

T.C. İSTANBUL KÜLTÜR ÜNİVERSİTESİ

LİSANSÜSTÜ EĞİTİM ENSTİTÜSÜ

**PERİFERİK SİNİR KOMPRESYON YARALANMALARINDA NÖRAL
MOBİLİZASYONUN
HİSTOKİMYASAL, ELEKTROFİZYOLOJİK VE FONKSİYONEL
SONUÇLARA ETKİSİ: HAYVAN ÇALIŞMASI**

YÜKSEK LİSANS TEZİ

Öznur GENÇOĞLU TEKİN

2200008572

Anabilim Dalı: Fizyoterapi ve Rehabilitasyon

Programı: Fizyoterapi ve Rehabilitasyon

Tez Danışmanı: Prof. Dr. Burcu Semin AKEL

TEMMUZ 2025

**T.C. İSTANBUL KÜLTÜR ÜNİVERSİTESİ
LİSANSÜSTÜ EĞİTİM ENSTİTÜSÜ**

**PERİFERİK SİNİR KOMPRESYON YARALANMALARINDA NÖRAL
MOBİLİZASYONUN
HİSTOKİMYASAL, ELEKTROFİZYOLOJİK VE FONKSİYONEL
SONUÇLARA ETKİSİ: HAYVAN ÇALIŞMASI**

YÜKSEK LİSANS TEZİ

**Öznur GENÇOĞLU TEKİN
2200008572**

Anabilim Dalı: Fizyoterapi ve Rehabilitasyon

Programı: Fizyoterapi ve Rehabilitasyon

Tez Danışmanı: Prof. Dr. Burcu Semin AKEL

Jüri Üyeleri: Prof. Dr. Burcu Semin AKEL

Prof. Dr. Pulat Akın SABANCI

Prof. Dr. Tüzün FIRAT

Prof. Dr. Nazif Ekin AKALIN

Doç. Dr. Adnan APTİ

TEMMUZ 2025

BEYAN

Bu tez çalışmasının kendi çalışmam olduğunu, tezin planlanmasından yazımına kadar tüm aşamalarda etik dışı davranışta bulunmadığımı, bu tezdeki bütün bilgileri akademik ve etik kurallar içinde elde edip bu tez çalışması ile elde edilmeyen bilgi ve yorumlara kaynak gösterdiğimi ve bu kaynakları da kaynaklar listesine aldığımı. Tezin çalışılması ve yazımı sırasında patent ve telif haklarını ihlal edici bir davranışımın olmadığını beyan ederim.

**Öznur
GENÇOĞLU
TEKİN**

TEŞEKKÜR

Tez çalışmam süresince fikirlerimi özgürce hayata geçirmeme ve geliştirmeme olanak tanıyan, yönlendirmeleriyle akademik gelişimime katkılarını sunan değerli danışmanım Prof. Dr. Burcu Semin AKEL'e en içten teşekkürlerimi sunarım.

Araştırmanın henüz fikir aşamasında iken, bu çalışmanın bir hayvan deneyine dönüşebileceği konusunda beni teşvik ederek süreci farklı bir boyuta taşımama vesile olan Prof. Dr. Pulat Akın SABANCI'ya içtenlikle teşekkür ederim.

Yüksek lisans eğitimim süresince gelişimime katkı sunan değerli hocalarım Prof. Dr. Nazif Ekin AKALIN, Doç. Dr. Adnan APTİ ve Fzt Özge KAYALAR DÜLGER'e teşekkür ederim.

Deneysel uygulamalarda laboratuvar olanaklarını kullanmamı sağlayan Acıbadem Mehmet Ali Aydınlar Üniversitesi çalışanlarına; tez çalışmam boyunca teknik bilgi ve deneyimlerini benimle paylaşan ve çalışmama önemli katkılar sunan değerli Dr. Vet. Hek. Samed ÖZER'e, histolojik işlemler ve değerlendirme sürecindeki desteklerinden dolayı Merve AÇIKEL ELMAS'a, özverili desteği için Sezin ÇEVİK'e ve laboratuvar personellerine teşekkür ederim.

Bu süreçte beni motive eden, deneyimlerini paylaşan ve desteğini her daim hissettiren Nisa GÜRLER ULUS'a, Mine GÜRER'e ve Yasin YILDIRIM'a ayrıca teşekkür ederim.

Tüm kararlarımda yanımda olan ve tüm desteğini sunan sevgili eşim Fzt. Mehmet TEKİN'e ve sevgileriyle bana güç veren canım aileme sonsuz teşekkür ederim.

İÇİNDEKİLER

TABLO LİSTESİ	v
ŞEKİL LİSTESİ	vi
KISALTMALAR	vii
ÖZET	viii
ABSTRACT	ix
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1 Periferik Sinirin Temel Anatomisi	3
2.2 Periferik Sinirin Embriyolojisi	5
2.3 Periferik Sinir Liflerinin Sınıflandırılması	6
2.3.1 Miyelinli ve Miyelinsiz Sinir Lifleri.....	6
2.3.2 Affarent ve Efferent Sinir Lifleri	7
2.3.3 Tıp A, B ve C Sinir Lifleri (Çapa Göre Hızın İletilmesi)	8
2.4 Periferik Sinir Kılıfları	9
2.5 Periferik Sinirin Vaskülarizasyonu (Vaza Nervorum) Ve İnnervasyonu (Nervi Nervorum)	11
2.6 Periferik Sinirin Nörodinamik Özellikleri	12
2.7 Periferik Sinir Yaralanmaları	14
2.8 Periferik Sinir Yaralanmalarında Nöral Mobilizasyon	17
2.9 Periferik Sinir Yaralanmalarında Deneysel Hayvan Modelleri	18
3. GEREÇ VE YÖNTEM	19
3.1 Gruplar	19
Kontrol Grup	19
Sham Grup	19
NM Grup	20
nonNM Grup	20
3.2 Cerrahi İşlem	20
3.2.1 Siyatik Sinir Kompresyon Protokolü.....	21
3.3 Nöral Mobilizasyon Protokolü	22

3.4 Siyatik Fonksiyonel İndeks	24
3.5 Elektrofizyolojik İnceleme	27
3.6 Histokimyasal İnceleme	28
3.6.1 Işık Mikroskopik Preparasyon	30
3.6.2 Geçirimli Elektron Mikroskopik Preparasyon	32
3.7 İstatistiksel Analiz	33
4. BULGULAR	34
4.1 Siyatik Fonksiyonel İndeks	34
4.2 Elektrofizyolojik Bulgular	37
4.3 Histokimyasal Bulgular	40
4.3.1 Işık Mikroskopik Analiz	40
4.3.2 Elektron Mikroskopi Analizi	43
5. TARTIŞMA	44
Limitasyonlar	51
6. SONUÇ	53
KAYNAKÇA	54
EKLER	65
Ek 1: Etik Kurul Onayı	65
Ek 2: HADYEK Karar Formu	66
Ek 3: Deney Hayvanları Kullanım Sertifikası	67
Ek 4: Her Rat İçin SFİ Ölçüm Sonuçları	68

TABLO LİSTESİ

Tablo 2.1: Periferik Sinir Lifi Türleri	6
Tablo 2.2: Memeli Sinirlerindeki Lif Türleri	8
Tablo 2.3: Sinir Liflerinin Duyarlılıkları	9
Tablo 4.1: Siyatik Fonksiyon İndeks (SFI) Değerleri	34
Tablo 4.2: Grupların SFI Karşılaştırması	35
Tablo 4.3: Her Denek İçin Kaydedilen Motor Eşik Akım Değerleri	37
Tablo 4.4: Grupların Ortalama Motor Eşik Akım Değerleri	38

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 2.1: Periferik Sinirin Somatik ve Otonomik Bileşenleri	4
Şekil 2.2: Nöronun Yapısı.....	4
Şekil 2.3: PSS'nin Embriyolojik Gelişimi	5
Şekil 2.4: Elektron Mikroskopunda Miyelinli (M) ve Miyelinsiz (U) Aksonları	7
Şekil 2.5: Periferik Sinirin Kılıfları	10
Şekil 2.6: Periferik Sinirin Vaskülarizasyonu.	11
Şekil 2.7: Nervi Nervorum, Vasa Nervorum Ve Epinöryum Lenf Drenajı	12
Şekil 2.8: Elongasyonun İntranöral Mikrovasküler Akım Üzerine Etkisi	13
Şekil 2.9: Kompresyonun İntranöral Mikrovasküler Akım Üzerine Etkisi	14
Şekil 2.10: Seddon ve Sunderland'a Göre Sinir Hasarı Sınıflandırması	16
Şekil 3.1: Siyatik Sinirin Diseke Edilmesi	21
Şekil 3.2: Siyatik Sinirde Kronik Konstriktif Yaralanma Modeli	22
Şekil 3.3: Nöral Mobilizasyon Uygulaması	23
Şekil 3.4: SFI Ölçüm Örnekleri	24
Şekil 3.5: SFI Ölçüm Parametreleri	25
Şekil 3.6: Deneysel Ayak ve Normal Ayak Örnekleri	26
Şekil 3.7: SFI Bain Formülü.....	26
Şekil 3.8: Deneklerde Motor Eşik Akım Şiddeti Ölçümü.	28
Şekil 3.9: Siyatik Sinir Hasar Bölgesini İçerecek Şekilde Diseke Edilişi	29
Şekil 3.10: Deneklerin Siyatik Sinir Ve Gastroknemius Kası Örnekleri	29
Şekil 3.11: (Thermo- Shandon™ Finesse™ Me+- Massachusetts, U.S.A.) Mikrotom Cihazı (A), 5 Mikron Kalınlığında Siyatik Sinir Doku Ve Gastroknemius Kas Doku Kesitleri (B).....	30
Şekil 3.12: Masson Trikrom İle Boyanan Parafin Kesitleri	31
Şekil 3.13: Transmisyon Elektron Mikroskobu Cihazı	33
Şekil 4.1: CCI Uygulanmış Deneklerde Alt Ekstremité Görüntüsü(A) Ayak Postürü (B).....	34
Şekil 4.2: SFI Değerleri Grafiği.....	35
Şekil 4.3: Gruplar Arası SFI Değerleri İkili Karşılaştırmalar Arası Anlamlılık Diyagramı.....	36
Şekil 4.4: Grupların Ortalama Motor Eşik Akım Grafiği	38
Şekil 4.5: Motor Eşik Akım Değerlerine Ait Gruplar Arası İkili Karşılaştırma Diyagramı.....	39
Şekil 4.6: Deney Gruplarına Ait Doku Örneklerinde Siyatik Sinir Morfolojisi	40
Şekil 4.7: Deney Gruplarına Ait Doku Örneklerinde Kas Morfolojisi	41
Şekil 4.8: Deney Gruplarına Ait Doku Örneklerinde Yarı İnce Kesitlerde Siyatik Sinir Morfolojisi.....	42
Şekil 4.9: Deney Gruplarına Ait Doku Örneklerinde Siyatik Sinirin Ultrastrüktürel Morfolojisi.....	43

KISALTMALAR

NM	: Nöral Mobilizasyon
MSS	: Merkezi Sinir Sistemi
PSS	: Periferik Sinir Sistemi
PSY	: Periferik Sinir Yaralanmaları
CCI	: Chronic Constriction Injury
SFI	: Sciatic Functional Index
RGS	: Rat Grimace Scale
EMG	: Elektromiyografi
PL	: Paw Length
TS	: Toe Spread
ITS	: Intermediate Toe Spread
μm	: Mikrometre
mm	: Milimetre
cm	: Santimetre
mA	: Miliamper
$^{\circ}\text{C}$: Santigrat Derece
g	: Gram
mmHg	: Milimetre Civa
ss	: Standart Sapma
IQR	: Interquartile Range

Enstitüsü : Lisansüstü Eğitim Enstitüsü
Dah : Fizyoterapi ve Rehabilitasyon
Programı : Fizyoterapi ve Rehabilitasyon
Tez Danışmanı : Prof. Dr. Burcu Semin AKEL
Tez Türü ve Tarihi : Yüksek Lisans – Temmuz 2025

ÖZET

PERİFERİK SİNİR KOMPRESYON YARALANMALARINDA NÖRAL MOBİLİZASYONUN HİSTOKİMYASAL, ELEKTROFİZYOLOJİK VE FONKSİYONEL SONUÇLARA ETKİSİ: HAYVAN ÇALIŞMASI Öznur GENÇOĞLU TEKİN

Periferik sinir sistemi, merkezi sinir sistemiyle çevresel yapılar arasında iletişim sağlayarak somatik ve otonomik işlevleri düzenlemektedir. Kompresyon tipi yaralanmalar, sinir iletimini bozarak ağrı, duyu kaybı ve motor disfonksiyona neden olabilir. Sinir dokusunun iyileşmesini desteklemeye yönelik manuel tekniklere ilgi artmış; özellikle nöral mobilizasyonun terapötik potansiyeli ön plana çıkmıştır. Bu çalışma, deneysel bir periferik sinir kompresyon modeliyle nöral mobilizasyonun fonksiyonel, elektrofizyolojik ve histokimyasal etkilerini kapsamlı biçimde değerlendirmek amacıyla gerçekleştirilmiştir.

Toplam 24 Sprague Dawley albino rat rastgele olarak dört gruba ayrılmıştır: kontrol, sham, nöral mobilizasyon (NM) ve nöral mobilizasyon uygulanmayan (nonNM). Siyatik sinire ligatür yerleştirilerek sinir kompresyon modeli oluşturulmuş; NM uygulamasına postoperatif 3. günde başlanarak 14 gün boyunca, her gün aynı saatte ve anestezi kullanılmaksızın devam edilmiştir.

Fonksiyonel değerlendirme, Siyatik Fonksiyonel İndeks (SFI) analizi ile; elektrofizyolojik değerlendirme ise motor eşik akım (mA) değerleri üzerinden yapılmıştır. Histolojik incelemelerde, ışık mikroskopisi ile kas ve sinir; elektron mikroskobu ile sinir dokusu analiz edilmiştir. SFI sonuçları yalnızca kontrol ve sham grupları arasında benzer bulunmuş ($p=0,078$); bu durum, kronik kompresyonun fonksiyonel düzeyde bozulmaya yol açtığını göstermiştir. NM grubunda SFI skorlarının nonNM grubuna kıyasla anlamlı derecede yüksek bulunması ($p<0,001$), NM'nin fonksiyonel iyileşmeye katkı sağladığını ortaya koymuştur. Elektrofizyolojik değerlendirmede, NM ve nonNM grupları arasında anlamlı bir fark saptanmamıştır ($p=0,481$); bu da NM'nin kısa vadede sinir iletimi üzerinde belirgin bir etkisinin olmadığını göstermektedir. Histolojik bulgular, NM'nin sinirin distal segmentinde rejeneratif süreci destekleyebileceğini; ancak kompresyon bölgesinde bu etkinin sınırlı kaldığını ortaya koymuştur. Kas dokusunda ise NM ve nonNM grupları arasında belirgin bir fark izlenmemiştir. Elde edilen genel bulgular, NM'nin histolojik ve fonksiyonel açıdan rejenerasyon sürecini desteklediğini; ancak kısa vadede elektrofizyolojik iletim üzerinde anlamlı bir etkisinin bulunmadığını göstermiştir.

Anahtar Kelimeler: nöral mobilizasyon, periferik sinir yaralanması, sinir kompresyonu, siyatik sinir, elektrofizyoloji, histokimyasal, fonksiyonel iyileşme

University: Istanbul Kultur University
Institute: Institute of Graduate Studies
Department: Physical Therapy and Rehabilitation
Programme: Physical Therapy and Rehabilitation
Supervisor: Prof. Dr. Burcu Semin AKEL
Degree Awarded and Date: Master of Science-July 2025

ABSTRACT

EFFECT OF NEURAL MOBILIZATION ON HISTOCHEMICAL, ELECTROPHYSIOLOGICAL AND FUNCTIONAL RESULTS IN PERIPHERAL NERVE COMPRESSION INJURIES:AN ANIMAL STUDY

The peripheral nervous system regulates somatic and autonomic functions by facilitating communication between the central nervous system and peripheral structures. Compression-type injuries impair nerve conduction, leading to pain, sensory loss, and motor dysfunction. Interest in manual techniques that support nerve tissue recovery has increased, with particular emphasis on the therapeutic potential of neural mobilization. This study aimed to comprehensively evaluate the functional, electrophysiological, and histochemical effects of neural mobilization in an experimental peripheral nerve compression model.

A total of 24 Sprague Dawley albino rats were randomly divided into four groups: control, sham, neural mobilization (NM), and non-neural mobilization (nonNM). A sciatic nerve compression model was established using ligatures. NM was initiated on postoperative day 3 and continued for 14 days at the same time each day without anesthesia.

Functional assessment was performed using the Sciatic Functional Index (SFI), while electrophysiological evaluation was based on motor threshold current (mA) values. Histological examinations included light microscopy for muscle and nerve tissue, and electron microscopy for nerve tissue. SFI results were similar only between the control and sham groups ($p=0.078$), indicating that chronic compression led to functional impairment. SFI scores were significantly higher in the NM group compared to the nonNM group ($p<0.001$), suggesting that NM contributed to functional recovery. No significant difference was found between NM and nonNM groups in electrophysiological assessment ($p=0.481$), indicating that NM had no notable short-term effect on nerve conduction. Histological findings suggested that NM could support the regenerative process in the distal segment of the nerve; however, this effect was limited at the compression site. No significant difference was observed in muscle tissue between NM and nonNM groups. Overall, the findings suggest that NM supports histological and functional regeneration but does not have a significant short-term effect on electrophysiological conduction.

Keyword: neural mobilization, peripheral nerve injury, nerve compression, sciatic nerve, electrophysiology, histochemistry, functional recove

1. GİRİŞ

Periferik sinir sistemi (PSS) motor, duyuşsal ve otonomik işlevlerin bütüncül olarak yürütülmesinde kritik rol oynamaktadır. PSS'nin herhangi bir segmentinde meydana gelen yaralanmalar, duyu bozukluklarına, motor defisitlere ve genel fonksiyon kaybına yol açabilmektedir (Burnett & Zager, 2004a; Navarro ve ark., 2007). Periferik sinir yaralanmaları (PSY) arasında en sık karşılaşılan tablolardan biri olan kompresyon tipi yaralanmalar, çoğunlukla ilerleyici seyir göstererek kronik bir klinik duruma dönüşebilmektedir (Lundborg, 2000; S. S. Sunderland, 1990). Sinirin iletim kapasitesini bozan bu tür yaralanmaların etkin biçimde tedavi edilmesi hem fonksiyonun yeniden kazanılması hem de bireyin yaşam kalitesinin artırılması açısından büyük önem taşımaktadır (Campbell, 2008a; Topp & Boyd, 2006c).

Nöral mobilizasyon (NM), periferik sinir sisteminin mobilitesini ve sinirin ekskürsiyonunu artırmaya yönelik geliştirilen fizyoterapi tekniğidir. Bu yaklaşım, sinir dokusunun mekanik özelliklerini iyileştirerek, sinir içinde ve çevresinde oluşan gerilimin, adezyonun ve kompresyonun azaltılmasını amaçlar (Shacklock, 1995a). Literatürde, NM'nin sinir iletimini kolaylaştırdığı, inflamasyonu azalttığı ve fonksiyonel iyileşmeye katkı sunduğu bildirilmektedir (Topp & Boyd, 2006c).

Histokimyasal ve elektrofizyolojik analizler, preklinik çalışmalarda periferik sinir hasarlarının değerlendirilmesinde yaygın olarak kullanılan yöntemlerdir. Bu analizler, sinir dokunun rejenerasyon düzeyini, miyelinizasyon sürecini, aksonal bütünlüğünü ve nöromüsküler sistemin uyarılabilirlik düzeyi gibi parametreler aracılığıyla sinir iyileşmesinin objektif olarak ölçülmesine yardımcıdır. Ayrıca fonksiyonel testler, lokomotor fonksiyon gibi davranışsal sonuçların değerlendirilmesini sağlar.

Bu çalışmanın amacı, deneysel olarak oluşturulan periferik sinir kompresyonu modelinde, NM'nin histokimyasal, elektrofizyolojik ve fonksiyonel sonuçlar üzerindeki etkilerini değerlendirmektir. Çalışmada, NM'nin sinir rejenerasyon sürecine olan katkısı; doku düzeyindeki yapısal değişiklikler, nöromüsküler

uyarılabilirlik ve fonksiyonel performans üzerinden kapsamlı biçimde incelenmiştir. Elde edilen bulgular, NM'nin kompresyona bağlı PSY'nin rehabilitasyonunda potansiyel rolünü daha iyi anlamaya ve klinik uygulamalara bilimsel dayanak sağlamaya yöneliktir.

H₀₁: Nöral mobilizasyon uygulaması, periferik sinir kompresyonu oluşturulmuş rat modelinde sinir dokusunun nöromüsküler uyarılabilirlik ve fonksiyonel düzeydeki performansı üzerinde istatistiksel olarak anlamlı bir fark oluşturmaz.

H₀₂: Nöral mobilizasyon uygulaması, periferik sinir kompresyonu oluşturulmuş rat modelinde histokimyasal yapı üzerinde anlamlı bir değişikliğe neden olmaz.



2. GENEL BİLGİLER

2.1 Periferik Sinirin Temel Anatomisi

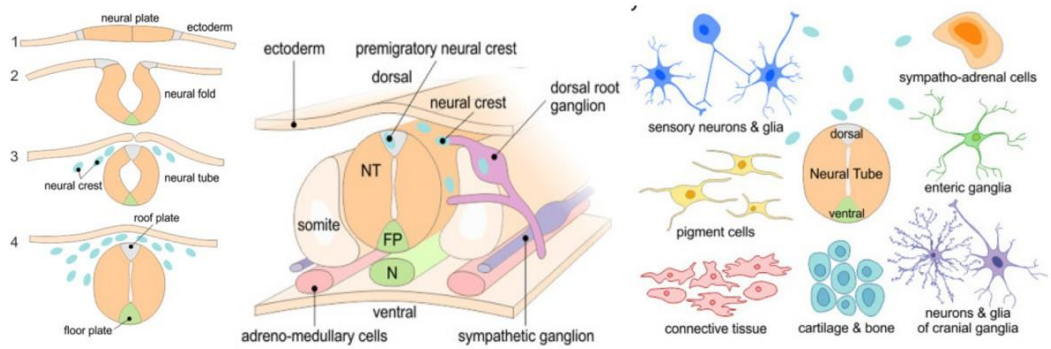
Sinir sistemi beyin, beyin sapı, beyincik ve omurilikten oluşan merkezi sinir sistemi (MSS) ve III–XII. kranial sinirler ile spinal sinirlerden oluşan periferik sinir sistemi (PSS) olarak ikiye ayrılır (Catala & Kubis, 2013). PSS, perifer konumdaki reseptör ve efektör yapılar ile MSS arasında köprü görevi üstlenir. Bu sistemde yer alan sinir hücrelerinin gövdeleri (soması), ya merkezi sinir sistemi içerisinde ya da periferik gangliyonlarda bulunur. Hücrenin bu gövdeden çıkan ve sinyali ileten uzantısına ise akson adı verilir (Dalton ve ark., 2022).

PSS, vücudun istemli hareketlerini ve otonomik işlevlerini düzenleyen iki ana alt sisteme ayrılır: somatik sistem ve otonom sistem. Omuriliğin ventral kökünden çıkan somatik motor nöronların aksonları, çizgili kaslara ulaşır ve burada sonlanır, reseptörlerden aldıkları uyarıları omuriliğe taşıyan duyu nöronlarının hücre gövdeleri ise dorsal kökte yer alır. Bu iki kökün birleşmesiyle mikst (karma) spinal sinirler oluşur. Otonom sistemin sempatik ağına ait nöronların gövdeleri, omuriliğin lateral boynuzunda bulunur. Sempatik sistemin presinaptik lifleri omurilikten çıktıktan sonra paravertebral veya prevertebral gangliyonlarda sinaps yapar ve ardından hedef organlara ulaşır. Parasempatik sistemde ise efferent lifler MSS'den çıktıktan sonra hedef organlar üzerindeki gangliyonlarda sinaps yapar ve burada sonlanır (Catala & Kubis, 2013; Karaali,2019).

Aksonu somadan ayıran başlıca yapısal farklardan biri, aksonda endoplazmik retikulum ve ribozom gibi organellerin olmamasıdır. Bu yapısal farklılık, protein sentezine izin vermiyor olsa da aksondaki protein kanallarının varlığı sayesinde somada üretilen proteinler nöronun aksonu boyunca taşınarak iletilir (Muzio ve ark. 2022).

2.2 Periferik Sinirin Embriyolojisi

İlkel ektoderm, gebeliğin üçüncü haftasında iki farklı bölüme ayrılarak farklı gelişim aşamalarına tabi olurlar. Merkezi bölüm sinir sisteminin temel dokularını (nöral plaka/nöroektoderm) oluştururken, lateral bölge ise yüzeysel ektodermi oluşturur. Bu farklılaşma aşamasına nöral indüksiyon denir (Catala & Kubis, 2013). Nöral plağın indüksiyonunu takiben, nöral plakada kalınlaşma başlar ve embriyonun rostrokaudal eksenini boyunca içe doğru kıvrılarak nöral tüp halini alır. Nöral tüp beyni oluşturmak üzere baş kısmından genişlerken, kuyruk kısmı ise omuriliğin gelişimine temel olur. Nöral tüpün kapamasının ardından, dorsalde nöral krest hücreleri vücut eksenini boyunca görünür hale gelir, daha sonra bu hücreler nöral tüpten ayrılır ve farklı hücreler oluşturmak üzere embriyonun dorsal, intrasomatik ve ventromedial bölgelerine göç etmeye başlar. Dorsal göç, melanosit oluşumunda, intrasomatik göç, dorsal kök gangliyonlarının oluşumunda, ventromedial göç ise otonom gangliyonların oluşumunda rol oynar (Butler & Bronner, 2015; Catala & Kubis, 2013).



