



T. C.

BURSA ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ

PLASTİK, REKONSTRÜKTİF VE ESTETİK CERRAHİ ANABİLİM DALI

**SİYATİK SİNİR HASARI OLUŞTURULAN SIÇAN MODELİNDE GANODERMA
LUCIDUM'UN SİNİR İYİLEŞMESİ ÜZERİNE ETKİSİ**

Dr. Kaan KAVRUK

UZMANLIK TEZİ

BURSA – 2023



T. C.

BURSA ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ

PLASTİK, REKONSTRÜKTİF VE ESTETİK CERRAHİ ANABİLİM DALI

SİYATİK SİNİR HASARI OLUŞTURULAN SIÇAN MODELİNDE GANODERMA
LUCIDUM'UN SİNİR İYİLEŞMESİ ÜZERİNE ETKİSİ

Dr. Kaan KAVRUK

Danışman: Prof. Dr. Serhat ÖZBEK

UZMANLIK TEZİ

BURSA – 2023

İÇİNDEKİLER

İçindekiler	iii
Özet	v
İngilizce Özet	vi
1. Giriş	1
2. Genel Bilgiler	3
2.1. Sinir Sistemi	3
2.1.1. Periferik Sinir Sistemi	3
2.2. Periferik Sinir Dejenerasyonu ve Rejenerasyonu	9
2.2.1. Nörotrofik Faktörler	11
2.3. Periferik Sinir Yaralanmalarının Sınıflandırılması	12
2.4. Tedavi	15
2.4.1 Konservatif Tedavi	16
2.4.2 Cerrahi Tedavi	16
2.5. Ganoderma Lucidum	22
3. Gereç ve Yöntem	27
3.1. Deney Grupları	27
3.2. Anestezi	28
3.3. Cerrahi İşlem	28
3.4. Sonuçların Değerlendirilmesi	29

3.4.1 Makroskopik Değerlendirme	30
3.4.2. Histopatolojik Değerlendirme.....	30
3.5. İstatiksel Değerlendirme.....	32
4. Bulgular	34
4.1. Makroskopik Bulgular	34
4.1.1. Cilt ve Kas Fasyası Kapanması.....	34
4.1.2. Sinir Yapışıklığı ve Ayrılabilirliği.....	35
4.2. Histopatolojik Bulgular.....	36
5. Tartışma	46
6. Sonuç.....	50
7. Kaynaklar.....	52
Teşekkür	61
Özgeçmiş	62

ÖZET

Sinir yaralanması sonrası gelişen epinöral ve ektranöral skar dokusu oluşumu periferik sinir cerrahisi yapılsın ya da yapılmasın sinir iyileşmesini olumsuz etkileyen en önemli faktörlerdendir. Gelişen skar dokusu ve yapışıklıklar sinir aksı boyunca ağrıya ve fonksiyonel kayba neden olabilmektedir. Epinöral fibrozisi ve skar dokusu oluşumunu engellemeye yönelik birçok cerrahi yöntem, farmakolojik ajan ve kimyasal madde kullanılmıştır, fakat klinik uygulamalarında mükemmel sonuç olarak tanımlayabileceğimiz bir yöntem hala bulunmamaktadır.

Bu çalışmada, olgun sıçan modelinde sıçan siyatik sinirinde epinörektomi sonrasında ganoderma lucidum ekstresinin epinöral skar dokusu ve adezyon oluşumu üzerine etkisinin araştırılması amaçlandı. Çalışmada 24 adet Sprague-Dawley cinsi dişi sıçan kullanıldı. Sıçanlar rastgele olarak 3 gruba ayrıldı. Birinci Grupta (n:8) siyatik sinir diseke edildikten sonra herhangi bir işlem uygulanmadan kapatıldı. İkinci Grupta (n:8) siyatik sinirde 10 mm'lik çevresel epinörektomi uygulanıp herhangi bir tedavi verilmedi. Üçüncü grupta (n:8) siyatik sinirde 10 mm'lik çevresel epinörektomi uygulandı ve 3 hafta boyunca 13,3mg/m²/gün Ganoderma lucidum ekstresi orogastrik gavaj ile 12 saatte 1 kez uygulandı. Sıçanlar 3.hafta bitiminde sakrifiye edildikten sonra makroskopik ve histopatolojik inceleme yapıldı.

Bu deneysel çalışmanın sonucunda, Ganoderma lucidum'un sıçan modelinde periferik sinir hasarı sonrası sinir rejenerasyonu üzerine istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır.

Anahtar kelimeler: Epinöral Skar Dokusu, Ganoderma Lucidum, Sinir İyileşmesi

SUMMARY

The Effect of Ganoderma Lucidum on Nerve Healing in a Rat Model with Sciatic Nerve Injury

Epineural and extraneural scar tissue formation after nerve injury is one of the most important factors that adversely affect nerve healing regardless of the peripheral nerve surgery. Developing scar tissue and adhesions can cause pain and functional loss along the nerve axis. Many surgical methods, pharmacological agents and chemicals have been used to prevent epineural fibrosis and scar tissue formation, but there is still no method that we can define as an excellent result in clinical applications.

In this study, we aimed to investigate the effect of ganoderma lucidum extract on epineural scar tissue and adhesion formation after epineurectomy in the rat sciatic nerve in a mature rat model. 24 Sprague-Dawley female rats were used in the study. The rats were divided randomly into 3 groups. In the First Group (n:8), after the sciatic nerve dissection, skin was closed without any performed procedure. In the Second Group (n:8), 10 mm circumferential epineurectomy was performed on the dissected sciatic nerve and no treatment was applied. In the third group (n:8), a 10 mm circumferential epineurectomy was performed on the dissected sciatic nerve and 13.3mg/m²/day Ganoderma lucidum extract was applied 12 hours break 2 times a day by orogastric gavage for 3 weeks. Rats were sacrificed at the end of the third week, the specimens were evaluated macroscopically and histopathologically.

As a result of this study; Ganoderma lucidum administration showed no statistically significant effect on the nerve regeneration in the rats with sciatic nerve injury.

Keywords: Epineural Scar Tissue, Ganoderma Lucidum, Nerve Healing

1. GİRİŞ

Periferik sinir yaralanmaları travma, tuzak nöropatiler, tümör invazyonu, iyatrojenik nedenler başta olmak üzere birçok nedene bağlı olarak ortaya çıkabilir. Yaralanmanın sebebinden bağımsız olarak her sinir hasarında benzer dejeneratif değişiklikler gözlenir. Hücre düzeyinde aksonal hasarı takiben nörotropinler ve nörotrofik mediatörler aracılığı ile sinirin proksimal ve distal uçlarında, schwann hücrelerinde ve inflamatuvar hücre sayısında birtakım değişiklikler meydana gelir. Periferik sinir; aksonlarını kendi kendine onarma, elektriksel uyarının devamlılığını yeniden sağlama ve distal hedef organı yeniden uyarabilme kapasitesine sahiptir. Başarılı bir rejenerasyon hasarlı nöron ile nöron dışı hücrelerin uygun şekilde etkileşimi ile gerçekleşebilir. Fakat periferik sinir hasarına sebep olan çoğu durum periferik sinirin kendi kendini onarma özelliğini bozacak düzeydedir. Böyle durumlarda cerrahi ve cerrahi dışı bir takım tedavi yöntemlerine ihtiyaç vardır. Sinir iyileşmesinin hücresel ve moleküler temeli ile ilgili ulaşılan bilgilere, kullanılan farklı cerrahi tekniklere, otolog sinir greftlerine, allogreftlere, kondüit malzemelere, iyileşmeyi artırıcı büyüme uyarıcılarına, onarım başarısını artırma amaçlı elektrofizyolojik ve histokimyasal metodlara rağmen mükemmel denilebilecek bir yöntem bulunamamıştır. Dolayısıyla periferik sinir onarımları hala güncel araştırmaların konusu haline gelmeye devam etmektedir.(1-6)

Periferik sinir yaralanması sonucu sinirin rejenerasyonunu ve klinik sonuçları etkileyen önemli etkenlerden biri de yaralanma sahasında kontrol dışı skar gelişmesidir.(7, 8) Periferik sinir yaralanması sonrasında oluşan epinöral skar, mekanik bir engel oluşturarak aksonların distalde uygun fasiküllere doğru ilerlemesini güçleştirir ve iletim bloğuna yol açar.(8, 9)

Ekstranöral skar oluşumu ise sinirin çevre dokulara yapışmasına neden olarak sinirin normal şekilde longitudinal ilerlemesine engel olur.(10-12) Epinöral ve ekstranöral skar oluşumunu azaltmak için çeşitli farmakolojik

ajanlar kullanılmıştır. Aprotinin, Adcon-T/N (bir karbonhidrat polimer jeli), cis-Hidroksiprolin (cis-hipro), östrojen-progesteron, metilprednizolon-asetat ve transforming growth factor beta (TGF- β)'ya karşı oluşturulmuş antikör bu farmakolojik ajanlardan bazılarıdır. Periferik sinir cerrahisinde skar oluşumunu azaltmak amacıyla kullanılacak olan farmakolojik ajanın; ucuz ve kolay bulunabilir olması, kullanıldığı dozda dokulara toksik etkisi olmaması, etkisinin mümkün olduğuunca bölgesel olması gerekmektedir.(13-17)

Ganoderma lucidum ile ilgili plastik cerrahi pratiğinde kısıtlı sayıda çalışma vardır. Bu çalışmada; epinöryum zedelenmesi sonrası ganoderma lucidumun sinir çevresinde oluşan skar, adhezyon ve sinir rejenerasyonu üzerine etkisinin gösterilmesi amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Sinir Sistemi

Sinir sistemi iç ve dış ortamdan gelen uyarıları alıp analiz eden ve uygun cevaplar oluşturarak ilgili organlara ileten benzersiz bir sistemdir. Sinir sistemi anatomik olarak santral sinir sistemi ve periferik sinir sistemi olmak üzere iki bölüme ayrılır.(18) Santral sinir sistemi beyin ve medulla spinalisten oluşur. Vücudumuzun içinden ve çevreden gelen bilgilerin değerlendirilip entegre edildiği, istemli ve istemsiz hareketlerin yapılması için gerekli uyarıların verildiği zekâ, hafıza, öğrenme ve emosyonel fonksiyonların düzenlendiği merkezdir. (19)

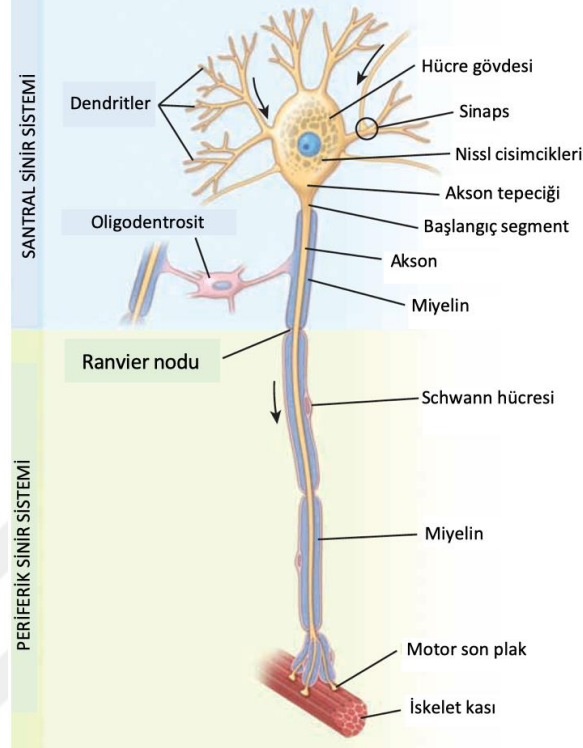
2.1.1. Periferik Sinir Sistemi

Periferik sinir sistemini; periferik sinirler, gangliyonlar ve serbest sinir sonlanmaları oluşturur. Periferik hedef organlar ile santral sinir sistemi arasında çift yönlü uyarı iletimini sağlar. Motor, duyu ve otonom olmak üzere 3 tip periferik sinir bulunmaktadır. Bunlardan motor sinirlerin hücre gövdeleri medulla spinalis ön boynuzunda, duyu sinirlerinin hücre gövdeleri ise dorsal spinal arka kök gangliyonları içerisinde yerleşmiştir. Afferent liflerle alınan duyu mesajları arka kök gangliyonlarına, oradan da arka boynuza gelir ve motor iletiler omurilik ön boynuz hücrelerinden perifere uzanarak iletilirler.(18)

Nöronlar

Sinir hücreleri ya da nöronlar, karmaşık yapısal özellik gösteren bağımsız anatomik ve işlevsel birimlerdir. Nöronlar; dendritler, hücre gövdesi ve akson olmak üzere 3 bölümden oluşurlar (Şekil-1). Dendritler, uyarıyı almak üzere özelleşmiş çok sayıda uzantılardır. Hücre gövdesi, tüm hücrenin

beslenmesi ile ilgili merkezdir. Akson ise sinir uyarısını iletmek üzere özelleşmiş tek bir uzantıdır.(19, 20)

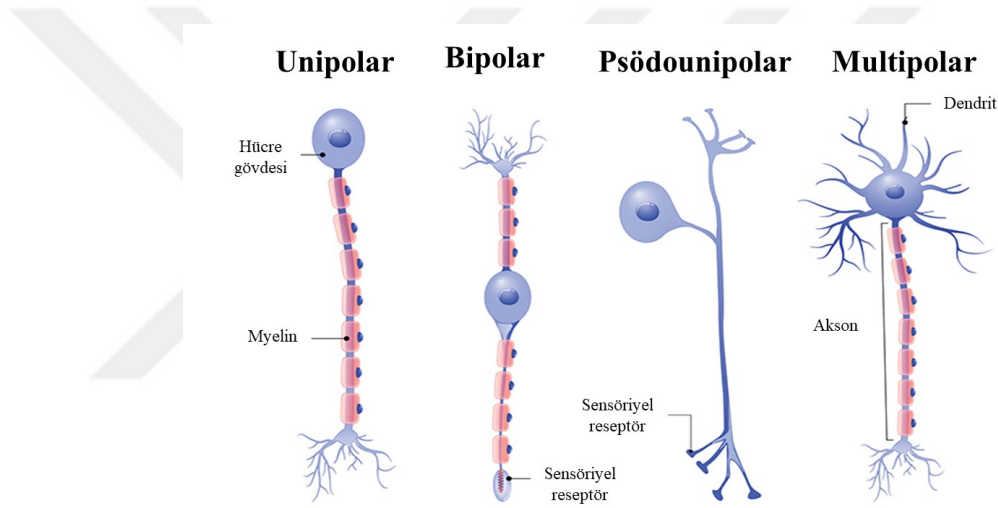


ŞEKİL-1: Motor Nöron Çizimi(20)

Dendritler çok sayıda sinyal alırlar ve sinyallerin nöronda işlenmeye başlandığı bölgelerdir. Dendritlerin dallanması, nöronun diğer sinir hücrelerinden daha fazla sayıda akson ucu almasını mümkün kılar. Perikaryon olarak da adlandırılan hücre gövdesi, nöronun çekirdek ve çevresindeki sitoplazmasını kapsayan bölümdür. Algılama özellikleri bulunmasına karşın esas olarak beslenmeye ilgili merkezdir.(18, 19) Nöronlar tek bir aksona sahiptir, çok az bir kısmında hiç akson bulunmaz. Aksonlar çok uzun yapılardır, bazı aksonların boyu 100 cm'e ulaşabilir. Aksonlar, perikaryonda oluşan akson tepesi denilen bir bölgeden çıkarlar. Aksonun plazma zarına aksolemma, içeriğine ise aksoplazma denir. Aksoplazma'da poliribozomlar ve granüllü endoplazmik retikulumlar bulunmaz, perikaryona bağımlıdırlar. Bu nedenle

akson hasar gördüğünde, hasar seviyesinin distalinde kalan akson bölümü yaşamına devam edemez.(18, 19)

Nöronlar sitoplazmik uzantılarının sayısına göre isimlendirilirler. Tek bir uzantısı olan nöronlara unipolar nöron (psödounipolar nöron), bir akson ve bir dentriti olan nöronlara bipolar nöron, bir akson ve birden çok dendriti olan nöronlara ise multipolar nöron denir (Şekil-2). Unipolar nöronların perikaryonundan çıkan tek uzantı bir süre sonra T veya Y şeklinde dallanarak ikiye ayrılır. Bu nedenle literatürde daha çok psödounipolar olarak isimlendirilmektedir.(19, 20)



Şekil-2: Başlıca nöron tipleri(19)

Nöronlar fonksiyonel olarak duysal, motor ve ara nöronlar olmak üzere 3 gruba ayrılırlar. Duyusal nöronlar; çevredeki reseptörlerden aldıkları uyarıyı santral sinir sistemine taşırlar. Motor nöronlar; santral sinir sistemi ve gangliyonlardan periferdeki efektör hücrelere uyarıyı taşırlar. İnternöronlar (ara nöronlar) ise duysal ve motor nöronlar arasında entegrasyonu sağlamakta görev alırlar.(21)

Sinir sisteminde hücreler birbirleri ile ve efektör hücrelerle sinaps adı verilen özel temas bölgeleri aracılığı ile iletişim kurarlar. Sinapslar aksoaksonik, aksodendritik veya aksosomatik olabilir. Sinapslar; kimyasal veya elektriksel olarak iletim yapabilirler. Uyarı iletimi; kimyasal sinapslarda

presinaptik nöron dan nörotransmitter salınması ve post-sinaptik membrandaki polarizasyonun değışmesi ile gerçekleşirken; elektriksel sinapslarda ise neksus (gap junction) adı verilen iyonların hücreden hücreye hızla geçişini sağlayan bağlantılar aracılığıyla gerçekleşir.(18)

Schwann Hücreleri ve Myelin Kılıf

Nöral krestten köken alırlar. Sadece periferik sinir sisteminde yer alan bu hücreler; merkezi sinir sisteminde bulunan oligodendrositlerle aynı işleve sahiptir. Schwann hücreleri; aksonun çevresinde myelin kılıfı oluşumundan sorumludurlar, aksonların yeniden büyümesi için rehberlik ederler, periferik sinir sisteminde oluşan artıkları temizlerler.(19, 22)

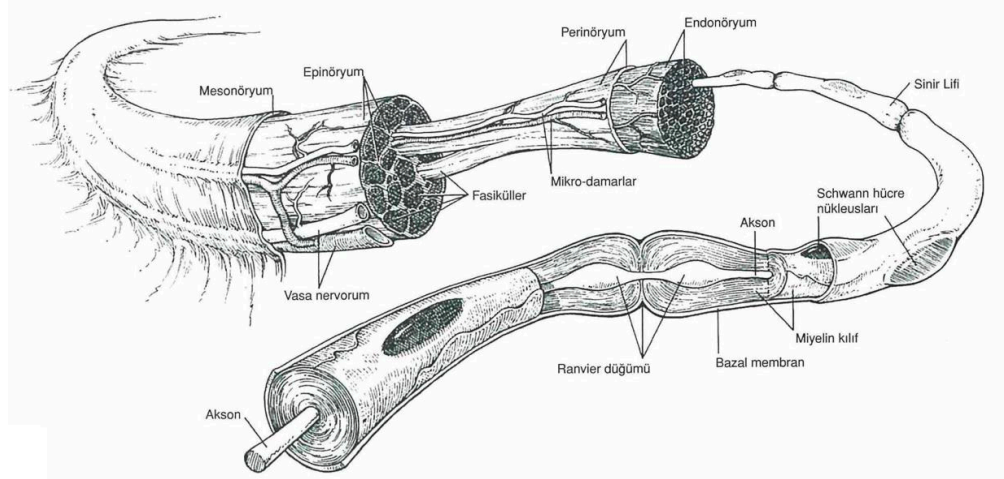
Periferik sinirler; somatik veya otonom sinir sistemlerinin afferent veya efferent sinir liflerinden oluşan yapılardır. Sinir lifi, bir akson ve çevresinde yer alan kılıflardan meydana gelir. Sinir liflerine ait hücre gövdeleri santral sinir sisteminde veya gangliyonlarda yer alır. Periferik sinir sistemindeki bütün aksonların çevresi schwann kılıfı (nörolemma) ile baştan sona kadar sarılmıştır. Geniş çaplı aksonlarda Schwann kılıfının altında myelin kılıfı vardır.(23)

