saptandı (Şekil 4-4, Şekil 4-5). Dejenerasyon bölgelerinde makrofajlar görüldü. Bütünlüğün korunduğu örneklerin çoğunda ise miyelin kılıflarının belirgin ve ileri derecede düzensiz olduğu tespit edildi (Şekil 4-6). Örneklerin bazılarında miyelinli sinir liflerinde rejenerasyon görüldü. Bu gruptaki örneklerin 6'sında vakuol oluşumu görüldü (Şekil 4-7). Serum fizyolojik uygulanan grupta olduğu gibi, genel olarak akson çapları ve miyelin kılıfı kalınlıklarında azalma saptandı.



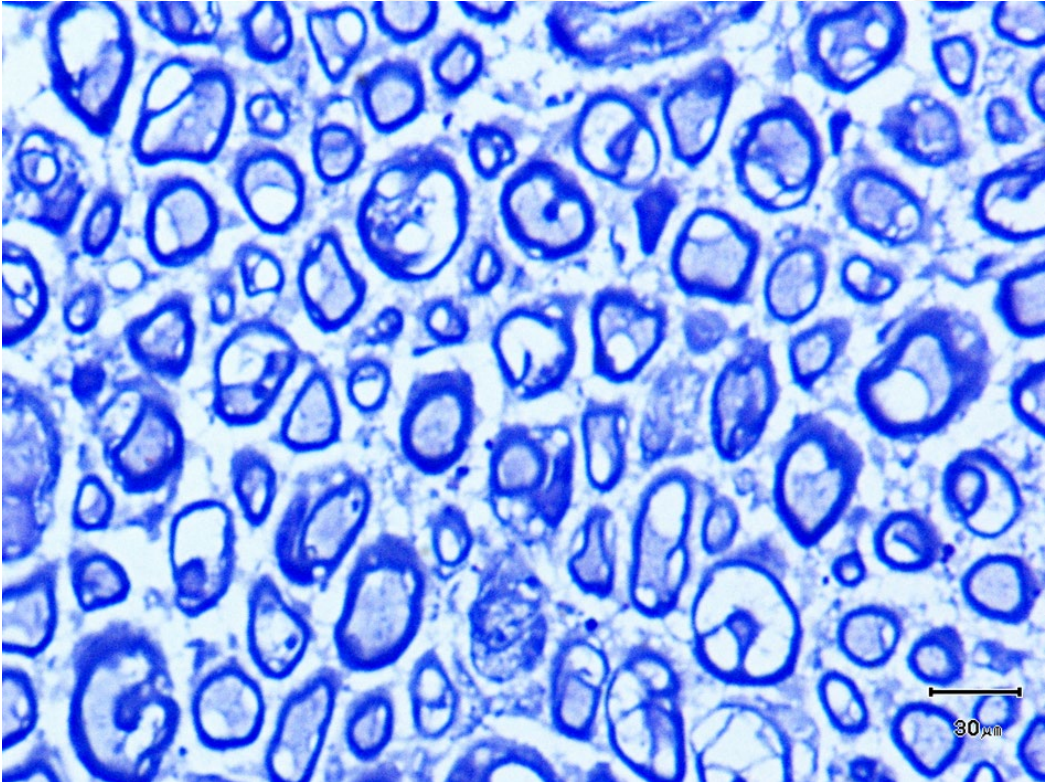
Şekil 4-4: Deksametazon grubunda çevre epinöryum ile birlikte miyelin kılıfı bütünlüklerinin kaybolduğu ve düzensizliklerin bulunduğu kesit



Şekil 4-5: Deksametazon grubunda dejenerasyonların olduğu, miyelin kılıfı bütünlüğünün bozulduğu, ileri derecede miyelin düzensizliği bulunan kesit

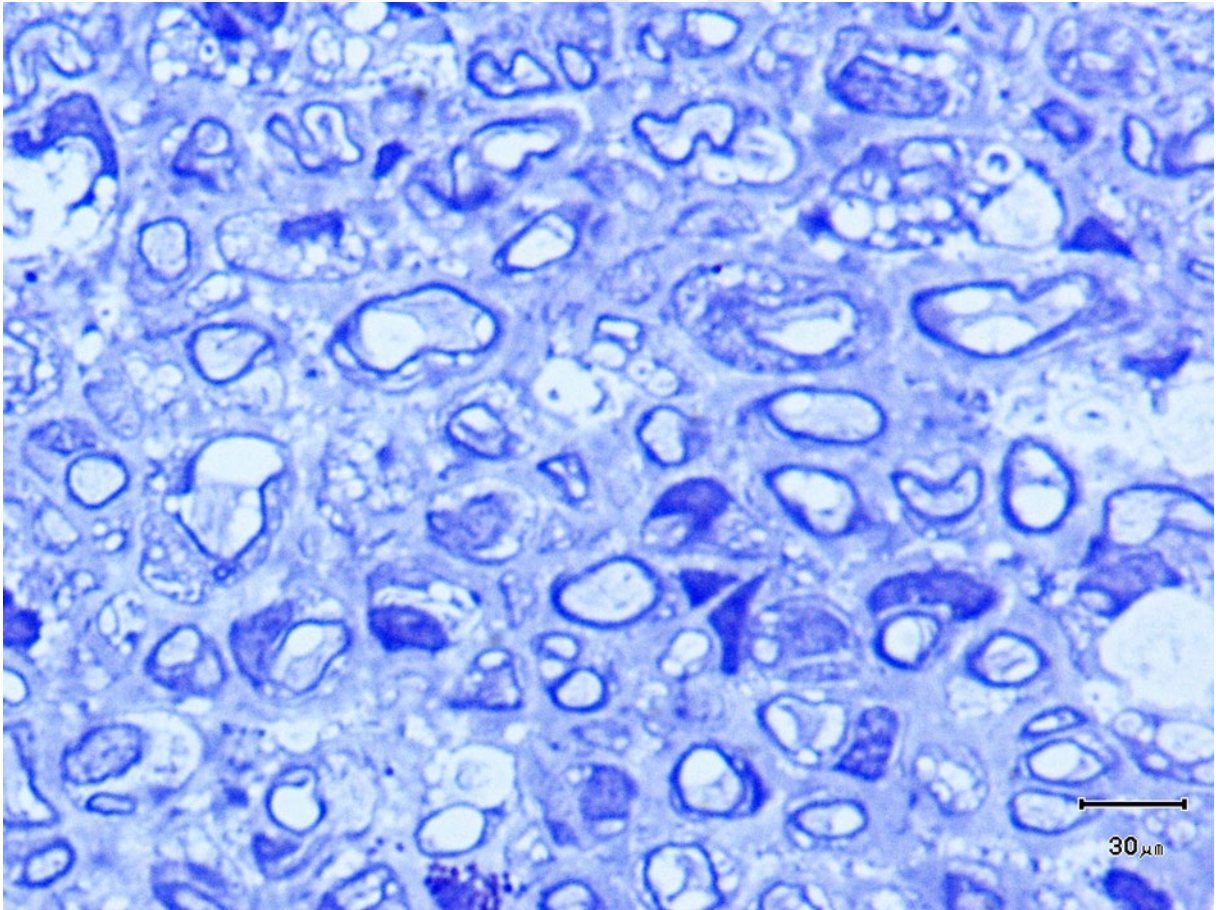


Şekil 4-6: Deksametazon grubunda miyelin kılıfı bütünlüklerinin korunduğu, miyelin düzensizliğinin saptandığı kesit

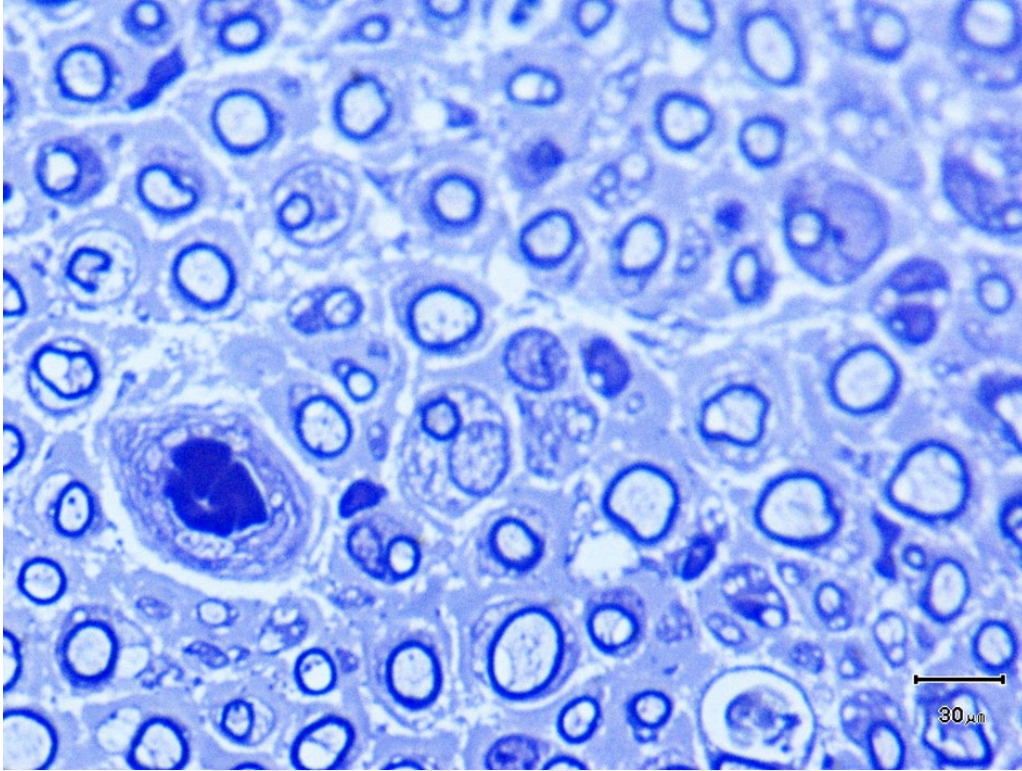


Şekil 4-7: Deksametazon grubunda miyelin bütünlüklerinin bozulmaya başladığı, miyelin düzensizliklerinin bulunduğu, vakuollerin olduğu kesit

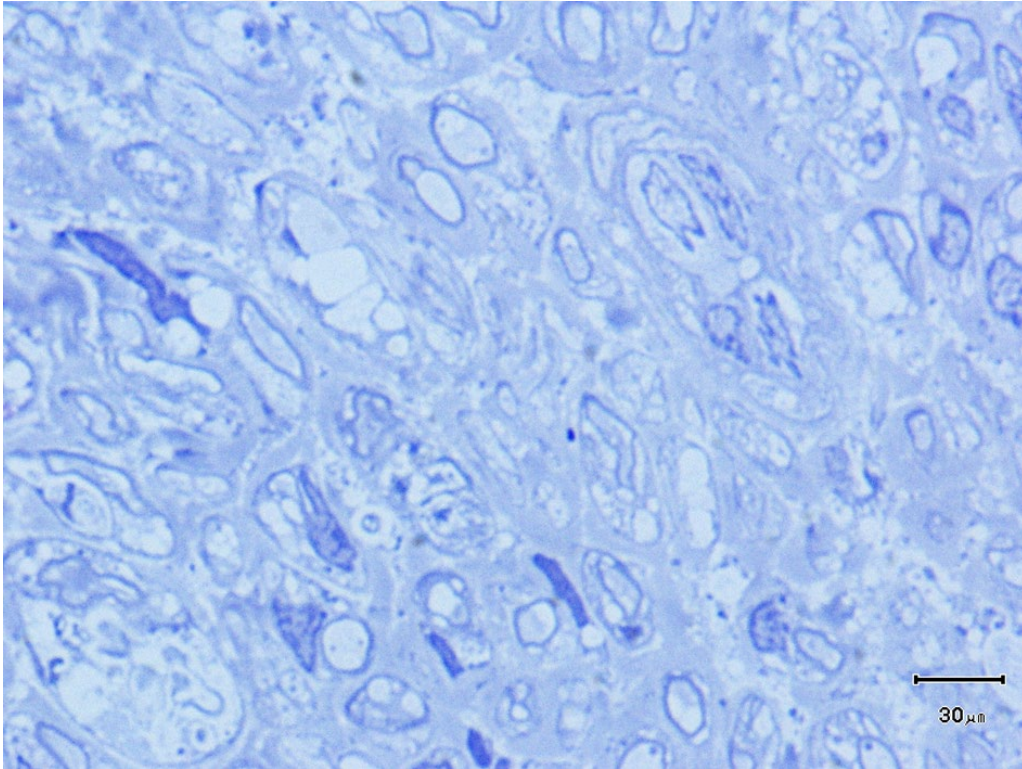
B vitamini kompleksi uygulanan gruptaki inferior alveolar sinirlerin ışık mikroskopik incelenmesinde; deksametazon grubuna benzer şekilde bazı sinir kesitlerinin epinöryum ile çevrili olduğu izlenmekle birlikte, örneklerin çoğunluğunda miyelin kılıfı bütünlüğünün kaybolduğu gözlemlendi (Şekil 4-8). Bütünlüğün korunduğu örneklerde bile miyelin kılıflarının düzenli olmadığı saptandı (Şekil 4-9). Örneklerin çoğunda aksonlarda ve miyelin kılıflarda belirgin dejenerasyonla birlikte, miyelin kılıf lamellerinin düzensizleştikleri ve birbirlerinden ayrıldıkları gözlenirken; miyelin kılıfı bütünlüğünün korunduğu örneklerde miyelinli sinir liflerinde rejenerasyon alanları görüldü. 9 örnekte vakuol oluşumu saptandı (Şekil 4-10). Ayrıca dejenerasyon görülen bölgelerde, dejenere olmuş sinir hücreleri ve miyelin kılıflarını fagosite etmiş makrofajların varlığı tespit edildi. Miyelin kılıfı bütünlüğünün korunmuş olduğu örneklerde dahil tüm kesitlerde akson çaplarının ve miyelin kılıfı kalınlıklarının önemli derece azaldığı gözlemlendi.



