



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

**SİYATİK SİNİR HASARI OLUŞTURULAN SIÇAN MODELİNDE OMEGA 3**  
**YAĞ ASİTLERİNİN SİNİR İYİLEŞMESİ ÜZERİNE ETKİSİ**

**Dr. Nurbanu TAPAN**

**UZMANLIK TEZİ**

**BURSA – 2022**



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

**SİYATİK SİNİR HASARI OLUŞTURULAN SIÇAN MODELİNDE OMEGA 3  
YAĞ ASİTLERİNİN SİNİR İYİLEŞMESİ ÜZERİNE ETKİSİ**

**Dr. Nurbanu TAPAN**

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

**UZMANLIK TEZİ**

**BURSA – 2022**

## İÇİNDEKİLER

İçindekiler.....	i
Özet .....	ii
İngilizce Özet .....	iii
Giriş .....	1
Periferik Sinir Sistemi.....	2
Embriyoloji .....	2
Histofizyoloji.....	3
Anatomi .....	3
Periferik Sinir Yaralanmalarının Sınıflandırılması .....	4
Seddon sınıflaması .....	6
Sunderland sınıflaması .....	6
Tedavi.....	8
Konservatif Tedavi .....	8
Cerrahi Tedavi .....	8
Omega 3.....	10
Gereç ve Yöntem .....	13
Cerrahi İşlem .....	13
Deney Sonuçlarının Değerlendirilmesi.....	15
Makroskobik Değerlendirme .....	15
Histopatolojik Değerlendirme .....	15
İstatiksel Değerlendirme .....	17
Bulgular.....	18
Makroskobik Bulgular .....	18
Cilt ve Kas Fasyası Kapanması.....	18
Sinir Yapışıklığı ve Ayrılabilirliği .....	19
Histopatolojik Bulgular .....	19
Tartışma ve sonuç .....	26
Kaynaklar .....	32
Teşekkür .....	38
Özgeçmiş.....	39

## ÖZET

### Siyatik Sinir Hasarı Oluşturulan Sıçan Modelinde Omega 3 Yağ Asitlerinin Sinir İyileşmesi Üzerine Etkisi

Sinir yaralanması sonrası gelişen epinöral ve ekstranöral skar dokusu oluşumu, periferik sinir cerrahisinin sonucunu olumsuz etkileyen en önemli faktörlerdendir. Cerrahi sonrası gelişen skar dokusu ve yapışıklıklar, sinir aksı boyunca ağrıya ve fonksiyonel kayba neden olmaktadır. Epinöral fibrozisi ve 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 omega 3 yağ asitlerinin epinöral skar dokusu ve adezyon oluşumu üzerine etkisinin araştırılması amaçlandı. Çalışmada, 16 adet Sprague-Dawley cinsi dişi sıçan kullanıldı. Sıçanlar 2 gruba ayrıldı. Birinci Grup (n:8) siyatik sinirinde 0.5 cm'lik çevresel epinörektomi uygulanıp herhangi bir tedavi verilmedi. İkinci grup (n:8) siyatik sinirinde 0.5cm'lik çevresel epinörektomi uygulanıp, 3 hafta boyunca günde bir kez 15mg/kg omega 3 orogastrik gavaj ile uygulandı. Sıçanlar 3.hafta sonunda sakrifiye edilip makroskopik ve histopatolojik inceleme yapıldı.

Bu çalışmada; omega 3 yağ asitlerinin sinir rejenerasyonunu olumlu yönde etkilediği istatistiksel olarak görülmüştür.

**Anahtar kelimeler:** Epinöral Skar Dokusu, Omega 3, Sinir Adezyonu

## SUMMARY

### The Effects of Omega 3 Fatty Acids on Nerve Healing in a Rat Model with Sciatic Nerve Damage

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.

Of the study, it was aimed to investigate the effect of omega 3 on epineural scar tissue and adhesion formation after epineurectomy in rat sciatic nerve in a mature rat model. In the study, 16 Sprague-Dawley female rats were used. Rats were divided into two groups. 0.5 cm circumferential epineurectomy was performed on the first group (n:8) sciatic nerve. In the second group 0.5 cm circumferential epineurectomy was performed and 15 mg/ kg omega 3 was administered once a day orogastric gavage for three 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 statistically seen that omega 3 positively affected nerve regeneration.

**Keywords:** Epineural Scar Tissue, Omega 3, Nerve Adhesion

## GİRİŞ

Sinir sistemi, merkezi sinir sistemi ve periferik sinir sistemi olmak üzere iki bölümde incelenir. Beyin ve omurilik merkezi sinir sistemini oluştururken, bunların dışında kalan sinir sistemi bölümleri periferik sinir sistemi olarak adlandırılır. Periferik sinir sistemi, merkezi sinir sistemi ile periferdeki vücut bölümleri arasında bağlantı sağlar. Periferik sinirler, medulla spinalis ön boynuzundaki motor nöronların, dorsal ganglionlardaki duyu köklerinin 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 gelen aksaklıklar yaşam kalitesini ve fonksiyonunu olumsuz 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).

Periferik sinir cerrahisi sonrası; sinirin rejenerasyonunu ve klinik sonuçları etkileyen önemli etkenlerden biri de; kontrol dışı gelişen, tamir alanındaki skar oluşumudur (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 ekstranöral 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- $\beta$ "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).

Omega 3 yağ asitleri ile ilgili plastik cerrahi pratiğinde kısıtlı sayıda çalışma vardır. Bu çalışmada; epinöryum zedelenmesi sonrası omega 3 yağ asitlerinin sinir çevresinde oluşan skar, adhezyon ve sinir rejenerasyonu üzerine etkisinin gösterilmesi 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 içine göç eder. Burada dorsal kök gangliyonlarına, Schwann hücrelerine ve diğer noroblastik hücrelere dönüşürler. Spinal kord geliştikçe, bazal plaktaki motor nöron aksonları mezodermal tabakadan gelişen kas dokusu içine dağılırlar. Dorsal kök gangliyonlarından da periferik doğru dağılım başlar. Fetal yaşamın yaklaşık dördüncü ayında Schwann hücreleri bu dağılan aksonların miyelinizasyonuna başlarlar. Bazı motor nöronlarda ise bu miyelinizasyon 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 etrafının miyelin ile örtülmesinde görev alırlar (23). Schwann hücreleri arasındaki boşuma Ranvier boşumu denilir. Elektriksel iletim bu boşumların üzerinde atlayarak iletinin hızlanmasını sağlar. Miyelinsiz liflerde ise bu boşumlar olmadığı için elektiriksel 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 epinöryuma girerler. Burada bir pleksus oluşturduktan sonra perinöral pleksus oluşturmak amacı ile devam ederler. Perinöral



damarlar endonöryuma 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 fasikül 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 eklemiştirlerdir. (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. Etiyolojik 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).

1. Derece Yaralanmalar: Seddon sınıflamasındaki nöropraksi tipi hasara eşdeğerdir. 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 aksonotmezise 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 epinörium ve perinörium sağlamdır, ancak Schwann hücre kılıfı, endonörium ve akson devamlılığı bozulmuştur. Endonöriumdaki hasarın derecesine bağlı olarak iyileşme oluşabilir. Akson distalinde Wallerian dejenerasyon meydana gelir. Endonörium 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 görülebilmesine 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). Tinnel 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, duyuşal 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 değişikliklerin 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 antikoru (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.Omega 3

Omega-3 yağ asitleri çoklu doymamış yağ asitleri (ÇDYA) ailesinden olup besinler aracılığıyla vücudun kullanımı için sağlanması zorunludur. Omega-3 terimi ("n-3", "ω-3" olarak da kullanılır) ilk çift bağın, karbon zincirinin ucundaki (ω) metil grubundan itibaren sayılınca 3. karbon-karbon bağı olduğu anlamına gelir. İnsan beslenmesinde önemli olan omega-3 yağ asitleri şunlardır: alfa-linolenik asit (18:3, ALA), eikosapentaenoik asit (20:5, EPA) ve dokosaheksaenoik asit (22:6, DHA). Bu üç doymamış yağda, sırasıyla 18, 20 veya 22 karbonlu bir zincirde 3, 5 veya 6 çift bağ vardır. Balık yağı özellikle EPA ve DHA için önemli bir besin kaynağıdır. Yabani Somon, Ringa balığı, Uskumru, Hamsi ve Sardalye gibi yağlı soğuk su balıkları Omega-3 yağ asitlerinden zengindirler. Rat'ların normal günlük besinleri ALA, EPA ve DHA ÇDYA 'larından fakirdir fakat besinlerine balık yağı eklenmesiyle birlikte dokulardaki EPA ve DHA düzeylerinde belirgin artış gösterilmiştir (53).

