



T. C.

ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ

PLASTİK, REKONSTRİKTİF VE ESTETİK CERRAHİ

ANABİLİM DALI

**TOPIKAL 5-FLUOROURASİL UYGULAMASININ EPİNÖREKTOMİ YAPILAN SIÇAN
SİYATİK SİNİR ÇEVRESİNDE SKAR DOKUSU OLUŞUMU ÜZERİNE ETKİSİNİN
ARAŞTIRILMASI**

Dr. Melekber ÇAVUŞ ÖZKAN

UZMANLIK TEZİ

BURSA – 2012



T. C.

ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ

PLASTİK, REKONSTRİKTİF VE ESTETİK CERRAHİ

ANABİLİM DALI

**TOPIKAL 5-FLUOROURASİL UYGULAMASININ EPİNÖREKTOMİ YAPILAN SIÇAN
SİYATİK SİNİR ÇEVRESİNDE SKAR DOKUSU OLUŞUMU ÜZERİNE ETKİSİNİN
ARAŞTIRILMASI**

Dr. Melekber ÇAVUŞ ÖZKAN

Danışman: Doç.Dr. Güzin Yeşim ÖZGENEL

UZMANLIK TEZİ

BURSA 2012

İÇİNDEKİLER

SAYFA

ÖZET.....	ii
İNGİLİZCE ÖZET.....	iv
GİRİŞ	1
I. Üst ekstremitte periferik sinirleri.....	2
I.A. Embriyoloji.....	2
I.B. Anatomi.....	2
I.C. Fizyoloji.....	5
I.D. Sinir yaralanmasının sınıflandırılması.....	6
II.Üst ekstremitte tuzak nöropatileri.....	8
II.A. Epidemiyoloji.....	9
II.B. Etiyoloji.....	10
II.C. Tanı yöntemleri.....	11
II.D. Sınıflandırma.....	15
II.E. Tedavi.....	16
III. 5 – Fluorourasil (5-FU).....	18
GEREÇ VE YÖNTEM.....	20
BULGULAR.....	27
TARTIŞMA VE SONUÇ.....	35
KAYNAKLAR.....	42
TEŞEKKÜR.....	49
ÖZGEÇMİŞ.....	50

ÖZET

Periferik sinir cerrahisini olumsuz yönde etkileyen epinöral skar dokusu, cerrahi öncesi tahmin edilemeyen ve istenmeyen bir durumdur. Epinöral skar dokusu oluşumunu önlemeye yönelik birçok cerrahi yöntem, farmakolojik ajan ve kimyasal madde denenmiş ancak klinik uygulamaları memnun edici olmamıştır. Bu çalışmada, onkoloji alanında ve göz hastalıklarında klinik uygulamada olan 5-Fluorourasil (FU)'in epinörektomi sonrası sıçan siyatik sinir etrafında gelişen skar dokusuna olan etkisinin araştırılması amaçlandı. 72 adet Sprague-Dawley cinsi dişi sıçanda sol uyluktan yapılan cilt insizyonunu takiben sol siyatik sinirler gluteal kaslar arasından künt disseksiyon ile bulundu. Siyatik fossa ve siyatik sinir bifurkasyonu arasındaki 15 mm'lik sinir segmentine çevresel epinörektomi yapıldı. Sıçanlar üç ana gruba (n=24) ayrıldı: Epinörektomi alanına 5 dak. sürecek şekilde, Grup A (kontrol) izotonik emdirilmiş gazlı bezle tek uygulama, Grup B 5-FU (25mg/ml) emdirilmiş gazlı bezle tek uygulama, Grup C 5-FU (25mg/ml) emdirilmiş gazlı bezle iki uygulama (epinörektomi anında peroperatif ve 1 hafta sonra) olmak (25mg/ml). Her ana grup kendi içinde rastgele olacak şekilde 4. ve 8. haftada inceleme yapılmak üzere iki alt gruba (n=12) ayrıldı. Siyatik sinirler epinöral skar dokusu oluşumu açısından makroskobik ve histopatolojik olarak değerlendirildi. Bu çalışmanın sonucunda, topikal 5-FU uygulamasının epinörektomi sonrası sinir çevresindeki skar dokusu oluşumunu önleyebildiği gözlemlendi. Ek olarak, iki doz 5-FU uygulamasının tek doz 5-FU uygulamasına kıyasla skar dokusu kalınlığını üzerinde daha fazla inhibe edici etkiye sahip olabildiği görüldü.

Anahtar kelimeler: Epinöral skar dokusu, 5-fluorourasil, sinir adezyonu

SUMMARY

Epineural scarring is one of the factors that negatively affecting the results of peripheral nerve surgery. In experimental studies, several chemical products, pharmacologic agents and surgical procedures to reduce epineural scarring with limited success. The aim of this experimental prospective study is to investigate the value of topical 5-Fluorouracil (5-FU) which is commonly used in the management of oncologic diseases and eye surgery, in order to prevent epineural scar formation on epineuroctomized rat sciatic nerve. 72 female Sprague-Dawley rats were used. Following skin incision, the left sciatic nerves were found with blind dissection through gluteal muscle-splintting approach. Nerve segment of 15 mm length was circumferentially epineuroctomized from the sciatic fossa to the level of bifurcation. Then, the rats were equally (n = 24) and randomly divided into three groups: Group A (controls): saline soaked gauze pads; Group B: 5-FU (25mg/ml) soaked gauze pads for one time; Group C: 5-FU (25mg/ml) soaked gauze pads for two times (immediately after epineurectomy procedure and following one week after surgery) on the epineuroctomized segment for 5 min. In order to investigate macroscopic and histopathological findings and to perform walking track analysis on 4. and 8. weeks, three groups were randomly divided into two sub-study groups (n=12). In this study we found that topical use of 5-FU may prevent epineural scar formation immediately after epineuroctomy. Additionally, double application of 5-FU could have an additive inhibitory effect on scar tissue thickness according to one application of 5-FU.

Keywords: Epineural scar tissue, 5-fluorouracil, nerve adhesion

GİRİŞ

Tuzak nöropatilerin cerrahisi sonrası şikayetlerin devam etmesi hem hasta hem de cerrah açısından rahatsızlık vericidir. Bu durumun nedenlerinden biri, cerrahi öncesi tahmin edilemeyen ve kontrol dışı gelişen epinöral skar dokusu gelişimidir (1-5). Postoperatif dönemde gelişen epinöral skar, ağrıya ve geçmeyen fonksiyonel kayba neden olur. Örneğin, karpal tünel cerrahisi sonrası epinöral skar dokusuna bağlı sıkışma bulgularının ortaya çıkma oranı %7-20 arasında saptanmıştır (6). Epinöral skar dokusu gelişimi nedenleri etiyolojilerine göre kişisel ve çevresel nedenler olmak üzere ikiye ayrılabilir. Bunlardan kişisel faktörler içinde diabetes mellitus, hipotiroidi, obezite, hipertrofik skar öyküsü vb. ve cerrahi nedenler arasında fazla doku hasarı, post operatif kanama, iyatrojenik sinir kesisi, enfeksiyon vb. sayılabilir (7,8). Epinöral skar dokusu sinir liflerine mekanik baskı oluşturarak iskemiye neden olmaktadır. Basının uzaması ile endonöriumda ödem oluşmakta ve mikronöral kan dolaşımı azalmaktadır. Perinörium ve endonöriumda kalınlaşma izlenmektedir. Basının distalinde akson çapında (%60'a kadar), akson sayısında (%40 'a kadar) ve miyelin kılıf kalınlığında (%90'a kadar) azalmaya neden olduğu bildirilmiştir (9-11). Sinir fizyolojisinin temeli olan longitudinal kayma hareketi engellenir. Dolayısıyla, epinöral skar dokusunun önlenmesi periferik sinir cerrahisi başarı oranını arttıracaktır.

Lokal olarak uygulanabilen, toksik olmayan, elde edilmesi ve uygulanması kolay, etraf dokuya etkisi rölatif olarak az olan ve fibroblast büyümesini durduran 5 – Fluorourasil (FU)'in trabekülektomi sonrası skar dokusu gelişimini önlemesindeki başarısı 1980'lerden beri bilinmekte ve göz doktorları tarafından yaygın şekilde kullanılmaktadır. Deneysel olarak sıçanlarda laminektomi sonrası epidural skar dokusunu azalttığı saptanmıştır (12). Ayrıca tavuk fleksör tendon onarımı sonrası peritendinöz adezyon gelişimini azalttığı gösterilmiştir (13). Bir pirimidin analogu olan 5-FU, replike

olan hücrelerde ribonükleotidleri deoksiribonükleotidlere çevirmek için gerekli olan timidilat sentetazı inhibe ederek hem DNA hem de RNA sentezini bozar. Replike olan hücreler dinlenme fazındaki hücrelere oranla 5-FU'e daha duyarlıdır. Bir doz 5-FU uygulanmasını takiben ilaç konsantrasyonuna bağlı olarak, fibroblastların 36 güne kadar büyümesinin durduğu hem in vivo (14,15) hem de in vitro (16,17) olarak gösterilmiştir. Düşük dozda uygulanan 5-FU'in fibroblast hücre büyümesini durdurduğu ancak fibroblastların sekresyon ve migrasyon gibi fonksiyonlarını sürdürdükleri ve etkinin geri dönüşlü olduğu, yüksek dozda ise etkinin geri dönüşsüz olduğu bulunmuştur (18).

Üst ekstremitte periferik sinir sistemini ve geçtikleri yollarda nasıl tuzaklandıklarını anlamak için özet bilgiler aşağıda sunulmuştur.

I. Üst ekstremitte periferik sinirleri

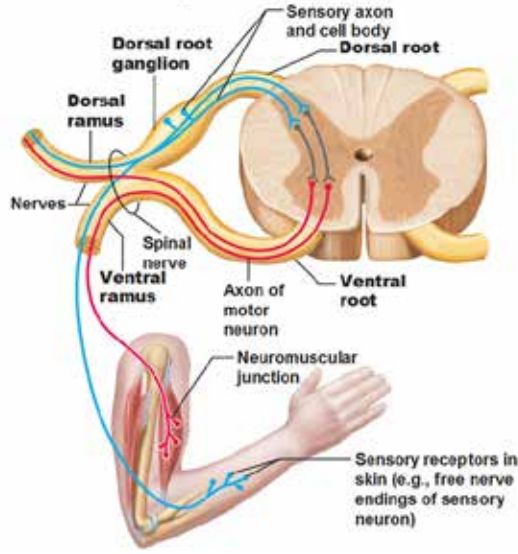
I.A. Embriyoloji

Sinir sistemi embriyogenezin 3. haftasından itibaren ektodermden gelişmeye başlar. Embriyoda motor sinir hücreleri spinal kordun ön boynuz sinir hücrelerinden köken alarak gelişimin 4. haftasında ortaya çıkarlar. Gelişim sırasında motor aksonlar çıktıkları yerden kas taslakları ile birlikte erişkindeki normal anatomik yerlerine ulaşırlar. Bu sırada duyu sinirleri de gitmeleri gereken normal anatomik deri bölgelerine ulaşır. Motor sinir dallarının innerve ettiği kas bölümüne miyotom, duyu sinirlerinin innerve ettiği deri bölgesine ise dermatom adı verilir (19, 20).

I.B. Anatomi

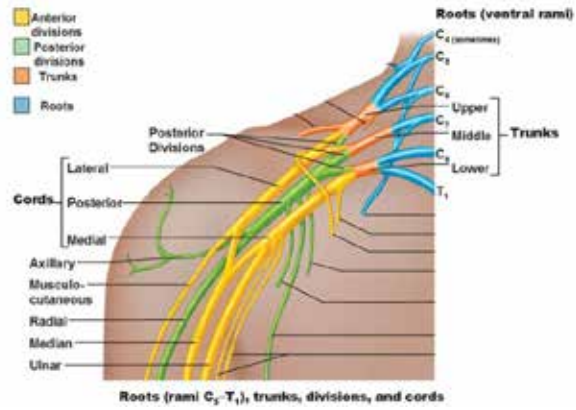
Periferik sinirler duyuşal, otonom ve motor sinir lifleri içerirler. Omurilik ön boynuzunda yerleşmiş alt (ikinci) motor nöronların aksonları ön kökten omuriliği terk ederek periferik motor sinir liflerini oluşturur. Periferik duyuşal aksonların hücre gövdeleri ise omuriliğin dışında, intervertebral foramen içinde yerleşmiş olup arka kök ganglionu içindedir. Buradaki bipolar duyuşal nöronların periferik sinirlere katılırken santral uzantıları arka kök yoluyla

omuriliğe girer. Her bir segmentte ön ve arka kökler omurilik dışında birleşerek spinal sinirleri oluşturur (Şekil 1).



Şekil-1: Spinal sinir anatomisi

31 çift spinal sinir vardır (8 servikal, 12 torasik, 5 lumbar, 5 sakral, 1 koksigeal). Spinal sinirler ön (ventral) ve arka (dorsal) dallara ayrılır. Ön dallardan üst ekstremitte duyu ve motor innervasyonu yapacak olan brakial pleksus şekillenir. Brakial pleksus servikal (C) 5., 6., 7. ve 8. spinal sinirler ile torasik (T) 1. spinal sinirlerin birleşmesi ile oluşur (Şekil 2). Daha sonra bu sinir lifleri üst, orta ve alt trunkusları oluştururlar (19-22). Trunkusların içindeki sinir lifleri kendi içinde kombine olarak lateral, posterior ve medial kordları oluştururlar. Bu kordlardan üst ekstremitenin periferik sinirleri çıkar. Aksiller sinir (C5,6) brakial pleksusunun posterior kordundan gelişir. Radial sinir (C5-8,T1) de posterior kordtan gelişerek ele kadar dallanarak devam eder. Muskulokutan sinir (C5-7) lateral kordun devamı olarak oluşur. Median sinir (C6-8,T1) lateral ve median kordların karışımından oluşur. Ulnar sinir (C7-8,T1) brakial pleksusun median kordunun devamıdır (23,24).