Şekil 2.3: PSS'nin Embriyolojik Gelişimi (Butler & Bronner, 2015)

Embriyonik gelişimin, 21. haftasına kadar nöronlar miyelinsizdir, miyelinli lifler daha sonra gelişmeye başlar ve sayıca özellikle gebeliğin ikinci yarısında belirgin bir artış gözlenir. Literatürde, miyelinleşmenin büyük oranda akson çapındaki genişlemeyle ilişkili olduğu belirtilmektedir. Bu süreçte bir aksonun miyelin kılıfla sarılabilmesi için en az 1 μm çapında olması gerektiği belirtilmiştir (Altunkaynak ve ark., n.d.; Catala & Kubis, 2013).

2.3 Periferik Sinir Liflerinin Sınıflandırılması

Periferik Sinir Liflerinin Farklı Kriterlere Göre Sınıflandırılması		
	Sınıflandırma İlkesi	Açıklama
1.	Miyelin Kılıf Varlığına Göre	Miyelinli Sinir Lifi
		Miyelinsiz Sinir Lifi
2.	Merkezi sinir sistemi ile fonksiyonel ilişki	Afferent Sinir Lifi
		Efferent Sinir Lifi
3.	Çapa göre hızın iletilmesi	Tip A (α , β , γ , δ) miyelinli lifler, çap 2.5-22 μm ; iletkenlik hızı 15 -100 m/s
		Tip B miyelinli lifler, çap 3 μm ; iletkenlik hızı 3 -15 m/s
		Tip C- miyelinsiz lifler, çap 0.2-1.5 μm ; iletkenlik hızı 0.3- 0.6m/s

Tablo 2.1: Periferik Sinir Lifi Türleri (Varga & Mravec, 2015)

2.3.1 Miyelinli ve Miyelinsiz Sinir Lifleri

Bir periferik sinir içinde hem miyelinli hem de miyelinsiz sinir lifleri vardır. Bu yapıları destekleyen, nöral krestten gelişen glial hücre türü Schwann hücresi, %80 lipitten oluşan miyelin kılıf oluşumunu destekler. Miyelin kılıf, miyelinizasyon adı verilen bir süreç sırasında ortaya çıkar. Akson başlangıçta Schwann hücresinin yüzeyindeki bir olukta uzanırken, hücresinin zarı aksonun etrafına bir spiral şeklinde tekrar tekrar sarılır, tekrarlanan hücre zarı katmanları miyelin kılıfı oluşturur. Akson çapı büyüdükçe, oluşan miyelin katmanları da kalınlaşır (Varga & Mravec, 2015). İki ardışık Schwann hücresi arasında miyelin kılıftan yoksun olan boşluklar Ranvier

boğumlarıdır. İleti, Ranvier boğumlar arasında atlama mekanizmasını kullanarak, bu sıçrayıcı iletim yoluyla elektrik iletimini hızlanır (Muzio ve ark., 2022). Bir Schwann hücresi 20'den fazla miyelinsiz aksonu çevreleyebilirken, yalnızca bir miyelinli aksonu çevreler (Varga & Mravec, 2015).



Şekil 2.4: Elektron Mikroskopunda (X16,000) Periferik Sinirin Miyelinli (M) ve Miyelinsiz (U) Aksonları. Schwann hücreleri (S) bir miyelinli veya birkaç miyelinsiz aksonu çevreleyebilir (Waxman, 2013)

2.3.2 Affarent ve Efferent Sinir Lifleri

Afferent sinir lifleri, genel somatik, genel visseral ve özel visseral olmak üzere üç gruba ayrılır. Genel somatik lifler, deri ve kas-iskelet sisteminden kaynaklanan dokunma, basınç, ağrı, sıcaklık ve proprioseptif duyuları MSS'ye iletir. Genel visseral afferent lifler, iç organlardan gelen kimyasal değişiklikler ve gerilim gibi visseral uyarıları taşır. Özel afferent visseral lifler ise tat, koku, işitme ve denge gibi özel duyuların taşınmasında görev alır.

Efferent sinir lifleri, somatik, genel visseral ve özel visseral olmak üzere üç ana gruba ayrılır. Somatik efferentler, MSS'den çizgili kaslara motor cevabı iletir, genel visseral efferentler, düz kasları (örneğin: sindirim sistemi, bronşlar) ve salgı bezleri gibi otonomik yapıları innerve eder. Özel visseral efferentler ise, çiğneme, yüz kasları, yutma ve derin boyun kaslarına motor uyarıları taşır (Waxman, 2013).

2.3.3 Tip A, B ve C Sinir Lifleri (Çapa Göre Hızın İletilmesi)

Sinir lifleri çap ve iletim hızına göre A, B ve C lifleri olarak sınıflandırılır. A grubu liflerin miyelinli olduğu ve hem somatik afferent hem de efferent iletimde görev aldığı görülür. Bu lifler α , β , γ ve δ olmak üzere dört alt gruba ayrılır. B grubu lifler miyelinlidir, yalnızca otonom pregangliyonik lifleri içerir. En küçük çapa sahip olan C lifleri ise miyelinsizdir ve hem somatik ağrı iletimi hem de postgangliyonik otonomik iletimde görev yapar. Bu nedenle, daha geniş lifler propriyosepsiyon, motor fonksiyonlar, dokunma ve sıcaklık hissine katılırken, daha ince lifler ağrı ve sıcaklık hissini yanı sıra otonomik fonksiyonlara da katılır (Varga & Mravec, 2015).

Lif Tipi	Alt Tip	Fonksiyon		Yarıçap (μm)	İletim Hızı (M/S)
A	α	Miyelinli somatik afferent ve efferent	propriyosepsiyon, somato-motor	12-20	70-120
	β		dokunma, basınç	5-12	30-70
	γ		kas içiği innervasyonu	3-6	15-30
	δ		ağrı, sıcaklık, dokunma	2-5	12-30
B	-	Miyelinli pregangliyonik otonomik		<3	3-15
C	Dorsal Kök	Miyelinsiz somatik afferent	ağrı, sıcaklık, mekanoreseptör, refleks yanıt	0.5-2	0.5-2
	Sempatik	Miyelinsiz Otonomik postgangliyon	Pilomotor, Sudomotor, Vazomotor	0.7-2.3	0.7-2.3

Tablo 2.2: Memeli Sinirlerindeki Lif Türleri-Terzis ve Smith (1990) ve Barrett (2010) tarafından modifiye edilmiş hali (Varga & Mravec, 2015)

Duyarlılık Türü	En Duyarlı	Orta Düzeyde Duyarlı	En Az Duyarlı
Basınç	A	B	C
Hipoksi	B	A	C
Lokal Anestezik	C	B	A

Tablo 2.3: Sinir Liflerinin Duyarlılıkları (Barman ve ark., 2013)

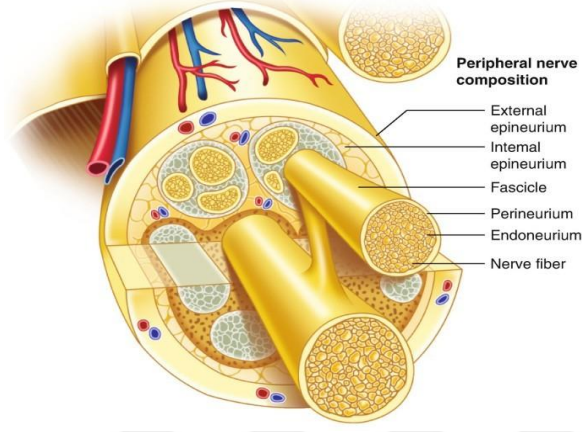
Sinir liflerinin hipoksiye, mekanik basınca ve lokal anestezik gibi farmakolojik ajanlara duyarlılığının farklı olması, tanı ve rehabilitasyon protokollerini doğrudan etkileyebilmektedir. Örneğin, mekanik basınç altında küçük çaplı C lifleri daha iyi korunduğu için ağrı duyusu sağlam kalabilirken, buna karşın daha kalın yapıya sahip A tipi liflerin motor ve duyuşal (dokunma, basınç) iletide daha hızlı hasar görebildiği bildirilmektedir (tuzak nöropati). Ayrıca lokal anestezik ajanların, özellikle C tipi liflerin iletimini baskıladığı ve bunun sonucunda ilk olarak ağrı duyusunun ortadan kalktığı da literatürde belirtilmektedir (Barman ve ark., 2013).

2.4 Periferik Sinir Kılıfları

Sunderland, fasiküllerin topografik yapısının bir hayli dinamik olduğunu 46 mm'lik dilimde 23 kez topografi değiştirdiğini gözlemlemiştir. Kesitteki fasikül alanı, toplam alanının %25'i ile %75'i arasında değişmektedir. Sinirin başlangıç yerlerinde ve eklemlere yakın bölgelerde fasikül sayısı genellikle artarken fasikülün yüzey alanı azalır, öte yandan distal kısmında ve eklemden uzak bölgelerde fasikül sayısı azalırken yüzey alanı artar (S. B. C. Sunderland, 1949). Sinirin mekanik streslere karşı daha dayanıklı olmasını sağlamak amacıyla eklem bölgelerine yakın sinir segmentlerinde çevrelerini saran perinöryum kalınlaşırken, fasikül sayısı artar ve çapları küçülür.

Periferik sinirlerin, tüm sinir uzunluğu boyunca uzanan endonöryum, perinöryum ve epinöryum kılıfları vardır. Kılıflar arasında bağ doku elemanları (fibroblastlar, mast hücreleri, kolajen, retiküler ve elastik lifler) bulunur. Detaylı histolojik incelemelerde bu kılıfların her birinin impuls iletimi, enfeksiyon, toksik etkenler ve mekanik streslere karşı koruma gibi farklı işlevler üstlendiği ortaya koyulmuştur (Reina ve ark., 2015). Bu kılıflar, sinire büyük oranda gerilmelere karşı güç kazandırır, yaklaşık 20-30 kilograma kadar direnç sağlayabilir. Fakat sinir

köklerinin omurilikle bulunduğu nokta en zayıf noktadır, burada sinir yaklaşık sadece 2-3 kilograama kadar kuvvete dayanabilir. Bu anatomik zayıflık, sinir kökünde aşırı gerilme durumlarında avülsiyon yaralanmalarına sebebiyet verebilir (Preston & Shapiro, 2013).



Şekil 2.5: Periferik Sinirin Kılıfları (Lanier & Brogan, 2022)

Endonöryum, fasikül içindeki aksonları çevreleyen, elastin lif içeriği yüksek olması sayesinde esneyebilen bir tabakadır. Fakat geçirgen yapısı nedeniyle zayıf bir duvar oluşturur. Tip III kollajen liflerin oluşturduğu kanal benzeri yapılar, sinir yaralandığında, aksonal onarımda önemli bir rol üstlenir.

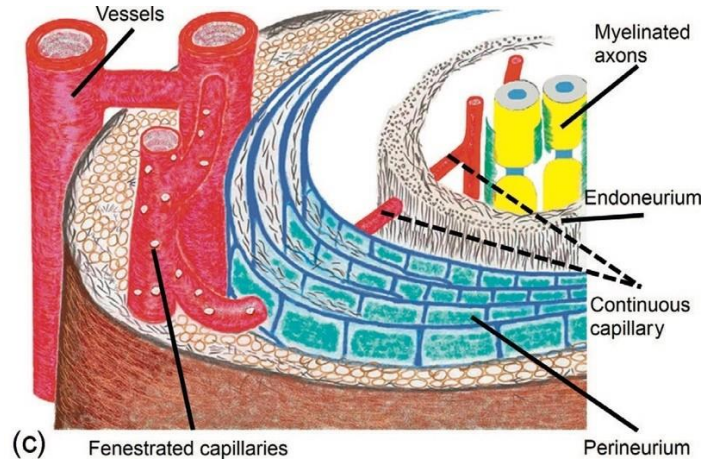
Perinöryum, sinirin fiziksel ve kimyasal zararlara karşı korunmasında görev alır. Seçici geçirgenliği sayesinde toksin, enfeksiyon ve iyonik dengesizliklerden aksonlara bariyer görevi üstlenir. Çok katmanlı yapısı (7–8 kat) tip I ve III kollajen, elastik lifler ve çeşitli bağ dokusu hücreleri içerir. Kontrolsüz traksiyon kuvvetine en çok direnen tabakadır, ayrıca intrafasiküler basıncı sabit tutmaya yardımcıdır. (Barral & Croibier, 2009; Mustafaoglu & Kaya Mutlu, 2018; Reina ve ark., 2015).

Epinöryum, dura materin periferik sinir boyunca uzanan devamı niteliğindedir. Fasiküller arasındaki interfasiküler epinöryum, bu yapıların serbestçe hareket etmesine olanak tanımak için perinöryuma gevşek bir biçimde bağlanmıştır. Dış epinöryal tabaka ise, paranöral bağ dokusuyla bütünleşir ve özellikle sık kompresyona maruz kalan bölgelerde siniri korumak amacıyla ayrıca sinir ekskürsasyonu rahatlatmak amacıyla zengin yağ dokusu içerir. Epinöryum sinirin mikrovaskülarizasyonunu oluşturan vasa nervorumları aynı zamanda nervi nervorumu için taşıyıcı alandır.

Lenfatik kapiller sadece epinöryumdadır dolayısıyla intrafasiküler veya endonöral boşlukta lenfatik drenaj sağlanamaz (Barral & Croibier, 2009; Mustafaoglu & Kaya Mutlu, 2018).

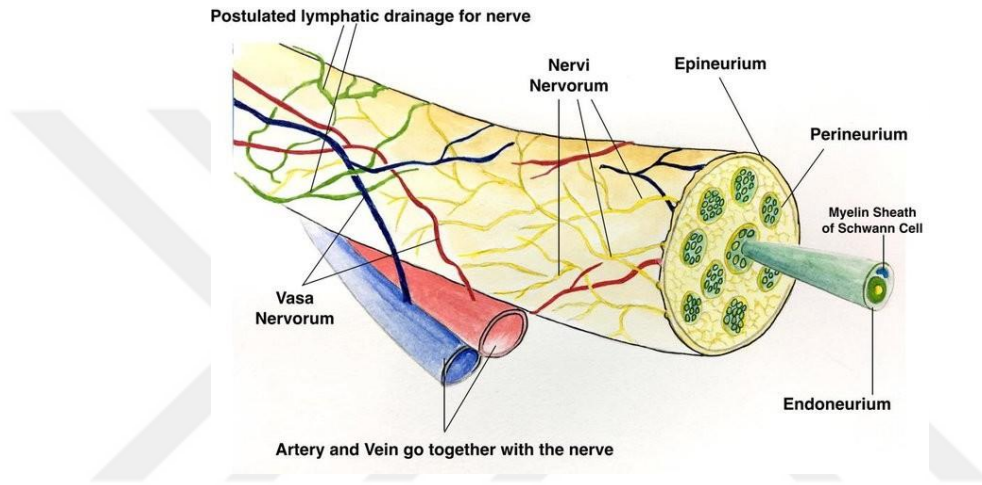
2.5 Periferik Sinirin Vaskülarizasyonu (Vaza Nervorum) Ve İnnervasyonu (Nervi Nervorum)

Periferik sinirler, ekstrinsik ve intrinsik olmak üzere birbirinden bağımsız fakat fonksiyon olarak bağlantılı iki damar sistemi bulundurur. Ekstrinsik damar sistemi, epinöryumda yer alan arter, arteriyol ve venlerden oluşurken intrinsik sistem ise fasikül ve endonöryum içinde uzanan ince kapillerden oluşur. İki sistem arasındaki anastomozlar sayesinde iskemiye karşı toleranslı hale gelir. Bu kollateralizasyon sayesinde, ancak geniş, şiddetli ve uzun süreli iskemi altında sinir liflerinin morfolojisinde belirgin bozulmalar başlar. Rat model ölçümlerinde periferik sinirlerin oksijen gereksinimi, beyin dokusunun yaklaşık %10'u kadar olduğu bulunmuştur. Bu sonuç, iskemi maruziyetinde periferik sinirler fonksiyonlarını devam ettirecek iyi kapasiteye sahip olduğunu göstermektedir. Rehabilitasyon metodu olan NM uygulaması sinir vaskülarizasyonunda çok çabuk etki yarattığı bildirilmiştir (Barral & Croibier, 2009; Boissaud-Cooke ve ark., 2015; Nukada, 2014; Reina ve ark., 2015).



Şekil 2.6: Periferik Sinirin Vaskülarizasyonu (Reina ve ark., 2015)

Nervi nervorumu, sinirlerin kendisinden ve perivasküler pleksus aracılığıyla çıkan ince sinir lifleri oluşturur. Bu lifler, nöronun mekanik, metabolik ve trofik seviyelerdeki durumunu, sürekli gözetimde tutar ve homeostatik kontrolünü sağlarlar. Sinir kılıfının intrinsik innervasyonundan sorumludur, siniri etkileyen herhangi bir patolojik süreçte, kimyasal, elektriksel ve mekanik uyarılara duyarlılığı sonucu yanıt olarak birincil noziseptörler gibi davranır. Bu özelliğiyle nervi nervorumun, nöropatik ve diğer kronik ağrı oluşum mekanizmasında etkin rolü olduğu düşünülmektedir (Barral & Croibier, 2009; Bove & Light, 1997)



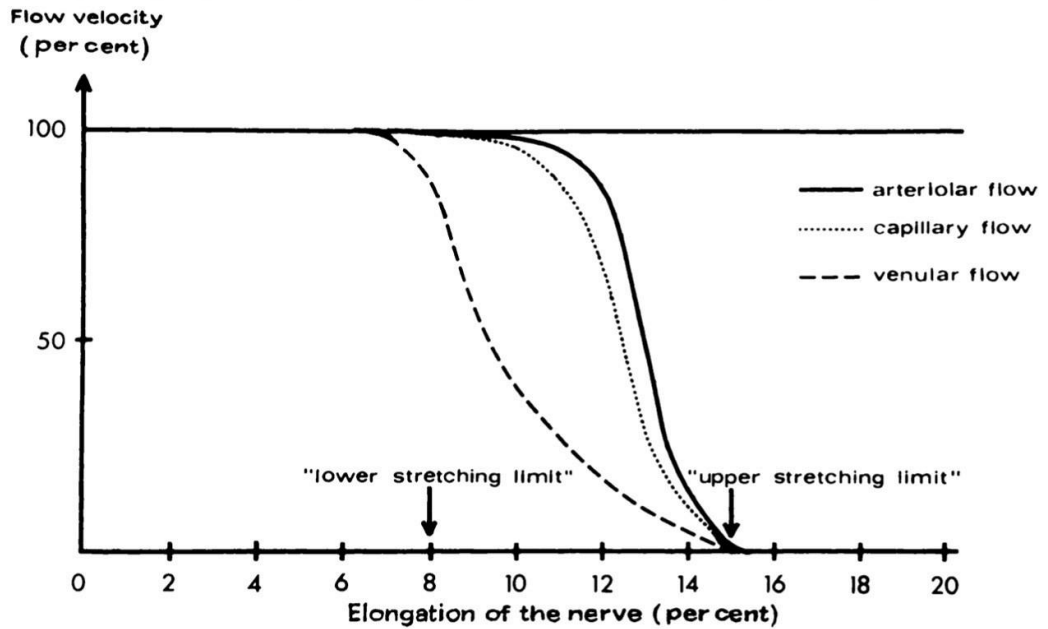
Şekil 2.7: Nervi Nervorum, Vasa Nervorum Ve Epinöryum Lenf Drenajı (Lam ve ark., 2020).

2.6 Periferik Sinirin Nörodinamik Özellikleri

Nöral dokuların viskoelastik karaktere sahiptir; bu özellik sabit yük altında uzayabildiklerini ve elastik sınır aşılmaz ise yüklenme kalktığında belli zaman sonra orijinal uzunluğa geri döner. Sinir sisteminin önemli nörodinamik özellikleri vardır. Bunlar, sinirin hareket etme ve kayabilme (çevre dokuya konum değiştirebilme özelliği), elongasyona (gerilmeye) karşı direnç gösterme ve kompresyona karşı dayanıklılık yeteneğidir (Mustafaoglu & Kaya Mutlu, 2018; Shacklock, 1995b)

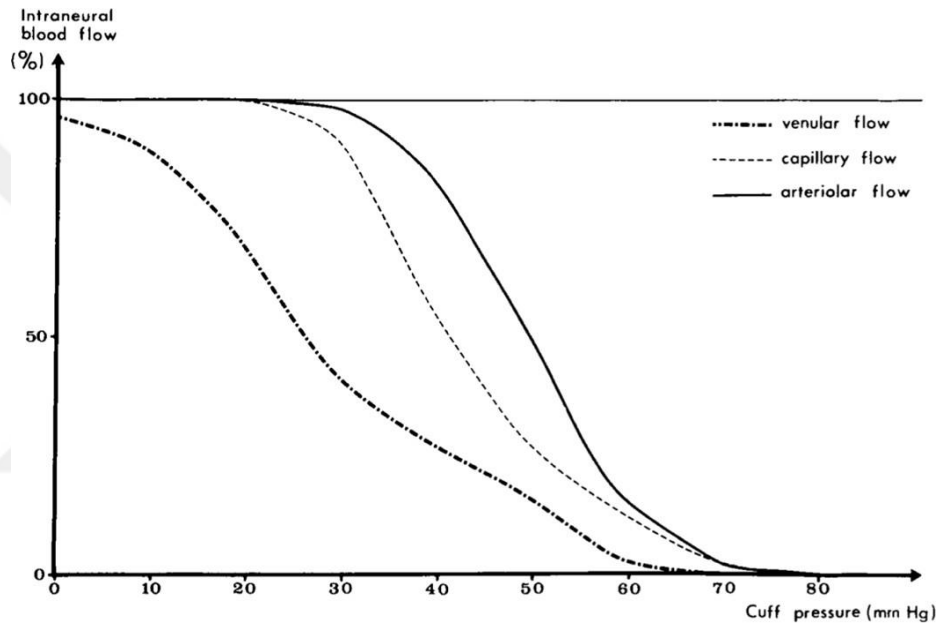
Mikroskopi altında incelendiğinde, dalgalı ve kıvrımlı (sinuoidal) bir yapıya sahip oldukları görülmektedir. Hareket esnasında meydana gelen gerilme kuvvetleri, doğrudan sinir lifine iletilmeden önce bu kıvrımların açılmasıyla tolere edilir ve sinirin mekanik yüklenmeye karşı esnek bir tampon görevi görmesini sağlar (Topp & Boyd, 2006d).

Mezonöryum dış epinöryum gevşekçe sararak, paranöral yapılar ve sinir arasındaki kayma hareketlerini kolaylaştırır bu sayede sürtünme kuvvetini sınırlayarak sinir ekskürsionuna (sinirin çevresindeki sinir yatağına göre yer değiştirmesi) destek olur. Bununla beraber kompresyon ve tensil kuvvetlerine karşı koruyucu rol üstlenir (Carp, 2015; Topp & Boyd, 2006a). Elongasyona maruziyette ilk yanıt ekskürsiyondur, bu safhada sinirin boyu değişmez, sadece yer değiştirir. Eğer elongasyon devam eder, gliding kapasitesi sınırına ulaşırsa, sinir kendi içinde mekanik olarak gerilmeye başlar ve epineurium, perineurium ve endoneurium tabakalarında mikroskobik düzeyde gerilmeye sebebiyet verir (Topp & Boyd, 2006d). Sağlıklı bir periferik sinir, rahatlıkla boyunun yaklaşık %6–8'i kadar esneyebilirken %15'ten fazla gerilim durumunda iletim azalmaya, %20 üzeri durumda ise iskemi, fizyolojik bozulmalar oluşabilir (Lundborg & Rydevik, 1973). Bu gerilimlere en dirençli katman perinöryumdur. Ayrıca, sinir boyunca gevşekçe seyreden ve çoğunlukla miyelinsiz nosiseptörlerden oluşan nervi nervorum hem mekanik hem kimyasal streslere duyarlıdır. Elongasyon sinirdeki uzamanın doğal sınır aşınca, plastik deformasyona karşı uyarılarak ağrıya sebep olur (Barral & Croibier, 2009; Shacklock, 1995b).



Şekil 2.8: Elongasyonun İntranöral Mikrovasküler Akım Üzerine Etkisi (Lundborg & Rydevik, 1973)

Kompresyon kuvveti, sinirin aksoplazmik akımını, impuls iletimini ve intranöral dolaşımını olumsuz etkiler. Epinöryum, mekanik yükün arttığı alanlarda kalınlığını arttırarak ve fasikül sayısını arttırarak mekanik yükü absorbe etmeye çalışır, basıya karşı koyan birincil yapı olarak davranır. Hayvan deneyi çalışmasında 20-30 mmHg basınç, başlangıç olarak epinöral venlerde kan akımını bozarken, 60-80 mmHg basıncın sinir iskemisine yol açtığı görülmüştür. Arteriyoler dolaşım devam ettikçe, endonöryumdaki kapiller dolaşım devam etmiştir (Rydevik ve ark., 1981; Shacklock, 1995b).



