



T.C.
VAN YÜZÜNCÜ YIL ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ



**RATLARDA DENEYSEL SİYATİK SİNİR HASARINDA
ÇİNKO L-KARNOSİNİN FARKLI DOZLARININ İYİLEŞME
ÜZERİNE ETKİSİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

Veteriner Hekim Selime Nur UYSAL
VETERİNERLİK CERRAHİSİ ANABİLİM DALI
YÜKSEK LİSANS TEZİ

DANIŞMAN
Prof. Dr. Musa GENÇCELEP

VAN-2025

T.C.
VAN YÜZÜNCÜ YIL ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**RATLARDA DENEYSEL SİYATİK SİNİR HASARINDA
ÇİNKO L-KARNOSİNİN FARKLI DOZLARININ İYİLEŞME
ÜZERİNE ETKİSİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

Veteriner Hekim Selime Nur UYSAL
VETERİNERLİK CERRAHİSİ ANABİLİM DALI
YÜKSEK LİSANS TEZİ

DANIŞMAN
Prof. Dr. Musa GENÇCELEP

VAN-2025

Bu araştırma Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon Birimi tarafından TYL 2024 11197 nolu proje kapsamında gerçekleştirilmiştir

KABUL ve ONAY



ETİK BEYAN

T.C.

VAN YÜZÜNCÜ YIL ÜNİVERSİTESİ

SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ MÜDÜRLÜĞÜ'NE

Yüksek Lisans tezi olarak hazırlayıp sunduğum “*Ratlarda Deneysel Siyatik Sinir Hasarında Çinko L-Karnosinin Farklı Dozlarının İyileşme Üzerine Etkisinin Değerlendirilmesi*” başlıklı tezim; bilimsel ahlak ve değerlere uygun olarak tarafımdan yazılmıştır. Tezimin fikir/hipotezi tümüyle tez danışmanım ve bana aittir. Tezde yer alan deneysel çalışma/araştırma tarafımdan yapılmış olup, tüm cümleler, yorumlar bana aittir. Bu tezdeki bütün bilgiler akademik kurallara ve etik ilkelere uygun olarak hazırlanıp, bu kural ve ilkeler gereği, çalışmada bana ait olmayan tüm veri, düşünce ve sonuçlara atıf yapılmış ve kaynak gösterilmiştir.

Yukarıda belirtilen hususların doğruluğunu beyan ederim.

Öğrencinin Adı Soyadı: Veteriner Hekim Selime Nur UYSAL

Tarih:

İmza:

TEŞEKKÜR

Yüksek lisans eğitimi ve tez çalışması süresince, bana her konuda yardımcı olan, desteğini esirgemeyen, her türlü bilgi ve tecrübesini esirgmeden aktaran, beni iyi ve vicdanlı bir hekim olarak yetiştirmem için yol gösteren saygıdeğer danışman hocam Prof. Dr. Musa GENÇCELEP başta olmak üzere; mesleki gelişimimize büyük değerler kazandırmış olan Prof. Dr. Abdullah KARASU, Prof. Dr. İsmail ALKAN. Prof. Dr. Loğman ASLAN, Prof. Dr. Yıldray BAŞBUĞAN, Dr. Öğr. Üyesi Yağmur KUŞCU, Dr. Öğr. Üyesi Caner KAYIKCI, Dr. Öğr. Üyesi Ahmet Fatih DEMİREL, Dr. Öğr. Üyesi Fatma ÖZKAN, Dr. Öğr. Üyesi Çağrı KALE ve bütün hocalarıma, çalışmalarımı gerçekleştirirken yardımlarını esirgemeyen Anabilim Dalımız Yüksek Lisans öğrencisi Veteriner Hekim Kelime DİNÇ ve Deneysel Tıp Uygulama ve Araştırma Merkezi personeli Orhan ASLAN'a saygı ve şükranlarımı sunarım.

Çalışma sürecimde Cerrahi Anabilim Dalında birlikte çalışmaktan onur duyduğum beraber çalıştığımız, hepsi birbirinden değerli bütün ekip arkadaşlarıma tek tek teşekkür ederim.

Bugünlere gelmemde en büyük pay sahibi olan, destek ve fedakarlıklarını kelimelerle anlatamayacağım, sevginin en karşılıksızını sunan kıymetli annem Anakız EKİCİ, babam Abdulkadir EKİCİ, kardeşlerim Ayşe AKKOCA ve Hasan Batuhan EKİCİ'ye ayrı ayrı şükran ve sevgilerimi sunarım.

Üniversite zamanlarından başlayarak, hayatımın en güzel yıllarını sevgi ve desteğiyle taçlandıran, en sıkıntılı günlerimde olanca sabrı ve desteğiyle hep yanımda olan sevgili eşim Üzeyir Yiğit UYSAL'a sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Bu toprakları bize vatan kılan ecdadımıza duyduğum minneti ifade etmeyi bir borç bilirim.

Selime Nur UYSAL

Van / 2025

ÖZET

Uysal S, Ratlarda Deneysel Siyatik Sinir Hasarında Çinko L-Karnosinin Farklı Dozlarının İyileşme Üzerine Etkisinin Değerlendirilmesi. Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Veterinerlik Cerrahisi Anabilim Dalı, Yüksek Lisans Tezi, Van, 2025. Çalışmada ratlarda deneysel olarak oluşturulan siyatik sinir üzerinde aksonetmezis tipi hasar modelinin sağaltımında oral olarak Çinko L karnosinin farklı uygulama dozlarının sinir iyileşmesi üzerine olan etkinliğinin klinik, biyokimyasal ve histopatolojik olarak araştırılması amaçlandı. Bu amaçla çalışmada 28 adet Wister albino cinsi dişi rat kullanıldı. Genel anesteziye alınan ratlarda sinir hasarı oluşturmak üzere arka sağ ekstremiteleri aseptik hale getirildi. Kas diseksiyonu ardından 30 saniye süreyle pens ile sıkıştırılarak aksonetmezis tipi hasar verildi. Ratlar her grupta yedi adet olacak şekilde (GrpK, Grp10, Grp20, Grp40) dört gruba ayrıldı. Kontrol grubu olarak ayrılan (GrpK) ratlara %10 tween-80 oral yolla 2 cc verildi. Çinko L-Karnosin %10 tween-80 içerisinde çözündürülerek 30 gün boyunca günde bir kez Grp10'a 10 mg/kg, Grp20'ye 20 mg/kg, Grp 40'a 40 mg/kg dozunda olacak şekilde verildi. Verilen dozlar ratlar üzerinde herhangi bir toksikasyona sebep olmadı. 1. 14. ve 30. günlerde Siyatik Fonksiyon İndeksi (SFI) testi uygulandı. En belirgin ayak izlerinin fotoğrafları çekilerek ImageJ programı ile ölçümleri gerçekleştirildi. Ratların ağırlık artışları haftalık ölçülerek doz ayarlaması yapıldı. 30. günde ratlar genel anestezi altında yüksek miktarda kan alınarak sakrifiye edildi. Ensizyon hattı ve sinir adezyonları makroskopik inceleme ile değerlendirildi. Siyatik sinir örnekleri histopatolojik inceleme için alındı. Klinik olarak SFI analizinde gruplar arasında istatistiksel olarak fark yokken ($p>0.05$), grup içinde anlamlı fark vardı ($p>0.05$). Kan çinko analizinde ve makroskopik incelemede kontrol ve diğer gruplar arasında istatistiksel olarak fark yoktu ($p>0.05$). Histopatolojik inceleme rejenerasyon, fibrozis, inflamasyon, vakuolizasyon ve neovaskülerizasyonun yönünden yapıldı. GrpK ve Grp10'da rejenerasyon ve neovaskülerizasyonun çok az olduğu fibrozis, inflamasyon ve vakuolizasyon ileri derecede olduğu belirlendi. Grp20 ve Grp40'ta rejenerasyonun en çok, fibrozis ve vakuolizasyonun ise en düşük olduğu belirlendi. Grp40'ta inflamasyon en az, neovaskülerizasyon ise en çoktu. Bu nedenle sinir rejenerasyonunda 40mg/kg dozunun en optimal sonucu verdiği kanaatine varılmıştır. Bu çalışmanın klinik ve histopatolojik sonuçlarına göre aksonetmezis tipi perifer sinir hasarında Çinko L-Karnosin'in inflamasyonu baskıladığı ve rejenerasyonu hızlandırdığı kanısına varılmıştır.

Anahtar kelimeler: Aksonetmezis, Çinko L-Karnosin, Rejenerasyon, Siyatik sinir.

ABSTRACT

Uysal S. Evaluation of the Effects of Different Doses of Zinc L-Carnosine on Recovery in Experimental Sciatic Nerve Injury in Rats. Van Yüzüncü Yıl University, Institute of Health Sciences, Department of Surgery, Faculty of Veterinary Medicine, Master's Thesis, Van, 2025. This study aimed to evaluate the clinical, biochemical, and histopathological effects of different oral doses of Zinc L-Carnosine on nerve regeneration in a rat model of sciatic nerve axonotmesis. A total of 28 female Wistar albino rats were used. Following general anesthesia, the right hind limb of each rat was aseptically prepared, and axonotmesis-type injury was induced by compressing the sciatic nerve with forceps for 30 seconds. Rats were randomly divided into four groups (n=7 per group): control (GrpK), 10 mg/kg (Grp10), 20 mg/kg (Grp20), and 40 mg/kg (Grp40) Zinc L-Carnosine treatment. GrpK received 2 cc of 10% Tween-80 orally. Zinc L-Carnosine was dissolved in 10% Tween-80 and administered orally once daily for 30 days. The doses caused no signs of toxicity. The Sciatic Functional Index (SFI) test was performed on days 1, 14, and 30, and footprints were analyzed using ImageJ software. Body weights were monitored weekly for dose adjustment. On day 30, rats were sacrificed under general anesthesia, and blood samples were collected. Macroscopic evaluation of the incision site and nerve adhesions was performed. Sciatic nerves were collected for histopathological analysis. Although no statistically significant difference was found between groups in SFI scores or serum zinc levels ($p>0.05$), within-group differences were significant ($p<0.05$). Histopathological evaluation revealed minimal regeneration and neovascularization and severe fibrosis, inflammation, and vacuolization in GrpK and Grp10. In Grp20 and Grp40, regeneration was highest, with reduced fibrosis and vacuolization. Grp40 showed the lowest inflammation and the highest neovascularization. These findings suggest that 40 mg/kg is the most effective dose in promoting sciatic nerve regeneration. Overall, Zinc L-Carnosine appears to reduce inflammation and enhance regeneration in axonotmesis-type peripheral nerve injury.

Keywords: Axonotmesis, Regeneration, Sciatic Nerve, Zinc L-Carnosine

İÇİNDEKİLER

KABUL VE ONAY.....	Hata! Yer işareti tanımlanmamış.
ETİK BEYAN.....	II
TEŞEKKÜR.....	IV
ÖZET.....	V
ABSTRACT.....	V
İÇİNDEKİLER.....	VII
SİMGELER VE KISALTMALAR.....	IX
ŞEKİLLER LİSTESİ.....	XI
TABLolar LİSTESİ.....	XII
1.GİRİŞ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	2
2.1. Sinir Sistemi.....	2
2.1.1. Periferik sinir sistemi.....	2
2.1.2. Periferik sinir hasarları.....	12
2.1.3. Sinir dejenerasyonu.....	14
2.1.4. Sinir rejenerasyonu.....	19
2.1.5. Sıçanda siyatik sinir anatomisi.....	21
2.1.6. Periferik sinir hasarı ve oksidatif stres ilişkisi.....	22
2.1.7. Çinko L-Karnosin.....	23
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	26
3.1. Canlı Materyal.....	26
3.2. Cansız Materyal.....	24
3.3. Yöntem.....	28

3.3.1. Çalışma gruplarının oluşturulması.....	28
3.3.3. Sinir hasarı oluşturulması	28
3.3.4. Çinko L-Karnosin uygulaması.....	29
3.3.5. Canlı ağırlık takibi	30
3.3.6. Yürüme testi (siyatik fonksiyon endeksi SFI)	30
3.3.7. Kan analizi	31
3.3.8. Makroskopik değerlendirme ve örnek alınması.....	31
3.3.9. Histopatoloji.....	32
3.3.10. İstatiksel analiz.....	33
4. BULGULAR.....	34
4.1. Canlı Ağırlık Takibi.....	34
4.2. Yürüme Testi (Siyatik Fonksiyon İndeksi SFI).....	34
4.3. Kan Analizi.....	36
4.4. Makroskopik Değerlendirme.....	37
4.5. Histopatoloji	39
5. TARTIŞMA.....	45
KAYNAKLAR.....	51
ÖZGEÇMİŞ.....	56
EKLER.....	57
EK1. Etik Kurul Raporu.....	57
Ek2. Tez Orijinallik Raporu.....	58

SİMGELER VE KISALTMALAR

%	: Yüzde
°C	: Santigrat Derece
Gr	: Gram
µg/dl	: Mikrogram/Desilitre
AMON	: Somatik Alt Motor Nöronlar
ATPaz	: Adenozin Trifosfataz
BOS	: Beyin Omurilik Sıvısı
Ca²⁺	: Kalsiyum
Car	: Karnosin
CGRP	: Kalsitonin Geni ile İlişkili Peptid
Dk	: Dakika
EIT	: Patolojik Ayakta 2. Ve 4. Parmak Aralık Uzunluğu
EMG	: Elektromiyografi
eNOS	: Endoteliyal NOS
EPL	: Patolojik Bası Uzunluğu
ETS	: Patolojik Ayakta 1. Ve 5. Parmak Aralık Uzunluğu,
IFN	: İnterferon
IL	: İnterlökin
IT	: İkinci ve Dördüncü Parmaklar Arasındaki Mesafe
K⁺	: Potasyum
K2EDTA	: Potasyum Etilendiamintetraasetat
LIF	: Leukemia İnhibitör Faktörü
Mak	: Maksimum
Med	: Medyan
MHC	: Majör Doku Uyum Kompleksi
MP	: Metilprednizolon Sodyum Süksinat
MRE	: Metal Yanıt Elementi
MSS	: Merkezi Sinir Sistemi
MTF-1	: Transkripsiyon Faktörü-1
Na⁺	: Sodyum
Na⁺ - K⁺ ATPaz	: Sodyum ve Potasyum Pompası
NCAM	: Nöroanal Hücre Adezyon Melekülü
NF-κB	: Nükleer Faktör Kappa B
NGF	: Nerve Growth Factor
NIT	: Normal Ayakta 2. ve 4. Parmak Aralık Uzunluğu
NOS	: Nitrik Oksit Sentaz
NPL	: Normal Bası Uzunluğu
NSQSS	: Kantitatif Skarlama Sistemi
NTS	: Normal Ayakta 1. ve 5. Parmak Aralık Uzunluğu

Ort	: Ortalama
PL	: Topuk ile Parmak Ucu Arasındaki Mesafe
PSS	: Periferik Sinir Sistemi
RCS	: Reaktif Karbonil Türleri
RNS	: Reaktif Nitrojen Türler
ROS	: Oksijen Reaktif Türlerinin
Rpm	: Dakikadaki Devir Sayısı
SARM1	: Steril Alfa ve Armadillo Motif İçeren Protein 1
SCI	: Spinal Cord Hasarı
SFI	: Siyatik Fonksiyon İndeksi
SOD	: Süperoksit Dismutaz
SS	: Standart Sapma
TGF-β1	: Transforming Growth Factor-Beta-1
TNF-α	: Tümör Nekroz Faktörü Alfa
TS	: Birinci ve Beşinci Parmaklar Arasındaki Mesafe
WD	: Wallerian Dejenerasyonu
YMON	: Somatik Üst Motor Nöronlar
YUHADYEK	: Yüzüncü Yıl Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu
Zn	: Çinko

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 1. Nöronun yapısı.	4
Şekil 2. Nöronların morfolojisi.....	5
Şekil 3. Periferik sinir anatomisi.....	8
Şekil 4. Çeşitli sinapsların şematik gösterimi.....	10
Şekil 5. Sinaps şematik gösterimi.....	11
Şekil 6. Nöronun kas ve tendolar ile bağlantısı	12
Şekil 7. Periferik sinir yaralanmalarının sınıflandırılması.....	19
Şekil 8. Siyatik sinir leteral seyri.....	22
Şekil 9. Çinko L-Karnosin kimyasal formülü	25
Şekil 10. Ratların bakım kafesleri.	26
Şekil 11. Kullanılan Çinko L-Karnosin.	27
Şekil 12. Sinir hasarı oluşturulurken kullanılan forseps.....	27
Şekil 13. SFI testinin yapıldığı yürütme platformu.	27
Şekil 14. Hasar oluşturma aşamaları.....	28
Şekil 16. Solüsyon hazırlanması.....	29
Şekil 17. Gavaj.	30
Şekil 18. Ayakların boyanması.	30
Şekil 19. Grupların gram değerinde ortalama ağırlık değerleri.....	34
Şekil 20. Gruplar arası SFI değerleri	35
Şekil 21. Zamana göre grup içi SFI değerlerinin kıyaslanması.....	36
Şekil 22. Kan çinko analiz sonuçları.	37
Şekil 23. Makroskobik inceleme sonuçları.....	38
Şekil 24. GrpK'ye ait sinir histopatolojisi.	39
Şekil 25. Grp10'a ait sinir histopatolojisi.....	40
Şekil 26. Grp20 ait sinir histopatolojisi	41
Şekil 27. Grp40'a ait sinir histopatolojisi.....	42
Şekil 28. Histopatolojik değerlendirme sonuçları.	44

TABLÖLAR LİSTESİ

Tablo 1.	Nöron destek hücrelerinin sınıflandırılması.....	5
Tablo 2.	Siyatik sinir felci nedenleri.	12
Tablo 3.	Periferik sinir yaralanmalarının skorlandırılması.....	18
Tablo 4.	Grupların ortalama gram cinsinden ağırlık değerleri.	34
Tablo 5.	Petersen makroskopik sayısal evrelendirme tablosu.....	32
Tablo 6.	Sinir histopatolojisinde değerlendirme parametreleri	32
Tablo 7.	1. 14. 30. günlerde SFI değerlerinin gruplar arasında kıyaslanması.....	35
Tablo 8.	Zamana göre grup içi SFI değerlerinin kıyaslanması	36
Tablo 9.	Kan Zn analiz sonuçları	37
Tablo 10.	Makroskopik analiz istatistiksel değerlendirme.....	38
Tablo 11.	Histopatolojik incelemenin istatistiksel değerlendirilmesi.	43

1. GİRİŞ

Sinir hasarı iatrojenik, metabolik, toksik, travma ve idiyopatik sebeplerden kaynaklanmaktadır. Femurun proksimal kırıkları, os iliuma yapılan operatif yaklaşımlar ve enjeksiyon hataları siyatik sinir hasarının klinik olarak görülme sıklığını artırmaktadır (Forterre ve ark., 2007). Hasar fonksiyon kayıplarına sebep olup vücut bu kayıpları tolere edememekte ve çeşitli seviyelerde felç tabloları görülmektedir. Hayvanın bakıma muhtaç hale gelmesi sıklıkla sahiplerinin onları terk etmesiyle sonuçlanmaktadır. Dolayısıyla bu klinik tabloda gelecek vaat eden çalışmalara ihtiyaç vardır.

Çinkonun perifer sinirlerin gelişiminde ve yapılarının korunmasında katkısı olduğu, MSS'de ise ağrıyı kontrol eden mekanizmada da rolü olduğu tespit edilmiştir (Bağdaş ve ark., 2003; Nozaki ve ark., 2011). Ayrıca Çinko L-Karnosin'nin Siklooksijenaz 2 (COX-2) enzimini inhibe ederek yangı baskılama özelliği olduğu da bilinmektedir (Shen ve ark., 2008). Çinkonun kanserli hastalarda kemoterapiye bağlı periferik nöropatiye karşı koruyucu, otofajiyi düzenlediği ve oksidatif stresi azalttığı tespit edilmiştir (Gholami ve ark., 2022). Sinirlerdeki ezik tipi yaralanmalarda hem antioksidan özelliği ile oksidatif stresi azaltacağı hem de hücre zarı bütünlüğünün oluşturulmasında katkıda bulunacağı düşünülmektedir. Karnosin ise antioksidan özelliği olan ve hayvansal dokularda bulunan bir bileşiktir. Çinko ile şelat oluşturma kapasitesi yüksektir. Ezik tipi yaralanmalarda oluşan oksidatif stresi minimize edeceği düşünülmektedir.

Aksonetmezis ve nöronetmezis tipi sinir hasarlarında yapılan tedaviler ile tam rejenerasyon sağlanamamış ve ek çalışmalara ihtiyaç vardır. Daha önce bu tip hasarda denenmemiş bu tez çalışmasının amaçlarından biri, daha önce bu tip hasarda denenmemiş Çinko L-Karnosinin rejenerasyon üzerine etkisinin belirlenmesi ve rejenerasyonun en optimal olarak hangi doz aralığında geliştiğinin tespit edilmesidir. Ayrıca kan çinko seviyesinin ölçümü ile uzun süreli Çinko L-karnosin kullanımının ve değişik dozların kan Çinko seviyesi üzerine etkisini belirlemektir.

Bu bilgiler ışığında tez çalışmasının genel amacı pratikte kullanılabilir bir tedavi protokolü belirlemektir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Sinir Sistemi

Sinir sistemi vücudun tüm bölümlerine erişerek canlının iç ve dış ortamdaki uyarıların alması, cevap oluşturmaları ve tepki vermesini sağlayan bir sistem veya iletişim ağıdır (Reece ve ark., 2012; Beyter, 2023; Jefferies, 2023).

Sinir sistemi merkezi sinir sistemi (MSS) ve periferik sinir sistemi (PSS) olmak üzere ikiye ayrılır. MSS; beyin, beyincik, omurilik ve omurilik soğanını kapsar. PSS, otonom sinir sistemi (bilinçli kontrolünüzün olmadığı istemsiz sistem) ve somatik sinir sisteminden (bilinçli kontrol altındaki istemli sistem) oluşur. Otonom sistemi sempatik ve parasempatik sistemlere ayrılır (Jefferies, 2023; Beyter, 2023). Sempatik sistem ve parasempatik sistem genellikle aynı doku üzerinde ters etkilere sahip olduğundan, bir sistemin aktivitesini artırırken diğerinin aktivitesini aynı anda azaltmak, bir dokunun işlevinin çok hızlı ve kesin bir şekilde kontrol edilmesiyle sonuçlanır. Örneğin sempatik sistem pupillada midriazis, bronşlarda genişleme, kalbin atım hızı ve gücünde artış, sindirim sisteminde yavaşlama, idrar kesesi sfinkterinde kasılmaya sebep olurken parasempatik sistem tersini gerçekleştirir. Sempatik sistemin kullanılan ajanlar ile aktive olmasına semptomimetik etki, baskılanmasına sempatotolitik etki denir. Parasempatik sistemin kullanılan ajanlar ile aktive olmasına parasempatometik etki, baskılanmasına parasempatolitik etki denir. (McCorry, 2007).

2.1.1. Periferik sinir sistemi

Periferik sinir sistemi, sensitif ve motor innervasyonu doku ve organlara iletmek üzere, tüm vücutta, karmaşık bir ağ sistemi şeklinde bulunmaktadır (Demirel, 2023). Periferden alınan uyarılar afferent (sensitif, duyu) lifler ile merkeze (beyin, omurilik), merkezin cevabı veya merkezi uyarıları perifer (kaslara, organlara) efferent (motor) liflerle iletilir. Efferent liflerden kaslara gidenlere somatomotor, organlara gidenlere viseromotor, salgı bezlerine gidenlere ise sekretomotor lif ismi verilir (Dursun, 2000; Beyter, 2023). PSS; cranial sinirler, spinal sinirler ve otonom sinirler olarak üçe ayrılır. Duyu ve motor sinirler kasların istek içi kontrolüyle ilişkili olduklarından cranial sinirler

gibi somatik sinir, otonom sinirler ise viseral sinirler olarak adlandırılırlar (Reece ve Blacwey, 2012).

Nöron (sinir hücresi)

Sinir sisteminin temel yapıtaşı nöronlardır (Beyter, 2023). Nöronlar sinir impulslarını iletir ve sinapslar ile diğerleriyle bağlantı kurar (Reece ve Blacwey, 2012). Nöronlar bir sinir gövdesi, akson ve dendritten oluşur (Reece ve Blacwey, 2012; Demirel, 2023).

