



T.C

İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ

İSTANBUL TIP FAKÜLTESİ

PLASTİK REKONSTRÜKTİF VE ESTETİK CERRAHİ ANABİLİM DALI

**SIÇANDA OLUŞTURULAN PERİFERİK SİNİR YARALANMASI MODELİNDE
SKAR ÖNLEYİCİ AJANLARIN PERİFERİK SİNİR İYİLEŞMESİ ÜZERİNDEKİ
ETKİLERİNİN DENEYSEL İNCELENMESİ**

(TIPTA UZMANLIK TEZİ)

DR. SONER KARAALİ

TEZ DANIŞMANI

PROF. DR. ATILLA ARINCI

İSTANBUL – 2019



T.C

İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ

İSTANBUL TIP FAKÜLTESİ

PLASTİK REKONSTRÜKTİF VE ESTETİK CERRAHİ ANABİLİM DALI

SIÇANDA OLUŞTURULAN PERİFERİK SİNİR YARALANMASI MODELİNDE
SKAR ÖNLEYİCİ AJANLARIN PERİFERİK SİNİR İYİLEŞMESİ ÜZERİNDEKİ
ETKİLERİNİN DENEYSEL İNCELENMESİ

(TIPTA UZMANLIK TEZİ)

DR. SONER KARAALİ

TEZ DANIŞMANI

PROF. DR. ATILLA ARINCI

İSTANBUL - 2019

TEŞEKKÜR

Cerrahi ihtisasına başladığım günden, ihtisası tamamladığım güne kadar, cerrahi felsefemin ve öğrendiğim cerrahi ekolün oluşmasındaki temel faktörlerden olan; beş yıl boyunca her mutluluğumu veya hüznümü makam ve mevki gözetmeksizin kendisiyle paylaşmama izin veren, üzerimdeki emeği çok büyük olan Anabilim Dalı Başkanı' mız, değerli hocam Sayın Prof. Dr. Ufuk EMEKLİ' ye,

Sadece medikal olarak değil, özellikle hekimliğin hukuki sorumlulukları gibi paramedikal konularda da bana büyük katkıları olan, problemle karşılaştığım anlarda bana yol gösteren ve destek veren, tez danışmanım değerli hocam Sayın Prof. Dr. Atilla ARINCI' ya,

Poliklinik ve ameliyathane çalışmalarım sırasında zor durumda kaldığım anlarda ciddi yardımları ile önümü açan ve mütevazılık konusunda her zaman bana örnek olan Sayın Prof. Dr. İsmail ERMiŞ'e,

Cerrahi görüşüm yanı sıra hayata dair görüşümde yeni ufuklar açan Sayın Prof. Dr. Tamer KOLDAŞ'a,

Üretkenliğini, cerrahi ve akademik disiplinini, günümüz dünyasında devamlı dile getirmekten yorulmadığı mesleki etikle ilgili görüşlerini örnek almayı kendime hedef edindiğim; tezimin oluşumunda ve tez sürecimde bana büyük katkıları olan değerli hocam Sayın Prof. Dr. Atakan AYDIN'a,

Haftanın yedi günü ve yirmi dört saati bana en fazla bir telefon kadar uzak olan; bana zorlu ve saatlerce süren yorucu mikrocerrahi ameliyatlarını bıkmadan, sabırla, titizlikle öğreten ve bana mikrocerrahiye sevdiren; sadece klinik içinde değil, klinik dışında da bana ağabeylik yapıp hep destekleyen ve bana her zaman aileden biriymiş gibi olduğumu hissettiren değerli ağabeyim Sayın Op. Dr. Ömer BERKÖZ'e,

Cerrahi disiplini bilimsel yaklaşımlar ile birleştirmeyi bana öğreten, rasyonel, iş ahlakını örnek almaya gayret ettiğim, üzerimde emeği büyük olan değerli ağabeyim Sayın Op. Dr. Utkan AYDIN'a,

İhtisasımın son yıllarında aramıza katılmasına rağmen, sanki başından beri kendisiyle çalışıyor gibi hissederek çalıştığım; gelip bana kattığı farklı cerrahi bakış açısıyla ve

eğitimime sağladığı tartışılmaz katkısı için minnettar olduğum; her problemli ve kaotik durumda beni hep destekleyen kıymetli ağabeyim Sayın Op. Dr. Bora AKALIN'a,

Daha tıp fakóltesi öğrencisi iken plastik cerrahiye başlamamda kendisinin çok büyük katkısı olan; ilkokul öğretmenimin bana kalem tutmayı öğretmesi gibi, cerrahiye başladığımda elimden tutarak bana ameliyat yaptıran; kıdemsiz asistanlığımda kendisi kıdemli asistan ağabeyim; şimdi ise uzmanım olan değerli ağabeyim Sayın Op. Dr. Erol KOZANOđLU'na,

Emekli olmadan ya da aramızdan ayrılmadan önce beraber çalışma fırsatına eriştiğim için kendimi şanslı hissettiğim Prof. Dr. Metin ERER' e, Prof. Dr. Höllya AYDIN' a, Prof. Dr. Törker Özkan' a, Prof. Dr. Orhan ÇİZMECİ' ye ve Prof. Dr. Burcu ELET ÖZDEN' e,

Çalışmamın mikroskopi basamağında benden değerli desteğini esirgemeyen Sayın Prof. Dr. Seyhun SOLAKOğLU'na,

İhtisas sürem boyunca aynı klinikte çalışma fırsatını bulduğum ve üzerimde emekleri büyük olan ağabeylerim Op. Dr. Kıvanç DEMİR, Op. Dr. Yunus DOğAN, Op. Dr. Fethi Sarper METE, Op. Dr. Serhat ATALAY EVİş, Op. Dr. Cengizhan EKİZCELİ, Op. Dr. Gökhan SEMERCİ, Op. Dr. Mehmet GENCER, Op. Dr. Taha SÖNMEZ ve Op. Dr. Serhat DÜNDAR'a,

Asistanlığım süresince her şeyimi paylaştığım değerli meslektaşlarım ve kardeşlerim Dr. Nermin MAMMADOVA, Dr. Erman AK ve Dr. Ahmet Faruk YÜCEL ile sonradan aramıza katılan değerli kardeşlerim Dr. Mehmet YILDIRAN, Dr. Mehmet SOLMAZ, Dr. Burhan DEMİR, Dr. Eren TUNCER, Dr. Muhammet ÇAYIR, Dr. Emre ÖZBEY, Dr. Hüseyin Can YÜCEL ve Dr. Mehmet KORKUT'a,

Anabilim Dalı'mız çatısı altında bulunan tüm alışanlara,

Hayata gözlerimi açtığım andan bu yana beni kendi hayatlarının önüne koyan canlarım annem, babam ve ağabeyime,

Zor, mutsuz, çaresiz ve huysuz anlarımda hiç şikayet etmeden kahrımı çeken ve bir tebessümü ile kendime gelmemi sağlayan, ebedi destekçim, değerli eşim, meslektaşım, can yoldaşım Uzm. Dr. Müge GÖRE KARAALİ' ye ve biricik oğlumuz Aras KARAALİ' ye teşekkür ederim.

İÇİNDEKİLER

Sayfa No:

TEŞEKKÜR.....	I
İÇİNDEKİLER.....	III
TABLolar LİSTESİ.....	V
ŞEKİLLER LİSTESİ.....	VI
SEMBOLLER / KISALTMALAR LİSTESİ.....	VIII
ÖZET	1
ABSTRACT	3
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	5
2.1. Periferik Sinir Anatomisi.....	7
2.2. Periferik Sinirin Mikrovasküler Anatomisi	11
2.3. Periferik Sinir Yaralanmaları.....	12
2.4.Periferik Sinir Cerrahisi.....	14
2.4.1. Tarihçe	14
2.4.2. Onarım Teknikleri.....	15
a) Direkt onarım teknikleri	16
b) Greft ile onarım teknikleri.....	18
c) Nörotizasyon	20
2.5. Sinir Dejenerasyonu ve Rejenerasyonu	20
2.6. Sinir Rejenerasyonu Üzerine Etkili Büyüme Faktörleri.....	23
2.7. Hyalüronik Asit	25
2.7.1. Genel yapısı ve özellikleri	25
2.7.2. Hyalüronik asidin organizmadaki işlevi	27
2.8. Traneksamik Asit.....	28
2.8.1. Traneksamik asidin tarihçesi.....	28
2.8.2. Kimyasal yapı ve farmakoloji	29
3. GEREÇ VE YÖNTEM	31
3.1. Çalışma Grupları.....	33
3.2. Cerrahi teknik	33
3.3 İlaç Uygulaması	36
3.4.1. Genel değerlendirme.....	37

3.4.2. Fonksiyonel değerlendirme.....	37
a) Siyatik fonksiyon indeksi	37
b) Elektromiyografi (EMG).....	39
3.4.3. Kasların makroskopik değerlendirilmesi (ağırlık ölçümü)	40
3.4.4. Sinirlerin Değerlendirilmesi.....	40
a) Makroskopik değerlendirme	40
b) Mikroskopi ve histolojik değerlendirme	41
4. BULGULAR	43
4.1. Genel değerlendirme bulguları ve gözlemler	43
4.2.Fonksiyonel değerlendirme bulguları	44
4.2.1. Yürüme analizi ve siyatik fonksiyon indeks bulguları	44
4.2.2. Elektromiyografik değerlendirme sonuçları	45
4.3. Kasların makroskopik değerlendirme bulguları	47
4.4. Sinir Değerlendirme Bulguları	48
4.4.1. Makroskopik değerlendirme bulguları.....	48
4.4.2. Mikroskopik değerlendirme bulguları	50
5. TARTIŞMA	54
6. SONUÇ	59
KAYNAKLAR.....	60
ETİK KURUL KARARI	68
ÖZGEÇMİŞ	69

TABLOLAR LİSTESİ

Sayfa No:

Tablo 2.1. Periferik sinir yaralanmasında Seddon ve Sunderland sınıflaması.....	13
Tablo 2.2. Sinir grefti için seçenekler	19
Tablo 4.1. Siyatik fonksiyon indeks (SFİ) değerleri ortalamaları.....	44
Tablo 4.2. Siyatik Fonksiyon İndeksi istatistiksel analizi	44
Tablo 4.3. Sağ bacak / sol bacak kasılma amplitüdü oranları	46
Tablo 4.4. Sağ/Sol Bacak kasılma amplitüdü oranı istatistiksel analizi	46
Tablo 4.5. Gastrokinemius kası Deney/Kontrol bacak kas ağırlık oranları yüzdelerinin ortalamaları.....	47
Tablo 4.6. Sağ/Sol Gastrokinemius ağırlık oranları istatistiksel analizi	48
Tablo 4.7. Deney gruplarında bulunan Petersen adezyon skorlamasının ortalamaları	49
Tablo 4.8. Petersen'in makroskopik adezyon skorlarının istatistiksel analizi	50
Tablo 4.9. Hasarlı siyatik sinir modelinde, koaptasyon distalindeki miyelinli akson/ proksimaldeki miyelinli akson oranı	52
Tablo 4.10. Sinir Distali/ProksimaliMiyelinli Akson SayısıPuan Ortalamalarının Gruplar Arası Karşılaştırılması	52

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 2.1. Omurilik ve omurilikten uzanan periferik sinir gövdesi, motor ve duyu ayrımı.	7
Şekil 2.2. Nöronların temel yapısı.....	8
Şekil 2.3. Periferik sinir anatomisi	9
Şekil 2.4. Sinir kılıfları	10
Şekil 2.5. Periferik sinirin mikrovasküler dolaşımı.....	11
Şekil 2.6. Epinöral sinir onarım	17
Şekil 2.7. Grup fasiküler onarım	18
Şekil 2.8. Greft kullanılarak sinir onarımı.....	19
Şekil 2.9. Hyalüronik asidin kimyasal yapısı	26
Şekil 2.10. Hyalüronik asidin yapısı	26
Şekil 2.11. Traneksamik asitin kimyasal yapısı	30
Şekil 2.12. Traneksamik asit ve antifibrinolitik etkisi	30
Şekil 3.1. Sıçan siyatik sinir anatomisi	32
Şekil 3. 2. a. Sıçanın sol alt ekstremitelerinin traşlanması ve operasyon öncesi povidon iyot ile temizliği b. Cilt insizyonunun yapılması c. Kas diseksiyonunun yapılması ve siyatik sinirin izole edilmesi d. Siyatik sinirin transeke edilerek hasar modelinin oluşturulması	34
Şekil 3.3. Transeke edilen sinirin epinöral olarak primer onarılması	35
Şekil 3.4. Primer onarım sonrası HA enjeksiyonu	35
Şekil 3.5. Primer onarım ve HA uygulamasına ilave olarak traneksamik asit uygulaması	36
Şekil 3.6. Yürüme analizi testi için hazırlanan parkur	38
Şekil 3.7. Siyatik fonksiyon indeksi PL (“print length”), TS (“toe spread”) ve İT’nin (intermediate toe spread”) deneysel (E) ve kontrol (N) ekstremiteler için ölçüm şekli.....	38
Şekil 3.8. Siyatik fonksiyon indeksinin hesaplanması için kullanılan formül.	39
Şekil 3.9. EMG kaydı.....	39
Şekil 3.10. Bilateral gastrokinemius rezeksiyonu örneği ve ağırlık oran hesaplaması	40

Şekil 3.11. Petersen' in adezyon skortama sistemi	41
Şekil 3.12. a. Siyatik sinir kesidinin hematoksilen eozin ile boyanması sonrası fasiküler görünümü b. Hasar modeli oluşturulan siyatik sinir modelinin koaptasyon distali c. Hasar modeli oluşturulan siyatik sinir modelinin koaptasyon proksimali	42
Şekil 4.1. Siyatik fonksiyon indeks istatistiksel analiz grafiği.....	45
Şekil 4.2. Sağ/Sol Bacak kasılma amplitüdü oranı istatistiksel analizi grafiği.....	47
Şekil 4.3. Grupların sağ/sol gastrokinemius kas ağırlıkları oranları puan ortalamaları	48
Şekil 4.4. a. Petersen sinir adezyon skor: 3 b. Petersen sinir adezyon skor: 2 c. Petersen sinir adezyon skor: 1.....	49
Şekil 4.5. Petersen'in makroskopik adezyon skorlarının istatistiksel analizi grafiği.....	50
Şekil 4. 6. Sinir koaptasyon hattının proksimalindeki kesit alanı b. Sinir koaptasyon hattının distalindeki kesit alanı	51
Şekil 4.7. Sinir Distali/Proksimali miyelinli akson oranlarının puan ortalamalarının gruplar arası karşılaştırılmasının istatistiksel analizi grafiği.....	53

SEMBOLLER / KISALTMALAR LİSTESİ

PSS	: Periferik sinir sistemi
SSS	: Santral sinir sistemi
SC	: Schwann hücresi
MÖ	: Milattan önce
MS	: Milattan sonra
GAP	: Growth-Associated Proteins
CAM	: Hücre adezyon molekülü
N-CAM	: Nöral hücre adezyon molekülü
NGF	: Sinir büyüme faktörü
BDNF	: Beyin kaynaklı büyüme faktörü
CNTF	: Siliyer nörotrofik faktör
LIF	: Lökemi inhibitör faktör
IL	: İnterlökin
FGF	: Fibroblast büyüme faktörü
aFGF	: Asidik fibroblast büyüme faktörü
bFGF	: Bazik fibroblast büyüme faktörü
IGF	: İnsülin benzeri büyüme faktörü
TGF	: Transforming growth faktör
VEGF	: Vasküler endotelyal growth faktör
PDGF	: Trombosit kaynaklı büyüme faktörü
EGF	: Epidermal growth faktör
HA	: Hyalüronik asit
GAG	: Glukozaminoglikan
TA	: Traneksamik asit
SFI	: Siyatik fonksiyon indeks
EMG	: Elektromiyografi

ÖZET

Sıçanda Oluşturulan Periferik Sinir Yaralanması Modelinde Skar Önleyici Ajanların Periferik Sinir İyileşmesi Üzerindeki Etkilerinin Deneysel İncelenmesi

Dr. Soner KARAALİ

Giriş: Periferik sinir yaralanmalarından sonra sinir hücresinde gözlenen değişiklikleri inceleyen ve rejenerasyonun geliştirilmesi için yeni yöntemler tanımlamayı amaçlayan çok sayıda deneysel çalışma olmasına rağmen, sinir yaralanmaları önemli bir sorun olmaya devam etmektedir. Bu çalışmada, hyalüronik asit ve traneksamik asidin sinir iyileşmesinde etkinliklerini araştırmak amaçlanmıştır.

Materyal ve Metod: Cerrahi işlemler için 18 adet Wistar tipi dişi sıçan kullanıldı. Ketamin anestezisi kullanılarak, sağ arka ekstremitede çalışıldı. Grup 1' de sağ siyatik sinir makas ile transeke edilerek primer olarak epinöral sütürlerle onarıldı. Grup 2' de siyatik sinir transeksiyonu ve epinöral onarım sonrası hyalüronik asit uygulandı. Grup 3' te siyatik sinir transeksiyonu ve epinöral onarım sonrası hyalüronik asit ve traneksamik asit kombine olarak uygulandı.

Postoperatif 4. hafta sonunda deneklere bir takım analizler uygulandı. Fonksiyonel test olarak deneklere siyatik fonksiyon indeksi (SFI) ve EMG uygulandı. Denekler daha sonra sakrifiye edilerek ıslak gastrokinemius kası ağırlıkları ölçüldü. Transeke edilmiş siyatik sinirlerin proksimal ve distallerinden kesitler alınıp mikroskopik inceleme yapıldı.

Bulgular: Veriler Kruskal-Wallis yöntemi kullanılarak istatistiksel olarak değerlendirildi. SFI' de ve EMG' de, Grup 2 ve grup 3; grup 1' e göre istatistiksel olarak anlamlı olacak şekilde yüksek bulundu ($p < 0.05$). Grup 2 ve grup 3 arasında istatistiksel anlamlılık tespit edilmedi ($p > 0.05$). Sağ/sol gastrokinemius ıslak ağırlıkları oranında, gruplar arasında istatistiksel anlamlılık görülmedi ($p > 0.05$). Makroskopik adezyon skorlama testi Grup3' te; grup 1 ' e göre istatistiksel olarak anlamlılık tespit edildi ($p < 0.05$); ancak grup 1 ve grup 2 arasında ve grup 2 ile grup 3 arasında anlamlı fark tespit edilemedi ($p > 0.05$).

Sonuç: Hyalüronik asit grubu, kontrol grubuna göre fonksiyonel ve mikroskopik testlerde üstündü. Hyalüronik asit ve traneksamik asit kombinasyonunun olduğu grup ise fonksiyonel ve mikroskobiye ek olarak makroskopik adezyon skorlama sisteminde de kontrol grubuna üstün bulundu. Böylece, sinir onarımı sonrası HA ya da HA' nın TA ile

kombinasyonunun uygulanmasının faydalı, güvenilir ve maliyetinin uygun olmasından dolayı uygulanabilir olduğu düşünöldü.

Anahtar kelimeler: Periferik sinir, hyalüronik asit, traneksamik asit, sıçan modeli



ABSTRACT

The Experimental Investigation of The Effects of Scar Preventing Agents on Peripheral Nerve Healing In A Rat Peripheral Nerve Injury Model

Dr. Soner KARAALI

Introduction: There are numerous experimental studies on the changes in nerve cells after peripheral nerve injuries and on new techniques that augment regeneration. However, regeneration after nerve injuries is still a challenge. The aim of this study is to investigate the effects of hyaluronic acid and tranexamic acid on nerve healing.

Materials and Methods: Eighteen female Wistar rats were operated under ketamine anesthesia. The right hind extremities were operated. In Group 1, the right sciatic nerve was transected with scissors and primary neural repair was performed. In Group 2, hyaluronic acid was applied on the repair site after the transection and the repair. In Group 3, the combination of both hyaluronic acid and tranexamic acid was applied on the repair site after the transection and the repair. Several analyses were performed on the rats on the fourth postoperative week. Sciatic function index (SFI) and electromyography (EMG) were performed as functional tests. The rats were sacrificed and the gastrocnemius wet muscles were weighed. Nerve slices were taken from the proximal and distal parts of the transected sciatic nerves and microscopic evaluation was performed.

Results: The data were evaluated statistically with the Kruskal-Wallis method. The SFI and EMG values were higher in Group 2 and Group 3 than in Group 1 and these differences were statistically significant ($p<0.05$). A statistically significant difference was not found between Group 2 and Group 3 ($p>0.05$). A statistically significant difference was not found in the right / left gastrocnemius wet muscle ratio between the groups ($p>0.05$). Group 3 demonstrated significantly lower values than Group 1 in the macroscopic adhesion scoring test ($p<0.05$). However, a statistically significant difference was not found between Group 1 and Group 2 and between Group 2 and Group 3 ($p>0.05$).

Conclusion: The hyaluronic acid group was superior to the control group in both functional and microscopic tests. Additionally, the group with the combination of hyaluronic acid and tranexamic acid was superior to the control group in the macroscopic adhesion

scoring system. In conclusion, hyaluronic acid may be utilized locally after nerve repair alone or in combination with tranexamic acid. Safety and affordability are among the advantages of this application.

Keywords: Peripheral nerves, hyaluronic acid, tranexamic acid, rat model



1. GİRİŞ VE AMAÇ

Merkezi sinir sisteminden medulla spinalisteki motor nöronlara, dorsal ganglionlardaki duyusal nöronlara ve sempatik ganglionlardaki sempatik nöronlara uzanan ve gövdelerinde aksonal uzantılardan oluşan ve sonlandıkları hedef organa göre motor, duyusal veya otonomik fonksiyonları olan yapılara periferik sinir sistemi adı verilir (1).

Periferik sinir yaralanmalarının en sık nedeni travmalar olmakla beraber, gelişmiş ülkelerde yıllık insidans yüz binde 13-23 arasında değişmektedir (2). Yaralanmalar sonrası tedavideki ana amaç, sinir bütünlüğünü tekrar sağlayarak iletimin geri dönüşünü ve kaybolan motor veya duyu fonksiyonları yeniden kazanmaktır. Tedavi, yaralanmanın tipine bağlı olarak değişir. Cerrahi tedavi, periferik sinir yaralanmasında sıkça uygulanır ve tedavide geniş yer tutar. Cerrahi tedavi, sinir etrafındaki skarlı dokuların uzaklaştırılması gibi basit bir cerrahi işlemle sinir transferleri ile nörotizasyon arasında geniş bir spektrumda yer alabilir. Hangi cerrahi yöntemle onarım yapılırsa yapılsın amaç aksonların, onarım hattının distaline maksimum düzeyde geçmesidir. Bunu sağlamak için de periferik sinir cerrahisi sırasında bazı temel prensipler mevcuttur. Sinir onarımının primer olarak ve sinir hasarından hemen sonra yapılması, sinir hattında minimal tansiyon olması, sinirin mikrocerrahi yöntemlerle ve monofilaman sütürlerle onarılması, onarımın sinirin intranöronal anatomisine uygun olarak yapılması, onarım sonrası siniri çevre dokulardan izole edecek yeterli yumuşak doku örtüsünün olması sayılabilir (3-5). Primer onarımın mümkün olduğu durumlarda bile, onarım bölgesinde gelişen fibrozis ve rejenerasyon aksınların epinörium dışına çıkmasıyla meydana gelen nöroma oluşumu, rejenerasyonu olumsuz yönde etkileyebilir ve fonksiyonların dönüşü yeterli düzeyde olmayabilir (6). En ideal şartlar altında yapılan onarımlar sonrası bile gelişen fibrozis ve nöroma formasyonunun önlenmesiyle ilgili literatürde birçok makale mevcuttur, ve bu çalışmanın hipotezini oluşturmaktadır.

Bu güne kadar bu alanda yapılmış sayısız çalışma olmasına rağmen, onarım hattında skar dokusunun azaltılması ve uygun doğrultuda aksonal rejenerasyonun sağlanması için yapılan çalışmalar halen rekonstrüktif cerrahinin en önemli araştırma konularından biri olmaya devam etmektedir. Başarıyı artırmak için teknik yöntemler üzerinde yoğunlaşmış ve farklı onarım teknikleri (7-9) ve farklı dikiş materyalleri tanımlanmış (5, 10) onarım alanına manyetik alan (11, 12), lazer (13), radyasyon (14) veya hiperbarik oksijen uygulaması (15) gibi yöntemler denenmiş; sistemik olarak kullanılan birçok ilaç veya hormonun (16-18) bu

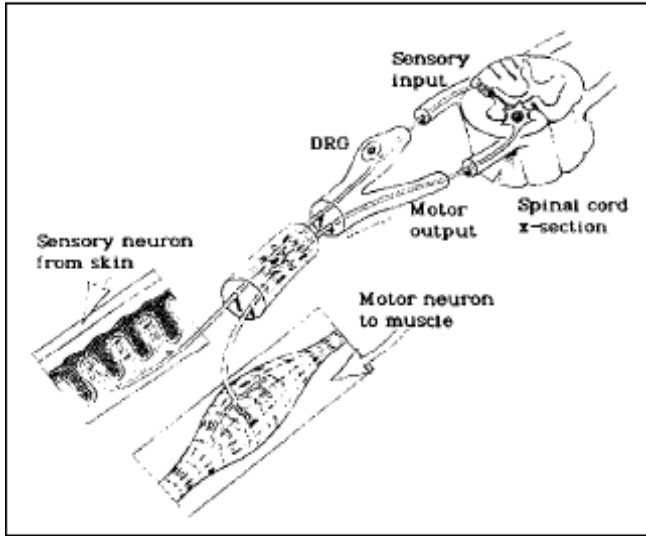
alandaki etkisi araştırılmıştır. Benzer şekilde onarım hattındaki kesik sinir uçlarının epinöral tüp (19, 20), arter, ven (21), fasya (22), omentum (23), prezerve dura , pseudosinovya (24) ve kollajen film (25) gibi non-sentetik materyaller ile sarılması ya da bu amaçla polietilen ve laktat polimerleri (26), tantalyum ve kauçuk (27), silikon (28) gibi sentetik materyaller kullanılması denenmiş, fakat rutin klinik uygulamaya geçememiştir. Üzerinde çalışılan bir diğer konu da, aynı amaçla anastomoz sonrası onarım hattına topikal ve sistemik olarak uygulanan tedaviler ile ilgilidir. Tiroid hormonu (29), insan amnion sıvısı (30), hyalüronik asit (31, 32), aprotinin (33), trombosit zengin plazma, mitomisin C (34), eritropoetin (35-43), birçok büyüme faktörü ve bunlardan biri olan sinir büyüme faktörü (NGF) gibi nörotrofik faktörler (44, 45) ve sitokinler (46) bu kapsamda kullanılan maddelerden bazılarıdır.



