



**T.C.
ONDOKUZ MAYIS ÜNİVERSİTESİ
LİSANSÜSTÜ EĞİTİM ENSTİTÜSÜ
AĞIZ, DİŞ VE ÇENE CERRAHİSİ ANABİLİM DALI**

**KAFEİK ASİT FENETİL ESTER'İN PERİFERİK SİNİR HASARININ
TEDAVİSİNDE ETKİLERİNİN DENEYSEL OLARAK İNCELENMESİ**

Doktora Tezi

Onur KALYONCUOĞLU

Danışman
Prof. Dr. Mehmet Cihan BEREKET

SAMSUN

2025

T.C.
ONDOKUZ MAYIS ÜNİVERSİTESİ
LİSANSÜSTÜ EĞİTİM ENSTİTÜSÜ
AĞIZ DİŞ VE ÇENE CERRAHİSİ ANA BİLİM DALI



**KAFEİK ASİT FENETİL ESTER'İN PERİFERİK SİNİR HASARININ
TEDAVİSİNDE ETKİLERİNİN DENEYSEL OLARAK İNCELENMESİ**

Doktora Tezi

Onur KALYONCUOĞLU

Danışman

Prof. Dr. Mehmet Cihan BEREKET

Bu çalışma Ondokuz Mayıs Üniversitesi tarafından BAP04-B-2024-5451
proje numarası ile desteklenmiştir.

SAMSUN
2025

TEZ KABUL VE ONAYI

Onur KALYONCUOĞLU tarafından, **Prof. Dr. Mehmet Cihan BEREKET** danışmanlığında hazırlanan “**KAFEİK ASİT FENETİL ESTER’İN PERİFERİK SİNİR HASARININ TEDAVİSİNDE ETKİLERİNİN DENEYSEL OLARAK İNCELENMESİ** ” başlıklı bu çalışma, jürimiz tarafından 8.7.2025 tarihinde yapılan sınav sonucunda oy birliği ile başarılı bulunarak Doktora Tezi olarak kabul edilmiştir.

	Unvanı Adı Soyadı Üniversitesi Ana Bilim/Ana Sanat Dalı	Sonuç
Başkan	Prof. Dr. Mehtap MUĞLALI İzmir Kâtip Çelebi Üniversitesi Ağız, Diş ve Çene Cerrahisi Ana Bilim Dalı	☒ Kabul ☐ Ret
Üye	Prof. Dr. Mehmet Cihan BEREKET Ondokuz Mayıs Üniversitesi Ağız, Diş ve Çene Cerrahisi Ana Bilim Dalı	☒ Kabul ☐ Ret
Üye	Prof. Dr. Mehmet Emin ÖNGER Ondokuz Mayıs Üniversitesi Histoloji ve Embriyoloji Ana Bilim Dalı	☒ Kabul ☐ Ret
Üye	Doç. Dr. Damla TORUL Ordu Üniversitesi Ağız, Diş ve Çene Cerrahisi Ana Bilim Dalı	☒ Kabul ☐ Ret
Üye	Dr. Öğr. Üyesi Metehan KESKİN Ondokuz Mayıs Üniversitesi Ağız, Diş ve Çene Cerrahisi Ana Bilim Dalı	☒ Kabul ☐ Ret

Bu tez, Enstitü Yönetim Kurulunca belirlenen ve yukarıda adları yazılı jüri üyeleri tarafından uygun görülmüştür.

Prof. Dr. Faik Ahmet SESLİ

Enstitü Müdürü

BİLİMSEL ETİĞE UYGUNLUK BEYANI

Hazırladığım Doktora tezinin bütün aşamalarında bilimsel etiğe ve akademik kurallara riayet ettiğimi, çalışmada doğrudan veya dolaylı olarak kullandığım her alıntıya kaynak gösterdiğimi ve yararlandığım eserlerin Kaynaklar'da gösterilenlerden oluştuğunu, her unsurun enstitü yazım kılavuzuna uygun yazıldığını ve TÜBİTAK Araştırma ve Yayın Etiği Kurulu Yönetmeliği'nin 3. bölüm 9. maddesinde belirtilen durumlara aykırı davranılmadığını taahhüt ve beyan ederim.

Etik Kurul Gerekli mi ? (Gerekli ise ekler kısmına ekleyiniz)

Evet ☒

Hayır ☐

07 /08 / 2025

Onur KALYONCUOĞLU

TEZ ÇALIŞMASI ÖZGÜNLÜK RAPORU BEYANI

Tez Başlığı : KAFEİK ASİT FENETİL ESTER'İN PERİFERİK SİNİR HASARININ TEDAVİSİNDE ETKİLERİNİN DENEYSEL OLARAK İNCELENMESİ

Yukarıda başlığı belirtilen tez çalışması için şahsım tarafından 07.08.2025 tarihinde intihal tespit programından alınmış olan özgünlük raporu sonucunda;

Benzerlik oranı : % 8

Tek kaynak oranı : % 3 çıkmıştır.

07 /08 / 2025

Prof. Dr. Mehmet Cihan BERKET

ÖZET

KAFEİK ASİT FENETİL ESTER'İN PERİFERİK SİNİR HASARININ TEDAVİSİNDE ETKİLERİNİN DENEYSEL OLARAK İNCELENMESİ

Onur KALYONCUOĞLU
Ondokuz Mayıs Üniversitesi
Lisansüstü Eğitim Enstitüsü
Ağız, Diş ve Çene Cerrahisi Anabilim Dalı
Doktora, Temmuz / 2025
Danışman: Prof. Dr. Mehmet Cihan BERKET

Amaç: Bu çalışmanın amacı, ratlarda oluşturulan periferik sinir hasarı modelinde kafeik asit fenetil ester (KAFE)'nin tek başına veya büyüme faktörlerinden zengin plazma (PRGF) fibrin matriksi ile birlikte uygulanmasının akut dönem rejeneratif etkisini incelemektir.

Araç ve Yöntem: Çalışmada 28 adet Wistar Albino cinsi rat rastgele dört eşit gruba (Kontrol, KAFE, PRGF, PRGF + KAFE) ayrıldı ve tüm gruplarda sağ siyatik sinirde hafif-orta seviyede ezilme tipi hasar oluşturuldu. KAFE grubunda sıvı formda olan serum fizyolojik içerisinde çözündürülmüş KAFE; PRGF grubunda fibrin matriks formunda, ratların kuyruk veninden alınan venöz kandan elde edilen PRGF; PRGF + KAFE grubuna ise sıvı PRGF içerisine KAFE eklendikten sonra oluşan fibrin matriks formunda biyomateryal hasar bölgesine lokal olarak uygulandı. Deneyden 30 gün sonra siyatik fonksiyon indeksi (SFİ), elektromiyogram (EMG), stereoloji ve immünohistokimya incelemeleri gerçekleştirildi.

Bulgular: SFİ ve EMG bulguları (latans ve amplitüt değerleri) açısından gruplar arasında anlamlı fark gözlenmedi ($p>0,05$). Miyelinli akson sayısı açısından yalnızca PRGF ve PRGF + KAFE grupları arasında anlamlı fark bulunmazken ($p>0,05$), diğer tüm gruplar arasında anlamlı fark bulundu ($p<0,001$). Miyelin kılıf kalınlığı açısından Kontrol ile KAFE ve KAFE ile PRGF + KAFE grupları arasında anlamlı fark görülmezken ($p>0,05$), diğer gruplarda anlamlı fark görüldü ($p<0,05$). Miyelinli akson alanı açısından gruplar arasında anlamlı fark gözlenmedi ($p>0,05$). Anti-Ki67 bulgularında, yalnızca Kontrol ve PRGF + KAFE grupları arasında anlamlı fark bulundu ($p=0.0127$). Anti-Kaspaz-3, Kontrol ile PRGF ve Kontrol ile KAFE; KAFE ve PRGF + KAFE gruplarında anlamlı fark gösterdi ($p<0,05$). Anti-S100 β ve Anti-MBP değerlerinde PRGF grubu ile tüm gruplar arasında anlamlı fark görüldü ($p<0,05$).

Sonuç: Elde edilen bulgularda PRGF uygulaması ile miyelinli akson sayısı ve miyelin kalınlığı üzerinde anlamlı iyileşme sağlanırken PRGF, KAFE ile kombine edildiğinde bu etki azaldı. Ayrıca, PRGF grubunda remiyelinizasyon belirteçleri (S100 β , MBP) yüksek düzeyde saptanırken KAFE uygulamasında apoptotik aktivite (Kaspaz-3) yüksek düzeydeydi.

Anahtar Sözcükler: periferik sinir hasarı, sinir rejenerasyonu, KAFE, PRGF

ABSTRACT

EXPERIMENTAL INVESTIGATION OF THE EFFECTS OF CAFFEIC ACID PHENETHYL ESTER ON THE TREATMENT OF INJURED PERIPHERAL NERVE

Onur KALYONCUOĞLU
Ondokuz Mayıs University
Institute of Graduate Studies
Department of Oral and Maxillofacial Surgery
Ph.D., July/2025
Supervisor: Prof. Dr. Mehmet Cihan BEREKET

Aim: The aim of this study is to investigate the acute regenerative effect of caffeic acid phenethyl ester (CAPE) alone or in combination with plasma rich in growth factors (PRGF) fibrin matrix in a peripheral nerve injury model in rats.

Material and Methods: In this study, 28 Wistar Albino rats were randomly divided into four equal groups (Control, CAPE, PRGF, and PRGF + CAPE) and crush-type injury was induced in the right sciatic nerve of all groups. In the CAPE group, CAPE dissolved in physiological saline solution was applied; in the PRGF group, PRGF obtained from venous blood drawn from the rats' tail veins in fibrin matrix form was applied; and in the PRGF + KAFE group, the biomaterial formed by adding CAPE to liquid PRGF was applied locally to the damaged area in fibrin matrix form. Thirty days after the experiment, sciatic function index (SFI), electromyogram (EMG), stereology and immunohistochemistry examinations were performed.

Results: No significant differences were observed between the groups in terms of SFI and EMG findings (latency and amplitude values) ($p>0.05$). While no significant difference was found between the PRGF and PRGF + CAPE groups in terms of the number of myelinated axons ($p>0.05$), significant differences were observed between all other groups ($p<0.001$). There were no significant differences in myelin sheath thickness between the control and CAPE groups or between the CAPE and PRGF + CAPE groups ($p>0.05$), while significant differences were observed in the other groups ($p<0.05$). No significant differences were observed between the groups in terms of myelinated axon area ($p>0.05$). In anti-Ki67 findings, a significant difference was found only between the control and PRGF + CAPE groups ($p=0.0127$). Anti-Caspase-3 showed significant differences between the control and PRGF groups, the control and CAPE groups, and the CAPE and PRGF + CAPE groups ($p<0.05$). Significant differences were observed between the PRGF group and all other groups in anti-S100 β and anti-MBP values ($p<0.05$).

Conclusion: The findings indicate that PRGF application resulted in significant improvement in the number of myelinated axons and myelin thickness, while this effect was reduced when PRGF was combined with CAPE. Additionally, remyelination markers (S100 β , MBP) were detected at high levels in the PRGF group, while apoptotic activity (Caspase-3) was elevated in the CAPE group.

Keywords: peripheral nerve injury, nerve regeneration, CAFE, PRGF

TEŞEKKÜR

Doktora eğitimimde akademik bilgi ve deneyimini benimle paylaşan ve tezimin planlanmasında ve yürütülmesinde yardımları olan tez danışmanım Prof. Dr. Mehmet Cihan BEREKET'e,

Tezimin deney ve inceleme adımlarındaki katkılarından dolayı Prof. Dr. Mehmet Emin ÖNGER'e,

Gerek tez sürecinde gerekse asistanlığım boyunca desteklerini hiçbir zaman esirgemeyen değerli asistan arkadaşlarım Nisa Nur POLAT, Kübra UĞURLU ve Yonca KANAT'a,

Hayatım boyunca yanımda olan, desteklerini hiçbir zaman eksik etmeyen aileme,

Teşekkür ederim.

Onur KALYONCUOĞLU

Bu çalışma Ondokuz Mayıs Üniversitesi tarafından BAP04-B-2024-5451 proje numarası ile desteklenmiştir.



İÇİNDEKİLER

TEZ KABUL VE ONAYI.....	i
BİLİMSEL ETİĞE UYGUNLUK BEYANI.....	ii
TEZ ÇALIŞMASI ÖZGÜNLÜK RAPORU BEYANI.....	ii
ÖZET	3
ABSTRACT	4
TEŞEKKÜR	5
İÇİNDEKİLER.....	vii
SİMGELER VE KISALTMALAR	ix
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	x
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. Periferik Sinir Sistemine Giriş	3
2.1.2 Periferik Sinirin Bölümleri	3
2.2. Periferik Sinir Hasarı.....	6
2.2.1. Periferik Sinir Hasarının Etiyolojisi.....	7
2.2.2. Periferik Sinir Hasarının Patofizyolojisi.....	8
2.2.3. Periferik Sinir Hasarının Şiddeti ve Prognozu.....	10
2.2.4. Sinir Hasarı Sonrası Meydana Gelen Değişiklikler	12
2.2.5. Periferik Sinir Hasarının Yönetimi	13
2.3. Trombosit Kaynaklı Ürünler	14
2.3.1. Büyüme Faktörlerinden Zengin Plazma (PRGF).....	15
2.4. Kafeik Asit Fenetil Ester (KAPE)	18
3. ARAÇ VE YÖNTEM.....	21
3.1. Araç	21
3.1.1 Denek Seçimi ve Grupların Oluşturulması	21
3.2. Yöntem	21
3.2.1. Deney Prosedürü.....	21
3.2.1.1. KAFE Hazırlanması	21
3.2.1.2. PRGF Hazırlanması.....	22
3.2.1.3. Cerrahi Teknik	24
3.2.1.4. Deneklerin Postoperatif Bakımı	26
3.2.2. İnceleme Yöntemleri.....	26
3.2.2.1. SFI İncelemeleri	26
3.2.2.2. Elektrofizyolojik İncelemeler	27

3.2.2.3. Stereolojik İncelemeler.....	28
3.2.2.4. İmmünohistokimyasal İncelemeler.....	29
3.2.2.5. İstatistiksel İnceleme.....	30
4. BULGULAR.....	31
4.1. SFI Bulguları	31
4.2. Elektrofizyolojik Bulgular.....	31
4.3. Stereolojik Bulgular	32
4.4. İmmünohistokimyasal Bulgular	34
5. TARTIŞMA	37
6. SONUÇ VE ÖNERİLER.....	50
KAYNAKÇA	51
EKLER	64
Ek 1. Etik Kurul Onayı.....	64
ÖZGEÇMİŞ	65

SİMGELER VE KISALTMALAR

- COX-1** : Siklooksijenaz-1 enzimi
COX-2 : Siklooksijenaz-2 enzimi
EMG : Elektromiyografi
GFAP :Glial fibriler asidik protein
iNOS : İndüklenebilir Nitrik Oksit Sentaz
IL-1 β :İnterlökin-1 beta
IGF-1 : İnsülin benzeri büyüme faktörü-1
MAPK: Mitojenle Aktive Olan Protein Kinaz
MMP-8 : Matriks metalloproteinaz-8
MMP-9 : Matriks metalloproteinaz-9
NF- κ B : Nükleer faktör kappa B
NGF : Nöron büyüme faktörü
PBS : Fosfat tamponlu salin çözeltisi
PDGF :Platelet kaynaklı büyüme faktörü
PRF :Trombositten zengin fibrin
PRGF: Büyüme faktöründen zengin plazma
PRP :Trombositten zengin plazma
ROS : Reaktif oksijen türleri
RPM: Dakikadaki devir sayısı
SD : Standart sapma
SFI : Siyatik Fonksiyon İndeksi
TGF- β : Transforme edici büyüme faktörü-beta
VEGF : Vasküler endotelyal büyüme faktörü
 $\pm$: Ortalama etrafındaki sapma (artı-eksi işareti)
 $^{\circ}\text{C}$: Santigrat derece

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 2.1. Periferik Sinir Anatomisi (Miloró vd., 2004)	5
Şekil 2.2. Seddon Sınıflandırması (Miloró vd., 2004)	10
Şekil 2.3. Sunderland Sınıflandırması (Miloró vd., 2004).....	11
Şekil 2.5. Fenolik asit, Kafeik asit ve KAFE'nin kimyasal formülasyonu (Muhammad Abdul Kadar vd., 2021)	18
Şekil 3.1. KAFE (Sigma Kimya, Türkiye).....	22
Şekil 3.2. Kuyruk veninden alınan kanın sodyum sitrat içeren steril mavi kapaklı tüplerde santrifüj edilmesi.....	22
Şekil 3.3. Kanın santrifüj sonrası fraksiyonlara ayrılması	23
Şekil 3.4. PRGF aktivasyonu ve uygulanması	23
Şekil 3.5. Cilt yüzeyine insizyon yapıldıktan sonra cilt altı dokuların ve siyatik sinirin diseksiyonu	24
Şekil 3.6. Siyatik sinirde ezilme tipi hasar oluşturulması	25
Şekil 3.7. Deney gruplarında hasarlı sinir bölgesine KAFE, PRGF ve PRGF+KAFE uygulanması	25
Şekil 3.8. Yara bölgesinin katmanlı bir şekilde primer kapatılması ve Neo-caf sprey ile bölgenin pansumanı	26
Şekil 4.1. Gruplara ait SFI değerlerinin karşılaştırılması.....	31
Şekil 4.2. Gruplara ait amplitüd değerlerinin karşılaştırılması	31
Şekil 4.3. Gruplara ait latans değerlerinin karşılaştırılması	32
Şekil 4.4. Gruplara ait miyelinli akson sayılarının karşılaştırılması	32
Şekil 4.5. Miyelin kılıf kalınlığı açısından grupların karşılaştırılması	33
Şekil 4.6. Akson alanı açısından grupların karşılaştırılması	33
Şekil 4.7. Gruplara ait anti-Ki67 ve anti-Kaspaz-3 immün pozitif boyanan alanlar..	34
Şekil 4.8. Gruplara ait anti-S100 β ve anti-MBP immün pozitif boyanan alanlar.	34
Şekil 4.9. Gruplara ait anti-Ki67 immün pozitif reaksiyonların değerlerinin karşılaştırılması	35
Şekil 4.10. Gruplara ait anti-Kaspaz-3 immün pozitif reaksiyonların değerlerinin karşılaştırılması	35
Şekil 4.11. Gruplara ait Anti- S100 β immün pozitif reaksiyonların değerlerinin karşılaştırılması	36
Şekil 4.12. Gruplara ait anti-MBP immün pozitif reaksiyon değerlerinin karşılaştırılması	36

1. GİRİŞ

Periferik sinirler, vücut genelinde duyuşal, motor ve otonom sinyallerin iletimini sağlayan karmaşık yapılarıdır. Merkezi sinir sisteminin koruyucu kemik yapılarla ve kan-beyin bariyeriyle çevrilmiş olmasına karşın, periferik sinirler relatif olarak daha savunmasız olup travma veya diğer patolojik etkenlere maruz kaldıklarında kolaylıkla zarar görebilir (S. Geuna vd., 2009; Murtazina ve Adameyko, 2023).

Periferik sinir hasarı, periferik sinirin anatomik bütünlüğünün ve/veya işlevinin travma (örneğin kesilme, gerilme, ezilme) ya da uzun süreli bası sonucu bozulmasıyla ortaya çıkan bir durum olup, etkilenen sinirin dağılım alanında motor veya duyuşal kayıplarla kendini gösterir (Bateman vd., 2025). Periferik sinir sistemi merkezi sinir sistemine kıyasla yaralanma sonrası daha yüksek bir rejenerasyon kapasitesine sahip olsa da periferik sinir yaralanmaları, ciddi duyuşal ve motor kayıplara ve nöropatik ağrıya yol açarak hastaların yaşam kalitesini olumsuz etkileyebilen önemli klinik durumlardır (Lavorato vd., 2023; Weyh vd., 2021). Ağız, diş ve çene cerrahisi pratiğinde periferik sinir yaralanmalarıyla sıklıkla karşılaşılır. Bu nedenle meydana gelen sinir hasarlarının önlenmesi ve uygun tedavisi, hastaların fonksiyon ve konforunun korunması açısından büyük önem taşımaktadır (Supra ve Agrawal, 2023).

Periferik sinir yaralanmalarının tedavisinde, hasarın tipi ve şiddetine göre konservatif (cerrahi dışı) veya cerrahi yaklaşımlar tercih edilir; temel amaç sinir devamlılığının ve fonksiyonunu mümkün olan en iyi düzeyde geri kazandırmaktır (Widodo vd., 2025). Hafif dereceli hasarlarda öncelikle konservatif yöntemler uygulanır. Antiinflatuar ve analjezik ilaçlar, nörotrofik ve antioksidan destekler gibi farmakolojik tedavilerle sinir iyileşmesi teşvik edilebilir (Couch vd., 2024; Faust vd., 2024; Madura vd., 2011; Zhou vd., 2023). Daha ağır hasarlarda ise cerrahi eksplorasyon ve mikrocerrahi sinir onarımı (nörorafi) gündeme gelir. Son yıllarda rejeneratif tıp alanındaki gelişmelerle birlikte fibrin yapıştırıcılar, kök hücre tedavileri ve elektriksel sinir stimülasyonu gibi yenilikçi yöntemler de sinir iyileşmesini desteklemek amacıyla araştırılmaktadır (J. C. Lee vd., 2025; Masgutov vd., 2019; Ni vd., 2023).

Büyüme faktörlerinden zengin plazma (PRGF), hastanın kendi kanından tek aşamalı santrifüj ile elde edilen, büyüme faktörlerinden zengin ve lökositten fakir bir

plazma ürünü olarak tanımlanmaktadır (Anitua, 1999). Lökosit içeriğinin düşük olması nedeniyle PRGF'nin, kronik inflamasyonun istenmediği sinir dokusu yaralanmalarında PRP'ye kıyasla daha güvenli bir seçenek oluşturabileceği bildirilmektedir (Rui Li, Li, Zhang, vd., 2020). Platelet kaynaklı büyüme faktörleri ve sitokinler bakımından zengin olan PRGF'nin, sinir rejenerasyon sürecini hızlandırıcı etkileri çeşitli çalışmalarla ortaya konmuştur. Özellikle Schwann hücre proliferasyonunu teşvik ettiği, aksonların yeniden uzamasını desteklediği ve hasar bölgesindeki inflamatuvar yanıtı modüle ettiği gösterilmiştir (Yadav vd., 2022). Bu özellikleriyle PRGF, periferik sinir onarımında kullanılan umut vadeden bir otolog biyolojik ajan olarak değerlendirilmektedir (Qin vd., 2016).

Rejeneratif tıp alanında, özellikle antioksidan ve antiinflamatuvar ajanlar periferik sinir yaralanmalarının tedavisinde dikkat çekmektedir (Elhessy vd., 2023; Flieger vd., 2021). Yaralanmayı takiben gelişen inflamasyon ve oksidatif stres, sinir dokusunda ikincil hasarı artırarak iyileşmeyi engellemektedir. Bu nedenle, serbest radikal oluşumunu azaltan ve inflamatuvar süreci kontrol altına alan ajanların rejenerasyonu destekleyebileceği öngörülmektedir (Yardim vd., 2020).

Kafeik asit fenetil ester (KAFE), propolisin biyolojik olarak aktif bileşenlerinden biri olup, çeşitli farmakolojik özellikleri nedeniyle dikkat çekmektedir (Yordanov, 2019). Bu bileşik, başlıca antioksidan, antiinflamatuvar, immünmodülatör ve nöroprotektif etkileriyle bilinmektedir (Kulkarni vd., 2022). Etki mekanizması, nükleer faktör kappa B (NF- κ B) yolaklarını inhibe ederek inflamatuvar yanıtı baskılaması ve oksidatif stresin neden olduğu hücresel hasarı önlemesi üzerine kuruludur (Jia vd., 2019). Yapılan çalışmalar, KAFE'nin sinir rejenerasyonu, kardiyovasküler hastalıklar, otoimmün bozukluklar ve kanser gibi birçok alanda terapötik potansiyel taşıdığını göstermektedir (Sari vd., 2022; Yordanov, 2019).

Bu tez çalışmasının amacı; deneysel olarak oluşturulmuş periferik sinir yaralanması modelinde, KAFE ve PRGF'nin ayrı ayrı ve birlikte uygulandığında sinir rejenerasyonu üzerindeki etkilerini incelemektir. Böylece, bu iki ajanın potansiyel tedavi edici rollerinin daha iyi anlaşılması ve olası sinerjik etkilerinin ortaya konması hedeflenmektedir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Periferik Sinir Sistemine Giriş

Periferik sinir sistemi (PSS), vücudun farklı bölümlerini merkezi sinir sistemiyle (MSS) bağlayan kapsamlı bir sinir ağıdır (Murtazina ve Adameyko, 2023). Omurilikten çıkan ön (ventral) köklerdeki motor sinir lifleri ve arka (dorsal) köklerdeki duysal sinir liflerinin birleşmesiyle periferik sinirler oluşur; motor nöronların hücre gövdeleri omuriliğin ön boynuzunda veya beyin sapının ilgili çekirdeklerinde, duysal nöronların hücre gövdeleri ise dorsal kök ganglionlarında yer alır (Ubogu, 2020).

PSS, kranial ve spinal sinirler ile otonom sinirleri içerir. MSS gibi kemik yapılar veya kan-beyin bariyeri ile korunmaz; ancak PSS içinde kan-sinir bariyeri adı verilen yapısal koruyucu mekanizmalar bulunur (örn. endonöryal kılcal damarlardaki sıkı bağlantılar ve perinöryumun bariyer özelliği) (Q. Liu vd., 2018). Periferik sinir lifleri dış etkenlerle hasarlanmaya açıktır. Özellikle bası (kompresyon) şeklindeki fiziksel etkiler, sinir iletiminde bozulmalara ve sinir dokusunda zedelenmelere yol açabilir. Periferik sinir disfonksiyonu, sinir yapısının herhangi bir bölümünün hasar görmesiyle ortaya çıkabilir; bu durum travma (örneğin kesikler, gerilme veya ezilme) ya da uzun süreli bası sonucunda gelişebilir ve ortaya çıktığında ilgili sinirin dağılım bölgesinde motor, duysal veya her ikisinde birden kayıpla kendini gösterir (Finnerup vd., 2020; Schmid vd., 2020).

PSS, MSS'ye kıyasla yaralanma sonrasında yeniden yapılanma (rejenerasyon) kapasitesi daha yüksek olan bir sistemdir; bu fark, sinir dokusunun çevresel ortamından, yaralanan sinirin yapısal bütünlüğünün korunma derecesinden, yaralanmanın tipinden ve hastanın yaşından etkilenebilir. Yine de periferik sinir yaralanmaları, ciddi duysal ve motor kayıplara, fiziksel disfonksiyonlara ve nöropatik ağrıya yol açarak yaşam kalitesini olumsuz etkileyebilen önemli klinik durumlardır (Lam ve Leung, 2024; Maita vd., 2023).

