



**T.C.  
ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
NÖROŞİRÜRJİ ANABİLİM DALI**

**PERİFERİK SİNİR KESİSİNDE TOPİKAL UYGULANAN SİTİDİN, KOLİN  
VE SİTİKOLİN' İN, AKSONAL REJENERASYON VE EPİNÖRAL SKAR  
DOKUSU ÜZERİNE ETKİLERİNİN ERKEN VE GEÇ PRİMER SÜTÜR  
MODELLERİYLE ARAŞTIRILMASI**

**Dr. Erhan ARSLAN**

**UZMANLIK TEZİ**

**BURSA – 2006**



**T.C.  
ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
NÖROŞİRÜRJİ ANABİLİM DALI**

**PERİFERİK SİNİR KESİSİNDE TOPİKAL UYGULANAN SİTİDİN, KOLİN  
VE SİTİKOLİN' İN, AKSONAL REJENERASYON VE EPİNÖRAL SKAR  
DOKUSU ÜZERİNE ETKİLERİNİN ERKEN VE GEÇ PRİMER SÜTÜR  
MODELLERİYLE ARAŞTIRILMASI**

**(UZMANLIK TEZİ)**

**Dr. Erhan ARSLAN**

**Danışman: Doç. Dr. AHMET BEKAR**

**BURSA – 2006**

## İÇİNDEKİLER

ÖZET .....	i-ii
SUMMARY .....	iii-iv
GİRİŞ .....	1-7
GEREÇ VE YÖNTEM .....	8-14
BULGULAR .....	15-55
TARTIŞMA .....	56-64
KISALTMALAR .....	65
KAYNAKLAR .....	66-73
ÖZGEÇMİŞ .....	74
TEŞEKKÜR .....	75

## ÖZET

Periferik sinir yaralanması nadiren fonksiyonların tam kazanımı ile sonuçlanmakta ve bir çok değişik nedenlerde rejenerasyonu engellemektedir. Çalışmamızda, siyatik sinirde kesi ve primer anastomoz sonrası, topikal CDP-kolin (Sitikolin), sitidin, kolin ve sitidin+kolin uygulanmasının perinöral skar dokusu, aksonal rejenerasyon ve fonksiyonel geri kazanım üzerine erken (1.gün) ve geç (3.gün) etkileri iki aşamalı olarak sütün modelleri ile araştırıldı.

Çalışmada 125 adet Spraque-Dawley tipi 200-300mg ağırlığında dişi yetişkin sıçan kullanıldı. Sağ siyatik sinire mikromakas ile kesi yapıldı. 1. gün sütün grubunda hemen 3.gün sütün grubunda ise kesi uygulandıktan 3 gün sonra insizyon hattı tekrar açılarak 8/0 prolent sütün ile primer anastomoz yapıldı. Tamir alanı ve çevresine; 1.gün sütün gruplarında; kontrol (KG1) (n=10), CDP-Kolin (CDP-KoG1) (n=10), sitidin (SiG1) (n=10), kolin (KoG1) (n=10), sitidin+kolin (Si-KoG1) (n=10) sırasıyla 4 dizi serum fizyolojik, 100 microM CDP-kolin, 100 microM sitidin, 100 microM kolin, 100 microM sitidin+kolin topikal olarak uygulandı. 3. gün sütün gruplarında; kontrol (KG2) (n=15), CDP-Kolin (CDP-KoG2) (n=15), sitidin (SiG2) (n=15), kolin (KoG2) (n=15), sitidin+kolin (Si-KoG2) (n=15) 3.günde, 1. günde olduğu gibi aynı tedavi uygulandı.

12.haftada tüm sıçanlar yüksek doz Tiopental sodyum uygulamasıyla öldürüldü. Makroskopik değerlendirmede, 1.gün ve 3.gün sütün gruplarında serum fizyolojik ve kolin uygulanan sıçanlarda, siyatik sinir etrafında kalın konnektif doku oluştuğu görüldü. Skar formasyon indeksi değerleri, 1.gün sütün gruplarında sırasıyla Si-KoG1 ( $p<0,001$ ), CDP-KoG1 ( $p<0,01$ ) ve SiG1'de ( $p<0,05$ ) anlamlı oranda daha düşüktü. 3.gün sütün edile grupta ise değişkenler değerlendirildiğinde 5 grup arasında anlamlı fark saptanmadı ( $p>0.05$ ).

Yapılan histolojik değerlendirmede; 1.ve 3. gün sütün gruplarında kontrol grubuna göre Si-KoG ve CDP-KoG gruplarında anlamlı düzeyde

yüksek akson çapı [Si-KoG (1.gün;  $p<0.001$ , 3.gün;  $p<0.01$ ), CDP-KoG (1.gün;  $p<0.01$ , 3.gün;  $p<0.01$ )], akson sayısı [ Si-koG1 (1.gün;  $p<0.001$ , 3.gün;  $p<0.001$ ), CDP-KoG1 (1.gün;  $p<0.001$ , 3.gün;  $p<0.001$ )], değerleri ve aksonal organizasyon skorları [ Si-KoG1 (1.gün;  $p<0.001$ , 3.gün;  $p<0.01$ ), CDP-KoG1 (1.gün;  $p<0.001$ , 3.gün;  $p<0.01$ )] elde edildi. Sitidin grubunda akson sayısında anlamlı fark saptanmadı, fakat akson çapı (SiG1,  $p<0.01$ ), (SiG2,  $p<0.05$ ) değerleri kontrol grubuna göre anlamlı oranda büyüktü. Lif çapı açısından 1. ve 3. günde 5 grup arasında anlamlı fark saptanmadı ( $p>0.05$ ).

Siyatik fonksiyon indeksi ile takip edilen fonksiyonel geri kazanımın, sitidin+kolin, CDP-kolin ve sitidin uygulanan 1. ve 3.gün sütür gruplarında özellikle 4. haftada daha yüksek olduğu görüldü. [(Si-KoG1;  $p<0.01$ ), (CDP-KoG1;  $p<0.05$ ), (SiG1;  $p<0.05$ ), (Si-KoG2;  $p<0.01$ ), (CDP-KoG2;  $p<0.05$ ), (SiG2,  $p<0.05$ )]

Sitidin+kolin, CDP-Kolin'in topikal uygulanması ile skar dokusu oluşumunda özellikle 1.gün etkili olduğunu, hem 1.gün hemde 3.gün sitidin ve kolin birlikte verildiğinde siyatik sinirde aksonal rejenerasyonu potansiyelize ederek fonksiyonel geri kazanımı arttırmaktadır ( $p<0.05$ ). Sonuç olarak, periferik sinir kesisinde skar dokusunun önlenmesi yanında moleküler mekanizmalar içinde, sitidin ile kolin'in birlikte ve aynı ortamda bulunmaları gerekmektedir.

**Anahtar Kelimeler:** Periferik sinir, sitikolin, kolin, sitidin

## SUMMARY

### **THE ANALYSIS OF THE EFFECTS OF TOPICALLY ADMINISTERED CYTIDINE, CHOLINE AND CITICOLINE ON AXONAL REGENERATION AND EPINEURAL SCAR FORMATION IN EARLY AND LATE SUTURING MODELS OF RAT PERIPHERAL NERVE SECTION**

Peripheral nerve injuries seldom results in complete recovery of functions and many factors interfere with regeneration. In the present study we investigated the effects of topically administered CDP-choline (citicoline), cytidine, choline and cytidine plus choline on perineural scar formation, axonal regeneration and functional recovery in early (day1) and late (day 3) suturing models of rat sciatic nerve section.

One hundred twenty five, Spraque-Dawley female rats weighting 200-300 gr were used in this study. Right sciatic nerve was sectioned with a microscissor. Rats in the early suturing groups underwent immediate suturing of their nerves with 8/0 prolene just after nerve section rats, in the late suturing group 3 days later they underwent the same suturing procedure. Rats in the early suturing groups; control (KG1) (n=10), CDP-Choline (CDP-KoG1) (n=10), cytidine (SiG1) (n=15), choline (KoG1) (n=10), cytidine plus choline (Si-KoG1) (n=10) received 4 dzm saline, 100 microM CDP-Choline, 100 microM cytidine, 100 microM choline, 100 microM cytidine plus choline respectively. Rats in the late suturing groups control (KG2) (n=15), CDP-Choline (CDP-KoG2) (n=15), cytidine (SiG2) (n=15), choline (KoG2) (n=15), cytidine plus choline (Si-KoG2) (n=15) received the same treatment as early suturing groups 3 days after nevre sectioning.

12 weeks after surgery all rats were sacrificed with high dose Tiopental sodium. A thick connective tissue surrounding the suture site was seen in saline and choline treated rats in the early and late suturing groups on macroscopical examination. Scar formation index values were significantly lower in the early suturing groups: Si-KoG1 ( $p<0,001$ ), CDP-KoG1 ( $p<0,01$ )

and SiG1 ( $p < 0,05$ ). No significant difference was found between five groups in the late suturing groups ( $p > 0,05$ ).

Results of histomorphological evaluation revealed larger axon diameter [Si-KoG (day 1;  $p < 0.001$ , day 3;  $p < 0.01$ ), CDP-KoG (day 1;  $p < 0.01$ , day 3;  $p < 0.01$ )], axon count [ Si-koG1 (day 1;  $p < 0.001$ , day 3;  $p < 0.001$ ), CDP-KoG1 (day 1;  $p < 0.001$ , day 3;  $p < 0.001$ )], and axonal organization scores [ Si-KoG1 (day 1;  $p < 0.001$ , day 3;  $p < 0.01$ ), CDP-KoG1 (day 1;  $p < 0.001$ , day 3;  $p < 0.01$ )] in both the early and late suturing of Si-KoG and CDP-KoG groups than control groups. In the cytidine group there was no significant difference in terms of axon numbers, but axon diameters were significantly larger (SiG1,  $p < 0.01$ ) (SiG2,  $p < 0.05$ ) compared to control group. Also there was not any significant difference in terms of axon fiber diameter within groups in early and late suturing groups ( $p > 0,05$ ).

Functional recovery as assessed by sciatic function index (SFI) was better in all groups than the control group especially at the 4<sup>th</sup> postoperative week. [(Si-KoG1;  $p < 0.01$ ), (CDP-KoG1;  $p < 0.05$ ), (SiG1;  $p < 0.05$ ) (Si-KoG2;  $p < 0.01$ ), (CDP-KoG2;  $p < 0.05$ ), (SiG2,  $p < 0.05$ )]

The results of this study suggests that topical application of CDP-choline and cytidine plus choline is effective in preventing scar tissue formation especially on the day of surgery while application of cytidine plus choline improves functional recovery by potentializing axonal regeneration when given in day 1 and 3 ( $p < 0.05$ ). In Conclusion presence of cytidine and choline in the miliev seems to be necessary for the prevention of scar formation and also for molecular mechanism after primary suture anastomosis of sectioned peripheral nerves.

**Key Words:** Peripheral nerve, citicoline, choline, cytidine

## GİRİŞ

Literatür incelendiğinde Terzis ve ark.'nın tarih araştırmalarında; periferik sinir sistemi ile ilgili ilk tanımlamanın, MÖ. IV. yüzyılda Hipocrates ve MS. III. yüzyılda Herophilus tarafından yapıldığı, ilk sinir tamirinin ise İran'lı Rhazes (850-932) ve İbn-i Sina (980-1037) tarafından gerçekleştirildiği bildirilmiştir. 19.yüzyılın başında Johannes Von Purkinje (1787-1869)'nin nöron ve akson arasındaki ilişkiyi aydınlatması ve aynı yıllarda Robert Remark (1815-1855)' in myelinize ve myelinize olmayan sinir liflerini göstermesi sinir hasarında bir dönüm noktası olmuş; Augustus Volney Waller(1816-1870) bu sayede 1850'de "Wallerian dejenerasyon" fenomenini tarif etmiştir. Bu çalışmalar sayesinde tüm ilgi sinir onarımı üstüne odaklanmıştır. 1873'de Hueter, periferik sinirlerde geleneksel epinöral onarım yöntemini tanımlamıştır. Sinirdeki ileti hızı ilk defa Herman Von Helmholtz (1821-1894) ve Guillaume Duchenne (1806-1875) tarafından ölçülmüştür. 1940 yıllarında periferik sinir stimülasyonun perkütanöz elektrodlarla ölçülmesi motor ve sensoriyal ileti hızları ortaya koyulmuştur. 1964'de Kurze ve Smith birbirlerinden habersiz olarak operasyon mikroskopunu kullanarak periferik sinir cerrahisindeki önemini vurgulamışlardır (1).

1975'te periferik sinir lezyonunda uygulanan uç-uca anastomoz modelinde gerilimsiz uygulanan tekniğin yararları, elektrofizyolojik parametreler ile gösterilmiştir (2). Daha sonraki çalışmalarda sadece motor liflerde olan asetilkolin esterazın boyanması yöntemiyle sensoriyal ve motor liflerin ayrımının mümkün olduğu gösterilmiş ve 1976'dan itibaren operatif bir teknik olarak kullanılabilceği kanıtlanmıştır (3).

Seddon, periferik sinir hasarını "Nöropraksi", "Aksonotmezis" ve "Nörotmezis", olmak üzere üç aşamalı fonksiyonel klasifikasyon ile tanımlamıştır (4). (Tablo:1) Klinik pratikte sinir hasarlanması genellikle miks karakterdedir ve her zaman Seddon klasifikasyonundaki tanımlamalardan birine karşılık gelmeyebilir. Bu nedenle Lundborg ve ark.'nın bildirdiğine göre, Sunderland, doku patoanatomisine uygun olarak yeni bir klasifikasyon ile Seddon klasifikasyonunu modifiye etmiştir (5).(Tablo:1)



Tablo-1: Sinir Yaralanması Klasifikasyon Sistemi (6)

Seddon klasifikasyonu	Sunderland klasifikasyonu	Patoloji	Prognoz
Nöropraksi	1. derece	Miyelin hasarı ve iskemi	1 hafta-1 ay içinde mükemmel iyileşme
Aksonotmezis	2. derece	Akson kaybı	İyi veya kötü,
		Stromal ayrılma	destek dokuya ve kas uzaklığına bağlı
	3. derece	Akson kaybı	İyi
		Endonöral tüpler intakt Perinörium intakt Epinörium intakt	Kas uzaklığına bağlı
4. derece	Akson kaybı	Kötü,	
	Endonöral tüpler parçalanmış Perinörium intakt Epinörium intakt	Aksonal yanlış yönelme Cerrahi gerekebilir	
Nörotmezis	5. derece	Akson kaybı	Kötü,
		Endonöral tüpler parçalanmış	Aksonal yanlış yönelme
		Perinörium parçalanmış	Cerrahi genelde gerekli
		Epinörium intakt	
		Akson kaybı	Spontan iyileşme yok
		Endonöral tüpler parçalanmış	Cerrahi gerekli
		Perinörium parçalanmış	Prognoz cerrahi sonrası
		Epinörium parçalanmış	

Periferik nöronlar vücuttaki en büyük ve kompleks yapılardan biridir. Fonksiyon gösterebilmesi için gerekli yapısal ve metabolik desteğe olan ihtiyacı glial hücrelere göre yaklaşık on kat daha fazladır. Nöronal hücre yakınında gelişen fokal aksonal yaralanmaya bütün hücreleri ve bitişiğindeki dokuları kapsayan şekilde indükleyici bir yanıt verir (7). Hasara uğramış periferik sinirin distalindeki birçok sellüler ve moleküler olaylar, bazı uyarılar ve ardışık olaylar “Wallerian dejenerasyon” olarak adlandırılır. Wallerian dejenerasyon distal sinir boyunca tetiklenir (7). Aksotomi, distal aksonda Wallerian dejenerasyona neden olmakla birlikte, nöronal elemanların myelin

artıklarını fagosite eden Schwann hücrelerinin proliferasyonuna da neden olmaktadır (8).

Normal periferik sinir lifinin sellüler ve asellüler elemanları arasındaki ilişkinin travma ile hasar görmesini takiben, fasiküler rekonstrüksiyonun oluşabilmesi için gerekli olan en önemli etken, hasarın distalindeki endonöriumun sağlam kalmasıdır. Schwann hücreleri ve bazal laminadan oluşan Bugner bantları önderliğinde proksimal uçtan nörit uzanımı (rejenerasyon) gerçekleşmektedir (9).

Akson ve etrafını saran Schwann hücresi arasındaki fonksiyonel ilişki, normalde birbirine sıkıca bağlı sinyal bağlantısı tarafından regüle edilir. Schwann hücreleri ile aksonlar arasındaki birlikteliğin kaybolması; eğer aksonal birliktelik devam ediyor fakat myelin kaybolmuşsa bile segmental demiyelinizasyon'la sonuçlanır (7).

Schwann hücreleri periferik sinir hasarını takiben aksonal rejenerasyon ve matürasyonun sağlanması amacıyla "Nerve Growth Factor" (NGF), "İnsulin-like Growth Factor-1" (IGF-1), "Ciliary Neurotrophic Factor" (CNTF) ve "Brain-Derived Neurotrophic Factor" (BDNF) sentez ve salınımında görev alırlar (10,11). Schwann hücre kültürleri üzerinde özgün antikolar kullanılarak yapılan çalışmalarda, NGF, BDNF, CNTF gibi nörotrofik faktörler gösterilmiştir (12,13).

Periferik sinir hasarında yapılan sütürasyon sonrası fonksiyonel düzelme, birçok moleküler mekanizmayı içerir. Sütür bölgesinde aksonal filizlenme; Schwann hücre tüpleri üzerine büyüyerek, periferik son organa ulaşmadan önce, mikroskopik yara kavitesinden geçip distal sinir segmentine ulaşır. Eksüdasyon, fibroplazi ve kollajen azalması sütürasyon materyalinin geçtiği alanın karakteristik safhalarıdır. Filizlenmenin büyümesi için; monositler ve prolife olan fibroblastların işgal ettiği alanı geçmesi gerekir. Kollajen, bariyer oluşturarak aksonal filizlenmeyi bloke edebilir veya yanlış yönlendirebilir. Doğaldır ki fibroplazi ve sütürasyon bölgesindeki skar reaksiyonunu suprese etmek, aksonal büyümeyi artıracaktır (14). Periferik sinir hasarı sonrası erken ve geç dönemde tamir sonrası iyileşmeyi etkileyen en önemli faktörlerden birisi olan skar formasyonu; hasar görmüş ya da tamir

edilmiş sinirin normalde ekstremitelere hareketiyle sinirin yatağında olan longitudinal hareketi engeller. Aynı zamanda epinöral yapışıklık sinir komşuluğundaki damarlarda vazospazm ve retraksiyon oluşturarak, sinirde iskemiye ve geri dönüşümsüz hasarlanmaya neden olmaktadır (12,13,15,16,17,18,19,20). Geri dönüşümsüz sinir hasarlanmasını engellemek ve aksonal rejenerasyonu arttırmak amacıyla yapılan birçok çalışmada kesiyeye uğratılmış veya suture edilmiş periferik sinir etrafına çeşitli maddelerin (ADCON-T/N, mitomisin C, amniotik sıvı, aprotinin, hyaluronik asit, tPA, hyaloglide jel) topikal, ve düşük doz radyasyon'un lokal uygulaması bildirilmiş ve olumlu makroskopik, histomorfolojik ve fonksiyonel sonuçlar elde edilmiştir (15,16,17,18,19,20,21,22). Periferik sinir lezyonunda, bağ dokusu proliferasyonuna bağlı olarak gelişen skar dokusuna, rejenerasyon olan sinir lifleri ulaştığında nöroma gelişir. Bu durum distal sinir güdümüne ulaşan akson sayısında azalmaya ve dolayısı ile fonksiyonel geri kazanımın kaybına neden olmaktadır (23). Skar dokusu oluşumunun önlenmesi çalışmaların en önemli konularından birini oluşturmaktadır. TGF- $\beta$ 1'in skar formasyonunda hormonal stimulusyla ve kollajen yapımında etkili olduğu düşünülmektedir. Bu nedenle yapılan çalışmalarda anti-TGF- $\beta$ 1'in perinöral olarak, epinöral tamir yapılan sinire uygulanmasıyla skar dokusu oluşumunu azaltarak periferik sinirde rejenerasyonun ve fonksiyonel geri kazanımı arttığı gösterilmiştir (12, 13).

Sitidin-5'-difosfatkolon (CDP-kolon; sitikolon); riboz, sitozin, profosfat ve kolon'den oluşan bir mononükleotiddir (24). Vücudumuzda endojen olarak bulunan nükleozid, fosfotidilkolon biyosentezindeki major yolağında görev alan ara bileşendir (24,25). Fosfotidilkolon sentez basamakları Kennedy yolağı olarak isimlendirilmiştir (25,26). Sitikolon ve hidroliz ürünleri (sitidin ve kolon) membran fosfolipidlerinin üretiminde ve tamirinde önemli rol oynarlar. Ayrıca birçok kritik metabolik fonksiyona (nükleik asit, protein ve asetilkolon oluşumunda) katkıda bulunurlar. Hücresel devamlılığın dinamik regülasyonunda membran fosfolipidlerinin sentezi en önemli olaylardan biridir ve yüksek lipid içeren sinir sisteminde nöronal fonksiyonun devamlılığı için gereklidir (24).

Memelilerde fosfotidilkolin major membran fosfolipitidir. Tabii ki hücrel membranın yapısal komponenti olan fosfotidilkolin; diğer fosfolipidlerin (sfingomyelin ve fosfotidilserin) biyosentetik prekürsörü olarak, bazı lipid sinyalcilerinde rezarvuar olarak, ve arişidonik asit, 1,2-diaçilgliserol ve fosfotidler gibi biyoaktif lipidlere kaynak olarak kullanılır (26). Sitikolinin nöroprotektif etkileri, yapılan bazı çalışmalarda değerlendirilmiş (24,26,27,28,29) ve etkisini; fosfotidilkolin sentezini attırarak veya kısmen fosfotidilkolini restore edip sfingomyelin ve kardiolipini tamamen koruyarak (26,30), glutasyon sentezini ve glutasyon reduktaz aktivitesini arttırarak (31), glutamat salınımını azaltarak (49), fosfolipaz A2 inhibisyonu (32) veya aktivasyonu önleyerek (33), ve anti-apopitotik (34) etkisiyle gerçekleştirdiği savunulmuştur. Genel kanı nöronal hasarda iyileşme için gerekli olduğudur (24,26,27,28,29,31,35,36). Yapılan birçok klinik çalışmada iskemik stroke ve kafa travması tedavisinde yan etkisi olmadan güvenle kullanılmasına (28,30,36,37,38,39,40,41,42) rağmen, iskemide birçok mekanizmanın etkili olması nedeniyle mekanizması hala net olarak açıklanamamıştır (43).

