



T. C.

ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
PLASTİK, REKONSTRİKTİF VE ESTETİK CERRAHİ
ANABİLİM DALI

SIÇAN MODELİNDE BUKKAL MUKOZA GREFTİNİN SİNİR YAPIŞIKLIĞI
VE SKAR DOKUSU OLUŞUMUNA ETKİSİ

Dr. Yahya BALTU

UZMANLIK TEZİ

BURSA – 2013



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

SIÇAN MODELİNDE BUKKAL MUKOZA GREFTİNİN SİNİR YAPIŞIKLIĞI
VE SKAR DOKUSU OLUŞUMUNA ETKİSİ

Dr. Yahya BALTU

Danışman: Prof. Dr. Güzin Yeşim ÖZGENEL

UZMANLIK TEZİ

BURSA 2013

İÇİNDEKİLER

	Sayfa
Özet	ii
İngilizce Özet	iii
Giriş	1
I. Üst ekstremitte Periferik Sinirleri	2
I.A. Embriyoloji	2
I.B. Histofizyolojisi	3
I.C. Sinir Yaralanmasının Sınıflandırılması	4
I.D. Tedavi	6
II. Bukkal Mukoza Grefti	8
Gereç ve Yöntemler	9
Bulgular	14
Tartışma ve Sonuç	21
Kaynaklar	28
Teşekkür	32
Özgeçmiş	33

ÖZET

Cerrahi sonrası oluşan epinöral ve ekstranöral skar dokusu oluşumu, periferik sinir cerrahisinin sonucunu olumsuz etkileyen en önemli faktörlerdendir. Epinöral skar dokusu oluşumunu engellemeye yönelik birçok cerrahi yöntem, farmakolojik ajan ve kimyasal madde kullanılmasına rağmen klinik uygulamalarında memnun edici sonuçlar alınamamıştır. Bu çalışmada, olgun sıçan modelinde sıçan siyatik sinirinin etrafına sarılan bukkal mukoza greftinin (BMG) epinöral skar dokusu oluşumu üzerine etkisinin araştırılması amaçlandı. Çalışmada, 24 adet Sprague-Dawley cinsi sıçan seçildi. Cilt insizyonlarından sonra sağ ve sol siyatik sinir, dikkatli bir şekilde ortaya çıkarılıp gluteal kaslardan uzaklaştırıldı. Her iki sinire de 0.5 cm çevresel epinörektomi uygulandı. Sonra sıçanın sol siyatik siniri bukkal mukoza grefti ile sarılıp deney grubu olarak kullanıldı. Sağ siyatik sinire ise başka bir girişim yapılmayıp kontrol grubu olarak kullanıldı. Bu sıçanlardan rastgele seçilen 12 tanesi erken dönem epinöral skar dokusu oluşumu açısından 4. haftada sakrefiye edilip histopatolojik inceleme yapıldı. Diğer 12 tanesi ise geç dönem sonuçlar için 8. haftada sakrefiye edilip histopatolojik incelemeye gönderildi.

Sonuç olarak bu çalışmada; BMG'in, epinörektomi yapılan sinirlerde cerrahi sonrası oluşan yapışıklılığı ve skar dokusu oluşumunu azalttığı görülmüştür. Erken dönemde ise BMG, inflamasyonu arttırmış ve sinirde rejenerasyonu azaltmıştır.

Anahtar kelimeler: epinöral skar dokusu, bukkal mukoza grefti, sinir adezyonu.

SUMMARY

The Effect of Buccal Mucosa Graft Wrapping on Nerve Adhesion and Scar Formation in a Rat Model.

Epineural and extraneural scarring tissue, forming after postoperative period, is one of the most important factors which affects the results of peripheral nerve surgery, adversely. Although several surgical methods, pharmacological agents and chemical materials were used in prevention of epineural scar formation experimentally, the results in clinical cases are still unsatisfactory. The purpose of this study was to investigate the effect of buccal mucosa graft (BMG) wrapping on epineural scarring in an adult rat model. For this study twenty four Sprague-Dawley rats were chosen. After skin incisions, the right and left sciatic nerves were carefully exposed and isolated through a gluteal muscle-splitting approach. 0.5 cm segment of both nerves were epineurectomized circumferentially. Then, the epineurectomized left nerve segment was wrapped with BMG and used as experimental group. Whereas the right side didn't take any surgical procedure other than epineurectomy and used as a control group. Then, the rats were randomly divided into two groups for histopathological evaluation of epineural scar tissue at 4 and 8 weeks postsurgery.

As a result of this study, it was seen that BMG decreased the postoperative adhesion and scar tissue formation in epineurectomized nerves. However, in a short time, BMG increased inflammation and reduced regeneration at epineurectomized nerves.

Key words: epineural scar tissue, buccal mucosa graft, nerve adhesion.

GİRİŞ

Cerrahi öncesi tahmin edilemeyen ve kontrol dışı gelişen epinöral ve ektranöral skar dokusu oluşumu, periferik sinir cerrahisinin sonucunu olumsuz etkileyen en önemli faktörlerdendir (1-5). Cerrahi sonrası dönemde gelişen skar dokusu ve yapışıklıklar, sinirin aksı boyunca geçmeyen ağrıya ve fonksiyonel kayba sebep olmaktadır. Örnek vermek gerekirse karpal tünel cerrahisi sonrası epinöral skara bağlı kompresyon bulgularının oluşma sıklığı %7-20 arasında değişkenlik göstermektedir (6).

Sinir sistemi, periferik sinir sistemi ve santral sinir sistemi olmak üzere ikiye ayrılır. Periferik sinir sistemi, hem periferden merkezi sisteme bilgiyi getirir hem de santral sinir sisteminden perifere motor emirlerin iletimi görevini üstlenmiştir. Yazılı kaynaklarda periferik sinir sistemine dair ilk çalışmalar Hipokrat (MÖ 460-370) zamanına dayanmaktadır. Sonrasında Gallen (MÖ 130-200) periferik sinir kesilerinin etkileri hakkında çalışmalar yapmıştır. Bilinen ilk sinir onarımı, İranlı filozof ve hekimlerden El-Razi (MS 865-925) ve Buharalı İbn-i Sina (MS 980-1037) tarafından yapılmıştır (7). A. V. Leeuwenhoek (1632-1723) periferik sinirin mikroskopik yapısının tariflemiş, Fontana (1730-1805) ise akson ve myelin kılıfı tanımlamıştır. 1850 yılında Augustus Volney Waller, periferik sinir sisteminde sinir kesi uçlarında oluşan hasar üzerinde yaptığı çalışmalarla Wallerian dejenerasyonunu tanımlayarak sinir yaralanmalarının patolojisinin anlaşılmasına büyük katkıda bulunmuştur. 1873'te Hueter, periferik sinirde epinöral onarım yöntemini periferik sinir cerrahisine kazandırmıştır. 1960'larda mikroskop kullanımının periferik sinir onarımındaki öneminin anlaşılması ile beraber mikrocerrahi tekniklerin kullanımı, sinir onarımlarının kalitesinin artışında dönüm noktası olmuştur (8).

Cerrahi tekniklerde ve cerrahi sonrası rehabilitasyonlardaki gelişmelere rağmen, periferik sinir cerrahisi sonrası oluşan epinöral ve ektranöral skar dokusu oluşumu hala önemli bir problem olarak karşımıza çıkmaktadır. Epinöral skar dokusu oluşum etyolojisi, kişisel ve cerrahi

etkenlere bağılıdır. Kişisel etkenler içerisinde diabetes mellitus, hipotroidi, obezite, hipertrofik skar öyküsü ve benzeri sistemik hastalıklar sayılabilir. Cerrahi etkenler ise; operasyonla ilgili doku hasarı ve kanama, iyatrojenik sinir kesisi, enfeksiyon ve benzeri komplikasyonlardır (9, 10).

Cerrahi sonrası oluşan epinöral skar dokusu, sinir dokularında mekanik basıya sebep olur. Bu da endonöriumda ödem oluşumunu ve basıya bağılı iskemik olayları başlatarak sinir dokularında harabiyetle sonuçlanır. Perinörium ve epinörium kalınlaşır, basının distalinde akson çapında %60'a varan, akson sayısında da %40'a varan azalmalara sebep olur. Ayrıca myelin kılıf kalınlığında meydana gelen azalma, sinir fizyolojisinin temeli olan longitudinal kayma hareketini engeller (9-11).

Primer sinir cerrahisinde skar dokusu oluşumu ve yapışıklıklarının, istenmeyen cerrahi sonrası sonuçlara sebep olduğu anlaşılmasıyla beraber ven grefti ile sinirin etrafının sarılması, sinirin çevresine kas, yağ dokusu ve fasya getirilmesi, serbest vaskülarize omentum ile sinirin kanlandırılmasının artırılması gibi cerrahi girişimler geliştirilmiştir (12). Fakat sonuçların sıklıkla tatmin edici olmadığı görülmüştür (13). Son yıllarda hasarlanmış sinirin etrafına insan amniyotik membran ve hyalüronik asit enjeksiyonu (12), okside rejenere selüloz- heparin kombinasyonları (14), 5-fluorourasil (15), GORE-TEX® ve Contractubex® (16), siklosporin A (17) gibi biyolojik ekstrelerin kullanıldığı çalışmalar da yapılmıştır.

I. Periferik Sinir Sistemi

I.A. Embriyoloji

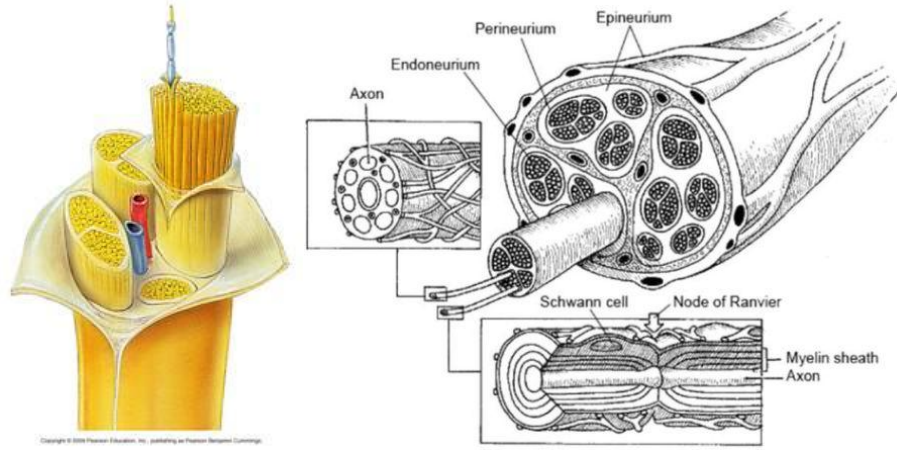
Sinir sistemi, embriyogenezisin 3. haftasının sonunda ektodermal germ yaprağından gelişir. 25. günde kranial nöropor, 27. günde ise kaudal nöropor oluşur. 4. haftada motor sinir hücreleri spinal kordun ön boynuzundaki hücrelerden köken alıp kaslara ulaşacak şekilde erişkindeki normal yerlerine ulaşırlar. Duyu sinirleri de 4. haftada innerve ettiği dermatom alanına ulaşırlar (18-20).

