



T.C.

ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

BEYİN VE SİNİR CERRAHİSİ ANABİLİM DALI

PERİFERİK SİNİR CERRAHİSİ SONRASI DERİVE EDİLMİŞ YÜKSEK MOLEKÜL
AĞIRLIKLİ HİYALURONİK ASİDİN PERİNÖRAL SKAR FORMASYONUNA OLAN
ETKİSİ: DENEYSEL ÇALIŞMA

Dr.Ahmet KARAOĞLU

UZMANLIK TEZİ

Bursa-2015



T.C.

ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

BEYİN VE SİNİR CERRAHİSİ ANABİLİM DALI

PERİFERİK SİNİR CERRAHİSİ SONRASI DERİVE EDİLMİŞ YÜKSEK MOLEKÜL
AĞIRLIKLİ HİYALURONİK ASİDİN PERİNÖRAL SKAR FORMASYONUNA OLAN
ETKİSİ: DENEYSEL ÇALIŞMA

Dr.Ahmet KARAOĞLU

UZMANLIK TEZİ

Bursa-2015



T.C.

ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

BEYİN VE SİNİR CERRAHİSİ ANABİLİM DALI

PERİFERİK SİNİR CERRAHİSİ SONRASI DERİVE EDİLMİŞ YÜKSEK MOLEKÜL
AĞIRLIKLİ HİYALURONİK ASİDİN PERİNÖRAL SKAR FORMASYONUNA OLAN
ETKİSİ: DENEYSEL ÇALIŞMA

Dr.Ahmet KARAOĞLU

UZMANLIK TEZİ

Danışman: Prof.Dr.Şeref DOĞAN

Bursa-2015

İÇİNDEKİLER

Türkçe Özet	ii
İngilizce Özet.....	iv
Giriş.....	1
Gereç ve Yöntem	3
Bulgular.....	10
Tartışma ve Sonuç.....	28
Kaynaklar.....	32
Ekler.....	35
Teşekkür.....	36
Özgeçmiş.....	37

ÖZET

Periferik sinir kesisi sonrası iyileşmede fonksiyonel geri kazanım nadiren tam olmaktadır. Fonksiyonel geri kazanımı etkileyen bilinen birçok faktör vardır. Bunlardan da en önemlisi skar formasyonudur. Bu çalışmada derive edilmiş yüksek molekül ağırlıklı hiyalüronik asidin (HA gel) periferik sinir cerrahisi sonrası perinöral skar formasyonuna olan etkinliğini incelendi.

Çalışmada 200-270 gram arasında değişen 40 adet erişkin Spraque Dawley cinsi dişi sıçan kullanıldı. Tüm sıçanlarda sağ siyatik sinire mikromakas ile kesi yapılarak 8/0 prolene ile hemen primer anastomoz yapıldı. Takiben sıçanlar; Grup 1 (n=10) Sham grubu; Oluşturulan sinir hasarını ve tamirini takiben mesafeye herhangi bir madde uygulanmayan, Grup 2 (n=10) Kontrol grubu; mesafeye topikal % 0,9 NaCl uygulanan, Grup 3 (n=10), Hiyalüronik asid (HA) deney grubu, Grup 4 (n=10) Derive edilmiş yüksek molekül ağırlıklı hiyalüronik asid (HA gel) deney grubu, şeklinde 4 gruba ayrıldı.

6. hafta sonunda incelemeye alınan deneklerin tamamı sakrifiye edilmeden önce Siyatik Fonksiyon İndeksi (SFİ) çalışmaları yapıldı. Sakrifiye edildikten sonra histopatolojik değerlendirmeye alındı. Sonuçlar istatistiksel olarak karşılaştırıldı.

Sinir yapışıklığı, sinir ayrılabilirliği, Skar Formasyon İndeksi'nin, fibrozisin Grup 4'te diğer gruplarla kıyaslandığında istatistiksel olarak anlamlı olduğu ($p < 0.05$), fibroblast ve iltihabi hücre sayısının Grup 3'te daha az olduğu saptanmıştır. Ancak, SFİ, adezyon ve aksonal organizasyon değerleri bakımından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p > 0.05$).

Sonuç olarak; HA gel'in periferik sinir kesisi ve primer anastomoz modelinde gelişen skar dokusunun, fibrozisin azaltılmasında olumlu etkileri

olduğu gösterilmiştir. Daha ileri çalışmalar ile klinik pratikte uygulama alanı bulacağı kanaatindeyiz.

Anahtar kelimeler: Derive edilmiş yüksek molekül ağırlıklı hiyalüronik asid, hiyalüronik asid, periferik sinir,skar formasyonu.

SUMMARY

The Effects of Crosslinked High Molecular Weight Hyaluronic Acid on Perineural Scar Formation After Peripheral Nerve Surgery: An Experimental Study

After the peripheral nerve disconnection, full functional recovery in healing process rarely happens. Many different factors effect functional recovery. The most important factor is scar formation. In this work, we analyzed the efficiency of crosslinked high molecular weight hyaluronic acid (HA gel) in perineural scar formation after peripheral nerve damage.

40 adult Spraque Dawley type female rats are used in this work. Their weight changes between 200-270 gr. Immediately primary anastomosis with 8/0 prolene together with the fraction by micro-scissors is done to right sciatica nerve. In following, the rats are divided into 4 groups. In Group 1 (n=10) (Sham group), no material was applied to the distance after the formation of nerve damage and reparation, in Group 2 (n=10) (Control group), topical 0.9% NaCl was applied to the distance, in Group 3 (n=10) , hyaluronic acid (HA) and in Group 4 (n=10), hyaluronic acid (HA gel) with derived crosslinked high molecular weight was applied.

At the end of the sixth week, all test subjects which are still alive were sacrificed. Before the rats were sacrificed, sciatica function index (SFI) works done. After they were sacrificed, histopathological analysis were done. Nerve cohesiveness, nerve participation, fibrosis and scar formation index were statistically significant in Group 4 ($p < 0.05$), fibroblasts and number of inflammatory cell were less in Group 3 according to other groups. However, in SFI values, adhesion and axonal organization values, there were not statistically significant difference ($p > 0.05$) .

As a result, this work shows that after application of HA gel peripheral nerve disconnection an repair has positive effects in decreasing fibrosis. We think that the results of this work and the further investigations will have an application in clinic practice.

Key words: Crosslinked high molecular weight hyaluronic acid, hyaluronic acid, peripheral nerve, scar formation.

GİRİŞ

Acil servise başvuran yaralanmalarının önemli kısmını periferik sinir yaralanmaları oluşturmaktadır. Periferik sinir yaralanmalarının en sık nedeni travmadır (1). Travma dışında cerrahi girişimler, traksiyon, neoplazmlar, kompresyonlar, inflamatuvar durumlar gibi sebeplerle de periferik sinirler üzerinde hasarlar oluşabilmektedir (1).

Periferik sinir yaralanmasında standart tedavi yöntemi, gergin olmayan interfasiküler primer onarımdır. Primer onarımın mümkün olmadığı durumlarda sinir otogreftleri ile onarım alternatif tedavi yaklaşımıdır (2,3,4).

Yara iyileşmesinin ana fazı skar dokusu formasyonudur. Onarım sonrası periferik sinir rejenerasyonu sıklıkla skar formasyonu ile bloklanır ve aksonun filizlenmesi yanlış tarafa yönelir (5,6). Skar oluşumu, iskemiden irreversible sinir hasarına kadar değişen tablolara neden olmaktadır.

Oluşan bu skar dokusu ağrıya, duyu ve motor defisite neden olur (7,8,9). Periferik sinir onarımı sonrası oluşan postoperatif adezyonlar ile skar dokusu operasyonun başarısını olumsuz yönde etkilemektedir. Çünkü; epinöral skar oluşumu dikiş hattında aksonal büyümeyi engelleyen mekanik bir bariyer etkisi oluştururken, ektranöral skar oluşumu ise sinirlerin komşu dokulara yapışmasına neden olarak sinirin hareket kabiliyetini azaltmakta, sinirin vasküler pedikülünde vazospazma ve traksiyona bağlı yaralanmalara neden olmaktadır. Bundan dolayı epinöral skar oluşumunu önlemek için bir çok çalışma yapılmıştır. Yapılan çalışmalarda skar dokusu oluşumu engellendiğinde, cerrahi tedavinin başarı şansının arttığı, sonraki cerrahi tedavi gerekliliği ve komplikasyonların azaldığı görülmüştür. Yapılan bir deneysel çalışmada, sıçanların siyatik sinir onarımları sonrasında sinir etrafına topikal olarak HA ve HA ile beraber insan amniyon sıvısı uygulanmasıyla epinöral fibrozisin azaldığı ve aksonal rejenerasyonun arttığı gösterilmiştir (16). Adezyon ve skar dokusu oluşumunu engellemek için , otolog bariyer olarak ven veya pedikül flep, subkutanöz yağ dokusu içeren serbest flep, fascia veya kas, siniri sarmak için kullanılmıştır. Semirijid silikon

cuff gibi bazı yabancı elastik materyaller veya sistemik olarak kullanılan cis-hidroksiprolin gibi farmakolojik ajanlar deneysel olarak araştırılmıştır. Topikal ajan olarak kullanılan karbonhidrat polimer jeli periferal cerrahi ve lokal travma sonrası epinöral skarlaşmayı azalttığı gösterilmiştir (10,11,12,13).

Epinöral skar dokusunu engellemek için literatürde ayrıca ADCON-T/N, mitomisin C, amniotik sıvı, aprotinin, hyaluronik asid, TPA, hyaloglide jel gibi maddelerin topikal uygulaması veya lokal düşük doz radyasyon uygulaması denenmiş ve başarılı sonuçlar elde edilmiştir (14,15,16,17,18,19,20,21). Skar dokusu oluşumunda en önemli faktörlerden birinin TGF-B₁'in etkili olduğu saptanmasından dolayı yapılan çalışmalarda anti TGF-B₁'in perinöral olarak uygulanması skar dokusu oluşumunu azaltarak rejenerasyonu iyileştirdiği gösterilmiştir (22).

Son yıllarda HA yumuşak doku rejenerasyonunda umut vaat eden, potansiyel efektif bir biyomateryal olarak tanımlanmıştır. Çoğalan ve göç eden hücrelerde hücre-matriks ilişkisinde hayati rol oynar. Fibrini organize eder ve düzenini sağlar. Fibrin organize edici özelliğinden dolayı periferal sinir rejenerasyonunun aselluler fibrin matrix fazında hücrel ve aksonal içeri büyüme için kolaylaştırıcı ve yer gösterici bir rol oynar (23).

Derive edilmiş yüksek viskoziteli hiyalüronik asid ise (Hyalobarrier®, HA gel), saf HA oligomerlerinin herhangi bir kimyasal maddeye maruz bırakılmadan oto-çapraz bağlanması ile elde edilir. HA'ya göre viskozitesi daha düşük ve dokuda kalma zamanı daha uzundur (24,25,26,27,28). Tümör Nekroz Faktör-alfa (TNF- α) ve -beta (TNF- β)'nin kuvvetli bir inhibitörü olduğu gösterilmiştir (26,29). Osteoartritte intraartiküler enjeksiyonlar sonrası kıkırdak dejenerasyonunu ve ağrıyı azaltmada ve abdominopelvik cerrahiler sonrası dokuları korumada ve yapışıklıkların engellenmesinde oldukça etkin bulunmuştur (24,27,30,31).

Işık ve ark. yaptığı çalışmada HA gel'in spinal cerrahi sonrası epidural fibrozisi azalttığı deneysel çalışma sonrası gösterilmiştir (32).

Bu deneysel çalışma ile daha önceki yapılan çalışmalardan yola çıkılarak HA gel'in sıçanlarda siyatik sinir modelinde postoperatif yapışıklıkların engellenmesi ve perinöral skar formasyonu üzerine etkilerinin araştırılması amaçlandı.

GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma UÜTF Deney Hayvanları Bakım ve Kullanım Komitesi'nin onayını takiben (2014-11/03) sıçanlar UÜTF Deney Hayvanları Yetiştirme ve Araştırma Merkezi'nden temin edilerek Mart 2015-Haziran 2015 tarihleri arasında UÜTF Deney Hayvanları Yetiştirme ve Araştırma Merkezi'nde gerçekleştirildi.

Bu çalışmada ağırlıkları 250-300 gram arasında değişen 40 adet erişkin Spraque Dawley cinsi dişi sıçan kullanıldı. Deney süresince hayvanlar standart laboratuvar koşullarında tutularak standart sıçan yemi ve su ile beslendi. Cerrahi sonrası sonrası 6 hafta yaşatılan tüm denekler sakrifiye edilmeden önce fonksiyonel değerlendirmeye tabi tutuldu ve sonrasında histopatolojik çalışma için siyatik sinir örnekleri alındı. Çalışmada denekler 4 gruba ayrıldı.

Grup 1 (n=10) Sham grubu; Oluşturulan sinir hasarını ve tamirini takiben mesafeye herhangi bir madde uygulanmayan grup.

Grup 2 (n=10) Kontrol grubu; mesafeye topikal % 0,9 NaCl uygulandı.

Grup 3 (n=10), HA deney grubu; mesafeye topikal hiyalüronik asid uygulandı.

Grup 4 (n=10) HA gel deney grubu; mesafeye topikal derive edilmiş yüksek viskoziteli hiyalüronik asid uygulandı.

Anestezi:

Sıçanların anestezisi 10 mg/kg Ksilazin (Rompun, Bayer, Türkiye) ve 70 mg/kg Ketamin'in (Ketalar, Eczacıbaşı, Türkiye) intramuskuler enjeksiyonları ile sağlandı. Sıçanlar prone pozisyona getirilerek tüm ekstremiteleri operasyon masasına tespit edildi.

Cerrahi İşlem:

Operasyon sahasının temizliği ve dezenfeksiyonu Povidone Iodine (Glividon ®, Bikar İlaç San, Türkiye) solüsyonu ile sağlandı. Cerrahi girişim mikroskop (Zeiss Opmi 6, Jena, Almanya) altında mikrocerrahi yöntemler kullanılarak yapıldı.

İnsizyon sağ alt ekstremitede kalça eklemi katlantısının 2-3 mm distalinden oblik olarak yapıldı. Cilt altına inilip biceps femoris kasına ulaşıldı. Biceps kası, femur posterior sınırı boyunca künt diseksiyonla açıldı ve siyatik sinir ortaya konuldu. Siyatik sinir mikro makas ile siyatik forameninden 10 mm uzaklıkta düzgün tam kat sinir kesisi oluşturulduktan sonra epinöral suture tekniği kullanılarak 8-0 polypropylene suture (Prolene, Ethicon ® Ltd, Somerville NJ, ABD) ile aralarında 180° bulunan iki ayrı noktadan ve gerginlik oluşturulmadan suture edilerek primer anastomoz sağlandı. Diseke edilen fasya ve kas dokusu suture edilmeden cilt 4-0 polypropylene (Prolene, Ethicon ® Ltd, Somerville NJ, ABD) suture ile suture edildi.

Tüm denekler deney sonunda spontan olarak uyandırıldı Her bir kafese 5 adet sıçan düşecek şekilde gruplara ayrılarak numaralandırıldı ve kafeslerde barındırıldı. Serbest hareket edebilmelerine izin verildi.

Fonksiyonel Değerlendirme:

Tüm sıçanlar arka ayakları mürekkebe batırıldıktan sonra 144x10x10 cm boyutlarında oluşturulmuş bir yürüme koridorunda yürütüldü. Elde edilen kağıt şeritteki en belirgin ve uygun ayak izleri kullanılarak ayak izlerinde, topuk ile parmak ucu arasındaki mesafe (PL), birinci ve beşinci parmaklar arasındaki mesafe (TS), ikinci ve dördüncü parmaklar arasındaki mesafe (IT) ölçüldü. Mackinnon ve ark. tarafından geliştirilen formül yardımıyla Siyatik Fonksiyon İndeksleri (SFİ) hesaplandı (33) (Şekil-1). SFİ değerleri açısından gruplar arasında istatistiksel farklılık olup olmadığı araştırıldı.

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

(**NPL**:Normal bası uzunluğu, **EPL**:Patolojik bası uzunluğu,**NTS**:Normal ayakta 1. ve 5. parmak aralık uzunluğu, **ETS**:Patolojik ayakta 1. ve 5. parmak aralık uzunluğu, **NIT**:Normal ayakta 2. ve 4.parmak aralık uzunluğu, **EIT**:Patolojik ayakta 2. ve 4.parmak aralık uzunluğu)

Şekil-1: Siyatik Fonksiyon İndeks hesaplanması

Makroskopik değerlendirme:

Çalışmanın sonunda uygulanan yüksek doz Tiopental ile sakrifiye edilen denekler makroskopik değerlendirmeleri için Petersen ve ark. tarafından tarif edilen sayısal değerlendirme şeması kullanıldı (18) (Tablo-1). Sonrasında siyatik sinirler tamir edilen segmentini de içerecek şekilde enblok olarak çıkarıldı ve histopatolojik inceleme için %4 Gluteraldehid içine konuldu.

Tablo-1: Petersen ve ark. tarafından tanımlanan Makroskopik Değerlendirme İçin Sayısal Değerlendirme Şeması (18)

Doku	Grade	Tanımlama
	1	Tamamen kapanmış
Cilt ve adele fasyası	2	Kısmen açık
	3	Tamamen açık
Sinir yapışıklığı ve ayrılabilirliği	1	Disseksiyon yok veya hafif künt disseksiyon
	2	Biraz kuvvetli künt disseksiyon
	3	Keskin disseksiyon

Histopatolojik Değerlendirme.

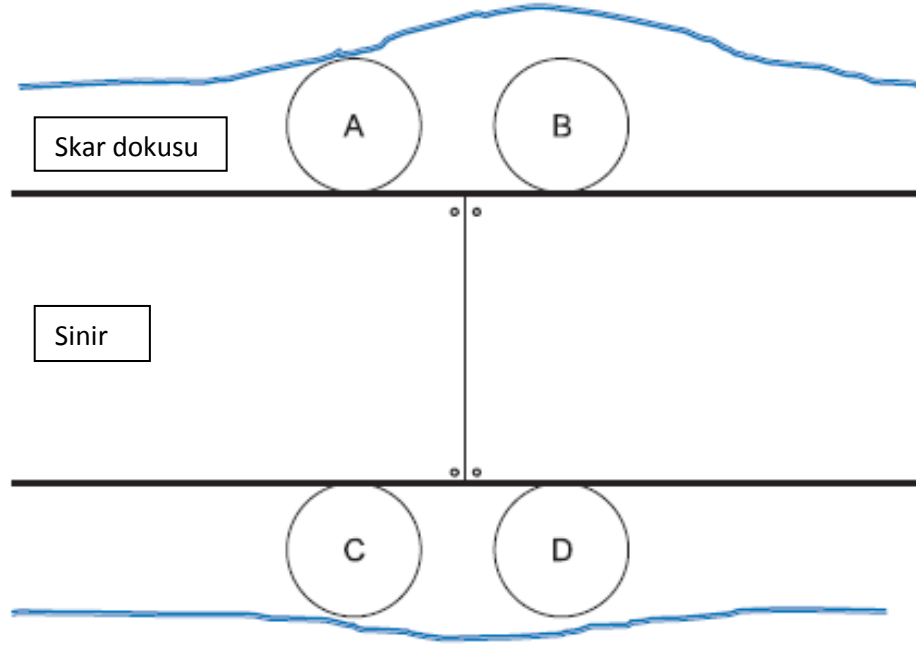
Epinöral Skar Dokusu Ve Aksonal Rejenerasyonun Değerlendirilmesi:

Tüm denekler cerrahiden sonra 6.haftada sakrifiye edildi. Enblok olarak çıkartılmış ve %10 nötral formalinde fikse edilmiş siyatik sinirlere parafin blok hazırlandı. Tamir sahasından 5 mikron kalınlığında longitudinal seri kesitler elde edildi. Kesitler Hematoxylin Eosin (H&E) ve Masson Trichrome (M&T) boya ile boyandı. Epinöral skar dokusunun ve sinir dokusunun kalınlığı ölçek çubuğu (Leica DM 2500,Almanya) ile ölçüldü. Epinöral skar dokusunun kalınlığı sinir dokusunun kalınlığına bölünerek Skar Formasyon İndeks'i elde edildi. H&E ile boyanmış kesitlerde beşli değerlendirme skalası ile aksonal organizasyon değerlendirildi (Tablo-2). Her bir örnek fibroblast ve iltihabi hücre sayısı, enflamasyon, granülasyon dokusu, fibrozis yaygınlığı ve adezyon derecesi açısından da ışık

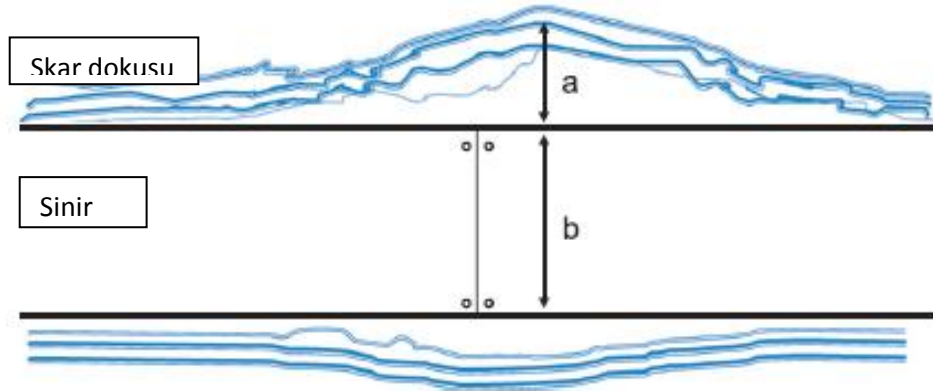
mikroskopunda tarafsız bir histopatolog tarafından değerlendirildi (Şekil-2,3) (Tablo-3,4).

Tablo-2: Aksonal organizasyon değerlendirme skalası (16)

Grade	Tanımlama
1	Başarısız, proksimalden distalin bitimine kadar akson devamlılığı yok
2	Tamir sahasında kötü organizasyon
3	Tamir sahasında vasat organizasyon
4	Tamir sahasında iyi organizasyon, aksonal dallanma normal
5	Normalden ayırt edilemeyen mükemmel organizasyon



Şekil-2: Sinir tamir dokusu etrafındaki skar dokusunda 4 ayrı kadrandaki fibroblast ve inflamatuvar hücrelerin x 400 lük büyütmedeki sayımının şematik görünümü (34)



Şekil-3: Skar Formasyon İndeksinin Şematik Hesaplanması (a/b) (34)

Tablo-3: Yabancı cisim dev hücre, fibrozis, granülasyon dokusu evrelendirme kriterleri (35)

Evre 0	Yok
Evre 1	Orta
Evre 2	Orta - yüksek
Evre 3	Ciddi

Tablo-4: Adezyon evrelendirilmesi (12)

Evre 0	Yok
Evre 1	Orta
Evre 2	Orta - yüksek
Evre 3	Ciddi

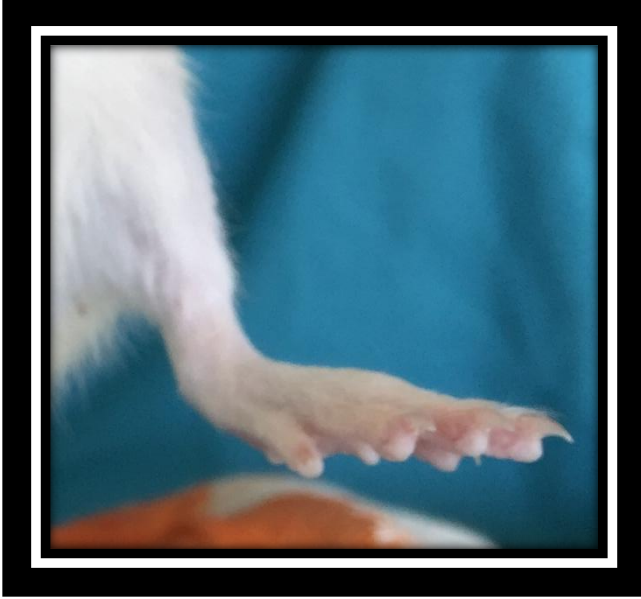
İstatistiksel Analiz :

Çalışmanın analizleri IBM SPSS 20.0 (Statistical Package for Social Sciences, ABD) istatistik paket programı kullanılarak yapılmıştır. Gruplar arasında fibrozis yaygınlığı, adezyon derecesi, fibroblast hücre yoğunluğu, yabancı cisim reaksiyonu, granülasyon dokusu, enflamasyon ,Siyatik Fonksiyon İndeks'i, Skar Formasyon İndeks'i açısından elde edilen değerler için medyan minimum ve maksimum değerleri verildi. Gruplar arası karşılaştırmalar Kruskal Wallis testi ile yapılarak karşılaştırıldı. Çalışmada 0,05'den küçük p değerleri ($p < 0,05$) istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Cerrahi girişim sonuçları:

6 hafta sonunda deneklerde herhangi bir ölüm görülmedi. Ancak bu süreçte her gruptan birer hayvan olmak üzere toplam 4 hayvanın sağ ayak 3., 4. ve 5. parmaklarında self mutilasyona bağlı ampütasyon görüldü (Şekil-4). Bu denekler yürüme yolu testine tabi tutulmadı.