Nöron'un bölümleri

Hücre gövdesi: Birçok yönden diğer hücre türlerine benzer. Nöronun en önemli hayati aktivitelerinin yanı sıra sinir hücrelerinin bakımının yapıldığı bölgedir. Işık mikroskobu ile incelendiğine yuvarlak veya oval yapıda merkezi en az bir nükleolus barındıran bir çekirdeği ve tipik sitoplazmik organellerin çoğunu içerdiği görülür. Ancak hücre bölünmesinde görev alan sentriollerden yoksundur ki bu da amitotik doğasıyla tutarlıdır (Demirel, 2023; Jefferies, 2023).

Nöroplazma: Nöronların stoplazmasıdır. Nöroplazma içerisinde mitokondri, golgi kompleksi, nissl maddesi, iplikcik membran, granüller ve membran yapısında bulunan nörofibriller gibi bazı organeller bulunur (Beyter, 2023).

Dendritler: Hücre gövdesinin bir ucundan çıkan sinir uyarılarının hücreye girdiği yerdir (Jefferies, 2023).

Akson: Sinir lifi olarak adlandırılır (Reece ve Blacwey, 2012). Sinir uyarılarının iletildiği hücre bölümüdür (Jefferies, 2023).

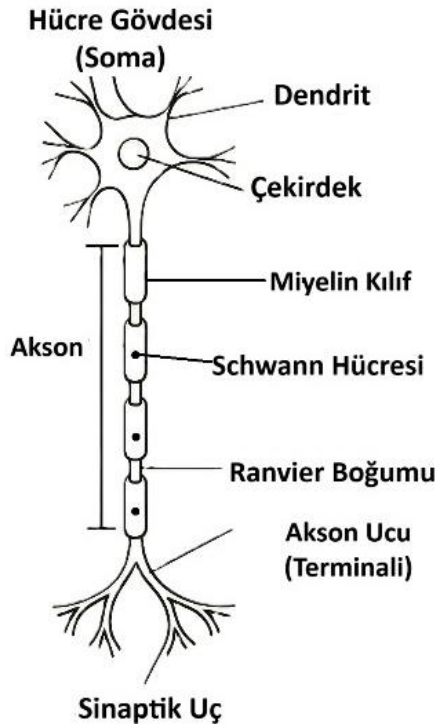
Aksolemma: Hücre membranının aksonu örten bölümü (Reece ve Blacwey, 2012).

Schwann hücreleri: Aksonu yalıtın miyelin kılıfı oluşturan yağ hücreleridir. İmpulsların atlayabileceği küçük plakalar oluştururlar, bu nedenle impulsun daha hızlı iletilmesini sağlarlar (Jefferies, 2023).

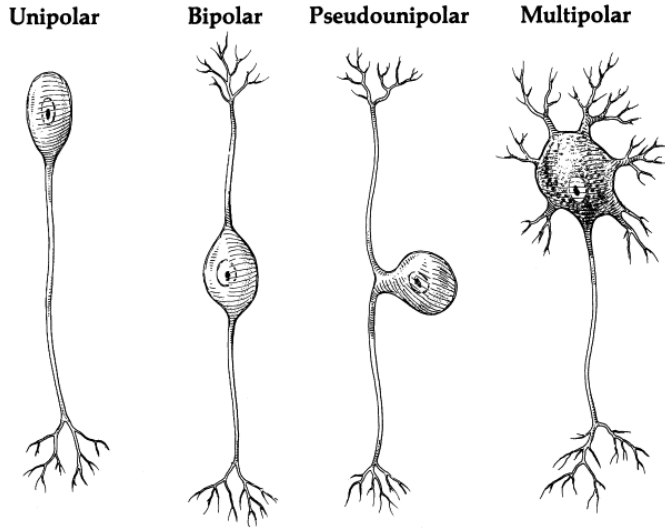
Ranvier Boğum: Miyelin kılıfındaki boşluklardır. Sinir hücresinin çevre dokulardan oksijen ve besin aldığı yerin burası olduğu düşünülmektedir (Jefferies, 2023).

Akson sinir uçları: Takip eden (karşı sinir) hücre gövdesinin dendritlerine uyarıyı iletir (Jefferies, 2023).

Miyelin kılıfı: Aksonunun etrafına spiral şeklinde sarılmış, diferansiyel plazma zarıdır. İmpulsun daha hızlı iletilmesini sağlar. PSS’de schwan hücreleri tarafından, MSS’de oligodentrosit hücreleri tarafından sentezlenir (Wayne ve ark., 1999; Jefferies, 2023). Şekil 1’de nöronun yapısı, Şekil 2’de ise morfolojik olarak nöron çeşitleri gösterilmiştir.



Şekil 1. Nöronun yapısı.



Şekil 2. Nöronların morfolojisi (Angevine, 2002).

Nöronlar genellikle dallanmış dendrite ve tek bir aksona sahiptir. Ancak bu yapı tüm nöron tiplerinde geçerli değildir. Unipolar nöronlar akson ve dendrit görevini üstlenen tek bir uzantıya sahiptir. Çoğunlukla omurgasız canlılarda bulunur. Bipolar nöronlar ise bir akson ve bir dendrit içerir. Duyu organlarında bulunur. Psödounipolar nöronlar, periferik ve omuriliğe uzanan iki dala ayrılan tek bir akson içerir; bu dallar hem afferent hem de efferent işlevleri birlikte yürütür. Bu yapı özellikle duyu nöronlarında görülür. Multipolar nöronlar ise birden fazla dendrite ve tek bir aksona sahip olup, özellikle beyin ve omurilikte en yaygın görülen nöron tipidir. Nöronların soma çapı yaklaşık 4 μm (granül hücre) ile 100 μm (spinal motonöron) arasında değişebilirken, toplam uzunlukları birkaç mikrometreden başlayıp periferik sinir sisteminde yer alan uzun motor nöronlarda bir metreden fazla olabilir. Bu uzunluk büyük oranda aksonun uzunluğu ile ilişkilidir (Bear ve ark., 2016).

Nöroglia- nöron destek hücreleri

Nöroglia hücreleri, sinir sisteminin periferik, merkezi, enterik veya otonom bölümlerinde yer alan nöron dışı hücre popülasyonunun önemli ve çeşitli bir kısmını oluşturur. İnsan beyninin hacminin yaklaşık yarısını kapladıkları kabul edilen bu hücreler, sadece hayvan türüne ait beynin büyüklüğüne veya filogenetik sınıflandırmadaki yerine göre değil, aynı zamanda beynin farklı bölgelerine göre de değişkenlik gösteren glia/nöron oranları ile dikkat çeker. Embriyonik gelişimleri açısından hem ektodermal

hem de mezodermal kökenli olmalarının yanı sıra farklı morfolojik yapılara sahip olabilirler. Bununla birlikte, temel işlevleri genellikle iki ana başlık altında toplanır: sinir sisteminde homeostazın sürdürülmesini sağlamak (su, iyon dengesi, nörotransmitter düzeyleri, metabolitler ve enerji kaynakları gibi) ve sistemin savunmasında rol almak (örneğin, patojenik mikroorganizmalara karşı). Bu işlevlerin bozulması durumunda nöroglia, birçok nöropatolojinin gelişiminde önemli rol oynayabilir (Verkhatsky ve ark., 2019). Tablo 1’de nöron destek hücreleri sınıflandırılmıştır.

Tablo 1. Nöron destek hücrelerinin sınıflandırılması (He ve Sun, 2006).

Glia Hücreleri (Nöroglia- Nöron Destek Hücreleri)	
MSS	PSS
Ependimal hücreler: BOS oluşturma da rolü vardır. Mikroglia: MSS’de bulunan fagositoz yapabilen kandan köken alan makrofajlar. Makroglia a- Astrosit: Sinir hücrelerinin beslenmesine ve kimyasal işlemlerine katkı sağlar. Beyin ve kan arasında bariyer oluşturarak çoğu maddenin kandan sinir dokusuna geçişini engeller. b- Oligodentrosit: MSS nöronlarının miyelinini oluştururlar.	Uydu Hücreleri Schwann Hücreleri: PSS nöronlarının miyelinini oluştururlar.

Sinir

Beyin veya spinal kord dışında paralel seyreden nöron lifi demeti sinir olarak adlandırılır (Reece ve Blacwey, 2012). Sinirler nöron demetlerinden oluşur ve her sinir birden fazla türde lif taşıyabilir; bu da uyarıların bir sinir tarafından her iki yönde de iletebileceği anlamına gelir. Sinir demetleri; yapıları, kalınlıkları, uyarılma eşikleri, iletim hızları, işlevleri, lif sayıları, lif tipi oranları farklı olan sinir liflerinden (aksonlardan) oluşmaktadır (Jefferies, 2023).

Sinirler, dış reseptörden uyarı alan ve bunları MSS'ye ileten afferent sinirler, MSS'de oluşturulan yanıtı istenen son konuma ileten efferent sinirler olmak üzere iki fonksiyon yaparlar (Jefferies, 2023).

Periferik sinirlerin bağ doku tabakaları

Mezonöryum: Periferik sinirin gövdesinin en dışında sararak, etrafındaki doku içerisinde daha kolay hareket etmesini sağlayan gevşek bağ doku tabakasıdır (Hunt, 2002).

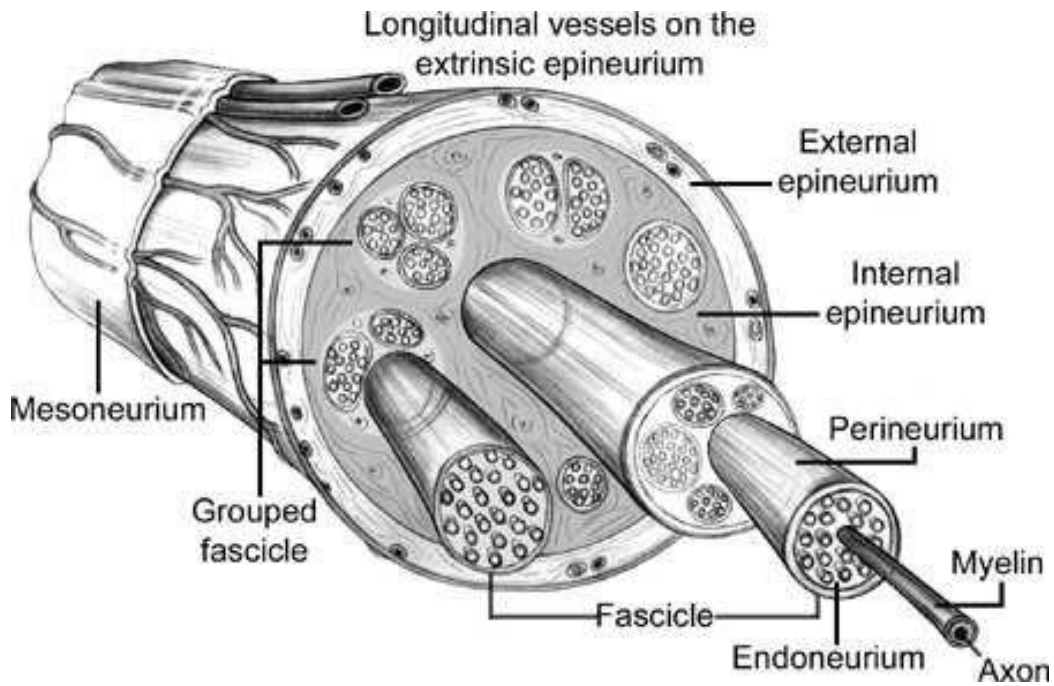
Epinöryum: Tüm siniri ve her bir fasikülü çevreleyen kollajen - elastin liflerden ve hücre dışı matristen oluşur. Sinir liflerinin bir araya gelmesiyle oluşan fasikülleri ayrıştırır. Böylece fasiküllerin birbirleri üzerinde kaymasını sağlar ve sinirin gerilme mukavemetine katkıda bulunur ancak bariyer oluşturmaz (Peltonen ve ark., 2013). Bu katman özellikle eklem bölgelerinde daha kalındır ve fasikülleri ekstremitte hareketleri esnasında olası travmalardan korur (Beyter, 2023). Ayrıca, Barret (2014), epinöryumu internal ve eksternal olarak ikiye ayırmıştır.

Perinöryum: Dairesel, boyuna ve çapraz şekilli kollajen liflerden oluşan, sinir liflerini gruplar halinde saran, kan damarlarını içeren, ince ancak güçlü bir bağ doku tabakasıdır (Beyter, 2023). Perinöryum, perinöral hücrelerin eş merkezli katmanlarından oluşur. Perinöral hücre katmanlarının sayısı, sinirdeki fasiküllerin sayısına ve boyutuna göre değişir; Komşu perinöral hücre katmanları arasında hücre dışı matriks içeren cepler bulunur. Hücre dışı matriks, perinöryuma dış germe kuvvetlerini modüle etme ve böylece endonöral basıncı düzenleme yeteneğini sağlayan fibriller, mikrofibriller kollajenler ve fibronektinden oluşur (Peltonen ve ark., 2013). Perinöryum, sinirin elastikiyeti ve bütünlüğünü korur. Görevi, çevrelemiş olduğu fasikülleri korumak ve endonöryum ile ektrafasiküler dokular arasındaki ana difüzyon bariyerini oluşturmaktır (Beyter, 2023).

Endonöryum: Periferik sinir lifini saran bağdokusuna verilen isimdir. Sinir fasikülleri sinir liflerinin bir araya gelmesiyle oluşur. Endonöral sıvı basıncı, çevre dokuların basıncından daha yüksek olduğundan toksik maddelerin sinirden uzak tutulmasını sağlar. Periferik sinirlerin lenfatik drenaj sistemi olmadığından, ödem gibi durumlarda sinir fonksiyonlarında aksamalar gelişebilir (Beyter, 2023; Demirel, 2023).

Uzun yerleşimli tip I kollajenler sayesinde, periferik sinirler gerilmeye karşı daha dayanıklıdır. Bağdoku tabakaları travmalar için koruyucu bariyer görevini üstlenir. Ayrıca perinöryum ve bunun endonöryuma olan çıkıntıları kan-sinir bariyerini oluşturur (Peltonen ve ark., 2013).

Vasa nervorum: Sinir dokusunu dışardan ve içeriden besleyen damarlara ve bu damarların oluşturduğu ağa verilen genel isimdir (Demirel, 2023; Jefferies, 2023). Şekil 3 'de periferik sinirlerin bağdoku tabakaları gösterilmiştir.



Şekil 3. Periferik sinir anatomisi (Barrett, 2014).

Periferik sinirlerde impuls iletimi

Reseptör tarafından bir uyarı algılandığı zaman nöronda elektrokimyasal değişiklikler meydana gelir ve bunların sinir boyunca ilerlemesine impuls (uyartı) denir. Potansiyel, hücrede iki farklı noktadaki elektriksel değişimlerdir (Reece ve Blacwey, 2012).

Aksiyon potansiyeli

Aksiyon potansiyeli, membran dinlenme potansiyelindeki değişimlerdir. Sinir hücresine impuls geldiğinde membran dinlenme potansiyeli azalarak kritik değere

ulaştığı zaman (dinlenme potansiyeli -70 mV'dan 10-15 mV daha az), aksiyon potansiyeli oluşur. Aksiyon potansiyeli olarak üretilen membran potansiyeli eşik değeri olarak değerlendirilir. Eşik değerini aşamayan uyarılar membranı depolarize edemez (Reece ve Blacwey, 2012).

Depolarizasyon esnasında membran potansiyeli -70 mV' dan +40 mV 'a kadar değişebilir. Repolarizasyonda ise membran dinlenme potansiyeli olan -70mV'a dönüş olur. Repolarizasyon tamamlanıp, membran dinlenme potansiyeline dönene kadar sinir lifi yeniden uyarılamaz. Refrakterik periyot, depolarize olan sinir lifinin repolarizasyonu tamamlaması olarak bilinir. Aksiyon potansiyeli oluşturabilecek güçte bir uyarı geldiğinde tüm sinir liflerinin uyarılmasına ise ya hep ya da hiç prensibi denir (Reece ve Blacwey, 2012).

Membran dinlenme potansiyeli (polarizasyon): Dinlenme halindeki nöronda membranın farklı iki noktası arasındaki potansiyeldir ve -70 milivolt (mV) değerindedir. Na^+ - K^+ ATPaz pompası ile Na^+ 'un hücre dışına çıkışı, K^+ 'un hücre içine alınmasından daha hızlı olduğundan membranın dış kısmında pozitiflik iç kısmında negatiflik muhafaza edilir (Reece ve Blacwey, 2012; Erdoğan, 2016).

Depolarizasyon; Nöronun kimyasal ya da fiziksel uyarılımı gerçekleştiği noktada sodyum (Na^+)'a karşı membran geçirgenliğini artırarak ekstrasellüler sıvıda, membranın dışında yüksek konsantrasyonda bulunan (Na^+) sodyum hızla içeri akar. Bu uyarımın olduğu noktada membran potansiyelini tersine çevirir. Bu nedenle membranın iç kısmı pozitif dış kısmı negatif olur (Reece ve Blacwey, 2012; Erdoğan, 2016).

Repolarizasyon; Kısa sürede sodyumun içeriye doğru akımı durur, membranın potasyum permeabilitesi artar. Dışarıya göre nöronun iç kısmında daha yüksek konsantrasyon olduğu için potasyum (K^+) hücre dışına doğru çıkar. Potasyumun dışarıya doğru çıkışı uyarımın olduğu noktada membran dinlenme potansiyelini yeniden oluşturur. Bu repolarizasyondur (Reece ve Blacwey, 2012; Erdoğan, 2016).

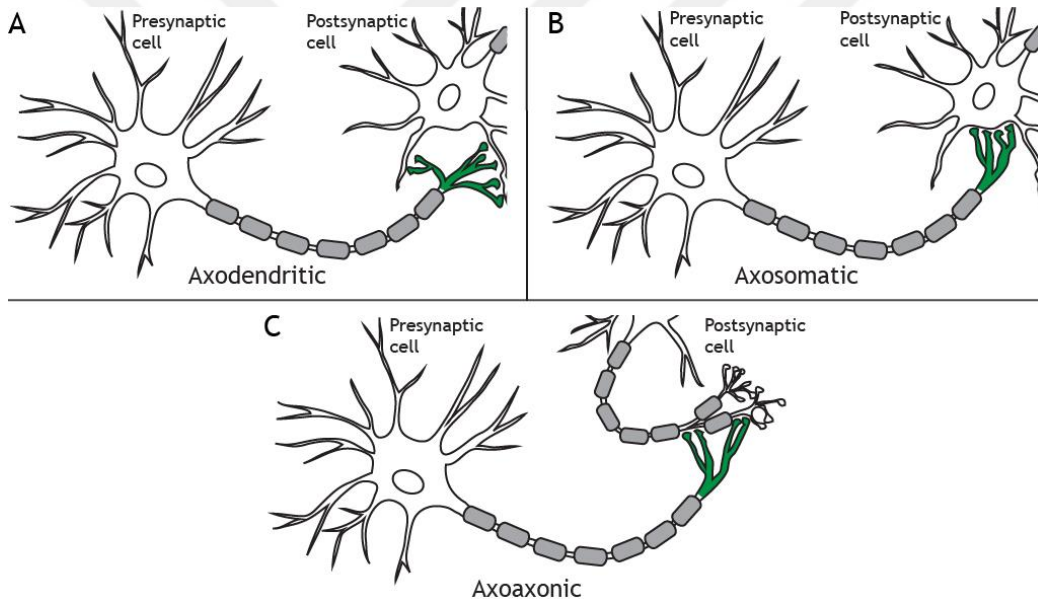
Saltatorik iletim

Miyelinli liflerde depolarizasyon ve repolarizasyon işlevi aynıdır. Miyelinsiz liflerde aksiyon potansiyeli tüm membran üzerinde olurken, miyelinli liflerde sadece

ranvier boğumundan diğerine gerçekleşir. İmpuls iletiminin bu süreci saltatorik iletim sıçrama ya da atlama gibi ani hareket olarak tanımlanır. Ranvier boğumundaki aksolemma, membranın diğer kalanından farklı olarak ekstrasellüler sıvı ile yakın ilişki halindedir. Bu sebeple akım yakındaki mikro alana dağılmadan ranvier boğumundan diğerine sıçrayarak membran permeabilitesini artırır. Saltatorik iletim ile, daha az membranda aksiyon potansiyeli gerçekleşir ve böylece membranın repolarizasyonu için gerekli olan enerji azalır. Sonuç olarak iletim hızlanır (Reece ve Blacwey, 2012).

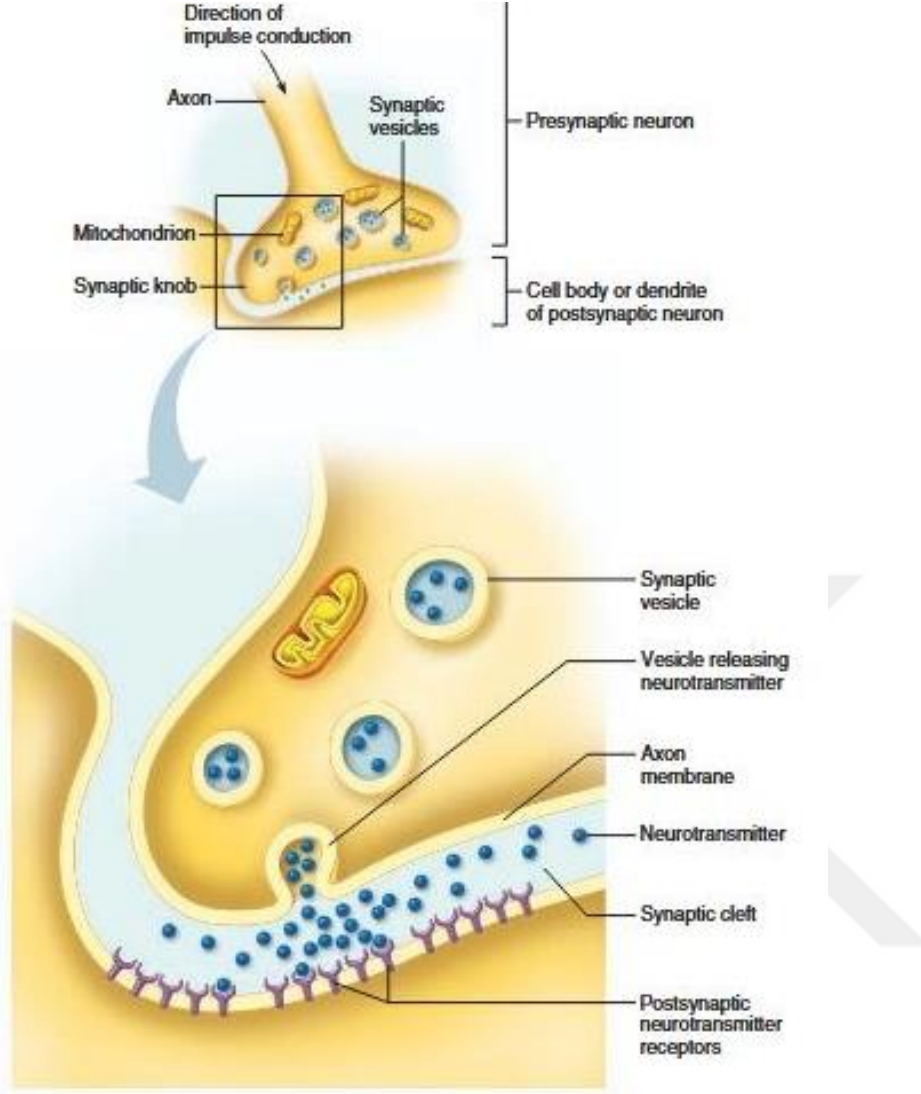
Nörotransmitter maddeler

Bir nöronun diğerleriyle bağlantı kurduğu, uyarımın iletildiği veya inhibe edildiği yapılara sinaps denir (Shier ve ark., 2015). Şekil 4’te sinaps çeşitleri gösterilmiştir.



Şekil 4. Çeşitli sinapsların şematik gösterimi (Henley, 2025).

