

**T.C.
GAZİ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
BEYİN VE SİNİR CERRAHİSİ ANABİLİM DALI**

**PERİFERİK SİNİR YARALANMALARININ ONARIMINDA
KOLLOJEN BİYOMATRİKS VE OMENTUM GREFTİNİN
SİNİR REJENERASYONU ÜZERİNE ETKİLERİNİN
KARŞILAŞTIRILMASI**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Duran Berker CEMİL

**TEZ DANIŞMANI
Doç. Dr. Memduh KAYMAZ**

ANKARA – 2007

ÖNSÖZ

Bu çalışmanın yapılabilmesinde büyük katkıları olan, fikir aşamasından itibaren her basamakta bilimsel ve teknik bilgilerinden faydalandığım, tez danışmanım Sayın Doç. Dr. Memduh Kaymaz'a sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Aynı zamanda, tez çalışmalarım sırasında, değerli görüşlerini ve hoşgörülerini esirgemeyen Anabilim Dalı Başkanımız Sayın Prof. Dr. Şükrü Aykol'a, Sayın Prof. Dr. Necdet Çeviker'e, Sayın Prof. Dr. Aydın Paşaoğlu'na, Sayın Prof. Dr. Kemali Baykaner'e, Sayın Prof. Dr. Toygun Orbay'a, Sayın Doç. Dr. Fikret Doğulu'ya, Sayın Yard. Doç. Dr. Gökhan Kurt'a, mikrocerrahi konusunda bana büyük katkıları olan Sayın Uzm. Dr. Namık Öztanır'a ve Sayın Uzm. Dr. Hakan Emmez'e, yardımları ve işgücü ile çalışmanın yürütülmesine destek olan Sayın Uzm. Dr. Önder Karaaslan'a ve Sayın Dr. Hakan Nurata'ya, Cerrahi Araştırma Laboratuvarı'nın olanaklarından yararlanmamı sağlayan Gazi Üniversitesi Deneysel Araştırma Merkezi Tıbbi ve Cerrahi Komisyonu üyelerine, histopatolojik değerlendirmelere ışık tutan Hacettepe Üniversitesi Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı Öğretim Üyesi Sayın Doç. Dr. Figen Kaymaz'a ve görüntü-analiz sistemini kullanmış olduğum BAB Yazılım Donanım Mühendislik ve Medikal Cihazlar Ltd. Sti. sahibi Sayın Babacan Uğur'a, Sayın Biyolog Fulya İşgör'e, elektronöromiyografik çalışmalara destek olan Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı Öğretim Üyesi Sayın Prof. Dr. Mehmet Beyazova'ya ve elektronöromiyografik çalışmalarımın yürütülmesinde yardımcı olan Sayın Uzm. Dr. Durukan Türe'ye, istatistiksel incelemelerdeki katkılarından dolayı Sayın İstatistikçi Banu Çevirgen'e, başta Sayın Prof. Dr. Engin Çalgüner'e, Sayın Vet. Dr. Zafer Kutay Coşkun'a ve Sayın Vet. Dr. Şeyda Diker olmak üzere çalışmanın gerçekleştirildiği Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Laboratuar Hayvanları Yetiştirme ve Deneysel Araştırma Merkezinin tüm çalışanlarına ve desteklerini her zaman hissettiğim tüm araştırma görevlisi arkadaşlarıma teşekkür ederim.

Dr. Duran Berker CEMİL

İÇİNDEKİLER

I. GİRİŞ.....	1
II. GENEL BİLGİLER	4
III. GEREÇ ve YÖNTEM	45
IV. BULGULAR	63
V. TARTIŞMA ve SONUÇ	77
VI. ÖZET.....	86
VII. SUMMARY	87
VIII. KAYNAKLAR	88

I. GİRİŞ

Periferik sinir sistemi, merkezi sinir sistemine duysal bilgi taşıyan periferik sinirler ve iskelet kaslarını innerve eden motor sinirlerden oluşan somatik sinir sistemi ile salgı bezlerini ve iç organların düz kaslarını kontrol eden otonom sinir sisteminden oluşmaktadır. Periferik sinirler oldukça uzun olan seyirleri nedeniyle değişik bölgelerde travmaya maruz kalırlar. Periferik sinir yapısını oluşturan nöronların hücre gövdeleri, motor nöronlar için medulla spinaliste, duysal nöronlar için arka kök ganglionunda ve sempatik nöronlar için sempatik ganglionda yer almaktadır.

Periferik sinir yaralanmalarının başlıca nedenleri; künt ve kesici travmalar, ateşli silah yaralanmaları, vasküler travma ve bası ile oluşan iskemi, ısı, elektrik, enjeksiyon, enfeksiyon, inflamasyon ve iyonize radyasyondur. Yaralanmanın nedeninden bağımsız olarak sinir dokusunda iyileşmenin tam olmaması veya sinirin anormal rejenerasyonu, sıklıkla fonksiyonel kayıp ve ağrı ile sonuçlanmaktadır. Bu nedenle tedavideki ana amaç, sinir bütünlüğünü tekrar sağlayarak, iletimin geri dönüşünü ve kaybolan motor veya duyu fonksiyonlarını yeniden kazanmaktır. Periferik sinir yaralanmaları sonrasında sinir onarımının amacı, sütür hattında minimal sinir lifi kaybı ile rejenere olan lifleri başarılı bir şekilde distal sinir ucuyla buluşturmaktır. Sinir onarımının sonuçları; yaralanmanın tipi, lokalizasyonu, derecesi, seviyesi, cerrahi teknik ve hastaya bağlı faktörler olmak üzere pek çok faktörden etkilenmektedir.

Tedavisi planlanan sinir uçlarının gerginlik olmadan bir araya getirilebilmesi ve sinir uçları arasında defekt bulunmaması ‘primer’ onarıma olanak sağlamaktadır. Primer onarımın mümkün olduğu durumlarda bile, onarım bölgesinde gelişen fibrozis ve rejenere

aksonların epinöriyum dışına çıkmasıyla meydana gelen nöroma oluşumu, rejenerasyonu olumsuz yönde etkileyebilir ve fonksiyonların dönüşü yeterli düzeyde olmayabilir. Cerrahi başarıyı artırmak için farklı dikiş materyalleri tanımlanmış, lazer, hiperbarik oksijen uygulaması, radyasyon veya manyetik alan gibi farklı onarım teknikleri denenmiştir. Ayrıca sistemik olarak kullanılan birçok ilaç veya hormonun bu alandaki etkisi araştırılmıştır. Onarım hattında kesik sinir uçlarının arter, ven, fasya, epinöral tüp, prezerve dura, pseudosinovya, laktat polimerleri, polietilen, kauçuk, tantalyum ve silikon gibi sentetik ve sentetik olmayan materyaller ile sarılması denenmiş, fakat rutin klinik uygulamaya geçememiştir.

Bunların yanında, üzerinde çalışılan bir diğer konu da, aynı amaçla anastomoz sonrası onarım hattına topikal olarak uygulanan tedaviler ile ilgilidir. Trombositten zengin plazma (PRP), tiroid hormonu, insan amnion sıvısı, hyalüronik asit, aprotinin, mitomisin-C, sinir büyüme faktörü (NGF) gibi nörotropik faktörler ve diğer birçok büyüme faktörü bu amaçla denenilen maddelerden sadece birkaçıdır.

Transekte olmuş periferik sinirin revaskülarizasyonu, siniri besleyen damarlardan ve çevre dokulardan başlamaktadır. Vaskülarizasyonun erken başlaması akson rejenerasyonunu arttırmaktadır. Omentum, kısa laparotomi insizyonları ile elde edilebilen, nörotropik faktörlerden zengin, geniş vasküler kapasitesi olan otojen bir dokudur. Bu nedenle klinik olarak omentum pediküllü greft şeklinde beyin, kalp ve kemik revaskülarizasyonunda kullanılmıştır. Omentumun endotelial hücreleri özellikle “vasküler endotelial growth faktörler” (VEGF) başta olmak üzere çok sayıda büyüme faktörleri sentezlemektedirler. Ayrıca omentum greftlerinin sinir rejenerasyonunu arttırıcı özellikleri olduğu düşünülmektedir.

Sinir defektlerinin onarımında bugüne kadar denenmiş stratejilerin içerisinde sinir olmayan materyaller tüp şeklinde kullanılarak aralığın kapanmasında kullanılmıştır. Defektlerin köprü oluşturarak tamirinde kan damarları, iskelet kasları gibi biyolojik materyaller yanında polietilen tüpler, silikon tüpler, politetrafluroetilen tüpler, poliglikolik asit tüpleri gibi sentetik materyaller de kullanılmıştır. Günümüzde pek çok tipte materyal dura tamirinde kullanılmasına rağmen henüz ideal bir dura tamir materyali bulunamamıştır. Tissudura at tendonundan elde edilen, dura tamirinde kullanılmak üzere üretilen, kollajen biyomatrikstir.

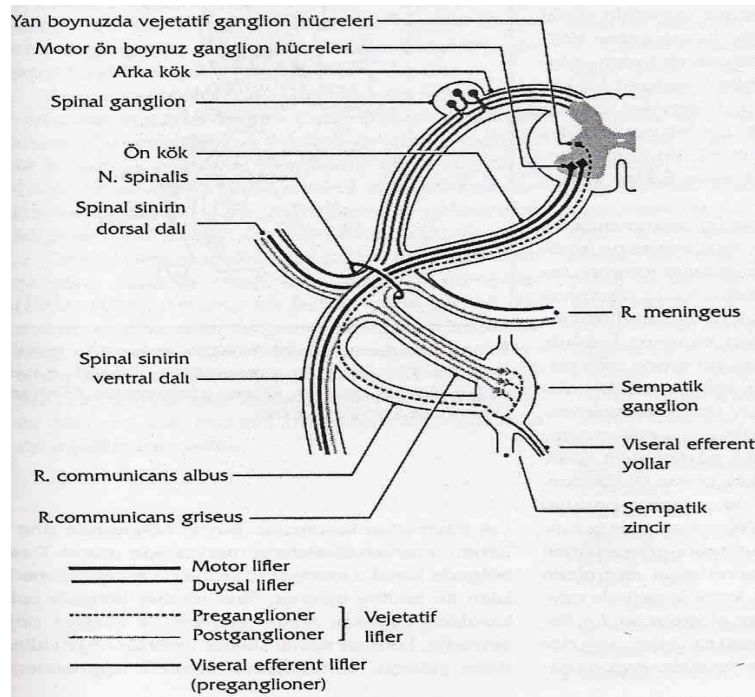
Sinir rejenerasyonu için önemi bilinen nörotropik faktörlerden zengin olan omentum dokusunun ve kollajen biyomatriks'in (Tissudura) periferik sinir rejenerasyonu üzerine etkileri çok fazla bilinmemektedir. Bu çalışmada, deneysel bir model oluşturularak, yüksek oranda büyüme faktörleri içerdiği bilinen omentumun ve kollajen biyomatriks'in sinir iyileşmesi üzerine olan etkilerinin araştırılması ve karşılaştırılması amaçlanmıştır.

II. GENEL BİLGİLER

PERİFERİK SİNİR ANATOMİSİ

Periferik sinir sistemi, periferik hedef organlar ile santral sinir sistemi arasında çift yönlü uyarı iletimini sağlar. Motor, duyu ve otonom olmak üzere 3 tip periferik sinir bulunmaktadır. Bunlardan motor sinirlerin hücre gövdeleri medulla spinalis ön boynuzunda, duyu sinirlerinin hücre gövdeleri ise dorsal spinal arka kökler içerisinde yerleşmiştir. Afferent uyarılar arka boynuzdan, efferent uyarılar ise ön boynuzdan iletilirler.

Duyusal ve motor lifler içeren periferik sinirler, dorsal ve ventral spinal köklerin birleşmesinden oluşmaktadır (**Şekil 1**). Otonom sinir sistemine ait nöronlar ise santral sinir sistemi içinde ve dışında bulunan nükleus ve ganglionlarda toplanmışlardır.



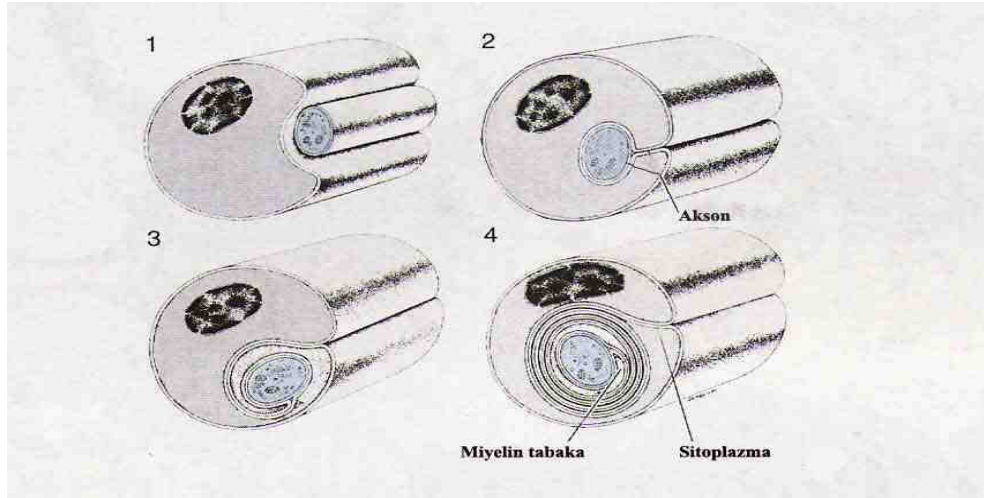
Şekil 1: Spinal sinir kökleri ve dallarının şematik resmi (Mumenthaler M, Stöhr M, Müler-Vahl H: Spinal Sinir Kök Lezyonlarında Klinik: Periferik Sinir Lezyonları ve Radiküler Sendromlar. 8. Baskı. Börü ÜT (Çeviri Editörü) Nobel Tıp Kitapevleri, İstanbul 2005, S: 113)

Nöronların hücre gövdelerine ‘soma’ veya ‘perikaryon’ denir. Hücre gövdesi nöronun metabolik ve genetik merkezidir. Nöronun hücre gövdesi nükleus, nükleolus ve protein sentezinden sorumlu apparatus olan Nissle cisimcikleri’ni (ribozomlu endoplazmik retikulum) içerir (82). Sitoplazma içerisinde bulunan diğer önemli bir yapı da, dendrit ve aksonların sonlarına kadar uzanan, nörotübül ve nörofilamentlerden oluşan nörofibrillerdir. Bunlar metabolitlerin taşınmasında, hücre şeklinin korunması ve desteklenmesinde görev alan yapılardır.

Nöronun bilgi alıcısı olan bölgeleri dendritler ve hücre gövdeleridir. Aksonlar ise tek ve daha uzun olan uzantılardır. Aksonların primer görevi sinirsel uyarıyı periferdeki kas dokusuna aksiyon potansiyeli olarak taşımaktır. Genellikle düzgün kontürlü ve uniform yapıda olan aksonların ortalama çapları 1-24 μm arasında değişmekteyken, uzunlukları 50 μm ’den birkaç metreye kadar uzayabilmektedir. Nöronlar bu uzantılarının sayısı, uzunluk ve şekline göre unipolar, bipolar ve multipolar olmak üzere 3 gruba ayrılırlar.

Nöronların çoğu tek bir aksone sahiptir. Akson, ‘aksolemma’ denilen membran ile çevrelenmiş silindirik tüp biçimli sitoplazmadan oluşmuştur. Hücre sitoplazmasının akson içerisindeki eşdeğeri ise “aksoplazma” adını almıştır. Nörofilamentler ile mikrotübülleri içeren hücre iskeleti (cytoskeleton) akson boyunca uzanır. Mikrotübüller, hızlı aksonal transport için bir iskelet oluştururlar (82). Buna karşı hücre gövdesinde ve dendritlerde bulunan Nissle cisimcikleri aksonlarda bulunmaz.

Aksonların çoğu miyelin ile sarılıdır. Myelin, merkezi sinir sisteminde oligodendrositler, periferik sinir sisteminde ise Schwann hücreleri tarafından yapılır ve lipid bakımından zengin membranın oluşturduğu çok sayıda konsantrik tabakadan meydana gelir (**Şekil 2**).



Şekil 2: Periferik sinirin miyelin yapısı (Waxman SG: Sinir Dokusu: Korrelatif Nöroanatomi. 24. Baskı. Yıldırım M (Çeviri Editörü) Nobel Tıp Kitapevleri, İstanbul 2002, S: 13)

Miyelinli liflerde her akson tek bir Schwann hücresi tarafından sarılırken, miyelinsiz liflerde bir Schwann hücresi birden fazla aksonu çevrelemektedir. Ayrıca Schwann hücreleri tarafından üretilen ve temel olarak ekstraselüler matriks proteinlerinden (kollajen tip IV ve laminin) oluşan bir bazal membran sinir lifini çevrelemektedir ve bunun laminar yapının rejenerasyonu için önemi büyüktür (22).

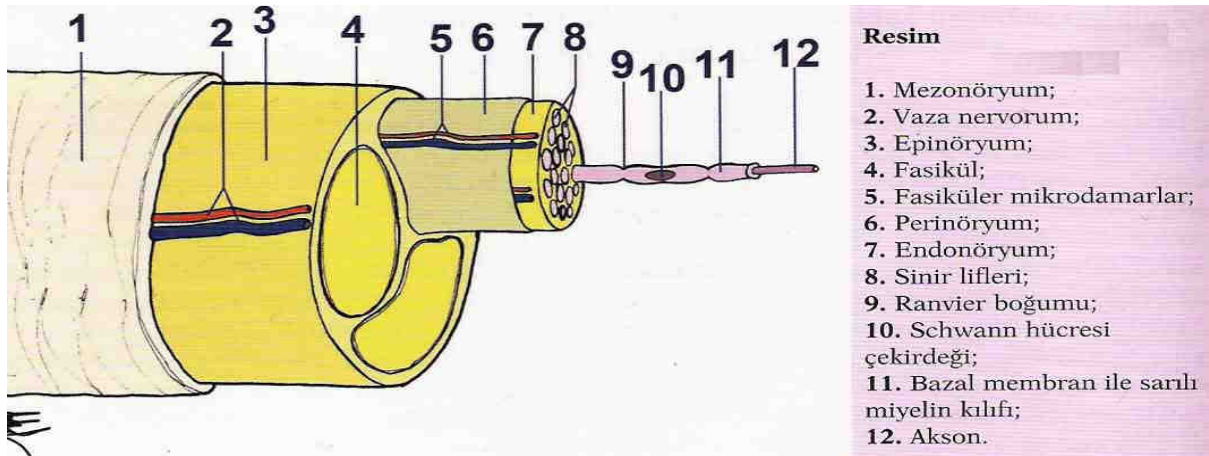
Schwann hücreleri nöral krestten kaynaklanırlar. Fetal yaşamın 4. ayının başında, birçok sinir lifi miyelin birikimine bağlı olarak beyazımsı bir görünüme bürünmeye başlar (67). Miyelin, yapısı diğer plazma membranlarına benzemekle birlikte, içeriği nedeniyle diğerlerinden farklıdır. Biyokimyasal olarak % 75 lipid ve % 25 proteinden meydana gelmektedir. Miyelin içerisinde bulunan lipidlerin % 20-30'unu oluşturan kolesterol multilameller yapının stabilizasyonunu sağlamaktadır. Miyelin içeriğindeki diğer lipidler ise glikolipid yapısında olan galaktoserebrosid, sülfatid ve gangliosidlerdir. Benzer şekilde periferik sinirlerin miyelin yapısı ile santral sinir sistemi miyelini arasında da farklar

bulunmaktadır. Periferik miyelin dokusunda santraldekine göre sfingomiyelin, kolin ve gliserofosfatid oranı daha fazla, galaktoserebrozid oranı ise daha azdır. Proteinler ise çoğunlukla glikoprotein yapıdadır. Po, PMP22, MAG, epitelyal kadherin ve periaksin baskın olarak bulunan glikoproteinlerdir (30).

Bir sinirin miyelinli olması aksiyon potansiyelinin iletim hızını artırmaktadır. 1µm'den küçük aksonlar genellikle miyelinsiz iken, büyük çaplı somatik sinir liflerinin hemen hepsi miyelinlidir. Memelilerde dorsal spinal köklerin ve kutanöz sinirlerin yaklaşık %75'i, kas liflerinin %50'si ve postganglionik otonomik liflerin tamamına yakını miyelinsizdir.

Sinir lifleri iletim hızları ve çaplarına göre 3 gruba ayrılmışlardır. Bunlar A grubu lifler, B grubu lifler ve C grubu liflerdir. A grubu lifler, miyelinli somatik afferent ve efferent liflerden oluşur. B grubu lifler ise miyelinli pregangliyonik otonomik lifleri içerir. C grubu lifler, en ince çaplı ve en yavaş iletim sağlayan liflerdir. Miyelinsiz somatik ve visseral afferent lifler ile postgangliyonik sempatik lifler bu gruptadır.

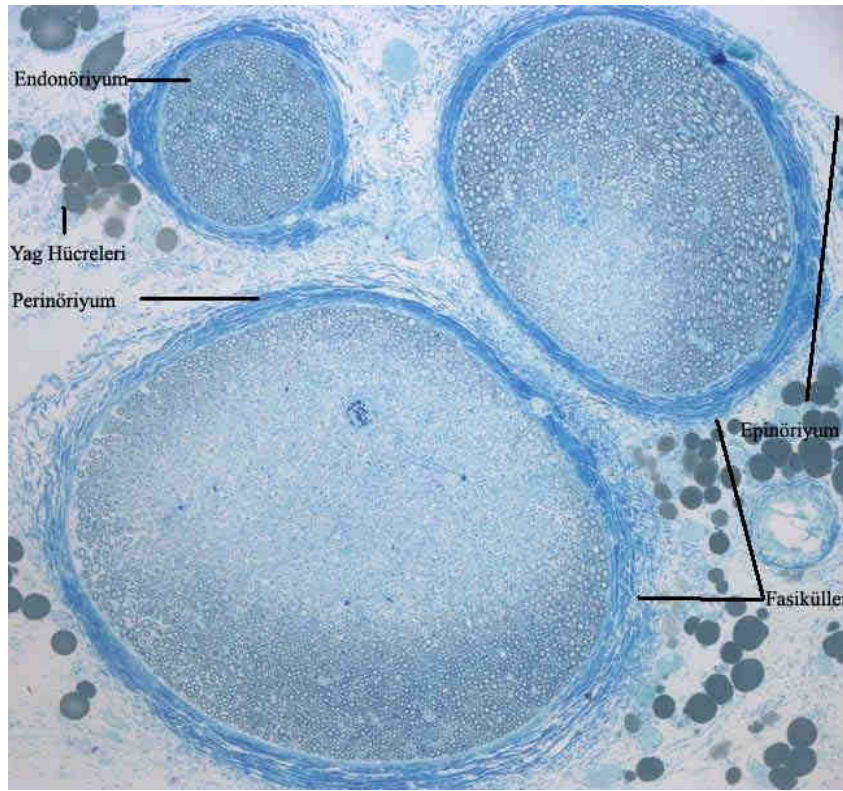
Miyelin kılıfı, myelinin olmadığı ve Ranvier boğumları denen 1 µm uzunluğundaki küçük aralıklarla yaklaşık 1 mm uzunluğundaki segmentlere bölünür (**Şekil 3**). Her iki Ranvier düğümü arasında kalan ve aksonun tek bir Schwann hücresi ile temasta olduğu bölgeye ise "internod" adı verilir (46). Yalıtkan miyelin boyunca iletilen impulslar "Ranvier düğümü" adı verilen bu alanlarda bir sıçrama (Saltatorik İletim) yaparak bir sonraki miyelin kılıfa geçerler. Bu saltatuar ileti şeklinin önemli sonuçları vardır. Birincisi myelin, uyarı ileti için gereken enerjiyi düşürür ve ikincisi artmış akım hızı oluşturur (46).



Şekil 3: Normal periferik sinir anatomisi (Bayramiçli M: Sinirde Mikrocerrahi Çalışması: Deneysel Mikrocerrahi. 1. Baskı. Argos, İstanbul 2005, S: 340).

Sinir kesit alanının % 20–80 kadarını bağ dokusu oluşturmaktadır ve bu oran sinire ve yer aldığı bölgeye göre değişmektedir. Periferik sinirler 3 ayrı destek bağ doku tabakası ile çevrelenmişlerdir (**Şekil 4**). Sinirler, dıştan sinir lifi demetlerinin arasını da dolduran fibröz bağ dokusundan oluşmuş ‘epinörium’ denilen fibröz bir kılıfla sarılmıştır. Epinörium, kollajen tip I ve III, fibroblastlar ve değişen oranlarda yağ dokusundan meydana gelmiştir. Görevi, fasikülleri ekstremitte hareketleri sırasındaki travmalardan korumaktır. Bu nedenle özellikle eklem bölgelerinde daha kalın bir yapıya sahiptir. Epinöriumun kalınlığı sinirin tipi, seviyesi ve bireylere göre farklılık göstermektedir. Toplam sinir kesit alanının %35-75’i arasında değişen bu kalınlık distale gittikçe azalmaktadır. Fonksiyonel olarak iki tabakadan oluşan epinöriumun dışta yer alan tabakası “eksternal (epifasiküler) epinörium” fasiküller üzerinden kolaylıkla ayrılabilen ve paranörium olarak da bilinen bağ dokusu yapısında bir kılıftır. “Internal (interfasiküler) epinörium” ise derin tabakasıdır ve bu tabaka fasiküllerin etrafını tek tek sararak fasikülleri gevşekçe bir arada tutar (76). Her bir demet de epitel benzeri yassı hücrelerden oluşan perinörium ile çevrilidir. Perinörium dallarındaki bu hücreler kenar kısımlarından sıkı birleşmelerle birleşir ve perinöriumdan makromoleküllerin

geçişini engelleyen bir bariyer oluşturur. Perinöral kılıf içinde Schwann hücreleriyle sarılı aksonlar ve onları çevreleyen mezoderm kaynaklı ince bağ dokusu endonörium vardır. Endonörium, mukopolisakkarit temel madde içerisinde yer alan kollajen ve retiküler lifler, fibroblastlar, makrofajlar, mast hücreleri ve kapiller sistemden oluşan bir bağ dokudur. Buna karşın elastin içermemektedir (51,64).



Şekil 4: Sinir kılıfları

Periferik sinirler fasiküler yapılarına göre üç ana gruba ayrılırlar.

1. Monofasiküler sinir: Birçok sinir lifi içeren tek bir fasikül bulunur.
2. Oligofasiküler sinir: Birkaç büyük fasikülden oluşan sinirdir.

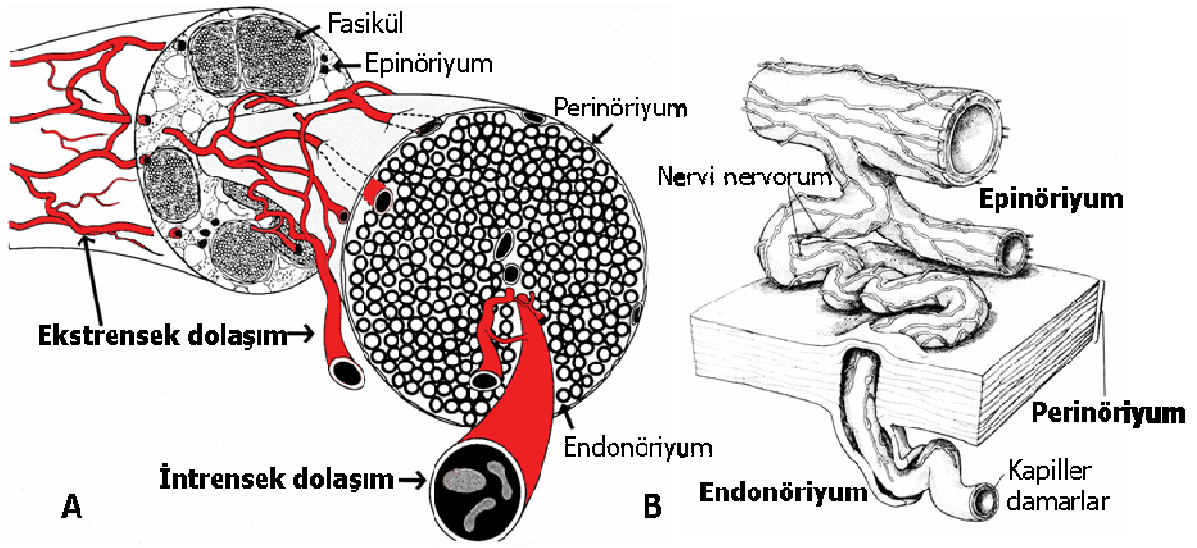
3. Polifasiküler sinir: Çok sayıda fasikülден oluşur. Fasiküller, gruplar halinde veya grup oluşturmaksızın bir arada bulunabilirler.