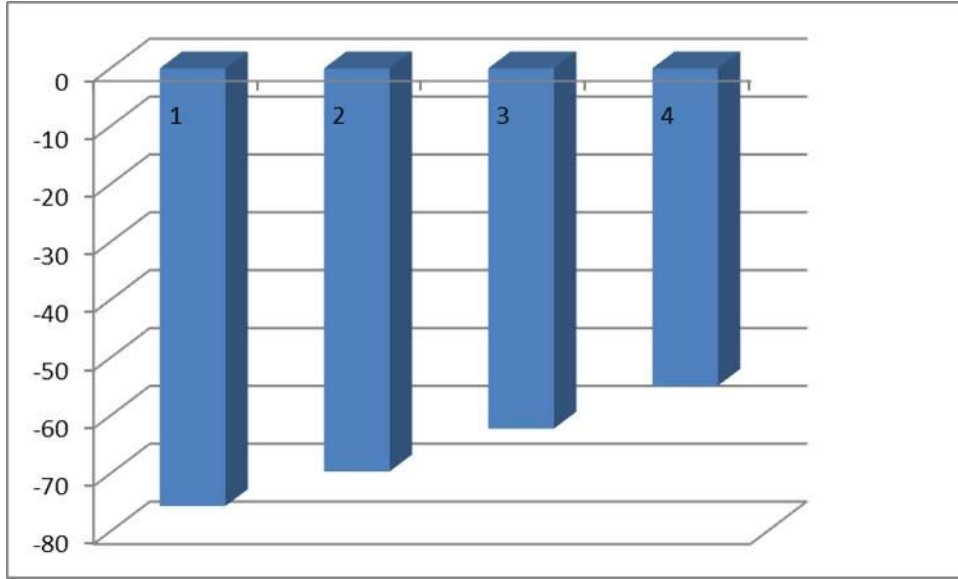


Şekil-4: Self mutilasyona bağlı 3., 4., 5. parmakta ampütasyon

Fonksiyonel Değerlendirme
Siyatik Fonksiyon İndeksi

Değişken	N	Ortalama	Standart Sapma	Standart Hata	95% Güven Aralığı Ortalamai		Ki-Kare	P	
					Alt Sınır	Üst Sınır			
SFİ	Sham	9	-75,6400	16,28778	,67256	-88,1599	-63,1201	25,194	0,130
	Kontrol	9	-69,6644	13,91055	,97787	-80,3570	-58,9718		
	HA	9	-62,2700	12,45807	1,60599	-71,8461	-52,6939		
	HA Gel	9	-54,8433	6,07421	11,92850	-64,0124	-45,6743		
	Total	36	-65,6044	7,02702	15,35052	-70,7983	-60,4106		

Tablo-5: SFİ değerlerinin gruplara göre istatistiksel dağılımı



Tablo-6: SFİ ortalama değerlerinin gruplar arası karşılaştırılması

Yapılan Kruskal Wallis analizine göre SFİ değerleri bakımından Sham, Kontrol, HA ve Ha Gel grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmadığı saptanmıştır ($p=0,130$). Buna göre ortalamalar değerlendirildiğinde Kontrol grubunun SFİ değerlerinin en düşük ve Ha Gel grubunun değerlerinin en yüksek olduğu tespit edilmiştir. Bu değerler de Tablo-5 ve 6'da gösterilmektedir.

Makroskopik değerlendirme:

Tüm sıçanlarda cilt ve adele fasyasının tamamen kapandığı, insizyon hattında enfeksiyon veya enflamatuvar bulgu olmadığı görüldü. İnsizyon hatları yeniden açılarak Peterson ve ark. tarafından tanımlanan sayısal değerlendirme skolasına göre makroskopik değerlendirmeye tabi tutuldu (18) (Tablo-1). Tablo-7'de de gruplardaki her bir deneğin makroskopik değerlendirme bulguları görülmektedir.

	CİLT KAPANMASI				ADALE FASYA KAPANMASI				SİNİR YAPIŞIKLILIĞI				SİNİR AYRILABİLİRLİĞİ			
	1.GRUP	2.GRUP	3.GRUP	4.GRUP	1.GRUP	2.GRUP	3.GRUP	4.GRUP	1.GRUP	2.GRUP	3.GRUP	4.GRUP	1.GRUP	2.GRUP	3.GRUP	4.GRUP
1	1	1	1	1	1	1	1	1	3	3	2	2	3	3	2	2
2	1	1	1	1	1	1	1	1	3	3	2	1	3	3	2	1
3	1	1	1	1	1	1	1	1	3	3	3	1	3	3	3	1
4	1	1	1	1	1	1	1	1	2	2	1	1	2	2	1	1
5	1	1	1	1	1	1	1	1	2	3	1	2	2	3	1	2
6	1	1	1	1	1	1	1	1	3	2	2	1	3	2	2	1
7	1	1	1	1	1	1	1	1	3	3	2	2	3	3	2	2
8	1	1	1	1	1	1	1	1	3	3	1	2	3	3	1	2
9	1	1	1	1	1	1	1	1	3	2	1	1	3	2	1	1
10	1	1	1	1	1	1	1	1	2	2	2	3	2	2	2	3

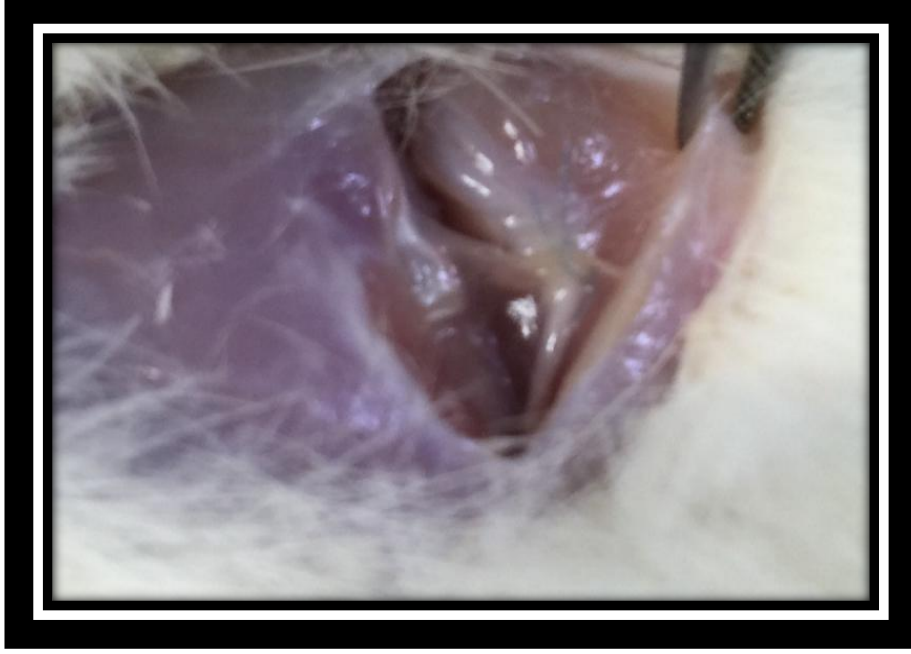
Tablo-7: Petersen ve ark. tarafından tarif edilen makroskopik değerlendirme skolasına göre grupların karşılaştırılması

Cilt ve adale kapanması açısından 4 grup arasında Kruskal wallis testi ile yapılan değerlendirmede gruplar arasında anlamlı farklılık saptanmadı ($p>0.05$).

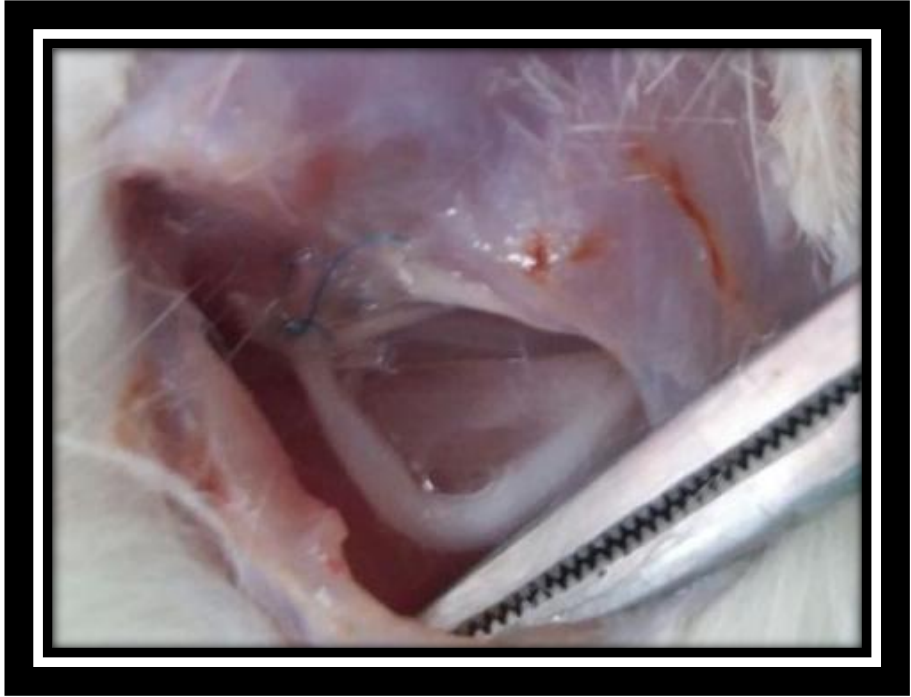
Değişken	N	Ortalama	Standart Sapma	Standart Hata	95% Güven Aralığı Ortalaması		Ki-Kare	P	
					Alt Sınır	Üst Sınır			
Sinir yapışıklığı ve ayrılabilirliği	Sham	10	2,7000	,48305	,15275	2,3544	3,0456	16,959	0,001
	Kontrol	10	2,6000	,51640	,16330	2,2306	2,9694		
	HA	10	1,7000	,67495	,21344	1,2172	2,1828		
	HA Gel	10	1,6000	,69921	,22111	1,0998	2,1002		
	Total	40	2,1500	,76962	,12169	1,9039	2,3961		

Tablo-8: Makroskopik değerlendirme sonuçlarının istatistiksel analizi

Yapılan Kruskal Wallis analizine göre sinir yapışıklığı ve ayrılabilirliği değerleri bakımından Sham, Kontrol, HA ve Ha Gel grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olduğu saptanmıştır ($p=0,001$). Buna göre ortalamalar değerlendirildiğinde Sham grubunun sinir yapışıklığı ve ayrılabilirliği değerlerinin en yüksek, Ha Gel grubunun değerlerinin en düşük olduğu tespit edilmiştir. Tablo-8'de grupların makroskopik değerlerinin istatistiksel analiz sonuçları gösterilmiştir. Şekil-5 ve 6'da 6. hafta sonunda grup 1 ve grup 4'e ait cerrahi sahanın makroskopik görüntülemeleri gösterilmektedir.