2.1.2 Periferik Sinirin Bölümleri

Periferik sinir sisteminde motor, duysal ve otonom işlevleri yerine getiren üç temel nöron tipi bulunmaktadır. Bu nöronlar, hücre gövdesi, çeşitli uzantılar ve destekleyici yapılarla birlikte karmaşık bir anatomik organizasyona sahiptir. Sinir

liflerini çevreleyen bağ dokusu stroması ve sahip olduğu vasküler destek ağı nedeniyle periferik sinir sistemi, fonksiyonel olarak bağımsız bir organ olarak da değerlendirilmektedir (Catala ve Kubis, 2013). Vücudun farklı bölgelerine dağılarak uyarıların iletimini sağlayan periferik sinirler; hücre gövdesi (soma), dentrit, akson ve presinaptik terminal bölge olarak dört ana yapısal bölümden meydana gelir (Kapur vd., 2015; Murtazina ve Adameyko, 2023; Previtali, 2021).

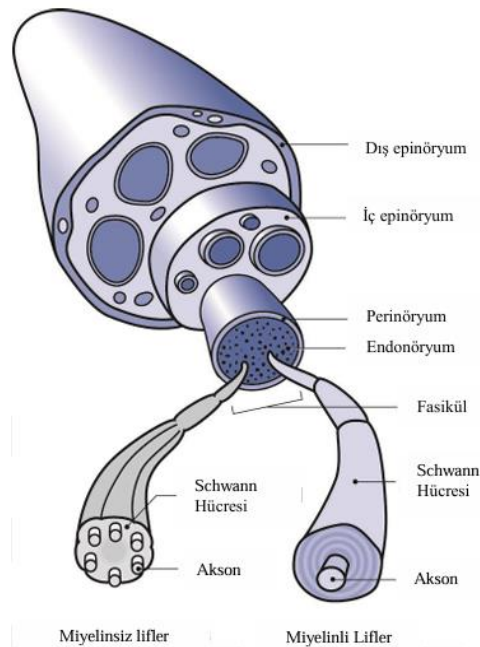
Hücre gövdesi (soma), metabolik faaliyetlerin gerçekleştiği merkezdir ve endoplazmik retikulum, nissl cisimcikleri, mitokondri, nörotübüller ve nörofilamentler gibi organelleri içerir. Dendritler, gelen sinyalleri alarak hücre gövdesine ileten kısa, dallı yapılardır. Aksonlar ise sinyali uzak hedeflere taşıyan uzun yapılardır ve "akson tepesi"nden çıkar. Aksonun uç kısımları sinaptik butonlarla sonlanır ve bu bölgelerden sinapslar aracılığıyla diğer hücrelere sinyal iletimi sağlanır (Carp, 2015; Murtazina ve Adameyko, 2023; Purves vd., 2019).

Miyelinli periferik sinir liflerinde, aksonlar Schwann hücreleri tarafından oluşturulan çok katmanlı bir miyelin kılıfıyla yalıtılır. Schwann hücreleri her bir aksonla yakından ilişkilidir ve laminin açısından zengin miyelin tabakalarını sararak sinir impulslarının hızlı iletimini sağlar. Miyelinsiz liflerde ise impuls iletimi daha yavaş ve kesintisiz bir dalga formunda gerçekleşir. Miyelin kalınlığı, akson çapıyla doğrudan ilişkilidir; daha kalın miyelin, daha hızlı iletim sağlar. Gelişimsel olarak tüm aksonlar başlangıçta miyelinsizdir; miyelinleşme süreci, olgunlaşma ile birlikte başlar. Schwann hücrelerinin hasar sonrası rejeneratif rolü de önemlidir; aksonların yeniden büyümesini yönlendirir ve sinir onarımına katkı sağlar (Su vd., 2022; Wei vd., 2024).

İşlevsel olarak sinir lifleri A, B ve C grubu olarak sınıflanır. A grubu lifler kalın ve miyelinli olup hızlı iletim sağlar, B grubu daha ince miyelinli lifleri içerir, C grubu ise miyelinsiz ve yavaş iletim yapan, özellikle ağrı ve ısı duyusunu ileten liflerden oluşur (Johnson vd., 2021).

Periferik bir sinir, uzunlamasına yerleşim gösteren birden çok sinir lifi demetinden (fasikül) oluşur ve her bir sinir, üç katmanlı bir bağ doku kılıfıyla çevrelenmiştir (D. H. Kim vd., 2007). Bağ dokudan oluşan bu üç katman şu şekildedir:

- **Epinöryum**, sinirin en dış katmanı olup bir veya birden fazla fasikülü dıştan saran gevşek yapılı bağ dokusudur. Epinöryum, iç ve dış olmak üzere iki bölümden oluşur; iç epinöryum fasikülleri bir arada tutar ve içinde siniri besleyen kan damarları ile yağ dokusu bulunur, dış epinöryum ise daha yoğun fibroz yapısıyla sinirin dış yüzeyini oluşturarak sinire mekanik koruma ve esneklik kazandırır (Menorca vd., 2013; Ubogu, 2020).
- **Perinöryum**, fasiküllerin her birini ayrı ayrı saran orta katmandır ve birkaç konsantrik tabakadan oluşan sıkı bir bağ dokusu zarıdır. Perinöryum, bariyer özelliği sayesinde fasikül içindeki endonöryal mikro-çevrenin homeostazını sağlar ve sinir liflerini mekanik hasara ve dış ortamdan gelebilecek zararlı maddelere karşı koruyucu bir kılıf görevi görür (Mizisin ve Weerasuriya, 2011; Ubogu, 2020).
- **Endonöryum**, en içteki katman olup her bir aksonu (miyelinli liflerde miyelin kılıfıyla birlikte) çevreleyen ince kolajenöz bağ dokusu tabakasıdır. Endonöryum içerisinde kapiller damar ağları (vasa nervorum) bulunur ve bu sayede sinir liflerine oksijen ile besin desteği sağlanır; ancak endonöryum tabakası oldukça esnek olmakla birlikte mekanik koruma kapasitesi düşüktür (Reina vd., 2015; Topp ve Boyd, 2006).



Şekil 2.1. Periferik Sinir Anatomisi (Miloro vd., 2004)

Periferik sinirde ayrıca perisiteler gibi destek hücreleri de bulunur; bunlar endonöryal kılcal damarların duvarlarına yapışık durumdaki kontraktıl hücreler olup mikrodamarlardaki kan akımını düzenler ve kan-sinir bariyerinin sürdürülmesine katkıda bulunur (Sun vd., 2023).

Periferik sinirlerin dolaşım ağı “vasa nervorum” olarak adlandırılır ve sinir dokusunun oksijen ve besin ihtiyacını karşılamak üzere organize olmuştur. Bu sistem, sinirin dış ve iç bölgelerinde yer alan arteriyel ve kapiller ağların anastomozlarından oluşur. Endonöryal damarlar, çap bakımından iskelet kaslarındaki kapiller damarlardan belirgin şekilde daha geniştir. Bu morfolojik özellik, kan-sinir bariyerinin etkinliğinin korunmasında kritik bir rol oynar. Lokal perfüzyon basıncı, sinir dokusundaki dolaşımın düzenlenmesinde temel belirleyici faktörlerden biridir. Ayrıca bu mikrovasküler ağ travmatik kuvvetlere karşı esnek bir direnç sağlayarak vasküler bütünlüğün korunmasına katkıda bulunur (Ubogu, 2024; Wagner vd., 1998).

2.2. Periferik Sinir Hasarı

Periferik sinir hasarı veya yaralanması, periferik sinirin anatomik bütünlüğünün ve/veya fizyolojik işlevinin bozulmasıyla karakterize bir durumdur. Sinir hasarı sonucunda sinir iletimindeki kesinti nedeniyle ilgili kaslarda motor fonksiyon kaybı, duyu alanlarında his kaybı veya anormal duyular (parestezi, ağrı) ortaya çıkar. Periferik sinir yaralanmaları, etkilenen kişide kısmi ya da tam duyu-motor kayıplara, kas zayıflığına ve fonksiyonel kısıtlılığa yol açarak ciddi bir engellilik durumu yaratabilir. Ayrıca, yaralanma sonrasında özellikle ağrı liflerinin veya otonom sinirlerin tutulduğu durumlarda nöropatik ağrı ve otonom disfonksiyon gibi kronik sorunlar gelişebilir (Baradaran vd., 2021; Lopes vd., 2022).

Yaralanan sinirin yeniden iyileşme potansiyeli, hasarın ciddiyetine ve tipine, hasarın lokalizasyonuna (proksimal veya distal olması), etkilenen sinir liflerinin fonksiyonuna ve hastanın genel durumuna bağlı olarak değişir. Genel olarak, daha hafif hasarlar kendiliğinden iyileşebilirken, ciddi hasarlarda genellikle tıbbi veya cerrahi müdahale gerekir. Sinir iyileşmesi yavaş ilerleyen bir süreçtir; aksonların günde yaklaşık 1–3 mm gibi sınırlı bir hızla uzayabildiği göz önüne alındığında, uzun mesafe kat etmesi gereken sinirlerde fonksiyonel toparlanma aylar hatta yıllar alabilir. Bu süreçte uzun süreli denervasyon nedeniyle hedef organlarda (kas, deri gibi) geri

dönüşümsüz değişiklikler meydana gelebilir. Örneğin, uzamış denervasyon süresine maruz kalan kaslarda ilerleyici atrofi gelişir ve belirli bir sürenin ötesinde reinnervasyon (yeniden sinirlenme) olmazsa kas dokusunda kalıcı fibrozis ve fonksiyon kaybı ortaya çıkabilir (Carraro vd., 2015; Carraro vd., 2014; Lam ve Leung, 2024).

2.2.1. Periferik Sinir Hasarının Etiyolojisi

Periferik sinir hasarları birçok farklı nedenden kaynaklanabilir. Bu nedenler şu şekilde sıralanabilir:

- **Travmatik nedenler**, en sık karşılaşılan etiyolojidir ve bunlar kesici-delici yaralanmalar, ezilme tipi yaralanmalar, trafik kazaları, penetran yaralanmalar, ateşli silah yaralanmaları veya spor kazaları gibi yüksek enerjili travmaları içerir (Lavorato vd., 2023).
- **Gerilme (traksiyon)** yaralanmaları da travma kategorisinde olup özellikle eklem çıkıkları veya yüksekte düşme gibi durumlarda sinirin aşırı gerilmesi sonucu oluşabilir (Lorente vd., 2023).
- **Kompresyon (bası)** yaralanmaları ise sinirin bir kemik çıkıntı, bağ dokusu veya tümör tarafından uzun süre sıkıştırılmasıyla meydana gelir; örneğin, üst ekstremitelerde *karpal tünel sendromu* median sinirin kronik basısına bağlı gelişen bir periferik sinir hasarıdır (Rotaru-Zavaleanu vd., 2024).
- **İyatrojenik nedenler (tıbbi müdahalelere bağlı)** de önemli bir sinir hasarı grubudur: cerrahi işlemler sırasında sinirin istemeden kesilmesi veya gerilmesi, ortopedik girişimler esnasında sinirin entrapmanı, enjeksiyon kaynaklı sinir hasarları (örneğin yanlış yere yapılan lokal anestezi enjeksiyonu) bu gruba girer. Özellikle ağız, diş ve çene cerrahisinde, mandibula bölgesinde yapılan cerrahi işlemler sırasında n. alveolaris inferior veya n. lingualis gibi trigeminal sinirin dalları hasar görebilir. Örneğin, gömülü mandibular üçüncü molar (akıl dişi) çekimi sonrası alt alveolar sinirde kalıcı veya geçici his kaybı gelişme riski bulunmaktadır ve literatürde bu işlem sonrasında n. alveolaris inferior yaralanma insidansının %0,35 ile %8,4 arasında olduğu bildirilmiştir. Neyse ki bu tür iatrojenik trigeminal sinir yaralanmalarının büyük çoğunluğu geçici

olup, uygun yaklaşımla aylar içinde kısmi veya tam iyileşme gözlenir (He ve Ruan, 2024; Qiu vd., 2025).

- Travma ve iatrojenik nedenlerin yanı sıra, inflamatuvar veya infiltratif süreçler de periferik sinirlere zarar verebilir. Örneğin, Guillain-Barré sendromu gibi immün kaynaklı polinöropatilerde veya diyabetik nöropati gibi metabolik nedenli sinir hasarlarında periferik sinir yapıları etkilenir. Ancak bu tip sistemik süreçler daha çok diffüz polinöropati tablolarına yol açar ve “periferik sinir yaralanması” terimi genellikle yukarıda bahsedilen fokal travmatik/iatrojenik hasarları tanımlamada kullanılır (Gorson, 2025).

2.2.2. Periferik Sinir Hasarının Patofizyolojisi

Periferik sinir yaralanmasının ardından, doku bütünlüğünü yeniden sağlamak ve işlevsel iyileşmeyi başlatmak amacıyla oldukça düzenli ve çok aşamalı bir hücresel ve moleküler yanıt devreye girer. Bu süreç, vücudun genel yara iyileşme mekanizmalarıyla benzerlik gösterse de hücre çoğalması ve mitoz gibi rejeneratif süreçlerin sınırlı olması bakımından farklılık arz eder. Periferik sinirlerde rejenerasyon, esas olarak inflamatuvar hücrelerin, özellikle de makrofajların aktifleşmesiyle başlar; bunu takiben Schwann hücreleri hasar bölgesinde yeniden organizasyon ve aksonal kılavuzluk görevini üstlenir (Nevmerzhytska vd., 2025; G. Wu vd., 2024).

Periferik sinir hasarının patofizyolojisi, hasarın tipine ve şiddetine bağlı olarak değişmekle birlikte temel olarak aksonal bütünlüğün bozulması ve miyelin kılıfının hasarı etrafında şekillenir. En hafif sinir hasarı formu olan nöroprakside, genellikle düşük dereceli bir kompresyon veya gerilme sonucunda sinirin iletim yeteneği geçici olarak blokaja uğrar. Bu durumda akson devamlılığı ve bağ dokusu kılıfları korunmuştur; hasarın patofizyolojik temelini genellikle lokal demiyelinizasyon ve iyon kanal fonksiyonlarındaki geçici bozukluk oluşturur. Nöropraksik lezyonda anatomik hasar minimal olduğundan, sinir ileti blokajı birkaç gün ile birkaç hafta içinde kendiliğinden düzelir ve fonksiyonlar tam olarak geri gelir (Kamble vd., 2019).

Daha ağır bir hasar tipi olan aksonotmeziste, aksonlar fiziksel olarak kopar veya ağır hasar görür ancak çevreleyen endonöryum ve perinöryum gibi bağ dokusu kılıfları kısmen korunabilir. Aksonotmetik hasarın patofizyolojisinde, yaralanmadan genellikle

24–36 saat sonra Wallerian dejenerasyonu adı verilen süreç başlar; bu süreçte lezyon seviyesinin distalinde kalan akson segmentleri ve onların miyelin kılıfları parçalanarak dejenerasyona uğrar (Sulaiman ve Gordon, 2013). Wallerian dejenerasyonu, akson kesildiğinde aksonun distal ucuna doğru aksoplazmik akımın kesilmesi sonucu ortaya çıkan programlı bir yıkım sürecidir (Tian vd., 2025). Akson yaralanmasını takiben hücre dışı kalsiyum, akson içine anormal şekilde girer ve yüksek kalsiyum, aksonun iskeletini oluşturan nörofilament gibi proteinleri parçalayan kalpain gibi proteazları aktifleştirir; bunun sonucunda akson ve etrafındaki miyelin yapıları parçalanmaya başlar. Ardından Schwann hücreleri ve bölgeye göç eden makrofajlar devreye girerek, parçalanmış akson ve miyelin artıklarını temizler (W. Li vd., 2025; Y. Li vd., 2022).

Nörotmezis olarak adlandırılan en ağır yaralanma tipinde ise sinirin tüm yapısal elemanları (aksonlar ve tüm bağ dokusu kılıfları: endonörium, perinörium, epinörium) tam olarak kesintiye uğrar, yani sinir tamamen kopmuştur. Bu durumda patofizyolojik süreç aksonotmezistekine benzer şekilde distal segmentte Wallerian dejenerasyonu ve doku yıkımı ile başlar, ancak sinirin sürekliliği tamamen bozulduğu için kendiliğinden iyileşme potansiyeli son derece düşüktür (Cruz ve De Jesus, 2023).

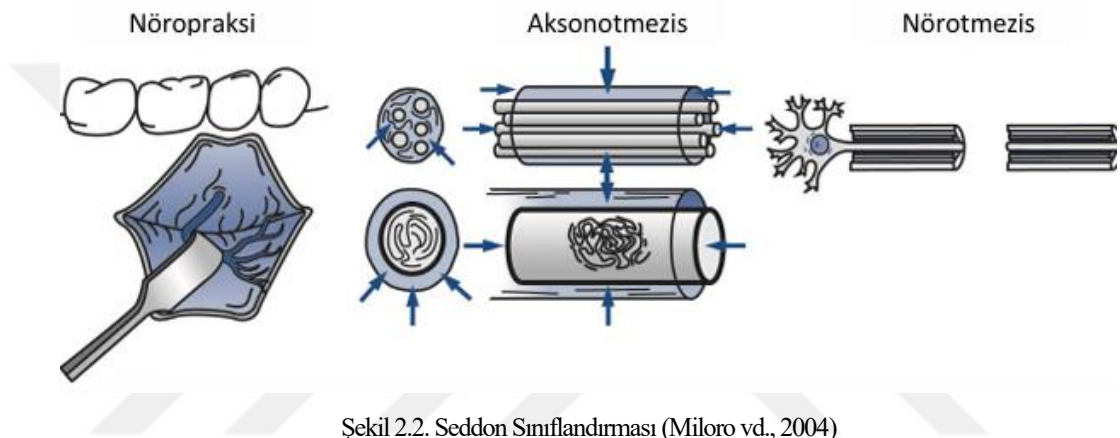
Hasar sonrası meydana gelen bu dejeneratif süreçlere paralel olarak, sinir hücresinin gövdesinde (nöron soma) de değişiklikler görülür. Yaralanmış bir aksonun bağlı olduğu hücre gövdesinde kromatolizis denilen olgu gelişebilir; nöron şişer, Nissl cisimcikleri dağılır ve nükleus hücre merkezinden periferik doğru çekilir. Bu değişiklikler, nöronun hasara tepki olarak protein sentezini rejenerasyona yönlendirdiğini gösteren adaptif bir yanıt olarak yorumlanır (Moon, 2018).

Sinir hasarına bağlı gelişen fonksiyon kayıplarının derecesi, hasarın tipi, şiddeti ve anatomik lokalizasyonu gibi faktörlerle doğrudan ilişkilidir (Huebner ve Strittmatter, 2009). Lezyonun morfolojik yapısı ve denervasyon süresinin uzunluğu, onarımın başarısını belirleyen başlıca unsurlar arasında yer almaktadır. Özellikle kronik denervasyonda hedef dokuların nöronal uyarıya yanıt kapasitesi azaldığından, cerrahi onarımdan sonra bile fonksiyonel geri dönüş sınırlı olabilir. Bu nedenle sinir iyileşmesinde zamanlama, biyolojik potansiyel ve cerrahi tekniklerin uygunluğu birlikte değerlendirilmelidir (Grosu-Bularda vd., 2025; Huebner ve Strittmatter, 2009).

2.2.3. Periferik Sinir Hasarının Şiddeti ve Prognozu

Periferik sinir yaralanmalarının klinik ve histopatolojik şiddeti, prognoz üzerinde belirleyicidir. Hasarın derecesini sınıflandırmak için en yaygın kullanılan iki sistem Seddon (1943) ve Sunderland (1951) sınıflamalarıdır. Seddon (1943) sınıflaması, periferik sinir hasarlarını üç temel kategoriye ayırmıştır:

1. Nöropraksi (Sınıf I)
2. Aksonotmezis (Sınıf II)
3. Nörotmezis (Sınıf III)

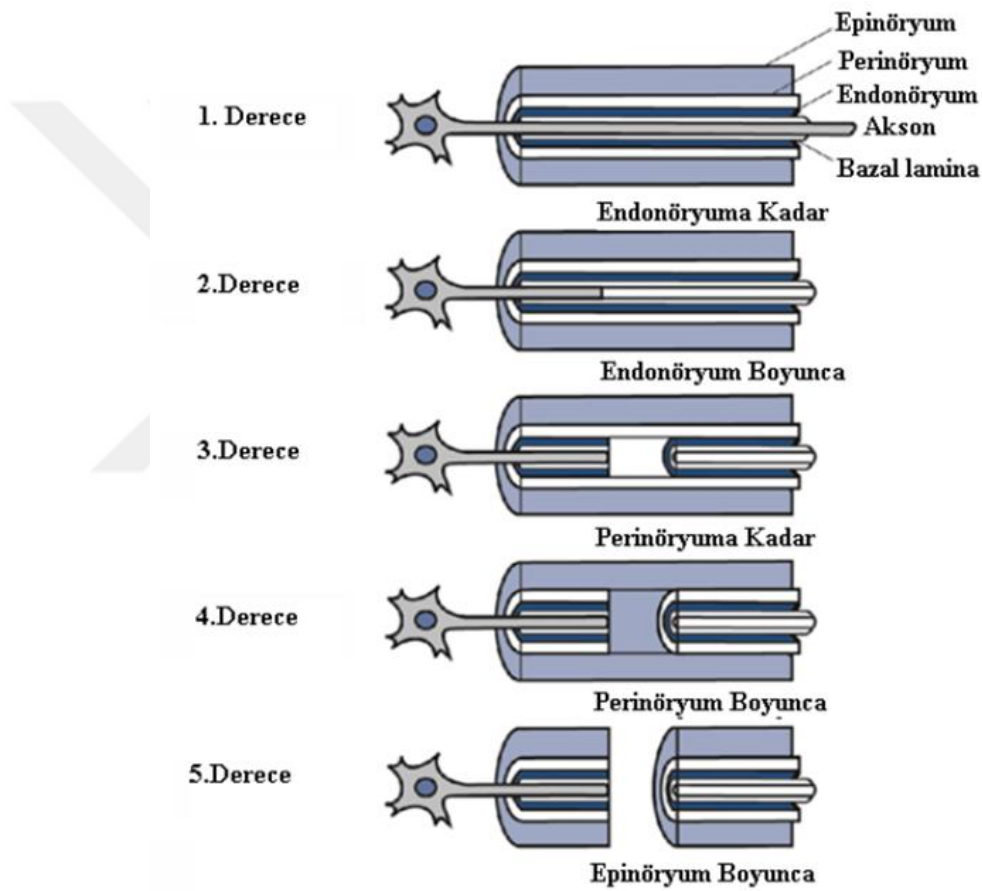


Şekil 2.2. Seddon Sınıflandırması (Miloró vd., 2004)

Sunderland (1951), Seddon'un sınıflamasını genişleterek hasar derecesini beş seviyeye çıkarmıştır. Sunderland'ın 1. derece yaralanması Seddon'daki nöropraksiye karşılık gelir (geçici iletim bloğu, yapısal hasar yok). 2. derece yaralanma, aksonların kesintiye uğradığı ancak endonörium, perinörium ve epinöriumun bütünüyle sağlam kaldığı durumu tanımlar; bu, Seddon'un aksonotmezisine denk gelir ve uygun koşullarda aksonlar endonöryal tüpler içinde distal hedefe doğru rejenere olabilir. 3. derece yaralanmada aksonlar hasarlı ve endonöryumda da süreklilik bozulmuştur, ancak perinörium ve epinörium intakt kalmıştır. 4. derece yaralanmada aksonlar ile birlikte endonöryum ve perinöryum da harap olmuş, sadece epinöryum bütünlüğünü korumuştur; bu durumda sinir içinde dejeneratif doku ve skar oluşumu nedeniyle aksonların kendiliğinden doğru yol bulması çok zordur. 5. derece ise Seddon'un nörotmezisine karşılık gelen komplet sinir kesiğidir; tüm yapıların kontinüitesi kaybolmuştur. Günümüzde bazı otörler 6. derece (karışık lezyon) tanımını da ekleyerek, aynı sinir içindeki farklı fasiküllerin farklı derecelerde hasar görmesi

durumunu ayrı bir kategori olarak belirtmişlerdir (Kuffler, 2014; Sumarwoto vd., 2021).

Bu sınıflamalar, klinik pratikte yaralanmanın ciddiyetini ve olası iyileşme düzeyini öngörmeye yol göstericidir. Genel olarak, düşük derece (1 ve 2 gibi) hasarlar tam veya tama yakın iyileşme potansiyeline sahipken, derece arttıkça (3, 4, 5) kalıcı sekeller bırakma ihtimali artar. Özellikle sinirin tamamen kesildiği veya ciddi skar dokusu oluşmuş durumlarda (4. ve 5. derece) cerrahi onarım yapılmadıkça fonksiyonel iyileşme beklenmez.



Şekil 2.3. Sunderland Sınıflandırması (Miloró vd., 2004)

Prognoz, sadece yaralanma derecesine değil, aynı zamanda yaralanmanın yerine ve kapsamına da bağlıdır. Örneğin, plexus veya sinir kökü seviyesindeki proksimal yaralanmalarda aksonların yeniden hedefe ulaşması için kat etmesi gereken mesafe daha uzun olduğundan, fonksiyonel toparlanma olasılığı distal sinir yaralanmalarına kıyasla daha düşüktür. Benzer şekilde, sinir hasarı ile onarım arasındaki süre uzadıkça

hedef organların reinnervasyon kapasitesi azalır; uzun süre uyarı alamayan kaslarda atrofi ve sonrasında fibrozis gelişerek, daha sonra gelen aksonların etkili bir fonksiyon oluşturması güçleşir. Bu nedenle, ciddi sinir yaralanmalarında mümkünse erken müdahale önemlidir. Ancak burada denge iyi sağlanmalıdır çünkü çok erken cerrahi girişim, kendiliğinden iyileşebilecek bazı aksonların gereksiz yere opere edilmesine yol açabilir; çok geç kalınması ise reinnervasyon süresinin kaçırılmasıyla sonuçlanabilir. Klinik uygulamada, yüksek dereceli yaralanmalarda (örneğin 3. derece ve üzeri, özellikle tam kesi) üçüncü aydan sonra spontan iyileşme belirtileri yoksa cerrahi onarım planlanması, orta dereceli yaralanmalarda ise en geç 6-12 ay içinde fonksiyonel reinnervasyon sağlanamazsa geç kalınmış olacağı kabul edilir.

2.2.4. Sinir Hasarı Sonrası Meydana Gelen Değişiklikler

Periferik sinir yaralanmasını takiben sinir dokusunda, hedef organlarda ve genel nörofizyolojide bir dizi değişiklik meydana gelir. Bunların başında, yukarıda bahsedildiği üzere Wallerian dejenerasyonu gelir. Aksonun kesilmesinden sonraki ilk birkaç günde distal segmentte akson ve miyelin yapıları parçalanır; Schwann hücreleri proliferasyona uğrayarak Büngner bantları olarak adlandırılan kılavuz yapıları oluşturmak üzere hazırlık yapar ve aynı zamanda makrofajları hasar bölgesine çeker. Makrofajlar ve Schwann hücreleri birlikte çalışarak dejenerasyon ürünlerini ortadan kaldırır; bu süreç genellikle yaralanmadan sonraki birkaç hafta içinde tamamlanır. Hasar bölgesinde, proksimal ve distal sinir uçları arasında fibröz bir köprü (skar dokusu) oluşabilir; bu doku başlangıçta granülasyon dokusu ve inflamatuvar hücrelerden zengindir ve zamanla olgunlaşmış bir bağ dokusuna dönüşür. Eğer sinir uçları birbirine yakın ve bağ dokusu kılıfları devamlı ise, Büngner bantları boyunca uzanan rejeneratif akson tomurcukları distal hedefe doğru yönlenebilir. Ancak ciddi hasarlarda sinir uçları ayrık kaldığında veya arada geniş bir doku kaybı olduğunda, proksimal aksonlardan çıkan filizlerin yolunu bulması zorlaşır; bu durumda aksonlar düzensiz bir şekilde bir araya toplanarak nöroma adı verilen sinir yumaklarını oluşturabilir. Travmatik nöromalar, özellikle sinir uçları uygun şekilde karşılaştırılmamış veya gergin bırakılmışsa gelişir ve genellikle şiddetli nöropatik ağrıya neden olabilir.