PERİFERİK SİNİR MİKROVASKÜLER ANATOMİSİ

Periferik sinirler, enerjiyi epinörium, perinörium ve endonörium tabakalarında bulunan ve birbirleriyle ileri derecede bağlantıları olan bir vasküler sistem sayesinde sağlarlar (35). Periferik sinirlerin vaskülarizasyonunda ekstrensek ve intrensek olmak üzere başlıca iki sistem görev almaktadır (**Şekil 5A**).

İntrensek sistem epinörium, perinörium ve endonörium içerisinde yer alan vasküler pleksuslardan meydana gelmektedir. Bu iki sistem arasındaki denge ve kompanzatuvar mekanizmalar, siniri vasküler dolaşım problemlerine karşı korumaktadır (5). Mezonörium, kan damarlarını ve epinöriyumu çevreleyen ayrı, gevşek bir kılıf olarak tanımlanmış olmasına rağmen, ayrı bir yapı olmayıp bir diseksiyon artefaktı olabileceği de ileri sürülmüştür (13). Mezonörium içerisinde longitudinal olarak uzanan damarlar, mezonöriyumu delerek intrensek sistem ile bağlantılar yaparlar.

Ekstrensek sistem, sinirin dış yüzeyindeki gevşek adventisyal doku içerisinde bulunan damarlardan oluşmaktadır. Vasa nervorum olarak adlandırılan bu damarlar, sinirlere yandaş olarak seyreden damarlardan gelen besleyici dalcıklardır ve mezonörium denilen gevşek bir kılıf içerisinde seyretmektedirler.



Şekil 5: Periferik sinirlerin mikrovasküler dolaşımı (Myers RR: Morphology of the peripheral nervous system and its relationship to neuropathic pain: Anesthesia: Biologic Foundations. Yaksh TL, Lynch III C, Zapol WM, Maze M, Biebuyck JF, Saidman LJ (Eds) Lippincott-Raven, Philadelphia 1998, S: 490-491).

Epinöriyumun derin ve yüzeyel katları içerisinde uzanım gösteren epinöral damarlar, her fasikül veya fasikül demetine besleyici dallar gönderirken aynı zamanda değişik seviyelerde perinöral vasküler pleksus ile de anastomozlar yapmaktadır. Uzunlamasına seyreden perinöral damarlar birçok alanda oblik olarak perinöriyumun iç tabakasını delerek endonöral aralığa geçerler ve endonöral vasküler pleksusu oluştururlar. Endonöral vasküler pleksustaki kapillerlerin çapı, kas lifleri içerisindeki 3–6 μm 'lik kapillerler ile kıyaslandığında oldukça geniştir. 6–10 μm çapındaki bu kapillerlerin sıkı endotelial bağlantıları, kan-sinir bariyerinin korunmasında önem arz etmektedir. Endonöral vasküler yatak, fasiküller boyunca devamlı bir anastomotik ağ oluşturmaktadır ve bu sayede sabit bir fasiküler kan akımı sağlanmaktadır (48). Bu bölgedeki dolaşım, perinöriyumun daha dış tabakalarında geçerli olan sempatik innervasyonun aksine lokal perfüzyon basıncı ile dengede tutulmaktadır (58). Periferik sinirler içerisinde longitudinal olarak uzanım gösteren

bu vasküler sistemler aynı zamanda sinüzoidal bir yapıya da sahiptirler (**Şekil 5B**). Bu sinüzoidal yapı, vasküler sistemin gerilme tarzı travmalarda hasar görmesini engellemektedir (58).

Klasik bir lenfatik sistem bulunmasa da, perinöriyumun dışında ve endonöriyumun içinde lenfatiklere benzer taşıma görevi yapan kanalların varlığı bilinmektedir. Ancak bunların epinöral alandaki gerçek lenfatiklerle bağlantılı olmadığı düşünülmektedir.

PERİFERİK SİNİR YARALANMALARI

Periferik sinir yaralanmasının şiddeti veya derecelendirmesi yaralanmaya sebep olan gücün büyüklüğü ve süresi ile ilişkilidir. Periferik sinir yaralanmalarında yapısal hasarın boyutunun değerlendirildiği, altta yatan travma mekanizmasının tanımlandığı, fonksiyonel sonucun önceden bilindiği ve uygun tedavi planının oluşturulduğu 2 tip sınıflama vardır (12):

1. Seddon sınıflaması: Periferik sinir yaralanmalarına ait ilk sınıflandırma 1941 yılında Cohen tarafından yapılmıştır ve daha sonra bu sınıflandırma 1947 yılında Seddon tarafından popüler hale getirilmiştir. Seddon sinir hasarını nöropraksi, aksonotmezis ve nörotmezis olarak 3 gruba ayırmıştır (76).

Nöropraksi, aksonal bütünlük bozulmaksızın sinir segmentindeki iletimin azalması veya tam olarak kesilmesidir. Gerçek bir rejenerasyonun olmadığı en hafif dereceli sinir yaralanmasıdır. Wallerian dejenerasyon yoktur. Sinir iletimi lezyonun proksimal ve distalinde korunmuştur ancak ileti lezyondan karşıya geçememektedir. Nöropraksi, direk

mekanik bası, vasküler olaya ikincil iskemi, metabolik yetersizlik ve sinirde demiyelinizasyona yol açan hastalıklar ve toksinlerden kaynaklanmaktadır. Metabolik yetersizlik düzeltilir ve remiyelinizasyon oluşturulur ise iletim yeniden sağlanmış olmaktadır. Nöropraksik yaralanmalar genellikle geri döner. Tam iyileşme günler ve haftalar içerisinde oluşmaktadır. Bu yaralanmalarda motor, proprioepsiyon, dokunma, sıcaklık duyusu, ağrı duyusu ve sempatik fonksiyon sırasıyla travmadan etkilenir. İyileşme genellikle bu sıralamanın tersi şeklinde olur.

Aksonotmezis, aksonal rejenerasyonu destekleyen çevre bağ dokusunun korunduğu, aksonların kesildiği, Wallerian dejenerasyonun olduğu, iyileşmenin tam olduğu ve nöropraksiye göre daha şiddetli derecede periferik sinir yaralanmasıdır, Aksonlarda distal Wallerian dejenerasyon oluşuktan sonra distaldeki sinirin direk olarak elektrik ile uyarılması sinir ileti ve adale uyarımına yol açmayacaktır. Travma yerine distal sinir iletimi travma sonrası 24-72 saat içinde kaybolmakta ve motor, duyu ve sempatik fonksiyonların tamamını içermektedir. Konnektif doku ağının korunması sonucu gelişen aksonal rejenerasyon aracılığıyla iyileşme sağlanmaktadır. Schwann hücreleri çoğalmakta ve rejenere olan aksonlar boyunca longitudinal kanallar (Bungner bandları) oluşturmaktadır. Aksonotmetik yaralanmalarda iyileşme, genellikle ay ve/veya aylar içerisinde oluşmaktadır. İyileşmenin zamanlaması ve derecesi, retrograd aksonal kaybın boyutu ve hedef adaleler ve/veya duysal son organların yeniden innerve ve rejenere olma zamanı gibi birkaç faktöre bağlıdır. Rejenerasyonun ilerlemesi duyu lifleri boyunca Tinnel bulgusunun ortaya konulması ile anlaşılmaktadır.

Nörotmezis, sinirin akson, myelin ve konnektif dokusunun parçalanması ile karakterize en şiddetli periferik sinir yaralanmasıdır. Bu nedenle rejenerasyon aracılığıyla

iyileşme gerçekleşmez. Bu derece yaralanmalar sinirin eksternal bütünlüğünün korunduğu sinir içi fibrozisle aksonal rejenerasyonun engellendiği yaralanmaları ve devamlılığı tam olarak kaybolan yaralanmaları içermektedir. Aksonal rejenerasyonda sinirin devamlılığını yeniden sağlamak için skar dokusunun cerrahi olarak kaldırılması gereklidir (12).

2. Sunderland sınıflaması: Sunderland 1951 yılında periferik sinir yaralanmalarını 5 derecede değerlendiren yeni bir sınıflandırma önermiştir (**Şekil 6**). Bu sınıflandırmada birinci ve ikinci derece yaralanma, Seddon sınıflamasındaki nöropraksi ve aksonotmezise karşılık gelmektedir.

1. derece yaralanma: Seddon sınıflamasındaki nöropraksiye eşdeğer olan bu tip hasarda, sinir dokusunun bütünlüğü devam etmektedir. Aksonlar ve sinir kılıf yapıları intaktır. Ancak travma alanındaki sinir segmentinde iletim kaybı söz konusudur. Elektrofizyolojik olarak tespit edilebilen bu iletim bloğu, sadece lezyon alanında sınırlıdır ve distalde iletim normaldir. Motor fonksiyonlarda daha fazla olmak üzere duyu ve motor kayıp gözlenir. Klinikte turnike kullanımı gibi lokal basınç yaratan durumlar ve kompresyon nöropatilerin erken dönemlerinde ortaya çıkan sinir hasarı bu grupta incelenmektedir. Altı, sekiz hafta içinde aksonal iletim tam olarak düzelir.

2. derece yaralanma: Seddon'un sınıflamasındaki aksonotmezise eşdeğerdir. Sinir kılıf yapıları sağlam olmakla birlikte, akson bütünlüğü kesintiye uğramıştır ve distal segmentte Wallerian dejenerasyon gelişir. Schwann hücre kılıfı sağlam olduğundan prognozu iyidir. Ancak iyileşme 1. derece hasara oranla daha uzun süre alır.

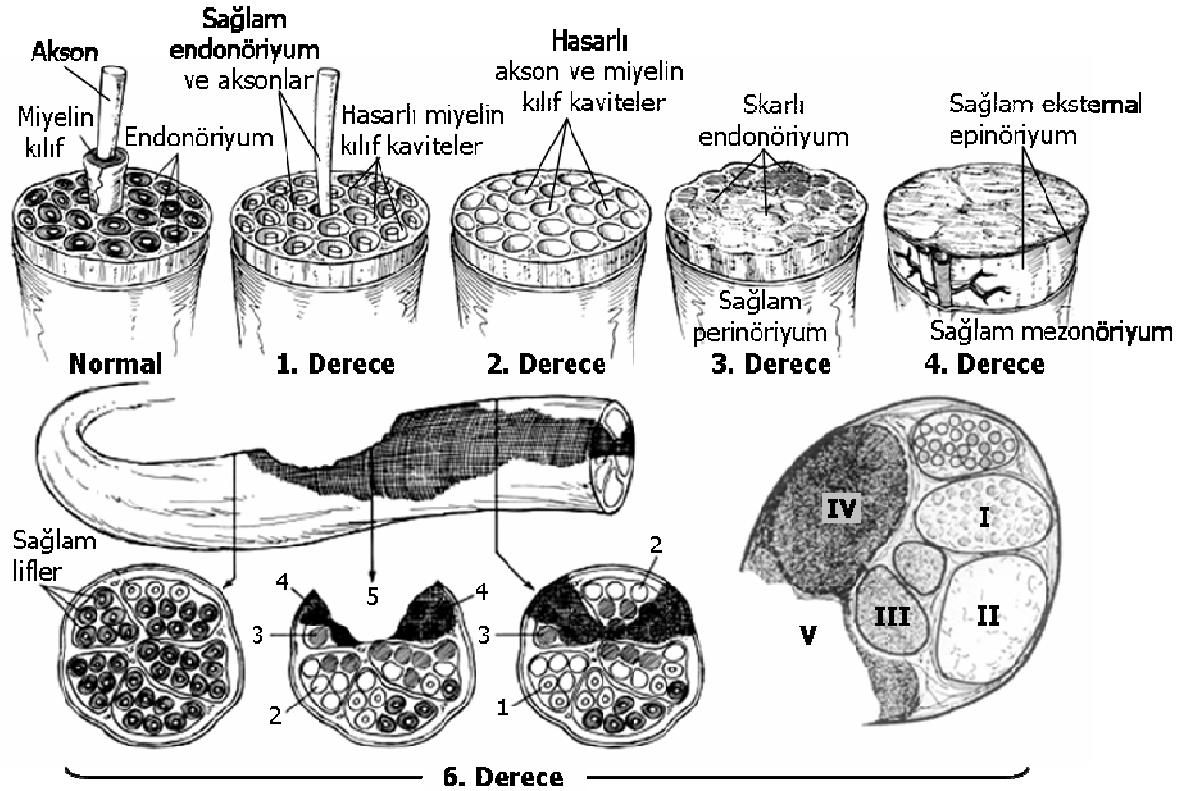
3. derece yaralanma: Endonöral tabaka ve Schwann hücrelerinin bazal laminası ve akson harabiyetini içermektedir. Perinörium sağlamdır ve bu nedenle sinirin fasiküler yapısı

korunmaktadır. Wallerian dejenerasyon vardır ancak retrograd dejenerasyon çok şiddetlidir. Eşlik eden kanama, ödem ve iskemi sonucu gelişen interfaziküler fibrozis aksonal rejenerasyon için bir engel oluşturduğu için iyileşme tam değildir. Rejenere aksonlar kendi orijinal fasikülleri ile çevrili ancak kendi endonöral tabakaları içinde değildir. Yanlış yönde tehlikeli bir iyileşmeye yol açar. Tinnel bulgusu fonksiyonel iyileşmenin takibinde güvenilir değildir. Üçüncü dererece yaralanma sonrası iyileşme belirgin olarak gecikmiştir.

4. derece yaralanma: Perinöriumdaki yaralanmayı ve böylece parçalanmış fasikülleri tanımlamaktadır. Bu yaralanmada sinir gövdesinin bütünlüğü korunmuştur ancak solid skar dokusu (nöroma) oluşumu giderek artan düzeylerde. Retrograd dejenerasyon üçüncü derece yaralanmadan daha şiddetlidir ve çok az sayıda rejenere akson bulunur. Çok az sayıda akson uygun sonlanma göstermektedir. Fonksiyonel iyileşme var ise oldukça sınırlıdır. Dördüncü derece yaralanmalar mevcut segmentin cerrahi olarak eksizyonunu ve uygun olarak sinir onarımını gerektirmektedir.

5. derece yaralanma: Epinöral bütünlük ve devamlılık bozulmuştur ve nörotmezise karşılık gelmektedir. Ayrılan sinir uçları ayrı kalabilecekleri gibi fibroblastlar, Schwann hücreleri ve rejenere aksonlardan oluşan skar köprüsü ile birleşebilirler. Proksimal nöroma ve distal soğan oluşumuna yol açan skar, rejenerasyon için en büyük engeldir. Rezeksiyon ve sinir onarımı ile tam iyileşme, akson kaybı ve yanlış yönelimli aksonlar nedeniyle yetersizdir. Olumlu yönde iyileşme şansı belirgin olarak uygun cerrahi onarımla artmaktadır.

6. derece yaralanma: Farklı derecede yaralanmaların kombinasyonunun temsil edildiği yaralanma tipi, Mackinnon ve Dellon tarafından ileri sürülmüştür (12).



Şekil 6: Periferik sinir yaralanmalarının sınıflandırılması (Brandt KE ve Mackinnon SE: Microsurgical repair of peripheral nerves and nerve grafts: Grabb and Smith's Plastic Surgery. Aston SJ, Beasley RW, Thorne CHM (Eds) Lippincott-Raven, Philadelphia 1997, S:82 ve Mackinnon SE: New directions in peripheral nerve surgery. Ann Plast Surg 22: 257-264, 1989).

PERİFERİK SİNİR CERRAHİSİ

TARİHÇE

Pergamonlu Galen (MS 129-199), ilk kez sinir ile tendonu birbirinden farklı iki yapı olarak tanımlamıştır. Anthonie van Leeuwenhoek ise 1674 yılında miyelinli sinir lifini ortaya koymuştur. William Hunter'ın öğrencisi olan Cmikshank (1776), köpeklerde

vagotomi sonrasında sinirin rejenere olduğunu gözlemlemiş, ancak 1795 yılına dek bu gözlemlerini yayınlamamıştır. Ebernberg 1833 yılında sinir hücrelerini tanımlamıştır. Robert Remak 1838 yılında “*Observationes anatomicae et microscopicae de systematis nervosi structura*” başlıklı tezinde miyelinli liflerin her birinin “*fibra primitiva*”yı içerdiğini ortaya koymuştur. Bu yapılar daha sonra, Purkinje tarafından (1839) axis silindirleri olarak yeniden adlandırılmıştır. Theodore Schwann (1839) sinir liflerinin Schwann hücresi adını verdiği tek bir başlangıç hücresinden oluştuğunu düşünmüş, ancak bu görüşü Ramon ve Cajal’ın 1913 yılında yayınlanan makalelerine dek diğer araştırmacılar tarafından benimsenmemiştir. Valentin (1836) ve Purkinje (1839) sinir hücre cismini ve axis silindirlerini bitişik ancak farklı yapılar olarak tanımlamışlardır. Waldeyer-Hartz (1891) ise ilk kez “neuron” terimini kullanan kişi olmuştur (40).

Yirminci yüzyılın başlarında sinir onarımlarındaki başarı oranı artmaya başlamış, birinci ve ikinci dünya savaşları nedeniyle büyük gelişmeler kaydedilmiştir. 1963 yılında operasyon mikroskoplarının kullanıma girmesi de sinir cerrahisi açısından önemli bir dönüm noktası olmuştur (57). Mikrocerrahi tekniklerin gelişmesi ile birlikte sinir cerrahisinde gözlenen önemli ilerlemelerden birisi de, 1967 yılında Bora tarafından gerçekleştirilen perinöral onarımın keşfidir (11).

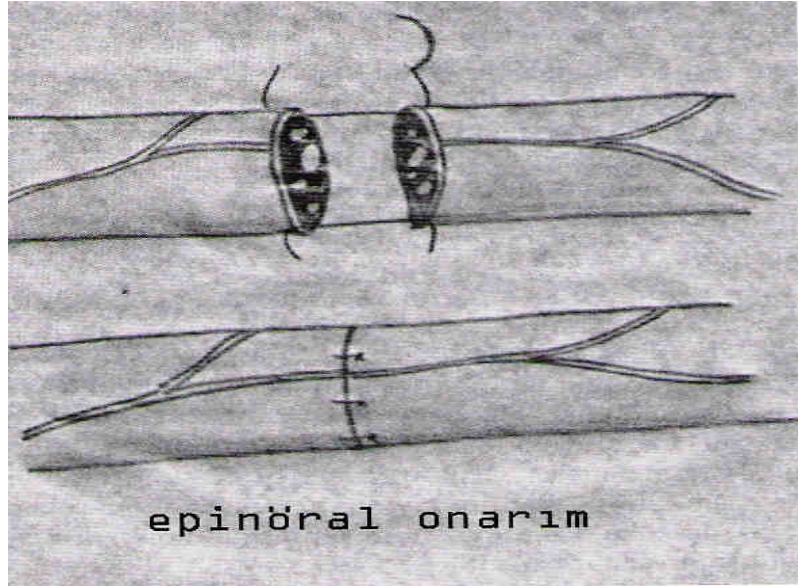
Bu önemli tanımlamalardan günümüze dek geçen zaman süresince, özellikle yaralanma sonrası gelişen fizyopatolojik değişiklikler ve iyileşme süreci hakkında çok önemli bilgiler ortaya konmasına rağmen alınan yol çok tatmin edici değildir. Periferik sinir yaralanmalarında; olayın boyutunu kavramak, doğru tedavi seçeneğini belirlemek ve bunu en uygun zamanda uygulamak için ilk adım anatomik, fizyolojik ve fizyopatolojik özellikleri iyi öğrenmektir (40).

ONARIM TEKNİKLERİ

Sinir onarımının amacı sütür hattında minimal sinir lif kaybı ile rejenere olan lifleri başarılı bir şekilde distal sinir ucuyla buluşturmaktır. Bir sinir onarımının başarısı; duysal, motor ve otonomik aksonların distal endorganlarıyla uygun konneksiyon yapmalarına bağlıdır. Sinir onarımının sonuçları, hasarlanmanın tipi, lokalizasyonu, derecesi, seviyesi, cerrahi teknik ve hastaya bağlı faktörler olmak üzere pek çok parametreden etkilenir. Kavramsal olarak sinir onarımı sağlıklı fasiküllerin, minimal tansiyon altında, iyi yasklarize bir doku yatağı içinde uygun hizada ve açıyla karşı karşıya getirilmeleri ile sonuçlanmalıdır. Erken onarımda bu sayılanların bir ya da birkaçı yerine getirilemiyorsa gecikmiş onarım daha uygun olabilir. Periferik sinirler çok çeşitli şekillerde hasarlanabilir. Sinir hasarlanmasından sonra fonksiyonel iyileşmenin derecesi, sinir rejenerasyonunun miktarına ve hedef dokuların yeterli reinnervasyonuna bağlıdır. Periferik sinir cerrahisi, sinir devamlılığını restore etmek ve sinirin rejenerasyonu ve fonksiyonel düzelmeyi optimal düzeyde oluşturabilmek amacıyla yapılmalı ve planlanmalıdır. Çünkü rejenerasyonda iki anahtar faktör önemli rol oynar; devamlılık (rejenerasyonu teşvik etmek için bir rehber görevi görür) ve uygun diziliş (duysal lifler uygun duysal hedeflere, motor lifler uygun kaslara yönlendirilir). Sinir onarım metodları; direkt onarım (nrorafı) ve greft ile onarım tekniği olarak ikiye ayrılır. Direkt onarım ise; epinöral onarım, grup fasiküler onarım ve fasiküler onarım olarak ayrılır. Graft ile onarım, hastanın kendisinden alınan (otojen) duysal sinir segmentleri ile yapılır (80).

1. Epinöral Onarım: En sık kullanılan onarım metodudur. Epinryumu uç uca strleyerek yapılan nrorafı şeklidir (**şekil 7**). Sinir uçlarının kolayca yakınladıtırılabildiği hasarlanmalarda tercih edilir. Sinir uçları dikkatli ve nazık bir şekilde mobilize edilirler ve

epinöryumun görünmesini engelleyebilecek yumuşak doku parçacıklarından temizlenerek arındırılırlar. Uygun oryantasyon ve rotasyonel sapmadan kaçınmak için, epinöryumdaki longitudinal kan damarları gibi periferik sinirlerin eksternal işaretlerine ve bunların karşı karşıya gelmelerine dikkat edilmelidir. Buna ek olarak internal nöral topografinin inspeksiyonu da fasikülleri uygun şekilde karşı karşıya getirmede yardımcı olacaktır. Eğer üst ve alt eklem uzunluğunun % 15'inden fazla bir sinir defekti varsa primer uç uca birleştirme olası ya da mantıklı değildir. Bu durumda da sinir grefti kullanmak gereklidir (3).



Şekil 7: Epinöral onarım (Vural M, Arslantaş A: Periferik Sinir Cerrahisi Teknikleri: Temel Nöroşirurji. 1. Baskı, 2. Cilt, Aksoy K (Editör) Türk Nöroşirurji Derneği Yayınları, Ankara 2005, S: 1266).

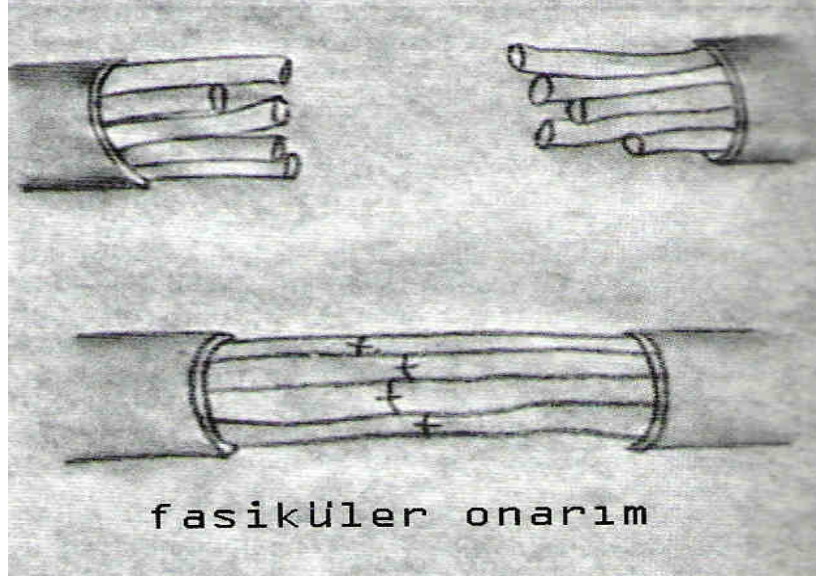
Sinir onarımına, magnifikasyon altında epinöryuma 180 derece aralıkla konan 8/0-10/0 absorbe olmayan 2 naylon suture yerleştirilmesiyle başlanır. Bu sayede sinirin rotasyonu engellenmiş olur. Suturen perinöryuma geçmemesine dikkat edilmelidir. Sinirde fibrozis gelişme şansını minimize etmek için mümkün olan en az sayıda suture kullanılarak onarım

yapılmalıdır. Sütürlerin konmasından sonra sinir yüzleri karşı karşıya gelmeli ancak üst üste binmemelidir. Birçok polifasiküler sinir epinöral onarımla sütüre edilir. Eğer sinir mobilizasyonu ile ya da hafif eklem hareketleri ile sinir uçlarında tansiyon engellenemiyorsa bu durumda greft ile onarım gereklidir. Epinöral onarım; daha hızlı, kolay ve daha az manipülasyon gerektiren bir tekniktir. Ancak çok dikkatli cerrahi manipülasyonda bile fasiküllerin karşılıklı düzgün dizilişi sağlanamayabilir (80).

2. Perinöral (Fasiküler) Onarım: Fasiküler onarım, optimal sinir oryantasyonu ve rejenerasyonunu sağlamak için uygulanır. Bu onarım şeklinde fasiküller tek tek ya da grup olarak sütüre edilirler (**Şekil 8**). Bu tür onarım, fasiküllerde motor ve kutanöz duysal dalların ayrılabilirdiği durumlarda kullanılabilir. Fasiküller arasında bol miktarda doku bulunan bir oligofasiküler sinirde fasikülleri ayırmak için internal nöroliz yapıldıktan sonra fasiküler onarım yapılır. Bu polifasiküler sinirde çok daha zordur çünkü bunlarda interfasiküler doku daha azdır ve fasiküllere zarar verme riski daha çoktur.

Eksternal epinöryumun onarımı cerrahi sırasında tansiyonu azaltmada faydalı olabilir. İnternal epinöryuma gerekli olan en az sayıda (genellikle iki) sütür konur. Tek tek fasikül tamiri için fasiküllerin izolasyonu gereklidir. Fasikül, cerrahi olarak manipüle edilebilen, sinir dokusunun en küçük ünitesidir. Buradaki sinir tamiri de fasiküler grup onarımındaki cerrahi prosedür ile aynı özelliktedir. Fasiküler onarım perinöryuma konan 10/0 naylon sütürler aracılığıyla gerçekleştirilir. Fasiküler onarımın avantajı sağlam fasiküllere dokunulmadan, sadece hasarlanan fasiküllerin onarımına imkan verebilmesidir (selektif onarım). Ayrıca fasiküllerin karşılıklı sütürlenmesinde optimal oryantasyon sağlar. Bununla, beraber fasiküler onarımın dezavantajları da vardır. İlki bu prosedürün oldukça uzun zaman gerektirmesidir. Bu tür onarımda daha fazla sütür kullanılır ve perinöryuma

konan bu sütürler rejenerasyonu kısıtlayan fibrozis oluşum riskini artırabilir. İnterfasiküler liflere zarar verebilme şansının daha fazla olması, besleyen damarları hasarlandırma oranının da daha fazla olması gibi dezavantajları vardır (80).



şekil 8: Perinöral onarım (Vural M, Arslantaş A: Periferik Sinir Cerrahisi Teknikleri: Temel Nöroşirurji. 1. Baskı, 2. Cilt, Aksoy K (Editör) Türk Nöroşirurji Derneği Yayınları, Ankara 2005, S: 1266).