Yapılan araştırmalar sonucunda n-3 ÇDYA'lerinin plazma lipid düzeyi regülasyonu, insülin etkisi, kalp damar sistemi ve bağışıklık sistemi, sinir gelişimi ve görme duyusu gibi normal sağlık koşullarındaki ve kronik hastalıkların mekanizmalarında rol oynayan çeşitli fizyolojik olaylarda etkisi gösterilmiştir (53).

Omega-3 ÇDYA'lar sindirildikten sonra neredeyse bütün hücrelere yayılırlar ve hücre zar yapısı ve işlevi, eikozanoid sentezi, hücre sinyal iletimi ve gen ekspresyonu gibi çok sayıda işlevde görev alırlar. Besinle alınan esterifiye olmamış yağ asitleri (YA) vücuda girdikten sonra hızlı bir biçimde YA taşıyıcılarıyla hücre içine taşınır ve Acyl-Coa sentaz enzimi aracılığıyla YA-Coa tioesterlerine çevirilirler. YA-Coa'lar nötr lipidler kolesterol ve trigliserol ve yüklü lipidlerin ( fosfolipidler, sfingolipidler, plazmatogenler) sentezi için substrat olarak kullanılırlar, aynı zamanda elongasyon, desatürasyon, beta oksidasyon ve protein açılasyon reaksiyonlarında görev alırlar. 18 ile 20 ve 22 karbonlu ÇDYA'lerinin hücre için metabolize olduğu yöntemler hücrenin birçok regülatuar mekanizmasını etkilemektedir. Böylece çok sayıda fizyolojik mekanizmayı aynı anda etkilemiş olurlar (53). Lipid rafları ÇDYA'ların etki gösterdiği en önemli odaklardan birisidir. Lipid rafları hücre zarında kolesterol

ve sfingolipidlerden zengin, birçok zar proteinine (src kinaz, G-proteini, kaveolin ve Gp 43 ailelerinden) yataklık eder. Hücre zarı invajinasyonu, endositoz, kolesterol alışverişi ve sinyal iletimi gibi geniş fonksiyonlara sahip alanlardır. ÇDYA'lar Lipid raftların protein ve fosfolipid'lerine etki ederler. Bu etkilerden en iyi tanımlanmış olanlarından bir tanesi ÇDYA'ların anti-inflamatuar özellikleridir. Anti inflamatuvar özellikleri iki şekilde; Eikozanoid'ten bağımsız ve Eikozanoidler üzerindeki etkiler sonucu oluşur. Eikozanoid'ten bağımsız olarak ÇDYA'lar (n-6 ve n-3 her ikisi de) Lipid raftların fosfolipid kompozisyonunu değiştirerek T-hücre aktivasyonu için gerekli ko-stimülatör yüzey proteinlerinin (src kinaz ailesinden Lck ve Fyn) hücre zarına tutunmasını azaltarak bu proteinlerin sayısını azaltırlar. Böylece THR (T-hücre Reseptörü) iletimi azalır ve inflamasyon gerçekleşemez (53). ÇDYA'ların Eikozanoidler üzerinde yaptığı değişiklikler ise anti-inflamatuar, anti-agregasyon ve vazodilatasyon gibi etkiler yaratır. ÇDYA'lar Eikozanoidlerin değişik mekanizmalarla aktivitelerini değiştirmeleri nedeniyle önemli regülatörlerinden biri olma niteliğini taşırlar.

Eikozanoidler, ÇDYA'lardan fosfolipazların etkisiyle fosfolipidlerden koparıldıktan sonra siklooksijenaz (COX1,2), lipooksijenaz (LOX) ve sitokrom p450 monooksijenaz (CYP) enzimleri aracılığıyla yapılırlar. COX ürünleri tromboregülatuar, inflamatuvar ve kemoatraktan özellikler gösterirken LOX ürünleri vasküler geçirgenlik, vazokonstrüksiyon ve bronkokonstrüksiyon üzerine etki gösterirler. ÇDYA'lar daha önceden de söylediğimiz gibi Eikozanoid yapımını birden çok mekanizmayla regüle ederler. N-3 ÇDYA'lar Araşidonik asite kıyasla COX ve LOX enzimleri için daha az substrat özelliği taşırlar aynı zamanda bu enzimlerle etkileşime girdiklerinde enzimin etkinliğini azaltan yapısal değişikliklere yol açarlar. Bunlara ek olarak n3 ÇDYA'lar Eikozanoidlerin peroksizomal yıkımını da arttırlar (53). Bu değişiklikler sonucunda Araşidonik asitten yapılan Eikozanoidlerde ( 2-serisi eikozanoidler; TXA2, vs.) azalma olurken n3 ÇDYA'larından yapılan Eikoznoidlerde ( 3-serisi Eikoznoidler; TMX A3, PGI3,vs.) artış görülmektedir (54). Eikozanoid içeriğinde oluşan bu değişiklikler sonucunda bazı etkiler oluşur. Etkin proinflamatuvar olan prostaglandin E2 (PGE2), Tromboksan B2 (TXB2) ,

lökotrin B4 (LTB4) , 5-hidroksi eikosatetraenoik asit (5-HETE) ve lökotrin E4'ün (LTE4) azalmasıyla anti-inflamatuar etki oluşur. TXA2/TXA3 oranının azalması, PGI3 artması ve PDGF gen ekspresyonunun azalması sonucunda trombosit fonksiyonunu düzeltici ve anti-agregan etki oluşur. PGI3 ve PGI2 birikmesi ( PGI2 düzeyi diğer 2-serisi Eikoznoidlerden farklı olarak etkilenmez) sonucunda vazorelaksasyon etkisi meydana gelir (54). Omega-3 Yağ asitlerinin damar üzerindeki endotel bağımlı vazorelaksasyonu prostanoid(eikosanoid) bağımlı ve prostanoid bağımsız olarak iki mekanizmayla gerçekleşmektedir (55). Prostanoid bağımsız olarak meydana gelen vazorelaksasyon NO ve endotel bağımlı hiperpolarizan faktör (EBHF) aracılığıyla gerçekleştiği iyi bilinmektedir (54). EBHF potasyum kanalları üzerinde etki ederek hiperpolarizasyona sebep olur ve vazorelaksasyon meydana gelir. NO vazorelaksasyon mekanizması yukarıda belirtilmiştir. ÇDYA'ların NO salınımını arttırmasıyla ilgili yapılan mekanizma araştırmalarında EPA'nın normalde hücre zarında lipid raflarındaki Kaveolin proteinlerine yapışık olarak bulunan eNOS'u yerinden kopartarak aktivasyonuna sebep olduğu böylece kalsiyumdan bağımsız olarak NO'yu arttırdığı gösterilmiştir (56). 2000 yılında B.Engler tarafından yapılan araştırmada EPA'nın Endotel bağımsız olarak Prostanoid yapımı aracılığıyla potasyum ATP kanalı aktivasyonu üzerinde etki ettiği gösterilmiştir (54). ÇDYA'ların diğer vazodilatör ajanların etkisini arttırdığı değişik çalışmalarda gösterilmiş olsa da halen moleküler düzeyde daha net bir bilgi elde edilememiştir. Omega-3 yağ asitlerinin bir diğer özelliği de oksidatif stres üzerindeki etkisidir. İdrarda GC-MS F' isoproston düzeyi bilinen en iyi in vivo oksidatif stres göstergesidir. Yapılan araştırmalarda EPA ve DHA nın ayrı ayrı veya birlikte kullanımından sonra oksidatif stresin azaldığı gösterilmiştir. Bu etkinin olası mekanizmasının n3-ÇDYA'ların immün modülasyon etkisine ve lökosit aktivasyonunu azaltmasına bağlı olduğu düşünülüyor (57).



## GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmaya Bursa Uludağ Üniversitesi Hayvan Denepleri Yerel Etik Kurulu (HAYDEK)'nin 06.07.2021 tarihli ve 2021 - 09/04 no'lu kararı ile başlandı. Çalışmada 16 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 gruplar halinde 2 gruba ayrıldı. 16 adet sıçanın 16 adet siyatik sinirinde çalışıldı. Birinci grup (n:8) siyatik sinirinde 0.5 cm'lik çevresel epinörektomi uygulanıp herhangi bir tedavi verilmedi. İkinci grup (n:8) siyatik sinirlerinde 0.5 cm'lik çevresel epinörektomi uygulanıp 15 mg/kg omega 3 orogastrik gavaj ile 3 hafta boyunca günde 1 kez uygulandı. Sıçanlar 3.hafta sonunda sakrifiye edilip makroskopik ve histopatolojik inceleme yapıldı.

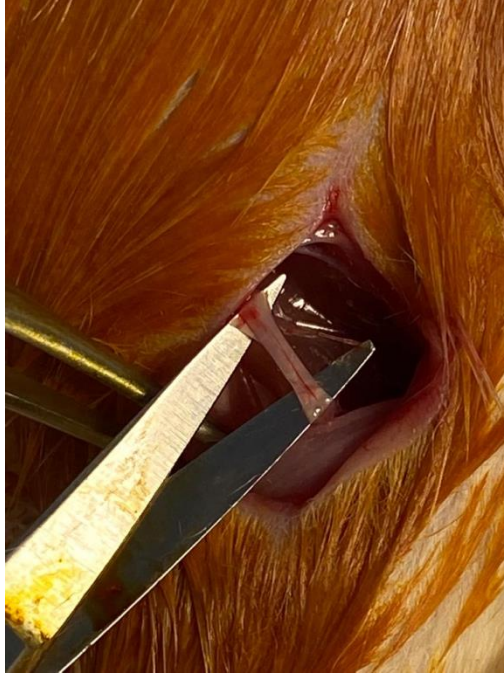
Anestezi için sevofluran (Sojourn, Piramal) 250 ml inhaler olarak uygulandı. Sıçanlar aynı maddenin yüksek doz kullanımı ile sakrifiye edildi.

### I. Cerrahi İşlem

Genel anestezi uygulandıktan sonra denekler prone pozisyonda sabitlendi. Gluteal bölge % 10 'luk povidon-iyot ile sterilizasyonu sağlandı. Longitudinal cilt insizyonunu yapıldıktan sonra 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. Hemostaz sağlandıktan sonra 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 x3.5 büyütme lup ile mikrocerrahi aletleri kullanılarak yapıldı.



**Şekil - 1:** Sıçanın operasyon için hazırlanması.



**Şekil - 2:** Sıçan siyatik siniri.

## II. Deney Sonuçlarının Değerlendirilmesi

Sıçanlar 3.hafta sonunda sakrifiye edilip makroskopik ve histopatolojik inceleme yapıldı.

### II. A. Makroskopik 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 - 1:** 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 yapışıklığı 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 disseke edilerek blok halinde çıkarıldı. Siyatik sinir dokuları %10'luk formalin ile fikse edildikten sonra rutin doku takibine alınarak parafin blok haline getirildi. Parafin bloklardan 4 µm kalınlığında alınan kesitler, genel morfolojik değerlendirme için Hematoksilen-Eozin (H&E) ile boyandı.

Mikroskopik incelemede inflamatuvar hücre infiltrasyonu, fibrozis, vakuolizasyon, neovaskülarizasyon ve sinir kalınlığı ölçümü iki araştırmacı tarafından bağımsız olarak 4X, 10X, 20X ve 40Xbüyütmeli ışık mikroskobu ile değerlendirildi. Birçok çalışmada olduğu gibi fibrosis, inflamasyon, neovaskülarizasyon ve vakuolizasyon 3 üzerinden derecelendirildi (58). Sinir kalınlığı mikrometre cinsinden ölçülerek değerlendirildi.

**Tablo - 2:** Sinirde histopatolojik değerlendirme parametreleri (58, 59).

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

### III.C. İstatiksel Değerlendirme

Verilerin analizi; tanımlayıcı istatistikler ortalama, standart sapma değerleri ile sunulmuştur. Çalışmada 2 grubunun Rejenerasyon, Yangı, Fibrozis, Vaskularizasyon, Vakuolizasyon, sinir tellerinde ayrılma ve sinir kalınlığı ölçüm değerlerinin incelenmesi için Mann Whitney U testi kullanılmıştır. Gruplara göre oransal değerleri arasındaki ilişkilerin incelenmesi amacı ile ki-kare analizi uygulanmıştır. Çalışmada 0,05'ten küçük p değerleri anlamlı kabul edilmiştir. Analizler SPSS 25.0 ile analiz edilmiştir.

Mann Whitney U analizi testi: 2 farklı (bağımsız) grubun ölçümlerinin farklı olup olmadığını test eder. P değerinin 0,05 düzeyinden düşük olması anlamlı farklılığı gösterir.

Ki-kare testi: İki oransal değişken arasında anlamlı ilişkiyi test eder. P değeri anlamlı ile hangi grubun farklı olduğu için bir test daha yapılarak belirlenir.

## BULGULAR

### I. Makroskobik Bulgular

Cerrahi sonrası 3.hafta sonunda eski insizyon hatlarından girilerek siyatik sinirler açığa çıkarıldı. Denekler yara yeri enfeksiyonu ve dikiş reaksiyonu açısından değerlendirildi. Sıçanların hiçbirinde insizyon yerinde enfeksiyon veya dikişlerde açılma görülmedi. Cilt ve kas fasyasının bütünlüğü, perinöral skar dokusun varlığı ve görünümü, siyatik sinirin etraf dokudan ayrılabilirliği makroskobik olarak Peterson evrelendirmesine (Tablo-1)'e göre değerlendirilip not edildi (18). Makroskobik bulgular Tablo-3 ve Tablo-4 'te özetlendi.

#### I.A. Cilt ve Kas Fasyası Kapanması

Çalışmada cilt ve kas fasyası kapanması ölçümlerinin gruplara göre farklı olmadığı görülmüştür. Cilt ve kas fasyası kapanması bakımından her iki grubunun tamamının (%100) cilt ve kas fasyası tam kapanmış olduğundan dolayı kıyaslama yapılamamıştır.

**Tablo - 3:** Çalışma Gruplarına Göre Cilt ve Kas Fasyası Kapanması.

Kategori	Grup				P	
	Kontrol		Tedavi			
	n	%	n	%		
<b>Cilt ve kas fasyası kapanması</b>	Cilt Ve Kas Fasyası Tam Kapanmış	8	100,0%	8	100,0%	-

## I.B. Sinir Yapışıklığı ve Ayrılabilirliği

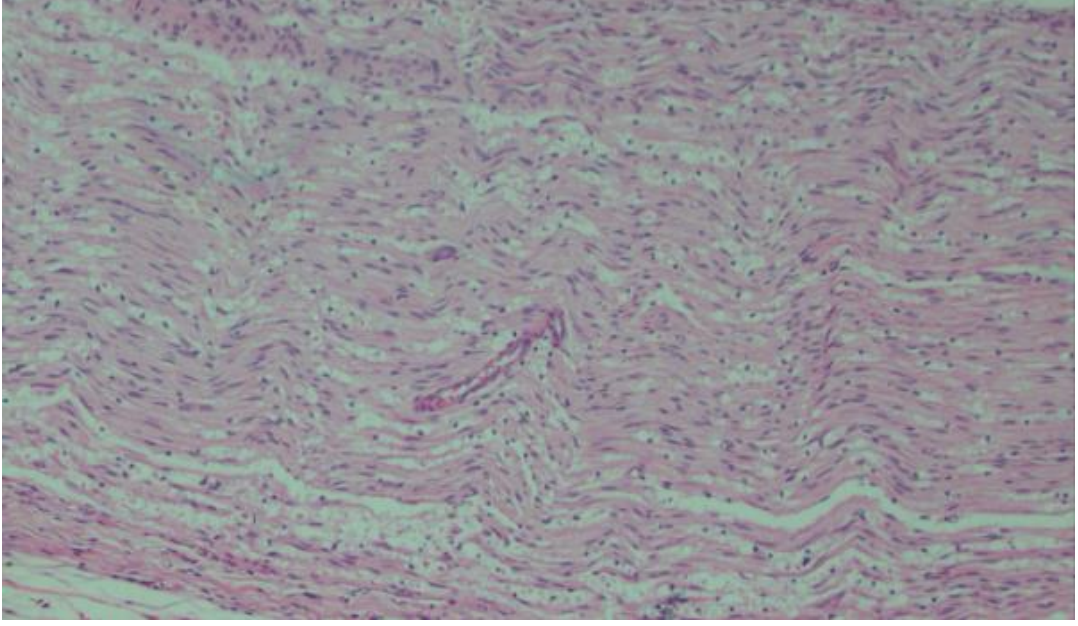
Sinir yapışıklığı ve ayrılabilirliği bakımından grupların farklı olduğu, deney grubunda daha yüksek oranda diseksiyona gerek yok veya hafif künt diseksiyon gerek olduğu (%100), kontrol grubunda ise daha yüksek oranda daha ciddi künt diseksiyon gerekli olduğu (%37,5) tespit edilmiştir ( $p=0,04$ ).

