



**T.C.**

**ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ**

**PLASTİK REKONSTRÜKTİF VE ESTETİK CERRAHİ ANABİLİM DALI**

**SIÇANLARDA PERİFERİK SİNİR ONARIMINDA SKAR  
OLUŞUMUNU ÖNLEMELİK İÇİN GORE-TEX®  
(POLİTETRAFLOROETİLEN) VE CONTRACTUBEX®  
(ALLANTOİN, HEPARİN, EXTRACTUM CEPAE) KULLANIMI  
–DENEYSEL ÇALIŞMA–**

**Dr. Ahmet KAHRAMAN**

**UZMANLIK TEZİ**

**Bursa – 2009**



**T.C.**

**ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ**

**PLASTİK REKONSTRÜKTİF VE ESTETİK CERRAHİ ANABİLİM DALI**

**SIÇANLARDA PERİFERİK SİNİR ONARIMINDA SKAR  
OLUŞUMUNU ÖNLEMELİK İÇİN GORE-TEX®  
(POLİTETRAFLOROETİLEN) VE CONTRACTUBEX®  
(ALLANTOİN, HEPARİN, EXTRACTUM CEPAE) KULLANIMI  
–DENEYSEL ÇALIŞMA–**

**Dr. Ahmet KAHRAMAN**

**UZMANLIK TEZİ**

**Danışman: Prof. Dr. Ramazan KAHVECİ**

**Bursa–2009**

## İÇİNDEKİLER

	Sayfa
TÜRKÇE ÖZET	iii
İNGİLİZCE ÖZET	iv
GİRİŞ	1
GEREÇ VE YÖNTEM	19
BULGULAR	29
TARTIŞMA VE SONUÇ	47
KAYNAKLAR	53
TEŞEKKÜR	61
ÖZGEÇMİŞ	62

## ÖZET

Sinir yaralanmalarında, çevre doku yapışıklıkları, iyileşmeyi olumsuz yönde etkiler. Günümüze kadar, bu olumsuz durumu engellemek için birçok cerrahi teknik ve malzeme kullanılmıştır. Buna rağmen halen sinir onarım sonuçları tatmin edici değildir. Bu çalışmada amaç; Politetrafloroetilen (cPTFE–MotifMesh™) biomateryal'in ve allantoin, heparin, “extractum cepae” jel (Contractubex®)'in onarılan sinir hattında skar gelişimi ve yapışıklıklar üzerine etkisini karşılaştırmaktır. Çalışma için; 24 adet Sprague Dawley türü sıçan seçildi. Sıçanlar 4 gruba ayrıldı. 1. gruba, hiçbir işlem yapılmadı, 2. gruba, sağ siyatik sinir kesildikten sonra primer onarım yapıldı, 3. gruba, onarım bölgesinin etrafına MotifMesh™ sarıldı, 4. gruba ise onarım bölgesinin etrafına MotifMesh™ sarıldıktan sonra Contractubex® jel ilave edildi. Perinöral skar dokusu oluşumu ve sinir rejenerasyonunu değerlendirmek amacıyla; makroskobik, fonksiyonel, elektrofizyolojik ve histolojik değerlendirmeler yapıldı. MotifMesh™ ve MotifMesh™–Contractubex® jel kombinasyonu uygulanan grupta diğer gruplara oranla perinöral skar dokusu oluşumu ve yapışıklığın daha fazla olmasına rağmen histolojik, elektrofizyolojik ve fonksiyonel sonuçların daha iyi olduğu görüldü. Sonuç olarak: MotifMesh™–Contractubex® jel birleşiminin periferik sinir cerrahisinde, yara iyileşmesi ve sinir rejenerasyonuna üzerinde olumsuz etkisinin olmadığı, epinöral ve ektranöral skar dokusu oluşumu üzerine olumlu değişikliği olmamasına rağmen sinir iyileşmesi ve fonksiyon geri kazanımı üzerinde olumlu etkileri olduğu görülmüştür.

**Anahtar kelimeler:** Sinir, Politetrafloroetilen, Contractubex®.

## **SUMMARY**

### **A Study for the Effect of Using Gore–Tex® (Polytetrafluoroethylene) and Contractubex® (allantoin, heparin, extractum cepae ) on Scar Development on the Nerve Repair**

In nerve injuries, peripheral tissue adhesion affects the recovery in a negative way. However still nerve repair results are not adequate. For this reason, studies considering peripheral nerve repairs have been continuing for several years. In order to prevent this negative situation, alot of operation techniques and materials have been utilized up until now.

This study aims to investigate the effect of Condensed–Polytetrafluoroethylene (cPTFE–MotifMesh™) biomaterial and allantoin, heparin, extractum cepae gel (Contractubex®) on the nerve repair line by means of scar development and adhesions. For this study 24 Spraque Dawley rats were chosen. Rats were grouped into four. No operations were carried out in the first group, a primary repair was carried out after resecting the left sciatic nerve in the second goup, MotifMesh™ were wrapped around the repair area in the third group and Contractubex® gel was added after wrapping the repair area with MotifMesh™ in the fourth group. In order to depict the formation of perineural scar tissue and nerve regeneration macroscopic, functional, electrophysiologic and histologic results were evaluated. Inspite of the fact that the formation of perineural scar tissue and excess adhesions are high in the group where MotifMesh™ ve MotifMesh™–Contractubex® gel combination applied, histologic, electrophysiologic and functional results are considerably better.

As a result, in peripheral nerve surgeries MotifMesh™–Contractubex® gel combination does not have any negative effect on scar repair and nerve regeneration, although it does not have any positive change on perineural and

extraneural scar formation; it has positive impacts on nerve repair and functional recovery.

**Keywords:** Nerve, Polytetrafluoroethylene, Contractubex®.

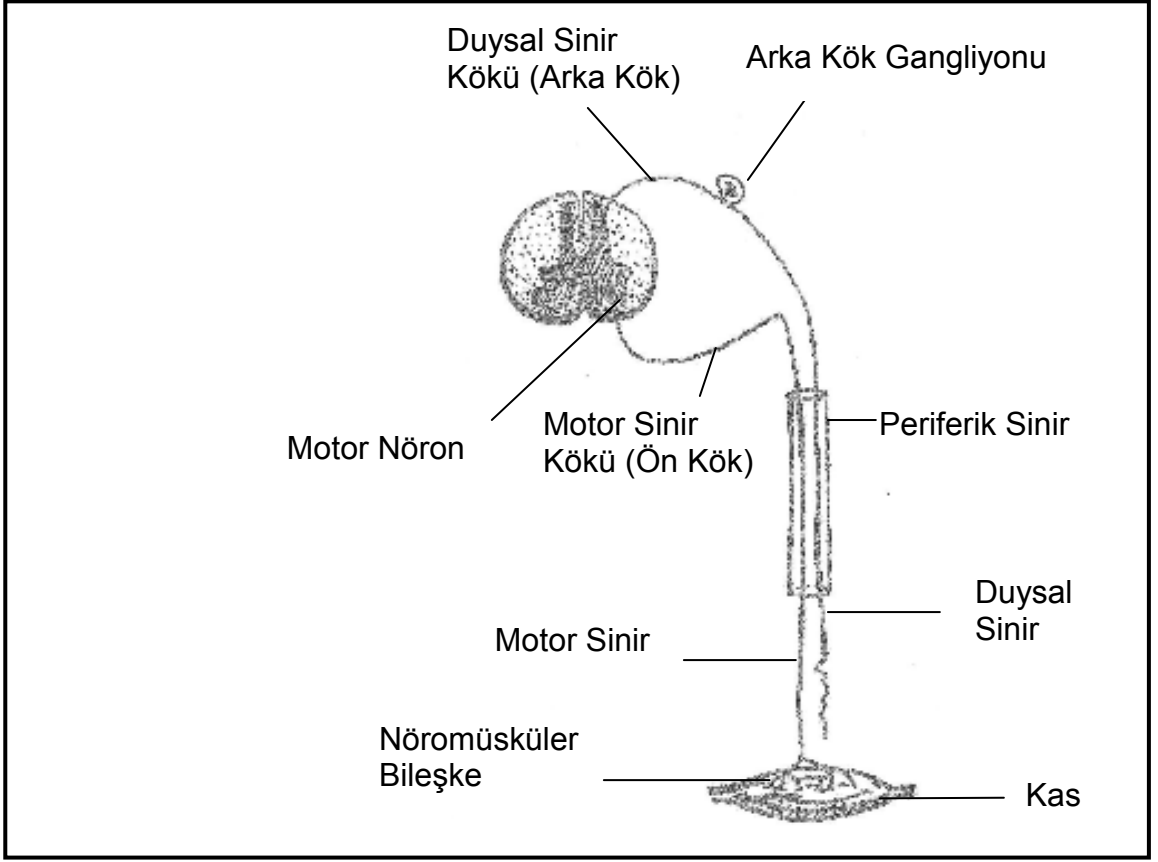
## GİRİŞ

Sinir Sistemi: Santral Sinir Sistemi ve Periferik Sinir Sistemi olmak üzere ikiye ayrılır. Periferik sinir sistemi hem periferden santral sinir sistemine bilgi ulaştırır hem de santral sinir sisteminin motor emirlerini perifere iletir. Periferik sinirler; duysal, motor ve otonomik sinir liflerini içerirler.

İlk periferik sinir tanımını Hipokrat yapmıştır (M.Ö. 460–370). Gallen (130–200) bazı sinirlerin kesilmesinin duyu kaybına ve bazılarının ise kas gücü kaybına sebep olduğunu, ayrıca laringeal sinirin, sesi kontrol ettiğini belirtmiş ve periferik sinir rejenerasyonunun olmadığını düşünmüştü. Kayıtlara göre ilk sinir tamirini Rhazes (850–932) ve İbn-i Sina (980–1037) yapmıştır (1). 1847 yılında sinir onarımı hakkındaki ilk bildiriye Paget yapmıştır. Sinir greftlerini ise Vulpian 1810 yılında tarif etmiştir. 1850 yılında Gustus Wallerin, Wallerian dejenerasyonu açıklaması sinir patofizyolojisinin anlaşılmasında dönüm noktası olmuştur (2).

Periferik sinirler; konjenital, mekanik, termal, kimyasal sebeplere bağlı olarak hasara uğrayabilir. Sinir onarım ve iyileşmesindeki başarısızlık; kas fonksiyon kaybına, duyu kaybına ve ağrılı nöropatlere neden olur. Periferik sinir anatomisinin iyi bilinmesi sinir onarımı ve rekonstrüksiyonunda en uygun sonuca ulaşılabilmesi için gereklidir (3).

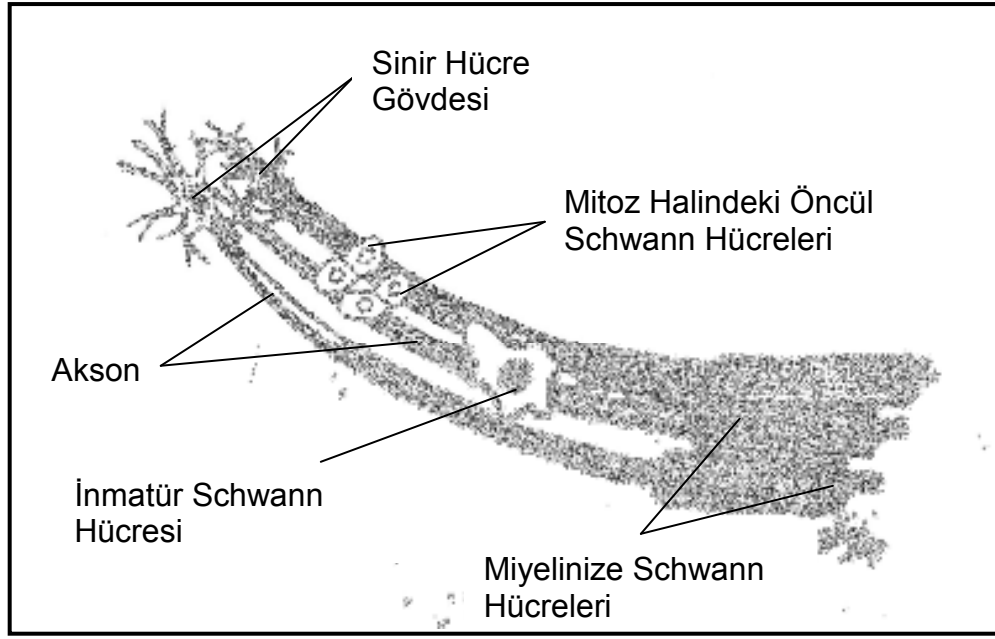
Periferik motor sinir lifleri; omurilik ön boynuzunda yerleşmiş olan ikinci motor nöronlardan çıkar. Periferik sinir duysal aksonların hücre gövdeleri ise omuriliğin dışında, intervertebral foramende yerleşimli olan arka kök ganglionu içindedir. Buradaki bipolar duysal nöronların periferik uzantıları periferik sinir içinde yer alırken santral uzantıları arka kök yoluyla omuriliğe girerler (Şekil–1).



**Şekil-1:** Periferik sinir şematik anatomisi.

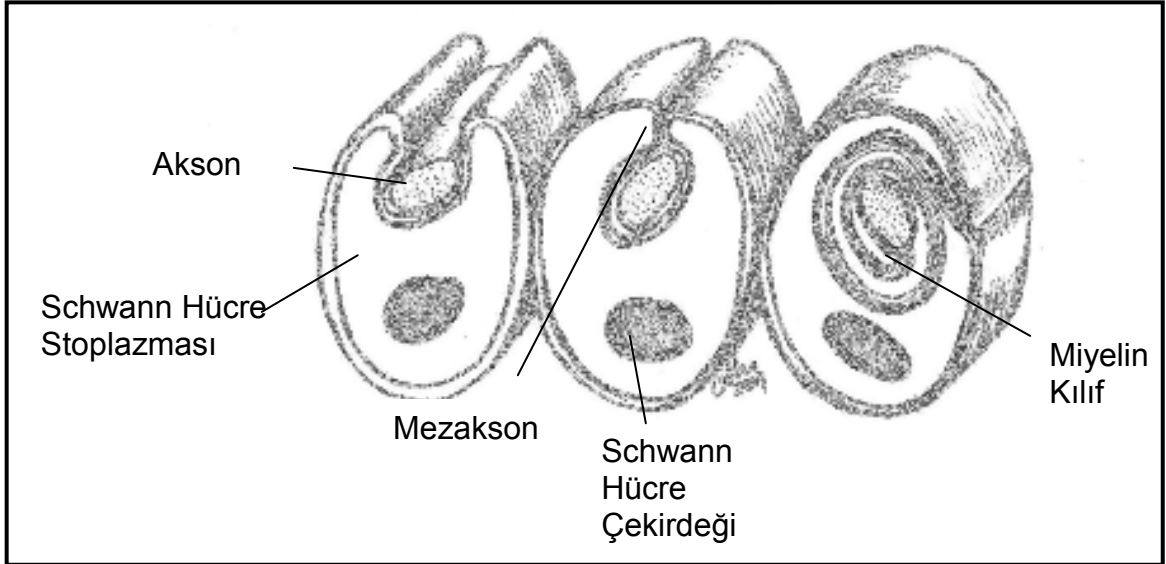
Anton Von Leewenhoek (1632–1723) periferik sinirin mikroskopik yapısını ilk kez ortaya koymuştur (1). Periferik sinir sisteminin temel hücresel yapıları nöronlar ve Schwann hücreleridir (Şekil-2). Nöron, bir hücre gövdesi ve hedef organa ulaşan aksonal uzantıdan oluşur. Schwann hücreleri, akson boyunca birbiri ardına dizilerek miyelin kılıfını oluştururlar. Miyelinli liflerde aksonun etrafını miyelin örter (Şekil-3).



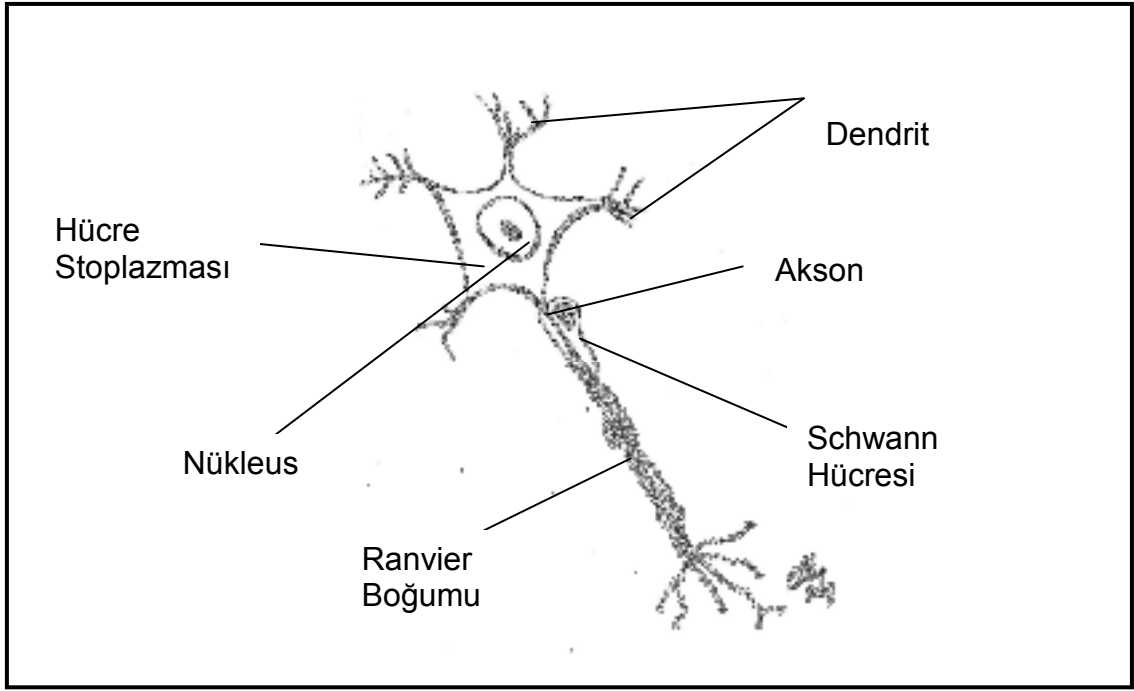


**Şekil-2:** Periferik sinir anatomisi ve Schwann hücresi.

Miyelin hızlı iletimli sinir liflerinde iletim fonksiyonundan sorumludur. Her bir hücrenin miyelin kılıfları arasında Ranvier boğumu adı verilen kısa bir aralık bulunur.