Şekil-5: Cerrahi sahada gelişen kalın konnektif doku x4 (grup 1)



Şekil-6: Cerrahi sahada gelişen ince membranöz doku x4 (grup 4)

Histopatolojik Değerlendirme

Grup	Skar Formasyon İndeks	Rejenere sinirin histomorfolojik organizasyon skalası	Fibroblast sayısı	Yabancı cisim dev hücre	İltihabi hücre sayısı	Granülasyon dokusu	Fibrozis	Adezyon
Grup 1/1	1,12	1	220	2	50	2	2	3
Grup 1/2	0,67	2	140	2	42	2	2	3
Grup 1/3	1,8	1	210	2	48	3	2	3
Grup 1/4	2,3	2	160	2	30	3	2	3
Grup 1/5	1,38	2	185	1	40	2	2	2
Grup 1/6	1,95	2	170	2	60	3	2	3
Grup 1/7	0,63	1	230	1	40	3	3	3
Grup 1/8	0,23	1	140	2	30	3	3	3
Grup 1/9	1,06	2	140	1	25	2	2	2
Grup 1/10	0,61	1	120	1	22	2	2	2
Grup 2/1	0,58	2	160	2	42	3	3	3
Grup 2/2	0,62	1	140	2	32	3	2	3
Grup 2/3	0,68	2	120	1	22	2	3	2
Grup 2/4	0,61	1	110	2	20	3	2	2
Grup 2/5	0,63	1	115	3	20	3	3	2
Grup 2/6	0,58	2	155	1	35	3	2	3
Grup 2/7	0,51	2	135	2	28	2	2	2
Grup 2/8	0,41	1	110	1	45	3	2	2
Grup 2/9	0,82	1	175	3	65	3	3	3
Grup 2/10	1,08	2	145	2	70	3	3	2
Grup 3/1	0,28	2	110	1	20	2	2	2
Grup 3/2	0,52	2	95	1	22	1	2	2
Grup 3/3	0,4	3	116	1	12	1	1	1
Grup 3/4	0,36	2	90	0	20	2	1	2
Grup 3/5	0,65	1	120	1	32	2	2	2
Grup 3/6	0,61	2	108	1	30	2	2	2
Grup 3/7	0,53	2	130	1	40	2	2	2
Grup 3/8	0,38	2	80	1	30	1	2	2
Grup 3/9	0,43	1	125	2	38	2	2	3
Grup 3/10	0,61	1	110	2	42	2	2	3
Grup 4/1	0,39	2	90	1	22	1	1	3
Grup 4/2	0,31	1	120	1	30	2	2	2
Grup 4/3	0,25	2	95	1	20	1	1	2
Grup 4/4	0,4	1	92	2	15	1	1	3
Grup 4/5	0,45	1	108	1	20	1	2	2
Grup 4/6	0,57	2	125	2	22	2	3	2
Grup 4/7	0,52	1	135	1	32	2	2	2
Grup 4/8	0,27	4	80	1	18	1	1	3
Grup 4/9	0,38	1	140	2	34	2	2	2
Grup 4/10	0,65	2	100	1	40	2	1	2

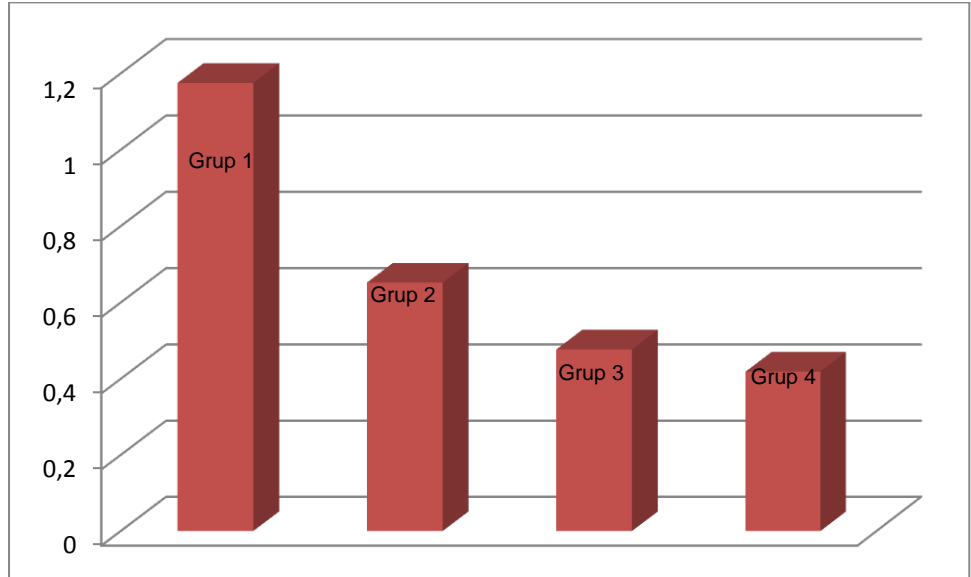
Tablo-9: Histopatolojik verilerin gruplara ait değerlendirme sonuçları

Tablo-9'da her bir deneğe ait tüm histopatolojik değerlendirme sonuçları gösterilmiştir.

Skar Formasyonu

Değişken	N	Ortalama	Standart Sapma	Standart Hata	95% Güven Aralığı Ortalaması		Ki-Kare	P	
					Alt Sınır	Üst Sınır			
Skar formasyon İndeks	Sham	10	1,1750	,67325	,21290	,6934	1,6566	16,660	0,001
	Kontrol	10	,6520	,18396	,05817	,5204	,7836		
	HA	10	,4770	,12473	,03944	,3878	,5662		
	HA Gel	10	,4190	,13025	,04119	,3258	,5122		
	Total	40	,6808	,45932	,07263	,5339	,8276		

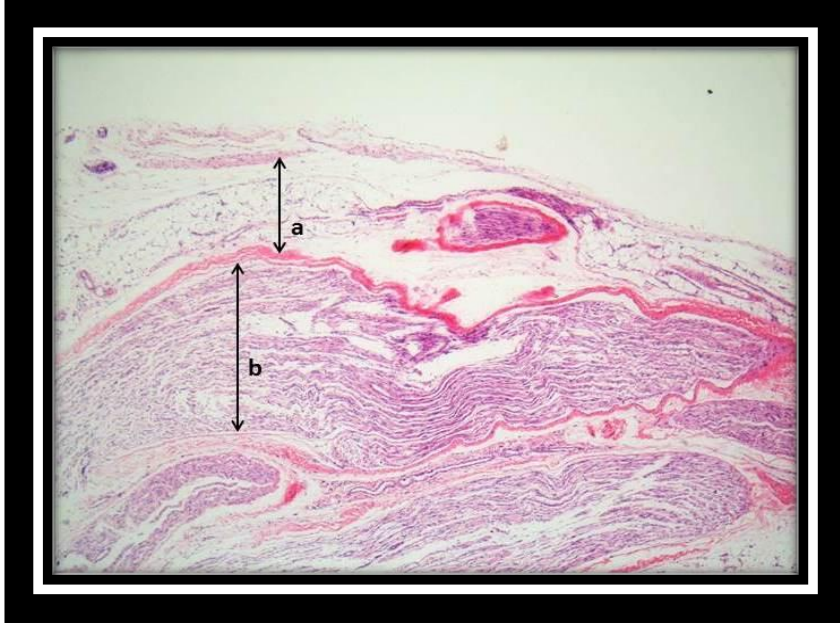
Tablo-10: Skar formasyon indeks değerlerinin gruplara göre istatistiksel dağılımı



Tablo-11: Skar formasyon indeks ortalama değerlerinin gruplar arası karşılaştırılması



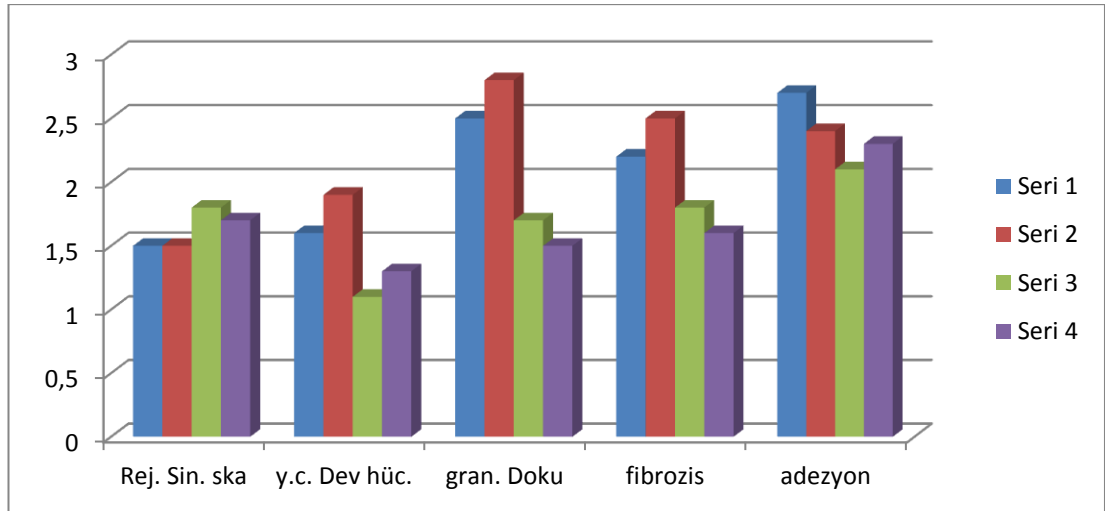
Şekil-7: Skar formasyon indeksinin histopatolojik görünümü ve şematiksel hesaplanması (a/b) HE x 40) (Grup1)



Şekil-8: Skar formasyon indeksinin histopatolojik görünümü ve şematiksel hesaplanması (a/b) (HE x 40) (Grup 4)

Yapılan Kruskal Wallis analizine göre sinir Skar formasyon indeks değerleri bakımından Sham, Kontrol, HA ve Ha Gel grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olduğu saptanmıştır (p=0,001). Buna göre ortalamalar değerlendirildiğinde Sham grubunun Skar formasyon indeks değerlerinin en yüksek ve Ha Gel grubunun değerlerinin en düşük olduğu tespit edilmiştir. Değerlendirme sonuçları Tablo-10 ve 11'de mevcuttur. Şekil-7 ve 8'de de skar formasyon indeksinin histopatolojik preparatlarda şematikselsel olarak hesaplanması görülmektedir.

