T.C.
SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
ANKARA ŞEHİR HASTANESİ
PLASTİK, REKONSTRÜKTİF VE ESTETİK
CERRAHİ KLİNİĞİ

PERİFERİK SİNİR ONARIMINDA SARILMIŞ OTOLOG FASYA GREFTİ VE MARESİN 1 KULLANIMININ RATLARDA SİYATİK SİNİR ONARIMINA ETKİSİ

Dr. Murat Enes SAĞLAM

TIPTA UZMANLIK TEZİ

ANKARA 2023

T.C.
SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
ANKARA ŞEHİR HASTANESİ
PLASTİK, REKONSTRÜKTİF VE ESTETİK
CERRAHİ KLİNİĞİ

PERİFERİK SİNİR ONARIMINDA SARILMIŞ OTOLOG FASYA GREFTİ VE MARESİN 1 KULLANIMININ RATLARDA SİYATİK SİNİR ONARIMINA ETKİSİ

Dr. Murat Enes SAĞLAM

Tez Danışmanı: Dr. Öğr. Üyesi Burak YAŞAR

TIPTA UZMANLIK TEZİ

ANKARA 2023

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim boyunca bir bistüri nasıl tutulurdan başlayıp bir klinik nasıl yönetilire kadar öğreten, cerrah olma serüvenimde bana bu denli özgürlük tanıyıp desteklerini esirgemeyen, ezbere ameliyat yapmayı yasaklayıp bilimin ışığı altında ameliyat yapmaya iten, küçükten büyüğe her ameliyatı yapabilme cesaretini kazanmamı sağlayan değerli hocam Prof. Dr. Ramazan Erkin ÜNLÜ'ye,

Asistanlığa başladığım ilk günden beri birlikte girmiş olduğumuz her ameliyatta tecrübelerini aktaran Prof. Dr. Mustafa Erol DEMİRSEREN, Prof. Dr. Yakup ÇİL'e, akademik olarak çalışma ortamı sağlayan, birlikte çalışırken hiçbir desteğini esirgemeyen, her türlü soruna çözüm bulmayı öğreten Doç. Dr. Murat İĞDE'ye, birlikte çalışma fırsatı bulduğum dönemde çalışmaktan zevk aldığım Op. Dr. Fatma Betül AK BOZKIRLI'ya, her bildiğini aktaran, hedef odaklı olmayı öğreten Dr. Öğr. Üyesi Mehmet SÖNMEZ'e,

Eğitim sürecime sonradan dahil olan ancak bu süreçte klinik içinde ve dışında her daim yanımda olan, bildikleri her şeyi tüm ayrıntılarıyla öğreten, gece gündüz demeden saatlerce süren en meşakkatli ameliyatları bile birlikte bıkmadan yaparken keyif almamı sağlayan, her şeyden önce ağabeylik yapan, iyi ki tanımışım dediğim iki değerli insandan biri olan Dr. Öğr. Üyesi Hasan Murat ERGANİ'ye, diğeri ise aynı zamanda tez danışmanım olan ve tezimde maddi manevi hiçbir desteğini esirgemeyen Dr. Öğr. Üyesi Burak YAŞAR'a,

Değerli kıdemlilerim Op. Dr. Ahmet KAPLAN'a, Op. Dr. Ömercan Yağız ÖKSÜZ'e, Op. Dr. Atakan BAŞ'a, Op. Dr. Çağdaş DURU'ya, ilk kıdemlim Op. Dr. Uğur ÖNER'e, diğer çalışma arkadaşlarım olan Dr. Pınar ÖZBİLGEHAN'a, Dr. Okan ACİCBE'ye, Dr. Melih ÇAKAROĞLU'na, Dr. Özer ÖZMUT'a, Dr. Bora ÖZKALE'ye, Dr. Rabican AKKANAT'a, Dr. Arda KAVAS'a, Dr. Ahmed Şamil GÜVEL'e, Dr. Mert ŞEN'e, Dr. Ömer Faruk YIKILMAZ'a, Dr. Süleyman Can CEYLAN'a, Dr. Mehmet Ali Yıldırım'a, Dr. Tibet Kaan YOLSAL'a, Dr. Harun GÜLEÇ'e, Dr. Arda TINAZ'a, Dr. Furkan TEMİZAYAK'a, Dr. Rıza TÜRK'e, Dr. Tuğba AKGÜN'e, Dr. Furkan YILDIRIM'a ve adını sayamadığım sonradan eklenen nicesine,

Birlikte çalışırken çok mutluluk duyduğum tüm ameliyathane ve servis hemşirelerimize,

Tezin patoloji sonuçlarında büyük emekleri olan Patolog Uzm. Dr. Ayça Dilşad ÇAĞLAYAN ve ekibine,

Kendimi bildim bileli tanıdığım, beni her zaman destekleyen, her kararımda her anımda yanımda duran, hayatımı yaşanılır kılan, varlığıyla mutluluğuma mutluluk katan çok sevgili biricik eşim Dr. Endüstri Müh. Aslı SEBATLI SAĞLAM'a,

Bugünlere gelmemde emekleri ödenmeyecek olan, başarılarımı borçlu olduğum, beni yetiştiren, öğrenmeye olan merakımı çocukluğumdan beri teşvik eden, sevgili annem Vet. Hek. Emine SAĞLAM'a, sevgili babam Vet. Hek. Sinan SAĞLAM'a, biricik kardeşlerim Uzm. Dr. Ömer Eymen SAĞLAM'a, Zeynep Eda SAĞLAM'a,

Son olarak bilimin bu seviyeye gelmesini sağlayan, bugüne kadar bilime ve insanlığı katkı sağlamış olan çok değerli bilim insanlarına,

En kalpten duygularımla teşekkürü bir borç bilirim.

Dr. Murat Enes SAĞLAM

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR iv
İÇİNDEKİLER vi
TABLOLAR LİSTESİ ix
ŞEKİLLER LİSTESİ x
SİMGELER VE KISALTMALAR xii
ÖZET xiv
ABSTRACT xvi
1. GİRİŞ VE AMAÇ 1
2. GENEL BİLGİLER 3
2.1. SİNİR SİSTEMİ 3
2.1.1. Tarihçe 3
2.1.2. Sinir Sistemi Anatomisi ve Yapısı 6
2.1.3. Periferik Sinir Sistemi Anatomisi ve Yapısı 9
2.1.3.1. Epinöryum 12
2.1.3.2. Perinöryum 13
2.1.3.3. Endonöryum 14
2.1.3.4. Vasküler Destek 14
2.1.4. Periferik Sinir Sistemi Fizyolojisi 16
2.1.5. Periferik Sinir Hasarı ve Yanıt 19
2.1.6. Periferik Sinir Onarımı ve Teknikleri 24
2.2. FASYA 26
2.2.1. Fasyaların Sınıflandırılması 27
2.2.1.1. Yüzeyel fasya 27
2.2.1.2. Derin fasya 27
2.2.1.3. Visseral fasya 28

2.2.1.4. Paryetal fasya 28
2.2.2. Fasyanın Yapısı ve Fonksiyonu 28
2.2.3. Fasya Histolojisi 29
2.2.4. Cerrahi Açıdan Fasya ve Fasya Grefti 29
2.3. MARESİN 1 30
2.3.1. Maresin 1'in Sentezi 30
2.3.2. Maresin 1'in Biyolojik Etkisi 31
2.3.3. Maresin 1'in Klinik Önemi 32
3. GEREÇ VE YÖNTEM 33
3.1. GRUPLAR VE AÇIKLAMALARI 33
3.2. MARESİN 1'İN ENJEKSİYONA HAZIRLANMASI 34
3.3. CERRAHİ PROSEDÜR 36
3.4. DEĞERLENDİRME YÖNTEMLERİ 47
3.4.1. Fonksiyonel Değerlendirme 47
3.4.1.1. Yürüme testi analizi 47
3.4.1.2. Toe-spread test 49
3.4.1.3. Pin-prick test 50
3.4.2. Makroskopik Değerlendirme 51
3.4.3. Histopatolojik Değerlendirme 51
3.4.3. İstatistiksel Değerlendirme 54
4. BULGULAR 55
4.1. FONKSİYONEL DEĞERLENDİRME BULGULARI 55
4.1.1. Yürüme Testi Analizi Bulguları 55
4.1.2. Toe Spread Testi Bulguları 59
4.1.3. Pin Prick Testi Bulguları 60
4.2. MAKROSKOPİK DEĞERLENDİRME BULGULARI 61
5. TARTIŞMA 74

6. SONUÇ VE ÖNERİLER 79
7. KAYNAKLAR 80
8. ÖZGEÇMİŞ 85
9. EKLER 89

TABLOLAR LİSTESİ

Tablo 2.1: Sinir hasarı sınıflandırmaları 21
Tablo 3.1: Deney Grupları 34
Tablo 3.2: Toe-spread testi değerlendirmeleri 50
Tablo 3.3: Pin-prick testi değerlendirmeleri 51
Tablo 3.4: Petersen ve ark. sayısal derecelendirme tablosu 51
Tablo 4.1: SFI sonuçları 59
Tablo 4.2: Toe spread test sonuçları 60
Tablo 4.3: Pin prick test sonuçları 61
Tablo 4.4: Sinir yapışıklığı ve sinir ayrılabilirliği maksroskopik sonuçları 62

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 2.1: İbn-i Sina'nın sinir sistemi çizimi (16) 4
Şekil 2.2: Andreas Vesalius'un De Humani Corporis Fabrica Libri Septem eserindeki sinir sistemi çizimleri (20) 5
Şekil 2.3: Sinir sisteminin yapısı 7
Şekil 2.4: Sinir hücresinin temel yapısı 9
Şekil 2.5: Periferik sinir sistemi motor ve duyu nöronlar 10
Şekil 2.6: Siniri çevreleyen bağ dokusu 12
Şekil 2.7: Periferik sinirin beslenmesi 16
Şekil 2.8: Sinir membranında uyarının iletimi 18
Şekil 2.9: Sinir hasarı sınıflandırmaları 22
Şekil 2.10: Uç uca onarım teknikleri 26
Şekil 2.11: Maresin 1'in moleküler yapısı 31
Şekil 3.1: Maresin 1 35
Şekil 3.2: Cerrahi işaret kalemi ile insizyonun işaretlenmesi 37
Şekil 3.3: İnsizyon öncesi cerrahi alanın steril örtülerle kapatılması 38
Şekil 3.4: Disseke edilmiş sinir ve altına yerleştirilmiş mavi cerrahi fon 39
Şekil 3.5: Siyatik sinirin düz mikrocerrahi makas ile kesilmiş hali 40
Şekil 3.6: 4 adet epinöral dikişle siyatik sinir onarımı 41
Şekil 3.7: 2 adet epinöral dikişle siyatik sinir onarımı 42
Şekil 3.8: Fasya grefti alınması için planlanan insizyon 43
Şekil 3.9: Torakolomber fasyanın elde edilmesi 44
Şekil 3.10: Elde edilen 0.5x1 cm'lik fasya grefti 45
Şekil 3.11: 2 adet epinöral dikişle koaptasyon sonrası sinirin etrafına fasya greftinin sarılması 46
Şekil 3.12: Yürüme testi kağıdındaki ayak izleri (Sol taraf deney tarafı, sağ taraf kontrol tarafı) 48
Şekil 3.13: Siyatik fonksiyonel indeks hesabı ve ele alınan parametreler (84) 49
Şekil 3.14: Ayak izinde ölçülen mesafeler 49
Şekil 3.15: Maskroskopik patoloji örnekleri **a** 1. Grup **b** 2. Grup **c** 3. Grup **d** 4. Grup **e** 5. Grup 53
Şekil 4.1: 21. gün gruplara göre siyatik fonksiyonel indeks sonuçları grafiği 56

Şekil 4.2: 42. gün gruplara göre siyatik fonksiyonel indeks sonuçları grafiği 57
Şekil 4.3: 63. gün gruplara göre siyatik fonksiyonel indeks sonuçları grafiği 58
Şekil 4.4: Grup 3 sakrifikasyon sonrası makroskopik değerlendirme örneği, sinir yapışıklığı değeri 1 63
Şekil 4.5: Grup 4 sakrifikasyon sonrası makroskopik değerlendirme örneği, sinir yapışıklığı değeri 2 64
Şekil 4.6: Grup 5 sakrifikasyon sonrası makroskopik değerlendirme örneği, sinir yapışıklığı değeri 3 65
Şekil 4.7: Nöronun onarımının proksimal alanında H&E kesitinde olağan nöronal yapı, inflamasyon skoru 0 (x100) 66
Şekil 4.8: Onarım hattında yoğun lenfoplazmositer hücre, yabancı cisim reaksiyonu ve nötrofil lökosit varlığı, inflamasyon skoru 3 (x40) 67
Şekil 4.9: Onarım hattının proksimalindeki Masson trikrom boyasında nöronal yapı, fibrozis skoru 0 (x40) 68
Şekil 4.10 Onarım hattında yoğun şiddette fibrozis varlığı, fibrozis skoru 3 (x200) 69
Şekil 4.11: S-100 antikorunun proksimal sağlıklı kesitteki ekspresyonu (x100) 70
Şekil 4.12: S-100 antikorunun nöronun onarım hattındaki ekspresyonu (x40) 71
Şekil 4.13: Nörofilaman antikorunun proksimal sağlıklı kesitteki ekspresyonu (x100) 72
Şekil 4.14: Nörofilaman antikorunun nöronun onarım hattındaki ekspresyonu (x40) 73

SİMGELER VE KISALTMALAR

ark. : Arkadaşları

BDNF : Beyin-türevli Nörotrofik Faktör

cc : Santimetreküp

cm : Santimetre

CNTF : Silyer Nörotrofik Faktör

DNA : Deoksiribonükleik Asit

DHA : Dokosaheksaenoik Asit

H&E : Hematoksilen Eozin

İGF : İnsülin-benzeri Growth Faktör

İl-1 : İnterlökin-1

İTS : İntermediate Spread

kg : Kilogram

K^+ : Potasyum

MaR 1 : Maresin 1

MaR 2 : Maresin 2

mg : Miligram

mm : Milimetre

EMG : Elektromiyografi

m/sn : Metre Bölü Saniye

mm/gün : Milimetre Bölü Gün

mV : Milivolt

M.Ö. : Milattan Önce

M.S. : Milattan Sonra

Na^+ : Sodyum

ng	**:** Nanogram
NGF	**:** Nerve Growth Faktör
PL	**:** Print Length
PUFA	**:** Çoklu Doymamış Yağ Asiti
RNA	**:** Ribonükleik Asit
SFİ	**:** Siyatik Fonksiyonel İndeks
SMAS	**:** Süperfisyel Muskuloaponörotik Sistem
TGF-b	**:** Transforming Büyüme Faktörü-beta
TS	**:** Toe Spread
VEGF	**:** Vasküler Endotelyal Büyüme Faktörü
EMG	**:** Elektromiyografi
yy.	**:** Yüzyıl
µg	**:** Mikrogram
°	**:** Derece

ÖZET

Amaç: Bu çalışmada dikiş sayısı azaltılarak yapılan periferik sinir onarımlarında onarım hattı üzerine sarılmış otolog fasya greftinin ve inflamasyon gerilemesini sağlayan makrofaj mediatörü olan Maresin 1 adlı molekülün sistemik uygulamasının ratlarda periferik sinir iyileşmesi üzerine etkilerini araştırmak ve klinikte rutin olarak kullanılan yöntemle karşılaştırmak amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem: Çalışmada 40 adet, dişi, erişkin, Wistar-Albino cinsi rat kullanıldı. 40 adet rat her grupta 8'er adet rat olacak şekilde 5 gruba ayrıldı. Grup 1'de siyatik sinir kesileri 4 adet epinöral dikişle onarıldı. Grup 2'de siyatik sinir kesileri, 2 adet epinöral dikişle onarıldı. Grup 3'te siyatik sinir kesileri, 2 adet epinöral dikişle onarıldı ve 1 hafta boyunca günde 1 sefer intraperitoneal yolla 100 ng (nanogram) Maresin 1 enjekte edildi. Grup 4'te siyatik sinir kesileri 2 adet epinöral dikişle onarıldı, sinir onarımı etrafına torakolomber fasyadan alınan 0.5x1 cm fasya grefti sarıldı ve 1 hafta boyunca günde bir sefer intraperitoneal yolla 100 ng (nanogram) Maresin 1 enjekte edildi. Grup 5'te siyatik sinir kesileri 2 adet epinöral dikişle onarıldı, sinir onarımı etrafına torakolomber fasyadan alınan 0.5x1 cm fasya grefti sarıldı. Onarım sonrası 21., 42. ve 63. günlerde yürüme testi yapılarak siyatik fonksiyonel indeks hesaplandı, toe-spread test, pin-prick test ile klinik değerlendirmeler yapıldı. Sakrifikasyon zamanı makroskopik değerlendirmede Petersen ve ark. sayısal derecelendirmesi kullanıldı. Rutin patolojik boyama yöntemleriyle inflamasyon ve fibrozis bakıldı. İmmunohistokimyasal olarak nörofilaman ve S-100 antikorları boyamalarıyla değerlendirmeler yapıldı.

Bulgular: SFİ'in 21. gün sonuçlarında Grup 4 ve Grup 5 diğer gruplara göre anlamlı olarak farklı bulunmuştur ($p<0.05$). 42. gün sonuçlarında Maresin 1'in etkileri ortaya çıkmaya başlamıştır. Grup 4 en iyi sonuçlara sahiptir. 63. gün sonuçlarındaysa Grup 4 diğer grupların hepsinden anlamlı olarak farklıdır ($p<0.05$). Motor muayene bulgularındaysa Grup 4 Grup 1 ve 2'den istatistiksel olarak anlamlı derecede farklıdır ($p<0.05$). Maresin 1 sinir yapışıklığını azaltıp ayrılabilirliğini kolaylaştırmasına rağmen tek başına kullanıldığında klinik muayenelerde istatistiksel olarak anlamlı farka sahip değildir. Fasya grefti ise sinir yapışıklığını arttırıp ayrılabilirliğini zorlaştırmıştır. Klinik muayenelerde istatistiksel olarak anlamlı farka sahip değildir. Patolojik sonuçlarda inflamasyon açısından Grup 2 diğer gruplara göre istatistiksel açıdan anlamlı derecede

farklıdır ($p<0.05$). Masson trikrom boyasında Maresin 1 Grup 4'ü fibrozisten korumuştur. İmmunohistokimyasal boyalarda Grup 4 nörofilaman ve Schwann hücre sayısı ekspresyonu fazladır ($p<0.05$).

Sonuç: Periferik sinir onarımında ratlarda dikiş sayısının azaltılarak onarım yapılması rutin onarımla karşılaştırıldığında sonuçları değiştirmemektedir. Yanına tek başına eklenen Maresin 1 ile inflamasyonun azaltılması yada tek başına fasya greftinin sarılması sonuçları anlamlı derecede değiştirmemiştir. Ancak dikiş sayısı azaltılıp fasya grefti sarıldığı ve Maresin 1 enjeksiyonu yapılan deneklerde onarımın sonuçları diğer gruplara göre istatistiksel olarak farklı sonuçlanmıştır. Maliyeti düşük olan bu kombine tedavi yöntemi sinir onarımlarında kullanılması açısından kullanılabilir bir yöntemdir.

Anahtar Kelimeler: Periferik Sinir Onarımı, Mikrocerrahi, Siyatik Sinir, Fasya Grefti, Maresin 1

ABSTRACT

Aim: This study aimed to investigate the effects of autologous fascia graft wrapped over the repair line and systemic administration of Maresin 1, a macrophage mediator that provides inflammation regression, on peripheral nerve healing in rats and to compare it with the method routinely used in the clinic.

Materials and Methods: In the study, 40 female Wistar-Albino rats were used. 40 rats were divided into five groups, with eight in each group. In group 1, sciatic nerve injuries were repaired with four epineural sutures. In group 2, sciatic nerve injuries were repaired with two epineural sutures. In group 3, sciatic nerve injuries were repaired with two epineural sutures, and 100 ng (nanogram) Maresin 1 was injected intraperitoneally once a day for one week. In group 4, sciatic nerve injuries were repaired with two epineural sutures, a 0.5x1 cm fascia graft taken from thoracolumbar fascia was wrapped around the nerve repair, and 100 ng (nanogram) Maresin 1 was injected intraperitoneally once a day for one week. In group 5, sciatic nerve injuries were repaired with two epineural sutures, and a 0.5x1 cm fascia graft taken from the thoracolumbar fascia was wrapped around the nerve repair. The sciatic functional index was calculated by performing a walking test on the 21st, 42nd, and 63rd days after repair, and clinical evaluations were performed with a toe-spread test and pin-prick test. At the time of sacrification, Petersen et al. numerical grading was used for macroscopic evaluation. Routine pathological staining methods examined inflammation and fibrosis. Immunohistochemical evaluations were performed with neurofilament and S-100 antibody staining.

Results: Group 4 and Group 5 were found to be significantly different from the other groups in the 21st-day results of SFI ($p<0.05$). On the 42nd day, the effects of Maresin 1 started to emerge. Group 4 has the best results. At 63 days, Group 4 significantly differs from all other groups ($p<0.05$). In motor examination findings, Group 4 is significantly different from Groups 1 and 2 ($p<0.05$). Although Maresin 1 reduces nerve adhesion and facilitates separability, it does not have a statistically significant difference in clinical examinations when used alone. Fascia graft increased nerve adhesion and made separability difficult. It did not have a statistically significant difference in clinical examinations. Group 2 is statistically significantly different from the other groups regarding inflammation in pathological results ($p<0.05$). In Masson

trichrome staining, Maresin 1 protected Group 4 from fibrosis. In immunohistochemical stains, Group 4 had higher expression of neurofilament and Schwann cell number ($p<0.05$).

Conclusion: Reducing the number of sutures in peripheral nerve repair in rats does not change the results compared to routine repair. Reduction of inflammation with Maresin 1 added alone or wrapping the fascia graft alone did not significantly change the results. However, the repair results in the subjects whose number of sutures was reduced, the fascia graft was wrapped, and Maresin 1 injection was given were statistically different from the other groups. It has been concluded that this low-cost combined treatment method can be used in nerve repairs.

Key Words: Peripheral Nerve Repair, Microsurgery, Sciatic Nerve, Fascia Graft, Maresin 1

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Periferik sinir yaralanmaları, duyusal ve motor bozuklukların yol açtığı işlevsel kayıplara sebep olmalarının yanı sıra nöropatik ağrı ve nöroma gibi ikincil lezyonlarla sonuçlanabilen önemli bir halk sağlığı sorunudur. Klinikte karşılaşılan vakalarda özellikle ekstremitelerde bulunan periferik sinirlerin travma sonrası yaralanmaları sıktır. Yaralanmış olan periferik sinirlerin, akut dönemde mikrocerrahi olarak onarılmaları gerekmektedir. Onarım için herhangi bir altın standart yöntem olmasa da en sık olarak kesik sinir uçlarının mikrocerrahi dikişler vasıtasıyla uç uca şekilde bir araya getirildiği yöntemler uygulanır.

Vücutta yaralanma sırasında ortaya çıkan yanıta inflamatuar yanıt denir. İnflamatuar yanıt dokuya dışarıdan gelen zararlı antijenlerden ve mikroorganizmalardan korunmak, hasarlı yapının onarımını sağlamak için gerekli bir eylemdir. Aşırı inflamatuar yanıt bazen dokularda hasara yol açar. İyileşme sırasında gerekli olan inflamasyon, fazla olduğu zaman organ fonksiyonları bozulabilir. Sinir dokusunun kendine özgü özellikleri mevcuttur. Sinir dokusunda yaralanma sonrası iyileşmede, aşırı inflamasyon olmadan da kesik sinir aksonları arasında oluşan inflamasyon fibrozise yol açabilir. Sinir dokusunun içinde ve çevresinde oluşan bu fibrozis, dokudaki iyileşmeyi kötü yönde etkilemektedir. Bu özellikleri nedeniyle sinir sisteminin yaralanma sonrası verdiği iyileşme yanıtı diğer dokulardan farklı olmaktadır. Sinir dokusunun rejenerasyon yeteneği de kendi başına sınırlıdır.

Sinir onarımları, literatürde tanımlanmış olan mikrocerrahi onarım teknikleriyle gerçekleştirilmelerine rağmen sinir iyileşmeleri çoğunlukla yüz güldürücü sonuçlar vermemektedir. Aynı şekilde periferik sinir yaralanmalarının onarımında kullanılan sistemik yada lokal moleküllerin iyileşmeye olan olumlu etkileri maalesef istenilen seviyelerde değildir. Sinir büyüme faktörü gibi sinir yenilenmesini hızlandıran faktörler olsa da periferik sinirlerin eski fonksiyonlarını tamamıyla geri kazandıran, yaralanma öncesi işlevlerini görmelerini sağlayacak molekül ve onarım teknikleri araştırılmaya devam edilmektedir. Hatta bu konudaki araştırmalar daha iyi sonuçlar elde edebilmek amacıyla giderek artmaktadır.

Periferik sinir iyileşmesinde sinir onarımı sonrası çeşitli canlılardan elde edilmiş amniyotik membran, kollajen membran, biyomimetik doku iskelelerinden oluşturulmuş membranlar onarım hattı etrafına sarılarak sinir iyileşmesine olan katkıları bir çok

çalışmada değerlendirilmiştir (1, 2). Değerlendirmeler sonucunda olumlu etkilere sahip oldukları görülmüştür. Bu çalışmalarda kullanılan membranlar amniyotik membran dahil hastanın kendisinden elde edilememektedir. Diğer membranlar ise laboratuar şartlarında elde edilmiş olup maliyeti yüksek olan ürünlerdir. Otolog fasya grefti hazırlamak donör alan morbiditesi yaratmayan ucuz ve kolay bir yöntemdir. Fasya greftinin damar anastomozu sırasında conduit olarak kullanıldığı çalışma da literatürde mevcuttur (3).

Sinir onarımı sonrası bölgeye dışarıdan radyasyon uygulanması, fibrozis önleyici ilaçların sistemik ve lokal uygulanması gibi yöntemler sinir iyileşmesi sırasında gelişen fibrozisin azaltması için araştırılmıştır (4-6). İnflamasyonun gerilemesini sağlayan makrofaj mediatörü olan Maresin 1 adlı molekülün lokal uygulamasının ezilme tipi yaralanmalarda sinir iyileşmesi üzerine katkısı olduğu literatürde bulunsa da periferik sinir kesilerinde onarım sonrası sistemik etkisine dair herhangi bir çalışma bulunmamaktadır (7).

Literatürdeki verilerin değerlendirilmesi sonucu periferik sinir iyileşmesinde epinöryum benzeri bir yapısal eleman olan fasya greftinin periferik sinir onarım hattına sarılmasının ve fibrozis önleyici madde olan Maresin 1 maddesinin sistemik olarak uygulanmasının mikrocerrahi onarım sonrası periferik sinir iyileşmesinde olumlu rol oynayabilecekleri hipotezi ortaya çıkmıştır. İnflamasyon azaltmak için dikiş sayısı azaltılarak, periferik sinir onarımı sonrasında sinir üzerine sarılmış otolog fasya greftinin ve inflamasyon gerilemesini sağlayan makrofaj mediatörü olan Maresin 1 adlı molekülün sistemik uygulamasının ratlarda periferik sinir iyileşmesi üzerine etkisi nedir? Birlikte uygulandıklarında daha etkili sonuçlar mı alınmaktadır? Güncel onarım tekniklerine göre bu uygulamalar sinir iyileşmesi üzerinde daha faydalı mı olmaktadırlar? Bu araştırma sorularının yanıtlanması için bu deneysel çalışma planlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. SİNİR SİSTEMİ

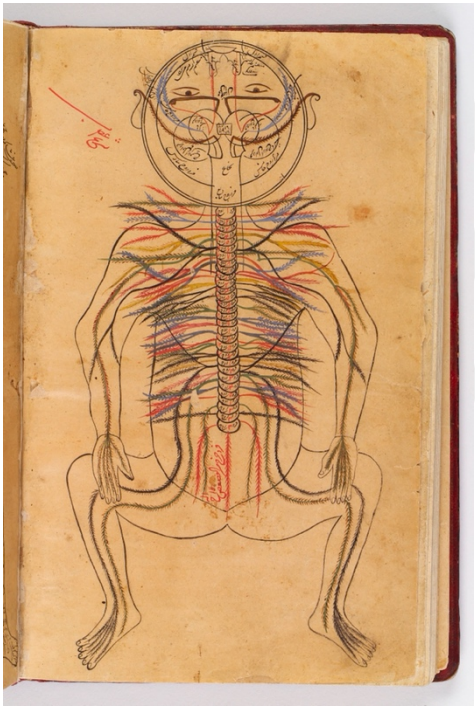
2.1.1. Tarihçe

Sinir sistemine karşı yapılan ilk cerrahi müdahaleler sinir sisteminin anatomisi ve fonksiyonu tam olarak bilinmeden yapılmıştır. Milattan önce (M.Ö.) Taş Devri sonlarında, neolitik dönemde yaşamış insanlar tarafından obsidyenden elde edilmiş keskin bir cisimle trepenasyon (delik açma) yöntemi kullanılarak kalvaryuma (kafatası) delikler açılıp muhtemel bir hematomun boşaltıldığı yada kafa içi basıncın azaltıldığı cerrahi müdahaleler görülmektedir (8). Yine M.Ö. 4000'lerde antik Mısır'da ölmüş insanların mumyalanması sırasında organların dışarıya çıkarılması gerekmekteydi. Beynin dışarıya çıkarılması işlemi günümüzde kullanılan transsfenoidal yaklaşıma benzer şekilde transnasal olarak yapılmaktaydı (9).

Sinir sistemi hakkında bahsin geçtiği ilk yazılı kaynak Edwin Smith Papirüsleri olarak adlandırılan belgelerdir (10). Travma geçirmiş 48 hastanın bulunduğu bu kaynak M.Ö. 17. yüzyılda (yy.) yazılmış olup, içerisinde 6 adet spinal travmalı hasta ve bunlara olan o dönemdeki yaklaşımlardan bahsetmektedir. M.Ö. 5. yy.da Krotonlu Alcmaion hayvan gözlerinde yaptığı çalışmayla duyu organlarının beyinle bağlantılı olduğunu, duyusal sinir sisteminin varlığını ortaya atmıştır (11). Modern tıbbın babası sayılan Hippokrat dönemindeyse, M.Ö. 4. yy.da sinir ve tendon arasında tam olarak anatomik ayrım yapılamamıştır bu iki yapıdan aponörozis olarak bahsedilmektedir. Aristotales sinirlerin kökeninin kalp olduğunu savunmuş, bu düşüncesinin kaynağının sinirlerin kalpte bulunan chorda tendinei yapılarına görsel olarak benzemesinden olduğu düşünülmektedir. M.Ö. 3. yy.da sinirlerin yapısını geriye yani medulla spinalise doğru takip ederek ayrımlarını yapan en eski anatomistlerden kabul edilen Herophilus, beynin sinir sisteminin kaynağı olduğunu göstermiş, periferik sinirleri motor ve duyu olarak da ayırmıştır. Bu sonuçlara ulaşmasında insan kadavraları üzerinde çalışma imkanının olmasının etkili olduğu düşünülmektedir (11, 12).

Deneysel fizyolojinin kurucusu, gladyatör cerrahı Bergamalı Galen milattan sonra (M.S.) 2. yy.da sinir sistemi üzerine olan çalışmalarıyla sinir sistemini ayrıntılandırmıştır.

Beynin ve kalbin iki ayrı sistem olduğunu, kalbe giden sinirlerin kesildiğinde kalbin durduğunu böylelikle beynin sinir sisteminin merkezi olduğunu göstererek Herophilus'u desteklemiştir. Boyun bölgesindeki sinirler kesildiğinde omuz ve aşağısında motor ve duyunun kaybolduğunu belirtmiştir. Kraniyal sinirleri 7 adet olarak ayırmış, rekürren laringeal siniri tanımlamıştır (13). M.S. 10. yy.da Razi tarafından 7 kraniyal sinirin numaralandırılmasına ek 31 spinal sinir çifti tanımlanmıştır (14). 11. yy.da İbn-i Sina, yazmış olduğu Kanun kitabında sinir sisteminden, periferik sinir yaralanmalarına uyguladığı cerrahi yaklaşımlardan bahsetmiştir (Şekil 2.1). Periferik sinirlerin onarımından ilkel de olsa teknik olarak bahsetmektedir (15).

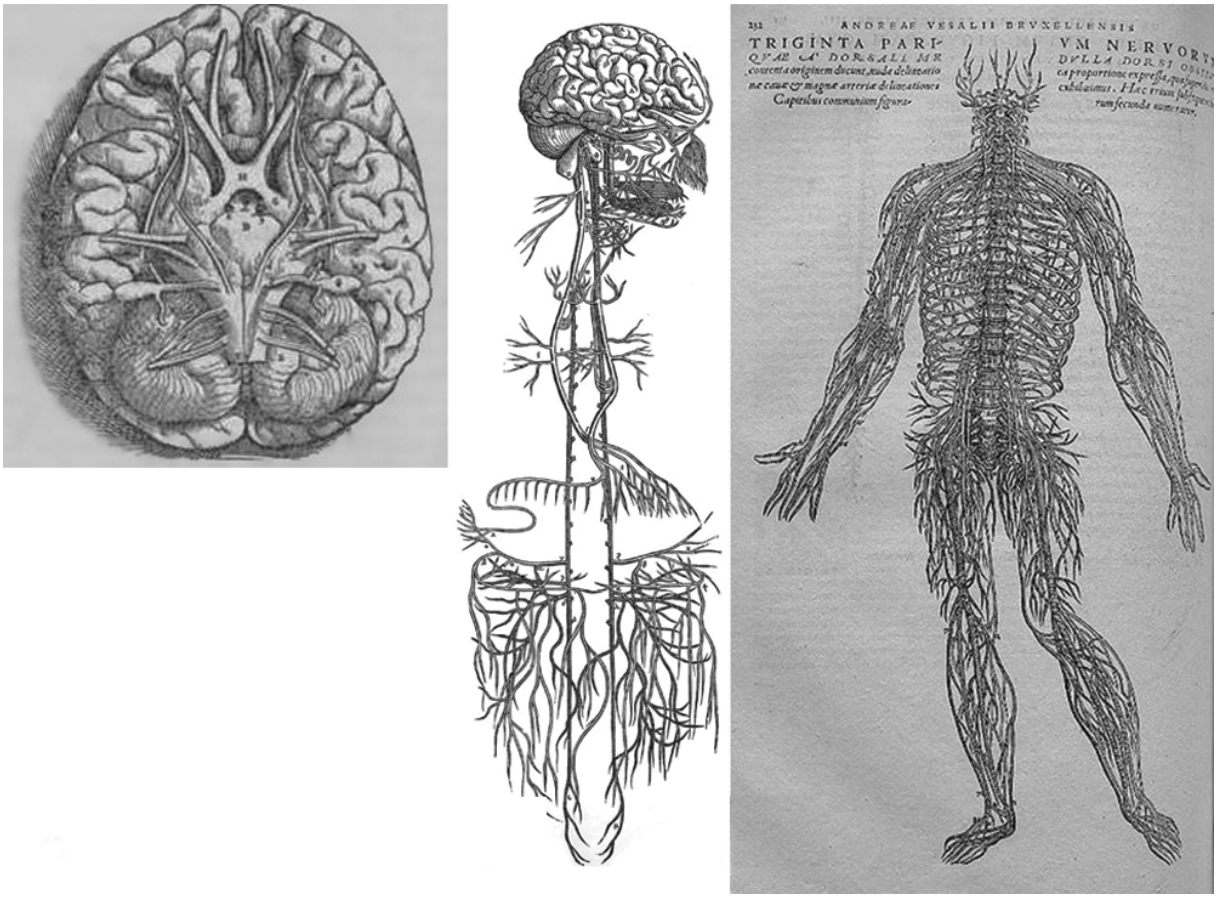


Şekil 2.1: İbn-i Sina'nın sinir sistemi çizimi (16)

Guy de Chauliac (1300-1370) sinir kesisi olan çocukların sinirlerinin iyileşme gösterebildiğini öne sürerek gösterse de Galen'den beri olan tıp inancına göre sinirlerin iyileşmeyen yapılar olduğu inancı baskın olduğu için diğer bilim insanları tarafından desteklenmemiştir (16).