**Tablo - 4:** Gruplara Göre Sinir Yapışıklığı ve Ayrılabilirliği.

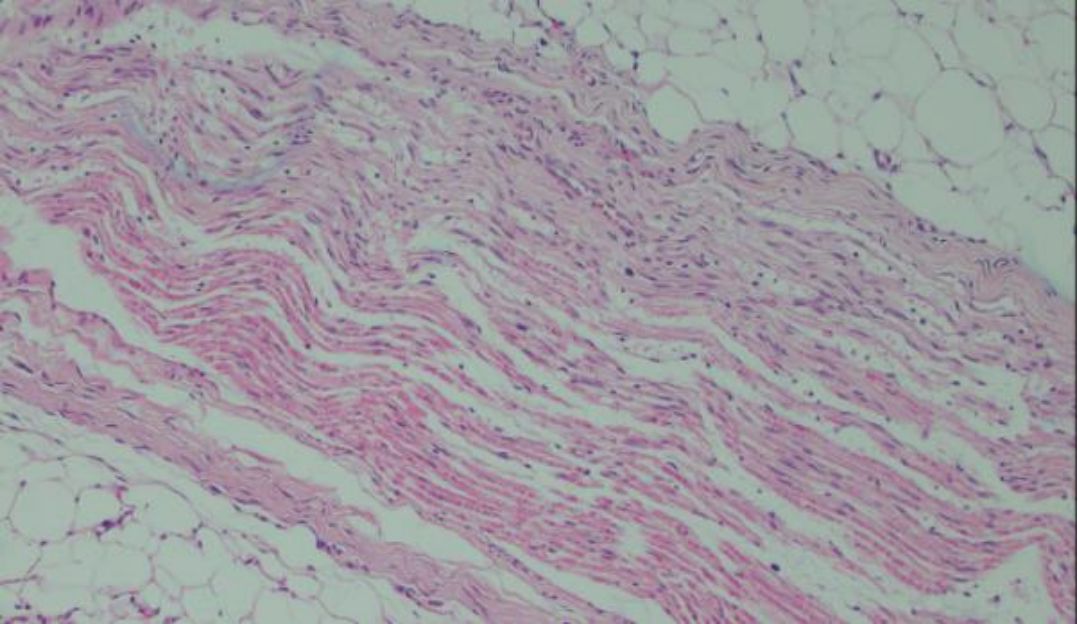
Kategori	Grup				p		
	Kontrol		Tedavi				
	n	%	N	%			
Sinir yapışıklığı ve ayrılabilirliği	Diseksiyona Gerek				0,04*		
	Yok Veya Hafif Künt		5	62,5%		8	100,0%
	Diseksiyon Gerekli						
	Daha Ciddi Künt		3	37,5%		0	0,0%
Diseksiyon Gerekli							

## II. Histopatolojik Bulgular

Histolojik inceleme iki araştırmacı tarafından bağımsız olarak 4X, 10X, 20X ve 40X büyütme ışık mikroskobu ile yapıldı. Örnekler fibrozis yoğunluğu, sinirde liflerinde ayrışma ve sinir kalınlığı ölçümü, inflamasyon, neovaskülarizasyon, vakuolizasyon ve rejenerasyon açısından değerlendirildi. Histolojik kesitler Şekil-3-8' de gösterilmiştir.

