

T.C.

KOCAELİ ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ



**RATLARDA OPTİK KİAZMAYA UYGULANAN DENEYSEL BASI SONRASI
OPTİK SİNİRİN DEMİYELİNİZASYON VE REMİYELİNİZASYON
SÜREÇLERİNİN ARAŞTIRILMASI
(DENEYSEL ÇALIŞMA)**

DR. ATAKAN EMENGEN

BEYİN VE SİNİR CERRAHİSİ ANABİLİM DALI

UZMANLIK TEZİ

2020

T.C.

KOCAELİ ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ



**RATLARDA OPTİK KİAZMAYA UYGULANAN DENEYSEL BASI SONRASI
OPTİK SİNİRİN DEMİYELİNİZASYON VE REMİYELİNİZASYON
SÜREÇLERİNİN ARAŞTIRILMASI**

(DENEYSEL ÇALIŞMA)

DR. ATAKAN EMENGEN

TEZ DANIŞMANI: PROF. DR. İHSAN ANIK

ETİK KURUL ONAYI: KOÜ HADYEK 2/2 – 2020 27.02.2020

BEYİN VE SİNİR CERRAHİSİ ANABİLİM DALI

UZMANLIK TEZİ

İÇİNDEKİLER

<i>TEŞEKKÜR</i>	4
<i>ŞEKİLLER DİZİNİ</i>	6
<i>TABLolar DİZİNİ</i>	9
<i>KISALTMALAR</i>	9
<i>1.GİRİŞ VE AMAÇ</i>	10
<i>2.GENEL BİLGİLER</i>	12
2.1.ANATOMİ.....	12
2.2.EMBRYOLOJİ VE HİSTOLOJİSİ.....	14
2.3.GÖREVLERİ	15
2.4.KLİNİK BELİRTİLER.....	16
<i>3.GEREÇ VE YÖNTEM</i>	19
3.1.HAYVAN SEÇİMİ	19
3.2. CERRAHİ MODEL.....	19
3.2.1. RODENT STEREOTAKSİK CİHAZ.....	19
3.2.2. CERRAHİ PROSEDÜR	20
3.3. HAYVAN GRUPLANDIRMA	22
3.4. HİSTOPATOLOJİK İNCELEME	25
<i>4.BULGULAR</i>	27
4.1.HİSTOPATOLOJİK DEĞERLENDİRME.....	27
<i>5.TARTIŞMA</i>	44
<i>6.ÖZET VE SONUÇLAR</i>	49
<i>7. ABSTRACT</i>	50
<i>8.KAYNAKLAR</i>	51

TEŞEKKÜR

Öğrencisi olarak ilk adımımı attığım Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi'ndeki Beyin ve Sinir cerrahisi asistanlık eğitimimin sonuna gelmiş bulunmaktayım. Hekimlik yolculuğunun henüz başında olduğunu bilen ve kliniğimizin bana kattığı ahlaki ve mesleki değerleri her zaman ön planda tutacak bir uzman olarak;

Asistanı olmaktan her zaman gurur duyduğum ve duyacağım, mesleki bilgi, beceri ve deneyimleri, insani değerleri ve hayata bakış açısı ile ufkumu genişleten, engin hayat tecrübesiyle yoluma ışık tutan, üzerimdeki emeği yadsınamayacak kadar büyük olan ve her alanda kendime örnek aldığım Anabilim Dalı Başkanımız değerli hocam **Prof. Dr. Savaş CEYLAN**'a

Eğitim dönemim ve uzmanlık sürecimde karşılaşılabileceğim zorluklarla başa çıkabilmeyi öğreten, her konuda hep yanımda olan ve desteğini her zaman hissettiğim, mesleki bilgi ve tecrübelerini benimle paylaşarak bana katkı sağlayan, objektif ve yenilikçi bakış açısıyla tez sürecimde yanımda olan tez danışmanım ve değerli hocam **Prof. Dr. İhsan ANIK**'a

Asistanlarına etik değerlerin önemini her gün vurgulayarak geniş spinal cerrahi bilgisiyle mesleki beceri ve tecrübelerini bana aktaran ve spinal cerrahide ilerlememi sağlayan değerli hocam **Prof. Dr. M. Konuralp İLBAY**'a

Pediyatrik nöroşirürjinin her alanında bilgi ve deneyimlerini benimle paylaşan ve gelişmemde bana katkısı çok büyük olan değerli hocam **Prof. Dr. Volkan ETUŞ**'a

Gerek eğitim sürecimde gerek hastane dışında yaşadığım tüm zorluklarda bana çözüm yolu göstererek yardımcı olan, bütün bilgi ve birikimini esirgemeyip benimle paylaşan, hekimlik duruşuyla bizlere örnek olan değerli hocam **Dr. Öğr. Üyesi Burak ÇABUK**'a

Asistanlık eğitim sürecinde bana abilik yapan ve spinal cerrahi alanında eğitimim için bana yardımcı olan değerli abim ve hocam **Dr. Öğr. Üyesi M. Hamza GENÇ**'e

Asistanlık hayatım boyunca beraber çalıştığım ve bu zorlu sürecin sefasını da cefasını beraber yaşadığımız çalışma arkadaşlarım , başta kıdemlim **Uzm.Dr Melih ÇAKLILI** olmak üzere, **Dr. N. Selim KAYA, Dr. Caner POLAT, Dr. Harun Emre ŞEN, Dr. Anıl ERGEN, Dr. Eren Yılmaz, Dr. Bedrettin ÖZSOY, Dr. Ayşe UZUNER, Dr. Ecem Cemre CEYLAN** ve **Dr. Sazak ATAYEV**'e

Nöroanestezi alanında bizlere bütün tecrübelerini aktararak bizlerin uzman hekim olarak yetişmemize büyük katkı sağlayan Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı'ndan değerli hocam **Prof. Dr. Dilek İÇLİ**'ye

Bu tezin uygulanabilir olduğunu bana gösteren ve tekniğin oluşmasında bana yardım eden Fizyoloji Anabilim dalı öğretim üyesi **Doç. Dr. Ayşe Karson**'a ve histopatolojik preparatların hazırlanması ve değerlendirilmesinde önemli katkıları olan İstanbul Üniversitesi Tıp Fakültesi Histoloji Anabilim Dalı'ndan **Doç. Dr. Sibel Köktürk**'e, 2227 proje numarasıyla bana destek olan **Kocaeli Üniversitesi BAP** birimine,

Nöroşirurji hemşireliği gibi zor bir mesleği yoğun disiplin anlayışıyla bir düzen içerisinde yerine getiren ameliyathane hemşiremiz **Ülkü KALAY TAŞ** ve servis sorumlu hemşiremiz **Hanife BAYRAMPINAR** başta olmak üzere tüm hemşirelerimize, bütün kahrımızı çeken servis personelimiz **Elmas BEKTAŞ** ve **Hüsamettin KARABOĞA** başta olmak üzere tüm görevli personellerimize,

Benim bugünlere gelmemde en büyük etken olan ve beni sürekli motive eden, maddi ve manevi emeklerini ödeyemeyeceğim annem **Kader EMENGEN**'e, babam **Adnan EMENGEN**'e ve kardeşim **Melis Selenay EMENGEN**'e

Ve ilk elini tuttuğum andan beri zorlu hayat sürecinde aşamayacağımız hiçbir zorluk olmadığını anladığım, her zaman yanımda olarak desteğini sürekli hissettiğim, hayata güleryüzlü bakmamı sağlayan en özel varlığım, dostum, eşim, herşeyim **Ece BAŞARAN EMENGEN**'e sonsuz teşekkür ederim.

Dr. Atakan EMENGEN

ŞEKİLLER DİZİNİ

ŞEKİL 1: NERVUS OPTICUS, CHIASMA OPTICUM VE TRACTUS OPTICUS'LARIN GRAY'S ANATOMY'DEN ALINMIŞ TASVİRİDİR.	13
ŞEKİL 2: OPTİK SİNİRİN, MENİNKSLERİ VE SUBARAKNOİD BOŞLUĞU VE SİNİR LİFLERİNİ, KAN DAMARLARINI SİNİRE TAŞIYAN PİA MATER'DEN TÜRETİLEN FİBRÖZ SEPTALAR İLE DEMETLER HALİNDE GÖSTEREN ENİNE KESİT. (KAYNAK: INTRACRANIAL HYPERTENSION RESEARCH FOUNDATION,1998)	15
ŞEKİL 3: WALLERİEN DEJENERASYONU (PURVES D., AUGUSTINE GJET AL. NEUROSCIENCE SINAUER ASSOCIATES, INC.; 2001.	18
ŞEKİL 4: STEREOTAKSİ CİHAZI	20
ŞEKİL 4: RAT BEYİN ATLASINA GÖRE BREGMA VE BURRHOLE NOKTASININ KORONAL PLANDA GÖRÜNÜMÜ	21
ŞEKİL 6: RATLARIN STEREOTAKSİ CİHAZINA SABİTLENMESİ SONRASI İNSİZYON HATTININ BELİRLENİP BREGMA VE BURRHOLE NOKTASININ HESAPLANMASI.....	21
ŞEKİL 7: BREGMANIN 6,2MM ÖNÜNDEN YÜKSEK DEVİRLİ MOTOR YARDIMIYLA BURRHOLE AÇILMASI VE KATATER GÖNDERİLDİKTEN AKRİLİK İLE SABİTLENMESİ.....	22
ŞEKİL 8: DEKAPİTE EDİLDİKTEN SONRA KRANIUMA POSTERİORDAN BAKIŞ. STEREOTAKTİK YÖNTEMLE HER İKİ OPTİK SİNİR ARASINDAN OPTİK KİAZMAYA ULAŞMIŞ VE OPTİK KİAZMANIN ALTINDAN AĞIR(A) VE HAFİF(B) BASI OLUŞTURAN KATATER	24
ŞEKİL 9: OPTİK SİNİRİN KİAZMA HİZASINDA İKİ PARÇAYA AYRILIP ELEKTRON VE IŞIK MİKROSKOBU İÇİN HİSTOPATOLOJİK İNCELEMeye GÖNDERİLEN KISMI.....	25
ŞEKİL 10: KONTROL GRUBUNA AİT ELEKTRON MİKROSKOBU FOTOĞRAFINDA, OPTİK KİAZMA ULTRASTRÜKTÜRÜ GÖRÜLMEKTEDİR. OLİGODENDROSİT 'E AİT NÜKLEUS (N), SİTOPLAZMASINDA MİTOKONDRİLER VE RİBOZOMLAR GÖZLENMEKTEDİR.	29
ŞEKİL 11: KONTROL GRUBUNA AİT ELEKTRON MİKROSKOBU FOTOĞRAFINDA, OPTİK KİAZMA ULTRASTRÜKTÜRÜ GÖRÜLMEKTEDİR. OLİGODENDROSİT 'E AİT NÜKLEUS (N) VE ÇEVRESİNDE SİNİR LİFLERİ GÖZLENMEKTEDİR.	29
ŞEKİL 12: KONTROL GRUBUNA AİT ELEKTRON MİKROSKOBU FOTOĞRAFINDA, OPTİK KİAZMA ULTRASTRÜKTÜRÜ GÖRÜLMEKTEDİR. OLİGODENDROSİT 'E AİT NÜKLEUS (N), SİTOPLAZMASINDA MİTOKONDRİLER VE RİBOZOMLAR GÖZLENMEKTEDİR.	30
ŞEKİL 13: KONTROL GRUBUNA AİT ELEKTRON MİKROSKOBU FOTOĞRAFINDA, OPTİK KİAZMADA NÖROFİLAMENT VE NÖROTÜBÜLLERİN SEÇİLEBİLDİĞİ AKSON VE ETRAFINDA MYELİN KILIFIN OLDUĞU SİNİR LİFLERİNE AİT ULTRASTRÜKTÜR GÖZLENMEKTEDİR.	30
ŞEKİL 14: KONTROL GRUBUNA AİT ELEKTRON MİKROSKOBU FOTOĞRAFINDA, OPTİK KİAZMADA AKSON VE ETRAFINDA MYELİN KILIFIN OLDUĞU SİNİR LİFLERİNE AİT ULTRASTRÜKTÜR GÖRÜLMEKTEDİR.	31
ŞEKİL 15: HAFİF DEMİYELİNİZASYON GRUBUNA AİT EM FOTOĞRAFINDA, OK'DA MİYELİN KAYNAKLI KALINLAŞMIŞ DEBRİS YAPILAR VE MYELİN KAYBI(BEYAZ OKBAŞI), AKSON ŞİŞMESİYLE WATERY DEJENERASYONU (SİYAH ASTERİSKLER), VAKUOLLER VE OLİGODENDROSİTE AİT NÜKLEUS (N) GÖRÜLMEKTEDİR.....	32
ŞEKİL 16: HAFİF DEMİYELİNİZASYON GRUBUNA AİT ELEKTRON MİKROSKOBU FOTOĞRAFINDA, OPTİK KİAZMADA MİYELİN KAYNAKLI KALINLAŞMIŞ DEBRİS YAPILAR (BEYAZ OKBAŞI) VE LAMELİNİZASYON, AKSONLARDA (SİYAH ASTERİSKLER) VE VAKUOLLER (SİYAH OKBAŞLARI) GÖRÜLMEKTEDİR.	32

- ŞEKİL 17:**HAFİF DEMİYELİNİZASYON GRUBUNA AİT ELEKTRON MİKROSKOBU FOTOĞRAFINDA, OPTİK KİAZMADA MİYELİN KAYNAKLI DEBRİS YAPILAR (BEYAZ OKBAŞLARI), KOYU AKSON DEJENERASYONU (BEYAZ OKLAR), VAKUOLLER (SİYAH OKBAŞLARI) VE OLİGODENDROSİTE AİT NÜKLEUS (N) GÖRÜLMEKTEDİR. 33
- ŞEKİL 18:**HAFİF DEMİYELİNİZASYON GRUBUNA AİT ELEKTRON MİKROSKOBU FOTOĞRAFINDA, OPTİK KİAZMADA MİYELİN KAYNAKLI ÇOK KATMANLI SARMAL TUBULOVEZİKÜLER YAPILAR (BEYAZ OKBAŞLARI), AKSONLARDA (SİYAH ASTERİSKLER) VAKUOLLER (SİYAH OKBAŞLARI) GÖRÜLMEKTEDİR. 33
- ŞEKİL 19:**AĞIR DEMİYELİNİZASYON GRUBUNA AİT ELEKTRON MİKROSKOBU FOTOĞRAFINDA, OPTİK KİAZMADA MİYELİN DEBRİS DEJENERASYONU (BEYAZ OKBAŞLARI), KAYBI VE LAMELİZASYONU, AKSONLARDA VE MİKROGLİA SİTOPLAZMASINDA VAKUOLLER (SİYAH OKBAŞI) VE NÜKLEUS (N) GÖRÜLMEKTEDİR. 34
- ŞEKİL 20:**AĞIR DEMİYELİNİZASYON GRUBUNA AİT ELEKTRON MİKROSKOBU FOTOĞRAFINDA, OPTİK KİAZMADA MİYELİN DEBRİS (BEYAZ OKLAR) DEJENERASYONU, MYELİN KAYBI VE LAMELİZASYONU, AKSONLARDA VAKUOLLER VE OLİGODENDROSİT 'E AİT NÜKLEUS (N) İLE SİTOPLAZMASINDA AŞIRI VAKUOLİZASYON (SİYAH OKLAR) GÖRÜLMEKTEDİR. 34
- ŞEKİL 21:**AĞIR DEMİYELİNİZASYON GRUBUNA AİT ELEKTRON MİKROSKOBU FOTOĞRAFINDA, OPTİK KİAZMADA MİYELİN DEBRİS (BEYAZ OKBAŞLARI) DEJENERASYONU, MYELİN KAYBI VE LAMELİZASYONU, AKSONLARDA VAKUOLLER (SİYAH OKBAŞLARI) GÖRÜLMEKTEDİR. 35
- ŞEKİL 22:**AĞIR DEMİYELİNİZASYON GRUBUNA AİT ELEKTRON MİKROSKOBU FOTOĞRAFINDA, OPTİK KİAZMADA MİYELİN DEBRİS (BEYAZ OKBAŞLARI) DEJENERASYONU, MYELİN KAYBI VE LAMELİZASYONU, AKSONLARDA (ASTERİSKLER) VAKUOLLER (SİYAH OKBAŞLARI) GÖRÜLMEKTEDİR. 35
- ŞEKİL 23:**AĞIR DEMİYELİNİZASYON GRUBUNA AİT ELEKTRON MİKROSKOBU FOTOĞRAFINDA, OPTİK KİAZMADA MİYELİN DEBRİS (BEYAZ OKBAŞLARI) DEJENERASYONU, MYELİN KAYBI (SİYAH OK) VE LAMELİZASYONU, AKSONLARDA (ASTERİSKLER) VAKUOLLER (SİYAH OKBAŞLARI) GÖRÜLMEKTEDİR. 36
- ŞEKİL 24:**AĞIR DEMİYELİNİZASYON GRUBUNA AİT ELEKTRON MİKROSKOBU FOTOĞRAFINDA, OPTİK KİAZMADA MİYELİN DEBRİS (BEYAZ OKBAŞLARI) DEJENERASYONU VE LAMELİZASYONU, AKSONLARDA (ASTERİSKLER) VAKUOLLER (SİYAH OKBAŞLARI) VE KOYU AKSON DEJENERASYONU (BEYAZ OK) GÖRÜLMEKTEDİR..... 36
- ŞEKİL 25:**AĞIR DEMİYELİNİZASYON GRUBUNA AİT ELEKTRON MİKROSKOBU FOTOĞRAFINDA, OPTİK KİAZMADA MİYELİN DEBRİS (BEYAZ OKBAŞI) DEJENERASYONU VE LAMELİZASYONU, AKSONLARDA (ASTERİSKLER) VAKUOLLER (SİYAH OKBAŞLARI) VE AKSON DEJENERASYONU GÖRÜLMEKTEDİR..... 37
- ŞEKİL 26:**AĞIR DEMİYELİNİZASYON GRUBUNA AİT ELEKTRON MİKROSKOBU FOTOĞRAFINDA, OPTİK KİAZMADA MİYELİN DEBRİS (BEYAZ OKBAŞLARI) DEJENERASYONU, MYELİN KAYBI VE LAMELİZASYONU, AKSONLARDA VAKUOLLER (SİYAH OKBAŞLARI) VE LENFOSİT NUKLEUSU (N) GÖRÜLMEKTEDİR. 37
- ŞEKİL 27:**HAFİF REMİYELİNİZASYON GRUBUNA AİT ELEKTRON MİKROSKOBU FOTOĞRAFINDA, OPTİK KİAZMADA MİYELİN KAYNAKLI DEBRİS YAPILAR (BEYAZ OKBAŞLARI), MYELİN DEJENERASYONU, DİSORGANİZASYONU, MYELİN KILIF İNCELMESİ VE KAYBI, VAKUOLLER VE MİKROGLİA 'YA AİT NÜKLEUS (N) GÖRÜLMEKTEDİR..... 38
- ŞEKİL 28:**HAFİF REMİYELİNİZASYON GRUBUNA AİT ELEKTRON MİKROSKOBU FOTOĞRAFINDA, OPTİK KİAZMADA MİYELİN DEJENERASYONU VE KAYBI (SİYAH OK), VAKUOLLER VE AKSONLARDA (ASTERİSK) ŞİŞME GÖRÜLMEKTEDİR. 39

ŞEKİL 29: HAFİF REMİYELİNİZASYON GRUBUNA AİT ELEKTRON MİKROSKOBU FOTOĞRAFINDA, OPTİK KİAZMADA MİYELİN DEJENERASYONU, MYELİN KAYBI VE LAMELİZASYONU, AKSONLARDA (ASTERİSK) VAKUOLLER (SİYAH OK), ŞİŞME GÖRÜLMEKTEDİR.	39
ŞEKİL 30: HAFİF REMİYELİNİZASYON GRUBUNA AİT ELEKTRON MİKROSKOBU FOTOĞRAFINDA, OPTİK KİAZMADA MİYELİN KAYNAKLI DEBRİS YAPILAR (BEYAZ OKBAŞLARI) VE MYELİN KILIF İNCELMESİ VE KAYBI, VAKUOLLER VE OLİGODENDROSİTE AİT NÜKLEUS (N) İLE SİTOPLAZMASINDA AŞIRI DERECEDE VAKUOLİZASYON VE DEJENERASYON GÖRÜLMEKTEDİR.	39
ŞEKİL 31: HAFİF REMİYELİNİZASYON GRUBUNA AİT ELEKTRON MİKROSKOBU FOTOĞRAFINDA, OPTİK KİAZMADA OLİGODENDROSİTLERE AİT AİT NÜKLEUSLAR (N) İLE SİTOPLAZMALARINDA AŞIRI DERECEDE VAKUOLİZASYON DEJENERASYON VE LİPOFUKSİN (BEYAZ OKLAR) BİRİKİMİ GÖRÜLMEKTEDİR.	40
ŞEKİL 32: AĞIR REMİYELİNİZASYON GRUBUNA AİT ELEKTRON MİKROSKOBU FOTOĞRAFINDA, OPTİK KİAZMADA MİYELİN DEBRİS (BEYAZ OKBAŞLARI) DEJENERASYONU VE LAMELİZASYONU, AKSONLARDA VE MİKROGLİA SİTOPLAZMASINDA VAKUOLLER (SİYAH OKBAŞLARI) VE NÜKLEUS (N) GÖRÜLMEKTEDİR.	41
ŞEKİL 33: AĞIR REMİYELİNİZASYON GRUBUNA AİT ELEKTRON MİKROSKOBU FOTOĞRAFINDA, OPTİK KİAZMADA MİYELİN DEBRİS (BEYAZ OKBAŞLARI) DEJENERASYONU VE LAMELİZASYONU, AKSONLARDA (ASTERİSKLER) VAKUOLLER (SİYAH OKBAŞLARI) GÖRÜLMEKTEDİR.	41
ŞEKİL 34: AĞIR REMİYELİNİZASYON GRUBUNA AİT ELEKTRON MİKROSKOBU FOTOĞRAFINDA, OPTİK KİAZMADA AKSONLARDA (ASTERİSKLER) MİYELİN DEBRİS (BEYAZ OKBAŞLARI) DEJENERASYONU VE LAMELİZASYONU VE VAKUOLLER GÖRÜLMEKTEDİR.....	41
ŞEKİL 35: AĞIR REMİYELİNİZASYON GRUBUNA AİT ELEKTRON MİKROSKOBU FOTOĞRAFINDA, OPTİK KİAZMADA AKSONDA (ASTERİSK) MİYELİN DEBRİS (BEYAZ OKBAŞI) DEJENERASYONU, VEZİKÜLLER, LAMELİZASYON VE VAKUOLLER GÖRÜLMEKTEDİR.	42
ŞEKİL 36: AĞIR REMİYELİNİZASYON GRUBUNA AİT ELEKTRON MİKROSKOBU FOTOĞRAFINDA, OPTİK KİAZMADA AKSONDA MİYELİN DEBRİS (BEYAZ OKBAŞLARI) DEJENERASYONU, VAKUOLLER VE LAMELİZASYON GÖRÜLMEKTEDİR.....	42
ŞEKİL 37: AĞIR REMİYELİNİZASYON GRUBUNA AİT ELEKTRON MİKROSKOBU FOTOĞRAFINDA, OPTİK KİAZMADA MİYELİN DEBRİS (BEYAZ OKBAŞILARI) DEJENERASYONU, MYELİN KAYBI VE LAMELİZASYON İLE AKSONLARDA (BEYAZ ASTERİSKLER) VAKUOLLER İLE ERİTROSİTLER (SİYAH ASTERİSLER) GÖRÜLMEKTEKTEDİR.	43

