

**BEZMİALEM VAKIF ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

**SIÇANLARDA SİYATİK SİNİRİN EZİLME YARALANMASI SONRASI
YÜKSEK YOĞUNLUKLU LAZER BİYOSTİMÜLASYON TEDAVİSİNİN
REJENERATİF ETKİLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

**DOKTORA TEZİ
Kemal Atakan BAYBURT**

**Ağız, Diş ve Çene Cerrahisi Anabilim Dalı
Ağız, Diş ve Çene Cerrahisi Doktora Programı**

**TEZ DANIŞMANI
Prof.Dr. Doğan DOLANMAZ**

HAZİRAN 2022

BEZMİALEM VAKIF ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

SIÇANLARDA SİYATİK SİNİRİN EZİLME YARALANMASI SONRASI
YÜKSEK YOĞUNLUKLU LAZER BİYOSTİMÜLASYON TEDAVİSİNİN
REJENERATİF ETKİLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

DOKTORA TEZİ
Kemal Atakan BAYBURT

Ağız, Diş ve Çene Cerrahisi Anabilim Dalı
Ağız, Diş ve Çene Cerrahisi Doktora Programı

TEZ DANIŞMANI
Prof.Dr. Doğan DOLANMAZ

HAZİRAN 2022

Bezmialem Vakıf Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü'nün 185308001 numaralı Doktora öğrencisi Kemal Atakan BAYBURT, ilgili yönetmeliklerin belirlediği gerekli tüm şartları yerine getirdikten sonra hazırladığı “Sıçanlarda Siyatik Sinirin Ezilme Yaralanması Sonrası Yüksek Yoğunluklu Lazer Biyostimülasyon Tedavisinin Rejeneratif Etkilerinin Değerlendirilmesi” başlıklı tezini, aşağıda imzaları olan jüri önünde başarı ile sunmuştur.

Tez Danışmanı : **Prof. Dr. Doğan DOLANMAZ**
Bezmialem Vakıf Üniversitesi

Jüri Üyeleri : **Prof. Dr. Nükhet KÜTÜK**
Bezmialem Vakıf Üniversitesi

Prof. Dr. Hakan Hıfzı TÜZ
Hacettepe Üniversitesi

Prof. Dr. Mustafa Ercüment ÖNDER
Kırıkkale Üniversitesi

Prof. Dr. Gökmen KURT
Bezmialem Vakıf Üniversitesi

Teslim Tarihi :

Savunma Tarihi :

ÖNSÖZ

Yoğun bir çalışma ve uğraş gerektiren bu tez çalışmamda yapıcı ve objektif yaklaşımıyla beni sürekli motive eden, çözüme ihtiyaç duyduğum her anda büyük desteğini yüce bir gönüllülükle sunan, meslek hayatım boyunca büyük bir onur ve gurur duyacağım saygıdeğer danışman Hocam Prof. Dr. Doğan DOLANMAZ ile hem lisans hem doktora eğitimimde büyük emekleri olan Prof. Dr. Alper ALKAN, Prof. Dr. Erdem KILIÇ ve Prof. Dr. Nükhet KÜTÜK hocalarıma, çalışmamın her aşamasında daima yanımda olan zamanını emeğini esirmeyen çok kıymetli hocam ağabeyim Dr.Öğretim Üyesi Nurettin DİKER e, asistanlığımın en başından bu yana her zaman desteği ve üzerimdeki emeklerinden dolayı sevgili hocam Doç.Dr. Özge DOĞANAY' a yakın zamanda çalışmaya başladığımız fakat içtenliğiyle uzun yıllar beraber çalışıyormuşum gibi hissettiğim ablam Uzm.Dt. Emine Fulya AKKOYUN ve ağabeyim Uzm. Dt. Taha PERGEL'e yoğun ve uzun soluklu doktora eğitimimde yol arkadaşım eş kıdemlim Melis Haydarpaşa ve Çağla Eroğlu' na, asistan arkadaşlarım Sena, Beliz, Tuğba, Emre, Selahattin, Ali, Gökhan, Güniz, Atahan, Rafet, Aras, Özge, Masum, Fatma ya, tüm klinik personeline, büyük bir sabır gösteren koca yürekli anne ve babama sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Haziran 2022

Kemal Atakan BAYBURT

Diş Hekimi

BEYAN

Bu tezin kendi çalışmam olduğunu, planlanmasından yazımına kadar hiçbir aşamasında etik dışı davranışımın olmadığını, tezdeki bütün bilgileri akademik ve etik kurallar içinde elde ettiğimi, tez çalışmasıyla elde edilmeyen bütün bilgi ve yorumlara kaynak gösterdiğimi ve bu kaynakları kaynaklar listesine aldığımı, tez çalışması ve yazımı sırasında patent ve telif haklarını ihlal edici bir davranışımın olmadığını beyan ederim.

Kemal Atakan BAYBURT

İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ.....	iv
BEYAN.....	v
İÇİNDEKİLER	vi
KISALTMALAR	viii
TABLO LİSTESİ	x
ŞEKİL LİSTESİ.....	xi
ÖZET.....	xiii
SUMMARY	xv
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1 Periferik Sinirlerin Fizyolojisi	3
2.2 Periferik Sinirlerin Histolojisi	4
2.3 Periferik Sinir Yaralanması ve Fizyopatolojisi.....	7
2.3.1 Periferik Sinir Yaralanma Tipleri	7
2.3.2 Periferik Sinir Yaralanmalarının Sınıflandırılması.....	8
2.3.3 Periferik Sinir Yaralanmalarının Fizyopatolojisi.....	9
2.3.3.1 Proksimal Segmentte Oluşan Değişiklikler	10
2.3.3.2 Distal Segmentte Oluşan Değişiklikler	11
2.3.3.3 Rejenerasyon	12
2.4 Oral Maksillofasiyel Cerrahi İle İlgili Sinir Yaralanmaları	14
2.4.1 Lokal Anestesi Uygulamaları.....	14
2.4.2 Yirmi Yaş Dişi Çekimi.....	14
2.4.3 Dental İmplant Uygulamaları.....	15
2.4.4 Oral Patolojiler	15
2.4.5 Ortognatik Cerrahi Girişimler	15
2.4.6 Mandibula Kırıkları.....	17
2.5 Periferik Sinir Yaralanmalarının Güncel Tedavi Yöntemleri.....	17
2.5.1 Sinirin Cerrahi Onarımı.....	17
2.5.2 Farmakolojik tedavi.....	19
2.5.3 Destekleyici Tedaviler.....	20
2.5.3.1 Düşük Yoğunluklu Lazer Tedavisi.....	20
2.5.3.2 Şok Dalgası Tedavisi.....	21
2.5.3.3 Akupunktur	21
2.5.3.4 LED	21
2.5.3.5 Ultrason	22
2.6 Lazer.....	22

2.6.1 Lazerin Tanımı ve Tarihçesi	22
2.6.2 Lazer Sınıflaması	23
2.6.3 Lazer Etki Mekanizmaları	25
2.7 Yüksek Yoğunluklu Lazer Tedavisi	27
3. GEREÇ VE YÖNTEM	29
3.1 Gereç	29
3.2 Yöntem	31
3.2.1 Cerrahi Uygulama	33
3.2.2 Deney ve Kontrol Grupları	35
3.2.3 Yüksek Yoğunluklu Lazer Tedavisi ve Düşük Yoğunluklu Lazer Tedavisi Uygulaması	35
3.2.3.1 Düşük Yoğunluklu Lazer Tedavisi Uygulaması	36
3.2.3.2 Yüksek Yoğunluklu Lazer Tedavisi Uygulaması	37
3.3 Değerlendirme Yöntemleri	38
3.3.1 Genel Değerlendirme	38
3.3.2 Yürüyüş Yolu Analizi ve Siyatik Fonksiyonel İndeks (SFİ)	38
3.3.3 Elektrofizyolojik Değerlendirme (Sinir İletim Çalışması)	39
3.3.4 Histopatolojik Değerlendirme	42
3.3.5 İstatistiksel Değerlendirme	42
4. BULGULAR	43
4.1 Genel Değerlendirmeler	43
4.2 Fonksiyonel Değerlendirme (Yürüme Testi Analizi ve Siyatik Fonksiyon İndeksi Bulguları)	45
4.3 Elektromiyografik Değerlendirme	48
4.4 Histolojik Değerlendirme	55
5. TARTIŞMA	60
6. SONUÇLAR	73
KAYNAKLAR	74
EKLER	98
ÖZGEÇMİŞ	99

KISALTMALAR

ATP	:Adenozin trifosfat
bFGF	:Temel fibroblast büyüme faktörü
BSSO	:Bilateral sagittal split ostetomisi
CCL2	:Kemokin ligand 2
CCL3	:Kemokin ligand 3
DKG	:Dorsal kök gangliyonu
4-AP	:4 Aminopiridin
DYLT	:Düşük yoğunluklu lazer tedavisi
YYLT	:Yüksek yoğunluklu lazer tedavisi
EMG	:Elektromiyografi
IAS	:İnferior alveoler sinir
IL	:İnterlökin
J	:Joule
LED	:Light emitting diode
LS	:Lingual sinir
MCP 1	:Monosit kemoatraktan protein 1
MHC	:Major histokompatibilite antijeni
MIP 1α	:Makrofaj inhibitör protein alfa
MS	:Mental sinir
msn	:Milisaniye
MSS	:Merkezi sinir sistemi
mV	:Milivolt
NGF	:Sinir büyüme faktörü
PSH	:Periferal sinir hasarı

PSS	:Periferal sinir sistemi
SFİ	:Siyatik fonksiyonel indeks
Sh	:Schwann hücresi
SSRI	:Serotonin geri alım inhibitörleri
ŞDT	:Şok dalgası tedavisi
TCA	:Trisiklik antidepresanlar
TNF	:Tümör nekroz faktör



TABLO LİSTESİ

Tablo 3.1: Malzeme listesi	29
Tablo 3.2: Lazer parametreleri	36
Tablo 4.1: SFİ değerlerinin tüm gruptaki ortalama ve standart sapması	46
Tablo 4.2: SFİ değerlerinin gruplar arası istatistiksel olarak karşılaştırılması	47
Tablo 4.3: Amplitüt değerlerinin tüm gruptaki ortalama ve standart sapması.....	49
Tablo 4.4: Amplitüt değerlerinin gruplar arası istatistiksel olarak karşılaştırılması.....	50
Tablo 4.5: Latans değerlerinin tüm gruptaki ortalama ve standart sapması	51
Tablo 4.6: Latans değerlerinin gruplar arası istatistiksel olarak karşılaştırılması.....	52
Tablo 4.7: Süre değerlerinin tüm gruptaki ortalama ve standart sapması.....	53
Tablo 4.8 : Süre değerlerinin gruplar arası istatistiksel olarak karşılaştırılması.....	54
Tablo 4.9: Schwann sayısının tüm gruptaki ortalama ve standart sapması.....	58
Tablo 4.10: Schwann hücre sayısının gruplar arası istatistiksel olarak karşılaştırılması	58

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 2.1 : Periferik sinirin şematik gösterimi.[56].....	5
Şekil 2.2 : Sinir yaralanması sınıflaması	8
Şekil 2.3 : Wallerian Dejenerasyonu.....	11
Şekil 2.4 : Akson rejenerasyonu	13
Şekil 3.1 : Cerrahi setler.....	30
Şekil 3.2 : Lazer Cihazları.....	30
Şekil 3.3 : Bioamplifikatör (ADInstruments Japan Inc. TowaTakaoka Building 2-28-24 Izumi Higashi-Ku Nagoya 461-0001 JAPAN).....	31
Şekil 3.4 : Ameliyat mikroskobu (World Precision Instruments 175 Sarasota Center Blvd. Sarasota, FL 34240 USA)	31
Şekil 3.5: Sıçan siyatik sinir anatomisi [195].....	33
Şekil 3.6: Siyatik sinirde hasar oluşturulması	34
Şekil 3.7: 30. Gün histolojik değerlendirme için siyatik sinirin çıkarılması.....	35
Şekil 3.8: DYLT uygulanması.....	37
Şekil 3.9: YYLT uygulanması.....	37
Şekil 3.10 : Siyatik sinir kayıt alma ve değerlendirme süreci	39
Şekil 3.11: Stimülasyon için ve kayıt için hazırlanmış proplar.....	40
Şekil 3.12 : Sinire uyarı verilmesi	41
Şekil 3.13: EMG dalgası.....	41
Şekil 4.1: Ototomi yok (skor 0) (A); 1 veya daha fazla tırnak yeme (skor 1) (B); beşinci parmak tamamen eksik (skor 2) ve 1 veya daha fazla tırnak yeme (skor 1) toplamda puan $1 + 2 = 3$ (C); birinci ve ikinci parmakların distal falanks eksik (skor 2) beşinci parmak tamamen eksik (skor 2) 1 veya daha fazla tırnak yeme (skor 1) toplam puan $2 + 2 + 1 = 5$ (D); Dördüncü ve beşinci parmakların kaybı(skor 4) 1 veya daha fazla tırnak yeme (skor 1) toplamda $4 + 1 = 5$ puan (E); birinci, üçüncü, dördüncü ve beşinci parmakların total kaybı kaybı(skor 6), ayak distali ve proksimaline uzanması(skor 2), 1 veya daha fazla tırnak yeme(skor1) toplamda $6 + 2 + 1 = 9$ puan (F).	44
Şekil 4.2: Ototomiye bağlı olarak ekstremitede oluşan yara kontrollü sakrifiye yapılan hayvan	44

Şekil 4.3 : Siyatik Fonksiyonel İndeks(SFİ) Değerlerinin Grafikselsel Gösterimi. * grupların istatistiksel anlamlı farklılığı ifade etmek için kullanılmıştır. $p<0,05$ (*), $p<0,01$ (**), $p<0,001$ (***).....	46
Şekil4.4 : Amplitüt Değerlerinin Grafikselsel Gösterimi. * grupların istatistiksel anlamlı farklılığı ifade etmek için kullanılmıştır. $p<0,05$ (*), $p<0,01$ (**), $p<0,001$ (***).....	49
Şekil 4.5: Latans Değerlerinin Grafikselsel Gösterimi. * grupların istatistiksel anlamlı farklılığı ifade etmek için kullanılmıştır. $p<0,05$ (*), $p<0,01$ (**), $p<0,001$ (***).....	51
Şekil: 4.6: Süre Değerlerinin Grafikselsel Gösterimi. * grupların istatistiksel anlamlı farklılığı ifade etmek için kullanılmıştır.	53
Şekil 4.7: Kontrol grubuna ait ışık mikroskobu kesitleri. *; schwann hücresi, ➤ ; akson (Toluidin mavisi (T3260, Sigma-Aldrich) Işık mikroskobu (Carl Zeiss, Axio Observer) ile 40x/0.95NA objektif)	55
Şekil 4.8: DYLT grubuna ait ışık mikroskobu kesitleri. *; schwann hücresi, ➤ ; akson, bv; kan damarı, > ; aksonal ve myelin dejenerasyonu (Toluidin mavisi (T3260, Sigma-Aldrich) Işık mikroskobu (Carl Zeiss, Axio Observer) ile 40x/0.95NA objektif).....	56
Şekil 4.9: YYLT grubuna ait ışık mikroskobu kesitleri. *; schwann hücresi, ➤ ; akson, bv; kan damarı, > ; aksonal ve myelin dejenerasyonu (Toluidin mavisi (T3260, Sigma-Aldrich) Işık mikroskobu (Carl Zeiss, Axio Observer) ile 40x/0.95NA objektif).....	57
Şekil 4.10: Schwann Hücre Sayısının Grafikselsel Gösterimi. * grupların istatistiksel anlamlı farklılığı ifade etmek için kullanılmıştır. $p<0,05$ (*), $p<0,01$ (**), $p<0,001$ (***).....	58
Şekil 4.11: Aksonların "g-oranı" dağılımları.....	59

SIÇANLARDA SIYATİK SINİRİN EZİLME YARALANMASI SONRASI YÜKSEK YOĞUNLUKLU LAZER BİYOSTİMÜLASYON TEDAVİSİNİN REJENERATİF ETKİLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

ÖZET

Bu çalışmada, sıçanda siyatik sinir ezilme yaralanması modelinde yüksek yoğunluklu lazer terapisi (YYLT) uygulanarak periferik sinir rejenerasyonu üzerindeki etkileri araştırıldı.

Tüm ratların sol siyatik sinirleri cerrahi klemp ile 30 sn ezilerek sinir hasarı oluşturuldu. Siyatik sinirin ezilme yaralanmalarını takiben, otuz üç sıçan rastgele olarak kontrol, düşük yoğunluklu lazer tedavisi (DYLT) ve yüksek yoğunluklu lazer tedavisi (YYLT) olarak üç gruba ayrıldı. Kontrol grubundaki sıçanların yaralanan siyatik siniri spontan iyileşmeye bırakılırken, YYLT (120J/seans ve 1024 nm dalga boyu) ve DYLT (2.4J/seans ve 650 nm) ameliyattan hemen sonra başlandı ve tedavi süresince 3 günde bir uygulandı. Ameliyat sonrası dönemde siyatik fonksiyonel indeks(SFİ), elektrofizyolojik değerlendirmeler ve histomorfometrik değerlendirmeler ile rejenerasyon durumu araştırıldı.

23 günlük iyileşme periyodunda, SFİ skorunda YYLT grubunun kontrol grubuna göre istatistiksel anlamlık mevcuttken ($p=,012$), kontrol-DYLT ($p=,270$) ve YYLT-DYLT($p=,473$) arasında istatistiksel fark olmadığı görüldü. 30 günlük iyileşme periyodu sonunda YYLT grubu kontrol ve DYLT gruplarına göre anlamlı derecede daha iyi SFİ skorları kaydedildi. ($p=,000$, $p=,002$) DYLT-Kontrol grupları arasında istatistiksel olarak fark yoktu. ($p=,419$)

Elektrofizyolojik değerlendirmede, amplitüt değerlerinde üç grup arasında istatistiksel anlamlık bulunmamıştır. ($p>0,05$) Latans ve süre değerlerinde YYLT grubunun DYLT ($p=,002$, $p=,014$) ve kontrol ($p=,003$, $p=,000$) grubuna göre istatistiksel anlamlılık mevcutken, DYLT-kontrol ($p=1.000$, $p=,162$) arasında istatistiksel olarak fark yoktu.

Histolojik değerlendirmede, schwann hücre sayısı LLLT grubunun kontrol ($p=,003$) ve YYLT ($p=,048$) grubuna göre anlamlı derecede fazla olduğu ancak YYLT- kontrol ($p=,59$) grubunda istatistiksel olarak fark olmağını ortaya koydu. G-ratio

değerlendirilmesinde, YYLT grubunda, 0,55-0,69 aralığına sahip sinir liflerinin sayısı diğer gruplara göre yüksek çıkmıştır.

Fonksiyonel, histomorfometrik ve elektrofizyolojik araştırmalara göre YYLT, ezilme yaralanması sonrası periferik sinir rejenerasyonunda DYLT'den daha iyi sonuçlar ortaya koydu. Bu sonuçla YYLT, periferik sinir rejenerasyonu sırasında daha yüksek penetrasyon derinliği ve etkinliği açısından DYLT'den daha üstün görünmektedir.

Anahtar Kelimeler: Siyatik sinir, sinir hasarı, sinir rejenerasyonu, yüksek yoğunluklu lazer terapisi



EVALUATION OF REGENERATIVE EFFECTS OF HIGH-INTENSITY LASER BIOSTIMULATION THERAPY FOLLOWING CRUSH INJURY OF THE SCIATIC NERVE IN RATS

SUMMARY

In the present study, the effects of high-intensity laser therapy (HILT) on peripheral nerve regeneration were investigated in a rat model of sciatic nerve crush injury.

The left sciatic nerves of all rats were crushed with a surgical clamp for 30 s to create nerve damage. Following the nerve crush injuries of sciatic nerve, thirty-three rats were randomly divided into three groups as control, Low-level laser therapy (LLLT), and HILT groups. The injured sciatic nerve of rats in the control group were left to heal spontaneously, whereas HILT (120J/session and wavelength 1024 nm) and LLLT (2.4J/session and 650 nm) were started immediately after surgery and performed once every 3 days during the postoperative period. Regeneration was investigated by sciatic functional index (SFI), electrophysiological evaluations and histomorphometric evaluations.

On the 23th day healing period the groups irradiated with HILT also presented better SFI results when compared with control group ($p=,012$) whereas there is no statistically different HILT-LLLT ($p=,473$) and LLLT-control ($p=,270$) groups. At the end of 30 days healing period significantly better SFI scores were noted in the HILT group compared with LLLT and control groups ($p=,002$, $p=,000$) whereas there was no statistically differences between the LLLT and control groups ($p=,419$).

Electrophysiological evaluations, there is no statistically significant differences between three groups. Latency and duration values revealed that HILT group has statistically significant differences between LLLT ($p=,002$, $p=,014$) and control ($p=,003$, $p=,000$) groups that is no statistically differences between LLLT and control groups ($p=1.000$, $p=,162$).

Histological evaluations, schwann cell number values revealed that LLLT group has statistically significant differences between HILT ($p=,048$) and control ($p=,003$) groups that is no statistically differences between HILT and control groups ($p=,59$). G-ratio evaluation in the HILT group, the number of nerve fibers with ranges of 0,55–0.69 has higher values than other groups.

According to functional, histomorphometric and electrophysiological investigations HILT revealed better results than LLLT on peripheral nerve regeneration after crush injury. HILT seems to be superior than LLLT regarding to higher penetration depth and efficacy during peripheral nerve regeneration.

Keywords: Sciatic nerve, nerve injury, nerve regeneratin, high intensity laser therapy



1.GİRİŞ VE AMAÇ

Merkezi Sinir Sistemi yaralanmalarında aksonal onarım limitlidir. Buna karşılık, periferik sinir sistemi yüksek bir rejeneratif etkiye sahiptir [1].

Periferik sinirlerde endonörium tabakasının kolajen içermesi sinir dokusuna esnek bir yapı kazandırır ancak sinir dokusu esneklik eşiğinin üzerinde bir kuvvete maruz kalırsa çeşitli derecelerde hasar meydana gelmesine neden olabilir. Periferik Sinir Sistemi yaralanmaları yüksek insidansa sahiptir [2]. Bu hasarlar travma, kırık, tümör eksizyonu veya iatrojenik nedenler ile ortaya çıkabilir [3,4]. Oluşabilecek bu problemler sinirin ani olarak gerilmesine, laserasyonuna, kopmasına, kompresyonuna veya iskemisiyle ilişkilidir. Birincil hasarın uygulanan kuvvetlerden kaynaklandığı düşünülürken, ikincil hasarların daha sonraki vasküler ve iskemik durumlardan kaynaklandığı düşünülmektedir [5,6].

Sinir hasarı, hastanın yaşam kalitesini düşürebilir. Tipik semptomları, etkilenen bölgede tam paralize veya inatçı nöropatik ağrının oluşmasına neden olabilen duyu ve motor fonksiyon bozukluklarıdır [7,8]. Oluşmuş sinir hasarındaki hedef tedavi, kaybolmuş sinir bütünlüğünü ve iletimini geri sağlayarak motor ve duyu fonksiyonlarının tekrar kazandırılmasıdır. Bu nedenlerle birçok çalışma yapılmış ve bu çalışmalarda bu semptomları gidermek için birçok tedavi protokolü uygulanmıştır [9,10].

Etkilenen bölgede tam paralizi veya inatçı nöropatik ağrı oluşumu tipik semptomlar olarak gözlemlenir. Bu durum yukarıda bahsettiğimiz birincil ve ikincil hasar sonucunda duyu ve motor fonksiyonun bozulmasıyla ortaya çıkan tipik semptomlardır [7,8].

Yüz, oral mukoza ve baş bölgesinin diğer yapılarının duyu innervasyonu, trigeminal sinirin üç dalı olan oftalmik, maksiller ve mandibular sinirler ile sağlanır. İnferior alveolar sinir (İAS), mental sinir (MS) ve lingual sinir (LN), oral ve maksillofasiyal tedavi sırasında trigeminal sinirin en çok yaralanan terminal dallarıdır [11,12].

İAS ve LS, dentoalveolar cerrahi, dental implant tedavileri, ortognatik cerrahi ve iyi huylu ve kötü huylu tümör ameliyatları, çene ve yüz travması onarımı ve lokal anestetik enjeksiyonu gibi çok çeşitli durumlar sırasında zarar görebilir [13]. Sinir

hasarı sonucu oluşacak komplikasyon, oluşturulan hasarın derecesine bağlıdır. Sinir hasarı sonrası hastanın günlük yaşantısını olumsuz etkisi bulunan nöropatik ağrı, hiperestezi, hipoestezi, parestezi, allodini gibi duyu değişiklikleri oluşabilir [14,15]. Tedavi edilmeyen sinir yaralanmaların çoğunda bir dereceye kadar spontan iyileşme beklense de, bu süreç yavaştır ve tam iyileşme izlenmez [16].

Sinir kopması ve avulsiyon durumlarında mikrocerrahi tekniklerindeki önemli gelişmelere rağmen onarılan sinirin fonksiyonel sonucu büyük ölçüde yetersiz kalmaktadır. Klinisyenler sinir rejenerasyonunu oluşturmak, innervasyonunu sağlamak ve hasarlı bölgedeki işlevi eski haline getirmek için daha etkili yöntemler geliştirmeye odaklanmışlardır [17].

Bilimsel çalışmalar, aksonal rejenerasyon sürecinin farmakolojik ilaçların yanı sıra terapötik tedavilerle iyileşme ve yenilenme sürecinin sonucunu olumlu yönde etkilediğini gösterir. Bu teknikler ultrason, şok dalgası, LED ve fotobiyomodülasyon tedavisi olarak bilinen düşük yoğunluklu lazer tedavisidir. Gigo-Benato D ve ark. hazırladığı literatür derlemesinde düşük yoğunluklu lazer tedavisi ile yapılan deneysel çalışmaların %80' ninden fazlasının hasar sonrası dönemde sinirlerin fonksiyonel iyileşmesinde olumlu etkileri olduğunu rapor etmiştir [17,18].

Yüksek yoğunluklu lazer tedavisi (YYLT) son zamanlarda fizyoterapide kas iskelet rahatsızlıkları tedavilerinde kullanılan non invaziv ve ağrısız bir tedavi yöntemi olarak ortaya çıkmaktadır [19].

YYLT ve DYLT arasındaki temel fark, daha güçlü ışınların daha derine nüfuz etmesi ve istenen yüksek miktarda çok yönlü enerjiyi derin dokulara kısa zamanda iletmesidir [20]. Yüksek yoğunluklu lazer tedavisi biyostimülan, rejeneratif, analjezik ve antiinflamatuvar etkisi nedeniyle sıklıkla tercih edilmektedir. Yüksek yoğunluklu lazer penetre olduğu doku içinde fototermik ve fotokimyasal etkileri ile mitokondri aktivasyonunu, ATP oksidasyonunu, metabolizma ve dolaşım yolu ile ödem emilimini sağlayabilir [21]. Ayrıca, bu iki lazer tedavisinin uygulama tekniği, tedavi süresi ve cihazın maliyeti farklıdır. Periferik sinir sisteminin dejeneratif ve travmatik zedelenmesi sonrasındaki rejeneratif etkisi bir çok tedavi metodu uygulanarak gösterilmiştir fakat yüksek yoğunluklu lazer tedavisi ile ilgili literatürlerde henüz çalışma bulunmamaktadır. YYLT siyatik sinir hasarı sonrasında rejeneratif etkilerinin açığa çıkarılması ile ileride yapılacak klinik çalışmalarda, gerektiğinde var olan

tedavilerle kombine edilerek, daha etkin tedavi seçenekleri oluşturulabilecek ve hastaların fonksiyonel geri kazanımlarının artırılması sağlanacaktır. Bu sayede çene yüz bölgesini içeren cerrahi tedaviler sonrasında sıklıkla etkilenen sinir dokularına uygulaması kolay bir tedavi alternatifi ortaya konabilecektir.

Bu tez çalışmasında, ratlarda oluşturulan siyatik sinir hasarı modelinde YYLT yönteminin DYLT yöntemiyle kontrollü olarak, hasarlı sinir dokunun iyileşmesi üzerine etkilerinin histopatolojik, histomorfometrik, fonksiyonel ve elektrofizyolojik olarak karşılaştırılması amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1 Periferik Sinirlerin Fizyolojisi

Periferik Sinir Sistemi (PSS), Merkezi Sinir Sistemini (MSS) vücudun farklı bölümleriyle işlevsel olarak bütünleştiren kapsamlı bir sinir ağıdır [22,23].

Periferik sinir sistemi (PSS), özelleşmiş sinir uçlarına sahip periferik sinirlerden ve merkezi sinir sistemi dışındaki sinir hücresi gövdelerini içeren gangliyonlardan oluşup, motor ve/veya duyuusal innervasyonu sağlamak için tüm doku ve organlara ulaşan bir sistemdir [24].

Periferik sinir hücresi gövdeleri, merkezi sinir sisteminde veya merkezi sinir sisteminin dışındaki periferik ganglionlarda bulunur. Ganglionlar, nöral hücre topluluklarına giren ve çıkan sinir uzantıları içerirler.

Periferik sinir sistemi (PSS), MSS' ne gelen afferent sinir lifleri ve MSS' den giden efferent sinir liflerinin impulslarını ileten kranial, spinal ve periferik sinirlerden, MSS dışında sinir hücre topluluklarını içeren gangliyonlardan ve özelleşmiş sinir sonlanmalarından (motor ve duyuusal) oluşmaktadır. Sinirsel uyarıları alan duyuusal sinirler, bunları değerlendiren MSS ve yanıtları başlatan motor sinirler arasındaki etkileşimler nöral yolları oluşturur [25].

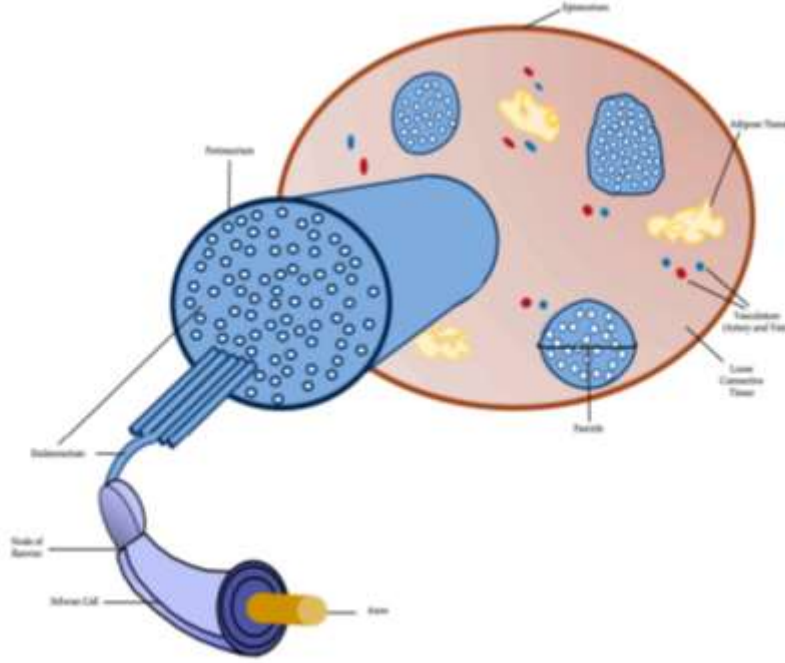
PSS motor nöronlarının hücre gövdeleri MSS' de yer almaktadır. İskelet kasını innerve eden motor nöronların hücre gövdeleri beyinde, beyin sapında ve omuriliğin ventral boynuzunda bulunmaktadır. Aksonlar MSS 'den çıkarak periferik sinirler içinde innerve ettikleri iskelet kaslarına giderler. Tek bir nöron MSS' den efektör organa impuls iletir [25,26].

Duyusal nöronların hücre gövdeleri MSS' nin dışında bulunan gangliyonlarda yer almaktadır. Duyusal sistemde (hem somalick afferent hem de visseral afferent komponentler) tek bir nöron, duyusal gangliyon aracılığı ile reseptörü spinal korda ya da beyin sapına bağlamaktadır. Duyusal gangliyonlar spinal sinirlerin dorsal köklerinde yer almaktadırlar ve kranial sinirlerden V, VII, VIII, IX ve X' un duyusal komponentleri ile ilişkilidirler [25,27].

2.2 Periferik Sinirlerin Histolojisi

Periferik sinir sistemi nöronal hücreler, glial hücreler ve stromal hücrelerden oluşur. Nöronal hücreler, sistemin temel anatomik birimidir. Her nöron bir hücre gövdesi, dendritler ve bir aksondan oluşur. Aksiyon potansiyelinin taşınması hücre gövdesinden akson adı verilen gövde uzantısı yoluyla gerçekleşir [28,29]. Periferik sinirlerin aksonları, kendilerini saran ve aksonun uzunluğu boyunca sürekli olarak konumlanan Schwann hücrelerinin oluşturduğu bir miyelin kılıfı ile yalıtılmıştır. Aksonlar büyüklüklerine/çaplarına göre üç farklı gruba ayrılır. A, B ve C lifleri burada iletim hızı aksonun çapına ve miyelinleşme derecesine bağlıdır. Miyelinsiz sinir lifleri (küçük çaplı C lifleri), büyük miyelinli (A lifleri) ve orta miyelinli (B lifleri) sinir liflerinden daha incedir. Böylece, büyük A lifleri en hızlı iletim hızına sahipken, en küçük C lifleri en yavaş iletim hızını gösterir [30].

Periferik sinirler, lif tiplerinin işlevlerine göre duyusal, motor, otonomik nöronlar olmak üzere 3 kategoride sınıflandırılır, yapısal özelliklerine göre miyelinli ve miyelinsiz olarak 2 gruba ayrılır. Miyelin, %30 protein ve %70 lipidden oluşan aksiyon potansiyelinin iletimi için önemli bir yapıdır [27-29].



Şekil 2.1 : Periferik sinirin şematik gösterimi.[56]

Periferik sinir sistemini saran glial hücreler olan schwann hücreleri, normal sinir fonksiyonu ve sinir onarımı için kritik öneme sahiptir. Periferik sinirlerdeki çekirdekli hücrelerin %90'ını oluştururlar [10]. Büyük çaplı aksonlarla ilişkili olgunlaşmamış Schwann hücreleri(Sh) miyelinizasyon yapan Schwann hücrelerine olgunlaşırken, küçük çaplı aksonlarla ilişkili olanlar myelin oluşturmeyen hücrelere olgunlaşırlar. PSS' de miyelinli sinir lifleri, bir Sh ile sarılmış ve genellikle 1.5 µm'den daha büyük olan tek bir aksondan oluşur [32].