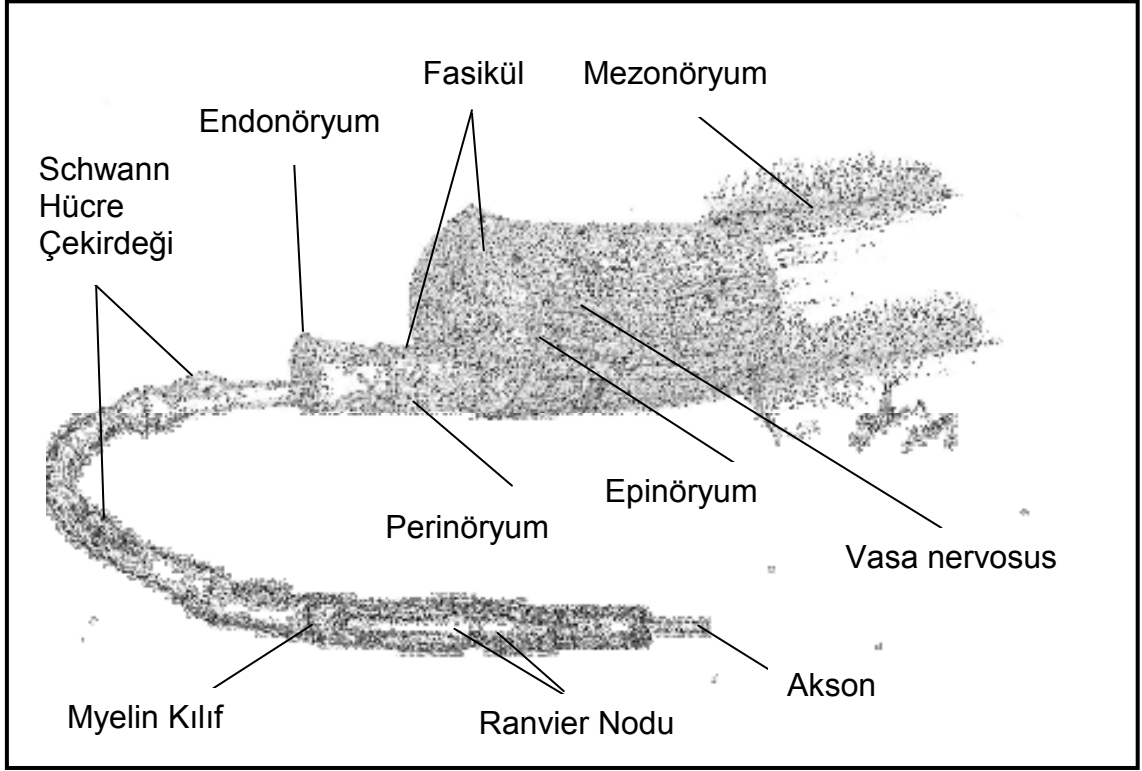
**Şekil-3:** Schwann hücresi kendi üzerine kıvrılarak miyelin tabakasını oluşturur.



**Şekil-4:** Sinir hücresi ve Ranvier boğumları.

Ranvier boğumları arasında Schwann hücresi büyük çaplı liflerde kendi üzerine kıvrılarak miyelin tabakasını oluşturur. Boğumlar arasındaki mesafe de sinir lifine göre 250µm ile 2000µm arasında değişir. Akson çapı ne kadar büyükse boğumlar arası mesafe de o kadar uzundur ve miyelin tabakası o kadar kalındır (4).

Periferik sinirlerin yapısı histolojik olarak incelendiğinde; epinörium, perinörium ve endonörium olmak üzere 3 tabakaya ayrılır. Periferik sinir içinde kanı taşıyan kapiller damar sistemine de vasa nervosus adı verilir (Şekil-5).



**Şekil-5:** Periferik sinirin ve fasikül gruplarının şematik görünümü.

**Epinörium:** İnternal epinörium sinirleri ve tek tek fasikülleri sarar. Vasküler yapılar sinire bu tabakadan girerler. İnternal epinörium dış basınçlara karşı yastıklama görevi görür.

**Perinörium:** Fasikülleri sarar. Kollajen ve elastik lifler içerir. Kan–beyin bariyerinin devamı gibi fonksiyon göstererek difüzyonu kısıtlar, sinir içindeki iyon dengesini korur, enfeksiyonun yayılmasını engeller.

**Endonörium:** Kollajenöz bir doku olup, perinöriumun iç tarafındadır ve aksonları sarar. Bu tabakada elastin lifler yoktur ve fibroblastlar çok az sayıdadır. Endonöral tüp yapısına katılır. Schwann hücrelerinin oluşturduğu miyelinli aksonlar da bu yapının içindedir.

**Fasikül:** Endonörium tarafından sarılmış akson gruplarından oluşur. Cerrahi olarak girişim yapılabilen en küçük sinir ünitesidir. Fasiküller, kendi

içinde, sinirin uzun eksenini boyunca giden alt birimlere (aksonlara) ayrılamazlar; çünkü aksonlar arası bağlantılarla oluşan intranöral pleksus yapısı mevcuttur.

**Fasikül grubu:** Üç ile altı arasında değişen sayıda fasikülün bir araya gelmesiyle oluşan fasikül gruplarında; fasiküller arasında epinörium bulunmaz. Bu grupların etrafı internal epinöriumla sarılıdır. İnterfasiküler bağlantılara rağmen, fasikül grupları tek tek fasiküllere ayrılabilirler (Şekil-6). Modern periferik sinir cerrahisinde, fasikül gruplarının anatomisinin bilinmesi son derece önemlidir.

Periferik sinir yaralanması özellikle sanayileşmenin yoğun olduğu yaşam alanlarında artmaktadır. Özellikle ekstremiteler yaralanmaları hastalarda iş kaybına, sosyal çevreden ayrılmalara ve yüksek tedavi masraflarına neden olmaktadır. Sinir yaralanmaları hasarlanan sinir komponentlerine, fonksiyonuna ve kendiliğinden iyileşme özelliklerine göre sınıflandırılır.

Seddon ve Sunderland, periferik sinir hasarını değerlendirmek amacıyla, sinirin yapısında meydana gelen değişikliklere göre değişik zamanlarda değişik sınıflamalar yapmışlardır. Seddon 1943 yılında sinir yaralanmalarını nöropraksi, aksonotmezis ve nörotmezis olarak üç aşamalı sınıflama ile tanımlamıştır (5).

**Nöropraksi:** Kompresyon hasarı sonrası meydana gelen akut bir myelin kaybı durumudur. Nöroprakside anatomik devamlılık var fakat ileti yoktur. Kısmi motor paralizi mevcuttur, duyu ve sempatik fonksiyonlar genellikle korunmuştur. Myelin yapımının yeniden kendini onarmasına kadar klinik yansımaları korur. İyileşme, haftalar içinde kendiliğinden gerçekleşir.

**Aksonotmezis:** Endonöral tüplerin sağlam kaldığı ancak aksonal devamlılığın kaybolduğu ve distalde Wallerian dejenerasyonunun olduğu daha ciddi bir yaralanmadır. Fonksiyonel geri kazanım için geçmesi gereken süre, aksonal yenilenme ve hedef dokudaki reinnervasyon sürecine bağlıdır.

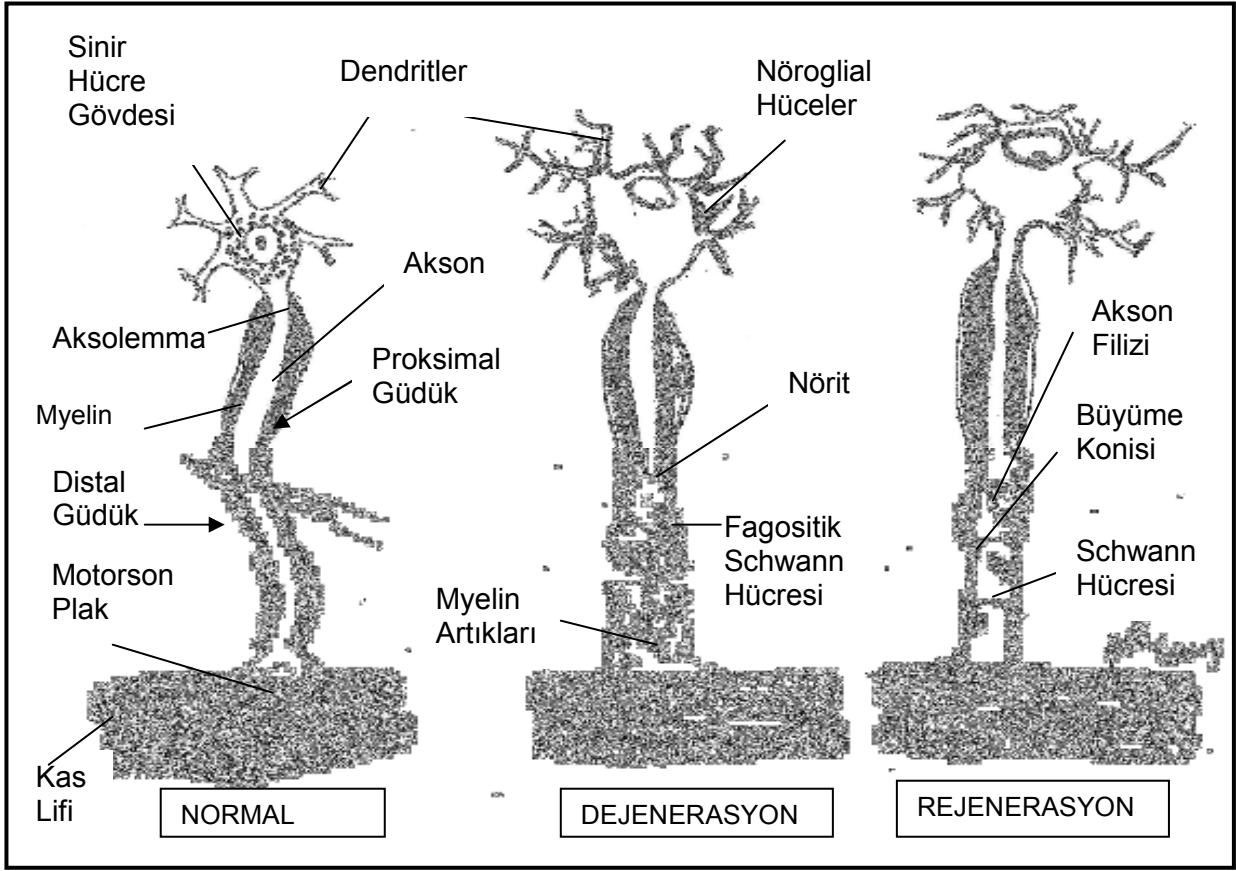
**Nörotmezis:** Periferik sinir yaralanmasının en şiddetli şeklidir. Sinirin ve destek dokuların traksiyon ya da lacerasyon sonucu tamamen kesilmesidir. Tek tedavisi her iki ucun cerrahiyle uygun şekilde birleştirilmesidir.

Klinikte sinir yaralanmaları genellikle karışık karakterdedir ve her zaman Seddon sınıflamasına uymayabilir. Bu nedenle Sunderland 1951 de, Seddon sınıflamasını modifiye ederek, sinirin fasiküler yapısının önemini daha çok vurgulayan ve beş gruptan oluşan bir sınıflama tarif etmiştir. Birinci ve ikinci gruplar Seddon'un sınıflaması ile aynı iken üçüncü grupta endonöral tüp hasarlı, diğer yapılar sağlamdır. Dördüncü grupta endonöral tüp ve perinörium hasarlı, epinörium sağlamdır. Sinirin devamlılığı sağlam epinörium ile sağlanmaya çalışılır ve skar dokusu oluşumu diğer gruplardan fazladır. 5.grup nörotmezise eşdeğerdir (Tablo-1).

Hasarlanmanın şiddetine göre sinirde yapısal ve fonksiyonel değişiklikler olur. Yaralanma hücre seviyesinde ise hücre ölümü ile sonuçlanabilir. Sinir gövdesinde kesi hattının alt ve üst kısmında değişik derecelerde bozulmalar başlar. Proksimaldeki değişim genellikle kesi hattına en yakın Ranvier boğumuna kadar ilerleyerek durur. Fakat bazen nörona kadar uzanır. Distal segment ise Wallerian dejenerasyona uğrar (Şekil-6). Yıkım kalsiyuma bağlı proteolitik enzimlerce yapılır, böylece aksonal yenilenmeye kılavuz görevi görecektü tüp hazırlanmış olur. Aksonal bozulma akson yaralanması sonrası yenilenmenin başlaması için önemli bir evredir. Bu bozulma 48-96 saat içinde Schwann hücreleri ve makrofajların myelin ve aksonal artıkları fagosite etmeleri ile başlar, yaklaşık üç ay sürer (6). Schwann hücreleri bazal laminadan oluşan Büngner bandlarını oluşturarak yeni nörit uzantısının devamını sağlar (7).

**Tablo-1:** Sinir yaralanmalarında sınıflandırmalar.

Sınıflama		Patoloji	Prognoz
Seddon	Sunderland		
<i>Nörapaksi</i>	Birinci derece	✓ Miyelin hasarı	✓ Spontan iyileşir
<i>Aksonotmezis</i>		✓ Akson kaybı ✓ Değişik derecede bağ doku hasarı	✓ İyi prognoz
	İkinci derece	✓ Akson kaybı ✓ Endonöral tüpler sağlam ✓ Perinöryum sağlam ✓ Epinöryum sağlam	✓ İyi prognoz
	Üçüncü derece	✓ Akson kaybı ✓ Endonöral tüpler hasarlı ✓ Perinöryum sağlam ✓ Epinöryum sağlam	✓ Kötü prognoz ✓ Aksonlar hatalı yöne gidebilir ✓ Cerrahi gerekebilir
	Dördüncü derece	✓ Akson kaybı ✓ Endonöral tüpler hasarlı ✓ Perinöryum hasarlı ✓ Epinöryum sağlam	✓ Kötü prognoz ✓ Aksonlar hatalı yöne gidebilir ✓ Cerrahi sıklıkla gerekir
<i>Nörotmezis</i>	Beşinci derece	✓ Akson kaybı ✓ Endonöral tüpler ağır hasarlı ✓ Perinöryum ağır hasarlı ✓ Epinöryum ağır hasarlı	✓ Kendiliğinden iyileşmez ✓ Cerrahi gereklidir ✓ Cerrahiden sonra prognoz belirlenir



**Şekil-6:** Akson kesisi sonrası distalde Wallerian dejenerasyon gelişmesi ve dejenerasyon sonrasında rejenerasyon gelişmesi.

Schwann hücreleri periferik sinir hasarını takiben aksonal rejenerasyon ve maturasyonun sağlanması amacıyla Nerve Growth Factor (NGF), İnsulin-like Growth Factor (IGF-1), Ciliary Neurotrophic Factor (CNTF) ve Brain-Derived Neurotrophic Factor (BDNF) sentez ve salınımında rol alırlar ve ayrıca ekstrasellüler proteinleri salgırlar (5). Major nörotrofik faktörler; nörotrofinlerden NGF, BDNF, Neurotrophin-3 ve Neurotrophin-4 üretilir. Nöropoetik sitokinlerden; CNTF, İnterlökin-1, İnterlökin-3 sentezlenir. Fibroblast growth faktörlerden, Asidik Fibroblast Growth Faktör ve Basic Fibroblast Growth Factor sentezlenir. Ayrıca Glial-cell-line-Derived Neurotrophic Factor, Endotelial Factor- $\beta$  da ürettikleri sitokinlerdendir (6). Travmayı takip eden ilk 6 saat içinde proksimal akson, distale doğru ilerlemek için çok sayıda kollateral ve terminal tomurcuklar oluşturur. Bu yenilenme; kesi

hattının üstünde kalan en yakın sağlam Ranvier boğumundan başlar (4). Erken evrede yenilenen birimler distale doğru kök aksonun orijininde kümeleşirler. Aksonların periferik bağlantıları oluşunca tomurcuk sayısında da azalma olur. Her bir tomurcuğun en distal kısmı 24 saate kadar değişebilen bir sürede büyüme konisi denilen bir çıkıntı yapar, bu yapı internal aktin filament, myozin ve membranı dışa çıkıntı yapan ameboid tarzda kasılan pek çok filopod içerir. Bu büyüme konisi içerdiği proteazlar yardımıyla önündeki matriksi eriterek ilerlemeyi sağlar, ilave olarak endositotik aktivitesi ile retrograd olarak transfer edilen molekülleri de içine alır (8,9). Schwann hücre membranı gibi filopod adezyonuna uygun bir yapı algılandığında yapışma oluşur. Membranlar arası geçiş ile internal aktin filamentler kararlı hale gelir ve retraksiyon oluştuğunda büyüme konisi ileri doğru hareket eder. Akson ve içerikleri, filopoda doğru itilir ve akson aynı doğrultuda uzar. Bir aksondan birçok filopod, sinir fibrilinden distale bu şekilde gelişebilir, gelişigüzel bir şekilde dallanabilir veya geriye kendi üzerine doğru bükülerek katlanabilirler. Bir filiz, hedef organla bağlantı kurduğunda diğer filizler ölür ve tek bir akson olgunlaşır (10).

Yaralanmış periferik sinirin onarım tekniğinin planlanmasında, sinirin fonksiyonel önemi, duyuşal ve motor liflerinin oranı, fasiküllerin sayısı ve çapı ile epinöral dokunun miktarı, yaralanmanın tipi ve sinirin yaralanma derecesi önemli rol oynar (11,12). Periferik sinir onarımında, uç–uca onarım ideal standart cerrahi yöntemdir. Uç–uca periferik sinir onarımı, epinöral sütün, grup fasiküler sütün ya da tek tek fasiküler sütün gibi birkaç farklı yöntemle yapılabilir. Epinöral sütün tekniğinde, kesik sinirin proksimal ve distal güdükleri çevre dokulardan serbestleştirilir. Epinöral damarlar ya da uygun çaptaki fasikül grupları gibi devamlılığı olan anatomik yapılar karşılıklı getirilir ve güdüklerin epinöriumları birbirine sütünre edilir.