Sinir hasarı sonrası hedef organlarda da belirgin değişiklikler görülür. Motor sinirlerin innerve ettiği iskelet kasları, sinir uyarısından mahrum kaldıklarında hızlı bir

şekilde denervasyon atrofisi sürecine girerler. İlk haftalardan itibaren kas liflerinde çapta azalma başlar ve birkaç ay içinde kas kütlesinde ciddi kayıplar oluşabilir. Uzun süre (12-18 aydan fazla) reinervasyon olmazsa kas liflerinde fibrotik değişimler ve yağlanma görülür, bu da fonksiyonun geri kazanılmasını engeller. Duyusal sinirlerin hasarında ise deride ve diğer duyu organlarında trofik değişiklikler meydana gelebilir; ciltte kuruma, incelme, yaralanmalara duyarlılık artışı veya tam his kaybı gibi sonuçlar görülebilir. Ayrıca duyu sinirlerinin kısmi hasarında nöropatik ağrı, parestezi veya dizestezi gibi anormal duyular gelişebilir. Sinir hasarını takiben bazı hastalarda, özellikle kısmi yaralanmalarda, yanlış reinervasyon sonucu ortaya çıkan işlevsel bozukluklar da gözlenir. Örneğin, motor sinirlerin bazı aksonları yanlışlıkla duyusal sonlanma bölgelerine yönlenebilir veya tam tersi; bunun sonucunda koordinasyon bozuklukları veya duyusal algı anormallikleri ortaya çıkabilir.

Nöron gövdesi düzeyindeki değişikliklere ek olarak santral sinir sisteminde de adaptif reaksiyonlar olur. Periferik sinirdeki ciddi yaralanmalardan sonra omurilikte ilgili motor nöronlarda ve duyusal projeksiyon alanlarında sinaptik yeniden düzenlenme, glial aktivasyon ve nörotransmitter seviyelerinde değişiklikler literatürde bildirilmiştir. Bu merkezi değişiklikler, hasar sonrası dönemde ağrı modülasyonu ve fonksiyonel plastisite süreçlerinde rol oynar.

2.2.5. Periferik Sinir Hasarının Yönetimi

Sinir yaralanmalarının tedavisinde, yaralanmanın tipi ve şiddetine göre farklı yaklaşımlar benimsenmektedir. Aksonal rejenerasyonun günde yaklaşık 1-2 mm gibi oldukça yavaş gerçekleşmesi, sinir onarımında zorluğu artırmakta ve tam fonksiyonel iyileşme genellikle mümkün olamamaktadır. Yaralanma sonrasında ilk seçenek olarak doğrudan mikrocerrahi onarımlar tercih edilirken, büyük segmental defektlerin onarımı için sinir greftleri veya konduitler kullanılmaktadır. Özellikle son yıllarda, biyoyumlu ve nöroindüktif özellikleri nedeniyle sinir konduitleri, greftlere alternatif olarak sıklıkla tercih edilmektedir (Arslantunali vd., 2014; Griffin vd., 2013; Jones ve Machado, 2011).

Sinir rejenerasyonunu desteklemeye yönelik yaklaşımlar, son yıllarda önemli ilerlemeler kaydetmiştir. Bu bağlamda, fibrin yapıştırıcılar, kök hücre tedavileri ve elektriksel sinir uyarımı gibi yenilikçi yöntemler giderek daha fazla ilgi görmektedir.

Fibrin bazlı yapıştırıcılar, cerrahi işlemlerde dikiş ihtiyacını azaltarak travmayı en aza indirmekte, aynı zamanda inflamasyon ve fibrozis gelişimini sınırlayarak iyileşme sürecini desteklemektedir. Kök hücre uygulamaları ise, özellikle geniş sinir defektlerinin onarımında, aksonal büyümeyi uyarıcı ve mikroçevresel dengenin yeniden kurulmasına katkı sağlayıcı etkileriyle umut vadetmektedir. Buna ek olarak, elektriksel sinir stimülasyonu, denervasyon sonrası ortaya çıkan kas atrofisini azaltmakta ve rejeneratif sürecin hızlanmasına katkıda bulunmaktadır (Fathi ve Zaminy, 2017; Ruijun Li vd., 2014).

Tüm bu gelişmelere paralel olarak, kan bileşenlerine dayalı biyomateryaller, rejeneratif tıbbın vazgeçilmez bir unsuru haline gelmiştir. Özellikle trombosit zengin plazma ve fibrin ürünleri, içerdiği yüksek konsantrasyondaki büyüme faktörleri (ör. PDGF, VEGF, TGF- β) aracılığıyla sinir dokusunun onarımında doğrudan rol oynamaktadır. Bu biyomateryaller, yalnızca biyolojik olarak uyumlu ve otolog kaynaklı olmaları nedeniyle değil, aynı zamanda hücresel proliferasyonu, vaskülarizasyonu ve aksonal yeniden büyümeyi destekleme potansiyelleri sayesinde tercih edilmektedir. Ayrıca bu ürünler, Schwann hücrelerinin aktivasyonunu ve nörotrofik faktör üretimini artırarak sinir rejenerasyonunun hücresel temellerini güçlendirmektedir (Masgutov vd., 2019; Pfister vd., 2011).

2.3. Trombosit Kaynaklı Ürünler

Trombosit kaynaklı ürünler, son yıllarda doku onarımı ve rejenerasyonunu desteklemek amacıyla birçok alanda kullanılan biyolojik ajanlardır (Dohan Ehrenfest vd., 2014). Bu ürünler, trombosit zengin plazma (PRP), trombosit zengin fibrin (PRF), trombosit zengin büyüme faktörü (PRGF) gibi çeşitli formlarda elde edilmekte ve içeriklerindeki büyüme faktörleri sayesinde doku iyileşmesini modüle etmektedirler (Giannini vd., 2015).

Trombosit kaynaklı ürünler genellikle santrifüj yoluyla otolog kandan hazırlanır. Bu süreçte, trombositlerin yoğunlaştığı bir plazma fraksiyonu ayrılır ve daha sonra aktive edilerek içerdiği büyüme faktörlerinin salınımı sağlanır. Bu ürünler, özellikle yara iyileşmesinde önemli rol oynayan biyolojik aktif moleküller içerir (Barrientos vd., 2014; Prakash ve Thakur, 2011; Ziegler vd., 2019).

Periferik sinir yaralanmaları bağlamında, trombosit kaynaklı ürünlerin dikkat çeken etkilerinden biri, rejeneratif süreci hızlandırmalarıdır. PRP ve PRGF gibi ürünlerin içerdiği büyüme faktörlerinin Schwann hücre proliferasyonunu teşvik ettiği, aksonal büyümeyi desteklediği ve inflamasyonu modüle ettiği gösterilmiştir (Ding vd., 2009; Torul vd., 2018; Yadav vd., 2022). Bu mekanizmalar, sinir onarımında kritik öneme sahiptir çünkü Schwann hücreleri rejeneratif süreçte hem yapısal destek sağlar hem de nöral büyüme için uygun mikroçevreyi hazırlar (Belin vd., 2017).

Trombosit kaynaklı ürünlerin faydaları sadece büyüme faktörleri ile sınırlı değildir. Aynı zamanda içeriklerindeki sitokinler ve mikroRNA'lar sayesinde inflamatuvar sürecin baskılanması, oksidatif stresin azaltılması ve apoptozun engellenmesi gibi çeşitli biyolojik etkiler de gözlenmektedir (S. Wang vd., 2023; Yadav vd., 2022; Zavala vd., 2023). Bu özellikler, periferik sinir hasarı gibi kompleks iyileşme süreçlerinde trombosit kaynaklı ürünlerin destekleyici tedavi olarak önemini artırmaktadır.

2.3.1. Büyüme Faktörlerinden Zengin Plazma (PRGF)

Anitua (1999) tarafından geliştirilen PRGF, var olan trombosit konsantrilerine daha güvenli ve biyolojik olarak uyumlu bir alternatif olarak sunulmuştur. PRGF, kanın tek aşamalı santrifüj protokolüyle işlenmesiyle elde edilen, büyüme faktörlerinden zengin ve lökositten fakir, plazma temelli bir biyomateryaldir (Anitua vd., 2016).

Klasik trombosit konsantrlerinde trombosit aktivasyonu, genellikle trombin reseptörleri aracılığıyla eksojen sığır trombini kullanılarak sağlanmaktadır. Ancak bu yöntem, faktör V ve XI gibi koagülasyon proteinleriyle etkileşime girerek potansiyel olarak yaşamı tehdit eden koagülopatilerin ortaya çıkmasına yol açabilir (Everts vd., 2023). Bu riskleri ortadan kaldırmak amacıyla PRGF sisteminde, fibrin polimerizasyonu için trombin yerine kalsiyum klorür kullanılmaktadır (Anitua, Prado, vd., 2015). Kalsiyumun kullanımı, daha yavaş fakat kontrollü bir fibrin matriksi oluşumu sağlayarak, büyüme faktörlerinin daha uzun süreli salınımına olanak tanımaktadır (Anitua, 1999).

Endojen kaynaklı trombosit konsantrlerinde, elde edilen preparatın trombosit içeriği genellikle tam kandaki fizyolojik düzeyin 2 ila 3 katı civarındadır (Dohan vd.,

2006; Ziegler vd., 2019). Bu sınırlı artış, hücresel düzeyde doku yanıtını optimize etmesi açısından klinik olarak yeterli kabul edilmektedir. Güncel deneysel veriler, düşük trombosit konsantrasyonlarının rejeneratif süreçleri desteklemekte yetersiz kaldığını; buna karşılık aşırı yüksek konsantrasyonların proinflatuar etkiler veya anti-anjiogenik mekanizmalar yoluyla iyileşme sürecini olumsuz etkileyebileceğini göstermektedir (Italiano Jr vd., 2008). Bu nedenle, trombosit dozunun fizyolojik sınırlar içerisinde kontrollü bir şekilde artırılması, biyolojik etkinliğin sürdürülebilirliği ve tedavi güvenliği açısından önem taşımaktadır (Tey vd., 2022).

PRGF formülasyonunda, lökositlerin eliminasyonu hem inflammatuar yan etkilerin azaltılması hem de fibrin matriksin biyolojik bütünlüğünün korunması amacıyla tercih edilmiştir (Anitua, Zalduendo, vd., 2015). Lökositler, özellikle nötrofiller, bakteri eliminasyonu için yüksek derecede aktif moleküller üretir; ancak bu hücrelerin aynı zamanda matriks metalloproteinazlar (MMP-8, MMP-9), ROT ve nitrik oksit gibi çevresel dokulara zarar verebilecek bileşenler salgıladığı bilinmektedir (Arnoczky ve Shebani-Rad, 2013; Murray ve Wynn, 2011). Nötrofillerin bu agresif biyokimyasal profili, rejeneratif süreci sekteye uğratabilecek hücre hasarına, oksidatif strese ve aşırı inflamasyon yanıtına neden olabilir. Bu bağlamda, PRGF protokolünde lökositlerin dışlanması, doku iyileşmesini daha stabil ve kontrollü bir mikroyapı içinde yönlendirmeyi amaçlayan bir biyolojik optimizasyon yaklaşımıdır (Anitua vd., 2024).

Terapötik etkinlik açısından değerlendirildiğinde, bu biyomateryal teknolojisinin başarısı iki temel biyolojik faktöre dayanmaktadır. Birincisi, doku yenilenmesini doğrudan uyaran çok sayıda büyüme faktörü ve protein içeriğinin salınımıdır. Bu biyolojik olarak aktif moleküller, insan plazmasında doğal olarak bulunan protein havuzunu zenginleştirerek, hücresel yanıtları ve doku tamirini destekler (Anitua vd., 2024).

İkinci temel unsur ise, büyüme faktörlerinin kontrollü ve kademeli salınımını sağlayan üç boyutlu fibrin matriksidir. Bu yapı, salınan biyomoleküllerin hedef dokuda daha uzun süre biyoyararlanım göstermesine olanak tanırken, aynı zamanda hücre adezyonu, göçü ve proliferasyonunu destekleyen bir mikroyapı sunar. Ayrıca, santrifüj protokollerinin ve hazırlanma parametrelerinin ayarlanmasıyla, elde edilen biyomateryalin trombosit içeriği ve dolayısıyla büyüme faktörü konsantrasyonu da

optimize edilebilmektedir (Chahla vd., 2017). Bu özellik, bireyselleştirilmiş ve hedefe yönelik rejeneratif tedavi planlamasını mümkün kılmaktadır.

PRGF teknolojisini, diğer trombosit konsantrelerinden ayıran temel özellik, aynı hastadan elde edilen tek kan örneğinden farklı pıhtılaşma ve aktivasyon derecelerine bağlı olarak elde edilebilen birden fazla biyolojik formülasyon sunabilmesidir. Bu formülasyonlar, PRGF sisteminin klinik uygulama yelpazesini genişletmekte ve hedef dokuya uygun biyolojik destek sağlamaya olanak tanımaktadır (Anitua, Prado, vd., 2015).

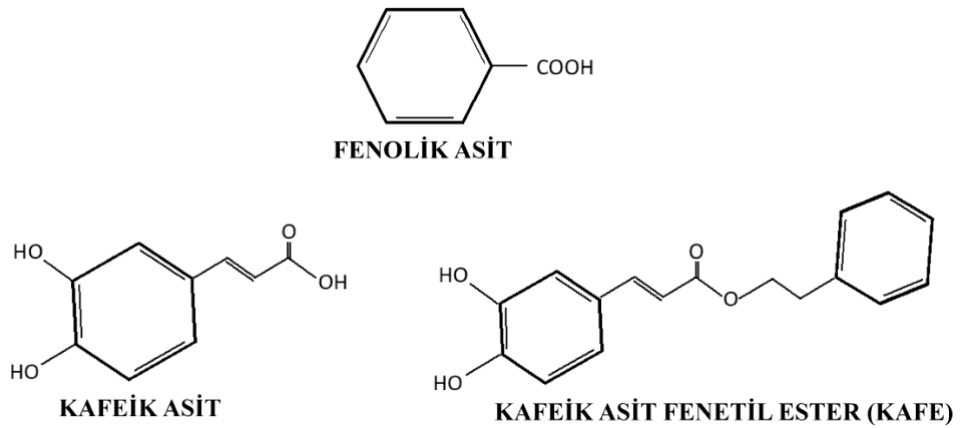
PRGF teknolojisinin terapötik potansiyeli, geleneksel doku yenilenmesi uygulamalarının ötesine geçerek yeni keşfedilen biyolojik etkilerle giderek genişlemektedir. Son dönemde yapılan çalışmalar, PRGF'nin belirgin anjiyogenik kapasiteye sahip olduğunu ve vasküler endotel hücrelerinin proliferasyonu ile yeni damar oluşumunu teşvik ettiğini göstermektedir. Bunun yanı sıra, PRGF'nin Staphylococcus aureus ve Escherichia coli gibi yaygın patojen mikroorganizmalara karşı doğrudan antibakteriyel etkiler sergilediği de rapor edilmiştir (Anitua vd., 2012).

PRGF hem tıpta hem de diş hekimliğinde rejeneratif tedavilerde yaygın olarak kullanılan otolog bir biyolojik üründür. PRGF'nin bu geniş uygulama yelpazesi, doku iyileşmesini destekleyen büyüme faktörleri ve sitokinlerin kontrollü salınımı sayesinde mümkün olmaktadır (Anitua vd., 2007). Diş hekimliğinde PRGF; diş çekimi sonrası soket korunumu, sinüs tabanı yükseltme, periodontal rejenerasyon ve implant osseointegrasyonu gibi prosedürlerde yumuşak ve sert doku iyileşmesini hızlandırmak amacıyla uygulanmaktadır (Anitua ve Alkhraisat, 2019; Q. Li vd., 2013; Mozzati vd., 2014). Ayrıca, periodontal tedavilerde kök yüzeyi düzleştirme işlemlerine ek olarak kullanıldığında, cep derinliğinde azalma ve klinik ataşman seviyesinde artış gibi olumlu sonuçlar elde edilmiştir (Anitua vd., 2009; Panda vd., 2020). Tıp alanında ise PRGF; kuru göz hastalığı, nörotrofik keratopati ve korneal ülser gibi oküler yüzey hastalıklarının tedavisinde semptomları azaltmak ve epitel iyileşmesini desteklemek amacıyla başarıyla kullanılmıştır (Soifer vd., 2022). Ayrıca, diz osteoartritinde intraartiküler enjeksiyonlar yoluyla ağrı ve fonksiyonel iyileşme sağladığı gösterilmiştir (Saiz vd., 2023).

PRGF'in avantajlarına bakıldığında; otojen kökenli olması sayesinde yüksek biyouyumluluk sunar ve immünolojik reaksiyon riskini ortadan kaldırır. Hayvansal kaynaklı trombin içermemesi, bulaşıcı hastalık potansiyelini tamamen elimine ederken; antikoagülan olarak kullanılan sodyum sitrat, trombositlerin biyolojik bütünlüğünü koruyarak optimal büyüme faktörü salınımını destekler. Tek aşamalı santrifüj protokolü ve düşük kan hacmi gereksinimi, PRGF sistemini hem zaman açısından verimli hem de klinik olarak uygulanabilir kılar. Kalsiyum klorürle yapılan doğal aktivasyon ise, fizyolojik fibrin oluşumunu taklit ederek kontrollü salınımı mümkün kılar. Orta düzeyde trombosit konsantrasyonu ile dengeli biyolojik etki sağlayan PRGF, lökositlerden arındırılmış yapısıyla inflamatuvar mediatörlerin olumsuz etkilerini de sınırlar. Aynı örnekten farklı formülasyonların elde edilebilmesi, sistemin çok yönlülüğünü artıran önemli bir avantajdır (Anitua vd., 2021; Anitua, Zalduendo, vd., 2015; Giannini vd., 2015).

2.4. Kafeik Asit Fenetil Ester (KAFE)

KAFE, Apismellifera türü bal arılarının ürettiği propolisin temel fenolik bileşenlerinden biri olup, doğal bir hidroksisinnamik asit türevidir olarak tanımlanır (Tolba vd., 2013). Kimyasal olarak, kafeik asidin fenetil alkol ile esterleşmesiyle oluşur ve lipofilik özellik göstermesi nedeniyle hücre membranlarına kolayca penetre olabilir, bu da biyoyararlanımını artırmaktadır (Şekil 2.5) (Murtaza vd., 2014).



Şekil 2.5. Fenolik asit, Kafeik asit ve KAFE'nin kimyasal formülasyonu (Muhammad Abdul Kadar vd., 2021)

KAFE'nin biyolojik aktivitelerindeki temel etkilerinden katekol halkasına bağılı hidrokşil grupları sorumludur (Yordanov, 2019). Bu yapısal özellik, molekülün farmakolojik etkinliğinde belirleyici rol oynamaktadır. KAFE'nin etki mekanizması ve farmakodinamik profili üzerine yapılan çok sayıda deneysel çalışma, bu bileşiğin inflamasyon, oksidatif stres, enfeksiyon, kanser, diyabet, anksiyete ve nörodejeneratif hastalıklar gibi pek çok patolojik süreçte terapötik potansiyele sahip olduğunu ortaya koymuştur (Fosu vd., 2024; Gölcük ve Şeneldir, 2025; Hou vd., 2024; Morroni vd., 2018; Sud'Ina vd., 1993; Toratani, 2013; Zhang vd., 2024).

Fizyolojik koşullarda ya da patolojik uyaranlar sonucunda organizmada reaktif oksijen türleri (ROT) oluşur (Das ve Roychoudhury, 2014). Bu reaktif moleküller, normalde enzimatik antioksidan sistemler tarafından nötralize edilir. Ancak üretim ve eliminasyon süreçleri arasındaki dengenin bozulması, hücre içi ortamda ROT birikimine yol açarak oksidatif stresin gelişmesine neden olabilir (Zhang vd., 2024). Aşırı miktarda biriken bu türler, hücrel lipid, protein ve nükleik asit yapılarında oksidatif hasara sebep olarak çeşitli hastalıkların patogenezeine katkıda bulunur (Jomova vd., 2023). Nitekim yapılan araştırmalarda, KAFE'nin 10 µmol/kg dozunda uygulandığında hem insan nötrofillerinde hem de ksantin/ksantin oksidaz sisteminde ROT üretimini tamamen inhibe ettiğı ve bu yolla belirgin bir antioksidan etkinlik gösterdiği bildirilmiştir (Fosu vd., 2024; Semis vd., 2021).

Deneysel Alzheimer modeli üzerinde gerçekleştirilen hayvan çalışması, KAFE'nin nörodejeneratif süreçleri baskılayarak sinir hücrelerinin yapısal ve işlevsel bütünlüğünü koruyabildiğini ortaya koymuştur (Morroni vd., 2018). Bu bulgular, söz konusu bileşiğin potansiyel bir nöroprotektif ajan olarak değerlendirilmesi kanısını desteklemektedir. Benzer şekilde, metanol zehirlenmesine bağılı gelişen oksidatif hasarın göz ve görme siniri üzerindeki etkilerini hafifletme açısından KAFE'nin koruyucu etkiler sergilediğı bildirilmiştir (Şahin vd., 2013).

Bunun yanı sıra, ratlarda oluşturulan miyokardiyal iskemi-reperfüzyon modellerinde KAFE uygulamasının, aşırı ROT üretimini baskıladığı ve böylelikle kardiyak dokuda oluşan iskemik hasarı önemli ölçüde azalttığı belirtilmiştir (Cagli vd., 2005). Bu etkiler, bileşiğin kardiyoprotektif özellik taşıdığını göstermektedir.

Farmakodinamik açıdan değerlendirildiğinde KAFE'nin, siklooksijenaz enzim sistemi üzerinde de düzenleyici etkiler gösterdiği saptanmıştır (Sud'Ina vd., 1993). Özellikle COX-1 ve COX-2 enzimlerinin inhibisyonu ile birlikte, COX-2 ekspresyonunu yöneten genlerin aktivasyonunun baskılanması yoluyla araşidonik asit metabolizmasında önemli bir rol oynayan tromboksan ve prostaglandin üretimi engellenmektedir (Murtaza vd., 2014). Bu biyokimyasal süreçlerin inhibisyonu, KAFE'nin antiinflatuar etkilerinin temelini oluşturmaktadır (Semis vd., 2021).

KAFE'nin biyolojik etkinliğinin sınırlayıcı faktörlerinden biri metabolik stabilitesinin düşük olmasıdır (Yordanov, 2019). Ancak bu sorunun üstesinden gelmek için çeşitli ilaç taşıyıcı sistemlerle (örneğin nanoformülasyonlar) biyoyararlanımının artırılmasına yönelik çalışmalar devam etmektedir (Tambuwalla vd., 2019; X. Wang vd., 2024).

3. ARAÇ VE YÖNTEM

Çalışma için gerekli etik kurul onayı Ondokuz Mayıs Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu'nun 14.12.2023 tarihli ve 2023/83 numaralı kurul kararı ile alındı. Gerekli finansal destek ise Ondokuz Mayıs Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri birimi tarafından BAP04-B-2024-5451 proje numarası ile sağlandı. Hayvan temini, deneyin gerçekleştirilmesi ve postoperatif bakım süreci, motor fonksiyon incelemeleri (SFİ, EMG) Ondokuz Mayıs Üniversitesi Deney Hayvanları Araştırma Merkezi'nde gerçekleştirildi. Stereolojik ve immünohistokimyasal incelemeler ise Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı'nda gerçekleştirildi.

3.1. Araç

3.1.1 Denek Seçimi ve Grupların Oluşturulması

Çalışma için 28 adet, sağlıklı, ortalama 300–350 gram ağırlığında, 6-8 haftalık dişi Wistar Albino türü rat tercih edildi. Denekler aşağıdaki gibi olmak üzere rastgele dört gruba ayrıldı ve belirtilen uygulamalar gerçekleştirildi:

Kontrol Grubu (n=7): Sağ siyatik sinirlerinde ezilme tipi hasar oluşturuldu.

KAFE Grubu (n=7): Sağ siyatik sinirlerinde ezilme tipi hasar oluşturuldu ve hasarlı alana KAFE uygulandı.

PRGF Grubu (n=7): Sağ siyatik sinirlerinde ezilme tipi hasar oluşturuldu ve hasarlı alana PRGF uygulandı.

PRGF + KAFE Grubu (n=7): Sağ siyatik sinirlerinde ezilme tipi hasar oluşturuldu ve hasarlı alana PRGF + KAFE kombinasyonu uygulandı.

3.2. Yöntem

3.2.1. Deney Prosedürü

3.2.1.1. KAFE Hazırlanması

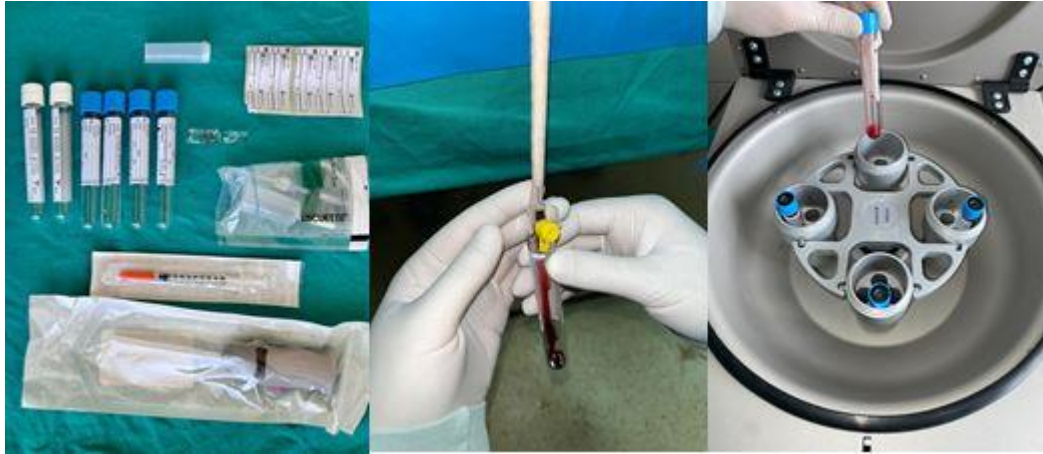
Toz formda temin edilen KAFE (Sigma, St. Louis, MO, ABD), serum fizyolojik içerisinde çözündürülerek homojen bir çözelti haline getirildi ve her bir rat için 100 µmol/kg dozunda uygulanacak şekilde hazırlandı.