Şekil 4-8: B vitamin kompleksi grubunda miyelin kılıfı bütünlüklerinin kaybolduğu ve miyelin düzensizliklerinin olduğu kesit

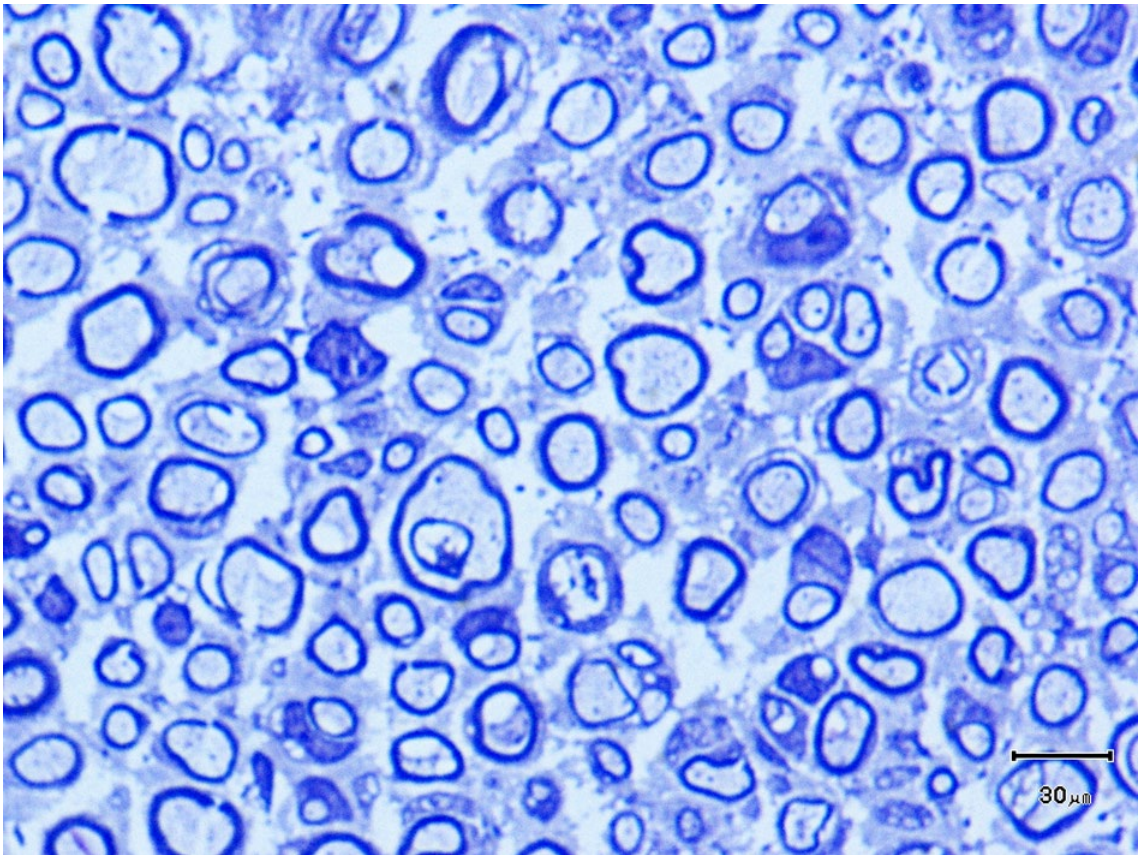


Şekil 4-9: B vitamin kompleksi grubunda dejenere alanlarla birlikte miyelin kılıfı bütünlüklerinin çoğunlukla korunduğu, miyelin düzensizliklerinin bulunduğu kesit

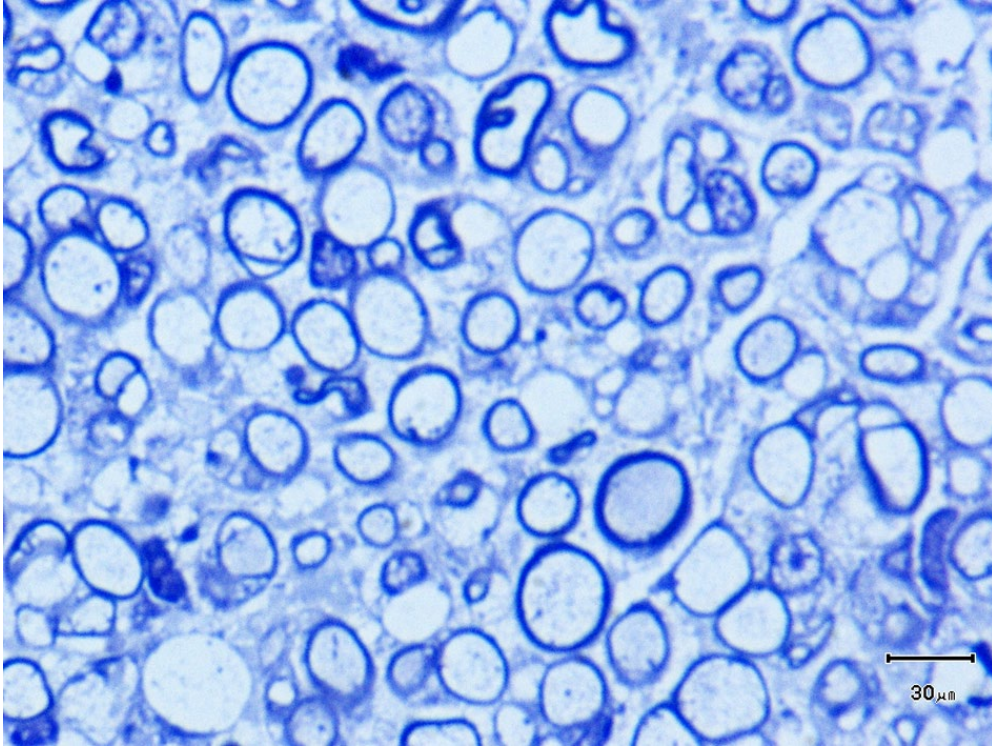


Şekil 4-10: B vitamin kompleksi grubunda miyelin kılıfı bütünlüklerinin kaybolduğu, miyelin düzensizliklerinin olduğu ve vakuollerin olduğu kesit

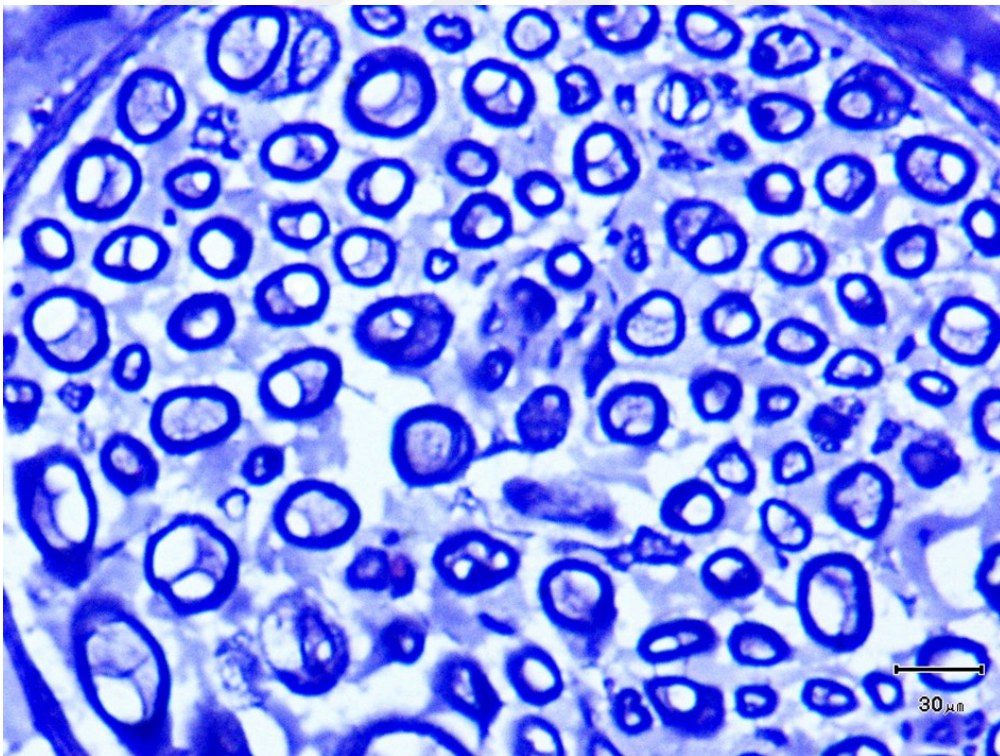
NGF uygulanan gruptaki inferior alveolar sinirlerin ışık mikroskopik incelenmesinde; sinir kesitlerinin çoğunluğunun epinöryum ile çevrili olduğu izlenmekle birlikte, miyelin kılıfı bütünlüğünün neredeyse hiç bozulmadığı gözlemlendi (Şekil 4-11). Miyelin kılıflarının düzensizliği de diğer gruplara göre oldukça az saptandı (Şekil 4-12). Örneklerde aksonlarda ve miyelin kılıflarda belirgin bir dejenerasyon görülmemekle birlikte, miyelin kılıf lamellerinin az bir oranla düzensizleştikleri ve birbirlerinden ayrıldıkları gözlenirken; genellikle belirgin rejenerasyon alanları görüldü. 11 örnekte vakuol oluşumu saptandı (Şekil 4-13). Tüm kesitlerde akson çaplarının ve miyelin kılıfı kalınlıklarının normale yakın olduğu gözlemlendi.



Şekil 4-11: NGF grubunda miyelin bütünlüğü ve düzensizliklerinin neredeyse görülmediği kesit



Şekil 4-12: NGF grubunda miyelin kılıfı bütünlüklerinin korunduğu ve miyelin düzensizliklerinin oluşmadığı kesit



Şekil 4-13: NGF grubunda korunmuş miyelin kılıfı ile birlikte vakuollerin görüldüğü kesit

4.3. İstatistik Bulgular

İstatistiksel analizler SPSS versiyon 17.0 programı yardımıyla gerçekleştirilmiştir. Değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu histogram grafikleri ve Kolmogorov-Smirnov testi ile incelendi. Tanımlayıcı analizler sunulurken ortalama, standart sapma ve ortanca değerler kullanılmıştır. 2x2 gözlerde Pearson Ki Kare ve Fisher's Exact Testleri ile karşılaştırıldı. Normal dağılım göstermeyen (nonparametrik) değişkenler gruplar arasında değerlendirilirlen Kruskal Wallis Testi kullanılmıştır. Post-hoc analizler Mann Whitney U Testi yardımıyla yapılmıştır. P-değerinin 0.05'in altında olduğu durumlar istatistiksel olarak anlamlı sonuçlar şeklinde değerlendirildi.

Gruplar arasında miyelin kılıfı bütünlüğünün bozulma oranı ve miyelin kılıfı düzensizliği oranları karşılaştırılmıştır (Tablo 4-1). Gruplar arasında miyelin kılıfı bütünlüğünün bozulma oranı ($p:0,013$) ve miyelin kılıfı düzensizliği oranı bakımından anlamlı ilişki olduğu gözlenmiştir ($p:0,005$). Yapılan post-hoc analizle bu anlamlılığın hangi gruplar arasında olduğu incelenmiştir. Ortalama miyelin kılıfı bütünlüğünün bozulma oranı serum fizyolojik grubunda ($65,83 \pm 48,70$), deksametazon grubunda ($56,25 \pm 49,78$) ve B vitamin kompleksi grubunda ($42,08 \pm 42,29$); NGF grubuna göre ($4,17 \pm 9,96$) daha yüksek bulunmuştur. Ortalama miyelin kılıfı düzensizliği oranı NGF grubunda ($28,33 \pm 23,96$), deksametazon grubu ($83,33 \pm 30,03$) ve B vitamin kompleksi grubuna göre ($70,83 \pm 27,87$) düşük bulunmuştur.

Tablo 4-1: Gruplar arasında miyelin kılıfı bütünlüğünün bozulma oranı ve miyelin kılıfı düzensizliği oranlarının karşılaştırılması

	Miyelin Kılıfı Bütünlüğünün Bozulma Oranı (%)			Miyelin Kılıfı Düzensizliği Oranı (%)		
	Ort	s.s.	Medyan	Ort	s.s.	Medyan
Serum fizyolojik	65,83	$\pm 48,70$	100,00	68,75	$\pm 46,42$	100,00
Deksametazon	56,25	$\pm 49,78$	90,00	83,33	$\pm 30,03$	100,00
B vitamin kompleksi	42,08	$\pm 42,29$	40,00	70,83	$\pm 27,87$	77,50
NGF	4,17	$\pm 9,96$	0,00	28,33	$\pm 23,96$	25,00
p ¹	0,013			0,005		

¹Kruskal Wallis Testi

Çalışma ve kontrol grupları arasında miyelin kılıfı bütünlüğünün bozulma oranı ve miyelin kılıfı düzensizliği oranları karşılaştırılmıştır (Tablo 4-2). Serum fizyolojik grubunun ortalama miyelin kılıfı bütünlüğünün bozulma oranının ($65,83 \pm 48,70$), çalışma gruplarının ortalama miyelin kılıfı bütünlüğünün bozulma oranına göre ($34,17 \pm 43,24$) daha yüksek olduğu saptanmıştır ($p:0,035$). Serum fizyolojik grubu ile çalışma gruplarının arasında miyelin kılıfı düzensizliği oranı bakımından istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki olmadığı görülmüştür ($p>0,050$).