Fasiküler grup tekniğinde, proksimal ve distal güdükteki fasikül grupları intranöral diseksiyonla ortaya çıkarılır. Her iki uçtaki uygun gruplar karşılıklı getirilerek fasikül grubu etrafındaki internal epinöriumlar karşılıklı sütünre edilir. Tek tek fasiküler sütün tekniğinde ise, intranöral diseksiyonla fasiküller ortaya



çıkarılır ve fasiküller karşılıklı tek tek suture edilir. Bu işlem epinöral suturele de desteklenebilir (11,12).

Periferik sinir onarımında eğer defekt mevcut ise; otojen sinir greftleri ile onarım, vaskularize sinir greftleri ile onarım, otojen ven grefti kullanımı, sentetik tüplerin kullanımı, uç yan anastomozlar gibi pek çok teknik tanımlanmıştır (11,12). Uç-uca onarımın mümkün olmadığı, defektli periferik sinir yaralanmalarında en yaygın olarak kullanılan teknik otojen sinir greftleri ile onarımdır (13). Otojen sinir greftinin kullanılmasının amacı, bazal lamina ile birlikte Schwann hücrelerini içeren bir tüp sağlamasıdır. Böylece proksimal sinir ucundan rejenere olan aksonlar bu tüp aracılığıyla distal güdüğe ulaşırlar. Distal güdüğe ulaştıktan sonra, bunun içinde ilerleyerek hedef organa varırlar. Schwann hücrelerinin sentezlediği nörotrofik faktörlerin de bu rejenerasyona katkısı olduğu düşünülmektedir (14).

Sinir içyapısında oluşan nedbe dokusu mekanik bir bariyer oluşturarak aksonal büyümeyi engeller. Hasar gören sinir seviyesinin hemen dışında meydana gelen nedbe dokusu ise komşu dokulara yapışmasını ve hareket kabiliyetini azaltarak, sinirin damarlarında vazospazma ve traksiyon yaralanmalarına neden olur. Ayrıca diffüzyonel beslenmeyi azaltarak, sinir iyileşmesini yavaşlatarak ve aksoplazmik akışı engelleyerek sinir iyileşmesine olumsuz etkide bulunur. Böylece sinirde iskemi ve geri dönüşümsüz hasarlanmalar oluşur. Yaralanmada; Endonörium ve perinöriumda fibroblast aktivitesi sonucu kollajen sentezi artar. Yeni oluşan endonöral kollajen schwann hücre bazal laminasının dışında oluşur ve endonöral tüp kalınlığında artış olur. Oluşan skar dokusu yara iyileşmesinin bir sürecidir (6,15). Eğer reinnervasyon uzarsa kollajen daha yoğun bir hal alır ve endonöral tüp daralır. Rejenerasyon ünitesinin distale ilerlemesi kesi alanında geri kalır ve bu da skarda gecikme olarak adlandırılır. Bu süre sıçanlarda 48 saat iken insanlarda birkaç haftaya kadar uzayabilir. Aksonların rejenerasyon hızı türlere bağılı olarak değişir. Kemirgenlerde 2–3,5 mm/gün iken insanlarda 1–2 mm/gündür (16,17).

Cerrahi tekniklerin ve ameliyat sonrası programların gelişmesine rağmen, sinir cerrahisi sonrası oluşan intra ve ekstranöral yapışıklıklar hala

önemli bir problemdir. Geri dönüşümsüz sinir hasarını engellemek, aksonal rejenerasyonu arttırmak ve yapışıklıkları önlemek amacıyla pek çok yöntem ve madde kullanılmıştır. Kullanılan yöntemler yapışıklık oluşumunu azaltabilse de tamamen ortadan kaldıramamıştır (16,17). Epinöral skar dokusu oluşumunu azaltmak ve sinir rejenerasyonunu hızlandırmak amacıyla; antitransforming growth factor–beta antikor (18,19), aprotinin (20), hyaluronik asit (21, 22), insan amnion sıvısı (23, 24), citosolin (25) ve ADCON–T/N (26) gibi maddelerin denendiği ve olumlu sonuçların alındığı çalışmalar vardır. Ayrıca sinirin; ven, fasya veya sentetik materyaller ile sarılması veya düşük doz radyasyon uygulanması gibi yöntemler kullanılmıştır (27,28).

Son yıllarda onarım hattında çevre dokuyu sinirden mekanik olarak ayıran, sentetik tüplerin kullanıldığı deneysel ve klinik çalışmalar da yapılmıştır. Stanec; politetrafloroetilen tüp kullanarak başarılı sonuçlar aldığını bildirmiştir (29, 30). Meydana gelebilen yabancı cisim reaksiyonları nedeniyle silikon gibi sentetik materyallerin çok küçük defektlerde kullanılmasını öneren yayınlar mevcuttur (31). Beş mm'nin altındaki defektlerde silikon tüp kullanılabileceği vurgulanmıştır (32). Sentetik materyallere karşı yabancı cisim reaksiyonlarının görülmesiyle birlikte poliglukolikasitten üretilen emilebilir materyaller kullanılmaya başlanmıştır. Biyolojik olarak resorbe edilebilen pek çok madde sinir grefti olarak kullanılabilir. Kollajen içerikli sinir yönlendiricileri gibi biyolojik materyaller diğer alternatiflerdir. Primatlar ve kemirgenlerde sinir defektlerinde bu maddeler kullanıldığında başarılı sonuçlar alınmaktadır (33). Laminin ve fibronektin ile kaplı “biodegradable kollajen” greftler ratlarda başarılı olarak kullanılmıştır. Fibronektin greftleri gibi bu tür greftlere NGF gibi büyüme faktörlerinin eklenmesi ile sinir hücre ölümü azalır ve aksonal rejenerasyon artar (4).

### **PTFE (politetrafloroetilen)**

Molekül ağırlığı 6–10 milyon olan, çapraz bağı olmayan florlanmış karbon moleküllerinden oluşan lineer bir polimerdir. Karbon–flor bağları degresyona karşı çok dirençlidir. PTFE: inert, non–adeziv, sürtünmesi olmayan

ve vücutta neredeyse hiç enflamatuvar yanıt oluşturmeyen sentetik bir biyomateryaldır (34,35). Non–allerjik non–karsinojenik olup alerjik cevap oluşturmaz. Gore–Tex®; genişletilmiş PTFE'nin Teflon fibrilleri ile birleştirilerek oluşturulan yaprak şeklindedir. Ekspansiyon nedeniyle oluşan yaklaşık 30µ büyüklüğündeki porları içeri az miktarda doku ilerlemesine müsaade eder. Gore–Tex®, damar rekonstrüksiyonunda ve yumuşak doku augmentasyonunda kullanışlıdır (37). Kondenset PTFE (cPTFE–MotifMesh™) ise 150 mikron kalınlığında ve 2350 mikron genişliğinde porlardan oluşturulmuştur (Şekil–7). Bu yapı hücre beslenmesi için gerekli olan biyolojik aktif maddelerin geçişini sağlayarak canlı dokunun fizyodinamisinin bozulmasını engellemektedir (38).



**Şekil–7:** Makroporus politetrafloroetilen (MotifMesh™)

MotifMesh™ özellikle pelvik cerrahide sıkça kullanılmış ve yapışıklık oluşumu sıklığını, genişliğini ve ciddiyetini belirgin olarak azalttığı saptanmıştır (34,35). Ayrıca sinirin etrafında çevre dokular ile arasında fiziksel bir bariyer oluşturarak koruyucu bir etki sağlamak için kullanılır. Bu madde, travma sahasına konduktan sonra şeklini korur ve çevre dokuya maksimum uyum sağlar. Politetrafloroetilen kullanımının diğer bir amacı da çeşitli farmakolojik ajanların taşınmasını olumsuz yönde etkilememesidir (39,40).

## **Allantoin–Heparin–“Extractum Cepae” (Contractubex®) Jel**

Klinikte yara iyileşmesi ve hipertrofik skar dokusu üzerine olumlu etkileri gösterilmiştir.

Antiproliferatif etki: Değişik insan fibroplast kültürlerinde (skar, keloid, embriyolojik) yapılan araştırmada dermal fibroblastlarda maksimal inhibisyon sağladığı (%43–46) ve keloid fibroblastlarda ise %38–%53 oranında azalmaya neden olduğu gösterilmiştir (41).

Proteoglikan ve kollojen oluşumunun inhibisyonu:\_\_\_Hayvan çalışmalarında kollojenin patolojik sentezi, Contractubex® ile skar dokusunda inhibe olurken normal dokudaki kolojene bir etkisinin olmadığı anlaşılmıştır (42).

Kollojen yapısının gevşemesi: Histolojik olarak kollojen polimerizasyonunu inhibe etmekte ayrıca skar içinde kollojenin düzenlenmesini sağlamaktadır. Böylece kollogen yapısı gevşemekte yeni oluşan skar dokusunda kullanıldığında da aşırı kollojen polimerizasyonunu önlemektedir (43).

Skar esnekliğinin arttırılması: Hayvan deneylerinde skar dokusunun viskoelastik özellik ölçümlerinde elde edilen sonuçlara göre Contractubex® kullanılan skarlarda sertliğin daha az olduğu görülmüştür. Normal ciltte ise herhangi bir değişiklik izlenmemiştir (44).

Contractubex® jel'in her 1 gramında: 100mg “Extractum cepae”, 10mg Allantoin ve 50 IU Heparin bulunur (Şekil–8) (45,46).



**Şekil-8:** “Extractum–cepae”–Allantoin–Heparin (Contractubex®) jel

- **“Extractum cepae”**

“Extratium cepae”, *Allium cepae*'dan (soğan zarı) elde edilir. Dermatolojik etkileri olan bu maddede bulunan sülfür içeren peptidler ki bunlar glutatyon içeriğine karşılıktır, hücre metabolizmasında özel rol alır. Karbohidratlarla (glukoz, fruktoz) beraber bu peptidler, hücre sel rejenerasyonu da sağlarlar. İçerdikleri flavanoid'ler gibi yapılarla anti–enflamatuvar ve anti–proliferatif özellikler gösterirler. Bu ekstrakt, aynı zamanda vitamin A, B1, B2, C, pantotenik asid, kobalt, demir ile eser elementleri de içerir. Vitamin A'nın epitelyum koruyucu etkileri bilinmektedir. Ayrıca inflamasyon mediatörlerinin salınımını inhibe ederek antiflojistik etki yapar ve antiallerjik etkiye sahiptir. “Extratium cepae” değişik orijinli fibroblastların, özellikle keloidal fibroblastların büyümesini inhibe eder. İlave olarak “Extratium–cepae”, bakterisid etkiye sahiptir. Bu özellikler primer yara iyileşmesini stimüle ederken, fizyolojik olmayan skar şekillenmesini önler (47–49).

- **Allantoin**

Allantoin, hayvan ve bitki dokularında pürin metabolizmasının son ürünüdür. Hücre sel proliferasyonu uyarırken, sağlıklı hücrelerin gelişimine de yardımcı olur. Epitelizasyonu uyarıcı, elastik yüzeyin oluşumunu sağlayıcı ve

fizyolojik skar oluşumuna destek özellikleri Allantoin'i skarların tedavisinde uygun bir madde yapar.

Allantoin, yara iyileşmesini hızlandırır, epitelize edicidir ve dokunun su bağlama kapasitesini artırıcı özellikleri vardır. İlave olarak, keratolitik ve penetrasyonu kolaylaştırıcı etkisi vardır. Allantoin, genellikle skarlara eşlik eden kaşıntıyı da giderici etkiye sahiptir (50–52).

- **Heparin**

Heparin, lokal olarak uygulandığında, fibroblast proliferasyonu üzerine inhibitör etki yapar. Heparin, doku hidrasyonunu artırırken doku endurasyonunu ve enflamasyonun neden olduğu irritasyonu azaltır. Skarların tedavisinde, heparin'in anti-enflamatuvar etkisi ve konnektif doku matriksindeki yapılar üzerine olan etkisi antitrombotik etkisinden daha önemlidir. Heparin etkisini, pıhtılaşma kaskadını engelleyerek fibrin oluşumunu azaltıp (serin esteraz enzimi aktive ederek), plazminojen aktivatörünü doğrudan aktive ederek gösterir. Ayrıca fibroblast büyüme faktörüne bağlanarak yara iyileşmesini uyarır. Doğrudan plazminojen aktivatör aktivitesini artırır ve plazminojenin etkisi artar, böylece fibrinolizis artar. Makrofajları uyararak plazminojen aktivatör salınımını sağlar. Fibroblast büyüme faktörüne bağlanarak, yara iyileşmesine uyarıcı etki yapar. Bu aktif maddelerin sinerjistik birleşimi, fibroblast proliferasyonu ve özellikle patolojik olarak artmış kollajen sentezinin inhibisyonunu sağlamada ilave destek sağlar (53–55).

### **Sıçan**

Periferik sinirinin anatomik yapısının iyi bilinmesi, kolay çalışabilir olması ve histolojik yapısının insaninkine benzemesinden dolayı, periferik sinir deneylerinde kullanılan uygun hayvanlardan birisidir. Sıçan siyatik siniri L4, L5 ve L6 spinal segmentlerinden oluşur. Pelvisi terk ettikten sonra trokanter major etrafında döner ve bu bölümde tek fasiküllüdür. Trakanter majorün 3–5 mm distalinde ikiye ayrılır (Şekil–9).

Sıçan siyatik sinirinin yaklaşık 27.000 aksondan oluştuğu, bunların %6'sının myelinli motor aksondan, %23'nün myelinli, %48'nin myelinsiz

sensorial aksondan oluştuğu, %23'nün ise myelinsiz sempatik aksondan meydana geldiği bildirilmiştir (56).



**şekil-9:** Sıçan siyatik siniri

Bu alışma; sıçan modelinde oluşturulan periferik sinir hasarlanması sonrası yapışıklık ve skar dokusu oluşumunun engellenmesinde, primer sütür, MotifMesh™, MotifMesh™-Contractubex® birleşiminin sinir histopatolojik ve fonksiyonel iyileşmesine olan etkilerinin karşılaştırmak amacıyla planlanmıştır.

## GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmamız; Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu (HADYEK) onayı alınarak; UÜTF Deney Hayvanları Yetiştirme ve Araştırma Merkezi, Histoloji–Embriyoloji AD, Fizyoloji AD, Anatomi AD ve Biyoistatistik AD Uygulama Laboratuvarlarında gerçekleştirilmiştir.

Çalışmada; ağırlıkları 200 ile 300 gram arasında değişen, her grupta 6 tane olacak şekilde toplam 24 adet Spraque–Dawley cinsi dişi sıçan kullanıldı.

Sıçanlar rastgele olarak 4 gruba ayrıldılar:

Grup 1: Hiçbir işlem yapılmayan kontrol grubu

Grup 2: Periferik sinir kesisi oluşturulup primer sütün uygulanan grup

Grup 3: Periferik sinir kesisi oluşturulup, primer sütünü takiben onarılan bölgenin etrafına MotifMesh™ ile sarılan grup.

Grup 4: Periferik sinir kesisi oluşturulup, primer sütünü takiben onarılan bölgenin MotifMesh™ ile sarılıp üzerine Contractubex® jel ilave edilen grup.

Anestezi için 30 mg/kg Tiopental sodyum (Pental® Sodyum 0,5 Flakon İ.E. Ulagay, İstanbul) intraperitoneal olarak uygulandı. Sıçanlar, yüzüstü pozisyonda iken tüm ekstremiteleri uygulama masasına tespit edildi. Cerrahi girişim 4 kat büyütme altında loop ile mikrocerrahi yöntemler kullanılarak yapıldı.



Sağ kalça ve uyluk boyunca yapılan yaklaşık 3 cm'lik vertikal insizyon ile sağ gluteal ve biceps femoris kaslarının bileşke hattı ve üzerini çevreleyen fasya keskin diseksiyonla ayrılarak siyatik sinire ulaşıldı. Sinir, siyatik foramenden, tibial ve peroneal dallarının ayrıldığı noktaya kadar olan bölümünde, üzerindeki membranöz yapılar sıyrılarak çevre dokulardan ayrıldı. Siyatik sinir, siyatik foramenden 10 mm distalinden, ekartör yardımıyla hafifçe kaldırıldıktan sonra mikromakas ile düzgün bir şekilde kesildi. Ardından epinöral dikiş tekniği kullanılarak, 8/0 polipropilen dikiş (Prolene, Ethicon Ltd. Somerville, NJ) ile eşit aralıklarla dört adet dikiş uygulandı (Şekil-10). 2. gruba bunun dışında ek bir işlem yapılmadı.



**Şekil-10:** İkinci gruba sinir kesildikten sonra sadece primer suture uygulandı.

Üçüncü grupta, onarım yapılan seviyenin etrafı 10x10 mm boyutunda, MotifMesh™ ile tüp oluşturacak şekilde sarıldı (Şekil-11a,b).



**Şekil-11:** Üçüncü grupta, primer onarımdan sonra sinir çevresine MotifMesh™ konuldu (a) ve MotifMesh™ tüp haline getirilerek sinir çevresine sarıldı (b).

Dördüncü grupta, onarım yapılan bölgenin etrafı 10x10mm boyutlarında MotifMesh™ ile sarıldıktan sonra, aynı alana 0,5 cc Contractubex® jel ilave edildi (Şekil-12).



**Şekil-12:** Dördüncü grupta MotifMesh™ ile sinir sarıldıktan sonra etrafına 0.5cc Contractubex® jel ilave edildi.

Künt diseksiyon ile ayrıştırılan fasya ve kas dokusuna uygulanan traksiyon serbestleştirildiğinde kendiliğinden siyatik sinirin üzerini örtmesi nedeniyle cilt altı ve derin dokulara dikiş uygulanmadı. Cilt 4/0 poliglactin (Vicryl, Ethicon Ltd. Somerville, NJ) apsorabl dikiş ile primer suture edildi.