1500'lere gelindiğinde anatomideki gelişmeler Rönesans'ın da etkisiyle Avrupa'da artmaktadır. Galen'den beri anatomi yazılı kaynaklarlarla aktarılmaktadır. Bu dönemdeyse anatomi resmedilerek atlaslar ortaya çıkmıştır. İnsan kadavralarıyla çalışma şansı bulan

Andreas Vesalius sinir sistemi anatomisini De Humani Corporis Fabrica Libri Septem adlı eserinde detaylı bir şekilde resmetmiştir (17) (Şekil 2.2). Sinir onarımı Gabriele Ferrara (1543-1627) tarafından İtalya'da uygulanmış günümüz modern onarıma ışık tutmuştur (18).



Şekil 2.2: Andreas Vesalius'un De Humani Corporis Fabrica Libri Septem eserindeki sinir sistemi çizimleri (19)

17. yy.da Robert Hooke ve Antony van Leeuwenhoek tarafından ilk mikroskopun geliştirilmesiyle, Antony van Leeuwenhoek tarafından sinir hücrelerinin kesitsel görüntüleri 18. yy.da mikroskop altında kaydedilmiştir (20). Sinir sisteminin anatomisi makroskopik ve mikroskopik olarak ortaya çıkarılmıştır. Bu yüzyılın sonlarında Samuel Thomas von Soemmerring kraniyal sinirlerin 12 çiftini tanımlayarak günümüz kraniyal sinir sınıflandırmasını yapmıştır. Luigi Galvani elektrik uyaranının kurbağa sinirlerini uyararak hareketin olduğunu gözlemlemesiyle sinir fizyolojisine giriş yapmıştır (21). Aynı

zamanlarda Giovanni Valentino Mattia Fabbroni sinir iletiminin hem fiziksel hem de kimyasal olaylarla meydana geldiğini önermiştir.

19. yy.da Charles Bell spinal kord dorsal ve ventral köklerinin fonksiyonel farklarından bahsetmiş. Kraniyal sinirlerden yüz sinirinin ipsilateral olarak felcini tanımlamıştır. Mikroskopik keşifler bu çağda yoğunlaşarak Gabriel Gustav Valentin sinir hücresi çekirdek ve çekirdekçiğini göstermiş. Robert Remak miyelinli ve miyelinsiz olarak sinir hücrelerinin farklı olduğunu, Theordor Schwann ise periferik sinir sistemindeki miyelin oluşturan hücreleri keşfetmiştir. Bu yüzyılın sonunda fizyolojik çalışmalar mikroskobik çalışmalarla birlikte daha da anlam kazanmıştır. Nöron ve destekleyici hücreler ayrımı yapılmıştır. Rudolph Virchow neuroglia olarak bu hücreleri isimlendirmiştir. Julius Bernstein sinir uyarılarının negatif dalgalarıyla, aksiyon potansiyeli oluşum fazlarını açıklamış. Wilhelm Friedrich Kuhne sinir kas bileşkesinde sonlanan motor sinirleri ispat etmiştir. Sinaps kavramı Charles Scott Sherrington tarafından ortaya atılmıştır. Median sinir kesisi olan bir hasta 1847'de Paget tarafından primer onarılmış ve fonksiyonel geri dönüşü incelenmiştir. 1850'de August Waller kurbağa kraniyal sinirlerinde yaptığı çalışmalarda hasar sonrası sinirin distalinde ortaya çıkan değişikliklere Wallerian dejenerasyon olarak isim vermiştir, günümüzde de bu isimle sinir biliminde yer almaktadır (22).

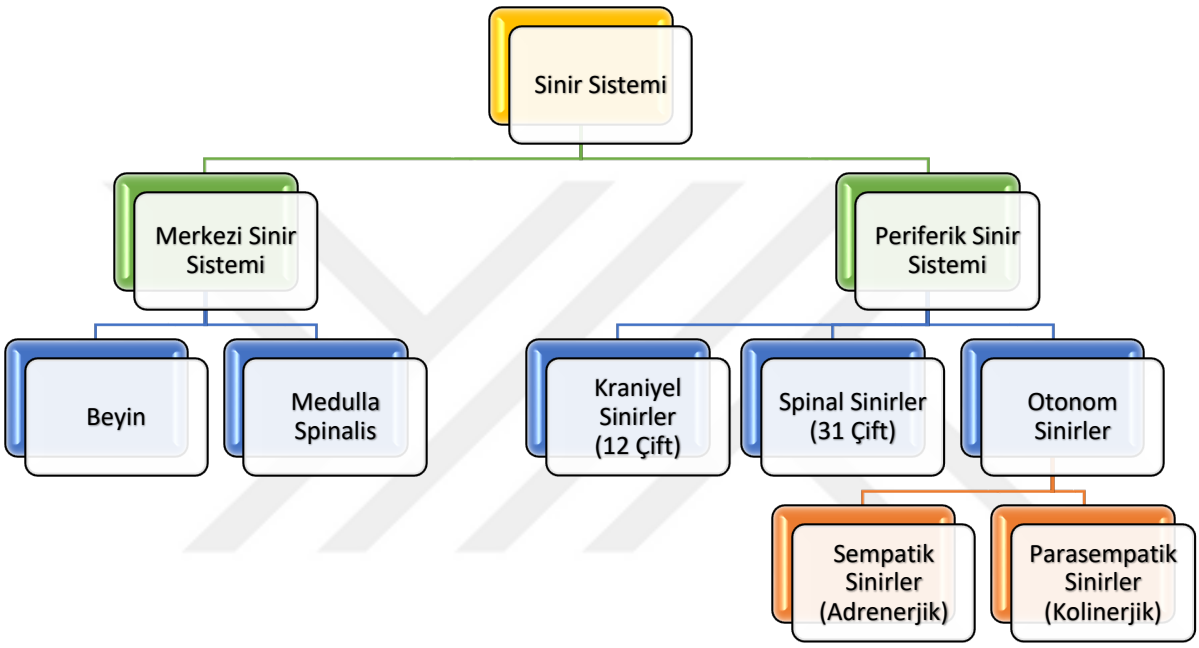
Modern sinir bilimindeki kabul edilen prensiplerin çoğu 20. yy.da keşfedilmiştir. Sinir hücresinin elektron mikroskobik görüntüleri elde edilmiştir. Sinir hücresinin içeriği ve membranlarının fonksiyonel yapısı aydınlatılmış, nörotransmitterler üzerine çalışmalar gerçekleştirilmiş, iyon kanallarının fonksiyonları anlaşılmıştır. Bu çalışmalar sayesinde birçok bilim insanı Nobel Tıp Ödülü kazanmıştır. Seddon ve Sunderland tarafından sinir hasarının mikroskobik düzeydeki hasar seviyeleri sınıflandırılmıştır (23, 24). Tüm bu bilgiler periferik sinir cerrahisindeki günümüz gelişmelerine ön ayak olmuştur.

2.1.2. Sinir Sistemi Anatomisi ve Yapısı

Sinir sistemi, merkezi sinir sitemi ve periferik sinir sistemi olarak iki temel kısımdan oluşur. Bu sistemler koordine bir şekilde çalışarak dış dünya ile vücudumuzun bağlantısının sağlanmasından ve vücudumuz içerisinde gerçekleşen olayların uyum içerisinde devam etmesinden sorumludur (25).

Dışarıdan gelen uyarıların çeşitli resptörler aracılığıyla alınması periferik sinir sistemi ile olur. Uyarıların vücut tarafından alınması olayına duyu denmektedir. Alınan

duyular merkeze sinir iletimi vasıtasıyla iletilir. Merkez tarafından alınan duyular ilgili bölgede değerlendirilir. Diğer bölgelerle koordine bir şekilde yanıt oluşturulur. Yanıt cevabının da iletilmesi sinir iletimi vasıtasıyla olur. İletilmiş olan yanıt son organda bir olayın ortaya çıkmasını sağlar. Ortaya çıkan bu olaya da hareket denir. Bunlar dışında sinir siteminde bir çok merkez de bilinç dışı olarak, istemsiz şekilde, vücudumuzun hayati fonksiyonlarının devam etmesi için çalışır (Şekil 2.3).



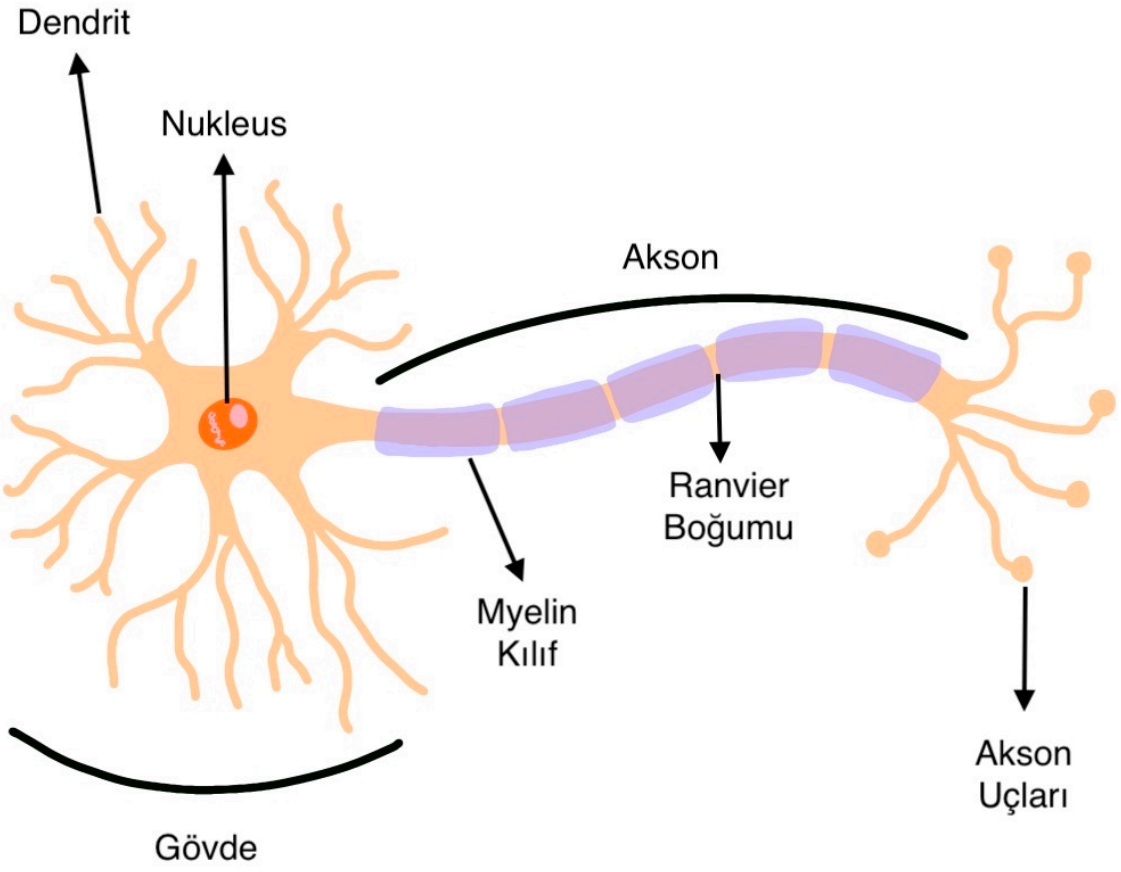
Şekil 2.3: Sinir sisteminin yapısı

Beyin, vücudun baş bölgesinde calvarium (kafa kemikleri) tarafından korunur. Beyin-omurilik sıvısı içerisinde adeta yüzmektedir. Beyin, dışarıdan içeriye doğru dura mater, arachnoid mater ve pia mater isimli üç zar tabaksı ile sarılı bulunmaktadır. Medulla spinalis ise foramen magnum adı verilen kafatası altındaki delikten çıkar. Kemik yapıdaki vertebral kolon içerisinde servikal (boyun) bölgeden sakral (kuyruk sokumu) bölgeye kadar ilerlemektedir. Merkezi sinir sitemi düşünme, hafıza, öğrenme ve emosyonel fonksiyonların düzenlendiği, içeriden ve dışarıdan alınan uyarılara cevap veren sistemdir. Periferik sinirler, medulla spinalis ve beyin ile bağlantılı olarak vücudun en uç noktalarına kadar uzanır (26).

Sinir sisteminin en temel yapı taşı nöron hücreleridir. Bu özelleşmiş hücreler bilgileri aksiyon potansiyelleri aracılığı ile hücrenin bir bölümünden diğer bölümüne iletir.

Nörotransmitter adı verilen kimyasal maddeler aracılığı ile de bu bilgiler başka hücrelere iletilir.

Nöronların gövdelerine soma ismi verilir. Stoplazma, çekirdek ve çeşitli organeller bu bölümde bulunarak hücre işlevleri buradan yönetilir. Hücre gövdesinden dışarıya doğru dendrit adı verilen çok sayıda uzantı çıkar. Bu uzantılar reseptör görevleri aracılığıyla başka sinirlerden gelen uyarıları hücre gövdesine iletmekle görevlidirler. Hücre gövdesinde oluşmuş olan uyarıları ve sentezlenmiş maddeleri diğer nöronlara veya efektör (etki edici) organlara (örneğin kas, bez) taşıyan ince uzun uzantılara akson adı verilir (Şekil 2.4). Bir sinir hücresinin sadece bir aksonu bulunur. Aksonlar daha küçük dallara ayrılabilir, bunlar da diğer sinir hücrelerinde, kaslarda veya organlarda sonlanabilir. Aksonların boyu çok değişkendir. Birkaç milimetreden bir metreye kadar farklı boyutlarda olabilirler. Bazı aksonların çevresi miyelin kılıf adı verilen kılıflarla kaplıdır. Miyelin kılıflar bu aksonların çevrelerini parça parça katlar halinde saran lipitten zengin yapılardır. Parça parça sarmaları sayesinde Ranvier boğumları adı verilen boğumlar oluşur. Miyelin kılıflar aksonları çevre dokudan yalıtarak iletilerin bu boğumlardan saltatuar (sıçrayıcı) tarzda iletilmelerini sağlar. Miyelinsiz sinirlerde ileti hızı 0,25 metre bölü saniye (m/sn) iken miyelinli kılıflardaysa 100 m/sn hızlarında olabilir (27).



Şekil 2.4: Sinir hücresinin temel yapısı

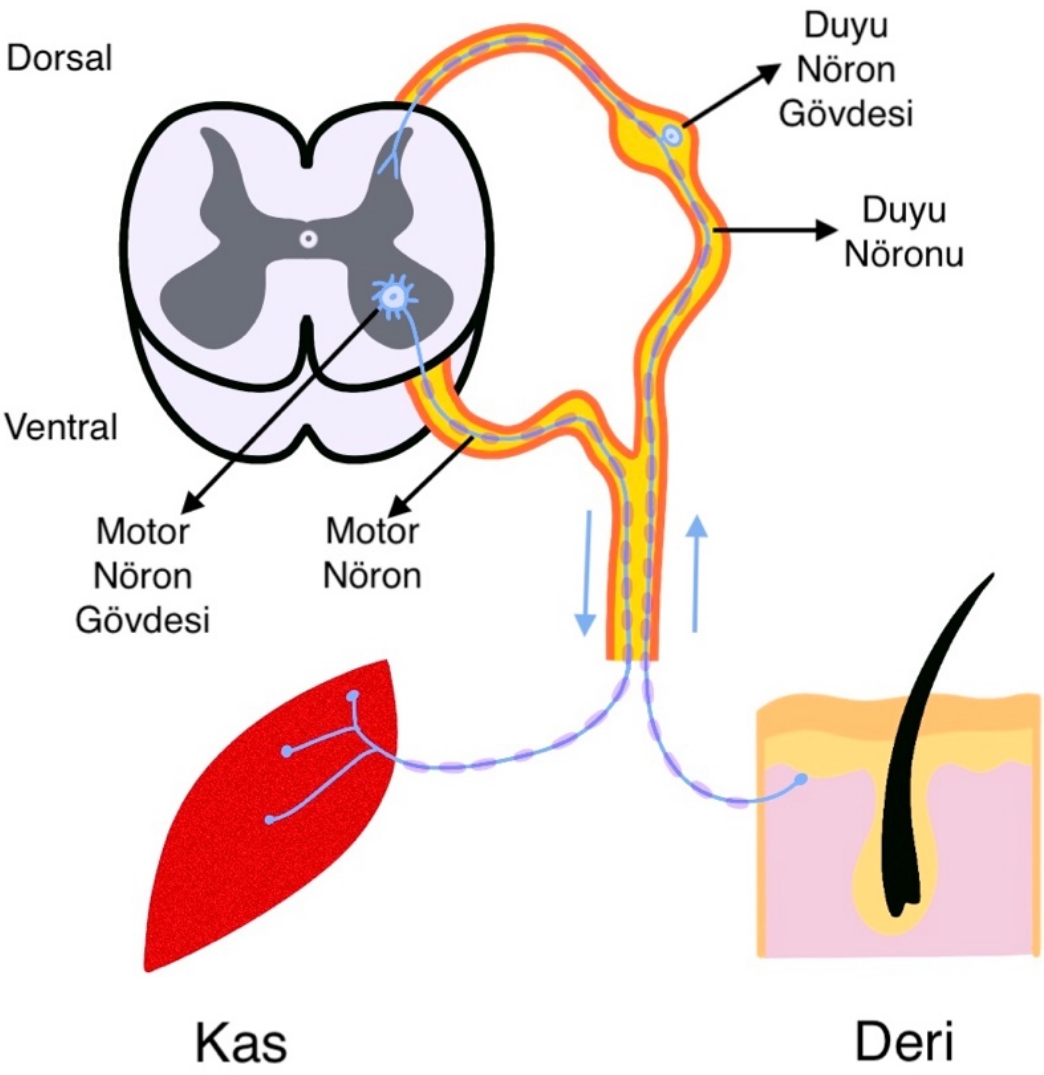
2.1.3. Periferik Sinir Sistemi Anatomisi ve Yapısı

Periferik sinirler yaptıkları işlere göre somatik (motor ve duyu) ve otonomik (sempatik ve parasempatik) lifler içerir (28).

Motor nöronlar, medulla spinalisin ön boynuzunda bulunur. Somatik yanıt götüren (efferent) sistemin ikinci nöronlarıdır. Motor nöronların aksonları periferik sinirler içerisinde seyreder. Son organları olan çizgili kas hücrelerine ulaşarak sonlanır.

Duyusal nöronlar, hücre gövdeleri medulla spinalisin arka kök ganglionlarında bulunan bipolar nöron hücreleridir. Distaldeki reseptörler vasıtasıyla aldıkları uyarıları proksimalde omurilik gri maddesi içerisinde yer alan ilgili laminalara taşır (Şekil 2.5).

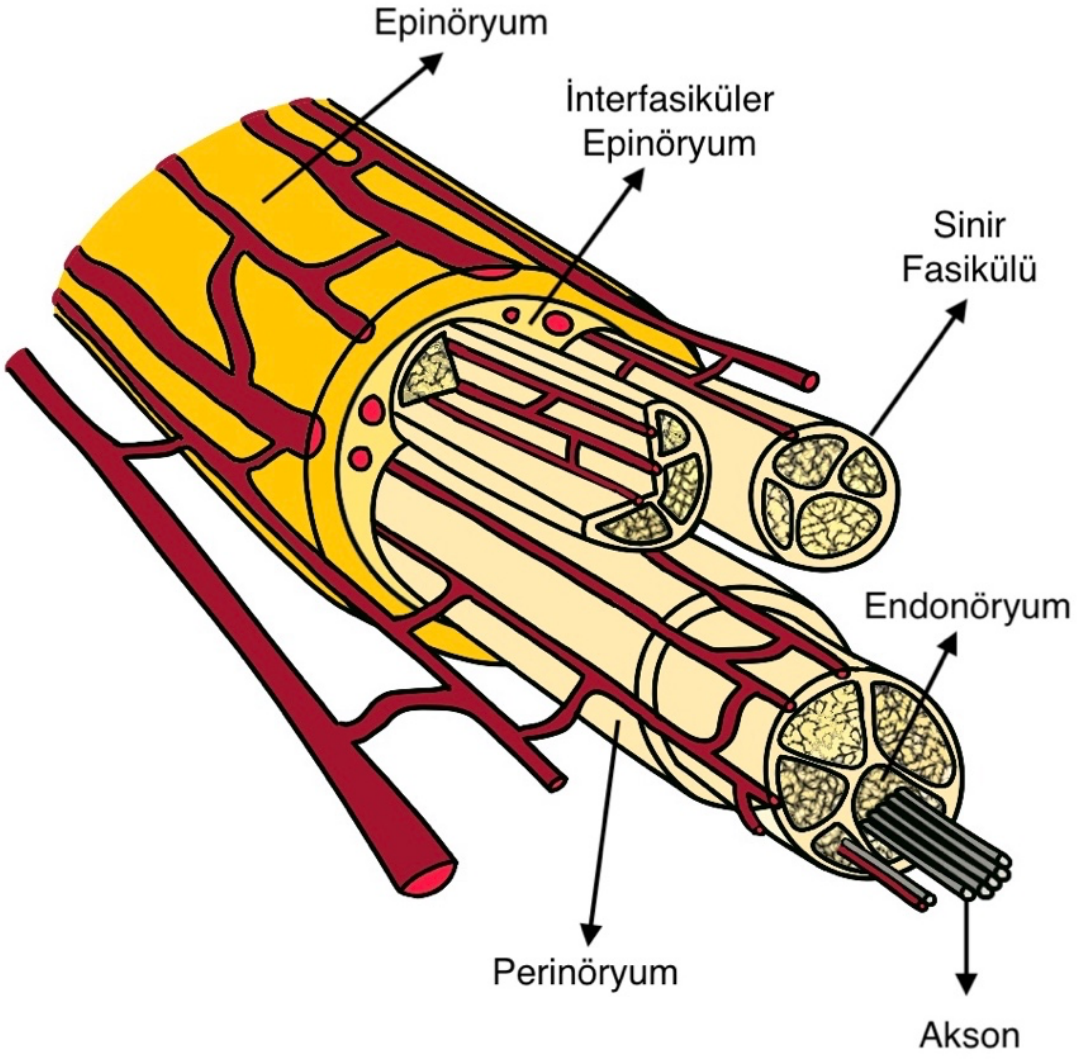
Sempatik sistem götürücü (efferent) sinirleri merkezi sinir sisteminde ilgili bölgelerden çıkar, paravertebral veya prevertebral ganglionlarda sinaps yapar. Sonrasında son organlarına giderek sonlanırlar. Parasempatik sistem götürücü (efferent) sinirleri merkezi sinir sisteminde ilgili bölgelerden çıkarlar. Sempatik sistem götürücü sinirlerinden farklı olarak son organlarına gelmeden hemen öncesinde yerleşmiş ganglionlarında sinaps yaparak son organlarına ulaşırlar (29).



Şekil 2.5: Periferik sinir sistemi motor ve duyu nöronlar

Periferik sinirler embriyolojik köken olarak üç germ yaprağından biri olan ektoderm tabakasından gelişir (30). Fetal yaşamın 3. haftasında nöral krest hücreleri, nöroektodermi oluşturur. Nöroektoderm ise oluştuktan sonra mezodermin içine doğru göç eder. Nöron dışındaki diğer sinir sistemi elemanları olan Schwann hücrelerine, ganglionlara ve diğer nöroblastik hücrelere değişim başlar. Spinal kordun gelişimi başladıktan sonra, burada kökeni bulunan motor nöron aksonları üç germ yaprağının bir diğeri olan mezoderm tabakasının oluşturduğu kas hücrelerine doğru dağılmaya başlar. Dorsal kökte yer alan duyu nöronlarının aksonları da çevre dokulara doğru dağılmaya başlar. Gebeliğin 4. ayında bu periferik sinir nöronlarının aksonları, Schwann hücrelerinin oluşturdukları miyelin kılıf tarafından sarılır. Motor nöronların miyelin kılıflar ile kaplanması olayı ise doğum sonrasında da devam edebilen bir süreçtir.

Sinirlerin etrafı bağ doku tabakası ile çevrelidir. Bu bağ dokusu sinirlerin bulunduğu yere ve sinirin yapısına göre farklı oranlarda siniri çevreler. Periferik sinir siteminde bulunan sinirler, üç sıra boyunca ayrı katmanlar olacak şekilde destek bağ dokusu ile çevrilidir. Sinir lifleri, en dıştan en içe doğru doğru epinöryum, perinöryum ve endonöryum isimli destek bağ dokusu ile çevrelenir (31) (Şekil 2.6).



Şekil 2.6: Siniri çevreleyen bağ dokusu

2.1.3.1. Epinöryum

Siniri en dıştan saran epinöryum kollajenöz bir bağ dokudur ve siniri gevşekçe sarar. İnterfasiküler epinöryum sinir lifinin içlerine uzanarak fasiküllerin çevresinde bulunurken, dış tarafta bulunan epinöryum ise sinir lifinin en dış tarafını çevreler. Gevşek areolar yapı sayesinde sinirin dış tarafındaki damarları da sarar (32). İnterfasiküler epinöryum sinir fasiküllerini dışarıdan gelen basınçtan korur, aynı zamanda fasiküllerin birbirleri üzerinde kaymalarını sağlayarak harekete izin verir. Dış taraftaki epinöryum fasikülleri çevrelemenin yanında fasiküllerin lateral ve longitudinal hareketlerine izin verir. Epinöryum tabakalarının

ikisi de longitudinal stres karşısında gerilimi absorbe ederek fasiküllerin düzleşmeden yapılarını korumalarını sağlar (33).

Sinir etrafında epinöryumun kapladığı alanın sinire oranı kişiden kişiye ve sinirden sinire faklılık gösterir. Bu oran %25 ile %75 arasında değişmektedir (34). Hareketin çok olduğu bölgelerde fazla desteğe ihtiyaç duyulacağından dolayı oran daha yüksek olur. Epinöryumun bağ dokusu içeriği; tip I ve III kollajen, fibroblast hücreleri ve değişken oranda yağ hücreleridir. Epinöryumda yerleşmiş olan fibroblastlar yaralanma sonrası şiddetli bir cevap ortaya çıkarırlar. Kronik inflamasyona maruz kalan sinirlerde epinöryumun kalınlığı giderek artar, bu kalınlık 3 milimetre'ye (mm) kadar artabilir. Sinir kesisi sonrasında oluşan skarın sebebi bu bölgedeki fibroblast hücrelerinin travma sonrası hızla çoğalmasıdır (35).

2.1.3.2. Perinöryum

Fasiküller, sıkı yapıda mekanik açıdan sağlam lameller tabaka yapısına sahip perinöryum adı verilen bağ dokusu ile sarılmıştır. Perinöryum tabakası her bir fasikülü tek tek çevreler. Birbirine sıkı bağlantılarla bağlanırlar. Bazal membranlarının rahatlıkla seçilebilir olduğu ve on adet hücreye kadar olabilen yassı şekilli hücre tabakalarından oluşur (36). Longitudinal ve oblik şekilde dizilmiş kollajen lifleri tabakaların arasını doldurur (37).

Perinöryum, kan-beyin bariyeri gibi davranarak diffüzyonu sınırlar. Enfeksiyon gibi durumlarda mikrobiyal ajanların endonöryuma geçişini engeller. İntrafasiküler basıncı pozitif yönde tutar. Bu sayede nöron içi iyonik çevre kontrol edilir (38). Epitel hücrelerine benzeyen poligonik şekildeki hücreler perinöryumun iç tabakasında yer alır. Dış taraftaysa epinöryum ile iç içe geçmiş olan fibröz bağ dokusundan zengin yapısal elemanlar bulunur. Bu ayrım mikrocerrahi onarım sırasında fasikül perinöryumlarına zarar verilmeden dikiş materyalinin yerleştirilmesini sağladığı için önem arz eder. Perinöryumun iç tarafında bulunan poligonik hücrelerde pinositotik veziküller ile mikrofilament paketleri bulunur. Pinositik veziküller fosforile edici enzimlerden zengin içeriğe sahiptir. Bu da perinöryum tabakasının metabolik diffüzyonda aktif bir bariyer görevi olduğunu gösterir.

Epinöryum kaybı olduğunda tolere edilebilme ihtimali varken, perinöryumda oluşan kayıp sinirin yapmış olduğu fonksiyonu durdurur. Perinöryum yapısı sayesinde mekanik açıdan longitudinal yönde oluşan strese esas direnci oluşturur. Perinöryumda bir hasar yoksa, intakt olduğu sürece, uzamaya zorlanmış sinir yapısının elastikiyet özelliği

devam eder (39). Perinöryum içerisinde Schwann hücresi ile çevrili aksonlar ve onların da üstünü saran bağ dokusu tabakası endonöryum yer alır.

2.1.3.3. Endonöryum

Periferik sinirin yapısında bağ dokusu olarak en iç kısımda aksonları çevreleyen endonöryum tabakası bulunur. Endonöryum, mukopolisakkarit yapıdaki temel madde içerisinde yer alan kollajen ve retiküler liflerden oluşur. Elastin içermediği gibi fibroblast hücreleri de az miktarda bulunur. Perinöryum tabakasından farklı olarak daha gevşek, yumuşak ve sıkı olmayan bağ dokudan zengindir. Hareket sırasında sinirin kayabileceği ortamı sağlayarak uygun ekskürsiyonun oluşmasına yardımcı olur.

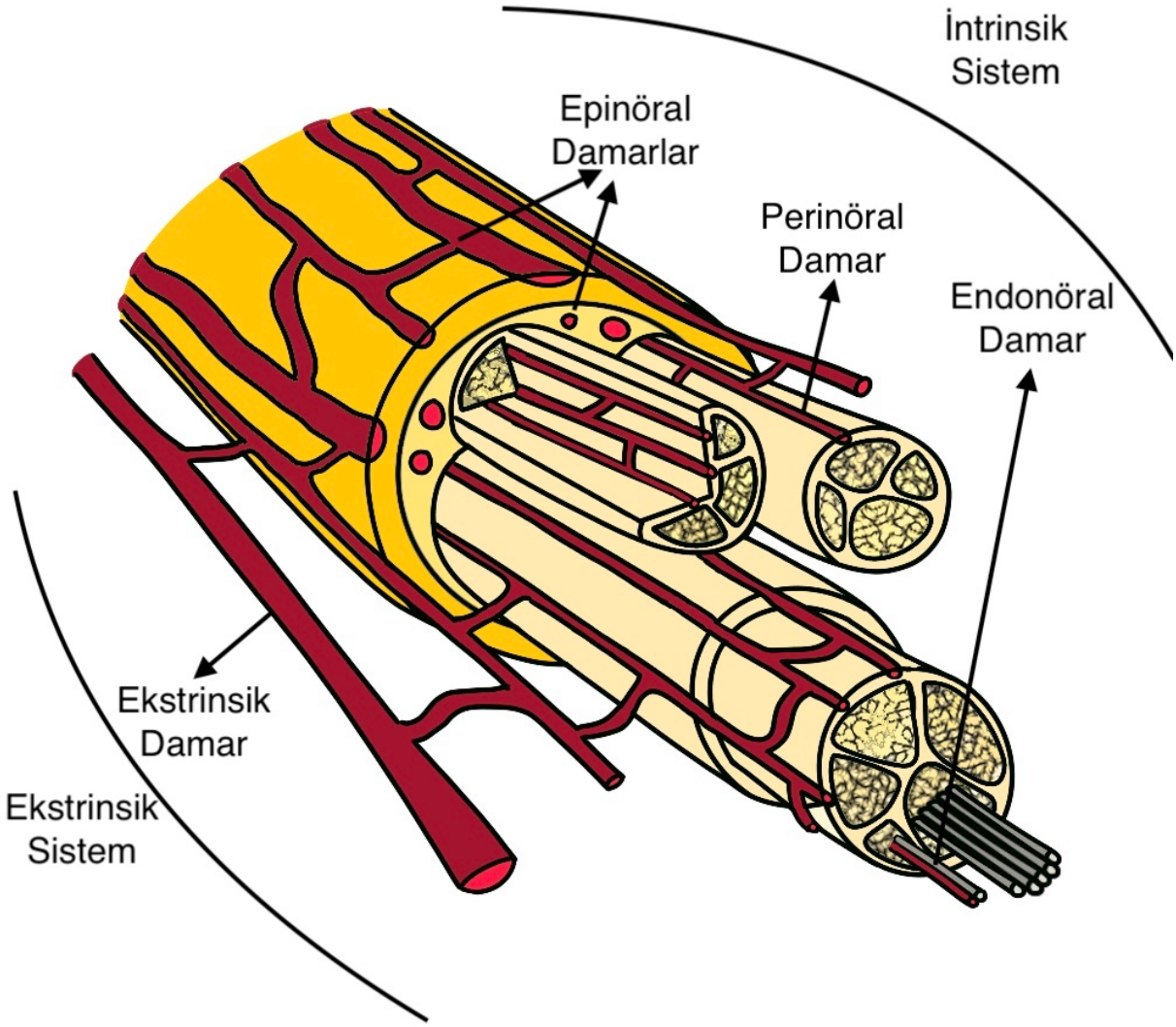
Endonöryum da bulunan fibröz yapılı bileşenler ve hücresel içerikler, basıncın epinöral sıvıdan daha fazla olduğu endonöral sıvı içerisinde yüzmektedir. Basıncın fazla olmasının esas sebebinin endonöryum tabakasının toksik maddelerle olan temasının engellenmesi olduğu düşünülmektedir. Endonöral içerik genel olarak Schwann hücreleri ve endotelyal hücreler tarafından yapılır. Endonöryum tabakası ayrıca Schwann hücrelerinin yapmış olduğu tüp yapısını (endonöral tüp) oluşturup miyelinize olmuş akson ve aksonla ilişkili Schwann hücresini sarar. Schwann hücresinin bazal membranı tüp yapının iç tarafının kaplanmasını sağlar. Geniş çaplı miyelinize aksonlarda endonöryum tabakası çift tabakadan oluşur. Dış tarafta bulunan tabakada longitudinal düzlemde dizilmiş kollajen varken; iç taraftaki tabakada herhangi bir düzlemde yerleşmiş, karbonhidrat açısından zengin içeriğe sahip retikulin tabakası bulunur (36). Küçük çaplı miyelinli aksonlarda ise bahsedilen bu iç taraftaki tabaka bulunmaz. Endonöryumun içerdiği kollajen yapı, longitudinal düzlemdeki kuvvetlere karşı direnç sağlarken Schwann hücrelerinin miyelinize ettikleri akson yapısıyla kompleks bir homeostatik ilişki içinde olmalarını sağlar.