Diğer Histopatolojik Veriler



Tablo-12: Grupların diğer histopatolojik verilerin puanlarının ortalama değerlerinin karşılaştırılmalı grafiği

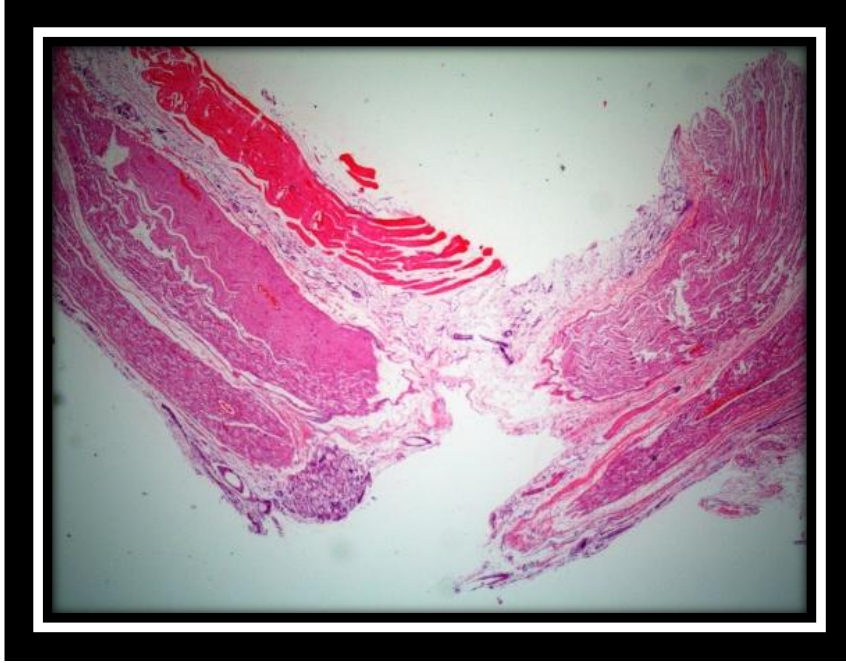
(rej.skin.ska: rejenere sinirin histomorfolojik organizasyon skalası, y.c.Dev hüç.: yabancı cisim dev hücre, gran.doku: granülasyon dokusu)

Tablo-12'de Skar formasyon indeksi hariç diğer histopatolojik verilerin karşılaştırılmalı grafiği gösterilmiştir.

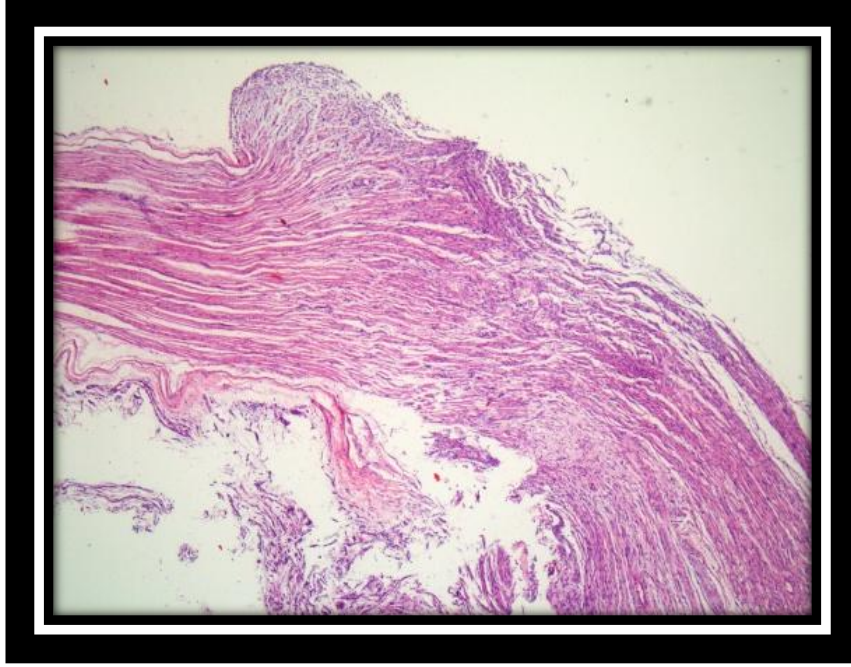
Rejenere Sinirin Histomorfolojik Organizasyon Skalası

Değişken	N	Ortalama	Standart Sapma	Standart Hata	95% Güven Aralığı Ortalaması		Ki-Kare	P	
					Alt Sınır	Üst Sınır			
Rejenere Sinirin Histomorfolojik Organizasyon Skalası	Sham	10	1,5000	,52705	,16667	1,1230	1,8770	1,478	0,687
	Kontrol	10	1,5000	,52705	,16667	1,1230	1,8770		
	HA	10	1,8000	,63246	,20000	1,3476	2,2524		
	HA Gel	10	1,7000	,94868	,30000	1,0214	2,3786		
	Total	40	1,6250	,66747	,10554	1,4115	1,8385		

Tablo-13: Rejenere sinirin histomorfolojik organizasyon skalasının gruplara göre istatistiksel dağılımı



Şekil-9: Proksimalden distale kötü aksonal organizasyonun histopatolojik görünümü (HE x 40) (Grup1)



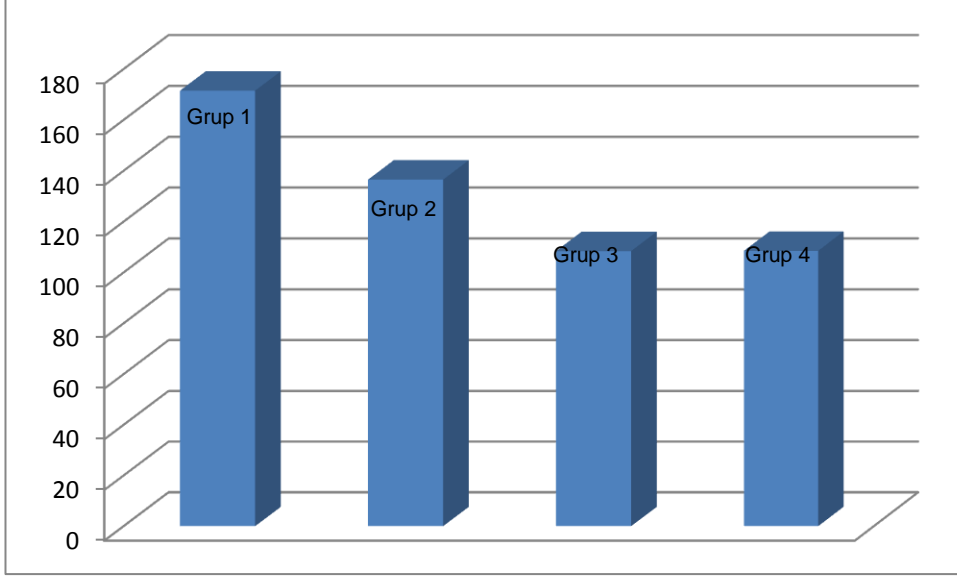
Şekil-10: Proksimalden distale iyi aksonal organizasyonun histopatolojik görünümü (HE x 40) (Grup4)

Yapılan Kruskal Wallis analizine göre rejenere sinirin histomorfolojik organizasyon skala değerleri bakımından Sham, Kontrol, HA ve Ha Gel grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmadığı saptanmıştır ($p=0,687$). Değerlendirme Tablo-13'te gösterilmiştir. Şekil-9 ve 10'da gruplara ait aksonal organizasyonun histopatolojik örnekleri gösterilmektedir.

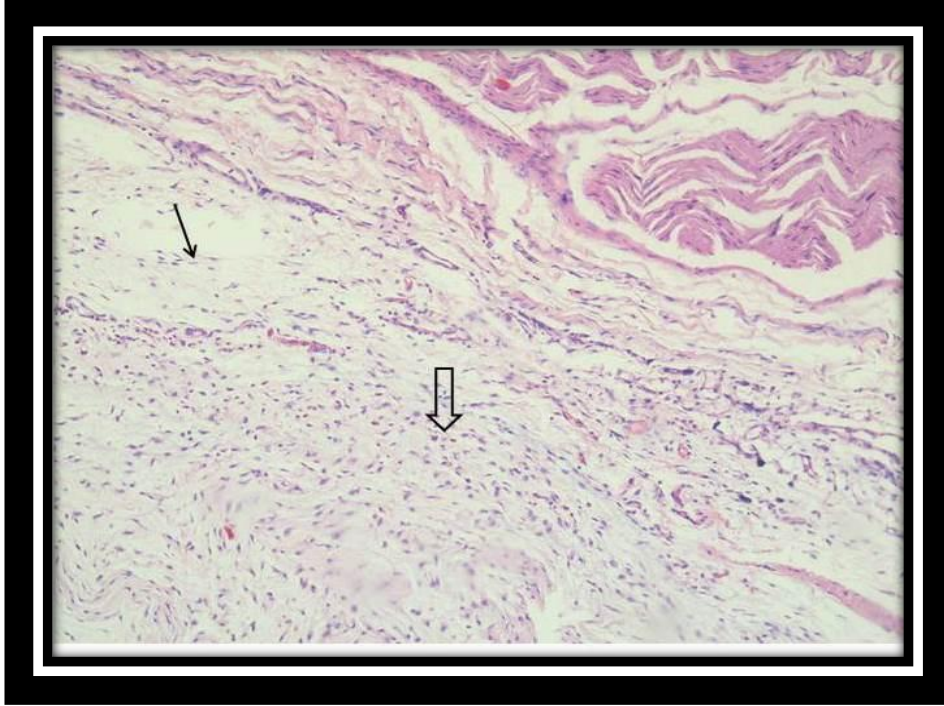
Fibroblast Sayısı

Değişken	N	Ortalama	Standart Sapma	Standart Hata	95% Güven Aralığı		Ki-Kare	P	
					Ortalama	Ortalama			
					Alt Sınır	Üst Sınır			
Fibroblast Sayısı	Sham	10	171,5000	38,30071	12,11175	144,1013	198,8987	20,905	0,001
	Kontrol	10	136,5000	22,61391	7,15115	120,3230	152,6770		
	HA	10	108,4000	15,86190	5,01597	97,0531	119,7469		
	HA Gel	10	108,5000	20,49526	6,48117	93,8386	123,1614		
	Total	40	131,2250	36,06368	5,70217	119,6913	142,7587		

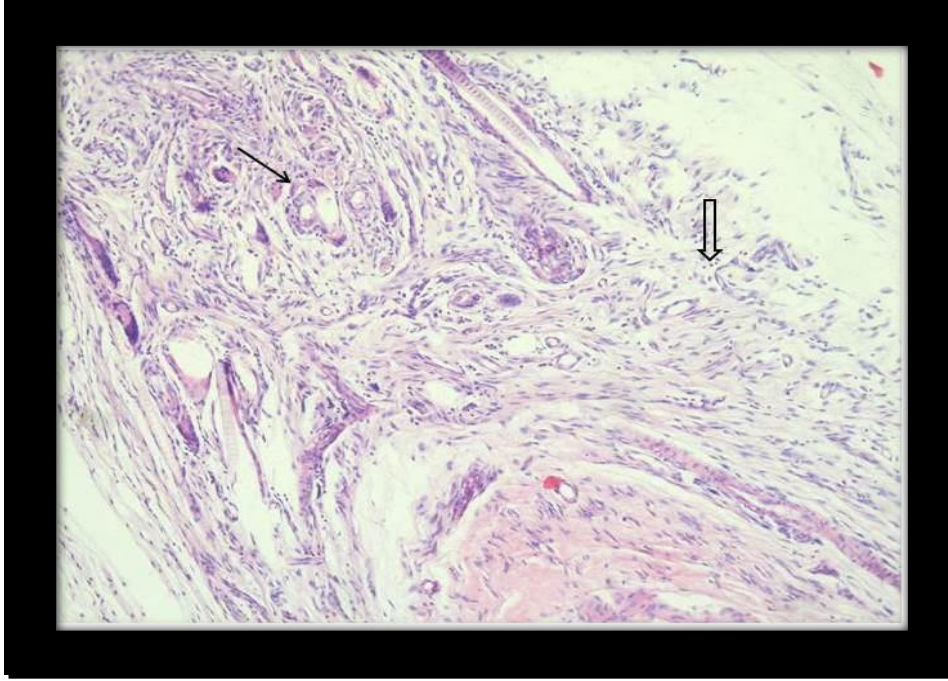
Tablo-14: Fibroblast sayısının gruplara göre istatistiksel dağılımı



Tablo-15: Fibroblast sayısı ortalama değerlerinin gruplar arası karşılaştırılmalı grafiği



Şekil-11: Fibroblast ve iltihabi hücrelerin histopatolojik görünümü (HE x 40) (Grup 1)



Şekil-12: Fibroblast ve iltihabi hücrelerin histopatolojik görünümü (HE x 40)
(Grup 4)

- : Fibroblast
⇨ : İltihabi hücreler

Yapılan Kruskal Wallis analizine göre fibroblast değerleri bakımından Sham, Kontrol, HA ve Ha Gel grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olduğu saptanmıştır ($p=0,001$). Buna göre ortalamalar değerlendirildiğinde Sham grubunun fibroblast değerlerinin en yüksek ve HA grubunun değerlerinin en düşük olduğu tespit edilmiştir. Değerlendirme Tablo-14 ve 15'te gösterilmektedir. Fibroblast ve iltihabi hücre sayımı sinir tamir dokusu etrafındaki skar dokusunda 4 ayı kadrındaki yapılan sayıma göre yapılmıştır. Şekil-11 ve 12'de gruplara ait fibroblast ve iltihabi hücre sayımının histopatolojik örnekleri gösterilmiştir.