Normal bir sinir, aksonların longitudinal uzanarak fasiküler demetler halinde organize olmuş halidir.(24) Bir periferik sinir içerisinde ortalama 3-5 adet fasikül bulunur. Periferik sinir sisteminde, Schwann hücrelerinin plazma zarı akson etrafında dönerek onu sarar ve lipoprotein kompleksi olan miyelin kılıfı oluşturur. Myelin kılıf; yağ oranı diğer hücre zarlarına göre daha yüksek olan, çok sayıda değışmiş hücre zarından oluşur.(19) Myelin kılıfı, aksonu endonöriyumun bağ dokusundan ayırır. Myelin kılıfın varlığı uyarının hızlı yayılmasını sağlar. İki komşu Schwann hücresi arasında, akson tepesinde ve aksonun sinaps yapacağı bölümlerde myelin kılıf bulunmaz.(18) Sinir lifi boyunca myelin kılıf yer yer kesintiye uğrar. Myelin kılıfın bulunmadığı bu alanlara Ranvier nodları veya Ranvier boğumları denir. Myelinli liflerde depolarizasyon ve repolarizasyon işlevi aynı olmasına rağmen aksiyon

potansiyeli, tüm membran üzerinde olmak yerine bir Ranvier boğumundan diğerine doğru atlamalı bir şekilde gerçekleşir. Buna saltatorik iletim denir. Saltatorik iletim ile hem uyarı daha hızlı iletilir hem de daha az membran depolarize olur. Böylece membranın repolarizasyonu için gereken enerji miktarı azalır.(18, 19)

Periferik Sinir Bağ Dokusu

Periferik sinir fasikülleri; endonörium, perinörium ve epinörium olmak üzere üç bağ dokusu ile desteklenirler (Şekil-3). En içteki tabaka; akson ve Schwann hücrelerini saran, mikrodamarlar aracılığı ile beslenmesini sağlayan gevşek areolar doku endonöriumdur. Aynı hedefe yönelen aksonlar birleşerek fasikülleri oluştururlar. Fasiküler grupları saran bağ dokusu ise perinöriumdur. Fasiküller sinirin gerilme direncinden sorumludurlar. Perinörium, içerdiği sıkı bağlantı kompleksleri ile kan-sinir bariyerine katkıda bulunan, metabolik olarak aktif bir difüzyon bariyeridir. En dış tabaka ise yağ dokusundan zengin ve siniri darbelere karşı koruyan epinöriumdur. Epinörium fibroblast açısından zengin olduğu için travma sonrası aşırı skar dokusu oluşmasına ve buna bağlı sinir iyileşmesi ve iletiminde problemlere neden olabilir. Mezonörium; epinöriyumu çevre yapılarla bağlayan ve hareketler sırasında sinirin diğer dokular üzerinden kaymasına yardımcı olan, ince areolar bağ dokudur.(24, 25)



Şekil-3: Periferik sinir çizimi(24)

Vasküler Yapı

Periferik sinirlerin beslenmesi, sinir içerisinde damar ağı oluşturmuş segmental besleyici arterler aracılığı ile olur.(26) Vasa nervorum isimli damarlar epinörium boyunca yüzeysel ve longitudinal olarak seyrederek. Bu seyir sırasında endonöral basınç artışına hassastırlar. Vasa nervorumlar interfasiküler perinöriumda bulunan intranöral damarlara dal gönderirler ve bu damarlar da endonörium içerisinde uzanan bir kapiller ağına dönüşür. Bu kapiller ağı sayesinde sinir, uzun bir segment boyunca mobilize edilebilir.(24)

Gangliyonlar

Sinir hücre gövdelerini, uzantılarını ve satellit hücrelerini içeren bağ dokusu ile desteklenmiş yapılardır. Santral sinir sisteminde hücre gövdeleri nükleuslarda, santral sinir sistemi dışında ise gangliyonlarda yerleşir. Periferik sinir sisteminde kraniospinal (duyusal) ve otonom (motor ve visseral) gangliyonlar olmak üzere iki tip gangliyon bulunur.(27)

Serbest Sinir Sonlanmaları

Duyusal reseptörler, iç ve dış ortamdan gelen uyarıları afferent sinir uyarısı şekline dönüştüren sinir sonlanmaları veya özelleşmiş hücrelerdir. Santral sinir sistemine ulaştırılan bu uyarılara karşı uygun cevaplar gelişir. Meissner korpüskülleri, Pacini korpüskülleri, Krause korpüskülleri ve Ruffini korpüskülleri bütün vücutta bağ dokusu içinde rastlanan serbest sinir sonlanmalarıdır.(18, 19)

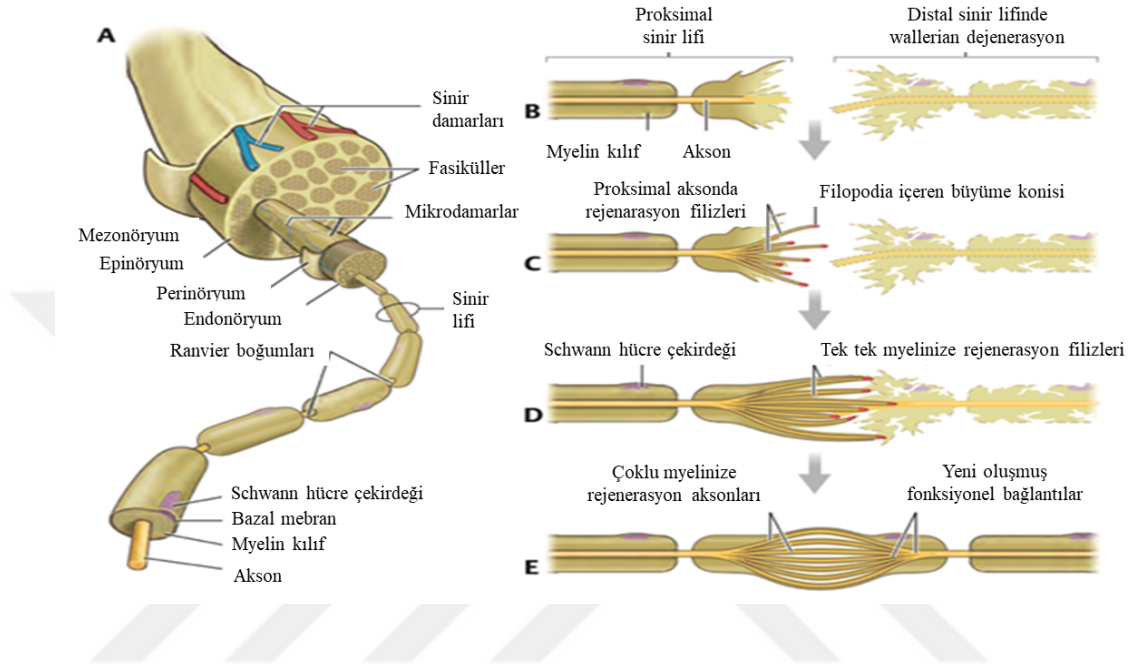
2.2. Periferik Sinir Dejenerasyonu ve Rejenerasyonu

Nöronların bölünme yetenekleri yoktur. Nöronların aksine; periferik sinir sisteminde yer alan Schwann hücreleri ile gangliyonlardaki satellit hücrelerin bölünme yetenekleri vardır. Bir sinirin aksonu kesildiğinde; önce dejenerasyon, sonrasında ise rejenerasyon meydana gelir. Periferik sinirlerde yaralanma sonrası, hasar bölgesinin proksimalinde ve distalinde belirli değişiklikler gözlenir (Şekil-4). Proksimal parça trofik merkezle (perikaryon) bağlantısını sürdürür ve çoğunlukla onarılır.(19) Distal kısımdaki akson ve myelin kılıf birkaç gün içinde parçalanır ve fagositik hücreler bu alanı temizler. Bu dejenerasyona anterograd dejenerasyon veya Wallerian dejenerasyonu denir.(28-30)

Yaralanma sonucu perikaryonda gelişen dejenerasyona ise kromatoliz denir. Nöron gövdesinde şişme, Nissl cisimciklerinde azalma ve hücre periferinde birikme, nükleusun perifere doğru kayması ile karakterizedir. Yaralanma zonundaki aksonun proksimal kısmının dejenerasyonu minimaldir, ardından rejenerasyon başlar.(19, 31) Schwann hücreleri; rejenere olan aksonları hedeflerine yönlendirilmesinden ve tekrar miyelinizasyonunun sağlanmasından sorumludur.(24, 32, 33)

Rejenere olan lifler hem doku hem de son organ seçiciliği göstermektedir. Bu sürece nörotropizm denir. Distal sinir segmentinde Schwann hücreleri, fibroblastlar, miyositler ve hasarlı aksonlar belirli yoğunluk

ve zamanlarda bir dizi nörotrofik faktör ekspresyonu yaparlar. Bu nörotrofik faktörler sinir liflerinin iyileşmesini ve uzamasını sağlarlar. Sinir liflerinin diğer dokular yerine sinire doğru büyüyebilmesi için distal parçanın proksimal parçaya olan uzaklığı çok önemlidir.(24, 34)



Şekil-4: Sinir anatomisi ve yenilenmesi. **A:** Normal sinir miyelinli ve miyelinsiz aksonlardan oluşur. **B:** Miyelinli bir akson yaralandığında, distalde ve proksimalde değişken şekilde dejenerasyon meydana gelir. **C:** Proksimal aksondan çoklu rejeneratif lifler filizlenir ve bir rejeneratif birim oluşturur. Her yenilenen fibrilin ucunda bir büyüme konisi oluşur ve büyüme sürecini distale ilerletir. **D:** Schwann hücreleri sonunda rejeneratif lifleri miyelinli hale getirir. **E:** Tek bir sinir lifinden olduğu için, birkaç lif içeren rejeneratif bir birim oluşur ve her lif fonksiyonel bağlantılara sahiptir.(35)

Schwann hücreleri çoğalarak akson uzamasında yol gösterici olan hücre sütunları oluşturmaya başlarlar. Akson büyür ve dallanarak Schwann hücrelerinin oluşturduğu sütunlar doğrultusunda ilerler. Yalnızca bu sütunlara girebilen lifler büyümeye devam edip efektör organa ulaşabilir. Rejenerasyonun işlevsel olması için liflerin doğru yere yönelmesi gerekmektedir. Bununla birlikte miks tip sinirlerde rejenere olan duyu sinirler motor son plağa yönelirse işlev geri dönmeyecektir.(19, 36)

Schwann hücreleri; makrofajlar ile etkileşerek immün cevapta rol oynaması, distal güdükte miyelin kalıntılarının ortadan kaldırılması, Büngner bantlarını oluşturarak aksonal filizlenmenin hedef organa doğru olmasını sağlaması, sinir rejenerasyonuna yardımcı birçok sitokin ve nörotrofik faktör salgılaması nedenleriyle sinir rejenerasyonunda kritik rol oynamaktadır.(22, 37, 38)

2.2.1. Nörotrofik Faktörler

Nörotrofik faktörler, nöronların sağ kalımını ve büyümesini artıran makromoleküler yapıda polipeptitlerdir. Travma sonrası distal sinir güdüğü veya denervasyona uğramış hedef organ ya da distal yapılardan salınırlar. Retrograd aksonal transport ile somaya taşınırlar ve burada etkilerini gösterirler.(39-41)

Nörotrofik faktörler; nörotrofinler, nörokinler ve transforme edici büyüme faktörü beta süper ailesi (TGF- β) olmak üzere üç ana grupta sınıflandırılırlar.(42)

Nörotrofinler; nörotrofin-3 (NT-3), nörotrofin-4/5 (NT-4/5) ve nörotrofin-6 (NT-6)'ya ek olarak sinir büyüme faktörü (NGF) ve beyin kaynaklı nörotrofik faktör (BDNF)'den oluşmaktadır.(22, 38-40) Düşük affiniteli NGF reseptörlerine ve yüksek affiniteli tirozin kinaz reseptörlerine bağlanarak etkilerini gösterirler. Nörotrofik faktörler, farklı duyu nöronlarında aynı biyolojik etkiyi göstermezler.(43-48)

Nörokinler; interlökin-6 (IL-6), lösemi inhibitör faktör (LIF) ve silier nörotrofik faktör (CNTF)'den oluşmaktadır.(49)

Transforme edici büyüme faktörü beta süper ailesi (TGF- β)'nde TGF- β 1, TGF- β 2 ve TGF- β 3'e ek olarak glia kaynaklı nörotrofik faktör de (GDNF) bulunmaktadır.(50)

Bu faktörlerin dışında, sinir rejenerasyonunun farklı aşamalarında etki gösteren; tümör nekroz faktörü (TNF), trombosit kaynaklı büyüme faktörü (PDGF), vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF), fibroblast büyüme faktörü (FGF), insülin benzeri büyüme faktörü-1 ve 2 (ILGF-1 ve 2), endotelial büyüme faktörü (EGF) gibi büyüme faktörleri de bulunmaktadır.(43-47)

2.3. Periferik Sinir Yaralanmalarının Sınıflandırılması

Periferik sinir yaralanmaları, sinir liflerinde ve trunkuslarda olan yapısal veya fonksiyonel değişikliklere göre değerlendirilebilir. Kompresyon gibi lokal intranöral mikrosirkülasyon bloğu varsa metabolik (fizyolojik) iletim bloğundan söz edilir. Bu durumda yapısal olarak sinir sağlam olsa bile impuls iletiminde sorun oluşur. Dolaşım bozukluğuna bağlı bir iletim bozukluğu olan metabolik iletim bozukluğu, kompresyonun kaldırılması halinde geri döner. Uzun süren iskemilerde geri dönüş iskemi süresine bağlıdır. Altı-sekiz saat iskemi sinir liflerinin geri dönüşümsüz hasarı için kritik bir süredir.(49) Sinir hasarının prognozunun belirlenmesinde ve ona yönelik tedavi planına karar verilmesinde yaralanmanın derecesi ve seviyesi önem arz etmektedir.

Periferik sinir yaralanmalarının Seddon tarafından 1943 yılında sinir yaralanmaları nöropraksi, aksonotmezis ve nörotmezis olarak üç gruba ayrılmıştır.(51) Sunderland bu sınıflamaların yetersiz olduğunu belirterek 1951 yılında sinir yaralanmalarını daha kapsamlı olarak 5 gruba ayırmıştır.(52) Mackinnon ve Dellon bu sınıflamaya daha sonra 6. derece yaralanmayı eklemiştirler.(53)(Tablo-1)

Tablo-1: Periferik sinir hasar sınıflandırmaları(54, 55)

Seddon Sınıflaması	Sunderland Sınıflaması	Patoloji	İyileşme
Nöropraksi	1.Derece	Miyelin hasarı ve iskemi	Hızlı /mükemmel
Aksonotmezis	2.Derece	Akson bütünlüğü kaybolmuş; endonöryum, perinöryum, epinöryum sağlam	Yavaş/mükemmel
	3.Derece	Akson ve endonöryum bütünlüğü kaybolmuş; perinöryum ve epinöryum sağlam	Yavaş/ İnkomplet (Cerrahi gerekebilir)
	4.Derece	Akson, endonöryum ve perinöryum bütünlüğü kaybolmuş, epinöryum sağlam	Kötü (Cerrahi genelde gerekli)
Nörotmezis	5.Derece	Sinir bütünlüğünün tamamının kaybolması	Kötü (Cerrahi gerekli)
	6.Derece (Mackinnon)	1-4. derece sinir yaralanmalarının kombinasyonu ve normal fasikül	Kötü (Cerrahi gerekli)

Cerrahi uygulanmadan iyileşme potansiyeli olan yaralanmalar birinci, ikinci ve üçüncü derece yaralanmalardır. Birinci derece yaralanma fonksiyonel olarak hızla iyileşir. İkinci derece yaralanma daha yavaş iyileşir, üçüncü derece yaralanma ise yetersiz veya yavaş iyileşme gösterir. Dört ve beşinci derece yaralanmalar cerrahi müdahale olmadan iyileşme göstermezler. Altıncı derece yaralanma değişken iyileşme gösterir.(7)

Birinci derece yaralanma (nöropraksi): Akson ve sinir kılıf yapıları sağlamdır; ancak travma alanındaki sinir segmentinde iletim kaybı ve lokal demiyelinizasyon vardır. Wallerian dejenerasyon meydana gelmez, kendiliğinden iyileşir. (Şekil-5)

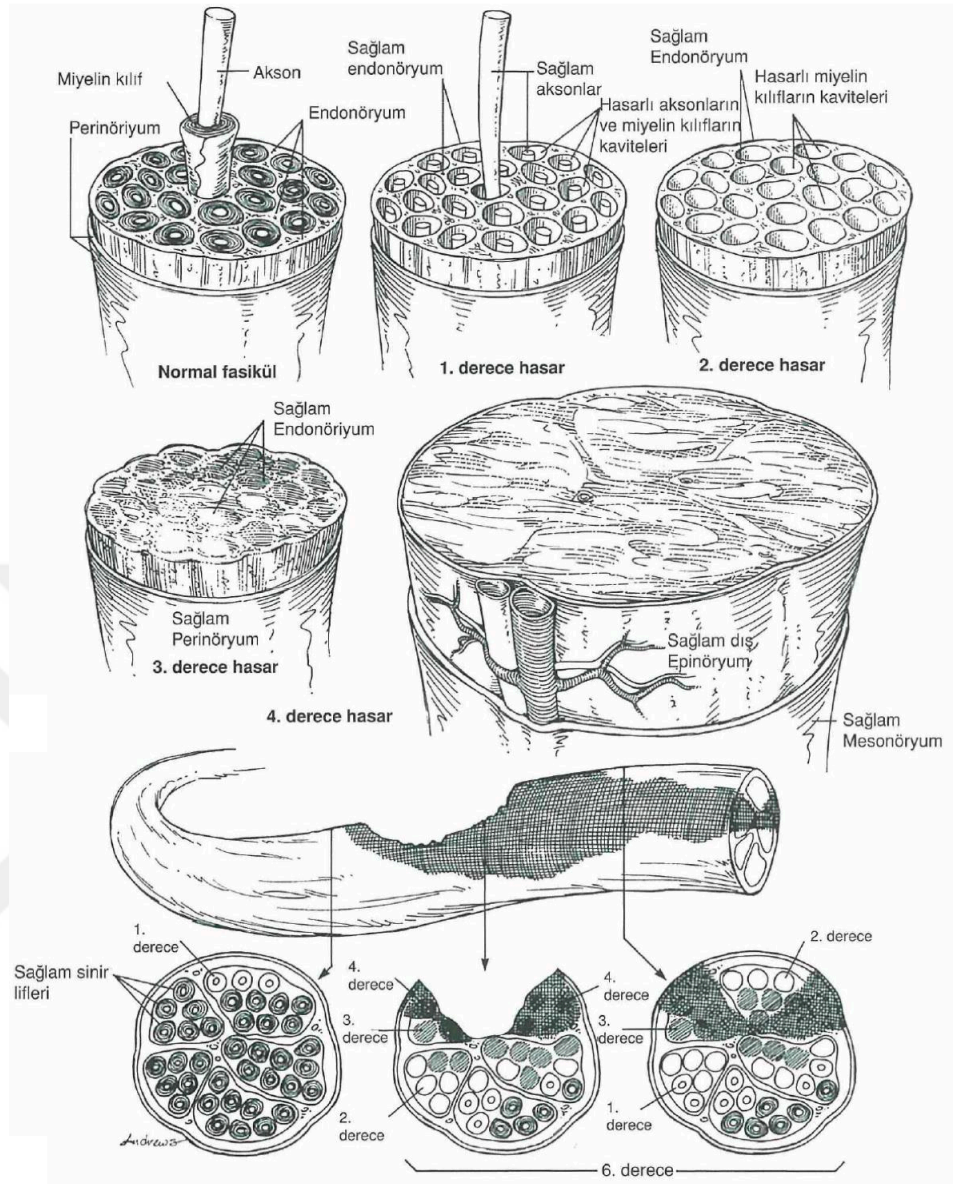
İkinci derece yaralanma (aksonotmezis): Aksonal hasar oluşur ve distal segment Wallerian dejenerasyonuna uğrar. Schwann hücre bazal membranı ve endonöral hasar görülmez. İyileşme tam olarak beklenmektedir. Tinel bulgusu ile rejenerasyon takip edilebilir. (Şekil-5)

Üçüncü derece yaralanma (aksonotmezis): Aksonlar, miyelin kılıfı ve endonörium hasar görmüştür. Epinörium ve perinörium korunmuştur. Distal segmentte Wallerian dejenerasyonu ve endonöriumda fibrozis gerçekleşir. Endonöriumdaki fibrozise bağlı olarak sinir liflerinin son organa ulaşması engelleneceği için iyileşme tam olmaz. (Şekil-5)

Dördüncü derece yaralanma (aksonotmezis): Sinir devamlılık halindedir ancak endonörium ve perinöriumun yaralanması sebebiyle tam bir skar bloğu mevcuttur. Cerrahi tedavide skar bloğunun eksizyonu ve onarımı önerilmektedir. Tinel bulgusu hasar bölgesinde mevcuttur, ancak rejenerasyon skar dokusu ile engellendiğinden distale ilerleyemez. Lezyon distalinde Wallerian dejenerasyon vardır. (Şekil-5)