Sistemik verilen sitikolinin birçok deneysel modelde iskemi ve/veya hipoksi gelişimini önlediğini ve geri döndürdüğü, kafa travması modellerinde hücre hasarını önlediği gösterilmiştir (30,32,35,36,44,45,46,47,48,49,50, 51,52,53). Aynı zamanda birçok nörodejeneratif hastalıkla ilgili birçok deneysel modelde ve klinik çalışmada sistemik sitikolin uygulamasının fosfolipid sentezini arttırarak hasarlı nöronlarda nöron koruyucu etkisi olduğu bildirilmiştir (28,34,54,55,56,57).

İskemik hasarda birçok mekanizma (eksitatör aminoasitler ve reseptörleri, kalsiyum kanalları, fosfolipazlar, arişidonik asit salınımı, sfingomyelin, kardiolipin hidrolizi, reaktif oksijen ürünleri ve lipid peroksidasyon ürünleri vb.) etkili olduğu için, iskemik hasarda tek bir ajanın nöroprotektif etkisi olmamaktadır (43). Kombine ilaç kullanımı, iskeminin kompleks ve çok boyutu nedeniyle son yıllarda tercih edilmektedir. Nöron koruyucu bir ajan olan sitikolin birçok çalışmada, deneysel iskemi modellerinde yararlılığı daha önceden kanıtlanmış olan çeşitli tedavi seçenekleri ile kombine edilmiştir. Antitrombolitik ajanlar, nimodipin, FGFb ve

NMDA reseptör ajanisti (MK-801) ile birlikte yapılan deneysel çalışmalarda, sitikolin ile diğer tedavi seçeneklerinin kombine edildiği deney gruplarında, sinerjik etkiyle infarkt alanının göreceli olarak daha da küçüldüğü ve nörolojik defisit azaldığı gösterilmiştir. Ayrıca histopatolojik olarak iskemi de oluşan nörodejenerasyon ve apoptozisi azalttığı rapor edilmiştir (58,59,60,61,62).

Kolin ise vital bir amindir; hücre membranlarının bütünlüğünün sağlanmasında, metil grup metabolizmasında, transmembran iletişimde, lipid-kolesterol transportunda ve metabolizmasında ve normal beyin dokusunun gelişiminde önemli rol oynar (30,63,64). Kolinerjik nöronlarda, serbest kolinin birçoğu asetilkoline dönüşür. Aynı zamanda fizyolojik olarak aktif nöronlar membran fosfolipidlerinden elde ettikleri kolini kullanarak, asetilkolin sentezlenmesini sağlarlar (65,66). Sitikolin bileşeni ve nörotransmitter asetilkolinin iyi bilinen prekürsörü olan kolinle ilgili yapılan çalışmalar, özellikle kolin'in santral sinir sistemi üzerine ve periferik etkilerine yoğunlaşmaktadır (63,67,68,69,70,71,72,73,74,75). Yapılan çalışmalarda eksojen verilen sitikolinin, plazma kolin düzeylerini artırdığı gösterilmiştir (65, 76).

Birçok hücre fosfolipid sentezinde biyosentetik yolla, sitidini ara eleman biçiminde sitikolin oluşumunda kullanır (25). Sitidin'le ilgili yapılan çalışmalar yine santral sinir sistemi ve sistemik etkileri üzerine odaklanmış; çok sayıda çalışma olmamasına rağmen sitikolinle ilgili yapılan çalışmalarda; sitikolinin membran fosfolipid yıkımının önlenmesinde sitidin'in, sitidin trifosfat (CTP)'a dönüşerek kolinden bağımsız ve aynı zamanda kolinin etkisini potansiyele ederek etkili olduğu düşünülmektedir (65,77,78,79). Richardson ve ark. yaptığı çalışmada sıçanlarda oral verilen CDP-kolin'in plazma ve beyin sitidin seviyesini artırarak beyinde fosfolipid düzeylerini arttırdığı gösterilmiştir (80). Yapılan deneysel çalışmalarda üridin'in yine CTP 'ye dönüşerek, hem CTP hemde sitikolin düzeylerini arttırdığı gösterilmiştir (76,80,81,82,83). Deneysel olarak kafa travması oluşturulmuş sıçanlarda intraperitoneal verilen CTP ile, kontrol grubuna göre motor fonksiyonda belirgin düzelme görüldüğü ve bu etkinin p53 protein'in ekspresyonunun

ve sinir hücrelerinde apoptozu engelleyerek gerçekleştirdiği düşünülmektedir (53).

Literatürde sitikolin'in nöronal hasardaki olumlu etkileri değişik santral sinir sistemi hasar modellerinde ve klinik çalışmalarda olmasına rağmen, sitikolinin periferik sinir hasarındaki etkisini gösteren çalışma bildirilmemiş ve aynı zamanda çalışmalarda, sitikolinin ve bileşenlerinin özellikle sistemik uygulama ile olan etkileri değerlendirilmiştir. Literatür incelendiğinde periferik sinir hasarı ve tamiri sonrası topikal olarak kolin, sitidin ve sitikolinin (CDP-kolin) uygulamasının, perinöral skar dokusu ve aksonal rejenerasyon üzerine olan etkilerinin araştırıldığı bir çalışma bulunmamaktadır.

Daha önce bu konuda Özay'ın (R.Özay, Uludağ Üniversitesi Nöroşirürji Uzmanlık Tezi, 2005) yaptığı çalışmada, periferik sinir hasarı sonrası primer onarım yapılan sıçanlarda sitikolin'in topikal olarak uygulamasının perinöral skar dokusu oluşumunu azaltarak, aksonal rejenerasyonu ve aynı zamanda fonksiyonel geri kazanımı arttırdığı göstermiştir (84). Çalışmamızda, siyatik sinirde kesi ve primer anastomoz sonrası, topikal CDP-kolin (Sitikolin), sitidin, kolin ve sitidin+kolin uygulanmasının perinöral skar dokusu, aksonal rejenerasyon ve fonksiyonel geri kazanım üzerine olan etkileri erken (1.gün) ve geç (3.gün) sütür modelleri ile iki aşamalı olarak araştırıldı.

## GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma, Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Deney Hayvanları Yetiştirme ve Araştırma Merkezi'nde Ekim 2005-Şubat 2006 tarihleri arasında gerçekleştirildi

U.Ü.T.F. Deney Hayvanları Bakım ve Kullanım Komitesi'nin onayını takiben (29.6.05 tarih, 2005/1), sıçanlar U.Ü.T.F. Deney Hayvanları Yetiştirme ve Araştırma Merkezi'nden temin edildi.

Çalışmamızda ağırlıkları 200 ile 300 gram arasında değişen 125 adet erişkin Sprague-Dawley cinsi dişi sıçan kullanıldı. UÜTF Farmakoloji anabilim dalında steril şartlarda, 1-3 ml tüplerde ayrı ayrı hazırlanmış, içerisinde 100 mikrom konsantrasyonunda; sitikolin (CDP-Kolin) (Jarrow Formulas®,USA) sitidin, kolin ve sitidin+kolin bulunan solüsyonlar kullanıldı.

Tarafsız bir görevli tarafından rastgele belirlenen sıçanlardan, 5 grup ve her gruptan 2 alt grup oluşturuldu.

1. A) Kontrol grubu (1.gün sütür) (n:10) (KG1): Oluşturulan periferik sinir hasarı ve hemen tamirini takiben sütür hattına 0,4 ml (100 mikrom) serum fizyolojik emdirilmiş 1x2x4 mm boyutlarında absorbe olabilen jelatine sünger (Spongostan®, Johnson&Johnson Medical Ltd., Skipton, UK ) tübüler olarak sarıldı

1. B) Kontrol grubu (3.gün sütür) (n:15) (KG2): Oluşturulan periferik sinir hasarı sonrası 3.gün, tekrar operasyona alınarak sinir proksimalden ve distalden disseke edilerek sütüre edildi. Sütür hattına 0,4 ml (100 mikrom) serum fizyolojik emdirilmiş 1x2x4 mm boyutlarında absorbe olabilen jelatine sünger tübüler olarak sarıldı.

2. A) CDP-kolin grubu (1.gün sütür) (n:10) (CDP-KoG1): Oluşturulan periferik sinir hasarı ve tamirini takiben 0,4 ml CDP-Kolin emdirilmiş 1x2x4 mm boyutlarında absorbe olabilen jelatine sünger tübüler olarak sarıldı.

2. B) CDP-kolin grubu (3.gün sütür) (n:15) (CDP-KoG2): Oluşturulan periferik sinir hasarı sonrası 3.gün, tekrar operasyona alınarak sinir proksimalden ve distalden disseke edilerek sütüre edildi. Sütür hattına 0,4 ml

(100 mikroM) CDP-Kolin emdirilmiş 1x2x4 mm boyutlarında absorbe olablen jelatine sünger tübüler olarak sarıldı.

3. A) Sitidin grubu (1.gün sütür) (n:10) (SiG1): Oluşturulan periferik sinir hasarı ve tamirini takiben sütür hattına 0,4 ml (100 mikroM) sitidin emdirilmiş 1x2x4 mm boyutlarında absorbe olablen jelatine sünger tübüler olarak sarıldı.

3. B) Sitidin grubu (3.gün sütür) (n:15) (SiG2): Oluşturulan periferik sinir hasarı sonrası 3.gün, tekrar operasyona alınarak sinir proksimalden ve distalden disseke edilerek sütüre edildi. Sütür hattına 0,4 ml (100 mikroM) sitidin emdirilmiş 1x2x4 mm boyutlarında absorbe olablen jelatine sünger tübüler olarak sarıldı.

4. A) Kolin grubu (1.gün sütür) (n:10) (KoG1): Oluşturulan periferik sinir hasarı ve tamirini takiben sütür hattına 0,4 ml (100 mikroM) kolin emdirilmiş 1x2x4 mm boyutlarında absorbe olablen jelatine sünger tübüler olarak sarıldı.

4. B) Kolin grubu (3.gün sütür) (n:15) (KoG2): Oluşturulan periferik sinir hasarı sonrası 3.gün tekrar operasyona alınarak sinir proksimalden ve distalden disseke edilerek sütüre edildi. Sütür hattına 0,4 ml (100 mikroM) kolin emdirilmiş 1x2x4 mm boyutlarında absorbe olablen jelatine sünger tübüler olarak sarıldı.

5. A) Sitidin+Kolin grubu (1.gün sütür) (n:10) (Si-KoG1): Oluşturulan periferik sinir hasarı ve tamirini takiben sütür hattına 0,4 ml (100 mikroM) sitidin+kolin emdirilmiş 1x2x4 mm boyutlarında absorbe olablen jelatine sünger tübüler olarak sarıldı.

5. B) Sitidin+Kolin grubu (3.gün sütür) (n:15) (Si-KoG2): Oluşturulan periferik sinir hasarı sonrası 3.gün tekrar operasyona alınarak sinir proksimalden ve distalden disseke edilerek sütüre edildi. Sütür hattına 0,4 ml (100 mikroM) sitidin+kolin emdirilmiş 1x2x4 mm boyutlarında absorbe olablen jelatine sünger tübüler olarak sarıldı.

Tüm sıçanlarda, Tiopental sodyum (Pental® Sodyum 0,5 flakon: İ.E. Ulagay, İstanbul) 30 mg/kg/intraperitoneal (ip) uygulamasıyla anestezi sağlandı. Sıçanlar prone pozisyona getirilerek, tüm ekstremiteler operasyon



masasına tespit edildi. Sağ uyluk ve inguinal bölge altına yerleştirilmiş 1 cm kalınlığında rulo gazlı bez ile operasyon sahasına yükseklik kazandırıldı.

Operasyon sahası povidone iodine (Glividon<sup>®</sup>, Bikar İlaç San, İstanbul) solüsyonu ile temizlendikten sonra girişim yapılacak saha açık kalacak şekilde deneklerin üzeri steril olarak örtüldü. Cerrahi girişim mikroskop (ZEISS<sup>®</sup> Opmi I, Oberkochen, Germany) altında, mikrocerrahi yöntemler kullanılarak yapıldı.

1.gün sütür gruplarında sağ gluteal bölgeden uyluk posterioruna uzanan 3 cm uzunluğunda posterior longitudinal cilt insizyonu yapıldı. M.gluteus superficialis ile m.biceps femoris kaslarının bileşke hattı ve üzerini çevreleyen fasya künt diseksiyon ile açılarak siyatik sinir ortaya konuldu. Siyatik sinir siyatik foramenden tibial ve peroneal dalların ayrıldığı noktaya kadar olan ünifasiküler olduğu bölümünde, üzerindeki membranöz yapılar disseke edilerek çevre dokulardan izole edildi. Siyatik sinir, siyatik foramenden 10 mm uzaklıkta, rot hook'u ile hafifçe kaldırıldı ve mikro makas kullanılarak, düzgün sınırlı tam kat sinir kesisi oluşturuldu. Epinöral sütür tekniği kullanılarak, proksimal ve distal sinir güdükleri 8-0 polypropylene sütür (Prolene, Ethicon<sup>®</sup> Ltd., Somerville NJ, USA) ile aralarında 180° bulunan iki ayrı noktadan suture edildi ve primer anastomoz sağlandı. Anastomoz işlemleri esnasında gerginlik oluşturulmamasına dikkat edildi. İşlemler esnasında meydana gelen küçük kanamalar kompresyon ile durduruldu. Künt diseksiyon ile ayrıştırılan fasya ve kas dokusuna uygulanan traksiyon serbestleştirildiğinde spontan olarak siyatik sinirin üzerini yeniden kapattığı için suture edilmedi. Cilt 4-0 polypropylene (Prolene, Ethicon<sup>®</sup> Ltd., Somerville NJ, USA) sütür ile primer suture edildi. Sinirde sütür hattı üzerine KG1'da 0.4 ml SF, CDP-KoG1'da 0.4 ml CDP-kolin, SiG1'da 0.4 ml sitidin, KoG1'da 0.4 ml kolin, Si-KoG1'da 0.4 ml sitidin+kolin emdirilmiş jelatin sünger tübüler olarak sarıldı. Tüm denekler deney sonunda spontan olarak uyandırıldı ve serbest hareket edebilmeleri için kafeslerine bırakıldı.

3.gün sütür gruplarında ise ilk operasyonda siyatik sinirde oluşturulan kesi sonrası proksimal ve distal uç birbiriyle temas etmeyecek şekilde bırakıldı. Kas ve fasya dokusu üzerine uygulanan traksiyon

serbestleştirilerek, cilt 4-0 polypropylene ile primer suture edildi. Yine bu işlemler esnasında meydana gelen küçük kanamalar koagülasyon ile değil kompresyon ile durduruldu. Spontan olarak uyandırılan ve kafeslerine bırakılan deneklere, 3. gün reoperasyon amacıyla Tiopental sodyum 30 mg/kg/ intraperitoneal uygulamasıyla anestezi sağlandı. Prone pozisyonda sağ uyluk ve inguinal bölge altına yerleştirilmiş 1 cm kalınlığında rulo gazlı bez ile operasyon sahasına yükseklik kazandırılarak tüm ekstremiteler operasyon masasına tespit edildi. Cilt sutureleri kesilerek küt disseksiyonla cilt insizyon hattı açıldı. Fasya ve kas dokusunun kesilen sinirin üstünü tamamen kapattığı için yine m. gluteus superficialis ile m. biceps femoris kaslarının bileşke hattı ve üzerini çevreleyen fasya küt disseksiyon ile açılarak proksimal ve distal sinir uçları görünür hale getirildi. Takiben mikrocerrahi yöntemle proksimal ve distal uç üstünde ve altında olan fasya ve granülasyon dokuları sinir uçları proksimalden distale tamamen serbestleştirilecek şekilde ortaya konuldu. Kanamalar kompresyon ile durduruldu. Proksimal ve distal sinir güdükları 8-0 polypropylene suture ile aralarında 180° bulunan iki ayrı noktadan suture edildi. Anastomoz işlemleri esnasında gerginlik oluşturulmamasına dikkat edildi. Sinirde suture hattı üzerine KG2'da 0.4 ml SF, CDP-KoG2'da 0.4 ml CDP-kolin, SiG2'da 0.4 ml sitidin, KoG2'da 0.4 ml kolin, Si-KoG2'da 0.4 ml sitidin+kolin emdirilmiş jelatin sünger tübüler olarak sarıldı. Kas ve fasya dokusu üzerine uygulanan traksiyon serbestleştirilerek, cilt 4-0 polypropylene ile primer suture edildi. Tüm denekler deney sonunda spontan olarak uyandırıldı ve serbest hareket edebilmeleri için kafeslerine bırakıldı.

Tüm sıçanlar cerrahi girişim öncesi ve sonrasında her bir kafese 4 sıçan düşecek şekilde kafeslerde barındırıldı. Her kafes numaralandırıldı ve sıçanlar kulaklarına konulmuş işaretler ile birbirinden ayrılarak numaralandırıldı. Cerrahi işlem sonrasında tüm sıçanlar standart sıçan yemi ve su ile beslendi, mobilize olmalarına izin verildi.

## Değerlendirme

**a. Makroskopik Değerlendirme:** Bütün sıçanlar kesi ile oluşturulan periferik sinir hasarı ve yapılan cerrahi işlem sonrasında kendilerine yönelik zarar verici davranışları açısından takip edildi. Sağ ayak parmaklarında oluşan hiperemi, ödem ve ülser şeklinde gözlenen bulgular kaydedildi. Postoperatif 12.hafta sonunda incelemeye alınan deneklerin tamamı uygulanan yüksek doz (150 mg/kg/i.p.) tiopental sodyum ile öldürüldü. Eski cilt insizyonu açıldı ve siyatik sinirin çevre dokuya olan yapışıklığı ve bu dokulardan ayrılabilirliği değerlendirildi. Değerlendirmede cilt ve adale fasyasının kapanmasını, sinirin çevre kas kütesine yapışıklığını ve bu yapılardan ayrılabilirliğini belirleyen kriterler, Petersen ve ark., tarafından tarif edilen numerik grade'leme şeması kullanılarak kantitatif skora dönüştürüldü (19). (Tablo:2) Siyatik sinirler başlangıcı, çevreleyen dokusu ve tamir edilen segmentini içerecek şekilde enblok olarak çıkartıldı ve histopatolojik inceleme için %10 nötral formaline konuldu.

Tablo-2: Petersen ve ark., Tarafından Tanımlanan Makroskopik Değerlendirme için Sayısal Değerlendirme Şeması (19).

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

**b. Histomorfolojik Değerlendirme:** Çalışmamızda aksonal rejenerasyon ve matürasyonun değerlendirilmesi 12.haftanın sonunda yapıldı. Cerrahiden sonra 12.haftada enblok olarak çıkartılmış ve %10 nötral

formalinde fikse edilmiş siyatik sinirlere parafin blok hazırlandı. Tamir sahasından 5 mikron kalınlığında longitudinal ve transvers seri kesitler elde edildi. H&E ile boyanmış longitudinal kesitlerde, beşli değerlendirme skalası ile aksonal rejenerasyon değerlendirildi (Tablo-3). Tamir sahasının 5-10 mm distalinden alınan transvers kesitlere ise Weil metodu ile myelin boyaması yapıldı. (Weil metodu: 6 ay olgunlaşmış hematoxylin 5 cc, %4'lük Ferric Ammonium Sülfat (Iron Alum) 50 cc, ayrışım için borax ve potassium ferricyonide) Hazırlanan transvers kesitlerde, x400 büyütmede kare saymalı oküler mikrometre (Olympus® Eyepiece Micrometer OC-M-19m/m square 10/10x10, Japan) kullanılarak akson sayıları hesaplandı. Bir oküler girid yüzey alanındaki 100 kareden 10 tanesi rastgele seçildi ve myeline olmuş aksonların sayımında kullanıldı. Elde edilen 10 ayrı değer birbiriyle toplandı ve 1 karesinin alanı 625 mikron<sup>2</sup> (10 tanesi 6250 mikron<sup>2</sup>) olan oküler metre'den yola çıkılarak 1 mm<sup>2</sup>'lik alandaki akson sayısına normalize edildi. Myelin boyası uygulanmış transvers kesitlerde aksonal maturasyonun değerlendirilmesi açısından ortalama lif çapı ve akson çapı oküler mikrometre (Olympus® Eyepiece micro meter, Ax-0026, Japan) ile ölçüldü. Her preparatta 10 tane lif ve aksonun çapı ölçülüp ortalamaları alındı. Bu işlem ışık mikroskobunda ve x400 büyütmede gerçekleştirildi.

Tablo-3: Aksonal Organizasyonun Beşli Değerlendirme Skalası (17)

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

**c. Fonksiyonel Değerlendirme:** Tüm sıçanlar, her iki arka ayakları mürekkebe batırıldıktan sonra, 144x10x10 cm boyutlarında oluşturulmuş bir yürüme yolu koridorunda yürütüldü. Yürüme işlemi en iyi bası uzunluğu ve parmak arası mesafeler görülene dek birkaç defa tekrarlandı. Cerrahi işlem

yapılmadan önce tüm sıçanların bazal yürüyüşleri gerçekleştirildi. Cerrahi işlemi takiben 4., 8. ve 12. haftalarda yürüme yolu analizleri tekrar edildi. Tüm sıçanlarda fonksiyonel değerlendirme, tanımlanan SFİ formülü kullanılarak kaydedildi.

