



T. C.
BURSA ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
PLASTİK, REKONSTRÜKTİF VE ESTETİK CERRAHİ
ANABİLİM DALI

SIÇAN MODELİNDE BORİK ASİT VE STEROİDİN PERİNÖRAL ADEZYON VE
SKAR DOKUSU OLUŞUMUNA ETKİLERİ VE KIYASLANMASI

Dr. Erhan GÜNERİ

UZMANLIK TEZİ

BURSA – 2021



T. C.

BURSA ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
PLASTİK, REKONSTRÜKTİF VE ESTETİK CERRAHİ
ANABİLİM DALI

SIÇAN MODELİNDE BORİK ASİT VE STEROİDİN PERİNÖRAL ADEZYON VE
SKAR DOKUSU OLUŞUMUNA ETKİLERİ VE KIYASLANMASI

Dr. Erhan GÜNERİ

Danışman: Prof. Dr. Ramazan KAHVECİ

UZMANLIK TEZİ

BURSA – 2021

İÇİNDEKİLER

	Sayfa
ÖZET	iii
SUMMARY	iv
GİRİŞ	1
I. Periferik Sinir Sistemi	2
I. A. Embriyoloji	2
I. B. Histofizyoloji	3
I. C. Anatomi	3
II. Periferik Sinir Yaralanmalarının Sınıflandırılması	4
II. A. Seddon sınıflaması	5
II. B. Sunderland sınıflaması	5
III. Tedavi	7
III. A. Konservatif Tedavi	8
III. B. Cerrahi Tedavi	8
IV. BORİK ASİT	9
V. KORTİKOSTEROİDLER	13
V. A. Fizyolojik ve Farmakolojik Etkileri	14
GEREÇ VE YÖNTEM	15
I. Cerrahi İşlem	16
II. Deney Sonuçlarının Değerlendirilmesi	17
II. A. Makroskopik Değerlendirme	17
II. B. Histopatolojik Değerlendirme	18
II. C. İstatiksel Değerlendirme	20
BULGULAR	21

I. Makroskopik Bulgular	21
I. A. Cilt Kapanması	21
II. Histopatolojik Bulgular	22
II. A. Sinirde Rejenerasyon	22
II. B. İnflamasyon	23
II. C. Fibrozis	24
II. D. Vaskülarizasyon	24
II. E. Vakuolizasyon	25
TARTIŞMA VE SONUÇ	29
KAYNAKLAR	37
TEŞEKKÜR	43
ÖZGEÇMİŞ	44

ÖZET

Cerrahi sonrası meydana gelen epinöral ve ekstranöral skar dokusu oluşumu, periferik sinir cerrahisinin sonucunu olumsuz etkileyen en önemli faktörlerdendir. Cerrahi sonrası dönemde gelişen skar dokusu ve yapışıklıklar, sinirin aksı boyunca geçmeyen ağrıya ve fonksiyonel kayba neden olmaktadır. Epinöral skar dokusu oluşumunu engellemeye yönelik birçok cerrahi yöntem, farmakolojik ajan ve kimyasal madde kullanılmıştır, fakat klinik uygulamalarında memnun edici sonuçlar alınamamıştır.

Bu çalışmada, olgun sıçan modelinde sıçan siyatik sinirinde epinörektomi sonrasında borik asitin ve steroidin epinöral skar dokusu ve adezyon oluşumu üzerine kombine etkisinin araştırılması amaçlandı. Çalışmada, 32 adet Sprague-Dawley cinsi dişi sıçan kullanıldı. Cilt insizyonlarından sonra kontrol gurubu sağ ve diğer guruplar sol taraf olmak üzere siyatik sinir, dikkatli bir şekilde diseke edilip gluteal kaslardan uzaklaştırıldı. Her bir sinire 0,5 cm çevresel epinörektomi uygulandı. Kontrol gurubuna epinörektomi sonrasında hiçbir işlem uygulanmadı. Lokal borik asit gurubuna epinörektomi sonrasında % 3' lük borik asit solüsyonu hazırlanarak uygulandı. Sistemik borik asit gurubuna postoperatif erken dönemde 8 mg/ kg / gün borik asit herbir sıçan için hesaplanıp günlük ortalama içme suyu miktarları göz önünde bulundurularak içme sularına katıldı. Sistemik steroid gurubuna postoperatif erken dönemde 0,7 mg/ kg/ gün steroid (deksametazon) intraperitoneal uygulandı. Lokal borik asit dozu tek sefer epinörektomi sırasında uygulandı. Sistemik olarak uygulanan borik asit ve steroid postoperatif erken dönemde başlanarak 3 hafta süre ile uygulandı. Sıçanlar 3.hafta sonunda sakrifiye edilip makroskopik ve histopatolojik inceleme yapıldı.

Sonuç olarak çalışmada; lokal borik asitin sinir rejenerasyon, fibrosiz ve adezyonunu olumsuz yönde etkilediği istatistiksel olarak görülmüştür.

Anahtar kelimeler: Epinöral Skar Dokusu, Borik asit, Steroid, Sinir Adezyonu

SUMMARY

EFFECTS AND COMPARISON OF BORIC ACID AND STEROID ON PERINEURAL ADHESION AND SCAR TISSUE FORMATION IN A RAT MODEL

Epineural and extraneural scar tissue formation after surgery is one of the most important factors that negatively affect the outcome of peripheral nerve surgery. Scar tissue and adhesions that develop in the postoperative period cause pain that does not pass along the axis of the nerve and functional loss. Many surgical methods, pharmacological agents and chemicals have been used to prevent epineural scar tissue formation, but satisfactory results have not been obtained in clinical applications.

In this study, it was aimed to investigate the combined effect of boric acid and steroid on epineural scar tissue and adhesion formation after epineurectomy in rat sciatic nerve in a mature rat model. In the study, 32 Sprague-Dawley female rats were used. After the skin incisions, the sciatic nerve was carefully dissected and removed from the gluteal muscles, with the control group on the right side and the other groups on the left side 0.5 cm circumferential epineurectomy was applied to each nerve. No procedure was applied to the control group after epineurectomy. 3% boric acid solution was prepared and applied to the local boric acid group after epineurectomy. 8 mg / kg / day boric acid was calculated for each rat in the early postoperative period for the systemic boric acid group and the average daily drinking water amount was taken into consideration. 0.7 mg / kg of steroid (dexamethasone) was administered intraperitoneally to the systemic steroid group in the postoperative period. Local boric acid dose was administered once during epineurectomy. Systemically applied boric acid and steroid were started in the early postoperative period and applied for 3 weeks. Rats were sacrificed at the end of the 3rd week and macroscopic and histopathological examination was performed.

As a result in the study; it was found statistically that local boric acid negatively affected nerve regeneration, fibrosis and adhesion.

Keywords: Epineural Scar Tissue, Boric acid, Steroid, Nerve Adhesion

GİRİŞ

Periferik sinir sistemi, insanın içinde yaşadığı dış dünya ile santral sinir sistemi arasındaki iletişimi sağlayan organizmanın en uç noktasındaki yapılara kadar tüm bölgelerini birbirine bağlayan sinir sistemi bölümüdür. Periferik sinirler, medulla spinalis ön boynuzundaki motor nöronların, dorsal ganglionlardaki duyu köklerin ve sempatik ganglionlardaki sempatik nöronların bağ dokusuyla çevrili aksonal uzantılarından meydana gelen ve ulaştıkları hedef organa göre motor, duyu ya da otonomik fonksiyonları olan yapılardır (1,2). Dış ortamdan alınan inputlar periferik duyu sinirleri aracılığıyla beyine iletilir. Bu veriler değerlendirildikten sonra oluşturulacak yanıt için uyarı kaslara ve ilgili organa periferik motor sinirler aracılığıyla iletilir. Bu iletişimde meydana gelecek en ufak kesinti yaşam kalitesini ve fonksiyonunu kötü yönde etkileyecek problemlere sebep olur (3).

Periferik sinir hasarlarının travma, tümör invazyonu, tuzak nöropatiler ve uygulanan cerrahi işlemler gibi birçok farklı nedeni vardır. Yaralanmanın sebebi ne olursa olsun sinir hasarından sonraki dejeneratif değişiklikler aynıdır. Hücre düzeyinde aksonal hasarı takiben sinirin proksimal ve distal uçlarında, Schwann hücrelerinde ve inflamatuvar hücrelerin sayısında oluşan değişiklikler nörotrofik ve nörotropik mediatörler aracılığı ile meydana gelir (4). Periferik sinir aksonlarını kendi kendine onarma, elektriksel uyarının devamlılığını yeniden sağlama ve distal hedef organı yeniden uyarabilme kapasitesine sahip olmasına rağmen periferik sinir hasarına sebep olan çoğu durum periferik sinirin kendi kendini onarma kapasitesinin ötesine geçer. Böyle durumlarda mikrocerrahi tekniklerle onarım gerekli hale gelir (5-10).

İster primer olarak yapılsın, ister rekonstrüktif olarak yapılsın, periferik sinir cerrahisi sonrası; sinirin rejenerasyonunu ve klinik sonuçları etkileyen önemli etkenlerden biri de; kontrol dışı gelişen, tamir alanındaki skar oluşumdur. (11,12). Periferik sinir cerrahisi sonrasında oluşan epinöral skar, mekanik bir engel oluşturarak aksonların distalde uygun fasiküllere doğru ilerlemesini güçleştirir ve iletim bloğuna yol açar. (12,13). Ekstranöral skar

oluşumu ise sinirin komşu dokulara yapışmasına neden olarak, sinirin normal longitudinal kayma hareketini engeller (14-16).

Epinöral ve ektranöral skar oluşumunu azaltmak için çeşitli farmakolojik ajanlar kullanmıştır. Aprotinin, Adcon-T/N (bir karbonhidrat polimer jeli), cis- Hidroksiprolin (cis-hipro), östrojen-progesteron, metilprednizolon-asetat ve TGF- β "ya (transforming growth factor beta) karşı oluşturulmuş antikor bu farmakolojik ajanlardan bazılarıdır. Periferik sinir cerrahisinde skar oluşumunu azaltmak amacıyla kullanılacak olan farmakolojik ajanın; 1) ucuz ve kolay bulunabilir olması, 2) kullanıldığı dozda dokulara toksik etkisi olmaması, 3) etkisinin mümkün olduğunca bölgesel olması gerekmektedir (17-21).

Borik asit ile ilgili plastik cerrahi pratiğinde oldukça kısıtlı çalışmalar vardır. Literatürde borik asit ile ilgili plastik cerrahi alanında yara iyileşmesi üzerine yapılan çalışmalar mevcut olsa da sinir dış kılıfı olan epinöryum hasari sonrasında perinöral (sinir etrafı) skar dokusu ve adezyon üzerine yapılan klinik ve deysel çalışma yoktur. Bu çalışmada; sinir dış kılıfı olan epinöryum zedelenmesi sonrasında borik asit ve anti-inflamatuar etkisi kanıtlanmış olan steroidin (dexametazon) sinir çevresinde oluşan skar ve adezyon üzerine etkilerinin karşılaştırılması ve konservatif tedavi de borik asidin alternatif olarak uygulanabilmesi amaçlanmıştır.

I. Periferik Sinir Sistemi

I.A. Embriyoloji

Embriyolojik olarak periferik sinirler "ektoderm" tabakasından gelişir. Gestasyonun üçüncü ve dördüncü haftalarında noral krest hücreleri "noroektoderm"i oluştururlar ve bu yapı mezoderm icine göç eder. Burada dorsal kök gangliyonlarına, Schwann hücrelerine ve diğer noroblastik hücrelere dönüşürler. Spinal kord geliştikce, bazal plaktaki motor nöron aksonları mezodermal tabakadan gelişen kas dokusu içine dağılırlar. Dorsal kök gangliyonlarından da perifere doğru dağılım başlar. Fetal yaşamın yaklaşık dördüncü ayında Schwann hücreleri bu dağılan aksonların

miyelenizasyonuna başlarlar. Bazı motor nöronlarda ise bu myelinizasyon süreci doğum sonrası birinci yıla kadar uzayabilir (22).

I.B. Histofizyoloji

Periferik sinir, nöron ve Schwann hücrelerinden oluşur. Nöron; hücre gövdesi, akson ve dentritik yapılardan meydana gelir. Nöronların uzantıları olan aksonlar longitudinal uzanarak fasikülleri oluştururlar. Bir periferik sinir içinde ortalama 3-5 adet fasikül bulunur. Nöronlar uyarıları almak, iletmek, bazı hücrel aktiviteyi başlatmak, nörotransmitterleri ve diğer bilgi moleküllerini salgılamaktan sorumludurlar.

Schwann hücreleri akson boyunca birbiri ardına dizilerek miyelin kılıfı oluştururlar. Miyelinli liflerde aksonun etrafını miyelin ile örtülmesinde görev alırlar (23). Schwann hücreleri arasındaki boşuma Ranvier boşumu denilir. Elektriksel iletim bu boşumların üzerinde atlayarak iletim hızlanmasını sağlar. Miyelinsiz liflerde ise bu boşumlar olmadığı için elektriksel iletim hızı daha yavaştır(24-26).

I.C. Anatomi

Periferik sinirlerin transvers kesiti incelendiğinde siniri fasiküller halinde saran bağ dokusu yapılarının olduğu görülmektedir. Periferik siniri en dıştan saran yapıya epinöryum denir. Epinöryumun fasiküller içine uzanan kısmına interfasiküler epinöryum adı verilir. Bu tabaka yağ hücrelerinden zengindir ve siniri darbelerden korur. Ancak fibroblastlardan zengin bir tabaka olduğu için travma sonrası aşırı skar dokusu gelişimine yol açabilir ve bu durum sinirin hareketi ve iletimini azaltabilir. Perinöryum her bir fasikülü saran ince kollajen lifler içeren ve fibroblast kaynaklı poligonal hücrelerden oluşan tabakadır. Sinir gerilme kuvvetine karşı en fazla direnç gösteren tabakadır. Ayrıca kan-sinir bariyerinin olduğu tabaka olup sıkı kapiller bağlantıları vardır. En içte aksonların etrafını saran bağ dokusu tabakası ise endonöryum olarak isimlendirilir. Bu tabakada lenfatik kanal yoktur ve kollajen lifler uzunlamasına yerleşmiştir (27).