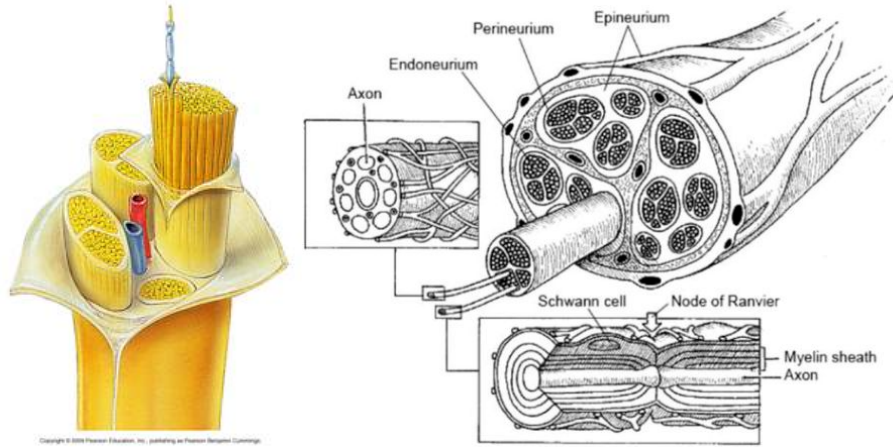


Şekil-2: Brakial pleksus anatomisi

Sinir sisteminin ana hücresi olan nöron; soma, dendrit ve akson yapılarından oluşmaktadır. Akson nörondan çıkan lifsi uzantıdır. Miyelinli liflerde aksonun etrafını Schwann hücrelerinin yaptığı miyelin tabaka örter. Miyelin kılıf boyunca her bir Schwann hücresi arasında Ranvier nodu denen kısa bir aralık bulunur. Bu aralığın amacı miyelinli liflerde elektriksel iletinin sıçrayıcı ve hızlı olmasıdır. Miyelinsiz liflerde ise birkaç aksonun etrafını tek bir miyelin tabaka sararak hiç ara vermez. Dolayısıyla sinir iletisi yavaştır. Nöronların uzantıları olan aksonlar yan yana dizilerek fasikülleri oluştururlar. Bir periferik sinir içinde ortalama 3 - 5 fasikül bulunur. Periferik sinir boyunca fasikülün lif içeriği değişir. Bir fasiküldeki bir lif periferik sinir boyunca başka bir fasiküle geçer. Böylece liflerin elektriksel uyarımları birbirini etkilemez.

Bir periferik sinirin transvers kesitine baktığımız zaman siniri saran bağ dokuları olduğunu görmekteyiz (Şekil-3). Periferik siniri en dıştan saran gevşek areolar dokuya **epinörium** denir. Epinörium'un fasiküller içine uzanan kısmına interfasiküler epinörium denmektedir. Epinörium yağ hücresinden zengin olup siniri darbelere karşı korur. Ayrıca fibroblastların yoğun bulunduğu bir kılıf olup travma sonucu aşırı skar dokusu gelişirse sinir iletimi ve hareketi kısıtlanabilir. Periferik sinir içindeki her bir fasikülü saran ince kollajen lifler içeren bağ dokusuna **perinörium** denir. Fibroblast kaynaklı poligonal hücrelerden oluşan lameller yapısı vardır. Perinörium longitudinal sinir gerilme kuvvetine en dayanıklı tabakadır. Aynı zamanda kan-sinir bariyerinin olduğu tabaka olup sıkı kapiller bağlantılar içerir. Fasikül içindeki

aksonların etrafında yer alan bağ dokusu tabakası ise **endonörrium** olarak adlandırılır. Bu tabakada da kollajen lifleri longitudinal yerleşimlidir ve kapillerler sıkı bağlantı yaparlar. Endonörrium lenfatik kanal içermez. Periferik sinirler, epinörrium içinde bulunan 2 major arteriyel sistem ile birlikte perinörrium ve endonörrium içinde bulunan ve longitudinal uzanan 1 minör arteriyel sistem tarafından beslenirler. Bu arteriyel sistemler bir ağ şeklindedir ve pleksus benzeri yapı oluştururlar (25-27).

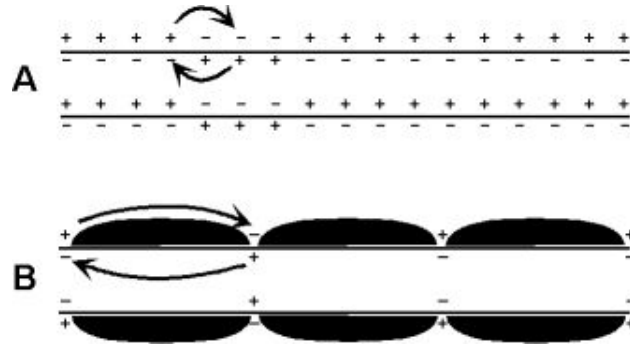


Şekil-3: Periferik sinir kesiti

I.C. Fizyoloji

Sinir hücrelerini çevreleyen yarı geçirgen zar hücre içi ve dışı sıvı arasındaki membran potansiyel farkının oluşumuna neden olur. Akson zarı sodyum iyonuna karşı geçirgen değildir. Sodyum transferi aktif olarak zardaki Sodyum/Potasyum pompası yoluyla olur. Bu sayede, hücre içi sıvıda yüksek yoğunlukta potasyum (K^+) iyonu ve diğer anyonlar, düşük yoğunlukta sodyum (Na^+) ve Klor (Cl) iyonu bulunur. Zarın denge halindeki potansiyeli -70 mV'dur. Zar elektrik uyarılarla uyarıldığında, depolarizasyon olur. Zardaki Na^+ kanallarının Na^+ geçirgenliği artar, sodyum dengelenir ve zar potansiyeli $+30$ mV'a ulaşır, aksiyon potansiyeli açığa çıkar. Bu potansiyel sinir lifi boyunca yayılım gösterir.

Miyelinsiz sinir liflerinde potansiyelin yayılımı zar boyunca kesintisiz iletim şeklinde olurken, miyelinli sinirlerde depolarizasyon yalnızca Ranvier nodlarında olmaktadır ve akım, bir nodtan diğerine sıçrayarak ilerlemektedir (sıçrayıcı iletim). Miyelinli lifler bu sıçrayıcı ileti sayesinde elektriği miyelinsiz liflerden çok daha hızlı iletirler (Şekil-5) (28,29).



Şekil-5: Miyelinsiz (A) ve miyelinli (B) periferik sinir lifinde elektrik iletimi

II.D. Sinir yaralanmalarının sınıflandırılması

Periferik tuzak nöropatilerini anlamak için sinir yaralanmasını da bilmek gerekir. Seddon (30) , Sunderland (31) ve Mackinnon – Dellon (32) bu konuda en fazla çalışan araştırmacılar olup her biri ayrı, birbiri içine geçen sınıflamalar tarif etmişlerdir. İlk olarak 1941 yılında Cohen periferik sinir yaralanmalarının sınıflaması üzerine çalışmış ve 1943 yılında Seddon nöropraksi, aksonotmezis ve nörotmezis'ten oluşan üçlü sınıflamayı ortaya atmıştır (30). Bu sınıflamanın tüm yaralanmaları içermediği görülünce Sunderland 5 kategoriden oluşan daha kapsamlı bir sınıflama ortaya atmıştır (31). Ancak bu iki sınıflamanın birçok sinir lifinden oluşan periferik sinir yaralanmalarını tam olarak ifade edemediğini gören Mackinnon ve Dellon, Sunderland sınıflamasına 6. derece yaralanmayı eklemiştir (32). Bu sınıflamaları aşağıdaki gibi açıklamak daha doğru olacaktır.

Sunderland 1. derece yaralanma (nöropraksi): Sinirde anatomik bir bozukluk olmaksızın akson bütünlüğü korunmuş ancak sinir iletimi engellenmiştir. Patolojik değişiklik olmadığı için Wallerian dejenerasyon ve proksimal kısımda rejenerasyon yoktur. Geçici segmenter demiyelinizasyona karşılık remiyelinizasyon vardır. Motor paralizinin geri dönüşünün tam ve hızlı olması beklenir (ortalama 6-8 hafta). Yaralanmanın en sık nedenleri künt travma ve kısa süreli hafif basıdır. En sık tutulan sinirler brakial pleksus, radial, median, ulnar ve peroneal sinirlerdir.

Sunderland 2. derece yaralanma (aksonotmezis): Destek doku kılıfının korunmasına rağmen akson bütünlüğünün bozulmasına bağlı olarak kompleks motor, duyu ve otonom fonksiyon kaybı mevcuttur. Yaralanma distalindeki aksonlar Wallerian dejenerasyon denilen yıkıma uğrar. Epinörium, perinörium, endonörium ve bazal membran sağlam olduğu için reinnervasyon ve tam fonksiyonel iyileşme görülür. 2-3 hafta içinde elektromiyografide (EMG) denervasyon bulguları görülür. İyileşme motor son plak ve duyu son organa olan uzaklığa bağlıdır. Rejenerasyon ortalama günde 1-2 mm'dir. Bu tip yaralanma kemik kırıkları, orta derecede bası ve intranöral enjeksiyonlarda görülür.

Sunderland 3. derece yaralanma: Aksonal hasar ile birlikte endonöriumda da bütünlük kaybı mevcuttur. Perinörium ve epinörium intakt olduğundan fasikül yapısı korunmaktadır. Wallerian dejenerasyon, travmatik dejenerasyon ve interfasiküler fibrozis nedeniyle iyileşme gecikir. Yaralanma distalinde klinik olarak tam motor, duysal ve otonom fonksiyon kaybı mevcuttur. Sinir yaralanmasında sonucu etkileyen prognostik faktörler arasında paralizisi süresi, hastanın yaşı, yandaş hastalık, lezyonun seviyesi sayılabilir. Bu tip yaralanmalar ciddi tuzak nöropatilerde, intranöral enjeksiyonda, iskemide vb. görülebilir. Sinir iyileşmesi uzun bir süreyi kapsamakla birlikte hiç iyileşme olmayabilir. Bu tür yaralanmalarda nöroma eksizyonu, epinöral onarım ve sinir grefti uygulaması cerrahi seçenekler arasındadır.

Sunderland 4. derece yaralanma (devamlılık gösteren nöroma): Perinöral parçalanma nedeniyle düzenli fasikül yapısı bozulur. Epinörium dışındaki tüm destek doku bozulur. Akson sayısında belirgin azalma ve retrograd dejenerasyon mevcuttur. Sinirin motor, duyu ve otonom tüm fonksiyonları buzulmuştur. Cerrahi olarak sinirin tamiri zorunludur. Genellikle sinir grefti gerekir. Fonksiyonel iyileşme sınırlıdır.

Sunderland 5. derece yaralanma (nörotmezis): Sinir gövdesinde tam bozukluk mevcuttur. Çok sınırlı rejenerasyon ve iyileşme kapasitesi vardır. Proksimal ve distal uç arasında skar dokusu vardır. Cerrahi tamir zorunludur. Bu tür yaralanmalar genellikle kesi sonucu oluşmakla birlikte tuzak nöropatilerde görülmez.

6. derece yaralanma: Sunderland sınıflaması içinde yer almayan, yukarıda tarif edilen yaralanmaların bir kombinasyonudur.

II. Üst ekstremitte tuzak nöropatileri

Periferik sinirlerin çeşitli nedenlerle geçtikleri fibroosseöz tüneller içerisinde sıkışması sonucu gelişen klinik tabloya tuzak nöropati denir. Tuzak nöropatilerde siniri çevreleyen dokularda ödem gelişmesi, sinirlerin geçtiği normal anatomik yapıların içeriğinin artması, anatominin çeşitli nedenlerle bozulması ve yanlış pozisyonda ekstremitenin kullanılması periferik sinirlerde bası oluşturarak klinik bulguların ortaya çıkmasına neden olmaktadır (33). Periferik sinirler akut ve kronik olmak üzere iki şekilde tuzaklanabilir. Akut sinir tuzaklanması; kesi, ezilme, iskemi gibi nedenlerle aksonlarda meydana gelen hasar sonucu oluşan klinik tablodur. Hasarlanma derecesinin ne olduğunun saptanması 4-5 günlük süreç gerektirir. Geçici iskemiye bağlı gelişen tuzak nöropatiler, kısa süreli ve hafif seyirlidir. En belirgin örneği, suprasistolik basınç sonucu gelişen tuzak nöropatidir. Lokal olarak mekanik bası mevcuttur ve iskemi patogenezin ana nedenidir. Nöropraksiye bağlı gelişen tuzak nöropatilerde, elektrolit dengesizliği yanında, iskemi ve venöz

tıkanma sonucu gelişen fasiküler anoksiye bağlı tuzaklanma görülür. En belirgin örnekleri cumartesi gecesi sendromu ve turnike paralizi'si'dir. Kronik sinir tuzaklanmasında subakut basının kümülatif etkisinin mi yoksa akut basının tek başına etkisinin mi kronik tuzaklanmaya neden olduğu bilinmemektedir. Hayvanlar üzerinde yapılan deneysel çalışmalarda gösterilmiştir ki, düşük basınçlı ve kısa süreli sıkışmalarda bile klinik bulguların düzelmesi ayları bulabilmektedir. Ayrıca basının şiddetinin artması ve bası süresinin uzaması sinir üzerinde daha ciddi etkilere neden olmaktadır. Bunun nedeni tam olarak bilinmemektedir. Ancak endonöral ödem, demiyelizasyon, inflamasyon, distal aksonal dejenerasyon, fibrozis, yeni akson oluşumu ve perinörium ve endonöriumda kalınlaşma olması kronik sinir sıkışmasının en muhtemel nedenleri olarak düşünülmektedir (8,34,35).

Üst ekstremitte periferik sinirleri tek seviyede sıkışabileceği gibi iki seviyede de sıkışabilirler. Bu duruma 'double crush' sendromu denir. İki seviyeli sıkışma tanıyı zorlaştırmakta ve yetersiz tedaviye neden olmaktadır. Muayene ve tetkik aşamasında akılda bulunması gerekir (36-40).

II.A. Epidemiyoloji

Tuzak nöropatiler konusunda günümüze kadar yapılan çalışmalarda kapsamlı insidans ve prevalans değerleri ortaya konulamamıştır. Dolayısıyla, üzerinde en fazla araştırma yapılan karpal tünel sendromu (KTS) baz alınmıştır. Atroshi ve ark. (41) tarafından 1997 yılında yapılan bir çalışmada genel popülasyonda KTS semptomları görülme oranı % 3.8 saptanmış olup, en sık 45-65 yaş aralığında görülmüştür. Nordstrom ve ark. (3) tarafından 1998 yılında yapılan bir çalışmaya göre yeni tanı almış KTS olguları 3.46 /1.000 olup son 20 yıl içinde 3.5 kat artmıştır. Beyaz ırkta siyah ırka göre daha sık olup, kadın /erkek oranı 3-10/1 arasındadır. Görülme sıklığı 45-60 yaşlar arasında en fazla olup vakaların ancak %10'u 31 yaş altındadır (43). Yapılan çalışmalarda görülmüştür ki tuzak nöropatiler sık ve tekrarlayıcı eklem hareketi yapılan, vibrasyona maruz kalan, ağır sanayide çalışan vb.

mesleklerde daha sık rastlanmaktadır (44-47). Özellikle sürekli tekrarlanan eklem hareketlerine ve yüksek basınca maruz kalan mesleklerde KTS görülme oranı %5,6 olarak bulunmuş olup, bu oran az eklem hareketi tekrarı yapılan ve düşük basınca maruz kalan mesleklerde çalışanlara göre anlamlı derecede yüksektir (44).