Beşinci derece yaralanma (nörotmezis): Sinir kesilerek bütünlüğünü tamamen kaybetmiştir. Rejenerasyonun gerçekleşebilmesi için cerrahi müdahale gerekmektedir. (Şekil-5)

Altıncı derece yaralanma (nörotmezis): Bu yaralanma tipi, daha önce tariflenen beş yaralanma tipinin herhangi bir şekilde kombinasyonunu belirtir. Özellikle ezilme tipi yaralanmalarda hasar sinirde uzunlamasına meydana gelmektedir. Hasar derecesi sinir boyunca fasikülden fasiküle farklılık gösterebilir.(7, 55)(Şekil-5)



Şekil-5: Sinir yaralanmalarının sınıflandırılması(7)

2.4. Tedavi

Periferik sinir yaralanmalarının tedavisi konservatif ve cerrahi tedavi olarak üzere ikiye ayrılır. Seçilecek tedavi yönteminin temelini hastanın şikayetlerini mümkün olan en kısa sürede ortadan kaldırmak oluşturmaktadır.(56-58)

2.4.1 Konservatif Tedavi

Sinirin tuzaklanmasına sebep olan tekrarlayıcı hareketlerden kaçınılması, ekstremitelerin normal anatomik pozisyonda kullanılması ve ödeme bağlı durumlarda ödem azaltıcı tedavilerin düzenlenmesi konservatif tedavide yer alan yaklaşımlardır. Sinovyal hipertrofi durumlarında lokal antiinflamatuvar ilaç tedavisi, steroid kullanılması, B6 vitamin takviyesi ve gerekirse atel kullanılması önerilir.(59) Sinirde ileri derecede sıkışma varsa ve sinir bütünlüğü bozulmuşsa cerrahi tedavi esastır.(57, 58)

2.4.2 Cerrahi Tedavi

Periferik sinir cerrahisinde en iyi sonuçların, kesici temiz yaralanma sonrası, sinirin erken dönemde onarımı ile elde edilebildiği belirtilmektedir. Onarım; ilk 24 saat içerisinde yapılırsa primer onarım, ilk bir hafta içerisinde yapılırsa gecikmiş primer onarım, bir haftadan daha uzun sürede onarılsa sekonder onarım olarak tanımlanır. Gecikmiş onarım; fibrozis, retraksiyon, kompliyans kaybı gibi nedenlerle direkt sinir onarım imkânı vermeyebilir. Primer onarım; keskin laserasyonlarda, temiz yaralarda endikedir. Sinir yaralanma bölgesinin net olmadığı, ekstremita iskeletinin instabil olduğu, ciddi vasküler yetmezlik, eşlik eden hayati tehdit oluşturan durumlar varlığında gecikmiş primer onarım ya da sekonder onarım uygulanır.(56-58, 60)

2.4.2.1 Uç-Uca Sinir Onarım Seçenekleri

Perinöral (Fasiküler) Onarım

Perinöral onarımın epinöral onarıma üstünlüğü kanıtlanmamıştır. Ancak beş fasikülden daha az fasikül içeren sinirlerde veya sinir grefti kullanıldığı durumlarda perinöral onarım uygun olabilir (Şekil-6). Diğer onarım tekniklerine göre avantajları; sinir güdüğünde daha iyi miyelinizasyon potansiyeli olması, rejenere olan aksonların distal güdüğe geçme oranlarında artış ve bunun sonucunda daha iyi duyu ve motor son organ iyileşmesi gösterilebilir. Operasyon süresinde uzama, dikiş fazlalığı, yanlış fasiküllerin

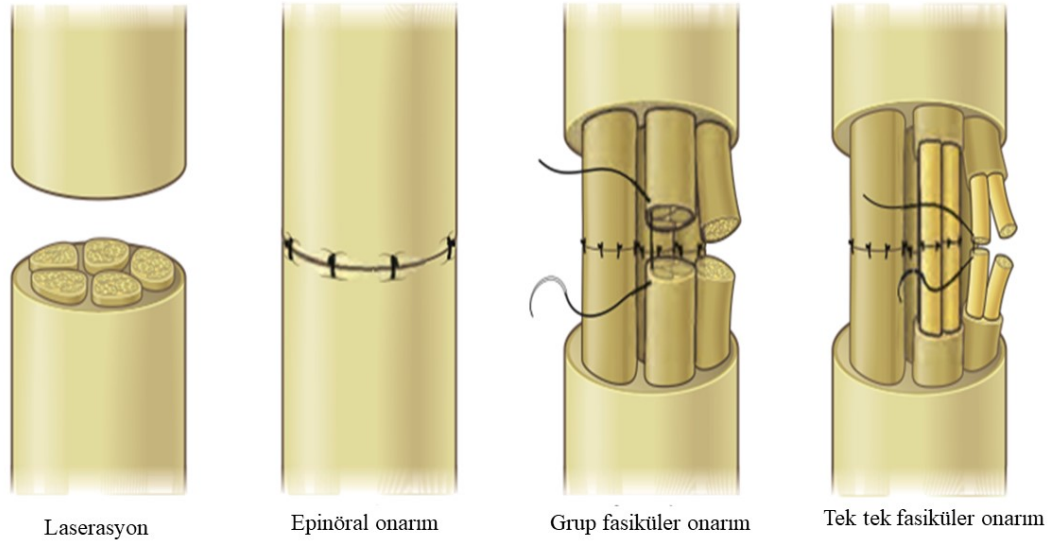
karşılıklı onarım ihtimali, potansiyel dolaşım bozukluğu ve daha fazla fibrozis riski ise dezavantajlarıdır.(56, 61, 62)

Grup Fasiküler Onarım

Periferik sinir onarımının amaçlarından biri proksimal segmentteki motor ve duyu fasiküllerin, distalde kendilerine karşılık gelen fasiküller ile devamlılığının sağlanmasıdır.(24) Yaralanma seviyesi motor ve duyu fasikül gruplarının ayırt edilebildiği bir seviyede ise tercih edilebilir (Şekil-6). Bu onarım tekniğine en iyi örnek; ulnar ve median sinirin ön kol seviyesindeki onarımlarıdır.(56, 62, 63)

Epinöral Onarım

Literatürde epinöral onarım ile diğer onarım tekniklerinin sonuçlarının benzer olduğu bildirilmiştir. Avantajları arasında; kısa operasyon süresi, daha basit teknik, intranöral dokuya müdahale edilmediğinden fibroziste azalma ve daha az büyütme altında gerçekleştirilmesi sayılabilir.(64) Spesifik fasiküler yerleşimin yapılamaması ve sinir uçları kısaltıldığı için gerginlik oluşma ihtimali ise dezavantajlarıdır.(56, 65, 66) Dijital sinir onarımlarında en uygun tekniktir (Şekil-6).



Şekil-6: Sinir onarım şekilleri(35, 67)

2.4.2.2 Sinir Uçları Arasında Defekt Kaldığında Seçenekler

Bir sinirin primer onarımı esnasında sinire ait uçlar arasında gerginlik olmamalıdır. Gerginlik olmadan primer koaptasyon yapılabilmesi için sinir mobilize edilebilir, transpoze edilebilir ve kemik kısaltılabilir. Distal sinir ucunun hedef dokuya direkt olarak implantasyonu(nörotizasyon) da mümkündür. Onarım primer yapılamıyorsa; defektli alanın onarımı için seçenekler arasında olan otolog sinir grefti, sinir allogrefti, uç yan onarım tekniği ve sinir kondüitleri bulunur.(56, 68, 69)

Otolog Sinir grefti

Uç uca koaptasyonun gergin olduğu durumlarda endikedir. Sinir uçları arasında boşluk kaldığı durumlarda kullanılabilecek teknikler arasında altın standart seçenektir. İdeal donör sinirin özellikleri; görece önemsiz bir bölgede duyu kusuru yaratması, uzun ve dallanmayan segmentlerden oluşması, kolay ulaşılması, az interfasiküler bağlantı içermesi ve büyük fasiküllerden oluşması olarak sıralanabilir.(56, 61)

Otolog sinir grefti uygulamalarında en önemli nokta; proksimal ve distal nörorafi hatlarından maksimum aksonun geçmesini sağlayabilmektir. Distale maksimum sayıda aksonun ilerleyebilmesi için sinir greftleri ters çevrilerek onarım yapılır. Sinir greftinin ters çevrilmesi, özellikle dallar içeren uzun bir sinir grefti kullanıldığında önemlidir. Graft anatomik olarak yerleştirilirse rejenere olan aksonların bir kısmı onarım hattının distaline geçmek yerine bu dallar boyunca ilerleyebilir. Eğer graft ters konumlandırılır ise tüm rejenere olan aksonlar distale doğru ilerleyecektir.(24, 70)

İnsanda en sık kullanılan donör sinir, saf duyu siniri olan sural sinirdir. Sık kullanılan diğer donör sinirler arasında; medial ve lateral antebrakiyal kütanöz sinir, posterior interosseöz sinirin distal segmenti sayılabilir.(71) Sural sinirin dezavantajları; üst ekstremité için kullanılacak ise ayrı bir donör sahada olması ve nöral bağ doku içeriğinin antebrakiyal kütanöz sinirler gibi üst ekstremité sinirlerine göre daha verimsiz olmasıdır.

Periferik sinir rekonstrüksiyonunda vaskülarize sinirlerin rolü kısıtlıdır.(72) Radyasyon hasarına sekonder olgular gibi alıcı alanın ileri derecede fibrozisi ve vasküler yetmezliği durumlarında vaskülarize sinir greftlerinin kullanımı literatürde gösterilmiştir.(56, 73, 74)

Uç-yan onarım

Proksimal sinir ucunun bulunamadığı sadece distal ucun bulunduğu duyu siniri yaralanmalarında tercih edilir. Motor sinirlerde bu onarım tekniği önerilmemektedir. Sonuçları primer onarım ve otolog sinir grefti uygulamalarına göre daha kötüdür.(75) Bu onarımda mükemmel bir duyu restorasyonu sağlanmasa da bir miktar duyu kazanımı sağlanır, aynı zamanda distal uç kaynaklı sinir ağrısı da engellenebilir.(56, 76, 77)

Sinir Allogrefti

Geniş periferik sinir yaralanması olan ve donör sinir miktarının yetersiz kaldığı durumlarda sinir allogreftlerinin kullanıldığı literatürlerde bildirilmiştir.(78) Alıcı immünsüpresyonu gerektiren bir yöntemdir.(79) Nöral rejenerasyon tamamlandıktan sonra allogreftteki bileşenler alıcı orijinli olur.(80) Hem immünsüpresif hem de nörorejeneratif özelliklerinden dolayı periferik sinir allogreftleri ile tedavi edilen hastalarda en uygun ajanın takrolimus olduğu düşünülmektedir. Takrolimus aksonların sinir allogrefti içerisinden geçiş hızını arttırarak, immünsüpresif kullanım süresini kısaltır ve immünsüpresif kullanımından ortaya çıkacak komplikasyonları azaltmaya yardımcı olabilir.(81, 82) İmmünsüpresyon sinir iyileşme bulgusu başladıktan 6 ay sonrasına kadar devam ettirilir. Rejeksiyon akut ya da daha geç dönemde olabilir. Periferik sinir allogreft rejeksiyonu yüzeyel flebit tablosuna benzer şekilde enflamasyon, kızarıklık, hassasiyet şeklinde kliniğe yansır.(24)

Periferik sinir allotransplatasyonu öncesinde hem sinir allogreftleri hem de potansiyel alıcı adaylar belirli işlemlerden geçerler. Sinir allogreftleri, ABO kan tiplendirmesi yapılmış ve seronegatif vericilerden alınır. Bu greftler 5°C'de soğuk saklama solüsyonunda en az 7 gün saklanır. Solüsyona penisilin G, deksametazon ve insülin takviye edilir. Alıcıda ise işlemten önce takrolimus, azatiyoprin ve prednizondan oluşan immünsüpresyon tedavisine başlanır. Fırsatçı enfeksiyonları engellemek için antibiyotik profilaksisi yapılır.(82)

Kadavra kaynaklı işlenmiş sinir allogreftlerinin klinik uygulamaları literatürde mevcuttur (Avance Nerve Graft; AxoGen, Inc, Alachua, FL).(83) Bu tip allogreft deselülarize insan sinir dokusu içerir, bu nedenle immün yanıt gelişmez. Sinir dokusunun mikroyapısının korunduğu belirtilmektedir. Bu greftler değişik çap ve uzunlukta hazır bulunurlar.(84)

Sinir Kondüitleri

Otojen sinir greftlerine benzer şekilde çeşitli biyolojik ve sentetik iletili tüp yapı kullanımı ile de nöral rejenerasyon için uygun mikroçevre sağladığı yapılan çalışmalarda gösterilmiştir. Kullanılan biyolojik kondüitlere amniyotik membran, arter, ven, kas, tendon örnek verilebilir. Sentetik materyaller ise biyodegrade olabilen [kollajen, hyalüronik asit, jelatin, polikaprolakton (PCL), polilaktik asit (PLA), poliglikolik asit (PGA) vb.] ve degrade olmayan [silikon, plastik, polivinil alkol (PVA) vb.] sinir kondüitleri olarak sınıflandırılabilir.(85)

İdeal bir sinir kondüiti bükülebilir olmalı, uygulama esnasında ya da sonrasında kollapsa uğramamalı, inflamatuvar cevabı az olmalı, dokuya uyumlu olmalı, immünreaktif veya sitotoksik etkili olmamalı, akson rejenerasyonunu hızlandırmalı ve arttırmalı, sterilizasyonu kolay olmalı, enfeksiyon oluşum riskini arttırmamalı, biyoaktif moleküllerin geçişine izin vermeli, kolay bulunabilir olmalı ve rezorbe olmalıdır.(86, 87)

Ancak sentetik kondüitlerin vücutta rezorbe olmaması, yabancı cisim reaksiyonu meydana getirmesi ve kontrolsüz inflamasyon geliştirmesi gibi kısıtlamaları öne çıkmaktadır.(88) Sentetik sinir kondüitleri günümüzde, küçük çaplı sinirler için 3 cm'nin altındaki defektlerde, büyük çaplı sinirler için 5 mm'nin altındaki defektlerin rekonstrüksiyonunda önerilmektedir.(24, 89)

Kondüitler; rejenere olan aksonları çevre ortamdan ayırarak rejenerasyonu hızlandırırlar, makromoleküllerin lümen ile çevre doku arasındaki serbest difüzyonunu sınırlarlar. Kondüitin boyutu, duvar geçirgenliği, luminal kompartmanın yüzey özelliği, elektriksel içerik gibi özellikleri sinir rejenerasyonunu etkiler.(86-90)

Kondüitin yapısal özelliklerindeki değişiklikler sonucu; yüzey içeriği, rejenerasyon kapasitesi, geçirgenlik, biyodegradasyon gibi özellikler kontrol edilebilir. Tek lümenli kondüitlerde nörotrofinler daha hızlı salınır. Çok lümenli

kondüitlerde daha yavaş ve uzun süreli salınır. Sinir rejenerasyonu için daha optimal olan uzun süreli yavaş nörotrofin salınımıdır. Kondüitlerdeki lümen sayısındaki artış Schwann hücre yapışması için daha çok yüzey alanı sağlar.(91, 92)

2.5. Ganoderma Lucidum



Resim-1: Ganoderma lucidum mantarının görünümü(93, 94)

Lingzhi mantarı veya Reishi mantarı olarak da bilinen Ganoderma lucidum (Resim-1), başta Çin, Japonya, Kore ve Tayvan olmak üzere uzakdoğuda birçok ülkede 2000 yılı aşkın süredir çeşitli hastalıkların geleneksel tedavisinde faydalanılan ve kullananlara uzun ve sağlıklı yaşam sağladığına inanılan bir mantar türüdür.(95-98) Ganodermatacea ailesindendir ve Latince de 'parlak' anlamına gelen lucidus kelimesi eklenerek 'Ganoderma Lucidum' ismi verilmiştir. Çinde Ling-Zhi (Ölümsüzlük mantarı), Japonyada Reishi (10000 yıl mantarı) ve Kore'de Young-Zhi (Gençlik mantarı) olarak adlandırılmaktadır. Batı bilim dünyasında mantarların tıp alanında araştırılması yaklaşık 1980'lerde başlatılmış olup, Ganoderma lucidum ile ilgili araştırmalarda anti-tümör ve anti- inflamatuvar etkileri başta olmak üzere birçok ilginç biyolojik aktivite tanımlanmıştır.(99-103) Bu biyolojik etkiler Tablo-2'de gösterilmektedir.(104-113)

Tablo-2: Ganoderma Lucidum'un bilinen biyolojik etkiler

Ganoderma Lucidum'un Etkileri	
▪ Anti-tümör ▪ Anti-inflamatuar ▪ İmmünomodülatör ▪ İmmünoterapötik ▪ ACE İnhibitörü ▪ Anti-kolesterolemik ▪ Anti-glisemik	▪ Anti-neoplastik ▪ Anti-bakteriyel ▪ Anti-viral ▪ Anti-histaminik ▪ Anti-androjenik ▪ Hepatoprotektif ▪ Analjezik

Ganoderma lucidum'un farmakolojik olarak aktif içeriği Triterpenler ve özellikle β -d-glukan başta olmak üzere polisakkaritlerdir. Yapılan çalışmalarda bu maddelerin serbest oksijen radikallerinin oluşumunu engellediği ve meydana getirdikleri hücrel oksidatif hasara karşı koruyucu olduğu kanıtlanmıştır.(114, 115) Ganoderma lucidum içeriğindeki maddelerden Terpenlerin (ganoderik asit A, B, C ve D, lusidenik asit B ve ganodermanontriol) antioksidan etkinliğinin en fazla olduğu in vitro deneylerde gösterilmiştir.(113) Bununla birlikte içerisindeki peptid yapılarının (Ganoderma lucidum peptidi), doza bağımlı olarak, hidroksil ve süperoksit radikallerini etkin şekilde yok ettiği bulunmuştur.(116)(Şekil-7) Ayrıca triterpen, polisakkarit ve immünomodülatör protein içeriği Ganoderma lucidum'a antitümör ve malign hücreler üzerinde sitotoksik etkinlik kazandırmaktadır.(99-101, 117-123) Ganoderma lucidum'un içeriğindeki maddeler Tablo-3'te gösterilmektedir.(104)

Tablo-3: Ganoderma lucidum'un içeriğindeki maddeler

Ganoderma lucidum içerisindeki maddeler
Triterpenoidler: ▪ Ganoderik asit A, B, AM₁, C₂, D, G, H, J, K ▪ Ganoderenik asit B ▪ Ganolusidik asitler A-F ▪ 3β-hidroksil-4, 4, 14-trimetil-7, 11, 15-trioksokol-8-en-24-oic asit ▪ Lusidenik asitler A-M ▪ Lusidon A-C ▪ Ganodermanontriol, ganodermatriol ▪ Lusidadiol ▪ Lusidal Epoksiganoderiol A-C
Ergosterol ve steryl esterleri
Amino asitler: ▪ Serin, alanin, glisin, treonin, aspartik asit, glutamik asit, prolin, valin
Polisakkaritler: ▪ Homo- ve heteroglukanlar, arabinoksiglukan, peptide-heteroglukanlar, ganoderanlar B ve C
Diğerleri: ▪ Adenozin, mantar lizozimleri, yağ asitleri

Ganoderma lucidum'un günümüzde dozaj ayarlaması yapılan standart bir formülü bulunmamakla birlikte insanlarda günlük önerilen etkili dozu 1,5g ile 9g arasındadır ve bu doz 3'e kadar bölünerek alınabilir.(124, 125)

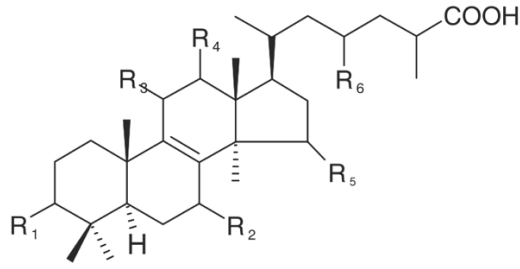
Ganoderma lucidum ekstresi üzerine yapılan hayvan çalışmalarında çok az düzeyde toksisite gözlenmiştir. Farelere 30 gün boyunca uygulanan yüksek doz (5 g/kg) Ganoderma lucidum sıvı ekstresi vücut veya organ ağırlıklarında ya da hematolojik parametrelerde herhangi bir değişikliğe yol açmamıştır.(126) Uzakdoğu kültüründeki yaygın kullanımına rağmen ganoderma lucidum insanlarda oral yoldan alımda hiçbir ciddi yan etki

belirtilmemiş, yapılan çalışmalarda ise hematolojik, hepatik ya da renal toksisite gözlenmemiştir.(127-129)