Yapılan şalışmalar epinöral ve perinöral dikiş tekniklerinin birbirlerine bariz bir üstünlüğünün olmadığını göstermiştir (9, 50). ‘‘Grup fasiküler onarım’’ terimi ise fasiküllerin gruplar halinde karşılıklı olarak dikilmesi için kullanılan bir terimdir.

3. Epiperinral Onarım: Her iki yöntemin birleşimi olan bu teknik, 1964 yılında Edshage tarafından tanımlanmıştır. Teknik olarak epinöral dikiş tekniğine benzemekle beraber, dikişler karşılıklı olarak perinöral tabakadan da geçilmektedir. Epinöral dikişlerin yeterli fasikül uyumu sağlayamadıkları, buna karşın perinöral dikişlerin ise hem aşırı

intranöral diseksiyon, hem de içerdeki dikiş materyalleri nedeniyle fazla skar oluşumuna yol açtıkları düşüncesinden ortaya çıkmıştır. Buna rağmen intranöral travma riski yüksektir.

4. Diğer Yöntemler: Periferik sinir yaralanmalarının cerrahi onarımında kullanılan dikiş materyalleri ve cerrahi manipülasyon sırasındaki travmaya ikincil gelişen fibrozis, dikiş kullanılmadan yapılacak olan onarım yöntemleri üzerinde bir arayışa neden olmuştur.

‘Lazer’ ile onarım bu yöntemlerden biridir. Burada kesik sinir uçları yaklaştırılarak iki tespit dikişi konulduktan sonra, lazer ışınları ile uçlar birbirine tespit edilir. Anastomoz sağlandıktan sonra tespit dikişleri alınabilir. Bu yöntemin, aksonların tüp dışına çıkmasını önlediği belirtilmektedir ancak ne ölçüde tensil kuvvet sağladığı tartışmalıdır (27).

‘Fibrin yapıştırıcı’ da sinir onarımında kullanılan bir biyomateryaldir. Bu konuda yapılan deneysel çalışmalar iki adet dikiş konulduktan sonra fibrin yapıştırıcı kullanılmasının daha uygun olduğunu göstermektedir (70). Ancak onarım bölgesinde inflamatuvar reaksiyonu arttırması ve yeterli tensil kuvvet sağlayamaması gibi dezavantajları bulunmaktadır. Menovsky tarafından rat siyatik siniri üzerinde yapılan bir çalışmada laser, fibrin yapıştırıcı ve epinöral dikiş teknikleri karşılaştırılmış ve fonksiyonel iyileşme açısından tekniklerin birbirlerinden üstün olmadıkları gösterilmiştir (55).

Sinir anastomozu için ‘siyanoakrilat’ kullanılmasının da dikişle yapılan onarıma nazaran bir üstünlüğünün olmadığı, hatta materyalin histotoksitesinin ve uzun dönemde gelişen skar dokusunun önemli derecede dezavantaj yarattığı bildirilmiştir.

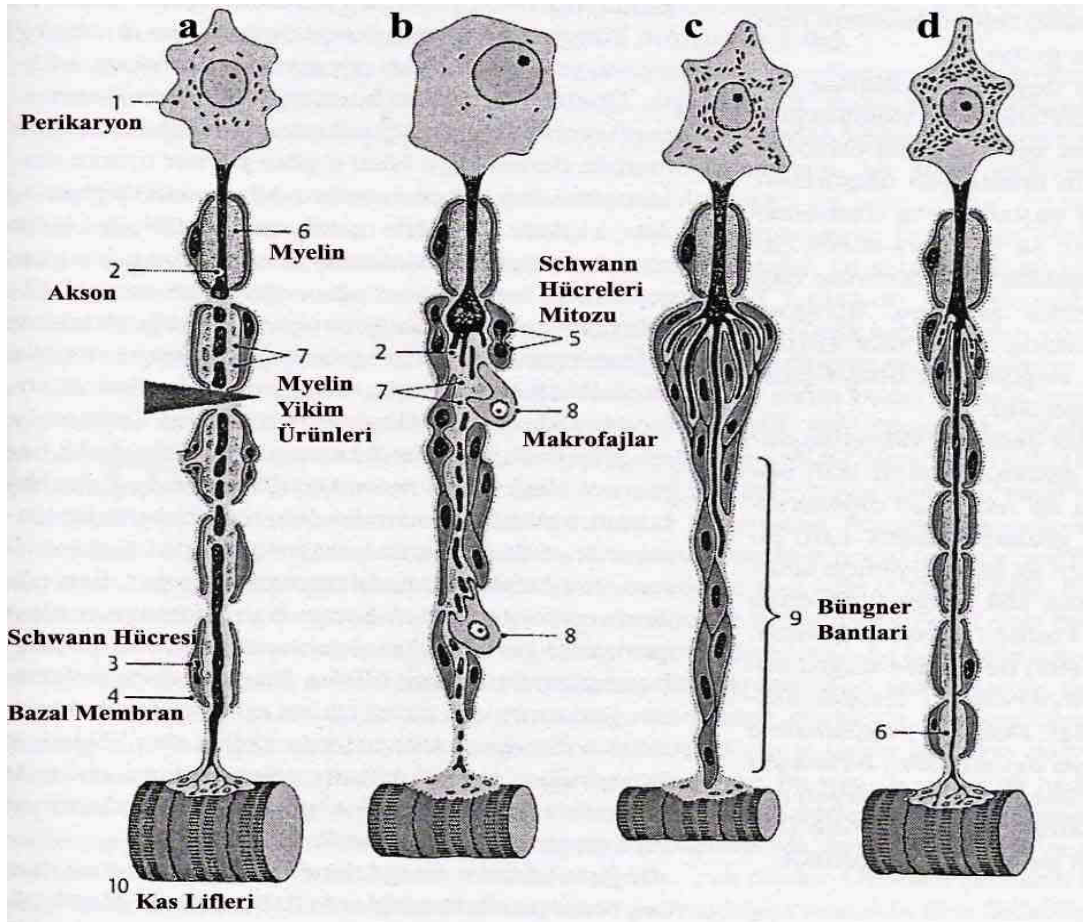
SİNİR DEJENERASYONU VE REJENERASYONU

Periferik sinirler yaralandığında hücre gövdesinin proksimali ile distalinde birtakım yapısal ve işlevsel değişiklikler ortaya çıkar (**Şekil 9**).

Kromatoliz aksonal yaralanma sonrasında sinir hücresinde meydana gelen değişikliktir. Bu süreçte hücre gövdesinde oluşan tipik yanıt, hücre hacminin artması, hücre çekirdeğinin perifere doğru yer değiştirmesi ve sitoplazmadaki bazofilik materyalin ortadan kalkmasıdır. Hücre içerisinde protein sentezindeki artış RNA konsantrasyonunun artmasına bağlıdır. Aynı zamanda nükleik asitlerin ve lipidlerin sentezi için gerekli olan glikoz-6-fosfat dehidrojenaz enzim aktivitesinde artış gözlenir. Protein sentezindeki artış, iyileşme ve rejenerasyona hazırlık yönünde şekillenmektedir. Nörofilaman ve mikrotübüler yapıdaki proteinlerin, aktin, tübülün ve peripherin'in sentezi artarken; transport fonksiyonu için gerekli proteinlerin sentezi azalmaktadır. Hücre gövdesine çok yakın yaralanmalarda, lezyon hücre ölümüne neden olabilmektedir. Hücrede meydana gelen reaksiyonun şiddeti, lezyonun tipine ve yerleşim yerine göre değişkenlik göstermektedir.

Yaralanma seviyesinin proksimaline bakıldığında, bu bölgedeki aksonlarda birkaç internodal segment boyunca ilerleyebilen bir retrograd dejenerasyon olduğu görülür. Bu segmentte endonörium boş bir tüp haline gelir. Yaralanmayı takip eden birkaç gün içerisinde, distale doğru ilerleyen terminal ve kollateral aksonal tomurcuklanmalar oluşmaya başlar. Kollateral tomurcuklar aksonun sağlam olduğu bölgedeki Ranvier düğümlerinden köken alırken, terminal tomurcuklar ise zedelenen aksonun proksimal ucundan rejenerasyon konisi şeklinde gelişmektedir. Oluşan rejenerasyon üniteleri, çok sayıda miyelinsiz akson demetlerinden oluşmaktadır. Proksimal güdükteki kesik akson uçları, mini fasiküller halinde gruplar oluştururlar ve buna “kompartman fenomeni” denir

(48). Rejenere olan aksonal tomurcukların uç kısımlarına ise “büyüme konisi” adı verilir. Büyüme konisi büyüme ve gelişme için gerekli çok sayıda veziküller içerir (36). Schwann hücre bazal laminası ve Schwann hücre kolonları, iyileşmenin etkin bir şekilde gerçekleşmesi için uygun bir ortam sağlarlar.



Şekil 9: Sinir dejenerasyon ve rejenerasyonu **a)** Akson ve miyelin yıkımı, **b)** Schwann hücre proliferasyonu, **c)** Aksonal tomurcuklanma ve Büngner bantlarının oluşumu, **d)** Matürasyon (Mumenthaler M, Stöhr M, Müller-Vahl H: Periferik Sinir Sisteminin Düzenlenme İlkeleri ve Gelişimi: Periferik Sinir Lezyonları ve Radiküler Sendromlar. 8. Baskı. Börü ÜT (Çeviri Editörü) Nobel Tıp Kitapevleri, İstanbul 2005, S: 15).

‘*Wallerian dejenerasyon*’ distal sinir segmentindeki aksonlarda ve miyelin kılıfta meydana gelen hücresel değişikliktir. 1850 yılında August Waller isimli araştırmacı tarafından tanımlanan bu süreç, distal sinir segmentinde hücre gövdesi ile olan bağlantının kaybolmasına bağlı olarak gelişen yapısal ve fonksiyonel bütünlük kaybı ile karakterizedir (40). Bu bölgede akson ve miyelin kılıf, makrofajlar ve Schwann hücreleri tarafından fagosit edilirler. Dejenerasyon sürecini başlatan mekanizmanın aksonlar içerisinde artan kalsiyum konsantrasyonu olduğu düşünülmektedir. Normalde akson ile endonöral ortam arasındaki kalsiyum konsantrasyonu farkı, aktif kalsiyum pompası sayesinde dengede tutulmaktadır ve hücre içindeki düşük kalsiyum seviyesi korunmaktadır. Fakat aksonal hasar olduğunda artan hücre içi kalsiyum, proteazların aktivasyonuna yol açarak akson içerisinde proteolizi başlatmaktadır. Dejenerasyon sürecinde aksonun internodal bölgesinde segmental miyelin kaybı olur. Parçalanan miyelin daha sonra makrofajlar tarafından fagosit edilerek ortamdaki uzaklaştırılmaktadır.

Schwann hücreleri de sinir rejenerasyonunda önemli bir yer tutarlar. Aksonotomi sonrası Schwann hücresi sitoplazması nispeten daha saydam bir hal alır ve nükleusu daha yuvarlaklaşarak belirgin bir görünüm kazanır. İlk 24 saat içerisinde Schwann hücresi proliferasyonu başlar ve proliferen olan Schwann hücreleri “Büngner bantları” adı verilen longitudinal dizilimler gösterirler. Bu hücreler aksonal tomurcukları içine alarak, gelişen rejeneren aksonların çevresinde bir miyelin kılıf meydana getirirler (49).

Proksimal ve distal sinir güdükleri arasında gerçekleşen kimyasal ve fiziksel reaksiyonlar, sinir rejenerasyonunun kalitesi açısından çok önemlidir. Yaralanmanın erken fazında, bu mesafede eksudasyon, hücre proliferasyonu ve kollajen depolanması olmaktadır. Kan hücreleri ve makrofajları içeren eksuda, aralığı doldurarak fibrin pıhtı oluşumunu

sağlamaktadır. Birkaç gün içinde kapillerlerin ve epinöral kökenli fibroblastların bu aralığa göçü gözlenir ve burada rol alan fibroblastların prolifer olmaları oldukça uzun zaman alır. Kollajen depolanması prolifer olan Schwann hücreleri ve fibroblast tarafından gerçekleştirilmektedir. Üretilen endonöral kollajen, oluşacak olan yeni miyelin kılıfın bazal membranını oluşturmak üzere şekillenir.

Tüm bu aşamalarda kemotaksis ve nörotropik faktörler önemli rol oynamaktadır. Distal sinir segmentindeki bazı maddelerin rejenere olan sinir liflerini kendilerine yönlendirmesine ‘nörotropizm’ denir. Bu olaydan sorumlu olan faktörler, prolifer olan Schwann hücreleri tarafından sentezlenen ve hücrel adezyon molekülleri (CAM) olarak adlandırılan bir takım molekülleridir. Bu moleküllerden bilinen en belli başlıcaları L1, N-CAM (nöral hücre adezyon molekülü), N-caderin ve Po proteinidir. Bu moleküllerden N-caderin dışında kalanlar, rejenere aksonlar ile Schwann hücre kolonları arasındaki temasın sağlanmasından sorumludur. N-caderin ise Schwann hücreleri üzerinde düzenleyici etki gösterir ve aksonlar ile Schwann hücreleri arasında temas kurulmasını sağlar. Ayrıca, N-caderin’in sinir hücre kültürleri üzerindeki etkisini inceleyen deneysel çalışmalar, bu maddenin rejenere olan aksonlarda büyümeyi hızlandırıcı etkisi olduğunu da ortaya koymuştur (10). Schwann hücreleri tarafından üretilen bazal membran ise, tip IV kollajen matriks içerisinde laminin gibi çok güçlü bir adezyon molekülü içermektedir. Tüm bu hücrel adezyon moleküllerinin sentezi, özellikle dejenerasyon sırasında oluşan demiyelinizasyon evresinde artmaktadır (53).

REJENERASYON ÜZERİNE ETKİLİ BÜYÜME FAKTÖRLERİ

Yaralanma sonrasında aksonların canlılıklarını sürdürmesinde ve aksonal büyümede etkili olan endojen kaynaklı çok sayıda faktör tanımlanmıştır. Sinir büyüme faktörü (NGF), beyin kaynaklı büyüme faktörü (BDGF), nörotropin-3 ve nörotropin-4/5 gibi nörotropinler ile silier nörotropik faktör (CNTF), lökemi inhibitör faktör (LIF) ve interlökin-6 (IL-6) gibi nöropoetik sitokinler birlikte ‘nörotropik faktörler’ olarak anılmaktadırlar. Bunların yanı sıra fibroblast büyüme faktörü (FGF), insülin benzeri büyüme faktörleri (IGF I ve II), “transforming” büyüme faktörü (TGF) ve onunla ilişkili olan glia kaynaklı nörotropik faktör (GDNF), tümör nekroz faktörü (TNF), vasküler endotelyal büyüme faktörü (VEGF), epidermal büyüme faktörü (EGF) ve trombosit kaynaklı büyüme faktörü (PDGF) de sinir rejenerasyonunun değişik aşamalarında etkileri olan faktörlerdir (22,29,87).

Bunlar içerisinde üzerinde en çok çalışılan madde NGF olmuştur. NGF ilk tanımlanmış olan nörotropik faktördür ve sinir sistemi üzerinde değişken etkileri vardır. 26 kD ağırlığındaki bu polipeptid, yaralanma sonrasında Schwann hücreleri, makrofajlar ve fibroblastlar tarafından sentezlenerek ortama salınır. NGF’nin sinir rejenerasyonundaki rolü, Schwann hücrelerine etki ederek göç etmelerini ve aksonal çıkıntılara yapışmalarını sağlamaktır. Ayrıca ortamda yeterli düzeyde NGF bulunmadığında makrofajlar tarafından gerçekleştirilen miyelin fagositozu da azalır ve rejenerasyon bu durumdan olumsuz yönde etkilenir. NGF büyüme faktörü olarak anılmasına rağmen, mitojenik özelliği olmayan bir faktördür. Sinir hücrelerinin yaşamlarını sürdürmelerini ve sinir liflerinin gelişmesini desteklemektedir.

Etkileri üzerinde farklı görüşler bildirilmiş olmasına rağmen, çok sayıda çalışma dışarıdan uygulanan NGF’nin motor nöronlar üzerine etkisi olmadığını göstermektedir (29,

87,19,68). Duyusal arka kök ganglionlarının yaşayabilirliği üzerindeki etkisi kanıtlanmış olan NGF'nin, ancak fibronektin ile birlikte kullanılması durumunda motor nöronlar üzerinde etkili olduğu bildirilmektedir (37,83).

Bir diğer nörotropik faktör olan beyin kaynaklı büyüme faktörü (BDGF), NGF ile benzer bir moleküler yapıya sahiptir. Yaralanma sonrasında NGF'ye benzer şekilde Schwann hücrelerindeki miktarı artar ve sinir hücreleri üzerinde büyümeyi düzenleyici etki gösterir. BDGF'nin siyatik sinir onarım alanına kollajen tüp içerisinde uygulanmasının fonksiyonel iyileştirmeyi hızlandığı gösterilmiştir (78).

Nörotropin-3 ve nörotropin-4/5 de yapısal olarak BDGF' ye benzeyen ve sinir hücreleri üzerinde apoptozu önleyici etkileri olan nörotropik faktörlerdir. Nörotropin-3' ün spinal kord yaralanmalarında rejenerasyonu artırdığı, nörotropin-4/5'in invitro ortamda iskelet kası nörotizasyonu üzerinde olumlu etkileri olduğu saptanmıştır (14,69).

Silier nörotropik faktör (CNTF) sağlam Schwann hücrelerinde yüksek düzeylerde bulunan, yapısal özellikler ve reseptörü bakımından NGF'den farklı olan bir nörotropik proteindir. Yaralanma sonrasında ortamda artan CNTF'nin aksonal büyümeyi hızlandığı ve motor nöron ölümünü engellediği, yapılan çalışmalar sonucunda gösterilmiştir. CNTF aynı zamanda nöron kaynaklı bir miyojenik faktör olarak da kabul edilmektedir. Tedavi amacıyla uygulanan CNTF, kaslarda denervasyona bağlı gelişen atrofiyi azaltmakta ve kas gücünün yeniden kazanılmasına yardımcı olmaktadır (29).

Klasik nörotropik faktörler dışında kalan bazı büyüme faktörleri de sinir rejenerasyonu üzerine etkilidirler ve rejenerasyonu artırıcı etkilerinden faydalanmak amacıyla kullanılabilirler.

Fibroblast büyüme faktörü (FGF), santral ve periferik sinir sisteminde astrositler, nöronlar ve mikrogial hücreler tarafından sentezlenen potent mitojenik etkili bir proteindir. Asidik (aFGF veya FGF-I) ve bazik (bFGF veya FGF-II) olmak üzere başlıca iki tipi vardır. Asidik formunun, periferik sinir yaralanması sonrasında hücre gövdesinde sentezlendiği ve proksimal akson ucunda miktarının arttığı bilinmektedir. Dışardan uygulanan yüksek yoğunluktaki rekombinan FGF-I'in spinal kord ve periferik sinirlerde aksonal rejenerasyonu artırdığı gösterilmiştir (45, 56). Laird ve ark., rat siyatik sinirinde oluşturdukları ezilme tarzı yaralanma için onarım alanına uygulanan tek doz FGF-I ile sistemik olarak düzenli uygulanan FGF-I'in etkilerini karşılaştırmışlar ve her iki durumda da motor ve duysal sinir liflerinde gözlenen rejenerasyonun kontrol gruplarına oranla belirgin olarak fazla olduğunu saptamışlardır (45). Davis ve ark. FGF-I'nin bu etkisini gösterebilmesi için ortama forskolin eklenmesi gerektiğini belirtmişlerdir (24). Danielsenn ve arkadaşları ise FGF-II'nin sinir rejenerasyonu üzerindeki etkilerini araştırmışlar ve bu faktörün Schwann hücreleri için mitojen etki göstererek sinir rejenerasyonunu artırdığını belirtmişlerdir (23). Hansson'da PDGF ile birlikte uyguladığı FGF-I ve FGF-II'nin rejenerasyonu benzer şekilde artırdığını saptamıştır (35).

Benzer şekilde insülin benzeri büyüme faktörlerinin de (IGF I ve II) lokal uygulamaları sonrasında duysal ve motor liflerde rejenerasyonu artırdıkları elektrofizyolojik testler ile gösterilmiştir (59). Kanje ve arkadaşları rat siyatik sinir modeli üzerinde yaptıkları çalışma sonrasında, ozmotik pompa ile uyguladıkları IGF-I'in rejenerasyon olan liflerden hücre içerisine alındığını, retrograd transport ile hücre gövdesine taşındığını ve burada rejenerasyon için gerekli proteinlerin sentezini artırdığını belirtmişlerdir (41,42). Tiangco ve ark. da uç yan sinir anastomozunda değişen oranlarda IGF-I kullanmış ve rejenerasyonun kontrol grubuna göre artış gösterdiğini ancak konsantrasyonun belli bir

yerden sonra arttırılmasının rejenerasyonu daha fazla arttıramadığını saptamışlardır (77). Ishii ve ark. ise, IGF-II'nin sinir rejenerasyonu üzerindeki etkilerini araştırmışlar ve çalışmaları sonucunda bu faktörün duyuşal ve motor sinirlerin her ikisi üzerinde de olumlu etki gösterdiğini saptamışlardır (39). Hansson, IGF-I ve IGF-II'yi, PDGF ile birlikte uygulamış ve her ikisinin de rejenerasyon üzerinde pozitif etkileri olduğunu saptamıştır. Aynı araştırmacı IGF-I ve PDGF bileşiminin IGF-II ve PDGF birleşimine oranla daha etkili olduğunu da belirtmiştir (35). Oudega ve ark. ise rat spinal kordu üzerine uyguladıkları IGF-I ve PDGF bileşiminin aksonal rejenerasyonu azalttığını, fakat miyelinizasyonu artırdığını tespit etmişlerdir (60).

TGF- α ve TNF- β ise Schwann hücreleri ve makrofajların her ikisinden de salınan faktörlerdir. Bu faktörler Wallerian dejenerasyonunu hızlandırırken, aynı zamanda differansiye olmamış miyelinsiz Schwann hücrelerinin çoğalmasını da sağlayarak rejenerasyonun gelişmesine katkıda bulunurlar (31,65). Sinir iyileşmesinde Schwann hücreleri üzerinde etkili bir faktör olan TGF- β 'nın dışarıdan tedavi amacıyla kullanılması Sulaiman ve arkadaşları tarafından denenmiştir. Araştırmacılar in-vitro ortamda TGF- β ile inkübe edilen Schwann hücrelerinin sinir onarım alanına uygulanmasının rejenerasyon akson sayısını kontrol grubuna oranla 2 kat artırdığını bildirmişlerdir (73).

Lin ve arkadaşları VEGF'in pelvik ganglionlardan elde edilen sinir hücre kültürleri üzerinde nörotropik etkisinin olduğunu ve rejenerasyonu olumlu yönde etkilediğini bulmuşlardır (12). Sondell ve arkadaşları da servikal ganglionlardan elde ettikleri hücre kültürleri üzerinde benzer bir çalışma yapmışlar ve VEGF'in aksonal büyümeyi indükleyen etkisi yanında, nöronlar ve Schwann hücreleri üzerinde mitojenik etkisinin de olduğunu belirtmişlerdir (71).

Sinir iyileşmesi sırasında ortamda artan EGF miktarı, bu faktörün de sinir rejenerasyonunda rolü olduğuna işaret etmektedir (53). Fakat tedavi amacıyla dışarıdan EGF uygulamasının etkilerini araştıran Dubuisson ve arkadaşları, çalışmaları sonucunda, yarattıkları sinir defekti modelinde EGF'nin rejenerasyon üzerinde herhangi etkisinin olmadığını bildirmişlerdir (28).

Hücre dışı matriks proteinleri rejenerasyon aşamasında hücreler arasındaki ilişkinin sağlanması için gerekli olan glikoproteinlerdir. Fibronektin ve laminin gibi matriks proteinleri Schwann hücrelerinin bazal membran yapısında bulunan ve nörit oluşumunda önemli görevleri olan glikoproteinlerdir. Bu glikoproteinlerin de lokal uygulanmaları sonrasında aksonal büyümeyi destekledikleri bilinmektedir (62,61).

Sinir iyileşmesi üzerine etkili büyüme faktörleri ile ilgili çalışmalar yalnızca bu moleküllerin rekombinan formlarını kullanarak gerçekleştirilmemiştir. İnsan amnion sıvısının anastomoz sonrası sinir onarım hattına lokal olarak uygulanmasının sinir rejenerasyonunu arttırdığını saptayan Özgenel ve arkadaşları, bu etkiyi insan amnion sıvısı içerisinde bulunan NGF, IGF ve FGF gibi büyüme faktörleri ile fibronektin ve laminin gibi ekstraselüler makromoleküllere bağlamışlardır (63). Aynı araştırmacılar tek doz uygulanan hyalüronik asit solüsyonunun da farklı mekanizmalar ile benzer etkileri gösterdiğini belirtmişlerdir (61).

OMENTUMUN GENEL YAPISI ve İÇERİKLERİ

Omentumun Tarihçesi

Omentum majus ilk defa Yunanlılar tarafından “mideye asılan derinin bir parçası “ olarak tanımlanmıştır. Karaciğere besin sağladığını düşünmüşlerdir. Hippocrat döneminde, omentum “epiloon” olarak adlandırılmış, mideye asılı olan bir önlük olduğu ve hiçbir fonksiyonunun olmadığı düşünülmüştür. Bu periyotta epiloona doğal anticonceptive olarak bakılmış, obes kadınların uteruslarına konulmaya çalışılmıştır. Aristotle de omentumun memelere kadar yükseldiğini ve süt salgılanmasına yardımcı olduğunu düşünmüştür. İkinci yüzyılda Galen pek çok hayvan disseksiyonu yapmış ve omentumu mideye asılan bir parça yağ dokusu olarak tanımlamış ve vücudu ısı düşmelerinden koruyor olduğunu bildirmiştir. 1620’de Riolan omentumu abdomenin hakimi olarak tanımlamış ve infeksiyon veya herhangi bir infektif odağı tespit ederek saldırıda bulunduğunu bildirmiştir. 1600’ların sonunda, içindeki yağ kanallarından yağların geçtiği gibi ek fonksiyonlar omentuma atfedilmiştir. 17. yüzyıl sonundan erken 1900’lu yıllara kadar omentumun fizyolojisi hakkındaki genel görüşler hızlı bir şekilde değişmiştir. Daha önceki yanlış inançlar hızla azalmıştır. Abdomendeki immüniteyi sağlayıcı rolü olduğu, peritoneal kavitede yapıların hareketine izin verdiği, abdominal visserada neovaskülarizasyonu arttırdığı ve travmada koruyucu olduğu düşüncesi ağırlık kazanmıştır (1).

Omentumun Anatomisi

Omentum mide arkasındaki mezenterlerin overgrowth’u sonucunda gelişen 4 köşeli bir dokudur. Gelişimi sırasında omentum majus kısmen tranvers kolonun mesenteriyile, duodenumla, abdomenin dorsal kısmının büyük çoğunluğuyla, diyaframla ve dalakla

birleşir. İnsanlarda birbiri üzerine katlanarak peritonun 2 tabakasını oluşturur. Omental bursanın inferior recess'i fetal periyot sırasında kapanır. Bu nedenle omentum abdomende 4 tabakalı bir yapı halini alır. Omentum önlük benzeri bir yapı ile barsakların tüm ön yüzünü kaplamaktadır. Bireylerdeki beslenme durumuna göre değişik şekil ve boylarda olabilmektedir. Abdomendeki apandisit ve diğer özel durumlar omentumun enfeksiyona veya inflamasyona doğru gelişmesine yol açarlar. Bu durumlarda omentum abdomenin polisi olarak adlandırılır. Çünkü omentum abdominal kavitedeki hastalığın kontrolünü sağlamak için araştırılan gerekli maddelerin göç etmesini sağlar ve lokal neovaskülarizasyonu arttıran özel maddeleri salgılar.

Omentumun insanlarda olan ölçüleri boy, cinsiyet ve fiziki durumlarına göre değişmektedir. Omentum insanlarda ortalama 35 cm boyda ve 25 cm enindedir. Omentum 2 tabakadan oluşmaktadır. Öndeki tabakası midenin büyük kurvaturuna ve arkadaki ise transvers mezokolona yapışmıştır. Erişkinde bu iki tabaka genellikle birleşmiştir ve kolonun üzerinde serbest olarak asılıdır. Transvers kolona olan bağlantısı avaskülerdir. Gerekğinde organın kolaylıkla yerinden ayrılmasını sağlar. “Sustentaculum lienis” ya da dalak bağı omentum ve parçalarına katılarak omentum majusun dalağa yapışmasını sağlar.