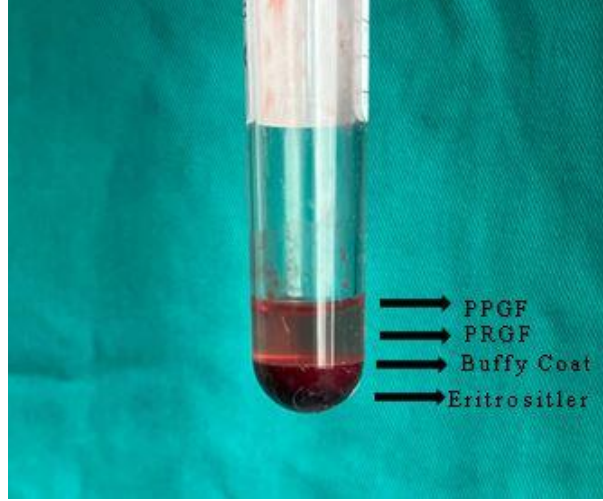
Şekil 3.1. KAFE (Sigma Kimya, Türkiye)

3.2.1.2. PRGF Hazırlanması

PRGF biyomateryali elde etmek için öncelikle her bir ratın kuyruk veninden 2 ml venöz kan alındı ve sodyum sitrat içeren steril mavi kapaklı tüplere aktarıldı. Her bir denek için numaralandırılan mavi kapaklı tüpler PRGF Santrifüj Sistemi V (BTI, Biyoteknoloji Enstitüsü, Vitoria, İspanya) kullanılarak firma önerileri doğrultusunda 1902 rpm’de 8 dakika santrifüj edildi (Şekil 3.2). İşlem sonrası kan üç farklı fraksiyona ayrıldı; en altta eritrosit tabakası, ortada lökosit içeren ara tabaka (buffy coat) ve en üstte PRGF tabakası (Şekil 3.3).

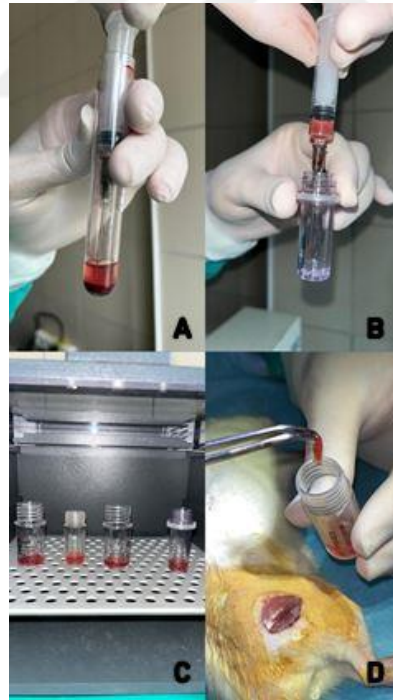


Şekil 3.2. Kuyruk veninden alınan kanın sodyum sitrat içeren steril mavi kapaklı tüplerde santrifüj edilmesi



Şekil 3.3. Kanın santrifüj sonrası fraksiyonlara ayrılması

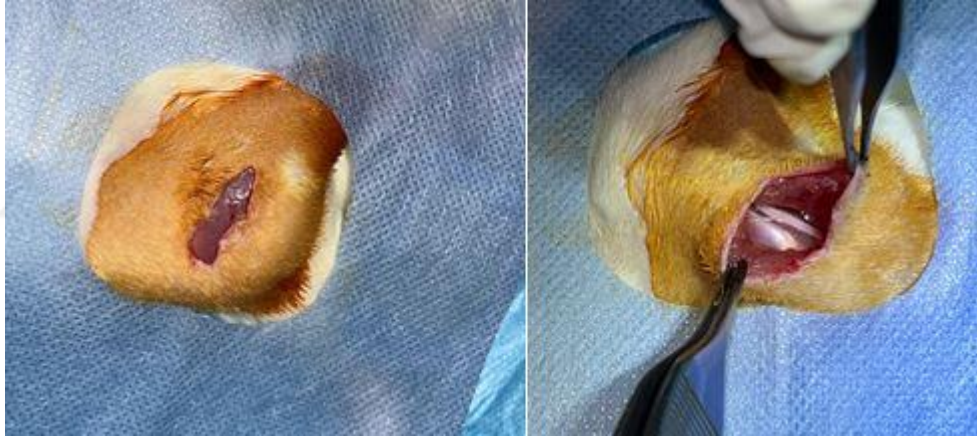
Santrifüj edilen kanın PRGF kısmı insülin enjektörü ile steril şişelere alındı. Sıvı formdaki PRGF'yi aktive etmek için şişelere kalsiyum klorür eklendi ve Plasmaterm H cihazında (BTI, Biyoteknoloji Enstitüsü, Vitoria, İspanya) fırınlanarak fibrin matriks formunda PRGF biyomateryali elde edildi. Hazırlanan bu biyomateryal, PRGF ve PRGF + KAFE gruplarında hasar bölgesine uygulandı (Şekil 3.4).



Şekil 3.4. PRGF aktivasyonu ve uygulanması: Fraksiyon 2'nin ayrılması (A), Fraksiyon 2'nin steril şeffaf tüpe alınması (B), CaCl_2 -aktivatör eklendikten sonra Plasmaterm H' de fırınlanması (C), Fırınlama sonrası oluşan jel formunda PRGF'in operasyon bölgesine uygulanması

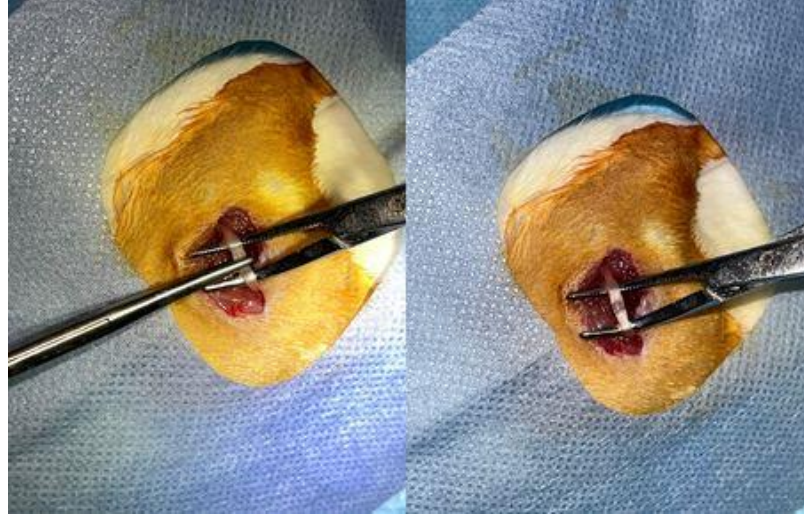
3.2.1.3. Cerrahi Teknik

Genel anestezi uygulaması için bir gün öncesinden aç bırakılan deneklerde genel anestezi sağlamak için intramüsküler 50 mg/kg Ketamin HCL (Ketalar, Pfizer, İstanbul, Türkiye) ve intraperitoneal 8 mg/kg Ksilazin HCL (Rompun, Bayer, İstanbul, Türkiye) uygulandı. Deneklere profilaktik antibiyotik [50 mg/kg; sefazolin sodyum (Sefazol, Nevzat, İstanbul, Türkiye)] ve analjezik [1mg/kg; deksketoprofen (Arvels, Menarini, Floransa, İtalya)] preoperatif dönemde intramüsküler olarak uygulandı. Genel anestezi sonrası deneklerin sağ uyluğu tıraş edildi, povidon-iyodin solüsyonu (Baticonol, Dermosept, İstanbul, Türkiye) ile bölge antiseptik hale getirildi ve steril cerrahi örtüler ile izole edildi. Lokal anestezi için 0,5 ml 1:200,000 epinefrin içeren artikain solüsyonu (Ultracain-DS; Hoechst Marion Roussel, İstanbul, Türkiye) cerrahi sahaya enjekte edildi. Sinir, künt uçlu bir diseksiyon makası ile çevre dokulardan ayrıldı ve serbestleştirildi (Şekil 3.5).



Şekil 3.5. Cilt yüzeyine insizyon yapıldıktan sonra cilt altı dokuların ve siyatik sinirin diseksiyonu

Açığa çıkarılan sinir dokusunda, standardize edilmiş bir hemostat (Bahadır, Samsun, Türkiye) ile 30 saniye kompresyon uygulanarak ezilme modeli oluşturuldu (Şekil 3.6).



Şekil 3.6. Siyatik sinirde ezilme tipi hasar oluşturulması

Hasar oluşturulmasını takiben kontrol grubuna ilave bir uygulama yapılmadı. KAFE grubunda, hasarlı sinir bölgesine serum fizyolojik içerisinde çözdürülen KAFE (Sigma Kimya, Türkiye), 100 mmol/kg olacak şekilde lokal olarak uygulandı. PRGF grubunda, hasarlı sinir bölgesine fibrin matriks formundaki PRGF biyomateryali uygulandı. PRGF + KAFE grubunda ise, PRGF içerisinde çözdürülmüş 100 mmol/kg KAFE jel formda hasar bölgesine uygulandı (Şekil 3.7).



Şekil 3.7. Deney gruplarında hasarlı sinir bölgesine KAFE, PRGF ve PRGF+KAFE uygulanması

Tüm deneklerde subkutan dokular 4/0 emilebilir suture (Vicryl, Ethicon, Brüksel, Belçika), cilt ise 3/0 ipek suture ile (İpek, Doğsan, Ankara, Türkiye) primer olarak kapatıldı (Şekil 3.8).



Şekil 3.8. Yara bölgesinin katmanlı bir şekilde primer kapatılması ve Neo-caf sprey ile bölgenin pansumanı

3.2.1.4. Deneklerin Postoperatif Bakımı

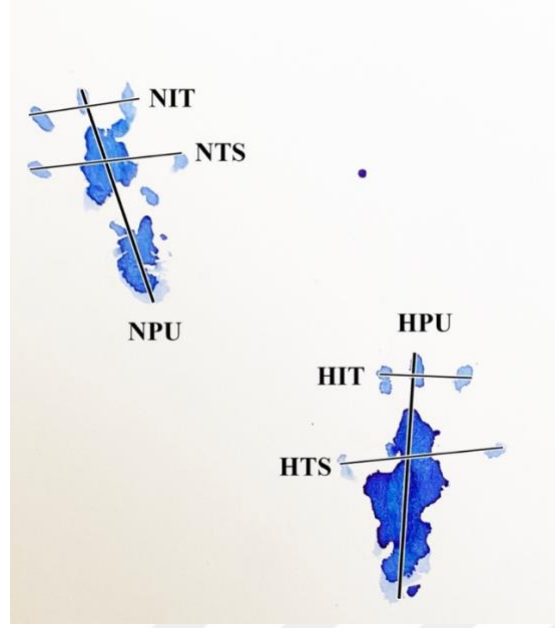
Deney süresi boyunca tüm deneklerin, uzman veteriner hekim kontrolünde 12 saat aydınlık ve karanlık döngüsüne sahip laboratuvar ortamında (21 ± 2 °C sıcaklık, %50 nem oranı) uygun boyutlardaki kafeslerde barınması ve yem ile su ihtiyaçları için serbest erişim sağlandı.

Postoperatif beş günlük sürede ağrı ve enfeksiyon kontrolünü sağlamak için antibiyotik [50 mg/kg; sefazolin sodyum (Sefazol, Nevzat, İstanbul, Türkiye)] ve analjezik [1mg/kg; deksketoprofen (Arvels, Menarini, Floransa, İtalya)] günde bir kez intramusküler olarak uygulandı. Cerrahi bölgenin bakımı ise aynı süre boyunca oksitetrasiklin HCl sprey (Neo-caf, Intervet, Vet. İlaçl. Paz. ve Tic. Ltd. Şti., İstanbul, Türkiye) ile gerçekleştirildi.

3.2.2. İnceleme Yöntemleri

3.2.2.1. SFI İncelemeleri

Uygulanan hasar modeli ve sonrasında kullanılan terapötik ajanların siyatik sinirde fonksiyonel etkinliğinin değerlendirilmesi amacıyla deneyi takip eden 30. günde deneklere SFI testi uygulandı (Bain vd., 1989; de Medinaceli vd., 1982). Bu test için arka pençeleri mavi mürekkebe daldırılan ratlar, 8,7 cm x 43 cm ölçülerindeki üzeri kapalı bir ahşap zemine serilen beyaz kâğıt üzerinde yürütüldü. Tanımlanan hasarlı (H) ve sağlıklı (N) pençe izleri üzerindeki ölçümler değerlendirildi (Şekil 3.9).



Şekil 3.9. SFI analizine ilişkin parametrelerin ölçüm diyagramı: HPU (cm): Hasarlı pençenin topuktan üçüncü parmağına kadar olan uzunluk, NPU (cm): Sağlıklı pençenin topuktan üçüncü parmağına kadar olan uzunluk, HTS (cm): Hasarlı pençenin birinci parmağından beşinci parmağına (1-5) kadar olan uzunluk, NTS (cm): Sağlıklı pençenin birinci parmağından beşinci parmağına (1-5) kadar olan uzunluk, HIT (cm): Hasarlı pençenin ikinci parmağından dördüncü parmağına (2-4) kadar olan uzunluk, NIT (cm): Sağlıklı pençenin ikinci parmağından dördüncü parmağına (2-4) kadar olan uzunluk

Ölçümlere ait verilerin formüldeki yerleri şu şekildedir:

$$SFI = -38,3 (HPU - NPU) / (NPU) + 109,5 (HTS - NTS) / (NTS) + 13,3 (HIT - NIT) / (NIT) - 8,8$$

Formülden elde edilen verilerin değerlendirilmesinde, ciddi derecedeki işlev bozukluğu “-100”, herhangi bir işlev bozukluğunun olmadığı sağlıklı değer ise “0” olarak kabul edildi.

3.2.2.2. Elektrofizyolojik İncelemeler

SFI uygulaması sonrası genel anestezi verilen ratların siyatik sinirleri açığa çıkarıldı ve sakrifikasyondan önce elektrofizyolojik ölçümleri yapıldı. Elektrofizyolojik değerlendirmede elektromiyografi (EMG) analizi kullanıldı. Hasarlı siyatik sinirin uyarılmasında bipolar kanca elektrotlar kullanıldı. Ratın kuyruğu ise topraklama için sabitlendi. Siyatik çentiğin 10 mm distaline yerleştirilen elektrotlar ile sinire uygulanan 0,1 ms süreli 10 mV’luk supramaksimal uyarılar [PowerLab 4SP (AD Instruments, Sydney, Australia)] verilerek birleşik kas aksiyon potansiyelleri elde edildi. Gastrokinemius kasının orta bölgesine yerleştirilen ve simülatörden 2,5 cm

mesafede yer alan kayıt elektrodları ile kayıtlar alındı [Scope (ver. 3.7.2, AD Instruments)]. Aksiyon potansiyeli eğrilerinden elde edilen latans ve amplitüd değerlerinin ortalamaları, her rat için üçer adet ölçüm yapılarak istatistiksel olarak değerlendirildi.

3.2.2.3. Stereolojik İncelemeler

Siyatik Sinir Fiksasyonu ve Rutin Doku Takibi

Elektrofizyolojik analizler sonrasında genel anestezi altındaki ratların siyatik sinirleri çıkarıldı ve fiksasyon için %2 paraformaldehit ve %2 gluteraldehit karışımından oluşan solüsyona konuldu. Ekstensor digitorium longus kasının 10 mm distalinden siyatik sinir doku örneği alındı. Dokunun diğer kısmı parafin bloklar için ayrıldı. Fiksasyon süresi tamamlanan dokulardan her hayvana ait siyatik sinirler, bir gece akan su altında yıkandı ve rutin doku takibine tabi tutuldu. Siyatik sinirler sırasıyla, %70, %80, %96 ve %100'lük alkol serilerinden geçirilen doku örnekleri, üç farklı ksilenden geçirildikten sonra iki farklı sıvı parafinde etüv sıcaklığında bekletildi. İnfiltratör olan dokular, L şeklindeki demir levhalardan oluşan gömme materyallerine parafin dökülerek gömüldü.

Elektron Mikroskopik Doku Takibi ve Rezin Bloklardan Kesit Alma

Fiksasyon süreci tamamlanan siyatik doku örnekleri, bir gece su altında yıkandıktan sonra elektron mikroskopik takip için bir gece %4'lük gluteraldehite konuldu. Fiksatiftan çıkarılan dokular 15'er dakika boyunca dört kez 0,1 molar fosfat tamponunda tutuldu. Daha sonra osmiyum tetraoksit (bir gece önce fosfat tampon ile hazırlanmış) ile muamele edildi. Sonrasında 15'er dakika boyunca dört kez 0,1 molar fosfat tamponunda yıkanan dokular, dereceli aseton (sırasıyla %50, %75, %95, %100, %100) serilerinde uygun sürelerde tutuldu. Dehidrasyonu takiben, propilen oksitle muamele edilen dokular, propilen oksit araldit karışımından sonra saf aralditte 1 saat tutuldu. Kapsüllere dökülen saf araldite siyatik sinir doku örnekleri gömüldü. Bir gece oda ısısında nem tutucuda bekletilen kapsüller, daha sonra 30'ar dakika süreyle değişen sıcaklıktaki etüvde (45 °C, 50 °C, 55 °C, 60 °C) bekletildi. Bu süreci takiben 48 saat 62 °C'lik etüvde tutuldu. Polimerizasyonu tamamlanan rezin bloklardan ultramikrotom aracılığıyla alınan 500 nm kalınlığında yarı ince kesitler, toluidin mavisi (1 gr toluidin mavisi + 2 gr Na₂B₄O₇·10H₂O + 100 ml dH₂O) ile boyanarak

stereolojik analizler için kullanıldı. Görüntüler kamera (Olympus, BX43, Center Valley, PA, USA) ataçmanlı ışık mikroskobundan (Zeiss, Almanya) elde edildi.

Rezin bloklardan alınan kesitlerin ışık mikroskobundan elde edilen görüntüleri üzerinde miyelin kılıf kalınlığı, miyelinli akson sayısı ve akson alanı sayıldı. Miyelin kılıf kalınlığı (μm) ve akson alanı (μm^2) ölçümleri planimetrik olarak yazılım programı cellSens Entry yazılım programı kullanılarak yapıldı. Miyelinli akson sayısı ise iki boyutlu disektör yöntemi ile hesaplandı. Akson sayımında, 40x'lik büyütmede kullanılan görüntüler üzerinde 25x25 μm 'lik tarafsız sayım çerçevesi kullanıldı. Adım aralığı ise 60x60 μm idi. Stereolojik analizlerde uygun hata katsayısı değeri (HK) $\leq 0,05$ olarak, değişim katsayısı ise (DK) $\leq \%20$ olarak gözönünde bulunduruldu. Akson alanının hesaplanmasında aşağıdaki formül ile hesaplanmıştır:

$$\sum_{\text{miyelinli akson sayısı}} = (A_{\text{adım aralığı}}) / (A_{\text{tarafsız sayım çerçevesi}}) \times \sum_{\text{sayılan akson sayısı}}$$

3.2.2.4. İmmünohistokimyasal İncelemeler

Parafin bloklardan mikrotom aracılığıyla elde edilen 4 μm kalınlığındaki doku kesitleri, deparafinize edildikten sonra dereceli alkol serilerinden geçirilerek rehidrasyon sağlandı. Ardından, kesitler metanol ile 1:10 oranında seyreltilmiş hidrojen peroksit ile inkübe edilerek endojen peroksidaz aktivitesi bloke edildi. Antijen geri kazanımı, sitrat tamponu (pH 6.0, 10x; Merck, ABD) kullanılarak gerçekleştirildi. Epitopların açığa çıkarılmasının ardından kesitler fosfat tamponu (PBS, pH 7.4) ile yıkandı ve ardışık olarak protein bloklama solüsyonu ile muamele edildi.

Bloklama sonrası fosfat tamponu ile tekrar yıkanan kesitler; anti-kaspaz-3 (ab4051, Abcam, ABD; 1:200), anti-MBP (A85322, Abcam, ABD; 1:1000), anti-S100 β (A249934, Abcam, ABD; 1:600) ve anti-Ki67 (ab15580, Abcam, ABD; 1:500) primer antikorları ile bir gece boyunca +4°C'de inkübe edildi. Tüm primer antikorlar, üretici firmanın önerdiği şekilde fosfat tamponu ile dilüe edildi.

İnkübasyonun ardından kesitlere sırasıyla biotinle işaretli sekonder antikör ve streptavidin-peroksidaz enzimi uygulandı. Boyama işlemi, HRP/AEC Detection IHC Kit (ab93705, Abcam, ABD) kullanılarak gerçekleştirildi. AEC kromojenin uygulanmasını takiben kesitler Mayer's hematoksilen ile kontrast boyamaya tabi tutuldu ve musluk suyu ile yıkanarak mordantlandı. Boyama işlemi tamamlanan kesitler, su bazlı kapatıcı kullanılarak kapatıldı.

Görüntüleme işlemi, Olympus BX43 (Center Valley, PA, ABD) ataçmanlı ışık mikroskobu ve Zeiss (Almanya) mikroskop sistemi ile gerçekleştirildi. İmmünohistokimyasal boyanma düzeyleri, her hayvana ait beş farklı kesitte yarı kantitatif (semikantitatif) skorlama yöntemi ile değerlendirildi. İmmünopozitif alanlara ait korelasyon parametreleri: 0: Boyanma yok, +: Hafif boyanma, ++: Orta şiddette boyanma, +++: Şiddetli boyanma şeklinde ele alındı.

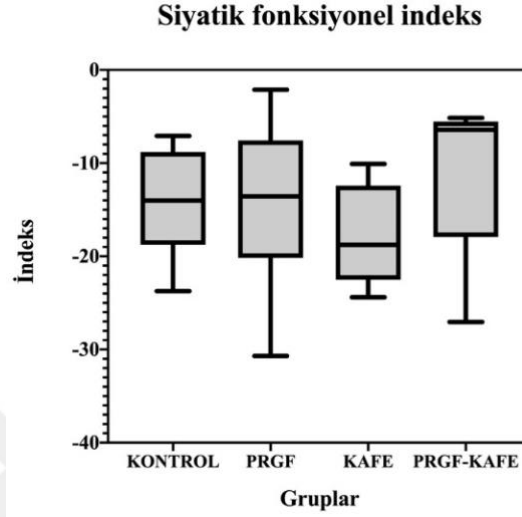
3.2.2.5. İstatistiksel İnceleme

İstatistiksel analizin gerçekleştirilmesi için Graphpad Prism programı (versiyon 8) kullanıldı. Shapiro Wilk testi ile grupların dağılım durumu incelendi. Normal dağılım gösteren grupların karşılaştırılmasında One Way ANOVA (Post-Hoc Tukey Test) kullanılırken; normal dağılım göstermeyen grupların karşılaştırılmasında ise Kruskal Wallis (Post-Hoc Dunn Test) kullanıldı. P değerindeki 0,05 düzeyindeki farklılıklar anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

4.1. SFI Bulguları

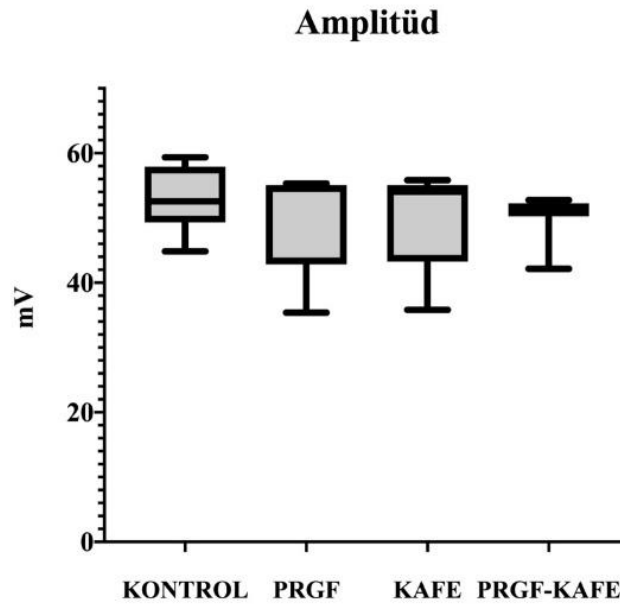
Gruplara ait SFI bulguları değerlendirildiğinde gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark görülmedi ($p>0,05$) (Şekil 4.1).



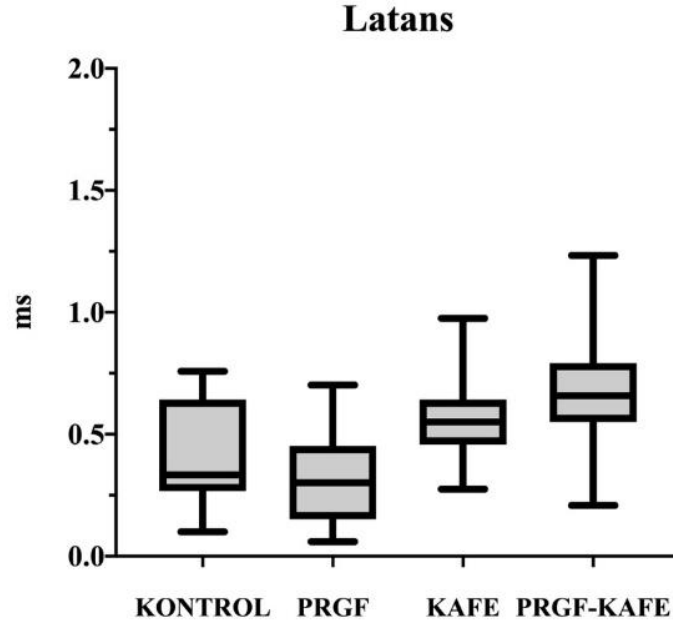
Şekil 4.1. Gruplara ait SFI değerlerinin karşılaştırılması

4.2. Elektrofizyolojik Bulgular

Gruplara ait amplitüd ve latans değerleri incelendiğinde gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı ($p>0,05$) (Şekil 4.2 ve 4.3).



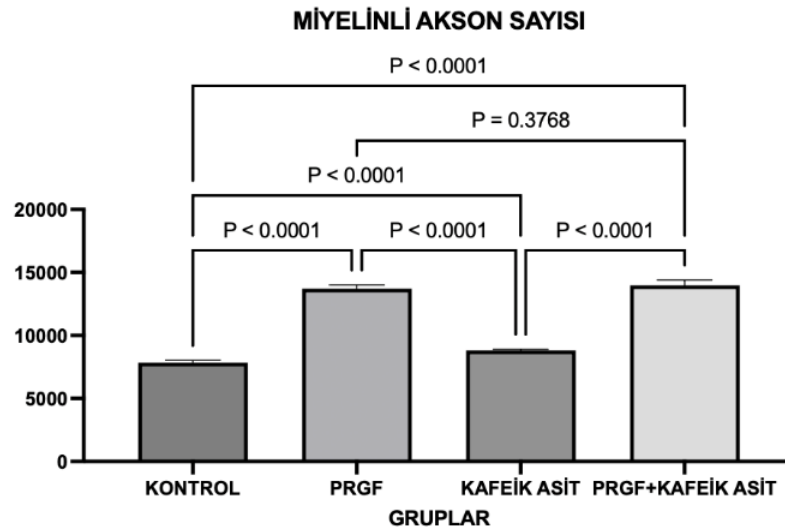
Şekil 4.2. Gruplara ait amplitüd değerlerinin karşılaştırılması



Şekil 4.3. Gruplara ait latans değerlerinin karşılaştırılması

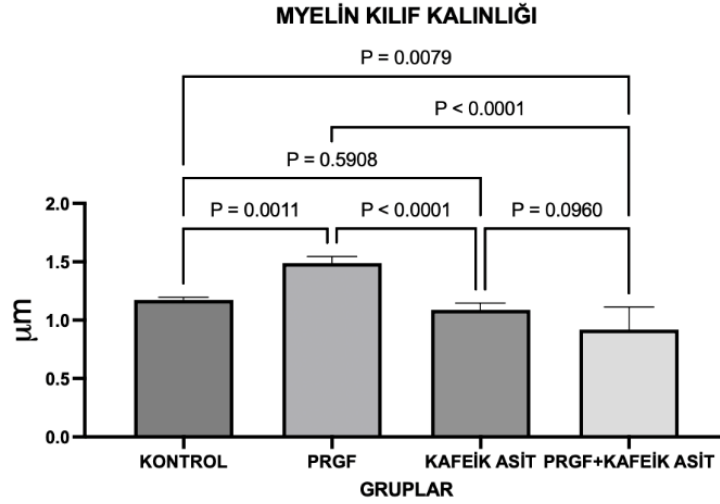
4.3. Stereolojik Bulgular

Gruplara ait miyelinli akson sayıları incelendiğinde PRGF ve PRGF + KAFE grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmazken ($p > 0,05$), diğer tüm grup çiftleri arasında istatistiksel olarak ileri seviyede anlamlı fark saptandı ($p < 0,001$) (Şekil 4.4).