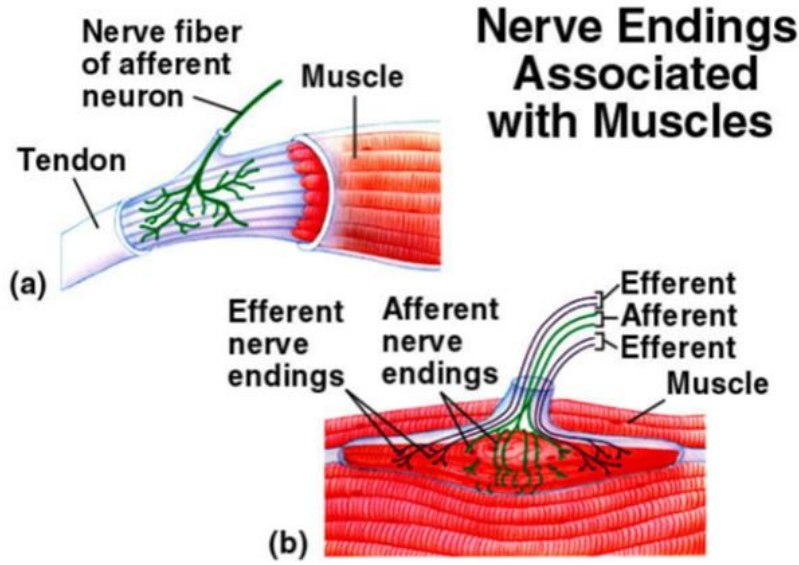
Aksonlar, sinapsta presinaptik uç ve innerve edilen organda postsinaptik uçla sonlanır. Presinaptik nöron terminali, uyarı aldığı zaman serbest bırakılan kimyasal yapılar (nörotransmitter madde) içeren veziküllere sahiptir. Kimyasal madde daha sonra postsinaptik nöronun membranına veya efektör hücrenin yüzey reseptörüne difüze olur ve membranın sodyum iyonlarına karşı geçirgenliğini etkiler. Böylece hücre uyarılır veya inhibe olur (Reece ve Blacwey, 2012; Yılmaz ve Soygüder, 2017). Sinapsların şematik gösterimine Şekil 5’te yer verilmiştir.



Şekil 5. Sinaps şematik gösterimi (Shier ve ark., 2015).

Son genel yol

Somatik alt motor nöronlar (AMON), beyin kökü nukleuslarının ve omuriliğin, iskelet kaslarına sinyal ileten motor nöronlardır. Üst motor nöronlar (YMON) ise beyinde yer alır ve sinyallerini aşağıya ileten liflerle AMON'ların aktivitesini düzenlerler. Tipik olarak, yaklaşık 2000 akson kolu, bazı YMON'lara ait olmak üzere, AMON'ların dendritlerine ulaşarak uyarıcı veya baskılayıcı sinyaller gönderir. AMON'ların uyarılıp uyarılmaması bu sinyallerin toplam etkisine bağlıdır. Bu özellikleriyle AMON'lar, çizgili kasların kasılmasını sağlayan nihai motor yol işlevini üstlenir (McBride, 2025). Nöronların kas ve tendo ile olan bağlantısı Şekil 6'da gösterilmiştir.



Şekil 6. Nöronun kas ve tendolar ile bağlantısı (McBride, 2025).

2.1.2. Periferik sinir hasarları

İatrojenik siyatik sinir hasarlarının 27'sinin 25'i ameliyattan kaynakladığı ve 25 vakanın 18'i pelvik yaralanma tedavisinden ve 2 vakada hatalı intramuskuler enjeksiyondan kaynaklandığı bildirildi (Forterre ve ark., 2007). Tablo 2'de siyatik sinir felci etiyolojisi verilmiştir.

Tablo 2. Siyatik sinir felci nedenleri (Aslanbey, 1992; Forterre ve ark., 2007; Beyter, 2023; Demirel, 2023).

İatrojenik	Femura kötü yerleştirilmiş intrameduller pinler ve pelvis kırıklarının postoperatif komplikasyonları Hatalı intramuskuler enjeksiyonlar Tibial plato seviyelendirme osteotomisi postoperatif komplikasyonu
Metabolik ve Toksik	Metabolik ve immunsistem hastalıkları Toksikasyon (Nörotoksik maddeler) Vitamin ve mineral madde yetersizliği /dengesizliği
Fiziksel	Femurun proksimal kısmında oluşan kırıklar Asetabulum, ilium kırıkları ve luksasyonları Ateşli silah veya sivri cisim yaralanmaları Termal etmenler Kontuzyon Laserasyon Kompresyon
İdiopatik	İskemi Tümoral etkenler ve antineoplastik ilaçlar

Genellikle enjeksiyonun kuralına uygun yapılmaması, canlının kaşektik ve iğnenin gerekenden uzun olması, iğne sinirin seyrine yönlendirildiğinde, ilaç sinir- kılıf veya fasikülleri arasına enjekte edilebilir ayrıca ilaç sinire yakın veya epinöral seviyede birikebilir. Bu durumda sinirin doğrudan yaralanmasından ziyade verilen ilacın nöronal hasara yol açması hasar oluşturur. Böylece semptomlar geç gelişebilmekte ve enjeksiyonun distalinde geçici fonksiyonun kaybı olmaktadır. Enjeksiyon sırasında iğnenin sinire denk geldiğinde hasta ani, şiddetli bir ağrı duyar (Kadioğlu, 2004).

Periferik sinir hasarı, bası süresi ve kompresyon kuvveti, sinirin içerdiği fasikül miktarına, fasiküllerin sinir içindeki yerleşimi ayrıca sinirin boyutu ve perinöryum kalınlığına bağlıdır (Demirel, 2023). Fazla miktarda fasikül içeren bir sinir, fazla miktarda bağ dokusu ile sarılı olduğundan az miktarda fasikül içeren bir sinire göre kompresyondan daha az etkilenmektedir. Ayrıca sinirin basıdan etkilenmesinde fasiküllerin sinir içindeki yerleşimi de etkilidir. Derinde yerleşim gösteren fasiküller, sinirin yüzeyinde bulunan fasiküllere göre kompresyona daha dayanıklıdır. Sinir lifi bazında değerlendirdiğimizde ise büyük sinir lifleri, daha küçük sinir liflerine göre bası ve iskemiye daha fazla duyarlıdır. Ayrıca, ince perinöryum içerisinde bulunan kalın lifler, kalın perinöryum içerisinde yer alan küçük liflere oranla basıya daha duyarlıdır (Lundborg ve Dahlin, 1996).

Gerilme tipi yaralanma: En sık karşılaşılan hasar tipidir. Sinire uygulanan çekme kuvveti, sinirin gerilme kapasitesinin özellikle endonoryumun esnekliğinden fazlaysa, devamlılık kısmen veya tamamen kaybolabilir (Alkan ve ark., 2022).

Yırtılma tipi yaralanma: Yaralanmaların %30'unu oluşturur. Sinirde tam veya kısmi bir kesi ile karakterizedir (Alkan ve ark., 2022). Taşıt kazası, uzun kemik kırıkları, patlayıcılar veya ateşli silah yaralanmaları asıl sebepler arasındadır (Panagopoulos ve ark., 2017).

Ezilme tipi yaralanma: Sinirsel elemanların ayrılması veya kesisi söz konusu değildir. Motor ve duyu fonksiyonlarının kısmi veya total kaybı gelişebilmektedir. Etiyolojisi mekanik ezilme ve iskemi olmak üzere başlıca ikiye ayrılır. Kan sinir bariyerinin bozulduğu, yaklaşık 7 günde aşamalı olarak tekrar düzeldiği gözlenmiştir.

İskemiye, küçük çaplı miyelinli lifler büyük çaplı liflere göre daha dayanıklıdır (Alkan ve ark., 2022).

2.1.3. Sinir dejenerasyonu

Waller, 1850 yılında kurbağa glossofaringeal ve hipoglossal sinirleri üzerinde yaptığı çalışmada ilgili sinirlerin hasar bölgesi ve distalinde akson ve miyelin yıkımı olduğunu tespit etmiştir. Bu nedenle, şu anda Wallerian dejenerasyonu (WD) olarak adlandırdığımız süreç, aksonun inflamatuvar veya otoimmün yaralanmaları ve ayrıca kesilme ve ezilme gibi travmatik yaralanmalar nedeniyle meydana gelebilir (Stoll ve ark., 2002).

Medulla Spinalis hasarı patofizyolojisi, doğrudan travmanın etkisiyle primer hasarlanma oluşurken, sekonder hasarlanma, travmanın ardından meydana gelen biyokimyasal ve hücresel değişikliklerle ilişkilidir ve inflamasyon, oksidatif stres ve hücresel ölüm gibi mekanizmaları içerir (Özcan, 2024).

Hasarlı aksonun proksimal ucunda aksoplazmik materyal ve lokal etki gösteren moleküllerin depolanmasıyla şişkin uçlar (endbulbus) oluşur. Depolanan bu moleküller kalsitonin geni ile ilişkili peptid (CGRP), P maddesi, nöropeptid Y ve galanin, Nitrik oksit sentaz (NOS) enziminin izoformu olan endotelial NOS (eNOS) olarak sıralanabilir (Demiryürek ve ark, 2002).

WD sırasında, sinir liflerinin proksimal sinir parçasından yeniden büyümesini mümkün kılan bir mikroçevre oluşur (Stoll ve Müller, 1999). Hasar durumunda küçük sinir liflerinde 24 saat, büyük sinir liflerinde ise 48 saat içinde aksoplazma ve aksolemma'nın parçalanmasıyla aksoplazma ortama sızar, membran kollabe olur ve WD şekillenir (Stoll ve ark., 2002). Hasar almış nöronların somasında nükleusun eksentrik pozisyona migrasyonu, nükleus büyüklüğünde artma, hücrede şişme gibi fenotipik değişimler gözlenir, nissel cisimciği dağılır. Endonöral fibroblastlarda proliferasyon, endonöral kapillerin permabilitesinde artma ve endonöral ödem gelişir (Demiryürek, 2002; Alkan 2022). Akson kaybına hızlı bir yanıt olarak Schwann hücreleri aksonlardan ayrılır, farklılaşmamış (immatür) hücre fenotipine geri döner ve fibroblastlarla birlikte bağışıklık hücrelerinin infiltrasyonunu teşvik eden sitokinleri salgılar. İlk olarak

bağışıklık hücreleri olan nötrofiller, hasarlı distal sinir segmentinde 8 saat içinde birikir; ancak bu hücrelerin varlığı kısa sürelidir (Cajal, 1991). Daha sonra dolaşımla gelen monositler makrofajlara dönüşürler. Sinirin ezilmesinden sonra ve makrofajların lezyon bölgesine 2 gün içinde infiltre olup, 4. günden itibaren tüm distal kısma yayılır ve 14 – 21. günler arasında pik düzeye erişir. Makrofaj göçü bölgedeki debristlerin uzaklaştırılması, WD tamamlanması ve dolayısıyla rejenerasyonun başlatılması için gereklidir. Ayrıca makrofajlar rejenerasyon inhibe edici molekülleri de parçalar (Demiryürek ve ark, 2002).

Aksonal membranın hasar görmesinden sonraki birkaç dakika içinde, kalsiyum (Ca^{2+}) ve sodyumun (Na^+) hücre içine girmesiyle polarizasyon kaybı gelişir. Kalsiyum aracılı proteolitik aktivite başlar ve kalpain enzimi aracılığıyla aksonal parçalanma süreci tetiklenir. SARM1 (steril alfa ve armadillo motif içeren protein 1) adlı proteinin, aksonotomi sonrası gözlenen Ca^{2+} düzeyindeki artışa doğrudan desteleyerek bu yıkım sürecini başlattığı ileri sürülmektedir. Schwann hücreleri aynı zamanda sinir rejenerasyonuna katkıda bulunmak üzere bölünerek, rejeneratif aksonlara yol gösteren Büngner bantlarını oluştururlar. Bu süreçte nörotrofik faktörler, sitokinler ve hücre adezyon molekülleri gibi çok sayıda protein yüksek düzeyde koordineli bir şekilde görev alır (Lisowitz ve ark., 2015).

Distal sinir segmentinde yer alan Schwann hücreleri, fibroblastlar, miyositler ve hasar görmüş aksonlar, sinir onarım sürecinde zamanla değişen oranlarda çeşitli nörotrofik faktörlerin salınımını gerçekleştirir. Bu faktörler, aksonal rejenerasyonu destekleyerek sinir liflerinin yeniden büyümesini ve hedeflerine yönelmesini sağlar. Ancak, rejeneratif sürecin başarılı olabilmesi için sinir liflerinin hedef dokuya yönelmesi büyük önem taşır. Bu bağlamda, distal segmentin proksimal sinir parçasına olan mesafesi, büyüyen liflerin doğru yöne ilerlemesini etkileyen kritik bir faktördür (Kavruk, 2023). İnterlökin (IL)-1 β , IL-6 ve IL-10 gibi sitokinlerin transkriptleri sinir hasarından sonraki ilk 24 saat içinde pik yapar ve ardından kademeli olarak azalır. Schwann hücrelerinin bu erken sitokin yanıtının başlıca kaynağı olduğunu göstermiştir. Fonksiyonel olarak, IL-1 β sinir büyüme faktörü sentezini indükler, yangının devamlılığını sağlar ve IL-1 reseptör antagonisti ile nötralizasyon, sinir rejenerasyonunu engeller. IL-6 ise duyu aksiyon potansiyeli üzerine olumlu etkileri vardır. Leukemia inhibitör faktörü (LIF), aksonal

yaralanmadan sonra ekspresyonu artan başka bir Schwann hücre kaynaklı sitokindir. LIF ile inkübe edilen rejenerasyona uğrayan periferik sinirler, silikon odacık modeli içinde, iletim hızında artış ve miyelinli liflerin sayı ve boyutunda artış ile reinnervasyona uğrayan kaslarda kasılma gücünün artmasıyla sonuçlanmıştır. IL-18, interferon (IFN)- γ ve TNF- α gibi proinflamatuvar sitokinlerin transkriptleri WD'nin ileri evrelerinde daha uzun süreli artış göstermiştir. Başlangıçta IFN- γ indükleyici faktör olarak tanımlanan IL-18, sinir hasarını takip eden ilk hafta boyunca infiltrasyon gösteren makrofajlar tarafından güçlü bir şekilde salgılanmıştır (Stoll ve ark., 2002). Hasarın ardından 7-14. günlerde IFN β ve IL-12 artışı tespit edilmiştir (Demiryürek ve ark., 2002).

Antijen sunan monositlerde IFN- γ tarafından uyarılan MHC sınıf II ekspresyonu, T hücresi aktivasyonu için gereklidir. WD sırasında artan MHC sınıf II seviyelerinin fonksiyonel rolü belirsizdir. IFN- γ ayrıca makrofajları, TNF- α gibi proinflamatuvar sitokinleri sentezlemeleri için aktive edebilir. TNF- α 'nın artışı, ekstrasellüler alanın bütünlüğünü kontrol eden matris metalloproteinazlarının aktivitesindeki değişikliklerle desteklenmiştir. TNF- α 'nın makrofaj toplanmasında önemli bir rol oynadığını göstermektedir. Transforming growth factor-beta-1 (TGF- β 1), antiinflamatuvar bir sitokin ve IL-12'nin p40 alt biriminin transkriptleri, siyatik sinir hasarından sonraki ikinci haftada sürekli olarak artar ve zirveye ulaşır. WD sırasında IL-12 ekspresyonu, miyelin fagositozunun bir sonucu olabilir ve makrofaj yanıtlarının otoregülasyonunda rol oynayabilir. Sonuç olarak, sitokinlerin sinir onarımında temel fizyolojik bir rol oynadığı görülmektedir. Transgenik fareler, bazı sitokinlerin (IL-6, TNF) işlevlerini belirlemeye yardımcı olurken, diğerlerinin katkısı hâlâ spekülasyondur ve netleştirilmesi için daha fazla çalışma gerekmektedir (Demiryürek ve ark., 2002).

Reseptörler ve makrofajlar salgıladıkları İnterlökin-1 (IL-1) ile schwann hücrelerine NGF (Nerve Growth Factor), NCAM (Nöroanal Hücre Adezyon Melekülü) salgılatırlar NCAM rejenere olan aksonların tutunması için uygun yüzey oluşturma, NGF'nin ve reseptörlerin rejenere olan aksonların Schwann hücrelerine temas etmesini sağlamak gibi görevleri vardır (Him ve ark., 2018; Alkan ve ark., 2022; Demirel, 2023).

Periferik sinir yaralanmaları, aksonal bütünlüğün bozulması, miyelin kaybı ve WD gibi sebeplerle parsiyel veya total fonksiyon kaybı ile sonuçlanır (Beyter, 2023). Geçmişte patofizyolojinin yeterince anlaşılmamasından dolayı sinir onarımının sonuçları

tahmin edilemezdi (Bhandari, 2019). Sinir yaralanmaları Seddon tarafından 1943'te üçe (nöropraksi, aksonetmesiz, nöretmesiz), Sunderland tarafından ise 1951'de beşe ayrılmıştır. 1998 de ise Mackinnon ve Dellon tarafından Sunderland'e ek olarak altıncı grup eklenmiştir. Sinir hasarlarında I-II-III. derece yaralanmalarda rejenerasyon olmakta ve cerrahiye gerek olmamaktadır. Ancak IV ve V. derecelerde ise rejenerasyon cerrahi olmadan gerçekleşmemektedir. VI. derece yaralanmada ise rejenerasyon değişik derecelerde olabilir (Bhandari, 2019; Beyter, 2023; Demirel, 2023).

Nöropraksi / 1. derece hasar

Sinir yapısında ödem, kompresyon ve bölgesel demiyelinizasyona bağlı olarak gelişen bu tür hasarlarda, fonksiyon geçici olarak bozulur ancak akson bütünlüğü korunur ve Wallerian dejenerasyonu meydana gelmez. Sunderland sınıflamasına göre birinci derece olarak tanımlanan bu tip yaralanmalar, genellikle dışarıdan herhangi bir cerrahi müdahaleye gerek kalmaksızın, bir ila altı hafta içerisinde kendiliğinden iyileşme eğilimindedir (Bhandari, 2019; Beyter, 2023).

Aksonetmezis / 2, 3 ve 4. derece hasar

Periferik sinir yaralanmalarında ikinci derece hasar, sinirin bağ dokusu bütünlüğünün korunmasına rağmen, aksonal yapıların bozulduğu durumu ifade eder. Bu tip yaralanmalarda, distalde (WD) ve proksimal segmentte dejeneratif değişiklikler gözlenir. Proksimal dejeneratif süreçler genellikle Schwann hücrelerinin aktif rolüyle ortaya çıkar. Eğer yaralanma sonrası endonöral tüp yapısı sağlam kalmışsa, rejeneratif aksonal uzantılar (filizlenmeler), hedef organlara doğru yönelerek iyileşme sürecini başlatabilir. Ancak endonöral yapının zarar görmesi, skar dokusunun varlığı veya kopan sinir segmentinin mesafesinin fazla olması durumunda bu aksonal uzantılar ilerleyemez ve bu durum sıklıkla nöroma gelişimiyle sonuçlanır. Sinir rejenerasyon hızı genellikle günde 1–3 mm arasında değişmekte olup, bu süreç çoğu zaman cerrahi müdahale gerektirmeksizin gerçekleşebilir. Üçüncü derece sinir yaralanmalarında, fasikül içerisindeki membranöz yapılarda bozulmalar meydana gelirken; dördüncü derece lezyonlarda ise ekstrasfasiküler bağ dokusu hasar görür. Bu düzeyde sinir anatomik olarak bütünlüğünü koruyor olsa da aksonların yönlendirilmesinde bozulma ve interfasiküler

fibrozis gelişimi görülür. Bu gibi durumlarda spontan iyileşme mümkün olmayabilir ve genellikle cerrahi müdahale gereksinimi doğar (Bhandari, 2019; Beyter, 2023).

Nöretmezis / 5. derece hasar

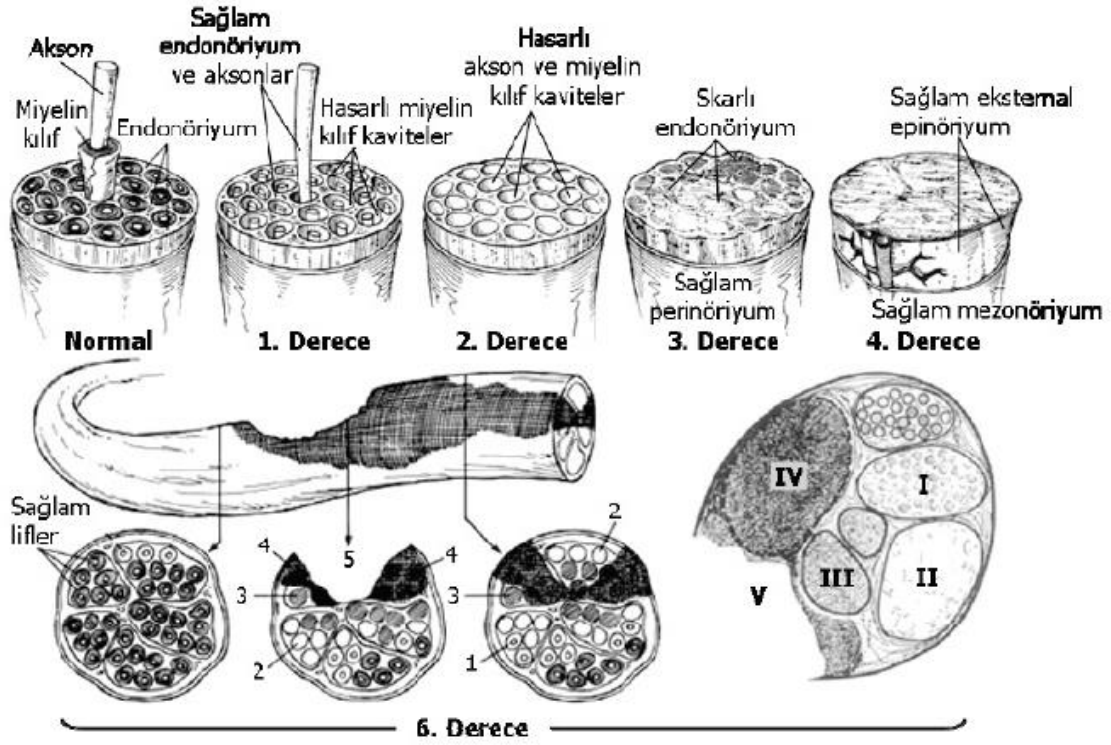
Bu yaralanma tipi, periferik sinirin anatomik bütünlüğünün tamamen bozulduğu durumları ifade eder. Sinir kopmasının söz konusu olduğu bu tür lezyonlarda cerrahi onarım genellikle kaçınılmazdır. Uygulanacak cerrahi müdahalenin etkinliği açısından, yaralanmanın nedeni ve zamanlaması büyük önem taşır. Travmatik kesilere bağlı olarak gelişen lezyonlarda mümkün olan en kısa sürede cerrahi onarım tercih edilirken; künt travma, kontüzyon veya laserasyon gibi durumlarda oluşan hasarlarda, dokuların stabilizasyonuna olanak tanımak amacıyla cerrahi girişim genellikle 3 ila 4 hafta sonrasına ertelenebilmektedir (Bhandari, 2019; Beyter, 2023).

Miks hasarlanma

Altıncı derece sinir yaralanması olarak ayrı sınıflandırılır. Periferik sinir hasarlarının skorlandırılması Tablo 3'te verilmiştir. Şekil 7'de periferik sinir yaralanmalarının sınıflandırılmasına yer verilmiştir.

Tablo 3. Periferik sinir yaralanmalarının skorlandırılması (Orif ve Uyanıkgil, 2024).

Seddon	Sunderland	Periferik Sinir Yaralanması
Nöropraksi	I. Derece	Fokal segmental demiyelinizasyon
Aksonetmezis	II. Derece	Aksonal hasar (endonöryum sağlam)
Aksonetmezis	III. Derece	Aksonal ve endonöral hasar
Aksonetmezis	IV. Derece	Akson, endonöryum ve perinöryumda hasar
Nöropraksi	V. Derece	Tam sinir kesisi
	VI. Derece	Miks hasarlanma



Şekil 7. Periferik sinir yaralanmalarının sınıflandırılması (Beyter, 2023).

2.1.4. Sinir rejenerasyonu

Merkezi sinir sistemi nöronlarının rejenerasyon yeteneği bulunmamaktadır ancak periferik sinir sistemi aksonlarında rejenerasyon yeteneği vardır (Dermiryürek ve ark., 2002). Bu durum, kısmen Wallerian dejenerasyonunun (WD) periferik sinir sistemine kıyasla çok daha yavaş ilerlemesi ve rejenerasyonu engelleyici özelliklere sahip olan miyelin kalıntılarının, aksonal yaralanmanın ardından yıllarca varlığını sürdürmesiyle ilişkili olabilir (Lisowitz ve ark., 2015).