Şekil 2.9: Kompresyonun İnanöral Mikrovasküler Akım Üzerine Etkisi (Rydevik ve ark., 1981)

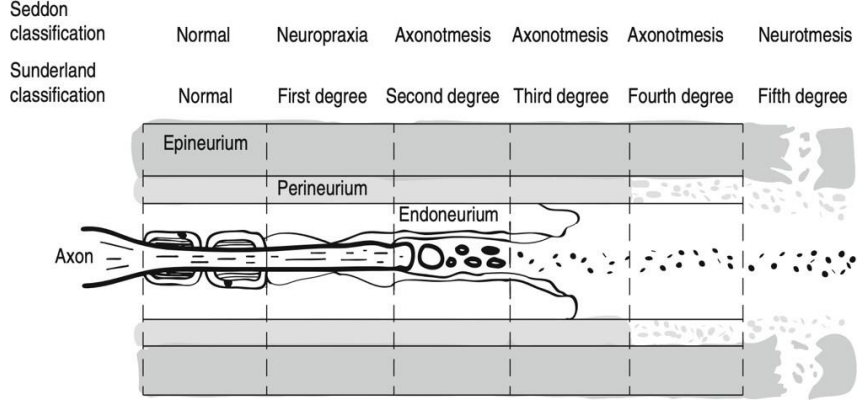
2.7 Periferik Sinir Yaralanmaları

PSY'nin en yaygın nedeni travmadır ve bu durum özellikle genç bireylerde daha sık gözlenir. Buna ek olarak tümörler, metabolik veya immün sistem hastalıkları, elektrik yanıkları ve radyoterapi gibi faktörler de sinir sisteminde motor, duyu ve otonomik defisitlere yol açabilir (Henrique, 2015a; Lavorato ve ark., 2023a; Moscony, 2007). Üst ekstremitede en sık radyal sinir, takiben ulnar ve median sinir etkilenirken; alt ekstremitede en çok etkilenen sinir siyatik sinirdir, bunu takiben peroneal sinir gelir (Lavorato ve ark., 2023b). Klinik açıdan en sık karşılaşılan travmatik sinir hasarları;

gerilme, laserasyon ve kompresyon olarak sınıflanabilir. Gerilme tipi hasarlar en yaygın olanıdır. Kolajen içeren endonöryal yapı sinire belirli bir elastikiyet kazandırsa da uygulanan traksiyon kuvveti fizyolojik sınırları aştığında hasar oluşabilir. Bu duruma örnek olarak brakiyal plexus avulsiyonları veya kırık hattına yakın seyreden sinirlerin gerilmesi verilebilir. Kesici aletlerle meydana gelen laserasyonlar da önemli bir periferik sinir hasarı nedenidir ve travmatik PSY olgularının ciddi bir kısmını oluşturur (Rubin & Hermann, 2007). Kompresyon yaralanmalarında ise, sinir üzerinde oluşan patofizyolojik etkilenim, uygulanan basının şiddeti, süresi ve ortaya çıkma hızına bağlı olarak değişiklik gösterir. Eğer oluşan iskemi sekiz saatten kısa sürerse, genellikle geri döndürülebilir niteliktedir. Sinirin kemik yüzeylere yakın seyretmesi, fibröz tüneller veya eklem çevresinden geçmesi gibi anatomik özellikleri, tekrarlayan eksternal mekanik basıya maruziyeti arttırabilir. Bu tür kronik stres durumlarında inflamatuvar süreçlerle birlikte ödem gelişmesine ve sinirde irritasyona neden olur. Bu süreç sonunda tipik tuzak nöropati semptomları ortaya çıkar.

Sinirin yapısal özellikleri, kompresyona karşı hassasiyetini belirleyebilir. Özellikle epinöryumun daha ince olduğu lifler, derinde yer alanlara göre yüzeyde bulunan lifler ve miyelinsiz olanlara göre miyelinli lifler kompresyona daha hassas olabilir. Ayrıca, bazı metabolik hastalıklar veya genetik mutasyonlar, sinir dokusunun kompresyon kaynaklı hasarlara karşı daha savunmasız hale gelmesine neden olur (Burnett & Zager, 2004b; Burns, 2005; Gelfenbeyn & Marsh, 2012; Henrique, 2015b).

PSY'de klinik değerlendirme genellikle hasarın derecesine ve klinik belirtilerin şiddetine göre sınıflandırılır. Bu alandaki en yaygın kullanılan sınıflama, Seddon ve Sunderland tarafından geliştirilmiştir (Burnett & Zager, 2004b). Seddon, sinir yaralanmalarını üç grupta (nörapaksi, aksonotmezis, nörotmezis) sınıflarken; Sunderland (1990), sinir hasarının anatomik ve fonksiyonel etkilenim düzeyine göre bu sistemi beş basamakta detaylandırmıştır (Rubin & Hermann, 2007).



Şekil 2.10: Seddon ve Sunderland'a Göre Sinir Hasarı Sınıflandırması

(Zuniga & Radwan, 2013).

Nörokpraksi, PSY'de Sunderland'in birinci derece yaralanmasına denk gelir, en hafif formudur. Bu tabloda, aksonun hasarlı bölgesinde lokal ve geçici bir aksiyon potansiyeli aktarım bloğu gelişir. Genellikle fokal miyelin hasarı gelişir. Etken ortadan kaldırıldığında, saatler veya aylar içinde iyileşme gözlenir, prognoz oldukça iyidir. Klinik olarak lokal anestezinin etkilerine benzeyen motor kayıp, uyuşma, karıncalanma semptomları görülür (Burnett & Zager, 2004b; Rubin & Hermann, 2007; Zuniga & Radwan, 2013).

Aksonotmezis tipi sinir yaralanmaları genellikle travmatik ezilme ya da uzun süreli kompresyon maruziyeti etkisiyle meydana gelir. Bu durumda, bağ dokusu elemanları (epinöryum ve perinöryum gibi) bütünlüğünü koruduğundan, sinirde spontan olarak onarım süreci başlayabilir. Yaralanmayı takiben distal segmentte Wallerian dejenerasyonu gelişir; bu süreçte akson ve miyelin yapıları bozulur. Makrofajlar, hasarlı bölgedeki artık dokuyu fagosite ederken, sinir lifleri yeniden uzamaya başlar ve eski hücresel mimari ve fonksiyonların büyük kısmı geri kazanılabilir (Burnett & Zager, 2004; Zuniga & Radwan, 2013).

Nörotmezis, Sunderland'ın en hasarlı düzey olan beşinci derece yaralanmasına denk gelir, sadece aksonlar değil, epinöryum ve perinöryum gibi çevre bağ dokusu da hasarlanır ve sinir tamamen ayrılmış durumdadır. Fonksiyonel kayıp ciddidir, nöroma gelişebilir. Spontan iyileşme mümkün olmayacağı için cerrahi müdahale şarttır. (Burnett & Zager, 2004b; Rubin & Hermann, 2007).

2.8 Periferik Sinir Yaralanmalarında Nöral Mobilizasyon

Butler, sinir sisteminin mekanik kısıtlılıkları değerlendirebilmek amacıyla hem tanı hem de tedavi yaklaşımı olarak kullandığı nöral gerilim kavramını ortaya koymuştur (Butler, 1989). Günümüzde ise salt mekanik bir yaklaşımdan uzaklaşarak bu kısıtlılıkları biyomekanik, fizyolojik ve morfolojik boyutlarıyla ele alan, daha kapsayıcı bir kavram olan nörodinamik terimi kullanılmaya başlanmıştır (Shacklock, 1995c).

NM, sinir sistemi patolojilerine yönelik, sinir ve onu çevreleyen dokular arasında optimal hareketi yeniden kazandırmak amacıyla kullanılan hem bir teşhis hem de bir rehabilitasyon tekniğidir. Bu teknik, manuel veya egzersiz yoluyla uygulanabilir ve sinirlere, sinir gövdelerine ve pleksuslara spesifik gerilim uygulanabilir (Basson ve ark., 2017; Henrique, 2015b).

Sinir sisteminin elongasyon, kayma, açılma ve kompresyon gibi mekanik yüklenmelere adaptasyonu son derece önemlidir. Bu adaptasyon sağlanmadığında sinir dokusu, ödem, iskemi, fibroz ve hipoksiye karşı savunmasız hale gelir. NM'de temel amaç, sinir ve çevre dokular arasında dinamik dengeyi sağlamak, sinir üzerindeki basınçları azaltarak optimum fizyolojik, morfolojik, biyomekanik işlevi desteklemek ve restore etmektir. Sinir kaymasının kolaylaştırılması, sinir yapışıklığının engellenmesi, toksik sıvıların dağıtılması, vaskülarizasyonun artması ve aksoplazmik akışın iyileştirilmesi gibi mekanizmalarla nöroplastisiteyi destekler (Q. Chen ve ark., 2023; Ellis ve ark., 2008). Bazı hayvan deneylerinde NM'nin dolaşımı arttırması, C-liflerinden gelen afferent uyarıların ve inflamatuvar maddelerin azaltması yoluyla ağrı ve enflamasyonu düşürebildiği ayrıca sinir dokusunun viskoelastik özelliklerini iyileştirdiği gösterilmiştir (Q. Chen ve ark., 2023; Reyes ve ark., 2021).

NM, fizyoterapistler tarafından kompresyon sendromlarının yanı sıra sinir ile ilişkili kronik boyun ve bel ağrılarında, lateral epikondilit, karpal tünel, kübital tünel, tarsal tünel gibi tuzak nöropatilerde, post-operatif spinal cerrahilerde sinir sisteminin işlevini rehabilite etmek için uygulanmaktadır (Basson ve ark., 2017b; Efstathiou ve ark., 2015). Klinik uygulamada NM teknikleri, kayma (gliding) ve germe (tensioner) teknikleri olarak uygulanır. Germede, sinirin her iki ucu eş zamanlı olarak çekilerek, maksimum gerilim oluşturulur ve sinirin elongasyonu sağlanır. Bu durum, vasküler ve aksonoplazmik akışı etkileyerek sinirin fizyolojisi üzerinde önemli değişikliklere

neden olur. Ayrıca sinirin viskoelastik kabiliyetini geliştirmek amacıyla uygulanır. Nörodinamik kayma tekniğinde ise sinirin bir bölgede gerilirken diğer bölgede gevşetilmesi prensibine dayanır. Bu yöntem, sinir ekskürsion artırırken, sinir üzerindeki gerilimi minimal düzeyde tutar. Dolayısıyla, kayma tekniği daha düşük nörolojik stres oluşturur ve özellikle hassas sinirlerde, ağrılı durumlarda tercih edilir (Beltran-Alacreu ve ark., 2015; Martins ve ark., 2019; Mustafaoglu & Kaya Mutlu, 2018; Shukla & Sharma, n.d.). Ayrıca uygulanacak teknik, yara iyileşme dönemine göre belirlenmelidir. Akut fazda belirgin intranöral ödem artışı nedeniyle gliding kayma manevraları tercih edilir; bu teknik hem aksoplazmik akışı destekler hem de sinir sıvı drenajını kolaylaştırarak iskemik riskleri azaltır. Kronik dönemde ise fibrotik dokular sinir hareketini kısıtlayabilir. Bu durumda, germe manevraları fibrozis kaynaklı kısıtlılıkların azaltılmasında etkilidir (Henrique, 2015c).

2.9 Periferik Sinir Yaralanmalarında Deneysel Hayvan Modelleri

Deneysel hayvan modelleri, insanlarda doğrudan test edilmesi mümkün olmayan hastalık mekanizmalarını aydınlatmaları ve fizyolojik-patolojik süreçleri taklit edebilmeleri sayesinde araştırmalarda kritik bir yer tutmaktadır. PSS'ye yönelik hastalıklar, ağrı sendromları, rehabilitasyon uygulamaları ve cerrahi tekniklerin değerlendirilmesi gibi klinik çalışmalar, hayvanlar üzerinde yapılan ön çalışmalarla şekillenmektedir. PSY, uzun vadeli işlev kayıpları ve ekonomik yükleri nedeniyle önemli bir sağlık sorunudur. Bu amaçla sinir dokusunun rejenerasyonu ve fonksiyonel iyileşmeyi destekleyecek terapötik yaklaşımları geliştirilmesi, deney çalışmalarının öncelikli hedeflerindedir. Literatürde, periferik sinir sisteminin hasar ve iyileşme süreçlerini modellemek ve terapötik müdahalelerin sinir rejenerasyonu üzerindeki etkilerini değerlendirmek açısından en sık kullanılan yöntem rat siyatik sinir modelidir (Barré-Sinoussi & Montagutelli, 2015; Domínguez-Oliva ve ark., 2023; Geuna, 2015; Lauer ve ark., 2022; Zhou ve ark., 2025). İnsan temelli araştırmalar, kronik PSY'de NM'nin, eklem hareket açıklığı, kas kuvveti, postür ve fonksiyonel performans gibi birçok parametreyi olumlu etkilediğini göstermektedir. Ancak bu etkilerin hangi fizyolojik mekanizmalar yoluyla ortaya çıktığını açıklamak için hayvan modellerine dayalı deneysel çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır (Salniccia ve ark., 2023)

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışmaya ağırlıkları 210- 260 g aralığında 24 adet dişi Sprague Dawley rat dahil edilmiştir. Siyatik sinir kompresyon operasyonu öncesi ve sonrası dönemde bütün denekler her kafeste üçerli gruplar halinde, standart laboratuvar koşullarında (25°C, %60 nem), 12 saat ışık/12 saat karanlık döngüsü altında (ışıklar sabah 6.00'da açık) barındırılmış ve deney süresince ad libitum olarak pelet yem ve çeşme suyu ile beslenmiştir.

Deney, Acıbadem Mehmet Ali Aydınlar Üniversitesi Deney Hayvanları Yerel Etik Kurulunun (ACU-HADYEK) 24.07.24 tarihli 2024/44 sayılı kararıyla onaylanmıştır.

3.1 Gruplar

G Power analizi [α err prob:0,05; Power: 0,95] sonucuna göre 24 Sprague Dawley rat olarak belirlenmiştir (Antunes ve ark., 2019).

Deneyde 24 rat her grupta 6 hayvan olacak şekilde 4 gruba rastgele şekilde ayrılmıştır.

1. Kontrol Grubu (n=6) Herhangi bir cerrahi işlem uygulanmamıştır.
2. Sham Grup (n=6) Cerrahi insizyon yapılmış, ancak siyatik sinire kompresyon uygulanmamıştır.
3. NM Grup (n=6) Siyatik sinir kompresyon modeli oluşturulmuş ve ardından nöral mobilizasyon uygulanmıştır.
4. nonNM Grup (n=6) Siyatik sinir kompresyon modeli uygulanmış ancak nöral mobilizasyon uygulanmamıştır.

Kontrol Grup

Bu grup, hiçbir cerrahi işlem ve nöral mobilizasyon uygulaması almamıştır. Denekler normal yaşam koşullarında tutulmuş, histokimyasal, elektrofizyolojik ve motor fonksiyon bulguları referans değer olarak değerlendirilmiştir.

Sham Grup

Bu gruptaki denekler, ligasyon uygulanmaksızın genel anestezi altına alınmıştır. Cerrahi prosedür sırasında cilt üzerine insizyon yapılmış, kaslar diseke

edilerek siyatik sinir lokalize edilmiştir. Herhangi bir kompresyon ya da sinir üzerine uygulama yapılmaksızın, insizyon katmanları anatomik bütünlüğe uygun şekilde kapatılmıştır. Ardından, denekler postoperatif dönemde normal yaşam koşullarına bırakılmıştır.

NM Grup

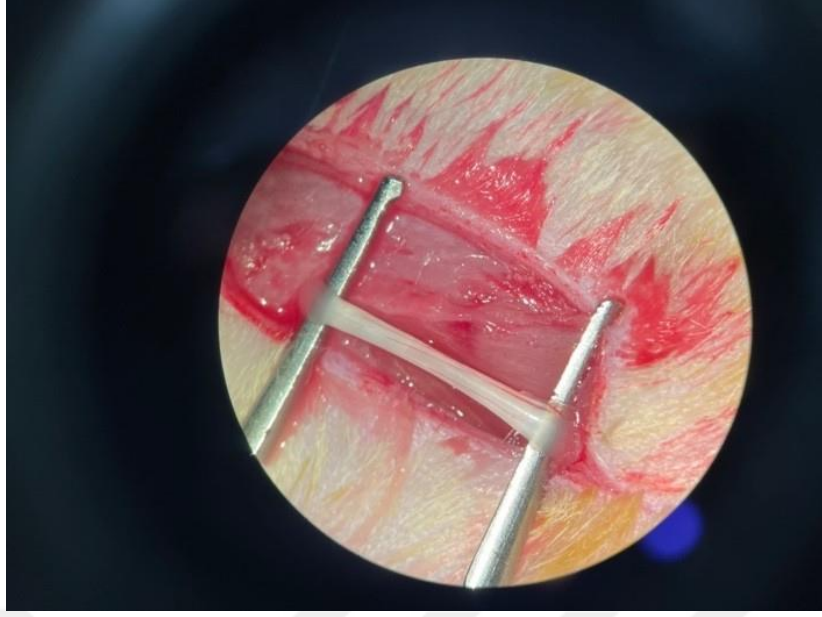
Nöral mobilizasyonun sinir hasarı sonrası iyileşme üzerindeki etkilerini değerlendirmek için deneklere sinir kompresyonu modeli uygulanmıştır. Postoperatif 3. günden itibaren nöral mobilizasyon protokolü uygulanmış ve 14 gün süreyle her gün aynı saatte gerçekleştirilmiştir.

nonNM Grup

Sinir kompresyonunun neden olduğu hasarın rehabilitasyonsuz seyrini gözlemlemek için bu gruba siyatik sinir kompresyonu uygulanmış, ancak sonrasında herhangi bir nöral mobilizasyon protokolü veya rehabilitasyon süreci başlatılmamıştır. Hayvanlar doğal iyileşme sürecine bırakılmıştır.

3.2 Cerrahi İşlem

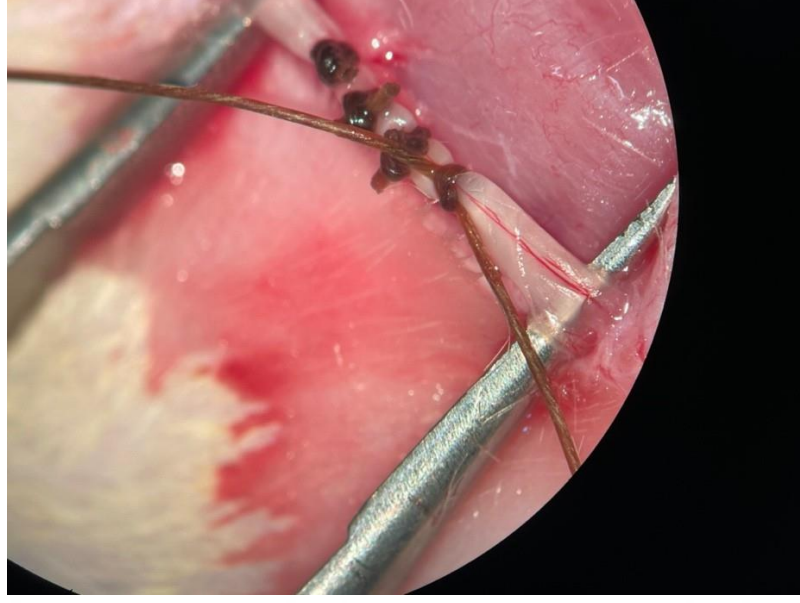
Cerrahi müdahale, aynı gün içerisinde tek bir veteriner hekim tarafından gerçekleştirilmiştir. Operasyon günü ve takip eden iki gün boyunca analjezi sağlamak ve enfeksiyon gelişimini önlemek amacıyla, subkutan olarak 3 mg/kg diklofenak (Dikloron) ve sefazolin (Sefazol) uygulanmıştır. Operasyon bölgesi bütün deneklerde sol alt ekstremitte olarak belirlenmiştir. Genel anestezi, %40 oksijen–hava karışımı içerisinde %5 izofluran ile indüklenmiş ve %3 izofluran ile sürdürülmüştür. Denekler lateral dekübit pozisyona alınarak sabitlenmiş, operasyon bölgesi tıraşlanmış ve povidon-iyot solüsyonuyla dezenfekte edilmiştir. Cerrahi girişim sırasında, femura paralel doğrultuda gluteal bölgeden cilt insizyonu yapılmış; ardından hemostaz sağlanarak kas dokuları künt diseksiyon yöntemiyle ayrılmıştır. Bu aşamayı takiben siyatik sinir dikkatlice diseke edilerek açığa çıkarılmıştır.



Şekil 3.1: Siyatik Sinirin Diseke Edilmesi

3.2.1 Siyatik Sinir Kompresyon Protokolü

Siyatik sinir üzerinde kronik kompresyon uygulamak amacıyla, daha önce Bennett & Xie tarafından 1988 yılında tanımlanan Kronik Konstriktif Yaralanma (Chronic Constriction Injury – CCI) modeli temel alınarak ligasyon tekniği uygulanmıştır (Bennett & Xie, 1988). Deney aşamasında, siyatik sinir biceps femoris kası hizasında, femurun orta seviyesinden itibaren künt diseksiyonla açığa çıkarılmış, dallanma noktasının yaklaşık 7 mm proksimalinde, çevre dokulardan dikkatlice ayrılmıştır. Ardından sinir üzerine, 1 mm mesafelerle, 4/0 kromik katgüt ipliği kullanılarak dört adet bağ atılmıştır. Kromik katgüt tercih edilmesinin nedeni, bu materyalin absorbe olmadan yaklaşık 3 hafta boyunca gerekli kompresyon kuvvetini koruyabilmesi nedeniyle olmasıdır (Gemci & Ulcay, 2004). Ligasyon işlemi, 40× büyütme sağlayan mikroskopik cerrahi altında gerçekleştirilmiştir. Siyatik sinirde aksonotmezis tipi bir yaralanma modeli oluşturmak amacıyla, standart CCI modeline uygun olarak yüzeysel epinöriyal vasküler yapılara ligasyon uygulanmış; bu işlem, dolaşımı tamamen durdurmaksızın, yalnızca kısmen sınırlayacak şekilde gerçekleştirilmiştir.



Şekil 3.2.: Siyatik Sinirde Kronik Konstriktif Yaralanma Modeli

Postoperatif dönemde tüm deneklere, cerrahiden kaynaklı ağrı ve enfeksiyon gelişimini önlemek amacıyla iki gün süreyle antibiyotik ve analjezik tedavi uygulanmış, cerrahi bölge günlük pansumanla temizlenmiştir. İyileşme süreci boyunca, herhangi bir komplikasyonu erken fark edebilmek için deneklerin opere ekstremitelerini kullanımı, lokomasyon bozuklukları, ayrıca ağrıya bağlı davranışları yakından izlenmiştir.

3.3 Nöral Mobilizasyon Protokolü

NM uygulamasına postoperatif 3. günde başlanmış, 14 ardışık gün boyunca, her sabah aynı saatte (10.00–11.00 saatleri arasında) gerçekleştirilmiştir. Anestezi uygulanmaksızın gerçekleştirilen seanslarda, denekler veteriner teknikeri tarafından teknik tutuş yöntemiyle sabit tutularak uygulanmıştır. Her bir seans 2 dakika sürmüş, dakikada 12 tekrar hızla uygulanan mobilizasyon sırasında, deneklerin ağrıya verdikleri davranışsal tepkiler gözlemlenmiştir. Seans süresince ritmik uygulama temposu, ProMetronome uygulaması dakikada 12 bpm ayarlanarak sağlanmıştır.

Siyatik sinir mobilizasyonu uygulaması sırasında, ağrı sınırına kadar ilerleyerek şu pozisyon dizilimi sağlanmıştır:

- Kalça eklemi yaklaşık 70° fleksiyona,
- Diz eklemi tam ekstansiyona,

- Ayak bileği ise hareket direnci hissedilene kadar yaklaşık 30° dorsifleksiyona getirilmiştir.
- Ardından, geri dönüş hareketi olarak;
- Ayak plantar fleksiyona,
- Diz eklemi fleksiyona,
- Kalça eklemi ise ekstansiyona getirilerek nötr pozisyona dönülmüştür.

Her bir mobilizasyon siklusu yaklaşık 5 saniye sürmüş ve toplam 2 dakika boyunca 24 tekrar şeklinde uygulanmıştır.