### **İstatistiksel Analiz**

Serum fizyolojik (Kontrol), CDP-Kolin, sitidin, kolin ve sitidin+kolin gruplarından elde edilen makroskopik ve fonksiyonel değerlendirme skorları, sinir onarım bölgesinde oluşan organizasyonun histolojik analizi, akson sayısı, akson ve lif çapı sonuçları, 1. ve 3.günde her 5 grup için Kruskal-Wallis testiyle değerlendirilerek anlamlı olan gruplar; Mann-Whitney-U testi ile analiz edildi. 1. ve 3.gün arasında her grup kendi arasında Mann-Whitney-U testi ile değerlendirildi. Ayrıca siyatik fonksiyon indeksi açısından 4.-8. ve 4.-12.haftalar arasındaki % değişim Mann-Whitney-U testi ile istatistiksel olarak analiz edildi. Kantitatif sonuçların tümü aritmetik ortalama  $\pm$  standart hata olarak ifade edildi ve istatistiksel analizde  $p < 0,05$  sonucu anlamlı olarak kabul edildi.

## BULGULAR

### Cerrahi Girişim Sonuçları

1.gün sütüre edilen KG1, CDP-KoG1, SiG1, KoG1 ve Si-KoG1 gruplarındaki sıçanlardan ölen olmazken, 3.gün sütüre edilen gruplardan 2.cerrahi işlem sonrası; KG2 ve CDP-KoG2'da 3'er sıçan, SiG2'da 4 sıçan, KoG2'da 5 sıçan ve Si-KoG2'dan 4 sıçan öldü.

Operasyon sonrası süreçte sıçanların sağ ayaklarında kemirmeye bağlı oluşan ödem, ülser yaralar, ve kemirmeye bağlı gelişen ampüte parmaklar gözlenildi. 1.gün sütüre edilen gruplardan; KG1'da 3 sıçanda 3.,4.,5. parmaklarda, CDP-KoG1'da 2 sıçanda 3.,4.,5. parmaklarda, 1 sıçanda 4., 5. parmaklarda, 1 sıçanda 5.parmakta; SiG1 ve KoG1'da 4'er, Si-KoG1'da ise 5 sıçanda 3.,4.,5. parmaklarda ödem-hiperemi, kemirmeye bağlı ülser yaralar ve ampütasyon oluştu. (Resim-1)

3.gün sütüre edilen gruplarda ise CDP-KoG2'da 7 sıçanda, KG2, KoG2 ve SiG2 'da 5 sıçanda, Si-KoG2'da ise 4 sıçanda 3.,4.,5., parmaklarda ödem-hiperemi , kemirmeye bağlı ülser yaralar ve ampütasyon oluştu.

Deneklerin kendilerine yönelik zarar verici davranışları ilk 4 haftalık süreçte ortaya çıktı. Sağ ayak parmaklarında self mutasyon sonucu gelişen ampütasyon nedeniyle 8. ve 12.haftalarda uygulanacak olan yürüme yolu analizi sonuçlarını etkileyeceği düşünülerek, bu hayvanlar 12.hafta sonunda perinöral skar dokusunun makroskopik ve histolojik değerlendirilmesinde kullanıldı.



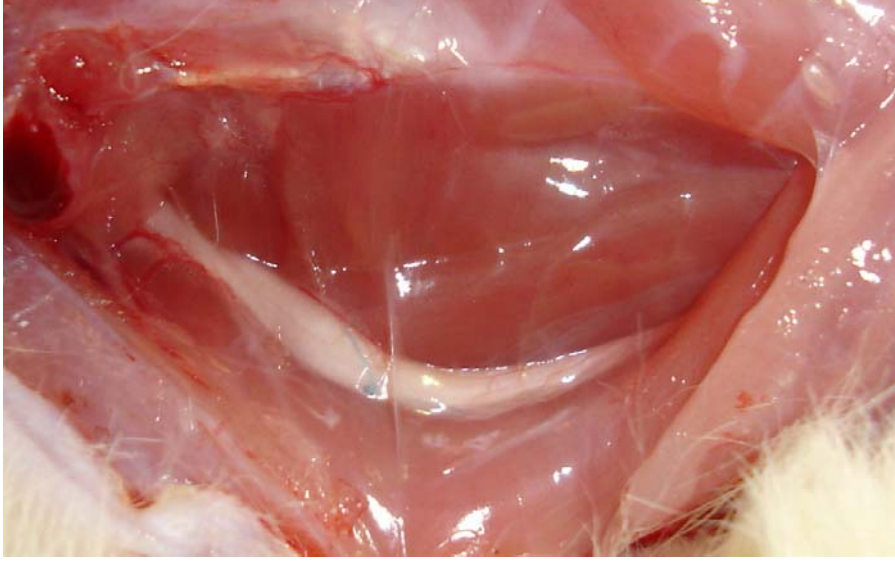
Resim-1: Self mutasyona bağlı 3.,4.,5. parmakta amputasyon

### **Makroskopik Değerlendirme**

Tüm sıçanlarda 12.hafta sonunda yapılan değerlendirmede; cilt ve adale fasyasının tamamen kapandığı hatta insizyon skarının görölmediği ve insizyon hattında enfeksiyöz bir reaksiyonun olmadığı göröldü. 12.hafta sonunda 1.gün sütün grubundan tüm denekler, 3.gün sütün gruplarından; KG2'dan 12, CDP-KoG2'dan 12, SiG2'dan 11, KoG2'dan 10 ve Si-KoG2'dan 11 sıçanın tamamen kapanmış insizyon hattı yeniden açılarak, makroskopik değerlendirmeye tabi tutuldu. Siyatik sinir ve çevreleyen dokular ortaya konarak Petersen ve ark. skalasına (19) göre değerlendirildi. 1. ve 3.gün sütün gruplarındaki, 5 grubun değişkenleri Kruskal Wallis testi ile değerlendirildi. Anlamlı fark saptanan grupta kontrol ve deney grupları, Mann Whitney-U testi ile istatistiksel olarak analiz edildi.

12.hafta sonunda sakrifiye edilen sıçanlarda, cilt ve adele fasyası kapanması açısından 1.gün ve 3.günde sütün edilen tüm gruplar arasında fark olmadığı göröldü. Sinir ayrılabilirliği ve yapışıklığı yönünden; 1.gün sütün grubunda özellikle CDP-KoG1, SiG1 ve Si-KoG1'da genelde sinirin üzerinde ve çevresinde ince bir membranöz tabakanın olduğu göröldü. (Resim-2) KG1

ve KoG1'da ise genelde sinirin etrafında ve üstünde kalın bir konnektif dokunun olduğu ve genellikle keskin disseksiyona ihtiyaç gösterdiği saptandı. (Resim-3) 3.gün sütür grubunda ise yine KG2 ve KoG2'da çevre dokuya yapışıklığın daha fazla olduğu ve keskin disseksiyon gösterdiği, CDP-KoG2, SiG2 ve Si-KoG2'da ise diğer gruplara kıyasla yapışıklık olmakla birlikte, sinirin yapışıklığının daha az olduğu görüldü.



Resim-2: Cerrahi sahada gelişen ince membranöz doku x4



Resim-3: Cerrahi sahada gelişen kalın konnektif doku x4



Tablo-4: 12.Hafta Sonunda Petersen ve ark. Tarafından Tarif Edilen Makroskopik Değerlendirilme Skalası: 1.Gün Tedavi Edilen Grupların Makroskopik Değerlendirilmesi\*

	Cilt Kapanması					Adele Fasya Kapanması					Sinir Yapışıklığı					Sinir Ayrılabilirliği				
	KG	CDP-KoG	SiG	KoG	Si+KoG	KG	CDP-KoG	SiG	KG	Si+KoG	KG	CDP-KoG	SiG	KoG	Si+KoG	KG	CDP-KoG	SiG	KoG	Si+KoG
1-	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	3	1	1	2	2	3	1	1	2	2
2-	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	2	2	2	1	2	2	2	2	1	2
3-	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	3	1	3	1	1	3	1	3	1	1
4-	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	2	2	1	3	1	2	2	1	3	1
5-	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	3	3	1	2	2	3	3	1	2	2
6-	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	3	2	2	2	2	3	2	2	2	2
7-	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	2	1	1	2	1	2	1	1	2	1
8-	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	3	1	1	3	2	3	1	1	3	2
9-	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	3	1	2	3	1	3	1	2	3	1
10-	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	3	2	3	2	1	3	2	3	2	1

\*Cilt ve adele fasyası kapanması açısından 5 grup arasında fark olmadığı ancak sinir yapışıklığı ve ayrılabilirliği açısından kontrol grubuyla, deney grupları sonuçları Mann-Whitney-U testi ile karşılaştırıldığında sırasıyla; Si-KoG1 ( $1.5 \pm 0.52$ ,  $p < 0.001$ ), CDP-KoG1 ( $1.6 \pm 0.69$ ,  $p < 0.01$ ) ve SiG1'da ( $1.7 \pm 0.82$ ,  $p < 0.05$ ), KG1'a ( $2.7 \pm 0.43$ ) göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük skorlar elde edildi. KoG1'da ( $2.1 \pm 0.73$ ,  $p > 0.05$ ), KG1'a ( $2.7 \pm 0.43$ ) göre düşük skorlar olmasına rağmen istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı.

Tablo-5: 12.Hafta Sonunda Petersen ve ark. Tarafından Tarif Edilen Makroskopik Değerlendirilme Skalası: 3.Gün Tedavi Edilen Grupların Makroskopik Değerlendirilmesi\*

	Cilt Kapanması					Adele Fasya Kapanması					Sinir Yapışıklığı					Sinir Ayrılabilirliği				
	KG	CDP-KoG	SiG	KoG	Si+KoG	KG	CDP-KoG	SiG	KoG	Si+KoG	KG	CDP-KoG	SiG	KoG	Si+KoG	KG	CDP-KoG	SiG	KoG	Si+KoG
1-	1		1	1	1	1		1	1		3		2	3	3	3		2	3	3
2-	1	1	1		1	1	1	1		1	3	2	1		2	3	2	1		2
3-	1		1		1	1		1		1	3		3		2	3		3		2
4-	1	1		1		1	1		1		3	3		2		3	3		2	
5-	1	1		1		1	1		1		2	2		3		2	2		3	
6-	1	1	1		1	1	1	1		1	3	3	3		3	3	3	3		3
7-	1	1	1		1	1	1	1		1	2	3	3		2	2	3	3		2
8-	1			1		1			1		2			3		2			3	
9-	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	3	2	3	3	3	3	2	3	3	3
10-	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	3	3	3	1	1	3	3	3	1	1
11-	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	3	3	2	2	2	3	3	2	2	2
12-	1	1		1		1	1		1		3	2		3		3	2		3	
13-		1	1		1		1	1		1		2	2		2		2	2		2
14-		1	1	1	1		1	1	1	1		2	3	3	3		2	3	3	3
15-		1	1	1	1		1	1	1	1		2	2	3	3		2	2	3	3

\*Cilt ve adele fasyası kapanmasında 5 grup arasında fark olmadığı, sinir yapışıklığı ve ayrılabilirliği açısından deney gruplarında kontrol grubuna göre düşük skorlar olmasına rağmen, Kruskal-Wallis testiyle değişkenler değerlendirildiğinde 5 grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark olmadığı saptandı ( $p>0.05$ ).

Petersen skalasına göre sinir yapışıklığı ve sinir ayrılabilirliği açısından, 1.gün sütüre edilen gruplarındaki değişkenler Kruskal-Wallis testiyle değerlendirildiğinde, 5 grup arasında anlamlı fark olduğu saptandı ( $p<0.05$ ). Kontrol grubuyla, deney grupları sonuçları Mann-Whitney-U testi ile karşılaştırıldığında sırasıyla; Si-KoG1 ( $1.5\pm 0.52$ ,  $p<0.001$ ), CDP-KoG1 ( $1.6\pm 0.69$ ,  $p<0.01$ ) ve SiG1'da ( $1.7\pm 0.82$ ,  $p<0.05$ ), KG1'a ( $2.7\pm 0.43$ ) göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük skorlar elde edildi. KoG1'da ( $2.1\pm 0.73$ ,  $p>0.05$ ), KG1'na ( $2.7\pm 0.43$ ) göre düşük skorlar olmasına rağmen istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. (Tablo:4-6)

3.gün sütüre edilen grupların, Petersen skalasına göre yapılan sinir yapışıklığı ve sinir ayrılabilirliği değerlendirmesinde; kontrol grubuna göre deney gruplarında [ Si-KoG2 ( $2.36\pm 0.67$ ), CDP-KoG2 ( $2.41\pm 0.51$ ), SiG2 ( $2.45\pm 0.68$ ), KoG2 ( $2.5\pm 0.70$ ), KG2 ( $2.75\pm 0.45$ ) ] düşük skorlar olmasına rağmen, Kruskal-Wallis testiyle değişkenler değerlendirildiğinde 5 grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark olmadığı saptandı ( $p>0.05$ ). (Tablo:5-7)

1. ve 3.gün sütür gruplarının, kendi aralarında sinir yapışıklığı ve sinir ayrılabilirliği sonuçlarının değerlendirilmesi Mann-Whitney-U testi ile analiz edildiğinde ise KG (1.gün;  $2.7\pm 0.43$ , 3.gün;  $2.7\pm 0.45$ ,  $p>0.05$ ), SiG (1.gün;  $1.72\pm 0.82$ , 3.gün;  $2.45\pm 0.68$ ,  $p>0.05$ ) ve KoG'da (1.gün;  $2.1\pm 0.73$ , 3.gün;  $2.5\pm 0.70$ ,  $p>0.05$ ), 1.gün ve 3.gün sütürasyon arasında istatistiksel olarak anlamlı fark olmadığı saptandı. Fakat Si-KoG (1.gün;  $1.5\pm 0.52$ , 3.gün;  $2.36\pm 0.67$ ,  $p<0.05$ ) ve CDP-KoG'da (1.gün;  $1.6\pm 0.69$ , 3.gün;  $2.41\pm 0.51$ ,  $p<0.05$ ) 1. ve 3.gün arasındaki değerlendirilmesinde; 1.gün sütür gruplarında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük skorlar elde edildi. (Tablo:8)

Tablo-6: 12.Hafta Sonunda 1.Gün Sütüre Edilen Sıçan Gruplarının Makroskopik Değerlendirme Sonuçlarının İstatistiksel Analizi Gösterilmiştir.\*

	Kontrol grubu	CDP-kolin	Sitidin	Kolin	Sitidin+kolin
<b>Cilt Kapanması</b>	1	1	1	1	1
<b>Adale Kapanması</b>	1	1	1	1	1
<b>Sinir Yapışıklığı</b>	2.7±0.43	1.6±0.69	1.7±0.82	2.1±0.73	1.5±0.52
p değeri		p<0.01	p<0.05	p>0.05	p<0.001
<b>Sinir Ayrılabilirliği</b>	2.7±0.43	1.6±0.69	1.7±0.82	2.1±0.73	1.5±0.52
p değeri		p<0.01	p<0.05	p>0.05	p<0.001

\*1.gün sütür gruplarında, 12.hafta sonunda sakrifiye edilen sıçanlarda, cilt ve adale fasyası kapanması açısından 5 grup arasında fark olmadığı ancak sinir yapışıklığı ve ayrılabilirliği açısından gruplar arasındaki değişkenlerde anlamlı fark olduğu (<0.05), ve sırasıyla Si-KoG1 (p<0.001), CDP-KoG1 (p<0.01) ve SiG1'dan (p<0.05) elde edilen sonuçların KG1'a göre istatistiksel olarak anlamlı oranda düşük olduğu, KoG1 grubundaki skorların ise KG1'a göre daha düşük olmasına rağmen istatistiksel olarak anlamlı fark olmadığı saptandı (p>0.05).

Tablo-7: 12.Hafta Sonunda 3.Gün Sütüre Edilen Sıçan Gruplarının Makroskopik Değerlendirme Sonuçlarının İstatistiksel Analizi Gösterilmiştir.\*

	Kontrol grubu	CDP -kolin	Sitidin	Kolin	Sitidin+kolin
<b>Cilt Kapanması</b>	1	1	1	1	1
<b>Adale Kapanması</b>	1	1	1	1	1
<b>Sinir Yapışıklığı</b>	2.75±0.45	2.41±0.51	2.45±0.68	2.50±0.70	2.36±0.67
<b>Sinir Ayrılabilirliği</b>	2.75±0.45	2.41±0.51	2.45±0.68	2.50±0.70	2.36±0.67

\*3.gün sütür gruplarında, 12. hafta sonunda sakrifiye edilen sıçanlarda cilt ve adale fasyası kapanması, sinir yapışıklığı ve ayrılabilirliği açısından, 5 grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark olmadığı saptandı (p>0.05).

Tablo-8 : 12.Hafta Sonunda 1.Gün ve 3.Gün Sütüre Edilen Sıçan Gruplarının Makroskopik Değerlendirme Sonuçlarının İstatistiksel Karşılaştırılması\*

	1.gün	3.gün
	Sinir yapışıklığı ve ayrılabilirliği (ortalama±standart hata)	
<b>KONTROL</b>	2.7±0.43	2.75±0.45
<b>CDP-KOLİN</b>	1.6 ±0.69	2.41±0.51
<b>SİTİDİN</b>	1.7±0.82	2.45±0.68
<b>KOLİN</b>	2.1±0.73	2.5 ±0.70
<b>SİTİDİN+KOLİN</b>	1.5±0.52	2.36±0.67

\*12.hafta sonunda 1. ve 3.gün sütür gruplarında sakrifiye edilen sıçanlarda, sinir yapışıklığı ve ayrılabilirliğinin istatistiksel olarak karşılaştırılmasında, 1.gün sütüre edilen gruplardan; Si-KoG ( $p<0.05$ ) ve CDP-KoG ( $p<0.05$ )'dan elde edilen sonuçların, 3.gün sütür grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük olduğu saptandı. KG, SiG ve KoG'da ise 1. ve 3.gün sütür gruplarından elde edilen skorlar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark olmadığı görüldü ( $p>0.05$ ).

### Fonksiyonel Değerlendirme

1.gün sütüre edilen gruplarda, sağ ayağında self mutasyon gelişmeyen KG1'dan 7, CDP-KoG1, SiG1 ve KoG1'dan 6, Si-KoG1'dan 5 sıçanın 4., 8. ve 12.hafta yürüme analizi sonuçlarından, siyatik fonksiyon indeksi hesaplanarak analiz edildi.

3.gün sütüre edilen gruplarda, sağ ayağında self mutasyon gelişmeyen KG2 ve Si-KoG2'dan 7, CDP-KoG2 ve KoG2'dan 5 ve SiG2'dan 6 sıçan 4., 8. ve 12.hafta yürüme analizi sonuçlarından, siyatik fonksiyon indeksi hesaplanarak analiz edildi.

12.hafta sonunda yapılan yürüme yolu analizi sonuçlarıyla hesaplanan siyatik fonksiyon indeksi verileriyle, gruplardaki değişkenler Kruskal-Wallis

testi ile değerlendirildi ve anlamlı fark saptanan gruplarda deney grubuyla kontrol gruplarının karşılaştırılması, Mann-Whitney-U testi ile analiz edildi. Ayrıca siyatik fonksiyon indeksi açısından 4.-8. ve 4.-12.haftalar arasındaki % değişimi Mann Whitney-U testi ile istatistiksel olarak analiz edildi.

4.haftada, 1.gün suture edilen 5 gruptan elde edilen siyatik fonksiyon indeksi (SFİ) değişkenleri Kruskal-Wallis testiyle analiz edildiğinde, anlamlı fark saptandı ( $p < 0.05$ ). Kontrol ve deney grupları Mann Whitney-U testi ile analiz edildiğinde sırasıyla Si-KoG1 ( $-79.00 \pm 10.4$ ,  $p < 0.01$ ), CDP-KoG1 ( $-83.87 \pm 7.8$ ,  $p < 0.05$ ) ve SiG1'de ( $-88.44 \pm 5.02$ ,  $p < 0.05$ ), KG1'a ( $-96.42 \pm 3.5$ ) göre fonksiyonel geri kazanımın anlamlı derecede daha yüksek olduğu görüldü. KoG1'da ( $-90.36 \pm 6.3$ ,  $p > 0.05$ ), KG1'a ( $-96.42 \pm 3.5$ ) göre fonksiyonel geri kazanımın yüksek olmasına rağmen anlamlı fark saptanmadı. (Tablo:9-10-11-12-13-14).

8. haftada, 1.gün suture edilen 5 gruptan elde edilen SFİ değişkenleri, Kruskal-Wallis testiyle analiz edildiğinde; Si-KoG1 ( $-64.81 \pm 11.6$ ), CDP-KoG1 ( $-71.70 \pm 9.7$ ), SiG1 ( $72.81 \pm 11.5$ ) ve KoG1'da ( $-77.29 \pm 9.1$ ), KG1'a ( $-81.76 \pm 7.4$ ) göre fonksiyonel geri kazanımın daha yüksek olmasına rağmen gruplar arasında anlamlı fark saptanmadı ( $p > 0.05$ ). (Tablo: 9-10-11-12-13-14).