2. GENEL BİLGİLER

2.1. Periferik Sinir Anatomisi

Periferik sinir sistemi (PSS), santral sinir istemi (SSS) ile hedef doku ve organlar arasında motor, duyu ve otonomik fonksiyonların düzenlenmesini sağlar. Periferik sinirler somatik (motor ve duysal) ve otonomik (sempatik ve parasempatik) lifler içerebilirler. Motor nöronlar omurilik ön boynuzundadır. Somatik efferent sistemin ikinci nöronlarını oluşturur. Bu hücrelerin aksonları periferik sinirler içerisinde seyrederek son organları olan çizgili kas hücrelerinde sonlanır. Duysal nöronlar dorsal kök ganglionlarında hücre gövdeleri bulunan bipolar nöronlar olup distalde reseptör yolu ile aldıkları uyarıları proksimalde omurilik içerisinde yer alan ilgili Rexed laminalarına taşır. Sempatik sistem efferentleri merkezi sinir sisteminde ilgili alanlardan çıkarlar ve bunlar paravertebral veya prevertebral ganglionlarda sinaps yaptıktan sonra son organlar üzerinde sonlanırlar. Parasempatik sistem efferentleri merkezi sinir sisteminde ilgili alanlardan çıkarlar ve son organlarından hemen önce yerleşmiş olan ganglionlarda sinaps yaparak son organlar üzerinde sonlanırlar (47) (Şekil 2.1.).

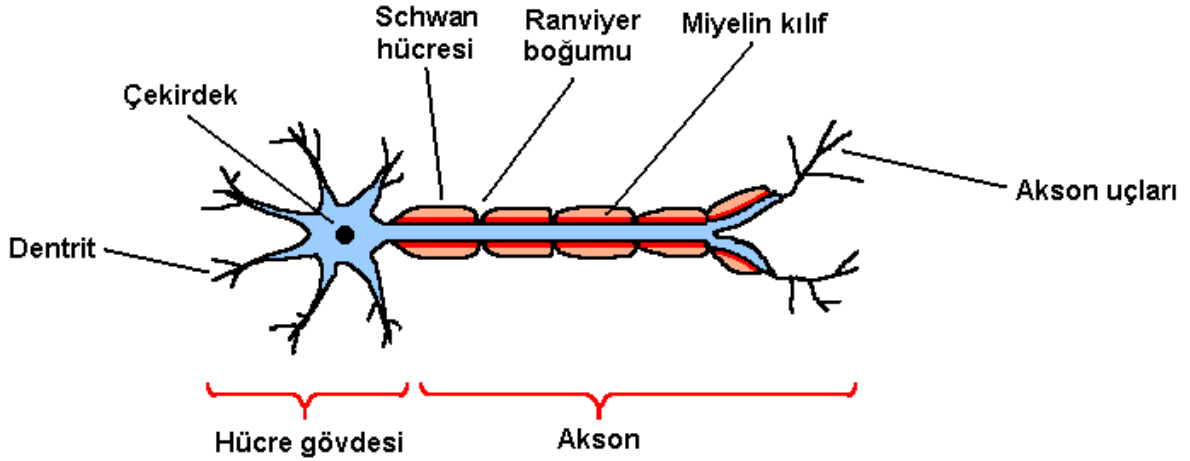


Şekil 2.1. Omurilik ve omurilikten uzanan periferik sinir gövdesi, motor ve duyu ayrımı
Reproduced with modifications from Lundborg, Appenzeller O, Parks RD, MacGee J,(1968)
Peripheral neuropathy in chronic disease of the respiratory tract. Am J Med 44: 873-880.

Periferik sinirler embriyolojik olarak "ektoderm" tabkasından gelişirler. Gebeliğin 3. haftasında nöral krest hücreleri, nöroektodermi oluştururlar ve bu yapı mezodermin içine göç eder. Schwann hücrelerine, ganglionlara ve diğer nöroblastik hücrelere transformasyon burada başlar. Spinal kord gelişmeye başladıktan sonra, oradan kaynaklanan motor nöronların aksonları mezoderm tabakasından oluşan kas gruplarına doğru dağılmaya başlar. Dorsal

kökten kaynaklanan duyu nöronlarının aksonları da periferik doğru dağılmaya başlar. 4. ayda bu periferik sinir sistemi oluşturan nöronların aksonları, Schwann hücreleri tarafından miyelinize edilir. Motor nöronların miyelinizasyonu ise doğum sonrasına kadar devam edebilir.

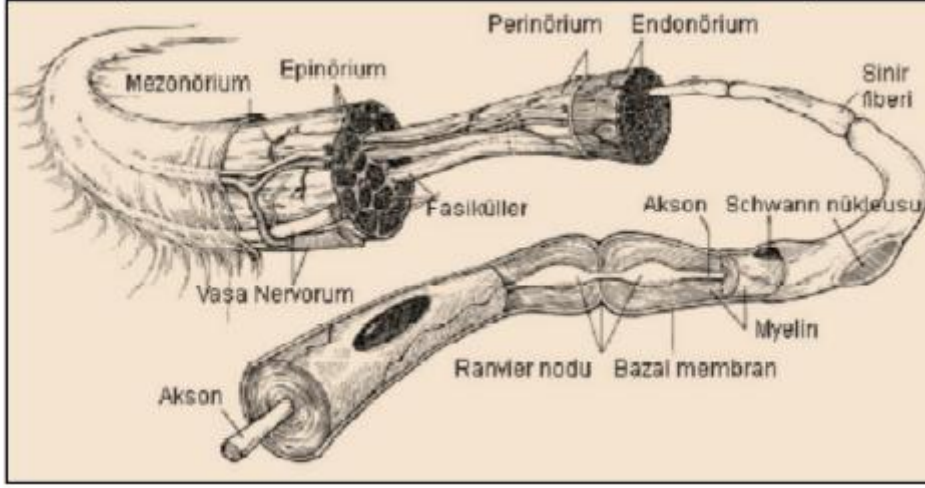
Nöronlar, metabolik ve genetik olarak üretimi sağlayan hücre gövdesi ile asıl görevi transport olan aksonlardan oluşur (**Şekil 2.2.**). Hücre gövdelerine "soma" ya da "perikaryon" denir. Burada nükleus, endoplazmik retikulum ve golgi cisimciği gibi hücrenin genetik bilgisinin saklanması ve proteine dönüşüp üretilmesinden sorumlu organeller bulunur. Bu üretilen proteinler, mikrotübül denilen transport proteinleri ve yardımcı diğer taşıyıcılarla beraber nöronun aksonu boyunca taşınır. Hücre gövdesinden çevreye doğru uzanan hücre gövdesinin devamı olan sitoplazma çıkıntılarına ise dentrit adı verilir ve dentritler diğer nöronlardan gelen sinyal alıcılarıdır. Aksonlar daha uzun ve tek uzantılar olup daha sonra kollara ayrılır ve primer görevi sinirsel uyarıyı periferdeki kas dokusuna aksiyon potansiyeli olarak iletmektir.



Şekil 2.2. Nöronların temel yapısı

Aksonlar sıklıkla düzgün konturlu ve uniformdur, aksonların ortalama çapları $1-24 \mu m$ arasında değişir, uzunlukları $50 \mu m$ ' den birkaç metreye kadar uzayabilir. Uzantılarının sayısı, uzunluk ve şekline göre nöronlar; unipolar, bipolar ve multipolar olmak üzere üç grup olarak bulunurlar. Aksonlar yan dallar verebilir ve bu dallarla diğer dendrit, akson ya da perikaryonlar ile sinaps yapar (48).

Periferik sinir lifleri myelinli veya myelinsiz yapıda olabilirler. Myelinli sinirlerde Schwann hücreleri miyelin tabakasının yapımından sorumludur. Miyelin tabakasına sahip olan aksonlarda bu miyelin tabakaları arasında "Ranvier boğumları" bulunur (**Şekil 2.3.**).



Şekil 2.3. Periferik sinir anatomisi (Myckatyn T.M. ve ark. 2007)

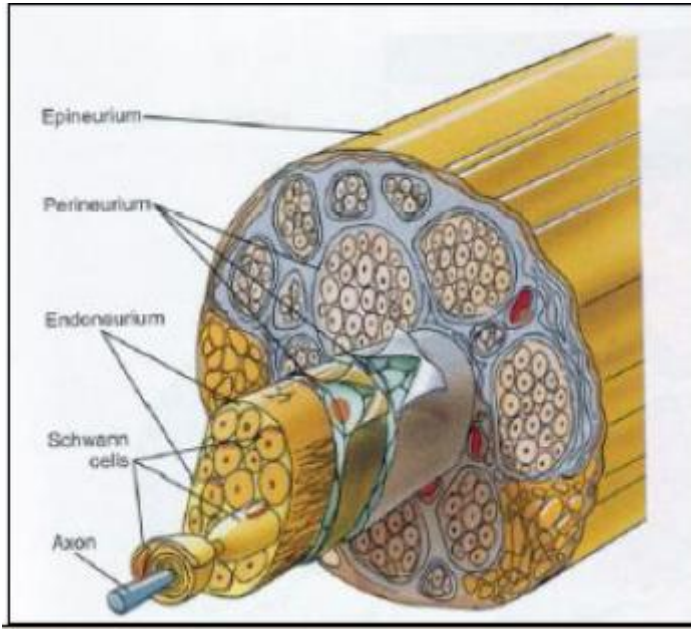
Bu boğum bölgelerinde adhezyon molekülleri ve sodyum iyon kanalları bulunur. Elektriksel ileti, Ranvier boğumlarından atlayarak iletilir. Miyelin kılıf boyunca iletilen impulslar bu alanlarda bir sıçrama (saltatorik iletim) yaparak bir sonraki miyelin kılıfa geçerler. Böylece elektriksel iletinin akson boyunca hızlandırılması sağlanmış olur. Bir sinirin miyelinizasyon miktarı onun ileti hızına da etki eder. Kalın myelinli liflerde ileti hızı ince liflere oranla daha fazladır. Schwann hücreleri tarafından üretilen miyelin elektriksel iletimin akson boyunca yayılma hızını artırır. Akson çapı arttıkça üzerindeki miyelin kılıfta büyür ve elektriksel iletim hızı artar. Miyelinsiz aksonda ileti hızı 2 - 2,5 m/sn iken miyelinli sinirlerde 3 - 150 m/sn dir. Miyelinsiz nöronlarda Schwann hücresi çok sayıda nöronu sararken, miyelinli sinirlerde tek bir nöron sarılmaktadır. Schwann hücreleri sayısal olarak artmamakla birlikte yaş ile hücre volümü genişlemektedir. Büyük çaplı somatik sinir liflerinin hemen hepsinde miyelin kılıfı bulunur. 1 μm ' den küçük aksonlar genellikle miyelinsizdir. Memelilerde dorsal spinal köklerin ve kutanöz sinirlerin yaklaşık %75' i, kas liflerinin %50 ' si ve postganglionik otonomik liflerin tamamına yakını miyelinsizdir. İletim hızları ve çaplarına göre sinir lifleri üç gruba ayrılırlar:

A grubu lifler, miyelinli somatik afferent ve efferent liflerden oluşur.

B grubu lifler ise miyelinli otonomik pregangliyonik lifleri içerir.

C grubu lifler, en ince çaplı ve en yavaş iletim sağlayan liflerdir. Miyelinsiz somatik ve viseral afferent lifler ile postgangliyonik lifler bu gruptadır (49).

Bağ doku tabakası sinir liflerinin etrafını çevreler. Bu bağ dokusu sinirin kesit alanının % 25-85 kadarını oluşturmaktadır. Bu oran sinire ve yer aldığı bölgeye göre değişir. PSS'de sinirler üç katman olacak şekilde farklı tabakalardan oluşan destek bağ dokusu ile çevrilidir (Şekil 2.4.). Sinir lifleri, içten en dışa doğru endonöryum, perinöryum ve epinöryum adı verilen bağ dokusu tabakaları ile çevrelenmektedir (50).



Şekil 2.4. Sinir kılıfları (Saleh MS. John YS KIM. Repair and grafting of the peripheral nerve. Plastic Surgery. 2th edition. ed: Stephen J. Mathes. Saunders Elsevier. Philadelphia. 2006. Pp: 722.)

En içte endonöryum tabakası bulunur. Endonöryum mukopolisakkarit temel madde içerisinde yer alan temel lifler kollajen ve retiküler liflerdir. Buna karşın elastin içermemektedir. Hücresel yapı olarak fibroblastlar, makrofajlar, mast hücreleri ve kapiller sistemden oluşan bir bağ dokudur. Birkaç sinir lifinin bir araya gelerek oluşturduğu yapıya fasikül denilmektedir. Fasikül mekanik olarak sağlam, dens bir lameller tabaka olan “perinöryum” ile sarılmıştır. Perinöryum içinde schwann hücresi (SC) ile sarılı aksonlar ve onlarında etrafını saran bağ dokusu endonöryum yer alır (51).

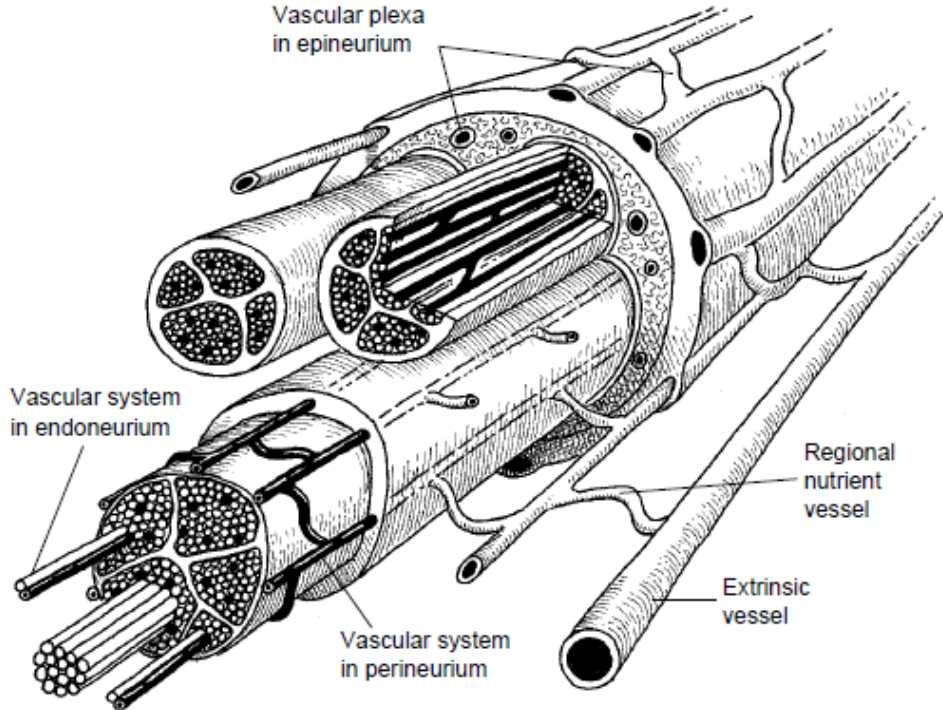
Perinöryum, yassı perinöral hücrelerin oluşturduğu çok katlı bir tabakadır ve travmalara karşı bir bariyer görevi görerek korur ve kan-sinir bariyerinden sorumlu olan yapıdır. En dış tabakada sinir kılıflarını saran bağ doku ise “epinöryum” adını almaktadır.

Epinöryumun bağ dokusu kollajen tip I ve III, fibroblastlar ve değişen oranlarda yağ dokusundan meydana gelmiştir. Fasikülleri travmalardan koruyan epinöryum eklem bölgelerinde daha kalın ve sinirin tipi, seviyesi ve bireylere göre epinöryumun kalınlığı farklılık gösterir. Epinöryumun kalınlığı toplam sinir kesit alanının % 35-75'i arasında değişen kalınlıktadır ve distale doğru azalmaktadır. Fonksiyonel olarak iki tabakadan oluşan epinöryumun dışta yer alan tabakası “Eksternal (epifasiküler) epinöryum” paranöryum olarak da bilinen bağ dokusu yapısında bir kılıftır. “İnternal (interfasiküler) epinöryum” olarak adlandırılan bu tabaka fasiküllerin etrafını tek tek sararak fasikülleri gevşekçe bir arada tutar ve daha derin tabakasıdır (52).

2.2. Periferik Sinirin Mikrovasküler Anatomisi

Periferik sinir sistemi, ileti ve aksonal transport için gerekli olan enerjiyi; endonöryum, perinöryum ve epinöryumda bulunan ve birbirleri ile bağlantıları olan vasküler bir sistem sayesinde sağlar (50).

Periferik sinir vaskülarizasyonu ekstrensek dolaşım ve intrinsek dolaşım olarak ikiye ayrılır (Şekil 2.5.).



Şekil 2.5. Periferik sinirin mikrovasküler dolaşımı (G: *Nerve Injury and Repair*. New York: Churchill Livingstone, 1988, p 43.)

İntrensek sistem, epinöryum, perinöryum ve endonöryum olarak adlandırılan sinir kılıfını oluşturan tabakalı bağ dokusu yapısının içinde bulunan vasküler pleksustan oluşur. Ekstrensek sistem ise, sinirin dışında bulunan gevşek bağ dokusu içinde seyrederek. Bu vasküler sisteme "vasa nervorum" adı verilir. Bu ekstrensek sistem, mezonöryum adı verilen sinirin hemen dışında seyreden yağlı gözeli yumuşak dokudan sinire besleyici dallar verir (50). Bu besleyici damarlar intrensek sistem olarak tanımlanan sinir içindeki vasküler pleksus ile anastomozlar yapar, yani intrensek ve ekstrensek sistem böylece çeşitli yerlerden birbirine bağlanmış olur.

Endonöral vasküler yatak, fasiküller boyunca devamlı bir anastomotik ağ oluşturmaktadır ve bu sayede sabit bir fasiküler kan akımı sağlanmaktadır (53). Perinöryum dolaşımının regülasyonu sempatik innervasyonla düzenlenirken, endonöral dolaşım ise lokal perfüzyon basıncı ile dengelenir (54).

Periferik sinirin vasküler sistemi genellikle longitudinal uzanım gösterse de, sinüzoidal yapıya da sahiptir. Böylece aşırı gerilme yada bir travma maruziyeti sonrası dayanıklılık sağlanmış olur.

2.3. Periferik Sinir Yaralanmaları

Periferik sinirler termal, kimyasal, mekanik nedenlerle hasar görebilir. Periferik sinir yaralanmasının en sık nedeni travmadır. Trafik kazaları, ateşli silah yaralanmaları, kesici delici alet yaralanmaları etyolojik faktörler arasındadır. Kronik basıların yol açtığı tuzak nöropatiler (karpal tünel sendromu, ulnar sinir tuzak nöropatisi v.b.) ikinci sırayı almaktadır. Tedavi amaçlı yapılan enjeksiyonlar sonrası da periferik sinirler hasarlanmaktadır. Bunların dışında elektrik hasarı ve yanıklar, metabolik nedenler (diyabet, üremik nöropati, amiloidoz), toksik nedenler (ilaçlar, alkol, kurşun zehirlenmesi), enfeksiyöz hastalıklar (AİDS), tümörler, radyasyon, herediter hastalıklar etyolojik nedenler arasında sayılabilir.

Sinirin yaralanmasına neden olan bu etkenler, sinirde farklı derecelerde hasar bırakabilir. Bu hasarın derecesine göre uygulanacak tedavi değişecektir. Bu nedenle travmayı tanımlayıp uygun tedavilerin seçileceği iki tip sınıflama vardır. İlk 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 üç gruba ayırmıştır (55).

Nöropraksi: Lokal miyelin hasarıyla karakterizedir ve genellikle etyolojik faktör sinir kompresyonudur. Akson devamlılığı korunmuştur. Sinirde distal "Wallerian denenerasyon" gelişmez (56). Çoğunlukla cerrahi bir lezyon değildir ve sinir ortalama 6-8 hafta içerisinde tam olarak normal hale döner. Sırasıyla travmadan sonra motor, propriosepsiyon, dokunma, sıcaklık duyusu, ağrı duyusu ve sempatik fonksiyon etkilenir, iyileşme genellikle bu sıralamanın tersi şeklinde olur (57, 58).

Aksonotmezis: Akson devamlılığı ve miyelin yer yer bozulmuştur. Diğer bağ doku elemanları ise korunmuştur (56). Yaralanma sonrasında distalde Wallerian dejenerasyon ve proksimalde ise tomurcuklanma görülür. Bağ dokusu korunduğu için yaralanmanın prognozu iyidir ve geriye dönüş genellikle tama yakındır. İyileşme süresi yaşa, hedef adale, duysal son organ gibi uç organların innerve ve rejenerasyon zamanına, lezyonlar arasındaki mesafeye ve rejenerasyon hızına bağlı olarak değişmektedir. Rejenerasyon duyu lifi boyunca Tinel bulgusu ile takip edilir. Rejenerasyon 1-2 mm/gün hızla ilerlemesine rağmen, iyileşme süresi kaslarda denervasyon atrofi gelişebilmektedir.

Nörotmezis: En şiddetli ve sinir devamlılığının tamamen kesintiye uğradığı yaralanma tipidir. Tedavi için cerrahi onarım gereklidir. Hasar sonrası sinirin fonksiyonlarının tümünde total kayıp gözlenir ve cerrahi onarım yapılmazsa proksimalde nöroma formasyonu gözlenir.

Sunderland ise 1991 yılında, sinir yaralanmalarını 5 dercede sınıflayan (**Tablo 2.1.**) daha ayrıntılı bir klasifikasyon önermiştir (56, 59).

Tablo 2.1. Periferik sinir yaralanmasında Seddon ve Sunderland sınıflaması

Sinir Hasarı Derecesi		İyileşme	EMG bulgusu	
Seddon Sınıflaması	Sunderland Sınıflaması		Fibrilasyon	MUAPs (motor ünite aksiyon potansiyeli)
Nöropraksi	I	Spontan, hızlı, tam	Yok	Normal
Aksonotmezis	II	Spontan, yavaş, tam	Var	Var
	III	Spontan, yavaş ve tam olmayan	Var	Var
	IV	Spontan iyileşme yok, Cerrahi	Var	Yok
Nörotmezis	V	Spontan iyileşme yok, Cerrahi	Var	Yok

1. derece hasar: Seddon sınıflamasına göre karşılığı nöropraksidir. İlerleyen haftalar veya aylar içerisinde sinir iyileşmesi tam olark gerçekleşir. Bu tür hasarlarda sinir dokusunun bütünlüğü korunmuştur.

2. derece hasar: Endonöryum, perinöryum ve epinöryum intakttır fakat aksonlarda hasar mevcuttur. Endonöryum bozulmamış olduğu için, yenilenen aksonlar orijinal rotalarına yönlendirilir ve tam fonksiyonel iyileşme beklenebilir. Geri kazanma süresi, aksonun uç organa uzaklığına yani, yaralanma seviyesine bağlıdır. Distalde wallerian dejenerasyon gerçekleşir.

3. derece hasar: Endonöryum da hasarlanmıştır, ancak perinöryum ve epinöryum sağlamdır. Bir çok nedenden dolayı bu yaralanma derecesinde iyileşme tam olarak gerçekleşemez. Rejenerasyon sırasında nöroma oluşması veya motor lifler ile duysal liflerin karışması sık görülen bir sorundur. İlk olarak, hücre gövdelerinde nöronları tahrip edici retrograd yaralanmalar vardır. İkincisi, sağlam bir endoneurium olmadığından, aksonal rejenerasyonu engelleyici fibrozis ile iyileşme olur. Üçüncüsü, iyileşme süreleri uzun sürüp, uç organlarda ise tam iyileşme olmadan irreversible bazı değişiklikler gerçekleşebilir.

4. derece hasar: Sadece epinöryum intakt olup, endonöryum ve perinöryum hasarlıdır. Retrograd nöronal hasar ve intrafasiküler fibrozis iyileşmeyi ciddi ölçüde olumsuz olarak etkiler. Spontan iyileşme görülebilmese rağmen tedavi uygulanmadığında fonksiyonel dönüş nadirdir. Bu travmada mevcut segmentin cerrahi olarak eksizyonu ve uygun olarak sinir onarımı gerekmektedir.

5. derece hasar: Seddon'un sınıflamasına göre nörotmezise eşdeğerdir. Sinir devamlılığının tam olarak kesintiye uğradığı yaralanmalardır. Proksimalde nöroma, distalde wallerian dejenerasyon gözlenir. Tedavisi cerrahidir.

Değişik çoklu seviyelerde ve farklı derecelerde hasarın gözlemlendiği ve çoğunlukla ezici tipte yaralanmalarda gözlenen hasarlar için Mackinnon, 6. derece sinir hasarı tanımını kullanmıştır (58).

2.4.Periferik Sinir Cerrahisi

2.4.1. Tarihçe

M.Ö. 300'de ilk kez Hipokrat tarafından, periferik sinirler tendonlardan ayırt edilmiştir. Sinir kesilerinin duysal ve motor kayba yol açtığını ilk olarak bildiren Galen (MS

130-200) olmuştur. M.S. 900'de Rhazes, sinir onarımına yönelik ilk net referansı yapmıştır. Kesilmiş bir sinirde, sinir uçlarının karşılıklı olarak onarımı ilk kez Ferrara (1608) tarafından gerçekleştirilmiştir. 1975'te Cruikshank tarafından ilk kez sinir onarımı sonrasında distal ekstremité fonksiyonlarının geri döndüğü gösterilmiştir. Sinir defektlerini sinir greftleri ile onarma fikri ilk kez Philippeaux ve Vulpian tarafından ortaya atılmış, ilk klinik uygulama ise 1878 yılında Albert tarafından yapılmıştır. Bu konuda ilk başarılı sonuç ancak 20. yüzyılın başlarında Mayo Robson tarafından yayınlanmıştır. 1945'te ise Sunderland, sinir onarımlarında mikrocerrahi teknikleri tanımlamıştır (59). 1963 yılında operasyon mikroskoplarının kullanıma girmesi de sinir cerrahisi açısından önemli bir dönüm noktası olmuştur. Mikrocerrahi tekniklerin gelişmesi ile birlikte sinir cerrahisinde gözlenen önemli ilerlemelerden birisi de, 1967 yılında Bora tarafından gerçekleştirilen perinöral onarımın keşfidir (60).

2.4.2. Onarım Teknikleri

Periferik sinir yaralanmalarında onarım yöntemleri geniş bir spektrum altında incelenebilir. Uc uca onarım, uc yan onarım, defekt mevcutsa otojen sinir greftleriyle onarım, vaskülerize sinir greftleriyle onarım, otojen ven greftlerinin kullanımı, sentetik greftlerin kullanımı ve nörotizasyon gibi farklı onarım teknikleri mevcuttur. Yaralanmış periferik sinirin onarım tekniğinin planlanmasında ise sinirin fonksiyonel önemi, duyuşal ve motor liflerinin oranı, fasiküllerin sayısı ve çapı ile epinöral dokunun miktarı, yaralanmanın tipi ve sinirin yaralanma derecesi önemli rol oynar.

Taihsel olarak sinir hasarında en ideal onarım zamanı wallerian dejenerasyonun tamamlanmasının beklenmesi yani yaralanma sonrası 3. hafta olarak bilinmekte idi. Ancak Mackinnon ve diğer yazarlar yaralanma sonrası acil onarımların daha iyi sonuç verdiğini göstermiş olup bu konuda konsensus oluşmuştur (58). Transekte olmuş bir sinir, fibrozisin minimal olduğu, retraksiyonun fazla olmayıp minimal tansiyon altında onarımın mümkün olduğu ve maksimum biyolojik büyüme potansiyelinin olduğu mümkün olan en erken olan ilk birkaç gün içerisinde onarılsa ideal onarım zamanlamasından bahsedilebilir (61, 62). Daha geç dönemlerde ise proksimal ve distal sinir segmentlerinde retraksiyon ve sinir uçlarında skar dokusu gelişir ve onarım sırasında genellikle gerginlik söz konusudur. Denervasyon süresinin 18-24 aya kadar uzadığı durumlarda kas dokusunda geri dönüşümsüz değişiklikler geliştiği ve sinir onarımı sağlansa bile motor fonksiyonların geri dönmediği bilinmektedir (63).