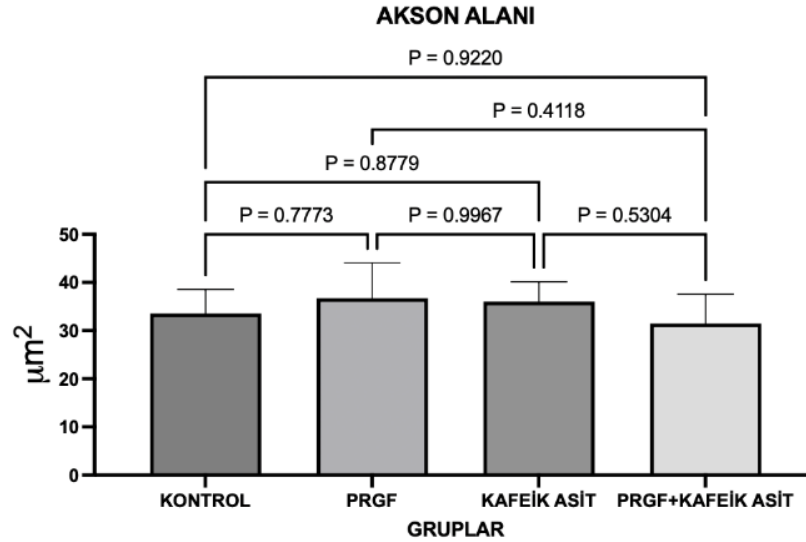
Şekil 4.4. Gruplara ait miyelinli akson sayılarının karşılaştırılması

Gruplara ait miyelin kılıf kalınlığı verileri incelendiğinde Kontrol ile KAFE ve KAFE ile PRGF + KAFE grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit edilmezken ($p>0,05$), diğer tüm gruplar arasında anlamlı fark bulundu ($p<0,05$) (Şekil 4.5).



Şekil 4.5. Miyelin kılıf kalınlığı açısından grupların karşılaştırılması

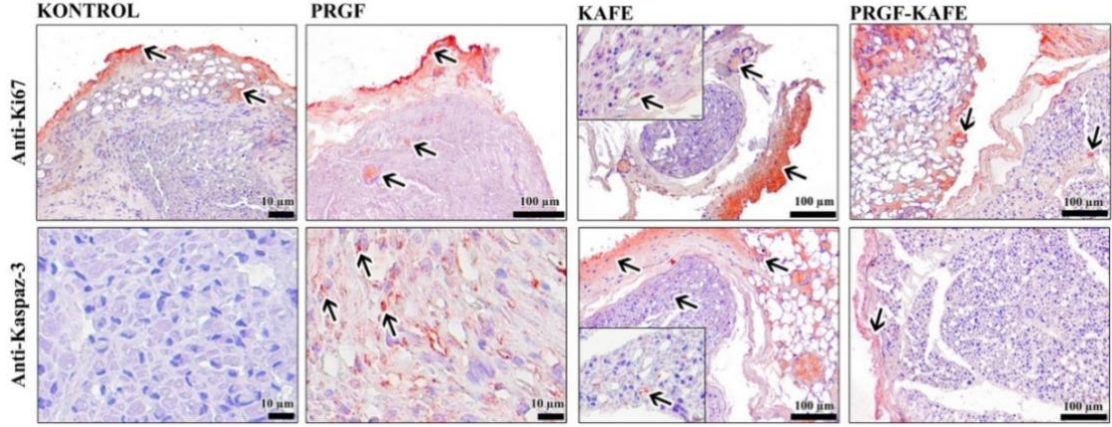
Gruplara ait akson alanı verileri incelendiğinde gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı ($p>0,05$) (Şekil 4.6).



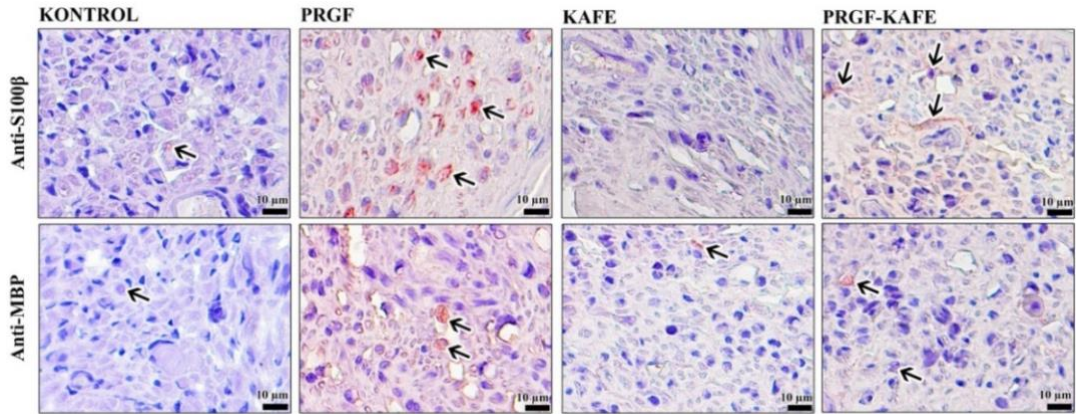
Şekil 4.6. Akson alanı açısından grupların karşılaştırılması

4.4. İmmünohistokimyasal Bulgular

Gruplardaki immünohistokimyasal boyanmalara (anti-Ki67, anti-Kaspaz-3, anti-S100 β ve anti-MBP) ait bulgular Şekil 4.7 ve Şekil 4.8’de gösterilmektedir.

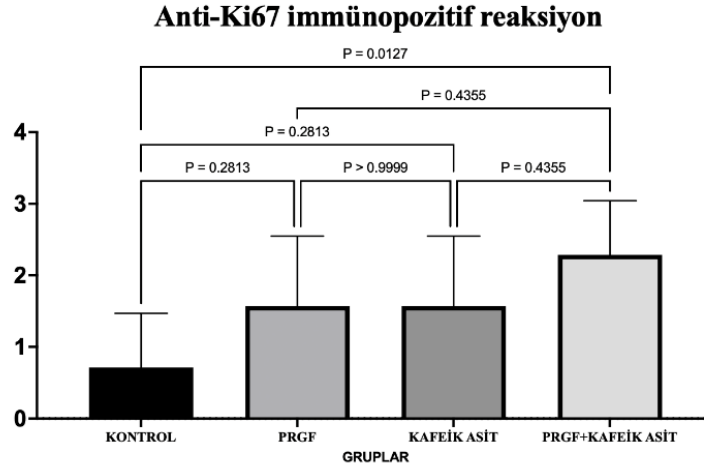


Şekil 4.7. Gruplara ait anti-Ki67 ve anti-Kaspaz-3 immün pozitif boyanan alanlar görülmektedir. Ok ile gösterilen bölgeler pozitif reaksiyonları işaret etmektedir. Anti-Ki67’nin tüm gruplara ait sinir çevreleyen epinöryum dokusunda yoğun boyandığı fark edilmektedir. Ayrıca PRGF, KAFE ve PRGF + KAFE gruplarında aksonlara ait boyanmalar da izlenmektedir. Anti-Kaspaz-3 boyanmasına ilişkin görüntüler incelendiğinde, Kontrol grubunda çok az boyanma tespit edilirken PRGF grubunda bazı aksonların pozitif boyandığı, KAFE ve PRGF + KAFE gruplarında ise adipoz dokuda ve epinöryumda boyanmaların izlendiği fark edilmektedir. KAFE grubunda akson düzeyinde pozitif boyanmalar orta derecede görülmüştür.



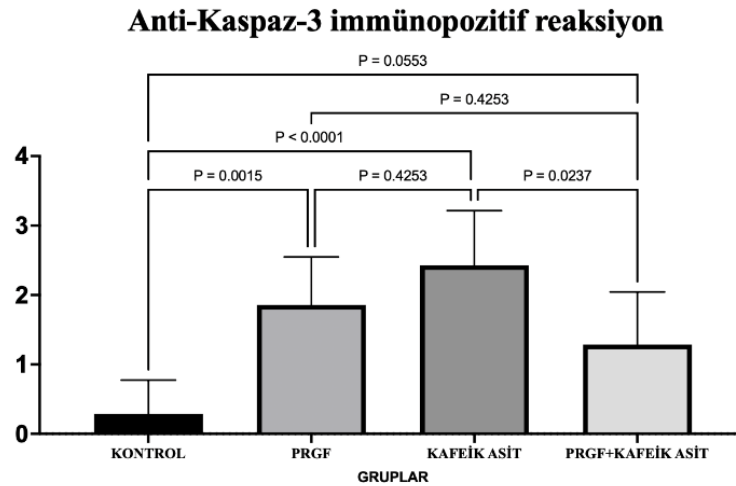
Şekil 4.8. Gruplara ait anti-S100 β ve anti-MBP immün pozitif boyanan alanlar görülmektedir. Ok ile gösterilen bölgeler pozitif reaksiyonları işaret etmektedir. Aksonlara ait boyanmalar anti-S100 β ’nin PRGF grubunda yoğun ve PRGF+KAFE grubunda ise daha düşük yoğunlukta boyandığı gözlenmiştir. Anti-MBP boyanmasına ilişkin görüntüler incelendiğinde, Kontrol grubunda düşük düzeyde boyanma görülürken, PRGF grubunda aksonların orta derecede pozitif boyandığı görülmüştür. KAFE ve PRGF + KAFE gruplarında ise düşük düzeyde boyanmalar izlenmiştir.

Gruplara ait anti-Ki67 immün pozitif hücre reaksiyon düzeyleri incelendiğinde Kontrol ve PRGF + KAFE grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark gözlenirken ($p<0,05$); diğer gruplar arasında anlamlı bir fark görülmedi ($p>0,05$) (Şekil 4.9).



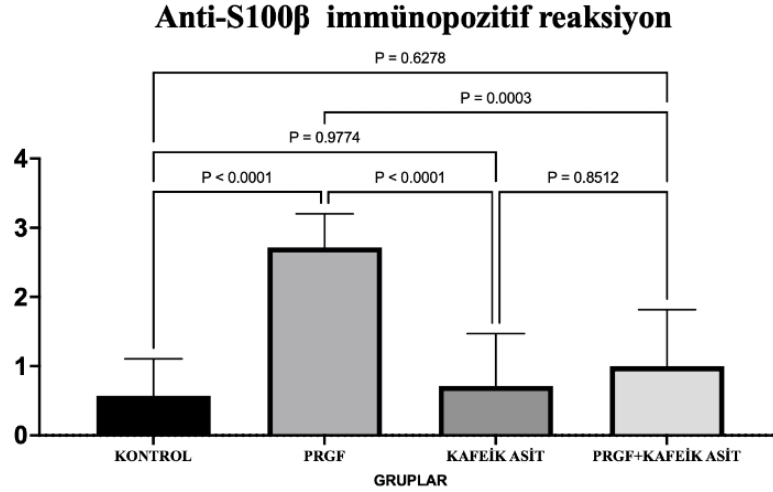
Şekil 4.9. Gruplara ait anti-Ki67 immün pozitif reaksiyonların değerlerinin karşılaştırılması

Gruplar arasındaki anti-Kaspaz-3 immün pozitif reaksiyon düzeyleri karşılaştırıldığında Kontrol grubu ile PRGF ve KAFE grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilirken ($p<0,05$), diğer grup karşılaştırmalarında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı ($p>0,05$) (Şekil 4.10).



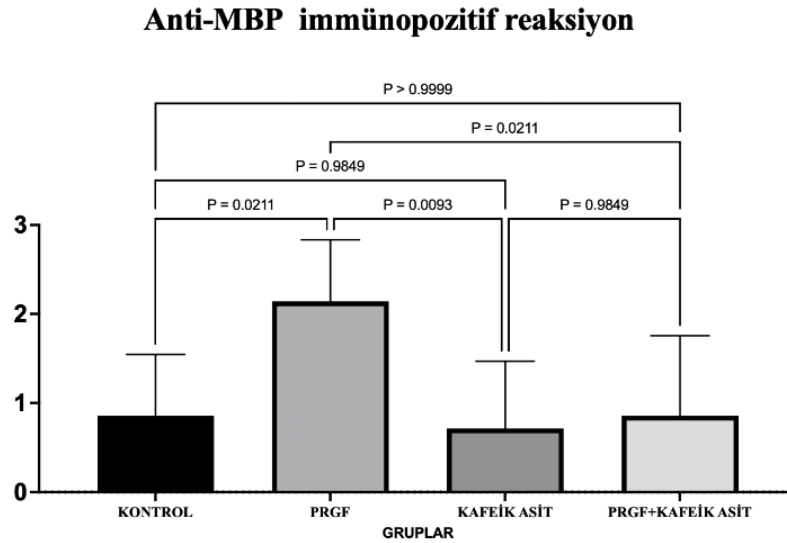
Şekil 4.10. Gruplara ait anti-Kaspaz-3 immün pozitif reaksiyonların değerlerinin karşılaştırılması

Gruplara ait anti-S100 β immün pozitif reaksiyon düzeyleri karşılaştırıldığında; PRGF grubu ile tüm (Kontrol, KAFE ve PRGF + KAFE) gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunurken ($p < 0,05$), diğer grup çiftleri arasında anlamlı bir fark bulunmadı ($p > 0,05$) (Şekil 4.11).



Şekil 4.11. Gruplara ait Anti- S100 β immün pozitif reaksiyonların değerlerinin karşılaştırılması

Gruplara ait anti-MBP immün pozitif reaksiyon düzeyleri karşılaştırıldığında; PRGF grubu ile tüm (Kontrol, KAFE ve PRGF + KAFE) gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunurken ($p < 0,05$), diğer grup çiftleri arasında anlamlı bir fark bulunmadı ($p > 0,05$) (Şekil 4.12).



Şekil 4.12. Gruplara ait anti-MBP immün pozitif reaksiyon değerlerinin karşılaştırılması

5. TARTIŞMA

Periferik sinir hasarları, travma, tümörler veya cerrahi müdahaleler sonucu ortaya çıkabilen yaygın klinik durumlardır (Campbell, 2008). Özellikle maksillofasiyal cerrahide, trigeminal sinirin periferik dallarının yaralanması sık karşılaşılan bir komplikasyondur. Bu tür yaralanmalar, hastalarda duyuşal bozukluklara ve yaşam kalitesinde azalmaya neden olabilir (Weyh vd., 2021). Örneğin, inferior alveolar ve lingual sinirlerin yaralanmaları, diş çekimleri veya ortognatik cerrahiler sonrası görülebilir ve bu durumlar hastalarda kalıcı paresteziye yol açabilir (He ve Ruan, 2024; Logvynenko ve Bursova, 2024).

Periferik sinir sistemi, rejeneratif kapasiteye sahip olsa da hasar sonrasında çoğu zaman sınırlı ve yavaş işleyen bir iyileşme süreciyle kendini göstermektedir (Bateman vd., 2025). Bu nedenle, sinir onarımını desteklemek ve rejenerasyon sürecini etkinleştirmek amacıyla çok sayıda yöntem geliştirilmiştir (Grosu-Bularda vd., 2025). Mikrocerrahi teknikler, sinir greftleri, doku yapıştırıcıları, farmakolojik ajanlar, kök hücre uygulamaları ve lazer temelli tedaviler gibi geniş yelpazede birçok farklı güncel yaklaşım literatürde yer almaktadır (Couch vd., 2024; H. Li vd., 2013; Robinson, 2004; Tal vd., 2017; Widodo vd., 2025).

Sinir bütünlüğünde kesi olmaksızın meydana gelen bir periferik sinir hasarında, genellikle spontan rejenerasyonla belirli düzeyde iyileşme sağlanabilmektedir (Menorca vd., 2013). Bu tip yaralanmaların yönetiminde cerrahi müdahaleden ziyade farmakolojik ajanların tercih edilmesi literatürde yaygındır (J. E. Allgood vd., 2023). Özellikle ezilme tipi sinir yaralanmalarında iyileşme süreci, primer olarak inflamatuvar yanıt ve ödemden çok, artan serbest radikal düzeylerinin etkisiyle şekillenmektedir (Bagdatoglu vd., 2002).

Son yıllarda trombosit kaynaklı biyomateryallerin ve büyüme faktörü içeriklerinin periferik sinir rejenerasyonundaki rolü üzerine yapılan çalışmalar artış göstermektedir. Bu bağlamda, özellikle PRP ve PRF gibi otolog trombosit konsantrelerinin, büyüme faktörleri bakımından zengin içerikleri sayesinde nöronal iyileşmeyi destekleyici potansiyele sahip oldukları gösterilmiştir (Senses vd., 2016; S. Wang vd., 2023). PRP'nin içerdiği PDGF, TGF- β ve VEGF gibi biyoaktif moleküllerin; aksonal uzamayı teşvik ettiği, Schwann hücre proliferasyonunu artırdığı

ve vaskülarizasyonu iyileştirdiği çalışmalarda bildirilmiştir (Sariguney vd., 2008; Yadav vd., 2022). Bu bulgular, trombosit konsantrelerinin yalnızca inflamatuvar mikroçevreyi modüle etmekle kalmayıp, aynı zamanda hücresel düzeyde rejeneratif süreci doğrudan desteklediğini göstermektedir.

Trombosit konsantrelerinin güncel bir kolu olarak PRGF, içerdiği biyoaktif moleküllerin kontrollü salınımı ve protokol bazlı standardizasyonu sayesinde dikkat çekmektedir (Anitua vd., 2016). Diğer trombosit türevlerinden farklı olarak, PRGF'nin hazırlanması sırasında lökositlerin ve hayvansal kaynaklı aktivatörlerin elimine edilmesi, inflamatuvar yanıt riskini azaltmakta ve daha stabil bir rejeneratif mikro çevre oluşmasına olanak tanımaktadır (Anitua vd., 2005). Ayrıca, PRGF'in içerdiği VEGF, PDGF ve TGF- β gibi büyüme faktörlerinin sinir rejenerasyonuna yönelik etkileri zamana yayılmış şekilde ve fizyolojik dozlarda ortaya çıkmakta, bu da hem nöronal hem de vasküler iyileşmeyi destekleyen bir ortam sunmaktadır (Masuki vd., 2016). Hücresel düzeyde proliferasyon ve aksonal uzama gözlemlenen modellerde PRGF'nin rejeneratif kapasitesinin istikrarlı olduğu bildirilmiştir (Anitua vd., 2013; Sánchez vd., 2017).

PRGF'nin sinir dokusundaki rejeneratif etkisi, içerdiği nörotrofik ve nörotropik faktörlerin sinerjik etkileri ile ilişkilendirilmektedir. Anitua, Zalduendo, vd. (2015) ile Martino vd. (2013) tarafından belirtildiği üzere, PRGF içindeki fibrin matriksinden zaman içinde IGF-1, VEGF, PDGF ve TGF- β gibi büyüme faktörleri kontrollü bir şekilde salınmaktadır. Bu faktörlerin, Schwann hücrelerinde hayatta kalma, proliferasyon ve göçü pozitif yönde etkilediği çeşitli çalışmalarla gösterilmiştir (Akassoglou vd., 2002; A. C. Lee vd., 2003). Ayrıca fibrin ve fibronektinin, proliferasyon halindeki Schwann hücrelerinin farklılaşmasını geçici olarak baskıladığı ve hücreleri hasar bölgesine yönlendirdiği bildirilmiştir. Bu süreç sonucunda, yeni filizlenen aksonlarda miyelinizasyonun arttığı ve rejenerasyonun hız kazandığı ortaya konulmuştur (Akassoglou vd., 2002; Chernousov ve Carey, 2003; Emel vd., 2011).

Bu biyolojik süreçlerin devamında, PRGF uygulamasıyla sinir dokusunda biriken fibrin ve fibrinojenin, lokal plazminojen aktivatör sistemi aracılığıyla kontrollü biçimde uzaklaştırıldığı bildirilmektedir. Bu temizlenme süreci sonrasında Schwann hücreleri çoğalmayı bırakarak miyelin sentezleyen fenotipe geçmekte ve yeni oluşan aksonların remiyelinizasyonunu üstlenmektedir (Akassoglou vd., 2000; Anitua,

Zalduendo, vd., 2015). Dolayısıyla PRGF'nin yalnızca rejeneratif sinyalleri taşıyan bir biyomateryal değil, aynı zamanda biyolojik olarak parçalanabilir bir iskelet görevi de gördüğü; hem hücre göçü ve aksonal yönlenmeyi desteklediği hem de metabolizma yoluyla doğal olarak uzaklaştırıldığı öne sürülebilir.

KAFE, bal arısı propolisinde doğal olarak yüksek oranda bulunan biyolojik olarak aktif bir bileşiktir (Tolba vd., 2013). Literatürde yapılan çeşitli çalışmalarda KAFE'nin belirgin antiinflamatuvar, antiviral, antioksidan ve antitümör özelliklere sahip olduğu gösterilmiştir (Erdemli vd., 2015; Liao vd., 2003; Park vd., 2004; J. Wu vd., 2011). Bu biyolojik etkilerin, başta nükleer faktör kappa B (NF- κ B) aktivasyonunun baskılanması olmak üzere, lipid peroksidasyonunun engellenmesi ve lipoksijenaz enzim aktivitesinin inhibisyonu gibi moleküler mekanizmalar aracılığıyla gerçekleştiği düşünülmektedir (Laranjinha vd., 1995; Natarajan vd., 1996; Sud'Ina vd., 1993).

KAFE'nin nöroprotektif etkileri ile ilgili yapılan çalışmalar son yıllarda artış göstermektedir. Bazı deneysel çalışmalar, KAFE uygulamasının nörodejeneratif süreçlere karşı koruyucu etkisi olduğunu rapor etmiştir (Morroni vd., 2018). Özellikle orta serebral arter oklüzyonu modeliyle oluşturulan deneysel iskemide, KAFE tedavisinin infarkt alanını daralttığı ve nörolojik fonksiyon kaybını hafiflettiği bildirilmiş; bu etkilerin antioksidatif ve antiinflamatuvar özelliklere atfedildiği vurgulanmıştır (Altuğ vd., 2008; Khan vd., 2007).

Kasai vd. (2011) gerçekleştirdiği bir çalışmada ise, ratlarda oluşturulan omurilik travması sonrasında uygulanan KAFE tedavisinin, proinflamatuvar sitokinlerden interlökin-1 β (IL-1 β) ile inflamasyonla ilişkili enzimlerden indüklenebilir nitrik oksit sentaz (iNOS) ve siklooksijenaz-2 (COX-2) ekspresyonlarını anlamlı şekilde azalttığını göstermiştir. Aynı çalışmada, KAFE ile tedavi edilen hayvanlarda lökomotor fonksiyonun da belirgin şekilde iyileştiği gösterilmiştir. Bu bulgular, KAFE'nin sinir sistemi hasarına karşı hem moleküler düzeyde inflamasyonu baskılayarak hem de fonksiyonel iyileşmeyi destekleyerek potansiyel bir nöroprotektif ajan olabileceği görüşünü desteklemektedir.

Zhang vd. (2024)'nin omurilik yaralanması modeli oluşturulan ratlar üzerinde gerçekleştirdikleri çalışmada, KAFE'nin nöroprotektif etkileri detaylı şekilde

değerlendirilmiştir. Bu çalışmada araştırmacılar, omurilik yaralanması sonrası ratlara sistemik olarak intraperitoneal yolla KAFE uygulamış ve KAFE tedavisinin sinir dokusunda oluşan defekt alanını anlamlı şekilde küçülttüğünü, hayatta kalan nöron sayısını artırdığını ve demiyelinizasyon şiddetini azalttığını göstermiştir.

Literatürde PRGF ve KAFE'nin periferik sinir hasarı üzerine etkilerini araştıran çalışmalar oldukça sınırlı sayıdadır. Dolayısıyla bu çalışmanın planlanmasında, her iki ajanın etkilerini karşılaştırmalı olarak değerlendirmek ve literatürde mevcut olan bu boşluğa katkı sağlamak hedeflenmiştir.

Yeni terapötik yaklaşımların klinik kullanıma uygunluğunu belirlemek için klinik öncesi deneysel çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır (Stefano Geuna vd., 2016). Bu süreçte kullanılan in vitro çalışmalar, hayvan kullanımını azaltıp kolay standardizasyon sağlamasına rağmen insan biyolojisini yeterince yansıtamamaktadır (Varier vd., 2022). Bu nedenle, biyomateryallerin klinik etkinliğinin değerlendirilmesinde hayvan modelleri daha ideal ve güvenilir bir ortam sunmaktadır (Angius vd., 2012). Hayvan modelleri, sinir rejenerasyon sürecinin moleküler, hücresel ve fonksiyonel boyutlarıyla incelenmesine imkân tanır ve değişkenlerin kontrollü değerlendirilmesini sağlar (Pellegrini vd., 2009). Ancak periferik sinir araştırmalarında ideal tek bir model bulunmamaktadır. Bu nedenle model seçiminde, araştırma amacına, türler arası benzerliğe, cerrahi müdahaleye toleransa, enfeksiyon direncine ve bakım maliyetleri gibi faktörlere dikkat edilmesi gerekir (Vela vd., 2020).

Periferik sinir hasarı çalışmalarında literatürde rat, fare, tavşan, koyun ve domuz gibi hayvanlar kullanımı yaygındır. Büyük hayvanlar, maliyet ve fonksiyonel değerlendirme açısından dezavantajlıyken, ratlar ekonomik, bakımı kolay ve çok sayıda denek kullanımına olanak sağlamaları nedeniyle daha yaygın olarak tercih edilmektedir (Emel vd., 2011; Artur SP Varejão vd., 2001). Rat siyatik sinir deneysel modeli, sinirin rejeneratif kapasitesinin primatlar ile benzerlik göstermesi, yapısının memelilere özgü genetik ve anatomik özellikleri yansıtması nedeniyle periferik sinir araştırmaları için güvenilir bir model olarak değerlendirilmektedir (An vd., 2022). Aynı zamanda, cerrahi uygulamalara uygun büyüklükte olması ve hem motor hem de duyu fonksiyonlarının eşzamanlı olarak değerlendirilmesine olanak sağlaması bu modeli daha da avantajlı kılmaktadır (Bain vd., 1989; Mackinnon vd., 1984).

Bu çalışmada periferik sinir rejenerasyonu araştırmalarında sıklıkla tercih edilen bir model olması ve kurumsal erişim kolaylığı gibi nedenlerle albino Wistar cinsi ratlar tercih edildi. Bu türün anesteziye hızlı yanıt vermesi, postoperatif bakımının kolay olması ve düşük morbidite oranlarına sahip olması da tercih nedenleri arasındaydı.