Granülasyon Dokusu

Değişken	N	Ortalama	Standart Sapma	Standart Hata	95% Güven Aralığı Ortalaması		Ki-Kare	P	
					Alt Sınır	Üst Sınır			
Granulasyon Dokusu	Sham	10	2,5000	,52705	,16667	2,1230	2,8770	22,768	0,001
	Kontrol	10	2,8000	,42164	,13333	2,4984	3,1016		
	HA	10	1,7000	,48305	,15275	1,3544	2,0456		
	HA Gel	10	1,5000	,52705	,16667	1,1230	1,8770		
	Total	40	2,1250	,72280	,11428	1,8938	2,3562		

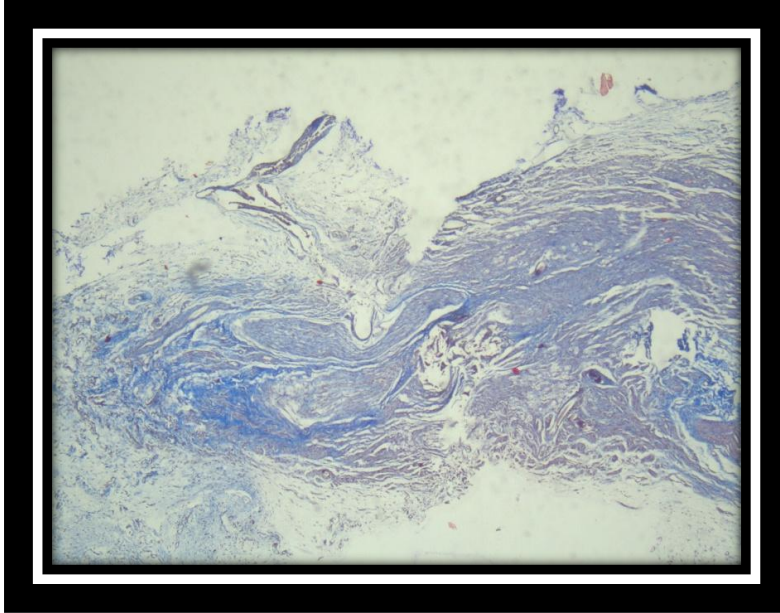
Tablo-16: Granülasyon dokusu değerlerinin gruplara göre istatistiksel dağılımı

Yapılan Kruskal Wallis analizine göre granülasyon doku varlığı değerleri bakımından Sham, Kontrol, HA ve Ha Gel grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olduğu saptanmıştır ($p=0,001$). Buna göre ortalamalar değerlendirildiğinde kontrol grubunun granülasyon doku varlığı değerlerinin en yüksek ve Ha Gel grubunun değerlerinin en düşük olduğu tespit edilmiştir. Değerlendirme sonuçları Tablo-16'da gösterilmiştir.

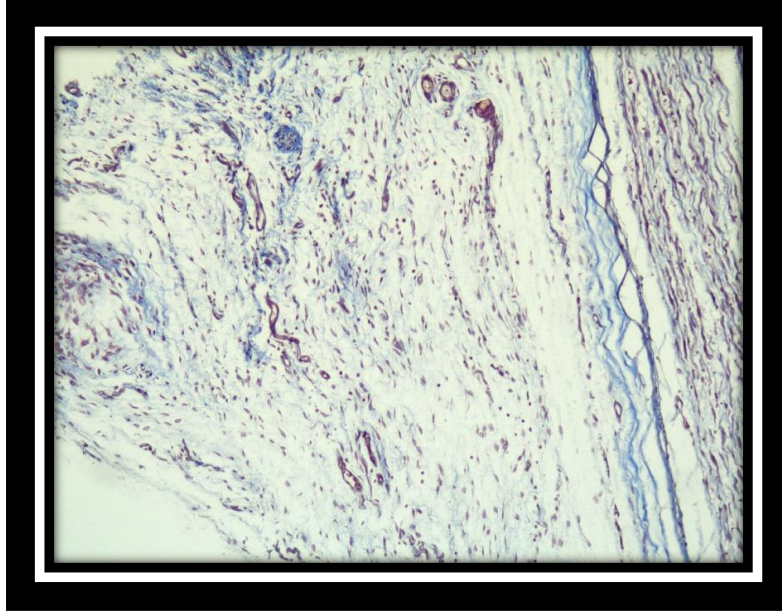
Fibrozis

Değişken	N	Ortalama	Standart Sapma	Standart Hata	95% Güven Aralığı Ortalaması		Ki-Kare	P	
					Alt Sınır	Üst Sınır			
Fibrozis	Sham	10	2,2000	,42164	,13333	1,8984	2,5016	12,657	0,005
	Kontrol	10	2,5000	,52705	,16667	2,1230	2,8770		
	HA	10	1,8000	,42164	,13333	1,4984	2,1016		
	HA Gel	10	1,6000	,69921	,22111	1,0998	2,1002		
	Total	40	2,0250	,61966	,09798	1,8268	2,2232		

Tablo-17: Fibrozis yoğunluğu değerlerinin gruplara göre istatistiksel dağılımı



Şekil-13: Fibrozisin histopatolojik görünümü (MT x 40) (Grup 1)



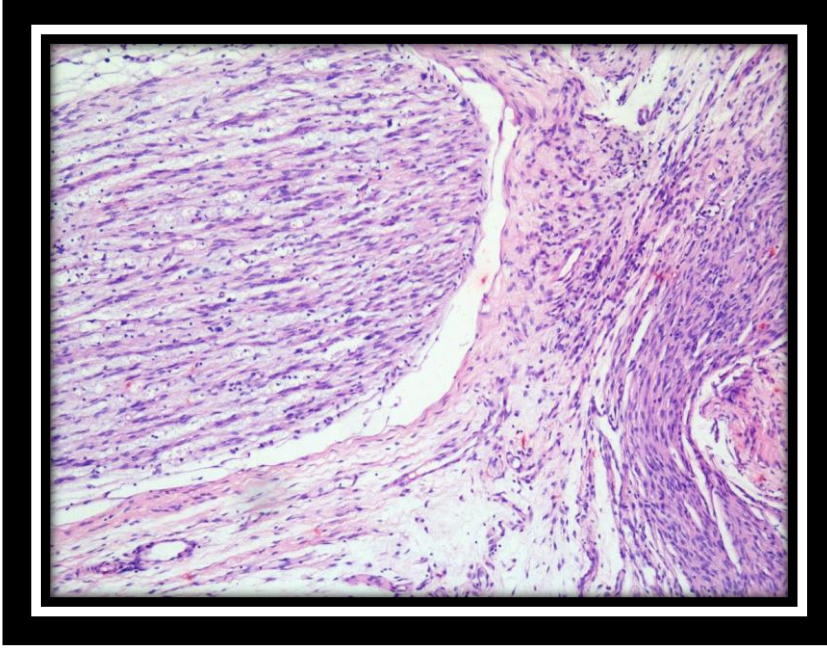
Şekil-14: Fibrozisin histopatolojik görünümü (MT x 40) (Grup 4)

Yapılan Kruskal Wallis analizine göre fibrozis yoğunluğu değerleri bakımından Sham, Kontrol, HA ve Ha Gel grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olduğu saptanmıştır ($p=0,005$). Buna göre ortalamalar değerlendirildiğinde Kontrol grubunun fibrozis yoğunluğu değerlerinin en yüksek ve Ha Gel grubunun değerlerinin en düşük olduğu tespit edilmiştir. Değerlendirme sonuçları Tablo-17'de gösterilmiştir. Şekil-13 ve 14'te gruplara ait fibrozisin histopatolojik örnekleri gösterilmiştir.

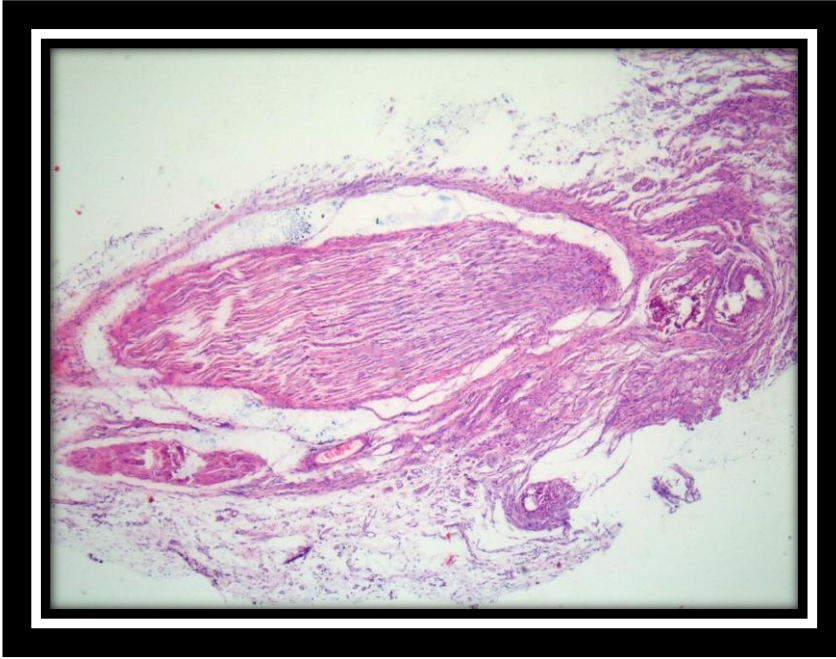
Adezyon

Değişken	N	Ortalama	Standart Sapma	Standart Hata	95% Güven Aralığı Ortalaması		Ki-Kare	P	
					Alt Sınır	Üst Sınır			
Adezyon	Sham	10	2,7000	,48305	,15275	2,3544	3,0456	6,243	0,100
	Kontrol	10	2,4000	,51640	,16330	2,0306	2,7694		
	HA	10	2,1000	,56765	,17951	1,6939	2,5061		
	HA Gel	10	2,3000	,48305	,15275	1,9544	2,6456		
	Total	40	2,3750	,54006	,08539	2,2023	2,5477		

Tablo-18: Adezyon değerlerinin gruplara göre istatistiksel dağılımı



Şekil-15: Adezyonun histopatolojik görünümü (HE x 40) (Grup 1)



Şekil-16: Adezyonun histopatolojik görünümü (HE x 40) (Grup 4)

Yapılan Kruskal Wallis analizine göre adezyon değerleri bakımından Sham, Kontrol, HA ve Ha Gel grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmadığı saptanmıştır ($p=0,100$). Değerlendirme sonuçları Tablo-18'de gösterilmiştir. Şekil-15 ve 16'da gruplara ait adezyonun histopatolojik örnekleri gösterilmiştir.