Omentumun vaskülarizasyonu sağ gastroepiploik arter ile gastroduodenal arterden ayrılır. Pilonun inferior sınırına yapışıktır ve midenin büyük kurvaturundan 2 cm uzaklıkta 20 tane küçük dala ayrılır. 5 veya 6 dalı gastroepiploik arterden alır. Medial arter oldukça geniştir ve bazen “Alday'ın median arteri” olarak adlandırılır. Sol gastro epiploik arter splenik arterden, onun inferior hilar dalından ve midenin büyük kurvaturunun en üst bölümündeki kısa gastrik dallardan orijin alır. Epiplonun inen dalları uzundur ve yüksek kalibrasyonlu dalı sol epiploik dal olarak adlandırılır. Omentumun venleri arterlerle aynı

adla adlandırılır ve arterlere eşlik etmektedir. Lenfatik damarlar omentumun bütün yüzeyine dağılmıştır ve çölyak pleksusun dallarıdır. Sol taraf boyunca sağ gastroepiploik sistem baskındır. Bu sistem tüm omentumun kanlanmasıyla sorumludur ve antropilrik bölgede midenin alt bölümünün kanlanmasını sağlar.

Sağ ve sol gastro epiploik damarlar arasında 3 farklı anastomoz vardır:

Tip1: Büyük kurvatur boyunca bu iki sistem tamamen bağlantı halindedir (% 10,3).

Tip2: İki sistem arasındaki iletişim intraparyetal gastrik pleksus tarafından midenin transvers koroner arterlerinin corporeal dalları ile sağlanır (%78,4).

Tip3: Anastomozlar epiploik arterlerin inen dalları tarafından oluşturulan Barkov'un infrakolik kenarında gerçekleşir. Bu kenar sağ ve sol gastroepiploik arterler arasındaki anastomozda önemli bir role sahip değildir (%11,3). Birçok durumda sağ ve sol gastroepiploik arter arasındaki ilişki tartışmalara yol açmıştır ve halen tam olarak anlaşılamamıştır (1).

Omentumun histolojisi

Temelde 4 tip hücreden oluşmaktadır.

- 1) Endotelyal hücreler, kan damarlarını döşer ve omentumda çokça bulunur.
- 2) İnsan omentumuna gross anatomide beyaz görünümünü veren immünolojik hücreler immatür ve matür makrofajlar ve bazen beyaz noktalar olarak adlandırılan lenfositler tarafından oluşturulmaktadır (Rodentlerde bu hücreler kan damarları çevresinde diffüz olarak dağılmıştır.).

- 3) Adipoz hücreler omentum majustaki hücrelerin büyük oranını oluşturur.
- 4) Mezenkimal hücreler omentumda büyüme faktörleri ve transmitterleri içeren değişik spesifik maddelerin üretiminden sorumludur. Mezenşimal hücreler abdomendeki omentumun polis aktivitesinden sorumludur. Spesifik antiijenleri tanır ve hasar, infeksiyon veya inflamasyona yeterli yanıtı verir (1).

OMENTUMDA BULUNAN BÜYÜME FAKTÖRLERİ

Omentum transpozisyonunun hayvan ve insanlarda oluşturduğu kan akımında artmanın, ağrıda azalmanın ve yaralarda iyileşmenin fizyolojisi 30 yılı aşkındır araştırılmaktadır. Araştırmalarda omentumun kan akımını arttırması yanında salgılamış olduğu pek çok ürün tespit edilmiştir.

Fibroblast büyüme faktörü (FGF): FGF'nin dokuların neovaskülarizasyonuna, fibroblast proliferasyonuna, kollojen liflerin artmış üretimine ve ağrının azalması üzerine olan etkileri ve fibroblastlar üzerindeki mitojenik etkisi gösterilmiştir (1). İlk yayınlarda FGF, omentum tarafından salgılanmış olan en önemli vasojenik faktör olarak bildirilmiştir. Brakial pleksusun radyasyon yaralanmasının omentum ile tedavisinde FGF'nin vaskülarizasyonu arttırma yanında spinal korda ağrı üzerine etkisi olduğu tespit edilmiştir. Asidik fibroblast büyüme faktörünün (aFGF veya FGF-1) spinal korda ağrı düzenlemesi üzerine etkilerini in vivo ağrıyı kontrol eden büyüme faktörleriyle etkileşerek yaptığı saptanmıştır. Bazik fibroblast büyüme faktörü (bFGF veya FGF-2) heparine bağlanan büyüme faktörleri grubundandır. Bazik fibroblast büyüme faktörü temel olarak endotelial hücreler, fibroblastlar, düz kas hücreleri, kondrositler, mast hücreleri ve omentum tarafından

sentez edilerek salınır. bFGF'nin hücre tipleri üzerindeki etkisinde değişkendir. Yara iyileşmesi sürecinde özellikle olarak keratinositlerin migrasyon ve proliferasyonunu artırmaktadır. Aynı zamanda fibroblastlardan kollajenaz enziminin salınımını ve kapiller endotelyal hücrelerin proliferasyonunu stimüle ederek, anjiogenezis için ortam yaratır (72).

Vasküler endotelyal büyüme faktörü (VEGF): Tümör anjiogenezisi üzerindeki etkileri nedeniyle 1983 yılında tanımlanmış olan bir büyüme faktörüdür. Tümör hücreleri tarafından salınan VEGF'in, vasküler endotelyal hücrelerin geçirgenliğini artırdığı, bu nedenle hücreler arası mesafede ve vücut boşluklarında sıvı birikimine neden olduğu saptanmıştır. Bu nedenle ilk olarak 'vasküler permeabilite faktörü' olarak tanımlanmıştır. Daha sonraları bunu takip eden çok sayıda çalışma, bu gruba ait izoformların ve spesifik reseptörlerin tanımlanmasını sağlamıştır. Vasküler endotelyal büyüme faktörünün şu an için bilinen farklı büyüklüklerde beş adet izoformu mevcuttur. Benzer biyolojik etkilere sahip 121, 145, 165, 189 ve 206 formlarından baskın olarak bulunanları VEGF₁₂₁ ve VEGF₁₆₅ formlarıdır. VEGF hücreler arası mesafede kollajenaz ve geletinaz aktivasyonu ile vasküler bazal membranın yıkımını tetikler, böylelikle anjiogenezin erken basamaklarını hızlandırır. Anjiogenez için gerekli α -integrinlerin ekspresyonunu sağlar. Vazodilatasyon, vasküler geçirgenlikte artış, endotelyal hücre proliferasyonu ve monosit migrasyonu, VEGF varlığında hızlanan diğer biyolojik süreçlerdir. İlk olarak tümör hücreleri tarafından sentez edildiği bulunmasına rağmen, nötrofiller, trombositler, keratinositler, astrositler gibi birçok farklı hücre tipi tarafından salgılanabildiği gibi omentum tarafından da doku hipoksisine ve düşük glukoz değerlerine cevap olarak salınır. Klinikte, iskemik yaralar üzerine topikal olarak uygulanan VEGF'in yara iyileşmesini geliştirdiği ve ekstremiteye olan kan akımını artırdığı tespit edilmiştir (21).

5-HT (Serotonin) ve diğer nörotransmitterler: 5-HT insan vücudundaki pek çok durumlarda damarlarda özel reseptörleri etkileyerek kan akımında artışa yol açmaktadır. Spinal kord üzerinde ve supra segmenter sistemde ağrı düzenlemesiyle ilişkisi, migren ve algı bozukluklarının patofizyolojisindeki yeri bilinmektedir. Sıçanların omentumlarında yapılan immünohistokimyasal boyamada omentumda yoğun derecede 5-HT boyaması saptanmış ve bu nörotransmitterin yoğun derecede salgılandığı ispatlanmıştır. Serotonin salgılanmasının lokal kan akımını arttırdığı bilinmektedir. Serotonin santral sinir sisteminde ağrıyı kontrol eden mekanizmalarda rol oynadığı bilinmektedir. Spinal kordaki Periferik reseptörlerle olan etkileşimi ve beyinin duyuşal alanındaki etkileri çok iyi anlaşılmıştır. Bu etkilerinden dolayı omentum majusun beyin veya perifere transpozisyonunun iyileşmeye neden olduğu düşünülmektedir.

GABA, norepinefrin ve diğer monoaminlerin omentumdaki varlığı gösterilmiştir. Bunlar epilepsi, depresyon ve diğer nöropsikiyatrik hastalıklarda rol oynamaktadırlar (1).

Nörotropinler

Nörotropinler santral sinir sistemi ve Periferik sinir sisteminde iskemi sonrası neovaskülarizasyonu arttıran en önemli maddelerdir. Serebrovasküler hastalıklarda ve ekstremitte iskemisinde nöral büyüme faktörlerinin neovaskülarizasyonu arttırdığı *invivo* ve *in vitro* deneylerde gösterilmiştir (1). Günümüzde bilinen nörotropinler sinir büyüme faktörü (NGF), beyin kaynaklı nörotrofik faktör (BDNF), Nörotropin 3,4 ve 6'dır. Manuel Dujovny omentum majustan BDNF, NT3 ve NT4/5 nörotropinlerinin salgılandığını immünoflorasan çalışmayla göstermiştir (5).

Inflamatuvar Ajanlar

Yüzyılın sonunda omentumun abdominal yapıları hastalıklardan, infeksiyöz ve inflamatuvar durumlardan koruduğu gözlemlendi. Antiinflamatuvar ajanları salgılıyor olması bu özelliğini açıklamaktadır. Bu durumlarda IL-2, TNF-alfa veya diğer maddelerin salgılanması hücrelerin göçüne, ilgili hücrelerin proliferasyonunu artırıcı uyarıların verilmesine yol açar. IL-2 T lenfositlerin proliferasyonunu stimüle eder. Ayrıca lokal ve spinal kordda ağrı oluşumundan da sorumludur. Omentumdaki inflamatuvar ajanların salgısını kontrol etme mekanizmaları tam olarak anlaşılamamıştır (1).

KULLANIM ALANLARI

Serebrovasküler Hastalık

Omentum nöroşirürjide 1970'lerin başından beri yoğun olarak kullanılmaktadır. Kardiak iskemide myokardium'a omentum transplantının başarılı sonuçlarının bildirilmesi sonrası Goldsmith omentum majus'un beyin veya spinal korda transpozisyonu ve transplantasyonunu uygulamaya başlamıştır. Başlangıç sonuçları ana dokuda damarlarda proliferasyon olduğunu, organ perfüzyonunda diffüz bir artış olduğunu ve hastanın klinik fonksiyonlarında iyileşme olduğunu desteklemiştir. Sonraları 1974'te Yaşargil omentum majus'un hayvan beyinlerine transplantıyla ilgili bir model tanımlamıştır. 1980'de Cucca omentumun cerrahi sonrası beyinde revaskülarizasyonu ve protein sentizini arttırdığını bildirmiş, 1982'de Pau tavşanda deneysel beyin iskemisinde omentum transplantının 5-HT, 5-hydroxyindolacetic acid, dopamine, norepinephrine salgılarını arttırdığını göstermiştir ve

bununda infarkt etrafındaki penumbranın iyileşmesini kan akımını arttırarak sağladığını ileri sürmüştür. 1983'te Azzena köpek beyin iskemisi deneysel modelinde iskemik semptomlarda iyileşme olduğunu bildirmiştir. 16 yıl sonra Yoshioka insanlarda kan akımında artışa yol açan omentumun transplantasyonunun iskemik hastalıklarda kullanımını tanımlamıştır (1).

Ağrı

Omentum plastik cerrahide 1960'ların sonlarından beri kullanılmaktadır. Plastik cerrahideki ana kullanım alanları meme rekonstrüksiyonu, torax duvarı rekonstrüksiyonu, fasial rekonstrüksiyon ve kafa tabanı cerrahisi sonrası kranial rekonstrüksiyondur.

Omentum ayrıca ekstremitenin iskemik pek çok hastalığında da kullanılmaktadır. Bunlara Buerger hastalığı ve periferik vaskülopatiler gibi sıklıkla şiddetli ve stabil ağrı yapan hastalıklar örnek verilebilir. Bu durumların pek çoğunda omentopeksi hastaların ağrılarında önemli bir derecede azalmaya yol açtığı saptanmıştır. Omentumdaki neovaskülarizasyonu stimüle eden angiogenik faktörlerin hastaların ağrılarının azalmasıyla ilişkili oldukları saptanmıştır.

Omentumun radyonekrozda kullanımı 1960'ların son yarısından itibaren başlamıştır. 1973'te Cort ve Collis omentum majusun toraks duvarı radyonekrozunda kullanımını tanımlamışlardır. Bunun hemen sonrasında literatürde toraks duvarının nekrotik lezyonlarında ve brakial plexus yaralanmalarında omentum kullanımıyla ilgili pek çok yayın bildirilmiştir. 1990'da Killer ve Hess boyun radyoterapisi sırasında brakial plexit oluşan bir hastada omentum transplantının ağrıyı azalttığını bildirmiştir. Bu yazarlar omentopeksi bölgesinde literatürde daha önce bildirilmeyen beta-endorfin ile aFGF'nin bu

iyileşme sürecine katkıda bulunduğunu saptamışlardır. Agner ise sıçanlarda epidural bölgeye ve intratekal bölgeye pediküllü omentum transplantının ağrıda belirgin derecede azalmaya yol açtığını saptamıştır. Met-enkephalin'in omentumda saptanması ağrıyı azaltıcı etkisinin nedenini açıklamıştır (1).

Demans

Omentum majusun son zamanlarda nörsürjide kullanım alanı ise demans'tır. Torre Alzheimer demansının özellikle beyinin kan akımının azalması sonucu oluştuğunu düşünmüş ve omentumun bu hastalıkta kullanımını önermiştir. Omentum beyinin transplante edilen bölgelerinde önemli derecede neovaskülarizasyon gerçekleştirmiş ve bunun yanında beyine katekolaminler sağlamıştır.

Son zamanlarda omentumun Alzheimer hastalığının tedavisindeki yararıyla ilgili yayınlar opere edilen hastaların sonuçları bildirilerek yapılmıştır. Yazarlar Alzheimer hastalarında pre ve post operatif beyin biyopsileriyle beyinde artmış kan akımı nedeniyle olan iyileşmeyi ve plakların oluşmasındaki azalmayı göstermişlerdir (1).

Hidrosefali

Omentum majusun periton içindeki sıvıların absorpsiyonu ile ilgili olduğu uzun zamandır bilinmektedir. Bu gerçeklere rağmen hidrosefalide ventriküloperitoneal şantın kullanımı uzun süre almıştır. 1974'te Yaşargil köpeklerde deneysel hidrosefali tedavisinde deneysel omentum kullanımını tanımlamıştır. Omentumun deri altındaki tünelden geçirilmesi ve gastro-epiploik arterlerin intrakranial damarlarla anastomozları beyin omurilik sıvısının (BOS) artan oranda absorpsiyonunun gözlenmesini sağlamıştır. 1978'de

Lavender köpeklerde omentumun lumbal subaraknoid mesafeye çevrilmesinin artmış BOS drenajına yol açarak BOS basıncında 0-500 mmHg değişikliğe yol açtığını saptamıştır. Omentumun BOS absorpsiyonu üzerine olan etkilerinden dolayı tedaviye dirençli hidrosefali vakalarında omentum kullanımı düşünülmüş. 1988'de Gonzales Darder hidrosefali tedavisinde intravenriküler alana serbest omentum implantasyonunun etkilerini araştırmış ve omentumun kafa içi basıncı azalttığını ve surveyi arttırdığını bulmuştur. 1999'da Morwood deneysel hidrosefalide tavşan omentum majuslarından absorbe edilen radyoaktif albumin miktarını ölçerek omentumun absorbatif özelliklerini tanımlamıştır (1).

Spinal kord yaralanması

Omentumun spinal kord yaralanmalarındaki kullanımı yoğun olarak araştırılmaktadır. 1989'da Zhan ve arkadaşları deneysel spinal kord iskemisinde omentum transpozisyonunun paraplejik hayvanlarda iyileşmeye yol açtığını saptamıştır. 1991'de McMillan laminektomi bölgesinde omental transplant sonrası mikrosirkülasyonda artma ve bu bölgede membran oluşumunu tanımlamışlardır. 1992'de Torre ve Goldsmith köpeklerde zedelenmiş spinal korda omentum transplantı sonrası omentumun neovaskülarizasyonu arttırarak spinal kord kan akımında artışa yol açtığını gözlemlemiştir. Spinal kord hastalıklarında omentumun kullanımı literatürde artan sayıda bildirilmektedir (1).

Diğer kullanım alanları

1937'de O'Schaughnessy hayvanlarda omentumun gastroepiploik arterini kalbin koroner arterlerine anastomoz etmiş ve bu grubun surveyinin kontrol grubundan fazla olduğunu saptamıştır. 1957'de Knock ilk defa insan gastroepiploik arterini kalbin koroner

arterlerine anastomoz etmiştir. 1960 sonlarında ve 1970 başlarında Vineberg hastaların kalbine serbest omental greft çevrimi sonucu surviyi artan birkaç vaka bildirmiştir.

1993' te Chamorro rat siyatik sinirine omentum majusu sarmış ve hayvanlarda kontrol grubuna göre daha az fibrozis ve daha iyi rejenerasyon oranı saptamışlardır.2002'de Francisco zedelenmiş ratlarda omentum transpozisyonunun sinir rejenerasyonunu arttırdığını ve daha az fibrozise yol açtığını bildirmiştir (1).

KOLLOJEN BİYOMATRİKS

Periferik sinir cerrahisinde yıllardır uygulanan en popüler yaklaşım uç uca anastomozdur. Yalnız bu tür onarımda 2 sinir ucunun belirgin bir gerginlik altında onarılması zayıf klinik sonuçlarla kendini göstermektedir (64). Sinir defektlerinde ise uygulanan yöntem defekt aralığının otojen sinir greftiyle onarılması olmuştur. Sinir greftiyle onarımlarında kendine has pek çok dezavantajları vardır (8). Sinir defektlerinin onarımında bu güne kadar denenmiş stratejilerin içerisinde sinir olmayan materyaller tüp şeklinde kullanılarak aralığın kapanmasında kullanılmıştır. Bunlarla ilgili değişik deneysel ve klinik uygulamalar mevcuttur.

Biyolojik tüpler periferik sinir defektlerinin köprü oluşturarak tamirinde kan damarları ve iskelet kasları araştırmacılar tarafından en çok uygulanan yöntemler olmuştur. 1891'de Büngner küçük arter segmentini tübülüze ederek sinir tamirinde kullanmış ve başarılı bir rejenerasyon olduğunu saptamıştır. Fakat sonraları tübülüzasyon için arter segmentlerinin uygulanması birçok vakada sinire uygun çapta arter elde edilemediğinden

kısıtlı kalmıştır. Daha sonraları çalışmalar ven tüpleri üzerine yoğunlaşmıştır. İlk defa 1909'da Wrede bir hastada venlerin sinir defektlerinde tüp olarak uygulanmasını bildirmiştir. Bu otör ortalama 45 mm uzunluğundaki ven tüpleri ile median sinir tamirinde başarılı sonuçlar bildirmiştir. İlk defa 1940'larda iskelet kaslarının sinir tamirinde otograft olarak kullanılması bildirilmesine rağmen bunların yaygın olarak kullanımı 1980'lerde başlamaktadır.

Sentetik tüpler her ne kadar ilk çalışmalar periferik sinir tamirinde biyolojik materyalleri ön görmüş olsa da, bu otojen greftlerin vücuttan elde edilmesi limitli olduğu için non-biyolojik materyaller üzerine araştırmalar yoğunlaşmıştır. Bunların arasında inert metaller, geçirgen selüloz esterler, jelatin tüpler, lastik ve plastikler... deneysel olarak kullanılmıştır. 1955'te Garrity polietilen, polivinil ve lastik tüplerin uzun sinir defektlerinde (> 7 cm) kullanımında başarısız sonuçlar elde etmiştir. Dahlin ve Lundborg silikon tüplerin 5mm den küçük defektlerde başarılı olduğunu bildirmiştir. Stanec ise politetrafluroetilen tüplerin üst ekstremité sinir defektleri tamirinde başarılı, buna rağmen inferior aurikular ve lingual sinir defektlerinde Gore-Tex tüplerin başarısız klinik sonuçlarını bildirmiştir.

Tüm bu çalışmalara rağmen non-absorbable sentetik materyallerin insanlarda ciddi komplikasyon oranları vardır. Bunların çoğuna implante edilen materyal tarafından tetiklenen lokal fibrozis neden olur. Non-absorbable tüplere alternatif olarak biyo-absorbable tüpler hem deneysel hem de klinik uygulamada denenmiştir. Özellikle sinir defektlerinin tamirinde kullanılan poliglikolik asit tüplerinin efektif olduğu gösterilmiştir. Dellon 1988'de Maymunlarda PGA (solid tube and mesh tube), Mackinnon 1990'da maymunlarda Glicolide trimetilen karbonat tüpü, kollajen tüpü, Kiyotani 1996'da kedilerde PGA-kollajen tüpünü, Brown 1996'da tavşanlarda Schwann hücreli jelatinle kaplı PGA

tübünü ve Suzuki 1999'da kedilerde içi dondurulmuş-kurutulmuş aljinat jeli kaplı PGA'yı kullanmıştır. Sonraları da tüp içine konularak rejenerasyonu arttırdığı düşünülen maddelerin araştırılmasına ağırlık verilmiştir. Bu maddelere örnek olarak fibrin matrix, laminin içeren jeller, kollajen ve hiyoluranik asit verilebilir. 1999'da bu tip bir sentetik tüp (Neurotube) insanlarda kullanılmak üzere FDA tarafından onay almıştır (8).

Günümüzde pek çok tipte materyal dura tamirinde kullanılmaktadır. Ancak henüz ideal bir dura tamir materyali bulunamamıştır. Son yıllarda insan kadavrasından elde edilen dura materyallerinin Creutzfeldt-Jacobs Hastalığı gibi hastalıkların iatrojenik olarak yayılmasına neden olduğu bildirilmiştir. Bu nedenle sentetik dura materyallerinin araştırılma ihtiyacı gelişmiş ve bu nedenle yoğun araştırmalar yapılmıştır. PTFE (Gore-Tex cerrahi membran), biyosentetik selüloz, sentetik polimerler ve polyester üratran (Neuropatch) bunlara örnek verilebilir. Kollajen bazlı non-bovine orijinli ürünler üretildikten sonra hızlıca popüler olmuşlardır. Yüksek konnektif dokuya sahip olan perikardiyum ve dermis gibi dokular kimyasal işlemlerden geçirilerek aselüler, antijensiz kollajen yapı elde edilir. Ürünler bütünüyle kollajen fibrillerinden oluşabildikleri gibi kollajenle kaplı sentetik materyaller de olabilirler. Tissudura at tendonundan elde edilen dura tamirinde kullanılmak üzere üretilen kollajen biomatrikstir (44).

Kollajen pek çok cerrahi protezde ve sinir tamirinde kullanılan ekstraselüler matriksin en önemli komponentidir. Düz mikrojeometrik yapısı ve transmural geçirgen olması kollajen matrikste difüzyona olmasını sağlar. Kollajenin diğer hücre tiplerine yapışmaması uzun süre yapılarını korumalarına ve anjiogenez proliferasyonuna yardımcı olmalarını sağlar. Kollajen hücreler tarafından parçalanabilir. Yapısal stabilitesi ve rezorpsiyon hızı nedeniyle tedavide yaygın olarak kullanılmaktadır (2).

III. GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmada, ağırlıkları 200 ± 20 gram arasında değişen 35 adet Wistar tipi dişi sıçan kullanıldı. Cerrahi işlemler 60–100 mg/kg Ketamine-HCl (Alfamine®-im) ve 5 mg/kg Ksilazin HCl (Rompun®-im) karışımı ile sağlanan anestezi altında gerçekleştirildi. Tüm cerrahi işlemler aynı cerrah tarafından ve standart mikrocerrahi teknikler uygulanarak gerçekleştirildi.

Cerrahi girişim sağlamak amacı ile hayvanlar özel tespit tahtaları üzerinde tespit edildiler. Uygun pozisyonlar verilerek işlemler operasyon mikroskobu (OPMI 9FC, Zeiss, Almanya) ile gerçekleştirildi. Tüm gruplarda sağ arka ekstremité çalışma için kullanıldı, ameliyat yapılmayan sol arka ekstremité ise kontrol olarak korundu.

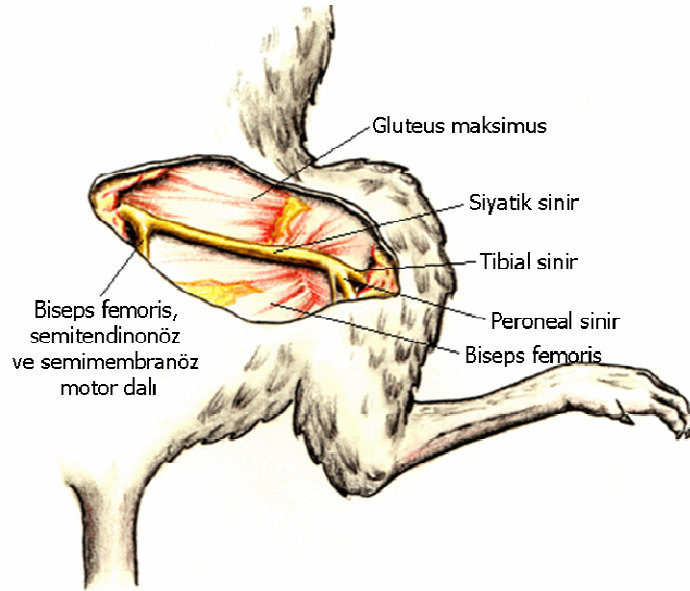
Hayvanlar postoperatif dönemde standart laboratuvar şartlarında, uzman veteriner kontrolünde, tek tek kafeslere yerleştirilerek izlendi, yem ve su ihtiyaçları düzenli olarak karşılandı. Günlük bakımları sırasında insizyon bölgesi povidone iyot ile pansuman yapıldı. Sıçanlar izlem sırasında ototomiyi engellemek amacıyla “rat jacket” giydirilerek takip edildiler.

Cerrahi işlemler siyatik sinir üzerinde gerçekleştirildi.

SIYATİK SİNİR ANATOMİSİ

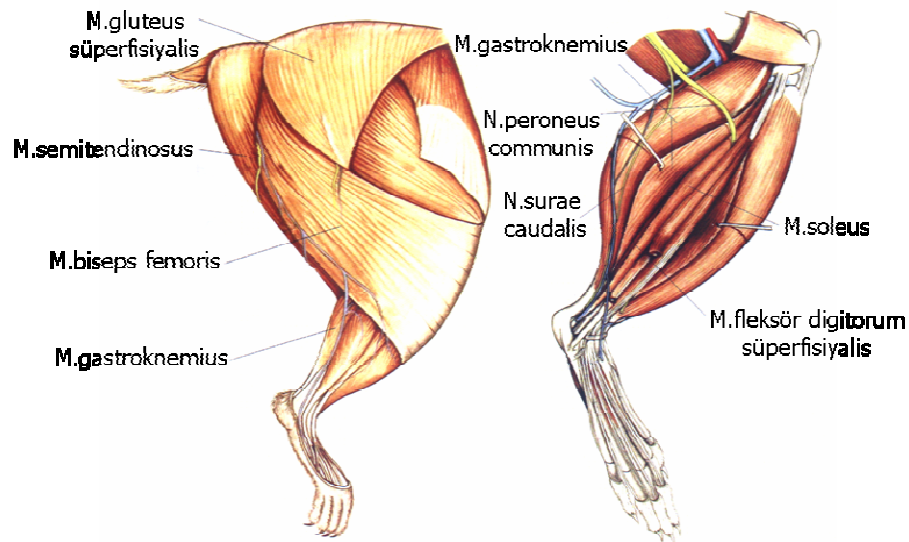
Siyatik sinir L₄, L₅, L₆ ve S₁'den gelen spinal sinirlerin oluşturduğu lumbo-sakral trunkustan çıkar. Siyatik sinir sıçanlardaki en kalın periferik sinirdir. Pelvis içerisinde siyatik sinir adını alarak, iskiyumun dorsal kenarı ile kuyruk sokumu arasındaki derin olukta ilerler. Siyatik çentikten çıktıktan sonra da piriform kasın ventralinde seyreder.

