



T.C.
ERCIYES ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ANESTEZİYOLOJİ VE REANİMASYON ANABİLİM DALI

RATLARDA SİYATİK SİNİR ANASTOMOZU SONRASI
CAPPARIS SPINOSA UYGULAMASININ SİNİR
İYİLEŞMESİ ÜZERİNE ETKİSİNİN FONKSİYONEL,
ELEKTROMİYOGRAFİK ve HİSTOPATOLOJİK
OLARAK DEĞERLENDİRİLMESİ

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Dr. İbrahim ERKAN

KAYSERİ-2021



T.C.
ERCIYES ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ANESTEZİYOLOJİ VE REANİMASYON ANABİLİM DALI

RATLARDA SİYATİK SİNİR ANASTOMOZU SONRASI
CAPPARIS SPINOSA UYGULAMASININ SİNİR
İYİLEŞMESİ ÜZERİNE ETKİSİNİN FONKSİYONEL,
ELEKTROMİYOGRAFİK ve HİSTOPATOLOJİK
OLARAK DEĞERLENDİRİLMESİ

Hazırlayan
Dr. İbrahim ERKAN

Tez Yöneticisi
Prof. Dr. Cihangir BİÇER

Bu çalışma Erciyes Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi
Tarafından (TTU-2019-9521)Desteklenmiştir.

KAYSERİ-2021

TEŞEKKÜR

Tıpta Uzmanlık eğitimim süresince katkı ve yardımlarını esirgemeyen, bilgi ve tecrübelerinden yararlandığım, yetişmemde büyük emekleri olan E.Ü. Tıp Fakültesi Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı'ndaki **tüm saygıdeğer hocalarıma**,

Bu çalışmanın ortaya çıkmasında ve eğitim sürem boyunca bana her zaman yol gösteren, desteğini üzerimde hep hissettiğim E.Ü. Tıp Fakültesi Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı Öğretim Üyesi ve tez danışmanım **Prof. Dr. Cihangir BİÇER'e**,

Işık mikroskobu görüntülenmesi ve yorumunu gerçekleştiren E.Ü. Tıp Fakültesi Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı Öğretim Üyesi **Doç. Dr. Arzu Hanım YAY'a**,

Kapari meyve ekstresinin hazırlanmasını gerçekleştiren Sağlık Bilimleri Üniversitesi Gülhane Eczacılık Fakültesi Farmasötik Botanik AD Öğretim Üyesi **Doç. Dr. Ayşe Baldemir Kılıç'a**,

Elektromiyografik ölçümlerin yapılmasını ve yorumlanmasını gerçekleştiren E. Ü. Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı Öğretim Üyesi **Dr. Öğr. Üyesi Mehmet Fatih YETKİN'e**,

Deney sırasında sinir kesileri ve anastomozlarını yapan, bana fikirleriyle yön gösteren sevgili dostum Ortopedi ve Travmatoloji uzmanı **Araş. Gör Dr. Alparslan YAZICI'ya**

Keyifle birlikte çalıştığım sevgili **asistan arkadaşları**mın herbirine,

Bana verdikleri emekleri ne buraya nede başka bir yere yazmakla anlatamayacağım, desteklerini hep arkamda hissettiğim **canım annem, babam ve kardeşime**,

Pek kıymetli eşim **Gülten ERKAN'a** ve kızım **Beren İpek Erkan'a** sonsuz teşekkür ederim...

Dr. İbrahim ERKAN

KAYSERİ-2021

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	i
İÇİNDEKİLER	ii
KISALTMALAR	v
TABLolar LİSTESİ	vii
ŞEKİLLER VE RESİMLER LİSTESİ.....	viii
ÖZET	ix
ABSTRACT.....	xi
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	5
2.1. Capparis Spinosa.....	5
2.2. Sinir Sistemi.....	8
2.2.1. Sinir Dokusu.....	9
2.2.2. Nöron.....	9
2.2.3. Periferik Sinir Anatomisi.....	11
2.2.4. Sıçan Siyatik Sinir Anatomisi	12
2.2.5. Periferik Sinir Histolojisi.....	13
2.2.5.1. Endonöryum	13
2.2.5.2. Perinöryum	13
2.2.5.3. Epinöryum	14
2.2.6. Periferik Sinir Dejenerasyonu ve Rejenerasyonu.....	14
2.2.6.1. Sinir Hücre Gövdesi	14
2.2.6.2. Distal segment	15
2.2.6.3. Proksimal segment.....	15
2.2.6.4. Makrofaj ve Schwann hücreleri.....	15
2.2.7. Periferik Sinir Yaralanmaları	16
2.2.7.1. Seddon Sınıflaması	16
2.2.7.2. Sunderland sınıflaması	17

2.3. Belirteçler.....	18
2.3.1. Protein Gene Product 9.5 (PGP 9.5).....	18
2.3.2. S-100	18
2.4. Sitokinler.....	19
2.4.1. İnterferon gama (INF- γ)	19
2.4.2. İnterlökin 1 α (IL-1 α)	19
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	20
3.1. Grupların Belirlenmesi.....	20
3.2. C. Spinoso Meyve Ekstresinin Hazırlanması	21
3.2.1. Bitki Materyali Temini:.....	21
3.2.2. Ekstraksiyon Yöntemi	22
3.2.3. Yüksek Basınçlı Sıvı Kromatografisi Yöntemi (YBSK):	23
3.3. Ratlarda Siyatik Sinir Hasarlanması	23
3.4. C. Spinoso Uygulanması	27
3.5. Fonksiyonel ve Elektromiyografik Değerlendirme.....	28
3.5.1. Siyatik Fonksiyonel İndeks	28
3.5.2. Elektromiyografi	29
3.6. Histopatolojik Analizler.....	31
3.6.1. Doku Takibi ve Gömme	31
3.6.2. Histomorfometrik değerlendirme	33
3.6.3. İmmünfloresan Boyama	33
3.6.4. İmmunohistokimyasal uygulama	34
3.7. İstatistiksel Yöntem.....	36
4. BULGULAR.....	37
4.1. Histolojik Bulgular.....	37
4.1.1. Histomorfometrik değerlendirme bulguları.....	37
4.1.2. İmmunoflorasan boyama bulguları	39
4.1.3. İmmunohistokimyasal uygulama bulguları	41

4.2. Fonksiyonel ve Elektromiyografik Bulgular.....	43
4.2.1. Siyatik fonksiyonel indeks bulguları	43
4.2.2. Elektromiyografi bulguları	43
4.3. Yüksek Basınçlı Sıvı Kromatografisi (YBSK) Analiz Bulguları	45
5. TARTIŞMA.....	47
6. SONUÇLAR.....	55
KAYNAKLAR	56
TEZ ONAY SAYFASI.....	70



KISALTMALAR

ALP	: Alkalen fosfataz
BKAP	: Bileşik kas aksiyon potansiyeli
C	: Cerrahi grubu
CSE	: Capparis spinosa meyve ekstresi gurubu
DAB	: Diaminobenzidin
EMG	: Elektromiyografi
IL	: İnterlökin
IL-1R	: İnterlökin 1 reseptör
INF-γ	: İnterferon Gama
IT	: Ortalama parmaklar arası genişlik
K	: Kontrol grubu
LİF	: Lökemi inhibitör faktör
MSS	: Merkezi sinir sistemi
NASH	: Non- alkolik steatohepatiti
OSS	: Otonom sinir sistemi
PBS	: Fosfat tamponlu salin
PGE₂	: Prostoglandin E ₂
PGP 9.5	: Protein gene product
PL	: Ayak boyu
PSS	: Periferik sinir sistemi
SFI	: Siyatik fonksiyonel indeks
SGOT	: Serum Glutamik Oksaloasetik Transaminaz
SGPT	: Serum Glutamik Piruvik Transaminaz
SSS	: Somatik sinir sistemi

- TNF** : Tumor Nekrozis Faktör
TS : Parmaklar arası genişlik
UCH-L1 : Ubikitin karboksi terminal hidrolaz 1
WD : Wallerian dejenerasyon
YBSK : Yüksek basınçlı sıvı kromatografisi yöntemi



TABLolar LİSTESİ

Tablo 1. Erlanger- Gasser Sınıflaması.....	10
Tablo 2. Oil Red-O Boyama Metodu.....	33
Tablo 4. İmmunofloresan Boyama Metodu.....	34
Tablo 5. Rutin Histolojik Doku Takibi Metodu	35
Tablo 6. İmmünohistokimya Boyama Metodu	36
Tablo 7: Akson Sayılarının Gruplara Göre Karşılaştırılması	38
Tablo 8. Akson Çaplarının Gruplara Göre Karşılaştırılması	39
Tablo 9. İmmunofloresan İnceleme Sonuçlarının Gruplara Göre Karşılaştırılması.....	41
Tablo 10. İmmunohistokimyasal sonuçlarının gruplara göre karşılaştırılması.....	42
Tablo 11. SFI değerlerinin gruplara göre karşılaştırılması	43
Tablo 12. EMG sonuçlarının gruplara göre karşılaştırılması	45
Tablo 13. YBSK analiz bulguları	45

ŞEKİLLER VE RESİMLER LİSTESİ

Şekiller

Şekil 1.	Nöronlar-Anatomik sınıflama.....	10
Şekil 2.	Sıçan Siyatik Sinir Anatomisi.....	12
Şekil 3.	Periferik Sinirin Katmanları.....	13

Resimler

Resim 1.	<i>C. spinosa</i> (Kapari) meyvesi.....	21
Resim 2.	Hareketli maserasyon işlemi.....	22
Resim 3.	Filtrasyon (süzme).....	22
Resim 4.	Süzüntü sonrası kalan posa ve çözücü ekleme işlemi.....	22
Resim 5:	Süzüntü.....	22
Resim 6.	Rotavapor (geri çeviren soğutucu) ile çözücünün ortamdan uzaklaştırılması.....	23
Resim 7.	Çözücü uzaklaştırıldıktan sonra balonda toplanan kapari ekstresi.....	23
Resim 8.	Cerrahi alan hazırlanması.....	24
Resim 9.	Siyatik sinirin serbestleştirilme aşamaları.....	25
Resim 10.	Siyatik sinir kesi sonrası anastomozu mikroskopik görüntüsü.....	26
Resim 11.	Gavaj uygulama.....	27
Resim 12.	Siyatik fonksiyonel indeks için yürüme kulvarı.....	28
Resim 13.	Nörofizyolojik çalışma.....	30
Resim 14.	42. Günde cerrahi insizyon bölgesi, siyatik sinir mikroskopik görüntüsü ve doku örneklerinin alınması.....	32
Resim 15.	Oil red O ışık mikroskopi görüntüsü.....	38
Resim 16.	İmmunofloresan boyama görüntüleri.....	40
Resim 17.	İmmunohistokimyasal boyama görüntüleri.....	42
Resim 18.	EMG görüntüleri.....	44
Resim 19.	Kapari meyve ektresinin YBSK kromatogramı.....	46

**RATLARDA SİYATİK SİNİR ANASTOMOZU SONRASI CAPPARIS SPINOSA
UYGULAMASININ SİNİR İYİLEŞMESİ ÜZERİNE ETKİSİNİN
FONKSİYONEL, ELEKTROMİYOGRAFİK ve HİSTOPATOLOJİK OLARAK
DEĞERLENDİRİLMESİ**

ÖZET

Amaç: Bu çalışmada ratlarda deneysel olarak oluşturulan sinir hasarı sonrasında Anti-inflamatuar, anti-oksidan, anti-fibrotik ve nöroprotektif etkileri olduğu bilinen C. spinosa'nın sinir iyileşmesi üzerine morfolojik, fonksiyonel ve elektromiyografik etkilerini göstermeyi amaçladık.

Gereç ve Yöntem: Deneysel olarak planlanan araştırmada 33 adet Wistar albino cinsi dişi rat kullanılmıştır. On adet rat kontrol grubu, 12 adet rat cerrahi grubu, 11 adet rat tedavi grubu olarak ayrıldı. Kontrol grubu 42 gün boyunca herhangi bir işlem yapılmadan takip edildi. Cerrahi grubu siyatik sinir kesisi yapıp cerrahi prosedür ile onarıldı. Tedavi grubunda ise siyatik sinir kesisi yapıp cerrahi prosedür ile onarıldı ve 42 gün boyunca 100 mg/kg C.spinosa tedavisi oral yolla uygulandı. Tüm ratlara 42. günlerde fonksiyonel ve elektromiyografik değerlendirme yapıldı. SFI, elektromiyografik bulguları, mikroskopik bulguları istatistiksel olarak karşılaştırıldı.

Bulgular: SFI ölçümlerinde kontrol grubu değerleri istatistiksel olarak cerrahi ve tedavi grubu değerlerinden anlamlı olarak düşüktü ($p<0,001$). Cerrahi ve tedavi grupları arasında farklılık bulunmamaktadır. Kontrol grubu akson sayıları istatistiksel olarak cerrahi ve tedavi gruplarından yüksektir ($p<0,001$). Cerrahi grubu ile tedavi grubu akson sayıları istatistiksel olarak benzerdir. Tüm grupların akson çapları istatistiksel olarak birbirinden farklıdır ($p<0,001$). En yüksek akson çapı kontrol grubuna, en düşük akson çapı ise cerrahi grubuna aittir. S100 değerleri tüm gruplar arasında istatistiksel olarak farklıdır ($p<0,001$). En yüksek S100 değeri tedavi grubuna, en düşük S100 değeri cerrahi grubuna aittir. Kontrol grubu latans değerleri istatistiksel olarak tedavi ve cerrahi gruplarından anlamlı olarak düşüktür. Tedavi ve cerrahi grubu değerleri istatistiksel olarak benzerdir. Kontrol grubunun amplitüd değerleri istatistiksel olarak cerrahi grubundan yüksektir, tedavi grubu amplitüd değerleri kontrol ve cerrahi grubu ile benzerdir.

Sonuç: Periferik sinir hasarında kapari uygulamasının sinir iyileşmesine katkı sağlayabileceği histolojik ve elektrofizyolojik olarak gösterilmiştir fakat fonksiyonel olarak erken dönemde katkı saptanmadı.

Anahtar kelimeler: Capparid spinosa, periferik sinir hasarı, sinir iyileşmesi



**AFTER SCIATIC NERVE ANASTOMOSIS IN THE RATS FUNCTIONAL,
ELECTROMIOGRAPHIC AND HISTOPATHOLOGICALEVALUATION OF
THE EFFECT OF CAPPARIS SPINOSA APPLICATION ON NERVE
HEALING**

ABSTRACT

Objectives: We aimed to show the morphological and electromyographic content of *C. spinosa*, which is known to have anti-inflammatory, anti-oxidant, anti-fibrotic and neuroprotective effects after nerve damage in these rats.

Materials and Methods: In the experimentally planned study, 33 female Wistar albino rats were used. Ten rats were divided into control group, 12 rats surgical group, 11 rats as treatment group. The control group was followed for 42 days without any action. In the surgical group, the sciatic nerve was cut and repaired with a surgical procedure. In the treatment group, the sciatic nerve was cut and repaired by surgical procedure, and 100 mg / kg *C. spinosa* treatment was administered orally for 42 days. Functional and electromyographic evaluation was performed on all rats on the 42nd day. SFI, electromyographic findings, microscopic findings were compared statistically.

Results: In SFI measurements, the control group values were statistically significantly lower than the surgery and treatment group values ($p < 0.001$). There is no difference between surgical and treatment groups. The number of axons in the control group is statistically higher than the surgical and treatment groups ($p < 0.001$). The number of axons in the surgical group and the treatment group are statistically similar. Axon diameters of all groups are statistically different from each other ($p < 0.001$). The highest axon diameter belongs to the control group and the lowest axon diameter belongs to the surgical group. S100 values are statistically different between all groups ($p < 0.001$). The highest S100 value belongs to the treatment group and the lowest S100 value belongs to the surgical group. The latency values of the control group are statistically significantly lower than the treatment and surgery groups. The latency values of the control group are statistically significantly lower than the treatment and surgery groups. Treatment and surgery group values are statistically similar. The amplitude values of the control group

are statistically higher than the surgery group, the treatment group amplitude values are similar to the control and surgery groups.

Conclusion: It has been shown histologically and electrophysiologically that caper application may contribute to nerve healing in peripheral nerve damage, but no functional contribution was found in the early period.

Keywords: Capparidaceae, peripheral nerve injury, nerve healing



1. GİRİŞ VE AMAÇ

Periferik sinir hasarlanmasını takip eden ilk birkaç saat içinde hücre sitoplazmasında ve çekirdeğinde ödem ve kromatolizis meydana gelir ⁽¹⁾. Aksonal kökte meydana gelen ödem birkaç gün devamlılığını korur. 2-3 gün içinde Wallerian dejenerasyon (WD) denilen akson ve miyelinlerde meydana gelen değişiklikler anterograd ve retrograd yönde gerçekleşir. WD sırasında salgılanan sitokinler pro-inflamatuar ve anti-inflamatuar sitokinler (sırasıyla; up-regülasyon ve down-regulasyon yaparlar) olarak ikiye ayrılır. Pro-inflamatuar sitokinler [İnterlökin -1 (IL-1), IL-2, IL-6, Tümör nekrozis faktör (TNF), İnterferon Gama (IFN- γ)] WD'nin ilk fazında yer alırlar ve hasarlanmadan 2-3 gün sonra makrofaj artışına yol açarlar. Anti-inflamatuar sitokinler ise (IL-4, IL-10, Transforming growth faktör Beta), inflammatuar sürecin sonlanmasında rol alırlar ⁽²⁾.

Anterograd WD, Schwann hücreleri ve makrofajların hasar bölgesine göç etmesi ile devam eder ^(1,3). Makrofaj infiltrasyonu monosit kemoatraktant protein-1, Lökemi inhibitör faktör (LİF) ve IL-1 gibi sitokinleri salgılayan reaktif Schwann hücreleri tarafından artırılır ⁽⁴⁾. 21- 42 gün içerisinde sadece bazal membran kalır. Schwann hücrelerinde iki sinir ucunun bazal membranlarını birleştirmek amacıyla proliferasyon meydana gelir. Schwann hücreleri tarafından meydana getirilen gövde (Bungner bandı) üzerinde sinir rejenerasyonu devam eder ^(1,3). Schwann hücre artışındaki maksimum hızahasar oluşumunu takiben 3 gün sonra ulaşılır. Schwann hücresindeki bu artış genellikle 2-3 haftada 3 katına ulaşır, sonra frekansı azalmış şekilde devam eder. Rejenere olan aksonlar endonöral tüp içerisinde Schwann hücreleri ve bazal lamina ile

ilişki içinde sinir distaline doğru yol alarak rejeneratif üniteyi meydana getirir⁽³⁾. Büyüme yaklaşık olarak günde 1-3 mm kadardır. Sinir dokusunun bu yavaş iyileşme hızı sinirin distal segmentinde nörotropik faktör oluşumu için zamanı uzatmakta ve dolayısıyla rejenerasyonun hızlı bir şekilde meydana gelmesine engel olmaktadır⁽⁵⁾. Büyüme ile beraber eş zamanlı olarak skar dokusu da gelişir. Skar oluşumundaki kollajen, iskemi ve serbest oksijen radikallerinin sinir dokusunda oluşturduğu hasar nedeniyle, hasarlanan sinir dokusunun iyileşme süreci eski halinden uzak bir seviyede sonuçlanabilir⁽⁶⁾. Periferik sinirin tam iyileşmemesine bağlı duyuşal ve motor fonksiyonlarda tam geri dönüş olmayabilir ve bu durumda etkilenen organda paralizisi, nöropatik ağrı, disestezi, hiperrefleksi veya distoni gibi istenmeyen patolojik klinik durumlar ortaya çıkabilmektedir⁽⁴⁾. Bu gibi durumlar; iş gücü kayıplarına, kronik bakım ihtiyacı olan hastalara ve bu hastaların sebep olduğu ekonomik yüke neden olmaktadır.

Kapari (*C. Spinosa*) bitkisi geçmişten günümüze, tıbbi bitki ve gıda olarak kullanılmaktadır. Dünya genelinde *Capparis* cinsine ait 350'den fazla tür bulunmakta olup, bunlardan iki tanesi (*C. ovata* ve *C. spinosa*) ülkemizde doğal yayılış göstermektedir⁽⁷⁾. Bitkinin yaprakları, sertleşmiş dalları, meyveleri ve köklerinden elde edilen ekstreler; çeşitli kozmetik ürünlerinin elde edilmesinde, parfümlerde istenilen kokuyu elde etmede katkı maddesi olarak ve yaşlı hücreleri canlandırıcı özelliğinden dolayı saç dökülmelerine karşı çeşitli merhemlerin yapımında kullanılmaktadır⁽⁸⁾.

Ülkemizde ve dünya genelinde Kapari ile ilgili yapılmış bilimsel çalışmaların sıklığı giderek artmaktadır. Yapılmış çalışmalardan elde edilen bilgiler yeni çalışmalara kaynak olmuş ve yeni hipotezlerin geliştirilmesine sebep olmuştur. *C. spinosa*'nın fitokimyasal içeriği, inflamasyon ve hücre çoğalmasına etkisi çalışmalara konu olmuş, bazı etkilerinin mekanizmaları açıklanabilmiştir. *C. Spinosa*'nın meyve ve yapraklarından elde edilen ekstrelerin analizinde flavonoid ve polifenoller gibi birçok anti-oksidan özelliği bulunan maddenin yer aldığı yayınlanmış, ayrıca *C. Spinosa*'nın anti-inflamatuar ve anti-mikrobiyal aktivitesi ile ilgili birçok çalışma yapılmıştır⁽⁹⁻¹³⁾. *C. spinosa*; anti-oksidan etki ile serbest oksijen radikallerinin sinir dokusuna verecekleri zararı azaltır ve böylece sinir iyileşmesi üzerine olumlu etki yapabilir. Ayrıca bu bitkiden izole edilen p-metoksi benzoik asidin parasetamolun neden olduğu

hepatotoksositeye karşı anti-hepatotoksik etki yaptığı görülmüştür (14). Başka bir çalışmada, *C. spinosa*'nın sıçanlarda 6-Mercaptopurine bağlı hepatotoksosite ve oksidatif stres üzerine koruyucu etkisi olduğu gösterilmiştir (15). Domuzlarda antijene maruziyet sonucu oluşturulan bronkospazmda *C. spinosa* metanol ekstresinin doğrudan anti-histaminik etkiyle ya da mast hücrelerinden mediyatör salınımının engellenmesi gibi dolaylı mekanizmalarla anti-histaminik etkisi olduğu gösterilmiştir (16). Normal ve streptozosin ile indüklenen diyabetik sıçanlarda *C. spinosa* meyvesinin sulu ekstresinin tekli ve tekrarlanan 20 mg/kg dozunda oral uygulamalarının, lipid metabolizması üzerindeki etkisi incelenmiştir. *C. spinosa* sulu ekstresinin kan lipit düzeyleri üzerine etkisine bakılan bir çalışmada, hem normal hem de ciddi hiperglisemik sıçanlarda güçlü bir lipit düşürücü aktivite sergilediği sonucuna varılmıştır (17). Fare kemik iliği kaynaklı dentritik hücrelerin olgunlaşması üzerindeki etkilerinin araştırıldığı bir çalışmada CD40 ve CD80 ekspresyonlarını azalttığı görülmüş, bu bulgular *C. Spinosa* bitkisinin inflamatuvar hastalıkları tedavi etmek için kullanılabileceğini göstermiştir (18). İnsan periferik kanından elde edilen mononükleer hücrelerle yapılan başka bir çalışmada, *in vitro* *C. spinosa* uygulamasının immünmodülatör etkisi değerlendirilmiş ve IL-17'nin inhibe edildiği, IL-4 ekspresyonunun indüklendiği bulunmuştur. Bu çalışmada anti-inflamatuvar etkiler insan hücrelerinde gösterilmiştir (19). Non-alkolik steatohepatiti (NASH) olan insanlarda günlük Kapari (*C. spinosa*) turşusu tüketiminin hastalığın progresyonuna etkisinin bakıldığı bir çalışmada, tedaviden önce ve sonra antropometrik ölçümler yapılmış, yağlı karaciğer derecesi, lipoproteinler ve karaciğer enzimleri değerlendirilmiştir. Sonuçların doğrulanması için daha büyük kontrollü çalışmalara ihtiyaç olduğu belirtilmekle beraber 12 hafta boyunca günlük kapari meyvesi turşusu tüketiminin NASH hastalarında biyokimyasal parametrelerin iyileştirilmesinde potansiyel olarak etkili olabileceğini gösterilmiştir(20). Anti-inflamatuvar potansiyelini değerlendirmek için yapılmış farklı bir çalışmada ise farelerde deneysel olarak yapılan alerjik reaksiyon sonrası *C. spinosa*'nın etkisine bakılmış, inflamasyon bölgesine immün hücre infiltrasyonunda ve ödemde önemli ölçüde azalma olduğu ortaya koyulmuş, IFN- γ ve IL-17 gen ekspresyonunu inhibe ettiği görülmüştür(21). *C. spinosa*'nın anti-inflamatuvar ve immünomodülatör etkileri sinir iyileşmesi üzerine olumlu etki beklediğimiz diğer bir mekanizmadır. Ayrıca *Capparis spinosa*'nın; anti-

proliferatif, anti-viral, anti-fungal, HIV-1 reverse transkriptaz inhibitör etksi olduğu ile ilgili literatürde yayınlar mevcuttur (^{22,23}).

