

**T.C.**  
**AYDIN ADNAN MENDERES ÜNİVERSİTESİ**  
**SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**  
**FİZYOLOJİ (VETERİNER) DOKTORA PROGRAMI**  
**VFZ-2019-0001**

**SIÇANLARDA PAKLİTAKSEL İLE OLUŞTURULAN  
NÖROPATİ MODELİNDE OKSİTOSİN VE  
PROGESTERONUN ETKİLERİ**

**MEHMET EKİCİ**

**DOKTORA TEZİ**

**DANIŞMAN**  
**Prof. Dr. Muharrem BALKAYA**

**AYDIN-2019**

## KABUL VE ONAY SAYFASI

T.C. Aydın Adnan Menderes Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Veteriner FİZYOLOJİ Anabilim Dalı DOKTORA Programı çerçevesinde Mehmet EKİCİ tarafından hazırlanan “SIÇANLARDA PAKLİTAKSEL İLE OLUŞTURULAN NÖROPATİ MODELİNDE OKSİTOSİN VE PROGESTERONUN ETKİLERİ” başlıklı tez, aşağıdaki jüri tarafından Doktora Tezi olarak kabul edilmiştir.

Tez Savunma Tarihi: 24/01/2019

Üye (T.D.) :	Prof. Dr. Muharrem BALKAYA	Aydın Adnan Menderes Üniversitesi
Üye :	Prof. Dr. Erdal MATUR	İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa
Üye :	Prof. Dr. Erkut TURAN	Aydın Adnan Menderes Üniversitesi
Üye :	Dr. Öğr. Üyesi Cengiz ÜNSAL	Aydın Adnan Menderes Üniversitesi
Üye :	Dr. Öğr. Üyesi Mustafa KOÇKAYA	Sivas Cumhuriyet Üniversitesi

### ONAY:

Bu tez Aydın Adnan Menderes Üniversitesi Lisansüstü Eğitim-Öğretim ve Sınav Yönetmeliğinin ilgili maddeleri uyarınca yukarıdaki jüri tarafından uygun görülmüş ve Sağlık Bilimleri Enstitüsü'nün..... tarih ve ..... sayılı oturumunda alınan ..... no'lu Yönetim Kurulu kararıyla kabul edilmiştir.

Prof. Dr. Ahmet Ceylan  
Enstitü Müdürü

## TEŞEKKÜR

Tez çalıŐmam boyunca bilgi ve tecrübelerini esirgemeyen tez danıŐmanım saygıdeğer hocam Prof. Dr. Muharrem BALKAYA'ya, deney aŐamalarında ve sonuçların değerlendirilmesinde her zaman destek olan ve her konuda yardımlarını esirgemeyen Sayın Doç. Dr. Aykut Gökttürk Üner'e, tez konusu seçiminde ve ölçümler sırasında yardımlarından dolayı Sayın Dr. Öğr. Üyesi Cengiz ÜNSAL ve Sayın Prof. Dr. Erkut TURAN'a, doktora eğitimim süresince göstermiş oldukları ilgi ve anlayıŐ nedeniyle Sayın Prof. Dr. Hümevra ÜNSAL, Sayın Prof. Dr. Ferda BELGE ve ArŐ. Gör. Dr. Ece KOÇ YILDIRIM'a, histopatolojik analizler için Patoloji Anabilim Dalı öğretim üyesi Prof. Dr. Nihat TOPLU ve ArŐ. Gör. Emrah İPEK ve ArŐ. Gör. AyŐe Nur AKKOÇ ile emeği geçen herkese teŐekkürlerimi sunarım.

BaŐta ailem olmak üzere hiçbir zaman maddi ve manevi desteğini esirgemeyen değerli arkadaşlarım ArŐ. Gör. Tuğra AKKUŐ ve ArŐ. Gör. Mehmet KAYA'ya teşekkür ederim.

# İÇİNDEKİLER

KABUL VE ONAY SAYFASI.....	i
TEŞEKKÜR.....	ii
İÇİNDEKİLER .....	iii
SİMGELER ve KISALTMALAR DİZİNİ.....	v
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	vi
RESİMLER DİZİNİ.....	vii
TABLolar DİZİNİ.....	viii
ÖZET.....	ix
ABSTRACT.....	xi
1. GİRİŞ .....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	4
2.1. Periferik Sinir Sistemine İlişkin Çalışmalar.....	4
2.2. Periferik Sinir Sistemi.....	5
2.3. Sıçan Siyatik Sinir Anatomisi.....	7
2.4. Periferik Sinir Sisteminde Dejenerasyon ve Rejenerasyon.....	8
2.5. Sinir İletim Çalışmalarını Etkileyen Fizyolojik Faktörler.....	9
2.6. Sinir İletim Hızı Çalışmaları .....	10
2.7. Polinöropatilerde Elektrodyagnostik Testler.....	14
2.8. Nöropatilerde Gözlemlenen Histopatolojik Değişiklikler.....	16
2.9. Paklitaksel .....	18
2.10. Oksitosin .....	20
2.11. Progesteron.....	21
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	23
3.1. Laboratuvar Koşulları ve Hayvanlar.....	23
3.2. DeneY Dizaynı.....	23
3.3. ENMG Kayıtları.....	24
3.4. Histopatolojik Değerlendirme.....	27
3.5. İstatistiksel Analizler.....	28
4. BULGULAR.....	29
4.1. Vücut Ağırlığı Değişimleri.....	29
4.2. Latans Değerleri .....	31

4.3. Birleşik Kas Aksiyon Potansiyeli Değerleri.....	33
4.4. Proksimal ve Distal Alan Verileri.....	36
4.5. Motor Sinir İletim Hızı.....	38
4.6. Histopatoloji Bulgular.....	40
5. TARTIŞMA.....	43
5.1. Canlı Ağırlık ve Genel Toksikite.....	43
5.2. Birleşik Kas Aksiyon Potansiyeli, Sinir İletim Hızı .....	43
5.3. Histopatoloji.....	46
6. SONUÇLAR VE ÖNERİLER.....	48
KAYNAKLAR.....	49
EKLER.....	63
ÖZGEÇMİŞ.....	64

## SİMGELER ve KISALTMALAR DİZİNİ

<b>BKAP</b>	: Birleşik kas aksiyon potansiyeli
<b>DSAP</b>	: Duyusal sinir aksiyon potansiyeli
<b>ENMG</b>	: Elektronöromiyografi
<b>GİS</b>	: Gastrointestinal sistem
<b>GLM</b>	: General linear model
<b>GUS</b>	: Genitoürinal sistem
<b>kHz</b>	: Kilohertz
<b>KKPN</b>	: Kemoterapi kaynaklı periferik nöropati
<b>L</b>	: Lumbar omurlar
<b>M yanıtı</b>	: Motor cevap kas yanıtı
<b>ms</b>	: Milisaniye
<b>MSİH</b>	: Motor sinir iletim hızı
<b>msmV</b>	: Milisaniye milivolt
<b>mV</b>	: Milivolt
<b>Oxy</b>	: Oksitosin
<b>Pg</b>	: Progesteron
<b>Ptx</b>	: Paklitaksel
<b>TRP</b>	: Geçici Reseptör Potansiyeli
<b>TRPA1</b>	: Geçici reseptör potansiyel ankyrin 1
<b>TRPV1</b>	: Geçici reseptör potansiyel vanilloid reseptör 1
<b>TRPV4</b>	: Geçici reseptör potansiyel vanilloid reseptör 4
<b>V</b>	: Volt

## ŞEKİLLER DİZİNİ

<b>Şekil 1.</b>	Farklı kemoterapötik kaynaklı periferik nöropatilerdeki önemli mekanizmalar.....	2
<b>Şekil 2.</b>	Sinir kordonu anatomisinin şematik gösterimi.....	6
<b>Şekil 3.</b>	Periferik sinir ipliklerinin sınıflandırılması.....	7
<b>Şekil 4.</b>	Sıçan siyatik sinir anatomisi.....	8
<b>Şekil 5.</b>	Duyusal sinir aksiyon potansiyeli incelemesi .....	11
<b>Şekil 6.</b>	Motor sinir aksiyon potansiyeli incelemesi.....	13
<b>Şekil 7.</b>	Işık mikroskopunda aksonal dejenerasyon .....	18
<b>Şekil 8.</b>	Paklitaksel kaynaklı periferik nöropati gelişiminde rol oynadığı kabul edilen mekanizmalar.....	19
<b>Şekil 9.</b>	ENMG kayıt örneği.....	26
<b>Şekil 10.</b>	Sıçanlarda canlı ağırlık ortalamaları.....	30
<b>Şekil 11.</b>	Deney süresince sıçanların vücut ağırlıkları yüzde değişimleri (Rölatif değişimleri) .....	30
<b>Şekil 12.</b>	Proksimal latans değerleri grafiği (ms).....	32
<b>Şekil 13.</b>	Distal latans değerleri grafiği (ms).....	33
<b>Şekil 14.</b>	Proksimal amplitüd değerleri grafiği (mV).....	34
<b>Şekil 15.</b>	Distal amplitüd değerleri grafiği (mV).....	35
<b>Şekil 16.</b>	Proksimal alan değerleri grafiği (mVms).....	37
<b>Şekil 17.</b>	Distal alan değerleri grafiği (mVms).....	38
<b>Şekil 18.</b>	Motor sinir iletim hızı (MSİH) değerleri grafiği (m/s).....	39

## RESİMLER DİZİNİ

<b>Resim 1.</b>	4 kanallı Nicolet Viking Quest® (VIASYS) (Nicolet Viking Quest: Natus Medical Incorporated, Pleasanton, CA, USA) ENMG cihazı.....	24
<b>Resim 2.</b>	Ratlarda proksimal (a) ve distal (b) uyarım noktaları ile kayıt elektrotlarının yerleşimi.....	25
<b>Resim 3.</b>	Uyarım noktaları arasındaki mesafenin ölçümü.....	25
<b>Resim 4.</b>	Siyatik sinir örnekleri (HxE X40, Bar: 20 µm).....	41



## TABLÖLAR DİZİNİ

<b>Tablo 1.</b>	Proksimal ve distal uyarım şiddetleri (V).....	26
<b>Tablo 2.</b>	Doku takip solüsyonları ve bekletilme süreleri.....	27
<b>Tablo 3.</b>	Sıçanların ortalama proksimal latans değerleri (ms).....	31
<b>Tablo 4.</b>	Sıçanların ortalama distal latans değerleri (ms).....	32
<b>Tablo 5.</b>	Sıçanların proksimal amplitüd verileri değişimleri (mV).....	34
<b>Tablo 6.</b>	Sıçanların distal amplitüd verileri değişimleri (mV).....	35
<b>Tablo 7.</b>	Sıçanların proksimal alan verileri değişimleri (mVms).....	36
<b>Tablo 8.</b>	Sıçanların distal alan verileri değişimleri (mVms).....	37
<b>Tablo 9.</b>	Sıçanların motor sinir iletim hızı (MSİH) veri değişimleri (m/s).....	39
<b>Tablo 10.</b>	Gruplardaki sinir ipliklerinin % dejenerasyonu.....	40
<b>Tablo 11.</b>	Deney sonu MSİH ile % dejenerasyon arasındaki korelasyon.....	42

## ÖZET

### SIÇANLARDA PAKLİTAKSEL İLE OLUŞTURULAN NÖROPATİ MODELİNDE OKSİTOSİN VE PROGESTERONUN ETKİLERİ

**Ekici M. Aydın Adnan Menderes Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Fizyoloji (Veteriner) Programı Doktora Tezi, Aydın, 2019.**

Bu çalışma sıçanlarda deneysel paklitaksel (Ptx) kaynaklı periferik nöropati modelinde elektrofizyolojik ve histopatolojik değişiklikler üzerine progesteron (Pg) ve oksitosinin (Oxy) olası etkilerini araştırmayı amaçlamıştır. Çalışmada, 38 adet erkek Sprague Dawley sıçan kontrol ( $n_1=6$ ), Ptx ( $n_2=8$ ), Ptx+Oxy ( $n_3=8$ ), Ptx+Pg ( $n_4=8$ ) ve Ptx+Oxy+Pg ( $n_5=8$ ) olarak rastgele 5 gruba ayrıldı. Ptx grubuna paklitaksel 3 mg/kg dozunda gün aşırı 7 kez, kümülatif 21 mg/kg olacak şekilde intraperitoneal yolla uygulandı. Diğer deney gruplarına paklitaksele ek olarak oksitosin (120 µg/kg), progesteron (12 mg/kg) ve oksitosin-progesteron kombinasyonu (aynı dozlarda) intraperitoneal uygulandı. Kontrol grubundaki sıçanlara steril serum fizyolojik deney süresince intraperitoneal olarak uygulandı. Elektromiyografik ölçümler çalışmanın başında (0. gün), ortasında (7. gün) ve sonunda (14. gün) kaydedildi. Deney sonunda siyatik sinir örnekleri histopatolojik inceleme için toplandı. Hayvanların vücut ağırlığı değişimi ve sağlık durumları günlük takip edildi. Deney süresince gruplarda (Ptx=2, Ptx+Oxy=3, Ptx+Pg=2 ve Ptx+Oxy+Pg=3) ölümler görüldü. Deney sonunda paklitaksel uygulanan grupların kontrol grubuna göre yüzde canlı ağırlık değişiminin önemli olduğu, ancak Ptx grubu ile diğer uygulama grupları arasında farkın önemli olmadığı görüldü. Deney sonu elektromiyografik ölçümlerde kontrol grubuna göre Ptx grubunda %18,4 MSİH azalışı görüldü. Kontrol ile Ptx+Pg grupları deney sonu ortalama MSİH değerleri arasında fark yoktu. Ayrıca, Ptx grubu ile Ptx+Oxy ve Ptx+Oxy+Pg gruplarının MSİH ortalama değerleri arasında fark anlamsızdı. Kontrol grubuna göre Ptx grubu deney sonu ortalama proksimal latans değerleri yüksek bulundu. Ancak, kontrol grubu ile diğer gruplar arasında fark yoktu. Deney süresince, girişimin distal latans, proksimal ve distal amplitüd ile alan ortalama değerleri üzerine etkisi bulunmadı. Siyatik sinirin histopatolojik incelemesinde, Ptx grubunda diğer gruplardan daha fazla sinir lifi dejenerasyonu olduğu görüldü. Ptx+Oxy ve Ptx+Pg gruplarında Ptx grubuna göre daha az dejeneratif hasar olduğu bulundu. Ptx grubuna göre en düşük dejenerasyon Ptx+Pg grubunda görüldü. Ptx+Oxy+Pg grubunda, Ptx+Pg ve

Ptx+Oxy gruplarından daha fazla sinir ipliklikleri dejenerasyonu olmasına rağmen, Ptx grubundan azdı. Bu sonuçlar progesteronun paklitaksel kaynaklı periferik nöropati sıçan modelinde koruyucu etkisinin olabileceğine işaret etmektedir.

**Anahtar Kelimeler:** Paklitaksel, Oksitosin, Progesteron, Nöropati, Elektromiyografi, Motor sinir iletim hızı, Histopatoloji, Sıçan.

## ABSTRACT

### EFFECTS OF OXYTOCIN AND PROGESTERONE ON PACLITAXEL INDUCED NEUROPATHY MODEL IN RATS

**Ekici M. Department of Physiology, Health Science Institute, Aydin Adnan Menderes University, Ph.D. Thesis. Aydın, 2019.**

This study aims to investigate the possible effects of progesterone (Pg) and oxytocin (Oxy) on electrophysiological and histopathological changes in experimentally paclitaxel (Ptx)-induced peripheral neuropathy model in rats. In the study, thirty-eight male Sprague Dawley rats were randomly divided into 5 groups; control ( $n_1=6$ ), Ptx ( $n_2=8$ ), Ptx+Oxy ( $n_3=8$ ), Ptx+Pg ( $n_4=8$ ) Ptx+Oxy+Pg ( $n_5=8$ ). Paclitaxel (3 mg/kg) was administered in the rats received paclitaxel every other day intraperitoneally (seven injections in total) for 14 days. Together with paclitaxel, oxytocin (120  $\mu$ g/kg), progesterone (12 mg/kg), and oxytocin-progesterone combination (same doses) were also administered to other experimental rats consisting of three different groups throughout the experiment. Sterile saline was administered in the control rats by intraperitoneally. The electromyographic measurements and motor nerve conduction velocity were recorded at the beginning (day 0), in the middle (day 7), and at end of the study (Day 14). Sciatic nerve samples were collected for the histopathological examination at the end of the experiment. Body weight and changes in health status of the animals were monitored daily during the study. During the experiment, deaths (Ptx = 2, Ptx+Oxy = 3, Ptx+Pg = 2 and Ptx+Oxy+Pg = 3) were observed in the rats received paclitaxel. At the end of the study, the difference in BW (%) between the rats received Ptx and the control rats was significantly important, but there was no difference between the rats received Ptx only and the rats received Ptx+Pg (or Ptx +Oxy). Electromyographic evaluation revealed that there was a reduction (~18.4%) in MNCV of Ptx group compared to the control group. Importantly, there was no difference in MNCV between control and Ptx+Pg groups. In addition, there was no significant difference in the mean of MNCV among groups Ptx and Ptx+Oxy and Ptx+Oxy+Pg. At the end of the experiment, the proximal latency was high in Ptx group compared with the control group. However, there was no difference in proximal latency between the control group and other groups. The intervention did not affect distal latency, proximal and distal amplitude and area throughout

the experiment. Histopathological examination of the sciatic nerve showed that the rats in Ptx group have more nerve fiber degeneration than that of the rats in other groups. Notably, the nerve fiber degeneration in groups Ptx+Oxy and Ptx+Pg was lower compared to that of Ptx group. Compared to group Ptx, the lowest nerve fiber degeneration was seen in group Ptx+Pg. Group Ptx+Oxy+Pg had more degenerative nerve fibers than those of groups Ptx+Pg and Ptx+Oxy, but less than that of Ptx group. These results indicate that progesterone might have a protective effect on paclitaxel-induced peripheral neuropathy rat model.

**Key Words:** Paclitaxel, Oxytocin, Progesterone, Neuropathy, Electromyography, Motor nerve conduction velocity, Histopathology, Rat.

# 1. GİRİŞ

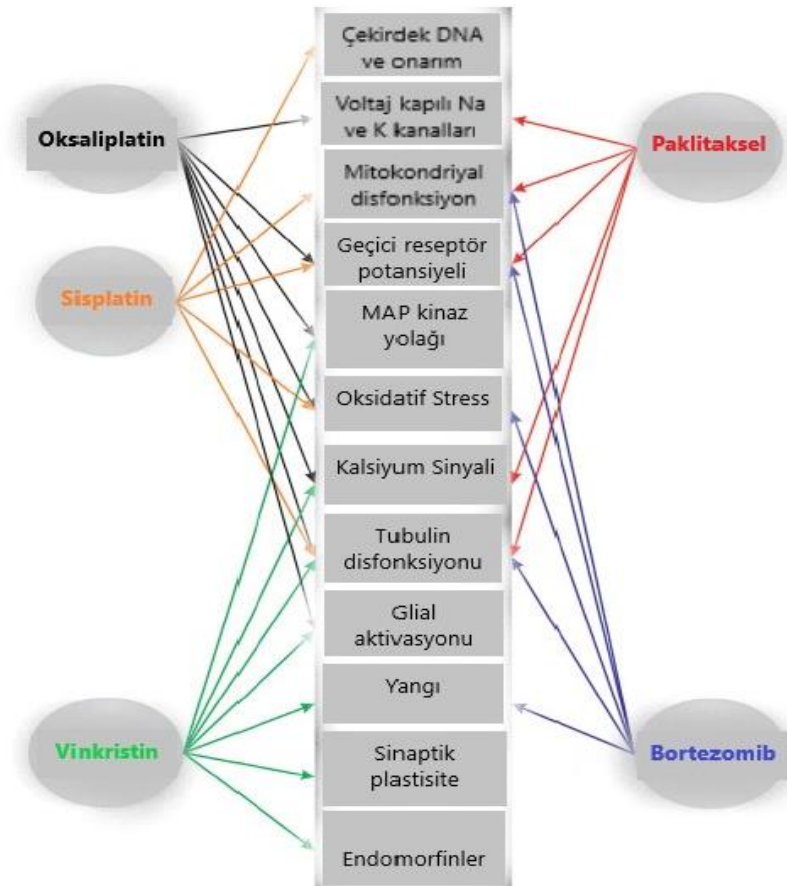
Kemoterapi kaynaklı periferik nöropati (KKPN), antikanser tedavisi sırasında veya sonrasında oluşan iatrojenik bir durumdur. Platinyum ajanları (sisplatin, karboplatin, oksaplatin), taksanlar (paklitaksel, dosetaksel), vinka alkaloidleri (vinkristin), suramin, talidomid ve bortezomib gibi kemoterapötikler yaygın olarak nörotoksisiteye neden olduğu için birçok kanser tedavisinde dozları sınırlanmaktadır (Şekil 1). Kemoterapötik ilaçların neden olduğu nörotoksisite genellikle nöropati ile sonuçlanır ve şekillenen nöropatinin şiddeti kullanılan ilacın etki mekanizması, uygulama sıklığı, tedavi süresi ve kümülatif doz gibi çok sayıda faktöre bağlıdır (Balayssac ve ark 2011, Carlson ve Ocean 2011). Nöropati genellikle büyük sinir liflerini etkileyen duyuşal, motorik ve otonomik nöropati olarak şekillenir (Rowinsky ve ark 1993, Lee ve ark 1999). Kemoterapi alan hastaların önemli bir kısmında genellikle kronik duyuşal ve/veya motor nöropati görülmektedir. Nöropati fiziksel yetenekleri kısıtlayabilmekte ve yaşam kalitesini önemli düzeyde düşürmektedir (Schloss ve ark 2013). Semptomlar; yanma, ağrı, karıncalanma ve soğuk, dokunma ve titretişim hassasiyeti, propriyoseptif algı kaybı ve derin tendon refleksi kaybı olarak değişiklik göstermektedir (Fehrenbacher 2015). Şiddetli olgularda KKPN paraliz, kalıcı duyuşal kayıp ve respiratorik disfonksiyon görülebilmektedir. Kemoterapik ilaçlar miyelinli ve miyelinsiz sinir ipiliklerine değişik düzeyde affinite gösterir ve nörotoksik etki de bu affiniteye göre oluşur. Taksanlar antikanser etkilerini mitotik iğciği inhibe ederek, mikrotübüllere bağlanarak ve depolimerizasyonu önleyerek yani bölünme süreci geçiren hücrelerde apoptozisi indükleyerek göstermektedir. Taksanlar hücre bölünmesinin M fazı için spesifiktir (Perry 2012). Taksan grubundaki bütün kemoterapötik ilaçlar KKPN'ye neden olurken, paklitaksel prelinik ve klinik geniş kullanımından dolayı KKPN insidansını ve prevalansını artırmaktadır. Paklitaksel kaynaklı nörotoksisitenin altında yatan mekanizma tartışmalıdır ve bugün de tam olarak anlaşılamamıştır. Mekanizmalar ile ilgili birçok farklı hipotezler bulunmaktadır. Bu hipotezleri aşığıdaki gibi sırlamak mümkündür:

1. Mitokondriyal disfonksiyonda ve sekonder olarak aksonal dejenarasyonda önemli rol oynamaktadır. Araştırmalar paklitaksel tedavisinin mitokondriyal şişkinliğe neden olduğunu ve şişkinlikte, mitokondriyal transport porların açılması ve mitokondriyal membran potansiyelinin kaybolmasına neden olması ile ilişkilendirilmektedir (Flatters ve Bennett 2006, Argyriou ve ark 2012).

2. Kalsiyum sinyalinde ve voltaj kapılı Na<sup>+</sup> ve K<sup>+</sup> kanallarında bozukluklara neden olmaktadır (Boehmerle ve ark 2007).

3. Geçici Reseptör Potansiyeli (Transient Receptor Potential, TRP) vanilloid (TRPV) kanallarından özellikle TRPV1, TRPA1 ve TRPV4'te disfonksiyon klinik nöropatinin gelişmesinde önemli rol oynamaktadırlar (Alessandri-Haber ve ark 2008).

4. Paklitaksel proinflamatuvar etki göstermekte, Langerhans hücrelerini ve makrofajları stimüle etmekte ve dorsal kök gangliyonda proinflamatuvar sitokinlerin ekspresyonunu artırmaktadır (Cata ve ark 2006) (Şekil 1). Periferik nöropati periferik sinirlerin morfolojik ve fonksiyonel anormallikleri ile oluşmakta ve aksonopati (aksonal anormallikler) ve miyelopati (miyelin kılıf anormallikleri) olarak ayrılmaktadır (Barohn 1998). Mikrotübül stabilize ajan kaynaklı periferik nöropati, aksonopati veya aksonapatiye ilave olarak miyelinopati şeklinde görülmektedir.



Şekil 1. Farklı kemoterapötik kaynaklı periferik nöropatilerdeki önemli mekanizmalar (Alexa-Stratulat ve ark 2017).

KKPN ile ilgili çok sayıda çalışma bulunmasına rağmen, altında yatan mekanizma veya mekanizmaların halen tam olarak anlaşılabilmesi klinik ve deneysel çalışmalarda tedavi amaçlı farklı girişim arayışlarını kaçınılmaz kılmaktadır (Scripture ve ark 2006). Ancak, bu konuda, özellikle de paklitaksel kaynaklı nöropatide progesteron ve oksitosinin olası etkilerinin elektronöromiyografi (ENMG) bulguları ve histopatolojik olarak değerlendirilmesine ilişkin bir çalışmaya rastlanılmamıştır. Bu çalışmada sıçanlarda paklitaksel kaynaklı polinöropati modelinde progesteron, oksitosin ve progesteron-oksitosin kombinasyonunun olası koruyucu etkilerinin ENMG ve histopatolojik bulgular üzerinden incelenmesi amaçlanmıştır.