II.B. Etiyoloji

Tuzak nöropatilerin etiyolojik faktörlerine baktığımız zaman zorlayıcı eklem hareketlerinin, yumuşak dokuda oluşan minör veya majör travmaların, çevre dokuda oluşan ödemin en sık nedenler arasında yer aldığını görmekteyiz. Ancak tuzak nöropatiye neden olabilecek tüm nedenleri başlıklar altında toplamak istediğimizde aşağıdaki gibi sınıflama yapmak mümkündür (34,48-50).

1. Travma: komşu kemik ve kırıklarına bağlı bası, tekrarlayan minör travmalar (yanlış el, el bileği ve dirsek pozisyonunda kullanım, vibrasyonlu aletler ile çalışma) vb.
2. Anatomik varyasyonlar: el bileği düzeyinde fleksör veya lumbrikal kasların anormal yerleşimi, persistan median arter vb.
3. Tümörler
4. Sinovit: Romatoid artrit, lepra, skleroderma vb.
5. Endokrin ve metabolik hastalıklar: Diabetes mellitus, tiroid hastalıkları, akromegali, gut vb.
6. Vitamin B6 eksikliği
7. Hormonal değişiklikler: Gebelik, menapoz, obezite, malnütrisyon vb.
8. Termal yaralanmalar

9. Meslek hastalıkları: tekrarlayıcı ve zorlayıcı eklem hareketi, vibrasyon vb.

10. Sebebi bilinmeyen

II.C. Tanı Yöntemleri

Tuzak nöropatilerde değişik tanı yöntemleri kullanılmaktadır. Doğru tedavinin yapılabilmesi için sinirin sıkıştığı noktanın tam olarak belirlenmesi ve derecenin saptanması gerekir. Tanı nörolojik bulgulara ve elektrodiagnostik testlere dayanır. İlk olarak ağrı muayenesi ile başlanır. Genellikle 1'dan 10'a kadar olan subjektif ağrı skalası kullanılır. Bu muayene sinirlerin tüm segmentleri için yapılır. Daha sonra sinir sıkışma bulgularını ortaya çıkaracak provakatif testler ve sinir sıkışma derecesini belirleyecek olan elektrofizyolojik çalışmalar yapılır.

II.C.a. Provakatif testler

Periferik sinirin seyri boyunca sıkıştığı düşünülen noktaya baskı uygulanması ve/veya eklem hareketinin zorlanması ile nörolojik bulguların ortaya çıkarılması için yapılan testlerdir.

II.C.a.1. Tinel testi

İlk kez Jules Tinel tarafından tanımlanmıştır (51). Distalden başlayarak periferik sinirin sıkışması muhtemel noktalarına perküsyon yapılır (örneğin karpal tünel, kubital tünel üzeri). Eğer sinir dağılımına uygun anatomik lokalizasyonlarda elektriklenme oluyorsa test pozitif kabul edilir. Ancak kuvvetli bir darbe yapılırsa normal bireylerde de görülebilir (1). KTS'li hastalarda % 8-100 arasında bulunabildiği bildirilmiştir (51,52).

II.C.a.2. Phalen testi

Karpal tünel tanısında kullanılan bu test, el bileğinin fleksiyona gelmesi ile median sinirin karpal tünel içinde sıkışması esasına dayanır (53). Bu test en az 1 dakika süre ile yapılmalı ve sinir dağılımına uygun olan alanlarda bulgu vermelidir. Kubital tünel sendromu tanısında ise el bileği tam

fleksiyonda iken ulnar sinirin kubital tünel girişindeki proksimal kısmına parmak ile baskı yapılır (54).

II.C.a.3. Spurling testi

Servikal radikülopati tanısında kullanılan bu test servikal omurganın tam ekstansiyonda olması ve hafif lateral deviyasyonu ile yapılır. Baş aksiyal yönde bastırılarak hangi sinir segmentinde sıkışma bulgusu olduğu sorgulanır. Test diğer taraf için de tekrarlanır. Yapılan bir araştırmada testin %30 sensitiviteye ve %93 spesifiteye sahip olduğu bulunmuştur (55). Bundan dolayı servikal kök basısı düşünülen hastalarda ek radyolojik görüntüleme yöntemlerine gereksinim vardır.

II.C.a.4. Germe testi

Bu testin amacı belirli bir motor sinirin innerve ettiği kas grubunda meydana gelen g azalmasını tespit etmektir (56). Ulnar, radial ve median sinirin sıkışma sendromlarında tanı değeri yüksektir.

II.C.a.5. Duyu muayenesi

Duyu muayenesi için geliştirilmiş birçok test olmasına rağmen altın standart diyebileceğimiz bir test gösterilememiştir. Bunun nedeni cilt innervasyonunu sağlayan 4 adet duyu siniri bulunması olabilir. Yavaş adapte olan ve durağan duyuyu sağlayan Merkel ve Ruffini hücreleri iken hızlı adapte olan ve hareketli duyuyu sağlayan Meisner ve Pacini hücreleridir. Hızlı adapte olan hücreler özellikle vibrasyon duyusunun ve yavaş adapte olan hücreler ise bası duyusunun algılanmasında görevlidir. Duyu muayenesindeki değişiklikler ancak geç dönem kronik tuzak nöropatilerde görülebilirken iki nokta ayırımı testi bozuklukları ise ileri derece tuzak nöropatilerde görülebilir.

II.C.a.6. Hareketli dokunma testi

Büyük A-beta sinir liflerinin görev aldığı hareketli dokunma duyusu algılanmasının bozukluklarında 10'luk test skalası kullanılmaktadır. Bu test Strauch ve ark. (57) tarafından geliştirilmiş olup 0'dan 10'a kadar bir skala üzerinde sağlam tarafa göre karşılaştırma yapılarak ne kadar kayıp olduğu sorgulanır. Testi yapan kişi normal taraftan başlamak üzere bir sinirin innervasyonuna uygun alana parmak ile hafif dokunarak ve hareket ederek test eder. Daha sonra etkilenen alanda da test tekrarlanır. 10 en iyi duyuya denk gelirken, 0 tam duyu kaybını tanımlamak üzere hastadan bir sayı değeri ile hissettiğini tanımlaması istenir.

II.C.a.7. Vibrasyon duyusu

Hızlı adapte olan duyu sinirlerinin durumunu saptamak için kullanılan bir testtir. Vibrasyon diapozon adı verilen bir alet ile sağlam ve etkilenen parmak pulpalarına değerek hastadan ne hissettiği ile ilgili bilgi alınır. Bu subjektif bir test olup hastanın kooperasyonuna ve testi uygulayan kişinin tecrübesine dayanır. Yapılan bir araştırmada yüksek frekanslı vibrasyon duyusunun daha erken kaybolduğunu gözlemlenmiş ve bunun kronik tuzaklanma derecesi ile bağlantılı olduğu ortaya atılmıştır (59). Başka bir çalışmada cilt ısısının da vibrasyon algılanmasında önemli rol oynadığı ve ısı azalması ile vibrasyon algılanma eşiğinin arttığı saptanmıştır (60).

II.C.a.8. İki nokta ayırım testi

İki nokta ayırım testi duysal sinir reseptörlerinin sayısı ile ilgili bir testtir. Değişik tanı araçları ile yapılabilir. Ancak en iyi sonuçlar Susan Mackinnon ve A. Leen Delon tarafından geliştirilen Disk – Criminador adı verilen araç ile elde edilmiştir (60). İki nokta ayırım testi genellikle ileri derece tuzaklanma nöropatilerinde daha kullanışlıdır. Çok güvenilir bir test değildir.

Daha çok sinir onarımı sonrası sonuçları takip etmek amacı ile kullanılması önerilir.

II.C.a.9. Elektrodiagnostik testler

Elektrodiagnostik testler EMG ve sinir ileti çalışmalarıdır. Klinik bulgular yanında iyi yapılmış EMG ve sinir ileti testi tuzaklanmanın seviyesini belirlemede ve derecenin saptanmasında yardımcıdır. Ayrıca sinir rejenerasyonunu takip etmede de oldukça kullanışlı ve yol göstericidir.

Elektromiyografi

Elektromiyografi, iğne elektrodunun kas içine yerleştirilmesi ile kas aktivitesindeki değişikliklerin kaydedilmesi ve yorumlanması ile sinir yaralanma derecesini saptamak için yapılan bir testtir. İstirahat halindeki sağlıklı kaslarda sadece iki çeşit fizyolojik aktivite kaydedilir. Bunlardan ilki "giriş aktivitesi" olup; iğne elektrodun elektriksel anlamda uyarılabilir bir doku içerisinde seyahat ettiğini gösterir. İğnenin kas içerisinde hareketi ile başlar, hareket sonlandıktan sonra kısa bir süre (100 ms) daha devam edip sonlanır. Giriş aktivitesinin alınmaması inceleme altındaki kasın yağ ya da bağ dokusuna değiştiğinin işaretidir. İstirahat halindeki diğer bir fizyolojik aktivite motor son plak faaliyetidir. İki çeşittir: birincisi; iğnenin ucu motor son plak bölgesine denk geldiğinde izlenen, temel çizgide düşük amplitüdü elektronegatif salınımlar şeklinde olan "son plak gürültüsü" ve ikincisi; bifazik, rasgele ateşlenen "son plak dikenleri" dir. Son plak gürültüsü ve son plak dikenlerinin kaydedildiği iğne pozisyonunda hasta şiddetli ağrı duyar. Sinir kaynaklı nörojen modelde, istirahatte denervasyon potansiyeli olarak da bilinen pozitif diken, fibrilasyon potansiyelleri kaydedilir (61).

Sinir ileti çalışması

Duysal ileti incelemelerinde ölçümü yapılacak sinir doğru akım ile uyarılır ve oluşturulan aksiyon potansiyelleri yine sinir üzerinden kaydedilir. Duysal sinirler bilgiyi çevreden merkeze taşımaktadırlar, bu nedenle;

periferden uyarım ve proksimalden kayıt “ortodromik” (fizyolojik ileti yönünde) iletim, proksimalden uyarım ve distalden kayıt ise “antidromik” (fizyolojik ileti yönünün aksine) iletim olarak adlandırılır. Siniri uyartmakla tetiklenen aksiyon potansiyellerinden kayıt elektroduna ulaşanların toplamı “duysal sinir aksiyon potansiyeli” olarak bilinir ve ölçülebilir bir takım parametreleri tanımlanmıştır. Başlangıç latansı (distal latans), uyarı artefaktından potansiyelin ilk pozitif pikine kadar geçen sürenin milisaniye cinsinden ifadesidir. Tepe latansı (pik latansı), uyarı artefaktından potansiyelin elektronegatif pikine kadar geçen sürenin milisaniye cinsinden ifadesidir. Potansiyelin amplitüdü, elektronegatif pik ile ikinci elektropozitif pik arasında ölçülen salınımın genişliğidir ve mikrovolt olarak birimlendirilir. Duysal ileti hızı, uyarı ve kayıt elektrotları arasındaki mesafenin, başlangıç latansına bölünmesi ile hesaplanır (metre/saniye) (62,63). Bu testin bazı sınırlamaları mevcuttur. Örneğin ağrı ve parestezi bulgularının olduğu erken dönemde sadece miyelinsiz lifler etkileneceği için objektif bir bulgu saptanamayabilir. Diğer bir kısıtlama da lezyonun çok distal veya proksimalde olduğu durumlarda görülür. Ayrıca sinir yaralanması sonrası 2-6 haftalar arasında da yanlış negatif sonuçlar olabilir. Sistemik polinöropati durumlarında testin güvenilirliği düşüktür (64).

II.D. Tuzak nöropatilerinin sınıflandırılması

Üst ekstremité periferik sinirleri brakial pleksusun dalları ve uzantılarından oluşurlar. Üst ekstremité periferik sinirlerinin geçtikleri anatomik lokalizasyonlarda değişik yerlerde tuzaklanabilirler. Aşağıda sinirlerin geçtikleri anatomik lokalizasyonlar ve aldıkları özel isimler özetlenmiştir.

1. Median sinir tuzak nöropatileri
 - a. Bilek seviyesinde tuzaklanma
 - i. Karpal tünel sendromu
 - b. Proksimal ön kol ve dirsek seviyesinde tuzaklanma
 - i. Struthers ligamentinde tuzaklanma
 - ii. Pronator sendromu

- iii. Anterior interosseöz sendrom
- c. İnfraklaviküler tuzaklanma
- 2. Ulnar sinir tuzaklanmaları
 - a. Ulnar sinirin bilek seviyeside tuzaklanması
 - i. Guyon kanalı tuzaklanması
 - b. Ulnar sinirin ön kolda tuzaklanması
 - i. Kubital tünel sendromu
 - c. Ulnar sinirin kol ve aksillada tuzaklanması
- 3. Radial sinir tuzaklanma sendromları
 - a. Posterior interosseöz sendrom
 - i. Radial tünel sendromu
 - ii. Tenisçi dirseği
 - b. Wartenberg sendrom
 - c. Kol ve aksillada tuzaklanma
- 4. Muskulokutanöz sinir tuzaklanması
- 5. Aksiller sinir tuzaklanması
- 6. Supraskapular sinir tuzaklanması
- 7. Torasik çıkış sendromu

II.E. Tedavi

Tuzak nöropatilerde hastanın mevcut şikayetinin bir an önce giderilmesi ve bu bulgulara neden olan etkenin tedavisi amaçlanmaktadır. Tedavi konservatif ve cerrahi olmak üzere ikiye ayrılabilir.

II.E.a. Konservatif tedavi

Konservatif tedavide amaç, ana etkenin ortadan kaldırılmasıdır. Konservatif tedavi seçenekleri arasında tuzak nöropatilere neden olabilecek tekrarlayıcı hareketlerin ortadan kaldırılması, uygun pozisyonda ekstremitenin kullanılması, kilonun kontrol altında tutulması, ödeme bağlı basılarda diüretik verilmesi, sinovyal hipertrofinin olduğu durumlarda lokal

steroid kullanılması, antiinflamatuvar ilaç tedavisi, vitamin B6 takviyesi ve splint kullanılması yer alır.