Periferik sinir iyileşmesini olumlu etkileyecek tedaviler dünya çapında bir ihtiyaç ve eksiklidir. Bu çalışma ile daha önce in-vitro ve in-vivo çalışmalarda inflamatuvar hücrelerde inhibisyona sebep olduğu ve anti-oksidan, anti-nosiseptif, anti-proliferatif etkilerinin olduğu gösterilmiş olan C. spinosa meyve metanol ekstresinin oral uygulanmasının rat periferik sinir rejenerasyonundaki fonksiyonel, immüno histokimyasal ve elektromiyografik etkileri ilk kez gösterilecektir. C. Spinosa meyve ekstresinin hasarlı sinir dokusunun iyileşmesi üzerine fonksiyonel etkilerini ve bunun hasarlı dokudaki inflamatuvar hücrelerdeki değişikliklerle ilgisini araştırmayı planladık.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Capparis Spinosa

Capparaceae familyasına ait bir bitki olan Kapari Türkiye’de kapari, kebere, kedi tırnağı, keper, şebellah, Hint hıyarı, geber otu gibi farklı isimlerle bilinir⁽²⁴⁻²⁶⁾.

İsmi eski Yunancadan alan, dünya genelinde yaklaşık 350 farklı çeşidi olan Kapari Türkiye coğrafyasında en fazla Capparis spinosa ve Capparis ovata olmak üzere yaygın olarak yetiştirilmekte, kullanımı ve Avrupa ülkelerine ihracatında günden güne artış olmaktadır^(15,24).

Kapari bitkisi, besin olarak tüketilmesinin yanında, son yıllarda endüstriyel bir ürün olarak da öne çıkarak; ilaç, kozmetik, boya ve yem sanayi gibi alanlarda birçok ülkede kullanılmaktadır ve bilimsel çalışmalara konu olmaktadır ^(27,28).

Kaparinin kök, yaprak, tomurcuk, meyve ve tohumlarının tedavi amaçlı kullanımı antik çağlara dayanmaktadır. Eski Mısır ve Araptababetinde böbrek ve gastrointestinal sistem hastalıklarında, akrep sokmalarında, cilt ve kulak hastalıklarında kullanılmıştır. Roma’da felç tedavisinde ve ereksiyon probleminde, eski Yunanda epilepsi nöbetlerinin tedavisinde kullanılmıştır⁽²⁹⁾. Günümüzde ise farklı coğrafyalarda halk tababetinde birçok hastalığın tedavisinde halen kullanılmaktadır. Kullanım alanlarına ve ülkelere bakacak olduğumuzda; Hindistan’da C. spinosa’nın tomurcuk ve kökleri çıban tedavisinde, yaprakları şişliklerde lokal etki beklentisiyle yakı olarak, kökleri ateş

düşürücü etki beklentisiyle, felç ve diş ağrısına karşı, gövdesi öksürük, astım ve iltihaplı hastalıkların tedavisinde, Çin'de *Capparis micracantha* kökleri yine Hindistan'daki kullanım alanlarına benzer şekilde ateşe ve ülsere karşı, Filipinler'de *Capparis zeylanica*'nın gövde kısmı mide hastalıkları ve koleranın tedavisi için kullanılmaktadır (²⁹). Fas'ta *C. spinosa*'nın meyveleri diyabet hastalığının tedavisinde (³⁰), Cezayir'de *C. ovata* anti-inflamatuar tedavide, Libya'da *Capparis orientalis* gastrointestinal sistem hastalıklarına karşı, *Capparis aegyptia*'nın meyveleri Mısır'da romatizma, ateş ve baş ağrısına karşı, İran'da *C. spinosa*'nın kök, meyve ve gövde kısmı diüretik olarak ve sıtmaya karşı tedavide kullanılmıştır (²⁹). Pakistan'da *Capparis decidua*'nın çeşitli kısımları diüretik olarak ayrıca romatizmaya, ateroskleroza ve migrene karşı kullanılmaktadır(³¹).

Halk arasında eski çağlardan günümüze kadar halen çeşitli hastalıklarda kullanılıyor olması literatürde Kapari ile ilgili birçok bilimsel araştırma yapılmasına neden olmuştur. *C. spinosa* ekstresinin, CCl₄ ile oluşan hepatoksisite nedeniyle artan serum enzim seviyelerini düşürdüğü gösterilmiştir (³²). *C. spinosa*'nın etkisi muhtemelen, anti-oksidan etkisine bağlı olarak hepatositlerin membranlarını yenilemesi ve membran geçirgenliğini düzeltmesi ile ilgilidir. *Capparis reispina*'nın gövdesinin etanol ekstresinin, parasetamola bağlı karaciğer hasarını azalttığı bildirilmiştir (³³). *C. decidua*'nın etanol ekstresinin, hepatotoksik etkileri azalttığı ve asetamite bağlı olarak indüklenmiş ALP (alkalen fosfataz), SGPT (serum glutamat pirüvat transaminaz) ve SGOT (serum glutamik oksaloasetik transaminaz) enzimlerinin seviyelerini düşürdüğü gösterilmiştir (³⁴). *C. spinosa*'nın meyvelerinin etanol ekstresinin 200 ve 400 mg/kg dozunun 28 gün boyunca Streptozosin ile diyabet oluşturulmuş sıçanlara oral yolla verilmesi sonucu hipoglisemik etkisi olduğu ortaya konmuştur (³⁵). Streptozosine bağlı diyabet oluşturulan sıçanlarda rutin (100 mg/kg'dan 45 gün süresince) uygulandığında açlık plazma kan şekerinde düşme, plazma insülin düzeyinde artma, lipid peroksidasyon ürünlerinde azalma ile birlikte enzimatik ve non-enzimatik anti-oksidan düzeylerinde artış olduğu yapılan farklı bir çalışmada gösterilmiştir (³⁶).

Yapılan çalışmalarda kaparinin Prostaglandin E₂ (PGE₂) inhibisyonu yoluyla anti-inflamatuar etkisinin varlığı ortaya konmuştur (³⁷). *C. spinosa* ve *decidua* ekstrelerinin anti-inflamatuar özellikleri birden çok çalışmalarda kanıtlanmış olup *Capparis*

zeylanica'nın ise hem ağrı kesici hem ateş düşürücü özelliği olduğuna dair çalışmalar yapılmıştır⁽³⁸⁾. *C. spinosa*'nın tomurcuklarından elde edilen metanol ekstresinin, herpes simpleks virüs Tip 2'nin çoğalmasını baskıladığı ve interlökin-12, interferon- γ ve TNF- α gibi pro-inflamatuar sitokinlerin ekspresyonunu artırdığı bildirilmiştir⁽²³⁾. *C. spinosa*'nın tohumlarının tümör hücrelerine karşı anti-proliferatif etki gösterdiği, anti-fungal ve HIV- 1 reverse transkriptazı inhibe ettiği bildirilmiştir^(22,39). Hamster oral mukozasında kimyasal olarak oluşturulan karisnogenezi kapari türlerinin engellediği gösterilmiştir⁽⁴⁰⁾.

Yine yapılan farklı bir çalışmada *C. spinosa*'nın anti-allerjik etkisini gösterilmiştir⁽¹⁶⁾. *C. spinosa*'nın butanolekstraktının gram-pozitif ve gram-negatif anti-bakteriyel özelliği saptanmıştır. *C. spinosa*'nın metanolik ekstraktlarının Herpes simpleks tip-2 enfeksiyonlarında periferik mononükleer hücrelerin ömrünü uzatıp pro-inflamatuar sitokinlerin (IL-12, IFN gama, TNF-alfa) salınımını artırdığı gösterilmiştir⁽²³⁾. *C. spinosa* ekstrelerinin, *Plasmodium falciparum*'a karşı potansiyel etkilere sahip olduğu değerlendirilmiştir⁽²³⁾. *C. decidua* kökleri, *C. spinosa*'nın köklerinin etanol ekstresi, *C. zeylanica*'nın köklerinin etanol, su, petroleum eter ekstreleri ve *C. grandiflora*'nın yapraklarının etanol ekstrelerinin anti-helmentik etkileri olduğu rapor edilmiştir. Tannin içeren kapari ekstrelerinin anti-helmentik etkiden sorumlu olabileceği değerlendirilmektedir⁽⁴¹⁾.

C. spinosa'nın etanol ekstraktlarının fibroblast çoğalması ve tip-1 kollajen üretimini önleyerek progresif sistemik skleroz tedavisinde faydalı olduğu bir başka çalışmada da bildirilmiştir⁽⁴²⁾. *C. spinosa*'nın sistemik skleroz hastalarında dermal fibroblastları etkileyerek hastalık ilerlemesini yavaşlattığını bildirmişlerdir⁽⁴³⁾. *C. spinosa*'nın sulu ekstresi, kolesterol biyosentezini azaltmada görev alır⁽¹⁷⁾.

C. spinosa'nın içerdiği yüksek flavonoid seviyeleri nedeniyle yaygın bir nörodejeneratif hastalık olan Alzheimer hastalığında inflamasyonla ilgili genlerde down-regülasyon yaptığı, nöroinflamasyona karşı koruyucu etkisi ve anti-oksidan özelliği sayesinde Alzheimer hastalarında diyetle kullanılmasının faydalı olabileceği gösterilmiştir⁽⁴⁴⁾.

Lipopolisakkarit ile indüklenen nöroinflamasyon sonrasında *C. spinosa* uygulanmasının hafıza ve bilişsel davranışlar üzerine etkilerinin araştırıldığı bir çalışmada, uygulanan

tedavi ile anti-inflamatuar ve nöroprotektif etki meydana getirildiği, bu sebeple C. spinosa tedavisinin nöral hasarlanmanın görüldüğü hastalıklarda etkili bir terapötik ajan olarak kullanılabileceği sonucuna varılmıştır (45).

C. spinosa solüsyonundancilt üzerine ıslak kompres yapan bir kadında alerjikkontakt dermatit oluştuğunu bildiren bir olgu sunumu bulunmaktadır (46). Bu yan etkiden başka herhangi bir toksisite ya da reaksiyon ile karşılaşılmamıştır.

2.2. Sinir Sistemi

Sinir sistemi; organlarımız arasında koordinasyon sağlayarak, organlardan kaynaklanan uyarıların algılanması, ilgili doku ve sistemlere iletilmesi, uyarının düzenlenmesi ve uyarıya gerekli cevabın verilmesini sağlayan sistemdir. Bu koordinasyonu sağlayan sistem nöron ve destek hücrelerinden meydana gelir (47).

Fonksiyonel olarak somatik sinir sistemi (SSS) ve otonomik sinir sistemi (OSS) olarak ikiye ayrılır. SSS bilinçli gerçekleştirilen, istemli olarak kontrol edilen fonksiyonları kontrol eder ve düzenler. Viseral organlar, düz kaslar, miyokard ve bezler haricinde tüm vücuttaki duyuşal ve motor sinir dağılımını sağlar. OSS, düz kasların, kardiyak ileti sisteminin ve bezlerin efferent istemsiz motor uyarılarını sağlar. Ek olarak viseral organların afferent duyuşal uyarılarını sağlar. OSS kendi içinde sempatik ve parasempatik sinir sistemi olmak üzere iki kısımda incelenir (47).

Anatomik olarak ise merkezi sinir sistemi (MSS) ve periferik sinir sistemi (PSS) olmak üzere iki kısımda incelenir. Merkezi sinir sistemi beyin ve omurilikten meydana gelmektedir. Beyin ve beyincikte santralde beyaz cevher bulunurken gri cevher periferde bulunur. Omurilikte ise santralde gri cevher, periferde beyaz cevher yer almaktadır. Kafatasını oluşturan kemik yapı beyni travmalara karşı korunaklı hale getirirken, meninksler de beyni çevreleyerek bu korumaya katkı sağlar. Meninksler; piamater, araknoidmater ve duramater adı verilen 3 katmanlı zar yapısındadır. Subaraknoid alanlarda ve ventriküller içerisinde yer alan beyin omurilik sıvısı (BOS) travmaya karşı beynin korunmasında, beslenmesinde ve atık madde uzaklaştırılmasında görev yapan sıvıdır (47).

Periferik sinir sistemi; MSS ve çevre arasında aracı olarak görev yapan, duyuşal ve motor liflerinden oluşan sinir sistemi parçasıdır. Periferik sinirler uyarıları periferden MSS'ne, MSS'den ise perifere taşırlar⁽⁴⁸⁾.

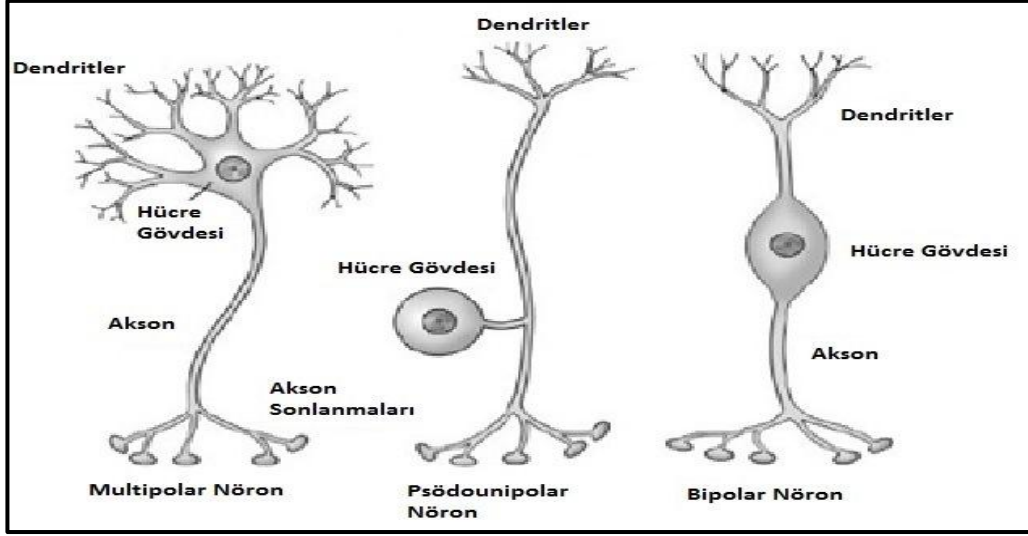
2.2.1. Sinir Dokusu

Sinir dokusu iki hücre tipi içermektedir. Bunlardan ilki sinir lifleri içeren, yapısal ve fonksiyonel olarak sinir sisteminin en küçük birimi olan nöronlardır. İkincisi ise nöronları koruyan, destekleyen, nöral aktiviteye ve nöral beslenmeye katılıp, sinir sisteminin savunması, miyelinizasyonunda görev yapan nöroglialardır ^(47,49). Nöroglia hücreleri yerleşim yerlerine göre periferik nöroglia ve merkezi nöroglia olarak ikiye ayrılırlar. Periferik nöroglia hücrelerine Schwann hücreleri, satellit hücreler, enterik nöroglia ve retinadaki Müller hücreleri örnek verilebilir. Oligodendrositler, astrositler, mikroglia ve ependim hücreleri merkezi nöroglia hücrelerini oluşturur. Oligodendrositler MSS'de miyelin kılıf oluşumunu sağlayan hücrelerdir ⁽⁴⁷⁾.

2.2.2. Nöron

Yapısal ve fonksiyonel olarak sinir sisteminin en küçük birimine nöron denir. Nöron; gövde, akson ve dentrit denilen uzantılardan meydana gelir. Uyarıların alınması, hedef doku veya sisteme iletilmesi, nörotransmitter salgılanması gibi görevleri vardır. Gövde, dentritler ve aksonun proksimal parçası MSS içerisinde bulunurken aksonun distal parçası MSS'den ayrılarak PSS'de ilgili periferik siniri oluşturmak üzere ilerler. Miyelin kılıf ise; MSS'de oligodendrosit, PSS'de ise Schwann hücresi tarafından yapılır⁽⁴⁷⁾.

Nöronlar hücre gövdesinde çıkan uzantılara göre; multipolar, bipolar ve psödounipolar nöronlar olmak üzere 3'e ayrılır ⁽⁴⁷⁾.



Şekil 1. Nöronlar-Anatomik sınıflama ⁽⁴⁷⁾

Multipolar nöronlarda akson tek olmasına rağmen, iki ya da daha çok dentrit vardır. Motor nöronlar daha çok multipolar nöronlardır. Psödounipolar nöronlarda uzantı tektir. Bu uzantı hücre gövdesinden çıktıktan sonra ikiye ayrılarak dentrit ve aksonu oluşturur. MSS'e yakın duyuşal nöronların çoğu psödounipolar nöronlardır. Bipolar nöronlarda ise hücre gövdesinden ayrılan iki çıkıntı vardır ve bu iki çıkıntı akson ve dentriti meydana getirir. Görme, işitme, koku, tat, denge reseptörlerine giden sinirler genellikle bipolar nöronlardan oluşmaktadır ⁽⁴⁷⁾.

Sinir lifleri ektodermal kökenli miyelin kılıfla sarılabilen aksonal yapılardan oluşmuştur. Miyelin kılıf ise periferik sinir liflerinde Schwann hücreleri, merkezi sinir liflerinde ise oligodendrositler tarafından oluşturulur. Küçük çaplı aksonlar genellikle miyelinsiz olmaktadır. Aksonların çapı arttıkça genellikle artan sayıdaki konsantrik miyelin lamelleri ile çevrelenirler. Büyük çaplı ve kalın miyelin kılıflı aksonlarda sinir uyarısının aksonal iletimi daha hızlı olmaktadır ⁽⁵⁰⁾.

Tablo 1. Erlanger- Gasser Sınıflaması

Lif tipi	Lif çapı (µm)	Miyelin kılıf	İletim hızı (m/s)	İşlev
A alfa	12-20	+	60-100	Motor, Propriyosepsiyon
A beta	5-12	+	30-70	Dokunma
A gama	3-6	+	15-30	Dokunma, Basınç
A delta	2-5	+	12-30	Keskin ağrı, Isı
B	<3	+	3-15	Preganglionik otonomik modülasyon
C	0.5-1.5	-	0.25-1.5	Postganglionik, Künt ağrı, Isı, Dokunma

2.2.3. Periferik Sinir Anatomisi

Periferik sinir sistemi; 12 çift kranial sinir ve 31 çift spinal sinirden meydana gelerek merkezi sinir sistemi ile periferik hedef organ arasında iletişimi sağlar.

Spinal sinirler medulla spinalisten sağ ve solda simetrik olarak ayrılırlar ve ayrıldıkları yerleşime göre; servikal (8), torakal (12), lumbal (5), sakral (5) ve koksigeal spinal sinir olarak adlandırılmaktadır. C1 dışındaki spinal sinirler spinal kanalı foramen intervertebralisten çıkararak terk ederler.

Duyusal sinir lifleri medulla spinalisin arka köklerinden, motor sinir lifleri ise medulla spinalisin ön köklerinden çıkarlar. Ön kök ve arka kök, foramen intervertebralis seviyesinde bir araya gelerek spinal siniri meydana getirir. Spinal sinirler intervertebral foramenden çıktıktan sonra iki ince dal (ramus meningeus ve ramus communicans) verirler, sonrasında ramus posterior ve ramus anterior denilen iki büyük dala ayrılırlar. Ramus posterior; sırt bölgesinde kaslara ve cilde dağılırken ramus anterior gövdenin ön ve yan duvarlarındaki ciltte, ekstremiteleri örten ciltte ve kaslarda dağılır, servikal, lumbal ve sakral pleksusları meydana getirir (⁵¹⁻⁵⁴).

Periferik sinirler ilerleyişleri esnasında sinir pleksuslarını meydana getirir. Üst ekstremitte sinirleri servikal ve brakial pleksuslardan, alt ekstremitte sinirleri ise sakral ve lumbal pleksustan gelmektedir (⁵⁵).

Sakral pleksustan çıkan sinirler; N. Musculi Quadrati Femoris, N. Musculi Obturatorii Interni, N. Musculi Piriformis, N. Gluteus Superior, N. Gluteus Inferior, N. İchiadicus (siyatik sinir), N. Cutaneus femoris posterior, N. Pudendus' dur.

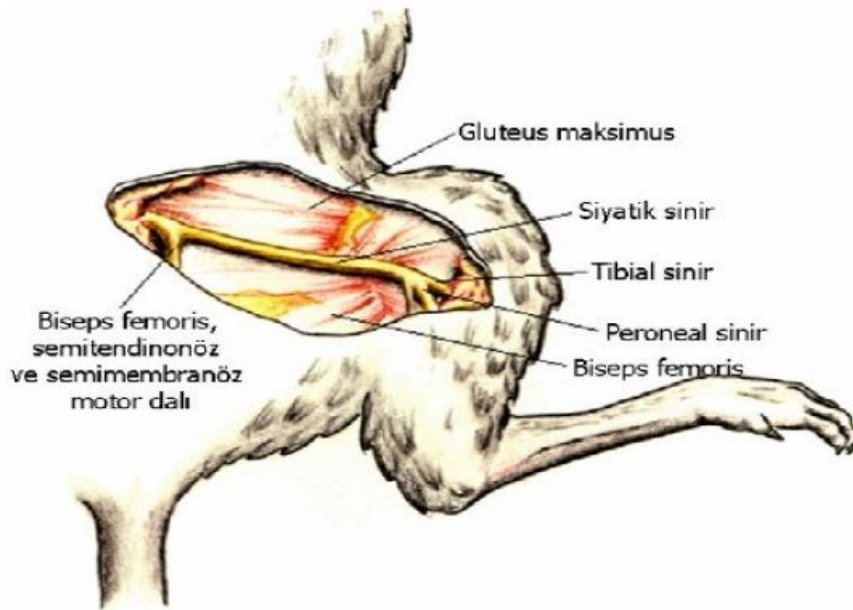
L4, L5, S1, S2, S3 spinal sinirlerin ventral dallarından meydana gelen siyatik sinir Foramen infrapiriformeden çıkararak tuber ischiadicum ve trochanter majör arasından ilerler. Siyatik sinir; ayak, bacak ve uyluğun esas motor ve duyu siniridir. Siyatik sinir uç iki dalına ayrılmadan önce M. Obturatorius internus, M. Quadratus femoris, M. Adductor magnus'u innerve eder. Uyluk ortalarında N. Tibialis ve N. Fibularis (peroneus) communis adı verilen iki dalına ayrılır. N. Tibialis; M. Gastrokinemius, M. Soleus, M. Plantaris, M. Popliteus, M. Fleksör hallusis longus, M. Fleksör digitorum longus ve M. Tibialis posterior'u innerve eder. N. Peroneus communis ise M. tibialis

anterior, M. ekstansör hallusis longus, M. ekstansör digitorum longus, M. peroneus longus, M. peroneus brevis, M. peroneus tertius'u innerve eder. Ayak tabanı, ayak dorsal yüzü, bacağın anterior ve lateral kısımlarının duyu innervasyonu da siyatik sinir uç dalları tarafından sağlanır (⁵⁶).