Cerrahi sırasında sinir bütünlüğünün korunmuş olduğu durumlarda eksternal veya internal nöroliz dekompresyon amaçlı bir seçenek olarak düşünülmelidir. Lezyon bölgesinde sinir ortaya konduktan sonra özellikle gerilme veya basıya bağlı yaralanmalarda bütünlük bozulmamışsa çevre dokulara olan yapışıklıklar ortadan kaldırılarak eksternal nöroliz yapılır. Eksternal nöroliz skar dokusunun neden olduğu yapışıklık ve bası nedeniyle ortaya çıkan duysal ve motor defisitler yanında skar dokusunun rejenere aksonların büyümesini geciktirebileceği ve sinirin iyileşme hızını azaltabileceği düşüncesi ile uygulanmaktadır.

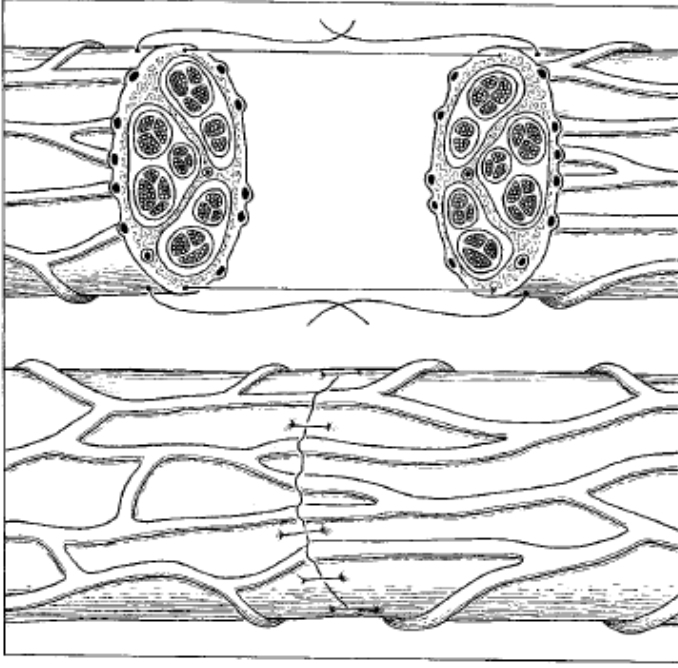
Burada sinir dokusu çevre dokudan tamamıyla ayrılmaktadır. Sinirin hasarlanma yerinde epinöryumu deforme ise, devamlılığı kaybolmuşsa ve fibrotik bir tabaka ile sarılmışsa internal nöroliz yapılmalıdır. Fonksiyonel sinir fasiküllerini fonksiyonel olmayan fasiküllerden ayırt etmek ve fonksiyonel olmayan liflerin yeniden fonksiyonel hale getirilmesi için internal nöroliz uygulanmaktadır. Parsiyel sinir yaralanmalarında bir kısım sağlam fasiküllerin yanında yer alan skar ile çevrili fonksiyonel olmayan ve nonkozaljik ağrıya yol açan lifler için de uygulanmaktadır.

Sinir onarım teknikleri, direkt onarım teknikleri, greftle onarım teknikleri ve nörotizasyon teknikleri olarak sınıflandırılabilir. Direkt onarım tekniklerinde birkaç farklı onarım yöntemi ve greftle onarım tekniklerinde ise kullanılan greft materyalinin türüne göre farklı metodlar bulunmaktadır.

a) Direkt onarım teknikleri

Yaralanma sonrası minimal defekte sahip sinirlerin onarımında kullanılır. uc uca ya da uc yan onarım tercih edilebilir. proksimal ve distal sinir segmentlerinin yaralanma zonunda iyi kanlanıyor olması ve bu kanlanan segmentlerin arasındaki defektin 2.5 cm den az olması gerekir (64). Onarım hattında minimal tansiyon olması gerekir.

Epinöral onarım: En sık kullanılan onarım yöntemidir. Dikişler proksimal ve distal ucta bulunan sinirin perinöryumundan geçer (**Şekil 2.6.**). Sinir segmentinin kalınlığına göre sütür materyali seçilir ve yuvarlak iğne tercih edilir. Dikiş sayısı sinir uçlarını yaklaştıracak ve gerginlik yaratmayacak şekilde, mümkün olan en az sayıda olmalı ve fasiküller dikiş aralarından çıkmamalıdır.

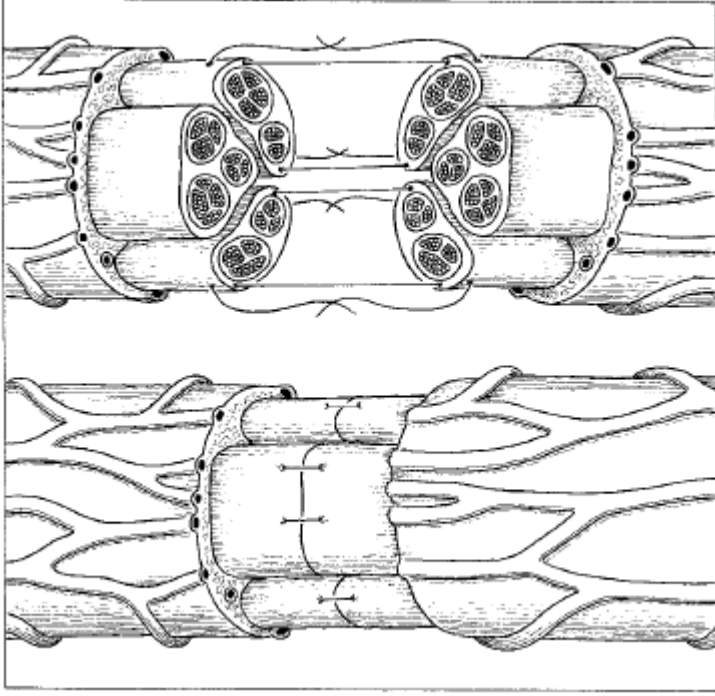


Şekil 2.6. Epinöral sinir onarım. (G: *Nerve Injury and Repair*. New York: Churchill Livingstone, 1988, pp 199-200.)

Sinir onarım yöntemleri arasından en basit olanı ve kısa sürenidir. En önemli avantajı sinir içi yapılarda suture kullanılmadığı için intranöral fibrozis minimumdur. En önemli dezavantajı ise, eş fasiküllerin her zaman karşılıklı gelmemesidir. Yapılan araştırmalar fasiküller arasında açıklık, üst-üste binme ve katlanma olmasının başarısızlığa yol açtığını göstermektedir (65).

Fibrin yapıştırıcı, epinöral onarımın bir tamamlayıcısı veya alternatifi olarak kabul edilebilir ve çoğu kişi tarafından kullanımı hızlı ve kolaydır. Birçok çalışma, fibrin yapıştırıcısının suture tamirine eşdeğer olduğunu ve boşluklara karşı direnci artırabildiğini göstermiştir (66, 67).

Perinöral (fasiküler) onarım: İlk kez 1967 yılında Bora tarafından tanımlanmıştır (60). Fasiküller arası eşleşmeyi sağlayabilmek için eş fasiküllerin birbirine dikilmesi amaçlanır yani intranöral onarım mevcuttur (**Şekil 2.7.**). Bu yöntemde sinirin içindeki fasiküller teker teker iki ile dört adet suture yardımı ile onarılır. Duysal fasiküler liflerin yanlış eşleşme sonucu onarımından sonra oluşacak fonksiyon kayıpları kortikal yeniden tanımlama ile tolere edilebilmektedir. Ancak mikst bir sinirde fasiküler onarım yapılacaksa ve eğer duysal fasiküller motor fasikülleri ile eşleştirilip onarılsa fonksiyon kaybı kaçınılmazdır. Bu nedenle intranöral fasikül anatomisine dikkat etmek gereklidir.

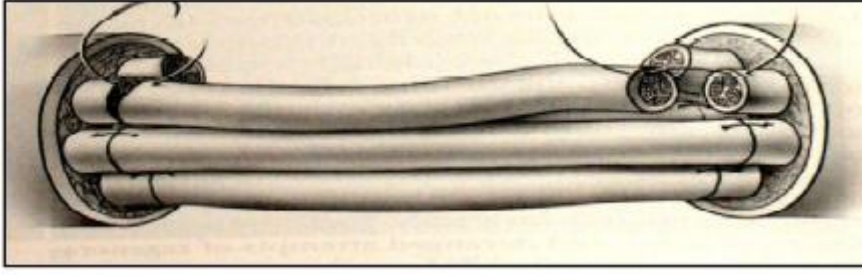


Şekil 2.7. Grup fasiküler onarım (G: *Nerve Injury and Repair*. New York: Churchill Livingstone, 1988, pp 199-200.)

Bu tekniğin avantajı fasiküllerin teker teker doğru eşlenerek onarılması yani selektif onarıma izin vermesidir; dezavantajı ise intranöral suture ile yabancı cisim kullanıldığı ve intranöral diseksiyon uygulandığı için fibrozis olasılığının artmasıdır. Ayrıca epinöral onarıma göre uygulama süresi artar. Yapılan çalışmalarda epinöral ve perinöral dikiş tekniklerinin birbirine üstünlüğü olmadığını göstermektedir (68).

b) Greft ile onarım teknikleri

Anatomik devamlılığını yitirmiş veya anatomik devamlılığı olsa da fonksiyonel devamlılığı olmayan sinirlerde oluşan nöroma veya hasarlı sinir bölümü eksize edilip proksimal ve distalde ki kesik sinir uçlarının cerrahi sırasında karşı karşıya getirilemediği veya primer onarım halinde gerilme oluşacağı durumlarda greft kullanılması gereklidir (**Şekil 2.8.**).



Şekil 2.8. Greft kullanılarak sinir onarımı

Segmentlerin arasındaki defektin 2.5 cm den fazla olduğu durumlarda genellikle greft gereklidir (64). Tansiyon altında primer sinir onarımın mümkün olmadığı durumlarda, otojen sinir greftleriyle onarım altın standarttır (62, 69). Bununla birlikte, otolog sinir greftlerinin kullanımı donör saha morbiditesi, iki anastomoz bölgesinin gerekliliğini, artan operasyon süresinden dolayı başka seçenekleri araştırmayı haklı kılar (69). Emilebilirliği, donör bölgesi morbiditesinin olmaması ve aksonal kaçış olmaması, sinir kanallarının kullanımını gündeme getirmiştir. Bu sinir kanalları biyolojik ya da sentetik olabilir (**Tablo 2.2.**).

Tablo 2.2. Sinir grefti için seçenekler

Sinir
otogreft
allogreft
Biyolojik kanallar
ven
arter
Sentetik kanallar
kollajen
poliglikolik asit
kaprolakton

Sinir greftleri distal sinir ucu gibi davranır. Bir süre sonra sinir greftinde Wallerian dejenerasyon olur, geriye aksonal rejenerasyon için gerekli bağ dokusu iskeleti kalır. Bunun için Schwann hücreleri canlılığını sürdürmeli ve yeterli revaskülarizasyon olmalıdır. Greft içerisindeki aksonlar dejenere olur ancak Schwann hücrelerinin bazı greftlerde yaşayabildiği gösterilmiştir. Schwann hücreleri dejenere olsa bile geride kalan bazal lamina canlılığını

sürdürür ve vaskülarizasyon yeterli seviyeye geldiğinde tekrar Schwann hücresi oluşabilir. Schwann hücreleri aksonal rejenerasyon için gerekli sitokinleri salgırlar. Sinir greftinin damarlanması posoperatif 3. günde başlar. İlk zamanlarda greft materyali proksimal ve distal sinir ucundan beslenir. Bir süre sonra ise çevre dokulardan difüzyon yoluyla da beslenmeye başlar. Greftin uzunluğu ve çapı başarıyı etkiler çünkü boyu uzun ve çapı 5 mm'den daha geniş olan greftlerin orta kısımlarında ki revaskülarizasyon yetersiz olacağından santral nekroz gelişebilir. Greftin yaşaması için optimal çapı 5 mm'den küçük olmalıdır. İdeal greft çapı 2-3 mm'dir. Bu teknikte greftlenecek sinir uçları iyi ortaya konulmalı, eğer oluşmuşsa sinir uçlarındaki nedbe dokuları eksize edilmelidir. Proksimal ve distale doğru minimal sağlam sinir dokusu eksizyonu yapmak koşulu ile nedbe dokuları temizlenir. Fasiküler anastomoz yapılacaksa ayrıca epinöryum bir miktar eksize edilmeli ve fasiküller ortaya konulmalıdır. Burada da epinöral veya fasiküler onarım söz konusudur. Sinir greftleri hesaplanan uzunluktan %10-20 daha uzun kesilmelidir. En uzak noktadaki ve derindeki fasikülden başlamak üzere 10/0 monofilaman emilemeyen naylon suturelerle greft proksimal ve distal fasikül grubuna suturelenir. Genellikle 1 yada 2 suture yeterli olur. Başarılı bir greftleme için anastomoz gergin olmamalı, greft uçları mümkün olduğunca karşılıklı gelmelidir.

c) Nörotizasyon

Primer onarım veya greft ile tamirin mümkün olmadığı yaralanmalarda sağlam bir sinir kesilir ve sinirin proksimal ucuyla hasarlı sinirin distal ucu arasında anastomoz yapılır. Kesik sinirin proksimalinden gelmesi gereken akımın başka bir sinirden sağlanması işlemidir. Bu tür cerrahide amaç belirli kas gruplarına fonksiyon kazandırabilmektir. Fonksiyonlarda ilerleme olması için hedef organla donör sinirin uyumlu hale gelmesi gerekir. Nörotizasyondaki distal elemanlar için kullanılan donör sinirler arasında interkostal sinirler, hipoglossal sinir, frenik sinir, uzun torasik, torakodorsal ve medial pektoral sinirler bulunmaktadır (70).

2.5. Sinir Dejenerasyonu ve Rejenerasyonu

Sinir hasarından sonra, ilgili sinir hücresinde ve sinirin hedef dokularında bir dizi metabolik ve morfolojik değişiklikler gözlenir. Bu fizyopatolojik değişiklikler sinir proksimali, distali, ilgili kasile ona ait motor son plak, duyu reseptörler ve serebral kortekste gözlenir.

Periferik sinir yaralanması sonrasında aksonların hem proksimalinde hem de distalinde dejenerasyon gözlenir. Bu süreç sinirin proksimalinde ve distalinde ayrı ayrı incelenebilir (71). Ayrıca MSS'de de hücre ölümüyle sonuçlanan bazı değişiklikler görülür (72). Sinirin proksimal tarafındaki nöron gövdesi ve fibrillerdeki hasar, yaralı segmentin hücre gövdesine yakınlığına ve travmanın şiddetine bağlıdır. Santral nöron kaybı, proksimal hasarlarda daha fazladır. Ayrıca kutanöz duyu afferenetleri gibi bazı nöron gruplarının diğerlerine göre periferik sinir hasarına daha duyarlı oldukları gösterilmiştir (73, 74). Özellikle fonksiyonel bağlantının koptuğu son organla yeniden bağlantı oluşmazsa yaralanmanın belirgin bulgularından biri olan proksimal segment aksonlarının çaplarında küçülme oluşur. Buna bağlı olarak sinir iletim hızı azalır. Rejenerasyon döneminde aksanal çapta artış olur ancak hiçbir zaman hasarlanmadan önceki boyutlarına erişmez. İyileşme döneminde aksonlarla hücre gövdelerinin iyileşmesi kesinlikle birbirine bağlıdır. Fonksiyonel periferik bağlantı olmadan hiçbir zaman hücre gövdesi tamamen iyileşmezken aksonların çapının büyüklüğü hücre gövdesinin iyileşmesine bağlıdır (75). Sinir yaralanmasını takip eden ilk 6 saat içinde hücre gövdesinde değişiklikler gözlenmeye başlar. Nükleus periferik yerleşir, hücrenin kendisi, çekirdek ve çekirdekçik büyür. Hücre periferine doğru Nissl granülleri göç eder, endoplazmik retikulum pürüklü bir yapıya döner ve daha sonra parçalanıp yayılır. Bu değişiklikler zincirine "kromatoliz" denir. Hücre tamir mekanizmalarını arttırmak için protein sentezi ile RNA konsantrasyonu artar. Hücrede nükleik asitlerin ve lipidlerin sentezi için gerekli olan glikoz-6-fosfat dehidrojenaz enzim aktivitesinde de artış gözlenir (76, 77). Hücre membran proteinleri ve Growth-Associated Proteins (GAP) büyüme faktörleri sentezinde artış olur. Eş zamanlı olarak perinöral glial hücrelerin etkili proliferatif cevabı olur ki çoğu zaman kromatolizisin bir işareti olarak bilinir. Glial hücre gelişimi muhtemel iyileşme evresinde siniri korumak için etkilenmiş sinir ve kesilmiş sinaptik bağlantıya doğru gelişir.

Travma seviyesinin proksimaline bakıldığında, bu bölgedeki aksonlarda bir kaç internodal segment boyunca ilerleyebilen bir dejenerasyon olduğu görülür. Meydana gelen bu olaya "retrograd dejenerasyon" adı verilir ve bu segmentte endonöryum boş bir tüp haline gelir. Takip eden bir kaç gün içerisinde, bu segmentte distale doğru ilerleyen terminal ve kollateral aksonal tomurcuklanmalar meydana gelir. Aksonal 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. Rejenere olan aksonal tomurcukların uç kısımlarına ise “büyüme konisi” adı verilir. Büyüme konisinin büyüme ve gelişme için gerekli çok sayıda veziküller içerdiği bilinmektedir. Büyüme konisi, sivri uç şeklinde (filopodia) veya membranlan geçecek şekilde (lamellopodia) hareket edebilir (78).

SC kolonları ve SC bazal laminası, büyüme ve hareketin etkin bir şekilde gerçekleşmesi için uygun bir ortam sağlarlar. “Wallerian dejenerasyon” ise, distal sinir segmentindeki aksonlarda ve miyelin kılıfta meydana gelen hücresel olaylardır. August Waller isimli araştırmacı tarafından 1950’de tanımlanan dejenerasyon, hücre gövdesi ile distal sinir segmenti arasındaki bağlantının kaybolmasına bağlı olarak gelişen sürecin yapısal ve fonksiyonel bütünlük kaybı ile karakterizedir. Makrofajlar ve SC’leri bu alandaki akson ve miyelin kılıfı fagosite ederler. Nörofilamentöz yapılar ve mikrotübüller gibi hücre iskeletini oluşturan yapılar granüler ve amorf yapılar haline dönüşürler.

Aksonlar içerisinde artan Ca^{2+} konsantrasyonunun, dejenerasyon sürecini başlatan mekanizma olduğu düşünülmektedir. Normalde akson ile endonöral ortam arasındaki kalsiyum konsantrasyonu farkı, aktif kalsiyum pompası sayesinde dengede tutulmaktadır ve hücre içindeki düşük kalsiyum seviyesi korunmaktadır. Buna rağmen aksonal hasar oluştuğunda artan hücre içi kalsiyum, proteazların aktivasyonuna yol açarak akson içerisinde proteolizi başlatmaktadır. Dejenerasyon sürecinde aksonun internodal bölgesinde segmental miyelin kaybı ortaya çıkmaktadır. Parçalanmış miyelin ki SC’leri tarafından yapılır, daha sonra makrofajlar tarafından fagosite edilerek ortamdan uzaklaştırılmaktadır. Aksonotomi sonrası SC’si nükleusu daha yuvarlak ve belirgin bir görünüm kazanırken, sitoplazma nispeten daha saydam bir hal almaktadır. Travmadan sonra ilk 24 saatte SC’si proliferasyonu başlar ve proliferen olan SC’leri “Büngner bantları” adı verilen longitudinal dizilimler gösterirler. Bu hücreler aksonal tomurcukları içine alarak, gelişen rejenere aksonların çevresinde bir myelin kılıf meydana getirirler. Aksonlar için fiziksel bir konduit oluşturmaları yanında, aksonal gelişmeyi destekleyen ekstrasellüler proteinleri salgılamak görevini de üstlenmişlerdir. Yaralanma sonrası proksimal ve distal sinir güdükleri arasında gerçekleşen kimyasal ve hücresel reaksiyonlar, sinir rejenerasyonunun kalitesi açısından çok önemlidir. Bu alanda kan hücreleri ve makrofajları içeren eksuda, aralığı doldurarak fibrin pıhtı oluşumunu sağlamaktadır. Takip eden günlerde de kapillerlerin ve epinöral kökenli fibroblastların bu aralığa göçü gözlenir ve burada rol alan fibroblastların proliferen olmaları oldukça uzun zaman alır, kollajen depolanması proliferen fibroblast ve SC’leri tarafından gerçekleştirilmektedir.

Cajal 1905 yılında, distal sinir segmentindeki bazı maddelerin rejenere olan sinir liflerini kendilerine yönlendirdiğini gözlemlemiştir. Bu olay “Nörotropizm” olarak adlandırılır. Sorumlu olan faktörler, prolifere olan SC'leri tarafından sentezlenen ve hücrel adezyon molekülleri (CAM) olarak adlandırılan bir takım molekülleridir. Moleküllerden bilinen en belli başlıcaları L1, N-CAM (nöral hücre adezyon molekülü), N-caderin ve Po proteindir. Bu moleküllerden Ncaderin dışında kalanlar, rejenere aksonlar ile SC kolonları arasındaki temasın sağlanmasından sorumludur. N-caderin SC'leri üzerinde düzenleyici etki gösterir ve aksonlar ile SC'leri 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 (79). SC ' leri tarafından üretilen bazal membran ise, tip IV kollajen matriks içerisinde laminin gibi çok güçlü bir adezyon molekülü içermektedir. Bu hücrel adezyon moleküllerinin tümünün sentezi, özellikle dejenerasyon sırasında oluşan demiyelinizasyon evresinde artmaktadır (80).

2.6. Sinir Rejenerasyonu Üzerine Etkili Büyüme Faktörleri

Sinir hasarını takiben sinir aksonlarının canlılığını sürdürmesinde ve sinir iyileşmesinde etkili birçok endojen büyüme faktörleri mevcuttur. Sinir büyüme faktörü (NGF), beyin kaynaklı büyüme faktörü (BDNF), nörotropin-3 ve nörotropin 4/5 gibi nörotropinler ile silier nörotrofik faktör (CNTF), lökemi inhibitör faktör (LIF) ve interlökin-6 (İL-6) gibi nöropoetik sitokinlerle birlikte ‘nörotrofik faktörler’ olarak isimlendirilmektedir (44, 81).

Bunlardan en çok bilineni ve üzerinde çalışılanlardan biri ve ilk olarak tanımlananı NGF' dir. Sinir hasarı sonrası NGF, makrofaj, SC ve fibroblastlardan salgınır. NGF salgınarak sinir rejenerasyonunda kilit rol oynayan SC' lerin yaralanma alanına göç etmelerini ve oradaki aksonlara yapışmalarını sağlayan bir kemotaktik faktör olarak rol oynar (53, 81, 82). NGF' nin hücrenin ekstraselüler matriks proteinleri ile bağlantısını kurmakla görevli olan fibronektin adlı proteinle birlikte kullanılması durumunda motor nöron iyileşmeside etkili olduğu gösterilmiştir (83).

Sinir rejenerasyonu üzerinde etkili diğer bir faktör beyin kaynaklı büyüme faktörü (BDNF)' dir. Moleküler yapısı NGF ile benzerlik gösterir. BDNF' nin siyatik sinir hasar modellerinde kollejen tüpler ile birlikte kullanılması ile sinir rejenerasyonunu artırıcı etkilerinin olduğu gösterilmiştir. (84) Bir diğer rejenerasyon üzerinde etkili olan nörotropin-3

ve nörotropin-4/5 ise yapısal olarak BDNF' ye benzer ve hasarlı sinir hücresinde apoptozu önleyici mekanizmalarda rol oynayan nörotrofik faktörlerdir. Spinal kord hasarlarında nörotropin-3 ün; in vitro ortamda ise nörotizasyon prosedürlerinde nörotropin-4/5' in sinir rejenerasyonu üzerine olumlu etkileri olduğu gösterilmiştir (85, 86).

Siliyer nörotrofik faktör (CNTF), SC'lerde yüksek düzeylerde bulunan bir nörotrofik faktördür. CNTF, yaralanma sonrası nöromuskuler aparatta konsantrasyonu artan, nörojen kaynaklı miyojenik bir faktördür. Çalışmalarda, yaralanma sonrası CNTF' nin ortamda konsantrasyonunun hızla artarak, aksonal büyümeyi hızlandırdığı ve motor-nöron uc plağının ölümünü engellediği gösterilmiştir. CNTF' nin terapötik amaçlı kullanımı ile kaslarda denervasyona bağlı atrofinin azaldığı gösterilmiştir (44).

Bir diğer nörotropi faktör olan fibroblast büyüme faktörü (FGF), SS ve PSS' de astrositler ve mikrogial hücreler tarafından salınan miyojenik etkili bir proteindir. Asidik (aFGF, FGF-I) ve bazik (bFGF, FGF-II) tipleri vardır (87, 88). Sıçan siyatik sinirinde oluşturulan ezilme tarzı hasarda, uygulanan tek veya tekrarlanan doz aFGF' nin sinir rejenerasyonunda etkili olduğu gösterilmiştir (87). FGF-II' nin, SC' ler üzerinde mitojenik etki göstererek indirekt olarak sinir rejenerasyonuna katkısı olduğu gösterilmiştir (89).

İnsülin benzeri büyüme faktörlerinin (IGF I ve II), lokal olarak uygulanmaları ile sinir rejenerasyonunun arttığı gösterilmiştir (90). Sıçan siyatik sinir hasarı modeli uygulanan bir çalışmada, osmotik pompa ile yapılan ve tekrarlanan FGF I infüzyonu ile retrograd olarak hücre gövdesine taşınan FGF I' in hücre rejenerasyonda etkili olduğu gösterilmiştir (91, 92). Başka bir çalışmada ise FGF-II' nin hem motor hem de duysal nöronların rejenerasyonu üzerine olumlu etkileri olduğu gösterilmiştir (93).

TGF- α ve TNF- β , SC ve makrofajlar tarafından salınır. Bu faktörler bir yandan Wallerian dejenerasyonu hızlandırırken, aynı zamanda SC' lerin çoğalmasını sağlayarak rejenerasyona katkıda bulunurlar (94). Sinir iyileşmesinde TNF- β uygulaması bazı çalışmalarda denenmiştir. İn vitro ortamda inkübe edilen TNF- β ile rejenere olan akson sayısının arttığı ve bu artışın antifibrotik etkileri ile alakalı olduğu gösterilerek, antibibrotik mekanizmaların sinir iyileşmesi üzerindeki rolleri önem kazanmıştır (95).