Deneysel periferik sinir çalışmalarında lezyon tipinin doğru seçimi, uygulanacak tedavi yönteminin etkinliğinin sağlıklı bir şekilde değerlendirilebilmesi açısından büyük önem taşımaktadır (Wolthers vd., 2005). Sinir hasarlarının klinik yönetimi, lezyonun türüne göre farklılık gösterdiğinden, deneysel model seçiminde tedavi şekline en uygun lezyon tipinin tercih edilmesi önerilmektedir. Literatürde sıklıkla uygulanan deneysel sinir hasarı modelleri; sinir kesisi, sinir segmentinin belirli bir uzunlukta rezeksiyonu ve ezilme tipi hasarlar şeklinde sınıflandırılmaktadır (Ding vd., 2009; Elgazzar vd., 2008; S. Geuna, 2015).

Ezilme tipi hasar, özellikle aksonal rejenerasyon, remiyelinizasyon ve fonksiyonel iyileşmenin erken dönem değerlendirilmesi için elverişli bir ortam sunar (Udina vd., 2003; Yu vd., 2014). Ayrıca sinir bütünlüğünün tamamen bozulmaması sayesinde çeşitli farmakolojik ajanların nörorejeneratif etkilerini test etmek amacıyla literatürde yaygın şekilde kullanılan ve iyi tanımlanmış bir modeldir (Luís vd., 2007; Rodríguez vd., 2004). Ayrıca bu model, künt travmalar sonrası görülen klinik tablolarla benzerlik göstermesi nedeniyle, çene cerrahisi alanında karşılaşılan sinir yaralanmalarının tedavi yaklaşımlarını modellemek açısından da yol göstericidir (Feng vd., 2010; Udina vd., 2003).

Ezilme tipi sinir lezyonları, genellikle yüksek basınç kuvvetlerine maruz kalma sonucu, iki sert yüzey arasında sıkışma gibi travmatik olaylarla meydana gelir (Emel vd., 2011). Ancak bu modelin en önemli dezavantajı, uygulanan kompresyon kuvvetinin derecesine bağlı olarak hasara uğrayan sinir liflerinin sayısında değişkenlik olmasıdır. Bu durum, bazı liflerde yalnızca geçici fonksiyonel kayıplara yol açarak, gözlenen iyileşmenin gerçek bir rejeneratif süreçten kaynaklanmadığı izlenimini yaratabilir (Sarıkcioglu vd., 2007). Bu potansiyel sınırlılığı aşmak amacıyla, (A. S. Varejão vd., 2004) deneysel protokolün standardizasyonunun bu tür varyasyonları minimize edebileceğini bildirmiştir. Ezilme tipi sinir hasarı oluşturmak amacıyla literatürde çeşitli teknikler tanımlanmıştır. Farklı şekillerde tasarlanmış klempler ile, 20 saniyeden 45 dakikaya kadar değişen sürelerde sabit veya aralıklı kompresyon

uygulanarak modellenen siyatik sinir ezilme protokolleri mevcuttur (Ding vd., 2009; Galloway III vd., 2000; Helvacioğlu vd., 2018). Bu farklı yöntemler, araştırmanın hedeflerine ve kullanılacak biyolojik materyalin özelliklerine göre değişiklik göstermektedir.

Çalışmamızda, homojen ve tekrarlanabilir bir deneysel model elde edebilmek amacıyla ezilme tipi sinir hasarı, sabit kuvvet uygulayabilen standardize bir hemostat aracılığıyla oluşturulmuştur. Bu yöntemle her denekte benzer düzeyde lezyon meydana getirilmesi hedeflenmiştir. Sıkıştırma süresi 30 saniye olarak belirlenerek sinir üzerinde hasar oluşturulmuştur.

Ezilme sonrası siyatik sinir rejenerasyonunu inceleyen çalışmaların çoğunda postoperatif takip süresi 4 ila 8 hafta arasında değişmekte olup, bu sürenin sonunda fonksiyonel iyileşmenin büyük ölçüde tamamlandığı kabul edilmektedir (Luís vd., 2007; Oliveira vd., 2001). Pek çok araştırmada, ezilme sonrası ilk ayın sonunda normal yürüme paternlerinin yeniden gözlemlendiği bildirilmiştir (Oliveira vd., 2001; Walker vd., 1994; Wolthers vd., 2005). Bununla birlikte, sinirin maruz kaldığı sıkıştırma kuvvetinin büyüklüğüne bağlı olarak oluşan patofizyolojik yanıt, iyileşme hızında farklılık yaratabilmektedir (Rempel vd., 1999). Bu nedenle, çalışmamızda uygulanan biyomateriyallerin sinir rejenerasyonu üzerindeki erken dönem etkilerini değerlendirebilmek amacıyla, hasar oluşturulduktan sonra takip süresi 30 gün olarak belirlenmiştir.

Bu çalışmada sinir rejenerasyonunu kapsamlı biçimde değerlendirmek amacıyla fonksiyonel, nörofizyolojik, morfolojik ve moleküler düzeyde dört farklı yöntem birlikte kullanılmıştır. SFI, motor fonksiyon kaybının ve iyileşmenin davranışsal olarak nicelenmesine olanak sağlayan, tekrarlanabilir ve non-invaziv bir değerlendirme aracıdır (Koka ve Hadlock, 2001). Elektrofizyolojik analizler ise, yeniden oluşan aksonların fonksiyonel bütünlüğünü ve sinir iletim kapasitesini nesnel parametrelerle değerlendirmekte, böylece SFI bulgularını fizyolojik düzeyde tamamlamaktadır (J. Allgood vd., 2025).

Stereolojik yöntemlerin tarafsız örnekleme ilkeleri doğrultusunda sağladığı veriler, tedavi grupları arasındaki yapısal farklılıkların karşılaştırılmasına katkı sunar (Gundersen ve Jensen, 1987). Buna ek olarak, stereolojik analizlerle elde edilen

miyelinli akson sayısı, miyelin kalınlığı ve akson alanı parametreleri, yapısal rejenerasyonun kantitatif göstergeleri olarak değerlendirilmiştir (Kaplan vd., 2012).

İmmünohistokimyasal incelemeler ise sinir rejenerasyonuna katılan hücresel ve moleküler yapıların, spesifik belirteçler aracılığıyla görselleştirilmesine olanak sağlayarak histolojik düzeydeki iyileşmenin biyolojik temellerinin anlaşılmasına katkı sunar (Rui Li, Li, Wu, vd., 2020).

Torul vd. (2018), ratlarda oluşturdukları periferik sinir hasarı modeli üzerinden PRF ve PRGF'nin etkilerini karşılaştırmış ve SFI değerlerinde, PRF ve PRGF uygulanan gruplarda, yalnızca hasar oluşturulan kontrol grubuna göre anlamlı derecede iyileşme olduğunu bildirmiştir. Kasai vd. (2011), ratlarda oluşturdukları omurilik hemiseksiyon modelinde, fonksiyonel motor fonksiyonların değerlendirilmesinde kullanılan BBB (Basso, Beattie, Bresnahan) skoru üzerinden yapılan analizlerde, yalnızca intraperitoneal yüksek doz KAFE uygulanan grupta anlamlı bir iyileşme bildirmiştir. BBB skorlarındaki bu artış, 14. günden itibaren belirginleşmiş ve 28. güne kadar devam etmiştir. Bu bulgular, KAFE'nin sistemik antiinflamatuvar etkilerinin fonksiyonel iyileşmeye katkı sağlayabileceğini göstermektedir. Ancak bizim çalışmamızda, gruplar arasında SFI değerleri bakımından herhangi bir istatistiksel anlamlılığa ulaşılamamıştır. Bu farklılığın, kullanılan ajanların uygulama süreleri, uygulama şekilleri ve protokolleri ile ilişkili olabileceği düşünülmektedir.

Ikumi vd. (2018), tavşanlarda oluşturdukları siyatik sinir hasarı modelinde yalnızca otolog sinir grefti ile otolog greft + PRGF uygulamalarını karşılaştırdıkları çalışmanın geç dönem değerlendirmelerinde amplitüt değerleri bakımından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit etmemiştir. Sánchez vd. (2017) koyun peroneal sinirinde oluşturulan ezilme tipi hasar modelinde serum ve PRGF uygulamasının etkilerini karşılaştırdıkları çalışmalarında, erken dönemde yalnızca PRGF grubunda anlamlı bir amplitüt yanıtı gözlemlenmiştir. Bu çalışmanın bulguları PRGF'in sinir rejenerasyonunda erken dönemde etkili olduğunu göstermektedir. Ancak geç dönem değerlendirmelerinde, amplitüt değerleri açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptamamışlardır.

Torul vd. (2018)'nin yaptıkları çalışmada, PRF, PRGF ve hasar grupları arasında latans ve miyelin kılıf kalınlığı parametreleri açısından anlamlı bir fark bulunmadığı gösterilmiştir. Sánchez vd. (2017)'nin koyun peroneal sinirinde oluşturulan ezilme tipi hasar modelinde gerçekleştirdikleri çalışmada, PRGF grubunda latans değerlerinin en düşük ikinci düzeyde olduğu rapor edilmiştir. Bu bulgular, PRGF'nin sinir iletimini zamanla olumlu yönde etkileyebileceğini düşündürmektedir. Gölcük ve Şeneldir (2025); ratlarda oluşturdukları fasiyal sinir ezilme modeli üzerinde, sinir hasarının iyileşme sürecine KAFE'nin tek başına ya da düşük doz metilprednizolon ile kombine edilerek uygulanması sonrası elektrofizyolojik değerlendirmelerde hem KAFE grubunda hem de KAFE ile düşük doz metilprednizolon kombinasyonu uygulanan grupta, kontrol grubuna kıyasla daha düşük uyarı eşiği değerleri elde edilmiştir. Bu bulgu, her iki tedavi protokolünün de sinir iletim fonksiyonlarını destekleyerek elektrofizyolojik iyileşmeyi hızlandırabileceğini göstermektedir. Bizim çalışmamızda elektrofizyolojik değerlendirmeler açısından tüm gruplar arasında anlamlı bir fark tespit edilmemiştir. Bu sonuç farklılığı, literatürde raporlanan bazı çalışmalarda tedavi edici ajanların uygulama süresi, sıklığı, dozu ya da hasar modelinin tipi gibi değişkenlerin rejeneratif süreç üzerindeki etkilerinden kaynaklanabilir. Özellikle sinir iletimini etkileyen elektrofizyolojik parametreler, uygulamanın zamanlamasına ve biyomateriyalin hedef dokuya ulaşım süresine bağlı olarak farklılık gösterebilmektedir.

Stereolojik analizler, periferik sinir rejenerasyonunun morfolojik düzeyde nicel değerlendirilmesine olanak tanımaktadır (Kaplan vd., 2012). Bizim çalışmamızda; miyelinli akson sayısı bakımından yalnızca PRGF ve PRGF+KAFE grupları arasında fark izlenmemiş, diğer tüm grup karşılaştırmalarında istatistiksel olarak anlamlı farklılıklar saptanmıştır. Bu bulgu, PRGF'nin tek başına ya da KAFE ile kombine edildiğinde benzer düzeyde rejeneratif etki sağladığını, KAFE'nin bu etkide belirgin bir artış ya da azalmaya yol açmadığını düşündürmektedir. Miyelin kılıf kalınlığı yönünden değerlendirildiğinde; yalnızca KAFE ve PRGF+KAFE gruplarının kontrol grubuna benzer değerler gösterdiği saptanmıştır. Akson alanı ölçümlerine ilişkin bulgular ise gruplar arasında anlamlı bir fark olmadığını göstermektedir. Bu durum, rejenerasyonun henüz erken fazında akson çapında belirgin morfolojik değişikliklerin

ortaya çıkmamış olabileceğini veya uygulanan ajanların bu parametre üzerinde sınırlı bir etkisinin bulunduğunu düşündürmektedir.

Periferik sinir rejenerasyonunda hücresel proliferasyonun (mitoz aktivitesi) değerlendirilmesi amacıyla gerçekleştirilen immünohistokimyasal analizlerde, hücre döngüsünün aktif fazlarında eksprese edilen Ki67 proteini önemli bir biyolojik belirteç olarak öne çıkmaktadır ve onarım sürecinin dinamiklerini anlamada değerli bilgiler sunmaktadır (Yao vd., 2024). Çalışmamızın immünohistokimyasal sonuçları incelendiğinde anti-Ki67 ekspresyonunun tüm gruplarda siyatik siniri saran epinöryumda yoğun olduğu fark edilmiştir. PRGF-KAFE grubunda aksonal bölgede de anti-Ki67 yoğunluğu izlenmiştir. Bu bulgu, Kasai vd. (2011) tarafından rapor edilen KAFE'nin nöronal iyileşmeyi destekleyici etkisiyle uyumludur. Söz konusu çalışmada omurilik hasarı modelinde KAFE'nin, nöronal hasar sonrası motor fonksiyonun iyileşmesini desteklediği ve lezyon boyutunu azalttığı gösterilmiştir. Yapılan diğer çalışmalarda da KAFE büyüme hormonlarının etkisini stimüle ettiğine ilişkin kanıtlar sunulmuştur (Hochberg vd., 1984; Szendzielorz ve Spiewak, 2025). Literatürde PRGF'nin içerdiği PDGF, VEGF ve IGF-1 gibi büyüme faktörlerinin periferik sinir yaralanmalarında Schwann hücresi proliferasyonunu ve aksonal yenilenmeyi hızlandırdığı bildirilmiştir (Senturk vd., 2025). Bununla birlikte, KAFE'nin PRGF'in etki mekanizması üzerindeki rolüne ilişkin bilgi bulunmamaktadır.

MBP ve Anti- S100 β immün reaksiyonlar incelendiğinde; MBP ile yeni büyüyen aksonların varlığı ve miyelinizasyon gösterilirken, Anti- S100 β ile Schwann hücre aktivitesi vurgulanmıştır (Yadav vd., 2022). MBP ve S100 β ekspresyon düzeylerine ilişkin immünohistokimyasal analizler değerlendirildiğinde, PRGF grubunun diğer gruplara kıyasla daha yüksek ekspresyon sergilediği gözlenmiştir. Buna karşın, KAFE'nin gerek tek başına gerekse PRGF ile kombine halde uygulandığı gruplarda bu belirteçlerin düzeyleri görece düşük kalmıştır. Periferik sinir hasarının ardından oluşan inflamatuvar yanıt, Wallerian dejenerasyonunun başlaması ve rejeneratif süreçlerin etkin şekilde ilerlemesi açısından kritik bir rol oynamaktadır. Bu fizyolojik inflamasyon, özellikle Schwann hücrelerinin aktivasyonu, makrofaj migrasyonu ve miyelin debrisinin uzaklaştırılması gibi iyileşmeyi kolaylaştıran olayları tetikler (Gu vd., 2024). KAFE gibi güçlü antiinflamatuvar ajanlar bu süreci aşırı baskılayabilir. KAFE'nin NF- κ B yolunu inhibe ederek TNF- α , IL-1 β ve IL-6 gibi proinflamatuvar

sitokinlerin üretimini azalttığı gösterilmiştir (Murtaza vd., 2014). Bu baskılanma, inflamasyonun fizyolojik düzeyde sürdürülmesi gereken erken evrelerinde gerçekleştiğinde, aksonal rejenerasyonun ve miyelin formasyonunun gecikmesine yol açabilir. Nitekim literatürde, kontrollü inflamasyonun sinir iyileşmesi için elzem olduğu; buna karşın inflamatuvar yanıtın erken dönemde aşırı şekilde engellenmesinin, Schwann hücresi aktivasyonu ve miyelin proteinlerinin (ör. MBP ve S100 β) sentezi gibi rejeneratif süreçleri olumsuz etkileyebileceği bildirilmektedir (Gu vd., 2024; Yadav vd., 2022). Bu bağlamda, KAFE uygulamasının özellikle erken dönem Schwann hücresi kaynaklı yanıtları sınırlayarak, sinir dokusunda gözlenen MBP ve S100 β ekspresyon düzeylerinin düşük olmasına katkıda bulunmuş olabileceği değerlendirilmektedir. Ayrıca yüksek lokal dozlarda ortaya çıkabilen pro-oksidan ve sitotoksik etkiler, Schwann hücresi popülasyonunu ve fonksiyonunu zedeleyerek miyelin protein ekspresyonunu azaltabilir (Murtaza vd., 2014). PRGF ile birlikte kullanımda ise KAFE, PRGF'nin sağladığı büyüme faktörü desteğini ve bağışıklık mikroyapı düzenlemesini sekteye uğratarak olumlu etkilerini gölgeleyebilir. Literatürde KAFE uygulamasına dair standart bir doz ve uygulama protokolünün bulunmaması, bu tür sonuçların doz bağımlı veya uygulama yoluna bağlı olarak değişkenlik gösterebileceğini düşündürmektedir. Dolayısıyla, bu alanda daha ileri düzeyde moleküler temelli ve doz-optimizasyonuna yönelik çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

Periferik sinir hasarını takiben gerçekleşen rejeneratif süreç, yalnızca yeni aksonal uzantıların oluşumunu değil, aynı zamanda hasar görmüş hücresel yapıların etkin biçimde elimine edilmesini içeren, çok aşamalı ve koordineli bir biyolojik yeniden yapılanma sürecidir (Burnett ve Zager, 2004). Bu onarım sürecinin sağlıklı bir şekilde ilerleyebilmesi için öncelikle dejeneratif fazın tamamlanması, yani yapısal bütünlüğü bozulmuş aksonların ve çevresel hücrelerin kontrollü hücre ölümü mekanizmaları yoluyla ortadan kaldırılması gereklidir. Bu bağlamda, apoptoz sürecinin önemli göstergelerinden biri olan kaspaz-3 aktivitesi, dejeneratif fazın moleküler belirteci olarak kritik bir rol oynamaktadır (Porter ve Jänicke, 1999).

Kuersetin, melatonin ve kurkumin gibi antioksidan ajanların, rejenerasyon sürecinin erken evrelerinde kaspaz-3 ekspresyonunu geçici olarak artırdığı ve bu durumun patolojik değil, fizyolojik bir düzenleyici yanıt olarak değerlendirilmesi

gerektiği çeşitli çalışmalarda ortaya konmuştur (Elsayed vd., 2023; Yardım vd., 2020). Özellikle kurkuminle tedavi edilen periferik nöropati modellerinde, başlangıçtaki apoptotik aktiviteyi takiben miyelin proteinlerinde ve Schwann hücresi belirteçlerinde anlamlı bir artışın gözlemlenmesi, kontrollü apoptozun rejeneratif süreçte yönlendirici bir rol oynayabileceğini desteklemektedir (Elsayed vd., 2023). Bizim alışmamızda Anti-Kaspaz-3 aktivitesi açısından gruplar incelendiğinde, KAFE ve PRGF gruplarında kontrol grubuna göre daha fazla apoptotik etkinin olduğu, ancak PRGF+Kafeik asit grubunda bu etkinin baskılandığı ortaya konulmuştur. Daha nce, KAFE'nin kaspaz-3/kaspaz-9 yolunu aktive ettiği ne srlmştur (Jang vd., 2002; H. Liu vd., 2017). Çalışmamızda, kaspaz-3 aktivasyonunun tetiklediğine ilişkin veriler literatürle uyumludur. Benzer şekilde, PRGF'nin kaspaz-3 aktivitesini artırdığına ilişkin kanıtlar literatürde sunulmuştur (Duong vd., 2019).

PRGF uygulamasıyla PDGF, TGF-β, IGF-1, FGF ve VEGF gibi mediatörlerin salınımı sağlanarak hücre proliferasyonu, migrasyonu, anjiyogenez ve matriks yeniden yapılanması gibi rejeneratif süreçler uyarılmaktadır. Bu biyolojik aktivite, özellikle Schwann hücrelerinin proliferasyonu ve nörotrofik faktör salınımı yoluyla sinir iyileşmesini desteklemektedir (J. W. Kim vd., 2022). Nitekim çeşitli deneysel modellerde PRGF'in aksonal büyümeyi ve miyelin protein ekspresyonunu artırarak fonksiyonel iyileşmeyi hızlandırdığı gösterilmiştir (Torul vd., 2018; Yadav vd., 2022). Benzer şekilde, kafeik asit ve özellikle kafeik asit fenetil ester (KAFE) formu, periferik sinir hasarı modellerinde antioksidan ve antiinflamatuvar etkileriyle dikkat çekmektedir. KAFE'nin oksidatif stres belirteçlerini azaltarak glutatyon ve süperoksit dismutaz gibi antioksidan enzim aktivitelerini artırdığı, mikrogial aktivite ve proinflamatuvar sitokin seviyelerini düşürdüğü gösterilmiştir (Hou vd., 2024). Ayrıca, IGF-1 sinyal yolunu aktive ederek sinir hücrelerinde nöroprotektif bir yanıt oluşturabildiği ve bazı çalışmalarda Schwann hücreleri üzerinden indirekt rejeneratif katkılar sunduğu da bildirilmiştir (Gölcük ve şeneldir, 2025).

Bu iki ajan teorik olarak birbirini tamamlayıcı mekanizmalarla sinir rejenerasyonunu artırabilirken, elde edilen veriler kombinasyon uygulamasının beklenen sinerjiyi oluşturamadığını göstermiştir. Bu sonuç, birkaç olası etkiyle açıklanabilir. Öncelikle, kafeik asidin trombosit agregasyonunu ve aktivasyonunu inhibe edici özelliği, PRGF içerisindeki büyüme faktörlerinin salınımını kısıtlayabilir

(Lu vd., 2015). Bunun yanı sıra, aşırı antioksidan yük, rejeneratif süreci başlatmak için gerekli olan düşük düzeyli oksidatif sinyalleri baskılayarak, PRGF'nin etkisini gölgede bırakabilir (Merry ve Ristow, 2016). Ayrıca her iki ajanın benzer biyolojik yolları hedeflemesi, örneğin IGF-1 gibi faktörlerin zaten maksimum düzeyde aktive edilmiş olması, sinyal doygunluğu nedeniyle ilave bir fayda sağlamayabilir. Bununla birlikte, kafeik asidin NF- κ B ve Mitojenle Aktive Olan Protein Kinaz (MAPK) gibi yollar üzerindeki baskılayıcı etkisi, PRGF'nin kontrollü inflamasyon üzerinden gerçekleştirdiği rejeneratif sinyalleri azaltarak etki düzeyini düşürebilir (Rizwana vd., 2021). Kombinasyonun etkisiz kalmasında doz, uygulama yolu ve zamanlama gibi farmakodinamik etkenlerin de rol oynaması mümkündür.

Elde edilen bulgular, PRGF ve kafeik asit gibi biyolojik ajanların birlikte kullanımına dair mevcut bilgi düzeyinin sınırlı olduğunu ve bu konuda daha ayrıntılı bilimsel çalışmalara ihtiyaç duyulduğunu göstermektedir. Özellikle, PRGF uygulamasıyla birlikte kullanılan antioksidanların büyüme faktörü salınımına etkisi, hücre içi sinyal yolları arasındaki etkileşimler ve uygulama sürecine bağlı olarak gelişen biyolojik yanıtların kapsamlı biçimde değerlendirilmesi gerektiği düşünülmektedir. Bu çalışmada 30 günlük bir deney süresi planlanmış olup, elde edilen verilerin zaman faktöründen etkilenebileceği ve farklı sürelerde uygulanan protokollerde biyolojik yanıtların değişiklik gösterebileceği de göz önünde bulundurulmalıdır. İleri çalışmalarda bu ajanların farklı doz ve uygulama zamanlarıyla birlikte test edilmesi, tedaviye aracılık eden proteinlerin ve biyokimyasal yolların ayrıntılı biçimde incelenmesi, birlikte kullanımlarının gerçekten fayda sağlayıp sağlamadığını netleştirmek açısından önemli olacaktır. Bu çalışma, PRGF ve antioksidan ajanların eşzamanlı uygulanması durumunda karşılaşılabilecek olası sınırlamalara dikkat çekerek periferik sinir rejenerasyonuna yönelik tedavi yaklaşımlarına yeni bir bakış açısı sunmaktadır.

Bu tez çalışmasının bazı limitasyonları göz önünde bulundurulmalıdır. Öncelikle, değerlendirme süresi 30 gün ile sınırlı tutulmuş olup, bu durum ajanların geç dönem etkilerinin gözlenmesine izin vermemektedir. Ayrıca, sadece tek doz uygulama protokolü kullanılmış olması, doz-cevap ilişkisini ve zamanlamaya bağlı biyolojik yanıtları değerlendirme imkânını kısıtlamaktadır. Son olarak, moleküler

düzeyde sinyal yolaklarına yönelik detaylı analizler yapılmamış olması, elde edilen sonuçların mekanistik temellerinin tam olarak açıklanmasını sınırlamaktadır.



6. SONUÇ VE ÖNERİLER

1. PRGF uygulaması, periferik sinir rejenerasyonunu destekleyici yönde anlamlı stereolojik (miyelinli akson sayısı, miyelin kılıf kalınlığı) ve immünohistokimyasal (Schwann hücre aktivitesi ve miyelin protein ekspresyonu (MBP, S-100 β)) değişiklikler sağladı.
2. KAFE, tekli uygulamada hasarlı sinir üzerinde bazı proliferatif ve nöroprotektif etkiler gösterse de erken dönemdeki etkisinin kısıtlı olabileceği düşünülmektedir.
3. PRGF ve KAFE kombinasyonu, teorik olarak sinerjik potansiyele sahipken bu etki pratikte sınırlı kaldı. Beklenen sinerjik etkinin gözlenememesi, doz, uygulama zamanı ve farmakodinamik etkileşimlerin varlığını düşündürmektedir. Elde edilen bulgular, iki ajanın birlikte kullanımını içeren doz, zamanlama ve uygulama yolu gibi parametrelerin düzenlendiği gelecek dönem çalışmalarla aydınlatılmalıdır.
4. İmmünohistokimyasal olarak kaspaz-3 ekspresyonunun, PRGF ve KAFE gruplarında artmış, kombinasyon grubunda ise baskılanmış olduğu görüldü. Bu durum, apoptozun kontrollü bir rejeneratif sinyal olarak işlev görebileceğini düşündürmektedir.
5. Fonksiyonel ve elektrofizyolojik parametreler açısından gruplar arasında istatistiksel anlamlılık sağlanmamasının deney süresi ve biyolojik ajanların etkilerinin ortaya çıkma zamanlaması ile paralellik gösterebileceği düşünülmektedir.
6. Bu çalışmanın bulguları, PRGF'nin periferik sinir rejenerasyonunu destekleyici etkilerini ortaya koyarken, KAFE'nin özellikle erken dönemde bu süreci sınırlayabileceğini düşündürmektedir.