## 2. GENEL BİLGİLER

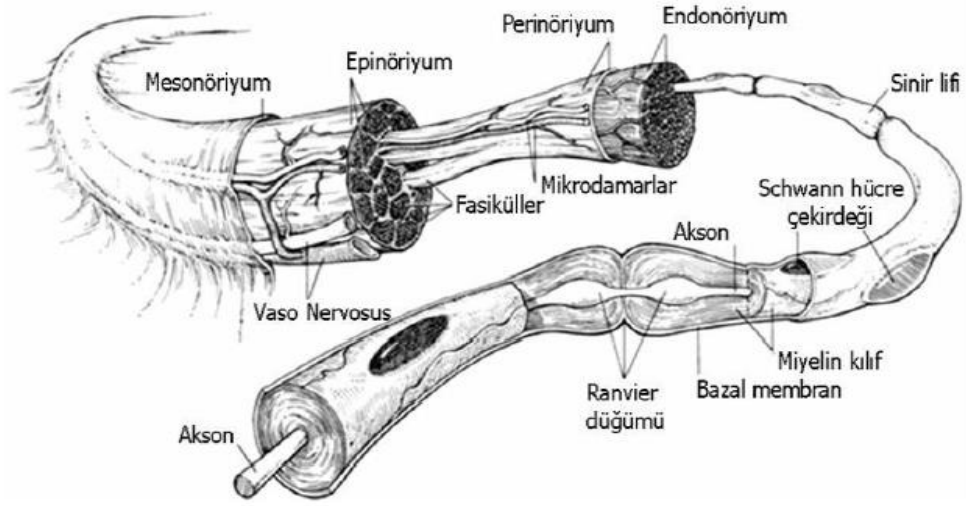
### 2.1. Periferik Sinir Sistemine İlişkin Çalışmalar

Periferik sinir sistemi ile ilgili ilk bulgular milattan önce (M.Ö.) 460-370 yılları arasında Hipokrat tarafından ortaya konulmuştur (Adams 1849). Herophilus M.Ö. 3. yüzyılda sinirleri tanımlamıştır (Tubbs 2005). Milattan sonra (M.S.) 131-201'de Galen periferik sinirlerden söz etmiştir. Yine bu dönemde Paulus Aegineta'nın hasarlı sinirleri tamir etme girişimleri olmuş, 9. ve 10. yüzyılda da İbni Sina sinirleri tanımlamaya ve onarmaya çalışmıştır (Kahya 1995). Glisson (1597-1677), sinirlerin uyarılabilir yapılar olduğunu söylemiştir. Fontana (1730-1805) miyelin kılıfın ve aksonun yapısını açıklamıştır. Galvani (1737-1798) kurbağalarda sinir liflerini fonksiyonel açıdan incelemiş ve elektriksel uyarana cevap verdiklerini göstermiştir (Terzis ve ark 1990). 19. yüzyılın başlarında Johannes E. von Purkinje (1787-1869) nöronlar ve aksonlar arasındaki bağlantıyı değerlendirmiş ve aynı dönemde Robert Remark (1815-1855) miyelinli ve miyelinsiz sinirlerin farklı olduklarını göstermiştir (McHenry 1969). Augustus Waller 1850'de 'Wallerian dejenerasyon' fenomenini tanımlamıştır (Waller 1850). Sinir iletim hızı Hermann von Helmholtz (1821-1894) ve Guillaume Duchenne (1806-1875) tarafından ölçülmüştür (McHenry 1969). 1940'lı yıllarda periferik sinirlerin perkutanöz elektrodlar aracılığıyla uyarılması ile birlikte motor ve duysal iletim hızları kaydedilmiştir (Nulsen ve Lewey 1947). 1948 yılında Hodes, Larrabee ve German isimli araştırmacılar klinikte kullanılan elektrofizyolojik çalışmaları geliştirmiştir (Terzis ve ark 1990). İlk kez 1968'de Kline ve DeJouge birleşik kas aksiyon potansiyeli (BKAP)'ni periferik sinir lezyonlarının bütünlüğünü değerlendirmek için kullanmışlardır. Günümüzde de motor sinir iletim hızı ve duysal sinir iletim hızı perifer sinirlerin değerlendirilmesinde ve klinik tanıda yaygın olarak kullanılmaktadır. Elektrofizyolojik testler periferik nöropatilerin doğasını ve şiddetini klinik olarak belirlemek için önemli katkılar sağlamaktadır. Şüpheli periferik nöropatili bir durumun değerlendirilmesi, klinik öykü, nörolojik muayene, elektrodiagnostik çalışmalar ve laboratuvar çalışmaları dahil olmak üzere birçok bilgi kaynağının dikkate alınmasını gerektirir. Bazı durumlarda, genetik ve radyografik çalışmalar, doku biyopsisi, periferik nöropatinin spesifik etiyolojisini teşhis etmek için gereklidir. Elektrodiagnostik çalışma bulguları bazen belirli bir etiyoloji önerebilse de, sıklıkla nedenini tanımlamak yerine nöropati özelliklerini daha iyi karakterize etmeye ve kategorize etmeye yardımcı olur. Bu nedenle, hastanın nöropatisinin birkaç yönü hakkında

birçok önemli ipucu sağlaması nedeniyle elektrodyagnostik çalışmalar, periferik nöropatiye sahip olduğundan şüphelenilen tüm hastalar için kritik bir ilk teşhis aracı olarak hizmet eder.

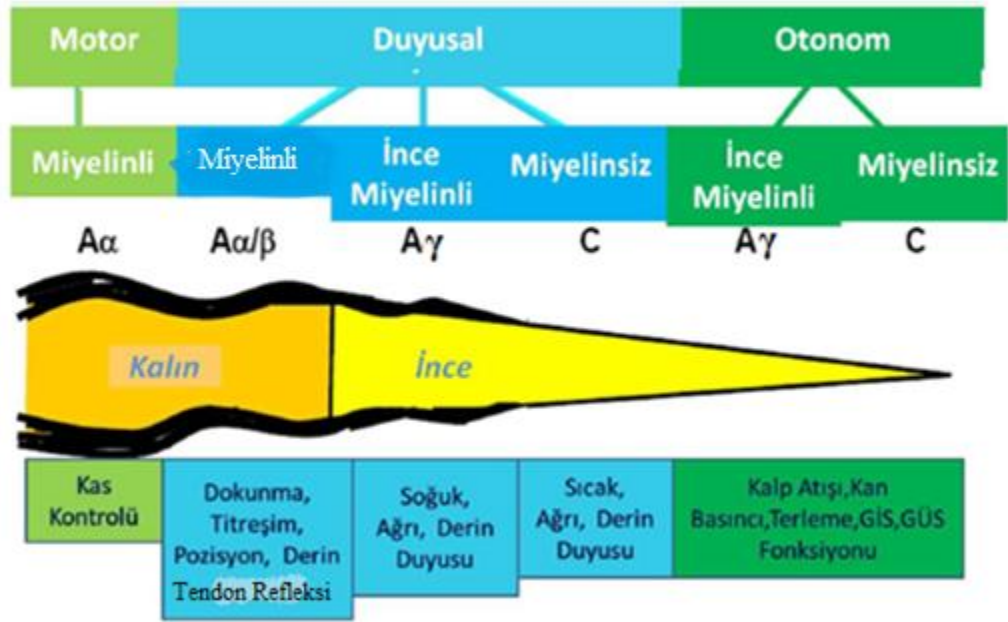
## 2.2. Periferik Sinir Sistemi

Periferik sinirler, omurilik ventral boynuzunda bulunan motor nöronların dorsal kök gangliyonlarda bulunan duysal nöronların ve sempatik gangliyonlarda bulunan sempatik nöronların aksonal uzantılarından oluşur. Sonlandıkları hedef organa göre motor, duyu ya da otonomik fonksiyonları olan yapılardır. Periferik motor sinirler nöromüsküler kavşakta innerve ettikleri kaslarla bağlantı kurarlar ve bu kasların innervasyonunu sağlarlar. Periferik bir sinir, bağ doku ve nöronal bileşenlerden oluşmaktadır. Sinir iplikleri miyelinli ve miyelinsiz olabilir. Miyelinsiz sinir iplikleri sadece bir tane Schwann hücresi tarafından çevrelenmiş birkaç aksondan oluşurken, miyelinli sinir liflerinde her bir sinir lifi bir adet Schwann hücresi tarafından çevrelenmiştir. Periferik sinirlerin bağ dokusu içten dışa endonörium, perinörium ve epinörium denilen 3 farklı sinir kılıfından oluşmaktadır. Bu iskelet yapılar aksonları ve sinir ipliklerini organize etmekte ve korumaktadır (Flores ve ark 2000). Epinörium tüm sinir gövdesini sararken, perinörium sinir demeti etrafını saran bağ doku kılıfı olarak longitudinal seyreden her bir sinir demetini sarmaktadır. En içteki sinir kılıfı olan endonörium Schwann hücrelerini ve sinir ipliklerini çevrelemekte ve sinir rejenerasyonunda önemli rol oynamaktadır (Landon 1976) (Şekil 2). Perifer sinirlerin ve morfolojik yapılarının normal gelişmesi farklı homeokinetik fonksiyonlarla ilişkili birçok doku ve organın kontrolünü sağladığından vücut fonksiyonlarının bütünlüğü için yaşamsal öneme sahiptir (Kerns 2008).



Şekil 2. Sinir kordonu anatomisinin şematik gösterimi (Brandt ve Mackinnon 1997).

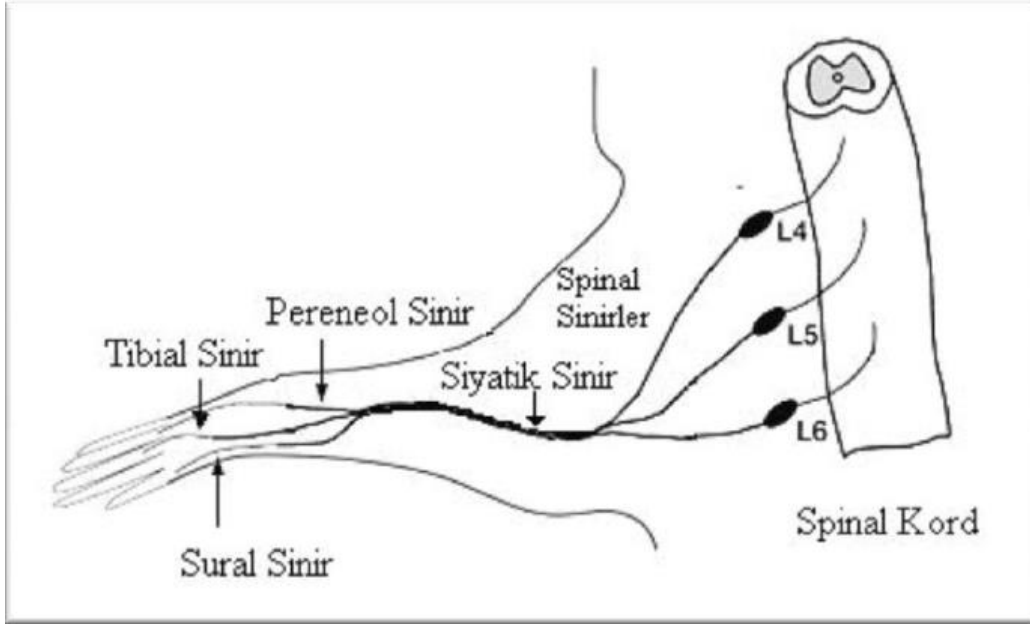
Sinir lifleri iletim hızlarına göre, üç tipe ayrılmaktadır. A tipi sinir liflerinin  $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\gamma$  gibi alt bileşenleri vardır. A $\alpha$  iskelet kasına motor innervasyon sağlayan en büyük çapa, en kalın miyeline ve en hızlı iletime sahip olan sinir lifidir. Kas içciklerinden gelen afferent lifler, derinin duyuşal afferent lifleri ve omurilik ön boynuzundan çıkan miyelinli kalın motor sinir hücrelerinin efferent lifleri bu grupta yer almaktadır. B grubu lifler daha ince miyelinli olup, pregangliyonik otonomik efferent lifleri içermektedir. C grubu lifler ise miyelinsiz ve ince liflerdir (Şekil 3). Postgangliyonik otonomik efferent lifler ile ağrı ve ısı iletiminden sorumlu somatik afferent liflerin çoğu bu grupta yer almaktadır (Ertekin 2006).



Şekil 3. Periferik sinir ipliklerinin sınıflandırılması (Vinik ve ark 2006).

### 2.3. Sıçan Siyatik Sinir Anatomisi

Siyatik siniri L4, L5 ve L6'dan çıkan spinal sinir lifleri oluşturmaktadır ve sıçanlarda en kalın periferik sinir olarak bilinmektedir. Hücre gövdeleri spinal kordun dışında uzanan dorsal kök gangliyonuna yerleşik duyusal nöronların aksonları da siyatik sinir oluşumuna katılmaktadır (Asato ve ark 2000). Siyatik sinirin proksimal bölümü pelvis içerisinde yer almaktadır. Bağ doku tarafından bir arada tutulan iki ana dal verir. Femurun kaudalinden ilerleyerek popliteal fossada tibial ve peroneal terminal sinir dallarına ayrılır. Tibial sinir derin medial olarak yer alırken, peroneal sinir alt ekstremitede daha lateral seyretmektedir. Tibial sinir gastroknemius kası düzeyinde üç musküler dal verir. Bunlardan ilki gastroknemius kasının lateral baş kısmını, soleus kasını ve popliteal kası innerve ederken, ikincisi bu bölgedeki medial gastroknemius kasını innerve eden tibial sinir dalıdır. Üçüncü dal ise fleksör hallucis longus, tibialis kaudalis ve fleksör digitorum longus kasları gibi daha derin kaudal bileşenleri innerve etmektedir (Şekil 4). Sıçan siyatik siniri yaklaşık 27000 akson içermektedir. Bunların %6'sı miyelinli motor, %48'i miyelinsiz duyusal, %23'ü miyelinli duyusal ve %23'ü miyelinsiz sempatik liflerdir (Schmalbruch 1986).



Şekil 4. Sıçan siyatik sinir anatomisi (Asota ve ark 2000).

#### 2.4. Periferik Sinir Sisteminde Dejenerasyon ve Rejenerasyon

Merkezi sinir sistemi (CNS) genellikle yenilenemezken, periferik sinirler, uygun bir ortam ve içsel büyüme kapasitesinin aktivasyonu nedeniyle, yaralanma sonrası kendiliğinden rejenerasyon olabirler (Terzis 1990, Chen ve ark 2007). Fonksiyonel rejenerasyon, aksonun yeniden büyümesini ve rejenerasyon aksonlarının Schwann hücreleri tarafından remiyelizasyonunu gerektirir. Nörotrofik faktörler, hücre dışı matris proteinleri ve hormonları içeren çoklu faktörler ile Schwann hücresi farklılaşma, proliferasyon ve remiyelinasyona katılır (Chen ve ark. 2007). Periferik sinir sisteminde üç farklı dejenerasyon tipi ön plana çıkmaktadır:

1. Wallerian dejenerasyonu: Periferik sinir sistemi aksonlarının bütünlüğünün travma, kompresyon ve enfarktüs gibi çeşitli nedenlerden dolayı bozulması Wallerian dejenerasyonu olarak tanımlanmaktadır. Aksonun kesintiye uğradığı yerin distalinde önce akson, sonrasında aksonu çevreleyen miyelin kılıf dejenerasyon olur. Dejenerasyon dokular makrofajlar ile fagosit edilmektedir. Periferik aksonun hasar yerinin proksimalinde kalan kısmı ve sinir hücresinin gövdesi sağlam kalmaktadır. Akson ne kadar distalde kesintiye uğrarsa dejenerasyon o kadar erken gelişir. Sinir kılıfının bütünlüğü korunmuşsa, dejenerasyonun ardından sinir hasarlandığı yerin distaline doğru rejenerasyon olur. Rejenerasyon olan bu kısım aksonun ilk haline göre daha ince miyelinlidir ve internodal aralıklar daha kısadır (Terzis 1990, Dahlin 2004).

2. Aksonal dejenerasyon: Periferik sinir hücre gövde ya da aksonunun metabolik veya toksik nedenlerden dolayı hasara uğramasıdır. Neden ortadan kaldırıldığında bütünlüğü bozulmayan akson haftalar veya aylar içinde işlevini yeniden kazanabilir. Bütünlüğü bozulan aksonda yavaş seyreden bir iyileşme süreci vardır ve prognozu en kötü olan dejenerasyon türüdür. Periferik sinir hücresi canlılığını kaybetmiş ise, artık çoğunlukla geri dönüş yoktur. Dejenerasyon alt ucundan veya periferde aksonun ucundan başlamakta ve hücrenin gövdesine doğru uzanmaktadır. Bu duruma 'dying back nöropati' adı verilmektedir. Schwann hücresi çoğalması aksonal dejenerasyonda Wallerian dejenerasyona göre daha az görülmüştür (Terzis 1990, Dahlin 2004).

3. Segmental dejenerasyon: Periferik miyelinli sinir liflerinde sinir aksonunda bir hasar olmaksızın Schwann hücrelerinde ve/veya miyelin kılıfta hasar olması durumudur. Demiyelinizasyon, kalıtsal nöropatilerde olduğu gibi tüm sinir boyunca olabilir veya Guillain-Barré Sendromu veya kronik inflamatuvar demiyelinizan polinöropati olgularındaki gibi edinsel demiyelinizan durumlarında belirli bir sinir segmentinde gelişebilmektedir. Miyelinin rejenere olması nedeniyle, demiyelinizasyon süreci geri dönüşümlüdür (Sternini 1997). Ancak sinirler tam olarak iyileşseler bile oluşan yeni ranvier boğumları daha kısa aralıklı olmakta ve iletim hızı daha yavaş şekillenmektedir (Wu ve ark 2012).

## **2.5. Sinir İletim Çalışmalarını Etkileyen Fizyolojik Faktörler**

Sinir iletim hızını etkileyen faktörler arasında sıcaklık, yaş ve uzunluk ön plana çıkmaktadır. Tüm biyolojik yapılar gibi periferik sinir sistemi önemli bir biçimde sıcaklığa duyarlıdır. Klinik nörofizyologlar soğumanın sinir iletim çalışmaları üzerine etkileri konusunda oldukça dikkatlidirler. Aşırı uç sıcaklıkların kalıcı nöronal disfonksiyona neden olduğu bilinmektedir (Rutkove 2001). Sıcaklığın azalması  $Na^+$  kanallarının yavaş açılıp-kapanmasına neden olmakta, kapanma süresi daha fazla etkilenmekte, sonuçta düşük sıcaklıklar  $Na^+$  kanallarının uzun süre açık kalmasına neden olmaktadır. Bu durum uzamış latans ve azalmış sinir iletim hızı olarak karşımıza çıkmaktadır. Sinir iletim çalışmalarında yaş da önemli bir değişkendir. Erişkin insanlara göre bebeklerde motor, duyuşsal ve mişks sinirlerin iletim hızı %50 daha azdır. Sinir iletim hızı insanlarda 5 ile 40 yaşlar arasında stabil iken, sonraki yaşlarda latans ve iletim hızında azalma eğilimi görülmektedir. Yaşlanmanın aksine ağırlık artışı, latansı ve iletim hızını amplitüdden daha fazla etkilemektedir (Blum ve Rutkove 2007).

Sinir iletim hızı sinirin proksimal bölümlerinde distale göre daha yüksektir. Bundan dolayı uzun sinirlerde iletim hızı değerleri daha yüksek bulunmaktadır. Diğer taraftan insanlarda 80 milimetreden kısa sinir bölümlerinde iletim hızı değerlerinin yanıltıcı olabildiği, sağlıklı bir değerlendirme için optimal sinir segmenti uzunluğunun 100-120 milimetre olması gerektiği vurgulanmakta ve 80 milimetreden daha kısa alanda sinir iletim hızı yerine latansın değerlendirilmesinin insanlarda yapılan ölçümlerde daha uygun olacağı vurgulanmaktadır. (Shin 1998).

Hayvanlarda da yaş, cinsiyet ve canlı ağırlık gibi fizyolojik parametrelerin de sinir iletimi üzerine olan etkisi ortaya konulmuştur (Swallow ve Griffiths 1977, Sato ve ark 1985, Verdú ve ark 1996, Walsh ve ark 2015). Walsh ve ark (2015) 20 aylık yaştan sonra erkek ve dişi farelerde kuyruk ve arka bacak sinirlerinde sinir iletim hızının azaldığını rapor etmişlerdir. Ayrıca dişi farelerin her yaşta daha yavaş duyuşal sinir iletim hızına sahip olduğunu ve motor sinir iletim hızındaki yaşa bağlı bir düşünün erkeklere göre daha yavaş yaşa bağlı bir düşüş olduğunu belirlemişlerdir. Sato ve ark (1985) Wistar sıçanlarda sinir iletim hızının miyelinli sinirlerde iletim hızında 28-300 günlük yaşa kadar yavaş bir artış gözlenirken, 300-700 günlük yaşta değişmeden kalmakta ve 700-900 günleri arasında %10-15'lik bir azalma olduğunu bildirmişlerdir. İletim hızı miyelinsiz sinirlerde başlangıçtan 100-200 güne kadar az bir artış göstermekte ve bundan sonra 900. güne kadar önemli bir değişim göstermemektedir. Köpeklerde özellikle 7 yaşından sonra sinir iletim hızında kademeli bir azalma görülmektedir (Swallow ve Griffiths 1977). Sıçanlarda diyet kaynaklı obezitede sinir iletim hızının azaldığı rapor edilmiştir (Laila Ahmet ve ark 2012).

## **2.6. Sinir İletim Hızı Çalışmaları**

Elektrodiagnostik testler nöromusküler sistemin bütünlüğünü değerlendirmek amacıyla yüzey ya da iğne elektrodlar aracılığı ile kas ve sinirden kaydedilebilen biyoelektriksel cevabı belirlemek için kullanılmaktadır. Motor ve/veya duyuşal sinir iletim çalışmaları periferik sinir sistemi hastalıklarını değerlendirmek için sıklıkla kullanılmaktadır. Motor sinir iletim hızı çalışmaları sinir uyarımı ile kas cevabının seçici olarak kaydedilerek değerlendirilmesidir. Duyuşal sinir iletim hızı periferik sinirlerin veya periferik duyuşal aksonların uyarılması ile duyuşal aksonların değerlendirilmesidir.

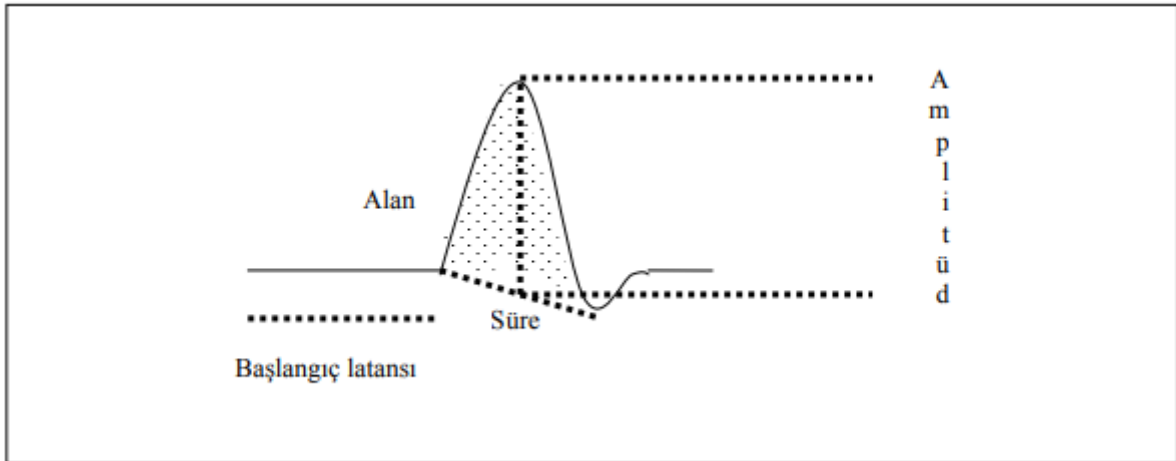
Duyuşal sinir iletim çalışmalarında uyarım ve kayıtlama yöntemine göre ortodromik kayıtlamada trifazik ve antidromik uygulamada difazik bir yanıt elde edilir. Kayıtlama ve

uyarım sinir üzerinden yapıldığı için tek uyarım yeterlidir. Motor iletim çalışmalarına benzer parametreler kullanılır.

DSAP (Duyusal sinir aksiyon potansiyeli) amplitüd, alanı ve süresi: DSAP izoelektrik hattan ayrılan negatif tepenin başlangıç ve bitişi arası çizilen çizgiden, negatif tepenin yüksekliği ölçülerek bulunur. Mikrovolt olarak ifade edilir. Birleşik kas aksiyon potansiyeli (BKAP) amplitüdü gibi bu da duyusal sinir akson sayısını yarı kantitatif olarak gösterir. DSAP alanı benzer olarak başlangıç ve bitiş arası çekilen çizgi ile negatif tepe arasındaki alan iken, süre de çekilen çizginin süresidir. Birimleri ise sırasıyla  $\mu\text{V}/\text{ms}$  ve ms'dir.