Periferik sinirler kan akımı bakımından zengindir (28). Segmental damarlar olarak arterler epinoryuma girerler. Burada bir pleksus oluşturduktan sonra perinoral pleksus oluşturmak amacı ile devam ederler. Perinoral damarlar endonoryuma girmeden oblik longitudinal uzun bir seyir izlerler. Bu seyir sırasında endonöral basınç artışına hassastırlar (29). Endonöral ağ ise arterioller, kapiller ve venüllerden oluşur. Bu seyir tüm fasikul boyunca devam eder. Endonöryum içinde lenfatikler yoktur. Longitudinal vasküler pleksuslar arasında bağlantılar vardır ve bağlantıların varlığının avantajı, sinirin yatağından mobilizasyonuna toleransı artırır (30). Ancak halen geniş sinir disseksiyonunun ve mobilizasyonunun sinir rejenerasyonunun üzerine etkileri açıkca tanımlanmamıştır.

II. Periferik Sinir Yaralanmalarının Sınıflandırılması

Periferik sinir lezyonlarının sınıflandırılmaları, sinir liflerinde ve trunkuslarda olan yapısal veya fonksiyonel değişikliklere göre değerlendirilebilir. Mekanik iletim bloğunda kompresyon gibi lokal intranöral mikrosirkülasyon bloğu varsa metabolik (fizyolojik) iletim bloğundan söz edilir. Bu durumda yapısal olarak sinir sağlam olsa bile impuls iletiminde sorun oluşur. Beslenmemeye bağlı bir iletim bozukluğu olan metabolik iletim bozukluğu, kompresyonun kaldırılması halinde hemen geri döner. Uzun süren iskemilerde geri dönüş, iskemik kalma zamanına bağlıdır. Altı-sekiz saat iskemi sinir liflerinin geri dönüşsüz hasarı için kritik bir zamandır (31). Sinir hasarlarını sınıflandırmanın önemi; sinir hasarının prognozunu belirlemek ve ona yönelik tedavi planının seçilmesinde önem arz etmektedir (4).

Periferik sinir yaralanmalarının sınıflandırılması üzerine ilk çalışmalar 1941 yılında Cohen tarafından yapılmıştır. Daha sonra Seddon tarafından sinir yaralanmaları nöropraksi, aksonotmezis ve nörotmezis olarak üç gruba ayrılmıştır. Sunderland bu sınıflamaların yetersiz olduğunu belirterek sinir yaralanmalarını daha kapsamlı olarak 5 gruba ayırmıştır. Mackinnon ve Dellon bu sınıflamaya daha sonra 6. derece yaralanmayı eklemiştir

(5,13,32,33). Seddon ve Sunderland tarafından geliştirilen sınıflandırma günümüzde yaygın olarak kullanılmaktadır.

II. A.Seddon sınıflaması

Nöropraksi: Anatomik bütünlük ve aksonal devamlılık korunmuştur, fakat geçici ileti bloğu oluşmuştur. Yaralanmanın en basit şeklidir. Genellikle kompresyon veya traksiyon yaralanmaları ile oluşur. Ortalama 6-8 haftada tam olarak iyileşir.

Aksonotmezis: Schwann hücreleri bazal membranı, endonöryum, perinöryum ve epinöryum sağlamdır. Akson devamlılığında bir kesinti vardır. Wallerian dejenerasyon ile sonuçlanır. Rejenerasyon sağlam proksimal sinir ucundan başlar ve yaklaşık olarak 1-2 mm/gün hızında distale ilerler. Bu sürede uyarılmayan kaslarda denervasyon atrofi gelişebilir.

Nörotmezis: Çevre bağ doku kılıfının da tamamen zarar gördüğü ciddi yaralanmalardır. Endonöryum, perinöryum ve epinöryum yaralanabilir. Lezyon distalinde denervasyona bağlı tüm işlevlerde kayıp izlenir. Etyolojik faktör tam kesi olabileceği gibi, iletimi engelleyen ya da siniri infiltre eden bir tümör veya skar dokusu da olabilir. Cerrahi onarım şarttır.

II. B.Sunderland sınıflaması

Sunderland, 1951 yılında Seddon'un yaptığı sınıflamayı özellikle aksonotmezis evresini histolojik olarak daha detaylandırarak yeniden tanımlamıştır (33) (Tablo 1).

Tablo 1: Periferik Sinir Yaralanma Sınıflaması

Seddon Sınıflaması	Sunderland Sınıflaması	Patofizyoloji
Nöropraksi	Tip 1	Genellikle kompresyona bağlı lokal miyelin hasarı
Aksonotmesis	Tip 2	Akson devamlılığı yok; endo-peri-epinöryum intakt
Aksonotmesis	Tip 3	Akson ve endonöryum devamlılığı yok; peri ve epinöryum intakt
Aksonotmesis	Tip 4	Akson, endo ve perinöryum devamlılığı yok; epinöryum intakt
Nörotmesis	Tip 5	Sinirin devamlılığında total kayıp

1. Derece Yaralanmalar: Seddon sınıflamasındaki nöropraksi tipi hasara eşdeğerdır. Akson ve sinir kılıf yapıları sağlamdır; ancak travma alanındaki sinir segmentinde iletim kaybı ve lokal demiyelinizasyon vardır. Wallerian dejenerasyon meydana gelmez, spontan iyileşir (34,35).

2. Derece Yaralanmalar: Seddon sınıflamasında aksonotimezise eşdeğer olarak kabul edilmiştir. Sinir kılıf yapıları sağlamdır; ancak akson bütünlüğü kesintiye uğramıştır. Distal segmentte Wallerian dejenerasyon gelişir. Schwann hücre bazal membranı ve endonöral kılıf sağlam olduğu için prognoz iyidir ve spontan iyileşir (34-36).

3. Derece Yaralanmalar: Seddon sınıflamasındaki aksonotimezis ve nörotimezisin bir karışımı olarak kabul edilir. Bu tip yaralanmalarda epinöryum ve perinöryum sağlamdır, ancak Schwann hücre kılıfı, endonöryum ve akson devamlılığı bozulmuştur. Endonöryumdaki hasarın derecesine bağlı olarak iyileşme oluşabilir. Akson distalinde Wallerian dejenerasyon meydana gelir. Endonöryum ve Schwann hücre kılıfı hasar gördüğü için iyileşme tam olmaz (34,35).

4. Derece Yaralanmalar: Sinirin epinörium dışındaki tüm tabakalarının devamlılığı bozulmuştur. Fiziksel olarak sinir bütünlüğü devam etmekle birlikte, oluşacak skar dokusunun yaratacağı blok sinir rejenerasyonunu engeller ve hasar bölgesinde nöroma oluşumuna neden olur. Spontan iyileşme görülebilmemesine karşın oldukça nadir olduğu için cerrahi onarım önerilir. Bu tip hasarlanmada, hasarlı kısmın eksize edilerek sinir uçlarının cerrahi olarak uç uca suture edilmeleri gerekir (8,86). Tinel bulgusu hasar bölgesinde mevcuttur, ancak rejenerasyon skar dokusu ile engellendiğinden distale ilerleyemez. Lezyon distalinde Wallerian dejenerasyon vardır. Bu tip hasar sıklıkla gerilim, traksiyon, ezilme, koter yaralanması veya sinire yapılan yanlış enjeksiyon sonucu meydana gelir (34).

5. Derece Yaralanmalar: Sinir tamamen kesintiye uğramaktadır, epinörium da dahil olmak üzere sinir devamlılığı tam olarak kaybolmuştur ve cerrahi onarım şarttır (5,38-40). Cerrahi onarım veya greftleme olmaksızın iyileşme mümkün değildir. Sıklıkla penetran travmalar ile meydana gelir (34,37). Bu tip yaralanmada hemen her zaman tamir bölgesinde, aksonal hedefte uygunsuzluk (misdirection) olduğu için aksonal rejenerasyonun prognozu iyi olmaz.

6. Derece Yaralanmalar: Mackinnon bu sınıflamaya 6. derece sinir hasarı şeklinde bir ekleme yaparak sınıflandırmayı modifiye etmiştir. Mikst tip sinir hasarı denen bu grupta, aynı sinir boyunca değişik seviyelerde ve farklı derecelerde sinir hasarları bir aradadır (41).

III. Tedavi

Tedavide amaç hastanın şikayetlerini mümkün olan en kısa zamanda ortadan kaldırmak olmalıdır. Konservatif ve cerrahi olmak üzere periferik sinir hasarlarının tedavisi ikiye ayrılır.

III. A. Konservatif Tedavi

Sinirin tuzaklanmasına sebep olan tekrarlayıcı hareketlerden kaçınılması, ekstremitelerin normal anatomik pozisyonda kullanılması ve ödemli durumlarda ödem azaltıcı tedavilerin düzenlenmesi konservatif tedavide yer alan yaklaşımlardır. Sinovyal hipertrofi durumlarında lokal anti-inflamatuvar ilaç tedavisi, steroid kullanılması, B6 vitamin takviyesi ve gerekirse atel kullanılması önerilir (42). Sinirde ileri derecede sıkışma varsa ve sinir bütünlüğü bozulmuşsa cerrahi tedavi esastır.

III. B. Cerrahi Tedavi

Yaralanmış periferik sinir onarımında sinirin fonksiyonel önemi, duyuşsal ve motor liflerinin oranı, fasiküllerin sayısı ve çapı, hasarlanmış epinöral dokunun miktarı, yaralanmanın tipi ve sinirin yaralanma derecesi önemli rol oynar. Periferik sinirin tam kat kesilerinin onarımında en ideal cerrahi teknik uç-uca onarım şeklidir (43).

Periferik sinirin tam kat kesilerinin onarımında uç-uca onarım şekli en ideal cerrahi yöntemdir (43). Bunu ilk kez 1873'te Hueter epinöral dikiş tekniğı ile tanımlamıştır (45). Eğer periferik sinirde defekt mevcut ise literatürde bunun için birçok yöntemin kullanılmış olduğunu görmekteyiz. Bunlar içerisinde otojen sinir grefti ile onarım, vaskülarize sinir grefti ile onarım, otojen ven grefti ile onarım, sentetik tüplerin kullanımı, uç yan anastomozlar gibi pek çok teknik tanımlanmıştır (42,43). Uç-uca sinir onarımının yapılamadığı durumlarda en sık kullanılan yöntem sinir grefti ile onarımdır (44).

Periferik sinirin vücuttaki seyri sırasında herhangi bir yerde sıkışmasına bağılı patolojilerde (karpal ve kübital tünel sendromu gibi) öncelikle konservatif tedavi uygulanmalıdır. Şikayetlerinde klinik ve/veya elektrofizyolojik gerileme olmayan hastalarda cerrahi tedavi uygulanır. Tuzaklanan sinirin serbestleştirilmesinde cerrahi tedavinin amacı; yeni yol veya yatak oluşturulması, sıkışmaya neden olan dokuların eksizyonu ve sinir bütünlüğünün yeniden oluşturulmasıdır. Bazı olgularda; sinirin sıkıştığı noktadaki epinöryumunda dejeneratif değışikliklerin başlamış olduğu görülebilir. Böyle durumlarda epinörotomi veya epinörektomi gerekebilir (46).

Hangi yöntem kullanılırsa kullanılsın onarım alanında skar dokusu gelişmektedir ve cerrahi sonrası gelişen intranöral ve ekstranöral fibrozis ve yapışıklıkların önlenmesi, önemli bir problem olarak karşımıza çıkmaktadır. Epinöral skar oluşumu dikiş hattında aksonal büyümeyi engelleyen mekanik bir bariyer etkisi oluşturur. Ekstranöral skar oluşumu ise sinirlerin komşu dokulara yapışmasına neden olarak sinirin hareket kabiliyetini azaltır. Bu da sinirin vasküler pedikülünde vazospazma ve gerginliğe bağlı yaralanmalara neden olmaktadır. Böylece sinirde iskemik değişiklikler ve geri dönüşümsüz hasarlanmalar oluşmaktadır. Skar dokusu oluşumu normal yara iyileşmesi sürecinin bir parçasıdır ve sinir onarımının başarısı skar oluşumunun kontrol altında tutulmasına bağlıdır (47,48).

Cerrahi sonrası rehabilitasyon programlarının ve ameliyat tekniklerindeki gelişmelere rağmen cerrahi sonrası oluşan fibrozis ve yapışıklıkların önlenmesi hala önemli bir sorun olarak önümüze çıkmaktadır. Postoperatif fibrozis ve yapışıklıkların önlenmesini amaçlayan birçok teknik ve yöntem kullanılmıştır. Epinöral skar dokusunu azaltmak ve sinirlerin rejenerasyonunu hızlandırmak için hasarlanan sinirin etrafının ven grefti, fasya veya sentetik materyaller ile sarılması gibi yöntemler kullanılmıştır (30, 49). Ayrıca yaralanmış sinir bölgesine lokal olarak anti-transforming growth faktör-beta antikor (50), aprotinin (17), hyalüronik asit (50,51), insan amnion sıvısı (50), ve 5-fluorourasil (52) gibi maddelerin uygulandığı ve olumlu sonuçlar alındığı bazı çalışmalar da mevcuttur.

IV. BORİK ASİT

Bor, atom numarası 5, atomik kütlesi 10.811 g/mol, periyodik tabloda grup 13'te bulunan biyolojik etkisi henüz tam anlamıyla aydınlatılmamış bir metaloiddir (53). Bor doğada elemental bir formda mevcut değildir, organizmalardaki borun fizyolojik olarak önemli formları olan sodyum ve oksijen içeren organoboron kompleksleri şeklinde bulunur (54). Bor, hidrojen, karbon, azot veya oksijene kıyasla daha nadir bulunmasına rağmen, doğada yaygındır ve doğal olarak kayalarda, toprakta ve suda bulunur (55,56). Biyolojik sistemlerde B-O veya B-N bağları içeren organoboron kompleksleri

önemlidir. Bu organoboron kompleksleri, bitki, hayvan ve insan dokularında oluşturulur. Bir organizmada borun yaklaşık % 96'sı elektriksel yük olarak nötr $B(OH)_3$ formunda ve az miktarda anyonik $B(OH)_4$ formunda bulunur (53,54,57). Borik asit, 9.25 pKa'ya sahip zayıf bir Lewis asididir (Şekil - 1).