Sinir hasar aldığında distal aksonal segment dejenerasyona uğrar, hücre gövdesi ise rejenerasyonla ilişkili genleri (RAG'ler) salgılamaya başlar. Hasardan sonraki 24 saat içerisinde aksonun proksimalinde rejenere olan aksoplazmik konik bölge büyüme konisidir ve denervasyona uğramış hedef dokulara doğru uzatmaya başlar. Büyüme konisi çevreyi algılar ve aksonu en uygun yöne yönlendirir. Büyüme konisi tabanında mikrotübüller tarafından desteklenen aktin iplikçikleri üzerinde ameboid tarzda kasılan, ileri doğru hareketi sağlayan filepodium ve lamellapodiumlar uzanır (Him ve ark, 2018; Alkan ve ark., 2022; Demirel, 2023; Özcan, 2024). Rejeneratif filizlerin sayısı hedef

organa ulaşma şansını artırmak için orijinal akson sayısından fazladır (Demiryürek ve ark., 2002). Aksonal dejenerasyon ve rejenerasyon süreçleri, hasar gören nöronlar, Schwann hücreleri ve bağışıklık hücreleri gibi nöronal olmayan hücrelerinde değişiklikleriyle gerçekleşir (Lisowitz ve ark., 2015). Büyüme konisi endonöral tüpe ulaşip hedef doku ile fonksiyonel bağlantı kurmadan önce olgunlaşma şekillenir. Olgunlaşma; remiyelinizasyon, aksonal rejenerasyon ve reinnervasyon evrelerini içerir (Demirel, 2023).

24 saat sonra birkaç sinir filiz hasarlı bölgeye ulaşır ve gelişen skarın yarananma alanına penetrasyonu 2. ve 3. günde gerçekleşir. Aksonal filizlenmeye schwann hücreleri eşlik eder. Membranlar arası geçiş ile internal aktin filamentlerin kararlı hale gelmesiyle, büyüme konisinin ileri doğru hareketi mümkün olur. Bu hareket sırasında aksonun yapısal bileşenleri, filopod benzeri uzantılar aracılığıyla öne doğru itilir ve akson da bu doğrultuda uzamaya devam eder. Bir aksondan çok sayıda filopod gelişebilir; bu uzantılar gelişigüzel dallanabilir ya da bazıları geriye, yani aksonun kendisine doğru yönelerek düzensiz bir yapı oluşturabilir. Ancak hedef organla fonksiyonel bağlantı kuran bir filiz baskın hale gelirken, diğer filopodlar zamanla geriler ve dejenerasyona uğrar. Bu tek akson proksimalden distale Schwann hücreleriyle sarılır ve sadece sınırlı sayıda aksonun eski endonöral tabakaya girdiği görülür. Rejeneratif aksonlar, çoğunlukla yeni oluşan Schwann hücresi yüzeyleri boyunca ilerlemeye devam eder. Bu ilerleme süreci, mekanik faktörlerden ve çevresel koşullardan önemli ölçüde etkilenir. Özellikle büyüme konisinin yapısı ve yönü, bu mekanik etkilere bağlı olarak şekillenir. Skar dokusunun oluşturduğu fiziksel engeller, aksonların yön değiştirmesine ya da anormal dallanmalara neden olabilir. Ayrıca, bazı çalışmalar büyüme konisinin çevresindeki dokuları aşmasını kolaylaştırmak amacıyla proteaz enzimleri salgıladığına dair bulgular da sunmaktadır (Him ve ark., 2018; Alkan ve ark., 2022).

Apolipoprotein D (Apo D) ve E (Apo E) lipid bağlayıcı proteinlerdir ve dejenerasyon sırasında açığa çıkan miyelin kökenli lipidlerin rejeneasyonda kullanılmasını sağlarlar (Demiryürek ve ark., 2002).

2.1.5. Sıçanda siyatik sinir anatomisi

Sıçanların siyatik siniri, memeli türleri arasında insan sinir dokusuna mikroskobik hatta elektron mikroskobik düzeyde oldukça benzeyen hücresel yapılar içerir. Uygun maliyeti ve kolay temin edilebilirliği sayesinde, bu sinir dokusu araştırmalarda sıkça tercih edilmektedir (Mackinnon ve ark., 1985).

N. ischiadicus arka bacağın ana ve vücudun en kalın siniridir. L6-L7 ve S1-S2 omurlardan köken alan sinirlerin ventral kollarının oluşturduğu plexus sakralis'in içinde plexus ischiadicus ismi ile özel bir plexus oluşturur (Aslanbey, 1992; Evans ve Lahunta, 2016; Erdoğan, 2016). M. piriformis'nin altında seyrederken gemelli ve quadratus femoris kaslarına dallarını verir. N.ischiadicus kaudale doğru devam ederek for. ischiadicum majus'tan cavum pelvisi terkeder ve biceps femoris, semimembranosus ve semitendinosus kaslarına geniş bir dal verir. Bu dal daha sonra m. abductor cruris caudalis'e ince bir dal verir. N.ischiadicus m. biceps femoris ve m. semimembranosus'a kadar kaudal ve medial olarak devam eder. N.ischiadicus, fibula başının yakınında ince bir kutaneus surae caudalis siniri verir. N.kütanöz surae caudalis distalde iki kola ayrılır. Dallardan biri kalkaneus tendonuna dallanır. Başka bir dal ayağın yan yüzeyini geçerek tarsus ve metatarsus üzerindeki cildi innerve eder. N.ischiadicus, femurun alt üçte birinde dizin yakınında alt bacağın kaslarını besleyen Nn. Fibularis (peroneal) communis ve tibialis'e bölünmüştür (Nur ve ark., 2021). Son dalı olan peroneal ve tibial sinirler, tarsal eklemin ve parmakların ekstensor ve fleksorlarını innerve eder. Hasar alması genu ekleminin altında duyusuzluğa sebep olur. Ama bacağın medialinde tarsal eklem ve ayağın iç kısmında duyu vardır (Aslanbey, 1992; Erdoğan, 2016; Nur ve ark., 2021). Şekil 8'de siyatik sinirin seyri gösterilmiştir.



Şekil 8. Siyatik sinir leteral seyri (Haro ve ark., 2011). Os ilium (IL), trochanter major (TM), tuber ischiaticum (IS). ScN (siyah ok), peroneous communis nerve (siyah ok başı), tibialis nerve (beyaz ok başı), (1) adductor magnus muscle, (2) semimembranosus muscle, (3) vastus lateralis muscle (4) semitendinosus muscle, (5) gluteal caudalis arter ve vena, (6) caudalis femoris media arter ve vena, (7) rami musculares.

2.1.6. Periferik sinir hasarı ve oksidatif stres ilişkisi

Oksijen toksisitesi (oksidatif stres) 1954 yılında Gershman tarafından serbest radikal teorisi ile tanımlanmıştır (Srivastava ve Kumar, 2014). Oksidatif stres, hücrelerde oksijen reaktif türlerinin (ROS) birikimiyle, biyolojik sistemin reaktif ürünleri detoksifiye etme yeteneği arasındaki dengesizlikten kaynaklanır (Pizzino ve ark., 2017). Yani karşıt etkili antioksidan tepki sisteminin yetersizliğinden kaynaklanan aşırı serbest radikal üretimi olarak tanımlanabilir (Salim, 2016). ROS, normalde oksijen metabolizmasının yan ürünleri olarak üretilirler; buna rağmen, çevresel stres faktörleri (yani, UV, iyonlaştırıcı radyasyonlar, kirleticiler ve ağır metaller) ve ksenobiyotikler ROS üretimini belirgin şekilde artırabilir (Pizzino ve ark., 2017). Yüksek oksijen tüketimi ve lipid açısından zengin içeriğiyle beyin, oksidatif strese karşı oldukça hassastır. Oksidatif stres, Alzheimer hastalığı, Huntington hastalığı ve Parkinson hastalığı gibi nörodejeneratif bozukluklarda ek olarak anksiyete bozuklukları ve depresyon gibi nöropsikiyatrik

bozukluklardaki rolü fark edilmiştir (Salim, 2016). Oksidatif strese karşı E vitamini, flavonoidler ve polifenoller gibi birkaç antioksidan kullanılmıştır (Pizzino ve ark., 2017).

Periferik sinir hasarından sonra hızlı bir proinflamatuvar yanıt, ölü dokuların uzaklaştırılması (Wallerian dejenerasyonu) ve etkili rejenerasyon için gereklidir. Merkezi sinir sisteminden (MSS) farklı olarak, bu yanıt periferik sinirlerde ezilme yaralanmasından sonra 2 ila 3 hafta içinde hızlı bir şekilde sona erer (Mietto ve ark., 2015). Periferik sinir hasarının patogeneğinde hem oksidatif stres hem de inflamatuvar süreçler etkilidir. Yaralanma sonrası oluşan oksidatif stres, nöral hasarın başlıca nedenlerinden biri olarak kabul edilmekte ve sinir dokusunun fonksiyonel iyileşmesini olumsuz yönde etkilemektedir (Jaganjac ve ark., 2022).

Oksidatif stresin ve inflamatuvar yanıtların baskılanması, hem bu süreçlerin neden olduğu nöral hasarın önlenmesinde hem de periferik sinir yaralanmalarının ardından sinir dokusunun yeniden yapılanması ve rejenerasyonunun desteklenmesinde temel bir rol oynamaktadır (Saritaş, 2024).

2.1.7. Çinko L-Karnosin

Karnosin (Car) olarak bilinen doğal bir dipeptid olan β -alanil-1 -histidin çoğunlukla iskelet kasında bulunur. Erken inflamatuvar etkileri, oksidatif stresi baskıladığı ve nöroprotektif etkilere sahip olduğu bilinmektedir (Paterniti ve ark., 2023).

Bu endojen dipeptit bir pH tamponlama maddesidir ve histidin imidazol halkası ve β -alanin kalıntısının amino terminali aracılığıyla hücreleri ROS, RNS ve RCS hasarından korur. Ancak, karnosinin potansiyel terapötik etkisi, serum ve doku karnosinaz enzimleri tarafından hidrolize uğraması nedeniyle ciddi şekilde engellenmektedir. Dipeptidin serumda parçalanması, taşıyıcılar, D-karnosin veya L-karnosin türevlerinin kullanımıyla önlenabilir. L -karnosin, metal iyonlarıyla (bakır ve çinko) farklı kompleks türleri oluşturur ve şelat oluşturma yeteneği farklı koruyucu işlevlere neden olur. Karnosin, antioksidan özelliklerinin yanı sıra metal şelatlama, antiglikasyon ve nöroprotektif etkileriyle pleyotropik bir dipeptittir. Bu durum fokal iskemik inme fare modellerinde beyin hasarında azalma ve daha iyi fonksiyonel sonuçlarla etkisini gösterdiği bildirilmiştir (Xu ve ark., 2019).

Akut SCI'den (Spinal cord injury, Medulla Spinalis Hasarı) sonra en sık uygulanan ilaç metilprednizolon sodyum süksinatdır (MP). MP, lipid peroksidasyonunu engelleyebilen bir anti-inflamatuar ajan olmasına rağmen, ciddi travmaya ve birçok yan etkiye neden olabilir ve nörit filizlenmesini, aksonların remiyelinizasyonunu veya dolayısıyla fonksiyonel iyileşmeyi olumsuz etkileyebilir (Fehlings ve ark., 2017).

Zn²⁺ (Çinko) takviyesi, SCI'den sonra nöronal apoptozu azaltır ve akut faz serum çinko konsantrasyonu, SCI'den sonra fonksiyonel sonuçları tahmin etmek için güvenilir bir biyobelirteçtir (Paterniti ve ark., 2023).

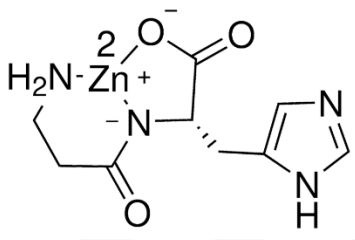
Çinko beyinde bol miktarda bulunur ve sinaptik veziküllerde birikir. Sinaptik Zn nöronal uyarımla salınır ve öğrenme ve hafızada önemli roller oynar. Artan kanıtlar, Zn homeostazının bozulmasının Alzheimer hastalığı, vasküler bir demans türü ve prion hastalıkları dahil olmak üzere çeşitli nörodejeneratif hastalıklarda rol oynadığını göstermektedir. Karnosinin (β -alanil histidin) bu nörodejeneratif hastalıklara karşı koruyucu olduğunu göstermektedir. Karnosin, iskelet kaslarında ve beyinde bol miktarda bulunan endojen bir dipeptittir ve antioksidan, metal şelatlama, çapraz bağlama karşıtı ve glikasyon karşıtı aktiviteler gibi çok sayıda faydalı etkiye sahiptir. Polaprezink olarak adlandırılan karnosin ve Zn kompleksi, Zn takviye terapisi ve ülserlerin tedavisi için yaygın olarak kullanılır. İskelet kaslarında bol miktarda bulunur, ancak mide, böbrekler, kalp kası ve beyinde de görülür. Bu nedenle, et veya balık gibi günlük yiyecekler önemli miktarda karnosin içerir (Kawahara ve ark., 2018).

Uzun dönem toksisite testinde, sıçanlara 13 hafta boyunca 300 mg/kg veya daha yüksek dozlarda oral olarak polaprezink verilmesi sonrası salya akışı, 600 mg/kg veya üzeri dozlarda hemoglobin, hematokrit değerlerinde ve retikülosit sayısında azalmaya, glutamik-pirüvik transaminaz düzeyinde yükselmeye ve pankreas fibrozisi ile erozyonları içeren patolojik değişimlere, 1.200 mg/kg gibi yüksek dozlarda, sedasyon, tüy dikilmesi, abdominal şişlik ve diyare gibi yan etkilere yol açmakta; ayrıca sıçanlarda %40 oranında ölüm bildirilmiştir. İlaç kaynaklı bu olumsuz reaksiyonların ilaç kesildikten sonra normale döndüğü bildirilmiştir. Klinik kullanımlarda, polaprezinkin başlıca yan etkileri bulantı, kusma, kabızlık veya ishaldir (Ueda ve ark., 2009; Li ve ark., 2021).

Antikanser bir ilaç olan paklitakselin sebep olduğu periferik nöropatinin önlenmesinin araştırıldığı bir çalışmada Polaprezinc (3 mg/kg, po, günde bir kez) paklitaksel (4 mg/kg, ip, 1., 3., 5. ve 7. günlerde) verilmiştir ve bu tip nöropatide polaprezinc klinik bir endikasyon olduğunu düşündürmektedir (Tsutsumi ve ark., 2016).

Polaprezinc'in, insan kemik iliği kaynaklı mezenkimal kök hücrelerin osteoblastlara ve osteoklastlara farklılaşmasını artırdığı ve farelerde kemik kırığı iyileşmesini hızlandığı gösterilmiştir (EA ve ark, 2022).

Polaprezinc, 1994 yılında Japonya'da onaylanan bir antiülser ilacıdır. Ayrıca, kronik obstrüktif akciğer hastalığı gibi solunum yolu hastalıklarının tedavisinde de kullanılabileceği öne sürülmektedir (Li ve ark., 2021). Şekil 9'da Çinko L-Karnosin kimyasal formülüne yer verilmiştir.



Şekil 9. Çinko L-Karnosin kimyasal formülü (PubChem, 2004).

Bileşiği Formülü: (N-(3-aminopropionyl)-L-histidinato zinc, N-β-Alanyl- L-histidine zinc complex, Zinc L-carnosine, beta-alanyl-L-histidinato zinc

Molekül Formülü: C₉H₁₂N₄O₃Zn

CAS No.: 107667-60-7

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Yasal durum: Bu tez çalışması, Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu (YUHADYЕК) tarafından, 2024/03-11 kurul kararı ile 28/03/2024 tarihinde onaylanmıştır. Çalışma Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi Deneysel Tıp Uygulama ve Araştırma Merkezinde yürütülmüştür.

3.1. Canlı Materyal

Bu çalışmada 28 adet dişi Wistar Albino cinsi rat kullanıldı. Ratlar 155-210 gram ağırlıkta ve 4-5 aylık yaşıydı. Deney süresince ratlar bir kafeste 7 rat olacak şekilde 4 ayrı kafeste bir ay boyunca barındırıldı. Ratlara standart besleme prosedürü ile, yem ve su erişimleri ad libitum olarak sağlandı. Şekil 10'da ratların bakımının sağlandığı bakım kafesleri gösterilmiştir.



Şekil 10. Ratların bakım kafesleri.

3.2. Cansız Materyal

Çalışma sürecinde kullanılan cansız materyaller sınıflandırılmıştır. Şekil 11’de kullanılan Çinko L-Karnosin, Şekil 12’de aksonetmezis tipi hasar vermek için kullanılan klemp, Şekil 13’te ise SFI testinde kullanılan platforma yer verilmiştir.



Şekil 11. Kullanılan Çinko L-Karnosin.



Şekil 12. Sinir hasarı oluşturulurken kullanılan forseps.



Şekil 13. SFI testinin yapıldığı yürütme platformu.

3.3. Yöntem

3.3.1. Çalışma gruplarının oluşturulması

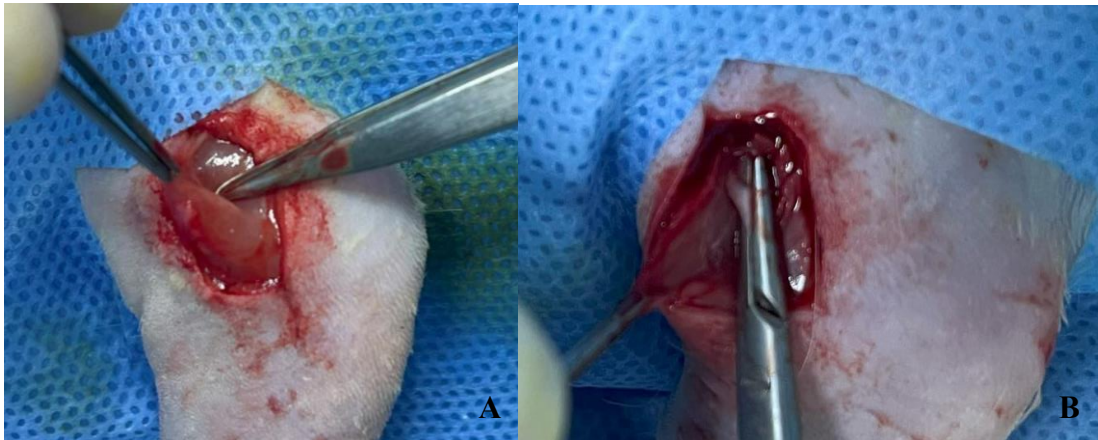
Ratlar “Grup kontrol”, “Grup 10”, “Grup 20”, “Grup 40” olmak üzere rastgele dört gruba ayrıldı. Grup isimlendirmeleri deneklere verilecek etken maddenin mg cinsinden değerine göre verildi. Gruplandırılan deneklerin iki haftalık adaptasyon sürecinin ardından deneye başlandı.

3.3.2. Anestezi

Operasyon için denekler intraperitoneal enjeksiyon ile ksilazin (20 mg/kg), ketamin (40 mg/kg) kombinasyonu kullanılarak genel anesteziye alındı. Operasyon için tüm ratların sağ ekstremitesi tıraş sonrasında aseptik hale getirildi.

3.3.3. Sinir hasarı oluşturulması

Deri ensizyonu ve M. biceps femoris ve M. tensor fascia latae’nın diseksiyonu ardından siyatik sinire ulaşıldı ve otuz saniye boyunca ucu tırtıksız forseps ile sinire ezik yarısı oluşturuldu. Sinir hasarından sonra diseke edilen kaslara dikiş uygulaması yapılmadı ve deri ensizyonu basit ayrı dikişle kapatıldı. Operasyonun yapıldığı gün sıfırıncı gün olarak kabul edildi. Şekil 14’te kas diseksiyonu ve Şekil 15’te aksonotmezis tipi hasar oluşturulması gösterilmiştir.

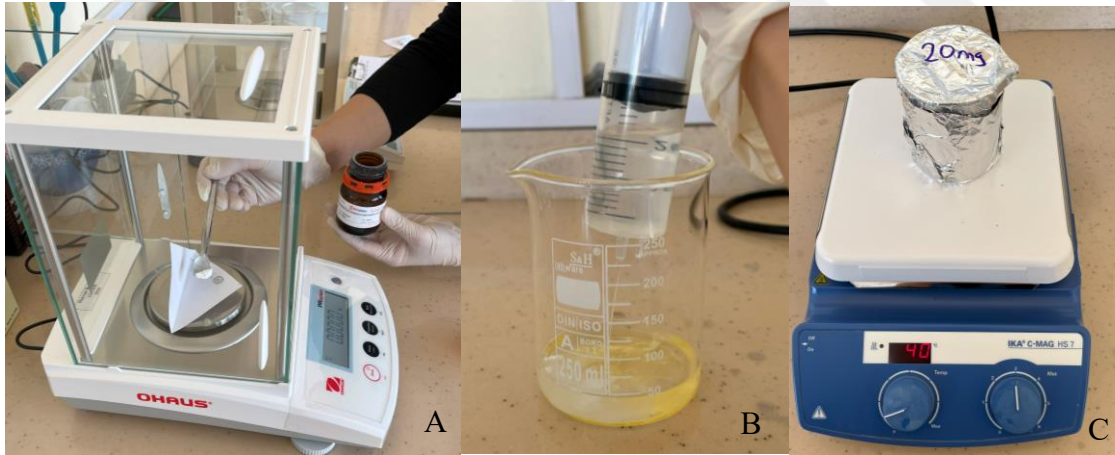


Şekil 14. Hasar oluşturma aşamaları, A) Kas diseksiyonu, B) Forseps ile hasar oluşturma.

3.3.4. Çinko L-Karnosin uygulaması

Çalışma boyunca bir rata verilecek çözelti hacmi sabit tutulduğundan, solüsyon içerisindeki etken madde (Çinko L-Karnosin) miktarı haftalık olarak değiştirildi. Verilecek etken madde ise gruptaki tüm ratların ağırlıkları toplanarak hesaplandı. Grp10 7 ratlık grubun toplam ağırlığı 1386 gr olarak ölçüldü. 1000 gr canlı ağırlık için 10 mg verileceğinden 1386 gr (7rat) için günlük toplam 13.86 mg, haftalık 97.02 mg Zn L-Karnosin gerekli olmuştur. Bu etken madde 98 ml (7ratx2mlx7gün) %10 Tween-80 içerisinde çözdürülerek bir haftalık solüsyon (%0.9) hazırlanmış oldu. Grp20 grubunda %2, Grp40 grubunda %3.1 oranlarında hazırlanmış oldu. Çözündürme işlemi ısıtıcılı manyetik karıştırıcıda 40 °C’de 50 dk süreyle gerçekleştirildi. Solüsyonda 24 saat içerisinde kısmen çöküntü meydana gelmesi nedeniyle her gün ratlara vermeden önce ısıtılıp karıştırılarak homojen hale gelmesi sağlandı. Solüsyon deneklere 30 gün süreyle gavaj yoluyla 2 ml olarak verildi. Şekil 16’da solüsyon hazırlama aşamaları, Şekil 17’de ise bir rata gavaj uygulanması gösterilmiştir.

Hazırlanan solüsyonlar +4 de, güneşe maruz bırakılmadan muhafaza edildi.



Şekil 15. Solüsyon hazırlanması, A) Etken madde tartımı, B) Sıvıların behere alınması, C) Isıcılı vorteksde solüsyonun karıştırılması.



Şekil 16. Gavaj.

3.3.5. Canlı ağırlık takibi

Deney sürecince her hafta başında ratların tartımı yapılarak canlı ağırlık takibi sağlanmıştır. Ağırlık takibi ile ratların gelişiminin normal seyredip seyretmediğini tespit etmeyi amaçladık. Deneyin ikinci haftasında Grp40 grubundan 23 ve 25 numaralı rat, dördüncü haftasında ise Grp20 grubundan 17 numaralı rat ex olmuştur.