I.B. Histofizyoloji

Antonie Van Leeuwenhoek periferik sinirin mikroskopik yapısını ilk defa ortaya koymuştur. Periferik sinir, nöron ve Schwann hücrelerinden oluşur. Nöron; hücre gövdesi, akson ve dentritik yapılardan meydana gelir. Schwann hücreleri akson boyunca birbiri ardına dizilerek miyelin kılıfı oluştururlar. Miyelinli liflerde aksonun etrafını miyelin ile örtülmesinde görev alırlar (21). Schwann hücreleri arasındaki boşuma Ranvier boşumu denilir. Elektriksel iletim bu boşumların üzerinde sıçrayarak iletinin hızlanmasını sağlar. Miyelinsiz liflerde ise bu boşumlar olmadığı için elektriksel iletim hızı daha yavaştır. Nöronların uzantıları olan aksonlar longitudinal uzanarak fasikülleri oluştururlar. Bir periferik sinir içinde ortalama 3-5 adet fasikül bulunur (Şekil-1).

Bir periferik sinirin transvers kesitine baktığımız zaman siniri saran bağ dokuları olduğunu görürüz. En dışta bulunan ve periferik siniri saran gevşek aerolar dokuya **epinörium** denir. Periferik sinir içinde her bir fasikülü saran ince kollajen lifler içeren bağ dokusuna **perinörium** denir. Perinörium longitudinal gerilmeye en dayanıklı nöron tabakasıdır. Ayrıca kan-sinir bariyerinin olduğu tabakadır. Fasikül içindeki her bir aksonun etrafını saran bağ dokusu tabakası ise **endönörium** olarak isimlendirilir. Endönöriumdaki kollajen lifler longitudinal yerleşerek kapillerle sıkı bağlantılar yaparlar. Bu tabakada lenfatik kanallar bulunmaz (22).

Periferik sinirler, epinörium içindeki 2 büyük arterial sistemle ve perinörium ve endonörium içinde bulunan bir küçük arterial sistem tarafından pleksus benzeri bir yapı ile beslenirler (23-25).



Şekil-1: Periferik sinir kesiti (26).

I.C. Sinir Yaralanmalarının Sınıflandırılması

Periferik sinir nöropatilerinin anlamamızda sinir yaralanmalarını bilmenin önemi büyüktür. 1941 yılında Cohen, periferik sinir yaralanmalarının sınıflandırılması üzerine çalışmalar yapmış, sonrasında 1943 yılında Seddon; nöropraksi, aksonomezis ve nörotmezis olarak üçlü sınıflandırmayı tariflemiştir (27). Bu sınıflamanın tüm yaralanmaları içermediği görülüp Sunderland tarafından beş kategoriden oluşan daha kapsamlı bir sınıflandırma yapılmıştır (28). Ancak bu iki sınıflamanın bir çok sinir lifinden oluşan periferik sinir yaralanmalarını ve kombine yaralanmaları yeteri kadar kapsamadığını düşünen Mackinnon ve Dellon (29), Sunderland sınıflamasına 6. derece yaralanmayı eklemiştirlerdir.

Bu sınıflamalar şöyledir:

Sunderland 1.derece yaralanma (nöropraksi): Sinirde anatomik bir patoloji olmadığı halde akson bütünlüğünün korunduğu fakat sinir iletiminde problem olma halidir. Patolojik değişiklikler olmaması dolayısıyla Wallerian dejenerasyonu ve hasarlanan bölgenin proksimal kısmında rejenerasyon görülmez. Geçici segmental demiyelinizasyon gelişir. Remiyelinizasyon başlamasıyla 6-8 hafta içinde motor paralizi tam ve hızlı olarak geri döner. Genel olarak kompresyona bağlı oluşan bu yaralanma; en sık brakial plexus, radial, median, ulnar ve peroneal sinirlerde meydana gelir.

Sunderland 2. derece yaralanma (aksonotmezis): Perinörium ve epinöriumun kısmen veya tamamen korunmasına rağmen aksonal devamlılığın bozulması sonucu kompleks motor, duyu ve otonom fonksiyon kaybının olduğu yaralanma durumudur. Sadece iletim bloğu değil aynı zamanda distal aksonal dejenerasyon görülür. Endonöral tüpler, epinörium ve perinörium sağlam olmasından dolayı reinervasyon ile tam fonksiyonel iyileşme görülür. Fonksiyonel geri kazanım için gereken süre aksonal rejenerasyon ve hedef dokudaki reinervasyon sürecine bağlıdır. Rejenerasyon ortalama günde 1-2 mm'dir. Bu tip yaralanmalar; kemik kırıkları, orta derecede bası ve intranöral enjeksiyonlarda görülür.

Sunderland 3. derece yaralanma: Aksonal hasar ile birlikte endonöriumda bütünlük kaybının olduğu yaralanma şeklidir. Perinörium ve epinörium sağlam olduğundan fasikül devamlılığı devam etmektedir. Hasarlı alanın distalinde Wallerian dejenerasyonu ve interfasiküler fibrozis gelişmesi nedeniyle iyileşme gecikir. Bu tür yaralanmalar ciddi tuzak nöropatilerde, intranöral enfeksiyonlarda, iskemide ve benzeri durumlarda görülebilir.

Sunderland 4. derece yaralanma: Devamlılık gösteren nöromadır. Perinöral defekt nedeniyle fasikül yapısı bozulur. Epinörium haricindeki bütün destek dokularda bozulma, akson sayısında azalma görülür. Motor, duyu ve otonom fonksiyonlarda ciddi patoloji olmasından dolayı cerrahi olarak tamiri gerekir. Genellikle sinir greftine ihtiyaç duyulur. Gene de fonksiyonel iyileşme yüz güldürücü değildir.

Sunderland 5. derece yaralanma (nörotmezis): Periferik sinir hasarının en şiddetli şeklidir. Sinirin ve destek dokuların traksiyon veya laserasyona bağlı olarak tamamen kesilmesidir. Tedavisi proksimal ve distal kesi uçlarının uç-uca onarılmasıdır.

6. derece yaralanma: Sunderland sınıflandırılmasında yer almayan yukarıda tarif edilen yaralanmaların kombinasyonlarıdır (26-29).

I.D. Tedavi

Periferik sinir patolojilerinin tedavisinde amaç hastanın şikayetlerinin en kısa zamanda giderilmesi ve şikayetlere sebep olan etkenlerin ortadan

kaldırılmasıdır. Periferik sinir nöropatilerinin tedavisi konservatif ve cerrahi olmak üzere ikiye ayrılır.

1.D.b. Konservatif Tedavi

Konservatif tedavide, sinirin tuzaklanmasına sebep olan tekrarlayıcı hareketlerin yapılmaması, ekstremitelerin anatomik pozisyonda kullanılması, ödeme bağlı durumlarda ödem azaltıcı tedavinin düzenlenmesi gibi yaklaşımlar bulunmaktadır. Ayrıca sinovyal hipertrofi tespit edilirse lokal antiinflamatuvar ilaç tedavisi, steroid kullanılması, B6 vitamin takviyesi ve gerekirse splint kullanılması önerilir (31). Sinirde ileri derecede sıkışma bulguları olduğunda veya sinirin bütünlüğünün bozulduğu durumlarda cerrahi düşünülmelidir.

1.D.a. Cerrahi Tedavi

Yaralanmış periferik sinir onarımında sinirin fonksiyonel önemi, duyu ve motor liflerinin oranı, fasiküllerin sayısı ve çapı, hasarlanmış epinöral dokunun miktarı, yaralanmanın tipi ve sinirin yaralanma derecesi önemli rol oynar. Periferik sinirin tam kat kesilerinin onarımında en ideal cerrahi teknik uç-uca onarım şeklidir (5).

Eğer periferik sinirde defekt mevcut ise literatürde bunun için bir çok yöntemin kullanılmış olduğunu görmekteyiz. Bunlar içerisinde otojen sinir grefti ile onarım, vaskülarize sinir grefti ile onarım, otojen ven grefti ile onarım, sentetik tüplerin kullanımı, uç yan anastomozlar gibi pek çok teknik tanımlanmıştır (5, 31). Uç-uca sinir onarımının yapılamadığı durumlarda en sık kullanılan yöntem sinir grefti ile onarımdır (32).

Karpal tünel ve kübital tünel sendromunda olduğu gibi periferik sinirin vücuttaki seyri sırasında herhangi bir yerde sıkışmasına bağlı patolojilerde, konservatif tedavi uygulandığı halde şikayetlerinde klinik ve/veya elektrofizyolojik gerileme olmayan hastalarda cerrahi tedavi düşünülebilir. Cerrahi tedavide; tuzaklanan sinirin sıkıştığı yerden serbestleştirilmesi, yeni yol veya yatak oluşturulması, sıkışmaya neden olan dokular varsa eksizyonu ve sinirin bütünlüğünün yeniden oluşturulması amaçlanır. Cerrahi tedaviye uygun insizyon ile başlanıp yeterli cerrahi alan sağlandıktan sonra patolojinin olduğu proksimalden ve distalden sağlam sinir dokusuna ulaşana kadar

dikkatlice diseke edilir. Ayrıca kitle etkisi yaratan lezyonlar farkedilirse rezekle edilmelidir. Fasiküllerin tam olarak değerlendirilebilmesi için mikroskop veya lup ile büyütme sağlanması önemlidir. Bazen sinir sıkıştığı noktadan serbestleştirildiği halde sinirin epinöriumunda da dejeneratif değişiklikler başlamış olabilir. Böyle durumlarda epinörotomi veya epinörektomi gerekebilir. Yeterli cerrahinin sağlandığından emin olmak için intraoperatif monitörizasyon kullanılmasında fayda görülebilir. Yeterli dekompresyon sağlandığı halde sinirin normal anatomik yapısı kübital tünel sendromunda olduğu gibi tuzaklanmanın devam etmesine sebep olabilir. Böyle durumlarda sinirin yerinin değiştirilmesi gerekebilir (kübital tünel sendromunda anterior transpozisyon gibi). Yeterli dekompresyon sağlandıktan sonra cilt uygun şekilde dikilir. Pansuman yapıldıktan sonra atelle ekstremiteye uygun pozisyon verilerek operasyon tamamlanır. Dikişlerin uygun zamanda alınmasına ve postoperatif dönemde fizik tedavinin zamanında başlanmasına önem verilmelidir. Ayrıca hastanın tedaviye uyumunu arttırmak için ağrı şikayeti giderilmelidir. Uygun cerrahi prosedür uygulanmasına rağmen cerrahi sonrası şikayetleri devam eden hastalarda acele edilmemesi, reoperasyona karar verilmeden önce yeterli sürenin beklenmesi gerekir (9).

Cerrahi sonrası rehabilitasyon programlarının ve ameliyat tekniklerindeki gelişmelere rağmen cerrahi sonrası oluşan intranöral ve ekstranöral fibrozis ve yapışıklıkların önlenmesi hala önemli bir problem olarak önümüze çıkmaktadır. Postoperatif fibrozis ve yapışıklıkların önlenmesini amaçlayan bir çok teknik ve yöntem kullanılmıştır. Epinöral skar dokusunu azaltmak ve sinirlerin rejenerasyonunu hızlandırmak için hasarlanan sinirin etrafının ven grefti, fasya, veya sentetik materyaller ile sarılması gibi yöntemler kullanılmıştır (33, 34). Ayrıca yaralanmış sinir bölgesine lokal olarak anti-transforming growth faktor-beta antikor (12), aprotinin (35), hyalüronik asit (12, 36), insan amnion sıvısı (12), ve 5-fluorourasil (15, 37) gibi maddelerin uygulandığı ve olumlu sonuçlar alındığı bazı çalışmalar da mevcuttur.