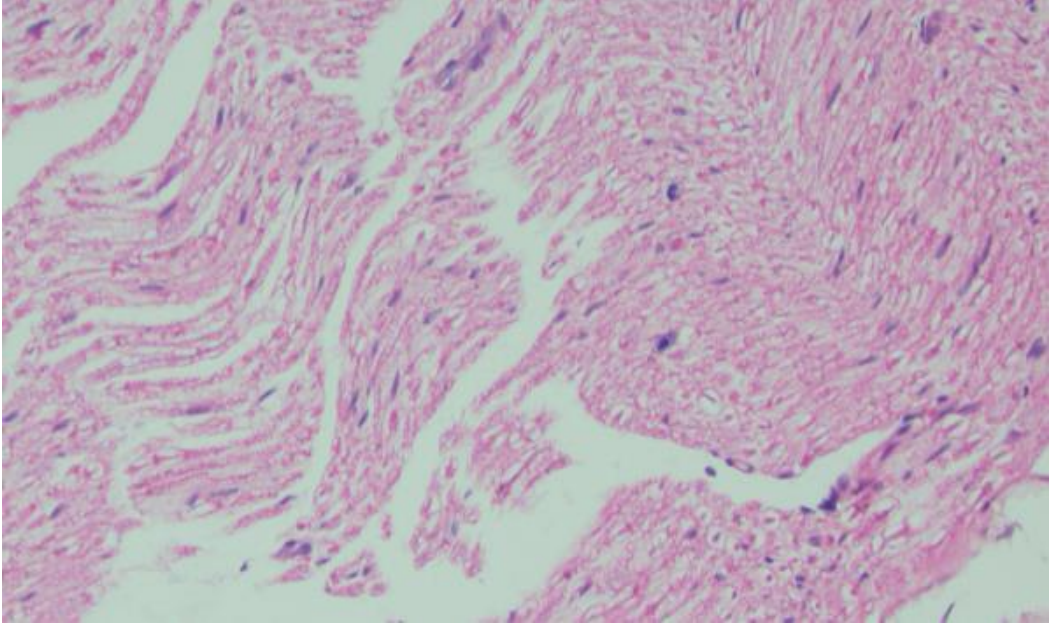


**Şekil - 3:** Kontrol Grubuna Ait Bir Sinirin 10X Büyütmede Görünümü, Hematoksilen Eosin Boyama.

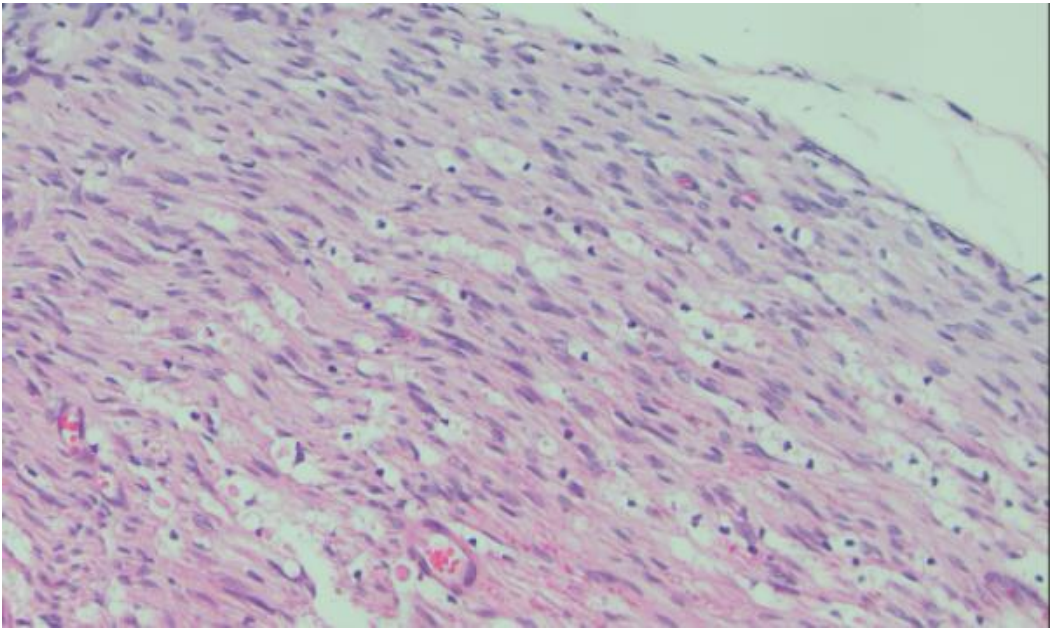


**Şekil - 4:** Kontrol Grubuna Ait Bir Sinir Telinin 40X Büyütmedeki Görüntüsü, Hematoksilen Eosin Boyama.

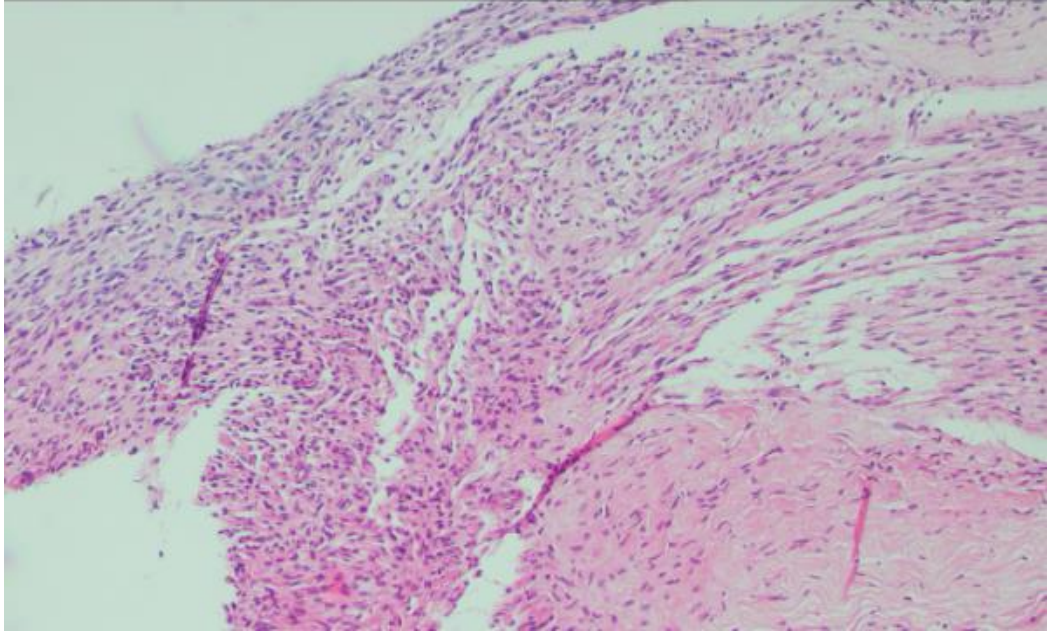




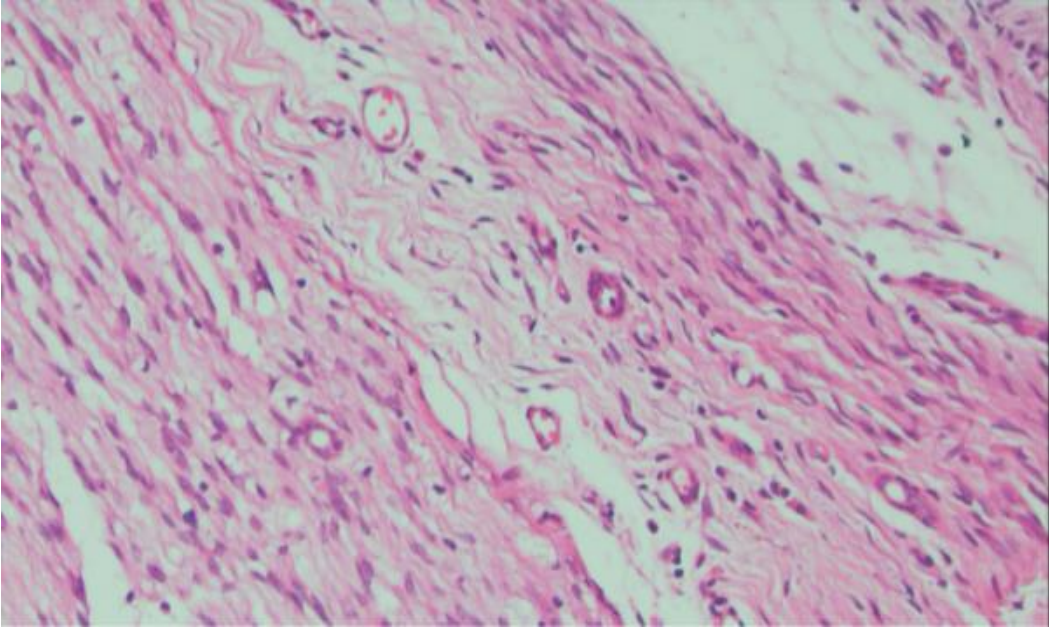
**Şekil - 5:** Tedavi Grubuna Ait Bir Sinirin Sinir Tellerinde Ayrılma ve Vakuolizasyonun 20X Büyütmede Görüntüsü, Hematoksilen Eosin Boyama.



**Şekil - 6:** Tedavi Grubuna Ait Bir Sinirde Yangısal Hücre İnfiltrasyonlarının 20X Büyütmede Görüntüsü, Hematoksilen Eosin Boyama.



**Şekil - 7:** Tedavi Grubuna Ait Bir Sinirde Yangısal Hücre İnfiltrasyonlarının ve Fibrozisin 10X Büyütmede Görüntüsü, Hematoksilen Eosin Boyama.



**Şekil - 8:** Tedavi Grubuna Ait Bir Sinirde Yeni Damar Oluşumlarının 20X Büyütmede Görüntüsü, Hematoksilen Eosin Boyama.

İncelenen sinir kesitlerinde yangı hücresi ortalamasının kontrol grubuna (0,625) kıyasla tedavi grubunda daha yüksek olduğu (1,6875) dikkati çekti. Yangısal hücrelerin perinöryumda yerleşim gösterdiği, çoğunluğunu mononükleer hücrelerden meydana geldiği gözlemlendi.

Bağ doku artışı (fibrozis) açısından değerlendirildiğinde tedavi grubunda kontrole göre (0) artmış olduğu (1.125) dikkati çekti.

Vakuolizasyon yönünden sinir kesitleri değerlendirildiğinde tedavi grubundaki sinir tellerinde vakuolizasyon (2,3125), kontrol grubuna göre (0,25) daha yüksek olduğu dikkati çekti.

Tedavi grubunda (12,875) yeni damar oluşumlarının kontrole göre (9,125) daha yüksek olduğu dikkati çekti.

Sinir tellerinde ayrılma (ödem) tedavi grubunda (1,625) kontrol grubuna (0,25) kıyasla daha yüksek olduğu gözlemlendi.

Sinir kalınlığı ölçüldüğünde kontrol grubuna (51,328) kıyasla tedavi grubunda (61,875) daha kalın olduğu görüldü.

Rejenerasyon değerlendirildiğinde tedavi grubunda (3,375) orta-iyi derecede bir sinir iyileşimi gözlenirken kontrol grubunda (1,5) herhangi bir rejenerasyon rastlanmadı.

**Tablo - 5:** Gruplara Göre Histopatolojik Sonuçlar.

Ölçüm	Grup				P
	Kontrol		Tedavi		
	X±s.s.	μ-IQR	X±s.s.	μ -IQR	
<b>Yangı</b>	0,63±0,44	0,75-1	1,69±1,16	2-3	0,04*
<b>Fibrozis</b>	0,00±0,00	0,00-0,00	1,13±0,99	1,5-2	0,01*
<b>Vakuolizasyon</b>	0,25±0,71	0,00-2,00	2,31±1,39	2-4,5	0,01*
<b>Vaskülarizasyon</b>	9,13±3,60	9,50-10,00	12,88±7,59	12,5-18	0,51
<b>Sinir kalınlık</b>	51,33±20,81	43,13-63,75	61,88±13,33	60-39,38	0,04*
<b>Rejenerasyon</b>	1,50±0,53	1,50-1,00	3,38±1,55	3,75-3,5	0,02*

Kontrol ve tedavi grubu deneklerinin yangı düzeylerinin farklı olduğu tespit edilmiştir. Farkın tedavi grubunun yangı düzeyinin kontrol grubuna göre daha yüksek düzeyde olmasından kaynaklandığı tespit edilmiştir ( $p=0,04$ ).