II.E.b. Cerrahi tedavi

Konservatif tedavi seçeneklerinden klinik ve/veya elektrofizyolojik olarak fayda görmeyen, anatomik varyasyonları olan hastalarda ve sistemik hastalığın kontrol altına alınmasına rağmen bulguların devam ettiği hastalarda cerrahi tedaviye geçilmelidir. Cerrahi tedavide prensip; tuzaklanan sinirin sıkıştığı yerden serbestleştirilmesi, yeni yol veya yatak oluşturulması, sıkışmaya neden olan dokunun rezeksiyonu, sinirin bütünlüğünün yeniden yapılandırılması, sinir basısı sonucu oluşmuş geri dönüşsüz ekstremitte şekil bozukluğunun yeniden restorasyonu şeklinde olmalıdır. Cerrahi tedaviye uygun insizyon ile başlanıp yeterli cerrahi alanın sağlanması önemlidir. Patolojinin olduğu alan saptandıktan sonra proksimalden ve distalden sağlam sinir dokusunun olduğu alana kadar disseksiyona devam edilmelidir. Sinir iletilinde bozukluğa neden olmamak için sinir dokusunun dikkatli bir şekilde manipüle edilmesini sağlayan uygun cerrahi aletler kullanılmalıdır. Ayrıca kitle etkisi yaratan lezyonlar palpe edilmelidir. Fasiküllerin tam olarak değerlendirilebilmesi için mikroskop veya lup ile magnifikasyon sağlanmalıdır. Yeterli cerrahinin sağlandığından emin olmak için intraoperatif monitörizasyon kullanılabilir. Akson basısının sinirin kendi kılıflarından kaynaklandığı durumlarda da internal ve eksternal nöroliz yapılmalıdır. Sinirin normal anatomik yollarında tuzaklanmanın devam edeceğine inanılan durumlarda yeni yollar oluşturma yoluna gidilmelidir. Ulnar sinirin kubital tünelde sıkışması durumunda uygulanan anterior transpozisyonda sinirin seyrinin değiştirilmesi örnek olarak verilebilir. Postoperatif dönemde dikkat edilecek bazı önemli noktalar mevcuttur. Bunlardan biri olan pansuman ve atelleme uygun pozisyonda yeterli süre boyunca uygulanmalıdır. Sütürlerin uygun zamanda alınmasına ve postoperatif dönemde fizik tedavinin zamanında başlanmasına önem verilmelidir. Ayrıca hastanın tedaviye uyumunu arttırmak için ağrı şikayeti giderilmelidir. Cerrahi sonrası semptomları gerilemeyen hastalarda ise reoperasyona karar vermeden önce

yeterli süre beklendiğinden emin olunmalıdır. Reoperasyona, hasta ile tedavi seçenekleri tartışılarak, fizik muayene ve elektrofizyolojik değerlendirmeler ışığında karar verilmelidir.

III. 5 – Fluorourasil (5-FU)

5-FU florlanmış bir pirimidin analogudur. Yapılan çalışmalarda tümör hücrelerinin, normal hücrelere göre pirimidin bazı olan urasili daha fazla kullandığının tespit edilmesi üzerine sentezlenmiş ve ilaç haline getirilmiştir. 5-FU aktif metaboliti olan fluorodeoksiuridilat' a dönüştükten sonra timidilat sentetazı bloke eder. Bu enzimin katalize ettiği uridilatın timidilata dönüşme reaksiyonu böylece engellenmiş olur. Timidilat sentezi bozulunca timin sentezi de bozulur ve dolayısıyla DNA sentezi yapılamaz hale gelir. Ayrıca fluorourasil' den oluşan fluorouritidat RNA sentezine katılarak protein sentezini de engeller. Bu nedenle fluorourasil çoğalan hücrelerde daha etkilidir. 5-FU kolorektal, meme, over, mesane, serviks, endometrium, prostat, baş ve boyun, pankreas, mide ve karaciğer gibi organların kanserlerinde tek başına veya diğer kemoteröpatik ajanlarla birlikte kombine olarak kullanılmaktadır (65). Ayrıca uzun yıllardır göz doktorları tarafından trabekülektomi sonrası skar dokusunu önlemek amacıyla lokal olarak başarı ile kullanılmakta ve halen kullanım alanları araştırılmaktadır (14-18). Topikal kullanıma uygun krem formu ise cildin hipertrofik skar, kelloid ve aktinik keratoz durumlarında etkinliği kanıtlanmış ve yaygın şekilde kullanılmaktadır (66,67,68). Son yıllarda geliştirilen 5-FU/epinefrin kombinasyonlu jeller intralezyonel olarak keratoakantoma (69), bazal hücreli kanser (70) ve squamöz hücreli kanserde (71) başarı ile uygulanmış ve olumlu sonuçlar bildirilmiştir. 5-FU'in özellikle intravenöz uygulamaya bağlı gelişen yan etkileri olabilir. En sık yan etkileri gastrointestinal sisteme ait olup bunlar arasında bulantı, kusma ve mukozit en sık olanlarıdır. Kemik iliği süpresyonuna bağlı kan tablosu değişiklikleri görülebildiği gibi alopesi , onikomikozis, dermatit, pigmentasyon, desquamatif el-ayak sendromu gibi cilt bulguları da gelişebilmektedir. Somnolans, serebellar ataksi ve yukarı motor nöron bulguları gibi nörolojik bulguların yanı sıra blefarit, konjunktivit, skatrisyel

ektropion, nazolakrimal kanal stenozu gibi göze ait yan etkiler de bildirilmiştir. Bu yan etkilerin intravenöz uygulama sonrası görüldüğü bilinmektedir (72).

Çalışmamızda topikal 5-FU uygulamasının periferik sinir cerrahisi sonrası sonucu olumsuz yönde etkileyen perinöral skar dokusu gelişimi üzerine etkisi ve ayrıca iki doz 5-FU uygulamanın sonucu değiştirip değiştirmeyeceği araştırılmıştır.

GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmaya Uludağ Üniversitesi Etik Kurulu'nun 10.03.2009 tarihli ve 2009-15 no'lu kararı ile başlandı. Çalışmada 72 adet, 250-300 gr ağırlığında, 3 aylık dişi Spradue-Dawley tipi sıçanlar kullanıldı. Denekler, 12 saat aydınlık, 12 saat karanlık, % 65+/-5 nem'de 21+/-3C derece ısıda, standart sıçan yemi ile beslenerek takip edildi. Denekler bir haftalık gözlemi takiben sağlıklı olduklarına kanaat getirildikten sonra rastgele 3 ana gruba ayrıldı.

Grup A: cilt kesisi + epinörektomi + izotonik (n=24)

Grup B: cilt kesisi + epinörektomi + tek doz 5-FU (n=24)

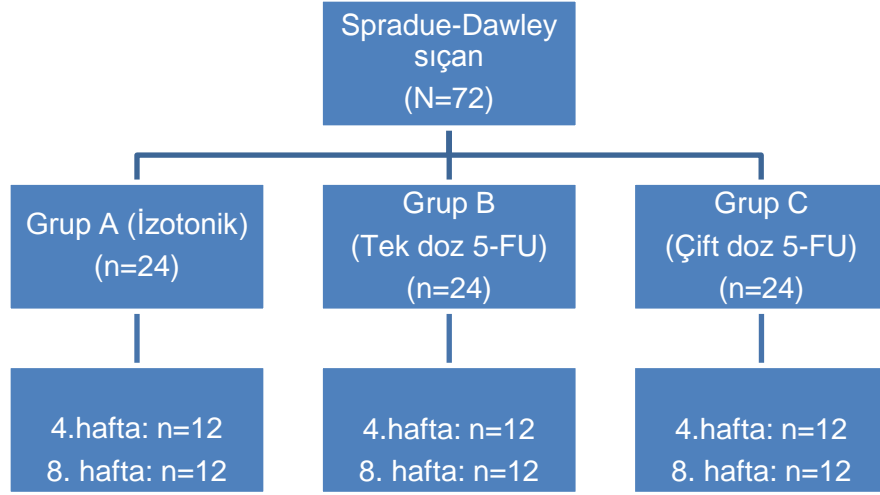
Grup C: cilt kesisi + epinörektomi + iki doz 5-FU (n=24)

Her bir grup kendi içinde incelenen haftalar temel alınarak ikişer alt gruba ayrıldı. Çalışma dizaynı Şekil-6'da özetlendi. Denekler 4. ve 8. haftalarda sakrefiye edilerek makroskobik ve histopatolojik inceleme yapıldı.

1: 4. haftada sakrefiye edilip histopatolojik inceleme yapılanlar

2: 8. haftada sakrefiye edilip histopatolojik inceleme yapılanlar

Anestezi için ketamine hidroklorür (Ketalar, Pfizer) 40 mg/kg dozda ve xylazine (Rompun, Bayer) 5 mg/kg dozda karıştırılarak intramusküler olarak uygulandı.



Şekil-6: Deney gruplarının inceleme zamanlarına göre şematiğe dökülmüş hali.

I.Cerrahi teknik

Genel anesteziyi takiben denekler pron pozisyonda yatırılarak hafifçe sağ dekübit pozisyonu verildi. Tüm deneklerde cerrahın çalışma kolaylığı nedeniyle sığanların sol siyatik siniri kullanıldı. Sol gluteal bölgenin tıraşını takiben % 10 'luk povidon – iyot ile sterilizasyon sağlandı. Longitudinal cilt insizyonunu takiben gluteus maksimus ve biceps femoris kasları arasından girilerek künt disseksiyon ile siyatik sinire ulaşıldı. Siyatik çentik ve bifurkasyon arasındaki segmentin disseksiyonunu takiben ortalama 1,5 cm'lik segmentte epinöroktomi yapıldı. Grup A deneklerinde epinöroktomi alanına 5 dakkika süre ile izotonik emdirilmiş gazlı bez uygulanarak cilt kesisi 4/0 prolen ile kapatıldı. Grup B ve C deneklerinde ise 5 dakika süre ile 25 mg/ml konsantrasyonda 5-FU emdirilmiş gazlı bez uygulandı. Grup C deneklerine 1 hafta sonra aynı cerrahi teknik ile girilerek siyatik sinire tekrar ulaşıldı ve etrafına 2. doz aynı konsantrasyonda 5-FU emdirilmiş gazlı bez yine 5 dakika süre ile uygulandı.

Tüm cerrahi işlemler aynı cerrah tarafından, X4,5 büyütme lup ile mikrocerrahi aletleri kullanılarak yapıldı.

II. 5 – FU'in hazırlanması

5-FU, Orna ilaç firmasına ait Biosyn 250 mg/ml ampulün 10 ml serum fizyolojik ile sulandırılmasından elde edildi. İlaç her denek için 25 mg/ml konsantrasyonda emdirilmiş gazlı bez ile uygulandı.

III. Deneysel değerlendirme

III.A. Makroskopik değerlendirme

Sıçanlar sakrefiye edildikten sonra eski insizyon alanları tekrar eksplore edilerek epinöroktomi yapılan sinir segmenti açığa çıkarıldı. Cilt ve kas fasyasının bütünlüğü, çevre kas dokusuna sinirin yapışıklılığı ve çevre dokudan ayrılabilirliği Peterson'un (73) tarif ettiği evrelendirme şemasına göre değerlendirildi (Tablo-4).

Cerrahi sonrası 4. ve 8. haftalarda her bir gruptan 12 adet siyatik sinir perinöral skar dokusu gelişimi açısından incelenmek üzere hazırlandı.

Doku	Evre	
Cilt ve kas fasyası kapanması	1	cilt ve kas fasyası tam kapanmış
	2	cilt ve kas fasyası kısmi olarak açık
	3	cilt ve kas fasyası tamamen açık
Sinir yapışıklılığı ve ayrılabilirliği	1	diseksiyona gerek yok veya hafif künt diseksiyon gerekli
	2	daha ciddi künt diseksiyon gerekli
	3	keskin diseksiyon gerekli

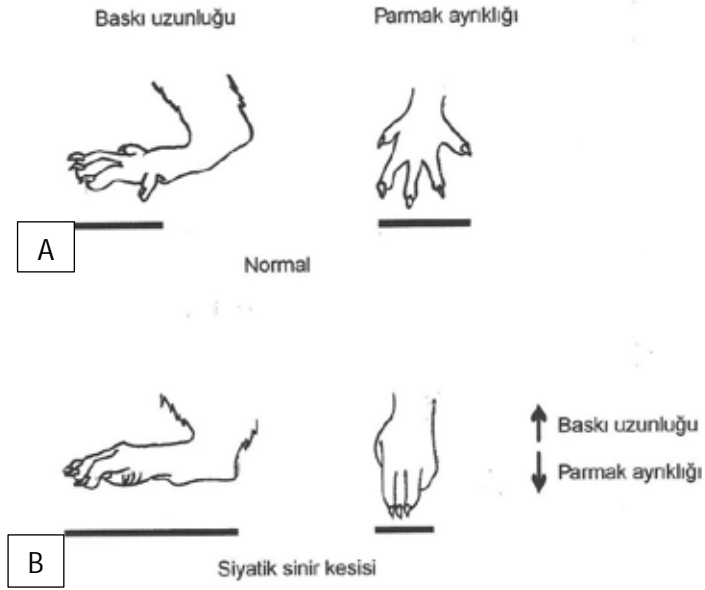
Tablo-4: Peterson'nun sayısal evrelendirme tablosu.

III.B. Histopatolojik değerlendirme

Otuzaltı adet sıçan 4. haftada, 36 adet sıçan 8. haftada sakrefiye edildi. Eski kesi yerinden insizyon yapılarak siyatik sinire ulaşıldı. Siyatik çentikten popliteal fossaya kadar olan sinir segmenti etraf dokudan fazla disseke edilmeden blok halinde çıkarıldı. Alınan dokular % 10 'luk formol ile fikse edildikten sonra alkol solüsyonları ile dehidrate edilerek parafine yerleştirildi. Longitudinal 5 mikron kalınlığında seri kesitler alındı ve hematoksilin eozin ile boyandı. Epinöral skar dokusu oluşumu aynı patolog tarafından sinirlerin hangi gruba ait oldukları bilinmeden X40 ve X100 büyütme ışık mikroskobu ile değerlendirildi. Epinöral skar dokusunun ve sinir dokusunun ortalama kalınlığı her spesimen için 6 ayrı noktadan oküler mikrometre (Periplan 6,3*M; Ernst Lietz GmbH, Wetzlar, Almanya) ile ölçülerek hesaplandı. Ortalama skar dokusu kalınlığı ortalama sinir dokusu kalınlığına bölünerek epinöral skar dokusu indeksi elde edildi.