Vasküler endotelial growth faktör (VEGF), sinir rejenerasyonu için üzerinde çalışılan bir diğer faktördür. VEGF' nin pelvis bölgesinde bulunan ganglionlardan elde edilen hücre kültürleri üzerine olumlu etkileri olduğu gösterilmiştir (96). Sondell ve ark. bu sefer servikal

ganglionlardan elde ettikleri hücre kültüründe, VEGF' nin aksonal büyümeyi indüklediği, nöronlar ve SC üzerinde de mitojenik etkili olduğunu göstermişlerdir (97).

Trombosit kaynaklı büyüme faktörünün (PDGF), tam kat kesi ya da ezilme tarzı sinir yaralanmalarından sonra sinirde konsantrasyonunun artarak SC' ler üzerinde mitojenik etkiye sahip olduğu ve aksonlarla SC arasındaki ilişkiyi sağlamlaştırdığı gösterilmiştir (98). Welis ve ark. ise periferik sinir defekti modelinde PDGF ve IGF-I kombinasyonunun aksonal rejenerasyonu logaritmik olarak arttırdığını göstermiştir (99).

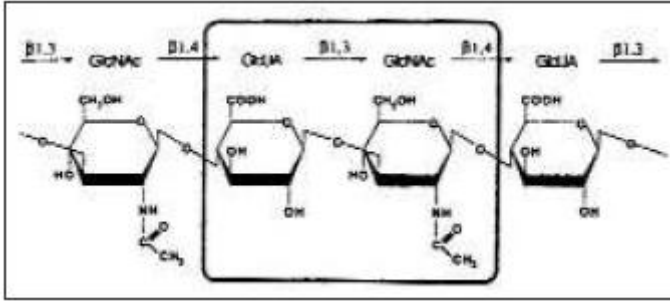
Sinir iyileşmesi üzerinde epidermal growth faktör de (EGF), çalışılan proteinlerden biri olup, sinir hasarında ortamda konsantrasyonu artmasına karşın, yapılan sinir defekti modelinde uygulanması ile rejenerasyona katkısı gözlemlenmemiştir (100).

Hücre dışı matriks proteinleri rejenerasyonda hücreler arasındaki ilişkinin sağlanması için gerekli olan glikoproteinlerdir. Fibronektin ve laminin gibi matriks proteinleri SC'lerinin bazal membran yapısında bulunan ve nörit oluşumunda önemli görevleri olan glikoproteinlerdir (31). Sinir iyileşmesi üzerine etkili büyüme faktörleriyle ilgili çalışmalar da bunların rekombinan formları kullanılmıştır, ama insan amnion sıvısının anastomoz sonrası sinir onarım hattına lokal olarak uygulanmasının sinir rejenerasyonunu artırdığı saptayan Özgenel ve arkadaşları, bu etkiyi insan amnion sıvısı içerisinde ki NGW, IGF ve FGF ile fibronektin ve laminin gibi ekstraselüler makromoleküllere bağlamışlardır. Tek doz uygulanan hyalüronik asit solüsyonunun da benzer etkileri gösterdiğini belirtmişlerdir.

2.7. Hyalüronik Asit

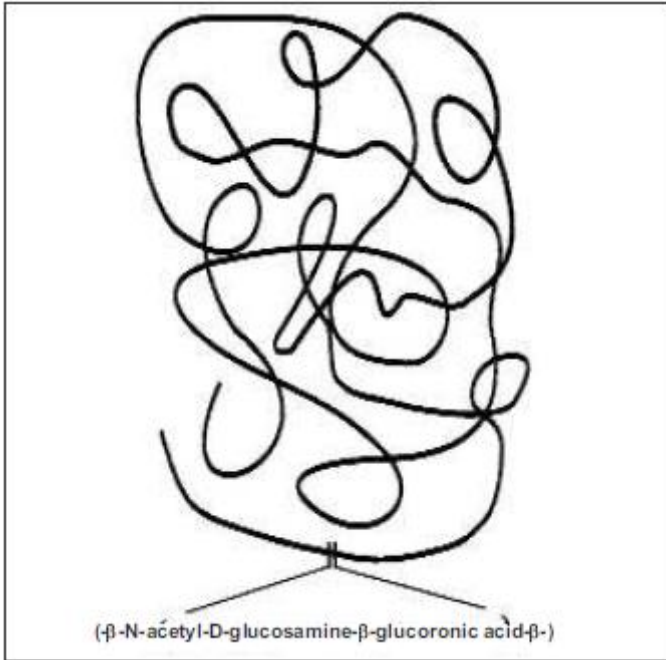
2.7.1. Genel yapısı ve özellikleri

Hyalüronik asit (HA), özellikle bağ dokusunun ekstraselüler matriksinde bulunan, yüksek molekül ağırlıklı, negatif yüklü lineer bir polisakkarittir (101). Birbirine β 1.3 -1.4 glikozid bağlarıyla bağlı, tekrarlayan N-asetilglukozamin ve D-glukuronik asit zincirlerinden oluşmaktadır (**Şekil 2.9.**). Ortalama molekül ağırlığı 0.1-10 milyon Dalton olan bu madde yüksek molekül ağırlığı, polianyonik karakteri ve dallanmayan zincir yapısından dolayı özel bir reolojik karaktere sahiptir (102).



Şekil 2.9. Hyalüronik asidin kimyasal yapısı

Sudaki derisini %0.025'in üstüne çıktığında sistem matris yapısına dönmekte; 9 %0.1-1 deri- şimlerdeki sulu çözeltisi de viskoelastik özellik göstermektedir (101). Bu özellik ortamın pH'sı na ve elektrolit düzeyine bağlı olarak değişir. pKa değeri yaklaşık üç civarındadır ve pH'nın değişimi, HA zincirinin iyonizasyon derecesini değiştirir. Sulu öçzeltide HA molekülü, hidrofobik kısımlarının biraraya gelip topaklanmasıyla, çapı yaklaşık 200 nm civarında çöreklenmiş bir yapıya dönmektedir (**Şekil 2.10.**). Fizyolojik pH ve tuz varlığında bu yapının çapı 500 nm'ye ulaşmaktadır. Su moleküllerinin bu yapı içinde mekanik olarak tutulduğu; polisakkarit yapısıyla herhangi bir kimyasal etkileşime girmediği bildirilmiştir. Molekül hacmi, hidrate olduğu zaman kuru duruma göre yaklaşık 10.000 kat büyür. Dokular da herhangi bir inflamasyonla beraber ödem oluşmasının da bundan kaynaklandığı belirtilmektedir.



Şekil 2.10. Hyalüronik asidin yapısı

HA, hayvansal kaynaklardan ya da bakterilerden doğrudan elde edilir. Elde edildiği hayvansal kaynaklar horoz ibiği, omurilik, deri ve eklem sıvısıdır. Diğer hayvansal kaynaklara göre yüksek oranda HA taşıması nedeni ile en fazla kullanılan kaynak horoz ibiğidir. Mikroorganizmalardan fermentasyon yoluyla elde edilen HA yüksek saflıktadır. Moleküler boyutu elde edildiği kaynağa göre değişmektedir. Ticari olarak üç değişik molekül ağırlığına sahip HA bulunmaktadır. Bunlar, yüksek molekül ağırlıklı (10 milyon dalton), orta molekül ağırlıklı (500 bin-800 bin dalton) ve düşük molekül ağırlıklı (160 bin-240 bin dalton) HA olarak adlandırılır. HA'nın moleküler yapısında bazı değişiklikler yapılarak, biyolojik ortamdaki uyumu ve parçalanabilir özelliği değişmeden, hem mekanik hem de kimyasal olarak daha dirençli HA türevleri elde edilmiştir (102).

2.7.2. Hyalüronik asidin organizmadaki işlevi

Kimyasal olarak, glikozaminoglikan (GAG) adı verilen, bağ dokusu proteinleri grubunun (HA, kondroitin, kondroitin-4 sulfat, kondroitin-6 sulfat, heparan sulfat, heparin, keratan sul- fat-1, keratan sulfat-2) en basit ve sulfat içermeyen tek üyesidir. En fazla yumuşak bağ doku- sunun ekstrasellüler matriksinde olmak üzere, omurgalıların tüm organlarında mevcuttur. Me- melilerde en fazla deride bulunur. İnsan derisinde bulunan HA miktarı yaklaşık beş gram ci- varındadır ve bu değer insan organizmasındaki HA miktarının üçte birine karşılık gelmekte- dir. İnsan kan serumunda en düşük düzeyde bulunmaktadır. Sağlıklı genç insanlardaki plaz- ma düzeyi 20-40 µg/mL kadardır. Farelerde yapılan bir çalışmada organizmada bulunan HA'nın %50'sin den fazlasının de ride bulunduğu gösterilmiştir.

HA bağ dokusunda, ekstrasellüler matriksin en önemli ve temel elemanıdır. Gözün vitröz sıvısında, hyalin kıkırdakta, eklem sıvısında, dermis ve epidermiste yer almaktadır. Vitröz sıvıda hacim arttırmakta, tendonlar ve kaslarda kaydırıcı olarak görev yaparak eklemlere kayganlık vermekte, omurganın sağlamlığını arttırmakta ve göbek kordonu içinde anne ile fetüs arasında ilişki sağlamaktadır. Hücre motilitesi, hücresel proliferasyon, morfogenezis, embriyonik gelişim, kanser metastazı ve inflamasyonda düzenleyici rolleri vardır.

Diğer doğal ve sentetik polimerlere göre çok daha fazla su tutma kapasitesine sahiptir. HA, dokuların hidrasyonu ve nemlenmesinde, dokulardan madde geçişinde ve farklılaşmasında önemli rol oynamaktadır. Bu nedenle ortopedi, romatoloji, oftalmoloji, dermatoloji ve plastik cerrahide kullanılmaktadır.

HA sentezi, özellikle fibroblast gibi hızlı proliferen olan hücrelerin plazma membranında gerçekleşir. Bu sentezin hızı, hormonlar, yaş ve çevresel faktörlerle kontrol edilir. Sentezlenen HA, ya lokal olarak parçalanır, ya da lenf dolaşımı ile dokulardan genel kan dolaşımına katılır. Sağlıklı, genç bir insanda serum ve plazmadaki düzeyi kandan uzaklaştırılmasının ve parçalanmasının azalmasına bağlı olarak yaşla artmaktadır. Dolaşan HA'nın çok küçük bir kısmı böbrek ve dalakta metabolize olur. Asıl metabolize olduğu yer karaciğerdir. Karaciğer endotel hücreleri HA'nın endositozu için özel reseptörler taşır. Endositoz sonrası HA, lizozoma aktarılır ve enzimler (hyaluronidaz, beta-glukuronidaz, beta-N-glukuronidaz) tarafından glukuronik asit ve N-asetilglukozamine parçalanır. İnsanda bir günde en fazla 350 mg HA'nın metabolize olduğu gösterilmiştir. HA'nın kandaki yarılanma ömrü 3- dakika, deri ve eklemlerdeki yarılanma ömrü yaklaşık 12 saat; gözün anterior kamarasındaki yarılanma ömrü 1-1.5 saat ve vitröz bölgede ise yarılanma ömrü 70 gündür. Kıkırdak dokusundaki yarılanma ömrü ise bir ile üç hafta arasındadır.

Akut stres durumlarında (şok, sepsisemi vs.) kan hacmini sabit tutabilmek ve dolaşım kollapsını önlemek için, kandaki HA seviyesinde hızlı bir artış olur. Ayrıca karaciğer ve böbrek hastalıklarında, romatoid artrit ve bazı kanserlerde de HA miktarı yükselir. HA, kanda basit tekniklerle saptanabilir. Bu nedenle bazı hastalıkların tanısında belirteç olarak kullanılmaktadır. Bazı karaciğer hastalıkları, sepsis, greft rejeksiyonu, psöriyazis ve skleroderma gibi inflamatuvar hastalıkların tanısında HA'nın serum düzeyindeki yükseklikten faydalanılmaktadır. Tümör hücrelerinde de yüksek miktarda HA bulunduğu ve tümörün invazifliğiyle doğru orantılı olarak seviyesinin arttığı bildirilmiştir.

2.8. Traneksamik Asit

2.8.1. Traneksamik asidin tarihçesi

Dünya çapında 1960'lerden bugüne kadar kanama kontrolü için güvenle kullanılan bu ilaç ilk olarak 1966'da tanımlanmıştır (103, 104). Traneksamik asit (TA) kullanımıyla ilgili ilk klinik yayın menstrüel kanama kontrolü üzerine 1968'de yayınlanmıştır. Menstrüel kanamayı azaltmada güvenilir ve etkin olduğuna dair birçok klinik yayın mevcuttur. Hemofili hastalarında diş çekimi sonrası kanamanın kontrol altına alınması ile ilgili kullanımı ise 1972'de tanımlanmıştır. 1970'lerde yapılan çalışmalarla TA'nın kanama kontrolü amacıyla kullanımı bir çok klinik koşul için uygun bulunmuştur. Bu klinik koşullar; pediatrik üriner trakt cerrahileri, rüptüre intrakraniyal anevrizmalar, oral cerrahiler, jinekolojik cerrahiler,

herediter anjiyoödem tedavisi, üst gastrointestinal hemorajileri ve travmatik hifema üzerinedir (105).

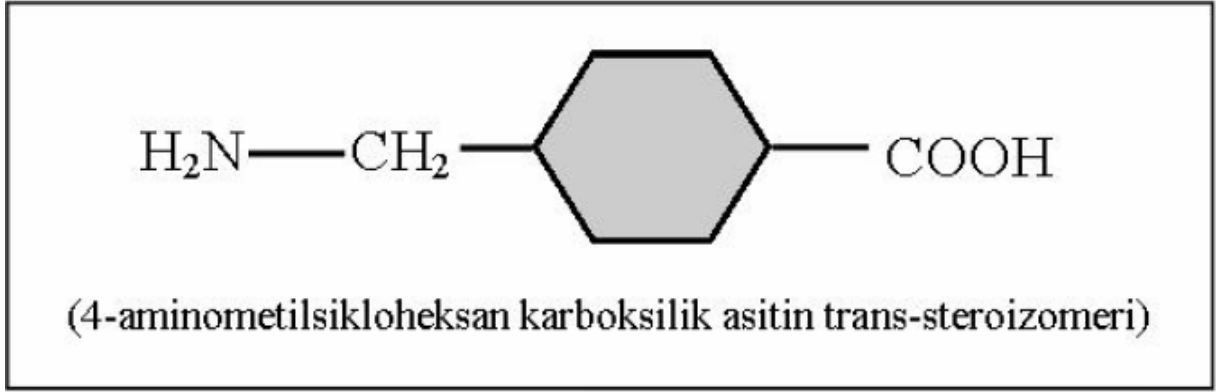
TA kullanımı son 20 yıl içinde hemofililer, vWF eksikliği, refrakter trombositopeniler ve disfonksiyonel uterin kanama gibi geniş bir uygulama alanına yayılmıştır.

2.8.2. Kimyasal yapı ve farmakoloji

TA, aynı anda plazminojen aktivasyonunu ve plazmin etkinliğini inhibe eden antifibrinolitik bir ilaçtır. Antifibrinolitik etkiyi; yeni pıhtı formasyonu oluşturma yolundan ziyade oluşan pıhtının bozulmasını engelleyerek gösterir. Traneksamik asit, plazminojen aktivasyonunu ve plazmin etkinliğini inhibe eden küçük bir moleküldür (**Şekil 2.11.**). Plazminojen üzerindeki lizin bağlama bölgelerini işgal ederek plazminojenin fibrin üzerindeki lizine bağlanmasını engeller (**Şekil 2.12.**) Bu olay plazminojenin plazmine dönüşümünü azaltır. Benzer şekilde, dolaşımdaki plazmin üzerindeki lizin bağlama bölgelerinin de blokajı fibrine bağlanmayı engeller ve bu şekilde oluşan pıhtının çözünmesi engellenmiş olur. TA aynı sınıftan ve eski bir ilaç olan aminokaproik asitten laboratuvar ortamında 10 kat daha güçlüdür.

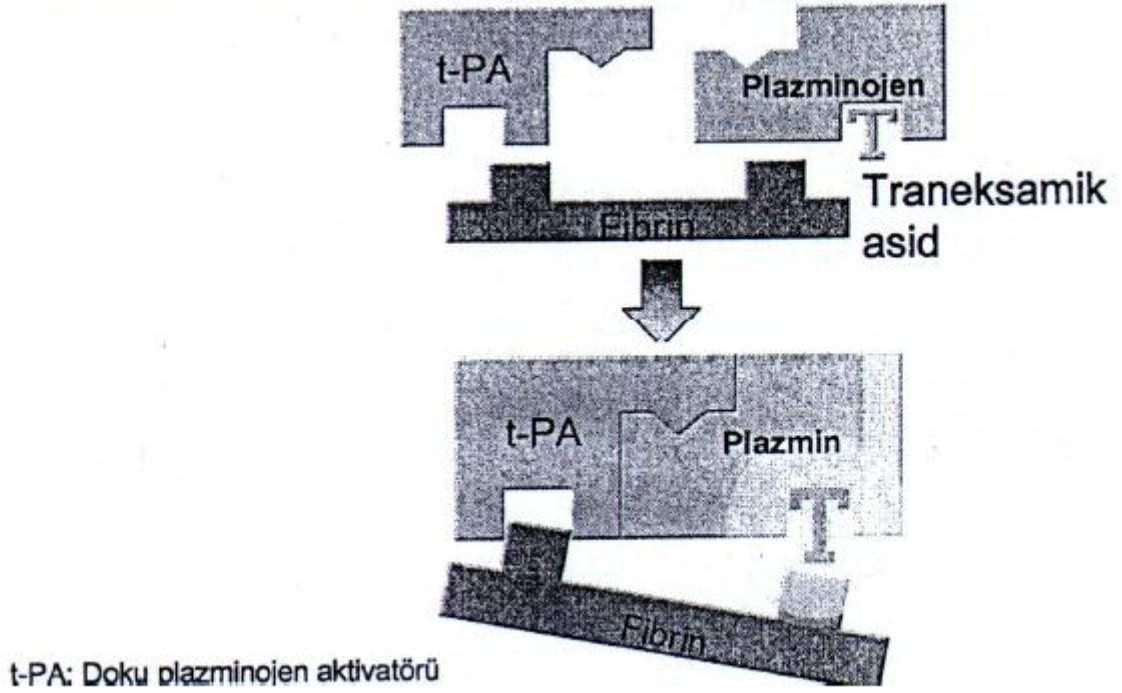
TA'nın trombosit sayısı, agregasyonu veya koagülasyon parametreleri üzerine etkisi yoktur. Büyük kısmı idrarla değişmeden atılır ve dolaşımdaki yarı ömrü yaklaşık olarak 2 saattir. Dağılım hacmi ise 9-12 lt'dir. TA metabolize olmaz ve aktif halde değişmeden glomerüler filtrasyonla %40-70'i elimine edilir. Böylelikle idrar yollarında bir hiperfibrinoliz durumu söz konusu olduğunda hemostatik etkisini gösterebilir. TA esas olarak idrar yolu ile atıldığından, böbrek fonksiyon bozukluğunda vücutta birikebilir. Bu nedenle böbrek yetersizliği olan hastalarda doz ayarlaması gerekir (104, 106).

İntravenöz (20) TA uygulaması onayı FDA (food and drug administration approval) tarafından 1986'da kanamayı önlemek veya azaltmak amacı ile dental prosedür işlem görecekt olan hemofili hastaları için verilmiştir (104).



Şekil 2.11. Traneksamik asitin kimyasal yapısı

• Anti-Fibrinoliz:



Şekil 2.12. Traneksamik asit ve antifibrinolitik etkisi

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışma, ağırlıkları 200 ± 50 gram arasında değişen 18 adet Wistar tipi dişi sıçan kullanılarak gerçekleştirildi. Cerrahi işlemler 8-10 mg/kg Ksilazin HC1 (Rompun®-im) karışımı ile sağlanan anestezi altında gerçekleştirildi. Cerrahi girişim sağlamak amacı ile hayvanlara özel tespit tahtaları üzerinde uygun pozisyonlar verildi ve işlemler operasyon 3.5 büyütme loupe kullanılarak gerçekleştirildi. Tüm gruplarda sağ arka ekstremitte çalışma için kullanıldı, ameliyat yapılmayan sol arka ekstremitte ise kontrol olarak korundu. Tüm cerrahi işlemler aynı cerrah tarafından ve standart mikrocerrahi teknikler uygulanarak gerçekleştirildi. Cerrahi işlemler siyatik sinir üzerinde gerçekleştirildi.

Cerrahi girişimlerde sol arka ekstremitte kontrol grubu olarak korundu. Her üç grupta da, sağ alt ekstremitte siyatik sinir diseke edilerek tam kat olacak şekilde transeke edildikten sonra standart teknikle 2 adet sütürle koaptasyon yapıldı. Sıçan gruplarında hyalüronik asit ve hyalüronik asit ile traneksamik asit kombine uygulamaları tek doz olarak, sinir onarımı sonrası onarılan hat üzerine damlatılarak lokal olarak uygulandı. Hayvanlar postoperatif dönemde standart laboratuvar şartlarında, uzman veteriner kontrolünde, 6'şarlı gruplar halinde kafeslerde izlendi, yem ve su ihtiyaçları düzenli olarak karşılandı.

4 haftalık takip sonrası tüm hayvanlara SFI (siyatik fonksiyon indeksi) ve EMG ölçümleri yapıldı. Sinir makroskopik ve mikroskopik ölçümü ile kas makroskopik ölçümü yapıldı. Cerrahi işlemler tamamlandıktan sonra ötenazi servikal dislokasyon yöntemi ile uygulandı.

Çalışma, T.C. Bezmialem Vakıf Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu' nun 27.09.2019 tarihinde verdiği 2019/225 sayılı etik kurul izni ile gerçekleştirilmiştir.

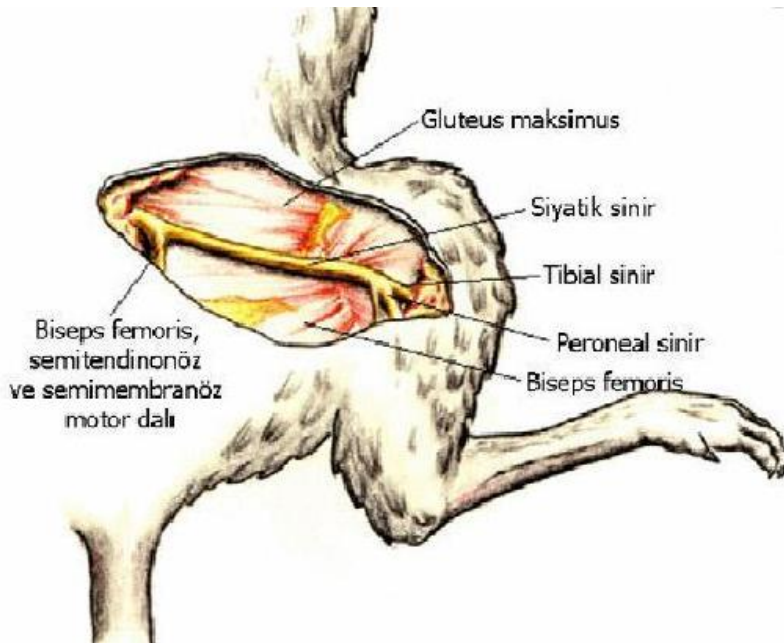
Siyatik sinir anatomisi

DeneySEL periferik sinir çalışmalarında daima kullanılan siyatik sinir L4, L5, L6 ve S1 gelen spinal sinirlerin oluşturduğu lumbo-sakral trunkustan çıkar ve sıçanlardaki en kalın periferik sinirdir. Medulla spinalisden çıkan ve siyatiğe dahil olan lifler değişkenlik göstermekle birlikte sıklıkla L5, L6 ve S1 kaynaklanan liflerin birleşmesinden oluşmaktadır. Siyatik sinir pelvis içerisinde adını alıp, iskiyumun dorsal kenarı ile kuyruk sokumu arasındaki derin olukta ilerler ve siyatik çentikten çıktıktan sonra piriform kasın ventralinde

seyreder. Arka bacak kaslarının çoğunu inerve eden siyatik sinirin ana gövdesi piriform kas seviyesinin 1-2mm aşağısında kuadratus femoris kasının üzerinden ilerleyerek abduktor femoris fasyasının üzerinde oblik olarak bacağa doğru iner (107).

Siyatiğin ana gövdesiyle birlikte çıkan ince bir dalcık piriformis seviyesinde ventrale doğru kuadratus femorisin altından geçer, biceps femoris, semitendinöz ve semimembranöz kaslarının motor inervasyonunu sağlar. Siyatik sinir, diz eklemi seviyesinin yaklaşık yarım santimetre üzerinde ventrale doğru seyreden kalın tibial sinir ve dorsale doğru seyreden ince peroneal sinir dallarına ayrılır.

Siyatikten ayrılan peroneal sinir daha aşağıya doğru gastrokinemiusun lateral karnını ve derin parmak fleksörlerini çaprazlayıp önce daha ince olan peroneus longus dalını verir ve daha sonra yüzeysel ve derin peroneal sinir dallarına ayrılarak sonlanır. Bu dallardan yüzeysel olan peroneus longus ve brevis kaslarını ve parmak ekstansörlerini inerve edip, ayak sırtı ve parmaklarının bir bölümünün duyusunu sağlar; ve derin dal 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, gastrokinemiuslar, fleksör hallucis longus, fleksör digitorum longus ve tibialis posteriorları inerve eder. Dallardan hemen sonra ayak bileğinin üzerinde lateral ve medial plantar sinirlere ayrılarak sonlanır (107) (Şekil 3.1.).



Şekil 3.1. Sıçan siyatik sinir anatomisi

3.1. Çalışma Grupları

Cerrahi işlemler, 18 adet sıçanda 3 farklı grup oluşturularak gerçekleştirildi.