### **Deneklerin bakımı ve takibi**

Cerrahi uygulama yapılan sıçanlar gruplar haline kafeslere konuldu. Her kafes grup numarası ve çalışma tarihi yazılarak sınıflandırıldı. Tüm hayvanlar standart sıçan yemi ve su ile düzenli beslenerek hareketliliğine izin verildi. Bu zaman zarfında Uludağ Üniversitesi Deney Hayvanları Yetiştirme ve Araştırma Merkezi görevlilerince düzenli olarak bakım ve beslenmeleri kontrol edildi. Ayrıca çalışmayı yapan ekip tarafından her hafta kontrol edildi. Sıçanlar için sinir iyileşmesinde kritik zaman olarak kabul edilen sekiz hafta sonunda denekler fonksiyonel iyileşme açısından değerlendirmeye alındı. Bu amaçla takip eden bölümdeki işlemler sırasıyla gerçekleştirildi.

Ameliyat sonrası değerlendirme sekiz hafta sonra yapıldı. Eski kesi hattından girilerek sinir çevresine ulaşıldı. Sinir çevresi yapışıklıklar ve skar dokusu makroskopik olarak değerlendirildi. Ayrıca iyileşme derecesi; fonksiyonel, elektrofizyolojik ve histomorfolojik açıdan da değerlendirildi.

### **1-Perinöral yapışıklıkların makroskopik değerlendirmesi**

Sıçanlar operasyon sonrası sekizinci haftada, anestezi altında eski insizyon yerlerinden açılarak siyatik sinirin çevre dokuya olan yapışıklığı ve bu dokulardan ayrılabilirliği değerlendirildi. Cilt ve kas fasyasının kapanması, sinirin çevre dokulara olan yapışıklığı ve bu yapılardan ayrılabilirliğini belirleyen ölçütler Peterson ve arkadaşları tarafından tarif edilen sayısal derecelendirme şemasına göre değerlendirildi (26). Bu sınıflamada; Cilt ve kas fasyası bütünlüğü yara iyileşmesinin değerlendirilmesinde kullanıldı. Derece 1; tam kapanmayı, Derece 2; kapanmada kısmi yetersizlik, Derece 3; kapanmayan yarayı göstermektedir.

Sinir yapışıklığı ve ayrılabilirliği açısından: Birinci derece; sinirin serbest olduğunu veya ayırmak için minimal künt diseksiyona ihtiyaç duyulduğunu, İkinci derece; ayırmak için orta veya kuvvetli künt diseksiyon gerektirdiğini, Üçüncü derece; ayırmak için keskin diseksiyona ihtiyaç duyulduğunu göstermektedir (Tablo-2).

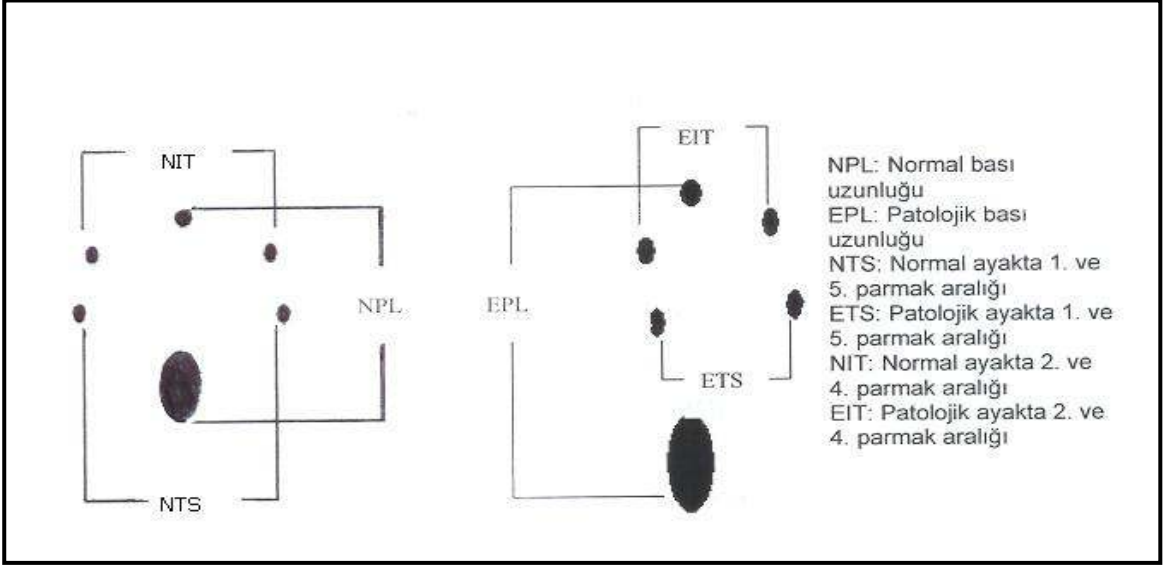
**Tablo– 2.**Peterson ve arkadaşları tarafından tanımlanan sayısal derecelendirme şeması (26)

<b>DOKU</b>	<b>DERECE</b>	<b>TANIMLAMA</b>
Cilt ve kas fasyası	1	Tamamen kapalı
	2	Kısmen açık
	3	Tamamen açık
Sinir yapışıklığı ve ayrılabilirliği	1	Diseksiyona gerek yok veya orta derecede künt diseksiyon
	2	Kuvvetli künt diseksiyon
	3	Keskin diseksiyon

## **2–Yürüme analizi**

Siyatik Fonksiyon İndeksi (SFI), fonksiyonel ve klinik iyileşmenin değerlendirilmesinde kullanılan bir yöntemdir. Sıçanların sinir lezyonuna göre ölçülen (peroneal, tibial, siyatik) güvenilir ve yeniden oluşturulabilir olan bu yöntemde karakteristik yürüme şablonları oluşmaktadır. Yürümenin kortikal olarak düzenlenmiş, duysal geri besleme gerektiren karışık bir motor ünit reinnervasyonuna ihtiyaç duymasından dolayı SFI, diğer değerlendirme testleri ile karşılaştırıldığında klinik durumun değerlendirilmesinde en iyi yöntem olduğu düşünülmektedir. SFI hesaplanmasında ayak bası uzunluğu, 1. ve 5. parmak aralığı, 2. ve 4. parmak aralığı değerleri kullanılmaktadır (Şekil–13) (57–59).

Walking track (yürüme şablonu) analizi için; tüm sıçanlar her iki arka ayakları ıstampa mürekkebine batırıldıktan sonra 10x10x100 cm boyutlarında oluşturulan tahta koridorda, tabana her hayvan için ayrı emici kâğıt yerleştirildikten sonra yürütüldü.



**Şekil-13:** SFI hesaplanmasında ayak bası uzunluğu değerleri kullanılır.

Cerrahi işlem öncesi tüm sıçanlardan elde edilen ayak izi ölçümlerinden SFI değerleri hesaplandı (Şekil-14).

$$SFI = -38.3 \left( \frac{EPL - NPL}{NPL} \right) + 109.5 \left( \frac{ETS - NTS}{NTS} \right) + 13.3 \left( \frac{EIT - NIT}{NIT} \right) - 8.8$$

**Şekil-14:** Siyatik fonksiyon indeksi formülü

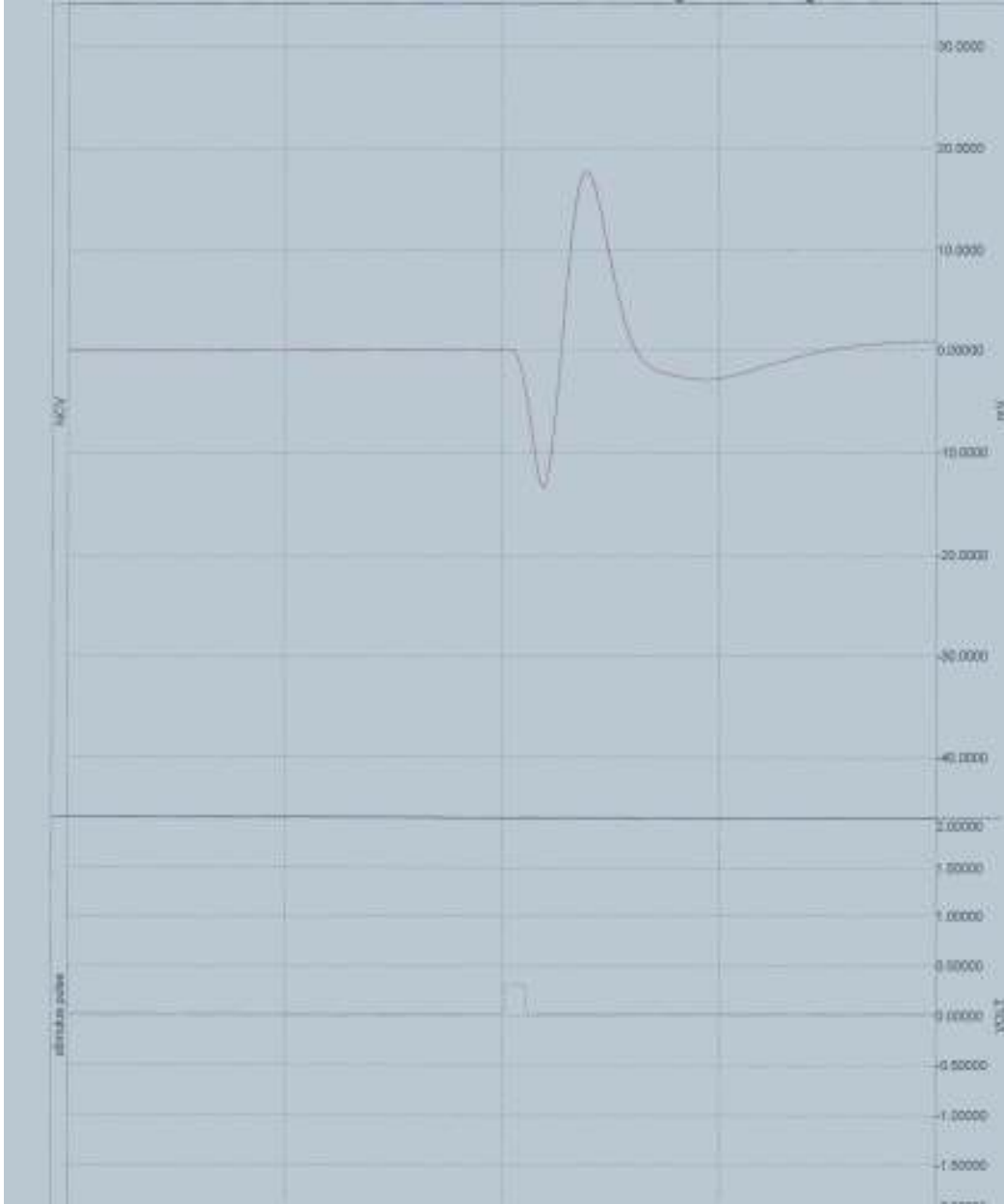
### 3-Elektrofizyolojik Değerlendirme

Yürüme analizi sonrasında sıçanlar eter inhalasyonu ile uyutuldu ve sağ bacaklarındaki eski insizyon yerlerinden girilerek sinirler bulundu ve dikkatlice çevre dokulardan ayrıldı. Sinirlerin ortaya çıkarılmasını takiben. "MP100 Data Acquisition and Analysis" (Biopac Systems Inc., CA, USA) sistemi kullanılarak her bir hayvan için siyatik sinirdeki iletim hızı ölçüldü. Ölçüm amacıyla, elektrodun biri siyatik sinirin proksimal güdüğu (0,7 mm intakt bırakılan kısım) altına, diğerisi ise distal kısmında tibial ve peroneal dalların ayrıldığı bölgenin

hemen üstüne (0,7 mm intakt bırakılan kısım) yerleştirildi. Sinirleri uyarmak için MP 100 stimulator tarafından üretilen supramaksimal stimulus (7 V, 0,5 ms süreli) kullanıldı ve elektrodlar arası mesafe ölçüldü (Şekil-15).



**Şekil-15:** Elektrofizyolojik incelemenin yapıldığı düzenek.



**Şekil-16:** Stimulus: Bileşik aksiyon potansiyeli eğrisi

Bilgisayar ortamında kayıtların değerlendirilmesinde BSL Pro v.3.6.6 programı kullanıldı. Kaydedilen potansiyel değerlerinin, mesafenin her iki elektrod arasındaki latansa bölünmesi ile sinir ileti hızları (metre/saniye) bulundu (Şekil-16).



#### **4–Histolojik Değerlendirme**

Elektrofizyolojik çalışmaların tamamlanmasından sonra siyatik çentikten popliteal boşluğa kadar olan siyatik sinir, onarım hattını içerecek şekilde çıkarıldı. Sinir rnekleri distal ve proksimal taraf belirlenecek şekilde dikişle işaretlendi. Her biri %10'luk formalin içinde kendine ait grubun örnek kabında histolojiye gönderildi. Alınan dokudan mikroskopik histopatolojik değerlendirme amacıyla preparatlar hazırlandı.

Alınan dokular %2,5 luk gluteraldehit içinde primer fiksasyon için gece boyu bekletildi. 0,13 molar Sorensen'in fosfat tamponunda iki kez onbeşer dakika yıkandı. Aynı tamponla hazırlanan %1 lik osmium tetroksitte bir saat sekonder fiksasyon için bekletildi. Yine iki kez onbeşer dakika aynı tampon ile yıkandı. Yükselen derecelerde alkollerle dehidrasyon, propilen oksit ile saydamlaştırma, Epon 812 ile bloklama yapıldı. 1 etrelik yarı ince kesit alındı Toludin blue ile kesitler boyandı.

Her preparatın, Sony DSC 717 dijital fotograf makinası kullanılarak 10X ve 40X büyütmede fotoğrafı çekildi ve Scion İmage programı kullanılarak 10X büyütmede distal ve proksimal parçalardan elde edilen tüm kesitlerdeki sinir kesit alanları ölçüldü. Daha sonra 40X büyütmede her kesitten rasgele seçilen on alanda birim alandaki sinir akson sayıları bulundu. Elde edilen sonuçlarla sinir proksimali ve distalinde toplam akson sayıları, her mm<sup>2</sup> deki akson sayıları hesaplandı.

#### **5–İstatistik Analiz**

Makroskobik değerlendirme, fonksiyonel değerlendirme (SFI), akson sayıları ve elektrofizyolojik değerlendirme sonuçlarının istatistiksel olarak anlamlılığı; "SPSS 13.0 for Windows" programı kullanılarak; "Mann–Whitney U", "Kruskal Wallis", "Tukey HSD" testleri ile değerlendirildi.

Kantitatif sonuçların tümü aritmetik ortalama  $\pm$  standart hata olarak ifade edildi ve istatistiksel analizde  $p < 0,05$  sonucu anlamlı olarak kabul edildi.

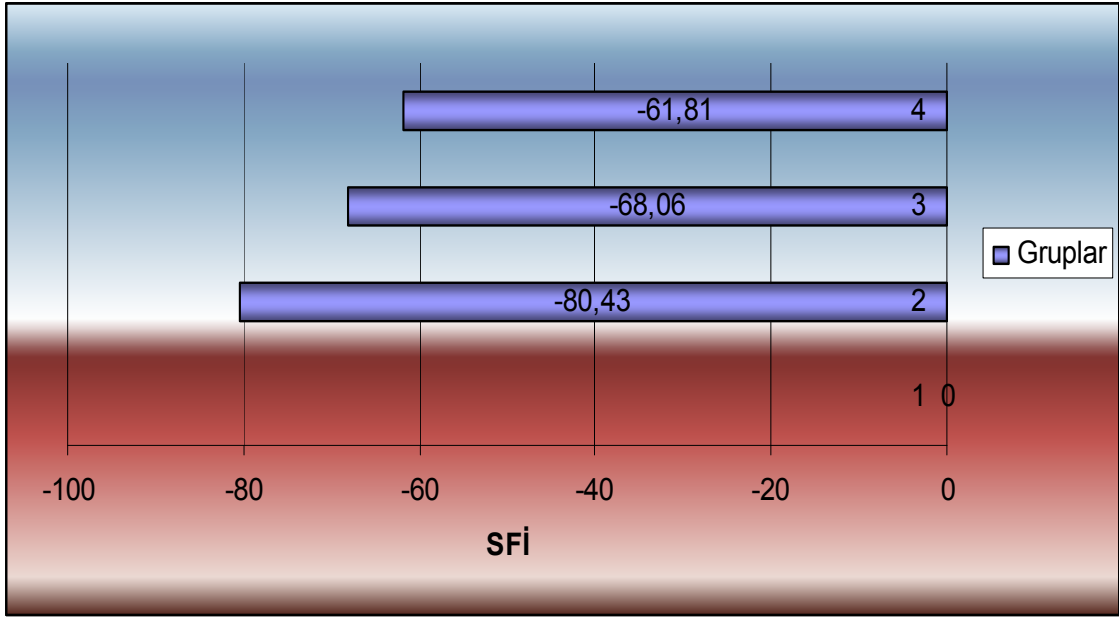
## BULGULAR

### Fonksiyonel İnceleme

Tüm hayvanlara 8. hafta sonunda yürüme yolu analizi yapıldı. Tam fonksiyon kaybı olanlara, “-100”, hiç fonksiyon kaybı olmayanlara ise “0” değeri verildi.

**Tablo-3:** Siyatik fonksiyon indeksi (SFI) sonuçları.

	<b>I. GRUP</b>	<b>II. GRUP</b>	<b>III. GRUP</b>	<b>IV. GRUP</b>
<b>1</b>	0	-70,10	-62,77	-65,75
<b>2</b>	0	-88,04	-64,22	-71,83
<b>3</b>	0	-77,34	-72,41	-66,45
<b>4</b>	0	-82,30	-65,12	-64,82
<b>5</b>	0	-78,40	-74,65	-43,17
<b>6</b>	0	-86,41	-69,21	-58,86
<b>Ortalama</b>	0	-80,43	-68,06	-61,81



**Şekil-17:** Sfİ açısından gruplar arası fonksiyon kaybı karşılaştırılması.

**Tablo-4:** Kruskal –Wallis testine göre Sfİ'in analizi.

	Sfİ
Ki-Kare	18,975
P	0,000
df	3

Gruplar Kruskal–Wallis testine göre değerlendirildiğinde  $p < 0.05$  bulundu, yani en az bir grup diğerlerinden farklıydı. Bu nedenle gruplar kendi aralarında Mann–Whitney–U testiyle değerlendirildi.