Sırt derisinin yarıya yakın kısmını ve arka bacak kaslarının çoğunu innerve eder. Siyatik sinirin ana gövdesi piriform kas seviyesinin 1–2 mm aşağısında kuadratus femoris kasının üzerinden geçerek abduktör femoris fasyasının üzerinde oblik olarak bacağı doğru iner. Piriformis seviyesinde siyatiğin ana gövdesiyle birlikte çıkan dallar ventrale doğru kuadratus femoris altından geçerek biceps femoris, semitendinöz ve semimembranöz kaslarının motor innervasyonunu sağlar (**Şekil 10**).



Şekil 10: Sıçan siyatik sinir anatomisi. Siyatik sinirin fleksör kas grubuna verdiği motor dal ile terminal dallanma noktası arasındaki mesafe yaklaşık 2 cm uzunluğundadır (Sarigüney Y: Periferik Sinir Yaralanmalarının Onarımında Trombositten Zengin Plazma'nın Sinir Rejenerasyonu Üzerine Etkisi. Uzmanlık Tezi, Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Ankara, S: 42 2006).

Siyatik sinirin, diz eklemi seviyesinin yaklaşık yarım santimetre üzerinde ventrale doğru seyreden kalın dalı tibial sinir ve dorsale doğru seyreden ince dalı peroneal (fibular) siniri oluşturur (**Şekil 11**). Peroneal sinir daha aşağıya doğru gastroknemiusun lateral karnını ve derin parmak fleksörlerini çaprazlayıp önce daha ince olan peroneus longus dalını verir ve daha sonra yüzeysel ve derin peroneal sinirlere ayrılarak sonlanır. Yüzeysel dal peroneus longus ve brevis kaslarını ve parmak ekstansörlerini innerve edip, ayak sırtı ve parmaklarının bir bölümünün duyusunu sağlar. Derin dal ise tibialis anterior ve uzun parmak ekstansörlerini inerve ederek ikinci parmak arası bölgeye ulaşır. Ventrale doğru uzanan tibial sinir ise, ilk dalı olan sural siniri, ayırım noktasının 1–2 mm proksimalinde popliteaya girmeden hemen önce gastroknemiusun iki başı arasında verir ve plantaris, soleus, gastroknemiuslar, fleksör hallusis longus, fleksör digitorum longus ve tibialis posteriorları innerve eder. Bu dallardan hemen sonra ayak bileğinin üzerinde lateral ve medial plantar sinirlere ayrılarak sonlanır.



Şekil 11: Sıçan arka bacağının kas, sinir ve damar yapıları (Popesko P, Rajtova R, Horak J: Rat, mouse, hamster: A colour atlas of small laboratory animals. Volume 2. Wolfe 1988, S:306-440).

ÇALIŞMA GRUPLARI

Cerrahi işlemler 35 adet sıçanda 4 ayrı grup oluşturularak gerçekleştirildi (**Şekil 12**).

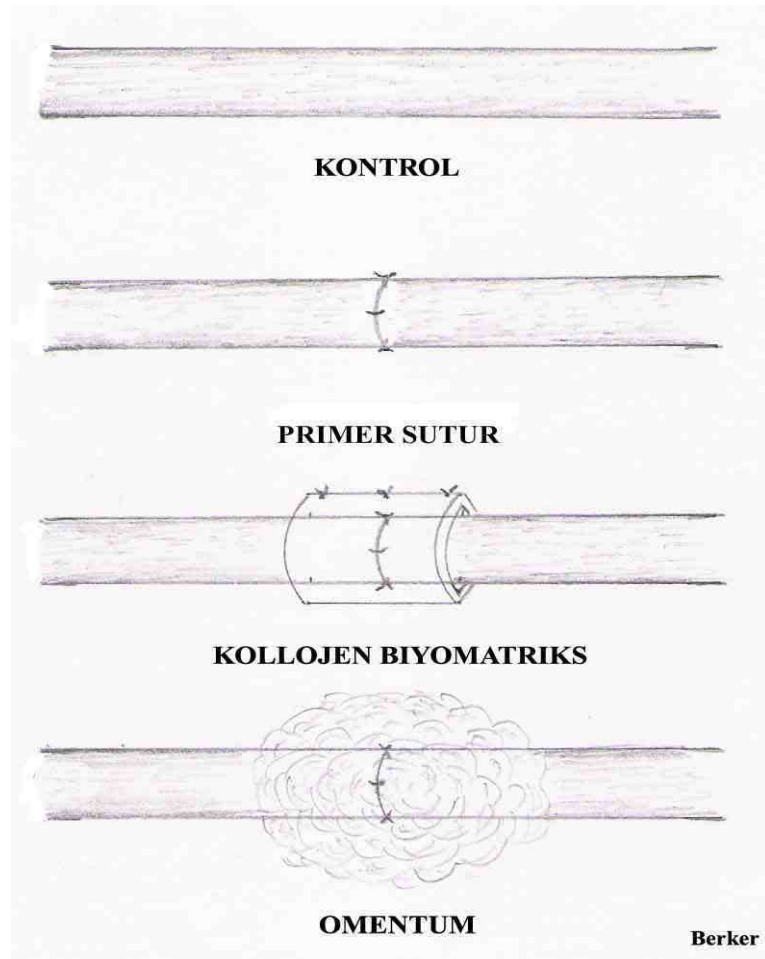
Grup 1: Kontrol grubu (n=5): Eksternal sirkumferensiyel nöroliz.

Grup 2: Deney grubu (n=10): Dört adet epinöral dikiş ile onarım.

Grup 3: Deney grubu (n=10): Dört adet epinöral dikiş ile onarım + Kollojen biyomatriks ile sarma.

Grup 4: Deney grubu (n=10): Dört adet epinöral dikiş ile onarım + Omental greft ile sarma

İlk üç grup hayvanlarına standardizasyonu sağlamak için periferik sinir cerrahisi sırasında laparotomi uygulanmıştır.

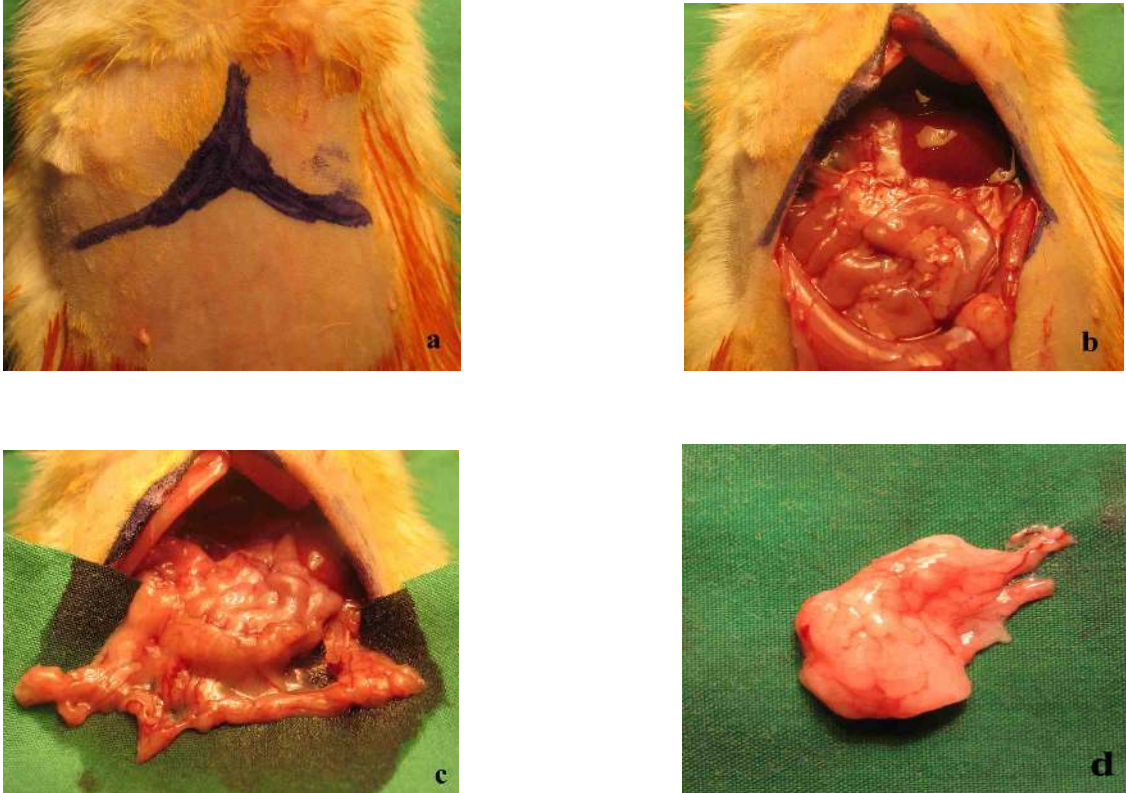


Şekil 12: Çalışma gruplarının şematik gösterimi.

OMENTAL FLEP HAZIRLANMASI

Sıçan karın bölgesi traş edildikten ve temizlendikten sonra sırt üstü yatırıldı ve ekstremiteler gevşek olarak tespit edildi. Ksifoid-pubis arası orta hat kesisi kosta kavsini izleyerek her iki tarafa açıldı. Bu şekilde batın üst kadranı ortaya konulmuş oldu. Karaciğer ile dalak arasında, mide ön yüzünü örten omentum görüldü. Sonra omentum pankreastan künt disseksiyonla sıyrıldı ve hayvanların omentumlarının 30 mm lik kısmı eksize edildi. “Omentum grefti” elde edilmiş oldu (Şekil 13). Eksize edilen alanda bipolar kullanılarak

koagulasyon sağlandıktan sonra sıçanın abdomen bölgesi anatomik tabakalara uyularak primer suture edilerek kapatıldı. Sonra denek siyatik sinirine cerrahi işlemler uygulanmak üzere yüz üstü yatırıldı.



Şekil 13: Omentum greftinin hazırlanışı **a)** Cilt insizyonunun planlanması; **b)** Batının orta hat kesisi kosta kavsini izleyerek her iki tarafa açılması; **c)** Omentumun ortaya çıkarılması; **d)** Eksize edilmiş omentum grefti.

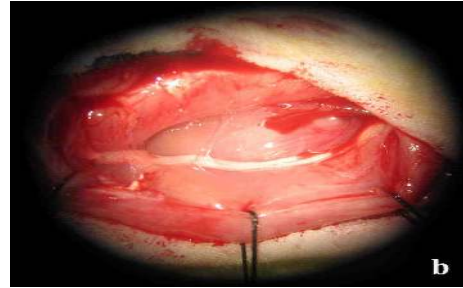
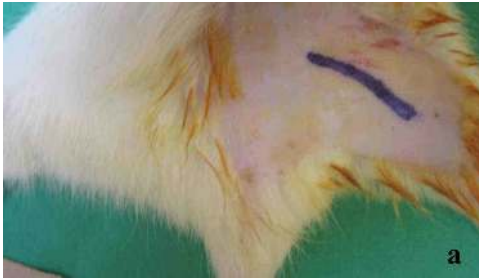
KOLLOJEN BİYOMATRİKS (TİSSUDURA)

Tissudura at tendonundan elde edilen dura tamirinde kullanılmak üzere üretilen kollajen biomatrikstir. Dura defektlerinin rekonstrüksiyonunda dura rejenerasyonunu arttırmak için kullanılmaktadır. 1 cm² kollojen biyomatriks 5,6 mg doğal kollojen fibrilleri

içermektedir. Baxter firmasından “B2246000999999” katalog numaralı 2,5X2,5 cm’lik Tissudura ticari olarak elde edilerek deneyde kullanılmıştır.

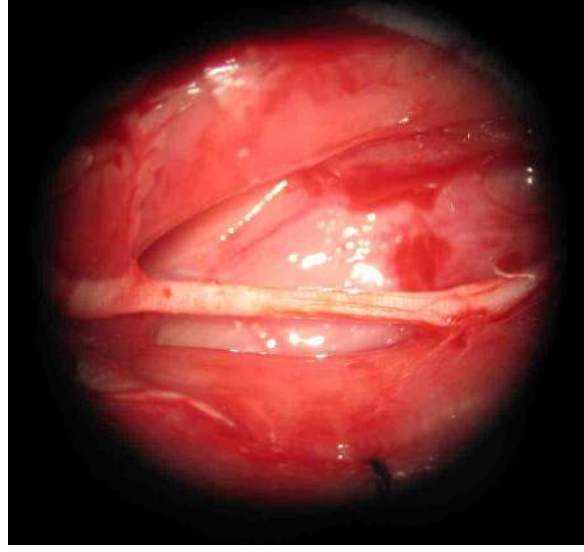
CERRAHİ TEKNİK

Deneklere 60-100 mg/kg Ketamine-HCl (Alfamine®-im) ve 5 mg/kg Ksilazin HCl (Rompun®-im) karışımı ile anestezi uygulandı. Gluteal ve uyluk bölgeleri traş edildikten sonra, prone pozisyonda ayakları tespit edildi ve povidon iodine ile cerrahi alan temizliği yapıldı. Sağ alt ekstremitede kalça eklemi katlantısını izleyecek şekilde oblik gluteal insizyon yapıldı ve cilt kenarları ekarte edilerek biceps femoris kasına ulaşıldı (**Şekil 14a**). Biceps femoris kası, femur ve diz eklemi posterior sınırı boyunca künt diseksiyonla açıldı ve kenarları ekarte edilerek siyatik sinir ortaya çıkarıldı (**Şekil 14b**).



Şekil 18: Siyatik sinir diseksiyonu **a)** Cilt insizyonunun planlanması; **b)** Biceps femoris kasının künt diseksiyon ile açılması sonucu sinirin ortaya konması.

Daha sonra sinir ince uçlu bir diseksiyon makası yardımıyla, siyatik çentikten popliteal alandaki dallanma bölgesine kadar çevre dokulardan serbestleştirildi (**Şekil 15**). Bu aşamada popliteal dallanma noktasının yaklaşık 2 cm proksimalinde siyatik sinirden ayrılan ve biceps femoris, semitendinöz ve semimembranöz kasların innervasyonunu sağlayan ince motor dal korundu.



Şekil 15: Siyatik sinir diseksiyonu.

Siyatik sinirin çevre dokulardan serbestleştirilmesinden sonraki basamaklar gruplara göre planlandı (**Şekil 16**).

Grup 1: Kontrol grubu (n=5): Bu grupta siyatik sinire yönelik ek bir cerrahi işlem uygulanmadı.

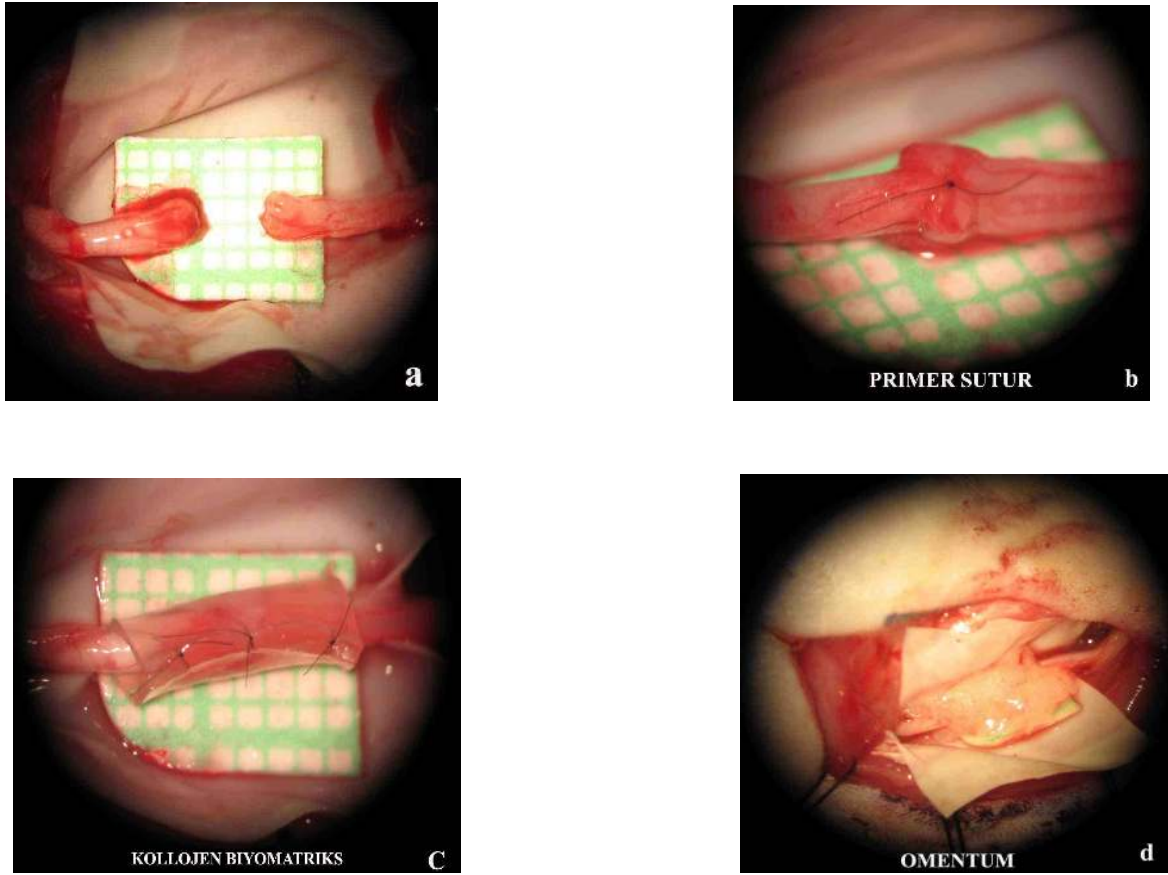
Grup 2: Deney grubu (n=10): Siyatik sinir, koaptasyon seviyesi olarak belirlenen tibial ve peroneal sinirlerin ayrım noktasının 1 cm proksimalinden keskin bir mikromakas yardımıyla tam kat kesildi. Serbest sinir uçları 10/0 Ethilon dikiş (W2870) kullanılarak 90 derece açılarla geçilen dört adet epinöral dikiş ile onarıldı.

Grup 3: Deney grubu (n=10): Siyatik sinir, koaptasyon seviyesi olarak belirlenen tibial ve peroneal sinirlerin ayrım noktasının 1 cm proksimalinden keskin bir mikromakas yardımıyla tam kat kesildi. Serbest sinir uçları 10/0 Ethilon dikiş (W2870) kullanılarak 90

derece açılarla geçilen dört adet epinöral dikiş ile onarıldı. Sonra sütüre edilmiş sinir etrafına kollojen biyomatriks ile tüp oluşturacak şekilde sarıldı.

Grup 4: Deney grubu (n=10): Siyatik sinir, koaptasyon seviyesi olarak belirlenen tibial ve peroneal sinirlerin ayırım noktasının 1 cm proksimalinden keskin bir mikromakas yardımıyla tam kat kesildi. Serbest sinir uçları 10/0 Ethilon dikiş (W2870) kullanılarak 90 derece açılarla geçilen dört adet epinöral dikiş ile onarıldı. Daha sonra abdomene laporatomu uygulanarak elde edilen omentum grefti sütüre edilmiş sinir etrafına tüp oluşturacak şekilde sarıldı.

Tüm deneklerde, sinirler ile ilgili cerrahi işlemlerin tamamlanmasının ardından, kaslar 5/0 vicryl, cilt ise 5/0 ipek dikiş kullanılarak devamlı dikiş tekniği ile onarıldı (**Şekil 20**). İnsizyon alanına povidone iyot ile pansuman yapılan hayvanların vücut ısıları korunarak anesteziden uyanmaları beklenildi.



Şekil 16: Deney ve kontrol gruplarında uygulanan cerrahi işlem **a)** Kesilmiş olan sinir uçları; **b)** 90 derece açılar ile geçilen dört adet epinöral dikiş ile onarım; **c)** 90 derece açılar ile geçilen dört adet epinöral dikiş ile onarım + kollojen biyomatriks ile sarılım **d)** 90 derece açılar ile geçilen dört adet epinöral dikiş ile onarım + omentum ile sarılım.

DEĞERLENDİRME YÖNTEMLERİ

Üç aylık takip süresi içerisinde primer sütür grubundan 2 ve kollojen biyomatriks grubundan ise 1 adet hayvan ölüm veya ototomi nedeniyle çalışma dışı kaldı. Bu nedenle çalışmaya 3. ayın sonunda sağlıklı olan 32 hayvanın değerlendirmesi ile devam edildi.

A. GENEL DEĞERLENDİRME

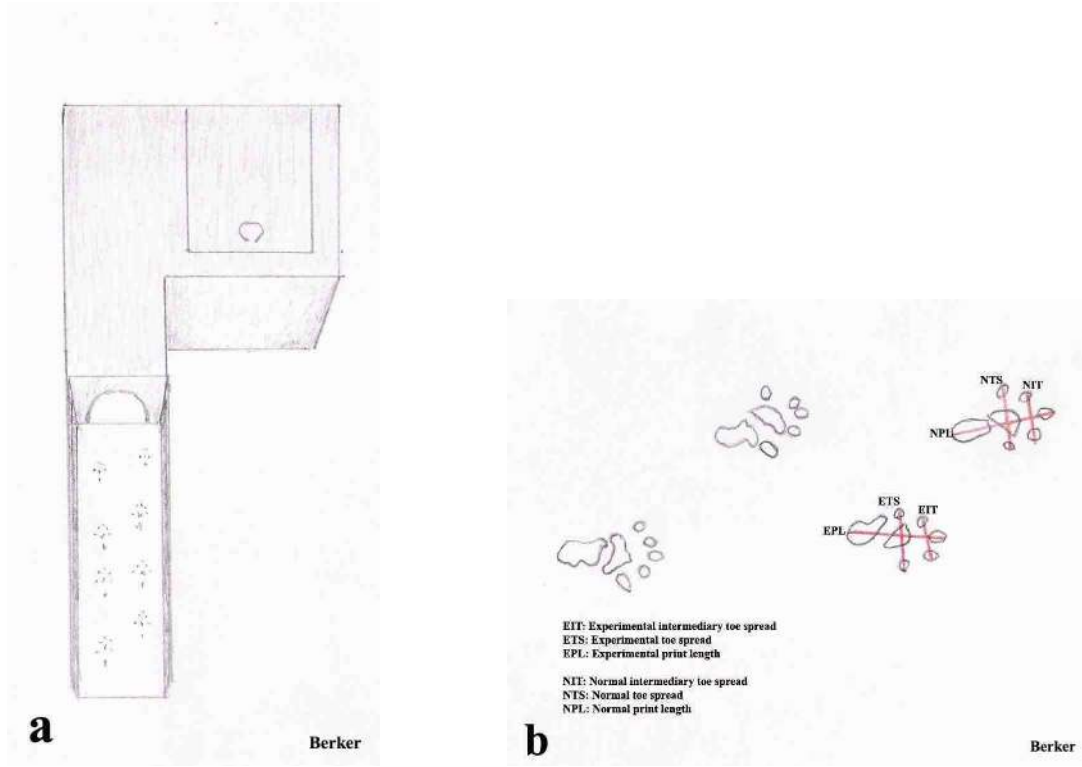
Değerlendirmeye alınan hayvanlarda çalışma sürecinde gözlenen genel değişiklikler belirlendi.

B. FONKSİYONEL DEĞERLENDİRME

Grupların fonksiyonel değerlendirilmesinde yürüme analizi (“walking-track” analiz) ve elektronöromiyografi (ENMG) kullanıldı. Yürüme analizi ile deneklerin 30. , 60. ve 90. günlerde siyatik fonksiyon indeksleri hesaplandı. Ayrıca postoperatif 90. günde ameliyat yapılan ve yapılmayan bacaklarda gastroknemius kasları tartılarak ağırlıkları karşılaştırıldı.

B.1 -Yürüme Analizi ve Siyatik Fonksiyon İndeksi

Sıçanların yürüme analizi ve siyatik fonksiyon indexini elde etmek amacı ile 8,2 cm eninde, 42 cm boyunda, kenarları 12 cm yüksekliğinde bir kulvarı olan ve karanlık oda şeklinde sonlanan bir düzenek kullanıldı (15). Yürüme kulvarının içine 8,2 x 42 cm boyutlarında A3 fotokopi kâğıtlarından kesilen beyaz kâğıt şeritler yerleştirildi. Sıçanların her iki arka ayakları siyah mürekkep emdirilmiş ıstampaya bastırıldı ve hazırlanan kulvarda yürütülerek arka ayak izleri kaydedildi (44) (**Şekil 17a**). Kağıt şeritteki en belirgin ve uygun ayak izleri kullanılarak ayak izlerinde, topuk ile parmak ucu arasındaki mesafe [print length (PL)], birinci ve beşinci parmaklar arasındaki mesafe [toe spread (TS)], ikinci ve dördüncü parmaklar arasındaki mesafe [intermediate toe spread (IT)] milimetrik cetvel aracılığıyla ölçüldü (**Şekil 17b**).



Şekil 17: Siyatik fonksiyon indeksinin hesaplanması **a)** kullanılan yürüme kulvarı; **b)** PL (“print length”), TS (“toe spread”) ve IT’ nin (“intermediate toe spread”) deneysel (E) ve kontrol (N) ekstremiteler için ölçüm şekli.

Ölçümler sonucu elde edilen değerler siyatik fonksiyonel indeks skalasına uyarlandı (7). Bain, Mackinnon ve Hunter tarafından geliştirilen bu multiple lineer regresyon formülü yardımıyla Siyatik Fonksiyon İndeksleri (SFİ) hesaplandı (**Şekil 18**). Elde edilen SFİ değerleri açısından gruplar arasında istatistiksel farklılık olup olmadığı araştırıldı.

$$SFİ = -38,3 \frac{(EPL-NPL)}{NPL} + 109,5 \frac{(ETS-NTS)}{NTS} + 13,3 \frac{(EIT-NIT)}{NIT} - 8,8$$

Şekil 18: Siyatik fonksiyon indeksinin hesaplanması için kullanılan formül.

B.2 – Elektronöromiyografik Değerlendirme

Postoperatif 3. ayda, yürüme analizlerinin tamamlanmasından sonra tüm sıçanlar elektrofizyolojik değerlendirmeye alındılar. Elektrofizyolojik değerlendirme için Nihon-Kohden marka, 8 kanallı elektronöromyografi (ENMG) cihazı kullanıldı (**Şekil 19**). Kayıt yüzeysel disk elektrotlarla (NE-132B, 2-pin plug,DIN type) yapıldı. Elektrotlar klasik olarak göbek-tendon kuralı gereği aktif elektrod deneklerin gastroknemius kasına referans elektrod ise aşil tendonunun üzerine gelecek şekilde yerleştirildi. Elektrotların sabitlenmesinde standart bant kullanıldı.

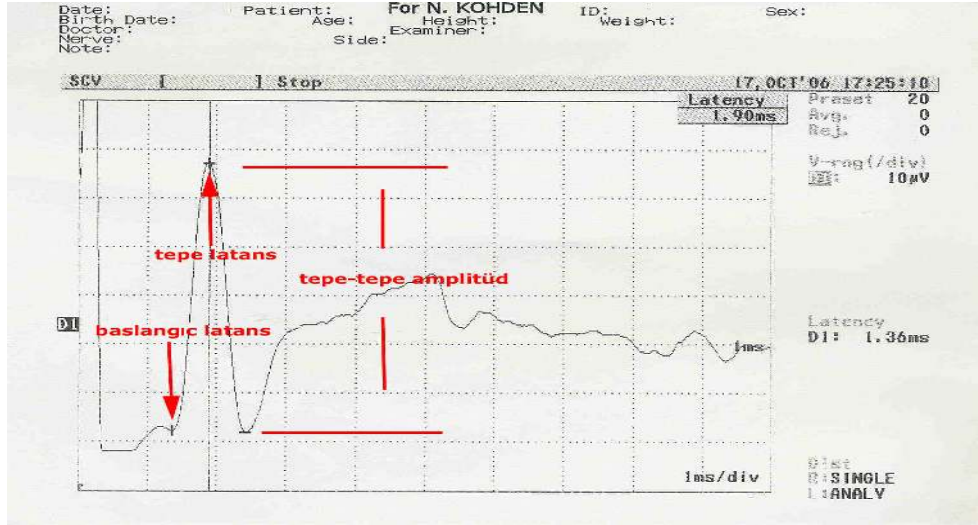


Şekil 19: Elektronöromiyografi işlemi için kullanılan ENMG cihazı.