Şekil - 1: Borik asit (H_3BO_3) toz

Bu pKa değeri, bor ligandları ile kovalent bağlar oluşturduğunda düşer ve negatif yüklü tetrahedral borat anyonik $B(OH)_4$ olur (58,59). Hem borik asit hem de borat, riboflavin, adenosinmonofosfat, piridoksin, pirimidin nükleotitler, askorbik asit ve riboz gibi beş karbonlu şeker molekülleri gibi bitişik sis-hidroksil grupları içeren biyomoleküller ile tersine etkileşimler oluşturur. Borate ayrıca hayvanlarda NAD^+ 'ya bağlanır ve fonksiyonlarını etkiler. Bu tür bir ilişki borik asidin biyolojik etkilerinden sorumlu olabilir (60,61). Borik asit ve borun sodyum tuzları (boraks, sodyum tetraborat) antiseptikler, sabun ve deterjanlar gibi temizlik maddeleri, koruyucu maddeler, gübreler, böcek öldürücüler ve herbisitlerin yapımında yaygın olarak kullanılır. Dünyadaki başlıca bor yatakları Türkiye ve ABD'de olup Arjantin, Şili, Rusya, Çin, Peru, Mısır, Irak, Libya, Fas ve Suriye' de de bulunmaktadır (62).

Bor ve bileşiklerinin bir süredir insanların metabolizması için faydalı olduğu bilinmektedir. İnsan için borun esansiyel element olarak bildirilmemesine karşılık DSÖ tarafından büyük olasılıkla esansiyel olduğu

düşünülmektedir. Steroid hormon metabolizması, sağlıklı kemik gelişimi ve hücre zarı devamlılığında rol oynar. İnsanlar günlük yaşamlarında bor içeren birçok ürünü tüketir; günde 1–7 mg bor diyetle alınabilir. Sebze, meyve, kuruyemiş ve yan ürünlerinde bol miktarda bulunur. Sağlıklı insanlarda bor seviyeleri 15 ila 80µg / kg arasında değişmektedir (63). Bor, gastrointestinal sistemden tamamen emilir ve vücutta borik asit olarak bulunur. Hayvanlarda bor, karbonhidrat, mineral metabolizması, enerji tüketimi, birkaç enzim aktivitesinin düzenlenmesi ve embriyonik gelişim gibi çeşitli mekanizmaları etkiler. Bor yoksunluğu, kurbağalar, zebra balığı, sıçan ve fareler dahil organizmalarda üremeyi ve gelişmeyi etkiler (64,65). Boronun bazı eklem şişliği ile giden inflamatuvar hastalıklardaki inflamatuvar cevapta spesifik bazı enzim aktivitelerini baskılayarak rol aldığı bilinmektedir. Pentoz fosfat yolunu oluşturan 6-fosfoglukonat, bor ile kompleks oluşturur ve daha sonra aynı yolda 6 fosfoglukonat dehidrojenaz enzimini inhibe eder. Pentoz fosfat yolu, fagositlerin, reaktif oksijen türlerinin üretimi nedeniyle daha fazla oksijene ihtiyaç duyduğu respiratory burst mekanizmasında rol oynar. Bu nedenle, lökositlerdeki reaktif oksijen türlerinin üretiminin 6-fosfoglukonat dehidrojenaz üzerindeki borun inhibe edici etkileriyle azaltılabileceği ve böylece artritik semptomların rahatlatılabileceği varsayılmaktadır (66). Ayrıca, reaktif oksijen türlerini (ROS) tahrip edebilecek antioksidan savunma mekanizmalarını indükleyerek oluşan borun sınırlandırıcı etkilerini öne süren çalışmalar da vardır (67). Doğal (yani sodyum borat) ve sentetik (yani, peptid boronik asit) bor bileşiklerinin, kimotripsin, katepsin G, elastaz gibi serin proteazları *in vitro* geri dönüşümlü bir şekilde inhibe ettiği gösterilmiştir (66,68). Koagülasyon sistemindeki serin proteazların, inhibisyonu inflamatuvar cevaptaki boronun başka bir etki mekanizması olarak düşünülmektedir (69). Prostaglandinler, lökotrienler ve tromboksanlar, inflamatuvar cevaba katılır ve bu bileşenler için lipoksijenaz gereklidir. Bu enzim kültürlenmiş insan lökositlerinde bor tarafından inhibe edilir (66). Borun ayrıca elastaz, tripsin benzeri enzimler ve kollajenaz gibi bazı enzimlerin aktivitelerini doğrudan etkileyerek hücre dışı matriksi düzenlediği gösterilmiştir. Ayrıca fibroblastlarda TNF-α salınımını indükler (70). Borik asitin insan fibroblast kültüründe ve civciv embriyo

kıkırdak kültüründe proteoglikanların kollajen ve diğer proteinlerin salınımını arttırdığı gösterilmiştir. Farklı boron türevleri ile karşılaştırıldığında borik asit kıkırdak dokuda proteoglikan salınımını en fazla arttıran boron türevidir (71). Kollajen tip I (COL I), osteopontin (OPN), osteokalsin (OCN), kemik sialoprotein (BSP) gibi bazı kemik dokusuyla ilişkili hücre dışı matriks proteinlerinin gen ekspresyon seviyeleri, bor tedavisi ile artar (72,73). Borun hücre dışı matriks üzerindeki etkisiyle borun ayrıca yara iyileşmesini de iyileştirebileceği öne sürülmüştür (74). Borik asit solüsyonun yara dokusunda granülasyonu ve anjiogenezini arttırdığı yıllardır bilinmektedir fakat iyileşme mekanizması henüz tam olarak anlaşılamamıştır. Doku iyileşmesi, çeşitli hücre tiplerinin yanı sıra bir büyüme faktörü ve sitokin ağı içeren karmaşık bir süreçtir. Bu süreçte hücre dışı matriks hücrelerin çoğalmasını, farklılaşmasını, yapışmasını, göçünü düzenleyerek ve büyüme faktörleri için rezervuar işlevi görerek önemli bir rol oynar. Çalışmalardan birinde, bor içeren antimikrobiyal bir hidrojelin in vitro yanık yarası iyileşmesinde başarılı olduğu bildirildi (53,54,75). Postmenopozal kadınlarla yapılan bir araştırma, daha fazla bor alımının daha fazla plazma östrojen ve testosteron seviyelerine ve daha az kalsiyum atılımına neden olduğunu göstermiştir. Menopoz sonrası dönemde, azalmış östrojen seviyeleri nedeniyle kadınlarda kemik kaybı gözlenmektedir. Gallardo-Williams, diyetteki bor artışının plazma 17 β -estradiol ve testosteron düzeylerinin artmasına ve idrarda kalsiyum atılımına neden olduğunu belirtmiştir (76). Bor bitkilerin solunum işlevlerinde karbonhidratların taşınması ve kullanılması aşamalarında görev alan esansiyel bir elementtir. Aynı zamanda proton ve iyon transpotunda görev aldığı gösterilmiştir. Ayrıca, kalsiyum ve kemiklerin metabolizmasında rol oynar ve hayvanlarda ve insanlarda steroid hormonlarının sentezini ve salınımını modüle eder (56-57). Hunt ve ark. bor eksikliğinin civcivlerde zayıf büyüme ve bacak anormalliklerine yol açtığını göstermiştir (77). Borik asidin insan prostat kanseri hücreleri üzerindeki olumlu etkilerini gösteren birçok deneysel ve epidemiyolojik çalışma vardır (78). Ayrıca diyetle bor alımının kadınlarda akciğer ve meme kanseri risklerini azalttığına dair kanıtlar var (79). Aflatoksinler, Aspergillus tarafından üretilir. Yiyecek ürünleri

kirletebilirler ve tüketildiklerinde bazılarının hayvanlar ve insanlar üzerinde kanserojen etkileri vardır. Borik asidin, Aflatoksin B1'in neden olduğu oksidatif hasara karşı DNA için koruyucu bir ajan olarak potansiyele sahip olduğu öngörülmektedir (80).

İnsanda bor zehirlenmesi için sınırlı sayıda vaka vardır. İnsanların yüksek seviyelerde borik aside oral maruz kaldığı vakaların %90'ı asemptomatik seyretmiştir. Literatürde iki infant tarafından oral bor alımı sonrası birkaç hafta boyunca anemi, nöbetler, eritem ve saç dökülmesi bildirilmiştir. Literatürdeki bir başka vakada iki fincan borik asit tozu içen orta yaştaki bir erkek, kalp problemleri nedeniyle alımının üçüncü gününde öldü. Kan bor seviyesi 52 saat sonra 42 mg / dL olarak tespit edilmiştir. Bununla birlikte, ≥ 84 mg bor / kg' ye maruz kalan çocuklarda ve erişkinlerde gastrointestinal, kardiyovasküler, hepatik, böbrek ve merkezi sinir sistemi etkileri, dermatit, eritem ve ölüm gözlenmiştir. Bora kronik maruz kalma nörolojik etkiler, böbrek hasarı, diyare, anoreksi, kilo kaybı ve testis atrofisine neden olur. Yetişkinler için akut borik asit yutulması 15 ila 20 g arasında değişen dozlarda ve en az 1000 mg / ml serum konsantrasyonları öldürücü olarak kabul edilir (81-83).

V. KORTİKOSTEROİDLER

Kortikosteroidler antienflamatuvar, antialerjik ve immünsüpresif etkileri nedeniyle sık kullanılan, adrenal korteksten salgılanan, steroid yapılı hormonlar ve sentezle elde edilen aynı yapıdaki analoglardır (84). Kortikosteroidlerin salınımını adrenokortikotropik hormon (ACTH) düzenlemektedir (85).

Sistemik kortikosteroidler gastrointestinal sistemden tam emilmektedir. Maksimum kan düzeyine 2-8 saatte ulaşırlar. Plazmada yarılanma ömürleri 90-180 dakikadır. Karaciğerde metabolize edilir ve böbrekten atılırlar. Rifampin ve fenobarbital gibi karaciğerde mikrozomal enzimleri indükleyen ilaçlarla inaktivasyonları artmakta ve etkinlikleri azalmaktadır. Kortikosteroidler, stresin indüklediği proteinler grubuna giren ısı şok proteini 90 ile birleşik halde bulunan sitoplazma içindeki glukokortikoid reseptörüne bağlanmaktadır. Reseptör aktivasyonu ile ısı şok proteini 90 ayrılır ve

hücre çekirdeğinde özel DNA sekansları ile etkileşir. Enzim ve proteinleri kodlayan mRNA üretimi ve hormonal etkiler oluşur (86).

V.A. Fizyolojik ve Farmakolojik Etkileri

Glikoz metabolizması: Kortikosteroidler insüline zıt etki oluşturmaktadırlar. Transaminazları indükleyerek, protein sentezini engelleyerek ve proteolizi artırarak glikoneojenezi artırır. Yağ dokusu hücrelerine glikoz girişini azaltmaktadırlar. Glikojen sentetazı uyararak karaciğerde glikojen üretimi ve depolanmasını artırmaktadırlar (85,86).

Protein Metabolizması: Kortikosteroidler karaciğer dışındaki dokularda protein sentezini engeller ve çizgili kas ve bağ dokuda protein yıkımını artırır. Çizgili kas ve karaciğer dışı dokulara aminoasit girişini engellemektedirler. Üre ve amonyak oluşumunu ve idrarla azot kaybını artırmaktadırlar (86).

Lipid Metabolizması: Lipolizi artırmaktadırlar. Yüksek dozlarda, insülin düzeyini ve iştahı artırarak lipogenik etki yaparlar. Yağın vücutta dağılımını değiştirmektedirler (86).

Antienflamatuvar Etki: Yangıyı baskılar ve yangının makroskopik ve histolojik belirtilerini önler. İntegrin ve adhezyon molekülleri yoluyla yangı hücrelerinin damar dışına göçünü engeller. Akut faz reaktanları, komplemanlar ve sitokinlerin (IL-1, IL2, IL-3, IL-6, INF- γ , GM-CSF, TNF- α) sentezini engeller. Makrofaj migrasyon inhibitörü yoluyla makrofajların yangı alanında birikmesini önler. Lipokortin-1 aracılığıyla trombosit aktive edici faktörün sentez ve etkisini engeller. Yangı hücrelerinin, yangı alanına gelebilmelerini sağlayan fibrinolizi azaltırlar ve lizozom zarlarını sabitleyebilirler. Fosfolipaz A2 enzimini engelleyerek eikozonoid oluşumunu azaltmaktadırlar (85-87).

Hematopoetik Sistem: Hemoglobin, eritrosit, polimorfonükleer lökosit ve trombositin kemik iliği ve kandaki düzeyini artırmaktadırlar (86).

Santral Sinir Sistemi: Kortikosteroidler öfori, iştah artması, davranış değişiklikleri, uykusuzluk, huzursuzluk, psikoz aktivasyonu ve depresyon yapabilir ve konvulziyon eşiğini düşürebilirler. GABA'erjik aşırımı

güçlendirerek anksiyolitik ve antiepileptik etki yaparlar. Endotel hücrelerinin aralarının açılmasını önleyerek beyin ödemi azalmaktadırlar (86).

Böbrekler: Toplayıcı kanal hücrelerinin aldosteron reseptörlerini aktive ederek sodyum (Na) ve su emilimini, potasyum (K) ve hidrojen kaybını artırır. Ödem ve hipokalemik alkaloz yaparlar. Serbest su temizlenmesi ve vücut su dengesi düzenlenmesinde rol oynarlar. Kortizol yetersizliğinde glomerüler filtrasyon hızı düşer ve antidiüretik hormon salgılanması artar; böbreklerden su atma kapasitesi düşer ve hemodilüsyon gelişir. Kortikosteroidler, Ca ve ürik asit atılımını artırır (85,86).