**Tablo-5:** Mann Whitney–U testine göre 1. ve 2. grupların analizi

	Sfİ
Mann–Whitney U	0,000
Wilcoxon W	21,000
P	0,002
Z	-3,077
Asymp.sig.(2-tailed)	0,002

Mann–Whitney–U testine göre, 1. ve 2. grup arasında ( $p=0,002 < 0,05$ ) anlamlı fark vardı.

**Tablo–6:** Mann Whitney–U testine göre 1. ve 3. grupların analizi.

	SFI
Mann–Whitney U	0,000
Wilcoxon W	21,000
P*	0,002
Z	–3,077
Asymp.sig.(2–tailed)	0,002

Mann–Whitney–U testine göre, 1. ve 3. grup arasında ( $p=0,002 < 0,05$ ) anlamlı fark vardı.

**Tablo–7:** Mann Whitney–U testine göre 1. ve 4. grupların analizi

	SFI
Mann–Whitney U	0,000
Wilcoxon W	21,000
P	0,002
Z	–3,077
Asymp.sig.(2–tailed)	0,002

Mann–Whitney–U testine göre, 1. ve 4. grup arasında ( $p=0,002 < 0,05$ ) anlamlı fark vardı.

**Tablo–8:** Mann Whitney–U testine göre 2. ve 3. grupların analizi

	SFI
Mann–Whitney U	2,000
Wilcoxon W	23,000
P	0,009
Z	–2,562
Asymp.sig.(2–tailed)	0,010

Mann–Whitney–U testine göre, 2. ve 3. grup arasında ( $p=0,009 < 0,05$ ) anlamlı fark vardı.

**Tablo–9:** Mann Whitney–U testine göre 2. ve 4. grupların analizi

	SFI
Mann–Whitney U	1,000
Wilcoxon W	22,000
P	0,004
Z	–2,722
Asymp.sig.(2–tailed)	0,006

Mann–Whitney–U testine göre, 2. ve 4. grup arasında ( $p=0,004 < 0,05$ ) anlamlı fark vardı.

**Tablo–10:** Mann Whitney–U testine göre 3. grup ile 4. grupların analizi.

	SFI
Mann–Whitney U	12,000
Wilcoxon W	33,000
P	0,394
Z	–0,961
Asymp.sig.(2–tailed)	0,337

Mann–Whitney–U testine göre, 3. ve 4. grup arasında ( $p=0,394>0,05$ ) anlamlı farklılık görülmedi.

**Tablo–11:** SFI sonuçlarına göre grupların değerlendirilmesi

Gruplar	N	Ortalama	Standart sapma	Standart Hata
1	6	0	0	0
2	6	–80,4317	6,59617	2,69288
3	6	–68,0633	4,79680	1,95828
4	6	–61,8133	10,02662	4,09335
Toplam	24	–54,8630	31,00064	6,46408

### Elektrofizyolojik Değerlendirme

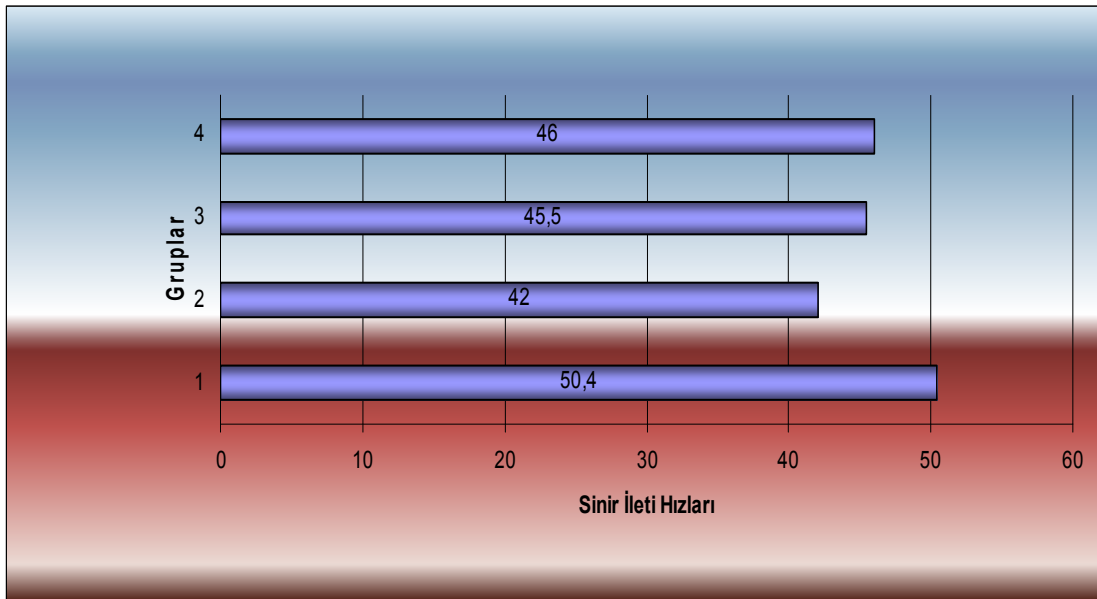
Her iki elektrot arası mesafenin, latansa bölünmesiyle sonuçlar elde edildi (Tablo–12).

**Tablo–12:** Siyatik sinir ileti hızları (m/sn).

	I.GRUP	II. GRUP	III. GRUP	IV.GRUP
1	49,8	49,7	43,0	47,5
2	52,3	44,6	47,5	46,0
3	47,5	37,5	47,5	46,0
4	49,3	42,0	51,0	43,0
5	52,5	42,0	43,0	49,0
6	51,0	37,5	45,0	45,5

**Tablo-13:** Siner ileti hızlarının istatistik değeriendirilmesi

Gruplar	N	Ortalama	Standart sapma	Standart hata	Minimum	Maksimum
1	6	50,4000	1,91625	0,78230	47,50	52,50
2	6	42,2167	4,61017	1,88209	37,50	49,70
3	6	46,1667	3,10913	1,26930	43,00	51,00
4	6	46,1667	2,01660	0,82327	43,00	49,00
Toplam	24	46,2375	4,14055	0,84519	37,50	52,50



**Şekil-18:** Siner ileti hızları açısından grupların karşılaştırılması.

**Tablo-14:** Tukey HSD testi ile grupların sinir ileti hızlarına göre değerlendirilmesi.

Gruplar	ilişkili Grup	Ortalama Fark	Standart Hata	P
1	2	-8,18333*	1,79488	0,001
	3	4,23333	1,79488	0,118
	4	4,23333	1,79488	0,118
2	1	-8,18333*	1,79488	0,001
	3	-3,95000	1,79488	0,157
	4	-3,95000	1,79488	0,157
3	1	-4,23333	1,79488	0,118
	2	3,95000	1,79488	0,157
	4	0,00000	1,79488	1,000
4	1	-4,23333	1,79488	0,118
	2	3,95000	1,79488	0,157
	3	0,00000	1,79488	1,000

\*: Kendi aralarında farklılık gösteren gruplar.

Sinir ileti hızı açısından gruplar kendi aralarında karşılaştırıldığında; Tukey HSD testine göre sadece 1 ve 2 gruplar arasında anlamlı fark mevcuttu. ( $p < 0,05$ ). Ancak diğer gruplar karşılaştırıldığında aralarında anlamlı fark bulunamadı ( $p > 0,05$ ).

### **Makroskobik Değerlendirme**

Peterson ve arkadaşlarının tanımladığı derecelendirme şemasına göre cilt ve kas fasyasının kapanması, sinir dokusunun etraf dokulara yapışıklığı ve ayrılabilirliği değerlendirildi (Tablo 15-16).



**Tablo–15:** Peterson ve arkadaşlarının sayısal derecelendirme şemasına göre cilt ve kas fasyası kapanması değerleri.

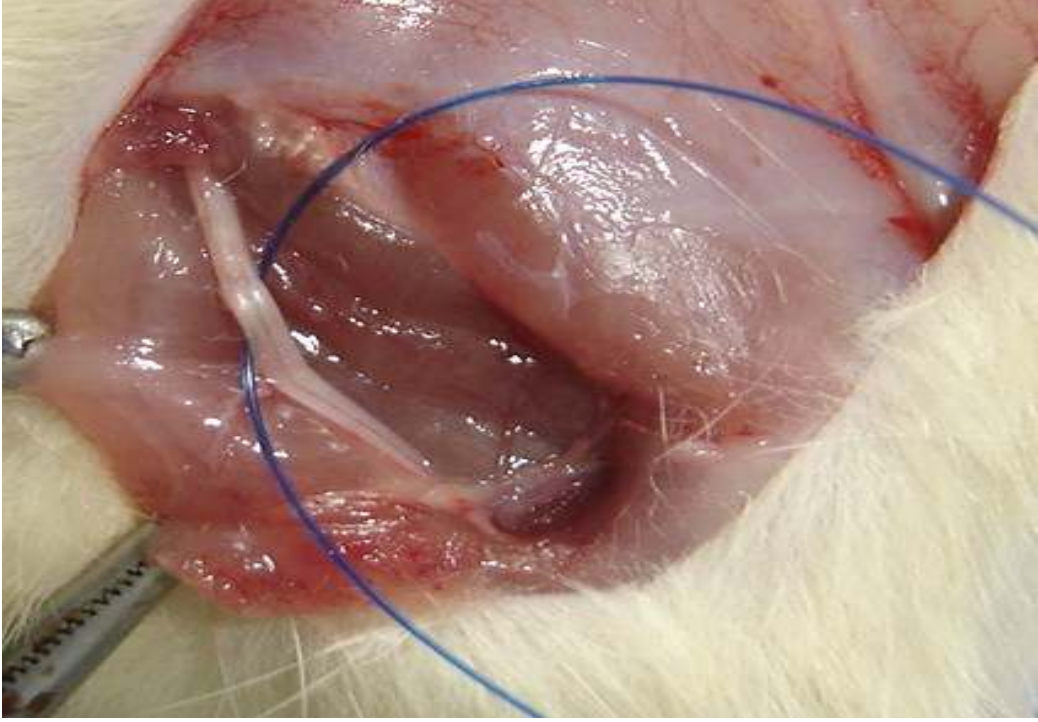
	<b>I.GRUP</b>	<b>II. GRUP</b>	<b>III. GRUP</b>	<b>IV. GRUP</b>
1	1	1	1	1
2	1	1	1	1
3	1	1	1	1
4	1	1	1	1
5	1	1	1	1
6	1	1	1	1

Cilt kapanması ve kas fasyası kapanması açısından istatistiksel olarak değerlendirildiğinde gruplar arasında anlamlı fark olmadığı görüldü ( $p>0,05$ ). Cilt kapanması ve kas fasyasının kapanmasına bakılarak yara iyileşmesi değerlendirildiğinde, tüm hayvanların ciltlerinin ve kas fasyasının tamamen kapandığı görüldü.

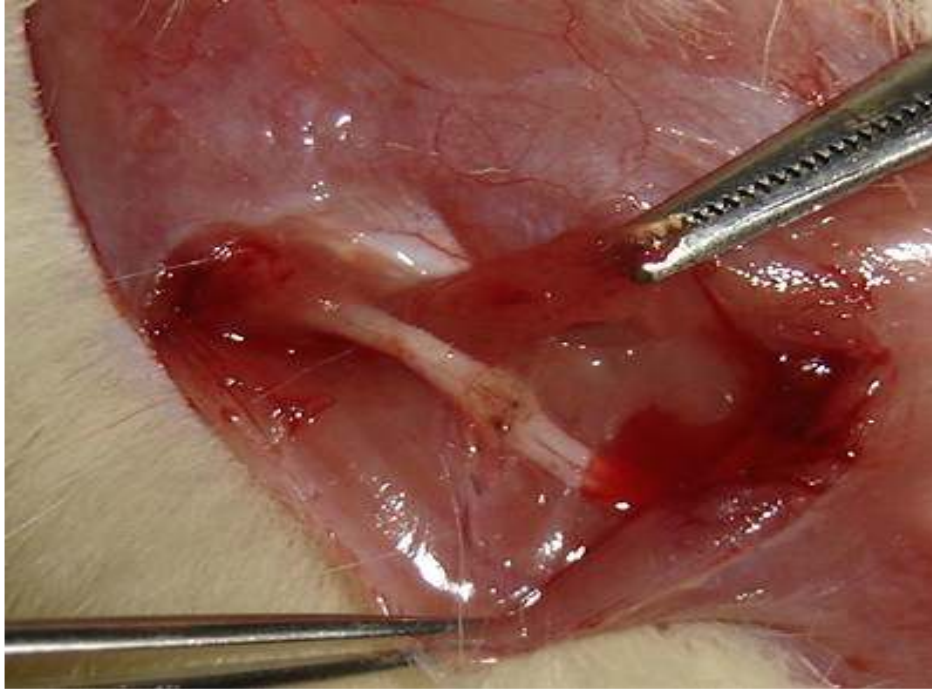
**Tablo–16:** Peterson ve arkadaşlarının sayısal derecelendirme şemasına göre sinir dokusu yapışıklığı.

	<b>I.GRUP</b>	<b>II. GRUP</b>	<b>III. GRUP</b>	<b>IV. GRUP</b>
1	1	1	3	3
2	1	1	3	3
3	1	1	3	3
4	1	1	3	3
5	1	1	3	3
6	1	1	3	3

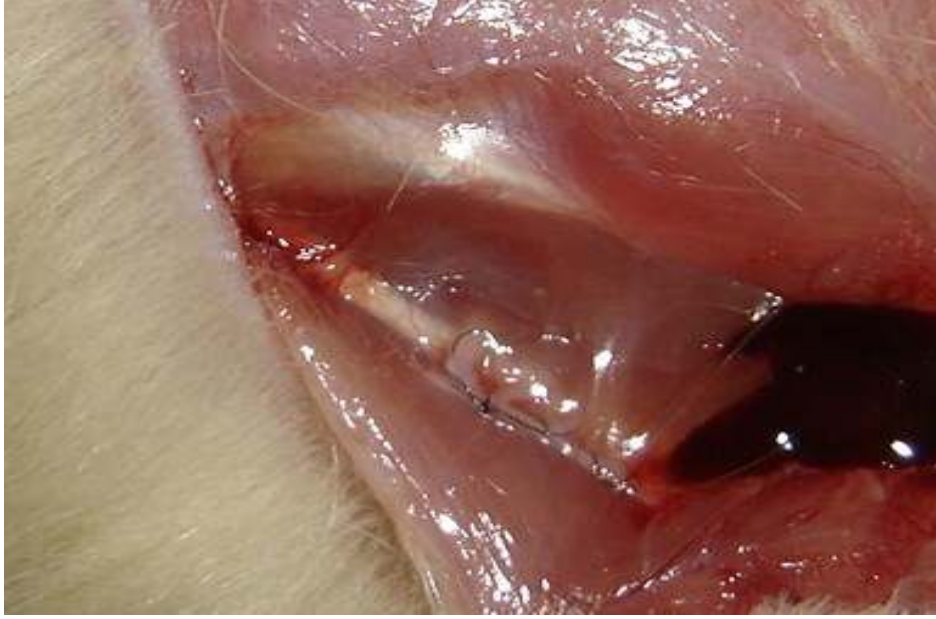
Sinir yapışıklığı açısından, diseksiyon yapılarına gruplar makroskopik olarak değerlendirildiğinde (Şekil19–22).



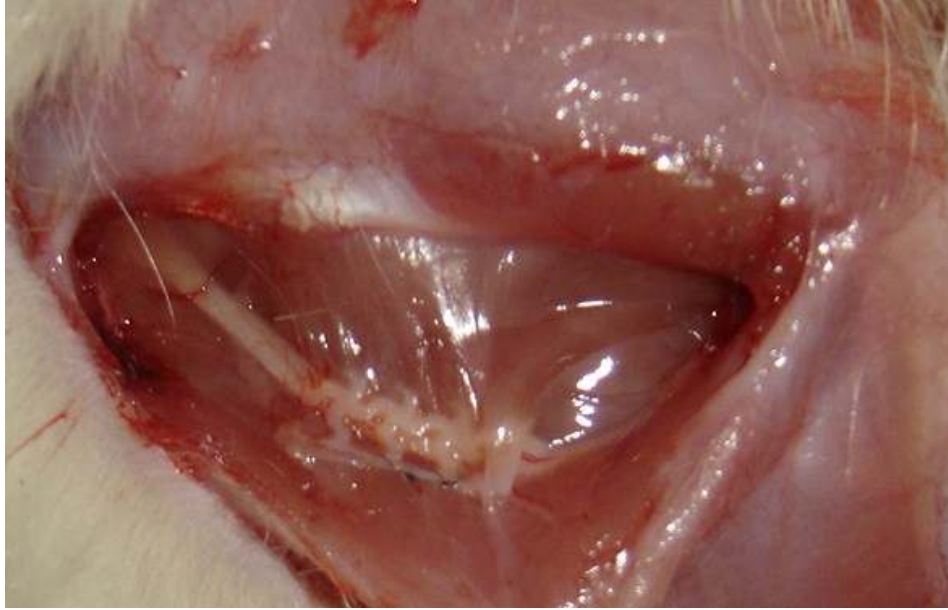
**Şekil-19:** 1.grupta (kontrol grubu) sinirin çevre dokularla ilişkisi.



**Şekil-20:** 2.grupta (primer onarım grubu) sinirin çevre dokularla ilişkisi.



**Şekil-21:** 3.grupta (MotifMesh™) sinir yapışıklığı ve çevre dokularla ilişkisi.



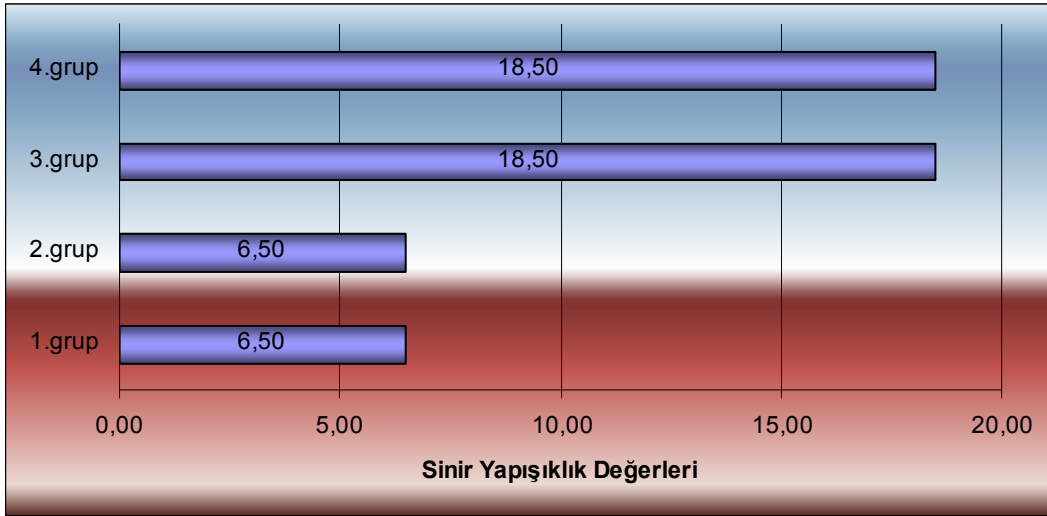
**Şekil-22:** 4.grupta (MotifMesh™-Contractubex®) sinir yapışıklığı ve çevre dokularla ilişkisi

Sinir dokusunun çevre dokulara yapışıklığı açısından, Kruskal-Wallis Testine göre gruplar arası anlamlı farklılıklar vardır(Tablo-17).