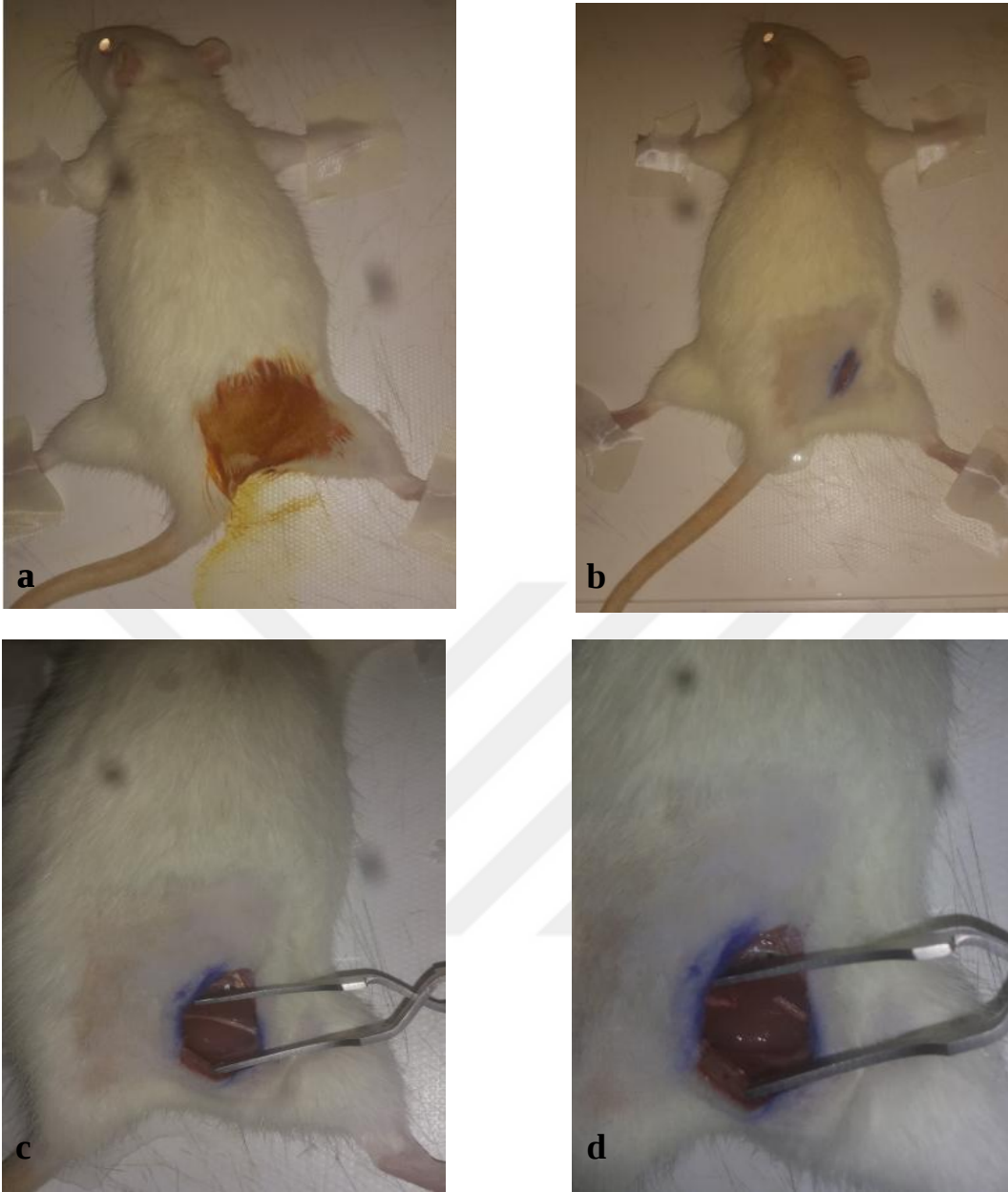
Grup I : Kontrol grubu (n=6). 2 adet epinöral sütür ile onarım.

Grup II : Deney grubu (n=6). 2 adet epinöral sütür ile onarım, 0.3 ml HA

Grup III: Deney grubu (n=6). 4 adet epinöral sütür ile onarım, 0.3 ml HA, 100 mg/kg TA

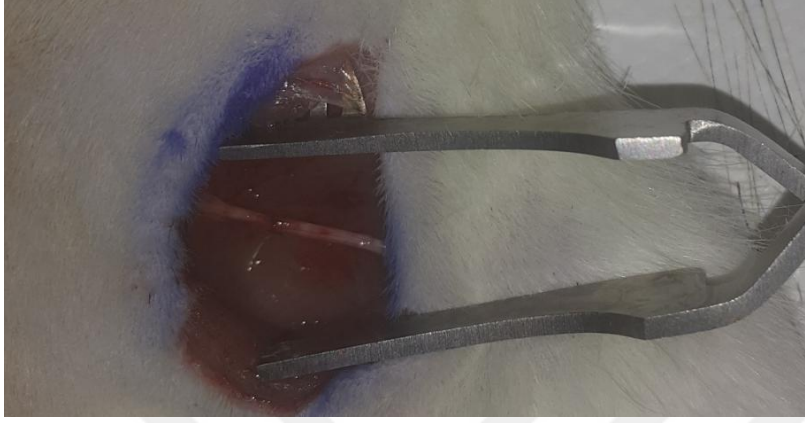
3.2. Cerrahi teknik

Çalışmamızda kullanılan olan sıçanlar 3 gruba ayrıldı. Ağırlıkları 200-250 gram arasında değişen, 8-12 haftalık, 12-14 saat aydınlık ve 12-14 saat karanlık fotoperiyoduna uygun, %45-50 nem ve 22+/- 2 santigrad derece sıcaklıkta saklanan, Wistar tipi dişi sıçan kullanıldı. Tüm sıçanlara anestezi indüksiyonu, cerrahi prosedürler ve çalışma sonunda uygulanacak ötenazi işlemleri aynı cerrah tarafından yapıldı. Tüm gruptaki sıçanlara 8-10 mg/kg intraperitoneal ksilazin hidrokloridle anestezi indüksiyonu sağlandı. Sıçanların tümünde sağ uyluk posterioruna tüylerin traşlanması işlemi uygulanacak ve sıçan pron (yüz üstü) pozisyonda yatırılıp ekstremiteleri bantlarla sabitlendikten sonra povidon iyotla silinip steril örtme işlemi gerçekleştirildi. Tümünde sağ siyatik sinir diseksiyonu için uyluk postero süperiorunda transvers olarak yaklaşık 3 cm lik cilt insizyonu yapıldı. Gluteal kasa ulaşılacak ve kas split edilerek siyatik sinire ulaşıldı. Sinirin superiorgluteal dalı ile trifurkasyonu arasındaki bölgede, sirkumferensiyal epinörektomi işlemi makasla yapıldı ve böylece sinir bütünlüğünün bozulması sağlanarak siyatik sinir hasarı modeli oluşturuldu. (Şekil 3.2. a, b, c, d) Epinörektomize edilmiş distalde kalan sinir segmenti, tüm sıçanlarda standardizasyon için 3 cm olarak bırakıldı. Daha sonra tüm sıçanlar randomize olarak 3 gruba ayrıldı:



Şekil 3. 2. a. Sıçanın sol alt ekstremitesinin traşlanması ve operasyon öncesi povidon iyot ile temizliği b. Cilt insizyonunun yapılması c. Kas diseksiyonunun yapılması ve siyatik sinirin izole edilmesi d. Siyatik sinirin transeke edilerek hasar modelinin oluşturulması

Grup 1 (kontrol grubu) : Kontrol grubu (n=6). Epinörektomize edilen sinir segmentleri 3.5 büyütme loupe altında, iki adet 10/0 ethilon (Ethicon, Norderstedt, Germany) suture yardımı ile epinöral olarak mikrocerrahi prensiplere uygun olarak onarıldı (Şekil 3.3).



Şekil 3.3. Transekte edilen sinirin epinöral olarak primer onarılması

Grup 2 : Deney grubu (n=6). Epinörektomize edilen sinir segmentleri 3.5 büyütme loupe altında, iki adet 10/0 ethilon (Ethicon, Norderstedt, Germany) suture yardımı ile epinöral olarak mikrocerrahi prensiplere uygun olarak onarıldı. Bu işleme ek olarak 0.3 ml hyalüronik asit (HA), enjektör yardımı ile bolus olarak onarım hattının hemen üzerine doğrudan ve tek seferde damlatılarak uygulandı (Şekil 3.4).



Şekil 3.4. Primer onarım sonrası HA enjeksiyonu

Grup 3 : Deney grubu (n=6). Epinörektomize edilen sinir segmentleri 3.5 büyütme loupe altında, iki adet 10/0 ethilon (Ethicon, Norderstedt, Germany) sütür yardımı ile epinöral olarak mikrocerrahi prensiplere uygun olarak onarıldı. Bu işlem sonrasında 100 mg/kg traneksamik asit topikal olarak tek seferde bolus olacak şekilde sinir onarım hattı üzerine doğrudan damlatıldı ve sonrasında bu işleme ek olarak 0.3 ml hyalüronik asit (HA), enjektör yardımı ile bolus olarak onarım hattının üzerine doğrudan ve tek seferde yine damlatılarak uygulandı (**Şekil 3.5**).



Şekil 3.5. Primer onarım ve HA uygulamasına ilave olarak traneksamik asit uygulaması

Tüm deneklerde, cerrahi işlemlerin tamamlanmasının ardından, kaslar 5/0 vicryl, cilt ise 5/0 propilen dikiş kullanılarak devamlı dikiş tekniği ile onarıldı.

3.3 İlaç Uygulaması

Çalışmamızda hyalüronik asit ve traneksamik asit kullanılmıştır.

-Traneksamik asit (TRANSAMİNE® %10 ampul 250 mg)

-Hyalüronik asit (84×10^4 molekül ağırlıklı)

Literatüre bakıldığında hyalüronik asit, sıçanda oluşturulan periferik sinir hasarı modeli sonrası sıklıkla kullanılmıştır ve uygulama metodu olarak tek seferde bolus olarak sinir onarım hattı üzerine doğrudan topikal olarak uygulandığı görülmüştür. Çalışmamızda kullanılan olan HA, literatürde de önerilen ve diz osteoartritleri için rutin klinik uygulaması olan 84×10^4 molekül ağırlıklı olan HA'dır (108).

Traneksamik asit topikal veya sistematik olarak uygulanan ve antifibrinolitik özelliğiyle özellikle cerrahi esnasında kanamayı azaltmak için kullanılan hemostatik bir

ajandır. Ancak son zamanlarda literatürde antifibrinolitik etkilerine ek olarak antiinflamatuvar ve antifibrosis etkileriyle ilgili çeşitli makaleler mevcuttur. Beyin hasarı olan mürin modellerinde, akciğer hasarı olan olan sıçan modellerinde ve kronik biliyer hasarı olan fare modellerinde antiinflamatuvar etkilerinin incelenmesi ile ilgili literatürde çeşitli yayınlar mevcuttur ve önerilen doz 100 mg/kg' dır (109-111). Periferik sinir hasarı yapılan hayvan modelinde ise traneksamik asidin inflamasyon ve antifibrotik etkilerinin çalışıldığı yayınlar mevcut değildir ve bu etkilerinin incelenmesi bu çalışmanın amacını oluşturmaktadır.

3.4. Değerlendirme Yöntemleri

3.4.1. Genel değerlendirme

4 haftalık çalışma süresi sonrasında hayvanların genel durumu ile ilgili değerlendirmeler yapılmıştır.

3.4.2. Fonksiyonel değerlendirme

4 haftalık çalışma süresi sonunda, fonksiyonel değerlendirme yöntemi olarak yürüme analizi ve elektromiyografi (EMG) uygulanmıştır. Yürüme analizi değerlendirmesi için "siyatik fonksiyon indeksi" (SFI) kullanılmıştır.

a) Siyatik fonksiyon indeksi

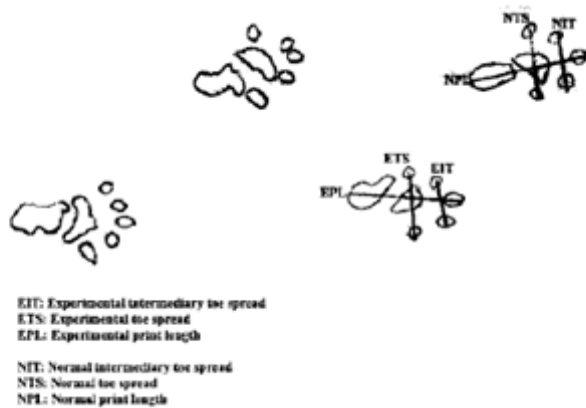
Siyatik fonksiyon indeksi ile değerlendirme yöntemi, sıçanların aynı düzlemde yürümelerini sağlamak amacı ile ilk kez Borwn ve ark. tarafından tarif edilmiştir. Sıçanlar için 8.2 cm eninde, 42 cm boyunda ve kenar yüksekliği 12 cm olacak şekilde Borwn ve ark. tarif ettiği standartlarda bir yürüme parkuru tarafımızca hazırlanmıştır (112). Boyutları standardize edilen bu parkurun zeminine, ise 8.2 cm eninde ve 42 cm boyunda beyaz kağıt yerleştirmek için iki adet A4 kağıdı kesilmiş ve şekillendirilerek zemine yerleştirilmiştir (**Şekil 3.6**). Daha sonra sıçanların her iki arka ayakları da siyah mürekkep emdirilmiş ıstampaya bastırılarak kulvarda yürütülmüş ve ayak izleri kaydedilmiştir.



Şekil 3.6. Yürüme analizi testi için hazırlanan parkur

Elde edilen 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 3.7**). Yürüme analizi ile ölçümler yapıp sonucunda elde edilen değerler siyatik fonksiyon indeks skalasına uyarlandı (159). Bain, Mackinnon ve Hunter tarafından geliştirilen bu multiple lineer regresyon formülü yardımıyla Siyatik Fonksiyon İndeksleri (SFİ) hesaplandı (**Şekil 3.8**). SFİ değerleri açısından gruplar arasında istatistiksel farklılık olup olmadığı araştırıldı.

SFİ'nin 0 olduğu durumda normal siyatik sinir fonksiyonu, -100 olduğunda da total disfonksiyon olduğu kabul edildi (113).



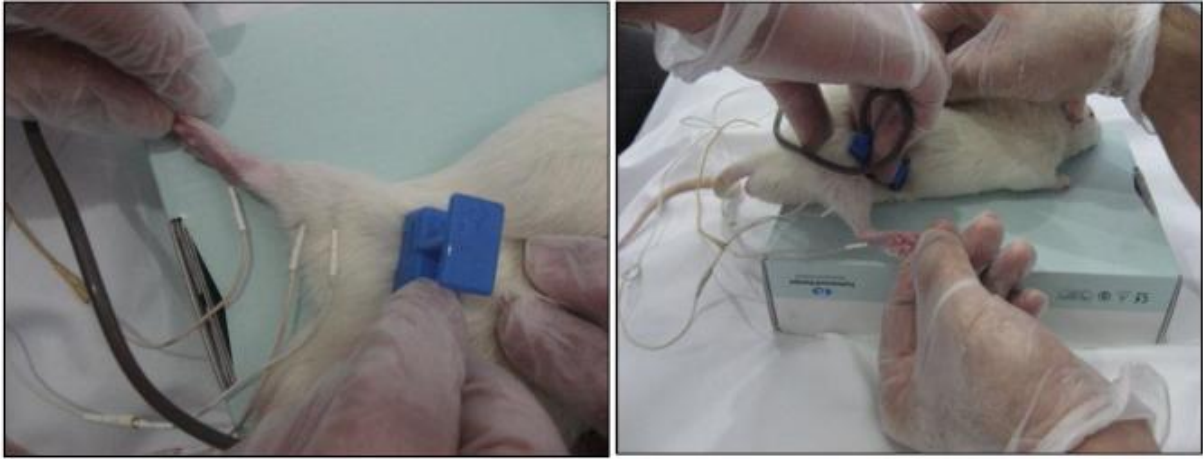
Şekil 3.7. Siyatik fonksiyon indeksi PL (“print length”), TS (“toe spread”) ve İT’ nin (intermediate toe spread”) deneysel (E) ve kontrol (N) ekstremiteler için ölçüm şekli

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

Şekil 3.8. Siyatik fonksiyon indeksinin hesaplanması için kullanılan formül.

b) Elektromiyografi (EMG)

Deneklere kas gevşetici verilmeden 1mg/kg ketamine verildi. Kayıt için paslanmaz çelik iğne elektrotlar kullanıldı. Kas göbeği-tendon ilkesine uygun olarak aktif elektrod gastrokinemus kası içerisine, referans elektrod ise aynı kasın tendonun üzerine yerleştirildi. Toprak elektrod, stimülatör ile aktif elektrot arasına yerleştirildi. Siyatik sinir “siyatik notch” düzeyinde, katod aktif elektroda yakın olacak şekilde yüzeyel stimülatör ile uyarıldı ve siyatik sinir CMAP’ı elde edildi. Uyarım 0,2 ms süreli kare dalga uyarımlar ile siyatik siniri supramaksimal olarak uyaracak ancak çevreye yayılmayacak en düşük uyarım şiddetinde (1,5-8mA) gerçekleştirildi. Her iki siyatik sinir (sağ ve sol bacak) için en az üç tekrarlayan genlikte ve morfolojide CMAP elde edildikten sonra CMAP negatif tepe genliği ölçüldü. Ayrıca sağ siyatik sinir CMAP genliği, sağlam sol tarafın genliğinin yüzdesi olarak hesaplandı (Şekil 3.9).



Şekil 3.9. EMG kaydı

3.4.3. Kasların makroskopik değeriendirilmesi (ağırlık ölçümü)

Siyatik sinirin alt ekstremite posteriorundaki dalı olan tibial sinirin innerve ettiğı gastrokinemius kasları sağ ve sol alt ekstremitede de total olarak eksize edilerek ıslak ağırlıkları hasas dijital terazi ile ölçüldü. Her hayvanda sağ ve soldan çıkarılan gastrokinemius kasları ıslak ağırlıkları hesaplanıp oranlandı (Şekil 3.10).



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

Şekil 3.10. Bilateral gastrokinemius rezeksiyonu örneğı ve ağırlık oran hesaplaması

3.4.4. Sinirlerin Değeriendirilmesi

a) Makroskopik değeriendirme

4. hafta sonunda ötenazi öncesi sıçanlara 8-10 mg/kg intraperitoneal ksilazin hidrokloridle anestezi uygulandı. Sıçanların ilk cerrahi sırasında sağ alt ekstremiteye atılan cilt sütürleri çıkarıldı ve cilt insizyonu tekrar yapıldı. Kas ve sinirler diseke edilerek sinir izole olacak şekilde ekspoze edildi. Petersen ve ark. tarafından tarif edilen sınıflamaya göre cilt, fasya, kas ve sinirin makroskopik adezyonu sayısal bir derecelendirme şemasına yerleştirilip veriler elde edilmiştir (114) (Şekil 3.11.).

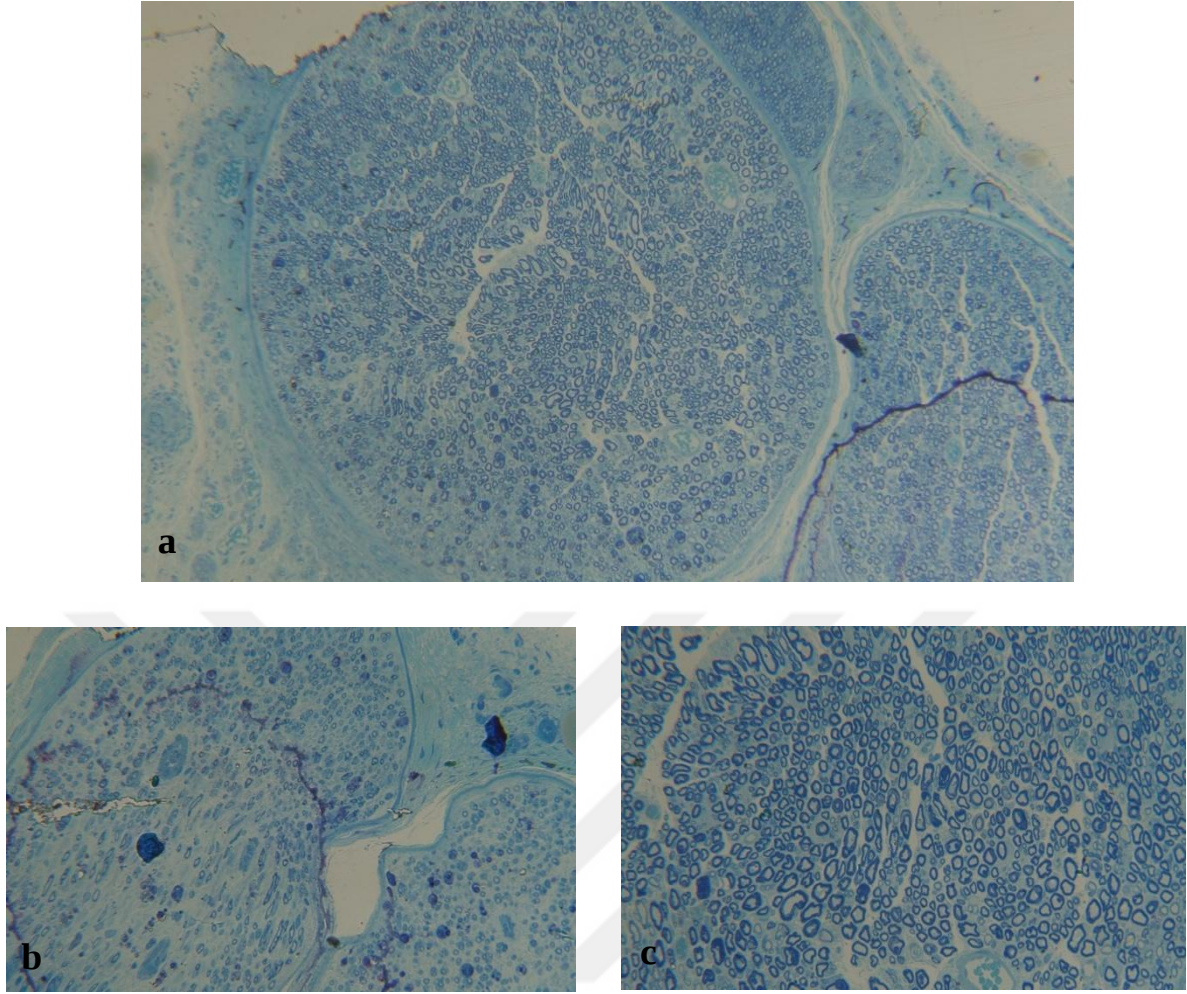
Tissue	Grade	Definition
Skin and muscle fascia	1	Skin or muscle fascia entirely closed
	2	Skin or muscle fascia partially open
	3	Skin or muscle fascia completely open
Nerve adherence	1	No dissection or mild blunt dissection
	2	Some vigorous blunt dissection required
	3	Sharp dissection required

Şekil 3.11. Petersen' in adezyon skorum sistemi

b) Mikroskopi ve histolojik değerlendirme

Sinirlerin makroskopik çevre doku yapışıklık skoruması tespit edildikten sonra siyatik siniri çevreden iyice izole edilerek koaptasyon alanından longitudinal 1,5 cm kesit alınıp ve ortasından geçen insizyonla bu materyal ikiye bölünerek örneklendi. Daha sonra 0,5 cm kalınlıkta distal ve proksimal horizontal kesitler alındı ve örneklendi. Siyatik sinir rejenerasyonunun değerlendirilmesi için alınan örnekler, 1 μ m kalınlığında seri kesitler alındı. Daha sonra hematoksilin eozin ve metilen mavisi ile boyandı.

Her bir sinir örneği kesitinin 6 farklı alanında, miyelinli sinir sayıları belirlendi ve x25 büyütme altında ölçülen toplam sinir kesit alanı yardımıyla toplam miyelinli akson sayısı hesaplandı. Her bir deneğin sağ taraflı hasar oluşturulan siyatik sinirinin koaptasyon noktasının distal ve proksimalindeki kesitlerde ölçülen miyelinli akson sayıları hesaplanıp birbirine oranlandı (**Şekil 3.12. a, b, c**).



Şekil 3.12. a. Siyatik sinir kesidinin hematoksilin eozin ile boyanması sonrası fasiküler görünümü b. Hasar modeli oluşturulan siyatik sinir modelinin koaptasyon distali (wallerian dejenerasyon sonucu içi boş aksonlar gözükmemekte) c. Hasar modeli oluşturulan siyatik sinir modelinin koaptasyon proksimali (miyelinli ve içi dolu akonlar görülmekte)

3.5. İstatistiksel değerlendirme

Uygulanan tüm parametrelerden elde edilen verilen istatistiksel değerlendirme için SPSS for Windows v.10.0 programına aktarıldı. Parametreler açısından gruplar arasında genel karşılaştırma yapıldı, bu değerlendirme non parametrik bir test olan Kruskal-Wallis testi ile yapıldı; her parametre açısından gruplar kendi aralarında da karşılaştırıldı ve çift yönlü non-parametrik bir test olan Mann Whitney-U testi kullanıldı. Sonuçları değerlendirmelerde $p < 0.05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

4.1. Genel değerlendirme bulguları ve gözlemler

Çalışma süresince deneklere her gün rutin beslenme ve barınma kontrolü uygulandı. Ameliyat sonrası bir hafta süre ile günlük yara yeri kontrolü yapıldı. Tüm gruptaki deneklerin tamamında sorunsuz yara yeri iyileşmesi olduğu görüldü. Hiçbir denekte yara yerinde enfeksiyon veya kötü yara yeri iyileşmesi gösterir akut dönemde aşırı kızarıklık, ısı artışı, şişlik gelişimi, kronik dönemde hipertrofik skar veya keloid oluşumu görülmeydi. Deney süresince denek kaybı yaşanmadı, tüm denekler deney süresini sağlıklı olarak tamamladı. Dördüncü hafta sonunda yapılan ayak muayenesinde bazı deneklerde sağ ayak üçüncü parmakta tam otofaji gözlemlendi.. Her üç gruptaki deneklerin cerrahi uygulanarak denerve edilen sağ bacak, gastrokinemius ve soleus kaslarında belirgin atrofi ve ayak tırnaklarında düzleşme gözlemlendi.

Cerrahi sonrası ilk haftada yapılan yürüme değerlendirmesinde deneklerin tümünün sağ ayak parmakları üzerine basamadıkları, bunun yerine sağ ayak topukları üzerine basarak yürüdükleri, sağ ayaklarını invertte durumda tuttukları ve ağırlı uyaran ile sağ ayak parmaklarını hareket ettirmedikleri görüldü. Bu durum sağ siyatik sinirde tam kesi oluşturma amacına uygun cerrahi uygulandığı yönünde yorumlandı.

İlerleyen haftalarda inversiyon pozisyonunun kaybolduğu görüldü. Dördüncü haftada yapılan yürüme testinde ayak parmakları üstüne bastıkları saptandı. Bu sırada deneklerin tamamından spontan yürüme halinde iken ayak izi alınabildi. Sekizinci haftada yapılan yürüme testinde normal yürüyüş paternine yakın bir yürüyüş sergiledikleri görüldü. Periferik ağrı verildiğinde ayağı çekme refleksinin mevcut olduğu görüldü ve deneklerin tamamından spontan yürüme halinde iken ayak izi alınabildi.

4.2.Fonksiyonel değerlendirme bulguları

4.2.1. Yürüme analizi ve siyatik fonksiyon indeks bulguları

Deneyde yer alan üç gruba dört hafta sonunda yürüme analizi yapıldı ve siyatik fonksiyon indeksi değerleri (SFİ) saptandı. Sıfıra yakın değerler normale yakın siyatik sinir fonksiyonunu, yüze yakın değerler ise tama yakın siyatik sinir fonksiyon kaybını yansıtmaktadır. Grup 1' de ortalama $-77,40 \pm 5,13$; Grup 2' de ortalama $-56,26 \pm 4,82$; Grup 3' te ortalama $-52,31 \pm 4,53$ idi (**Tablo 4.1**).