Değerlendirmeye alınan hayvanlarda anestezi, kas içi enjeksiyonların sonuçları etkileyebileceği göz önüne alınarak intraperitoneal yoldan verilen 50 mg/kg Ketamine-HCl (Alfamine®) ile sağlandı. İlk cerrahi işleme benzer şekilde siyatik sinir çevre dokulardan serbestleştirildi ve koaptasyon hattı bulundu. Sinir gövdesi ekspozure yapılan cerrahi alandan

monopolar Teflon elektrodlarla direkt olarak uyarıldı. Uyarım sırasında aktif ve referans uyarı elektrodlarının arası 10mm olarak standardize edildi. Uyarım noktaları olarak sinirin onarım hattı ortada kalacak şekilde mümkün olan en distal ve proksimal noktalar seçildi. Proksimal ve distal uyarım noktaları arasındaki mesafe kaliper ile ölçüldü. Uyarım için 0.1 ms süreli supramaksimal kare akım kullanıldı. ENMG cihazının filtre ayarları 20Hz ile 2000 Hz, süpürme hızı 1 ms ve kazanç oranı 10 μ V olarak ayarlandı. Uyarımdan sonra izoelektrik çizgiden ilk sapmanın başladığı nokta başlangıç latansı [milisaniye (ms)], aksiyon potansiyelinin tepe noktası tepe latansı [milisaniye (ms)], pozitif ve negatif en yüksek tepeler arası ise amplitüd [mikrovolt (μ V)] olarak işaretlendi (**Şekil 20**). Test öncesinde yüzeyel kayıt noktalarının sıcaklığı infrared Thermaderm cihazı ile ölçüldü. 31°C° den daha soğuk bulunan ekstremiteler lamba ile ısıtıldı.

ENMG ölçümlerini yapan kişiler deneklerin hangi gruba ait olduklarını bilmiyorlardı. Önce distalden daha sonra proksimalden uyarılıp kayıtlanan birleşik kas aksiyon potansiyelleri üst üste karşılaştırılarak proksimal ve distal noktalar arasında aksiyon potansiyelinin iletim hızı, birleşik kas aksiyon potansiyelinde olan tepe-tepe amplitüd ve alan değişiklikleri hesaplandı. Deney uygulanan sağ ve sağlam olan kontrol sol bacaklardaki değerler deneysel bacak/kontrol bacak oranları hesaplanarak istatistiksel olarak karşılaştırıldı.



Şekil 20: Elektronöromiyografi kaydında değerlendirilen parametreler.

C. KASLARIN HİSTOMORFOMETRİK DEĞERLENDİRİLMESİ

Fonksiyonel analizleri tamamlanan deneklerde her iki bacakta gastroknemius kasları anestezinin devam ettiği süre içerisinde eksize edildi. Kasların makroskopik incelemeleri renk -görünüm açısından ve ıslak ağırlıkları ölçülerek yapıldı.

C.1 - Makroskopi

Gastroknemius kaslarında denervasyona bağlı olarak gelişen atrofik değişiklikler makroskopik olarak değerlendirildi.

C.2 - Kas Ağırlık Ölçümü

Siyatik sinirin bir dalı olan tibial sinir ile inerve edilen gastroknemius kası her iki arka ekstremitede eksize edilerek ıslak kas ağırlığı hassas dijital terazi (Precisa XB 220A,

İsviçre) ile ölçüldü. Her hayvanda, deney yapılan sağ bacak gastroknemius kas ağırlığı, opere edilmeyen sol bacakdaki gastroknemius kas ağırlığına bölünerek iyileşme oranı hesaplandı (**Şekil 21**). Gruplar arasında iyileşme oranları açısından istatistiksel farklılık arandı.

$$\text{Kas iyileşme oranı (\%)} = \frac{\text{Sağ bacak gastroknemius kas ağırlığı}}{\text{Sol bacak gastroknemius kas ağırlığı}} \times 100$$

Şekil 21: Kas ağırlıkları yardımıyla kas iyileşme oranının hesaplanması.

D. SİNİRLERİN HİSTOMORFOMETRİK DEĞERLENDİRİLMESİ

D.1 - Makroskopi

Siyatik sinirlerde görülen makroskopik değişiklikler tespit edildi. Sinirlerin serbestleştirilmeleri sırasında çevre dokulara yapışıklık gösterip göstermedikleri ve koaptasyon hattında makroskopik olarak görülebilen bir skar olup olmadığı değerlendirildi.

D.2 - Mikroskopi

Sinir rejenerasyonunun değerlendirilmesi için, normal ekstremitelerden siyatik sinirlerin koaptasyon alanına uyan bölgeden 1 cm'lik sinir segmenti ve opere edilen ekstremitelerdeki siyatik sinirlerin koaptasyon alanını içeren 1 cm'lik sinir segmenti eksize edildi. Kontrol grubunda aynı prosedür uygulandı. Örnekler % 2'lik gluteraldehit solüsyonu içerisinde 48 saat fikse edildi. Sonra doku örnekleri %50'dan %100'e kadar artan konsantrasyonlardaki etanol solüsyonlarından geçirilerek dehidrate edildikten sonra 30

dakika propilenoksitte bekletildi. Daha sonrada Araldite CY212 + Dodecenyl Succinic Anhydride (DDSA)+ Benzyldimethylamine (BDMA) + Dibutyl Phthalate karışımı ile propilen oksitin karışımı ile infiltrasyon alıştırması bir gece oda sıcaklığında bekletilerek yapıldı. Araldite CY212 + DDSA + BDMA + Dibutyl Phthalate karışımı içine gömülen doku örnekleri, önce 48 saat boyunca 60 °C sıcaklıkta etüv içinde tutularak bloklandı. Sonrada Araldite (plastik blok) gömülen bu sinir dokularından Lecia Ultramicrotome ile transvers planda, koaptasyon alanının 0,5 cm proksimal ve distalinden 2 µ m kalınlığında yarı ince kesitler alındı ve metilen mavisi ile boyandı.

D.3 - Kantitatif Histomorfometri

Proksimal ve distal alanlardan hazırlanan her bir transvers sinir kesitinin x100 büyütme altında incelenen 5 farklı alanından kaydedilen dijital görüntüler bilgisayar ortamında görüntü analiz sistemi kullanılarak değerlendirildi. Sinir kesitlerinin değerlendirilmesinde Leica DMR ışık mikroskobu (Leica Microsystems, Almanya) ve Leica DFC490 LCD kamera ile digital olarak elde edilen görüntülerden ölçüm yapmak için “BABSOFIT BS200Pro imaging system” kullanıldı. Ölçümü yapan kişiler görüntülerin hangi gruplara ait olduğunu bilmiyorlardı.

Sayma, alanın içine tam olarak giren miyelinli aksonlar dâhil edildi. Her bir sinir örneği kesitinin 5 farklı alanında miyelinli sinir sayıları belirlendi ve ölçülen toplam sinir kesit alanı yardımıyla toplam miyelinli akson sayısı hesaplandı (**Şekil 22**). Ayrıca inceleme alanına tam olarak giren sinir liflerinin ve aksonların en büyük ve en küçük çapları ölçülerek ortalama sinir lifi çapları, ortalama akson çapları ve ortalama g-oranları (akson çapı/ sinir lifi çapı) hesaplandı.

$$\text{Toplam Miyelinli Akson Sayısı} = \frac{\text{Sinir Kesit Alanı}}{\text{Değerlendirilen Alan}} \times \text{Değerlendirilen Alandaki Miyelinli Akson Sayısı}$$

Şekil 22: Sinir kesitlerinden toplam miyelinli akson sayısının hesaplanması.

E. İSTATİSTİKSEL DEĞERLENDİRME

Değerlendirilen tüm parametrelerden elde edilen veriler istatistiksel değerlendirme için SPSS for Windows 11.00 programına (Statistical Package for the Social Sciences, Chicago, IL) aktarıldı. Grupların parametreler açısından genel olarak değerlendirilmesinde ve her parametre açısından ayrı ayrı değerlendirilmesinde non-parametrik bir test olan Mann-Whitney U testi kullanıldı. Değerlendirmelerde $p < 0.05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

IV. BULGULAR

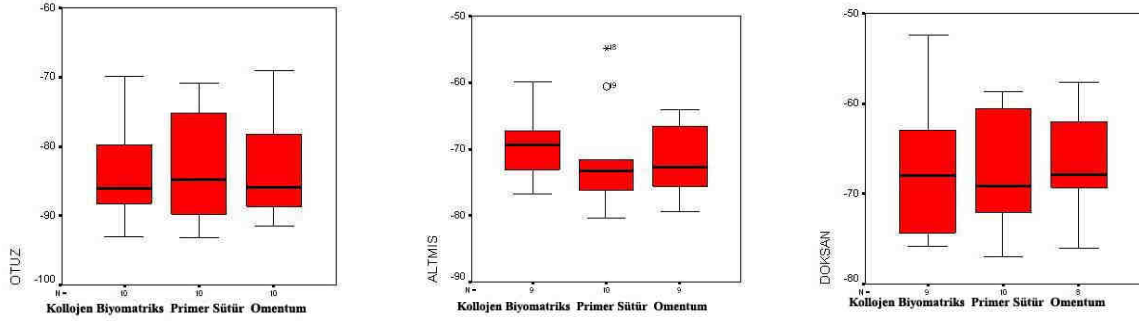
A. GENEL DEĞERLENDİRME BULGULARI

Üç aylık takip süresi sonunda 3 hayvan ölüm veya otomutilasyon nedeniyle çalışma dışı kaldı ve değerlendirmeye sağlıklı olan 32 hayvan dâhil edildi. Kollojen biyomatriks grubundan 1, primer sütür grubundan 2 hayvan değerlendirmeden çıkarıldı. Kontrol grubu dışındaki diğer tüm gruplarda cerrahi sonrasında opere edilen sağ alt ekstremitede tam motor paralizi gelişti. Üçüncü ay sonunda tüm gruplarda paralizilerde kısmi düzelme olduğu ve minimal kas atrofilerinin geliştiği gözlemlendi. Kollojen biyomatriks grubunda 4, primer sütür grubunda 4, omentum grubunda 5 hayvanda sağ alt ekstremitede kontraktür geliştiği ve hareketlerinde kısıtlanma olduğu gözlemlendi.

B. FONKSİYONEL DEĞERLENDİRME BULGULARI

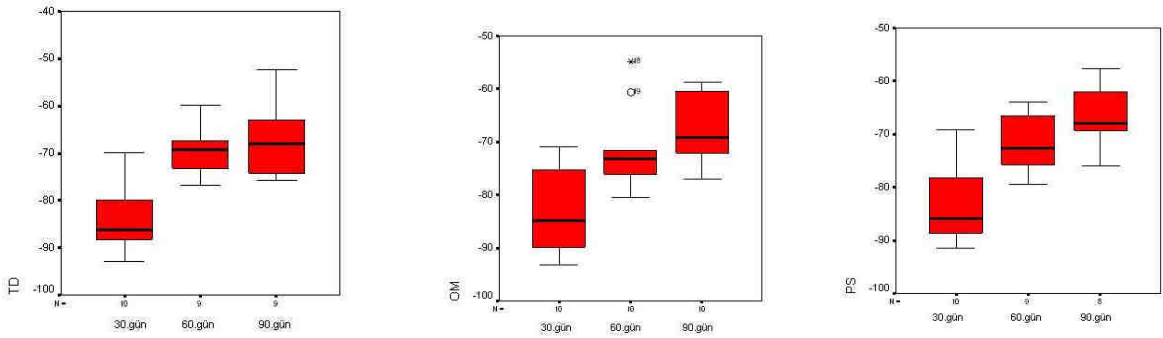
B.1 -Yürüme Analizi ve Siyatik Fonksiyon İndeksi Bulguları

Tüm gruplarda 30. , 60. ve 90. günlerde yürüme analizi yapıldı ve siyatik fonksiyon indeksi değerleri (SFİ) saptandı. Siyatik fonksiyon indeksi açısından kontrol grubu ve deneysel gruplar değerlendirildiğinde, kontrol grubu ile deney grupları arasında istatistiksel olarak belirgin bir fark olduğu saptandı ($p<0,05$). Bu nedenle deneysel gruplar kendi içerisinde değerlendirilerek verileri elde edildi. Deneysel gruplar arasında 30. , 60. ve 90. günlerde SFİ değerleri açısından istatistiki olarak anlamlı bir fark olmadığı ($p>0,05$) gözlemlendi (**Şekil 23**). Deneysel gruplar 30., 60. ve 90. günlerde değerlendirildiğinde SFİ değerlerindeki iyileşmede paralellik olduğu gözlemlendi (**Şekil 24**).



Şekil 23: Gruplar arasında ortalama SFİ değerlerinin 30., 60. ve 90. günlerde karşılaştırılması:

- 30.günde deneysel gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu($p>0,05$).
- 60. günde deneysel gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu($p>0,05$).
- 90. günde deneysel gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu($p>0,05$).



Şekil 24: Deneysel grupların 30. , 60. ve 90. günlerdeki değerleri.

B.2 - Elektromiyografik Değerlendirme Bulguları

Üçüncü ay sonunda deneklerin her 2 bacağına elektromiyografi yapılmasına rağmen, işlem sırasında kontrol grubundan 1 deneğin sol bacağından, primer sütür grubundan 3 deneğin sol bacağından ve kollojen biyomatriks grubundan 1 deneğin sağ bacağından suboptimal veriler elde edildiği için çalışmaya dahil edilmedi. Siyatik sinirden uyarılar verilerek operatif ve kontrol bacak gastroknemius kaslarının bileşik kas aksiyon potansiyellerinin amplitüd, amplitüd alanları ve sinir akım hızları ölçüldü. Değerlendirme sağ bacdktan elde edilen değerler sol bacağa oranlanarak amplitüd oranı, amplitüd alanı oranı ve sinir akım hızı oranları üzerinden yapıldı (**Tablo 1**).

Tablo 1: Kontrol ve deneysel gruplardan elde edilen amplitud oranı, amplitud alanı oranı ve sinir akım hızı değerleri.

	Kollojen Biyomatriks	Primer Sütür	Omentum	Kontrol
Amplitüd Oranı	85,88±19,99	84,42±17,90	71,47±33,72	104,24±8,95
Amplitüd Alanı Oranı	102,68±42,06	105,62±49,39	79,18±41,01	102,28±10,89
Sinir İletim Hızı (cm/sn)	42,84±10,48	39,95±9,25	32,94±13,03	63,26±4,47

Tüm deneysel gruplarda ve kontrol grubunda amplitüd oranlarının ve amplitüd alan oranlarının değerleri non parametrik test olan Kruskal Wallis Testi ile değerlendirildiğinde istatistiki olarak anlamlı bir fark elde edilememiştir ($p>0,05$). Gruplar arasında standardizasyon elde edilemediğinden dolayı karşılaştırma yapılamamıştır. Sağ bacak akım hızı kontrol grubunda 63,26±4,47 cm/sn, kollojen biyomatriks grubunda 42,84±10,48 cm/sn, primer sütür grubunda 39,95±9,25 cm/sn, omentum grubunda 32,94±13,03 cm/sn

olarak bulunmuştur. Bu sonuçlara göre kontrol grubu akım hızı açısından deneysel gruplarla karşılaştırıldığında aralarında istatistiki olarak anlamlı fark bulunmuş ($p<0,05$) olup bu nedenle deneysel grupların kendileri arasındaki farkları test edilmiştir. Primer sütür grubunun akım hızının omentum grubundan, kollajen biyomatriks grubunun akım hızının da primer sütür grubundan yüksek olduğu saptanmıştır. Gruplar kendi aralarında değerlendirildiğinde istatistiki olarak anlamlı bir fark bulunmuştur ($p<0,05$).

C. KASLARIN HİSTOMORFOMETRİK DEĞERLENDİRME BULGULARI

C.1 - Makroskopi

Tüm gruplarda kontrol sol bacak gastroknemius kaslarının makroskopik görünümü normaldi ve gruplar arasında belirgin fark yoktu. Sağ bacak gastroknemius kaslarında ise tüm deneysel gruplarda kollajen biyomatriks grubunda daha belirgin olmak üzere minimal atrofik görünüm mevcut idi (Şekil 25).



Şekil 34: Kontrol sol bacak ve deneysel sağ bacak gastroknemius kaslarının makroskopik görünümü.

C.2 - Islak Kas Ağırlıkları

Tüm gruplarda deney uygulanan sağ bacak gastroknemius kası ıslak ağırlığı, kontrol sol bacak gastroknemius kası ıslak ağırlığına oranlanarak kas iyileşme oranları hesaplandı. Kas iyileşme oranları kontrol grubunda ortalama $0,92 \pm 0,17$, kollojen biyomatriks grubunda ortalama $0,65 \pm 0,14$, primer sütür grubunda ortalama $0,58 \pm 0,12$ ve omentum grubunda ortalama $0,50 \pm 0,06$ bulundu (**Tablo 2**).

Tablo 2: Kontrol ve deneysel gruplardan elde edilen kas ağırlığı değerleri.

	Kollojen Biyomatriks	Primer Sütür	Omentum	Kontrol
Kas İyileşme Oranı	$0,65 \pm 0,14$	$0,59 \pm 0,13$	$0,50 \pm 0,06$	$0,92 \pm 0,17$

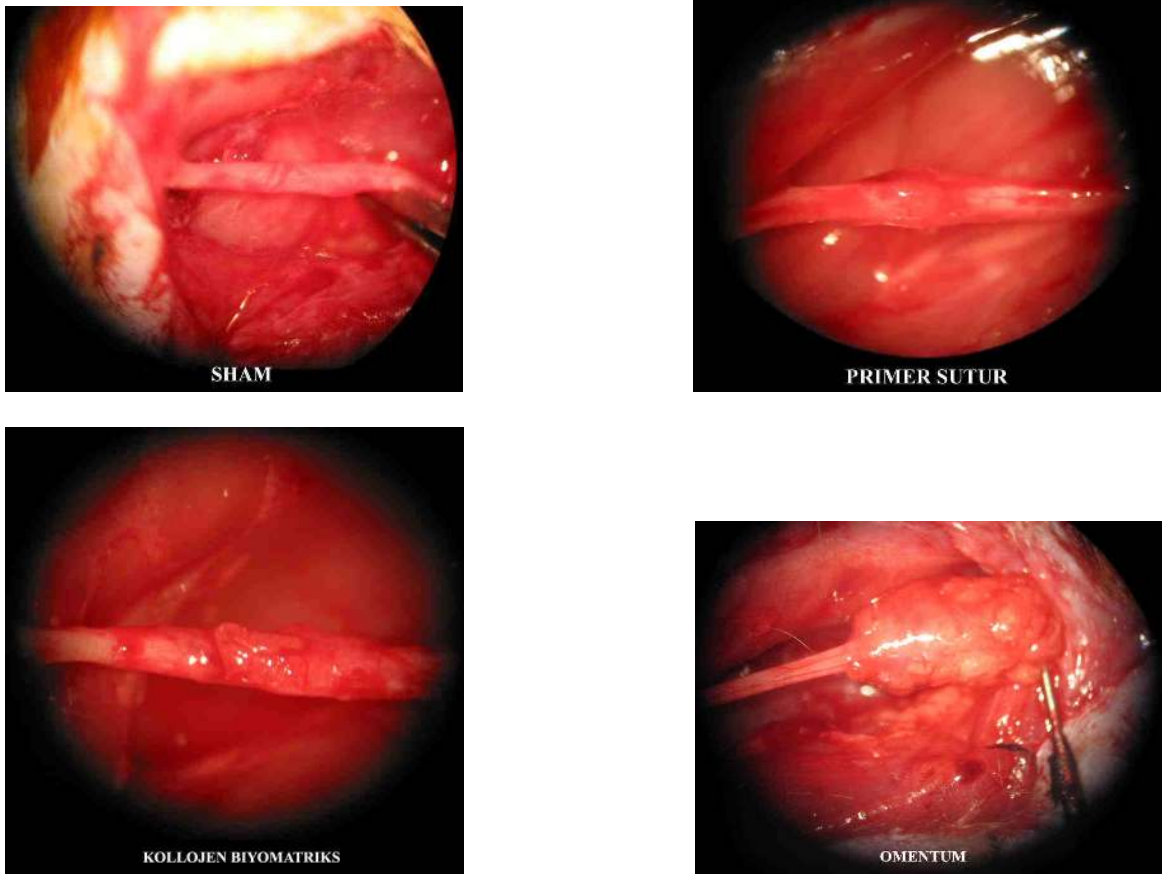
Deneysel bacak/kontrol bacak kas ağırlık oranı açısından kontrol grubu deneysel gruplardan farkı istatistiki olarak anlamlı bulundu ($p < 0,05$). Deneysel gruplar kendi aralarında değerlendirildiğinde kollojen biyomatriks grubunun diğer deney gruplarından belirgin derecede farklı olduğu, diğer deney grupları arasında ise primer sütür grubunun omentum grubundan daha iyi sonuçları olduğu saptandı ($p < 0,05$) (**Şekil 35**).

D. SİNİRLERİN HİSTOMORFOMETRİK DEĞERLENDİRİLMESİ

D.1 - Makroskopi

Kontrol kontrol grubunda siyatik sinir trasesi boyunca herhangi bir değişiklik yoktu. Cerrahi uygulanan gruplarda ise koaptasyon seviyelerinde dikişler görülebiliyordu ve bir

dolgunluk mevcuttu. Hiç bir anastomoz hattında ayrılma veya nöroma oluşumu saptanmadı. Sinirlerin renk ve konturları normaldi. Koaptasyon uygulanan gruplarda anastomoz hattında sinirin çevre dokulara gösterdiği yapışıklık açısından omentum grubu etraf dokuya diğer gruplardan daha fazla oranda yapışıkta (**Şekil 26**).



Şekil 26: Cerrahi uygulanan siyatik sinirlerde koaptasyon hattının makroskopik görünümü.

D.2 - Sinir rejenerasyonunun mikroskopik değerlendirilmesi

Kontrol grubu ile deney gruplarında siyatik sinir kesisinin proksimal ve distal bölümleri ayrı ayrı 10'luk büyütmede incelendi ve alanları ölçüldü. Kontrol ve sol bacak proksimal ve distal siyatik siyatik sinir alanları açısından değerlendirildiğinde aralarında istatistiksel

olarak anlamlı bir fark tespit edilemedi ($p>0,05$). Kontrol grubu ile deneysel gruplar proksimal siyatik sinir alanı açısından değerlendirildiğinde aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edildi ($p<0,05$). Deneysel gruplar kendi aralarında değerlendirildiğine ise istatistiki olarak anlamlı bir fark tespit edilemedi ($p>0,05$). Distal siyatik sinir alanı açısından kontrol grubu ile deneysel gruplar değerlendirildiğinde aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ($p<0,05$). Deneysel gruplar kendi aralarında değerlendirildiğinde de istatistiki olarak anlamlı bir fark tespit edildi ($p<0,05$). Deneysel gruplarda kesinin distalinde, kontrol grubuna göre sinir çapının daha ince olduğu dikkati çekti.

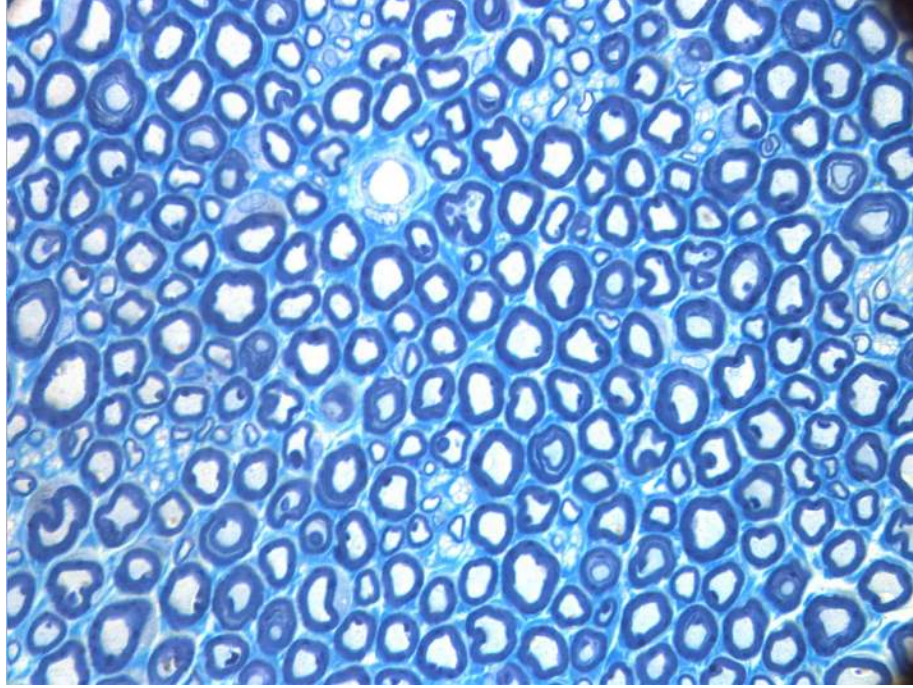
Tablo 3: Kontrol ve deneysel grupların histomorfometrik değerlendirilmesi sonucu elde edilen siyatik sinir alanları değerleri.

	Kollojen Biyomatriks	Primer Sütür	Omentum	Kontrol	Sol bacak
Proksimal Sinir Alanı	196360,1± 15520,1 μm^2	190788,3± 38791,9 μm^2	170322,7± 36776,8 μm^2	216254± 21595,5 μm^2	204158,8± 18814,6 μm^2
Distal Sinir Alanı	118817,1± 35731,5 μm^2	90854,7± 25902,6 μm^2	73140,2± 13497,4 μm^2	118448,2± 10150,1 μm^2	111295,9± 19130,3 μm^2

Kontrol ve deneysel gruplar daha büyük büyütmelelerde ışık mikroskopunda incelendiğinde ve morfolojik özellikleri karşılaştırıldığında, sinirin proksimal kesitlerinde deneysel grupların benzer özellik göstermesi nedeniyle sadece distal kesitler incelendi.

Kontrol grubunda fasikülü çevreleyen bağ dokusu kısımları perinörium ve akson çevresindeki endonörium normal olarak değerlendirildi. Fasikül içinde miyelinli aksonların hem akson çapları hem de miyelin kılıf kalınlığının birbirine yakın olduğu

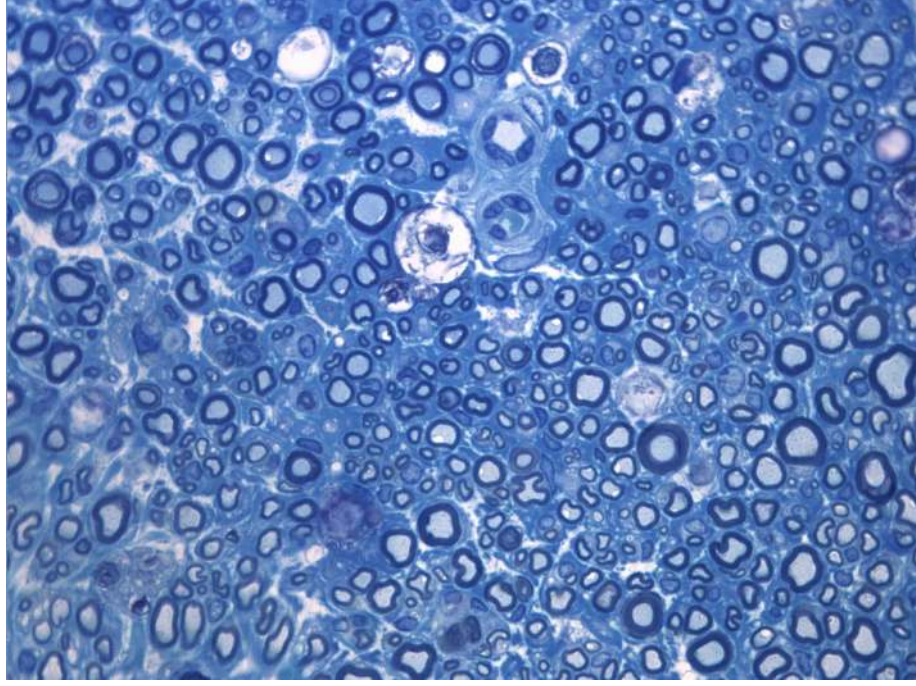
simetrik yerleşim gösterdiği belirlendi. Bu normal miyelinli aksonların arasında az sayıda küçük çaplı ince miyelin kılıf içeren aksonların bulunduğu gözlemlendi (**Şekil 27**).



Şekil 27: Kontrol grubundan hazırlanan sinir kesitinin mikroskopik görüntüsü.