II. Bukkal Mukoza Grefti (BMG)

Bukkal mukoza; sert damak, dil dorsali ve gingiva haricindeki ağız iç yüzeyini kaplayan lineer mukozayı ifade eder. Epiteli deri cildine göre daha ince olup non-keratizedir. Lamina propriasında diğer destek dokularda olduğu gibi elastin, kollajen ve retiküler fibriller bulunur. İçerisinde kıl folikülü, ter bezi yoktur. Submukoza, mukozayla daha az konnektif bağlar kurar. Dolayısıyla submukoza, mukozanın mobil olmasını sağlar (38).

Bukkal mukozal greftinin bu histolojik farklılıkları nedeniyle birçok cerrahi girişimde kullanımı mevcuttur. Hipospadias tedavisinde (39), üretranın rekonstruksiyonunda (40), konjunktiva defektlerinin (41) konjonktivodakriyosistorinostomi ameliyatında gözyaşı kanalının onarımında (42) ve vajina rekonstruksiyonda (43) kullanılmaktadır.

Epinöral skar oluşumunu önleme amacıyla sinirin etrafına damar endoteli, dermis, fasya gibi otojen doku greftleri kullanılmasına rağmen literatürde bukkal mukoza grefti ile ilgili bir çalışma bulunmamaktadır (12, 44). Dermisin doku iyileşimi için elzem olan kollajenden zengin bir kaynak olması nedeniyle sinir rejenerasyonunda dermisin kullanıldığı deneysel çalışmalar mevcuttur (44). Biz çalışmamızda, sinirin etrafına bukkal mukoza greftinin dermal yüzünü sararak sinirin dermal yapılardan zengin submukoza ile; çevre dokuların ise greftin kaygan yüzü ile ilişki içerisinde olacağı bir model yarattık. Böylece sinirin etrafına sardığımız bukkal mukoza grefti, sinir ile çevre dokular arasında yapışıklığı azaltarak skar oluşumunu engelleyemeye yönelik bir bariyer görevi yapacağını düşündük.

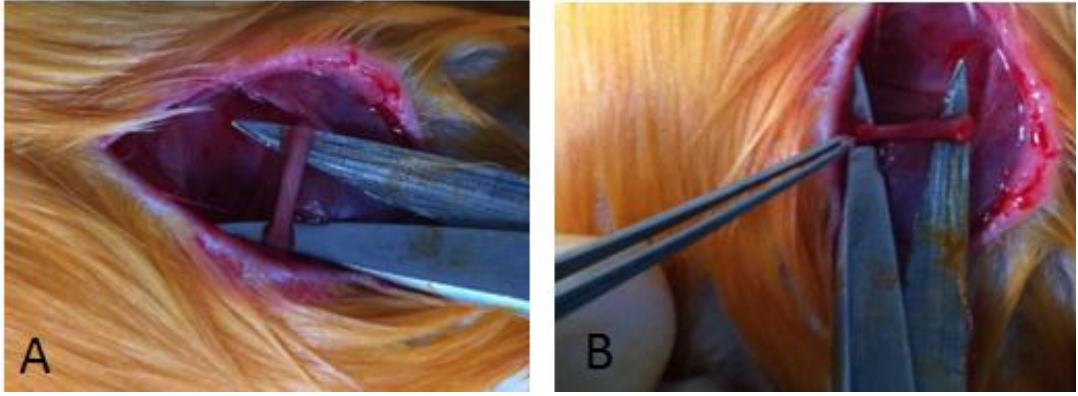
GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmaya Uludağ Üniversitesi Etik Kurulu'nun 19.10.2011 tarihli ve 2011-123 no'lu kararı ile başlandı. Çalışmada 24 adet, 250-300 gr ağırlığında, 3 aylık dişi Spradue-Dawley tipi sıçanlar kullanıldı. Denekler; 12 saat aydınlık, 12 saat karanlık, % 65 (+/-5) nem'de, 21 (+/-3C) derece ısıda, standart sıçan yemi ile beslenerek takip edildi. Deneklerin bir haftalık gözlemi takiben sağlıklı olduklarına kanaat getirildikten sonra 24 adet sıçanın sağ ve sol siyatik sinirine 0.5 cm'lik çevresel epinörektomi uygulandı. Sol siyatik sinir ağız içerisinden alınan mukoza grefti ile kapatıldı. Sağ siyatik sinirine başka bir girişim yapılmayıp kontrol grubu olarak kullanıldı. Daha sonra bu sıçanlardan rastgele seçilen 12 tanesi erken dönem sonuç için 4. haftada sakrefiye edilip histopatolojik inceleme yapıldı. Diğer 12 tanesi ise geç dönem sonuçlar için 8. haftada sakrefiye edilip histopatolojik incelemeye gönderildi.

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

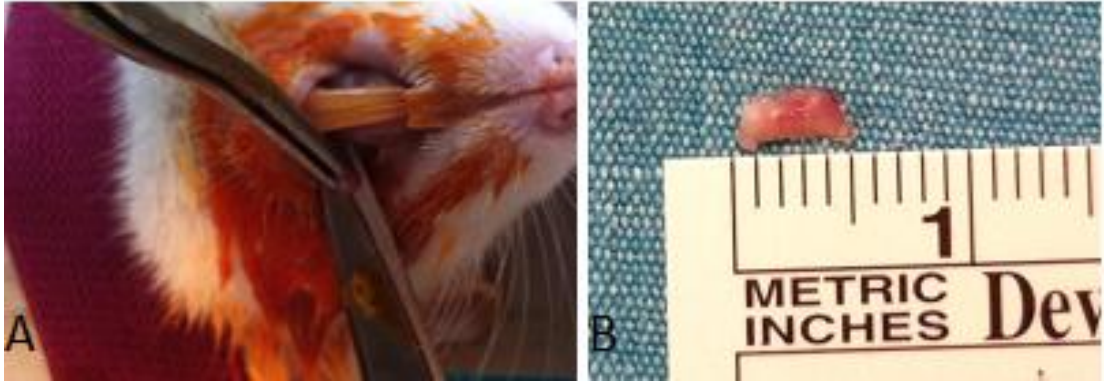
I.Cerrahi Teknik

Genel anesteziyi takiben denekler pron pozisyonda yatırıldı. Sıçanın sol ve sağ gluteal bölgesinin % 10 'luk povidon-iyot ile sterilizasyonu sağlandı. Longitudinal cilt insizyonunu takiben gluteus maksimus ve biceps femoris kasları arasından girilerek künt disseksiyon ile farklı kesilerden her iki siyatik sinire ulaşıldı. Sağ ve sol siyatik sinirde, siyatik çentik ve bifurkasyon arasındaki segmentin disseksiyonunu takiben ortalama 0.5 cm'lik segmentte epinörektomi yapıldı (Şekil-2). Sağ siyatik sinire başka bir girişim uygulanmadan kas ve fasya 5/0 yuvarlak poliglaktik asit (Vycryl) ile cilt ise 5/0 yuvarlak propilen (Prolen) ile kapatıldı.



Şekil-2: A. Sıçan siyatik siniri. **B.** Siyatik sinirin 0.5cm'lik epinörektomi yapıldıktan sonraki görüntüsü.

Bukkal mukozal greftin alınması: Sıçanın ağız içi %10'luk povidon-iyot ile sterilize edildikten sonra 0.6x0.3 cm² ebatında tam kalınlıkta bukkal mukoza grefti alındı. Bukkal-mukoza greftinin verici alanı sekonder iyileşmeye bırakıldı (Şekil-3).

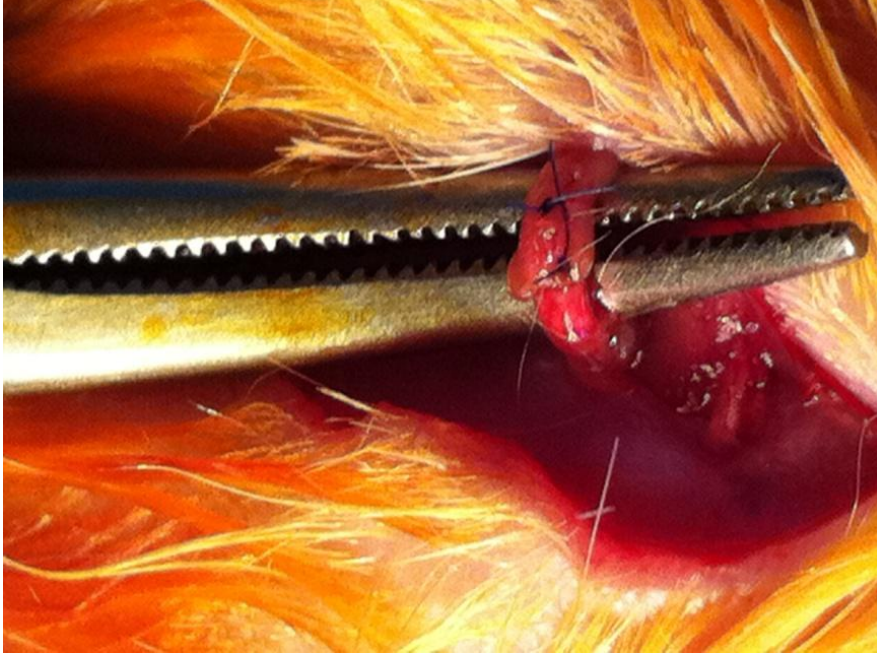


Şekil-3: A. Sıçanın yanak iç yüzünden bukkal mukozal greftinin alınması. **B.** Alınan mukoza greftinin görüntüsü.

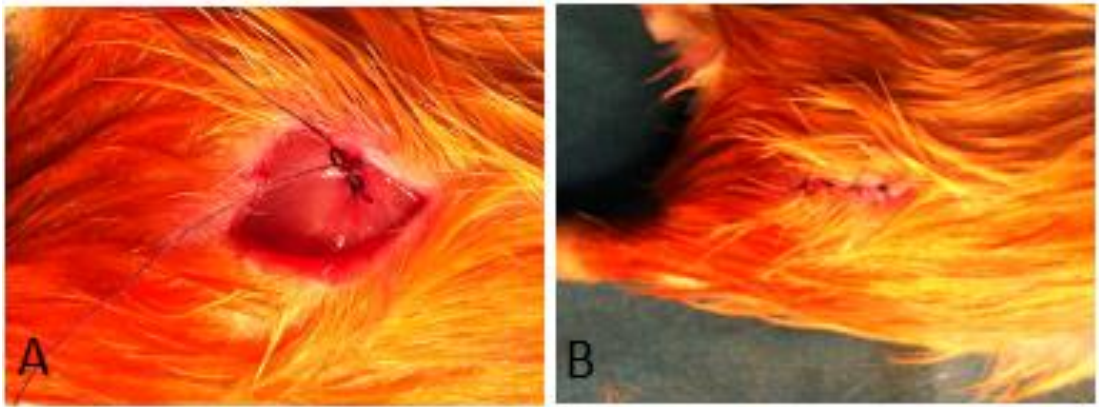
Alınan bukkal mukoza grefti, sıçanın sol siyatik sinirinin epinörektomi uygulanmış alanını saracak şekilde konuldu. 7/0 yuvarlak propipilen (Prolen) ile 2 adet dikiş atılarak bukkal mukoza grefti sinirin etrafına sabitlendi (Şekil-4). Sonrasında başka bir girişim uygulanmadan kas ve fasya yuvarlak

5/0 poliglaktikasit (Vicryl) ile cilt ise yuvarlak 5/0 polipropilen (Prolen) ile kapatıldı (Şekil-5).