3.3.6. Yürüme testi (siyatik fonksiyon indeksi SFI)

Çalışmanın postoperatif 1. 14. ve 30. günlerinde 144×10×10 cm boyutlarında hazırlanan düzende yürütme testi (Siyatik Fonksiyon Endeksi) uygulandı. Deneklerin sağ (lezyonlu) ayakları kırmızı, sol ayakları mavi guaj boya ile boyandı. Şekil 18’de bir ayakları boyanmış bir rat gösterilmiştir.



Şekil 17. Ayakların boyanması.

Mackinnon yöntemi kullanılarak, zeminde hayvanların oluşturduğu en belirgin ayak izlerinde, birinci ve beşinci parmaklar arasındaki mesafe (TS), topuk ile parmak ucu arasındaki mesafe (PL), ikinci ve dördüncü parmaklar arasındaki mesafe (IT) fotoğraflanarak ImageJ programı ile ölçüldü. Bu ölçüm sonuçları Bain ve Maccinon (1989) formülü kullanılarak Siyatik Fonksiyon İndeksleri (SFI) hesaplandı. Daha sonra SFI değerleri açısından gruplar arasındaki farklılık istatistiksel olarak araştırıldı.

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

(NPL: Normal bası uzunluğu, EPL: Patolojik bası uzunluğu, NTS: Normal ayakta 1. ve 5. Parmak aralık uzunluğu, ETS: Patolojik ayakta 1. ve 5. Parmak aralık uzunluğu, NIT: Normal ayakta 2. ve 4. parmak aralık uzunluğu, EIT: Patolojik ayakta 2. ve 4. parmak aralık uzunluğu; Normal değerler aynı hayvana ait sol ayaktan, patolojik değerler sağ ayaktan elde edildi)

Sıfır indeksi normal fonksiyonu, -100 indeksi teorik olarak tam fonksiyon kaybını yansıtmaktadır (Abdolmaleki ve ark, 2020).

3.3.7. Kan analizi

Postoperatif 30. günde ratlar ksilazin+ ketaminle genel anesteziye alındı. Kan çinko analizi yapmak için kullanmak amacıyla da yüksek miktarda kan alınarak ratlar sakrifiye edildi. Kan örnekleri lacivert kapaklı eser element tüpünde 3100 rpm de 10 dk santrifüj edildi. Ayrılan plazmalar ependorf tüpüne alınarak numaralandırıldı. Numaraların silinmesini önlemek amacıyla yazılan numaraların üstüne selefon bant yapıştırıldı. Numuneler -80 °C de analiz gününe kadar saklandı.

3.3.8. Makroskobik değerlendirme ve örnek alınması

Ratlar genel anestezi altındayken operasyon bölgesinin makroskobik incelemesi gerçekleştirildi. Bu değerlendirmede, Petersen ve ark. (1996) tarafından tanımlanan sayısal evrelendirme tablosu esas alındı. Söz konusu tabloya Tablo 5'te yer verilmiştir.

Tablo 4. Petersen makroskopik sayısal evrelendirme tablosu.

Doku	Evre	
Cilt ve kas fasyası kapanması	1)	Cilt ve kas fasyası tam kapanmamış
	2)	Cilt ve kas fasyası kısmi olarak açık
	3)	Cilt ve kas fasyası tamamen açık
Sinir yapışıklığı ve ayrılabilirliği	1)	Diseksiyona gerek yok veya hafif künt diseksiyon gerekli
	2)	Daha ciddi künt diseksiyon gerekli
	3)	Kesin diseksiyon gerekli

3.3.9. Histopatoloji

Taponlu %10 formalinde tespit edilen siyatik sinir dokuları çeşme suyu altında 2 saat süreyle yıkandıktan sonra, rutin doku takip işlemleri otomatik doku takip cihazında sırasıyla %50, %70, %96 ve mutlak alkol serilerinde birer saat bekletildikten sonra 2 seri ksilen, %50/%50 ksilen-parafin ve 2 seri parafin istasyonunda 30 dk, 45 dk ve 45 dk sürelerinde inkübe edildi. Sonrasında, parafine emdirilen dokular parafin bloklar içerisinde gömüldü. Bloklar soğuması için soğutucu tabla üzerine alındıktan sonra 3-5 µm kalınlığında kesitler alındı. Alınan kesitler 48 °C’de ayarlı su banyosunda açıldıktan sonra lam üzerine alındı ve 56 °C etüvde 3 saat süreyle bekletildi. Hematoksilen eozin ile boyandıktan sonra mikrofotografı çekildi. Herbir olguda siyatik sinir hasar bölgesi ilkin 10x objektif büyütmesinde incelenerek, rejenerasyon ve tamir faaliyetleri genel olarak değerlendirildikten sonra, 20x objektif ile tüm bölge tarandı ve gözlenen histopatolojik değişiklikler aşağıdaki kriterler gözönüne alınarak semikantitatif olarak skorlandı. Skorlanmada kullanılan değerlendirme kriterleri Tablo 6’da gösterilmiştir.

Tablo 5. Sinir histopatolojisinde değerlendirme parametreleri (Kaan Kavruk, 2023).

Doku	Evre	Açıklama
Rejenerasyon	(1)	Sinir rejenerasyonu yok
	(2)	Kötü organize sinir iyileşmesi
	(3)	Orta derecede sinir iyileşmesi
	(4)	İyi organize sinir iyileşmesi
	(5)	Mükemmel organize sinir iyileşmesi

Tablo 5’in devamı arka sayfadadır.

Tablo 5 (devamı). Sinir histopatolojisinde değerlendirme parametreleri (Kaan Kavruk, 2023).

İnflamasyon (Lökosit, monosit ve lenfosit agregasyonu)	(0)	Yok
	(1)	Hafif
	(2)	Orta
	(3)	Yoğun
Fibrozis	(0)	Yok
	(1)	Hafif
	(2)	Orta
	(3)	Yoğun
Neovaskülarizasyon	(0)	Yok
	(1)	Hafif
	(2)	Orta
	(3)	Yoğun
Vakuolizasyon	(0)	Yok
	(1)	Hafif
	(2)	Orta
	(3)	Yoğun

3.3.10. İstatiksel analiz

Çalışmada tanımlayıcı istatistikler ortalama, standart sapma, medyan, minimum ve maksimum olarak sunulmuştur. Verilerin normal dağılım gösterip göstermediği Shapiro-Wilk ve Kolmogorov-Smirnov testleri ile kontrol edilmiştir. Veriler normal dağılım göstermediğinden bağımsız grupların değerlendirilmesinde Kruskal-Wallis testi yapılmıştır. Bağımsız grupların alt gruplarındaki farkı belirlemede Tukey testi kullanılmıştır. Tekrarlayan ölçümlerin farklılığını test etmede Friedman testi kullanılmıştır. Bağımlı grupların ikili karşılaştırılmasında Wilcoxon testi kullanılmıştır. İstatistiksel değerlendirmede SPSS (ver. 26) paket programı kullanılmıştır. İstatistiksel anlamlılık düzeyi $p < 0.05$ olarak kabul edilmiştir.

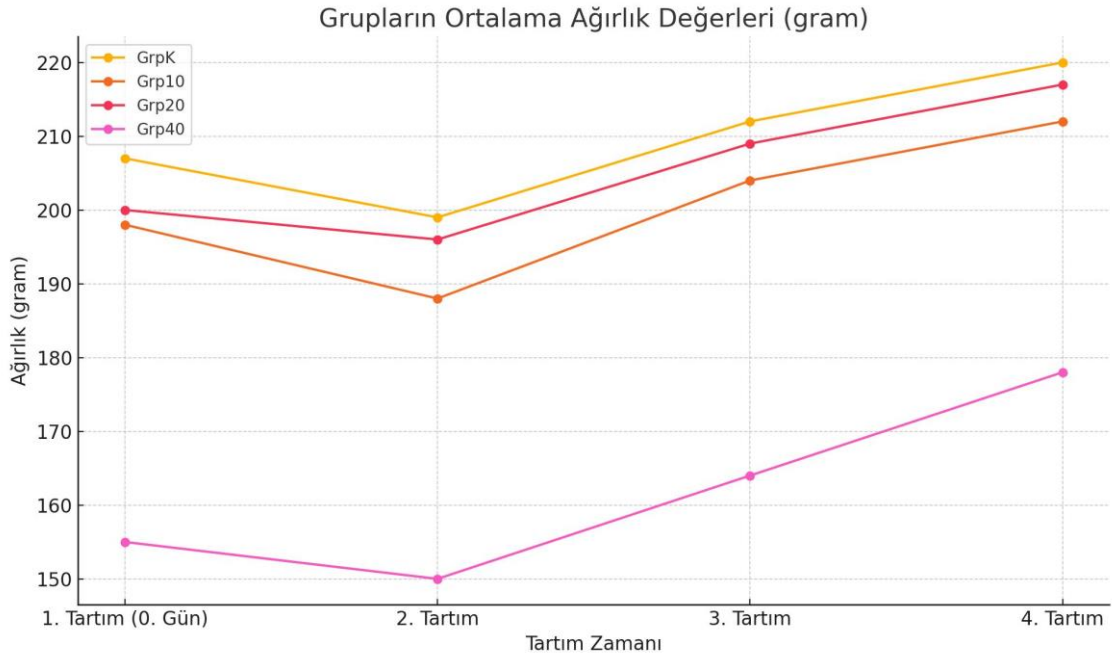
4. BULGULAR

4.1. Canlı Ağırlık Takibi

Haftalık olarak yapılan ölçümler sonucunda canlı ağırlıklarında kayıp olmaksızın fizyolojik bir kilo artışının olduğu tespit edilmiştir. Çalışma süresince yapılan tartımların ortalama değerleri Tablo 4’te, Şekil 19’da grupların gram değerinde ortalama ağırlık değerlerini gösteren grafiğe yer verilmiştir.

Tablo 6. Grupların gram değerinde ortalama ağırlık değerleri.

	1. Tartım (0. Gün)	2. Tartım	3. Tartım	4. Tartım
GrpK	207	199	212	220
Grp10	198	188	204	212
Grp20	200	196	209	217
Grp40	155	150	164	178



Şekil 18. Grupların gram değerinde ortalama ağırlık değerleri.

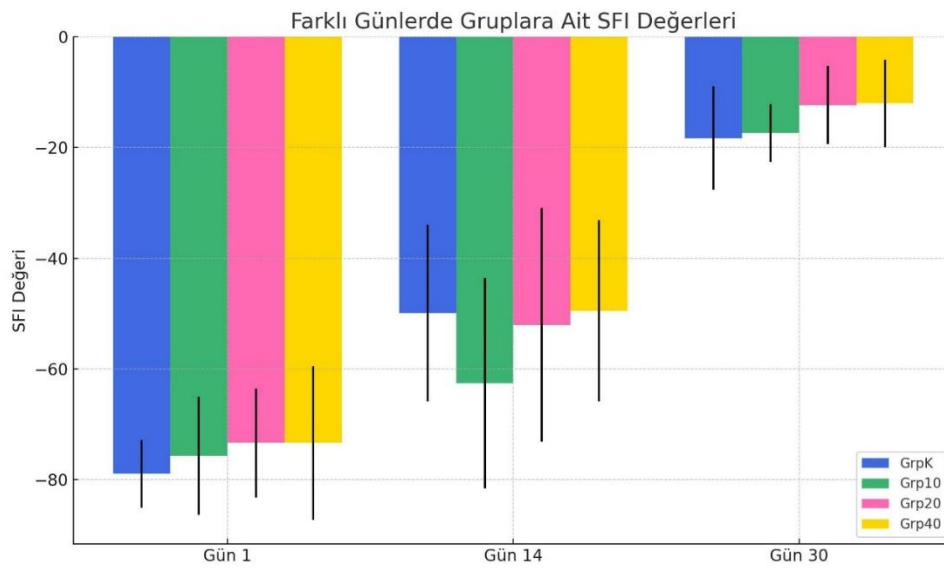
4.2. Yürüme Testi (Siyatik Fonksiyon Endeksi SFI)

Yürütme testi 1., 14. ve 30. günlerde gerçekleştirildi. Birinci günde tüm gruplarda SFI uygulandı. Ancak Grp20 ve Grp40’ın ikişer üyesinde gözlenen ileri seviye dorsal

fleksiyon sebebiyle SFI değerleri hesaplanamadı. On dördüncü ve otuzuncu günlerde tüm gruplarda ayak izleri tespit edildi. Birinci, on dördüncü ve otuzuncu günlerde yapılan SFI ölçüm sonuçlarına göre gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark görülmemiştir ($p>0.05$). Ancak her grup kendi içinde birinci, on dördüncü ve otuzuncu günlerde kıyaslandığında istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p<0.05$). Bahsi geçen istatistiksel değerlendirme sonuçlarına Tablo 7 ve Tablo 8’de yer verilmiştir. Şekil 20 ve Şekil 21’de bu istatistiksel analizlerin grafik ile gösterimlerine yer verilmiştir.

Tablo 7. 1. 14. 30. günlerde SFI değerlerinin gruplar arasında kıyaslanması.

		Ort	SS	Med	Min	Mak	P
SFI 1 Gün	GrpK	-78.93	6.13	-78.02	-87.06	-71.17	0.632
	Grp10	-75.71	10.73	-77.82	-89.85	-62.96	
	Grp20	-73.38	9.84	-78.32	-80.98	-57.17	
	Grp40	-73.39	13.85	-73.19	-89.59	-57.58	
SFI 14 Gün	GrpK	-49.93	15.96	-50.70	-70.86	-27.46	0.344
	Grp10	-62.57	19.01	-70.74	-85.44	-33.10	
	Grp20	-52.03	21.03	-57.19	-74.70	-14.54	
	Grp40	-49.51	16.39	-41.99	-75.64	-33.72	
SFI 30 Gün	GrpK	-18.29	9.34	-19.18	-28.47	-0.96	0.224
	Grp10	-17.35	5.21	-19.55	-22.74	-10.61	
	Grp20	-12.33	7.05	-14.10	-19.22	0.45	
	Grp40	-12.02	7.93	-9.30	-24.08	-3.79	
Ort: Ortalama, SS: Standart Sapma, Med: Medyan, Min: Minimum, Mak: Maksimum							

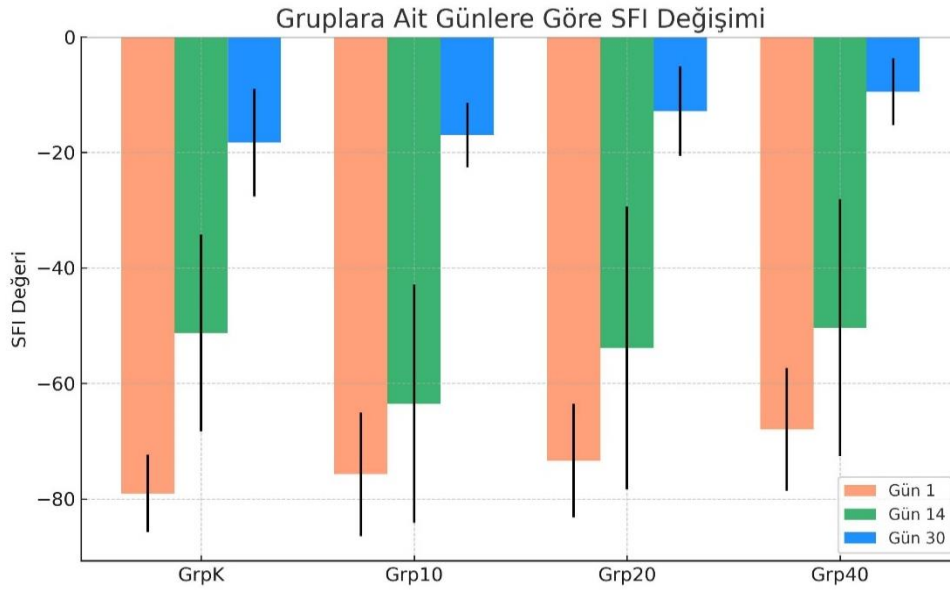


Şekil 19. Gruplar arası SFI değerleri

Tablo 8. Zamana göre grup içi SFI değerlerinin kıyaslanması.

		Ort	SS	Med	Min	p
GrpK	Gün 1	-79.08 ^c	6.70	-87.06	-71.17	0.002
	Gün 14	-51.25 ^b	17.07	-70.86	-27.46	
	Gün 30	-18.29 ^a	9.34	-28.47	-0.96	
Grp10	Gün 1	-75.71 ^b	10.72	-89.85	-62.96	0.009
	Gün 14	-63.50 ^b	20.64	-85.44	-33.10	
	Gün 30	-16.98 ^a	5.60	-22.73	-10.61	
Grp20	Gün 1	-73.37 ^c	9.84	-80.97	-57.16	0.015
	Gün 14	-53.87 ^b	24.50	-74.70	-14.54	
	Gün 30	-12.84 ^a	7.74	-19.22	0.45	
Grp40	Gün 1	-67.98 ^{ab}	10.60	-78.78	-57.57	0.05
	Gün 14	-50.34 ^b	22.26	-75.63	-33.72	
	Gün 30	-9.47 ^a	5.77	-15.34	-3.79	

Aynı sütunda farklı üst simge harfleri (a, b, c) olan ortalamalar önemli ölçüde farklılık göstermektedir (p < 0.05). Ort: Ortalama, SS: Standart Sapma, Med: Medyan, Min: Minimum, Mak: Maksimum



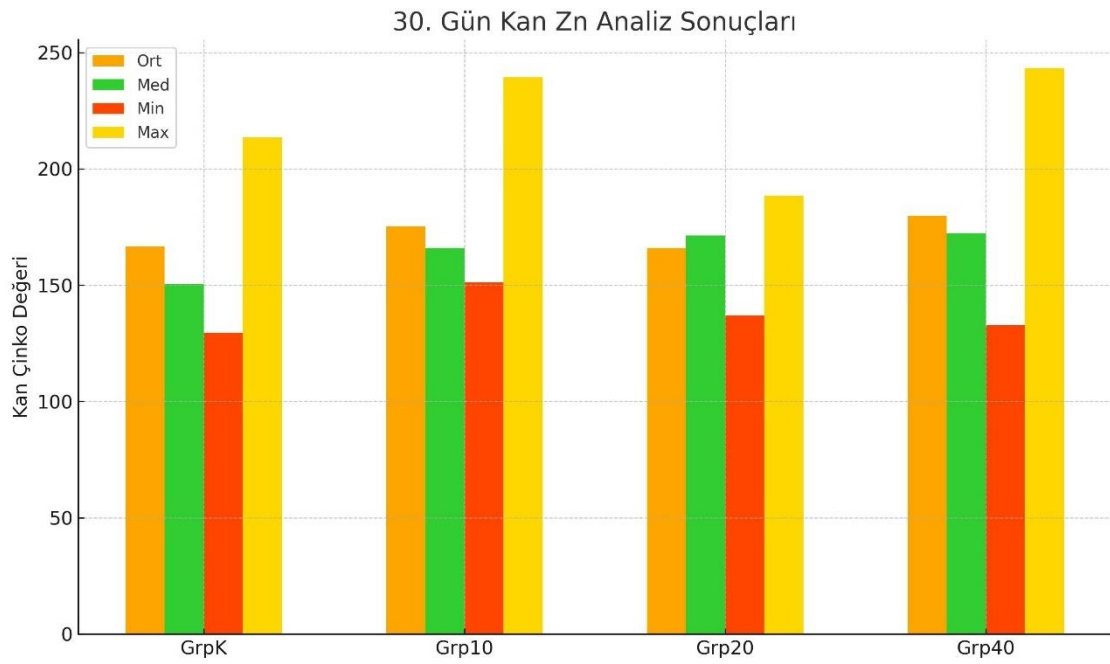
Şekil 20. Zamana göre grup içi SFI değerlerinin kıyaslanması.

4.3. Kan Analizi

Yapılan biyokimyasal analiz sonucunun istatistiksel olarak değerlendirildiğinde $p > 0.05$ 'ten olduğundan gruplar arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır. Sonuçlar Tablo 9'da sunulmuştur. Şekil 22'de kan çinko analizine dair grafik gösterilmiştir.

Tablo 9. Kan Zn analiz sonuçları.

		Ort	SS	Med	Min	Max	p
Kan Çinko değerleri	GrpK	166.67	31.20	150.52	129.53	213.45	0.943
	Grp10	175.24	29.73	165.91	151.14	239.30	
	Grp20	165.98	23.41	171.34	136.93	188.42	
	Grp40	179.83	45.07	172.30	132.73	243.30	
Ort: Ortalama, SS: Standart Sapma, Med: Medyan, Min: Minimum, Mak: Maksimum							



Şekil 21. Kan çinko analiz sonuçları.

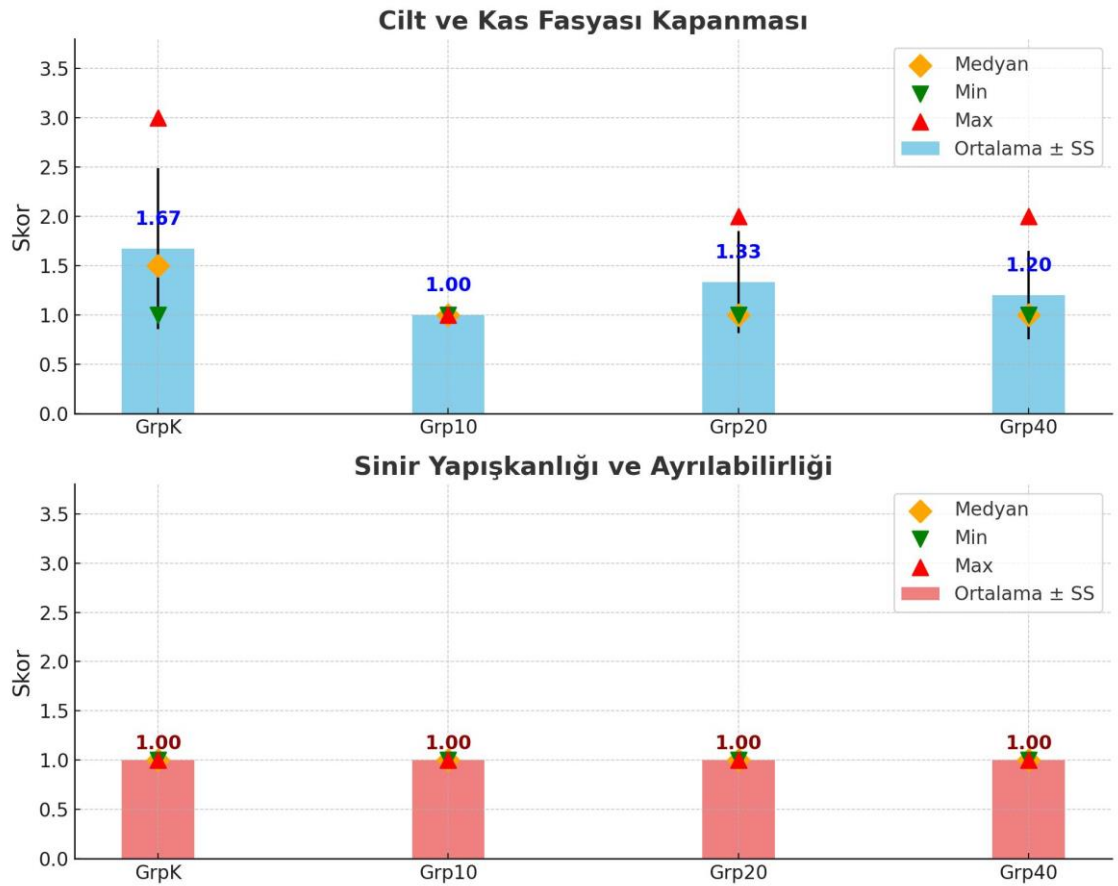
4.4. Makroskobik Değerlendirme

Cerrahi sonrası 30. gün sonunda, yara hattı enfeksiyon ve dikiş reaksiyonu açısından değerlendirildi. Çalışma süresince hiçbir ratta insizyon bölgesinde enfeksiyon gelişimi veya dikiş hattında ayrılma gözlenmemiştir. Cilt ve kas fasyasının bütünlüğü, perinöral skar oluşumu ile bu dokunun makroskobik görünümü ve siyatik sinirin çevre dokulardan ayrılabilirliği, Petersen'in makroskobik değerlendirme kriterleri esas alınarak değerlendirilmiş ve her birey için kayıt altına alınmıştır. Toplanan verilerden yapılan analizde gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p>0.05$). Sonuçlar Tablo 9'da sunulmuştur. Şekil 23'te makroskobik inceleme sonuçlarının grafik ile gösterimine yer verilmiştir.