Schwann hücreleri (Sh'ler), periferik sinir sisteminin ana glial bileşenini oluşturur ve laminin bakımından zengin çok katmanlı miyelin tabakaları üretme yeteneğine sahiptir ve düzenli aralıklarla aksonları çevreler [33]. Aksonun uzunluğu boyunca, miyelinli siniri birden fazla Sh kaplar, aralarındaki boşluklara Ranvier düğümleri denir [24]. Bu miyelin yapısı, düğümler arasındaki sinir lifi içindeki iyonları yakalayarak lif boyunca aksiyon potansiyellerinin daha hızlı iletilmesine izin verir [31].

Aynı sinir demetinde farklı tipte sinir lifleri bulunabilir, buna karışık sinir denir [34]. Karışık bir sinirin bir örneği siyatik sinirdir; vücuttaki en büyük tek sinir, insanlarda ve diğer hayvanlarda belden bacaklara kadar uzanır. Karışık bir sinir olarak, birçok farklı boyut ve tipte sinir lifi içerir. Swett ve ark. bir sıçan türündeki siyatik sinirin 2005 ± 89 ayrı motor nöron lifi ve $10,500 \pm 2000$ duyu nöron lifi

içerdiğini göstermiştir [35,36]. Sinir onarım sistemleri düşünüldüğünde, sinir türlerinin karışımını dikkate almak önemlidir.

Periferik sinir ortamında bulunan bir diğer önemli hücre tipi, kan akışını ve kılcal dilatasyonu modüle eden mikrovaskülatör endotel astarıyla ilişkili kasılma hücreleri olan perisitlerdir [28]. Bu hücreler hem beyin-sinir bariyerinde hem de endonöryal mikroçevrede homeostazinin korunmasına yardımcı olur [33].

Periferik sinirin büyük kısmını sinir lifleri ve destekleyici Schwann hücreleri oluşturmaktadır. Her bir sinir lifi ve ilişkili Schwann hücrelerini, her biri spesifik morfolojik ve fonksiyonel karakteristikler gösteren üç ayrı kılıftan oluşur. İçten dışa doğru bunlar: endonöryum, perinöryum ve epinöryum [25,37] (Şekil 2.1).

Endonöryum herbir sinir lifini çevreleyip bir araya getirerek fasikül ve demet şeklinde bağlayan gevşek bağ dokusudur. Hücre popülasyonunun çoğu Sh'ler ve kapiller endotel hücresi, mast hücreleri ve makrofajlar oluşurken fibroblastlar sadece %4'ünü oluşturur [38]. Endonöryumda bulunan makrofajlar immünolojik denetim ve sinir dokusu rejenerasyonunda rol alırlar. Sinir hasarı sonrası myelin kısımlarını fagosite ederler [25].

Perinöryum, sinir liflerini çevreleyen ve kan sinir bariyerinin oluşmasında katkıda bulunan kompakt hücresel katmanlardan oluşan orta bağ dokusu kılıfıdır [39]. Her bir fasikülün etrafını saran yoğun, mekanik olarak güçlü ve metabolik olarak aktif bir kılıftır [40]. Diğer yandan, kasılabilme özellikleri ve belirgin kollajen fibril üretme yetenekleri de düz kas hücrelerine ve fibroblastlara benzemelerine neden olur. Sinirin bütünlüğünü, gerilme kuvveti ve elastikiyetini sağlar [41]. Tipik immün sistem hücreleri lenfositler ve plazma hücreleri (mast hücreleri ve makrofajlar hariç) endonöryal ve perinöryal tabakalarda bulunmamaktadır. Bu durum perinöryal hücrelerin oluşturduğu koruyucu bariyer sayesinde endonöryal ortamın korunmasına yardımcı olur [33,42].

Epinöryum, tüm sinir demetini çevreleyen düzensiz sinir bağ dokusundan oluşmaktadır. Epinöryum oldukça güçlü bir tabakadır. Kollajen lifleri ve adipoz dokuları içerir. Kompresyon yaralanmalarına karşı direnç gösterir [43]. Aynı zamanda destekleyici ve koruyucu bir bağ dokusudur ve internöral vasküler sistemin ana besleme kanallarını taşır [32,44].

2.3 Periferik Sinir Yaralanması ve Fizyopatolojisi

2.3.1 Periferik Sinir Yaralanma Tipleri

Periferik sinir yaralanmalarına birçok durum neden olabilir. Bunlar genellikle cerrahi ve anestezi prosedürleri gibi iatrojenik sebeplerle ya da travmatik kazalar sonucu oluşur [45]. Bu problemler sinirin ani olarak gerilmesine, laserasyonuna, kopmasına, kompresyonuna veya iskemisiyle ilişkilidir [5,6].

İatrojenik sebepler ile sinir yaralanması cerrahi işleme bağlı olabilir veya olmayabilir. İğne enjeksiyonları ve dış bası sonucu oluşan sinir travmaları cerrahi işleme bağlı olmayan nedenlerdir. Cerrahi prosedürlerde doğrudan intraoperatif yaralanmalara kesme, koterizasyon, cerrahi ekartörlerle germe ve ezme veya yanlış konumlandırılması, bağlama, kemiğin yeniden konumlandırılması sonrasında sıkışma, delme veya vida gönderilmesi sonucu ve mevcut patolojinin eksizyonu sonucu sinir hasarı gelişir [46,47].

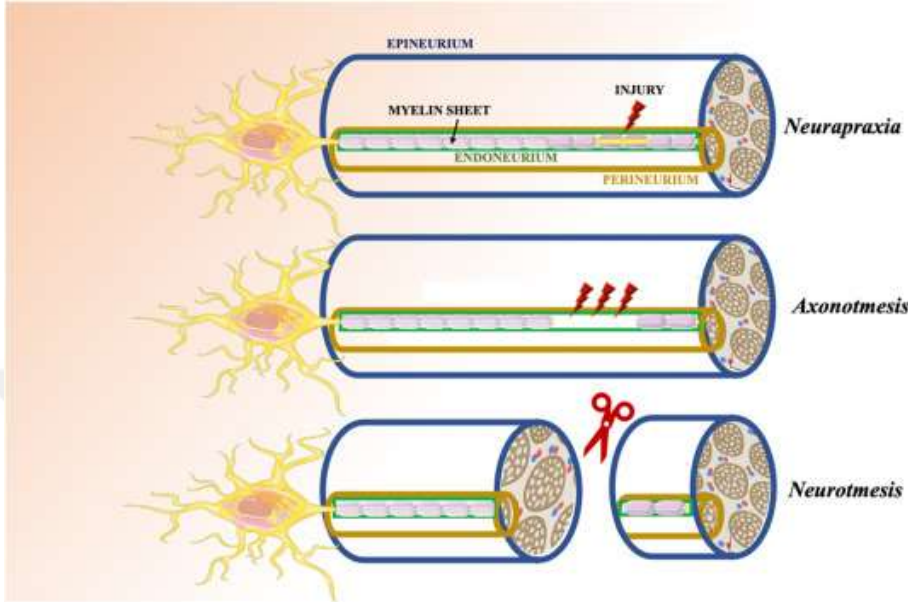
Perioperatif periferik sinir hasarının oluşmasında anestezinin de rolü vardır. Hem genel hem de lokal anestezi işlemlerinde kompresyon, germe, doğrudan sinir travması ve toksisite gibi farklı mekanizmalarla periferik sinir hasarına potansiyel oluşturabilirler [41,48].

İğne sinir fasiküllerine doğrudan zarar verebilir ve ekstranöral veya intranöral hematoma oluşturarak sinir fasiküllerini riske sokabilir [49]. Bir sinir fasikülü içine lokal anestezi enjekte etmek sinir hasarının ana kaynağıdır. Yüksek basınçlı lokal anestezi enjeksiyonu, nöronal vaskülarizasyonuna zarar verebilir ve nöral iskemiyeye neden olabilir. İskemik yaralanmaya cerrahi turnikeler, uzun süreli hareketsizlik, bir siniri çevreleyen hematoma veya vazokonstriktör ajanlar neden olabilir [41,50]. Yanlış konumlandırma, perioperatif periferik sinir hasarının başka bir nedenidir. Yüzeysel veya bir kemiğe yakın olan sinirler üzerindeki kompresyon basısı sonucu ezilme tipi hasar oluşabilir.

Periferik nöropati ile ilişkili diyabet, romatoid artrit gibi tıbbi komorbiditeleri olan hastalar daha hassas sinir yapısına sahiptir ve kompresyon veya laserasyon gibi hasarlara daha duyarlıdır. Bu hastalarda küçük bir yaralanma kalıcı sinir hasarına neden olabilir. Diyabet, obezite, periferik damar hastalığı, artrit, alkol kullanımı, tütün kullanımı, ileri yaş, dolaşım yetmezliği, aşırı güçsüzlük gibi özellikleri olan hastalarda perioperatif dönemde sinir hasarı görülme insidansı yüksektir [41].

2.3.2 Periferik Sinir Yaralanmalarının Sınıflandırılması

Sinir hasarı sınıflandırması, prognoza yardımcı olur ve hastalığın derecesini tanımlar. Sinir hasarı sınıflandırması 1943'te Seddon ve 1951'de Sunderland tarafından yapılmıştır [51,52].



Şekil 2.2 : Sinir yaralanması sınıflaması

Seddon Sınıflaması

İlk sınıflandırma sistemi 1943'te Sir Herbert Seddon tarafından tanıtıldı. Sinir hasarlarını nöropraksi, aksonotmezis ve nörotmezis olarak üç sınıfa ayırmıştır. Sınıf I, nöropraksi, gerilme ve hafif kompresyon sonucu iskemi veya fokal demiyelinizasyon görülür [33,53]. Bu durumda endonöryum, perinöryum ve epinöryum gibi anatomik yapılarda herhangi bir hasar oluşmadan sinir uyarılarının iletimi engellenir, duyu ve motor bağlantı kaybolur. Bu tür yaralanmalarda iyileşme oldukça değişkendir, tam iyileşme günler, haftalar veya 3 aya kadar sürebilir [54].

Sınıf II veya aksonotmezis, gerilme, kompresyon veya perküsyondan kaynaklanır ve nöropraksiden daha şiddetlidir. Bu durum perinöryum ve epinöryum bütünlüğünün korunduğu, akson ve miyelin kılıf bütünlüğünün bozulduğu sinir yaralanmasıdır [55,56]. Hasar'dan 24-36 saat sonra lezyon bölgesinin distalinde Wallerian dejenerasyon meydana gelir [54]. Bu tip yaralanmalarda duyu ve

motor bozukluklar meydana gelir ve hasar bölgesinin distalindeki sinir iletimleri başarısız olur [54].

Sınıf III veya nörotmezis, endoneryum, perinöryum ve epinöryumun tamamen bozulduğu bir sinir transeksiyonunu temsil ettiğinden, Periferik sinir hasarı (PSH)'nın en şiddetli derecesidir. Bu lezyon akson, miyelin kılıfı ve bağ dokusunun bütünlüklerinin bozulmasına yol açtığı için kötü prognoza sahiptir [54]. Bu durumda cerrahi veya başka bir tedavi seçeneği olmaksızın iyileşme neredeyse yoktur [55,56].

Sunderland sınıflaması

1951' de Sunderland, sinirdeki artan hasarın şiddetine dayanarak Seddon' un sınıflandırmasını üç dereceden beş dereceye çıkarmıştır [55]. Sinir hasarının birinci derecesi en az şiddetlidir ve Seddon ölçeğindeki nöropraksiye karşılık gelir [42,54]. Ancak Sunderland aksonotmezis ile ilgili olarak bu tip lezyonları üç farklı dereceye ayırmıştır: ikinci derece yaralanmada bozulan tek yapı aksondur, endonöral tüpler, perinöryum ve epinöryum sağlam kalır [42,54]. Üçüncü derece lezyonda akson bozulur ve endonöryumun devamlılığı yoktur [54]. Dördüncü derecede epinöryum bütünlüğü koruyan tek yapıdır, akson, endonöryum ve perinöryum yaralanır. Son olarak beşinci derece, nörotmeziste olduğu gibi tam sinir defekti, tüm katmanlardaki yapıların hasara uğramasıdır [54,56].

Sinir yaralanmalarının en son güncellenmesi, 1988'de Mackinnon ve Dello tarafından altıncı derece yaralanmanın Sunderland şemasına eklenmesiydi. Bu son derece birinci dereceden dördüncü dereceye kadar kadar olan mikst yaralanmaların oluşmasına tekabül etmektedir [55,56].

2.3.3 Periferik Sinir Yaralanmalarının Fiziopatolojisi

Sinir yaralanmasından sonra, sinir lifleri hücre dışı bileşenlere maruz kalırlar ve bu da sadece yaralanma bölgesinde değil, aynı zamanda yaralanmanın proksimal ve distalinde normal morfoloji ve doku organizasyonunda önemli değişiklikler oluşur. Bununla birlikte sinir hücresi gövdesinde ve kas uç plaklarında veya duyu reseptörlerinin distal uçlarında meydana gelen hem morfolojik hem de metabolik değişiklikler dahil olmak üzere kompleks patofizyolojik değişiklikler meydana gelir [31,34]. Motor nöronlar yaralandığında veya bütünlüğü bozulduğunda ilişkili iskelet

kası innervasyonunu, nörotransmitter, nörotrofik faktör ve diğer sinyalleri kaybeder [57]. Stimülasyon eksikliği, fonksiyon kaybı ve ilerleyici kas atrofisi ile sonuçlanır. Kas lifleri, moleküler ve hücresele değişikliklere uğrar ve kütlelerinin %80'ini kaybedebilir [57].

Afferent duyu sisteminin hücre gövdelerini içeren proksimal tarafta dorsal kök ganglionları (DKG'ler), periferden beslenme desteğini kaybeder. Bu durum hücre ve organel boyutunda artışa, dendrit retraksiyonuna, hücre çekirdeğinin hareketi gibi adaptif değişikliklere yol açar. MSS' deki projeksiyonların yeniden düzenlenmesi de gerçekleşir. Bazı durumlarda eksikliği kompanse ederek pozitif sonuçlar oluşabilir ancak nöropatik ağrı, hiperrefleksi, distoni veya hayalet uzuv sendromu ile de sonuçlanabilirler [58].

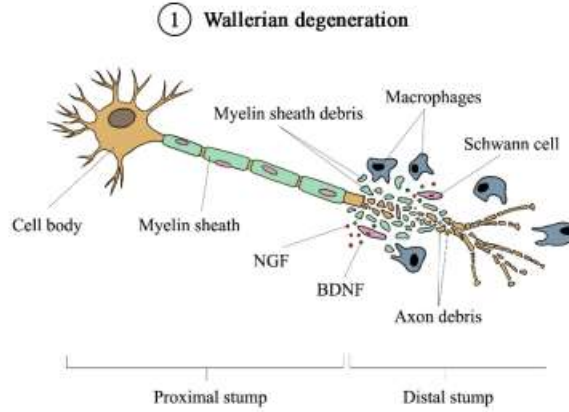
2.3.3.1 Proksimal Segmentte Oluşan Değişiklikler

Retrograd dejenerasyonlar proksimal aksonda görülmekte ve travmatik dejenerasyon olarak adlandırılmaktadır. Bu süreç histolojik olarak Wallerian dejenerasyona benzer şekilde izlenmektedir. Bu retrograd dejenerasyonun hasarın şiddetine bağlı olarak bir ya da birkaç internodal segmenti kapsar. Aksonlar yaralanma bölgesinden bir miktar geriye doğru dejenere olur ve karşılık gelen endonöral tüpleri (Schwann hücresinin bazal laminaları) boş silindirler olarak geride bırakır [59]. Bazen travmatik dejenerasyon bir ya da birkaç Ranvier düğümünden daha proksimale uzanır ve hücre gövdesinin ölümüyle sonuçlanabilir [65]. Yaralanmadan sonraki 24 saatlik latent periotta, proksimal segmentteki aksonlar, endonöral tüp boyunca distale doğru ilerleyerek çok sayıda kollateral ve terminal tomurcuklanmalar oluşturur [61,62]. Anterograd yönde ilerleyen bu tomurcuklanmalardan kollateral filizler ranvier düğümlerinden köken alır, terminal filizler hasarlı aksonun ucundan çıkar. Yaralanan sinirde ilk tomurcuklanma 6 saat içinde oluşur ve gerçek filizlenme aşaması gerçekleşmeden önce görünüşte dejenere olabilir. Gerçek filizlerin ortaya çıkması için gereken süreye "ilk gecikme" adı verilmiştir [63]. Kalıcı tomurcuklar genelde ilk 24 saatin sonunda oluşmaya başlarlar. Bu şekilde uzanan her bir filize "rejenerasyon ünitesi" denir. Her bir filizin ucundaki kısma ise "büyüme konisi" denir [60,64, 65]. Büyüme konisi; düz endoplazmik retikulum, mikrotübül, mikrofilaman, mitokondri, lizozom gibi organelleden zengindir. Aktin filamanları ve miyozin içeren bu yapılar büyüme konisinin filapoid çıkıntılar yaparak hareketli olmasını

sağlarlar. Distal sinir segmentindeki Büngner bantları ve Schwann hücrelerinin bazal laminaları, büyüme konisinin ilerlemesi için uygun ortam sağlarlar. Büyüme konisinin, Schwann hücre bazal laminasında bulunan fibronektin ve laminin affinitesi vardır. Aksonal tomurcukların büyüme yönünü belirleyen faktörlerden biri de bu affinitedir [64,66].

2.3.3.2 Distal Segmentte Oluşan Değişiklikler

Bir aksonun hasar bölgesinin distalinde kalan parçasının dejenerasyonuna anterograd (Wallerian) dejenerasyon denir. İlk kez 1850 yılında Augustus Waller isimli araştırmacı kurbağada yaptığı çalışmada hipoglossal sinirin kesilmesi sonrasında distal segmentte oluşan değişiklikleri gözlemlemiş ve bu dejeneratif sürece Wallerian dejenerasyon ismini vermiştir [67]. Hücre gövdelerinin ve aksonların bağlantılarının kesilmesi, kromatoliz adı verilen bir süreçte yaralanmadan sonraki 6 saat içinde programlanmış hücre ölümünü başlatır [68,69].



Şekil 2.3: Wallerian Dejenerasyonu

Bu süreç yaralanmadan hemen sonra başlar myelin yıkımı ve schwann hücrelerinin çoğalmasını içerir. Yine hasarın ilk belirtilerinden diğeri, akson hasarlandıktan 8-24 saat sonra oluşan akson şişmesi ve bunu takip eden akson disintegrasyonudur. Bu aksonal hücre iskeletinin yıkılmasına neden olur. Aksoplazmik mikrotübüller nörofilamenlerin granüler parçalanması ile karakterizedir ve sonuçta akson parçalanmaya uğrar. Bu olaya aksonal hücre iskeletinin granüler disintegrasyonu denir [24,70,71].

Akson schwann hücre temasının kaybolması schwann hücresi proliferasyonuna neden olmasını tetikleyen bir sinyaldir. Schwann hücre proliferasyonunun üçüncü günde en

yüksek seviyede olduğu ve hasar sonrası ikinci haftanın sonuna kadar azalarak devam ettiği gösterilmiştir [60,65]. Schwann hücreleri ve makrofajlar hasar bölgesine toplanır 3 ile 6 haftalık bir periodda tüm myelin ve hücrecel komponentleri fagosite ederler. Schwann hücre proliferasyonu ile makrofajların bölgeye toplanması eş zamanlı seyrederek; bu da Schwann hücre proliferasyonunda makrofajların tetikleyici bir rolü olduğunu göstermektedir. Schwann hücreleri TNF, IL-1 α , IL-1 β , CCL2/MCP1 ve CCL3/MIP1 α 'yı da içeren proenflamatuar sitokin ve kemokinler salgılar [72-75]. Bu moleküller makrofajların aktivasyonunu ve göçünü, yerleşik makrofajların proliferasyonunu ve aktivasyonunu tetiklemektedir [76,77].

Makrofajlar profesyonel fagositik hücrelerdir ve sinir hasarı sonrası T hücreleri ile iki günde hasar bölgesine göç eder 4. Günde maksimum seviyeye ulaşırlar primer görevleri myelin ve aksonal debrisin temizlenmesidir [78,79].

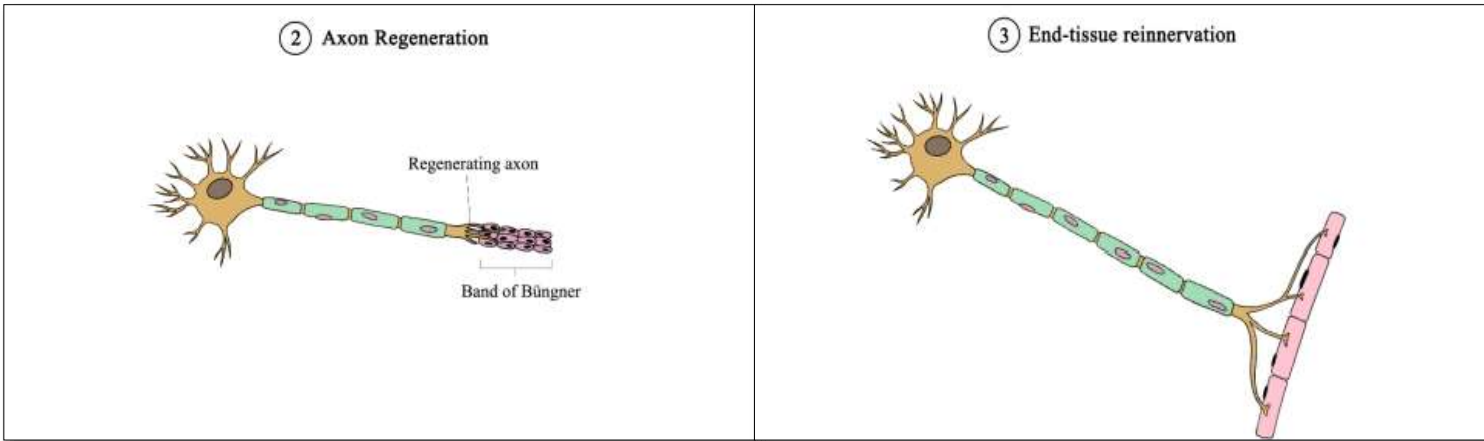
Deneysel çalışmalarda, makrofajların endonöriyuma infiltrasyonu engellendiğinde, dejenerasyon evresinin akut fazında Schwann hücreleri tarafından myelinin yıkımı gerçekleşmemekte ve debrisin temizlenmesi oldukça yavaş olmaktadır. Benzer şekilde, deneysel olarak Schwann hücrelerinin bölünmeleri bloke edilirse, yine sinir dejenerasyonu ve takip eden rejenerasyon oldukça yavaş seyrederek [7].

Makrofajlar kadar etkin olmasada, Sh' de fagositoz yaparak myelin yıkımına yardım ederler. Schwann hücrelerinin hasar sonrası major histokompatibilite antijeni (MHC) klas 2 pozitif hale gelerek, miyelinin bazı komponentlerini makrofajlara sunarak makrofajları daha da etkin hale getirdikleri belirtilmiştir. Benzer şekilde myelin debrisi fagosite eden makrofajlar da, miyelin kökenli ürünleri Schwann hücrelerine sunarak, bu hücrelere mitojenik etki ederler ve bu artıkların remiyelinizasyonda kullanımını sağlarlar [61, 80].

2.3.3.3 Rejenerasyon

Diferansiye olmuş Schwann hücrelerinin bölünmesi, hasarlı ya da ezilmiş periferik sinirin rejenerasyonunda ilk basamaktır. Miyelin ve akson yıkımlarının endonöryal tüplerin içinden uzaklaştırılması tüplerin, kollapsına neden olur. Proliferasyona uğrayan Schwann hücreleri kendilerini hücresel bantlar şeklinde organize ederler. Oluşan bu uzunlamasına sütun benzeri bu selüler bantlara Bungner bantları denir. Hücresel bantlar rejenera olan aksonlarda yeni sinir uzantılarının büyümesine

rehberlik ederler. Bantlar yerlerini aldıklarında proksimal bölümden çok sayıda filiz büyümeğe başlar. Her filizin distal kısmında büyüme konisi gelişir. Büyüme konisi aktin filamenleri bakımından zengin filopoidlerden oluşmaktadır. Filopoidler uçları büyüme konisinin ilerlemesini yönlendirirler. Bu uçlar tercihen Schwann hücrelerinin eksternal laminasında bulunan fibronektin ve laminin gibi ekstraselüler matriks proteinleri ile etkileşirler ve distal segmentte yenilenen aksonların ilerlemesine katkıda bulunurlar [25,81-83]. Böylece, eğer bir filiz Bungner bandı ile ilişkili hale gelirse, Schwann hücresi eksternal lamina tabakaları arasında rejenerer olur. Bu filiz bant boyunca yaklaşık 3 mm/gün hızda büyür. Pek çok yeni filizin hücresele bantlarla temas kurmasına ve dejenere olmasına rağmen sayılarının fazla olması duyuşal ve motor bağlantıların yeniden kurulma ihtimalini arttırmaktadır. Hasarlanan bölgeyi geçtikten sonra filizler distal bölgede yaşamaya devam eden hücresele bantlara girerler. Daha sonra bu bantlar oluşan filizleri hedeflerine yönlendirirken aynı zamanda devam eden büyüme için uygun bir mikro çevre sağlarlar. Aksonal rejenerasyon Schwann hücrelerinin yeniden diferansiasyonuna neden olur [25]. Bu farklılaşma hasarın proksimal kısmından distal kısma doğru akson göçü gerçekleşir bu olay 'nörotropizm' olarak adlandırılır. Büyüme yönü, salınan çeşitli nörotrofik faktörler ve Schwann hücrelerinin migrasyonu ile sağlanır [10].



Şekil 2.4 : Akson rejenerasyonu

2.4 Oral Maksillofasiyel Cerrahi İle İlgili Sinir Yaralanmaları

2.4.1 Lokal Anestesi Uygulamaları

Trigeminal sinirin dallarının yaralanması, lokal anestezinin doğrudan sinir dallarına enjeksiyonu ile gelişebilir [85,86]. Harn ve ark. yaptığı çalışmada 9.587 inferior alveolar ve lingual sinir anestezisinde %3.62 oranında geçici parestezi ve %1.8 oranında uzun süreli (> 1 yıl) parestezi bildirilmiştir [87].

2.4.2 Yirmi Yaş Dişi Çekimi

Sinir zedelenmesi görülen vakalarının en büyük kısmını ve yaklaşık %60'ını Mandibula gömülü üçüncü molar cerrahisine bağlı oluşmaktadır [89].

Üçüncü molar diş çekimine bağlı oluşabilecek sinir hasarları yumuşak dokunun ekarte edilmesi sırasında çekiştirilmesi, basıyla ezilmesi ve tamamen kopması sonucu oluşabilir.[90] Mandibula üçüncü molar cerrahisine bağlı sinir yaralanması prevalansı geniş bir aralıkta olduğunu, işlem sırasında İAS'in açığa çıkması oranı %0,2 ile %8,4 arasında ve LS açığa çıkması oranı %0,1 ile %22 arasında olduğu bildirilmiştir. Bununla birlikte, daha büyük örneklem büyüklüğüne sahip yeni yapılan çalışmalarda, genel popülasyonda üçüncü molar cerrahisinin sinir yaralanmasının ,%1 den çok daha düşük bir prevalansı olduğunu bildirmiştir. [91-94]

Bir başka çalışmada, 535 oral ve maksillofasiyal cerrahin katıldığı bir araştırmada, 12 aylık sürede hekimlerin %95.5'nin İAS hasarı ile %53'nün ise LS hasarı ile en az bir kere karşılaştığı bildirilmiştir. Toplam sinir yaralanması oranı İAS için yaklaşık her 2500 vakada 1 ve LS için 10.000 vakada 1 olarak hesaplanmıştır. Üçüncü molar cerrahisine bağlı İAS hasarının görülme sıklığı %0.41 ile %7.5 arasında değişmektedir. LS hasarı insidansı ise %1-22 arasındadır [84].

Cerrahi kaynaklı oluşabilecek parestezi için risk faktörleri; cerrahın deneyimi, dişin angülasyonu ve dişin vertikal olarak kesilmesi olarak sıralanmıştır. Sinir hasarı sonucu oluşan sekellerin çoğu geçici olmakla birlikte 6-9 aydan daha uzun süren parestezi miktarının %0,4 olduğu rapor edilmiştir [15].

2.4.3 Dental İmplant Uygulamaları

Mandibulaya implant uygulaması sonrasında hekimin ve hastanın karşılaştığı en yaygın ve ciddi komplikasyonlardan biri İAS'in yaralanmasıdır. Bu yaralanmalar bir implant socketinin hazırlanması veya yerleştirilmesi sırasında meydana gelebilir. İmplant yerleştirilmesi sonrası inferior alveoler sinir yaralanmaları %0 - %44 arasında değişmektedir ve ortalama insidansı % 5 - 15'tir. Kalıcı nöropatiler (> 1 yıl) %0-19 (ortalama % 8.5) olarak rapor edilmiştir [95-99].

Birkaç araştırma raporunda, implantın erken çıkarılmasının duyunun geri dönüşü ile daha iyi iyileşme sağlanılabileceğini öne sürmüştür. Ancak çoğu durumda geç tanı konulduğunda iyileşmede başarı şansını kaybedebilir.[100,101] Renton ve Yılmaz tarafından yapılan bir çalışmada, implantlar 30 saat içinde çıkarılmazsa duyuşsal iyileşme sağlanamadığını belirtmişlerdir [88].

Bu komplikasyonların cerrahi öncesi yapılacak detaylı planlama ve hasta değerlendirmesi ile önlenebileceği ifade edilmiştir [102].

2.4.4 Oral Patolojiler

Çene yüz bölgesini ilgilendiren patolojiler kendilerinin yaptığı bası ile ve infiltrasyon sonucu veya cerrahileri sırasında sinirin direkt hasar görmesi nedeni ile nöro-sensoriyel sorunlar ortaya çıkabilmektedir [103]. Agbaje ve ark. yaptıkları çalışmada toplam 56 sinir yaralanması mevcut hastanın %8.16' sının oral patolojiye bağlı olduğunu belirtmişlerdir [102]. Literatürde inferior alveolar sinir parestezisine neden olan mandibular kistlerle ve cerrahi işlem sonucu oluşma insidansları ile ilgili az sayıda rapor bulunmaktadır [104,105].

2.4.5 Ortognatik Cerrahi Girişimler

Ortognatik cerrahi sonrası sinir hasarı sık karşılaşılan bir komplikasyon olup inferior alveolar, lingual, infraorbital ve nadir olarak da maksiller sinir dallarını etkilemektedir [106,107].

Maksilla ve mandibulada oluşabilecek sinir yaralanmaları vida yuvası açmada, laserasyonlar, osteotomi sonrası mobilizasyon sırasında gerilme veya rijit fiksasyon amacıyla vida yerleştirilmesi sırasında sinire basıdan kaynaklanabilir.[14,106,108]

Bilateral sagittal split osteotomisi(BSSO), İAS' e yakın olarak gerçekleştirilir ve dolayısıyla İAS hasarı sıklıkla oluşmaktadır. Mandibular osteotomilerden sonra İAS yaralanma insidansı %0 ila %100 arasında değişir. Bu durum alt dudakta, çenede, dişlerde ve diş etinde uyuşma veya olağandışı hisleri içerir. Parestezi genellikle geçicidir, ancak kalıcı olabilir [102].

Yapılan çalışmalarda inferior alveolar sinir hasarı oranı mandibular osteotomi sonrasındaki ilk haftada %97'dir. Cerrahi sonrası inferior alveolar sinir duyu kaybı sıklıkları çalışmacılara göre farklılık göstermektedir. İşlem tekniği ve chisel kullanımı sinir hasarı oranını etkilemektedir.[109] Al-Bishri ve ark. tarafından %11.6 ve Kallela ve ark. tarafından %27 olarak bildirilmiştir [110,111].

Ortognatik cerrahi sırasında LS'in de hasar riski bulunur. LS, intraoral mandibular osteotomi sırasında veya daha az sıklıkla fiksasyon veya dikiş sırasında yaralanabilir. Yaralanma mekanizmasının en yaygın olarak sinirin traksiyonuyla ilgili olduğu düşünüldüğünden, yaralanmalar çoğunlukla geçicidir [112]. Jacks ve arkadaşları, hastalara mandibular osteotomi sonrası duysal eksiklik hakkında bir anket çalışması yaptılar. 134 hastanın 26'sında (%19.4) bazı duysal değişiklikler olduğunu bildirdiler. 26 hastanın 18'inde bu değişikliklerin (%69,3) bir yıl içinde iyileştiğini raporladılar [113]. Becelli ve arkadaşları, bikortikal vida fiksasyonu ile BSSO (482 taraf) olan 241 hastaya lingual sinirde herhangi bir duyu bozukluğu olup olmadığını araştırdılar. Üç hasta ilk 1 ayda sorun bildirdiğini (1/100 prevalansı, %95 GA 0 ila 2/100) ve hepsinin 6 ay içinde iyileştiğini raporladılar [114].

Schultze-Mosgau, 36 infraorbital sinirde keskin-künt ayırım ve elektromiyografi kullanarak postoperatif 4.hafta etkilenme durumunu raporlamışlardır. 36 sinirden 27 sinin keskin-künt ayırım testi kullanılarak etkilenmiş olduğu, 36 sinirden 18 inin elektromiyografi kullanarak etkilenmiş olduğu raporlanmış ve etkilen sinirler 12 ay sonra tekrar değerlendirilip, bu iki yöntem arasında sinir yaralanması insidansında anlamlı bir fark olmadığı belirtilmiştir [115]. Posnick, hastaları objektif ve subjektif olarak değerlendirdi. 12 ay sonra ve hiçbir hasta duyu kaybı bildirmemiş olmasına rağmen, postoperatif olarak 2 noktalı ayırmacılığa karşı duyarlılığın azaldığını buldu [116].

2.4.6 Mandibula Kırıkları

Mental ve mandibular foramen arasında meydana gelen mandibular kırıklar sıklıkla inferior alveolar sinir (IAN) hasarı ile sonuçlanır. Bu hasar, kırığı oluşturan primer travmayla ortaya çıkabileceği gibi kırığın manüplasyonu veya fiksasyonu sırasında da ortaya çıkabilmektedir [117].

Literatürde, travma sonrası/tedavi öncesi inferior alveolar sinir yaralanma prevalansının %5,7 ila %58,5 arasında değiştiği bildirilmiştir [118].

Behnaz ve ark 495 hastada yaptığı çalışmada travma sonrasında 5(%1) hastada Fasiyal sinirin marjinal mandibular dalında, trigeminal sinir ile ilgili olarak, (194 hastada %39.1) İAS ve (135 hastada %27.2) infraorbital sinirde hasar oluşumu izlemişlerdir [119].