Tablo 4-2: Çalışma ve kontrol grupları arasında miyelin kılıfı bütünlüğünün bozulma oranı ve miyelin kılıfı düzensizliği oranlarının karşılaştırılması

	Miyelin Kılıfı Bütünlüğünün Bozulma Oranı (%)			Miyelin Kılıfı Düzensizliği Oranı (%)		
	Ort	s.s.	Medyan	Ort	s.s.	Medyan
Serum fizyolojik	65,83	$\pm 48,70$	100,00	68,75	$\pm 46,42$	100,00
Çalışma grupları	34,17	$\pm 43,24$	0,00	60,83	$\pm 35,75$	60,00
p ¹	0,035			0,339		

¹Mann Whitney U Testi

Vakuol oluşumu gruplar arasında karşılaştırıldığında (Tablo 4-3) aralarında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki olmadığı saptanmıştır ($p>0,050$).

Tablo 4-3: Gruplar arasında vakuol oluşumu karşılaştırması

	Vakuol Oluşumu				p ¹
	Yok		Var		
	n	%	n	%	
Serum fizyolojik	2	(50,00)	2	(50,00)	0,093
Deksametazon	2	(25,00)	6	(75,00)	
B vitamin kompleksi	0	(0,00)	9	(100,00)	
NGF	1	(8,33)	11	(91,67)	

¹Ki-Kare Testi

Çalışma ve kontrol grupları arasında vakuol oluşumu karşılaştırılmıştır (Tablo 4-4). Buna göre çalışma gruplarındaki vakuol oluşma oranı (%89,66) serum fizyolojik grubuna göre (%50,00) daha yüksek bulunmuştur (p:0,038).

Tablo 4-4: Çalışma ve kontrol grupları arasında vakuol oluşumu karşılaştırması

	Vakuol Oluşumu				p ¹
	Yok		Var		
	n	%	n	%	
Serum fizyolojik	2	(50,00)	2	(50,00)	0,038
Çalışma grupları	3	(10,34)	26	(89,66)	

¹Ki-Kare Testi

5. TARTIŞMA

Deneyssel olarak sıçan inferior alveolar sinirinde ezilme tipi hasar oluşturulan bu çalışmada; deksametazon, B vitamin kompleksi ve sinir büyüme faktörünün lokal uygulamadaki etkinliklerini saptamak ve karşılaştırmak amaçlanmıştır. Periferik sinirlerin rejenerasyon kapasitesini ölçen pek çok klinik ve hayvan çalışması olmakla birlikte, inferior alveolar sinir ile ilgili çalışmalar az sayıdadır. Günümüzde tıp alanında periferik sinir hasarı ile ilgili çalışmalar git gide daha fazla ön plana çıkmaktadır. Bu alanda yapılmakta olan çalışmalar ile nörodejeneratif hastalıkların tedavisi ile ilgili gelişme sağlanmaya çalışılmaktadır. Periferik sinir hasarı ağız, diş ve çene cerrahisinde de yapılan operasyonlarda inferior alveolar sinir başta olmak üzere; mental sinir, lingual sinir ve bu bölgelerle ilişkili diğer sinirlerin hasarı şeklinde izlenebilmektedir. Operasyon sırasında periferik sinir hasarı meydana geldiğinde ise uygulanacak belirli bir protokol bulunmamakla birlikte, çoğu zaman intramuskuler olarak B vitamin kompleksleri reçete edilmektedir. Fakat B vitamin komplekslerinin intamuskuler olarak uygulanmasının, operasyon bölgesinde periferik sinir rejenerasyonu üzerine etkisi klinik olarak çoğu zaman başarı ile sonuçlanamamaktadır. Oral bölgede genel olarak ilaçların lokal olarak uygulanmalarının, sistemik olarak uygulamaya göre başarı şansı daha yüksek olmaktadır. Bu sebeple NGF, B vitamin kompleksi, deksametazon gibi nörorejeneratif etkisi olduğu bilinen ilaçların, sinir hasarının olduğu bölgede cerrahi sırasında direkt lokal olarak uygulanmasının rejenerasyon açısından daha olumlu sonuçlar verme ihtimali yüksektir.

Sinir yaralanmalarının sonrasında, kesilme tipi hasar yok ise normal şartlarda da genellikle sinirlerde rejenerasyon meydana geldiği kabul edilmektedir (51, 56). Fakat böyle durumlarda fonksiyonel iyileşmenin normale göre daha az gerçekleştiği, iyileşmenin geciktiği, skar dokusu geliştiği ve nörom oluşumunun daha sık görüldüğü rapor edilmiştir (157). Hasar oluşan sinirlerde en önemli amaç; gelişen yapısal değişimlerin kaldırılması, yeniden normal yapının kazandırılması ve sonuç olarak da fonksiyonel iyileşmenin görülmesidir (44). Bu amaçla medikal tedavilere yönelik çalışmalar sürdürülmektedir.

Sinir yaralanmaları ile ilgili in vitro olarak yapılabilen çalışmalar trigeminal gangliyonik hücreler üzerinedir fakat gangliyonik hücrelerin rejenerasyon kapasitesi

periferik sinir olan inferior alveolar sinirin rejenerasyon kapasitesi ile eşdeğer kabul edilememektedir. İn vivo olarak ise yeterli hayvan çalışması yapılmaksızın insan çalışması planlanması etik olarak uygun gözükmemektedir. Bu sebeple çalışmada hayvan deneylerinin yapılmasına karar verilmiştir. Ayrıca konuyla ilgili yeterli sayıda hayvan çalışması olmamakla birlikte, inferior alveolar sinirde uygulanacak olan ilaçların karşılaştırılması ile ilgili hiç çalışma bulunmamaktadır.

Sıçanlarda oluşturulan siyatik sinir yaralanması modelleri, sinir hasarının ardından gelişen fonksiyonel değişikliklerin ve cerrahi yöntemler ile medikal tedavilerin başarılarının incelenmesinde yaygın olarak kullanılmaktadır (158). Bu alandaki araştırmalarda sıçanların özellikle siyatik sinirlerinde ezilme tipi hasarın oluşturulması oldukça sık tercih edilmektedir. Sinirde ezilme tipi yaralanma oluşturmak için farklı tekniklerin kullanılıyor olması ve hasar sonrası değerlendirme yöntemlerinin de farklılık gösteriyor olması, karşılaştırmalar için önemli güçlükler ortaya çıkarmaktadır (159). Sinir rejenerasyonunun ölçülme yöntemi, periferik sinirler ile ilgili araştırmalarda önemli sorunlardan birisidir (160, 161). Günümüzde periferik sinirlerin rejenerasyonunu değerlendirmede histolojik, morfometrik ve elektrofizyolojik yöntemler korele edilmektedir (129). Bu çalışmada ağız, diş ve çene cerrahisi uygulamaları ile ilişkili olan inferior alveolar sinirde ezilme tipi hasar oluşturulduktan sonra uygulanan lokal medikal tedavinin etkinliği ışık mikroskopik inceleme ile değerlendirilmiştir.

Deney hayvanlarının büyük bir çoğunluğunu kemirgenler oluştururlar. Genellikle gece aktif olan bu hayvanlar bulundukları laboratuvar ortamına kolay uyum sağlamaları, bakımlarının kolay olması, kısa sürede çok sayıda üretilibilmeleri ve fiziki yapılarının küçük olması nedeniyle biyomedikal araştırmalarda en çok tercih edilen hayvan grubudur. Bu çalışmada, sinir üzerinde değerlendirme yapabilmek açısından çalışma alanının çok küçük olmaması gerekmektedir. İstatistiksel olarak anlamlılığın sağlanması açısından 24 deney hayvanına ihtiyaç vardır. İhtiyaç duyulan sayı ve gerekli olan çalışma alanı göz önünde bulundurulduğunda sıçan kullanımı daha uygundur. Sıçanlar farelere göre yüzey alanları daha geniş olduğundan elde tutulmaları kolaydır ve çalışma esnasında daha geniş deney alanına sahiplerdir. Bu konu ile ilgili yapılan diğer çalışmalarda da deney hayvanı olarak sıçanlar tercih edilmiştir. Günümüzde araştırmalarda kullanılan soyların büyük bölümünün Wistar Albino soyundan köken alması sebebiyle bu tür seçilmiştir. Hormonal değişimlerin sonucu etkileyebileceği göz

önünde bulundurularak erkek cinsiyet tercih edilmiştir. 220-250 gr arasında erişkin sıçanlar üzerinde çalışılmıştır.

Çalışmada her deney hayvanının sağ ve sol inferior alveolar sinirleri üzerine lokal ilaç uygulanmıştır. Uygulanan ilaçlar arasında etkileşim olabileceği ve sonuçların etkilenebileceği göz önünde bulundurularak, her sıçanda sağ ve sol inferior alveolar sinirlere aynı ilaç uygulanmıştır.

Literatürde periferik sinirlere ilaç uygulamasının araştırıldığı çalışmalarda genellikle siyatik sinir kullanılmıştır. Siyatik sinir hem duyuşal hem motor lifleri içermesi ile infeior alveolar sinire anatomik yapı olarak benzemektedir. Ancak inferior alveolar sinirin çapının çok daha küçük ve uzunluğunun çok daha az olması, rejenerasyon kapasitesi açısından farklılık göstermesinin beklenmesine sebep olmaktadır. Bu sebeple siyatik sinir üzerinde uygulanan ilaçların, infeior alveolar sinir üzerindeki etkinlikleri arasında fark olabilir.

Periferik sinir hasarında travmaya bağlı oluşan iskeminin etkisiyle miyelin kılıfın yapısında bozulma, miyelin lamellerinde ayrılma, akson zarı ile organellerde ise yapısal değişikliklerin olduğu bilinmektedir. Sinir dokusunda yaralanmanın ardından oksidatif ajanların ortaya çıkması ile, lipid içeriğinden zengin olan miyelin kılıf lamellerinin lipid peroksidasyonuna uğraması ve bu sebeple de sinir liflerinin yapılarının bozulması beklenmektedir. Ayrıca sinir yaralanmasının ardından makrofajlar bölgeye göç ederler ve enflamatuvar reaksiyonlara bağlı olarak hücresel yapıların bozulmasına sebep olurlar (56, 74, 82). Bu çalışmada da serum fizyolojik uygulanan gruptan alınan biyopsi örneklerinin ışık mikroskopik incelenmesinde, miyelin kılıf yapılarında oldukça belirgin dejenerasyon ile birlikte makrofaj sayılarında artış ve fagositte ettikleri miyelin kılıfların artıkları gözlenmiştir.

Periferik sinir yaralanmalarında en çok kullanılan ilaçlar steroidlerdir. Atkinson ve ark. cerrahi yaralanmalara bağlı oluşan skar dokusunun, rejenerasyon sürecinde gelişen akson filizleri açısından mekanik bir bariyer oluşturabileceğini bildirmişlerdir (157). Hasar sonrasında gelişen enflamatuvar reaksiyonların azaltılarak, skar dokusunun da azaltılması rejenerasyon açısından önemli hedeflerden biridir. Bu amaçla, sinir yaralanmaları sonrası glukokortikoidlerin (162) ve nonsteroid antienflamatuvar ilaçların (163) kullanımının faydalı olabileceği belirtilmiştir. Steroidler; granüositler, mast hücreleri ve makrofajların degranülasyonunu önleyerek, fosfolipaz A2'yi inhibe ederek,

makrofaj inhibisyon faktörünü baskılayarak, lizozomal ve diğer membranları stabilize ederek antienflamatuvar etki gösterirler. Yaralanan periferik sinirlerin tedavisinde steroidlerin farklı formları kullanılabilir (1, 164-169).

Sencar doktora tezinde sinir yaralanmasının ardından hemen uygulanan steroid tedavisinin, enflamasyonu azalttığını ve dolayısıyla da sekonder doku hasarı oluşumunu engellediğini belirtmiştir (44). Becker ve ark. da lokal steroid uygulamalarının periferik sinir yaralanmalarında fibroblast sayısı ve buna bağlı olarak skar dokusu oluşumunu azalttığını bildirmişlerdir (170). Ayrıca aynı çalışmada steroidlerin bu etkileriyle nörom oluşumunu da engellediklerini, Schwann hücrelerinin aktivasyonu ile miyelin kılıf yapımını uyardıklarını ve aksonal filizlenmeyi arttırarak rejenerasyona katkı sağladıklarını rapor etmişlerdir.

Suslu ve ark. siyatik sinir üzerinde deksametazonun sistemik ve lokal uygulamalarını karşılaştırdıkları çalışmalarında, sinire 30 saniye süreyle ezilme tipi hasar uygulamış ve sinir rejenerasyonunda lokal uygulamanın sistemik uygulamaya göre daha başarılı olduğunu vurgulamışlardır. 0., 1., 7., 14., 21. ve 28. günlerde değerlendirdikleri örneklerde, topikal uygulamaya bağlı iyileşmenin 21. günde belirgin olduğunu bildirmişlerdir. Ayrıca lokal uygulamaların, sistemik steroid uygulamalarında oluşma riski bulunan hiperglisemi veya hipertansiyon gibi yan etkiler oluşturmamasının avantajını da belirtmişlerdir (164).

Shishido ve ark. sinir yaralanmasına bağlı gelişen inflamasyonu azaltmak için sıçanların siyatik sinirine topikal olarak deksametazon uyguladıkları çalışmalarında, ödemin minimal seviyede olduğunu ve aksonal miyelin dejenerasyonunun gözlenmediğini bildirmişlerdir (171).