2.1.3.4. Vasküler Destek

Periferik sinirlerde enerji ihtiyacı çok olduğundan ihtiyaçların sağlanması için damar yapısı da zengin olarak bulunur (40). Perferik sinir vaskülarizasyonun yapısı, ekstrinsik dolaşım ve intrinsik dolaşım olmak üzere ikiye ayrılır. Epinöryum, perinöryum ve endonöryum yapısının içinde bulunan vasküler pleksusa intrinsik sistem adı verilir. Sinirin dışında bulunan gevşek bağ doku içinde seyreden vasküler yapıya ekstrinsik sistem adı verilir. Bu sisteme aynı zamanda vasa nervorum adı da verilir. Kasları ve kemikleri besleyen perforan ve periosteal damarlar da sinirlerin beslenmesine, ekstrinsik sistemle kurdukları bağlar sayesinde katkıda bulunurlar (Şekil 2.7).

Ekstrinsik sistem, mezonöryum adı verilen gözeli gevşek yumuşak dokuda ilerlerken sinire besleyici dallar verir. Besleyici damarlar sinir içindeki intrinsik vasküler pleksus ile anostomozlar yapar. Böylelikle intrensik ve ekstrinsik sistem çeşitli yerlerde birbirlerine bağlanmış olur. Daha da yakından incelenecek olursa segmental damarlar, epinöryumda bulunan longitudinal seyirli damar pleksusuna katılır. Bu pleksus seyrine devam ederken perinöryum içine girerek ikinci bir pleksus yapısı oluşturur. Perinöryumda bulunan damarlar uzun bir longitudinal rota seyrederek sonrasında endonöryuma yolculuk ederler (41). Böyle bir seyrin olması, endonöral basıncın arttığı durumlarda damarda oklüzyon riskinin olmasına neden olur. Perinöryumdaki vasküler dolaşım sempatik innervasyonla regüle edilirken, endonöral dolaşımın regülasyonu lokal perfüzyon basıncı ile olur. Endonöral vasküler yapı içerisinde arteriyol, kapiller ve venül bulunurken, lenfatik yapı bulunmaz. Bazı başka kanalların lenfatik kanal benzeri görevleri olduğu düşünülmektedir. Vasküler ağ fasikül boyunca devamlılık gösterir. Yaralanmaya yanıt olarak akım yön değiştirebilir.

Periferik sinirin yapısındaki vasküler sistem sıklıkla longitudinal uzanım gösterse de sinüzoidal yapıda olan vasküler yapılar da mevcuttur. Böylece gerilimin arttığı durumlara karşı dayanıklılık sağlanır. Longitudinal vasküler pleksusun aralarında bağlantılar yapması sayesinde mobilizasyon sonrası sinirin vasküler beslenmesi sürdürebilir. Yaralı sinirin mobilizasyonunun, sinir rejenerasyonuna ne yönde katkı sağladığı netlik kazanamamıştır. Maymun tibial siniri üzerinde yapılmış olan bir çalışmada sinir mobilizasyonunun, rejenerasyonu bozmadığı bulunmuştur (42). Maymun median sinirinin mobilize edildiği başka bir çalışmadaysa, sonuç olarak rejenerasyon olumsuz yönde etkilenmiştir (43).



Şekil 2.7: Periferik sinirin beslenmesi

2.1.4. Periferik Sinir Sistemi Fizyolojisi

Nöronlar işlev olarak salgı yapan hücrelerdendir (44). Diğer salgı hücrelerinin aksine, salgı yapan bölüm çekirdeğin ve organellerin bulunduğu hücre gövdesinden uzanarak seyreden aksonun son bölgesidir. Organeller gövde bölümünde bulunduğu için protein sentezi genellikle burada gerçekleşir. Üretilmiş olan proteinler aksonun sonuna aksoplazmik akım vasıtasıyla taşınır. Bu özellikleri sayesinde hücre gövdesi, aksonun

işlevsel görevlerinin yapılmasını sağlar. Aksonda yaralanmaya bağlı bütünlük kaybolursa aksonun distal kısmında dejenerasyon gelişir.

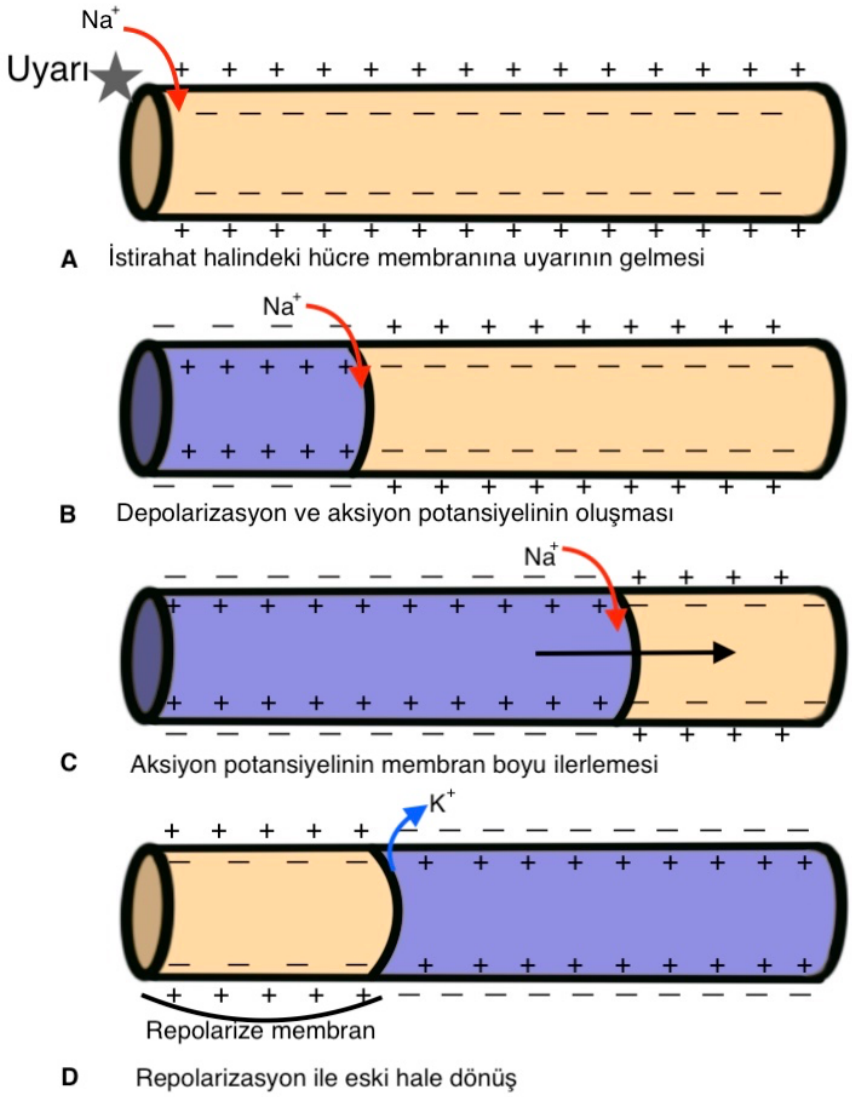
Ortograd yolla taşınım gövdeden aksona doğru olur ve aksonun boyunca uzanmış olan mikrotübüllerde gerçekleşir. Taşınımın gerçekleşebilmesi için dinein ve kinezin adlı proteine ihtiyaç vardır. Bu taşınımın iki farklı hızda olur; hızlı olan 400 milimetre bölü gün (mm/gün) hızında ve yavaş olan 0,5-10 mm/gün hızında gerçekleşir. Retrograd taşınım aksondan gövdeye doğru olur ve mikrotübüllerde 200 mm/gün hızında gerçekleşir. Sinaptik veziküllerin tekrar tekrar kullanılma özellikleri vardır fakat bazıları gövdeye geri taşınarak lizozomlara girer. Daha sonrasında yapıtaşları yeni vezikül yapımında kullanılır.

Elekriksel, kimyasal ve mekanik gibi çeşitli uyarılar sinir hücrelerini uyarabilir. Nöronlarda istirahat membran potansiyeli -70 milivolt (mV) değerindedir. Bu değer potasyum (K^+) iyonu için denge potansiyeline yakın bir değerdir. Membran istirahat halindeyken sodyum (Na^+) kanalı sayısına göre çok fazla sayıda K^+ kanalı bulunduğu için membranın K^+ iyonun olana geçirgenliği daha fazladır. Aksiyon potansiyeli oluştuğu esnada Na^+ iyonu sinir hücresine girerken ve K^+ iyonu ise hücreden dışarıya çıkar. Ancak bu harekette yer alan iyonların sayısı çok az miktardadır. Örnek vermek gerekirse membran potansiyelinin +30 mV değerinden aksiyon potansiyelinin en tepesi olan -70 mV değerine getirebilmek için K^+ iyonlarının sadece 100.000'de 1'inin zardan geçtiği bulunmuştur. Uzun süren, yineleyici tarzda olan uyarılar ancak iyon konsantrasyonlarını belirgin olarak değiştirebilir.

İstirahat anında sinir membranının dış tarafı pozitif iyonların çokluğunda ve iç tarafıysa negatif iyonların çokluğunda olacak şekilde kutuplaşmıştır. Aksiyon potansiyeli oluştuğu zaman kutuplaşma ortadan kalkar, kısa bir zaman sonra da tam tersi yönde kutuplaşma gerçekleşir. Aksiyon potansiyelinin öncesinde ve sonrasındaki membran bölgesinde yer alan pozitif iyonlar, aksiyon potansiyelinin oluşturduğu negatif yük bölgesine doğru akar. Bu akım, pozitif iyonları uzaklaştırır. Aksiyon potansiyelinin öncesindeki membranın kutuplaşmasını azaltmış olur. İyonlar arasında sağlanan elektriksel aktivite (depolarizasyonlar) lokal bir yanıt oluşmasına neden olur. Eşik değere erişildiğinde ilerleyen bir yanıt oluşur, membrandaki depolarizasyon ilerler.

Miyelinli nöronların başlangıcında ve ranvier boğumlarında Voltaj-kapılı Na^+ kanalları yoğun olarak bulunur. Çoğu miyelinli nöronda repolarizasyondan sorumlu K^+ kanalları, Na^+ kanallarının yakınında bulunarak eşlik eder. Miyelinli aksonlarda gerçekleşen ileti, döngüsel bir şekilde gerçekleşir. Miyelinin güçlü bir yalıtkan olması

sebebiyle, buradan geçen akım ihmal edilebilecek kadar azdır. Depolarizasyon, aksiyon potansiyelini akımın bulunduğu Ranvier boğumdan sonraki boğumda tetiklenme seviyesinin üzerine taşıdığı zaman, akım bir Ranvier boğumundan sonrakine taşınır. Depolarizasyon boğumdan boğuma sıçrayıcı tarzda taşınmış olur ve buna saltatuar taşınma denir. Miyelinli aksonlar bu şekilde miyelinsiz aksonlara göre kat ve kat hızlı taşıma sağlar (45) (Şekil 2.8).



Şekil 2.8: Sinir membranında uyarının iletimi

2.1.5. Periferik Sinir Hasarı ve Yanıt

Periferik sinirler mekanik, kimyasal, termal gibi birçok nedenlerle yaralanabilir. Yaralanmanın en sık etiyolojisi travmadır. Bu travmalar kesici delici alet, ateşli silah yada trafik kazası nedeniyle olabilir. Tuzak nöropatiler (karpal tünel sendromu, kübital tünel sendromu gibi) uzun süreli baskıyla sinirlerde harabiyete neden olan, ikinci en sık nedenlerdir. Sinir hücresi içerisine yapılan enjeksiyonlar da sinirleri hasarlayabilir. Bunların dışında yanık, elektik çarpması, metabolik hastalıkların komplikasyonları, toksik sebepler, enfeksiyonlar, tümörler, radyasyon gibi nedenler de sinir hasarı etyolojisinde rol oynar.

Bu etkenler sinirde farklı derecede hasar yaratabilir. Dereceye göre tedavi modalitesi değişir. Travmanın yaratmış olduğu hasarı tanımlayıp tedavi şeklinin seçileceği iki tip sınıflama yapılmıştır. Günümüzde de hala kabul görülen bu sınıflandırmalardan ilki 1943 yılında Seddon tarafından yapılmıştır (46). Bu sınıflandırmada hasar nöropraksi, aksonotmezis ve nörotmezis olmak üzere üç gruba ayrılmıştır.

Nöropraksi: Sadece miyelinin hasarlandığı lokal bir yaralanmadır. Etiyolojisi genellikle sinire olan basıdır. Buradaki önemli nokta akson bütünlüğü devam etmektedir. Distal taraftaki sinir bölümünde Wallerian denenerasyon gelişmez (47). Cerrahi müdahale gerektirmeden ortalama olarak birkaç ay içerisinde tam geri dönüş gerçekleşir. İlk olarak motor faaliyetler etkilenirken sonrasında propriosepsiyon, dokunma, sıcaklık, ağrı gibi duyular ve en sonunda ise sempatik fonksiyon etkilenir. Geri dönüş sırası da tam tersi şeklinde olur (48).

Aksonotmezis: Miyelin ile birlikte akson devamlılığı da yer yer hasarlanmıştır. Bağ dokusu elemanları gibi diğer dokular sağlamdır (47). Distal kısımda Wallerian dejenerasyon görülürken proksimal kısımda ise tomurcuklanma görülür. Bağ dokusu sağlam kaldığı için prognoz iyidir ve tama yakın geri dönüş beklenir. İyileşme süresinde etken yaş, lezyonun proksimal yapılara uzaklığı, innerve olan dokunun rejenerasyon zamanıdır. Tinel bulgusu ile rejenere olan sinirin mesafesi takip edilebilir. Rejenerasyon ideal şartlarda 1-2 mm/gün hızla ilerler. Bu süre boyunca son organlarda örneğin kaslarda denervasyona bağlı atrofi gelişebilir.

Nörotmezis: Sinir devamlılığının tamamen kaybolduğu en şiddetli hasarın olduğu yaralanma biçimidir. Cerrahi onarım tedavi için mutlaka gereklidir. Hasara bağlı sinirde herhangi bir iletinin distale geçişi gerçeklemeyeceğinden fonksiyonlarının tamamında total

kayıp gözlenir. Mikrocerrahi onarım gerçekleştirilmezse, sinirin proksimal kısmında distal taraftaki karşılıklarını arayan aksonların nöroma formasyonu oluşturduğu gözlenir.

Sunderland ise 1951 yılında, daha ayrıntılı bir sınıflandırmayla sinir hasarını 5 derecede değerlendirmiştir (24).

1. derece hasar: Seddon'un yapmış olduğu sınıflamadaki karşılığı nöropraksidir. Aynı şekilde birkaç ay içerisinde tamamıyla geçmesi beklenir. Sinir dokusunun bütünlüğünde bozulma yoktur.

2. derece hasar: Aksonlarda hasar gelişmiştir ancak etrafını saran endonöryum, perinöryum ve epinöryum isimli bağ dokusunda hasar yoktur. Endonöryumun bütünlüğünde bozulma yaşanmadığı için, aksonlar yenilenirken eski rotaları boyunca ilerlerler. İyileşme sonrası fonksiyonlarda tam geri dönüş beklenebilir. Geriye dönüş süresi ise yaralanma seviyesiyle ilişkilidir. Distalde kısımda Wallerian dejenerasyon beklenir.

3. derece hasar: Aksonla birlikte etrafını saran endonöryum tabakası da hasarlanmıştır. Diğer bağ doku tabakaları olan perinöryum ve epinöryumda hasar yoktur. Bazı sebeplerden dolayı üçüncü derece hasarlanmalarda tam olarak iyileşme beklenmez. Yolu gösteren endonöryum tabakası da hasarlı olduğu için nöroma formasyonu gelişebilir. Ayrıca motor lifler ile duyusal liflerin kendi karşılıklarını bulurken birbirlerine karışmaları da diğer bir sorundur. Endonöryum da iyileşme sırasında fibrozisle iyileşerek aksonların birbirlerini bulmalarında engel olabilir. Herşey iyi gitmesine rağmen iyileşme süresi uzun olup, uç organda geriye dönüşümü olmayan bazı değişiklikler gerçekleşebilir.

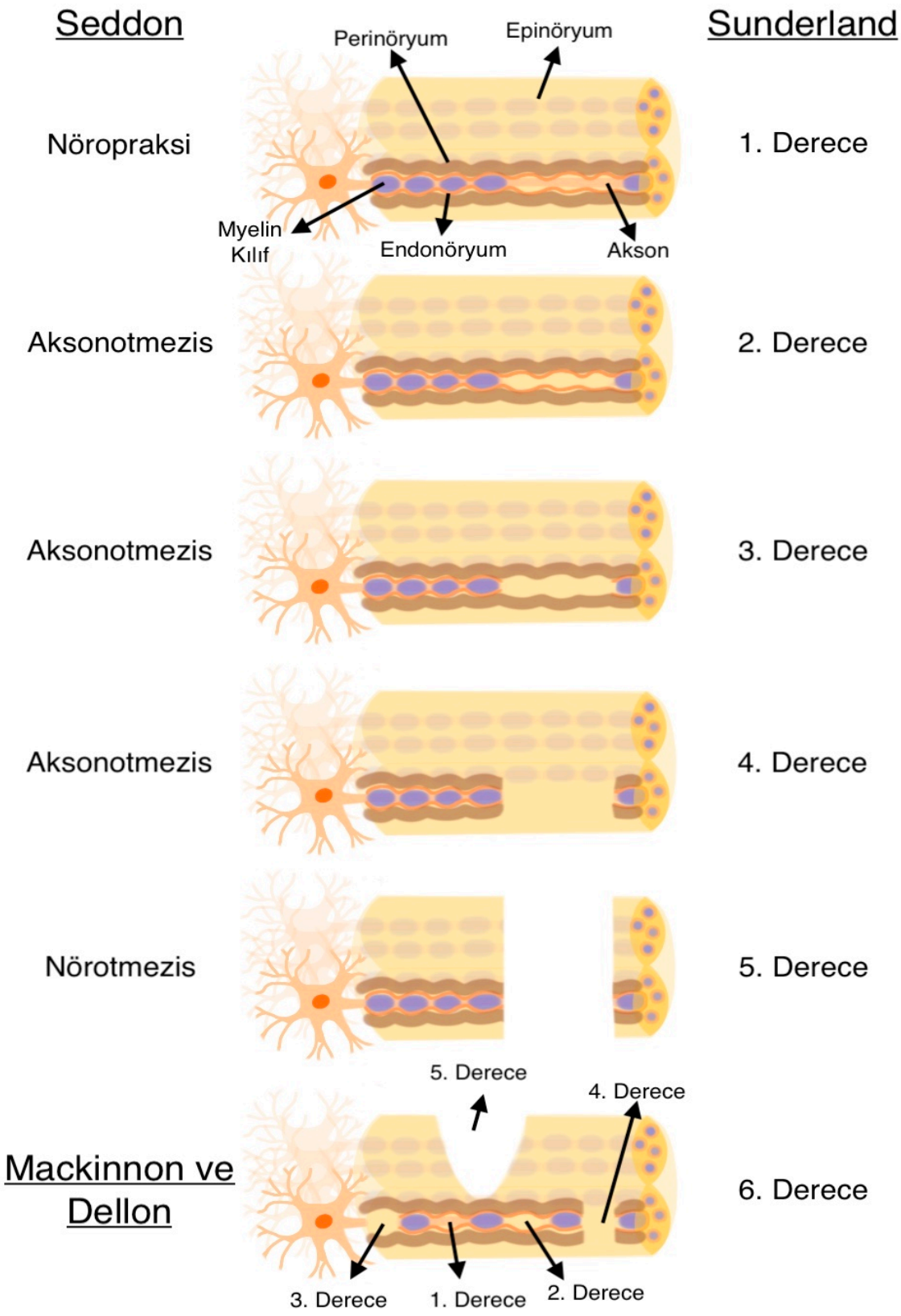
4. derece hasar: Akson, endonöryum ve perinöryumda hasar mevcuttur, sadece epinöryum intakt olarak kalmıştır. Retrograd olarak nöronal hasarlanma ve fasiküller içinde gelişen fibrozis iyileşmeyi ciddi ölçüde bozar. Spontan iyileşme nadiren görülebilir, tedavisi için cerrahiye başvurulması gerekir. Hasarlanmış segment cerrahi olarak eksize edilip ve uygun mikrocerrahi onarım gerektirir.

5. derece hasar: Seddon'un yapmış olduğu sınıflamaya göre nörotmezise eşdeğerdir. Sinir bütünlüğü tam olarak kesintiye uğramıştır. Proksimalde nöroma formasyonu gelişirken, distal kısımda Wallerian dejenerasyon gelişir. Tedavisi mutlaka cerrahi olarak yapılmalıdır.

Mackinnon ve Dellon farklı derecelerde hasarın bir arada gözlendiği, çoğu zaman ezici tarzda yaralanmalarda gerçekleşen hasarlar için, 6. derece sinir hasarını 1988 yılında tanımlamıştır (49) (Tablo 2.1) (Şekil 2.9).

Tablo 2.1: Sinir hasarı sınıflandırmaları

Seddon	Sunderland	Hasarlanan Bölge	Spontan İyileşme
Nöropraksi	1. Derece	Miyelin	Hızlı ve mükemmel
Aksonotmezis	2. Derece	Aksonal rüptür	Yavaş ve mükemmel
	3. Derece	Akson ve endonöryum	Yavaş ve inkomplet
	4. Derece	Akson, endonöryum ve perinöryum	Hiç
Nörotmezis	5. Derece	Tam kesi	Hiç
	6. Derece **Mackinnon ve Dellon**	1. - 4. derece yaralanmaların kombinasyonu, sağlam fasiküller de mevcut	Karışık



Şekil 2.9: Sinir hasarı sınıflandırmaları

Yaralanma sonrası sinir dokusunda birçok fonksiyonel ve histolojik değişiklik başlar. Bunlar nöronun yaşayıp yaşayamayacağını belirleyip yaşayacaksa da bir sonraki iyileşme aşamasını belirler. Hücrenin gövdesine ne kadar yakın bir hasar oluşmuşsa hücrenin ölme ihtimali de o kadar yüksektir (33, 49, 50). Aksonun yaralanma seviyesinin proksimali ve distalinde farklı dejeneratif olaylar gerçekleşir. Aksonun en proksimalindeki Ranvier boğuma kadar dejenarasyon uzar. Distalindeki segmentteyse Wallerian dejenerasyon isimli dejenerasyon gerçekleşir.

Nöron gövdesinde de aksonal hasara bağlı bazı olaylar gerçekleşir. Bu olaylara ise Kromatoliz ismi verilir (50). Merkezdeki çekirdek perifere doğru yer değiştirir, bazofilik granüller yok olur, gövdenin hacmi tamir için gereken yapılar olan proteinleri ve Ribonükleik asitleri (RNA) sentezleyebilmek için artar. Aksonal taşımada görevli olan flaman ve proteinlerin yapımı kısmen azaltılır, hücrenin yapımı için gerekli nöroflaman, peripherin ve mikrotübüllerin sentezi arttırılır.

Aksonun proksimal tarafındaki değişiklikler de aslında distal segmenttekine benzerdir. Birkaç internodal segment makrofaj, schwann hücre ve proteazlar aracılığıyla dejenerasyona uğrar. Bu olaya geriye yönelik olduğu için retrograd dejenerasyon denir. Böylece endonöryum boş bir tüp haline getirilmiş olur. Daha sonra akson distale ilerlerken tomurcuklanma yapısı oluşturur. Tomurcuklanmanın uç tarafında hücre yapımı için gerekli elemanlar vardır. Bunların toplamına rejenerasyon ünitesi denir (51). Rejenerasyon üniteleri bu aşamada çok sayıda miyelinsiz aksonlardan oluşur. Tomurcuğun en uç kısmı büyüme konisi denilen bir çıkıntı oluşturur. Bu çıkıntı kasılabilir elemanlar içerir. Bu da ameboid yapıda kasılan pek çok filopod oluşturur. Tomucukların ilerlemesi için Schwann hücrelerinin bazal laminaları rehber görevindedir. Büyüme konisinde bulunan filopod yapılar Schwann hücrelerinin bazal laminalarına bağlanarak distal kısma doğru rejenerasyonu sağlarlar. Hedef organdan trofik fkaötrler salgılanarak kendine doğru rejenerasyonun gerçekleşmesine Nörotropizm denir. Duyu ve motor sinir liflerinin karşılığı olan hedefe ulaşılması bu sayede sağlanır (52).

Distal segmentte oluşan histolojik değişiklikler ve eski yapıların yıkılması, proksimaldeki aksonal tomurcuklanmalara yeni yol hazırlanması için şarttır. Distal taraftaki bu olaylara Wallerian dejenerasyon denir. Makrofajların artarak Schwann hücrelerinin çoğalmasının tetiklenmesi ile Wallerian dejenerasyon başlamış olur. Üçüncü günde pik yapan Schwann hücrelerinin proliferasyonu 2 hafta süresince devam eder (53). Endonöryum bu şekilde boş bir tüp halini alır. Makrofajlardan salınan İnterlökin-1 (IL-1) rejenerasyon

için gerekli olan Nerve Growth Faktör (NGF), İnsülin-benzeri Growth Faktör (İGF), Beyin-türevli Nörotrofik Faktör (BDNF) ve Silyer Nörotrofik Faktör (CNTF) gibi nörotrofik faktörlerin ortama salınmalarını tetikler. Çoğalmış olan Schwann hücreleri nörotrofik faktörleri salgılar ve bazal membran tarafından sınırlanıp birleşmeye başlarlar. Birlşeme sonucu longitudinal kolonlar oluşur ve buna Bunger bandı denir (54). Tomurcuklardan yeni aksonlar olgunlaşır. Olgunlaşan aksonlar Schwann hücreleri tarafından ekstrasellüler proteinler salgılanarak miyelinize edilmeye başlanır. Başlangıçta proksimal tomurcuklanmadaki akson sayısı distaldeki akson sayısından fazladır. Rejenerasyon tamamlandığında eşit sayıda olurlar. Periferik bağlantısı gelişmeyen tomurcuklanma yapıları dejenere olur (54).

2.1.6. Periferik Sinir Onarımı ve Teknikleri

Uygun zamanda sinir onarımının yapılması çok önemlidir (55). Muayenesinde nörolojik defisiti olan ve açık yarası olan hastalar erken zamanda eksplore edilmelidir. Ameliyat sırasında stimulatör (uyarıcı) ile distal sinirler tespit edilecekse rezidü nörotransmitterlerin var olduğu ilk 72 saat içerisinde opersayon gerçekleştirilmelidir (56). Düz kesi oluşturan penetran yaralanmalarda çoğu zaman primer uç uca onarım gerçekleştirilebilir. Ezilmeye, künt yaralanmaya ve traksiyona bağlı yaralanmalarda bulunan distal ve proksimal sinir uçları birbirlerine yaklaştırılabilir. Hasarın boyutu 3 hafta sonra tam olarak ortaya çıktığında sinir grefti operasyonu gerçekleştirilebilir. Sinir uçlarını yaklaştırmak sinirlerin oryantasyonunu korur ve sinir retraksiyonu (çekilmesi) önlenerek ihtiyaç olacak sinir greftinin uzunluğunu azaltır. Ayrıca doku bütünlüğü sağlamsa sadece sinirde defekt varsa ilk seansta da sinir grefti ile onarım gerçekleştirilebilir.

Periferik sinir onarımları ile ilgili çeşitli teknikler ortaya konmuştur. Genelde tekniklerin ortak noktası en az gerginlikte en az dikiş ile sinir liflerinin doğru oryantasyondayken bir araya getirilmesi amaçlanmaktadır. Yabancı cisim reaksiyonu yapma riski nedeniyle dikiş materyalinin kalitesi ve azlığı da önem taşımaktadır. Periferik sinir onarımında mikrocerrahi olarak en sık uç uca nörorafi teknikleri uygulanır. Bunlar da epinöral, grup fasiküler, fasiküler (perinöral) onarımlardır. Arada eksik sinir varsa uç uca nörorafi ile sinir greftleri kullanılabilir. Sinir transferlerinde uç yan nörorafi teknikleri tercih edilebilir.

Epinöral onarım: Sinir uçları sağlam görünen kısma kadar debride edildikten sonra vasküler ve fasiküler yapılar uc uca gelecek oryantasyonda dikişler sadece epinöryumdan

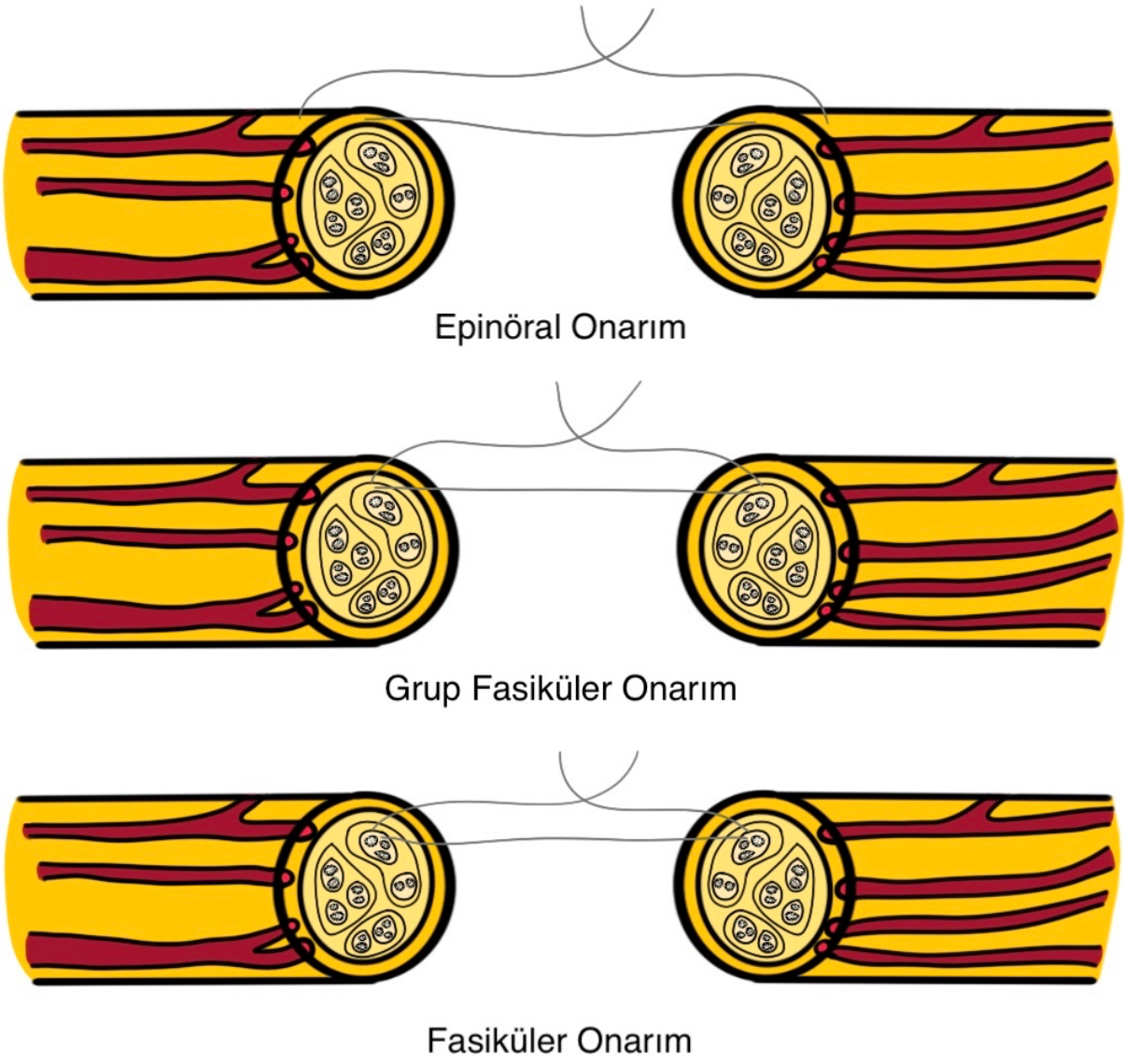
geçecek şekilde yapılan onarım işlemidir. Dikişler bağlanırken fazla sıkılmamalıdır (57). Diğer tekniklere göre daha basit olması, kolay öğrenilebilirliği, sinirin iç tarafında dikiş materyalinin olmaması, daha kısa sürede yapılabilmesi diğer tekniklere göre birer avantajdır. Genellikle küçük çaptaki sinirlerin koaptasyonu için 9/0 ve 10/0 nylon, büyük çaptaki sinirlerde 8/0 nylon dikiş tercih edilir.

Grup Fasiküler onarım: Genellikle extremitelerin proksimalinde motor ve duyu fasiküllerin yan yana seyrettiği bölgelerdeki yaralanmaların onarımında tercih edilmektedir. Fasiküller değerlendirilerek 3-4 mm kadar disseke edilir. Dikiş perinöriyuma hasar vermeden, fasikül gruplarının etrafındaki rezidüel epinöriyumdan geçirilir. Her bir grup için 2-3 adet dikiş kullanılır.

Fasiküler (perinöral) onarım: Sinir içi disseksiyon ile iki taraftaki fasikül grupları ortaya koyulur. Uygun gruplar karşı karşıya getirilerek fasiküllerin etrafındaki perinöral dokudan dikiş geçirilerek sütüre edilir. Karşılıklı her fasiküle bir veya 0-180 derece açı ile iki dikiş konulabilir. En önemli ve zor tarafı bu tekniğin fasiküllerin uygun eşlerini tepit etmektir. Yaralanma sonrası ilk 72 saatte yapılan operasyonlarda stimulatör yardımıyla motor ve duyu sinirleri birbirinden ayrılabilir. Fasiküler onarım yanlış yapıldığı takdirde motor aksonlarda fonksiyon kaybı gelişir, duyu da ise kortikal yeniden öğrenme ile gelişmeyebilir. Sinirin içerisinde kalan dikiş materyali yabancı cisim reaksiyonu sonucu fibrozis riskini arttırır. Sinir içi disseksiyon da fibrozisin artmasına neden olabilir (55) (Şekil 2.10).

Yapılan deneysel ve klinik çalışmalarda bu onarım yöntemlerinin birbirlerine karşı belirgin bir üstünlüklerinin olmadıkları gösterilmiştir (58).

Yaralanmış olan sinirin proksimal segmentinin olmadığı durumlarda uç yan nörorafi tekniği kullanılabilir. 1992 yılında ilk olarak Viterbo ve arkadaşları tarafından deneysel hayvan modelinde tanımlanmıştır (59). Bu teknikle yapılan onarımlarda sonuç olarak duyu liflerinin geliştiği ve minimal olarak da olsa motor lif geliştiği gözlenmiştir (60). Sağlam sinire yakın olan hasarlı sinirin distal tarafı uç yan olacak şekilde koaptasyon gerçekleştirilmiştir. Reinnervasyon donör sinirden gelen aksonal tomurcuklanmalar tarafından sağlanır. Bu yöntemle duyu sinirlerinin transferleri sonrası donör sinirin distal kısmı bulunduğu bölgedeki başka sağlam duyu sinirine duyu kaybı olmaması ve nöroma gelişmemesi için transfer edilebilir (61).