DSAP latans ve iletim hızı: Latans, sinir uyarımının başlangıç noktası ile elde edilen negatif tepenin başlangıç noktası arasındaki süreyi ifade eder ve ms olarak ifade edilir. BKAP'ta olduğu gibi en hızlı ileten liflerin hızlarını değerlendirir. İletim hızı da uyarım ve kayıt elektrodları arası mesafenin distal latansa bölünmesi ile elde edilir. En hızlı ileten aksonların ileti hızını verir. Formülü aşağıdaki gibidir (Şekil 5).

$$\text{Duyusal iletim hızı} = \text{Uyarı ve kayıt elektrodu arasındaki uzaklık} / \text{başlangıç latansı}$$



Şekil 5. Duyusal sinir aksiyon potansiyeli incelemesi (Bradley ve ark 2008)

Motor sinir iletim çalışmaları motor veya bir bütün halindeki periferik sinirlerin uyarılması ile birlikte o sinirlerin innerve ettiği kastan alınan BKAP kayıtları ile gerçekleştirilir. BKAP supramaksimal uyarım ile oluşan birkaç pik ile değerlendirilmektedir. BKAP eş zamanlı aktive olan kas aksiyon potansiyelleri kayıtlarının birikimidir. BKAP sadece periferik sinir iletimini değil, aynı zamanda nöromüsküler kavşaktaki geçişi ve kas liflerinin biyoelektriksel durumunu da yansıtmaktadır. Motor sinir liflerinin ileti hızları normalde birbirine oldukça yakındır. BKAP kaydı elde etmek için bir 'belly-tendon' kaydı



tipik elektrod yerleştirilmesini gerektirir. Bunun için aktif elektrod kasın orta kısmına yerleştirilirken referans elektrod tendon kısmına yerleştirilir. Aktif ve referans elektrodların yerleştirilmeleri BKAP'nin boyutunu, şeklini ve latansını belirleyen en önemli unsurdur. Aktif elektrod kaydı altında kas aksiyon potansiyeli meydana gelmesi sırasında başlangıçta büyük ve geniş negatif faz, sonrasında takip eden daha küçük ve genişlikte pozitif faz ile birlikte basit bifazik dalga formu oluşmaktadır. Motor sinir iletim çalışmalarında değerlendirilen parametreler şunlardır;

1. BKAP: Genellikle BKAP'nin izoelektrik çizgisinden negatif pik yaptığı yere kadar olan genliktir ve milivolt (mV) olarak ifade edilir. BKAP genellikle izoelektrik çizgisinden negatif pik veya 'peak to peak' olarak ölçülmektedir ve depolarize olan kas iplikçikleri sayısını belirtmektedir.

Yüzey elektrodları ile kaydedilen BKAP, uyarın ile kayıt noktası arasında iletimi sağlayan aksonların sayısının semikantitatif değerlendirmesidir. Bu aynı zamanda aksonların iletim hızının, nöromusküler birleşme bütünlüğünün ve aksiyon potansiyeli oluşturabilen kas iplikçiklerinin sayısının da göreceli değerlendirilmesidir.

2. Latans: Genellikle uyarılmış potansiyel negatif fazın süresi olarak ve milisaniye (ms) olarak ölçülmektedir. Uyarın ve kayıt elektrodu arasındaki test edilen sinirin yapısında bulunan motor aksonların iletim hızlarının bir fonksiyonudur. Proksimal ve distal latans çoğunlukla sinir segmentinin uzunluğu ile ilişkilidir ve ayrıca terminal sinir segmenti boyunca daha yavaş olan iletim ve nöromusküler ve kas iplikleri iletim zamanı ile de doğrudan bağlantılıdır. Proksimal uyarımdan kayıt edilen BKAP distalden elde edilen BKAP'ye göre daha uzun süre ve daha düşük amplitüd oluşturmaktadır. Bu fizyolojik temporal dispersiyon ile ilişkilidir. Temporal dispersiyon BKAP'nin eş zamanlı uyarılan sinir segmentlerinin iletim hızı farklılıklarına bağlı olarak desenkronize olmasını tanımlayan bir terimdir. Temporal dispersiyon, aynı sinirin proksimal ve distal uyarımları karşılaştırıldığında, BKAP'in amplitüd, süre ve alan değişikliği ile ilgilidir (Kimura ve ark 1986).

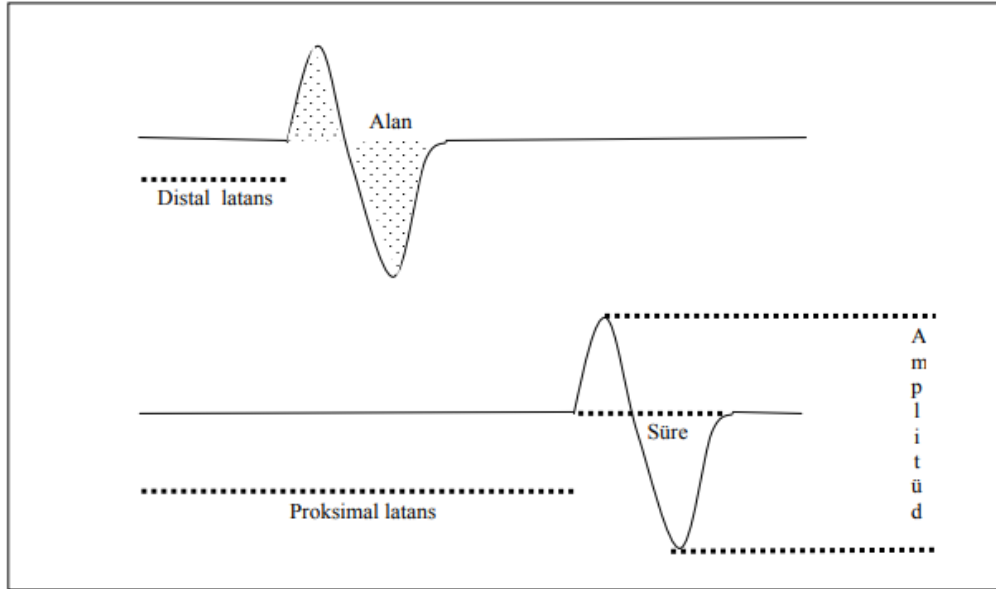
3. BKAP Alanı: Çoğunlukla negatif faz alanı olarak belirtilmekte, amplitüd ve süre ile linear korelasyon göstermekte ve milivolt-milisaniye (mVms) olarak ölçülmektedir.

4. Motor Sinir İletim Hızı: İletinin saniyede kat ettiği mesafedir ve m/s olarak ifade edilmektedir. Motor sinir iletim hızı en büyük motor aksonun saf hızını yansıtmaktadır. BKAP'den ölçülen sinir iletim hızı sinir tarafından kasa gönderilen biyoelektriksel impulsun hızını belirtmektedir (Şekil 6).

Klinik olarak iletim hızı, yüzey elektrodlarının sinir üzerine farklı noktalarda yerleştirilmesi ile saptanmaktadır. Motor sinir iletim hızı çalışmasında kayıtlama yerine yakın

(distal latans) ve uzak (proksimal latans) olmak üzere iki ayrı yerden uyarım yapmak gereklidir. Aktif (katod) elektrod test edilen kasın venterinin üzerine yerleştirilirken, referans (anot) elektrodu distal olarak kas-tendon bağlantısı üzerine yerleştirilmektedir. Topraklama elektrodu bu elektrotlar arasındaki uyarılmayan bir doku üzerine yerleştirilir. Uyarım elektrodu ise sinir üzerine yüzeysel olarak yerleştirilmektedir. Bu elektrod supramaksimal bir uyarı sağlamak için kullanılmaktadır. Supramaksimal uyarı BKAP'nin amplitüdünü daha fazla artırmayan uyarım şiddetidir (Portney ve ark 2006). Motor sinir iletim hızı proksimal ve distal uyarım noktaları arasındaki sinir segmenti uzunluğu ile proksimal ve distal latansların bilinmesi ile hesaplanmaktadır.

Motor iletim hızı = (distal ve proksimal uyarım noktaları arasındaki uzaklık) / (proksimal latans - distal latans)



Şekil 6. Motor sinir aksiyon potansiyeli incelemesi (Bradley ve ark 2008).

Sinir iletim çalışmaları periferik sinir sisteminde sinirlerin fizyolojik ve patofizyolojik süreçlerinin değerlendirilmesinde ve nöropatilerin belirlenmesinde oldukça önemlidir. Sinir iletim çalışmaları motor, duysal ve miks sinirlerde yapılmaktadır (Yaltkaya 1987, Ertekin 2006). Motor sinir ileti çalışmalarının amacı sinirin en hızlı iletim sağlayan motor liflerinin iletim hızlarını ölçmek ve siniri fonksiyonel olarak değerlendirmektir.

## 2.7. Polinöropatilerde Elektrodyagnostik Testler

Perifer sinir sistemi ile ilgili hastalıklar arasında polinöropatiler geniş bir yer tutmaktadır. Polinöropatilerin genellikle aksonal ve demiyelinizan olarak iki formu vardır. Bu sınıflandırma potansiyel sebeplerin belirlenmesinde oldukça yardımcıdır. Primer aksonal hasarla seyreden polinöropatiler geniş bir liste oluşturmaktadır ki toksik, metabolik veya beslenme yetersizliğine bağlı polinöropatiler genellikle bu grupta yer almaktadır. Demiyelinizan polinöropatiler akut, kronik veya idiopatik olabilirler ve daha az yaygındırlar (Brown 1984). Elektrodyagnostik testler polinöropatilerin etiyolojisinin, prognozunun ve tedavi yöntemlerinin belirlenmesinde oldukça önemlidir (Chan 2007). Demiyelinizasyonla seyreden polinöropatilerde çoklu fokal ve segmental demiyelinizasyonu elektrofizyolojik olarak ortaya koymak için motor sinir iletim hızlarının incelenmesi gerekir. Sinir ileti hızı yavaşlaması bir sinirin veya birden çok sinirin proksimalinde, distalinde veya sadece belirli bir bölgesinde olabilmektedir. Bu nedenle incelenecek sinirin kayıt sırasında demiyelinizan alanını yakalamak nöropati değerlendirmesinin doğru yapılmasını sağlayacaktır. Demiyelinizan bölgenin proksimalinden uyarımla birlikte BKAP kaydında değişme çok görülmemekte, daha çok hafif bir amplitüd düşmesi gözlenmektedir. Bu durum *kısmi iletim bloğu* olarak adlandırılır. Eğer demiyelinizan alanda sinir lifleri dramatik bir şekilde hasara uğramışsa lezyonlu sinir proksimalden hiç uyarılmayabilir veya BKAP kaydedilemeyebilir. Bu durum *tam ileti bloğu* olarak tanımlanmaktadır (Brown 1984).

Aksonal nöropatilerde distal uyarımda BKAP ve duyuşsal amplitüd cevapları düşmekte, distal latanslar normal veya hafif derecede uzamış, motor iletim hızları normal veya hafif derecede azalmış olarak görülmektedir. Demiyelinizan nöropatilerde ise distal uyarımla BKAP ve duyuşsal amplitüd cevapları normal ya da düşük olabilmekte, ancak proksimal uyarımla birlikte BKAP amplitüdü düşmektedir. Distal latanslarda uzama, motor ve duyuşsal ileti hızında yavaşlama gözlenmektedir. Uzun süreli demiyelinizasyon ve remiyelinizasyon sürecinden geçen periferik sinirler giderek aksonal dejenerasyona uğrarlar. İleri aşamada artık motor iletiler kaydedilememekte ve hedef kas atrofiye uğramaktadır (Harbo ve ark 2008).

Aksonal dejenerasyon veya demiyelinizasyon patolojik süreçlerinden hangisinin primer olduğuna karar verilirken, araştırmacılar her iki durum için de duyuşsal cevapların kaydedilemeyeceğini iyi bilmelidir. Akson kaybı veya hasarı fazla olduğunda BKAP amplitüdü düşüktür, ancak motor ileti hızında (hızlı ileten lifler tümüyle dejenere olmadıkça) hafif yavaşlama ön plana çıkmaktadır. Demiyelinizasyon baskın ise BKAP'lar dağınık şekilli,

distal latanslar uzun ve motor ileti hızlarında da önemli ölçüde yavaşlama görülmektedir (Baslo 2014).

Polinöropatilerin teşhisinde elektrodiagnostik testlere ek olarak deri ve sinir biyopsisi önemlidir. Gelişen noninvazif yöntemler ile birlikte artık daha az sıklıkta tercih edilebilmekteyse de sinir biyopsisi periferel sinir patolojilerini değerlendirmede halen altın standartta sahiptir. Modern görüntüleme teknolojileri hasarlı sinirin yerini tespit etmekte ve hedef fasiküler biyopsi yapılabilir. Sinir biyopsisi insanlarda kronik yangısal demiyelinizan poliradikulonöropati diyagnozunda faydalı olabilmektedir. Deri biyopsisi küçük sinir lifi nöropati tanısı için rutin hale gelmiştir (Sommer 2018). Deri biyopsisi intraepidermal sinir lifleri yoğunluğu belirlemede sıklıkla kullanılmakta ve küçük sinir ipilikleri kayıplı nöropati olguları teşhisinde önemli bilgiler sağlamaktadır.

Kantitatif Duyusal Testler (KDT) nöropatinin klinik değerlendirmesinde kullanılan diğer bir yöntemdir. KDT kullanımı Frustrifer tarafından 1976 yılında başlatılmış ve teknik ağırlı nöropatinin klinik değerlendirilmesi ile tedavinin etkinliğini incelemeye başarı ile uygulanmıştır (Zaslansky ve Yarnitsky 1998). Yöntemde hastaya verilen titreşim, sıcak-soğuk uyaranlara karşı hastadan kayıt alınan eşik değerlerin sayısal olarak değerlendirilmesi amaçlanmaktadır. Kalın miyelinli sinir liflerin fonksiyonları titreşim uyararı ile değerlendirilirken, ince sinir lifleri soğuk, sıcak, ağrı eşikleri ile araştırılmaktadır. Özellikle klinik ve elektrofizyolojik bulguları belirlenemeyen ağırlı ince lif nöropatisi olgularında A $\delta$  ve C lifleri fonksiyon bozukluklarının teşhisinde önemlidir ve tedavi etkinliklerinin takibinde de yararlı olabilmektedir.

Diyabete bağılı nöropati gibi jeneralize polinöropati olgularında otonomik sinir sistemi fonksiyonları da etkilenmektedir. Otonomik fonksiyon bozuklukları olarak ortostatik hipotansiyon, kardiyak ritim bozukluğu, anormal terleme, idrar kaçırma, erektil disfonksiyon ve gastrointestinal problemler görülebilmektedir. Polinöropati olgularında kardiovagal, adrenerjik ve post gangliyonik sudomotor fonksiyonları değerlendirmede otonomik testler önemlidir. Kalp atım hızı değişiklikleri kardiovagal fonksiyonların basit ve güvenilir göstergesidir. Diyabetik polinöropati olgularında sinir iletim hızı ile neredeyse benzer duyarlılığa sahiptir. Barorefleksin vagal bileşeni, kan basıncındaki değişikliklere kalp periyodu cevabını ölçerek değerlendirilebilir. Termoregülatör ter testi (TST), sudomotor fonksiyonunun değerlendirilmesinde kullanılan hassas bir testidir. Derinin vazomotor refleksi deri kan akışı lazer Doppler akımmetresi kullanılarak incelenebilir (England ve ark 2009).

Deneysel nöropati modellemeleri nöropatinin altında yatan mekanizmaların tam olarak anlaşılması ve tedavi veya koruyucu olarak ilaç geliştirme amaçlı çalışılmaktadır. Sıçan ve fare deneysel nöropati modellerinde sıklıkla kullanılan deney hayvanlarıdır. Deneysel olarak farklı nöropati modelleri literatürdeki yerini almıştır (Ulugöl 2012). Rodentlerde nöropatinin değerlendirilmesinde davranışsal, elektrofizyolojik ve histopatolojik yöntemler kullanılmaktadır. Birkaç çalışma grubu sıçanlarda paklitakselin çeşitli dozlarda (Authier ve ark 2000, Persohn ve ark 2005) siyatik sinir iplikleri çapını periferik sinir iletim hızı ile birlikte azalttığını bildirmiştir. Periferik sinir dejenerasyonu vinkristin (Ja'afar ve ark 2006, Geisler ve ark 2016), bortezomib (Cavaletti ve ark 2007, Carozzi ve ark 2010) ve sisplatin (Carozzi ve ark 2010) uygulanan sıçan ve farelerde rapor edilmiştir. KKPN'den en yaygın etkilenen duyuşal nöronlar olsa da motor ve otonomik nöronların hasarları da rapor edilmiştir (Mora ve ark 2016). KKPN rodentlerde mekanik allodini, mekanik hiperaljezi, termal hipotaljezi ve hiperaljeziyi yol açmıştır (Islam 2013, Fukuda ve ark 2017).

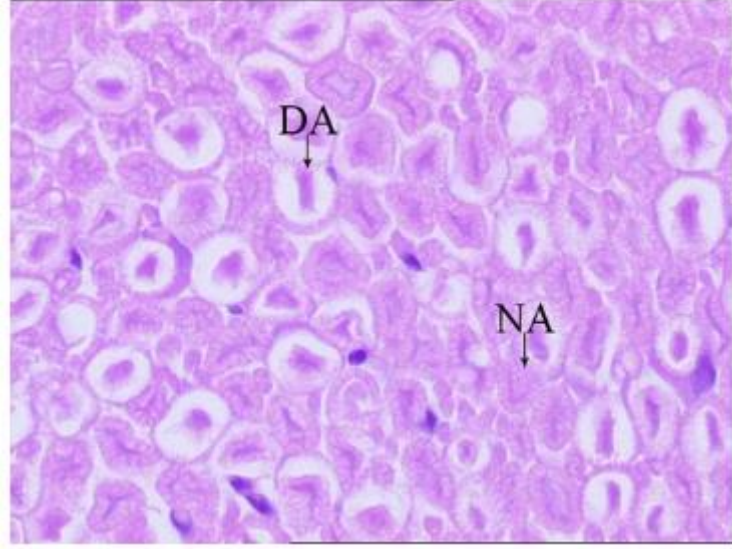
## **2.8. Nöropatilerde Gözlemlenen Histopatolojik Değişiklikler**

Periferik sinirler kompleks histolojik yapılar olup nöronların aksonları, miyelin kılıfları ve kollejenden zengin ekstrasellüler matriksten oluşmaktadır (Mills 2007). Periferik sinirler, morfolojileri, miyelinsasyon dereceleri, işlevleri ve biyokimyasal özellikleri bakımından farklılık gösteren çeşitli sinir liflerini içerir. Sıçan siyatik siniri periferik sinir dejenerasyon ve rejenerasyon çalışmalarında sıklıkla kullanılmaktadır. Deneysel periferik sinir çalışmalarında sıçan siyatik sinirinde insandaki lezyonların benzerleri kolaylıkla oluşturulabilmektedir (Varejao ve ark 2001). Miyelinli lif morfometrisi, büyüme, yaşlanma, rejenerasyon, nörotoksisite ve diyabet gibi çeşitli patolojik durumların değerlendirilmesi için oldukça kullanışlıdır (Zimmerman ve ark 1980).

Nöron morfolojisi ve aksonal dejenerasyondaki değişiklikler, immünohistokimyasal yöntemlerle (nöronal belirteçlere karşı) veya daha iyi ultrastrüktürel analiz için plastik veya epoksi-resin içine gömülen doku bölümleri Toluidin Blue ile boyanarak elektron mikroskobu veya ışık mikroskobunda değerlendirilir. Bununla birlikte %10'luk formalin fiksasyonu sonrası parafin bloklara gömülen sinir dokusunun Hemotoksilen Eosin boyamasının yapıldığı ve ışık mikroskobunda değerlendirildiği çalışmalar da vardır (Önder ve ark 2009, Kızılay ve ark 2016, 2017, Kardeş ve ark 2018) (Şekil 7). Hastalık veya deneysel nöropatinin şiddeti ile ilişkili nöronal kayıpların sayım ile değerlendirilmesinde başvurulan bir yöntemdir

(Coggeshall ve Lekan 1996). Yapılan morfometrik incelemeler rastgele seçilmiş alanlardan akson sayısı ve akson atrofisi ile miyelin durumu belirlenebilmektedir (Cavaletti ve ark 1992). Dejenere aksonlar genellikle miyelin ovoidlerinin varlığı ve aksoplazma eksikliği ile ayırt edilir (Wang ve ark. 2002). Akson yoğunluğu bozulmamış akson sayısının doku bölümünün alanına bölünmesi ile belirlenebilir. Miyelinli liflerin akson ve lif çaplarının ölçümü, miyelinasyon indeksi olan g oranını hesaplamak için kullanılır. Akson sayımı stereolojik yöntemler kullanılarak yapıldığında güvenilirdir (Coggeshall ve Lekan 1996). Bu farklı akson ölçümü türleri, nöropatinin değerlendirilmesinde yaygın ve etkili uygulamalardır.

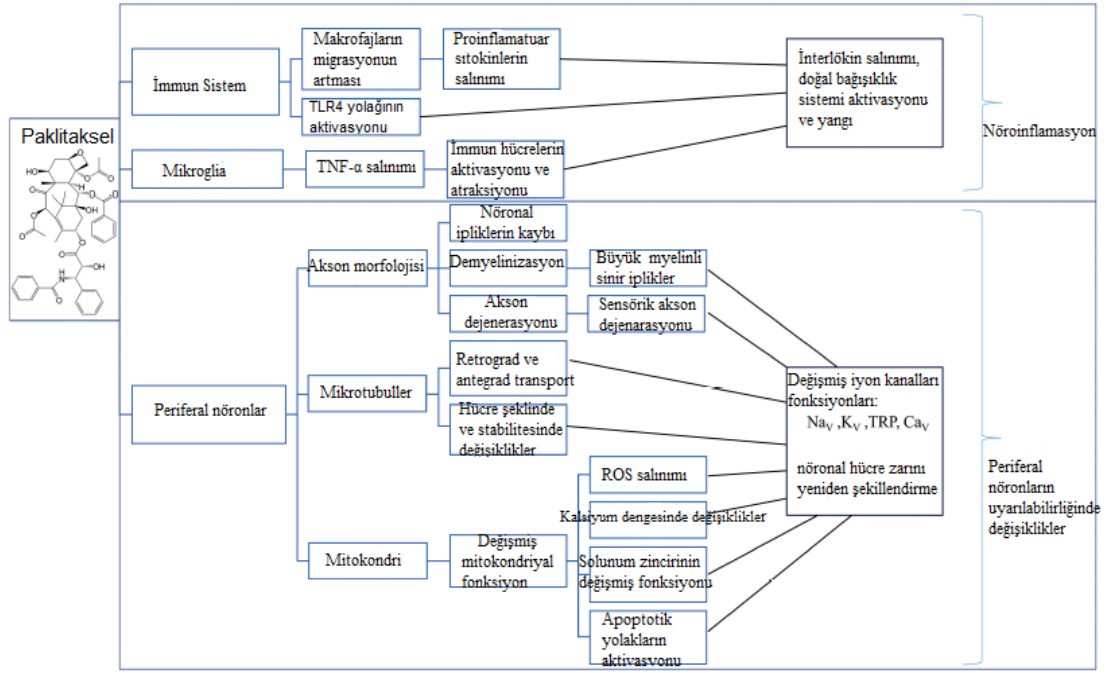
Kemoterapötik ajanlar periferik sinirleri farklı şekilde etkilemekte ve nöropati, aksonopati ve/veya miyelinopati ile intra-epidermal sinir iplikleri dejenerasyonuna neden olmaktadır (Ocean ve Vahdat 2004, Balayssac ve ark 2011). KKPN rodent modellerindeki histopatolojik değişiklikler sıklıkla nöronların ve/veya aksonların dejenerasyonları üzerine odaklanmıştır (Pareyson ve ark 2015). Paklitaksel, sisplatin ve bortezomib ile indüklenen KKPN sıçan modellerinde, internodal miyelin yapısında belirgin bir değişiklik olmamıştır (Gilardini ve ark 2012). Ancak bortezomib yüksek dozlarda periferik sinir dejenerasyonu ile olası demiyelizasyon riskini artırarak nöropatik ağrı davranışlarına neden olmaktadır (Zheng ve ark 2012). Paklitaksel uygulanan insanlarda sural sinir biyopsisinde şiddetli aksonal kayıplar, atrofi ve sekonder demiyelinizasyon görülmüştür (Sahenk ve ark 1994). Cavaletti ve ark (1995), sıçanlarda paklitakselin sistemik enjeksiyonu sonrasında Wallerian dejenerasyonu, endonöronal ödem, mikrotübül kümeleşmesi, mitokondri genişlemesi ve çoğunlukla büyük miyelinli iplikleri etkileyen genişlemiş sisterna tarzında morfolojik değişiklikler bildirmişlerdir. Sıçanlarda dosetaksel ile indüklenen KKPN'de miyelin kılıf kalınlığında ve miyelin proteinleri mRNA ekspresyonunda azalma bildirilmiştir (Roglio ve ark 2009). Bu bulgular taksanlar kaynaklı oluşan aksonal dejenerasyon ve sekonder demiyelinizasyon ile tutarlıdır.



Şekil 7. Işık mikroskobunda aksonal dejenerasyon (HxE, x200) (DA: Dejenere akson, NA: Normal akson) (Önder ve ark 2009).

## 2.9. Paklitaksel

Paklitaksel başlangıçta Pasifik porsuk ağacı (*Taxus brevifolia*) kabuğundan izole edilmiştir, ancak daha sonrasında Avrupa porsuk ağaçlarından izole edilen ilgili bir bileşiğin paklitaksel haline dönüştürülmesi ile elde edilmiştir. Paklitakselin kimyasal yapısı ilk olarak Wani ve ark (1971) tarafından yayınlanmıştır. 1984 yılında klinik tanımlanmasından bugüne kadar ticari preparat ismi sıklıkla Taxol® olarak adlandırılan paklitaksel ovaryum, meme ve akciğer kanserlerinin tedavi protokolünde tek başına veya diğer kemoterapotik ajanlar ile kombine edilerek kullanılmaktadır (Goodman ve Walsh 2001, Basu ve ark 2018, Falchook ve ark 2018). Paklitaksel solid tümörlerin tedavisinde en etkili ve yaygın kullanılan antineoplastik ilaçlardan birisidir. Ancak, paklitaksel mielosupresyon ve periferik nörotoksisite gibi iki ciddi yan etkiye sahiptir. Kanser tedavisi ile ilişkili olarak verilen paklitakselin agresif doz protokolü paklitaksel kaynaklı ağırlı periferik nöropati semptomlarına neden olmaktadır. Semptomlar yaş, cinsiyet, teşhis edilen kanserin tipi ve aşamasına bakılmaksızın, tedavi protokolüne bağlı olarak paklitaksel uygulanan hastaların %3-95'inde gelişebilmektedir (Chaudhry 1994, Cavaletti ve ark 2004, Cata ve ark 2006).



Şekil 8. Paklitaksel kaynaklı periferik nöropati gelişmesinde rol oynadığı kabul edilen mekanizmalar (Starobova ve Vetter 2017).