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



Şekil-4 Epinörektomi uygulanan sinirin etrafının bukkal mukoza grefti ile sarılıp 7/0 (Prolen) yuvarlak polipropilen ile sabitlenmesi.



Şekil-5: A. Sinirin etrafına bukkal mukoza grefti sarıldıktan sonra kas ve fasyanın kapatılması. **B.** Cildin kapatılması.

III. Deneysel Değerlendirme

Sıçanlardan rastgele seçilen 12 tanesi erken dönem sonuçlar için 4. haftada, diğer 12 tanesi geç dönem sonuçlar için 8. haftada sakrifiye edilip makroskopik ve histopatolojik incelemeye gönderildi.

II.A. Makroskobik Değerlendirme

Sıçanlar sakrifiye edildikten sonra eski insizyon alanları tekrar eksplore edilerek sıçan siyatik çentikten bifurkasyona kadar olan sinir segmenti açığa çıkarıldı. Cilt ve kas fasyasının bütünlüğü, çevre dokuya sinirin yapışıklılığı ve çevre dokudan ayrılabilirliği Peterson'un (37) tarif ettiği evrelendirme şemasına göre değerlendirildi (Tablo-1).

Tablo-1: Peterson'nun sayısal evrelendirme tablosu (45).

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

II.B. Histopatolojik Değerlendirme

12 adet sıçan 4. haftada, diğer 12 adet sıçan ise 8. haftada sakrifiye edildi. Eski kesi yerlerinden insizyon yapılarak her iki siyatik sinire ulaşıldı. Her iki siyatik çentikten popliteal fossaya kadar olan sinir segmenti etraf dokudan fazla disseke edilmeden blok halinde çıkarıldı. Alınan dokular % 10'luk formol ile fikse edildikten sonra alkol solüsyonları ile dehidrate edilerek parafine yerleştirildi. Longitudinal 5 mikron kalınlığında seri kesitler alındı. Kesitler Hematoksilen-Eozin ve Masson Trikrom ile boyandı. Epinöral skar dokusu, sinirde rejenerasyon ve inflamasyon aynı patolog tarafından

sinirlerin hangi gruba ait oldukları bilinmeden X25, X40, X100 ve X200 büyütme ışık mikroskobu ile değerlendirildi.

Epinöral skar dokusunun ortalama yoğunluğu, rejenerasyon ve inflamasyon her spesimen için tek tek değerlendirildi. Bir çok çalışmada olduğu gibi fibrozis ve inflamasyon 3 üzerinden derecelendirildi (46). Sinir ve sinir etrafındaki rejeneratif değişiklikler ise 5 üzerinden derecelendirildi (47). Histolojik değerlendirilme Tablo-2’de özetlenmiştir.

II.C. İstatistiksel Değerlendirme

İstatistiksel analiz için SPSS kullanıldı. Her grup için makroskopik bulgular ve epinöral fibrozis değerlerindeki değişimler Mann – Whitney U testi ile analiz edildi. İstatistiksel açıdan $p < 0,05$ değeri anlamlı olarak kabul edildi.

Tablo-2: Sinirde rejenerasyon, infalamasyon ve fibrozisin değerlendirilmesi.

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

BULGULAR

I. Makroskobik Bulgular

Siyatik sinirler cilt sütürlerinin alınmasını takiben 4. ve 8. haftalarda eski insizyon hatlarından girilerek açığa çıkarıldı. Denekler yara yeri enfeksiyonu ve dikiş reaksiyonu açısından değerlendirildi. Hiçbir sıçanın insizyon yerinde enfeksiyon veya dikişlerde açılma görülmedi. Daha sonra cilt ve kas fasyasının bütünlüğü, perinöral skar dokusun varlığı ve görünümü, siyatik sinirin etraf dokudan ayrılabilirliği makroskobik olarak Peterson evrelendirmesine (Tablo-1)'e göre değerlendirilip not edildi (45). Makroskobik bulgular Tablo-2 ve Tablo-3'de özetlendi.

I.A. Cilt Kapanması

Erken dönem: 12 sıçanın sadece perinörektomi uygulanan sağ guteal alanın cilt kapatımı için ortanca Peterson evrelendirme değeri 1 (1-1), perinörektomi + BMG uygulanan sol gluteal alan için ise 1 (1-1) olarak bulundu. Gruplar arasında istatistiksel açıdan fark bulunamadı.

Geç dönem: 12 sıçanın sadece perinörektomi uygulanan sağ guteal alanın cilt kapatımı için ortanca Peterson evrelendirme değeri 1 (1-1), perinörektomi + BMG uygulanan sol gluteal alan için ise 1 (1-1) olarak bulundu. Gruplar arasında istatistiksel açıdan fark bulunamadı.

I.B. Kas Fasyası Kapanması

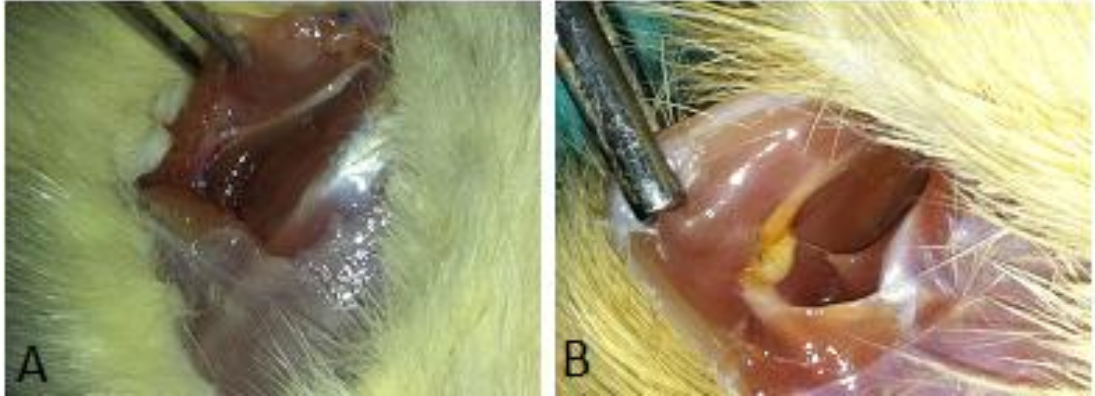
Erken dönem: 12 sıçanın sadece perinörektomi uygulanan sağ guteal alanın kas fasyası kapatımı için ortanca Peterson evrelendirme değeri 1 (1-1), perinörektomi + BMG uygulanan sol gluteal alan için ise 1 (1-1) olarak bulundu. Gruplar arasında istatistiksel açıdan fark bulunamadı.

Geç dönem: 12 sıçanın sadece perinörektomi uygulanan sağ guteal alanın kas fasyası kapatımı için ortanca Peterson evrelendirme değeri 1 (1-1), perinörektomi + BMG uygulanan sol gluteal alan için ise 1 (1-1) olarak bulundu. Gruplar arasında istatistiksel açıdan fark bulunamadı.

I.C. Sinir Yapışıklılığı ve Ayrılabilirliği

Erken dönem: 12 sıçanın sadece perinörektomi uygulanan sağ siyatik sinirin yapışıklığı için ortanca Peterson evrelendirme değeri 2 (1-3), perinörektomi + BMG uygulanan sol gluteal alan için ise 1.5 (1-3) olarak bulundu. Gruplar arasında istatistiksel açıdan fark bulunamadı (Şekil-6).

Geç dönem: 12 sıçanın sadece perinörektomi uygulanan sağ siyatik sinirinin yapışıklığı için ortanca Peterson evrelendirme değeri 3 (1-3), perinörektomi + BMG uygulanan sol gluteal alan için ise 1.5 (1-3) olarak bulundu. Bukkal mukoza ile sarılan sol siyatik sinirlerde yapışıklığın daha az olduğu görüldü. Gruplar arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark olduğu görüldü ($p<0.05$, Mann-Whitney U testi).



Şekil-6: **A.** Sıçanın sadece epinörektomi yapılan sağ siyatik sinirinin 8. haftada makroskopik görünümü. **B.** Sıçanın sol siyatik sinirinin epinörektomi yapıldıktan sonra BMG ile sarılmasından sonra 8. haftada makroskopik görünümü.

1.D. Bukkal Mukozal Greftin Verici Alanın İyileşimi

Bütün sıçanlarda bukkal mukoza greftin (BMG) verici alanlarının tamamen iyileştiği görüldü. Sıçanların hiçbirinde beslenme bozukluğu görülmedi.

II. Histopatolojik Bulgular

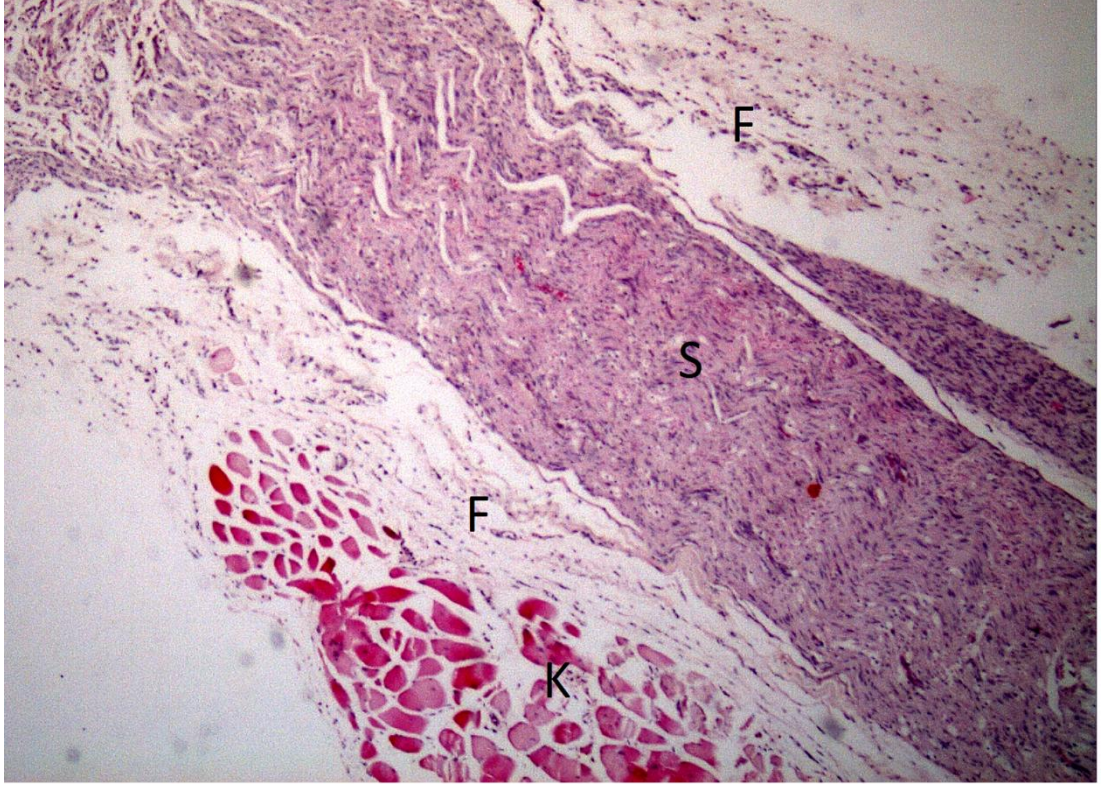
Histolojik inceleme aynı patolog tarafından erken (4. hafta) ve geç (8. hafta) dönemde, sinirlerin hangi gruba ait oldukları bilinmeden X25, X40 ve X100 büyütme ışık mikroskobu ile değerlendirildi. Bütün spesimenler tek tek fibrozis yoğunluğu, sinirde rejeneratif değişiklikler ve inflamasyon açısından değerlendirildi. Histopatolojik sonuçlar Tablo-3 ve Tablo-4'de özetlenmiştir.