Ganoderma lucidum geleneksel olarak sıcak su ile ekstresi (hot water extract) şeklinde hazırlanmaktadır.(130) Bu yöntemde taze veya kurutulmuş mantar dilimlenerek ya da küçük parçalara ayrılarak kaynayan su içerisine 2 saat boyunca kaynatılıp süzülür ve sıvı ekstre elde edilir. Yaygın olarak kullanılan bu sıcak su ekstresinin hidrojen peroksit aracılı oksidatif stresi etkili şekilde engellediği kanıtlanmıştır.(131)

Ganoderma lucidum triterpenlerinin lipopolisakkaritler ile endotoksemi meydana getirilen farelerde IL-6 ve TNF- α üretimini baskılayarak inflamatuvar cevabı inhibe ettiği gösterilmiştir. NF- κ B en yaygın kullanılan transkripsiyon faktörlerinden birisidir. Hücresel inflamatuvar yanıtları, proliferasyonu ve hücre adhezyonu ile ilgili genleri düzenler. GL polisakkaritleri proinflamatuvar sitokinlerin üretimini, NF- κ B transkripsiyon yolunu inhibe ederek baskılamaktadır.(132)

Kısacası Ganoderma Lucidum'un içerdiği bileşikler bir taraftan tümör hücrelerine karşı sitotoksik etki yaparken, diğer taraftan konak organizmasının normal hücrelerini immün davranış bakımından düzenleyerek tedavi edici etki sağlamaktadır. Yüksek dozlarda alınsa bile sağlıklı hücrelere toksik etki yapmadığı çalışmalarla gösterilmiştir.(127)



ganoderic acid B (**8a**) R₁=R₃=R₅=R₆=O, R₂=β-OH, R₄=H
ganoderic acid Z (**8b**) R₁=β-OH, R₂=R₃=R₄=R₅=R₆=H
ganoderic acid A (**8c**) R₁=R₃=R₆=O, R₂=R₅=β-OH, R₄=H
ganoderic acid C (**8d**) R₁=R₃=R₅=R₆=O, R₂=β-OH, R₄=H
ganoderic acid D (**8e**) R₁=R₃=R₅=R₆=O, R₂=R₄=β-OH,
ganoderic acid F (**8f**) R₁=R₂=R₃=R₅=R₆=O, R₄=β-OH
ganoderic acid G (**8g**) R₁=R₂=R₄=β-OH, R₃=R₅=R₆=O
ganoderic acid H (**8h**) R₁=β-OH, R₂=R₃=R₅=R₆=O, R₄=β-OAc
ganosporeric acid A (**8i**) R₁=R₂=R₃=R₄=R₅=R₆=O

Şekil-7: Ganoderik asit ailesinin moleküler şeması(106)

Bu çalışmanın amacı, birçok hastalıkta yararlı etkilerinden faydalanan *Ganoderma lucidum*'un sıçanlardaki periferik sinir yaralanması modelinde nöroprotektif etkisini ve anti-inflamutar özelliğinin skar oluşumunu engellemedeki etkisini araştırmaktır.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma, Bursa Uludağ Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu (HAYDEK)'nin 13.09.2022 tarihli ve 2022 – 12 / 05 no'lu kararını takiben Uludağ Üniversitesi Deney Hayvanları Laboratuvarı'nda gerçekleştirildi.

Çalışmada kullanılan, T.C. Tarım ve Köy İşleri Bakanlığı'nın G34-6054- 00002-4 sayılı Gıda Üretim İzni ile yetiştirilen mantarlardan elde edilmiş *Ganoderma lucidum* %30'luk sıvı ekstresi, KırmızıReishi® ticari adı altında Erkel Bilişim Reklamlar Gıda Sanayi ve Ticaret Ltd. Şti. (Velibaba Mah. Devran Sok. No. 16/A Pendik İstanbul – Türkiye) firmasından temin edildi.

Çalışmada 24 adet, 250-300 gr ağırlığında, 3 aylık dişi Sprague-Dawley tipi sıçanlar kullanıldı. Denekler; 12 saat aydınlık, 12 saat karanlık, % 65 (+/-5) nem'de, 21 (+/-3C) derece ısıda, standart sıçan yemi ile beslenerek takip edildi. Deneklerin bir haftalık gözlemi takiben sağlıklı olduklarına kanaat getirildi.

3.1. Deney Grupları

Sıçanlar rastgele seçilerek 8'erli gruplar halinde 3 gruba ayrıldı. 24 adet sıçanın 24 adet siyatik sinirinde çalışıldı. Birinci grup (n:8) siyatik siniri sadece disseke edildi ve herhangi bir işlem uygulanmadı. İkinci grup (n:8) siyatik sinirinde 10 mm'lik çevresel epinörektomi uygulanıp herhangi bir tedavi verilmedi. Üçüncü grup (n:8) siyatik sinirlerinde 10 mm'lik çevresel epinörektomi uygulanıp Postoperatif dönemde 13.3mg/m2/gün *Ganoderma lucidum* ekstresi orogastrik gavaj ile 3 hafta boyunca 12 saatte 1 kez uygulandı. Epinörektomi uygulanan 10mm'lik sinir bloğunun sınırlarına mikrosütur ile işaretleme yapıldı. Sıçanlar 3.hafta sonunda sakrifiye edilip makroskopik ve histopatolojik inceleme yapıldı.

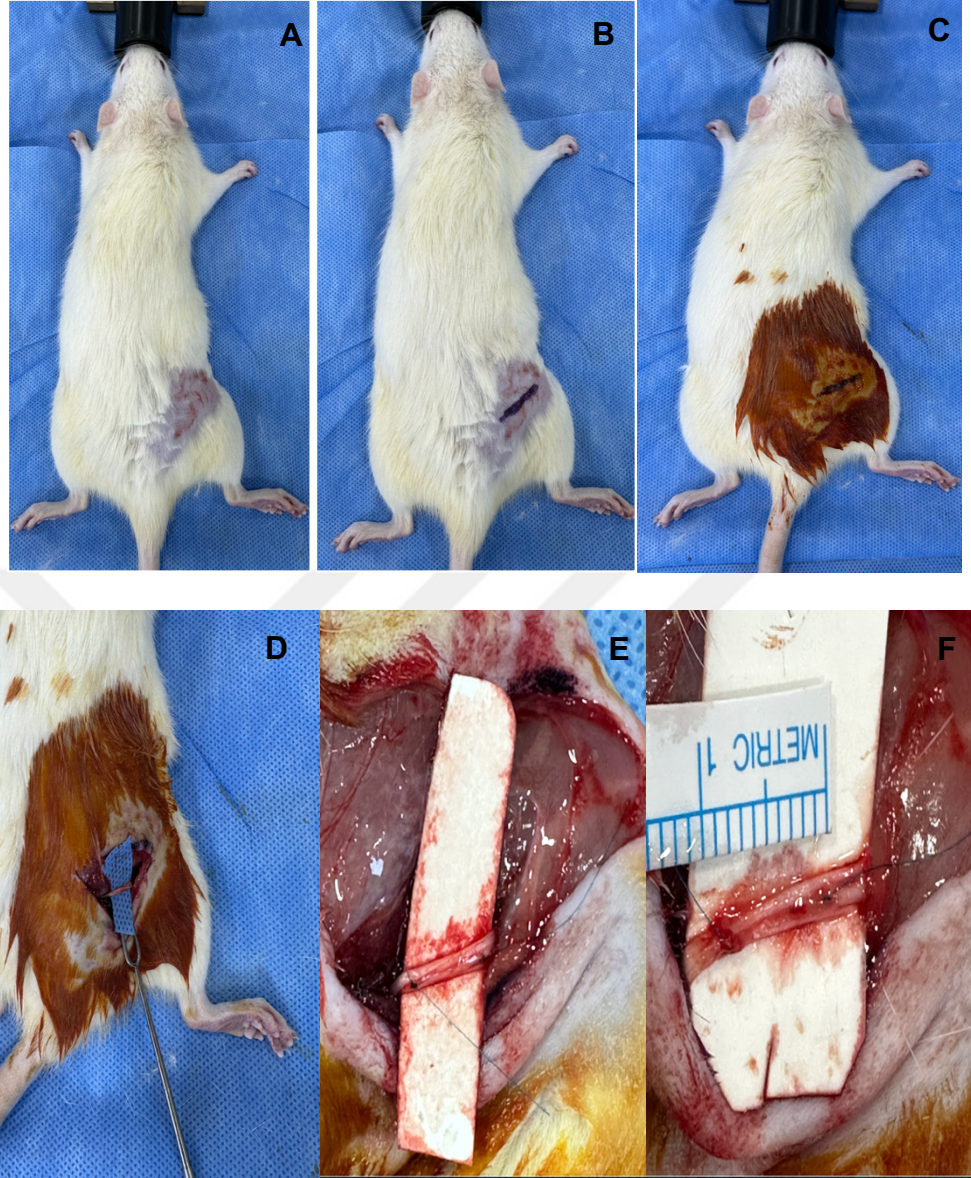
- Grup 1- Sham grubu
- Grup 2- Negatif kontrol grubu (siyatik sinir üzerinde 10mm'lik çevresel epinörektomi uygulanıp herhangi bir tedavi uygulanmayan)
- Grup 3- Tedavi grubu (siyatik sinir üzerinde 10mm'lik çevresel epinörektomi uygulanıp postoperatif dönemde 13,3 mg/m²/gün Ganoderma lucidum ekstresi orogastrik gavaj ile 3 hafta boyunca 12 saatte 1 kez uygulanan grup)

3.2. Anestezi

Anestezi için sevofluran (Sojourn, Piramal) 250 ml inhaler olarak uygulandı. Sıçanların sakrifikasyonunda da aynı maddenin yüksek dozu kullanıldı.

3.3. Cerrahi İşlem

Genel anestezi uygulandıktan sonra denekler prone pozisyonda sabitlendi. Gluteal bölgenin %10'luk povidon-iyot ile sterilizasyonu sağlandı. Cilt insizyonunu yapıldıktan sonra gluteus maksimus ve biceps femoris kasları arasından girilerek künt diseksiyon ile siyatik sinire ulaşıldı. Sham grubunda siyatik sinirin sirküler olarak çevre dokudan diseksiyonu sağlandıktan sonra ek işlem uygulanmadı. 2. ve 3. Gruplarda ise siyatik sinirde, siyatik çentik ve bifurkasyon arasındaki segmentin diseksiyonunu takiben ortalama 10 mm'lik bir segmentte çevresel epinörektomi yapıldı. Hemostaz sağlandıktan sonra kas ve fasya 5/0 yuvarlak poliglaktik asit (Vicryl) ile cilt ise 5/0 yuvarlak propilen (Prolene) ile kapatıldı. Tüm cerrahi işlemler aynı cerrah tarafından X3.5 büyütme loupe magnifikasyonu altında yapıldı.(Şekil-8)



Şekil-8: Sıçanlarda, siyatik sinir mikrodiseksiyonu aşamaları: **A:** Sıçanların operasyona hazırlanması; **B:** İnsizyon hattının belirlenmesi; **C:** Antisepsi **D:** Siyatik sinir; **E:** Epinörektomi alanının işaretlenmesi; **F:** Epinörektomi uygulanan sinir segmenti ve işaretlemesi

3.4. Sonuçların Değerlendirilmesi

Sıçanlar 3 hafta tamamlandıktan sonra sakrifiye edildi.

3.4.1 Makroskopik Değerlendirme

Sıçanlar sakrifiye edildikten sonra eski insizyon alanları tekrar açılarak siyatik çentikten bifurkasyona kadar olan sinir segmenti ortaya kondu. Cilt ve kas fasyasının bütünlüğü, çevre dokuya sinirin yapışıklılığı ve sinirin çevre dokudan ayrılabilirliği Petersen'in tarif ettiği evrelendirme şemasına göre değerlendirildi.(Tablo-4)

Tablo-4: Petersen'in sayısal evrelendirme tablosu(14)

Doku	Evre	
Cilt ve kas fasyası kapanması	1)	Cilt ve kas fasyası tam kapanmış
	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)	Keskin diseksiyon gerekli

3.4.2. Histopatolojik Değerlendirme

Eski insizyon hattından girilerek siyatik sinire ulaşıldı. Siyatik çentikten popliteal fossaya kadar olan sinir segmenti etraf dokudan disseke edilerek blok halinde çıkarıldı. Epinörektomi uygulanan gruplardaki işlem uygulanan bölgenin işaretlenmesi için kullanılan mikrosüturlerin yerinde olduğu görüldü. Siyatik sinir dokuları %10'luk formaldehit solüsyonunda, oda sıcaklığında 2 gün boyunca tespit edildi. Tespit edildikten sonra dokular 1 saat akan su altında yıkandı. Yıkanan dokular birer saat boyunca sırası ile %70, %80, %90, absolü alkol I ve absolü alkol II'ye konuldu, absolü alkol II'de bir gece bekletildi.

Ertesi sabah Ksilen I ve Ksilen II solüsyonunda 1,5 saat bekletilen dokular 56 derecede sıvı halde bulunan parafine konuldu. Daha sonra toplam 4 saat parafinde bekletilen dokular metal kasetlere gömülerek parafin blok halinde buzdolabında muhafaza edildi. Bu dokular Leicia marka mikrotom ile 4 µm kalınlığında kesitler alınarak Hematoksilen-Eozin (H&E) ve Toluidin blue prosedürleri izlenerek boyandı. Her bir olguya ait hazırlanan tüm preparatlar incelenerek her olgu için siniri en iyi şekilde temsil eden tek bir parafin blok seçilmiş ve kullanılmıştır.

Hematoksilen-Eozin boyama için alınan kesitler bir gece boyunca etüvde bekletildi. Daha sonra 20 dakika Ksilen I, 20 dakika Ksilen II solüsyonunda tutulan kesitler, rehidrasyon işlemi için 3'er dakika dereceli alkollerden geçirildi. Bu işlemden sonra 3 dakika distile su ile yıkanan kesitler 10 dakika Hematoksilen solüsyonunda bekletildi. 3 dakika distile suda yıkanan kesitler, bir kere daldır çıkar yapılarak asit alkolden geçirildi. Daha sonra mavileşinceye kadar amonyak solüsyonunda bekletildi. Eozin solüsyonunda 3 dakika bekletilen kesitler hızlıca distile suda yıkanarak dereceli alkollerde birer kere daldır çıkar yapıldı. Boyanan kesitler, kurutulduktan sonra ksilen solüsyonunda 20 dakika bekletildi ve ardından entellan ile kapatılarak değerlendirmeler için kullanıldı. Mikroskopik incelemede inflamatuvar hücre infiltrasyonu, fibrozis, vakuolizasyon, neovaskülerizasyon ve sinir kalınlığı ölçümü iki araştırmacı tarafından bağımsız olarak 4X, 10X, 20X ve 40X büyütme ışık mikroskobu ile değerlendirildi. Birçok çalışmada olduğu gibi fibrozis, inflamasyon, neovaskülerizasyon ve vakuolizasyon 3 üzerinden derecelendirildi.(133) Sinir kalınlığı mikrometre cinsinden ölçülerek değerlendirildi.(Tablo-5)

Tablo-5: Sinirde histopatolojik değerlendirme parametreleri(133, 134)

Doku	Evre	
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
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

3.5. İstatiksel Değerlendirme

Verilerin analizi; tanımlayıcı istatistikler ortalama, standart sapma değerleri ile sunulmuştur. Çalışmada 3 grubun rejenerasyon, yangı, fibrozis, vaskularizasyon, vakuolizasyon, sinir tellerinde ayrılma ve sinir kalınlığı ölçüm değerlerinin incelenmesi için Kruskal Wallis testi kullanılmıştır.

Gruplara göre oransal değerleri arasındaki ilişkilerin incelenmesi amacı ile ki-kare analizi uygulanmıştır. Çalışmada 0,05'ten küçük p değerleri anlamlı kabul edilmiştir. Analizler SPSS 25.0 ile analiz edilmiştir.

Kruskal Wallis testi: Normal dağılım göstermeyen gruplarda üç veya daha fazla sayıda grubun ortalamaları arasındaki farklılığın anlamlılığını test amacıyla kullanılan bir tekniktir. P değerinin 0,05 düzeyinden düşük olması anlamlı farklılığı gösterir.



4. BULGULAR

4.1. Makroskopik Bulgular

Cerrahi sonrası 3.hafta sonunda eski insizyon yerinden girilerek siyatik sinirler açığa çıkarıldı. Denekler yara yeri enfeksiyonu ve dikiş reaksiyonu açısından değerlendirildi. Sıçanların hiçbirinde insizyon yerinde enfeksiyon veya dikişlerde açılma görülmedi. Cilt ve kas fasyasının bütünlüğü, perinöral skar dokusun varlığı ve görünümü, siyatik sinirin çevre dokudan ayrılabilirliği makroskopik olarak Petersen evlendirmesine (Tablo-4) göre değerlendirilip not edildi.(14) Makroskopik bulgular Tablo-6 ve Tablo-7’de özetlendi.

4.1.1. Cilt ve Kas Fasyası Kapanması

Tablo–6: Çalışma Gruplarına Göre Cilt ve Kas Fasyası Kapanması

Kategori		Grup					
		Sham Grubu		Negatif Kontrol Grubu		Tedavi Grubu	
		n	%	n	%	n	%
Cilt ve kas fasyası kapanması	Cilt ve kas fasyası tam kapanmış	8	%100	8	%100	8	%100
		8	%100	8	%100	8	%100
		8	%100	8	%100	8	%100

Tablo-6 incelendiğinde, çalışmada cilt ve kas fasyası kapanması ölçümlerinin gruplara göre farklı olmadığı görülmüştür. Cilt ve kas fasyası kapanması bakımından her üç grubunun tamamının (%100) cilt ve kas fasyası tam kapanmış olduğundan dolayı kıyaslama yapılamamıştır.

4.1.2. Sinir Yapışıklığı ve Ayrılabilirliği

Sinir yapışıklığı ve ayrılabilirliği bakımından sham grubunda %100 oranında diseksiyona gerek yok veya hafif künt diseksiyona gerek olduğu sonucu çıktı. Negatif kontrol grubunda %37,5 diseksiyona gerek yok veya hafif künt diseksiyona gerek olduğu, %50 oranında daha ciddi künt diseksiyon gerekli olduğu ve %12,5 oranında keskin diseksiyon gerekli olduğu tespit edildi. Tedavi grubunda ise %25 diseksiyona gerek yok veya hafif künt diseksiyona gerek olduğu, %37,5 oranında daha ciddi künt diseksiyon gerekli olduğu ve %37,5 oranında keskin diseksiyon gerekli olduğu tespit edildi. Oransal olarak bakıldığında tedavi uygulanan grupta sinir yapışıklığı ve ayrılabilirliğinin daha yüksek olduğu görüldü (Tablo-7). Gruplar arasında anlamlı fark olup olmadığını belirlemek için Kruskal-Wallis testi yapılmıştır. Analiz sonucunda negatif kontrol grubu ile tedavi grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmadığı saptanırken sham grubu ile tedavi grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur. Grupların sıra ortalamaları dikkate alındığında, tedavi grubunun sinir yapışıklığı ve ayrılabilirliği sham grubuna göre belirgin olarak arttığı saptanırken negatif kontrol grubu ile tedavi grubu arasında daha az bir artış olduğu görülmektedir. Ancak bu artış istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık oluşturmamaktadır (Tablo-8).