**Tablo-17:** Kruskal-Wallis Testine göre gruplar arası sinir çevresi yapışıklık derecesi karşılaştırması.

Grup	N	Ortalama Değer
1	6	6,50
2	6	6,50
3	6	18,50
4	6	18,50
Toplam	24	

	Sinir doku yapışıklık
Ki-kare	23,000
Df	3
Asymp. Sig.	,000



**Şekil-23:** Sinir yapışıklığının karşılaştırılması.

**Tablo-18:** Mann-Whitney Testine göre 1. ve 3. gruplar arası karşılaştırma.

Grup	N	Ortalama Değer	Toplam Değer
1	6	3,5	21,00
3	6	9,5	57,00
Toplam	12		

	Sinir doku yapışıklık
Mann-Whitney U	,000
Wilcoxon W	21,000
Z	-3,317
Asymp. Sig. (2-tailed)	,001
Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)]	,002 <sup>a</sup>

Mann-Whitney Testine göre 1. ve 3. gruplar arasında anlamlı fark vardır( $p=0,002<0.05$ ).

**Tablo-19:** Mann-Whitney Testine göre 1. ve 4. gruplar arası karşılaştırma.

Grup	N	Ortalama Değer	Toplam Değer
1	6	3,50	21,00
4	6	9,50	57,00
Toplam	12		

	Sinir doku yapışıklık
Mann-Whitney U	,000
Wilcoxon W	21,000
Z	-3,317
Asymp. Sig. (2-tailed)	,001
Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)]	,002 <sup>a</sup>

Mann-Whitney Testine göre 1. ve 4. gruplar arasında anlamlı fark vardır( $p=0,002<0.05$ ).

**Tablo–20:** Mann–Whitney Testine göre 2. ve 3. gruplar arası karşılaştırma.

Grup	N	Ortalama Değer	Toplam Değer
2	6	3,50	21,00
3	6	9,50	57,00
Toplam	12		

	Sinir doku yapışıklık
Mann–Whitney U	,000
Wilcoxon W	21,000
Z	–3,317
Asymp. Sig. (2–tailed)	,001
Exact Sig. [2*(1–tailed Sig.)]	,002 <sup>a</sup>

Mann–Whitney Testine göre 2. ve 3. gruplar arasında anlamlı fark vardır( $p=0,002<0.05$ ).

**Tablo–21:** Mann–Whitney Testine göre 2. ve 4. gruplar arası karşılaştırma.

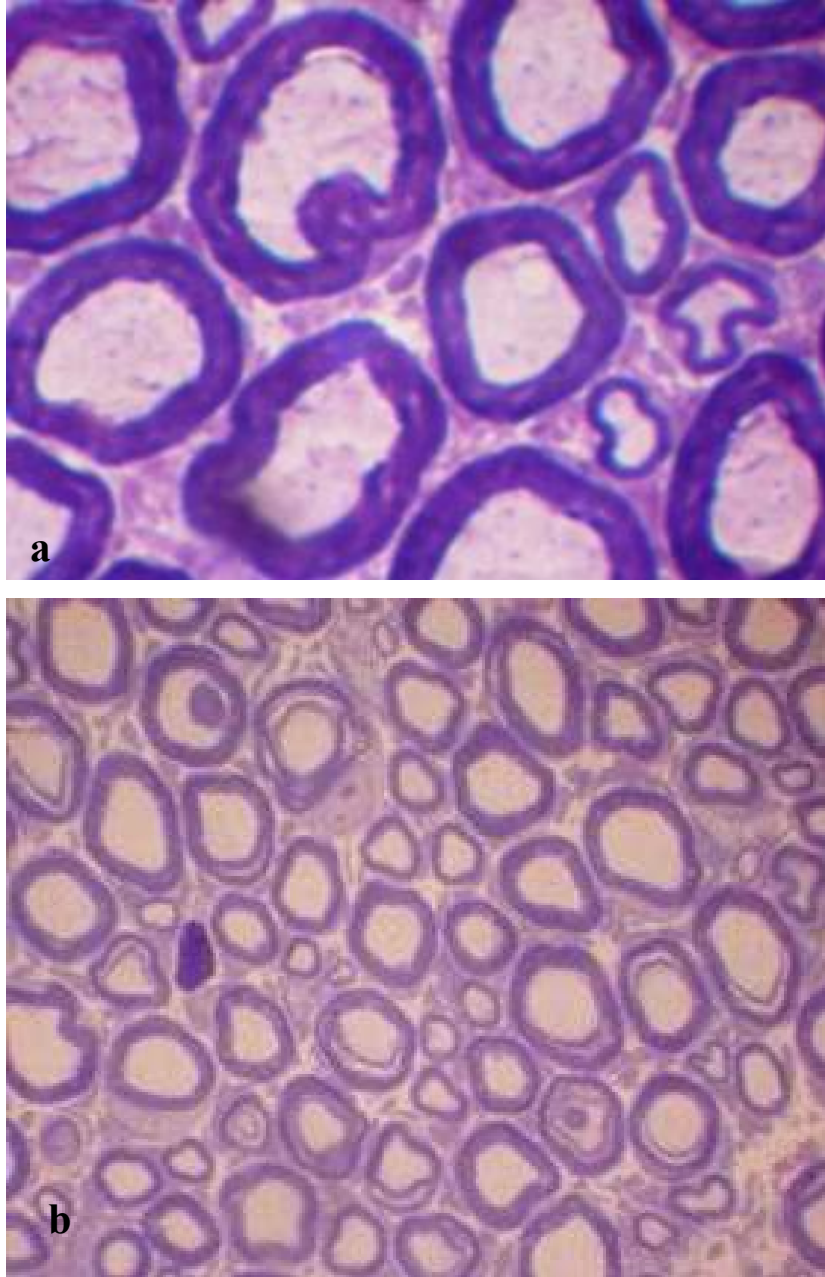
Grup	N	Ortalama Değer	Toplam Değer
2	6	3,50	21,00
4	6	9,50	57,00
Toplam	12		

	Sinir doku yapışıklık
Mann–Whitney U	,000
Wilcoxon W	21,000
Z	–3,317
Asymp. Sig. (2–tailed)	,001
Exact Sig. [2*(1–tailed Sig.)]	,002 <sup>a</sup>

Mann–Whitney Testine göre 2. ve 4. gruplar arasında anlamlı fark vardır( $p=0,002<0.05$ ).

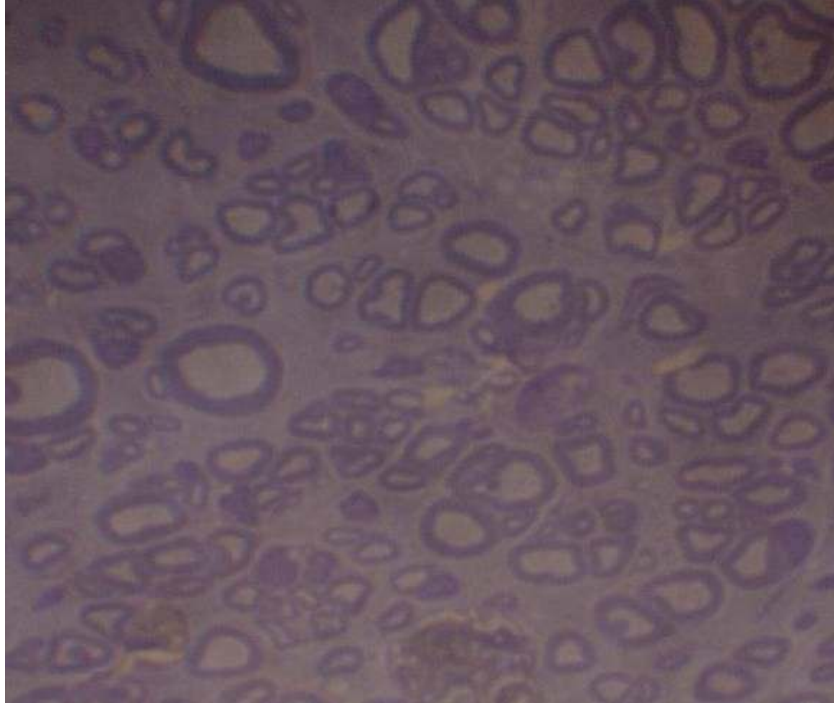
### Histolojik Değerlendirme

1 $\mu$  kalınlığında, %1 lik osmium tetraoksit ile boyanmış aksonların transvers kesitleri alınarak myelinli sinir lifleri sayıldı. Toplam ve birim alandaki miyelinli sinir lifi sayıları hesaplandı (şekil 24a–b,25, 26, 27, 28, 29, 30).

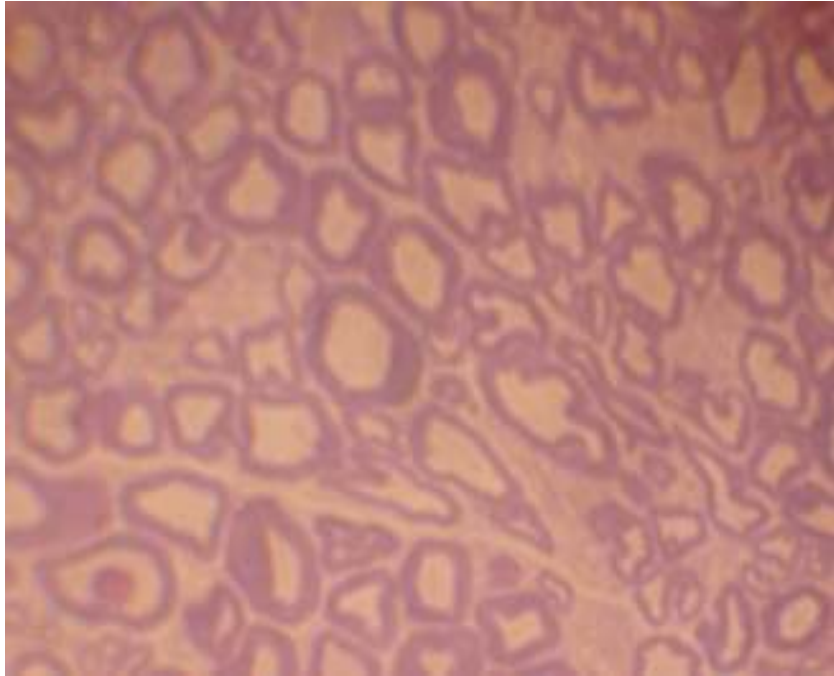


**şekil–24:** 1. grup, aksonlar. Yarı ince kesit, X100 b $\ddot{u}$ y $\ddot{u}$ tme (a) ve X40 b $\ddot{u}$ y $\ddot{u}$ tme (b).



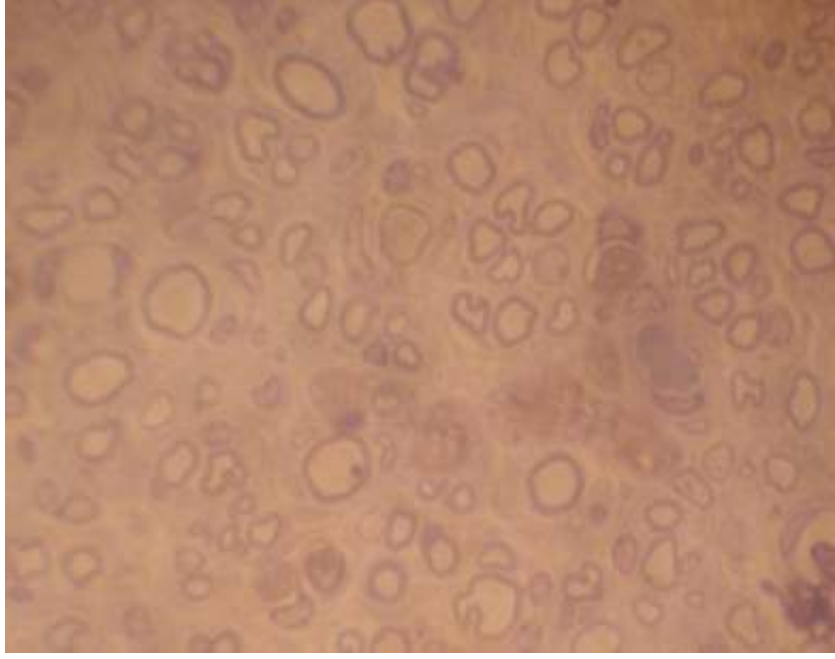


**Şekil-25:** 2.grup, proksimal aksonlar. Yarı ince kesit, (X40 büyütme).

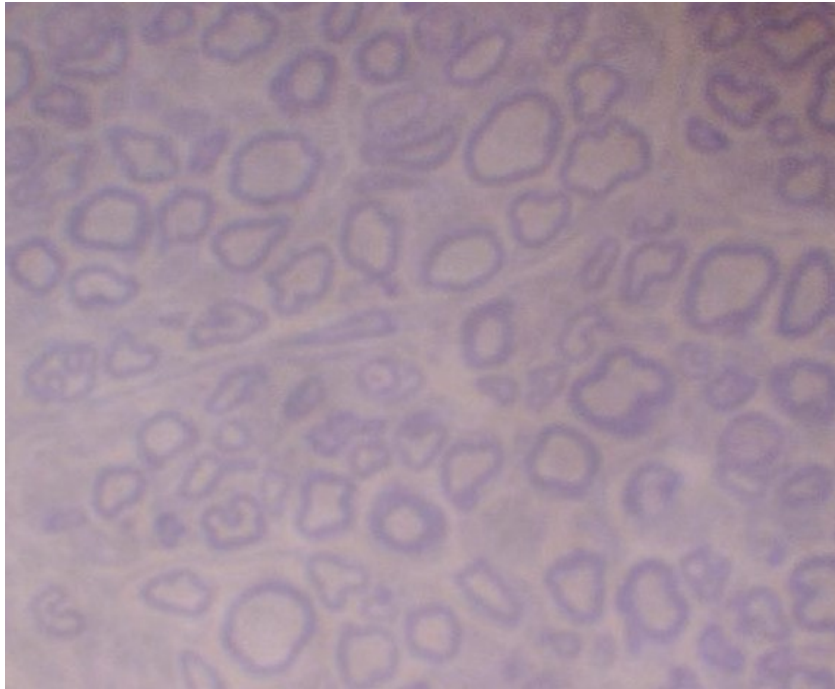


**Şekil-26:** 2.grup, distal aksonlar. Yarı ince kesit (X40 büyütme)

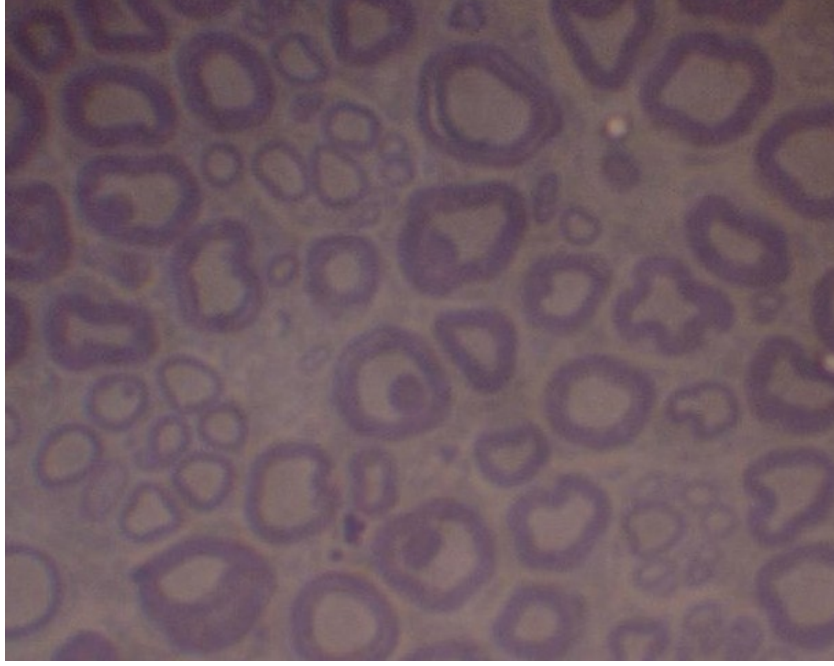




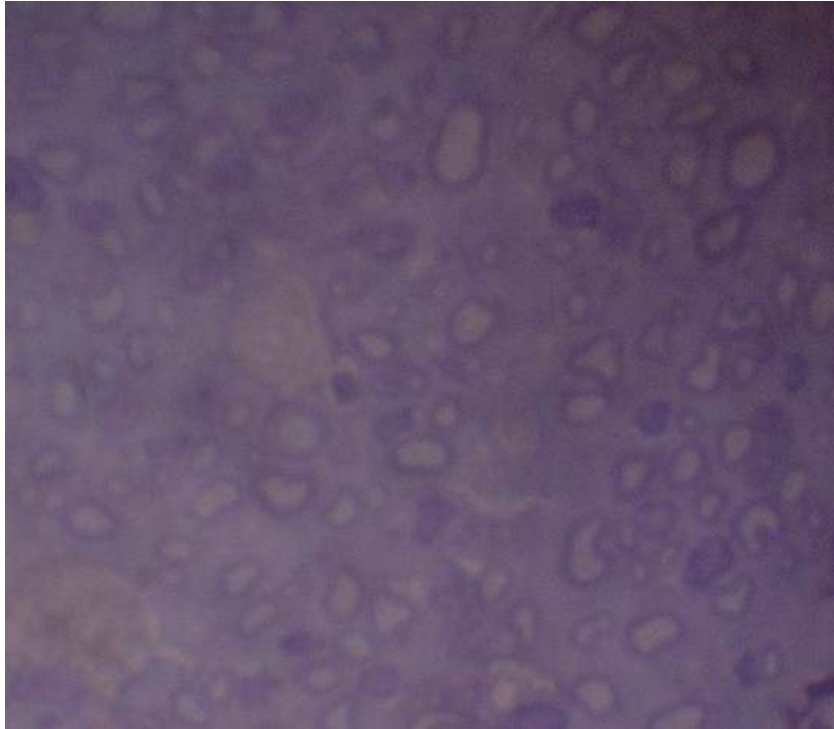
**Şekil-27:** 3.grup, proksimal aksonlar. Yarı ince kesit (X40 büyütme).