KAYNAKÇA

- Akassoglou, K., Kombrinck, K. W., Degen, J. L., & Strickland, S. (2000). Tissue plasminogen activator-mediated fibrinolysis protects against axonal degeneration and demyelination after sciatic nerve injury. *The Journal of cell biology*, 149(5), 1157-1166.
- Akassoglou, K., Yu, W.-M., Akpinar, P., & Strickland, S. (2002). Fibrin inhibits peripheral nerve remyelination by regulating Schwann cell differentiation. *Neuron*, 33(6), 861-875.
- Allgood, J., James, S., Laird, L., Allotey, A., & Bushman, J. (2025). Electrode configurations for sensitive and specific detection of compound muscle action potentials to the tibialis anterior muscle after peroneal nerve injury in rats. *Journal of neuroscience methods*, 415, 110335.
- Allgood, J. E., Bittner, G. D., & Bushman, J. S. (2023). Repair and regeneration of peripheral nerve injuries that ablate branch points. *Neural Regeneration Research*, 18(12), 2564-2568.
- Altuğ, M. E., Serarslan, Y., Bal, R., Kontaş, T., Ekici, F., Melek, I. M., . . . Duman, T. (2008). Caffeic acid phenethyl ester protects rabbit brains against permanent focal ischemia by antioxidant action: a biochemical and planimetric study. *Brain Research*, 1201, 135-142.
- An, Y., Yan, H. X., Zhao, J. N., Yang, X. M., & Yan, J. T. (2022). Evaluation methods of a rat sciatic nerve crush injury model. *J Integr Neurosci*, 21(3), 91.
- Angius, D., Wang, H., Spinner, R. J., Gutierrez-Cotto, Y., Yaszemski, M. J., & Windebank, A. J. (2012). A systematic review of animal models used to study nerve regeneration in tissue-engineered scaffolds. *Biomaterials*, 33(32), 8034-8039.
- Anitua, E. (1999). Plasma rich in growth factors: preliminary results of use in the preparation of future sites for implants. *Int J Oral Maxillofac Implants*, 14(4), 529-535.
- Anitua, E., & Alkhraisat, M. H. (2019). The adjuvant use of plasma rich in growth factors in the inferior alveolar nerve repositioning technique. *Heliyon*, 5(12), e02965.
- Anitua, E., Alonso, R., Girbau, C., Aguirre, J., Muruzabal, F., & Orive, G. (2012). Antibacterial effect of plasma rich in growth factors (PRGF®-Endoret®) against *Staphylococcus aureus* and *Staphylococcus epidermidis* strains. *Clinical and experimental dermatology*, 37(6), 652-657.
- Anitua, E., Andía, I., Sanchez, M., Azofra, J., Mar Zaldueño, M. d., la Fuente, M., . . . Nurden, A. (2005). Autologous preparations rich in growth factors promote proliferation and induce VEGF and HGF production by human tendon cells in culture. *Journal of Orthopaedic Research*, 23(2), 281-286.
- Anitua, E., Begoña, L., & Orive, G. (2013). Treatment of hemimandibular paresthesia in a patient with bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw (BRONJ) by combining surgical resection and PRGF-Endoret. *British Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, 51(8), e272-e274.
- Anitua, E., Fernández-de-Retana, S., & Alkhraisat, M. H. (2021). Platelet rich plasma in oral and maxillofacial surgery from the perspective of composition. *Platelets*, 32(2), 174-182.

- Anitua, E., Orive, G., Pla, R., Roman, P., Serrano, V., & Andía, I. (2009). The effects of PRGF on bone regeneration and on titanium implant osseointegration in goats: a histologic and histomorphometric study. *J Biomed Mater Res A*, 91(1), 158-165.
- Anitua, E., Prado, R., Azkargorta, M., Rodriguez-Suárez, E., Iloro, I., Casado-Vela, J., . . . Orive, G. (2015). High-throughput proteomic characterization of plasma rich in growth factors (PRGF-Endoret)-derived fibrin clot interactome. *J Tissue Eng Regen Med*, 9(11), E1-12.
- Anitua, E., Prado, R., Troya, M., Zalduendo, M., de la Fuente, M., Pino, A., . . . Orive, G. (2016). Implementation of a more physiological plasma rich in growth factor (PRGF) protocol: Anticoagulant removal and reduction in activator concentration. *Platelets*, 27(5), 459-466.
- Anitua, E., Sánchez, M., Orive, G., & Andía, I. (2007). The potential impact of the preparation rich in growth factors (PRGF) in different medical fields. *Biomaterials*, 28(31), 4551-4560.
- Anitua, E., Tierno, R., de Lagrán, Z. M., Alkhraisat, M. H., Tierno Sr, R., & Alkhraisat, M. (2024). Bioactive Effect of Plasma-Rich in Growth Factors (PRGFs) on Cell-Based In Vitro Models of Skin Inflammation in Relation to Inflammatory Skin Disorders. *Cureus*, 16(11).
- Anitua, E., Zalduendo, M. M., Prado, R., Alkhraisat, M. H., & Orive, G. (2015). Morphogen and proinflammatory cytokine release kinetics from PRGF-Endoret fibrin scaffolds: Evaluation of the effect of leukocyte inclusion. *Journal of Biomedical Materials Research Part A*, 103(3), 1011-1020.
- Arnoczky, S. P., & Shebani-Rad, S. (2013). The basic science of platelet-rich plasma (PRP): what clinicians need to know. *Sports medicine and arthroscopy review*, 21(4), 180-185.
- Arslantunali, D., Dursun, T., Yucel, D., Hasirci, N., & Hasirci, V. (2014). Peripheral nerve conduits: technology update. *Medical Devices: Evidence and Research*, 405-424.
- Bagdatoglu, C., Saray, A., Surucu, H. S., Ozturk, H., & Tamer, L. (2002). Effect of trapidil in ischemia/reperfusion injury of peripheral nerves. *Neurosurgery*, 51(1), 212-220.
- Bain, J., Mackinnon, S., & Hunter, D. (1989). Functional evaluation of complete sciatic, peroneal, and posterior tibial nerve lesions in the rat. *Plastic and reconstructive surgery*, 83(1), 129-136.
- Baradaran, A., El-Hawary, H., Efanov, J. I., & Xu, L. (2021). *Peripheral nerve healing: so near and yet so far*. Paper presented at the Seminars in Plastic Surgery.
- Barrientos, S., Brem, H., Stojadinovic, O., & Tomic-Canic, M. (2014). Clinical application of growth factors and cytokines in wound healing. *Wound Repair Regen*, 22(5), 569-578.
- Bateman, E. A., Pripotnev, S., Larocerie-Salgado, J., Ross, D. C., & Miller, T. A. (2025). Assessment, management, and rehabilitation of traumatic peripheral nerve injuries for non-surgeons. *Muscle Nerve*, 71(5), 696-714.
- Belin, S., Zuloaga, K. L., & Poitelon, Y. (2017). Influence of Mechanical Stimuli on Schwann Cell Biology. *Front Cell Neurosci*, 11, 347.
- Burnett, M. G., & Zager, E. L. (2004). Pathophysiology of peripheral nerve injury: a brief review. *Neurosurg Focus*, 16(5), E1.
- Cagli, K., Bagci, C., Gulec, M., Cengiz, B., Akyol, O., Sari, I., . . . Dinckan, H. (2005). In vivo effects of caffeic acid phenethyl ester on myocardial ischemia-reperfusion injury and apoptotic changes in rats. *Annals of Clinical & Laboratory Science*, 35(4), 440-448.

- Campbell, W. W. (2008). Evaluation and management of peripheral nerve injury. *Clin Neurophysiol*, 119(9), 1951-1965.
- Carp, S. (2015). *Peripheral nerve injury an anatomical and physiological approach for physical therapy intervention*: FA Davis.
- Carraro, U., Boncompagni, S., Gobbo, V., Rossini, K., Zampieri, S., Mosole, S., . . . Ambrosio, F. (2015). Persistent muscle fiber regeneration in long term denervation. past, present, future. *European Journal of Translational Myology*, 25(2).
- Carraro, U., Coletti, D., & Kern, H. (2014). The Ejtm specials “the long-term denervated muscle”. *European Journal of Translational Myology*, 24(1), 3292.
- Catala, M., & Kubis, N. (2013). Chapter 3 - Gross anatomy and development of the peripheral nervous system. In G. Said & C. Krarup (Eds.), *Handbook of Clinical Neurology* (Vol. 115, pp. 29-41): Elsevier.
- Chahla, J., Cinque, M. E., Piuze, N. S., Mannava, S., Geeslin, A. G., Murray, I. R., . . . LaPrade, R. F. (2017). A call for standardization in platelet-rich plasma preparation protocols and composition reporting: a systematic review of the clinical orthopaedic literature. *JBJS*, 99(20), 1769-1779.
- Chernousov, M. A., & Carey, D. J. (2003). $\alpha V\beta 8$ integrin is a Schwann cell receptor for fibrin. *Experimental cell research*, 291(2), 514-524.
- Couch, B., Hayward, D., Baum, G., Sakthiyendran, N. A., Harder, J., Hernandez, E. J., & MacKay, B. (2024). A systematic review of steroid use in peripheral nerve pathologies and treatment. *Front Neurol*, 15, 1434429.
- Cruz, A. J. M., & De Jesus, O. (2023). Neurotmesis. In *StatPearls [Internet]*: StatPearls Publishing.
- Das, K., & Roychoudhury, A. (2014). Reactive oxygen species (ROS) and response of antioxidants as ROS-scavengers during environmental stress in plants. *Frontiers in Environmental Science*, Volume 2 - 2014.
- de Medinaceli, L., Freed, W. J., & Wyatt, R. J. (1982). An index of the functional condition of rat sciatic nerve based on measurements made from walking tracks. *Experimental neurology*, 77(3), 634-643.
- Ding, X.-G., Li, S.-W., Zheng, X.-M., Hu, L.-Q., Hu, W.-L., & Luo, Y. (2009). The effect of platelet-rich plasma on cavernous nerve regeneration in a rat model. *Asian journal of andrology*, 11(2), 215.
- Dohan, D. M., Choukroun, J., Diss, A., Dohan, S. L., Dohan, A. J., Mouhyi, J., & Gogly, B. (2006). Platelet-rich fibrin (PRF): a second-generation platelet concentrate. Part II: platelet-related biologic features. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology, and Endodontology*, 101(3), e45-e50.
- Dohan Ehrenfest, D. M., Andia, I., Zumstein, M. A., Zhang, C. Q., Pinto, N. R., & Bielecki, T. (2014). Classification of platelet concentrates (Platelet-Rich Plasma-PRP, Platelet-Rich Fibrin-PRF) for topical and infiltrative use in orthopedic and sports medicine: current consensus, clinical implications and perspectives. *Muscles Ligaments Tendons J*, 4(1), 3-9.
- Duong, Q.-V., Kintzing, M. L., Kintzing, W. E., Abdallah, I. M., Brannen, A. D., & Kaddoumi, A. (2019). Plasma rich in growth factors (PRGF) disrupt the blood-brain barrier integrity and elevate amyloid pathology in the brains of 5XFAD mice. *International Journal of Molecular Sciences*, 20(6), 1489.

- Elgazzar, R., Mutabagani, M., Abdelaal, S., & Sadakah, A. (2008). Platelet rich plasma may enhance peripheral nerve regeneration after cyanoacrylate reanastomosis: a controlled blind study on rats. *International journal of oral and maxillofacial surgery*, 37(8), 748-755.
- Elhessy, H. M., Habotta, O. A., Eldesoqui, M., Elsaed, W. M., Soliman, M. F. M., Sewilam, H. M., . . . Lashine, N. H. (2023). Comparative neuroprotective effects of Cerebrolysin, dexamethasone, and ascorbic acid on sciatic nerve injury model: Behavioral and histopathological study. *Front Neuroanat*, 17, 1090738.
- Elsayed, H. R. H., Rabei, M. R., Elshaer, M. M. A., El Nashar, E. M., Alghamdi, M. A., Al-Qahtani, Z., & Nabawy, A. (2023). Suppression of neuronal apoptosis and glial activation with modulation of Nrf2/HO-1 and NF-kB signaling by curcumin in streptozotocin-induced diabetic spinal cord central neuropathy. *Frontiers in Neuroanatomy*, 17, 1094301.
- Emel, E., Ergün, S. S., Kotan, D., Gürsoy, E. B., Parman, Y., Zengin, A., & Nurten, A. (2011). Effects of insulin-like growth factor-I and platelet-rich plasma on sciatic nerve crush injury in a rat model. *Journal of Neurosurgery*, 114(2), 522-528.
- Erdemli, H. K., Akyol, S., Armutcu, F., & Akyol, O. (2015). Antiviral properties of caffeic acid phenethyl ester and its potential application. *J Intercult Ethnopharmacol*, 4(4), 344-347.
- Everts, P. A., Lana, J. F., Onishi, K., Buford, D., Peng, J., Mahmood, A., . . . Podesta, L. (2023). Angiogenesis and tissue repair depend on platelet dosing and bioformulation strategies following orthobiological platelet-rich plasma procedures: a narrative review. *Biomedicines*, 11(7), 1922.
- Fathi, S. S., & Zaminy, A. (2017). Stem cell therapy for nerve injury. *World journal of stem cells*, 9(9), 144.
- Faust, A., DeMartini, S. J., Carey-Ewend, A., Crock, L. W., Buday, S. K., Brogan, D. M., & Dy, C. J. (2024). Concepts of pain management following nerve injuries: multidisciplinary approach. *Journal of Hand Surgery Global Online*, 6(5), 749-755.
- Feng, D.-F., Chen, E.-T., Li, X.-Y., Liu, Y., & Wang, Y. (2010). Standardizing optic nerve crushes with an aneurysm clip. *Neurological Research*, 32(5), 476-481.
- Finnerup, N. B., Kuner, R., & Jensen, T. S. (2020). Neuropathic pain: from mechanisms to treatment. *Physiological reviews*.
- Flieger, J., Flieger, W., Baj, J., & Maciejewski, R. (2021). Antioxidants: Classification, Natural Sources, Activity/Capacity Measurements, and Usefulness for the Synthesis of Nanoparticles. *Materials (Basel)*, 14(15).
- Fosu, K., Quarshie, J. T., Offei, N. A., Serwaa, A., Tuah, B., Sobo, A. K., . . . Aikins, A. R. (2024). Caffeic Acid Phenethyl Ester Suppresses Cytokine-and Chemotherapy-Induced Inflammation in Triple-Negative Breast Cancer via NF-κB Signalling. *Natural Product Communications*, 19(11), 1934578X241298830.
- Galloway III, E. B., Jensen, R. L., Dailey, A. T., Gregory Thompson, B., & Shelton, C. (2000). Role of topical steroids in reducing dysfunction after nerve injury. *The Laryngoscope*, 110(11), 1907-1910.
- Geuna, S. (2015). The sciatic nerve injury model in pre-clinical research. *Journal of Neuroscience Methods*, 243, 39-46.
- Geuna, S., Raimondo, S., Fregnan, F., Haastert-Talini, K., & Grothe, C. (2016). In vitro models for peripheral nerve regeneration. *European Journal of Neuroscience*, 43(3), 287-296.

- Geuna, S., Raimondo, S., Ronchi, G., Di Scipio, F., Tos, P., Czaja, K., & Fornaro, M. (2009). Chapter 3: Histology of the peripheral nerve and changes occurring during nerve regeneration. *Int Rev Neurobiol*, 87, 27-46.
- Giannini, S., Cielo, A., Bonanome, L., Rastelli, C., Derla, C., Corpaci, F., & Falisi, G. (2015). Comparison between PRP, PRGF and PRF: lights and shadows in three similar but different protocols. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 19(6), 927-930.
- Gorson, K. C. (2025). Evolving understanding of Guillain-Barré syndrome pathophysiology and the central role of the classical complement pathway in axonal injury. *Frontiers in neurology*, 16, 1572949.
- Gölcük, V. A., & Şeneldir, L. (2025). The effect of caffeic acid phenethyl ester on facial nerve regeneration. *Acta Oto-Laryngologica*, 145(3), 270-276.
- Griffin, J. W., Hogan, M. V., Chhabra, A. B., & Deal, D. N. (2013). Peripheral nerve repair and reconstruction. *JBJS*, 95(23), 2144-2151.
- Grosu-Bularda, A., Vancea, C. V., Hodea, F. V., Cretu, A., Bordeanu-Diaconescu, E. M., Dumitru, C. S., . . . Hariga, C. S. (2025). Optimizing Peripheral Nerve Regeneration: Surgical Techniques, Biomolecular and Regenerative Strategies-A Narrative Review. *Int J Mol Sci*, 26(8).
- Gu, D., Xia, Y., Ding, Z., Qian, J., Gu, X., Bai, H., . . . Yao, D. (2024). Inflammation in the peripheral nervous system after injury. *Biomedicines*, 12(6), 1256.
- Gundersen, H. J., & Jensen, E. B. (1987). The efficiency of systematic sampling in stereology and its prediction. *J Microsc*, 147(Pt 3), 229-263.
- He, H., & Ruan, N. (2024). Factors influencing inferior alveolar nerve injury after extraction of mandibular third molar. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*, 29(5), e613-e619.
- Helvacioglu, F., Kandemir, E., Karabacak, B., Karatas, I., Pecen, A., Ercan, I., . . . Dagdeviren, A. (2018). Effect of creatine on rat sciatic nerve injury: a comparative ultrastructural study.
- Hochberg, Z., Hertz, P., & Benderly, A. (1984). Caffeine stimulates growth hormone secretion by cultured rat pituitary cells. *Journal of endocrinological investigation*, 7, 59-60.
- Hou, L., Ma, J., Feng, X., Chen, J., Dong, B.-h., Xiao, L., . . . Guo, B. (2024). Caffeic acid and diabetic neuropathy: Investigating protective effects and insulin-like growth factor 1 (IGF-1)-related antioxidative and anti-inflammatory mechanisms in mice. *Heliyon*, 10(12).
- Huebner, E. A., & Strittmatter, S. M. (2009). Axon regeneration in the peripheral and central nervous systems. *Cell biology of the axon*, 305-360.
- Ikumi, A., Hara, Y., Yoshioka, T., Kanamori, A., & Yamazaki, M. (2018). Effect of local administration of platelet-rich plasma (PRP) on peripheral nerve regeneration: An experimental study in the rabbit model. *Microsurgery*, 38(3), 300-309.
- Italiano Jr, J. E., Richardson, J. L., Patel-Hett, S., Battinelli, E., Zaslavsky, A., Short, S., . . . Klement, G. L. (2008). Angiogenesis is regulated by a novel mechanism: pro-and antiangiogenic proteins are organized into separate platelet α granules and differentially released. *Blood, The Journal of the American Society of Hematology*, 111(3), 1227-1233.
- Jang, M.-H., Shin, M.-C., Kang, I.-S., Baik, H.-H., Cho, Y.-H., Chu, J.-P., . . . Kim, C.-J. (2002). Caffeine induces apoptosis in human neuroblastoma cell line SK-N-MC. *Journal of Korean Medical Science*, 17(5), 674.

- Jia, Y., Jiang, S., Chen, C., Lu, G., Xie, Y., Sun, X., & Huang, L. (2019). Caffeic acid phenethyl ester attenuates nuclear factor- κ B-mediated inflammatory responses in Müller cells and protects against retinal ganglion cell death. *Molecular medicine reports*, 19(6), 4863-4871.
- Johnson, S. A., Shouman, K., Shelly, S., Sandroni, P., Berini, S. E., Dyck, P. J. B., . . . Lamb, C. J. (2021). Small fiber neuropathy incidence, prevalence, longitudinal impairments, and disability. *Neurology*, 97(22), e2236-e2247.
- Jomova, K., Raptova, R., Alomar, S. Y., Alwasel, S. H., Nepovimova, E., Kuca, K., & Valko, M. (2023). Reactive oxygen species, toxicity, oxidative stress, and antioxidants: chronic diseases and aging. *Archives of Toxicology*, 97(10), 2499-2574.
- Jones, N. F., & Machado, G. R. (2011). Tendon transfers for radial, median, and ulnar nerve injuries: current surgical techniques. *Clinics in plastic surgery*, 38(4), 621-642.
- Kamble, N., Shukla, D., & Bhat, D. (2019). Peripheral nerve injuries: Electrophysiology for the neurosurgeon. *Neurology India*, 67(6), 1419-1422.
- Kaplan, S., Canan, S., Altunkaynak, M. E., Odacı, E., Aslan, H., & Unal, B. (2012). An unbiased way to estimate total quantities: the fractionator technique. *Neuroquantology*, 10(1), 54-65.
- Kapur, R., Zufferey, A., Boilard, E., & Semple, J. W. (2015). Nouvelle cuisine: platelets served with inflammation. *The Journal of Immunology*, 194(12), 5579-5587.
- Kasai, M., Fukumitsu, H., Soumiya, H., & Furukawa, S. (2011). Caffeic acid phenethyl ester reduces spinal cord injury-evoked locomotor dysfunction. *Biomedical research*, 32(1), 1-7.
- Khan, M., Elango, C., Ansari, M. A., Singh, I., & Singh, A. K. (2007). Caffeic acid phenethyl ester reduces neurovascular inflammation and protects rat brain following transient focal cerebral ischemia. *Journal of neurochemistry*, 102(2), 365-377.
- Kim, D. H., Midha, R., Murovic, J. A., Spinner, R. J., & Teil, R. (2007). *Kline and Hudson's nerve injuries: operative results for major nerve injuries, entrapments and tumors*: Elsevier Health Sciences.
- Kim, J. W., Kim, J. M., Choi, M. E., Jeon, E. J., Park, J.-M., Kim, Y.-M., . . . Choi, J.-S. (2022). Platelet-rich plasma loaded nerve guidance conduit as implantable biocompatible materials for recurrent laryngeal nerve regeneration. *NPJ Regenerative Medicine*, 7(1), 49.
- Koka, R., & Hadlock, T. A. (2001). Quantification of functional recovery following rat sciatic nerve transection. *Experimental neurology*, 168(1), 192-195.
- Kuffler, D. P. (2014). An assessment of current techniques for inducing axon regeneration and neurological recovery following peripheral nerve trauma. *Progress in Neurobiology*, 116, 1-12.
- Kulkarni, N. P., Vaidya, B., Narula, A. S., & Sharma, S. S. (2022). Caffeic acid phenethyl ester (CAPE) attenuates paclitaxel-induced peripheral neuropathy: a mechanistic study. *Current Neurovascular Research*, 19(3), 293-302.
- Lam, T. C., & Leung, Y. Y. (2024). Innovations in peripheral nerve regeneration. *Bioengineering*, 11(5), 444.
- Laranjinha, J., Vieira, O. I., Madeira, V. t., & Almeida, L. (1995). Two related phenolic antioxidants with opposite effects on vitamin E content in low density lipoproteins oxidized by ferrylmyoglobin: consumption vs regeneration. *Archives of biochemistry and biophysics*, 323(2), 373-381.

- Lavorato, A., Aruta, G., De Marco, R., Zeppa, P., Titolo, P., Colonna, M. R., . . . Battiston, B. (2023). Traumatic peripheral nerve injuries: a classification proposal. *J Orthop Traumatol*, 24(1), 20.
- Lee, A. C., Vivian, M. Y., Lowe III, J. B., Brenner, M. J., Hunter, D. A., Mackinnon, S. E., & Sakiyama-Elbert, S. E. (2003). Controlled release of nerve growth factor enhances sciatic nerve regeneration. *Experimental neurology*, 184(1), 295-303.
- Lee, J. C., Trott, S., & Wax, M. K. (2025). Novel approaches in peripheral nerve repair: a review of current and emerging therapies. *Plastic and Aesthetic Research*, 12, N/A-N/A.
- Li, H., Han, Z., Liu, D., Zhao, P., Liang, S., & Xu, K. (2013). Autologous platelet-rich plasma promotes neurogenic differentiation of human adipose-derived stem cells in vitro. *International Journal of Neuroscience*, 123(3), 184-190.
- Li, Q., Pan, S., Dangaria, S. J., Gopinathan, G., Kolokythas, A., Chu, S., . . . Luan, X. (2013). Platelet-rich fibrin promotes periodontal regeneration and enhances alveolar bone augmentation. *Biomed Res Int*, 2013, 638043.
- Li, R., Li, D., Wu, C., Ye, L., Wu, Y., Yuan, Y., . . . Jiang, T. (2020). Nerve growth factor activates autophagy in Schwann cells to enhance myelin debris clearance and to expedite nerve regeneration. *Theranostics*, 10(4), 1649.
- Li, R., Li, D.-h., Zhang, H.-y., Wang, J., Li, X.-k., & Xiao, J. (2020). Growth factors-based therapeutic strategies and their underlying signaling mechanisms for peripheral nerve regeneration. *Acta Pharmacologica Sinica*, 41(10), 1289-1300.
- Li, R., Liu, Z., Pan, Y., Chen, L., Zhang, Z., & Lu, L. (2014). Peripheral nerve injuries treatment: a systematic review. *Cell biochemistry and biophysics*, 68, 449-454.
- Li, W., Liu, G., Liang, J., Wang, X., Song, M., Liu, X., . . . Zhang, B. (2025). The Dance Between Schwann Cells and Macrophages During the Repair of Peripheral Nerve Injury: W. Li et al. *Neuroscience Bulletin*, 1-15.
- Li, Y., Kang, S., Halawani, D., Wang, Y., Alves, C. J., Ramakrishnan, A., . . . He, X. (2022). Macrophages facilitate peripheral nerve regeneration by organizing regeneration tracks through Plexin-B2. *Genes & development*, 36(3-4), 133-148.
- Liao, H.-F., Chen, Y.-Y., Liu, J.-J., Hsu, M.-L., Shieh, H.-J., Liao, H.-J., . . . Chen, Y.-J. (2003). Inhibitory effect of caffeic acid phenethyl ester on angiogenesis, tumor invasion, and metastasis. *Journal of agricultural and food chemistry*, 51(27), 7907-7912.
- Liu, H., Zhou, Y., & Tang, L. (2017). Caffeine induces sustained apoptosis of human gastric cancer cells by activating the caspase-9/caspase-3 signalling pathway. *Molecular medicine reports*, 16(3), 2445-2454.
- Liu, Q., Wang, X., & Yi, S. (2018). Pathophysiological changes of physical barriers of peripheral nerves after injury. *Frontiers in neuroscience*, 12, 597.
- Logvynenko, I., & Bursova, V. (2024). Inferior alveolar nerve injury after sagittal split osteotomy of the mandible: A literature review. *Chinese Journal of Plastic and Reconstructive Surgery*, 6(4), 219-227.
- Lopes, B., Sousa, P., Alvites, R., Branquinho, M., Sousa, A. C., Mendonça, C., . . . Maurício, A. C. (2022). Peripheral nerve injury treatments and advances: one health perspective. *International Journal of Molecular Sciences*, 23(2), 918.
- Lorente, A., Mariscal, G., Barrios, C., & Lorente, R. (2023). Nerve injuries after glenohumeral dislocation, a systematic review of incidence and risk factors. *Journal of Clinical Medicine*, 12(13), 4546.