TABLolar DİZİNİ

TABLO 1: ÇALIŞMADA KULLANILAN SIÇANLARIN GRUPLANDIRILMASI VE ALINAN ÖRNEK SAYISI	23
TABLO 2: GRUPLARDA GÖRÜLEN HİSTOPATOLOJİK GÖRÜNÜMLER	26
TABLO 3: ELEKTRON MİKROSKOBU İNCELEMESİ SONRASI DEJENERASYON ŞİDDETİ VE HÜCRESEL DEĞERLENDİRME.....	28

KISALTMALAR

MSS: Merkezi Sinir Sistemi

SSS: Santral Sinir Sistemi

OPH: Oligodendrosit progenitör hücreler

GA: Görme alanı

OS: Optik sinir

ACI: A. Carotis interna

OK: Optik Kiazma

KİBAS: Kafa içi basınç artışı sendromu

BOS: Beyin omurilik sıvısı

EM: Elektron mikroskopu

RGH: Retinal gangliyon hücreleri

PSS: Periferik sinir sistemi

1.GİRİŞ VE AMAÇ

Santral sinir sisteminin(SSS) rejenerasyon yeteneğinin periferik sinir sisteminden tamamen farklı olması, uzun süredir devam eden deneysel çalışmalara rağmen günümüzde hala bu süreci hızlandırabilecek net bir tedavi protokolü belirlenememesine neden olmaktadır. Optik sinirde rejenera olan aksonu ve glial dokunun kolay incelenebilir olması, SSS rejenerasyonu ile ilgili çalışmalarda bir örnek olarak kullanılmasını sağlamaktadır. Nöronal gövdenin dış ortamdan ulaşılabilir olması bu sinirin deneysel ortamda çalışılabilmesini kolaylaştırmaktadır.

Optik sinir ve retinal ganglion hücrelerinin dejenerasyonu gösteren birçok model tanımlanmıştır. Deneysel otoimmün ensefalomyeliti, bazı viral modeller ve stereotaksi eşliğinde toksik madde uygulanımı gibi modeller özellikle MS ve Alzhemier gibi optik nöropatilerin görüldüğü hasta gruplarında kullanılmıştır. Cuprizone ve lizofosfatidil kolin gibi toksik madde aracılı yöntemler stereotaksi cihazı ile uygulanır ve bu sebeple son yıllarda diğer yöntemlerin önüne geçmiştir. Cuprizone oligodendrositlerin enerji metabolizmasını bozarak demiyelinizasyon oluştururken[1][2], lizofosfodil kolin miyelini seçici olarak hedefleme yeteneğine sahiptir[3]. Ancak bu tarz nörodejeneratif hastalıkların incelenmesi için birçok model tanımlanırken, kitlesel bir basıya bağlı oluşan sekonder dejenerasyon modeli literatürde daha önce tanımlanmamıştır.

Görme alanı(GA) kusurları ve görme keskinliği kaybı, optik kiazmayı sıkıştıran sellar bölge lezyonlarının suprasellar alana doğru büyümesi ile en önemli klinik belirtileri arasındadır. Bu semptomların en başında bitemporal hemianopsi gelmektedir. Aksonlar boyunca bozulmuş sinyal iletimi, bası altında bırakan kiazmal lezyondan kaynaklanan aksonal hasarın belirtileridir[4][5][6]. Birçok çalışma cerrahi dekompresyondan sonra görme bozukluğu ve iyileşme derecesini değerlendirmiş ve aksonal akışta yapısal ve fonksiyonel değişiklikler bildirmiştir[7]. Hem ameliyat öncesi hem de ameliyat sonrası görme alanlarının değerlendirilmesi, görme alanı kaybının ilerlemesini değerlendirmede standart bir nicel yöntem sağlar. Sellar lezyonu nedeniyle ameliyat edilen hastaların post-operatif dönemde görme alanındaki iyileşme oranları belirsizliğini korumaktadır[8][9][10][11].(A)

Miyelinasyon omurgalıların sinir sistemi gelişimi için gereklidir. Aksonların elektrik sinyallerini daha hızlı iletmesine yardımcı olur ve sinir liflerinin fizyolojik işlevini destekler[12]. Demiyelinizasyon, miyelin oluşumunun veya yıkımının inhibisyonunun bir sonucudur ve iki tip içerir; aksonal yıkım olmadan miyelin eliminasyonu anlamına gelen primer

demyelinizasyon[13] ve aksonal hasar sonrası oluşan ikincil demyelinizasyon[14]. Miyelin kaybı ve aksonal dejenerasyon, Merkezi sinir sistemi(MSS) yolakları boyunca elektriksel yayılımı etkiler[15]. Demyelinizasyonu genellikle endojen remiyelinasyon izler. Remiyelinizasyon sırasında miyelin, genellikle yetersiz olsa bile, oligodendrosit progenitör hücrelerinin (OPH) farklılaştırılması yoluyla demiyeline aksonların etrafında çoğalır[16][17]. Başarılı bir yeniden aydınlatma, OPH'lerin miyelin yapan oligodendrositlerin çoğalma ve farklılaşma yeteneğine bağlıdır. Merkezi sinir sisteminde (MSS) bulunan nöral kök hücreler kendini yenileme özelliğine sahiptir ve potansiyel olarak nöronlara, astrositlere ve oligodendrositlere farklılaşabilir ve daha sonra MSS yaralanmalarını onarabilir[16][17][18]. MSS'nin onarımı için endojen progenitör hücrelerin etkinliğini arttırmak için girişimlerde bulunulmuştur.

Cerrahi sonrası bası ortadan kaldırıldıktan sonra hastaların görme alanındaki iyileşme hali optik sinirdeki remiyelinizasyon oranlarına göre farklılık göstermektedir. Kliniğimizde daha önce gerçekleştirdiğimiz iki çalışmada insanlarda basıya bağlı demyelinizasyon ve cerrahi sonrasında gelişen remiyelinizasyonu DTI(difüzyon tensor imaging) MR yardımı ile radyolojik olarak ortaya koymuştuk[19][20].

Bu araştırmanın amacı, remiyelinizasyon sürecinin demyelinizasyonu izleyen bir süreç olmasından dolayı demyelinizasyon süreçlerinin araştırılması gerekliliğinden dolayı, optik sinirin kitlesel lezyonlarına bağlı gelişen dejenerasyon gibi, sıçanlarda stereotaksi cihazı kullanılarak optik kiazma altına yerleştirilen balon kataterin oluşturduğu demyelinizasyonu elektron mikroskobu ile histopatolojik olarak gösteren yeni bir modeli sunmak ve remiyelinizasyon öncesi süreçlerinin iyi anlaşılmasına katkı sağlayacak deneysel ve klinik çalışmalara yön vermektir.

2.GENEL BİLGİLER

2.1.ANATOMİ

Ortalama 4 cm uzunluğunda olan Optik sinir; pars intraocularis, pars intraorbitalis, pars intracanalicularis ve pars intracranialis olmak üzere dört anatomik bölümden oluşmaktadır[21].

Pars intraocularis: OS tunica vasculosa bulbi'den ve lamina cribrosa'sından geçerek bulbus oculi'yi terk eder. Lamina cribrosa'ya kadar miyelinsiz olan sinir lifleri miyelinle sarılarak devam eder.

Pars intraorbitalis: Göz küresinin dönme hareketlerinde sinirin gerilmeye karşı uyumunu sağlamak amacıyla bir kıvrım yapmaktadır. Duramater, araknoid mater ve piamater ile sarılı olan OS, sklera yakınında birbirine yapışarak sonlanır. A.opthalmica ile birlikte Canalis Opticus'a giren OS, göz küresinin kas ve tendonlarından köken alıp fibröz bir yapıda olan Zinn halkası ile sarılıdır[22][23][24].

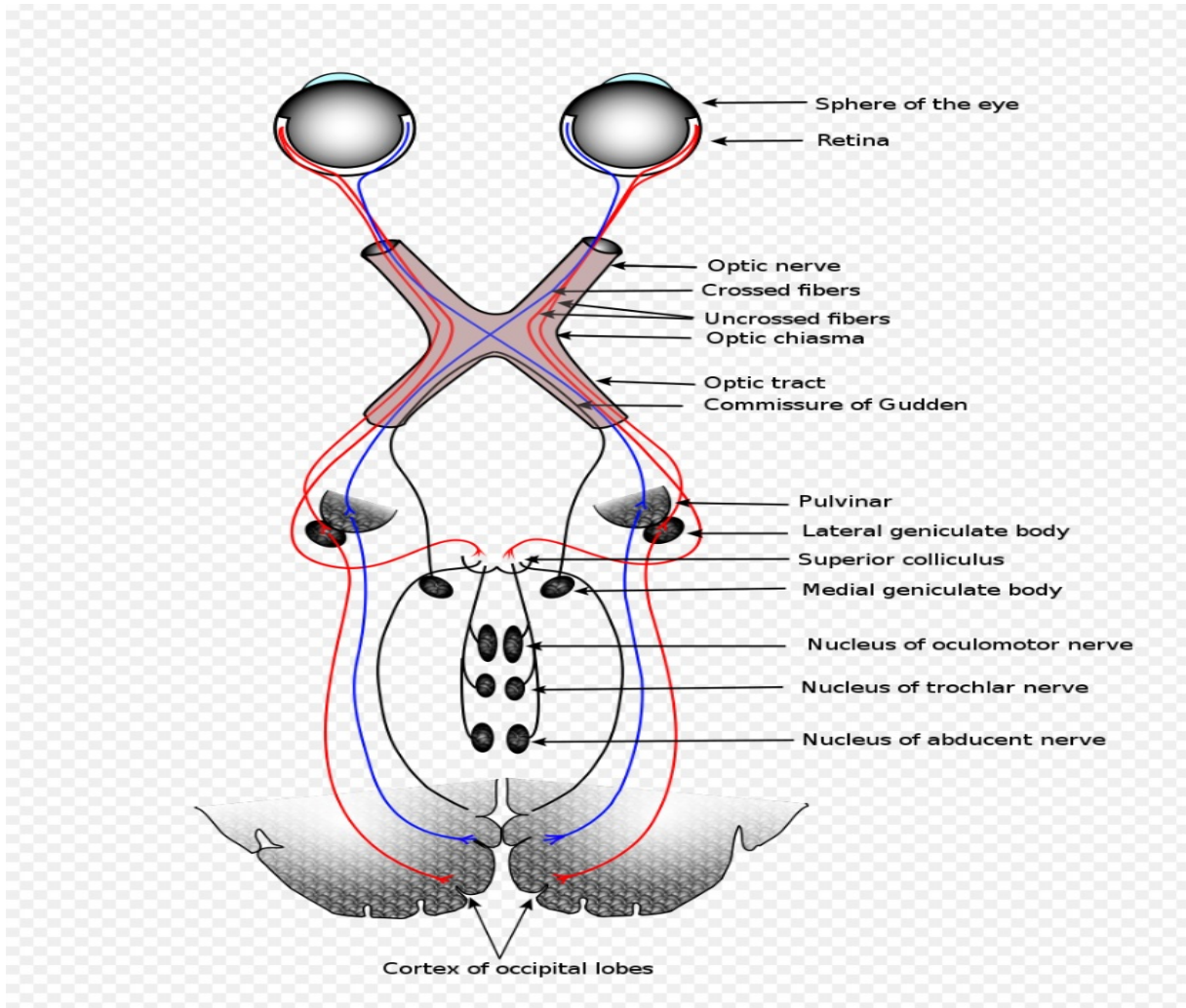
Pars intracranialis: OS'in bu bölümü yaklaşık 10 mm olup, hipofiz bezini örten diaphragma cellae'nin üzerinde ve sinüs cavernous'un da ön kısmında yer almaktadır. İntrakranial parçası üzerinde beynin subtantia perforata anterior bölümü bulunmaktadır. Dış tarafında bulunan a.carotis interna(ACI) posteriora doğru ilerledikçe aşağısına geçer[21][25].

Posteriora doğru ilerleyen sağ ve sol optik sinir, tuberculum sellae üzerine birleşerek optik kiazmayı(OK) oluştururlar. OK diencephalon'un altında ve hypothalamus'un önünde X biçiminde bir çapraz oluşturur. Ortalama olarak OK'nın anteroposterior uzunluğu 8 mm, genişliği 12 mm, kalınlığı 4 mm'dir. Superior-posteriorunda 3. ventrikül, inferiorunda hipofiz ve cella turcica, yanlarda ACI yer alır. Temporal taraftan gelen lifler çapraz yapmadan tr. opticus'a geçerken, nazal taraftan gelen lifler çapraz yaparak (*yaklaşık %53'ü*) karşı taraf tr.opticus'a geçerler. Böylece bir taraftaki gözün nazal retinası ile diğer taraftaki gözün temporal retinasından gelen lifler birleşerek tr.opticus'u oluştururlar[21][26].

Tr.Opticus'lar, pedunculus cerebri'yi çaprazlayarak talamusta corpus geniculatum lateralis'lere giderek sonlanırlar. Burada sonlanan liflerin santral uzantıları radiatio optica'yı oluşturarak, sulcus calarinus'un üst ve alt kısmındaki görme merkezine (17. saha) projekte olurlar. Az bir lif ise görme ile ilgili refleksleri sağlamak amacıyla Edinger-Westphal çekirdekleri ile bağlanırlar[21].

Retinadan kortikal görme merkezine duyular 4 nöron aracılığı ile taşınır.

1. Nöron: Retinanın yüzeyel katında koni (rod) ve basil (bacillus) hücreleri
2. Nöron: Koni ve basilleri multipolar gangliyon hücrelerine bağlayan bipolar gangliyon hücreleri
3. Nöron: Pars optica retina'dan corpus geniculatum laterale'ye uzanan multipolar gangliyon hücreleri
4. Nöron: Corpus geniculatum laterale'den çıkıp kortikal görme merkezine uzanan nöronlar



Şekil 1: Nervus opticus, chiasma opticum ve tractus opticus'ların Gray's Anatomy'den alınmış tasviridir.

Ratlarda ise benzer olarak görme aksonları, ganglion hücrelerinden retina içinde optik diske doğru ilerler ve burada toplanıp göz küresinden çıkarak optik siniri oluşturur. Her bir göz küresinden gelen optik sinir beyne doğru hareket eder ve ikisi de optik kiazmada birbirine

karışır. Bu noktada, aksonların ortalama % 90'ı çaprazlaşırken, %10'u ipsilateral kalır. Optik kiazma, preoptik bölgenin kaudal kısmının ventral yüzeyinden, üst kiazmatik çekirdeğin kaudal sınırı seviyesinde hipotalamusa kadar uzanır (Watson ve Paxinos, 2010). Optik kiazma, üst kiazmatik çekirdek ve üçüncü ventriküle hemen ventral olarak uzanır. Optik kanal, hipotalamus ve diensefalon etrafını sarmak için yanal ve kaudal olarak hareket eder. Rostral olarak, optik sistemin lateral kenarı hipotalamusun supraoptik çekirdeği tarafından örtülür. Ayrıca kaudal olarak, optik yol medialde lateral hipotalamus ve serebral pedinkül arasında ve lateral olarak amigdala medial çekirdeği arasında uzanır. Pregenikülat çekirdeğe ve DLG'ye ulaşmak için dorsal olarak süpürür.

2.2.EMBRİYOLOJİ VE HİSTOLOJİSİ

OS meningeal örtüleri olan ve primitif ön beynin dışı doğru büyümesi ile meydana gelen beynin bir uzantısıdır[21][22][27]. Diğer kranial sinirler gibi OS'de embriyoloji sürecin 5. Ve 6. Haftalarında oluşmaya başlar.

6.hafta; retina gangliyon hücreleri koroid fissür adlı optik sap boyunca uzayarak beyine ulaşır.

7.hafta; sinir liflerinin çoğalmasıyla koroid fissür kapanır, sapın iç duvarının boyutu artarak iç ve dış duvarlar birbirine kaynaşır. İç tabakada kalan hücreler ise bir nöroglia şebekesi oluştururlar.

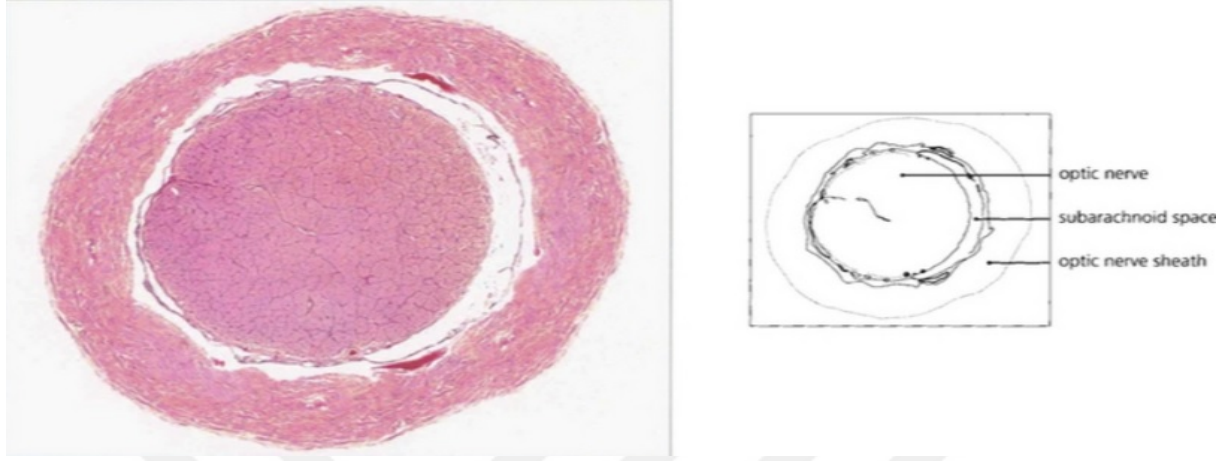
8.hafta; içi sinir lifleri ile dolmaya başlayan optik sinirler serebruma girmeden birleşir ve CO'yu oluştururlar.

Miyelinizasyonu tamamlanmayan gözler doğumdan sonra ışık ile karşılaşır ve doğumdan 10 hafta sonra miyelinizasyonunu tamamlar ve discus opticus küçülür. Yenidoğan bir bebeğin bu yüzden görüş netliği tam değildir ancak görmesi vardır[28][29].

Sinir lifleri; ektodermal kökenli hücrelerden köken alan aksonlardan oluşmakta olup santral ve periferik sinir sisteminde yer alma durumuna göre farklılık göstermektedir. Santral sinir sisteminde Schwann hücreleri bulunmaz ve burada miyelin kılıfını glia hücreleri (oligodendrositler) oluşturur. OS de diğer kranial sinirler gibi oligodendrositler tarafından oluşturulmuştur[27][30].

OS en içten dışarı doğru sırasıyla piamater, araknoid ve ile duramater ile meningeal yapılar ile örtülüdür. Duramater; optik sinirin bulbus oculi'ye girdikten sonra sklera ile devam ederken,

sinir dokuları ile bağlantılı olan piamater ve araknoid membran ise koroid ile devam eder. Subaraknoid aralık ise göze yaklaştıkça genişleyerek vajinal aralık ismini alır[31][32].



Şekil 2:Optik sinirin, meninkleri ve subaraknoid boşluğu ve sinir liflerini, kan damarlarını sinire taşıyan pia mater'den türetilen fibröz septalar ile demetler halinde gösteren enine kesit. (kaynak: Intracranial hypertension research foundation,1998)

2.3.GÖREVLERİ

Görme duyusunun reseptör organı olan göz, görsel nesnelere lateral ve altitudinal olarak ters çevirerek retinaya yansır. Retinaya yansıyan görüntü fotoreseptörler tarafından algılanır ve optik sinir ile görme yollarının diğer kısımlarına iletilmesi sağlanır[33]. Görme duyusunun oluşmasında ilk önce koni ve basil hücreleri göze görüntü geldiği anda kimyasal tepkime oluşturarak bipolar hücrelere görüntüyü ilettikleri bilinmektedir.