Tablo-7: Gruplara Göre Sinir Yapışıklığı ve Ayrılabilirliği

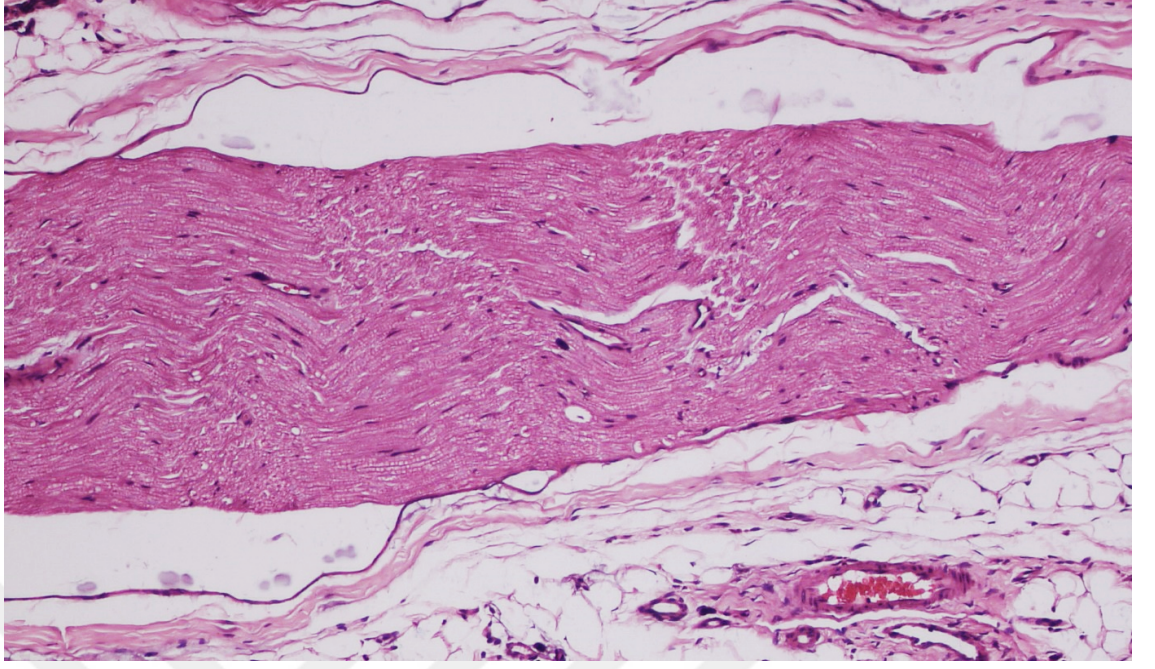
Ölçüm		Grup					
		Sham Grubu		Negatif Kontrol Grubu		Tedavi Grubu	
		n	%	n	%	n	%
Sinir yapışıklığı ve ayrılabilirliği	Diseksiyona Gerek Yok veya Hafif Künt Diseksiyon Gerekli	8	100	3	37,5	2	25
	Daha Ciddi Künt Diseksiyon Gerekli	0	0	4	50	3	37,5
	Keskin Diseksiyon Gerekli	0	0	1	12,5	3	37,5

Tablo-8: Gruplara Göre Sinir Yapışıklığı ve Ayrılabilirliği, Kruskal-Wallis Testi Sonuçları

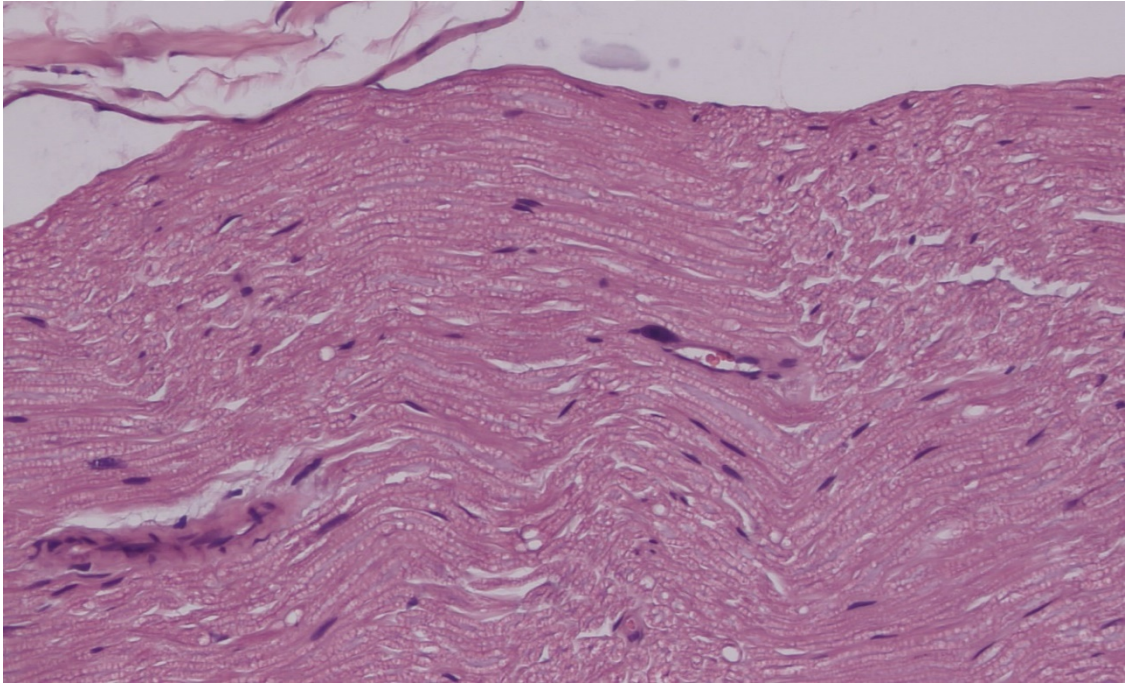
	Grup	n	Sıra Ort.	sd	X ²	p	Anlamlı Fark
Sinir yapışıklığı ve ayrılabilirliği	Sham Grubu	8	7,00	2	9,61	.008	Sham Grubu - Tedavi Grubu
	Negatif Kontrol Grubu	8	13,94				
	Tedavi Grubu	8	16,56				

4.2. Histopatolojik Bulgular

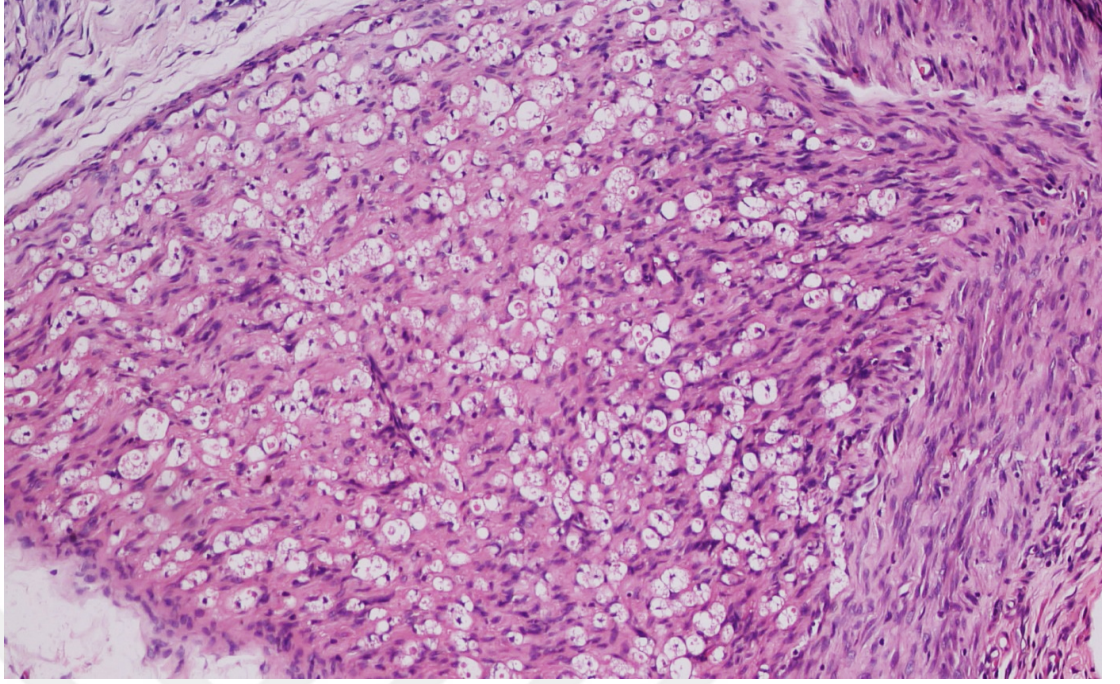
Histolojik inceleme iki araştırmacı tarafından bağımsız olarak 4X, 10X, 20X ve 40X büyütme ışık mikroskobu ile yapıldı. Örnekler; fibrozis yoğunluğu, sinirde liflerinde ayrışma ve sinir kalınlığı ölçümü, inflamasyon(yangı), neovaskülarizasyon, vakuolizasyon ve rejenerasyon açısından değerlendirildi. Histolojik kesitler Şekil 9-19'da gösterilmiştir.



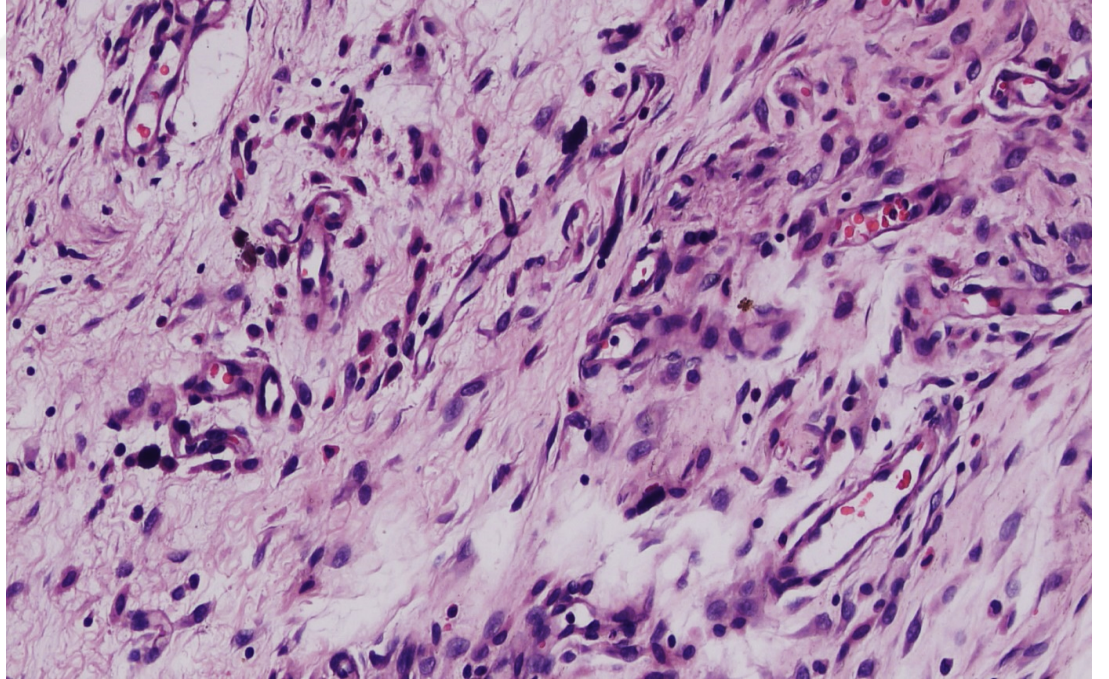
Şekil-9: Sham Grubuna Ait Bir Sinirin 10X Büyütmede Görünümü, Hematoksilen Eosin Boyama



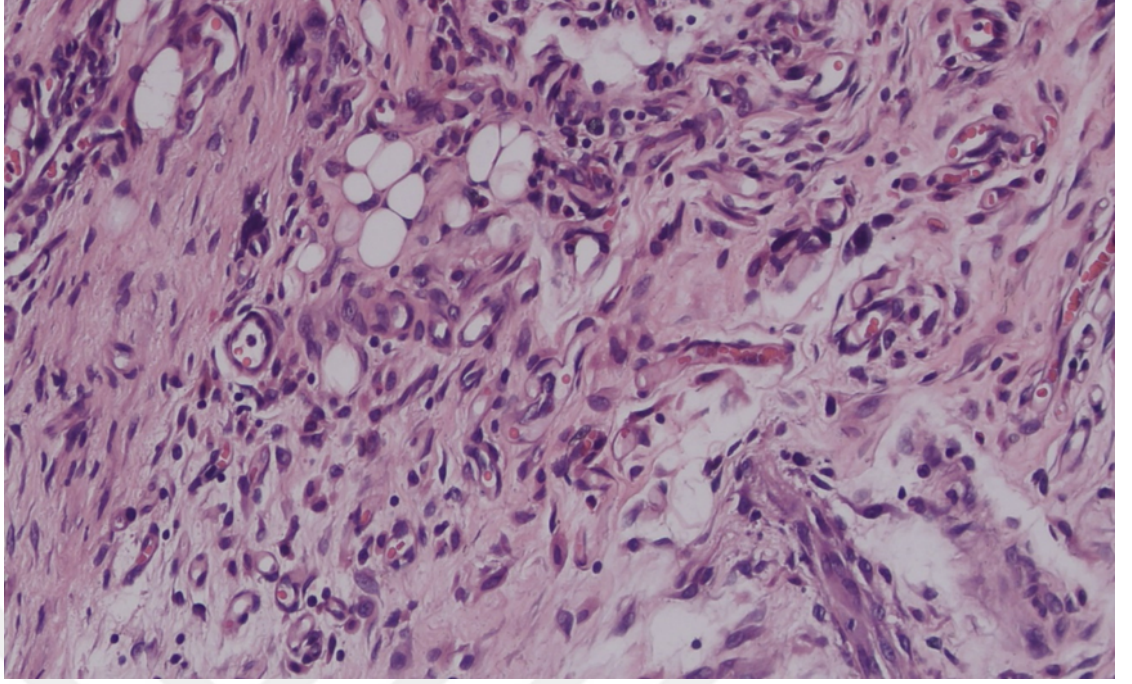
Şekil-10: Sham Grubuna Ait Bir Sinir Telinin 20X Büyütmedeki Görüntüsü, Hematoksilen Eosin Boyama



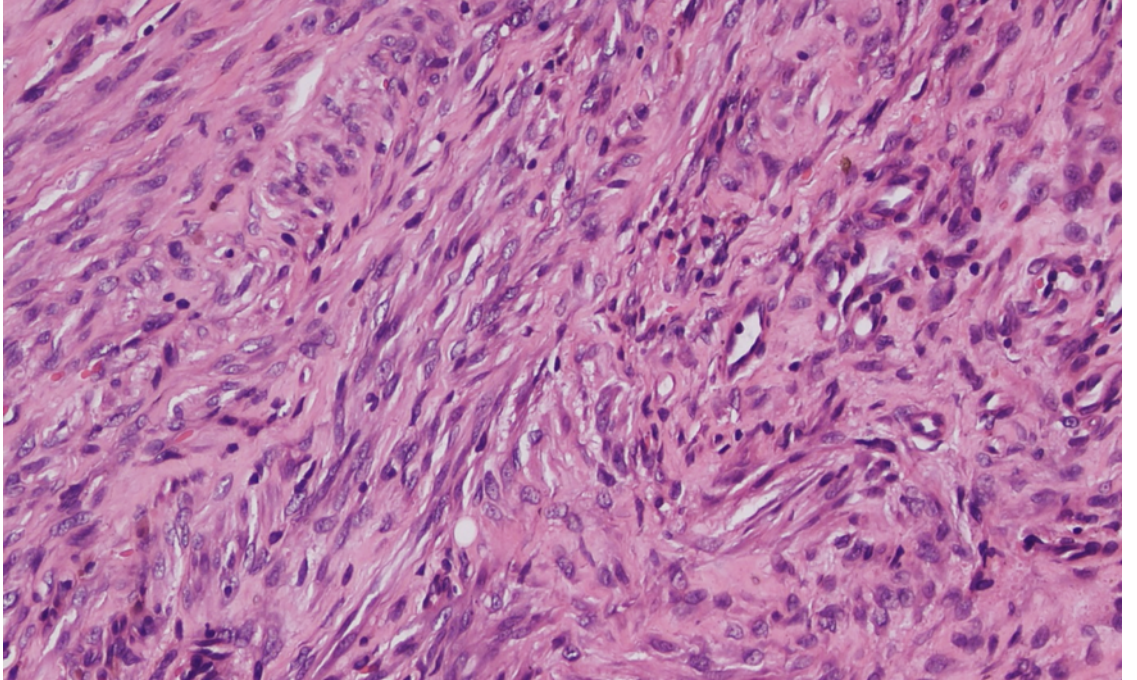
Şekil-11: Grup 2'ye ait bir sinir telinde şiddetli (3) vakuolizasyon, Hematoksilen-Eozin boyama 10x büyütme



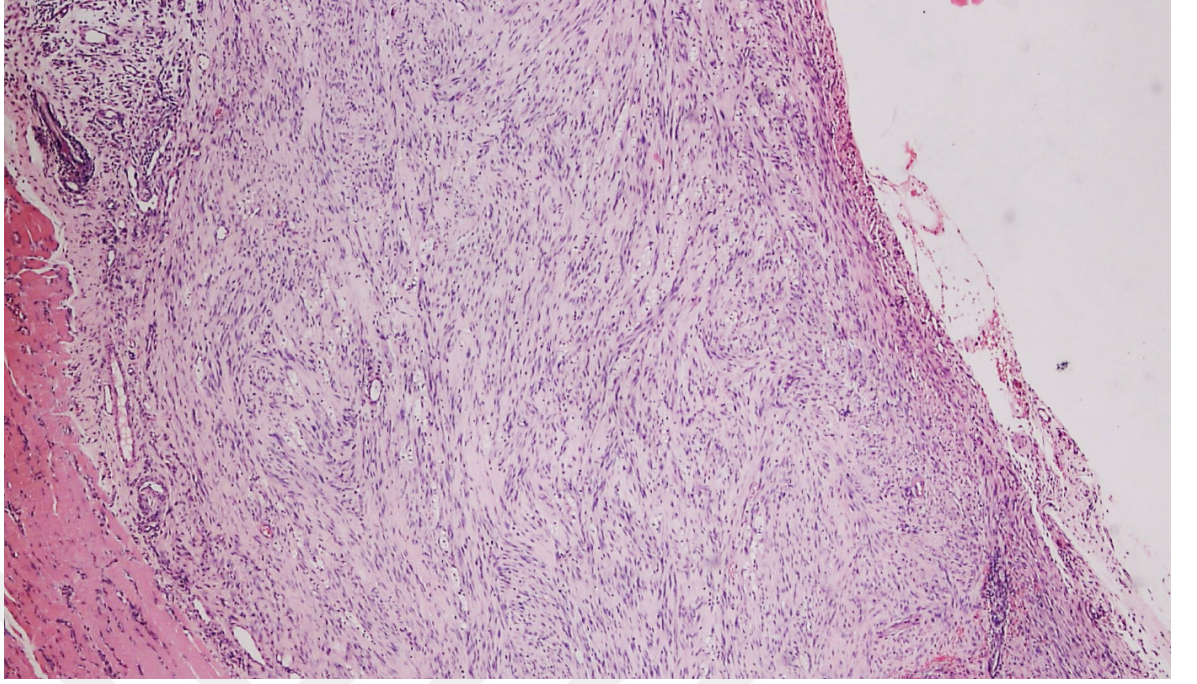
Şekil-12: Grup 2'ye ait bir sinir telinde yeni damar oluşumları(neovaskülarizasyon), Hematoksilen-Eozin boyama, 20x büyütme



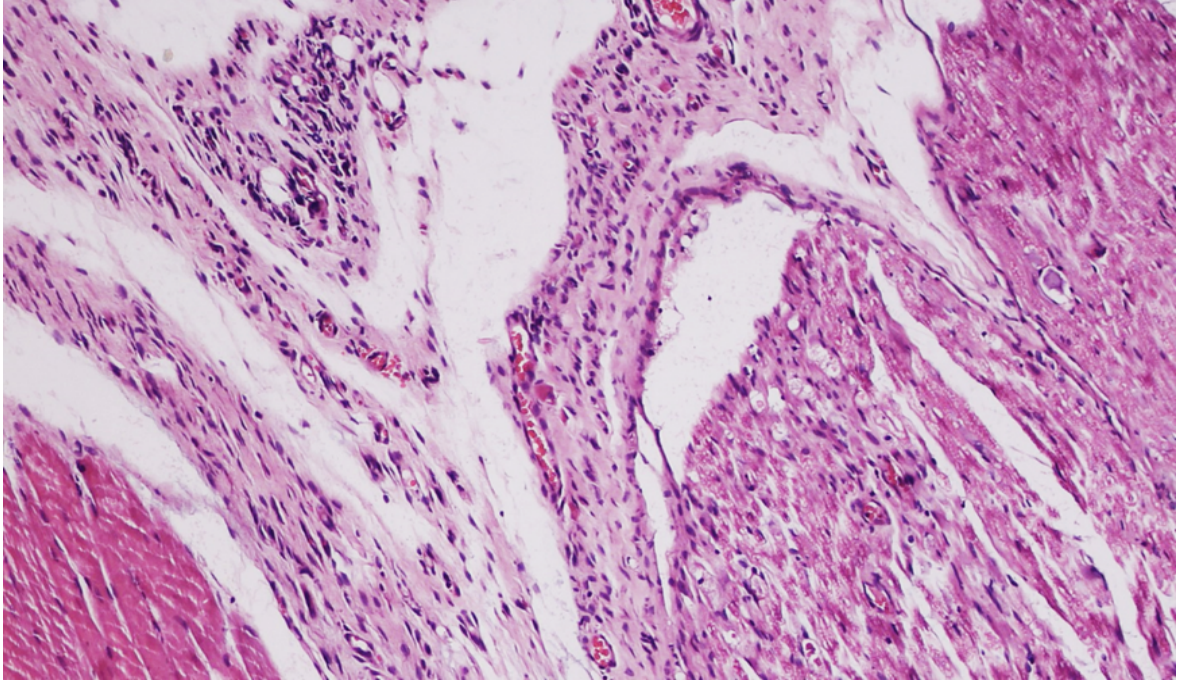
Şekil-13: Grup 2'ye ait olan bir sinir telinde şiddetli yangı hücresi ve makrofaj infiltrasyonları, Hematoksilen-Eozin boyama, 20 x büyütme