Başka bir çalışmada, MS, infraorbital sinir, Lingual sinir ve İAS yaralanmaları dahil olmak üzere maksillofasiyal travmadan kaynaklanan sinir yaralanmalarını incelemişlerdir. Bu çalışmada 30 hastanın %86'sında duyuşsal olarak geri dönüşüm elde edilmiştir[120].

2.5 Periferik Sinir Yaralanmalarının Güncel Tedavi Yöntemleri

2.5.1 Sinirin Cerrahi Onarımı

Günümüzde sinir yaralanmasının mekanizması ve sürecinin anlaşılması ilerleyici gelişmelere rağmen, sinir onarımı yaklaşımları ve rejenerasyonu, tam fonksiyonel iyileşme için yetersiz kalmaktadır [121]. Gerginlik oluşturmayacak kadar kısa olan periferik sinir yaralanmaları için (<5mm), materyal kullanmadan proksimal ve distal uçların dikilmesini önerir [22,23,122]. Fakat bu yöntem daha uzun sinir boşluğu için aşırı gerginliğe neden olacağı için kötü rejeneratif sonuçlara yol açar [56]. Yapılan bir çok çalışmada, doğrudan süturlamanın sinir rejenerasyonunu etkileyerek hasara ve inflamatuvar reaksiyona neden olabileceğini gösterse de, diğer sinir onarım yöntemleri için iyi kontrollü insan çalışmalarının olmaması nedeniyle, periferik sinir onarımı için doğrudan suture uygulaması kullanılmaya devam edilmektedir [123].

Fibrin yapıştırıcı, yapay veya biyolojik yapıştırıcı ile sinir onarımı için suture etmeyi gerektirmeyen bir onarımdır [123]. Yapıştırıcıların sinir uçlarını kapatmadaki potansiyel avantajları, cerrahi ve iyileşme süresini kısaltması, fibrozis ve inflamasyonu azaltmasının yanı sıra kopmuş sinir fasiküllerinin minimal travma ile tekrar adaptasyonunu sağlar. Fibrin yapıştırıcı daha az granülatöz inflamasyona neden olur, inflamatuvar yanıtı azaltır, hızlı uygulanır ve iyileşme potansiyeli suture tekniği ile aynıdır [124,125].

Otolog sinir greftleri, periferik sinir hasarı onarımı için “altın standart” teknik olarak kabul edilir. Bugüne kadar, otolog sinir greftleri, uzun sinir boşluğu onarımında ve sinir rejenerasyonunda en iyi sonuçları sunmuştur [126]. Bununla birlikte, otolog sinir greftlemenin kullanımı, greft dokusunun alınması için ikinci cerrahi prosedürün gerekliliği, donör bölge morbiditesi ve fonksiyon kaybı, doku boyutu ve yapısındaki potansiyel farklılık gibi durumlar ile sınırlıdır [127-129]. Otolog sinir greftlerine bir alternatif olarak, allogreft şeklinde kadavra veya donör sinir dokusunun kullanılmasıdır [130]. Allogreft sinir, konak aksonlarının hasarın proksimalinden distaline geçmesini ve hedef organlarla yeniden bağlanmasına rehberlik eder. Oysa hastaların allogreft için yaklaşık 18 ay boyunca sistemik immünosupresyon kullanması gerekir [131]. İmmünosupresyonun kullanımı fırsatçı enfeksiyonlara ve hatta tümör oluşumuna neden olabilir [130].

Konduitler son yıllarda periferik sinir çalışmaları onarımında yoğunlaşmıştır. Doğal malzeme olarak iskelet kası veya damar greftleri, silikon, elastomer, hidrojel veya gözenekli paslanmaz çelik gibi degrade olmayan malzemeler ve kollajen, poliglikolik asit, poliaktik asit, kitosan gibi biyolojik rezorbe olabilen malzemeler sinir onarımı ve rejenerasyonu için kullanılmaktadır. Bu kanalların özelliği, sinir yolunun doğal yapısını taklit etmesidir. Konduitler; rejenerasyon olan aksonları çevre ortamdan ayırarak rejenerasyonu hızlandırması, makromoleküllerin lümen ile çevre doku arasındaki serbest difüzyonunu sınırlandırmak üzere tasarlanmıştır [132].

Hücre bazlı terapi

Hücre bazlı terapi, periferik sinir rejenerasyonu için destekleyici hücrelerin eklenmesi ile uygun bir ortam yaratabilir ve uzun sinir kusurlarını onarmak için iyi bir stratejidir. İncelenen hücre tipleri arasında schwann hücreleri, Koku alma kılıf hücreleri, Kemik iliğinden türetilen mezenkimal kök hücreler, Adipoz türevli mezenkimal kök hücreler ve pluripotent kök hücreler bulunur [133,134].

Büyüme faktörleri

Bu nörotropik ve büyümeyi teşvik eden faktörler, aksonal büyümeyi ve sinir rejenerasyonunu teşvik edecektir. Aksonal büyümeyi ve nöronal sağkalımı destekleyen NGF, nörotrofin-3 ve temel fibroblast büyüme faktörü (bFGF) dahil olmak üzere büyüme faktörleri kullanılarak çalışmalar yapılmıştır [135, 136].

2.5.2 Farmakolojik tedavi

Periferik sinir travmasını takiben miyelinizasyonuna olumlu etki bulunan ve hasar bölgesine lokal olarak uygulanan terapötik ilaçlar mevcuttur. Günümüzde sinir hasarı tedavisi için klinik olarak onaylanmış bir farmakolojik ajan bulunmamaktadır. Bununla birlikte, steroid hormon, eritropoetin ve 4-aminopiridin (4-AP) gibi birkaç ajanın, periferik sinirlerde miyelinasyonu teşvik ederek sinir rejenerasyonunu iyileştirmek için potansiyel adaylar olduğunu bildirmiştir [137].

Duyusal sinir hasarı sonrası ağrı tedavisinde farmakolojik tedavi ilk tercihtir. Akut ağrı, asetaminofen, nonsteroid antiinflamatuvar ilaçlar ve/veya morfin ile başarılı bir şekilde tedavi edilebilir. Postoperatif ağrının kalıcı nöropatik ağrıya dönüşmesi durumunda antidepresanlar; trisiklik antidepresanlar (TCA), serotonin geri alım inhibitörleri (SSRI), antikonvülzanlar; gabapentin, karbamazepin gibi ilaçlar kullanılır. Sıklıkla karşılaşılan yan etkileri somnolans, karın ağrısı, baş ağrısı, negatif duygu-durum değişiklikleri, bulantı, konfüzyon ağız kuruluğu izlenir ve hastanın yaşam kalitesini etkileyebilir [138,139]. Lokal anestezi gibi non-invazif tedavi yöntemleri sinir hasarı sonrası oluşan ağrının uzun dönem tedavisi için kullanılmıştır. Bu nöral terapi artan sıklıklarla, defalarca tekrarlanmalıdır. Lokal anestezinin bu etkisi sempatik sinir dallanmalarının engellenmesine ve proinflamatuvar etkilerine bağlanmıştır [139,140].

2.5.3 Destekleyici Tedaviler

Klinisyenler, sinir hasarı sonrası sinir rejenerasyonunu oluşturmak, organ innervasyonunu sağlamak ve yaralanma bölgesinin işlevini eski haline getirmek için daha etkili yöntemler geliştirmeye odaklanmışlardır. Farmasötik ilaçların yanı sıra birçok fiziksel faktör sinir rejenerasyonunu etkiler. Fizyoterapi genellikle rejeneratif amaçlar için terapötik araçların kullanımını içerir. Yenilenme sürecini hızlandırmak için çeşitli dış uyarma biçimleri kullanılmıştır. Bu da işlevsel iyileşmeyi hızlandırır. Bu tedaviler: ultrason; şok dalgası tedavisi (ŞDT); LED (ışık yayan diyot); (DYLT) [17].

2.5.3.1 Düşük Yoğunluklu Lazer Tedavisi

DYLT, periferik sinir rejenerasyonunun tedavisinde etkili bir alternatif tedavidir. Kullanımı 1980'lerde başlamıştır. Düşük yoğunluklu lazer tedavisinin klinik uygulamaları farklı alanlarda yapılmıştır ve ağrıyı gidermek ve çeşitli patolojik durumların iyileşmesini desteklemek için kullanılmıştır [141,142].

Lazerin periferik sinir üzerinde biyostimülatör etkisi vardır. Lazer ışığı, hücreler ve dokularla etkileşime girdiğinde, belirli hücre fonksiyonlarını uyarılabilir, mitokondriyal ATP üretimi ve çeşitli hücre tiplerinin çoğalmasını da artırır. [143]

Ayrıca, yaralanan sinirin fonksiyonel aktivitesini korumaya [144], miyelin kılıf kalınlığını [145] ve akson çapını artırmaya [146], Schwann hücrelerinin proliferasyonunu indüklemeye [147] ve nörotrofik büyüme faktörlerini indüklemeye yardımcı olur [148]. Eleştirel bir literatür incelemesinde, DYLT ile yürütülen deneysel çalışmaların %80'inden fazlasının, ameliyat sonrası dönemde sinirlerin fonksiyonel iyileşmesinde olumlu bir sonuca yol açtığını bulmuştur [17]. Mononükleer hücrelerin göçünü azaltma, kan akışını, hücre çoğalmasını ve kolajen sentezini iyileştirmeye etki sağlayarak daha hızlı bir rejenerasyon yeteneğine sahiptir. Ek olarak, tedavi analjezik, antiinflamatuvar ve anti-ödem etkileri sağlar [143,149].

2.5.3.2 Şok Dalgası Tedavisi

ŞDT, şok dalgaları kullanılarak kas-iskelet ağrısı tedavisinde kullanılan non invaziv bir tedavi yöntemidir [150,151]. Son zamanlarda, ŞDT'nin uygulaması kompleks bölgesel ağrı sendromu, iskemik kalp hastalığı, diyabetik ayak ülserleri ve periferik sinir yaralanmaları gibi hastalıklarda kullanılmaktadır [152-155]. ŞDT'nin endotelial nitrik oksit sentezi ve vasküler endotelial büyüme faktörünün aktivasyonu yoluyla anjiyogenez ve büyüme faktörlerini pozitif yönde regüle ettiği kanıtlanmıştır [156,157]. Periferik sinir hasarı için ŞDT'nin çoğu araştırması, nöral hasarı takiben inflamasyon ve nöropatik ağrıya odaklanmıştır. Bununla birlikte, ŞDT'nin tam nöral rejeneratif etkileri bilinmemektedir ve ŞDT'nin periferik sinir hasarı üzerindeki kesin mekanizması belirsizdir [16,158].

2.5.3.3 Akupunktur

Akupunktur, geleneksel Çin tıbbından türetilen ve meridyen teorisine dayanan minimal invaziv bir prosedürdür. Meridyen teorisi ampirik deneyime dayanmaktadır. Meridyenler resmi olarak anatomik yapılar olarak tanımlanmasa da, çeşitli akupunktur noktalarının yerini belirlemek için bir yol haritası görevi görüyor gibi görünmektedir [159]. Garrow ve ark. diyabet nedeniyle alt ekstremitelerde inatçı periferik ağrısı olan hastalarda bir çalışma yürütmüş ve akupunkturun ağrı yoğunluğunu iyileştirdiğini, ancak sham grubu ile karşılaştırıldığında anlamlı düzeyde olmadığını göstermişlerdir [160]. Molassiotis ve ark. ağrılı kemoterapiye bağlı polinöropatili hastalarda monoterapi olarak akupunkturun etkinliğini araştırmışlar, istatistiksel olarak anlamlı bir iyileşme elde etmişler [161].

2.5.3.4 LED

Işık yayan diyotlar (LED) gibi yeni radyasyon kaynakları, son zamanlarda fototerapiye uygulanabilirliği açısından dikkat çekmiştir [162-166]. Radyasyon enerjisi üretmek için LED veya lazer diyotlardan gelen ışık kaynakları kullanılabilir [165]. LED kullanılarak uygulanan tedavilerde, yaralanmalar için etkinliğini, uygulanabilirliğini, lazerlerinkine benzer birçok biyolojik etkiye sahip olduğunu öne süren in vitro [162] ve in vivo çalışmalar yapılarak incelenmiştir [163]. Serafim ve ark. [165] sinir hasarı sonrası fototerapi kullanımının

morfofonksiyonel iyileşmeyi ve sinir rejenerasyonunu iyileştirdiğini öne sürmüşlerdir.

İshiguro ve ark. yaptığı çalışmada LED 'lerin mitokondriyal oksidatif metabolizmayı desteklediği göstermişler, LED ışımalarının sinir rejenerasyonunu iyileştirdiğini ve antioksidasyon seviyelerini arttırdığını söylemişlerdir. Bu nedenle, LED 'lerin neden olduğu antioksidasyonun sinir rejenerasyonuna yardımcı olabileceğinden bahsetmişlerdir [167].

2.5.3.5 Ultrason

1920'lerin sonlarında, ultrasound tedavisi Wood ve Loomis [168] tarafından keşfedilmeye başlandı. Ultrasonun önemli bir parametresi yoğunluktur.

Terapötik ultrasonun yüksek yoğunluklu kullanımı öncelikle termal etkisinden yararlanır [169,170]. Düşük yoğunluklu terapötik tedavilerin etkinliği ise akustik kavitasyon ve biyolojik sinyalleşme gibi termal olmayan etkisinden yararlanır [171].

Ultrasound tedavisinin çeşitli terapötik uygulamaları vardır. Ultrasound tedavisi' nin terapötik uygulamaları hem in vitro hem de in vivo olarak incelenmiştir ve umut verici sonuçlar klinik deneylerde daha ileri araştırmalar için bir yol açmıştır. Sonuçlar Ultrasound tedavisinin olumlu etkilerini ve kemik iyileşmesinin desteklenmesi, yumuşak doku rejenerasyonunun hızlanması, inflamatuvar yanıtların inhibisyonu, nöromodülasyon ve dental tedavilerde (Periodontal bağların rejenerasyonunda, hasarlı diş köklerinin restorasyonunda ve kök rezorpsiyonunu azaltılmasında) uygulamalar yapılmış ve tedavi potansiyelini göstermiştir. Xin ve ark. Yaptıkları çalışmada sinir rejenerasyonu ve ilgili kasın fonksiyonlarının iyileştirilmesi ve gibi çoklu biyolojik etkilere sahip olduğunu vurgulamışlardır [172].

2.6 Lazer

2.6.1 Lazerin Tanımı ve Tarihçesi

Çok şiddetli, koherent ve tek renk ışık elde etmek için geliştirilmiş optik düzeneklere MASER ve LAZER denir [173]. 1903'te Dr. Nils Finsen, hastalıkların, özellikle lupus

vulgaris'in konsantre ışık radyasyonu ile tedavisine katkılarından dolayı Nobel Ödülü'ne layık görülmüştür [174].

C. H. Townes (1953) tarafından mikrodalga frekansında çalıştırılıp geliştirilen ve Microwave Amplification by Stimulated Emission of Radiation (Uyarılmış Işıma ile Mikrodalga Yükseltici) kelimelerinin ilk harflerinden yararlanarak kısaca MASER adı verilen düzenekler daha sonra T. H. Maiman (1960) tarafından LASER (Lazer) (İngilizce : LASER (Light Amplification by Stimulated Emission of Radiation) olarak adlandırılmıştır. Lazerler, fotonları uyumlu bir hüzmeye şeklinde oluşturan optik kaynaklardır.

Uyarılmış radyasyon emisyonu ile ışığın güçlendirilmesi anlamına gelmektedir. Lazer prensibi, temelini Albert Einstein'ın 1917 yılında ortaya attığı kuantum teorisinden alır. İlk lazer ışığı 1960 yılında elde edilmiş olup tıpta ilk olarak kullanılışı 1962 yılında retina dekolmanı için kullanılmıştır. 1974 yılında ise lazer ışığının metabolik aktivite, hücre bölünmesi, yara iyileşmesi üzerindeki etkinliğini ve analjezik tesirini ortaya koyan çalışmalar yapılmıştır. [175,176].

Lazerin oluşum prensibinde, söz konusu molekülün; optik, kimyasal veya elektronik bir dış etken nedeniyle iç düzeni bozulması ve elektronları bir üst enerji seviyesindeki yörüngeye yer değiştirmesinden bahsedilir. Uyarılan atomlarda, yörüngesi değişen elektronların eski seviyelerine dönerken foton şeklinde enerji yaydığı görülür. Lazer cihazındaki aynalar elde edilen fotonların enerjisinin yükselmesini sağlar ve böylelikle yoğunlaşmış ışın demeti oluşumu izlenir. Monokromatik olması, organize ışık dalgasına sahip olması, lazer ışığının doğrusal biçimde enerji taşıyor olması, lazer ışığının normal ışıktan ayıran özellikleridir.

2.6.2 Lazer Sınıflaması

Kullanım alanlarına göre lazerler

- 1) Cerrahi (sıcak lazerler): Yüksek ısı oluşturdukları için artan termal etki ile dehidratasyon, koagülasyon ve karbonizasyon etkileri vardır. Dikkatli kullanım gerektirir ve dokuya zarar verebilirler.
- 2) Fotokoagulator lazerler: Kanama kontrolünde kullanılırlar.
- 3) Fotoradyan lazerler: Kanser tedavisi için denenen lazerlerdir.
- 4) Soğuk lazerler: Düşük enerjili ve termal etkisi olmayan lazerlerdir.

Kullanılan ana maddeye göre lazerler

- 1.Katı Lazerler: Yakut ve neodymium YAG gibi yüksek enejili lazerlerdir.
- 2.Sıvı Lazerler: Rhodamine, dye gibi maddelerden elde edilen ve ışık güçlendirici veya pompalama işlemleri için kullanılan lazerlerdir.
- 3.Gaz Lazerler: He-Ne, Argon, CO2 ve kriktan gazları ile elde edilirler.
- 4.Yarı İletken Lazerler: GaAs, GaAIP gibi değişken elektriksel ileti nitelikleri olan lazerlerdir [177].

Dozlarına göre lazerler

Klinik öneme sahip dört ana dozaj değişkeni: güç (ortalama ve tepe güç), atım süresi, atım frekansı ve çalışma modu (atımlı veya devamlı), öncelik seans başına ve tedavi programı başına toplam güce, enerji yoğunluğu ve çalışma moduna göre değişiklik gösterirler [178].

1)Yüksek doz lazerler: Sert veya sıcak lazerlerdendir. Foton kaynağı olarak Argon, CO2 ve neodyum yitrium alüminyum okside garnet (YAG) kullanılır. Neodymium-Doped Yttrium Aluminium Garnet (Nd-YAG) lazerlerin dalga boyu 1064 nm'dir. Sınıf IV teröpatik lazer(YYLT) dalga boyu 1064 nmdir. Cerrahi ve sanayi dallarında tercih edilmektedirler.

2)Orta doz lazerler: Aktif madde olarak genellikle galyum-alüminyum arsenid gazı kullanılır. 830- 904 nmdir. İndirek penetrasyon ile 5 cm ye etki edebilir. Atermik lazerlerdendir.

3)Düşük doz lazerler: Soğuk ya da yumuşak lazerler bu gruptadır. Aktif madde genellikle helyum - neon gazıdır. Transkutanel tedavilerde 600-650 nm arası dalga boyunda ışınlama kullanılmaktadır. Bir derece kadar ısınma özellikleri ile dokuda termal etkileri yoktur. Yüksek dağılım ve düşük absorpsiyon nitelikleri ile geniş bir yüzeyde etkindir. Düşük doz lazer ile uygulanabilecek bu terapi yöntemi; fotobiyomodülasyon, fotobiyostimülasyon ve biyostimülasyon olarak da isimlendirilmektedir [175-177].

2.6.3 Lazer Etki Mekanizmaları

Lazerin fiziksel etkileri

Yansıtma: Işının hedef dokuda etki yaratmadan doku dışına yeniden yönleneceği durumdur.

Absorbsiyon: Doku tarafından emilen enerji genellikle, pigmentasyon, su içeriği gibi doku özellikleri ve lazerin dalga boyuna bağlıdır.

Geçirgenlik: Lazer ışınının hedef dokuda etki yaratmadan dokudan geçmesidir.

Sıçrama: Enerjinin yansıtılarak hedef biyolojik dokuda beklenen etkinin meydana gelmemesidir [179].

Analjezik ve anti-inflamatuar etki

Kas arteriollerindeki spazmı azalarak reaktif vazodilatasyon meydana gelir. Endoteliumdaki düz kaslarda gevşeme olur ve lokal kan akımı artması sağlanır. Böylece hedef dokuya daha fazla oksijen ve immun hücre taşınmış olur [180].

Honmura ve ark.[181], düşük seviyeli lazer tedavisinin inflammatuar süreci modüle edebildiğini ve böylece yaralı dokudan prostaglandinlerin, lökotrienlerin ve bradikininlerin salınımını önleyerek ağrıyı azalttığını göstermiştir.

Anti-inflamatuar etki ise kan kortizol seviyesinin, lokal kanlanmanın artması ve antikor üretiminde artış sonucu meydana gelir. Yapılan çalışmalarda laser tedavisi sonrasında PGE2 seviyelerinde, COX-2 inhibisyonunda [182,183] interlökin-1beta düzeylerinde [184,185] önemli düşüşler gösterilmiştir. Ozawa ve ark. yaptığı çalışmada periodontal bağ hücrelerinde plazminojen aktivatör düzeylerinin azaldığı gözlenmiştir [186].

Biyostimulan etkisi

Canlı organizmanın kendi kendini tamir ve tedavi yeteneğinin uyarılması, canlandırılması ve hızlandırılmasına biyostimulan etki denmektedir. Bu yapıcı etki iki farklı mekanizma ile açıklanmaya çalışılmaktadır.

1) Lazerin uygulaması ile hücre zarı üzerindeki lipid yapı değişime uğramaktadır. Bu değişim sonrasında hücre zarının geçirgenliği artar ve böylelikle oksijen, glikoz ve aminoasit miktarlarının artması ile hücresel metabolik aktivite artmış olur. Lokal kan akımı hızlanır [187].

2) Fotokimyasal teoriye göre ise hücrelere foton yolu ile iletilen enerji, hücrelerde mevcut fotoreseptörler (sitokromoforlar ve antena pigmentleri) yolu ile absorbe edilirler ve bu iletilen enerji hücre içinde mitokondri yolu ile ATP ye dönüştürülür. Fotoreseptör olarak görev alan endonejaz porfirinler ve sitokrom C oksijenaz gibi solunum mekanizmasındaki yer alan moleküller sayesinde ATP sentezi gerçekleşir [180]. Bunun yanı sıra fotosensitif olduğu bilinen 300'den fazla protein belirlenmiştir. Bunlara gözdeki kon ve rodlar, beyindeki ensefalopsin ve pineal bezdeki pinopsin örnek verilebilir [177].

Yara iyileştirici etkisi

Yara iyileşmesi, birçok hücre tipi, bunların sitokinleri ve aracıları ile hücre dışı matris arasındaki karmaşık bir etkileşimdir. Üç evreye ayrılabilir: inflamatuvar evre, proliferatif evre ve yeniden şekillenme evresi. Enflamatuvar faz sırasında trombositler, nötrofiller, makrofajlar ve lenfositler yaraya göç eder. Proliferatif faz, akut faz reaktanlarında bir azalma ile fibroblastlarda ve makrofajlarda bir artış gösterir. Son olarak, yeniden şekillenme aşamasında, fibroblastlar hücre dışı matrisi yeniden oluşturmaya ve kolajen biriktirmeye yardımcı olur. Fibroblast, yara iyileşmesinde çok önemli bir rol oynadığı için, DYLT literatüründe yayınlanan çalışmaların çoğu, DYLT'nin fibroblast hücre büyümesi, hareketi ve kollajen üretimi üzerindeki etkisini incelemiştir [188].

Abergel ve ark. [189] tarafından yapılan ilk çalışmada, fibroblast hücre kültürleri üzerinde lazere maruz kalan fibroblastların hücresele proliferasyonunda, lazer ışını almayan fibroblastlara kıyasla hiçbir fark bulunmadığını belirtmişlerdir. Ancak araştırmacılar, her iki lazer tarafından indüklenen fibroblast aracılığıyla prokollajen üretiminde bir artışa dikkat çekmiştir. Daha yakın tarihli çalışmalar, prokollajen sentezinde hiçbir değişiklik olmadığını lazer uygulanan alanda fibroblastların proliferasyonunda bir artış izlendiğini göstermişlerdir.

Düşük yoğunluklu lazer uygulamaları ile yara iyileşmesinde birtakım metabolik düzenlemeler amaçlanır. Düşük yoğunluklu lazer uygulaması, iyileşme sırasında biyostimülasyonu sağladığı için ve kan damarlarının oluşumunu artırarak oksijenizasyonu ve beslenmeyi artırdığı için tercih edilmektedir. Sinir dokusunda da biyostimülasyon gerçekleştirdiği düşünülmektedir. Düşük yoğunluklu lazerin sinir üstündeki iyileştirici etkilerinden bazıları myelin kapasitesindeki artışı sağlaması ve

schwann hücresi stimülasyonu ile nöral tüp formasyonunu sağlaması olarak bildirilmektedir. Bu da nörotrofik faktör aktivasyonunu artırarak aksoplazm prodüksiyonunu artırmaktadır [145,187]. İyileşme sürecindeki yara esnekliği, kollajen sentezi, germe dayanıklılığının artması, fibroblastlarla ilgilidir ve epitelizasyon; hücre çoğalması ve farklılaşması ile sağlanmaktadır. Düşük yoğunluklu lazer tedavisi ile pek çok yapıcı hücre gibi fibroblastlar stimüle edilir ve mezenkimal hücrelerin farklılaşması ve çoğalması tetiklenir. Böylelikle yara iyileşmesi hızlanır [176].

2.7 Yüksek Yoğunluklu Lazer Tedavisi

Yüksek yoğunluklu lazer tedavisi (YYLT), fizyoterapinin terapötik protokollerinde yakın zamanda kullanılmaya başlanmıştır. YYLT ve DYLT tedavisi arasındaki temel fark, daha güçlü ışınların (güç>500 mW) daha derine nüfuz etmesi için ışınlanması ve kısa sürede derin dokulara istenen yüksek miktarda çok yönlü enerji getirmesidir[191]. Bu absorpsiyon, konsantre ışıkla değil, tüm yönlerde saçılan ışığa ile olur [192]. Ayrıca lazer tedavisinin bu iki nesli arasında uygulama teknikleri, tedavi süresi ve cihazın maliyeti farklıdır.

Anti-inflamatuar, anti-ödem etkileri mevcuttur. Fototermal etkisiyle indüklenen mikro sirkülasyonu artırır. Lokal vazodilatasyon sağlar, ödemi azaltır ve metabolizma desteği sağlar [193].

Dokudaki fotomekanik dalgalar deri altı ağrı reseptörlerine ulaşır, A liflerini mekanik olarak uyarır. A-fiber yolunun aktivasyonu Melzack'in "kapı kontrol" mekanizması aracılığıyla nosisepsiyonu engeller. Endojen opioid salınımı ile desteklenir ve ağrının anında ve uzun süreli bastırılmasına sebep olur.

Bağışıklık sistemi hücrelerinin uyarılması Polimorfonükleer nötrofillerinin çoğalmasını, göçünü ve monosit aktivasyonu hızlandırır. Prostaglandin E2' yi (PGE2)indirger, prostasiklin (PGI2) salgısının desteklenmesine katkı sağlar [194].

Fotokimyasal etkileriyle Mitokondriyal RNA ve DNA replikasyonu mitokondriyel oksitatif reaksiyonda ATP üretiminde artış sağlayıp iyileşmenin hızlanmasında rol oynar [192].

YYLT kanıtlanmış DYLT ilkesine dayalı yeni terapötik yöntem olarak kullanılmaya başlanmıştır. Daha yüksek klinik etkinliğe sahiptir.

Yüksek Yoğunluklu Lazer Tedavisi Cihaz Özellikleri

- Daha iyi derin doku penetrasyonu (10 cm'ye kadar)
- Daha geniş gösterge aralığı
- Kısa terapi süresi
- 10-15 kat daha yüksek enerji dozu
- Analjezik tedavi
- Termal terapi

Mutlak kontrendikasyonlar

- Göz bölgesi – olası retina hasarı
- Tümör hastalıkları Endokrin bezlerinin ışınlanması
- Dövmeler, çiller

Göreceli kontrendikasyonlar

- Epilepsi
- Ateşli rahatsızlıkları olan hastalar
- Gebelik
- Tedavi bölgesinde sensöryel eksiklik
- Işığa duyarlı ilaç
- Kortizon enjeksiyonu
- Metalik implantlar

YYLT prensibine en uygun endikasyonlar

- Akut yaralanmalar
- Akut ağrı
- Akut inflamasyon, ödem
- Sırt ve boyun ağrısı

Diğer;

- Sinir onarım işlevi – Schwann hücrelerinin uyarılması,
- Akupunktur noktalarının uyarılması,
- Kemik oluşumu desteği Osteoblast göçü, çoğalması,
- Fototermal özelliği ile kas gevşemesinde ve trigger noktalarında rahatlatıcı etki, [194].

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışma kapsamındaki hayvan deneyleri için, Bezmialem Vakıf Üniversitesi Deneysel Hayvanları Yerel Etik Kurulu`nda 23/11/2020 tarih 2020/211 sayılı kararı ile onay alınmıştır. (EK1) Projede yapılan revizyon için tekrar Bezmialem Vakıf Üniversitesi Deneysel Hayvanları Yerel Etik Kurulu`nda görüşülüp 23/08/2021 tarih ve 2021/229 sayılı kararı ile onay alınmıştır (EK2). Çalışmada Bezmialem Vakıf Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri (BAP) tarafından mali destek sağlanmıştır. Deneysel hayvanlarının ameliyatlarını ve sakrifikasyonlarını içeren deneysel kısmı Bezmialem Vakıf Üniversitesi Deneysel Hayvanları Laboratuvarı'nda, elde edilen elektrofizyolojik, fonksiyonel analizler Bezmialem Vakıf Üniversitesi`nde kesitlerin histopatolojik incelemeleri İstanbul Medipol Üniversitesi Tıp Fakültesi Rejeneratif ve Restoratif Tıp Araştırmaları Merkezi`nde yapılmıştır.

3.1 Gereç

Çalışmamız 33 adet Wistar Hannover cinsi albino türü, 220±20 gr ağırlığında ve 9-12 haftalık erkek sıçanlar üzerinde yürütülmüştür.

Tablo 3.1: Malzeme listesi.

<ul style="list-style-type: none">• Ketalar® flakon (Ketamin HCL, Pfizer İlaçları Limited Şirketi, Türkiye)	<ul style="list-style-type: none">• Adson penset	<ul style="list-style-type: none">• 4-0 3/8 daire ters keskin 26 mm polidioksanon dikiş materyali (Johnson and Johnson, New Brunswick, NJ,USA)
<ul style="list-style-type: none">• Rompun® flakon (Xylazin hidroklorid, Bayer Türk Kimya Sanayi Limited Şirketi, Türkiye)	<ul style="list-style-type: none">• Portegü	<ul style="list-style-type: none">• 6-0 3/8 keskin 16 mm polipropilen dikiş materyali(Katsan Katgüt San. ve Tic. A.Ş AOSB 10041 Sok. No:22 Çiğli/İzmir)
<ul style="list-style-type: none">• Povidon iyodin çözeltisi (%10) (Kimpa® İlaç Lab. Ve Tic. Ltd. Şti., İstanbul, Türkiye)	<ul style="list-style-type: none">• Mikro klemp	<ul style="list-style-type: none">• BTL-6000 Yüksek Yoğunluklu Lazer 12 W (BLT Industries Ltd. 161 Cleveland way. Stevenage Hertfordshire. SGI 6BU. UK)
<ul style="list-style-type: none">• Steril ameliyat takımı	<ul style="list-style-type: none">• Dişsiz penset	<ul style="list-style-type: none">• GRR Düşük Yoğunluklu Lazer (GRR Laser Medikal Org. Turizm Tic.Ltd.Şti Ankara Türkiye)
<ul style="list-style-type: none">• Steril gazlı bez	<ul style="list-style-type: none">• Cerrahi makas	<ul style="list-style-type: none">• Bio amplifikatör (ADInstruments Japan Inc. TowaTakaoka Building 2-28-24 Izumi Higashi-Ku Nagoya 461-0001 JAPAN)
<ul style="list-style-type: none">• 15 numara bistüri	<ul style="list-style-type: none">• Dijital fotoğraf makinesi (Sony DSC-RX100M6)	<ul style="list-style-type: none">• Cerrahi Mikroskop (World Precision Instruments 175 Sarasota Center Blvd. Sarasota, FL 34240 USA)



Şekil 3.1 : Cerrahi setler.



Şekil 3.2: Lazer Cihazları.

(BTL-6000 Yüksek Yoğunluklu Lazer 12 W (BLT Industries Ltd. 161 Cleveland way. Stevenage Hertfordshire. SGI 6BU. UK) ve GRR Düşük Yoğunluklu Lazer GRR Turizm Tic.Ltd.Şti Ankara)



Şekil 3.3: Bioamplifikatör (ADInstruments Japan Inc. TowaTakaoka Building 2-28-24 Izumi Higashi-Ku Nagoya 461-0001 JAPAN).



Şekil 3.4 : Ameliyat mikroskobu (World Precision Instruments 175 Sarasota Center Blvd. Sarasota, FL 34240 USA).

3.2 Yöntem

Etik kurallar gereğince kullanılacak maksimum hayvan sayısı, örneklem büyüklüğü % 80'lik bir güce (beta 0.2) ve % 95'lik bir istatistiksel anlamlığa (alfa 0.05)($p = 0.05$) dayanmaktadır. Bu nedenle her grupta 11 hayvan olmak üzere toplamda 33 hayvana ihtiyaç duyulmuştur.

Sıçanların fizyolojik gereksinimleri, bakımları, anestezi ve tüm cerrahi işlemler aynı merkezde bulunan veteriner hekim kontrolünde sağlanmıştır. Deney hayvanları, 22± 1°C sıcaklıkta, bağıl nem oranı %40 - 60 olan ortamda, 12 saat aydınlık, 12 saat karanlık ortamı sağlayacak ve kafeslerde 3 farklı grup oluşturularak gerçekleştirildi(n=33). Her bir gruptaki sıçanlar iki adet 4' erli ve bir adet 3' erli olacak şekilde üç adet kafeste barındırılmıştır. Denekler, standart sıçan yemi ve artırılmış çeşme suyu ile beslenmişlerdir.

Hayvanların post-operatif bakımları ve yaşam kaliteleri düşünülerek her bir sıçanda tek tarafta siyatik sinir hasarı oluşturulmuştur. Bu amaçla sıçanların sol siyatik sinirleri çalışmaya dahil edilmiştir.