Primer sütür grubunda da fasiküller oluşumun tüm deneklerde tamamlandığı gözlemlendi. 10 hayvandan birinde rejenerasyona ait herhangi bir bulguya rastlanmadı. Rejenerasyon izlenen gruplarda oluşan fasiküller kontrol grubundan daha küçüktü. Endonörium ve perinörium net olarak ayırt edilebilmesine rağmen perinörium kontrol bacaktakinden daha ince ve az gelişmişti. Miyelinli aksonlar etrafında geniş, düzensiz bağ dokusu ve bağ dokusu içinde iyi organize olmuş çok sayıda damarın varlığı yapı gözlemlendi. İnceleme alanlarında içi cerrahi materyal ve dejenere miyelin kalıntıları ile dolu olan çok sayıda dev hücre saptandı. Mast hücre artışı dikkat çekiciydi. İnflamatuvar hücrelere; lenfosit ve plazma hücre artışı dikkati çekmedi. Rejenere olan aksonların hem çapı hem de miyelin kalınlığı daha azdı. Miyelinli akson boyutları kontrol bacaktakinden daha küçük,

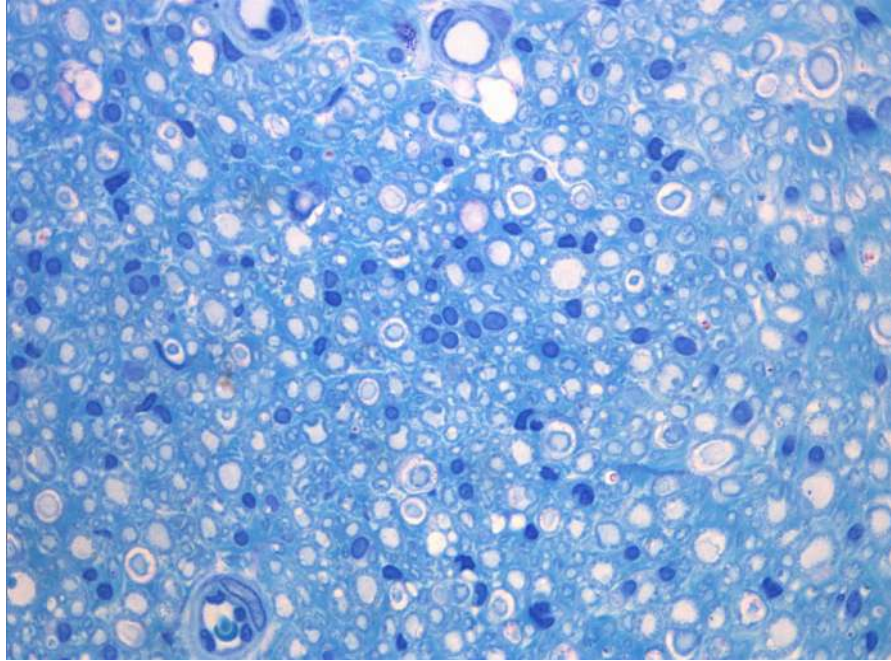
daha fazla sayıda, pleomorfik yapıda ve düzensiz olarak yayılmış görünümdeydi. Normal olarak değerlendirilen miyelinli aksonların arasında çok sayıda anormal şekilli, kalın, ayrılmış miyelin kılıfa sahip aksonların varlığı dikkati çekti (**Şekil 28**).



Şekil 28: Primer sütür grubundan hazırlanan sinir kesitinin mikroskopik görüntüsü.

Omentum grubunda fasiküller oluşumun 2 denekte tamamlanmamış olduğu gözlemlendi. Bu iki denekte miyelinli akson yapısı izlenemediğinden sayım programına ve istatistiksel değerlendirmeye alınamadı. Fasiküller oluşumu tamamlananlarda fasiküller kontrol bacaktakilerden daha küçüktü. Fasiküller oluşumu tamamlananların endonöriyum ve perinöriyumları net olarak ayırt edilemiyordu. Miyelinli aksonlar etrafında düzensiz bağ dokusunda artış belirgindi. Bağ dokusu içinde damarlanmada artış belirgin olarak izlendi. Dejenere ve rejenere miyelinli aksonların arasında değişen büyüklükte yağ damlacıklarının varlığı saptandı. İnceleme alanlarında çok sayıda dev hücre yanında mast hücreleri, inflamatuvar hücreler izlendi. Bu grubun akson yapısı incelendiğinde miyelinli akson

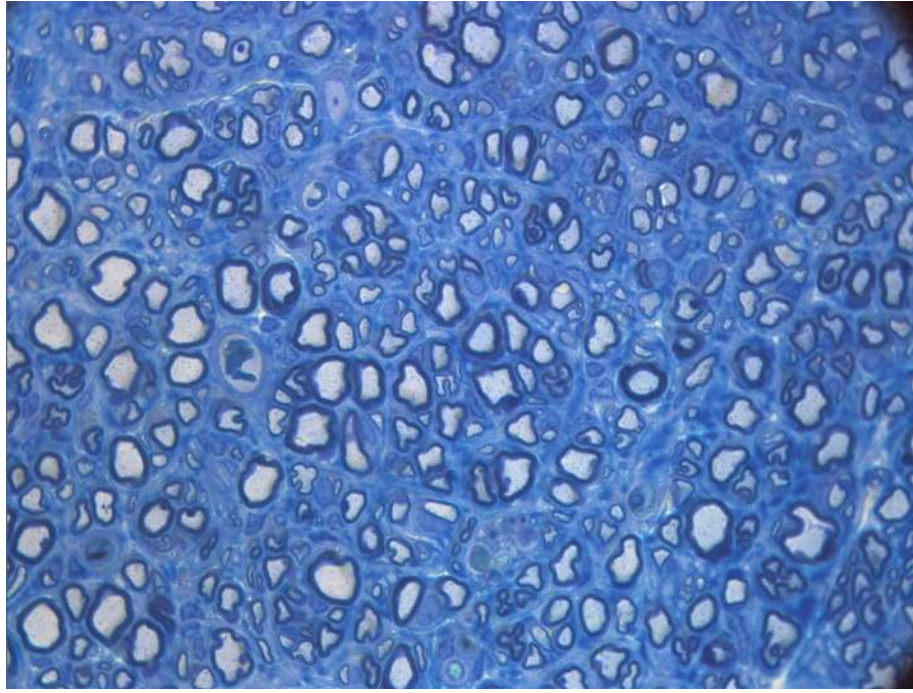
dağılımının düzensiz, asimetrik olduğu izlendi. Az sayıda düzenli miyelin kılıf yapısı gösteren aksonların etrafında çok sayıda dejenere miyelinli akson bulunması dikkati çekti. Rejenere olan ince miyelin kılıf içeren küçük çaplı aksonlar az sayıdaydı. Miyelinli aksonların çapları kontrol bacaktakinden daha küçüktü. Miyelinli aksonlar arasında yer yer anormal şekilli, çapı büyük olan ve geniş ama düzensiz miyelin kılıfa sahip olanlar da vardı (Şekil 29).



Şekil 29: Omentum grubundan hazırlanan sinir kesitinin mikroskopik görüntüsü.

Kollojen biyomatriks grubunda fasiküller oluşumun tüm deneklerde tamamlandığı gözlemlendi. Ancak oluşan fasiküller kontrol bacaktakilerden daha küçüktü. Endonöriyum ve perinöriyum net olarak ayırt edilebilmesine rağmen perinöriyum kontrol bacaktakinden daha ince ve az gelişmişti. Miyelinli aksonlar etrafında oluşan düzensiz bağ dokusunun primer sütur grubuna göre daha az olduğu ve bağ dokusunun daha iyi organize olduğu dikkat, çekti. Damarlanmada artış belirgin değildi. İnceleme alanlarında 10 hayvandan 6 sında dev

hücrelere, mast hücrelerine inflamatuvar hücrelere; lenfosit ve plazma hücrelerine rastlanılmadı. Kesit alandaki miyelinli aksonların çapları ve miyelin kalınlıkları değişkenlik gösteriyordu. Miyelinli aksonların çoğunluğunda, akson çapları ve miyelin kalınlıkları kontrol grubundan daha küçüktü. Rejenere, ince miyelinli ve küçük çaplı aksonlar az sayıda, pleomorfik yapıda ve düzensiz yayılmış görünümdeydi. İnce ya da normal kalınlıkta olan miyelin kılıfların yapısı düzgün ve normale yakın olarak belirlendi. Miyelinli aksonlar arasında yer yer anormal şekilli, çapı büyük olan ve geniş, dağınık görünümde miyelin kılıfa sahip olanlar da vardı (**Şekil 30**).



Şekil 30: Kollojen biyomatriks grubundan hazırlanan sinir kesitinin mikroskopik görüntüsü.

D.3 - Sinir rejenerasyonunun kantitatif değerlendirilmesi

Kontrol bacak ile cerrahi uygulanan sinirlerin sütür hattının 0,5 cm distallerinden hazırlanan sinir kesitlerinde, toplam miyelinli akson sayısı, miyelinli sinir liflerin ortalama çapları, ortalama akson çapları, g-oranı değerleri ve ortalama miyelin kalınlıkları hesaplandı (**Tablo 4**). Yoğun dejenerasyon ve rejenerasyonun yeterli olmaması nedeniyle sinir lifi kalınlığı 1,05 μm altında olan görüntüler BABSOFT BS200Pro imaging system'in özelliği gereğince çalışmaya dahil edilmedi. Omentum grubundaki deneklerin 3 tanesinde 1,05 μm kalınlığını aşan miyelinli akson bulunmadığından bu 3 hayvan çalışma dışı bırakıldı. Primer sütür grubundaki deneklerin 2 tanesinde 1,05 μm kalınlığını aşan miyelinli akson bulunmadığından bu 2 hayvan çalışma dışı bırakıldı. Kollojen biyomatriks grubundaki deneklerin 1 tanesinde 1,05 μm kalınlığını aşan miyelinli akson bulunmadığından bu hayvan çalışma dışı bırakıldı.

Tablo 4: Kontrol ve deneysel grupların histomorfometrik değerlendirilmesi sonucu elde edilen sinir lifi kalınlığı, d-miyelin, d-akson, g-ratio, miyelinli akson sayısı değerleri.

	Kollojen Biyomatriks	Primer Sütür	Omentum	Kontrol	Sol bacak
Sinir Lifi Kalınlığı	3,42 $\pm$ 0,99 μm	3,19 $\pm$ 1,35 μm	2,78 $\pm$ 0,85 μm	7,14 $\pm$ 2,75 μm	6,42 $\pm$ 3,61 μm
D-Miyelin	1,20 $\pm$ 0,21 μm	0,88 $\pm$ 0,16 μm	0,65 $\pm$ 0,19 μm	3,04 $\pm$ 1,28 μm	2,85 $\pm$ 1,55 μm
D-Akson	2,22 $\pm$ 0,78 μm	2,31 $\pm$ 1,19 μm	2,13 $\pm$ 0,66 μm	4,09 $\pm$ 1,64 μm	3,56 $\pm$ 2,06 μm
G-Ratio	0.72 $\pm$ 0.09	0,65 $\pm$ 0,10	0,57 $\pm$ 0,08	0,59 $\pm$ 0,04	0,62 $\pm$ 0,07
Miyelinli Akson Sayısı	11812 $\pm$ 1179	12378 $\pm$ 955	12097 $\pm$ 1381	8486 $\pm$ 342	7934 $\pm$ 974

Kontrol ve sol bacak değerleri sinir lifi kalınlığı, d-miyelin, d-akson, g-ratio ve miyelinli akson sayısı açısından değerlendirildiğinde aralarında istatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit edilememiştir ($p>0,05$). Bu nedenle değerlendirmelerde sol bacak kullanılmamıştır.

Toplam miyelinli akson sayısı kontrol grubu için ortalama 8486 ± 342 , sol bacak için 7934 ± 974 , kollojen biyomatriks grubu için ortalama 11812 ± 1179 , primer sütür grubu için ortalama 12378 ± 955 , omentum grubu için ortalama 12097 ± 1381 olarak hesaplandı. Toplam miyelinli akson sayısı açısından kontrol grubu ile deneysel gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark olmasına rağmen ($p<0,05$) deneysel gruplar arasında istatistiki olarak anlamlı bir fark tespit edilemedi ($p>0,05$).

Ortalama miyelinli sinir lifi çapı kontrol grubunda $7,14\pm2,75$ μm , sol bacakta $6,42\pm3,61$ μm , kollojen biyomatriks grubunda $3,42\pm0,99$ μm , primer sütür grubunda $3,19\pm1,35$ μm , omentum grubunda $2,78\pm0,85$ μm idi. Gruplar karşılaştırıldığında kontrol ile deneysel gruplar arasında ve deneysel grupların kendi aralarında istatistiki olarak anlamlı bir fark tespit edildi ($p<0,05$).

Ortalama akson çapı kontrol grubunda $4,09\pm1,64$ μm , sol bacakta $3,56\pm2,06$ μm , kollojen biyomatriks grubunda $2,22\pm0,78$ μm , primer sütür grubunda $2,31\pm1,19$ μm , omentum grubunda $2,13\pm0,66$ μm idi. Gruplar karşılaştırıldığında kontrol ile deneysel gruplar arasında istatistiki olarak anlamlı fark tespit edilmesine rağmen ($p<0,05$), deneysel grupların kendi aralarında istatistiki olarak anlamlı bir fark tespit edilemedi ($p>0,05$).

Ortalama miyelin kalınlığı kontrol grubunda $3,04\pm1,28$ μm , sol bacakta $2,85\pm1,55$ μm , kollojen biyomatriks grubunda $1,20\pm0,21$ μm , primer sütür grubunda $0,88\pm0,16$ μm ,

omentum grubunda $0,65 \pm 0,19$ μm idi. Gruplar karşılaştırıldığında kontrol ile deneysel gruplar arasında ve deneysel grupların kendi aralarında istatistiki olarak anlamlı bir fark tespit edildi ($p < 0,05$).

Ortalama g-oranı değerleri kollojen biyomatriks grubunda $0,72 \pm 0,09$, primer sütür grubunda $0,65 \pm 0,10$, omentum grubunda $0,57 \pm 0,08$ idi. Gruplar karşılaştırıldığında deneysel gruplar aralarında istatistiki olarak anlamlı bir fark tespit edildi ($p < 0,05$).

V. TARTIŞMA ve SONUÇ

Periferik sinir yaralanmalarının tedavi yönelimine, yaralanma sırasında oluşan histolojik, anatomik ve patolojik olayların mekanizmalarının anlaşılması, moleküler düzeyde olan değişikliklerin tespiti ve nöroşirürjikal yöntemlerdeki gelişmelerin önemli katkısı olmuştur. Halen periferik sinir yaralanmalarının tedavi protokolü üzerinde uzlaşma sağlanamamakta değişik kliniklerde değişik tedavi protokolleri uygulanmaktadır. Çeşitli nedenlerle oluşan periferik sinir yaralanmalarının tedavisinde ana amaç sinir bütünlüğünün tekrar sağlanması ve iletimin geri döndürülmesidir. Bunun sonucunda sinirin bağlantılı olduğu kas ve duyu cisimcikleri gibi son organ fonksiyonlarında kayıp en az orana indirilebilmektedir.

Sinir onarımının amacı sütür hattında minimal sinir lif kaybı ile rejenere olan lifleri başarılı bir şekilde distal sinir ucuyla buluşturmaktır. Primer sinir onarımı sinir defektlerinde uygulanan karmaşık prosedürle kıyaslandığında daha kolaydır. Bazen primer sinir onarımlarında, gerekli tüm şartlar sağlansa da beklenen fonksiyonel iyileşme tam olarak kazanılmayabilir. Yaralanma sonrası gelişen sinir hücresi ölümü, uygun olmayan doğrultuda yetersiz büyüyen aksonlar, cerrahi uygulanan bölgede gelişecek epinöral skar dokusu ve süreçte gelişecek olan kas atrofişi cerrahide başarısızlığa sebep olabilmektedir.

Periferik sinir lezyonlarının tamirinde farklı teknikler ve dikiş materyalleri denenmiştir (67,80,17,16,18,43). Dikiş materyali cinsi ve sayısının iyileşme üzerine etkilerini araştırmak amacıyla sinir uçlarının doku yapıştırıcıları ya da lazer ile anastomozu araştırılmıştır (55,54,85). Onarım alanına radyasyon (33), manyetik alan (20) veya

hiperbarik oksijen uygulaması (34) ile yöntemlerin rejenerasyon üzerindeki etkileri de araştırılmıştır.

Cerrahi uygulanan sinir uçlarının poliglaktin ve polietilen gibi çok sayıda sentetik membranlar ile sarılması yanında kan damarı (47,84), epinöral tüp (40,4,6,26,86), fasya (82), pseudosinovia (52) ve kollajen film (74) gibi biyolojik materyallerle de sarılmasının sinir rejenerasyonu üzerine etkileri araştırılmıştır. 1 cm'den uzun defektlerde tübüler materyallerin kullanılması önerilmemektedir (8). Arter, ven ve fasya gibi otojen greftlerin alınacağı bölgeye ek cerrahi uygulanması gerekliliği ve materyallerin kısıtlı miktarda olmaları nedeniyle yerlerini alacak otojen olmayan sentetik materyaller araştırılmaya başlanmıştır. Non-rezorbable bir materyal implante edildiği zaman sinir ve fonksiyonları iyileştikten sonra materyalin çıkarılması gerekmektedir. Bu problemleri çözmek için sinir onarımlarında kollajenin de içinde bulunduğu hayvanlardan elde edilmiş biyorezorbable materyaller kullanılmaktadır. Bu extraselüler matriks sadece aksonal uzamayı sağlayan bir çatı olmakla kalmaz aynı zamanda sinir aralığının skar dokusuyla dolmasını sağlayan fibroblast proliferasyonunu tetikler (65). Ama geniş sinir aralıklarında skar dokusu aksonal uzamayı engelleyici fiziksel bir bariyer olacağından geniş defektlerde kullanılması sakıncalı olabilir. Diğer bir dezavantajı da hayvanlardan elde edilen bu materyallerin prion gibi patojeni çok belli olmayan enfeksiyonlar için potansiyel risk oluşturmalarıdır. Bununla birlikte glikoprotein yapısındaki çok sayıda faktörün kullanımlarının birçok çalışmada rejenerasyon üzerindeki etkilerinin olumlu sonuçlar verdiği tespit edilmiştir (61,63). Sinir rejenerasyonunu hızlandırmak için tiroid hormonu (79), insan amnion sıvısı (62), hyalüronik asit (61,81), aprotinin (32), mitomisin-C (38), kollajenaz (66) ve sinir büyüme faktörü (nörotrofik faktörler) (29) gibi pek çok madde cerrahiye ek olarak sistemik ya da lokal olarak denenmiştir. Yaygın olarak kullanıma giren herhangi bir madde yoktur.

Sinir rejenerasyonu için önemi bilinen nörotrofik faktörlerden zengin olan omentum dokusunun ve kollajen biyomatriksin periferik sinir rejenerasyonu üzerine etkileri çok fazla bilinmemektedir. Literatürde omentumun Periferik sinir rejenerasyonu üzerine etkisiyle ilgili 2 çalışma tespit edilebilmiştir. Yaptığımız bu çalışmada, içerisinde yüksek oranda büyüme faktörleri içerdiği bilinen omentumun ve kollajen biyomatriks'in sinir iyileşmesi üzerine olan etkilerinin karşılaştırılması amaçlanmıştır. Omentum transpozisyonu ile sağlanan lokal kan akımı artışı, ağrı azalması, yara iyileşmesi gibi etkiler 30 yılı aşkın süredir araştırılmaktadır. Araştırmalarda omentumun kan akımını arttırması yanında salgılamış olduğu pek çok ürün tespit edilmiştir (**Tablo 5**).

Tablo 5: Omentumda üretilen maddeler ve bu maddelerin etkileri (Agner C, Yeomans D, Dujovny M: The neurochemical basis for the applications of the greater omentum in neurosurgery. Neurol Res 23(1): 7-15, 2001).

Maddeler	Ağrı	İnflamasyon	Neovaskülarizasyon	Fibrojeniz	Omentum
AFGF	+		+	+	+
bFGF	+			+	+
VEGF	+		+		+
CGRP	+				+
GABA	+				+
5-HT	+		+		+
Norepinephrin	+				+
Beta-endorphin	+				+
IL-2	+	+			+
IL-6	+	+			+
IL-8	+	+			+
IL-1	+	+			+
Met-enkephalin	+				+
VIP	+	+			+

Fibroblast growth faktör (FGF)'ün dokuların neovaskülarizasyonuna, fibroblast proliferasyonuna, kollojen liflerin artmış üretimine ve ağrının azalması üzerine olan etkileri ve fibroblastlar üzerindeki mitojenik etkisi gösterilmiştir. İlk yayınlarda FGF, omentum tarafından salgılanmış olan en önemli vasojenik faktör olarak bildirilmiştir (72). Brakial pleksusun radyasyon yaralanmasının omentum ile tedavisinde FGF'nin vaskülarizasyonu artırma yanında spinal korda ağrı üzerine etkisi olduğu tespit edilmiştir (1). Vasküler endotelyal büyüme faktörü (VEGF) hücreler arası mesafede kollagenaz ve jelatinaz aktivasyonu ile vasküler bazal membranın yıkımını tetikler, anjiogenezin erken basamaklarını hızlandırıcı ve anjiogenez için gerekli α -integrinlerin ekspresyonunu sağlar. Vazodilatasyon, vasküler geçirgenlikte artış, endotelyal hücre proliferasyonu ve monosit migrasyonu, VEGF varlığında hızlanan diğer biyolojik süreçlerdir (21).

Nörotropinler santral sinir sistemi ve periferik sinir sisteminde iskemi sonrası neovaskülarizasyonu arttıran en önemli maddelerdir. Serebrovasküler hastalıklarda ve ekstremitte iskemisinde nöral büyüme faktörlerinin neovaskülarizasyonu arttırdığı in vivo ve in vitro deneylerde gösterilmiştir (1). Günümüzde bilinen nörotropinler sinir büyüme faktörü (NGF), beyin kaynaklı nörotrofik faktör (BDNF), Nörotropin 3,4 ve 6'dır. Manuel Dujovny omentum majustan BDNF, NT3 ve NT4/5 nörotropinlerinin salgılandığını immünoflorasan çalışmayla göstermiştir (5).

Primer sinir anastomozu, periferik sinir yaralanmalarının tedavisinde şartların uygun olması durumunda öncelikle tercih edilecek yöntemdir. Bu nedenle de çalışmamızda primer sinir anastomoz modeli karşılaştırılmanın yapılabilmesi için kullanılmıştır.

Periferik sinir rejenerasyonunun değerlendirilmesinde elektrofizyolojik, morfolojik ve histolojik çalışmalar yapılmıştır. Fakat bu çalışmalarda elde edilen sonuçlar sinir

iyileşmesinin fonksiyonel açıdan değerlendirilmesinde yeterli olmamıştır (75). 1982 yılında Medinacelli tarafından tanımlanan “siyatik fonksiyonel indeksi” fonksiyonel sinir iyileşmesini değerlendirmede kullanılan doğru, güvenilir ve tekrarlanabilir bir yöntem olarak geniş kabul görmüştür (75). Daha sonradan da Bain, Mackinnon ve Hunter tarafından değiştirilen yürüme analizi popülerliğini hiç kaybetmeyen bir yöntemdir (7,25). Bunun yanında ototomi, ratların desensitize olan ekstremitelerini ısırmaları sonucu gelişir ki bu da değerlendirme aşamasında güçlük yaratmaktadır. Çalışmamızda da fonksiyonel iyileşmenin değerlendirilmesi amacıyla yürüme analizleri yapılmıştır. SFİ'nin değerlendirilmesi mümkün olmayacak düzeyde ototomi gelişen hayvanlar çalışma dışı bırakılmıştır. Kontrol grubuna ait SFİ değerleri, diğer deney gruplarından belirgin derecede yüksek olduğu saptanmıştır. Bu fark istatistiki olarak anlamlı çıkmış ($p<0,05$) fakat sinir koaptasyonu uygulanan diğer deneysel gruplar kendi aralarında karşılaştırıldığında ise deneysel gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanamamıştır ($p>0,05$).

Periferik sinir rejenerasyonun elektronöromiyografi ile değerlendirilmesi sinirin fonksiyonları hakkında çok önemli veriler elde edebildiğimiz bir yöntemdir. Sinir liflerinden geçen aksiyon potansiyelinin oluşturduğu elektrik sinyallerinin incelenmesi esasına dayanan bu yöntem pek çok hastalığın tanısında kullanılmaktadır. Elde edilen değerler bileşik kas aksiyon potansiyelinin amplitüdü, amplitüd alanı ve sinir iletim hızı değerleridir. Birleşik kas aksiyon potansiyelinin amplitüdü, aktif kas liflerinin elektroda ulaşabilen depolarizasyon dalgalarının toplamının değeridir. Bu nedenle amplitüd değeri doğrudan aktif nöron sayısı ile ilişkilidir. Bileşik kas aksiyon potansiyelinin süresi ve amplitüdün çarpımı da, alan ölçümü olarak değerlendirilen bir diğer parametredir ve alan ölçümü geniş bir bölgede yayılmış olan liflerin aktivitesi hakkında bilgi verdiğinden değerlidir. Sinir iletim hızı değeri ise, uyarıyı verdiğimiz iki elektrot arasındaki uyarının geçme hızı olup

sinir lifleri yanında Schwann hücrelerinin durumu hakkında bize bilgi veren bir parametredir. Çalışmamızın sonuçlarında cerrahi deney grupları arasında amplitüd oranı ve amplitüd alanı oranları ölçümleri istatistiksel olarak anlamlı olmadığından ($p>0,05$) değerlendirme sinir akım hızı ile yapılmıştır ($p<0,05$). Sinir akım hızları karşılaştırıldığında kontrol grubu normale en yakın değerde bulunmuştur. Primer sütür grubunun sinir akım hızının omentum grubundan, kollojen biyomatriks grubunun akım hızının da primer sütür grubundan daha yüksek olduğu bulunmuştur. Bu bulgular, kollojen biyomatriks ile sinir sarılmasının miyelinizasyonu artırdığı şeklinde yorumlanabilir. Sinirlerin histomorfometrik incelenmesi ile ölçülen miyelin kalınlığı değerleri de elektronöromiyografik inceleme sonucu elde edilen bu verileri desteklemektedir. Ölçülen ortalama miyelin kalınlıkları karşılaştırılması sonucunda, kollojen biyomatriks grubunun değerlerinin primer sütür ve omentum grubundan daha yüksek olduğu bulunmuş ($p<0,05$) fakat ortalama akson çapları arasında fark saptanamamıştır ($p>0,05$).

Sinir hasarı sonrasında kas dokusunda meydana gelen yapısal değişikliklerin incelenmesi, periferik sinir rejenerasyonun değerlendirilmesinde kullanılan diğer bir yöntemdir. Çalışmada siyatik sinir ile innerve olan gastroknemius kasında gözlenen değişiklikler makroskopik olarak değerlendirilmiştir. Kas dokusunda meydana gelen yapısal değişiklikleri açısından deneysel grupların kontrol grubundan farkı, deneysel grupların kendi aralarında farkları istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p<0,05$). Kas ağırlıkları ve makroskopik değerlendirmeler sonucunda tüm deneysel gruplarda sağ gastrokinemiusta sola nazaran atrofi saptanmıştır. Primer sütür grubunun kas ağırlığı omentum grubundan, kollojen biyomatriks grubunun kas ağırlığı da primer sütür grubundan daha fazla olduğu bulunmuştur.

Histolojik incelemeler sonucunda anastomoz distalinden yapılan sinir sayımları ile elde edilen ortalama sinir lifi çapı, ortalama miyelin kalınlığı, ortalama akson çapı ve ortalama g-oran değerleri ölçülmüştür. Deneysel gruplar arasında ortalama miyelin kalınlığı, ortalama miyelinli sinir lifi çapı ve ortalama g-oranı değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmuştur ($p<0,05$). G-oranı akson çapının sinir lifi çapına oranlanması ile elde edilen ve rejenere olan sinir liflerinin matürasyonunu gösteren önemli bir parametredir. Sonuçlarda deneysel gruplar arasında ortalama miyelin kalınlığı ve ortalama sinir lifi çapları primer sütür grubunda omentum grubundan, kollojen biyomatriks grubunda da primer sütür grubundan yüksek olarak bulunmuştur. Ortalama akson çapları değerleri açısından deneysel gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmadığı için ($p>0,05$) değerlendirilmemiştir. G-ratio akson kalınlığıyla tüm sinir kalınlığı arasındaki oran olduğu için primer sütür grubunda omentum grubundan, kollojen biyomatriks grubunda da primer sütür grubundan yüksek olarak bulunmuştur ($p<0,05$). Bu sonuçlar da kollojen biyomatriks ile sinir sarılmasının myelinizasyonu arttırdığıyla ilgili sonucu desteklemektedir.