2.2.4. Sıçan Siyatik Sinir Anatomisi

Sıçan siyatik siniri; doku olarak insan sinir dokusuna mikroskobik olarak benzer görünümde, eksplorasyonu kolay, çapı 0.9 – 1.1 mm arasında bir yapıdır (^{57,58}). Yapılan çalışmaların genelinde siyatik sinirin L4, L5, L6 spinal sinirlerden meydana geldiği bilgisi yer almaktadır (^{59,60}). Rat siyatik sinir çeşitliliklerinin araştırıldığı bir çalışmada L4 ve L5 sinirlerinin birleşerek siyatik sinirin esas gövdesini meydana getirdiği, L6'nın bazen sinire katıldığı bazen de ayrı bir sinir olarak ilerlediği tespit edilmiştir (⁵⁷).

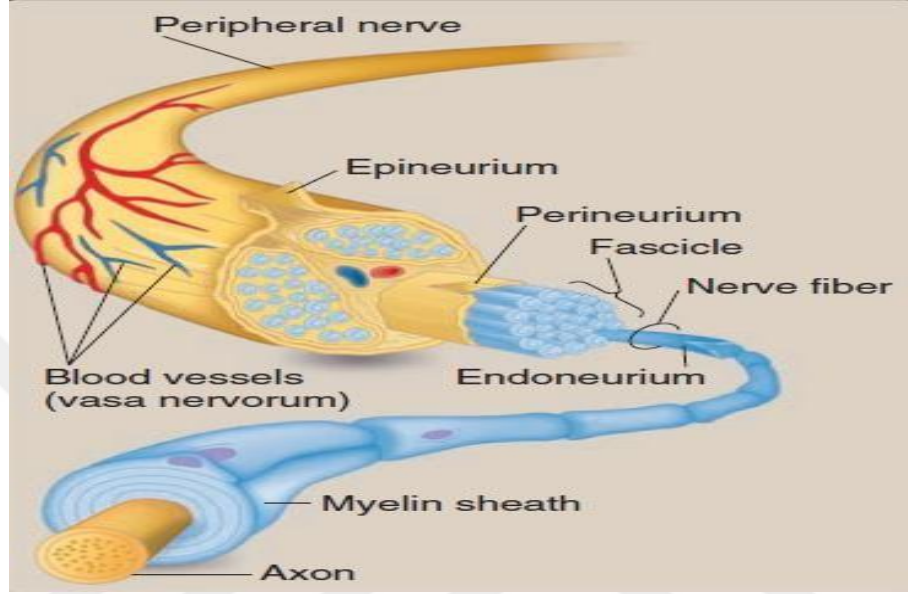
Siyatik sinir, pelvis içerisinde ilerledikten sonra siyatik çentikten çıkarak M. Piriformis'in ön yüzünde seyreder, adduktor femoris fasyasının üzerinden oblik bir şekilde bacağına ulaşır. Dallanmadan önce motor dallarını ilgili kaslara verir, yaklaşık 2 cm sonra, diz ekleminde, tibial sinir ve peroneal sinir olmak üzere 2 terminal dalına ayrılır (⁵⁸).



Şekil 2. Sıçan Siyatik Sinir Anatomisi (⁵⁸)

2.2.5. Periferik Sinir Histolojisi

Periferik sinirin enine kesitinde dıştan içeriye doğru sırayla epinöryum, perinöryum ve endonöryum olarak adlandırılan bağ dokusu tabakaları bulunmaktadır. Periferik sinirin hasarlara karşı korunması, sinirin beslenmesi gibi görevleri vardır (⁶¹).



Şekil 3. Periferik Sinirin Katmanları(⁶²)

2.2.5.1. Endonöryum

Her bir sinir lifini çepeçevre saran bağ dokusu yapısıdır, enine kesitte en içteki tabakadır. Makrofaj, mast hücresi, fibroblast gibi hücrelerden, kollajen ve retiküler liflerden, kapiller damar yapılarından meydana gelir. Yapısında elastin yoktur (⁶³⁻⁶⁵).

2.2.5.2. Perinöryum

Sinir fasiküllerinin etrafı perinöryum tarafından çevrelenir. Bu bağ dokusu yapısı kan beyin bariyerinin devamı niteliğindedir, fasikülleri hafif basınç altında tutar, elastikiyet ve bütünlüğe katkıda bulunur (^{66,67}). Perinöryumun cerrahi olarak hasarlanması uyarı iletiminde bozulmaya neden olabilirken, epinöryumun diseke edilmesi sinir iletiminde sorun yaratmaz(⁶⁸).

2.2.5.3. Epinöryum

Periferik siniri en dıştan saran, fasiküller arasındaki boşluğu dolduran bağ doku tabakasıdır. Sinirin beslenmesini sağlayan damar yapı epinöryum içinde seyrederek perinöryuma girer⁽⁶⁸⁾. Kollajen ve elastik lifler, fibroblast ve yağ doku perinöryumun yapısını oluşturmaktadır. Fasikülleri saran en dış kılıfa dış epinöryum, fasiküllerin arasını dolduran uzantılara ise iç epinöryum denir⁽⁶⁹⁾. Fasiküllerin hareketi sırasında travmatize olup hasarlanmasını engellemek için epinöryum ekstremite hareket alanını ilgilendiren sinir bölümlerinde daha kalındır⁽⁷⁰⁾.

2.2.6. Periferik Sinir Dejenerasyonu ve Rejenerasyonu

Sinir hasarı meydana geldikten sonra; hasarlanmadan etkilenmeyen sinir hücresi sayısı, aksonal büyüme hızı, yenilenen aksonların doğru bir şekilde organize olması sinir hasarı ve tamirinden sonra ortaya çıkacak sonuçları etkileyen faktörlerdir. Hem miyelinli hem de miyelinsiz sinir liflerinde hasarlı bölgenin distalinde Wallerian dejenerasyon meydana gelmektedir⁽⁷¹⁾.

2.2.6.1. Sinir Hücre Gövdesi

Hasarlanma sonrasında sinir gövdesinde meydana gelen değişiklikler yaklaşık ilk 6 saat içerisinde başlar, 14-21. Günlerde tepe noktasına ulaşır⁽⁷²⁾. Öncelikle gövdede hacimce artış olur. Ardından hücre çekirdeğinde periferik doğru kayma meydana gelir, granüllü endoplazmik retikulum ve Nissl cisimcikleri kaybolarak kromatoliz adı verilen sitoplazmik değişiklikler hasarlanmaya sekonder gerçekleşir⁽⁷²⁾.

Hasarlanmanın ardından hücrede meydana gelen değişiklikler hasarın hangi şiddette meydana geldiği ve hasarlanmanın hücre gövdesine olan mesafesi ile ilişkilidir. Hasar sonrasında kromatoliz ve hücre tamir mekanizmaları başlasa bile süreç hücre ölümü ile sonuçlanabilir⁽⁷³⁾. Hücre gövdesine çok yakında meydana gelen hasarlanmalarda, motor nöronlara kıyasla duyuşal nöronlarda sürecin hücre ölümü ile sonuçlanma olasılığı daha yüksektir^(72,74).

Sinir hasarının olduğu bölgenin sinir gövdesine uzaklığı ile sinir rejenerasyon hızı ters orantılıdır. Yani proksimalden distale ilerledikçe rejenerasyon hızı azalır, yaralanma gövdeden uzaklaştıkça hücrenin hayatta kalma ihtimali artar^(75,76).

2.2.6.2. Distal segment

Distalde yer alan sinir segmentinde Wallerian dejenerasyon olarak adlandırılan hücresel dejeneratif değişiklikler meydana gelir. Bu sayede akson ve miyelin kaynaklı maddeler ortamdan uzaklaştırılır, yenilenen aksonun büyümesi için çevresel şartlar olması gereken uygun hale gelmiş olur^(77,78). Bungner bantları ise bazal laminada sıralanan Schwann hücrelerince oluşturulur. Ortada meydana gelen tüp yapıysa endonöral tüp olarak adlandırılır⁽⁷⁸⁾. Proteazlar aksoplazmik hücre iskeletini parçalar, Schwann hücreleri ve makrofajlarsa fagositoz ile miyelinin temizlenmesini sağlar^(73,78).

Aksonal tomurcuklar proksimalden distale doğru endonöral tüp içerisinden hareketlenerek ilerlerler. Bu yönelim sinir iyileşmesinde en önemli aşamadır. Tomurcuklar endonöral tüp içerisinde değil de bağ dokusuna doğru yönelir ise süreç nörinom oluşumu ile sonuçlanır^(72,74).

2.2.6.3. Proksimal segment

Yaralanmanın proksimalinde, 24 saat içerisinde, aksonal tomurcuklanmalar olarak adlandırılan terminal ve kollateral rejenerasyon birimleri meydana gelir. Bu birimlerin her birinin uç kısmıysa büyüme konisi olarak adlandırılır^(76,79). Büyüme konilerinin içerdikleri aktin ve miyozin sayesinde hareket yeteneği vardır. Bu sayede distal sinir segmentindeki Bungner bantlarına yönelim gösterirler (nörotropizm). Bu yönelim tomurcukların büyüme yönünü belirleyen etmenlerden biridir^(73,80,81).

2.2.6.4. Makrofaj ve Schwann hücreleri

Sinir hasarı sonrasında makrofajların esas görevi hasar sonrası oluşan miyelin enkazını ortadan kaldırmaktır. Makrofaj kadar etkin olmasa da Schwann hücreleri de fagositoz yetenekleri sayesinde miyelin temizliğinde rol oynamaktadır. Bunlara ek olarak bir takım büyüme faktörlerinin sentezi ve salınımının uyarılmasında, hasar alanına endotelial hücre göçünün artırılarak yeni damar oluşumunun devamlılığında da aktive olmuş makrofajlar görev alırlar^(71,73,81).

Schwann hücreleri; yüzey adezyon moleküllerinin üretimini artırarak, bazal membranı oluşturarak, sinir büyümesinde etkili birçok büyüme faktörü ve reseptörün sentezini artırarak sinir rejenerasyonuna katkı sağlar⁽⁸²⁾.

2.2.7. Periferik Sinir Yaralanmaları

Farklı mekanizmalarla meydana gelen travmalar sonucunda periferik sinirlerde değişik derecede ve türde yaralanmalar meydana gelir. Periferik sinir hasarına neden olan en sık yaralanma şekli gerilim tipi yaralanmalardır. İkinci en sık yaralanma şekli ise penetran aletlerle meydana gelen laserasyonlardır. Laserasyon sonrasında sinirde tam kat ya da parsiyel kesiler oluşmaktadır. Kompresyon tipi yaralanmalarda ise sinir devamlılığı korunmuş olmasına rağmen kompresyon sebebi ile ortaya çıkan iskeminin neden olduğu duyuşal ve motor fonksiyon yönünden bozukluklar ortaya çıkabilir⁽⁷²⁾.

Seddon tarafından 1942 yılında yapılan tanımlamada nöropraksi, aksonotimezis ve nörotimezis olmak üzere 3 tip sinir hasarı tariflenmiştir^(80,83). Sunderland ise 1951 yılında sinir hasarlanmalarını 5 kısımda tarif etmiştir⁽⁸⁴⁾. Mac kinnon 6. Derece hasarlanmayı tarifleyerek Sunderland tarafından tariflenen sınıflandırmayı 1988 yılında güncellemiştir⁽⁸⁰⁾.

2.2.7.1. Seddon Sınıflaması

Nöropraksi: Anatomik yapı ve aksonal bütünlük sağlam kalmıştır ancak geçici segmental iletim bloke olmuştur^(83,85). Histolojik incelemede en sık demiyelinizasyon görülür, iyileşme kendiliğinden gerçekleşir, tam sinir iyileşme şansı vardır ancak bunun için 6-8 haftalık bir süre gerekmektedir⁽⁸⁰⁾. Yaralanma distalinde muskuler denervasyon olmaması ve sinir yapısı korunması sebebiyle dejenerasyon meydana gelmez⁽⁷⁹⁾. En iyi örnek turnikeye bağlı meydana gelen paralizidir. Kompresyon, künt travma ve traksiyon sonucu gerçekleşir. Aksonal hasar olmaması nedeniyle rejenerasyonu(sinir tomurcuklanması) gösteren Tinel bulgusu nöropraksiste yoktur^(80,83).

Aksonotimezis: Şiddetli kompresyon ya da gerilim tipi yaralanmalarda görülen hasarlanma şeklidir. Aksonal bütünlükte parsiyel bozulma olabilir. Eğer hasarlanma sonucunda sinir hücrelerinin ölümü olmamışsa lezyon distalinde Wallerian dejenerasyon,

lezyon proksimalinde aksonal tomurcuklanma gerçekleşir. Bazal membran ve endonöral doku Schwann hücreleri için kılavuz tüp görevi yaparak proliferasyona yardımcı olur⁽⁸⁶⁾. Sinirin innerve ettiği kasın atrofiye uğrama riski yüksek olmasına rağmen bağ dokularda hasar olmadığı için fonksiyonel iyileşme başarısı yüksektir^(85,86). Endonöral kılıfta bozulma olmadığı için nöroma oluşumu yoktur. Spontan rejenerasyon olması beklenir, proksimalden distale doğru Tinel bulgusu beklenir^(80,83).

Nörotomezis: Sinir bütünlüğünde önemli hasarın olduğu, hasarın distalinde ve proksimalinde dejenerasyonun görüldüğü en ciddi sinir yaralanması şeklidir. Endonöryum, perinöryum ve epinöryumda hasarlanma mevcuttur. Kendiliğinden yenilenme mümkün olmadığı için nörotomezis türü hasarlanmalarda cerrahi onarım yapmak gerekir^(79,80,83). Yaralanmanın distalinde tüm fonksiyonlarda kayıp olur. Aksonal yıkım ve Wallerian dejenerasyon nedeniyle sinir fasikülünün içyapısında değişim meydana gelmiştir. İnflamasyon ve endonöryal kılıf bütünlüğündeki bozulma nedeniyle fibrozis görülmektedir⁽⁸⁵⁾.

2.2.7.2. Sunderland sınıflaması

1. Derece Hasar: Nöropraksiye denk gelen hasar derecesidir, sadece fokal demiyelinizasyon görülür^(80,85).

2. Derece Hasar: Aksonotomezise denk gelen hasar derecesidir, akson ve miyelin hasarı olmasına rağmen endonöryum, perinöryum ve epinöryumda hasar olmamıştır^(80,84,85). Wallerian dejenerasyon ve aksonal rejenerasyon meydana gelir.

3. Derece Hasar: Epinöryum ve perinöryum korunmuş olmasına rağmen akson bütünlüğünde bozulma, Schwann hücre kılıfı ve endonöryum hasarlanma vardır, bu yüzden tam iyileşme olmaz^(80,85).

4. Derece Hasar: Epinöryum korunmuştur ancak diğer tüm tabakalarda bütünlük bozulmuştur. Skar dokusu gelişerek sinir rejenerasyonuna engel olur ve hasarlı bölgede nöroma meydana gelir. Bu derece yaralanmada cerrahi onarım yapılmak zorundadır^(77,83). Gerilim, traksiyon, ezilme, sinire yapılan hatalı enjeksiyon sonucu görülen yaralanmalar genellikle bu tip hasara sebep olur^(80,84).

5. Derece Hasar: Genelde penetran travmalar sonrasında ortaya çıkan bu derece hasarlanmada sinir bütünlüğü tamamen bozulmuştur (Epinöryum-Perinöryum-Endonöryum). Cerrahi olarak onarım yapılmaması halinde iyileşme beklenmemektedir^(80,84).

6. Derece Hasar: Mac Kinnon tarafından tariflenen bu hasar türünde sinir trasesi boyunca segmental olarak farklı derecede hasarlanma bir aradadır. Mikst tip sinir hasarı olarak da adlandırılır. Özellikle ezici yaralanmalar sonrasında ortaya çıkar. Tedavisinde de hasarlı segmentler arasında farklı yaklaşım yapılmaktadır, 4. ve 5. Derece hasarın olduğu fasiküllere cerrahi onarım mutlaka yapılmalıdır^(80,84,87).

2.3. Belirteçler

2.3.1. Protein Gene Product 9.5 (PGP 9.5)

Santral sinir sistemi ve periferik sinir sisteminde nöronal hücrelerin ve aksonlarını boyamak için kullanılan monoklonal antikordur, ubikitin karboksi terminal hidrolaz L1 (UCH-L1) olarak da bilinir. Normal pankreas, hipofiz, tiroid ve gastrointestinal sistemdeki nöroendokrin hücreler ve bu hücrelerden kaynaklanan malign hücreler, periferik sinir fibrilleri PGP 9.5 antikoruna ile belirlenebilir^(88,89). İlk olarak insan beyin ekstrelerinden izole edilmiştir⁽⁹⁰⁾. Bu sebeple nörona spesifik olduğu düşünülmüş ancak daha sonraki araştırmalarda melanositlerde, tiroid parafoliküler hücrelerinde, pankreatik adacık hücrelerinde, adrenal medüller hücrelerinde ve bir çok nöroendokrin hücrelerden izole edildiği ifade edilmiştir⁽⁹¹⁾. Literatürde yer alan diğer çalışmalarda PGP 9.5 ekspresyonu nöroektodermal olmayan çok sayıda dokuda gösterilmiştir⁽⁹²⁻⁹⁵⁾. Tümör markırı olarak kullanımı da ilk defa nöroendokrin tümörlere duyarlı olarak tanımlanmıştır⁽⁹⁶⁾. Ewing sarkomu, nöroblastom gibi nöroektodermal farklılaşmaya sahip küçük yuvarlak hücreli tümörlerde eksprese edildiği gösterilmiştir⁽⁹⁷⁻¹⁰⁰⁾. PGP 9.5'in nöroendokrin, nöroektodermal ve nöral tümörler için spesifik bir markır olmadığı başka bir çalışmada gösterilmiştir⁽¹⁰¹⁾.

2.3.2. S-100

S-100 protein glial hücrelerin ve Schwann hücrelerinin çekirdek ve sitoplazmalarında yer alır. S-100 protein poliklonal antikoruna Schwann hücrelerini tanımlamak için

kullanılan belirteçtir (¹⁰²). Hücre sitoplazmasındaki S-100 ara filamanı boyayarak Schwann hücrelerinin belirlenmesini sağlar. S-100 immunreaktivite miktarı Schwann hücresi tarafından yapılan miyelin kılıf kalınlığı ile ilişkilidir. Schwann hücrelerindeki S-100 ekspresyonunun akson çapı ve miyelinizasyon ile ilişkili olduğu düşünülmektedir (¹⁰³). Dolayısı ile sinir iyileşmesi incelemelerinde S-100 ile reaksiyonun fazla olması sinir iyileşmesinin pozitif olduğu yönünde değerlendirilebilir.

2.4. Sitokinler

2.4.1. İnterferon gama (INF- γ)

Virüs replikasyonunu direk olarak baskılar, immünstimülasyon ve immünmodülasyon fonksiyonları vardır. Makrofaj aktivasyonunun yanı sıra doğal ve kazanılmış bağışıklıkta önemli görevleri vardır. Makrofajların mikrobisidal etkilerini artırır. Natürel killer hücreleri, nötrofil ve vasküler endotelial hücre aktivasyonu yaparlar. Natürel killer hücreler, CD4 ve CD8 T lenfositlerce üretilir (¹⁰⁴⁻¹⁰⁶).

2.4.2. İnterlökin 1 α (IL-1 α)

İnterlökin 1 ailesinin 11 üyesinden birisi olan interlökin 1 alfa (IL-1 α) epitelyal, endotelial ve stromal hücreler gibi birçok hematopoetik ve hematopoetik olmayan hücrelerce üretilir (¹⁰⁷). Üretim ve salgılanması; oksidatif stres, inflamatuvar sitokinler, hormonlar ve bazı diğer uyarılar tarafından düzenlenir(¹⁰⁷). Etkilerine aracılık eden reseptör İnterlökin 1R (IL-1R) olarak adlandırılır (¹⁰⁸). IL-1 α ; inflamasyona neden olan olayların başlamasını takiben inflamatuvar süreçte görev yapacak hücrelerin aktive olmasında ve inflamatuvar mediyatörlerin salınımında kritik rol üstlenir (¹⁰⁷).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmamızda, Erciyes Üniversitesi Hakan Çetinsaya Deneysel ve Klinik Araştırmalar Merkezi'nden temin edilen, ortalama ağırlıkları 250 gr olan, 33 adet Wistar albino cinsi dişi rat kullanıldı. Deney süresince, 12/12 saat aydınlık/karanlık ışık döngüsünde, 22-24°C oda sıcaklığında tutulan ratlar, standart pellet yem ve musluk suyu ile beslendi. Wistar albino cinsi ratlar bu çalışmanın uygun yapılabileceği en küçük deney hayvanlarıdır.

3.1. Grupların Belirlenmesi

Toplamda 33 adet rat çalışmaya alındı. Ratlar randomize olarak üç gruba ayrıldı. Birinci grup kontrol grubu(K)olarak belirlendi ve bu gruptaki ratlara herhangi bir cerrahi işlem yapılmadı. İkinci grup cerrahi grubu(C) olarak belirlendi ve bu grupta bulunan ratlara yöntem kısmında belirtildiği şekilde siyatik sinir kesisi yapıldıktan sonra oluşturulan kesi cerrahi yöntemle onarıldı. Üçüncü grup Capparis spinosa meyve ekstresi (CSE) grubu olarak belirlendi ve yöntem kısmında belirtildiği şekilde siyatik sinir kesisi yapıldıktan sonra, oluşturulan kesi cerrahi yöntemle onarıldı. CSE grubundaki ratlara 42 gün boyunca oral C. spinosa meyve ekstresi verildi. C grubundaki ratlara ise 42 gün boyunca oral fostat tamponlu salin (PBS) verildi.

K, C ve CSE gruplarındaki tüm ratlara 42. günlerde fonksiyonel ve elektromiyografik değerlendirme yapıldı ve sonrasında tüm gruplardaki ratlar sakrifiye edilerek immünohistolojik inceleme için preparatlar hazırlandı.

GRUP	
Grup K (n=10)	Kontrol grubu: Uygun yaşam koşullarında 42 gün boyunca hiçbir cerrahi işlem ve tedavi uygulanmadan takip edildi.
Grup C (n=12)	Cerrahi (Sham) Grubu: Siyatik sinir kesisi yapıp cerrahi prosedür ile onarıldı ve 42 gün boyunca oral PBS verildi.
Grup CSE (n=11)	Tedavi Grubu: Siyatik sinir kesisi yapıp cerrahi prosedür ile onarıldı ve 42 gün boyunca C.spinosa tedavisi uygulandı.

3.2. C. Spinosa Meyve Ekstresinin Hazırlanması

3.2.1. Bitki Materyali Temini:

Çalışmamızda kullanılan *C. spinosameyveleri* Muğla'nın Turgutreis Beldesi'nden, çalışmaya araştırmacı olarak katılan Sağlık Bilimleri Üniversitesi Gülhane Eczacılık Fakültesi Farmasötik Botanik AD Öğretim Üyesi Doç. Dr. Ayşe Baldemir Kılıç tarafından toplandı. *C. spinosa* meyveleri toplandıktan hemen sonra laboratuvar ortamına getirilerek burada distile su ile yıkanıp kurutuldu (Resim 1). Ekstraksiyon işlemine kadar -80°C de dondurularak saklandı.



Resim 1. *C. spinosa* (Kapari) meyvesi

3.2.2. Ekstraksiyon Yöntemi

Dondurulan meyveler havan ile parçalanarak bitki öğütücüsü ile toz hale getirildi. Elde edilen 100 gram toz meyveye, %70'lik etanol ile oda sıcaklığında, üç gün boyunca mekanik karıştırıcı ile ısı uygulamadan ekstraksiyon işlemi yapıldı (Resim 2). Gün sonlarında Whatman No:1 filtre kağıdı kullanılarak süzüldü (Resim 3). Kalan posanın üzerine tekrar çözücü eklenerek aynı işlem tekrar edildi (Resim 4). Üç günün sonunda süzüntüler birleştirildi (Resim 5) ve rotavaporda çözücü uçuruldu (Resim 6). Daha sonra kapari ekstresi (Resim 7) liyofilize edildi ve analiz ana kadar -20°C'de saklandı.