TARTIŞMA VE SONUÇ

Standart uç-uca sinir onarımı sonrası tam olmayan iyileşmeden sorumlu en önemli faktör onarım alanındaki skar formasyonudur. Epinöral skarlaşma, iletimin önlenmesine neden olur ve aksonal rejenerasyon için mekanik bir bariyer oluşturur. Ekstranöral skarlaşma ise sinirlerin komşu dokulara yapışmasına yol açabilir. Böylece sinir mobilitesine engel olarak traksiyon zedelenmesine ve damarlarının vazospazmına yol açabilir. Bu da iskemiye ve sonrasında irreversible sinir hasarına neden olmaktadır. Epinöral ve ekstranöral skar formasyonunu azaltmanın, periferik sinir onarımı sonrası sonuçları iyileştirebildiği gösterilmiştir (16). Literatürde periferik sinir cerrahisinde perinöral skar oluşumunu engellemek için bir çok ajan denenmiştir.

Sıçanlarda periferik sinir hasarı sonrası primer onarım yapılarak mesafaye topikal olarak sitokolin uygulanan bir çalışmada sitokolinin perinöral skar dokusunu azalttığı, aksonal rejenerasyonu ve fonksiyonel geri kazanımı arttırdığı gösterilmiştir (36). Yine aynı sıçan modelinde yapılan bir başka çalışmada ise topikal olarak uygulanan sitidin+kolin ve CDP-kolin'in skar dokusu oluşumunun engellendiği, sitidin ve kolin birlikte verildiğinde ise aksonal rejenerasyonu potansiyelize ederek fonksiyonel geri kazanımı arttırdığı saptanmıştır (37). Aynı grup tarafından yapılan bu çalışmanın devamı niteliğindeki diğer çalışmalarda sistemik ve farklı dozlarda uygulanan CDP-Kolinin hem skar dokusu oluşumunu engellediği hem de fonksiyonel geri kazanımı arttırarak rejenerasyonu güçlendirdiğini saptanmış ve bunun da doz bağımlı olabileceği gösterilmiştir (38,39). Yine literatürde sıçan siyatik sinir modelinde ADCON-T/N ve Aprotinin maddelerinin topikal uygulanması ile yapılan çalışmalarda perinöral skar oluşumunun azalttığı rapor edilmiştir (14,18). İlbay ve ark. siyatik sinir kesisi ve tamir modelinde yaptıkları çalışmada topikal olarak uyguladıkları mitomisin C maddesinin perinöral skar oluşumunu azalttığını gözlemlemişlerdir (15). Albayrak ve ark. da benzer deney modelinde topikal olarak uyguladıkları Doxorubicin maddesinin de epinöral fibrozisi azalttığını gözlemlemişlerdir (48). Görgülü ve ark. sıçan siyatik sinir hasarı sonrası uygulanan düşük doz radyasyonun epinöral

fibrozisi azalttığını göstermişlerdir (40). Castaneda ve ark. ise periferik sinir hasarından sonra lezyona uğramış bölgeyi vaskülarize omental greft ile tedavi etmiş ve perinöral fibrozisin azaltıldığını göstermişlerdir (41).

Perinöral skar formasyonunu engellemek için kullanılan ajanlardan bir diğeri ise HA'dır. HA maddesinin in vivo ve in vitro çalışmalarda hücrelerin göçü ve çoğalması üzerine olumlu etkileri olduğu gösterilmiştir (23,42,43). Seckel ve ark. sinir rejenerasyonunu değerlendirmek için sentetik iletici tüp yapılar kullanarak ve perkütan yolla HA vererek HA'dan zengin bir ortam oluşturmuşlar bunu da fizyolojik salin grubu ile karşılaştırmışlar, sonuçta sinir rejenerasyonunu HA kullanılan grupta salin kullanılan gruba göre daha üstün bulmuşlardır (23).

Bir başka çalışmada da insan amniyon zarından üretilen eriyebilir iletici tüp içine NGF ve HA verilerek elde edilen iletici tüp yapı tavşan siatik sinirinde 25 mm defekt onarımında kullanılmıştır. Kontrol grubu olarak da içi salin doldurulan gruba göre NGF ve HA uygulanan gruba ait sonuçlar daha üstün bulunmuştur ve ideal bir iletici sistem olduğu sonucuna varılmıştır (44).

Wang ve ark.'nın yaptığı bir başka benzer çalışmada ise yine sıçan siyatik siniri ve deri altına uzantısı olan sentetik bir iletici tüp yapı kullanılmıştır. Bu çalışmada da HA maddesi kullanılmış ve salin grubu ile karşılaştırılmıştır. Sonuç olarak yine HA kullanılan grubun sonuçları salin kullanılan gruba göre daha iyi bulunmuştur ve HA'nın aksonal rejenerasyona olumlu etkileri olduğuna dair bir diğer örnek çalışmadır (45).

Özgenel ve ark. tarafından yapılan çalışmalarda HA ve HA ile insan amniyotik sıvısının sıçan siyatik siniri etrafına topikal uygulanmasıyla epinöral fibrozisin azaltıldığı ve aksonal rejenerasyonu arttırıldığı gösterilmiştir (16,17). Bizim çalışmamızda da literatürde perinöral skar formasyonu, fibrozisi önlemede ve fonksiyonel iyileşmede etkinliği kanıtlanan HA'nın etkin olduğu kanıtlanmış ki bu da literatürle uyumludur.

Bu güne kadar periferik sinir cerrahisi alanında yapılmış sayısız çalışma olmasına rağmen, onarım hattında skar dokusunun azaltılması ve uygun doğrultuda aksonal rejenerasyonun sağlanması için yapılan çalışmalar halen periferik sinir cerrahisinin en önemli araştırma konularından biri olmaya

devam etmektedir. Bu konu üzerine birçok ajan denenip etkinliği deneysel çalışmalarla kanıtlanmış olmasına rağmen, klinik pratikte kullanım alanı bulamamıştır. HA gel de günümüzde diğer cerrahi branşlarda postoperatif yapışıklıkları önlemede yaygın olarak kullanılmaktadır (46, 28, 31). Ancak HA gel'in periferik sinir cerrahisi sonrası perinöral skar formasyonu üzerindeki etkinliğini gösteren bir çalışma yoktur. Biz de alışmamızda HA gel'i topikal olarak uygulayarak periferik sinir kesisi ve tamir alanında yüksek konsantrasyonda bulunmasını sağlayıp, hem fonksiyonel iyileşme hem de perinöral skar formasyonunu engelleme üzerine etkilerini değerlendirmek istedik.

HA gel saf HA oligomerlerinden elde edilir (24, 25). Bu HA derivesinin TNF- α ve TNF- β 'nin kuvvetli bir inhibitörü olduğu gösterilmiştir (26, 29). HA gel'in, HA'ya göre viskozitesi daha düşük olduğundan dokuda kalma zamanı daha uzundur, 7 gün içinde HA'nın doğal parçalanma süreciyle yok olur (26, 27). HA gel hidrolitik parçalanmayı geciktirici, dokuda daha uzun süre kalıcı etkiye sahiptir.

Strand ve ark. intraartiküler tek seferlik HA gel enjeksiyonunun semptomatik osteoartritli hastalarda kıkırdak dejenerasyonu ile ağrıyla anlamlı ölçüde azalttığını göstermişlerdir (27).

De Wit ve ark.'ları cerrahi olarak tedavi edilmiş tavşanlarda dijital fleksör tendonları üzerinde, HA gel'in tendon iyileşme hızını belirgin olarak arttırdığı, ancak sikatris ve adezyon dokusu üzerine etkisi olmadığı rapor etmiştir (47). Çalışmamızda da topikal olarak uygulanan HA gel'in diğer gruplarla kıyaslandığında adezyon dokusu üzerine etkisinin kontrol grubundan üstün ancak HA'dan üstün olmadığı saptanmıştır.

Mais ve ark. yaptıkları çalışmada laparoskopik miyomektomi sonrası intraperitoneal HA gel uygulamasının histeroskopi sonrası intrauterin yapışıklıkların önlendiğini göstermişlerdir (24).

İşık ve ark. HA gel'in epidural fibrozis üzerine etkinliğini araştırdığı çalışmada HA gel'in epidural fibrozis oluşumunu önlediği tespit edilmiştir (32).

Literatürde periferik sinir kesisi ve tamiri modelinde oluşan epinöral fibrozis gelişiminin 4.ve 6.haftalar arasında olduğu gözlemlenmiştir (14, 16,

17, 18, 40). Literatürle paralel olarak çalışmamızda da 6. haftada yapılan değerlendirmeler sonucunda tüm deneklerde cilt ve adale fasyasının tamamen kapandığı ve herhangi bir komplikasyon gelişmediği görülmüştür. Ayrıca HA gel uygulanan grupta siyatik sinirin etrafını diğer gruplara nazaran daha ince-membranöz bir bağ dokusunun sardığı ve sinirin çevre dokulardan da daha kolaylıkla ayrılabilirdiği görülmüştür.

Çalışmamızda her gruptan birer denekte (4 denekte) 6.hafta sonunda cerrahinin yapıldığı tarafta nöropatik ağrıdan dolayı self mutilasyona bağlı ayak parmaklarında amputasyonlar gözlemlenmiştir. Hare ve ark. da yaptıkları benzer çalışmada cerrahinin yapıldığı tarafta self mutilasyon belirtileri olabileceğinden bahsetmişlerdir (33). Self mutilasyonun her denek grubunda görülmesi cerrahi sahaya verilen maddelerden bağımsız ve yapılan işleme bağlı olduğunu göstermektedir.

Sonuç olarak çalışmamızda kullanılan HA gel' in; Skar Formasyon İndeks'i, granülasyon doku varlığı, fibrozis yoğunluğu bakımından diğer gruplara oranla istatistiksel olarak anlamlı olduğu saptanmıştır. Bununla birlikte fibroblast ve iltihabi hücre sayısının en az olduğu grup ise HA grubudur ve istatistiksel olarak anlamlıdır. Bu da HA gel'in skar ve fibrotik dokunun çevre dokulara yaptığı bası ve dolayısıyla bası semptomlarını, ayrıca gerekebilecek ikinci bir cerrahi durumunda operasyon komplikasyonlarını azaltacağını düşündürmektedir. Daha önceden etkinliği kanıtlanan HA gibi HA gel'in de perinöral skar formasyonu önlemede, fonksiyonel iyileşmede etkin olduğu ve daha ileri çalışmalar ile klinik pratikte uygulama alanı bulacağı kanaatindeyiz.

KAYNAKLAR

1. Mackinnon SE, Dellon AL, Hudson AR, et al. Nerve regeneration through a pseudosynovial sheath in a primate model. *Plast Reconstr Surg.* 1985; 75: 833-841.
2. Reid AJ, de Luca AC, Faroni A, et al. Long term peripheral nerve regeneration using a novel PCL nerve conduit. *Neurosci Lett.* 2013; 544:125-30.
3. De Boer R, Knight AM, Borntraeger A, et al. Rat sciatic nerve repair with apoly-lactic-co glycolic acid scaffold and nerve growth factor releasing microspheres. *Microsurgery.* 2011; 31: 293-302.
4. Liu JJ, Wang CY, Wang JG, et al. Peripheral nerve regeneration using composite poly(lactic acid-caprolactone)/nerve growth factor conduits prepared by coaxial electrospinning. *J Biomed Mater Res A.* 2011; 96: 13-20.
5. McLellan DL. Longitudinal sliding of median nerve during hand movements: A contributory factor in entrapment neuropathy *Lancet.* 1975; 1: 633–634.
6. McLellan DL, Swash M. Longitudinal sliding of the median nerve during movements of the upper limb. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 1976; 39: 556–570.
7. Ozgenel GY. The effects of a combination of hyaluronic and amniotic membrane on the formation of peritendinous adhesions after flexor tendon surgery in chickens. *J Bone Joint Surg Br.* 2004; 86: 301–7.
8. Danielsen N, Varon S. Characterization of neurotrophic activity in the silicone chamber model for nerve regeneration. *J Reconstr Microsurg.* 1995; 11: 231–5.
9. Wilgis EF, Murphy R: The significance of longitudinal excursion in peripheral nerves. *Hand Clin.* 1986; 2: 761–766.
10. Sarikcioglu L, Ozkan O. Yasargil-Phynox aneurysm clip: a simple and reliable device for making a peripheral nerve injury. *Int J Neurosci.* 2003; 113(4): 455-64.
11. Jones NF, Shaw WW, Katz RG, et al. Circumferential wrapping of a flap around a scarred peripheral nerve for salvage of end-stage traction neuritis. *J Hand Surg [Am].* 1997; 22A: 527–535.
12. Ruch DS, Spinner RM, Koman LA, et al. The histological effect of brain vein wrapping of peripheral nerves. *J Reconstr Microsurg* 12: 1996; 291–295.
13. Xu J, Varitimidis SE, Fisher KJ, et al. The effect of wrapping scarred nerves with autogenous vein graft to treat recurrent chronic nerve compression. *J Hand Surg [Am].* 2000; 25A: 93–103.
14. Görgülü A, İmer M, Şimşek O, et al. The effect of aprotinin on extraneural scarring in peripheral nerve surgery: An experimental study. *Acta Neurochir.* 1998; 140: 1303-1307.
15. İlbay K, Etus V, Yıldız K, et al. Topical application of mitomycin C prevents epineural scar formation in rats. *Neurosurg Rev.* 2005; 28:148-153.
16. Özgenel GY, Filiz G. Effects of human amniotic fluid on peripheral nerve scarring and regeneration in rats. *J Neurosurg.* 2003; 98:371-377.
17. Özgenel GY. Effects of hyaluronic acid on peripheral nerve scarring and regeneration in rats. *Microsurgery.* 2003; 23:575-581.