II.1. Fibrozis

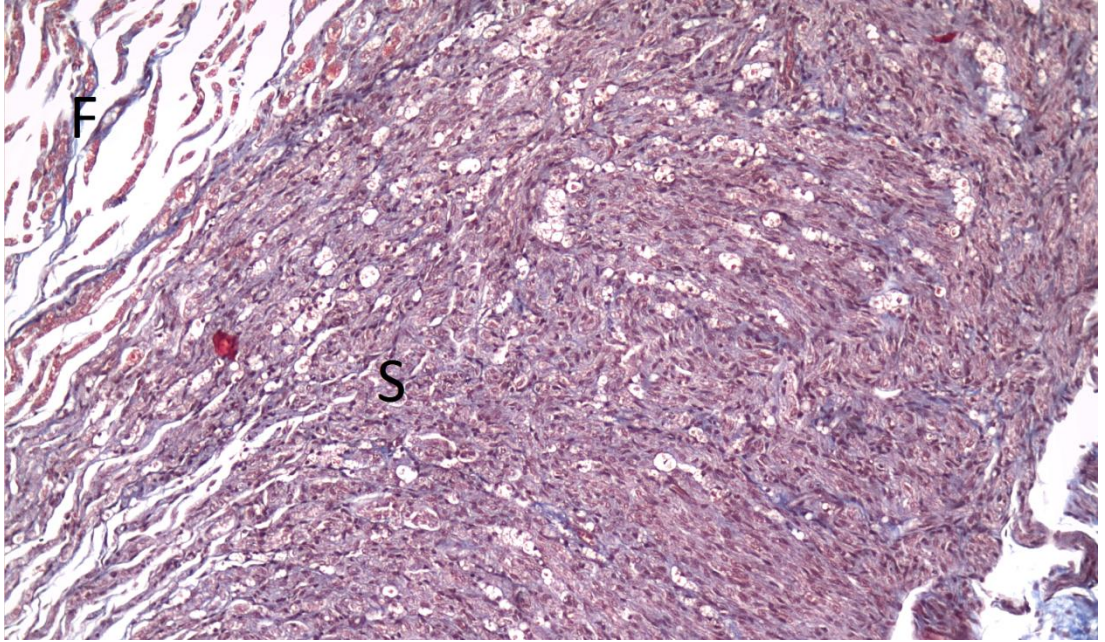
Epinöral skar dokusunun ve sinir dokusunu için her spesimen Masson Trikrom boyası ile boyandıktan sonra çevre dokular ile sinir segmenti arasındaki fibrozis yoğunluğu incelendi.

Erken dönem: 12 sıçanın sadece perinörektomi uygulanan sağ siyatik sinirinin etrafında ortalama skar dokusu 1.7 (1-3), perinörektomi + BMG uygulanan sol gluteal alandaki ortalama skar kalınlığı ise 1 (1-1) olarak bulundu. Erken dönem bukkal mukoza ile sarılan siyatik sinirlerde daha az skar dokusu olduğu görüldü ve kontrol grubu ile arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark bulundu ($p < 0.05$ Mann Whitney U testi).

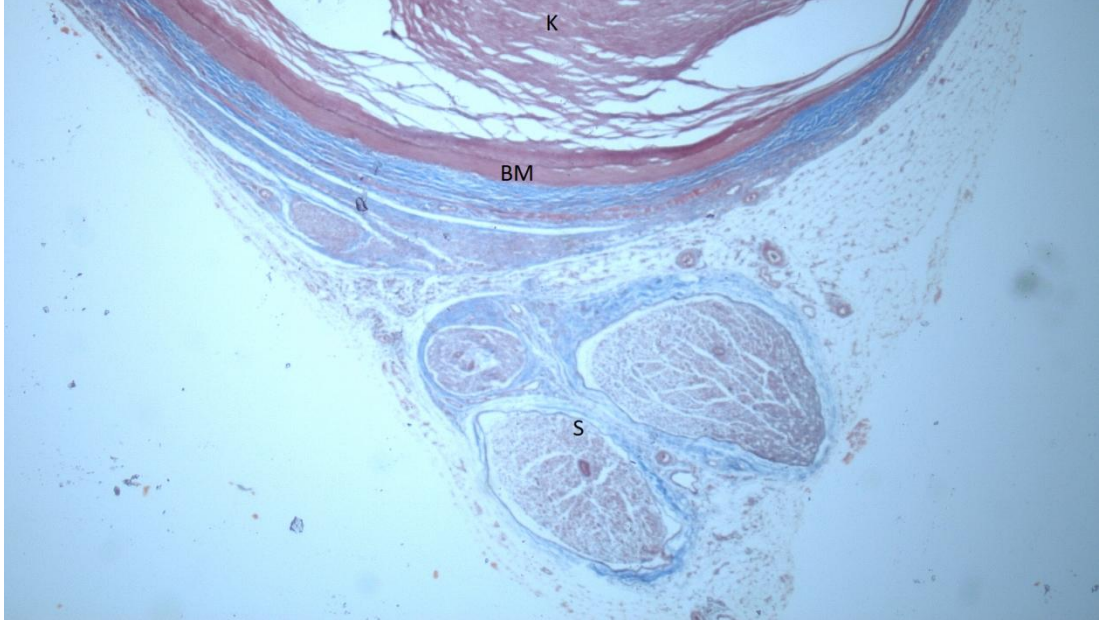
Geç dönem: 12 sıçanın sadece perinörektomi uygulanan sağ siyatik sinirinin etrafında ortalama skar dokusu 1.9 (1-3), perinörektomi + BMG uygulanan sol gluteal alandaki ortalama skar kalınlığı ise 1 (1-1) olarak bulundu. Geç dönem bukkal mukoza ile sarılan siyatik sinirlerde daha az skar dokusu olduğu görüldü ve kontrol grubu ile arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark bulundu ($p < 0.05$ Mann Whitney U testi).



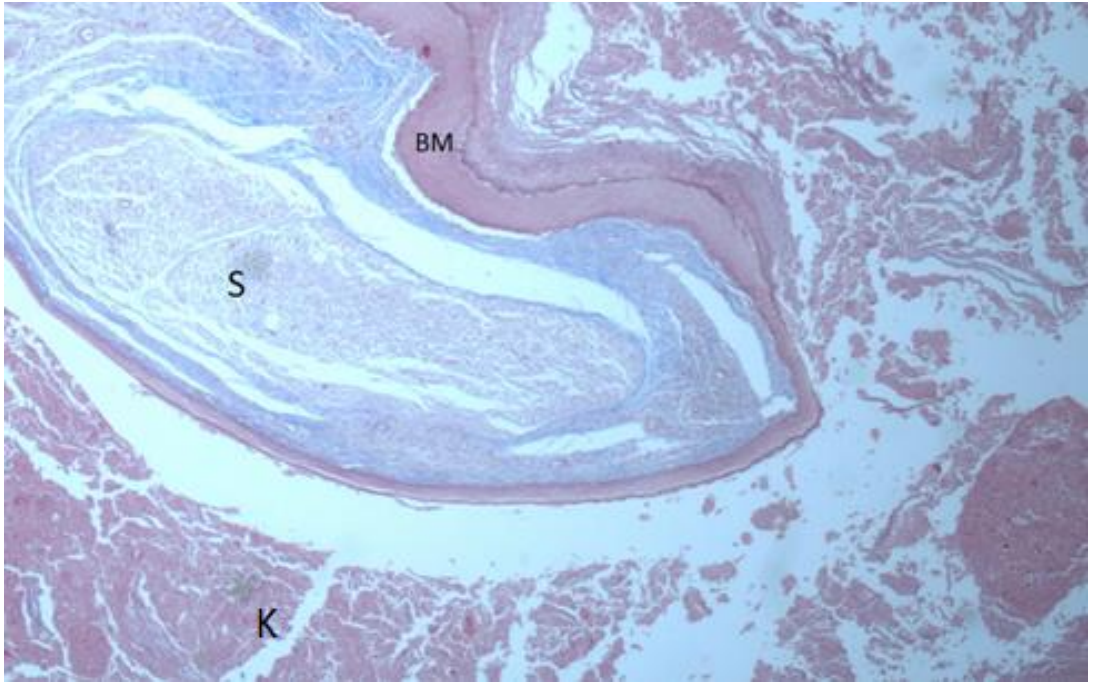
Şekil-7: Sadece epinörektomi yapılan sıçan sağ siyatik sinirin 4. haftada histolojik görüntüsü. **S:** siyatik sinir, **F:** fibrozis, **K:** kas.



Şekil-8: Sadece perinörektomi yapılan sağ siyatik sinirin 4. haftada görüntüsü. **S:** siyatik sinir, **F:** fibrozis.



Şekil-9: Bukkal mukoza grefti ile sarılan sol siyatik sinirin 4.haftada görününtüsü. **S:** siyatik sinir, **BM:** bukkal mukoza grefti, **K:** kas.



Şekil-10: Epinörektomi uygulanıp sonrasında BMG ile sarılan sol siyatik sinirin 8. haftada görünümü. Bukkal mukozanın, çevre ile sinir arasında bariyer görevi görüp yapışmayı engellediği görülmektedir. **S:** siyatik sinir, **BM:** bukkal mukoza grefti, **K:** kas.

II.1. İnflamasyon

Erken dönem: 12 sıçanın sadece perinörektomi uygulanan sağ siyatik sinirinin etrafında oluşan ortalama inflamasyon değeri 1.2 (1-3), perinörektomi + BMG uygulanan sol gluteal alandaki ortalama inflamasyon değeri ise 2 (1-3) olarak bulundu. Bukkal mukoza grefti uygulanan sinirlerde daha fazla inflamasyon olduğu görüldü. Kontrol gurubuyla arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark bulundu ($p < 0.05$, Mann-Whitney U testi).

Geç dönem: 12 sıçanın sadece perinörektomi uygulanan sağ siyatik sinirinin etrafında oluşan ortalama inflamasyon değeri 1.4 (1-3), perinörektomi + BMG uygulanan sol gluteal alandaki ortalama inflamasyon değeri ise 1.9 (1-3) olarak bulundu. Geç dönemde bukkal mukoza grefti uygulanan sinirlerde daha fazla inflamasyon olduğu görülmesine rağmen kontrol gurubuyla arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark bulunamadı.

II.3. Sinirde Rejenerasyon

Erken dönem: 12 sıçanın sadece perinörektomi uygulanan sağ siyatik sinirinin etrafında oluşan ortalama rejenerasyon değeri 3.1 (2-5), perinörektomi + BMG uygulanan sol gluteal alandaki ortalama rejenerasyon değeri ise 2.2 (2-4) olarak bulundu. Bukkal mukoza grefti uygulanan sinirlerde daha az rejeneratif değişikliklerin olduğu görüldü. Kontrol gurubuyla arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark bulundu ($p < 0.05$, Mann-Whitney U testi).