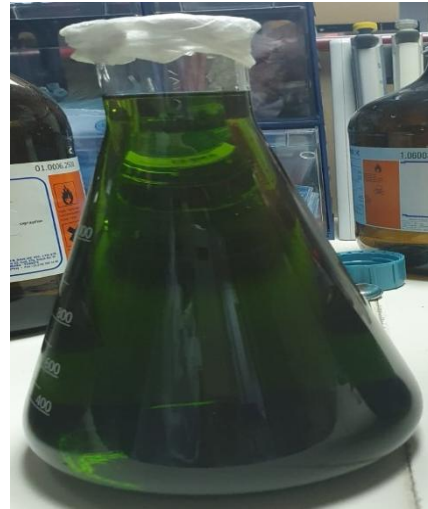
Resim 2. Hareketli maserasyon işlemi



Resim 3. Filtrasyon (süzme)



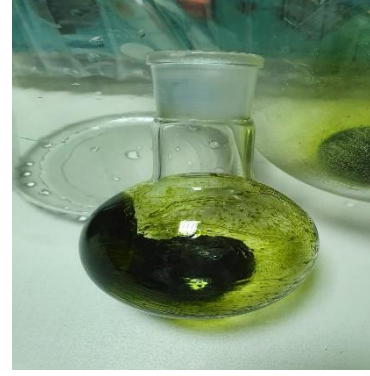
Resim 4. Süzüntü sonrası kalan posa ve çözücü ekleme işlemi



Resim 5: Süzüntü



Resim 6. Rotavapor (geri çeviren soğutucu) ile çözücünün ortamdan uzaklaştırılması



Resim 7. Çözücü uzaklaştırıldıktan sonra balonda toplanan kapari ekstresi

3.2.3. Yüksek Basıncılı Sıvı Kromatografisi Yöntemi (YBSK):

Literatürde yer alan çalışmalarda bitkinin meyve ekstresinde tespit edilmiş olan bazı ana bileşenlerden yola çıkılarak (rutin, kaemferol-3-glikozit, kersetin, ginketin, klorojenik asit ve kateşin gibi), yüksek basınçlı sıvı kromatografisi (YBSK) yöntemi ile içerik analizleri yapılmıştır. Bu çalışmada Mohebalı, N. ve arkadaşlarının (2018) *C. spinosa* meyvesinin YBSK analizinde kullandıkları yöntem modifiye edilerek kullanılmıştır⁽⁴⁴⁾. %70'lik metanol ile elde edilen meyve ekstresinin fostat tamponlu salin (PBS) içinde çözünmesi sağlandı ve oral uygulanabilir hale getirildi. Ekstre analiz anına kadar -20°C'de saklandı.

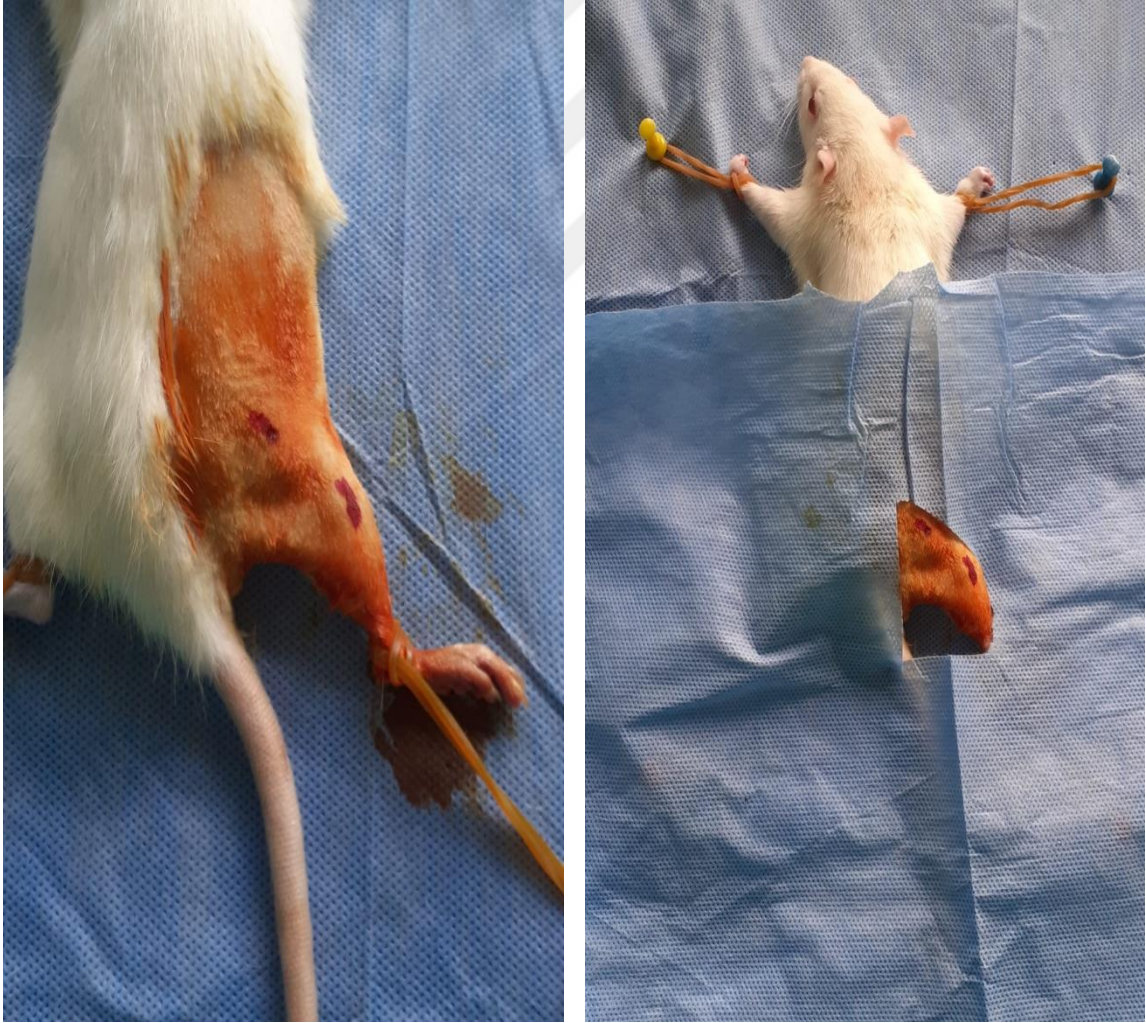
Çalışmamızda daha önceki çalışmalarda anti-inflamatuar, anti-oksidan, hipolipidemik, anti-hepatotoksik etkilerin gözlemlendiği ve toksik olmadığı görülen 100 mg/kg/gün dozda oral yolla uygulandı^(44,109,110). C grubuna ise CSE grubu ile benzer stres durumunu oluşturmak için aynı hacimde PBS verildi.

C. spinosa meyve ekstresinin oral uygulanabilir hale getirilmesine kadar yapılan işlemlerde uygulanan prosedürler kaynaklarda da gösterildiği üzere literatürde yer alan yöntemlerdir.

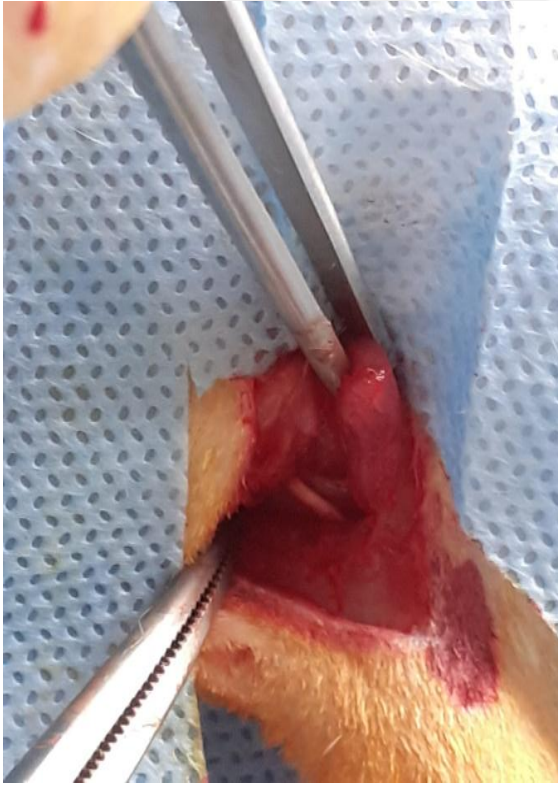
3.3. Ratlarda Siyatik Sinir Hasarlanması

Ratlarda gerçekleştirilen cerrahi işlemler Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Ortopedi ve Travmatoloji AD ile birlikte yapıldı. Uygulanacak cerrahi işlem öncesinde, ratlara anestezi amacıyla 3 mg/kg ksilazin hidroklorid (Rompun©, Bayer, Türkiye) ve 90 mg/kg ketamin hidroklorid (Ketalar©, Eczacıbaşı, Türkiye) intraperitoneal olarak

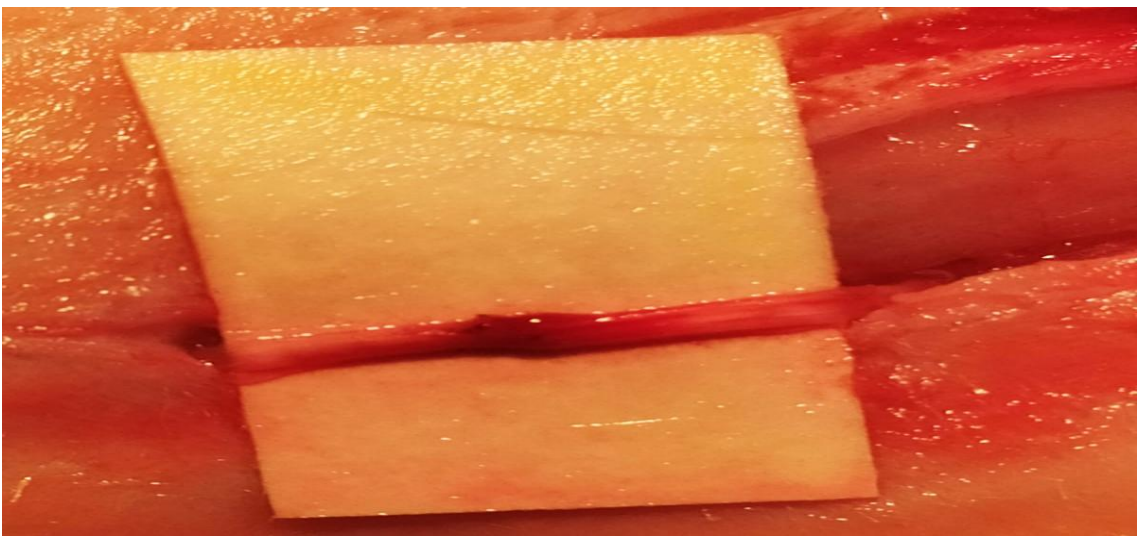
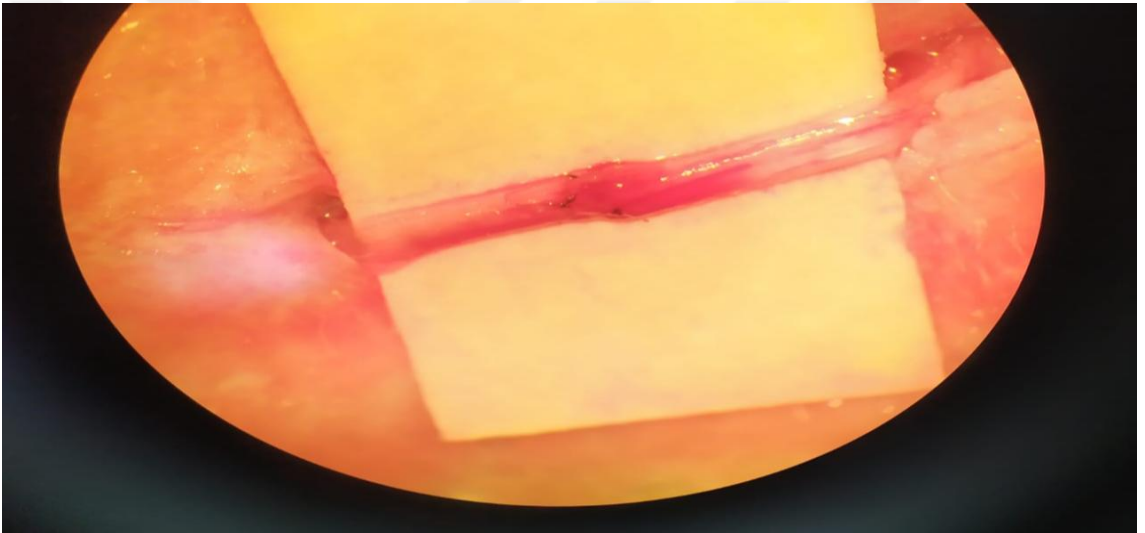
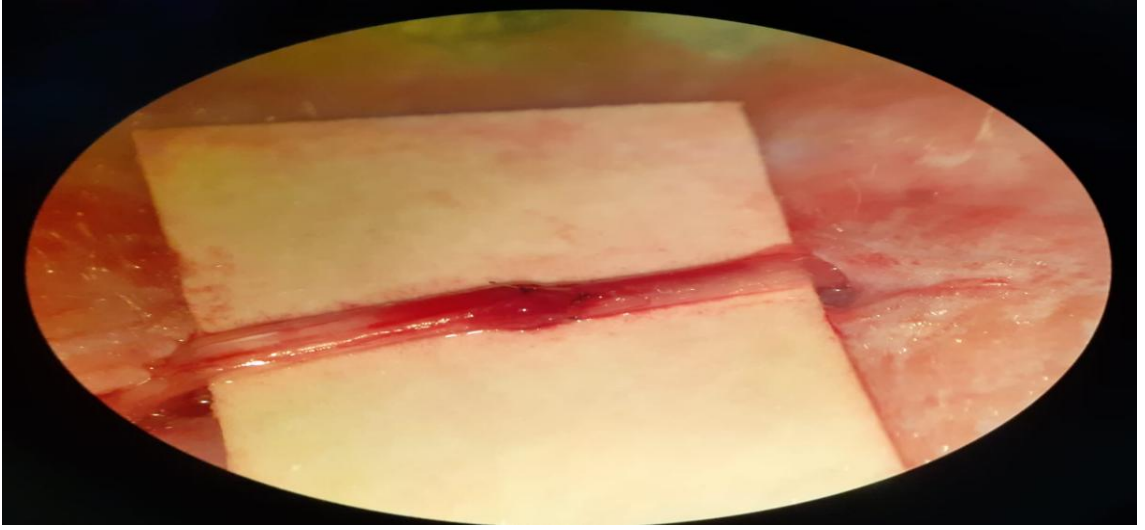
uygulandı. Deneklerin sağ arka ekstremiteleri uyluk üst kısmına kadar traş edilip, prone pozisyonunda operasyon masasına yatırıldı ve sağ arka ekstremitte uyluğun üst kısmına kadar polivinil piroolidon-iyot (Batticon©, Adeka, Samsun, Türkiye) ile dezenfekte edildi. Ratlar, ameliyat sahası ağıkta kalacak şekilde steril kompresler ile örtüldü. Cerrahi insizyonlar, ratların sağ arka ekstremitelerinin dorsa-caudal bölgelerine yapıldı. Femoral Biceps ve Gluteus kaslar diseke edilerek sağ siyatik sinir bulundu. C ve CSE gruplarındaki ratların sağ arka ekstremitesindeki siyatik sinirleri kesildi ve daha sonra 10/0 nonabsorbable stür ile, mikroskop altında mikrocerrahi aletler kullanılarak, epinöral sütürasyon ile karşılıklı sinir uçları suture edildi. Cilt 3/0 keskin iğneli vicryl (Johnson&Johnson©, Brüksel, Belçika) ile usulüne uygun olarak kapatıldı. Bu işlemler Cerrahi (C) ve Tedavi (CSE) gruplarındaki tüm ratlara uygulandı.



Resim 8. Cerrahi alan hazırlanması



Resim 9. Siyatik sinirin serbestleştirilme aşamaları



Resim 10. Siyatik sinir kesi sonrası anastomozu mikroskopik görüntüsü

3.4. C. Spinosa Uygulanması

CSE grubundaki ratlara cerrahi sonrası 100mg/kg/gün dozda C. spinosa ekstresi oral yolla verildi. Ekstreler her gün aynı saatte verildi ve C grubunda aynı stres şartlarını sağlamak adına C. spinosa ekstresi yerine aynı hacimde PBS aynı yolla verildi.



Resim 11. Gavaj uygulama

3.5. Fonksiyonel ve Elektromiyografik Değerlendirme

Motor fonksiyonların değerlendirilmesi açısından Siyatik Fonksiyonel indeks (SFI) ve EMG ölçümleri Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji AD ile birlikte yapıldı.

3.5.1. Siyatik Fonksiyonel İndeks

SFI ve sinir iletim çalışmaları hayvanlar sakrifiye edilmeden önceki günde (42. Gün) K, C ve CSE gruplarındaki tüm ratlarda gerçekleştirildi.

Sıçanlardan ayak izi almaya yardımcı olması açısından 8.2 cm eninde 42 cm uzunluğunda, kenarları 12 cm yükseklikte, bir ucu kapalı yürüme kulvarı hazırlandı (¹¹¹⁻¹¹³).



Resim 12. Siyatik fonksiyonel indeks için yürüme kulvarı

SFI; ratların ayakları mürekkep emdirilmiş şekildeykenkâğıt üzerinde yürümelerinden elde edilen ayak izleri sayesinde aşağıdaki ölçümler alındı: Topuktan 3. parmağın sonuna kadar olan mesafe [Ayak boyu (PL)], 1. parmak ile 5. parmak arası mesafe [Parmaklar arası genişlik (TS)], 2. parmakla 4. parmak arası mesafe [Ortalama parmaklar arası genişlik (IT)]. Ölçümler hem deney yapılan taraftan (Experimental: E) hem de sağlam taraftan (Normal: N) yapıldı. Elde edilen parametreler De Medinaceli ve ark. (1982), Bain ve ark. (1989), ve Hare ve ark. (1992)'nın geliştirdiği ve adapte ettiği eşitliğe göre SFI hesaplandı:

$$SFI = -38.3[(EPL-NPL)/NPL] + 109.5[(ETS-NTS)/NTS] + 13.3[(EIT-NIT)/NIT] - 8.8$$

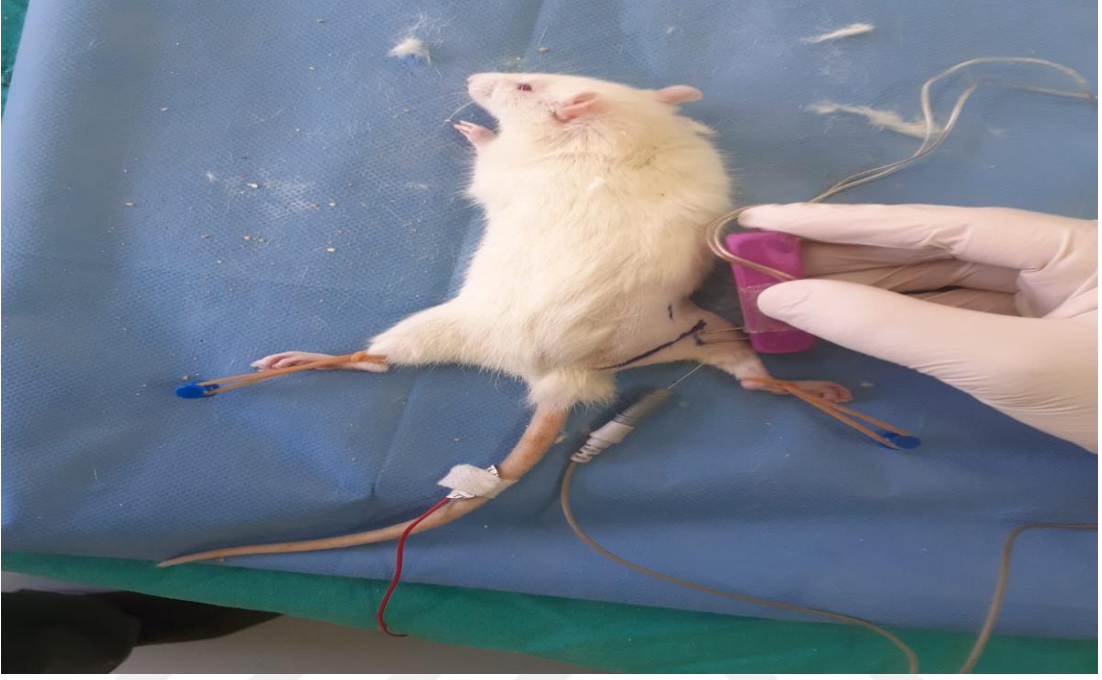
Hesaplanan değerlerde 0; sinir fonksiyonunun normal olduğunu ya da tamamen iyileştiğini gösterirken -100; tam fonksiyon kaybını göstermektedir (¹⁴).

Ratların parmak yapılarındaki değişiklikler, ayak parmaklarında gelişen kontraktür, özellikle cerrahi yapılan ayakta zemine yeterli basamama sonucunda kağıt üzerinde ölçüm yapılabilecek ayak izinin alınamaması, ratların kulvarda hedef nokta yerine başlangıç noktasına yönelmesi gibi sınırlandırıcı nedenlerden dolayı bazı ratlarda test çok defa uygulandı. Elde edilen ayak izlerinden ölçüm için uygun olanlar belirlenerek SFI hesaplamak için gerekli olan değerler bulundu.

3.5.2. Elektromiyografi

EMG ilebileşik kas aksiyon potansiyeli (BKAP) latans ve amplitüdü değerlendirildi. Nörofizyolojik değerlendirme, çalışma gruplarına kör olan deneyimli bir nörofizyolog tarafından yapıldı. Anestezi indüksiyonu sonrası ratlar prone pozisyonunda arka ayaklarından flaster ile fiske edildi, uyluk ve bacağın posterior bölgesindeki tüyler temizlendi, böylece elektrod rezistansı düşürülerek daha sağlıklı ölçüm yapılabildi. Kayıt gastrokinemius kasının şişkin bölgesinden konsantrik iğneelektrodu ile sağlandı. Stimülasyon, anot ve katot arasında 5 mm mesafe olacak şekilde oluşturulan bipolar yüzeyel stimülatör ile sağlandı. Distal uyarımda uyluk arka yüzünde bifürkasyon noktasının hemen üstünde siyatik sinir uyarıldı ve kayıt alındı. Proksimal uyarımda ise sinir siyatik çukurda uyarıldı. Proksimal ve distal uyarım arasında 20 mm sabit mesafe sağlandı. Toprak elektrod (yüzeyel elektrot) kuyruk bölgesine yerleştirildi. Uyarı süresi

100 milisaniye, uyarı şiddeti 40-50 mA (en iyi yanıt alabilmek için 80 mA'ya kadar çıkıldı) ve süpürme zamanı 10 msn olarak ayarlandı. İşlem sırasında oda ısısının en az 25 °C olması sağlandı.