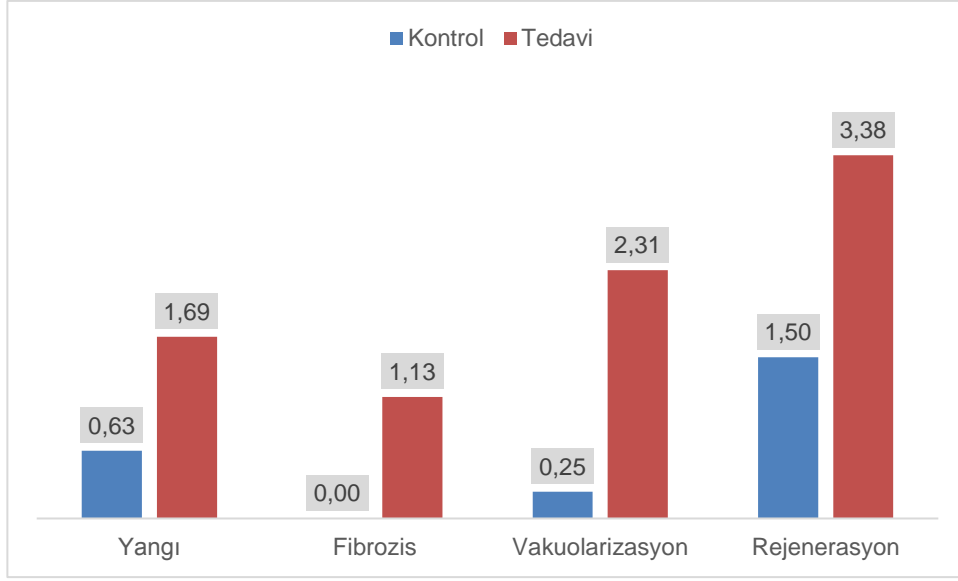
Kontrol ve tedavi grubu deneklerinin fibrozis düzeylerinin farklı olduğu tespit edilmiştir. Farkın tedavi grubunda gerçekleşen fibrozis düzeyinin kontrol grubuna göre daha yüksek düzeyde olmasından kaynaklandığı tespit edilmiştir ( $p=0,01$ ).

Kontrol ve tedavi grubu deneklerinin vakuolizasyon düzeylerinin farklı olduğu tespit edilmiştir. Farkın tedavi grubunda gerçekleşen vakuolizasyon düzeyinin kontrol grubuna göre daha yüksek düzeyde olmasından kaynaklandığı tespit edilmiştir ( $p=0,01$ ).

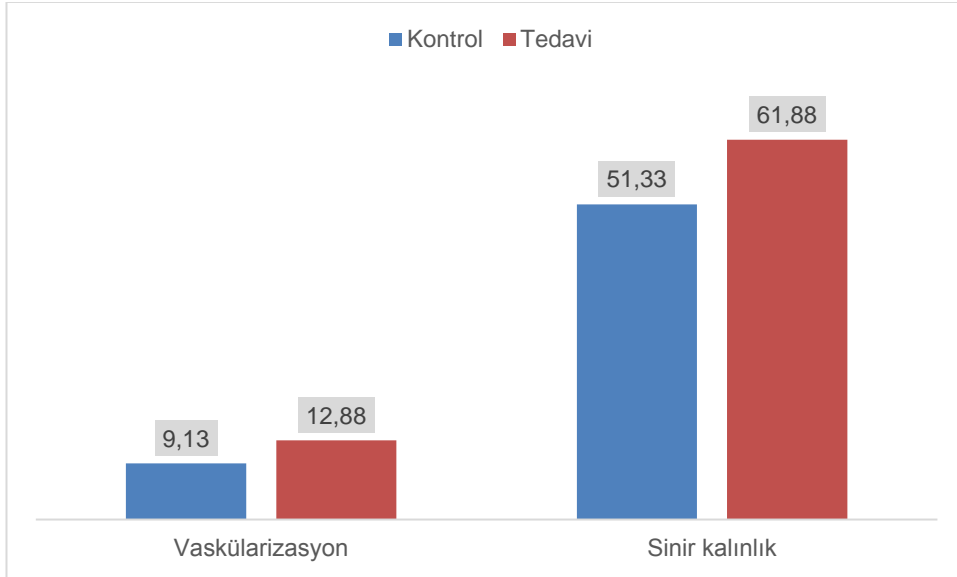
Vaskülarizasyon düzeylerinin kontrol ve tedavi grubunda farklı düzeylerde olmadığı görülmüştür. Kontrol ve deney gruplarının vaskülarizasyon düzeylerinin istatistiksel olarak benzer seviyelerde olduğu ifade edilebilir ( $p=0,51$ ).

Sinir kalınlığı ölçümlerinin gruplara göre farklı olduğu tespit edilmiştir. Farkın tedavi grubunun sinir kalınlığı düzeyinin kontrol grubuna göre daha yüksek düzeyde olmasından kaynaklandığı tespit edilmiştir ( $p=0,04$ ).

Kontrol ve tedavi grubu deneklerinin rejenerasyon düzeylerinin farklı olduğu tespit edilmiştir. Farkın tedavi grubunda gerçekleşen rejenerasyon düzeyinin kontrol grubuna göre daha yüksek düzeyde olmasından kaynaklandığı tespit edilmiştir ( $p=0,02$ ).



**Grafik - 1:** Çalışma Gruplarına Göre Yangı, Fibrozis, Vakuolarizasyon, Rejenerasyon Ölçümlerin Değerlendirilmesi.



**Grafik - 2:** Çalışma gruplarına Göre Vaskülarizasyon ve Sinir kalınlığı Ölçümlerin Değerlendirilmesi.

## TARTIŞMA VE SONUÇ

Periferik sinir yaralanmalarında tedavinin amacını belirlemeye yönelik olarak periferik sinirlerde oluşan patolojileri anlamalıyız. Periferik sinir hasarında histopatolojik olarak üç durum meydana gelir.

1. Wallerian dejenerasyonu
2. Aksonal dejenerasyon
3. Segmental demiyelinizasyon

Wallerian dejenerasyonu proksimal aksonal ya da nöron hücre gövdesindeki hasara bağlı olarak aksonların ve myelin kılıfın sekonder anterograd dejenerasyonudur. Aksonun kesintiye uğradığı bölgenin distalinde akson ve çevresindeki myelin kılıf dejenere olur. Aksonal hasarın proksimali ve periferik sinir hücre gövdesi sağlam kalır. Sinir hasarı sonrası Wallerian dejenerasyonunun gelişmesi zaman alır. Bu süre 4- 11 gün arası değişir. Akson ne kadar distalde hasarlanırsa Wallerian dejenerasyonu o kadar erken gelişir. Wallerian dejenerasyonu başladıktan sonra ilk günlerde akson hasarının distalinde kalan kısım elektriki olarak tamamen normal uyarılabilir. Sonrasında sinirin uyarılabilirliği azalır. En fazla 11 gün içinde sinir uyarılamaz hale gelir. Yaralanmadan sonra aksonal iskelet ve aksonal membran parçalanır. Aksonal dejenerasyonu, myelin kılıfın bozulması ve makrofajların infiltrasyonu takip eder. Hasarın distaline doğru sinir rejenerasyonu günde 1 mm hızla gerçekleşir.

Çoğunlukla metabolik ve toksik nedenlerle meydana gelen periferik sinir hücre gövdesi ve aksonun hasarı sonucu aksonal dejenerasyon meydana gelir. Dejenerasyon, akson içindeki tek bir noktada başlar ve daha distal segmentleri içermek üzere ilerler. Zedelenmeden sonra birkaç gün içinde distal aksonun tüm kısımlarında parçalanma başlar. Nörofilamanlar ve mikrotübüller

sitoplazmada artık görülmez ve yerini amorf granüler sitoplazmik materyale bırakır. Aynı zamanda aksosoma da devamlılığını koruyamaz ve aksondaki elektrik üretimi kesilir. Myelin kılıf bütünlüğü bozulur ve hasarın distalindeki akson segmentlere ayrılır. Schwann hücreleri aksonal dejenerasyon ve rejenerasyon olayına aktif olarak katılır. Akson parçalanmasının başlangıcından sonra Schwann hücreleri proliferer olur ve aksonal kalıntıların etrafını sarar. Makrofajlar aksonal dejenerasyon alanına gelir. Birkaç hafta sonra kalıntı ortadan kaldırılır.