12.haftada, 1.gün suture edilen 5 gruptan elde edilen SFİ değişkenleri, Kruskal-Wallis testiyle analiz edildiğinde; Si-KoG1 ( $-53.95 \pm 8.7$ ), CDP-KoG1 ( $-60.23 \pm 11.8$ ), SiG1 ( $-64.90 \pm 11.7$ ) ve KoG1'da ( $-65.15 \pm 9.5$ ) KG1'a ( $-75.09 \pm 11.0$ ) göre fonksiyonel geri kazanımın daha yüksek olmasına rağmen gruplar arasında anlamlı fark saptanmadı ( $p > 0.05$ ). (Tablo: 9-10-11-12-13-14)

1.gün suture edilen grupta, 4.-8.haftalar arasındaki SFİ yüzde değişimi oranları kullanılarak gruplar arasındaki değişkenler Kruskal-Wallis testiyle analiz edildi. 5 grup arasında 4.-8.haftalar arasındaki yüzde değişimi açısından anlamlı fark saptanmadı ( $p > 0.05$ ). ( KG1;  $-0.14 \pm 0.019$ , CDP-KoG1;  $-0.18 \pm 0.027$ , SiG1;  $-0.16 \pm 0.039$ , KoG1;  $-0.13 \pm 0.034$ , Si-KoG1;  $-0.18 \pm 0.036$ ). (Tablo:15)

1.gün suture edilen grupta, 4.-12.haftalar arasındaki SFİ yüzde değişimi oranları kullanılarak gruplar arasındaki değişkenler Kruskal-Wallis testiyle analiz edildi. 5 grup arasında 4.-12.haftalar arasındaki yüzde değişimi

Tablo-9: Serum Fizyolojik (Kontrol grubu) İle Tedavi Edilen Sıçanların Siyatik Fonksiyon İndeksi Sonuçları

Sıçan no	1.Gün			Sıçan no	3.Gün		
	4.Hafta	8.Hafta	12.Hafta		4.Hafta	8.Hafta	12.Hafta
1-				1-			
2-	-103.6	-95.10	-94.80	2-	-111.8	-89.65	-82.83
3-	-96.34	-84.30	-74.32	3-	-93.65	-81.14	-67.73
4-	-94.82	-76.79	-70.28	4-	-109.47	-92.73	-88.94
5-				5-			
6-	-92.65	-72.81	-65.16	6-	-113.01	-97.24	-90.82
7-	-98.22	-85.41	-8326	7-			
8-	-95.25	-81.84	-75.07	8-	-100.26	-93.87	-88.39
9-	-96.10	-76.15	-62.78	9-	-101.36	-97.32	-86.21
10-				10-			
				11-			
				12-	-87.73	-76.84	-72.77
				13-			
				14-			
				15-			



Tablo-10: CDP-Kolin İle Tedavi Edilen Sıçanların Siyatik Fonksiyon İndeksi Sonuçları

Sıçan no	1.Gün			Sıçan no	3.Gün		
	4.Hafta	8.Hafta	12.Hafta		4.Hafta	8.Hafta	12.Hafta
1-	-98.92	-85.29	-73.01	1-			
2-				2-	-82.88	-81.01	-80.03
3-				3-			
4-				4-			
5-	-78.65	-59.82	-48.14	5-			
6-	-81.17	-75.69	-62.70	6-			
7-	-81.06	-71.07	-56.39	7-	-104.95	-89.75	-75.65
8-	-77.94	-61.40	-49.67	8-			
9-				9-	-80.48	-73.63	-60.42
10-	-85.52	-79.96	-74.19	10-	-73.32	-54.24	-47.30
				11-			
				12-	-80.88	-75.81	-69.21
				13-			
				14-			
				15-			

Tablo-11: Sitidin İle Tedavi Edilen Sıçanların Siyatik Fonksiyon İndeksi Sonuçları

Sıçan no	1.Gün			Sıçan no	3.Gün		
	4.Hafta	8.Hafta	12.Hafta		4.Hafta	8.Hafta	12.Hafta
1-	-89.96	-74.95	-61.38	1-			
2-				2-	-98.92	-85.29	-73.01
3-	-89.46	-82.33	-76.57	3-	-93.89	-88.79	-72.95
4-	-96.07	-86.89	-79.57	4-			
5-				5-			
6-	-89.27	-66.33	-59.73	6-	-93.65	-81.14	-67.73
7-	-84.82	-71.81	-64.65	7-			
8-				8-			
9-				9-	-85.93	-79.35	-68.93
10-	-81.28	-54.60	-47.51	10-	-84.82	-71.81	-64.65
				11-	-80.09	-70.54	-64.69
				12-			
				13-			
				14-			
				15-			

Tablo-12: Kolin İle Tedavi Edilen Sıçanların Siyatik Fonksiyon İndeksi Sonuçları

	1.Gün			3.Gün		
	4.Hafta	8.Hafta	12.Hafta	4.Hafta	8.Hafta	12.Hafta
Sıçan no				Sıçan no		
1-	-80.16	-73.42	-59.92	1-	-101.77	-84.93
2-				2-		
3-	-96.49	-76.53	-75.13	3-		
4-				4-	-91.82	-79.84
5-	-85.00	-63.17	-52.03	5-	-88.21	-74.12
6-	-92.13	-85.64	-72.27	6-		
7-				7-		
8-	-94.50	-79.19	-58.65	8-	-73.77	-71.98
9-	-93.89	-88.79	-72.95	9-		
10-				10-	-97.60	-85.09
				11-		
				12-		
				13-		
				14-		
				15-		

Tablo-13: Sitidin+Kolin İle Tedavi Edilen Sıçanların Siyatik Fonksiyon İndeksi Sonuçları

1.Gün			3.Gün						
			4.Hafta	8.Hafta	12.Hafta	4.Hafta	8.Hafta	12.Hafta	
Sıçan no			Sıçan no						
1-						1-	-96.23	-78.38	-70.70
2-						2-	-86.38	-83.87	-77.29
3-	-65.83	-57.81	-52.33	3-	-79.50	-70.54	-56.34		
4-	-92.13	-75.03	-46.50	4-					
5-	-78.55	-59.09	-52.65	5-					
6-	-85.93	-79.35	-68.93	6-	-92.53	-82.79	-75.70		
7-				7-	-91.29	-71.24	-58.97		
8-				8-					
9-				9-	-90.91	-71.57	-61.10		
10-	-72.58	-57.77	-49.34	10-	-70.63	-67.57	-60.39		
				11-					
				12-					
				13-					
				14-					
				15-					

Tablo-14: 1.Gün Opere Edilen Sıçanların Siyatik Fonksiyon İndeksi Analizi\*

	Kontrol grubu	CDP-kolin	Sitidin	Kolin	Sitidin+kolin
<b>4.HAFTA</b>	-96.42±3.5	-83.87±7.8	-88.44± 5.02	-90.36±6.3	-79.00±10.4
p değeri		p<0.05	p<0.05	p>0.05	p<0.01
<b>8.HAFTA</b>	-81.76±7.4	-71.70± 9.7	-72.81± 11.5	-77.29±9.1	-64.81±11.6
<b>12.HAFTA</b>	-75.09±11.0	-60.23±11.8	-64.90±11.7	-65.15±9.5	-53.95±8.7

\*4., 8. ve 12.hafta sonunda, 1 gün sütür gruplarında yapılan yürüme yolu analizinden elde edilen siyatik fonksiyon indeksi değerlerinden, sadece 4.haftadaki sonuçlarda 5 grup arasındaki değişkenlerde istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı (p<0.05); deney grubundan Si-koG1 (p<0.01), CDP-KoG1 (p<0.05) ve SiG1 (p<0.05) gruplarındaki sonuçların, KG1'a oranla istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha iyi olduğu, KoG1'da ise KG1'a göre düşük skorlar olmasına rağmen istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (p>0.05). 8.hafta ve 12.haftadaki değişkenlerde 5 grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (p>.0.05).

açısından anlamlı fark saptanmadı ( $p>0.05$ ). (KG1;  $-0.21\pm 0.033$ , CDP-KoG1;  $-0.28\pm 0.041$ , SiG1;  $-0.27\pm 0.042$ , KoG1;  $-0.23\pm 0.033$ , Si-KoG1;  $-0.32\pm 0.054$  ). (Tablo:15)

Tablo-15: 1. Gün Opere Edilen Sıçanların Siyatik Fonksiyon İndeksi Analizinin Yüzde Değişim Açısından Değerlendirilmesi\*

	<b>4.-8.HAFTA</b> (ortalama±standart hata)	<b>4.-12.HAFTA</b> (ortalama±standart hata)
<b>Kontrol</b>	$-0.14\pm 0.019$	$-0.21\pm 0.033$
<b>CDP-kolin</b>	$-0.18\pm 0.027$	$-0.28\pm 0.041$
<b>Sitidin</b>	$-0.16\pm 0.039$	$-0.27\pm 0.042$
<b>Kolin</b>	$-0.13\pm 0.034$	$-0.23\pm 0.033$
<b>Sitidin+kolin</b>	$-0.18\pm 0.036$	$-0.32\pm 0.054$

\*1.gün suture edilen 5 grupta, 4.-8. ve 4.-12.haftalarda siyatik fonksiyon indeksinin yüzde değişimi deney gruplarında kontrol grubuna oranla yüksek olmasına rağmen her iki grupta değişkenler arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ( $p>0.05$ ).

4.haftada, 3.gün suture edilen grupta elde edilen SFİ değişkenleri Kruskal-Wallis testiyle analiz edildiğinde, 5 grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ( $p<0.05$ ). Kontrol ve deney grupları Mann Whitney-U testi ile analiz edildiğinde; sırasıyla Si-KoG2 ( $-81.06\pm 13.47$ ,  $p<0.01$ ), CDP-KoG2 ( $-84.50\pm 11.9$ ,  $p<0.05$ ) ve SiG2'da ( $-89.55\pm 7.04$ ,  $p<0.05$ ), KG2'a ( $-102.48\pm 9.5$ ) göre fonksiyonel geri kazanımın anlamlı derecede daha yüksek olduğu saptandı. KoG2'da ( $-90.63\pm 10.7$ ,  $p>0.05$ ), KG2'a ( $-102.48\pm 9.5$ ) göre fonksiyonel geri kazanımın yüksek olmasına rağmen istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. (Tablo: 9-10-11-12-13-16)

8.haftada, 3.gün sütüre edilen grupta elde edilen SFİ değişkenleri Kruskal-Wallis testiyle analiz edildiğinde, 5 grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ( $p<0.05$ ). Kontrol ve deney grupları Mann Whitney-U testi ile analiz edildiğinde; sırasıyla Si-KoG2 ( $-75.13\pm 6.4$ ,  $p<0.05$ ), CDP-KoG2 ( $-74.88\pm 13.0$ ,  $p<0.05$ ) ve SiG2'da ( $-79.48\pm 7.2$ ,  $p<0.05$ ), KG2'a ( $-89.82\pm 7.9$ ) göre fonksiyonel geri kazanımın anlamlı derecede daha yüksek olduğu saptandı. KoG2'da ( $-81.19\pm 6.03$ ,  $p>0.05$ ), KG2'a ( $-89.82\pm 7.9$ ) göre fonksiyonel geri kazanımın yüksek olmasına rağmen istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. (Tablo: 9-10-11-12-13-16)

12.haftada, 3.gün sütüre edilen gruplardan elde edilen SFİ değişkenleri Kruskal-Wallis testiyle analiz edildiğinde, 5 grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ( $p<0.05$ ). Kontrol ve deney grupları Mann Whitney-U testi ile analiz edildiğinde; sırasıyla Si-KoG2 ( $-65.72\pm 8.6$ ,  $p<0.05$ ), CDP-KoG2 ( $-66.52\pm 13.03$ ,  $p<0.05$ ) ve SiG2'da ( $-68.66\pm 3.7$ ,  $p<0.05$ ), KG2'a ( $-82.52\pm 8.8$ ) göre fonksiyonel geri kazanımın anlamlı derecede daha yüksek olduğu saptandı. KoG2'da ( $-74.12\pm 7.1$ ,  $p>0.05$ ), KG'a ( $-82.52\pm 8.8$ ) göre fonksiyonel geri kazanımın yüksek olmasına rağmen istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. (Tablo: 9-10-11-12-13-16)

3.gün sütüre edilen grupta, 4.-8.haftalar arasındaki SFİ yüzde değişimi oranları kullanılarak gruplar arasındaki değişkenler Kruskal-Wallis testiyle analiz edildi. 5 grup arasında 4.-8.haftalar arasındaki yüzde değişimi açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ( $p>0.05$ ). (KG2;  $-0.13\pm 0.020$ , CDP-KoG2;  $-0.18\pm 0.041$ , SiG2;  $-0.12\pm 0.015$ , KoG2;  $-0.13\pm 0.025$ , Si-KoG2;  $-0.18\pm 0.078$ ). (Tablo:17)

3.gün sütüre edilen grupta, 4.-12.haftalar arasındaki SFİ yüzde değişimi oranları kullanılarak gruplar arasındaki değişkenler Kruskal-Wallis testiyle analiz edildi. 5 grup arasında 4.-12.haftalar arasındaki yüzde değişimi açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ( $p>0.05$ ). (KG2;  $-0.18\pm 0.021$ , CDP-KoG2;  $-0.24\pm 0.055$ , SiG2;  $-0.23\pm 0.013$ , KoG2;  $-0.17\pm 0.024$ , Si-KoG2;  $-0.18\pm 0.079$ ). (Tablo:17)

Tablo-16: 3.Gün Opere Edilen Sıçanların Siyatik Fonksiyon İndeksi Analizi\*

	Kontrol grubu	CDP-kolin	Sitidin	Kolin	Sitidin+kolin
<b>4.HAFTA</b>	-102.48 ±9.5	-84.50 ±11.9	-89.55±7.04	-90.63± 10.7	-81.06± 13.4
p değeri		p<0.05	p<0.05	p>0.05	p<0.01
<b>8.HAFTA</b>	-89.82±7.9	-74.88± 13.0	-79.48± 7.2	-81.19± 6.03	-75.13± 6.4
p değeri		p<0.05	p<0.05	p>0.05	p<0.05
<b>12.HAFTA</b>	-82.52±8.8	-66.52±13.0	-68.66±3.7	-74.12±7.1	-65.72±8.6
p değeri		p<0.05	p<0.05	p>0.05	p<0.05

\*3.gün sütür gruplarında yapılan yürüme yolu analizinden elde edilen siyatik fonksiyon indeksi değerlerinden, 5 grupta da 4., 8. ve 12.haftadaki değişkenler arasında istatistiksel anlamlı fark saptandı (p<0.05); 4., 8. ve 12.haftadaki gruplardan deney grubundan Si-KoG2, CDP-KoG2 ve SiG2'nin, KG2'a oranla istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha iyi olduğu (p<0.05), KoG2'da ise KG2'na göre düşük skorlar olmasına rağmen istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (p>0.05).



Tablo-17: 3.Gün Sütüre Edilen Sıçanların Siyatik Fonksiyon İndeksi Analizinin Yüzde Değişim Açısından Değerlendirilmesi\*

	<b>4.-8.HAFTA</b>	<b>4.-12.HAFTA</b>
	(ortalama±standart hata)	(ortalama±standart hata)
<b>Kontrol</b>	-0.13±0.020	-0.18±0.021
<b>CDP-kolin</b>	-0.18±0.041	-0.24±0.055
<b>Sitidin</b>	-0.12±0.015	-0.23±0.013
<b>Kolin</b>	-0.13±0.025	- 0.17±0.024
<b>Sitidin+kolin</b>	-0.18±0.078	-0.22±0.079

\*3.gün sütüre edilen gruplarda 4.-8. ve 4.-12.haftalarda siyatik fonksiyon indeksinin yüzde değişimi, deney gruplarında kontrol grubuna oranla yüksek olmasına rağmen 5 grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (p>0.05).

1. ve 3.gün sütüre edilen edilen gruplarda 4.,8. ve 12.haftadaki SFİ değerleri, 4.-8. ve 4.-12.haftalar arasındaki yüzde değişim oranları Mann Whitney-U testi ile analiz edilip, istatistiksel olarak karşılaştırıldı. (Tablo:18)

4.haftada, 1. ve 3.gün arasındaki SFİ değerlerinin Mann Whitney-U testi ile istatistiksel olarak karşılaştırılmasında, gruplar arasında istatistiksel anlamlı fark saptanmadı (p>0.05). [ KG (1.gün; -96.42±3.5, 3.gün; -102.48±9.5, p>0.05), CDP-KoG (1.gün; -83.87±7.8, 3.gün; -84.50±11.9, p>0.05), SiG (1.gün; -88.44±5.02, 3.gün; -89.55±7.04, p>0.05), KoG (1.gün; -90.36±6.3, 3.gün; 90.63± 10.7, p>0.05), Si-KoG (1.gün; -79.00±10.4, 3.gün; -81.06±13.47, p>0.05) ] (Tablo:18)

8.haftada, 1. ve 3.gün arasında SFİ değerlerinin Mann Whitney-U testi ile istatistiksel olarak karşılaştırılmasında, gruplar arasında istatistiksel anlamlı fark saptanmadı (p>0.05). [ KG (1.gün; -81.76±7.4, 3.gün; -89.82±7.9, p>0.05) , CDP-KoG (1.gün; -71.70±9.7, 3.gün; -74.88±13.0, p>0.05), SiG (1.gün; -72.81±11.5, 3.gün; -79.48±7.2, p>0.05), KoG (1.gün; -77.29±9.1,

3.gün;  $-81.19 \pm 6.03$ ,  $p > 0.05$ ), Si-KoG (1.gün;  $-64.81 \pm 11.6$ , 3.gün;  $-75.13 \pm 6.4$ ,  $p > 0.05$ ) ] (Tablo:18)

12.haftada, 1. ve 3.gün arasında SFİ değerlerinin Mann Whitney-U testi ile istatistiksel olarak karşılaştırılmasında, gruplar arasında istatistiksel anlamlı fark saptanmadı ( $p > 0.05$ ). [ KG (1.gün;  $-75.09 \pm 11.0$ , 3.gün;  $-82.52 \pm 8.8$ ,  $p > 0.05$ ), CDP-KoG (1.gün;  $-60.23 \pm 11.8$ , 3.gün;  $-66.52 \pm 13$ ,  $p > 0.05$ ), SiG (1.gün;  $-64.90 \pm 11.7$ , 3.gün;  $-68.66 \pm 3.7$ ,  $p > 0.05$ ), KoG (1.gün;  $-65.15 \pm 9.5$ , 3.gün;  $-74.12 \pm 7.1$ ,  $p > 0.05$ ), Si-KoG (1.gün;  $-53.95 \pm 8.7$ , 3.gün;  $-65.72 \pm 8.6$ ,  $p > 0.05$ ) ] (Tablo:18)

1. ve 3.gün sütüre edilen gruplarda, 4.-8.haftalar arasındaki SFİ yüzde değişimi oranları 5 grup arasında Mann Whitney-U testi ile analiz edildi. 4.-8.haftalar arasındaki yüzde değişimi açısından 1. ve 3.gün sütüre edilen gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. [ KG (1.gün;  $-0.14 \pm 0.019$ , 3.gün;  $-0.13 \pm 0.020$ ,  $p > 0.05$ ), CDP-KoG (1.gün;  $-0.18 \pm 0.027$ , 3.gün;  $-0.18 \pm 0.041$ ,  $p > 0.05$ ), SiG (1.gün;  $-0.16 \pm 0.039$ , 3.gün;  $-0.12 \pm 0.015$ ,  $p > 0.05$ ), KoG (1.gün;  $-0.13 \pm 0.034$ , 3.gün;  $-0.13 \pm 0.025$ ,  $p > 0.05$ ), Si-KoG (1.gün;  $-0.18 \pm 0.036$ , 3.gün;  $-0.18 \pm 0.078$ ,  $p > 0.05$ ) ] (Tablo:18)

1. ve 3.gün sütüre edilen gruplarda, 4.-12.haftalar arasındaki SFİ yüzde değişimi oranları 5 grup arasında Mann Whitney-U testi ile analiz edildi. 4.-12.haftalar arasındaki yüzde değişimi açısından 1. ve 3.gün sütüre edilen gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. [ KG (1.gün;  $-0.21 \pm 0.033$ , 3.gün;  $-0.18 \pm 0.021$ ,  $p > 0.05$ ), CDP-KoG (1.gün;  $-0.28 \pm 0.041$ , 3.gün;  $-0.24 \pm 0.055$ ,  $p > 0.05$ ), SiG (1.gün;  $-0.27 \pm 0.042$ , 3.gün;  $-0.23 \pm 0.013$ ,  $p > 0.05$ ), KoG (1.gün;  $-0.23 \pm 0.033$ , 3.gün;  $-0.17 \pm 0.024$ ,  $p > 0.05$ ), Si-KoG (1.gün;  $-0.32 \pm 0.054$ , 3.gün;  $-0.22 \pm 0.079$ ,  $p > 0.05$ ) ] (Tablo:18)

Tablo-18: 1. ve 3.Gün Opere Edilen Sıçanların 4., 8. ve 12.Hafta Siyatik Fonksiyon İndeksi Analizi ve 4.-8., 4.-12.Hafta Yüzde Değişiminin İstatistiksel Karşılaştırılması\*

	Kontrol grubu	CDP-kolin	Sitidin	Kolin	Sitidin+kolin
<b>4. HAFTA</b>					
1.GÜN	-96.42±3.5	-83.87±7.8	-88.44±5.02	-90.36± 6.3	-79.00±10.4
3.GÜN	-102.48 ±9.5	-84.50 ±11.9	-89.55±7.04	-90.63± 10.7	-81.06± 13.4
p değeri	p>0.05	p>0.05	p>0.05	p>0.05	p>0.05
<b>8.HAFTA</b>					
1.GÜN	-81.76±7.4	-71.70±9.7	-72.81±11.5	-77.29± 9.1	-64.81±11.6
3.GÜN	-89.82±7.9	-74.88± 13.0	-79.48± 7.2	-81.19± 6.03	-75.13± 6.4
p değeri	p>0.05	p>0.05	p>0.05	p>0.05	p>0.05
<b>12.HAFTA</b>					
1.GÜN	-75.09±11.0	-60.23±11.8	-64.90±11.7	-65.15± 9.5	-53.95±8.7
3.GÜN	-82.52±8.8	-66.52±13.0	-68.66±3.7	-74.12±7.1	-65.72±8.6
p değeri	p>0.05	p>0.05	p>0.05	p>0.05	p>0.05
<b>4.-8.HAFTA</b>					
1.GÜN	-0.14±0.019	-0.18±0.027	-0.16±0.039	-0.13±0.034	-0.18±0.036
3.GÜN	-0.13±0.020	-0.18±0.041	-0.12±0.015	-0.13±0.025	-0.18±0.078
p değeri	p>0.05	p>0.05	p>0.05	p>0.05	p>0.05
<b>4.-12.HAFTA</b>					
1.GÜN	-0.21±0.033	-0.28±0.041	-0.27±0.042	- 0.23±0.033	-0.32±0.054
3.GÜN	-0.18±0.021	-0.24±0.055	-0.23±0.013	- 0.17±0.024	-0.22±0.079
p değeri	p>0.05	p>0.05	p>0.05	p>0.05	p>0.05

\*1. ve 3.gün sütüre edilen sıçanların 4., 8. ve 12.haftadaki siyatik fonksiyon indeksi analizi ve 4.-8., 4.-12.hafta yüzde değişimi açısından karşılaştırılmasında, gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (p>0.05).