Galloway ve ark. siyatik sinirde ezilme tipi hasar oluşturdıkları sıçanlarda topikal olarak deksametazon uygulamış ve hasardan 14 gün sonra önemli ölçüde iyileşme olduğunu bildirmişlerdir (172).

Feng ve ark. sıçanlar üzerinde yaptıkları çalışmada, siyatik sinire 60 sn süre ile ezilme tipi hasar uygulamış ve farklı dozlardaki deksametazonun, hasarın oluşturulduğu bölgeye intramusküler olarak uygulanması sonucu iyileşmeye olan katkılarını ölçmüşlerdir. Sonuç olarak deksametazonun uygulandığı dozdan bağımsız olarak, GAP-43 salınımını arttırarak ve CD3-pozitif hücre infiltrasyonunu inhibe ederek sinir rejenerasyonunu arttırdığını belirtmişlerdir. Vardıkları sonuçlar ile deksametazonun,

nöroprotektif ve nörotrofik etkileri sebebi ile periferik sinir hasarının klinik tedavisinde uygulanmasını önermişlerdir (173).

Mohammadi ve ark. sıçanlarda siyatik sinirde oluşturdukları kesilme tipi hasarda, deksametazon içeren silikon tüp uygulamışlardır. Deksametazonun lokal uygulamasının ardından periferik sinir onarımı ve hedef organ reinnervasyonunun hızlandığını belirtmişlerdir (174).

Sun ve ark. sıçanlarda 10 sn süre ile ezilme tipi hasar oluşturdukları siyatik sinirde; serum, deksametazon, B12 vitamini ve deksametazon-B12 vitamininin kombine uygulandığı 4 farklı grup oluşturmuştur. 4 grup arasında en başarılı iyileşmenin deksametazon ve B12 vitamininin kombine uygulandığı grupta olduğunu belirtmişlerdir (175).

Gao ve ark. sıçanların inferior alveolar sinirine 10 sn aralıklarla 3 kez ezilme tipi hasar oluşturdukları çalışmalarında, deksametazon uygulamasının NF-κB ekspresyonunu inhibe ederek inferior alveolar sinir rejenerasyonunda başarılı sonuçlar sağladığını rapor etmişlerdir (176).

Bu çalışmada da, bildirilen çalışmalarda olduğu gibi ışık mikroskopik incelemede deksametazonun, serum uygulanan grup ile karşılaştırıldığında sinir rejenerasyonu üzerinde pozitif etkisi olduğu bulunmuştur.

Klinik olarak B vitamini kompleksinin sinir sisteminde dejenerasyonu azalttığına dair pek çok çalışma mevcuttur. Bu vitaminler, özellikle de B12 vitamini, normal sinir fonksiyonlarının sağlanması ile ilgili çeşitli biyolojik olaylarda önemli rol oynar (177, 178). B vitamini kompleksinin veya B12 vitamininin uygulanmasının, Schwann hücreleri ve miyelinli sinir liflerinin sayısını ve aksonların çapını arttırdığı ve böylece miyelinli sinir liflerinin rejenerasyonunu ve Schwann hücrelerinin çoğalmasını desteklediği gösterilmiştir (179).

Beşaltı ve ark. B vitamin kompleksi ile ilgili sıçan siyatik siniri üzerine bildirdikleri çalışmalarında, sinir rejenerasyonu ile ilgili sadece motor fonksiyonlarda olumlu sonuçların olduğunu belirtmişlerdir (180). Bu sonuç, oluşturulan ezilme tipi hasarın daha uzun süre (3dk) uygulanmasına bağlı olabilir.

Altun ve ark. sıçanların siyatik sinirlerinde oluşturdukları ezilme tipi hasarda, hasar bölgelerinde B vitamini salınımının azaldığını ve bu nedenle B vitamini

takviyesinin sinir rejenerasyonunu olumlu bir şekilde etkileyebileceğini belirtmişlerdir (181).

Watanabe ve ark. tibial sinire hasar uyguladıkları sıçan çalışmasında, B12 vitamininin intraperitoneal uygulamasının periferik sinir rejenerasyonunu arttırdığını bildirmişlerdir (182).

Okada ve ark. sıçanların siyatik siniri üzerinde oluşturdukları hasar ile ilgili çalışmalarında, lokal veya sistemik yüksek doz B12 vitamini uygulamanın periferik sinir hasarının tedavisinde olumlu etkileri olduğunu bildirmişlerdir (183).

Hasegawa ve ark. sıçanlarda siyatik sinire ezilme tipi hasar verdikleri çalışmalarında, B1 ve B12 vitaminlerinin sinir rejenerasyonunda olumlu etkilerini olduğunu ve hatta B1-B6-B12 kombinasyonunun kullanımının bu olumlu etkiyi arttırdığını belirtmişlerdir (184).

Nedeljkovic ve ark. sıçanlar üzerinde femoral sinir hasarı oluşturdukları çalışmalarında B vitamin kompleksini intraperitoneal olarak uygulamış ve sinir rejenerasyonu üzerinde operasyondan hemen sonra bu uygulamanın yapılmasının pozitif sonuçları olduğunu bildirmişlerdir (185).

Bu çalışmada da, sıçanlar üzerinde uygulanan ezilme tipi inferior alveolar sinir hasarı üzerinde B1, B6 ve B12 vitamini kombinasyonu uygulanmış olup, bu uygulamanın rejenerasyon sürecini olumlu yönde desteklediği tespit edilmiştir.

NGF keşfedilen ilk sinir büyüme faktörü olup, sinir hasarlarında hakkında çalışmaların en çok yapıldığı nörotropik faktörlerdendir (128). Klinikte Alzheimer hastalığı, nörotropik keratit, kolinerjik dejenerasyon, korneal duyarlılığın düzenlenmesi gibi hastalık ve durumların tedavisinde kullanılmaktadır. NGF'nin genellikle in vivo ve in vitro olarak nöronlar üzerinde rejenerasyonu arttırdığı kabul edilmektedir. Buna rağmen NGF'nin rejenerasyondaki etkilerinin mekanizması tam olarak açıklanamamıştır (129). Ancak sinir yaralanmasının ardından hasar bölgesinin distalindeki aksonlar ve Schwann hücrelerinin NGF salgıladıkları; üretilen bu NGF'nin sinirin terminal bölgesinden, retrograd aksonal iletim yolu ile perikaryona iletiildiği ve sonuç olarak akson rejenerasyonunu uyardığı çalışmalarda kabul edilmektedir (128, 186). Ayrıca yapılan çalışmalarda aksonal yaralanmanın ardından Schwann hücrelerinde NGF reseptörlerinin artış gösterdiğinin rapor edilmesi ile (51), Schwann

hücrelerinin rejenerasyonda önemli bir role sahip olduğu desteklenmektedir. Yaralanma sonucu Schwann hücrelerinin bazı moleküller sentezleyerek, aksonal oryantasyon ve rejenerasyonu kolaylaştırdıkları bildirilmiştir (129).

Schwann hücrelerinin sinir rejenerasyonu esnasında, akson filizlerinin efektör hücre ve dokulara ulaşmasına rehberlik ettikleri rapor edilmiştir (80). Rejenere olmuş aksonların, doğru hücre bandı veya bandlarına ulaşmalarının mekanizması tam olarak bilinmemektedir (128, 186). Bu mekanizmada Schwann hücrelerinin bazal laminasının rol aldığı ve hücre proliferasyonunun NGF'nin uyarıcı etkisi ile gerçekleştiği düşünülmektedir. Fonksiyonel iyileşmenin de bu şekilde sağlandığına inanılmaktadır (44).

Sinir yaralanmasını takiben ilk haftada dejenerasyona uğramış olan akson ve miyelin kılıflarının ortadan kaldırıldıkları, makrofajların hasar bölgesine geldikleri ve Schwann hücrelerinin proliferasyona uğradıkları bilinmektedir (51, 56). Takip eden haftalarda ise nörotropik faktörlerin salınımının belirgin bir şekilde azaldığı belirtilmektedir (80, 128). Azalan bu faktörlerin bölgede tekrar yerine getirilmesinin, rejenerasyonu destekleyeceği düşünülmektedir.

Wang ve ark. periferik sinir hasarından sonra sinir rejenerasyonunda önemli etkiye sahip olan nörotrofik faktörlerin, özellikle NGF'nin, çalışmalarda elde edilen belirgin sonuçları ile en etkili tedavi ürünü olduğunu belirtmişlerdir (187).

Fumagalli ve ark. NGF'nin nöron ve aksonların rejenerasyonunu teşvik ettiğini ve hasarlı sinirlerin onarılmasında anahtar rol oynadığını bildirmişlerdir (188).

Li ve ark. tavşanlarda oluşturdukları ezilme tipi siyatik siniri hasarında intramusküler NGF uygulamış ve iyileşme üzerinde olumlu etkileri olduğunu belirtmişlerdir (189).

Du ve ark. mandibular distraksiyon osteogenezi uyguladıkları tavşanlarda uyguladıkları sistemik NGF'nin, inferior alveolar sinir iyileşmesini uyardığını rapor etmişlerdir (190).

Wang ve ark. tavşanlar üzerinde distraksiyon osteogenez operasyonu sırasında inferior alveolar sinir hasarı tedavisi için lokal enjeksiyon yoluyla NGF uygulamışlardır. Çalışmada NGF'nin periferik sinirlerin iyileşmesinde önemli bir rol oynadığını

vurgulamışlardır (191). Wang başka bir çalışmada arkadaşları ile birlikte NGF'yi jel şeklinde uygulamış ve yine rejenerasyona olumlu etkileri olduğunu belirtmiştir (192).

Gravannis ve ark. kesilme tipi hasar uyguladıkları sıçan siyatik sinirinde, NGF uygulanan gruplarda sinir rejenerasyonu ile birlikte motor fonksiyonel iyileşmelerin daha fazla olduğunu; akson çapı, miyelin kılıf kalınlığı ve miyelinli sinir lifleri sayılarının kontrol gruplarına göre artış gösterdiğini bildirmişlerdir (129).

Bu çalışmada NGF'nin inferior alveolar sinir üzerindeki rejenerasyona etkisi; miyelinli sinir lifi sayıları, akson çapları ve miyelin kılıf kalınlıkları dikkate alındığında, deksametazon ve B vitamin kompleksine göre anlamlı bir şekilde daha başarılı bulunmuştur. 3. haftadaki iyileşme sonucu histopatolojik görüntüler, normal sinir hücrelerine oldukça benzer şekilde gözlenmişlerdir.

SONUÇLAR

- Bu çalışmada diğer çalışmalarda da hayvan modeli olarak tercih edilen sıçanlar; herhangi bir komplikasyon ve enfeksiyon oluşmadan başarılı bir şekilde kullanılmıştır. Siyatik sinir çalışmalarında sıklıkla kullanılan sıçanlar, inferior alveolar sinir ile ilgili çalışmalar açısından da uygun bir deney modeli oluşturmuştur.
- Inferior alveolar sinirde oluşturulan ezilme tipi hasar sonrasında sadece serum fizyolojik uygulanan kontrol grubunda, ışık mikroskopik incelemede miyelinli sinir liflerinin aksonları ve miyelin kılıflarında belirgin yapısal değişikliklerin olduğu saptanmıştır.
- Serum fizyolojik uygulanan deney kontrol grubunda; şiddetli dejenerasyona bağlı olarak miyelinli sinir liflerinin sayısı, aksonların çapı ve miyelin kalınlıklarının sağlam gruba oranla anlamlı derecede az olduğu tespit edilmiştir.
- Inferior alveolar sinirde ezilme tipi yaralanma oluşturulmasından sonra deksametazon uygulanan deney grubunun ışık mikroskopik incelenmesinde; fasikül sayılarında belirgin azalma, miyelin kılıfı ve aksonda ise dejenerasyon ile birlikte, rejenerasyon belirtileri gözlenmiştir.
- Inferior alveolar sinirde ezilme tipi yaralanma oluşturulmasından sonra B vitamin kompleksi uygulanan deney grubunun ışık mikroskopik incelenmesinde; deksametazon grubunda olduğu gibi fasikül sayılarında belirgin azalma, miyelin kılıfı ve aksonda ise dejenerasyon belirtileri ile birlikte, bazı bölgelerde rejenerasyon alanları gözlenmiştir.
- Inferior alveolar sinirde ezilme tipi yaralanma oluşturulmasından sonra NGF uygulanan deney grubunun ışık mikroskopik incelenmesinde; bazı alanlarda yapısal bozuklukların varlığı izlenmekle birlikte, sinir lifleri yapılarının normale yakın oldukları saptanmıştır.
- Uygulanan ilaçlar değerlendirildiğinde, ezilme tipi sinir hasarı geliştiğinde bölgeye medikal ajanlar uygulanarak rejenerasyonun tetiklenebileceği sonucuna varılmıştır.
- Uygulanan ilaçlar arasında B vitamin kompleksi, deksametazona göre az bir oranla daha başarılı bulunmakla birlikte, aradaki bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildir.

- Uygulanan ilaçlar arasında NGF; diğer deney grupları ve kontrol grubu ile karşılaştırıldığında anlamlı derecede daha yüksek rejenerasyon sağlamıştır.
- Sonuç olarak; inferior alveolar sinirde oluşan ezilme tipi hasar üzerinde 3 farklı ilacın başarılarının karşılaştırıldığı bu çalışmada, literatürdeki diğer çalışmalara paralel olarak deksametazon, B vitamin kompleksi ve NGF'nin rejenerasyona olumlu etkilerinin olduğu, ancak NGF'nin diğer ajanlara göre daha başarılı olduğu gözlenmiştir.