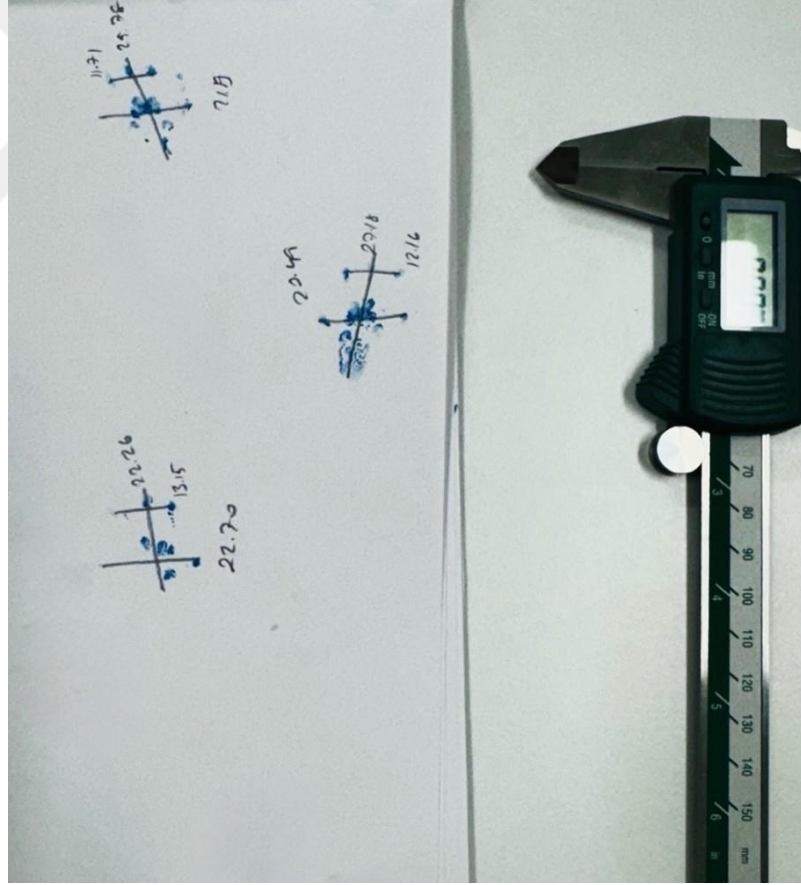


Şekil 3.3: Nöral Mobilizasyon Uygulaması

NM uygulaması sırasında, deneklerde ağrıya ilişkin yüz ifadeleri The Rat Grimace Scale (RGS) kullanılarak değerlendirilmiştir. NM, ratlarda göz, kulak ve yanaklardaki ifadelerine odaklanarak ağrı varlığını objektif belirleyen ölçüğe uygun olarak, hayvan refahı gözetilerek yürütülmüştür. Ağrı ifadesi gözlemlendiği anda pozisyon geri alınmıştır (Mota - rojas ve ark., 2020).

3.4 Siyatik Fonksiyonel İndeks

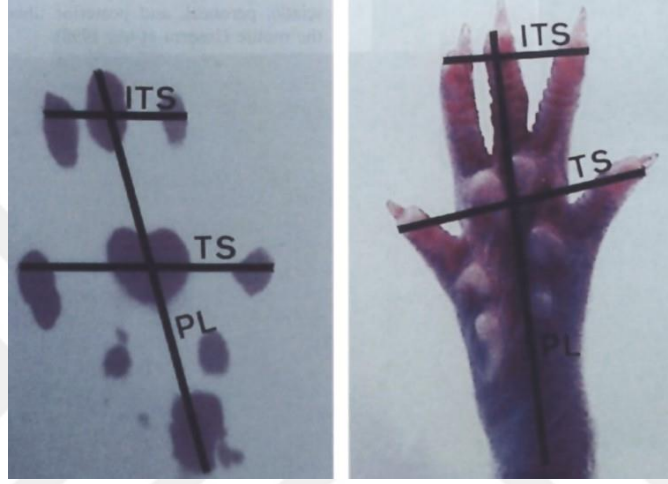
Fonksiyonel değerlendirme, postoperatif 17. günde, NM protokolü sonlandıktan sonra gerçekleştirilmiştir. Çalışmada siyatik fonksiyonel indeks (SFI) değerlendirme amacıyla, 120 cm × 10 cm × 12 cm ebatlarında, saydam camdan yapılmış ve son kısmı karartılmış bir yürüme koridoru kullanılmıştır. Her denek için zemine beyaz kağıtlar serilmiş, öncesinde ratların arka ayak tabanları stampaya batırılarak mürekkeplenmiş, denekler koridorda tek yönlü yürümeye teşvik edilmiştir. Her deneğin arka ayak ekstremitelerinden en az 4–6 net ayak izi elde edilmeye çalışılmıştır. Ayak izleri üzerinde ölçüm yapılabilmesi için en net 3 ayak izi seçilmiş, tüm parametrelerin ortalamaları bu üç iz üzerinden hesaplanmıştır. Ölçümler, Insize marka, 1112-150 model, 0.01 mm hassasiyetli dijital kumpas ile yapılmıştır. Bu veriler, SFI hesaplama formülüne uygun olarak değerlendirilmiştir.



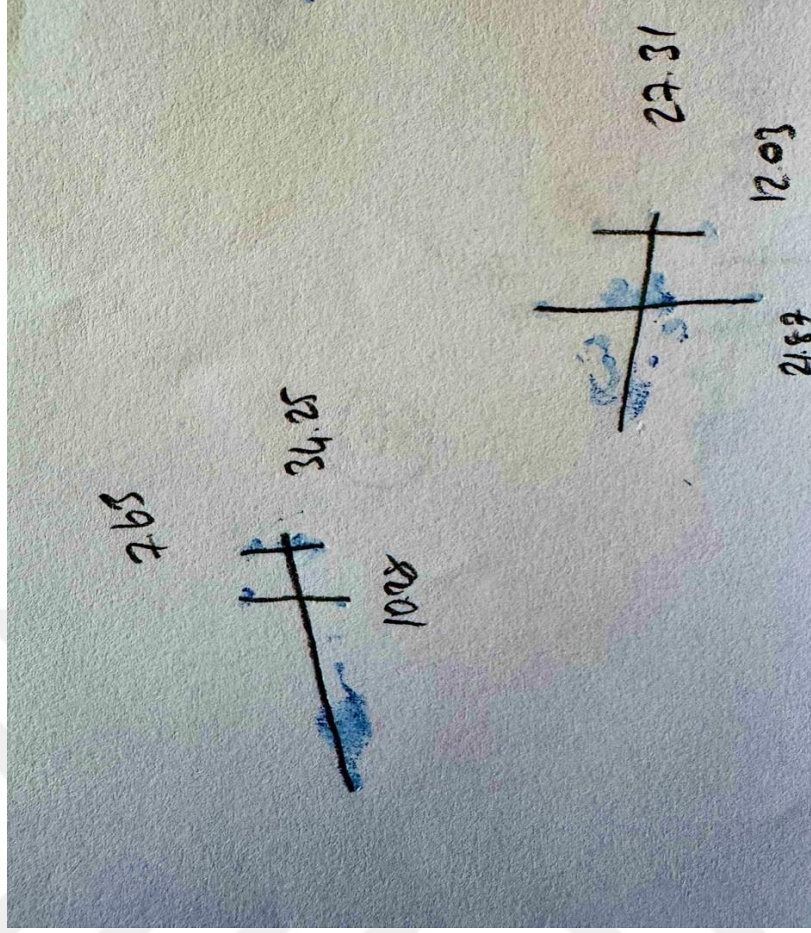
Şekil 3.4: SFI Ölçüm Örnekleri

SFI hesaplamasında kullanılmak üzere, her deneğe ait normal (N) ve deneysel (E) ekstremiteye ait ayak izlerinden aşağıdaki üç temel parametre ölçülmüştür:

- Paw Length (PL): (Ayak izi uzunluğu) topuktan üçüncü parmak ucuna kadar olan mesafe
- Toe Spread (TS): (Ayak parmağı açıklığı) birinci ve beşinci parmak uçları arasındaki en geniş açıklık
- Intermediate Toe Spread (ITS): (Ara ayak parmağı açıklığı) ikinci ve dördüncü parmak uçları arasındaki açıklık



Şekil 3.5: SFI Ölçüm Parametreleri (Varejão ve ark., 2001a)



Şekil 3.6: Deneysel Ayak ve Normal Ayak Örnekleri (siyatik hasarlı grupta yak izleri PL belirgin uzamış, TS ve ITS belirgin kısalmıştır.)

Bu parametreler Bain denklemine yerleştirilmiş ve SFI aşağıdaki şekilde hesaplanmıştır (Bain ve ark., 1989).

$$SFI = -38,3 \frac{(EPL - NPL)}{NPL} + 109,5 \frac{(ETS - NTS)}{NTS} + 13,3 \frac{(EIT - NIT)}{NIT} - 8,8$$

Şekil 3.7: SFI Bain Formülü (Yin ve ark., 2022)

SFI, siyatik sinir fonksiyonunu nicel verilerle değerlendirmeye yönelik bir indekstir. SFI = 0 değeri, fonksiyonun tamamen normal olduğunu; SFI = -100 değeri ise siyatik sinirin tamamen kesilmesine bağlı oluşabilecek total fonksiyon kaybını ifade etmektedir.

Yapılan bu analiz, arka ekstremitedeki kas fonksiyonları ile ayak tabanındaki yük dağılımı ve yürüme şekli arasındaki ilişkiyi objektif şekilde değerlendirme imkanı sunar (Varejão ve ark., 2001b). Ratlarda siyatik sinir fonksiyonunu incelemek amacıyla kullanılan SFI metodu, doğruluğu ve tekrarlanabilirliği nedeniyle literatürde yaygın olarak tercih edilen bir değerlendirme aracıdır (de Medinaceli ve ark., 1982).

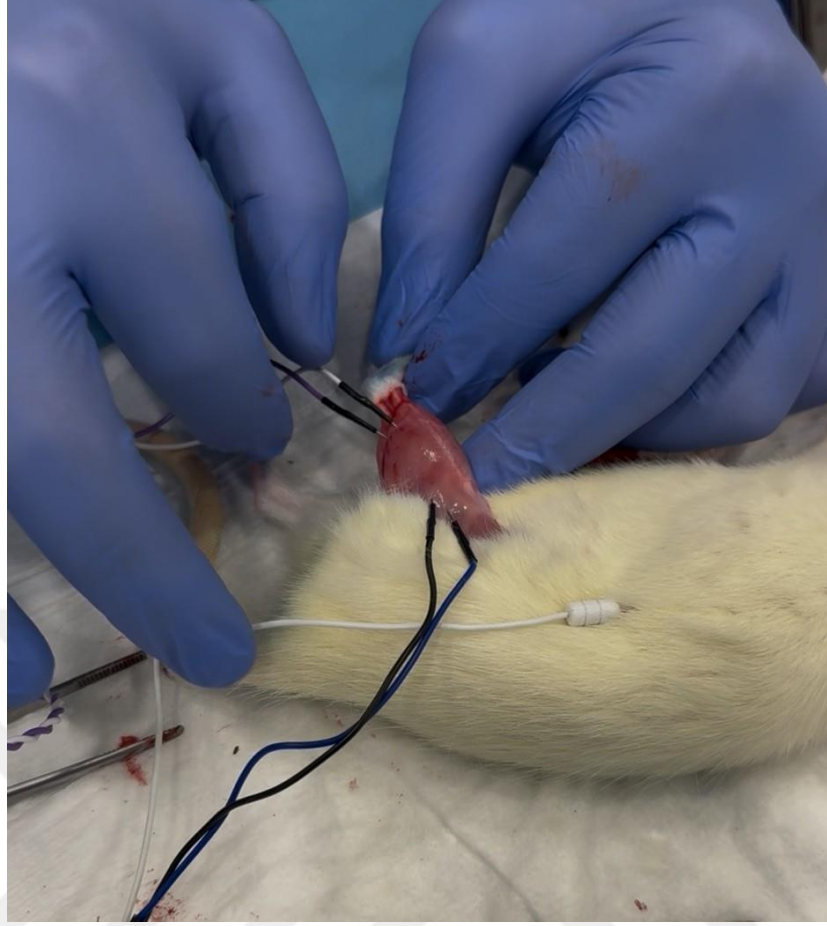
3.5 Elektrofizyolojik İnceleme

Postoperatif 18. günde histokimyasal inceleme için doku alımından önce elektrofizyolojik inceleme gerçekleştirilmiştir.

Elektrofizyolojik değerlendirme, siyatik sinirin fonksiyonel bütünlüğünü ve uyarılabilirliğini belirlemek amacıyla uygulanmıştır. Uygulama sırasında ratlar %2 izofluran gaz anestezisi altında tutulmuş, tüm gruplarda sol arka ekstremitede cilt dokusu tibiaya paralel insizyonla açılarak gastroknemius kası görünür hale getirilmiştir. Kas içine aktif elektrotlar, subkutan bölgeye toprak elektrot, siyatik sinir trasesine uyaran elektrotlar yerleştirilmiştir. Ardından elektrik stimülasyonu uygulanmıştır. Stimülasyon 0.1 ms süre ve 1 Hz frekansla başlatılmış, akım şiddeti kademe kademe artırılmıştır.

Gastroknemius kası üzerinden EMG (Elektromiyografi) cihazı (Medtronic NIM-Eclipse) kullanılarak motor yanıtlar kaydedilmiştir. Kas yanıtının ilk kez elde edildiği en düşük uyarı şiddeti, motor eşik akımı (motor threshold current) olarak tanımlanmış ve bu değer miliamper (mA) cinsinden her denek için kaydedilmiştir.

Elektrofizyolojik kayıtlar, MND MED firmasından hizmet alımı yoluyla, Acıbadem Mehmet Ali Aydınlar Üniversitesi Nörovasküler Araştırma Laboratuvarı'nda gerçekleştirilmiştir.

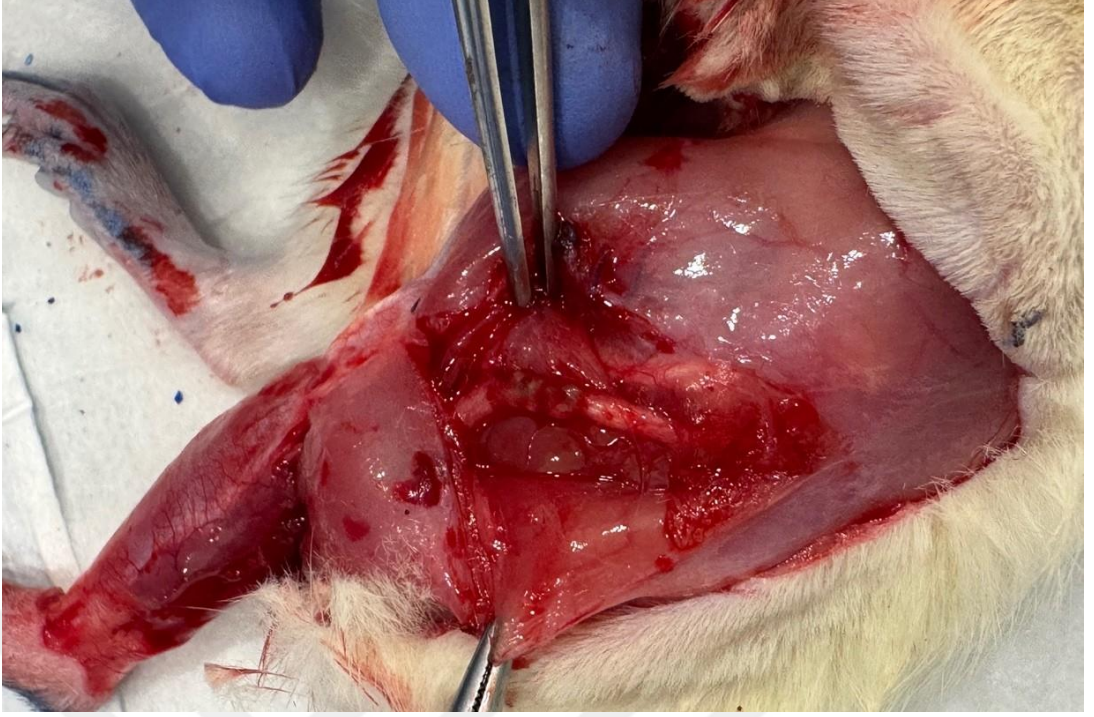


Şekil 3.8: Deneklerde Motor Eşik Akım Şiddeti Ölçümü

3.6 Histokimyasal İnceleme

Histokimyasal analiz amacıyla siyatik sinir, dallanma bölgesine kadar dikkatli diseksiyonla izole edilerek, hasarlı alanı da içerecek şekilde eksize edilmiştir. Işık mikroskobu ile incelenmek üzere sinirin kompresyon bölgesinin distalinden alınan siyatik sinir dokusu ile gastroknemius kas dokusu örnekleri, %10 tamponlanmış formalin solüsyonunda fiksasyon altına alınmıştır. Elektron mikroskobu ve yarı ince kesit incelemesi için ise kompresyona maruz kalan bölgeden alınan siyatik sinir dokusu örnekleri, %2,5 glutaraldehit içeren solüsyonda fiksasyona alınmıştır.

Doku örnekleri histokimyasal analizler için uygun şekilde hazırlanmış ve Acıbadem Mehmet Ali Aydınlar Üniversitesi Histoloji ve Embriyoloji Laboratuvarı'na teslim edilmiştir.



Şekil 3.9: Siyatik Sinir Hasar Bölgesini İçerecek Şekilde Diseke Edilişi



Şekil 3.10: Deneklerin Siyatik Sinir ve Gastroknemius Kas Dokusu Örnekleri

3.6.1 Işık Mikroskopik Preparasyon:

Deney gruplarına ait ratlardan alınan siyatik sinir ve gastroknemius kası doku örnekleri, %10'luk tamponlanmış formalin solüsyonunda (Katalog No: HT501128, Sigma-Aldrich, Burlington, MA, USA) fikse edilmiştir. 72 saatlik fiksasyon sürecinin ardından, dokular bir gece boyunca çeşme suyunda bekletilmiş ve sonrasında rutin parafin doku takip işlemleri uygulanmıştır (Thermo Citadel 2000, Massachusetts, USA).

Doku örnekleri manuel doku takip protokolüne göre işlenmiştir.

Dehidrasyon işlemi sırasıyla;

%70 etanol (1 saat 30 dk),

%80 etanol (1 saat 30 dk),

%96 etanol (2 saat + 2 saat),

%100 etanol (2 saat + 2 saat) ile gerçekleştirilmiştir.

Bunu takiben ksilen ile iki aşamalı şeffaflandırma (1 saat + 1 saat) uygulanmıştır.

Ardından dokular 65 °C'de 12 saat ve 4 saatlik iki aşamalı etüv sürecinde parafinle infiltre edilmiştir.

Takip işlemi sonrasında dokular parafin bloklara gömülmüş ve bu bloklardan 5 mikron kalınlığında kesitler, rotary mikrotom cihazı (Thermo-Shandon™ Finesse™ ME+, Massachusetts, USA) kullanılarak hazırlanmıştır. Elde edilen kesitler, siyatik sinir ve kas morfolojisinin değerlendirilmesi amacıyla lamlara alınmış ve miyelinli akson lifleri ile bağ dokusunun ayırt edilebilmesi için Masson Trikrom boyama protokolü uygulanmıştır.



A



B

Şekil3.11: (Thermo- Shandon™ Finesse™ Me+- Massachusetts, U.S.A.) Mikrotom Cihazı (A), 5 Mikron Kalınlığında Siyatik Sinir Doku Ve Gastroknemius Kas Doku Kesitleri (B)

Parafin bloklardan elde edilen 5 µm kalınlığındaki doku kesitlerine Masson Trikrom boyama protokolü uygulanmıştır. Boyama işlemi sırasıyla aşağıdaki adımlarla gerçekleştirilmiştir:

2 × 20 dk ksilen

5 dk %100 etanol+5 dk %90 etanol+5 dk %80 etanol+5dk %70 etanol

Çeşme suyunda durulama

40 dk Bouin solüsyonu (60 °C etüvde)

10 dk Weigert demirli hematoksilin (Merck, New York, U.S.A.)

Akan çeşme suyunda yıkama

5 dk Biebrich Scarlet-acid fuksin karışımı

Distile su ile durulama

7 dk fosfomolibdik asit (Katalog No: 79560, Sigma Aldrich, Burlington, MA, U.S.A.)

Distile su ile durulama

10 dk anilin mavisi (Katalog No: B8563, Sigma Aldrich, Burlington, MA, U.S.A.)

Distile su ile durulama

2 dk %1'lik asetik asit (Katalog No: 33209, Sigma Aldrich, Burlington, MA, U.S.A.) solüsyonuna konuldu.

1 dk %90 etanol+ 1 dk %100 etanol

5 dk ksilen ile temizlendikten sonra lamlar kurutulmuş ve Entellan ile kapatılmıştır. Boyanan kesitler ışık mikroskobu altında 10×, 20× ve 40× büyütme oranlarında değerlendirilmiş ve fotoğraflanmıştır.



Şekil 3.12: Masson Trikrom İle Boyanan Parafin Kesitleri

3.6.2 Geçirimli Elektron Mikroskopik Preparasyon:

Periferik sinir dokusu örnekleri %2,5'lük 0,1 M PBS tamponlu (pH: 7.2) gluteraldehit fiksatif (Katalog No: A0589, PanReach AppliChem, Chicago, IL, U.S.A.) içerisinde 4 °C'de 4 saat süre ile fikse edildi.

Transmisyon Elektron Mikroskopisi İçin Doku Takip Protokolü:

1 gece PBS te bekletildi

1 saat %1'lik osmium tetroksit (Katalog No:19134, Electron Microscopy Science, Hatfield, PA, U.S.A.)

15 dk PBS

5 dk %50 Etanol

10 dk %70 Etanol

10 dk %90 Etanol

10 dk %96 Etanol

15 dk %100 Etanol (X2)

15 dk saf propilen oksit (Katalog No:82320, Sigma Aldrich, Burlington, MA, U.S.A.) (X2)

Eşit hacimde saf propilen oksit ve epon karışımı hazırlanarak, homojenizasyon amacıyla 1 gece boyunca rotatör cihazına alındı.

3 saat Saf Epon (1 saat vakumda + 2 saat dışarda)

Epon 812'ye gömülerek 60 °C'deki etüvde polimerizasyon için 1 gece bırakıldı.

Ultramikrotomda doku bloklarından yarı ince (1 µm) kesitler alınarak ve toluidin mavi boyası (Sigma Aldrich, Burlington, MA, U.S.A.) ile boyandı.

60 nm kalınlığındaki ince kesitler bakır gridler üzerine alınarak uranyless (Katalog No:22409, EMS, Hatfield, PA, U.S.A.) ile kontrastlandı.

Kontrastlama sonrası kesitler, geçirimli elektron mikroskopunda (Thermo Scientific FISHER TALOS L 120 C, The Netherlands) incelendi.



Şekil 3.13: Transmisyon Elektron Mikroskobu Cihazı

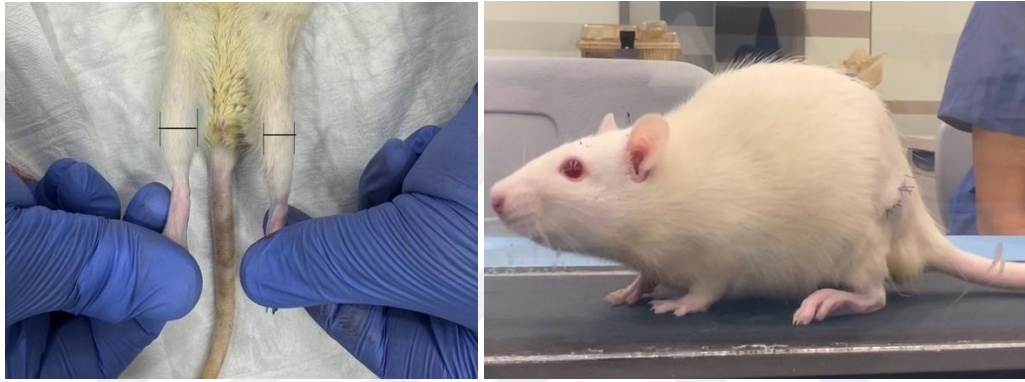
3.7 İstatistiksel Analiz

Çalışmanın istatistiksel analizleri, bilgisayar ortamında SPSS 29.0 istatistik programı kullanılarak gerçekleştirildi. Örneklem büyüklüğünün küçük olması nedeniyle gruplar arası farkların değerlendirilmesinde nonparametrik testlerden Kruskal-Wallis testi kullanıldı. Dört gruptan oluşan çalışmada, çoklu ikili karşılaştırmalara bağlı olarak ortaya çıkabilecek Tip I hata riskini en aza indirmek amacıyla Bonferroni düzeltmesi uygulanarak ve bu doğrultuda istatistiksel anlamlılık sınırı $p < 0.0083$ olarak kabul edildi. Test sonucunda gruplar arasında anlamlı bir fark saptanması üzerine, bu farkın hangi gruplar arasında ortaya çıktığını belirlemek amacıyla ikili karşılaştırmalar gerçekleştirildi.

Elektrofizyolojik ve SFI ye ait nicel veriler, medyan (çeyrekler arası aralık, IQR-Interquartile Range) tanımlayıcı istatistiklerle ifade edildi, tüm istatistiksel analizlerde anlamlılık düzeyi $p \leq 0.05$ değeri olarak kabul edildi.