## Histolojik Değerlendirme

Sinir onarım bölgesindeki proksimalden distale aksonal organizasyon beşli değerlendirme skalası ile 1. ve 3.günde elde edilen veriler Kruskal-Wallis testiyle değerlendirilerek, anlamlı grupta Mann Whitney-U testi ile kontrol grubu ve deney gruplarında elde edilen değerler analiz edildi

Tablo-19: 1.Gün Sütüre Edilen Gruplarda Sinir Onarım Bölgesindeki Organizasyonun Histolojik Bulguları (12.hafta)

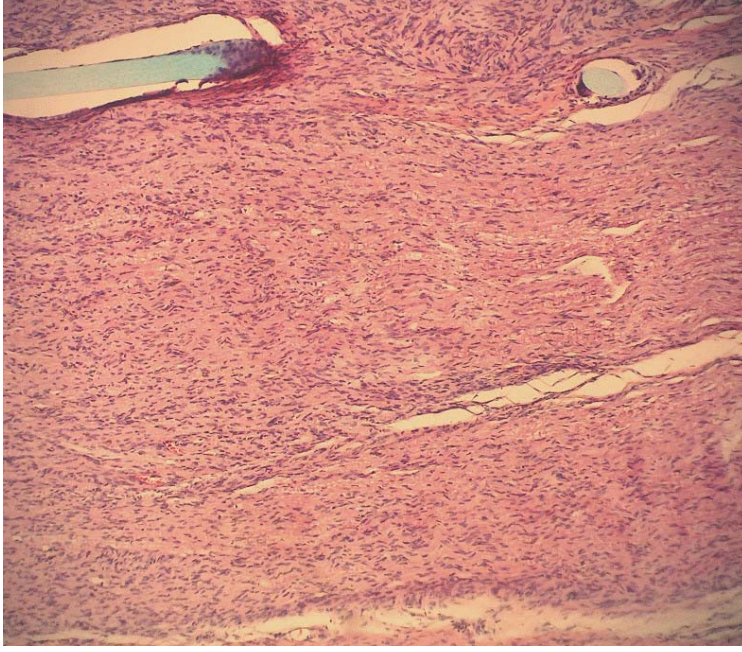
	Kontrol	CDP-kolin	Sitidin	Kolin	Sitidin +kolin
Sıçan no					
1-	2	4	3	3	4
2-	3	5	4	3	3
3-	2	5	5	4	4
4-	2	4	3	3	5
5-	3	4	4	5	4
6-	3	4	4	4	5
7-	4	4	4	3	4
8-	2	4	4	4	4
9-	3	5	4	3	5
10-	3	3	3	4	5

1.gün sütüre edilen gruplarda proksimalden distale aksonal organizasyon Kruskal-Wallis testiyle değerlendirildiğinde, 5 grup arasındaki değişkenlerde anlamlı fark saptandı ( $p<0.05$ ). Mann Whitney-U testi ile kontrol grubu ve deney gruplarında elde edilen değerler analiz edildi. Si-KoG1 ( $4.3\pm 0.67$ ,  $p<0.001$ ), CDP-KoG1 ( $4.2\pm 0.63$ ,  $p<0.001$ ) ve SiG1'da ( $3.9\pm 0.69$ ,  $p<0.01$ ), KG1'a ( $2.7\pm 0.60$ ) göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük skorlar elde edildi. KoG1'da ( $3.6\pm 0.69$ ,  $p>0.05$ ), KG1'a ( $2.7\pm 0.60$ ) göre düşük skorlar olmasına rağmen istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. (Tablo:19-21)

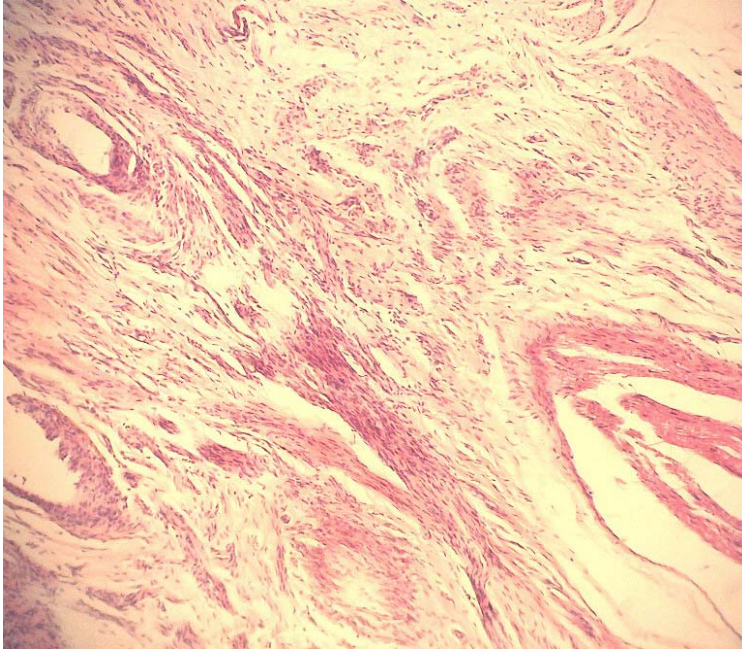
Tablo-20: 3.Gün Sütüre Edilen Gruplarda Sinir Onarım Bölgesindeki Organizasyonun Histolojik Bulguları (12.hafta)

	Kontrol	CDP-kolin	Sitidin	Kolin	Sitidin +kolin
Sıçan no					
1-	2		3	3	4
2-	3	4	2		3
3-	2		3		3
4-	3	4		4	
5-	4	4		2	
6-	1	4	4		4
7-	3	4	4		3
8-	3			3	
9-	3	3	4	3	5
10-	3	4	2	3	5
11-	3	4	5	4	4
12-	3	4		2	
13-		4	4		4
14-		4	4	3	3
15-		3	3	4	5

3.gün sütüre edilen grupların, proksimalden distale aksonal organizasyonun histolojik analizinin beşli değerlendirme skalası ile değerlendirilmesinde, Kruskal-Wallis testiyle 5 gruptaki değişkenler arasında anlamlı fark saptandı ( $p<0.05$ ). Mann Whitney-U testi ile kontrol ve deney grupları analiz edildi. Deney gruplarından, Si-KoG2 ( $3.9\pm 0.83$ ,  $p<0.01$ ), CDP-KoG2 ( $3.7\pm 0.45$ ,  $p<0.01$ ) ve SiG2'da ( $3.4\pm 0.64$ ,  $p<0.05$ ), KG2'a göre istatistiksel olarak anlamlı oranda iyi skorlar saptandı. KoG2'da ( $3.1\pm 0.73$ ,  $p>0.05$ ), KG2'a ( $2.75\pm 0.45$ ) göre iyi skorlar olmasına rağmen, istatistiksel anlamlı fark olmadığı saptandı. (Tablo:20-22)



Resim-4: Proksimalden distale, iyi aksonal organizasyonun histomorfolojik görünümü x40



Resim-5: Proksimalden distale, kötü aksonal organizasyonun histomorfolojik görünümü x40

Tablo-21: 1.Gün Sütüre Edilen Gruplarda Sinir Onarım Bölgesindeki Histolojik Organizasyonun İstatistiksel Analizi (12.hafta) \*

---

<b>Aksonal Organizasyon</b>	
(ortalama±standart hata)	
<b>KONTROL</b>	2.7±0.60
<b>CDP-KOLİN</b>	4.2±0.63
<b>SİTİDİN</b>	3.9±0.56
<b>KOLİN</b>	3.6±0.69
<b>SİTİDİN+KOLİN</b>	4.3±0.67

---

\* 1.gün sütüre edilen grupta 12.hafta sonunda sakrifiye edilen sıçanlarda, proksimalden distale gelişen aksonal organizasyon açısından 5 gruptaki değişkenler arasında anlamlı fark olduğu ( $p<0.05$ ), ve deney grubundan Si-KoG1 ( $p<0.001$ ), CDP-KoG1 ( $p<0.001$ ) ve SiG1 ( $p<0.01$ )'dan elde edilen kantitatif sonuçların KG1'na oranla istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha iyi olduğu saptandı.

Tablo-22: 3.Gün Sütüre Edilen Gruplarda Sinir Onarım Bölgesindeki Histolojik Organizasyonun İstatistiksel Analizi (12.hafta) \*

---

<b>Aksonal Organizasyon</b>	
(ortalama±standart hata)	
<b>KONTROL</b>	2.8±0.57
<b>CDP-KOLİN</b>	3.7±0.45
<b>SİTİDİN</b>	3.4±0.64
<b>KOLİN</b>	3.1±0.73
<b>SİTİDİN+KOLİN</b>	3.9±0.83

---

\* 3.gün sütüre edilen grupta 12.hafta sonunda sakrifiye edilen sıçanlarda, proksimalden distale, gelişen aksonal organizasyon açısından 5 gruptaki değişkenler arasında anlamlı fark olduğu ( $p<0.05$ ); deney grubundan Si-KoG2 ( $p<0.01$ ), CDP-KoG2 ( $p<0.01$ ) ve SiG2 ( $p<0.05$ )'dan elde edilen kantitatif sonuçların kontrol grubuna oranla istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha iyi olduğu saptandı.



Tablo-23: 1. ve 3.Gün Sütüre Edilen Gruplarda Sinir Onarım Bölgesindeki Histolojik Organizasyonun İstatistiksel Olarak Karşılaştırılması (12.Hafta) \*

	1.gün	3.gün
<b>AKSONAL ORGANİZASYON</b>		
(ortalama±standart hata)		
<b>KONTROL</b>	2.7±0.60	2.8±0.57
<b>CDP-KOLİN</b>	4.2±0.63	3.7±0.45
<b>SİTİDİN</b>	3.9±0.56	3.4±0.64
<b>KOLİN</b>	3.6±0.69	3.1±0.73
<b>SİTİDİN+KOLİN</b>	4.3±0.67	3.9±0.83

\* 1. ve 3.gün sütüre edilen grupların, 12.hafta sonunda proksimalden distale, gelişen aksonal organizasyon açısından istatistiksel olarak karşılaştırılmasında, gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ( $p>0.05$ ).

1. ve 3.gün sütür gruplarının, kendi aralarında aksonal organizasyon sonuçları değerlendirmesi Mann-Whitney-U testi ile analiz edildiğinde; KG (1.gün; 2.7±0.60, 3.gün; 2.8±0.57,  $p>0.05$ ), SiG (1.gün 3.9±0.56, 3.gün 3.4±0.64,  $p>0.05$ ), Si-KoG (1.gün; 4.3±0.67, 3.gün; 3.9±0.83,  $p>0.05$ ), CDP-KoG (1.gün; 4.2±0.63, 3.gün; 3.7±0.45,  $p>0.05$ ) ve KoG'da (1.gün; 3.6±0.69, 3.gün; 3.1±0.71,  $p>0.05$ ), 1.gün ve 3.gün sütürasyon arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. (Tablo:23)

Tablo-24: 1.Gün Sütüre Edilen Gruplarda Ortalama Akson Çapı Değerleri\*

	Kontrol	CDP-Kolin	Sitidin	Kolin	Sitidin+Kolin
Sıçan no					
1-	2.5	5	3.25	2.5	3.75
2-	2.5	3.75	3.75	3	5
3-	3	3.75	5	3.75	5
4-	2.75	2.5	3.75	3	5
5-	3	3.75	5	5	5
6-	2.5	5	2.5	3	6.25
7-	2.5	3.75	5	3.25	6.25
8-	2.5	5	5	2.5	6.75
9-	3.7	5	3.75	5	5.5
10-	2.75	6.25	5	2.5	5

\* Birim olarak mikron kullanılmıştır.

1.gün sütüre edilen grupta, akson çapı değerleri Kruskal-Wallis testiyle değerlendirildiğinde, 5 gruptaki değişkenler arasında anlamlı fark saptandı ( $p<0.05$ ). Mann Whitney-U testi ile kontrol grubu ve deney gruplarındaki değerler analiz edildi. KG1'na göre ilaç gruplarında; Si-KoG1 ( $5.35\pm 0.86$ ,  $p<0.001$ ), CDP-KoG1 ( $4.37\pm 1.06$ ,  $p<0.01$ ) ve SiG1'da ( $3.35\pm 0.95$ ,  $p<0.01$ ), KG1'a ( $2.7\pm 0.60$ ) göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde büyük akson çapı değerleri elde edildi. KoG1'da ( $3.35\pm 0.95$ ,  $p>0.05$ ), KG1'a ( $2.77\pm 0.39$ ) göre yüksek skorlar olmasına rağmen istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. (Tablo:24-26)

Tablo-25: 3.Gün Sütüre Edilen Gruplarda Ortalama Akson Çapı Değerleri\*

	Kontrol	CDP-kolin	Sitidin	Kolin	Sitidin+kolin
Sıçan no					
1-	2.5		2.5	3	5
2-	5	3.75	2.5		6.25
3-	2.5		5		5
4-	2.5	3.75		2.5	
5-	2.5	2.5		2.75	
6-	2.75	5	5		3.75
7-	2.5	2.5	5		5
8-	2.5			3	
9-	2.5	2.5	2.5	2.5	5
10-	2.5	5	2.5	5	3.75
11-	2.75	5	3.75	2.5	3.25
12-	2.75	3.75		3.25	
13-		5	3		3.25
14-		5	2.5	3	5
15-		5	3.75	3.25	3

\* Birim olarak mikron kullanılmıştır

3.gün sütüre edilen grupta, akson çapı değerleri Kruskal-Wallis testiyle değerlendirildiğinde, 5 gruptaki değişkenler arasında anlamlı fark saptandı ( $p<0.05$ ). Mann Whitney-U testi ile kontrol grubuyla, deney grupları analiz edildi. Si-KoG2 ( $3.9\pm 0.83$ ,  $p<0.01$ ), CDP-KoG2 ( $3.7\pm 0.45$ ,  $p<0.01$ ) ve SiG2'da ( $3.45\pm 1.15$ ,  $p<0.05$ ), KG2'a ( $2.77\pm 0.71$ ) göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde büyük akson çapı değerleri elde edildi. KoG2'da ( $3.1\pm 0.73$ ,  $p>0.05$ ), KG'a ( $2.75\pm 0.45$ ) göre daha büyük değerler olmasına rağmen, istatistiksel olarak anlamlı fark olmadığı saptandı. (Tablo:25-27)

Tablo-26: 1.Gün Sütüre Edilen Gruplarda Ortalama Akson Çapı Değerlerinin İstatistiksel Analizi\*

---

<b>Akson Çapı</b>	
(ortalama±standart hata )	
<b>KONTROL</b>	2.77±0.39
<b>CDP-KOLİN</b>	4.37±1.06
<b>SİTİDİN</b>	4.12±0.91
<b>KOLİN</b>	3.35±0.95
<b>SİTİDİN+KOLİN</b>	5.35±0.86

---

\* 1.gün sütüre edilen 5 grupta oküler mikrometre kullanılarak ölçülen akson çapı değişkenleri arasında anlamlı fark olduğu ( $p>0.05$ ), ve akson çaplarının deney gruplarından; Si-KoG1 ( $p<0.001$ ), CDP-KoG1 ( $p<0.01$ ) ve SiG1 ( $p<0.01$ )'da KG1'a oranla istatistiksel olarak anlamlı düzeyde büyük olduğu bulundu.

Tablo-27: 3.Gün Sütüre Edilen Gruplarda Ortalama Akson Çapı Değerlerinin İstatistiksel Analizi\*

---

<b>Akson Çapı</b>	
(ortalama±standart hata)	
<b>KONTROL</b>	2.77±0.71
<b>CDP-KOLİN</b>	4.06±1.08
<b>SİTİDİN</b>	3.45±1.15
<b>KOLİN</b>	3.07±1.15
<b>SİTİDİN+KOLİN</b>	4.38±1.03

---

\* 3.gün sütüre edilen 5 grupta oküler mikrometre kullanılarak ölçülen akson çapı değişkenleri arasında anlamlı fark saptandı ( $p<0.05$ ), ve akson çaplarının deney gruplarından, Si-KoG2 ( $p<0.01$ ), CDP-KoG2 ( $p<0.01$ ) ve SiG2 ( $p<0.05$ )'da KG2'a oranla istatistiksel olarak anlamlı düzeyde büyük olduğu bulundu.

1. ve 3.gün sütür gruplarının kendi aralarında akson çapı sonuçları değerlendirmesi, Mann-Whitney-U testi ile analiz edildiğinde; 1. ve 3.gün sütürasyon arasında kontrol, CDP-kolin, sitidin ve kolin gruplarında istatistiksel olarak anlamlı fark olmadığı saptandı. [ KG (1.gün; 2.77±0.39, 3.gün; 2.77±0.71, p>0.05), SiG (1.gün; 4.12±0.91, 3.gün; 3.45±1.15, p>0.05), CDP-KoG (1.gün; 4.37±1.06, 3.gün; 4.06±1.08, p>0.05) ve KoG (1.gün; 3.35±0.69, 3.gün; 3.07±1.15, p>0.05)] Sadece Si-KoG'da (1.gün; 5.35±0.86, 3.gün; 4.38±1.03, p<0.05) 1.günde sütürasyonda 3.güne göre istatistiksel olarak anlamlı oranda fazla akson çapı değerleri saptandı. (Tablo:28)

Tablo-28: 1. ve 3.Gün Sütüre Edilen Gruplarda Ortalama Akson Çapı Değerlerinin İstatistiksel Olarak Karşılaştırılması\*

	1.gün	3.gün
<b>AKSON ÇAPI</b>		
(ortalama±standart hata)		
<b>KONTROL</b>	2.77±0.39	2.77±0.71
<b>CDP-KOLİN</b>	4.37±1.06	4.06±1.08
<b>SİTİDİN</b>	4.12±0.91	3.45±1.15
<b>KOLİN</b>	3.35±0.95	3.07±1.15
<b>SİTİDİN+KOLİN</b>	5.35±0.86	4.38±1.03

\* 1. ve 3.gün sütüre edilen gruplarda oküler mikrometre kullanılarak ölçülen akson çapı değerlerinin 5 grup arasında karşılaştırılmasında, sadece sitidin+kolin grupları arasında 1.günde 3.güne göre akson çapı değerlerinin istatistiksel olarak anlamlı oranda büyük olduğu saptandı (p<0.05).

Tablo-29: 1.Gün Sütüre Edilen Gruplarda Ortalama Lif Çapı Değerleri\*

	Kontrol	CDP-kolin	Sitidin	Kolin	Sitidin+kolin
Sıçan no					
1-	10	10	5	5	7.5
2-	7.5	11.25	5	7.5	10
3-	10	7.5	10	10	11.25
4-	8	7.5	7.5	7.5	7.5
5-	7.5	6.25	10	10	7.5
6-	5	7.5	7.5	7.5	12.5
7-	5	7.5	10	8.75	7.5
8-	10	8.75	12.5	7.5	7.5
9-	8.75	10	4.5	10	12.5
10-	7.75	8.75	10	6.25	10

\* Birim olarak mikron kullanılmıştır.

1.gün sütüre edilen gruplarda ortalama lif çapı değerlerinin Kruskal-Wallis testiyle değerlendirilmesinde, 5 gruptaki değişkenler arasında anlamlı fark olmadığı saptandı ( $p>0.05$ ). [ KG1 ( $7.95\pm 1.8$ ), CDP-KoG1 ( $8.5\pm 1.5$ ), SiG1 ( $8.2\pm 2.7$ ), KoG1 ( $8.0\pm 1.6$ ), Si-KoG1 ( $9.37\pm 2.1$ ) ] (Tablo:29-31)

Tablo-30: 3.Gün Sütüre Edilen Gruplarda Ortalama Lif Çapı Değerleri\*

	Kontrol	CDP-kolin	Sitidin	Kolin	Sitidin+Kolin
Sıçan no					
1-	7.5		7.5	8	10
2-	10	7.5	7.5		10
3-	7.5		10		10
4-	7.5	8.75		7.5	
5-	10	7.5		7.5	
6-	7.75	10	10		7.5
7-	7.5	10	10		10
8-	7.5			8	
9-	10	5	7.5	7.75	10
10-	7.5	7.5	7.5	10	7.5
11-	7.5	10	7.5	8.75	7.5
12-	7.5	7.5		8.25	
13-		10	7.5		7.5
14-		7.5	10	8	10
15-		10	7.5	7.5	7.5

\* Birim olarak mikron kullanılmıştır.

3.gün sütüre edilen gruplarda ortalama lif çapı değerlerinin Kruskal-Wallis testiyle istatistiksel analizinde; 5 gruptaki değişkenler arasında anlamlı fark olmadığı saptandı ( $p>0.05$ ). [ KG2 (8.14±1.1), CDP-KoG2 (8.43±1.6), SiG2 (8.40± 1.2), KoG2 (8.12±0.7), Si-KoG2 (8.80±1.3) ] (Tablo:30-32)

Tablo-31: 1.Gün Sütüre Edilen Gruplarda Ortalama Lif Çapı Değerlerinin İstatistiksel Analizi\*

---

<b>Lif Çapı</b>	
(ortalama±standart hata )	
<b>KONTROL</b>	7.95±1.8
<b>CDP-KOLİN</b>	8.5±1.5
<b>SİTİDİN</b>	8.2±2.7
<b>KOLİN</b>	8.0±1.6
<b>SİTİDİN+KOLİN</b>	9.37±2.1

---

\* 1.gün sütüre edilen gruplarda, oküler mikrometre kullanılarak ölçülen lif çapı değişkenleri ile 5 grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark olmadığı bulundu ( $p>0.05$ ).