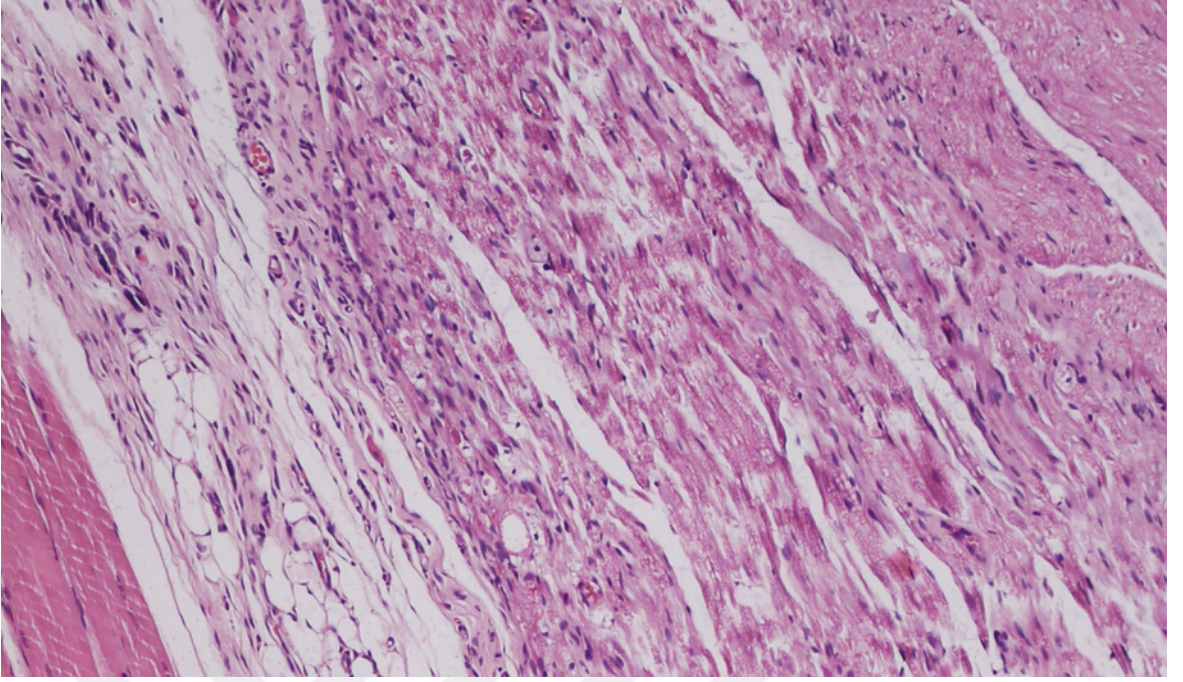
Şekil-14: Grup 2'ye ait bir sinir telinde fibrosit ve fibroblastlardan oluşan fibrozis, Hematoksilen-Eozin boyama, 20x büyütme



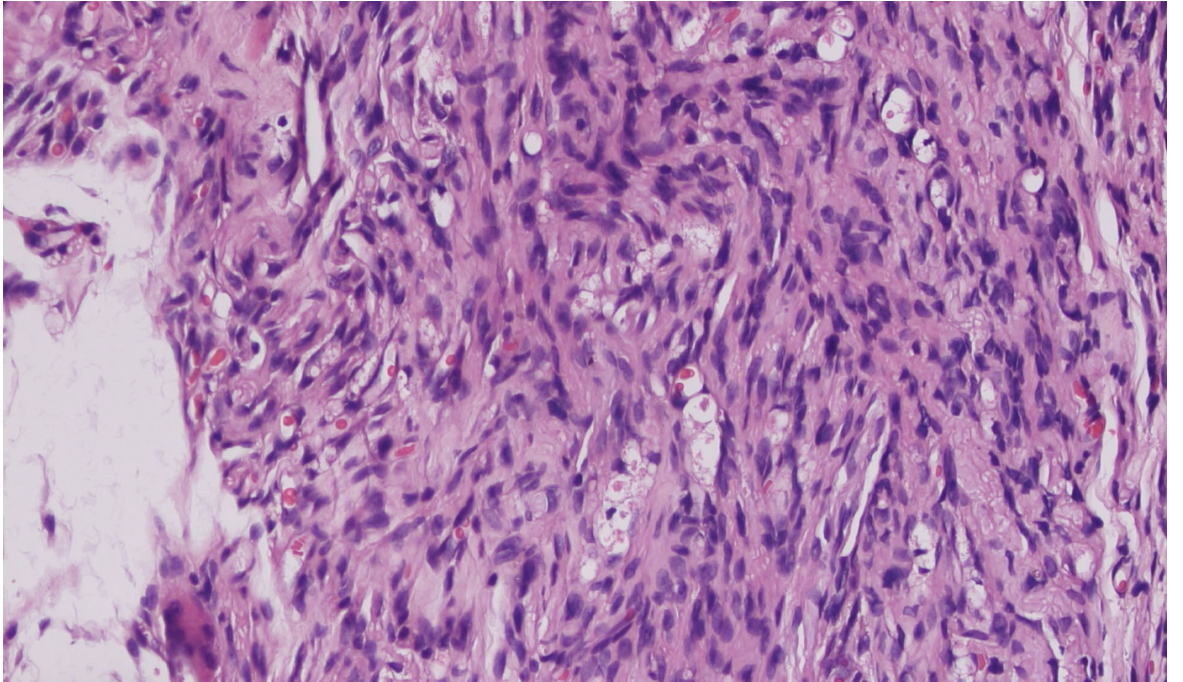
Şekil-15: Grup 2'ye ait bir sinir telinde şiddetli fibrozis oluşumu, Hematoksilen-Eozin boyama, 10x büyütme



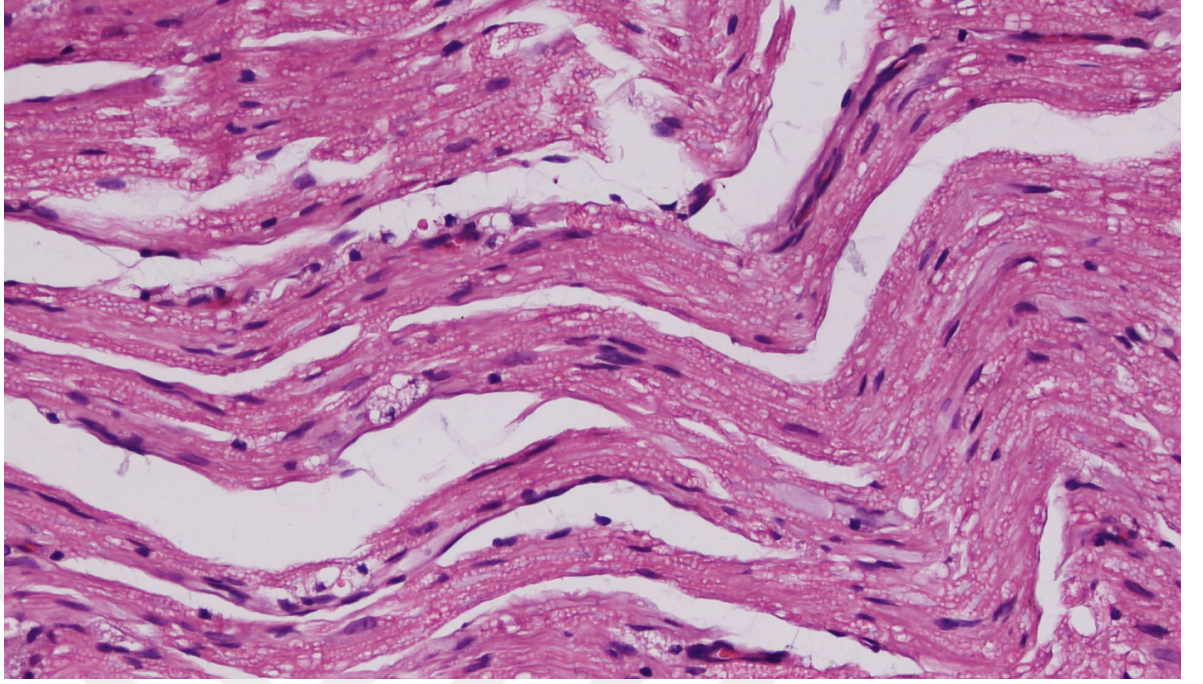
Şekil-16: Grup 3'e ait bir sinir telinde perinöyrumda şiddetli hücre infiltrasyonları, 10x büyütme, Hematoksilen-Eozin boyama



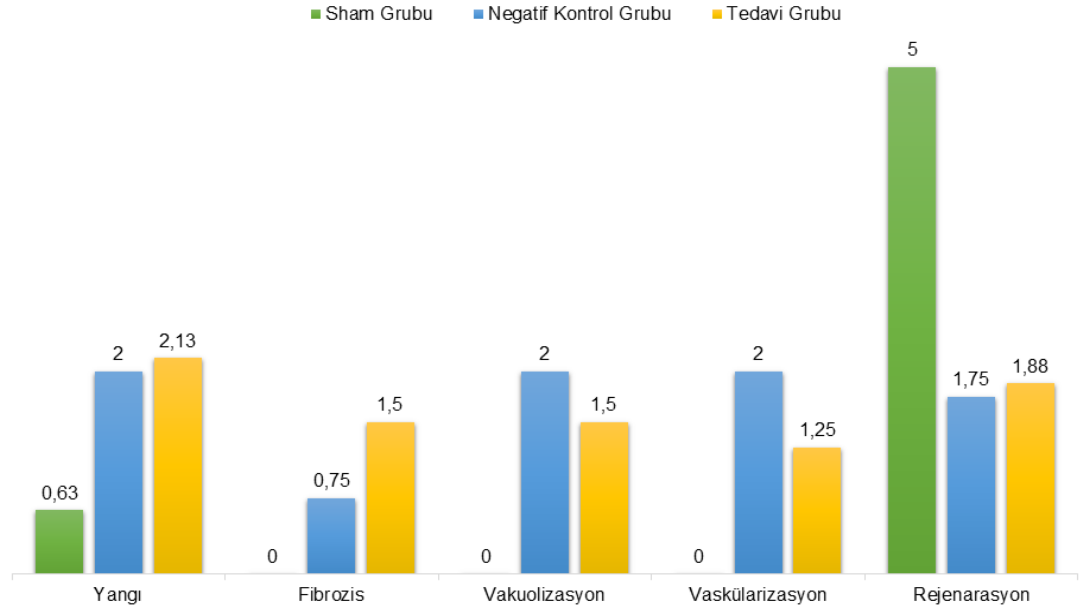
Şekil-17: Grup 3'e ait bir sinir telinde sinir telleri arasında ayrılma ve perinöyrumda yangı hücresi infiltrasyonları, 10x büyütme, Hematoksilen-Eozin boyama



Şekil-18: Grup 3'e ait sinir dokusunda şiddetli fibrozis ile birlikte aralarda oluşan yeni kapillar damarlar (neovaskülarizasyon), 20x büyütme, Hematoksilen-Eozin boyama



Şekil-19: Grup 3'e ait bir sinir telinde sinir telleri arasında ödem nedeniyle gözlenen ayrılmalar, 10x büyütme, Hematoksilen-Eozin boyama



Grafik-1: Çalışma Gruplarına Göre Yangı, Fibrozis, Vakuolarizasyon, Vaskülarizasyon, Rejenerasyon Ölçümlerin Değerlendirilmesi



Grafik-2: Çalışma Gruplarına Göre Sinir Kalınlığı Ölçümlerin Değerlendirilmesi

Mikroskopik incelemede yangı hücre infiltrasyonu, fibrozis, vakuolizasyon, vaskularizasyon, rejenerasyon ve sinir kalınlığı ölçümü yapılmış ve her grup için ayrı ayrı ortalama değerleri hesaplanmıştır. (Grafik-1 ve Grafik-2) Sham grubu ile epinörektomi uygulanmış olan diğer 2 grup ortalamaları kıyasladığında yangı hücre sayısının, fibrozisin, vakuolizasyonun, vaskülerizasyonun ve sinir kalınlığının arttığı, rejenerasyonun azaldığı görüldü.

Epinörektomi uygulanan negatif kontrol grubu ile tedavi grubu ortalamalarına bakıldığında ise tedavi grubunda yangı hücre sayısının, fibrozisin ve rejenerasyon ortalama değerlerinin daha yüksek olduğu olduğu; vakuolizasyon, vaskülerizasyon ve sinir kalınlığı ortalama değerlerinin ise daha düşük olduğu görüldü.

Tablo-9: Gruplara Göre Histopatolojik Sonuçlar

Ölçüm	Grup					
	Sham Grubu		Negatif Kontrol Grubu		Tedavi Grubu	
	X±s.s.	μ-IQR	X±s.s.	μ-IQR	X±s.s.	μ-IQR
Yangı	0,63±0,52	0,00-1,00	2,00±0,93	3,00-1,00	2,13±0,64	2,00-2,75
Fibrozis	0,00±0,00	0,00-0,00	0,75±0,89	0,00-1,75	1,50±0,76	1,00-2,00
Vakuolizasyon	0,00±0,00	0,00-0,00	2,00±0,53	2,00-2,00	1,50±1,76	1,00-2,00
Vaskülarizasyon	0,00±0,00	0,00-0,00	2,00±0,76	1,25-2,75	1,25±0,46	1,00-1,75
Rejenerasyon	5,00±0,00	5,00-5,00	1,75±0,46	1,25-2,00	1,88±0,64	1,25-2,00
Sinir kalınlık	42,78±2,35	41,25-43,63	65,03±0,78	64,75-65,44	57,34±7,65	52,81-58,00

Tablo-10: Gruplara Göre Histopatolojik Sonuçların Karşılaştırılması, Kruskal-Wallis Testi Sonuçları

	Grup	n	Sıra Ort.	sd	X ²	p	Anlamlı Fark
Yangı	Sham Grubu	8	5,75	2	12,11	.002	Sham Grubu - Negatif Kontrol Grubu Sham Grubu - Tedavi Grubu
	Negatif Kontrol Grubu	8	15,25				
	Tedavi Grubu	8	16,50				
Fibrozis	Sham Grubu	8	6,50	2	13.32	.001	Sham Grubu - Tedavi Grubu
	Negatif Kontrol Grubu	8	12,63				
	Tedavi Grubu	8	18,38				
Vakuolizasyon	Sham Grubu	8	5,00	2	16.87	.000	Sham Grubu - Negatif Kontrol Grubu Sham Grubu - Tedavi Grubu
	Negatif Kontrol Grubu	8	17,88				
	Tedavi Grubu	8	14,63				
Vaskülarizasyon	Sham Grubu	8	4,50	2	18.63	.000	Sham Grubu - Negatif Kontrol Grubu Sham Grubu - Tedavi Grubu
	Negatif Kontrol Grubu	8	18,75				
	Tedavi Grubu	8	14,25				
Rejenerasyon	Sham Grubu	8	20,50	2	17.84	.000	Sham Grubu - Negatif Kontrol Grubu Sham Grubu - Tedavi Grubu
	Negatif Kontrol Grubu	8	8,13				
	Tedavi Grubu	8	8,88				
Sinir kalınlığı	Sham Grubu	8	4,50	2	18.26	.000	Sham Grubu - Negatif Kontrol Grubu Sham Grubu - Tedavi Grubu
	Negatif Kontrol Grubu	8	19,50				
	Tedavi Grubu	8	13,50				

Sham grubunda yangı hücresi infiltrasyonları incelendiğinde en yüksek değer 1, en düşük değer 0 bulundu. Bu grubun ortalaması 0,66 olarak bulundu. Grup 2'de en yüksek değer 3 en düşük değer 1 olarak hesaplanarak ortalaması 2 olarak bulundu. Grup 3'te en düşük değer 1 en yüksek değer 3 olarak gözlemlendi. Bu grubun ortalaması 2,13 olarak hesaplandı. Yangı hücresi infiltrasyonu bakımından Sham grubu ile kıyaslandığında hem Grup 2 hem de Grup 3'ün sham grubundan daha yüksek infiltrasyonu olduğu gözlenirken Grup 2 ve 3 arasında önemli bir fark gözlenmedi. (Tablo-9 ve Tablo-10)

Sham grubunda incelenen 8 farklı sinir dokusunun hiçbirinde fibrozis rastlanmaz iken Grup 2'nin ortalaması 3 üzerinden 0,75 olarak hesaplandı. Grup 3'ün ortalama değeri ise 1,5 olarak bulundu. Sham grubu ile Grup 2 arasında önemli bir fark yok iken Grup 3'te fibrozisin diğer iki gruba göre arttığı gözlemlendi. (Tablo-9 ve Tablo-10)

Sham grubunda incelenen hiçbir sinir dokusunda vakuollere rastlanmadı ve değeri 0 olarak bulundu. Grup 2'de ortalama değer 2 olarak hesaplanırken Grup 3'te bu değer 1,38 olarak bulunmuştur. İki grubun da sham grubuna göre daha fazla vakuolizasyona sahip olduğu görülürken Grup 2 ve Grup 3 arasında belirgin bir fark yoktu. Sham grubunda yeni damar oluşumlarına rastlanmaz iken Grup 2'de ortalama yeni damar oluşum değeri 2 iken Grup 3'te 1,25 olarak gözlenmiştir. Sham grubunda bu değer ortalama 5 iken, Grup 2'de 1,75 ve Grup 3'te 1,88 olarak bulunmuştur. (Tablo-9 ve Tablo-10)

5. TARTIŞMA

Periferik sinir yaralanmalarında tedaviyi belirleyebilmek için yaralanma sonrasında periferik sinirlerde oluşan patofizyolojiyi anlamamız gerekir. Periferik sinir yaralanmasında histopatolojik olarak üç durum meydana gelir. Bunlar; wallerian dejenerasyonu, aksonel dejenerasyon, segmental demyelinizasyon ve nöronopatilerdir.(135, 136)

Wallerian dejenerasyonu proksimal aksonal bir dejenerasyon ya da nöron hücre gövdesindeki hasara bağlı olarak aksonların ve myelin kılıfın sekonder anterograd olarak dejenerasyonudur. Aksonun kesintiye uğradığı bölgenin distalinde akson ve çevresindeki myelin kılıf dejenere olur. Aksonal hasarın proksimali ve periferik sinir hücre gövdesi sağlam kalır. Sinir hasarı sonrası Wallerian dejenerasyonunun gelişmesi 4-11 gün kadar sürer. Yaralanma aksonun ne kadar distalindeyse Wallerian dejenerasyonu o kadar erken gelişir. Wallerian dejenerasyonu başladıktan sonraki ilk günlerde akson hasarının distalinde kalan kısım elektriksel olarak tamamen normal uyarılabilir ve bu nedenle sinir yaralanmalarında ilk bir hafta asemptomatik olabilir. Sonrasında ise sinirin uyarılabilirliği azalır ve en fazla 11 gün içinde sinir uyarılamaz hale gelir. Yaralanmadan sonra aksonal iskelet ve aksonal membran parçalanır. Aksonal dejenerasyonu, myelin kılıfın bozulması ve makrofajların infiltrasyonu takip eder. Sinir rejenerasyonu yaralanmanın distaline doğru 1mm/gün hızla gerçekleşir.(137-140)

Aksonal dejenerasyon genellikle nutrisyonel, metabolik ve toksik nedenlere bağlı olarak periferik sinir hücre gövdesinin ve aksonun hasarı sonucu meydana gelir. Dejenerasyon, akson içindeki tek bir noktada başlar ve daha distal segmentlere doğru devam eder. Yaralanmadan sonra birkaç gün içinde distal aksonun tüm kısımlarında parçalanma başlar. Nörofilamanlar ve mikrotübüller sitoplazmada artık görülmez ve yerini amorf granüler sitoplazmik materyale bırakır. Aynı zamanda aksolemma da devamlılığını koruyamaz ve

aksondaki elektrik üretimi kesilir. Miyelin kılıf bütünlüğü bozulur ve hasarın distalindeki akson parçalara ayrılır. Schwann hücreleri aksonal dejenerasyon ve rejenerasyonda aktif rol oynarlar. Akson parçalanmasının ardından Schwann hücreleri proliferer olur ve aksonal kalıntıların etrafını sarar. Makrofajlar aksonal dejenerasyon alanına göç eder. Birkaç hafta sonra kalıntılar tamamen ortadan kaldırılır.(38, 141)