**Şekil-28:** 3. grup, distal aksonlar. Yarı ince kesit (X40 büyütme).



**Şekil-29:** 4.grup, proksimal aksonlar. Yarı ince kesit (X40 büyütme).

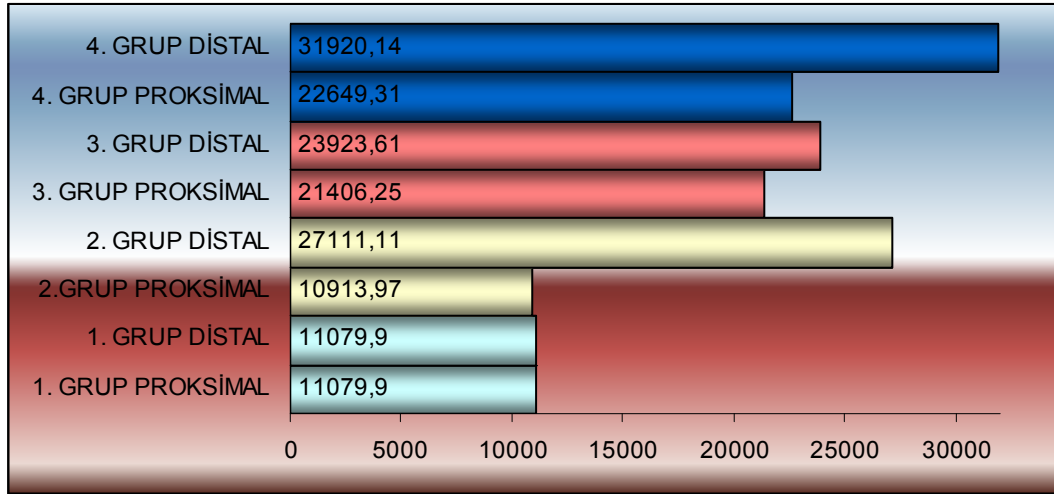


**Şekil-30:** 4.grup, distal aksonlar. Yarı ince kesit (X40 büyütme).

Siyatik sinir onarım hattı, proksimali ve distalinden hazırlanan preparatlarda sinir akson sayıları istatistiksel olarak değerlendirildiğinde:

**Tablo-16:** Onarım hattının proksimalindeki akson sayıları.

	I.GRUP	II. GRUP	III. GRUP	IV. GRUP
	Ortalama	Ortalama	Ortalama	Ortalama
Akson / mm <sup>2</sup>	11079,9	10913,97	21406,25	22649,31
Akson / sinir	12122,5	10895,92	24181,08	25859,59



**Şekil-31:** Distal ve proksimal kesitlerde milimetrekaredeki akson sayıları.

Distal akson sayılarının normal dağılım göstermesi sebebiyle Tek yönlü Varyant Analizi uygulanmıştır. Bu değerler bakımından gruplar arası farklılık olduğu görülmüştür.

Gruplar arası farklılığı belirlemek için Tukey HSD testi kullanılarak hangi gruplar arasında farklılık olduğu tespit edilmiştir.

**Tablo-17:** Tukey HSD testi ile grupların akson sayılarına göre değerlendirilmesi.

Gruplar	İlişkili grup	Ortalama Fark	Standart Hata	P
<b>1</b>	2	-14988,6111*	1858,8675	0,000
	3	-11801,1083*	1858,8675	0,000
	4	-19797,6400*	1858,8675	0,000
<b>2</b>	1	14988,6111*	1858,8675	0,000
	3	-3187,50287	1858,8675	0,342
	4	-4809,02889	1858,8675	0,076
<b>3</b>	1	-11801,10833*	1858,8675	0,000
	2	-3187,50287	1858,8675	0,342
	4	-7996,53167*	1858,8675	0,002
<b>4</b>	1	-19797,64000*	1858,8675	0,000
	2	-4809,02889	1858,8675	0,076
	3	-7996,53167*	1858,8675	0,002

\*: Kendi aralarında farklılık gösteren gruplar

Tukey HSD testine göre gruplar kendi aralarında karşılaştırıldığında: 1 grup ile 2,3,4. gruplar arasında ve 3. grup ile 4. grup arasında distal akson sayıları bakımından anlamlı fark olduğu görülmüştür ( $p < 0,05$ ).

## TARTIŞMA VE SONUÇ

Yaralanmadan sonra, Schwann kılıflarında yedinci günden sonra mitoz artarak oluşan hücreler akson ve myelin kılıfındaki defekti doldurmaya başlar. Yaralanmanın şekline bağlı olarak belli bir gecikme dönemini takiben her proksimal güdük distale doğru ilerleyen terminal ve kollateral dallanmalar yapar. Kollateral dallanma aksonların sağlam olduğu Ranvier düğümünün proksimalinden başlar, tüp boyunca bazal lamimanın iç yüzeyinden ilerler. Nöritlerin en uç kısımlarında bulunan büyüme konisi, sinir uçlarının büyümesinin yönü ve uyumunun sağlanmasında rol alır. Etrafa saçılan ve doğru periferik bağlantılar yapan aksonlar olgunlaşırken, diğerleri eriyerek yok olurlar (60). Sinir onarım bölgesinde histolojik olarak çok sayıda sinir lifi görülebilmesine rağmen bu aksonlar uygun reseptörlere ulaşmazlarsa fonksiyonel iyileşme tam olmamaktadır (61). Bu nedenle akson sayısı deney gruplarında, kontrol grubundan fazla çıkabilir ve her zaman tam bir sinir fonksiyonu derecesiyle paralellik göstermez. Bu süreç yıllar içerisinde olur. Sıçan modelinde sinir onarımının distalindeki sinir liflerinin sayısının, onarımı takiben ilk birkaç ayda belirgin olarak arttığı, 3. ayda normalin iki katına çıktığı ve sinir onarımı sonrası ancak 2 yıl içinde rölatif olarak normal değerlere düştüğü gösterilmiştir (62). Histomorfometrik değerlendirme sonuçları onarımın üzerinden geçen zamana göre değişebilmektedir. Myelinizasyon, akson hedef organa ulaşmadan önce oluşur (63). Myelinizasyonun derecesi aksonun olgunluğu ile ilişkilidir (64). Myelin kalınlığı/akson çapı oranı rejenerasyon sürecinin değerlendirilmesinde daha iyi bir gösterge olarak kabul edilmektedir (61). Tüm bu histolojik parametreler (akson sayısı, myelin kalınlığı/akson çapı) örneğin alındığı yerdeki rejenerasyon aksonu kalitatif ve kantitatif olarak gösterir ancak santral sinir sistemi, rejenerasyon akson ve hedef organ arasındaki bağlantının boyutunu tek başına bir göstergesi değildir (61,65). Sinir rejenerasyonunun başarısı karmaşık bir sürecin birkaç basamağının tamamlanmasına bağlıdır. Bu basamaklar; aksonal filizlenme, büyüme, uygun hedef hücrelerin yeniden innervasyonu ve rejenerasyon

liflerin santral sinir sistemi ile bütünleşmesidir (66). Eğer uygun sayıda lif uygun hedeflere uygun zamanda ulaşırsa fonksiyonel iyileşme olur. Sinir iyileşmesini etkileyen faktörler arasında yaralanmanın seviyesi, oluş mekanizması, yaralanmanın genişliği, çevre dokuların durumu ve eşlik eden yaralanmalar sayılabilir.

Cerrahi onarım zamanlaması açısından değerlendirilirse;

- İlk 2 gün içinde yapılan onarım,erken primer onarım
- İlk 2 hafta içinde yapılan onarım gecikmiş primer onarım
- 2. aya kadar yapılan onarım erken sekonder onarım
- 2. aydan sonra yapılan onarıma geç sekonder onarım denir (67).

İdeal onarım için gerekli şartlar;

1. Ameliyat öncesi ve sonrası duysal ve motor klinik değerlendirmesi yapılmalı
2. Mikrocerrahi teknik ile titiz cerrahi
3. Gerginlik oluşturmadan sinir onarımı
4. Gerginlik oluşturmadan onarım mümkün değilse interpozisyon ve interfasiküler sinir grefleri kullanılmalı
5. Ekstremitte nötral durumdayken dikiş hattında gerginlik olmayacak şekilde cerrahi yapılmalı
6. Geçen her 6 günlük sürenin başarı oranını %1 azalttığından en kısa zamanda primer cerrahi onarım yapılmalıdır (68).

Klinik olarak onarım tekniklerinin birbirlerine üstünlüğü gösterilememiştir. Proksimal ve distal uçların birbirine uygunluğu, dikiş hattının gergin olmaması, atravmatik cerrahi tekniğin kullanılması dikkat edilmesi gereken kurallardır (68). Perinöral skar dokusu oluşumu, periferik sinir cerrahisinin klinik sonuçlarını etkileyen önemli faktörlerden birisidir ve istenmeyen bir durumdur. Periferik sinir onarımı sonrası fonksiyonel geri dönüş, tüm teknolojik gelişmelere rağmen tam olarak kazanılamamıştır. Mikrocerrahi tekniklerinin üst düzeyde olduğu düşünülürse, onarımdaki başarıda çevresel faktörlerin, çok önemli olduğu söylenebilir (12).

Yaralanma sonrası oluşan epinöral ve endonöral skar dokusu sinirde ileti bloğuna ve aksonal rejenerasyonda yavaşlamaya neden olur. Normal bir sinirde kollajenin büyük bir kısmı epinöriumda bulunan fibroblastlar tarafından üretilir. Sinirde bir travma oluştuğu zaman fibroblastlar hasarlanan bölgede toplanır ve travmaya yanıt olarak kollajen oluşumunu artırırlar. Diğer organ sistemlerinde bu kollajen oluşumu doku sağlamlılığını arttırırken, sinir dokusunda genellikle mekanik bir fonksiyon bozukluğuna neden olduğu bildirilmiştir (69).

Koaptasyonun gerilimsiz olması ve çevre dokuların onarım yapılan bölge ile ilişkisi skar dokusu oluşumunu belirlemektedir. Yapışıklık oluşumunun mekanizması tam olarak açıklanamamıştır. Ancak; doku hasarı sonucu pıhtılaşma kaskadını içeren, proteinöz materyalden zengin eksudanın oluştuğu, bu proteinöz kitleden fibrin depozitleri geliştiği, sağlıklı dokularda bu fibrinöz dokunun plasminojen aktivatörleri ile yıkıldığı, 4–5 günde kollajenin fibroblastlar tarafından depo edildiği ve kalıcı fibröz yapışıklıkların oluştuğu bilinmektedir (70–74). Skar dokusunun yarattığı mekanik engel ve iskemi, sinirde geri dönüşümsüz hasarlara neden olduğundan, çalışmamızda periferik sinir cerrahisi sonrası oluşan yapışıklıkları engellemek ve buna bağlı olarak sinir rejenerasyonunu arttırmak amacıyla, MotifMesh™ ve Contractubex® jel kombinasyonunun etkileri değerlendirilmiştir.

MotifMesh™ ve Contractubex® insanlarda güvenli bir şekilde çeşitli amaçlarla kullanılmaktadır (35,46). MotifMesh™, sinirin etrafında koruyucu bir kılıf oluşturarak çevre dokular ile arasında fiziksel bir bariyer oluşturur. Bu bariyer saldıran fibroblastlar için bir sınır oluşturarak skar dokusu oluşumunu ve epinöriumun çevre dokulara yapışmasını azaltır (39,40). MotifMesh™, delikli yapıda yarı inert yapıya sahip sentetik bir materyaldir. Hemen hiç absorbe olmaz ve allerjik reaksiyon oluşturmadan kalıcı bariyer görevini devam ettirir. Ayrıca fenestralı yapısı ile biyolojik aktif maddelerin geçişini engellemez (35,36).

Çalışmamızda tüm deney gruplarında; 8/0 atravmatik naylon sütürler ile epinöral dikiş tekniği kullanılmış olup, proksimal ve distal uçların birbirine uygunluğu, dikiş hattının gergin olmaması ve atravmatik cerrahi tekniğin

kullanılmasına dikkat edilmiştir. Aksonal rejenerasyonun ve maturasyonun değerlendirilmesi 8. haftada yapıldı. Myelinize akson sayıları hesaplandığında, gruplar arasında farkların olduğu gözlemlendi. Özellikle MotifMesh™ kullanıldığı 3. grup ve MotifMesh™–Contractubex® kombinasyonunun kullanıldığı 4. grupta myelinize akson sayıları anlamlı olarak fazlaydı. Bu da rejenerasyonun bu gruplarda diğer gruba göre anlamlı olarak fazla olduğunu göstermekteydi. Histolojik bulguların ışığında, MotifMesh™ ve MotifMesh™–Contractubex® kombinasyonun; onarılan sinirde aksonal rejenerasyonu arttırdığını ancak akson maturasyonu için yeterli zamanın geçmesi gerektiği kanısına varıldı. Elektrofizyolojik değerlendirmede kullanılan sinir ileti hızı, akson çapı, internodal aralık ve myelinizasyona bağlı bir ölçüm olduğundan, çok sayıda hasarlı lif olsa da, iyi ileten bir lif yoluyla iletiyi sağlayabilir. Bu nedenle sinir ileti hızı total sinir fonksiyonundan çok, en hızlı lifleri değerlendirir (26,76). Çalışmamızda 8. hafta sonunda elde edilen kayıtlarda gruplar arasında anlamlı fark olması myelinizasyonun derecesi iyi olduğunu düşündürmektedir.

Fuminori ve arkadaşları, çok sayıda rejenerasyon akson bulunmasına rağmen, akson sayısı değerinin anlamlı olabilmesi için fonksiyonel değerlendirmede altın standart olan SFI ile uyumlu olması gerektiğini vurgulamışlardır (75). Çalışmamızda 8. haftada yapılan SFI hesaplamalarında 4. grubun sonuçlarının diğer gruplara oranla daha anlamlı ve aksonal rejenerasyon sonuçları ile korele olması nedeniyle, fonksiyonel iyileşmenin MotifMesh™ ve Contractubex® jel ile birlikte kullanıldığı 4. grupta daha iyi olduğu gözlemlendi.

Özgenel tarafından yapılan çalışmada, hyalüronik asit ve hyalüronik asit ile beraber insan amniyon sıvısının, onarılmış sıçan siyatik sinirinin etrafına topikal olarak uygulanmasıyla epinöral fibrozisin azaldığı ve aksonal rejenerasyonun arttığı gösterilmiştir (24). Yine sıçan siyatik siniri onarımı sonrası ADCON T/N jel ve aprotinin maddelerinin topikal olarak uygulanması ile yapılan çalışmalarda ekstranöral skar dokusu oluşumunun azaldığı bildirilmiştir (26). Diğer taraftan Görgülü ve arkadaşları tarafından periferik sinir hasarı



sonrası oluşan epinöral fibrozisin düşük doz radyasyon ile azaltılabildiği gösterilmiştir (28).

Periferik sinir cerrahisinde skar oluşumunu azaltmak amacıyla kullanılacak olan ajanın, tercih edilmesi için; kolay uygulanabilir olması, kullanıldığı miktarda dokulara toksik olmaması, yara iyileşme sürecini ve periferik sinir rejenerasyonunu olumsuz etkilememesi, etkisinin bölgesel olması gibi özelliklere sahip olması gerekmektedir (76).

Çalışmamızda kullandığımız; MotifMesh™ ve Contractubex® jelin, çevre dokulara toksik ve zararlı bir etkisinin olmadığı ve yara iyileşmesini geciktirmediği gözlenmiştir. MotifMesh™ ve Contractubex® jelin, kullanımı sonucu yan etkilerinin olduğuna dair herhangi bir yayına rastlanmamıştır. Ayrıca operasyon sırasında tek sefer kullanıldığından ek bir girişim de gerektirmemektedir. 8. haftada yaptığımız değerlendirmede, cilt ve kas fasyasının tamamen kapandığı, cerrahi işleme veya uygulanan tedaviye bağlı herhangi bir komplikasyon gelişmediği görülmüştür. Primer onarım yapılan 2. grupta ve MotifMesh™ tek başına uygulandığı 3. gruptaki siyatik sinirlerin etrafında çevre dokular ile arasında yapışıklığa neden olan kalın ve sert bir bağ dokusu tespit edildi. Sinir yapışıklığı ve ayrılabilirliği için künt veya keskin diseksiyon gerektirdi. MotifMesh™ ve Contractubex® jel kombine edildiği 4. grupta ise siyatik sinir yapışıklığı ve ayrılabilirliği için daha nadir olmakla beraber yine künt veya keskin diseksiyon gerektiği görülmüştür. Özellikle sekonder cerrahi girişimlerde keskin diseksiyon, künt diseksiyona veya diseksiyon yapılmamasına kıyasla periferik sinire daha çok zarar vermektedir.

Fazla skar dokusu periferik sinirin etraf dokulara doğru çekilmesine ve gerilmesine neden olmaktadır (77). Çalışmamızda, MotifMesh™ ve Contractubex® jel ile kombine olarak kullanıldığı durumda, yara iyileşmesini bozmadan epinöral skar dokusu oluşumu üzerinde olumlu anlamlı değişiklik yapmadığı aksine sentetik tüp etrafında yapışıklığın arttığı gözlemlenmiştir. Fakar sinir fonksiyon değerlendirmesinde en etkili yöntemlerden olan SFİ çalışmalarında 3 ve 4. grupta SFİ değerlerinin anlamlı olarak iyi olduğu ve sinir ileti hızlarının daha iyi olduğu görülmüştür. Bu da aksonal rejenerasyonu ve

hedef motor üniteye ilerlemesinde bu skar dokusunun anlamlı olumsuz bir etkisinin olmadığını düşündürmektedir. Sinir kesitlerinde de tüpün iç kısmında perinöral skar dokusu oluşumunda belirgin bir artış olmadığı izlenmiştir.