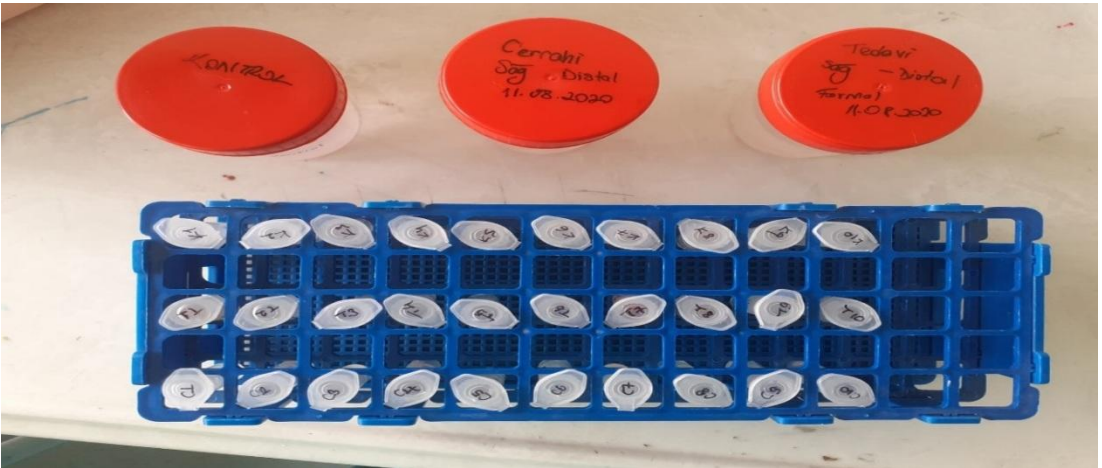
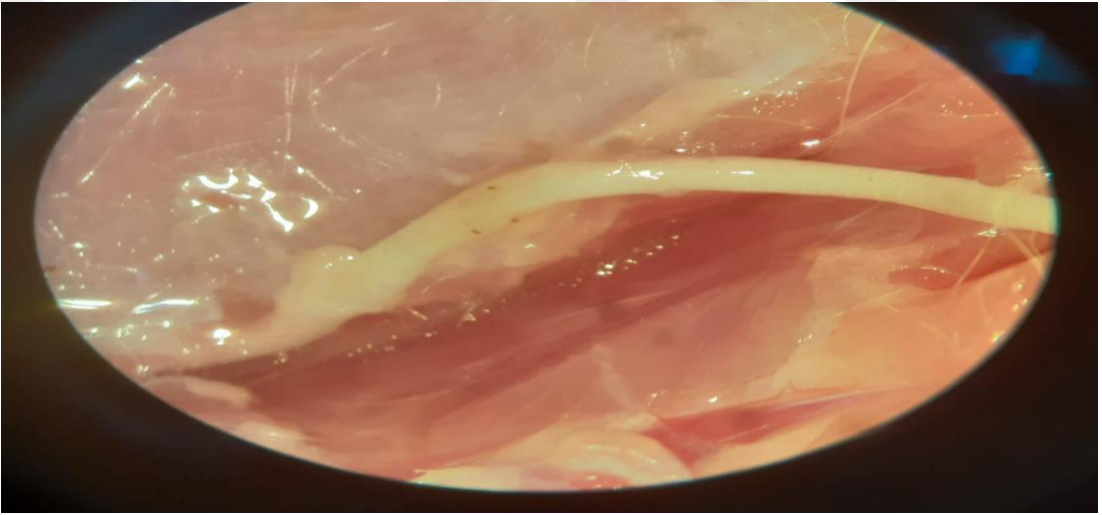
Resim 13. Nörofizyolojik çalışma

3.6. Histopatolojik Analizler

42. günün sonunda kontrol grubu, cerrahi grup ve C. spinosa gruplarındaki ratlara; ketamin anestezisi altında, % 10'luk povidon iyodin solüsyonu ile cilt temizliği yapıldı. Sağ siyatik sinirlerden immünohistokimyasal değerlendirme için doku örnekleri hazırlandı. Dokular alındıktan sonra ratlar servikal dislokasyon yapılarak sakrifiye edildi. Preparat hazırlanması Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı ile ortak yapıldı.

3.6.1. Doku Takibi ve Gömme

Çalışmada kullanılan sıçanların sakrifiye edildikten sonra çıkarılan siyatik sinir dokuları %4'lük paraformaldehit içerisine alınarak tespit edildi. Daha sonra Kryomatrix (Thermo Fisher Scientific, Waltham, USA) içine gömülen dokular sıvı azotta hızla dondurularak frozen kesit için bloklar elde edildi ve kesit alınmaya kadar -80°C'de bekletildi. Deney gruplarına ait siyatik sinirleri içeren bloklardan Kryotom cihazı (Thermo Fisher Scientific, Waltham, USA) ile 10µm kalınlığında kesitler poly L-lysine kaplı özel lamlara alındı. Elde edilen kesitlerde morfolojik inceleme için oil red-O boyama metodu uygulandı (Tablo 2). Genel histomorfometrik değerlendirme için kesitler bir ışık mikroskobu altında (Olympus BX51, Tokyo, Japan) incelendi.



Resim 14. 42. Günde cerrahi insizyon bölgesi, siyatik sinir mikroskopik görüntüsü ve doku örneklerinin alınması

Tablo 2. Oil Red-O Boyama Metodu

Sıra	Yapılan İşlem	Süre	Sıra	Yapılan İşlem	Süre
1	-20°C Aseton	10 dk	7	Harris Hematoksilen	3 dk
2	Distile su	10 dk	8	Distile su	10 dk
3	%70 Etanol	1 sn	9	Asit: Alkol	1 sn
4	Oil Red-O	20 dk	10	Distile su	10 dk
5	%70 Etanol	1 sn	11	Kapatma	
6	Distile su	10 dk			

3.6.2. Histomorfometrik değerlendirme

Herbir deneğe ait olan ve Oil Red O (Sigma Aldrich, O0625-100G, USA) ile boyanan siyatik sinirlerin enine kesitlerinde, ışık mikroskobu kullanılarak (Olympus BX-51, Tokyo, Japan) 100X büyütmede olacak şekilde rastgele 5 farklı alandan mikroskopik fotoğraflar alındı. Elde edilen fotoğraflardan Image J software programı (ImageJ, National Institute of Health, USA) kullanılarak herbir grupta miyelini sinir lifleri sayılarak kaydedildi. Ayrıca, herbir deney grubundan 1000 tane olacak şekilde aksonların çapları yine Image J software programı kullanılarak hesaplandı ve gruplar arasında istatistiksel olarak karşılaştırma yapıldı.

3.6.3. İmmünfloresan Boyama

-80 °C'de muhafaza edilen kesitler 10 dk oda ısısında bekletildikten sonra 3 kez 5'er dakika PBS ile yıkandı. Bu süre içerisinde lam üzerinde doku kesitlerinin bulunduğu alanlar marker kalem ile daire içerisinde alınarak işaretlendi. Nonspesifik fluorofor bağlayıcı bölgeler goat serum (PBS içinde %10 serum) kullanılarak 1 saat boyunca bloklandı ve bloklama işleminin ardından lamlar, içerisinde ılık çeşme suyu konulmuş olan nem kabinine yerleştirildi. Daha sonra S100 (1/500; rabbit polyclonal; Thermo Fisher Scientific) ve UCH-L1 (1/100; rabbit polyclonal; Novus biologicals) primer antikorları uygun konsantrasyonlarında hazırlanarak her biri için ayrı ayrı doku kesitlerinin üzerine damlatıldı. Lamlar nem odalarında +4 °C' de 24 saat boyunca inkübe edildi ve ertesi gün primer antikor ile işlem görmüş kesitler PBS ile 3 kez 5'er dakika yıkandı. Daha sonra Lamlar nem kameralarına yerleştirildi ve hazırlanan

sekonder goat anti-rabbit antikor kokteyli doku kesitlerinin yüzeyine eklenerek 1 saat boyunca inkübasyonu sağlandı. Fluoroforun ışıktan zarar görmemesi için bu aşamadan sonra tüm aşamalar da karanlık ortamda çalışıldı. Sekonder antikor uygulama aşamasından sonra lamlar tekrar PBS ile 3 kez 5'er dakika yıkandı. Boyanan doku kesitleri DAPI ile 1 dakika muamele edilerek, son kez PBS ile yıkandı ve fluoromont kapatıcı kullanılarak bir lamel yardımıyla kapatıldı (Tablo 3). immünfloresan boyama metodu uygulanan doku kesitleri -20°C'de bekletildi ve floresan mikroskop (Olympus BX-51, Tokyo, Japan) kullanılarak görüntülendi. Tüm deney gruplarına ait deneklerden alınan siyatik sinir dokularında immünoreaktivite yoğunluğu Image J programı kullanılarak, her bir dokuya ait 40X büyütmede rastgele alınan 5 farklı alandaki floresan mikroskop görüntüleri üzerinde ölçüm yapıldı.

Tablo 3. İmmunofloresan Boyama Metodu

Sıra	Yapılan İşlem	Süre	Sıra	Yapılan İşlem	Süre
1	Oda sıcaklığında kurutma	10 dk	7	PBS	3x5 dk
2	Paraformaldehit ilefiksasyon	10 dk	8	Sekonder antikor	10 dk
3	PBS	3x5 dk	9	PBS	3x5 dk
4	PAPPen® işaretleme		10	DAPI çekirdek boyaması	1 dk
5	Goat serum ilepreinkübasyon	10 dk	11	PBS	3x5 dk
6	Primer antikor ile +4 °C inkübasyon	1 gece	12	Fluoromount Medium® ile kapatma	1 dk

3.6.4. İmmunohistokimyasal uygulama

Çalışma gruplarına ait sıçanların siyatik sinir dokularında IL-1 α ve IFN- γ ekspresyonunu belirlemek için, kesitlere avidin-biotin-peroksidaz yöntemi ile immünohistokimyasal boyama metodu uygulandı. Bunun için %10'luk formaldehit içinde bekletilip rutin histolojik doku takibi uygulandıktan sonra hazırlanan parafin bloklar kullanıldı (Tablo 4). Parafin bloklardan alınan 5 μ m'lik kesitler bir gece 60°C'de tutuldu, önce ksilen sonra dereceli alkol serilerinden geçirilerek rehidrate edildi ve sonra fosfat tampon (PBS) ile 3 defa 5'er dakika yıkandı. Daha sonra %10'luk sitrat tamponu ile mikrodalga fırında 600 W'de 5 dakika kaynatıldı ve 10 dakika oda sıcaklığında soğumaya bırakıldı. PBS ile tekrar yıkanan kesitler endojen peroksidaz aktivitesini

engellemek için 12 dakika %3 hidrojen peroksit (H₂O₂) ile muamele edildi. Bundan sonraki aşamalar için Large Volume Detection System (Thermo Scientific, TP-125-HL) boyama kiti kullanıldı. Tekrar PBS ile yıkanan kesitlere antijenik alanların dışında kalan bölgelerin kapatılmasını sağlamak için oda sıcaklığında 5 dakika Ultra V block uygulandı. Hemen ardından kesitlere üzerine IL1-alfa; 1/100 ve IFN- gamma; 1/200 (Rabbit monoclonal; Novus biological) primer antikorunu uygulanarak 1 gece +4°C’de bekletildi ve ertesi sabah 30 dakika oda ısısına getirildi. Yıkama işleminden sonra kesitler biotinli-sekonder antikor ile 10 dakika inkübe edildi ve ardından yıkama işlemi tekrarlandı. Daha sonra streptavidin peroksidaz ile 10 dakika muamele edilen kesitler yıkanarak immünreaktiviteyi görünür hale getirmek için diaminobenzidin (DAB) özelliği gösteren kitteki peroksidaz substrat ile 1-5 dakika muamele edildikten sonra 5 dakika distile su ile yıkandı. Mayer’s hematoksilin ile zıt boyanan kesitler birkaç kez distile su ile yıkandı. Son olarak artan alkol serileri ile suyu uzaklaştırılarak ksilenden geçirilen kesitler kapatma solüsyonu (Entellan®,Merck) ile kapatılarak Olympus BX51 (Olympus BX-51, Tokyo, Japan) mikroskobunda incelendi (Tablo 5).

İmmünohistokimya boyama metodu ile boyanan sinir kesitlerinde IL1-alfa ve IFN-gamma immünreaktivite yoğunluğunun hesaplanması için Image J software programı kullanıldı. Bunun için her bir dokuya ait 40X büyütmede rastgele alınan 5 farklı alandaki ışık mikroskobik fotoğraflar kullanıldı.

Tablo 4. Rutin Histolojik Doku Takibi Metodu

Sıra	Yapılan İşlem	Süre	Sıra	Yapılan İşlem	Süre
1	Musluk suyu	1 saat	7	Absolü Alkol	1 saat
2	%50 Alkol	1 saat	8	Absolü Alkol	1 saat
3	%70 Alkol	1 gece	9	Ksilen	20 dk
4	%80 Alkol	1 saat	10	Ksilen	20 dk
5	%96 Alkol	1 saat	11	Ksilen	20 dk
6	Absolü Alkol	1 saat	12	Parafin	2 saat

Tablo 5. İmmünohistokimya Boyama Metodu

Sıra	Yapılan İşlem	Süre	Sıra	Yapılan İşlem	Süre
1	Etüv (60 °C)	1 saat	18	PBS	3x5 dk
2	Ksilen I	5 dk	19	Avidin-Biotin Peroksidaz	10 dk
3	Ksilen II	5 dk	20	PBS	3x5 dk
4	Ksilen III	5 dk	21	DAB kromojen	2 dk
5	Absolu Alkol I	10 dk	22	Distile su	5 dk
6	%96 Alkol	10 dk	23	Hematoksilen	1 dk
7	%80 Alkol	10 dk	24	Musluk Suyu	2 dk
8	%70 Alkol	10 dk	25	Distile su	5 dk
9	Distile su	2 kez yıka	26	%70 Alkol	2 dk
10	%10 Sitrat Buffer	10 dk	27	%80 Alkol	2dk
11	PBS	2x5 dk	28	%96 Alkol	2 dk

3.7. İstatistiksel Yöntem

Veriler IBM SPSS Statistics Standard Concurrent User V 25 (IBM Corp., Armonk, New York, ABD) istatistik paket programında değerlendirildi. Tanımlayıcı istatistikler birim sayısı (n), yüzde (%), ortalama±standart sapma ($\bar{x} \pm ss$), medyan (M), 25.yüzdilik (Q_1), 75.yüzdilik(Q_3) değerleri olarak verildi. Sayısal değişkenlere ait verilerin normal dağılımı Shapiro Wilk normallik testi ve $Q-Q$ grafikleri ile değerlendirildi. Varyansların homojenliği Levene testi ile değerlendirildi. Gruplar arası karşılaştırmalar normal dağılım gösteren değişkenler için tek yönlü varyans analizi ile yapıldı. Tek yönlü varyans analizi sonucu fark bulunması durumunda çoklu karşılaştırma testi olarak Tukey testi kullanıldı. Normal dağılım göstermeyen değişkenler için gruplar arası karşılaştırmalar Kruskal-Wallis analizi ile yapıldı. Kruskal-Wallis analizi sonucu fark bulunması durumunda çoklu karşılaştırma testi olarak Dunn-Bonferroni testi kullanıldı. $p<0.05$ değeri istatistiksel olarak önemli kabul edildi.

4. BULGULAR

4.1. Histolojik Bulgular

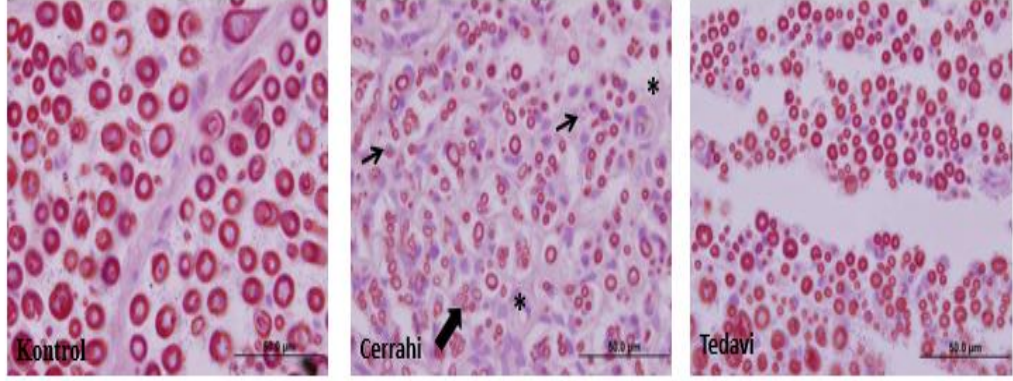
4.1.1. Histomorfometrik değerlendirme bulguları

Çalışmada, tüm deney gruplarına ait siyatik sinir dokularının genel morfolojik özelliklerini, akson sayılarını ve akson çapları belirlenerek histomorfometrik değerlendirme yapıldı. Kapari'nin siyatik sinir dokusu üzerine olası etkisini belirlemek üzere tüm deney gruplarına ait deneklerin siyatik sinir dokularından kryo kesitler alındı ve Oil Red O ile boyandı. Kontrol grubu, cerrahi grup ve kapari ile tedavi edilen sıçanlara ait siyatik sinir görüntüleri Resim 15'de gösterilmiştir.

Kontrol grubuna ait siyatik sinir kesitleri ışık mikroskop altında histolojik olarak değerlendirildiğinde, bağ dokusu ile bir arada tutulan çok sayıda ve her biri Schwann hücresi kılıfıyla çevrili aksondan oluşan doku kesiti normal görünüm sergiledi. Hasar oluşturulan cerrahi gruba ait siyatik sinir kesitlerinde aksonal dejenerasyon (Resim 15), miyelinli sinir liflerinin kaybı (Resim 15) ve ödem (Resim 15) gibi önemli histopatolojik değişiklikler dikkati çekti. Kapari tedavisi uygulanan grupta ise siyatik sinirdeki histopatolojik bulguların hasar uygulanan ve kapari tedavisi verilmeyen gruba kıyasla azaldığı gözlemlendi.

Çalışmada görüntüleme işleminin ardından kontrol grubu dâhil tüm siyatik sinir örnekleri için Histomorfometrik analiz gerçekleştirildi. Histolojik olarak belirlenen akson kalınlığı ve akson çapının deney grupları arasındaki ilişkileri belirlendi.

Oil red O
x100



→ Aksonal
dejenerasyon

➔ Mivelinli sinir
liflerinin kaybı

* Ödem

Resim 15. Oil red O ışık mikroskopi görüntüsü

Akson sayısı; Gruplar arasında akson sayıları yönünden istatistiksel olarak fark bulunmaktadır ($p<0,001$). Kontrol grubu akson sayıları istatistiksel olarak cerrahi ve tedavi gruplarından yüksektir. İstatistiksel olarak anlamlı olmasa da tedavi grubu akson sayısı cerrahi grubundan yüksekti. Analiz sonucu etki büyüklüğü 0.326 ve istatistiksel güç %100 olarak elde edilmiştir (Tablo 6).

Tablo 6: Akson Sayılarının Gruplara Göre Karşılaştırılması

	Gruplar			Test İstatistikleri			
	Kontrol <i>n</i> =50	Cerrahi <i>n</i> =45	Tedavi <i>n</i> =55	<i>F</i>	<i>p</i>	<i>ES</i>	<i>Power</i>
Akson Sayısı							
$\bar{x} \pm ss$	183.4±37.8 ^a	119.9±45.0 ^b	136.5±32.9 ^b	35.571	<0.001	0.326	1.000

F: Tek Yönlü Varyans Analizi; *ES*: Etki Büyüklüğü; *Power*: İstatistiksel Güç; *a* ve *b* üst simgeleri gruplar arası farklılığı göstermektedir. Aynı harflerin yer aldığı gruplar istatistiksel olarak benzerdir.

Akson çapı;Tüm grupların akson çapları istatistiksel olarak birbirinden farklıdır ($p<0,001$). En yüksek akson çapı kontrol grubuna, en düşük akson çapı ise cerrahi grubuna aittir. Analiz sonucu etki büyüklüğü 0.196 ve istatistiksel güç %100 olarak elde edilmiştir (Tablo 7).

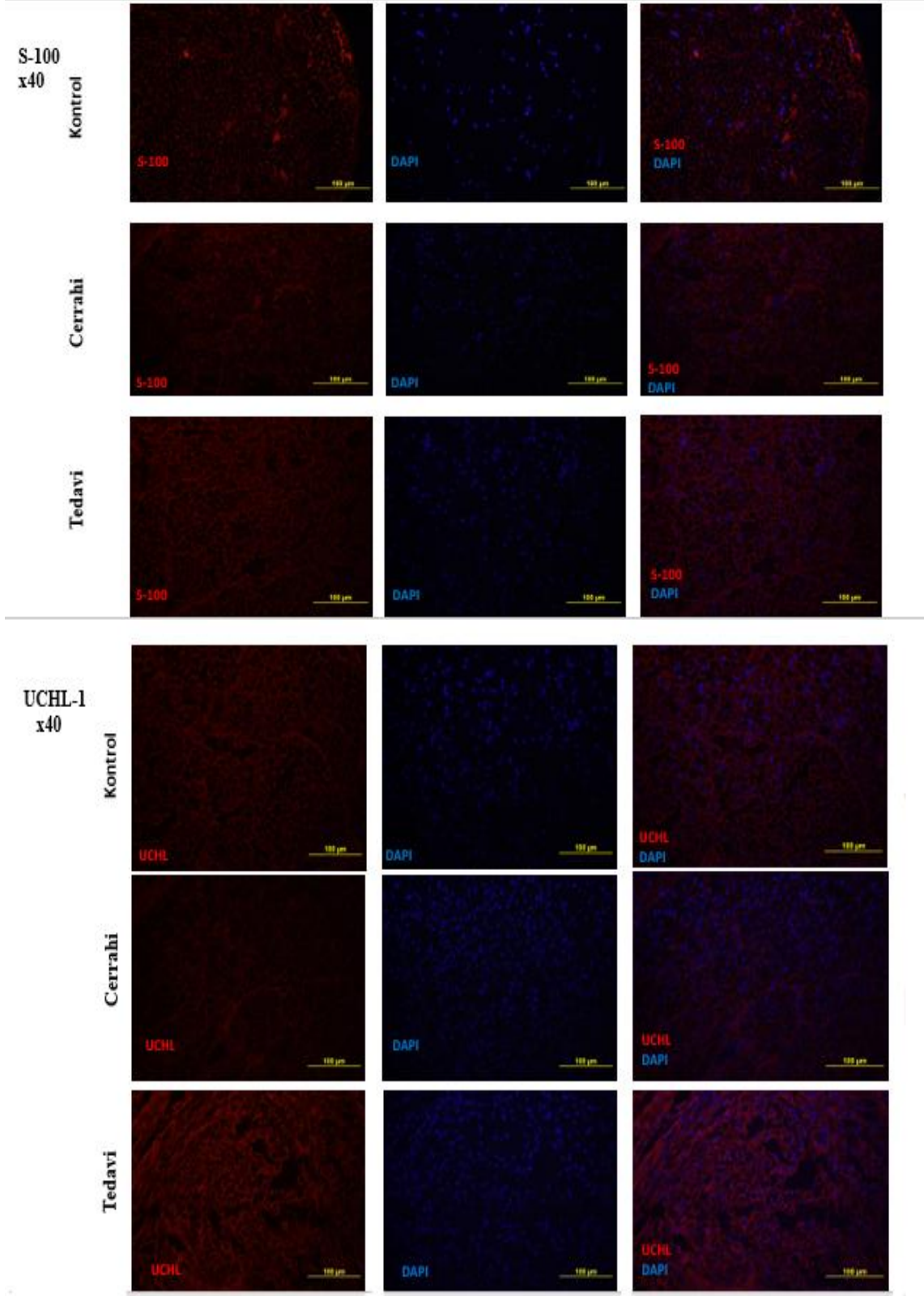
Tablo 7. Akson Çaplarının Gruplara Göre Karşılaştırılması

	Gruplar			Test İstatistikleri			
	Kontrol $n=1000$	Cerrahi $n=1000$	Tedavi $n=1000$	F	p	ES	$Power$
Akson Çapı							
$\bar{x} \pm ss$	5.546±1.792 ^a	3.369±1.788 ^b	4.143±1.893 ^c	365.566	<0.001	0.196	1.000

F : Tek Yönlü Varyans Analizi; ES : Etki Büyüklüğü; $Power$: İstatistiksel Güç; a , b ve c üst simgeleri gruplar arası farklılığı göstermektedir. Aynı harflerin yer aldığı gruplar istatistiksel olarak benzerdir.