Kardiovasküler Sistem: Su ve tuz tutucu etkisine bağlı olarak hipertansiyon gelişebilmektedir. Kortikosteroidler damar düz kası ve myokardın adrenerjik sinir uyarımına ve damarların adrenal ve anjiyotensine verdiği cevabı artırır. Kalp debisini ve damar tonusunu artırır. Endotoksin şokunda damar bozukluklarını ortadan kaldırır (86,87).

Kemikler ve kalsiyum metabolizması: Vitamin D tersi etkileri vardır. Kalsiyumun barsaktan emilimini azaltıp böbreklerden atılımını artırarak paratiroid hormon (PTH) salgılamada ikincil artış yaparlar. Böbrekte fosfatların tübüler geri emilimini azaltarak fosfatüri yaparlar. Kemiklerde protein matriksin sentezini engeller. Osteoblastik etkinliği azaltıp osteoklastik etkinliği artırır. Osteopeniye yol açmaktadırlar (84,86,87).

Büyümenin inhibisyonu: Uzun süre kullanımda epifizyal kıkırdağın metabolizmasını bozarak büyümeyi yavaşlatır. Günaşırı uygulama, büyüme üzerindeki baskılayıcı etkiyi hafifletmektedir (86).

ACTH baskılanması ve korteks atrofi. Kortikosteroidler ACTH salgılanmasını azaltarak, uzun süre kullanımda adrenal korteks atrofi oluşturmaktadırlar. Bunu önlemek için günaşırı, düşük dozda ve ACTH salgısının en çok uyarıldığı sabah verilmelidir (85,86).

Endokrin Sistem: Gonadotropin ve tiroid stimüle edici hormon salgılamasını baskılar ve tiroksinin triiyodotironine dönüşümünü azaltır (86).

Diğer etkileri: Ciltte atrofi, göz içi basınç artışı ve katarakt oluşturabilirler (84,86).

GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmaya Bursa Uludağ Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu (HAYDEK)'nin 05.05.2020 tarihli ve 2020 - 05/09 no'lu kararı ile başlandı. Çalışmada 32 adet, 250-300 gr ağırlığında, 3 aylık dişi Sprague-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. Deneklerin bir haftalık gözlemi takiben sağlıklı olduklarına kanaat getirildi. Sıçanlar rastgele seçilerek 8'erli guruplar halinde 4 gruba ayrıldı. Cilt insizyonlarından sonra kontrol gurubunun sağ siyatik siniri, lokal olarak uygulanan borik asit, sistemik olarak uygulanan borik asit ve sistemik olarak uygulanan steroid guruplarının sol siyatik sinirleri dikkatli bir şekilde diseke edilip gluteal kaslardan uzaklaştırıldı. Her bir sinire 0,5 cm çevresel epinörektomi uygulandı. Kontrol gurubuna herhangi bir işlem yapılmadı. Diğer guruplardaki sıçanların sol siyatik sinirlerine 0,5 cm çevresel epinörektomi uygulandı. Lokal borik asit gurubuna epinörektomi sonrasında % 3' lük borik asit solüsyonu hazırlanarak uygulandı. Sistemik borik asit gurubuna postoperatif erken dönemde 8 mg/ kg / gün borik asit herbir sıçan için hesaplanıp günlük ortalama içme suyu miktarları göz önünde bulundurularak içme sularına katıldı. Sistemik steroid gurubuna postoperatif erken dönemde 0,7 mg/kg gün steroid (deksametazon) intraperitoneal uygulandı. Lokal borik asit dozu tek sefer epinörektomi sırasında uygulandı. Sistemik olarak uygulanan borik asit ve steroid postoperatif erken dönemde başlanarak 3 hafta süre ile uygulandı. Sıçanlar 3.hafta sonunda sakrifiye edilip makroskopik ve histopatolojik inceleme yapıldı.

Anestezi için sevofluran (Sojourn, Piramal) 250 ml inhaler olarak uygulandı. Sıçanlar aynı maddenin yüksek doz kullanımı ile sakrifiye edildi.

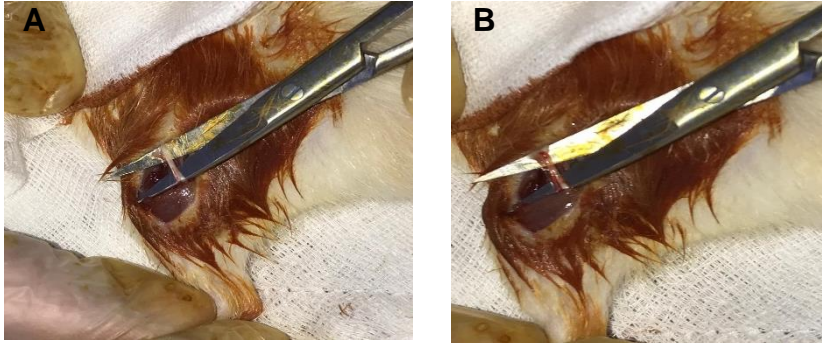
I. Cerrahi İşlem

Genel anesteziyi takiben denekler pron pozisyonda yatırıldı. Her bir gluteal bölge % 10 'luk povidon-iyot ile sterilizasyonu sağlandı (Şekil-2). Longitudinal cilt insizyonunu takiben gluteus maksimus ve biceps femoris kasları arasından girilerek künt disseksiyon ile siyatik sinire ulaşıldı. Siyatik

sinirde, siyatik çentik ve bifurkasyon arasındaki segmentin disseksiyonunu takiben ortalama 0,5 cm'lik segmentte çevresel epinörektomi yapıldı (Şekil-3). Kontrol gurubundaki siyatik sinire herhangi bir girişim uygulanmadı. Lokal borik asit gurubundaki siyatik sinire % 3' lük borik asit solüsyonu uygulandı. Sonrasında kas ve fasya 5/0 yuvarlak poliglaktik asit (Vicryl) ile cilt ise 5/0 yuvarlak propilen (Prolene) ile kapatıldı. Tüm cerrahi işlemler aynı cerrah tarafından x4.5 büyütme lup ile mikrocerrahi aletleri kullanılarak yapıldı.



Şekil - 2: Gluteal bölgenin operasyon için hazırlanması.



Şekil-3: A. Sıçan siyatik siniri. B. Siyatik sinirin 0,5 cm'lik epinörektomi yapıldıktan sonraki görüntüsü.

II. Deney Sonuçlarının Değerlendirilmesi

Sıçanlar 3.hafta sonunda sakrifiye edilip makroskobik ve histopatolojik incelemeye gönderildi.

II. A. Makroskobik Değerlendirme

Sıçanlar sakrifiye edildikten sonra eski insizyon alanları tekrar açılarak siyatik çentikten bifurkasyona kadar olan sinir segmenti açığa çıkarıldı. Cilt ve kas fasyasının bütünlüğü, çevre dokuya sinirin yapışıklılığı ve sinirin çevre

dokudan ayrılabilirliği Peterson'un tarif ettiği evrelendirme şemasına göre değerlendirildi (Tablo-2).

Tablo-2: Peterson'nun sayısal evrelendirme tablosu (18).

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

II. B. Histopatolojik Değerlendirme

Sıçanlar 3 hafta sonunda sakrifiye edildi. Eski kesi yerlerinden insizyon yapılarak siyatik sinire ulaşıldı. Siyatik çentikten popliteal fossaya kadar olan sinir segmenti etraf dokudan fazla disseke edilmeden etrafındaki kas yapısıyla birlikte blok halinde çıkarıldı. Deneklerden çıkarılan sağ (kontrol gurubu) ve sol (deney gurupları) siyatik sinir dokuları %10'luk formalin ile fikse edildikten sonra rutin doku takibine alınarak parafin blok haline getirildi. Parafin bloklardan 5 µm kalınlığında alınan kesitler, genel morfolojik değerlendirme için Hematoksilen-Eozin (H&E) ile ve fibrozis değerlendirmesi için Masson Trikrom ile boyandı.

Epinöral skar dokusu, sinirde rejenerasyon, inflamasyon, neovaskülarizasyon ve vakuolizasyon iki araştırmacı tarafından bağımsız olarak X4, X10, X20 ve X40 büyütme ışık mikroskobu ile değerlendirildi. Birçok çalışmada olduğu gibi fibrosis, inflamasyon, neovaskülarizasyon ve

vakuolizasyon 3 üzerinden derecelendirildi (88). Sinir ve sinir etrafındaki rejeneratif değişiklikler ise 5 üzerinden derecelendirildi (89) (Tablo-3).

Tablo-3: Sinirde histopatolojik değerlendirme parametreleri (88, 89).

Doku	Evre	
Rejenerasyon	1	sinir rejenerasyonu yok
	2	kötü organize sinir iyileşimi
	3	orta derecede sinir iyileşimi
	4	iyi organize sinir iyileşimi
	5	mükemmel organize sinir iyileşimi
(lökosit, monosit ve lenfosit agregasyonu)		
İnflamasyon	0	yok
	1	hafif
	2	orta
	3	yoğun
Fibrozis	0	yok
	1	hafif
	2	orta
	3	yoğun
Neovaskülarizasyon	0	yok
	1	hafif
	2	orta
	3	yoğun
Vakuolizasyon	0	yok
	1	hafif
	2	orta
	3	yoğun

II. C. İstatiksel Değerlendirme

Verilerin analizi konusunda; Tanımlayıcı istatistikler ortalama, standart sapma değerleri ile sunulmuştur. Çalışmada 4 grubunun Rejenerasyon, Yangı, Fibrozis, Vaskularizasyon, Vakuolizasyon (Demiyelinasyon) ölçüm değerleri arasındaki farkın analizinde Kruskal Wallis testi kullanılmıştır. Farkı yaratan grupların tespiti için her ikili grup için Mann. Whitney U testi karşılaştırma testi kullanılmıştır. Ayrıca Rejenerasyon, Yangı, Fibrozis, Vaskularizasyon, Vakuolizasyon (Demiyelinasyon) ölçüm değerlerinin gruplar içindeki ilişkilerin incelenmesinde sperman sıra korelasyon testi uygulanmıştır. Çalışmada 0,05'den küçük p değerleri istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir. Analizler SPSS 22.0 paket programı ile yapılmıştır.

BULGULAR

I. Makroskopik Bulgular

Siyatik sinirler cilt sütürlerinin alınmasını takiben 3.hafta sonunda eski insizyon hatlarından girilerek açığa çıkarıldı. Denekler yara yeri enfeksiyonu ve dikiş reaksiyonu açısından değerlendirildi. Hiçbir sıçanın insizyon yerinde enfeksiyon veya dikişlerde açılma görülmedi. Daha sonra cilt ve kas fasyasının bütünlüğü, perinöral skar dokusun varlığı ve görünümü, siyatik sinirin etraf dokudan ayrılabilirliği makroskopik olarak Peterson evrelendirmesine (Tablo-2)'e göre değerlendirilip not edildi (18). Gruplar arasında ki makroskopik bulgular Tablo-4 ve Tablo-5'de özetlendi.

I.A. Cilt ve Kas Fasyası Kapanması

Çalışmada cilt ve kas fasyası kapanması ölçümlerinin gruplara göre farklı olmadığı görülmüştür ($p=0,52$). Çalışmada kontrol, lokal borik-asit, borik-asit ve steroid asit grubunun cilt ve kas fasyası kapanma düzeylerinin benzer olduğu görülmüştür.

Tablo - 4: Gruplara Göre Cilt Ve Kas Fasyası Kapanması

Grup	X±s.s.	p
Kontrol	1,00±0,01	0,52
Lokal Borik Asit	1,00±0,01	
Borik-Asit	1,00±0,01	
Steroid	1,13±0,10	

I.B. Sinir Yapışıklığı ve Ayrılabilirliği

Çalışmada göre sinir yapışıklığı ve ayrılabilirliği ölçümlerinin gruplara göre farklı seviyelerde olduğu görülmüştür ($p=0,01$). Farkın nedenin lokal borik asit grubunda sinir yapışıklığı ve ayrılabilirliği düzeylerinin diğer tüm gruplardan daha yüksek düzeylerde olduğu görülmüştür ($p=0,01$). Lokal borik

asit grubunun sinir yapışıklığı ve ayrılabilirliği düzeyleri kontrol, borik-asit ve steroid gruplarına göre daha yüksektir.

Tablo - 5: Gruplara göre sinir yapışıklığı ve ayrılabilirliği

Grup	X±s.s.	p	Fark
Kontrol	1,38±0,50 ^b		
Lokal Borik Asit	2,37±1,85 ^a	0,01*	a>b
Borik-Asit	1,38±0,50 ^b		
Steroid	1,25±0,20 ^b		

*Anlamlı düzeyde farklılığı gösterir.

II. Histopatolojik Bulgular

Histolojik inceleme iki araştırmacı tarafından bağımsız olarak X4, X10, X20 ve X40 büyütme ışık mikroskobu ile yapıldı. Bütün spesimenler tek tek fibrozis yoğunluğu, sinirde rejeneratif değişiklikler, inflamasyon, neovaskülarizasyon ve vakuolizasyon açısından değerlendirildi. Histolojik kesitler Şekil-8' de gösterilmiştir.

II. A. Rejenerasyon

Epinörektomi uygulanan siyatik sinirinin etrafında oluşan ortalama rejenerasyon değerleri kontrol grubunda diğer gruplara göre daha yüksek gözlenirken (3,375), borik asit ve steroid gruplarında benzer (3,2), lokal borik asit grubunda ise daha düşük (2,8) görüldü. Çalışmada rejenerasyon ölçümlerinin gruplara göre farklı seviyelerde olduğu görülmüştür (p=0,01). Farkın nedenin lokal borik asit grubunun rejenerasyon düzeylerinin diğer tüm gruplardan daha düşük düzeylerde olduğu görüldü ve istatistiksel açıdan anlamlı fark bulundu (p=0,01). Lokal borik asit grubunun rejenerasyon düzeyleri kontrol, borik asit ve steroid gruplarına göre daha düşüktür (Tablo - 6).