Mikrotübüller ve aktin mikrofilamentleri çeşitli hücre içi işlemlerde yer alan dinamik hücre iskeleti bileşenleridir. Mikrotübüller hücre bölünmesinde ve hücre içi taşınmada rol oynarlar. Mikrotübüller  $\alpha$ -tübülün ve  $\beta$ -tübülün heterodimerlerinden şekillenmektedir ve paklitaksel bunlardan  $\beta$ -tübüline bağlanmaktadır (Nogales ve ark 1995). Paklitaksel mikrotübülün lümeni boyunca bağlanmakta ve mikrotübül ağını stabilize etmekte, sonuçta depolimerizasyonu ve dinamik değişkenliği baskılamaktadır. Dinamikleri baskılayan konsantrasyondan daha yüksek konsantrasyonlarda paklitaksel mikrotübüllerin polimerizasyonunu artırmaktadır (Jardon 1993, Derry ve ark 1995). Mikrotübüllerin dinamik değişkenleri mitotik iğciğin polimerizasyon dinamikleri kromozomların yavru hücrelere ayrılmasını ve uygun sıralanmasını gerçekleştirdiğinden, mitozis sırasında yaşamsal önem taşımaktadır. Paklitaksel mikrotübülleri stabilize ederek gerekli dinamikleri önlemekte ve mitozun G<sub>2</sub>/M fazını durdurmakta ve sonuçta apoptozise neden olmaktadır (Jardon ve Wilson 2004). Bu mekanizma muhtemelen nöronal metabolizmanın ve periferik nörotoksisitelerinin altında yatan aksonal taşınmanın bozulmasından da sorumlu tutulmaktadır (Carozzi ve ark 2010). Paklitaksel kan beyin bariyerini geçememekte, bu nedenle çoğunlukla periferik sinir sistemini etkilemekte ve duyuşal aksonal nöropatiye neden olmaktadır (Park ve ark 2011).



Nöropatinin şiddeti ve insidansı yüksek tek doz ve kümülatif doz ile birlikte artmaktadır. Paklitaksel, aksonal mitokondrilere bağlanarak mitokondriyal permeabilite transisyon porlarını geçirgenliğini artırarak hücre içi kalsiyumunun artışına neden olmaktadır. Muhtemelen hücre içi kalsiyumdaki böyle bir artış, ağrı davranışı ile sonuçlanan nöronal hipereksitabiliteyi arttırmaktadır (Flatters ve Bennet 2006). Paklitaksel kaynaklı patolojilere nöronal olmayan mekanizmaların da katkı yapabileceği vurgulanmaktadır. Destek görevi gören uydu hücrelerinde morfolojik değişimler olduğu ve periferik sinirlerde artan makrofaj yoğunlukları tanımlanmaktadır. Uydu hücreleri ve makrofajların proinflamatuvar sitokinler aracılığıyla hasarlanmamış komşu duyuşal nöronların çevresel duyarlılığını artırarak nöropatinin gelişimine katkıda bulunabileceği öngörülmektedir (Peters ve ark 2007). Preklinik çalışmalar paklitakselin siyatik sinir Schwann hücrelerinin ve aksonlarının mikrotübüllerinde biriktiğini göstermiştir (Roytta ve ark 1984, Caveletti ve ark 1997). Paklitakselin özellikle dorsal kök gangliyonlarında, daha az olarak da siyatik sinir ve ventral köklerde birikim yaptığı vurgulanmaktadır (Caveletti ve ark 2000, Xiao ve ark 2011). Paklitakselin doğrudan sıçan siyatik sinir enjeksiyonu, demiyelinizasyon ve aksoplazmik transport kaybı ile sonuçlanan anormal mikrotübül kümüleşmesine neden olmaktadır (Lipton ve ark 1989, Apfel ve ark 1991).

## **2.10. Oksitosin**

Bir nöropeptid olan oksitosin başlıca hipotalamusun paraventriküler ve supraoptik çekirdeğinde sentezlenmektedir. Klasik nörohormonlardan birisi olan oksitosin buradan nörohipofize taşınmakta ve burada depo edilerek gerektiğinde kan dolaşımına salınmaktadır. Doğum ve laktasyonun nöroendokrin düzenlenmesinde önemli bir rol oynamaktadır (Sofroniew 1985). Oksitosin sadece hipotalamo-nörohipofizer sistemde değil, aynı zamanda merkezi ve Periferik sinir sisteminin çeşitli bölgelerinde de bulunmaktadır (Swanson ve McKellar 1979, Sequeira ve Chaiken 1984). Oksitosin biyolojik aktivitesini merkezi ve periferik sinir sisteminin de dahil olduğu vücut genelinde yaygın şekilde eksprese edilen G protein bağlı reseptör aracılığıyla göstermektedir. Kanıtlar merkezi oksitosinin birçok spinal fonksiyonda endojen modülatör olarak görev yaptığını göstermektedir. Oksitosin reseptörlerinin aktivasyonu aracılığıyla spinal antinosisseptif etki oluştuğu ortaya konulmuştur (Arletti ve ark 1993, Robinson 2002, Yu ve ark 2003). Oksitosin spinal otonomik fonksiyonların düzenlenmesinde önemli rol oynamaktadır. Spinal kordun sempatik

pregangliyonik nöronlarını inhibe edebilmektedir (Gilbey ve ark 1982). Ayrıca penisin ereksiyonunun kontrolünde ve erkek seksüel davranışlarında önemli rol oynamaktadır (Argiolas ve ark 2004). Oksitosin ürinasyon refleksini (Pandita ve ark 1998) ve uterus motilitesini düzenlemekle birlikte (Benoussaidh ve ark 2004) ve kalp atım sayısını ile renal sempatik aktiviteyi artırabilmektedir (Yang ve ark 2002). Oksitosinin periferik sinirlerde varlığı hakkında bilgi rapor edilmiştir (Sequeira ve Chaiken 1984). Ayrıca oksitosin ve oksitosin reseptör proteinleri sıçanlarda enterik sinir sisteminde immunohistokimyasal olarak gösterilmiştir (Welch ve ark 2009). İntratekal uygulanan oksitosin, nöroseseptrlerin merkezi terminallerinden salınan uyarıcı nörotransmitterleri azaltarak antinoseseptrif etki oluşturabilir (Hobo ve ark 2012). Çalışmalar oksitosinin sitoprotektif etkilerini antiinflamatuvar, antiapoptotik ve antioksidan özellikleri aracılığı ile gösterdiğini ortaya koymaktadır (Faghihi ve ark 2012, Senturk ve ark 2013). Oksitosinin nöropatik sıçanlarda anti-analjezik etki gösterdiği rapor edilmiştir (Condes-Lara ve ark 2005). Akman ve ark. (2015) tarafından yapılan çalışmada oksitosinin sisplatin kaynaklı nörotoksistide koruyucu etkisini endojen antioksidanları artırarak, lipid peroksidasyonunu ve yangıyı azaltarak gösterdiğini rapor edilmiştir.

## **2.11. Progesteron**

Reproduktif bir hormon olan progesteron steroid yapıda olup rodentlerde östrus siklusunun proöstrus aşamasında, kadınlarda menstrüal döngünün luteal fazında ovaryumlarda korpus luteum tarafından üretilmektedir. Progesteronun merkezi ve periferik sinir sisteminde üretildiği de bilinmektedir. Progesteron en önemli nöroaktif steroidlerden birisidir. Son zamanlardaki bulgular nöroaktif steroidlerin sinirler üzerine koruyucu etkilerinden dolayı nörolojik hastalıkların, fiziksel yaralanmaların ve kalıtsal demiyelinizan hastalıkların tedavisinde umut verici tedavi seçenekleri arasında olabileceğini göstermektedir (Colleoni ve Sacerdote 2010). Reseptörleri nöronlar ve sinir sistemini destekleyen hücrelere yerleşmiştir (Inoue ve ark 2002, Schumacher ve ark 2012). Progesteronun travmatik beyin hasarı ve inme gibi merkezi sinir sistemi patolojilerinde ve spinal kord hasarlarında nöroprotektif etkileri ortaya konulmuştur (Roof ve ark 1994, Jiang ve ark 1996, Thomas ve ark 1999). Progesteron, Schwann hücresi ve dorsal kök gangliyonu ko-kültüründe miyelinli segment sayısı ve miyelinli akson uzunluğunun bütünlüğü gibi miyelinizasyon parametrelerini artırmaktadır (Koenig ve ark 1995). Schwann hücrelerinde üretilen progesteron

P0 veya periferik miyelin protein-22 (PMP22) gibi miyelin yapısal proteinlerinin üretimini artırmak yoluyla miyelinizasyon hızını artırmaktadır (Koenig ve ark 1995, Desarnaud ve ark 1998, Chan ve ark 1998). Progesteron ve allopregnanolonun sıçan siyatik sinirinde yaş ilişkili değişikliklere ve miyelin kayıplarına karşı koruyucu etkisi gösterilmiştir (Azcoitia ve ark 2003). Chavez-Delgado ve ark. (2005) progesteronun fasiyal sinirin rejenerasyonunu kolaylaştırdığını belirtmişlerdir.

### 3. GEREÇ ve YÖNTEM

#### 3.1. Laboratuvar Koşulları ve Hayvanlar

Çalışma için Aydın Adnan Menderes Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu'ndan onay (28.09.2017 tarihinde IX. oturumunda 64583101/2017/110 sayılı karar) alınmıştır. Çalışmada Aydın Adnan Menderes Üniversitesi Veteriner Fakültesi Deney Hayvanları Yetiştirme ve Deneysel Araştırma Ünitesi'nden sağlanan 3-4 aylık yaşta, ortalama canlı ağırlığı 448 g olan 38 adet erkek Sprague Dawley sıçan kullanılmıştır. Hayvanlar bir haftalık adaptasyon periyodu ve izleyen deneysel süreçte bu ünite'deki %50-70 nem,  $22 \pm 1^{\circ}\text{C}$  oda sıcaklığı ve 12/12 saat aydınlık/karanlık döngüsüne sahip ortamda Tip 4 makrolon kafeslerde barındırılmıştır. Hayvanlara deney süresince standart rat yemi (Bil-Yem Nukleon®) ve su *ad libitum* verildi.

#### 3.2. Deney Dizaynı

Toplamda 38 erkek Sprague Dawley sıçan 5 gruba ayrıldı.

**1- Paklitaksel Grubu (Ptx):** Bu grupta yer alan 8 adet hayvana paklitaksel (Ataxil® Deva Holding A.Ş., İstanbul), toplam kümülatif doz 21 mg/kg olacak şekilde ardışık günlerde 3 mg/kg dozunda 7 kez intraperitoneal yolla verildi.

**2- Paklitaksel+Oksitosin (Ptx+Oxy):** Bu gruptaki 8 hayvana paklitaksel uygulamasına ek olarak oksitosin (Vetaş 10 IU, Deva Holding, Tekirdağ) günlük 120 µg/kg dozda toplam 14 kez intraperitoneal olarak uygulandı.

**3- Paklitaksel+Progesteron Grubu (Ptx+Pg):** Bu gruptaki 8 hayvana paklitaksel uygulamasına ek olarak progesteron (Sigma – Aldrich), susam yağında (Sigma – Aldrich) çözdürülerek günde 12 mg/kg dozda toplam 14 kez intraperitoneal olarak uygulandı.

**4- Paklitaksel+Oksitosin+Progesteron (Ptx+Oxy+Pg):** Bu gruptaki toplam 8 hayvana paklitaksel oksitosin progesteron önceki gruplardaki uygulama şekilleriyle verildi.

**5- Kontrol Grubu:** Bu gruptaki 6 hayvana diğer gruplardaki maksimum verilen sıvı hacmine eş değer hacimde yaklaşık 3 ml serum fizyolojik (%0,9 NaCl, SF) intraperitoneal olarak 14 gün süre ile verildi.

### 3.3. ENMG Kayıtları

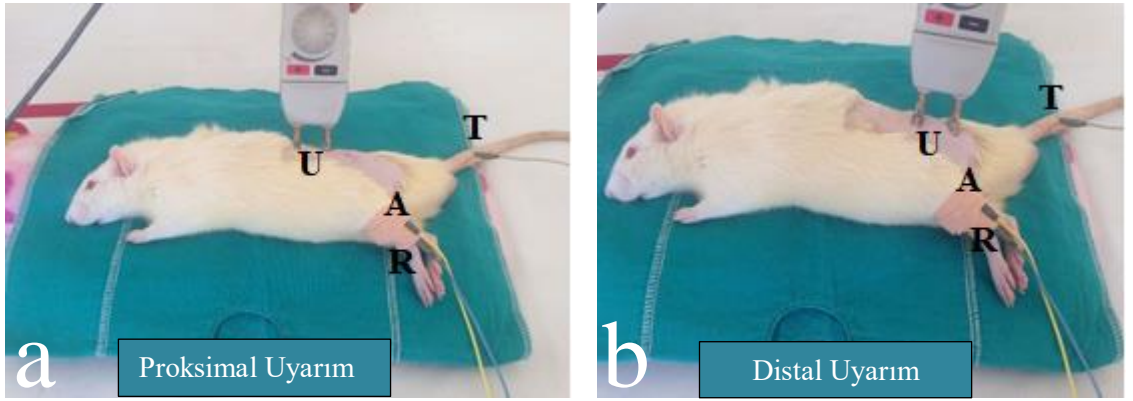
ENMG ölçümleri deneyin başlangıcında (0. gün), 7. günde ve deney sonunda (14. gün) gerçekleştirildi. Ölçümler için hayvanlar 60 mg/kg ketamin (Alfamine®, Ege Vet, Alfasan International B.V. Hollanda) + 10 mg/kg ksilazin (Alfazyne®, Ege Vet, Alfasan International B.V. Hollanda) kombinasyonu (intraperitoneal) ile anesteziye alındı. Ölçüm yapılacak bölge traşlandıktan sonra alkol ile temizlenerek kurutuldu. Ortam ısı 25° C düzeyinde tutuldu. Yüzeye direkt teması önlemek ve hayvanların vücut sıcaklığını sabit tutmak amacıyla hayvanlar termal pad üzerine yerleştirildi. Kayıt için her bir sıçanın sol arka bacak gastroknemius kasının orta bölgesine aktif yüzey elektrodu (Nicolet® 019-772500, ABD), tendon bölgesine referans elektrodu (Nicolet® 019-772500, ABD) ve kuyruğa da toprak elektrodu (Nicolet® 019-772500, ABD) yerleştirildi (Resim 2).



**Resim 1.** 4 kanallı Nicolet Viking Quest® (VIASYS) (Nicolet Viking Quest: Natus Medical Incorporated, Pleasanton, CA, USA) ENMG cihazı.

Uyarımlar için bipolar yüzey uyarı elektrodu (Nicolet s403: Natus Medical Incorporated, Pleasanton, CA, USA) kullanıldı (Resim 1). Proksimal uyarım Lumbal 3.-4. omurların processus transversus'ları düzeyinden, distal uyarım trohanter major'un mediyali düzeyinde supramaksimal olarak verildi (Resim 1, Resim 2). Proksimal ve distal uyarım noktaları arası mesafe pergel yardımıyla ölçüldü ve milimetre (mm) olarak kaydedildi (Resim 3). Elektromiyografi kayıtlarında *Nervus ischiadicus*'un uyarımıyla *Musculus*

*gastrocnemius*'dan kayıtlanan BKAP'nin latansı ve motor sinir iletim hızı (MSİH) verileri VIASYS Nikolet Viking Quest® yazılım programı kullanılarak analiz edildi ve değerlendirildi. Latans uyarımın verildiği noktadan aksiyon potansiyelinin şekillenmeye başladığı izoelektrik çizgisinden ilk negatif defleksiyonun görülmesine kadar geçen zaman milisaniye (ms) olarak, amplitüd ise negatif pik defleksiyonu olarak ölçüldü (Şekil 9). Proksimal ve distal uyarımlar supramaksimal düzeyde uygulandı. ENMG cihaz ayarları sırası ile amplifikatör filtre ayarları 10 Hz-10 kHz, süpürme hızı 1 ms, uyarım süresi 0.5 ms, gain (kazanç) 10 mV olarak ayarlandı.



**Resim 2.** Ratlarda proksimal (a) ve distal (b) uyarım noktaları ile kayıt elektrotlarının yerleşimi. U: Uyarım noktası, A: Aktif kayıt elektrot, R: Referans elektrot, T: Toprak elektrot.



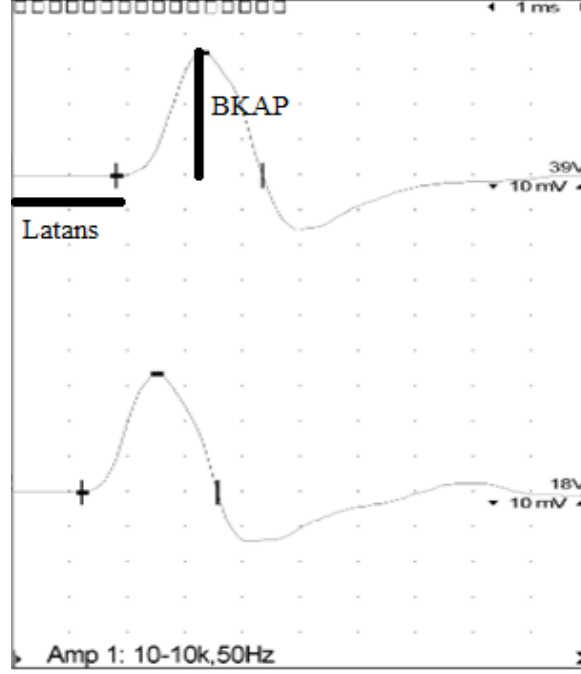
**Resim 3.** Uyarım noktaları arasındaki mesafenin ölçümü.

Elektriksel uyarımlar ilgili elektrot ile dik açılı, rastgele aralıklarla manuel olarak verildi. Gruplarda MSİH için ortalama uyarım şiddeti volt (V) değerleri Tablo 1'de verilmektedir. MSİH, aşağıdaki formülle hesaplandı.

$\Delta$  Latans: Proksimal latans – distal latans (s)

$\Delta$  Mesafe: Proksimal uyarım noktası – Distal uyarım noktası (m)

Sinir iletim hızı:  $\Delta$  Mesafe /  $\Delta$  Latans (m/s)



Şekil 9. ENMG kayıt örneği.

Tablo 1. Proksimal ve distal uyarım şiddetleri (V)

Gruplar	Proksimal uyarım şiddeti (V)			Distal uyarım şiddeti (V)		
	0. gün	7. gün	14. gün	0. gün	7. gün	14. gün
<b>Kontrol</b>	32.60	35.00	34.60	21.60	21.40	24.80
<b>Ptx</b>	36.33	31.83	28.17	21.00	22.00	24.50
<b>Ptx+Oxy</b>	33.80	31.60	28.40	22.80	15.20	17.00
<b>Ptx+Pg</b>	35.00	27.33	33.00	19.33	19.67	19.83
<b>Ptx+Oxy+Pg</b>	35.40	30.40	31.80	21.20	19.20	18.00

Ptx = Paklitaksel, Oxy = Oksitosin, Pg = Progesteron

### 3.4. Histopatolojik Değerlendirme

Deneyin son gününde deney gruplarındaki her sıçan ENMG lçm sonrası yüksek doz ketamin/ksilazin anestezisi ile tenazi yapılarak siyatik sinir sol arka ekstremite ile birlikte bir bütün olarak eksize edildi. Siyatik sinir örnekleri %10'luk tamponlu formaldehit solüsyonunda 24-48 saat süre ile tespit edildi.

#### Tamponlu Formaldehit Solüsyonu

Formaldehit (%37)	100 ml
Distile su	900 ml
Sodyum monofosfat, monobazik	4.0 g
Sodyum fosfat dibazik, susuz	6.5 g

Bu süre sonunda doku takip kasetlerine yerleştirilen dokular 6-8 saat süreyle akan eşme suyunda yıkandı ve Tablo 2'de verilen solüsyonlarda otomatik doku takip cihazında (Leica TP1020) takip edilerek parafine gömüldü.

Tablo 2. Doku takip solüsyonları ve bekletilme süreleri

Solüsyon	Takip Süresi
%70 Alkol	1 saat
%80 Alkol	1 saat
%90 Alkol	1 saat
%96 Alkol	1 saat
Absolut Alkol	1 saat
Ksilen	20 dakika
Ksilen	20 dakika
Parafin (erime sıcaklığı 46-48°C)	1 saat
Parafin (erime sıcaklığı 56-58°C)	1 saat



Parafin bloklardan mikrotom (Leica RM 2125RT) ile sinirin uzun aksına dik olacak şekilde 3-4 µm kalınlığında kesitler alınarak Hematoksilen-Eozin (HxE) ile boyandı (Carson ve Hladik, 2009). Hazırlanan preparatlardan ışık mikroskopunda (OLYMPUS BX51) mikroskop dijital kamerası (OLYMPUS SC 180) ile kaydedilen fotoğraflar cellSens (Ver.1.18) Life Science Imaging Software® (OLYMPUS) analiz programı ile 10 farklı alanda x40 objektif büyütmede dejenere ve sağlam aksonlar açısından incelendi ve sayım yapıldı. Sayım sonunda % dejenerasyon belirlendi (Önder ve ark 2009, Kızılay ve ark 2017).

### 3.5. İstatistiksel Analizler

Verilerin analizi *Statistical Package for the Social Sciences* (SPSS for Windows® version 22.0) paket programı ile gerçekleştirildi. Elde edilen verilerin normal dağılım gösterip göstermedikleri *Shapiro-Wilk* testi ile belirlendi. Ayrıca varyansların homojenliği *Levene* testi ile kontrol edildi. Normal dağılım göstermeyen verilere logaritmik veya karakök transformasyonu uygulandı. Vücut ağırlıkları ve elektromiyografik veriler zaman içinde tekrarlayan ölçümler için 2 yönlü varyans analizi ile değerlendirildi. Girişimin etkisi belirlendiğinde, istatistiksel farklılığın hangi grup ya da gruplardan kaynaklandığının belirlenmesi için *post hoc* Bonferroni testi yapıldı. Histopatolojik veriler Kruskal-Wallis (*post hoc* Bonferroni düzeltilmeli Mann Whitney U testi) ile değerlendirildi. Ayrıca, deney sonundaki sinir iletim hızı ile % dejenerasyon arasındaki ilişki korelasyon analizi ile değerlendirildi. Bu amaçla Spearman korelasyon analizi kullanıldı.  $P < 0,05$  anlamlı kabul edildi. Sonuçlar ortalama  $\pm$  standart hata ( $\bar{X} \pm S_{\bar{x}}$ ) şeklinde verildi.

## 4. BULGULAR

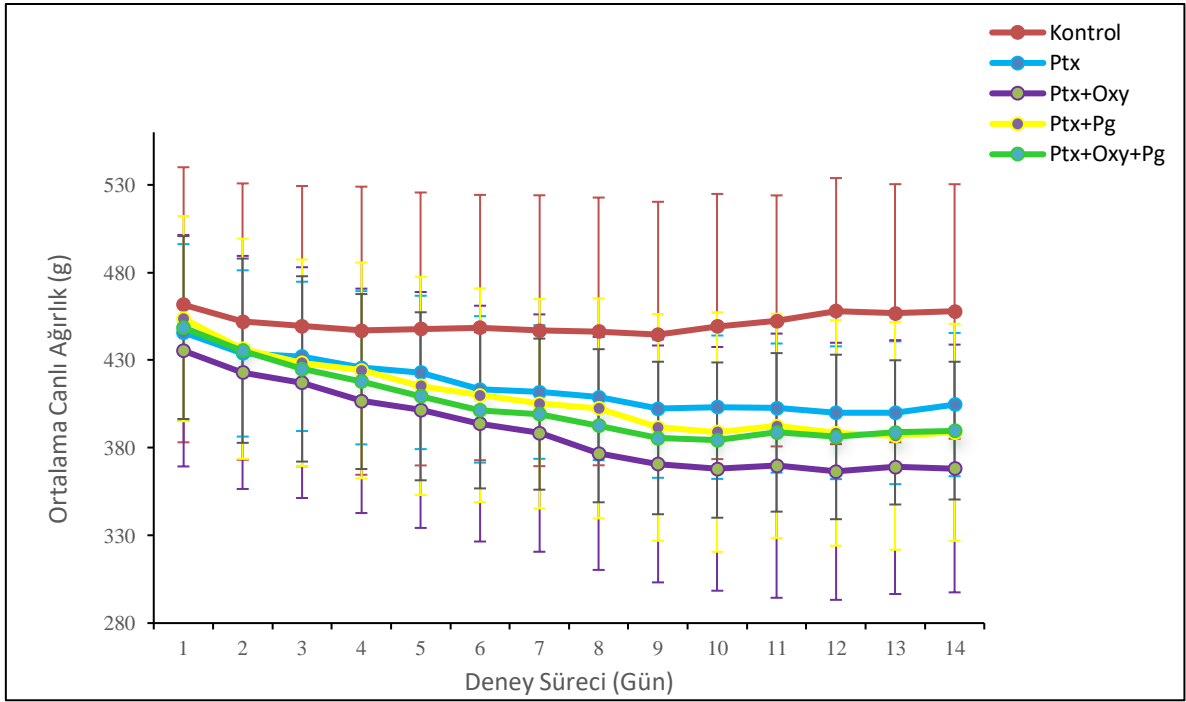
Çalışma süresince tüm gruplarda ölümler görüldü. Ölümler, deney süresince özellikle çalışmanın 7. ve 8. günlerinde ve Ptx+Oxy ve Ptx+Oxy+Pg gruplarında yoğunlaştı. Gruplarda görülen ölümler; Ptx=2, Ptx+Oxy=3, Ptx+Pg=2, Ptx+Oxy+Pg=3 olarak belirlendi. Kontrol grubu olan bir hayvanda da anestezi kaynaklı ölüm meydana geldi.