4.1.2. İmmunoflorasan boyama bulguları

Çalışmada, siyatik sinir lifleri, spesifik bir marker olan S100 ve UCH-L1 immünfloresan boyama ile görselleştirildi. Tüm deney gruplarına ait siyatik sinir dokularından elde edilen floresan mikroskopik görüntüler Resim 16'da gösterilmiştir.



Resim 16. İmmunofloresan boyama görüntüleri

S100 immünoaktivite yoğunluğu deney grupları arasında karşılaştırıldığında; S100 değerleri tüm gruplar arasında istatistiksel olarak farklıdır ($p<0.001$). En yüksek S100 değeri tedavi grubuna ait iken, en düşük S100 değeri cerrahi grubuna aittir. UCH-L1 immünoaktivite yoğunluğu deney grupları arasında karşılaştırıldığında; grupların UCH-L1 değerleri arasındaki farklar istatistiksel olarak anlamsızdır (Tablo 8).

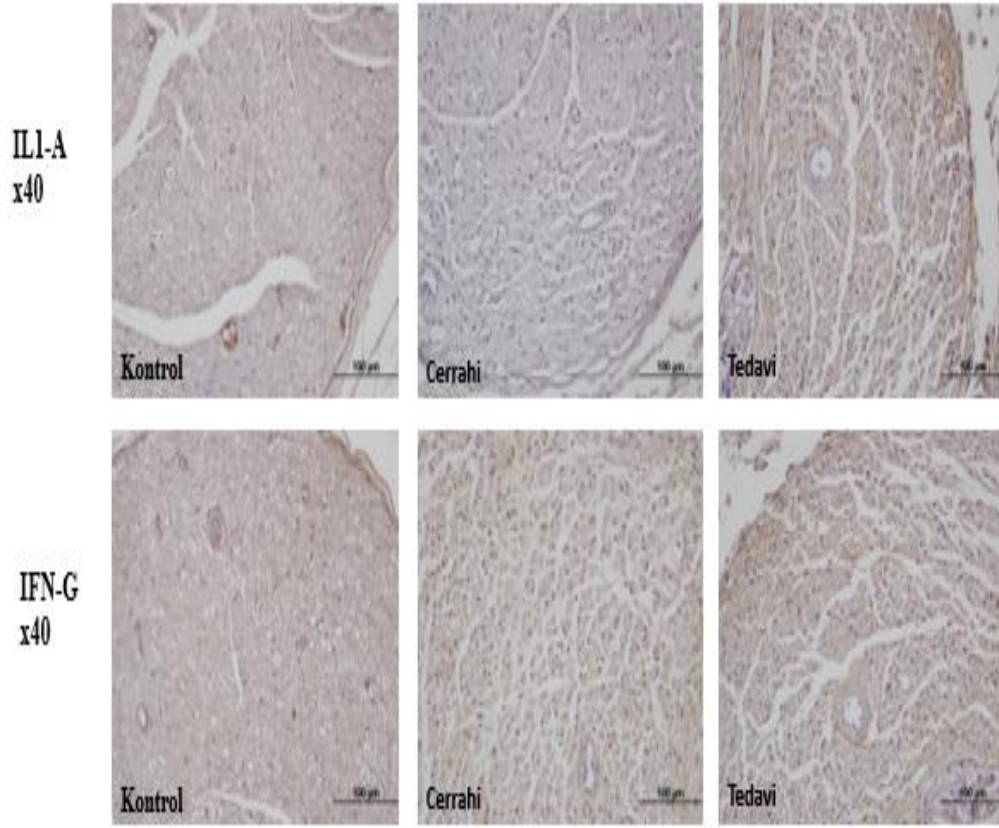
Tablo 8. İmmunofloresan İnceleme Sonuçlarının Gruplara Göre Karşılaştırılması

	Gruplar			Test İstatistikleri	
	Kontrol <i>n</i> =50	Cerrahi <i>n</i> =45	Tedavi <i>n</i> =56	<i>H</i>	<i>p</i>
S100					
<i>M</i> (<i>Q</i> ₁ - <i>Q</i> ₃)	8.32 (7.98-.95) ^a	7.23 (6.42-8.06) ^b	8.90 (8.29-9.39) ^c	42.633	<0.001
UCH					
<i>M</i> (<i>Q</i> ₁ - <i>Q</i> ₃)	8.25 (7.34-8.48)	7.89 (6.93-9.08)	8.44 (7.42-9.34)	3.643	0.162

H: Kruskal-Wallis Analizi; *a*, *b* ve *c* üst simgeleri gruplar arası farklılığı göstermektedir. Aynı harflerin yer aldığı gruplar istatistiksel olarak benzerdir.

4.1.3. İmmunohistokimyasal uygulama bulguları

Çalışmada, IL-1 α ve IFN- γ aktivitesi immünohistokimya boyama metodu ile belirlendi. Çalışmada, IL-1 α ve IFN- γ immünoaktivite yoğunluğu Image J software programı kullanılarak hesaplandı. Tüm deney gruplarına ait siyatik sinir dokularından elde edilen ışık mikroskopik görüntüler Resim 17’de gösterilmiştir.



Resim 17. İmmunohistokimyasal boyama görüntüleri

Tablo 9'da immünohistokimyasal sonuçlarının gruplara göre karşılaştırılması yer almaktadır. Grupların INF-G değerleri arasındaki farklar istatistiksel olarak anlamsızdır. IL1-alfa değerleri gruplar arasında istatistiksel olarak farklılık göstermektedir. Kontrol ve tedavi gruplarının IL1-alfa değerleri benzerdir, Cerrahi grubu değerleri ile aralarındaki fark istatistiksel olarak anlamlıdır ($p < 0,001$).

Tablo 9. İmmunohistokimyasal sonuçlarının gruplara göre karşılaştırılması

	Gruplar			Test İstatistikleri	
	Kontrol <i>n</i> =50	Cerrahi <i>n</i> =45	Tedavi <i>n</i> =56	<i>H</i>	<i>p</i>
INF-G					
<i>M(Q₁-Q₃)</i>	62.96 (59.66-68.43)	61.59 (59.22-66.42)	64.36 (59.66-68.19)	2.665	0.264
IL1-ALFA					
<i>M(Q₁-Q₃)</i>	92.35 (89.87-94.00) ^a	89.16 (87.42-90.32) ^b	91.11 (89.67-98.30) ^a	33.333	<0.001

H: Kruskal-Wallis Analizi; *a*, *b* ve *c* üst simgeleri gruplar arası farklılığı göstermektedir. Aynı harflerin yer aldığı gruplar istatistiksel olarak benzerdir.

4.2. Fonksiyonel ve Elektromiyografik Bulgular

4.2.1. Siyatik fonksiyonel indeks bulguları

Fonksiyonel değerlendirilme için ratlara yürüme testi yapıldı. SFI belirlemek için ratların mürekkep ile boyanmış ayak izleri alındı. Bazı ratların parmak yapılarında değişikliklerin meydana geldiği gözlemlendi. Bu değişiklikler ayak izinin net alınmasını engeller nitelikteydi. Bazı ratların cerrahi yapılan taraflarını normal adımlama yerine sürükleyerek hareket ettirebildikleri gözlemlendi, bu da kaliteli ayak izi almaya engel oluşturacak şekildeydi. Ölçüme uygun olan ayak izleri tüm gruplarda tesbit edilerek tedavinin sonlandığı 42. günde SFI'lar hesaplandı. Elde edilen değerler 0 ile -100 arasında değerlerdi. Sıfır normal ratlarda yürüme testini gösterirken -100 siyatik sinirde tam fonksiyon kaybı olduğunu göstermektedir, yüksek SFI skorları yüksek fonksiyonel iyileşmeyi göstermektedir^(114,115).

SFI değerleri gruplar arasında istatistiksel olarak farklılık göstermektedir ($p<0.001$). Kontrol grubu SFI değerleri istatistiksel olarak cerrahi ve tedavi değerlerinden düşüktür. Cerrahi ile tedavi grupları arasında istatistiksel olarak farklılık bulunmamaktadır. Analiz sonucu etki büyüklüğü 0.771 ve istatistiksel güç %100 olarak elde edilmiştir (Tablo 10).

Tablo 10. SFI değerlerinin gruplara göre karşılaştırılması

	Gruplar			Test İstatistikleri			
	Kontrol <i>n</i> =10	Cerrahi <i>n</i> =12	Tedavi <i>n</i> =11	<i>F</i>	<i>p</i>	<i>ES</i>	<i>Power</i>
SFI $\bar{x} \pm ss$	-9.98±3.35 ^a	-56.44±18.21 ^b	-57.54±10.33 ^b	50.382	<0.001	0.771	1.000

F: Tek Yönlü Varyans Analizi; *ES*: Etki Büyüklüğü; *Power*: İstatistiksel Güç; *a* ve *b* üst simgeleri gruplar arası farklılığı göstermektedir. Aynı harflerin yer aldığı gruplar istatistiksel olarak benzerdir.

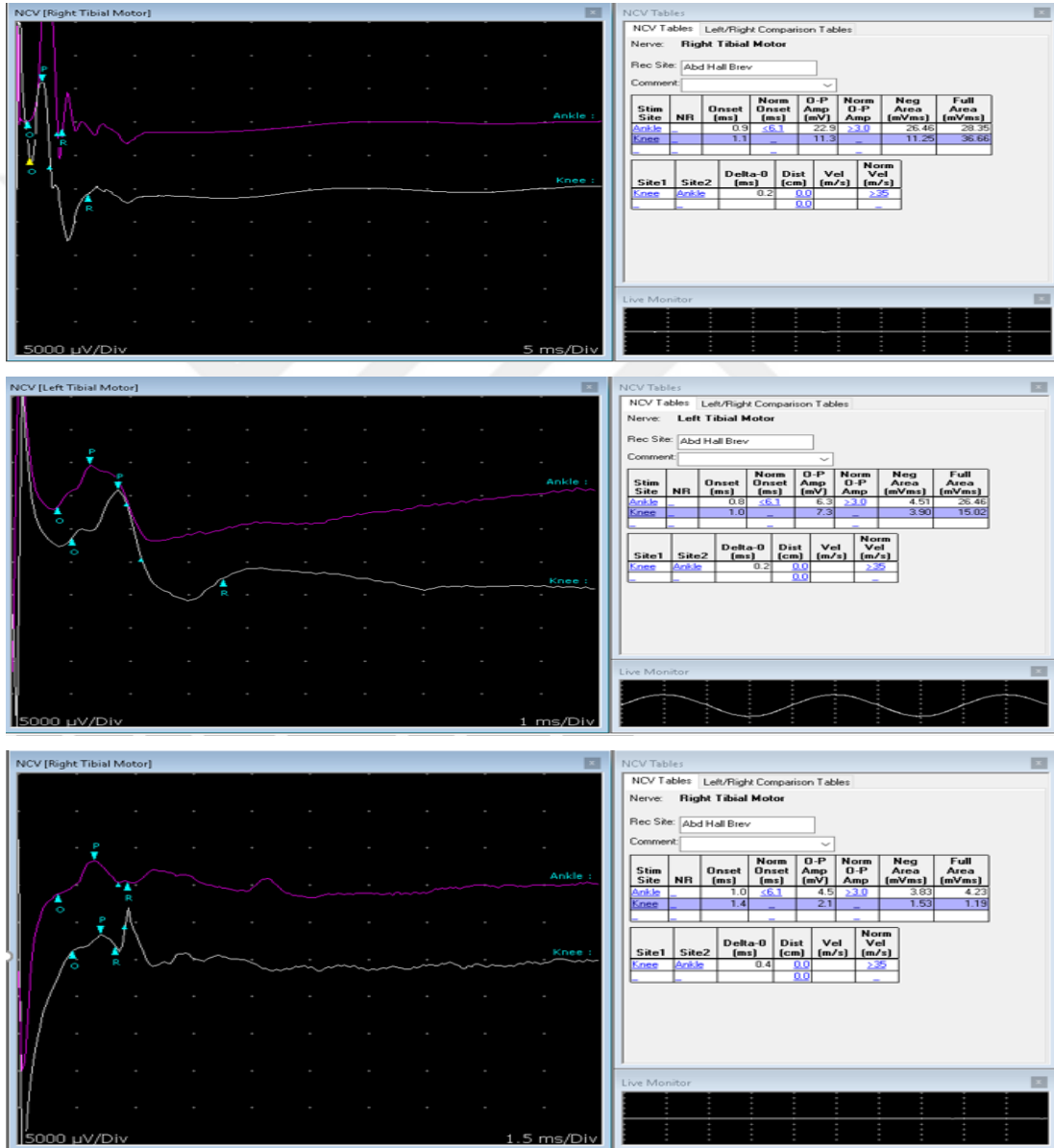
4.2.2. Elektromiyografi bulguları

Elektromiyografik incelemesonucunda gruplarda amplitüd ve latans ölçümleri değerlendirilerek gruplara göre karşılaştırılması sunulmuştur (Tablo 11).

Amplitüd değerleri gruplara göre farklılık göstermektedir ($p=0.003$). Kontrol grubunun amplitüd değerleri istatistiksel olarak cerrahi grubundan yüksektir. Tedavi grubu amplitüd değerleri kontrol ve cerrahi grubu ile benzerdir.

Proksimal latans değerleri gruplara göre istatistiksel olarak farklılık göstermektedir ($p<0.001$). Kontrol grubu proksimal latans değerleri istatistiksel olarak cerrahi ve tedavi gruplarından düşük olup, cerrahi ve tedavi gruplarının değerleri benzerdir.

Distal latans değerleri gruplar arasında istatistiksel olarak farklıdır ($p<0.001$). Kontrol grubu latans değerleri istatistiksel olarak tedavi ve cerrahi gruplarından düşüktür. Tedavi ve cerrahi grubu değerleri istatistiksel olarak benzerdir.



Resim 18. EMG görüntüleri

Tablo 11. EMG sonuçlarının gruplara göre karşılaştırılması

	Gruplar			Test İstatistikleri	
	Kontrol n=13	Cerrahi n=12	Tedavi n=11	H	p
Amplitüd(Mv)	7.60	2.60	4.40		
M(Q ₁ -Q ₃)	(5.10-12.00) ^a	(1.95-4.10) ^b	(0.82-5.40) ^{ab}	11.395	0.003
Proksimal Latans	1.00	1.65	1.60		
M(Q ₁ -Q ₃)	(0.90-1.03) ^a	(1.35-2.15) ^b	(1.32-1.90) ^b	22.411	<0.001
Distal Latans	0.80	1.25	1.00		
M(Q ₁ -Q ₃)	(0.80-0.90) ^a	(0.90-1.40) ^b	(0.92-1.17) ^b	16.514	<0.001

H: Kruskal-Wallis Analizi; a ve b üst simgeleri gruplar arası farklılığı göstermektedir. Aynı harflerin yer aldığı gruplar istatistiksel olarak benzerdir.

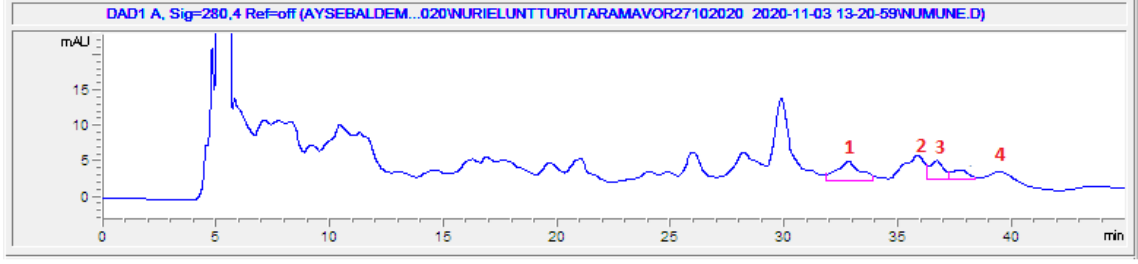
4.3. Yüksek Basıncılı Sıvı Kromatografisi (YBSK) Analiz Bulguları

Bu çalışmada kapari meyve ekstresinin fenolik içeriği YBSK yöntemi kullanılarak analiz edilmiştir. UV-vis spektrumları 260 ila 400 nm dalga boyu aralığında kaydedildi. Pik tanımlama, kısmi tutma süresi, pik alan yüzdesi ve spektrum verilerinin standart maddelerle (kateşin, rutin, klorojenik asit ve kersetin) karşılaştırılarak değerlendirildi. Her bir standart madde için standart eğriler, yukarıda açıklanan aynı kromatografik koşullar kullanılarak çizildi. Standart eğrilerin doğrusal denklemine dayanarak hesaplamalar yapılmıştır.

Tablo 12. YBSK analiz bulguları

Standart Madde	C. spinosa Ekstresi (mg/g)
Kateşin	25.78 ± 0.015*
Rutin	152.67 ± 0.016*
Klorojenik Asit	3.85 ± 0.03*
Kersetin	9.4 ± 0.02*

*Tabloda değerler Mean±SD olarak verilmiştir.



1. Kateşin; 2. Rutin; 3. Klorojenik asit; 4. Kersetin

Resim 19. Kapari meyve ektresinin YBSK kromatogramı.

C. spinosa ektresinin kateşin, rutin, klorojenik asit ve kersetin içeriği YBSK analizleri ile değerlendirilmiştir. Patel ve ark. Kapari meyvelerinde rutin ve kersetin için sırasıyla 333.73 ve 471.33 $\mu\text{g} / \text{mg}$ gibi değerler ortaya koymuştur (¹¹⁶). Diğer bir çalışmada Kapari meyvelerinin analizi rutin ve kersetin için sırasıyla 1019.52 ± 0.01 ve $97.86 \pm 0.01 \mu\text{g} / \text{g}$ olarak analiz edilmiştir (⁴⁴). Bildirilen çalışma sonuçlarına göre, *C. spinosa*'nın meyvelerinde benzer fenolik maddeler farklı miktarlarda tespit edilmiş olup, bu farklılığın meyvelerin yetiştirme şartları ve toplanma zamanları gibi faktörlerden kaynaklı olabileceği tahmin edilmektedir.

5. TARTIŞMA

Bu deneysel çalışmada nörotomezis türü sinir hasarı sonrasında cerrahi yapılan ratlarda postoperatif Capparitis spinosa oral tedavisinin akson sayısını, akson çapını, S100 ve PGP 9.5 immünreaktivite yoğunluklarını artırdığı gösterilmiştir. Ayrıca fonksiyonel değerlendirmelerde siyatik fonksiyonel indeksi değiştirmediği, amplitüd artışı yaptığı ve latans ölçümlerinde kısılma yaptığı gösterilmiştir.

Periferik sinir yaralanmaları; her şiddette travma sonrası meydana gelebilen, travmanın şiddeti ve meydana gelme şekline göre değişik türde hasarlanmanın olduğu, yaralanma sonrası uygulanan tedavilere rağmen tam ya da kısmi fonksiyon kayıplarının görülebildiği ciddi bir sağlık sorunudur. İleri mikrocerrahi yöntemlerinin yaygın kullanılıyor olmasına rağmen kayıt altına alınmış periferik sinir yaralanmalarında iyileşme süreci sonrasında motor ya da duyuşal fonksiyonlarda tam-kısmi kayıp, kas atrofisi, kronik ağrı, güçsüzlük gibi yaşam boyu etkilerini görülebileceği sekellerin oranı yaklaşık %33'tür (¹¹⁷⁻¹¹⁹). Bu kadar düşük oranda iyileşmenin olması, özellikle nörotomezis türü yaralanmalarda daha fazla olmak üzere, onarım sonrasında meydana gelen skar dokusu ve perinöral fibrozis ile ilişkilendirilmiştir (^{61,120,121}).

Nörotomezis; sinir bütünlüğünde önemli hasarın olduğu, hasarın distalinde ve proksimalinde dejenerasyonun görüldüğü en ciddi sinir yaralanması şeklidir. Endonöryum, perinöryum ve epinöryumda hasarlanma mevcuttur. Kendiliğinden yenilenme mümkün olmadığı için nörotomezis türü hasarlanmalarda cerrahi onarım yapmak gerekir (^{79,80,83}). Yaralanmanın distalinde tüm fonksiyonlarda kayıp olur.

Aksonal yıkım ve WD nedeniyle sinir fasikülünün içyapısında değişim meydana gelmiştir. İnflamasyon ve endonöryal kılıf bütünlüğündeki bozulma nedeniyle fibrozis görülmektedir (85). Literatürde yer alan birçok çalışmada anti-inflamatuar etkisi gösterilmiş olan Kaparinin, bu çalışmada sinir iyileşmesi üzerine olumlu etkilerini elde etmemizde yaralanma bölgesinde inflamasyonu azatılmasının, skar oluşumu ve perinöral fibrozisin önüne geçmiş olmasının etkili olduğunu düşünmekteyiz.

Abdömelaki ve arkadaşları tarafından yapılmış bir çalışmada anti-oksidan ve anti-inflamatuar etkisi olduğu bilinen rosuvastatinin, sıçanda siyatik sinir hasarından sonra fonksiyonel iyileşmeye etkisi araştırılmış. Damar klempini kullanılarak ezilme tarzı yaralanma modeli oluşturulan ratlara yedi gün boyunca 5 mg/kg ve 10 mg/kg dozlarında rosuvastatin tedavisi uygulanmış. Her iki dozda da rosuvastatin verilen gruplarda kontrol grubuna göre elektrofizyolojik, morfolojik ve moleküler parametrelerde iyileşme olduğu bulgusuna ulaşılmış. Bu bulgular doğrultusunda rosuvastatinin anti-inflamatuar ve anti-oksidan etkilerisayesinde nöroprotektif etki meydana getirdiği sonucuna varılmıştır (122). Ezilme tarzı yaralanmalar, kesilme kopma şeklinde tam ayrışmanın olduğu yaralanmalara kıyasla daha fazla rejenerasyon şansına ve daha iyi rehabilitasyon sonuçlarına sahip yaralanmalardır (123). Cerrahi müdahale gerektirecek sinir yaralanmaları karşımıza daha çok sinirde kısmi kesi ya da tam kopma şeklinde geldiği için, bu çalışmada sinir hasar türü olarak siyatik sinirde kesi modeli oluşturularak nörotomezis türü yaralanma yapmayı tercih ettik. Bu tür yaralanmada kendiliğinden yenilenme mümkün olmadığı için hem tedavi grubuna hem de cerrahi gruba mikocerrahi yöntemler ile sinir onarımı yapıldı.

Nöropraksi ve aksonotomezis türü yaralanmalarında beklenen iyileşmeye göre daha düşük iyileşme beklentisinin olduğu nörotomezis türü yaralanmanın tercih edildiği bu çalışmada fonksiyonel iyileşme üzerine olumlu etkilerinin sınırlı olacağını öngördüğümüz için siyatik fonksiyonel indeks ve emg ölçümlerinin yanı sıra histolojik değerlendirme yöntemleri de çalışma planına dâhiledildi.

Elektrofizyoloji ve histomorfometrik değerlendirmeler sinir yaralanması sonrasında rejenerasyonun değerlendirildiği çalışmalarda kullanılan evrensel yöntemlerdir, ancak motor ve duysal fonksiyonların geri dönüşü ile ilgili tam bilgi vermeyebilir ya da anlamlı sonuçlar çıkmayabilir (112,124,125). Sinirde histomorfolojik değerlendirme,

elektrofizyolojik çalışmaya ek olarak fonksiyonel iyileşmenin ölçülmesi sinir rejenerasyonunun değerlendirildiği çalışmalarda daha uygun değerlendirme yapılmasını sağlar (^{125,126}). Biz de histomorfolojik değerlendirme ve EMG kayıtlarına ek olarak SFI'yi çalışmamıza dâhil ettik. Bu değerlendirme şekli ile uyguladığımız tedavi yönteminin histolojik düzeyde sinir iyileşmesine sağladığı katkı, bu katkının fonksiyonel olarak yansımalarının olup olmadığını birlikte değerlendirme şansımız oldu.