Tablo 10. Makroskobik analiz istatistiksel değerlendirme.

		Ort	SS	Med	Min	Max	p
Cilt ve Kas Fasyası Kapanması	GrpK	1.67	0.816	1.500	1	3	0.198
	Grp10	1.00	0.000	1.000	1	1	
	Grp20	1.33	0.516	1.000	1	2	
	Grp40	1.20	0.447	1.000	1	2	
Sinir Yapışkanlığı ve Ayrılabilirliği	GrpK	1.00	0.000	1.000	1	1	1.000
	Grp10	1.00	0.000	1.000	1	1	
	Grp20	1.00	0.000	1.000	1	1	
	Grp40	1.00	0.000	1.000	1	1	

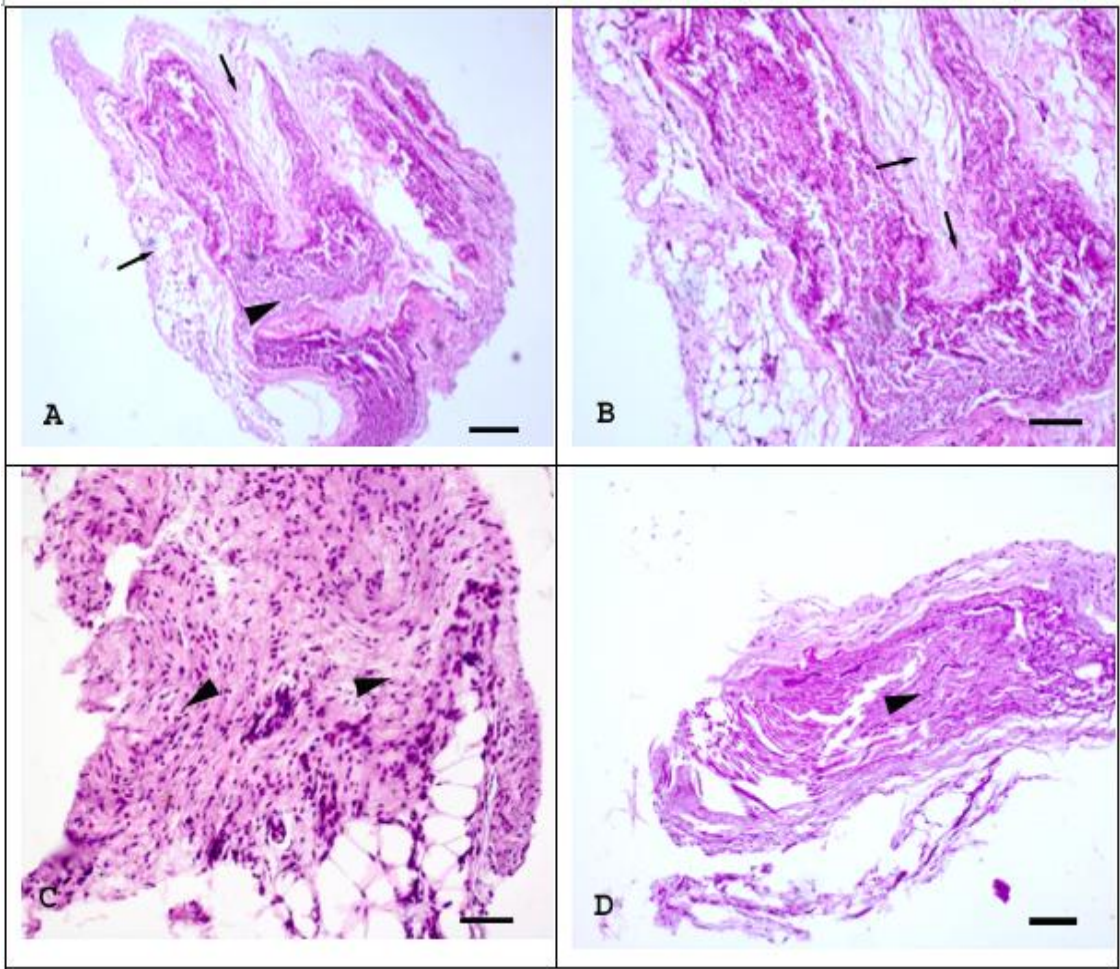
Ort: Ortalama, SS: Standart Sapma, Med: Medyan, Min: Minimum, Mak: Maksimum



Şekil 22. Makroskobik inceleme sonuçları.

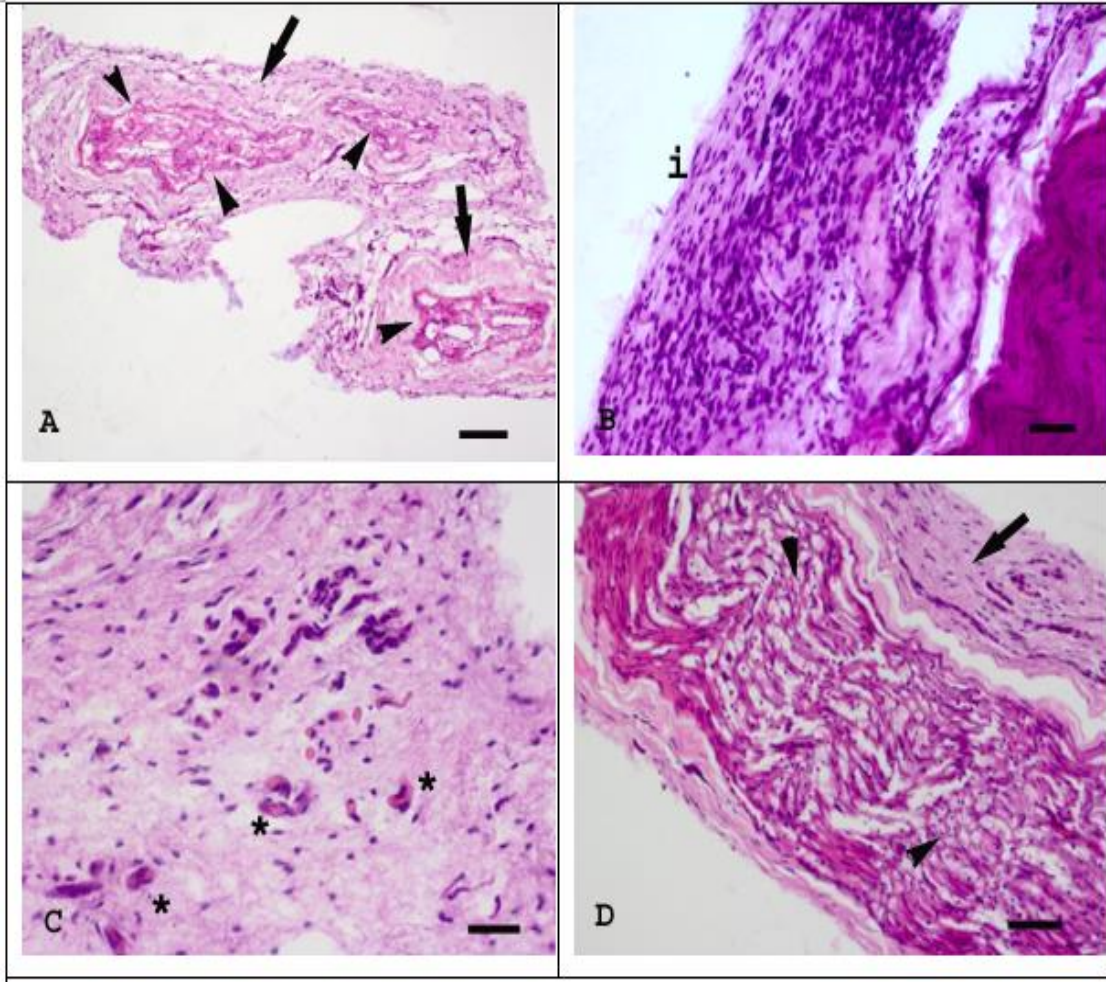
4.5. Histopatoloji

Siyatik sinir hasarı oluşturulduktan sonra, GrpK örneklerinde; iyileşme bölgesinde geniş alanlar halinde dejenere ve nekrotik aksonal yapılar izlendi. Bu alanların içerisi ve çevresinde yaygın makrofaj ve lenfosit infiltrasyonları dikkati çekerken, kısmen aksonal rejenerasyon faaliyetlerinin şekillendiği olgularda, akson tomurcuklarının etrafının yaygın bağdoku proliferasyonu ile çevrelendiği ve sınırlı adacıklar oluşturdukları dikkati çekti. Bu gruptaki tüm olgularda tam olmayan ve kötü dereceli rejenerasyon faaliyetlerine yeni şekillenen kapillarizasyonların eşlik ettiği gözlemlendi. Şekil 24’de GrpK’ye ait sinir histopatoloji sonuçları gösterilmiştir.



Şekil 23. GrpK’ye ait sinir histopatolojisi. Siyatik sinir hasar alanında dejenere ve tamamen nekrotik akson kalıntıları (Ok başı) ve yoğun fibrozis (Ok) gözlenmekte. Bar= 280µm (A), 130µm (B), 90µm (C), 280µm (D).

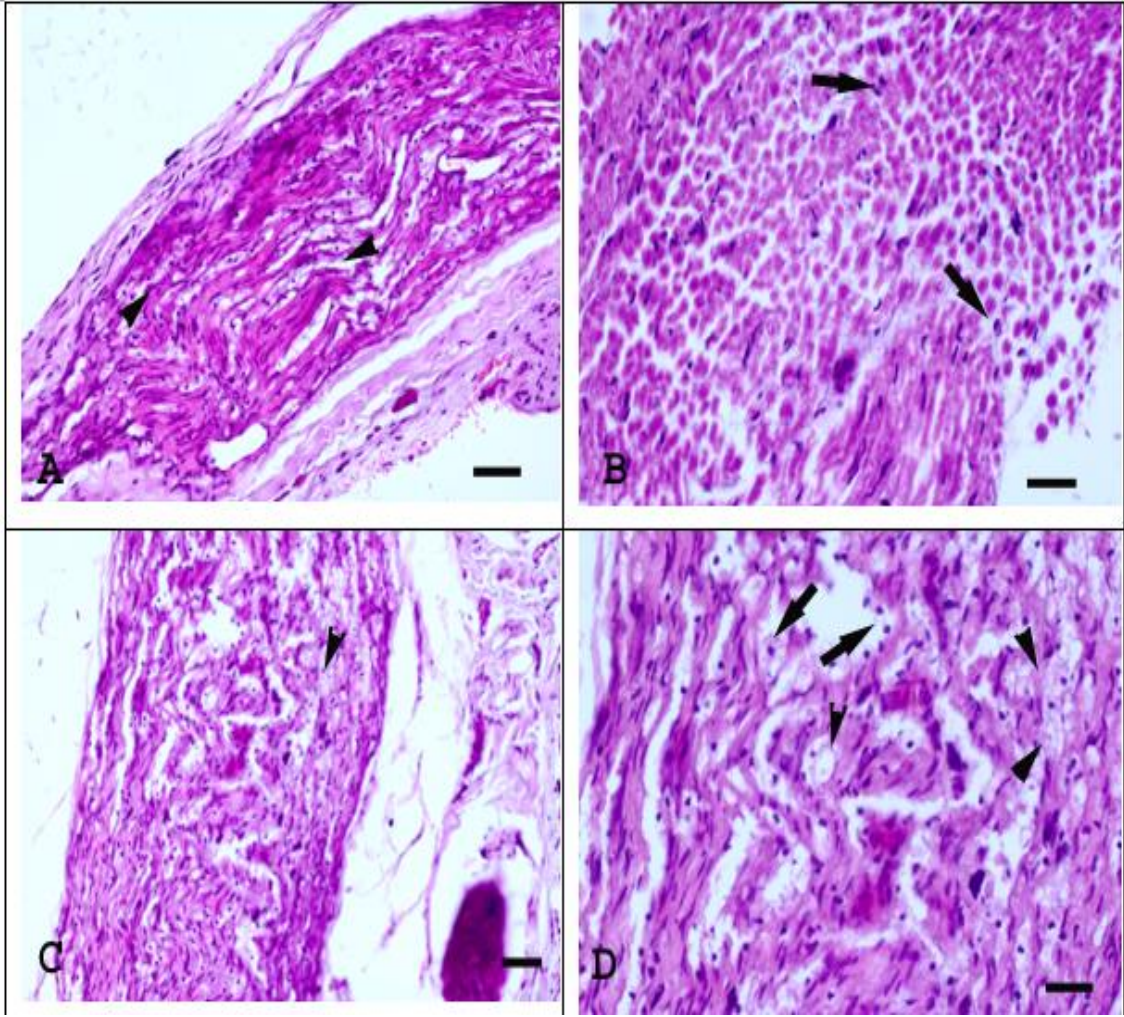
Grp10 örneklerinde; aksonal tomurcukların birbirine paralel ve ince myelin kılıfına sahip oldukları, yer yer infamatuar hücre infiltrasyonları ile hiperplazik Schwann hücrelerinden oluşan tamir faaliyetleri izlendi. Bu grup örneklerde, aksonal kılıfın yoğun vakuolizasyona sahip olduğu ve orta derecede fibrozisin varlığı dikkati çekti. . Şekil 25’de Grp10’a ait sinir histopatoloji sonuçları gösterilmiştir.



Şekil 24. Grp10’a ait sinir histopatolojisi. İyileşme bölgesinde dejenere ve fragmente akson kümeleri (Okbaşı), yaygın fibrozis (Ok), inflammatuar hücre infiltrasyonları (i) ile neovaskülarizasyon (Asteriks) dikkati çekmekte. 10mg grubu. Bar= 260µm (A), 90µm (B), 90µm (C), 130µm (D).

Grp20 örneklerinde; rejeneratif etkinliklerin fibrozis ve sınırlı sayıdaki makrofaj ve lenfosit infiltrasyonları ile birliktelik gösterdiği dikkati çekmekle birlikte, rejenera aksonların kesintisiz şekilde gerçekleştiği ve periferinde iğ şekilli Schwann hücrelerinin bulunduğu tespit edildi. Bu grupta rejenerasyon orta derecede olup, enflamatuar

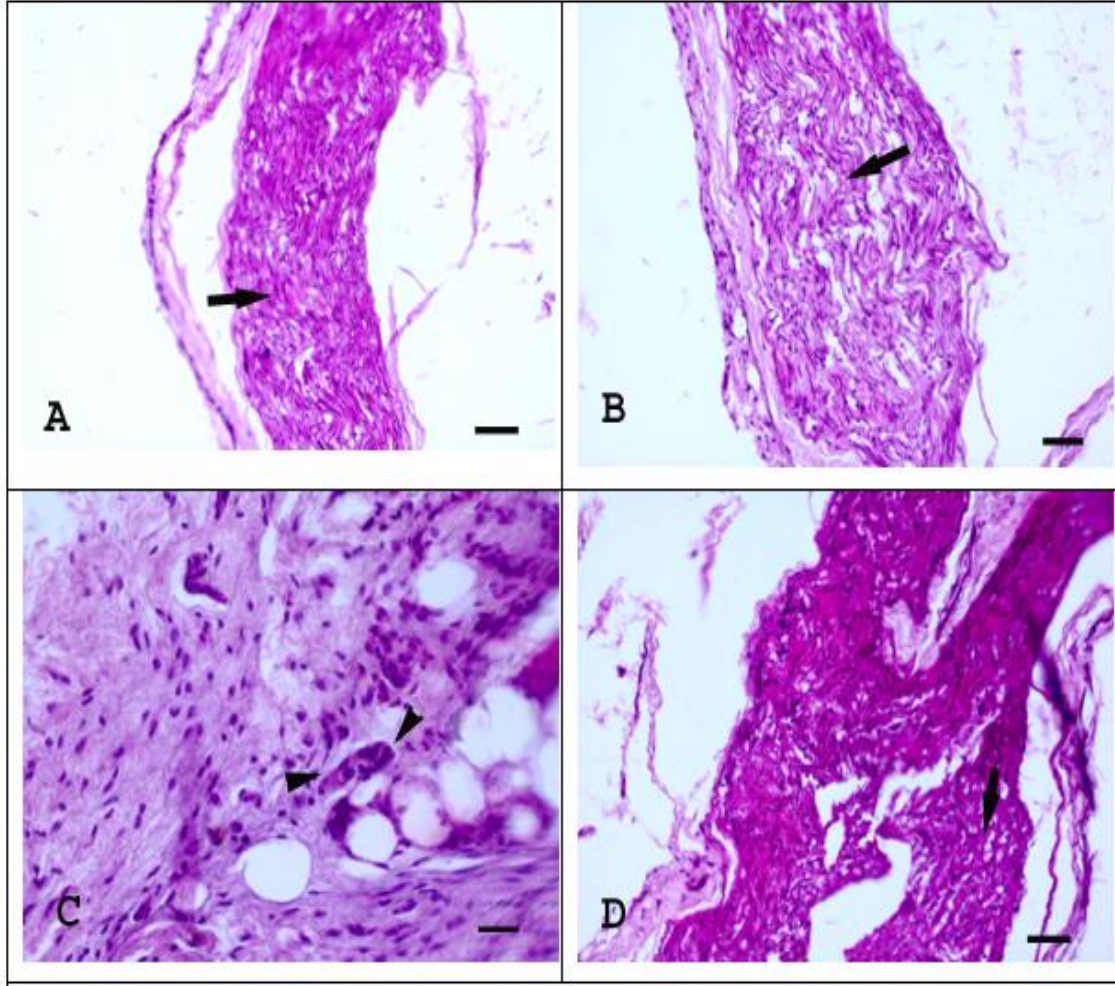
değişiklikler hafif derecedeydi. Neovaskülarizasyon yine fibrozis alanlarında ve bir iki kapillar ile karakterize olup, akson myelin kılıflarının vakuolizasyonu da tedavi uygulanmayan ve 10 mg tedavi grubuna göre daha düşük seviyede şekillenmişti. . Şekil 26’de Grp20’ye ait sinir histopatoloji sonuçları gösterilmiştir.



Şekil 25. Grp20’ye ait sinir histopatolojisi. İyileşme alanında, vakuolizasyon içeren ve tam myelinizasyonunu tamamlamamış akson demetleri (Okbaşı) ile Schwann hücrelerinin (Ok) şişkin ve oval görünümde oldukları gözlenmektedir. Bar= 130µm (A), 90µm (B), 130µm (C), 90µm (D).

Grp40 örneklerinde; aksonal rejenerasyonun iyi derecede şekillendiği ortaya konulmakla birlikte, hasar oluşturulan bölgenin proksimal ve distal uçları arasında sınırlı fokal boşluklar mevcuttu. Fibrozis ve inflamasyonun oldukça düşük derecede olduğu ve iyileşme bölgesinde bir iki kapillardan ibaret neovaskülarizasyon alanları gözlemlendi. Bu grupta, rejenere aksonların etrafında yeralan myelin kılıfı iyi şekillenmiş ve nadiren

vakuolizasyon içermektedir. Şekil 27’de Grp40’a ait sinir histopatoloji sonuçları gösterilmiştir.



Şekil 26. Grp40’a ait sinir histopatolojisi. Siyatik sinirin iyileşme bölgesinde, sınırlı vakuolizasyon ve iyi rejenerasyona sahip aksonlar (Ok) dikkati çekmekte. Kapillar damar (Okbaşı) ve bağdoku oluşumlarına ise fokal alanlar halinde rastlanmakta. Bar= 90µm (A), 90µm (B), 280µm (C), 130µm (D).

Yapılan histopatolojik inceleme sonucunda elde edilen semikantitatif verilerden yapılan istatistiksel değerlendirmenin sonucu Tablo11 de verilmiştir.

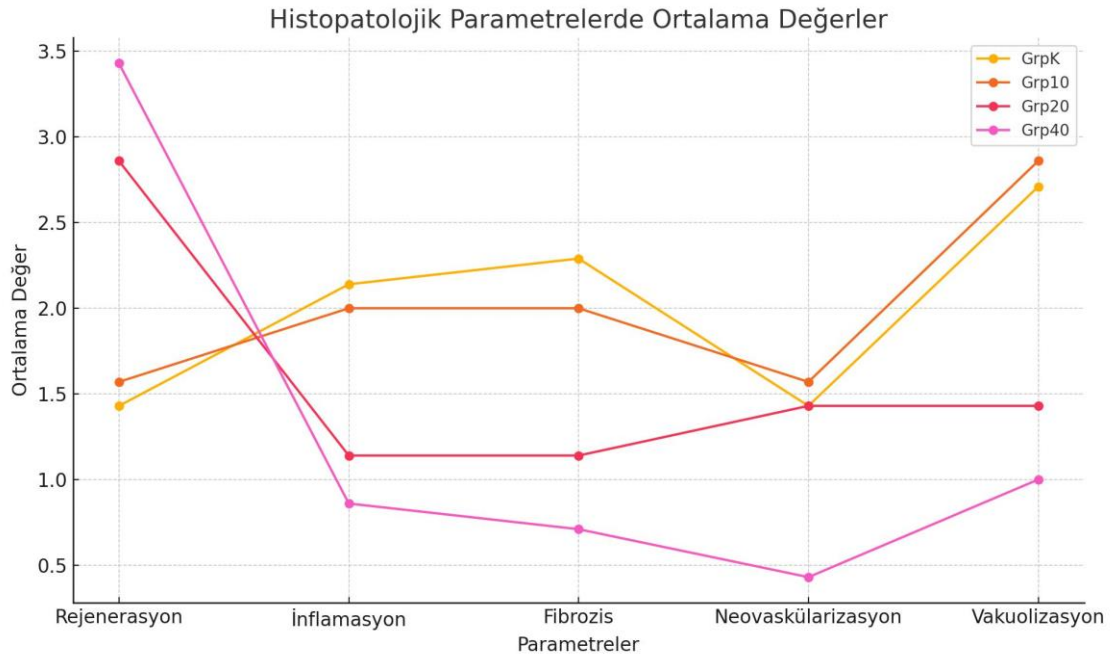
Rejenerasyon, fibrozis ve vakuolizasyonun değerlendirilmesinde GrpK-Grp10 ve Grp20-Grp40 kendi arasında benzerlik gösterirken, bu iki benzer gruplar arasında istatistiksel olarak fark bulunmuştur ($p<0.05$). İnflamasyonun değerlendirilmesinde bütün gruplar birbirinden istatistiksel olarak farklıdır ($p<0.05$) ve Grp40 da inflamasyon değerinin en düşük olduğu bulunmuştur. Neovaskülarizasyonun değerlendirilmesinde ise GrpK,

Grp10, Grup20 birbirine benzer bulunurken Grp40 istatistiksel olarak anlamlı farka sahiptir ($p<0.05$).

Bu değerlendirme sonucuna göre en olumlu sonucun Grp20 ve Grp40 da olduğu bulunmuştur. Tablo 11’de histopatolojik incelemenin istatistiksel analiz sonuçlarına yer verilmiştir. Şekil 28’de histopatolojik değerlendirme sonuçları ile yapılan istatistiksel analizin grafiksel gösterimine yer verilmiştir.

Tablo 11. Histopatolojik incelemenin istatistiksel değerlendirilmesi.

		Ortalama	Std. Sapma	Median	Minimum	Maximum	p
Rejenerasyon	GrpK	1.43 ^b	0.535	1	1	2	<0.001
	Grp10	1.57 ^b	0.535	2	1	2	
	Grp20	2.86 ^a	0.378	3	2	3	
	Grp40	3.43 ^a	0.535	3	3	4	
İnflamasyon	GrpK	2.14 ^a	0.69	2	1	3	<0.002
	Grp10	2 ^{ab}	0.577	2	1	3	
	Grp20	1.14 ^{bc}	0.69	1	0	2	
	Grp40	0.86 ^c	0.378	1	0	1	
Fibrozis	GrpK	2.29 ^a	0.756	2	1	3	<0.001
	Grp10	2 ^a	0.577	2	1	3	
	Grp20	1.14 ^b	0.378	1	1	2	
	Grp40	0.71 ^b	0.488	1	0	1	
Neovaskülarizasyon	GrpK	1.43 ^a	0.535	1	1	2	<0.01
	Grp10	1.57 ^a	0.535	2	1	2	
	Grp20	1.43 ^a	0.535	1	1	2	
	Grp40	0.43 ^b	0.535	0	0	1	
Vakuolizasyon	GrpK	2.71 ^a	0.488	3	2	3	<0.001
	Grp10	2.86 ^a	0.378	3	2	3	
	Grp20	1.43 ^b	0.535	1	1	2	
	Grp40	1 ^b	0.577	1	0	2	
Aynı sütunda farklı üst simge harfleri (a, b, c) olan ortalamalar önemli ölçüde farklılık göstermektedir (p < 0.05)							



Şekil 27. Histopatolojik değerlendirme sonuçları.