Schwann hücrelerinin hasarı akson segmenti üzerinde myelin kaybına yol açar. Segmental demyelinizasyon meydana gelir. Akson korunurken myelin dağılır. Schwann hücreleri çıplak aksonu sarmak için proliferer olur. Önce sitoplazmik kılıf sonrasında da myelin oluşur. Akson rejenerer olurken schwann hücreleri proliferer olur ve konsantrik bir şekilde tabakalanma gösterir. Tekrarlayan demyelinizasyon ve remyelinizasyonun göstergesidir.

Aksonal rejenerasyon için nöronun hayatta kalması gerekir. Nöronun hayatta kalması nöronun tipine, hasarın derecesine ve hasarın hücre gövdesine yakınlığına bağlıdır. Hayatta kalan nöronlar iletim modundan büyüme moduna geçiş gösterir. Üretilen çok sayıda nörotropik faktör nöronları, Schwann hücreleri ve çok sayıda non- nöronal hücreleri etkiler. Aksonların kaybolduğu ve myelin debrisinin fagosite edildiği Wallerian dejenerasyon başlar. İkinci güne kadar fagositoz Schwann hücreleri tarafından gerçekleştirilir. Sonrasında hematogen makrofajlar distal kısmı invaze eder ve iki hafta içinde debrisi fagosite eder.

Sinir iyileşmesi karmaşık bir süreçtir. Periferik sinir iyileşmesinin başarılı olması ve fonksiyonunun tekrar geri kazanılması için gerekli koşullar:

- 1) Distalde Wallerian dejenerasyonu,
- 2) Schwann hücreleri ve makrofajların dejenere akson ve myelin debrisi ortadan kaldırması,
- 3) Nörotrofik faktörlerin, sitokinlerin ve transkripsiyon faktörlerinin salınması,

- 4) Sinir gövdesinin büyüme moduna geçerek rejenerasyon için gerekli sentezlemeleri yapması,
- 5) Schwann hücrelerinin proliferasyonu,
- 6) Proksimalde aksonal tomurcuklanmaların oluşması,
- 7) Aksonal uzama,
- 8) Rejenere olan aksonun distal hedeflere yönelmesi,
- 9) Hedef organda reinnervasyonun tamamlanması,
- 10) Rejenere olan aksonların remyelinizasyonu,
- 11) Myelin kılıfın olgunlaşıp kalınlaşmasıdır.

Periferik sinir cerrahisi sonrası meydana gelen intranöral ve ektranöral skar dokusu sinir iyileşmesini olumsuz yönde etkilemektedir. Cerrahi işlemin başarısını düşüren, istenmeyen bir durumdur. Skar dokusu oluşumu engellemeye yönelik birçok çalışma yapılmıştır. Periferik sinir cerrahisi sonrası fonksiyonel iyileşme tatmin edici değildir. Sinir iyileşmesinde cerrahinin katkısı kadar çevresel faktörlerin de rolü bulunmaktadır (42).

Periferik sinir hasarı sonrası oluşan skar dokusunun patofizyolojisinde fibroblastlar tarafından üretilen aşırı kollajen dokusu rol oynamaktadır. Sinirde hasar oluştuğundan sonra fibroblastlar toplanıp kollajen üretimini artırır. Kollajen de sinirin etrafını sararak fonksiyonel bozukluğa neden olur (60).

Periferik sinir hasarı oluştuğundan sonra sinir etrafında makrofajlar toplanır ve Schwann hücreleri proliferasyon gösterir. Makrofajlar proteolitik enzimler salgılayarak ortamdaki akson ve myelin debrisleri ortadan kaldırır. Rejenerasyon için gerekli büyüme faktörleri salgılanır. Laminin, fibronektin gibi yapısal ve adheziv ekstraselüler matriks molekülleri makrofajlar ve Schwann hücreleri tarafından üretilir (61). Sinirin oksijenizasyonu bozulursa rejenerasyonda da gecikme meydana gelir (62).

Periferik sinir hasarı sonrası oluşan skar dokusu ağrıya ve fonksiyonel kayıba neden olmaktadır. Bu durumu engellemek için ven grefti, mukoza grefti ve faysa dokuları gibi çeşitli biyolojik materyaller ile sinirin etrafının sarılması



gibi farklı teknikler denenmiştir. Fakat tam anlamıyla tatmin edici sonuçlar elde edilememiştir. Hasarlanmış sinir segmentinin etrafına amniyotik membran ve hyalüronik asit enjeksiyonu, okside rejenere selüloz- heparin kombinasyonları, 5-fluorourasil, Siklosporin A gibi ürünler kullanılmıştır (50, 52, 63, 64).

Özgenel ve Filiz (50) tarafından yapılan deneysel çalışmada sıçan siyatik sinir onarımı sonrasında sinirin etrafına insan amniyon sıvısı ve hyalüronik asit lokal olarak uygulanmış ve epinöral fibrozis ile aksonal dejenerasyonun azaldığı gösterilmiştir. Özkan' ın (52) deneysel çalışmasında sıçan siyatik sinirine epinörektomi uygulandıktan sonra sinirin etrafına 5-fluorourasil topikal olarak uygulanmış ve epinöral fibrozisin önlendiği gösterilmiş. Görgülü ve ark.' nın (10) yaptığı çalışmada düşük doz radyasyonun sinir hasarı sonrası meydana gelen fibrozisi azalttığı gösterilmiş. Baltu' nun (63) yaptığı deneysel çalışmada sıçan siyatik sinirine epinörektomi yapılmış ve sinir etrafına bukkal mukoza grefti sarılarak epinöral fibrozisi azalttığı gösterilmiş.

Çalışmamızda omega-3 yağ asitlerini kullanmamızın nedeni omega-3 yağ asitlerinin antioksidan, antiinflamatuvar ve antifibrotik maddeler olmalarıdır.

Hücrel inflamasyonda primer medyatörleri olan eikosanoidler (prostaglandinler, lökotrienler, tromboksanlar) araşidonik asitten (AA) üretilir. Omega-3 yağ asidi olan EPA, AA üretimini sağlayan delta-5 desaturaz enzimini inhibe ederek antiinflamatuvar etki gösterir. EPA, AA'ları membran fosfolipitlerinden serbestleştiren fosfolipaz A2 enzimi için AA ile yarışır. Hücrede EPA oranı arttıkça serbest araşidonik asit miktarı azalır ve hücrel inflamasyon azalmış olur. DHA'lar ise AA oluşumunda görev alan gama linoleic asit sentezini azaltarak AA miktarını azaltır. Yine araşidonik asit miktarı azalması hücrede inflamatuvar medyatörlerin oluşumunu azaltır ve bu yolla hücrel inflamasyonu azaltır ( 65, 66).

Hücre zarında TGF $\beta$  reseptör 1 ve reseptör 2 isimli 2 adet reseptör bulunmaktadır. Oksidatif stres anında aktif hale geçen TGF- $\beta$ 1 bu reseptörlere bağlanır. Bu bağlantı sonrası bir hücre içi protein olan SMAD 2 ve 3 proteinleri

fosforillenir ve pSMAD 2 ve 3 oluşur. pSMAD 2/3 SMAD 4 ile birleşerek nükleer transkripsiyon faktörlerini tetikler ve fibroblastlar miyofibroblastlara dönüşür, kollajen üretimi artar ve fibrozis oluşur. TGF- $\beta$ 1 tarafından indüklenen kollajen sentezi ve fibroblast transformasyonu, hücre içi ikinci haberci olan siklik guanil monofosfat (cGMP) ve protein kinaz G (PKG) ile bloke olur. Hücre membranını yapısında yer alan caveolin-1 nitrik oksit sentazı (NOS), bloke ederek nitrik oksit (NO) üretimini azaltır. Omega-3 yağ asitlerin hücre membranı yapısına katılmasıyla NOS ekspresyonu artar ve NO üretimi artar. Artan NO cGMP ve PKG sinyal yolunu aktive eder, hücre içi haberciler olan pSMAD proteinlerinin nükleusa geçişleri bloke olur, kollajen üretimi azalır, fibroblastların miyofibroblastlara dönüşümü azalır böylece fibrozis azaltılmış olur (67).