Sinir yaralanması sonrasında skar dokusu oluşumu doku iyileşme sürecinde fizyolojik bir aşama olmasına rağmen intranöral ve ektranöral aşırı fibrotik doku oluşumu mikrosirkülasyonu engelleyerek nöral iskeminin artmasına ve dolayısıyla rejenerasyonun istenilen düzeyde gerçekleşmemesine neden olur (^{120,127}). Sinir iyileşmesi sırasında epinöryum etrafında meydana gelen ektranöral fibrozisin neden olduğu eksternal bası sinir hareketliliğinde kısıtlamaya, sinir iletim hızında azalmaya ve nihayetinde hedef organlara iletilmek istenen nöral sinyal iletiminde aksamalara yol açabilir (^{84,117,128}). Endonöryum ve perinöryum etrafında meydana gelen intranöral fibrozis ise intranöral mikrodolaşımı bozarak ve aksonal göçü engelleyerek sinir rejenerasyonunun sınırlandırılmasına sebep olur (^{117,128,129}). El-Hawary ve arkadaşları capparıs spinosanın schistosoma mansoni ile enfekte olan farelerde şistozomiyazis ilişkili karaciğer fibrozisindeki etkilerini araştırmışlar (¹³⁰). Capparıs spinosa ekstresinin tek başına veya praziquantel ile birlikte verilmesinin karaciğer fibrozisi üzerine etkisi değerlendirilmiş. Ayrıca hepatoprotektif ve anti-fibrotik etkisi olduğu bilinen silimarin(devedikeni) ile karşılaştırma yapılmış. En iyi sonuçlar Capparıs spinosa ve praziquantelin beraber verildiği gruptan elde edilmiş. Capparıs spinosanın hepatoprotektif ve anti-fibrotik etkilerinin olduğuna dair umut verici sonuçlar elde edilmiş. Etki mekanizmasının aydınlatılmasına yönelik daha ileri çalışmaların yapılması halinde klinik uygulamada yer alabileceğine vurgu yapılmış. Bu çalışmada yaralanma sonrasında uygulanan capparıs spinosa tedavisinin sinir iyileşme sürecine sağladığı olumlu katkının meydana gelebilecek fibrozisin önüne geçmesi ile gerçekleştiği çıkarımı yapılabilir. Ancak mekanizmanın daha iyi aydınlatılması ve klinik kullanımının gündeme gelebilmesi için bu konuda ileri çalışmaların yapılması gerekmektedir.

Geçtiğimiz 10 yılı içeren literatür araştırmasında 1406 adet makale taraması yapılmış. Bu çalışmalarda çok sayıda büyüme faktörü, immünsüpresan, nörolojik ilaç, non-steroid anti-inflamatuar ilaç, hormon, vitamin, geleneksel bitki ekstraktlarının sinir iyileşmesine etkilerine bakılmış. Anti-inflamatuar etki, anti-oksidan etki, nöroprotektif etki, sinir büyüme faktörü (NGF) artışı gibi farklı mekanizmalarla açıklanan fonksiyonel veya histolojik etkiler bildirilmiş, ancak henüz klinik olarak onaylanmış bir ilaç tedavisi günlük tedavi uygulamalarında hala yer almamaktadır. Periferik sinir yaralanmalarının gelecekteki etkin tedavisinin geliştirilecek nanomalzemelerle ve sistemik olarak uygulanacak ilaçlarla olacağı düşünülmektedir⁽¹³¹⁾. Biz bu çalışmada anti-inflamatuar, anti-oksidan, nöroprotektif etkileri gösterilmiş bir bitki olduğu için Kapariyi tercih edildi^(33,36,37,43-45).

Deneysel periferik sinir hasarı çalışmalarında en çok kullanılan model sıçan siyatik siniridir. Rejenerasyon hızının yüksek olması, yenilenme verimliliğinin fazla olması ve maliyetinin daha az olması, diseksiyon için yeterli uzunluğa sahip olması, anatomik dallanmasının insan siyatik sinirine benziyor olması, motor ve duyu liflerini bir arada değerlendirme fırsatı sunması gibi nedenler tercih edilmesinde en önemli faktörlerdir^(124,132-134). Birçok çalışmada olduğu gibi bu çalışmada da avantajlı yönlerinden dolayı sıçan siyatik siniri tercih edildi.

SFI sinir rejenerasyonunun fonksiyonel değerlendirilmesinde sık kullanılan non invaziv bir yöntemdir. Bizim çalışmamızda da olduğu gibi bazen kâğıt üzerinde ölçüm yapılabilecek ayak izini almak için ratlara parkurda tekrarlayan yürüyüşler yaptırmak gerekebilir. Ayakta gelişen kontraktürler, ayağın ve kuyruğun sürüklenmesi sonucu ortaya çıkan hatalı izler SFI hesaplanması sırasında karşılaşılabilecek zorluklardır^(112,114,135). Biz de çalışmamız sırasında bu zorluklarla karşılaştık. Ratlar mürekkep maruziyeti öncesinde yürüme parkurunu tanımaları için birkaç defa parkurda yürütüldü, istenmeyen kuyruk ya da ayak izi nedeniyle ölçüm yapılması olanaksız olan örnekler tekrarlanarak uygun görülen ayak izlerinin elde edilmesi sağlandı. Ayrıca otokannibalizasyonun önüne geçilmesi için kötü tadı olan lokal uygulamalar, amitriptilin gibi öneriler literatürde yer almaktadır^(136,137). Biz de çalışmamızda povidon iyodin solusyonu kullanarak otokannibalizasyonun önüne geçmede başarılı olduk. Hem tedavi grubunda hem cerrahi grubunda ratların çoğunda kontraktür

gelişmişti. Bu durum çalışmamızda SFI değerlendirilmesi sırasında karşılaştığımız en önemli limitasyondur.

Bulgularımıza göre kontrol grubu SFI değerleri istatistiksel olarak cerrahi ve tedavi grubu değerlerinden düşüktür ve aralarındaki fark anlamlıdır. Cerrahiile tedavi grupları arasında istatistiksel olarak farklılık bulunmamaktadır. Nörotomezis türü hasarlanmada fonksiyonel düzelme ihtimalinin düşük olması nedeniyle çalışmamızda Kapari tedavisinin SFI üzerine olumlu etkisini gözlemleyemediğimizi düşünmekteyiz (¹³⁸). Siyatik sinirde oluşturduğumuz deneysel yaralanma şekli nöropraksi ya da aksonotomezis şeklinde olsaydı cerrahi ve tedavi grupları arasında anlamlı fark bulunabilirdi. Kontraktür gelişimi her iki grupta da mevcut olduğu için tam kesi sonrası iyileşme süresinin uzunluğu göz önüne alınarak çalışmamızdaki süreden daha uzun sürede SFI değerlendirme yapılması da kontraktüre bağlı SFI değerinin olduğundan düşük hesaplanmasının önüne geçeceği için SFI değerlendirmesinin anlamlı bulunmasına sebep olacaktır (¹³⁸).Moattari ve arkadaşları yaptığı çalışmada yaralanma modeli olarak bizim yaptığımız hasara benzer şekilde rat siyatik sinirinde nörotomezis şeklinde hasar oluşturmuşlar. Nerve growth factor (NGF) ve mezenkimal kök hücrenin birlikte kullanımının sinir rejenerasyonuna etkisine bakmışlar. SFI hesaplamalarını bizden farklı olarak cerrahi uygulama sonrasında 2. , 4. , 6. , ve 8. haftada yapmışlar. Sekizinci haftaya kadar hesaplanan SFI değerleri tedavi verilen ve verilmeyen grupta benzer seyrederken 8. hafta yapılan hesaplamalarda tedavi verilen grupta SFI değerlerinde önemli ölçüde iyileşme görülmüş, aralarındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (¹³⁹).Bu da bize deney modeli olarak nörotomezis türü hasarlanma tercih edildiğinde fonksiyonel iyileşmenin gözlenmesi için bizim çalışmamızda yaptığımız gözlem ve tedavi süresinin yeterli olmadığını göstermektedir. Uyguladığımız tedavinin fonksiyonel iyileşmeye olası katkısının görülebilmesi için daha uzun gözlem ve tedavi süresinin gerektiğini göstermektedir. Monte-Raso ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada ezilme tarzı yaralanma sonrasında 3. Hafta ve sonrasında hesaplanan SFI değerlerinin güvenilir olduğu söylemiş olsalar da literatür örnekleri göstermekte ki bu süre sinirde tam kesinin yapıldığı nörotomezis türü yaralanmalarda yeterli olmamaktadır (¹³⁸). Uyguladığımız tedavi ile histolojik olarak olumlu sonuçlar elde etmemize rağmen fonksiyonel analizde anlamlı iyileşme görülmemesi Monte-Raso ve arkadaşları

tarafından yapılan bu çalışmayı desteklememesine rağmen literatürdeki birçok çalışmayı desteklemektedir.

Sinir iyileşmesinin değerlendirilmesinde elektrofizyolojik çalışmalar sıklıkla kullanılan yöntemler arasındadır. Bu çalışmada da histolojik ve fonksiyonel değerlendirmelerin yanı sıra EMG değerlendirme yapılmıştır. Sinir hasarını takiben erken dönemde yapılan elektrofizyolojik değerlendirmeler uygulanan tedavinin etkinliği açısından yeterli bilgi vermeyebilir (¹⁴⁰). Ulaşılan sonuçların tedavi etkinliğini en iyi yansıtması amacı ile elektrofizyolojik çalışmayı araştırmanın en sonunda gerçekleştirdik.

Elde edilen BKAPlatans ve amplitüd değerlerine göre gruplar arasında karşılaştırma yapıldı. Amplitüd değerleri gruplar arasında farklılık göstermektedir. Kontrol grubu amplitüd değerleri istatistiksel olarak cerrahi grubundan yüksektir, tedavi grubu amplitüd değerleri kontrol ve cerrahi grubuna benzer çıksa da cappariss spinosa tedavisi uygulanan grupta amplitüd değerleri, cerrahi grubu amplitüd değerlerinden daha yüksekti ve kontrol grubuna daha yakın bulundu. Ayrıca akson sayısı ve amplitüd arasındaki korelasyona bakıldığında orta düzeyde pozitif yönlü korelasyon olduğu belirlendi. Tedavi uygulanan grupta amplitüd değerinin sadece cerrahi ile onarılan gruba göre yüksek çıkması ve iki grup akson sayıları ile amplitüd değerlerinin korelasyon göstermesi sinir iyileşmesi ile literatürde yer alan çalışmaları destekler nitelikteydi. Amplitüdün düşük olduğu cerrahi grupta aksonal hasarın fazla olduğu yorumu yapılabilmektedir.

Gruplar arasında latans değerine göre karşılaştırma yapıldığında kontrol grubu latans değerleri istatistiksel olarak tedavi ve cerrahi gruplarından düşüktür. Tedavi ve cerrahi grubu değerleri istatistiksel olarak benzerdir ancak tedavi grubundaki ölçülen değerler kontrol grubuna daha yakın çıkmıştır. Yani ileti gecikmesi cerrahi grupta tedavi grubuna göre daha fazla olmuştur. Cerrahi grubunda latans değerinin tedavi grubuna göre daha fazla uzamış olması tedavi grubuna göre miyelinli sinir liflerindeki kaybın cerrahi grupta daha fazla olduğu ayrıca ileti hızının daha düşük olduğunu göstermektedir. Nitekim histolojik değerlendirmede de bu yorumu doğrular bulgular elde edilmiştir. Cerrahi grubunda ışık mikroskop altında yapılan değerlendirmede siyatik sinir kesitlerinde aksonal dejenerasyon, miyelinli sinir liflerinin kaybı gibi önemli histopatolojik değişiklikler dikkati çekti. Tedavi grubunda ise siyatik sinirdeki

histopatolojik bulguların cerrahi gruba kıyasla azaldığı gözlemlendi. Miyelinizasyon için önemli bir değerlendirme ölçütü olan latans değerinin kapari tedavisi verilen grupta daha kısa olması bu çalışmadaki hipotezi destekler nitelikteydi.

Sinir iyileşmesinin değerlendirilmesinde kullanılan en önemli yöntemlerden birisi de histomorfometrik analizlerdir. Rahimi ve arkadaşları tarafından yapılmış bir çalışmada capparıs spinosanın lipopolisakkarit kaynaklı nöroinflamasyon ve kognitif bozukluk üzerine etkilerine bakılmış, çalışma sonucunda capparıs spinosanın inflamasyonu azalttığı ve nöroprotektif etkileri olduğuna dair kanıtlar elde edilmiştir⁽⁴⁵⁾. Teodori ve arkadaşları sıçanlarda ezilme tarzı yaralanma sonrasında uygulanan yüksek voltajlı elektriksel stimülasyonun sinir rejenerasyonu üzerine etkilerini araştırmışlar. Uygulanan stimülasyonun; histolojik incelemede akson çapını ve miyelin kalınlığını artırdığı, fonksiyonel iyileşmeyi hızlandırdığı, sinir liflerinin olgunlaşmasını güçlendirdiği, sinir iyileşmesini hızlandırdığı sonucuna ulaşmışlar⁽¹⁴¹⁾. Biz de bu çalışmada her üç gruba ait siyatik sinirlerden alınan örnekleri ışık mikroskop altında inceledik. Aksonal dejenerasyon, doku ödemi, miyelinli sinir liflerinin kaybı cerrahi ve tedavi grupların her ikisinde de görülmesine karşın bu patolojik bulgular tedavi grubunda daha azalmış orandaydı. Histomorfolojik analizdeki bu durum anti-inflamatuar etkisi birçok çalışmada gösterilmiş olan capparıs spinosanın sinir iyileşmesi üzerine olumlu etki sağladığının göstergelerinden olarak değerlendirildi.

Histolojik değerlendirme sinir hasarı sonrası yenilenme döneminde akson kalitesini ve işlevselliğini değerlendirmede tek başına yeterli bilgi veremeyebilir⁽¹⁴²⁾. Ancak bu çalışmada olduğu gibi sinirde oluşturulan tam kat kesi nedeniyle belirgin fonksiyonel iyileşmenin elde edilemeyeceği çalışmalarda histolojik değerlendirme yöntemleri önemli bilgiler elde etmemize olanak sağlar.

Costa ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada tavşan fasiyal sinirinde kompresyon uygulanarak sinir hasarı meydana getirilmiş. Birinci gruba 4 mg/kg/gün dozda riluzol, ikinci gruba %0.9 NaCl intraperitoneal yolla 4haftaboyunca uygulanmış. Dört hafta sonrasında her iki gruptaki tavşanlar histolojik ve fonksiyonel analizler yapılarak değerlendirilmiş. Riluzol uygulanan grupta akson sayısında değişiklik olmadığı ancak akson yoğunluğunda artış olduğu, bu yüzden riluzolun sinir yenilenmesini artırdığı sonucuna ulaşılmış⁽¹⁴³⁾. Bu çalışmada da deney grupları

arasındaki akson sayısı ve akson çapları ilişkileri belirlendi. Tüm grupların akson çapları istatistiksel olarak birbirinden farklı olarak bulundu. En yüksek akson çapı kontrol grubuna, en düşük akson çapı ise cerrahi grubuna aittir. Capparis spinosa uygulaması yapılan tedavi grubunda akson çap kaybı, uygulanmayan cerrahi grubuna göre daha düşük bulundu ve aralarındaki fark istatistiksel olarak anlamlıydı. Elde ettiğimiz bu sonuç Capparis spinosa tedavisinin sinir iyileşmesine katkı sağladığını göstermektedir.

Sinir rejenerasyonu ile ilgili spesifik markırlar olan S100 ve UCH-L1 görselleştirilerek immünreaktivite yoğunlukları değerlendirildi. Tedavi grubunda hesaplanan immünreaktivite yoğunlukları her iki markır için de cerrahi gruba göre daha yüksek bulundu, aralarındaki fark S100 için istatistiksel olarak anlamlıydı. S-100 immünreaktivite miktarı Schwann hücresi tarafından yapılan miyelin kılıf kalınlığı ile ilişkilidir, Schwann hücrelerindeki S100 ekspresyonu akson çapı ve miyelinizasyon ile ilişkili olduğu düşünülmektedir (¹⁰³). Dolayısı ile tedavi grubunda S100 ile reaksiyonun fazla olmasından capparıs spinosa tedavisinin sinir iyileşmesi sırasında olumlu etkilerinin olduğu anlamı çıkartılabilir. Bu bulgular doğrultusunda kaparinin sinir iyileşmesi üzerine olumlu etki gösterdiği sonucuna varılabilir.

6. SONUÇLAR

1. Bu çalışmada sinir hasarı sonrasında uygulanan oral Capparis spinosa tedavisinin sinir iyileşmesi üzerine olumlu etkileri olduğu morfolojik, immünohistolojik ve elektrofizyolojik değerlendirmelerle gösterilmiştir.
2. Nörotomezis türü yaralanmalarda fonksiyonel iyileşmenin değerlendirilmesi için bu çalışmada uygulanan süreden daha uzun gözlem süresi gerekmektedir.
3. Aksonomezis türü yaralanmalarda bu çalışmada uygulanan tedavi protokolü ile olumlu fonksiyonel sonuçlar elde edilmesi kuvvetle muhtemel görülmektedir.
4. Anti-inflamatuar, anti-oksidan, anti-fibrotik ve nöroprotektif etkileri literatürde birçok çalışmada gösterilmiş olan Kapari bitkisinin sinir iyileşmesine olumlu etkilerini hangi etki veya etkiler ile gerçekleştirdiğinin aydınlatılması için ileri çalışmaların yapılması gerekmektedir. Bu çalışmalar klavuzluğunda sinir hasarında uygulanan klasik tedavi uygulamalarına katkı sağlayabileceği düşünülmektedir.
5. Yeni planlanacak olan çalışmalarda, daha aydınlatıcı bulgular elde edilmesine olanak sağlayabilecek bir yöntem olarak, elektron mikroskopik değerlendirmelerin eklenmesi düşünülebilir. Ayrıca literatürde uygulanmış ve toksik etkilerinin görülmediği dozu aşmamak şartı ile günlük Kapari dozunda artış yapılması da elde edilecek pozitif etkilerin daha belirgin hal almasını sağlayabilir.

KAYNAKLAR

1. Deumens R, Bozkurt A, Meek MF, et al. Repairing injured peripheral nerves: Bridging the gap. *Progress in Neurobiology*. 2010;92(3):245-276.
2. Fregnan F, Muratori L, Simões AR, Giuseppina M, Raimondo S. Role of inflammatory cytokines in peripheral nerve injury. *Neural Regeneration Research*.:8.
3. Fu SY, Gordon T. The cellular and molecular basis of peripheral nerve regeneration. *Mol Neurobiol*. 1997;14(1-2):67-116.
4. Navarro X, Vivó M, Valero-Cabré A. Neural plasticity after peripheral nerve injury and regeneration. *Progress in Neurobiology*. 2007;82(4):163-201.
5. M.F G, M M, S H, Khan WS. Peripheral Nerve Injury: Principles for Repair and Regeneration. *TOORTHJ*. 2014;8(1):199-203.
6. Atik B, Erkutlu I, Tercan M, Buyukhatipoglu H, Bekerecioglu M, Pence S. The Effects of Exogenous Melatonin on Peripheral Nerve Regeneration and Collagen Formation in Rats. *Journal of Surgical Research*. 2011;166(2):330-336.
7. Firat M. Ribes aureum Pursh (Grossulariaceae); a new record for the flora of Turkey. *Eurasian Journal of Forest Science*. 2018;6(4):26-31.
8. Z Kara, F Ecevit, S Karakaplan. Toprak koruma elemanı ve yeni bir tarımsal ürün olarak kapari (Capparis spp.). In: ; 1996:919-929.

9. El-Ghorab A, Shibamoto T, Özcan MM. Chemical Composition and Antioxidant Activities of Buds and Leaves of Capers (*Capparis ovata* Desf. var. *canescens*) Cultivated in Turkey. *Journal of Essential Oil Research*. 2007;19(1):72-77.
10. Proestos C, Boziaris IS, Nychas G-JE, Komaitis M. Analysis of flavonoids and phenolic acids in Greek aromatic plants: Investigation of their antioxidant capacity and antimicrobial activity. *Food Chemistry*. 2006;95(4):664-671.
11. Yang T, Wang C, Liu H, Chou G, Cheng X, Wang Z. A new antioxidant compound from *Capparis spinosa*. *Pharmaceutical Biology*. 2010;48(5):589-594.
12. Jeena K, Liju VB, Umadevi NP, Kuttan R. Antioxidant, Anti-inflammatory and Antinociceptive Properties of Black Pepper Essential Oil (*Piper nigrum* Linn). *Journal of Essential Oil Bearing Plants*. 2014;17(1):1-12.
13. Rezaee-Asl M, Vahid Nikoui AB. Antinociceptive Properties of Hydro Alcoholic Extracts of *Anethum graveolens* L. (dill) Seed and Aerial Parts in Mice. *Clin Exp Pharmacol*. 2015;03(02).
14. Gadgoli C, Mishra SH. Antihepatotoxic activity of p-methoxy benzoic acid from *Capparis spinosa*. *Journal of Ethnopharmacology*. 1999;66(2):187-192.
15. Tülümen T, Ayata A, Özen M, Sütçü R, Canatan D. The Protective Effect of *Capparis ovata* on 6-Mercaptopurine-induced Hepatotoxicity and Oxidative Stress in Rats: *Journal of Pediatric Hematology/Oncology*. 2015;37(4):290-294.
16. Trombetta D, Occhiuto F, Perri D, et al. Antiallergic and antihistaminic effect of two extracts of *Capparis spinosa* L. flowering buds. *Phytother Res*. 2005;19(1):29-33.
17. Eddouks M, Lemhadri A, Michel J-B. Hypolipidemic activity of aqueous extract of *Capparis spinosa* L. in normal and diabetic rats. *Journal of Ethnopharmacology*. 2005;98(3):345-350.
18. Hamuti A, Li J, Zhou F, et al. *Capparis spinosa* Fruit Ethanol Extracts Exert Different Effects on the Maturation of Dendritic Cells. *Molecules*. 2017;22(1):97.

19. Moutia M, El Azhary K, Elouaddari A, et al. Capparis Spinosa L. promotes anti-inflammatory response in vitro through the control of cytokine gene expression in human peripheral blood mononuclear cells. *BMC Immunol.* 2016;17(1):26.
20. Khavasi N, Somi M hosein, Khadem E, et al. Effect of Daily Caper Fruit Pickle Consumption on Disease Regression in Patients with Non-Alcoholic Fatty Liver Disease: a Double-Blinded Randomized Clinical Trial. *Adv Pharm Bull.* 2017;7(4):645-650.
21. El Azhary K, Tahiri Jouti N, El Khachibi M, et al. Anti-inflammatory potential of Capparis spinosa L. in vivo in mice through inhibition of cell infiltration and cytokine gene expression. *BMC Complement Altern Med.* 2017;17(1):81.
22. Lam S-K, Ng T-B. A protein with antiproliferative, antifungal and HIV-1 reverse transcriptase inhibitory activities from caper (Capparis spinosa) seeds. *Phytomedicine.* 2009;16(5):444-450.
23. Arena A, Bisignano G, Pavone B, et al. Antiviral and immunomodulatory effect of a lyophilized extract of Capparis spinosa L. buds. *Phytother Res.* 2008;22(3):313-317.
24. Aichi-Yousfi H, Bahri BA, Medini M, Rouz S, Nejib Rejeb M, Ghrabi-Gammar Z. Genetic diversity and population structure of six species of Capparis in Tunisia using AFLP markers. *C R Biol.* 2016;339(11-12):442-453.
25. Özcan M, Haciseferoğulları H, Demir F. Some physico-mechanic and chemical properties of capers (Capparis ovata Desf. var. canescens (Coss.) Heywood) flower buds. *Journal of Food Engineering.* 2004;65:151-155.
26. Dursun E, Dursun I. Some Physical Properties of Caper Seed. *Biosystems Engineering.* 2005;92(2):237-245.
27. Dogan N, Akçam M, Koca T, Doğuç DK, Özgöçmen M. The protective effect of Capparis ovata in acute hepatotoxicity induced by paracetamol. *Turk J Med Sci.*:6.
28. Ozgun-Acar O, Celik-Turgut G, Gazioglu I, et al. Capparis ovata treatment suppresses inflammatory cytokine expression and ameliorates experimental allergic encephalomyelitis model of multiple sclerosis in C57BL/6 mice. *J Neuroimmunol.* 2016;298:106-116.