Tüm gruptaki hayvanlar hasar öncesi, hasar sonrası 1. Hafta, 2.hafta, 3.hafta ve sakrifasyon öncesi SFİ (Siyatik Fonksiyonel İndeks) ölçümü için yürüme bandında yürütüldü. Anestezi altında siyatik sinir hasar öncesi ve sakrifasyon öncesi elektrofizyolojik ölçümler yapıldı. Sakrifasyon öncesi sol siyatik sinir histolojik inceleme için çıkarıldı. Çalışmada fonksiyonel analiz için siyatik fonksiyonel indeks(SFİ), elektrofizyolojik analiz için elektromyografi(EMG) ölçümleri, histopatolojik incelemeleri ise ışık mikroskobu ile yapıldı. Enfeksiyon varlığı, beslenme fonksiyonlarında azalma, operasyon esnasında ve sonrasında ölüm, veteriner hekimin çalışmada devamını uygun görmediği hayvanlar çalışma dışı bırakıldı.

Sıçanlarda Siyatik Sinir Anatomisi

Sıçanlarda siyatik sinir alt eksremitenin en kalın siniri olup plexus sakralisten çıkar. L4, L5, L6 ön dallarının bir bölümünden oluşur. Kaudalde kalan spinal sinirlerin ön dalları plexus pudendus oluşturur. Plexus sakralisi oluşturan lifler turuncus lumbosakralisi oluşturarak kaudale doğru seyrederek. Truncus lumbosacralis'den ayrılan siyatik sinir, L4, L5 ve L6 spinal segmentlerden lifler içerir. L5, L6 ve S1 NS'lerin ön dallarından oluştuğunu bildiren kaynaklar da vardır. Sakrum anteriorunda Siyatik sinir adını aldıktan sonra iskiyumun dorsalinde yer alan incisura ischiadica'dan gluteal bölgeye geçerek pelvis boşluğundan ayrılır. Siyatik sinir uyluğun posteriorundan bacağına doğru uzanır ve dallara ayrılır. N. Pudendus ve N. cutaneus femoris posterior gluteal bölgenin daha medialden seyrederek.

Uyluk bölgesi ekstersör kasların çoğunun innervasyonunu sağlayan siyatik sinir, piriformis kasın altından, quadriceps femoris ve biceps femoris arasından süperiora

doğru oblik olarak devam eder. Priformis kas seviyesinde dal vererek ventrale doğru uzanır ve biceps femoris, semitendinosus ve semimembranosus kaslarının inervasyonunu sağlar. Fossa popliteaya kadar bütün seyreden siyatik sinir sonrasında ventrale tibial sinir, dorsale peroneus communis sinir olarak 2 dala ayrılır. Peroneus communis sinir, n. peroneus superficialis ve n. peroneus profundus şeklinde ikiye ayrılarak sonlanır. N. peroneus superficialis, m. peroneus longus, m. peroneus brevis ve m. extensor digitorum longus kaslarını innerve eder ve ayak sırtı ve parmaklarının bir bölümünün duyusunu alır. N. peroneus profundus ise m. tibialis anterior ve m. extensor digitorum longus kaslarını innerve ederek ikinci parmak arası bölgeye ulaşır. N.tibialis bacak arkasında m. plantaris, m. soleus, m. gastrocnemius, m. flexor hallucis longus, m. flexor digitorum longus ve m. tibialis posterior kaslarını innerve eder. Terminal dalları olan n. plantaris medialis ve n. plantaris lateralis ayak bileğinin üzerinde sonlanır [195].

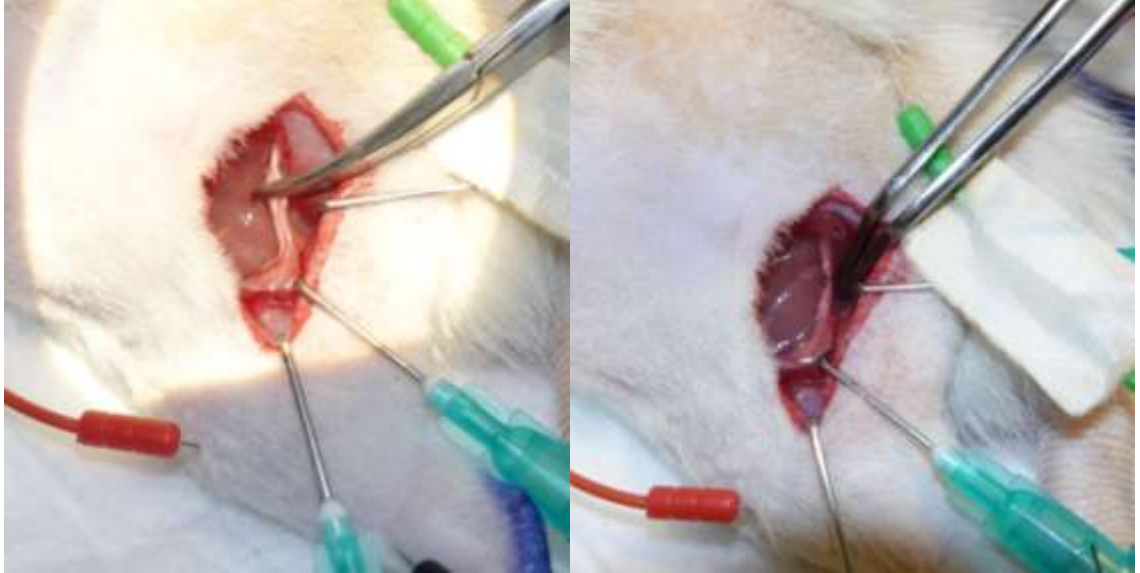


řekil 3.5: Sıčan siyatik sinir anatomisi [195].

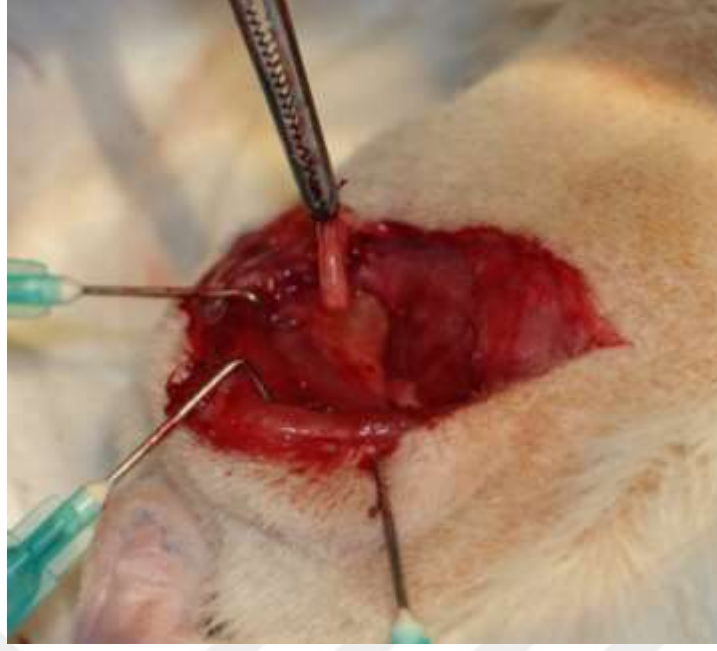
3.2.1 Cerrahi Uygulama

Hayvanlara intramuskuler yolla 60 mg/ml Ketamin (Ketalar, Pfizer Inc, New York, ABD) ve 6 mg/ml Xylazine (Rompun, Bayer, Mefar İlaç San Ař, İstanbul, Türkiye) verilerek anestezi uygulandı. Ratlar prone pozisyonuna getirildi. Ratların sol gluteal

ve sol alt ekstremitesi tıraş edildikten sonra %10'luk povidon iyot çözeltilisi kullanılarak antisepsi sağlandı. Sol alt ekstremitede kalça eklemi katlantısını izleyecek şekilde gluteus kasından uyluğun ortasına uzanan yaklaşık 2 cm postero-lateral insizyon yapılarak femoral biceps ve gluteus kasları diseke edilerek siyatik sinire ulaşıldı. Siyatik sinir ince ve künt uçlu bir cerrahi makas yardımıyla, siyatik çentikten dallanma bölgesine kadar çevre dokulardan dikkatli bir şekilde ve hasar oluşturulmadan serbestleştirildi. Nöropatik hasar oluşturmak için ratların sağ siyatik siniri, çapının hepsini içine alacak şekilde klempile 30 sn boyunca tutularak hasar verildi (Şekil 3.6). Hasar verilen bölgenin iz düşümüne 6-0 propilen sutur ile işaretlenme yapıldı. Tüm gruplar aynı ortamda, standart cerrahi yöntem kullanılarak tek cerrah tarafından uygulandı. Tüm deney hayvanlarında gluteal bölge derin ve yüzeysel katmanlara ve cilt insizyonuna 4-0 rezorbe olabilen (polidioksanon) materyal ile suture edildi. Denekler kontrol edilip yara bakımı yapıldıktan sonra derlenme için kafeslere yerleştirildi. Deneklerin postoperatif dönemden belirlenmiş sakrifiyon dönemine kadar genel sağlık durumları uzman veteriner hekim kontrolünde her gün izlendi. Deneklerin 30. günde histolojik inceleme için siyatik sinirleri çıkartıldı (Şekil 3.7). Yüksek doz aneztezik ile sakrifiye edildi.



Şekil 3.6: Siyatik sinirde hasar oluşturulması.



Şekil 3.7: 30. Gün histolojik değerlendirme için siyatik sinirin çıkarılması.

3.2.2 Deney ve Kontrol Grupları

Cerrahi işlemler 33 adet sıçanda 3 farklı grup oluşturularak gerçekleştirildi.

Grup I (Kontrol grubu, n=11): Siyatik sinir hasarı verildikten sonra herhangi bir işlem uygulanmayan grup. Kontrol grubu 4. haftada YYLT ve DYLT gören hayvanlarla birlikte sakrifiye edilerek incelendi.

Grup II (YYLT, n=11): Siyatik sinir hasarı verildikten sonra hasar bölgesine yüksek yoğunluklu lazer terapisi uygulanan grup.

Grup III (DYLT, n=11): Siyatik sinir hasarı verildikten sonra hasar bölgesine düşük yoğunluklu lazer terapisi uygulanan grup.

3.2.3 Yüksek Yoğunluklu Lazer Tedavisi ve Düşük Yoğunluklu Lazer Tedavisi Uygulaması

DYLT ve YYLT gruplarında, siyatik sinir hasarından sonra haftada 3 kez toplamda 10 seans olacak şekilde anestezi altına alınmadan siyatik sinirin distalini ve proksimalini içerecek şekilde lazer tedavisi uygulanmıştır. Kontrol grubuna herhangi bir işlem uygulanmamıştır. Uygulama sonrasında hayvanlar kafeslerinde gözetim altında tutulmuştur.

Tablo 3.2: Lazer parametreleri

LAZER PARAMETRELERİ

	YYLT	DYLT
CİHAZ BİLGİLERİ		
• ÜRETİCİ	BTL Industries Limited 161 Cleveland Way, Stevenage, Hertfordshire, SG1 6BU United Kingdom	GRR Düşük Yoğunluklu Lazer GRR Turizm Tic.Ltd.Şti Ankara
• MODEL	BTL-6000 High Intensity Laser 12W	GRR LASER LTS04d
• VERİCİ TİPİ	Sınıf IV Terapötik Lazer	GaAsAl
İŞİNLAMA PARAMETRELERİ		
• IŞIN ŞEKLİ	Diverjant	
• DALGA BOYU	1064 nm	650 nm ve 904 nm
• ÇALIŞMA MODU	Devamlı	Devamlı
• FREKANS	Yok	0-100 Hz
• TEPE RADYAN GÜCÜ	12W	80mW
• ORTALAMA RADYAN GÜCÜ	Yok	20mW
TEDAVİ PARAMETRELERİ		
• IŞIMA ALANI	2cm ²	1cm ²
• MARUZİYET SÜRESİ	60 sn	120 sn
• IŞINLAMA MİKTARI	60 J/cm ²	1.2 J/cm ²
• IŞINLAMA ENERJİSİ	120 J/seans	2.4 J/seans
• IŞINLANAN NOKTA SAYISI	Tek nokta	Tek nokta
• UYGULAMA TEKNİĞİ	Boylamsal	Kontakt mod
• TEDAVİ SIKLIĞI VE SERİSİ	3 günde bir verilen toplam 10 seans	3 günde bir verilen toplam 10 seans
TOTAL RADYAN ENERJİSİ	1200 J	24J

3.2.3.1 Düşük Yoğunluklu Lazer Terapisi Uygulaması

Bu gruptaki sıçanlara haftada 3 kez toplamda 10 seans tedavi uygulanmıştır. Gluteal bölge üzerinden dış yaklaşımla ve 120 saniye süre ile GRR Düşük Yoğunluklu Lazer (GRR Düşük Yoğunluklu Lazer GRR Turizm Tic.Ltd.Şti. Ankara) kullanılarak 650 nm dalga boyunda ve 2.4 J/cm² her seansda enerji verilerek toplam tedavi süresince 24 J olacak şekilde düşük yoğunluklu lazer uygulaması gerçekleştirilmiştir(Şekil 3.8)(Tablo 3.2).



Şekil 3.8: DYLT uygulanması.

3.2.3.2 Yüksek Yoğunluklu Lazer Tedavisi Uygulanması

Bu gruptaki sıçanlara haftada 3 kez toplamda 10 seans tedavi uygulanmıştır. Gluteal bölge üzerinden dış yaklaşımla ve 60 saniye süre ile BTL-6000 Yüksek Yoğunluklu Lazer 12 W (BLT Industries Ltd. 161 Cleveland way. Stevenage Hertfordshire. SGI 6BU. UK) kullanılarak 1024 nm dalga boyunda ve 60 J/cm² her seansda enerji verilerek toplam tedavi süresince 1200 J olacak şekilde yüksek yoğunluklu lazer uygulaması gerçekleştirilmiştir(Şekil 3.9) (Tablo 3.2).



Şekil 3.9: YYLT uygulanması.

3.3 Değerlendirme Yöntemleri

3.3.1 Genel Değerlendirme

Çalışmaya dahil edilen hayvanlarda çalışma süresi boyunca ağrı, enfeksiyon varlığı, beslenme fonksiyonlarında azalma, travma ve stres ve ototomi gibi durumlarda hayvanın çalışma dışı bırakılmasını gerektiren durumların oluşup oluşmadığı gözlenmiştir.

3.3.2 Yürüyüş Yolu Analizi ve Siyatik Fonksiyonel İndeks (SFİ)

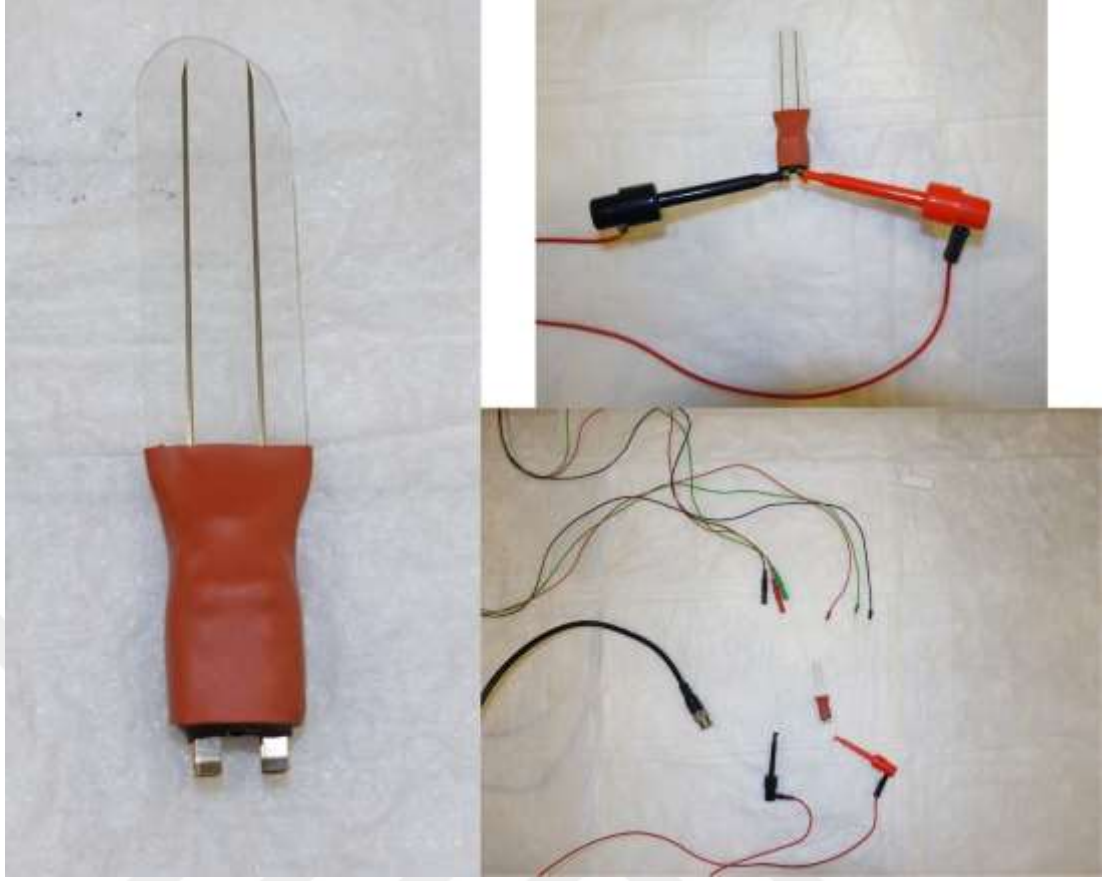
Hayvanların motor fonksiyonlarının değerlendirilmesi için siyatik fonksiyonel indeks analizi kullanıldı. SFİ Değerleri her grupta preoperatif dönem, postoperatif 1., 2., 3. ve 4. haftalar kayıt edildi. Yürüyüş yolu için 11 cm eninde 70 cm uzunluğunda 8 cm yükseklikte koridor şeklinde düzenek hazırlandı. Yürüyüş yolu parkurunun zeminine 10 cm eninde 60 cm uzunluğunda beyaz a4 kağıdı kesilerek parkur ebatlarına uygun şekilde konumlandırıldı. Hayvanların arka ayakları mavi mürekkep ile emdirilmiş ıstampaya bastırılarak boyandı. Hazırlanan parkurda yürütülerek ayak izlerinin kaydı alındı ve dijital ortama aktarıldı. Alınan kayıtlarda en belirgin ayak izlerinin ölçümleri Image j (National Institutes of Health and the Laboratory for Optical and Computational Instrumentation (LOCI, University of Wisconsin)). ile yapıldı. Bu ölçümlerde topuk ile 3. parmak ucu arasındaki mesafe [print length (PL)], birinci ve beşinci parmaklar arasındaki mesafe [toe spread (TS)], ikinci ve dördüncü parmaklar arasındaki mesafe [intermediate toe spread (IT)] ölçüldü. Elde edilen değerler De Medinacelli tarafından geliştirilmiş olan ve daha sonra Bain ve ark. tarafından modifiye edilen şekill deki formül ile SFİ hesaplandı. İmage j de elde edilen verileri hazırladığımız yazılıma otomatik olarak aktarıldı. 0 ile -100 arası elde edilen değerlerde, sıfır değeri normal fonksiyonu gösterirken, -100 değeri total fonksiyon kaybını göstermektedir. Elde edilen SFİ değerleri gruplar arası istatistiksel olarak değerlendirildi.



Şekil 3.10 : Siyatik sinir kayıt alma ve değerlendirme süreci.

3.3.3 Elektrofizyolojik Değerlendirme (Sinir İletim Çalışması)

Hayvanlarda siyatik sinir hasar öncesi, hemen sonrası ve 4 haftalık toplam çalışma sonunda sinir hasarının olup olmadığının değerlendirilmesi için siyatik sinirin elektriksel impulsu iletme yeteneği incelenip değerlendirilmiştir. Sinir iletim çalışması, ADInstruments PowerLab 8/30 stimülatör, ADInstruments Animal Bio amplifikatör cihazları ile ölçümler yapıldı. Değerlendirilmeler ADInstruments Lab Chart 7 programı kullanılarak yapıldı. (ADInstruments, Sydney, Australia) (Şekil 3.3)



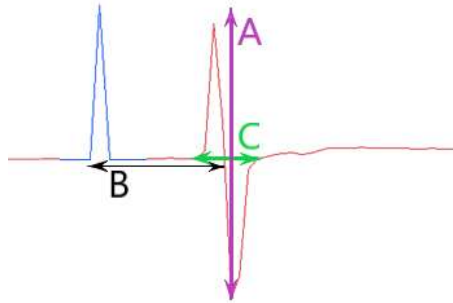
Şekil 3.11: Stimülasyon için ve kayıt için hazırlanmış probalar.

Elektrik stimülasyonu ve kayıt için, birbirinden 5 mm'lik sabit bir mesafede paralel olarak düzenlenmiş iki adet 12 mm uzunluğunda ve 0.35 mm çapında üzerine yalıtkan kaplama eklenen subdermal teflon iğne elektrotu (Spes Medica(r), São Paulo, Brezilya) kullanıldı(Şekil 3.11). Uyarı elektrotları siyatik sinirin trifurkasyonunun 20 mm proksimalinde yerleştirildi. Hasar oluşturulan kısmın 5 mm proksimalinde konumlandırıldı. Aktif elektrod gastrocnemius kasının lateral baş kısmına, referans elektrodu aktif elektrodun yerleştirildiği noktadan 3cm uzaklıkta gastrocnemius kasının kaudaline doğru bir noktaya, topraklama elektrodu ise uyarı elektrodu ile kayıt elektrotları arasında kraniale doğru konumlandırıldı (Şekil 3.12). Uyarım için 1mA 5sn de 1 kez uyarım verilecek şekilde toplamda 5 kez stimülasyon için akım verildi.



Şekil 3.12 : Sinire uyarı verilmesi.

Aksiyon potansiyeli amplitüt - zaman grafiğinde izlenmiş olup, bileşik kas aksiyon potansiyelinin negatif tepe ve pozitif tepe arası mesafe A (amplitüd milivolt), sinirin stimülasyonundan potansiyelin negatif fazının bitimine kadar geçen süre B (latans milisaniye), başlangıç ve bitiş latansı arası geçen zaman C (süre milisaniye) (zemin çizgisinden ayrılma ve zemin çizgisine geri dönüş arası geçen süre) parametreleri ölçüldü (Şekil 3.13). Net olarak belirlenen üçer adet aksiyon potansiyelindeki verilerin ortalama değerleri alındı ve bu değerler ile hasar öncesi değerler baz alınarak hasar sonrası kaydedilen ölçümler ile kıyaslanarak istatistiksel olarak değerlendirildi.



Şekil 3.13: EMG dalgası.

3.3.4 Histopatolojik Değerlendirme

Sinir dokusu örnekleri %10'luk formaldehit (pH 7.4) içerisinde 72 saat fikse edilerek, 1'er saat etanol serisinden (%50, %70, %90, %96, %100) geçirildi. Ardından ksilen içerisinde 30 dk bekletilerek sıcak parafin içerisinde bloklandı. Bloklanan sinir dokusundan, mikrotom (RM2235, Leica) ile 5 µm kalınlıkta kesitler alınarak ksilen ile deparafinize edildi. Ardından alkol serisinden geçirilerek son aşamada distile su ile yıkandı. Toluidin mavisi (T3260, Sigma-Aldrich) ile boyandı. Boyanan kesitler ışık mikroskobu (Carl Zeiss, Axio Observer) ile 40x/0.95NA objektif kullanılarak incelendi. Mikroskobik incelemelerde sinir dokusu içerisindeki rejenerasyon ve miyelin oluşum kapasitesinin belirlenmesi amacıyla birim alandaki (100x100µm) Schwann hücresi sayısı, sinir dokusu içerisindeki miyelinli aksonların miyelin kalınlığı oranı ($g - \text{oranı} = \frac{\text{akson iç çapı}}{\text{miyelin kılıf çapı}}$) ve bu oranların akson kalınlıklarına göre karşılaştırmalı olarak analizi yapıldı. Yapılan analizler sonucu elde edilen verilerin istatistiksel olarak karşılaştırması için GraphPad Prism 8.0.0 (for Windows, GraphPad Software, San Diego, California USA) programı kullanıldı.

3.3.5 İstatistiksel Değerlendirme

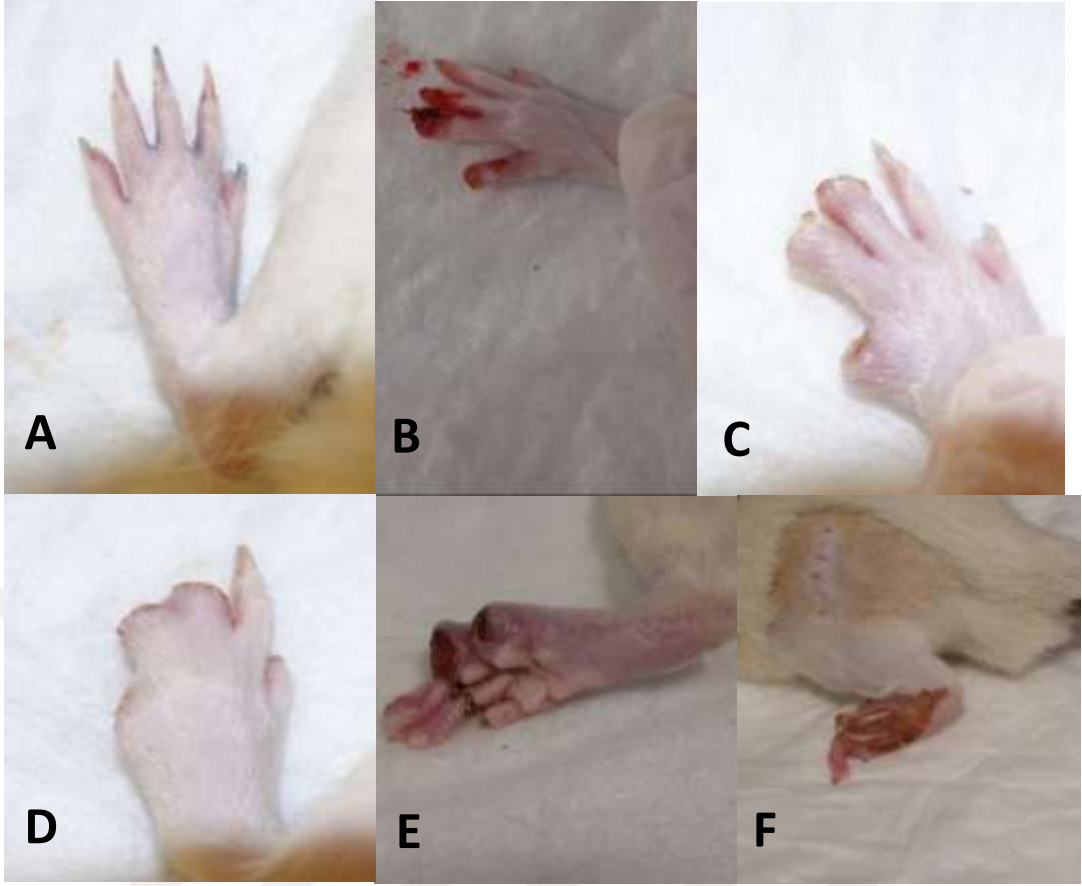
Çalışmada Siyatik Fonksiyonel İndex skorunun tekrarlanan ölçümleri lineer karma modeli kullanılarak analiz edildi. Elektromyografi ölçüm sonuçlarında general lineer tekrarlayan ölçüm modeli kullanılarak analiz edildi. Bu model ile, tedavi ve zaman arasındaki etkileşimi değerlendirmektir. Bonferroni düzeltmesini kullanarak birden çok zaman noktasında gruplar arası karşılaştırma yapıldı. Hasar sonrası değerlendirilen Schwann hücresi sayısı, akson sayılarının istatistik değerlendirmesi için normal dağılım göstermeyen değişkenler için gruplar arasındaki fark Kruskal-Wallis testi ile tespit edilirken, grupların ikili karşılaştırması için Mann Whitney U testi kullanıldı. "g-oranı" sonuçları sayı (n) ve yüzde (%) olarak belirtildi. Kategorik veriler Fisher's Exact Test ve Ki Kare testi ile analiz edildi. Bütün parametreler için p<0,05 düzeyi istatistik olarak anlamlı kabul edildi. Veriler SPSS istatistik paket programında (Version 17, Chicago IL, USA) değerlendirildi.

4. BULGULAR

4.1 Genel Değerlendirmeler

Tüm sıçanlar siyatik sinir hasarından sonra, toplam çalışma süreci boyunca ototomi skorları açısından izlendi. Deneklerde izlenen ototominin başlama zamanı ve derecesi hayvanlar arası farklılık gösterdi. Çalışmamızda hayvanlarda izlenen ototomi genellikle ayak tırnaklarını kemirerek daha proksimale doğru uzandığı görüldü. İki hayvanda ayak bileği yakınında kutanöz laserasyonlar görüldü. Ototomi izlenen hayvanlar tekli kafeslere alınarak takip edildi. Takip sürecinde bazı hayvanlarda ototomi derecesinin stabil olduğu, bazılarında ise daha kötü dereceye ilerlediği görüldü. Bu tip saldırıların diğer hayvanlar tarafından değil gerçek ototomi olduğunun sonucuna varıldı. Ototomi derecesi için modifiye Walls skorlaması kullandı. Sayısal bir değerlendirme elde etmek için, ototomiye uğrayan alanlara numaralar verilerek skorlandı. Bu skorlamada 1 veya daha fazla tırnak yenme durumu için 1 puan, ototomiye uğrayan her distal falanks için 1 puan, her proksimal falanks için de 1 puan daha eklendi. Böylece, tırnaklara ve parmakların tüm bölümlerinde ototomi mevcutsa, 11 puan elde edilmiş oldu. Şayet ayağın distaline ve proksimaline kadar ototomi devam etmiş ise her bir parça için 1 puan eklenip, maksimum ototomi skoru 13 olacak şekilde planlanmıştı [196,197] (Şekil.4.1). Çalışmada ototomi skoru 6 veya üzeri puanda olan hayvanlar kontrollü sakrifiye edilerek çalışmadan çıkartılmıştır.

Ototomi YYLT grubunda dört hayvanda, DYLT grubunda dört hayvanda, kontrol grubunda beş hayvanda izlenmiştir. Modifiye Walls skorlamasında YYLT ve kontrol grubunda birer hayvan ototomi skoru 6 üzeri olduğundan çalışma dışı bırakılmıştır. (şekil4.2). Çalışmanın bütünlüğünün bozulmaması açısından iki gruba 1 er hayvan dahil edilmiştir. Daha sonra kontrol grubundan bir hayvan deneyi tamamlayamadan kaybedilmiştir. YYLT grubunda 2 hayvan, DYLT grubunda 1 hayvan ototomi skoru 1 üzeri olduğu için 3.hafta ve sakrifiye öncesi siyatik fonksiyon indeksi ölçümü yapılamamıştır. Çalışmayı tamamlayamadan kaybedilen 1 hayvan hariç tümünden EMG kayıtları ve histolojik örnekler alınmıştır. Ratların opere yapılan taraftaki bacaklarında opere olmayan tarafla kıyaslandığında belirgin kas atrofisi izlenmiştir.



Şekil 4.1: Ototomi yok (skor 0) (A); 1 veya daha fazla tırnak yeme (skor 1) (B); beşinci parmak tamamen eksik (skor 2) ve 1 veya daha fazla tırnak yeme (skor 1) toplamda puan $1 + 2 = 3$ (C); birinci ve ikinci parmakların distal falanks eksik (skor 2) beşinci parmak tamamen eksik (skor 2) 1 veya daha fazla tırnak yeme (skor 1) toplam puan $2+ 2+1 = 5$ (D); Dördüncü ve beşinci parmakların kaybı(skor 4) 1 veya daha fazla tırnak yeme (skor 1) toplamda $4 + 1 = 5$ puan (E); birinci, üçüncü, dördüncü ve beşinci parmakların total kaybı kaybı(skor 6), ayak distali ve proksimaline uzanması(skor 2), 1 veya daha fazla tırnak yeme(skor1) toplamda $6+2+1=9$ puan (F).



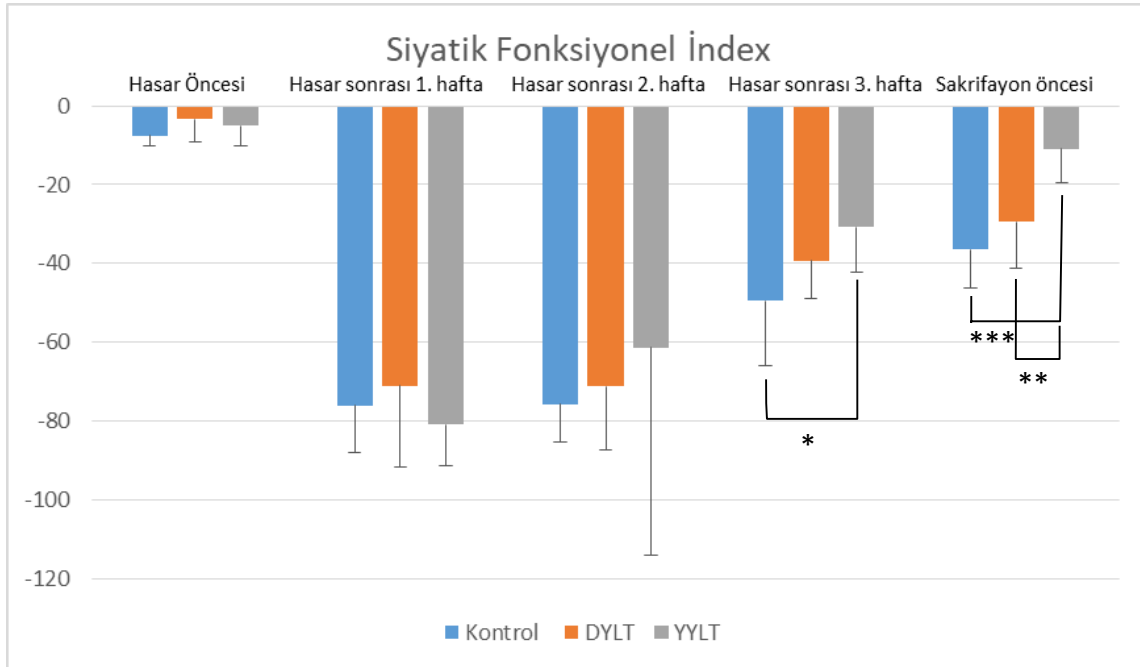
Şekil 4.2: Ototomiye bağlı olarak ekstremitede oluşan yara kontrollü sakrifiye yapılan hayvan.