Tablo - 6: Rejenerasyon değerlerinin histopatolojik sonuçlarının istatistiksel analizi.

Ölçüm	Grup	n	X±s.s.	p	Fark
Rejenerasyon	Kontrol	8	3,38±0,74 ^a	0,01*	b<a
	Borik-Asit	8	3,25±0,46 ^a		
	Lokal Borik	8	2,50±0,53 ^b		
	Asit	8	3,13±0,35 ^a		
	Steroid	8	3,13±0,35 ^a		

*Anlamli düzeyde farklılığı gösterir.

II. B. İnflamasyon

Borik asit uygulanan grupta herhangi bir yangısal hücre infiltrasyonu gözlenmezken kontrol (0,6) ve lokal borik asit (Şekil-8 g) (0,6) grubunda infiltrasyonun steroid grubuna (Şekil-8 h) (0,4), göre daha yüksek olduğu dikkati çekti. Çalışmada Yangı ölçümlerinin gruplara göre farklı seviyelerde olduğu görüldü (p=0,04). Farkın nedenin lokal borik asit grubunun yangı düzeylerinin diğer tüm gruplardan daha yüksek düzeylerde olduğu görüldü ve istatistiksel açıdan anlamli fark bulundu (p=0,04),(Tablo - 7).

Tablo - 7: İnflamasyon (yangı) değerlerinin histopatolojik sonuçlarının istatistiksel analizi.

Ölçüm	Grup	n	X±s.s.	p	Fark
Yangı	Kontrol	8	0,63±0,74 ^b	0,04*	a>b
	Borik-Asit	8	0,13±0,35 ^b		
	Lokal Borik	8	1,13±1,25 ^a		
	Asit	8	0,63±0,92 ^b		
	Steroid	8	0,63±0,92 ^b		

*Anlamli düzeyde farklılığı gösterir.

II. C. Fibrozis

Epinöral skar dokusu ve sinir dokusu için her spesimen Masson Trikrom boyası ile boyandıktan sonra çevre dokular ile sinir segmenti arasındaki fibrozis yoğunluğu incelendi.

Epinöral dokudaki bağ doku artışı sırası ile lokal borik asit (2,2), steroid (1,8), borik asit (1,2) ve kontrol grubunda (0,875) olarak bulundu. Çalışmada Fibrozis ölçümlerinin gruplara göre farklı seviyelerde olduğu görüldü (p=0,01). Farkın nedenin lokal borik asit grubunun fibrozis düzeylerinin diğer guruplardan guruplardan daha yüksek düzeylerde olduğu görüldü ve ve istatistiksel açıdan anlamlı fark bulundu (p=0,01), (Tablo - 8).

Tablo - 8: Fibrozis değerlerinin histopatolojik sonuçlarının istatistiksel analizi.

Ölçüm	Grup	n	X±s.s.	p	Fark
Fibrozis	Kontrol	8	0,88±0,83 ^b	0,01*	a>b
	Borik-Asit	8	1,25±0,89 ^b		
	Lokal Borik Asit	8	2,00±0,53 ^a		
	Steroid	8	1,88±0,35 ^b		

*Anlamlı düzeyde farklılığı gösterir.

II. D. Vaskülarizasyon

Epinörektomi uygulanan siyatik sinirinin etrafında oluşan ortalama vaskülarizasyon en fazla Lokal borik asit grubunda gözlenirken (Şekil-8 e) (2,8), borik asit (Şekil-8 f) (2,4) ve steroid grubundaki (1,6) damarlaşmanın kontrol grubuna göre daha yüksek olduğu gözlemlendi (1,375). Çalışmada vaskularizasyon ölçümlerinin gruplara göre farklı seviyelerde olduğu görüldü (p=0,01). Farkın nedenin lokal borik asit ve steroid grubunun vaskularizasyon düzeylerinin kontrol ve borik asit gruplarından daha yüksek düzeylerde olduğu görüldü ve istatistiksel açıdan anlamlı fark bulundu (p=0,01), (Tablo - 9).

Tablo - 9: Vaskularizasyon değerlerinin histopatolojik sonuçlarının istatistiksel analizi.

Ölçüm	Grup	n	X±s.s.	p	Fark
Vaskularizasyon	Kontrol	8	0,75±0,71 ^b	0,01*	a>b
	Borik-Asit	8	1,63±1,51 ^b		
	Lokal Borik	8	2,63±0,52 ^a		
	Asit	8	2,63±0,52 ^a		
	Steroid	8	2,75±0,46 ^a		

*Anlamli düzeyde farklılığı gösterir.

II. E. Vakuolizasyon

Epinörektomi uygulanan siyatik sinirinin etrafında oluşan ortalama myelin vakuolizasyonu en az kontrol grubunda gözlenirken (Şekil-8 d) (1,375), daha sonra steroid grup (1,6), borik asit grubu (2,4) ve lokal borik asit grubunda (2,8) (Şekil-8 c) gözlemlendi. Çalışmada vakuolizasyon ölçümlerinin gruplara göre farklı seviyelerde olduğu görüldü (p=0,02). Farkın nedenin lokal borik asit grubunun vakuolizasyon değerlerinin diğer gruplardan daha yüksek düzeylerde olduğu görüldü ve istatistiksel açıdan anlamlı fark bulundu (p=0,01), (Tablo - 10).

Tablo - 10: Vakuolisazyon değerlerinin histopatolojik sonuçlarının istatistiksel analizi.

Ölçüm	Grup	n	X±s.s.	p	Fark
Vakuolizasyon	Kontrol	8	1,38±1,06 ^b	0,02*	a>b
	Borik-Asit	8	1,78±1,25 ^b		
	Lokal Borik	8	2,50±0,53 ^a		
	Asit	8	2,50±0,53 ^a		
	Steroid	8	2,08±0,92 ^b		

*Anlamli düzeyde farklılığı gösterir.

Gurup içi parametrelerin istatistiksel olarak değerlendirilmesi Tablo - 11 özetlendi.

Kontrol grubunda rejenerasyon ve fibrozis düzeyleri arasında anlamlı düzeyde ters yönde çok güçlü düzeyde ilişki olduğu görüldü. Kontrol grubunda fibrozis değerleri arttıkça rejenerasyon düzeylerinin azaldığı görülebilir ($r = -0,84, p < 0,01$).

Borik asit grubunda rejenerasyon ve vakuolizasyon (Demiyelinasyon) düzeyleri arasında anlamlı ters yönde çok güçlü düzeyde ilişki olduğu görüldü. Borik asit grubunda vakuolizasyon (demiyelinasyon) değerleri arttıkça rejenerasyon düzeylerinin azaldığı görülebilir ($r = -0,81, p < 0,01$).

Lokal borik asit grubunda rejenerasyon ve yangı düzeyleri arasında anlamlı ters yönde çok güçlü düzeyde ilişki olduğu görüldü. Lokal borik asit grubunda yangı değerleri arttıkça rejenerasyon düzeylerinin azaldığı görülebilir ($r = -0,81, p < 0,01$).

Lokal borik asit grubunda rejenerasyon ve vaskularizasyon düzeyleri arasında anlamlı doğru orantılı ve çok güçlü düzeyde ilişki olduğu görüldü. Lokal borik asit grubunda vaskularizasyon değerleri arttıkça rejenerasyon düzeylerinin de artacağı görülebilir ($r = 0,77, p < 0,01$).

Steroid grubunda rejenerasyon ve fibrozis düzeyleri arasında anlamlı düzeyde ters yönde çok güçlü düzeyde ilişki olduğu görüldü. Steroid grubunda fibrozis değerleri arttıkça rejenerasyon düzeylerinin azaldığı görülebilir ($r = -0,83, p < 0,01$).

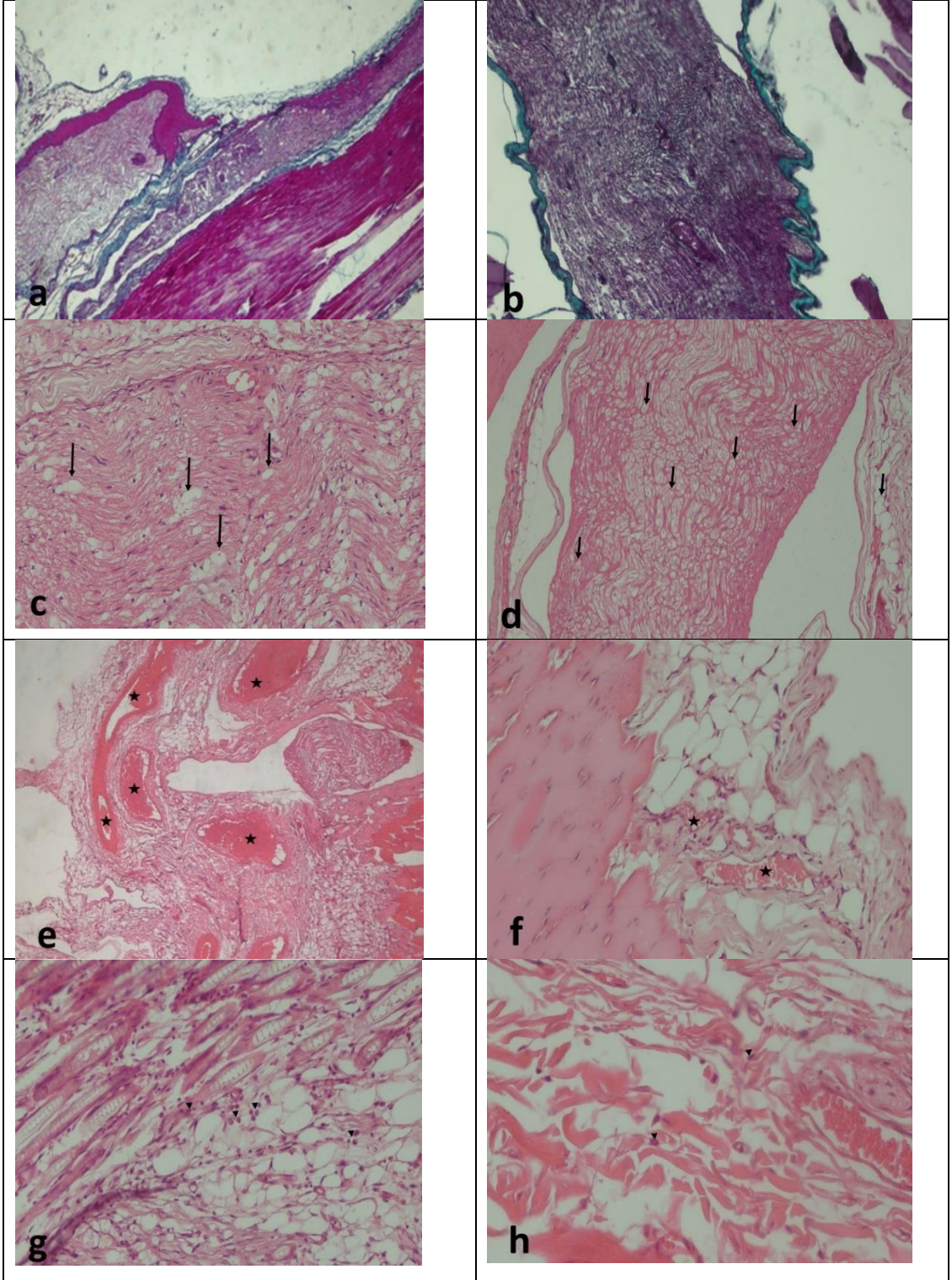
Steroid grubunda rejenerasyon ve vakuolizasyon (demiyelinasyon) düzeyleri arasında anlamlı ters yönde çok güçlü düzeyde ilişki olduğu görüldü. Steroid grubunda vakuolizasyon (demiyelinasyon) değerleri arttıkça rejenerasyon düzeylerinin azalacağı görülebilir ($r = -0,93, p < 0,01$).

Steroid grubunda yangı ve vaskularizasyon düzeyleri arasında anlamlı ters yönde çok güçlü düzeyde ilişki olduğu görüldü. Steroid grubunda vaskularizasyon değerleri arttıkça yangı düzeylerinin azaldığı görülebilir ($r = -0,83, p < 0,01$).

Tablo - 11: Gurup içi parametrelerin histopatolojik sonuçlarının istatistiksel analizi.

Grup	Ölçüm		Rejenerasyon	Yangı	Fibrozis	Vaskularizasyon	Vakuolizasyon
Kontrol	Rejenerasyon	r	1				
		p					
	Yangı	r	0,29	1			
		p	0,49				
	Fibrozis	r	-0,84*	0,14	1		
		p	0,01	0,73			
	Vaskularizasyon	r	-0,07	0,34	-0,06	1	
		p	0,87	0,41	0,89		
	Vakuolizasyon	r	-0,38	-0,34	0,22	-0,24	1
		p	0,35	0,41	0,60	0,57	
Borik-Asit	Rejenerasyon	r	1				
		p					
	Yangı	r	-0,22	1			
		p	0,60				
	Fibrozis	r	-0,52	0,34	1		
		p	0,18	0,41			
	Vaskularizasyon	r	-0,46	0,37	-0,38	1	
		p	0,25	0,37	0,35		
	Vakuolizasyon	r	-0,81*	0,28	0,61	0,34	1
		p	0,02	0,50	0,11	0,41	
Lokal Borik Asit	Rejenerasyon	r	1				
		p					
	Yangı	r	-,965*	1			
		p	0,00				
	Fibrozis	r	0,01	0,21	1		
		p	0,99	0,61			
	Vaskularizasyon	r	0,77*	-0,58	0,52	1	
		p	0,02	0,13	0,19		
	Vakuolizasyon)	r	0,70**	0,01	0,01	0,77*	1
		p	0,01	0,99	0,99	0,02	
Steroid	Rejenerasyon	r	1				
		p					
	Yangı	r	-0,28	1			
		p	0,51				
	Fibrozis	r	-0,83**	0,28	1		
		p	0,00	0,51			
	Vaskularizasyon	r	0,22	-0,93**	-0,22	1	
		p	0,60	0,01	0,60		
	Vakuolizasyon	r	-0,17	-0,83*	0,17	0,02	1
		p	0,70	0,01	0,70	0,96	

*Anlamli düzeyde farklılığı gösterir.