Şekil 2.10: Uç uca onarım teknikleri

2.2. FASYA

Fasya, derinin altındaki bağ dokusu tabakalarından oluşur. Bu dokular birbirleriyle bağlantı kurarak, çevreledikleri yapıları stabilize eder güç verir. Organları, kasları birbirlerinden ayırır. Damar ve sinir gibi yapıların açıkta kalmalarını önler, çevrelerini kaplayarak korur. İlk olarak geleneksel tıpta fasya kelimesi cerrahlar tarafından vücutta organları saran kesilebilir dokuyu tanımlamak için kullanılmıştır. Kelime manası olarak zar, bant gibi manalara gelmektedir. Günümüzde ise literatürde kullanıldığı şekliyle tanımı,

ekstrasellüler matriksi oluşturan ve koruyan hücreler dahil olmak üzere tüm kollajen bazlı yumuşak dokular şeklinde genişletilmiştir. Bu şekliyle olan tanım aynı zamanda tendon, bağ, bursaları çevreleyen zarları, endomisyumu, perimisyumu ve epimisyumu da içermektedir (62).

Fasyal sistem klasik olarak embriyonun gastrulasyon evresinde, gelişimin 2. haftasında bölünen mezoderm tabakasından kaynaklanır. Farklı olarak özellikle boyun ve kafa bölgesindeki bazı fasyal tabakaların ektodermden türediğine dair bazı kanıtlar da vardır (63, 64).

2.2.1. Fasyaların Sınıflandırılması

Vücuttaki fasyalar yüzeyel, derin, visseral veya parietal olarak sınıflandırılabilir ayrıca anatomik konumlarına göre de sınıflandırılabilir (65).

2.2.1.1. Yüzeyel fasya

Yüzeyel fasya doğrudan deri ve yüzeyel yağ tabakalarının altında bulunur. Hem makroskopik hem de mikroskopik olarak tabakalaşma gösterebilir. Gevşek bir şekilde paketlenmiş iç içe geçmiş kolajen ve elastik lifler içeren membranöz katmanlardan oluşur. Yüzeyel fasya gövdede ekstremitelere göre daha kalındır ve ekstremite periferinde incelir. Yüzeyel fasya katmanları bazen kas lifleri içerebilir. Boyundaki platisma kası, dış anal sfinkter ve skrotumdaki dartos fasyası bunlara örnek sayılabilir. Karındaki yüzeyel fasyanın bir başka tipi de Scarpa fasyasıdır.

2.2.1.2. Derin fasya

Derin fasya kemikleri, kasları, sinirleri ve kan damarlarını çevreler. Diğer alt tiplere kıyasla genellikle daha fibröz içeriktedir ve hyalüronik asit bakımından zengindir. Derin fasya yüksek oranda vaskülarizedir ve iyi gelişmiş lenfatik kanallar içermektedir. Bazı durumlarda, derin fasya Ruffini ve Pacini korpüskülleri gibi serbest kapsüllü sinir uçlarını içerebilir. Derin fasyanın aponörotik fasya ve epimisyal fasya adında iki alt tipi vardır.

Aponörotik fasya geniş bir bağlantı alanına ihtiyaç duyan kasları bağlamak için inci beyazı renginde fibröz doku tabakalarından oluşur. Aponevroz bir tendona doğru incelebilir ve diğer kaslar için bir başlangıç veya sonlanma bölgesi haline gelebilir. Aponörotik fasyanın bazı örnekleri arasında ekstremitelerdeki kas fasyaları, fasya lata, torakolomber

fasya ve rektus kılıfı bulunur. Normalde altındaki kas tabakasından kolayca ayrılabilen iki alt tipten daha kalın olanıdır. İki veya üç paralel kolajen lif demetinden oluşur.

Epimisyal fasya epimisyum olarak da bilinir. İskelet kasını çevreleyen bağ dokusu kılıfıdır. Bazı durumlarda doğrudan kemiklerin periostuna bağlanabilir. Epimisyumla sarılı bazı kas grupları arasında gövde kasları, pektoralis major, trapezius, deltoid ve gluteus maximus bulunur. İki alt tipten daha ince olanıdır. Kas tabakasına nüfuz eden septaları olması nedeniyle kasa daha sıkı bağlanır.

2.2.1.3. Visseral fasya

Visseral fasya karın içi boşluğundaki, akciğer (plevra) ve kalp (perikard) gibi organları çevreler.

2.2.1.4. Paryetal fasya

Parietal fasya, serozanın parietal tabakasının hemen dışında vücut boşluğunun duvarını kaplayan dokular için kullanılan genel bir terimdir. En yaygın olarak bilinen parietal fasya pelviste bulunur.

Vücudun birçok yerinde, yüzeyel ve derin fasiyal tabakalar fibröz septa ile birbirine bağlanır ve derin yağ dokusu tabakasını oluşturan yağ lobülleri arasında örülen bağlantı ağını oluşturur (66).

2.2.2. Fasyanın Yapısı ve Fonksiyonu

Fasya yapısal olarak pasif gibi görünse de aslında aktiftir. Çevre dokular için destek sağlar, sürtünmeyi azaltmaya yardımcı olur ve doku ve organlar için destekleyici bir rol oynar. Fasya, kas aktivitesi veya dış kuvvetler tarafından üretilen mekanik gerilimi iletir. Fasyanın biyomekanik düzenleyici sistemi daha fazla araştırılmaktadır.

Sağlıklı bir durumda, fasya rahat ve esnekliğe izin veren bir bağ dokusudur ancak lokal travma veya inflamasyon yoluyla hasar gördüğünde şekil alabilirliğini kaybeder. Bu da fasya katmanlarının sıkılaşmasına ve altta yatan dokuların hareketini kısıtlayarak ağrıya, hareket açıklığının engellenmesine veya kan akışının azalmasına neden olabilir.

Fasyanın bir diğer ayırt edici özelliği de kolajen demetleriyle sıkıca paketlenmiş ve sarılmış olması sebebiyle mukavemete sahip olmasıdır. Lifler genellikle tek bir yöne doğru oryantedir böylece yapı kendiliğinden gevşeyemez ve salınamaz. Fasya oldukça esnektir ve gerilime karşı koyabilir. Fasyaların işlevleri bulunduğu yere de bağlıdır (67).

2.2.3. Fasya Histolojisi

Fasyanın hücresel düzeyde daha iyi anlaşılması, işlevsel özellikleri hakkında fikir verir. Fasyanın işlevsel özellikleri ekstrasellüler matriksin bileşimine, spesifik hücrelere ve kolajen tiplerinin oranına bağlıdır. Üçlü sarmal glikoprotein yapıda olan kollajen, bağ dokusuna gerilime karşı direnme kabiliyeti kazandırır. Kolajen tiplerinin mekanik kuvvetler ve gerilmelerle değiştiği de gösterilmiştir. Tip I kollajen, insan vücudundaki kollajenin %90'ını oluşturan ana tip olmasına rağmen, fasya içeriğinde tip I, III, IV, V, VI, XI, XII kollajen değişik kombinasyonlarda bulunur. Ekstraselüler matriks içindeki birden fazla kollajen türünün kombinasyonu, çeşitli bölgelerdeki fasyanın işlevini ve uyumunu değiştirir. Her fasya bölgesine göre karakteristik yapıya sahiptir.

Fasya içindeki hücreler arasında fibrositler (fibroblastlar, miyofibroblastlar), adipositler ve göç etme yeteneği olan lökositler bulunur. Fibroblastlar çevrelerine son derece uyum sağlayabilen hücrelerdir. Çeşitli mekanik uyaranların yönüne yanıt olarak yeniden şekillenme yetenekleri vardır ve biyokimyasal yanıtlar üretir. Artan mekanik stres veya uzun süreli immobilizasyonda, fibroblastlardaki pro-kollajenin deoksiribonükleik asit (DNA) transkripsiyonu tip değiştirir (örneğin kollajen tip I'den kollajen tip III'e) veya farklılaşmamış kök hücreler işlevsel olarak daha uygun bir hücre türüne (örneğin kondrosit, osteoblast, nörosit) transforme olabilir.

2.2.4. Cerrahi Açıdan Fasya ve Fasya Grefti

Bir fasiyal tabaka içindeki dokuların normalden daha yüksek basınçlara maruz kalması sonucu ağrı, solukluk, nabız kaybı ve nihayetinde parestezi oluşturup dokunun yaşamını tehdit etmesine kompartman sendromu denir. Kompartman sendromu ezilme yaralanmaları, ciddi yanıklar ve darbe yaralanmalarını takiben gelişebilir. Kompartman sendromu gelişen hastalarda tedavi olarak fasyotomi yapılır. Fasyotomi, kompartman basıncının azaltılarak, kan akışının ve sinir fonksiyonunun yeniden sağlanmasına izin vermek için belirli bir noktanın üzerinde kasları sıkıştıran fasyanın kesildiği bir prosedürdür (68-70).

Nekrotizan fasiit, cerrahi acil durum olan nadir ve bazen ölümcül olabilen yumuşak doku enfeksiyonudur. Fasya, kas, subkütan yağ gibi çok sayıda katmanda inflamasyon ve nekroz gelişerek cildin nekrozu ile sonuçlanan bir durumdur. Nekrotik dokuların acil radikal debridmanı zorunlu prosedürdür (71).

Miyofibroblast konsantrasyonunun artarak fasyaların patolojik olarak etkilendiği bazı hastalıklar vardır. Bunlar palmar fasyal fibromatozis (Dupuytren hastalığı), plantar fasyal fibromatozis (Ledderhose hastalığı) ve adeziv kapsülit (donmuş omuz) gibi klinik durumlardır (72). Bu hastalıklarda görülen doku kontraktürleri cerrahi olarak serbestlenerek fasiyektomi uygulanır.

Plastik cerrahlar tarafından fasyaların dahil oldukları yapılar veya kendileri flep olarak kullanılabilir (73). Bunlara fasyokutan flepler, temporoparyetal fasya flebi gibi örnekler verilebilir. Estetik cerrahi işlemlerde süperfisyel muskuloaponörotik sistem (SMAS) gibi yüzün tutucu bağları estetik amaçlarla kesilebilir veya plike edilebilir (74).

Fasya lata gibi aponörotik fasyalar greft olarak tendon rekonstrüksiyonlarında, fasiyel reanimasyonda, temporoparyetal fasya gibi yüzeyel fasyalar da greft olarak rinoplasti operasyonlarında burun dorsum rekonstrüksiyonu için plastik cerrahlar tarafından kullanılabilir (75). Aynı şekilde diğer cerrahi branşlar da fasyal greftleri operasyonlarında gerektiği yerlerde kullanmaktadır. Eklem kapsülü onarımlarında fasya lata grefti ortopedistler tarafından, dura onarımı için beyin cerrahları tarafından fasya lata grefti, timpanik membran onarımı için temporal fasya grefti kulak burun boğaz cerrahisi tarafından ve orbital bölge rekonstrüksiyonu için temporal fasya grefti göz cerrahisi tarafından kullanılmaktadır (76, 77).

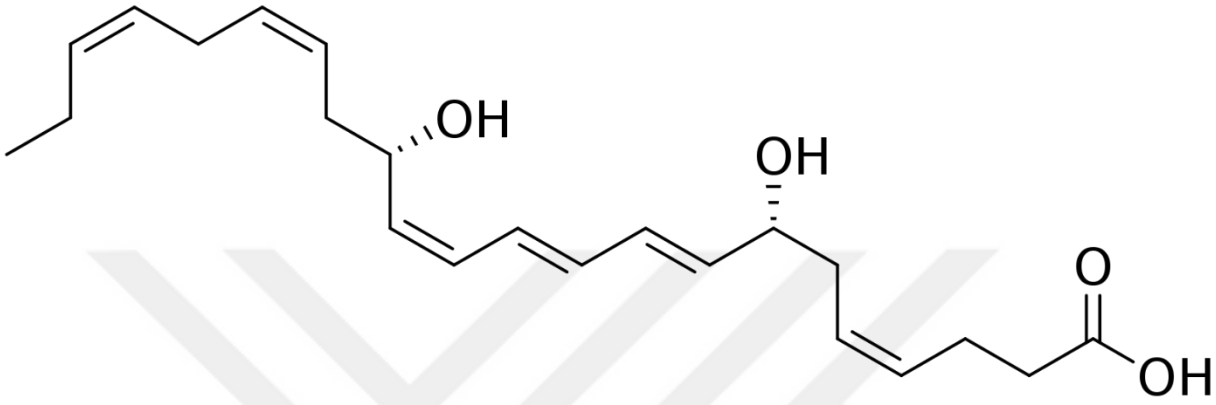
2.3. MARESİN 1

Maresin 1 (MaR1 veya 7R,14S-dihidroksi-4Z,8E,10E,12Z,16Z,19Z-dokosaheksaenoik asit), inflamasyonun gerilemesinde rol alan makrofajlardan üretilen bir inflamasyon çözme mediatörüdür. Maresin 1 ve daha yakın zamanda tanımlanan maresinler, omega-3 yağ asidi dokosaheksaenoik asitin (DHA) 12-lipoksijenaz türevi metabolitleridir. Diğer çoklu doymamış yağ asidi (PUFA) metabolitlerine benzer şekilde güçlü anti-enflamatuar, inflamasyon giderici, koruyucu ve iyileştirici özelliklere sahiptir (78).

2.3.1. Maresin 1'in Sentezi

MaR1 ilk olarak insan monositlerinden türemiş makrofaj kültürleri tarafından oluşturulan bir DHA ürünü olarak laboratuar koşullarında tanımlanmıştır. Çalışmalar sonucunda sentez basamakları çözülmüştür. İlk olarak 12-lipoksijenaz DHA'yı 14-hidroksiperoksi ara ürünü olan 14(S)-hidroperoksi-4Z,7Z,10Z,12E,16Z,19Z-DHA'ya (14-HpDHA) dönüştürür. Sonrasında 14-HpDHA enzimatik olarak 13(S),14(S) epoksi türevine

dönüştürülür ve 13(S),14(S)-epoksi-maresin adını alır. Daha sonrasında enzimatik olarak MaR1'e hidrolize edilir (Şekil 2.11). Aynı zamanda makrofajlar DHA'yı 13(R),14(S)-dihidroksi-4Z,7Z,9E,11E,16Z,19Z-dokosapentaenoik aside, yani maresin 2'ye (MaR2) dönüştürür. Dokulardaki 17-HDHA ölçümü maresin üreten yolun aktivasyon seviyesi için biyokimyasal bir belirteç olarak da kullanılır (79).



Şekil 2.11: Maresin 1'in moleküler yapısı

2.3.2. Maresin 1'in Biyolojik Etkisi

Çalışmalar, maresinlerin insan nötrofillerinde ve makrofajlarında bazı pro-inflamatuar işlevleri in vitro ortamda engellediğini göstermiştir. MaR1, birçok biyolojik hedefe etki ederek anti-inflamatuar ve pro-resolüsyonel etki gösterir. Örneğin, MaR1, G proteinine bağlı reseptörler olan ALX/FPR2 ve GPR32 ile etkileşime girerek anti-inflamatuar sinyal yollarını aktive eder. Aynı zamanda, MaR1, nötrofillerin inflamatuvar cevabını azaltır ve doku hasarının onarımını teşvik eden faktörlerin üretimini arttırır. MaR1, makrofajların da pro-resolüsyonel fenotiplerini artırarak, inflamasyonun çözülmesini ve doku onarımını destekler. Bununla birlikte, MaR1'in anti-inflamatuar etkileri sadece doğal bağışıklık sistemine değil, aynı zamanda kazanılmış bağışıklık sistemine de etki eder. MaR1, lenfositlerin fonksiyonunu düzenleyerek, immün yanıtın dengelenmesinde rol oynar (80).

MaR1'in biyolojik etkileri sadece inflamasyonla sınırlı değildir. Ayrıca MaR1 nöroprotektif etkiler sergileyerek nöronal fonksiyonları da korur. Beyin hasarı ile ilişkili inflamasyonu azaltır ve nöronal hasarın önlenmesine yardımcı olur.

2.3.3. Maresin 1'in Klinik Önemi

Literatürde henüz insan fizyolojisi veya patolojisi üzerine MaR1 ile ilgili çok fazla çalışma yoktur ancak bazı hastalıklarda inflamasyonun giderilmesi için MaR1 üretiminin arttırıldığı görülmüştür. Romatoid artritli hastaların eklemlerinden alınan sinovyal sıvıda, akut respiratuar distress sendromlu (ARDS) fare modelinde, MaR1 üretiminin arttığı tespit edilmiştir. Üretiminin kandaki trombositler ve nötrofiller arasındaki bir etkileşimi yansıttığı görülmüştür. 12-lipoksijenaz bakımından zengin trombositler 13(S),14(S)-epoksi-maresin üretmiş ve daha sonra epoksi-maresin'i MaR1'e hidrolize eden nötrofillere geçmiştir. Planaryalarda, deneysel olarak indüklenen doku hasarının iyileşme aşamasında DHA'yı MaR1'e metabolize ettikleri de görülmüştür. Lokalize agresif periodontitisli hastaların kanından izole edilen monosit kültürlerinde makrofajların 12-lipoksijenaz ve MaR1 seviyelerinde azalma olduğu görülmüştür. Periodontal patojenik bakteriler olan Porphyromonas gingivalis ve Aggregatibacter actinomycetemcomitans'ın fagositozunun ve öldürülmesinin azaldığı tespit edilmiştir. MaR1 ile tedavi edilmesiyle bu durumun iyileştiği görülmüştür (81). MaR1'in ayrıca bir fare multipl skleroz, ensefalomyelit hastalığı modelinde hastalığa bağlı inflamasyonu azalttığı saptanmıştır (82).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Yapılan bu tez çalışması ve hayvan deneyi T.C. Sağlık Bilimleri Üniversitesi Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu'ndan alınan 0074/ 723 sayılı protokol izni ile T.C. Sağlık Bilimleri Üniversitesi Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi Deney Hayvanları Laboratuvar'ında gerçekleştirildi. Çalışma T.C. Sağlık Bilimleri Üniversitesi Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurul Yönergesi'ne uygun olarak yürütüldü. Çalışmada kullanılan Wistar-Albino türü ratlar T.C. Sağlık Bilimleri Üniversitesi Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi Deney Hayvanları Laboratuvar'ı tarafından temin edildi. Ratların izlemi ve ratlara yapılan tüm girişimler aynı laboratuarda gerçekleştirildi. Patolojik incelemeler ise T.C. Sağlık Bakanlığı Ankara Etlik Şehir Hastanesi Tıbbi Patoloji Laboratuar'ında yapıldı.

Çalışmada toplam ağırlıkları 290-320 gram arasında değişen 40 adet, dişi, erişkin, Wistar-Albino cinsi rat kullanıldı. Ratlar aynı ebattaki kafeslerde her kafeste bir hayvan olacak şekilde, sabit sıcaklık, sabit nem oranında, 12 saatlik gece gündüz ritme uyacak şekilde barındırıldı. Hayvanların sağlık durumları günlük olarak kontrol edildi. Tüm hayvanlar musluk suyu ve sıçan yemi ile beslendi. 40 adet rat her grupta 8'er adet rat olacak şekilde 5 gruba ayrıldı.

3.1. GRUPLAR VE AÇIKLAMALARI

Çalışmadaki tüm deney gruplarında bulunan hayvanların sol taraf siyatik siniri kesilerek epinöral sinir onarımı yapıldı. Kontrol olarak sağ taraf siyatik siniri ile kıyaslama yapılacağından dolayı sağ tarafta herhangi bir işlem yada girişim yapılmadı. Alınan fasya greftleri de sol taraf torakolomber fasyadan elde edildi. Sinir onarımlarında tüm gruplarda dikiş kullanıldı ve kullanılan dikiş sayısı, sistemik Maresin 1 ve fasya grefti uygulamalarının kombinasyonları ile tedaviler gerçekleştirildi.

Grup 1'de bulunan ratların sinir kesileri, günümüzde sinir onarımda en çok kabul görmüş olan 4 adet epinöral dikişle onarıldı.

Grup 2'de bulunan ratların sinir kesileri, dikiş sayısı azaltılarak 2 adet epinöral dikişle onarıldı.

Grup 3'te bulunan ratların sinir kesileri, 2 adet epinöral dikişle onarıldı ve 1 hafta boyunca günde 1 sefer intraperitoneal yolla 100 nanogram (ng) Maresin 1 enjekte edildi.

Grup 4'te bulunan ratların sinir kesileri 2 adet epinöral dikişle onarıldı, sinir onarımı etrafına torakolomber fasyadan alınan 0.5x1 santimetre (cm) fasya grefti sarıldı ve 1 hafta boyunca günde bir sefer intraperitoneal yolla 100 ng Maresin 1 enjekte edildi.

Grup 5'te bulunan ratların sinir kesileri 2 adet epinöral dikişle onarıldı, sinir onarımı etrafına torakolomber fasyadan alınan 0.5x1 cm fasya grefti sarıldı.

Yapılan bu işlemler Tablo 3.2'de gösterilmiştir.

Tablo 3.1: Deney Grupları

Grup Numarası	Hayvan Sayısı	Dikiş Sayısı	Maresin 1	Fasya Grefti
1	8	4	-	-
2	8	2	-	-
3	8	2	+	-
4	8	2	+	+
5	8	2	-	+

Gruplardaki tüm hayvanlara 21., 42. ve 63. günlerde olacak şekilde sinir iyileşmesini değerlendirmek üzere pin-prick test ile duyu muayenesi, toe- spread test ile motor muayene yapıldı. Ayrıca bashedilen günlerde yürüme testleri yapılarak Siyatik Fonksiyonel İndeks (SFI) değerleri hesaplanıldı.

Deneyde yer alan tüm hayvanlar 63. günde intrakardiyak anestezik ilaç doz aşımı ile sakrifiye edildi. Sakrifikasyon sonrası sinir onarımı yapılmış olan sol taraftan siyatik sinire ulaşmak için insizyon yapılıp cilt, fasya bütünlüğü ve sinir yapışıklığı için Petersen sayısal derecelendirme sistemi ile değerlendirme sonrası sinirler eksize edildi. Eksize edilen sinirlerin histopatolojik incelemeleri yapıldı.

3.2. MARESİN 1'İN ENJEKSİYONA HAZIRLANMASI

Yapılan deneyde ≥95% saflıkta etanol içerisinde çözünmüş solüsyon halinde olan 25 µg Maresin 1 (MaR1) (Cayman Chemical Company) kullanıldı (Şekil 3.1). -80°'de ışıktan korunarak muhafaza edilen Maresin 1 solüsyonu uygulama öncesi T.C. Sağlık

Bilimleri Üniversitesi Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi Biyokimya Laboratuar'ında günlük olarak kullanıma hazır hale getirildi.

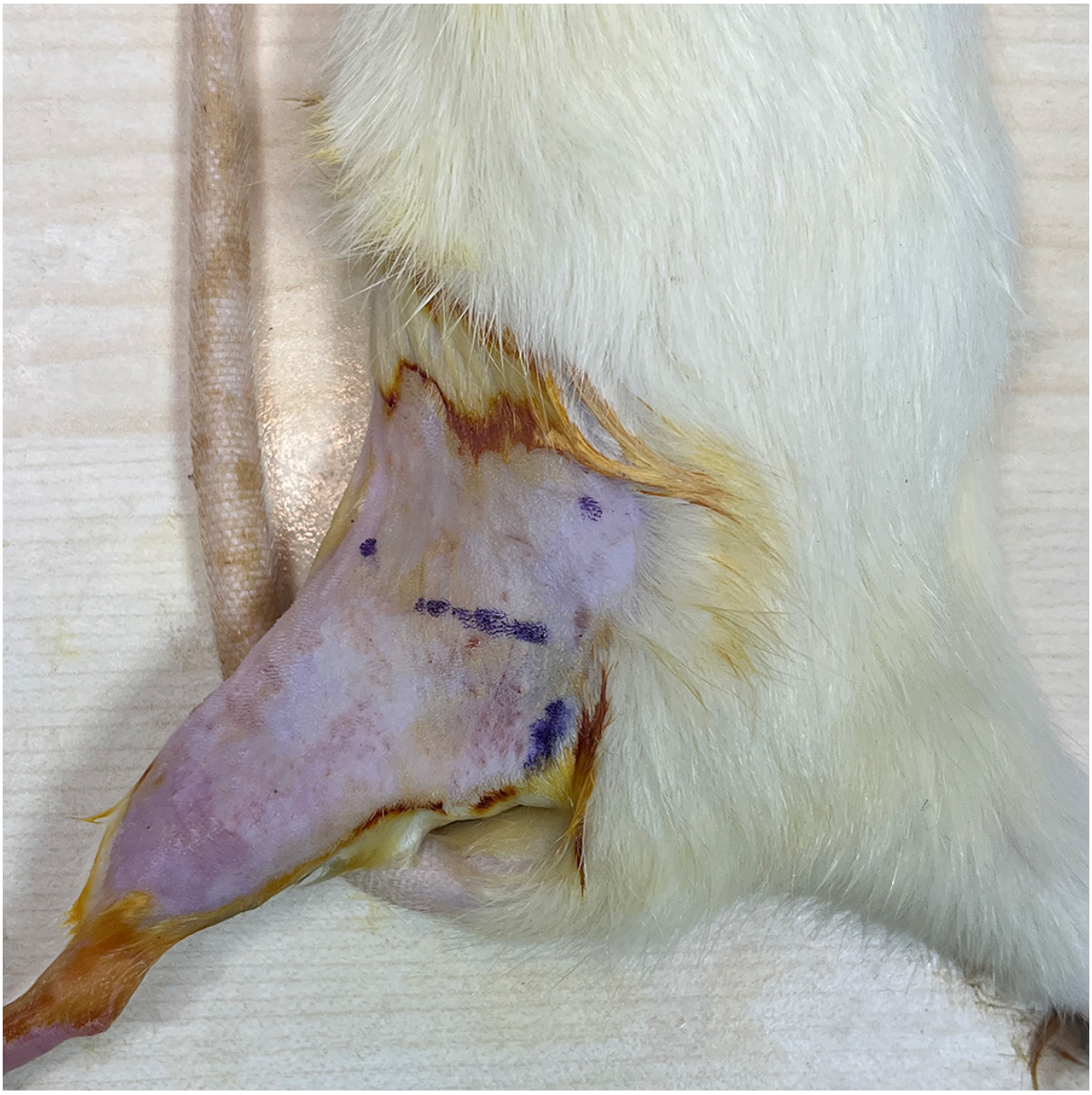
Şekil 3.1: Maresin 1

Kullanıma hazır hale getirilme aşamalarında ilk olarak günlük ihtiyaç olan miktar hesaplanıldı. 2 gruptaki Maresin 1 uygulanacak hayvan sayısı olan 16'ya göre hayvan başına 100 ng uygulama yapılacağından toplamda 1600 ng ihtiyacı vardı. 25 mikrogram (µg) solüsyon formu biyokimya laboratuarında içinde 1600 ng olacak şekilde mililitrelik kaba alındı. 8 cc etanol eklenerek kullanma talimatlarına uygun şekilde 37°'de ılık hale

getirilip ultrasonik banyoya koyuldu. Aynı işlem hergün yapılarak Maresin 1 kullanıma hazır hale getirildi. Enjeksiyon tüm hayvanlara 0.5 cc'de 100 ng olacak şekilde 1 cc hacimli insülin enjektörü yardımıyla intraperitoneal yolla gerçekleştirildi.

3.3. CERRAHİ PROSEDÜR

Ratlara anestezik ilaç olarak intraperitoneal yolla 50 mg/kg ketamin ve 10 mg/kg xylazin enjeksiyonu yapıldı. Anestezi yeterli etkinliğe ulaştığı zaman sol taraf arka ekstremite ve fasya grefti alınacak olanlarda sol taraf torakolomber bölge tıraş edildi. Povidin iyot ile antisepsi sağlandı. Sağ taraf kontrol tarafı olacağı için herhangi bir işlem yapılmadan korundu. Gerekli durumlarda anestezik ilaç ek doz olarak verildi. Pozisyon verildi ve insizyon cerrahi işaretleme kalemi ile işaretlenerek cerrahi alan steril örtüler ile kapatıldı (Şekil 3.2 ve 3.3).

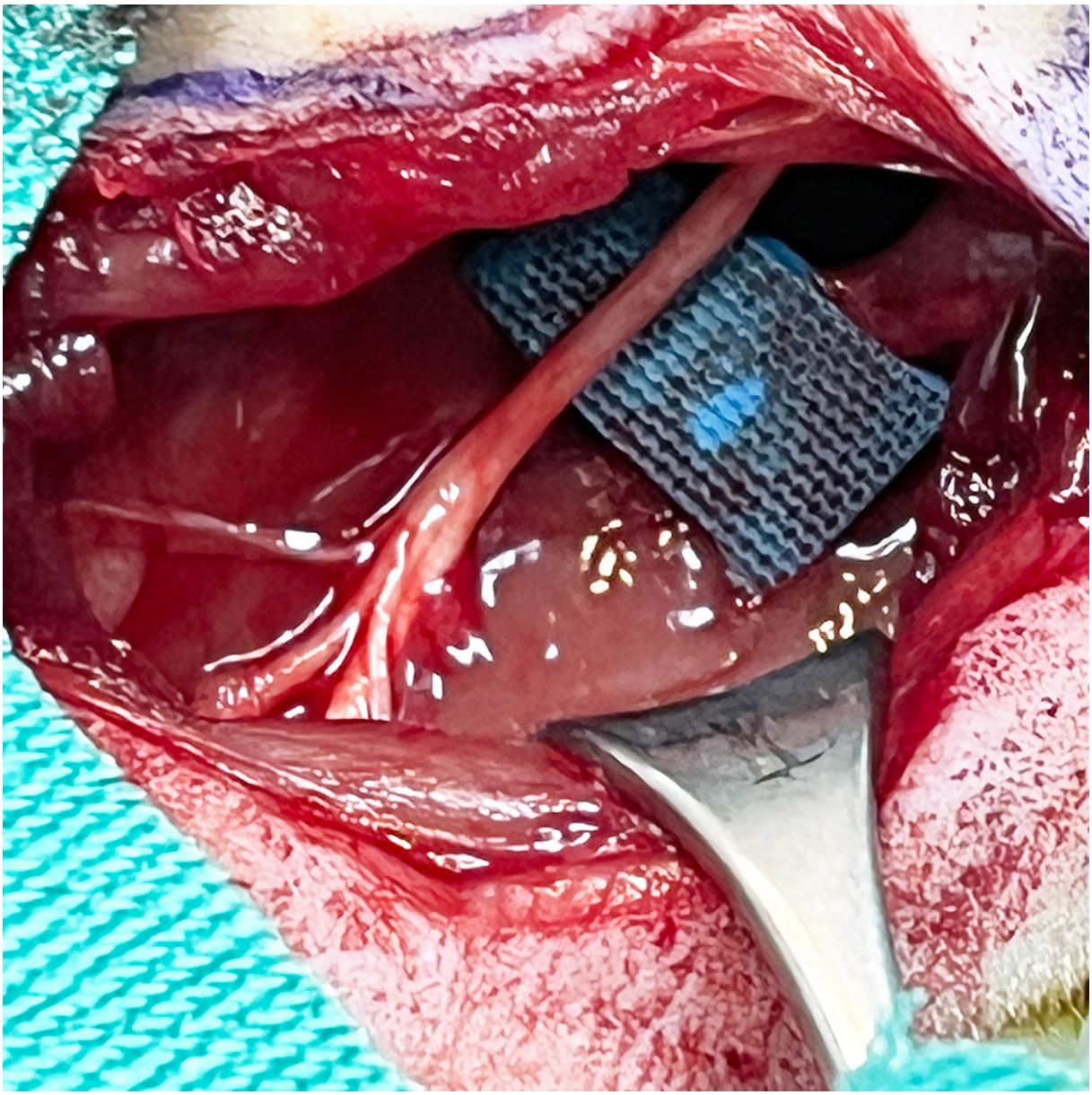


Şekil 3.2: Cerrahi işaret kalemi ile insizyonun işaretlenmesi

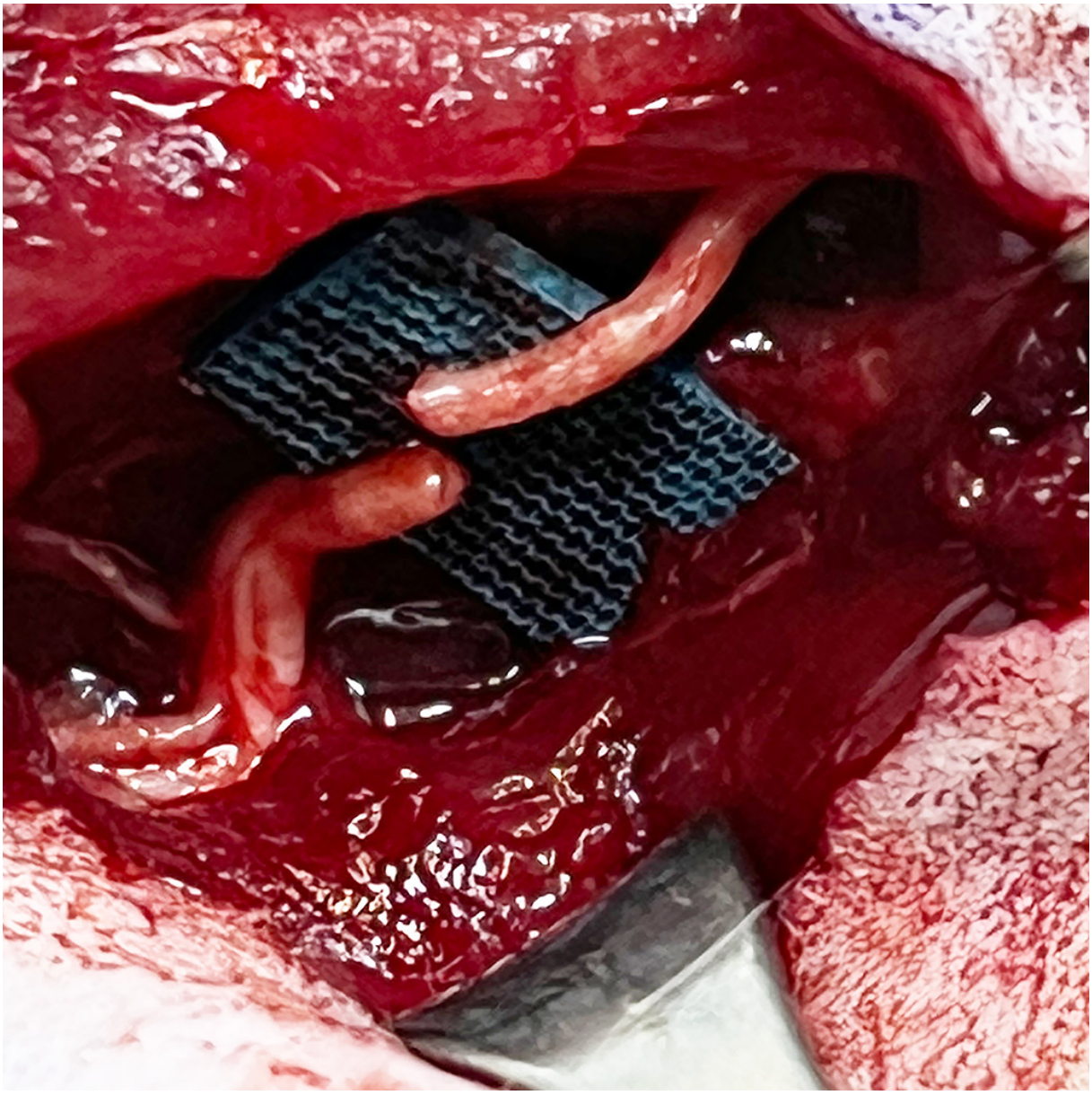
Şekil 3.3: İnsizyon öncesi cerrahi alanın steril örtülerle kapatılması

Siyatik sinire ulaşmak için ratlar prone pozisyonundayken 15 numara bistüri yardımıyla femur proksimalinden başlayan yaklaşık 1,5 cm'lik cilt insizyonu yapıldı. Cilt geçildikten sonra künt disseksiyon yardımıyla Gluteus kası ve Biceps Femoris kasları ayrılarak siyatik sinir ortaya koyuldu. İşleme ameliyathane mikroskobu altında devam edilerek siyatik sinir çevre yumuşak dokulardan sinire zarar vermeyecek şekilde izole edildi altına mavi cerrahi fon yerleştirildi (Şekil 3.4). Siyatik notch'un 1 cm distalinde düz

mikrocerrahi makas ile sinir kesildi (Şekil 3.5). Bu aşamanın ardından planlandığı şekilde 5 ayrı gruba farklı prosedürler uygulandı.