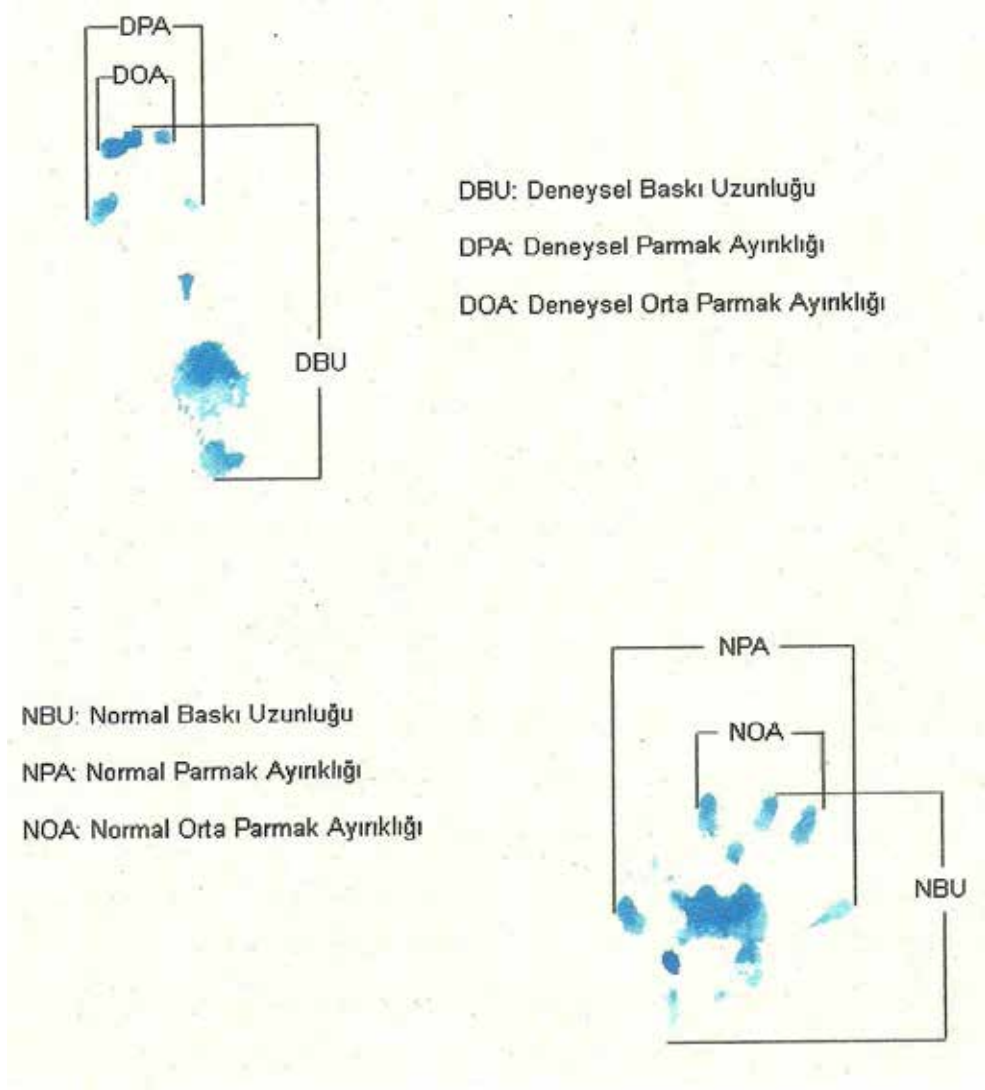
III.C. Fonksiyonel değerlendirme

Siyatik sinir rejenerasyonunu ve fonksiyonunu değerlendirmek için kullanılan parametrelerden biri olan yürüme testi ilk olarak Medinaceli ve ark. (74) tarafından 1982 yılında tarif edildi. Bu test siyatik sinir yaralanmasına uğrayan rat ekstremitesinde parmaklar arasındaki ayrıklığın azaldığı ve ayak baskı uzunluğunun ön-arka mesafesinin uzadığı gözlemlenerek geliştirildi (Şekil-7).



Şekil-7: Normal (A) ve siyatik sinir yaralanması (B) sonrası oluşan tipik yürüme şablonunun şematik çizimidir. Sinir yaralanması sonrası yan görünümde oluşan baskı uzunluğundaki azalma ve ön görünümde 1. ve 5. parmak arasındaki mesafede oluşan azalma görülmektedir.

Yürüme testi operasyondan sonra 4. ve 8. haftalarda yapıldı. Her sıçan genişliği 10 cm uzunluğu 100 cm olan ve ucu karanlık kutuda sonlanan tahta koridorda yürütüldü. Koridorun tabanına her sıçan için farklı olmak üzere beyaz emici kağıtlar yerleştirildi. Sıçanların her iki arka ayakları metilen mavisine batırılarak kağıt zemin üzerinde yürütüldü (75,76,77,78,79). Değerlendirmeye orta noktadaki ayak izleri alındı. Çünkü ilk başta yürümeye istekli olmadıklarından ve sonlarda da ayağa kalkma hareketi yaptıklarından ayak izleri yanlış uzun çıkmaktadır (80). Emici kağıt üzerindeki ayak izlerinden bazı standart ölçümler yapıldı (Şekil-8).



Şekil-8: Normal ve siyatik sinir lezyonu olan taraftan yapılan standart ölçümler görülmektedir.

- Baskı uzunluğu (BU): Topuktan 3. parmağa kadar olan uzunluk
- Parmak ayırlığı (PA): 1. ve 5. parmak arasındaki uzaklık
- Orta parmak ayırlığı (OA): 2. ve 4. parmak arasındaki uzaklık

Hem epinörektomi yapılan deneysel taraftan (DBU, DPA ve DOA) hem de kontrol taraftan (NBU, NPA ve NOA) tüm bu ölçümler yapıldı. Bu ölçümlerden baskı uzunluk faktörü, parmak ayırlığı faktörü ve orta parmak ayırlığı faktörü olmak üzere üç faktör aşağıdaki gibi hesaplandı. Bu üç faktör

deneysel ve kontrol taraf ölçümler arasındaki farkın kontrol taraf değerlerine bölünmesi ile elde edildi.

- Baskı Uzunluk Faktörü (BUF) : $(DBU - NBU) / NBU$
- Parmak Ayıklık Faktörü (PAF) : $(DPA - NPA) / NPA$
- Orta parmak Ayıklık Faktörü (OAF) : $(DOA - NOA) / NOA$

Bu faktörler 1989 yılında Brain - Mackinnon – Hunter (81) tarafından tarif edilen formüle göre ‘Siyatik Fonksiyon İndeksi’ nin hesaplanmasında kullanıldı.

Siyatik fonksiyon indeksi (SFI): $-38,3*BUF + 109,5*PAF + 13,3OAF - 8,8$

III.D. İstatistiksel değerlendirme

İstatistiksel analiz için SPSS kullanıldı. Her grup için epinöral skar dokusu indeksi ve siyatik fonksiyon indeksi değerlerindeki değişimler Mann – Whitney U testi ve Kruskal-Wallis testi ile analiz edildi. İstatistiksel açıdan $p < 0,05$ değeri anlamlı olarak kabul edildi.

BULGULAR

I. Makroskopik Bulgular

Siyatik sinirler cilt sütürlerinin alınmasını takiben 4. ve 8. haftalarda eski insizyon hattından girilerek açığa çıkarıldı. Denekler yara yeri enfeksiyonu ve ayrılması ve sütür reaksiyonu açısından değerlendirildi. İzotonik uygulanan gruptaki bir denekte lokal yara enfeksiyonu gelişimi dışında hiçbir denekte yara yeri ayrılması ve sütür reaksiyonu gözlenmedi. Daha sonra cilt ve kas fasyasının bütünlüğü, perinöral skar dokusunun varlığı ve görünümü, siyatik sinirin etraf dokudan ayrılabilirliği makroskopik olarak Peterson evrelendirmesine (Tablo-1) göre değerlendirilip not edildi. Makroskopik bulgular Tablo-2 de özetlendi.

I.A. Cilt Kapanması

4. hafta: İzotonik uygulanan grup (grup A) için ortalama Peterson evrelendirme değeri 1 (1-1), tek doz 5-FU uygulanan grup (grup B) için 1 (1-1) ve iki doz 5-FU uygulanan grup (grup C) için ise 1 (1-1) olarak bulundu. Gruplar arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark yoktu.

8. hafta: İzotonik uygulanan grup (grup A) için ortalama Peterson evrelendirme değeri 1 (1-2), tek doz 5-FU uygulanan grup (grup B) için 1 (1-1) ve iki doz 5-FU uygulanan grup (grup C) için ise 1 (1-1) olarak bulundu. Gruplar arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark yoktu.

I.B. Kas Fasyası Kapanması

4. hafta: İzotonik uygulanan grup (grup A) için ortalama Peterson evrelendirme değeri 1 (1-2), tek doz 5-FU uygulanan grup (grup B) için 1 (1-1) ve iki doz 5-FU uygulanan grup (grup C) için ise 1 (1-2) olarak saptandı. Gruplar arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark saptanmadı.

8. hafta: İzotonik uygulanan grup (grup A) için ortanca Peterson evrelendirme değeri 1 (1-3), tek doz 5-FU uygulanan grup (grup B) için 1 (1-2) ve iki doz 5-FU uygulanan grup (grup C) için ise 1 (1-2) olarak bulundu. Gruplar arasında istatikselsel açıdan anlamlı fark bulunmadı.

Kas fasyası kapanmasına örnek Resim-1'de gösterilmiştir.



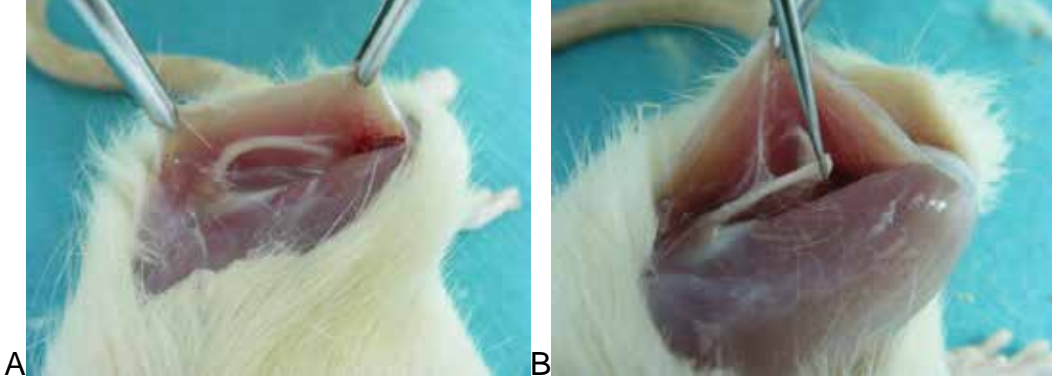
Resim-1: Fasya kapanmakta defekti

I.C. Sinir Yapışıklılığı

4. hafta: Ortanca Peterson evrelendirme değeri izotonik uygulanan grup (grup A) da 2 (1-3), tek doz 5-FU uygulanan grup (grup B) da 2 (1-2) ve iki doz 5-FU uygulanan grup (grup C) da ise 1 (1-2) olarak saptandı. Gruplar birbirleri ile karşılaştırıldığında, istatikselsel açıdan anlamlı tek farkın iki doz 5-FU uygulanan grup ile izotonik uygulanan grup arasında olduğu görüldü ($p=0,014$). 5-FU'in iki doz uygulanması tek doz uygulanmasına kıyasla daha iyi sonuç vermiş olsa da fark istatikselsel açıdan anlamlı değildi.

8. hafta: İzotonik uygulanan grup (grup A) için ortanca Peterson evrelendirme değeri 2 (1-3), tek doz 5-FU uygulanan grup (grup B) için 2 (1-2) ve iki doz 5-FU uygulanan grup (grup C) için ise 1 (1-2) olarak bulundu. Gruplar birbirleri ile karşılaştırıldığında, istatikselsel açıdan anlamlı tek farkın iki doz 5-FU uygulanan grup ile izotonik uygulanan grup arasında olduğu görüldü ($p=0,01$). 5-FU'in iki doz uygulanması tek doz uygulanmasına kıyasla daha iyi sonuç vermiş olsa da istatikselsel açıdan fark yoktu.

Sinir yapışıklığına ait örnekler Resim-2’de gösterilmiştir.



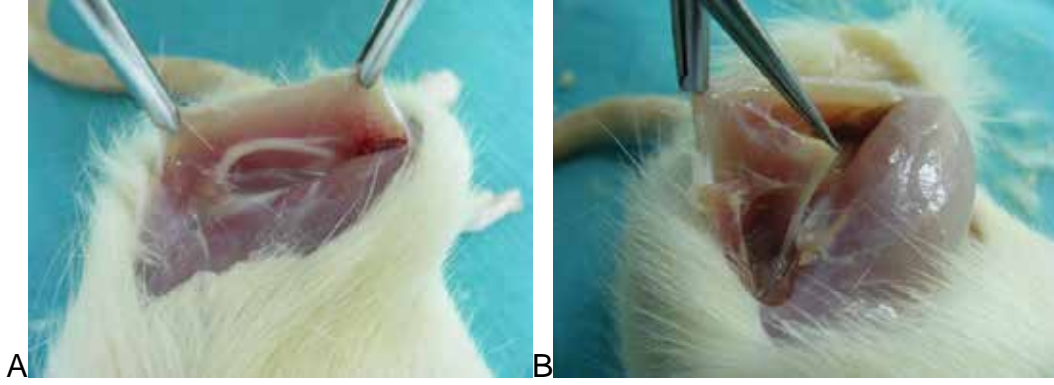
Resim-2: Sinir yapışıklığı Peterson evrelemesine göre yapıldı. Evre 1 (A) ve evre 2 (B).

I.D. Sinir Ayrılabilirliği

4. hafta: Ortanca Peterson evrelendirme değeri izotonik uygulanan grup (grup A) da 2 (1-3), tek doz 5-FU uygulanan grup (grup B) da 2 (1-2) ve iki doz 5-FU uygulanan grup (grup C) da ise 1 (1-2) olarak saptandı. Gruplar birbirleri ile karşılaştırıldığında, istatistiksel açıdan anlamlı tek farkın iki doz 5-FU uygulanmasından kaynaklandığı görüldü. İki doz 5-FU uygulananımı, hem izotonik uygulananımı hem de tek doz 5-FU uygulananımına kıyasla sinir ayrılabilirliğini anlamlı şekilde değiştiriyordu (sırasıyla $p=0,014$ ve $p=0,039$).

8. hafta: İzotonik uygulanan grup (grup A) için ortanca Peterson evrelendirme değeri 2,5 (2-3) iken, tek doz 5-FU uygulanan grup (grup B) için 1,5 (1-2) ve iki doz 5-FU uygulanan grup (grup C) için ise 1 (1-2) olarak bulundu. Gruplar birbirleri ile karşılaştırıldığında, grup B ve grup C arasında anlamlı istatistiksel fark saptanmadı. Ancak, grup A ile grup B ve yine grup A ile grup C arasında grup C ile daha kuvvetli olmak üzere anlamlı fark saptandı (sırasıyla $p=0,001$ ve $p<0,001$).

Sinir dallarının ayrılabilirliği ile ilgili örnekler Resim-3’te verilmiştir.



Resim-3: Sinir ayrılabilirliği dallarının Peterson evrelemesine göre yapıldı. Evre 1 (A) ve Evre 3 (B).