29. Tlili N, Elfalleh W, Saadaoui E, Khaldi A, Triki S, Nasri N. The caper (*Capparis L.*): Ethnopharmacology, phytochemical and pharmacological properties. *Fitoterapia*. 2011;82(2):93-101.
30. Jouad H, Haloui M, Rhiouani H, El Hilaly J, Eddouks M. Ethnobotanical survey of medicinal plants used for the treatment of diabetes, cardiac and renal diseases in the North centre region of Morocco (Fez-Boulemane). *J Ethnopharmacol*. 2001;77(2-3):175-182.
31. Jagtap SD, Deokule SS, Bhosle SV. Some unique ethnomedicinal uses of plants used by the Korku tribe of Amravati district of Maharashtra, India. *J Ethnopharmacol*. 2006;107(3):463-469.
32. Aghel N, Rashidi I, Mombeini A. Hepatoprotective Activity of *Capparis spinosa* Root Bark Against CCl₄ Induced Hepatic Damage in Mice. *Iranian Journal of Pharmaceutical Research*. 2010;0(Number 4):285-290.
33. Aniyathi MJA, Latha PG, Manikili P, et al. Evaluation of hepatoprotective activity of *Capparis brevispina* DC. stem bark. 2009;8:6.
34. Jhahharia KM, Agarwal SK, Srivastava B. Hepatoprotective activity of *Capparis decidua* on liver damage caused by thioacetamide in Wistar male rats. *Int J Toxicol Pharmacol Res*. 2010;2:92-94.
35. Mishra PR, Panda PK, Chowdary KA, Panigrahi S. Antidiabetic and antihyperlipidaemic activity of *capparis spinosa* extract. *International Journal of Pharmaceutical Sciences Review and Research*. 2012;14:38-43.
36. Kamalakkannan N, Stanely Mainzen Prince P. Rutin improves the antioxidant status in streptozotocin-induced diabetic rat tissues. *Mol Cell Biochem*. 2006;293(1-2):211-219.
37. Bektas N, Arslan R, Goger F, Kirimer N, Ozturk Y. Investigation for anti-inflammatory and anti-thrombotic activities of methanol extract of *Capparis ovata* buds and fruits. *Journal of Ethnopharmacology*. 2012;142(1):48-52.
38. Ghule BV, Murugananthan G, Yeole PG. Analgesic and antipyretic effects of *Capparis zeylanica* leaves. *Fitoterapia*. 2007;78(5):365-369.

39. Jh W, Fr C, Ki H, et al. Antitumor agents. Part 218: Cappamensin A, a new In vitro anticancer principle, from Capparis sikkimensis. *Bioorg Med Chem Lett.* 2003;13(13):2223-2225.
40. Chang JM, CHen WC, Hong D, Lin JK. The inhibition of DMBA-induced carcinogenesis by neoxanthin in hamster buccal pouch. *Nutr Cancer.* 1995;24(3):325-333.
41. Gull T, Anwar F, Sultana B, Alcaide MAC, Nouman W. Capparis species: A potential source of bioactives and high-value components: A review. *Industrial Crops and Products.* 67:81-96.
42. Cao Y-L, Li X, Zheng M. [Effect of Capparis spinosa on fibroblast proliferation and type I collagen production in progressive systemic sclerosis]. *Zhongguo Zhong Yao Za Zhi.* 2008;33(5):560-563.
43. Cao Y-L, Li X, Zheng M. Capparis spinosa protects against oxidative stress in systemic sclerosis dermal fibroblasts. *Arch Dermatol Res.* 2010;302(5):349-355.
44. Mohebal N, Shahzadeh Fazeli SA, Ghafoori H, et al. Effect of flavonoids rich extract of *Capparis spinosa* on inflammatory involved genes in amyloid-beta peptide injected rat model of Alzheimer's disease. *Nutritional Neuroscience.* 2018;21(2):143-150.
45. Baradaran Rahimi V, Rajabian A, Rajabi H, et al. The effects of hydro-ethanolic extract of Capparis spinosa (C. spinosa) on lipopolysaccharide (LPS)-induced inflammation and cognitive impairment: Evidence from in vivo and in vitro studies. *Journal of Ethnopharmacology.* 2020;256:112706.
46. Angelini G, Vena GA, Filotico R, Foti C, Grandolfo M. Allergic contact dermatitis from Capparis spinosa L. applied as wet compresses. *Contact Derm.* 1991;24(5):382-383.
47. Ross MH, Pawlina W. *Histoloji Konu Anlatımı ve Atlas.* 6th ed. Palme; 2014.
48. Kaiser JT, Lugo-Pico JG. Neuroanatomy, Spinal Nerves. In: *StatPearls.* StatPearls Publishing; 2020. Accessed September 21, 2020. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK542218/>

49. I J-T, Ee B. Steroid hormone receptors and steroid action in rat glial cells of the central and peripheral nervous system. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 1998;65(1-6):243-251.
50. Benzon HT, Kim C, Benzon HP, et al. Correlation between Evoked Motor Response of the Sciatic Nerve and Sensory Blockade. *Anesthesiology.* 1997;87(3):547-552.
51. Cabioglu MT, Arslan G. Neurophysiologic Basis of Back-Shu and Huatuo-Jiaji Points. *Am J Chin Med.* 2008;36(03):473-479.
52. Snell RS. *Clinical Neuroanatomy.* 6th ed. Lippincott Williams & Wilkins,; c2006.
53. Arıncı K, Elhan A. *Anatomi - Arıncı.* 4th ed. Güneş Kitapevi; 2006.
54. FitzGerald MJT, Folan-Curran J. *Clinical Neuroanatomy and Related Neuroscience: Basic and Clinical.* 4th Edition. W. B. Saunders; 2001.
55. Ellis H. Gray's anatomy. 37th ed. P. L. Williams, R. Warwick, M. Dyson, L. H. Bannister. 305 × 235mm. Pp. 1598. Illustrated. 1989. Edinburgh: Churchill Livingstone. *BJS (British Journal of Surgery).* 1989;76(12):1359-1359.
56. Mas N, Ozeksi P, Ozdemir B, et al. A case of bilateral high division of the sciatic nerves, together with a unilateral unusual course of the tibial nerve. 2003;2:3.
57. Asato F, Butler M, Blomberg H, Gordh T. Variation in rat sciatic nerve anatomy: implications for a rat model of neuropathic pain. *J Peripher Nerv Syst.* 2000;5(1):19-21.
58. Popesko P, Rajtova V, Horak J. *Colour Atlas of Anatomy of Small Laboratory Animals: Volume 2.* Saunders Ltd.; 2003.
59. The vertebral level of origin of spinal nerves in the rat - Gelderd - 1977 - The Anatomical Record - Wiley Online Library. Accessed September 22, 2020. <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/ar.1091880106>
60. Hebel R, Stromberg MW. *Anatomy and Embryology of the Laboratory Rat.* BioMed; 1986.
61. Wang ML, Rivlin M, Graham JG, Beredjikian PK. Peripheral nerve injury, scarring, and recovery. *Connective Tissue Research.* 2019;60(1):3-9.

62. Preston RR, Wilson TE. *Lippincott Illustrated Reviews: Physiology.*; 2018. Accessed September 22, 2020. <https://www.alibris.com/Lippincott-Illustrated-Reviews-Physiology-Robin-R-Preston-PhD/book/31599335>
63. Shanthaveerappa TR, Bourne GH. Perineural epithelium: a new concept of its role in the integrity of the peripheral nervous system. *Science*. 1966;154(3755):1464-1467.
64. Kline DG, Hudson AR. Vertebral artery compression. *J Neurosurg*. 1995;83(4):759.
65. Hunt GC. Peripheral Nerve Biomechanics: Application To Neuromobilization Approaches. *Physical Therapy Reviews*. 2002;7(2):111-121.
66. Myers RR, Powell HC, Costello ML, Lampert PW, Zweifach BW. Endoneurial fluid pressure: direct measurement with micropipettes. *Brain Research*. 1978;148(2):510-515.
67. Junqueira LC, Jose C. *Temel Histoloji Text & Atlas*. Nobel Tıp Kitapevi; 2009.
68. Brushart TM. *Nerve Repair and Grafting. Operative Hand Surgery*. Churchill Livingstone; 1999.
69. Heath JW, Kidd GJ, Trapp BD, Dunkley PR. Myelin maintenance by Schwann cells in the absence of axons. *Neuroscience Letters*. 1991;128(2):277-280.
70. Sunderland S, Bradley KC. The cross-sectional area of peripheral nerve trunks devoted to nerve fibers. *Brain*. 1949;72(3):428-449.
71. Hall SM. Regeneration in the Peripheral Nervous System. *Neuropathology and Applied Neurobiology*. 1989;15(6):513-529.
72. Burnett MG, Zager EL. Pathophysiology of peripheral nerve injury: a brief review. *Neurosurgical Focus*. 2004;16(5):1-7.
73. Lundborg G. A 25-year perspective of peripheral nerve surgery: Evolving neuroscientific concepts and clinical significance. *The Journal of Hand Surgery*. 2000;25(3):391-414.
74. Dahlin LB. The biology of nerve injury and repair. *Journal of the American Society for Surgery of the Hand*. 2004;4(3):143-155.

75. Winograd J, Mackinnon S. *Peripheral Nerve Injuries Repair and Reconstruction*. 2th ed. (Mathes S, ed.). Saunders Elsevier; 2006.
76. Terzis J, Smith K. *Repair and Grafting of the Peripheral Nerve*. 3rd ed. (McCarthy J, ed.). Saunders Company; 1990.
77. Terzis J, Sun D, Thanos P. Historical and Basic Science Review: Past, Present, and Future of Nerve Repair. *J reconstr Microsurg*. 1997;13(03):215-225.
78. Garbay B, Heape AM, Sargueil F, Cassagne C. Myelin synthesis in the peripheral nervous system. *Prog Neurobiol*. 2000;61(3):267-304.
79. Lundborg G. Nerve regeneration and repair: A review. *Acta Orthopaedica Scandinavica*. 1987;58(2):145-169.
80. Maggi SP, Lowe JB, Mackinnon SE. Pathophysiology of nerve injury. *Clin Plast Surg*. 2003;30(2):109-126.
81. Chiu DTW, Smahel J, Chen L, Meyer V. Neurotrophism revisited. *Neurol Res*. 2004;26(4):381-387.
82. Frostick SP, Yin Q, Kemp GJ. Schwann cells, neurotrophic factors, and peripheral nerve regeneration. *Microsurgery*. 1998;18(7):397-405.
83. Seddon HJ. A Classification of Nerve Injuries. *Br Med J*. 1942;2(4260):237-239.
84. Sunderland S. A CLASSIFICATION OF PERIPHERAL NERVE INJURIES PRODUCING LOSS OF FUNCTION. *Brain*. 1951;74(4):491-516.
85. Sunderland SS. The anatomy and physiology of nerve injury. *Muscle Nerve*. 1990;13(9):771-784.
86. Seckel BR. Enhancement of peripheral nerve regeneration. *Muscle & Nerve*. 1990;13(9):785-800.
87. Myckatyn TM, Mackinnon SE. Chapter 9 -Microsurgical repair of peripheral nerves and nerve grafts. In: *Grabb and Smith's Plastic Surgery*. 6th ed. ; 2007:73-83.
88. Bakovic M, Juric Paic M, Zdrilic E, et al. Changes in cardiac innervation during maturation in long-term diabetes. *Exp Gerontol*. 2013;48(12):1473-1478.

89. Beeken M, Lindenmeyer MT, Blattner SM, et al. Alterations in the Ubiquitin Proteasome System in Persistent but Not Reversible Proteinuric Diseases. *J Am Soc Nephrol.* 2014;25(11):2511-2525.
90. Jackson P, Thompson RJ. The demonstration of new human brain-specific proteins by high-resolution two-dimensional polyacrylamide gel electrophoresis. *Journal of the Neurological Sciences.* 1981;49(3):429-438.
91. Thompson RJ, Doran JF, Jackson P, Dhillon AP, Rode J. PGP 9.5—a new marker for vertebrate neurons and neuroendocrine cells. *Brain Research.* 1983;278(1):224-228.
92. Martín R, Fraile B, Peinado F, et al. Immunohistochemical localization of protein gene product 9.5, ubiquitin, and neuropeptide Y immunoreactivities in epithelial and neuroendocrine cells from normal and hyperplastic human prostate. *J Histochem Cytochem.* 2000;48(8):1121-1130.
93. Hilliges M, Johansson O, Hellman M, Ahlström U. Immunohistochemical studies of neurochemical markers in normal human buccal mucosa. *Histochemistry.* 1994;101(4):235-244.
94. Aumüller G, Renneberg H, Leonhardt M, Lilja H, Abrahamsson P-A. Localization of protein gene product 9.5 immunoreactivity in derivatives of the human Wolffian duct and in prostate cancer. *The Prostate.* 1999;38(4):261-267.
95. D'Andrea V, Malinovsky L, Berni A, et al. The immunolocalization of PGP 9.5 in normal human kidney and renal cell carcinoma. *G Chir.* 1997;18(10):521-524.
96. Rode J, Dhillon AP, Doran JF, Jackson P, Thompson RJ. PGP 9.5, a new marker for human neuroendocrine tumours. *Histopathology.* 1985;9(2):147-158.
97. Carter RL, Al-Sam SZ, Corbett RP, Clinton S. A comparative study of immunohistochemical staining for neuron-specific enolase, protein gene product 9.5 and S-100 protein in neuroblastoma, Ewing's sarcoma and other round cell tumours in children. *Histopathology.* 1990;16(5):461-467.
98. Wang Y, Einhorn P, Triche TJ, Seeger RC, Reynolds CP. Expression of protein gene product 9.5 and tyrosine hydroxylase in childhood small round cell tumors. *Clin Cancer Res.* 2000;6(2):551-558.

99. Banerjee SS, Agbamu DA, Eyden BP, Harris M. Clinicopathological characteristics of peripheral primitive neuroectodermal tumour of skin and subcutaneous tissue. *Histopathology*. 1997;31(4):355-366.
100. Ermisch B, Schwechheimer K. Protein gene product (PGP) 9.5 in diagnostic (neuro-) oncology. An immunomorphological study. *Clin Neuropathol*. 1995;14(3):130-136.
101. Campbell LK, Thomas JR, Lamps LW, Smoller BR, Folpe AL. Protein Gene Product 9.5 (PGP 9.5) Is Not a Specific Marker of Neural and Nerve Sheath Tumors: An Immunohistochemical Study of 95 Mesenchymal Neoplasms. *Modern Pathology*. 2003;16(10):963-969.
102. Fujisawa K, Hirata H, Inada H, Morita A, Hibasami H. Elongation of wallerian degenerating nerve with a tissue expander: a functional, morphometrical, and immunohistochemical study. *Microsurgery*. 1995;16(10):684-691.
103. Mata M, Alessi D, Fink DJ. S100 is preferentially distributed in myelin-forming Schwann cells. *J Neurocytol*. 1990;19(3):432-442.
104. Schoenborn JR, Wilson CB. Regulation of Interferon- γ During Innate and Adaptive Immune Responses. In: *Advances in Immunology*. Vol 96. Academic Press; 2007:41-101.
105. Farrar MA, Schreiber RD. The Molecular Cell Biology of Interferon-gamma and its Receptor. *Annual Review of Immunology*. 1993;11(1):571-611.
106. Boehm U, Klamp T, Groot M, Howard JC. Cellular responses to interferon-gamma. *Annu Rev Immunol*. 1997;15:749-795.
107. Malik A, Kanneganti T-D. Function and regulation of IL-1 α in inflammatory diseases and cancer. *Immunol Rev*. 2018;281(1):124-137.
108. Weber A, Wasiliew P, Kracht M. Interleukin-1 (IL-1) pathway. *Sci Signal*. 2010;3(105):cm1.
109. Mollica A, Zengin G, Locatelli M, et al. Anti-diabetic and anti-hyperlipidemic properties of Capparis spinosa L.: In vivo and in vitro evaluation of its nutraceutical potential. *Journal of Functional Foods*. 2017;35:32-42.

110. Turgut NH, Kara H, Arslanbaş E, Mert DG, Tepe B, Güngör H. Effect of *Capparis spinosa* L. on cognitive impairment induced by D-galactose in mice via inhibition of oxidative stress. *Turk J Med Sci.*:10.
111. Kanaya F, Firrell JC, Breidenbach WC. Sciatic function index, nerve conduction tests, muscle contraction, and axon morphometry as indicators of regeneration. *Plast Reconstr Surg.* 1996;98(7):1264-1271, discussion 1272-1274.
112. Varejão AS, Meek MF, Ferreira AJ, Patrício JA, Cabrita AM. Functional evaluation of peripheral nerve regeneration in the rat: walking track analysis. *J Neurosci Methods.* 2001;108(1):1-9.
113. Functional and Morphological Assessment of a Standardized Rat Sciatic Nerve Crush Injury with a Non-Serrated Clamp | Journal of Neurotrauma. Accessed October 3, 2020. <https://www.liebertpub.com/doi/10.1089/neu.2004.21.1652>
114. Bain JR, Mackinnon SE, Hunter DA. Functional Evaluation of Complete Sciatic, Peroneal, and Posterior Tibial Nerve Lesions in the Rat. *Plastic and Reconstructive Surgery.* 1989;83(1):137.
115. Lee J-Y, Giusti G, Wang H, Friedrich P, Bishop A, Shin A. Functional Evaluation in the Rat Sciatic Nerve Defect Model: A Comparison of the Sciatic Functional Index, Ankle Angles, and Isometric Tetanic Force. *Plastic and Reconstructive Surgery.* 2013;132(5):1173-1180.
116. Patel V, Sharma V, Patidar A. Quantitative analysis of rutin and quercetin in *Capparis spinosa* and *Brassica oleracea* by HPLC. *Int J Pharm L Sci* 2014; 5(8):3720–4.
117. Atkins S, Smith KG, Loescher AR, et al. Scarring impedes regeneration at sites of peripheral nerve repair. *Neuroreport.* 2006;17(12):1245-1249.
118. Noble J, Munro CA, Prasad VS, Midha R. Analysis of upper and lower extremity peripheral nerve injuries in a population of patients with multiple injuries. *J Trauma.* 1998;45(1):116-122.
119. Robinson PP, Loescher AR, Smith KG. A prospective, quantitative study on the clinical outcome of lingual nerve repair. *British Journal of Oral and Maxillofacial Surgery.* 2000;38(4):255-263.

120. Ngeow WC. Scar less: a review of methods of scar reduction at sites of peripheral nerve repair. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 2010;109(3):357-366.
121. Rivlin M, Miller A, Tulipan J, et al. Patterns of production of collagen-rich deposits in peripheral nerves in response to injury: A pilot study in a rabbit model. *Brain Behav.* 2017;7(7):e00659.
122. Abdolmaleki A, Zahri S, Bayrami A. Rosuvastatin enhanced functional recovery after sciatic nerve injury in the rat. *Eur J Pharmacol.* 2020;882:173260.
123. Wolthers M, Moldovan M, Binderup T, Schmalbruch H, Krarup C. Comparative electrophysiological, functional, and histological studies of nerve lesions in rats. *Microsurgery.* 2005;25(6):508-519.
124. Martins RS, Siqueira MG, da Silva CF, Plese JPP. Correlation between parameters of electrophysiological, histomorphometric and sciatic functional index evaluations after rat sciatic nerve repair. *Arq Neuropsiquiatr.* 2006;64(3B):750-756.
125. Dellon AL, Mackinnon SE. Selection of the appropriate parameter to measure neural regeneration. *Ann Plast Surg.* 1989;23(3):197-202.
126. Munro CA, Szalai JP, Mackinnon SE, Midha R. Lack of association between outcome measures of nerve regeneration. *Muscle Nerve.* 1998;21(8):1095-1097.
127. Wagner R, Myers RR. Schwann cells produce tumor necrosis factor alpha: expression in injured and non-injured nerves. *Neuroscience.* 1996;73(3):625-629.
128. Sunderland S. The function of nerve fibers whose structure has been disorganized. *Anat Rec.* 1951;109(3):503-513.
129. Carriel V, Garzón I, Alaminos M, Campos A. Evaluation of myelin sheath and collagen reorganization pattern in a model of peripheral nerve regeneration using an integrated histochemical approach. *Histochem Cell Biol.* 2011;136(6):709-717.
130. El-Hawary SS, Taha KF, Kirillos FN, Dahab AA, El-Mahis AA, El-Sayed SH. Complementary Effect of Capparis Spinosa L. and Silymarin With/without

- Praziquantel on Mice Experimentally Infected with *Schistosoma Mansoni*. *Helminthologia*. 2018;55(1):21-32.
131. Bota O, Fodor L. The influence of drugs on peripheral nerve regeneration. *Drug Metabolism Reviews*. 2019;51(3):266-292.
132. Varejão ASP, Cabrita AM, Meek MF, et al. Functional and morphological assessment of a standardized rat sciatic nerve crush injury with a non-serrated clamp. *J Neurotrauma*. 2004;21(11):1652-1670.
133. Luís AL, Amado S, Geuna S, et al. Long-term functional and morphological assessment of a standardized rat sciatic nerve crush injury with a non-serrated clamp. *Journal of Neuroscience Methods*. 2007;163(1):92-104.
134. Mackinnon SE, Hudson AR, Hunter DA. Histologic Assessment of Nerve Regeneration in the Rat. *Plastic and Reconstructive Surgery*. 1985;75(3):384.
135. Maeda T, Hori S, Sasaki S, Maruo S. Effects of tension at the site of coaptation on recovery of sciatic nerve function after neurorrhaphy: Evaluation by walking-track measurement, electrophysiology, histomorphometry, and electron probe X-ray microanalysis. *Microsurgery*. 1999;19(4):200-207.
136. Navarro X, Butí M, Verdú E. Autotomy prevention by amitriptyline after peripheral nerve section in different strains of mice. *Restorative Neurology and Neuroscience*. 1994;6(2):151-157.
137. Sporel-Özkat RE, Edwards PM, Hepgul KT, Savas A, Gispén WH. A simple method for reducing autotomy in rats after peripheral nerve lesions. *Journal of Neuroscience Methods*. 1991;36(2):263-265.
138. Monte-Raso VV, Barbieri CH, Mazzer N, Yamasita AC, Barbieri G. Is the Sciatic Functional Index always reliable and reproducible? *Journal of Neuroscience Methods*. 2008;170(2):255-261.
139. Moattari M, Kouchesfehiani HM, Kaka G, Sadraie SH, Naghdi M. Evaluation of nerve growth factor (NGF) treated mesenchymal stem cells for recovery in neurotmesis model of peripheral nerve injury. *Journal of Cranio-Maxillofacial Surgery*. 2018;46(6):898-904.

140. Nichols CM, Myckatyn TM, Rickman SR, Fox IK, Hadlock T, Mackinnon SE. Choosing the correct functional assay: a comprehensive assessment of functional tests in the rat. *Behav Brain Res.* 2005;163(2):143-158.
141. Teodori RM, Silva AM, Silva MT, Oliveira LS, Polacow MLO, Guirro ECO. High-voltage electrical stimulation improves nerve regeneration after sciatic crush injury. *Rev Bras Fisioter.* 2011;15(4):325-331.
142. Terenghi G, Calder JS, Birch R, Hall SM. A morphological study of Schwann cells and axonal regeneration in chronically transected human peripheral nerves. *J Hand Surg Br.* 1998;23(5):583-587.
143. Costa HJZR, da Silva CF, Costa MP, Lazarini PR. Evaluation of the systemic use of riluzole in post-traumatic facial nerve regeneration: experimental study in rabbits. *Acta Otolaryngol.* 2007;127(11):1222-1225.