Tablo 4.1. Siyatik fonksiyon indeksi (SFİ) değerleri ortalamaları

SFI ortalama ve SD (4. hafta)	
Grup 1 (primer onarım)	$-77,40 \pm 5,13$
Grup 2 (primer onarım + HA)	$-56,26 \pm 4,82$
Grup 3 (primer onarım + HA + TA)	$-52,31 \pm 4,53$

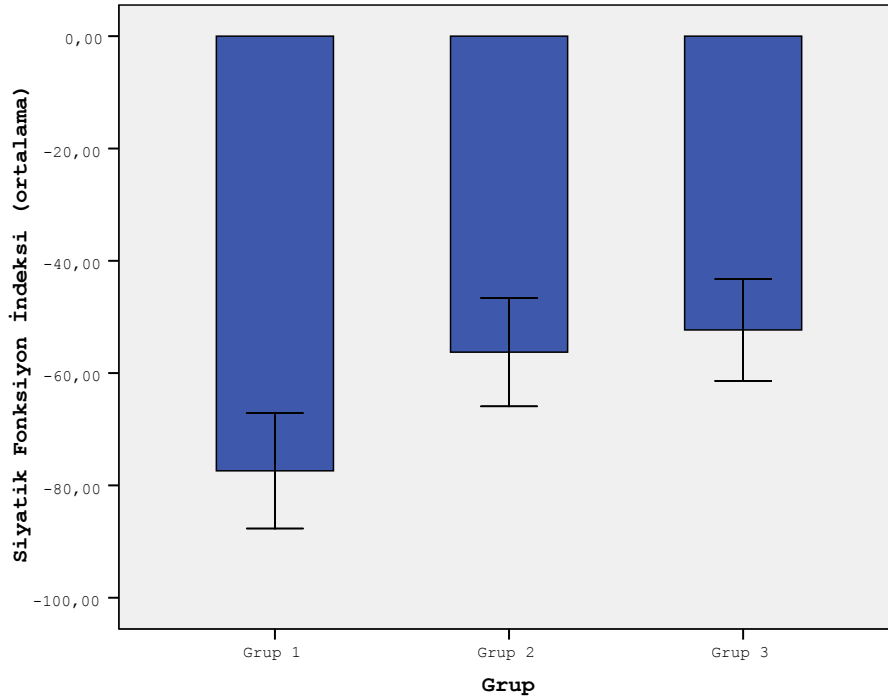
Grupların kendi aralarında karşılaştırılmasında, Grup 2 ve grup 3' teki siyatik fonksiyon indeksi ortalamaları; grup 1 'e göre istatistiksel olarak anlamlı olacak şekilde yüksek çıkmıştır. ($p < 0.05$) Grup 2 ve grup 3 arasında ise istatistiksel olarak anlamlı fark gözlenmedi ($p > 0.05$) (**Tablo 4.2**).

Tablo 4.2. Siyatik Fonksiyon İndeksi istatistiksel analizi (n=18)

	Grup 1 (a)	Grup 2 (b)	Grup 3 (c)	χ^2	p
	ort $\pm$ ss	ort $\pm$ ss	ort $\pm$ ss		
Siyatik Fonksiyon indeksi	$-77,40 \pm 5,13$	$-56,26 \pm 4,82$	$-52,31 \pm 4,53$	12,797	0,002* (p=0,004, p=0,004, a<b=c)**

* $p < 0,05$, χ^2 : Kruskal Wallis testi, **Bonferroni düzeltme sonucunda elde edilen p değeri $p < 0,017$.

Not: Farkın hangi gruptan kaynaklandığını belirlemek amacıyla Mann Whitney U testi yapıldı



Şekil 4.1. Siyatik fonksiyon indeks istatistiksel analiz grafiği. Farkın hangi gruptan kaynaklandığını belirlemek amacıyla Mann Whitney U testi yapıldı ($p=0,004$ (a ile b arası ve a ile c arası p değeri), anlamlı sonuç).

4.2.2. Elektromiyografik değerlendirme sonuçları

Çalışmadaki denek gruplarına elektrofizyolojik değerlendirme için ötenazi öncesinde dördüncü hafta sonunda EMG uygulandı. Tüm denekler için önce normal olan sol bacakta ve sonrasında siyatik sinir hasar modeli oluşturulan sağ bacakta gastrokinemius ve soleus kaslarından iğne elektrotlar kullanılarak CAMP değerleri tespit edildi.

CAMP genliği bir sinirin uyarılması ile o sinirin innerve ettiği kas liflerinden elde edilen toplam kas yanıtını yansıtmakta olup, sinir akson sayısı ile orantılıdır. Çalışmamızda opere edilen taraftaki (115) siyatik sinir CMAP genliğinin, sağlam taraftaki (sol) siyatik sinir CMAP genliğine oranının hesaplanması ile elde edilen yüzde CMAP değerleri ile istatistiksel analiz yapıldı (**Tablo 4.3**). Yüzde CMAP değeri rejenerasyon indeksi olarak ifade edilebilir ve opere edilen siyatik sinirdeki rejenerasyonun göstergesi olarak, gastrokinemus kasını innerve eden siyatik sinir aksonlarının sayısını yansıtmaktadır.

Tablo 4.3. Sağ bacak / sol bacak kasılma amplitüdü oranları (mv)

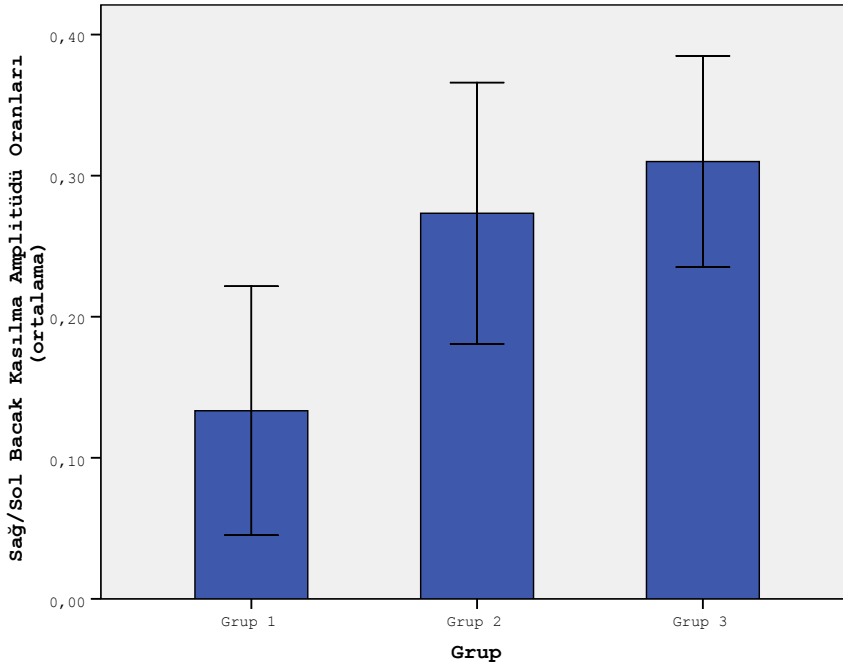
	Grup 1	Grup 2	Grup 3
1	0.13	0.27	0.26
2	0.10	0.29	0.37
3	0.19	0.35	0.33
4	0.17	0.21	0.29
5	0.07	0.25	0.31
6	0.14	0.27	0.30
Ort±SD	0.13 ± 0.04	0.27 ± 0.04	0.30 ± 0.03

Grupların sağ/sol bacak kasılma amplitüd oranları istatistiksel analizi yapıldığında, Grup 2 ve grup 3' teki oranın; grup 1' e oranla istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek olduğu tespit edilmiştir ($p<0.05$). Grup 2 ve grup 3 arasında ise istatistiksel olarak anlamlı fark gözlenmedi ($p>0.05$) (**Tablo 4.4**).

Tablo 4.4. Sağ/Sol Bacak kasılma amplitüdü oranı istatistiksel analizi (n=18)

	Grup 1 (a)	Grup 2 (b)	Grup 3 (c)	χ^2	p
	ort±ss	ort±ss	ort±ss		
Sağ/Sol Bacak Amplitüdü	0,13±0,04	0,27±0,04	0,31±0,03	12,450	0,002* (p=0,004, p=0,004, a<b=c)**

* $p<0,05$, χ^2 : Kruskal Wallis testi, **Bonferroni düzeltme sonucunda elde edilen p değeri $p<0,017$.



Şekil 4.2. Sağ/Sol Bacak kasılma amplitüdü oranı istatistiksel analizi grafiği. Farkın hangi gruptan kaynaklandığını belirlemek amacıyla Mann Whitney U testi yapıldı ($p=0,004$ (a ile b arası ve a ile c arası p değeri), anlamlı sonuç).

4.3. Kasların makroskopik değerlendirme bulguları

Gastrokinemius kasları her bir denek grubunda sağ ve sol olmak üzere teker teker izole edildi ve ıslak ağırlık ölçüleri hesaplandı. Hesaplama sonrası aynı deneğe ait sağ gastrokinemius kas ağırlığı, sol gastrokinemius kas ağırlığına oranı hesaplandı. Grup 1' de ortalama 0.74 ± 0.12 ; grup 2' de ortalama 0.74 ± 0.31 ; ve grup 3' te ortalama 0.70 ± 0.09 olarak hesaplandı (**Tablo 4.5**).

Grupların Sağ/sol gastrokinemius ağırlık oranlarının istatistiksel analizi yapıldığında; gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlılık tespit edilememiştir ($p>0.05$) (**Tablo 4.6.**).

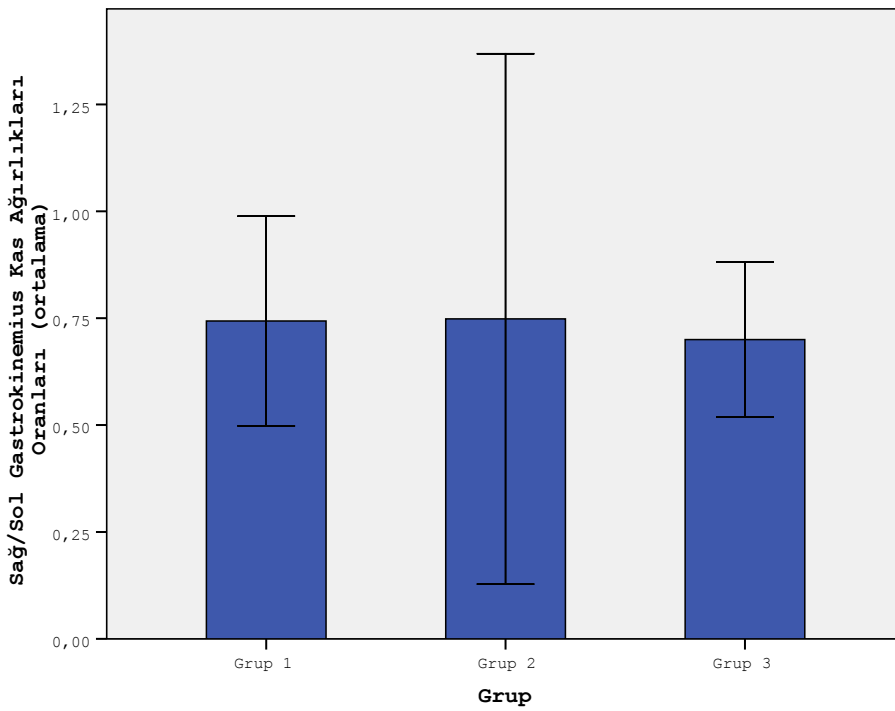
Tablo 4.5. Gastrokinemius kası Deney/Kontrol bacak kas ağırlık oranları (%) yüzdelerinin ortalamaları

	Sağ / sol gastrokinemius ağırlık oranları
Grup 1 (primer onarım)	0.74 ± 0.12
Grup 2 (primer onarım + HA)	0.74 ± 0.31
Grup 3 (primer onarım + HA + TA)	0.70 ± 0.09

Tablo 4.6. Sağ/Sol Gastrokinemius ağırlık oranları istatistiksel analizi (n=18)

	Grup 1	Grup 2	Grup 3	x²	p
	ort±ss	ort±ss	ort±ss		
Sağ/Sol Gastrokinemius Ağırlık oranları	0,74±0,12	0,74±0,31	0,70±0,09	1,262	0,532

x²: Kruskal Wallis testi.



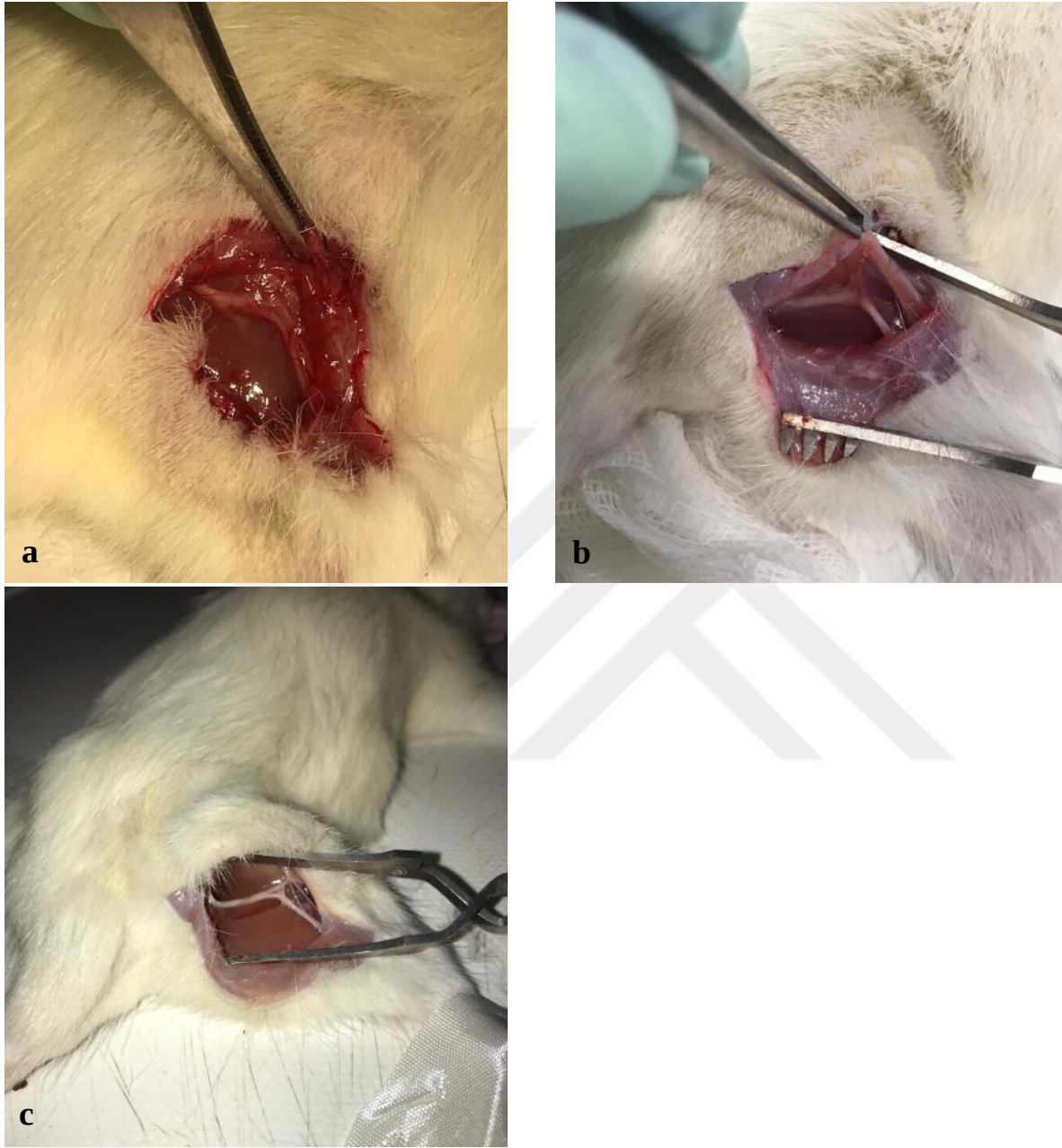
Şekil 4.3. Grupların sağ/sol gastrokinemius kas ağırlıkları oranları puan ortalamaları. Grupların sağ/sol gastrokinemius kas ağırlıkları oranları puan ortalamaları değerlendirildiğinde, üç grup arasında anlamlı fark olmadığı belirlendi ($p>0,05$).

4.4. Sinir Değerlendirme Bulguları

4.4.1. Makroskopik değerlendirme bulguları

Dördüncü hafta sonunda sinir eksplorasyonu yapılırken siniri izole edebilmek için çevre doku yapışıklıklarını makroskopik olarak tespit etmeye yarayan, Petersen ve ark. tarif ettiği skorelama sistemi her gruptaki deneklere ayrı ayrı uygulandı. Cilt, kas fasyası ve sinir

adezyonu skorlamaları ayrı ayrı hesaplandı (Şekil 4.4. a, b, c). Daha sonra elde edilen skorlama sonuçlarının ortalaması ayrı ayrı alınarak tablo haline getirildi (Tablo 4.7).



Şekil 4.4. a. Petersen sinir adezyon skor: 3 (keskin diseksiyon gerektiren adezyon) b. Petersen sinir adezyon skor: 2 (zorlu künt diseksiyon gerektiren adezyon) c. Petersen sinir adezyon skor: 1 (diseksiyon gerektirmeyen ya da az diseksiyon gerektiren adezyon)

Tablo 4.7. Deney gruplarında bulunan Petersen adezyon skorlamasının ortalamaları

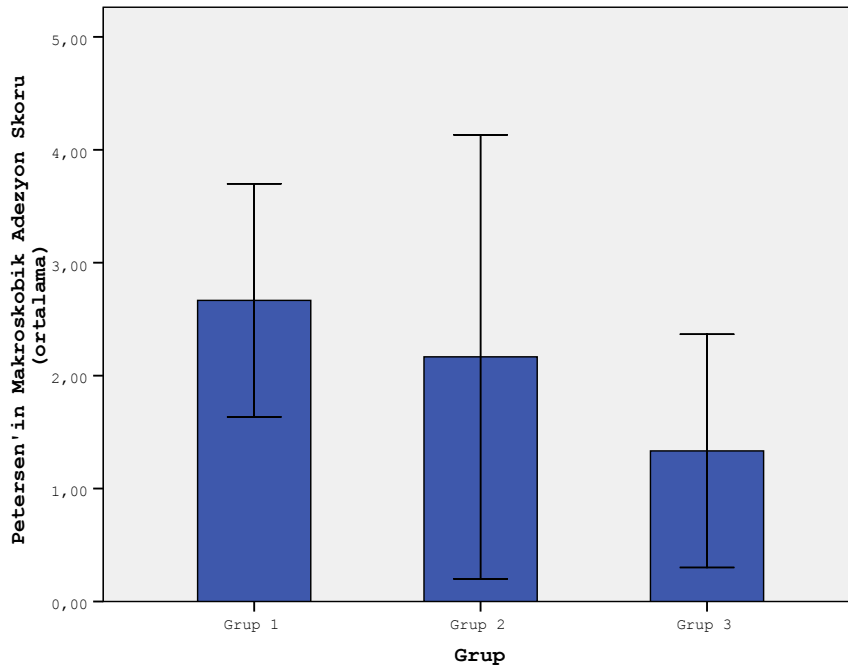
	Grup 1	Grup 2	Grup 3
Cilt kapama	1.00 ± 0.00	1.00 ± 0.00	1.00 ± 0.00
Kas fasyası	1.00 ± 0.00	1.00 ± 0.00	1.00 ± 0.00
Sinir adezyonu	2,66 ± 0.47	2,16 ± 0.89	1,33 ± 0.47

Gruplar arasında makroskopik adezyon skorlamasının istatistiksel analizi yapıldığında, Grup3' ün; grup 1' e oranla adezyon miktarının istatistiksel olarak anlamlı olacak şekilde az olduğu gözlemlenmiştir. ($p<0.05$) Ancak grup 2 ile grup 3 ve grup 2 ile grup 1 arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmadığı görülmüştür ($p>0.05$) (**Tablo 4.8.**).

Tablo 4.8. Petersen'in makroskopik adezyon skorlarının istatistiksel analizi (n=18)

	Grup 1 (a)	Grup 2 (b)	Grup 3 (c)	χ^2	p
	ort $\pm$ ss	ort $\pm$ ss	ort $\pm$ ss		
Sinir adezyonu	2,66 $\pm$ 0,51	2,16 $\pm$ 0,98	1,33 $\pm$ 0,51	7,146	0,028* (p=0,007,a>c)**

* $p<0,05$, χ^2 : Kruskal Wallis testi, **Bonferroni düzeltme sonucunda elde edilen p değeri $p<0,017$.

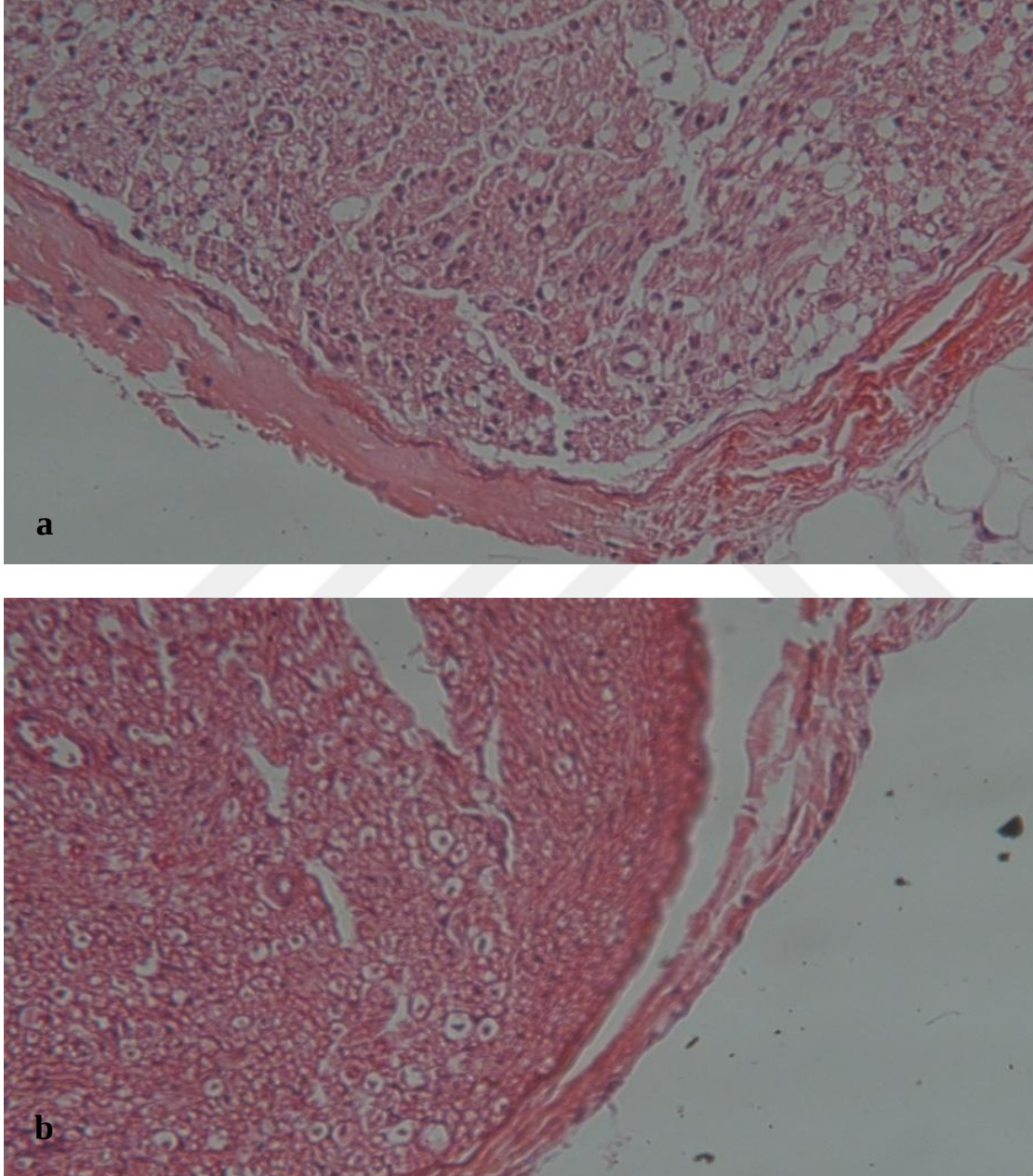


Şekil 4.5. Petersen'in makroskopik adezyon skorlarının istatistiksel analizi grafiği. Farkın hangi gruptan kaynaklandığını belirlemek amacıyla Mann Whitney U testi yapıldı ($p=0,007$, anlamlı sonuç).

4.4.2. Mikroskopik değerlendirme bulguları

Sinir onarımı yapılan gruplarda, koaptasyon distalinden alınan örneklerde bol miktarda rejenere küçük çaplı miyelinli akson gözlemlendi ve wallerian dejenerasyonu nedeni ile de aynı aksonların bazılarında miyelin dejenerasyonu dikkati çekmekteydi. Proksimal segmentlerde ise miyelinden zengin aksonların olduğu fasiküller gözlemlendi.

Sağ bacakta cerrahi uygulanan sinirlerin proksimal ve distallerinden hazırlanan sinir kesitlerinde, toplam miyelinli akson sayısı tespit edilerek distaldeki miyelinli akson sayıları, proksimaldeki akson sayısına oranlandı. Miyelinli akson sayısı, x25 büyütme altında, sinir kesidi topografik olarak 6 farklı alana bölünerek hesaplandı ve oran hesabı yapıldı (**Şekil 4.6. a, b) (Tablo 4.9)**).



Şekil 4. 6. x25' lik büyütmede sinir kesidi incelemesi ile miyelinli akson sayımı a. Koaptasyon hattının distali; çok sayıda içi boş akson ve iyileşmeye çalışan miyelinli hücreler ve damarlar mevcut. b. Koaptasyon hattının proksimali; çok sayıda sağlam miyelinli sinir hücresi görülmekte.