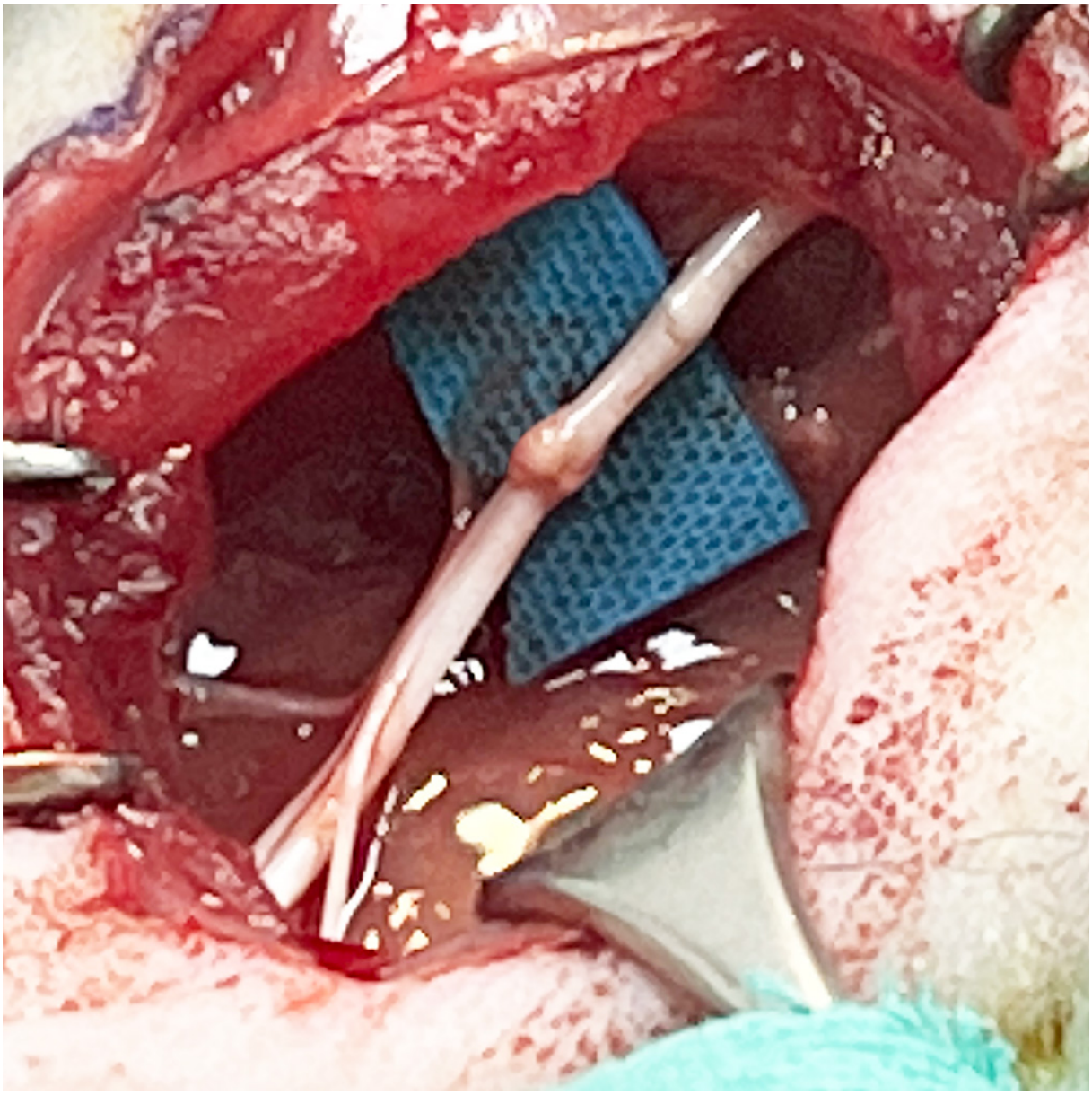


Şekil 3.4: Disseke edilmiş sinir ve altına yerleştirilmiş mavi cerrahi fon



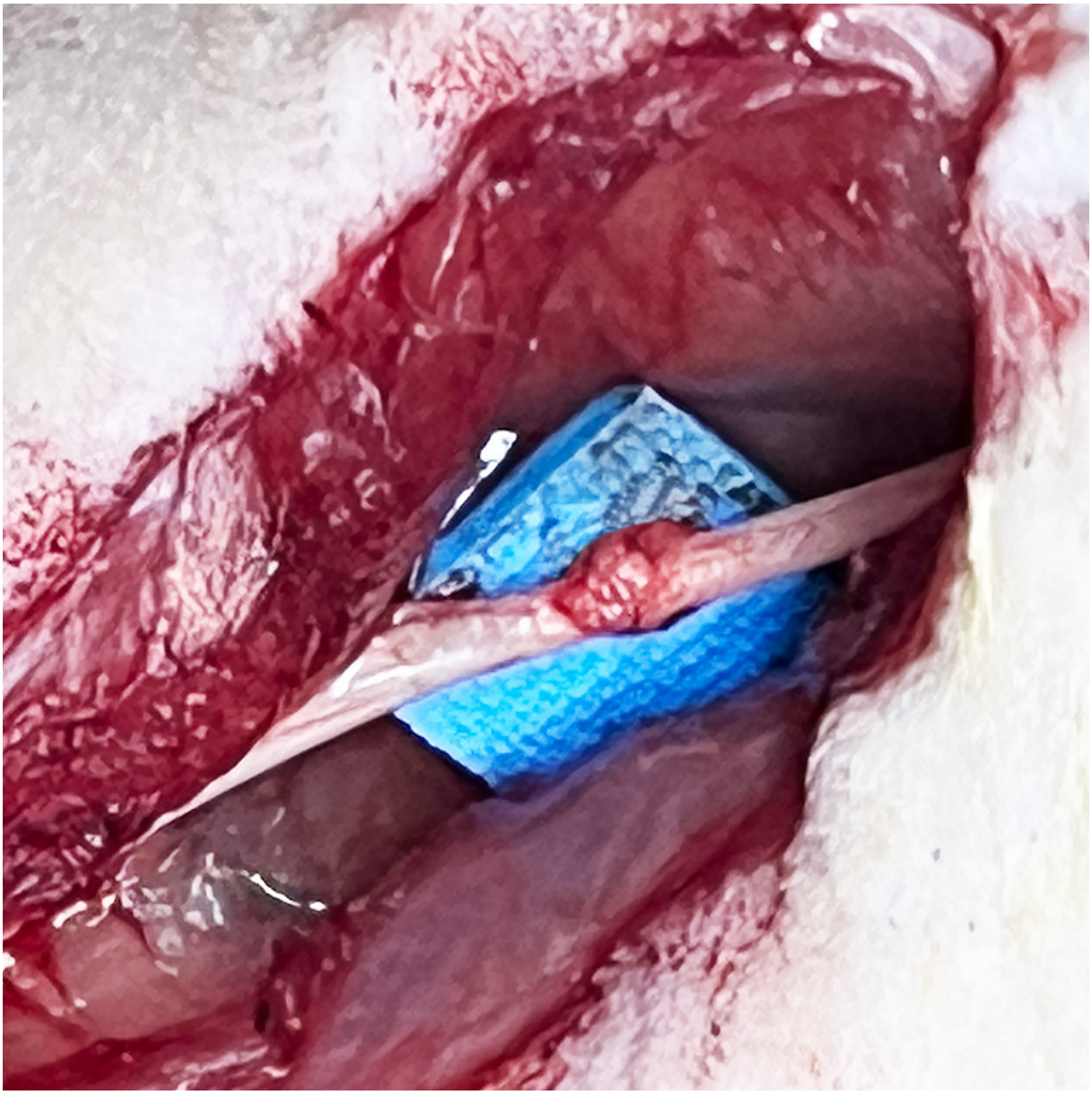
Şekil 3.5: Siyatik sinirin düz mikrocerrahi makas ile kesilmiş hali

Grup 1'de bulunan ratlara 10-0 nylon dikiş (Ethilon®, Ethicon US, Ohio, USA) kullanılarak 0°-90°-180°-270°'lere atılan 4 adet epinöral dikişle onarım yapıldı (Şekil 3.6).



Şekil 3.6: 4 adet epinöral dikişle siyatik sinir onarımı

Grup 2'de bulunan ratlara 10-0 nylon dikiş (Ethilon®, Ethicon US, Ohio, USA) kullanılarak 0°-180°'lere atılan 2 adet epinöral dikişle onarım yapıldı (Şekil 3.7).



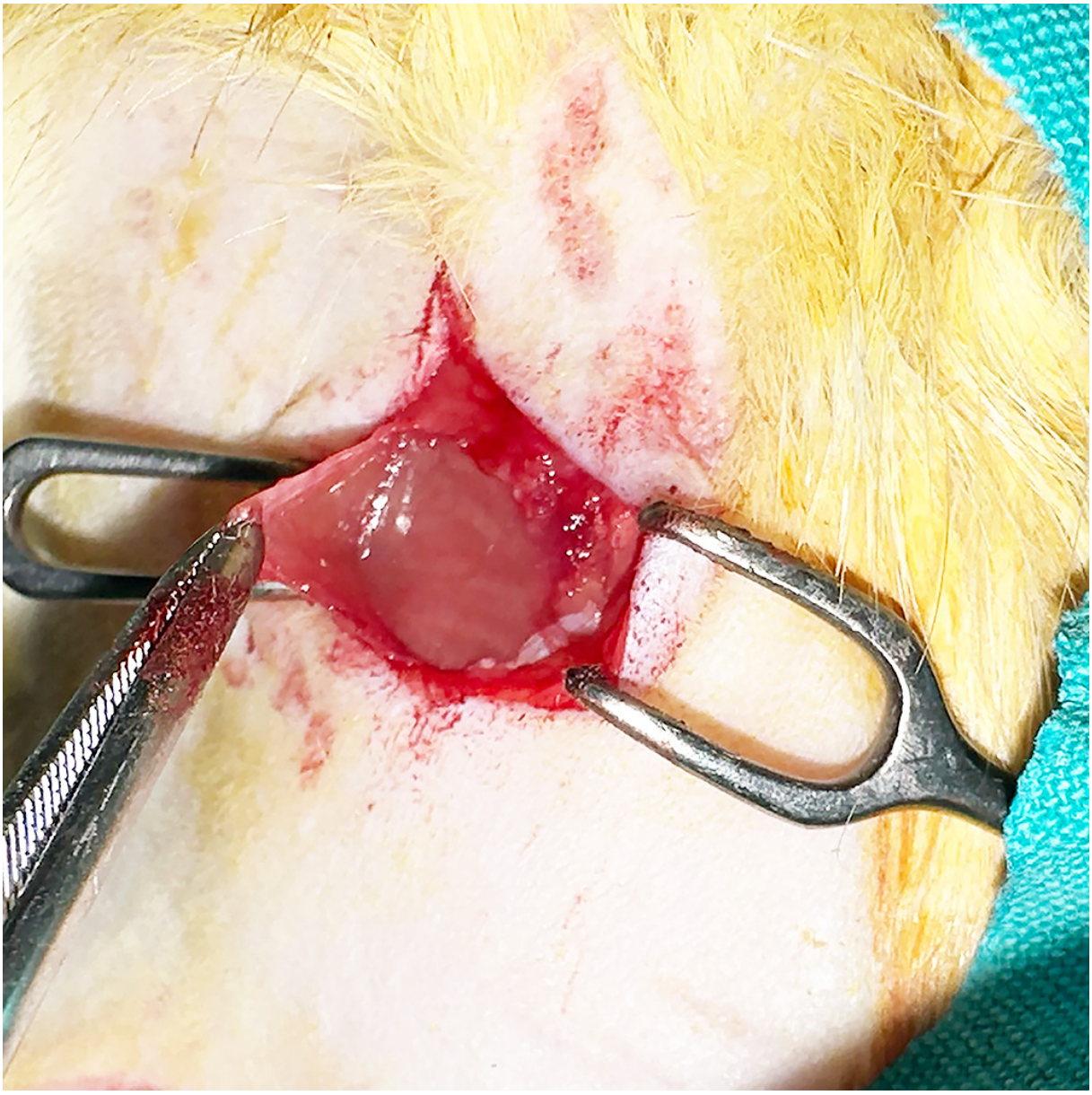
Şekil 3.7: 2 adet epinöral dikişle siyatik sinir onarımı

Grup 3'te bulunan ratlara 10-0 nylon dikiş (Ethilon®, Ethicon US, Ohio, USA) kullanılarak 0°-180°'lere atılan 2 adet epinöral dikişle onarım yapılmasını takiben 1 hafta süre ile günde 1 sefer Maresin 1 enjeksiyonu yapıldı.

Grup 4'te bulunan ratlara 10-0 nylon dikiş (Ethilon®, Ethicon US, Ohio, USA) kullanılarak 0°-180°'lere atılan 2 adet epinöral dikişle onarım yapıldı. Takiben torakolomber fasyadan alınan 0.5x1 cm'lik fasya grefti onarım etrafına sarıldı (Şekil 3.8, 3.9 ve 3.10). 2 adet 8-0 polypropylene dikiş (Prolene®, Ethicon US, Ohio, USA) ile fasya

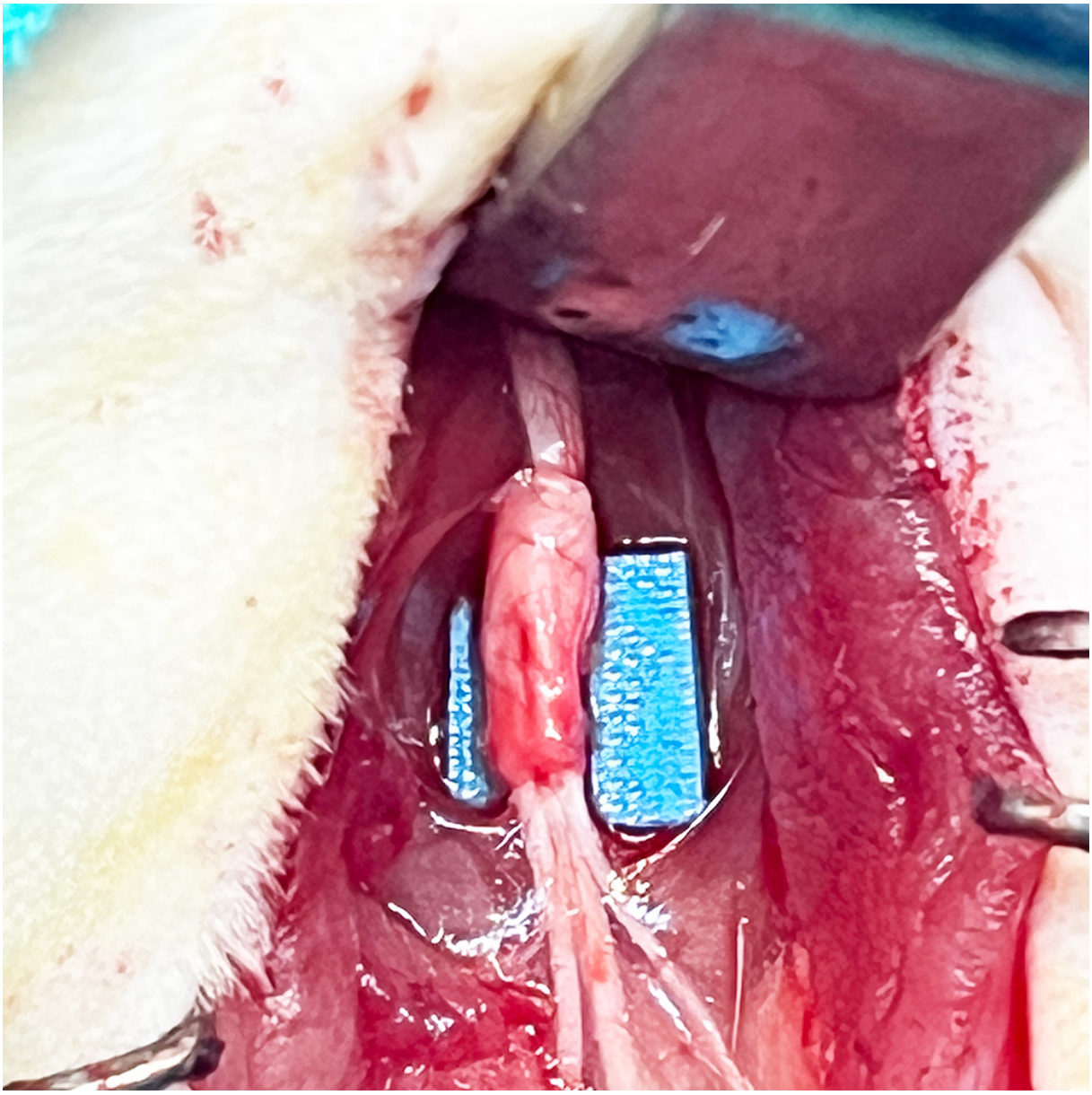
greftinin uçları birbirlerine dikildi (Şekil 3.11). Sonrasında 1 hafta süre ile günde 1 sefer Maresin 1 enjeksiyonu yapıldı.

Şekil 3.8: Fasya grefti alınması için planlanan insizyon



Şekil 3.9: Torakolomber fasyanın elde edilmesi

Şekil 3.10: Elde edilen 0.5x1 cm'lik fasya grefti



Şekil 3.11: 2 adet epinöral dikişle koaptasyon sonrası sinirin etrafına fasya greftinin sarılması

Grup 5'te bulunan ratlara 10-0 nylon dikiş (Ethilon®, Ethicon US, Ohio, USA) kullanılarak 0°-180°'lere atılan 2 adet epinöral dikişle onarım yapılmasını takiben torakolomber fasyadan alınan 0.5x1 cm'lik fasya grefti onarım etrafına sarılarak uçları 2 adet 8-0 polypropylene dikiş (Prolene®, Ethicon US, Ohio, USA) ile dikildi.

Onarımlar tamamlandıktan sonra sonra cilt 4/0 propylene dikiş (Doğsan®, Polipropilen sentetik, Türkiye) ile sütüre edilerek basit devamlı teknik kullanılarak onarıldı.

Operasyon sonrası analjezi ihtiyacı veteriner hekimce değerlendirildi. Cerrahi sonrası 7 gün boyunca insizyon hatlarına günlük povidin iyot sürülerek açık pansumanla takipleri yapıldı. Klinik izlem ile denekler 9 hafta yani 63 gün boyunca takip edildi. Deney hayvanlarında herhangi bir kayıp yaşanmadı.

3.4. DEĞERLENDİRME YÖNTEMLERİ

3.4.1. Fonksiyonel Değerlendirme

3.4.1.1. Yürüme testi analizi

Tüm deneklerin arka ayakları lacivert mürekkeple kaplandıktan sonra 8,2 x 42 cm boyutlarında olan zemini düz beyaz kağıtla kaplı yürüme koridorunda yürüme testleri yapıldı (Şekil 3.12). Testler 21., 42. ve 63. günlerde gerçekleştirilerek kağıtta bulunan ayak izlerinden siyatik fonksiyonel indeks hesaplandı. Literatürde çok çeşitli hesaplama formülleri bulunsa da en güncel olan ve en sık kullanılan formül olan Bain ve ark. tarafından tanımlanan formül kullanıldı (83) (Şekil 3.13). Formüle göre ayak izlerinin ölçümünde kullanılan parametreler; Print Length (PL), Toe Spread (TS) ve Intermediate Spread (ITS)'dir. PL anteroposterior yöndeki bir ayağın uzunluğur. TS en medial ve en lateral parmak izlerinin arasındaki yatay mesafedir. ITS ise 2. ve 4. parmak izlerinin arasındaki yatay mesafedir. Formüldeki N harfi ile başlayan kısaltmalar normal tarafın değerini, E harfi ile başlayan kısaltmalar deney grubunu işaret etmektedir. Ölçülen mesafeler Şekil 3.14'te gösterilmiştir.

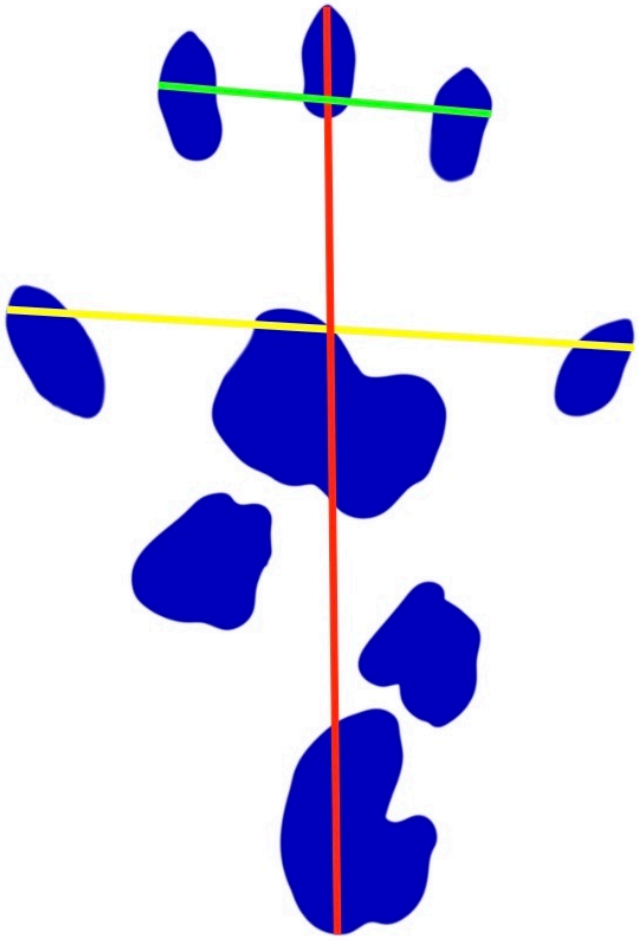
Formüle göre hesaplanan indeks -100 ve 0 arasında bir değer almaktadır. Normal taraf ile deney yapılan tarafı karşılaştırmaktadır. Bulunan değer 0'a ne kadar yakınsa aralarındaki fark o kadar az bulunmaktadır. Buna göre deney tarafının iyileşmesi fonksiyonel olarak değerlendirilmektedir. Deney tarafındaki sinir hasarına bağlı ayak hareketlerinde düşük ayak klinik tablosu oluşup dorsifleksiyonun azalmasından dolayı PL değeri artması, parmakların abdüksiyonları kaybolacağından dolayı da TS ve ITS değerlerinin azalması beklenmektedir.

Şekil 3.12: Yürüme testi kağıdındaki ayak izleri (Sol taraf deney tarafı, sağ taraf kontrol tarafı)

SFI: Siyatik fonksiyonel indeks
EPL: Experimental (deneysel) print length
NPL: Normal print length
ETS: Experimental (deneysel) toe spread
NTS: Normal toe spread
EIT: Experimental (deneysel) intermediate toe spread
NIT: Normal intermediate toe spread

$$SFI = -38{,}3\left(\frac{EPL - NPL}{NPL}\right) + 109{,}5\left(\frac{ETS - NTS}{NTS}\right) + 13{,}3\left(\frac{EIT - NIT}{NIT}\right) - 8{,}8$$

Şekil 3.13: Siyatik fonksiyonel indeks hesabı ve ele alınan parametreler (83)



Şekil 3.14: Ayak izinde ölçülen mesafeler

3.4.1.2. Toe-spread test

Tüm deneklere onarım sonrası motor geri dönüşün değerlendirilmesi amacıyla 21., 42. ve 63. günlerde toe-spread testi yapıldı. Hayvan kuyruğundan kaldırılarak ayak parmak

hareketleri gözlenip not alındı. Ayak parmak hareketlerinde ekstansiyon ve abdüksiyon varsa 3 puan, sadece abdüksiyon varsa ekstansiyon yoksa 2 puan, herhangi bir hareket varsa 1 puan, hareket gözlenmediyse 0 puan olarak değerlendirildi (Tablo 3).

Tablo 3.2: Toe-spread testi değerlendirmeleri

Puan	Kuyruktan kaldırılmaya parmaklarda alınan yanıt
0 (Kötü)	Hareket yok
1 (Orta)	Herhangi bir hareket
2 (İyi)	Abduksiyon
3 (Mükemmel)	Ekstansiyon + Abdüksiyon

3.4.1.3. Pin-prick test

Tüm deneklere onarım sonrası duyu geri dönüşünün değerlendirilmesi amacıyla 21., 42. ve 63. günlerde pin-prick testi yapıldı. Alt ekstremitenin en distal kısmı olan ayak parmaklarından başlayarak proksimale doğru tek dişli forseps sıkılarak ağrılı uyaran verildi. Sakınma hareketi gözlendiği an test pozitif olarak değerlendirildi. Pozitif olan bölge ayak bileği distaliyse 3 puan, ayak bileği ve diz arasıysa 2 puan, dizin proksimalindeki bir bölgeyse 1 puan, hiç gözlenmediyse 0 puan olarak değerlendirildi (Tablo 3.3).

Tablo 3.3: Pin-prick testi değerlendirmeleri

Puan	Ağrılı uyarana sakınma yanıtının alındığı bölge
0 (Kötü)	Duyu yok
1 (Orta)	Diz proksimali
2 (İyi)	Ayak bileği ve diz arası
3 (Mükemmel)	Ayak bileği distali

3.4.2. Makroskopik Değerlendirme

Ratlar sakrifiye edildikten sonra eski insizyonlarından tekrar insize edilerek onarım yapılmış olan sinir segmenti ortaya kondu. Cilt ve kas fasyasının bütünlüğü, sinir dokusunun çevre dokulara yapışıklığı ve ayrılabilirliği Petersen ve ark. çalışmalarında tarif ettiği sayısal derecelendirme sistemine göre değerlendirildi (84) (Tablo 3.4).

Tablo 3.4: Petersen ve ark. sayısal derecelendirme tablosu

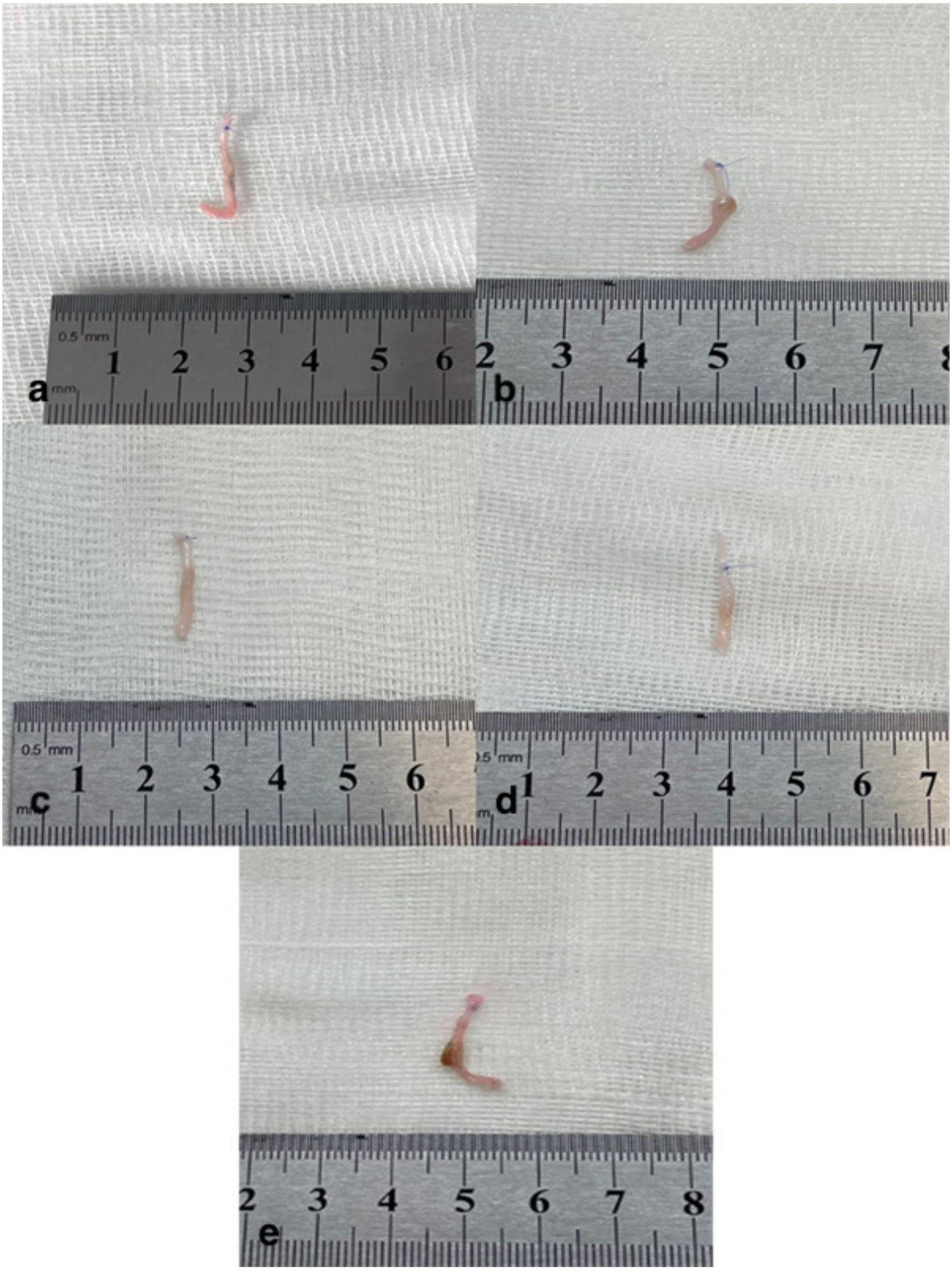
Doku	Evre	Açıklama
Cilt ve kas fasyası kapanması	1	Cilt ve kas fasyası tam kapanmış
	2	Cilt ve kas fasyası kısmi olarak açık
	3	Cilt ve kas fasyası tamamen açık
Sinir yapışıklığı ve ayrılabilirliği	1	Disseksiyona gerek yok veya hafif künt disseksiyon gerekli
	2	Daha fazla disseksiyon gerekli
	3	Keskin disseksiyon gerekli

3.4.3. Histopatolojik Değerlendirme

Olgulara ait %10 nötral tamponlu formalin solüsyonu ile tespit edilmiş materyallerden makroskobik olarak olgularda değerlendirildi (Şekil 3.15). Prolen ile işaretli proksimal taraftan başlayacak şekilde onarım hattının proksimali 0,5 cm'ye uzaklığı onarım hattı ve onarım hattının 0,5 cm distali transvers kesilip dik olarak örneklendi. Tespit ve

takip işlemi sonrasında parafin bloklara gömülü dokulardan 4 mikron hazırlanmış hematoksilen ve eosin (H&E) ve masson trikrom boyandı. Parafine gömülen dokulardan 4 mikron kesitler alınıp etüvde (Leica marka Bond Max cihazında) deparafinizasyonu yapıldı, neurofilament antikoru (BioGenex Laboratories 48810 Kato Road, Suite 100E&200E, Fremont, CA 94538, USA Mouse Monoklonal [NE14], Cambridge Biomedical Campus, CB2 0AX, UK, 1:200) için 20 dakika, S-100 monoklonal antikoru için (Mouse Monoklonal, Ncl-l-s100p New Castle, United Kingdom, 1:200) 10 dakika sitratta kaynatıldı. Yazılan retrievel solüsyonlar ve dilüsyonlarda 30 dakika inkübe edildi, sekonder elemanlar için Leica marka HRP conjuge polimer detection kit kullanıldı (DS9800, New Castle, United Kingdom) hidrojen peroksit 10 dakika, post polimer 8 dakika , polimer 8 dakika , dab 8 dakika, hematoxylen 10 dakika sürecek şekilde bekletilip her basamakta yıkama solüsyonuyla yıkandıktan sonra dehidre edildi. Entellanla kapatıldı.

Hazırlanan lamlar Nikon Eclipse Ci model mikroskopta değerlendirildi. Hematoksilen eozin kesitlerde inflamatuar reaksiyon değerlendirildi. İnflamasyon izlenmediğinde skor: 0, hafif şiddetli lenfoplazmositer inflamasyon varlığı skor1, orta şiddetli lenfoplazmositer inflamasyon ve yabancı cisim reaksiyonu skor 2 ve nötrofil lökosit eşlik ettiğinde skor 3 olarak değerlendirildi. Masson trikrom boyasında fibrozis skoru hafif orta ve şiddetli olarak incelendi. Nörofilaman ve S-100 antikorları ekspresyon yüzdesi tespit edildi.



Şekil 3.15: Maskroskopik patoloji örnekleri **a** 1. Grup **b** 2. Grup **c** 3. Grup **d** 4. Grup **e** 5. Grup

3.4.3. İstatistiksel Değerlendirme

Elde edilen verilerin analizinde IBM SPSS for Windows 23.0 bilgisayar paket programı kullanılmıştır. Kategorik değişkenler sayı ve yüzde olarak, sürekli nicel değişkenler ise ortalama, standart sapma, medyan, minimum ve maksimum değerleriyle gösterilmiştir.

Sonuçların normal dağılıma uygunlukları Shapiro-Wilk testi ile kontrol edildi, normal dağılıma uygun olan grupların sayısı ikiden fazla grup olması nedeniyle bu beş grup tek yönlü ANOVA testi ile kıyaslandı. Post Hoc analiz sonuçlarında Tukey HSD kullanıldı. Normal dağılıma uymayan grup olması durumunda Kruskal Wallis testi uygulanarak gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olup olmadığı araştırılması, sonrasındaysa grupların ikili karşılaştırmaları için Bonferroni düzeltmeli Mann-Whitney U testi kullanılması planlandı. Bulunan p değeri için anlamlılık değerleri 0,05 olması kabul edildi.

4. BULGULAR

Yapılan deneydeki ratlarda anestezi ve cerrahi olarak herhangi bir komplikasyon gelişmedi. Operasyon sonrası yara yerlerinde enfeksiyon bulgusuna rastlanmadan iyileşme gerçekleşti.