18. Petersen J, Russell L, Andrus K, et al. Reduction of extaneural scarring by adcon-T/N after surgical intervention. *Neurosurgery*. 1996; 38(5):976-984.
19. Zou T, Ling C, Xiao Y, et al. Exogenous tissue plasminogen activator enhances peripheral nerve regeneration and functional recovery after injury in mice. *J Neuropathol Exp Neurol* 65(1): 2006.
20. Adanalı G, Verdi M, Tuncel A, et al. Effects of hyaluronic acid-carboxymethylcellulose membrane on extraneural adhesion formation and peripheral nerve regeneration. *J Reconstr Microsurg*. 2003; 19(1):29-35.
21. Dam-Hieu P, Lacroix C, Said G, et al. Reduction of postoperative perineural adhesions by hyalogide gel: An experimental study in rat sciatic nerve. *Neurosurgery*. 2005; 425-433.
22. Davison SP, Thomas M, Nora PM, et al. Improved nerve regeneration with neutralization of transforming growth factor- β 1. *Laryngoscope* 1999; 109(4): 631-635,.
23. Seckel BR, Jones D, Hekimian KJ, et al. Hyaluronic acid through a new injectable nerve guide delivery system enhances peripheral nerve regeneration in the rat. *J Neurosci Res* 1995; 40:318-324.
24. Mais V, Cirronis MG, Peiretti M, et al. Efficacy of auto-crosslinked hyaluronan gel for adhesion prevention in laparoscopy and hysteroscopy: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2012; 160: 1-5.
25. Renier D, Bellato P, Bellini D, et al. Pharmacokinetic behaviour of ACP gel, an autocrosslinked hyaluronan derivative, after intraperitoneal administration. *Biomaterials* 2005; 26: 5368-74.
26. Cencetti C, Bellini D, Longinotti C, et al. Preparation and characterization of a new gellan gum and sulphated hyaluronic acid hydrogel designed for epidural scar prevention. *J Mater Sci: Mater Med* 2011; 22: 263-71.
27. Strand V, Baraf HS, Lavin PT, et al. A multicenter, randomized controlled trial comparing a single intra-articular injection of Gel-200, a new cross-linked formulation of hyaluronic acid, to phosphate buffered saline for treatment of osteoarthritis of the knee *Osteoarthritis Cartilage* 2012; 20: 350-56.
28. Park SN, Park JC, Kim HO, et al. Characterization of porous collagen/hyaluronic acid scaffold modified by 1-ethyl-3-(3-dimethylaminopropyl) carbodiimide cross-linking. *Biomaterials* 2002; 23: 1205-12.
29. Chang NS, Intrieri C, Mattison J, et al. Synthetic polysulfated hyaluronic acid is a potent inhibitor for tumor necrosis factor production. *J Leukoc Biol* 1994; 55: 778-84.
30. Yoshioka K, Miyamoto K, Abe R, et al. Effects of intra-articular injection of cross-linked hyaluronate hydrogel (Gel-200) on the anterior cruciate ligament (ACL) transection induced arthritis in rabbits. *Osteoarthritis Cartilage* 2006; 14: 49-50.
31. Tomihata K, Ikada Y. Crosslinking of hyaluronic acid with water-soluble carbodiimide. *J Biomed Mater Res* 1997; 37: 243-51.
32. Isık S, Taşkapılıoğlu MÖ, Atalay FO, et al. Effects of cross-linked high-molecular-weight hyaluronic acid on epidural fibrosis. *J Neurosurg Spine*. 2015; 22(1): 94-100.

- 33.** Hare GMT, Evans PJ, Mackinnon SE, et al. Walking Track Analysis: A long term assesment of peripheral nerve recovery. *Plastic and Reconstructive Surgery*; 1992; 89(2): 251-258.
- 34.** Park JS, Lee JH, Han CS, et al. Effect of hyaluronic acid-carboxymethylcellulose solution on perineural scar formation after sciatic nerve repair in rats. *Clin Orthop Surg*. 2011; 3(4): 315-24.
- 35.** Topsakal C, Akpolat N, Erol FS, et al. Seprafilm superior to Gore-Tex in the prevention of peridural fibrosis. *J Neurosurg*. 2004; 101: 295-302.
- 36.** Ozay R, Bekar A, Kocaeli H, et al. Citicoline improves functional recovery, promotes nerve regeneration, and reduces postoperative scarring after peripheral nerve surgery in rats. *Surg Neurol*. 2007; 68(6): 615-22.
- 37.** Aslan E: Periferik sinir kesisinde topikal uygulanan sitidin, kolin, ve sitikolinin aksonal rejenerasyon ve epinöral skar dokusu üzerine etkilerinin erken ve geç primer sütün modelleriyle araştırılması, Uzmanlık Tezi, Bursa, Uludağ Üniversitesi, 2006.
- 38.** Caner B, Kafa MI, Bekar A, et al. Intraperitoneal administration of CDP-choline or a combination of cytidine plus choline improves nerve regeneration and functional recovery in a rat model of sciatic nerve injury. *Neurol Res*. 2012; 34(3): 238-45.
- 39.** Kaplan T, Kafa IM, Cansev M, et al. Investigation of the dose-dependency of citicoline effects on nerve regeneration and functional recovery in a rat model of sciatic nerve injury. *Turk Neurosurg*. 2014; 24(1): 54-62.
- 40.** Gorgulu A, Uzal C, Doganay L, et al. The effect of low-dose external beam radiation on extraneural scarring after peripheral nerve surgery in rats. *Neurosurgery*. 2003; 53: 1389-95.
- 41.** Castaneda F, Kinne RK, Omental graft improves functional recovery of transected peripheral nerve. *Muscle Nevre* 2002; 26: 527-32.
- 42.** Murashita T, Nakayama T, Hirano T, et al. Acceleration of granulation tissue ingrowth by hyaluronic acid in artificial skin. *Br J Plast Surg*. 1996; 49: 58-63
- 43.** Shepard S, Becker H, Hartman J: Using hyaluronic acid to create a fetal-like environment in vitro. *Ann Plast Surg*. 1996; 36: 65-69.
- 44.** Mohammad JA, Warnke PH, Pan YC, et al. Increased axonal regeneration through a biodegradable amniotic tube nerve conduit: Effect of local delivery and incorporation of nerve growth factor/hyaluronic acid media. *Ann of Plast Surg* 2000; 44(1): 59-65.
- 45.** Wang KK, Nemeth Ir, Seckel BR, et al. Hyaluronic acid enhances peripheral nerve regeneration in vivo. *Microsurgery*. 1998;18(4):270-5.
- 46.** Shih HN, Fang JF, Chen JH, et al. Reduction in Experimental Peridural Adhesion with the Use of a Crosslinked Hyaluronate/Collagen Membrane. *J Biomed Mater Res B Appl Biomater*. 2004; 71: 421-28.
- 47.** De Wit T, De Putter D, Tra WM, et al. Auto-crosslinked hyaluronic acid gel accelerates healing of rabbit flexor tendons in vivo. *J Orthop Res*. 2009; 27: 408-15.
- 48.** Albayrak S., Ismailoglu O, Ilbay K. et al. Doxorubicin for prevention of epineurial fibrosis in a rat sciatic nerve model. *J Neurosurg Spine*. 2010; 12:327–333.

EKLER

EK-1: Kısaltmalar:

FGF	: Fibroblast Büyüme Faktörü
HA	: Hiyalüronik Asid
HA gel	: Derive Edilmiş Yüksek Moleküler Ağırlıklı Hiyalüronik Asid
HE	: Hematoksilen Eozin
HMW HA	: Yüksek Moleküler Ağırlıklı Hiyalüronik Asid
IT	: 2. ve 4. Parmak Aralığı
MT	: Masson Trichrome
NGF	: Sinir Büyüme Faktörü
PL	: Bası Uzunluğu
SF	: Serum Fizyolojik
SFİ	: Siyatik Fonksiyon İndeksi
TGF	: Transforme Edici Büyüme Faktörü
TNF- α	: Tümör Nekroz Faktör- α
TNF-β	: Tümör Nekroz Faktör - β
TS	: 1.ve 5. Parmak Aralığı

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince ve bu araştırmanın gerçekleştirilmesi esnasında yardımlarını esirgemeyen proje yürütücüm danışmanım ve sevgili abim Prof. Dr. Şeref DOĞAN'a, değerli hocalarım Prof.Dr.Ender KORFALI, Prof.Dr.Selçuk YILMAZLAR'a, Prof.Dr.Ahmet BEKAR'a, Doç. Dr.Hasan KOCAELİ'ne ve Yrd.Doç.Dr.M.Özgür TAŐKAPILIOĐLU'na yürekten teşekkürlerimi sunarım. Bu araştırmanın planlanması ve gerçekleştirilmesinde yardımcı olan değerli hocalarım Prof. Dr. Şahsine Tolunay, Uzm. Dr. Nesrin UĐRAŐ, Veteriner Hekim Faruk KÜÇÜKYILDIZ'a patoloji bölümü ve deney hayvanları çalışanlarına teşekkür ederim. Uzmanlık eğitimim boyunca tecrübeleriyle, bu uzun ve zorlu yolda önümü aydınlatan ve bana yardımcı olan tüm araştırma görevlisi arkadaşlarıma, hemşire, sekreter ve personel arkadaşlarımıza da canı gönülden teşekkür ederim. Son söz olarak uzmanlık eğitimim süresince her türlü zorlukta yanımda yer alan ve beni benden çok düşünen dünyalar güzeli aşkım, eşim, her şeyim Ayça'ya, bize her konuda destek olan ve yardımlarını hiç esirgemeyen ailelerimize ve uzmanlık eğitimimin son düzlüğünde aramıza katılan uğurböceğimiz canım oğluşumuz Kağan'a teşekkürü bir borç bilirim.

ÖZGEÇMİŞ

Aralık 1982'de Antalya' nın Alanya ilçesinde doğdum. İlköğrenimimi Alanya Barbaros-Azakoğlu İlkokulu'nda tamamladım. 1993 yılında Alanya Ayşe Melahat Erkin Anadolu Lisesi'nde başladığım orta öğrenimimi 2000 yılında tamamladım. Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi'nden 2006 yılında mezun oldum. 2006-2008 yılları arasında İstanbul Beykoz Ortaçeşme Sağlık Ocağı'nda zorunlu hizmet görevimi tamamladım. 2009 yılında Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Beyin Ve Sinir Cerrahisi Anabilim Dalı'nda araştırma görevlisi olarak çalışmaya başladım.