### 4.1. Vücut Ağırlığı Değişimleri

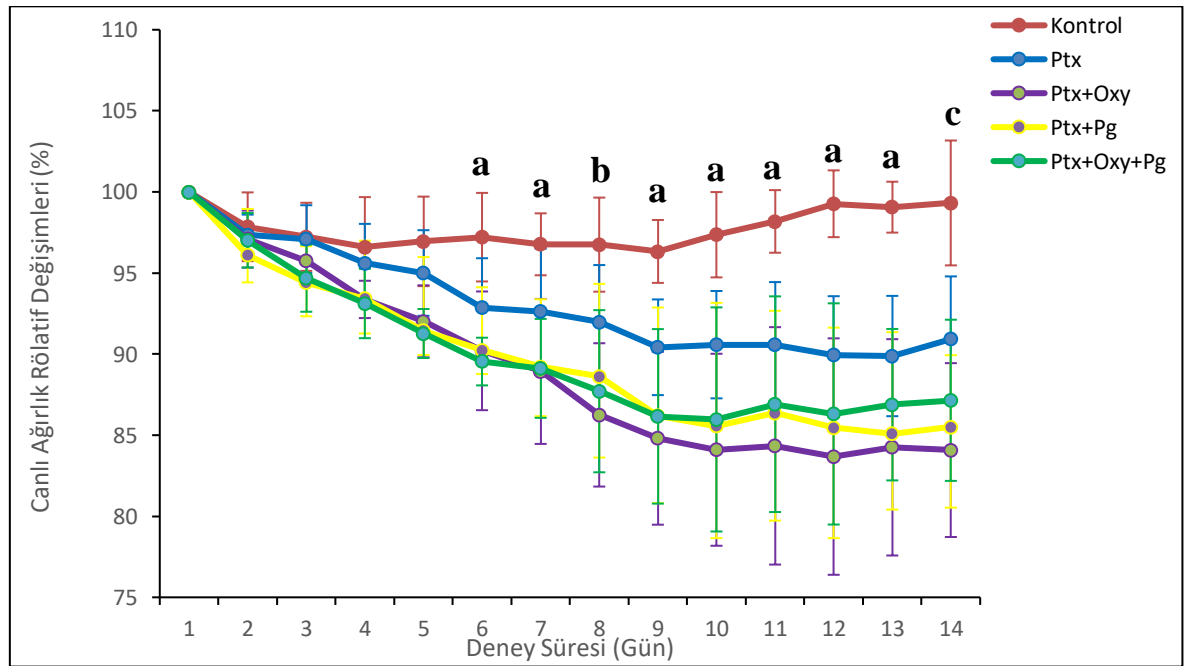
Deney süresince hayvanların canlı ağırlıklarında belirgin değişiklikler gözlemlendi. Tekrarlayan ölçümler için varyans analizinde grupların ortalama canlı ağırlıkları üzerine zamanın etkisinin anlamlı olduğu belirlendi ( $P<0,001$ ). Ayrıca, girişimler ile zaman arasındaki etkileşim anlamlı bulundu ( $P=0,002$ ). Ancak, grup ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı ( $P>0,05$ ) (Şekil 10).

Ağırlıklar yüzde değişim (rölatif değişiklikler) olarak değerlendirildiğinde canlı ağırlığın zamana bağlı değişimlerinin ( $p<0,001$ ) ve zaman-grup etkileşiminin ( $p<0,001$ ) istatistiksel olarak anlamlı olduğu bulundu. Ayrıca, girişimlerin yüzde ağırlık değişimi üzerine etkisi de önemliydi ( $p=0,003$ ). Bu etki deneyin 6. gününden itibaren görülmeye başladı. Günlere göre rölatif ağırlık değişimleri incelendiğinde; deneyin 6., 7., 9.-13. günlerinde kontrol grubu ile Ptx grubu arasında istatistiksel açıdan bir fark bulunmadı. ( $P>0,05$ ). Ancak, kontrol grubu ile diğer gruplar arasındaki farkın anlamlı olduğu görüldü ( $P<0,05$ ) (Şekil 11). Deneyin 8. gününde Ptx ve Ptx+Pg grupları ile kontrol grubu arasında yüzde ağırlık değişimleri açısından anlamlı bir fark bulunurken ( $P<0,05$ ), diğer gruplar ile arasındaki farklar önemsizdi ( $P>0,05$ ) (Şekil 11).

Deneyin 14. gününde kontrol grubunun yüzde ağırlık değişiminin diğer gruplara göre istatistiksel olarak önemli olduğu ( $P<0,05$ ), buna karşın Ptx grubu ile diğer uygulama grupları arasında istatistiksel açıdan önemli bir farkın olmadığı görüldü ( $P>0,05$ ) (Şekil 11).



Şekil 10. Sıçanlarda canlı ağırlık ortalamaları.



Şekil 11. Deney sürecinde sıçanların vücut ağırlıkları yüzde değişimleri (Rölatif değişimleri).

- a: Kontrol grubu ile paklitaksel grubu dışındaki tüm grup ortalamaları arasındaki fark anlamlı ( $P < 0,05$ ).
- b: Kontrol grubunun paklitaksel ve paklitaksel+progesteron grup ortalamaları arasındaki fark anlamsız, diğer gruplar ile arasındaki fark anlamlıdır ( $P < 0,01$ ).
- c: Kontrol grubuna göre canlı ağırlık yüzde değişimi diğer tüm gruplarda daha fazladır ( $P < 0,05$ ).

## 4.2. Latans Değerleri

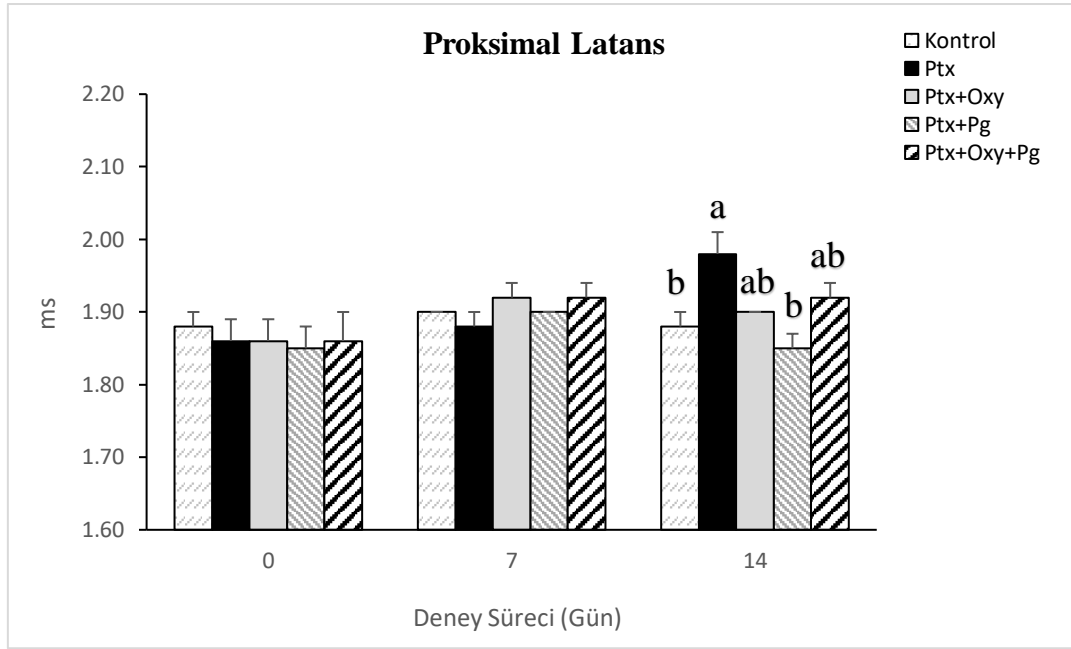
Proksimal ve distal latans ölçüm değerleri Tablo 3 ve Tablo 4'te ve Şekil 12 ve Şekil 13'te gösterilmiştir.

Elde edilen veriler girişimlerin ( $P=0,406$ ;  $F=1,047$ ;  $df=4$ ) proksimal latans değerleri üzerine etkilerinin önemsiz olduğunu göstermektedir. Ancak, zamanın ( $P=0,001$ ;  $F=8,128$ ;  $df=2$ ) ve zaman ile girişimler arasında önemli bir etkileşimin olduğu ( $P=0,012$ ;  $F=2,847$ ;  $df=8$ ) belirlenmiştir (Tablo 3 ve Şekil 12). Deney sonu proksimal latans ölçümleri ortalama değerlerinde kontrol grubu ile Ptx+Pg, Ptx+Oxy ve Ptx+Oxy+Pg grupları arasında istatistiksel fark yoktu ( $P<0,05$ ). Ancak, kontrol grubuna göre Ptx grubu proksimal latans ortalama değeri yüksekti ( $P>0,05$ ). Distal latans değerlerinde ise zamanın etkisi ( $P=0,617$ ;  $F=0,488$ ;  $df=2$ ), girişimlerin etkisi ( $P=0,596$ ;  $F=0,707$ ;  $df=4$ ) ile girişimler ile zaman arasındaki etkileşimlerin ( $P=0,618$ ;  $F=0,785$ ;  $df=8$ ) önemsiz olduğu belirlenmiştir (Tablo 4 ve Şekil 13).

Tablo 3. Sıçanların ortalama proksimal latans değerleri (ms).

Gruplar	Proksimal Latans ( $\bar{X} \pm S_{\bar{x}}$ )					
	Gün			P değeri		
	0	7	14	Zaman	Grup	Zaman x Grup
<b>Kontrol</b>	1,88 $\pm$ 0,02	1,90 $\pm$ 0,00	1,88 $\pm$ 0,02 <sup>b</sup>			
<b>Ptx</b>	1,86 $\pm$ 0,03	1,88 $\pm$ 0,02	1,98 $\pm$ 0,03 <sup>a</sup>			
<b>Ptx+Oxy</b>	1,86 $\pm$ 0,03	1,92 $\pm$ 0,02	1,90 $\pm$ 0,00 <sup>ab</sup>	0,001	0,406	0,012
<b>Ptx+Pg</b>	1,85 $\pm$ 0,03	1,90 $\pm$ 0,00	1,85 $\pm$ 0,02 <sup>b</sup>			
<b>Ptx+Oxy+Pg</b>	1,86 $\pm$ 0,04	1,92 $\pm$ 0,02	1,92 $\pm$ 0,02 <sup>ab</sup>			

Ptx = Paklitaksel, Oxy = Oksitosin, Pg = Progesteron

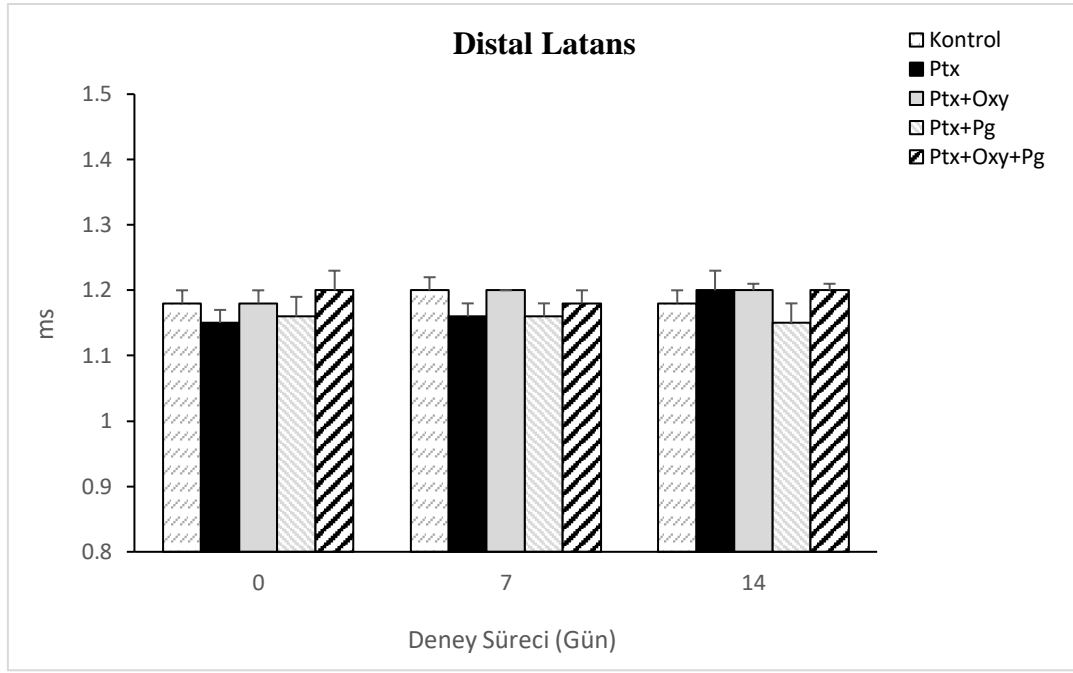


Şekil 12. Proksimal latans değerleri grafiği (ms).

Tablo 4. Sıçanların ortalama distal latans değerleri (ms).

Gruplar	Distal Latans ( $\bar{X} \pm S_{\bar{x}}$ )			P değeri		
	Gün			Zaman	Grup	Zaman x Grup
	0	7	14			
<b>Kontrol</b>	1,18 ± 0,02	1,20 ± 0,02	1,18 ± 0,02			
<b>Ptx</b>	1,15 ± 0,02	1,16 ± 0,02	1,20 ± 0,03			
<b>Ptx+Oxy</b>	1,18 ± 0,02	1,20 ± 0,00	1,20 ± 0,01	0,617	0,596	0,618
<b>Ptx+Pg</b>	1,16 ± 0,03	1,16 ± 0,02	1,15 ± 0,03			
<b>Ptx+Oxy+Pg</b>	1,20 ± 0,03	1,18 ± 0,02	1,20 ± 0,01			

Ptx = Paklitaksel, Oxy = Oksitosin, Pg = Progesteron



Şekil 13. Distal latans değerleri grafiği (ms).

#### 4.3. Birleşik Kas Aksiyon Potansiyeli Değerleri

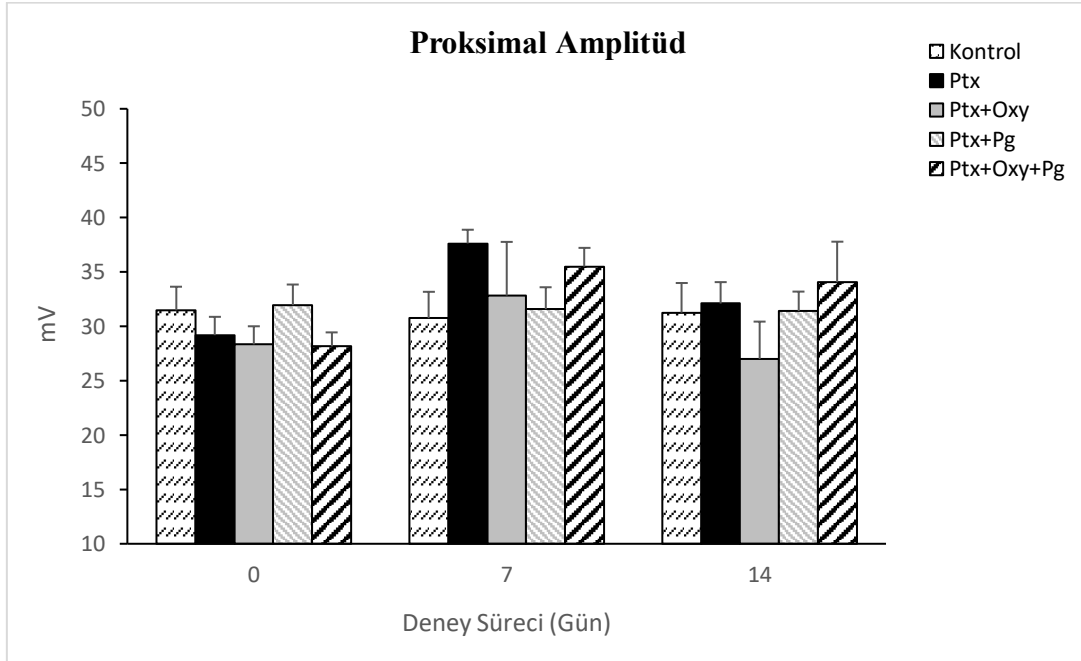
Proksimal ve distal amplitüd değerlerine ilişkin değişimler Tablo 5 ve Tablo 6'da verildi. Tekrarlayan ölçümler için varyans analizi proksimal amplitüd değerleri üzerine girişimlerin ( $P=0,358$ ;  $F=1,153$ ;  $df=4$ ), zamanın ( $P=0,740$ ;  $F=2,759$ ;  $df=2$ ) ve girişimler ile zaman arasında önemli bir etkileşim ( $P=0,446$ ;  $F=1,005$ ;  $df=8$ ) olmadığını gösterdi (Tablo 5 ve Şekil 14).

Girişimlerin distal amplitüd değerleri üzerine etkisi önemsizdi ( $P=0,324$ ;  $F=1,239$ ;  $df=4$ ). Benzer şekilde, girişimler ile zaman arasında da önemli bir fark bulunmadı ( $P=0,409$ ;  $F=1,058$ ;  $df=8$ ). Ancak, zamanın distal amplitüd değerleri üzerine etkileri istatistiksel olarak onaylandı ( $P=0,006$ ;  $F=5,693$ ;  $df=2$ ) (Tablo 6 ve Şekil 15).

Tablo 5. Sıçanların proksimal amplitüd verileri değişimleri (mV).

Gruplar	Proksimal Amplitüd ( $\bar{X} \pm S_{\bar{x}}$ )			P değeri		
	Gün			Zaman	Grup	Zaman x Grup
	0	7	14			
<b>Kontrol</b>	31,46 $\pm$ 2,17	30,74 $\pm$ 2,42	31,25 $\pm$ 2,72			
<b>Ptx</b>	29,17 $\pm$ 1,68	37,61 $\pm$ 1,26	32,08 $\pm$ 1,96			
<b>Ptx+Oxy</b>	28,34 $\pm$ 1,66	32,82 $\pm$ 4,92	27,00 $\pm$ 3,43	0,740	0,358	0,446
<b>Ptx+Pg</b>	31,94 $\pm$ 1,90	31,57 $\pm$ 2,01	31,39 $\pm$ 1,78			
<b>Ptx+Oxy+Pg</b>	28,14 $\pm$ 1,29	35,48 $\pm$ 1,72	34,05 $\pm$ 3,73			

Ptx = Paklitaksel, Oxy = Oksitosin, Pg = Progesteron

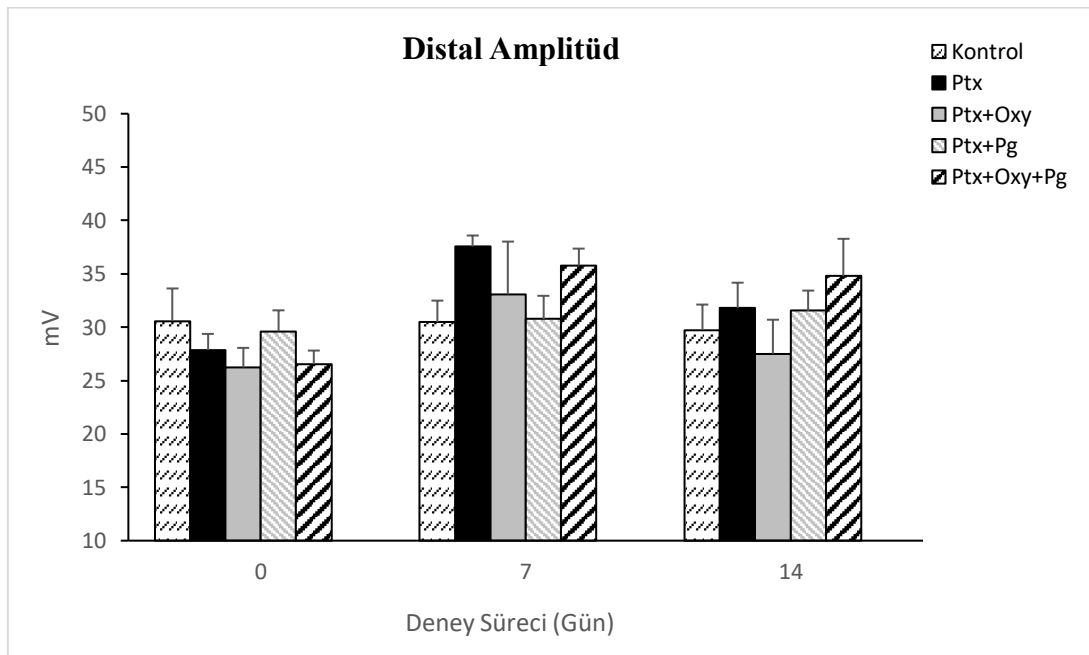


Şekil 14. Proksimal amplitüd değerleri grafiği (mV).

Tablo 6. Sıçanların distal amplitüd verileri değişimleri (mV).

Gruplar	Distal Amplitüd ( $\bar{X} \pm S_{\bar{x}}$ )			P değeri		
	Gün			Zaman	Grup	Zaman x Grup
	0	7	14			
<b>Kontrol</b>	30,57 ± 3,06	30,48 ± 2,01	29,74 ± 2,38			
<b>Ptx</b>	27,87 ± 1,50	37,55 ± 1,04	31,81 ± 2,36			
<b>Ptx+Oxy</b>	26,24 ± 1,82	33,08 ± 4,94	27,51 ± 3,18	0,006	0,324	0,409
<b>Ptx+Pg</b>	29,61 ± 1,96	30,76 ± 2,16	31,54 ± 1,89			
<b>Ptx+Oxy+Pg</b>	26,54 ± 1,25	35,77 ± 1,57	34,78 ± 3,49			

Ptx = Paklitaksel, Oxy = Oksitosin, Pg = Progesteron



Şekil 15. Distal amplitüd değerleri grafiği (mV).



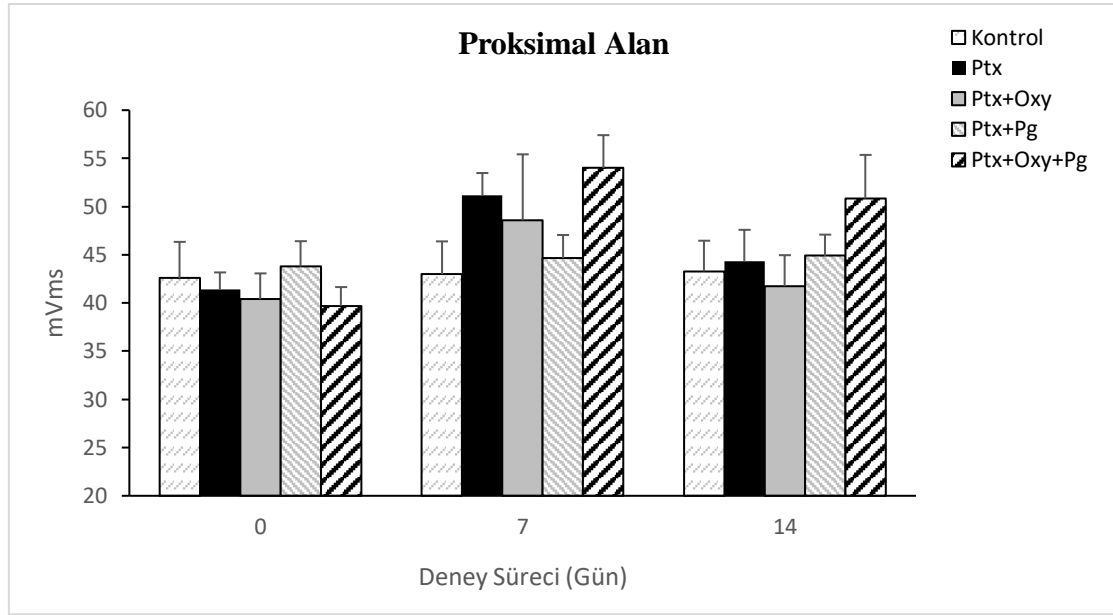
#### 4.4. Proksimal ve Distal Alan Verileri

Proksimal ve distal alan değerleri negatif defleksiyonun altında kalan alan olarak değerlendirildi. Alan verileri milivolt milisaniye (mVms) olarak kaydedildi. Tekrarlayan ölçümler için varyans analizi girişimlerin proksimal alan değerleri üzerine önemli bir etkisinin olmadığını ortaya koydu ( $P=0,402$ ;  $F=1,056$ ;  $df=4$ ). Buna karşın proksimal alan değerlerinin zamana bağlı değişimleri istatistiksel olarak önemliydi ( $P=0,011$ ;  $F=4,982$ ;  $df=2$ ). Ancak, proksimal alan değerleri için girişimler ile zaman arasında önemli bir etkileşim yoktu ( $P=0,464$ ;  $F=0,980$ ;  $df=8$ ) (Tablo 7 ve Şekil 16). Girişimlerin distal alan değerleri üzerine etkisi de önemsizdi ( $P=0,448$ ;  $F=0,962$ ;  $df=4$ ). Proksimal alan değerlerinde olduğu gibi, zamanın distal alan değerleri üzerine etkisi de istatistiksel olarak anlamlı bulundu ( $P<0,001$ ;  $F=9,390$ ;  $df=2$ ). Distal alan değerleri açısından girişimler ile zaman arasında önemli bir etkileşim saptanmadı ( $P=0,382$ ;  $F=1,099$ ;  $df=8$ ) (Tablo 8 ve Şekil 17).

Tablo 7. Sıçanların proksimal alan verileri değişimleri (mVms).