4.1. FONKSİYONEL DEĞERLENDİRME BULGULARI

4.1.1. Yürüme Testi Analizi Bulguları

Hesaplanmış olan siyatik fonksiyonel indeks testleri 21.,42. ve 63. gün sonuçları istatistiksel değerlendirmede bahsedildiği gibi normal dağılıma uygunlukları Shapiro-Wilk testi ile kontrol edildikten sonra normal dağılıma uygun olan gruplar tek yönlü ANOVA testi ile değerlendirildi. Post Hoc analiz sonuçlarında Tukey HSD kullanıldı.

21. gündeki siyatik fonksiyonel indeks sonuçları;

Grup 1'de 4 epinöral dikiş ile onarılan 8 denek için -74,78 ± 3,63 olarak hesaplandı (Minimum: -80,61, Maximum: -70,65).

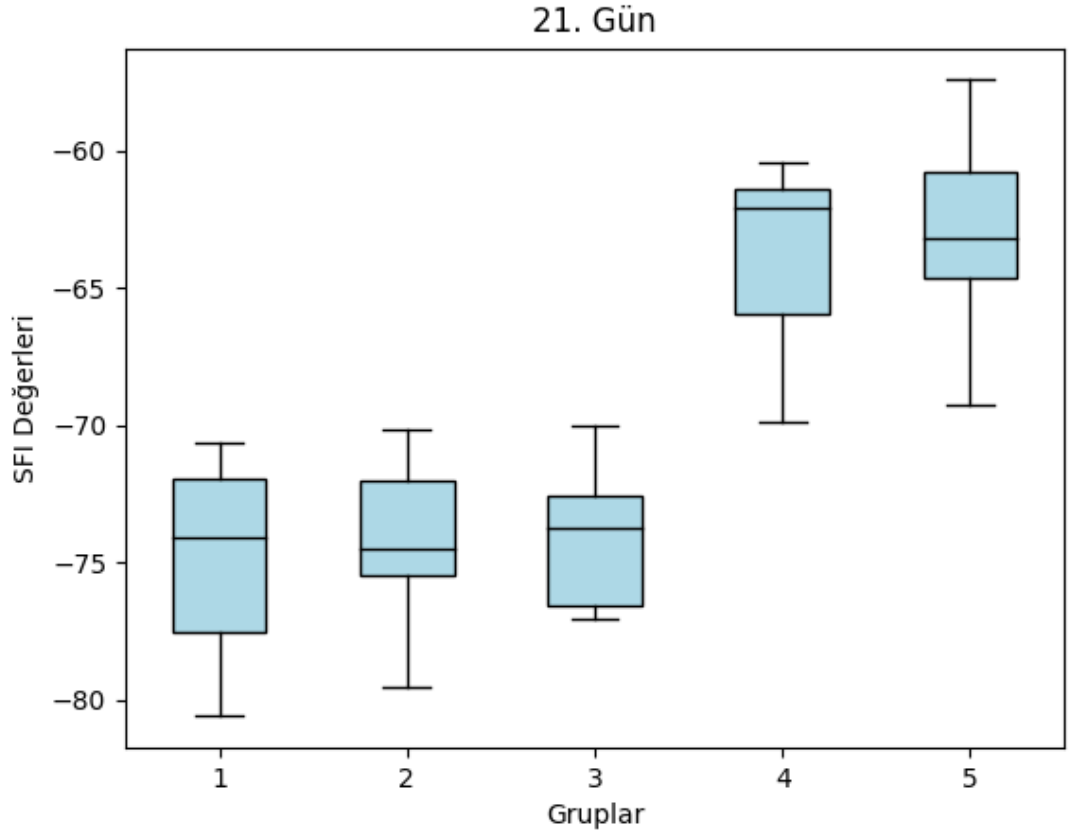
Grup 2'de 2 epinöral dikiş ile onarılan 8 denek için -74,10 ± 3,02 olarak hesaplandı (Minimum: -79,53, Maximum: -70,19).

Grup 3'te 2 epinöral dikiş ve Maresin 1 enjeksiyonu yapılan 8 denek için -74,10 ± 2,54 olarak hesaplandı (Minimum: -77,08, Maximum: -69,99).

Grup 4'te 2 epinöral dikiş, fasya grefti sarılan ve Maresin 1 enjeksiyonu yapılan 8 denek için -63,61 ± 3,39 olarak hesaplandı (Minimum: -69,90, Maximum: -60,42).

Grup 5'te 2 epinöral dikiş ile fasya grefti sarılan 8 denek için -63,00 ± 3,55 olarak hesaplandı (Minimum: -69,28, Maximum: -57,42).

21. günde bulunan 5 gruptaki değerlerin Shapiro Wilk testine göre normal dağılımda oldukları görüldü. Tek yönlü ANOVA testi 5 grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark olduğunu gösterdi ($p<0.05$). Post hoc analizde Grup 1 ve Grup 4 ($p=0.001$), Grup 1 ve Grup 5 ($p=0.001$), Grup 2 ve Grup 4 ($p=0.006$), Grup 2 ve Grup 5 ($p=0.001$), Grup 3 ve Grup 4 ($p=0.002$), Grup 3 ve Grup 5 ($p=0.001$) arasında istatistiksel olarak anlamlı fark olduğu saptanmıştır (Şekil 4.1).



Şekil 4.1: 21. gün gruplara göre siyatik fonksiyonel indeks sonuçları grafiği

42. gündeki siyatik fonksiyonel indeks sonuçları;

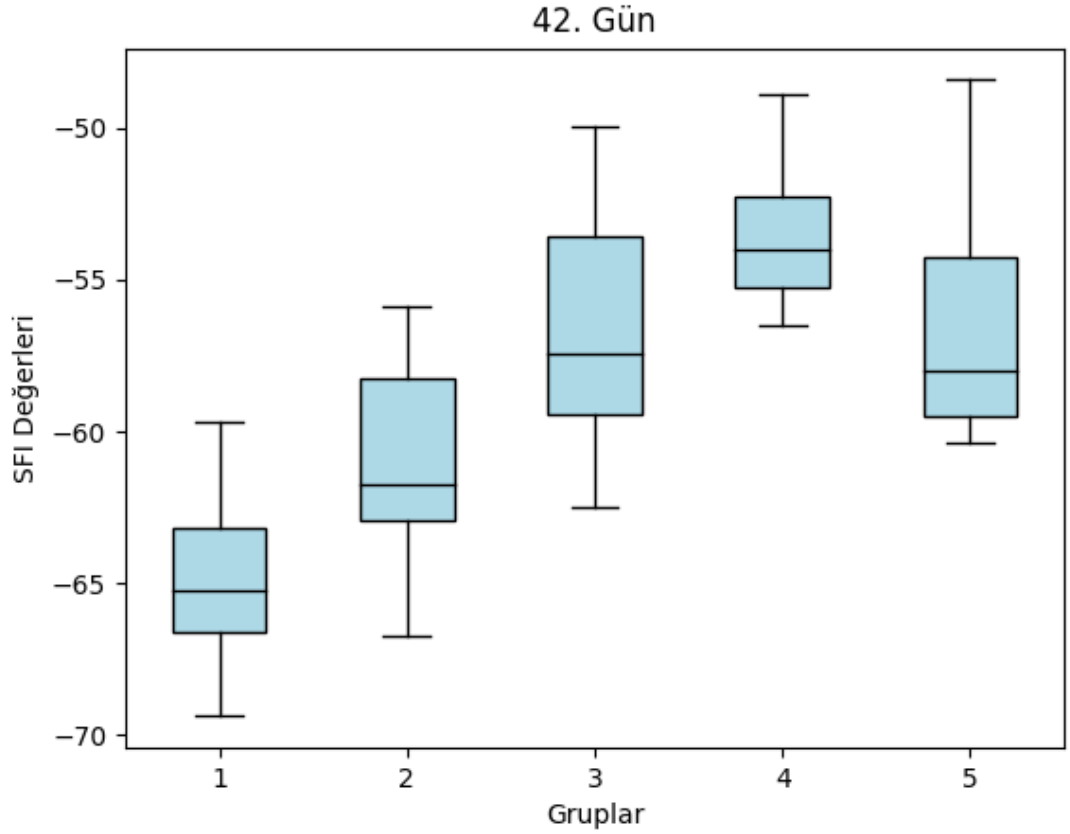
Grup 1'de 4 epinöral dikiş ile onarılan 8 denek için -64,86 ± 3,61 olarak hesaplandı (Minimum: -69,37, Maximum: -59,67).

Grup 2'de 2 epinöral dikiş ile onarılan 8 denek için -61,11 ± 3,66 olarak hesaplandı (Minimum: -66,70, Maximum: -55,89).

Grup 3'te 2 epinöral dikiş ve Maresin 1 enjeksiyonu yapılan 8 denek için -56,48 ± 4,43 olarak hesaplandı (Minimum: -62,49, Maximum: -49,97).

Grup 4'te 2 epinöral dikiş, fasya grefti sarılan ve Maresin 1 enjeksiyonu yapılan 8 denek için -53,53 ± 2,61 olarak hesaplandı (Minimum: -56,51, Maximum: -48,92).

Grup 5'te 2 epinöral dikiş ile fasya grefti sarılan 8 denek için -56,08 ± 4,92 olarak hesaplandı (Minimum: -60,36, Maximum: -48,42).



Şekil 4.2: 42. gün gruplara göre siyatik fonksiyonel indeks sonuçları grafiği

42. günde bulunan 5 gruptaki değerlerin Shapiro Wilk testine göre normal dağılımda oldukları görüldü. Tek yönlü ANOVA testi 5 grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark olduğunu gösterdi ($p<0.05$). Post hoc analizdeyse Grup 1 ve Grup 3 ($p=0.001$), Grup 1 ve Grup 4 ($p<0.05$), Grup 1 ve Grup 5 ($p<0.05$), Grup 2 ve Grup 4 ($p=0.004$) arasında istatistiksel olarak anlamlı fark olduğu saptanmıştır (Şekil 4.2).

63. gündeki siyatik fonksiyonel indeks sonuçları;

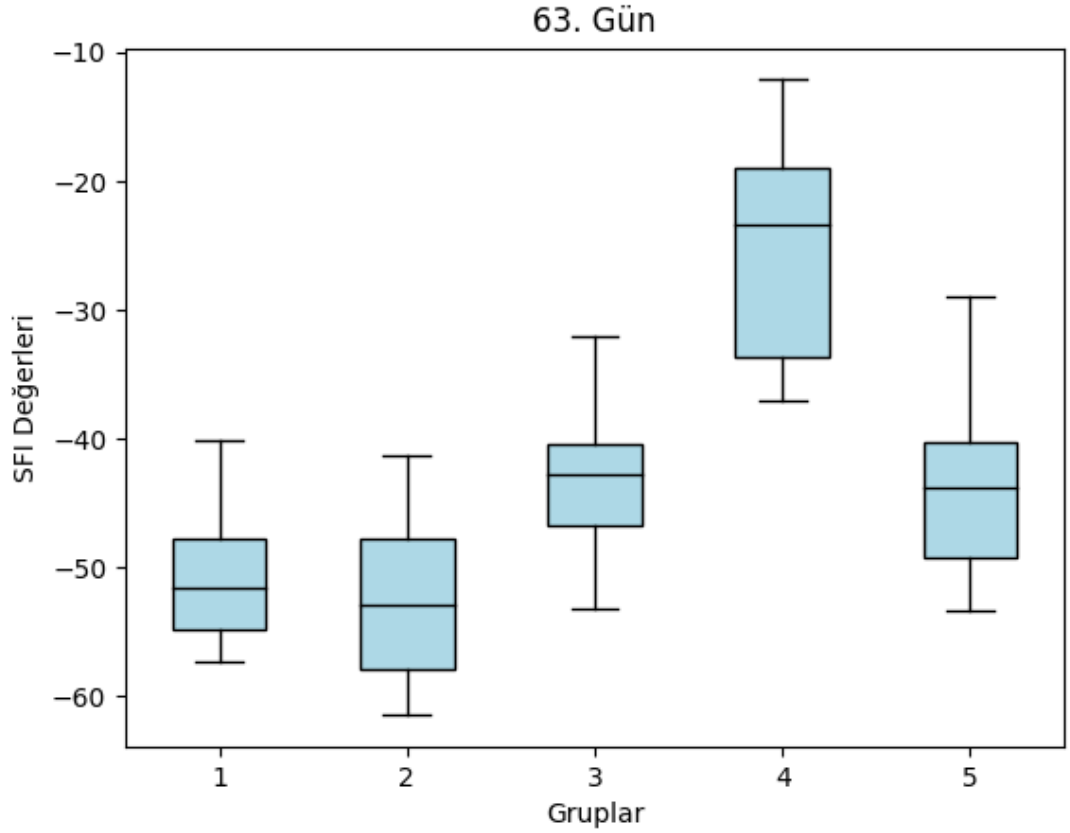
Grup 1'de 4 epinöral dikiş ile onarılan 8 denek için -50,48 ± 5,71 olarak hesaplandı (Minimum: -57,28, Maximum: -40,07).

Grup 2'de 2 epinöral dikiş ile onarılan 8 denek için -52,46 ± 7,18 olarak hesaplandı (Minimum: -61,47, Maximum: -41,34).

Grup 3'te 2 epinöral dikiş ve Maresin 1 enjeksiyonu yapılan 8 denek için -43,08 ± 6,58 olarak hesaplandı (Minimum: -53,17, Maximum: -32,01).

Grup 4'te 2 epinöral dikiş, fasya grefti sarılan ve Maresin 1 enjeksiyonu yapılan 8 denek için -25,24 ± 9,17 olarak hesaplandı (Minimum: -37,02, Maximum: -12,12).

Grup 5'te 2 epinöral dikiş ile fasya grefti sarılan 8 denek için -43,73 ± 7,96 olarak hesaplandı (Minimum: -53,34, Maximum: -29,00).



Şekil 4.3: 63. gün gruplara göre siyatik fonksiyonel indeks sonuçları grafiği

63. günde bulunan 5 gruptaki değerlerin Shapiro Wilk testine göre normal dağılımda oldukları görüldü. Tek yönlü ANOVA testi 5 grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark olduğunu gösterdi ($p<0.05$). Post hoc analizdeyse Grup 1 ve Grup 4 ($p<0.05$), Grup 2 ve Grup 4 ($p=0.001$), Grup 3 ve Grup 4 ($p=0.002$), Grup 4 ve Grup 5 ($p=0.002$) arasında istatistiksel olarak anlamlı fark olduğu saptanmıştır (Şekil 4.3).

Tablo 4.1: SFI sonuçları

		1. Grup	2. Grup	3. Grup	4. Grup	5. Grup	*F*-değeri	*p*-değeri
21. Gün	Medyan	-74,12	-74,50	-73,72	-62,07	-63,17		
	Ort.	-74,78	-74,10	-74,10	-63,61	-63,00	27.6	<0.05
	SS	3,63	3,02	2,54	3,39	3,55		
42. Gün	Medyan	-65.25	-61,76	-57,44	-53,99	-58,01		
	Ort.	-64,86	-61,11	-56,48	-53,53	-56,08	10.57	0.01
	SS	3,61	3,66	4,43	2,61	4,92		
63. Gün	Medyan	-51,63	-52,93	-42,81	-23,35	-43,76		
	Ort.	-50,48	-52,46	-43,08	-25,24	-43,73	16.76	<0.05
	SS	5,71	7,18	6,58	9,17	7,96		

Ort: Ortalama, SS: Standart Sapma

4.1.2. Toe Spread Testi Bulguları

21. gündeki toe spread test sonuçlarına göre tek yönlü ANOVA testinde gruplar arasında anlamlı fark olduğu saptanmıştır (p=0.01). Post hoc analizindeyse ikili karşılaştırılan gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilememiştir (p>0.05).

Aynı şekilde 42. gündeki toe spread test sonuçlarına göre tek yönlü ANOVA testinde gruplar arasında anlamlı fark olduğu saptanmıştır (p=0.04). Post hoc analizindeyse ikili karşılaştırılan gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilememiştir (p>0.05).

63. gündeyse toe spread test sonuçlarına göre tek yönlü ANOVA testinde gruplar arasında anlamlı fark olduğu saptanmıştır (p=0.003). Post hoc analizindeyse Grup 1 ve Grup 4 (p=0.009), Grup 2 ve Grup 4 (p=0.009) arasında anlamlı fark olduğu saptanmıştır (Tablo 4.2).

Tablo 4.2: Toe spread test sonuçları

		1. Grup	2. Grup	3. Grup	4. Grup	5. Grup	*F*-değeri	*p*-değeri
21. Gün	Medyan	0	0	0	1	1		
	Ort.	0,37	0,37	0,37	1,25	1,00	3,76	0,01
	SS	0,50	0,50	0,50	0,70	0,75		
42. Gün	Medyan	1	1	1,5	2	1		
	Ort.	0,75	1,00	1,5	1,62	1,37	2,80	0,04
	SS	0,70	0,75	0,53	0,51	0,51		
63. Gün	Medyan	2	2	2	3	2,5		
	Ort.	1,62	1,62	2,12	2,75	2,37	4,75	0,003
	SS	0,51	0,51	0,83	0,46	0,74		

Ort: Ortalama, SS: Standart Sapma

4.1.3. Pin Prick Testi Bulguları

21., 42. Ve 63. günlerde gerçekleştirilen pin prick testi sonuçlarına göre tek yönlü ANOVA testinde gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark olmadığı tespit edilmiştir ($p>0,05$).

Tablo 4.3: Pin prick test sonuçları

		1. Grup	2. Grup	3. Grup	4. Grup	5. Grup	*F*-değeri	*p*-değeri
21. Gün	Medyan	1	1	1	1	1		
	Ort.	0,87	1,00	1,00	1,25	1,12	0,26	0,89
	SS	0,64	0,75	0,92	0,70	0,83		
42. Gün	Medyan	1	1	2	2	2		
	Ort.	1,25	1,37	1,75	1,75	1,75	1,19	0,32
	SS	0,46	0,51	0,70	0,70	0,70		
63. Gün	Medyan	2	3	3	3	3		
	Ort.	2,37	2,5	2,75	2,75	2,62	0,69	0,60
	SS	0,51	0,75	0,46	0,46	0,51		

Ort: Ortalama, SS: Standart Sapma

4.2. MAKROSKOPİK DEĞERLENDİRME BULGULARI

Tüm gruplardaki deneklerin cilt ve kas fasya yapıları tamamen kapalıydı. Bu yüzden Petersen ve ark. derecelendirme tablosuna göre cilt kapanması ve kas fasyası kapanması için 1'er puan aldılar. İki değerlendirme için de medyan değerler 1 olarak hesaplandı (Minimum 1, Maximum 1). İstatistiksel açıdan da bir fark bulunmadı ($p>0,05$).

Sinir yapışıklığı ve sinir ayrılabilirliği için yapılan değerlendirmeye göre sonuçlar;

Grup 1'de sinir yapışıklığı için ortalama 2,12 (Minimum: 1, Maximum: 3), sinir ayrılabilirliği için ortalama 2,25 (Minimum: 2, Maximum: 3) olarak bulundu.

Grup 2'de sinir yapışıklığı için ortalama 2,37 (Minimum: 2, Maximum: 3), sinir ayrılabilirliği için ortalama 2,5 (Minimum: 2, Maximum: 3) olarak bulundu.

Grup 3'te sinir yapışıklığı için ortalama 1,12 (Minimum: 1, Maximum: 2), sinir ayrılabilirliği için ortalama 1,12 (Minimum: 1, Maximum: 2) olarak bulundu.

Grup 4'te sinir yapışıklığı için ortalama 1,25 (Minimum: 1, Maximum: 2), sinir ayrılabilirliği için ortalama 1,25 (Minimum: 1, Maximum: 2) olarak bulundu.

Grup 5'te sinir yapışıklığı için ortalama 2,12 (Minimum: 1, Maximum: 3), sinir ayrılabilirliği için ortalama 2,00 (Minimum: 1, Maximum: 3) olarak bulundu (Şekil 4.4, Şekil 4.5 ve Şekil 4.6).

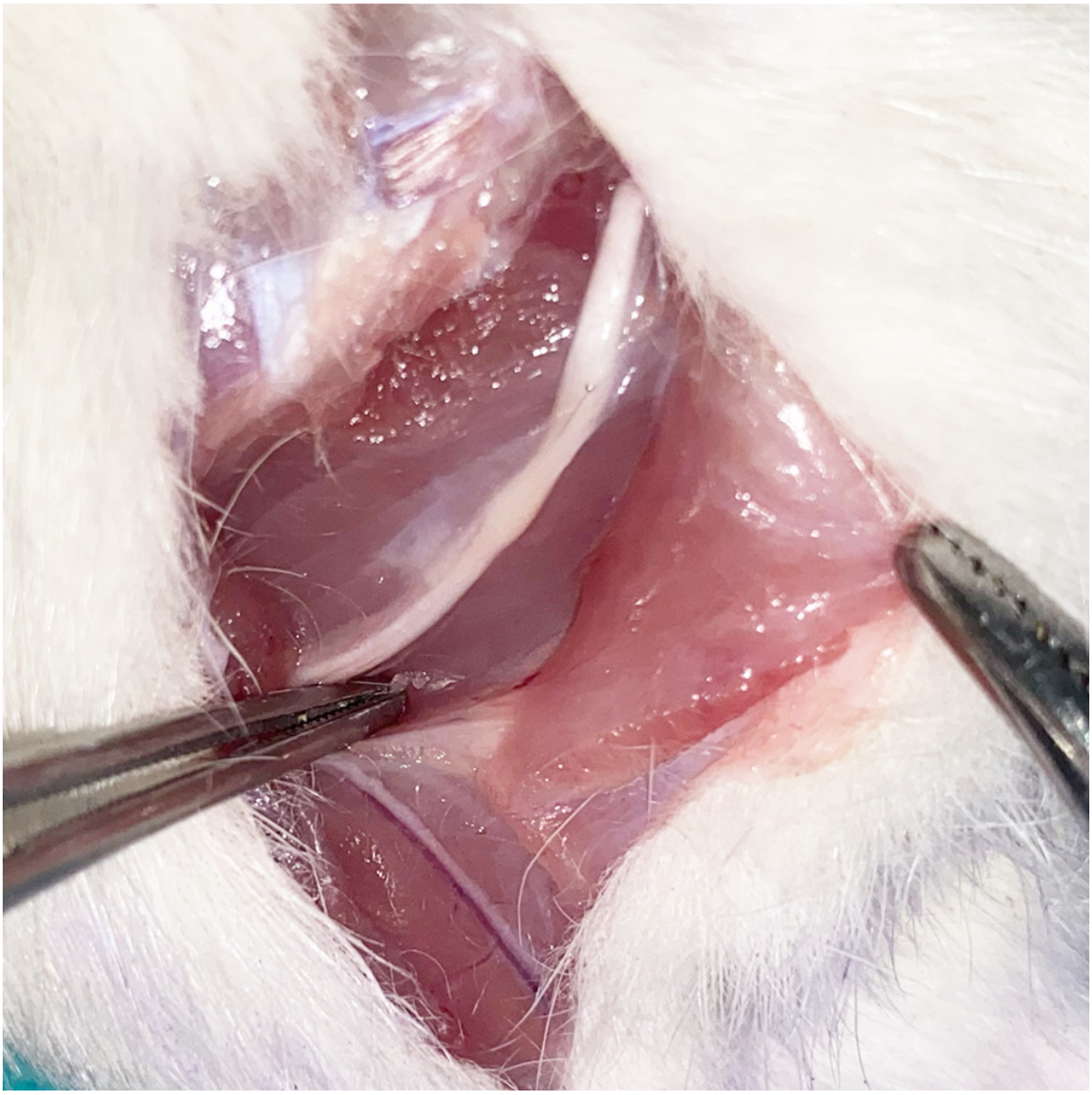
Sinir yapışıklığı makroskopik değerlendirme sonuçlarına göre tek yönlü ANOVA testinde gruplar arasında anlamlı fark olduğu saptanmıştır ($p<0,05$). Post hoc analizindeyse Grup 1 ve Grup 3 ($p=0,004$), Grup 1 ve Grup 4 ($p=0,01$), Grup 2 ve Grup 3 ($p=0,001$), Grup 2 ve Grup 4 ($p=0,002$), Grup 3 ve Grup 5 ($p=0,004$), Grup 4 ve Grup 5 ($p=0,004$) arasında istatistiksel olarak anlamlı fark olduğu saptanmıştır (Tablo 4.4).

Sinir ayrılabilirliği makroskopik değerlendirme sonuçlarına göre tek yönlü ANOVA testinde gruplar arasında anlamlı fark olduğu saptanmıştır ($p<0,05$). Post hoc analizindeyse Grup 1 ve Grup 3 ($p=0,001$), Grup 1 ve Grup 4 ($p=0,003$), Grup 2 ve Grup 3 ($p<0,05$), Grup 2 ve Grup 4 ($p=0,002$), Grup 3 ve Grup 5 ($p=0,004$), Grup 4 ve Grup 5 ($p=0,02$) arasında istatistiksel olarak anlamlı fark olduğu saptanmıştır (Tablo 4.4).

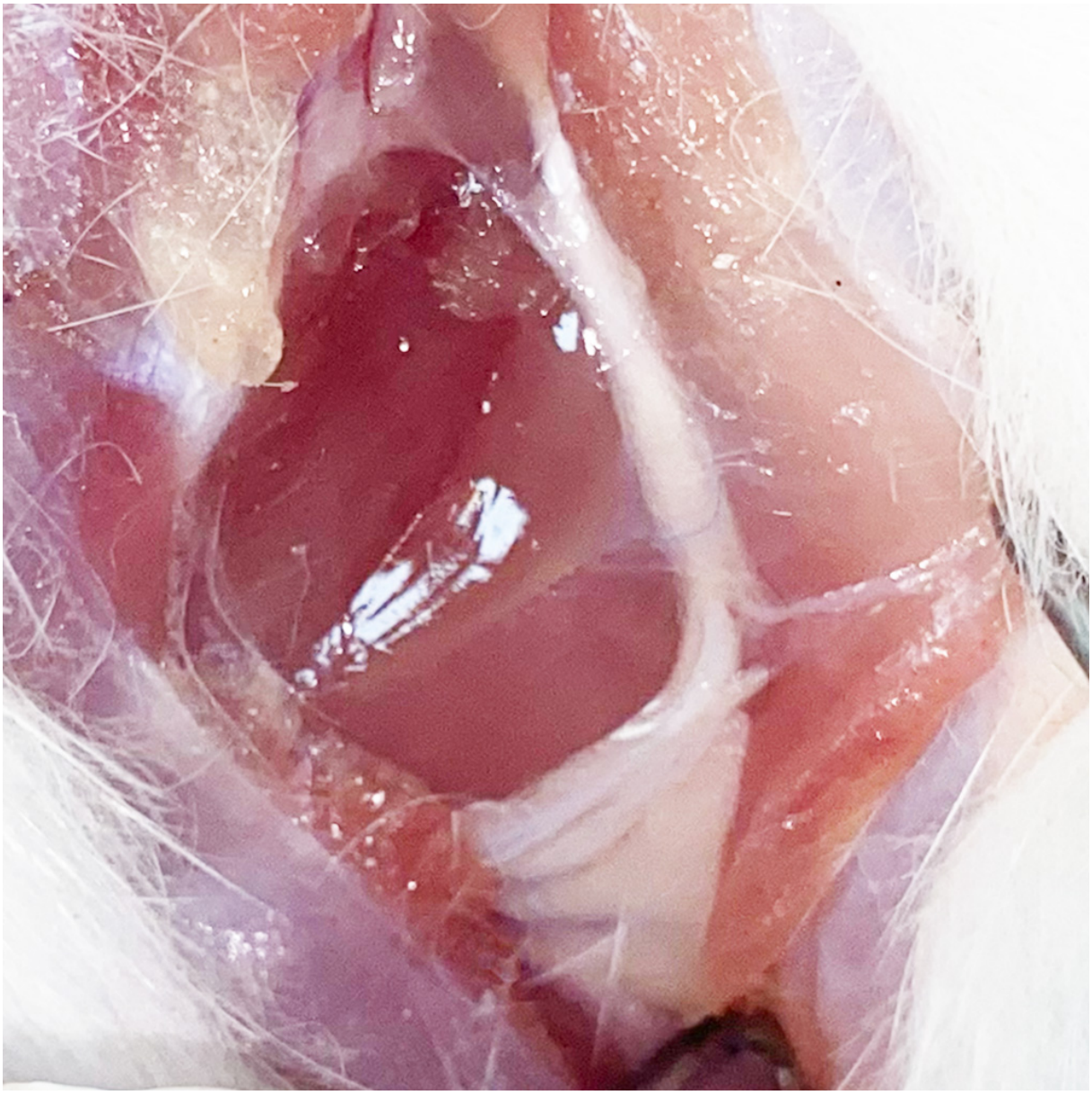
Tablo 4.4: Sinir yapışıklığı ve sinir ayrılabilirliği maksroskopik sonuçları

		1. Grup	2. Grup	3. Grup	4. Grup	5. Grup	*F*-değeri	*p*-değeri
Sinir Yapışıklığı	Medyan	2	2	1	1,5	2		
	Ort.	1,40	2,25	1,25	1,37	2,14	9,09	<0,05
	SS	0,50	0,71	0,50	0,51	0,76		
Sinir Ayrılabilirliği	Medyan	2	2	1	1	2		
	Ort.	2,11	2,44	1,00	1,38	2,00	13.22	<0,05
	SS	0,69	0,66	0,63	0,52	0,63		

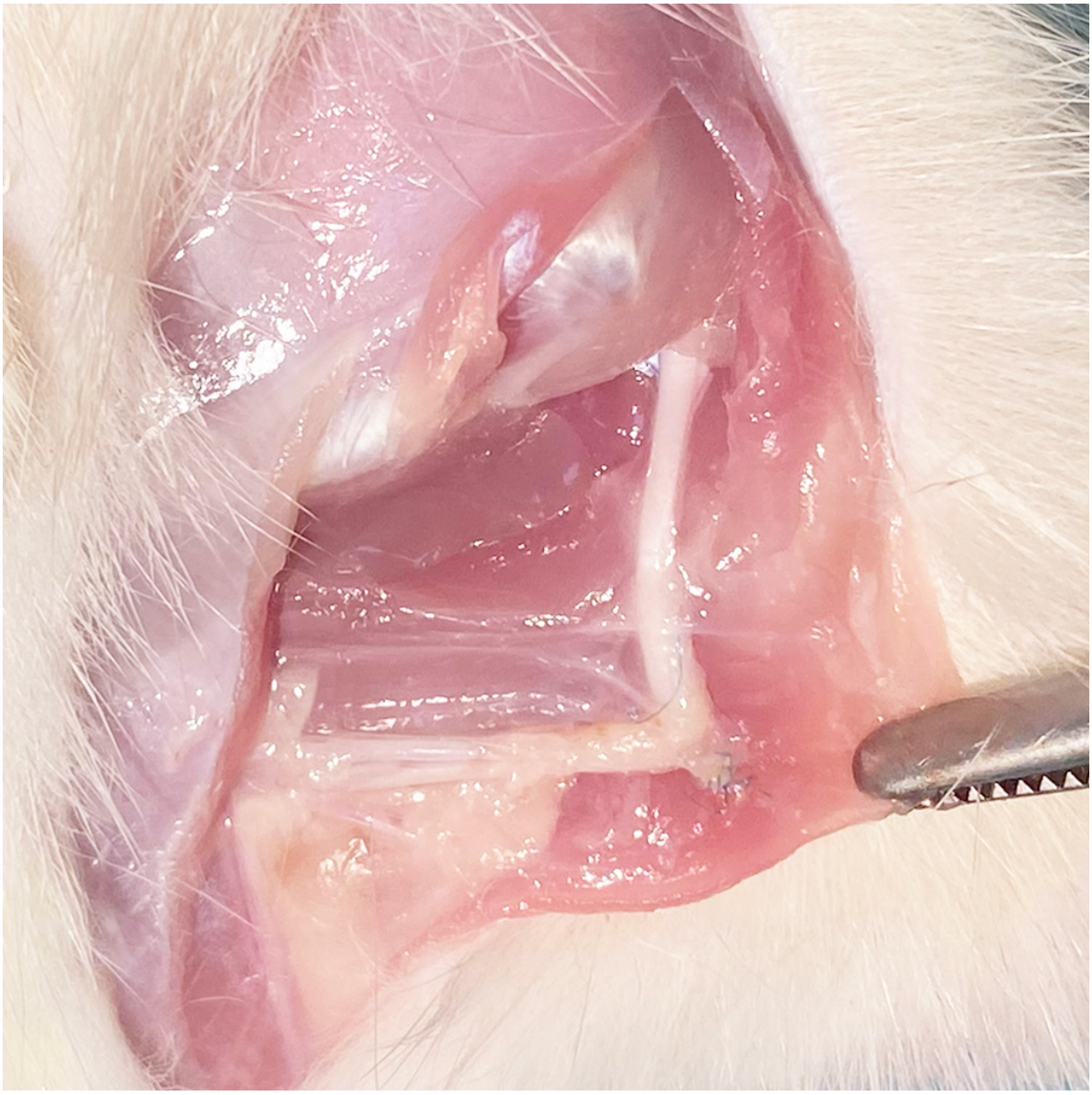
Ort: Ortalama, SS: Standart Sapma



Şekil 4.4: Grup 3 sakrifikasyon sonrası makroskopik değerlendirme örneği, sinir yapışıklığı değeri 1



Şekil 4.5: Grup 4 sakrifikasyon sonrası makroskopik değerlendirme örneği, sinir yapışıklığı değeri 2



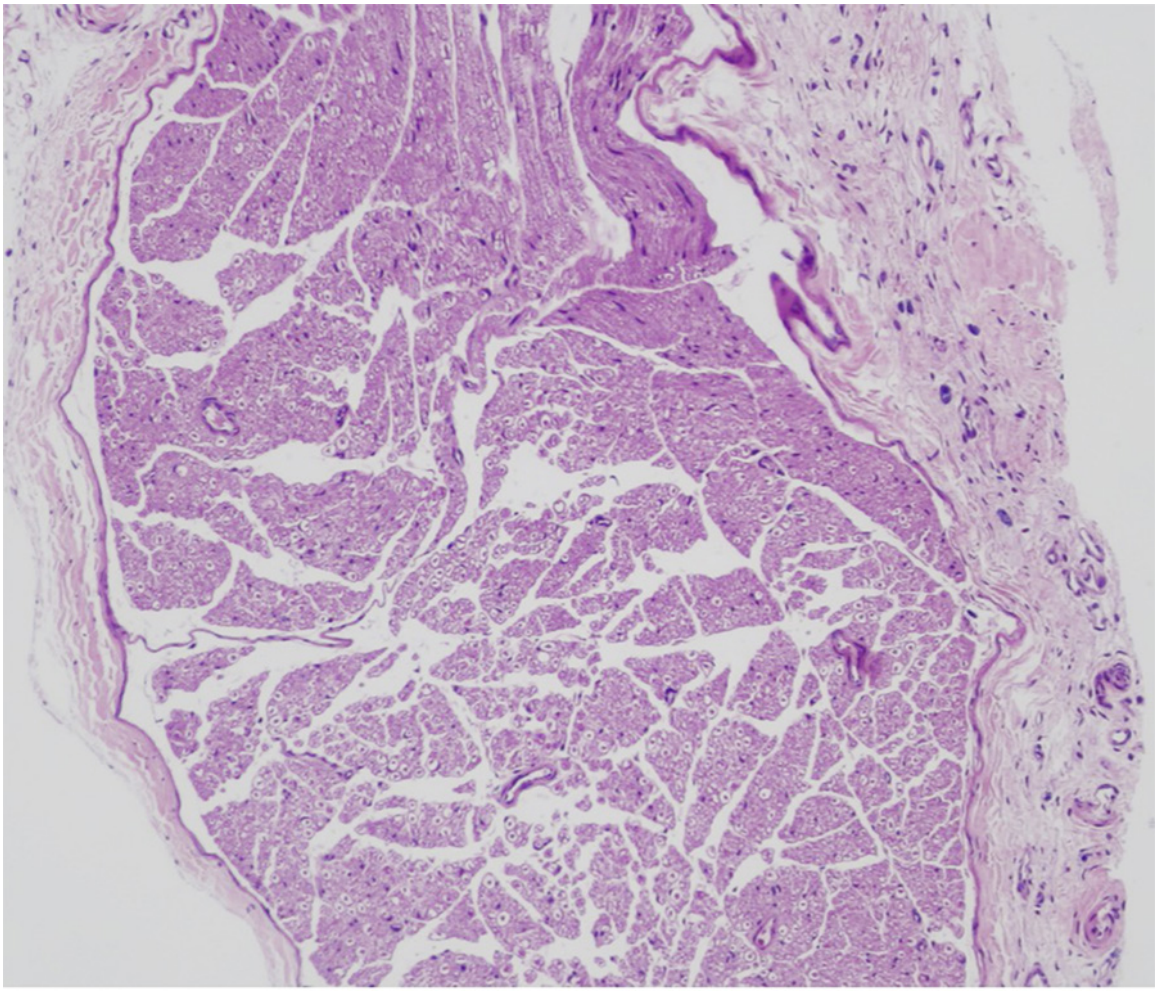
Şekil 4.6: Grup 5 sakrifikasyon sonrası makroskopik değerlendirme örneği, sinir yapışıklığı değeri 3