KAYNAKLAR

1. Miloro M, editor. *Trigeminal Nerve Injuries*. Verlag, Berlin, Heidelberg: Springer; 2013.
2. Zochodne DW. *Neurobiology of Peripheral Nerve Regeneration*. New York: Cambridge University Press; 2008.
3. 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.
4. Seddon H. Three types of nerve injury. *Brain* 1943; **66**: 237-288.
5. Sunderland S. The anatomy and physiology of nerve injury. *Muscle Nerve* 1990; **13**: 771-784.
6. 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.
7. Cornwall R, Radomisli TE. Nerve injury in traumatic dislocation of the hip. *Clin Orthop Relat Res* 2000; **377**: 84-91.
8. Küçük Kurt S, Tükel HC, Özle M. Sinir yaralanmaları: Nedenleri, teşhis ve tedavileri. *Atatürk Üniv Diş Hek Fak Derg* 2017; **2017**.
9. Kanagasabapathy K, Eapen B. Peripheral nerve damage following removal of mandibular third molar: causes and prevention. *IOSR J Dent Med Sci* 2014; **13**: 98-102.
10. Swanson AE. Incidence of inferior alveolar nerve injury in mandibular third molar surgery. *J Can Dent Assoc* 1991; **57**: 327-328.
11. Valmaseda-Castellon E, Berini-Aytes L, Gay-Escoda C. Inferior alveolar nerve damage after lower third molar surgical extraction: a prospective study of 1117 surgical extractions. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2001; **92**: 377-383.
12. Pichler JW, Beirne OR. Lingual flap retraction and prevention of lingual nerve damage associated with third molar surgery: a systematic review of the literature. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2001; **91**: 395-401.
13. Renton T, McGurk M. Evaluation of factors predictive of lingual nerve injury in third molar surgery. *Br J Oral Maxillofac Surg* 2001; **39**: 423-428.

14. Rezai RF, Bayley NC, Austin K. Lingual nerve damage : causative factors and management. *Quint Int* 1988; **19**: 295-298.
15. Robinson PP, Smith KG. Lingual nerve damage during lower third molar removal: a comparison of two surgical methods. *Br Dent J* 1996; **180**: 456-461.
16. Rood JP. Lingual split technique: damage to inferior alveolar and lingual nerves during removal of impacted mandibular third molars. *Br Dent J* 1983; **154**: 402-403.
17. Seo N, Lee SH, Ju KW, Woo J, Kim B, Kim S, Jahng JW, Lee JH. Low-frequency pulsed electromagnetic field pretreated bone marrow-derived mesenchymal stem cells promote the regeneration of crush-injured rat mental nerve. *Neural Regen Res* 2018; **13**: 145-153.
18. Pogrel MA, Kaban LB. Injuries to the inferior alveolar and lingual nerves. *J Calif Dent Assoc* 1993; **21**: 50-54.
19. Smith MH, Lung KE. Nerve injuries after dental injection: a review of the literature. *J Can Dent Assoc* 2006; **72**: 559-564.
20. Erdem E, Alkan A, Avcı D, Aydoğan S. Mandibular anestezi sebebiyle oluşan inferior alveoler ve lingual sinir hasarlarının insidansı üzerine klinik araştırma. *Ondokuz Mayıs Üniv Dişhek Fak Derg* 2002; **3**: 90-93.
21. Pogrel MA, Bryan J, Regezi J. Nerve damage associated with inferior alveolar nerve blocks. *J Am Dent Assoc* 1995; **126**: 1150-1155.
22. Krafft TC, Hickel R. Clinical investigation into the incidence of direct damage to the lingual nerve caused by local anaesthesia. *J Craniomaxillofac Surg* 1994; **22**: 294-296.
23. Landi L. A novel surgical approach to impacted mandibular third molars to reduce the risk of paresthesia: A case series. *American Assoc Oral Maxillofac Surgeons* 2010; **0278-2391**: 1-5.
24. Cade TA. Paresthesia of the inferior alveolar nerve following the extraction of the mandibular third molars: a literature review of its causes, treatment, and prognosis. *Mil Med* 1992; **157**: 389-392.
25. Du Z, Wang L, Lei D, Liu B, Cao J, Zhang P, Ma Q. Nerve growth factor injected systemically improves the recovery of the inferior alveolar nerve in a rabbit model of mandibular distraction osteogenesis. *Brit J Oral Maxillofac Surg* 2011; **49**: 557-561.

26. Eppley BL, Snyders RV, Winkelmann TM, Roufa DG. Efficacy of nerve growth factor in regeneration of the mandibular nerve: A preliminary report. *J Oral Maxillofac Surg* 1991; **49**: 61-68.
27. Lee JY, Jahng JW, Kim SM, Kim MJ, Lee JH. Simultaneous inferior alveolar nerve regeneration and osseointegration with a nerve growth factor-supplying implant: a preliminary study. *J Oral Maxillofac Surg* 2015; **73**: 410-423.
28. Savignat M, Vodouhe C, Ackermann A, Haikel Y, Lavallo P, Libersa P. Evaluation of early nerve regeneration using a polymeric membrane functionalized with nerve growth factor (NGF) after a crush lesion of the rat mental nerve. *J Oral Maxillofac Surg* 2008; **66**: 711-717.
29. Barron RP, Benoliel R, Zeltser R, Eliav E, Nahlieli O, Gracely RH. Effect of dexamethasone and dipyrone on lingual and inferior alveolar nerve hypersensitivity following third molar extractions: preliminary report. *J Orofac Pain* 2004; **18**: 62-68.
30. Mushtaq M, Khan A, Hussain A. The effect of dexamethasone on neuropraxia following third molar surgery. *Pak Oral Dent J* 2011; **31**: 48-50.
31. Altun I, Kurutaş EB. Vitamin B complex and vitamin B12 levels after peripheral nerve injury. *Neural Regen Res* 2016; **11**: 842-845.
32. Besalti O, Ergin I, Unlu E, Pekca Z, Koskan O. The contribution of thiamine, pyridoxine and cyanocobalamine combination on nerve regeneration in rats with experimentally induced sciatic injury. *J Anim Vet Adv* 2007; **6**: 210-214.
33. Tejeiro Canesi AR. Traumatic neuritis of the inferior dental nerve. Treatment with local and general B complex. *Sem Med* 1962; **120**: 795-796.
34. Scheller K, Scheller C. Nimodipine promotes regeneration of peripheral facial nerve function after traumatic injury following maxillofacial surgery: an off label pilot-study. *J Craniomaxillofac Surg* 2012; **40**: 427-434.
35. Yates JM, Smith KG, Robinson PP. The effect of carbamazepine on injury-induced ectopic discharge in the lingual nerve. *Brain Res* 2005; **1051**: 1-7.
36. Ramli D, Aziz I, Mohamad M, Abdulahi D, Sanusi J. The Changes in Rats with Sciatic Nerve Crush Injury Supplemented with Evening Primrose Oil: Behavioural, Morphologic, and Morphometric Analysis. *Evid Based Complement Alternat Med* 2017; **2017**: 3476407.
37. Uygun S, Apaydın A. Maksillofasiyal bölgede periferik sinir yaralanmaları ve tedavisi. *İstanbul Üniv Dişhek Fak Derg* 2008; **42**: 11-17.

38. Palaoğlu S, Akbay A, Bozkurt G. Akut omurilik yaralanmasının tedavisinde iyileşmeyi hızlandıran farmakolojik ve cerrahi girişimler. *Türkiye Fiz Tıp Rehab Derg* 2002; **48**: 3-11.
39. Berthold CH, Fraher JP, King RHM, Rydmark M. *Microscopic anatomy of the peripheral nervous system*. İçinde Dyck PJ, Thomas PK, editor. *Peripheral Neuropathy*. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2005. pp. 35-91.
40. Bunge MB, Wood PM, Tynan LB, Bates ML., Sanes JR. Perineurium originates from fibroblasts: demonstration in vitro with a retroviral marker. *Sci* 1989; **243**: 229-231.
41. Nergiz Y. *Sinir Sistemi Histolojisi* [web page on the Internet] (2012-2013). Erişim 28.10.2018, Dicle Üniversitesi 2012-2013 Histoloji Dersi: <https://www.dicle.edu.tr/Contents/d9cf0b90-43cb-4b41-aaba-7b720ee9c654.pdf>
42. Gartner L, Hiatt J. *Color Textbook of Histology*. 3rd ed. Philadelphia, PA: W.B. Saunders Ltd; 2007.
43. Altunkaynak ME, Ünal B. Periferik sinir sistemi destek hücrelerine ve miyelinizasyona genel bakış. *Eurasian J Med* 2007; **39**: 49-54.
44. Sencar L. *Deneysel siyatik sinir yaralanmasında betametazon ve sinir büyüme faktörünün sinir rejenerasyonuna ultrastrüktürel etkileri* [web page on the Internet] (2007). Erişim 28.10.2017, Çukurova Üniversitesi Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı Doktora Tezi: <http://library.cu.edu.tr/tezler/6371.pdf>
45. Ross MH, Pawlina W. *Histology: A Text and Atlas*. Baltimore, Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2006.
46. Junqueira LC, Carneiro J. *Basic Histology: Text and Atlas*. New York: LANGE Mc GrawHill; 2003.
47. Steed M. *Atlas of the Oral and Maxillofacial Surgery Clinics*. 1st ed. Philadelphia, PA: W.B. Saunders Ltd; 2011.
48. İnanç Tolun F. *Siyatik sinir hasarına karşı epigallokateşin 3-gallat (EGCG) ve ginkgo biloba (EGb 761)'nın etkilerinin incelenmesi* [web page on the Internet] (2011). Erişim 20.10.2017, Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Biyokimya Anabilim Dalı Doktora Tezi.
49. Dere F. *Nöroanatomi*. 3rd ed. Nobel Tıp Kitabevi; 2000.

50. Menovsky T, Beek JF. Laser, fibrin glue, or suture repair of peripheral nerves: a comparative functional, histological, and morphometric study in the rat sciatic nerve. *J Neurosurg* 2001; **95**: 694-699.
51. Burnett MG, Zager EL. Pathophysiology of peripheral nerve injury: a brief review. *Neurosurg Focus* 2004; **16**: 1.
52. Zochodne DW. The microenvironment of injured and regenerating peripheral nerves. *Muscle Nerve Suppl* 2000; **9**: 33-38.
53. Battiston B, Geuna S, Ferrero M, Tos P. Nerve repair by means of tubulization: literature review and personal clinical experience comparing biological and synthetic conduits for sensory nerve repair. *Microsurg* 2005; **25**: 258-267.
54. Low CK, Chew SH, Song IC, Ng TH, Low YP. End-to-side anastomosis of transected nerves to prevent neuroma formation, clinical orthopaedics and related research. *Clin Orthop Relat Res* 1999; **369**: 327-332.
55. Robinson LR. Traumatic injury to peripheral nerves. *Muscle Nerve* 2000; **23**: 863-873.
56. Stoll G, Müller HW. Nerve injury, axonal degeneration and neural regeneration: basic insights. *Brain Pathol* 1999; **9**: 313-325.
57. 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**: 446-447.
58. Sunderland S. A classification of peripheral nerve injuries producing loss of function. *Brain* 1951; **74**: 491-516.
59. Sunderland S. *Nerve Injuries and their Repair. A Critical Appraisal*. Edinburgh: Churhill Livingstone; 1991.
60. Mackinnon SE, Hudson AR, Hunter DA. Histologic assessment of nerve regeneration in rat. *Plast Reconstr Surg* 1985; **75**: 384-388.
61. Seckel BR. Enhancement of peripheral nerve regeneration. *Muscle Nerve* 1990; **13**: 785-800.
62. Auyong TG, Le A. Dentoalveolar nerve injury. *Oral Maxillofac Surg Clin North Am* 2011; **23**: 395-400.
63. Miloro M, Ghali G, Larsen P, Waite P. *Peterson's Principles of Oral and Maxillofacial Surgery*. 3rd ed. PMPH USA; 2011.

64. Mahon N, Stassen LF. Post-extraction inferior alveolar nerve neurosensory disturbances-a guide to their evaluation and practical management. *J Ir Dent Assoc* 2014; **60**: 241-250.
65. Meshram VS, Meshram PV, Lambade P. Assessment of nerve injuries after surgical removal of mandibular third molar: a prospective study. *Asian J Neurosci* 2013; **2013**: 291926.
66. Terzis J, Faibisoff B, Williams HB. The nerve gap: suture under tension versus graft. *Plast Reconstr Surg* 1975; **56**: 166.
67. Erikson L et al. Traumatic changes of the inferior alveolar nerve and Gasserian ganglion after removal of a mandibular third molar: report of a case. *J Oral Maxillofac Surg* 2006; **64**: 1821.
68. Juodzbaly G et al. Inferior alveolar nerve injury associated with implant surgery. *Clin Oral Implants Res* 2013; **24**: 183-190.
69. Oaklander AL et al. Unilateral postherpetic neuralgia is associated with bilateral sensory neuron damage. *Ann Neurol* 1998; **44**: 789-795.
70. Öz Atalay F, Üstün H. Periferik sinir sisteminde nöronal dejenerasyon, rejenerasyon ve nörodejeneratif hastalıklarda yeni tedavi modaliteleri. *Fiziksel Tıp* 2004; **7**: 157-162.
71. Kasap Z. *Siçanlarda oluşturulan siyatik sinir hasarında endotelin-A reseptör antagonisti BQ-123'ün etkisi* [web page on the Internet] (2011). Erişim 28.10.2017, Gaziosmanpaşa Üniversitesi Fizyoloji Anabilim Dalı Yüksek Lisans Tezi.
72. Bradley GB, Daroff RB, Fenichel GM, Jankovic J. *Neurology in Clinical Practise*. 5th ed. İstanbul: Rota Tıp Yayınevi; 2008.
73. Quan D, Bird S. Nerve conduction studies and electromyography in the evaluation of peripheral nerve injuries. *Orthopaedic J* 1999; **12**: 45-51.
74. Hirata K, Kawabuchi M. Myelin phagocytosis by macrophages and nonmacrophages during wallerian degeneration. *Mic Res Techn* 2002; **57**: 541-547.
75. Ansselin AD, Fink T, Davey DF. An alternative to nerve grafts in peripheral nerve repair: Nerve guides seeded with adult Schwann cells. *Acta Chur Austr* 1998; **147**: 19-24.
76. Stoll G, Jander S and Myers RR. Degeneration and regeneration of the peripheral nervous system: From Augustus Waller's observations to neuroinflammation. *J Periph Nerv Syst* 2002; **7**: 13-27.