Şekil-8: a) Lokal borik asit x4 Masson's Trikrom, **b)** Kontrol x10 Masson's Trikrom **c)** Lokal borik asit x 20 H-E Vakuolizasyon (ok) **d)** Kontrol x20 H-E Vakuolizasyon (ok) **e)** Lokal borik asit x20 H-E Vaskülarizasyon (yıldız) **f)** Borik asit x20 H-E Vaskülarizasyon (yıldız) **g)** Lokal borik asit x20 H-E Yangı hücresi (ok başı) **h)** Steroid x40 H-E Yangı hücresi (ok başı)

TARTIŞMA VE SONUÇ

Periferik sinirlerde oluşan patolojileri anlamak, periferik sinir cerrahisinin amacını anlamamıza yardımcı olacaktır. Periferik sinir yaralanmaları histopatolojik olarak dört şekilde karşımıza çıkar (90).

- 1) Wallerian dejenerasyonu,
- 2) Aksonal dejenerasyon
- 3) Segmental demiyelinizasyon
- 4) Nöronopatiler

Periferik sinirin aksonal yapısının herhangi bir yerinde, herhangi bir nedenle bütünlüğünün bozulması sonucunda oluşan yaralanmaya Wallerian dejenerasyonu denilir. Aksonun bütünlüğünün kesintiye uğradığı noktanın distalinde akson ve çevresindeki miyelin kılıfta dejenerasyon başlar. Periferik sinir kesilerinde Wallerian dejenerasyonun 4-11 gün içerisinde başlaması beklenir. Wallerian dejenerasyonunun ilk günlerinde hasar gören aksonun distali, elektriksel uyarı ile tamamen normal olarak uyarılabilir. Bu nedenle sinir kesilerinde 1 haftaya kadar klinik semptom görülmeyebilir. Daha sonraki günlerde sinir uyarılabilirliğinde azalma görülür 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, hasarın en geç 9. günde kaybolduğu görülür. Sinir kılıfının devamlılığının korunmuş olması halinde dejenerasyonu takiben sinir, hasarlandığı yerin distaline doğru günde yaklaşık 1 mm hızla rejenere olur.

Aksonal dejenerasyonda periferik sinir hücre gövdesinin veya aksonunun hasarı söz konusudur. Nedeni çoğunlukla metabolik veya toksikdir. Hasar periferik sinir hücre gövdesini doğrudan etkileyen bir nedenle olabileceği gibi, aksonun bütününe etkileyen bir nedenle de olabilir. Periferik sinir hücresi canlılığını yitirdiyse artık geri dönüş yoktur. Eğer neden, aksonun bütünlüğü bozulmadan ortadan kaldırılırsa akson haftalar - aylar içinde fonksiyonuna geri dönebilir. Eğer aksonun bütünlüğü bozulduysa wallerian dejenerasyonunda

olduğu gibi, yavaş bir rejenerasyon s¼reci g¼r¼l¼r. Aksonal dejenerasyonda, yapılan sinir ileti incelemelerinde sinir hala uyarılabilir durumdaysa ileti hızı normal veya normale yakın değerlerde bulunur. Aksonal dejenerasyonun g¼r¼ld¼đ¼ motor sinirde Birleşik Kas Aksiyon Potansiyel (BKAP) amplit¼d¼, duysal sinirde ise Duysal Sinir Aksiyon Potansiyel (DSAP) amplit¼d¼ d¼ř¼k bulunur. Daha ileri aşamalarda motor veya duysal sinir uyarımı ile hedeften potansiyel kaydedilmez. Prognozu en k¼t¼ olan yaralanma tipidir (91).

Miyelinli sinir liflerinde, periferik sinir aksonunu intakt kalmasına rağmen miyelin kılıfta hasarın olduğu durumlarda segmental demiyelizasyondan s¼z edilir. Demiyelinizasyon, Schwann h¼crelerinin metabolik bozukluğunun olduğu herediter n¼ropatilerde olduğu gibi t¼m sinir boyunca g¼r¼lebilir. Schwann ve/veya akson h¼cresinde imm¼nolojik saldırılarla oluşan edinsel demiyelinizasyon durumlarında da, ¼rneđin Guillain-Barré Sendromunda, demiyelinizasyon belirli bir sinir segmentinde s¼z konusu olabilir. Miyelin, yenilenebilir bir yapıdır. Demiyelinizasyon şiddetli ise genelde aksonal dejenerasyon da beraberinde g¼r¼l¼r. Miyelin kılıf Schwann h¼creleri tarafından yapılan ve yenilenebilen bir yapı olmasından dolayı patoloji sebebi ortadan kaldırıldığı zaman demiyelinizasyon geri d¼nebilir. Demiyelinizasyonu takiben 15 g¼n ile 6 ay arasında remiyelinizasyon tamamlanır.

N¼ronopatilerde primer olarak etkilenen kısım sinir h¼cre g¼vdesidir. Spinal m¼sk¼ler atrofilerde ¼n boynuzdan ¼ıkan sinirler primer etkilenerek, motor n¼ropatilere sebep olur. Sinir h¼cresinde yaralanma olduğunda geri d¼n¼ř¼ k¼t¼d¼r. B¼yle durumlarda ataksiya, propriyosepsiyon duyusunda bozukluk ve ağrı duyusunda azalma gibi klinik semptomlar g¼r¼l¼r (92).

Sinir iyileşmesi, ¼ok farklı y¼nleri olan, karmaşık bir s¼reçtir. Periferik sinirler, santral sinir sisteminden farklı olarak, rejenerasyon ve distal hedefleri reinnerve etme kapasitesine sahiptirler. Ancak başarılı bir rejenerasyon i¼in, pek¼ok değişkenin birlikte, uyum i¼inde işlem g¼rmesi gereklidir. Başarılı bir sinir iyileşmesi ve fonksiyonun geri kazanılması i¼in gerekli koşullar:

1) Distalde wallerian dejenerasyon,

- 2) Dejenere akson ve miyelin artıklarının makrofajlar ve Schwann hücreleri tarafından ortadan kaldırılması,
- 3) Çeşitli nörotrofik faktörlerin, sitokinlerin ve transkripsiyon faktörlerinin salınımı,
- 4) Sinir gövdesinin rejenerasyon için gerekli enzimleri sentezleyen bir hücreye dönüşümü,
- 5) Schwann hücrelerinin proliferasyonu ve demiyelinan forma dönüşümü,
- 6) Schwann hücreleri ve bazal lamina tarafından Büngner bantlarının oluşturulması,
- 7) Proksimalden akson tomurcuklanmaları ve büyüme konileri oluşumu,
- 8) Aksonal elongasyon ve akson ucundan proteazların salınımı,
- 9) Rejenere olan aksonların distaldeki hedeflere doğru olarak yönlenebilmesi,
- 10) Hedef organlarda geri dönüşsüz değişiklikler oluşmadan reinnervasyonun tamamlanması,
- 11) Rejenere olan aksonların remiyelinizasyonu,
- 12) Miyelin tabakasının oluştuktan sonra olgunlaşıp kalınlaşmasıdır.

Periferik sinir cerrahisini olumsuz yönde etkileyen intranöral ve ekstranöral skar dokusu ile yapışıklıklar, cerrahi öncesi tahmin edilemeyen ve istenmeyen bir durumdur. Skar oluşumunu engellemek için birçok çalışma yapılmıştır. Mikrocerrahi alanındaki gelişmelere rağmen periferik sinir cerrahisi sonrası fonksiyonel geri dönüş tatmin edici değildir. Bu durum bize sinir iyileşmesinde çevresel faktörlerin de rolünün bulunduğunu göstermektedir (42).

Sinirde skar ve yapışıklık oluşumunun patofizyolojisi tam olarak açıklanamamış olsa da nedenin, fibroblastlar tarafından üretilen aşırı kollojen olduğu düşünülmektedir. Normal bir sinirde epinöral alanda bulunan fibroblastlar, kollojen üretiminin büyük kısmından sorumludurlar. Sinirde herhangi bir hasar meydana geldiğinde bu fibroblastlar toplanıp kollojen

üretmeye başlarlar. Oluşan bu kollojen dokusu da sinirin etrafını sararak fonksiyonel bozukluklara neden olur (93).

Sinir yaralanması sonrası sinirin çevresinde makrofajlar toplanır ve Schwann hücreleri proliferer olur. Makrofajlar, salgıladıkları proteolitik enzimler ile ortamdaki debrisleri temizler. Aynı anda İnterlökin-1 (IL-1) üreterek rejenerasyon için gerekli Sinir Büyüme Faktörü (NGF) ve benzeri büyüme faktörleri salgılanır. Destek hücreleri olarak da bilinen makrofajlar ve Schwann hücreleri; laminin, fibronektin gibi yapısal ve adeziv ekstraselüler matriks moleküllerini üretirler (94). Sinir oksijenizasyonunun bozulduğu her durumda rejenerasyonda gecikme görülür (95).

Periferik sinir onarımı sonrası oluşan skar dokusuna bağlı ortaya çıkan ağrı ve fonksiyonel kaybın önüne geçebilmek için ven, bukkal mukoza grefti ve fasya dokusu gibi biyolojik materyaller ile sinir etrafının sarılması, serbest vaskülarize omentum ile sinirin kanlandırılmasının artırılması gibi çeşitli cerrahi teknikler denenmiştir, fakat tatmin edici sonuçlar elde edilememiştir. Son çalışmalarda, hasarlanmış sinirin etrafına insan amniyotik membran ve hyalüronik asit enjeksiyonu, okside rejener selüloz-heparin kombinasyonları, 5-fluorourasil, GORE-TEX® ve Contractubex®, siklosporin A gibi biyolojik ürünler de kullanılmıştır (50,52,96,97).

Özgenel ve Filiz (50) tarafından yapılan deneysel bir çalışmada; onarılmış sıçan siyatik sinirinin etrafına hyalüronik asit ve hyalüronik asit ile beraber insan amniyon sıvısı topikal olarak uygulanmış, epinöral fibrozisin ve aksonal dejenerasyonun azaldığı gösterilmiştir. Özkan'ın (52) yaptığı deneysel bir çalışmada; siyatik sinirin etrafına uygulanan topikal 5-fluorourasilin, epinörektomi yapılan sıçan siyatik sinirinde epinöral skar dokusunu önlediği gösterilmiştir. Görgülü ve ark.'nın (17) yaptığı deneysel bir çalışmada; düşük doz radyasyonun sinir hasarı sonrası oluşan fibrozisi azalttığı gösterilmiştir. Baltu'nun (96) yaptığı deneysel bir çalışmada ise epinörektomi yapılmış sıçan siyatik sinir çevresine bukkal mukoza grefti sarılmış, bunun cerrahi sonrası oluşan yapışıklığı ve skar dokusunu azalttığı gösterilmiştir.

Bor; toprakta, havada ve okyanusların yüzey suyunda bol bulunan bir mineraldir. En önemli bor bileşikleri borik asit ve borakstır. Borun ana kaynağı diyettir ve yapılan çalışmalarda, borun hayvanlar ve insanlarda, besinlerle alınması gereken önemli bir mineral olduğu belirtilmektedir (66). Benzer şekilde yapılan çalışmalarda, % 3'lük borik asit uygulamasının özellikle derin yaraların iyileşmesini hızlandırdığı ve yoğun bakımda geçmesi gereken sürenin üçte ikisini azalttığı vurgulanmaktadır (98). Aynı zamanda borun, TNF- α 'yı uyararak anjiyogenezini arttırdığı ve proteoglikanların, kollajen ve proteinlerin salınımını arttıran ekstrasellüler matriks sentezini etkileyerek yara onarım sürecinde önemli bir rol oynadığı bildirilmektedir (70,71). Başka bir çalışmada ratlarda oluşturulan yanık yaralarında, bor içeren hidrojel uygulamasının; epitelizasyon, hücre migrasyonu ve anjiyogenezisi uyararak yarayı daha hızlı iyileştirdiği bildirilmektedir (54).

Çalışmalarında Golge ve ark. lokal 8 mg/kg ve hem oral hem de lokal borik asit uyguladıkları sıçanlarda kırık iyileşme skorlarının daha iyi olduğunu bildirmişlerdir. Golge ve ark. literatürde borik asitin subtoksik dozunun 8.7 mg/kg, ve sıçanlarda yapılan deneysel çalışmalar 3-4 mg/kg olarak bildirmişlerdir. Bu nedenle, çalışmalarında terapötik doz olarak 4 mg/kg/gün ve bu miktarın iki katı (8 mg/kg/gün) borik asit tercih etmişlerdir (99). Literatürde, borik asit için optimal doz ve toksik doz ile ilgili çok az veri yer almaktadır. İnsanların yüksek seviyelerde oral borik asite maruz kalması durumunda olguların %90'ında gözlemlenebilir bir toksisite olmamıştır. Literatürde 88 gr'a kadar olan zehirlenmeler asemptomatik seyretmiştir. ≥ 84 mg/kg borona maruz kalan çocuklarda ve erişkinlerde gastrointestinal, kardiyovasküler, hepatik, böbrek ve merkezi sinir sistemi etkileri, dermatit, eritem ve ölüm gözlenmiştir. Günümüzde yüksek konsantrasyonlarda bor, genellikle bakteri ve mantar enfeksiyonlarını kontrol etmek için kullanılmaktadır. Sıçanlar üzerinde yapılan bir araştırmada bor için oral alımlarda hiçbir gözlemlenebilir toksik etki olmayan dozun 9,6 mg/kg vücut ağırlığı/gün olduğu belirtilmiştir.