4.2 Fonksiyonel Değerlendirme (Yürüme Testi Analizi ve Siyatik Fonksiyon İndeksi Bulguları)

Tüm grupların tüm haftalardaki siyatik fonksiyonel indeks ortalama ve standart sapmaları tablo 4.1 yer almaktadır. Hasar öncesi, Hasar sonrası 1. Hafta ve Hasar sonrası 2. Hafta yapılan siyatik fonksiyonel index skorlarında tüm gruplar arası istatikselsel olarak fark görülmemiştir. Hasar sonrası 3. Haftada bakılan değerlerde YYLT grubunda ortalama $-30,723 \pm 11,52$ DYLT grubunda ortalama $-39,32 \pm 9,6$ kontrol grubunda ortalama $-49,47 \pm 16,34$ dür (tablo 4.1). Bonferroni testi ile yapılan ikili karşılaştırmalar sonucunda hasar sonrası 3. Haftada YYLT grubunun siyatik fonksiyon indeksi değerleri kontrol grubundan istatikselsel olarak düşük bulunmuştur. (tablo 4.2) (Şekil 4.3). ($p < 0,05$). YYLT ile DYLT grupları ve kontrol ile DYLT grupları arasında istatikselsel olarak fark görülmemiştir. Sakrifişyon öncesi bakılan siyatik fonksiyon indeksi değerlerinde YYLT grubunda ortalama $10,9 \pm 8,61$, DYLT grubunda ortalama $-29,36 \pm 11,9$, kontrol grubunda ortalama $-36,3 \pm 9,8$ dür (tablo 4.1). YYLT grubunun siyatik fonksiyonel değerleri DYLT grubu ($p < 0,05$) ve kontrol grubuna ($p < 0,001$) göre istatikselsel olarak anlamlıdır ve değer olarak düşüktür. DYLT grubu ile Kontrol grubu arasında istatikselsel olarak fark görülmemiştir (Tablo 4.2) (Şekil 4.3). ($p > 0,05$).

Tablo 4.1: SFİ değerlerinin tüm gruplardaki ortalama ve standart sapması

	GRUPLAR	MEAN	STD. SAPMA	N
Hasar öncesi	Kontrol	-7,60836000	2,531107936	10
	DYLT	-3,43660000	5,765321446	10
	YYLT	-5,11322222	4,973726842	9
	Total	-5,39546897	4,791249952	29
Hasar sonrası 1. Hafta	Kontrol	-76,01370000	11,84542176	10
	DYLT	-70,95140000	20,54649030	10
	YYLT	-80,79066667	10,29930211	9
	Total	-75,75058621	15,08368488	29
Hasar sonrası 2. Hafta	Kontrol	-75,64470000	9,565767519	10
	DYLT	-71,21860000	16,11498200	10
	YYLT	-61,25088889	52,69681373	9
	Total	-69,65141379	30,70323231	29
Hasar sonrası 3. Hafta	Kontrol	-49,46750000	16,34331555	10
	DYLT	-39,32570000	9,674798684	10
	YYLT	-30,72322222	11,51914923	9
	Total	-40,15313793	14,61726885	29
Sakrifasyon öncesi	Kontrol	-36,39720000	9,898436575	10
	DYLT	-29,36980000	11,96317446	10
	YYLT	-10,98600000	8,610871515	9
	Total	-26,08772414	14,62163022	29



Şekil 4.3 : Siyatik Fonksiyonel İndeks(SFİ) Değerlerinin Grafıksel Gösterimi. * grupların istatistiksel anlamlı farklılığı ifade etmek için kullanılmıştır. $p < 0,05$ (*), $p < 0,01$ (**), $p < 0,001$ (***)

Tablo 4.2: SFİ değerlerinin gruplar arası istatistiksel olarak karşılaştırılması

Haftalar	Grup	Kıyaslama	P değeri
Hasar öncesi	Kontrol	DYLT	,162
		YYT	,751
	DYLT	Kontrol	,162
YYLT	1,000		
Hasar sonrası 1. Hafta	Kontrol	DYLT	1,000
		YYT	1,000
	DYLT	Kontrol	1,000
YYLT	,502		
Hasar sonrası 2. Hafta	Kontrol	DYLT	1,000
		YYT	,976
	DYLT	Kontrol	1,000
YYLT	1,000		
Hasar sonrası 3. Hafta	Kontrol	DYLT	,270
		YYT*	,012
	DYLT	Kontrol	,270
YYLT	,473		
Sakrifasyon öncesi	Kontrol	DYLT	,270
		YYT*	,473
	YYLT	Kontrol*	,012
DYLT	,473		
Sakrifasyon öncesi	Kontrol	DYLT	,419
		YYT***	,000
	DYLT	Kontrol	,419
YYLT	,002		
Sakrifasyon öncesi	Kontrol	DYLT	,419
		YYT*	,002
	YYLT	Kontrol***	,000
DYLT**	,002		

4.3 Elektromiyografik Değerlendirme

Elektrofizyolojik değerlendirme siyatik sinir hasarı öncesi, hemen sonrası ve sakrifasyon öncesi 30. günde toplamda üç kez ölçüm yapılarak gerçekleştirildi. Birleşik kas aksiyon potansiyelinin pozitif ve negatif tepe noktaları arası mesafe (amplitüt), stimülasyondan potansiyelin negatif faz bitimine kadar geçen süre (latans), başlangıç ve bitiş latansı arasında geçen zaman (süre) değerleri açısından karşılaştırıldı.

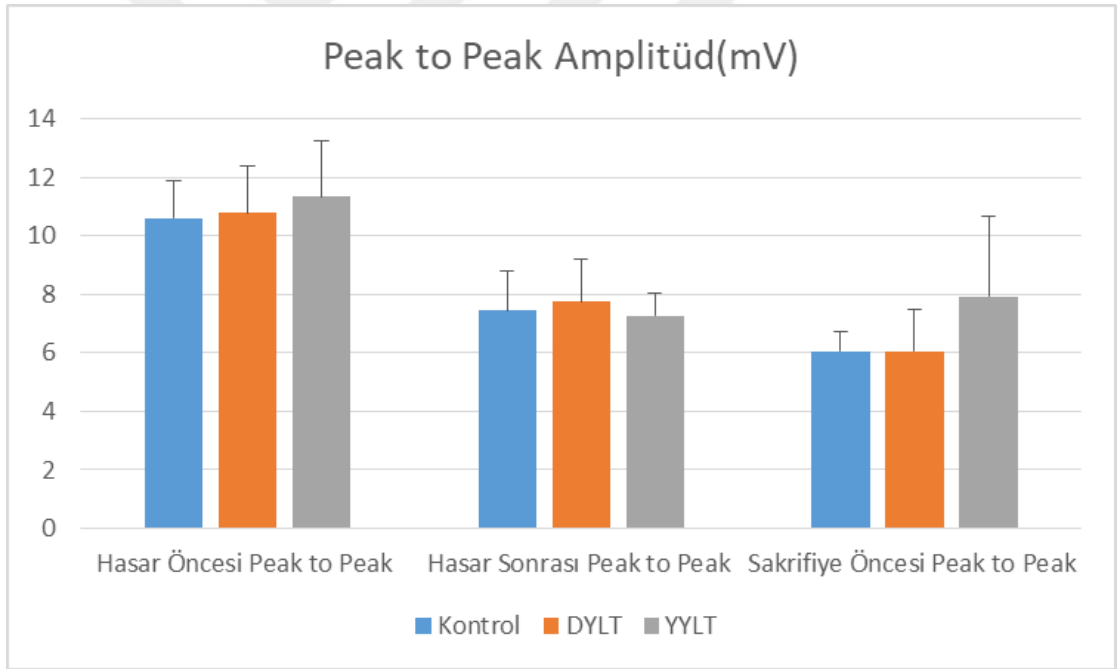
Pozitif ve negatif tepe noktaları arası mesafe

Hasardan hemen sonra yapılan pozitif negatif tepe arası mesafe ölçümünde kontrol grubunda ortalama $10,61 \pm 1,27$ mV, DYLT grubunda ortalama $10,78 \pm 1,6$ mV, YYLT grubunda ortalama $11,33 \pm 1,9$ mV dır (tablo4.3). Hasar sonrası için tüm gruplar birbirleriyle kıyaslandığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır. Bu sonuç bize tüm hayvanlara eşit derece sinir hasarının oluşturulduğunu göstermektedir (tablo 4.4).

Çalışmanın 30. gününde sakrifasyon öncesi yapılan pozitif negatif tepe arası mesafe ölçümlerinde kontrol grubunda ortalama $6,05 \pm 0,6$ mV, DYLT grubunda ortalama $6,04 \pm 1,43$ mV, YYLT grubunda ortalama $7,9 \pm 2,7$ mV dır (tablo4.3). Tüm gruplar birbirleriyle kıyaslandığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır. YYLT ile kontrol grubu arası istatistiksel fark izlenmemiştir ($p > 0,05$). YYLT ile DYLT grubu arası istatistiksel fark izlenmemiştir ($p > 0,05$). DYLT ile kontrol grubu arası istatistiksel fark izlenmemiştir (tablo4.4) ($p > 0,05$). Fakat ortalama değerlerine göre kıyaslandığında YYLT grubunun pozitif negatif tepe mesafesi kontrol ve DYLT grubuna göre daha yüksek olduğu, hasar öncesi yapılan ölçümdeki fizyolojik değerine daha yakın olduğu görülmüştür (şekil 4.4).

Tablo 4.3: Amplitüt değerlerinin tüm gruptaki ortalama ve standart sapması

	Gruplar	Mean	Std. deviasyon	N
Hasar öncesi amplitüt	Kontrol	10,61600000	1,279170651	10
	DYLT	10,78216970	1,598838546	11
	YYLT	11,33433030	1,940299136	11
	Total	10,92004687	1,616033046	32
Hasar sonrası amplitüt	Kontrol	7,44139000	1,345116202	10
	DYLT	7,76063939	1,435607806	11
	YYLT	7,26863636	0,777347669	11
	Total	7,49174792	1,195484577	32
Sakrifiye öncesi amplitüt	Kontrol	6,05374000	0,675116992	10
	DYLT	6,04667273	1,431046040	11
	YYLT	7,91834242	2,769365507	11
	Total	6,69226771	2,019841711	32



Şekil4.4 : Amplitüt Değerlerinin Grafikselle Gösterimi. * grupların istatistiksel anlamlı farklılığı ifade etmek için kullanılmıştır. $p < 0,05$ (*), $p < 0,01$ (**), $p < 0,001$ (***)

Tablo 4.4: Amplitüt değerlerinin gruplar arası istatikselsel olarak karşılaştırılması

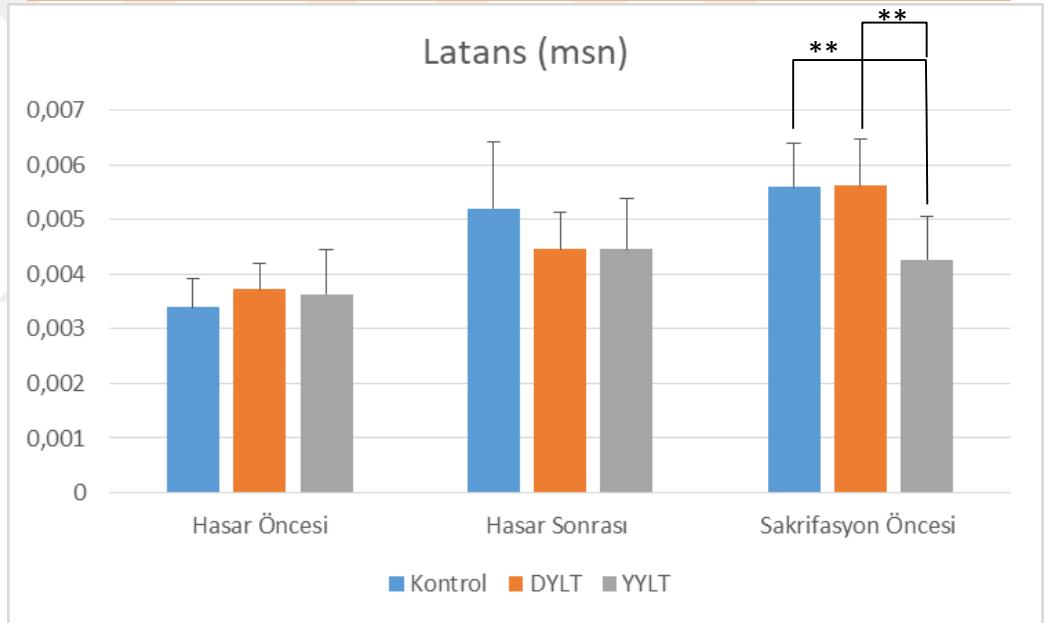
Haftalar	Grup	Kıyaslama	P değeri
Hasar Öncesi Peak to Peak	Kontrol	DYLT YYLT	1,000 ,973
	DYLT	Kontrol YYLT	1,000 1,000
	YYLT	Kontrol DYLT	,973 1,000
Hasar sonrası peak to peak	Kontrol	DYLT YYLT	1,000 1,000
	DYLT	Kontrol YYLT	1,000 1,000
	YYLT	Kontrol DYLT	1,000 1,000
Sakrifiye öncesi peak to peak	Kontrol	DYLT YYLT	1,000 ,090
	DYLT	Kontrol YYLT	1,000 ,078
	YYLT	Kontrol DYLT	,090 ,078

Latans

Çalışmanın 30. gününde sakrifiye öncesi yapılan latans ölçümlerinde kontrol grubunda ortalama $0,0056 \pm 0,0008$ msn, DYLT grubunda ortalama $0,0056 \pm 0,0008$ msn, YYLT grubunda ortalama $0,0042 \pm 0,00078$ msn dır (Tablo 4.5). YYLT grubunun değerleri DYLT grubu ($p < 0,05$) ve kontrol grubuna ($p < 0,05$) göre istatikselsel olarak anlamlıdır ve değer olarak düşüktür. DYLT grubu ile Kontrol grubu arasında istatikselsel olarak fark görülmemiştir (Tablo 4.6). ($p > 0,05$)

Tablo 4.5: Latans değerlerinin tüm gruplardaki ortalama ve standart sapması

Gruplar		Mean	Std. deviasyon	N
Hasar öncesi latans	Kontrol	0,00340000	0,000516398	10
	DYLT	0,00372727	0,000467099	11
	YYLT	0,00363636	0,000809040	11
	Total	0,00359375	0,000614837	32
Hasar sonrası latans	Kontrol	0,00520000	0,001229273	10
	DYLT	0,00445455	0,000687552	11
	YYLT	0,00445455	0,000934199	11
	Total	0,00468750	0,000997982	32
Sakrifiye öncesi latans	Kontrol	0,00560000	0,000804156	10
	DYLT	0,00561818	0,000866970	11
	YYLT	0,00427273	0,000786245	11
	Total	0,00515000	0,001022647	32



Şekil 4.5: Latans Değerlerinin Grafikselsel Gösterimi. * grupların istatistiksel anlamlı farklılığı ifade etmek için kullanılmıştır. $p < 0,05$ (*), $p < 0,01$ (**), $p < 0,001$ (***)

Tablo 4.6: Latans değerlerinin gruplar arası istatikselsel olarak karşılaştırılması

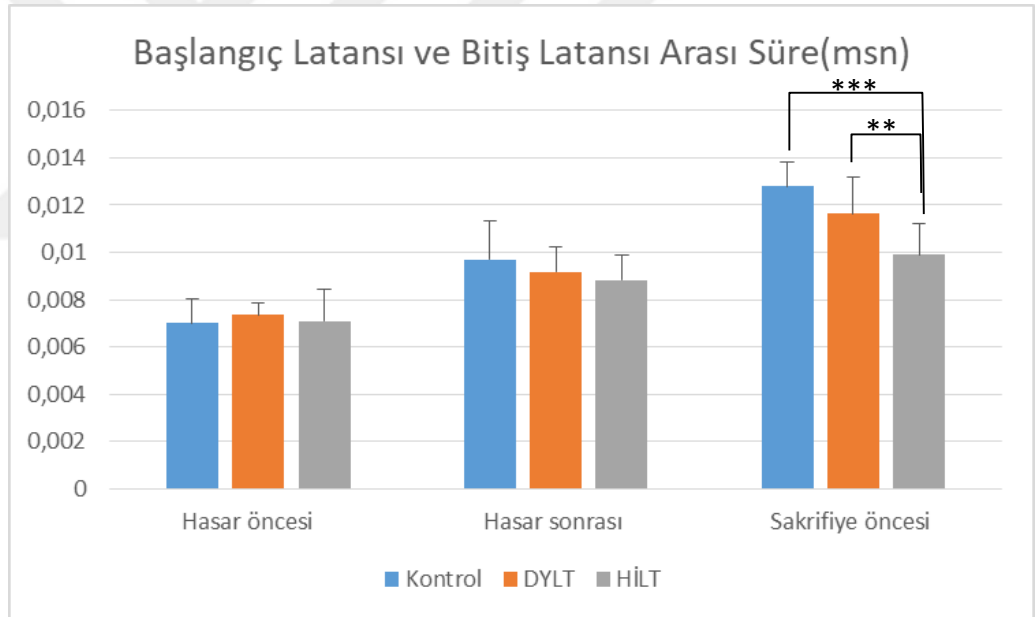
Haftalar	Grup	Kıyaslama	P değeri
Hasar Öncesi Stimulasyon- midline	Kontrol	DYLT YYLT	0,709 1,000
	DYLT	Kontrol YYLT	0,709 1,000
	YYLT	Kontrol DYLT	1,000 1,000
Hasar sonrası Stimulasyon- midline	Kontrol	DYLT YYLT	0,264 0,264
	DYLT	Kontrol YYLT	0,264 1,000
	YYLT	Kontrol DYLT	0,264 1,000
Sakrifiye öncesi Stimulasyon- midline	Kontrol	DYLT YYLT**	1,000 0,003
	DYLT	Kontrol YYLT**	1,000 0,002
	YYLT	Kontrol** DYLT**	0,003 0,002

Süre

Çalışmanın 30. gününde sakrifiye öncesi yapılan stimülasyon başlangıcı ve zemin çizgisine geri dönüş arası geçen süre ölçümlerinde kontrol grubunda ortalama $0,012 \pm 0,001$ msn, DYLT grubunda ortalama $0,011 \pm 0,0015$ msn, YYLT grubunda ortalama $0,009 \pm 0,0013$ msn dir (Tablo4.7). YYLT grubunun değerleri DYLT grubu ($p < 0,05$) ve kontrol grubuna ($p < 0,001$) göre istatikselsel olarak anlamlıdır ve değer olarak düşüktür. DYLT grubu ile Kontrol grubu arasında istatikselsel olarak fark görülmemiştir (Tablo 4.8). ($p > 0,05$)

Tablo 4.7: Süre değerlerinin tüm gruplardaki ortalama ve standart sapması

Gruplar		Mean	Std. deviasyon	N
Hasar öncesi süre	Kontrol	0,00700000	0,001054093	10
	DYLT	0,00736364	0,000504525	11
	YYLT	0,00709091	0,001375103	11
	Total	0,00715625	0,001019468	32
Hasar sonrası Süre	Kontrol	0,00970000	0,001636392	10
	DYLT	0,00918182	0,001078720	11
	YYLT	0,00881818	0,001078720	11
	Total	0,00921875	0,001288519	32
Sakrifiye öncesi Süre	Kontrol	0,01280000	0,001032796	10
	DYLT	0,01163636	0,001566699	11
	YYLT	0,00990909	0,001300350	11
	Total	0,01140625	0,001757186	32



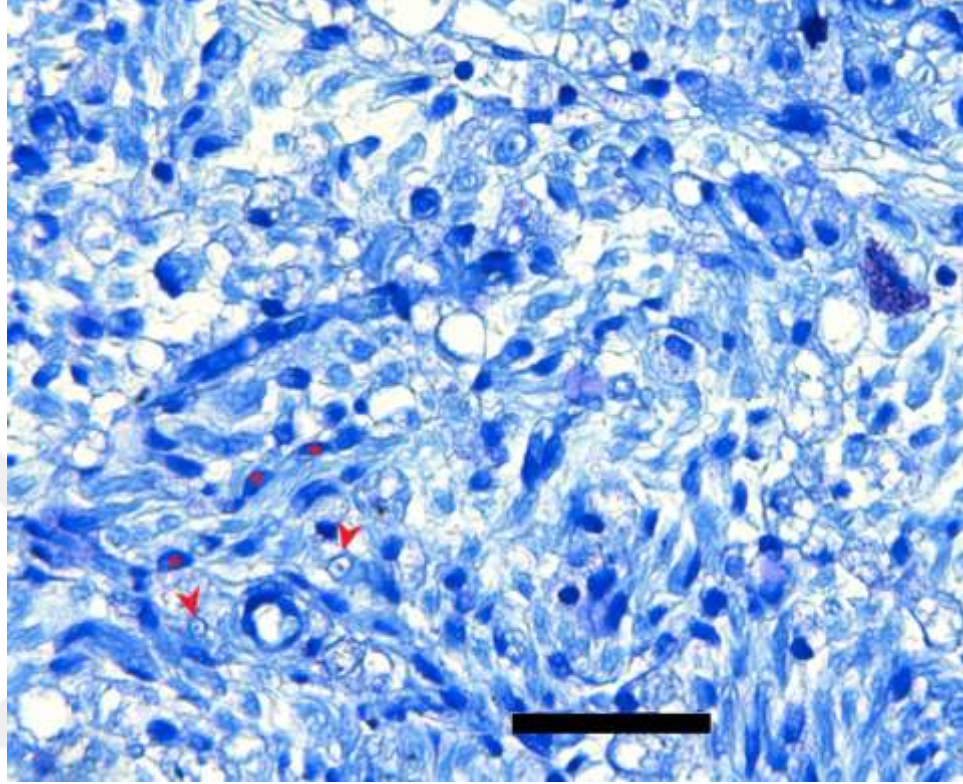
Şekil: 4.6: Süre Değerlerinin Grafikselsel Gösterimi. * grupların istatistiksel anlamlı farklılığı ifade etmek için kullanılmıştır.

Tablo 4.8 : Süre değerlerinin gruplar arası istatikselsel olarak karşılaştırılması

Haftalar	Grup	Kıyaslama	P değeri
Hasar Öncesi Stimulasyon- ending	Kontrol	DYLT	1,000
		YYLT	1,000
	DYLT	Kontrol	1,000
	YYLT	1,000	1,000
	YYLT	Kontrol	1,000
		DYLT	1,000
Hasar sonrası Stimulasyon- ending	Kontrol	DYLT	1,000
		YYLT	0,376
	DYLT	Kontrol	1,000
	YYLT	1,000	1,000
	YYLT	Kontrol	0,376
		DYLT	1,000
Sakrifiye öncesi Stimulasyon- ending	Kontrol	DYLT	0,162
		YYLT***	,000
	DYLT	Kontrol	0,162
	YYLT**	0,014	
	YYLT	Kontrol***	,000
		DYLT**	0,014

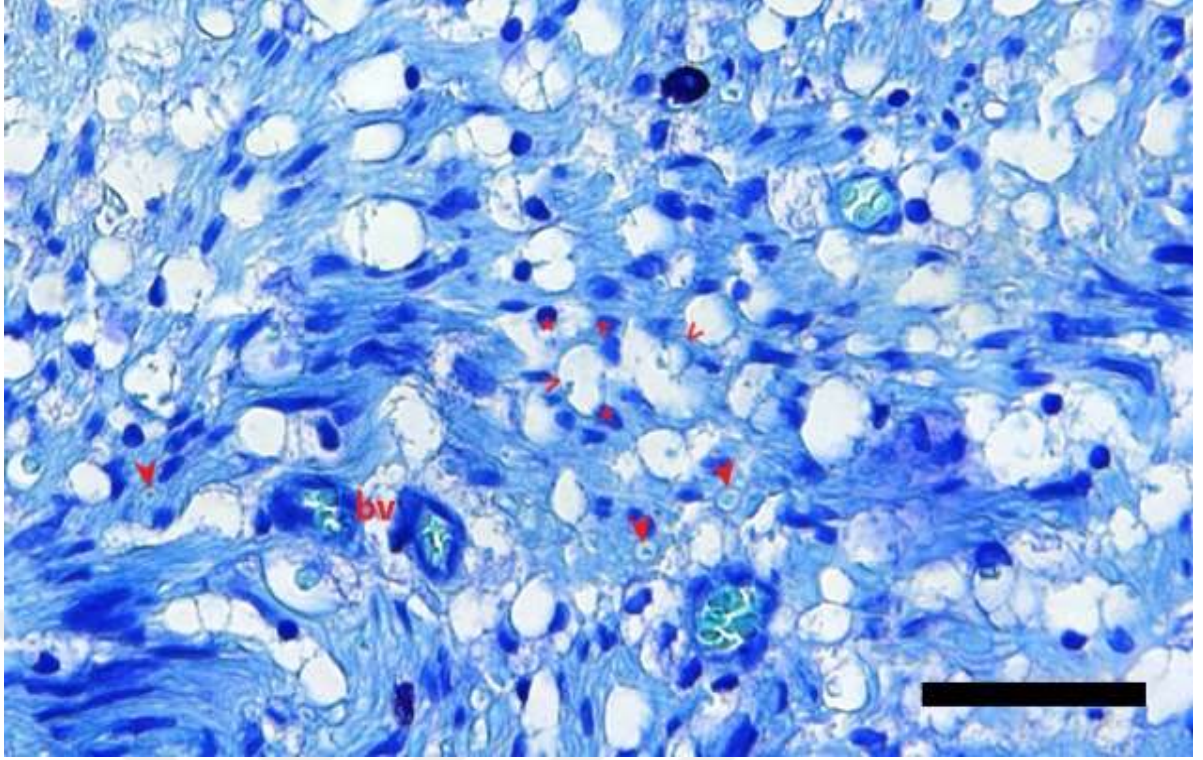
4.4 Histolojik Değerlendirme

Sinir Dokusunun Yapısının Histolojik İncelenmesi



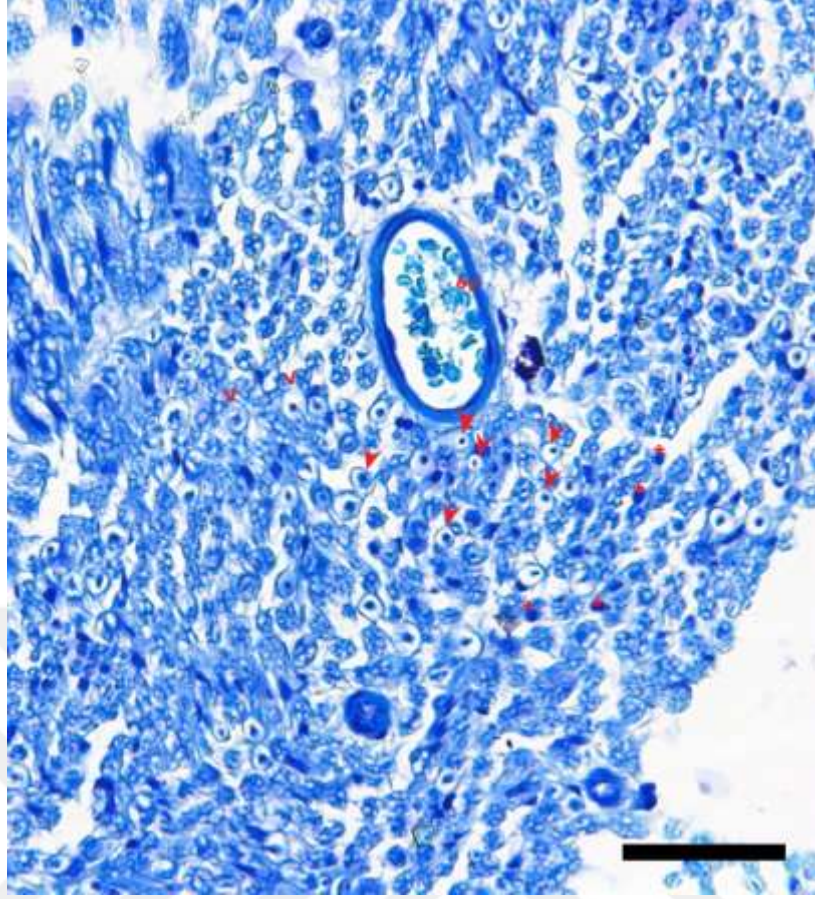
Şekil 4.7: Kontrol grubuna ait ışık mikroskobu kesitleri. *; schwann hücreleri, ; akson (Toluidin mavisi (T3260, Sigma-Aldrich) Işık mikroskobu (Carl Zeiss, Axio Observer) ile 40x/0.95NA objektif).

Travma sonrası 30. Günde alınan Kontrol grubunda yapılan histolojik değerlendirmelerde aksonal ve myelin dejenerasyonu (vakuolizasyon, şişme), miyelinli akson, schwann hücreleri değerlendirildi. Küçük büyütme fotoğrafında az sayıda miyelinli sarı aksonlar ile birlikte çok sayıda aksonal ve myelin dejenerasyonu (vakuolizasyon, şişme) ve çok sayıda schwann hücresi net olarak izlendi.



Şekil 4.8: DYLT grubuna ait ışık mikroskobu kesitleri. *; schwann ➤ hücresi, ; akson, bv; kan damarı, > ; aksonal ve myelin dejenerasyonu (Toluidin mavisi (T3260, Sigma-Aldrich) Işık mikroskobu (Carl Zeiss, Axio Observer) ile 40x/0.95NA objektif).

Travma sonrası 30. Günde alınan DYLT grubunda yapılan histolojik değerlendirmelerde kontrol grubuna göre belirgin bir farklılık saptanmadı. Küçük büyütme fotoğrafında orta yoğunlukta miyelinle sarılı aksonlar ile birlikte çok sayıda aksonal ve myelin dejenerasyonu (vakuolizasyon, şişme), çok sayıda schwann hücresi, kan damarları ve fibrotik dokular net olarak izlendi.



Şekil 4.9: YYLT grubuna ait ışık mikroskopu kesitleri. *; ➤ schwann hücresi, v; akson, bv; kan damarı, > ; aksonal ve myelin dejenerasyonu (Toluidin mavisi (T3260, Sigma-Aldrich) Işık mikroskopu (Carl Zeiss, Axio Observer) ile 40x/0.95NA objektif).

Travma sonrası 30. Günde alınan YYLT grubunda yapılan histolojik değerlendirmelerde aksonal ve myelin dejenerasyonu (vakuolizasyon, şişme), miyelinli akson, schwann hücreleri değerlendirildi. Küçük büyütme fotoğrafında çok sayıda miyelinli sarılı aksonlar ile birlikte az sayıda aksonal ve myelin dejenerasyonu (vakuolizasyon, şişme), az sayıda schwann hücresi, kan damarları net olarak izlendi.

Hasarın Distalindeki Sinir Segmentinin Hücresel Durumu

Schwann Hücresi Sayısı

Sinirin enine kesitlerindeki bütün schwann hücreleri sayıldı ve total alana bölünerek birim alandaki schwann sayısı hesaplandı. Hasarın distalinde kalan sinir segmentinde Schwann hücresi sayısı 30 .günde Kontrol grubunda ortalama değeri $22,1 \pm 4,7$ DYLTL grubunda ortalama değeri $29,72 \pm 8,4$ YYLT grubunda ortalama değeri $22,18 \pm 3,02$ dir (Tablo 4.9). DYLTL grubunun schwann hücresi sayısı YYLT ine göre istatistiksel olarak

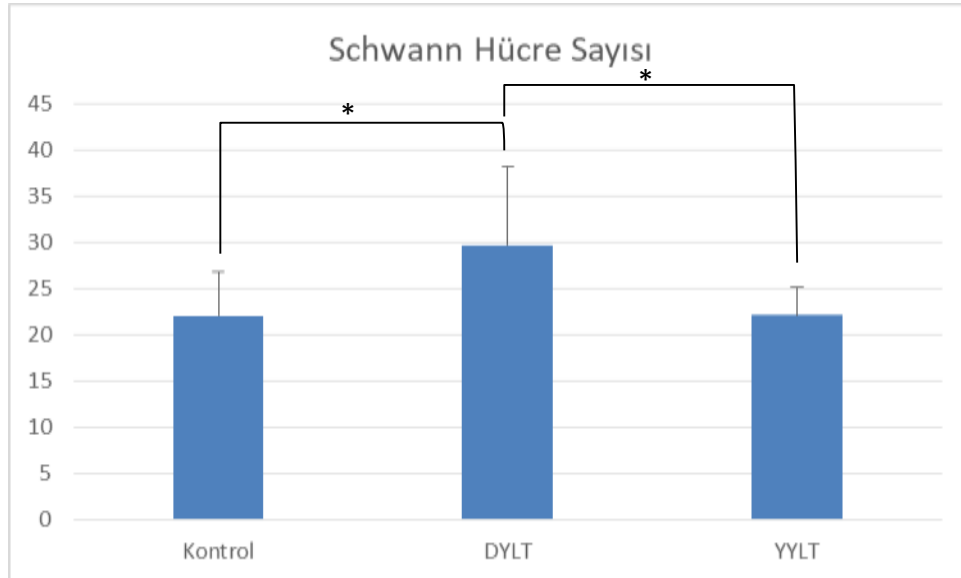
anlamlıdır ve değer olarak yüksektir.($p<0,05$) DYLT grubunun schwann hücresi sayısı Kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlıdır ve değer olarak yüksektir.($p<0,05$) Kontrol grubu ile YYLT grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamamıştır. (tablo 4.10). ($p>0,005$)

Tablo 4.9: Schwann sayısının tüm gruplardaki ortalama ve standart sapması

	Gruplar	Mean	Std. deviasyon	N
Schwann Hücresi Sayısı	Kontrol	22,1	4,794673	10
	DYLT	29,72	8,450928	11
	YYLT	22,18	3,02715	11

Tablo 4.10: Schwann hücre sayısının gruplar arası istatistiksel olarak karşılaştırılması

Haftalar	Grup	Kıyaslama	P değeri
Schwann Hücresi Sayısı	Kontrol	DYLT*	0,0370
		YYLT	0,59
	DYLT	Kontrol*	0,0370
		YYLT*	0,048
	YYLT	Kontrol	0,59
		DYLT*	0,048

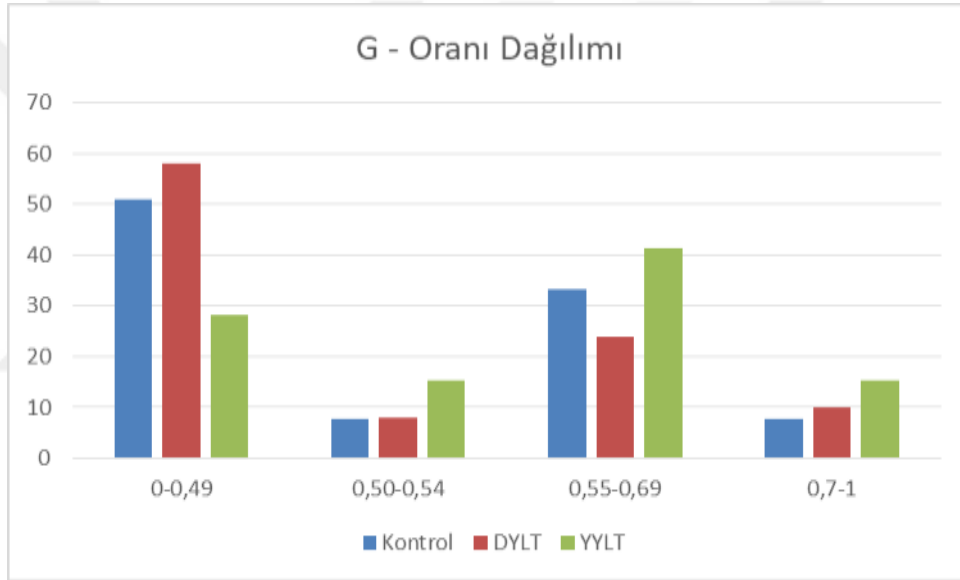


Şekil 4.10: Schwann Hücre Sayısının Grafikselsel Gösterimi. * grupların istatistiksel anlamlı farklılığı ifade etmek için kullanılmıştır. $p<0,05$ (*), $p<0,01$ (**), $p<0,001$ (***)

G-Oranı Dağılımı

Histomorfometrik analiz dahilinde farklı gruplardan elde edilen kesit örneklerindeki aksonların “g oranları” hesaplandı. Optimum g-oranı aralığı altında ve üstünde kalan aralıklarla beraber oransal olarak karşılaştırıldı.