Görme işlevinin muayenesi genel olarak görme keskinliği, görme alanı ve göz dibi incelemelerini içermektedir.

Görme keskinliği yakın ve uzağı görme bozukluğu şeklinde tanımlanmakta olup; toksik, metabolik, tümöral, vasküler patolojiler görme keskinliğinde azalmaya yani ambliyopi denilen hastalığa neden olur. Bu patolojiler eğer görme keskinliğini tamamen kaybetmeye neden oldu ise bu duruma amoroz denilmektedir[33][25].

Bir göz sabit iken görebildiği maksimum alana görme alanı denilir. Sağ görme alanında bulunan bir objenin görüntüsü sağ retinanın nazal yarısına, sol retinanın temporal yarısına düşmektedir. Bir nesnenin her iki göz ile görülebilmesine binokuler görme adı verilir.

Göz dibi muayenesi ise oftalmoskop aracılığı ile yapılmakta olup papillanın normal görünümünün dışında olması önemli patolojileri göstermektedir[25].

2.4.KLİNİK BELİRTİLER

Kafa içi basınç artışına(KİBAS) neden olan durumlarda, subaraknoid space dediğimiz boşlukta beyin omurilik sıvısının da (BOS) basınç artar. BOS basıncının artışıyla beraber a. ve v. centralis retina baskı altında kalabilir. Göz dibi incelendiğinde optik diskte papil ödem görülür[33]. Papilödem evreleri:

1. Erken evre: Optik sinir başında üst ve nasalden silikleşme başlar ve en son temporal kenar silikleşir. Görme normaldir ancak kör nokta genişleyebilir.
2. Gelişmiş evre: Disk kabarıklığının 2 diyaoptrinin üstüne çıktığı durumdur. Paton çizgileri denilen makülaya doğru katlanmalar görülebilir. Retinada mum alevi şeklinde kanama ve eksudalar vardır. Geçici görme bulanıklığı görülebilir.
3. Kronik evre: Retinadaki kanama rezorbe olmaya başlar ancak görme keskinliği git gide azalır ve periferik konsantrik daralma gözlenir.
4. Atrofik evre: Papilla gri beyazdır ve arter spazmı vardır.

Papil ödem varlığında klinik olarak hastalarda başağrısı, bulantı, kusma ve en uzun kranial sinir olan 6.CN'in etkilenmesi sonucu horizontal diplop görülür. Görme keskinliği ve ışık refleksi atrofik evreye geçene kadar normaldir. Erken evrede venöz pulsasyon zayıflamaya başlar.

Merkezi görmeyi sağlayan lifler temporal kısımdan girdikten sonra OS'nin orbital kısmında merkezi konuma geçerler. Makuler lifler atrofiye uğrar ise merkezi görme bozulur ancak periferik görme normal kalır. Periferik lifler zarar gördüğünde ise görme keskinliği normal kalırken periferik görme alanı daralmaya başlar. Tümör basısı gibi nedenlerden dolayı optik sinir tamamen hasar görür ise primer optik atrofi'den söz edilir. Tümör ile aynı tarafta primer optik atrofi ve santral bir skotom var, aynı zamanda diğer gözde papil ödemin gelişmesi durumuna Foster Kenedy Sendromu denilir[34].

Hipofiz adenomları, Kraniofarenjioma, Rathke kleft kisti gibi sellar ve suprasellar yerleşimli lezyonların varlığında OK inferiordan bası altında kalmaktadır. Her iki retinanın nazal yarısından gelen ve temporal görmeyi sağlayan lifler çaprazlandığından hastalar görme alanında her iki lateral alanı görmekte zorlanır. Bu durumda oluşan görme alanı defektine bitemporal hemianopsi denilmektedir. Eğer KO lateral kesiminden çift taraflı basıya uğrar ise her iki retinanın temporal lifleri zarar görek nazal görme etkilenir ve binazal hemianopsi diye adlandırılır[25][5][8][11].

Optik traktlarda oluşan hasarlar sonucunda ise lezyon tarafındaki her iki retinadan gelen impulslar kesilir ve diğer tarafta görme alanı defekti oluşur. Bu duruma homonim hemianopsi denilir. Görme alanı kaybı, lokal olarak belli bir noktada oluşur ise buna skotom denir[25].(C)(10) Optik sinirde oluşan tam kat kesi sonrası ise görme merkezine hiçbir impuls iletilemeyeceği için o gözde körlük meydana gelir. Radiatio optici liflerindeki lezyonlar sonucunda, lezyonun karşı tarafında her iki göze ait görme alanında ¼'lük defekt ortaya çıkar. Bu duruma ise kuadrantanopsi denilmektedir[33][25].

OS hipoplazisi, optik disk drusenleri, miyelinlenmede gecikme gibi konjenital anomaliler görme kusuru yaratmaktadır. Aynı zamanda OS'i etkileyen akut,subakut demiyelinizasyon ile ilerleyen hastalıklara optik nöropatiler denilmektedir. Optik nöropatiler etyolojik ve anatomik olarak sınıflandırılabilir.

Etyolojik sınıflandırma:

- 1) İnflamatuvar: demiyelinizan, paraenfeksiyöz, enfeksiyöz
- 2) İskemik
- 3) Toksik ve nutrisyonel
- 4) Kompresif
- 5) Herediter
- 6) Granüloamatöz

Anatomik sınıflandırma:

- 1) Retrobulber nörit: Optik sinir başı ve retina sinir lifi normaldir.
- 2) Papillit: Disk ödemi, fizyolojik çukurlukta silinme vardır.
- 3) Nöroretinit: papillit ve makülada star formasyonudur.(kedi tırmığı hastalığı, Lyme,brucella...)

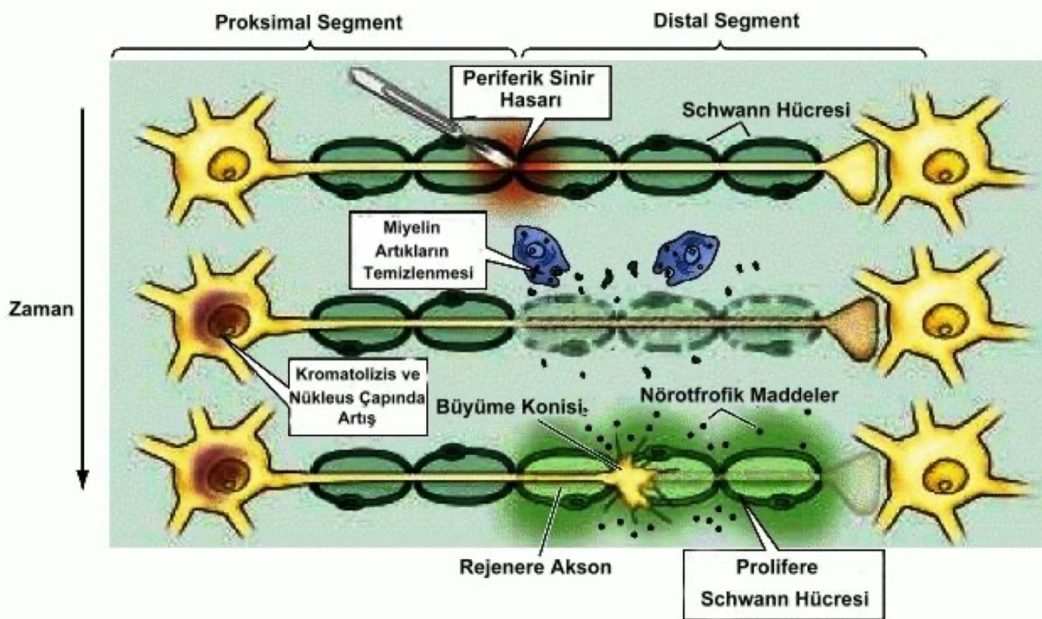
Gliyom, meninjiyom ve sellar-parasellar tümörler görme kaybına sebep olabilir.

1)Gliyom; gliyal dokunun astrosit ve oligodendrositlerinden kaynaklanmaktadır. Radyolojik olarak iğ şeklinde ve ya düzensiz olarak görülebilir.

2)Meninjiyom: OS kılıfındaki meningioblastlardan kaynaklanır. Yerleşim yerine optik sinir üzerindeki basıya bağlı görme defekti oluşturabilir.

3)Sellar ve parasellar tümörler: OK'ya ve önemli anatomik yapılara yakın komşuluk bakımından önemli klinik bulgular oluşturabilmektedir. En önemli bulgusu OK'ya bası sonrası bitemporal hemianopsidir.

Sinir hüresinin başlıca 3 tip dejenerasyon modeli vardır; Wallerian dejenerasyonu, aksonal dejenerasyon, segmental demiyelinizasyon[35][36]. Wallerian dejenerasyonu; periferik sinirin hasarlanması ve ayrılması sonucunda patolojik bölgenin distalinde myelin kılıf dejenere olur ve makrofajlarca fagosite edilir. Bu süreçten 4-10 gün sonra Wallerian dejenerasyonu gerçekleşir ve kesi ne kadar distalden olursa bu süreç daha hızlı gerçekleşir. Rejenere olmaya başlayan sinir lifi distale doğru ilerledikçe daha ince myelin ile kaplanır ve internodal aralık kısalır. Aksonal dejenerasyonda ise; metabolik ve toksik nedenlerden dolayı akson hasarının oluşması söz konusudur. Eğer sinir hücresi canlılığını kaybettiyse hasar geri dönüşüzdür ancak akson bütünlüğü bozulmadan etken ortadan kaldırılırsa rejenerasyon süreci yavaşta olsa başlar. Schwann hücreleri aksonal dejenerasyon ve rejenerasyonda aktif rol alır ve kısa sürede proliferer olarak aksonal kalıntıları kuşatırlar. Makrofajlar ise lifin dış yüzeyine katılırlar ve birkaç hafta sonra kalıntılar ortadan kaldırılır ve makrofajlar vasküler alana göç ederler[35][37]. Prognozu en kötü dejenerasyon tipidir. Segmentel demiyelinizasyon ; miyelinli sinirlerde Schwann hüresinde veya sinir kılıfındaki hasar sonucu görülmektedir. Miyelin tamir edilebilir bir yapı olduğu için 1-6 ay içerisinde remiyelinizasyon tamamlanır ve wallerian dejenerasyonundan farklı olarak sadece hasarlanan liflerde bölgesel olarak ince bir miyelin oluşur.



Şekil 3: Wallerian Dejenerasyonu (Purves D., Augustine GJet al. Neuroscience Sinauer Associates, Inc.; 2001.

3.GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma, Kocaeli Üniversitesi Deneysel Tıp ve Araştırma Biriminde(DETAB), 40 rat üzerinde stereotaksik teknikle gerçekleştirildi. Çalışma için 27/02/2020 tarihinde, Proje No: KÜ HADYEK 2/2-2020 karar numarası ile Kocaeli Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulundan onay alınarak gerçekleştirildi. Çalışma Kocaeli Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri birimi tarafında desteklendi. Çalışmanın histopatolojik incelenmesi, İstanbul Üniversitesi Tıp Fakültesi Histoloji ve Emriyoloji Anabilim dalında gerçekleştirildi.

3.1.HAYVAN SEÇİMİ

Tüm deneyler 300 gr (16-20 haftalık) ağırlığındaki yetişkin erkek Wistar albino sıçanları (KOÜ DETAB) üzerinde gerçekleştirildi. Hayvanlar, kontrollü sıcaklıkta ($23 \pm 2^{\circ}\text{C}$) bir odada 12 saatlik aydınlık / karanlık döngüsü altında kafes başına 4 tane barındırıldı. Yiyecek ve su ad libitum olarak mevcuttu. Tüm deneyler günün aydınlık periyodunda, sessiz ve sıcaklığı $22-24^{\circ}\text{C}$ olan odada gerçekleştirildi. Post-operatif dönemde hayvanlar tekli kafeslerde izlendi. Tüm araştırma ve hayvan bakımı prosedürleri, laboratuvar hayvanlarının kullanımına ilişkin uluslararası yönergeler göre gerçekleştirilmiş ve Kocaeli Üniversitesi Hayvan deneyleri Yerel Etik kurulu tarafından onaylanmıştır. Kullanılan hayvan sayısını ve acılarını en aza indirmek için çaba sarf edilmiştir.

3.2. CERRAHİ MODEL

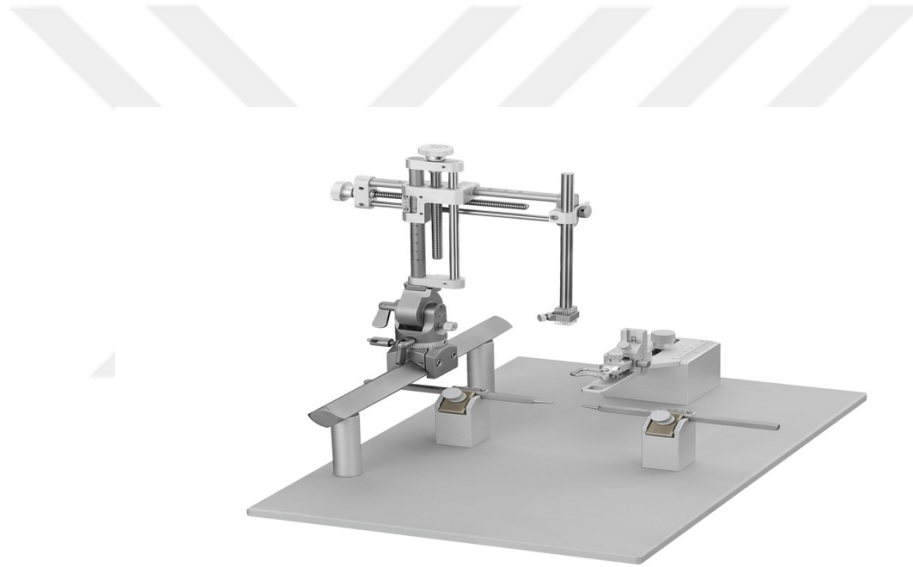
Bir haftalık hayvan gözleminin ardından, hayvanlara intraperitoneal ketamin (10mg/kg) ve ksilazin (2 mg/kg) enjeksiyonu ile derin anestezi uygulandı. Yapılan ağrı testlerini takiben, sıçanlar stereotaksik cihazında (Stoelting, ABD) kafatasına yassı bir durumda her iki dış kulak ve ön dişlerinden yere nötr pozisyonda sabitlendi.

3.2.1. RODENT STEREOTAKSİK CİHAZ

Stereotaksik cerrahi, canlı hayvanlarda beyni manipüle etmek için kullanılan güçlü bir tekniktir. Bu teknik, araştırmacıların, kafatasındaki anatomik işaretlere göre her alanın 3D koordinatlarını sağlayan stereotaksik atlas kullanarak beyindeki derin yapıları doğru bir şekilde

hedeflemelerine olanak tanır. Stereotaksi veya stereotaktik cerrahi, görünür yer işaretleriyle mekansal ilişkilerini bilerek beynin farklı bölgelerini hedeflemek için tasarlandı. Üç boyutlu bir koordinat sistemi kullanılarak, araçlar beyin aktivitesini ölçmek, bir lezyon oluşturmak veya genetik manipülasyonlar gerçekleştirmek için belirli konumlara yönlendirilebilir.

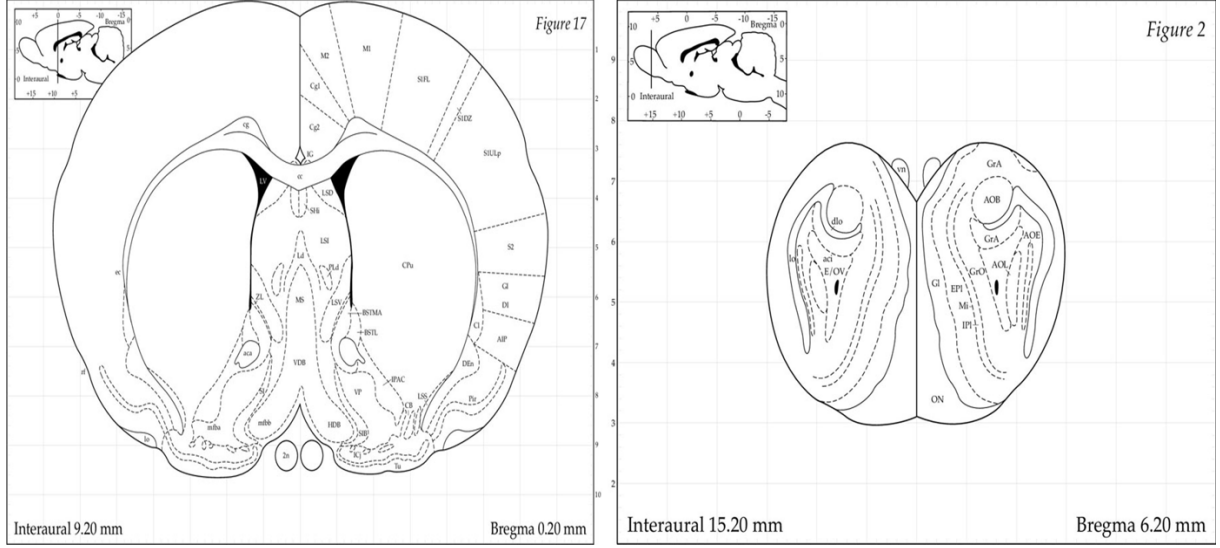
Kafatası açığa çıkarıldıktan sonra, anestezi uygulanmış hayvanlar stereotaksik çerçeve olarak bilinen özel bir alete monte edilir, bu da deneysel aletlerin tanımlanan koordinatlara hassas bir şekilde yerleştirilmesini sağlar. Stereotaksik cerrahi, lezyon oluşturmak, gen ekspresyonunu değiştirmek veya beyne deneysel ajanlar iletmek için kullanılabilen çok yönlü bir yaklaşımdır.



Şekil 4: Stereotaksi cihazı

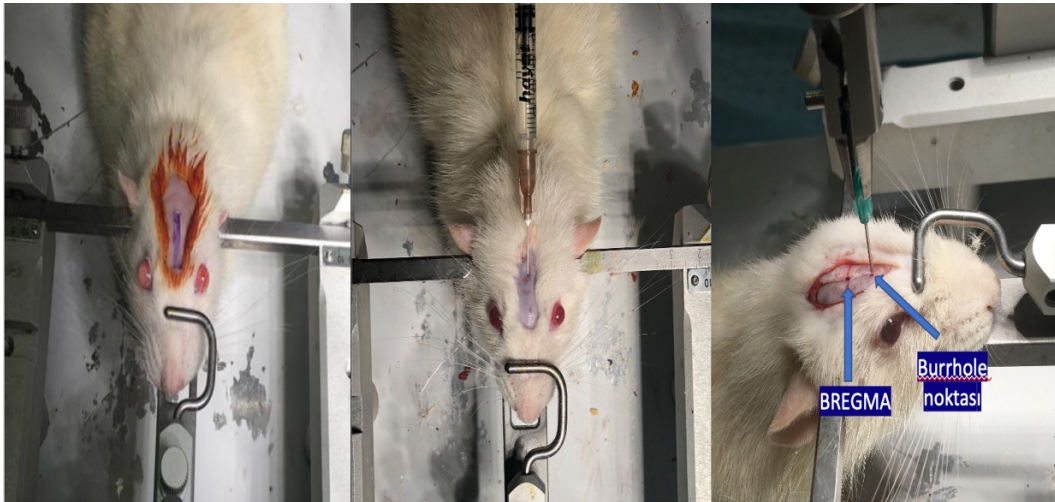
3.2.2. CERRAHİ PROSEDÜR

Cilt altına lokal anestezi ajan uygulanmasını takiben sıçan stereotaksi cihazına her iki dış kulak yolundan ve ön dişler yardımıyla sabitlendi. Sıçan beyin atlasına (Paxinos ve Watson,2007) göre yerleşimini takiben her iki optik kürenin ortasından bregmanın posterioruna doğru 14-15 mmlik lineer insizyon yapıldı.



Şekil 5:Rat beyin atlasına göre bregma ve burrhole noktasının koronal planda görünümü

Periostun her iki laterale sıyrılmasını takiben bregma bulundu ve sonrasında stereotaksi cihazı ayarlanarak her iki optik kanalın anteriorundan, iki olfaktor sinir arasından bregmanın 6,2 mm anterioruna orta hatta yüksek devirli bir elektrikli matkap kullanılarak burrhole açıldı. Sagital sinüs üzerinden olan kanamalar hemostatik ajanlar yardımıyla azaltıldı. Balon kateterlerin şişme durumları kontrol edilerek burrhole'dan kafatasına dik olarak gönderildi. Kafa tabanına gelindiğinde posteriora doğru aç verildi. Daha önce kadavra çalışmalarında burrhole ile optik kiazma'ya 7 mm'lik bir mesafe ölçüldü.