Tablo-32: 3.Gün Sütüre Edilen Gruplarda Ortalama Lif Çapı Değerlerinin İstatistiksel Analizi\*

---

<b>Lif Çapı</b>	
(ortalama±standart hata )	
<b>KONTROL</b>	8.14±1.1
<b>CDP-KOLİN</b>	8.43±1.6
<b>SİTİDİN</b>	8.40±1.2
<b>KOLİN</b>	8.12±0.7
<b>SİTİDİN+KOLİN</b>	8.80±1.3

---

\* 3.gün sütüre edilen gruplarda, oküler mikrometre kullanılarak ölçülen lif çapı değişkenleri ile 5 grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark olmadığı bulundu ( $p>0.05$ ).

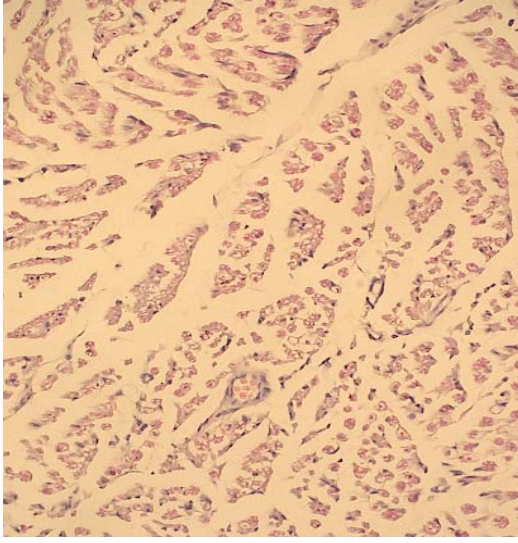


1.ve 3.gün sütüre edilen grupların ortalama lif çapı değerlerinin Mann Whitney-U testi ile karşılaştırılmasında ise; KG (1.gün; 7.95±1.8, 3.gün; 8.14±1.1, p>0.05), CDP-KoG (1.gün; 8.5±1.5, 3.gün; 8.43±1.6, p>0.05), SiG (1.gün; 8.2±2.7, 3.gün; 8.40±1.2, p>0.05), KoG (1.gün; 8.0±1.6, 3.gün; 8.12±0.7, p>0.05 ) ve Si-KoG'da (1.gün; 9.37±2.1, 3.gün; 8.80±1.3, p>0.05), 1. ve 3.gün sütürasyon arasında istatistiksel olarak anlamlı fark olmadığını saptadık. (Tablo:33)

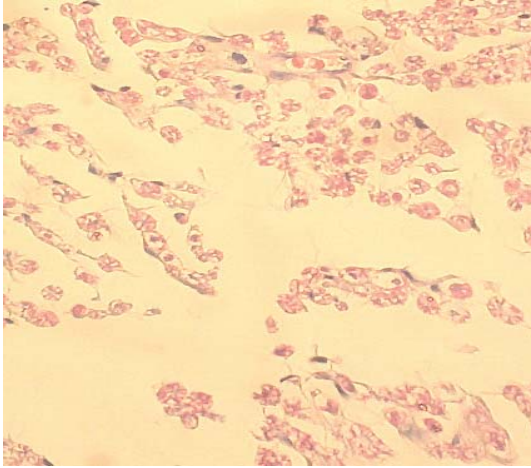
Tablo-33: 1. ve 3.Gün Sütüre Edilen Gruplarda Ortalama Lif Çapı Değerlerinin İstatistiksel Olarak Karşılaştırması\*

	1.GÜN	3.GÜN
	<b>Lif Çapı</b>	
	(ortalama±standart hata)	
<b>KONTROL</b>	7.95±1.8	8.14±1.1
<b>CDP-KOLİN</b>	8.5±1.5	8.43±1.6
<b>SİTİDİN</b>	8.2±2.7	8.40±1.2
<b>KOLİN</b>	8.0±1.6	8.12±0.7
<b>SİTİDİN+KOLİN</b>	9.37±2.1	8.80±1.3

\* 1. ve 3.gün sütüre edilen grupların, oküler mikrometre kullanılarak ölçülen lif çapı değerlerinin istatistiksel olarak karşılaştırılmasında, gruplar arasında anlamlı fark olmadığı bulundu (p<0.05).



Resim-6: Çok sayıda, matür aksonun histomorfolojik görünümü x400



Resim-7: Az sayıda, immatür aksonun histomorfolojik görünümü x400

Tablo-34: 1.Gün Sütüre Edilen Gruplarda Ortalama Akson Sayısı Değerleri

	Kontrol	CDP-kolin	Sitidin	Kolin	Sitidin+Kolin
Sıçan no					
1-	17640	25200	20800	16380	22560
2-	15120	27720	17760	21420	23680
3-	17640	21600	14560	13920	24320
4-	13680	27530	18900	17440	26680
5-	19360	26880	16380	18720	18900
6-	13920	18720	20160	14560	24000
7-	14560	19360	12600	15520	20320
8-	12600	22680	16000	12240	26880
9-	17440	20160	13440	14660	27720
10-	15220	19840	14560	13760	21600

1.gün sütüre edilen gruplardaki ortalama akson sayısı değerlerinin Kruskal-Wallis testiyle analizinde, 5 grup arasındaki değişkenler arasında anlamlı fark olduğu saptandı ( $p<0.05$ ). Mann Whitney-U testi ile kontrol ve deney gruplarının istatistiksel analizinde; Si-KoG1 ( $23666\pm290.14$ ,  $p<0.001$ ) ve CDP-KoG1'da ( $22689\pm356.47$ ,  $p<0.001$ ), KG1'a ( $15718\pm217.74$ ) göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek akson sayısı saptandı. SiG1 ( $16516\pm282.04$ ,  $p>0.05$ ) ve KoG1'da ( $15862\pm372.58$ ,  $p>0.05$ ) ise KG1'a ( $15718\pm217.74$ ) göre istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. (Tablo:34-36)

Tablo-35: 3.Gün Sütüre Edilen Gruplarda Ortalama Akson Sayısı Değerleri

	Kontrol	CDP-kolin	Sitidin	Kolin	Sitidin+Kolin
Sıçan no					
1-	12240		11600	12600	22500
2-	15520	18720	12680		23680
3-	12600		14000		22640
4-	19360	18900		14400	
5-	17280	20320		15840	
6-	11340	22640	12240		26400
7-	10080	23680	13920		21640
8-	15840			19360	
9-	16000	27720	14560	13680	19360
10-	17280	18900	19360	15520	20160
11-	19360	18720	16400	14560	21420
12-	10640	25760		14080	
13-		22560	18560		27520
14-		24160	14200	13440	26640
15-		20800	16380	14560	19360

3.gün sütüre edilen gruplarda ortalama akson sayısı değerlerinin Kruskal-Wallis testiyle analizinde, 5 grup arasındaki değişkenler arasında anlamlı fark olduğu saptadı ( $p<0.05$ ). Mann Whitney-U testi ile kontrol ve deney gruplarının istatistiksel analizinde; Si-KoG2 ( $22852\pm301.45$ ,  $p<0.001$ ) ve CDP-KoG2 ( $21906\pm301.45$ ,  $p<0.001$ ) gruplarında, KG2'a ( $14795\pm330.11$ ) göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek akson sayısı saptandı. SiG2 ( $14954\pm249.48$ ,  $p>0.05$ ) ve KoG2'da ( $14804\pm372.58$ ,  $p>0.05$ ) ise KG'a ( $14795\pm330.11$ ) göre istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. (Tablo:35-37)

Tablo-36: 1.Gün Sütüre Edilen Gruplarda Ortalama Akson Sayısı Değerlerinin İstatistiksel Analizi\*

---

<b>Akson Sayısı</b>	
(ortalama±standart hata )	
<b>KONTROL</b>	15718±217.74
<b>CDP-KOLİN</b>	22689±356.47
<b>SİTİDİN</b>	16516±282.04
<b>KOLİN</b>	15862±372.58
<b>SİTİDİN+KOLİN</b>	23666±290.14

---

\* 1.gün sütüre edilen gruplarda, 1 mm<sup>2</sup> alanda normalize edilmiş akson sayısı değişkenleri ile 5 grup arasında anlamlı farklılık olduğu (p<0.05) ve deney gruplarından; Si-KoG1 ve CDP-KoG1'da, KG1'a oranla istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek akson sayısı saptandı (p<0.001).

Tablo-37: 3.Gün Sütüre Edilen Gruplarda Ortalama Akson Sayısı Değerlerinin İstatistiksel Analizi\*

---

<b>Akson Sayısı</b>	
(ortalama±standart hata )	
<b>KONTROL</b>	14795 ±330.11
<b>CDP-KOLİN</b>	21906 ±301.45
<b>SİTİDİN</b>	14954 ±249.48
<b>KOLİN</b>	14804 ±185.98
<b>SİTİDİN+KOLİN</b>	22852 ±291.02

---

\* 3.gün sütüre edilen gruplarda, 1 mm<sup>2</sup> alanda normalize edilmiş akson sayısı değişkenleri ile 5 grup arasında anlamlı fark olduğu (p<0.05) ve deney

gruplarından Si-KoG2 ve CDP-KoG2'da, KG2'a oranla istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek akson sayısı saptandı ( $p < 0.001$ ).

1. ve 3.gün sütüre edilen grupların ortalama akson sayısı değerlerinin Mann Whitney-U testi ile karşılaştırılmasında gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ( $p > 0.05$ ). [ KG (1.gün;  $15718 \pm 217.74$ , 3.gün;  $14795 \pm 330.11$ ,  $p > 0.05$ ), CDP-KoG (1.gün;  $22689 \pm 356.47$ , 3.gün;  $21906 \pm 301.45$ ,  $p > 0.05$ ), SiG (1.gün;  $16516 \pm 282.04$ , 3.gün;  $14954 \pm 249.48$ ,  $p > 0.05$ ), KoG (1.gün;  $15862 \pm 372.58$ , 3.gün;  $14804 \pm 185.98$ ,  $p > 0.05$ ), Si-KoG (1.gün;  $23666 \pm 290.14$ , 3.gün;  $22852 \pm 291.02$ ,  $p > 0.05$ ) ] (Tablo:38)

Tablo-38: 1. ve 3.Gün Sütüre Edilen Grupların Ortalama Akson Sayısı Değerlerinin İstatistiksel Karşılaştırması

	1.GÜN	3.GÜN
	<b>AKSON SAYISI</b>	
	(ortalama±standart hata)	
<b>KONTROL</b>	15718±217.74	14795±330.11
<b>CDP-KOLİN</b>	22689±356.47	21906±301.45
<b>SİTİDİN</b>	16516±282.04	14954±249.48
<b>KOLİN</b>	15862±372.58	14804±185.98
<b>SİTİDİN+KOLİN</b>	23666±290.14	22852±291.02

\* 1. ve 3.gün sütüre edilen grupların, 1 mm<sup>2</sup> alanda normalize edilmiş akson sayısı değerlerinin istatistiksel olarak karşılaştırılmasında, gruplar arasında anlamlı farklılık olmadığı saptandı ( $p > 0.05$ ).

## TARTIŞMA

Periferik sinir yaralanması nadiren fonksiyonların tam kazanımı ile sonuçlanmakta ve bir çok neden rejenerasyonu engellemektedir (86,87). Ciddi sinir yaralanması sonrası anatomik olarak akson-aksona tekrar birleştirilmesi normal fonksiyonun geri getirilmesinin doğru yaklaşım olduğu (1), ve gelişmiş mikroşirürjikal tekniklerinde fonksiyonları daha iyi iyileştirdiği düşünülmektedir (87). Primer sütün günümüzde halen altın standart olarak kabul görmektedir (87). Sinir yaralanması vücuttaki diğer doku yaralanması tiplerinden farklılık gösterir. Aksonun yaralanması boyu boyunca tüm nöronu (sinir gövdesinden, son organa kadar) ve tamir sonrası uzun bir mesafe boyunca nörit büyümesini kapsar. Sinir yaralanmasından sonra canlı kalan nöronların sayısı, aksonal büyümenin kalitesi ve sayısı, rejenere olan aksonun oryantasyonu ve özgünlüğü, hedef dokunun durumu gibi faktörler ideal sinir iyileşmesinde rol oynamaktadır (85,87). Aksonal filizlenmede, büyüme ve reinnervasyon ile sonuçlanan aksonal rejenerasyon, bu kompleks sürecin önemli bir bölümüdür (87). Periferik sinir hasarını, normalde güçlü bir rejenerasyon cevabı takip eder. Başarılı rejenerasyonun gerçekleşmesinin bir kısmından da moleküler mekanizmalar (büyüme faktörlerinin ekspresyonu, sitokinler, nöropeptidler, transkripsiyon faktörlerin aktivasyonu, inflamatuvar yanıt vb.) sorumludurlar(88).

Nörinom gelişimini önlemek ve aksonal rejenerasyonu artırmak amacıyla yapılan çalışmalarda büyüme faktörleri [NGF, BDNF, CTNF, IGF-1, FGF, LIF] (63,89,90,91,92,93,94,95,96,97,98,99,100,101), otolog bypass teknikleri (102,103), Schwann hücre içeren sinir greftleri (104,105,106) ve sinir boşluğuna, çeşitli maddeler içeren tübüler sistemlerin (108,109,110, 111,112,113,114) yerleştirilmesi yöntemleriyle olumlu sonuçlar bildirilmiştir. Fakat travma sonrası sinir hasarı onarımında birçok deneysel çalışmalar olmasına rağmen çok az çalışma klinik uygulamaya geçebilmiştir.

Periferik sinir hasarı sonrası iyileşmede birçok nedenden biri olan epinöral skar dokusunun (12,13,16,17,18,19,20,115), periferik sinir cerrahisi sonrası fonksiyonel kayıpta, önemli nedenlerden biri olduğu savunulmakta ve periferik sinir hasarı sonrası iyileşmenin, Schwann hücrelerindeki

rejenerasyon ile skar formasyonu arasındaki balansa bağılı olduğu düşünölmektedir (12).

Epinörium'un önemli koruyucu ve besleyici fonksiyonları vardır. Sinirdeki büyük damarlar burada bulunmakta ve intrafasiköler sisteme dallar vermektedir (5). Sinire yapılan travma vasköler permeabilite artışı, ödem ve fibrozisi içeren inflamatuvar yanıtı başlatmaktadır. Nachemson ve ark. bildirdiğine göre Sunderland, kesi sonrası distal sinir segmentinde kollajenin artması ve endonöral tüplerin büzülməsi gibi yapısal değişikliklerin olduğunu, aynı zamanda bu büzülmenin denervasyon sürecinde devam ederek fiberlerin çaplarında %80-90 azalmaya yol açtığını göstermiştir. Lane ve ark.'da artan kollajenin büyük oranda distal segmentin proksimalinde biriktiğini bildirmişlerdir (14). İntraoperatif sinir yaralanması, operasyon sahasında kanama veya sinire yapılan küçük bir manöplasyon, adezif skar dokusuna yol açmakta ve epinörium'un kalınlaşmasına yol açmaktadır (22). Skar dokusu ektranöral ya da intranöral olsun sinirin mikrovasköler yatağını etkileyerek sekonder aksonal dejenerasyona yol açmaktadır (7). Skar formasyonunu önleyerek, geri dönüşümsüz sinir hasarlanmasını engellemek ve aksonal rejenerasyonu arttırmak amacıyla yapılan birçok çalışmada, topikal (15,16,17,18,19,20,21,22) maddeler kullanılarak, aksonal rejenerasyonun ve fonksiyonel geri kazanım üzerine olumlu etkileri rapor edilmiştir. Aynı zamanda sistemik uygulanan metilprednizolon ve cis-hidroksiprolinin, antienflamatuvar etkileriyle skar dokusu oluşumunu azaltarak, periferik sinirde rejenerasyonu arttırarak fonksiyonel düzelme sağladığı bildirilmiştir (14). Yapılan klinik çalışmalarda sistemik kullanımıyla yan etki oluşturmayan (28,36,38,39,40,41,42) ve nöronal hasarda iyileşme için gerekli olduğu (24,26,27,28,29,31,35,36) düşünölen sitikolinin daha önce kliniğimizde yapılan çalışmada periferik sinir kesisini takiben primer sütünasyon sonrası, topikal uygulamasının skar dokusunu önleyerek kontrol grubuna göre aksonal rejenerasyonu anlamlı olarak arttırdığı gösterildi (84).

Çalışmamızda 12. haftada yaptığımız değerlendirmede, tedaviden bağımsız olarak 1. ve 3.günde tüm deneklerde cilt ve adele fasyasının tamamen kapandığı göröldü. Cerrahi işleme veya uygulanan tedaviye bağılı



herhangi bir komplikasyon saptanmadı. 1.ve 3.gün sütür gruplarında serum fizyolojik ve kolinle tedavi edilen gruplarda çevre dokuya yapışıklığın daha fazla olduğunu ve sinir etrafında sert bir konnektif doku olduğunu saptadık. Sitidin+kolin, CDP-kolin ve sitidin gruplarında ise özellikle 1. günde sütüre edilen sıçanlarda sinirin, ince membranöz bağ dokusuyla sarıldığını ve nadiren keskin disseksiyona ihtiyaç gösterdiğini saptadık. Bizim çalışmamızda skar dokusunun önlenmesinde sitidin+kolin, CDP-kolin ve sitidin'in özellikle 1.gün sütüre edilen sıçanlarda etkili olmakla birlikte, aynı zamanda bu ilaçların 1. ve 3. günlerde; siyatik fonksiyon indeksi ve aksonal organizasyonda kontrol grubuna göre anlamlı oranda etkili olduğunu saptadık. Yine 1. ve 3.günlerde, sitidin+kolin ve CDP-Kolin gruplarında akson sayısında ve akson çapında artış saptamamıza rağmen, sitidin grubunda kontrol grubuna göre akson sayısında artış olmadan, sadece akson çapında anlamlı artış saptandı. Bu durum sitidin'in skar dokusu oluşumunu önleyerek, akson çapında artışa neden olduğunu fakat kolinle birlikte verildiğinde ise akson sayısını da arttırarak fonksiyonel geri kazanımda daha fazla etkili olduğunu göstermekteydi. Aynı zamanda Sitidin+Kolin, CDP-kolin ve sitidin, yara iyileşmesine etki etmeden skar dokusu oluşumunu önleyerek, yan etki oluşturmadan aksonal rejenerasyonu arttırmaktaydı.

Sitidinle yapılan invitro deneysel çalışmalarda, sitidin'in CTP olarak etki ettiği, sitikolin düzeylerini arttırdığı ve kolinden bağımsız aynı zamanda kolin'in etkisini potansiyele ederek etkili olduğu düşünülmektedir (65,78,79). Aynı zamanda sitidin+kolin'in birlikte verilmesinin sitidin'in etkisinden daha fazla fosfotidilkolin sentezini arttırdığı invitro olarak gösterilmiştir (79). Sitikolin'in iki major (sitidin, kolin) metabolite dönüşerek (116), kolin düzeyinde %48, sitidin düzeyinde ise %136 artış gösterdiği saptanmıştır. (77). Nöronlardaki sitidin düzeylerinin artması kolin'in, endojen sitikolinle birleşmesini arttırdığı ve böylece membran fosfotidilkolin sentezini arttırdığını gösterilmiştir (77). Bizim çalışmamızda özellikle 1.gün sütürasyon uygulanan gruplarda sitidin'in tek başına da etkili olduğunu fakat kolinle birlikte verildiğinde bu etkisinin tek başına olan etkisinden daha fazla olduğu

saptanmıştır. Yani skar dokusu ve başarılı aksonal rejenerasyonun oluşumunda sitikolin'in sitidin üstünden etki gösterdiğini ve sitidin'in kolinle birlikte verildiğinde ise kolin'in etkisini potansiyelize ederek, kolin'in tek başına olan etkisinden daha fazla etkili olduğunu göstermiştir.

Santral sinir sisteminde yapılan deneysel çalışmalarda özellikle iskemi ve nörodejeneratif hastalıklarda etkisi kanıtlanmış ve klinik uygulamalarda kullanılan sitikolinin; halen etkisi net olarak açıklanamamıştır (43). Birçok çalışmada değişik mekanizmayla nöron koruyucu etkileri olduğu düşünülmektedir. Fosfolipaz A<sub>2</sub> (PLA<sub>2</sub>)'in aktivasyonun önlenmesi, bu mekanizmalardan biridir (32,33). Wallerin dejenerasyon, hasar görmüş distal sinirde myelin ve aksonun yıkımını ve fagositozunu içerir. Yapılan çalışmalarda Wallarien dejenerasyona yol açarak myelin yıkımını ve inflamatuvar yanıtı oluşturan mekanizmayı, PLA<sub>2</sub> enziminin tetiklediği düşünülmektedir (117). Sıçan siyatik sinirinde yapılan çalışmalarda hasara uğramamış sinirde PLA<sub>2</sub> görülmezken, periferik sinir hasarı sonucu Schwann hücrelerinde önemli ölçüde PLA<sub>2</sub>'in eksprese olduğunu (ilk 5 saat) ve sonra hasar bölgesine sirkülasyondan makrofajların ilerlediği düşünülmektedir. Travma sonrasında 10 gün boyunca dejenere olan sinirin distal segmenti boyunca Schwaan hücreleri ve immün hücrelerde PLA<sub>2</sub> 'in artan oranda eksprese olduğu gösterilmiştir. Bu zaman dilimi aynı zamanda myelin yıkımı ve fagositozun maksimal düzeyde olduğu dönemdir. PLA<sub>2</sub>'in fosfotidilkolini hidrolize ederek lipofosfotidilkolin ve araşidonik asit ortaya çıkarmaktadır ve myelin yıkımını indüklemektedir. PLA<sub>2</sub>'in, periferik sinir kesisinde bloke edilmesi myelin ve akson yıkımı ile fagozitozu distal segmentte azaltmaktadır (117). Serebral iskemi modellerinde yapılan çalışmalarda; PLA<sub>2</sub>'in membran fosfolipidlerinin yıkımıyla araşidonik asit salınımını arttırdığı ve bununda nöronal hücre ölümünü teşvik ettiği düşünülmektedir (32,33). Sitikolininde PLA<sub>2</sub>'nin aktivasyonunu önleyerek iskemide etkili olduğu düşünülmektedir (32,33,118) Bu düşünceyle sitikolinin (sitidin+kolin, CDP-Kolin) periferik sinir hasarında da Wallerian dejenerasyonun tetikleyicisi olan PLA<sub>2</sub> 'nin aktivasyonunu önleyerek akson ve myelin yıkımını önleyip, inflamatuvar

yanıtı engelleyerek periferik sinir hasarı sonucu skar dokusu oluşumunu engelleyerek aksonal iyileşmeyi arttırdığı düşünülebilir.