İstatistik analiz sonucunda optimum “g-oranı” aralığı olan 0.55-0.69 aralığındaki akson sayısı oranının YYLT de fazla olduğu tespit edilmiş fakat üç grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamamıştır (Şekil 4.11).



Şekil 4.11: Aksonların "g-oranı" dağılımları.

5. TARTIŞMA

PSH insidansı, gelişmiş ülkelerde yılda 100.000 kişide 13 ila 23 arasında tahmin edilmektedir ve vücudun ilgili bölümlerinde kısmen veya tamamen motor, duyuşal ve otonomik fonksiyon kaybı ile sonuçlanmaktadır [198].

Diş hekimliğinde genellikle ağız, diş ve çene cerrahisinde periferik sinir yaralanması sıklıkla karşılaşılan bir durumdur. Çene yüz bölgesi kontüzyon ve travmaları, dental implant uygulamaları, lokal anestezi enjeksiyonları, gömülü diş çekimleri, maksillomandibular bölgelerde mevcut patoloji varlığı ve cerrahisi sonrası, çene yüz deformatelerinin düzeltilmesi amacıyla uygulanan osteotomiler sırasında bu sinirler hasara uğrayabilmektedir [199,200]. Bu durumlara bağılı oluşan sinir hasarları ve gelişen disfonksiyonlar sonucunda hastalar hayat kalitelerinde ciddi kayıplar yaşamaktadır [200].

Sinir yaralanmasından sonra; periferik aksonlar, yenilenme ve uygun bir yol oluşturarak yeniden bağlantı kurma yeteneğine sahiptir. Aksonal rejenerasyonu hızlandıran herhangi bir terapötik tedavi, fonksiyonel geri dönüşümü hızlandırabilir. Bu rejenerasyon kapasitesine rağmen, periferik sinir rejenerasyonunun fonksiyonel geri dönüşü genellikle yetersizdir, çünkü esas olarak ezilme, kopma gibi hasarlı periferik sinirlerde, yeni aksonal bağlantılar kurmak güç olabilir [201]. Ayrıca yaralanan sinirin proksimal ucunda, rejenerasyonu engelleyecek olan nöroma ve skar dokusu da oluşabilir. Özellikle ciddi yaralanmalardan sonra periferik sinir hasarının yetersiz fonksiyonel iyileşmesi, klinik pratikte önemli bir zorluktur.

Geçmişten günümüze, sinir rejenerasyonu araştırmaları hakkında birçok gelişme ve birçok tedavi modalitesi olduğu bilinmektedir. Cerrahi olarak onarım; sinir greftleri, conduit, hücre bazlı tedavi yöntemlerinin kullanılması bunların yanında alternatif tedavi olarak ultrason, ŞDT, LED, DYLT gibi non invaziv tedaviler sıklıkla kliniklerde kullanılmaktadır.

Alternatif tedaviler arasında saydığımız DYLT' nin sinir rejenerasyonuna etkisi ile ilgili literatürlerde birçok çalışma yer almaktadır. Literatürlerde geçen deneysel çalışmalarda DYLT' nin oluşturduğu biostimulan etkinin miyelin kılıf kalınlığını [145] ve akson çapını artırdığını [146], schwann hücrelerinin

proliferasyonunu [147] ve nörotrofik büyüme faktörlerini indüklediği belirtilmiştir.

Kanıtlanmış düşük yoğunluklu lazer tedavisi ilkesine dayalı yeni terapötik yöntem, yüksek yoğunluklu lazer tedavisidir. Derin doku penetrasyonu, her yöne yayılan scatter ışınması, kısa terapi süresi ve yüksek enerji dozu gibi teknik özellikleriyle diğer terapötik yöntemlerden ön plana çıkmaktadır. Fakat YYLT'nin sinir hasarı sonrası iyileşmeye etkisi üzerine bir çalışma bulunmamaktadır.

Bu çalışmada; YYLT'nin periferik sinir hasarında ilk defa uygulanacak olması, çalışmanın yüksek özgün değeri olacağı kanaatini oluşturmuştur. Bu tez çalışmasında, ratlarda oluşturulan siyatik sinir hasarı modelinde yüksek yoğunluklu lazer tedavisinin biyostimulan, rejeneratif, analjezik ve antiinflamatuvar etkisi kullanılarak, hasarlı sinir dokusunun iyileşmesi üzerine etkilerinin DYLT ile karşılaştırmalı olarak histopatolojik, histomorfometrik, fonksiyonel ve elektrofizyolojik olarak değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Periferik sinir hasarı ve rejenerasyonunu değerlendirmede, kolay elde edilebilirliği, uygun maliyeti sebebiyle, sıçan sıklıkla kullanılan bir hayvandır. Sıçanlar memeli sınıfı hayvan oldukları için periferik sinir sistemleri insaninkine oldukça benzer bir yapı göstermektedir. Deneysel modellerde de sıçan siyatik sinirinin çok fazla tercih edilme sebebi; uzun ve kalın olması, rahat diseksiyonu yapılması, dolayısıyla kolay çalışılabilir olmasıdır. Tercih edilmesindeki bir diğer neden de; polifasiküler mikst tip bir sinir olması, farklı boyut ve tiplerde aksonları içermesi gibi özelliklere sahip olması kapsamlı bir araştırma olanağı sağlamaktadır. Bu şekilde, hem duyu hem de motor fonksiyonları eş zamanlı değerlendirmeye olanak sağlar [202-205].

Birçok çalışmada hasar modeli oluşturmak için kullanılan materyaller ve kompresyon uygulama süresi farklılık göstermektedir. Li ve ark. [206] rat siyatik sinirine portegü ile 30 saniye boyunca kompresyon uygulayıp sinir hasarı oluşturmuşlardır. Hadlock ve ark. [207] jeweler's forcepsi kullanarak 30 saniye siniri sıkıştırıp hasar oluşturmuşlardır. Khullar ve ark. [208] ise sinir hasarı oluşturmak için 10 dakika kompresyon uygulamışlardır. Yapılan çalışmalarda sinir hasarı deney modeli oluşturmak için en sık uygulanan bası süresinin 30 saniye olduğu görülmüştür. Bu çalışmalardan yola çıkarak çalışmamızda siyatik sinir hasarı modeli olarak

aksonotmezis seviyesinde hasar oluşturma hedeflenmiştir ve mikro klemp kullanarak 30 sn boyunca bası uygulanmıştır.

Aksonotmezis hasar sonrası sıçanlarda yapılan bir çok sinir rejenerasyonu çalışmasında, 4 ile 8 hafta arasında fonksiyonel geri dönüş kazanıldığı, siyatik fonksiyonel index ölçümleri ile desteklenerek belirtirmiştir [202]. Monte-Raso ve ark. [209] ve Endo ve ark. [210] “sıçanların hızlı siyatik sinir rejenerasyonu” dikkate alındığında daha uzun çalışmalara gerek olmayacağını söylemişlerdir. Bu referansla çalışmamızın toplam süresi 30 gün olarak belirlenmiştir. Hatta çalışmanın 30. gününde siyatik fonksiyonel indeks ölçümleri dikkate alındığında, YYLT uygulanan gruptaki SFİ değerinin normale yakın olduğu gözlemlenmiştir.

Fonksiyon kaybını ve iyileşmeyi tanımlayabilmek için uygun değerlendirme metodlarının seçimini, sinir dejenerasyonu ve rejenerasyonunu içeren yeni deneysel prosedürlerin başarısı için kritik öneme sahiptir. Sıçan siyatik hasar modelinde nöral rejenerasyonu değerlendirmek için, sinir histolojisinin değerlendirilmesi, elektrofizyolojik inceleme ve fonksiyonel iyileşmenin ölçümü en popöler yöntemlerdir [211,212]. Periferik sinir rejenerasyonunun değerlendirme yöntemlerini karşılaştıran çalışmalarda sık sorulan bir soru, fonksiyonel değerlendirme ile başka uygulanan değerlendirme metodları arasında bir ilişki kurmanın mümkün olup olmadığıdır. Genellikle bu durum nadiren izlenir. En sık kullanılan yöntemler olan morfometrik ve elektrofizyolojik değerlendirmeler, fonksiyon geri kazanımı ile ilişkili olmayabilir [211,213].

Martins ve ark. [205] yaptıkları çalışmada sonuç olarak, periferik sinir rejenerasyonunun fonksiyonel değerlendirmesi ile histolojik ve elektrofizyolojik değerlendirmeler arasında önemli bir korelasyon olmadığını göstermişlerdir. Munro ve ark. [212], sinir rejenerasyonunu değerlendirmek için kullanılan parametreler arasında bir korelasyon olup olmadığını saptamak için 16 parametreyi inceleyen bir çalışma yapmışlardır. Bu parametrelerin ikisi yürüyüş yolu analizi, beşi elektrofizyolojik parametre ve dokuzu histomorfometrik parametredir. Sonuç olarak bu parametreler arasında herhangi bir korelasyon olmadığını saptamışlardır.

İstisnai olarak Wolthers ve ark. [242] ise SFİ ile EMG lümleri sırasında elde edilen değerleri arasında pozitif bir korelasyon izlemişlerdir. Shen ve Zhu ‘nun siyatik sinir yaralanması ve onarımı sonrası siyatik fonksiyonel indeks, elektrofizyolojik ve

beş parametrelilik histolojik değerlendirme sonrası siyatik fonksiyonel indeks ile tüm parametreler arasında pozitif korelasyon olduğunu belirtmişlerdir. Bu nedenle sinir çalışmalarında araştırmacıların aradığı sonuca yönelik testleri seçmesi önerilir. Fonksiyonel geri dönüşü değerlendirmek için SFİ ölçümü, sinir rejenerasyon derecesini saptamak ise elektrofizyolojik ya da histomorfometrik incelemeler kullanılması önerilir [244]. Bizim çalışmamızda, fonksiyonel, elektrofizyolojik, histomorfometrik parametreleri kıyaslama ve korelasyon değerlendirmesi yapılmamıştır.

Bu çalışmada kullanılan Siyatik Fonksiyonel İndeks/Yürüme yolu analizi, rejenerasyon süreci boyunca, doğru yürüme, duysal incelemeler, motor yanıtlar ve kortikal entegrasyon içeren koordineli bir işlev olduğundan siyatik sinirin fonksiyonel durumunu değerlendiren invaziv olmayan kantitatif bir yöntemdir [214]. Skorlamada sıfır (± 11) normal fonksiyonu ve -100 'ün fonksiyonel kaybı temsil eder. Siyatik sinirin fonksiyonel durumunun bir indeksi olarak kullanılmaktadır [215]. Ancak bazen bu yöntemin kullanılmayacağını da bilinmesi gerekir [213,216]. Ototominin ortaya çıkması bu yöntemin kullanılmasına engel olabilir [213,217]. Martins ve ark. [205] seksen altı sıçan üzerinde yaptıkları çalışmada sıçanların %42 sinde ototomi izlediklerini rapor etmişlerdir. Bizim çalışmamızda da sıçanlar toplam çalışma süresi boyunca ototomi skorları açısından izlenmiştir. Ototomi derecesi için modifiye Walls skorlaması kullanılmıştır [196, 197]. Modifiye walls skorlamasında 6 veya üzeri ototomi puanı durumunda hayvanlar çalışma dışı bırakılmıştır. Çalışmamızda bu komplikasyon 5 sıçanda (%14,2) izlenmiş olup, modifiye walls skorlamasında 6 ve üzeri puanlaması olan 2 sıçan çalışma dışı bırakılmıştır. Diğer 3 hayvanın ototomi skoru 6 ve aşağısı olduğu için sadece siyatik fonksiyonel indeks değerlendirilmesine dahil edilmemiştir.

Martins ve ark. [205] yaptıkları çalışma sonucunda ototomi insidansının yaralanma tipi ile ilişkili olduğunu ve ezilme tipi sinir yaralanmasında daha sık karşılaşılabileceğini belirtmişlerdir. Ezilme tipi sinir hasarı oluşturulan çalışmalarda, SFİ/yürüyüş yolu analizinin kullanılmasının iyi bir değerlendirme metodu olacağını belirtmişler ve ototomi durumundan dolayı çalışmanın tamamlanmasını etkileyebileceğini de söylemişlerdir.

Çalışmamızda siyatik fonksiyonel indeks skorlaması için hasar öncesi, hasar sonrası 1.hafta, 2. Hafta, 3.hafta, sakrifiyon öncesi yürüme testi yaptırılarak kayıtlar

alınmıştır. Hasar öncesi, hasar sonrası 1. hafta ve 2. haftada yapılan siyatik fonksiyonel indeks skorlarında tüm gruplar arası istatistiksel olarak fark görülmemiştir. Hasar sonrası 3. haftada YYLT grubunun siyatik fonksiyon indeksi değerleri kontrol grubundan istatistiksel olarak düşük bulunmuştur. ($p < 0,05$). YYLT ile DYLT grupları ve kontrol ile DYLT grupları arasında istatistiksel olarak fark görülmemiştir. Sakrifasyon öncesi SFİ değerlerinde YYLT grubunun siyatik fonksiyonel değerleri DYLT grubu ($p < 0,05$) ve kontrol grubuna ($p < 0,001$) göre istatistiksel anlamlı olarak daha düşüktür. DYLT grubu ile Kontrol grubu arasında istatistiksel olarak fark görülmemiştir. ($p > 0,05$)

Shen ve ark.(2013) [218] yaptıkları çalışmada sinir hasarını conduit ile onarıp 660 nm (GaAlAsP) DYLT ile her seans 2 dakika olacak şekilde toplamda 10 seans uygulamışlardır. SFİ skorlarında 6. 8. 10. ve 12. haftalarda lazer uygulanan grubun uygulanmayan gruba göre daha iyi iyileşme gösterdiğini, lazer uygulanmayan hayvanların motor iyileşme fonksiyonlarının daha yavaş geliştiğini belirtmişlerdir. Bileşik Kas Aksiyon Potansiyeli (BKAP) eğrilerinin tepe genliği (pik amplitüd) ve altındaki alanın değerlerini ölçmüşler, on iki hafta sonra, ortalama iyileşme indeksi (pik amplitüd), lazer uygulanan grubun, lazer uygulanmayan gruba göre daha üstün fonksiyonel iyileşmeye sahip olduğunu göstermişlerdir. Konduit grubu ile konduit+lazer uygulanan grup arasında yapılan histolojik incelemede net bir niteliksel farklılık ortaya konmuştur. Konduit+lazer grubundaki rejenere sinir dokusundan elde edilen tüm morfolojik verilerin, konduit grubundan önemli ölçüde daha büyük olduğu, konduit grubunun, konduit+lazer grubuna göre nispeten düşük yoğunlukta miyelinli sinir lifleri içerdiği konduit+lazer grubunda çok sayıda büyük, iyi miyelinli akson izlendiği raporlanmıştır. Konduit grubun her iki durumda da daha az gelişmiş olduğu bulunmuştur. Kantitatif sonuçlar, konduit grubuna kıyasla lazer ile tedavi edilen grubun üstün sinir rejenerasyonunu gösterir. Bu sonuçlar, lazer fototerapinin sıçanlarda yaralı periferik sinirlerin rejenerasyonunu hızlandırdığını ve iyileştirdiğini gösterdiğini desteklemiştir. DYLT uygulaması sonrası, motor fonksiyonları iyileştirdiği, elektrofizyolojik reaksiyonları arttırdığı, kas atrofisini azalttığı ve histomorfometrik daha iyi bir iyileşme gösterdiği gözlemlenmiştir.

Marcolino ve ark. [219] Yaptıkları çalışmada 830 nm dalga boyunda, 0.116 cm² spot boyutunda sürekli ışınla 1,16 J, 4,64 J ve 9,28 J AlGaAs Diyot Lazer kullanarak karşılaştırma yapmışlardır. SFİ sonuçlarında postoperatif 14. günde 4.64

J ve 9.28 J enerji verilen gruplar sham grubuna göre daha iyi sonuçlar olduğunu, 9.28 J enerji verilen grup, 1,16 J enerji verilen gruba göre daha iyi sonuç olarak istatistiksel anlamlı fark bulmuşlardır. Postoperatif 21. günde tüm gruplar arasında istatistiksel bir fark bulamamışlar. Sonuç olarak DYLT uygulanan gruplar arasında daha yüksek enerji ile ışınlama yapılması, fonksiyonel iyileşmede bir hızlanma gözlemlendiğini belirtmişlerdir. Çalışmamızda postoperatif SFİ sonuçları kıyaslandığında YYLT'de DYLT' sine ve kontrol grubundakilere göre daha iyi olup, istatistiksel anlamlılık vardı. Bu da Marcolino ve ark. 'nın hipotezini desteklemektedir. Bunun sebebinin ise YYLT'sinin DYLT'sine göre artan enerji miktarı, kısa dalga boyu uzunluğu olduğu söylenilebilir.

Barbosa ve ark. [220] siyatik sinir ezilme yaralanmasını takiben 660-nm ve 830-nm lazer uygulamasının rejeneratif etkilerini karşılaştırmış ve postoperatif 14. günde sham grubuna göre fonksiyonel iyileşmede artış olduğunu kaydetmiştir, postoperatif 21. günde sham, 660-nm ve 830-nm grupları arasında fark gözlenmediğini raporlamışlardır.

Reis ve ark. [238] Çalışmalarında epinöral anastomoz ile onarım yaptıktan sonra 660nm dalga boyunda 4 J/cm² dozunda, ameliyat sonrası ilk gün başlayıp 20 gün boyunca (AlGaAs) DYLT' si uygulamışlardır. Histolojik olarak miyelin kılıfının morfometrik olarak değerlendirilen alanlarında önemli değişiklikler sağladığını, fakat siyatik fonksiyonel iyileşmenin olumlu sonuçlanmadığını raporlamışlardır.

Bir başka çalışmada Takhtfooladi ve ark. [221] 3 J/cm²'lik bir dozunda 685-nm düşük yoğunluklu lazer ile 21 günlük tedavi uygulandıktan sonra preoperasyon, 1. 7. 14. ve 21. günde SFİ skorlaması yapmışlardır. Sonuçlarda düşük yoğunluklu lazer grubunun kontrol grubuna göre siyatik sinirde fonksiyonel iyileşme sağladığını bildirmişlerdir. Bizim çalışmamızda Takhtfooladi' nin çalışmasının tersine, DYLT grubunun çalışma sonunda elde edilen SFİ skor ortalaması kontrol grubuna göre yüksek çıksa da iki grup arasında istatistiksel bir anlam bulunmamıştır. Bu durum uygulanan lazer tedavisi protokollerinin farklılığına bağlanabilir.

Elektrofizyolojik sonuçlar klinik muayene ışığında yorumlanmalıdır. Bu tür hastaları değerlendirmek için genellikle sinir iletim çalışmaları (SİÇ) ve elektromiyografi (EMG) kullanılır. Elektrodiagnostik testlerin temel amacı lezyonun lokalizasyonu, yaralanma tipini ve ciddiyetini ve prognozunu belirlemesidir [223]. Anatomi,

elektrot tipi ve mesafesi, elektrik stimülasyonunun yeri ve yoğunluğu ve cerrahi fibrozis gibi faktörler sonuçları etkileyebilir [222]. Tüm periferik sinir hasarı hastaları, motor iletim çalışmaları (MİÇ), duyuşal iletim çalışmaları (DİÇ) ve ilgili kasın EMG'si ile değerlendirilmelidir. DİÇ'de sinirler harici elektrotlar tarafından elektriksel olarak uyarılır ve yanıt kastan (MİÇ) veya sinirden (DİÇ) kaydedilir. Kastan elde edilen yanıt, bileşik kas aksiyon potansiyeli (BKAP) olarak bilinir. BKAP, kayıt elektrotunun altındaki motor ünite potansiyellerinin toplamını temsil eder. Amplitüt, uyarılan akson sayısı ile orantılıdır. Aksonal rejenerasyon arttıkça ve remyelinizasyon ilerledikçe, daha fazla lifte oluşan değişim ile cevabın senkronizasyonu ve amplitüt artmaktadır [224]. Demiyelinizasyon durumunda iletim hızı yavaşlaması, latans uzaması beklenir. Periferik sinir hasarlarında aksonotmezis durumunda sinir iletim çalışması ve elektromyografi bulgularında distal ve proksimal stimülasyonda BKAP amplitütü azalma, iletim hızı değeri normal veya % 20 ye kadar azalma ve distal latans değerleri normal yada %20 ye kadar uzama izlenebilir [225].

Bizde çalışmamızda, sıçanlarda siyatik sinir ve ilgili motor ünitelerinin elektrofizyolojik değerlendirmesini yaptık. Elektrofizyolojik değerlendirme siyatik sinir hasarı öncesi, hemen sonrası ve sakrifasyon öncesi 30.günde toplamda üç kez ölçüldü. Pozitif ve negatif tepeler arası mesafe(amplitüt,mV), latans(msn) ve süre(msn) değerleri açısından karşılaştırıldı.

Çalışmamızdan elde edilen sonuçlarda hasar sonrası yapılan EMG ölçümünde, pozitif ve negatif noktalar arası mesafe için tüm gruplar birbirleriyle kıyaslandığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır. Bu sonuç bize tüm hayvanlara eşit derece sinir hasarının oluşturulduğunu göstermektedir. Çalışmanın 30.gününde sakrifasyon öncesi yapılan amplitüt ölçüm sonuçlarında tüm gruplar birbirleriyle kıyaslandığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır.

Çalışmanın 30.gününde sakrifasyon öncesi yapılan latans ölçümünde YYLT grubunun değerleri DYLT grubu ($p<0,05$) ve kontrol grubuna($p<0,05$) göre istatistiksel anlamlı olarak daha düşüktür. DYLT grubu ile kontrol grubu arasında istatistiksel olarak fark görülmemiştir.($p>0,05$)

Çalışmanın 30.gününde sakrifasyon öncesi yapılan aksiyon potansiyeli süresinin ölçümlerinde YYLT grubunun değerleri DYLT grubu ($p<0,05$) ve kontrol

grubuna($p<0,001$) göre istatistiksel anlamlı olarak daha düşüktür. DYLT grubu ile kontrol grubu arasında istatistiksel olarak fark görülmemiştir.

Khullar ve ark. [208] GaAlAs lazerin (820 nm) aksonotmezis uygulanan ratların siyatik sinirleri üzerindeki etkisinin değerlendirilmesinde lazerin dalga boyu, güç ve dozundaki farklılıklara rağmen histolojik incelemede anlamlı bir sonuç göstermemesine karşın, fonksiyonel ve elektrofizyolojik değerlendirmelere göre faydalı bir etkisi olduğunu bulmuşlardır.

Histolojik analiz, sinir rejenerasyonun başarısını göstermek için en çok kullanılan yöntemlerden biridir. Günümüzde histolojik, histokimyasal, immünohistokimyasal ve ultrastrüktürel teknikler kullanılarak sinir rejenerasyonunun farklı parametrelerini değerlendirmek mümkündür.

İlk olarak, normal şartlarda ve rejenerasyon sırasında periferik sinir histolojisinin temel kavramlarını bilmek gerekir. Bu süreç, proksimalden distal sinir tüpüne aksonal büyümeyi yönlendiren Büngner bantlarını oluşturan ve ekstrasellüler matriks sentezleyen yerel hücrelerin, özellikle schwann hücrelerinin proliferasyonu ve göçü ile karakterize edilir. Bu hücreler ve moleküler süreçler, sinir rejenerasyonunun başarısı için gereklidir. Ek olarak, bunları yüksek doğrulukla değerlendirmenin en güvenilir yolu histolojik analizdir [24,226]. "g-oranı" akson çapının sinir lifi çapına oranlanması ile elde edilen ve rejenerasyon olan sinir liflerinin matürasyonunu gösteren önemli bir parametredir [227].

Çalışmamızda histomorfometrik değerlendirilme amacıyla akson iç çapının myelin kalınlığıyla beraber hesaplanan çapına oranıyla elde edilen "g-oranı" dağılımları, birim alandaki akson sayıları ve schwann hücre sayısı incelenerek gruplar arası karşılaştırıldı.

Bizim çalışmamızda DYLT grubunun schwann hücresi sayısı YYLT' ne göre istatistiksel anlamlı olarak daha yüksektir. ($p<0,05$) DYLT grubunun schwann hücresi sayısı kontrol grubuna göre istatistiksel olarak daha yüksektir. ($p<0,05$) Kontrol grubu ile YYLT grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır. ($p>0,005$)

İstatistiksel analiz sonucunda optimum "g-oranı" aralığı olan 0.55-0.69 aralığındaki akson sayısı oranının YYLT de fazla olduğu grafikte görülmektedir. Fakat üç grup arasında değerlendirildiğinde istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır.

Al-Shammari ve ark. [228] Yaptıkları çalışmada, 31.5 J/cm² dozunda, penetrasyon derinliği 0,6 cm ve uygulama süresi 240 saniye 630-nm-Helyum Neon (He-Ne) gaz lazerini hasardan hemen sonra 10 gün boyunca günde 1 kez tavşan ezilmiş siyatik sinirlerine uygulamışlardır ve önemli ölçüde fonksiyonel ve histolojik iyileşme sağladıklarını belirtmişlerdir. Histolojik olarak lazer uygulanan gruplarda schwann hücrelerinin sayısında ve sinir liflerinde progresif bir artış olduğunu belirtmişlerdir.

Takhtfooladi ve Sharifi 14 gün boyunca farklı dalga boyu ve penetrasyon gücünü kıyaslamak için 680 nm LLLT, 650 nm kırmızı LED ve 450 nm mavi LED tedavilerinin kesilen siyatik siniri uçtan uca birleştirme yaparak sonrasında sinirin rejenerasyonu üzerindeki etkilerini incelemişler. Düşük yoğunluklu lazer grubunda, diğer gruplara kıyasla artan toplam nöron, miyelinli akson ve schwann hücresi sayısı gözlemlendiği rapor edilmiştir [229].

Van Breugel ve Bär ve ark. [230] schwann hücrelerini invitro olarak siyatik sinirden kültüre ederek düşük enerjili 632,8 nm' lik He-Ne lazer ışını uyguladılar. Kontrol hücrelerine kıyasla schwann hücrelerinde önemli ölçüde artış olduğunu ve bu durumda sinir rejenerasyonunda önemli bir etki yaratacağını söylediler.

Barez ve ark. [231] sıçanlarda siyatik sinirde aksonotmesiz seviyesinde hasar oluşturup, 21 gün süre boyunca DYLT uygulamışlar, hasar sonrası 1., 3., 5., 7., 14. ve 21. günlerde lazer ve kontrol gruptaki sıçanları kurban ederek histolojik olarak incelemişlerdir. DYLT uygulanan sinirlerin cerrahinin üçüncü gününden itibaren Wallerian dejenerasyonunda azalma, schwann hücre sayısında artış, yüksek akson yoğunluğu ve sinirde rejenerasyonu etkilediğini göstermişlerdir.

Yukarıdaki çalışmalarda uygulanan tedavilerin schwann hücre sayısını artışına katkı sağlayarak aksonal rejenerasyonun iyileşmesine etkisinin olduğunu söylemişlerdir. Bizim çalışmamızda 4. Haftada schwann hücre sayısı DYLT grubunda YYLT grubuna göre istatistiksel anlamlı olarak yüksekti. Fakat bu durum DYLT' nin YYLT' ne göre daha iyi rejeneratif kapasitesinin olduğunu göstermediği, inflamasyon sürecinin devam ettiğini göstermektedir.

Buchaim ve ark. [181] Yaptığı çalışmada yılan zehirinden elde edilmiş fibrin yapıştırıcısı ile 4 J/cm² enerji dozunda ve uygulama süresi 16 saniye ameliyattan 1 gün sonra ve toplam 5 hafta 830 nm' lik düşük yoğunluklu lazer tedavisini

kombine kullandığı çalışmasında histolojik incelemelerde myelinli olmak üzere rejenerere aksonların varlığını ortaya çıkartmışlardır.

Gomes ark. [148] yaptığı çalışmada 660 nm dalga boyunda 3,84 J/cm² dozunda toplam 21 gün olacak şekilde her gün 5 dk düşük yoğunluklu lazer uygulanmıştır. Histomorfometrik değerlendirmeler sonucunda lazer ile tedavi edilen grupta doku rejenerasyonunun, placebo grubuna kıyasla niteliksel ve niceliksel olarak daha üstün olduğunu ortaya koymuştur.

Diker ve ark. [232] yaptığı deneysel çalışmada, sıçanlarda İAN'ın ezilme yaralanmasını takiben 660 nm (kırmızı ışık spektral bölgesinde) ve 808 nm (NIR spektral bölgesinde) ile GaAlAs lazer ışınlamasının rejeneratif etkilerini karşılaştırmışlardır. Histopatolojik inceleme, 660 nm dalga boyuna sahip lazer ile uygulanan tedavinin sinir hasarı sonrası dejeneratif değişiklikleri tersine çevirmede yetersiz kaldığını, 808 nm dalga boyuna sahip lazer uygulanan grupta ise hücreler arası boşluklarda ödem ve kollajen lif birikimini göreceli olarak baskıladığını ve vücudun fizyolojik yapısını koruduğunu ortaya koydu. 808-nm lazer grubunda, 0-0,49 ve 0,7-1 arası optimal olmayan g-oran aralığına sahip sinir liflerinin yüzdesi, beklenenden önemli ölçüde düşüktü, dolayısıyla miyelinizasyon oranının daha iyi olduğunu göstermişlerdir. Histopatolojik incelemelerle uyumlu olarak, histomorfometrik incelemelerin sonuçları, 808 nm dalga boyunda ışınlamanın, yaralı sinirin rejenerasyonu sırasında aksonal yoğunluğu ve miyelin olgunlaşmasını arttırdığını göstermişlerdir.

Branşımız ile ilgili yapılan bazı çalışmalarda da maksillo mandibula deformiteleri onarım cerrahisinden sonra düşük yoğunluklu lazer uygulamasının başarılı bir yöntem olduğunu göstermektedir. Gasperini ve ark. [233] Bilateral sagittal split osteotomileri (BSSO) sonrası kombine uygulanan 660 nm ve 789 nm dalga boylu DYLT, diğer taraftaki lazer tedavisi uygulanmamış İAS'lerle karşılaştırdıklarında erken postoperatif dönemde sinir iyileşmesini hızlandırabileceğini söylemişlerdir. Guarini ve ark. [234] 810-nm GaAlAs lazer ışınlaması ile BSSO'dan sonra İAN'nin nörosensoriyel iyileşmesini arttırdığını gözlemlemişlerdir.

Lazer tedavilerinde uygulanacak dalga boyu, dozajı, uygulama süresi ve seanslar arası aralıklar ile ilgili oldukça farklı ve fazla sayıda çalışma bulunmaktadır. Fakat belirli bir protokol mevcut değildir. Yapılan bir çalışmada insanlarda İAS yaralanması

sonrası toplam 3 aylık sürede 20 seansın tedavi için yeterli olacağını belirtmişlerdir [235].

Bu çalışmada, siyatik sinirde ezilme tipi yaralanma modeli oluşturulmuştur. Tedavisinde biyositumulasyon ve rejeneratif etkilerini görebilmek için, YYLT ve DYLT ile ışınlama yapılarak haftada 3 gün toplamda 10 seans uygulanmıştır.

YYLT ile (1064nm dalga boyunda, her seans 60 sn ve 120 J) toplam tedavi sonunda 1200J ışınlama yapılmıştır. DYLT ile (650nm dalga boyunda, her seans 120 sn ve 2,4 J) toplam tedavi sonunda 24 J lük ışınlama yapılmıştır. Bu 30 günlük süreçte rejenerasyonun büyük bir bölümünün gerçekleşmesi beklenir ve yaralanmadan sonra haftalar içinde uygulanan tedavinin rejeneratif etkileri gözlemlenebilir. Sinirin yaralanma tipi, araştırılan sinir gibi faktörler rejenerasyon süresi arasında farklılık gösterebilir. Sinir hasar tipine bağlı lazer tedavisi protokolünün oluşturulması için daha çok çalışmaya ihtiyaç duyulmaktadır.

Yüksek yoğunluk lazer tedavisinin kontrollü hasar sonrası biyostimülasyon ve sinir rejenerasyonun üzerindeki etkisi ile ilgili ilk çalışma olsa da daha önce bu lazer ile yapılan mevcut çalışmalarda lazerin başarısını ortaya koymaktadır.

Alayat ve ark. [190] yaptıkları çalışmada Bell paralizi mevcut hastalarda 6 hafta boyunca (üç seans/haftada) toplam 18 tedavi seansı uygulayarak hem YYLT hem de DYLT' ni kullanmışlardır. Bell paralizi bulunan hastaların iyileşmesinde lazer tedavisinin etkili bir tedavi yöntemi olduğunu bulmuşlardır. Hem YYLT hem de DYLT, yüz masajı ve egzersizlerden daha etkili olduğunu ve YYLT'in DYLT'den daha başarılı olduğunu belirtmişlerdir. Lazer protokollerinde YYLT ve DYLT uygulanan hastaların egzersiz verilen hasta grubuna göre etkili olduğu ve YYLT'nin de DYLT'den daha etkili bir tedavi seçeneği olduğunu belirtmişlerdir [19]. Diğer bir çalışmalarında 12 haftalık takip sonrasında hastalarını üç gruba (YYLT ve sırt egzersizleri, sadece sırt egzersizleri, plasebo lazer ve sırt egzersizleri) ayırmışlardır. YYLT ve sırt egzersizi grubunun daha iyi sonuçlara sahip olduğunu bulmuşlar ancak diğer iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık tespit edememişlerdir [236].