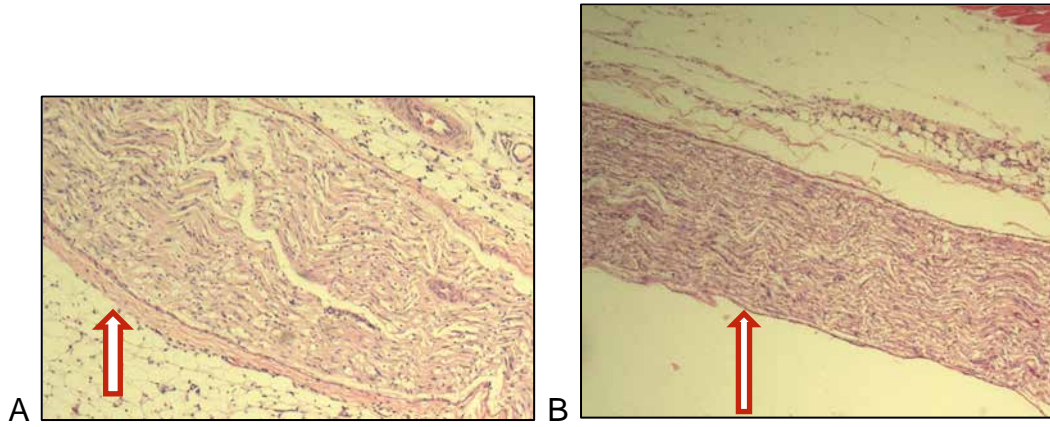
Makroskobik bulgular Tablo-2’te gösterilmiştir.

	Grup A	Grup B	Grup C	<i>p</i>
<i>Cilt kapanması</i>				
4. hafta	1 (1-1)	1 (1-1)	1 (1-1)	> 0,05
8. hafta	1 (1-2)	1 (1-1)	1 (1-1)	> 0,05
<i>Kas fasyası kapanması</i>				
4. hafta	1 (1-2)	1 (1-1)	1 (1-2)	> 0,05
8. hafta	1 (1-3)	1 (1-2)	1 (1-2)	> 0,05
<i>Sinir yapışıklılığı</i>				
4. hafta	2 (1-3)	2 (1-2)	1 (1-2)	0,017
8. hafta	2 (1-3)	2 (1-2)	1(1-2)	<0,001
<i>Sinir ayrılabilirliği</i>				
4. hafta	2 (1-3)	2 (1-2)	1 (1-2)	0,008
8. hafta	2,5 (2-3)	1,5 (1-2)	1 (1-2)	<0,001

Tablo-2: Makroskobik bulgular.

II.Histopatolojik Bulgular

Epinöral skar dokusu oluşumu aynı patolog tarafından sinirlerin hangi gruba ait oldukları bilinmeden X40 ve X100 büyütmeli ışık mikroskobu ile değerlendirilip, epinöral skar dokusunun ve sinir dokusunun ortalama kalınlığı her speysmen için 6 ayrı noktadan oküler mikrometre (Periplan 6,3*M; Ernst Lietz GmbH, Wetzlar, Almanya) ile ölçülerek hesaplandı. Histopatolojik değerlendirmede izotonik uygulanan grupta kollajen liflerinin daha kalın (Resim-4A) olduğu gözlenirken tek ve çift doz 5-FU uygulanan gruplarda ise kollajen liflerinin daha ince (Resim-4B) olduğu saptandı.



Resim-4: Dördüncü haftada izotonik uygulanan grupta (A) skar dokusu kalınlığının (ok) 5-FU uygulanan gruba (B) göre fazla olduğu görülmektedir (hematoksilen-eozin boyama X40).

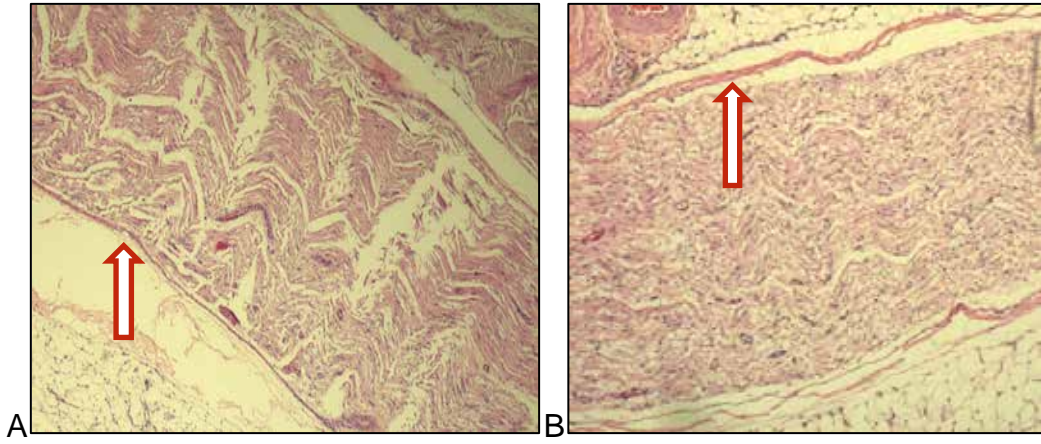
4. hafta: Ortanca epinöral skar dokusu indeksi grup A (izotonik) için 0,238 (0,11-0,38), grup B (tek doz 5-FU) için 0,077 (0-0,17) ve grup C (iki doz 5-FU) için 0 (0-0,26) olarak saptandı. İki doz 5-FU ile tek doz 5-FU uygulananı arasında anlamlı fark yoktu. Ancak her iki 5-FU uygulanan grup ile izotonik uygulanan grup arasında istatistiksel açıdan kuvvetli anlamlı fark vardı ($p < 0,001$).

8. hafta: Ortanca epinöral skar dokusu indeksi grup A (izotonik) için 0,203 (0-0,5), grup B (tek doz 5-FU) için 0,093 (0-0,25) ve grup C (iki doz 5-FU) için 0 (0-0,23) olarak saptandı. Gruplar birbirleri ile karşılaştırıldığında, istatistiksel açıdan anlamlı tek farkın iki doz 5-FU uygulananından kaynaklandığı görüldü. İki doz 5-FU uygulananı, hem izotonik uygulananı hem de tek doz 5-FU uygulananına kıyasla histopatolojik bulguları anlamlı şekilde değiştiriyordu ve fark istatistiksel açıdan izotonik grubu ile daha kuvvetli idi (sırasıyla $p=0,003$ ve $p=0,039$)(resim 5).

Histopatolojik bulgular Tablo-3'te gösterildi.

	Grup A	Grup B	Grup C	<i>p</i>
Skar Dokusu İndeksi				
4. hafta	0,0238 (0,11-0,38)	0,077 (0-0,17)	0,00 (0-0,26)	<0,001
8. hafta	0,20 (0-0,5)	0,0925 (0-0,25)	0,00 (0-0,23)	0,005

Tablo-3: Histopatolojik bulgular.



Resim-5: Sekizinci haftada çift doz 5-FU uygulanan (A) gruptaki epinöral skar dokusu kalınlığının (ok), izotonik (B) uygulanan gruba oranla azaldığı görülmektedir (Hematoksilen-eozin boyama, X40).

III. Fonksiyonel Bulgular

4. hafta: Siyatik fonksiyon indeksi izotonik uygulanan grup (grup A) için ortalama -25,5 ([-42,3] - [-10,7]), tek doz 5-FU uygulanan grup (grup B) için ortalama -9,1 ([-13,3] - [-3]) ve iki doz 5-FU uygulanan grup (grup C) için ise ortalama -7,3 ([-13,4] - [-2,3]) olarak bulundu. İki doz 5-FU uygulananı tek doz 5-FU uygulananına kıyasla fonksiyonel kapasiteyi daha fazla artırıyor olsa da fark istatistiksel açıdan anlamlı değildi. Ancak her iki 5-FU uygulanan gruplar ile izotonik uygulanan grup arasında istatistiksel açıdan kuvvetli anlamlı fark vardı ($p < 0,001$).

8. hafta: Siyatik fonksiyon indeksi izotonik uygulanan grup (grup A) için ortalama -20,2 ([-35,6] - [-10,6]), tek doz 5-FU uygulanan grup (grup B) için ortalama -7,9 ([-15,4] - [-4]) ve iki doz 5-FU uygulanan grup (grup C) için ise ortalama -5,6 ([-13,6] - [-1,1]) olarak bulundu. İki doz 5-FU uygulananı tek doz 5-FU uygulananına kıyasla fonksiyonel kapasiteyi daha fazla artırıyor olsa da fark istatistiksel açıdan anlamlı değildi. Ancak her iki 5-FU uygulanan

gruplar ile izotonik uygulanan grup arasında istatistiksel açıdan kuvvetli anlamlı fark vardı ($p < 0,001$).

Siyatik sinir fonksiyonel değerlendirme bulgularımız Tablo-4 de özetlenmiştir.

	Grup A	Grup B	Grup C	p
Siyatik fonksiyon indeksi				
4. hafta	25,5 ([-42,3] - [-10,7])	-7,3 ([-13,4] - [-2,3])	-9,1 ([-13,3] - [-3])	<0.001
8. hafta	20,2 ([-35,6] - [-10,6])	-7,9 ([-15,4] - [-4])	-5,6 ([-13,6] - [-1,1])	<0.001

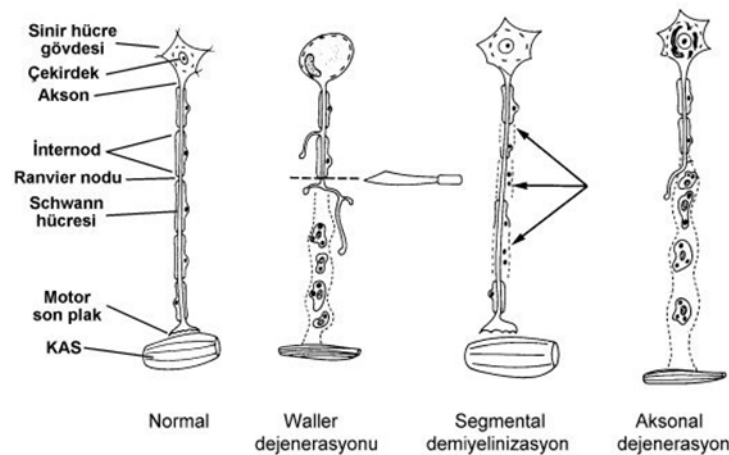
Tablo-4: Siyatik sinir fonksiyonel değerlendirme bulguları.

TARTIŞMA VE SONUÇ

Periferik sinir cerrahisi konusunda yapılan bir çok çalışmada olduğu gibi çalışmamızda da tuzak nöropati oluşturmak için uygun bir model olarak kabul edilen sıçan siyatik siniri tercih edilmiştir (7,40,82-84). Bunun nedenleri: 1) İnsan sinir yapısına benzemesi, 2) Anatomik lokalizasyonu nedeniyle disseksiyon kolaylığı, 3) Sıçanların hayat sikluslarının kısa ve doğurganlığının fazla olması nedeniyle kolay denek elde edilebilmesi, 4) Denek boyutunun dokuyu ayırt edecek kadar büyük, manüpüle edecek kadar küçük olması, 5) Uygulanan girişimler sonrası insan sinir hücreleri ile benzer onarım süreci izlemesi sayılabilir. Çalışmamızda, siyatik sinirin çevre kas dokularına yapışıklılığını arttırmak için kabul görmüş bir cerrahi teknik olan dairesel epinörektomi siyatik çentik ile siyatik bifürkasyon arasındaki 15 mm'lik segmente uygulandı (18,85).

Tuzak nöropatilerde görülen periferik sinir hücrelerinin yaralanma şekline baktığımızda 3 tip olduğunu görmekteyiz.

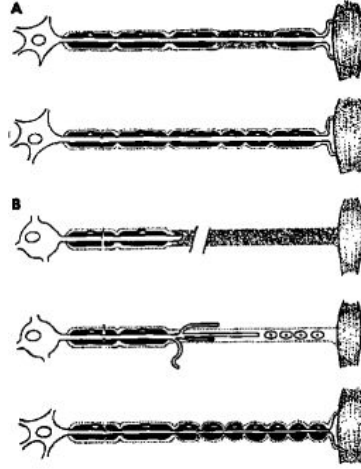
1) Waller dejenerasyonu, 2) Aksonal dejenerasyon, 3) Segmental demiyelinizasyon (Şekil 9).



Şekil-9: Periferik sinir yaralanma şekilleri

1. Waller dejenerasyonu

Periferik sinirin aksonunun herhangi bir yerinde herhangi bir nedenle (travma, infarktüs, uzamış veya şiddetli baskı gibi) hasarlanması ve bütünlüğünün bozulması sonucunda oluşan yaralanmadır. Aksonun kesintiye uğradığı yerin distalinde akson ve ardından çevresindeki miyelin kılıf dejenere olur, makrofajlarla fagosite edilir. Aksonun hasar yerinin proksimalinde kalan kısmı ve periferik sinir hücre gövdesi sağlam kalır. Periferik sinir hücresinin aksonu kesintiye uğradığında Waller dejenerasyonunun gelişimi belirli bir zaman alır. Bu süre 4 - 11 gün arasında değişir. Akson ne kadar distalde kesintiye uğrarsa Waller dejenerasyonu o kadar erken gelişir. Waller dejenerasyonunun ilk günlerinde hasar gören aksonun distali elektrikle tamamen normal olarak uyarılabilir. Daha sonraki günlerde sinir uyarılabilirliği azalma gösterir ve en fazla 11 gün içinde uyarılamaz hale gelir. Bu süre hasar yeri ile aksonun ucu arasındaki uzaklık farkına göre değişkenlik gösterir. Motor sinirlerde ise sinir uyarımını takiben kastan alınan yanıt, nöromüsküler kavşağın periferik sinirden iki gün daha önce dejenere olması nedeniyle, hasarın en geç dokuzuncu gününde kaybolur. Sinir kılıfının devamlılığının korunmuş olması halinde, dejenerasyonu takiben sinir, hasarlandığı yerin distaline doğru günde yaklaşık 1 mm hızla rejenere olur. Aksonun kesintiye uğrayan kısmından distale doğru rejenere olan kısım aksonun ilk haline göre daha ince miyelinlidir ve internodal aralıklar daha kısadır (Şekil 10B).