Nöronların aksonları fosfotidilkolin biyosentezinde 3 önemli enzimi (kolin kinaz, kolin fosfotransferaz, fosfokolin sitidiltransferaz) içerirler ve fosfotidilkolin sentezini gerçekleştirebilirler (119). Araki ve ark. bildirdiğine göre Chavez ve ark., fosfotidilkolin sentezinin aksonal büyümede gerekli olduğunu düşünmektedir (120). Araki ve ark., akson büyümesi olurken membran fosfolipid sentezinin nasıl akselere olduğuyla ilgili literatürde çok az bilgi bulunduğu düşüncesiyle, sıçan sıyatik siniriyle yaptıkları çalışmada, PC12 hücrelerinde, nörit oluşumunun filizlendiği dönemde fosfotidilkolin sentezinin arttığını ve bu artışında primer olarak kolin fosfotransferaz (CPT) daki aktiviteyle, ve onun diaçilgliserolle doymasıyla kontrol edildiğini düşünmüşler ve fosfotidilkolin sentezinin, NGF'nin açığa çıkmasıyla indüklenen nörit gelişimini arttırdığı bildirmişlerdir (120). Nörit gelişimi fosfotidilkolin senteziyle korelasyon göstermektedir. Periferik sinirde hasar sonucu schwann hücreleri ve bazal laminadan oluşan Bugner bantları önderliğinde proksimal uçtan nörit uzanımı (rejenerasyon) gerçekleşmektedir (105). Vance ve ark. bildirdiğine göre Albert ve ark., aksonal büyüme ve rejenerasyon için hücre gövdelerinin protein, lipid gibi maddeleri barındırdıklarını ve lipid ve proteinleri hücre gövdelerinden anterograd olarak aksonlara taşıdıklarını düşünülmektedir. Fakat yapılan çalışmaların gösterdiği üzere aksonlarında fosfotidilkolin (CDP-Kolin'den), sfingomyelin, fosfotidiletanolamin, fosfotidilserin, fosfotidilinositol, ve serbest yağ asitlerini sentezleme kabiliyetleri vardır (121). Vance ve ark.'da, sıçan sempatik sinirinde yaptıkları deneysel çalışma ile axonal filizlenme için membran lipidlerine büyük olasılıkla ihtiyaç olduğunu bildirmişlerdir (119). Sonuç olarak aksonların fosfotidilkolin sentezleyebildiği ve aksonlarda, biyosentetik yolla fosfotidilkolin sentezinde sitikolin'in enzimatik reaksiyonları gerekmektedir (121,122). Sitikolinle ilgili yapılan birçok çalışmada ortak görüş; sitikolinin fosfotidilkolin sentezini arttırarak nöroprotektif etkisini gösterdiğidir (26,30). Sitidin ve kolin'in aynı anda verilmesi ile yapılan deneysel çalışmalarda; serbest yağ asitlerinin fosfolipidlerle birleşmesini arttırarak (123) ve amiloid

prekürsor proteinin (APP) salınımını ve ekspresyonunu stimüle ederek (124), membran fosfolipidlerini sentezini arttırdıkları gösterilmiştir. Çalışmamızda CDP-Kolin veya sitidin+kolin verdiğimiz sıçanlarda rejenerasyonun artmış olduğunu saptamamız; hem sitidinin tek başına etkisi, hemde kolin'in etkisini potansiyelize ederek ikisi birlikte fosfolipid sentezini artırması yoluyla aksonal filizlenmede etki gösterdiğini düşündürmektedir.

Fu ve ark. bildirdiğine göre, aksotomize nöronların apopitozis ile öldüklerini, apopitozun karakteristik morfolojik değişiklikleri ile birlikte sonuçta DNA fragmantasyonunun gerçekleştiğini Lo ve ark. göstermişlerdir (125). Alvarez ve ark., iskemi modelinde yaptığı çalışmada,  $\beta$ -amiloid fragman implantasyonu ve hipoperfüzyon ile indüklenen nörodejenerasyonda, sistemik olarak uygulanan sitikolinin doza bağımlı olarak apoptozisi engellediğini ve nöron koruyucu olduğunu göstermişlerdir (34). Sistemik uygulaması ile nöron koruyucu etkisini, fosfolipid sentezini artırarak gösterdiği inanılan sitikolinin; invitro lokal uygulanmasıyla da retinal ganglion hücrelerinde nöron koruyucu potansiyelinin olduğu, hasar görmüş retinal ganglion hücrelerinde anti-apoptotik etkisinin mitokondri-hücre bağımlı ölüm mekanizmasını önleyerek gerçekleştirdiği düşünülmektedir (126). Sitikolin uygulanan retinal ganglion hücre kültürlerinde rejenere olan nörit sayısında ise artış saptanmıştır (126). Sitikolin tedavisi ile sağlanan nöron koruyucu etkinliğin yanı sıra, nörotrofik ajanların sentez ve salınımını arttırarak apoptozisi engellediğini düşünmek de mümkündür. Çünkü sitikolin; hem metabolizması sonucu açığa çıkan sitidin ile nükleik asitlerin sentezinde, hemde metionin ile protein sentezinde yer almaktadır. Periferik sinir hasarı ve primer anastomozu takiben uyguladığımız topikal sitidin+kolin ve CDP-Kolin tedavisinin; aksonotmezisin neden olduğu apoptozis ile gerçekleşen nöronal ölümü engellediği ve aksonal rejenerasyonu potansiyelize ettiği düşünülebilir.

Nöronal enerji ihtiyacı sinir hasarını takiben başlayan rejenerasyon sürecinde artmaktadır. Bu enerji ihtiyacı serbest yağ asitlerinin mitokondriye transferi ve anaerobik glikolizin desteklenmesi ile karşılanmaktadır. Rejenerasyon yüksek enerjili substrat metabolizmasının biyosentetik yollarda ve aksonal transport sisteminde arttırılmasıyla indüklenir. Yapılan deneysel

çalışmalarda, periferik sinir hasarını takiben intraperitoneal (sistemik) "Acetyl-L-Carnitine" (ALCAR) tedavisinin sensorinöral ölümü önlediği, aksonal rejenerasyon potansiyelini arttırdığı gösterilmiştir. Mitokondrial oksidatif enerji metabolizmasında köklü fizyolojik etkilere sahip olduğu düşünölen ALCAR'ın, etkisini de özellikle distal uçta rejenerasyon kabiliyetini, schwann hücre proliferasyonunu ve bu hücrelerin NGF bağlama kabiliyetini arttırdığı rapor edilmiştir (127). Bu fonksiyonel geri kazanımın artması şeklinde sonuçlanan terapötik etkinin, rejenerasyonda artmış enerji gereksiniminde oynadığı role bağlanmıştır (127). Karnitin mekiği iç mitokondrial membran üzerindedir. Sitikolinin bileşeni olan kolinde iç mitokondrial membranda bulunan kardiolipin ve sfingomyelinin prokürsörüdür (63,64,108). Ve mitokondrinin oksidatif enerji metabolizması üzerindeki etkisi nedeniyle sitikolin'in bu yolla da etkili olduğunu düşünölebilir.

Fuminori ve ark., rejenere olmuş çok sayıda akson bulunmasına rağmen hedef organın uygun olmaması nedeniyle, miyelinizasyonun akson hedef organa ulaşmadan meydana geldiğini, akson çapı değerinin ise sinirin kaynaklandığı yere bağlı olduğunu belirtmişlerdir (85). Bu nedenlere bağlı olarak akson ve lif çapı değerlerinin aksonal matürasyon ile alakalı olduğu, akson sayısı değerinin anlamlı olabilmesi için fonksiyonel değerlendirmede altın standart olarak kabul edilen SFİ ile korele olması gerektiği vurgulanmıştır. Bu parametrelerin fonksiyon ile ilişkili olabilmesi için uygun hedef organ ve santral sinir sistemi ile integrasyonuna ihtiyaç vardır (85). Çalışmamızda 1. ve 3.günlerde opere edilen sıçanlarda sitidin+kolin ve CDP-Kolin'in akson sayısı ve çapı, sitidin'in ise sadece akson çapını artırarak fonksiyonel geri kazanımda ve aksonal rejenerasyonda etki gösterdiği saptanmıştır. Fakat lif çapı açısından gruplar arasında anlamlı fark saptanmamıştır.

Yapılan çalışmalarda sinir kesisi sonrası nörinoma gelişiminin aksonal rejenerasyonu önleyerek ve fonksiyonel geri kazanımı engellediği düşünölmekte ve by-pass teknikleri ile nörinomanın bu etkisinin engellenebileceği ileri sürölmektedir (102,103). Çalışmamızda 1. ve 3.günlerde primer sütünre edilen sinire, topikal sitidin+kolin, CDP-kolin ve

sitidin uygulanmasının periferik sinir hasarında görülen nörinoma gelişimini azaltarak, proksimalden distale aksonal organizasyonun devamlılığını arttırdığı saptanmıştır.

Yapılan çalışmalarda hasar sonrası sinir tamirinde zamanlama (primere karşı sekonder) sorusu; sinir hücresi içindeki metabolik değişikliklere göre cevaplanabilmektedir. Sinir hasarı sonrası sinir hücresi içinde optimal metabolik potansiyelin iki haftadan üç haftaya kadar uzadığını düşünülmektedir (87). Bununla birlikte klinik olarak hiçbir bilgi primer gecikmiş onarımın, primer erken onarıma göre avantajlı olduğunu göstermemiştir (87). Urabe ve ark.'nın yaptığı çalışmada kesiye uğrayan periferik sinirin tamirinin zamanlaması için oluşturulan modelde, rejenerasyon üzerine en iyi sonuçların sinir kesisi sonrası 1. ve 3.gün tamir edilen sıçanlarda görüldüğünü bildirilmiştir (128). Sonraki günlerde ise kesilen sinirlerin uçlarının identifiye edilmesi, siniri çevreleyen dokularda oluşan skar dokusu nedeniyle güçleşmektedir. 10.günden sonra sinir uçlarının bulunup suture edilmesi ile sinirde gerginlik, hem tamir bölgesinde hemde sinir gövdesinde dolaşım bozukluğuna ve/veya aynı zamanda suture sonrası gerginlik nedeniyle iki sinir ucunun ayrılmasına yol açmaktadır (128). Uç-uca anastomozun gerilimsiz olmasının aksonal aktivite üzerindeki önemi ve olumlu etkileri çalışmalarda kanıtlanmıştır (2). Sinir kesisi sonrası 14-28.günler arasında ve sonrasında ise sinir grefti gerekmektedir (128). Fakat sinir greftinin; rejenere olan aksonun iki suture hattını geçmesi gerekliliği, donör ve alıcı arasında fasiküler paternin değişiklik göstermesi, uzayan operasyon süresi, skar dokusu riski, sensoriyal kayıp veya donör de nöroma formasyonu gibi potansiyel dezavantajlarının olması nedeniyle mutlaka her sinir hasarında kullanılması önerilmemekte ve sinirler arası boşluk küçükse (6-9mm) primer suture önerilmektedir (129). Nachemson ve ark. bildirdiğine göre Abaercrombie ve ark., kesiye uğramış sinirin distalinde artan kollajen formasyonu ve miyelifibrozisin, denerve olmuş sinirde geç sinir onarımındaki kötü sonuçlarını nedeni olduğunu düşünmektedir (14). Kesi olan bölgede dikkate değer ölçüde hem intra hemde ekstra nöral fibrozis görülmektedir. Klinik deneyimlerle sekonder vakalarda fibrotik sinir segmentinin, sinir

uçlarının görülüp fasiküler paternin identifiye edilene kadar hasar görmüş bölgeden disseke edilmesi gerekmektedir (14). Çalışmamızda 12 hafta sonra sakrifiye ettiğimiz sıçanlarda, özellikle 1.gün sütürasyon yaptığımız sıçanlarda epinöral skar dokusunun, 3.gün sütüre edilen gruba göre daha az olduğu görülmüştür. 3.gün sütüre edilen grupta, 2.operasyonda kesiye uğratılan sinir etrafında olan adezyon nedeniyle siniri disseke edip, fresh uçların bulunması esnasında mikroskopi altında disseksiyon yapsakta sinirin etkilendiği düşünmekteyiz. Yaptığımız manüplasyonlar sonucu zaten var olan inflamatuvar yanıtın tekrar tetiklenerek, skar formasyonunun 1.gün sütürasyon grubuna göre 3.gün sütür grubunda daha fazla geliştiğini saptadık. Skar dokusu oluşumu yönünden sitidin+kolin, CDP-kolin gruplarında, akson çapında ise sitidin+kolin grubunda 1.gün lehine istatistiksel anlamlı fark olmasına rağmen, çalışmamızda 1. ve 3.gün gruplar karşılaştırıldığında 1.gün sütürasyon gruplarında daha iyi sonuçlar olmakta birlikte aksonal iyileşme için kritik kabul edilen ilk 3 günlük süreçte (128) SFİ, aksonal organizasyon, lif çapı ve akson sayısı yönünden istatistiksel olarak fark olmadığı saptanmıştır. Bu da sinir iyileşmesinde 1. ve 3. gün primer tamir arasında fark olmadığını, ve skar dokusunun önlenmesi yanında birçok mekanizmanında aksonal iyileşmede etkili olduğunu göstermektedir (12,15,87,88).

Sonuç olarak çalışmamızda sitidin+kolin ve CDP-Kolin'in skar dokusu oluşumunda özellikle 1.gün, 3.güne göre daha etkili olduğunu, ve bu etkiyi sitidin üstünden daha fazla gösterdiği, fakat tek başına sitidin'in etkisiyle birlikte kolinle verildiğinde, hem 1.gün hemde 3.gün primer anastomoz uygulanan siyatik sinirde aksonal rejenerasyonu potansiyele ederek fonksiyonel geri kazanımı arttırdığı saptanılmıştır. Skar dokusunun önlenmesi yanında moleküler mekanizmalar içinde sitidin ile kolin'in birlikte ve aynı ortamda bulunmaları gerekmektedir.

## **KISALTMALAR**

Deney Grubu: DG

Kontrol Grubu: KG

CDP-KoG: CDP-Kolin grubu

SiG: Sitidin grubu

KoG: Kolin grubu

Si-KoG: Sitidin+Kolin grubu

Sitidin trifosfat: CTP

Sitidin monofosfat: CMP

Siyatik Fonksiyon İndeksi: SFI

Fosfolipaz A<sub>2</sub> : PLA<sub>2</sub>

Kolin fosfotransferaz : CPT

Nerve Growth Factor: NGF

Insulin-like Growth Factor-1: IGF-1

Ciliary Neurotrophic Factor: CNTF

Brain-Derived Neurotrophic Factor: BDNF

Leukemia Inhibitory Factor : LIF

Transforming Growth Factor - $\beta$ : TGF- $\beta$

Fibroblast growth Factor:FGF

Acetyl – L –Carnitine: ALCAR

Hematoxylin Eosin: H&E

Amiloid Precursor Protein: APP

N-methyl-D-aspartate: NMDA



## KAYNAKLAR

- 1-Terzis JK, Sun D, Thanos PK. Historical and basic science review: Past, present, and future of nerve repair. *J Reconstr Microsurg* 13(3):215-224, 1997.
- 2-Terzis JK, Faibisoff B, Williams HB. The nerve gap: Suture under tension vs. graft. *Plast Reconstr Surg* 56(2):166-170, 1975.
- 3-Gruber H, Freilinger G, Holle J, Mandl H. Identification of motor and sensory funiculi in cut nerves and their selective reunion. *Br J Plast Surg* 29:70-73, 1976.
- 4-Seddon SH. Clinical phenomena. Methods of examination, surgical disorders of the peripheral nerves, pp 32-56, 1972.
- 5-Lundborg G., Danielsen N. Injury, degeneration and regeneration. Gelberman RH (ed). *Operative Nerve Repair and Reconstruction*. Philadelphia: JB Lippincott, Vol 1, pp 109-131, 1991
- 6-Robinson L. Traumatic injury to peripheral nerves. *Muscle and Nerve* 28:863-873, 2000.
- 7-Hall SM: The response to injury in the peripheral nervous system. *J Bone Joint Surg* 87:1309-1319, 2005.
- 8-Taniuchi M, Clark HB, Schweitzer JB, Johnson EM. Expression of nerve growth factor receptors by schwann cells of axotomized peripheral nerves: Ultrastructural location, suppression by axonal contact and binding properties. *J Neurosci* 8(2):664-681, 1988.
- 9-Hall SM. The effect of inhibiting schwann cell mitosis on the re-innervation of acellular autografts in the peripheral nervous system of the mouse. *Neuropath Appl Neurobiol* 12:401-414, 1986.
- 10-Frostick SP, Yin Q, Kemp GJ. Schwann cells, neurotrophic factors and peripheral nerve regeneration. *Microsurgery* 18: 397-405, 1998.
- 11-Yin Q, Kemp GJ, Frostick SP. Neurotrophins, neurones and peripheral nerve regeneration. *J Hand Surg* 23 B: 4: 433-437, 1998.
- 12-Davison SP, Thomas M, Nora PM, Ernest M. Improved nerve regeneration with neutralization of transforming growth factor-[beta]1. *Laryngoscope* 109(4):631-635, 1999.
- 13-Nath R, Kwon B, Mackissons K, et al. Antibody to transforming growth factor beta reduces collagen production in injured peripheral nerve. *Plast Reconstr Surg* 102(4):1100-1106, 1998.
- 14-Nachemson AK, Lundborg G, Myrhage R, Kank F. Nerve regeneration and pharmacological suppression of the scar reaction at the suture site. *Scand J Plast Reconstr Surg* 19:255-260, 1985.
- 15-Görgülü A, İmer M, Şimşek O, et al. The effect of aprotinin on extraneural scarring in peripheral nerve surgery: An experimental study. *Acta Neurochir* 140:1303-1307, 1998.
- 16-İlbay K, Etus V, Yıldız K, İlbay G, Ceylan S. Topical application of mitomycin C prevents epineural scar formation in rats. *Neurosurg Rev* 28:148-153, 2005.

- 17-Özgenel GY, Filiz G. Effects of human amniotic fluid on peripheral nerve scarring and regeneration in rats. *J Neurosurg* 98:371-377, 2003.
- 18-Özgenel GY. Effects of hyaluronic acid on peripheral nerve scarring and regeneration in rats. *Microsurgery* 23:575-581, 2003.
- 19-Petersen J, Russell L, Andrus K, et al. Reduction of extaneural scarring by adcon-T/N after surgical intervention. *Neurosurgery* 38(5):976-984, 1996.
- 20-Zou T, Ling C, Xiao Y, et al. Exogenous tissue plasminogen activator enhances peripheral nerve regeneration and functional recovery after injury in mice. *J Neuropathol Exp Neurol* 65(1): 2006.
- 21-Adanalı G, Verdi M, Tuncel A, Erdoğan B, Kargı E. Effects of hyaluronic acid-carboxymethylcellulose membrane on extraneural adhesion formation and peripheral nerve regeneration. *J Reconstr Microsurg* 19(1):29-35, 2003.
- 22-Dam-Hieu P, Lacroix C, Said G, et al. Reduction of postoperative perineural adhesions by hyalogide gel: An experimental study in rat sciatic nerve. *Neurosurgery* 56(suppl):425-433, 2005.
- 23-Castaneda F, Kinne KH. Omental graft improves functional recovery of transected peripheral nerve. *Muscle Nerve* 26:527-532, 2002.
- 24-Weiss GB. Minireview. Metabolism and actions of CDP-Choline as an endogenous compound and administered exogenously as citicoline. *Life Sci* 56(9): 637-660, 1995.
- 25-Kennedy EP, Weiss S. The function of cytidine coenzymes in the biosynthesis of phospholipids. *J Biol Chem* 222:193-214, 1956
- 26-Adibhatla RM, Hatcher JF. Citicoline mechanism and clinical efficacy in cerebral ischemia. *J Neurosci Res* 70:133-139, 2002.
- 27-Adibhatla RM, Hatcher JF, Dempsey RJ. Citicoline: Neuroprotective mechanisms in cerebral ischemia. *J Neurochem* 80:12-23, 2002.
- 28-Adibhatla RM, Hatcher JF. Cytidine 5'-diphosphocholine (CDP-Choline) in stroke and other CNS disorders. *Neurochem Res* 30(1):15-23, 2005.
- 29-Secades JJ, Frontera G. CDP-Choline: Pharmacological and clinical review. *Meth Find Exp Clin Pharmacol* 17:1-54, 1995.
- 30-Maldonado VC, Perez JB, Escario JA. Effects of CDP-choline on the recovery of patients with head injury. *J Neurol Sci* 103:15-18, 1991.
- 31-Adibhatla RM, Hatcher JF, Dempsey RJ. Effects of citicoline on phospholipid and glutathione levels in transient cerebral ischemia. *Stroke* 32:2376-2381, 2001.
- 32-Adibhatla RM, Hatcher JF. Citicoline decreases phospholipase A2 stimulation and hydroxyl radical generation in transient cerebral ischemia. *J Neurol Res* 73: 308-315, 2003.
- 33-Rao AM, Hatcher JF, Dempsey RJ. Does CDP-choline modulate phospholipase activities after transient forebrain ischemia?. *Brain Res* 893:268-272, 2001.
- 34-Alvarez XA, Sampedro C, Lozano R, Cacabelos R. Citicoline protects hippocampal neurons against apoptosis induced by brain  $\beta$ -amyloid deposits plus cerebral hypoperfusion in rats. *Meth Find Exp Clin Pharmacol* 21(8):535-540, 1999.
- 35-Adibhatla RM, Hatcher JF, Dempsey RJ. Cytidine 5'-diphosphocholine affects CTP-Phosphocholine cytidyltransferase and lyso-phosphatidylcholine after transient brain ischemia. *J Neurosci Res* 76:390-396, 2004.