Schwann hücreleri rejenere olan aksonlar arasında köprüler oluşturmaktadır. Yeni hücrelerin oluşmasını sağlamak için kan damarlarının ve diğer hücre tiplerinin öncelikle bir araya geldiği tübüler protezlerde, schwann hücre proliferasyonunun artması için düzenli ekstrasellüler matriks'in oluşturulması gerekmektedir. Schwann hücreleri bir çok nörotropik faktör, adezyon molekülü ve aksonun büyümesi ile ilişkili diğer faktörlere sahip olması nedeniyle akson rejenerasyonunu sağlayan mükemmel büyüme başlatıcılarıdır. Schwann hücreleri sağlıklı aksonal büyümeyi sağlayan ekstrasellüler matriksi içeren bazal membranı üretmeleri ve aksonal rejenerasyonda çok değerli olan endonöral tüpleri oluşturduğu için periferik sinir yapısının organizasyonunda büyük öneme sahiplerdir. Bu nedenle sinir

rejenerasyonunda hız sınırlayıcı olan en önemli basamak sinir uçları arasındaki schwann hücre proliferasyonu ve migrasyonudur. Ekstraselüler matriks oluşumunu artırıcı pek çok sentetik ya da biyolojik materyaller uzun süredir araştırılmaktadır. Ahmet ve ark. 2004 yılında kollajen bazlı materyallerin rejenere olan sinirlerin orientasyonu ve stabilizasyonunu ekstraselüler matriks oluşumuna katkıda bulunarak en iyi şekilde sağladığını bildirmişlerdir (65). Periferik sinir tamirinde köprü materyali olarak kullanılan kollajenin düşük miktarda antijenitesi vardır ve vücutta kolay rezorbe olur. Çeşitli çarpaz bağ oluşturan ajanların dayanıklılık ve uyumluluğuna bakıldığında kollajen diğer biyomoleküllerden daha avantajlıdır. Kollajen bazlı biyomateriyallerin üretiminde formaldehit, glutraldehit, epoksi bileşenleri, ultraviyole ve radyasyon gibi çarpaz bağlayıcı ajanlar kullanılmaktadır.

Bizim sonuçlarımızda kollojen biyomatriks grubundan elde edilen rejenerasyon sonuçları diğer gruplara göre daha iyi olarak gösterilmiştir. Bunu kollajen biyomatriks'in çevre dokuların adezyonunu azaltarak, fibroblastik aktiviteyi arttırarak Wallerian dejenerasyonu tetiklemesi, çevre dokulardan besin ve büyüme faktörlerinin geçişine imkân vermesi suretiyle sağladığı düşünülmektedir. Omentun grubunun diğer gruplardan sinir rejenerasyonu açısından daha olumsuz sonuç vermesi literatür ile uyuşmamaktadır. Bu durumun sinir etrafına sarılan serbest omentum dokusunun atrofiye uğraması nedeniyle ve sadece adipoz dokunun kalması sonucu oluştuğu düşünülmektedir. Adipoz dokunun da sinirin etraf dokulardan difüzyonla beslenmesini kısıtlayarak ve fibrozisi arttırarak sinirin rejenerasyonu üzerine olumsuz etkisi olduğunu düşünmekteyiz.

Sonuç olarak günümüzde sinir rejenerasyonu üzerinde etkileri olduğu bilinen birçok büyüme faktörü, çok sayıda sentetik ve biyolojik materyal kullanıla gelmekte ve araştırılmaktadır. Omentumun farklı alanlarda etkisi gösterilmiş olmasına rağmen,

pedikülsüz omentum transpozisyonunda periferik sinir rejenerasyonu üzerinde diğer guruplara göre başarısız ve literatür ile uyuşmayan sonuçlar elde edilmiştir. Biyorezorbable materyal olarak uyguladığımız kollajen biyomatriks'in (Tissudura) periferik sinir rejenerasyonu üzerine etkisini gösteren ilk deneysel çalışmadır. Kollajen biyomatriks'in periferik sinir rejenerasyonunu arttırıcı materyal olarak kullanılabileceği düşünülmüştür. Öte yandan kollajen biyomatriks'in periferik sinir rejenerasyonu ile ilgili deneysel hayvan modellerinde sinir rejenerasyonu üzerine olan etkilerinin klinik uygulamalara uyarlanabilmesi için ek çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

VI. ÖZET

Periferik sinir yaralanmaları ve sinir rejenerasyonunu inceleyip geliştirilmesini amaçlayan yeni yöntemler saptamayı amaçlayan çok sayıda deneysel çalışma olmasına rağmen, sinir yaralanmaları önemli bir sorun olmaya devam etmektedir. Bu çalışmada, sinir rejenerasyonu için önemli nörotropik faktörlerden zengin olan omentum dokusu ve kollajen biyomatriks'in (Tissudura) periferik sinir rejenerasyonu üzerine etkilerini karşılaştırmak amaçlanmıştır.

Cerrahi işlemler için 35 adet Wistar tipi erkek sıçan kullanıldı. Hayvanlar 4 gruba ayrıldı ve sağ siyatik sinirlerinde çalışıldı. 1. grupta eksternal sirkumferensiyel nöroliz, 2. grupta dört adet epinöral dikiş ile onarım, 3. grupta epinöral onarım ve kollojen biyomatriks ile sarma, 4. grupta ise epinöral onarım ve omentum grefti ile sarma işlemleri uygulandı. Postoperatif 30. , 60. ve 90. günlerde deneklere yürüme analizi ve 90. günde elektronöromiyografi yapıldı. Denekler sakrifiye edilerek ıslak kas ağırlığı, sinir histomorfometrik analizleri yapıldı. Veriler Mann Whitney-U yöntemi kullanılarak istatistiksel olarak değerlendirildi.

Primer sütür grubunun kas ağırlığının omentum grubundan, kollojen biyomatriks grubunun kas ağırlığının da primer sütür grubundan fazla olduğu bulundu ($p<0,05$). Deneysel gruplar arasında, siyatik fonksiyon indeksi sonuçları istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p>0,05$). Elektronöromiyografik değerlendirmede amplitüd oranı ve amplitüd alanı oranları ölçümleri istatistiksel olarak anlamlı olmadığından ($p>0,05$) değerlendirme sinir iletim hızı ile yapıldı. Primer sütür grubunun sinir akım hızının omentum grubundan, kollojen biyomatriks grubunun sinir akım hızının da primer sütür grubundan fazla olduğu bulundu ($p<0,05$). Histolojik incelemeler sonucunda ortalama myelin kalınlığı, ortalama miyelinli sinir lifi çapı ve ortalama g-oranı değerleri primer sütür grubunda omentum grubundan, kollojen biyomatriks grubunda da primer sütür grubundan yüksek olarak bulundu ($p<0,05$).

Sonuç olarak, pedikülsüz omentum transpozisyonunda periferik sinir rejenerasyonu üzerinde diğer guruplara göre başarısız ve literatür ile uyuşmayan sonuçlar elde edilmiştir. Kollajen biyomatriks'in periferik sinir rejenerasyonunu arttırıcı materyal olarak kullanılabileceği düşünülmüştür. Kollajen biomatriks'in periferik sinir rejenerasyonu ile ilgili deneysel hayvan modellerinde sinir rejenerasyonu üzerine olan etkilerinin klinik uygulamalara uyarlanabilmesi için ek çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

VII. SUMMARY

Remarkable amount of experimental work regarding basic behavior of the neuron after injury and have been described. However, nerve injuries still represent a major problem. We aimed to study the effect of tissudura (Baxter, Vienna, Austria) and omentum graft, which has concentrated growth factors in peripheral nerve healing.

Thirty-five male Wistar rats, weighing between 180 to 220 g, were used. The sciatic nerves of the right limbs of the rats were used for the surgeries and the left-limb sciatic nerves served as the unoperated control. The animals were separated into four groups: Group 1 was the control group; group 2 was the primary epineural repair group; group 3 was the test group in which the collagen biomatrix was placed and sutured around the suturing nerve; group 4 was the test group in which the omentum graft was placed and sutured around the suturing nerve. Walking track analysis was performed on 30th, 60th and 90th days. Besides, on 90th day electromyographic study was performed. The animals were sacrificed to analyze muscle and nerve tissue histomorphometry. Mann Whitney-U test was used for the statistical analysis.

There was significant difference in muscle weight ratios between the experimental and control groups. The results indicated that the group of primary sutures, muscle weight is bigger than the group of omentum grafts, and the group of collagen biomatrix's muscle weight is bigger than the group of primary sutures. When the mean sciatic function index values in the collagen biomatrix, omentum graft and the primary epineural repair groups were evaluated, no statistically significant differences were detected among the experimental groups. Due to resemblance in the amplitude and the normalized CMAP area values, the mean nerve velocity values were evaluated. The results indicated that the group of primary sutures, the mean nerve velocity values is higher than the group of omentum grafts, and the group of collagen biomatrix's the mean nerve velocity values is higher than the group of primary sutures. Subsequently, the experimental and control groups were compared for the average number of myelinated fibers, diameter of myelin, diameter of axons, diameter of nerves, and for g ratios. The comparisons of the diameter of myelin, diameter of nerves and G ratios revealed a significant difference between the experimental and control groups.

The present data clearly show that better recovery was obtained in the collagen biomatrix group both functionally and morphologically. To date, no collagen biomatrix and peripheral nerve regeneration has been reported. Our results were contrary to the literature findings about omentum. The results presented were generated in animal experiments and may not be fully applicable to the clinical situation. Further study will help to clarify the relative advantages of collagen biomatrix on peripheral nerve regeneration.

VIII. KAYNAKLAR

- 1) Agner C, Yeomans D, Dujovny M: The neurochemical basis for the applications of the greater omentum in neurosurgery. *Neurol Res* 23 (1): 7-15, 2001
- 2) Ahmed MR, Venkateshwarlu U, Jayakumar R: Multilayered peptide incorporated collagen tubules for peripheral nerve repair. *Biomaterials* 25(13): 2585-2594, 2004
- 3) Anitua E, Andia I, Ardanza B, Nurden P, Nurden AT: Autologous platelets as a source of proteins for healing and tissue regeneration. *Thromb Haemost* 91 (1): 4-15, 2004
- 4) Atabay K, Hong C, Heil BV, Bentz ML, Futrell JW: The use of “sliding epineural sheath tube” for repair of peripheral nerve defects. *Surgical Forum* 45: 719-722, 1994
- 5) Ayhan S: Periferik sinir defektlerinin onarımında turnover epineural sheath tube’ün sinir rejenerasyonuna etkisi. *Uzmanlık Tezi, Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Ankara, S: 55, 1998*
- 6) Ayhan S, Yavuzer R, Latifoğlu O, Atabay K: Use of the turnover epineurial sheath tube for repair of peripheral nerve gaps. *J Reconstr Microsurg* 16(5): 371-377, 2000
- 7) Bain JR, Mackinnon SE, Hunter DA: Functional evaluation of complete sciatic peroneal and posterior tibial nerve lesions in the rat. *Plast Reconstr Surg* 83: 129-138, 1989
- 8) Battiston B, Geuna S, Ferrero M, Tos P: Nerve repair by means of tubulization: literature review and personal clinical experience comparing biological and synthetic conduits for sensory nerve repair. *Microsurgery* 25 (4): 258-267, 2005
- 9) Bayramiçli M: Sinirde mikrocerrahi çalışması: Deneysel Mikrocerrahi. 1. baskı. Argos, İstanbul, 2005, S: 339-366

- 10) Bixby JL, Zhang R: Purified N-cadherin is a potent substrate for the rapid induction of neurite outgrowth. *J Cell Biol* 110(4): 1253-1260, 1990
- 11) Bora FW: Peripheral nerve repair in cats. The fascicular stitch. *J Bone joint Surg* 49A: 659, 1967
- 12) Bozkurt G, Benli K: Periferik Sinir Yaralanmaları: Temel Nöroşirurji. 1. Baskı. Benli K (Editör) Hacettepe Üniversitesi Hastaneleri Basımevi, Ankara 2004, S: 319-327
- 13) Brandt KE, Mackinnon SE, Microsurgical repair of peripheral nerves and nerve grafts: Grabb and Smith's Plastic Surgery. 5th edition. Aston SJ, Beasley RW, Thorne CHM (Eds) Lippincott-Raven, Philadelphia 1997, S: 79
- 14) Braun S, Croizat B, Lagrange MC, Warter JM, Poindron P: Neurotrophins increase motoneurons' ability to innervate skeletal muscle fibers in rat spinal cord-human muscle cocultures. *J Neurol Sci* 136: 17-23, 1996
- 15) Brown CJ, Mackinnon SE, Evans PJ, Bain JR, Makino AP, Hunter DA, Hare GMT: Self evaluation of walking tract measurement using a sciatic function index. *Microsurgery* 10: 226-235, 1989
- 16) Brushart TM, Tarlov EC, Mesulam MM: Specifity of muscle reinnervation after epineural and individual fascicular suture of the rat sciatic nerve. *J Hand Surg* 8: 248-253, 1983
- 17) Buehler MJ, Seaber AV, Urbaniak JR: The relationship of functional return to varying methods of nerve repair. *J Reconstr Microsurg* 6: 61-69, 1990
- 18) Cham RB, Peimer CA, Howard CS, Walsh WP, Eckert BS: Absorbable versus nonabsorbable suture for microneurorrhaphy. *J Hand Surg (Am)* 9: 434-440, 1984
- 19) Chen YS, Wang-Bennett LT, Coker NJ: Facial nerve regeneration in the silicone chamber, the influence of nerve growth factor. *Exp Neurol* 103(1): 52-60, 1989

- 20) Cordeiro PG, Seckel BR, Miller CD, Gross PT, Wise RE: Effect of a high-intensity static magnetic field on sciatic nerve regeneration in the rat. *Plast Reconstr Surg* 83(2): 301-308, 1989
- 21) Corral CJ, Siddiqui A, Wu L, Farrell CL, Lyons D, Mustoe TA: Vascular endothelial growth factor is more important than basic fibroblastic growth factor during ischemic wound healing. *Arch Surg* 134(2): 200-205, 1999
- 22) Dahlin LB: The biology of nerve injury and repair. *J Am Soc Surg Hand* 4(3): 143-155, 2004
- 23) Danielsen N, Pettmann B, Vahlsing HL, Manthorpe M, Varon S: Fibroblast growth factor effects on peripheral nerve regeneration in a silicone chamber model. *J Neurosci Res* 20(3): 320-330, 1988
- 24) Davis JB, Stroobant P: Platelet-derived growth factors and fibroblast growth factors are mitogens for rat Schwann cells. *J Cell Biol* 110(4): 1353-1360, 1990
- 25) de Medinaceli L, Freed WJ, Wyatt RJ: An index of the functional condition of rat sciatic nerve based on measurements made from walking tracks. *Exp Neurol* 77(3): 634-643, 1982
- 26) Demirciler N: Periferik sinir kesilerinin onarımında “sliding epineural sheet tube” ün rejenerasyona katkısı. Uzmanlık Tezi, Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Ankara, S: 42, 1996
- 27) Diao E, Peimer CA: Suturless methods of nerve repair: *Operative Nerve Repair and Reconstruction*. Gelberman RH (Ed) JB Lippincott, Philadelphia 1991, S: 305-311
- 28) Dubuisson AS, Beuermann RW, Kline DG: Sciatic nerve regeneration across gaps within collagen chambers, the influence of epidermal growth factor. *J Reconstr Microsurg* 9(5): 341-346, 1993

- 29) Frostick SP, Yin, Q, Kemp GJ: Schwann cells, neurotrophic factors, and peripheral nerve regeneration. *Microsurgery* 18(7): 397-405, 1998
- 30) Garbay B, Heape AM, Sargueil F: Myelin synthesis in peripheral nervous system. *Prog Neurobiol* 61: 267-304, 2000
- 31) Gordon T, Sulaiman O, Boyd JG: Experimental strategies to promote functional recovery after peripheral nerve injuries. *J Peripher Nerv Syst* 8(4): 236-250, 2003
- 32) Gorgulu A, Imer M, Simsek O, Sencer A, Kutlu K, Cobanoglu S: The effect of aprotinin on extraneural scarring in peripheral nerve surgery, an experimental study. *Acta Neurochir* 140(12): 1303-1307, 1998
- 33) Gorgulu A, Uzal C, Doganay L, Imer M, Eliuz K, Cobanoglu S: The effect of low-dose external beam radiation on extraneural scarring after peripheral nerve surgery in rats. *Neurosurgery* 53(6): 1389-1395, 2003
- 34) Haapaniemi T, Nylander G, Kanje M, Dahlin L: Hyperbaric oxygen treatment enhances regeneration of the rat sciatic nerve. *Exp Neurol* 149(2): 433-438, 1998
- 35) Hansson HA: Insulin-like growth factors and nerve regeneration. *Ann N Y Acad Sci* 692: 161-171, 1993
- 36) Hare GMT, Evans PJ, Mackinnon SE, Best TJ, Bain JR, Sazalai JP, Hunter DA: Walking tract analysis, a long term assesment of peripheral nerve recovery. *Plast Reconstr Surg* 89: 251-258, 1992
- 37) He CL, Chen ZW, Chen ZR: Enhancement of motor regeneration by nerve growth factor. *Microsurgery* 13: 151-154, 1998
- 38) Ilbay K, Etus V, Yildiz K, Ilbay G, Ceylan S: Topical application of mitomycin C prevents epineural scar formation in rats. *Neurosurg Rev* 28(2): 148-153, 2005

- 39) Ishii DN, Glazner GW, Whalen LR: Regulation of peripheral nerve regeneration by insulin-like growth factors. *Ann N Y Acad Sci* 692: 172-182, 1993
- 40) İmer M: Travmatik Periferik Sinir Yaralanmaları: Temel Nöroşirurji. 1. Baskı. Aksoy K (Ed) Türk Nöroşirurji Derneği Yayınları 2005, S: 1251-1261
- 41) Kanje M, Skottner A, Lundborg G, Sjöberg J: Does insulin-like growth factor I (IGF-I) trigger the cell body reaction in the rat sciatic nerve. *Brain Res* 563(1-2): 285-287, 1991
- 42) Kanje M, Skottner A, Sjöberg J, Lundborg G: Insulin-like growth factor I (IGF-I) stimulates regeneration of the rat sciatic nerve. *Brain Res* 486(2): 396-398, 1989
- 43) Kayıkcıoğlu A, Karamursel S, Demirci M, Erdem S, Kecik A: A new epineural nerve repair technique with external metallic circle. *Surg Neurol* 62(5): 387-392, 2004
- 44) Knopp U, Christmann F, Reusche E, Sepehrnia A: A new collagen biomatrix of equine origin versus a cadaveric dura graft for the repair of dural defects--a comparative animal experimental study. *Acta Neurochir (Wien)* 147(8): 877-887, 2005
- 45) Laird JM, Mason GS, Thomas KA, Hargreaves RJ, Hill RG: Acidic fibroblast growth factor stimulates motor and sensory axon regeneration after sciatic nerve crush in the rat. *Neuroscience* 65(1): 209-216, 1995
- 46) Lawrence HB: Cells and Tissue: Gray's Anatomy. 38th edition. Williams PL (Ed) Churchill Livingstone, Edinburgh 1995, S: 17-90
- 47) Lundberg G, Hasson HA: Nerve regeneration through performed pseudosynovial tubes. A preliminary report of a new experimental model for studying the regeneration and reorganization capacity of peripheral nerve tissue. *J Hand Surg* 5: 35-38, 1980

- 48) Lundborg G, Dahlin LB: Structure and function of peripheral nerve: Operative Nerve Repair and Reconstruction. Gelberman RH (Ed) JB Lippincott, Philadelphia 1991, S: 3-15
- 49) Lundborg G: Nerve Injury and Repair. Churchill Livingstone, New York 1988, S: 149-195
- 50) Lundborg G, Nerve regeneration and repair, A review. Acta Orthop Scand., 58: 145-169, 1987
- 51) Lundborg G: The nerve trunk: Nerve injury and repair. Churchill Livingstone, New York 1988, S: 32-63
- 52) Mackinnon SE, Dellon AL: Clinical nerve reconstruction with a bioabsorbable polyglycolic acid tube. Plast Reconstr Surg 85: 419-424, 1990
- 53) Maggi SP, Lowe JB, Mackinnon SE: Pathophysiology of the nerve injury. Clin Plast Surg 30: 109-126, 2003
- 54) Menovsky T, Beek JF: Carbon dioxide laser-assisted nerve repair, effect of solder and suture material on nerve regeneration in rat sciatic nerve. Microsurgery 23(2): 109-116, 2003
- 55) Menovsky T, Beek JF: Laser, fibrin glue, or suture repair of peripheral nerves, a comparative functional, histological and morphometric study in the rat sciatic nerve. J Neurosurg 95(4): 694-699, 2001
- 56) Midha R, Munro CA, Dalton PD, Tator CH, Shoichet MS: Growth factor enhancement of peripheral nerve regeneration through a novel synthetic hydrogel tube. J Neurosurg 99(3): 555-565, 2003
- 57) Molander H, Engkvist O, Hugglund J: Nerve repair using a polyglactin tube and nerve graft, an experimental study in the rabbit. Biomaterials 4: 276-280, 1983

- 58) Myers RR: Morphology of the peripheral nervous system and its relationship to neuropathic pain: Anesthesia, Biologic Foundations. Yaksh TL, Lynch III C, Zapol WM, Maze M, Biebuyck JF, Saidman LJ (Eds) Lippincott Raven, Philadelphia 1998, S: 483-514
- 59) Near SL, Whalen LR, Miller JA, Ishii DN: Insulin-like growth factor II stimulates motor nerve regeneration. *Proc Natl Acad Sci USA* 89(24): 11716-11720, 1992
- 60) Oudega M, Xu XM, Guenard V, Kleitman N, Bunge MB: A combination of insulin-like growth factor-I and platelet-derived growth factor enhances myelination but diminishes axonal regeneration into Schwann cell grafts in the adult rat spinal cord. *Glia* 19(3): 247-258, 1997
- 61) Ozgenel GY: Effects of hyaluronic acid on peripheral nerve scarring and regeneration in rats. *Microsurgery* 23(6): 575-581, 2003
- 62) Ozgenel GY, Filiz G: Combined application of human amniotic membrane wrapping and hyaluronic acid injection in epineurectomized rat sciatic nerve. *J Reconstr Microsurg* 20(2): 153-157, 2004
- 63) Ozgenel GY, Filiz G: Effects of human amniotic fluid on peripheral nerve scarring and regeneration in rats. *J Neurosurg* 98(2): 371-377, 2003
- 64) Özmen S: Uç-yan sinir anastomozunda alıcı sinir distal ucunda epinörium rezeksiyonunun rejenerasyona etkisi. Uzmanlık Tezi, Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Ankara, S: 34, 2002
- 65) Ridley AJ, Davis JB, Stroobant P, Land H: Transforming growth factors-beta 1 and beta 2 are mitogens for rat Schwann cells. *J Cell Biol* 109(6): 3419-3424, 1989
- 66) Rydevik M, Bergstrom F, Mitts C, Danielsen N: Locally-applied collagenase and regeneration of transected and repaired rat sciatic nerves. *Scand J Plast Reconstr Surg Hand Surg* 36(4): 193-196, 2002

- 67) Sadler TW: Santral Sinir Sistemi: Langman's Medikal Embriyoloji. Altıncı baskı. Başaklar AC (Ed) Palme Yayın Dağıtım Ltd Şti, Ankara 1993, S: 335-370
- 68) Santos X, Rodrigo J, Hontanilla B, Bilbao G: Local administration of neurotrophic growth factor in subcutaneous silicon chambers enhances the regeneration of the sensory component of the rat sciatic nerve. *Microsurgery* 19(6): 275-280, 1999
- 69) Schnell L, Schneider R, Kolbeck R, Barde YA, Schwab ME: Neurotrophin-3 enhances sprouting of corticospinal tract during development and after adult spinal cord lesion. *Nature* 367: 170-173, 1994
- 70) Smahel J, Meyer VE, Bachem U: Glueing of peripheral nerves with fibrin, experimental studies. *J Reconstr Microsurg* 3: 211-220, 1987
- 71) Sondell M, Lundborg G, Kanje M: Vascular endothelial growth factor has neurotrophic activity and stimulates axonal outgrowth, enhancing cell survival and Schwann cell proliferation in the peripheral nervous system. *J Neurosci* 19(14): 5731-5740, 1999
- 72) Steed DL: Modifying the wound healing response with exogenous growth factors. *Clin Plast Surg* 25(3): 397-405, 1998
- 73) Sulaiman OA, Gordon T: Transforming growth factor-beta and forskolin attenuate the adverse effects of long-term Schwann cell denervation on peripheral nerve regeneration in vivo. *Glia* 37(3): 206-218, 2002
- 74) Terzis JK, Smith KL: Repair and grafting of the peripheral nerve: Plastic Surgery. Mc Charty JG (Ed) WB Saunders, Philadelphia 1990, S: 630-681
- 75) Tetik C, Erol B, Çabukoğlu C, Ünsal M: Sıçan siyatik sinir modelinde fonksiyonel değerlendirme yöntemlerinin yeni bir sistemle karşılaştırılması. *Acta Orthop Traumatol Turc* 34: 523-527, 2000

- 76) Thomas PK, Berthold CH, Ochoa J: Microscopic anatomy of the peripheral nervous system: Peripheral Neuropathy. 3rd edition. Dyck P (Ed) WB Saunders, Philadelphia 1993, S: 28-80
- 77) Tiangco DA, Papakonstantineu KC, Mullinax KA, Terzis JK: IGF-I and end-to-side nerve repair, a dose-response study. J Reconstr Microsurg 17(4): 247-256, 2001
- 78) Utley DS, Lewin SL, Cheng ET, Verity AN, Sierra D, Terris DJ: Brain-derived neurotrophic factor and collagen tubulization enhance functional recovery after peripheral nerve transection and repair. Arch Otolaryngol Head Neck Surg 122(4): 407-413, 1996
- 79) Voinesco F, Glauser L, Kraftsik R, Barakat-Walter I: Local administration of thyroid hormones in silicone chamber increases regeneration of rat transected sciatic nerve. Exp Neurol 150(1): 69-81, 1998
- 80) Vural M, Arslantaş A: Periferik Sinir Cerrahisi Teknikleri: Temel Nöroşirurji. 1. Baskı. Aksoy K (Ed) Türk Nöroşirurji Derneği Yayınları 2005, Ankara, S: 1262-1271
- 81) Wang KK, Nemeth IR, Seckel BR, Chakalis-Haley DP, Swann DA, Kuo JW, Bryan DJ, Cetrulo CL Jr: Hyaluronic acid enhances peripheral nerve regeneration in vivo. Microsurgery 18(4): 270-275, 1998
- 82) Waxman SG: Sinir Dokusu: Korrelatif Nöroanatomi. 24. Baskıdan çeviri. Yıldırım M (Ed) Nobel Tıp Kitapevleri Ltd Şti, İstanbul 2002, S: 8-19
- 83) Whitworth IH, Brown RA, Dore CJ, Anand P, Green CJ, Terenghi G: Nerve growth factor enhances nerve regeneration through fibronectin grafts. J Hand Surg [Br] 21(4): 514-522, 1996
- 84) Wilgis EFS, Brushart TM: Nerve repair: Operative Hand Surgery. 3rd edition. Green DP (Ed) Churchill Livingstone, New York 1993, S: 1315-1340

- 85) Wong C, Inman E, Spaethe R, Helgersen S, Fibrin-based biomaterials to deliver human growth factors. *Thromb Haemost* 89(3): 573-582, 2003
- 86) Yavuzer R, Ayhan S, Latifoğlu O, Atabay K, Turnover epineural sheeth tube for primary repair of peripheral nerves. *Ann Plast Surg* 48(4): 392-400, 2002
- 87) Yin Q Kemp GJ, Frostick SP, Neurotrophins, neurones and peripheral nerve regeneration. *J Hand Surg [Br]* 23(4): 433-437, 1998