4. BULGULAR

Deneye dahil edilen 24 deneyin tamamı, planlanan deney sürecini sorunsuz bir şekilde tamamladı. CCI modeli uygulanan gruplarda, alt ekstremitelerde kas hacmi kaybı gözlemlendi. Normal duruş pozisyonunda topuk zemine temas etmezken, bu gruplarda topuğun zemine temas ettiği (düşük ayak) ve ayak parmaklarında belirgin ventrofleksiyon geliştiği tespit edildi. Ayrıca ayakların medial kenarının zeminle temasında artış (eversiyon) gözlemlendi. Etkilenen ekstremiteye ağırlık verilmekten kaçınıldı ve tipik stepaj yürüyüşü paterninin sergilendiği kaydedildi.



a (Deneyin son günü çekilen fotoğraf)

b (NM protokolünün 1.günü çekilen fotoğraf)

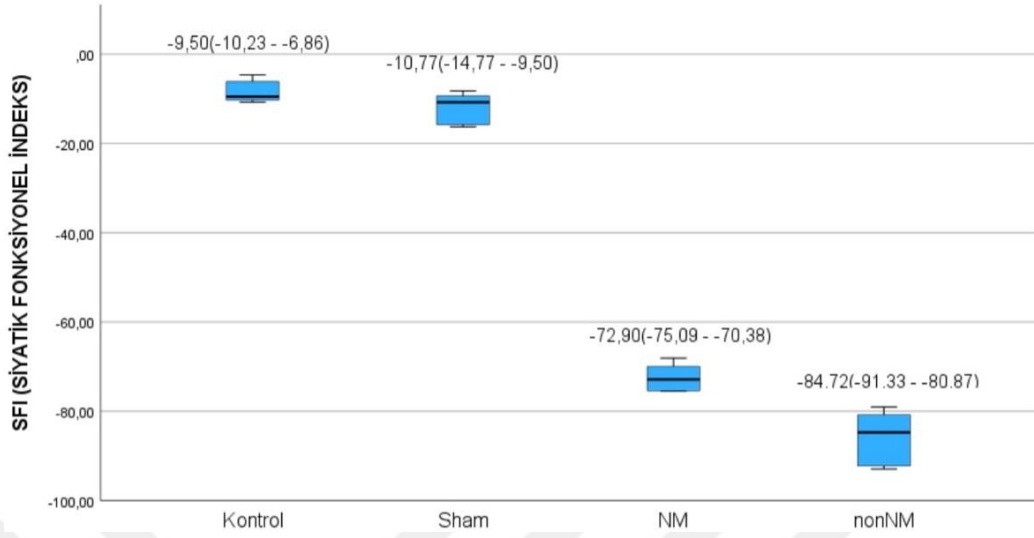
Şekil 4.1: CCI Uygulanmış Deneklerde Alt Ekstremitte Görüntüsü (a), Ayak Postürü (b)

4.1 Siyatik Fonksiyonel İndeks

Deneyde yer alan dört gruba, postoperatif 17. günde yürüme analizi uygulandı ve SFI değerleri hesaplanarak fonksiyonel iyileşme düzeyleri değerlendirildi.

Denek no	Kontrol Grup	Sham Grup	NM Grup	nonNM Grup
1.	-9,98	-11,63	-75,38	-79,06
2.	-4,65	-8,24	-68,11	-88,50
3.	-9,03	-9,36	-74,23	-80,84
4.	-10,32	-9,91	-71,56	-80,95
5.	-10,73	-16,27	-75,49	-92,93
6.	-6,14	-15,81	-69,99	-92,27

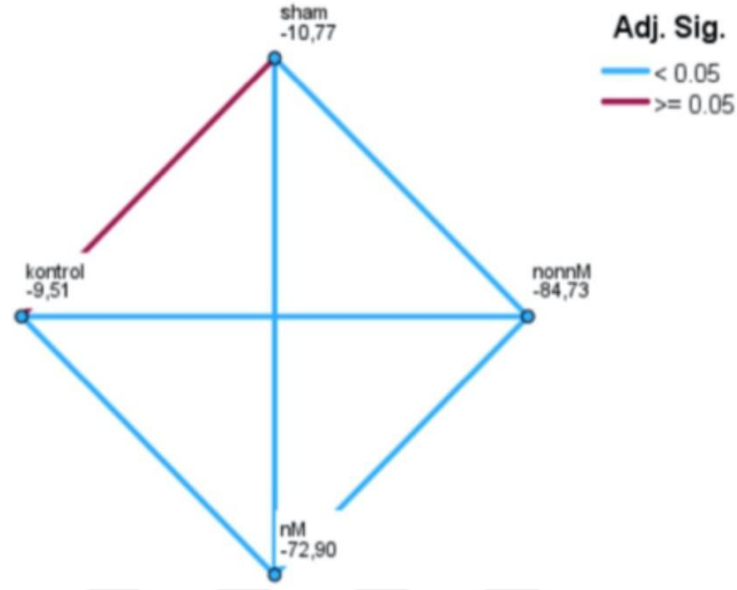
Tablo 4.1: Siyatik Fonksiyon İndeks (SFI) değerleri



Şekil 4.2: SFI Değerleri Grafiği

Grup	Medyan (IQR)	SFI _(ORT) ± ss	p değeri
Kontrol	-9.50 [-10.23 - -6.86]	-8,47±2,49	p=0,078
Sham	-10.77 [-14.77 - -9.50]	-11,87±3,41	
NM	-72.90 [-75.09 - -70.38]	-72,46±3,05	p<0,001
nonNM	-84.72[-91.33- -80.87]	-85,75±6,22	

Tablo 4.2: Grupların SFI Karşılaştırması (ss=standart sapma)



Şekil 4.3: Gruplar Arası SFI Değerleri İkili Karşılaştırmalar Arası Anlamlılık Diyagramı (Mavi çizgiler istatistiksel olarak anlamlı farkları ($p < 0,05$), kırmızı çizgi ise anlamlı olmayan farkı ($p \geq 0,05$) göstermektedir.)

Elde edilen SFI değerleri açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmaktadır $p < 0,001$.

İkili karşılaştırma analizleri sonucunda:

Kontrol grubunun, NM ile nonNM grubu arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark bulunmaktadır ($p < 0,001$).

Sham grubunun, NM ile nonNM grubu arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark bulunmaktadır ($p < 0,001$).

NM grubu ile nonNM grubu arasında istatistiksel açıdan fark anlamlıdır ($p < 0,001$).

Kontrol grubu ile Sham grubu arasında ise istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamaktadır ($p = 0,078$).

Bu bulgular, NM ve nonNM gruplarında siyatik sinir hasarına bağlı olarak belirgin fonksiyonel kayıplar geliştiğini ve SFI skorlarının anlamlı ölçüde düştüğünü göstermektedir. Nöral mobilizasyon uygulamasının SFI üzerinde istatistiksel olarak anlamlı bir iyileştirici etkisinin bulunduğu gözlemlendi.

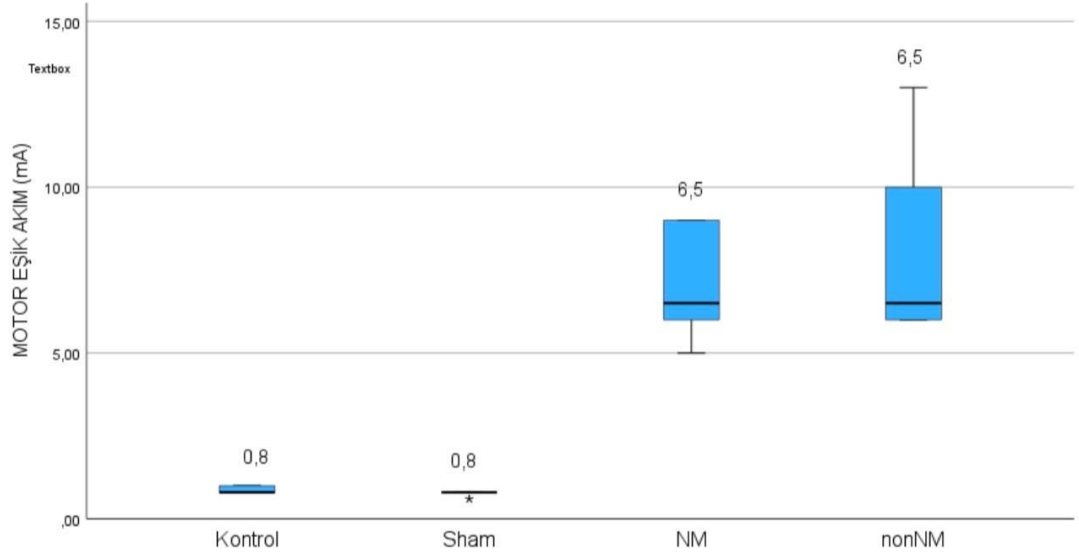
4.2 Elektrofiyolojik Bulgular

Deneyde yer alan gruplara postoperatif 18. gün elektrofizyolojik ölçüm yapılarak nöromüsküler uyarılabilirlik düzeyleri kaydedildi.

Bu değerlendirme kapsamında EMG cihazı (Medtronic NIM-Eclipse) kullanılarak her denek için sinir stimülasyonuna yanıt veren en düşük akım (motor eşik akım) şiddeti miliamper (mA) cinsinden kaydedildi. Bu değerler, her bir rat için nöromüsküler uyarılabilirliğin göstergesi olarak kabul edildi.

DENEK NO	KONTROL GRUP (mA)	SHAM GRUP (mA)	NM GRUP (mA)	nonNM GRUP (mA)
1	0,8	0,8	6,0	7,0
2	1,0	0,8	7,0	6,0
3	1,0	0,6	5,0	10,0
4	0,8	0,8	6,0	6,0
5	0,8	0,8	9,0	13,0
6	0,8	0,8	9,0	6,0

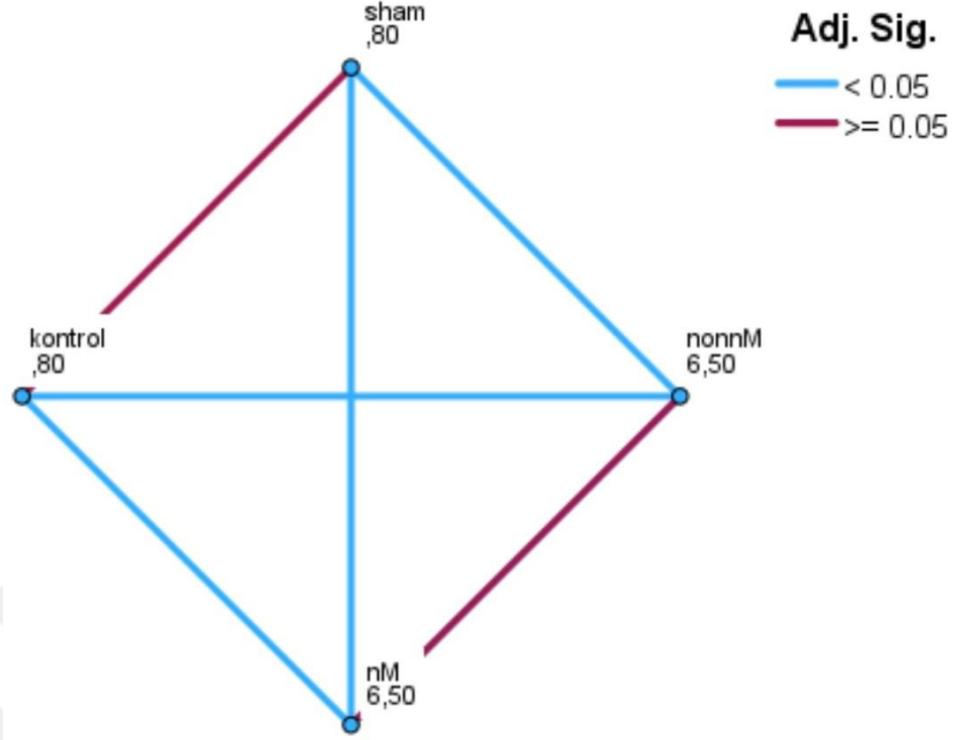
Tablo 4.3: Her Denek İçin Kaydedilen Motor Eşik Akım Değerler



Şekil 4.4: Grupların Ortalama Motor Eşik Akım Grafiği

Grup	Medyan (IQR), mA	motor eşik akım _(ort) ± ss, mA	p değeri
Kontrol	0.80 (0.80-0.95)	0.86±0,10	p=0,092
Sham	0.80 (0.80-0.80)	0.76±0.08	
NM	6.50 (6.00-8.50)	7.00±1.67	p=0,481
nonNM	6.50 (6.00-9.25)	8.00±2.89	

Tablo: 4.4: Grupların Ortalama Motor Eşik Akım Değerleri (ss=standart sapma)



Şekil 4.5: Motor Eşik Akımı Değerlerine Ait Gruplar Arası İkili Karşılaştırma Diyagramı.
(Mavi çizgiler aralarındaki farkın istatistiksel olarak anlamlı olduğunu ($p < 0,05$), kırmızı çizgiler ise anlamlı fark olmadığını ($p \geq 0,05$) göstermektedir.)

Elde edilen motor eşik akımı değerleri açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmaktadır $p < 0,001$.

İkili karşılaştırma analizleri sonucunda:

Kontrol grubunun NM ve nonNM grubu ile arasında istatistiksel anlamlı fark saptandı ($p < 0,001$).

Sham grubunun NM grubu ve nonNM grubu ile arasında istatistiksel anlamlı fark saptandı ($p < 0,001$).

Kontrol grubu ile Sham grubu arasında da anlamlı fark saptanmadı ($p = 0,092$).

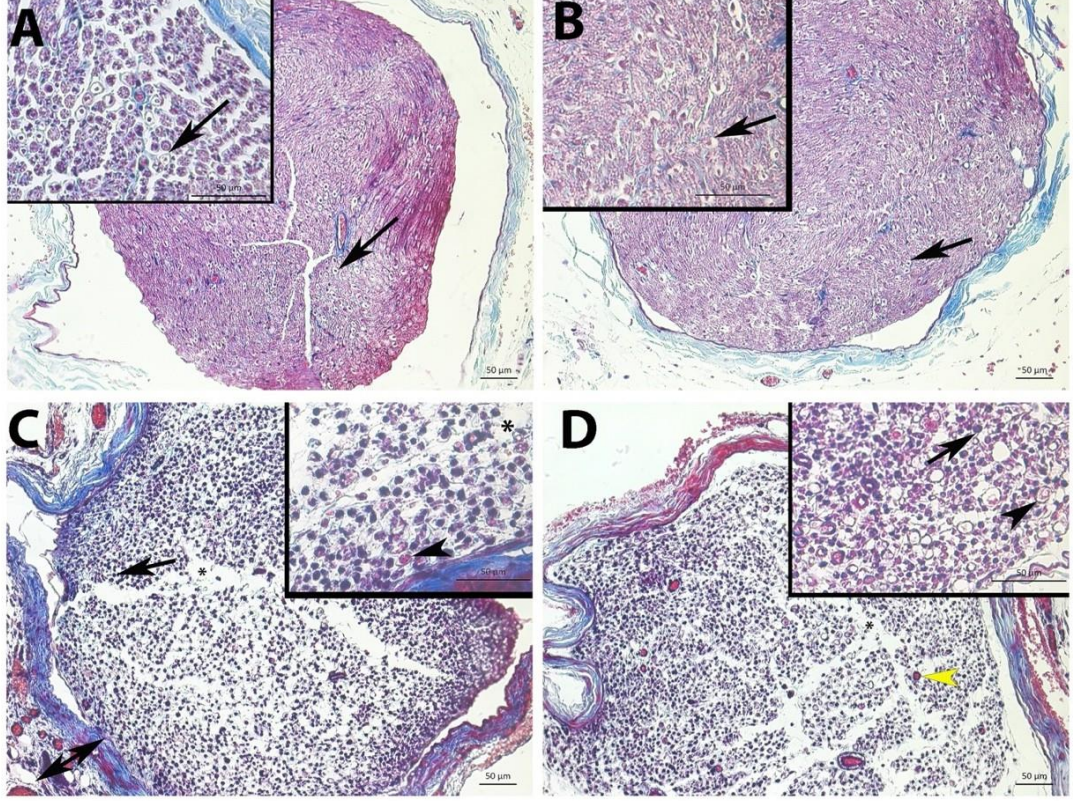
NM grubu ile nonNM grubu arasında da anlamlı fark saptanmadı ($p = 0,481$).

Bu bulgular, periferik sinir hasarı oluşturulan gruplarda (NM ve nonNM) motor eşik akımının belirgin şekilde arttığını, yani sinir uyarılabilirliğinin azaldığını göstermektedir. NM uygulamasının motor eşik akımı üzerinde istatistiksel olarak anlamlı bir iyileştirici etkisinin bulunmadığı gözlemlendi.

4.3 Histokimyasal Bulgular

4.3.1 Işık Mikroskopik Analiz

4.3.1.1 Siyatik Sinir Dokusu Işık Mikroskopi Analizi



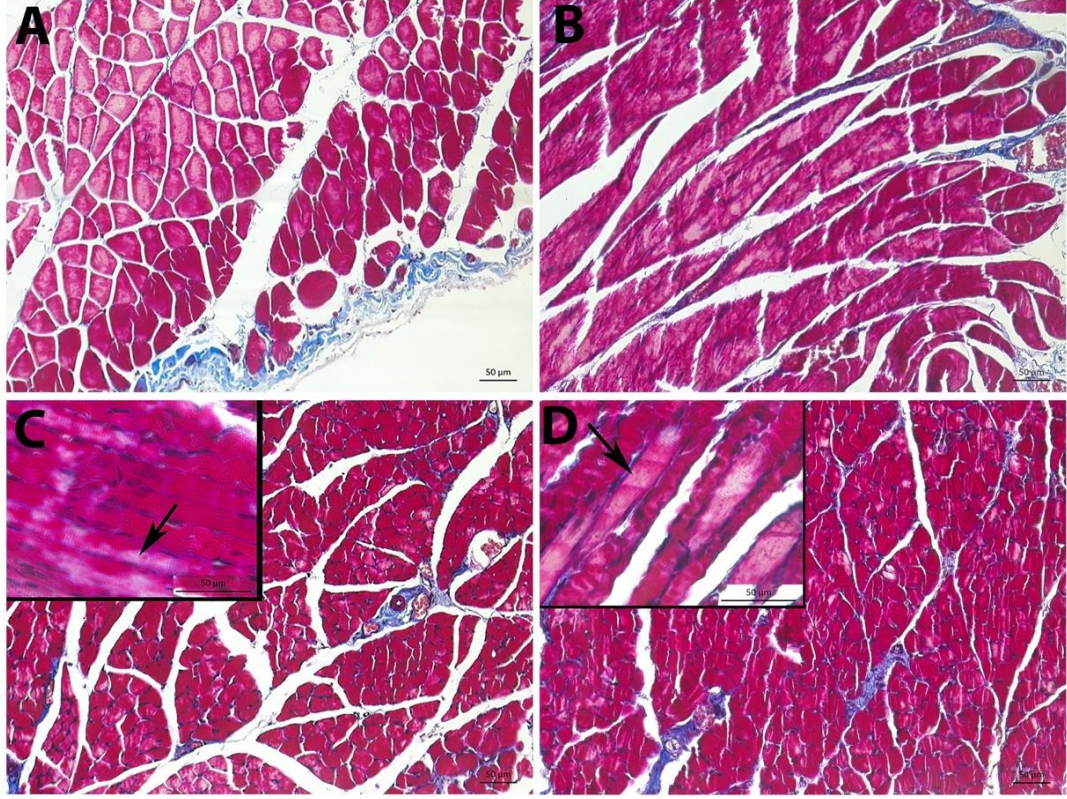
Şekil 4.6: Deney gruplarına ait doku örneklerinde siyatik sinir morfolojisi. Kontrol grubunda normal morfolojide aksonlar (ok) izlendi (A). Sham grubunda da benzer morfolojide normal akson morfolojisi (ok) görüldü (B). nonNM grupta epinöryumda kalınlaşma (çift taraflı ok), perinöryumda hasar (*), yer yer normal morfolojide aksonlarla (ok) birlikte çok sayıda bozulmuş morfolojide aksonlar (ok başı) izlendi (C). NM grubunda normal morfolojide aksonlar görüldürken (ok), yer yer bozulmuş morfolojide (ok başı) aksonlar ve perinöryumda kan damarları (sarı ok başı) izlendi (D). (Masson Trikrom boyası, Büyütmeler: 20x, İnetler:40x)

Bulgular:

Kontrol grubunda, normal morfolojide miyelinli sinir lifleri izlendi. Ayrıca, endonöryum ve perinöryum morfolojisi de normal morfolojide izlendi (Şekil 4.6 A). Sham grubunda da kontrol grubuyla benzer morfoloji izlendi (Şekil 4.6 B). nonNM grubunda yer yer hasarlı sinir lifleri görüldü. Ayrıca, endonöryumda yer yer morfolojik dejenerasyon izlenirken perinöryumda da yer yer ayrılmalar gözlemlendi (Şekil 4.6 C).

NM grubunda çok sayıda normal morfolojide sinir lifleri izlenirken yer yer hasarlı sinir lifleri de izlendi. Ayrıca, endonöryum ve perinöryum normale yakın morfolojide gözlemlendi. Perinöryumda Sarı ok ile gösterilen alanda görülen vasküler yapılar rejenerasyon odağı olarak görülmektedir (Şekil 4.6 D).

4.3.1.2 Gastroknemius Kas Dokusu Işık Mikroskopisi Analizi



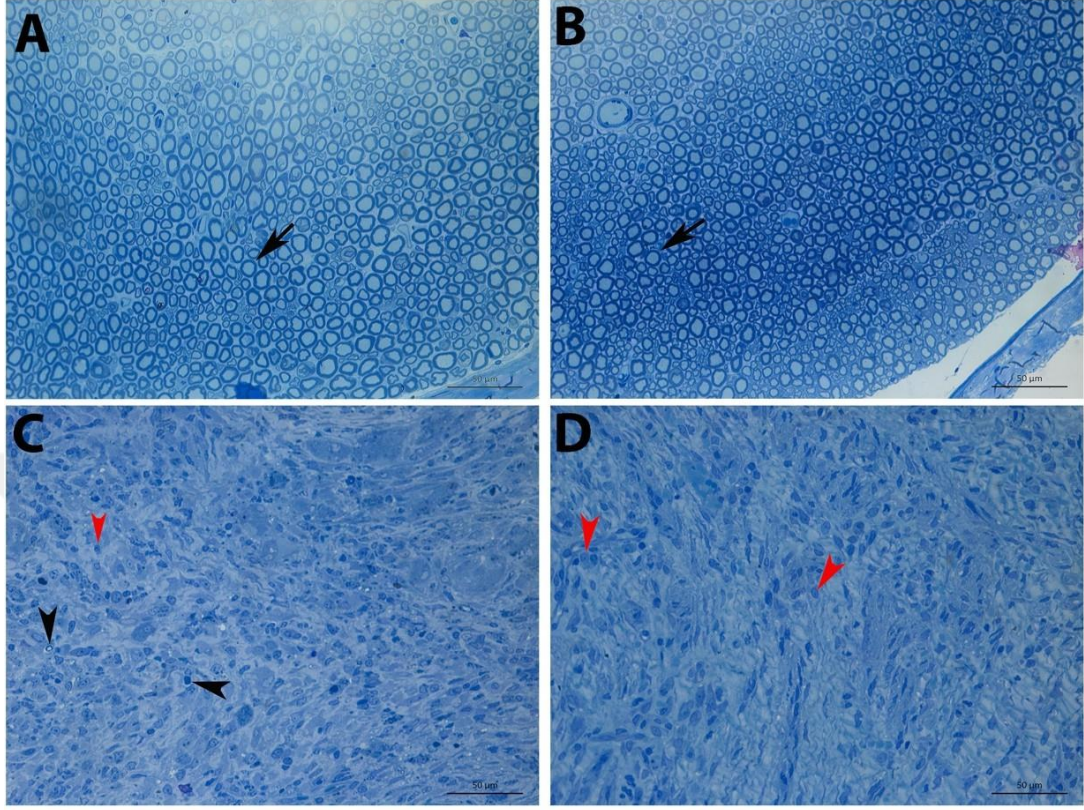
Şekil 4.7: Deney gruplarına ait doku örneklerinde kas doku morfolojisi. Kontrol ve Sham gruplarında normal morfolojide kas lifleri izlendi (Şekil 4.7 A ve B). nonNM grubuna ait kas liflerinde, kasın çizgilenmesinde yer yer dejenerasyon (ok) izlendi (Şekil 4.7 C). NM grubunda da benzer şekilde yer yer kas liflerinde dejenerasyon (ok) izlendi (Şekil 4.8 D). (Masson Trikrom boyası, Büyütmeler: 20x, İncetler: 40x).

Bulgular:

Kontrol grubunda normal morfolojide kas doku organizasyonu izlendi (Şekil 4.7 A). Benzer şekilde, sham grubunda da normale yakın morfolojide, kas lifi ve bağ doku organizasyonu izlendi (Şekil 4.7 B).

nonNM grubunda kas lifi organizasyonu ve bağ doku dağılımında yer yer dejenerasyon izlendi (Şekil 4.7 C). nonNM grupla benzer şekilde, NM grubunda da kas doku organizasyonu, çizgilenme morfolojisinde bozukluk gözlemlendi (Şekil 4.7 D).