Geç dönem: 12 sıçanın sadece perinörektomi uygulanan sağ siyatik sinirinin etrafında oluşan ortalama rejenerasyon değeri 2.5 (2-4), perinörektomi + BMG uygulanan sol gluteal alandaki ortalama rejenerasyon değeri ise 2.6 (2-4) olarak bulundu. Geç dönemde kontrol gurubuyla arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark bulunamadı.

Tablo-3: Erken dönem sonuçlar.

	Sağ	Sol	P
Cilt kapatımı	1(1-1)	1(1-1)	0
Kas-fasia kapanması	1(1-1)	1(1-1)	0
Yapışıklık ve ayrılabilirlik	2(1-3)	1.5(1-3)	>0.05
Fibrozis	1.7(1-3)	1(1-1)	<0.05
İnflamasyon	1.2(1-3)	2(1-3)	<0.05
Rejenerasyon	3.1(2-5)	2.2(2-4)	<0.05

Tablo-4: Geç dönem sonuçlar.

	Sağ	Sol	P
Cilt kapatımı	1(1-1)	1(1-1)	0
Kas-fasia kapanması	1(1-1)	1(1-1)	0
Yapışıklık ve ayrılabilirlik	2(1-3)	1.5(1-3)	<0.05
Fibrozis	1.7(1-3)	1(1-1)	<0.05
İnflamasyon	1.4(1-3)	1.9(1-3)	>0.05
Rejenerasyon	2.5(2-3)	2.6(2-3)	>0.05

TARTIŞMA VE SONUÇ

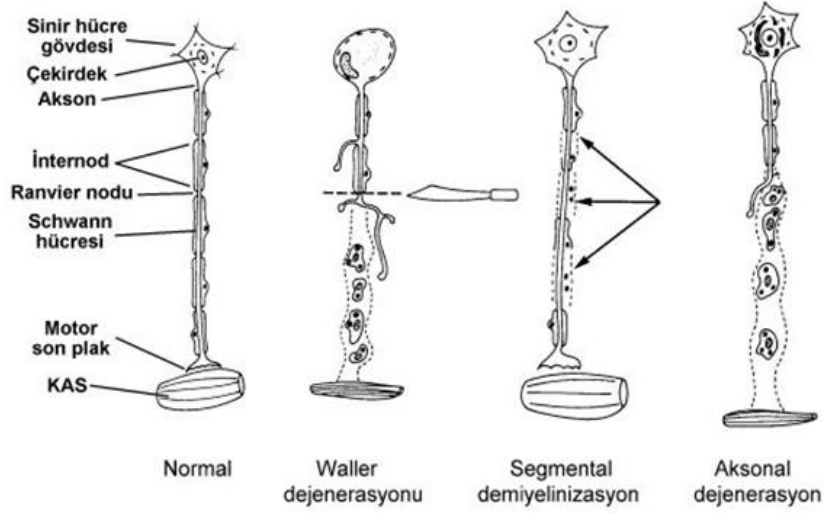
Periferik sinirlerde oluşan patolojileri anlamak, periferik sinir cerrahisinin amacını anlamamıza yardımcı olacaktır. Periferik sinir yaralanmaları histopatolojik olarak dört şekilde karşımıza çıkar (48).

- 1) Wallerian dejenerasyonu,
- 2) Aksonal dejenerasyon
- 3) Segmental demiyelinizasyon (Şekil-8)
- 4) Nöronopatiler

Periferik sinirin aksonal yapısının herhangi bir yerinde, herhangi bir nedenle bütünlüğünün bozulması sonucunda oluşan yaralanmaya Wallerian dejenerasyonu denilir. Aksonun bütünlüğünün kesintiye uğradığı noktanın distalinde akson ve çevresindeki miyelin kılıfta dejenerasyon başlar. Periferik sinir kesilerinde Wallerian dejenerasyonun 4-11 gün içerisinde başlaması beklenir. Wallerian dejenerasyonunun ilk günlerinde hasar gören aksonun distali, elektriksel uyarı ile tamamen normal olarak uyarılabilir. Bu nedenle sinir kesilerinde 1 haftaya kadar klinik semptom görülmeyebilir. Daha sonraki günlerde sinir uyarılabilirliğinde azalma görülür ve en fazla 11 gün içinde uyarılamaz hale gelir. Bu süre, hasar yeri ile aksonun ucu arasındaki uzaklık farkına göre değişkenlik gösterir. Motor sinirlerde ise sinir uyarımını takiben kastan alınan yanıt, hasarın en geç 9. günde kaybolduğu görülür. Sinir kılıfının devamlılığının korunmuş olması halinde dejenerasyonu takiben sinir, hasarlandığı yerin distaline doğru günde yaklaşık 1 mm hızla rejenerer olur.

Periferik sinir hasarlanmalarında en sık görülen patolojik değişiklik aksonal dejenerasyondur. Aksonal dejenerasyonun etyolojisinde en sık olarak nutrisyonel, metabolik ve toksik sebepler bulunmaktadır. Sinir biyopsi spesimenlerinde patolojik görüntü Wallerian dejenerasyonu ile benzerlikler gösterir. Perikoryum veya sinir gövde hücreesindeki metabolik bozukluklar, sinir hücre transportunda ve diğer fonksiyonlarda bozulmaya sebep olur. Aksonal dejenerasyonda patoloji oluşuktan sonra en erken etkilenen sinir fibrilleri merkezden en uzak olan fibrillerdir. Kas yorgunluğu ve ekstremelerde

eldiven-çorap tarzı hipoestezi klinik manifesto olarak karşımıza çıkar. Charcot-Maria-Tooth hastalığı ve Friedreich ataksisi gibi bazı patolojik durumlarda transport sisteminde yavaşlama; aksonlarda atrofik değişikliklere ve sekonder segmentel demiyelinizasyonla beraber seyredebilir.



Şekil-8: Periferik sinir yaralanma şekilleri (46).

Miyelinli sinir liflerinde, periferik sinir aksonunu intakt kalmasına rağmen miyelin kılıfta hasarın olduğu durumlarda segmental demiyelinizasyondan söz edilir. Demiyelinizasyon, Schwann hücrelerinin metabolik bozukluğunun olduğu herediter nöropatilerde olduğu gibi tüm sinir boyunca görülebilir. Schwann ve/veya akson hücresinde immünolojik saldırılarla oluşan edinsel demiyelinizasyon durumlarında da, örneğin Guillain-Barré Sendromunda, demiyelinizasyon belirli bir sinir segmentinde söz konusu olabilir. Miyelin, yenilenebilir bir yapıdır. Demiyelinizasyon şiddetli ise genelde aksonal dejenerasyon da beraberinde görülür. Miyelin kılıf Schwann hücreleri tarafından yapılan ve yenilenebilen bir yapı olmasından dolayı patoloji sebebi ortadan kaldırıldığı zaman demiyelinizasyon geri dönebilir. Demiyelinizasyonu takiben 15 gün ile 6 ay arasında remiyelinizasyon tamamlanır.

Periferik sinir patolojilerinin bir diğer şekli olan nöronopatilerde primer olarak etkilenen kısım sinir hücre gövdesidir. Spinal musküler atrofilerde ön

boynuzdan çıkan sinirler primer etkilenecek motor nöropatilere sebep olur. Sinir hücresinde yaralanma olduğunda geri dönüşü kötüdür. Böyle durumlarda ataksi, proprioception duyusunda bozukluk ve ağrı duyusunda azalma gibi klinik semptomlar görülür.

Periferik sinir cerrahisinde skar dokusu ve yapışıklıkların cerrahi sonrası istenmeyen sonuçlara sebep olduğu anlaşılmasıyla beraber skar oluşumunu engellemek için birçok çalışma yapılmıştır. Tüm teknolojik gelişmelere ve özellikle mikrocerrahi tekniklerin kullanımının üst düzeyde olmasına rağmen periferik sinir cerrahisi sonrası fonksiyonel geri dönüş tam olarak tatmin edici değildir. Bu durumun varlığı bize çevresel faktörlerin rolünün önemini göstermektedir (31). Sinirde yapışıklılık ve skar oluşumunun patofizyolojisi tam olarak açıklanamamıştır. Fakat yapışıklık ve skar dokusunun fibroblastlar tarafından üretilen aşırı kollajene bağlı olduğu düşünülmektedir. Normal bir sinirde kollajen üretiminin büyük kısmı epinöral alanda bulunan fibroblastlar tarafından oluşturulur. Sinirde herhangi bir hasar meydana geldiğinde fibroblastlar toplanıp kollajen üretimine başlarlar. Bu kollajen dokusu sinirin etrafını sararak sinirin normal yaşam alanını daraltıp fonksiyonel bozukluklara sebep olur (49). Yaralanma sonrası oluşan epinöral ve endonöral fibrozis ve skar dokusu sinirde ileti bloğuna ve aksonal rejenerasyonda yavaşlamaya sebep olur. Sinir yaralanması sonrası sinirin çevresinde makrofajlar toplanır ve Schwann hücreleri proliferer olur. Makrofajlar, salgıladıkları proteolitik enzimler ile ortamdaki debrisleri temizler. Aynı anda İnterlökin-1 (IL-1) üreterek rejenerasyon için gerekli Sinir Büyüme Faktörü (NGF) ve benzeri büyüme faktörleri salgılanır. Destek hücreleri olarak da bilinen makrofajlar ve Schwann hücreleri; laminin, fibronektin gibi yapısal ve adeziv ekstraselüler matriks moleküllerini üretirler (50). Sinir bölgesinde enfeksiyonun varlığı, kronik inflamasyon, sinire bası yada başka bir nedenle sinirin oksijenizasyonunun bozulması gibi durumlarda rejenerasyonda gecikme görülür (51).

Periferik sinir cerrahisi sonrası oluşan skar dokusunu engellemek amacıyla ven grefti ile sinirin etrafını sarılması, sinirin etrafına kas, yağ dokusu ve fasya getirilmesi, serbest vaskülarize omentum ile sinirin

kanlandırılmasının artırılması gibi otojen dokuların kullanıldığı cerrahi yöntemler geliştirilmiş fakat klinik sonuçlarda sıklıkla tutarsızlık olduğu görülmüştür (12, 52). Bu nedenle periferik sinir cerrahisinde, cerrahi sonrası oluşan yapışıklıklar ve epinöral skar dokusu problemi hala gizemini korumaktadır. Son yıllarda hasarlanmış sinirin etrafına insan amniotik membran ve hyalüronik asit enjeksiyonu, okside rejenere selüloz- heparin kombinasyonları, 5-fluorourasil uygulanması ve gibi biyolojik ekstrelerin kullanıldığı çalışmalar da yapılmıştır (14-17).

Özgenel ve Filiz (12) tarafından yapılan bir çalışmada, hyalüronik asit ve hyalüronik asit ile beraber uygulanan insan amnion sıvısının, onarılmış sıçan siyatik sinirinin etrafına topikal olarak uygulanmasıyla epinöral fibrozisin ve aksonal dejenerasyonun azaldığı gösterilmiştir. Görgülü ve ark.'nın (53) yaptığı bir çalışmada ise düşük doz radyasyonun sinir hasarı sonrası oluşan fibrozisi azalttığı görülmüştür. Öte yandan, Özkan'ın (15) yaptığı bir çalışmada siyatik sinirin etrafına uygulanan topikal 5-fluorourasilin, epinörektomi yapılan sıçan siyatik sinirinde epinöral skar dokusunu önlediği görülmüştür.