Borik asit inflamatuvar süreçlerde konnektif doku ve membran bileşenlerinin degradasyonunda rol alan serin proteazları inhibe etmekte ve

proinflamatuvar sitokinlerin aktivasyonunu önlemektedir. Çeşitli bor bileşiklerinin düşük dozlarının hayvan sistemlerinde süperoksit dismutaz, katalaz, glutatyon peroksidaz, glutatyon-S-transferaz, glutatyon redüktazlar ve glukoz-6-fosfat dehidrojenaz gibi enzimlerin aktivitesinin arttırılması ile antioksidan kapasiteyi arttırdığı bildirilmiştir (66). Tüm bu etki mekanizması ile birlikte çalışmamızda ortaya koyduğumuz borik asitin sinir iyileşmesi üzerindeki etkisinin olası mekanizmasını ECM içeriğinin sentez ve salınımının artışı, buna ek olarak inflamatuvar ve oksidatif süreçlerin baskılanması olarak düşünmekteyiz.

Sentetik kortikosteroidler, mineralokortikoid etkileri azaltılmış, buna karşın glukokortikoid etkileri güçlendirilmiş kortizon türevleridir. Klinik kullanımda en sık kullanılan glukokortikoidler, prednison, prednisolon, metilprednisolon ve deksametason'dur.

Etki mekanizmaları :

- İnflamasyon bölgesine lokosit akışını baskılar.
- Lokosit, fibroblast ve endotel hücre fonksiyonunu etkiler.
- İnflamatuvar olaylarda etkili olan humoral faktörlerin etkilerini baskılar.

Kortikosteroidlerin önemli klinik etkilerinden biri de antiinflamatuvar etkileridir. İnflamasyonun gelişiminde pek çok humoral faktör rol alır. Bunların başında prostaglandinler ve sitokinler gelir. Glukokortikoidlerin önemli etkileri özellikle lipokortin başta olmak üzere bazı proteinlerin sentez hızını artırarak ortaya çıkar. Lipokortin'in antiinflamatuvar etkisi, membrana bağlı fosfolipidlerin araşidonik asite dönüşümünü sağlayan fosfolipaz A2 enzimini inhibe etmek suretiyledir. Neticede glukokortikoidler, prostaglandinlerin, lokotrinlerin ve oksijen radikallerinin oluşumunu etkiler. Kortikosteroidler, lipokortin oluşumunu uyararak IL-1, IL-2, IL-2 reseptör, INF-alfa, TNF gibi sitokinlerin oluşumunu da inhibe eder (100-103).

Bu deneysel çalışmamızda; borik asitin anti-inflamatuvar etkisi, yara, kırık ve tendon iyileşmesi üzerine olan olumlu etkileri ve oksidatif stresi

azaltıcı etkisi ve steroidin anti-inflamatuar, anti-ödematöz ve skar üzerine olan azaltıcı etkisi kullanılarak sinirlerde cerrahi sonrası oluşan yapışıklığı ve skar oluşumunu azalttığını göstermenin amaçlandığı aynı zamanda; borik asit ve steroidin sinir dokusu üzerine olan etkilerinin kıyaslanması açısından da bir deney modeli oluşturulmuştur. Dolayısıyla bu modelde; siyatik sinirin çevre dokulara yapışıklılığını artırmak için kabul görmüş bir cerrahi teknik olan çevresel epinörektomi, siyatik çentik ile bifürkasyon arasındaki 0,5 cm'lik segmentte uygulandı (90,104). Çalışmamızda sinire sadece epinörektomi uygulandığından ve bu nedenle sinirde ciddi fonksiyonel patoloji beklenmediğinden deneklere, yürüme testi ve elektrofizyolojik testler uygulanmamıştır.

Çalışmamızda kontrol gurubunun sağ siyatik siniri, diğer gurupların sol siyatik sinirleri diseke edilip çevresel epinörektomi uygulanmıştır. Kontrol gurubuna epinörektomi sonrası herhangi bir işlem yapılmamış ve sham grubu olarak belirlenmiştir. Lokal borik asit uygulanan grupta sinir çevresine lokal olarak % 3' lük borik asit, sistemik olarak uygulanan borik asit gurubuna postoperatif erken dönemde 8 mg/ kg / gün borik asit oral yoldan ve sistemik olarak uygulanan steroid gurubuna postoperatif erken dönemde 0,7 mg/kg gün steroid (deksametazon) intraperitoneal yoldan 3 hafta süre ile uygulanıp 3.haftanın sonunda denekler sakrifiye edilmiştir.

Makroskobik bulgulara bakıldığında; guruplar arasında cilt ve kas fasyası kapanması açısından benzer özellikler görülmüş, istatistiksel açıdan anlamlı fark bulunmamıştır. Sinir yapışıklığı ve ayrılabilirliği açısından ise lokal borik asit gurubunda daha fazla sinir yapışıklığı görülmüştür. Bunlar istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur.

Grupların histopatolojik incelemesinde fibrozis, inflamasyon değişiklikleri, sinirde rejenerasyon, myelin vakuolizasyonu oluşumu ve neovaskülarizasyon değişiklikleri incelenmiştir. Lokal borik asit grubunun rejenerasyon düzeyleri kontrol, borik asit ve steroid guruplarına göre daha düşük olduğu görüldü ve istatistiksel açıdan anlamlı fark bulundu. lokal borik asit grubunun yangı, fibrozis ve vakuolizasyon düzeylerinin diğer tüm guruplardan daha yüksek düzeylerde olduğu görüldü ve istatistiksel açıdan

anlamli fark bulundu. Lokal borik asit ve steroid grubunun vaskularizasyon duzeylerinin kontrol ve borik asit gruplarından daha yüksek duzeylerde olduğu görüldü ve istatistiksel açıdan anlamli fark bulundu.

Tüm bu çalışmalar göz önüne alındığında borik asitin hem lokal hem de sistemik etkisinin steroid ile karşılaştırılmasının sinir rejenerasyonu, perinöral (sinir çevresi) adezyon ve skar oluşumuna etkisinin araştırılması amacı ile bu çalışma yapılmıştır. Yaptığımız bu çalışmada sistemik olarak uygulanan borik asit ve steroid grubu kontrol grubu ile karşılaştırıldığında sinir rejenerasyonu, perinöral (sinir çevresi) adezyon ve skar oluşumuna etkisi istatistiksel olarak anlamli fark oluşturmamıştır. Literatürde lokal borik asit kullanımının yara ve kırık iyleşmesini olumlu yönden etkilediğini gösteren çalışmalar olsa da bizim çalışmamızda lokal borik asitin sinir rejenerasyon, fibrosiz ve adezyonunu olumsuz yönde etkilediği istatistiksel olarak görülmüştür.

KAYNAKLAR

1. Shenaq SM, Kim JYS. Repair and grafting of peripheral nevre. In: Mathes SJ, editor. Plastic Surgery. 2nd ed. Philadelphia: Saunders Elsevier; 2006. Vol.1: 719–43.
2. Winograd JM, Mackinnon SE. Peripheral nevre injuries: Repair and reconstruction. In: Mathes SJ, editor. Plastic Surgery. 2nd ed. Philadelphia: Saunders Elsevier; 2006. Vol. 7: 47–514.
3. Seckel BR. Current Status of Peripheral Nerve Surgery. Perspectives in Plastic Surgery. 1990; 4: 91-104.
4. Liuzzi FJ, Tedeschi B. Peripheral nerve regeneration. Neurosurg Clin N Am. 1991: 31-42.
5. Burnett MG, Zager E.L. Pathophysiology of peripheral nerve injury: a brief review. Neurosurg Focus. 2004; 16: 1–7.
6. Makwana M, Raivich G. Molecular mechanisms in successful peripheral regeneration. FEBS Journal. 2005; 272: 2628–2638.
7. Mackinnon SE, Dvali L.T. Basic pathology of the hand, wrist and forearm: Nerve. In: Berger R.A. and Weiss A-P.C. editors. Hand Surgery. Lippincott Williams and Wilkins; 2004: 35-48.
8. Hirasawa Y. Basic research on peripheral nerve injury and regeneration. In: Hirasawa Y, editor. Treatment of Nerve Injury and Entrapment Neuropathy. Springer-Verlag Tokyo; 2005: 1-11
9. Abrams M, Widenfalk J. Emerging strategies to promote improved functional outcome after peripheral nerve injury. Restorative Neurology and Neuroscience 23 (2005): 367-382.
10. Campbell WW. Evaluation and management of peripheral nerve injury. Clinical Neurophysiology. 2008; 119(9): 1951-1965.
11. Abercrombie, M. and M. Johnson. 1946. Collagen content of rabbit sciatic nerve during Wallerian degeneration. J. Neurol. Neurosurg. Psychiat. 9: 113-118.
12. Sunderland S: Nerves and nerve injuries. 2nd Ed. Churchill Livingstone, New York, 1978.
13. Mackinnon, S. E. and Dellon, A. L. Nerve Injury and Regeneration. In S. E. Mackinnon and A. L. Dellon (Eds.), Surgery of the Peripheral nerve. New York: Thieme Medical Publishers, 1988.
14. Hunter JH: Recurrent carpal tunnel syndrome, epineural fibrous fixation, and traction neuropathy. Hand Clin 1991; 7: 491-504.
15. McLellan DL, Swash M: Longitudinal sliding of the median nerve during movements of the upper limb. J Neurol Neurosurg Psychiatry 1976; 39: 566-570.
16. Wilgis EFS, Murphy R: The significance of longitudinal excursion in peripheral nerves. Hand Clin N Am 1986; 2: 761-766.
17. Görgülü, A. Imer, M. şimşek, O. Sencer, A. Kutlu, K. Çobanoğlu, S. The effect of aprotinin on extraneural scarring in peripheral nerve surgery: An experimental study. Acta Neurochir. 1998; 140(12): 1303-7.

18. Petersen, J. Russel, L. Andrus, K. Mackinnon, M. Silver, J. Reduction of extraneural scarring by ADCON-T/N after surgical intervention. *Neurosurgery*, 1996; 38(5): 976-83.
19. Pleasure, D. Bora, W.F. Lane, J. Prockop, D. Regeneration after nerve transection: effect of inhibition of collagen synthesis. *Exp. Neurol.* 1974; 45: 72-78.
20. Nachemson, A.K. Lundborg. G. Myrhage, R. and Rank, F. Nerve regeneration and pharmacological suppression of scar reaction at the suture site: An experimental study on the effect of estrogen-progesterone, methylprednisolone-acetate and cis-hydroxyproline in rat sciatic nerve. *Scand. J. Plast. Reconstr. Surg.* 1985; 19: 255.
21. Nath, R.K. Kwon, B. Mackinnon, S.E. Jensen, J.N. Reznik, S. Antibody to transforming growth Factor beta reduces collagen production in injured peripheral nerve. 1998; 102(4):1100-6.
22. Sadler TW: Embryonic period: Third to eight week. In Langman J, ed: *Langman's medical embryology*, 6th ed. Baltimore, Williams and Wilkins, 1990; 61-66; 356-362.
23. Hall JE. *Guyton and Hall Textbook of Medical Physiology*, 12th edition. Philadelphia: 2011; 810-818.
24. Watchmaker G, Mackinnon SE. Nerve injury and repair. In Peimer CA, ed: *Surgery of Hand and Upper Extremity*. New York, Mc Graw-Hill, 1996: 1251–1276.
25. Vizoso AD. The relationship between internodal length and growth in human nerves. *J Anat* 1984; 84: 342.
26. Koester JP. Functional consequences of passive membrane properties of the neuron. In Kandel ER, Schwartz JH, eds: *Principles in neuroscience*. New York, Elsevier, 1985; 222–243.
27. Fahri Dere. *Nöroanatomi atlası*. Cilt 3. İstanbul: Nobel Kitapevi; 2000. 124-45.
28. Lundborg G: The intrinsic vascularization of human peripheral nerves: Structural and functional aspects. *J Hand Surg* 1979; 4: 34-41.
29. Lundborg G, Myers R, Powell H: Nerve compression injury and increased endoneural fluid pressure: A "miniature compartment syndrome" . *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1983; 46: 1119-1124.
30. Lundborg G: *Nerve injury and repair*. Churchill Livingstone, New York 1988; 32-63.
31. Çoban YK, Çıralık H, Kurutaş EB. Ischemic preconditioning reduces the severity of ischemia-reperfusion injury of peripheral nerve in rats. *J Brachial Plex Peripher Nerve Inj* 2006; 29: 1-2.
32. Seddon HJ. Three types of nerve injury. *Brain* 1943; 66: 237-88.
33. Genili F, Hudson AR, Midha R. Peripheral nerve injuries: Types, causes and grading. In Wilkins RH, Rengachery SS (eds). *Neurosurgery*, New York: McGraw-Hill; 1996; 3105-14.
34. Maggi SP, Lowe JB 3rd, Mackinnon SE. Pathophysiology of nerve injury. *Clin Plast Surg.* 2003; 30(2): 109–26.
35. Sunderland S. The anatomy and physiology of nerve injury. *Muscle Nerve* 1990; 13: 771–84.