Gruplar	Proksimal Alan ( $\bar{X} \pm S_{\bar{x}}$ )			P değeri		
	Gün			Zaman	Grup	Zaman x Grup
	0	7	14			
Kontrol	42,59 $\pm$ 3,75	43,01 $\pm$ 3,38	43,28 $\pm$ 3,18			
Ptx	41,41 $\pm$ 1,76	51,19 $\pm$ 2,29	44,36 $\pm$ 3,23			
Ptx+Oxy	40,39 $\pm$ 2,68	48,57 $\pm$ 6,85	41,75 $\pm$ 3,21	0,011	0,402	0,464
Ptx+Pg	43,79 $\pm$ 2,62	44,65 $\pm$ 2,40	44,90 $\pm$ 2,19			
Ptx+Oxy+Pg	39,70 $\pm$ 1,95	54,00 $\pm$ 3,41	50,84 $\pm$ 4,52			

Ptx = Paklitaksel, Oxy = Oksitosin, Pg = Progesteron

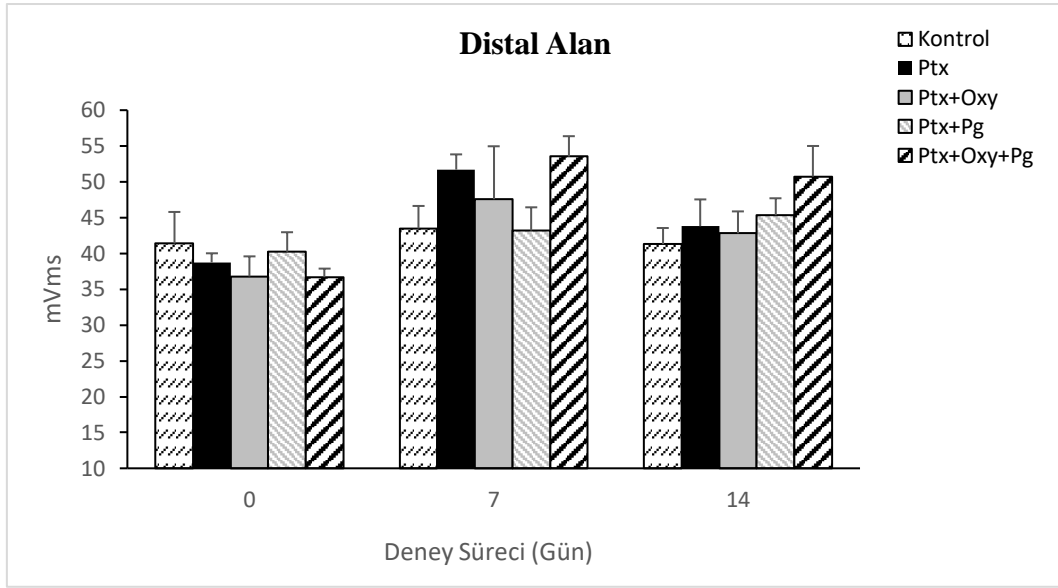


Şekil 16. Proksimal alan değerleri grafiği (mVms).

Tablo 8. Sıçanların distal alan verileri değişimleri (mVms).

Gruplar	Distal Alan ( $\bar{X} \pm S_{\bar{x}}$ )			P değeri		
	Gün			Zaman	Grup	Zaman x Grup
	0	7	14			
<b>Kontrol</b>	41,39 ± 4,40	43,49 ± 3,14	41,31 ± 2,24			
<b>Ptx</b>	38,74 ± 1,28	51,70 ± 2,13	43,80 ± 3,74			
<b>Ptx+Oxy</b>	36,79 ± 2,80	47,57 ± 7,39	42,81 ± 3,06	<0,001	0,448	0,382
<b>Ptx+Pg</b>	40,24 ± 2,72	43,21 ± 3,23	45,33 ± 2,37			
<b>Ptx+Oxy+Pg</b>	36,69 ± 1,19	53,53 ± 2,84	50,73 ± 4,27			

Ptx = Paklitaksel, Oxy = Oksitosin, Pg = Progesteron



Şekil 17. Distal alan değerleri grafiği (mVms).

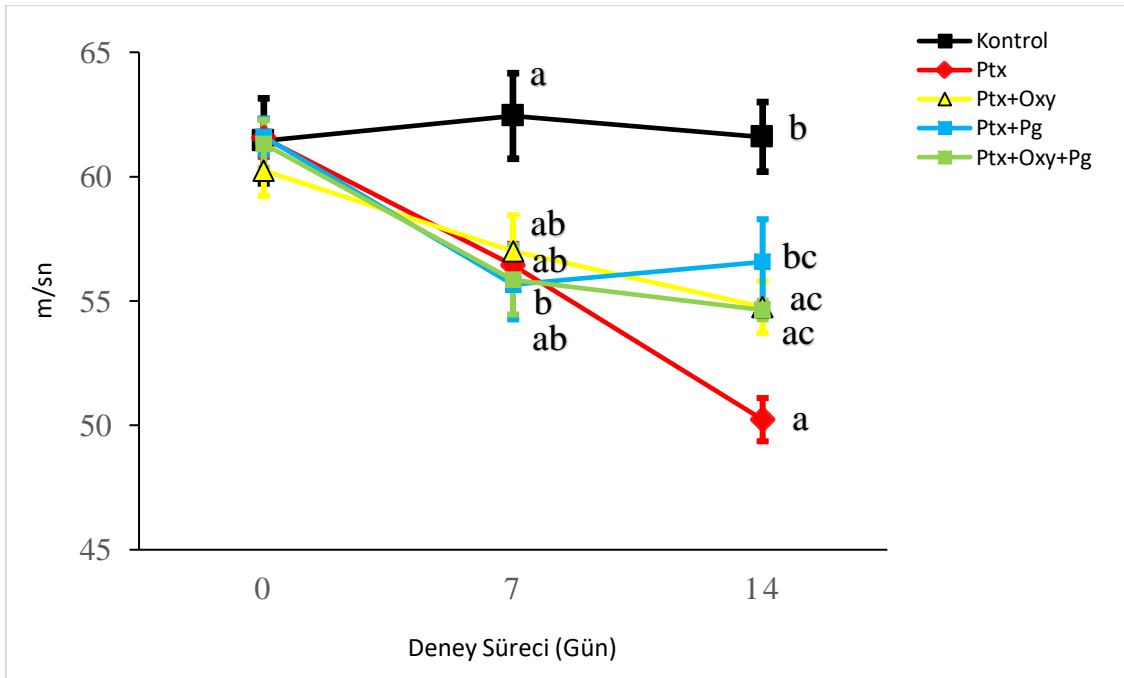
#### 4.5. Motor Sinir İletim Hızı

Tekrarlayan ölçümler için varyanz analizi girişimin motor sinir iletim hızı üzerine etkisini onayladı ( $P=0,002$ ;  $F=6,294$ ;  $df=4$ ) (Tablo 9). Ayrıca, zamanın etkisi ( $P<0,001$ ;  $F=34,928$ ,  $df=2$ ) ve girişimler ile zaman arasındaki etkileşimler de ( $P<0,001$ ;  $F=4,835$ ;  $df=8$ ) istatistiksel açıdan önemliydi. Deneyin başlangıcında (0. gün) yapılan ölçümlerde elde edilen motor sinir iletim hızı çıkış ortalama değerlerinde grup ortalamaları arasında önemli bir fark görülmedi ( $P>0,05$ ). Deneyin ortasında (7. gün) kontrol grubuna göre Ptx+Pg grubu ortalama MSİH değerleri daha düşüktü ( $P<0,05$ ). Deneyin 14. günündeki ölçüm değerlerinde kontrol grubu ile Ptx+Pg grubu ortalama değerleri arasında istatistiksel olarak fark yoktu ( $P>0,05$ ). Ancak, kontrol grubu ortalama değerleri Ptx, Ptx+Oxy ve Ptx+Oxy+Pg gruplarının ortalama değerlerine göre istatistiksel olarak anlamlı ve yüksekti ( $P<0,05$ ). Ayrıca Ptx+Pg grubu ortalama değerleri de Ptx grubu ortalama değerlerine göre yüksekti ( $P<0,05$ ). Paklitaksel grubu ile Ptx+Oxy ve Ptx+Oxy+Pg grupları arasında önemli bir fark yoktu ( $P>0,05$ ) (Tablo 9, Şekil 18).

Tablo 9. Sıçanların motor sinir iletim hızı (MSİH) veri değişimleri (m/s).

Gruplar	MSİH ( $\bar{X} \pm S_{\bar{x}}$ )			P değeri		
	Gün			Zaman	Grup	Zaman x Grup
	0	7	14			
<b>Kontrol</b>	61,44 ± 1,71	62,44 ± 1,72 <sup>a</sup>	61,60 ± 1,40 <sup>b</sup>			
<b>Ptx</b>	61,56 ± 0,76	56,43 ± 0,87 <sup>ab</sup>	50,23 ± 0,62 <sup>a</sup>			
<b>Ptx+Oxy</b>	60,24 ± 1,02	57,00 ± 1,45 <sup>ab</sup>	54,76 ± 1,04 <sup>ac</sup>	<0,001	0,002	<0,001
<b>Ptx+Pg</b>	61,61 ± 0,73	55,66 ± 1,66 <sup>b</sup>	56,58 ± 1,71 <sup>bc</sup>			
<b>Ptx+Oxy+Pg</b>	61,32 ± 0,96	55,86 ± 1,40 <sup>ab</sup>	54,64 ± 0,37 <sup>ac</sup>			

Ptx = Paklitaksel, Oxy = Oksitosin, Pg = Progesteron. <sup>a,b,c</sup>: Aynı sütundaki farklı harfler istatistiksel farklılığı ifade etmektedir (P<0,05).



a,b,c: Farklı harfler gruplar arasındaki farkın önemli olduğunu ifade etmektedir (P<0,05).

Şekil 18. Motor sinir iletim hızı (MSİH) değerleri grafiği (m/s).

#### 4.6. Histopatoloji Bulgular

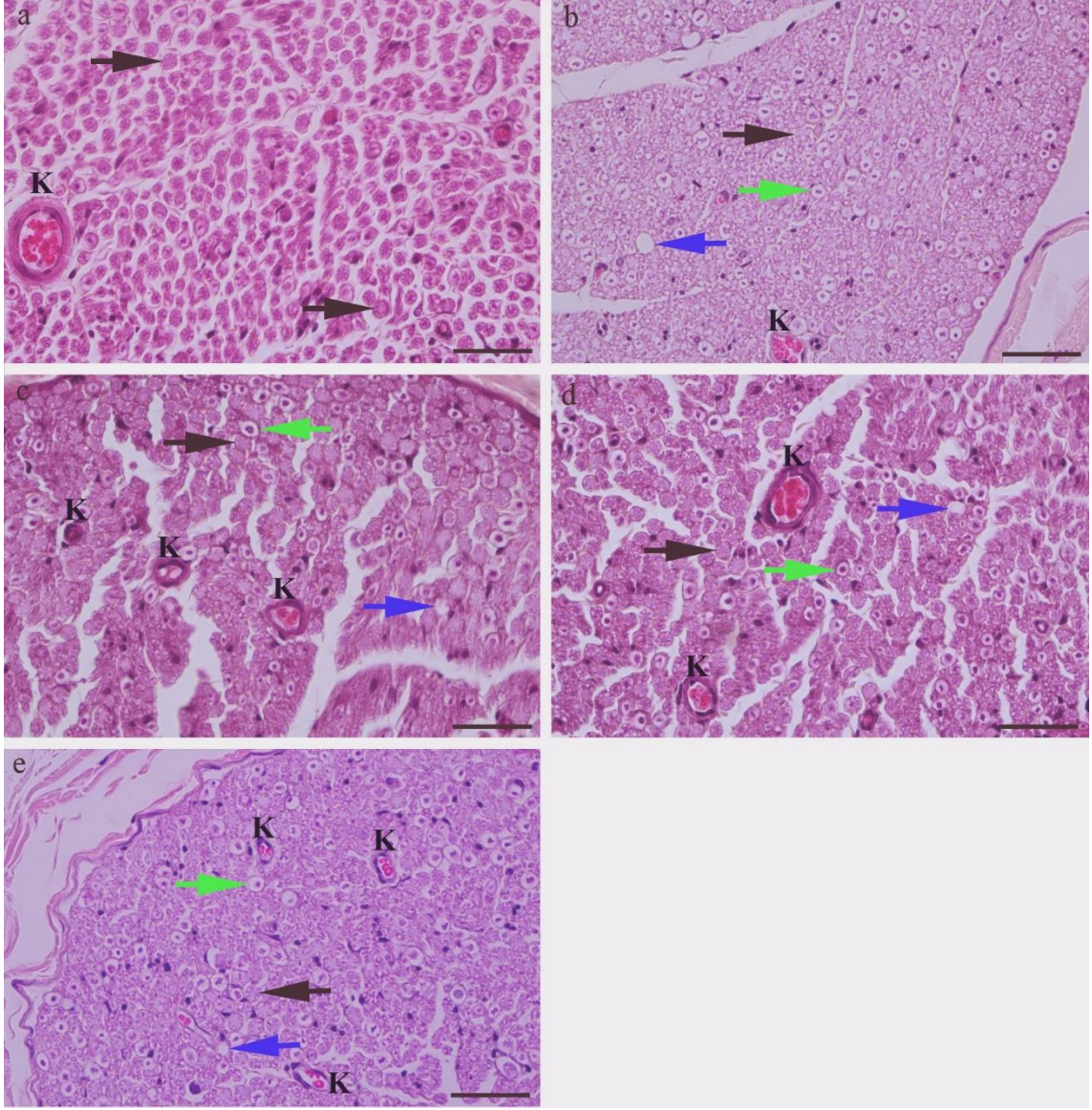
Siyatik sinirin histopatolojik incelemesinde, dejenerasyon nedeniyle aksonlarda şişme veya büzülme ve vakuolizasyon görüldü. Miyelin değişiklikleri tipik olarak incelme, çökme veya bozulma olarak incelendi. Ptx grubunda demiyelinizasyon ve aksonal kayıplar gibi dejeneratif hasarlar belirlendi. Ptx grubu ile karşılaştırıldığında, Ptx+Oxy ve Ptx+Pg grubunda dejeneratif hasarın az olduğu görüldü. Oksitosin ve progesteron kombinasyon grubunda (Ptx+Oxy+Pg) beklenenin aksine dejenerasyon fazla izlendi (Resim 4).

Histopatolojik görüntülerin % dejenerasyon değerlendirmesinde Ptx grubunda diğer tüm gruplara göre % dejenerasyon değerleri anlamlı olarak yüksekti ( $P<0,05$ ). Ptx+Oxy+Pg grubu ortalama değerleri de Ptx grubu ortalama değerlerinden düşüktü ( $P<0,05$ ). Ancak Ptx+Oxy ve Ptx+Pg ortalama değerlerinden yüksekti ( $P<0,05$ ). Ptx+Pg grubu ortalama dejenerasyon yüzdesi değerleri Ptx+Oxy ortalama değerlerinden rakamsal düşük olmasına rağmen istatistiksel olarak anlamlı değildi ( $P>0,05$ ) (Tablo 10).

Tablo 10. Gruplardaki sinir ipliklerinin % dejenerasyonu.

% Dejenerasyon ( $\bar{X} \pm S_{\bar{x}}$ )				
Gruplar				
Ptx	Kontrol	Ptx+Oxy	Ptx+Pg	Ptx+Oxy+Pg
32,83 $\pm$ 1,62 <sup>a</sup>	0,00 $\pm$ 0,00 <sup>d</sup>	18,80 $\pm$ 0,58 <sup>c</sup>	15,66 $\pm$ 2,22 <sup>c</sup>	24,40 $\pm$ 0,87 <sup>b</sup>
<b>P&lt;0,001</b>				

Ptx = Paklitaksel, Oxy = Oksitosin, Pg = Progesteron



**Resim 4.** Siyatik sinir örnekleri (HxE X40, Bar: 20 µm) (**a:** Kontrol, **b:** Ptx, **c:** Ptx+Oxy, **d:** Ptx+Pg, **e:** Ptx+Oxy+Pg) **Siyah ok:** Sağlam aksonlar, **Yeşil ok:** Aksonal dejenerasyon ve vakuolizasyon, **Mavi ok:** Miyelin yıkımlanması ile birlikte aksonal kayıplar, **K:** Kan damarları

Tablo 11. Deney sonu MSİH ile % dejenerasyon arasındaki korelasyon.

Değişkenler	MSİH (14. GÜN)	% Dejenerasyon
MSİH (14. GÜN)	1	-0,793
% Dejenerasyon	-0,793	1
***: $p < 0,001$		

Deneyin 14. günündeki MSİH değerleri ile % dejenerasyon arasında yüksek düzeyde negatif korelasyon bulundu ( $r = -.793$ ,  $P < 0,001$ ) (Tablo 11).

## 5. TARTIŞMA

### 5.1. Canlı Ağırlık ve Genel Toksisite

Paklitaksel toksisitesinde sıçanlarda vücut ağırlığı azaldığı ve besin alımının kısıtlandığı bildirilmektedir (Kadota ve ark 1994). Paklitaksel kaynaklı vücut ağırlığının azalışı, bağırsak mukozasını hedef alarak ishal gibi gastrointestinal yan etkiler ile de ilişkili olabileceği bildirilmektedir (McQuade ve ark 2016, Duggett ve ark 2017). Bu çalışmada da deney sürecinde paklitaksel uygulanan hayvanların canlı ağırlık değerlerinde azalmalar, deri ve kıl örtüsü ile dışkı yapısında bozulmalar ile birlikte ölümler meydana geldi. Bu durum meydana gelen ölümlerin paklitaksel toksisitesi sonucu oluştuğunu göstermektedir. Progesteron ve oksitosinin paklitakselin neden olduğu canlı ağırlık azalmalarına karşı korumadığı belirlendi (Şekil 11, Şekil 12). Progesteronun erkek sıçanlarda vücut ağırlığı değişimleri üzerine etkisinin olmadığı daha önce bildirilmiştir (Hervey ve Hervey 1967). Ptx ve Ptx+Pg grubuna göre oksitosin verilen gruplarda (Ptx+Oxy ve Ptx+Oxy+Pg) mortalite ve canlı ağırlık kaybı daha yüksekti. Sıçanlarda ve maymunlarda oksitosin enjeksiyonunun besin alımını baskıladığı, enerji harcanmasını artırdığı ve lipolize neden olduğu bildirilmektedir (Morton ve ark 2012, Blevins ve ark 2015). Paklitaksel toksisitesine ek olarak oksitosin de besin alımını kısıtlayarak metabolik enerji açığını artırmış olabileceğini, ayrıca ölümlerin fazla görülmesinin de nedeni olabileceğini düşünmekteyiz. Özünde, bu çalışmada deney sürecinde görülen ölümlerin doğrudan paklitaksel ve oksitosinin olası etkileri ile anesteziye bağlı bireysel farklılıklardan kaynaklandığı söylenebilir.

### 5.2. Birleşik Kas Aksiyon Potansiyeli ve Sinir İletim Hızı

Yapılan çalışmalarda paklitakselin motor ve duyuşal sinir iletim hızını azalttığı ve doza ilişkin olarak etkilerin farklı olabileceği bildirmiştir (Campana ve ark 1998, Cliffer ve ark 1998, Boyle ve ark 1999, Authier ve ark 2000, Polomano ve ark 2001, Ünsal ve ark 2006, Xiao ve ark 2011, Pourmohammadi ve ark 2012). Bulgular paklitaksel dozunun dejenerasyon şiddeti ile doğru orantılı olduğunu göstermektedir.

Progesteron ve dihidroprogesteronun deneysel dozetaksel kaynaklı periferik nöropati modelinde sinir iletim ve termal eşik değer değişikliklerini ve sinir dejenerasyonunu önlediği



bildirilmektedir (Roglio ve ark 2009). Ayrıca, progesteron ve dihidroprogesteron siyatik sinirde P0, PM22, miyelin, lenfosit ilişkili protein ve miyelin temel protein gibi birçok miyelin proteininin gen ekspresyonundaki dosetaksel kaynaklı değişiklikleri önlemiştir (Roglio ve ark 2009). Progesteron ve türevleri diyabetik nöropati modelinde siyatik sinir iletim hızı, P0 ve PM22 gibi miyelin proteinleri mRNA miktarları, Na<sup>+</sup>/K<sup>+</sup>-ATPaz aktivitesi, termal eşik değer ve intra-epidermal sinir iplikleri yoğunluğu gibi değişkenleri iyileştirmiştir (Leonelli ve ark 2007). Sameni ve ark (2008), sıçanlarda deneysel diyabetik nöropati modelinde kronik progesteron uygulamasının iletim hızı, ödem, akson çapı, miyelin kalınlığı ve siyatik sinir ipliklerindeki anormallikler ile miyelin bütünlüğünü düzelttiğini bildirmiştir. Bir progesteron antagonisti olan mifepriston'un postnatal 1. günden itibaren başlayarak tekrarlayan uygulaması sıçan siyatik sinirinin akson çapında ve nörofilament yoğunluğunda azalmalara neden olduğu rapor edilmiştir (Melcangi ve ark 2003a). Deneysel hayvan periferik nöropati modelinde progesteronun 6 mg/kg ve 12 mg/kg dozu tüm elektrofizyolojik değişiklikleri önemli derecede düzelttiği bildirilmektedir (Jarahi ve ark 2014).

Progesteron muhtemel koruyucu etkisini pek çok farklı mekanizma üzerinden gerçekleştirmektedir. Progesteron ve türevlerinin (dihidroksiprogesteron ve allopregnonon [tetrahidroksiprogesteron]) nöroprotektif, anti-inflamatuvar ve antinosiseptif etkiye sahip oldukları bilinmektedir (Melcangi ve Garcia-Segura 2006). Progesteron ve türevleri, fizyolojik ve patolojik durumlarda PO ve PM22 gibi miyelin proteinlerinin ekspresyonlarını artırır (Melcangi ve 1998, 1999) ve miyelin kılıfın (Azcoitia ve ark 2003) ve aksonların (Melcangi ve ark 2003b) morfolojisini korur. Ayrıca hücrel canlılığı destekler. Progesteronun esas metaboliti olan allopregnonon, GABA-A reseptörüne bağlanarak PM22 proteininin up-regülasyonunda rol oynayabilmektedir (Lambert ve ark 2009). Remiyelinizasyona olan bu etki, periferik nöropati modellerinde nöronal fonksiyonların iyileşmesine katkı sağlayabilir. Allopregnononun hasar veya travmaya karşı potansiyel apoptozisi azaltabildiği bildirilmiştir (Sayeed ve ark 2009). Progesteron, sigma-1 ( $\sigma_1$ ) reseptörleri aracılığı ile nöroprotektif etkileri ortaya çıkaran belirli sinyal yollarını aktive eder ve hücrel olayları başlatır (Ciriza ve ark 2004). Bu sinyal yollarının aktivasyonu anti-apoptotik etki ortaya çıkarabilmektedir (Nilsen ve Brinton 2002).

Oksitosinin analjezik etkinliği dışında perifer sinir sisteminde koruyucu etkisi hakkında bilgi azdır. Erbaş ve ark (2013) sıçanlarda deneysel sepsis polinöropati modelinde oksitosinin özellikle ENMG kayıtlarındaki önemli değişiklikleri hafiflettiğini ve antioksidatif ve antiinflamatuvar etkileri gibi yararlı etkilerini rapor etmişlerdir. Akman ve ark (2015), sislatin kaynaklı deneysel nörotoksisite sıçan modelinde oksitosinin ENMG değişikliklerini

önemli derecede düzelttiğini, özellikle intraperitoneal 160 µg/kg dozunun 80 µg/kg doza göre daha etkili olduğunu ve bunu da antioksidan ile antiinflamatuvar mekanizmalar üzerinden gerçekleştirdiğini rapor etmiştir. Gümüş ve ark (2015), sıçan siyatik sinir hasar modelinde hasar grubuna göre oksitosin uygulanan grubun ENMG ölçümlerinde düşük latans ve yüksek amplitüd kaydettiklerini bildirmiştir. Bu durum oksitosinin aksonal hasarı iyileştirebildiğini ve sinir rejerasyonunu artırdığını göstermektedir. Luppi ve ark (1993), oksitosinin intravenöz uygulanması sonrasında nöronal canlılık (Aloe 2003) ve farklılaşmada (Henderson 1996) önemli bir sinir büyüme faktörü olan NGF'nin plazma konsantrasyonlarını 3 kat artırdığını bildirmiştir.

Çalışma, özgün çalışma olup literatürde benzer çalışmaya rastlanılmamıştır. Proksimal latans değerlerinde paklitaksel uygulamasına bağlı olarak zamanla birlikte uzama görüldü (Tablo 3, Şekil 12). Deney sonunda progesteronun proksimal latans uzamasını önlediği belirlendi. Ancak, bu deneysel çalışmada oksitosinin proksimal latans ortalama değerleri üzerine koruyucu etkisi görülmedi. Girişimin distal latans, proksimal ve distal amplitüd ile alan üzerine etkisi de görülmedi. Paklitaksel uygulanan gruplarda MSİH zamanla azalma oldu. MSİH ortalama değerleri gruplar arasında farklılıkları deney ortasında (7. gün) görülmeye başlandı. Kontrol grubuna göre Ptx+Pg grubu ortalama MSİH değeri düşüktü. Deney sonunda (14. gün) Ptx grubu MSİH ortalama değeri yaklaşık %18,4 azaldığı belirlendi. Yapılan çalışmalarda farklı doz ve sürelerde sıçanlarda paklitakselin MSİH azalttığını bildirmektedir. Ünsal ve ark (2006), paklitakselin kümülatif (3 gün x 6 mg/kg) 18 mg/kg dozunun siyatik sinir MSİH'yi %20 azalttığını, Gilardini ve ark (2012), kümülatif (4 hafta x haftada 1 x 10 mg/kg) 40 mg/kg dozunun kuyruk sinir MSİH'yi %29 azalttığını, Pourmohammadi ve ark (2012), kümülatif (16 gün x 2 mg/kg) 32mg/kg dozunun siyatik sinir MSİH'yi %21 azalttığını, kuyruk sinir MSİH'yi %16 azalttığını rapor etmişlerdir. Diğer çalışmalara göre çalışmamızda MSİH değerinin daha az azalması, paklitakselin kullanılan dozu ve deney süresi ile ilişkili olduğunu düşünmekteyiz. Periferik nöropati hayvan modelleri çalışmaları elektrofizyolojik testleri sıklıkla amplitüd ölçmeksizin sinir iletim hızı veya latans değerlendirilmesi üzerine odaklanılmaktadır (Gerritsen van der Hoop ve ark 1988, Hamers ver ark 1993, Cavaletti ve ark 1995, Gao ve ark 1995). Çalışmamızda paklitaksel kaynaklı latans uzaması ile birlikte MSİH azalışı nörotoksisitenin şekillendiğini göstermektedir. Histopatolojik olarak görülen en yüksek aksonal dejenerasyon derecesi bunu onaylayan bulgudur. Bu çalışmada kontrol grubu ile Ptx+Pg ortalama MSİH değerleri arasında farkın olmaması progesteronun koruyucu etkinlik gösterdiğini belirtmektedir. Çalışmamızda uyumlu olarak Roglio ve arkadaşları (2009), progesteronun dosetaksel kaynaklı kuyruktan ölçülen

sinir iletim hızı azalışını önlediğini bildirmiştir. Ancak, Ptx+Oxy ve Ptx+Oxy+Pg grupları MSİH ortalama değerleri ile Ptx grubundan farklı olmaması oksitosinin belirlenen doz ve sürede paklitaksel nörotoksisinde koruyucu etkinlik göstermediğini vurgulamaktadır. Akman ve ark (2015), sıçan sisplatin nörotoksisitesinde ENMG değişikliklerini önemli derecede düzelttiğini bildirmiştir. Bu sonuç çalışmamızın bulguları ile uyumsuzdur. Ptx+Oxy+Pg ile Ptx+Oxy grupları ENMG bulguları benzerliği dikkat çekicidir. Bu durum ile ilgili literatür bilgiye rastlanılmamıştır.