4.3. HİSTOPATOLOJİK DEĞERLENDİRME BULGULARI

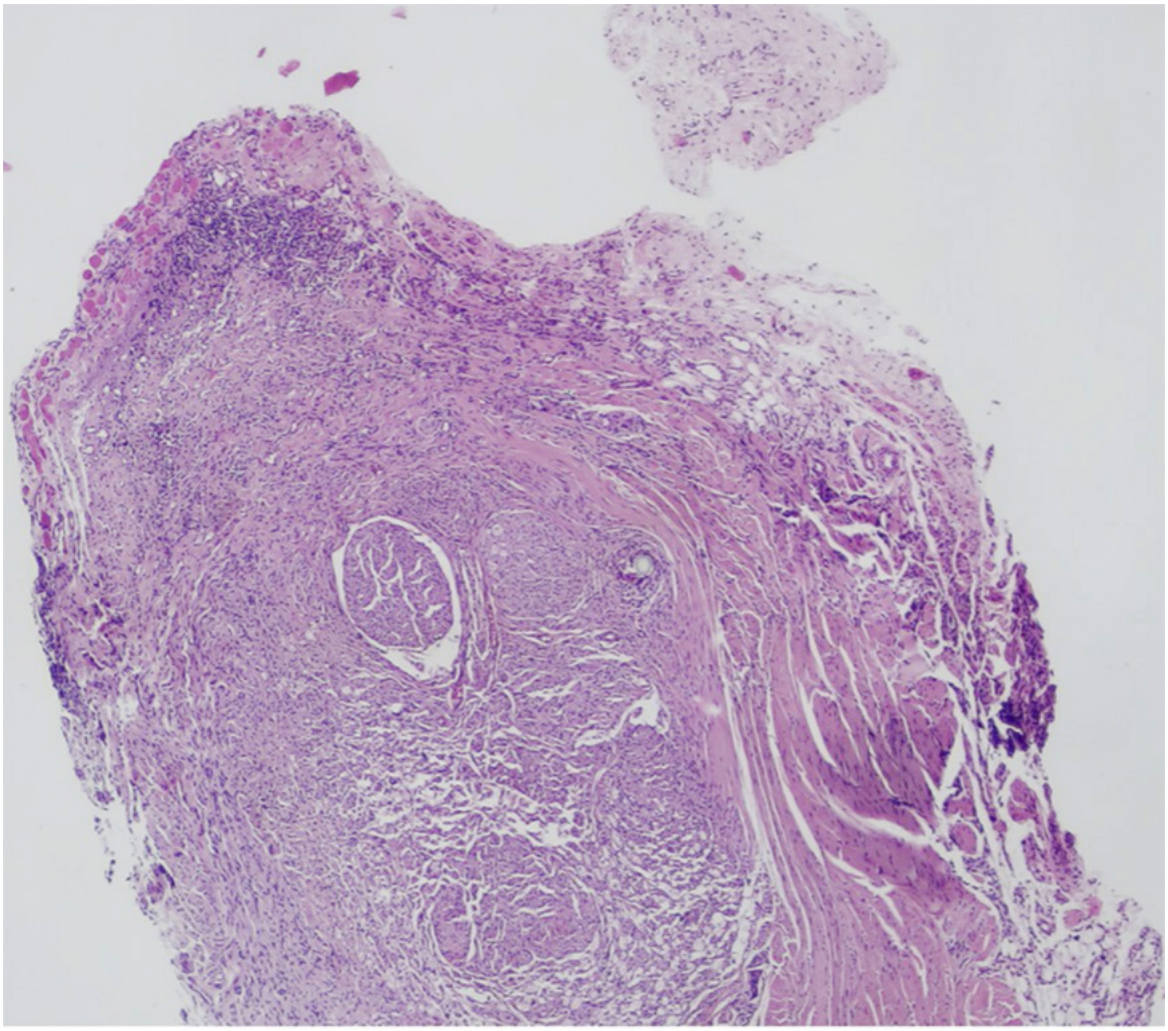
Değerlendirilen preparatlarda onarım hatları bölgesinde inflamasyon, fibrozis, dikiş materyali, fasya sarılı onarım hatlarında fasya materyali izlendi.

İnflamasyonun değerlendirildiği H&E boyamasında onarım hattındaki inflamasyon 0-3 arasında skorlandı. Onarım hattında inflamasyonun olmadığı 0 skorunu alan hiçbir denek yoktu (Şekil 4.7). Tüm deneklerin onarım hattında inflamasyon mevcuttu. Grup

2’deki deneklerden birinde en yoğun fibrozis skoru olan 3 skoru mevcuttu (Şekil 4.8). Mikroskopik inflamasyon değerlendirme sonuçlarına göre tek yönlü ANOVA testinde gruplar arasında anlamlı fark olduğu saptanmıştır (p=0,001). Post hoc analizindeyse Grup 1 ve Grup 2 (p=0,007), Grup 2 ve Grup 3 (p=0,03), Grup 2 ve Grup 4 (p=0,001), Grup 2 ve Grup 5 (p=0,03) istatistiksel olarak anlamlı fark olduğu saptanmıştır. Yani 2 dikiş ile onarım yapılan denek grubunda inflamasyon diğer gruplara göre anlamlı olarak farklıdır.

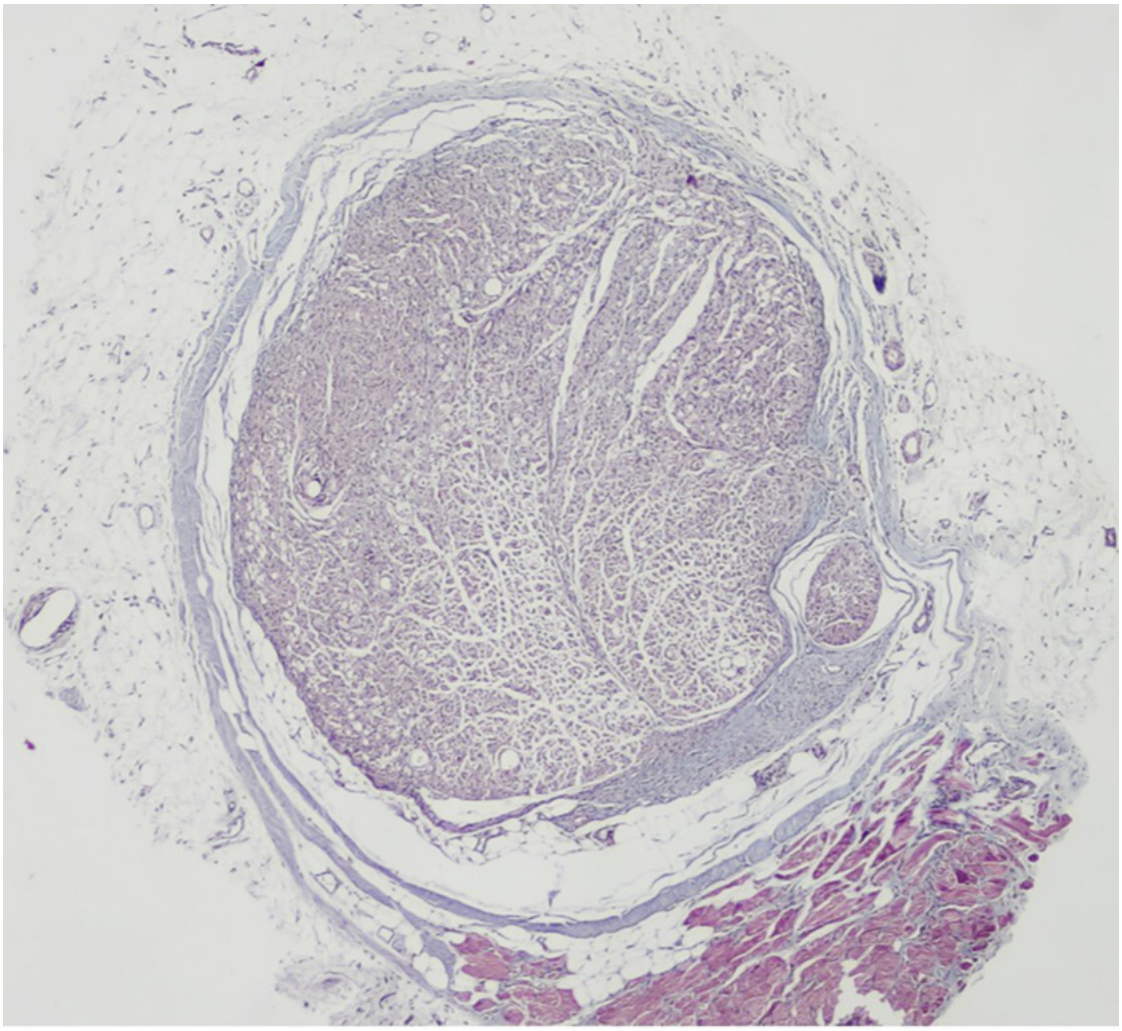


Şekil 4.7: Nöronun onarımının proksimal alanında H&E kesitinde olağan nöronal yapı, inflamasyon skoru 0 (x100)

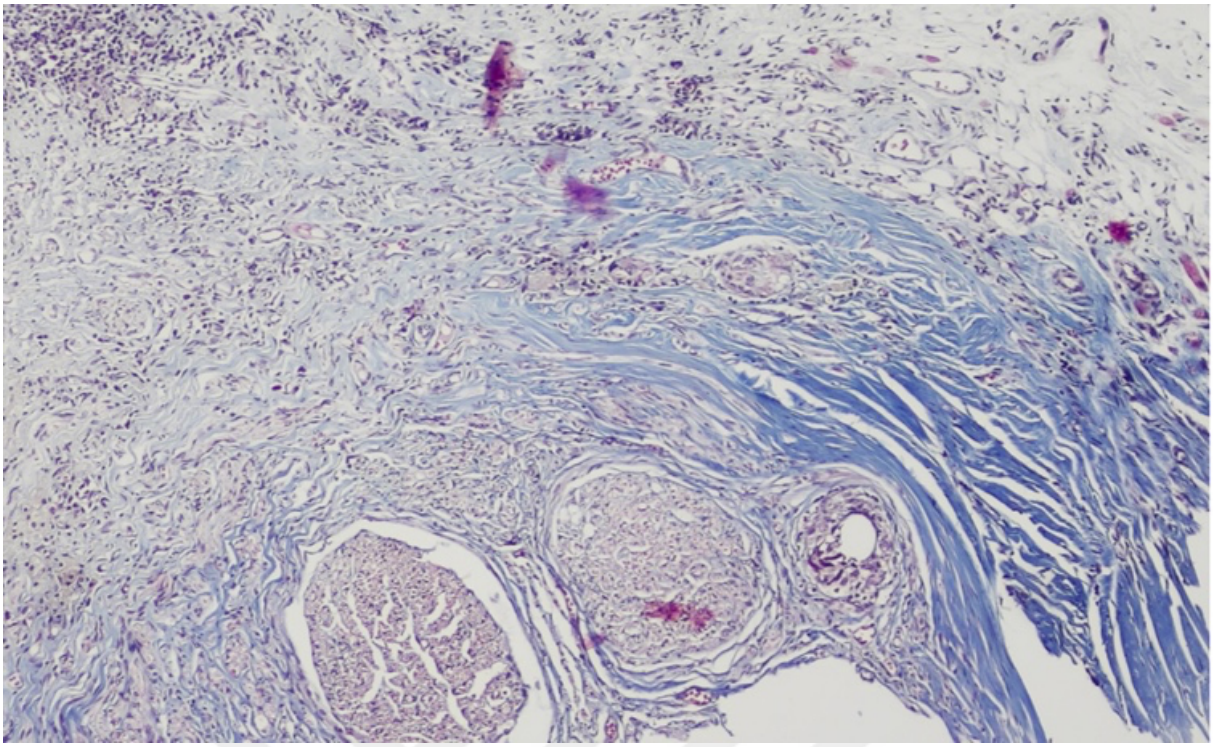


Şekil 4.8: Onarım hattında yoğun lenfoplazmositer hücre, yabancı cisim reaksiyonu ve nötrofil lökosit varlığı, inflamasyon skoru 3 (x40)

Fibrozis ve bağ dokusunun değerlendirildiği Masson trikrom boyamasındaysa onarım hattındaki fibrozis yoğunluğa göre 0-3 değerlerinde skorlandı. Onarım hattında 0 skorunu alan hiçbir denek olmadı (Şekil 4.9). Tüm gruplardaki deneklerin onarım hatlarında fibrozis mevcuttu. En yüksek değer olan 3 skoru ise 5. gruptaki bir deneğe aitti (Şekil 4.10). Mikroskopik fibrozis değerlendirme sonuçlarına göre tek yönlü ANOVA testinde gruplar arasında anlamlı fark olduğu saptanmıştır ($p=0,03$). Post hoc analizindeyse sadece Grup 4 ve Grup 5 ($p=0,03$) arasında istatistiksel olarak anlamlı fark olduğu saptanmıştır. Yani Maresin 1 2 dikiş ile onarım yapılıp etrafına fasya grefti sarıldığında oluşan fibrozisi engelleyerek sonuçlarda anlamlı fark oluşturmuştur.



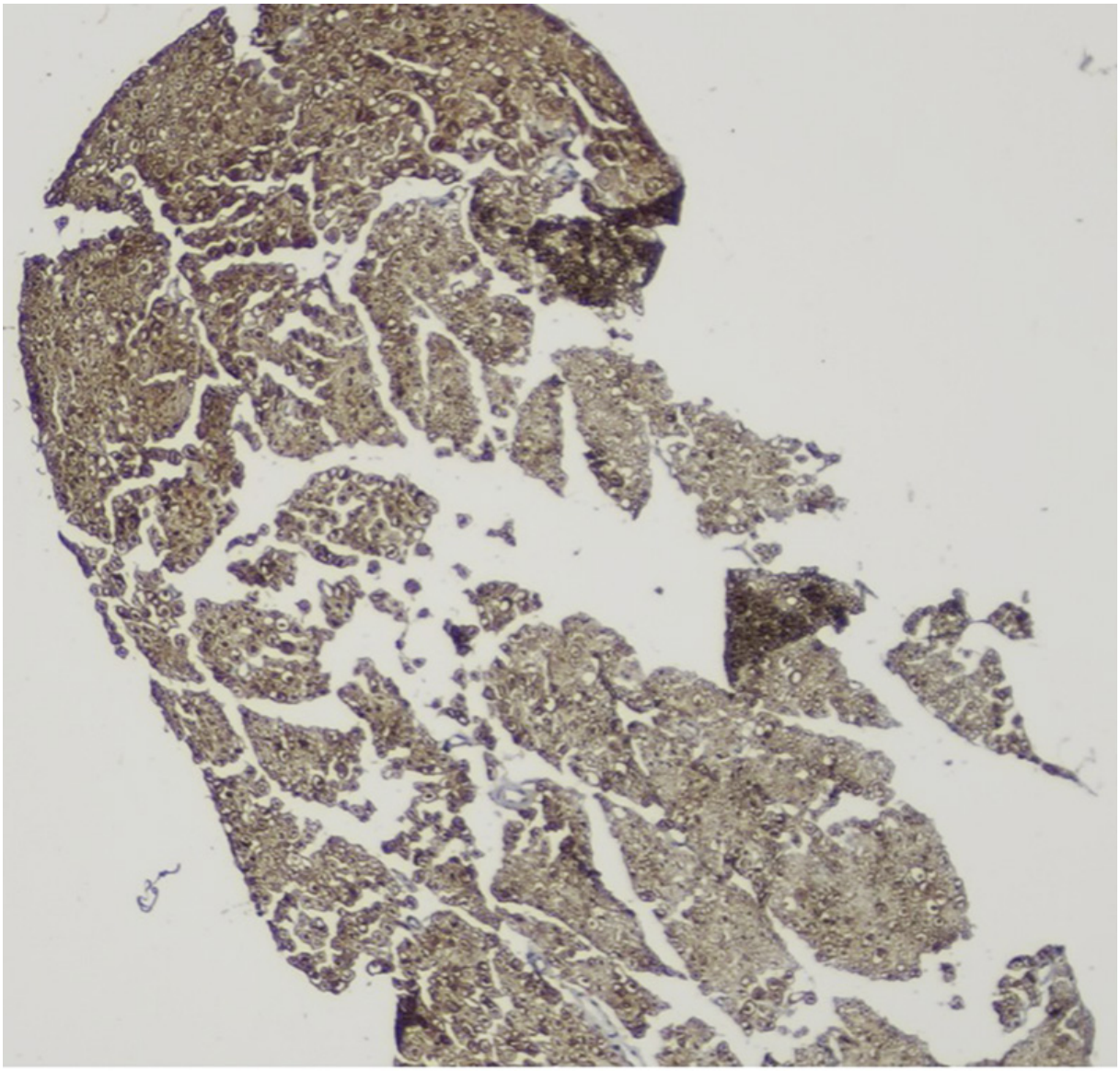
Şekil 4.9: Onarım hattının proksimalindeki Masson trikrom boyasında nöronal yapı, fibrozis skoru 0 (x40)



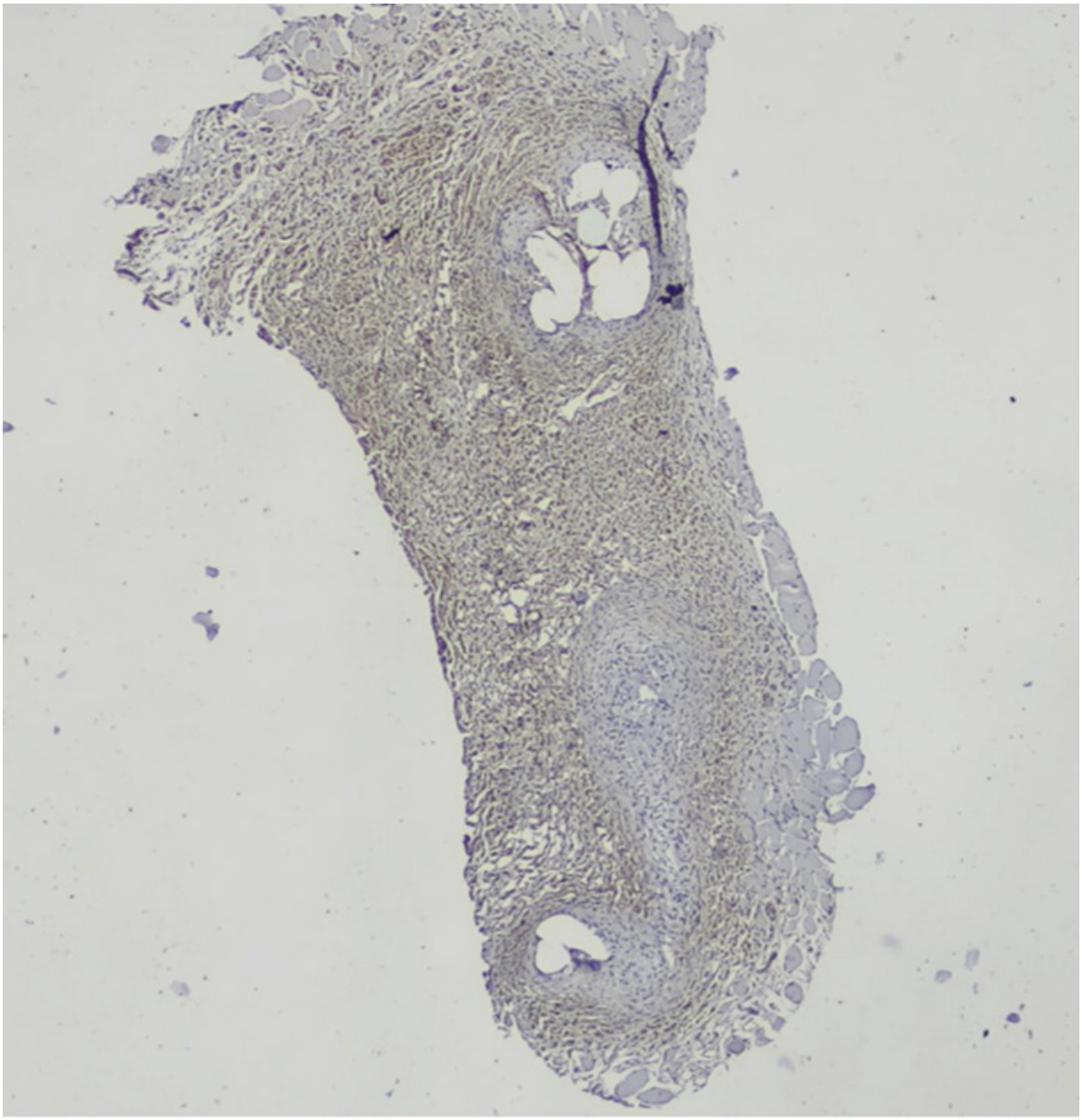
Şekil 4.10 Onarım hattında yoğun şiddette fibrozis varlığı, fibrozis skoru 3 (x200)

İmmunohistokimyasal olarak yapılan boyamalardan S-100 monoklonal antikoru ve neurofilament antikoru ekspresyonları değerlendirildi. Onarım öncesi sağlıklı kısımdaki ekspresyonlar ile aradaki fark sayılar olarak hesaplandı. Gruplar arası farklar bu şekilde karşılaştırıldı.

S-100 monoklonal antikoru sağlıklı proksimal kesitteki ekspresyonu Şekil 4.11'de gösterildi. Onarım hattındaki ekspresyon Şekil 4.12'de gösterildi. Ekspresyon farklarının değerlendirme sonuçlarına göre tek yönlü ANOVA testinde gruplar arasında anlamlı fark olduğu saptanmıştır ($p<0,05$). Post hoc analizindeyse Grup 1 ve Grup 4 ($p=0,001$), Grup 1 ve Grup 5 ($p=0.01$), Grup 2 ve Grup 4 ($p=0,01$), Grup 3 ve Grup 4 ($p=0,004$) arasında istatistiksel olarak anlamlı fark olduğu saptanmıştır.

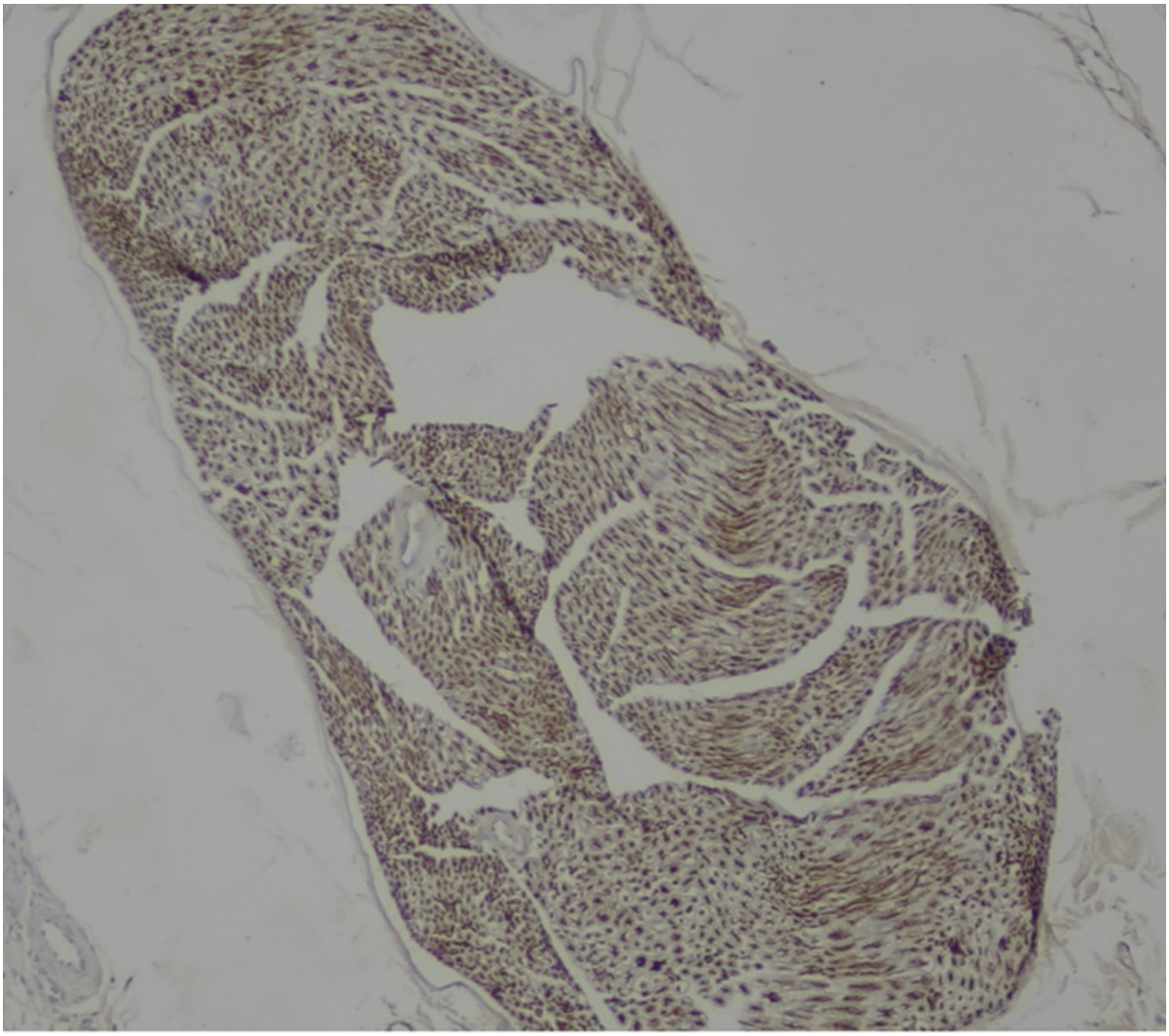


Şekil 4.11: S-100 antikorunun proksimal sağlıklı kesitteki ekspresyonu (x100)

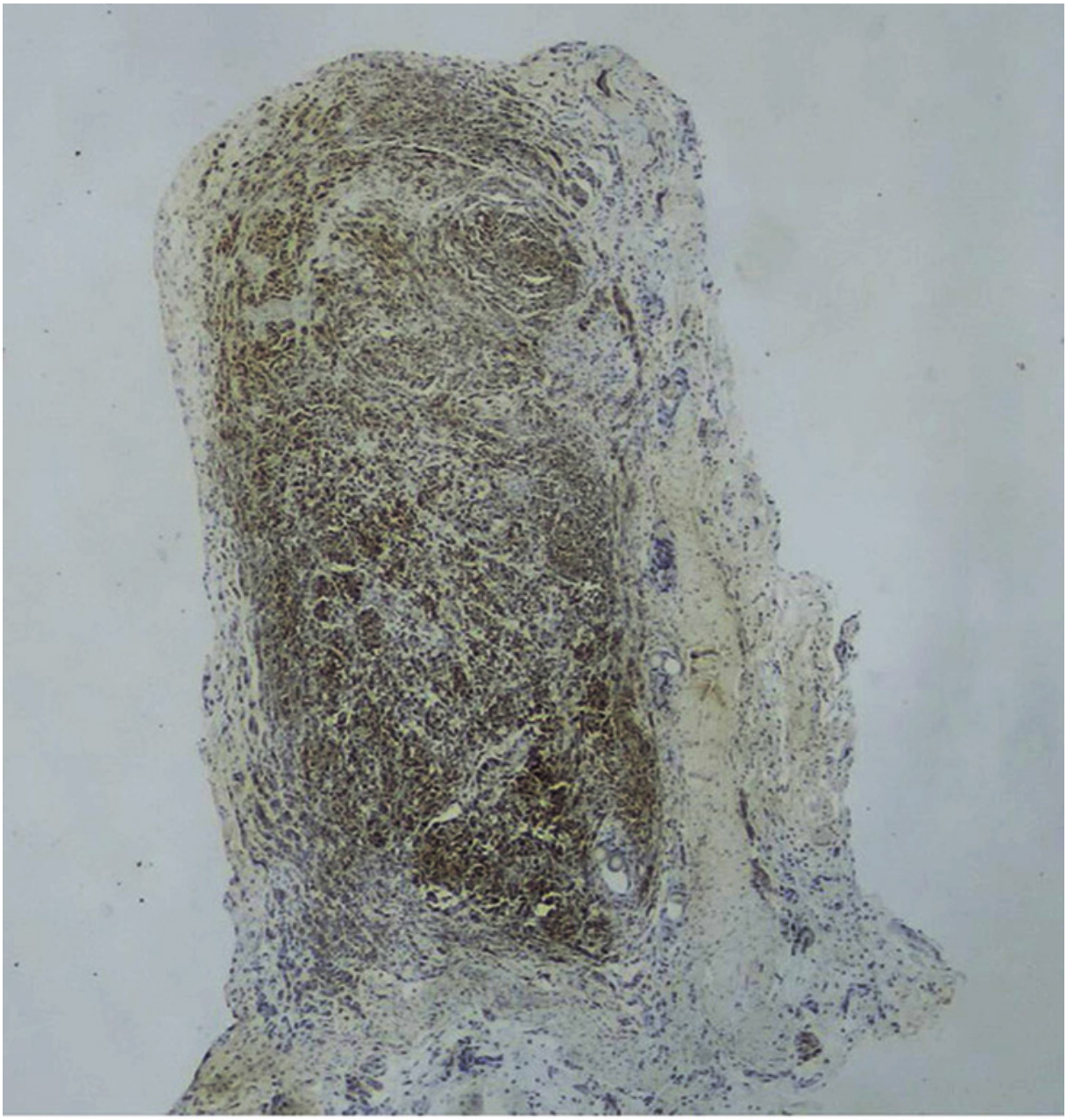


Şekil 4.12: S-100 antikorunun nöronun onarım hattındaki ekspresyonu (x40)

Nörofilaman antikoru sağlıklı proksimal kesitteki ekspresyonu Şekil 4.13'te gösterildi. Onarım hattındaki ekspresyon Şekil 4.14'te gösterildi. Ekspresyon farklarının değerlendirme sonuçlarına göre tek yönlü ANOVA testinde gruplar arasında anlamlı fark olduğu saptanmıştır ($p<0,05$). Post hoc analizindeyse sadece Grup 1 ve Grup 4 ($p<0,05$) arasında istatistiksel olarak anlamlı fark olduğu saptanmıştır.



Şekil 4.13: Nörofilaman antikorunun proksimal sağlıklı kesitteki ekspresyonu (x100)



Şekil 4.14: Nörofilaman antikorunun nöronun onarım hattındaki ekspresyonu (x40)

5. TARTIŞMA

Periferik sinirlerin travma sonrası yaralanmaları, klinikte sıklıkla karşılaşılan bir durumdur. Tedavi yöntemleri yüzlerce yıldır araştırılıp geliştirilmesine rağmen halen mükemmel sonuca ulaşıldığı söylenemez. Sonuçların mükemmel olmaması sebebiyle hastalarda oluşan motor ve duyusal kayıplar, hastaların hayatında işlevsel bozukluklara yol açar. Bunların yanında ikincil olarak gelişen nöroma ve nöropatik ağrılar, işlevsel bozukluklarla birlikte psikolojik olarak da hastayı olumsuz yönde etkiler. Genel olarak değerlendirildiğinde periferik sinir yaralanmalarının ve fonksiyonlarını eskisi kadar kazanamaması oluşturduğu sonuçlarla toplumu sosyal ve ekonomik yönden etkileyerek bu durumu önemli bir halk sağlığı sorunu haline getirir. Tüm bu açılardan değerlendirildiğinde sinir onarımı sonuçlarının hastayı olumsuz yönde etkilemeden eski fonksiyonlarını geri kazandıracak yöntemlerin veya uygulamaların bulunması son derece önem taşıdığından bu alandaki araştırmaların da önemi giderek artmaktadır.

Günümüzde onarım için kesin olarak altın standart bir yöntem olmasa da en sık olarak sinir uçlarının mikrocerrahi onarımla epinöral teknik kullanılarak uç uca getirilmesi işlemi en sık uygulanan yöntemdir. Literatürde gerim olmadan uygun sayıda dikiş ile kesik sinir uçları aynı hizada uç uca getirilip sinir fasiküllerinin, aksonlarının tübüler yapıdan dışarıya taşmaması, üst üste binmemesi, katlanmaması gerektiği savunulmaktadır. Uygun sayıda dikiş genellikle küçük çaplı sinirler için 4 adet, daha büyük çaplı sinirler için 6-8 adet epinöral dikiş ile mümkün olmaktadır.

Sinir iyileşme süreci basit bir süreç olmaktan öte kompleks bir süreçtir. Yaralanma sonrasında sinir dokusunda oluşan histopatolojik değişikliklerle onarım sonrası rejenerasyon sırasında iyileşmeyi olumsuz yönde etkileyen faktörler bir çok araştırmanın konusu olmaya devam etmektedir. Onarım sırasında kullanılan dikişlerin yabancı madde olması sebebiyle yabancı cisim reaksiyonu ve başka inflamatuar süreçlerle onarım bölgesinde fibrozisin daha fazla olduğu, bunun da iyileşmeyi kötü yönde etkilediği çalışmalar mevcuttur.

Periferik sinir iyileşmesinde epinöryum benzeri bir yapısal eleman olan fasya greftinin periferik sinir onarım hattına sarılmasının ve inflamasyonun çözülmesinde rol alan bir madde olan Maresin 1 molekülünün sistemik olarak uygulanmasının mikrocerrahi

onarım sonrası periferik sinir iyileşmesinde olumlu rol oynayabilecekleri hipotezi ortaya konulmuştur.