Şekil 6:Ratların stereotaksi cihazına sabitlenmesi sonrası insizyon hattının belirlenip bregma ve burrhole noktasının hesaplanması



Şekil 7:Bregmanın 6,2mm önünden yüksek devirli motor yardımıyla burrhole açılması ve katater gönderildikten akrilik ile sabitlenmesi

Kataterler burrhole hizasından önce kafatabanına dik olarak gönderildi ve kafatabanına geldikten sonra iki optik sinirin arasından posteriora doğru yön verildi ve optik kiazma düzeyinde 7mm ilerletilerek bırakıldı. Ağır bası ve hafif bası olarak iki gruba ayrılan hayvanlarda ağır bası grubunda katater 1 cc sf ile içerisindeki hava alınarak optik kiazmanın altında şişirildi. Hafif bası grubunda ise katater şişirilmeyerek optik kiazma düzeyinde bırakıldı. Katater sabit tutulurken burrholedan sonra kıvrım yapılarak boğumlandı ve ısı ayarlı lehimleme istasyonu yardımıyla lehimlenerek sıvı kaçağı olmaması sağlandı. Ardından akrilik yardımıyla balon cilt altında sabitlenerek akriliğin kurumasını takiben insizyon ipek dikiş yardımıyla kapatıldı.

3.3. HAYVAN GRUPLANDIRMA

Standart laboratuvar koşullarında tutulan ve yeme-içmeler serbest bırakılan ortalama 300 gr yetişkin erkek Wistar albino sıçanlar 5 gruba ayrıldı:

Grup 1 : Kontrol grubu; cerrahi işlem uygulanmayan, derin anestezi altında dekapite edilip optik kiazmaları çıkartılarak histopatolojik olarak incelendiği grup.

Grup 2 : Hafif bası demiyelinizasyon grubu; Stereotaksik olarak katater uygulaması sonrası SF ile şişirilmeden oluşturulan basıya bağlı demiyelinizasyonun histopatolojik olarak gösterildiği grup.

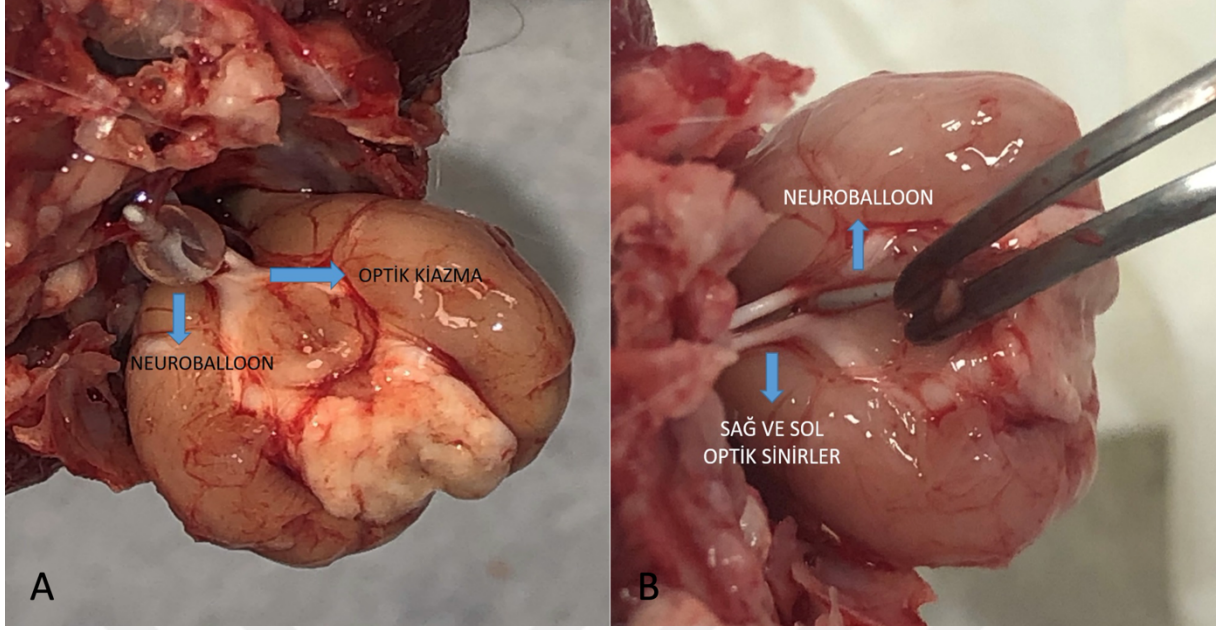
Grup 3 : Ağır bası demiyelinizasyon grubu; Stereotaksik olarak katater uygulaması sonrası 1cc SF ile şişirilmesiyle oluşturulan basıya bağlı demiyelinizasyonun histopatolojik olarak gösterildiği grup.

Grup 4 : Hafif bası remiyelinizasyon grubu; Hafif bası ortadan kaldırıldıktan sonra remiyelinizasyon gelişimine izin vererek optik sinirde remiyelinizasyon oranlarının histopatolojik olarak incelendiği grup.

Grup 5 : Ağır bası remiyelinizasyon grubu; Ağır bası ortadan kaldırıldıktan sonra remiyelinizasyon gelişimine izin vererek optik sinirde remiyelinizasyon oranlarının histopatolojik olarak incelendiği grup.

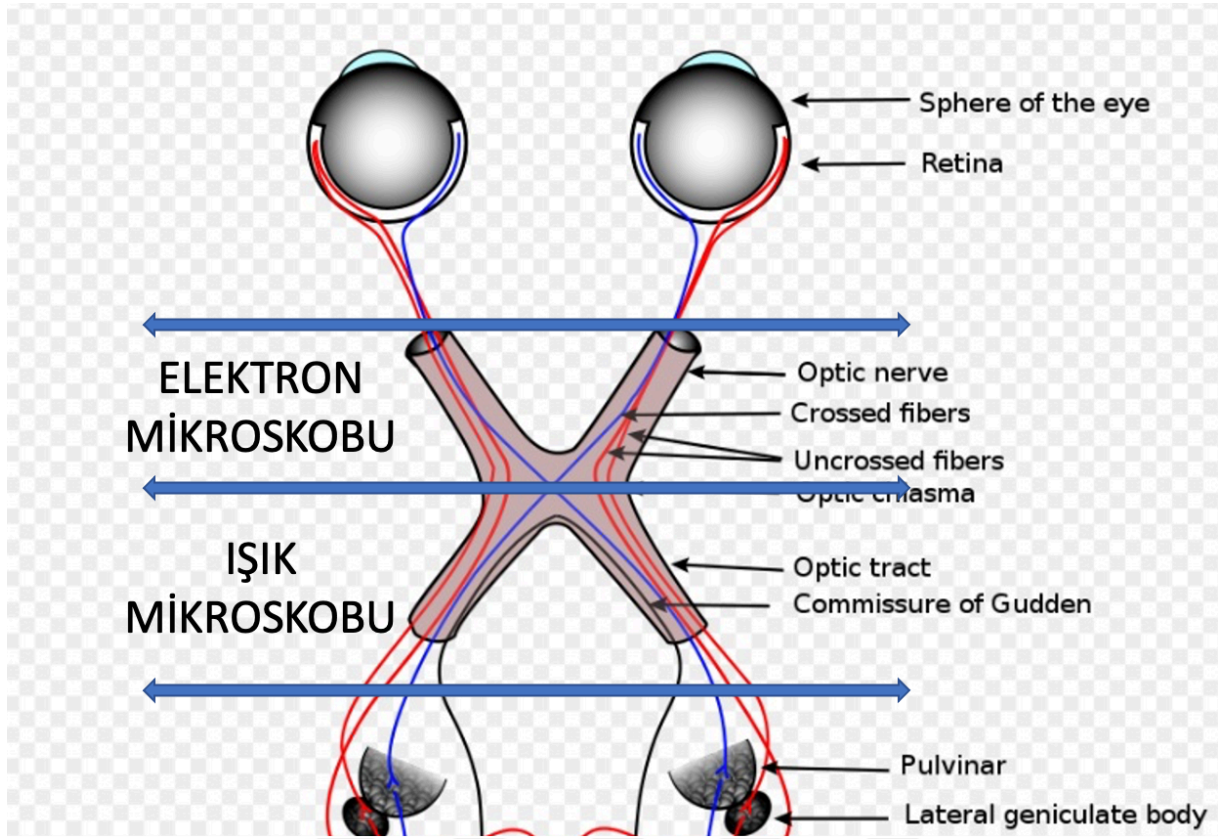
GRUPLAR	ÖZELLİK	HAYVAN SAYISI	YAŞAYAN HAYVAN SAYISI	GLUSERALDEHİT ÖRNEK SAYISI
GRUP 1	KONTROL	8	8	8
GRUP 2	HAFİF BASI DEMYELİNİZASYON	8	7	7
GRUP 3	AĞIR BASI DEMYELİNİZASYON	8	6	6
GRUP 4	HAFİF BASI REMYELİNİZASYON	8	7	7
GRUP 5	AĞIR BASI REMYELİNİZASYON	8	6	6

Tablo 1: Çalışmada kullanılan sıçanların gruplandırılması ve alınan örnek sayısı



Şekil 8: Dekapite edildikten sonra kraniuma posteriordan bakış. Stereotaktik yöntemle her iki optik sinir arasından optik kiazmaya ulaşılmış ve optik kiazmanın altından ağır(A) ve hafif(B) bası oluşturan katater

Grup 2,3,4 ve 5'teki sıçanlarda steril koşullar altında belirtilen model uygulandı. Sıçanlarda optik sinir hasarına bağlı demiyelinizasyon sürecinin 7-10 gün, remiyelinizasyon sürecinin ise 7-14 gün sürdüğü bildirilmiştir[38]. Tüm gruplardaki kataterler 10.gün genel anestezi altında çıkarıldı. Grup 2 ve 3'teki sıçanlar katater çıkarılıp aynı gün dekapite edildi; Grup 4 ve 5'teki sıçanlar ise katater çıkarılmasını takiben 10.günde derin anestezi altında dekapite edildi. Kemik makası ile kafatası dikkatli bir şekilde açılarak yerleştirilmiş olan katater yerleşimi Grup 2 ve 3'te kontrol edilerek optik sinirler ve kiazma anatomik diseksiyona uygun olarak optik kanaldan lateral genikulat çekirdeğe kadar çıkarıldı. Çıkarılan optik sinirler kiazma hizasından ikiye bölünerek anterior ve posterior olarak ikiye ayrıldı. Anterior sinirler ışık mikroskobunda incelenmek üzere formaldehit solüsyonu, posterior sinirler ise ışık mikroskobundan incelenmek üzere gluseraldahit solüsyonu içeren deney tüplerinde +4 derecede bekletildi. Postoperatif dönemde, 3 hayvan anesteziye bağlı 3 hayvanda ön serebral arter kompleksinin hasarına bağlı olarak toplamda 6 hayvan ölmüştür.



Şekil 9:Optik sinirin kiazma hizasında iki parçaya ayrılıp elektron ve ışık mikroskobu için histopatolojik incelemeye gönderilen kısmı

3.4. HİSTOPATOLOJİK İNCELEME

Her deney grubundan elde edilen dokulara ince yapı özelliklerinin değerlendirilmesi için elektron mikroskobik inceleme yapıldı. Elektron mikroskobu için dokular % 2,5 'lik gluteraldehit solüsyonunda + 4 °C 'de tespit edildi. Tespit işleminden sonra dokular fosfat tamponunda +4 °C 'de 10 dakika yıkama yapılarak % 1 'lik osmik asit içinde +4 °C 'de 1 saat bekletildi. Dokular fosfat tamponunda +4 °C 'de 10 dakika yıkandı. Kontraslama için % 1 'lik uranil asetat 'da +4 °C 'de 30 dakika bekletildi ve fosfat tamponunda +4 °C 'de 10 dakika yıkandı. Dokular % 30 'luk ve % 50 'lik alkol içinde 10 dakika bekletildi. Daha sonra dokular, % 70 alkolde +4 °C 'de bir gece bekletildi. Ertesi gün oda sıcaklığında 10 dakika sırasıyla, % 90, % 100 alkol serilerinden geçirilerek 2 kez 10 dakika propilen oksitte bekletildi. Dokular sırayla 1:1, 1:3 oranında propilen oksit epon karışımında ve saf eponda oda sıcaklığında 1 saat bekletildi. Daha sonra dokular, epon içeren kapsüllere gömülerek etüvde 60 C° 'de 18 saat bekletildi. Polimerize olan epon bloklardan Leica EM UC7 ultramikrotomda, elmas bıçak ile yaklaşık 60 nm kalınlıkta alınan kesitler bakır gridler üzerine alındı. Gride alınan kesitler,

uranil asetat ve kurşun nitrat ile kontrastlanarak Jeol JEM 1011 transmisyon elektron mikroskopunda incelendi. Mega View III dijital kamera ve Soft Imaging System AnalySIS programı ile görüntüldü.

Sinir Lif Hasarının Değerlendirilmesi

Hasarın şiddeti ve derecesine göre sinir lifleri değerlendirildi. Hasarlı sinir lifleri, aşağıdaki patolojik değişikliklere göre üç sınıfa ayrıldı[39]:

- I.** Hafif dejenerasyon, miyelin lamina azalması, fokal demiyelinizasyon veya vakuolizasyon ve aksonda vakuolizasyon ile hafif değişiklikler içerir.
- II.** Orta dejenerasyon, miyelin lamina ayrışması (delaminasyon), fokal demiyelinizasyon, vakuolizasyon ve artan elektron yoğunluğu (koyu akson), lipofuksin veya glikojen granül birikimi gibi aksonal değişiklikleri içerir.
- III.** Şiddetli dejenerasyon, akson dejenerasyonu ve kaybının eşlik ettiği belirgin miyelin hasarı veya bozulmasını içeren değişiklikleri içerir[39].

HAFİF DEMİYELİNİZASYON	AĞIR DEMİYELİNİZASYON	HAFİF REMİYELİNİZASYON	AĞIR REMİYELİNİZASYON
OLİGODENDROSİT (+)	OLİGODENDROSİT (+)	OLİGODENDROSİT (+)	OLİGODENDROSİT (-)
KORUNMUŞ HÜCRE İÇİ ORGANELLER	BOZUK/SAĞLAM HÜCRE İÇİ ORGANELLER	KORUNMUŞ HÜCRE İÇİ ORGANELLER	BOZULMUŞ HÜCRE İÇİ ORGANELLER
KORUNMUŞ HÜCRE ÇEKİRDEĞİ	BOZUK/SAĞLAM HÜCRE ÇEKİRDEĞİ	KORUNMUŞ HÜCRE ÇEKİRDEĞİ	BOZULMUŞ HÜCRE ÇEKİRDEĞİ
LENFOSİT/ERİTROSİT YOK	LENFOSİT/ERİTROSİT YOK	LENFOSİT/ERİTROSİT YOK	LENFOSİT/ERİTROSİT VAR
MYELİN DEBRİSLER	EKSTRASELÜLER ALANDA ARTIŞ	MİYELİN DEBRİSLER	ŞİDDETLİ DELAMİNASYON
MYELİN LAMELLERDE DELAMİNASYON		WATERY DEJENERASYONU	
KOYU AKSON DEJENERASYONU			

Tablo 2: Gruplarda görülen histopatolojik görünümeler

4.BULGULAR

4.1.HİSTOPATOLOJİK DEĞERLENDİRME

Deney gruplarında optik kiazmadaki ultrastrüktürel hasar, Wallerian dejenerasyonundaki (Sekonder demiyelinizasyon) değişiklikleri taklit etti. Ultrastrüktürel hasar üç temel değişikliğin ortaya çıkmasına neden oldu: watery dejenerasyonu (akson şişmesi), koyu akson dejenerasyonu ve demiyelinizasyon.

Şişmiş aksonlar soluk görünümü, aksoplazmanın genişlemesi ve hücre iskeleti parçalanması ile 'sulu dejenerasyonu' karakterize ediyordu. Aksoplazma kısmen veya tamamen organellerden ve nörofilament ve mikrotübül sitoskeletal elementlerinden fakirdi. Birçok lif, yoğun nörofilament birikimleri, vakuolize mitokondri ve organelleri, ve miyelinin iç katmanlarından kaynaklanan çok katmanlı sarmal tubuloveziküler yapılar içeriyordu.

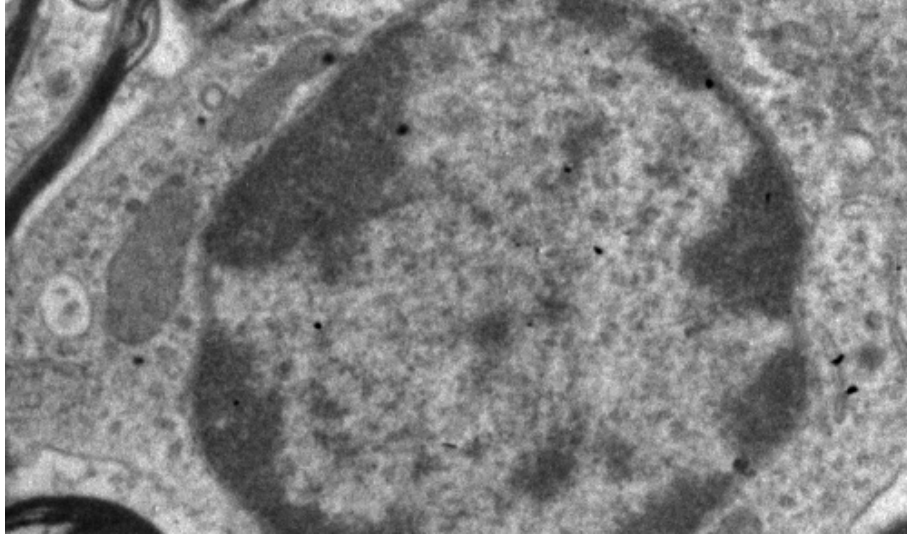
Koyu ve yoğun görünen aksonların aksoplazmaları amorf, granüler ve koyu bir malzeme ile doluydu, bu nedenle 'koyu dejenerasyon' olarak tanımlanan hasarı gösteriyorlardı. Bazı liflerde organeller görünmesine rağmen, yoğun aksoplazmik bir materyal ile doluydular.

Demiyelinizasyonda lifler miyelin kılıf vakuolasyonu, ayrılması ve parçalanması içeren demiyelinizasyon özellikleri gösterdi. Aksonun kısmen veya tamamen kaybı, miyelini hücre dışı boşlukta "miyelin cisimcikleri" şeklinde görünen debris yapılara dönüştürmüştü. Diğer aksonlar da miyelinin anormal derecede kalın görünmesine neden olan lamel ayrılması veya genişlemesi, miyelinin iç katmanlarından kaynaklanan myelinin halkasal tomurcukları-şişkinlikleri ve yumakları gibi miyelin değişiklikleri gösterdi.

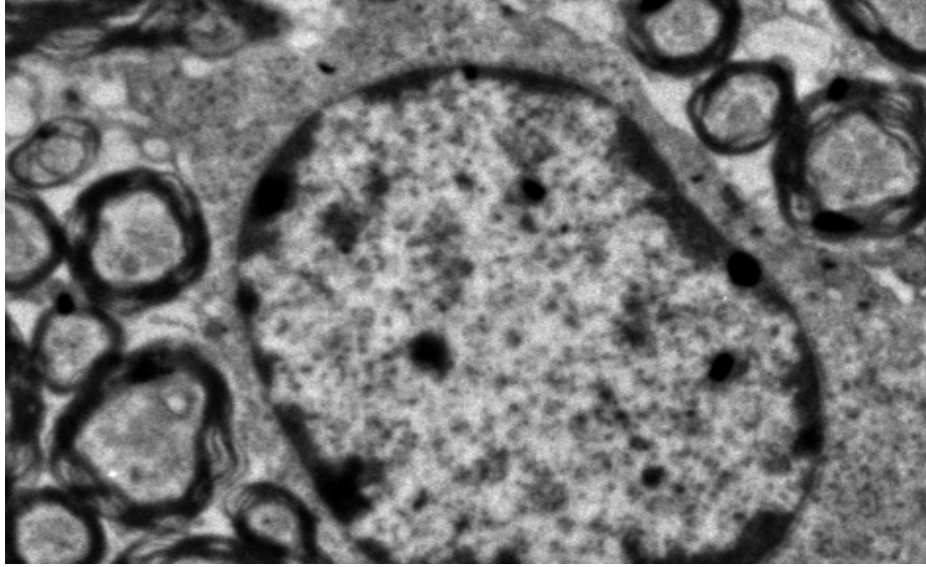
	GRUP 1	GRUP 2	GRUP 3	GRUP 4	GRUP 5	TOPLAM
DEJENERASYON ŞİDDETİ						
YOK	8					8(%23,5)
ORTA		7	1	6		14(%41,2)
AĞIR			5	1	6	12(%35,3)
OLİGODENDROSİT						
YOK	0	0	2	1	6	9(%26,5)
VAR	8	7	4	6	0	25(%73,5)
HÜCREİÇİ ORGANEL						
KORUNMUŞ	8	7	5	4	2	26(%76,5)
BOZULMUŞ	0	0	1	3	4	8(%23,5)
HÜCRE ÇEKİRDEĞİ						
KORUNMUŞ	8	7	3	6	0	4(%11,8)
BOZULMUŞ	0	0	3	1	6	30(%88,2)
ERİTROSİT LENFOSİT						
YOK	8	7	5	6	0	26(%76,5)
VAR	0	0	1	1	6	8(%23,5)

Tablo 3: Elektron mikroskobu incelemesi sonrası dejenerasyon şiddeti ve hücre sel değerlendirme