4.3.1.3 Siyatik Sinir Yarı İnce Epon Kesitleri Uygulanmasının Işık Mikroskopik Düzeyde Karşılaştırılması



Şekil 4.8: Deney gruplarına ait doku örneklerinde yarı ince kesitlerde siyatik sinir morfolojisi. Kontrol ve Sham gruplarında çok sayıda normal morfolojide miyelinli aksonlar (ok) gözlemlendi. (Şekil 4.8 A ve B). nonNM grubunda dejenere sinir lifleri izlenirken (siyah ok başı), yer yer Schwann hücresi (kırmızı ok başı) izlendi (Şekil 4.8 C). NM grubunda da çok sayıda Schwann hücresi (kırmızı ok başı) izlendi (Şekil 4.8 D).

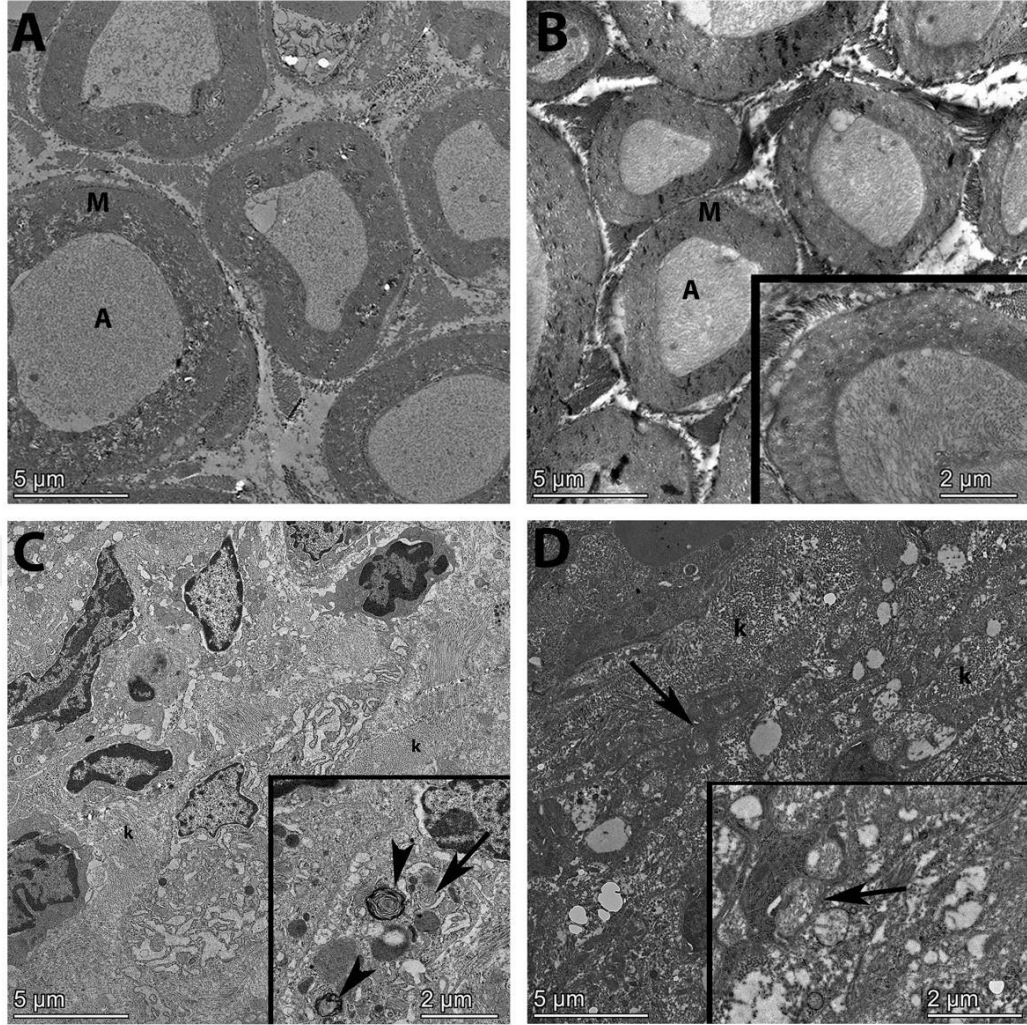
Bulgular:

Kontrol ve Sham gruplarında, çok sayıda miyelinli aksonla birlikte normal morfolojide ince yapı izlendi (Şekil 4.8 A ve B).

nonNM grubunda yer yer hasarlı morfolojide miyelinli liflerle birlikte çok sayıda miyelinsiz lif morfolojisi izlendi (Şekil 4.8 C).

NM grubunda çok sayıda miyelinsiz lif morfolojisi izlendi (Şekil 4.8 D)

4.3.2 Elektron Mikroskopi Analizi



Şekil 4.9: Deney gruplarına ait doku örneklerinde siyatik sinirin ultrastrüktürel morfolojisi. Kontrol ve Sham gruplarında çok sayıda normal morfolojide miyelinli aksonlar izlendi (4.9 A ve B). nonNM grubunda hasarlı yapıda miyelinli lifler(ok başı) izlenirken yer yer çok sayıda miyelinsiz lifler (ok) gözlendi (Şekil 4.9 C). NM grubunda çok sayıda miyelinsiz sinir lifleri (ok) izlendi (Şekil 4.9 D). K: kollajen lifler, M: miyelin, A: Akson. (ultra ince kesitler, Uranil asetat-Kurşun sitrat)

Bulgular:

Kontrol ve Sham gruplarında, çok sayıda miyelinli aksonla birlikte normal morfolojide ince yapı izlendi (Şekil 4.9 A ve B).

nonNM grubunda yer yer hasarlı morfolojide miyelinli liflerle birlikte çok sayıda miyelinsiz lif morfolojisi izlendi (Şekil 4.9 C).

NM grubunda çok sayıda miyelinsiz lif morfolojisi izlendi (Şekil 4.9 D)

5. TARTIŞMA

Bu deneysel çalışmada, sinir kompresyonuna bağlı olarak gelişen PSY'de uygulanan NM'nin; fonksiyonel performans, elektrofizyolojik uyarılabilirlik ve histokimyasal yapı üzerindeki etkileri deneysel olarak değerlendirildi. Çalışmamızda elde edilen bulgular, NM uygulamasının sinir dokusunda morfolojik düzeyde rejeneratif değişiklikleri desteklediğini ve fonksiyonel iyileşmeye katkı sağladığını ortaya koydu. Ancak kısa süreli uygulamalarda, NM'nin elektrofizyolojik açıdan nöromüsküler uyarılabilirlik üzerinde istatistiksel olarak anlamlı bir etkisinin bulunmadığı tespit edildi.

Çalışmamızda tercih edilen CCI modeli, kompresyonu taklit edebilme amacıyla geliştirilmiş olup, Bennet ve Xie tarafından periferik sinir patofizyolojisini modellemek üzere tanımlanmıştır. Bu modelin, insanlarda görülen sinir sıkışması benzeri klinik durumların deneysel ortamda yeniden oluşturulmasına olanak sağlaması sayesinde, gerçek klinik tabloya oldukça yakınlık gösterdiği değerlendirildi (S. H. Chen ve ark., 2020). Literatürde, ratlarda bu modeli kullanarak siyatik sinir üzerinde NM'nin etkilerini inceleyen çok sayıda çalışma mevcut olduğu görüldü (Da Silva ve ark. 2015; Giardini ve ark., 2017; M. A. R. Marcioli ve ark., 2013; Santos ve ark., 2012). Alternatif kompresyon modeli olarak, bazı çalışmalarda sinir üzerine anevrizma klempiyile kısa süreli baskı uygulayan modeller de tercih edildiği bildirildi (Waheed ve ark., 2023). Ancak bu yöntem akut bir yaralanma modeli sağlayarak tuzak nöropatilerini yansıtmakta yetersiz kalmaktadır. Bu sebeple çalışmamızda, klinikte sık rastlanan tablolardan biri olan kronik kompresyona bağlı siniri yaralanmalarını daha doğru şekilde yansıtabilmek amacıyla CCI modeli tercih edildi.

Çalışmamızda SFI ölçümleri ile yapılan fonksiyonel analizler, deney grupları arasında anlamlı farklılıklar bulunduğunu ortaya koydu. Kontrol ve sham gruplarının benzer skorlar sergilediği ve bu iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadığı belirlendi ($p = 0,078$). Bu durum, fonksiyonel kayıpların esas olarak sinir üzerinde uygulanan kronik kompresyona bağlı olarak geliştiğini ortaya koydu. Buna karşın, NM ve nonNM gruplarının SFI skorları anlamlı düzeyde düşük bulunması, her iki grubun da hem kontrol hem de sham gruplarına kıyasla istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermesi ($p < 0,01$), kronik sinir kompresyonunun yürüyüş paternini ve motor fonksiyonu ciddi şekilde bozduğunu ortaya koymaktadır. Diğer dikkat çekici

bulgumuz, NM ve nonNM grupları arasındaki farkın da istatistiksel olarak anlamlı olmasıdır ($p<0,001$). Elde edilen bu sonuçlar, NM'nin sinir dokusunun fonksiyonel olarak destekleyici bir etki oluşturduğunu düşündürdü. Ayrıca, CCI modeli uygulanan deneklerde SFI skorlarında gözlenen motor bozukluk bulgularının, ambulasyondaki disfonksiyonla uyumluydu. Klinik gözlemlerde bu durumun, tipik bir stepaj yürüyüşü ile karakterize olduğu belirlendi. Yürüyüş sırasında ayakta gelişen düşüklüğe bağlı olarak, kalça ve diz eklemlerinde kompensatuvar şekilde belirgin fleksiyon oluştu; ayrıca normal duruş pozisyonunda topuğun zemine temas ettiği, ayak parmaklarının ise adduksiyon ve fleksiyon pozisyonunda kaldığı tespit edildi. Literatürde, CCI modeline bağlı lokomotor disfonksiyonun ve azalan kas gücünün NM uygulamaları ile iyileştirilebildiğine dair çalışmalar mevcuttur. Örneğin, Santos ve arkadaşlarının (2014) gerçekleştirdiği bir çalışmada, NM uygulanan ratların SFI skorlarının yükseldiği ve bunun fonksiyonel iyileşmeyi yansıttığı bildirilmektedir (Santos ve ark., 2014).

Çalışmamızda elde edilen elektrofizyolojik bulgular, sham ve kontrol grupları arasında nöromüsküler uyarılabilirliğin korunduğunu ve aralarında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmadığını gösterdi ($p=0,092$). Buna karşın, NM ve nonNM gruplarda sinir uyarılabilirliğinde belirgin bir azalma bulundu ve her iki grup da kontrol ve sham gruplarına kıyasla anlamlı farklılık gösterdi ($p<0,01$), ancak NM ile nonNM grubu arasında anlamlı fark saptanmadı ($p=0,481$). Sham grubunun kontrol grubuna kıyasla daha düşük eşik değerlerine sahip olması ise, rastgele gruplandırmaya rağmen sınırlı örneklem büyüklüğü ($n=6$) nedeniyle başlangıç düzeyindeki bireysel farklılıklara bağlı gelişmiş olabileceğini düşündürmektedir. Bununla birlikte, çalışmamızda NM uygulanan grupta fonksiyonel parametrelerde anlamlı bir düzelme gözlenmesine karşın, motor sinir iletim eşiğinde istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmamış olması, elektrofizyolojik iyileşmenin fonksiyonel parametrelere kıyasla daha geç dönemde ortaya çıkabileceğini düşündürmektedir. Van Meeteren ve arkadaşlarının (1997) ratlarda gerçekleştirdiği bir çalışmada, sinir hasarı sonrası uygulanan egzersiz protokolünün fonksiyonel iyileşmeyi erken dönemde desteklediği; buna karşılık motor sinir iletim hızında anlamlı artışların daha geç dönemde gözlendiği bildirilmiştir (Van Meeteren et al., 1997). Bu bulgular, sinir iletimi ve miyelin onarım süreçlerinin, davranışsal ve motor kazanımlara kıyasla daha geç evrede normale dönebildiğine işaret etmektedir. Elektrofizyolojik değerlendirmelerin zamanlaması da bu bağlamda

kritik öneme sahiptir. Klasik görüşler, bu tür analizlerin sinir hasarından sonraki üçüncü haftada yapılmasını önermekle birlikte; son dönem literatür, erken dönemde gerçekleştirilen ölçümlerin de kas yanıtları ve sinir iletimi hakkında anlamlı bilgiler sunabileceğini ortaya koymaktadır (Campbell, 2008b). Ayrıca literatürde NM'nin elektrofizyolojik açıdan tedaviye katkı sağladığını destekleyen başka çalışmalar da mevcuttur; örneğin Véras ve arkadaşları (2012), periferik sinir yaralanması olan bireylerde NM'nin elektromiyografik aktivite ve kas gücü üzerinde anlamlı artış sağladığını bildirmiştir (Véras ve ark., 2012). Benzer şekilde Talebi ve arkadaşları (2020) de NM'nin sinir iletimine olumlu katkılar sağlayabileceğini ortaya koymuştur (Talebi ve ark., 2020). Ancak bu etkilerin daha net biçimde anlaşılabilmesi için daha geniş örneklem grupları ve uzun vadeli izlem süreçleriyle desteklenen çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

Histokimyasal analizlerimizde, yaralanmanın distal segmentinden alınan sinir dokusu örneklerinin ışık mikroskobu altında incelenmesi sonucunda, NM uygulanan grupta sinir yapısının morfolojik bütünlüğünün daha iyi korunduğu gözlemlenmektedir. NM grubunda genellikle normal morfolojide sinir liflerinin izlenmesi ve perinöryum bölgesinde anjiyogenez varlığını düşündüren vasküler yapıların tespit edilmesi, bu tekniğin rejeneratif süreçleri destekleyici bir etkisi olduğunu ortaya koymaktadır. Buna karşılık, mobilizasyon uygulanmayan nonNM grubunda, hasarlı sinir lifleri, belirgin endonöryal dejenerasyon alanları ve perinöryal ayrılmaların varlığı, bu tür yaralanmalarda pasif kalmanın sinir bütünlüğü üzerinde olumsuz sonuçlar doğurabileceğini düşündürmektedir. Elde edilen bu bulgular, NM'nin sinir rejenerasyonunu morfolojik düzeyde desteklediğini göstermektedir. Bu sonuçlar, literatürde NM'nin periferik sinir iyileşmesine yönelik olumlu etkilerini ortaya koyan çalışmalarla da benzerlik göstermektedir. Örneğin, da Silva ve arkadaşları (2015), NM uygulamasının NGF (nerve growth factor) ve MPZ (myelin protein zero) ekspresyonlarını artırarak aksonal rejenerasyonu desteklediğini ve bunun histokimyasal iyileşme bulguları ile uyumlu olduğunu bildirmiştir (Da Silva ve ark., 2015). Benzer şekilde, Giardini ve arkadaşları (2017), NM'nin MSS'de glial hücre aktivitesini ve BDNF (brain-derived neurotrophic factor) düzeylerini baskılayarak nöroinflamatuvar yanıtları azaltabildiğini ve böylece nöropatik ağrı yönetiminde potansiyel bir tedavi yaklaşımı olabileceğini belirtmektedir (Giardini ve ark., 2017). Bununla birlikte, Marcioli ve arkadaşları (2012), median sinir kompresyon modeli

üzerinde yürüttükleri çalışmada, NM'nin kavrama gücünü artırdığını bildirirken; aynı araştırma grubunun 2013 yılında gerçekleştirdiği bir başka çalışmada benzer uygulamanın histolojik yapı ve ağrı duyarlılığı üzerinde anlamlı bir etki oluşturmadığı ifade edilmektedir (M. Marcioli ve ark., 2012; M. A. R. Marcioli ve ark., 2013). Bu durum, NM'nin etkilerinin protokol süresi, uygulama parametreleri ve değerlendirilen dokuya göre değişkenlik gösterebileceğini ortaya koymaktadır.

Çalışmamızda, ışık mikroskobu ile yapılan histolojik incelemelerde, sinirin distal segmentinde rejeneratif değişimlerin daha belirgin olduğu gözlemlenirken; buna karşılık, kompresyona maruz kalan bölgede elde edilen yarı ince kesitlerde ve transmisyon elektron mikroskobu analizlerinde anlamlı bir iyileşme izlenmemektedir. Bu durumun, kronik mekanik kompresyonun sinirin lokal olarak mikrovasküler dolaşımını bozarak dejeneratif sürece neden olması ve doku iyileşmesini engellemesiyle ilişkili olabileceği düşünülmektedir. Distal segmentte ise dolaşımın ve hücrel organizasyonun nispeten korunmuş olması ve anjiyogenez odaklarının oluşmasıyla rejeneratif yanıtın burada daha etkili ortaya çıkmasına zemin hazırlamış olabilir. Bu bulgular, rejenerasyonun kompresyonun varlığı ve süresi gibi mekanik faktörlerle de doğrudan ilişkili olduğunu ortaya koymaktadır. Nitekim, literatürde de periferik sinir iyileşmesinin başlayabilmesi için kompresyon oluşturan dışsal etkilerin ortadan kalkması ya da azaltılması gerektiği vurgulanmaktadır. Aksi takdirde, basının uzun süre devam etmesi durumunda sinir dokusunda kalıcı ve geri dönüşü olmayan yapısal değişikliklerin gelişebileceği bildirilmektedir (Degrugillier ve ark., 2021). Bu bağlamda, uygulanan fizyoterapi yaklaşımlarının temel hedefleri arasında, inflamasyonun azaltılması, lokal dolaşımın iyileştirilmesi ve sinir dokusunun sıkışmaya uğrayan bölgesindeki mekanik baskının ortadan kaldırılması yer almaktadır (Topp & Boyd, 2006b).

Çalışmamızda, CCI modeli uygulanan ratların gastroknemius kaslarında makroskobik düzeyde belirgin hacimce azalma gözlemlenmektedir. Bu bulgu, periferik sinir hasarının yalnızca iletim fonksiyonu değil, aynı zamanda ilişkili kas dokusu üzerinde de olumsuz etkiler yarattığını ortaya koymaktadır. Aynı cerrahi model üzerinde NM uygulayan Santos ve arkadaşları (2014), NM uygulanan ratlarda kas gücünde anlamlı artış ve kas yapısının histolojik düzeyde daha iyi korunduğunu bildirmektedir. Bu durum, NM'nin yalnızca sinir rejenerasyonu değil, kas atrofisini sınırlama açısından da potansiyel bir koruyucu etki sunabileceğini düşündürmektedir

(Santos ve ark., 2014). Ancak, bizim çalışmamızda NM ve nonNM grupları arasında kas dokusunun histolojik özellikleri açısından anlamlı bir fark saptanmamıştır. Bu sonuç, NM'nin kısa vadede kas doku yapısı üzerindeki etkisinin sınırlı kalabileceğini düşündürmektedir.

Literatürde hem CCI modeli kullanılarak hem de NM uygulandıktan sonra siyatik sinir dokusunun histolojik açıdan değerlendirildiği deneysel çalışma sayısının oldukça sınırlı olduğu görülmektedir. Yapılan detaylı tarama sonucunda, bu kriterleri tam olarak karşılayan yalnızca iki özgün çalışma tespit edilmektedir. Bunlardan ilki, da Silva ve arkadaşlarının (2015) yaptığı çalışmadır (Da Silva ve ark., 2015) Diğer çalışma ise, Marcioli ve arkadaşlarına (2013) aittir (M. A. R. Marcioli ve ark., 2013). Bunun dışında, CCI ve NM kombinasyonunu içeren bazı çalışmalarda histolojik değerlendirmelere yer verilmektedir; ancak bu analizlerin büyük bölümü omurilik ya da dorsal kök gangliyonu gibi yapılarda yoğunlaşmakta ve doğrudan periferik sinir dokusuna odaklanmamaktadır. Bu nedenle, çalışmamız hem kapsamı hem de içeriğiyle literatürdeki az sayıdaki örnek arasında yer alarak önemli bir özgünlük ortaya koymaktadır. Ayrıca da Silva ve Marcioli çalışmalarında yalnızca sinirin distal segmentinden örnekleme yapılmışken, bu çalışmada hem kompresyon uygulanan bölgeden hem de distal segmentten doku alınarak karşılaştırmalı bir değerlendirme yapılmaktadır. Bu yönetsel yaklaşım, çalışmamızın literatürdeki sınırlı örneklerden ayrılmasını ve bilimsel özgünlük niteliği kazanmasını sağlamaktadır.

Mevcut insan çalışmaları incelendiğinde, NM'nin sinir dokusu üzerinde doğrudan histolojik düzeyde yarattığı etkileri ortaya koyan veri bulunmamaktadır. Bu tür analizlerin gerçekleştirilmesi hem etik ilkeler hem de uygulamaya dair pratik kısıtlamalar nedeniyle çoğunlukla deneysel hayvan modelleriyle sınırlandırılmaktadır. Özellikle sinir dokusu gibi hassas yapılardan biyopsi alınması, işlemin invaziv doğası ve kalıcı doku hasarı riski nedeniyle sağlıklı bireylerde gerçekleştirilememektedir. Klinik durumlarda ise bu tür girişimlerin ancak cerrahi gereklilik hâlinde uygulanabildiği bildirilmektedir. Dolayısıyla, insan çalışmalarında NM'nin yapısal etkileri doğrudan gözlenememekte; bu etkiler çoğunlukla ultrasonografi gibi noninvaziv görüntüleme yöntemleriyle dolaylı olarak değerlendirilmektedir. NM uygulaması sonrası sinir çevresinde meydana gelen olası yapısal değişiklikler, enine kesit alanında ölçülen farklılıklar üzerinden yorumlanmaktadır. Bittencourt ve arkadaşlarının (2024) yürüttüğü meta-analiz çalışmasında, NM uygulanan bireylerde

median sinirin enine kesit alanında anlamlı düzeyde azalma rapor edilmiştir. Bu bulgu, sinir çevresindeki ödemin azalması ya da mekanik baskının hafiflemesiyle ilişkili olabileceğini düşündürmekte ve NM'nin yalnızca fonksiyonel değil, aynı zamanda yapısal düzeyde de etkili olabileceğini göstermektedir. Bununla birlikte, ultrasonografi temelli bu ölçümlere ilişkin mevcut kanıtların sınırlı olduğu, metodolojik olarak daha kapsamlı çalışmalara duyulan gereksinimin sürdüğü bildirilmektedir (Bittencourt ve ark., 2024).

Literatürde, CCI modeli ile NM uygulanan deneysel çalışmaların tamamında uygulamanın anestezisi altında gerçekleştirildiği görülmektedir. Çalışmamızda ise, NM protokolü herhangi bir anestezi müdahale olmaksızın uygulanmakta ve bu yönüyle insanlardaki klinik uygulamalara en yakın deneysel koşullar sağlanmaktadır. Bu protokol, ağrıya ilişkin gözlemlerin daha gerçekçi biçimde değerlendirilmesine olanak tanımakta ve bu amaçla The Rat Grimace Scale kullanılarak hayvanların anlık yüz ifadeleri üzerinden rahatsızlık düzeyleri takip edilmektedir. İnsan uygulamalarında, bireylerin rahatsızlık düzeyini sözlü olarak ifade edebilmesi, terapistin uyguladığı kuvveti anında ayarlamasına imkân tanımaktadır. Ancak anestezisi altındaki hayvan çalışmalarında bu türden bir biyolojik geri bildirim alınamamakta; bu durum da NM'nin fizyolojik etkilerinin doğru biçimde değerlendirilmesini güçleştirebilmektedir. Marcioli ve arkadaşları (2013) tarafından da belirtildiği üzere, anestezisi altında yapılan uygulamaların NM'nin etkinliğini olduğundan düşük gösterebileceği ya da bazı fizyolojik yanıtların gözden kaçmasına neden olabileceği ifade edilmektedir (M. A. R. Marcioli ve ark., 2013). Bu bağlamda, çalışmamızda tercih edilen yaklaşım, NM'nin etki mekanizmalarının insan modeline en yakın bir şekilde değerlendirilebilmesine katkı sunmaktadır.

NM uygulamalarında diğer tartışmalı olan konulardan biri, müdahalenin ne zaman başlatılması gerektiği, hangi sıklıkta uygulanacağı ve süresinin ne olacağına dair net bir standardın bulunmamasıdır. Bu belirsizlik, farklı protokollerin karşılaştırılabilirliğini zorlaştırmaktadır. Çalışmamızda, NM uygulamasına cerrahi müdahaleden sonraki üçüncü gün itibarıyla başlanmakta ve bu müdahale 14 gün süresince her gün aynı zaman diliminde gerçekleştirilmektedir. Bu uygulama düzeninin, vücudun sirkadiyen ritmiyle uyumlu çalışarak rehabilitasyon sürecinin etkinliğini artırabileceği düşünülmektedir.

Güncel literatürde, NM'nin glide ve tensioner uygulama yöntemleri arasında ortaya çıkan fizyolojik farklılıkları inceleyen çeşitli araştırmalar yer almaktadır. Bu çalışmalar, her iki yaklaşımın nörolojik ve otonomik sistemler üzerinde farklı düzeylerde etkiler oluşturabildiğini ortaya koymaktadır. Alharmoodi ve arkadaşlarının (2022) medyan sinir üzerine gerçekleştirdiği randomize kontrollü bir çalışmada, kaydırıcı NM'nin glide tekniğinin dermatomerik somatosensoriyel uyarılmış potansiyelleri (DSSEP) artırdığı, aynı zamanda sempatik deri yanıtını (SSR) baskıladığı bildirilmektedir. Buna karşın, tensioner NM'nin sempatik sinir sistemi aktivitesini artırarak sinir fizyolojisi üzerinde potansiyel olarak daha fazla stres oluşturabileceği ifade edilmektedir. (Alharmoodi ve ark., 2022). Benzer şekilde Papacharalambous ve arkadaşlarının (2022) yürüttüğü sistematik derlemede, her iki NM tekniğinin de karpal tünel sendromu ve servikal radikülopati gibi üst ekstremitte patolojilerinde ağrı yönetimi açısından etkili olabildiği, ancak akut tablolarda glide, kronik durumlarda ise tensioner tekniğin daha avantajlı olabileceği vurgulanmaktadır. (Papacharalambous ve ark., 2022). Bu bulgular, NM tekniği seçiminde klinik duruma ve patolojinin sürecine özgü bir yaklaşımın benimsenmesi gerektiğini göstermektedir.