77. Patsalos PN, Bell ME, Wiggins RC. Pattern of myelin breakdown during sciatic nerve wallerian degeneration: reversal of the order of assembly. *J Cell Biology* 1980; **187**: 1-5.
78. Behnam-Rasouli M, Nikravesch MR, Mahdavi-Shahri N, Tehranipour M. Post-Operative Time Effects after Sciatic Nerve Crush on the Number of Alpha Motoneurons, Using a Stereological Counting Method (Disector). *Iran Biomed J* 2000; **4**: 45-49.
79. Cunha MTR, Silva AL, Fenelon SB. Comparison of nerve graft integration after segmentar resection versus epineural burying in crushed rat sciatic nerves. *Acta Cir Bras* 1997; **12**: 221-225.
80. Frostick SP, Yin Q, Kemp GJ. Schwann cells, neurotrophic factors, and peripheral nerve regeneration. *Microsurg* 1998; **18**: 397-405.
81. Mirajullah M, Xinya S. Schwann cells: Leader of nerverekitt. *J Ayub Med Coll Abbottabad* 2002; **14**: 30-33.
82. Pagnotta A, Tos P, Fornaro M, Gigante A, Geuna S, Battiston B. Neurotrophins and their receptors in early axonal regeneration along muscle-vein-combined grafts. *Microsurg* 2002; **22**: 300-303.
83. Kılıç O. *Periferik sinir sistemi anatomisi*. [web page on the Internet] (2013). Erişim 29.03.2017, <http://droguzkilic.blogspot.com/2013/>
84. Salonen V, Røyttä M, Peltonen J. The effects of nerve transection on the endoneurial collagen fibril sheaths. *Acta Neuropathol* 1987; **74**: 13-21.
85. Fu SY, Gordon T. The cellular and molecular basis of peripheral nerve regeneration. *Mol Neurobiol* 1997; **14**: 67-116.
86. Menorca RM, Fussell TS, Elfar JC. Nerve physiology: mechanisms of injury and recovery. *Hand Clin* 2013; **29**: 317-330.
87. Battison B, Papalia I, Tos P, Geuna S. Peripheral nerve repair and regeneration research: a historical note. *Int Rev Neurobiol* 2009; **87**: 1-7.
88. Geraldo S, Gordon-Weeks PR. Cytoskeletal dynamics in growth-cone steering. *J Cell Scie* 2009; **122**: 3595–3604.
89. Costigan M, Mannion RJ, Kendall G, et al. Heat shock protein 27: developmental regulation and expression after peripheral nerve injury. *J Neurosci* 2005; **21**: 2051–2062.

90. Jin LQ, Zhang G, Jamison C, Jr, et al. Axon regeneration in the absence of growth cones: acceleration by cyclic AMP. *J Comp Neurol* 2009; **515**: 295-312.
91. Marx J. Helping neurons find their way. *Sci* 1995; **268**: 971-973.
92. Lunn ER, Brown MC, Perry VH. The pattern of axonal degeneration in the peripheral nervous system varies with different types of lesion. *Neurosci* 1990; **35**: 157-165.
93. 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**: 671-683.
94. Bahar S, Aktin E. *Kranyal Sinirler: Kısa Anatomo-Fizyoloji, Muayene ve Bozuklukları* [web page on the Internet] (2009). Erişim 15.07.2018, İstanbul Tıp Fakültesi, Nöroloji Anabilim Dalı: <http://www.itfnoroloji.org/semi2/cranial.htm>
95. Koçak Berberoğlu H, Gürkan Köseoğlu B, Kasapoğlu Ç. *Diş Hekimliğinde Lokal Anestezi*. İstanbul: Quintessence Yayıncılık Ltd. Şti; 2007.
96. Fillmore EP, Seifert MF. *Anatomy of the Trigeminal Nerve*. İçinde Tubbs RS, Rizk E, Shoja MM, Loukas M, Barbaro N, Spinner RJ, editor. *Nerves and Nerve Injuries*. Elsevier Ltd; 2015. pp. 319-350.
97. Radiology Key. *Neural Blockade for Trigeminal Neuralgia* [web page on the Internet]. Erişim 15.07.2018: <https://radiologykey.com/neural-blockade-for-trigeminal-neuralgia/>
98. Ghatak RN, Gingles JG. *Anatomy, Head and Neck, Mandibular Nerve* [web page on the Internet] (2018). Erişim Tarihi 25.09.2018, StatPearls: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK507820/?report=reader#_NBK507820_pu_bdet_
99. Huff T, Daly DT. *Neuroanatomy, Cranial Nerve 5 (Trigeminal)* [web page on the Internet] (2018). Erişim Tarihi 25.09.2018, StatPearls: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK482283/>
100. Harn SD, Durham TM. Incidence of lingual nerve trauma and postinjection complications in conventional mandibular block anesthesia. *J Am Dent Assoc* 1990; **121**: 519-523.
101. Gokkulakrishnan S, Singh S, Sharma A, Singh AK, Borah R. Facial nerve injury following surgery for temporomandibular joint ankylosis: a prospective clinical study. *Indian J Dent Res* 2013; **24**: 521.

102. Yıldız A, Esen E. Temporomandibular eklem artroskopisinde komplikasyonlar. *Turkiye Klin J Dental Sci* 2007; **13**: 55-62.
103. Blackburn CW. A method of assessment in cases of lingual nerve injury. *British J Oral Maxillofacial Surg* 1990; **28**: 238-245.
104. Ghali EG, Epker BN. Clinical neurosensory testing: practical applications. *J Oral Maxillofacial Surg* 1989; **47**: 1074-1078.
105. Chan AW, MacFarlane IA, Bowsher D, Campbell JA. Weighted needle pinprick sensory thresholds: a simple test of sensory function in diabetic peripheral neuropathy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1992; **55**: 56-59.
106. Güneş Y, Mert T, Özcengiz D, Günay İ. The Role of N-Methyl D-Aspartate Receptors on Pain Transmission. *Cukurova Med J* 2012; **37**: 9-16.
107. Greenwood M, Corbett I P. Observations on the exploration and external neurolysis of injured inferior alveolar nerves. *Int J Oral Maxillofacial Surg* 2005; **34**: 252-256.
108. Durak I, Yurtaslanlı Z, Canpolat O, Akyol O. A methodological approach to superoxide dismutase (SOD) activity assay based on inhibition of nitroblue tetrazolium (NBT) reduction. *Clin Chim Acta* 1993; **214**: 103-104.
109. Seo K, Tanaka Y, Terumitsu M et al. Efficacy of steroid treatment for sensory impairment after orthognathic surgery. *J Oral Maxillofac Surg* 2004; **62**: 1193.
110. Fu Q, Hue J, Li S. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs promote axon regeneration via RhoA inhibition. *J Neurosci* 2007; **27**: 4154-4164.
111. 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.
112. 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.
113. 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.

114. Ohnishi A, Kuroiwa Y, Ohgo T. The effect of methylcobalamin on the experimental acrylamide neuropathy – Morphometric study. *Jpn J Clin Pharm Ther* 1979; **10**: 247-251.
115. Salles MB, Gehrke SA, Koo S, Allegrini S Jr, Rogero SO, Ikeda TI, Cruz AS, Shinohara EH, Yoshimoto M. An alternative to nerve repair using an antioxidant compound: a histological study in rats. *J Mater Sci Mater Med* 2015; **26**: 5340.
116. Bagheri SC, Meyer RA. Management of mandibular nerve injuries from dental implants. *Atlas Oral Maxillofacial Surg Clin N Am* 2011; **19**: 47-61.
117. Sen CK. The general case for redox control of wound repair. *Wound Repair Reg* 2003; **11**: 431-438.
118. Wilson AD, Hart A, Brännström T, Wiberg M, Terenghi G. Delayed acetyl-L-carnitine administration and its effect on sensory neuronal rescue after peripheral nerve injury. *J Plast Reconstr Aesthet Surg* 2007; **60**: 114-118.
119. Ditor DS, John SM, Roy J, Marx JC, Kittmer C, Weaver LC: Effects of polyethylene glycol and magnesium sulfate administration on clinically relevant neurological outcomes after spinal cord injury in the rat. *J Neurosci Res* 2007, **85**: 1458-1467.
120. Brown NJ, Vaughan DE. Angiotensin-converting enzyme inhibitors. *Circulation* 1998; **97**: 1411.
121. Subissi A, Evangelista S, Giachetti A. Preclinical profile of zofenopril: an angiotensin converting enzyme inhibitor with peculiar cardioprotective properties. *Cardiovasc Drug Rev* 1999; **17**: 115-133.
122. Mattsson P, Janson AM, Aldskogius H, Svensson M. Nimodipine promotes regeneration and functional recovery after intracranial facial nerve crush. *J Comp Neurol* 2001; **437**: 106-117.
123. Strauss C, Bischoff B, Neu M, Berg M, Fahlbusch R, Romstöck J. Vasoactive treatment for hearing preservation in acoustic neuroma surgery. *J Neurosurg* 2001; **95**: 771-777.
124. Allen GS, Hyo SA, Preziosi TJ, Battye R, Boone SC, Chou SN. Cerebral arterial spasm – a controlled trial of nimodipine in patients with subarachnoid hemorrhage. *New Engl J Med* 1983; **308**: 619-624.

125. Cai ZG, Shi XJ, Lu XG, Yang ZH, Yu GY. Efficacy of functional training of the facial muscles for treatment of incomplete peripheral facial nerve injury. *Chin J Dent Res* 2010; **13**: 37-43.
126. Lee HY, Byun JY, Park MS, Yeo SG. Steroid-antiviral treatment improves the recovery rate in patients with severe Bell's palsy. *Am J Med* 2013; **126**: 336-341.
127. Serarslan Y, Bal R, Altug ME, Konaş T, Keleş ON, Unal D, Unal B. Effects of trimetazidine on crush injury of the sciatic nerve in rats: a biochemical and stereological study. *Brain Res* 2009; **1247**: 11-20.
128. Terenghi G. Peripheral nerve regeneration and neurotrophic factors. *J Anat* 1999; **194**: 1-14.
129. Gravvanis AI, Tsoutsos DA, Tagaris GA, Papalois AE, Patralexis CG, Iconomou TG, Panayotou PN, and Ioannovich JD. Beneficial effect of nerve growth factor-7S on peripheral nerve regeneration through inside-out vein grafts: an experimental study. *Microsurg* 2004; **24**: 408-415.
130. Gordon T, Sulaiman O, Boyd GJ. Experimental strategies to promote functional recovery after peripheral nerve injuries. *J Periph Nerv Syst* 2003; **8**: 236-250.
131. Funakoshi H, Risling M, Carlstedt T, Lendahl U, Timmusk T, Metsis M, Yamamoto Y and Ibanez CF. Targeted expression of a multifunctional chimeric neurotrophin in the lesioned sciatic nerve accelerates regeneration of sensory and motor axons. *Proc Natl Acad Sci* 1998; **95**: 5269-5274.
132. Kou YH, Zhang PX, Dang Y, Wei SY, Wang ZY, Zhang DY, Fu ZG, Jiang BG. Radix hedysari extract promotes peripheral nerve regeneration. *Beijing Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban* 2013; **45**: 830-833.
133. Wang Z, Zhang P, Kou Y, Yin X, Han N, Jiang B. Hedysari extract improves regeneration after peripheral nerve injury by enhancing the amplification effect. *PLoS One* 2013; **8**: 67921.
134. Nazario J, Kuffler DP. Hyperbaric oxygen therapy and promoting neurological recovery following nerve trauma. *Undersea Hyperb Med* 2011; **38**: 345-366.
135. 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**: 768-778.