- Lu, Y., Li, Q., Liu, Y.-Y., Sun, K., Fan, J.-Y., Wang, C.-S., & Han, J.-Y. (2015). Inhibitory effect of caffeic acid on ADP-induced thrombus formation and platelet activation involves mitogen-activated protein kinases. *Scientific reports*, 5(1), 13824.
- Luís, A., Amado, S., Geuna, S., Rodrigues, J., Simões, M., Santos, J., . . . Ferreira, A. (2007). Long-term functional and morphological assessment of a standardized rat sciatic nerve crush injury with a non-serrated clamp. *Journal of neuroscience methods*, 163(1), 92-104.
- Mackinnon, S. E., Dellon, A. L., Hudson, A. R., & Hunter, D. A. (1984). Chronic nerve compression—an experimental model in the rat. *Annals of plastic surgery*, 13(2), 112-120.
- Madura, T., Tomita, K., & Terenghi, G. (2011). Ibuprofen improves functional outcome after axotomy and immediate repair in the peripheral nervous system. *J Plast Reconstr Aesthet Surg*, 64(12), 1641-1646.
- Maita, K. C., Garcia, J. P., Avila, F. R., Torres-Guzman, R. A., Ho, O., Chini, C. C., . . . Forte, A. J. (2023). Evaluation of the aging effect on peripheral nerve regeneration: a systematic review. *Journal of Surgical Research*, 288, 329-340.
- Martino, M. M., Briquez, P. S., Ranga, A., Lutolf, M. P., & Hubbell, J. A. (2013). Heparin-binding domain of fibrin (ogen) binds growth factors and promotes tissue repair when incorporated within a synthetic matrix. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 110(12), 4563-4568.
- Masgutov, R., Masgutova, G., Mullakhmetova, A., Zhuravleva, M., Shulman, A., Rogozhin, A., . . . Idrisova, K. (2019). Adipose-derived mesenchymal stem cells applied in fibrin glue stimulate peripheral nerve regeneration. *Frontiers in medicine*, 6, 68.
- Masuki, H., Okudera, T., Watanebe, T., Suzuki, M., Nishiyama, K., Okudera, H., . . . Kawase, T. (2016). Growth factor and pro-inflammatory cytokine contents in platelet-rich plasma (PRP), plasma rich in growth factors (PRGF), advanced platelet-rich fibrin (A-PRF), and concentrated growth factors (CGF). *Int J Implant Dent*, 2(1), 19.
- Menorca, R. M., Fussell, T. S., & Elfar, J. C. (2013). Nerve physiology: mechanisms of injury and recovery. *Hand Clin*, 29(3), 317-330.
- Merry, T. L., & Ristow, M. (2016). Do antioxidant supplements interfere with skeletal muscle adaptation to exercise training? *The Journal of physiology*, 594(18), 5135-5147.
- Miloro, M., Ghali, G., Larsen, P., & Waite, P. (2004). *Peterson's principles of oral and maxillofacial surgery*. Hamilton, Ont.
- Mizisin, A. P., & Weerasuriya, A. (2011). Homeostatic regulation of the endoneurial microenvironment during development, aging and in response to trauma, disease and toxic insult. *Acta Neuropathol*, 121(3), 291-312.
- Moon, L. D. F. (2018). Chromatolysis: Do injured axons regenerate poorly when ribonucleases attack rough endoplasmic reticulum, ribosomes and RNA? *Developmental neurobiology*, 78(10), 1011-1024.
- Morroni, F., Sita, G., Graziosi, A., Turrini, E., Fimognari, C., Tarozzi, A., & Hrelia, P. (2018). Neuroprotective effect of caffeic acid phenethyl ester in a mouse model of Alzheimer's disease involves Nrf2/HO-1 pathway. *Aging and disease*, 9(4), 605.
- Mozzati, M., Gallesio, G., di Romana, S., Bergamasco, L., & Pol, R. (2014). Efficacy of plasma-rich growth factor in the healing of postextraction sockets in patients affected by insulin-dependent diabetes mellitus. *J Oral Maxillofac Surg*, 72(3), 456-462.

- Muhammad Abdul Kadar, N. N., Ahmad, F., Teoh, S. L., & Yahaya, M. F. (2021). Caffeic Acid on Metabolic Syndrome: A Review. *Molecules*, 26(18), 5490.
- Murray, P. J., & Wynn, T. A. (2011). Protective and pathogenic functions of macrophage subsets. *Nature Reviews Immunology*, 11(11), 723-737.
- Murtaza, G., Karim, S., Akram, M. R., Khan, S. A., Azhar, S., Mumtaz, A., & Bin Asad, M. H. H. (2014). Caffeic acid phenethyl ester and therapeutic potentials. *BioMed research international*, 2014(1), 145342.
- Murtazina, A., & Adameyko, I. (2023). The peripheral nervous system. *Development*, 150(9), dev201164.
- Natarajan, K., Singh, S., Burke Jr, T. R., Grunberger, D., & Aggarwal, B. B. (1996). Caffeic acid phenethyl ester is a potent and specific inhibitor of activation of nuclear transcription factor NF-kappa B. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 93(17), 9090-9095.
- Nevmerzhytska, N., Yaremenko, L., & Grabovyi, O. (2025). Review of fundamental and modern concepts of peripheral nerve regeneration. *Neurophysiology*, 1-7.
- Ni, L., Yao, Z., Zhao, Y., Zhang, T., Wang, J., Li, S., & Chen, Z. (2023). Electrical stimulation therapy for peripheral nerve injury. *Front Neurol*, 14, 1081458.
- Oliveira, E. F., Mazzer, N., Barbieri, C. H., & Selli, M. (2001). Correlation between functional index and morphometry to evaluate recovery of the rat sciatic nerve following crush injury: experimental study. *Journal of reconstructive microsurgery*, 17(01), 069-076.
- Panda, S., Purkayastha, A., Mohanty, R., Nayak, R., Satpathy, A., Das, A. C., . . . Fabbro, M. D. (2020). Plasma rich in growth factors (PRGF) in non-surgical periodontal therapy: a randomized clinical trial. *Brazilian Oral Research*, 34, e034.
- Park, J. H., Lee, J. K., Kim, H. S., Chung, S. T., Eom, J. H., Kim, K. A., . . . Oh, H. Y. (2004). Immunomodulatory effect of caffeic acid phenethyl ester in Balb/c mice. *International Immunopharmacology*, 4(3), 429-436.
- Pellegrini, G., Seol, Y., Gruber, R., & Giannobile, W. (2009). Pre-clinical models for oral and periodontal reconstructive therapies. *Journal of dental research*, 88(12), 1065-1076.
- Pfister, B. J., Gordon, T., Loverde, J. R., Kochar, A. S., Mackinnon, S. E., & Cullen, D. K. (2011). Biomedical engineering strategies for peripheral nerve repair: surgical applications, state of the art, and future challenges. *Critical Reviews™ in Biomedical Engineering*, 39(2).
- Porter, A. G., & Jänicke, R. U. (1999). Emerging roles of caspase-3 in apoptosis. *Cell death & differentiation*, 6(2), 99-104.
- Prakash, S., & Thakur, A. (2011). Platelet concentrates: past, present and future. *J Maxillofac Oral Surg*, 10(1), 45-49.
- Previtali, S. C. (2021). Peripheral nerve development and the pathogenesis of peripheral neuropathy: the sorting point. *Neurotherapeutics*, 18(4), 2156-2168.
- Purves, D., Augustine, G. J., Fitzpatrick, D., Hall, W., LaMantia, A.-S., & White, L. (2019). *Neurosciences: De Boeck Supérieur*.
- Qin, J., Wang, L., Sun, Y., Sun, X., Wen, C., Shahmoradi, M., & Zhou, Y. (2016). Concentrated growth factor increases Schwann cell proliferation and neurotrophic factor secretion and promotes functional nerve recovery in vivo. *International journal of molecular medicine*, 37(2), 493-500.

- Qiu, J., Liao, X., & Deng, R. (2025). The prevalence and risk factors for peripheral nerve injury following arthroplasty: a systematic review and meta-analysis. *Journal of Orthopaedic Surgery and Research*, 20(1), 137.
- Reina, M. A., Sala-Blanch, X., Fabiola, M., Arriazu, R., & Prats-Galino, A. (2015). Connective tissues of peripheral nerves. *Textbook of Regional Anesthesia and Acute Pain Management*.
- Rempel, D., Dahlin, L., & LUNDBORG, G. (1999). Pathophysiology of nerve compression syndromes: response of peripheral nerves to loading. *JBJS*, 81(11), 1600-1610.
- Rizwana, N., Agarwal, V., & Nune, M. (2021). Antioxidant for neurological diseases and neurotrauma and bioengineering approaches. *Antioxidants*, 11(1), 72.
- Robinson, L. R. (2004). Traumatic injury to peripheral nerves. *Supplements to clinical neurophysiology*, 57, 173-186.
- Rodríguez, F. J., Valero-Cabré, A., & Navarro, X. (2004). Regeneration and functional recovery following peripheral nerve injury. *Drug discovery today: disease models*, 1(2), 177-185.
- Rotaru-Zavaleanu, A.-D., Lungulescu, C. V., Bunescu, M. G., Vasile, R. C., Gheorman, V., Gresita, A., & Dinescu, V. C. (2024). Occupational Carpal Tunnel Syndrome: a scoping review of causes, mechanisms, diagnosis, and intervention strategies. *Frontiers in Public Health*, 12, 1407302.
- Saiz, L. C., Erviti, J., Leache, L., & Gutiérrez-Valencia, M. (2023). Restoring Study PRGF: a randomized clinical trial on plasma rich in growth factors for knee osteoarthritis. *Trials*, 24(1), 37.
- Sánchez, M., Anitua, E., Delgado, D., Prado, R., Sánchez, P., Fiz, N., . . . Padilla, S. (2017). Ultrasound-guided plasma rich in growth factors injections and scaffolds hasten motor nerve functional recovery in an ovine model of nerve crush injury. *J Tissue Eng Regen Med*, 11(5), 1619-1629.
- Sari, A. N., Dhanjal, J. K., Elwakeel, A., Kumar, V., Meidinna, H. N., Zhang, H., . . . Kaul, S. C. (2022). A low dose combination of withaferin A and caffeic acid phenethyl ester possesses anti-metastatic potential in vitro: molecular targets and mechanisms. *Cancers*, 14(3), 787.
- Sariguney, Y., Yavuzer, R., Elmas, C., Yenicesu, I., Bolay, H., & Atabay, K. (2008). Effect of platelet-rich plasma on peripheral nerve regeneration. *Journal of reconstructive microsurgery*, 24(03), 159-167.
- Sarikcioglu, L., Demir, N., & Demirtop, A. (2007). A standardized method to create optic nerve crush: Yasargil aneurysm clip. *Experimental eye research*, 84(2), 373-377.
- Schmid, A. B., Fundaun, J., & Tamin, B. (2020). Entrapment neuropathies: a contemporary approach to pathophysiology, clinical assessment, and management. *Pain reports*, 5(4), e829.
- Seddon, H. J. (1943). THREE TYPES OF NERVE INJURY. *Brain*, 66(4), 237-288.
- Semis, H. S., Gur, C., Ileriturk, M., Kaynar, O., & Kandemir, F. M. (2021). Investigation of the anti-inflammatory effects of caffeic acid phenethyl ester in a model of λ -Carrageenan-induced paw edema in rats. *Human & experimental toxicology*, 40(12_suppl), S721-S738.
- Senses, F., Önder, M. E., Koçyigit, I. D., Kul, O., Aydin, G., Inal, E., . . . Tekin, U. (2016). Effect of Platelet-Rich Fibrin on Peripheral Nerve Regeneration. *Journal of Craniofacial Surgery*, 27(7), 1759-1764.

- Senturk, A., Harmantepe, A. T., Yordanagil, M., Celik, B., Budak, O., Doganay, S., . . . Mutlu, F. (2025). Evaluation of the Effect of Platelet-Rich Plasma Injection After Recurrent Nerve Injury in Rats. *Laryngoscope Investigative Otolaryngology*, 10(2), e70087.
- Soifer, M., Tovar, A., Wang, M., Mousa, H. M., Yennam, S., Sabater, A. L., . . . Perez, V. L. (2022). A multicenter report of the use of plasma rich in growth factors (PRGF) for the treatment of patients with ocular surface diseases in North America. *The ocular surface*, 25, 40-48.
- Su, Q., Nasser, M. I., He, J., Deng, G., Ouyang, Q., Zhuang, D., . . . Li, Z. (2022). Engineered Schwann cell-based therapies for injury peripheral nerve reconstruction. *Frontiers in cellular neuroscience*, 16, 865266.
- Sud'Ina, G., Mirzoeva, O., Pushkareva, M., Korshunova, G. A., Sumbatyan, N., & Varfolomeev, S. (1993). Caffeic acid phenethyl ester as a lipoxygenase inhibitor with antioxidant properties. *FEBS letters*, 329(1-2), 21-24.
- Sulaiman, W., & Gordon, T. (2013). Neurobiology of peripheral nerve injury, regeneration, and functional recovery: from bench top research to bedside application. *Ochsner Journal*, 13(1), 100-108.
- Sumarwoto, T., Poetera, C. Y., & Abimanyu, D. (2021). Peripheral nerve injury and its regeneration processes: a biomolecular point of view. *Bali Medical Journal*, 10(2), 927-934.
- Sun, Y., Zabihi, M., Li, Q., Li, X., Kim, B. J., Ubogu, E. E., . . . Zhao, C. (2023). Drug permeability: From the blood–brain barrier to the peripheral nerve barriers. *Advanced therapeutics*, 6(4), 2200150.
- Sunderland, S. (1951). A classification of peripheral nerve injuries producing loss of function. *Brain*, 74(4), 491-516.
- Supra, R., & Agrawal, D. K. (2023). Peripheral nerve regeneration: opportunities and challenges. *Journal of spine research and surgery*, 5(1), 10.
- Szendzielorz, E., & Spiewak, R. (2025). Caffeine as an Active Molecule in Cosmetic Products for Hair Loss: Its Mechanisms of Action in the Context of Hair Physiology and Pathology. *Molecules*, 30(1), 167.
- Şahin, A., Kaya, S., Türkcü, G., Cingü, A. K., Yüksel, H., Türkcü, F. M., . . . Şahin, M. (2013). The effects of caffeic acid phenethyl ester in acute methanol toxicity on rat retina and optic nerve. *Cutaneous and ocular toxicology*, 32(4), 263-267.
- Tal, S., Hadanny, A., Sasson, E., Suzin, G., & Efrati, S. (2017). Hyperbaric Oxygen Therapy Can Induce Angiogenesis and Regeneration of Nerve Fibers in Traumatic Brain Injury Patients. *Frontiers in Human Neuroscience*, Volume 11 - 2017.
- Tambuwalla, M. M., Khan, M. N., Thompson, P., & McCarron, P. A. (2019). Albumin nano-encapsulation of caffeic acid phenethyl ester and piceatannol potentiated its ability to modulate HIF and NF-kB pathways and improves therapeutic outcome in experimental colitis. *Drug delivery and translational research*, 9, 14-24.
- Tey, R. V., Haldankar, P., Joshi, V. R., Raj, R., & Maradi, R. (2022). Variability in Platelet-Rich Plasma Preparations Used in Regenerative Medicine: A Comparative Analysis. *Stem cells international*, 2022(1), 3852898.
- Tian, R., Zhou, Y., Ren, Y., Zhang, Y., & Tang, W. (2025). Wallerian degeneration: From mechanism to disease to imaging. *Heliyon*, 11(1).
- Tolba, M. F., Azab, S. S., Khalifa, A. E., Abdel-Rahman, S. Z., & Abdel-Naim, A. B. (2013). Caffeic acid phenethyl ester, a promising component of propolis with a plethora of

- biological activities: A review on its anti-inflammatory, neuroprotective, hepatoprotective, and cardioprotective effects. *IUBMB life*, 65(8), 699-709.
- Topp, K. S., & Boyd, B. S. (2006). Structure and biomechanics of peripheral nerves: nerve responses to physical stresses and implications for physical therapist practice. *Physical therapy*, 86(1), 92-109.
- Toratani, A. (2013). Caffeic Acid Phenethyl Ester Ameliorates Depression- and Anxiety-like Behaviors of Mice Exposed to Chronic Mild Stress. *Journal of Neurophysiology and Neurological Disorders*.
- Torul, D., Bereket, M. C., Onger, M. E., & Altun, G. (2018). Comparison of the Regenerative Effects of Platelet-Rich Fibrin and Plasma Rich in Growth Factors on Injured Peripheral Nerve: An Experimental Study. *J Oral Maxillofac Surg*, 76(8), 1823.e1821-1823.e1812.
- Ubogu, E. E. (2020). Biology of the human blood-nerve barrier in health and disease. *Experimental neurology*, 328, 113272.
- Ubogu, E. E. (2024). Structural and Functional Characteristics of the Human Blood-Nerve Barrier with Translational Implications to Peripheral Nerve Autoimmune Disorders. In *Neuroimmune Diseases: From Cells to the Living Brain* (pp. 273-342): Springer.
- Udina, E., Voda, J., Gold, B. G., & Navarro, X. (2003). Comparative dose-dependence study of FK506 on transected mouse sciatic nerve repaired by allograft or xenograft. *Journal of the Peripheral Nervous System*, 8(3), 145-154.
- Varejão, A. S., Cabrita, A. M., Meek, M. F., Bulas-Cruz, J., Melo-Pinto, P., Raimondo, S., . . . Giacobini-Robecchi, M. G. (2004). Functional and morphological assessment of a standardized rat sciatic nerve crush injury with a non-serrated clamp. *J Neurotrauma*, 21(11), 1652-1670.
- Varejão, A. S., Meek, M. F., Ferreira, A. J., Patrício, J. A., & Cabrita, A. M. (2001). Functional evaluation of peripheral nerve regeneration in the rat: walking track analysis. *Journal of neuroscience methods*, 108(1), 1-9.
- Varier, P., Raju, G., Madhusudanan, P., Jerard, C., & Shankarappa, S. A. (2022). A Brief Review of In Vitro Models for Injury and Regeneration in the Peripheral Nervous System. *International Journal of Molecular Sciences*, 23(2), 816.
- Vela, F. J., Martínez-Chacón, G., Ballestín, A., Campos, J. L., Sánchez-Margallo, F. M., & Abellán, E. (2020). Animal models used to study direct peripheral nerve repair: a systematic review. *Neural Regeneration Research*, 15(3), 491-502.
- Wagner, R., Heckman, H. M., & Myers, R. R. (1998). Wallerian degeneration and hyperalgesia after peripheral nerve injury are glutathione-dependent. *Pain*, 77(2), 173-179.
- Walker, J. L., Evans, J. M., Meade, P., Resig, P., & Siskin, B. F. (1994). Gait-stance duration as a measure of injury and recovery in the rat sciatic nerve model. *Journal of neuroscience methods*, 52(1), 47-52.
- Wang, S., Liu, X., Kang, Z., & Wang, Y. (2023). Platelet-rich plasma promotes peripheral nerve regeneration after sciatic nerve injury. *Neural Regen Res*, 18(2), 375-381.
- Wang, X., Feng, S., & Song, H. (2024). Caffeic acid phenethyl ester encapsulated in self-assemble rice peptides nanoparticles: Storage stability, in vitro release, and their interaction mechanisms. *Foods*, 13(5), 755.
- Wei, C., Guo, Y., Ci, Z., Li, M., Zhang, Y., & Zhou, Y. (2024). Advances of Schwann cells in peripheral nerve regeneration: from mechanism to cell therapy. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 175, 116645.

- Weyh, A., Pucci, R., Valentini, V., Fernandes, R., & Salman, S. (2021). Injuries of the Peripheral Mandibular Nerve, Evaluation of Interventions and Outcomes: A Systematic Review. *Craniomaxillofac Trauma Reconstr*, 14(4), 337-348.
- Widodo, W., Aprilya, D., & Satria, O. (2025). Regenerative Medicine: A New Horizon in Peripheral Nerve Injury and Repair. *Orthop Rev (Pavia)*, 17, 133572.
- Wolthers, M., Moldovan, M., Binderup, T., Schmalbruch, H., & Krarup, C. (2005). Comparative electrophysiological, functional, and histological studies of nerve lesions in rats. *Microsurgery: Official Journal of the International Microsurgical Society and the European Federation of Societies for Microsurgery*, 25(6), 508-519.
- Wu, G., Wen, X., Kuang, R., Lui, K. W., He, B., Li, G., & Zhu, Z. (2024). Roles of macrophages and their interactions with Schwann cells after peripheral nerve injury. *Cellular and Molecular Neurobiology*, 44(1), 11.
- Wu, J., Omene, C., Karkoszka, J., Bosland, M., Eckard, J., Klein, C. B., & Frenkel, K. (2011). Caffeic acid phenethyl ester (CAPE), derived from a honeybee product propolis, exhibits a diversity of anti-tumor effects in pre-clinical models of human breast cancer. *Cancer Letters*, 308(1), 43-53.
- Yadav, A., Ramasamy, T. S., Lin, S. C., Chen, S. H., Lu, J., Liu, Y. H., . . . Wu, C. C. (2022). Autologous Platelet-Rich Growth Factor Reduces M1 Macrophages and Modulates Inflammatory Microenvironments to Promote Sciatic Nerve Regeneration. *Biomedicines*, 10(8).
- Yao, X., Kong, L., Qiao, Y., Brand, D., Li, J., Yan, Z., . . . Fan, C. (2024). Schwann cell-secreted frizzled-related protein 1 dictates neuroinflammation and peripheral nerve degeneration after neurotrauma. *Cell Reports Medicine*, 5(11).
- Yardim, A., Kandemir, F. M., Ozdemir, S., Kucukler, S., Comakli, S., Gur, C., & Celik, H. (2020). Quercetin provides protection against the peripheral nerve damage caused by vincristine in rats by suppressing caspase 3, NF- κ B, ATF-6 pathways and activating Nrf2, Akt pathways. *Neurotoxicology*, 81, 137-146.
- Yordanov, Y. (2019). Caffeic acid phenethyl ester (CAPE): Pharmacodynamics and potential for therapeutic application. *Pharmacia*, 66, 107-114.
- Yu, H., Liu, J., Ma, J., & Xiang, L. (2014). Local delivery of controlled released nerve growth factor promotes sciatic nerve regeneration after crush injury. *Neuroscience letters*, 566, 177-181.
- Zavala, A., Martinez, P. C., Gutierrez, G. G., Vara, M. D., & Pawlikowski, W. (2023). The Combined Use of Curcumin and Platelet-Rich Plasma Enhances Axonal Regeneration in Acute Nerve Injuries: An Experimental Study in a Rat Model. *J Hand Microsurg*, 15(1), 31-36.
- Zhang, Y., Deng, Q., Hong, H., Qian, Z., Wan, B., & Xia, M. (2024). Caffeic acid phenethyl ester inhibits neuro-inflammation and oxidative stress following spinal cord injury by mitigating mitochondrial dysfunction via the SIRT1/PGC1 α /DRP1 signaling pathway. *Journal of Translational Medicine*, 22(1), 304.
- Zhou, L., Yang, H., Wang, J., Liu, Y., Xu, Y., Xu, H., . . . Ge, W. (2023). The Therapeutic Potential of Antioxidants in Chemotherapy-Induced Peripheral Neuropathy: Evidence from Preclinical and Clinical Studies. *Neurotherapeutics*, 20(2), 339-358.
- Ziegler, C. G., Van Sloun, R., Gonzalez, S., Whitney, K. E., DePhillipo, N. N., Kennedy, M. I., . . . LaPrade, R. F. (2019). Characterization of growth factors, cytokines, and chemokines in bone marrow concentrate and platelet-rich plasma: a prospective analysis. *The American journal of sports medicine*, 47(9), 2174-2187.

EKLER

Ek 1. Etik Kurul Onayı



T.C.
ONDOKUZ MAYIS ÜNİVERSİTESİ
Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu



KURUL KARARI

KARAR NO: 2023/83	Proje KABUL NO: 2023-83	KARAR TARİHİ: 14.12.2023
"KAFFEİK ASİT FENETİL ESTER'İN PERİFERİK SİNİR HASARININ TEDAVİSİNDE ETKİLERİNİN DENEYSEL OLARAK İNCELENMESİ"		
YÜRÜTÜCÜ	Prof. Dr. Mehmet Cihan BERKET	TC: 42325044420
E-POSTA	cbereket@omu.edu.tr	MOBİL TEL: 5325816644
KURUM	OMÜ Dış Hekimliği Fakültesi	İÇ HAT TEL NO: 8206
• Yukarıda tanımlanan Laboratuvar Hayvanları ile yapılan çalışmayı; belirtilen araştırmacılar ile gerçekleştireceğini, ekip dışında başka kişileri HADYEK ten izin almadan iştirak ettirmeyeceğini, çalışmanın başından sonuna kadar başkaları ile paylaşmayacağını ve yayın haline dönüştüğünde belirtilen katkı sırasına göre yayınlayacağını, • Üniversitemiz WEB sayfasında güncel hali yayınlanan, Ondokuz Mayıs Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu Yönergesine uygun olarak çalışacağını, • Onay alınmış Projede belirtilen Dency Hayvanları Kullanımına müsaade edilen kişilerin haricinde başkalarına hayvanlarda herhangi bir Deneysel işlem yaptırmayacağını ve Proje sürecinde işlemlerde ve çalışma ekibinde yapılacak her türlü değişiklikler için HADYEK'e izin başvurusunda bulunacağını ve onay gelinceye kadar çalışmalarını durduracağını, • Proje onay tarihinden itibaren her 6(altı) ay sonrasında HADYEK'e gelişim raporu vereceğini ve Proje bitim tarihini müteakiben 3 ay içerisinde çalışma sonucunu HADYEK'e bildireceğini, Bu Proje süresince, Ondokuz Mayıs Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu Yönergesinde yer alan etik ilkelerle uyumlayan veya beklenmeyen ters bir etki veya olay olduğunda derhal Yerel Etik Kurul'a bildireceğini Kabul ve taahhüt eden kimlik ve iletişim bilgileri yukarıda yazılı yürütücünün Araştırma Projesi, Etik Kurul Üyeleri tarafından OMU HADYEK yönergesi kapsamında Hayvan Hakları ve Dency Etik İlkelerine UYGUN bulunmuştur.		
İMZA Prof. Dr. Abdurrahman AKSOY Üye	KATILMADI Prof. Dr. S. Sırrı BİLGE Üye	İMZA Dr. Öğr. Üyesi İsmail Alper TARIM Üye
İMZA Prof. Dr. Umut Sami YAMAK Üye	KATILMADI Prof. Dr. H. Tahsin KEÇELİGİL Üye	İMZA Prof. Dr. N. Umut SAKALLIOĞLU Üye
İMZA Doç. Dr. Gökhan ARSLAN Üye	İMZA Prof. Dr. Aysun GÜMÜŞ Üye	İMZA Doç. Dr. Enes ATMACA Üye
İMZA Doç. Dr. Leman TOMAK Üye	İMZA Vet. Hek. Hakan FİDANBOY Üye	İMZA Doç. Dr. Berfin M GÖLCÜ Üye
İMZA Mak. müh. Reşat KURT Üye		KATILMADI Ahmet Ali BULUT Üye
İMZA Prof. Dr. Mustafa AYYILDIZ Başkan		

5070 Elektronik İmza Kanunu'na uygun olarak Güvenli Elektronik İmza ile üretilmiş yazı ekidir. Evrak teyidi <https://ebysorgu.omu.edu.tr> adresinden ilgi yazıda belirtilen kod ile yapılabilir.

ÖZGEÇMİŞ

Onur KALYONCUOĞLU Trabzon Kanuni Anadolu Lisesi’ni bitirdikten sonra Ordu Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi bölümünden 2018 yılında mezun oldu. 2021 yılında OMÜ Diş Hekimliği Fakültesi Ağız Diş ve Çene Cerrahisi Doktora programına girdi.

İletişim Bilgileri

ORCID: 0009-0006-2366-619X

Bildiriler:

1. Kalyoncuoğlu, O., Polat, N. N., Majıdov, N., Çelebi, M., Baş, B., Severe Subcutaneous Emphysema: A Report of Two Cases, Ağız ve Çene Yüz Cerrahisi Birliği Derneği 17. Uluslararası Kongresi, 10-14 May 2024, Antalya, Türkiye.
2. Kalyoncuoğlu, O., Bulut, E., Akbulut, N., Saraç, D., FROM GRAFT FAILURE TO SUCCESS: INFERIOR ALVEOLAR NERVE TRANSPOSITION AND IMPLANT PLACEMENT IN SEVERE MANDIBULAR ATROPHY, Aim Academy 6th International Symposium, 28-31 Oct 2024, Antalya, Türkiye.