Kheshi ve ark. YYLT ve DYLT' ni diz osteoartrisinde egzersizle birlikte uygulanan YYLT, egzersizle birlikte uygulanan DYLT'den daha etkili bulmuşlar ve diz osteoartritli hastaların tedavisinde her iki tedavi yönteminin de sadece

egzersiz uygulanan hasta sonuçlarından daha iyi olduğunu belirtmişlerdir [237]. Bizim çalışmamızda da YYLT uygulanan grupta DYLT ve kontrol gruplarına göre fonksiyonel parametrelerde daha iyi iyileşme sağladığı görülmüştür.

Çalışmamızdan elde ettiğimiz SFI sonuçları ile ilgili hasar sonrası 1.haftada her üç grupta ciddi fonksiyonel kayıplar olduğunu göstermektedir. Dahlin, 1. Haftada lazer uygulanan grupların SFI değerinin yüksek çıkması akson hasarından sonra 8. saatte nissl cisimlerinin dejenerasyonu(kromatolizis) çekirdeğin merkezden periferine göçü, hücre ve çekirdeğin şişmesi gibi faktörler meydana geldiğini belirtmiştir. Lokal faktörlerin etkisi ile büyüme konileri uygun bir yolak bulduklarında hedef doku yönünde hareket ederler. Yaralanma sonrası 1 hafta içinde bu olayın oluşmasına bağlı olarak SFI değerlerinde fonksiyonel kayıp izlenmesi daha önce yapılan çalışmalarda açıklanmıştır. Hasarın oluşturulmasından sonraki 24 saat içinde lazer tedavisinin kullanılması Dahlin' in tezini doğrulayarak ani fonksiyonel kaybı azaltabilir [10]. 2. Haftada kontrol grubu mevcut durumunu korurken YYLT ve DYLT grupları 1. Haftaya göre iyileşme gösterecek tüm gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamamıştır. 3. ve 4. Haftada YYLT grubunda kontrol ve DYLT grubuna göre daha iyi bir iyileşme izlenmiştir, DYLT grubunda ise Kontrol grubuna göre ortalama SFI değerine göre daha iyi bir sonuç gözlemlenmiştir. Fakat istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamamıştır Dolayısıyla YYLT' nin DYLT ve Kontrol gruplarına göre hasarlı sinir üzerindeki rejenerasyon kapasitesini hızlandırdığı, motor fonksiyonunun iyileşmesinde katkı sağladığı görülmüştür.

Sinir yaralanma öncesi tüm gruplardaki hayvanlar EMG ölçümü yapılarak, sağlıklı sinir kas fonksiyonunun amplitüt, latans, ve süre değerleri kayıt edilmiştir. Sinir hasarı oluşturulduktan hemen sonra kayıt edilen ilk değerlere göre amplitüt değerinin azaldığı, latans ve süre değerinin arttığı izlenmiştir. Erken bir dönemde lezyonun distalinden stimüle edilip bir ölçüm yapılması ile kastan normal fizyolojik yanıt alınması beklenirken proksimalinden stimülasyon sonucunda amplitüt seviyesinde azalma oluşabilir. Bu azalma distal amplitüdün %20 sinden fazla ise anlamlı kabul edilebilir. Proksimal bölgedeki ölçümde oluşan bu azalma demiyelinizan alan varlığıdır ve sinir liflerinin amplitüte katkısı olmayacaktır dolayısıyla süreç aksonal dejenerasyona gidecektir. Normalde latans ve iletim hızında bir değişiklik beklenmez fakat verilen hasar ile ilişkili olarak %20

oranında latans uzama ve iletim hızında azalma görülebilir. Çalışmamızda da erken dönem EMG incelemesinde hasarın proksimalinden stimülasyon uygulanmıştır.

30. gün EMG verilerinde lazer ile tedavi edilen (YYLT ve DYLT) gruplarda ve kontrol grubunda ampitüt verilerinde istatikselsel olarak bir fark izlenmemiştir. Ortalama değer olarak YYLT grubu, DYLT ve Kontrol grubuna göre yüksek çıkmıştır. Latans ve süre değerleri arasında YYLT grubu, DYLT ve kontrol grubuna göre istatikselsel olarak anlamlı olarak daha düşüktür. Amplitüt genliği kası yeniden innerve eden aksonların sayısını temsil ederken, latans ve süre miyelinli sinirlerin sayısı veya aksonların çapı ile ilgilidir [239-241]. YYLT grubunda miyelinli sinir sayısı ve akson çapı oluşumunun daha iyi olduğu şeklinde yorumlanabilir.

Hasar sonrasında Schwann hücreleri aksonal hasara cevap olarak IL-1 α , IL-1 β ve TNF- α üretimini arttırarak dejenerasyonun inflamatuvar fazını başlatırlar [72]. Schwann hücreleri hasarlı alana immün hücreleri çekerken hasardan 2 gün sonra proliferere olmaya başlarlar ve dejenere olan aksonların fagositozu 3. ve 4. gün aralığında başlar ve 2-3 hafta içerisinde azalarak devam eder [243]. Bizim çalışmamızda 30. Günde DYLT grubunda schwann hücre sayısı YYLT ve Kontrol grubuna yüksek miktarda ve istatikselsel olarak da anlamlı bir fark mevcuttu. G-oranı optimum aralıkta YYLT grubunda değer olarak diğer gruplardan yüksekti. SFİ ve EMG ölçümleri değerleri ile bütünsel olarak ele alırsak, 30. günde DYLT grubunda schwann sayısının fazla olması dejenerasyonun devam ettiğini ve g-oranı değerinde olgun akson sayısının az olması ise bize rejenerasyonun gecikmesini, YYLT grubunda ise schwann hücre sayısının az olması ve g-oranı tablosunda olgun akson sayısının fazla olması ile rejenerasyon sürecini hızlandırdığı düşünülebilir.

6. SONUÇLAR

Bu çalışmada da YYLT nin sinir rejenerasyonu üzerindeki etkisini araştırmayı amaçladık. Bu çalışmadan elde edilen bilgiler doğrultusunda:

1. YYLT nin fonksiyonel iyileşmeye etkisinin DYLT ne ve kontrol grubuna göre daha yüksek olduğu, DYLT nin de fonksiyonel iyileşmeye katkısı olsa da oluşan farkın anlamlı olmadığı tespit edilmiştir.
2. YYLT nin latans ve süre gibi elektrofizyolojik parametreler üzerinde olumlu etkiler yarattığı gözlenmiştir. Bu doğrultuda YYLT nin myelin üretimi ve kalitesiyle ilişkili elektrofizyolojik parametreler üzerine olumlu etkileri olduğu düşünülebilir.
3. Histolojik olarak schwann hücre sayısı DYLT grubunda istatistiksel olarak yüksek çıkmıştır. Bu durum 30. günde inflamasyon durumunun devam ettiğini ve rejenerasyonun geciktiği şeklinde yorumlanabilir.
4. Optimal aralık 0,55-0,69 olan G-ratio oranlamasında YYLT nin DYLT ve kontrol grubuna göre olumlu bir sonuç çıktığı kanaatine ulaşılsa da istatistiksel olarak bir fark bulunmadığı görülmüştür.
5. Sonuç olarak yaptığımız çalışmada YYLT grubu fonksiyonel, elektrofizyolojik ve histolojik parametreler çerçevesinde değerlendirildiğinde DYLT ve kontrol gruplarına göre sinir rejenerasyonunun olumlu yönde iyileşmesinde başarı sağlamaktadır.

Klinik uygulamalarda sinir rejenerasyonu sağlamak için YYLT umut verici yeni yöntemler olarak güvenle kullanılabilir. Lazer tedavisinde optimum protokolün oluşturulması için daha çok çalışmaya ihtiyaç duyulmaktadır.

KAYNAKLAR

- [1] **Jessen, K. R. ve Arthur-Farraj, P.** (2019). Repair Schwann cell update: Adaptive reprogramming, EMT, and stemness in regenerating nerves. *Glia*, 67(3), 421-437.
- [2] **Gocmen, S., Sirin, S., Oysul, K., Ulas, U. H. ve Oztas, E.** (2012). The effects of low-dose radiation in the treatment of sciatic nerve injury in rats. *Turk Neurosurg*, 22(2), 167-173.
- [3] **Chen S, Chen ZG, Dai H, Ding J, Guo J, Han N, et al.** (2015). Repair, protection and regeneration of peripheral nerve injury. *Neural Regen Res*, 10(11), 1777-1798.
- [4] **Gaudin, R., Knipfer, C., Henningsen, A., Smeets, R., Heiland, M. ve Hadlock, T.** (2016). Approaches to Peripheral Nerve Repair: Generations of Biomaterial Conduits Yielding to Replacing Autologous Nerve Grafts in Craniomaxillofacial Surgery. *Biomed Res Int*, 2016, 3856262.
- [5] **Grant, G. A., Goodkin, R. ve Kliot, M.** (1999). Evaluation and surgical management of peripheral nerve problems. *Neurosurgery*, 44(4), 825-839; discussion 839-840.
- [6] **Sunderland, S.** (1990). The anatomy and physiology of nerve injury. *Muscle Nerve*, 13(9), 771-784.
- [7] **Matsuse, D., Kitada, M., Kohama, M., Nishikawa, K., Makinoshima, H., Wakao, S., ve ark.** (2010). Human umbilical cord-derived mesenchymal stromal cells differentiate into functional Schwann cells that sustain peripheral nerve regeneration. *J Neuropathol Exp Neurol*, 69(9), 973-985.
- [8] **Pan, H. C., Sheu, M. L., Su, H. L., Chen, Y. J., Chen, C. J., Yang, D. Y., ve ark.** (2011). Magnesium supplement promotes sciatic nerve regeneration and down-regulates inflammatory response. *Magnes Res*, 24(2), 54-70.
- [9] **Winograd, J. M., Mackinnon, S. E.** (2006). Peripheral Nerve injuries Repair and Reconstruction. In *Mathes SJ, editor. Plastic surgery. 2th ed* (ss. 471–514.) Philadelphia: Saunders Elsevier.
- [10] **Dahlin, L. B.** (2004). The biology of nerve injury and repair. *Journal of the American Society for Surgery of the Hand*, 4(3), 143-155.
- [11] **Jerjes, W., Upile, T., Shah, P., Nhembe, F., Gudka, D., Kafas, P., ve ark.** (2010). Risk factors associated with injury to the inferior alveolar and lingual

nerves following third molar surgery-revisited. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*, 109(3), 335-345.

- [12] **Pogrel, M. A. ve Kaban, L. B.** (1993). Injuries to the inferior alveolar and lingual nerves. *J Calif Dent Assoc*, 21(1), 50-54.
- [13] **Kushnerev, E. ve Yates, J. M.** (2015). Evidence-based outcomes following inferior alveolar and lingual nerve injury and repair: a systematic review. *J Oral Rehabil*, 42(10), 786-802.
- [14] **Politis, C., Lambrichts, I. ve Agbaje, J. O.** (2014). Neuropathic pain after orthognathic surgery. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol*, 117(2), e102-107.
- [15] **Politis, C., Sun, Y., Lambrichts, I. ve Agbaje, J. O.** (2013). Self-reported hypoesthesia of the lower lip after sagittal split osteotomy. *Int J Oral Maxillofac Surg*, 42(7), 823-829.
- [16] **Shen, C. C., Yang, Y. C., Huang, T. B., Chan, S. C. ve Liu, B. S.** (2013). Low-Level Laser-Accelerated Peripheral Nerve Regeneration within a Reinforced Nerve Conduit across a Large Gap of the Transected Sciatic Nerve in Rats. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2013, 175629.
- [17] **Gigo-Benato, D., Geuna, S. ve Rochkind, S.** (2005). Phototherapy for enhancing peripheral nerve repair: a review of the literature. *Muscle Nerve*, 31(6), 694-701.
- [18] **Muniz, X. C., de Assis, A. C. C., de Oliveira, B. S. A., Ferreira, L. F. R., Bilal, M., Iqbal, H. M. N., ve ark.** (2021). Efficacy of low-level laser therapy in nerve injury repair-a new era in therapeutic agents and regenerative treatments. *Neurol Sci*, 42(10), 4029-4043.
- [19] **Venosa, M., Romanini, E., Padua, R. ve Cerciello, S.** (2019). Comparison of high-intensity laser therapy and combination of ultrasound treatment and transcutaneous nerve stimulation in patients with cervical spondylosis: a randomized controlled trial. *Lasers Med Sci*, 34(5), 947-953.
- [20] **Kim, G. J., Choi, J., Lee, S., Jeon, C. ve Lee, K.** (2016). The effects of high intensity laser therapy on pain and function in patients with knee osteoarthritis. *J Phys Ther Sci*, 28(11), 3197-3199.
- [21] **Yilmaz, M., Tarakci, D. ve Tarakci, E.** (2020). Comparison of high-intensity laser therapy and combination of ultrasound treatment and transcutaneous

- nerve stimulation on cervical pain associated with cervical disc herniation: A randomized trial. *Complement Ther Med*, 49, 102295.
- [22] **Vijayavenkataraman, S.** (2020). Nerve guide conduits for peripheral nerve injury repair: A review on design, materials and fabrication methods. *Acta Biomater*, 106, 54-69.
- [23] **Hussain, G., Wang, J., Rasul, A., Anwar, H., Qasim, M., Zafar, S., ve ark.** (2020). Current Status of Therapeutic Approaches against Peripheral Nerve Injuries: A Detailed Story from Injury to Recovery. *Int J Biol Sci*, 16(1), 116-134.
- [24] **Geuna, S., Raimondo, S., Ronchi, G., Di Scipio, F., Tos, P., Czaja, K., ve ark.** (2009). Chapter 3: Histology of the peripheral nerve and changes occurring during nerve regeneration. *Int Rev Neurobiol*, 87, 27-46.
- [25] **Ross, M. H., & Pawlina, W.** (2006). *Histology: A text and atlas : with correlated cell and molecular biology*. Baltimore, MD: Lippincott Williams & Wilkins.
- [26] **Zhang, M., Li, L., An, H., Zhang, P. ve Liu, P.** (2021). Repair of Peripheral Nerve Injury Using Hydrogels Based on Self-Assembled Peptides. *Gels*, 7(4).
- [27] **Henry Gray, P. L. W., Lawrence H Bannister.** (1999). *Gray's anatomy : the anatomical basis of medicine and surgery*. 38th ed. New York Churchill Livingstone.
- [28] **Dillingham, T. R. ve Belandres, P. V.** (1998). *Peripheral nerve injuries. In Rehabilitation of the injured combatant.*(ss. 419–574). Washington, D.C.
- [29] **Ryu, J., Beimesch, C. F. ve Lalli, T. J.** (2011). (iii) Peripheral nerve repair. *Orthopaedics and Trauma*, 25(3), 174-180.
- [30] **Callaghan, B. ve Feldman, E.** (2013). The metabolic syndrome and neuropathy: therapeutic challenges and opportunities. *Ann Neurol*, 74(3), 397-403.
- [31] **Gaudet, A. D., Popovich, P. G. ve Ramer, M. S.** (2011). Wallerian degeneration: gaining perspective on inflammatory events after peripheral nerve injury. *J Neuroinflammation*, 8, 110.

- [32] **Battiston, B., Papalia, I., Tos, P. ve Geuna, S.** (2009). Chapter 1: Peripheral nerve repair and regeneration research: a historical note. *Int Rev Neurobiol*, 87, 1-7.
- [33] **Wang, M. L., Rivlin, M., Graham, J. G. ve Beredjiklian, P. K.** (2019). Peripheral nerve injury, scarring, and recovery. *Connect Tissue Res*, 60(1), 3-9.
- [34] **Geuna, S., Gnani, S., Perroteau, I., Tos, P. ve Battiston, B.** (2013). Tissue engineering and peripheral nerve reconstruction: an overview. *Int Rev Neurobiol*, 108, 35-57.
- [35] **Swett, J. E., Wikholm, R. P., Blanks, R. H., Swett, A. L. ve Conley, L. C.** (1986). Motoneurons of the rat sciatic nerve. *Exp Neurol*, 93(1), 227-252.
- [36] **Swett, J. E., Torigoe, Y., Elie, V. R., Bourassa, C. M. ve Miller, P. G.** (1991). Sensory neurons of the rat sciatic nerve. *Exp Neurol*, 114(1), 82-103.
- [37] **Siemionow, M. ve Brzezicki, G.** (2009). Chapter 8: Current techniques and concepts in peripheral nerve repair. *Int Rev Neurobiol*, 87, 141-172.
- [38] **Battiston, B., Geuna, S., Ferrero, M. ve Tos, P.** (2005). Nerve repair by means of tubulization: literature review and personal clinical experience comparing biological and synthetic conduits for sensory nerve repair. *Microsurgery*, 25(4), 258-267.
- [39] **Kaplan, S., Odaci, E., Unal, B., Sahin, B. ve Fornaro, M.** (2009). Chapter 2: Development of the peripheral nerve. *Int Rev Neurobiol*, 87, 9-26.
- [40] **Battiston, B., Raimondo, S., Tos, P., Gaidano, V., Audisio, C., Scevola, A., ve ark.** (2009). Chapter 11: Tissue engineering of peripheral nerves. *Int Rev Neurobiol*, 87, 227-249.
- [41] **Tezcan, A. H.** (2017). *Peripheral Nerve Injury and Current Treatment Strategies*. sine loco: IntechOpen.
- [42] **Alvites, R., Rita Caseiro, A., Santos Pedrosa, S., Vieira Branquinho, M., Ronchi, G., Geuna, S., ve ark.** (2018). Peripheral nerve injury and axonotmesis: State of the art and recent advances. *Cogent Medicine*, 5(1), 1466404.

- [43] **Kornfeld, T., Vogt, P. M. ve Radtke, C.** (2019). Nerve grafting for peripheral nerve injuries with extended defect sizes. *Wien Med Wochenschr*, 169(9-10), 240-251.
- [44] **Lundborg, G. r.** (1988). The nerve trunk. In *Nerve injury and repair*.(ss. 32–63) Edinburgh: Churchill Livingstone.
- [45] **Robinson, L. R.** (2000). Traumatic injury to peripheral nerves. *Muscle Nerve*, 23(6), 863-873.
- [46] **Antoniadis, G., Kretschmer, T., Pedro, M. T., Konig, R. W., Heinen, C. P. ve Richter, H. P.** (2014). Iatrogenic nerve injuries: prevalence, diagnosis and treatment. *Dtsch Arztebl Int*, 111(16), 273-279.
- [47] **Kretschmer, T., Heinen, C. W., Antoniadis, G., Richter, H. P. ve Konig, R. W.** (2009). Iatrogenic nerve injuries. *Neurosurg Clin N Am*, 20(1), 73-90, vii.
- [48] **Lalkhen, A. G. ve Bhatia, K.** (2012). Perioperative peripheral nerve injuries. *Continuing Education in Anaesthesia, Critical Care & Pain*, 12, 38-42.
- [49] **Brull, R., Hadzic, A., Reina, M. A. ve Barrington, M. J.** (2015). Pathophysiology and Etiology of Nerve Injury Following Peripheral Nerve Blockade. *Reg Anesth Pain Med*, 40(5), 479-490.
- [50] **Rodriguez, J., Taboada, M., Garcia, F., Bermudez, M., Amor, M. ve Alvarez, J.** (2011). Intraneural hematoma after nerve stimulation-guided femoral block in a patient with factor XI deficiency: case report. *J Clin Anesth*, 23(3), 234-237.
- [51] **Seddon H. J.** (1942). A Classification of Nerve Injuries. *British medical journal*, 2(4260), 237–239.
- [52] **Sunderland, S.** (1951). A classification of peripheral nerve injuries producing loss of function. *Brain*, 74(4), 491-516.
- [53] **Yousefi, F., Lavi Arab, F., Nikkhah, K., Amiri, H., & Mahmoudi, M.** (2019). Novel approaches using mesenchymal stem cells for curing peripheral nerve injuries. *Life sciences*, 221, 99–108.
- [54] **Yi, S., Zhang, Y., Gu, X., Huang, L., Zhang, K., Qian, T., ve ark.** (2020). Application of stem cells in peripheral nerve regeneration. *Burns Trauma*, 8, tkaa002.
- [55] **Lee, A. C., Yu, V. M., Lowe, J. B., 3rd, Brenner, M. J., Hunter, D. A., Mackinnon, S. E., ve ark.** (2003). Controlled release of nerve growth factor enhances sciatic nerve regeneration. *Exp Neurol*, 184(1), 295-303.

- [56] **Lopes, B., Sousa, P., Alvites, R., Branquinho, M., Sousa, A. C., Mendonca, C., ve ark.** (2022). Peripheral Nerve Injury Treatments and Advances: One Health Perspective. *Int J Mol Sci*, 23(2).
- [57] **Tos, P., Ronchi, G., Papalia, I., Sallen, V., Legagneux, J., Geuna, S., ve ark.** (2009). Chapter 4: Methods and protocols in peripheral nerve regeneration experimental research: part I-experimental models. *Int Rev Neurobiol*, 87, 47-79.
- [58] **Tos, P., Ronchi, G., Geuna, S. ve Battiston, B.** (2013). Future perspectives in nerve repair and regeneration. *Int Rev Neurobiol*, 109, 165-192.
- [59] **Ramón y, C. S., May, R. M.** (1928). *Degeneration & regeneration of the nervous system*. London: Oxford University Press, Humphrey Milford.
- [60] **Brushart TM.** (1999). Nerve repair and grafting. In: *Green DP, Hotchkiss RN, Pederson WC, editor. Green's operative hand surgery. Vol. 2.* (ss. 1381–403). Philadelphia: Churchill Livingstone.
- [61] **Fawcett, J. W. ve Keynes, R. J.** (1990). Peripheral nerve regeneration. *Annu Rev Neurosci*, 13, 43-60.
- [62] **Mira, J.-C.** (1984). Effects of Repeated Denervation on Muscle Reinnervation. *Clinics in Plastic Surgery*, 11(1), 31-38.
- [63] **Sunderland, S. S.** (1978). *Nerves and Nerve Injuries 2nd Ed.* Churchill Livingstone, Edinburgh.
- [64] **Terzis, J.K., Smith, K.L.** (1990). Repair and Grafting of the Peripheral Nerve. *Plastic Surgery*. Vol. 1, W.B. Saunders Company; 631-697. [65]
- [65] **Lundborg, G.** (1987). Nerve regeneration and repair. A review. *Acta Orthop Scand*, 58(2), 145-169.
- [66] **Maggi, S. P., Lowe, J. B., 3rd ve Mackinnon, S. E.** (2003). Pathophysiology of nerve injury. *Clin Plast Surg*, 30(2), 109-126.
- [67] **Waller, A.** (1851). Experiments on the Section of the Glosso-Pharyngeal and Hypoglossal Nerves of the Frog, and Observations of the Alterations Produced Thereby in the Structure of Their Primitive Fibres. *Edinb Med Surg J*, 76(189), 369-376.
- [68] **Menorca, R. M., Fussell, T. S. ve Elfar, J. C.** (2013). Nerve physiology: mechanisms of injury and recovery. *Hand Clin*, 29(3), 317-330.

- [69] **Pfister, B. J., Gordon, T., Loverde, J. R., Kochar, A. S., Mackinnon, S. E. ve Cullen, D. K.** (2011). Biomedical engineering strategies for peripheral nerve repair: surgical applications, state of the art, and future challenges. *Crit Rev Biomed Eng*, 39(2), 81-124.
- [70] **Lubinska, L.** (1982). Patterns of Wallerian degeneration of myelinated fibres in short and long peripheral stumps and in isolated segments of rat phrenic nerve. Interpretation of the role of axoplasmic flow of the trophic factor. *Brain Res*, 233(2), 227-240.
- [71] **Schlaepfer, W. W.** (1977). Structural alterations of peripheral nerve induced by the calcium ionophore A23187. *Brain Res*, 136(1), 1-9.
- [72] **Shamash, S., Reichert, F. ve Rotshenker, S.** (2002). The cytokine network of Wallerian degeneration: tumor necrosis factor-alpha, interleukin-1alpha, and interleukin-1beta. *J Neurosci*, 22(8), 3052-3060.
- [73] **Martini, R., Fischer, S., Lopez-Vales, R. ve David, S.** (2008). Interactions between Schwann cells and macrophages in injury and inherited demyelinating disease. *Glia*, 56(14), 1566-1577.
- [74] **Toews, A. D., Barrett, C. ve Morell, P.** (1998). Monocyte chemoattractant protein 1 is responsible for macrophage recruitment following injury to sciatic nerve. *J Neurosci Res*, 53(2), 260-267.
- [75] **Taskinen, H. S. ve Roytta, M.** (2000). Increased expression of chemokines (MCP-1, MIP-1alpha, RANTES) after peripheral nerve transection. *J Peripher Nerv Syst*, 5(2), 75-81.
- [76] **Perrin, F. E., Lacroix, S., Aviles-Trigueros, M. ve David, S.** (2005). Involvement of monocyte chemoattractant protein-1, macrophage inflammatory protein-1alpha and interleukin-1beta in Wallerian degeneration. *Brain*, 128(Pt 4), 854-866.
- [77] **Mueller, M., Leonhard, C., Wacker, K., Ringelstein, E. B., Okabe, M., Hickey, W. F., ve ark.** (2003). Macrophage response to peripheral nerve injury: the quantitative contribution of resident and hematogenous macrophages. *Lab Invest*, 83(2), 175-185.
- [78] **Perry, V. H., Brown, M. C. ve Gordon, S.** (1987). The macrophage response to central and peripheral nerve injury. A possible role for macrophages in regeneration. *J Exp Med*, 165(4), 1218-1223.

- [79] **Bruck, W.** (1997). The role of macrophages in Wallerian degeneration. *Brain Pathol*, 7(2), 741-752.
- [80] **Hall, S. M.** (1989). Regeneration in the peripheral nervous system. *Neuropathol Appl Neurobiol*, 15(6), 513-529.
- [81] **Baron-Van Evercooren, A., Kleinman, H. K., Ohno, S., Marangos, P., Schwartz, J. P. ve Dubois-Dalcq, M. E.** (1982). Nerve growth factor, laminin, and fibronectin promote neurite growth in human fetal sensory ganglia cultures. *J Neurosci Res*, 8(2-3), 179-193.
- [82] **Hall, S.** (1997). Axonal regeneration through acellular muscle grafts. *J Anat*, 190 (Pt 1), 57-71.
- [83] **Liu, H. M.** (1996). Growth factors and extracellular matrix in peripheral nerve regeneration, studied with a nerve chamber. *J Peripher Nerv Syst*, 1(2), 97-110.
- [84] **Robert, R. C., Bacchetti, P. ve Pogrel, M. A.** (2005). Frequency of trigeminal nerve injuries following third molar removal. *J Oral Maxillofac Surg*, 63(6), 732-735; discussion 736.
- [85] **Andrabi, S. M., Alam, S., Zia, A., Khan, M. H. ve Kumar, A.** (2014). Mental nerve paresthesia secondary to initiation of endodontic therapy: a case report. *Restor Dent Endod*, 39(3), 215-219.
- [86] **Pogrel, M. A.** (2007). Damage to the inferior alveolar nerve as the result of root canal therapy. *J Am Dent Assoc*, 138(1), 65-69.
- [87] **Harn, S. D. ve Durham, T. M.** (1990). Incidence of lingual nerve trauma and postinjection complications in conventional mandibular block anesthesia. *J Am Dent Assoc*, 121(4), 519-523.
- [88] **Renton, T. ve Yilmaz, Z.** (2012). Managing iatrogenic trigeminal nerve injury: a case series and review of the literature. *Int J Oral Maxillofac Surg*, 41(5), 629-637.
- [89] **Rood, J. P. ve Shehab, B. A.** (1990). The radiological prediction of inferior alveolar nerve injury during third molar surgery. *Br J Oral Maxillofac Surg*, 28(1), 20-25.
- [90] **Girard, K. R.** (1979). Considerations in the management of damage to the mandibular nerve. *J Am Dent Assoc*, 98(1), 65-71.
- [91] **Cheung, L. K., Leung, Y. Y., Chow, L. K., Wong, M. C., Chan, E. K. ve Fok, Y. H.** (2010). Incidence of neurosensory deficits and recovery after lower

third molar surgery: a prospective clinical study of 4338 cases. *Int J Oral Maxillofac Surg*, 39(4), 320-326.

- [92] **Lee, C. T., Zhang, S., Leung, Y. Y., Li, S. K., Tsang, C. C. ve Chu, C. H.** (2015). Patients' satisfaction and prevalence of complications on surgical extraction of third molar. *Patient Prefer Adherence*, 9, 257-263.
- [93] **Leung, Y. Y. ve Cheung, L. K.** (2011). Risk factors of neurosensory deficits in lower third molar surgery: an literature review of prospective studies. *Int J Oral Maxillofac Surg*, 40(1), 1-10.
- [94] **Kim, J. W., Cha, I. H., Kim, S. J. ve Kim, M. R.** (2012). Which risk factors are associated with neurosensory deficits of inferior alveolar nerve after mandibular third molar extraction? *J Oral Maxillofac Surg*, 70(11), 2508-2514.
- [95] **Juodzbaly, G., Wang, H. L. ve Sabalys, G.** (2011). Injury of the Inferior Alveolar Nerve during Implant Placement: a Literature Review. *J Oral Maxillofac Res*, 2(1), e1.
- [96] **Kiyak, H. A., Beach, B. H., Worthington, P., Taylor, T., Bolender, C. ve Evans, J.** (1990). Psychological impact of osseointegrated dental implants. *Int J Oral Maxillofac Implants*, 5(1), 61-69.
- [97] **Bartling, R., Freeman, K. ve Kraut, R. A.** (1999). The incidence of altered sensation of the mental nerve after mandibular implant placement. *J Oral Maxillofac Surg*, 57(12), 1408-1412.
- [98] **Ellies, L. G. ve Hawker, P. B.** (1993). The prevalence of altered sensation associated with implant surgery. *Int J Oral Maxillofac Implants*, 8(6), 674-679.
- [99] **Hirsch, J. M. ve Branemark, P. I.** (1995). Fixture stability and nerve function after transposition and lateralization of the inferior alveolar nerve and fixture installation. *Br J Oral Maxillofac Surg*, 33(5), 276-281.
- [100] **Khawaja, N. ve Renton, T.** (2009). Case studies on implant removal influencing the resolution of inferior alveolar nerve injury. *Br Dent J*, 206(7), 365-370.
- [101] **Kim, Y. T., Pang, K. M., Jung, H. J., Kim, S. M., Kim, M. J. ve Lee, J. H.** (2013). Clinical outcome of conservative treatment of injured inferior alveolar nerve during dental implant placement. *J Korean Assoc Oral Maxillofac Surg*, 39(3), 127-133.
- [102] **Agbaje, J. O., Salem, A. S., Lambrichts, I., Jacobs, R. ve Politis, C.** (2015). Systematic review of the incidence of inferior alveolar nerve injury in bilateral

- sagittal split osteotomy and the assessment of neurosensory disturbances. *Int J Oral Maxillofac Surg*, 44(4), 447-451.
- [103] **Monnazzi, M. S., Real Gabrielli, M. F., Passeri, L. A., Cabrini Gabrielli, M. A., Spin-Neto, R. ve Pereira-Filho, V. A.** (2014). Inferior alveolar nerve function after sagittal split osteotomy by reciprocating saw or piezosurgery instrument: prospective double-blinded study. *J Oral Maxillofac Surg*, 72(6), 1168-1172.
- [104] **Aziz, S. R., Pulse, C., Dourmas, M. A. ve Roser, S. M.** (2002). Inferior alveolar nerve paresthesia associated with a mandibular dentigerous cyst. *J Oral Maxillofac Surg*, 60(4), 457-459.
- [105] **Hamada, Y., Yamada, H., Hamada, A., Kondoh, T., Suzuki, M., Noguchi, K., ve ark.** (2005). Simultaneous paresthesia of the lingual nerve and inferior alveolar nerve caused by a radicular cyst. *J Endod*, 31(10), 764-766.
- [106] **Panula, K., Finne, K. ve Oikarinen, K.** (2001). Incidence of complications and problems related to orthognathic surgery: a review of 655 patients. *J Oral Maxillofac Surg*, 59(10), 1128-1136; discussion 1137.
- [107] **Westermarck, A., Bystedt, H. ve von Konow, L.** (1998). Inferior alveolar nerve function after sagittal split osteotomy of the mandible: correlation with degree of intraoperative nerve encounter and other variables in 496 operations. *Br J Oral Maxillofac Surg*, 36(6), 429-433.
- [108] **Seo, K., Tanaka, Y., Terumitsu, M. ve Someya, G.** (2004). Efficacy of steroid treatment for sensory impairment after orthognathic surgery. *J Oral Maxillofac Surg*, 62(10), 1193-1197.
- [109] **Mensink, G., Gooris, P. J., Bergsma, J. E., van Hooft, E. ve van Merkesteyn, J. P.** (2014). Influence of BSSO surgical technique on postoperative inferior alveolar nerve hypoesthesia: a systematic review of the literature. *J Craniomaxillofac Surg*, 42(6), 976-982.
- [110] **Al-Bishri, A., Rosenquist, J. ve Sunzel, B.** (2004). On neurosensory disturbance after sagittal split osteotomy. *J Oral Maxillofac Surg*, 62(12), 1472-1476.
- [111] **Kallela, I., Laine, P., Suuronen, R., Lindqvist, C. ve Iizuka, T.** (2005). Assessment of material- and technique-related complications following sagittal

- split osteotomies stabilized by biodegradable polylactide screws. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*, 99(1), 4-10.
- [112] **McLeod, N. M. ve Bowe, D. C.** (2016). Nerve injury associated with orthognathic surgery. Part 3: lingual, infraorbital, and optic nerves. *Br J Oral Maxillofac Surg*, 54(4), 372-375.
- [113] **Jacks, S. C., Zuniga, J. R., Turvey, T. A. ve Schalit, C.** (1998). A retrospective analysis of lingual nerve sensory changes after mandibular bilateral sagittal split osteotomy. *J Oral Maxillofac Surg*, 56(6), 700-704; discussion 705.
- [114] **Becelli, R., Fini, G., Renzi, G., Giovannetti, F. ve Roefaro, E.** (2004). Complications of bicortical screw fixation observed in 482 mandibular sagittal osteotomies. *J Craniofac Surg*, 15(1), 64-68.
- [115] **Schultze-Mosgau, S., Krems, H., Ott, R. ve Neukam, F. W.** (2001). A prospective electromyographic and computer-aided thermal sensitivity assessment of nerve lesions after sagittal split osteotomy and Le Fort I osteotomy. *J Oral Maxillofac Surg*, 59(2), 128-138; discussion 138-129.
- [116] **Posnick, J. C., Al-Qattan, M. M. ve Stepner, N. M.** (1996). Alteration in facial sensibility in adolescents following sagittal split and chin osteotomies of the mandible. *Plast Reconstr Surg*, 97(5), 920-927.
- [117] **Halpern, L. R., Kaban, L. B. ve Dodson, T. B.** (2004). Perioperative neurosensory changes associated with treatment of mandibular fractures. *J Oral Maxillofac Surg*, 62(5), 576-581.
- [118] **Paolo Boffano, M. F. R., Cesare Gallezio, K. Karagozoglul, Tymour Forouzanfar.** (2014). Inferior Alveolar Nerve Injuries Associated with Mandibular Fractures at Risk: A Two-Center Retrospective Study. *Craniofacial Trauma Reconstruction*, 7:280–283.
- [119] **Poorian, B., Bemanali, M. ve Chavoshinejad, M.** (2016). Evaluation of Sensorimotor Nerve Damage in Patients with Maxillofacial Trauma; a Single Center Experience. *Bull Emerg Trauma*, 4(2), 88-92.
- [120] **Bagheri, S. C., Meyer, R. A., Khan, H. A., Wallace, J. ve Steed, M. B.** (2010). Microsurgical repair of the peripheral trigeminal nerve after

mandibular sagittal split ramus osteotomy. *J Oral Maxillofac Surg*, 68(11), 2770-2782.