Schwann hücrelerinin hasarı sonucu aksonda myelin kaybı meydana gelir ve Segmental demyelinizasyon olarak isimlendirilir. Akson korunurken myelin dağılır. Schwann hücreleri proliferer olarak myelinsiz kalmış akson etrafını çevrelemeye başlar. Önce sitoplazmik kılıf sonrasında da myelin oluşur. Akson rejenerer olurken schwann hücreleri proliferer olur ve konsantrik bir şekilde tabakalanma gösterir. Bu konsantrik tabakalanma tekrarlayan demyelinizasyon ve remyelinizasyonun göstergesidir.(38)

Aksonal rejenerasyon için nöronun sağ kalması gerekir. Nöronun sağ kalması nöronun tipine, hasarın derecesine ve hasarın hücre gövdesine yakınlığına bağlıdır. Sağ kalan nöronlar iletim fazından büyüme fazına geçiş gösterir. Üretilen çok sayıda nörotropik faktör nöronları, schwann hücrelerini ve çok sayıda non-nöronal hücreleri etkiler. Aksonların kaybolduğu ve myelin artıklarının fagosite edildiği Wallerian dejenerasyon başlar. İkinci güne kadar fagositoz schwann hücreleri tarafından gerçekleştirilir. Sonrasında hematojen makrofajlar distal kısmı invaze eder ve iki hafta içinde kalan artıkları fagosite eder.(142)

Sinir iyileşmesi karmaşık bir süreçtir. Periferik sinir iyileşmesinin başarılı olması ve fonksiyonunun tekrar geri kazanılması için gerekli koşullar: distalde Wallerian dejenerasyonu, schwann hücreleri ve makrofajların dejenere akson ve myelin debrisleri ortadan kaldırması, nörotrofik faktörlerin, sitokinlerin ve transkripsiyon faktörlerinin salınması, sinir gövdesinin büyüme fazına geçerek rejenerasyon için gerekli sentezlemeleri yapması, schwann hücrelerinin proliferasyonu, proksimalde aksonal tomurcuklanmaların oluşması, aksonal uzama, rejenerer olan aksonun distal hedeflere yönelmesi,

hedef organda reinnervasyonun tamamlanması, rejenere olan aksonların remyelinizasyonu, myelin kılıfın olgunlaşıp kalınlaşmasıdır.(143)

Periferik sinir cerrahisi sonrası meydana gelen intranöral ve ektranöral skar dokusu sinir iyileşmesini olumsuz yönde etkilemektedir. Cerrahi işlemin başarısını düşüren istenmeyen bir durumdur. Skar dokusu oluşumunu engellemeye yönelik birçok çalışma yapılmıştır. Periferik sinir cerrahisi sonrası fonksiyonel iyileşme tatmin edici değildir. Sinir iyileşmesinde cerrahiye ek olarak çevresel faktörlerin de rolü bulunmaktadır.(59)

Periferik sinir hasarı sonrası oluşan skar dokusunun patofizyolojisinde fibroblastlar tarafından üretilen aşırı kollajen dokusu rol oynamaktadır. Sinirde hasar oluştuktan sonra fibroblastlar toplanıp kollajen üretimini artırır. Kollajen de sinirin etrafını sararak fonksiyonel iyileşmenin bozulmasına neden olur.(144)

Periferik sinir hasarı oluştuktan sonra sinir etrafında makrofajlar toplanır ve Schwann hücreleri proliferer olur. Makrofajlar proteolitik enzimler salgılayarak ortamdaki akson ve myelin artıklarını ortadan kaldırır. Rejenerasyon için gerekli büyüme faktörleri salgılanır. Makrofajlar ve Schwann hücreleri tarafından laminin, fibronektin gibi yapısal ve adheziv ekstraselüler matriks molekülleri üretilir.(145) Sinirin oksijenizasyonu bozulursa rejenerasyonda da gecikme meydana gelir.(146)

Periferik sinir hasarı sonrası oluşan skar dokusu ağrıya ve fonksiyonel kayba neden olmaktadır. Bu durumu engellemek için ven grefti, mukoza grefti ve fasya gibi çeşitli biyolojik materyaller ile sinirin etrafının sarılması gibi farklı teknikler denenmiştir. Fakat tam anlamıyla tatmin edici sonuçlar elde edilememiştir. Hasarlanmış sinir segmentinin etrafına amniyotik membran ve hyalüronik asit enjeksiyonu, okside rejenere selüloz-heparin kombinasyonları, 5-fluorourasil, Siklosporin A gibi ürünler kullanılmıştır.(146-149)

Özgenel ve Filiz tarafından yapılan deneysel çalışmada sıçan siyatik sinir onarımı sonrasında sinirin etrafına insan amniyon sıvısı ve hyalüronik asit

lokal olarak uygulanmış ve epinöral fibrozis ile aksonal dejenerasyonun azaldığı gösterilmiştir.(148) Özkan'ın deneysel çalışmasında sıçan siyatik sinirine epinörektomi uygulandıktan sonra sinirin etrafına 5-fluorourasil topikal olarak uygulanmış ve epinöral fibrozisin önlendiği gösterilmiş.(149) Görgülü ve ark.'nın yaptığı çalışmada düşük doz radyasyonun sinir hasarı sonrası meydana gelen fibrozisi azalttığı gösterilmiş.(13) Baltu' nun yaptığı deneysel çalışmada sıçan siyatik sinirine epinörektomi yapılmış ve sinir etrafına bukkal mukoza grefti sarılarak epinöral fibrozisi azalttığı gösterilmiş.(146)

Çalışmamızda Ganoderma lucidum'u kullanmamızın nedeni içeriğinin antioksidan, antiinflamatuvar ve antifibrotik maddelerden oluşmasıdır.

6. SONUÇ

Çalışmamızda *Ganoderma lucidum*'un kanıtlanmış olan antioksidan, antiinflamatuvar ve antifibrotik özelliklerinden yararlanarak sinir iyileşmesi üzerine olan etkisini araştırdık. Çalışmamızda 16 adet sıçanın sağ siyatik sinirlerine 10 mm çevresel epinörektomi uygulanmıştır. Tedavi grubundaki (3.grup) sıçanlara 13,3 mg/m²/gün *Ganoderma lucidum* ekstresi orogastrik gavaj ile 3 hafta boyunca 12 saatte 1 kez uygulanmıştır. Sham grubuna (1.grup) ve negatif kontrol grubuna (2.grup) herhangi bir tedavi verilmemiştir.

Makroskobik bulgulara bakıldığında; gruplar arasında cilt ve fasya kapanması benzerlik göstermektedir, istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamıştır. Sinir yapışıklığı ve ayrılabilirliğine bakıldığında *Ganoderma lucidum* ekstresi uygulanan grupta yapışıklık daha fazla görülmüştür ancak istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır.

Mikroskobik incelemede inflamatuvar hücre infiltrasyonu, fibrozis, vakuolizasyon, vaskularizasyon, sinir tellerinde ayrılma ve sinir kalınlığı ölçümü yapılmıştır.

Grupların histopatolojik incelemesinde yangısal hücre infiltrasyonu, fibrozis ve vakuolizasyon, vaskülerizasyon düzeylerinin sham grubuna göre epinörektomi uygulanan Grup 2 ve Grup 3'te daha fazla olduğu görülüp istatistiksel olarak da anlamlı bulunmuştur. Sinir kalınlığının ise sham grubunda diğer gruplarla karşılaştırıldığında daha az olduğu istatistiksel olarak saptanmıştır. Bu sonuç epinörektomi uygulanarak hasarlanan sinirde 3.haftada ödemin hala devam etmekte olduğunu düşündürmüştür.

Yangısal hücre infiltrasyonu, fibrozis ve rejenerasyonun tedavi grubunda negatif kontrol grubuna göre daha fazla olduğu görülmüştür. Vakuolizasyon, vaskülerizasyon ve sinir kalınlığı ise tedavi grubunda negatif

kontrol grubu ile karşılaştırıldığında azaldığı görülmüştür. Ancak istatistiksel olarak anlamlılık saptanmamıştır.

Çalışmamızda *Ganoderma lucidum* ekstresi tedavisinin sinir iyileşmesi üzerine ve iyileşme sürecinde çevre doku ile arasında gelişen fibrozise olan etkisini araştırdık. Sistemik olarak *Ganoderma lucidum* ekstresi tedavisinin hasarlanan sinir hücresinde yangıyı, fibrozisi ve rejenerasyonu arttırdığı ancak vaskülarizasyon, vakuolizasyon ve ödemi azalttığı tespit edilmiştir. *Ganoderma lucidum* ekstresi tedavisinin rejenerasyonu arttırıp ödemi azaltması sinir iyileşmesi üzerine pozitif etkileri olduğunun göstergesidir. Ancak yangı hücrelerini ve fibrozisi arttırması, vaskülarizasyonu azaltması ise sinir iyileşmesi üzerine olumsuz etkilerinin de olduğunu göstermektedir. Sinir iyileşmesi üzerine etkilerinin daha iyi incelenebilmesi için çok fazla sayıda denek içeren ve uzun süreli takip gerektiren motor ve duyu fonksiyonun da ölçüldüğü çalışmalara ihtiyaç vardır.

7. KAYNAKLAR

1. Burnett MG, Zager EL. Pathophysiology of peripheral nerve injury: a brief review. *Neurosurgical focus*. 2004;16(5):1-7.
2. Makwana M, Raivich G. Molecular mechanisms in successful peripheral regeneration. *The FEBS Journal*. 2005;272(11):2628-38.
3. Mackinnon SE, Dvali LT, Berger R, Weiss A. Basic pathology of the hand, wrist and forearm: nerve. *Hand surgery Philadelphia: Lipincott Williams and Wilkins*. 2004:37-49.
4. Campbell WW. Evaluation and management of peripheral nerve injury. *Clinical neurophysiology*. 2008;119(9):1951-65.
5. Hirasawa Y. Basic research on peripheral nerve injury and regeneration. *Treatment of Nerve Injury and Entrapment Neuropathy*. 2002:1-11.
6. Abrams M, Widenfalk J. Emerging strategies to promote improved functional outcome after peripheral nerve injury. *Restorative neurology and neuroscience*. 2005;23(5-6):367-82.
7. Abercrombie M, Johnson M. Collagen content of rabbit sciatic nerve during Wallerian degeneration. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*. 1946;9(4):113.
8. Sunderland S, SMITH JW. Nerves and nerve injuries. *Plastic and Reconstructive Surgery*. 1969;44(6):601.
9. Dellon A, Mackinnon S. Sciatic nerve regeneration in the rat. Validity of walking track assessment in the presence of chronic contractures. *Microsurgery*. 1989;10(3):220-5.
10. Hunter JM. Recurrent carpal tunnel syndrome, epineural fibrous fixation, and traction neuropathy. *Hand Clinics*. 1991;7(3):491-504.
11. McLellan D, Swash M. Longitudinal sliding of the median nerve during movements of the upper limb. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*. 1976;39(6):566-70.
12. Wilgis ES, Murphy R. The significance of longitudinal excursion in peripheral nerves. *Hand Clinics*. 1986;2(4):761-6.
13. Görgülü A, Imer M, Şimşek O, Sencer A, Kutlu K, Cobanoglu S. The effect of aprotinin on extraneural scarring in peripheral nerve surgery: an experimental study. *Acta neurochirurgica*. 1998;140:1303-7.
14. Petersen J, Russell L, Andrus K, MacKinnon M, Silver J, Kliot M. Reduction of extraneural scarring by ADCON-T/N after surgical intervention. *Neurosurgery-Baltimore*. 1996;38:976-84.
15. Pleasure D, Bora Jr FW, Lane J, Prockop D. Regeneration after nerve transection: effect of inhibition of collagen synthesis. *Experimental Neurology*. 1974;45(1):72-8.
16. Nachemson AK, Lundborg G, Myrhage R, Rank F. Nerve regeneration and pharmacological suppression of the scar reaction at the suture site: An experimental study on the effect of estrogen-progesterone,

- methylprednisolone-acetate and cis-hydroxyproline in rat sciatic nerve. *Scandinavian journal of plastic and reconstructive surgery*. 1985;19(3):255-60.
17. Nath RK, Kwon B, Mackinnon SE, Jensen JN, Reznik S, Boutros S. Antibody to transforming growth factor beta reduces collagen production in injured peripheral nerve. *Plastic and Reconstructive Surgery*. 1998;102(4):1100-6; discussion 7.
18. Eşrefoğlu M. Genel ve özel histoloji: renkli resimli: Pelikan Yayıncılık; 2004.
19. Junqueira L, Mescher A. Junqueira's basic histology: text and atlas. New York: McGraw Hill, 2013.
20. Pawlina W, Ross MH. Histology: a text and atlas: with correlated cell and molecular biology: Lippincott Williams & Wilkins; 2018.
21. Rolls MM, Jegla TJ. Neuronal polarity: an evolutionary perspective. *Journal of Experimental Biology*. 2015;218(4):572-80.
22. Bhatheja K, Field J. Schwann cells: origins and role in axonal maintenance and regeneration. *The international journal of biochemistry & cell biology*. 2006;38(12):1995-9.
23. Gartner LP, Hiatt JL. Color textbook of histology. Saunders. Elsevier Philadelphia, PA, USA;; 2007.
24. Mackinnon SE, Colbert SH. Principles and techniques of peripheral nerve repair, grafts, and transfers. *Grabb and Smith's Plastic Surgery: Seventh Edition: Wolters Kluwer Health Adis (ESP)*; 2013. p. 77-86.
25. Weber RV, Mackinnon SE. Bridging the neural gap. *Clinics in Plastic Surgery*. 2005;32(4):605-16.
26. Lundborg G. The intrinsic vascularization of human peripheral nerves: structural and functional aspects. *The Journal of Hand Surgery*. 1979;4(1):34-41.
27. Sternini C, editor Organization of the peripheral nervous system: autonomic and sensory ganglia. *Journal of Investigative Dermatology Symposium Proceedings*; 1997: Elsevier.
28. Li R, Li D-h, Zhang H-y, Wang J, Li X-k, Xiao J. Growth factors-based therapeutic strategies and their underlying signaling mechanisms for peripheral nerve regeneration. *Acta Pharmacologica Sinica*. 2020;41(10):1289-300.
29. Deumens R, Bozkurt A, Meek MF, et al. Repairing injured peripheral nerves: bridging the gap. *Progress in neurobiology*. 2010;92(3):245-76.
30. Maggi SP, Lowe JB, Mackinnon SE. Pathophysiology of nerve injury. *Clinics in Plastic Surgery*. 2003;30(2):109-26.
31. Stoll G, Griffin J, Li CY, Trapp B. Wallerian degeneration in the peripheral nervous system: participation of both Schwann cells and macrophages in myelin degradation. *Journal of Neurocytology*. 1989;18:671-83.
32. Fairbairn NG, Meppelink AM, Ng-Glazier J, Randolph MA, Winograd JM. Augmenting peripheral nerve regeneration using stem cells: A review of current opinion. *World Journal of Stem Cells*. 2015;7(1):11.
33. Lee SK, Wolfe SW. Peripheral nerve injury and repair. *JAAOS-Journal of the American Academy of Orthopaedic Surgeons*. 2000;8(4):243-52.

34. Karanth S, Yang G, Yeh J, Richardson P. Nature of signals that initiate the immune response during Wallerian degeneration of peripheral nerves. *Experimental Neurology*. 2006;202(1):161-6.
35. Moore AM. Nerve Injuries. In: Janis JE, editor. *Essentials of plastic surgery*. Third ed: Thieme; 2022; 1303-15.
36. Sulaiman W, Gordon T. Neurobiology of peripheral nerve injury, regeneration, and functional recovery: from bench top research to bedside application. *Ochsner Journal*. 2013;13(1):100-8.
37. Faroni A, Terenghi G, Reid AJ. Adipose-derived stem cells and nerve regeneration: promises and pitfalls. *International review of neurobiology*. 2013;108:121-36.
38. Frostick SP, Yin Q, Kemp GJ. Schwann cells, neurotrophic factors, and peripheral nerve regeneration. *Microsurgery*. 1998;18(7):397-405.
39. Bibel M, Barde Y-A. Neurotrophins: key regulators of cell fate and cell shape in the vertebrate nervous system. *Genes & development*. 2000;14(23):2919-37.
40. Terenghi G. Peripheral nerve regeneration and neurotrophic factors. *The Journal of Anatomy*. 1999;194(1):1-14.
41. Apfel SC. Neurotrophic factors in peripheral neuropathies: therapeutic implications. *Brain pathology*. 1999;9(2):393-413.
42. Markus A, Patel TD, Snider WD. Neurotrophic factors and axonal growth. *Current opinion in neurobiology*. 2002;12(5):523-31.
43. Johnson EO, Charchanti A, Soucacos PN. Nerve repair: experimental and clinical evaluation of neurotrophic factors in peripheral nerve regeneration. *Injury*. 2008;39(3):37-42.
44. Chen MB, Zhang F, Lineaweaver WC. Luminal fillers in nerve conduits for peripheral nerve repair. *Annals of Plastic Surgery*. 2006;57(4):462-71.
45. Thoenen H, Sendtner M. Neurotrophins: from enthusiastic expectations through sobering experiences to rational therapeutic approaches. *Nature neuroscience*. 2002;5(Suppl 11):1046-50.
46. Hoyng SA, De Winter F, Gnavi S, et al. A comparative morphological, electrophysiological and functional analysis of axon regeneration through peripheral nerve autografts genetically modified to overexpress BDNF, CNTF, GDNF, NGF, NT3 or VEGF. *Experimental neurology*. 2014;261:578-93.
47. Madduri S, Gander B. Schwann cell delivery of neurotrophic factors for peripheral nerve regeneration. *Journal of the Peripheral Nervous System*. 2010;15(2):93-103.
48. Novikova LN, Novikov LN, Kellerth JO. Differential effects of neurotrophins on neuronal survival and axonal regeneration after spinal cord injury in adult rats. *Journal of Comparative Neurology*. 2002;452(3):255-63.
49. Newman JP, Verity AN, Hawatmeh S, Fee WE, Terris DJ. Ciliary neurotrophic factor enhances peripheral nerve regeneration. *Archives of Otolaryngology–Head & Neck Surgery*. 1996;122(4):399-403.
50. Barras FM, Pasche P, Bouche N, Aebischer P, Zurn AD. Glial cell line-derived neurotrophic factor released by synthetic guidance channels promotes facial nerve regeneration in the rat. *Journal of neuroscience research*. 2002;70(6):746-55.
51. Seddon H. Three types of nerve injury. *Brain*. 1943;66(4):237-88.

52. Sunderland S. A classification of peripheral nerve injuries producing loss of function. *Brain*. 1951;74(4):491-516.
53. Mackinnon SE. New directions in peripheral nerve surgery. *Annals of Plastic Surgery*. 1989;22(3):257-73.
54. Gurtner GC, Neligan PC. Plastic surgery E-book: volume 1 principles: Elsevier Health Sciences; 2017.
55. Gutowski K. Peripheral nerves and tendon transfers. *Hand II Selected Readings in Plastic Surgery*. 2003;9(33):1-55.
56. Janis JE. *Essentials of plastic surgery*: CRC Press; 2014.
57. Wang E, Inaba K, Byerly S, et al. Optimal timing for repair of peripheral nerve injuries. *Journal of Trauma and Acute Care Surgery*. 2017;83(5):875-81.
58. Griffin JW, Hogan MV, Chhabra AB, Deal DN. Peripheral nerve repair and reconstruction. *Jbjs*. 2013;95(23):2144-51.
59. Payne Jr S. Nerve repair and grafting in the upper extremity. *Journal of the Southern Orthopaedic Association*. 2001;10(3):173-89.
60. Watchmaker GP, Mackinnon SE. Advances in peripheral nerve repair. *Clinics in Plastic Surgery*. 1997;24(1):63-73.
61. Boyd KU, Nimigan AS, Mackinnon SE. Nerve reconstruction in the hand and upper extremity. *Clinics in Plastic Surgery*. 2011;38(4):643-60.
62. Panagopoulos GN, Megaloikonomos PD, Mavrogenis AF. The present and future for peripheral nerve regeneration. *Orthopedics*. 2017;40(1):e141-e56.
63. Mafi P, Hindocha S, Dhital M, Saleh M. Suppl 1: Advances of peripheral nerve repair techniques to improve hand function: A systematic review of literature. *The Open Orthopaedics Journal*. 2012;6:60.
64. Kayıkçıoğlu A, Karamürsel S, Demirci M, Erdem S, Keçik A. A new epineural nerve repair technique with external metallic circle. *Surgical neurology*. 2004;62(5):387-92.
65. Orgel MG. Epineurial versus perineurial repair of peripheral nerves. *Clinics in Plastic Surgery*. 1984;11(1):101-4.
66. Karol A. Peripheral nerves and tendon transfers. *Selected Reading in Plastic Surgery*. 2003;9:23.
67. Brushart T. Nerve repair and grafting. *Green's operative hand surgery*. New York: Churcill Livingstone, 1999;2:1384-403.
68. Terzis J, Faibisoff B, Williams B. The nerve gap: suture under tension vs. graft. *Plast Reconstr Surg*. 1975;56(2):166-70.
69. Millesi H. The nerve gap: theory and clinical practice. *Hand Clinics*. 1986;2(4):651-63.
70. Ray WZ, Mackinnon SE. Management of nerve gaps: autografts, allografts, nerve transfers, and end-to-side neurorrhaphy. *Experimental neurology*. 2010;223(1):77-85.
71. Poppler LH, Davidge K, Lu JC, Armstrong J, Fox IK, Mackinnon SE. Alternatives to sural nerve grafts in the upper extremity. *Hand*. 2015;10(1):68-75.
72. Serel S, Kaya B, Sara Y, Onur R, Heper AO. Is it possible to prefabricate a vascularized peripheral nerve graft? *Annals of Plastic Surgery*. 2010;64(3):323-6.