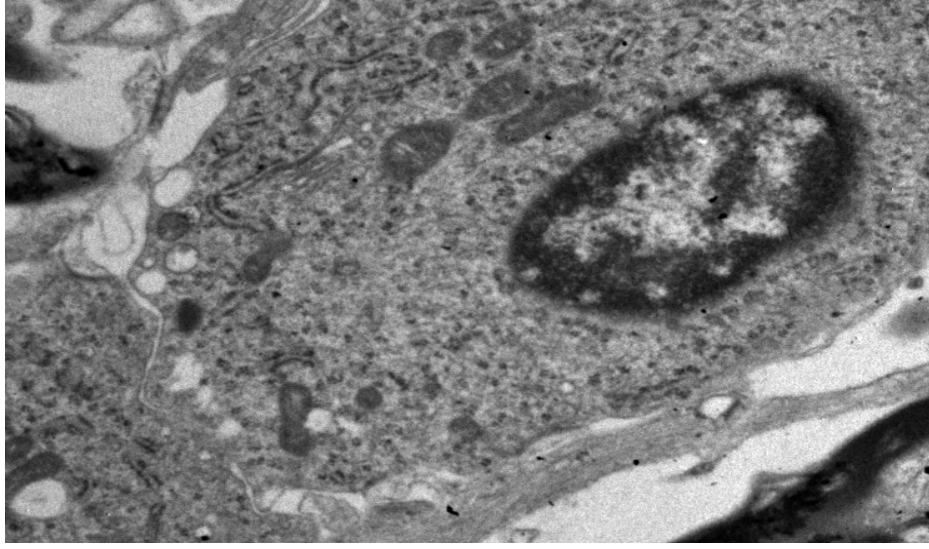
Kontrol grubuna ait optik kiazmadaki oligodendrositler, çok sayıda ribozom, endoplazmik retikulum, yuvarlak veya oval şekilli mitokondriler içeren bir sitoplazmaya sahiptiler. Yuvarlak veya oval ökromatik bir nukleus ve elektron yoğun bir nükleolusu mevcuttu (Şekil 9,10,11). Myelin kılıf aksonun çevresinde kompakt ve konsantrik halkalar şeklinde düzenlenmişti. (Şekil 12,13)



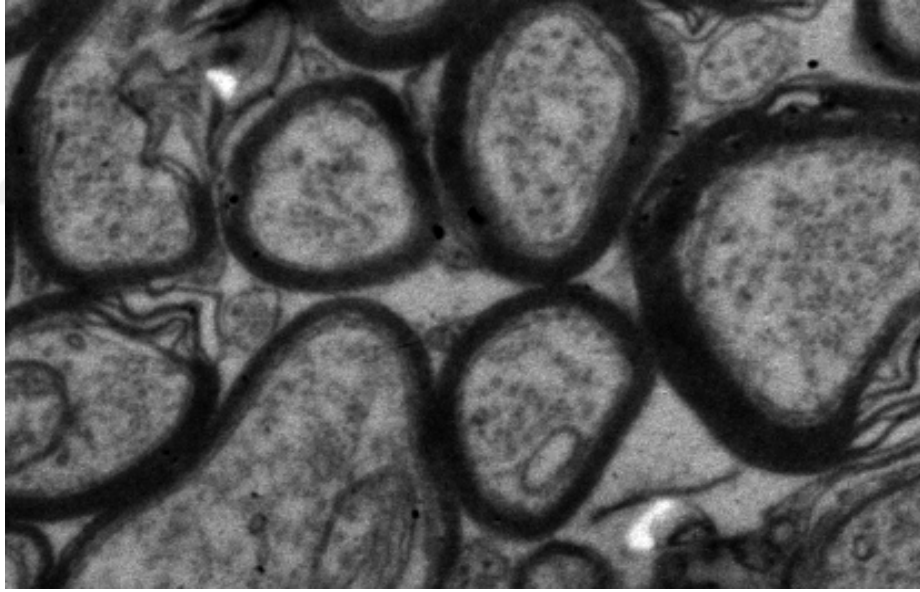
Şekil 10:Kontrol grubuna ait elektron mikroskobu fotoğrafında, optik kiazma ultrastrüktürü görülmektedir. Oligodendrosit 'e ait nükleus (N), sitoplazmasında mitokondriler ve ribozomlar gözlenmektedir.



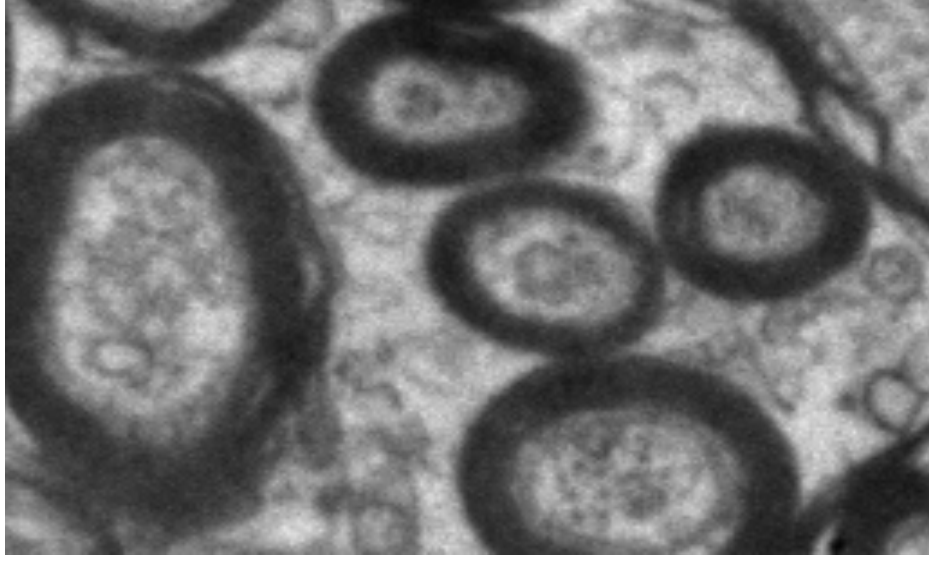
Şekil 11:Kontrol grubuna ait elektron mikroskobu fotoğrafında, optik kiazma ultrastrüktürü görülmektedir. Oligodendrosit 'e ait nükleus (N) ve çevresinde sinir lifleri gözlenmektedir.



Şekil 12:Kontrol grubuna ait elektron mikroskobu fotoğrafında, optik kiazma ultrastrüktürü görülmektedir. Oligodendrosit 'e ait nükleus (N), sitoplazmasında mitokondriler ve ribozomlar gözlenmektedir.

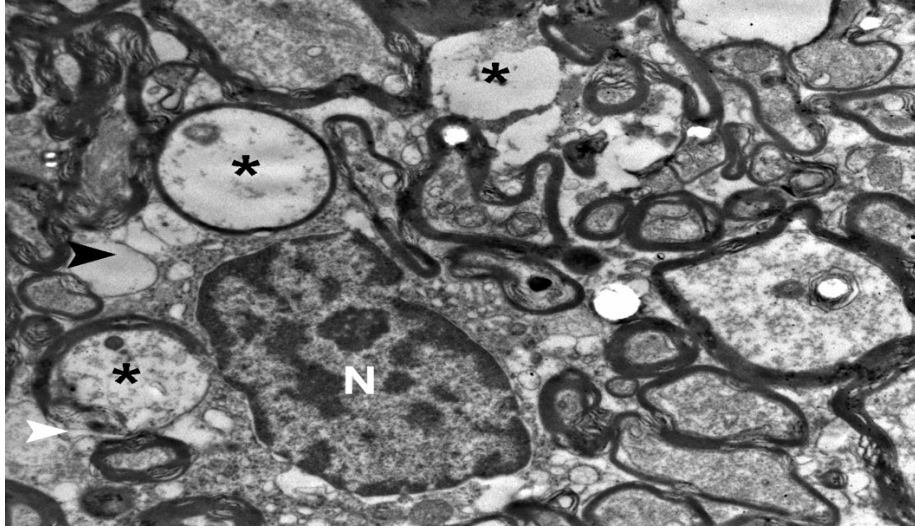


Şekil 13:Kontrol grubuna ait elektron mikroskobu fotoğrafında, optik kiazmada nörofilament ve nörotübüllerin seçilebildiği akson ve etrafında myelin kılıfın olduğu sinir liflerine ait ultrastrüktür gözlenmektedir.

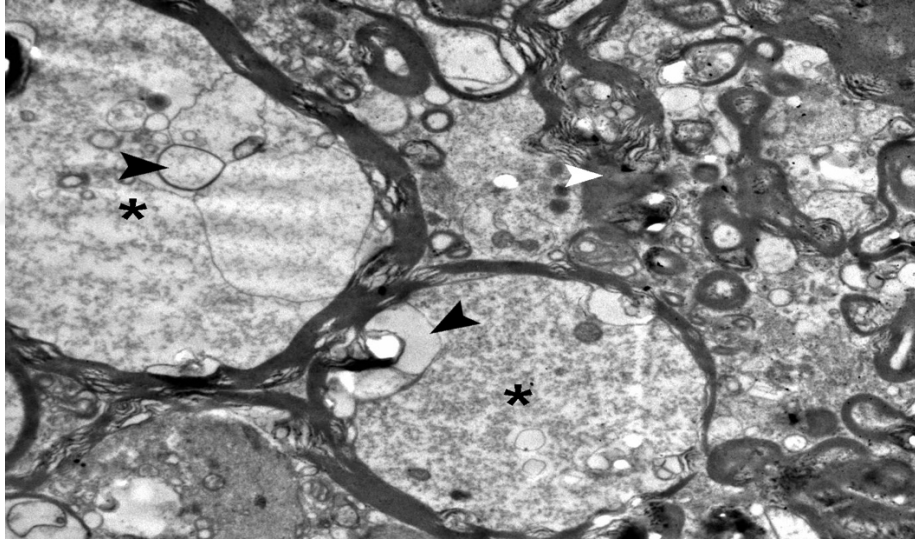


Şekil 14:Kontrol grubuna ait elektron mikroskobu fotoğrafında, optik kiazmada akson ve etrafında myelin kılıfın olduğu sinir liflerine ait ultrastrüktür görülmektedir.

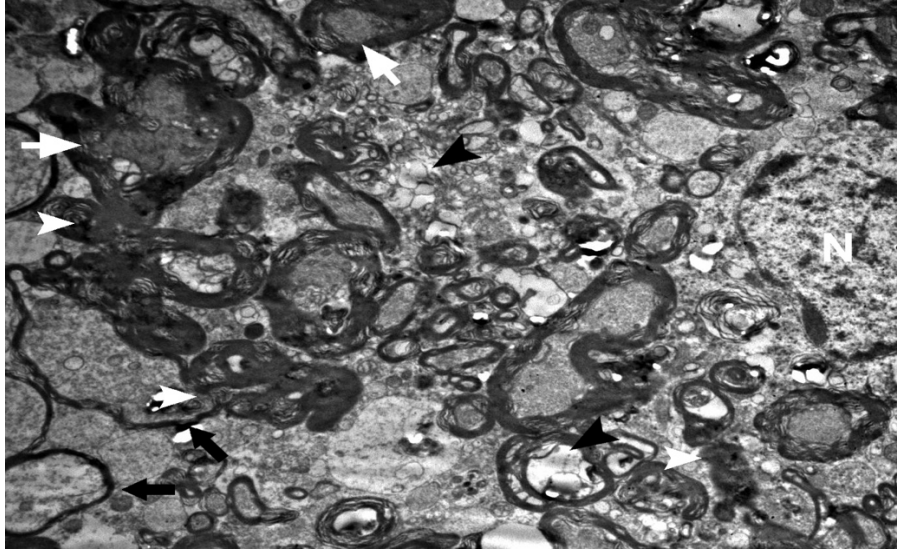
Hafif bası sonrası demiyelinizasyon grubunda, vakuolize olmuş şişmiş aksonlar (watery dejenerasyonu), myelin iç veya dış kısmında myelin debrisler mevcuttu (Şekil 14,15). Myelin ve aksonun aksolomması arasında vakuolizasyon, ayrılma ve akson daralması ve hasarı gözlemlendi (Şekil 16,17). Myelin lamellerde delaminasyon (açılma), demiyelinizasyon, yıkım ve kayıp gözlemlendi (Şekil 15). Koyu akson dejenerasyonları gözlemlendi (Şekil 16). Kontrol grubuyla karşılaştırıldığında oligodendrositlerde: büyük ve aşırı sitoplazma vakuolasyonu ve hasarlı mitokondriler gözlemlendi (Şekil 14,16).



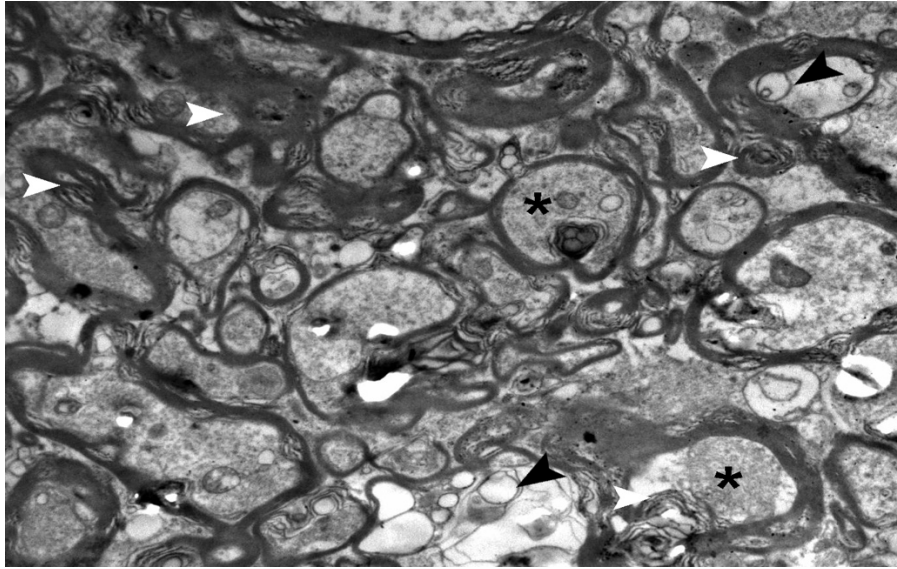
Şekil 15:Hafif demiyelinizasyon grubuna ait EM fotoğrafında, OK'da miyelin kaynaklı kalınlaşmış debris yapılar ve myelin kaybı(beyaz okbaşı), akson şişmesiyle watery dejenerasyonu (siyah asteriskler), vakuoller ve oligodendrosite ait nükleus (N) görülmektedir.



Şekil 16:Hafif demiyelinizasyon grubuna ait elektron mikroskobu fotoğrafında, optik kiazmada miyelin kaynaklı kalınlaşmış debris yapılar (beyaz okbaşı) ve lamelinizasyon, aksonlarda (siyah asteriskler) ve vakuoller (siyah okbaşları) görülmektedir.



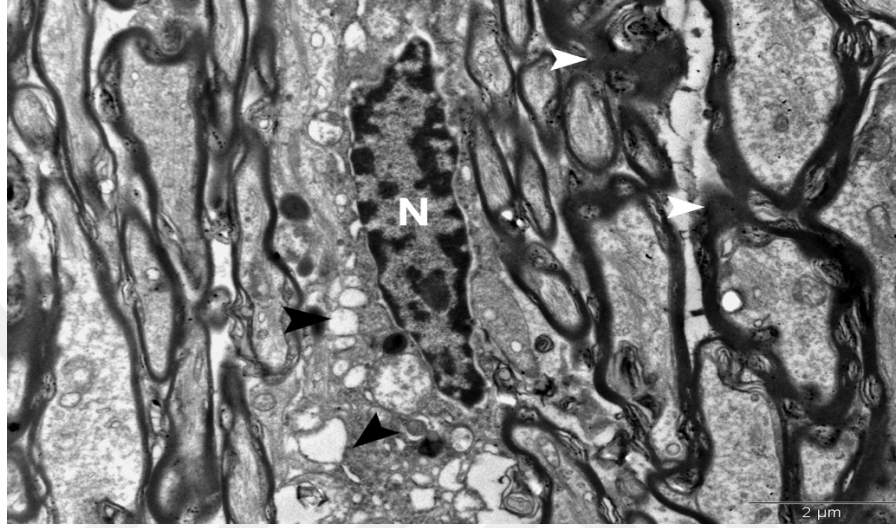
Şekil 17:Hafif demiyelinizasyon grubuna ait elektron mikroskobu fotoğrafında, optik kiazmada miyelin kaynaklı debris yapılar (beyaz okbaşları), koyu akson dejenerasyonu (beyaz oklar), vakuoller (siyah okbaşları) ve oligodendrosite ait nükleus (N) görülmektedir.



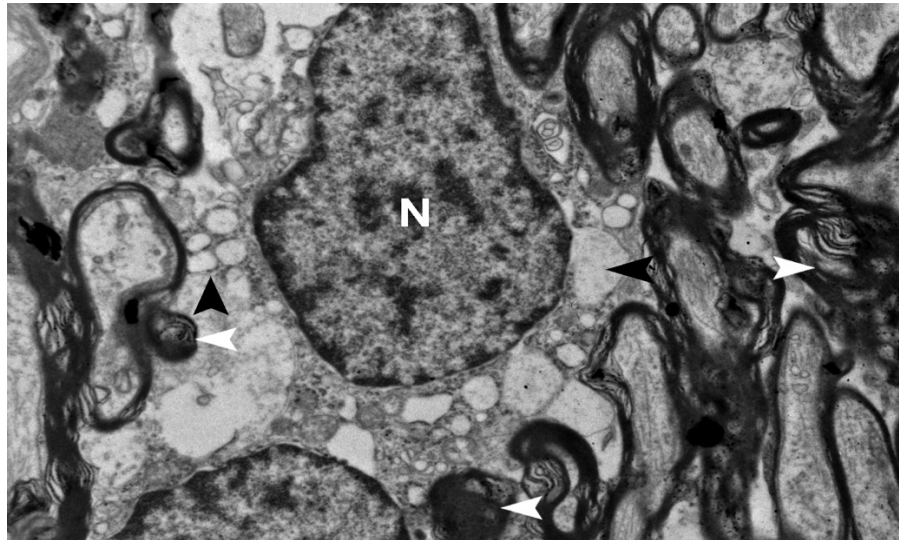
Şekil 18:Hafif demiyelinizasyon grubuna ait elektron mikroskobu fotoğrafında, optik kiazmada miyelin kaynaklı çok katmanlı sarmal tubuloveziküler yapılar (beyaz okbaşları), aksonlarda (siyah asteriskler) vakuoller (siyah okbaşları) görülmektedir.

Ağır bası sonrasında demiyelinizasyon grubunda, sinir liflerinde şiddetli disorganizasyon gözlemlendi (Şekil 23). Vakuolize olmuş düzensiz şekilli aksonlar, miyelin iç veya dış kısmında miyelin debris ve vakuolize aksonlar mevcuttu. Miyelin lamellerde şiddetli delaminasyon,

demyelinizasyon, yıkım ve kayıp gözlemlendi (Şekil 24,25,26). Çok sayıda şişmiş ve koyu akson dejenerasyonları ile ekstraselüler alanda artış görüldü (Şekil 27,28,29). Kontrol ve hafif demiyelinizasyon gruplarına göre sayıca azalmış olan oligodendrositlerde: büyük ve fazla sayıda vakuolasyon ve hasarlı mitokondriler gözlemlendi (Şekil 24). Mikroglialar vakuoller içeren bir sitoplazma ile düzensiz konturlu bir nükleusa sahipti (Şekil 23). Ekstraselüler alanda lenfositlerin olduğu gözlemlendi (Şekil 30).

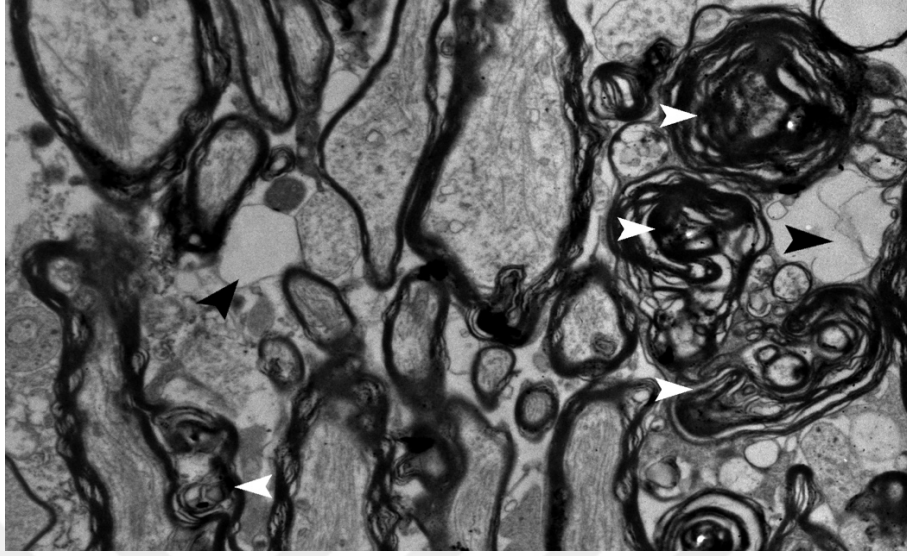


Şekil 19:Ağır demiyelinizasyon grubuna ait elektron mikroskobu fotoğrafında, optik kiazmada miyelin debris dejenerasyonu (beyaz okbaşıları), kaybı ve lamelizasyonu, aksonlarda ve mikroglia sitoplazmasında vakuoller (siyah okbaşı) ve nükleus (N) görülmektedir.