Çalışmamızın dikkat çeken yönlerinden biri, siyatik sinirin femur hizasında kompresyona uğradığı yaralanma modeline uygun olarak, nöral mobilizasyon sırasında sinirin hasar gördüğü bölgeye yakın proksimal segmentlerin (özellikle kalça eklemine) aktif biçimde protokole dahil edilmiş olmasıdır. Uygulamada, mobilizasyon her siklusta kalça eklemine yaklaşık 70 derece fleksiyon hareketiyle başlatılmış ve kalça ekstansiyonu ile sonlandırılarak bu segmentin sistematik olarak sürece katılması sağlanmıştır. Bu yaklaşımın, uygulanan tedavinin etkinliğini artırabilecek önemli bir faktör olduğu düşünülmektedir. Literatürde yer alan hem klinik hem de deneysel çalışmalarda, sinir kompresyonunun proksimal segmentlerde gerçekleştiği durumlarda dahi çoğunlukla yalnızca distal eklem hareketlerine odaklanan mobilizasyon protokollerinin tercih edildiği görülmektedir. Bu durum, sinir hattının sıkışma bölgesinde yeterli kayma ve gerilim değişimi oluşturamamakta ve dolayısıyla tedavi etkisini sınırlandırabileceğini düşündürmektedir. Bulgularımız, mobilizasyon sırasında sinirin anatomik seyri boyunca birden fazla eklem ve segmentin sistematik biçimde harekete katılmasının, sinir fonksiyonları üzerinde daha belirgin iyileştirici etkiler sağladığını ortaya koymaktadır. Tedavi planlanırken sinirin geçtiği anatomik yol boyunca çoklu segmentleri içeren mobilizasyon stratejisinin

benimsenmesi ve özellikle kompresyonun bulunduğu bölgenin hedef alınması, en iyi klinik sonuçlara ulaşmak açısından oldukça önemlidir. Bu yönüyle çalışmamız, segmental yaklaşımla kombine edilmiş nöral mobilizasyonu uygulayan ender örneklerden biri olup, literatürde nöral mobilizasyonun uygulanış biçimine yönelik özgün ve klinik olarak anlamlı bir katkı sunmaktadır.

Çalışmamızda elde ettiğimiz bulgular, rat modeli kullanmamız nedeniyle belirli sınırlamalara sahip olsa da kullandığımız cerrahi modelin kompresyona bağlı sinir hasarı yaşayan insanlardaki semptomları başarılı bir şekilde simüle ettiği bilinmektedir. Ayrıca, kullandığımız değerlendirme metodları sadece fonksiyonel sonuçlara odaklanmamış, elektrofizyolojik ve histokimyasal değişiklikleri de ortaya koyarak kapsayıcı sonuçlar ortaya koymaktadır.

NM'nin kompresyona bağlı nöral yaralanmalarda, önemli bir rehabilitasyon tekniği olarak kullanılmasının fonksiyon, elektrofizyolojik ve histokimyasal etkilerini inceleyen başka çalışmalarla da desteklenmesi ve NM'nin uzun dönem etkilerinin de incelenmesi, sonuçların klinik ve bilimsel geçerliliğini artıracaktır.

Limitasyonlar

Bu çalışmada tercih edilen rat modeli, sınırlılıklar içermektedir. Ratların PSS yapısı ve fizyolojik yanıtları, sinir uzunluğu, ROM ve omurga farklılıkları nedeniyle insanlarla tam olarak örtüşmemekte; bu da NM'nin biyomekanik etkilerinin insanlara genellenmesini zorlaştırmaktadır. Ayrıca ağrının yalnızca davranışsal olarak değerlendirilmesi, insanlardaki subjektif algıyı yansıtmakta yetersizdir. Deneysel sinir kompresyonu, gerçek hayattaki karmaşık periferik sinir hasarlarını tam olarak taklit edememektedir. Rejenerasyon süreçlerinin insan ve rat arasında farklılık göstermesi de translasyonel geçerliliği sınırlamaktadır. İnsanlara özgü çevresel, psikolojik ve sosyal etkenlerin bu modelde yer almaması da translasyonel geçerliliği sınırlayan başka bir unsurdur.

Bu çalışmada kullanılan CCI modelinde en önemli sınırlılıklardan biri, sinire uygulanan baskının tam olarak aynı şekilde tekrarlanmasının zor olmasıdır. Ligatürün sıkılık derecesi her deneyde farklılık gösterebilmekte, bu da standart bir baskı seviyesinin sağlanmasını güçleştirmektedir. Her ne kadar bağlama sırasında epinöryal kan akımı dikkate alınsa da sinire uygulanan basıncın miktarı kesin olarak

ölçülememektedir. Bu durum modelin standardizasyonunu zorlaştırmakta ve sonuçlar arasında farklılık oluşmasına neden olabilmektedir. Ayrıca, ligatürün sıklığı; duyuşsal kayıplar, kas atrofisi gibi bulguların şiddetini doğrudan etkileyebilmektedir. Daha sıkı düğümler daha fazla hasara yol açarken, gevşek düğümler kas dokusunun daha fazla korunmasına olanak tanıyabilir. Bu nedenle, ligasyon kuvvetinin dikkatli ve kontrollü şekilde uygulanması önem taşımaktadır (S. H. Chen ve ark., 2020).

Bu çalışmada yalnızca motor eşik akım değerlendirilmiş, EMG sinyallerinin voltaj analizine yer verilmemiştir. Ayrıca pre-test ölçümlerinin olmaması, bireysel değişimleri başlangıç düzeyine göre değerlendirmeyi güçleştirmektedir. Küçük örneklemliler çalışmalarda pre-post ölçümler, bireysel farklılıkları değerlendirmek açısından önemlidir. Gelecekte, daha uzun süre takipler yapıldığı ve farklı zaman noktalarında ölçümler karşılaştırıldığı çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

6. SONUÇ

Bu deneysel çalışmada, kompresyona bağlı periferik sinir yaralanmalarında uygulanan nöral mobilizasyonun histokimyasal, fonksiyonel ve elektrofizyolojik etkileri çok yönlü olarak değerlendirilmiştir. Histolojik analizler, NM uygulanan grupta kompresyonun distalinde kalan sinir liflerinin daha düzenli morfolojide korunduğunu ve perinöryum bölgesinde gözlenen neovasküler yapıların aktif rejenerasyon süreçlerine işaret ettiğini ortaya koymaktadır. Bu bulgular, NM'nin sinir dokusunun yapısal bütünlüğünü destekleyici bir etki gösterebileceğini düşündürmektedir. Elektron mikroskopisi bulgularında ise, kompresyona maruz kalan segmentte rejeneratif değişimlerin sınırlı kaldığı, miyelin yapısında bozulmaların devam gözlemlenmiştir. SFI skorlarının yalnızca kontrol ve sham grupları arasında benzer bulunması, oluşturulan CCI modelinin sıyatik sinirde belirgin bir fonksiyonel bozulmaya yol açtığını ve bu açıdan cerrahi modelin başarıyla uygulandığını göstermektedir. NM uygulanan grupta, SFI skorlarının nonNM grubuna kıyasla anlamlı düzeyde daha yüksek bulunması ise, NM'nin fonksiyonel iyileşmeye katkı sağladığını ortaya koymaktadır. Uygulamanın anestezi kullanılmaksızın gerçekleştirilmiş olması, deneysel tasarımın klinik uygulamalara daha yakınlştırılmasına olanak tanımış; böylece gözlemsel ağrı takibi gibi değerli parametrelerin izlenebilmesi mümkün hâle gelmiştir. Bununla birlikte, segmental yaklaşımla kombine edilmiş NM'nin tedavi üzerindeki olumlu etkilerinin gözlemlenmiş olması, bu yöntemin klinik uygulamalara ışık tutabilecek nitelikte olduğunu göstermektedir. Öte yandan, elektrofizyolojik değerlendirmelerde NM grubunda motor yanıt oluşturmak için gereken uyarı şiddeti, nonNM grubuna benzer şekilde yüksek bulunmuş ve uyarılabilirlik düzeyinde anlamlı bir fark gözlemlenmemiştir. Bu durum, NM'nin kısa vadede sinir iletim fizyolojisini belirgin biçimde değiştirmedeğini, ancak iyileşme sürecine potansiyel destek sağlayabileceğini göstermektedir.

Genel olarak değerlendirildiğinde, NM'nin sinir hasarı sonrasında morfolojik ve fonksiyonel düzeyde terapötik etkiler oluşturduğu; ancak nöromusküler uyarılabilirlik üzerinde etkisinin sınırlı kaldığı anlaşılmaktadır. Bu etkinin daha güçlü biçimde ortaya koyulabilmesi için farklı NM protokollerini içeren, geniş örneklemler ve uzun dönem takipli çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

KAYNAKÇA

- Alharmoodi, B. Y., Arumugam, A., Ahbouch, A., & Moustafa, I. M. (2022). Comparative effects of tensioning and sliding neural mobilization on peripheral and autonomic nervous system function: A randomized controlled trial. *Hong Kong Physiotherapy Journal*, 42(1), 41–53. <https://doi.org/10.1142/S1013702522500056>,
- Altunkaynak, M. E., Ünal, B., Adresi, Y., Üniversitesi, A., Fakültesi, T., & Ve Embriyoloji, H. (n.d.). *Periferik Sinir Sistemi Destek Hücrelerine ve Miyelinizasyona Genel Bakış General View to Supporting Cell of Peripheral Nervous System and Miyelinization*.
- Antunes, J. S., Karvat, J., Bernardino, G. R., Kakihata, C. M. M., Brancalhão, R. M. C., Ribeiro, L. de F. C., Aragão, F. A., & Bertolini, G. R. F. (2019). HISTOLOGICAL ANALYSIS OF WISTAR RATS SCIATIC NERVES SUBJECTED TO COMPRESSION AND TREATED WITH LOW LEVEL LASER THERAPY AND NEURAL MOBILIZATION. *MNJ (Malang Neurology Journal)*, 5(2), 55–60. <https://doi.org/10.21776/ub.mnj.2019.005.02.1>
- Bain, J. R., Mackinnon, S. E., & Hunter, D. A. (1989). Functional evaluation of complete sciatic, peroneal, and posterior tibial nerve lesions in the rat. *Plastic and Reconstructive Surgery*, 83(1), 129–136. <https://doi.org/10.1097/00006534-198901000-00024>,
- Barman, S. M. ., Barrett, K. E. ., Blengio Pinto, J. Rafael., Boitano, Scott., Brooks, H. L. ., & González Hernández, J. Luis. (2013). *Ganong fisiología médica*. 752.
- Barral, J.-P., & Croibier, A. (2009). *Manual Therapy for the Cranial Nerves*. <http://www.elsevier.com/permissions>.www.elsevier.com|www.bookaid.org|www.w.sabre.org
- Barré-Sinoussi, F., & Montagutelli, X. (2015). Animal models are essential to biological research: issues and perspectives. *Future Science OA*, 1(4), FSO63. <https://doi.org/10.4155/FSO.15.63>
- Basson, A., Olivier, B., Ellis, R., Coppieters, M., Stewart, A., & Mudzi, W. (2017a). The effectiveness of neural mobilization for neuromusculoskeletal conditions: A systematic review and meta-Analysis. *Journal of Orthopaedic and Sports Physical Therapy*, 47(9), 593–615. <https://doi.org/10.2519/JOSPT.2017.7117>

- Basson, A., Olivier, B., Ellis, R., Coppieters, M., Stewart, A., & Mudzi, W. (2017b). The effectiveness of neural mobilization for neuromusculoskeletal conditions: A systematic review and meta-Analysis. *Journal of Orthopaedic and Sports Physical Therapy*, 47(9), 593–615. <https://doi.org/10.2519/JOSPT.2017.7117/ASSET/IMAGES/MEDIUM/JOSPT-593-FIG008.JPG>
- Beltran-Alacreu, H., Jiménez-Sanz, L., Fernández Carnero, J., & La Touche, R. (2015). Comparison of Hypoalgesic Effects of Neural Stretching vs Neural Gliding: A Randomized Controlled Trial. *Journal of Manipulative and Physiological Therapeutics*, 38(9), 644–652. <https://doi.org/10.1016/J.JMPT.2015.09.002>
- Bennett, G. J., & Xie, Y.-K. (1988). A peripheral mononeuropathy in rat that produces disorders of pain sensation like those seen in man. *Pain*, 33(1), 87–107. [https://doi.org/10.1016/0304-3959\(88\)90209-6](https://doi.org/10.1016/0304-3959(88)90209-6)
- Bittencourt, J. V., Corrêa, L. A., Pagnez, M. A. M., do Rio, J. P. M., Telles, G. F., Mathieson, S., & Nogueira, L. A. C. (2024). Neural mobilisation effects in nerve function and nerve structure of patients with peripheral neuropathic pain: A systematic review with meta-analysis. *PLoS ONE*, 19(11). <https://doi.org/10.1371/JOURNAL.PONE.0313025>,
- Boissaud-Cooke, M., Pidgeon, T. E., & Tunstall, R. (2015). The Microcirculation of Peripheral Nerves: The Vasa Nervorum. *Nerves and Nerve Injuries*, 1, 507–523. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-410390-0.00039-1>
- Bove, G. M., & Light, A. R. (1997). The nervi nervorum: Missing link for neuropathic pain? *Pain Forum*, 6(3), 181–190. [https://doi.org/10.1016/S1082-3174\(97\)70011-4](https://doi.org/10.1016/S1082-3174(97)70011-4)
- Burnett, M. G., & Zager, E. L. (2004a). Pathophysiology of peripheral nerve injury: a brief review. *Neurosurgical Focus*, 16(5). <https://doi.org/10.3171/FOC.2004.16.5.2>,
- Burnett, M. G., & Zager, E. L. (2004b). Pathophysiology of peripheral nerve injury: a brief review. *Neurosurgical Focus*, 16(5). <https://doi.org/10.3171/FOC.2004.16.5.2>

- Burns, T. M. (2005). Mechanisms of Acute and Chronic Compression Neuropathy. *Peripheral Neuropathy: 2-Volume Set with Expert Consult Basic*, 1391–1402. <https://doi.org/10.1016/B978-0-7216-9491-7.50060-0>
- BUTLER, D. S. (1989). Adverse Mechanical Tension in the Nervous System: A Model for Assessment and Treatment. *Australian Journal of Physiotherapy*, 35(4), 227–238. [https://doi.org/10.1016/S0004-9514\(14\)60511-0](https://doi.org/10.1016/S0004-9514(14)60511-0)
- Butler, S. J., & Bronner, M. E. (2015). From classical to current: Analyzing peripheral nervous system and spinal cord lineage and fate. *Developmental Biology*, 398(2), 135–146. <https://doi.org/10.1016/J.YDBIO.2014.09.033>
- Campbell, W. W. (2008a). Evaluation and management of peripheral nerve injury. *Clinical Neurophysiology*, 119(9), 1951–1965. <https://doi.org/10.1016/j.clinph.2008.03.018>
- Campbell, W. W. (2008b). Evaluation and management of peripheral nerve injury. *Clinical Neurophysiology*, 119(9), 1951–1965. <https://doi.org/10.1016/j.clinph.2008.03.018>
- Carp, S. J. (2015). Peripheral Nerve Injury An Anatomical and Physiological Approach for Physical Therapy Intervention. *F.A. Davis Company*, 53(9), 372.
- Catala, M., & Kubis, N. (2013). Gross anatomy and development of the peripheral nervous system. *Handbook of Clinical Neurology*, 115, 29–41. <https://doi.org/10.1016/B978-0-444-52902-2.00003-5>
- Chen, Q., Wang, Z., & Zhang, S. (2023). Mechanism, application and effect evaluation of nerve mobilization in the treatment of low back pain: A narrative review. *Medicine*, 102(34), e34961. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000034961>
- Chen, S. H., Huang, T. C., Wang, J. Y., Wu, C. C., & Hsueh, Y. Y. (2020). Controllable forces for reproducible chronic constriction injury mimicking compressive neuropathy in rat sciatic nerve. *Journal of Neuroscience Methods*, 335, 108615. <https://doi.org/10.1016/J.JNEUMETH.2020.108615>
- Da Silva, J. T., Dos Santos, F. M., Giardini, A. C., De Oliveira Martins, D., De Oliveira, M. E., Ciena, A. P., Gutierrez, V. P., Watanabe, I. S., De Britto, L. R. G., & Chacur, M. (2015). Neural mobilization promotes nerve regeneration by nerve growth factor and myelin protein zero increased after sciatic nerve injury. *Growth Factors*, 33(1), 8–13. <https://doi.org/10.3109/08977194.2014.953630>,

- Dalton, P. D., O'Neill, K. L., Pêgo, A. P., Plant, G. W., Nisbet, D. R., Oudega, M., Brook, G. A., & Harvey, A. R. (2022). Tissue engineering of the nervous system. *Tissue Engineering, Third Edition*, 585–627. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-824459-3.00017-2>
- de Medinaceli, L., Freed, W. J., & Wyatt, R. J. (1982). An index of the functional condition of rat sciatic nerve based on measurements made from walking tracks. *Experimental Neurology*, 77(3), 634–643. [https://doi.org/10.1016/0014-4886\(82\)90234-5](https://doi.org/10.1016/0014-4886(82)90234-5)
- Degrugillier, L., Prautsch, K. M., Schaefer, D. J., Guzman, R., Schären, S., Kalbermatten, D. F., & Madduri, S. (2021). A new model of chronic peripheral nerve compression for basic research and pharmaceutical drug testing. *Regenerative Medicine*, 16(10), 931–947. <https://doi.org/10.2217/RME-2020-0129>
- Domínguez-Oliva, A., Hernández-Ávalos, I., Martínez-Burnes, J., Olmos-Hernández, A., Verduzco-Mendoza, A., & Mota-Rojas, D. (2023). The Importance of Animal Models in Biomedical Research: Current Insights and Applications. *Animals : An Open Access Journal from MDPI*, 13(7), 1223. <https://doi.org/10.3390/ANI13071223>
- Efstathiou, M. A., Stefanakis, M., Savva, C., & Giakas, G. (2015). Effectiveness of neural mobilization in patients with spinal radiculopathy: a critical review. *Journal of Bodywork and Movement Therapies*, 19(2), 205–212. <https://doi.org/10.1016/J.JBMT.2014.08.006>
- Ellis, R. F., Phty, B., Dip, G., & Hing, W. A. (2008). Neural Mobilization: A Systematic Review of Randomized Controlled Trials with an Analysis of Therapeutic Efficacy. *The Journal of Manual & Manipulative Therapy*, 16(1), 8. <https://doi.org/10.1179/106698108790818594>
- Gelfenbeyn, M., & Marsh, H. (2012). Entrapment Neuropathies. *Principles of Neurological Surgery*, 515–524. <https://doi.org/10.1016/B978-1-4377-0701-4.00033-6>
- Geuna, S. (2015). The sciatic nerve injury model in pre-clinical research. *Journal of Neuroscience Methods*, 243, 39–46. <https://doi.org/10.1016/J.JNEUMETH.2015.01.021>

- Giardini, A. C., Santos, F. M. Dos, Da Silva, J. T., De Oliveira, M. E., Martins, D. O., & Chacur, M. (2017). Neural Mobilization Treatment Decreases Glial Cells and Brain-Derived Neurotrophic Factor Expression in the Central Nervous System in Rats with Neuropathic Pain Induced by CCI in Rats. *Pain Research & Management*, 2017, 7429761. <https://doi.org/10.1155/2017/7429761>
- Henrique, H. (2015a). Neurodynamic Mobilization and Peripheral Nerve Regeneration: A Narrative Review. *International Journal of Neurorehabilitation*, 02(02). <https://doi.org/10.4172/2376-0281.1000163>
- Henrique, H. (2015b). Neurodynamic Mobilization and Peripheral Nerve Regeneration: A Narrative Review. *International Journal of Neurorehabilitation*, 02(02). <https://doi.org/10.4172/2376-0281.1000163>
- Henrique, H. (2015c). Neurodynamic Mobilization and Peripheral Nerve Regeneration: A Narrative Review. *International Journal of Neurorehabilitation*, 02(02). <https://doi.org/10.4172/2376-0281.1000163>
- Jeba, C., & Dev, J. D. (2016). Comparison of the Effect of Neural Mobilization and Kinesio Taping on Pain and Quality of Life in Subjects with Sciatica – A Randomized Clinical Trial. *International Journal of Neurologic Physical Therapy* 2016, Volume 2, Page 19, 2(3), 19–23. <https://doi.org/10.11648/J.IJNPT.20160203.11>
- Karaali, S. (2019). *Siçanda Oluşturulan Periferik Sinir Yaralanması Modelinde Skar Önleyici Ajanların Periferik Sinir İyileşmesi Üzerindeki Etkilerinin Deneysel İncelenmesi*.
- Lam, K. H. S., Hung, C.-Y., Chiang, Y.-P., Onishi, K., Clark, T. B., Reeves, D. K., & Daniel, S. (2020). *Ultrasound-Guided Nerve Hydrodissection for Pain Management: An Updated Review of Anatomy and Techniques*. <https://doi.org/10.20944/PREPRINTS202001.0148.V1>
- Lanier, S. T., & Brogan, D. M. (2022). Nerve Compression, Nerve Injury, and Nerve Regeneration: An Overview. *Peripheral Nerve Issues after Orthopedic Surgery: A Multidisciplinary Approach to Prevention, Evaluation and Treatment*, 3–26. https://doi.org/10.1007/978-3-030-84428-8_1
- Lauer, H., Prahm, C., Thiel, J. T., Kolbenshlag, J., Daigeler, A., Hercher, D., & Heinzl, J. C. (2022). The Grasping Test Revisited: A Systematic Review of Functional Recovery in Rat Models of Median Nerve Injury. *Biomedicines* 2022,

Vol. 10, Page 1878, 10(8), 1878.
<https://doi.org/10.3390/BIOMEDICINES10081878>

- Lavorato, A., Aruta, G., De Marco, R., Zeppa, P., Titolo, P., Colonna, M. R., Galeano, M., Costa, A. L., Vincitorio, F., Garbossa, D., & Battiston, B. (2023a). Traumatic peripheral nerve injuries: a classification proposal. *Journal of Orthopaedics and Traumatology : Official Journal of the Italian Society of Orthopaedics and Traumatology*, 24(1), 20. <https://doi.org/10.1186/S10195-023-00695-6>
- Lavorato, A., Aruta, G., De Marco, R., Zeppa, P., Titolo, P., Colonna, M. R., Galeano, M., Costa, A. L., Vincitorio, F., Garbossa, D., & Battiston, B. (2023b). Traumatic peripheral nerve injuries: a classification proposal. *Journal of Orthopaedics and Traumatology*, 24(1), 1–9. <https://doi.org/10.1186/S10195-023-00695-6/TABLES/2>
- López-Pardo, M. J., Calvache-Mateo, A., Martín-Núñez, J., Heredia-Ciuró, A., López-López, L., Valenza, M. C., & Cabrera-Martos, I. (2024). Routine Physical Therapy with and without Neural Mobilization in Chronic Musculoskeletal Neck Disorders with Nerve-Related Symptoms: Systematic Review and Meta-Analysis. *Healthcare* 2024, Vol. 12, Page 1225, 12(12), 1225. <https://doi.org/10.3390/HEALTHCARE12121225>
- Ludwig, P. E., Reddy, V., & Varacallo, M. A. (2023). Neuroanatomy, Neurons. *StatPearls*. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK441977/>
- Lundborg, G. (2000). A 25-year perspective of peripheral nerve surgery: Evolving neuroscientific concepts and clinical significance. *Journal of Hand Surgery*, 25(3), 391–414. <https://doi.org/10.1053/jhsu.2000.4165>
- Lundborg, G., & Rydevik, B. (1973). Effects of stretching the tibial nerve of the rabbit. A preliminary study of the intraneural circulation and the barrier function of the perineurium. *Journal of Bone and Joint Surgery-British Volume*, 55(2), 390–401. <https://doi.org/10.1302/0301-620X.55B2.390>
- Marcioli, M. A. R., Coradini, J. G., Kunz, R. I., Ribeiro, L. D. F. C., Brancalhão, R. M. C., & Bertolini, G. R. F. (2013). Nociceptive and Histomorphometric Evaluation of Neural Mobilization in Experimental Injury of the Median Nerve. *The Scientific World Journal*, 2013(1), 476890. <https://doi.org/10.1155/2013/476890>

- Marcioli, M., Meireles, A., Silva, L., Rosa, C., & Bertolini, G. (2012). Grip strength evaluation of Wistar rats submitted to a model of median nerve compression treated with neural mobilization. *International Journal of Therapies and Rehabilitation Research*, 1(2), 29. <https://doi.org/10.5455/ijtrr.00000012>
- Martins, C., Pereira, R., Fernandes, I., Martins, J., Lopes, T., Ramos, L., Pacheco, J., & Silva, A. G. (2019). Neural gliding and neural tensioning differently impact flexibility, heat and pressure pain thresholds in asymptomatic subjects: A randomized, parallel and double-blind study. *Physical Therapy in Sport*, 36, 101–109. <https://doi.org/10.1016/J.PTSP.2019.01.008>
- Moscony, A. M. B. (2007). Common Peripheral Nerve Problems. *Fundamentals of Hand Therapy: Clinical Reasoning and Treatment Guidelines for Common Diagnoses of the Upper Extremity*, 201–250. <https://doi.org/10.1016/B0-32-303386-5/50015-1>
- Mota-rojas, D., Olmos-hernández, A., Verduzco-mendoza, A., Hernández, E., Martínez-burnes, J., & Whittaker, A. L. (2020). The Utility of Grimace Scales for Practical Pain Assessment in Laboratory Animals. *Animals : An Open Access Journal from MDPI*, 10(10), 1–17. <https://doi.org/10.3390/ANI10101838>
- Mustafaoglu, R., & Kaya Mutlu, E. (2018). *Sinir Mobilizasyon Teknikleri*. www.hipokratkitabevi.com
- Muzio, M. R., Fakoya, A. O., & Cascella, M. (2022). Histology, Axon. *StatPearls*. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK554388/>
- Navarro, X., Vivó, M., & Valero-Cabré, A. (2007). Neural plasticity after peripheral nerve injury and regeneration. *Progress in Neurobiology*, 82(4), 163–201. <https://doi.org/10.1016/j.pneurobio.2007.06.005>
- Neupsy Key. (2016, June 4). *Peripheral Nervous System*. <https://neupsykey.com/peripheral-nervous-system/>
- Nukada, H. (2014). Ischemia and diabetic neuropathy. *Handbook of Clinical Neurology*, 126, 469–487. <https://doi.org/10.1016/B978-0-444-53480-4.00023-0>
- Papacharalambous, C., Savva, C., Karagiannis, C., & Giannakou, K. (2022). The effectiveness of slider and tensioner neural mobilization techniques in the management of upper quadrant pain: A systematic review of randomized controlled trials. *Journal of Bodywork and Movement Therapies*, 31, 102–112.