- 36-Clark WM, Warach MD, Pettigrew LC, Gammans RE, Sabounjian LA. A randomized dose-response trial of citicoline in acute ischemic stroke Patients. *Neurology* 49:671-678,1997
- 37-Adibhatla RM, Hatcher JF, Türeyen K. CDP-Choline liposomes provide significant reduction in infarction over free CDP-Choline in stroke. *Brain Res* 1058:193-197, 2005.
- 38-Clark WM, Williams BJ, Selzer KA, et al. A randomized efficacy trial of citicoline in patients with acute ischemic stroke. *Stroke* 30:2592-2597, 1999.
- 39-Davalos A, Castillo J, Alvarez-Sabin J, et al. Oral citicoline in acute ischemic stroke : An individual patient data pooling analysis of clinical trials. *Stroke* 33:2850-2857, 2002.
- 40-Secades JJ, Sabin JE, Rubio F, et al. Citicoline in intracerebral hemorrhage: double-blind, randomized, placebo-controlled, multi-centre pilot study. *Cerebrovasc Dis* 21(5-6):380-385, 2006
- 41-Tazakı Y, Sakai F, Otomo E, et al. Treatment of acute cerebral infarction with a choline precursor in a multicenter double-blind placebo-controlled study. *Stroke* 19:211-216, 1988.
- 42-Warach S, Pettigrew LC, Dashe JF, et al. Effect of citicoline on ischemic lesions as measured by diffusion-weighted magnetic resonance imaging. Citicoline 010 investigators. *Ann Neurol* 48:713-22, 2000.
- 43-Rao AM, Hatcher JF, Dempsey RJ. Lipid alterations in transient forebrain ischemia: possible new mechanisms of CDP-choline neuroprotection. *J Neurochem* 75: 2528-2535, 2000.
- 44-Alkan T, Kahveci N, Goren B, Korfalı E, Özlük K. Ischemic brain injury caused by interrupted versus uninterrupted occlusion in hypotensive rats with subarachnoid hemorrhage: neuroprotective effects of citicoline. *Arch Physic and Biochem* 109(2):161-167, 2001.
- 45-Başkaya MK, Dogan A, Rao M, et al. Neuroprotective effects of citicoline on brain edema and blood-brain breakdown after traumatic brain injury. *J Neurosurg* 92: 448-452, 2000.
- 46-Cakır E, Usul H, Peksoylu B, et al. Effects of citicoline on experimental spinal cord injury. *J Clin Neurosci* 12(8):923-926, 2005.
- 47-Clark WM, Gunion-Rinker L, Lessov N, Hazel K. Citicoline treatment for experimental intracerebral hemorrhage in mice. *Stroke* 29:2136-2140, 1998.
- 48-Dempsey RJ, Vemuganti L, Rao AM. Cytidinediphosphocoline treatment to decrease traumatic brain injury-induced hippocampal neuronal death, cortical contusion volume, and neurologic dysfunction in rats. *J Neurosurg* 98:867-873, 2003
- 49-Hurtado O, Moro Ma, Cardenas A, et al. Neuroprotection afforded by prior citicoline administration in experimental brain ischemia: Effects on glutamate transport. *Neurobiol Dis* 18: 336-345, 2005.
- 50-Krupinski J, Slevin M, Badimon L. Citicholine inhibits MAP kinase signalling pathways after focal cerebral ischemia. *Neurochem Res* 30(8):1067-1073, 2005.
- 51-Krupinski J, Ferrer I, Barrachina M, et al. CDP-choline reduces pro-caspase and cleaved caspase-3 expression, nuclear DNA fragmentation, and specific parp-cleaved products of caspase activation following middle cerebral artery occlusion in rat. *Neuropharmacology* 42: 846-854, 2002.

- 52-Rao AM, Hatcher JF, Dempsey RJ. CDP-choline: Neuroprotection in transient forebrain ischemia of gerbils. *J Neurosci Res* 58:697-705, 1999.
- 53-Zhao J, Liu Q, Cui J, Hong J, Song Z. Research on motor dysfunction and the role of CTP after traumatic brain injury in rats. *Sichum Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban* 34(3) :559-561, 2003.
- 54-Alvarez XA, Laredo M, Corzo D, et.al. Citicoline improves memory performance in elderly subjects. *Meth Find Exp Clin Pharmacol* 19(3): 201-210, 1997.
- 55-Alvarez XA, Mouzo R, Pichel V, et al. Double blind placebo controlled study with citicoline in apoe genotyped Alzheimer's patients. effects on cognitive performance brain bioelectrical activity and cerebral perfusion. *Meth Find Exp Clin Pharmacol* 21(9);633-644, 1999.
- 56-Cacabelos R, Caamano J, Gomez MJ, et al. Therapeutic effects of CDP-Choline in Alzheimer's disease. *Ann N Y Acad Sci* 777(17):399-403, 1996.
- 57-Spiers P, Myers D, Hochanadel GS, Lieberman HR., Wurtman RJ. Citicoline improves verbal memory in aging. *Arch Neurol* 53;441-448, 1996.
- 58-Andersen M, Overgaard K, Meden P, Boysen G. Effects of citicoline combined with thrombolytic therapy in a rat embolic stroke model. *Stroke* 30:1464-1471, 1999.
- 59-Önal MZ, Li F, Tatlısumak T, Locke KW, Sandage BW, Fischer M. Synergistic effects of citicoline and MK-801 in temporary experimental focal ischemia in rats. *Stroke* 28:1060-1065, 1997.
- 60-Schabitz WR, Li F, Irie K, Sandage BW, et al. Synergistic effects of a combination of low-dose basic fibroblast growth factor and citicoline after temporary experimental focal ischemia. *Stroke*. 30:427-432, 1999.
- 61-Shuaib A, Yang Y, Li Q. Evaluating the efficacy of citicoline in embolic ischemic stroke in rats: neuroprotective effects when used alone or in combination with ürokinase. *Exp Neurol* 161:733-739, 2000.
- 62-Sobrado M, Lopez MG, Carceller F, et al. Combined nimodipine and citicoline reduce infarct size, attenuate apoptosis and increase BCL-2 expression after focal cerebral ischemia. *Neuroscience*. 120:107-113, 2003.
- 63-Blusttajn JK, Wurtman RJ. Choline and cholinergic neurons *Science* 221:614-619, 1983.
- 64-Blusttajn JK. Choline, a vital amine. *Science* 281:794-795, 1998.
- 65-Lopez GI, August J, Savcı V, Ortiz JA, Wurtman RJ. Evidence that 5'-cytidinediphosphocholine can effect brain phosphocholine composition by increasing choline and cytidine plasma levels. *J Neurochem* 65: 889-894, 1995.
- 66-Ulus HI, Wurtman RJ, Mauron CJ Blusttajn JK. Choline increases acetylcholine release and protects against the stimulation -induced decrease in phosphatide levels within membranes of rat corpus striatum. *Brain Res* 484:217-227, 1989.
- 67-Gürün SM, Savcı V, Ulus HI, Kiran B. Centrally administered choline increases plasma prolactin levels in conscious rats. *Neurosci Lett* 232:79-82, 1997
- 68-Özarda IY, Yılmaz Z, Ulus HI. Endotoxin alters serum-free choline and phospholipid-bound choline concentration, and choline administration

- attenuates endotoxin-induced organ injury in dogs. *Schock* 24(3):288-293, 2005.
- 69-Savcı V, Gürün SM, Ulus HI, Kiran B. Effect of intracerebroventricularly injected choline on plasma ACTH and  $\beta$ -endorphin levels in conscious rats. *Eur J Pharmacol* 309:275-280,1996.
- 70-Savcı V, Gürün SM, Kiran B. Intracerebroventricularly injected choline increases plasma oxytocin levels in conscious rats. *Brain Res* 709:97-102, 1996.
- 71-Savcı V, Ulus HI. Choline administration reverses hypotension in spinal cord transected rats: the involvement of vazopressin. *Neurochem. Res* 23(5):733-741, 1998.
- 72-Savcı V, Goktalay G, Cansev M, Cavun S, Yılmaz MS, Ulus HI. Intravenously injected CDP-choline increases blood pressure and reverses hypotension in hemorrhagic shock : Effect is mediated by central cholinergic activation. *Eur J Pharmacol* 468: 129-139, 2003.
- 73-Unal CB, Demiral Y, Ulus HI. The effect of choline on body temperature in conscious rats. *Eur J Pharmacol* 363:121-126, 1998.
- 74-Yang Y, Liu Z, Cermak J, et al. Protective effects of prenatal choline supplementation on seizure induced memory impairment. *J Neurosci* 20 :1-6, 2000
- 75-Yılmaz Z, Özarda IY, Torun S, Ulus HI. Intravenous administration of choline or CDP-choline improves platelet count and closure times in endotoxin-treated dogs. *Schock* 25(1):73-79, 2006
- 76-Wurtman RJ, Meredikt R, Ulus HI, Yu L. Effects of oral CDP-Choline on plasma choline and uridine levels in humans. *Biochem Pharmacol* 60(7): 989-992, 2000.
- 77-Lopez GI, August J, Von Borstel R, Wurtman RJ. Metabolism of cytidine (5') diphosphocholine following oral and intravenous administration to human and the rat. *Neurochem Int* 11(3): 293-297, 1987.
- 78-Lopez GI, Wurtman RJ. Enhancement by cytidine of membrane phospholipid synthesis. *J Neurochem* 59: 338-343, 1992.
- 79-Savcı V, Wurtman RJ. Effect of cytidine on membran phospholipid synthesis in rat slices .*J Neurochem* 64:378-384, 1995.
- 80-Richardson UI, Watkins CJ, Pierre C, Ulus HI, Wurtman RJ. Stimulation of CDP-choline synthesis by üridine or cytidine in PC12 rat pheochromocytoma cells. *Brain Res* 971:161-167, 2003.
- 81-Cansev M, Watkins CJ, Eline M, Wurtman RJ. Oral üridine-5'-monophosphate (UMP) increases brain CDP-choline levels in gerbils. *Brain Res* 1058:101-108, 2005.
- 82-Pooler AM, Guez DH, Benedictus R, Wurtman RJ. Uridine enhances neurite outgrowth in nerve growth factor-differentiated pheochromocytoma Cells. *Neuroscience* 134:207-214, 2005.
- 83-Ulus HI, Watkins CJ, Cansev M, Wurtman RJ. Cytidine and üridine increase strial CDP-choline levels without decreasing acetylcholine synthesis or release. *J Cell Mol Neurobiol*; 2006.
- 84-Özay R. Periferik sinir kesisinde primer sütün sonrası topikal sitikolin uygulamasının aksonal rejenerasyon ve epinöral skar dokusu üzerine etkileri (Uzmanlık Tezi), Bursa: Uludağ Üniversitesi ; 2005

- 85-Fuminori K, John CF, Warren CB. Sciatic function index, nerve conduction tests, muscle contraction, and axon morphometry as indicators of regeneration. *Plast Reconstr Surg* 98(7):1264-1271, 1996.
- 86-Lago N, Navarro X. Correlation between target reinnervation and distribution of motor axons in the injured rat sciatic nerve. *J Neurotrauma* 23(2):227-240, 2006.
- 87-Lundborg G. 25 th Anniversary Presentation. A 25-Year perspective of peripheral nerve surgery: evolving neuroscientific concepts and clinical significance. *J Hand Surg* 25A(3):391-414, 2000.
- 88-Makwana M, Raivich G. Molecular Mechanism in succesful peripheral regeneration . *FEBS Journal* 272:2628-2638, 2005
- 89-Baykal S, Usul H, Aliyacioğlu Y, Efe H, Duru S. Effects of nerve growth factor on acetylcholinesterase activity of the proximal stump of the transected Nerve. *Neurosurg Rev* 20:124-127, 1997.
- 90-Chai H, Wu W, So KF, Prevette DM, Oppenheim RW. Long term effects of a single dose of brain-derived neurotropic factor on motorneuron survival following spinal root avulsion in the adult rat. *Neurosci Lett* 274:147-150, 1999.
- 91-Hansson HA, Dahlin LB, Danielsen N, et al. Evidence indicating trophic importance of IGF-I in regenerating peripheral nerves. *Acta Physiol Scand* 126:609-614, 1986.
- 92-Heumann R, Korsching S, Bandtlow C, Thoenen H. Changes of nerve growth factor synthesis in nonneural cells in response to sciatic nerve transection. *J Cell Biol* 104:1623-1631, 1987
- 93-Mccallister WV, Tang P, Smith J. Axonal regeneration stimulated by the combination of nerve growth factor and ciliary neurotrophic factor in end-to-side model. *J Hand Surg.* 26A: 478-488, 2001.
- 94-Mcdonald DS, Zocdodne W. An injectable nerve regeneration chamber for studies of unstable soluble growth factors. *J Neurosci Methods* 122:171-178, 2003.
- 95-Meyer M, Matsuoka I, Wetmore C, Olson L, Thoensen H. Enhanced synthesis of brain-derived neurotrophic factor in the lesioned peripheral nerve: different mechanisms are responsible for the regulation of BDNF and NGF mRNA. *J Cell Biol* 119:45-54, 1992.
- 96-Mohiuddin L, Delcroix D, Fernyhough P, Tomlinson R. Focally administered nerve growth factor supresses molecular regenerative responses of axotomized peripheral afferent in rats. *Neuroscience* 91:265-271, 1999.
- 97-Saika T, Senba E, Noguchi K, et al. Effects of nerve crush and transection on mRNA levels for nerve growth factor receptor in the rat facial motoneurons. *Brain Res Mol Brain Res* 9:157-160, 1991.
- 98-Santos X, Rodrigo J, Hontanilla B, Bilbao G. Evaluation of peripheral nerve regeneration by nerve growth factor locally administered with a novel system. *J Neurosci Methods* 85:119-127, 1998.
- 99-Tanabe K, Bonilla I, Winkles JA, Strittmatter SM. Fibroblast growth factor-inducible-14 is induced in axotomized neurons and neurite outgrowth. *J Neurosci* 23(29):9675-9686, 2003.

- 100-Tham S, Dowsing B, Finkelstein D, et al. Leukemia inhibitory factor enhances the regeneration of transected rat sciatic nerve and the function of reinnervated muscle. *J Neurosci Res* 47:208-215, 1997.
- 101-Zhou X, Rush R, Mclachlan EM. Differential expression of the p75 nerve growth factor receptor in glia and neurons of the rat dorsal root ganglia after peripheral nerve transection. *J Neurosci* 16(9):2901-2911, 1996.
- 102-Adelson D, Bonarito EA, Thompson TP, Tran M, Nystrom NA. End-to-side neurorrhaphies in a rodent model of peripheral nerve injury: A preliminary report of a novel technique. *J Neurosurg* 101(1 suppl):78-84, 2004.
- 103-Shah MH, Kasabian AK, Karp NS, et al. Axonal regeneration through an autogenous nerve bypass: an experimental study in the rat. *Ann Plast Surg* 38 (4):408-415, 1997.
- 104-Brown RE, Detlev E, Lyons SF, Suchy H. The use of cultured schwann cells in nerve repair in rabbit hind-limb model. *J Reconstr Microsurg* 12(3):149-152, 1996.
- 105-Hall SM. Regeneration in cellular and acellular autografts in the peripheral nervous system. *Neuropath Appl Neurobiol* 12:27-46, 1986.
- 106-Komiyama T, Nakao Y, Toyama Y, et al. Novel technique for peripheral nerve reconstruction in the absence of an artificial conduit. *J Neurosci Methods* 134:133-140, 2004.
- 108-Champe PC. Phospholipid Metabolism, Lippincott's Illustrated Review, 1994.
- 109-Evans PJ, Bain JR, Mackinnon SE, et al. Selective reinnervation: A comparison of recovery following microsuture and conduit nerve repair. *Brain Res* 559: 315-321, 1991.
- 110-Hentz VR, Rosen JM, Xiao S, McGill KC, Abraham G. A comparison of suture and tubulization nerve repair techniques in a primate. *J Hand Surg* 16A:251-261, 1991.
- 111-Kim DH, Connolly SE, Zhao S, et al. Comparison of macropore, semipermeable, and nonpermeable collagen conduits in nerve repair. *J Reconstr Microsurg* 9(6):415-420, 1993.
- 112-Labrador RO, Buti M, Navarro X. Influence of collagen and laminin gels concentration on nerve regeneration after resection and tube repair. *Exp Neurology* 149:243-252, 1998.
- 113-Maeda T, Mackinnon SE, Best TJ, et al. Regeneration across "stepping-stone" nerve grafts. *Brain Res.* 618:196-202, 1993.
- 114-Rosen JM, Padilla JA, Nguyen KD, et al. Artificial nerve graft using collagen as an extracellular matrix for nerve repair compared with sutured autograft in a rat model. *Ann Plast Surg* 25(5), 1990.
- 115-Görgülü A, Uzal C, Doğanay L, et al. The effect of Low-dose extraneural scarring after peripheral nerve surgery in rats. *Neurosurgery* 53(6):1389-1396, 2003.
- 116-Dinsdale RM, Griffiths GK, Rowlands C, et al. Pharmacokinetics of CDP-Choline. *Arzneim-Forsch/Drug Res* 33(11),1066-1070, 1983.
- 117-De S, Trigueros MA, Kalyvas A, David S. Phospholipase A2 plays important role in myelin breakdown and phagocytosis during wallerian degeneration. *Mol Cell Neurosci* 24:753-765, 2003.

- 118-Adibhatla RM, Hatcher JF, Larsen EC, et. al. CDP-Choline significantly restores phosphatidylcholine A2 and CTP: phosphocholine cytidyltransferase after stroke. *J Biol Chem* 281(10):6718-6725, 2006.
- 119-Vance JE, Pan D, Campenot RB. Biosynthesis of membrane lipids in rats axons. *J Cell Biol* 115(4):1061-1068, 1991.
- 120-Araki W, Wurtman RJ. Control of membrane phosphatidylcholine biosynthesis by diacylglycerol levels in neuronal cells undergoing neurite outgrowth. *Proc Natl Acad Sci* 94:11946-11950, 1997.
- 121-Vance JE, Pan D, Campenot RB, Bussiere M, Vance DE. Evidence that the major membrane lipids, except cholesterol, are made in axons of cultured rat sympathetic neurons. *J Neurochem* 62:329-337, 1994.
- 122-Vance JE, Chaves EP, Campenot RB, Vance DE. Role of axons in membrane phospholipid synthesis in rat sympathetic neurons. *Neurobiol Aging* 16(3):493-499, 1995.
- 123-Knapp S, Wurtman RJ. Enhancement of free fatty acid incorporation into phospholipids by choline plus cytidine. *Brain Res* 822:52-59, 1999.
- 124-Wang CS, Lee KR. Choline plus cytidine stimulate phospholipid production, and expression of amyloid precursor protein in rat PC12 cells. *Neurosci Lett* 283:25-28, 2000.
- 125-Fu SY, Gordon T. The cellular and molecular basis of peripheral nerve regeneration. *Mol Neurobiol.* 14(1):67-116, 1997.
- 126-Oshitari T, Fujimoto N, Adachi-Usami E. Citicoline has a protective effect on damaged retinal ganglion cells in mouse culture retina. *Neuroreport* 13:2109-2111, 2002.
- 127-Hart AM, Wiberg M, Terenghi G. Pharmacological enhancement of peripheral nerve regeneration in the rat by systemic Acetyl-L-carnitine treatment. *Neurosci Lett* 334:181-185, 2002.
- 128-Urabe T, Zhao Q, Lundborg G, et al. Effects of delayed nerve repair on regeneration of rat sciatic nerve. *Restor Neurol and Neurosci* 9:1-5, 1995.
- 129-Sunderland RP, Brenner MJ, Singham J, et al. Effect of tension on nerve regeneration in rat sciatic nerve transection model. *Ann Plast Surg* 53:382-387, 2004.



## **ÖZGEÇMİŞ**

1972 yılı, Çorum doğumluyum. İlkokul öğrenimimi Erzican Atatürk ve Gaziantep Akyol ilköğretim okullarında, Ortaokul öğrenimimi Ankara Yükseliş Koleji ve Gaziantep Anadolu Lisesi, Lise öğrenimimi Ç.E. Anadolu Lisesinde tamamladım. 1998 yılında, Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi'nden mezun oldum. 1998-2000 yıllarında Kilis Martavan Sağlık Ocağında pratisyen hekim olarak görev yaptım. Ocak 2000'de Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroşirürji Anabilim Dalı'nda araştırma görevlisi olarak çalışmaya başladım.

## TEŞEKKÜR

Tez çalıőmamda her tűrlű desteği veren baőta Prof.Dr.İ.Hakkı ULUS ve Doç.Dr.Ahmet BEKAR'a, histomorfolojik değerlendirmenin elde edilmesinde yardımcı olan Prof.Dr.Őahsine TOLUNAY ve Uzm.Dr.Sibel AKER'e, tezin deney aőamasında yardımlarını esirgemeyen Dr.Gűzin KOCAMAZ, Uz.Dr.Selçuk AYDIN, İnt.Dr.Ahmet KARAOęLU ve Deney Hayvanları Araőtırma ve Yetiőtirme Merkezi çalıőanlarına, patoloji preparatlarının hazırlanmasında Biyolog Ayőe AYTAÇ'a ve tez yazımında teknik destek veren Elif MEMİOğLU'na yardımlarından dolayı teőekkűr ederim.