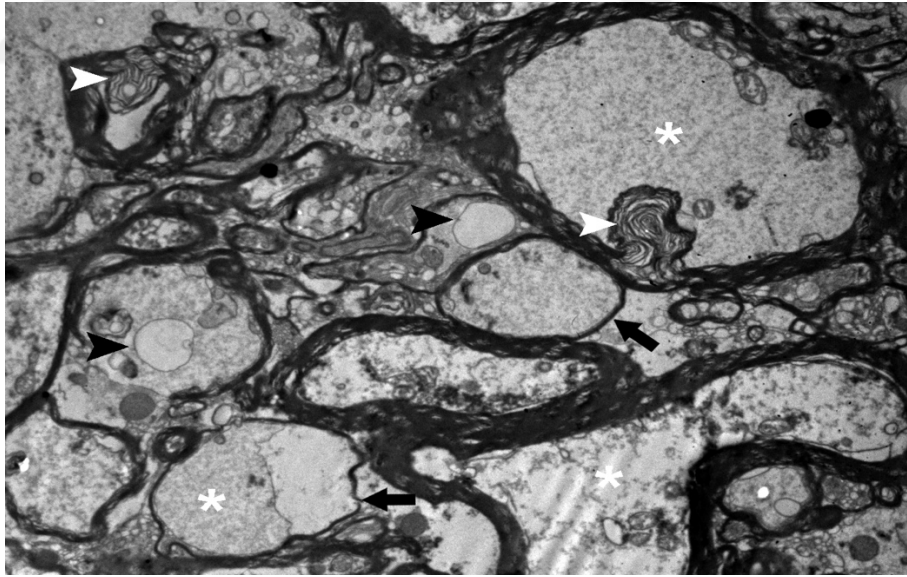


Şekil 20:Ağır demiyelinizasyon grubuna ait elektron mikroskobu fotoğrafında, optik kiazmada miyelin debris (beyaz oklar) dejenerasyonu, myelin kaybı ve lamelizasyonu, aksonlarda

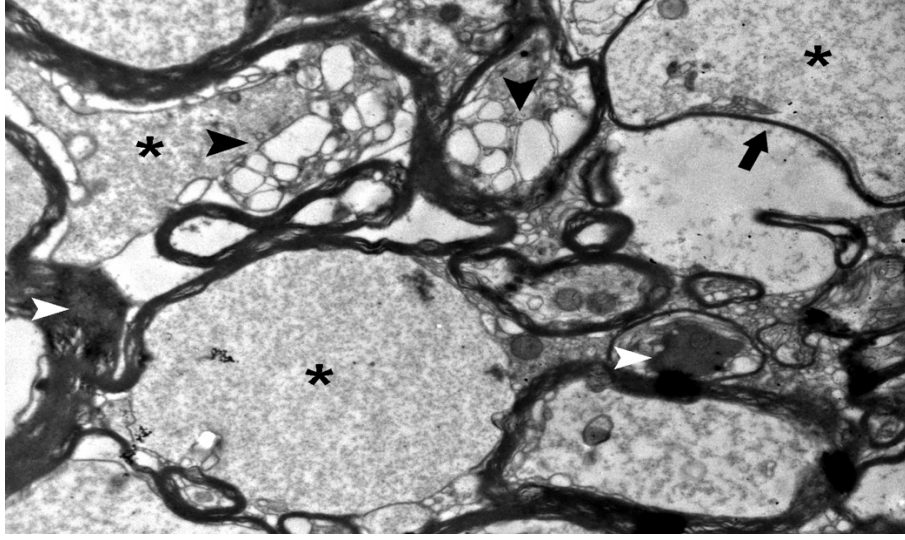
vakuoller ve oligodendrosit 'e ait nükleus (N) ile sitoplazmasında aşırı vakuolizasyon (siyah oklar) görülmektedir.



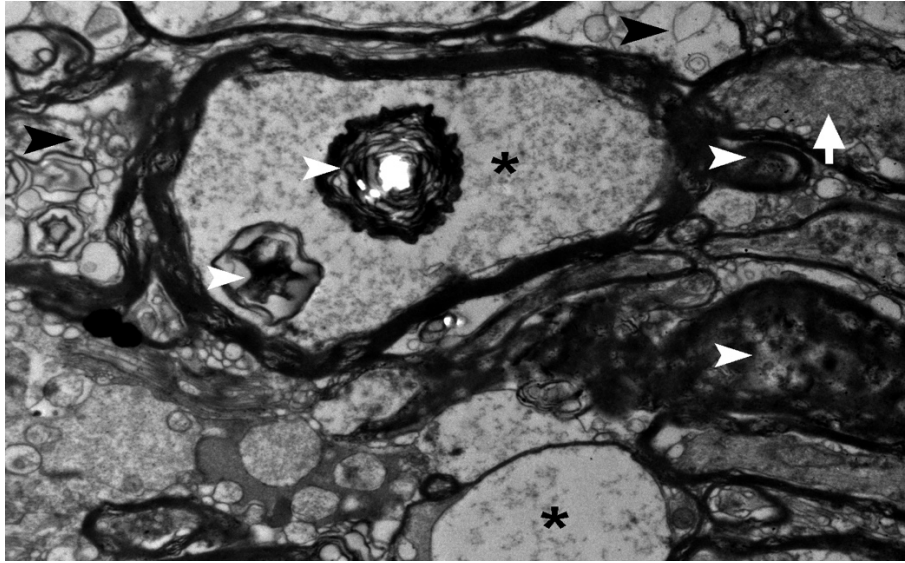
Şekil 21:Ağır demiyelinizasyon grubuna ait elektron mikroskobu fotoğrafında, optik kiazmada miyelin debris (beyaz okbaşıları) dejenerasyonu, miyelin kaybı ve lamelizasyonu, aksonlarda vakuoller (siyah okbaşıları) görülmektedir.



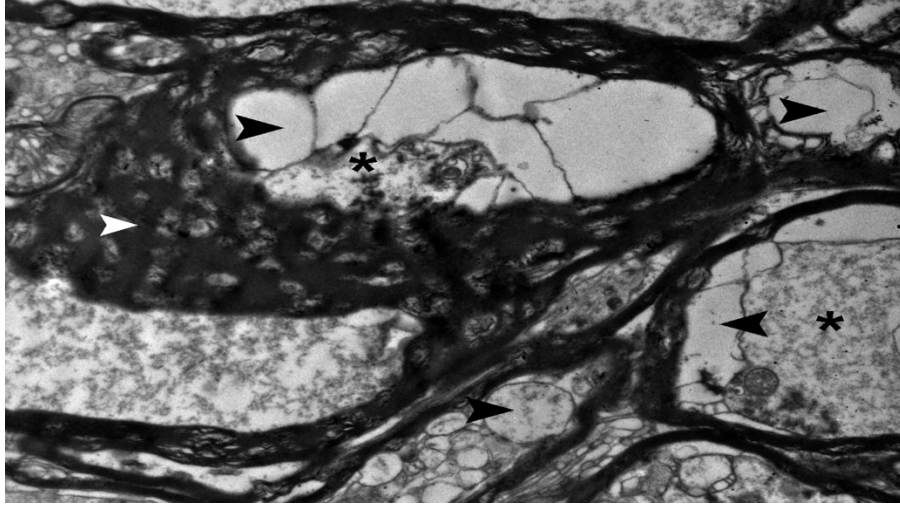
Şekil 22:Ağır demiyelinizasyon grubuna ait elektron mikroskobu fotoğrafında, optik kiazmada miyelin debris (beyaz okbaşıları) dejenerasyonu, miyelin kaybı ve lamelizasyonu, aksonlarda (asteriskler) vakuoller (siyah okbaşıları) görülmektedir.



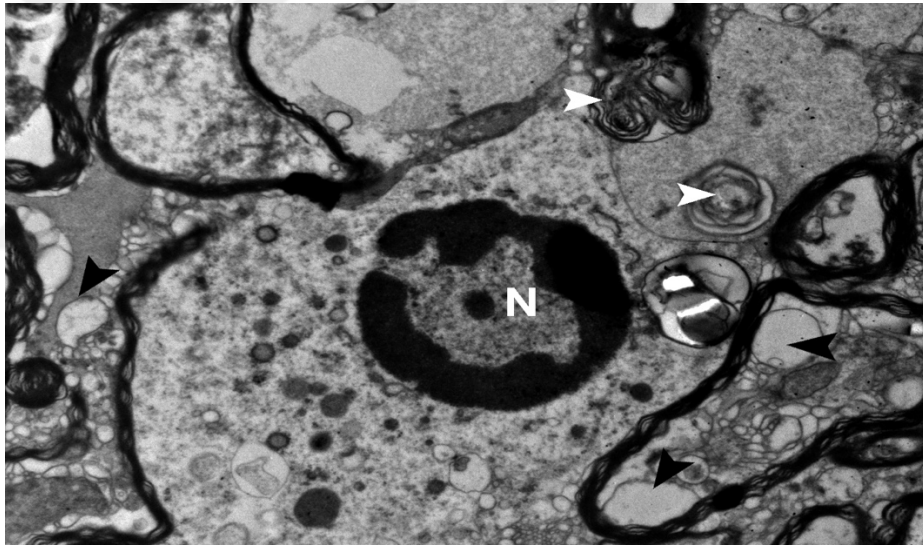
Şekil 23:Ağır demiyelinizasyon grubuna ait elektron mikroskobu fotoğrafında, optik kiazmada miyelin debris (beyaz okbaşları) dejenerasyonu, myelin kaybı (siyah ok) ve lamelizasyonu, aksonlarda (asteriskler) vakuoller (siyah okbaşları) görülmektedir.



Şekil 24:Ağır demiyelinizasyon grubuna ait elektron mikroskobu fotoğrafında, optik kiazmada miyelin debris (beyaz okbaşları) dejenerasyonu ve lamelizasyonu, aksonlarda (asteriskler) vakuoller (siyah okbaşları) ve koyu akson dejenerasyonu (beyaz ok) görülmektedir.



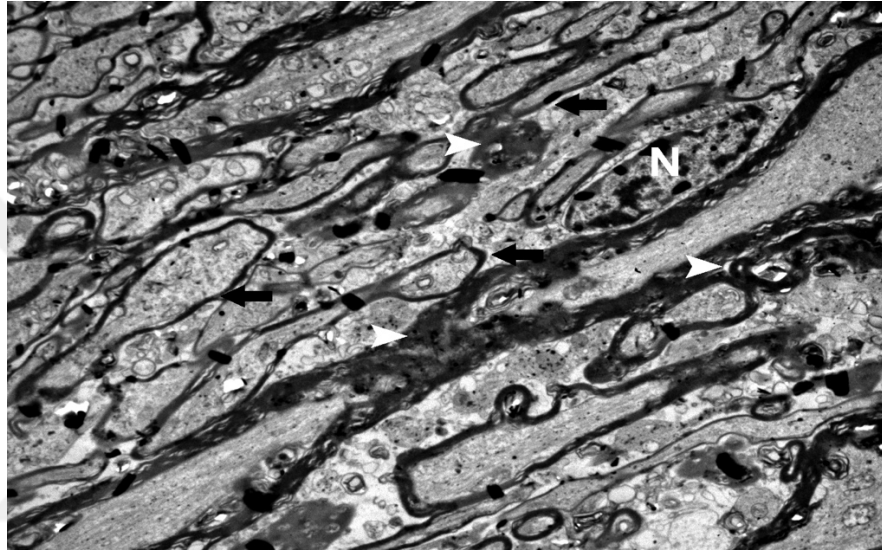
Şekil 25:Ağır demiyelinizasyon grubuna ait elektron mikroskobu fotoğrafında, optik kiazmada miyelin debris (beyaz okbaşı) dejenerasyonu ve lamelizasyonu, aksonlarda (asteriskler) vakuoller (siyah okbaşları) ve akson dejenerasyonu görülmektedir.



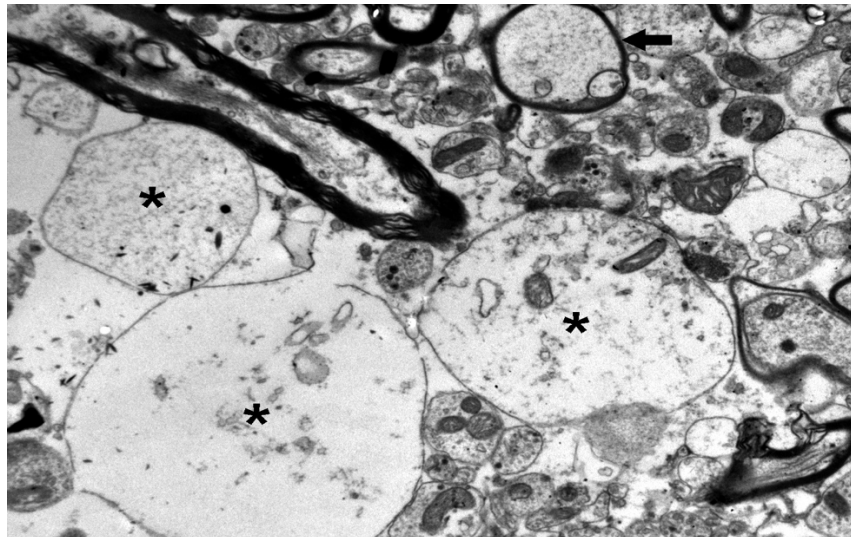
Şekil 26:Ağır demiyelinizasyon grubuna ait elektron mikroskobu fotoğrafında, optik kiazmada miyelin debris (beyaz okbaşları) dejenerasyonu, myelin kaybı ve lamelizasyonu, aksonlarda vakuoller (siyah okbaşları) ve lenfosit nukleusu (N) görülmektedir.

Hafif bası sonrasında remiyelinizasyon grubunda, sinir liflerinde şiddetli disorganizasyon gözlemlendi (Şekil 18). Vakuolize olmuş düzensiz şekilli aksonlar, aşırı kalınlaşan myelin kılıflar, myelin iç veya dış kısmında myelin debrisler ve vakuolize periaksonal alan oluşumuyla boğularak kollabe olan aksonlar mevcuttu. Myelin ve aksonun aksolemması arasında vakuolizasyon, ayrılma ve akson daralması ve hasarı gözlemlendi. Myelin lamellerde şiddetli delaminasyon, demiyelinizasyon, yıkım ve kayıp gözlemlendi. Çok sayıda şişmiş akson

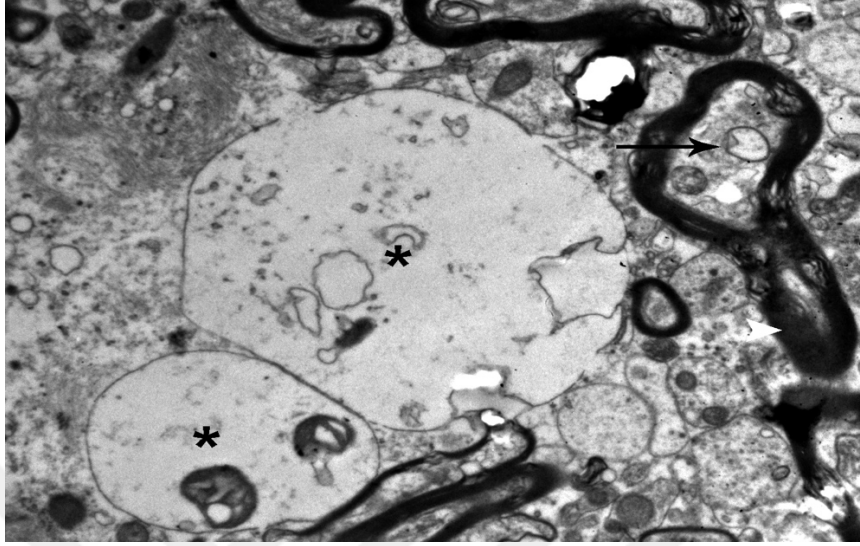
dejenerasyonları (watery dejenerasyonu) gözlemlendi. Myelin kılıflar incelmış ve kayba uğramıştı (Şekil 19,20,21). Kontrol grubuyla karşılaştırıldığında oligodendrositlerde: sitoplazmada büyük ve aşırı vakuolasyon, hasarlı mitokondriler ve lipofuksin granüllerinin birikimi gözlemlendi (Şekil 22). Oligodendrositlere yakın yerleşimli uzamış ameboid (aktive olmuş göç eden) mikroglialar gözlemlendi. Hafif remiyelinizasyon grubunda, mikroglialar hipertrofik ve vakuoller içeren bir sitoplazma ile düzensiz konturlu ve oryantasyonu olmayan bir nükleusa sahipti. Mikroglialar koyu elektron yoğun bir çekirdek ve sitoplazma sergilediler (Şekil 18). Ekstraselüler alanda artış görüldü (Şekil 18,19,20,21).



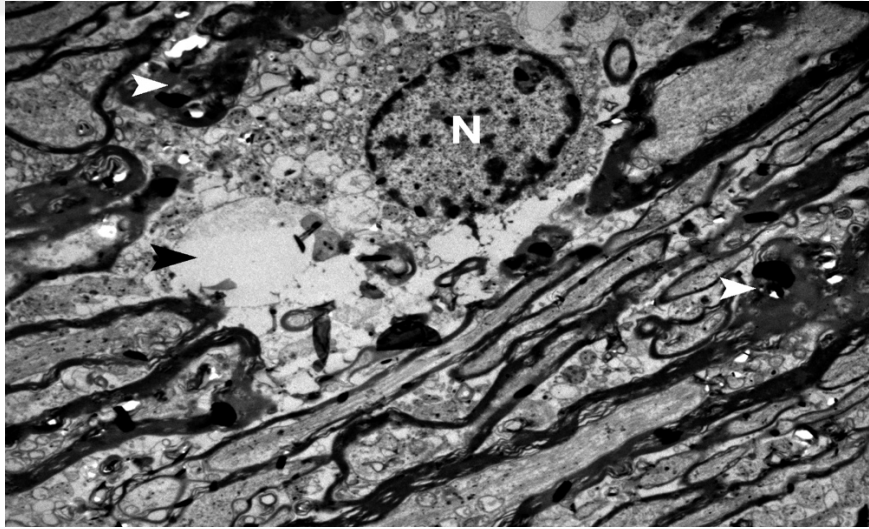
Şekil 27:Hafif remiyelinizasyon grubuna ait elektron mikroskobu fotoğrafında, optik kiazmada miyelin kaynaklı debris yapılar (beyaz okbaşları), myelin dejenerasyonu, disorganizasyonu, miyelin kılıf incelmesi ve kaybı, vakuoller ve mikroglia 'ya ait nükleus (N) görülmektedir.



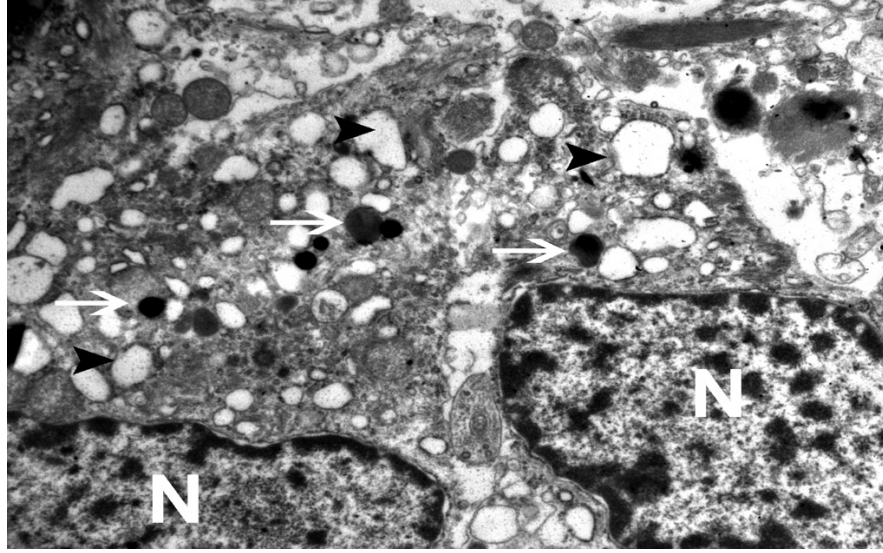
Şekil 28:Hafif remiyelinizasyon grubuna ait elektron mikroskobu fotoğrafında, optik kiazmada miyelin dejenerasyonu ve kaybı (siyah ok), vakuoller ve aksonlarda (asterisk) şişme görülmektedir.



Şekil 29:Hafif remiyelinizasyon grubuna ait elektron mikroskobu fotoğrafında, optik kiazmada miyelin dejenerasyonu, myelin kaybı ve lamelizasyonu, aksonlarda (asterisk) vakuoller (siyah ok), şişme görülmektedir.

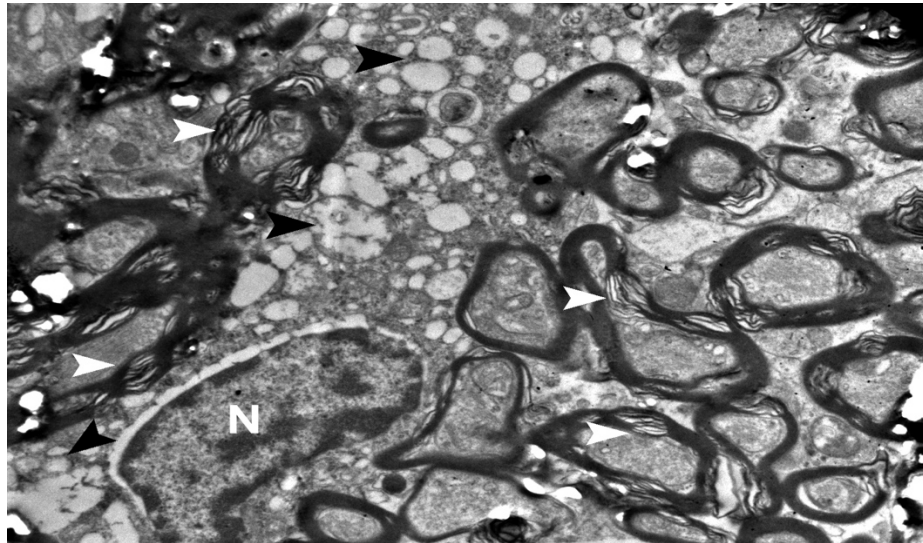


Şekil 30:Hafif remiyelinizasyon grubuna ait elektron mikroskobu fotoğrafında, optik kiazmada miyelin kaynaklı debris yapılar (beyaz okbaşları) ve myelin kılıf incelmeleri ve kaybı, vakuoller ve oligodendrosite ait nükleus (N) ile sitoplazmasında aşırı derecede vakuolizasyon ve dejenerasyon görülmektedir.