Şekil-10: Waller dejenerasyonu

2. Aksonal dejenerasyon

Periferik sinir hücre gövdesinin veya aksonunun hasarı söz konusudur. Nedeni çoklukla metabolik veya toksikdir. Rahatsızlık ya periferik sinir hücre gövdesini doğrudan etkileyen bir nedenle (poliomiyelit gibi) olabileceği gibi aksonun bütününe etkileyen bir nedenle (Vincristine isimli sitostatik ilacın aksonal transportu engellemesi sonucu olduğu gibi) de olabilir. Periferik sinir hücresi canlılığını yitirdiyse artık geri dönüş yoktur. Eğer neden, aksonun bütünlüğü bozulmadan ortadan kaldırılırsa akson haftalar - aylar içinde fonksiyonuna kavuşabilir. Eğer aksonun bütünlüğü bozulduysa Waller dejenerasyonunda olduğu gibi, yavaş bir rejenerasyon süreci izler. Aksonal dejenerasyonda sinir ileti incelemelerinde sinir hala uyarılabilir durumdaysa, ileti hızı normal veya normale yakın değerlerde bulunurken, aksonal dejenerasyonun olduğu motor sinirde Birleşik Kas Aksiyon Potansiyeli (BKAP) amplitüdü, duysal sinirde ise Duysal Sinir Aksiyon Potansiyeli (DSAP) amplitüdü ufak bulunur. Daha ileri aşamada ise, motor veya duysal sinir uyarımıyla hedeften potansiyel kaydedilmez. İğne EMG incelemesinde, aksonal dejenerasyonun 10 gün ya da daha sonrasında, denervasyonun

neden olduğu spontan potansiyeller (fibrilasyon, pozitif keskin dalga, kompleks ardışık boşalım) kaydedilir. Parsiyel dejenerasyonun olduğu durumlarda (bir kısım aksonun fonksiyonel kaldığı durumlarda kas içinde kollateral filizlenme yoluyla denerve kas liflerinin sağlam aksonlarca reinnervasyonu sonucu) bir - iki ay sonrasında nörojenik motor ünite potansiyelleri (polifazik, geniş süreli, normal veya büyük amplitüdü) kaydedilir. Daha ilerleyen dönemde ise bu potansiyeller daha büyük amplitüd kazanırlar. Maksimal kasıda ekranda aynı anda gözlenen farklı motor ünite potansiyel sayısı azalmıştır (seyrelme paterni). Prognozu en kötü olan zararlanma tipidir.

3. Segmental demiyelinizasyon

Miyelinli sinir liflerinde, periferik sinir aksonunda bir hasar olmaksızın etrafındaki Schwann hücresinde ve/veya miyelin kılıfında hasar söz konusudur. Demiyelinizasyon, herediter nöropatilerde olduğu gibi tüm sinir boyunca olabilir veya edinsel demiyelinizan durumlarda (Guillain-Barré Sendromu veya Kronik inflamatuvar demiyelinizan polinöropati gibi) belirli bir sinir segmentinde söz konusu olabilir. Miyelin, yenilenebilir bir yapıdır. Bu nedenle, nedeni ortadan kalktığında, demiyelinizasyon tümüyle geri dönüşü olan bir süreçtir. Demiyelinizasyonu takiben 15 gün ile 6 ay arasında remiyelinizasyon tamamlanır. Bununla birlikte, remiyelinize olan segmentlerde miyelin, öncekine göre daha ince ve internodal aralıklar daha kısadır (Şekil 10A). Demiyelinize segmentte ileti hızı yavaşlamıştır. Duysal sinir ileti incelemesinde DSAP sıklıkla elde edilmez. Motor ileti incelemesinde ise sıklıkla normal ya da normale yakın amplitüdde BKAP elde edilirken demiyelinize segmentte sinir ileti hızı yavaşlamıştır. Eğer demiyelinizasyon, sınırlı bir bölümde ise, bunun distalinden uyarımla normal motor ya da duysal yanıt kaydedilir. Bu bölgenin proksimalinden uyarımla ise, demiyelinizasyonun ağırlığına göre yanıt ufak olarak kaydedilir veya hiç kaydedilemez. Buna "ileti bloğu" adı verilir.

Periferik sinir cerrahisini olumsuz yönde etkileyen epinöral skar dokusu, cerrahi öncesi tahmin edilemeyen ve istenmeyen bir durumdur. Epinöral skar dokusu oluşumunu önlemeye yönelik birçok cerrahi yöntem,

farmakolojik ajan ve kimyasal madde denenmiş ancak klinik uygulamalar umut verici olmakla birlikte memnun edici olmamıştır. Özgenel ve ark. (86) çalışmalarında epinörektomize rat siyatik sinirlerine insan amniotik membranı sarmış ve hiyaluridik asit enjekte etmişlerdir. Kontrol grubuna göre siyatik sinir adezyonunun ve perinöral skar dokusu gelişiminin belirgin şekilde azaldığını rapor etmişlerdir. Dam-Hieu ve ark. (87) topikal hyologlide jel kullanımının tavşan siyatik sinirlerinde postoperatif perinöral adezyon gelişimini azalttığını bildirmişlerdir. Benzer şekilde, Yamamoto ve ark. (88) da karboksimetilsellüloz-fosfatidiletalamin (KMS-FE) hidrojel kullanımının tavşan siyatik sinir cerrahisi sonrası postoperatif adezyon ve periferik skar gelişimi üzerindeki etkilerini araştırmışlardır. Çalışmalarının sonuçlarına göre KMS-FE hidrojel kullanımı yara iyileştirmesini geciktirmeden perinöral adezyon gelişimini önemli ölçüde azaltmakta ve sinir fonksiyonu kontrol grubuna göre daha erken dönemde düzelme göstermektedir.

Perinöral skar dokusu oluşumunu önlemeye yönelik kullanılan farmakolojik ajan veya kimyasal maddenin aynı zamanda yara iyileşmesini de geciktirmemesi arzu edilmektedir. Bu kriterlere uyan bir diğer farmakolojik ajan 5-FU'dur. 5-FU DNA sentezine katılan bir antimetabolit olup, çoğalma fazındaki hücrelerde proliferasyonu engellemektedir. Occleston ve ark. (89) tek doz 5-FU ya da mitomisin-C (MMC) kullanımının fibroblastların proliferasyonunu durdurduğunu ancak büyüme faktörleri, ekstrasellüler matriks molekülleri ekspresyonu ve migrasyon kapasitesi gibi yara iyileşmesinde etkin diğer fonksiyonlarını etkilemediğini saptamışlardır. Kanser tedavisi dışında 5-FU'nin peritendinöz alanda ve tenon kapsülünde skar dokusu oluşumunu azaltarak yapışıklıkları önlediği gösterilmiştir (13-18). Ayrıca daha önce köpek (9) ve tavuk (30) modelinde tendonlar üzerinde yapılan çalışmalarda 5-FU'nin tip1 ve tip3 kollajen oluşumunu engelleyerek ve TGF-B1'i baskılayarak peritendinöz skar dokusunu azalttığı saptanmıştır. Yıldız ve ark. (12) tavşan laminektomi modeli çalışmalarında spinal epidural fibrozis gelişimini minimize edebilmek için lokal olarak MMC, 5-FU ve siklosporin A kullanmışlar ve sonuç olarak epidural ve araknoidal fibrozis gelişiminin önemli ölçüde azaldığını saptamışlardır. Moran ve ark.'ı (13) 2000

yılında yayınlanan çalışmalarında değişik konsantrasyonlardaki tek doz 5-FU uygulamasının skar dokusu oluşumu üzerine etkisini araştırmış ve 25 mg/kg 5-FU konsantrasyonunun fleksör tendonların yapışıklığının azaltılmasında en etkili doz olduğunu göstermişlerdir. Bu güne kadar sinir etrafındaki skar dokusunu önlemeye yönelik bir çok yöntem denenmesine rağmen 5-FU uygulanan başka bir çalışma yayınlanmadığından biz de çalışmamızda Moran ve ark.'nın (13) çalışmasını baz alarak 5-FU'ü 25 mg/kg konsantrasyonunda kullandık. Yine literatüre bakıldığında Khaw ve ark.'nın (16) invitro ve Lanigan ve ark.'nın (91) invivo yaptıkları araştırmalara göre 5-FU'in 5 dakika süre ile uygulanmasının fibroblastların çoğalmasını 36 güne kadar durdurduğu saptanmıştır. Bir başka deneysel çalışmada ise 25 mg/ml konsantrasyonda 5-FU'in fibroblast migrasyonunu 48 saate kadar kısalttığı hücre kültürü ortamında gösterilmiştir (90). Ayrıca, 5-FU'in ortalama plazma yarılanma ömrü 10-20 dakika olup doz bağımlıdır. Bu nedenle çalışmamızda 5-FU emdirilmiş gazlı bez 5 dakika süreyle uygulandı. Ancak gazlı bezin alınmasını takiben epinöktomi alanında kalan 5-FU konsantrasyonunu saptamak mümkün değildi.

Makroskobik, histopatolojik ve fonksiyonel değerlendirmeler her grup için 4. ve 8. haftada yapıldı. Her iki haftada yapılan makroskobik değerlendirmelerde tek doz 5-FU uygulanan ve iki doz 5-FU uygulanan deneklerde, izotonik uygulanan deneklere oranla epinöktomi alanındaki konnektif dokunun daha ince ve saydam oldukları gözlemlendi. Aynı zamanda siyatik sinirin çevre dokuya yapışıklılığı ve ayrılabilirliği (Peterson'nun evrelendirmesine göre) 5-FU kullanımı ile iyileşme gösteriyordu. Çalışmamızda, 5-FU uygulanan grup B ve grup C deneklerinde izotonik uygulanan grup A deneklerine göre daha iyi histopatolojik veriler elde edilmiştir. Perinöral skar dokusu indeksi 5-FU uygulananı ile iyileşme göstermektedir. 5-FU'in iki doz uygulanması etkinliği daha da arttırmaktadır.

Çalışmamızda, 5-FU uygulanmasının makroskobik ve histopatolojik iyileşme üzerine sağladığı olumlu etkinin deneklerin fonksiyonel yönden iyileşmeleri üzerinde de devam ettiğini gözlemledik. 5-FU uygulanan denekler, izotonik uygulanan deneklere oranla anlamlı derecede daha iyi

fonksiyonel iyileşme göstermesine karşın iki doz 5-FU uygulamasını ek katkı sağlamamıştı. Makroskobik ve histopatolojik iyileşmedeki olumlu etkinin fonksiyonel iyileşmeye yansımaları beklenen bir gelişme olmakla birlikte, ikinci doz 5-FU uygulamasının istatistiksel olarak ek bir fayda sağlamaması düşündürücüdür. Sinir dokusu iyileşmesinin uzun bir süreç gerektirdiği düşünülürse ikinci doz 5-FU'nun 1 hafta yerine daha ileri ki haftalarda uygulanmasını araştıran bir çalışma bu konuya aydınlık getirebilecektir. Çalışmamız, 5-FU uygulamasının epinöral skar dokusu üzerine etkisini değerlendiren ilk çalışma olduğundan elde edilen bulgular umut verici olmakla birlikte yeni çalışmalar ile sonuçlarımızın desteklenmesi ve ikinci doz 5-FU'nun optimal uygulama zamanının saptanması gerektiği kanaatindeyiz.

Sonuç olarak, çalışmamızda lokal 5-FU'nun epinörektomi yapılan sinir etrafında oluşan skar dokusu gelişimi üzerine olumlu etkilere sahip olduğunu, bu olumlu etkinin sinir fonksiyonel kapasitesine de yansıdığını ve ikinci doz 5-FU uygulamasının bu olumlu etkiyi pekiştirdiğini gösterdik.

KAYNAKLAR

1. Hunter JM. Recurrent carpal tunnel syndrome, epineural fibrous fixation, and traction neuropathy. *Hand Clin* 1991;7:491-504 .
2. Abercrombie M and Johnson ML. Collagen content of rabbit sciatic nerve during wallerian degeneration. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1946;9:113-8.
3. M. Abercrombie and M. L. Johnson. The effect of reinnervation on collagen formation in degenerating sciatic nerves of rabbits. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 10:89-92.
4. Rydevic B, Lundborg G, Nordborg C: Intraneural tissue reactions induced by internal neurolysis: An experimental study on the blood – nerve barrier, connective tissue and nerve fibres of rabbit tibial nerve. *Scand J Plas Recont surg* 10:3-8, 1976
5. Sunderland J: The nerve lesions in the carpal tunnel syndrome *J Neurol Neurosurg Psyciatry* 39:615-626; 1976
6. Amadio PC: Ourcome of reoperation for carpal tunnel syndrome: A 20-year perspective, in Hunter JM Schneider LH, Mackin EJ (eds): *Tendon and Nerve Surgery in the Hand* St. Louis, C.V. Mosby Inc. , 1997, p 154-159
7. Mackinnon SE, Dellon AL, Hudson AR, Hunter DA. A primate model for chronic nerve compression *J Reconstr Microsurg* 1985;1: 185-194.
8. Shaw Wilgis EF: Clinical aspect of nerve gliding in the upper extremity, in in Hunter JM Schneider LH, Mackin EJ (eds): *Tendon and Nerve Surgery in the Hand* St. Louis, C.V. Mosby Inc. , 1997, p 121-124
9. Prinz RA, Nakamura-Pereira M, De-Ary-Pires B, Fernandes D, Fabião-Gomes BD, Martinez AM, de Ary-Pires R, Pires-Neto MA. Axonal and extracellular matrix responses to experimental chronic nerve entrapment. *Brain Res* 2005;24:164-75.
10. Corneffjord M, Katsuhiko S, Olmarker K, Rydevik B, Nordborg C. A Model for Chronic Nerve Root Compression Studies: Presentation of a Porcine Model for Controlled, Slow-Onset Compression With

Analyses of Anatomic Aspects, Compression Onset Rate, and Morphologic and Neurophysiologic Effects. *Spine* 1997;9:946-57.