Çalışmamız ve değerlendirmelerimiz sonucunda:

- MotifMesh™ ve MotifMesh™–Contractubex® jel'in sinir rejenerasyonuna olumsuz bir etkisinin olmadığı, fonksiyonel incelemelerde 8. haftada, yalnız primer onarım yapılan 2. gruba ve MotifMesh™ kullanıldığı 3. gruba oranla, MotifMesh™–Contractubex® jel kombinasyonunun kullanıldığı 4.grupta fonksiyonel iyileşmenin ve sinir rejenerasyonunun daha fazla olduğu (SFİ ve sinir ileti hızlarının ve akson sayısının daha iyi olduğuna bağlı olarak) saptandı.

- Makroskobik değerlendirmede; MotifMesh™ ve MotifMesh™–Contractubex® jel kombinasyonunun yara iyileşmesine olumsuz bir etkisinin olmadığı, ektranöral skar dokusu ve yapışıklıkları arttırmasına karşın, sinir fonksiyonu üzerine olumsuz etkisinin olmadığı aksine fonksiyonda iyileşme sağladığı görülmüştür.

Periferik sinir cerrahisi sırasında perinöral MotifMesh™ ve MotifMesh™–Contractubex® jel kombinasyonun uygulanmasının, yalnız MotifMesh™ uygulanmasına oranla epinöral ve ektranöral skar dokusu oluşumu üzerinde olumlu anlamlı bir değişiklik yapmadan fonksiyonlarda daha anlamlı olumlu bir iyileşme sağladığı görülmektedir. Ayrıca yara iyileşmesi ve sinir rejenerasyonuna olumsuz etkisinin olmadığı ve klinik olarak farklı dokularda benzer endikasyonlarla başarıyla kullanılmış olduğu için, periferik sinir cerrahisinde ektranöral skar dokusunu arttırmasına rağmen bilemediğimiz başka bir mekanizma ile sinir iyileşme hızını ve fonksiyon geri kazanım derecelerini olumlu yönde etkilediğın kanatine varılmıştır. Bu yönde ölçüm ve değerlendirmeler yapılmamasına karşın; oluşan bu yapışıklığın sadece çevre doku ile MotifMesh™ arasında kaldığı ve sinir çevresi ve perinöryumun bundan korunduğı düşünölmektedir.Fakat etki mekanizmasının açığa kavuşturulması açısından yeni çalışmaların yapılması gerektiğı kanısındayız.

Sonuç olarak: MotifMesh™ ve Contractubex® jel kolay uygulanabilir olması ve bilinen yan etkilerinin olmaması nedeniyle sinir onarımında yardımcı materyaller olarak kullanılabileceğine inanmaktayız.

## KAYNAKLAR

1. Terzis JK, Sun DD, Thanos PK. Historical and basic science review: Past, Present, and Future of Nerve Repair. *J Reconstr Microsurg* 1997;13:215–25.
2. Saleh MS, John YSK. Repair and grafting of the peripheral nerve. In: Mc Carthy GJ,ed. *Mates Plastic Surgery*. 2th ed. Philadelphia: Saunders Elsevier; 2006:719–20.
3. Payne SH Jr. Nerve repair and grafting in the Upper Extremity. *J South Orthop Assoc* 2001;10:173–89.
4. Thomas MB. Nerve repair and grafting. In: Green DP, Hotchkiss RN, Pederson WC, eds. *Green's Operative Hand Surgery*. 4th ed. Philadelphia Churchill Livingstone; 1999: 1381–404.
5. Seddon HJ. A Classification of nerve injuries. *Br Med Bull* 1943; 1: 76.
6. Lundborg G. A 25–Year perspective of peripheral nerve surgery evolving neuroscientific concepts and clinical cignificance. *J Hand Surg* 2000;25: 391–414.
7. Anselin AD, Fink T, Davey DF. An Alternative to nerve grafts in peripheral nerve repair: nerve guides seeded with adult schwann cells. *Acta Chururgica Austriaca* 1998; 30 : 19–24.
8. Terzis JK, Smith KL. Repair and grafting of the peripheral nevre. In: Mc.Carthy JG ed.*Plastic Surgery*, Philadelphia, PA: W.B. Saunders Company: 1990: 630–97.
9. Jubran M, and Widenfalk J. Repair of peripheral nerve transections with fibrin sealant containing neurotrophic factors. *Exp Neurol* 2003;181: 204–12.
10. Reimer M, Moller K, Sundler F, et. al. Increased expression, axonal transport and release of pituitary adenylate cyclase–activating polypeptide in the cultured rat vagus nerve. *Neuroscience* 1999; 88: 213–22.
11. Sunderland S. The anatomy and physiology of nerve and nerve injury. *Muscle Nerve* 1990; 13: 771–84.
12. Payne SH. Nerve repair and grafting in the upper extremity. *J South Orthop Assoc* 2001; 10: 173–89.
13. Paassen JI, Jansen K, Gramsbergen A, et al. Transsection of peripheral nerves, bridging strategies and effect evaluation. *Biomaterials* 2004; 25:1583–92.
14. Avcı G, Akan M, Yıldırım S. Sinir onarımı ve greftleme. *T Klin J Med Sci* 2002; 22: 428–37.
15. Lin YK, Posnick JC, Vasjar J. Fetal nerve healing: An experimental study. *Plast Reconstr Surg* 1994; 93: 1323–32.
16. Hatano I, Suga T, Diao E. Adhesions from flexor tendon surgery: An animal study comparing surgical techniques. *J Hand Surg* 2000; 25: 252–9.
17. Loescher AR, Robinson PP. The effect of surgical medicaments on peripheral nerve function. *Br J Oral Maxillofac Surg* 1998; 36: 327–32.

18. Santos X, Rodrigo J, Hontanilla B. Evaluation of peripheral nerve regeneration by nerve growth factor locally administered with a novel system. *J Neurosci Methods* 1998; 85: 119–27.
19. Farhadieh R, Nicklin S, Yu Y. The role of nerve growth factor and brain derived neurotrophic factor in inferior alveolar nerve regeneration in distraction osteogenesis. *J Craniofac Surg* 2003; 14: 859–65.
20. Görgülü A, İmer M, Şimşek O. The effect of Aprotinin on extraneural scarring in peripheral nerve surgery. *Acta Neurochir* 1998; 140: 1303–07.
21. Ikeda K, Yamauchi D, Osamura N. Hyaluronic acid prevents peripheral nerve adhesion. *Br J Plast Surg* 2003; 56: 342–7.
22. Ozgenel GY. Effects of hyaluronic acid on peripheral nerve scarring and regeneration in rats. *Microsurg* 2003; 23: 575–81.
23. 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.
24. 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.
25. Özay R, Bekar A, Kocaeli H. Citicoline improves functional recovery, promotes nerve regeneration, and reduces postoperative scarring after peripheral nerve surgery in rats. *Surg Neurol* 2007;68: 615–22.
26. Peterson J, Russel L, Andrus K. Reduction of extraneural scarring by ADCON–T/N after surgical intervention. *Neurosurg* 1996; 38: 976–84.
27. Yavuzer R, Ayhan S, Latifoğlu O. Turnover epineural sheath tube in primary repair of peripheral nerves. *Ann Plast Surg* 2002; 48: 392–400.
28. Görgülü A, Uzal C, Doganay L. The effect of low dose external beam radiation on extraneural scarring after peripheral nerve surgery in rats. *Neurosurg* 2003; 53: 1389–96.
29. Stanec S, Stanec Z. Reconstruction of upper–extremity peripheral nerve injuries with ePTFE conduits. *J Reconstr Microsurg* 1998; 14: 227–32.
30. Pitta MC, Wolford LM, Mehra P, et al. Use of Gore–Tex tubing as a conduit for inferior alveolar and lingual nerve repair: experience with 6 cases. *J Oral Maxillofac Surg* 2001; 59: 493–6.
31. Dahlin LB, Anagnostaki L, Lundborg G. Tissue response to silicone tubes used to repair human median and ulnar nerves. *Scand J Plast Reconstr Surg Hand Surg* 2001; 35: 29–34.
32. Dahlin LB, Lundborg G. Use of tubes in peripheral nerve repair. *Neurosurg Clin North Am* 2001; 12: 341–52.
33. Mackinnon SE, Dellon AL. Clinical nerve reconstruction with a bioabsorbable polyglycolic acid tube. *Plast Reconstr Surg* 1990; 85: 419–24.
34. Gabriela V, Analiz R. Macroporous condensed poly(tetra fluoro–ethylene). In vivo effect on adhesion formation and tissue integration. *J Biomed Mater Res A* 2007; 82:426–35.

35. Gabriela V, Peter H., Macroporous condensed poly(tetrafluoroethylene). In vivo inflammatory response and healing characteristics. *J Biomed Mater Res A* 2006; 76:234–42.
36. Klinge U, Klosterhalfen B, Müller M, et al. Foreign body reaction to meshes used for the repair of abdominal wall hernias. *Eur J Surg* 1999; 165: 665–73.
37. Stephen PD. Alloplastic implantation. In: Jeffrey W ed. *Plastic Surgery Secrets*. Philadelphia, Hanley & Belfus Inc. 1999: 28.
38. Yang S, Leong KF, Du Z, et al. The design of scaffolds for use in tissue engineering. Part I. Traditional factors. *Tissue Eng* 2001; 7: 679–89.
39. Miloro M, Macy JM, et al. Expanded polytetrafluoroethylene entubulation of the rabbit inferior alveolar nerve. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2000; 89: 292–8.
40. Vasconcelos BC, Gay Escoda C, Vasconcellos RJ, et al. Conduction velocity of the rabbit facial nerve: a noninvasive functional evaluation. *Pesqui Odontol Bras* 2003;17:126–31.
41. Majewski S, Chadzynska M: Effect of heparin, allantoin and cepae extract on the proliferation of keloid fibroblasts and other cell in vitro. Poster presentation MS–No 330/P16. *Weltkongress für Dermatologie* 1987; 17: 24–9.
42. Janick S, Sznitowska M. Effect of ointments for treating scars and keloids on metabolism of collagen in scars and healthy skin. *Eur. J. Pharm Biopharm* 1991; 37: 188–91
43. Beuth J, Hunzelmann N. Van Leendert R, et al. Safety and efficacy of local administration of contractubex to hypertrophic scars in comparison to corticosteroid treatment. Results of a multicenter, comparative epidemiological cohort study in Germany. *In Vivo*. 2006; 20:277–83
44. Janicki S, Sznitowska M, et al. Studies on the viscous–elastic properties of the skin in evaluating ointments to improve the elasticity of scars. *Przegl Dermatol* 1988;75:352–7.
45. Koliadenko VH, Stepanenko VI, Bardov PV. New approaches to the treatment and prophylaxis of the cicatrix formation. *Klin Khir*. 2001;2:24–7
46. Willital GH, Heine H. Efficacy of Contractubex gel in the treatment of fresh scars after thoracic surgery in children and adolescents. *Int J Clin Pharmacol Res* 1994;14:193–202.
47. Brue W, Dorsch W. *Allium cepa* L.(Onion): Chemistry, analysis and pharmacology. *Econ Med Plant Res* 1994;6: 115–47
48. Draelos ZD. The ability of onion extract gel to improve the cosmetic appearance of postsurgical scars. *J Cosmet Dermatol* 2008;7:101–4.
49. Jackson BA, Shelton AJ. Pilot study evaluating topical onion extract as treatment for postsurgical scars. *Dermatol Surg* 1999; 25:670–1.
50. Margraf HW, Covey TH Jr. A trial of silver–zinc–allantoin of leg ulcers. *Arch Surg* 1977;112:699–704.
51. Stozkowska W. Evaluation of cepan cream after 15 years of treatment of burn scars. *Przegl Lek* 2002;59:1028–30.

52. Stozkowska W, Raczynsk K. Efficiency ad application safety of cepan cream. Observation of a new indication. *Przegl Lek* 2008;65:241–3.
53. Arikan S, Adas G, Barut G. An evaluation of low molecular weight heparin and hyperbaric oxygen treatment in the prevention of intraabdominal adhesions and wound healing. *Am J Surg* 2005; 189: 155–60.
54. Chau CH, Shum YK, Chan YS. Heparan sulphates upregulate regeneration of transected sciatic nerve of adult guinea-pigs. *Europ J Neurosci* 1999; 11: 1914–26.
55. Saliba M. Heparin in treatment of burns. *Burns* 2001;27: 349–58.
56. Bain JR, Mackinnon SE, Hunter DA. Functional evaluation of complete sciatic, peroneal and posterior tibial nerve lesions in the rat. *Plast Reconstr Surg* 1989; 83: 129–36.
57. Hare GM, Evans PJ, Mackinnon SE. Walking track analysis: A long term assesment of peripheral nerve recovery. *Plast Reconstr Surg* 1992; 89: 251–8.
58. Varejao A, Meek M, Ferreira A. Functional evaluation of peripheral nerve regeneration in the rat: Walking track analysis. *J Neurosci Methods* 2001; 108: 1–9.
59. Brown C, Mackinnon S, Evans P. Self evaluation of walking track measurement using a sciatic function index. *Microsurg* 1989; 10: 226–8.
60. Lundborg G. Nerve regeneration and repair. *Acta Orthop Scand* 1987;58: 145–69.
61. Kanaya F, Firrell JC, Breidenbach CW. Sciatic function index, nerve conduction tests, muscle contraction and axon morphometry as indicators of regeneration. *Plast Reconstr Surg* 1996; 98: 1264–71.
62. Mackinnon S, Dellon A, O'Brein J. Changes in nerve fiber numbers distal to a nerve repair in the rat sciatic nerve model. *Muscle Nevre* 1991;14: 1116–9.
63. Rosen JM, Jewett DL. Physiologic methods of evaluating experimental nerve repair. In: Jewett DL, McCarol HR eds. *Nerve repair and regeneration, its clinical and experimental basis*. St Louis: Mosby Comp;1980: 150–62.
64. Zenzai K, Shibata M, Okado H. Newly formed axonal branches of rat sciatic neurons sprouting in the spinal cord after peripheral axotomy. *Scand J Plast Surg Hand Surg* 2004; 38: 1–6.
65. Koka R, Hadlock T. Quantification of functional recovery following rat sciatic nerve transection. *Exp Neurol* 2001;168: 192–5.
66. Stoll G, Müller W. Nerve injury, axonal degeneration and neural regeneration: basic insights. *Brain Pathol* 1999; 9: 313–25
67. Brunelli G, Brunelli F. Strategy and timing of peripheral nerve surgery. *Neurosurg Rev* 1990; 13: 95–102.
68. Lee SK, Wolfe SW. Peripheral nerve injury and repair. *J Am Acad Orthop Surg* 2000; 8: 243–52.
69. Abe Y, Doi K, Kawai S. An experimental model of peripheral nerve adhesions in rabbits. *Br J Plast Surg* 2005; 58: 533–40.

70. Smit X, Neck J, Hovius S. Reduction of neural adhesions by biodegradable autocrosslinked hyaluronic acid gel after injury of peripheral nerves: An experimental study. *J Neurosurg* 2004; 101: 648–52.
71. Himeda Y, Yanagi S, Kakema T. Adhesion prevention effect of a novel hyaluronic acid gel film in rats. *J Int Med Res* 2003; 31: 509–16.
72. Isla A, Martinez J, Perez L. A reservable antiadhesion barrier gel reduces the perineural adhesions in rats after anastomosis. *J Neurosurg Sci* 2003; 47: 195–9.
73. Meislin R, Wiseman D, Alexander H. A biomechanical study of tendon adhesion reduction using a biodegradable barrier in a rabbit model. *J Appl Biomater* 1990; 1: 13–9.
74. Al-Jaroudi D, Tulandi T. Adhesion prevention in gynecologic surgery. *Obstet Gynecol* 2004; 59: 360–7.
75. Fuminori K, John C, Warren C. Nerve conduction tests, muscle contraction and axon morphometry as indicators of regeneration. *Plast Reconstr Surg* 1996; 98: 1264–71.
76. Dam-Hieu P, Lacroix C, Said G. Reduction of postoperative perineural adhesions by hyaloglide gel: An experimental study in the rat sciatic nerve. *Neurosurg* 2005; 56: 425–33.
77. Diamond M, Linsky C, Decherney A. Synergistic effects of Interceed and heparin in reducing adhesion formation in the rabbit uterine horn model. *Fertil Steril* 1991; 55: 389–94.



## TEŞEKKÜR

Tez konumu belirleyerek her aŐamasında yol gÖsterici ve çözümleyici tavrıyla tam desteğini esirgemeyen, Plastik Rekonstrüktif ve Estetik Cerrahisi AD Başkanımız Prof. Dr. Ramazan Kahveci'ye, Uludağ Üniversitesi Deneysel Tıp Uygulama ve Araştırma Merkezi'nin tüm çalıŐanlarına; Histoloji ve Embriyoloji AD'dan Prof. Dr. İlkin avuŐoęlu'na, Fizyoloji AD'dan Doç. Dr. Behzat Noyan'a, Anatomi AD'dan Uzman Dr. İlker Kafa'ya, Biyoistatistik AD'dan ArŐ. Görv. Ender arkungöz'e en içten teşekkürlerimi sunarım.

## ÖZGEÇMİŞ

Dr. Ahmet Kahraman, 1971 yılında Rize’de doğdu. İlk ve orta öğrenimini İstanbul’da tamamladıktan sonra Kabataş Erkek Lisesinden 1988 yılında mezun oldu. Aynı yıl Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp fakültesinde Tıp eğitime başladı. Aynı Üniversitede Çocuk Cerrahisi Anabilim Dalında bir yıla yakın asistanlık yaptıktan sonra 2003 yılında Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Plastik, Rekonstrüktif ve Estetik Cerrahi Anabilim Dalı’nda ihtisasa başladı. Evli ve iki çocuk babasıdır.