5. TARTIŞMA VE SONUÇ

Bir sinir hasarının tedavisinin gerçekleştirilebilmesi için hasar sonrası sinirde meydana gelen değişikliklerin bilinmesi önemlidir. WD ile başlayan bu süreç hasar seviyesine ve uygulanan tedaviye bağlı olarak rejenerasyon ile sonuçlanabilir. Tam iyileşmenin olması için remiyelinizasyon, aksonal rejenerasyon ve reinnervasyon aşamalarının tamamlanması gerekir. Prognoz, Sunderland'in sınıflandırmasına göre I-II ve III. seviye hasarlarda iyidir. IV-V. veya mix seviye hasarda prognoz kötüdür ve cerrahi yaklaşım gereklidir. Cerrahi yaklaşımın da tam rejenerasyonu sağlamaması araştırmacıları iyileşme sürecinde etkili olan biyokimyasal süreçleri araştırmaya yönlendirmiştir. Biz de çalışmamızda cerrahi yaklaşım gerektirmeyen aksonetmezis tipi hasarda oksidatif stres üzerine etkisi bulunan ve nöron gelişiminde rolü olan Çinko L-Karnosin'nin sinir iyileşmesi üzerine etkisini araştırdık.

Forterre ve ark., (2007)'nın, 1997-2006 yılları arasında yaptıkları insidans çalışmasında iatrojenik gelişen 27 sinir yaralanmasından 25'inin cerrahi müdahaleden kaynaklandığını bildirmişlerdir. Bu cerrahi müdahaleler, pelvik yaralanmaların tedavisi, femoral kırıkların intramedüller pinlenmesi, kalça protezi, tibial plato seviyeleme osteotomisi ve perineal hernia olarak belirtilmiştir. Diğer 2'si ise intramüsküler enjeksiyondan sonra meydana geldiğini belirtmişlerdir. Periferik sinir hasarlanmasında en sık görüleni gerilme tipi, yaklaşık %30 ile ikinci olarak parsiyel veya total yırtılma, üçüncü olarak da iskemik lezyonlardır (Khaled ve ark, 2023). Yapılan insidans çalışmalarında aksonetmezis tipi hasarlanmanın insidansı diğer tip hasarlanmalardan daha yüksek olduğu gösterilmiştir (Christopher ve ark., 2008). Ayrıca aksonetmezis tipi yaralanmada, tedavi seçenekleri arasında cerrahi prosedürün olmaması ve deneysel açıdan uygulanabilirliği nöronetmezis tipi yaralanmaya göre kolaylık sağlamaktadır (Panagopoulos ve ark, 2017). Bu sebeple araştırmamızda ratlarda siyatik sinir üzerinde bu tip hasarlanma modeli tercih edilmiştir.

Literatürde, fasial, median ve siyatik sinir gibi birçok periferik sinir üzerinde hasarlanma modeli oluşturulmuştur. Rat siyatik siniri, uzun seyri, diğer periferik sinirlere göre daha kalın olması, cerrahi olarak ulaşılabilirlik ve uygulama kolaylığı sağlaması, iyileşme sürecinin hızlı olması, ekonomik ve etik açıdan uygunluk göstermesi, büyük

gruplarda araştırma yapma fırsatı sunması nedeniyle deneysel çalışmalarda sıklıkla tercih edilir (Varejão ve ark., 2001; Sulaiman ve Gordon, 2013; Khaled ve ark., 2023). Ayrıca daha önce yapılan benzer çalışmalarla karşılaştırma yapabilme imkânı vardır (Papalia ve ark., 2003). Bu nedenle çalışma modeli olarak rat siyatik siniri tercih edilmiştir.

Steroidler, anti-inflamatuvar ve immünsüpresif özellikleri nedeniyle sinir hasarında yaygın olarak başvuru tedavi ajanlarıdır. Etkilerini, ödemin azaltılması ve hücre zarlarının lipid peroksidasyonuna karşı korunması yoluyla gösterirler. Travmatik periferik sinir yaralanmalarında, literatürde steroid uygulamasına ilk 24 saat içerisinde başlanması, inflamatuvar sürecin kontrol altına alınmasında ve ikincil hasarın önlenmesinde etkili olabileceği belirtilmektedir (Gümrükçü ve ark., 2025). Öztürk ve ark., (2016) tarafından yapılan bir çalışmada 14 gün süreyle intraperitoneal olarak Grup I'e ozon (20mcg/ml); Grup II'ye metilprednizolon (2mg/kg); Grup III'e ozon (20 mcg/ml) ve metilprednizolon (2mg/kg); Grup IV'e izotonik salin (%0.9) solüsyonları verilmiştir. Grup III'te dejenerasyon oldukça düşük olduğundan metilprednizolon ve ozon tedavisinin birlikte kullanılması, ezilme tipi sinir hasarında rejenerasyon için olumlu etkilere sahip olabileceği bulunmuştur (Ozturk ve ark., 2016). Anti-inflamatuvar ajanların sistemik verilmesi, bağışıklık sisteminin genel olarak baskılanmasına neden olabileceği için vücudu enfeksiyonlara karşı savunmasız bırakma riskini taşır (Gerhke ve ark., 2015). Ayrıca makrofaj fonksiyonlarının baskılanması rejenerasyonu geciktirir. E vitamini uygulamasının siyatik sinir aksotomisi sonrasındaki denervasyon atrofisini de önleyebildiği saptanmıştır (Demiryürek ve ark. 2002). Alfa-Lipoik Asit, zerdeçal, Sitikolin, Epigallocateşin-3-Gallat, melatonin, Kuersetin, vitamin B12, Vitamin E gibi birçok antioksidan takviyesinin periferik sinir yaralanması sonrasında iyileşmeyi destekleyici etkiler gösterdiği çeşitli çalışmalarda ortaya konmuştur. Bu takviyelerin etkisi genellikle inflamasyonun ve reaktif oksijen türlerinin üretiminin azaltılması yoluyla gerçekleşmektedir (Yasmine Abushukur, 2022). Çinko ve selenyum gibi inorganik bileşikler, süperoksit radikalini oksijen ve hidrojen peroksite dönüştüren süperoksit dismutaz (SOD) enzimlerinin prostetik gruplarının bir parçasıdır. Bu bileşikler, oksijen ve glutatyon varlığında hücrelerde ortaya çıkan oksidatif hasara karşı savunmada yer alır ve enzimatik kofaktör olarak hücresel korunmada önemli rol oynar (Gerhke ve ark, 2015). Cu-Zn SOD nöronlarda ve diğer hücrelerde serbest radikalleri detoksifiye ederek hücreyi hasardan koruyan enzimlerden biridir (Troy ark., 1996).

Çinko, MRE (metal yanıt elementi) ile bağlanan transkripsiyon faktörü-1 (MTF-1) aracılığıyla binlerce genin düzenlenmesinde rol oynar. Ayrıca, çeşitli hücrel sinyal iletim yollarını; kinaz ve fosforilaz enzimlerinin aktivitelerini etkileyerek kontrol eder (King ve ark., 2016). Çinko düzeylerindeki herhangi bir azalma, langerhans hücresi adacıklarının insülin üretme ve salgılama yeteneğini etkileyebilir ve özellikle tip 2 diyabette sorunu daha da kötüleştirebilir (Kaur ve ark., 2014). Zn eksikliği sadece insülinin yapısını bozmakla kalmaz, aynı zamanda insülinin etkinliğini ve aktivitesini de azaltır. Ayrıca insülin reseptörünün beta alt birimini fosforile ederek ve glikojen sentez kinaz inhibisyonu yaparak insülin yolunu çeşitli şekillerde etkiler (Hussain ve ark., 2022). Mirzakhani ve ark. (2018), periferik sinir hasarı oluşturdıkları çalışmada Karnosin maddesiyle ratlarda SFI değerlerinde, histolojik ve biyokimyasal olarak da düzelme elde etmişler. Çinkonun antioksidan ve diğer etkileri yaygın olarak bilinmesine rağmen yapılan literatür taramalarında Çinko L-Karnosinin periferik sinir iyileşmesi üzerine etkisinin araştırılmadığı tespit edilmiştir. Ayrıca uzun süreli çinko kullanımına bağlı toksikasyon şekillenmediği görülmüştür. Çinko L-Karnosin belirtilen gerekçelere dayanarak etken madde olarak seçilmiştir.

Oral alınan çinko jejunumda emilir. Sonra birçok diğer metalin seviyelerini düzenleyen hücre içi protein olan metalotiyonin proteine bağlanır. Çinko plazmada çoğunlukla albumine bağlıdır. Aşırı çinko alınımında serbest çinko miktarını azaltmak için metalotiyonin üretimi artar ancak bakırın metalotiyonine bağlanma affinitesi daha yüksek olduğundan bakır seviyelerinde düşmeye sebep olur. Yani çinko alınımının fazla olması bakır seviyesinin düşmesi ile sonuçlanabilir. Metalotiyonin-çinko kompleksinin atılımı, ise safra ve dışkı yolu ile olmaktadır ancak doz aşımında bu mekanizma yetersiz kalmaktadır (Agnew ve Slesinger, 2022). Kusma, mide ağrısı-bulantısı, ishal, uyuşukluk ve halüsinasyonlar, yüksek kan basıncı ve böbreğe gelen kan akışında azalma çinko toksisitesinin belirtileridir (Schoofs ve ark, 2024). Tez çalışması boyunca bu semptomlardan hiçbiri gözlemlenmemiştir.

Ebuehi ve Akande (2009), tarafından çinko eksikliğinin oksidatif stres, kan değerleri ve hafıza üzerine etkisinin değerlendirilmesi üzerine yaptıkları çalışmada, kontrol, 4 ve 30mg/kg ZnSO₄ içeren diyetler ile beslenen ratlarda, kontrol grubu 100 gramdan 180 grama, 4 mg verilen grupta ise 100 gramdan 140 grama 30 mg çinko verilen

grupta 100 gramdan 160 grama artış gözlemlenmiştir. Normal diyetle beslenen ratlar çinko ile yeterli beslenen ratlara göre daha fazla kg artışı göstermişlerdir. Bizim çalışmamızda GrpK 207 gramdan 220'ye, Grp10 198 gramdan 212'ye, Grp20 200 gramdan 217'e, Grp40 155 gramdan 178 grama değişimi gözlemlenmiştir. Çinko L-Karnosin verilen gruplar ve kontrol grubu arasında kilo artışı açısından fark tespit edilmemiştir. 40 mg/kg dozuna kadar Çinko L-Karnosin verilmesinin ağırlık artışını olumsuz etkilemediği sonucuna ulaştık.

SFI siyatik sinir hasarı ve onarımını takiben fonksiyonel durumu değerlendirmede güvenilir bir yöntemdir. Ayrıca tekrarlanabilir, ekonomik ve kantitatif bir ölçümdür. Ancak bu yöntem, dorsal fleksiyon, otonom hareketler ya da kuyruğun sürüklenmesi gibi durumlarla sonuçlanan ağır sinir yaralanmalarında (nörotmezis) aynı derecede güvenilir olmayabilir (Dinh ve ark., 2009). SFI, fonksiyonel iyileşmesinin pratik temsili ve lokomotor performansın değerlendirilmesi için kullanılabilir. Siyatik sinir hasarında fonksiyonel durumu değerlendirmede diğer bir yöntem olarak kullanılan sıcak plaka testi ise nosisepsiyon değerlendirilmesinde kullanılabilir (Asghari ve ark., 2025).

Literatürde farklı deneysel modellerde, SFI değerlendirme zamanlarının çalışmanın amacına ve kullanılan yönteme göre değişkenlik gösterdiği bildirilmektedir. Bayburt ve ark. (2025) tarafından yapılan çalışmada, SFI ölçümleri preoperatif dönemin yanı sıra postoperatif 7. 14. 21. ve 28. günlerde gerçekleştirilmiştir. Sinir kesisi sonrası uygulanan polietilen glikol füzyonu (PEG-füzyonu) yönteminin değerlendirildiği bir başka çalışmada ise SFI, postoperatif 12 hafta boyunca haftalık aralıklarla takip edilmiştir (Liwen, 2025). Sinir kesisi ve ezilme modelinde trombosit zengin fibrin (PRF) uygulamasının etkinliğinin araştırıldığı çalışmada ise SFI, 0. 14. ve 30. günlerde ölçülmüştür (Beyter, 2023). Öte yandan, aksonotmezis tipi sinir hasarında N-asetilsistein uygulamasının etkisinin değerlendirildiği çalışmada ise SFI yalnızca postoperatif 30. günde ölçülmüştür (Sarıtış, 2024).

Yürüme, yalnızca kas-iskelet sistemi değil, aynı zamanda periferik ve merkezi sinir sisteminin koordinasyonunu gerektiren oldukça karmaşık bir motor faaliyettir. Bu süreçte siyatik sinir, arka ekstremitenin motor ve duyu innervasyonunda temel rol oynar. Siyatik sinirde meydana gelen bir hasar, özellikle ayak bileği ve parmak eklemlerinin fleksiyon ve ekstansiyon hareketlerini etkileyerek yürüyüş paterninde belirgin

bozulmalara yol açabilir. Bu nedenle, çalışmamızda yürümenin sinirsel kontrolünü fonksiyonel açıdan daha bütüncül bir şekilde değerlendirmek amacıyla SFI kullanmayı tercih ettik. Analiz farklı zaman dilimlerinde yapılabilse de akut ve kronik durumlardaki değişiklikleri tespit edebilmek amacıyla 1, 14, 30. günlerde yürüyüş testlerini gerçekleştirdik.

Çinko, vücutta çeşitli dokularda bulunsa da etkin bir depolama alanı yoktur. Bu yüzden günlük diyetle çinko alınımı gereklidir (King ve ark., 2016). Vücuttan idrar ile atılır (Hussain ve ark., 2022). Sağlıklı erişkin sıçanlarda serum çinko düzeyi 100–150 µg/dL arasında değişmektedir. Bu değer, sıçanlarda fizyolojik çinko homeostazını yansıtan referans aralık olarak kabul edilmektedir (Wilkins ve ark., 1972). Seyedmajidi ve ark. (2014), normal rat serum çinko düzeyini 84-159 µg/dL olarak bildirmiştir. Zhang ve ark. (2025), diyabetli ratlar üzerine yaptıkları çalışmada 4 hafta boyunca günde bir kez oral olarak, diyabet + çinko grubuna 10 mg/kg çinko; diyabet + metformin grubuna 200 mg/kg metformin; diyabet + metformin + çinko grubuna aynı dozlarda metformin ve çinko verilmiştir. Çalışma sonucunda ratların serum çinko seviyesi 180-250 µg/dl aralığında bulunmuştur ve gruplar arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir fark tespit edilmemiştir. Yaptığımız çalışmada kan örneklerini K2EDTA içeren lacivert kapaklı eser element tüpüne alarak çinko plazma seviyesini ölçtük. Plazma çinko değeri, GrpK'da 129-213 µg/dl, Grup10'da 151-239 µg/dl, Grup20'de 136-188 µg/dl, Grp40'ta 132-243 µg/dl değerleri aralığında ölçülmüştür. Tüm grupların ortalama değerleri ise 166-160.4 (µg /dl) aralığındadır ve gruplar arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir fark bulunamadı ($p>0.05$). Gruplar arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir fark olmamasıyla, çalışmada verdiğimiz 10-40 mg/kg doz aralığının ratlar tarafında metabolize edilebildiği düşünüldü ve çalışma sürecinde hiçbir ratta toksikasyon belirtileri gözlemlenmedi. Çoğu çalışmada kan çinko düzeyinin belirlenmesinde serum kullanılsa da kan çinko seviyesi belirlenmesinde plazma da kullanılabilir (Wilkins ve ark., 1972). Yaptığımız literatür taramasında çinko plazma ve serum değerleri arasında fark bulunamamıştır. Bu durumda kan çinko değeri ölçümü için ikisinin de kullanılabileceğini düşündürmüştür.

Çalışmamız sürecinde, lokal (yara hattı) veya sistemik enfeksiyon gelişmesi, ensizyon hattın iyileşmemesi ve sinir ile çevre dokular arasında adezyon gerçekleşmesi gibi riskler vardı. Çalışmamızda Çinko L-Karnosinin haricinde yara iyileşmesi ve

antimikrobiyal etkili herhangi bir ilaç kullanılmamıştır. Çinko L-Karnosinin bu alandaki etkinliğini değerlendirmek amacıyla Petersen evrelendirme tablosunu kullandık. Petersen evrelendirme tablosu ile cilt ve kas fasyası kapanması ve sinir yapışıklığı ve ayrılabilirliğinin değerlendirilebilir (Petersen ve ark., 1996). Biz de Petersen evrelendirme tablosu ile makroskobik inceleme gerçekleştirdik. Siyatik sinir hasarının iyileşme sürecine yönelik çeşitli tedavi yaklaşımlarının değerlendirildiği deneysel çalışmalarda, makroskobik bulguların objektif olarak değerlendirilmesi amacıyla farklı skorum sistemleri kullanılmaktadır. Bu bağlamda, *Ganoderma lucidum*'un sinir rejenerasyonu üzerindeki potansiyel etkisini araştıran bir çalışmada Petersen evrelendirme tablosu kullanılmış ve elde edilen bulgular doğrultusunda tedavi grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit edilmemiştir (Kavruk ve ark., 2023). Literatürde, çinkonun yara iyileşmesi üzerinde önemli bir rol oynadığı ve özellikle epitelizasyon sürecini hızlandırıcı etkileri olduğu bildirilmiştir Çinko, antioksidan ve antiinflamatuvar özellikleri sayesinde dokuların onarım sürecine katkı sağlayabilmektedir. (Lin ve ark., 2018). Ancak, çalışmamızda çinko uygulamasının siyatik sinir hasarının makroskobik iyileşme bulguları üzerindeki etkisini değerlendirmek amacıyla Petersen evrelendirme sistemi kullanılarak yapılan değerlendirmelerde, gruplar arasında anlamlı bir farklılık gözlemlenmemiştir. Elde edilen veriler ışığında yapılan istatistiksel analiz sonucunda, gruplar arası farkın anlamlı olmadığı belirlenmiş ($p>0.05$), çinko uygulamasının makroskobik düzeyde iyileşmeye katkısının sınırlı olabileceği düşünülmüştür.

Histopatoloji betimleyici bir yöntemdir ve kantitatif analiz yapmak mümkündür (Cariel ve ark, 2014). Sinir histopatolojik incelemesinde hematoksilin eozin veya masson trichrome boyaları tercih edilebilir (Gümrükçü ve ark., 2025). Histopatolojik incelemede farklı kriterlere göre rejenerasyon değerlendirilebilir. Örneğin, Sinir Yarı-Kantitatif Skorum Sistemi (NSQSS) ile fasikül yapısı ve akson yoğunluğu değerlendirilebilir. Ancak ortalama akson sayısını ve yoğunluğunu dikkate alındığından kesitteki akson dağılımının heterojenliği doğrudan skora yansımaz (Bejar-Chapa ve ark, 2025). Dinçer ve ark. (2025), sıçanlarda N. facialis hasarında rosuvastatinin etkinliğinin değerlendirdikleri bir çalışmada sinir rejenerasyonunu, aksonal dejenerasyon derecesi, vasküler konjesyon, makrovakuolizasyon, akson çapı ve miyelin kılıf kalınlığı açısından değerlendirmişlerdir. Xinhong Feng ve Wei Yuan (2015), tarafından yapılan çalışmada

akson lifi düzeni, inflamatuvar hücre infiltrasyonu, miyelin tabakasının şişmesi, vakuolizasyon ve miyelin elipsoidleri gibi kriterler değerlendirilmiştir. Aynı çalışmada immunohistokimya ile GAP-43 ve CD3 değerlendirilmiş, osmiyum tetroksit ile boyanması ile nöromorfometri, miyelinli sinir lifi alanının ölçülmesi ve miyelinli sinir liflerinin sayılması, incelenmiştir. Özcan ve ark. (2020), tarafından sinir iyileşmesi üzerine pirferidone'un etkinliğini araştırdıkları bir çalışmada histopatolojik olarak miyelin yıkımı, vakuolizasyon, makrofajların varlığı açısından değerlendirilmiş olup aynı zamanda immünohistokimyasal olarak kaspas-3 ve NF-κB boyaması yapılmıştır. Akçay ve ark (2016), 900,1800 ve 2100 mhz elektromanyetik alanın siyatik sinir iyileşmesi üzerine etkisini değerlendirdikleri çalışmalarında histopatolojide sinir hücrelerinde yer alan hiperplazi, hemoraji, hyalinizasyon, vakolizasyon, dilatasyon ve rejenerasyonu ile schwann hücre hiperplazisini değerlendirdi. Işık ve ark.'nın (2025) yapmış oldukları bir çalışmada, diyabetik sıçanlar üzerinde metotreksat ve melatonin uygulamasının siyatik sinir rejenerasyonuna olan etkilerinin incelendiği çalışmada sinir histopatolojisinde akson sayısı ve aksonal vakuolizasyon ve miyelin yıkımı gibi aksonların morfolojik özellikleri incelenmiştir.

Periferik sinir yaralanmalarında sinir dokusunun iyileşme süreci, histolojik olarak aksonların sayısı ve çapı gibi parametrelerle değerlendirilebilir. Bu parametreler, aksonların miktarı ve yapısal özellikleri hakkında bilgi sunsa da fonksiyonel iyileşme düzeyini tam olarak yansıtmayabilir. Örneğin, toplam akson sayısı lezyon bölgesindeki aksonların genel yoğunluğunu gösterse de bu sayı bazen hedef organlara ulaşamayan, düzensiz şekilde yönelmiş aksonları da içerebilir ve bu durum fonksiyonel sonuçlarla her zaman örtüşmeyebilir. Akson çapı ise sinirin kaynaklandığı bölge ve olgunlaşma derecesiyle ilişkili olarak değişkenlik gösterebilir (Karşıdağ ve ark., 2008). Ayrıca rejenerasyonu değerlendirebilmek için çeşitli immunoflorosan boyama yöntemleri kullanılabilir (Kim ve ark., 2025). Biz histopatolojik değerlendirme kriteri olarak rejenerasyon, fibrozis, vakuolizasyon, inflamasyon ve neovaskülarizasyonu aldık. En iyi rejenerasyon sonucunu Grp20 ve Grp40 vermiştir. Fibrozis ve vakuolizasyonun en yüksek olduğu gruplar ise GrpK ve Grp10du. İnflamasyon derecesinin azalan sıralaması ise GrpK, Grp10, Grp20, Grp40dı. Neovaskülarizasyonun değerlendirilmesinde ise en olumlu sonucu Grp40 vermiştir.

Antioksidan, antiinflamatuvar etkileri olan Çinko L-Karnosinin, rat siyatik sinir aksonotmezis tipi hasarlarında, iyileşme sürecine etkisini araştırdığımız çalışmamızda klinik gözlem ve histopatolojik incelemeler neticesinde, iyileşmeye olumlu yönde katkı sağladığını gösteren sonuçlar elde edildi.

Çinko L-Karnosin'in otuz gün süreyle değişen dozlarla kullanımının ratlar üzerinde aşırı kilo artışı, zayıflama ve toksikasyona neden olmadığı gözlemlendi. Oral verilen Çinko L-Karnosin'in kan çinko değerinde de değişime sebep olmadığı tespit edildi. Bu durum 40 mg/kg'a kadar verilen Çinko L-Karnosin'in ratlar tarafından metabolize edilebileceği sonucunu doğurdu.

Çalışmamızın histopatoloji sonuçlarına göre Çinko L-Karnosin'in rejenerasyonu ve neovaskülarizasyonu artırması, inflamasyonu, fibrozisi ve vakuolizasyonu baskılamasıyla ilgili en optimal sonuçlar 40mg/kg dozun verildiği gruptan elde edildi. Bu nedenle aksonotmezis tipi perifer sinir hasarında Çinko L-Karnosin'in inflamasyonu baskıladığı ve rejenerasyonu hızlandırdığı kanısına varıldı.

Yaptığımız literatür taramasında periferik sinir hasarında Çinko L-Karnosinin etkinliğinin değerlendirildiği çalışma ile karşılaşılmamıştır. Bu sebeple Çinko L-Karnosin'in aksonotmezis tipi periferik sinir hasarlanmasında etkinliğini değerlendirdiğimiz bu çalışma ile literatüre katkısı olacağını düşünmekteyiz.