Tablo 4.9. Hasarlı siyatik sinir modelinde, koaptasyon distalindeki miyelinli akson/ proksimaldeki miyelinli akson oranı

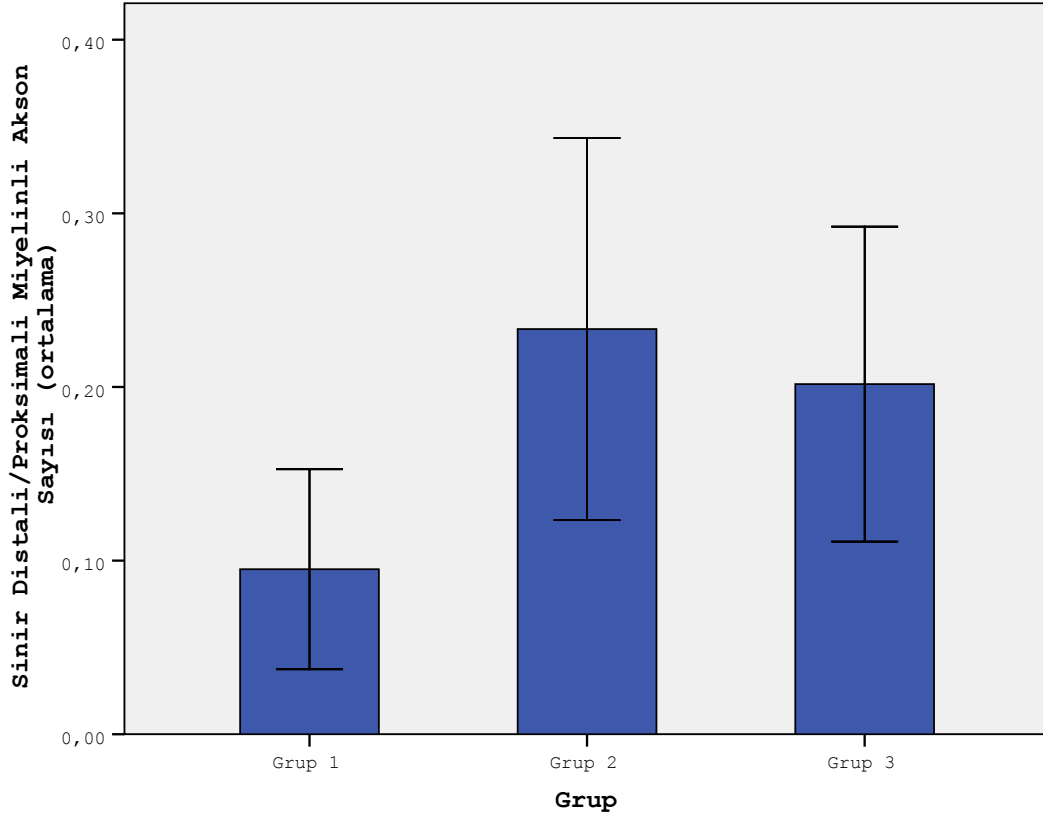
	Distal/ proksimal miyelinli akson oranı (Ort±SD)
Grup 1(primer onarım)	0.09 ± 0.02
Grup 2 (primer onarım + HA)	0.23 ± 0.05
Grup 3 (primer onarım + HA + TA)	0.20 ± 0.04

Grupların sinir distali/proksimali miyelinli akson sayısı puan ortalamaları değerlendirildiğinde, üç grup arasında anlamlı fark olduğu bulundu ($p<0,05$). Farkın hangi gruptan kaynaklandığını belirlemek amacıyla yapılan Mann Whitney U testi sonucunda, grup 1' in ortalama puanlarının grup 2 ve grup 3 ortalama puanlarından daha düşük olduğu belirlendi (sırasıyla $p=0,004$, $p=0,006$) (**Tablo 4.10**).

Tablo 4.10. Sinir Distali/ProksimaliMiyelinli Akson SayısıPuan Ortalamalarının Gruplar Arası Karşılaştırılması (n=18)

	Grup 1 (a)	Grup 2 (b)	Grup 3 (c)		
	ort±ss	ort±ss	ort±ss	χ^2	p
Sinir Distali/ProksimaliMiyelinli Akson Sayısı	0,09±0,02	0,23±0,05	0,20±0,04	11,342	0,003* (p=0,004, p=0,006, a<b=c)**

* $p<0,05$, χ^2 : Kruskal Wallis testi, **Bonferroni düzeltme sonucunda elde edilen p değeri $p<0,017$.



Şekil 4.7. Sinir Distali/Proksimali miyelinli akson oranlarının puan ortalamalarının gruplar arası karşılaştırılmasının istatistiksel analizi grafiği. Farkın hangi gruptan kaynaklandığını belirlemek amacıyla Mann Whitney U testi yapıldı ($p=0,004$ (a ile b arası) $p=0,006$ (a ile c arası) p değeri, anlamlı sonuç).

5. TARTIŞMA

21. yüzyılda teknolojinin gelişmesi insanlara pek çok avantaj sağlasa da, özellikle ev ve iş kazalarına bağlı travmalar hala önemli bir sorundur. Travmalar, acil servis başvurularının hala önemli bir nedenidir. Bu başvuruların önemli bir bölümü periferik sinir yaralanması nedeniyledir. Travma dışında ise traksiyon yaralanmaları, iatrojenik yaralanmalar, enfeksiyonlar, tuzak nöropatiler ve tümörler nedeni ile de periferik sinir hasarları oluşabilmektedir.

Periferik sinir hasarları, yüksek morbiditeleri ve uzun dönem sekellerinin sık olması nedeni ile gerek onarım yöntemleri ile ilgili, gerekse de iyileşmesinin optimal olması için üzerinde sıkça çalışılmıştır. Periferik sinir yaralanmaları sonrası cerrahi tedavi uygulamaları 1800' lü yılların ikinci yarısında ivme kazanmış ve en önemli bilgi birikimi dünya savaşlarında elde edilmiştir.

70'li yıllarla birlikte sinir yaralanmalarının patofizyolojisi ve tedavisine yönelinmiş ve bu alandaki gelişmelerle birlikte son yıllarda sinir hasarlarının tedavisinde pek çok ajanın denenmesi ile önemli yol kat edilmiştir. Periferik sinir yaralanmalarının tedavisinde ana amaç sinirin bağlantılı olduğu kas, duyu cisimcikleri gibi son organ fonksiyonlarının en az kayıpla yerine konulmasıdır.

Sinirin primer onarımın mümkün olmadığı durumlar dışında, periferik sinir yaralanmalarının tedavisindeki altın standart sinir uçlarının primer olarak koapte edilmesidir. Skar ve fibrotik dokuların eksize edilmesini takiben sinir uçlarının tazelenerek gerginlik olmaksızın bir araya getirilmesidir primer onarım. Primer sinir onarımlarında tedavi için gerekli tüm şartların uygun olarak yerine getirilmesi öngörülen fonksiyonel iyileşmenin kazanılması için yeterli olmayabilir. Periferik sinirde hasar sonrası oluşan sinir hücresi ölümü, yetersiz ve uygun olmayan doğrultuda büyüyen aksonlar, cerrahi uygulanan bölgede gelişecek epinöral skar dokusu ve denervasyon süresinde meydana gelen son organ atrofisi cerrahideki başarısızlığın esas nedenleri sayılabilir (3, 58).

Skar dokusu ektranöral ya da intranöral olsun sinirin mikrovasküler yatağını etkileyerek sekonder aksonal dejenerasyona yol açmaktadır (116).

Fu ve ark. bildirdiğine göre, aksotomize nöronların apopitozis ile öldüklerini, apopitozun karakteristik morfolojik değişiklikleri ile birlikte sonuçta DNA fragmantasyonunun gerçekleştiğini Lo ve ark. göstermişlerdir (72).

Fuminori ve ark., rejenere olmuş çok sayıda akson bulunmasına rağmen hedef organın uygun olmaması nedeniyle, miyelinizasyonun akson hedef organa ulaşmadan meydana geldiğini, yani hedef organ cevabı oluşmadığını; akson çapı değerinin ise sinirin kaynaklandığı yere bağlı olduğunu belirtmişlerdir (117).

Bu nedenlere bağlı olarak akson sayısı ve lif çapı değerlerinin aksonal matürasyon ile alakalı olduğu gösterilmiş, akson sayısı değerinin anlamlı olabilmesi için fonksiyonel değerlendirmede *altın standart* olarak kabul edilen **Siyatik Fonksiyon İndeksi** ile korele olması gerektiği vurgulanmıştır. Bu parametrelerin fonksiyon ile ilişkili olabilmesi için uygun hedef organ ve santral sinir sistemi ile integrasyonuna ihtiyaç olduğu bilinmektedir (117). Çalışmamızda elde ettiğimiz veriler, literatür ile uyumlu idi. Akson sayısı ile SFI değerleri arasında uyum gözlemlendi. Gruplar arasındaki akson sayıları ile SFI değerlerinin istatistiksel analizleri birbirleri ile örtüşmüştür. Grup 2 ve grup 3 miyelinli akson sayılarının oranları; grup 1' e göre istatistiksel olarak anlamlı olarak yüksekken, grup 2 ve grup 3 arasında istatistiksel anlamlılık tespit edilemedi. Grup 2 ve grup 3 SFI değerleri; grup 1' e göre istatistiksel olarak anlamlı olacak şekilde yüksekken, grup 2 ve grup 3 arasında istatistiksel anlamlılık tespit edilememiştir.

Yapılan çalışmalarda hasar sonrası sinir tamirinde zamanlama (primere karşı sekonder) sorusu; sinir hücresi içindeki metabolik değişikliklere göre cevaplanabilmektedir. Sinir hasarı sonrası sinir hücresi içinde optimal metabolik potansiyelin iki haftadan üç haftaya kadar uzadığını düşündürmektedir. Deneysel ve klinik çalışmalarda görüldüğü üzere ve bunun birlikte klinik olarak hiç bir bilgi primer gecikmiş onarımın, primer erken onarıma göre avantajlı olduğunu göstermemiştir (118).

Urabe ve ark. 'nın yaptığı çalışma kesiye uğrayan periferik sinir tamirinin zamanlaması için oluşturulan modeldir, bu çalışma sonucunda; rejenerasyon üzerine en iyi sonuçların sinir kesisi sonrası 1. ve 3. gün tamir edilen sıçanlarda görüldüğünü bildirilmiştir. 1. gün sutureasyon yapılan sıçanlarda epinöral skar dokusunun, 3. gün suture edilen gruba göre daha az olduğu görülmüştür. 3. gün suture edilen grupta, 2. operasyonda kesiye uğratılan sinir etrafında olan adezyon nedeniyle siniri disseke edip, taze uçların bulunması esnasında mikroskop altında diseksiyon yapılsada sinirin etkilendiği düşünülmektedir. Yapılan

manüplasyonlar sonucu zaten var olan inflamatuvar yanıtın tekrar tetiklenerek, skar formasyonun 1. gün sütürasyon grubuna göre 3. gün sütür grubunda daha fazla geliştiği saptanmıştır. 1. ve 3.gün gruplar karşılaştırıldığında 1. gün sütürasyon gruplarında daha iyi sonuçlar bulunmuş ama bunula birlikte aksonal iyileşme için kritik kabul edilen ilk 3 günlük süreçte SFİ, aksonal organizasyon, lif çapı ve akson sayısı yönünden istatistiksel olarak fark olmadığı saptanmıştır (119).

Sonraki günlerde ise kesilen sinirlerin uçlarının identifiye edilmesi, siniri çevreleyen dokularda oluşan skar dokusu nedeniyle güçleşmektedir. 10.günden sonra sinir uçlarının bulunup sütüre edilmesi ile sinirde gerginlik, hem tamir bölgesinde hem de sinir gövdesinde dolaşım bozukluğuna ve/veya aynı zamanda sütürasyon sonrası gerginlik nedeniyle iki sinir ucunun ayrılmasına yol açmaktadır (119).

Uç-uca anastomozun gerilimsiz olmasının aksonal aktivite üzerindeki önemi ve olumlu etkileri çalışmalarda kanıtlanmıştır. Sinir kesisi sonrası 14-28. günler arasında ve sonrasında ise sinir grefti gerekmektedir (120). Fakat sinir greftinin; rejenere olan aksonun iki sütür hattını geçmesi gerekliliği, donör ve alıcı arasında fasiküler paternin değişiklik göstermesi, uzayan operasyon süresi, skar dokusu riski, sensoriyal kayıp veya donör de nöroma formasyonu gibi potansiyel dezavantajlarının olması nedeniyle mutlaka her sinir hasarında kullanılması önerilmemekte ve sinirler arası boşluk küçükse (6-9 mm) primer sütürasyon önerilmektedir (121).

Nachemson ve ark. bildirdiğine göre Abaercrombie ve ark., kesiye uğramış sinirin distalinde artan kollajen formasyonu ve miyelo fibrozisin, denerve olmuş sinirde geç sinir onarımındaki kötü sonuçların nedeni olduğunu düşünmektedir (122).

Yukarıda sinir hasarı sonrası iyileşmesi ile ilgili taranan literatür bilgilerinin özetini söyleyecek olursak sinir onarımı sonrası en ideal iyileşme için gerekenler; skar ve fibrozisten arındırılmış olmak, tansiyon altında olmadan onarım yapmış olmak, basıya maruz bırakmamak, zamanlama olarak ilk gün onarım yapmak, sinir uçlarının kollajen ve bağ dokusundan uzaklaştırılarak uygulandığı primer onarım tekniği uygulamaktır. Bu nedenle çalışmamızda sinir hasarı modeli uyguladıktan sonra cerrahi sinir onarımı yaparken, literatürde etkinliği kanıtlanmış yöntemlerin tamamı uygulanmıştır.

Çalışmamızın konusu ise, literatürde etkinliği kanıtlanmış sinir cerrahi onarım tekniklerine ek olarak sinir iyileşmesine olumlu katkı yapabilecek ve bu etkinliğini fibrozis ve

adezyonu azaltıcı etkisi ile gerçekleştirecek ajanların etkinliğini göstermektir. Bu ajanlar seçilirken kolay bulunabilir olması, kullanıldığı dozu ve uygulama şekliyle diğer dokulara toksik olmaması, fibrozis ve adezyonu önleyerek nöroprotektif özellikte olması, immün cevabı azaltarak inflamasyonu önlemesi ve skar dokusun minimuma indirmesi ve maliyet düşüklüğü gibi kriterler düşünülmüştür.

Bu konuda en fazla çalışılan ajanlardan bir tanesi hyalüronik asittir. Cis-hidroksi-prolin, TGF β 1 antikor, citicoline, ADCON-T/N ve doksorubisin gibi farmakolojik ajanlar da skar ve fibrozi önleyici mekanizmaları nedeni ile kullanılmıştır (122-125). Ancak bu ajanların gerek toksik özellikleri, gerekse de maliyetlerinin yüksek olması klinik kullanımını zorlaştırmaktadır.

HA, ekstraselüler matriksin önemli bir komponenti olup erken dönem yara iyileşmesinde önemli rolü vardır (126). HA, IL-1' in endojen stimülatörü olup; IL-1 fibroblast proliferasyonu ve kollajenaz arasındaki dengeyi kurar (127). Aynı zamanda lökosit mobilitesini, inflamatuvar hücre adezyonlarını ve fagositozu regüle eder; aynı zamanda inflamatuvar hücrelerin hasarlı dokuya infiltrasyonunu engeller (128). Aynı zamanda fiziksel bir bariyer oluşturarak, sinir ile çevre doku arasındaki adezyonu azaltıcı etkiye sahiptir (129-131). HA sadece periferik sinir çalışmalarında değil, abdominal ve pelvik bölge cerrahilerinde adezyonu önleyici etkileri için kullanılmaktadır (132). Yani HA' nın, periferik sinir onarımı sonrasında kullanımı ile, hem ektranöral hem de intranöral skar oluşumunu azaltıcı etkisi olur. Literatürde HA' nın, deney hayvanında oluşturulan siyatik sinir hasarı modelinde kullanımı yaygındır. Özgenel ve ark., Park. ve ark., Li ve ark., Idea ve ark. yaptıkları deneysel siyatik hasar modellerinde, HA kullanımı siyatik sinirde adezyonu azaltmış ve aynı zamanda antiinflamatuvar etkisi ile sinir iyileşmesi kontrol gruplarına göre anlamlı olarak artmıştır (31, 113, 129, 133).

Çalışmamızda kullanılan diğer bir ajan da traneksamik asittir (TA). TA, plasmin ve plasminojenin kompetitif inhibitörü olup topikal, oral veya parenteral kullanılabilir. Tıpta asıl kullanım amacı hemostatik ajan olmasındandır (134). Yüksek plasmin seviyeleri, aynı zamanda proinflamatuvar sitokinler olan IL-6 ve IL-10' u arttırdığı gösterilmiştir (135). TA' nın antiinflamatuvar etkisi bu proinflamatuvar mekanizmaları engelleyici indirekt etkisi üzerindendir. Literatürde, TA' nın bahsedilen antiinflamatuvar etkisi ile adezyon önleyici bir ajan olarak da kullanılabileceği gösterilmiştir. Wiseman ve ark. sıçanda oluşturdukları abdominal yara modelinde, TA asit kullanımı ile adezyon miktarının azaldığını

göstermişlerdir (136). Joshi ve ark. ise farede oluşturulan kronik biliyer hasar modelinde TA kullanımının, karaciğer hasarı ve fibrozisini azalttığını göstermişlerdir (111). Literatürde, deneysel hayvan modellerinde TA' nın antifibrotik ve antiadeziv etkileri ile ilgili batın cerrahisi ya da biliyer cerrahi için çalışılsa da; sinir onarımında kullanımı ile ilgili bilgi bulunmamaktadır. TA' nın sinir onarımı sonrası adezyon ve fibrozis önleyici mekanizması, bu çalışmanın esas konusunu oluşturmaktadır.

Bizim çalışmamızda, deney gruplarındaki sıçanların sağ ve sol gastrokinemius ıslak ağırlıkları oranında; kontrol grubuna göre grup 2 (primer onarım sonrası HA enjeksiyonu) ve grup 3 (primer onarım sonrası HA ve TA enjeksiyonu)' te istatistiksel olarak anlamlılık tespit edilememiştir. Bunun da, hedef organ olan kas dokusunda meydana gelecek atrofik ve hipertrofik değişikliklerin sinir dokusuna göre daha yavaş olmasından kaynaklandığı düşünülmüştür.

Grup2 ile kontrol grubu arasında; SFI analizinde, Sağ/sol gastrokinemius amplitüd oranında, ve miyelinli akson sayısı oranında istatistiksel olarak anlamlılık tespit edilmiştir. Grup 2' nin daha yüksek olduğu tespit edilmiştir ($p<0.05$). Ancak Petersen' in makroskopik adezyon skorlamasında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilememiştir. ($p>0.05$) Bu sonuçlara göre; HA' nın sinir onarımında adezyon önleyici etkisi yani ektranöral fibroze etkisi anlamlı olmamakla beraber; intranöral fibrozisi azaltıcı etkisi anlamlıdır ve bu etkisi SFI analizini ile ve EMG sonucunu kontrol grubuna göre anlamlı olarak iyileştirmektedir.

Grup 3 ile kontrol grubu arasında; SFI analizinde, Sağ/sol gastrokinemius amplitüd oranında, miyelinli akson sayısı oranında ve Makroskopik adezyon skorlamasında istatistiksel olarak anlamlılık tespit edilmiştir ($p<0.05$). Bu sonuçlara göre; TA' nın HA ile beraber kullanılması intranöral iyileşmeyi olumsuz etkilememekle beraber, aynı zamanda ektranöral skarı anlamlı derecede azaltmıştır.

Literatürde TA' nın batın cerrahisi ve biliyer cerrahi sırasında kullanımıyla elde edilen antiadeziv ve antifibrozan etkisi; çalışmamızdaki siyatik sinir hasar modelinde de tespit edilmiştir.

6. SONUÇ

Hyalüronik asidin periferik sinir hasarı sonrası, cerrahi onarım yapıldıktan sonra kullanımı ile ilgili literatürde birçok çalışma mevcuttur. Batın cerrahisi ve pelvik cerrahi sonrası yapışıklıkların önlenmesinde traneksamik asit kullanımı ile ilgili literatürde deneysel çalışmalar mevcut olsa da; bizim çalışmamız sinir hasarı sonrası cerrahi sinir onarımında traneksamik asidin kullanımı ile ilgili yapılan ilk deneysel çalışmadır ve elde edilen bulgular:

SFI ölçümlerinde, kontrol grubuna (grup 1) göre deney gruplarında (grup 2 ve 3) istatistiksel olarak anlamlı yükseklik olduğu ($p<0.05$); fakat grup 2 ve grup 3 arasında istatistiksel fark olmadığı görüldü ($p>0.05$).

Sağ ve sol gastrokinemius kas amplitüd oranları açısından; grup 1 'in; grup 2 ve grup 3' e göre istatistiksel anlamlı olacak şekilde düşük olduğu görüldü ($p<0.05$). Grup 2 ve grup 3 arasında anlamlı fark görülmedi ($p>0.05$).

Miyelinli akson oranları açısından; grup 1 'in; grup 2 ve grup 3' e göre istatistiksel anlamlı olacak şekilde düşük olduğu görüldü ($p<0.05$). Grup 2 ve grup 3 arasında anlamlı fark görülmedi ($p>0.05$).

Makroskopik adezyon skorlamasına göre grup 1 'in; grup 3' e oranla istatistiksel anlamlı olacak şekilde düşük olduğu görüldü. ($p<0.05$) Grup 2 ve grup 3 arasında anlamlı fark görülmedi ($p>0.05$). Grup 1 ve 2 arasında da anlamlı fark görülmedi ($p>0.05$).

Elde edilen sonuçlara göre; sinir iyileşmesinde HA' nın kullanımının hem fonksiyonel testlerde hem de histolojik incelemelerde kontrol grubuna göre anlamlı ölçüde iyileşme sağladığı görülmüştür. HA' ya ek olarak TA' nın kullanılmasının, kontrol grubuna göre fonksiyonel testlerde ve sinirin histolojik testlerinde anlamlı iyileşme sağlamasına ek olarak; makroskopik adezyon testlerinde de anlamlı iyileşme sağladığı görülmüştür.

Grup 3' te makroskopik adezyon testlerinin kontrol grubuna göre anlamlı ölçüde düşük çıkması, TA' nın antiadeziv etkisi için sinir hasarı sonrasında kullanılabileceğini göstermektedir. Ancak buna rağmen grup 2' nin fonksiyonel testlerde, grup 3 ile benzer sonuçlara sahip olması bunun intranöral iyileşme fizyolojisindeki değişiklikler ile ilgili olabileceğini akla getirmekte ve sinirin iyileşme fizyolojisi ile ilgili çalışmaların yol gösterici olabileceği düşünülmüştür.

KAYNAKLAR

1. Mackinnon SE. Surgical management of the peripheral nerve gap. *Clinics in plastic surgery*. 1989;16(3):587-603.
2. Li R, Liu Z, Pan Y, Chen L, Zhang Z, Lu L. Peripheral nerve injuries treatment: a systematic review. *Cell biochemistry and biophysics*. 2014;68(3):449-54.
3. Hentz VR, Rosen JM, Xiao SJ, McGill KC, Abraham G. The nerve gap dilemma: a comparison of nerves repaired end to end under tension with nerve grafts in a primate model. *The Journal of hand surgery*. 1993;18(3):417-25.
4. Lundborg G, Rosen B, Dahlin L, Danielsen N, Holmberg J. Tubular versus conventional repair of median and ulnar nerves in the human forearm: early results from a prospective, randomized, clinical study. *The Journal of hand surgery*. 1997;22(1):99-106.
5. Giddins GE, Wade PJ, Amis AA. Primary nerve repair: strength of repair with different gauges of nylon suture material. *Journal of hand surgery (Edinburgh, Scotland)*. 1989;14(3):301-2.
6. Brushart TM, Tarlov EC, Mesulam MM. Specificity of muscle reinnervation after epineurial and individual fascicular suture of the rat sciatic nerve. *The Journal of hand surgery*. 1983;8(3):248-53.
7. Kayikcioglu A, Karamursel S, Demirci M, Erdem S, Kecik A. A new epineurial nerve repair technique with external metallic circle. *Surgical neurology*. 2004;62(5):387-92; discussion 92.
8. Levinthal R, Brown WJ, Rand RW. Comparison of fascicular, interfascicular and epineurial suture techniques in the repair of simple nerve lacerations. *Journal of neurosurgery*. 1977;47(5):744-50.
9. Lolley RD, Bose WJ, Bastian F, Bassam B, Meyer FN, Anderson LD. Vein, silastic, and polyglycolic acid fine mesh: a comparative study in peripheral nerve repair. *Annals of plastic surgery*. 1995;35(3):266-71.
10. Cham RB, Peimer CA, Howard CS, Walsh WP, Eckert BS. Absorbable versus nonabsorbable suture for microneurotaphy. *The Journal of hand surgery*. 1984;9(3):434-40.
11. 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. *Plastic and reconstructive surgery*. 1989;83(2):301-8.
12. Zienowicz RJ, Thomas BA, Kurtz WH, Orgel MG. A multivariate approach to the treatment of peripheral nerve transection injury: the role of electromagnetic field therapy. *Plastic and reconstructive surgery*. 1991;87(1):122-9.
13. Menovsky T, Beek JF. Carbon dioxide laser-assisted nerve repair: effect of solder and suture material on nerve regeneration in rat sciatic nerve. *Microsurgery*. 2003;23(2):109-16.
14. 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*. 2003;53(6):1389-95; discussion 95-6.
15. Haapaniemi T, Nylander G, Kanje M, Dahlin L. Hyperbaric oxygen treatment enhances regeneration of the rat sciatic nerve. *Experimental neurology*. 1998;149(2):433-8.
16. Islamov RR, Hendricks WA, Jones RJ, Lyall GJ, Spanier NS, Murashov AK. 17Beta-estradiol stimulates regeneration of sciatic nerve in female mice. *Brain research*. 2002;943(2):283-6.
17. Hart AM, Terenghi G, Kellerth JO, Wiberg M. Sensory neuroprotection, mitochondrial preservation, and therapeutic potential of N-acetyl-cysteine after nerve injury. *Neuroscience*. 2004;125(1):91-101.

18. Mattsson P, Aldskogius H, Svensson M. Nimodipine-induced improved survival rate of facial motor neurons following intracranial transection of the facial nerve in the adult rat. *Journal of neurosurgery*. 1999;90(4):760-5.
19. Yavuzer R, Ayhan S, Latifoglu O, Atabay K. Turnover epineural sheath tube in primary repair of peripheral nerves. *Annals of plastic surgery*. 2002;48(4):392-400.
20. Spivak JL. Recombinant human erythropoietin and the anemia of cancer. *Blood*. 1994;84(4):997-1004.
21. Lundborg G, Hansson HA. Nerve regeneration through preformed pseudosynovial tubes. A preliminary report of a new experimental model for studying the regeneration and reorganization capacity of peripheral nerve tissue. *The Journal of hand surgery*. 1980;5(1):35-8.
22. Lee S, deMacedo AR, Chan E, Wolf P, Han K, Li SJ. Efficacy of polyglycolic acid (Dexon) microsutures in peripheral nerve anastomoses in the rat: 1. Epineural suture. *Microsurgery*. 1983;4(2):120-3.
23. Castaneda F, Kinne RK. Omental graft improves functional recovery of transected peripheral nerve. *Muscle & nerve*. 2002;26(4):527-32.
24. Mackinnon SE, Dellon AL. Clinical nerve reconstruction with a bioabsorbable polyglycolic acid tube. *Plastic and reconstructive surgery*. 1990;85(3):419-24.
25. Terzis JK, Smith KL. Repair and grafting of the peripheral nerve. Philadelphia: WB Saunders 1990. 630-81 p.
26. Madison RD, da Silva C, Dikkes P, Sidman RL, Chiu TH. Peripheral nerve regeneration with entubulation repair: comparison of biodegradable nerve guides versus polyethylene tubes and the effects of a laminin-containing gel. *Experimental neurology*. 1987;95(2):378-90.
27. Buehler MJ, Seaber AV, Urbaniak JR. The relationship of functional return to varying methods of nerve repair. *Journal of reconstructive microsurgery*. 1990;6(1):61-9.
28. Gibson KL, Daniloff JK, Strain GM. Comparison of sciatic nerve regeneration through silicone tubes and nerve allografts. *Microsurgery*. 1989;10(2):126-9.
29. Voinesco F, Glauser L, Kraftsik R, Barakat-Walter I. Local administration of thyroid hormones in silicone chamber increases regeneration of rat transected sciatic nerve. *Experimental neurology*. 1998;150(1):69-81.
30. Ozgenel GY, Filiz G. Combined application of human amniotic membrane wrapping and hyaluronic acid injection in epineurectomized rat sciatic nerve. *Journal of reconstructive microsurgery*. 2004;20(2):153-7.
31. Ozgenel GY. Effects of hyaluronic acid on peripheral nerve scarring and regeneration in rats. *Microsurgery*. 2003;23(6):575-81.
32. Wang KK, Nemeth IR, Seckel BR, Chakalis-Haley DP, Swann DA, Kuo JW, et al. Hyaluronic acid enhances peripheral nerve regeneration in vivo. *Microsurgery*. 1998;18(4):270-5.
33. 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 neurochirurgica*. 1998;140(12):1303-7.
34. Ilbay K, Etus V, Yildiz K, Ilbay G, Ceylan S. Topical application of mitomycin C prevents epineural scar formation in rats. *Neurosurgical review*. 2005;28(2):148-53.
35. Lykissas MG, Korompilias AV, Vekris MD, Mitsionis GI, Sakellariou E, Beris AE. The role of erythropoietin in central and peripheral nerve injury. *Clinical neurology and neurosurgery*. 2007;109(8):639-44.