### 5.3. Histopatoloji

Hayvan modellerinde nöropatinin değerlendirilmesinde başlıca ENMG değerlendirmesi, sinir iletim hızı, histopatoloji ve davranış değişiklikleri dikkate alınmaktadır. Genel olarak paklitaksel uygulaması sonrası aksonal transportun yetersiz kalmasının veya aksonal transportun bozulmasının belirtilen değişkenleri etkilediği düşünülmektedir. Bununla birlikte başka histopatolojik değişiklikler de bildirilmiştir. Leandri ve ark (2012) paklitaksel kaynaklı periferik nöropati fare modelinde kuyruk siniri elektrofizyolojik ve histopatolojik analizlerde duyuşsal amplitüd ve iletim hızında azalma ile birlikte miyelinli sinir lifleri sayısında değişiklik olmaksızın hızlı ileten sinir lifleri sayısında önemli bir azalma ile yavaş ileten sinir lifleri sayısında artış olduğunu rapor etmiştir. Cavaletti ve ark (1995), sıçanlarda paklitakselin sistemik enjeksiyonu Wallerian dejenerasyonu, endonöronal ödem, mikrotübül kümeleşmesi, mitokondri genişlemesi ve çoğunlukla büyük miyelinli iplikleri etkileyen genişlemiş sisterna tarzında morfolojik değişiklikler bildirmişlerdir. Diğer hayvan çalışmaları paklitakselin sistemik enjeksiyonunun benzer patolojik değişiklikler ile birlikte miyelinli ipliklerin kalınlığında azalma olduğunu göstermiştir (Authier ve ark 2000, Cliffer ve ark 1998). Roytta ve ark (1984), Paklitaksel'in sıçan siyatik sinir intranöral enjeksiyonunun sinir ipliklerinde demiyelinizasyon ile aksonlarda ve Schwann hücrelerinde belirgin bir birikimine neden olduğunu bildirmişlerdir. Şiddetli nöropati ve yüksek kümülatif doz durumlarında periferik sinir biyopsi patolojisinde aksonal dejenerasyon, sekonder demiyelinizasyon ve sinir iplik kayıpları görülmektedir (Sahenk ve ark 1994). Hashimoto ve ark (2004) lokal paklitaksel uygulamasının histopatolojik olarak miyelinli sinir ipliklerinde incelleme ve miyelin kılıflarında yıkımlanma ile aksonal atrofiye neden olduğunu belirlemişlerdir. Miyelin sinir ipliklerinde azalma başlıca aksonopatide görülmektedir (Spencer ve Schaumburg 1980, Zhao ve ark 1993). Yapılan bir *in vitro* çalışmada paklitakselin sinir hücre gövdesi veya aksonuna

uygulanması sonrası özellikle akson uzunluğunda azalma meydana gelmesi paklitakselin direkt olarak akson üzerine etki gösterdiğini ve lokal mekanizmalar aracılığı ile aksonal dejenerasyona neden olduğunu göstermektedir (Yang ve ark 2009). Sıçanlarda paklitakselin siyatik sinir üzerine direkt olarak 10 µM enjeksiyonu (Masurovsky ve ark 1983) veya tekrarlayan sistemik enjeksiyonu (Roytta ve Raine 1986) Schwann hücreleri ve aksonlarda mikrotübül birikimine neden olmaktadır. Dejenerasyon ve nöropati semptomları mikrotübül ağında belirgin değişiklikler olmadan da meydana gelebilmekte, paklitaksel kaynaklı nöropati hayvan modellerinin hepsinde mikrotübül sayısı veya organizasyonunda değişiklikler meydana gelmemektedir (Melli ve ark 2006, Flatter ve ark 2006). Ayrıca, periferik nöropati semptomları gösteren hastalardan alınan sural sinir biyopsi örneklerinde mikrotübül kümeleşmesi görülmemiştir (Wiernik ve ark 1987, Sahenk ve ark 1994, van den Bent ve ark 1997).

Bu çalışmada paklitaksel sinir ipliklerinde belirgin bir dejenerasyon, vakuolizasyon ve miyelin yıkımlanması oluşturdu (Resim 4, Tablo 11). Çalışmamızla uyumlu olarak Dizaye ve Qadir (2014), sıçanlarda paklitakselin kümülatif (4 hafta x haftada 1 x 6 mg/kg) 24 mg/kg dozunun BKAP azalmasına, latans uzamasına ve MSİH azalmasına neden olmasıyla birlikte ışık mikroskobu incelemesinde siyatik sinir ipliklerinde dikkat çekici hasar bildirmişlerdir. Kassab ve Elkaliny (2017), sıçanlarda paklitakselin (5 hafta x haftada 1 x 16 mg/kg) 80 mg/kg dozunun siyatik sinir ışık mikroskobu histopatolojik incelemesinde çoğu miyelinli sinir ipliklerde belirgin bir yıkımlanma, Schwann hücrelerinde stoplazmik vakuolizasyon bildirmişlerdir. Bu duruma paklitaksel kaynaklı nörotoksisitenin altında yatan mikrotübüllerin stabilize olması, apoptozis, oksidatif stres gibi olası mekanizmaların sorumlu olabileceğini kanaatindeyiz. Dejenerasyonu önlemede özellikle progesteronun oksitosine göre daha etkili olduğu belirlendi (Tablo 11). Ancak, oksitosin ve progesteron kombinasyonu aksonal dejenerasyonun önlenmesinde oksitosin ve progesteronun tek başlarına göstekleri etki kadar etki göstermedi. Bu bulgular progesteron gibi nöroaktif steroidlerin histopatolojik değişiklikleri peptid yapıda olan oksitosine göre daha azalttığını göstermektedir. Oksitosin ve progesteron bu etkileri daha önce belirtilen çalışmalarda sahip olduğu özellikler aracılığı ile gerçekleştirmiş olabileceğini düşünmekteyiz. Ancak, oksitosin ile progesteron birlikte uygulandığında histopatolojik değişiklikleri daha az önleyebildi. Bununla ilgili literatür bilgisine rastlanılmamıştır.

## 6. SONUÇ ve ÖNERİLER

Çalışmada paklitaksel ile oluşturulan periferik nöropati modelinde oksitosinin ve progesteronun koruyucu etkileri değerlendirildi. Çalışma sonucunda, paklitakselin belirlenen doz ve sürede MSİH'nı azalttığı ve aksonlarda dejenerasyona neden olduğu gözlenmiştir. Dejeneratif etkinin önlenmesine ilişkin olarak progesteronun oksitosine göre daha etkili olduğu belirlenmiştir.

Paklitakselin uzun uygulamalar sonucunda ve yüksek dozlarda motor sinirleri etkilemesi ve bireysel farklılıklar deneysel çalışmalarda model oluşturmayı zorlaştırmaktadır. Literatürdeki farklı dozaj aralığı ve deney süreleri verilerin sağlıklı karşılaştırılmasını önlemektedir. Ayrıca uzun süre yüksek dozlarda kemoterapötik ilaçların uygulanmasının kanser hastalarında ve deney hayvanlarında genel sağlık durumunun bozması ve ölümlere yol açması nedeniyle tedavinin ve deneyin zorunlu olarak sonlandırılması motor sinir etkilerinin değerlendirilmesini güçleştirmektedir. Çalışmamızda paklitakselin kullanılan dozunda ve uygulama süresinde hayvanlarda oluşturulan nöropatinin, bu alanda yapılacak olan yeni çalışmalara ışık tutacağını düşünmekteyiz.

## KAYNAKLAR

- Adams F.** The genuine Works of Hippocrates. New York, William Word & Co, 1849.
- Akman T, Akman L, Erbas O, Terek MC, Taskiran D, Ozsaran A.** The Preventive Effect of Oxytocin on Cisplatin-Induced Neurotoxicity: An Experimental Rat Model. *Biomed Res Int.* 2015, 2015, 167235.
- Alessandri-Haber N, Dina OA, Joseph EK, Reichling DB, Levine JD.** Interaction of transient receptor potential vanilloid 4, integrin, and SRC tyrosine kinase in mechanical hyperalgesia. *The Journal of Neuroscience: The Official Journal of the Society for Neuroscience* 2008, 28(5), 1046-1057.
- Alexa-Stratulat T, Luca A, Badescu M, Bohotin CR, Alexa ID.** Nutritional Modulators in Chemotherapy-Induced Neuropathic Pain. Nutritional Modulators of Pain in the Aging Population. Chapter 2, Elsevier Inc, 2017.
- Aloe L.** Rita Levi-Montalcini and the discovery of nerve growth factor: past and present studies. *Arch Ital Biol.* 2003, 141, 65-83.
- Apfel SC, Lipton RB, Arezzo JC, Kessler JA.** Nerve growth factor prevents toxic neuropathy in mice. *Ann Neurol.* 1991, 29, 87-90.
- Argiolas A, Melis MR.** The role of oxytocin and the paraventricular nucleus in the sexual behaviour of male mammals. *Physiol Behav.* 2004, 83, 309-317.
- Argyriou AA, Bruna J, Marmioli P, Cavaletti G.** Chemotherapy-induced peripheral neurotoxicity (CIPN): an update. *Critical Reviews in Oncology/Hematology* 2012, 82(1), 51-77.
- Arletti R, Benelli A, Bertolini A.** Influence of oxytocin on nociception and morphine antinociception. *Neuropeptides* 1993, 24, 125-129.
- Asato F, Butler M, Blomberg H, Gordh T.** Variation in rat sciatic nerve anatomy: implications for a rat model of neuropathic pain. *J Peripher Nerv Syst.* 2000, 5(1), 19-21.
- Authier N, Gillet JP, Fialip J, Eschalier A, Coudore F.** Description of a short-term Taxol induced nociceptive neuropathy in rats. *Brain Res.* 2000 Dec 29, 887(2), 239-49.
- Azcoitia I, Leonelli E, Magnaghi V, Veiga S, Garcia-Segura LM, Melcangi RC.** Progesterone and its derivatives dihydroprogesterone and tetrahydroprogesterone reduce myelin fiber morphological abnormalities and myelin fiber loss in the sciatic nerve of aged rats. *Neurobiol Aging* 2003, 24, 853-860.

- Balayssac D, Ferrier J, Descoeur J, Ling B, Pezet D, Eschalier A, Authier N.** Chemotherapy-induced peripheral neuropathies: from clinical relevance to preclinical evidence. *Expert Opin Drug Saf.* 2011, 10, 407–417.
- Barohn RJ.** Approach to peripheral neuropathy and neuronopathy. *Semin Neurol.* 1998, 18, 7-18.
- Baslo MB.** Polinöropatilerde Sinir İletimi: Kronik İnflamatuvar Demiyelinize Polinöropati, Multifokal Motor Nöropati, Multifokal Motor-Sensoryel Nöropati, Monoklonal Gamopatili Nöropati. *Türkiye Klinikleri J Neurol-Special Topics* 2014, 7(1), 121-31.
- Basu B, Krebs MG, Sundar R, Wilson RH, Spicer J, Jones R, Brada M, Talbot DC, Steele N, Ingles Garces AH, Brugger W, Harrington EA, Evans J, Hall E, Tovey H, de Oliveira FM, Carreira S, Swales K, Ruddle R, Raynaud FI, Purchase B, Dawes JC, Parmar M, Turner AJ, Tunariu N, Banerjee S, de Bono JS, Banerji U.** Vistusertib (dual m-TORC1/2 inhibitor) in combination with paclitaxel in patients with high-gradeserous ovarian and squamous non-small-cell lung cancer. *Ann Oncol.* 2018 Sep 1, 29(9), 1918-1925.
- Benoussaidh A, Maurin Y, Rampin O.** Spinal effects of oxytocin on uterine motility in anesthetized rats. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol.* 2004, 287, 446-453.
- Blevins JE, Graham JL, Morton GJ, Bales KL, Schwartz MW, Baskin DG, Havel PJ.** Chronic oxytocin administration inhibits food intake, increases energy expenditure, and produces weight loss in fructose-fed obese rhesus monkeys. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol.* 2015 Mar 1, 308(5), 431-438.
- Blum AS, Rutkove SB.** The Clinical Neurophysiology Primer. Humana Press Inc. 999 Riverview Drive, Suite 208 Totowa, New Jersey 07512, 2007.
- Boehmerle W, Zhang K, Sivula M., Heidrich, FM, Lee Y, Jordt SE, Ehrlich BE.** Chronic exposure to paclitaxel diminishes phosphoinositide signaling by calpain-mediated neuronal calcium sensor-1 degradation. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 2007, 104(26), 11103-11108.
- Boyle FM, Wheeler HR, Shenfield GM.** Amelioration of experimental cisplatin and paclitaxel neuropathy with glutamate. *J Neurooncol.* 1999, 41, 107-116.
- Bradley WG, Daroff RB, Fenichel GM, Jankovic J.** Neurology in Clinical Practice (Türkçe). 5. baskı İstanbul: Veri Medikal Yayıncılık, 2008, 483-486.
- Brandt KE, Mackinnon SE.** Microsurgical repair of peripheral nerves and nerve grafts. 5th ed, Aston SJ, Beasley RW, Thorne CHM. (eds) Lippincott-Raven, Philadelphia. Grabb and Smith's Plastic Surgery 1997, 80.

**Brown WF.** Conduction in Abnormal Nerve. In: Brown WF. The Physiological and Technical Basis of Electromyography. 1st ed. Stoneham: Butterworth Publishers, 1984, 41-42.

**Campana WM, Eskeland N, Calcutt NA, Misasi R, Myers RR, O'Brien JS.** Prosaptide prevents paclitaxel neurotoxicity. *Neurotoxicology* 1998 Apr, 19(2), 237-244.

**Carlson K, Ocean AJ.** Peripheral neuropathy with microtubule-targeting agents: occurrence and management approach. *Clin Breast Cancer* 2011, 11, 73-81.

**Carozzi VA, Canta A, Oggioni N, Sala B, Chiorazzi A, Meregalli C, et al.** Neurophysiological and neuropathological characterization of new murine models of chemotherapy-induced chronic peripheral neuropathies. *Exp Neurol.* 2010, 226, 301-309.

**Carson FL, Hladik C.** Histotechnology: a self-instructional text (3 nd ed), American Society for Clinical Pathology Press, 2009, 334-348.

**Cata J, Weng H, Lee B, Reuben J, Dougherty P.** Clinical and experimental findings in humans and animals with chemotherapy-induced peripheral neuropathy. *Minerva Anestesiologica* 2006, 72, 151-169.

**Cavaletti G, Bogliun G, Marzorati L.** Early predictors of peripheral neurotoxicity in cisplatin and paclitaxel combination chemotherapy. *Annals of Oncology* 2004, 15, 1439-1442.

**Cavaletti G, Gilardini A, Canta A, Rigamonti L, Rodriguez-Menendez V, Ceresa C, et al.** Bortezomib-induced peripheral neurotoxicity: a neurophysiological and pathological study in the rat. *Exp Neurol.* 2007, 204, 317-325.

**Cavaletti G, Tredici G, Braga M, Tazzari S.** Experimental peripheral neuropathy induced in adult rats by repeated intraperitoneal administration of Taxol. *Exp Neurol.* 1995, 133, 64-72.

**Cavaletti G, Cavalletti E, Montaguti P, Oggioni N, De Negri O, Tredici G.** Effect on the peripheral nervous system of the short-term intravenous administration of paclitaxel in the rat. *Neurotoxicology* 1997, 18(1), 137-145.

**Cavaletti G, Tredici G, Marmioli P, Petruccioli MG, Barajon I, Fabbrica D.** Morphometric study of the sensory neuron and peripheral nerve changes induced by chronic cisplatin (DDP) administration in rats. *Acta Neuropathol.* 1992, 84, 364-371.

**Chan JR, Phillips LJ, Glaser M.** Glucocorticoids and progestins signal the initiation and enhance the rate of myelin formation. *Proc Natl Acad Sci.* 1998, 95, 10459-10464.

**Chaudhry V, Rowinsky E, Sartorius S, Donehower R, Cornblath D.** Peripheral neuropathy from taxol and cisplatin combination chemotherapy: clinical and electrophysiological studies. *Annals of Neurology* 1994, 35, 304-311.



**Chavez-Delgado ME, Gomez-Pinedo U, Feria-Velasco A, Huerta-Viera M, Castaneda SC, Toral FA, Parducz A, Anda SL, Mora-Galindo J, Garcia-Estrada J.** Ultrastructural analysis of guided nerve regeneration using progesterone- and pregnenolone-loaded chitosan prostheses. *J Biomed Mater Res B Appl Biomater.* 2005, 74, 589-600.

**Chen ZL, Yu WM, Strickland S.** Peripheral regeneration. *Annu Rev Neurosci.* 2007, 30, 209-233.

**Cliffer KD, Siuciak JA, Carson SR, Radley HE, Park JS, Lewis DR, Zlotchenko E, Nguyen T, Garcia K, Tonra JR, Stambler N, Cedarbaum JM, Bodine SC, Lindsay RM, DiStefano PS.** Physiological characterization of Taxol-induced large-fiber sensory neuropathy in the rat. *Ann Neurol.* 1998 Jan, 43(1), 46-55.

**Coggeshall RE, Lekan HA.** Methods for determining numbers of cells and synapses: A case for more uniform standards of review. *J Compar Neurol.* 1996, 364, 6-15.

**Colleoni M, Sacerdote P.** Murine models of human neuropathic pain. *Biochem Biophys Acta* 2010, 1802, 924-933.

**Dahlin LB.** The biology of nerve injury and repair. *J Am Soc Surg Hand.* 2004, 4(3), 143-155.

**Derry W, Wilson L, Jordan M.** Substoichiometric binding of taxol suppresses microtubule dynamics. *Biochemistry* 1995, 34, 2203-2211.

**Desarnaud F, Do Thi AN, Brown AM, Lemke G, Suter U, Baulieu EE, Schumacher M.** Progesterone stimulates the activity of the promoters of peripheral myelin protein-22 and protein zero genes in Schwann cells. *J Neurochem.* 1998, 71, 1765-1768.

**Dizaye KF, Qadir CY.** Effects of Benfotiamine and Methylcobalamin on Paclitaxel induced Peripheral neuropathy. *Middle East Journal of Internal Medicine* 2014, 7 (1), 9-19.

**Duggett NA, Griffiths LA, Flatters SJL.** Paclitaxel-induced painful neuropathy is associated with changes in mitochondrial bioenergetics, glycolysis, and an energy deficit in dorsal root ganglia neurons. *Pain* 2017 Aug., 158(8), 1499-1508.

**England JD, Gronseth GS, Franklin G, Carter GT, Kinsella LJ, Cohen JA, Asbury AK, Szigeti K, Lupski JR, Latov N, Lewis RA, Low PA, Fisher MA, Herrmann D, Howard JF, Lauria G, Miller RG, Polydefkis M, Sumner AJ; American Academy of Neurology; American Association of Neuromuscular and Electrodiagnostic Medicine; American Academy of Physical Medicine and Rehabilitation.** Evaluation of distal symmetric polyneuropathy: the role of autonomic testing, nerve biopsy, and skin biopsy (an evidence-based review). *Muscle & Nerve* 2009 Jan, 39(1), 106-115.

**Erbaş O, Ergenoglu AM, Akdemir A, Yenieli AÖ, Taskiran D.** Comparison of melatonin and oxytocin in the prevention of critical illness polyneuropathy in rats with experimentally induced sepsis. *J Surg Res.* 2013 Jul, 183(1), 313-320.

**Ertekin C.** Santral ve Periferik EMG Kitabı. Meta Basım İzmir 2006, 73-154.

**Faghihi M, Alizadeh AM, Khorram V, Latifpour M, Khodayari S.** The role of nitric oxide, reactive oxygen species, and protein kinase C in oxytocin-induced cardioprotection in ischemic rat heart. *Peptides* 2012, 37, 314-319.

**Falchook G, Coleman RL, Roszak A, Behbakht K, Matulonis U, Ray-Coquard I, Sawrycki P, Duska LR, Tew W, Ghamande S, Lesoin A, Schwartz PE, Buscema J, Fabbro M, Lortholary A, Goff B, Kurzrock R, Martin LP, Gray HJ, Fu S, Sheldon-Waniga E, Lin HM, Venkatakrisnan K, Zhou X, Leonard EJ, Schilder RJ.** Alisertib in Combination With Weekly Paclitaxel in Patients With Advanced Breast Cancer or Recurrent Ovarian Cancer: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Oncol.* 2018 Oct 18, e183773.

**Fehrenbacher JC.** Chemotherapy-induced peripheral neuropathy. *Progress in Molecular Biology and Translational Science* 2015, 131, 471-508.

**Flatters SJJ, Bennett GJ.** Studies of peripheral sensory nerves in paclitaxel-induced painful peripheral neuropathy: Evidence for mitochondrial dysfunction. *Pain* 2006, 122(3), 245-257.

**Flores AJ, Lavernia CJ, Owens PW.** Anatomy and physiology of peripheral nerve injury and repair. *Am J Orthop.* 2000, 29, 167-173.

**Fukuda Y, Li Y, Segal RA.** Mechanistic Understanding of Axon Degeneration in Chemotherapy-Induced Peripheral Neuropathy. *Front Neurosci.* 2017 Aug 31, 11, 481.

**Gao WQ, Dybdal N, Shinsky N, Murnane A, Schmelzer C, Siegel M, Keller G, Hefti F, Phillips HS, Winslow JW.** Neurotrophin-3 reverses experimental cisplatin-induced peripheral sensory neuropathy. *Ann Neurol.* 1995, 38, 30-37.

**Geisler S, Doan RA, Strickland A, Huang X, Milbrandt J, DiAntonio A.** Prevention of vincristine-induced peripheral neuropathy by genetic deletion of SARM1 in mice. *Brain* 2016, 139, 3092-3108.

**Gerritsen van der Hoop R, de Koning P, Boven E, Neijt JP, Jennekens FG, Gispen WH.** Efficacy of the neuropeptide ORG.2766 in the prevention and treatment of cisplatin-induced neurotoxicity in rats. *Eur J Cancer Clin Oncol.* 1988, 24, 637-642.

**Gilardini A, Avila RL, Oggioni N, Rodriguez-Menendez V, Bossi M, Canta A, et al.** Myelin structure is unaltered in chemotherapy-induced peripheral neuropathy. *Neurotoxicology* 2012, 33, 1-7.

**Goodman J, Walsh V.** The Story of Taxol: Nature and Politics in the Pursuit of an Anti-Cancer Drug. Cambridge University Press 2001, 15-55.

**Gümüs B, Kuyucu E, Erbas O, Kazimoglu C, Oltulu F, Bora OA.** Effect of oxytocin administration on nerve recovery in the rat sciatic nerve damage model. *J Orthop Surg Res.* 2015 Oct 14, 10, 161.

**Hamers FPT, Pette C, Neijt JP, Gispen WH.** The ACTH-(4-9) analog, ORG 2766, prevents Taxol-induced neuropathy in rats. *Eur J Pharmacol.* 1993, 233, 177-178.

**Harbo T, Andersen H, Jakobsen J.** Length-Dependent Weakness and Electrophysiologic Signs of Secondary Axonal Loss in Chronic Inflammatory Demyelinating Polyradiculoneuropathy. *Muscle & Nerve* 2008, 38(2), 1036-1045.

**Hashimoto K, Sakuma Y, Kotani J.** Histological examination of peripheral neuropathy caused by paclitaxel. *J Osaka Dent Univ.* 2004 (April), 38 (1), 53-59.

**Henderson CE.** Role of neurotrophic factors in neuronal development. *Curr Opin Neurobiol.* 1996, 6, 64-70.

**Hervey E, Hervey GR.** The effects of progesterone on body weight and composition in the rat. *J Endocrinol.* 1967 Apr, 37(4), 361-381.

**Hobo S, Hayashida K, Eisenach JC.** Oxytocin inhibits the membrane depolarization-induced increase in intracellular calcium in capsaicin sensitive sensory neurons: a peripheral mechanism of analgesic action. *Anesth Analg.* 2012, 114, 442-449.

**Inoue T, Akahira J, Suzuki T, Darnel A, Kanek C, Takahashi K, Hatori M, Shirane R, Kumabe T, Kurokawa Y, Satomi S, Sasano H.** Progesterone production and actions in the human central nervous system and neurogenic tumors. *J Clin Endocr Metab.* 2002, 87, 5325-5331.

**Islam MS.** Animal models of diabetic neuropathy: progress since 1960s. *J Diabetes Res.* 2013, 2013, 149452.

**Ja'afar FM, Hamdan FB, Mohammed FH.** Vincristine-induced neuropathy in rat: electrophysiological and histological study. *Exp Brain Res.* 2006, 173, 334-345.

**Jarahi M, Sheibani V, Safakhah HA, Torkmandi H, Rashidy-Pour A.** Effects of progesterone on neuropathic pain responses in an experimental animal model for peripheral neuropathy in the rat: a behavioral and electrophysiological study. *Neuroscience* 2014 Jan 3, 256, 403-411.

**Jiang N, Chopp M, Stein S, Feit H.** Progesterone is neuroprotective after transient middle cerebral artery occlusion in male rats. *Brain Res.* 1996, 735, 101-107.