Bu tez çalışmasında, EMG, immunohistokimyasal değerlendirme metotları, gastroknimüs kası histopatolojisi, karaciğer ve böbreklerin biyokimyasal değerlendirilmesi incelenememiştir. İleriki çalışmalarda, bu değerlendirme kriterleri ile çalışmanın genişletilmesi yararlı olacaktır.

KAYNAKLAR

- Abdolmaleki A, Zahri S, Bayrami A. Rosuvastatin enhanced functional recovery after sciatic nerve injury in the rat. *Eur J Pharmacol.* 2020;882(5):e173260.
- Abushukur Y, Knackstedt R. The Impact of Supplements on Recovery After Peripheral Nerve Injury: A Review of the Literature. *Cureus.* 2022;14(5):e25135.
- Agnew UM, Slesinger TL. Zinc Toxicity. *StatPearls.* 2022. PMID: 32119435.
- Angevine JBJ. Interneuron. Ramachandran VS (Editor). *Encyclopedia of the Human Brain.* Arizona: Academic Press;2002.
- Akçay C. Deneysel siyatik sinir modelinde 900, 1800 ve 2100 MhZ elektromanyetik alanın siyatik sinir iyileşmesi üzerine etkisi [Tıpta Uzmanlık tezi]. Diyarbakır: Dicle Üniversitesi;2016.
- Alkan I, Bekar E, Altunkaynak Z. Periferik Sinir Yaralanmaları ve Rejenerasyonu. *Ahi Evran Med J.* 2022;6(2):211–219.
- Altun İ, Kurutaş EB. Vitamin B complex and vitamin B12 levels after peripheral nerve injury. *Neural Regen Res.* 2016;11(5):842–845.
- Asghari F, Bayrami A, Abdolmaleki A, Rahim Pourn S, Habibi-Yangjeh A. Neuroprotective effects of Crocus sativus-mediated cerium oxide nanoparticles in a rat model of sciatic nerve crush injury. *Neuropharmacology.* 2025;278:e110567.
- Aslanbey D. Köpeklerde Deneysel Siyatik Paralizinin Kas Transpozisyonu ile Sağaltımı. *Ankara Univ Vet Fak Derg.* 1992;39(1-2):114-131.
- Bağış S, Tamer L, ŞAHİN G, Biçer A, Karabiber M, Canan E . Fibromyaljili Hastalarda Eser Element Düzeyleri. *J Phys Med Rehabil.* 2003;3:19-22.
- Barrett R. Novel Processing Routes For Neural Interfaces [Doktora]. Birmingham: The University of Birmingham; 2013.
- Bayburt KA, Diker N, Aydın MS, Dolanmaz D. The effect of high-intensity versus photobiomodulation therapy (PBM) on the regeneration of the sciatic nerve following crush injury: an animal study. *Lasers Med Sci.* 2025;40:81.
- Bear MF, Connors BW, Paradiso MA. *Neuroscience: Exploring the Brain.* 4th ed. Philadelphia, PA: Wolters Kluwer; 2016.
- Bejar-Chapa M, Rossi N, King NC, Kostyra DM, Hussey MR, McGuire KR et al. Comparison of Photochemically Sealed Commercial Biomembranes for Nerve Regeneration. *J Funct Biomater.* 2025;16(2):50.
- Beyter C. Trombositten Zengin Fibrinin Ratlarda Farklı Siyatik Sinir Hasarı Modellerinin İyileştirilmesinde Tedavi Etkinliğinin Değerlendirilmesi [Yüksek Lisans]. Aydın: Aydın Adnan Menderes Üniversitesi; 2023.
- Bhandari P. Management of peripheral nerve injury. *J Clin Orthop Trauma.* 2019;10(5):862-866.

- Carriel V, Garzón I, Alaminos M, Cornelissen M. Histological assessment in peripheral nerve tissue engineering. *Neural Regen Res*. 2014;15;9(18):e1657-60. doi: 10.4103/1673-5374.141798. PMID: 25374585; PMCID: PMC4211184.
- Defelipe J, Jones E. *Cajal's Degeneration and Regeneration of the Nervous System*. New York: Oxford University Press; 1991.
- Demirel BM. *Periferik Sinir Rejenerasyonu*. Kaya H, Vural A editörler. Sağlık ve Bilim Güncel Tıp II. İstanbul: Efe Akademi; 2023.
- Demiryürek Ş, Demiryürek AT, Babül A. Periferik sinir hasarı ve dejenerasyonu. *FABAD J Pham Sci*. 2002;27:43-53.
- Dincer U, Verim A, Becerik Ç, Gürsan N, Tepe Karaca Ç, Toros SZ. The Effect of Rosuvastatin on Facial Nerve Regeneration After Facial Nerve Injury: An Experimental Animal Study. *Ann Otol Rhinol Laryngol*. 2024;134(2):134-141. doi:10.1177/00034894241291814.
- Dinh P, Hazel A, Palispis W, Suryadevara S, Gupta R. Functional assessment after sciatic nerve injury in a rat model. *Microsurgery*. 2009;29(8):644-649.
- Dursun N. *Veteriner Anatomi III*. Baskı sayısı. Ankara: Medisan; 2000.
- Ebuehi OAT ve Akande GA. Effect Of Zinc deficiency on memory, oxidative stress and blood chemistry in rats. *Int. J. Biol. Chem*. 2009;3(3):513-523.
- Erdoğan FN. *Ratlarda Bupivakain ile Oluşturulan Siyatik Sinir Bloğu Üzerine Granisetronun Etkileri*. [Tıpta Uzmanlık]. Konya: Selçuk Üniversitesi; 2016.
- Evans H, Lahunta A. *Guide to the Dissection of the Dog*. 8th ed. New York: Elsevier; 2016.
- Fehlings MG, Wilson JR, Harrop JS, Kwon BK, Tetreault LA, Arnold PM ve ark. Efficacy and Safety of Methylprednisolone Sodium Succinate in Acute Spinal Cord Injury: A Systematic Review. *Global Spine J*. 2017;7(3):116-137.
- Feng X, Wei Y, Dexamethasone Enhanced Functional Recovery after Sciatic Nerve Crush Injury in Rats. *Biomed Res Int*. 2015;2015(1):627923.
- Forterre F, Tomek A, Rytz U, Brunnerberg L, Jaggy A, Spreng D. Iatrogenic Sciatic Nerve Injury in Eighteen Dogs and Nine Cats (1997–2006). *Vet Surg*. 2007;36(5):389–512.
- Gao X, Al-Baadani MA, Wu M, Tong N, Shen X, Ding X, Liu J. Study on the Local Anti-Osteoporosis Effect of Polaprezinc-Loaded Antioxidant Electrospun Membrane. *Int J Nanomedicine*. 2022;17(4):17–29.
- Gümrükçü Z, Balaban E, Mercantepe T, Akyıldız K, Doğan A, Karabağ M ve ark. Evaluation of the effects of low-level laser and steroid therapy, separately or in combination for the treatment of facial nerve injury: An experimental study in rats. *Curr Probl Surg*. 2025;63:101706.
- Haji Gholami A, Ansari H, Fardani F. Investigating the Effect of Zinc on the Prevention of Acute Peripheral Neuropathy in Cancer Patients Treated with Taxanes. *Adv Biomed Res*. 2022;11(1):61.

- Haro P, Gil F, Laredo F, Va C, Ayala M D, Belda E et al. Ultrasonographic study of the feline sciatic nerve. *J Feline Med Surg.* 2011;13(4):259-266. doi:10.1016/j.jfms.2010.12.004.
- He F, Sun YE. Glial cells more than support cells. *Science Direct.* 2006;39(4):661–665.
- Henley C. Synapse Structure [Internet]. 2021 [Erişim Tarihi 19 Temmuz 2025]. Erişim adresi: https://openbooks.lib.msu.edu/neuroscience/chapter/synapse-structure/?utm_source.
- Him A, Önger ME, Delibař B. Peripheral Nerve Regeneration and Stem Cell Therapies. *Sakarya Med J.* 2018;8(2):182-192.
- Hunt, CG. Peripheral nevre biomechanics: Application to neuromobilization approaches, *Phys Ther.* 2002;7: 111-121.
- Hussain A, Jiang W, Wang X, Shahid S, Saba N, Ahmad M ve ark. Mechanistic Impact of Zinc Deficiency in Human Development. *Front Nutr.* 2022;9(9):e717064. doi:10.3389/fnut.2022.717064
- Jaganjac M, Milkovic L, Zarkovic N, Zarkovic K. Oxidative stress and regeneration. *Free Radic Biol Med.* 2022;181:154-165.
- Jefferies, S. An anatomy refresher for veterinary nurses [Internet]. 2023 [Erişim Tarihi 10 Haziran 2025]. Erişim adresi: <https://www.veterinary-practice.com/article/neurology-refresher-vet-nurses>
- Khaled MM, Ibrahim AM, Abdelgalil AI, El-Saied MA, El-Bably SH. Regenerative Strategies in Treatment of Peripheral Nerve Injuries in Different Animal Models. *Tissue Eng Regen Med.* 2023;20(6):839-877.
- Kadıoğlu H H. İlaç Enjeksiyonuna Bağlı Siyatik Sinir Yaralanması: Bir Komplikasyon mudur?. *Eurasian J Med.* 2004;36(4):65–70.
- Karşıdağ S, Ozcan A, Sahin S, Karşıdağ S, Kabukçuoğlu F, Uğurlu K ve ark. Farklı seviyelerde ve onarım tiplerindeki periferik sinir iyileşmesinin elektrofizyolojik ve histopatolojik olarak değerlendirilmesi. *Acta Orthop Traumatol Turc.* 2008;42(4):278-283.
- Kaur K, Gupta R, Saraf SA, Saraf SK. Zinc: The Metal of Life. *Compr Rev Food Sci Food Saf.* 2014;13(4):358-376.
- Kavruk K. (2023). Siyatik Sinir Hasarı Oluşturulan Sıçan Modelinde *Ganoderma Lucidum*'un Sinir İyileşmesi Üzerine Etkisi [Tıpta Uzmanlık]. Bursa: Uludağ Üniversitesi; 2023.
- Kawahara M, Tanaka KI, Kato-Negishi M. Zinc, Carnosine, and Neurodegenerative Diseases. *Nutrients.* 2018 Jan 29;10(2):147.
- Kim H, Kwon J, Kim H, Lee S, Kim S, Lee JY ve ark. Peripheral Nerve Regeneration. *Adv Healthc Mater.* (Baskıda). 2025. doi:10.1002/adhm.202500063.
- King JC, Brown KH, Gibson RS, Krebs NF, Lowe NM, Siekmann JH, Raiten DJ. Biomarkers of Nutrition for Development (BOND)-Zinc Review. *J Nutr.* 2015;146(4):858–885.

- Ko EA, Park YJ, Yoon DS, Lee KM, Kim J, Jung S ve ark. Drug repositioning of polaprezinc for bone fracture healing. *Commun Biol.* 2022;5(1):462.
- Li M, Sun Z, Zhang H, Liu Z. Recent advances on polaprezinc for medical use (Review). *Exp Ther Med.* 2021;22(6):1445.
- Lin PH, Sermersheim M, Li H, Lee PHU, Steinberg SM, Ma J. Zinc in Wound Healing Modulation. *Nutrients.* 2017;10(1):16. doi: 10.3390/nu10010016.
- Lisowitz D, Lindborg J, Niemi JP, Zigmond RE. The Neuroimmunology of Degeneration and Regeneration. *Neuroscience.* (2015); 302: 174–203.
- Lundborg G, Dahlin LB. Anatomy, function, and pathophysiology of peripheral nerves and nerve compression. *Hand Clin.* 1996;12(2):185-93.
- McBride R. The Muscle Spindle and the Spinocerebellar Pathway [Internet]. 2014 [19.07.2025]. <https://www.slideserve.com/benson/mbs-221-lecture-10-the-muscle-spindle-and-the-spinocerebellar-pathway-dr-r-mcbride-department-of-medical-bioscienc>
- McCorry LK. Physiology of the autonomic nervous system. *Am J Pharm Educ.* 2007;71(4):78.
- Mackinnon SE, Hudson AR, Hunter DA. Histologic assessment of nerve regeneration in the rat. *Plast Reconstr Surg.* 1985;75(3):384-8.
- Mietto BS, Kroner A, Grilomi E, Noguera ES, Zhang J, David S. Role of IL-10 in Resolution of Inflammation and Functional Recovery after Peripheral Nerve Injury. *J Neurosci.* 2015;35(50):16431-16442.
- Mirzakhani N, Farshid AA, Tamaddonfard E, Imani M, Erfanparast A, Noroozinia F. Carnosine improves functional recovery and structural regeneration after sciatic nerve crush injury in rats. *Life Sci.* 2018;215:22-30. doi: 10.1016/j.lfs.2018.10.043.
- Nozaki C, Vergnano MA, Filliol D, Ouagazzal A, Goff A, Carvalho S ve ark. Zinc alleviates pain through high-affinity binding to the NMDA receptor NR2A subunit. *Nat Neurosci.* 2011;14(8):1017-1025.
- Nur İ H, Pérez W, König H-E, Linton A. Origin and distribution of the lumbosacral plexus anatomy in Van Cats. *Int J Morphol.* 2021;39(3):848–857.
- Orif S E ve Uyanıkgil Y. Peripheral nerve injuries: the recent surgical management strategies. *Ege J Med.* 2024;63(3):487-500.
- Ozturk O, Tezcan AH, Adali Y, Yıldırım CH, Aksoy O, Yagmurdu H ve ark. Effect of ozone and methylprednisolone treatment following crush type sciatic nerve injury. *Acta Cir Bras.* 2016;31(11):730-735.
- Özcan B. Büyüme konisi kollaps inhibitörleri. Bilgili A Editör. *Farmakoloji Biliminde Yeni Güncel Konular.* Ankara. Bidge;2024.
- Özkaya H E. Siyatik Sinirin Zedelenmesinde Alginik Asidin Antiinflamatuvar Etkisinin Gösterilmesi [Tıpta uzmanlık tezi]. Kütahya: Dumlupınar Üniversitesi; 2023.
- Panagopoulos GN, Megaloikonomos PD, Mavrogenis AF. The Present and Future for Peripheral Nerve Regeneration. *Orthopedics.* 2017;40(1):141-156.
- Papalia I, Tos P, Stagno d'Alcontres F, Battiston B, Geuna S. On the use of the grasping test in the rat median nerve model: a re-appraisal of its efficacy for quantitative

- assessment of motor function recovery. *J Neurosci Methods*. 2003;127(1):43-7. doi: 10.1016/s0165-0270(03)00098-0. PMID: 12865147.
- Paterniti I, Filippone A, Naletova I, Greco V, Sciuto S, Esposito E, ve ark. Trehalose–Carnosine Prevents the Effects of Spinal Cord Injury. *Cell Mol Neurobiol*. 2023;43:1637–1659.
- Peltonen S, Alanne M, Peltonen J. Barriers of the peripheral nerve. *Tissue Barriers*. 2013;1(3):e24956.
- Petersen J, Russell L, Andrus K, MacKinnon M, Silver J, Kliot M. Reduction of extraneural scarring by ADCON-T/N after surgical intervention. *Neurosurgery*. 1996;38(5):976-83.
- Pizzino G, Irrera N, Cucinotta M, Pallio G, Mannino F, Arcoraci V ve ark. Oxidative Stress: Harms and Benefits for Human Health. *Oxid Med Cell Longev*. 2017;2017:8416763.
- National Center for Biotechnology Information [Internet]. 2004 [Erişim Tarihi 2025 Temmuz 18]. Erişim Adresi: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Zinc-L-carnosine>
- Reece W O ve Blacwey W. Evcil Hayvanların Fonksiyonel Anatomisi ve Fizyolojisi. İstanbul: Nobel Yayınları;2012. Özcan M ve Çötelioglu Ü Çev., s. 84-123.
- Sajic M, Mastrolia V, Lee CY, Trigo D, Sadeghian M, Mosley AJ ve ark. Impulse conduction increases mitochondrial transport in adult mammalian peripheral nerves in vivo. *PLoS Biol*. 2013;11(12):e1001754.
- Salim S. Oxidative Stress and the Central Nervous System. *J Pharmacol Exp Ther*. 2017;360(1):201-205.
- Sarıtaş T B. N-Asetilsistein’in Siyatik Sinir İyileşmesi Üzerine Etkisi; Sıçan Siyatik Sinirlerinde Yapılan Histopatolojik, Fonksiyonel ve Biyokimyasal Bir Çalışma [Tıpta uzmanlık tezi]. İstanbul: Sağlık Bilimleri Üniversitesi; 2023.
- Schoofs H, Schmit J, Rink L. Zinc Toxicity: Understanding the Limits. *Molecules*. 2024;29(13):3130. doi: 10.3390/molecules29133130.
- Sergio G, Jamil S, Marcos B. Potential of the use of an antioxidant compound to promote peripheral nerve regeneration after injury. *Neural Regeneration Research*. 2015;10(7): 1063-1064. DOI: 10.4103/1673-5374.160082.
- Seyedmajidi SA, Seyedmajidi M, Moghadamnia A, Khani Z, Zahedpasha S, Jenabian N ve ark. Effect of zinc-deficient diet on oral tissues and periodontal indices in rats. *Int J Mol Cell Med*. 2014;3(2):81-7.
- Shen H, Oesterling E, Stromberg A, Toborek M, MacDonald R, Hennig B. Zinc deficiency induces vascular pro-inflammatory parameters associated with NF-kappaB and PPAR signaling. *J Am Coll Nutr*. 2008;27(5):577–87.
- Shier D N, Butler J, Lewis R. Hole’s Essentials of Human Anatomy and Physiology. 12th ed. McGraw-Hill Education. 2015.Chapter 9, Nervous System; 223-272.
- Srivastava KK, Kumar R. Stress, oxidative injury and disease. *Indian J Clin Biochem*. 2015;30(1):3-10.

- Stoll G, Jander S, Myers RR. Degeneration and regeneration of the peripheral nervous system: from Augustus Waller's observations to neuroinflammation. *J Peripher Nerv Syst*. 2002;7(1):13–27.
- Stoll G, Müller H W. Nerve Injury, Axonal Degeneration and Neural. *Brain Pathol*. 1999;9(2):313–325.
- Sulaiman W, Gordon T. Neurobiology of peripheral nerve injury, regeneration, and functional recovery: from bench top research to bedside application. *Ochsner J*. 2013;13(1):100-8. PMID: 23531634; PMCID: PMC3603172.
- Taylor C A, Braza D, Rice J B, Dillingham T. The incidence of peripheral nerve injury in extremity trauma. *Am J Phys Med Rehabil*. 2008;87(5):381-385. doi: 10.1097/PHM.0b013e31815e6370. PMID: 18334923.
- Troy CM, Derossi D, Prochiantz A, Greene LA, Shelanski ML. Downregulation of Cu/Zn superoxide dismutase leads to cell death via the nitric oxide-peroxynitrite pathway. *J Neurosci*. 1996;16(1):253-61. doi: 10.1523/JNEUROSCI.16-01-00253.
- Tsutsumi K, Kaname T, Shiraishi H, Kawashiri T, Egashira N. Polaprezinc reduces paclitaxel-induced peripheral neuropathy in rats without affecting anti-tumor activity. *J Pharmacol Sci*. 2016;131(2):146-9.
- Ueda K, Ueyama T, Oka M, Ito T, Tsuruo Y, Ichinose M. Polaprezinc (Zinc L-carnosine) is a potent inducer of anti-oxidative stress enzyme, heme oxygenase (HO)-1 - a new mechanism of gastric mucosal protection. *J Pharmacol Sci*. 2009;110(3):285-94.
- Varejão AS, Meek MF, Ferreira AJ, Patrício JA, Cabrita AM. Functional evaluation of peripheral nerve regeneration in the rat: walking track analysis. *J Neurosci Methods*. 2001 15;108(1):1-9. doi: 10.1016/s0165-0270(01)00378-8. PMID: 11459612.
- Verkhatsky A, Ho MS, Zorec R, Parpura V. The Concept of Neuroglia. *Adv Exp Med Biol*. 2019;1175:1-13. doi: 10.1007/978-981-13-9913-8_1. PMID: 31583582; PMCID: PMC7188601.
- Walker BE, Kelleher J. Plasma whole blood and urine zinc in the assessment of zinc deficiency in the rat. *J Nutr*. 1978;108(10):1702-7. doi: 10.1093/jn/108.10.1702. PMID: 568170.
- Wilkins PJ, Grey PC, Dreosti IE. Plasma zinc as an indicator of zinc status in rats. *Br J Nutr*. 1972;27(1):113-20.
- Xu J, Zhang Y, Chu L, Chen W, Du Y, Gu J. Long non-coding RNA HIF1A-AS1 is upregulated in intracranial aneurysms and participates in the regulation of proliferation of vascular smooth muscle cells by upregulating TGF- β 1. *Exp Ther Med*. 2019;17(3):1797–1801.
- Yay M Ö. Ratlarda Deneysel Siyatik Sinir Hasarında Pirferidone'nin Siyatik Sinir İyileşmesi Üzerine Etkileri [Tıpta Uzmanlık Tezi]. Aydın: Adnan Menderes Üniversitesi;2020.
- Yılmaz O, Soygüder Z. Neurotransmitter Substances and Anatomical Localizations. *Van Vet J*. 2017;28(3):177-182.

Zhang M, Li H, Ma J, Yang C, Yang Y, Zhao B ve ark. Effects of Zinc Combined with Metformin on Zinc Homeostasis, Blood-Epididymal Barrier, and Epididymal Absorption in Male Diabetic Mice. *Biol Trace Elem Res.* 2025;203:291–304.

Zhou L, Venkudusamy K, Hibbard EA, Montoya Y, Olivarez A, Yang CZ ve ark. Polyethylene glycol fusion repair of severed sciatic nerves accelerates recovery of nociceptive sensory perceptions in male and female rats of different strains. *Neural Regen Res.* 2025;20(9):2667-2681.



ÖZGEÇMİŞ



EKLER

EK 1. Etik Kurul Onay Belgesi



EK 2. Tez Orijinallik Raporu



T.C.
VAN YÜZÜNCÜ YIL ÜNİVERSİTESİ
Sağlık Bilimleri Enstitüsü



G19 –TEZ ORJİNALLİK RAPORU

Tez Başlığı / Konusu	RATLARDA DENEYSEL SİYATİK SİNİR HASARINDA ÇİNKO L-KARNOSİNİN FARKLI DOZLARININ İYİLEŞME ÜZERİNE ETKİSİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ			
İntihal taraması yapılan bölümler ve sayfa sayıları				
Kapak sayfası	Giriş	Ana bölümler	Sonuç bölümleri	Toplam sayfa sayısı
2	1	40	8	55
İntihal taraması yapılan program		Taramanın yapıldığı tarih	Benzerlik oranı %	
Turnitin		30 /07 / 2025	% 9	
*Uygulanan filtreler aşağıda verilmiştir:				
- Kabul ve onay sayfası hariç, - Gereç ve yöntemler hariç, - Teşekkür hariç, - Kaynakça hariç, - İçindekiler hariç, - Alıntılar hariç, - Simge ve kısaltmalar hariç, - Tezden çıkan yayınlar hariç, - 7 kelimeden daha az örtüşme içeren metin kısımları hariç (Limit match size to 7 words)				
Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi Lisansüstü Tez Orijinallik Raporu Alınması ve Kullanılmasına İlişkin Yönergeyi inceledim ve bu yönergede belirtilen azami benzerlik oranlarına göre tez çalışmamın herhangi bir intihal içermediğini; aksinin tespit edileceği muhtemel durumda doğabilecek her türlü hukuki sorumluluğu kabul ettiğimi ve yukarıda vermiş olduğum bilgilerin doğru olduğunu beyan ederim. Gereğini bilgilerinize arz ederim. Arş. Gör. Vet. Hek. Selime Nur UYSAL				

Öğrencinin Adı Soyadı	Selime Nur UYSAL
Anabilim Dalı	Veterinerlik Cerrahisi
Öğrenci No	22930001039
Programı	☒ Yüksek Lisans ☐ Doktora

DANIŞMAN ONAYI UYGUNDUR Prof. Dr. Musa GENÇCELEP	ENSTİTÜ ONAYI UYGUNDUR
---	----------------------------------