136. Miloro M, Repasky M. Low-level laser effect on neurosensory recovery after sagittal ramus osteotomy. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2000; **89**: 12-18.
137. Khullar SM, Brodin P, Barkvoll P, Haanaes HR. Preliminary study of low-level laser for treatment of long-standing sensory aberrations in the inferior alveolar nerve. *J Oral Maxillofac Surg* 1996; **54**: 2-7.
138. Khullar SM, Emami B, Westermarck A, Haanaes HR. Effect of low-level laser treatment on neurosensory deficits subsequent to sagittal split ramus osteotomy. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 1996; **82**: 132-138.
139. Midamba ED, Haanaes HR. Effect of low level laser therapy (LLLT) on inferior alveolar, mental and lingual nerves after traumatic injury in 16 patients. A pilot study. *Laser Therapy* 1993; **5**: 89.
140. Mohammed IF, Al-Mustawfi N, Kaka LN. Promotion of regenerative processes in injured peripheral nerve induced by low-level laser therapy. *Photomed Laser Surg* 2007; **25**: 107-111.
141. Mester AF, Snow JB, Shaman P. Photochemical effects of laser irradiation on neuritic out growth of olfactory neuroepithelial explants. *Otolaryngol Head Neck Surg* 1991; **105**: 449-456.
142. Ozen T, Orhan K, Gorur I, Ozturk A. Efficacy of low level laser therapy on neurosensory recovery after injury to the inferior alveolar nerve. *Head Face Med* 2006; **2**: 3.
143. Fuhrer-Valdivia A, Noguera-Pantoja A, RamirezLobos V, Sole-Ventura P. Low-level laser effect in patients with neurosensory impairment of mandibular nerve after sagittal split ramus osteotomy. Randomized clinical trial, controlled by placebo. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal* 2014; **19**: 327-334.
144. Misch CE, Resnik R. Mandibular nerve neurosensory impairment after dental implant surgery: management and protocol. *Implant Dent* 2010; **19**: 378-386.
145. Olson JE, Stravino VD. A review of cryotherapy. *Phys Ther* 1972; **52**: 840-853.
146. Ka L, Hirata Y, Kobayashi A, Wake H, Kino K, Amagasa T. Treatment results of acupuncture in inferior alveolar and lingual nerves sensory paralysis after oral surgery. *Kokubyo Gakkai Zasshi* 2006; **73**: 40-46.

147. Coulthard P, Kushnerev E, Yates JM, Walsh T, Patel N, Bailey E, et al. Interventions for iatrogenic inferior alveolar and lingual nerve injury. *Cochrane Database Syst Rev* 2014; **4**: CD005293.
148. Jones RH. Repair of the trigeminal nerve: a review. *Aust Dent J* 2010; **55**: 112-119.
149. Meyer RA, Bagheri SC. Microsurgical reconstruction of the trigeminal nerve. *Oral Maxillofac Surg Clin North Am* 2013; **25**: 287-302.
150. Biglioli F, Allevi F, Lozza A. Surgical treatment of painful lesions of the inferior alveolar nerve. *J Craniomaxillofac Surg* 2015; **43**: 1541-1545.
151. Meyer RA, Bagheri SC. Nerve Gap Reconstruction. *J Oral Maxillofac Surg* 2015; **73**: 1885.
152. Jiang X, Lim SH, Mao H-Q, Chew SY. Current applications and future perspectives of artificial nerve conduits. *Exp Neurol* 2010; **223**: 86-101.
153. Takasaki YN, Kitami T, Shibahara T, Sasaki K. Reconstruction of the inferior alveolar nerve by autologous graft: a retrospective study of 20 cases examining donor nerve length. *Bull Tokyo Dent Coll* 2003; **44**: 29-35.
154. Shibahara T, Noma H, Takasaki Y, Nomura T. Repair of the inferior alveolar nerve with a forearm cutaneous nerve graft after ablative surgery of the mandible. *J Oral Maxillofac Surg* 2000; **58**: 714-717.
155. Schlosshauer B, Dreesmann L, Schaller HE, Sinis N. Synthetic nerve guide implants in humans: A comprehensive survey. *Neurosurg* 2006; **59**: 740-747.
156. Kehoe S, Zhang XF, Boyd D. FDA approved guidance conduits and wraps for peripheral nerve injury: a review of materials and efficacy. *Injury* 2012; **43**: 553-572.
157. Atkins S, Smith KG, Loescher AR, Boissonade FM, Ferguson MWJ, Robinson PP. The effect of antibodies to TGF- β 1 and TGF- β 2 at a site of sciatic nerve repair. *J Periph Nerv Syst* 2006; **11**: 286-293.
158. Varejao AS, Melo-Pinto P, Meek MF, Filipe VM, Blulas-Cruz J. Methods for experimental functional assessment of rat sciatic nerve regeneration. *Neurologic Res* 2004; **26**: 186-194.
159. Varejao AS, Cabrito AM, Meek MF, Blulas-Cruz J, Melo-Pinto P, Raimondo S, Geuna S, Giacobini- Roberchi MG. Functional and morphological assessment of a standardized rat sciatic nerve crush injury with a non-serrated clamp. *J Neurotrauma* 2004; **21**: 1652-1670.

160. Santos X, Rodrigo J, Hontanilla B and Bilboa G. Evaluation of peripheral nerve regeneration by nerve growth factor locally administered with a novel system. *J Neurosci Meth* 1998; **85**: 119-127.
161. Lee AC, Yu VM, Lowe YB, Brenner MJ, Hunter DA, Mackinnon SE, Elbert-Sakiyama SE. Controlled release of nerve growth factor enhances sciatic nerve regeneration. *Exp Neurol* 2003; **184**: 295-303.
162. Nasser RM, Chen LE, Seaber AV, Urbaniak JR. Protective effect of 21-aminosteroid pretreatment in peripheral nerve low-load crush injury in mature and immature rats. *J Orthop Res* 1996; **14**: 823-829.
163. Subbana PKT, Prosanna CG, Gunale BK, Tyapi MG. Acetyl salicylic acid augments functional recovery following sciatic nerve crush in mice. *J Brachial Plexus Peripheral Nerve Injury* 2007; **2**: 1-4.
164. Suslu H, Altun M, Erdivanli B, Turan Suslu H. Comparison of the effects of local and systemic dexamethasone on the rat traumatic sciatic nerve model. *Turk Neurosurg* 2013; **23**: 623-629.
165. Graham WPIII, Pataky PE, Calabretta AM, Munger BL, Buda MJ. Enhancement of peripheral nerve regeneration with triamcinolone after neurotomy. *Surg Forum* 1973; **24**: 457-459.
166. Romundstad L, Breivik H, Niemi G, Hele A, Stubhaug A. Methylprednisolone intravenously one day after surgery has sustained analgesic and opioid-sparing effects. *Acta Anaesthesiol Scand* 2004; **48**: 1223-1231.
167. Stubhaug A, Romundstad L, Kaasa T, Breivik H. Methylprednisolone and ketorolac rapidly reduce hyperalgesia around a skin burn injury and increase pressure pain thresholds. *Acta Anaesthesiol Scand* 2007; **51**: 1138-1146.
168. Yates JM, Smith KG, Robinson PP. The effect of triamcinolone hexacetonide on the spontaneous and mechanically induced ectopic discharge following lingual nerve injury in the ferret. *Pain* 2004; **111**: 261-269.
169. Wanicha C, Niphon C: A prospective randomized trial of megadose methylprednisolone and high dose dexamethasone for traumatic optic neuropathy. *Chot Mai Het Thang Phaet* 2002; **85**: 597-603.
170. Becker KW, Kienecker EW, Andrea I. Effect of locally applied corticoids on the morphology of peripheral nerves following neurotomy and microsurgical suture. *Neurochirurgia* 1987; **30**: 161-167.

171. Shishido H, Kikuchi S, Heckman H, Myers RR. Dexamethasone decreases blood flow in normal nerves and dorsal root ganglia. *Spine* 2002; **27**: 581-586.
172. Galloway EB, Jensen RL, Dailey AT, Thompson AT, Shelton C. Role of topical steroids in reducing dysfunction after nerve injury. *Laryngoscope* 2000; **110**: 1907-1910.
173. Feng X, Yuan W. Dexamethasone enhanced functional recovery after sciatic nerve crush injury in rats. *Biomed Res Int* 2015; **2015**: 627923.
174. 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**: 565-569.
175. 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**: 924-930.
176. Gao W, Tong D, Li Q, Huang P, Zhang F. Dexamethasone promotes regeneration of crushed inferior alveolar nerve by inhibiting NF- κ B activation in adult rats. *Arch Oral Biol* 2017; **80**: 101-109.
177. Corinne G, Mizisin LM, Austin N. B vitamins alleviate indices of neuropathic pain in diabetic rats. *Eur J Pharmacol* 2009; **612**: 41-47.
178. Hobbenaghi R, Javanbakht J, Hosseini E, Mohammadi S, Rajabian M, Moayeri P, Aghamohammad Hassan M. Neuropathological and neuroprotective features of vitamin B12 on the dorsal spinal ganglion of rats after the experimental crush of sciatic nerve: an experimental study. *Diagn Pathol* 2013; **8**: 123.
179. Lopatina T, Kalinina N, Karagyaour M, et al. Adipose-derived stem cells stimulate regeneration of peripheral nerves: BDNF secreted by these cells promotes nerve healing and axon growth de novo. *PLoS One* 2011; **6**: 17899.
180. Besalti O, Ergin İ, Unlu E, Pekcan Z, Koskan O. The contribution of thiamine, pyridoxine and cyanocobalamine combination on nerve regeneration in rats with experimentally induced sciatic injury. *J Anim Vet Adv* 2007; **6**: 210-214.
181. Altun I, Kurutaş EB. Vitamin B complex and vitamin B12 levels after peripheral nerve injury. *Neural Regen Res* 2016; **11**: 842-845.
182. Watanabe TE. Ultrahigh dose methylcobalamin promotes nerve regeneration in experimental acrylamid neuropathy. *J Neurol Sci* 1994; **12**: 140-143.

183. Okada K, Tanaka H. 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**: 191-203.
184. Hasegawa K, Mikuni N, Sakai Y. Effects of a vitamin B complex on functional recovery after nerve injury. *Nihon Yakurigaku Zasshi* 1978; **74**: 721-734.
185. 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.
186. Makwana M, Raivich G. Molecular mechanisms in successful peripheral regeneration. *FEBS Journal* 2005; **272**: 2628-2638.
187. Wang H, Liu ZL, Zhuang XT, Wang MF, Xu L. Neuroprotective effect of recombinant human erythropoietin on optic nerve injury in rats. *Chin Med J (Engl)* 2009; **122**: 2008–2012.
188. Fumagalli F, Madaschi L, Brenna P, Caffino L, Marfia G, Di Giulio AM, Racagni G, Gorio A. Single exposure to erythropoietin modulates nerve growth factor expression in the spinal cord following traumatic injury: comparison with methylprednisolone. *Eur J Pharmacol* 2008; **578**: 19-27.
189. Li HF, Wang YR, Huo HP, Wang YX, Tang J. Neuroprotective effects of ultrasound-guided nerve growth factor injections after sciatic nerve injury. *Neural Regen Res* 2015; **10**: 1846-1855.
190. Du Z, Wang L, Lei D, Liu B, Cao J, Zhang P, Ma Q. Nerve growth factor injected systemically improves the recovery of the inferior alveolar nerve in a rabbit model of mandibular distraction osteogenesis. *British J Oral Maxillofac Surg* 2011; **49**: 557-561.
191. Wang L, Zhao Y, Cheng X, Yang Y, Liu G, Ma Q, Shang H, Tian L, Lei D. Effects of locally applied nerve growth factor to the inferior alveolar nerve histology in a rabbit model of mandibular distraction osteogenesis. *Int J Oral Maxillofac Surg* 2009; **38**: 64-69.
192. Wang L, Cao J, Lei DL, Cheng XB, Yang YW, Hou R, Zhao YH, Cui FZ. Effects of nerve growth factor delivery via a gel to inferior alveolar nerve in mandibular distraction osteogenesis. *J Craniofac Surg* 2009; **20**: 2188-2192.

HAM VERİLER

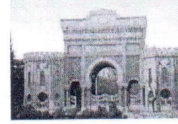
Işık mikroskobu incelemesi sonucunda her bir biyopsi örneğine ait veriler aşağıdaki gibidir.

Hayvan Grupları	Miyelin Bütünlüğünün Bozulma	Miyelin Düzensizliği Oranı	Vakuol Oluşumu
Serum fizyolojik grubu 1. hayvan sağ taraf	100%	100%	
Serum fizyolojik grubu 1. hayvan sol taraf	100%	100%	
Serum fizyolojik grubu 2. hayvan sağ taraf	0%	0%	0
Serum fizyolojik grubu 2. hayvan sol taraf	100%	100%	
Serum fizyolojik grubu 3. hayvan sağ taraf	0%	20%	1
Serum fizyolojik grubu 3. hayvan sol taraf	0%	0%	
Serum fizyolojik grubu 4. hayvan sağ taraf	100%	100%	
Serum fizyolojik grubu 4. hayvan sol taraf	100%	100%	
Serum fizyolojik grubu 5. hayvan sağ taraf	90%	100%	1
Serum fizyolojik grubu 5. hayvan sol taraf	0%	5%	0
Serum fizyolojik grubu 6. hayvan sağ taraf	100%	100%	
Serum fizyolojik grubu 6. hayvan sol taraf	100%	100%	
Deksametazon grubu 1. hayvan sağ taraf	100%	100%	
Deksametazon grubu 1. hayvan sol taraf	95%	100%	1
Deksametazon grubu 2. hayvan sağ taraf	0%	50%	1
Deksametazon grubu 2. hayvan sol taraf	0%	5%	0
Deksametazon grubu 3. hayvan sağ taraf	0%	60%	1
Deksametazon grubu 3. hayvan sol taraf	90%	100%	1
Deksametazon grubu 4. hayvan sağ taraf	0%	90%	0
Deksametazon grubu 4. hayvan sol taraf	100%	100%	
Deksametazon grubu 5. hayvan sağ taraf	90%	100%	1
Deksametazon grubu 5. hayvan sol taraf	0%	95%	1
Deksametazon grubu 6. hayvan sağ taraf	100%	100%	
Deksametazon grubu 6. hayvan sol taraf	100%	100%	
B vitamin kompleksi grubu 1. hayvan sağ taraf	0%	85%	1
B vitamin kompleksi grubu 1. hayvan sol taraf	0%	30%	1
B vitamin kompleksi grubu 2. hayvan sağ taraf	0%	95%	1
B vitamin kompleksi grubu 2. hayvan sol taraf	60%	60%	1
B vitamin kompleksi grubu 3. hayvan sağ taraf	50%	50%	1
B vitamin kompleksi grubu 3. hayvan sol taraf	70%	70%	1
B vitamin kompleksi grubu 4. hayvan sağ taraf	95%	100%	1
B vitamin kompleksi grubu 4. hayvan sol taraf	30%	30%	1
B vitamin kompleksi grubu 5. hayvan sağ taraf	100%	100%	
B vitamin kompleksi grubu 5. hayvan sol taraf	100%	100%	
B vitamin kompleksi grubu 6. hayvan sağ taraf	0%	40%	
B vitamin kompleksi grubu 6. hayvan sol taraf	0%	90%	1
NGF grubu 1. hayvan sağ taraf	0%	40%	1
NGF grubu 1. hayvan sol taraf	0%	40%	1
NGF grubu 2. hayvan sağ taraf	0%	10%	1
NGF grubu 2. hayvan sol taraf	0%	10%	1
NGF grubu 3. hayvan sağ taraf	0%	10%	1
NGF grubu 3. hayvan sol taraf	0%	95%	1
NGF grubu 4. hayvan sağ taraf	0%	30%	1
NGF grubu 4. hayvan sol taraf	0%	30%	1
NGF grubu 5. hayvan sağ taraf	0%	15%	1
NGF grubu 5. hayvan sol taraf	0%	10%	1
NGF grubu 6. hayvan sağ taraf	30%	30%	1
NGF grubu 6. hayvan sol taraf	20%	20%	0