36. Lykissas MG, Sakellariou E, Vekris MD, Kontogeorgakos VA, Batistatou AK, Mitsionis GI, et al. Axonal regeneration stimulated by erythropoietin: an experimental study in rats. *Journal of neuroscience methods*. 2007;164(1):107-15.
37. Keswani SC, Buldanlioglu U, Fischer A, Reed N, Polley M, Liang H, et al. A novel endogenous erythropoietin mediated pathway prevents axonal degeneration. *Annals of neurology*. 2004;56(6):815-26.
38. Fumagalli F, Madaschi L, Brenna P, Caffino L, Marfia G, Di Giulio AM, et al. Single exposure to erythropoietin modulates Nerve Growth Factor expression in the spinal cord following traumatic injury: comparison with methylprednisolone. *European journal of pharmacology*. 2008;578(1):19-27.
39. Campana WM, Myers RR. Exogenous erythropoietin protects against dorsal root ganglion apoptosis and pain following peripheral nerve injury. *The European journal of neuroscience*. 2003;18(6):1497-506.
40. Campana WM, Myers RR. Erythropoietin and erythropoietin receptors in the peripheral nervous system: changes after nerve injury. *FASEB journal : official publication of the Federation of American Societies for Experimental Biology*. 2001;15(10):1804-6.
41. Tsai PT, Ohab JJ, Kertesz N, Groszer M, Matter C, Gao J, et al. A critical role of erythropoietin receptor in neurogenesis and post-stroke recovery. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience*. 2006;26(4):1269-74.
42. Li X, Gonias SL, Campana WM. Schwann cells express erythropoietin receptor and represent a major target for Epo in peripheral nerve injury. *Glia*. 2005;51(4):254-65.
43. Lohmeyer JA, Essmann E, Richerson SJ, Hagel C, Egana JT, Condurache A, et al. Use of Erythropoietin as adjuvant therapy in nerve reconstruction. *Langenbeck's archives of surgery*. 2008;393(3):317-23.
44. Frostick SP, Yin Q, Kemp GJ. Schwann cells, neurotrophic factors, and peripheral nerve regeneration. *Microsurgery*. 1998;18(7):397-405.
45. Gordon T, Sulaiman O, Boyd JG. Experimental strategies to promote functional recovery after peripheral nerve injuries. *Journal of the peripheral nervous system : JPNS*. 2003;8(4):236-50.
46. Morishita E, Masuda S, Nagao M, Yasuda Y, Sasaki R. Erythropoietin receptor is expressed in rat hippocampal and cerebral cortical neurons, and erythropoietin prevents in vitro glutamate-induced neuronal death. *Neuroscience*. 1997;76(1):105-16.
47. Taner D. Fonksiyonel noroanatomy 1998. 9-13,35-47 p.
48. Snell RS. *Clinical Neuroanatomy for Medical Students*. . Boston: Little Brown and Company; 1990. 47-75 p.
49. Garbay B, Heape AM, Sargueil F. Myelin synthesis in peripheral nervous system. *Prog Neurobiol*. 61 2000. p. 267-304.
50. Hansson HA. Insulin-like growth factors and nerve regeneration. *Annals of the New York Academy of Sciences*. 1993;692:161-71.
51. Özmen S. Uç-yan sinir anastomozunda alıcı sinir distal ucunda epinörium rezeksiyonunun rejenerasyona etkisi.: Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi; 2002.
52. Thomas PK, Berthold CH, Ochoa J. Microscopic anatomy of the peripheral nervous system. In: Dyck P, editor. *Peripheral Neuropathy*. 3 ed. Philadelphia: WB Saunders 1993. p. 28-80.
53. 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*. 1999;19(6):275-80.

54. Myers RR. Morphology of the peripheral nervous system and its relationship to neuropathic pain. . In: Yaksh TL, Lynch IC, Zapol WM, Maze M, editors. *Anesthesia*. Philadelphia: Lippincott Raven; 1998. p. 483-514.
55. Seddon HJ. *Surgical Disorders of the Peripheral Nerves*. Baltimore: Williams & Wilkins; 1972. p. 68-88.
56. Lee SK, Wolfe SW. Peripheral nerve injury and repair. *The Journal of the American Academy of Orthopaedic Surgeons*. 2000;8(4):243-52.
57. Seckel BR. Enhancement of peripheral nerve regeneration. *Muscle & nerve*. 1990;13(9):785-800.
58. Mackinnon SE. New directions in peripheral nerve surgery. *Annals of plastic surgery*. 1989;22(3):257-73.
59. Sunderland S. *Nerve Injuries and Their Repair: A Critical Appraisal*. New York: Churchill Livingstone; 1991.
60. Bora FW, Jr. Peripheral nerve repair in cats. The fascicular stitch. *The Journal of bone and joint surgery American volume*. 1967;49(4):659-66.
61. Lundborg G, Rosen B. Hand function after nerve repair. *Acta physiologica (Oxford, England)*. 2007;189(2):207-17.
62. Dahlin LB. Techniques of peripheral nerve repair. *Scandinavian journal of surgery : SJS : official organ for the Finnish Surgical Society and the Scandinavian Surgical Society*. 2008;97(4):310-6.
63. Birch R. Nerve repair. In: Wolfe S, Pederson W, Hotchkiss R, editors. *Green's operative hand surgery*. 6 ed. Philadelphia: Churchill Livingstone; 2011. p. 1035-71.
64. Griffin JW, Hogan MV, Chhabra AB, Deal DN. Peripheral nerve repair and reconstruction. *The Journal of bone and joint surgery American volume*. 2013;95(23):2144-51.
65. Molander H, Engkvist O, Hagglund J, Olsson Y, Torebjork E. Nerve repair using a polyglactin tube and nerve graft: an experimental study in the rabbit. *Biomaterials*. 1983;4(4):276-80.
66. Whitlock EL, Kasukurthi R, Yan Y, Tung TH, Hunter DA, Mackinnon SE. Fibrin glue mitigates the learning curve of microneurosurgical repair. *Microsurgery*. 2010;30(3):218-22.
67. Ornelas L, Padilla L, Di Silvio M, Schalch P, Esperante S, Infante RL, et al. Fibrin glue: an alternative technique for nerve coaptation--Part II. Nerve regeneration and histomorphometric assessment. *Journal of reconstructive microsurgery*. 2006;22(2):123-8.
68. Lundborg G. Nerve regeneration and repair. A review. *Acta orthopaedica Scandinavica*. 1987;58(2):145-69.
69. Dahlin L, Lundborg G. The use of silicone tubing in the late repair of the median and ulnar nerves in the forearm. *Journal of hand surgery (Edinburgh, Scotland)*. 2001;26(4):393-4.
70. Merrell GA, Barrie KA, Katz DL, Wolfe SW. Results of nerve transfer techniques for restoration of shoulder and elbow function in the context of a meta-analysis of the English literature. *The Journal of hand surgery*. 2001;26(2):303-14.
71. Burnett MG, Zager EL. Pathophysiology of peripheral nerve injury: a brief review. *Neurosurgical focus*. 2004;16(5):E1.
72. Fu SY, Gordon T. The cellular and molecular basis of peripheral nerve regeneration. *Molecular neurobiology*. 1997;14(1-2):67-116.
73. Ygge J. Neuronal loss in lumbar dorsal root ganglia after proximal compared to distal sciatic nerve resection: a quantitative study in the rat. *Brain research*. 1989;478(1):193-5.

74. Hu P, McLachlan EM. Selective reactions of cutaneous and muscle afferent neurons to peripheral nerve transection in rats. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience*. 2003;23(33):10559-67.
75. Caillaud M, Richard L, Vallat JM, Desmouliere A, Billet F. Peripheral nerve regeneration and intraneural revascularization. *Neural regeneration research*. 2019;14(1):24-33.
76. Ducker TB, Kempe LG, Hayes GJ. The metabolic background for peripheral nerve surgery. *Journal of neurosurgery*. 1969;30(3):270-80.
77. Lieberman AR. The axon reaction: a review of the principal features of perikaryal responses to axon injury. *International review of neurobiology*. 1971;14:49-124.
78. Hare GM, Evans PJ, Mackinnon SE, Best TJ, Bain JR, Szalai JP, et al. Walking track analysis: a long-term assessment of peripheral nerve recovery. *Plastic and reconstructive surgery*. 1992;89(2):251-8.
79. Bixby JL, Zhang R. Purified N-cadherin is a potent substrate for the rapid induction of neurite outgrowth. *The Journal of cell biology*. 1990;110(4):1253-60.
80. Maggi SP, Lowe JB, 3rd, Mackinnon SE. Pathophysiology of nerve injury. *Clinics in plastic surgery*. 2003;30(2):109-26.
81. Yin Q, Kemp GJ, Frostick SP. Neurotrophins, neurones and peripheral nerve regeneration. *Journal of hand surgery (Edinburgh, Scotland)*. 1998;23(4):433-7.
82. Chen YS, Wang-Bennett LT, Coker NJ. Facial nerve regeneration in the silicone chamber: the influence of nerve growth factor. *Experimental neurology*. 1989;103(1):52-60.
83. Whitworth IH, Brown RA, Dore CJ, Anand P, Green CJ, Terenghi G. Nerve growth factor enhances nerve regeneration through fibronectin grafts. *Journal of hand surgery (Edinburgh, Scotland)*. 1996;21(4):514-22.
84. Utey 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. *Archives of otolaryngology--head & neck surgery*. 1996;122(4):407-13.
85. 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. *Journal of the neurological sciences*. 1996;136(1-2):17-23.
86. 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*. 1994;367(6459):170-3.
87. 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*. 1995;65(1):209-16.
88. Midha R, Munro CA, Dalton PD, Tator CH, Shoichet MS. Growth factor enhancement of peripheral nerve regeneration through a novel synthetic hydrogel tube. *Journal of neurosurgery*. 2003;99(3):555-65.
89. Danielsen N, Pettmann B, Vahlsing HL, Manthorpe M, Varon S. Fibroblast growth factor effects on peripheral nerve regeneration in a silicone chamber model. *Journal of neuroscience research*. 1988;20(3):320-30.
90. Near SL, Whalen LR, Miller JA, Ishii DN. Insulin-like growth factor II stimulates motor nerve regeneration. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 1992;89(24):11716-20.
91. Kanje M, Skottner A, Lundborg G, Sjöberg J. Does insulin-like growth factor I (IGF-1) trigger the cell body reaction in the rat sciatic nerve? *Brain research*. 1991;563(1-2):285-7.

92. Kanje M, Skottner A, Sjöberg J, Lundborg G. Insulin-like growth factor I (IGF-I) stimulates regeneration of the rat sciatic nerve. *Brain research*. 1989;486(2):396-8.
93. Ishii DN, Glazner GW, Whalen LR. Regulation of peripheral nerve regeneration by insulin-like growth factors. *Annals of the New York Academy of Sciences*. 1993;692:172-82.
94. Ridley AJ, Davis JB, Stroobant P, Land H. Transforming growth factors-beta 1 and beta 2 are mitogens for rat Schwann cells. *The Journal of cell biology*. 1989;109(6 Pt 2):3419-24.
95. 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*. 2002;37(3):206-18.
96. Lin G, Chen KC, Hsieh PS, Yeh CH, Lue TF, Lin CS. Neurotrophic effects of vascular endothelial growth factor and neurotrophins on cultured major pelvic ganglia. *BJU international*. 2003;92(6):631-5.
97. 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. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience*. 1999;19(14):5731-40.
98. Oya T, Zhao YL, Takagawa K, Kawaguchi M, Shirakawa K, Yamauchi T, et al. Platelet-derived growth factor-b expression induced after rat peripheral nerve injuries. *Glia*. 2002;38(4):303-12.
99. Wells MR, Kraus K, Batter DK, Blunt DG, Weremowitz J, Lynch SE, et al. Gel matrix vehicles for growth factor application in nerve gap injuries repaired with tubes: a comparison of biomatrix, collagen, and methylcellulose. *Experimental neurology*. 1997;146(2):395-402.
100. Dubuisson AS, Beuermann RW, Kline DG. Sciatic nerve regeneration across gaps within collagen chambers: the influence of epidermal growth factor. *Journal of reconstructive microsurgery*. 1993;9(5):341-6; discussion 6-7.
101. Laurent TC, Fraser JR. Hyaluronan. *FASEB journal : official publication of the Federation of American Societies for Experimental Biology*. 1992;6(7):2397-404.
102. Brown MB, Jones SA. Hyaluronic acid: a unique topical vehicle for the localized delivery of drugs to the skin. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology : JEADV*. 2005;19(3):308-18.
103. Kobayashi T, Sugiura J. The effect of a new potent antifibrinolytic agent, tranexamic acid. *Journal of the Japanese Obstetrical & Gynecological Society*. 1966;13(3):158-67.
104. Cap AP, Baer DG, Orman JA, Aden J, Ryan K, Blackburne LH. Tranexamic acid for trauma patients: a critical review of the literature. *The Journal of trauma*. 2011;71(1 Suppl):S9-14.
105. Gluud LL, Klingenberg SL, Langholz SE. Systematic review: tranexamic acid for upper gastrointestinal bleeding. *Alimentary pharmacology & therapeutics*. 2008;27(9):752-8.
106. Fernandez Lucas M, Liano F, Navarro JF, Sastre JL, Quereda C, Ortuno J. Acute renal failure secondary to antifibrinolytic therapy. *Nephron*. 1995;69(4):478-9.
107. M. B. Sinirde mikrocerrahi çalışması, Deneysel Mikrocerrahi Temel Araştırma Doku ve Organ Nakli Modelleri. İstanbul: Aros; 2005. 339-64 p.
108. Asari A, Miyauchi S, Matsuzaka S, Ito T, Kominami E, Uchiyama Y. Molecular weight-dependent effects of hyaluronate on the arthritic synovium. *Archives of histology and cytology*. 1998;61(2):125-35.
109. Boudreau RM, Johnson M, Veile R, Friend LA, Goetzman H, Pritts TA, et al. Impact of tranexamic acid on coagulation and inflammation in murine models of traumatic brain injury and hemorrhage. *The Journal of surgical research*. 2017;215:47-54.

110. Teng Y, Feng C, Liu Y, Jin H, Gao Y, Li T. Anti-inflammatory effect of tranexamic acid against trauma-hemorrhagic shock-induced acute lung injury in rats. *Experimental animals*. 2018;67(3):313-20.
111. Joshi N, Kopec AK, Towery K, Williams KJ, Luyendyk JP. The antifibrinolytic drug tranexamic acid reduces liver injury and fibrosis in a mouse model of chronic bile duct injury. *The Journal of pharmacology and experimental therapeutics*. 2014;349(3):383-92.
112. Brown CJ, Mackinnon SE, Evans PJ, Bain JR, Makino AP, Hunter DA, et al. Self-evaluation of walking-track measurement using a Sciatic Function Index. *Microsurgery*. 1989;10(3):226-35.
113. Li R, Liu H, Huang H, Bi W, Yan R, Tan X, et al. Chitosan conduit combined with hyaluronic acid prevent sciatic nerve scar in a rat model of peripheral nerve crush injury. *Molecular medicine reports*. 2018;17(3):4360-8.
114. Petersen J, Russell L, Andrus K, MacKinnon M, Silver J, Kliot M. Reduction of extraneural scarring by ADCON-T/N after surgical intervention. *Neurosurgery*. 1996;38(5):976-83; discussion 83-4.
115. Mavili ME, Canter HI, Saglam-Aydinatay B. Semirigid fixation of mandible and maxilla in orthognathic surgery: stability and advantages. *Annals of plastic surgery*. 2009;63(4):396-403.
116. Hall S. The response to injury in the peripheral nervous system. *The Journal of bone and joint surgery British volume*. 2005;87(10):1309-19.
117. Kanaya F, Firrell JC, Breidenbach WC. Sciatic function index, nerve conduction tests, muscle contraction, and axon morphometry as indicators of regeneration. *Plastic and reconstructive surgery*. 1996;98(7):1264-71, discussion 72-4.
118. Lundborg G. A 25-year perspective of peripheral nerve surgery: evolving neuroscientific concepts and clinical significance. *The Journal of hand surgery*. 2000;25(3):391-414.
119. Urabe T, Zhao Q, Lundborg G, Danielsen N. Effects of delayed nerve repair on regeneration of rat sciatic nerve. *Restorative neurology and neuroscience*. 1995;9(1):1-5.
120. Terzis J, Faibisoff B, Williams B. The nerve gap: suture under tension vs. graft. *Plastic and reconstructive surgery*. 1975;56(2):166-70.
121. Sunderland IR, Brenner MJ, Singham J, Rickman SR, Hunter DA, Mackinnon SE. Effect of tension on nerve regeneration in rat sciatic nerve transection model. *Annals of plastic surgery*. 2004;53(4):382-7.
122. Nachemson AK, Lundborg G, Myrhage R, Rank F. Nerve regeneration and pharmacological suppression of the scar reaction at the suture site. An experimental study on the effect of estrogen-progesterone, methylprednisolone-acetate and cis-hydroxyproline in rat sciatic nerve. *Scandinavian journal of plastic and reconstructive surgery*. 1985;19(3):255-60.
123. Finsterbush A, Porat S, Rousso M, Ashur H. Prevention of peripheral nerve entrapment following extensive soft tissue injury, using silicone cuffing: an experimental study. *Clinical orthopaedics and related research*. 1982(162):276-81.
124. Atkins S, Smith KG, Loescher AR, Boissonade FM, Ferguson MW, Robinson PP. The effect of antibodies to TGF-beta1 and TGF-beta2 at a site of sciatic nerve repair. *Journal of the peripheral nervous system : JPNS*. 2006;11(4):286-93.
125. Albayrak BS, Ismailoglu O, Ilbay K, Yaka U, Tanriover G, Gorgulu A, et al. Doxorubicin for prevention of epineurial fibrosis in a rat sciatic nerve model: outcome based on gross postsurgical, histopathological, and ultrastructural findings. *Journal of neurosurgery Spine*. 2010;12(3):327-33.
126. Weigel PH, Fuller GM, LeBoeuf RD. A model for the role of hyaluronic acid and fibrin in the early events during the inflammatory response and wound healing. *Journal of theoretical biology*. 1986;119(2):219-34.

127. Hiro D, Ito A, Matsuta K, Mori Y. Hyaluronic acid is an endogenous inducer of interleukin-1 production by human monocytes and rabbit macrophages. *Biochemical and biophysical research communications*. 1986;140(2):715-22.
128. Goldberg RL, Toole BP. Hyaluronate inhibition of cell proliferation. *Arthritis and rheumatism*. 1987;30(7):769-78.
129. Ikeda K, Yamauchi D, Osamura N, Hagiwara N, Tomita K. Hyaluronic acid prevents peripheral nerve adhesion. *British journal of plastic surgery*. 2003;56(4):342-7.
130. Lew DH, Yoon JH, Hong JW, Tark KC. Efficacy of antiadhesion barrier solution on periimplant capsule formation in a white rat model. *Annals of plastic surgery*. 2010;65(2):254-8.
131. Dam-Hieu P, Lacroix C, Said G, Devanz P, Liu S, Tadie M. Reduction of postoperative perineural adhesions by Hyaloglide gel: an experimental study in the rat sciatic nerve. *Neurosurgery*. 2005;56(2 Suppl):425-33; discussion -33.
132. Burns JW, Colt MJ, Burgees LS, Skinner KC. Preclinical evaluation of Seprafilm bioresorbable membrane. *The European journal of surgery Supplement : = Acta chirurgica Supplement*. 1997(577):40-8.
133. Park JS, Lee JH, Han CS, Chung DW, Kim GY. Effect of hyaluronic acid-carboxymethylcellulose solution on perineural scar formation after sciatic nerve repair in rats. *Clinics in orthopedic surgery*. 2011;3(4):315-24.
134. Ducloy-Bouthors AS, Jude B, Duhamel A, Broisin F, Huissoud C, Keita-Meyer H, et al. High-dose tranexamic acid reduces blood loss in postpartum haemorrhage. *Critical care (London, England)*. 2011;15(2):R117.
135. Robson SC, Shephard EG, Kirsch RE. Fibrin degradation product D-dimer induces the synthesis and release of biologically active IL-1 beta, IL-6 and plasminogen activator inhibitors from monocytes in vitro. *British journal of haematology*. 1994;86(2):322-6.
136. Wiseman D, Lyachovetsky Y, Keidan I, Trout JR, Nur I. The effect of tranexamic acid in fibrin sealant on adhesion formation in the rat. *Journal of biomedical materials research Part B, Applied biomaterials*. 2004;68(2):222-30.

ETİK KURUL KARARI



**T.C.
BEZMİÂLEM VAKIF ÜNİVERSİTESİ
HAYVAN DENEYLERİ YEREL ETİK KURULU
KARAR METNİ**

SAYI: 2018/225

27.09.2019

KONU: Sn. Prof. Dr. Atilla ARINCI

Sayın, Prof. Dr. Atilla ARINCI

“Sıçanda oluşturulan periferik sinir yaralanması modelinde; skar önleyici ajanların periferik sinir iyileşmesi üzerindeki etkilerinin deneysel incelenmesi” başlıklı projenize ait başvurunuz 26.09.2019 tarihinde yapılan Yerel Etik Kurul toplantısında değerlendirilmiş ve onanmıştır.

Çalışılacak Hayvanın	Türü	Sıçan
	Sayısı	18

Doç. Dr. Fahri AKBAS
Etik Kurul Başkanı

Prof. Dr. İsmail MİHAL
Üye

Doç. Dr. Remzi DOĞAN
Üye

KATILMADI
Doç. Dr. Nüket KÜTÜK
Üye

KATILMADI
Dr. Öğr. Üyesi Fatemeh BAHADORI
Üye

Dr. Öğr. Üyesi Ömer UYSAL
Üye

Dr. Öğr. Üyesi Ömer Faruk ÖZER
Üye

Vet. Hek. Mert ÇELİKTEN
Üye

Şerife GÖNÜCÜ
Üye

Şehiha NİŞANCI
Üye

- Etik kurumuzdan onam alan her proje için, çalışma başlamadan üç ay önce çalışılacak hayvan rezervinin uygunluğunu (tür, yaş, cinsiyet) belirlemek amacıyla Deney Hayvanları Laboratuvarına başvurulmalıdır.

ÖZGEÇMİŞ

Ad-soyad: Soner Karaali

Doğum tarihi-yeri: 21 Ekim 1990, Antakya/Hatay

Email: soner.karaali@istanbul.edu.tr

Tel: 0090 5326319438

Adres: Şehremini Mah. Velet Çelebi Sok. No: 25 D: 17 Fatih/ İstanbul

Eğitim Bilgileri:

İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, Plastik, Rekonstrüktif ve Estetik Cerrahi Anabilim Dalı, Araştırma Görevlisi, İstanbul, 03.11.2014'den itibaren.

İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi 2008-2014

· Dönem dokuzuncusu, AGNO: 3.64

Nihal Turgut Anlar Anadolu Öğretmen Lisesi, 2004-2008 Antakya, Hatay

· Dönem dördüncüsü, AGNO:96.48

Şükrü Kanatlı İlköğretim Okulu, Haziran 2004 Antakya, Hatay

· Dönem birincisi

Dil:

İngilizce: çok iyi

Arapça: iyi

Kurs ve Toplantılar:

-Medeniyet Üniversitesi, Temel Mikrocerrahi Eğitim Kursu, İstanbul, Aralık 2015

-Cosmetic Surgery Forum, Las Vegas-ABD, 28 Kasım- 2 Aralık 2017

- 4. Asian Pacific Federation of Societies for Reconstructive Microsurgery (APFSRM) Antalya, 9-13 Mayıs 2018

Davetli konuşmacı: Transmetakarpal eli olan hastada, ayaktan ele baş parmak naklinde indosiyanin yeşili floroskopisi kullanımı

- 10. Anniversary Eurasian international aesthetic plastic surgery course (Eurasian), İstanbul, 20-24 Haziran 2018
- Cosmetic Surgery Forum, Las Vegas- ABD, 28 Kasım- 1Aralık 2018 (**grant recipient**)
- Estetik Plastik Cerrahi Derneği (EPCD) 23. Ulusal Kongresi, İstanbul, 12-13 Ocak 2019
- International Congress on Occupational Accidents, Hand Injuries and Amputations Istanbul, 26-27 Nisan 2019

Davetli konuşmacı: Malign deri tümörlerinde, sentinel lenf nodu örneklemesinde indosiyanin yeşili floroskopisi kullanımı

Yayınlar

Karaali S, Yucel AF, Ekizceli C, Kozanoglu E, Emekli U. Nadir görülen bir olgu: Alt dudakta lipom. 38. Türk Plastik Rekonstrüktif ve Estetik Cerrahi Derneği Ulusal Kurultayı, Antalya, Ekim 2016 (poster)

Solmaz M, Karaali S, Aydın HU, Berköz HÖ. A rare case in Turkey: Cutaneous Myiasis after Traveling. Turk J Plast Surg 2018; 26:81-3.

Karaali S, Emekli U. Myositis Ossificans Traumatica of the Medial Pterygoid Muscle After Third Molar Tooth Extraction: A Case Report and Review of Literature. J Oral Maxillofac Surg. 2018 Jul 10. pii: S0278-2391(18)30759-6. doi: 10.1016/j.joms.2018.06.174.

Karaali S, Berköz HO, Kozanoglu E, Solmaz M, Cura N, Marşan G, Çeri A, Emekli U. Sagittal split ramus osteotomisinde fiksasyon metodu ile kondiler sarkma arasındaki ilişki. Türk Plastik Rekonstrüktif ve Estetik Cerrahi Derneği, 40. Ulusal Kurultayı. Antalya, 17-21 Ekim 2018. (sözlü sunum)

Karaali S, Emekli U. Closed reduction in mandibular subcondylar fractures in pediatric age group. Azerbaijan Oral ve Maksillofasyal Cerrahlar Derneği, 1. Uluslararası Kongresi, Bakü-Azerbaycan 14-16 Mart 2019. (sözlü sunum)

Üyelikler

Acil El Cerrahisi ve Mikrocerrahi Derneği (ACELEMDER)

Türk Tabipler Birliği (TTB)