Periferik sinir cerrahisi konusunda yapılan birçok deneysel çalışmada olduğu gibi biz de tuzak nöropati oluşturmak için uygun model olarak sıçan siyatik siniri tercih ettik (54, 55). Sıçan siyatik sinirinin tercih edilme nedenleri arasında insan sinir yapısına benzemesi, sıçanların yaşam sikluslarının kısa olup doğurganlıklarının fazla olmasından dolayı kolay elde edilebilmesi, anatomik lokalizasyonu nedeniyle cerrahi diseksiyonunun nispeten kolay olması sayılabilir (56, 57). Çalışmamızda siyatik sinirin çevre dokulara yapışıklılığı artırmak için kabul görmüş bir cerrahi teknik olan çevresel epinörektomi, siyatik çentik ile bifürkasyon arasındaki 0.5 cm'lik segmente uygulandı (48, 58).

Sıçanların yaşam döngüsü 2-3 yıl arasındadır ve cerrahi sonrası iyileşme süreci diğer memelilere göre daha hızlıdır. Sıçanların; daha önce yapılan bir çok çalışmada olduğu gibi erken dönem sonuçlar için 4. haftada, geç dönem sonuçları için ise 8. haftada sakrifiye edilmesi tercih edilmiştir (12, 15, 59, 60). Ayrıca, sinire sadece epinörektomi uygulandığından dolayı

sinirde ciddi fonksiyonel patoloji ve belirgin elektriksel iletim bozukluğu oluşması beklenmediğinden ve amacımızın sinirin etrafındaki yapışıklığı ve epinöral skar dokusunu incelemek olduğundan deneklere, yürüme testi ve elektrofizyolojik testler uygulanmadı (60).

Çalışmamızda, epinörektomili sinir segmenti bukkal mukozanın dermal kısmına bakan yüzü ile sarıldı. Bukkal mukoza grefti, kıl ve ter foliküllerini içermediği ve non-keratize epitel dokusu nedeniyle vaginal agenezide, dakriosistorinostomide, konjuktiva defektlerinin onarımında ve üretral rekonstrüksiyonda sıkça kullanılmaktadır (38-44). Bukkal mukoza greftinin insan klinik çalışmalarında kullanılmasının avantajları içerisinde; ağız içinde her iki yanaktan yaklaşık 8 cm uzunluğunda greft alınabilmesine olanak sağlaması, fasya yada ven greftinde olduğu gibi eksplorasyona gereksinimin olmaması ve verici alanın ağız içinde kalması nedeniyle görünen skar meydana getirmemesi sayılabilir (40). Dezevantajları içerisinde ise alıcı bölgede ağız florasından kaynaklanan enfeksiyon (41) ve epitel içermesinden dolayı epidermal inklüzyon kisti oluşma riski (61), verici alanda tükrüğe bağlı yara iyileşiminde gecikme (62) sayılabilir.

Çalışmamızda, sıçan ağız bukkal mukozasından ortalama 0.6x0.3 cm² mukozal greft alınıp epinörektomi uygulanan sol siyatik sinirin etrafına sarıldı. Bir hafta sonra sıçanların ağız içindeki greft alıcı alanının tamamen iyileştiği görüldü. Sıçanların hiçbirinde beslenme bozukluğu görülmedi. Bukkal mukoza grefti epitelyal doku içermesinden dolayı alıcı alanlarda oluşacak patolojiler 4. ve 8. haftalarda makroskopik olarak değerlendirildi. Fakat vakaların hiçbirinde epidermal inklüzyon kisti ve benzeri patolojilere rastlanmadı. Ayrıca ne greft alıcı alanında ne de gluteal alıcı alanda makroskopik olarak dikiş açılması ve enfeksiyona rastlanmadı.

Bizim yaptığımız çalışmada hem erken dönemde (4. hafta) hem de geç dönemde (8. hafta) yapılan makroskopik ve histolojik incelemede, bukkal mukoza ile sarılan epinörektomili siyatik sinirlerde sadece epinörektomi uygulanan siyatik sinirlere göre sinir yapışıklığı ve skar dokusu oluşumu daha az görülmüştür. Bunun sebebi sinirin etrafına sarılan bukkal mukozanın kaygan kısmının çevre dokuya daha az yapışma kabiliyetinin olması ve siniri

çevre dokulardan ayıran bir bariyer görevi görmesi olduğunu tahmin edilmektedir (63, 64).

Çalışmamızda, erken dönemde yapılan mikroskopik incelemede bukkal mukoza grefti ile sarılan sinirlerde kontrol grubuna göre daha fazla inflamasyon ve daha az rejenerasyon olduğu görüldü. Geç dönemde ise istatistiksel olarak rejenerasyon ve inflamasyonda anlamlı farklılık olmadığı görüldü. Erken dönemde inflamasyonun kontrol grubuna göre fazla olması bukkal mukoza greftine bağlı enfektif bulgulara ve inflamasyona işaret edebilir. Çalışmamızda bukkal mukozanın erken dönemde daha fazla inflamasyona sebep olduğu görüldü. Geç dönemde gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark görülmemesi ise enfeksiyonun ve inflamasyonun kontrol altına alınmasına bağlı olabilir. Tekrarlayıcı tuzak nöropatilerde sinirin etrafına ven greftinin sarıldığı bir çalışmada, ven greftinin skar dokusuna ve rejenerasyona etkisinin olmadığı ayrıca dejenerasyon ve demiyelizasyona da sebep olmadığı gösterilmiş ve ven greftinin güvenilirliği üzerinde durulmuştur (63). Başka bir çalışmada ise tuzaklanmış sinirlerde ven grefti sarılması ile fibrozisin azaldığı ve rejenerasyonun arttığı görülmüştür (64). Bukkal mukoza greftinin sinirlerde rejeneratif değişiklikleri azaltması ve inflamasyonu artırması nedeniyle ven greftinine göre daha az güvenilir bir yöntem olduğu görülmüştür.

Çalışmamızda, bukkal mukoza grefti ile sarılan sinirlerde beklenmeyen dejeneratif değişikliklerin de olduğu görülmüştür. İki vakada sinirin fasiküllerine ayrılıp interfasiküller mesafenin arttığı görülmüştür (Resim-9). Bu durum sadece bizim çalışmamıza özgü bir durum değildir. Sıçanlarda yapılan bir çalışmada epinörektomili siyatik sinirlerin etrafına serbest yağ grefti uygulandığında perinöral skar dokusunu ve sinir gerginliğini azalttığı görülmesine rağmen bazı vakalarda tahmin edilemeyen postoperatif dejeneratif nöropatiler görülmüştür (65). Sinirin etrafına sarılan ve bir bariyer görevi gören dokuların sinirde dejeneratif değişikliklere sebep olması, bu dokuların enfeksiyon ile ilintili olmasından kaynaklandığı düşünülmektedir.

Çalışmamızda, sinir yapışıklılığı ve fibrozisin azalmış olmasına rağmen sinirde rejeneratif değişikliklerin daha az olduğu görüldü. Öte

yandan, Kahraman'ın (16) GORE-TEX® ve Contractubex®'in siyatik sinirde yapışıklığa olan etkisinin araştırıldığı çalışmada skar dokusunun artmasına rağmen elektrofizyolojik olarak daha iyi sonuçlar elde edilmiştir. Bu bize sinir ile çevre doku arasında bariyer olarak konulan doku veya materyallerde fibrozis ve adezyonun sinirin rejenerasyonu ile her zaman doğru orantılı olmadığını göstermektedir.

Çalışmamızda, bukkal mukozanın destek dokulardan zengin dermal kısmı epinörektomili sinirin etrafına sarılmıştır. Fatimi ve ark.'nın(44) sıçan siyatik sinirinde yaptığı bir çalışmada, sinirlerde defekt oluşturulduktan sonra sinir grefti, ven grefti ve dermis ile nöral köprü oluşturulmuş, sonrasında dermal köprü oluşturulan deneklerde; ven ve sinir grefti ile köprü oluşturulan deneklere göre daha kötü sonuçlar olduğu görülmüştür. Bizim çalışmamızla paralellik gösteren bu durum, dermal dokunun sinirin çevresine uygulanmasının yararı hakkında düşündürmektedir.

Sonuç olarak bu çalışmada; bukkal mukoza greftinin, epinörektomi yapılan sinirlerde cerrahi sonrası oluşan yapışıklılığı ve skar dokusu oluşumunu azalttığı görülmüştür. Erken dönemde ise bukkal mukoza greftinin inflamasyonu arttırdığı ve sinirde rejenerasyonu azalttığı görülmüştür.

KAYNAKLAR

1. Hunter JM. Recurrent carpal tunnel syndrome, epineural fibrous fixation, and traction neuropathy. *Hand Clin* 1991;7:491-504 .
2. Abercrombie M, Johnson ML. Collagen content of rabbit sciatic nerve during wallerian degeneration. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1946;9: 113-8.
3. Abercrombie M, Johnson ML. The effect of reinnervation on collagen formation in degenerating sciatic nerves of rabbits. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1947;10: 89-92.
4. Rydevic B, Lundborg G, Nordbord C. Intraneural tissue reactions induced by internal neurolysis: An experimental study on the blood – nerve barrier, connective tissue and nerve fibres of rabbit tibial nerve. *Scand J Plas Recont Surg* 1976;10: 3-8.
5. Sunderland J. The nerve lesions in the carpal tunnel syndrome. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1976;39: 615-26.
6. Cobb TK, Amadio PC, Leatherwood DF, et al. Outcome of reoperation for carpal tunnel syndrome. *J Hand Surg Am* 1996;21: 347-56.
7. Terzis JK, Sun DD, Thanos PK. Historical and basic science review: Past, present and future of nerve repair. *J Reconstr Microsurg* 1997;13: 215-25.
8. Saleh MS, Jhon YSK. Repair and grafting of the periphreal nerve. In: Mc carty GJ (ed). *Mathes Plastic surgery*. 2th edition. Philadelphia: Saunders Elsevier; 2006: 719-20.
9. Mackinnon SE, Dellon AL, Hudson AR, Hunter DA. A primate model for chronic nerve compression. *J Reconstr Microsurg* 1985;1: 185-94.
10. Wilgis E. Clinical aspect of nerve gliding in the upper extremity. In: Hunter J, Schneider LH, Mackin E (eds): *Tendon and nerve surgery in the hand*. St. Louis: C.V. Mosby Inc.; 1997;121-24.
11. Prinz RA, Nakamura-Pereira M, De-Ary-Pires B, et al. Axonal and extracellular matrix responses to experimental chronic nerve entrapment. *Brain Res* 2005;24: 164-75.
12. Ozgenel GY, Filiz G. Combined application of human amniotic membrane wrapping and hyaluronic acid injection in epineurectomized rat sciatic nerve. *J Reconstr Microsurg* 2004;20: 153-7.
13. Burd DAR, Greco RM, Regauer S, et al. Hyaluranan and wound healing: a new perspective. *Br J Plast Surg* 1991; 44: 579-84.
14. Aytaç S, Periferik sinir cerrahisi sonrası oluşan yapışıklık ve skar dokusu oluşumuna oksidize jenere sellüloz ve oksidize rejenere selüloz-heparin kombinasyonunun etkisi (Uzmanlık tezi). Bursa: Uludağ Üniversitesi; 2005.
15. Özkan ÇÖ, Topikal 5-fluorourasil uygulamasının perinörektomi yapılan sıçan siyatik sinir çevresinde skar dokusu oluşumu üzerien etkisinin araştırılması (Uzmanlık tezi). Bursa: Uludağ Üniversitesi; 2012.
16. Kahraman A, Sıçanlarda periferik sinir onarımında skar oluşumunu önlemek için GORE-TEX® ve Contractubex®, kullanımı (Uzanlık tezi). Bursa: Uludağ Üniversitesi; 2009.