36. Dvali L, Mackinnon S. Peripheral nerve repair and transfers. In McCarthy JG, Galiano RD, Boutros SG, editors. *Current Therapy in Plastic Surgery*. Philadelphia: Saunders Elsevier 2006; 568-73.
37. Terzis JK, Smith KL. Repair and Grafting of the Peripheral Nerve: Plastic Surgery. McCarthy JG (ed), WB Saunders, Philadelphia.1990; 630- 697.
38. Robinson LR. Traumatic injury to peripheral nerves. *Muscle and Nerve*, 2000; 23: 863-73.
39. Fernandez E, Pallini R, Lauretti L, Scogna A. Neurosurgery of the peripheral nervous system: injuries, degeneration and regeneration of the peripheral nerves. *Surg Neurol* 1997; 48: 446-7.
40. Quan D, Bird S. Nerve conduction studies and electromyography in the evaluation of peripheral nerve injuries. *Orthopaedic Journal* 1999; 12: 45-51.
41. Mackinnon S, Dellon A: *Surgery of the Peripheral Nerve*. New York, Thieme, 1998.
42. Payne SH. Nerve repair and grafting in upper extremity. *J South Orthop Assoc* 2001; 10: 173-183.
43. Sunderland J. The nerve lesions in the carpal tunnel syndrome. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1976; 39: 615-26.
44. Paassen JI, Jansen K, Gramsbergen A, et al. Transection of peripheral nerves, bridging strategies and effect evaluation. *Biomaterials* 2004; 25: 1583-92.
45. Benli K. Periferik sinir cerrahisinin önemi. *Türk Nöroşirürji Dergisi* 2005; 3: 196-197.
46. Mackinnon SE, Dellon AL, Hudson AR, Hunter DA. A primate model for chronic nerve compression. *J Reconstr Microsurg* 1985; 1: 185-94.
47. Lundborg G. A 25 year perspective of peripheral nerve surgery: Evolving neuroscientific concepts and clinical significance. *J Hand Surg* 2000; 391-414.
48. Lin YK, Posnick JC, Vasjar J. Fetal nerve healing: An experimental study. *Plast Reconstr Surg* 1994; 93(7): 1323-13.
49. Yavuzer R, Ayhan S, Latifoğlu O. Turnover epineural sheath tube in primary repair of peripheral nerves. *Ann Plast Surg* 2002; 48: 976-84.
50. 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.
51. Ikeda K, Yamauchi D, Osamura N. Hyaluronic acid prevents peripheral nerve adhesion. *Br J Plast Surg* 2003; 56: 342-7.
52. Özkan ÇÖ, Topikal 5-fluorourasil uygulamasının perinörektomi yapılan sıçan siyatik sinir çevresinde skar dokusu oluşumu üzerien etkisinin araştırılması (Uzmanlık tezi). Bursa: Uludağ Üniversitesi; 2012.
53. Borel JP, Maquart FX. Molecular mechanisms of wound scarring. *Ann Biol Clin*. 1998; 56: 11–9.
54. Demirci S, Doğan A, Karakuş E, Halıcı Z, Topçu A, Demirci E, Sahin F. Boron and Poloxamer (F68 and F127) Containing Hydrogel Formulation for Burn Wound Healing. *Biol Trace Elem Res*. 2015; 168: 169–80.
55. Gallardo-Williams MT, Maronpot RR, Turner CH, Johnson CS, Harris MW, Jayo MJ, Chapin RE. Effects of boric acid supplementation on bone

- histomorphometry, metabolism, and biomechanical properties in aged female F-344 rats. *Biol Trace Elem Res.* 2003; 93: 155–70.
56. Yamauchi T, Hara T, Sonoda Y. Effects of boron deficiency and calcium supply on the calcium metabolism in tomato plant. *Plant Soils.* 1986; 93: 223–30.
 57. Nielsen FH. Studies on the relationship between boron and magnesium which possibly affects the formation and maintenance of bones. *Magnesium Trace Elem.* 1990; 9: 61–9.
 58. Kot FS. Boron sources, speciation and its potential impact on health. *Rev. Environ. Sci. Bio/Technol.* 2009; 8: 3–28.
 59. Devirian TA, Volpe SL. The physiological effects of dietary boron. *Crit. Rev. Food Sci. Nutr.* 2003; 43: 219–231.
 60. Barranco WT, Kim DH, Stella SL Jr, Eckhert CD. Boric acid inhibits stored Ca²⁺ release in DU-145 prostate cancer cells. *Cell Biol Toxicol.* 2009; 25: 309–320.
 61. Hunt CD. Dietary boron: progress in establishing essential roles in human physiology. *J Trace Elem Med Biol.* 2012; 26: 157–60.
 62. Tanaka M, Fujiwara T. Physiological roles and transport mechanisms of boron: perspectives from plants. *Pflugers Arch.-Eur. J. Physiol.* 2008; 456: 671–677.
 63. W.H. Organization, *Trace Elements in Human Nutrition and Health.* 1996; 0–361.
 64. Fort DJ, Propst TL, Stover EL, Strong PL, Murray FJ. Adverse reproductive and developmental effects in *Xenopus* from insufficient boron. *Biol Trace Elem Res.* 1998; 66: 237–259.
 65. Lanoue L, Taubeneck MW, Muniz J, Hanna LA, Strong PL, Murray FJ, et al. Assessing the effects of low boron diets on embryonic and fetal development in rodents using in vitro and in vivo model systems. *Biol Trace Elem Res.* 1998; 66: 271–98.
 66. Hunt CD. Regulation of enzymatic activity – one possible role of dietary boron in higher animals and humans. *Biol Trace Elem Res.* 1998; 66: 205–225.
 67. Hunt CD, Herbel JL, Idso JP. Dietary boron modifies the effects of exercise training on bone and energy substrate metabolism in the rat. *FASEBJ.* 1993; 7: A204–A204.
 68. Kettner CA, Shenvi AB. Inhibition of the serine proteases leukocyte elastase, pancreatic elastase, cathepsin G, and chymotrypsin by peptide boronic acids. *J Biol Chem.* 1984; 259: 15106–14.
 69. Hunt CD. Dietary boron enhances the beneficial effects of exercise training on bone calcium, phosphorus, and magnesium concentrations in the rat. *FASEB J.* 1998; 12: A205.
 70. Benderdour M, Van Bui T, Hess K, Dicko A, Belleville F, Dousset B. Effects of boron derivatives on extracellular matrix formation. *J. Trace Elem Med Biol.* 2000; 14: 168–73.
 71. Benderdour M, Hess K, Dzondo-Gadet M, Dousset B, Nabet P, Belleville F. Effect of boric acid solution on cartilage metabolism. *Biochem Biophys Res Comm.* 1997; 234: 263–8.

72. Dzondo-Gadet M, Mayap-Nzietchueng R, Hess K, Nabet P, Belleville F, Dousset B. Action of boron at the molecular level: effects on transcription and translation in an acellular system. *Biol Trace Elem Res.* 2002; 85: 23–33.
73. Hakki SS, Bozkurt BS, Hakki EE. Boron regulates mineralized tissue-associated proteins in osteoblasts (MC3T3-E1). *J Trace Elem Med Biol.* 2010; 24: 243–50.
74. Nzietchueng RM, Dousset B, Franck P, Benderdour M, Nabet P, Hess K. Mechanisms implicated in the effects of boron on wound healing. *J Trace Elem Med Biol.* 2002; 16: 239–44.
75. Raghov R. The role of extracellular matrix in postinflammatory wound healing and fibrosis. *FASEB J.* 1994; 8: 823–31.
76. Gallardo-Williams MT, Maronpot RR, Turner CH, Johnson CS, Harris MW, Jayo MJ, Chapin RE. Effects of boric acid supplementation on bone histomorphometry, metabolism, and biomechanical properties in aged female F-344 rats. *Biol Trace Elem Res.* 2003; 93: 155–70.
77. Hunt CD. Dietary boron modified the effects of magnesium and molybdenum on mineral metabolism in the cholecalciferol-deficient chick. *Biol Trace Elem Res.* 1989; 22: 201–20.
78. Barranco WT, Eckhert CD. Cellular changes in boric acid-treated DU-145 prostate cancer cells. *Br J Cancer.* 2006; 94: 884–90.
79. Mahabir S, Spitz MR, Barrera SL, Dong YQ, Eastham C, Forman MR. Dietary boron and hormone replacement therapy as risk factors for lung cancer in women. *Am. J. Epidemiol.* 2008; 167: 1070–80.
80. Guindon KA, Bedard LL, Massey TE. Elevation of 8-hydroxydeoxyguanosine in DNA from isolated Mouse lung cells following in vivo treatment with aflatoxin B-1. *Toxicol Sci.* 2007; 98: 57–62.
81. Restuccio A, Mortensen ME, Kelley MT. Fatal ingestion of boric acid in an adult. *Am J Emerg Med.* 1992; 10: 545–7.
82. Ishii Y, Fujizuka N, Takahashi T, Shimizu K, Tuchida A, Yano S, et al. A fatal case of acute boric acid poisoning. *Journal of Toxicology, Clin. Toxicol.* 1993; 31: 345–52.
83. Linden CH, Hall AH, Kulig KW, Rumack BH. Acute ingestions of boric acid. *J Toxicol Clin Toxicol.* 1986; 24: 269–79.
84. Samancı N, Balcı N. Kortikosteroidler ve klinikte kullanımı. *T klin tıp bilimleri* 2006; 21: 131-40.
85. Gilman Goodman A, Hardman JG, Limbird LE. *The Pharmacological basis of theurapeutics* 9th ed. 1998; 59: 1465-85.
86. Kayaalp SO. Glukokortikoidler. *Tıbbi farmakoloji.* 2000; 2: 1301-16.
87. Rang HP, Dale MM, Ritter JM. *Glukokorticooids.* *Pharmacology* 5th ed. 2003; 27: 410- 20.
88. Barbosa LL, Ottoni SL, da Costa MS, et al. Histological evaluation of an alternative method of neophalloplasty based on two lower abdominal skin flaps and simultaneous buccal mucosa graft in the ventral surface of neophallus (two-stage urethroplasty): experimental study in rabbits. *J Pediatr Urol* 2009; 5: 197-204.

89. Guena S, Raimando S, Ronchi G, et al. Histology of the nerve and changes occurring during nerve regeneration. *Int Rev Neurbiol*. 2009; 87: 27-46.
90. Ouvrier R, Mcleod G, Pollard JD. *Peripheral neuropathy in childhood*. 2nd edition. London: ICNA; 1999; 26-7.
91. <http://www.itfnoroloji.org/mertas/anatomofizy.htm> (21.08.2019 12.35).
92. Ersen B. Sıçan modelinde erken dönem sinir onarımında yağ grefti kullanılması sinir iyileşmesi üzerine etkisinin incelenmesi (Uzmanlık tezi). Bursa: Uludağ Üniversitesi; 2015.
93. 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.
94. Avcı G, Akan M, Yıldırım S, et al. Sinir onarımı ve greftleme. *T Klin Tıp Bilimleri* 2002; 22: 428-37.
95. Gönen E. Periferik sinir kayıplarının, içi hyaluronik asit ile doldurulmuş ven greftleri ile onarımı (Uzmanlık tezi). İstanbul: Şişli Etfal Eğitim Araştırma Hastanesi; 2007.
96. Baltu Y. Epinörektomi yapılan sıçan siyatik sinirin etrafına sarılan bukkal mukoza greftinin epinöral skar dokusu oluşumu üzerine etkisinin araştırılması (Uzmanlık tezi). Bursa: Uludağ Üniversitesi; 2013.
97. Aytaç S. Periferik sinir cerrahisi sonrası oluşan yapışıklık ve skar dokusu oluşumuna oksidize jenere selüloz ve oksidize rejenere selüloz-heparin kombinasyonunun etkisi (Uzmanlık tezi). Bursa: Uludağ Üniversitesi; 2005.
98. Blech, M.F. Martin, C. Borrelly, J. Hartemann, P. Traitement des plates profondes avec perte de substance; Interet d'une solution d'acide borique 3 %. *Presse Medicale* 1990; 1050-1052.
99. Gölge UH, Kaymaz B, Arpacı R, Kömürcü E, Göksel F, Güven M, et al. Effects of boric acid on fracture healing: An experimental study. *S.Biol Trace Elem Res*. 2015; 167: 264–71.
100. Van Vollenhoven, R.F. Corticosteroids in rheumatic disease Understanding their effects is key to their use. *Postgrad Med*, 1998; 103 (2): 137-42.
101. Morand, E.F. Corticosteroids in the treatment of rheumatological disease *Curr Opin Rheumatol*, 2000; 12(3): 171-7.
102. Weiss MM. Corticosteroids in rheu. arthritis *Semin Arthritis Rheum* 1989; 19(1): 9-21.
103. Moeser P. J. Corticosteroid therapy for rheumatoid arthritis. Benefits and limitations. *Postgrad Med*, 1991; 90 (8): 175-6 178-82.
104. Yamamoto T, Varani J, Soong HK, et al. Effect of 5-fluorouracil and mitomycin C on cultured rabbit subconjunctival fibroblasts. *Ophthalmology* 1990; 97: 1204-10.

TEŞEKKÜR

Uzun ve yoğun uzmanlık eğitimim boyunca mesleğimiz ve hayat hakkında ilgi, bilgi ve birikimlerini hoŐgörü ve sabırla benimle paylaŐan Uludağ Üniversitesi Tıp Fakóltesi Plastik, Rekonstrüktif ve Estetik Cerrahi Anabilim Dalı' ndaki saygıdeğer hocalarıma teşekkür ederim.

Tez çalıŐmalarımnda her türlü desteği veren tez hocam Prof. Dr. Ramazan KAHVECİ'ye, tezin histopatolojik incelenmesinde yardımlarını esirgemeyen Veterinerlik Fakóltesi Patoloji Anabilim Dalından Prof. Dr.M. Özgür ÖZYİĞİT hocama ve ekibine, istatistik çalışmalarında yardımcı olan Deniz HİZAY bey'e teşekkür ederim.

5 yıllık uzmanlık eğitimim süresince birlikte çalıŐmaktan büyük keyif aldığım asistan, hemŐire, sekreter ve tüm yardımcı personel arkadaşlarıma teşekkür ederim.

Beni bugünlere kadar sonsuz destekleyen ailemin herbir ferdine sonsuz teşekkür ve minnetlerimi sunarım.

ÖZGEÇMİŞ

27 Ocak 1986 Elazığ doğumluyum. İlk ve orta öğretimimi Elazığ Sivrice İlköğretim Okulu'nda, lise eğitimimi Elazığ Mehmet Akif Ersoy Lisesi'nde tamamladım. 2005 yılında Kayseri Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi'ne girdim, 2012 yılında mezun oldum. 2013 yılında Kayseri Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nde Kulak Burun Boğaz Hastalıkları ihtisasına başladım. 3 yıl K.B.B Hastalıkları uzmanlık eğitimi aldıktan sonra 2016 yılında istifa ettim. 2016 yılında Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Plastik, Rekonstrüktif ve Estetik Cerrahi Anabilim Dalı'nda uzmanlık eğitimime başladım. Orta derecede İngilizce bilmekteyim.