- [121] **Grinsell, D. ve Keating, C. P.** (2014). Peripheral nerve reconstruction after injury: a review of clinical and experimental therapies. *Biomed Res Int*, 2014, 698256.
- [122] **Raza, C., Riaz, H. A., Anjum, R. ve Shakeel, N. U. A.** (2020). Repair strategies for injured peripheral nerve: Review. *Life Sci*, 243, 117308.
- [123] **Li, R., Liu, Z., Pan, Y., Chen, L., Zhang, Z. ve Lu, L.** (2014). Peripheral nerve injuries treatment: a systematic review. *Cell Biochem Biophys*, 68(3), 449-454.
- [124] **Isvoranu, G., Manole, E. ve Neagu, M.** (2021). Gait Analysis Using Animal Models of Peripheral Nerve and Spinal Cord Injuries. *Biomedicines*, 9(8).
- [125] **Leite, A. P. S., Pinto, C. G., Tiburcio, F. C., Sartori, A. A., de Castro Rodrigues, A., Barraviera, B., ve ark.** (2019). Heterologous fibrin sealant potentiates axonal regeneration after peripheral nerve injury with reduction in the number of suture points. *Injury*, 50(4), 834-847.
- [126] **Jiang, X., Lim, S. H., Mao, H. Q. ve Chew, S. Y.** (2010). Current applications and future perspectives of artificial nerve conduits. *Exp Neurol*, 223(1), 86-101.
- [127] **Gu, X., Ding, F., Yang, Y. ve Liu, J.** (2011). Construction of tissue engineered nerve grafts and their application in peripheral nerve regeneration. *Prog Neurobiol*, 93(2), 204-230.
- [128] **Nichols, C. M., Brenner, M. J., Fox, I. K., Tung, T. H., Hunter, D. A., Rickman, S. R., ve ark.** (2004). Effects of motor versus sensory nerve grafts on peripheral nerve regeneration. *Exp Neurol*, 190(2), 347-355.
- [129] **Panseri, S., Cunha, C., Lowery, J., Del Carro, U., Taraballi, F., Amadio, S., ve ark.** (2008). Electrospun micro- and nanofiber tubes for functional nervous regeneration in sciatic nerve transections. *BMC Biotechnol*, 8, 39.
- [130] **Muir, D.** (2010). The potentiation of peripheral nerve sheaths in regeneration and repair. *Exp Neurol*, 223(1), 102-111.
- [131] **Mackinnon, S. E., Doolabh, V. B., Novak, C. B. ve Trulock, E. P.** (2001). Clinical outcome following nerve allograft transplantation. *Plast Reconstr Surg*, 107(6), 1419-1429.

- [132] **Pierucci, A., de Duek, E. A. ve de Oliveira, A. L.** (2008). Peripheral nerve regeneration through biodegradable conduits prepared using solvent evaporation. *Tissue Eng Part A*, 14(5), 595-606.
- [133] **Guenard, V., Kleitman, N., Morrissey, T. K., Bunge, R. P. ve Aebischer, P.** (1992). Syngeneic Schwann cells derived from adult nerves seeded in semipermeable guidance channels enhance peripheral nerve regeneration. *J Neurosci*, 12(9), 3310-3320.
- [134] **Mosahebi, A., Fuller, P., Wiberg, M. ve Terenghi, G.** (2002). Effect of allogeneic Schwann cell transplantation on peripheral nerve regeneration. *Exp Neurol*, 173(2), 213-223.
- [135] **Ohta, M., Suzuki, Y., Chou, H., Ishikawa, N., Suzuki, S., Tanihara, M., ve ark.** (2004). Novel heparin/alginate gel combined with basic fibroblast growth factor promotes nerve regeneration in rat sciatic nerve. *J Biomed Mater Res A*, 71(4), 661-668.
- [136] **Wang, S., Cai, Q., Hou, J., Bei, J., Zhang, T., Yang, J., ve ark.** (2003). Acceleration effect of basic fibroblast growth factor on the regeneration of peripheral nerve through a 15-mm gap. *J Biomed Mater Res A*, 66(3), 522-531.
- [137] **Modrak, M., Talukder, M. A. H., Gurgenshvili, K., Noble, M. ve Elfar, J. C.** (2020). Peripheral nerve injury and myelination: Potential therapeutic strategies. *J Neurosci Res*, 98(5), 780-795.
- [138] **Jensen, P. G. ve Larson, J. R.** (2001). Management of painful diabetic neuropathy. *Drugs Aging*, 18(10), 737-749.
- [139] **Takatori, M., Kuroda, Y. ve Hirose, M.** (2006). Local anesthetics suppress nerve growth factor-mediated neurite outgrowth by inhibition of tyrosine kinase activity of TrkA. *Anesth Analg*, 102(2), 462-467.
- [140] **Cassuto, J., Sinclair, R. ve Bonderovic, M.** (2006). Anti-inflammatory properties of local anesthetics and their present and potential clinical implications. *Acta Anaesthesiol Scand*, 50(3), 265-282.
- [141] **Chow, R. T., Johnson, M. I., Lopes-Martins, R. A. ve Bjordal, J. M.** (2009). Efficacy of low-level laser therapy in the management of neck pain: a systematic review and meta-analysis of randomised placebo or active-treatment controlled trials. *Lancet*, 374(9705), 1897-1908.

- [142] **Gungormus, M. ve Akyol, U.** (2009). The effect of gallium-aluminum-arsenide 808-nm low-level laser therapy on healing of skin incisions made using a diode laser. *Photomed Laser Surg*, 27(6), 895-899.
- [143] **Buchaim, R. L., Andreo, J. C., Barraviera, B., Ferreira Junior, R. S., Buchaim, D. V., Rosa Junior, G. M., ve ark.** (2015). Effect of low-level laser therapy (LLLT) on peripheral nerve regeneration using fibrin glue derived from snake venom. *Injury*, 46(4), 655-660.
- [144] **Rochkind, S., Barrnea, L., Razon, N., Bartal, A. ve Schwartz, M.** (1987). Stimulatory effect of He-Ne low dose laser on injured sciatic nerves of rats. *Neurosurgery*, 20(6), 843-847.
- [145] **Shen, C. C., Yang, Y. C. ve Liu, B. S.** (2011). Large-area irradiated low-level laser effect in a biodegradable nerve guide conduit on neural regeneration of peripheral nerve injury in rats. *Injury*, 42(8), 803-813.
- [146] **Mohammed, I. F., Al-Mustawfi, N. ve Kaka, L. N.** (2007). Promotion of regenerative processes in injured peripheral nerve induced by low-level laser therapy. *Photomed Laser Surg*, 25(2), 107-111.
- [147] **Camara, C. N., Brito, M. V., Silveira, E. L., Silva, D. S., Simoes, V. R. ve Pontes, R. W.** (2011). Histological analysis of low-intensity laser therapy effects in peripheral nerve regeneration in Wistar rats. *Acta Cir Bras*, 26(1), 12-18.
- [148] **Gomes, L. E., Dalmarco, E. M. ve Andre, E. S.** (2012). The brain-derived neurotrophic factor, nerve growth factor, neurotrophin-3, and induced nitric oxide synthase expressions after low-level laser therapy in an axonotmesis experimental model. *Photomed Laser Surg*, 30(11), 642-647.
- [149] **Akgul, T., Gulsoy, M. ve Gulcur, H. O.** (2014). Effects of early and delayed laser application on nerve regeneration. *Lasers Med Sci*, 29(1), 351-357.
- [150] **Wang, C. J.** (2012). Extracorporeal shockwave therapy in musculoskeletal disorders. *J Orthop Surg Res*, 7, 11.
- [151] **Fiani, B., Davati, C., Griep, D. W., Lee, J., Pennington, E. ve Moawad, C. M.** (2020). Enhanced Spinal Therapy: Extracorporeal Shock Wave Therapy for the Spine. *Cureus*, 12(10), e11200.

- [152] **Yang, E., Lew, H. L., Ozcakar, L. ve Wu, C. H.** (2021). Recent Advances in the Treatment of Spasticity: Extracorporeal Shock Wave Therapy. *J Clin Med*, 10(20).
- [153] **de Oliveira, P. S. ve Ziegelmann, M. J.** (2021). Low-intensity shock wave therapy for the treatment of vasculogenic erectile dysfunction: a narrative review of technical considerations and treatment outcomes. *Transl Androl Urol*, 10(6), 2617-2628.
- [154] **Huang, Q., Yan, P., Xiong, H., Shuai, T., Liu, J., Zhu, L., ve ark.** (2020). Extracorporeal Shock Wave Therapy for Treating Foot Ulcers in Adults With Type 1 and Type 2 Diabetes: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Can J Diabetes*, 44(2), 196-204 e193.
- [155] **Li, H. ve Liu, M. L.** (2018). Cardiac shock wave therapy: an alternative non-invasive therapy for refractory angina. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 22(16), 5402-5410.
- [156] **Aicher, A., Heeschen, C., Sasaki, K., Urbich, C., Zeiher, A. M. ve Dimmeler, S.** (2006). Low-energy shock wave for enhancing recruitment of endothelial progenitor cells: a new modality to increase efficacy of cell therapy in chronic hind limb ischemia. *Circulation*, 114(25), 2823-2830.
- [157] **Murata, R., Ohtori, S., Ochiai, N., Takahashi, N., Saisu, T., Moriya, H., ve ark.** (2006). Extracorporeal shockwaves induce the expression of ATF3 and GAP-43 in rat dorsal root ganglion neurons. *Auton Neurosci*, 128(1-2), 96-100.
- [158] **Romeo, P., d'Agostino, M. C., Lazzerini, A. ve Sansone, V. C.** (2011). Extracorporeal shock wave therapy in pillar pain after carpal tunnel release: a preliminary study. *Ultrasound Med Biol*, 37(10), 1603-1608.
- [159] **Zhou, W. ve Benharash, P.** (2014). Effects and mechanisms of acupuncture based on the principle of meridians. *J Acupunct Meridian Stud*, 7(4), 190-193.
- [160] **Garrow, A. P., Xing, M., Vere, J., Verrall, B., Wang, L. ve Jude, E. B.** (2014). Role of acupuncture in the management of diabetic painful neuropathy (DPN): a pilot RCT. *Acupunct Med*, 32(3), 242-249.
- [161] **Molassiotis, A., Suen, L. K. P., Cheng, H. L., Mok, T. S. K., Lee, S. C. Y., Wang, C. H., ve ark.** (2019). A Randomized Assessor-Blinded Wait-List-Controlled Trial to Assess the Effectiveness of Acupuncture in the

Management of Chemotherapy-Induced Peripheral Neuropathy. *Integr Cancer Ther*, 18, 1534735419836501.

- [162] **Vinck, E. M., Cagnie, B. J., Cornelissen, M. J., Declercq, H. A. ve Cambier, D. C.** (2005). Green light emitting diode irradiation enhances fibroblast growth impaired by high glucose level. *Photomed Laser Surg*, 23(2), 167-171.
- [163] **Marques, C. R. S., Martin, A. A., Lima, C. J., Conrado, L. A. L., Silveira, F. L., & Carvalho, M. V.** (2004). The use of hyperbaric oxygen therapy and LED therapy in diabetic foot. *Lasers in Surgery: Advanced Characterization, Therapeutics, and Systems XIV*.
- [164] **Dall Agnol, M. A., Nicolau, R. A., de Lima, C. J. ve Munin, E.** (2009). Comparative analysis of coherent light action (laser) versus non-coherent light (light-emitting diode) for tissue repair in diabetic rats. *Lasers Med Sci*, 24(6), 909-916.
- [165] **Serafim, K. G., Ramos Sde, P., de Lima, F. M., Carandina, M., Ferrari, O., Dias, I. F., ve ark.** (2012). Effects of 940 nm light-emitting diode (led) on sciatic nerve regeneration in rats. *Lasers Med Sci*, 27(1), 113-119.
- [166] **Takhtfooladi, M. A., Shahzamani, M., Takhtfooladi, H. A., Moayer, F. ve Allahverdi, A.** (2015). Effects of light-emitting diode (LED) therapy on skeletal muscle ischemia reperfusion in rats. *Lasers Med Sci*, 30(1), 311-316.
- [167] **Ishiguro, M., Ikeda, K. ve Tomita, K.** (2010). Effect of near-infrared light-emitting diodes on nerve regeneration. *J Orthop Sci*, 15(2), 233-239.
- [168] **Wood, R. W. ve Loomis, A. L.** (1927). XXXVIII. The physical and biological effects of high-frequency sound-waves of great intensity. *The London, Edinburgh, and Dublin Philosophical Magazine and Journal of Science*, 4(22), 417-436.
- [169] **Warden, S. J.** (2003). A new direction for ultrasound therapy in sports medicine. *Sports Med*, 33(2), 95-107.
- [170] **Watson, T.** (2008). Ultrasound in contemporary physiotherapy practice. *Ultrasonics*, 48(4), 321-329.
- [171] **Lin, G., Reed-Maldonado, A. B., Lin, M., Xin, Z. ve Lue, T. F.** (2016). Effects and Mechanisms of Low-Intensity Pulsed Ultrasound for Chronic Prostatitis and Chronic Pelvic Pain Syndrome. *Int J Mol Sci*, 17(7).

- [172] **Jiang, X., Savchenko, O., Li, Y., Qi, S., Yang, T., Zhang, W., ve ark.** (2019). A Review of Low-Intensity Pulsed Ultrasound for Therapeutic Applications. *IEEE Trans Biomed Eng*, 66(10), 2704-2718.
- [173] **Ngeow, W. C.** (1998). Lower lip numbness due to peri-radicular dental infection. *Med J Malaysia*, 53(4), 446-448.
- [174] **Finsen, N. R.** (1967). *Nobel Lectures, Physiology or Medicine 1901–1921*. Elsevier Publishing Company. Amsterdam.
- [175] **Gül, N.** (2014). *Gen Terapi, Fotobiyomodulasyon ve Ultrason Uygulamalarının Ortodontik Nedenli Kök Rezorpsiyonu Üzerine Etkilerinin Değerlendirilmesi: Deneysel Araştırma*. (Doktora Tezi, Kayseri: Erciyes Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü.)
- [176] **Kan, B.** (2011). *Düşük Yoğunluklu Lazer Uygulamasının Distraksiyon Osteogenezisi Üzerine Etkilerinin Histomorfometrik Ve Radyolojik Olarak Karşılaştırmalı İncelenmesi: Deneysel Araştırma*. (Doktora Tezi. Ankara: Hacettepe Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü.)
- [177] **Yücesoy, T.** (2016) *Ratlarda Mental Sinirin Hasarının Tedavisinde Fotobiyomodülasyon ve Ozon Terapisi Yöntemlerinin Histolojik Olarak Karşılaştırılması*. (Doktora Tezi, Kayseri: Erciyes Üniversitesi.)
- [178] **Taylor, D. N., Winfield, T. ve Wynd, S.** (2020). Low-Level Laser Light Therapy Dosage Variables vs Treatment Efficacy of Neuromusculoskeletal Conditions: A Scoping Review. *J Chiropr Med*, 19(2), 119-127.
- [179] **Walsh, L. J.** (2003). The current status of laser applications in dentistry. *Aust Dent J*, 48(3), 146-155; quiz 198.
- [180] **Kitchen, S. S. ve Partridge, C. J.** (1991). A Review of Low Level Laser Therapy: Part I: Background, Physiological Effects and Hazards. *Physiotherapy*, 77(3), 161-168.
- [181] **Honmura, A., Yanase, M., Obata, J. ve Haruki, E.** (1992). Therapeutic effect of Ga-Al-As diode laser irradiation on experimentally induced inflammation in rats. *Lasers Surg Med*, 12(4), 441-449.
- [182] **Albertini, R., Aimbire, F., Villaverde, A. B., Silva, J. A., Jr. ve Costa, M. S.** (2007). COX-2 mRNA expression decreases in the subplantar muscle of rat paw subjected to carrageenan-induced inflammation after low level laser therapy. *Inflamm Res*, 56(6), 228-229.

- [183] **Lopes, N. N., Plapler, H., Chavantes, M. C., Lalla, R. V., Yoshimura, E. M. ve Alves, M. T.** (2009). Cyclooxygenase-2 and vascular endothelial growth factor expression in 5-fluorouracil-induced oral mucositis in hamsters: evaluation of two low-intensity laser protocols. *Support Care Cancer*, 17(11), 1409-1415.
- [184] **Shimizu, N., Yamaguchi, M., Goseki, T., Shibata, Y., Takiguchi, H., Iwasawa, T., ve ark.** (1995). Inhibition of prostaglandin E2 and interleukin 1-beta production by low-power laser irradiation in stretched human periodontal ligament cells. *J Dent Res*, 74(7), 1382-1388.
- [185] **Sattayut, S., Hughes, F., and Bradley, P.** (1999). 820-nm gallium aluminium Arsenide laser modulation of prostaglandin E2 production in interleukin-1 stimulated myofibroblasts. *Laser Ther*, 11, 88–95.
- [186] **Ozawa, Y., Shimizu, N. ve Abiko, Y.** (1997). Low-energy diode laser irradiation reduced plasminogen activator activity in human periodontal ligament cells. *Lasers Surg Med*, 21(5), 456-463.
- [187] **Yamany, A. A., & Sayed, H. M.** (2012). Effect of low level laser therapy on neurovascular function of diabetic peripheral neuropathy. *Journal of Advanced Research*, 3(1), 21–28.
- [188] **Posten, W., Wrone, D. A., Dover, J. S., Arndt, K. A., Silapunt, S. ve Alam, M.** (2005). Low-level laser therapy for wound healing: mechanism and efficacy. *Dermatol Surg*, 31(3), 334-340.
- [189] **Abergel, R. P., Lyons, R. F., Castel, J. C., Dwyer, R. M. ve Uitto, J.** (1987). Biostimulation of wound healing by lasers: experimental approaches in animal models and in fibroblast cultures. *J Dermatol Surg Oncol*, 13(2), 127-133.
- [190] **Alayat, M. S., Elsodany, A. M. ve El Fiky, A. A.** (2014). Efficacy of high and low level laser therapy in the treatment of Bell's palsy: a randomized double blind placebo-controlled trial. *Lasers Med Sci*, 29(1), 335-342.
- [191] **Ezzati, K., Laakso, E. L., Salari, A., Hasannejad, A., Fekrazad, R. ve Aris, A.** (2020). The Beneficial Effects of High-Intensity Laser Therapy and Co-Interventions on Musculoskeletal Pain Management: A Systematic Review. *J Lasers Med Sci*, 11(1), 81-90.
- [192] **Karaca, B.** (2016). Effectiveness of High-Intensity Laser Therapy in Subacromial Impingement Syndrome. *Photomed Laser Surg*, 34(6), 223-228.

- [193] **Pekyavas, N. O. ve Baltaci, G.** (2016). Short-term effects of high-intensity laser therapy, manual therapy, and Kinesio taping in patients with subacromial impingement syndrome. *Lasers Med Sci*, 31(6), 1133-1141.
- [194] **BTL-6000 High Intensity Laser_medical_212 from** <https://www.btlturkiye.com/urunler-yukse-yogunluklu-lazer-btl-6000-yukse-yogunluklu-lazer-12w>
- [195] **Ayşegül GÜNGÖR, E. A.** (2014). Sıçan-Siyatik Sinir Anatomisi, Deney Koşulları. *Turkiye Klinikleri J Neurol-Special Topics* 2014;7(2).
- [196] **Wall, P. D., Scadding, J. W. ve Tomkiewicz, M. M.** (1979). The production and prevention of experimental anesthesia dolorosa. *Pain*, 6(2), 175-182.
- [197] **Zhou, X., Zhao, B., Poonit, K., Weng, W., Yao, C., Sun, C., ve ark.** (2019). An aligned nanofiber nerve conduit that inhibits painful traumatic neuroma formation through regulation of the RhoA/ROCK signaling pathway. *J Neurosurg*, 132(3), 837-846.
- [198] **Jensen, P. H., Li, J. Y., Dahlstrom, A. ve Dotti, C. G.** (1999). Axonal transport of synucleins is mediated by all rate components. *Eur J Neurosci*, 11(10), 3369-3376.
- [199] **Marchena, J. M., Padwa, B. L. ve Kaban, L. B.** (1998). Sensory abnormalities associated with mandibular fractures: incidence and natural history. *J Oral Maxillofac Surg*, 56(7), 822-825; discussion 825-826.
- [200] **Houshyar, K. S., Momeni, A., Pyles, M. N., Cha, J. Y., Maan, Z. N., Duscher, D., ve ark.** (2016). The Role of Current Techniques and Concepts in Peripheral Nerve Repair. *Plast Surg Int*, 2016, 4175293.
- [201] **Lundborg, G.** (2003). Richard P. Bunge memorial lecture. Nerve injury and repair--a challenge to the plastic brain. *J Peripher Nerv Syst*, 8(4), 209-226.
- [202] **Luis, A. L., Amado, S., Geuna, S., Rodrigues, J. M., Simoes, M. J., Santos, J. D., ve ark.** (2007). Long-term functional and morphological assessment of a standardized rat sciatic nerve crush injury with a non-serrated clamp. *J Neurosci Methods*, 163(1), 92-104.
- [203] **Varejao, A. S., Meek, M. F., Ferreira, A. J., Patricio, J. A. ve Cabrita, A. M.** (2001). Functional evaluation of peripheral nerve regeneration in the rat: walking track analysis. *J Neurosci Methods*, 108(1), 1-9.

- [204] **Varejao, A. S., Cabrita, A. M., Meek, M. F., Bulas-Cruz, J., Melo-Pinto, P., Raimondo, S., ve ark.** (2004). Functional and morphological assessment of a standardized rat sciatic nerve crush injury with a non-serrated clamp. *J Neurotrauma*, 21(11), 1652-1670.
- [205] **Martins, R. S., Siqueira, M. G., da Silva, C. F. ve Plese, J. P.** (2006). Correlation between parameters of electrophysiological, histomorphometric and sciatic functional index evaluations after rat sciatic nerve repair. *Arq Neuropsiquiatr*, 64(3B), 750-756.
- [206] **Li, R., Liu, H., Huang, H., Bi, W., Yan, R., Tan, X., ve ark.** (2018). Chitosan conduit combined with hyaluronic acid prevent sciatic nerve scar in a rat model of peripheral nerve crush injury. *Mol Med Rep*, 17(3), 4360-4368.
- [207] **Hadlock, T. A., Kowaleski, J., Lo, D., Mackinnon, S. E. ve Heaton, J. T.** (2010). Rodent facial nerve recovery after selected lesions and repair techniques. *Plast Reconstr Surg*, 125(1), 99-109.
- [208] **Khullar, S. M., Brodin, P., Messelt, E. B. ve Haanaes, H. R.** (1995). The effects of low level laser treatment on recovery of nerve conduction and motor function after compression injury in the rat sciatic nerve. *Eur J Oral Sci*, 103(5), 299-305.
- [209] **Monte-Raso, V. V., Barbieri, C. H., Mazzer, N., Yamasita, A. C. ve Barbieri, G.** (2008). Is the Sciatic Functional Index always reliable and reproducible? *J Neurosci Methods*, 170(2), 255-261.
- [210] **Endo, C., Barbieri, C. H., Mazzer, N. ve Fasan, V. S.** (2008). Low-power laser therapy accelerates peripheral nerves' regeneration. *Acta Ortopédica Brasileira*, 16, 305-310.
- [211] **Dellon, A. L. ve Mackinnon, S. E.** (1989). Selection of the appropriate parameter to measure neural regeneration. *Ann Plast Surg*, 23(3), 197-202.
- [212] **Munro, C. A., Szalai, J. P., Mackinnon, S. E. ve Midha, R.** (1998). Lack of association between outcome measures of nerve regeneration. *Muscle Nerve*, 21(8), 1095-1097.
- [213] **Varejao, A. S., Melo-Pinto, P., Meek, M. F., Filipe, V. M. ve Bulas-Cruz, J.** (2004). Methods for the experimental functional assessment of rat sciatic nerve regeneration. *Neurol Res*, 26(2), 186-194.

- [214] **Sarikcioglu, L., Demirel, B. M. ve Utuk, A.** (2009). Walking track analysis: an assessment method for functional recovery after sciatic nerve injury in the rat. *Folia Morphol (Warsz)*, 68(1), 1-7.
- [215] **Bonetti, L. V., Korb, A., Da Silva, S. A., Ilha, J., Marcuzzo, S., Achaval, M., ve ark.** (2011). Balance and coordination training after sciatic nerve injury. *Muscle Nerve*, 44(1), 55-62.
- [216] **Bain, J. R., Mackinnon, S. E. ve Hunter, D. A.** (1989). Functional evaluation of complete sciatic, peroneal, and posterior tibial nerve lesions in the rat. *Plast Reconstr Surg*, 83(1), 129-138.
- [217] **Dellon, A. L. ve Mackinnon, S. E.** (1989). Sciatic nerve regeneration in the rat. Validity of walking track assessment in the presence of chronic contractures. *Microsurgery*, 10(3), 220-225.
- [218] **Shen, C. C., Yang, Y. C. ve Liu, B. S.** (2013). Effects of large-area irradiated laser phototherapy on peripheral nerve regeneration across a large gap in a biomaterial conduit. *J Biomed Mater Res A*, 101(1), 239-252.
- [219] **Marcolino, A. M., Barbosa, R. I., das Neves, L. M., Mazzer, N., de Jesus Guirro, R. R. ve de Cassia Registro Fonseca, M.** (2013). Assessment of functional recovery of sciatic nerve in rats submitted to low-level laser therapy with different fluences. An experimental study: laser in functional recovery in rats. *J Hand Microsurg*, 5(2), 49-53.
- [220] **Barbosa, R. I., Marcolino, A. M., de Jesus Guirro, R. R., Mazzer, N., Barbieri, C. H. ve de Cassia Registro Fonseca, M.** (2010). Comparative effects of wavelengths of low-power laser in regeneration of sciatic nerve in rats following crushing lesion. *Lasers Med Sci*, 25(3), 423-430.
- [221] **Takhtfooladi, M. A., Jahanbakhsh, F., Takhtfooladi, H. A., Yousefi, K. ve Allahverdi, A.** (2015). Effect of low-level laser therapy (685 nm, 3 J/cm²) on functional recovery of the sciatic nerve in rats following crushing lesion. *Lasers Med Sci*, 30(3), 1047-1052.
- [222] **Salomone, R., Costa, H. J., Rodrigues, J. R., Reis e Silva, S. M., Ovando, P. C. ve Bento, R. F.** (2012). Assessment of a neurophysiological model of the mandibular branch of the facial nerve in rats by electromyography. *Ann Otol Rhinol Laryngol*, 121(3), 179-184.
- [223] **English, A. W. ve Weeks, O. I.** (1989). Electromyographic cross-talk within a compartmentalized muscle of the cat. *J Physiol*, 416, 327-336.

- [224] **Kamble, N., Shukla, D. ve Bhat, D.** (2019). Peripheral Nerve Injuries: Electrophysiology for the Neurosurgeon. *Neurol India*, 67(6), 1419-1422.
- [225] **Lyn Weiss, J. K. S., Jay Weiss.** (2010). *Kolay EMG Sinir İletim Çalışmaları Ve Elektromiyografi İçin Uygulama Rehberi*. İstanbul: Güneş Tıp Kitapevi.
- [226] **Daly, W., Yao, L., Zeugolis, D., Windebank, A. ve Pandit, A.** (2012). A biomaterials approach to peripheral nerve regeneration: bridging the peripheral nerve gap and enhancing functional recovery. *J R Soc Interface*, 9(67), 202-221.
- [227] **Carriel, V., Garzon, I., Alaminos, M. ve Cornelissen, M.** (2014). Histological assessment in peripheral nerve tissue engineering. *Neural Regen Res*, 9(18), 1657-1660.
- [228] **Al-Shammari, A. M., Syhood, Y. ve Al-Khafaji, A. S.** (2019). Use of low-power He-Ne laser therapy to accelerate regeneration processes of injured sciatic nerve in rabbit. *Egypt J Neurol Psychiatr Neurosurg*, 55(1), 1.
- [229] **Takhtfooladi, M. A. ve Sharifi, D.** (2015). A comparative study of red and blue light-emitting diodes and low-level laser in regeneration of the transected sciatic nerve after an end to end neurorrhaphy in rabbits. *Lasers Med Sci*, 30(9), 2319-2324.
- [230] **Van Breugel, H. H. ve Bar, P. R.** (1993). He-Ne laser irradiation affects proliferation of cultured rat Schwann cells in a dose-dependent manner. *J Neurocytol*, 22(3), 185-190.
- [231] **Mashhoudi Barez, M., Tajziehchi, M., Heidari, M. H., Bushehri, A., Moayer, F., Mansouri, N., ve ark.** (2017). Stimulation Effect of Low Level Laser Therapy on Sciatic Nerve Regeneration in Rat. *J Lasers Med Sci*, 8(Suppl 1), S32-S37.
- [232] **Diker, N., Aytac, D., Helvacioğlu, F. ve Oguz, Y.** (2020). Comparative effects of photobiomodulation therapy at wavelengths of 660 and 808 nm on regeneration of inferior alveolar nerve in rats following crush injury. *Lasers Med Sci*, 35(2), 413-420.
- [233] **Gasparini, G., de Siqueira, I. C. ve Costa, L. R.** (2014). Lower-level laser therapy improves neurosensory disorders resulting from bilateral mandibular sagittal split osteotomy: a randomized crossover clinical trial. *J Craniomaxillofac Surg*, 42(5), e130-133.

- [234] **Guarini, D., Gracia, B., Ramirez-Lobos, V., Noguera-Pantoja, A. ve Sole-Ventura, P.** (2018). Laser Biophotomodulation in Patients with Neurosensory Disturbance of the Inferior Alveolar Nerve After Sagittal Split Ramus Osteotomy: A 2-Year Follow-Up Study. *Photomed Laser Surg*, 36(1), 3-9.
- [235] **Miloro, M. ve Criddle, T. R.** (2018). Does Low-Level Laser Therapy Affect Recovery of Lingual and Inferior Alveolar Nerve Injuries? *J Oral Maxillofac Surg*, 76(12), 2669-2675.
- [236] **Alayat, M. S., Atya, A. M., Ali, M. M. ve Shosha, T. M.** (2014). Long-term effect of high-intensity laser therapy in the treatment of patients with chronic low back pain: a randomized blinded placebo-controlled trial. *Lasers Med Sci*, 29(3), 1065-1073.
- [237] **Kheshie, A. R., Alayat, M. S. ve Ali, M. M.** (2014). High-intensity versus low-level laser therapy in the treatment of patients with knee osteoarthritis: a randomized controlled trial. *Lasers Med Sci*, 29(4), 1371-1376.
- [238] **dos Reis, F. A., Belchior, A. C., de Carvalho Pde, T., da Silva, B. A., Pereira, D. M., Silva, I. S., ve ark.** (2009). Effect of laser therapy (660 nm) on recovery of the sciatic nerve in rats after injury through neurotmesis followed by epineural anastomosis. *Lasers Med Sci*, 24(5), 741-747.
- [239] **Huang, J., Hu, X., Lu, L., Ye, Z., Wang, Y. ve Luo, Z.** (2009). Electrical stimulation accelerates motor functional recovery in autograft-repaired 10 mm femoral nerve gap in rats. *J Neurotrauma*, 26(10), 1805-1813.
- [240] **Fugleholm, K., Schmalbruch, H. ve Krarup, C.** (2000). Post reinnervation maturation of myelinated nerve fibers in the cat tibial nerve: chronic electrophysiological and morphometric studies. *J Peripher Nerv Syst*, 5(2), 82-95.
- [241] **Vleggeert-Lankamp, C. L., van den Berg, R. J., Feirabend, H. K., Lakke, E. A., Malessy, M. J. ve Thomeer, R. T.** (2004). Electrophysiology and morphometry of the Aalpha- and Abeta-fiber populations in the normal and regenerating rat sciatic nerve. *Exp Neurol*, 187(2), 337-349.
- [242] **Wolthers, M., Moldovan, M., Binderup, T., Schmalbruch, H. ve Krarup, C.** (2005). Comparative electrophysiological, functional, and histological studies of nerve lesions in rats. *Microsurgery*, 25(6), 508-519.

- [243] **Salonen, V., Aho, H., Roytta, M. ve Peltonen, J.** (1988). Quantitation of Schwann cells and endoneurial fibroblast-like cells after experimental nerve trauma. *Acta Neuropathol*, 75(4), 331-336.
- [244] **Shen, N. ve Zhu, J.** (1995). Application of sciatic functional index in nerve functional assessment. *Microsurgery*, 16(8), 552-555.



EKLER

EK A: 1. Etik kurul kararı

EK B: Revize etik kurul kararı



EK A

EK B

ÖZGEÇMİŞ

Ad-Soyad : Kemal Atakan Bayburt

Doğum Tarihi ve Yeri :

E-posta :

ÖĞRENİM DURUMU:

- **Lisans** : 2018, Bezmialem Vakıf Üniversitesi, Diş Hekimliği Fakültesi