- Kadota T, Chikazawa H, Kondoh H, Ishikawa K, Kawano S, Kuroyanagi K, Hattori N, Sakakura K, Koizumi S, Hiraiwa E, et al.** Toxicity studies of paclitaxel. (II)-One-month intermittent intravenous toxicity in rats. *J Toxicol Sci.* 1994 Aug, 19 Suppl 1, 11-34.
- Kahya E.** Introduction, in Ibn Sina The Canon of Medicine. Ankara: Atatürk Kültür Merkezi Press, 1995, 501-512.
- Kardeş Ö, Çivi S, Bulduk EB, Selçuk FK, Süner Hİ, Durdağ E, Tufan K.** Effect of gabapentin on primary surgical treatment of experimental sciatic nerve injury in rats. *Ulus Travma Acil Cerrahi Derg.* 2018 Sep, 24(5), 481-487.
- Kassab A, Elkaliny H.** The Possible Role of Propolis in Ameliorating Paclitaxel-Induced Peripheral Neuropathy in Sciatic Nerve of Adult Male Albino Rats. *Egyptian Journal of Histology* 2017, 40(2), 141-155.
- Kerns JM.** The microstructure of peripheral nerves. *Tech Reg Anesth Pain Manag.* 2008, 12, 127-133.
- Kızılay Z, Aktas S, Kahraman Cetin N, Bakay Ilhan D, Ersoy G, Erken HA.** Effect of systemic application of bone marrow-derived mesenchymal stem cells on healing of peripheral nerve injury in an experimental sciatic nerve injury model. *Turk Neurosurg.* 2017 Jul, 12.
- Kızılay Z, Erken HA, Çetin NK, Aktaş S, Abas Bİ, Yılmaz A.** Boric acid reduces axonal and myelin damage in experimental sciatic nerve injury *Neural Regen Res.* 2016 Oct, 11(10), 1660-1665.
- Kimura J, Machida M, Ishida T, Yamada T, Rodnitzky RL, Kudo Y, Suzuki S.** Relation between size of compound sensory or muscle action potentials and length of nerve segment. *Neurology* 1986, 36, 647-652.
- Kline DG, DeJonge BR.** Evoked potentials to evaluate peripheral nerve injuries. *Surg Gynecol Obstet.* 1968, 127, 1239-1249.
- Koenig HL, Schumacher M, Ferzaz B, Thi AN, Ressousches A, Guennoun R, Jung-Testas I, Robel P, Akwa Y, Baulieu EE.** Progesterone synthesis and myelin formation by Schwann cells. *Science* 1995, 268, 1500-1503.
- Laila Ahmed El sayed, Samah Elattar, and Nashwa Eltablawy.** Nerve Conduction Velocity of Sciatic Nerve in High Fat Diet Induced Obesity in Rats: Effect of Corn Oil and Omega 3 Fatty Acids Supplement. *Life Sci J.* 2012, 9(3), 2251-2264.
- Lambert J, Cooper M, Simmons R, Weir C, Belelli D.** Neurosteroids: endogenous allosteric modulators of GABA(A) receptors. *Psychoneuroendocrinology* 2009, 34, 48-58.
- Landon DN.** The PN. Chapman and Hall, London, 1976.

**Leandri M, Ghignotti M, Emionite L, Leandri S, Cilli M.** Electrophysiological features of the mouse tail nerves and their changes in chemotherapy induced peripheral neuropathy (CIPN). *J Neurosci Methods* 2012 Aug 15, 209(2), 403-409.

**Lee R, Oster M, Balmaceda C, Hesdorffer C, Vahdat L, Papadopoulos K.** Bilateral facial nerve palsy secondary to the administration of high-dose paclitaxel. *Ann Oncol.* 1999, 10, 1245-1247.

**Leonelli E, Bianchi R, Cavaletti G, Caruso D, Crippa D, Garcia-Segura LM, Lauria G, Magnaghi V, Roglio I, Melcangi RC.** Progesterone and its derivatives are neuroprotective agents in experimental diabetic neuropathy: a multimodal analysis. *Neuroscience* 2007 Feb 23, 144(4), 1293-1304.

**Lipton RB, Apfel SC, Dutcher JP, Rosenberg R, Kaplan J, Berger A, Einzig AI, Wiernik P, Schaumburg HH.** Taxol produces a predominantly sensory neuropathy. *Neurology* 1989, 39, 368-373.

**Luppi P, Levi-Montalcini R, Bracci-Laudiero L, Bertolini A, Arletti R, Tavernari D, Vigneti E, Aloe L.** NGF is released into plasma during human pregnancy: an oxytocin mediated response? *Neuroreport* 1993, 48(8), 1063-1065.

**Masurovsky EB, Peterson ER, Crain SM, and Horwitz SB.** Morphological alterations in dorsal root ganglion neurons and supporting cells of organotypic mouse spinal cord ganglion cultures exposed to taxol. *Neuroscience* 1983, 10(2), 491-509.

**McHenry LC.** Garrison's History of Neurology. Charles C Thomas, Springfield, Illinois, 1969.

**McQuade RM, Stojanovska V, Abalo R, Bornstein JC, Nurgali K.** Chemotherapy-Induced Constipation and Diarrhea: Pathophysiology, Current and Emerging Treatments. *Front Pharmacol.* 2016 Nov 3, 7, 414.

**Melcangi RC, Garcia-Segura LM.** Therapeutic approaches to peripheral neuropathy based on neuroactive steroids. *Expert Rev Neurother.* 2006, 6, 1121-1125.

**Melcangi RC, Leonelli E, Magnaghi V, Gherardi G, Nobbio L, Schenone A.** Mifepristone (RU 38486) influences expression of glycoprotein Po and morphological parameters at the level of rat sciatic nerve: In vivo observations. *Exp Neurol.* 2003a, 184(2), 930-938.

**Melcangi RC, Magnaghi V, Cavarretta I, Martini L, Piva F.** Age-induced decrease of glycoprotein P0 and myelin basic protein gene expression in the rat sciatic nerve. Repair by steroid derivatives. *Neuroscience* 1998, 85, 569-578.

**Melcangi RC, Magnaghi V, Cavarretta I, Zucchi I, Bovolin P, D'Urso D, Martini L.** Progesterone derivatives are able to influence peripheral myelin protein 22 and P0 gene expression: possible mechanisms of action. *J Neurosci Res.* 1999, 56, 349-357.

**Melcangi RC, Azcoitia I, Ballabio M, Cavarretta I, Gonzalez LC, Leonelli E, Magnaghi V, Veiga S, Garcia-Segura LM.** Neuroactive steroids influence peripheral myelination: a promising opportunity for preventing or treating age-dependent dysfunctions of peripheral nerves. *Prog Neurobiol.* 2003b Sep, 71(1), 57-66.

**Melli G, Jack C, Lambrinos GL, Ringkamp M, and Hoke A.** Erythropoietin protects sensory axons against paclitaxel-induced distal degeneration. *Neurobiol Dis.* 2006, 24(3), 525-530.

**Mills SE.** Histology for pathologists, 3rd edn. Lippincott Williams and Wilkins, Philadelphia, 2007.

**Mora E, Smith EM, Donohoe C, Hertz DL.** Vincristine-induced peripheral neuropathy in pediatric cancer patients. *Am J Cancer Res.* 2016, 6, 2416-2430.

**Morton GJ, Thatcher BS, Reidelberger RD, Ogimoto K, Wolden-Hanson T, Baskin DG, Schwartz MW, Blevins JE.** Peripheral oxytocin suppresses food intake and causes weight loss in diet-induced obese rats. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2012, 302(1), 134-144.

**Nilsen J, Brinton R.** Impact of progestins on estrogen-induced neuroprotection: synergy by progesterone and 19-norprogesterone and antagonism by medroxyprogesterone acetate. *Endocrinology* 2002, 143, 205-212.

**Nogales E, Wolf S, Khan I, Ludueña R, Downing K.** Structure of tubulin at 6.5 Å and location of the taxol binding site. *Nature* 1995, 375, 424-427.

**Nulsen FE, Lewey FH.** Intraneural bipolar stimulation: A new aid in the assessment of nerve injuries. *Science* 1947, 106, 301-361.

**Ocean AJ, Vahdat LT.** Chemotherapy-induced peripheral neuropathy: pathogenesis and emerging therapies. *Support Care Cancer* 2004, 12, 619-625.

**Önder A, Serarslan Y, Aydin MD, Kanat A, Gursan N, Yolas C.** Spinal arachnoiditis and the axonal degeneration of the spinal nerve roots due to ischemia induced by vasospasm: An experimental study. *J Neurol Sci (Turk).* 2009, 26, 416-423.

**Pandita RK, Nylén A, Andersson KE.** Oxytocin-induced stimulation and inhibition of bladder activity in normal conscious rats influence of nitric oxide synthase inhibition. *Neuroscience* 1998, 85, 1113-1119.

**Pareyson D, Saveri P, Sagnelli A, Piscosquito G.** Mitochondrial dynamics and inherited peripheral nerve diseases. *Neurosci Lett.* 2015 Jun 2, 596, 66-77.

**Park SB, Lin CS, Krishnan AV, Friedlander ML, Lewis CR, and Kiernan MC.** Early, progressive, and sustained dysfunction of sensory axons underlies paclitaxel-induced neuropathy. *Muscle & Nerve* 2011, 43(3), 367-74.

**Perry MC.** Perry's The Chemotherapy Source Book (5th ed.). Lippincott Williams and Wilkins, 2012.

**Persohn E, Canta A, Schoepfer S, Traebert M, Mueller L, Gilardini A, et al.** Morphological and morphometric analysis of paclitaxel and docetaxel-induced peripheral neuropathy in rats. *Eur J Cancer* 2005, 41, 1460-1466.

**Peters CM, Jimenez-Andrade JM, Jonas BM, Sevcik MA, Koewler NJ, Ghilardi JR, Wong GY, Mantyh PW.** Intravenous paclitaxel administration in the rat induces a peripheral sensory neuropathy characterized by macrophage infiltration and injury to sensory neurons and their supporting cells. *Exp Neurol.* 2007 Jan, 203(1), 42-54.

**Polomano RC, Mannes AJ, Clark US, Bennett GJ.** A painful peripheral neuropathy in the rat produced by the chemotherapeutic drug, paclitaxel. *Pain* 2001, 94, 293-304.

**Portney LG, Roy SH, Echternach J.** Electromyography and Nerve Conduction Velocity Tests. In O'Sullivan SB, Schmitz TL (eds): *Physical Rehabilitation: Assessment and Treatment* (ed5). Philadelphia, PA, FA Davis, 2006, 273-316.

**Pourmohammadi N, Alimoradi H, Mehr SE, Hassanzadeh G, Hadian MR, Sharifzadeh M, Bakhtiarian A, Dehpour AR.** Lithium attenuates peripheral neuropathy induced by paclitaxel in rats. *Basic Clin Pharmacol Toxicol.* 2012 Mar, 110(3), 231-237.

**Robinson DA, Wei F, Wang GD, Li P, Kim SJ, Vogt SK, Muglia LJ, Zhuo M.** Oxytocin mediates stress-induced analgesia in adult mice. *J Physiol.* 2002, 540, 593-606.

**Roglio I, Bianchi R, Camozzi F, Carozzi V, Cervellini I, Crippa D, Lauria G, Cavaletti G, Melcangi RC.** Docetaxel-induced peripheral neuropathy: protective effects of dihydroprogesterone and progesterone in an experimental model. *J Peripher Nerv Syst.* 2009 Mar, 14(1), 36-44.

**Roof R, Duvdevani R, Braswell L, Stein D.** Progesterone facilitates cognitive recovery and reduces the secondary neuronal loss caused by cortical contusion injury in male rats. *Exp Neurol.* 1994, 129, 64-69.

**Ross MA.** Electrodiagnosis of peripheral neuropathy. *Neurol Clin.* 2012 May, 30(2), 529-549.

**Rowinsky EK, Eisenhauer EA, Chaudhry V, Arbuck SG, Donehower RC.** Clinical toxicities encountered with paclitaxel (Taxol). *Semin Oncol.* 1993, 20, 1-15.

**Roytta M, Horowitz SB, Raine CS.** Taxol induced neuropathy: short term affects of local injection. *J Neurocytol.* 1984, 13, 685-701.

- Roytta M, Raine CS.** Taxol-induced neuropathy: chronic effects of the local injection. *J Neurocytol.* 1986, 15(4), 483-496.
- Rutkove SB.** Effects of temperature on neuromuscular electrophysiology. *Muscle & Nerve* 2001, 24, 867-882.
- Sahenk Z, Barohn R, New P, Mendell JR.** Taxol neuropathy. Electrodiagnostic and sural nerve biopsy findings. *Arch Neurol.* 1994, 51(7), 726-729.
- Sameni HR, Panahi M, Sarkaki A, Saki GH, Makvandi M.** The neuroprotective effects of progesterone on experimental diabetic neuropathy in rats. *Pak J Biol Sci.* 2008 Aug 15, 11(16), 1994-2000.
- Sato A, Sato Y, Suzuki Harue.** Aging effects on conduction velocities of myelinated and unmyelinated fibers of peripheral nerves. *Neurosci Let.* 1985, 53, 15-20.
- Sayed I, Parvez S, Wali B, Siemen D, Stein D.** Direct inhibition of the mitochondrial permeability transition pore: a possible mechanism for better neuroprotective effects of allopregnanolone over progesterone. *Brain Res.* 2009, 1263, 165-173.
- Schloss JM, Colosimo M, Airey C, Masci PP, Linnane AW, Vitetta L.** Nutraceuticals and chemotherapy induced peripheral neuropathy (CIPN): a systematic review. *Clinical Nutrition* 2013, 32(6), 888-893.
- Schmalbruch H.** Fiber composition of the rat sciatic nerve. *The anatomical record* 1986, 215, 71-81.
- Schumacher M, Hussain R, Gago N, Oudinet J, Mattern C, Ghoumari A.** Progesterone synthesis in the nervous system: implications for myelination and myelin repair. *Front Neurosci.* 2012, 6, 10.
- Scripture CD, Figg WD, Sparreboom A.** Peripheral neuropathy induced by paclitaxel: recent insights and future perspectives. *Curr Neuropharmacol.* 2006, 4, 165-172.
- Senturk GE, Erkanli K, Aydin U, Yucel D, Isiksacan N, Ercan F, Arbak S.** The protective effect of oxytocin on ischemia/reperfusion injury in rat urinary bladder. *Peptides* 2013, 40, 82-88.
- Sequeira RP, Chaiken IM.** The occurrence of oxytocin, vasopressin and neurophysins in peripheral nerves. In F. Labrie and L. Proulx (Eds.), Proceedings of the 7th International Congress on Endocrinology, Quebec, Elsevier, Amsterdam, 1984, p.1320.
- Shin J. Oh.** Principles of Clinical Electromyography Case Studies, Williams and Wilkins, 1998.



- Sofroniew MV.** Vasopressin, oxytocin and their related neurophysins. In: Björklund A., Hökfelt T. (eds) Handbook of Chemical Neuroanatomy. Vol. 4: GABA and Neuropeptides in the CNS, Part I, Elsevier, Amsterdam, 1985, 93-165.
- Sommer C.** Nerve and skin biopsy in neuropathies. *Curr Opin Neurol.* 2018 Oct, 31(5), 534-540.
- Spencer PS, Schaumburg HH.** Classification of neurotoxic disease: A morphological approach, in: Spencer PS, Schaumburg HH, eds. Experimental and clinical neurotoxicology, Baltimore: Williams and Wilkins 1980, 92-99.
- Starobova H, Vetter I.** Pathophysiology of Chemotherapy-Induced Peripheral Neuropathy. *Front Mol Neurosci.* 2017 May 31, 10, 174.
- Sternini C.** Organization of the peripheral nervous system: autonomic and sensory ganglia. *J Investig Dermatol Symp Proc.* 1997, 2(1), 1-7.
- Swallow JS, Griffiths IR.** Age related changes in the motor nerve conduction velocity in dogs. *Res Vet Sci.* 1977 Jul, 23(1), 29-32.
- Swanson LW, McKellar S.** The distribution of oxytocin- and neurophysin-stained fibers in the spinal cord of the rat and monkey. *J Comp Neurol.* 1979, 188, 87-106.
- Terzis JK, Smith KL.** Repair and grafting of the peripheral nerve. McCarthy JG, May JW, Litter WJ, editors. Philadelphia: WB Saunders. *Plastic surgery* 1990, Volume 1, 630-697.
- Thomas A, Nockels R, Pan H, Shaffrey C, Chopp M.** Progesterone is neuroprotective after acute experimental spinal cord trauma in rats. *Spine* 1999, 24, 2134-2138.
- Tubbs RS.** Herophilus of Chalcedon. A Pioneer in neuroscience. *Neurosurgery* 2005, 56, 861-867.
- Ulugöl A.** Ratlarda Nöropati Modelleri. Eds. Yucel O, Genc O. Küçük Deney Hayvanlarından Rat. ISBN: 978-605-87501-2-8. Matris Tanıtım Baskı Hizmetleri. 2012. pp. 118-122.
- Ünsal C, Balkaya, Yilmaz H, Üner AG.** The Effects of Paclitaxel on Nerve Conduction Velocity and Motor Unit Action Potential In Sprague-Dawley Rats. *J Neurol Sci [Turkish]* 2006, 23(3), 159-165.
- van den Bent MJ, van Raaij-van den Aarsen VJ, Verweij J, Doorn PA, Sillevs Smitt PA.** Progression of paclitaxel-induced neuropathy following discontinuation of treatment. *Muscle & Nerve* 1997, 20(6), 750-752.
- Varejao AS, Meek MF, Ferreira AJA, Patricio JAB, Cabrita AMS.** Functional evaluation of peripheral nerve regeneration in the rat: walking track analysis. *J Neurosci Methods* 2001, 108(1), 1-9.

**Verdú E, Butí M, Navarro X.** Functional changes of the peripheral nervous system with aging in the mouse. *Neurobiol Aging* 1996, 17, 73-77.

**Vinik A, Ullal J, Parson HK, Casellini CM.** Diabetic neuropathies: clinical manifestations and current treatment option. *Nature Clinical Practice Endocrinology & Metabolism* 2006, 2(5), 269-350.

**Waller AV:** Experiments on the section of the glosso-pharyngeal and hypoglossal nerve of the frog, and observation of the alterations produced thereby in the structure of their primitive fibers. *Philosophical Transactions of the Royal Society of London* 1850, 140, 423-429.

**Walsh ME, Sloane LB, Fischer KE, Austad SN, Richardson A, Van Remmen H.** Use of Nerve Conduction Velocity to Assess Peripheral Nerve Health in Aging Mice. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2015 Nov, 70(11), 1312-1319.

**Wang MS, Davis AA, Culver DG, Glass JD.** WldS mice are resistant to paclitaxel (taxol) neuropathy. *Ann Neurol.* 2002, 52, 442-447.

**Wani MC, Taylor HL, Wall ME, Coggon P, McPhail AT.** Plant antitumor agents. VI. The isolation and structure of taxol, a novel antileukemic and antitumor agent from *Taxus brevifolia*. *J Am Chem Soc.* 1971, 93, 2325-2327.

**Welch MG, Tamir H, Gross KJ, Chen J, Anwar M, Gershon MD.** Expression and developmental regulation of oxytocin (OT) and oxytocin receptors (OTR) in the enteric nervous system (ENS) and intestinal epithelium. *J Comp Neurol.* 2009 Jan 10, 512 (2), 256-270.

**Wiernik PH, Schwartz EL, Strauman JJ, Dutcher JP, Lipton RB, Paietta E.** Phase I clinical and pharmacokinetic study of taxol. *Cancer Res.* 1987, 47(9), 2486-2493.

**Wu LM, Williams A, Delaney A, Sherman DL, Brophy PJ.** Increasing internodal distance in myelinated nerves accelerates nerve conduction to a flat maximum. *Curr Biol.* 2012 Oct 23, 22(20), 1957-1961.

**Xiao WH, Zheng H, Zheng FY, Nuydens R, Meert TF, Bennett GJ.** Mitochondrial abnormality in sensory, but not motor, axons in paclitaxel-evoked painful peripheral neuropathy in the rat. *Neuroscience* 2011 Dec 29, 199, 461-469.

**Yaltkaya K.** Elektronöromiyografi. Gürün S. Ed. Sinir Hastalıkları Semiyolojisi. Ankara, *Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Yayınları* 1987, 535-59.

**Yang IH, Siddique R, Hosmane S, Thakor N, and Hoke A.** Compartmentalized microfluidic culture platform to study the mechanism of paclitaxel-induced axonal degeneration. *Exp Neurol.* 2009, 218(1), 124-128.

**Yang Z, Wheatley M, Coote JH.** Neuropeptides, amines and amino acids as mediators of the sympathetic effects of paraventricular nucleus activation in the rat. *Exp Physiol.* 2002, 87, 663-674.

**Yu SQ, Lundeberg T, Yu LC.** Involvement of oxytocin in spinal antinociception in rats with inflammation. *Brain Res.* 2003, 983, 13-22.

**Zaslansky R, Yarnitsky D.** Clinical application of quantitative sensory testing (QST). *Journal of the Neurological Sciences* 1998, 153, 215-238.

**Zhao JX, Ohnishi A, Itakura C, Mizutani M, Yamamoto T, Hayashi H, Murai Y.** Smaller number of large myelinated fibers and focal myelin thickening in mutant quails deficient in neurofilaments. *Acta Neuropathol.* 1993, 86, 242-248.

**Zheng H, Xiao WH, Bennett GJ.** Mitotoxicity and bortezomib-induced chronic painful peripheral neuropathy. *Exp Neurol.* 2012, 238, 225-234.

**Zimmerman IR, Karnes JL, O'Brien PC, Dyck PJ.** Imaging system for nerve and fiber tract morphometry: components, approaches, performance, and results. *J Neuropathol Exp Neurol.* 1980, 39(4), 409-419.

## EKLER



T.C.  
ADNAN MENDERES ÜNİVERSİTESİ  
HAYVAN DENEYLERİ YEREL ETİK  
KURULU  
(ADÜ-HADYEK)



Aydın, 28.Eylül. 2017

**Oturum** : Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu 2017 Yılı IX. Oturum  
**Sayı** : 64583101/2017/110  
**Proje Başlığı** : Sıçanlarda Paklitaksel ile Oluşturulan Nöropati Modelinde Oksitosin ve Progesteronun Etkileri.  
**Proje Yürütücüsü** : Muharrem BALKAYA  
**Proje Ekibi** : Mehmet EKİCİ

**Bu çalışmanın hiçbir bölümünde:**

İnsan embriyosu ve fötüsü kullanılması  
İnsan embriyosu ve fötüsü dokularının kullanılması  
Diğer insan doku ve hücrelerinin kullanılması

**Hayvan Çalışması** İnsanlarda araştırma  
İnsan olmayan primatların kullanılması  
Transgenik hayvanların kullanılması  
Hayvanlarda genetik modifikasyon öngörülmemiştir.

**Bu çalışmanın yapılmasında etik açıdan bir sakınca bulunmamaktadır**

 Prof. Dr. M. Dinçer BILGIN Başkan	 Prof. Dr. Tohan DOST Başkan Yardımcısı	 Prof. Dr. Işıl SÖNMEZ Üye
 Prof. Dr. Deniz COBAN Üye	 Prof. Dr. Yücel KOCA Üye	 Doç. Dr. Evrim DERELİ FİDAN Üye
 Vet. Hek. Serdar AKTAŞ Üye	 Vet. Hek. Dr. Bürgül ÜNAN Üye	(Toplantıya Katılmadı) Yurdagül ALTINBAŞ Üye

Bu rapor, sadece Adnan Menderes Üniversitesi'nde yapılacak çalışmalar için geçerlidir

# ÖZGEÇMİŞ

**Soyadı, Adı** : EKİCİ Mehmet  
**Uyruk** : T.C.  
**Doğum yeri ve tarihi** : Hacıbektaş 17.07.1989  
**Telefon** : 0505 831 6019  
**E-mail** : mehmetekici@cumhuriyet.edu.tr  
**Yabancı Dil** : İngilizce

## EĞİTİM

Derece	Kurum	Mezuniyet tarihi
Doktora	ADÜ Sağlık Bilimleri Enstitüsü	....
Lisans	Selçuk Üniversitesi Veteriner Fakültesi	2013

## BURSLAR ve ÖDÜLLER:

xxxx

## İŞ DENEYİMİ

Yıl	Yer/Kurum	Ünvan
2013-2014	Cumhuriyet Üniversitesi Veteriner Fakültesi	Araş. Gör.
2014-2017	ADÜ Sağlık Bilimleri Enstitüsü	Araş. Gör.
2018-	Cumhuriyet Üniversitesi Veteriner Fakültesi	Araş. Gör.

## AKADEMİK YAYINLAR

### 1. MAKALELER

Unsal H, Unsal C, Uner AG, Koc Yıldırım E, Ekici M, Balkaya M, Belge F. The Effects of Swimming Exercise and Probiotic VSL#3 on Zonulin and Some Inflammatory and Oxidative Parameters in Rats. Kafkas Univ. Vet. Fak. Derg. 2017, 23(1), 101-107.

## **2. PROJELER**

Ünsal H, Ünsal C, Üner AG, Koç Yıldırım E, Ekici M, Balkaya M, Belge F. Ilımlı ve Yoğun Yüzme Egzersizi Uygulanan Ratlarda Probiyotik VSL#3 Kullanımının Zonulin ile Bazı Yangısal ve Oksidatif Değişkenlere Etkisi. ADÜ-BAP, VTF14017, 2014- 2016.

## **3. BİLDİRİLER**

### **A) Uluslararası Kongrelerde Yapılan Bildiriler**

xxx

### **B) Ulusal Kongrelerde Yapılan Bildiriler**

Unsal H, Unsal C, Uner AG, Koc Yıldırım E, Ekici M, Balkaya M, Belge F. The Effects of Probiotic VSL#3 on Zonulin and Some Inflammatory and Oxidative Parameters in Rats Subjected to Moderate and Intensive Swimming Exercises (05.09.2016-08.09.2016), Yayın Yeri: TFBD 42. Ulusal Fizyoloji Kongresi Uluslararası Özet Bildiri.