Çalışmamızda omega-3 yağ asitlerinin kanıtlanmış olan antioksidan, antiinflamatuvar ve antifibrotik özelliklerinden yararlanarak sinir iyileşmesi üzerine olan etkisini araştırdık. Çalışmamızda 16 adet sıçanın sağ siyatik sinirlerine 0.5 cm çevresel epinörektomi uygulanmıştır. Tedavi grubundaki sıçanlara 15 mg/kg omega 3 orogastrik gavaj ile 3 hafta boyunca günde 1 kez uygulanmıştır. Kontrol grubuna herhangi bir tedavi verilmemiştir.

Makroskobik bulgulara bakıldığında; gruplar arasında cilt ve faysa kapanması benzerlik göstermektedir, istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamıştır. Sinir yapışıklığı ve ayrılabilirliğine bakıldığında omega 3 tedavisi uygulanan grupta yapışıklık daha az görülmüştür ve istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur.

Mikroskobik incelemede inflamatuvar hücre infiltrasyonu, fibrozis, vakuolizasyon, vaskularizasyon, sinir tellerinde ayrılma ve sinir kalınlığı ölçümü yapılmıştır.

Grupların histopatolojik incelemesinde yangısal hücre infiltrasyonu, fibrozis ve vakuolizasyon düzeylerinin tedavi grubunda daha yüksek olduğu görülüp istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. Vaskülarizasyon düzeylerinin kontrol ve tedavi grubunda farklı düzeylerde olmadığı görülmüştür. Kontrol ve deney gruplarının Vaskülarizasyon düzeylerinin istatistiksel olarak benzer

seviyelerde olduğu ifade edilebilir. Sinir kalınlığı ölçümleri gruplara göre farklılık göstermiştir. Tedavi grubunda sinir kalınlığı ölçümleri kontrol grubuna göre daha yüksek olduğu görülmüştür. Bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. Kontrol ve tedavi grubu deneklerinin rejenerasyon düzeylerinin farklı olduğu tespit edilmiştir. Farkın tedavi grubunda gerçekleşen rejenerasyon düzeyinin kontrol grubuna göre daha yüksek düzeyde olmasından kaynaklandığı tespit edilmiştir. Bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur.

Çalışmamızda Omega 3 tedavisinin sinir iyileşmesi üzerine etkisini araştırdık. Sistemik olarak Omega 3 tedavisinin sinir rejerasyonunu olumlu yönde etkilediği görülmüştür. Anlamlı olarak tedavi grubunda sinir kalınlığı artışı rejenerasyonun göstergesi olarak değerlendirilebilir. Bu yorumun klinikte kullanılabilmesi için çok fazla sayıda denek içeren ve uzun süreli takip gerektiren çalışmalara ihtiyaç vardır.

## 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 2005; 23: 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. Collagen content of rabbit sciatic nerve during Wallerian degeneration. J. Neurol. Neurosurg. Psychiat. 1946; 9: 113-8.

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: 566-70.
16. Wilgis EFS, Murphy R: The significance of longitudinal excursion in peripheral nerves. *Hand Clin N Am* 1986; 2: 761-6.
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. 38
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: 72-8.
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; 356-62.

23. Hall JE. Guyton and Hall Textbook of Medical Physiology, 12th edition. Philadelphia: 2011; 810-8.
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: 1251–76.
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; 222–43.
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: 1119-24.
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; 630-97.
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. 111-5
42. Payne SH. Nerve repair and grafting in upper extremity. *J South Orthop Assoc* 2001; 10: 173-83.
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: 196-7.
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): 1323-33.

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 Ö. Topikal 5-fluorourasil Uygulamasının Perinörektomi Yapılan Sıçan Siyatik Sinir Çevresinde Skar Dokusu Oluşumu Üzerine Etkisinin Araştırılması (Uzmanlık tezi). Bursa: Uludağ Üniversitesi; 2012.
53. Donald B. Jump, The Biochemistry of n-3 Polyunsaturated Fatty Acids. *The Journal of Biological Chemistry* 2002; 277: 8755-8
54. Engler MB, Engler MM, Browne A, Sun YP, Sievers R. Mechanisms of vasorelaxation induced by eicosapentaenoic acid (20:5n-3) in WKY rat aorta. *Br J Pharmacol.* 2000 Dec;131(8):1793-9.
55. Tagawa H, Shimokawa H, Long-term treatment with eicosapentaenoic acid augments both nitric oxide-mediated and non-nitric oxide-mediated endothelium dependent forearm vasodilatation in patients with coronary artery disease. *J Cardiovasc Pharmacol.* 1999 Apr;33(4):633-40.
56. Omura M, Kobayashi S, Eicosapentaenoic acid (EPA) induces Ca<sup>2+</sup>-independent activation and translocation of endothelial nitric oxide synthase and endothelium dependent vasorelaxation. *FEBS Lett.* 2001 Jan 5;487(3):361-6.
57. C. Von Schacky .n-3 PUFA in CVD: Influence of cytokine polymorphism. *Proceedings of the Nutrition Society* 2007; 66: 166-70.
58. 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.



59. Guena S, Raimando S, Ronchi G, et al. Histology of the nerve and changes occurring during nerve regeneration. *Int Rev Neurobiol.* 2009; 87: 27-46.
60. 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.
61. Avcı G, Akan M, Yıldırım S, et al. Sinir onarımı ve greftleme. *T Klin Tıp Bilimleri* 2002; 22: 428-37.
62. Gönen E. Periferik sinir kayıplarının, içi hyaluronik asit ile doldurulmuş ven greftleri ile onarımı (Uzmanlık tezi). İstanbul: Şişli Etfal Eğitim Araştırma Hastanesi; 2007.
63. 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.
64. Aytaç S. Periferik sinir cerrahisi sonrası oluşan yapışıklık ve skar dokusu oluşumuna oksidize jenere sellüloz ve oksidize rejenere selüloz-heparin kombinasyonunun etkisi (Uzmanlık tezi). Bursa: Uludağ Üniversitesi; 2005.
65. Chen CT, Liu Z, Ouellet M, Calon F, Bazinet RP. Rapid beta-oxidation of eicosapentaenoic acid in mouse brain: an in situ study. *Prostaglandins, Leukotrienes and Essential Fatty Acids* 2009;80:157-163.
66. Stillwell W, Wassall SR. Docosahexaenoic acid: membrane properties of a unique fatty acid. *Chemistry and Physics of Lipids* 2003;126:1–27.
67. Çolak ÇA. Deneysel yanık modelinde omega–3 yağ asidi kullanımının yara iyileşmesi ve sistemik enflamasyon üzerine etkisi. Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı Uzmanlık Tezi, Mersin 2010.

## TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimimi aldđđm Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakóltesi Plastik Rekonstrüktif ve Estetik Cerrahi Anabilim Dalı öğretim üyelerinin her birine mesleki tecrübelerini paylaşırken aynı zamanda desteklerini de esirgemedikleri için teşekkür ederim.

Tez çalışmalarında danışmanlığını yapan Prof. Dr. Ramazan KAHVECİ' ye, histopatolojik incelemede yardımcı olan Bursa Uludağ Üniversitesi Veterinerlik Fakóltesi Patoloji Anabilim Dalı öğretim üyesi Prof. Dr. M. Özgür Yiđit ve ekibine teşekkür ederim.

Uzmanlık eğitimim süresince beraber çalıştığım doktor arkadaşlarıma ve diğer tüm çalışma arkadaşlarıma teşekkür ederim.

## ÖZGEÇMİŞ

.....' de ..... doğdum. İlk öğretimimi Düzce Azmimilli İlköğretim Okulu' nda, orta öğretimimi Düzce Mustafa Kemal İlköğretim Okulu'nda tamamladım. Düzce Fen Lisesi' nden 2009 yılında mezun oldum. Aynı sene kazandığım Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi' nden 2016 yılında mezun oldum. 2016 eylül Tıpta Uzmanlık Sınavı' na girdim. Pratisyen hekim olarak zorunlu hizmetimi Düzce Merkez Toplum Sağlığı Merkezi ve Düzce Atatürk Devlet Hastanesi acil servisinde yaptım. 2017 yılında Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Plastik Rekonstrüktif ve Estetik Cerrahi Anabilim Dalı' nda uzmanlık eğitimime başladım. Orta seviye İngilizce bilmekteyim.