11. Gupta R, Rowshan K, Chao T, Mozaffar T, Steward O. Chronic nerve compression induces local demyelination and remyelination in a rat model of carpal tunnel syndrome. *Expr neurol.* 2004 Jun;187(2):500-8
12. Yildiz KH, Gezen F, Is M, Cukur S, Dosoglu M. Mitomycin C, 5-fluorouracil, and cyclosporin A prevent epidural fibrosis in an experimental laminectomy model. *Eur Spine J* 2007;16: 1525–30.
13. Steven L. Moran MD³, Charlotte K. Ryan MD, Greg S. Orlando MD, Christine E. Pratt BS, Karl B. Michalko MD. Effects of 5-Fluorouracil on Flexor Tendon Repair. *The Journal of Hand Surgery* 2000;25:242-51.
14. Khaw PT, Doyle WJ, Sherwood MB, Grierson I, Schultz G, Sue McGorray S. Prolonged Localized Tissue Effects From 5-Minute Exposures to Fluorouracil and Mitomycin C. *Arch Ophthalmol* 1993;111:263-7.
15. Khaw PT, Sherwood MB, Doyle JW, Smith MF, Grierson I, McGorray S, Schultz G. Intraoperative and post operative treatment with 5-Fluorouracil and mitomycin-c: Long term effects in vivo on subconjunctival and scleral fibroblasts. *Int Ophtalmol.* 1992;16(4-59):381-5.
16. Khaw PT, Sherwood MB, MacKay S, Rossi MJ, Schultz G. Five-minute treatments with fluorouracil, floxuridine, and mitomycin have long-term effects on human tenon's capsule fibroblasts. *Arch Ophthalmol* 1992;110:1150-54.
17. Khaw PT, Ward S, Porter A, Grierson I, Hitchings RA, Rice NS. The long-term effects of 5-fluorouracil and sodium butyrate on human Tenon's fibroblasts. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1992;33:2043-52.
18. Yamamoto T, Varani J, Soong HK, Lichter PR. Effects of 5-fluorouracil and mitomycin C on cultured rabbit subconjunctival fibroblasts. *Ophthalmology* 1990;97:1204-10.
19. Sadler TW: Langman's Medical Embryology 7th edition Williams and Wilkis, Baltimore 368-369,1996
20. Kayalı Hİ: İnsan Embiyolojisi, Beta Yayınevi, 2. Baskı İstanbul 254-7,1984
21. Arıncı K, Elhan A: Anatomi 2. Cilt, Güneş Tıp Kitapevi, 165-212,1997

22. Standring S: Gray's Anatomy, Elsevier Churchill Livingstone 39th edition, 804-808, 2005
23. John E. Hall, Guyton and Hall Textbook of Medical Physiology, 12th edition, 2011, 810-818
24. Koebke J: Anatomy of the Brachial Plexus. Orthopade 26(7): 586-9, 1997
25. Fahri Dere: Nöroanatomi Atlası, Nobel Kitapevi Cilt 3, 2000
26. Türk Nöroşirurji Dergisi, TND yayın organı, 3; 196-97, 2005
27. Myers RR: Anatomy and Microanatomy of peripheral nerve Neurosurgery Clin N Am 2:1-20, 1991
28. Standring S: Gray's Anatomy, Elsevier Churchill Livingstone 39th edition, 55-57, 2005.
29. Cline DG, Hudson AR: Brachial plexus anatomy and physiology WB Saunders, Philadelphia 3: 345-370, 1995.
30. Seddon HJ: Three types of nerve injury. Brain 66:237-288, 1943
31. Genili F , Hudson AR, Midha R: Peripheral nerve injuries: Types, Causes and grading. Wilkins RH, Rugachery SS(es): Neurosurgery, New York : McGraw-Hill, 3105-3114, 1996
32. Mackinnon SE, Dellon AL: Surgery of the peripheral nerve , New York :Theime, 903-916, 1988
33. Comtet JJ. Etiology and physiopathology of nerve entrapment in the upper limb. Textbook of The Hand. Ed. Tubiana R. 4. Cilt Philadelphia, W.B. Saunders Company 1991; 319-327
34. Rempel D, Dahlin L, Lundborg G. Pathophysiology of Nerve Compression Syndromes: Response of Peripheral Nerves to Loading. J Bone Joint Surg Am 1999; 81:1600-10
35. Mackinnon SE, Dellon AL, Hudson AR, Hunter DA Chronic nerve compression – an experimental model the rat Ann Plast Surg. 1984 Aug;13(2):112-120
36. Lundborg G: Nerve injury and Repair, New York, Churchill Livingstone, 1988.
37. Upton ARM, McComas AJ: The double crush in nerve-entrapment syndromes, Lancet 2:359-362, 1973.
38. Dellon AL, Mackinnon SE: Chronic nerve compression model for the double crush Hypothesis, Ann Plast Surg 26:259-264, 1991.

39. Nemoto K, Matsumoto N, Tazaki K, et al: An experimental study on the 'double crush' Hypothesis, *J Hand Surg (AM)* 12:552-559, 1987.
40. O'Brien JP, Mackinnon SE, MacLean AR, et al: A model of chronic nerve compression in the rat, *Ann Plast Surg* 19:430-435, 1987.
41. Atashi I, Gummesson C, Johnsson R, Ornstein E, Ranstou J, Rosen I. Prevalence of Carpal Tunnel Syndrome in a General Population *JAMA*. Jul 14 1999;282(2):153-8.
42. Papanicolaou GD, McCabe SJ, Firrell J. The prevalence and characteristics of nerve compression symptoms in the general population. *J Hand Surg Am*. May 2001;26(3):460-6.
43. McDiarmid M, Oliver M, Ruser J, Gucer p. Male and Female Rate Differences in Carpal Tunnel Syndrome injuries: Personal Attributes or Job Tasks. *Environmental Research* Vol 83 Issue 1 May2000;23-32
44. Silverstein BA, Fine LJ, Armstrong TJ. Occupational factors and carpal tunnel syndrome. *Am J Ind Med*.1987;11(3):343-358
45. Roquelaure Y, Mechaline S, Dano C, Fanello S, Benetti F Occupational and personal risk factors for carpal tunnel syndrome in industrial workers, *Scand J Work Environ Health*. 1997 Oct ; 23(5):364-369
46. Yassi A. Repetitive strain injuries. *Lancet*. 1997;349:943-947.
47. Hagberg M, Morgenstern H, Kelsh M. Impact of occupations on the prevalence of carpal tunnel syndrome. *Scand J Work Environ Health*.1992;18:337-345
48. Delfiner JS. Dynamics and pathophysiology of nerve compression in the upper extremity. *Orthop Clin North Am* 1996;27:219-26.
49. Mackinnon SE. Pathophysiology of nerve compression. *Hand Clin*. 2002;18:231-41.
50. Carragee EJ, Hentz VR. Repetitive trauma and nerve compression. *Orthop Clin North Am* 1988;19: 157-64.
51. Slater RR, Carpal tunnel syndrome: Current Concept (serial online) 1999 , www.eatonhand.com/hw/ctsslater.htm
52. Posch JL, Marcotte DR: Carpal tunnel Syndrome, an analysis of 1201 cases. *Orthop rev* 1976; 5:25-35
53. Phelen GS: The carpal tunnel syndrome: seventeen years experience in diagnosis and treatment of six hundred and fifty four hands, *J bone Joint Surg Am* 48:211-228, 1966.

54. Novac CB, Lee GW, Mackinnon SE, et al: Provocative testing for cubital tunnel syndrome, *J Hand Surg (Am)* 19:817-820,1994.
55. Tong HC, HaigAJ, Yamakawa K: The Spurling test and cervical pediculopathy, *Spine* 27:156-159, 2002
56. Cheng CJ, Mackinnon-Petterson B, Beck JL, et al: The scratch collapse test for evaluation of carpal tunnel syndrome, *J Hand Surg (Am)* 33:1518-1524, 2008.
57. Strauch B, Lang A, Ferder M, Keyes-Ford M, Freeman K, Newstein D. The ten test. *Plast Reconstr Surg* 1997 Apr;99(4):1074-8.
58. Doezie AM, Freehill K, Novak B, Dale M, Mackinnon SE. Evaluation of cutaneous vibration thresholds in medical transcriptionists *The Journal of Hand Surgery* Vol 22, Issue 5, Sep 1997, Pg 867-872
59. Klinenberg E, So Y, Rempel D. Temperature effects on vibrotactile sensitivity threshold measurements: Implications for carpal tunnel screening test. *The Journal of Hand Surgery* vol 21, Issue 1, January 1996, Pg 132-137
60. Novak CB, Mackinnon SE, Williams JI, et al: Establishment of reliability in the evaluation of hand sensibility, *Plas Reconstr Surg* 92:311-322,1993
61. Brown WF. *The Physiological and Technical Basis of Electromyography*. Butterwoth, 1984.
62. Dumitru D, Amato AA, Zwarts MJ. *Electrodiagnostic Medicine*. Hanley & Belfus, Second Edition, 2002.
63. Stalberg E, Trontelj JV. *Single Fiber Electromyography. Studies in Healthy and Diseased Muscle*. Raven Pres, New York, Second Edition, 1994.
64. Mackinnon SE, Dellon AL, Hudson AR, et al: Chronic human nerve compression-a histological assesment, *Neurol Appl Neurobiol* 12:547-565, 1986.
65. Chabner BA, Lynch TJ, Longo DL: *Harrison Onkoloji El Kitabı, Nobel Tıp Kitabevi*, 1-4, 351, 375, 414, 422, 427
66. Yang GP, Longaker MT: Invited Discussion: 5- Fluorouracil Treatment of Problematic Scars, *Plast Peconstr Surg* 123(1): 139-151
67. Darougheh A, Asillian A, Shariati F: İntralesional Triamcinolone alone or in combination with 5- fluorouracil fort he treatment of keloid and hypertrophic scars, *Clinical and Experimental Dermatology*, 34, 219-223

68. Richards RN: The use of topical 5-fluorouracil in actinic keratoses. *Can Med Assoc J.* 1971 December 18; 105(12): 1314–1315.
69. Eubanks SW, Gentry RH, Patterson JW, May DL. Treatment of multiple keratoacanthomas with intralesional fluorouracil. *J Am Acad Dermatol* 1982;7:126-9.
70. Miller BH, Shavin JS, Cognetta A, Taylor RJ, Salasche S, Korey A, Orenberg EK. Nonsurgical treatment of basal cell carcinomas with intralesional 5-fluorouracil/epinephrine injectable gel. *J Am Acad Dermatol* 1997;36:72-7.
71. Morse LG, Kendrick C, Hooper D, Ward H, Parry E. Treatment of squamous cell carcinoma with intralesional 5-Fluorouracil. *Dermatol Surg* 2003;29:1150-3; discussion 1153.
72. Kayaalp O : *Tıbbi Farmakoloji Cilt 1*, 329-330, 2009
73. Peterson J, Russel L, Andrus K, Mackinnon SE, Silver J. Reduction of extraneural scarring by ADCON-T/N after surgical intervention. *Neurosurgery*, 38(5): 976-983, 1996
74. De Madinaceli L, Freed WJ, Wtatt RJ: An index of the functional condition of rat sciatic nerve based on measurments made from walking tracks. *Exp Neurol*, 77:634-643, 1982.
75. Varenjao ASP, Meek MF, Ferreira AJA, Patricio JAB, Cabrita AMS. Functional evaluation of peripheral nerve regeneration in the rat: walkinkg track analysis. *Journal of Neuroscience methods* 108:1-9, 2001.
76. Sarikcioglu L, Demirel BM, Utuk A. Walking track analysis: an assessment method for functional recovery after sciatic nerve injury in the rat. *Folia Morphol* 68(1):1-7, 2009.
77. Hare GM, Evans PJ, Mackinnon SE, Best TJ, Bain JR, Szalai JP, Hunter DA. Walking track analysis: a long-term assessment of peripheral nerve recovery. *Plast Reconstr Surg.* 1992 Feb;89(2):251-8.
78. Dellon AL, Mackinnon SE. Sciatic nerve regeneration in the rat. Validity of walking track assessment in the presence of chronic contractures. *Microsurgery* 10:220, 1989
79. Brown CJ, Evans PJ, Mackinnon SE, Bain JR, Makino AP, Hunter DA, Hare G. Inter- and intraobserver reliability of walking-track analysis used to assess sciatic nerve function in rats. *Microsurgery* 12:76, 1991.

80. Dellon ES, Dellon AL. Functional assessment of neurologic impairment: Track analysis in diabetic and compression neuropathies. *Plast Reconstr Surg* 1991; 88(4):686-94.
81. Brown CJ, Evans PJ, Mackinnon SE, Bain JR, Makino AP, Hunter DA, Hare G. Self-evaluation of walking-track measurement using a sciatic function index. *Microsurgery* 10: 226, 1989.
82. Mackinnon SE, Hudson AR, Hunter DA. Histologic assessment of nerve regeneration in the rat. *Plast Reconstr Surg* 1985;75:384-8.
83. Mackinnon SE, Dellon AL. Experimental study of chronic nerve compression. Clinical implications. *Hand Clin* 1986;2:639-50.
84. Ando Y. Experimental study on chronic entrapment neuropathy. *Nihon Seikeigeka Gakkai Zasshi* 1990;64:633-47.
85. Ruch DS, Spinner RM, Koman LA, Challa VR, O'Farrell D, Levin LS. The histologic effect of barrier vein wrapping of peripheral nerves. *J Reconstr Microsurg* 1996; 12: 291-5.
86. Ozgenel GY, Filiz G. Combined application of human amniotic membrane wrapping and hyaluronic acid injection in epineurectomized rat sciatic nerve. *J Reconstr Microsurg* 2004;20:153-7.
87. Dam-Hieu P, Lacroix C, Gérard S, Devanz P, Liu S, Tadie M. Reduction of postoperative perineural adhesions by hyaloglides gel: an experimental study in the rat sciatic nerve. *Neurosurgery* 2005;56:425-33.
88. Terho PM, Vuorinen VS, Roytta M. The endoneural response to microsurgically removed epi- and perineurium. *J Peripher Nerv Syst* 7:155-162, 2002
89. Occleston NL, Daniels JT, Tarnuzzer RW, Sethi KK, Alexander RA, Bhattacharya SS, Schultz GS, Khaw PT. Single exposures to antiproliferatives: Long-term effects on ocular fibroblast wound-healing behavior. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1997;38:1998-2007.
90. Chunfeng Z, Mark E.Z, Yu-Long Sun, Predmore KS, Amadio PC, Kai-Nan An, Moran SL. Surface Treatment with 5-Fluorouracil After Flexor Tendon Repair in a Canine in Vivo Model. *The Journal of Bone & Joint Surgery*. 2009; 91:2673-2682
91. Lanigan L, Stuirmer J, Baez KA, Hitchings RA, Khaw PT. Single intraoperative applications of 5-fluorouracil during filtration surgery: early results. *British J Ophthalmol* 1994;78: 33-37.

TEŞEKKÜR

Tez çalıőmamda her tűrlű desteği veren tez hocam Doç. Dr. G. Yeőim ŐZGENEL'e, asistanlık eğitimim boyunca bilgi birikimlerini esirgemeyen değerli hocalarım Prof. Dr. Ramazan KAHVECİ, Prof. Dr. Selçuk AKIN ve Prof. Dr. Serhat ŐZBEK'e, tezin histopatolojik incelenmesinde yardımlarını esirgemeyen Patoloji Anabilim Dalı çalıőanlarına ve tez yapım aőamasında beraber alıőtıęım Deney Hayvanları Beslenme ve Yetiőtirme Merkezi çalıőanlarına teőekkűr ederim. Ayrıca 6 yıllık uzmanlık eğitimim boyunca beraber çalıőmaktan mutluluk duyduğum sevgili asistan, hemőire ve tűm yardımcı personel arkadaşlarıma teőekkűr ederim. Her koőulda yanımda olan, hayat arkadaşım Dr. H. Atilla ŐZKAN'a ve hayatımın en önemli kazancı ocuklarım İlke ve Uzay'ıma sonsuz minnetle.

ÖZGEÇMİŞ

22 Eylül 1977 Bulgaristan'da doğdu. İlköğretimi Bulgaristan'da bitirdikten sonra ortaokulu İstanbul Yenibosna Altınyıldız İlköğretim okulunda tamamladı. Lise eğitimimi Çemberlitaş Kız Lisesi'nde aldıktan sonra 1996 yılında Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi'nde tıp eğitimine başladı. 2002 yılında Tıp Fakültesinden mezun oldu. 2003 yılında Uludağ Üniversitesi Radyoloji Anabilim Dalı'nda uzmanlık eğitimine başladı. 2005 yılında Radyoloji Bölümünden istifa edip aynı yıl Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Plastik, Rekonstruktif ve Estetik Cerrahi Anabilim Dalında uzmanlık eğitimine başladı. İyi derecede İngilizce ve Bulgarca bilmektedir. Evli ve iki çocuk sahibidir.