ETİK KURUL KARARI



T.C
İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ
HAYVAN DENEYLERİ YEREL ETİK KURULU



Sayın Prof. Dr. Gülsüm AK
İstanbul Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi

Başvuru : 22.12.2016

Toplantı Tarihi : 29.12.2016

Sorumluluğunu üstlendiğiniz, aşağıda çalışma materyali belirtilen, **Doktora Öğrencisi Ayşem YURTSEVEN**' e ait "Nörorejeneratif etkisi olduğu bilinen 3 farklı ilacın, sıçanlarda oluşturulan inferior alveolar sinir hasarı üzerine etkisinin araştırılması" isimli projeniz Kurulumuz tarafından incelenmiş ve Etik Kurul ilkelerine uygun bulunmuştur.

Çalışılacak Hayvanın	Türü	Sıçan
	Cinsiyeti	Erkek
	Sayısı	24
Proje Başlangıç/Bitiş Tarihi	01.03.2017/ 01.03.2018	

Prof. Dr. Alev AKDOĞAN KAYMAZ
İÜ HADYЕК Başkanı

Prof. Dr. Mehmet YALTIRIK
Üye

Prof. Dr. Ufuk ÇAKATAY
Üye

Prof. Dr. İlhan İLKILIÇ
Üye

Doç. Dr. Alper OKYAR
Üye

Doç. Dr. Aygöl EKİCİ
Üye

Doç. Dr. Uğur AKSU
Üye

Yard. Doç. Dr. Altan ARMUTAK
Üye

Yrd. Doç. Dr. Aydın ÇEVİK
Üye

Uzm.Vet.Hek.Fatma TEKELİ
Üye

Dr. Burak OLGUN
Mak.Yük. Müh
Üye

Avukat Selma DEMİR
Üye

İNTİHAL RAPORU İLK SAYFASI

NÖROREJENERATİF ETKİSİ OLDUĞU BİLİNE 3 FARKLI
İLACIN, SIÇANLARDA OLUŞTURULAN İNFERİOR ALVEOLAR
SİNİR HASARI ÜZERİNE ETKİSİNİN ARAŞTIRILMASI

ORJİNALLIK RAPORU

% 6	% 4	% 2	% 2
BENZERLİK ENDEKSİ	İNTERNET KAYNAKLARI	YAYINLAR	ÖĞRENCİ ÖDEVLERİ

BİRİNCİL KAYNAKLAR

1	library.cu.edu.tr İnternet Kaynağı	% 1
2	Submitted to Istanbul University Öğrenci Ödevi	% 1
3	www.eajm.org İnternet Kaynağı	% 1
4	Submitted to Üsküdar Üniversitesi Öğrenci Ödevi	<% 1
5	www.jcam.com.tr İnternet Kaynağı	<% 1
6	droguz-sac-ekiminde- merakedilenler.blogspot.com.tr İnternet Kaynağı	<% 1
7	www.mehmetozmenoglu.com İnternet Kaynağı	<% 1
8	Submitted to Eastern Mediterranean University	

ÖZGEÇMİŞ

Kişisel Bilgiler

Adı	AYŞEM	Soyadı	YURTSEVEN GÜNAY
Doğ.Yeri	İSTANBUL	Doğ.Tar.	01.06.1989
Uyruğu	TC	TC Kim No	22195778472
Email	aysemyurtseven@hotmail.com	Tel	05554668315

Eğitim Düzeyi

	Mezun Olduğu Kurumun Adı	Mez. Yılı
Doktora	İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ DİŞ HEKİMLİĞİ FAKÜLTESİ	2018
Yük.Lis.	YEDİTEPE ÜNİVERSİTESİ DİŞ HEKİMLİĞİ FAKÜLTESİ	2012
Lisans	YEDİTEPE ÜNİVERSİTESİ DİŞ HEKİMLİĞİ FAKÜLTESİ	2012
Lise	MARMARİS HALICI AHMET URKAY ANADOLU LİSESİ	2007

İş Deneyimi (Sondan geçmişe doğru sıralayın)

	Görevi	Kurum	Süre (Yıl - Yıl)
1.	Doktora Öğrencisi	İstanbul Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi	2014-2018
2.			-
3.			-

Yabancı Dilleri	Okuduğunu Anlama*	Konuşma*	Yazma*	KPDS/ÜDS Puanı	(Diğer) Puanı
İNGİLİZCE	İYİ	İYİ	İYİ	78	

*Çok iyi, iyi, orta, zayıf olarak değerlendirin

	Sayısal	Eşit Ağırlık	Sözel
LES Puanı	74,6	77,6	79,6
(Diğer) Puanı			

Bilgisayar Bilgisi

Program	Kullanma becerisi
Microsoft Office Word	iyi
Power Point	iyi

Yayınları/Tebliğleri Sertifikaları/Ödülleri

Yayınlar

- 1- Açıkgöz MM, Günbatan M, Yurtseven A. Alveolar bone preservation by using highly porous bioabsorbable device before implantation: A case report. Yeditepe Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Dergisi, Mayıs 2016; 1(1): 33-35.
- 2- Açıkgöz MM, Yurtseven A, Hacıoğlu E, Günbatan M, Ak G. Oral ve Maksillofasiyal Cerrahide Bilgisayar Destekli Sistemler. Dental Tribune Türkiye, Ocak 2017; 14(1): 8-10.
- 3- Açıkgöz MM, Yurtseven A, Ak G. Primary Tuberculous Lymphadenitis: A Rare Case Report. Balk J Dent Med 2018; 22: 1-5.

Poster Sunumları

- 1- Bayar Filiz Ö, Yurtseven A, Ak G. "Lignöz Konjunktivit ile Birlikte Görülen Lignöz Gingivitis Ve Lignöz Periodontitis: İki Olgu Sunumu", İstanbul Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi VII. Uluslararası Bilimsel Kongresi, İSTANBUL, TÜRKİYE, 19-22 Kasım 2014.
- 2- Açıkgöz MM, Yurtseven A, Ak G. "Oral Cerrahide Yumuşak Doku Lazer Uygulamaları: Derleme Ve Vaka Serisi", İstanbul Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi VII. Uluslararası Bilimsel Kongresi, İSTANBUL, TÜRKİYE, 19-22 Kasım 2014.
- 3- Ak G, Yurtseven A, Günbatan M, Öztan A, Değer S. Full mouth Implant Supported Rehabilitation with Computer Assisted Oral Implant Surgery A Case Report. The World Academy of Innovative Implant Congress, 2015 30.04.2015-02.05.2015.
- 4- Açıkgöz MM, Yurtseven A, Günbatan M, Ak G. Alveolar Ridge Augmentation with Autogenous Block Graft and Allograft Together with Resorbable Membrane. Ağız ve Çene-Yüz Cerrahisi Birliği Derneği 9. Uluslararası Kongresi, 27-31.05.2015.
- 5- Öztan A, Yurtseven A, Ak G. Mild Dysplasia of Oral Epithelium in a Patient with Cigarette Smoking Addiction: A Case Report. Ağız ve Çene-Yüz Cerrahisi Birliği Derneği 9. Uluslararası Kongresi, 27-31.05.2015.
- 6- Bayar Filiz Ö, Yurtseven A, Ak G. Dystrophic Epidermolysis Bullosa with Squamous Cell Carcinoma A Case Report. Ağız ve Çene-Yüz Cerrahisi Birliği Derneği 9. Uluslararası Kongresi, 27-31.05.2015.
- 7- Öztan A, Yurtseven A, Ak G. Multiple Supernumerary Teeth in a Non Syndromic Patient A Case Report. Ağız ve Çene-Yüz Cerrahisi Birliği Derneği 9. Uluslararası Kongresi, 27-31.05.2015.
- 8- Öztan A, Günbatan M, Yurtseven A, Hacıoğlu E, Ak G. Dental Implant Surgeries in Patient with Hemophilia A Case Report. The World Academy of Innovative Implant Congress, 21-24.04.2016.

- 9- Yurtseven A, Akbıyık ZA, Öztan A, Hacıoğlu E, Günbatan M, Ak G. Evaluation of the Survival and Success Rates of Dental Implants. A Five Year Retrospective Study. Geleneksel IV. IBS Kongresi, 20-23.04.2017.
- 10- Hacıoğlu E, Yurtseven A, Ak G. Peripheral Giant Cell Granuloma and Treatment: 2 case report. TAOMS, 23-27.05.2017.
- 11- Öztan A, Yurtseven A, Açıkgöz MM, Ak G. Chondroplastic osteosarcoma of the mandible: a case report. TAOMS, 23-27.05.2017.
- 12- Ak G, Hacıoğlu E, Yurtseven A. Prevalence of Oral Mucosal Lesions in Geriatric Population. The 65th Annual Meeting of JADR, 18-19.11.2017.
- 13- Yurtseven A, Akbıyık ZA, Günbatan M, Hacıoğlu E, Öztan A, Ak G. Success and Survival Rates Assessment of Dental Implants: A 1 to 6-year Retrospective Study. TOİD, 12-13.01.2018.
- 14- Ak G, Yurtseven A, Akbıyık Az ZA, Hacıoğlu E, Açıkgöz M. Reconstruction of Peri-implanter Soft Tissue Defect with Free Gingival Graft. TOİD, 12-13.01.2018.
- 15- Ak G, Kavvas E, Akbıyık Az ZA, Yurtseven A, Hacıoğlu E, Günbatan M, Koç B, Zülfikar B. Evaluation of oral health related quality of life of patients with haemophilia. 15. Uluslararası Türkiye Hemofili Kongresi, 14-17.04.2018.
- 16- Ak G, Yurtseven A, Hacıoğlu E, Akbıyık Az ZA, Moustafa T, Öztan A, Koç B, Zülfikar B. Dental Implant Surgeries in Patients with Hemophilia: 4 Case Reports. 15. Uluslararası Türkiye Hemofili Kongresi, 14-17.04.2018.
- 17- Yurtseven A, Hacıoğlu E, Akbıyık Az ZA, Moustafa T, Açıkgöz MM, Ak G. Focal epithelial hyperplasia associated with different types of HPV. IAOMS-AÇBİD Joint Congress, 9-13.05.2018.
- 18- Açıkgöz MM, Akbıyık Az ZA, Hacıoğlu E, Yurtseven A, Ak G. Bisphosphonate-Related Osteonecrosis of the Jaws: 8 Cases and Evaluation of Current Treatment Approaches. IAOMS-AÇBİD Joint Congress, 9-13.05.2018.
- 19- Hacıoğlu E, Akbıyık Az ZA, Öztan A, Yurtseven A, Ak G. Treatment and follow-up of fluoride cementoosseous dysplasia: 3 case reports. IAOMS-AÇBİD Joint Congress, 9-13.05.2018.
- 20- Akbıyık Az ZA, Hacıoğlu E, Yurtseven A, Ak G. Lipomas of the Oral Cavity: 4 Case Reports. IAOMS-AÇBİD Joint Congress, 9-13.05.2018.
- 21- Ak G, Yurtseven Gunay A, Acikgoz MM, Akbıyık Az ZA. Impacted canine surgery in a patient with homocystinuria: a case report. 14th Biennial Congress of the EAOM, 27-29.09.2018.
- 22- Ak G, Açıkgöz MM, Yurtseven A, Hacıoğlu E. Current Oral Surgical Approaches to Hemophiliac Patients Case Series. 14th Biennial Congress of the EAOM, 27-29.09.2018.

23- Ak G, Akbıyık ZA, Hacıoğlu E, Yurtseven A. Oral Mucosal Lesions As A Side Effect Of Antituberculosis Drugs. 14th Biennial Congress of the EAOM, 27-29.09.2018.

24- Ak G, Hacıoğlu E, Açıkgöz MM, Yurtseven A. Current Approaches to Early Diagnosis of Oral Squamous Cell Carcinoma: Case Series. 14th Biennial Congress of the EAOM, 27-29.09.2018.

Özel İlgi Alanları (Hobileri): Piyano çalmak, seyahat etmek, sinema, tiyatro, kitap okumak