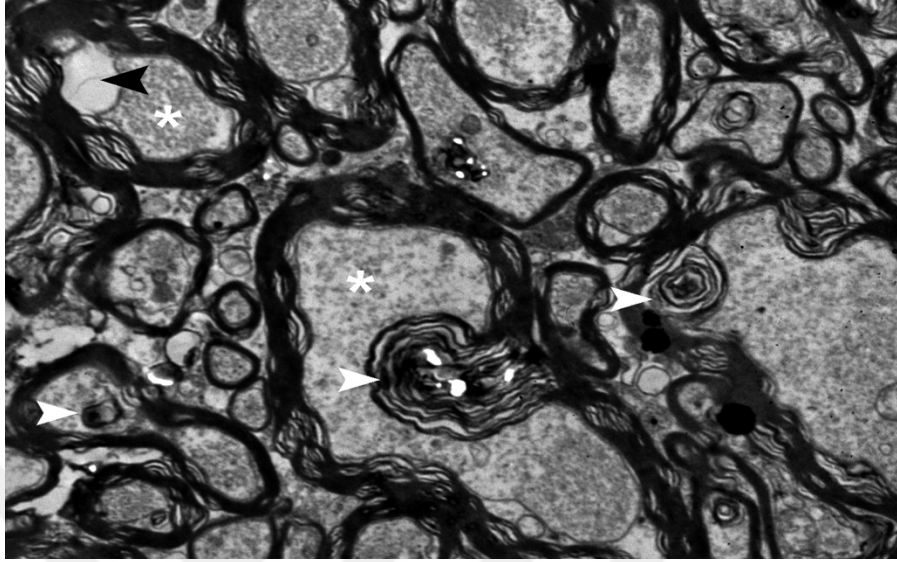


Şekil 31:Hafif remiyelinizasyon grubuna ait elektron mikroskobu fotoğrafında, optik kiazmada oligodendrositlere ait ait nükleuslar (N) ile sitoplazmalarında aşırı derecede vakuolizasyon dejenerasyon ve lipofuksin (beyaz oklar) birikimi görülmektedir.

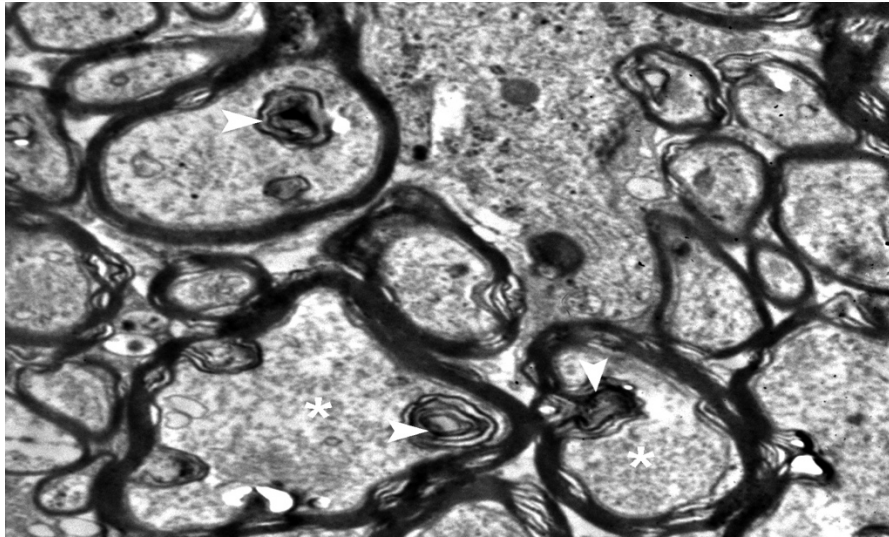
Ağır bası sonrası remiyelinizasyon grubunda, sinir liflerinde şiddetli disorganizasyon, vakuolize olmuş aksonlar, myelin debrisler ve vakuolize aksonlar mevcuttu. Myelin lamellerde şiddetli delaminasyon, demiyelinizasyon, yıkım ve kayıp gözlemlendi (Şekil 31,32,33). Çok sayıda şişmiş akson dejenerasyonları ile ekstraselüler alanda artış görüldü (Şekil 34,35). Kontrol ve hafif de- ve remiyelinizasyon gruplarına göre oligodendrositler sayısı oldukça azalmıştı. Mikroglialar, vakuol içeren bir sitoplazma ile düzensiz konturlu bir nukleusa sahipti (Şekil 31). Ekstraselüler alanda lenfositlerin ve eritrositlerin olduğu gözlemlendi (Şekil 36).



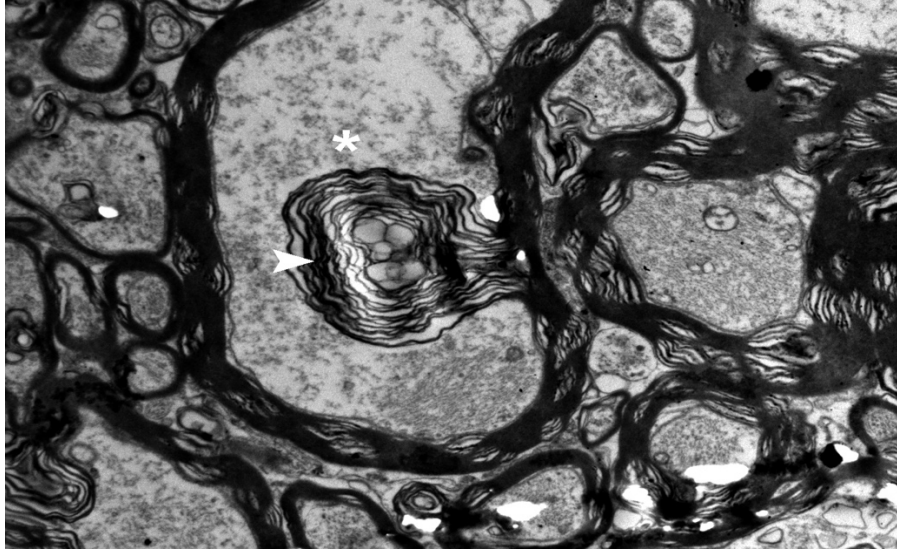
Şekil 32:Ağır remiyelinizasyon grubuna ait elektron mikroskobu fotoğrafında, optik kiazmada miyelin debris (beyaz okbaşları) dejenerasyonu ve lamelizasyonu, aksonlarda ve mikroglia sitoplazmasında vakuoller (siyah okbaşları) ve nükleus (N) görülmektedir.



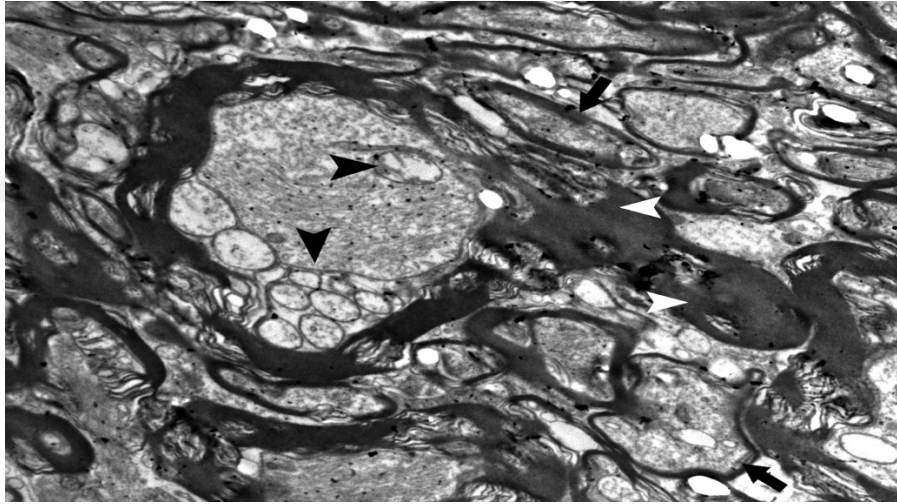
Şekil 33:Ağır remiyelinizasyon grubuna ait elektron mikroskobu fotoğrafında, optik kiazmada miyelin debris (beyaz okbaşları) dejenerasyonu ve lamelizasyonu, aksonlarda (asteriskler) vakuoller (siyah okbaşları) görülmektedir.



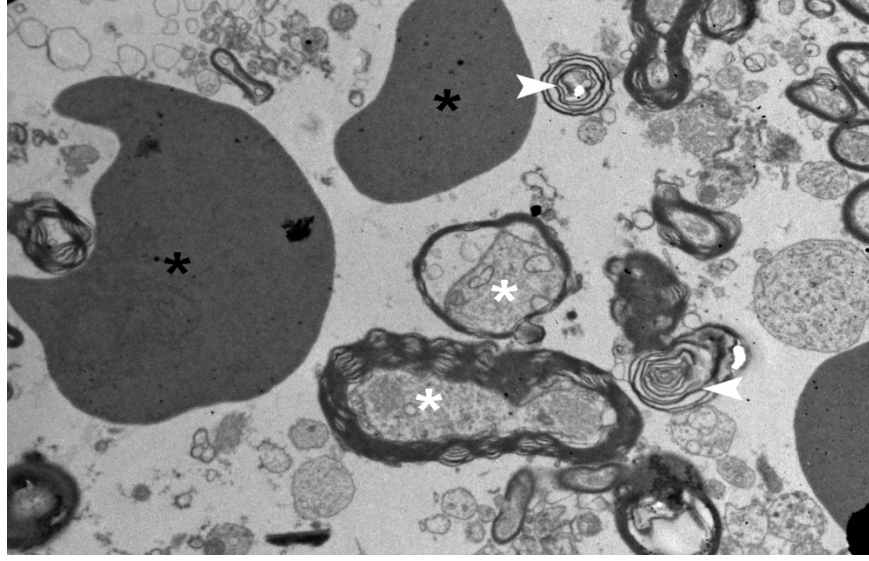
Şekil 34:Ağır remiyelinizasyon grubuna ait elektron mikroskobu fotoğrafında, optik kiazmada aksonlarda (asteriskler) miyelin debris (beyaz okbaşları) dejenerasyonu ve lamelizasyonu ve vakuoller görülmektedir.



Şekil 35:Ağır remiyelinizasyon grubuna ait elektron mikroskobu fotoğrafında, optik kiazmada aksonda (asterisk) miyelin debris (beyaz okbaşı) dejenerasyonu, veziküller, lamelizasyon ve vakuoller görülmektedir.



Şekil 36:Ağır remiyelinizasyon grubuna ait elektron mikroskobu fotoğrafında, optik kiazmada aksonda miyelin debris (beyaz okbaşları) dejenerasyonu, vakuoller ve lamelizasyon görülmektedir.



Şekil 37:Ağır remiyelinizasyon grubuna ait elektron mikroskobu fotoğrafında, optik kiazmada miyelin debris (beyaz okbaşıları) dejenerasyonu, miyelin kaybı ve lamelizasyon ile aksonlarda (beyaz asteriskler) vakuoller ile eritrositler (siyah asteriskler) görülmektedir.

5.TARTIŞMA

MSS'de yenilenme son derece sınırlıdır ve insanlarda, omurgasızlarınkinden daha düşüktür[40]. Optik sinir, MSS beyaz cevheriyle aynı yapıya sahiptir. Optik sinir rejenerasyonunun gösterilmesi ve bu durumu hızlandırabilecek faktörlerin ortaya konması, yalnızca glokomlu veya ikincil optik nöropatili hastalarda fayda sağlamakla kalmayıp, Alzheimer ve motor nöron hastalıklarının tedavisi ve sellar lezyonların kompresyonu ile oluşan ve tümör rezeksiyonu sonrası görme kaybının giderilmesi açısından tedavilere yön vermektedir.

Literatürde rejenerasyonun gösterilmesine dair çeşitli deneysel modeller ve çalışmalar kullanılmıştır ve nöropatolojideki deneysel modeller iki grup altında incelenir: hastalık sürecini olabildiğince doğru bir şekilde kopyalamaya çalışanlar ve karmaşık bir patolojinin belirli bir yönünü incelemek için daha indirgeyici bir yaklaşım sağlayanlar; bunlar sırasıyla hastalık ve mekanizma modelleri olarak tanımlanmıştır[41]. Deneysel otoimmün ensefalomyeliti ve bazı viral modeller nöropatiler için hastalık modellerinin örnekleridir, ancak toksin kaynaklı modeller miyelin kılıf rejenerasyonunu incelemek için daha indirgeyici bir sistem sunar. Çünkü demiyelinizasyon ve remiyelinizasyon süreçleri farklı zaman dilimleri içerisinde gerçekleşir. Tümöral lezyonlar sonucunda oluşan kiazmal basıyı gösterecek demiyelinizasyon modeli daha önce tanımlanmamıştır. Optik sinire toksik ve kimyasal ajanlarla hasar vermeden, sadece bası etkisi ile dejenerasyon oluşturan bu teknik; tümöral basıya bağlı oluşan demiyelinizasyonu kontrol grubu hariç her grupta göstererek remiyelinizasyon öncesi süreci göstermiştir. Bu çalışmada, daha önce yapılan stereotaksi cihazı ile oluşturulmuş demiyelinizasyon modelleri modifiye edilerek, literatürde daha önce tanımlanmamış stereotaksi eşliğinde optik kiazma altına balon katater gönderilmiş ve optik sinire mekanik bası oluşturmak amaçlanmıştır.

Optik sinir dejenerasyonu ve rejenerasyonu önemli bir araştırma alanıdır. Sellar bölge tümörlerinde optik sinir ve kiazmanın bası altında kalması nedeniyle görme alanında azalma görülür. Bu sinir kompresyonu iletimin azalmasına ve demiyelinizasyona yol açar. Kompresyon altındaki sinirde, demiyelinizasyon 2 gün sonra bile gözlenmeye başlar. Eğer bu sinir sıkışması devam ederse, birkaç hafta sonra remiyelinizasyon gözlenebilir, ancak remiyelinize lifler normal kalınlığa ve organizasyon yapısına ulaşamaz ve tam demiyelinize lifler ile bir arada olduğu gözlemlenir[42][43]. Eğer kompresyon etkisi devam eder ise, remiyelinize lifler en azından kısmen iletimi tekrar sağlamaya başlar[44]. Smith ve arkadaşları [44] cerrahi sonrası görme iyileşmesinin iki aşamadan oluştuğunu tanımlamışlardır. Ameliyattan sonraki ilk saatler ve günler olan erken hızlı fazda; iyileşme, dekompresyonuna bağlı sinyal iletiminin gelişmesine yol açarak görsel iyileşme gösterilmiştir. İkinci aşama, yıllar

içerisinde gelişmekte olup aksonal taşınmanın ve remiyelinasyonun gelişmesine bağlıdır ve optik sinir damarlarının remiyelinasyonuna dayanır[8][44]. Farklı patofizyolojik mekanizmaları yansıtan bu iki faz, belirli bir süre bir arada bulunabilir.

Clifford-jones ve arkadaşları[42], kediler üzerinde orbital tümörü simüle etmek için optik küre içerisinde bir balon katater ile yaptıkları deneyde optik sinirleri ışık ve elektron mikroskopunda incelemişler ve ilk hafta içinde yoğun bir demiyelinizasyon meydana gelmesine rağmen ancak 5 hafta sonra birçok sinir lifinde remiyelinizasyon olduğunu göstermişler. Cottee ve arkadaşları[45] yine kedilerde optik sinire basınç uygulanan bir deneyde, 9. günde tama yakın iletim bloğu olduğunu, bloğun nedeninin sadece demiyelinizasyon olmadığını öne sürdüler. Başlayan remiyelinasyona rağmen, bir kısmi iletim bloğu geçici olarak yeniden kurulur, bu da yine başka bir süreci düşündürür. Yapılan bu deneylerin sonucunda; optik hasardan 4-5 hafta sonra remiyelinizasyona yol açtığını ancak remiyelinize liflerin normal kalınlığına ulaşmadığını ve demiyelinize lifler ile bir arada bulunduğunu bildirdiler[43][42].

Şimdiye kadar sterotaksik cihazda yapılan deneylerde demiyelinizan ajanlar kullanılmış. Bu ajanlar; lisolesitin, etidyum bromid, 6-aminonikotinamid, oligodendrosit ile ilişkili moleküllere karşı antikörler ve bakteriyel endotoksin gibi ajanlardır. İlk kez, Hall ve arkadaşları membran çözücü bir ajan olan lisolesitini demiyelinizan ajan olarak kullanmışlar[46]. Genç hayvanlarda, tüm türlerin omuriliğindeki lisolesitin lezyonları hızla yeniden miyelinleşmiş. Ancak, daha yaşlı hayvanlarda remiyelinizasyon daha yavaş gerçekleşmiş[47]. Tavşanda lisolesitin ile indüklenen demiyelinizasyonu takiben, remiyelinizasyon 6 ay sonra bile tamamen gözlenmemiş[48], ayrıca maymunların optik sinirine enjekte edildiğinde ise, omurilikte yapılan lezyonların aksine remiyelinizasyon daha zayıf saptanmış[49].

Ancak, Lisolesitinin neden olduğu demiyelinizasyon, genellikle gerçek hastalık senaryolarında görülen bağışıklık aracılı enflamatuar reaksiyondan ziyade toksinin miyelin lipidleri üzerindeki deterjan benzeri etkisinden kaynaklanır[50]. Toksin kaynaklı demiyelinizasyon modelini kullanmanın avantajı, optik sinirde focal bir lezyonun üretilebilmesi ve uzun süreli izlenebilmesidir [42][45]. Tam anlamıyla tümöral bir bası sonrası gelişen demiyelinizasyon ve remiyelinizasyon süreçlerinin incelenmesi isteniyorsa focal etki oluşturan toksik ve kimyasal bir ajandan ziyade yaygın demiyelinizasyon etkisi gösterecek mekanik bir bası yaratacak model düşünülmelidir. Bizim çalışmamızda, bası etkisi sağlanarak demiyelinizasyon ve remiyelinizasyon süreçleri sağlanmıştır.

Deneysel modelimizde, mekanik bası amaçlanmış olup özellikle optik kiazma hedef alınmıştır. Kontrol grubu hariç tüm deney gruplarında Wallerian dejenerasyonu ve myelin kaybı izlenmiştir. Grup 2,3,4,5'te myelin kılıf vakuolasyonu, ayrılması ve parçalanması demiyelinizasyon lehine yorumlandı. Aksonal olarak kayıp izlenmesi sonucunda hücre dışı boşlukta miyelin debrisleri görüldü. Diğer aksonlar da miyelinin lamel ayrılması veya genişlemesi, miyelinin iç katmanlarından kaynaklanan miyelinin halkasal tomurcukları-şişkinlikleri ve yumakları gibi miyelin değişiklikleri izlendi. Deney gruplarında bu sonuçlar tümüyle incelendiğinde istenen demiyelinizasyon süreci gözlemlendi. Hafif demiyelinizasyon ve remiyelinizasyon gruplarından korunmuş hücre içi organeller ve çekirdekler ile birlikte myelin debrisler görülmüştür. Ağır bası gruplarında ekstrasellüler alanda artış gözlenirken ağır remiyelinizasyon grubunda lenfosit artışı ve oligodendrosit hücrelerin yokluğu izlendi.

Kompresyon altında kalan sinir hücresi Wallerian dejenerasyonu göstererek patolojik bölgenin distalininde de dejenerasyona sebep olur. Ancak özellikle metabolik ve toksik hastalıkları incelemek için uygulanan modellerde, lisesitin prognozu kötü olan aksonal dejenerasyon oluşması görülmüş. Bizim çalışmamızda ise fokal etki sonrası oluşan aksonal dejenerasyondan çok tüm deneysel gruplarımızda Wallerian dejenerasyonu izlenmiştir. Bu iki farklı dejenerasyonun, remiyelinizasyon süreçleri farklılık göstermektedir. Bu doğrultuda aksonal iyileşmeyi hızlandıracak remiyelinizasyon etkenleri ve uygulanan tedaviler her iki dejenerasyona farklı yanıt verecektir.

Klinik olarak beyin lezyonlarının tersine, demiyelinize lezyonların optik sinir üzerindeki etkileri daha belirgin ve ölçülebilirdir. Bu demiyelinizasyon ve remiyelinizasyon süreçleri VEP, optik kohorens tomografi(OCT) ve difüzyon tensör görüntüleme(DTI) ile göstermek mümkündür. Görsel uyarılmış potansiyel (VEP), görsel sistemin işlevini araştırmak için invazif olmayan bir yöntemdir. Retinadan birincil görsel kortekse post-retina fonksiyonunu yansıtır ve birçok optik sinir hastalığı durumunda etkilenir[51]. VEP, ağırlıklı olarak optik nörit hastalarında görsel yolun bütünlüğünü değerlendirmek için kullanılmıştır[52]. OCT-anjiyografi akan kanı algılayan ve böylece retinal damar sisteminin bir görüntüsünün oluşturulmasına izin veren hızlı bir görüntüleme aracıdır ve vasküler katmanların yerinde, yüksek çözünürlüklü görselleştirilmesine izin verir[53]. Difüzyon tensör görüntüleme (DTI), optik yollarda ve beyaz cevher fiber yapılarında yapısal değişiklikleri değerlendirmek için kullanılan invazif olmayan bir manyetik rezonans (MR) tekniğidir[19][54]. DTI, sinirin kalınlığından bağımsız olarak sinir yolaklarındaki aksonal membran geçirgenliğindeki değişiklikleri gösterebilir. DTI OCT'lerden farklı olarak sinir kalınlığından ziyade sinyal iletimine dayanır.