<https://doi.org/10.1016/J.JBMT.2022.03.002/ATTACHMENT/E543FFD9-C979-43B8-BD75-FB8791F2DFBD/MMC1.DOCX>

- Preston, D. C. ., & Shapiro, B. Ellen. (2013). *Electromyography and neuromuscular disorders : clinical-electrophysiological correlations*. 643.
- Reina, M. A., Sala-Blanch, X., Arriazu, R., & Machés, F. (2015). Microscopic Morphology and Ultrastructure of Human Peripheral Nerves. *Nerves and Nerve Injuries, 1*, 91–106. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-410390-0.00007-X>
- Reyes, A., Aguilera, M. P., Torres, P., Reyes-Ferrada, W., & Peñailillo, L. (2021). Effects of neural mobilization in patients after lumbar microdiscectomy due to intervertebral disc lesion. *Journal of Bodywork and Movement Therapies, 25*, 100–107. <https://doi.org/10.1016/J.JBMT.2020.10.023>
- Rubin, D. I., & Hermann, R. C. (2007). PERIPHERAL NERVE INJURY. *Neurology and Clinical Neuroscience: Text with CD-ROM*, 1409–1422. <https://doi.org/10.1016/B978-0-323-03354-1.50109-7>
- Rydevik, B., Lundborg, G., & Bagge, U. (1981). Effects of graded compression on intraneural blood flow: An in vivo study on rabbit tibial nerve. *Journal of Hand Surgery, 6*(1), 3–12. [https://doi.org/10.1016/S0363-5023\(81\)80003-2](https://doi.org/10.1016/S0363-5023(81)80003-2)
- Salniccia, F., de Vidania, S., & Martinez-Caro, L. (2023). Peripheral and central changes induced by neural mobilization in animal models of neuropathic pain: a systematic review. *Frontiers in Neurology, 14*, 1289361. <https://doi.org/10.3389/FNEUR.2023.1289361/BIBTEX>
- Santos, F. M., Grecco, L. H., Pereira, M. G., Oliveira, M. E., Rocha, P. A., Silva, J. T., Martins, D. O., Miyabara, E. H., & Chacur, M. (2014). The neural mobilization technique modulates the expression of endogenous opioids in the periaqueductal gray and improves muscle strength and mobility in rats with neuropathic pain. *Behavioral and Brain Functions : BBF, 10*(1), 19. <https://doi.org/10.1186/1744-9081-10-19>
- Santos, F. M., Silva, J. T., Giardini, A. C., Rocha, P. A., Achermann, A. P. P., S Alves, A., Britto, L. R. G., & Chacur, M. (2012). Neural mobilization reverses behavioral and cellular changes that characterize neuropathic pain in rats. *Molecular Pain, 8*, 57. <https://doi.org/10.1186/1744-8069-8-57>
- Satkunskiene, D., Khair, R. M., Muanjai, P., Mickevicius, M., & Kamandulis, S. (2020). Immediate effects of neurodynamic nerve gliding versus static stretching

- on hamstring neuromechanical properties. *European Journal of Applied Physiology*, 120(9), 2127–2135. <https://doi.org/10.1007/S00421-020-04422-5>,
- Shacklock, M. (1995a). Neurodynamics. *Physiotherapy*, 81(1), 9–16. [https://doi.org/10.1016/S0031-9406\(05\)67024-1](https://doi.org/10.1016/S0031-9406(05)67024-1)
- Shacklock, M. (1995b). Neurodynamics. *Physiotherapy*, 81(1), 9–16. [https://doi.org/10.1016/S0031-9406\(05\)67024-1](https://doi.org/10.1016/S0031-9406(05)67024-1)
- Shacklock, M. (1995c). Neurodynamics. *Physiotherapy*, 81(1), 9–16. [https://doi.org/10.1016/S0031-9406\(05\)67024-1](https://doi.org/10.1016/S0031-9406(05)67024-1)
- Shukla, M., & Sharma, S. (n.d.). *Acta Scientific Orthopaedics (ISSN: 2581-8635) Active, Bilateral, and Sequential-Neural Mobilization (ABS-NM): a Novel Therapeutic Approach and its Clinical Rationale*.
- Sinir Dokusu. (n.d.). Retrieved February 28, 2025, from <https://training.seer.cancer.gov/anatomy/nervous/tissue.html>
- Sunderland, S. B. C. (1949). *THE CROSS-SECTIONAL AREA OF PERIPHERAL NERVE TRUNKS DEVOTED TO NERVE FIBRES*. *Brain*, 72(3), 428–449 | [10.1093/brain/72.3.428](https://doi.org/10.1093/brain/72.3.428). <https://sci-hub.se/10.1093/brain/72.3.428>
- Sunderland, S. S. (1990). The anatomy and physiology of nerve injury. *Muscle & Nerve*, 13(9), 771–784. <https://doi.org/10.1002/MUS.880130903>,
- Talebi, G. A., Saadat, P., Javadian, Y., & Taghipour, M. (2020). Comparison of Two Manual Therapy Techniques in Patients with Carpal Tunnel Syndrome: A Randomized Clinical Trial. *Caspian Journal of Internal Medicine*, 11(2), 163–170. <https://doi.org/10.22088/CJIM.11.2.163>
- Topp, K. S., & Boyd, B. S. (2006a). Structure and biomechanics of peripheral nerves: nerve responses to physical stresses and implications for physical therapist practice. *Physical Therapy*, 86(1), 92–109. <https://doi.org/10.1093/ptj/86.1.92>
- Topp, K. S., & Boyd, B. S. (2006b). Structure and biomechanics of peripheral nerves: Nerve responses to physical stresses and implications for physical therapist practice. *Physical Therapy*, 86(1), 92–109. <https://doi.org/10.1093/PTJ/86.1.92>,
- Topp, K. S., & Boyd, B. S. (2006c). Structure and Biomechanics of Peripheral Nerves: Nerve Responses to Physical Stresses and Implications for Physical Therapist Practice. *Physical Therapy*, 86(1), 92–109. <https://doi.org/10.1093/PTJ/86.1.92>

- Topp, K. S., & Boyd, B. S. (2006d). Structure and Biomechanics of Peripheral Nerves: Nerve Responses to Physical Stresses and Implications for Physical Therapist Practice. *Physical Therapy*, 86(1), 92–109. <https://doi.org/10.1093/PTJ/86.1.92>
- Van Meeteren, N. L. U., Brakkee, J. H., Hamers, F. P. T., Helders, P. J. M., & Gispen, W. H. (1997). Exercise training improves functional recovery and motor nerve conduction velocity after sciatic nerve crush lesion in the rat. *Archives of Physical Medicine and Rehabilitation*, 78(1), 70–77. [https://doi.org/10.1016/S0003-9993\(97\)90013-7](https://doi.org/10.1016/S0003-9993(97)90013-7)
- Varejão, A. S. P., Meek, M. F., Ferreira, A. J. A., Patrício, J. A. B., & Cabrita, A. M. S. (2001a). Functional evaluation of peripheral nerve regeneration in the rat: walking track analysis. *Journal of Neuroscience Methods*, 108(1), 1–9. [https://doi.org/10.1016/S0165-0270\(01\)00378-8](https://doi.org/10.1016/S0165-0270(01)00378-8)
- Varejão, A. S. P., Meek, M. F., Ferreira, A. J. A., Patrício, J. A. B., & Cabrita, A. M. S. (2001b). Functional evaluation of peripheral nerve regeneration in the rat: walking track analysis. *Journal of Neuroscience Methods*, 108(1), 1–9. [https://doi.org/10.1016/S0165-0270\(01\)00378-8](https://doi.org/10.1016/S0165-0270(01)00378-8)
- Varga, I., & Mravec, B. (2015). Nerve Fiber Types. *Nerves and Nerve Injuries*, 1, 107–113. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-410390-0.00008-1>
- Véras, L. S. T., Vale, R. G. de S., de Mello, D. B., de Castro, J. A. F., Lima, V., Trott, A., & Dantas, E. H. M. (2012). Electromyography function, disability degree, and pain in leprosy patients undergoing neural mobilization treatment. *Revista Da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical*, 45(1), 83–88. <https://doi.org/10.1590/S0037-86822012000100016>
- Waheed, N., Huma, Z., Wazir, N. U., Daud, F., Mumtaz, S., & Ishaq, S. (2023). Developing Sciatic nerve compression model in rats using aneurysm clip and validating it by histological and behavior studies. *Journal of Population Therapeutics and Clinical Pharmacology*, 30(17), 1579–1585. <https://doi.org/10.53555/JPTCP.V30I17.2767>
- Waxman, Stephen. (2013). *Clinical Neuroanatomy* 27. 371.
- Yin, L., An, Y., Chen, X., Yan, H. xin, Zhang, T., Lu, X. gang, & Yan, J. tao. (2022). Local vibration therapy promotes the recovery of nerve function in rats with sciatic nerve injury. *Journal of Integrative Medicine*, 20(3), 265–273. <https://doi.org/10.1016/J.JOIM.2022.02.001>

Zhou, P., Zhang, R., Xian, L., Ning, L., Lu, P., Liu, Q., & Liu, M. (2025). Selection of sciatic nerve injury models: implications for pathogenesis and treatment. *Frontiers in Neurology*, *16*, 1521941. <https://doi.org/10.3389/FNEUR.2025.1521941>

Zuniga, J. R., & Radwan, A. M. (2013). Classification of nerve injuries. *Trigeminal Nerve Injuries*, 17–25. https://doi.org/10.1007/978-3-642-35539-4_2



EKLER

Ek 1: Etik Kurul Onayı



SAYI: HDK-2024/44
KONU: ACU-HADYEK 2024/44 sayılı başvurunuz

26.07.2024

Sn. Prof. Dr. Burcu Semin AKEL

ACU-HADYEK 2024/44 sayılı " PERİFERİK SİNİR KOMPRESYON YARALANMALARINDA NÖRAL MOBİLİZASYONUN HİSTOKİMYASAL, ELEKTROFİZYOLOJİK VE FONKSİYONEL SONUÇLARA ETKİSİ " isimli projeniz Acıbadem Mehmet Ali Aydınlar Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu'nun 24.07.2024 tarihli 07. toplantısında incelenmiş ve **etik açıdan uygun bulunmuştur.**

2024/44 sayılı karar ektedir.

Prof. Dr. Serap ARBAK

Acıbadem Mehmet Ali Aydınlar Üniversitesi
Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurul Başkanı

Ek 2: HADYЕК Karar Formu



ACIBADEM





MEHMET ALİ AYDINLAR
ÜNİVERSİTESİ

HAYVAN DENEYLERİ YEREL ETİK KURULU (ACU-HADYЕК) KARAR FORMU

BAŞVURU TARİHİ: 24.07.2024	KARAR TARİHİ: 24.07.2024		
BAŞVURU SAYISI: 2024/44	KARAR SAYISI: 2024/44		
İstanbul Kültür Üniversitesi Lisans Üstü Eğitim Enstitüsü Fizyoterapi ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı'ndan Prof. Dr. Burcu Semin AKEL'in yürüttüğü " PERİFERİK SINIR KOMPRESYON YARALANMALARINDA NÖRAL MOBİLİZASYONUN HİSTOKİMYASAL, ELEKTROFİZYOLOJİK VE FONKSİYONEL SONUÇLARA ETKİSİ " isimli proje başvurusu ACU-HADYЕК' in "24.07.2024" tarih ve "07" sayılı toplantısında görüşülmüş ve etik açıdan			
<input checked="" type="checkbox"/> Uygun <input type="checkbox"/> Düzeltmesi Gerekir <input type="checkbox"/> Koşullu Olarak Uygun <input type="checkbox"/> Uygun Değil			
olarak değerlendirilmiştir.			
Kurul Üyesi	İmza	Karara Katılıyorum	Karara Katılmıyorum
Prof. Dr. Serap Arbak (Başkan)		()	()
Prof. Dr. Güldal Süyen (Başkan V.)		(x)	()
Prof. Dr. Yeşim Işıl Ülman		()	()
Prof. Dr. Halime KENAR		(x)	()
Prof. Dr. Emel TİMUÇİN		()	()
Doç. Dr. Devrim Öz ARSLAN		(x)	()
Doç. Dr. Gözde ARITICI ÇOLAK		(x)	()
Doç. Dr. Perinur BOZAYKUT EKER		()	()
Dr. Öğr. Üyesi Elif Nedret KESKİNÖZ		(x)	()
Dr. Öğr. Üyesi Melis YAVUZ		(x)	()
Dr. Samed ÖZER		()	()
Sabiha TURGUT GENÇ		(x)	()
Emilia TCHULEV		()	()

Ek 3: DeneY Hayvanları Kullanım Sertifikası

	 ACIBADEM MEHMET ALİ AYDINLAR ÜNİVERSİTESİ	 hadmek Hayvan DeneYleri Merkezi Etik Kurulu
HAYVAN DENEYLERİ YEREL ETİK KURULU <i>ANIMAL RESEARCH LOCAL ETHICS COMMITTEE</i>		
DENEY HAYVANLARI KULLANIM SERTİFİKASI <i>CERTIFICATE OF ANIMAL USE IN EXPERIMENTAL RESEARCH</i>		
ÖZNR GENÇOĞLU TEKİN		
20.05.2024- 09.06.2024 tarihleri arasında Acibadem Mehmet Ali Aydınlar Üniversitesi Hayvan DeneYleri Yerel Etik Kurulu (HADYEK) tarafından İstanbul İlinde düzenlenen "DeneY Hayvanları Kullanım Sertifikası" eğitimini başarı ile tamamlayarak A kategorisi sertifikası almaya hak kazanmıştır.		
<i>Has successfully completed the "Certificate of Use of Experimental Animals" course organized by Acibadem Mehmet Ali Aydınlar University Animal Experiments Local Ethics Committee in İstanbul between 20.05.2024-09.06.2024, and qualified to receive category A certificate.</i>		
Prof. Dr. Serap ARBAK HAYVAN DENEYLERİ YEREL ETİK KURULU BAŞKANI / HEAD OF THE ANIMAL RESEARCH LOCAL ETHICS COMMITTEE <i>Bu belge güvendi elektronik imza ile onaylanmıştır.</i>		Prof. Dr. Ahmet ŞAHİN REKTÖR / RECTOR <i>Bu belge güvendi elektronik imza ile onaylanmıştır.</i>

	 DEHAM DeneY Hayvanları Uygulama ve Analizleme Merkezi	 hadmek Hayvan DeneYleri Merkezi Etik Kurulu
A KATEGORİSİ/A CATEGORY		
Ders Adı/Lecture Name	Ders Saati/Lecture Hour	
	Teorik/ Lecture	Uygulama/ Practice
Mevzuat, etik, hayvan davranışları ve 3R*/Legislation, ethics, animal behavior and 3R	3	
DeneY hayvanlarının anatomisi, fizyolojisi, histolojisi ve biyokimyası/Anatomy, histology, physiology and biochemistry of laboratory animals	5	4
Kan ve örnek alma teknikleri/Blood and tissue sampling techniques	1	4
DeneY hayvanları tutuş teknikleri/Handling techniques of laboratory animals	1	4
İlaç verme ve enjeksiyon teknikleri/Drug administration and injection techniques	1	4
Anestezi ve ötenazi teknikleri/Anesthesia and euthanasia techniques	2	4
Ağrı, ızdırıp, sıkıntı ve insani sonlandırma noktalarının belirlenmesi/Decision to humanely terminate pain, suffering and distress	2	
Laboratuvar işleyişi (temizlik, güvenlik, çalışma sağlığı)*/Laboratory processing (hygiene, safety, work health)	2	4
DeneY hayvanlarının beslenmesi/Feeding of laboratory animals	2	
Hayvan hastalıkları/Diseases of laboratory animals a) mikrobiyolojik, virolojik, parazitolojik, mikolojik/Microbiological, virological, parasitological, mycological b) klinik dışı vurumlar/Clinical implications c) sağlık tarama programları/Health screening programs	4	4
Biyostatistik (mümkün olan en düşük hayvan sayısının belirlenmesi)*/Biostatistics (determination of the lowest possible number of animals)	2	
Standardizasyon/Standardization a) Genetik standardizasyon/Genetic standardization b) Mikrobiyolojik standardizasyon/Microbiological standardization c) Bakım-barındırma/Maintenance-hosting d) Araştırma/Research	3	
Spesifik deneY modelleri/Specific experimental models	4	4
Hayvan deneYlerinin tasarlanması*/Designing animal experiments	2	4
DeneY Hayvanlarında Temel Cerrahi/Basic Surgery in laboratory animals	2	4
DeneY hayvanlarının yetiştirilmesi/Breeding of laboratory animals	2	
Alternatif Yöntemler*/Alternative Methods*	2	
TOPLAM/TOTAL	40	40
Başarı Puanı/ Qualification score: 85		
Sertifikanın geçerli olduğu hayvan türleri/Animal species which the certificate is valid for: Fare/Mouse (Mus musculus), Sığır/Rat (Rattus norvegicus), Tavşan/Rabbit.		
		
<small>Bu Sertifika Orman ve Su İşleri Bakanlığı'nın 20.11.2017 tarih ve 2017/7 sayılı Genelgesine uygun olarak düzenlenmiştir.</small>		

Ek 4: Her Rat İçin SFİ Ölçüm Sonuçları

SFİ ÖLÇÜM DEĞERLERİ

K1		S1		NM1		nonNM1	
NPL _{ORT}	28,37	NPL _{ORT}	23,64	NPL _{ORT}	31,65	NPL _{ORT}	28,02
NTS _{ORT}	19,35	NTS _{ORT}	21,13	NTS _{ORT}	20,04	NTS _{ORT}	21,31
NIT _{ORT}	11,13	NIT _{ORT}	11,40	NIT _{ORT}	11,08		14,29
EPL _{ORT}	28,72	EPL _{ORT}	27,43	EPL _{ORT}	36,72	EPL _{ORT}	33,50
ETS _{ORT}	19,29	ETS _{ORT}	21,71	ETS _{ORT}	10,22	ETS _{ORT}	10,76
EIT _{ORT}	10,81	EIT _{ORT}	11,66	EIT _{ORT}	5,43	EIT _{ORT}	5,07
SFI=	-9,98	SFI=	-11,63	SFI=	-75,38	SFI=	-79,06
K2		S2		NM2		nonNM2	
NPL _{ORT}	23,04	NPL _{ORT}	21,70	NPL _{ORT}	24,88	NPL _{ORT}	28,14
NTS _{ORT}	18,88	NTS _{ORT}	19,81	NTS _{ORT}	21,57	NTS _{ORT}	19,51
NIT _{ORT}	11,47	NIT _{ORT}	10,01	NIT _{ORT}	12,08	NIT _{ORT}	11,29
EPL _{ORT}	23,10	EPL _{ORT}	20,00	EPL _{ORT}	33,76	EPL _{ORT}	37,43
ETS _{ORT}	19,86	ETS _{ORT}	19,36	ETS _{ORT}	13,39	ETS _{ORT}	8,55
EIT _{ORT}	10,23	EIT _{ORT}	10,05	EIT _{ORT}	8,36	EIT _{ORT}	6,60
SFI=	-4,65	SFI=	-8,24	SFI=	-68,11	SFI=	-88,50
K3		S3		NM3		nonNM3	
NPL _{ORT}	25,62	NPL _{ORT}	28,48	NPL _{ORT}	28,69	NPL _{ORT}	28,70
NTS _{ORT}	19,60	NTS _{ORT}	21,44	NTS _{ORT}	20,16	NTS _{ORT}	19,84
NIT _{ORT}	11,65	NIT _{ORT}	10,94	NIT _{ORT}	11,62	NIT _{ORT}	12,06
EPL _{ORT}	28,28	EPL _{ORT}	26,56	EPL _{ORT}	29,98	EPL _{ORT}	41,42
ETS _{ORT}	20,60	ETS _{ORT}	20,83	ETS _{ORT}	9,09	ETS _{ORT}	11,01
EIT _{ORT}	10,04	EIT _{ORT}	10,94	EIT _{ORT}	8,48	EIT _{ORT}	6,30
SFI=	-9,03	SFI=	-9,36	SFI=	-74,23	SFI=	-80,84
K4		S4		NM4		nonNM4	
NPL _{ORT}	19,75	NPL _{ORT}	21,61	NPL _{ORT}	29,10	NPL _{ORT}	27,18
NTS _{ORT}	20,24	NTS _{ORT}	21,32	NTS _{ORT}	21,03	NTS _{ORT}	22,33
NIT _{ORT}	11,19	NIT _{ORT}	11,12	NIT _{ORT}	11,46	NIT _{ORT}	12,38
EPL _{ORT}	19,33	EPL _{ORT}	21,01	EPL _{ORT}	32,79	EPL _{ORT}	32,11
ETS _{ORT}	19,99	ETS _{ORT}	20,84	ETS _{ORT}	10,59	ETS _{ORT}	10,33
EIT _{ORT}	10,40	EIT _{ORT}	11,35	EIT _{ORT}	8,39	EIT _{ORT}	6,45
SFI=	-10,32	SFI=	-9,91	SFI=	-71,56	SFI=	-80,95
K5		S5		NM5		nonNM5	
NPL _{ORT}	20,90	NPL _{ORT}	16,88	NPL _{ORT}	29,71	NPL _{ORT}	25,86
NTS _{ORT}	19,49	NTS _{ORT}	19,92	NTS _{ORT}	20,29	NTS _{ORT}	22,00
NIT _{ORT}	10,81	NIT _{ORT}	10,02	NIT _{ORT}	11,80	NIT _{ORT}	12,29
EPL _{ORT}	21,82	EPL _{ORT}	24,59	EPL _{ORT}	34,59	EPL _{ORT}	33,81
ETS _{ORT}	19,50	ETS _{ORT}	21,51	ETS _{ORT}	9,96	ETS _{ORT}	8,80
EIT _{ORT}	10,59	EIT _{ORT}	10,97	EIT _{ORT}	7,66	EIT _{ORT}	6,17
SFI=	-10,73	SFI=	-16,27	SFI=	-75,49	SFI=	-92,93
K6		S6		NM6		nonNM6	
NPL _{ORT}	20,97	NPL _{ORT}	30,14	NPL _{ORT}	29,50	NPL _{ORT}	26,50
NTS _{ORT}	19,69	NTS _{ORT}	23,10	NTS _{ORT}	19,18	NTS _{ORT}	20,81
NIT _{ORT}	12,55	NIT _{ORT}	11,34	NIT _{ORT}	10,62	NIT _{ORT}	12,75
EPL _{ORT}	22,03	EPL _{ORT}	29,40	EPL _{ORT}	31,08	EPL _{ORT}	34,70
ETS _{ORT}	20,54	ETS _{ORT}	21,51	ETS _{ORT}	9,81	ETS _{ORT}	8,61
EIT _{ORT}	12,45	EIT _{ORT}	10,97	EIT _{ORT}	6,13	EIT _{ORT}	5,65
SFI=	-6,14	SFI=	-15,81	SFI=	-69,99	SFI=	-92,27