73. Taylor GI, Ham FJ. The free vascularized nerve graft: a further experimental and clinical application of microvascular techniques. *Plastic and Reconstructive Surgery*. 1976;57(4):413-26.
74. Vargel I, Demirci M, Erdem S, et al. A comparison of various vascularization-perfusion venous nerve grafts with conventional nerve grafts in rats. *Journal of Reconstructive Microsurgery*. 2009;25(07):425-37.
75. Kayıkçioğlu A, Karamürsel S, Ağaoğlu G, Keçik A, Çeliker R, Çetin A. End-to-side neurorrhaphies of the ulnar and median nerves at the wrist: report of two cases without sensory or motor improvement. *Annals of Plastic Surgery*. 2000;45(6):641-3.
76. Dorsi MJ, Chen L, Murinson BB, Pogatzki-Zahn EM, Meyer RA, Belzberg AJ. The tibial neuroma transposition (TNT) model of neuroma pain and hyperalgesia. *Pain*. 2008;134(3):320-34.
77. Dvali LT, Myckatyn TM. End-to-side nerve repair: review of the literature and clinical indications. *Hand Clinics*. 2008;24(4):455-60.
78. Aydın MA, Nasır S, Ökten F, Koyuncuoğlu HR. Sinir allogreft nakli ile sinir tamiri yapılan replante edilmiş kollar: İkinci yıllarının sonunda iki olgunun sunumu. *Türk Plastik Rekonstrüktif Ve Estetik Cerrahi Dergisi*. 2006;14(1):35-41.
79. Ağaoğlu G, Kayıkçioğlu A, Sargon M, Erk Y, Mavili E. Comparison of immune response to nerve allograft segments in fetal and adult rabbits: a histological study. *Annals of Plastic Surgery*. 2000;44(4):398-404.
80. Siemionow M, Sonmez E. Nerve allograft transplantation: a review. *Journal of Reconstructive Microsurgery*. 2007;23(08):511-20.
81. Glaus SW, Johnson PJ, Mackinnon SE. Clinical strategies to enhance nerve regeneration in composite tissue allotransplantation. *Hand Clinics*. 2011;27(4):495-509.
82. Evans PJ, Midha R, Mackinnon SE. The peripheral nerve allograft: a comprehensive review of regeneration and neuroimmunology. *Progress in neurobiology*. 1994;43(3):187-233.
83. Leckenby JL, Furrer C, Haug L, Juon Personeni B, Vögelin E. A retrospective case series reporting the outcomes of Avance nerve allografts in the treatment of peripheral nerve injuries. *Plastic and Reconstructive Surgery*. 2020;145(2):368e-81e.
84. Cho MS, Rinker BD, Weber RV, et al. Functional outcome following nerve repair in the upper extremity using processed nerve allograft. *The Journal of Hand Surgery*. 2012;37(11):2340-9.
85. Chrząszcz P, Derbisz K, Suszyński K, et al. Application of peripheral nerve conduits in clinical practice: A literature review. *neurologia i neurochirurgia polska*. 2018;52(4):427-35.
86. Huang YC, Huang YY. Biomaterials and strategies for nerve regeneration. *Artificial organs*. 2006;30(7):514-22.
87. Taras JS, Nanavati V, Steelman P. Nerve conduits. *Journal of Hand Therapy*. 2005;18(2):191-7.
88. Shin RH, Friedrich PF, Crum BA, Bishop AT, Shin AY. Treatment of a segmental nerve defect in the rat with use of bioabsorbable synthetic nerve conduits: a comparison of commercially available conduits. *JBJS*. 2009;91(9):2194-204.

89. Deal ND, Griffin JW, Hogan MV. Nerve conduits for nerve repair or reconstruction. *JAAOS-Journal of the American Academy of Orthopaedic Surgeons*. 2012;20(2):63-8.
90. Bozkurt M, Emin K, Külahçı Y. Periferik sinir onarımlarında konduit uygulamaları, temel ve güncel yaklaşımlar: Literatürün gözden geçirilmesi. *Türk Plastik Rekonstrüktif ve Estetik Cerrahi Dergisi*. 2009;17(2):74-83.
91. Hadlock T, Sundback C, Hunter D, Cheney M, Vacanti JP. A polymer foam conduit seeded with Schwann cells promotes guided peripheral nerve regeneration. *Tissue engineering*. 2000;6(2):119-27.
92. Vleggeert-Lankamp C, De Ruiter G, Wolfs J, et al. Pores in synthetic nerve conduits are beneficial to regeneration. *Journal of Biomedical Materials Research Part A*. 2007;80(4):965-82.
93. González A, Atienza V, Montoro A, Soriano JM. Use of *Ganoderma lucidum* (Ganodermataceae, Basidiomycota) as radioprotector. *Nutrients*. 2020;12(4):1143.
94. Liu Y, Huang L, Hu H, et al. Whole-genome assembly of *Ganoderma leucocontextum* (Ganodermataceae, Fungi) discovered from the Tibetan Plateau of China. *G3*. 2021;11(12):jkab337.
95. Yun TK. Update from Asia: Asian studies on cancer chemoprevention. *Annals of the New York Academy of Sciences*. 1999;889(1):157-92.
96. Chang S, Buswell J. Medicinal mushrooms-a prominent source of nutraceuticals for the 21st century. *Current Topics in Nutraceutical Research*. 2003;1:257-80.
97. Wachtel-Galor S, Yuen J, Buswell JA, Benzie IF. *Ganoderma lucidum* (Lingzhi or Reishi). *Herbal Medicine: Biomolecular and Clinical Aspects* 2nd edition. 2011.
98. Zheng DS, Chen LS. Triterpenoids from *Ganoderma lucidum* inhibit the activation of EBV antigens as telomerase inhibitors. *Experimental and therapeutic medicine*. 2017;14(4):3273-8.
99. Sone Y, Okuda R, Wada N, Kishida E, Misaki A. Structures and antitumor activities of the polysaccharides isolated from fruiting body and the growing culture of mycelium of *Ganoderma lucidum*. *Agricultural and biological chemistry*. 1985;49(9):2641-53.
100. Lin W-H, Hung C-H, Hsu C-I, Lin J-Y. Dimerization of the N-terminal amphipathic α -helix domain of the fungal immunomodulatory protein from *Ganoderma tsugae* (Fip-gts) defined by a yeast two-hybrid system and site-directed mutagenesis. *Journal of Biological Chemistry*. 1997;272(32):20044-8.
101. Mizuno T, Wang G, Zhang J, Kawagishi H, Nishitoba T, Li J. Reishi, *Ganoderma lucidum* and *Ganoderma tsugae*: bioactive substances and medicinal effects. *Food Reviews International*. 1995;11(1):151-66.
102. Gao Y, Zhou S. Chemopreventive and tumoricidal properties of ling zhi mushroom *Ganoderma lucidum* (W. Curt.: Fr.) Lloyd (Aphyllophoromycetideae). Part II. Mechanism considerations. *International Journal of Medicinal Mushrooms*. 2004;6(3).
103. Sun L-X, Li W-D, Lin Z-B, et al. Protection against lung cancer patient plasma-induced lymphocyte suppression by *Ganoderma lucidum* polysaccharides. *Cellular Physiology and Biochemistry*. 2014;33(2):289-99.

104. Kemper FH. Chromatographic fingerprint analysis of herbal medicines: thin-layer and high performance liquid chromatography of Chinese drugs. *Phytomedicine: International Journal of Phytotherapy & Phytopharmacology*. 2011;18(14):1292-3.
105. Paterson RRM. Ganoderma: A therapeutic fungal biofactory. *Phytochemistry*. 2006;67(18):1985-2001.
106. Lindequist U, Niedermeyer TH, Jülich W-D. The pharmacological potential of mushrooms. *Evidence-based complementary and alternative medicine*. 2005;2(3):285-99.
107. Liu J, Kurashiki K, Shimizu K, Kondo R. Structure–activity relationship for inhibition of 5 α -reductase by triterpenoids isolated from *Ganoderma lucidum*. *Bioorganic & medicinal chemistry*. 2006;14(24):8654-60.
108. Bensky D, Clavey S, Stöger E. *Materia medica. Chinese Herbal Medicine*. 2004:3-6.
109. Zhao S, Ye G, Fu G, CHENG J-X, YANG BB, PENG C. *Ganoderma lucidum* exerts anti-tumor effects on ovarian cancer cells and enhances their sensitivity to cisplatin. *International journal of oncology*. 2011;38(5):1319-27.
110. Lee S. In vivo antitumor effect of crude extracts from the mycelium of *Ganoderma lucidum*. *J Chinese Oncol Soc*. 1984;5:22-8.
111. Wang H, Ng T. Ganodermin, an antifungal protein from fruiting bodies of the medicinal mushroom *Ganoderma lucidum*. *Peptides*. 2006;27(1):27-30.
112. Moradali M-F, Mostafavi H, Hejaroude G-A, Tehrani AS, Abbasi M, Ghods S. Investigation of potential antibacterial properties of methanol extracts from fungus *Ganoderma applanatum*. *Chemotherapy*. 2006;52(5):241-4.
113. Zhu M, Chang Q, Wong LK, Chong FS, Li RC. Triterpene antioxidants from *Ganoderma lucidum*. *Phytotherapy Research: An International Journal Devoted to Pharmacological and Toxicological Evaluation of Natural Product Derivatives*. 1999;13(6):529-31.
114. Zhang R, Xu S, Cai Y, Zhou M, Zuo X, Chan P. *Ganoderma lucidum* protects dopaminergic neuron degeneration through inhibition of microglial activation. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*. 2011;2011.
115. Lin W-C, Lin W-L. Ameliorative effect of *Ganoderma lucidum* on carbon tetrachloride-induced liver fibrosis in rats. *World Journal of Gastroenterology: WJG*. 2006;12(2):265.
116. Sun J, He H, Xie BJ. Novel antioxidant peptides from fermented mushroom *Ganoderma lucidum*. *Journal of agricultural and food chemistry*. 2004;52(21):6646-52.
117. Dzubak P, Hajduch M, Vydra D, et al. Pharmacological activities of natural triterpenoids and their therapeutic implications. *Natural product reports*. 2006;23(3):394-411.
118. Min B-S, Nakamura N, Miyashiro H, Bae K-W, Hattori M. Triterpenes from the spores of *Ganoderma lucidum* and their inhibitory activity against HIV-1 protease. *Chemical and Pharmaceutical Bulletin*. 1998;46(10):1607-12.
119. Gao Y, Zhou S, Huang M, Xu A. Antibacterial and antiviral value of the genus *Ganoderma* P. Karst. species (Aphyllphoromycetideae): a review. *International Journal of Medicinal Mushrooms*. 2003;5(3).

120. Kuo M-C, Weng C-Y, Ha C-L, Wu M-J. Ganoderma lucidum mycelia enhance innate immunity by activating NF- κ B. *Journal of Ethnopharmacology*. 2006;103(2):217-22.
121. Lin Z-B. Cellular and molecular mechanisms of immuno-modulation by Ganoderma lucidum. *Journal of Pharmacological Sciences*. 2005;99(2):144-53.
122. Miyazaki T. Structural examination of a water soluble, antitumor polysaccharide of Ganoderma lucidum. *Chem Pharm Bull*. 1981;29:3611-6.
123. Shao B-M, Dai H, Xu W, Lin Z-B, Gao X-M. Immune receptors for polysaccharides from Ganoderma lucidum. *Biochemical and Biophysical Research Communications*. 2004;323(1):133-41.
124. Chang R, editor Effective dose of Ganoderma in humans. *Proceedings of the Contributed Symposium A*; 1994.
125. Soo TS. Effective dosage of the extract of Ganoderma lucidum in the treatment of various ailments. 1996.
126. Wasser SP. Reishi or ling zhi (Ganoderma lucidum). *Encyclopedia of dietary supplements*. 2005;1:603-22.
127. Kim M-J, Kim H-W, Lee Y-S, Shim M-J, Choi E-C, Kim B-K. Studies on safety of Ganoderma lucidum. *The Korean Journal of Mycology*. 1986;14(1):49-59.
128. Sugiura M, Ito H. Toxicological studies of Ganoderma lucidum. *Tokyo Yakka Daigaku Kenkyu Nenpo*. 1977;27:722-33.
129. Noguchi M, Kakuma T, Tomiyasu K, et al. Randomized clinical trial of an ethanol extract of Ganoderma lucidum in men with lower urinary tract symptoms. *Asian Journal of Andrology*. 2008;10(5):777-85.
130. Sullivan R, Smith JE, Rowan NJ. Medicinal mushrooms and cancer therapy: translating a traditional practice into Western medicine. *Perspectives in biology and medicine*. 2006;49(2):159-70.
131. Shi YI, James AE, Benzie IF, Buswell JA. Mushroom-derived preparations in the prevention of H₂O₂-induced oxidative damage to cellular DNA. *Teratogenesis, carcinogenesis, and mutagenesis*. 2002;22(2):103-11.
132. Liang C-J, Lee C-W, Sung H-C, et al. Ganoderma lucidum polysaccharides reduce lipopolysaccharide-induced interleukin-1 β expression in cultured smooth muscle cells and in thoracic aortas in mice. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*. 2014;2014.
133. Barbosa LL, Ottoni SL, da Costa MS, et al. Histological evaluation of an alternative method of neophalloplasty based on two lower abdominal skin flaps and simultaneous buccal mucosa graft in the ventral surface of the neophallus (two-stage urethroplasty): experimental study in rabbits. *Journal of Pediatric Urology*. 2009;5(3):197-204.
134. Geuna S, Raimondo S, Ronchi G, et al. Histology of the peripheral nerve and changes occurring during nerve regeneration. *International Review of Neurobiology*. 2009;87:27-46.
135. Napoli I, Noon LA, Ribeiro S, et al. A central role for the ERK-signaling pathway in controlling Schwann cell plasticity and peripheral nerve regeneration in vivo. *Neuron*. 2012;73(4):729-42.
136. Sherman DL, Brophy PJ. Mechanisms of axon ensheathment and myelin growth. *Nature Reviews Neuroscience*. 2005;6(9):683-90.

137. Ovalle Jr F, Patel A, Pollins A, et al. A simple technique for augmentation of axonal ingrowth into chondroitinase-treated acellular nerve grafts using nerve growth factor. *Annals of Plastic Surgery*. 2012;68(5):518-24.
138. Katmerlikaya K. Ratlarda deneysel olarak oluşturulan periferik sinir hasarı sonrası alçak frekanslı elektroterapinin sinir iyileşmesi üzerine etkilerinin araştırılması (Uzmanlık Tezi). Kırıkkale: Kırıkkale Üniversitesi; 2015.
139. Gordon T, Tyreman N, Raji MA. The basis for diminished functional recovery after delayed peripheral nerve repair. *Journal of Neuroscience*. 2011;31(14):5325-34.
140. Fu SY, Gordon T. Contributing factors to poor functional recovery after delayed nerve repair: prolonged denervation. *Journal of Neuroscience*. 1995;15(5):3886-95.
141. Pagnotta A, Tos P, Fornaro M, Gigante A, Geuna S, Battiston B. Neurotrophins and their receptors in early axonal regeneration along muscle-vein-combined grafts. *Microsurgery*. 2002;22(7):300-3.
142. Jessen K, Mirsky R. The repair Schwann cell and its function in regenerating nerves. *The Journal of Physiology*. 2016;594(13):3521-31.
143. Lundborg G. Nerve injury and repair. New York: Longman Group UK. 1988.
144. Ruch DS, Spinner RM, Koman LA, Challa VR, O'Farrell D, Levin LS. The histologic effect of barrier vein wrapping of peripheral nerves. *Journal of Reconstructive Microsurgery*. 1996;12(05):291-5.
145. Avcı G, Akan M, Yıldırım S, Aköz T. Sinir onarımı ve greftleme (literatürün gözden geçirilmesi). *Türkiye Klinikleri Tıp Bilimleri*. 2002; 22:428-37.
146. Baltu Y. Siçan Modelinde Bukkal Mukoza Greftinin Sinir Adezyonu ve Skar Oluşumuna Etkisi (Uzmanlık Tezi). Bursa: Bursa Uludağ Üniversitesi. 2013.
147. Aytaç S. Periferik Sinir Cerrahisi Sonrası Oluşan Yapışıklık ve Skar Dokusu Oluşumuna Oksidize Jenere Sellüloz ve Oksidize Rejenere Selüloz-Heparin Kombinasyonunun Etkisi (Uzmanlık Tezi). Bursa: Bursa Uludağ Üniversitesi. 2005.
148. Özgenel GY, Filiz G. Combined application of human amniotic membrane wrapping and hyaluronic acid injection in epineurectomized rat sciatic nerve. *Journal of Reconstructive Microsurgery*. 2004;20(02):153-7.
149. Özkan MÇ. Topikal 5-Fluorourasil Uygulamasının Epinörektomi Yapılan Siçan Siyatik Sinir Çevresinde Skar Dokusu Oluşumu Üzerine Etkisinin Araştırılması (Uzmanlık Tezi). Bursa: Bursa Uludağ Üniversitesi; 2012.

TEŞEKKÜR

Uzmanlık tez çalışmam boyunca bilgi ve tecrübesiyle bana yol gösteren tez danışmanım Prof. Dr. Serhat Özbek'e,

Hem hekimlik mesleğine hem de hayata yaklaşımlarıyla her daim rehber edineceğim, eğitim sürecimde ve yetişmemde büyük emekleri ve katkıları olan Uludağ Üniversitesi Plastik Rekonstrüktif ve Estetik Cerrahi Anabilim Dalı'nın tüm değerli hocalarına,

Çalışmanın histolojik analizlerini gerçekleştiren Bursa Uludağ Üniversitesi Veterinerlik Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı öğretim üyesi Prof. Dr. M. Özgür Yiğit'e, titiz ve özverili çalışmasından dolayı Dr. Öğr. Üyesi Özkan Yavaş'a,

Asistanlık sürecimi birlikte geçirdiğim ve çalışmaktan büyük keyif aldığım tüm asistan arkadaşlarıma, kliniğimizin özverili ve güler yüzlü hemşirelerine, sekreterlerine ve personeline,

Beni bugünlere getiren, destekleyen ve yüreklendiren canım aileme,

Hayattaki en büyük şansım olan biricik kardeşim Sevinç Zeynep Kavruk'a

En içten teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Kaan KAVRUK

Bursa, 2023

ÖZGEÇMİŞ

doğdum. İlkokulu Aydın Umurlu Fatih İlköğretim Okulu'nda, ortaokulu Aydın Cumhuriyet İlköğretim Okulu'nda, lise eğitimimi Denizli Erbakır Fen Lisesi'nde tamamladım. 2010 yılında T.C. Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi'nde tıp eğitimime başladım. 2016 yılında tıp fakültesinden mezun olduktan sonra Tekirdağ Hayrabolu Devlet Hastanesi Acil Servisi'nde pratisyen hekim olarak görev yaptım. 2018 yılında Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Plastik, Rekonstrüktif ve Estetik Cerrahi Anabilim Dalı'nda uzmanlık eğitimime başladım. Orta seviyede İngilizce bilmekteyim.