Görme kaybı olan sellar bölge tümör eksizyonu uygulanan hastalarda kliniğimizde yapılan DTI ile optik sinir dejenerasyonu ve remiyelinizasyonunu gösteren iki çalışmanın özellikle birincisinde DTI'da demiyelinizasyon süreci gösterilmiş. DTI'da preoperatif ve postoperatif olarak hesaplanan fraksiyonel anisotropi ve ortalama difüzivite değerleri, adenom boyutu ve kompresyon süresine bağlı görme kaybı ve iyileşmenin yapısal değişikliklerini yansıtır. Ameliyat öncesi kompresyona uğrayan görme sinirlerindeki fraksiyonel anisotropi değerinin azaldığını ve ortalama difüzivite değerlerinin arttığı, başarılı operasyon sonrasında FA arttığını ve MD değerlerinin önemli ölçüde düştüğü gösterilmiş[19]. Bu sonuçlar ise klinikte optik dekompresyonu takiben demiyelinize liflerin remiyelinizasyon sürecine geçebileceğini göstermiştir.

Bizim çalışmamızda, hafif ve ağır bası sonrası remiyelinizasyon beklenen gruplarda remiyelinizasyon daha izlenmemiş olup hafif bası grubunda oligodendrosit hücreleri görüldü. Ancak ağır bası remiyelinizasyon grubunda remiyelinizasyonu sağlayacak ve birden çok aksonda aynı anda miyelin oluşmasını sağlayacak oligodendrosit hücreleri EM incelemelerinde görülemedi. Bunun sonucunda bu model ile bası ortadan kaldırıldıktan sonra hafif bası gruplarında remiyelinizasyonu gösterebilmek, rejenerasyonu sağlayacak oligodendrosit hücrelerinin sayıca ve aktivasyon artışı için yeterli süreyi tanımakla mümkün olabilir. Ancak ağır bası grubunda aksonal hasar geri dönüşümsüz olduğu için remiyelinizasyon sürecinin başlamayacağı öngörülmektedir. Bunların sonucunda demiyelinizasyonu takiben, remiyelinizasyon süreci için daha uzun bir süre takip edilmesi gerektiği sonucuna varıldı. Kliniğimizde DTI ile yapılan ikinci çalışmada, kompresyon etkeni ortadan kaldırıldıktan sonraki remiyelinizasyon sonuçları gösterilmiş ve bası etkisi ortadan kaldırıldıktan sonra ilk 1 yıllık sürecin aksonal iyileşme açısından en önemli zaman aralığı olduğu gösterilmiştir[20].

Bizim çalışmada optik kiazmada dejenerasyon oluşturan modellerden farklı olarak burrhole bregmaya açılmayıp, 6,2 mm önünden yaklaşık olarak iki optik kürenin arasından açıldı. Minimal invaziv bir teknik amaçlanarak beyin parankimine hasarı minimal düzeyde tutuldu. Hayvanlarda katatere hiç reaksiyon gelişmemiş olup bir motor defisit ve mortaliteye sebep olmamıştır. Hayvan kayıp sayısının düşük olması, postop dönemde ratların takiplerinde aktivitelerini azaltmaması ve histopatolojik incelemelerde her deney gurubunda Wallerian dejenerasyonunun gösterilmesi deneyin uygulanabilir olduğunu göstermektedir. Ayrıca ileride yapılacak çalışmalarda benzer kataterler yardımıyla optik sinirin direk sinirsel elektrik aktivitesi ölçülebilir ve lezyona yönelik hedef tedavilerde kullanılabilir.

Uygulanan deneysel modelin histopatolojik incelemelerinde sadece bası miktarına göre demiyelinizasyon sonuçları değerlendirildi. Ancak remiyelinizasyon gözlenebilmesi için sağlanacak süre değerlendirilemedi ve sonuçlar tek bir parametre üzerinden değerlendirildi. Daha sonraki çalışmalarda, remiyelinizasyon sürecinde etkili olan parametreler artırılabilir, kataterin etki ettiği sinirsel yapılar metilen mavisi ile işaretlenebilir, kataterin yaptığı basınç sayısal olarak ölçülebilir, deneysel gruplar lisesitin dejenerasyon modeliyle karşılaştırılabilir, hayvanlarda görme duyusu VEP, OCT ve DTI ile takip edilebilir.

Optik sinire toksik ve kimyasal ajanlarla hasar vermeden, sadece bası etkisi ile dejenerasyon oluşturan bu teknik; MS ve Alzhemir hastalarından farklı olarak, tümöral basıya bağlı oluşan Wallerian dejenerasyonunu daha net gösterdi ve remiyelinizasyonu sağlayabilecek ve hızlandırabilecek tedavi protokollerini belirleyen deneylere gelecekte yön verecektir.

6.ÖZET VE SONUÇLAR

Giriş ve amaç: Sinir sisteminin rejenerasyon yeteneğinin kısıtlı olması, deneysel ve klinik olarak birçok çalışmanın ilgi alanı olmuştur. Santral sinir sisteminde; rejenere olan akson ve glial dokunun kolayca incelenebilir olması nedeniyle optik sinir, dejenerasyon modellerinde sık kullanılmaktadır. Bu çalışmanın amacı; yeni bir optik sinir dejenerasyon modeli sunarak, kitlesel basıya sekonder gelişen demiyelinizasyonun gösterilmesi ve özellikle sellar lezyonların eksizyonu sonrası optik sinir rejenerasyonunu hızlandıracak klinik çalışmalara yön vermektir.

Gereç ve yöntem: Bu çalışma kırk adet Wistar albino sıçanları ile dört deney ve bir kontrol grubu oluşturularak yapıldı. Kontrol grubu dekapite edilerek optik sinirleri diseke edilerek çıkarıldı. Diğer gruptaki hayvanlar genel anestezi altında stereotaksi cihazından fikse edildi ve kranial atlas koordinatlarına göre bragminin 6,2mm önüne burrhole açılarak optik kiazma altına balon katater yerleştirildi. Demiyelinizasyon grubu 10.gün dekapite edildi. Remiyelinizasyon gruplarında ise katater 10.gün çıkarıldı ve hayvanlar bu işlemten 10 gün sora dekapite edildi. Gruplardan alınan optik sinir örnekleri gluseraldehitli solüsyona konuldu ve elektron mikroskobunda incelendi.

Bulgular: Kontrol hariç, hafif ve ağır demiyelinizasyon ve remiyelinizasyon gruplarının hepsinde demiyelinizasyon, dejenerasyon ve miyelin kaybı, miyelin lamina ayrışması, aksonlarda ve glialarda vakuolizasyon gözlemlendi. Hafif bası sonrası değerlendirilen Grup 2 ve 4'te dejenerasyon orta şiddette izlenirken, Grup 3 ve 5'te koyu akson hasarlarının eşlik ettiği Wallerian dejenerasyonu hasarlarını gösteren siddetli dejenerasyon gözlemlendi. Grup 5 haricinde ortamda oligodendrosit varlığı izlenirken, Grup 5'te oligodendrositler izlenmeyip eritrosit ve lenfosit çoğunluğu gözlemlendi.

Sonuç: Optik sinire kitlesel bası sonrası gelişen dejenerasyonu gösteren yeni bir modeli amaçlayan çalışmamız elektron mikroskobu altında incelenerek demiyelinizasyonu kontrol grubu hariç tüm gruplarda göstermiştir. Toksik ve kimyasal bir ajan kullanmadan dejenerasyonu göstereren bu yeni model, günümüzde hala anlaşılması güç olan remiyelinizasyon süreçleri için gelecekteki araştırmalara yön verecektir.

Anahtar kelimeler: Optik sinir, Optik demiyelinizasyon, Remiyelinizasyon, Nöral dejenerasyon

7. ABSTRACT

INTRODUCTION: The limited regeneration ability of the nervous system has been the subject of many experimental and clinical studies. In the central nervous system; The optic nerve is frequently used in degeneration models because regenerated axon and glial tissue can be easily examined. The aim of this study is; to demonstrate demyelination secondary to mass compression by presenting a new optic nerve degeneration model and to direct clinical studies that will accelerate optic nerve regeneration especially after excision of sellar lesions.

MATERIALS AND METHODS: This study was carried out with forty Wistar albino rats by forming four experimental and one control group. The control group was decapitated and removed by dissecting the optic nerves. The animals in the other group were fixed using the stereotaxy device under general anesthesia and a balloon catheter was placed under the optic chiasm by opening a burrhole 6,2 mm in front of the bregma according to the cranial atlas coordinates. The demyelination group was decapitated on the 10th day. In the remyelination groups, the catheter was removed on the 10th day and the animals were decapitated 10 days after this procedure. Optic nerve samples taken from the groups were placed in glacialdehyde solution and examined under electron microscope.

RESULTS: Demyelination, degeneration and loss of myelin, myelin lamina disintegration, and vacuolization of axons and glia were observed in all demyelination and remyelination groups after low and high compression, except the control group. While moderate degeneration was observed in Groups 2 and 4 evaluated after low compression, severe degeneration showing Wallerian degeneration damage accompanied by dark axon damage was observed in Groups 3 and 5. While oligodendrocytes were observed in the environment except for Group 5, oligodendrocytes were not observed in Group 5, but the majority of erythrocytes and lymphocytes were observed.

CONCLUSION: Our study aimed at a new model that shows degeneration that develops after tumoral compression on the optic nerve, examined under electron microscope and demonstrated demyelination in all groups except the control group. This new model, which demonstrates degeneration without the use of a toxic and chemical agent, will guide future research for remyelination processes that are still elusive today.

Keywords: Optic nerve, Optic demyelination, Remyelination, Neural degeneration

8.KAYNAKLAR

- [1] M. Kipp, T. Clarner, J. Dang, S. Copray, and C. Beyer, "The cuprizone animal model: New insights into an old story," *Acta Neuropathologica*. 2009, doi: 10.1007/s00401-009-0591-3.
- [2] K. Namekata, A. Kimura, C. Harada, H. Yoshida, Y. Matsumoto, and T. Harada, "Dock3 protects myelin in the cuprizone model for demyelination," *Cell Death Dis.*, 2014, doi: 10.1038/cddis.2014.357.
- [3] J. R. Plemel *et al.*, "Mechanisms of lysophosphatidylcholine-induced demyelination: A primary lipid disrupting myelinopathy," *Glia*, 2018, doi: 10.1002/glia.23245.
- [4] E. R. Laws, J. C. Trautmann, and R. W. Hollenhorst, "Transsphenoidal decompression of the optic nerve and chiasm. Visual results in 62 patients," *J. Neurosurg.*, 1977, doi: 10.3171/jns.1977.46.6.0717.
- [5] R. Foroozan, "Chiasmal syndromes," *Current Opinion in Ophthalmology*. 2003, doi: 10.1097/00055735-200312000-00002.
- [6] J. B. Kerrison, M. J. Lynn, C. A. Baer, S. A. Newman, V. Biousse, and N. J. Newman, "Stages of improvement in visual fields after pituitary tumor resection," *Am. J. Ophthalmol.*, 2000, doi: 10.1016/S0002-9394(00)00539-0.
- [7] C. H. Moon, S. C. Hwang, Y. H. Ohn, and T. K. Park, "The time course of visual field recovery and changes of retinal ganglion cells after optic chiasmal decompression," *Investig. Ophthalmol. Vis. Sci.*, 2011, doi: 10.1167/iovs.11-7450.
- [8] K. K. Gnanalingham, S. Bhattacharjee, R. Pennington, J. Ng, and N. Mendoza, "The time course of visual field recovery following transphenoidal surgery for pituitary adenomas: Predictive factors of a good outcome," *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*, 2005, doi: 10.1136/jnnp.2004.035576.
- [9] D. A. Jacobs and S. L. Galetta, "Neuro-ophthalmology for neuroradiologists," *American Journal of Neuroradiology*. 2007.
- [10] K. E. Jakobsson, B. Petruson, and B. Lindblom, "Dynamics of visual improvement following chiasmal decompression. Quantitative pre- and postoperative observations," *Acta Ophthalmol. Scand.*, 2002, doi: 10.1034/j.1600-0420.2002.800510.x.
- [11] I. H. Lee *et al.*, "Visual defects in patients with pituitary adenomas: The myth of

- bitemporal hemianopsia,” *Am. J. Roentgenol.*, 2015, doi: 10.2214/AJR.15.14527.
- [12] N. Baumann and D. Pham-Dinh, “Biology of oligodendrocyte and myelin in the mammalian central nervous system,” *Physiological Reviews*. 2001, doi: 10.1152/physrev.2001.81.2.871.
- [13] V. Ralevic and G. Burnstock, “Receptors for purines and pyrimidines,” *Pharmacological Reviews*. 1998, doi: 10.1007/978-3-642-28863-0_5.
- [14] S. C. Zhang, B. Ge, and I. D. Duncan, “Adult brain retains the potential to generate oligodendroglial progenitors with extensive myelination capacity,” *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.*, 1999, doi: 10.1073/pnas.96.7.4089.
- [15] V. V. Brinar, Ž. Petelin, M. Brinar, V. Djaković, I. Zadro, and D. Vranješ, “CNS demyelination in autoimmune diseases,” 2006, doi: 10.1016/j.clineuro.2005.11.025.
- [16] M. Götz and W. B. Huttner, “The cell biology of neurogenesis,” *Nature Reviews Molecular Cell Biology*. 2005, doi: 10.1038/nrm1739.
- [17] J. N. Peart and J. P. Headrick, “Adenosinergic cardioprotection: Multiple receptors, multiple pathways,” *Pharmacology and Therapeutics*. 2007, doi: 10.1016/j.pharmthera.2007.02.004.
- [18] H. S. Keirstead, “Stem cells for the treatment of myelin loss,” *Trends in Neurosciences*. 2005, doi: 10.1016/j.tins.2005.09.008.
- [19] I. Anik *et al.*, “Evaluation of early visual recovery in pituitary macroadenomas after endoscopic endonasal transphenoidal surgery: Quantitative assessment with diffusion tensor imaging (DTI),” *Acta Neurochir. (Wien)*., vol. 153, no. 4, pp. 831–842, 2011.
- [20] I. Anik *et al.*, “Visual Outcome of an Endoscopic Endonasal Transsphenoidal Approach in Pituitary Macroadenomas: Quantitative Assessment with Diffusion Tensor Imaging Early and Long-Term Results,” *World Neurosurg.*, 2018, doi: 10.1016/j.wneu.2018.01.134.
- [21] K. Arıncı and A. Elhan, “Anatomi, 2. Cilt, Güneş Kitapevi. Ankara. Başaran, M.(1989),” 1997.
- [22] H. Gray, P. L. Williams, and L. H. Bannister, “Gray’s Anatomy—The anatomical basis of medicine and surgery. 38,” *Edinburgh Churchill Livingst.*, vol. 19181995, 1995.

- [23] K. Arıncı, “Sobotta, İnsan Anatomisi Atlası,” *Beta basımevi; İstanbul*, 1994.
- [24] A. L. Wagner, F. R. Murtagh, K. S. Hazlett, and J. A. Arrington, “Measurement of the normal optic chiasm on coronal MR images,” *Am. J. Neuroradiol.*, 1997.
- [25] F. G. Gökmen, “Sistematik anatomi,” *İzmir: Güven Kitabevi*, vol. 97, no. 8, 2003.
- [26] S. G. Waxman, J. De Groot, and J. G. Chusid, *Correlative neuroanatomy*. Am Osteopathic Assoc, 1995.
- [27] P. woodford Barbara Young, Geraldine O’Dowd, *Wheater’s Functional Histology 6th Edition*. 2013.
- [28] A. G. Şeftalioğlu and Ö. İ. Embriyolojisi, “3. baskı, Ankara: Tıp & Teknik Yayıncılık Ltd.” Şti, 1998.
- [29] H. Embryology, “Human Embryology. WJ Larsen. Churchill Livingstone, Edinburgh. 479 pages.£ 33. ISBN.” .
- [30] C. R. Leeson, T. S. Leeson, and A. A. Paparo, *Textbook of histology*. WB Saunders Company, 1985.
- [31] R. V Krstic, *Human microscopic anatomy: an atlas for students of medicine and biology*. Springer Science & Business Media, 1991.
- [32] E. Karaöz, “Sindirim Sistemi Histolojisi,” *Özel Histoloji, Süleyman Demirel Üniversitesi Basımevi, Isparta*, 2002.
- [33] D. Taner, A. Atasever, and B. Durgun, *Fonksiyonel nöroanatomi*. ODTÜ Geliştirme Vakfı, 2008.
- [34] N. Ogata, M. Imaizumi, H. Kurokawa, M. Arichi, and M. Matsumura, “Optic nerve compression by normal carotid artery in patients with normal tension glaucoma,” *Br. J. Ophthalmol.*, vol. 89, no. 2, pp. 174–179, 2005.
- [35] D. C. Anthony and F. S. Vogel, “Peripheral nervous system,” *Anderson’s Pathol. ed*, vol. 10, pp. 2824–2826, 1996.
- [36] L. C. O. Junqueira and J. Carneiro, *Basic histology*, no. QL 807. B37 1980. 1980.
- [37] H. Fansa and G. Keilhoff, “Factors influencing nerve regeneration,” *Handchirurgie, Mikrochirurgie, Plast. Chir. Organ der Deutschsprachigen Arbeitsgemeinschaft für*

Handchirurgie Organ der Deutschsprachigen Arbeitsgemeinschaft für Mikrochirurgie der Peripher. Nerven und Gefässe Organ der V..., vol. 35, no. 2, pp. 72–82, 2003.

- [38] M. K. Giacci, C. A. Bartlett, M. Huynh, M. R. Kilburn, S. A. Dunlop, and M. Fitzgerald, “Three dimensional electron microscopy reveals changing axonal and myelin morphology along normal and partially injured optic nerves,” *Sci. Rep.*, 2018, doi: 10.1038/s41598-018-22361-2.
- [39] F. Xie, P. Liang, H. Fu, J. C. Zhang, and J. Chen, “Effects of normal aging on myelin sheath ultrastructures in the somatic sensorimotor system of rats,” *Mol. Med. Rep.*, 2014, doi: 10.3892/mmr.2014.2228.
- [40] E. M. Tanaka and P. Ferretti, “Considering the evolution of regeneration in the central nervous system,” *Nature Reviews Neuroscience*. 2009, doi: 10.1038/nrn2707.
- [41] M. Dubois-Dalcq, C. Ffrench-Constant, and R. J. M. Franklin, “Enhancing central nervous system remyelination in multiple sclerosis,” *Neuron*. 2005, doi: 10.1016/j.neuron.2005.09.004.
- [42] R. E. Clifford-Jones, D. N. Landon, and W. I. McDonald, “Remyelination during optic nerve compression.,” *Trans. Ophthalmol. Soc. U. K.*, 1980.
- [43] R. E. Clifford-Jones, W. I. McDonald, and D. N. Landon, “Chronic Optic Nerve Compression An Experimental Study,” *Brain*, vol. 108, no. 1, pp. 241–262, 1985.
- [44] K. J. Smith, W. F. Blakemore, and W. I. Mcdonald, “The restoration of conduction by central remyelination,” *Brain*, 1981, doi: 10.1093/brain/104.2.383.
- [45] L. J. Cottee, C. Daniel, W. S. Loh, B. M. Harrison, and W. Burke, “Remyelination and recovery of conduction in cat optic nerve after demyelination by pressure,” *Exp. Neurol.*, 2003, doi: 10.1016/S0014-4886(03)00310-8.
- [46] S. M. Hall, “The effect of injections of lysophosphatidyl choline into white matter of the adult mouse spinal cord.,” *J. Cell Sci.*, 1972.
- [47] S. A. Shields, J. M. Gilson, W. F. Blakemore, and R. J. M. Franklin, “Remyelination occurs as extensively but more slowly in old rats compared to young rats following gliotoxin-induced CNS demyelination,” *Glia*, 1999, doi: 10.1002/(SICI)1098-1136(199910)28:1<77::AID-GLIA9>3.0.CO;2-F.

- [48] W. F. BLAKEMORE, "OBSERVATIONS ON REMYELINATION IN THE RABBIT SPINAL CORD FOLLOWING DEMYELINATION INDUCED BY LYSOLECITHIN," *Neuropathol. Appl. Neurobiol.*, 1978, doi: 10.1111/j.1365-2990.1978.tb00528.x.
- [49] F. Lachapelle *et al.*, "Failure of remyelination in the nonhuman primate optic nerve," *Brain Pathol.*, 2005, doi: 10.1111/j.1750-3639.2005.tb00521.x.
- [50] Y. You, V. K. Gupta, N. Chitranshi, B. Reedman, A. Klistorner, and S. L. Graham, "Visual evoked potential recording in a rat model of experimental optic nerve demyelination," *JoVE (Journal Vis. Exp.*, no. 101, p. e52934, 2015.
- [51] J. R. Heckenlively, G. B. Arden, and M. Bach, *Principles and practice of clinical electrophysiology of vision*. MIT press, 2006.
- [52] A. M. Halliday, W. I. McDonald, and J. Mushin, "Delayed visual evoked response in optic neuritis," *Lancet*, vol. 299, no. 7758, pp. 982–985, 1972.
- [53] J. J. Park, B. T. Soetikno, and A. A. Fawzi, "Characterization of the middle capillary plexus using optical coherence tomography angiography in healthy and diabetic eyes," *Retina*, vol. 36, no. 11, p. 2039, 2016.
- [54] H. Yamada *et al.*, "Diffusion tensor imaging of the optic chiasm in patients with intra- or parasellar tumor using readout-segmented echo-planar," *Magn. Reson. Imaging*, vol. 34, no. 5, pp. 654–661, 2016.