17. Yildiz KH, Gezen F, Is M, Cukur S, Dosoglu M. Mitomycin C, 5-fluorouracil, and cyclosporin A prevent epidural fibrosis in an experimental laminectomy model. *Eur Spine J* 2007;16: 1525–30.
18. Sadler TW. *Langman's medical embryology*. 7th edition. Baltimore: Williams and Wilkis; 1996. 368-369.
19. Kayalı Hİ. *İnsan embiyolojisi*, Beta Yayınevi, 2. Baskı. İstanbul: Beta Yayınevi; 1984. 254-7.
20. Arıncı K, Elhan A: *Anatomi 2. Cilt*. İstanbul: Güneş Tıp Kitapevi; 1997. 165-212.
21. Hall JE. *Guyton and Hall textbook of medical physiology*, 12th edition. Philadelphia: 2011. 810-818.
22. Fahri Dere. *Nöroanatomi atlası. Cilt 3*. İstanbul: Nobel Kitapevi; 2000. 124-45.
23. *Türk Nöroşirurji Dergisi*, TND yayın organı. 2005;3: 196-7.
24. Myers RR. Anatomy and microanatomy of peripheral nerve. *Neurosurg Clin N Am* 1991;2: 1-20.
25. Standring S. *Gray's Anatomy*. 39th edition. London: Elsevier Churchill Livingstone; 2005. 55-57.
26. Cline DG, Hudson AR. Brachial plexus anatomy and physiology. Philadelphia: WB Saunders; 1995;3: 345-70.
27. Seddon HJ. Three types of nerve injury. *Brain* 1943; 66: 237-88.
28. Genili F, Hudson AR, Midha R. Peripheral nerve injuries: Types, causes and grading. In: Wilkins RH, Rugachery SS (ed). *Neurosurgery*, New York: McGraw-Hill; 1996. 3105-14.
29. Mackinnon SE, Dellon AL. *Surgery of the peripheral nerve*. New York: Theime; 1988. 903-16.
30. Comtet JJ. Etiology and physiopathology of nerve entrapment in the upper limb. In: Tubiana R (ed). *Textbook of the hand*. 4. Cilt. Philadelphia: W.B. Saunders Company; 1991. 319-27.
31. Payne SH. Nerve repair and grafting in upper extremity. *J South Orthop Assoc* 2001;10: 173-83.
32. Paassen JI, Jansen K, Gramsbergen A, et al. Transection of peripheral nerves, bridging strategies and effect evaluation. *Biomaterials* 2004; 25: 1583-92.
33. Yavuzer R, Ayhan S, Latifoğlu O. Turnover epineural sheath tube in primary repair of peripheral nerves. *Ann Plast Surg* 2002; 48: 976-84.
34. Lundborg G. *Nerve injury and repair*. New York: Churchill Livingstone; 1988. 248-52.
35. Görgölü A, İmer M, Şimşek O. The effect of aprotinin on extraneural scarring in peripheral nerve surgery. *Acta Neurochir* 1998; 140: 1303-07.
36. Ikeda K, Yamauchi D, Osamura N. Hyaluronic acid prevents peripheral nerve adhesion. *Br J Plast Surg* 2003; 56: 342-7.
37. Buhşem Ö. Sıçan Siyatik Sinir Onarımını Takiben Uygulanan 5-Fluorourasil'in Epinöral ve Ekstranöral Skar Dokusu Oluşumuna Ve Sinir Rejenerasyonuna Etkisinin Araştırılması (Uzmanlık Tezi). Bursa: Uludağ Üniversitesi; 2000.
38. James Knuckey Avery. *Oral Development and histology*. 3rd edition. New York: Theime; 2002. 22-3.

39. Cruz-Diaz O, Castellan M, Gosalbez R. Use of buccal mucosa in hypospadias repair. *Curr Urol Rep* 2013;14: 366-72.
40. Mellon MJ, Bihlerle R. Ventral onlay buccal mucosa urethroplasty: a 10-year-experience. *Int J Urol* 2013; doi: 10.1111/iju.12236.
41. Mai C, Bertelman E. Oral mucosal grafts: old technique in new light. *Ophtalmich Research* 2013;50: 91-8.
42. Benlier E, Bozkurt M, Kulahci Y. An alternative procedure for supratrochlear artery-based island flap combined with buccal mucosal graft. *Ann Plast Surg* 2008;60: 55-6.
43. Ozgenel GY, Ozcan M. Neovaginal constriction with buccal mucosal grafts. *Plast Reconstr Surg* 2003;111: 2250-4.
44. Fatemi MJ, Fourotan KS, Ashtiani AK, et al. Comparison of divided sciatic growth within dermis, venous and nerve graft conduit in rat. *J Res Med Sch* 2010;15: 208-13.
45. Peterson J, Russel L, Andrus K, Mackinnon SE, Silver J. Reduction of extraneural scarring by ADCON-T/N after surgical intervention. *Neurosurg* 1996;38: 976-983.
46. Barbosa LL, Ottoni SL, da Costa MS, et al. Histological evaluation of an alternative method of neophalloplasty based on two lower abdominal skin flaps and simultaneous buccal mucosa graft in the ventral surface of neophallus(two-stage urethroplasty): experimental study in rabbits. *J Pediatr Urol* 2009;5: 197-204.
47. Guena S, Raimando S, Ronchi G, et al. Histology of the nerve and changes occurring during nerve regeneration. *Int Rev Neurbiol.* 2009;87: 27-46.
48. Ouvrier R, Mcleod G, Pollard JD. *Peripheral neuropathy in childhood.* 2nd edition. London: ICNA; 1999. 26-7.
49. Ruch DS, Spinner RM, Koman LA, Challa VR, O'Farrell D, Levin LS. The histologic effect of barrier vein wrapping of peripheral nerves. *J Reconstr Microsurg* 1996;12: 291-5.
50. Avcı G, Akan M, Yıldırım S, et al. Sinir onarımı ve greftleme (literatürün gözden geçirilmesi). *T Klin Tıp Bilimleri* 2002;22: 428-37.
51. Gönen E. Periferik sinir kayıplarının, içi hyaluronik asit ile doldurulmuş ven greftleri ile onarımı (Uzmanlık tezi). İstanbul: Şişli Etfal Eğitim Araştırma Hastanesi; 2007.
52. Abe Y, Doi K, Kwai S. An experimental model of peripheral nerve adhesion in rabbits. *Br J Plast Surg* 2005; 58: 533-40.
53. Görgülü A, Uzal C, Doğanay L. The effect of low dose external beam radiation on extraneural scarring after peripheral nerve surgery in rats. *Neurosurg* 2003; 53: 1389-96.
54. Dellon ES, Dellon AL. Functional assessment of neurologic impairment: Track analysis in diabetic and compression neuropathies. *Plast Reconstr Surg* 1991; 88: 686-94.
55. Brown CJ, Evans PJ, Mackinnon SE, et al. Self-evaluation of walking-track measurement using a sciatic function index. *Microsurgery* 1989; 10: 226.
56. Mackinnon SE, Hudson AR, Hunter DA. Histologic assessment of nerve regeneration in the rat. *Plast Reconstr Surg* 1985;75: 384-8.
57. Ando Y. Experimental study on chronic entrapment neuropathy. *Nihon Seikeigeka Gakkai Zasshi* 1990;64: 633-47.

58. Yamamoto T, Varani J, Soong HK, et al. Effect of 5-fluorouracil and mitomycin C on cultured rabbit subconjunctival fibroblasts. *Ophthalmology* 1990;97: 1204-10.
59. Jonsson S, Wiberg R, Mcgarth AM, et al. Effect of delayed peripheral nerve repair on nerve regeneration, Schwann cell function and target muscle recovery. *PLoS One* 2013;2: e56484.
60. Ozgenel GY. Effects of hyaluronic acid on peripheral nerve scarring and regeneration in rats. *Microsurgery* 2003;23: 575-81.
61. Eryılmaz T, Latifoğlu O, Demir Y, et al. Topukta cerrahi sonrası oluşan ve nöroma ile karışan epidermal inklüzyon kisti. *Türk Plast Rekonstr Estetik Cerr Derg* 2008;16: 115-6.
62. Barroso U, Macedo A Jr. Initial experience with 'inverted U' staged buccal mucosa graft (bracka) for hypospadias repair. *J Pediatr Urol* 2009;5: 90-2.
63. Xu J, Sotereanus DG, Moller AR, et al. Nerve wrapping with vein grafts in a rat model. A safe technique for the treatment of recurrent chronic compressive neuropathy. *J Reconstr Microsurg* 1998;14: 325-8.
64. Xu J, Varitimidis SE, Fisher K, et al. The effect of wrapping scarred nerves with autogenous vein graft to treat recurrent chronic nerve compression. *J Hand Surg* 2000;25: 93-103.
65. Dumanian GA, McClinton MA, Brushart TM. The effect of free fat grafts on stiffness of the rat sciatic nerve and perineural scar. *J Hand Surg* 1999;24: 30-6.

TEŞEKKÜR

Tez çalıőmamda her tŒrlŒ desteği veren tez hocam Prof. Dr. GŒzin Yeşim ÖZGENEL'e, asistanlık eğitimim boyunca bilgi, birikim ve ilgilerini esirgemeyen değerli hocalarıma, tezin histopatolojik incelenmesinde yardımlarını esirgemeyen Patoloji Anabilim Dalından Dr. Gonca ŐZGŒN'e ve tez yapım aőamasında beraber çalıőtıęım baőta Vet. Dr. Faruk KŒŒKYILDIZ ve Deney Hayvanları Beslenme ve Yetiőtirme Merkezi çalıőanlarına teőekkŒr ederim. 6 yıllık uzmanlık eğitimim boyunca beraber çalıőmaktan mutluluk duyduğum sevgili asistan, hemőire ve tŒm yardımcı personel arkadaşlarıma teőekkŒr ederim.

ÖZGEÇMİŞ

Nisan 1982'de Siirt'e doğdu. İlköğretimini Adana'da bitirdikten sonra orta öğretimini Mersin 3 Ocak Ortaokulu'nda tamamladı. Lise eğitimini Isparta Süleyman Demirel Fen Lisesi'nde aldıktan sonra 2000 yılında Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi'nde tıp eğitimine başladı. 2007 yılında tıp fakültesinden mezun oldu. Aynı yıl Tıpta Uzmanlık Sınavı (TUS) ile Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Plastik, Rekonstrüktif ve Estetik Cerrahi Anabilim Dalı'nda uzmanlık eğitimine başlamaya hak kazandı. Dr. Yahya Baltu iyi derecede İngilizce bilmektedir.