Yapılan bu çalışmada onarım sırasında kullanılan dikiş sayısı azaltılarak dikiş materyaline bağlı fibrozisin azaltılması amaçlanmıştır. Dikiş sayısı azaltıldığı durumlarda epinöryumun açık kalan kısımlarından akson filizlerinin onarım hattından dışarıya doğru yönelmemesi için bir bariyer olarak onarım etrafına otolog fasya grefti sarılmıştır. Dikiş sayısının azaltıldığı diğer durumda inflamatuar yanıt oluşturan hücrelerin iyiyleşen aksonların ucunda fibrozis oluşturmalarını engellenmek amacıyla Maresin 1 molekülü sistemik olarak uygulanmıştır. Dikiş sayısının azaltıldığı başka bir durumdaysa bu uygulamalar kombine edilmiştir. Rat siyatik siniri küçük çaplı sinirlerle benzer çapta olduğu için günümüz onarım yöntemini taklit etmesi amacıyla 4 adet epinöral dikişle onarılmış, son durumdaysa dikiş sayısının azaltıldığı yöntem olan 2 adet dikişle onarım gerçekleştirilerek bu yöntemlerin sonuçları karşılaştırılmıştır. Literatürde bu tarz uygulamaların yapıldığı az sayıda çalışma olması sebebiyle çalışmamızda elde edilen sonuçların bu çalışmalarla olan karşılaştırmaları kısıtlı kalmaktadır.

Deney hayvanlarındaki periferik sinir iyileşmesi deneylerinde fonksiyonel açıdan iyileşmenin önemli bir göstergesi olan siyatik fonksiyonel indeksin 21. gün sonuçlarının istatistiksel analizinde fasya grefti kullanılmış olan Grup 4 ($p<0.05$) ve Grup 5'in ($p<0.05$) diğer gruplara göre istatistiksel olarak anlamlı derecede farklı oldukları bulunmuştur. Sunderland Tip 5 yaralanma yani tam kat kesi olan sinir iyileşmesinde 21. gün erken bir dönem olmasına rağmen sinir iyileşmesinin daha iyi olmasında fasya greftinin onarım yerine getirildiği anda fasya tarafından açığa çıkan faktörlerin sinir iyileşmesine olumlu yönde katkı sağladığı, yaralanma sonrası kesik sinir uçlarındaki aksonal sıvısının onarım hatları arasında kapalı ortamda kalarak fayda sağladığı kesin olmamakla birlikte düşünülebilir. Literatürde bu konuda moleküler açıdan çalışma olmadığı için tam olarak mekanizması hakkında kesin bir yorumda bulunulamamaktadır. Ancak Ou ve ark. yaptığı bir literatür derlemesinde, fasya içerisindeki kök hücrelerin araştırıldığı yayınlar mevcuttur (64). Fasya dokusu içerisinde yağ doku kaynaklı mezenkimal kök hücrelerin bulunduğu bu yayınlarda söz edilmektedir. Bu kök hücreler farklı dokularda farklı hücrelere dönüşebildikleri ayrıca bulundukları ortama vasküler endotelyal büyüme faktörü (VEGF), fibroblast büyüme faktörü (FGFs), ve transforming büyüme faktörü-beta (TGF-b) gibi faktörleri parakrin fonksiyonları sayesinde ortama sağlayabildikleri bilinmektedir (85-87). Demirkan ve ark. tarafından aksoplazmik sıvının iyileşme üzerideki etkileri araştırılmıştır

(88). Kesik sinir uçlarındaki sıvılar toplanmış. Epinöral teknikle onarım gerçekleştirilmiş olan hatta enjekte edilmiştir. Bunun sonucunda miyelinize aksonlarda anlamlı artış ve toe spread test sonuçlarında anlamlı iyileşme gözlenmiştir. Lundbor ve ark. ile Longo ve ark. çalışmasında kesik sinir uçlarındaki sıvının nörotrofik faktörler içerdiğini belirtmişlerdir(89, 90). Bahsedilen günde Grup 1, Grup 2 ve Grup 3 siyatik fonksiyonel indeks sonuçları arasında istatistiksel olarak gruplar arasında anlamlı fark bulunmamıştır ($p>0.05$). 1 hafta boyunca sistemik Maresin 1 kullanılan Grup 3 sonuçları değerlendirildiğinde Grup 1'den ve Grup 2'den farksız değildir. Maresin 1 molekülünün inflamasyonu yatıştırdığının bilinmesinin yanında, erken dönemde sinir iyileşmesini sağlayan hücrelerin ve faktörlerin de etkinliğini azaltmış olabileceği sonucu düşünülebilir. Schwann hücreleri gibi iyileşmede rol oynayan hücrelerin salınan sitokinler vasıtasıyla çoğaldıkları ve aktiflendikleri bilinmektedir (91). Maresin 1'in bu aşamada inflamasyonu baskılarken olumlu yönde etki eden sitokinleri de baskılayarak iyileşmeyi de baskılamış olabileceği düşünülmüştür.

SFİ testinin 42. gün sonuçlarında Grup 1 ve Grup 3 ($p=0.001$), Grup 1 ve Grup 4 ($p<0.05$), Grup 1 ve Grup 5 ($p<0.05$), Grup 2 ve Grup 4 ($p=0.04$) arasında anlamlı fark vardır. 42. gün sonuçlarından Grup 3'ün sonucu önceki verilerle değerlendirildiğinde remodelling safhasına geçilen bu dönemde Maresin 1'in etkisinin ortaya çıktığı görülmektedir (92). İnflamasyonu önlerken G proteinine bağlı yolaklarla hücre içi etkileşimini sağladığı bilinen Maresin 1'in uygulanma zamanından daha geç dönemde iyileşmeye klinik yansıması olduğu görülmektedir (93). Bir önceki 21. gün sonuçları gibi fasya grefti ile sarılı Grup 4 ve Grup 5'in Grup 1'e göre anlamlı olarak farklı olması fasya grefti ile sarılı onarım hattının dış ortama karşı koruyucu bir yapı oluşturup iyileşme sağlayan faktörlerin kapalı ortamda kalarak remodelling fazında da olumlu yönde etki yaptıkları düşünülmektedir. Bu aşamada sadece 2 adet dikiş ile onarım yapılan Grup 2 ve 2 adet dikiş fasya grefti ve Maresin 1 uygulanan Grup 4 arasında da anlamlı olarak farkın olması diğer grup karşılaştırmalarandaki olumlu faktörlerin kombine olmasından dolayı olabileceği düşünülmüştür.

Sinir iyileşmesi için yeterli süre sayılabilecek olan nihai sonuçların değerlendirildiği 63. günde ise pin prick testleri arasında gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadığı görülmüştür. Bu sonuç duyu aksonlarından bir kaç aksonun dahi iyileşmesinin duyusal fonksiyonlar açısından koruyucu duyu sağlayıp fonksiyonun devam etmesini sağladığını akıllara getirmektedir. Onarım yöntemi ne olursa olsun karşılıklı getirilen kesik

sinir uçlarından %10-25'inin iyileşme göstermesi durumunda duyunun var olduğunu yapılan çalışmalar göstermektedir (94). Motor fonksiyonların iyileşmesi içinse bu oran %50'den daha yüksektir. Toe-spread testi sonuçlarının gruplar arası istatistiksel olarak karşılaştırılmasında Grup 1 ve Grup 4 ($p=0.009$), Grup 2 ve Grup 4 ($p=0.009$) arasında istatistiksel olarak anlamlı fark olduğu bulunmuştur. Siyatik fonksiyonel indeks sonuçları istatistiksel olarak değerlendirildiğinde benzer şekilde Grup 4'ün diğer tüm gruplardan anlamlı olarak farklı olduğu görülmüştür. En iyi sonuçlar iki dikişle onarım yapılıp onarım etrafına fasya grefti sarılan ve Maresin 1 kullanılan Grup 4'tedir. Bu sonucun elde edilmesinde patoloji sonuçlarıyla değerlendirildiğinde inflamasyonun az olması, Maresin 1 kullanılarak oluşabilecek fibrozisin ilk günlerde azaltılıp fasyanın dış ortama bir bariyer olduğu ve kapalı ortamı sağlamasıyla fasyanın içindeki yağ kaynaklı mezenkimal hücrelerin sinir iyileşmesine katkı sağlayacak faktörler üretmesi kaynaklı olabileceği düşünülmüştür. İki dikiş ile onarıma ek tek başına Maresin 1 kullanıldığı durumda ve tek başına fasya grefti sarıldığı durumlarda ise sonuçlar Grup 1 ve Grup 2'ye göre daha iyi çıkmasına rağmen istatistiksel açıdan gruplar arasında fark yoktur.

Tek başına inflamasyon ve proliferasyonun engellenmesi sonuçlara istatistiksel olarak anlamlı ölçüde olumlu etki etmediği sonucunu göstermektedir. Patolojik boyamalarda inflamasyonun en çok olduğu grup iki dikiş ile onarım yapılan Grup 2 olduğu görülmüştür. Tüm gruplardan anlamlı olarak Grup 2 istatistiksel açıdan farklıdır. Literatürdeki verilerle karşılaştırıldığında benzer sonuçlar elde edilmiştir (95). Fibrozisin değerlendirildiği Masson trikrom boyamasındaysa Grup 4 ve Grup 5 arasında ($p=0.03$) anlamlı fark bulunmuştur. İki gruba da fasya grefti sarılmasına rağmen farklı olarak Maresin 1'in fibrozisi azaltmış olduğu sonucu ortaya çıkmaktadır. İmmunohistokimyasal boyamalardan nörofilaman antikorunun ekspresyonunda Grup 1 ve Grup 4 arasında ($p<0.05$) anlamlı fark olması fasya grefti ile koruyucu ortam oluşmasına Maresin 1'in fibrozis azaltıcı etkisini birleştirerek en çok ekspresyonun Grup 4'te olmasına katkı sağladığı düşünülmektedir. Aynı şekilde S-100 antikoruyla boyanan Schwann hücresi miktarı Grup 4'te diğer gruplara göre anlamlı derecede fazladır.

Sinir yapışıklığı ve ayrılabilirliği açısından değerlendirildiğinde Grup 1 ve Grup 3, Grup 1 vs Grup 4, Grup 2 vs Grup 3, Grup 2 vs Grup 4, Grup 3 vs Grup 5 arasında istatistiksel olarak anlamlı fark olduğu saptanmıştır. Yani Maresin 1 kullanılan gruplarda diğer gruplara göre yapışıklığın anlamlı derecede az olduğu görülmüştür. Literatürle karşılaştırıldığında sinir çalışması bulunmaması rağmen Maresin 1'in akciğer fibrozisini engellediği Wang ve ark.

çalışmasına benzer şekilde fibrozisin az olması sebebiyle sinir yapışıklığının da az olduğu görülmektedir (96). Tek başına sarılan fasya greftinin ise etraf dokulara sinirin yapışmasını anlamlı derecede engelleyemediği sonucu çıkmıştır. Bu durum literatürdeki diğer sarılan biyolojik yapılardan olan bukkal mukoza grefti ile karşılaştırıldığında sinir yapışıklığını engellemede başarısız olduğu sonucu çıkmaktadır (97).

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Periferik sinir onarımında ratlarda dikiş sayısının azaltılarak onarım yapılması rutin onarımla karşılaştırıldığında sonuçları değiştirmemektedir. Hatta infalamasyon daha çok olmaktadır. Yanına tek başına eklenen Maresin 1 ile inflamasyonun azaltılması yada tek başına fasya greftinin sarılması sonuçları anlamlı derecede değiştirmemiştir. Ancak dikiş sayısı azaltılıp fasya grefti sarıldığı ve Maresin 1 enjeksiyonu yapılan deneklerde onarımın sonuçları diğer gruplara göre istatistiksel olarak farklı sonuçlanmıştır. Sadece inflamasyonun, çevreye yapışıklığın azaltılması ve sadece sinir iyileşmesinin stimule edilmesi sinir onarımında iyileşmeyi arttırmamaktadır. Hem inflamasyonun azaltılması hem de sinir iyileşmesini stimule edecek yöntemler başarılı sonuçlar alınmasında etkilidir. Maliyeti düşük olan bu kombine tedavi yöntemi sinir onarımlarında kullanılması açısından kullanılabilir bir yöntemdir. Maresin 1 ve fasyanın sinir hücresine olan etkilerinin moleküler düzeyde araştırılarak etki mekanizmalarının anlaşılabilmesi için daha çok çalışma çalışma yapılması önerilir.

7. KAYNAKLAR

1. Wolfe EM, Mathis SA, de la Olivo Munoz N, Ovadia SA, Panthaki ZJ. (2022). Comparison of human amniotic membrane and collagen nerve wraps around sciatic nerve reverse autografts in a rat model. *Biomater Biosyst*, 6, 100048.
2. Sanchez M, Anitua E, Delgado D, Sanchez P, Prado R, Orive G, et al. (2017). Plateletrich plasma, a source of autologous growth factors and biomimetic scaffold for peripheral nerve regeneration. *Expert Opin Biol Ther*, 17(2), 197-212.
3. Davik P, Chabadova Z, Altreuther M, Leinan I, Bandaru S, Akyurek LM, et al. (2020). Can a Peritoneal Conduit Become an Artery? *EJVES Vasc Forum*, 49, 23-9.
4. Gorgulu A, Uzal C, Doganay L, Imer M, Eliuz K, Cobanoglu S. (2003). The effect of low-dose external beam radiation on extraneural scarring after peripheral nerve surgery in rats. *Neurosurgery*, 53(6), 1389-95; discussion 95-6.
5. Barham M, Streppel M, Guntinas-Lichius O, Fulgham-Scott N, Vogt J, Neiss WF. (2022). Treatment With Nimodipine or FK506 After Facial Nerve Repair Neither Improves Accuracy of Reinnervation Nor Recovery of Mimetic Function in Rats. *Front Neurosci*, 16, 895076.
6. Mekaj AY, Morina AA, Bytyqi CI, Mekaj YH, Duci SB. (2014). Application of topical pharmacological agents at the site of peripheral nerve injury and methods used for evaluating the success of the regenerative process. *J Orthop Surg Res*, 9, 94.
7. Wei J, Su W, Zhao Y, Wei Z, Hua Y, Xue P, et al. (2022). Maresin 1 promotes nerve regeneration and alleviates neuropathic pain after nerve injury. *J Neuroinflammation*, 19(1), 32.
8. Tuğcu B. (2010). Anadolu'da, Canlıda Yapılan İlk Trepanasyon Örneği: Aşıklı Höyük İnsanI. *Türk Nöroşirürji Dergisi*, 20(2), 70-5.
9. Fanous AA, Couldwell WT. (2012). Transnasal excerebration surgery in ancient Egypt. *J Neurosurg*, 116(4), 743-8.
10. van Middendorp JJ, Sanchez GM, Burridge AL. (2010). The Edwin Smith papyrus: a clinical reappraisal of the oldest known document on spinal injuries. *Eur Spine J*, 19(11), 1815-23.
11. Panegyres KP, Panegyres PK. (2016). The Ancient Greek discovery of the nervous system: Alcmaeon, Praxagoras and Herophilus. *J Clin Neurosci*, 29, 21-4.
12. Belen D, Aciduman A, Er U. (2009). History of peripheral nerve repair: may the procedure have been practiced in Hippocratic School? *Surg Neurol*, 72(2), 190-3; discussion 3-4.
13. Li Ching Ng A, Rosenfeld JV, Di Ieva A. (2019). Cranial Nerve Nomenclature: Historical Vignette. *World Neurosurg*, 128, 299-307.
14. Souayah N, Greenstein JI. (2005). Insights into neurologic localization by Rhazes, a medieval Islamic physician. *Neurology*, 65(1), 125-8.
15. Aciduman A, Er U, Belen D. (2009). Peripheral nerve disorders and treatment strategies according to Avicenna in his medical treatise, Canon of medicine. *Neurosurgery*, 64(1), 172-7; discussion 7-8.
16. Little KM, Zomorodi AR, Selznick LA, Friedman AH. (2004). An eclectic history of peripheral nerve surgery. *Neurosurg Clin N Am*, 15(2), 109-23.

17. Stanley Finger DWZ, Francois Boller, Julien Bogousslavsky. (2013). *The Fine Arts, Neurology, and Neuroscience Neuro-Historical Dimensions* (Trans. Ed.^Eds. ed. Vol. 203). Oxford: Elsevier.
18. Artico M, Cervoni L, Nucci F, Giuffre R. (1996). Birthday of peripheral nervous system surgery: the contribution of Gabriele Ferrara (1543-1627). *Neurosurgery*, 39(2), 380-2; discussion 2-3.
19. Gomes Mda M, Moscovici M, Engelhardt E. (2015). Andreas Vesalius as a renaissance innovative neuroanatomist: his 5th centenary of birth. *Arq Neuropsiquiatr*, 73(2), 155-8.
20. Chvatal A. (2015). Discovering the structure of nerve tissue: part 1: from Marcello Malpighi to Christian Berres. *J Hist Neurosci*, 24(3), 268-91.
21. Piccolino M. (1998). Animal electricity and the birth of electrophysiology: the legacy of Luigi Galvani. *Brain Res Bull*, 46(5), 381-407.
22. Waller A. (1852). New Method for the Study of the Nervous System. *Lond J Med*, 4(43), 609-25.
23. Seddon HJ. (1942). A Classification of Nerve Injuries. *Br Med J*, 2(4260), 237-9.
24. Sunderland S. (1951). A classification of peripheral nerve injuries producing loss of function. *Brain*, 74(4), 491-516.
25. Thau L, Reddy V, Singh P. Anatomy, Central Nervous System. StatPearls. Treasure Island (FL)2023.
26. Geuna S, Raimondo S, Ronchi G, Di Scipio F, Tos P, Czaja K, et al. (2009). Chapter 3: Histology of the peripheral nerve and changes occurring during nerve regeneration. *Int Rev Neurobiol*, 87, 27-46.
27. Ravera S, Morelli AM, Panfoli I. (2020). Myelination increases chemical energy support to the axon without modifying the basic physicochemical mechanism of nerve conduction. *Neurochem Int*, 141, 104883.
28. Goldstein B. (2001). Anatomy of the peripheral nervous system. *Phys Med Rehabil Clin N Am*, 12(2), 207-36.
29. Butler SJ, Bronner ME. (2015). From classical to current: analyzing peripheral nervous system and spinal cord lineage and fate. *Dev Biol*, 398(2), 135-46.
30. Ansari A, Pillarisetty LS. Embryology, Ectoderm. StatPearls. Treasure Island (FL)2023.
31. Mills SE. (2007). *Histology for pathologists* (Trans. Ed.^Eds. 3rd ed. Vol.). Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins.
32. Sunderland S. (1945). The adipose tissue of peripheral nerves. *Brain*, 68, 118-22.
33. Sunderland S. (1990). The anatomy and physiology of nerve injury. *Muscle Nerve*, 13(9), 771-84.
34. Sunderland S, Bradley KC. (1949). The cross-sectional area of peripheral nerve trunks devoted to nerve fibers. *Brain*, 72(3), 428-49.
35. Jurecka W, Ammerer HP, Lassmann H. (1975). Regeneration of a transected peripheral nerve. An autoradiographic and electron microscopic study. *Acta Neuropathol*, 32(4), 299-312.
36. Thomas PK. (1963). The connective tissue of peripheral nerve: an electron microscope study. *J Anat*, 97(Pt 1), 35-44.
37. Thomas PK, Jones DG. (1967). The cellular response to nerve injury. II. Regeneration of the perineurium after nerve section. *J Anat*, 101(Pt 1), 45-55.
38. Shanthaveerappa TR, Bourne GH. (1966). Perineural epithelium: a new concept of its role in the integrity of the peripheral nervous system. *Science*, 154(3755), 1464-7.

39. Sunderland S. (1946). The effect of rupture of the perineurium on the contained nerve-fibres. *Brain*, 69(2), 149-52.
40. Lundborg G. (1979). The intrinsic vascularization of human peripheral nerves: structural and functional aspects. *J Hand Surg Am*, 4(1), 34-41.
41. Maggi SP, Lowe JB, 3rd, Mackinnon SE. (2003). Pathophysiology of nerve injury. *Clin Plast Surg*, 30(2), 109-26.
42. Kline DG, Hackett ER, Davis GD, Myers MB. (1972). Effect of mobilization on the blood supply and regeneration of injured nerves. *J Surg Res*, 12(4), 254-66.
43. Starkweather RJ, Neviaser RJ, Adams JP, Parsons DB. (1978). The effect of devascularization on the regeneration of lacerated peripheral nerves: an experimental study. *J Hand Surg Am*, 3(2), 163-7.
44. Moroz LL. (2021). Multiple Origins of Neurons From Secretory Cells. *Front Cell Dev Biol*, 9, 669087.
45. Barrett K, Brooks H. (2010). Ganong's Review of Medical Physiology. 23. ed. 79-92.
46. Seddon HJ. (1943). Peripheral Nerve Injuries. *Glasgow Med J*, 139(3), 61-75.
47. Lee SK, Wolfe SW. (2000). Peripheral nerve injury and repair. *J Am Acad Orthop Surg*, 8(4), 243-52.
48. Seckel BR. (1990). Enhancement of peripheral nerve regeneration. *Muscle Nerve*, 13(9), 785-800.
49. Mackinnon SE. (1989). New directions in peripheral nerve surgery. *Ann Plast Surg*, 22(3), 257-73.
50. Millesi H. (2007). Bridging defects: autologous nerve grafts. *Acta Neurochir Suppl*, 100, 37-8.
51. Terzis JK, Smith KL. (1990). Repair and grafting of the peripheral nevre. *Plastic surgery.*, Volume 1, 630-970.
52. Wang Q, Wang Y, Zhou Z, Lu X, Cao Y, Liu Y, et al. (2011). Expressions of forkhead class box O 3a on crushed rat sciatic nerves and differentiated primary Schwann cells. *Cell Mol Neurobiol*, 31(4), 509-18.
53. Stoll G, Griffin JW, Li CY, Trapp BD. (1989). Wallerian degeneration in the peripheral nervous system: participation of both Schwann cells and macrophages in myelin degradation. *J Neurocytol*, 18(5), 671-83.
54. Lundborg G. (2000). A 25-year perspective of peripheral nerve surgery: evolving neuroscientific concepts and clinical significance. *J Hand Surg Am*, 25(3), 391-414.
55. Matsuyama T, Mackay M, Midha R. (2000). Peripheral nerve repair and grafting techniques: a review. *Neurol Med Chir (Tokyo)*, 40(4), 187-99.
56. Dahlin LB. (2008). Techniques of peripheral nerve repair. *Scand J Surg*, 97(4), 310-6.
57. Millesi H. (1985). Peripheral nerve repair: terminology, questions, and facts. *J Reconstr Microsurg*, 2(1), 21-31.
58. Lundborg G. (1987). Nerve regeneration and repair. A review. *Acta Orthop Scand*, 58(2), 145-69.
59. Viterbo F, Trindade JC, Hoshino K, Mazzoni Neto A. (1992). Latero-terminal neurorrhaphy without removal of the epineural sheath. Experimental study in rats. *Rev Paul Med*, 110(6), 267-75.
60. Tateshita T, Ueda K, Kajikawa A. (2018). End-to-end and end-to-side neurorrhaphy between thick donor nerves and thin recipient nerves: an axon regeneration study in a rat model. *Neural Regen Res*, 13(4), 699-703.

61. Tos P, Colzani G, Ciclamini D, Titolo P, Pugliese P, Artiaco S. (2014). Clinical applications of end-to-side neurorrhaphy: an update. *Biomed Res Int*, 2014, 646128.
62. Schleip R, Jager H, Klingler W. (2012). What is 'fascia'? A review of different nomenclatures. *J Bodyw Mov Ther*, 16(4), 496-502.
63. van der Wal J. (2009). The architecture of the connective tissue in the musculoskeletal system-an often overlooked functional parameter as to proprioception in the locomotor apparatus. *Int J Ther Massage Bodywork*, 2(4), 9-23.
64. Ou Y, Qu R, Dai J. (2013). Experimental biological research on stem cells in fascia tissue. *J Acupunct Meridian Stud*, 6(3), 129-33.
65. Stecco C, Macchi V, Porzionato A, Duparc F, De Caro R. (2011). The fascia: the forgotten structure. *Ital J Anat Embryol*, 116(3), 127-38.
66. Findley T, Chaudhry H, Stecco A, Roman M. (2012). Fascia research--a narrative review. *J Bodyw Mov Ther*, 16(1), 67-75.
67. Stecco A, Stern R, Fantoni I, De Caro R, Stecco C. (2016). Fascial Disorders: Implications for Treatment. *PM R*, 8(2), 161-8.
68. Bjorck M, Wanhainen A. (2014). Management of abdominal compartment syndrome and the open abdomen. *Eur J Vasc Endovasc Surg*, 47(3), 279-87.
69. Mauser N, Gissel H, Henderson C, Hao J, Hak D, Mauffrey C. (2013). Acute lower-leg compartment syndrome. *Orthopedics*, 36(8), 619-24.
70. Via AG, Oliva F, Spoliti M, Maffulli N. (2015). Acute compartment syndrome. *Muscles Ligaments Tendons J*, 5(1), 18-22.
71. Lancerotto L, Tocco I, Salmaso R, Vindigni V, Bassetto F. (2012). Necrotizing fasciitis: classification, diagnosis, and management. *J Trauma Acute Care Surg*, 72(3), 560-6.
72. Stewart BD, Nascimento AF. (2021). Palmar and plantar fibromatosis: a review. *J Pathol Transl Med*, 55(4), 265-70.
73. Stecco C, Tiengo C, Stecco A, Porzionato A, Macchi V, Stern R, et al. (2013). Fascia redefined: anatomical features and technical relevance in fascial flap surgery. *Surg Radiol Anat*, 35(5), 369-76.
74. Alghoul M, Codner MA. (2013). Retaining ligaments of the face: review of anatomy and clinical applications. *Aesthet Surg J*, 33(6), 769-82.
75. Zhang Y, Steinbacher J, Weninger WJ, Heber UM, Reissig L, Yildiz E, et al. (2023). Surgical Anatomy of Temporalis Muscle Transfer with Fascia Lata Augmentation for the Reanimation of the Paralyzed Face: A Cadaveric Study. *Arch Plast Surg*, 50(1), 42-8.
76. Yildirim S, Taylan G, Akoz T. (2005). Use of fascia component of the anterolateral thigh flap for different reconstructive purposes. *Ann Plast Surg*, 55(5), 479-84.
77. Holt JE, Holt GR, Van Kirk M. (1985). Use of temporalis fascia in eyelid reconstruction. *Arch Otolaryngol*, 111(3), 165-7.
78. Shinohara M, Mirakaj V, Serhan CN. (2012). Functional Metabolomics Reveals Novel Active Products in the DHA Metabolome. *Front Immunol*, 3, 81.
79. Serhan CN, Chiang N, Dalli J, Levy BD. (2014). Lipid mediators in the resolution of inflammation. *Cold Spring Harb Perspect Biol*, 7(2), a016311.
80. Serhan CN, Dalli J, Colas RA, Winkler JW, Chiang N. (2015). Protectins and maresins: New pro-resolving families of mediators in acute inflammation and resolution bioactive metabolome. *Biochim Biophys Acta*, 1851(4), 397-413.
81. Rakian A, Rakian R, Shay AE, Serhan CN, Van Dyke TE. (2022). Periodontal Stem Cells Synthesize Maresin Conjugate in Tissue Regeneration 3. *J Dent Res*, 101(10), 1205-13.

82. Sanchez-Fernandez A, Zandee S, Mastrogiovanni M, Charabati M, Rubbo H, Prat A, et al. (2022). Administration of Maresin-1 ameliorates the physiopathology of experimental autoimmune encephalomyelitis. *J Neuroinflammation*, 19(1), 27.
83. Bain JR, Mackinnon SE, Hunter DA. (1989). Functional evaluation of complete sciatic, peroneal, and posterior tibial nerve lesions in the rat. *Plast Reconstr Surg*, 83(1), 129-38.
84. Petersen J, Russell L, Andrus K, MacKinnon M, Silver J, Kliot M. (1996). Reduction of extraneural scarring by ADCON-T/N after surgical intervention. *Neurosurgery*, 38(5), 976-83; discussion 83-4.
85. Strem BM, Hicok KC, Zhu M, Wulur I, Alfonso Z, Schreiber RE, et al. (2005). Multipotential differentiation of adipose tissue-derived stem cells. *Keio J Med*, 54(3), 132-41.
86. Liu G, Cheng Y, Guo S, Feng Y, Li Q, Jia H, et al. (2011). Transplantation of adipose-derived stem cells for peripheral nerve repair. *Int J Mol Med*, 28(4), 565-72.
87. Cao Y, Meng Y, Sun Z, Liao LM, Han Q, Li J, et al. (2005). [Potential of human adipose tissue derived adult stem cells differentiate into endothelial cells]. *Zhongguo Yi Xue Ke Xue Yuan Xue Bao*, 27(6), 678-82.
88. Demirkan F, Snyder CC, Latifoglu O, Siemionow M. (1995). A method of enhancing regeneration of conventionally repaired peripheral nerves. *Ann Plast Surg*, 34(1), 67-72.
89. Lundborg G, Longo FM, Varon S. (1982). Nerve regeneration model and trophic factors in vivo. *Brain Res*, 232(1), 157-61.
90. Longo FM, Skaper SD, Manthorpe M, Williams LR, Lundborg G, Varon S. (1983). Temporal changes of neuronotrophic activities accumulating in vivo within nerve regeneration chambers. *Exp Neurol*, 81(3), 756-69.
91. Jessen KR, Mirsky R. (2016). The repair Schwann cell and its function in regenerating nerves. *J Physiol*, 594(13), 3521-31.
92. Gonzalez AC, Costa TF, Andrade ZA, Medrado AR. (2016). Wound healing - A literature review. *An Bras Dermatol*, 91(5), 614-20.
93. Im DS. (2020). Maresin-1 resolution with RORalpha and LGR6. *Prog Lipid Res*, 78, 101034.
94. Bourane S, Duan B, Koch SC, Dalet A, Britz O, Garcia-Campmany L, et al. (2015). Gate control of mechanical itch by a subpopulation of spinal cord interneurons. *Science*, 350(6260), 550-4.
95. Erdal AI, Findikcioglu K, Karasu O, Ozkocer SE, Elmas C. (2022). Use of Erythropoietin and Fibrin Glue Mixture for Peripheral Nerve Repair. *Plast Reconstr Surg*, 149(2), 395-403.
96. Wang Y, Li R, Chen L, Tan W, Sun Z, Xia H, et al. (2015). Maresin 1 Inhibits Epithelial-to-Mesenchymal Transition in Vitro and Attenuates Bleomycin Induced Lung Fibrosis in Vivo. *Shock*, 44(5), 496-502.
97. Baltu Y, Uzun H, Ozgenel GY. (2017). The reduction of extraneural scarring with buccal mucosa graft wrapping around the sciatic nerve: an experimental study in a rat model. *J Plast Surg Hand Surg*, 51(4), 259-63.

8. ÖZGEÇMİŞ

1. KİŞİSEL BİLGİLER

ADI SOYADI : Murat Enes SAĞLAM
DOĞUM YERİ VE TARİHİ :
UYRUĞU : T.C.
HALEN GÖREVİ : Plastik, Rekonstrüktif ve Estetik Cerrahi Araştırma Görevlisi
MEDENİ DURUMU : Evli
ASKERLİK DURUMU : Yapıldı
YABANCI DİLİ : İngilizce
E-POSTA ADRESİ :

2. EĞİTİM

2010 - 2016 Bursa Uludağ Üniversitesi, Tıp Fakültesi
2014 - 2014 New York Mount Sinai Hospital, The Recanati/Miller Transplantation Institute
2015 - 2015 Gent Universiteit, Faculteit Geneeskunde En Gezondheidswetenschappen
2018 - 2022 Ankara Yıldırım Beyazıt Üniversitesi, Plastik, Rekonstrüktif ve Estetik Cerrahi
2022 - 2023 Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Plastik, Rekonstrüktif ve Estetik Cerrahi

3. KURSLAR VE SERTİFİKALAR

Deney Hayvanları Kullanım Sertifikası (Ankara, 2020)
Temel Mikrocerrahi Eğitimi Sertifikası (Konya, 2020)
Rinoplasti ve Yüz Estetiği Kursu (İstanbul, 2021)
Cerrahi Olmayan Estetik İşlemler Okulu (İstanbul, 2022)
Kadavrada Üst Ekstremite Flepleri ve Fleksör Tendon Onarım Kursu (Ankara, 2022)

4. YAYINLAR

1. Igde M, Yilmaz M, Gungor Y, **Saglam ME**, Salman N, Tapan M, Comert E, Comert A. Neurovascular anatomy of pronator quadratus for reanimation of

blepharoptosis. Surg Radiol Anat. 2022 Feb;44(2):207-213. doi: 10.1007/s00276-022-02882-2. Epub 2022 Feb 6. PMID: 35124737.

2. Igde M, Salman N, Gungor Y, Yılmaz M, Comert E, **Saglam ME**, Baykara Y, Comert A. Pronator quadratus musculo-osseous free flap for wide hard palatal defect reconstruction: An anatomical study. J Plast Reconstr Aesthet Surg. 2023 Jun;81:68-75. doi: 10.1016/j.bjps.2023.01.021. Epub 2023 Feb 7. PMID: 37105089.
3. Sonmez M, **Saglam ME**. Preserving the Nipple Projection in Breast Reduction with the Free Nipple-Areolar Graft Technique: Purse-String Suture. Aesthetic Plast Surg. 2023 Jun 15. doi: 10.1007/s00266-023-03429-5. Epub ahead of print. PMID: 37322327.

5. SÖZLÜ BİLDİRİLER VE POSTERLER

1. Yakup Çil, Mehmet Sönmez, **Murat Enes Sağlam**, Fatma Betül Ak Bozkırlı, Mustafa Erol Demirseren. Sağ Ayak Aşil Tendon Bölgesi Yumuşak Doku Defektinin Propellar (Pervane) Flep İle Erken Dönem Onarımı: Bir Olgu Sunumu. Türk Plastik Rekonstrüktif ve Estetik Cerrahi Derneği 40. Ulusal Kurultayı, 17- 21 Ekim 2018, Sözel Bildiri, S-111
2. Mehmet Sönmez, **Murat Enes Sağlam**, Mustafa Erol Demirseren. Nadir Görülen Benign Deri Eki Tümörü: Winer'ın Dilate Poru. Türk Plastik Rekonstrüktif ve Estetik Cerrahi Derneği 40. Ulusal Kurultayı, 17- 21 Ekim 2018, Poster Sunumu, P-061
3. Uğur Öner, Yakup Çil, Mehmet Sönmez**, Murat Enes Sağlam**, İpek Allı, Kübra Bi, Ramazan Erkin Ünlü. Kapalı Drenaj Sistemi ile Tenosinovit Tedavisi. Türk Plastik Rekonstrüktif ve Estetik Cerrahi Derneği 41. Ulusal Kurultayı, 26-30 Ekim 2019, Poster Sunumu, P-084
4. Yakup Çil, Uğur Öner, **Murat Enes Sağlam**, İpek Allı, Kübra Bi, Ramazan Erkin Ünlü. Homodigital Flep ile Parmak Ucu Yumuşak Doku Defekti Onarımı. Türk Plastik Rekonstrüktif ve Estetik Cerrahi Derneği 41. Ulusal Kurultayı, 26-30 Ekim 2019, Poster Sunumu, P-085
5. Uğur Öner, Yakup Çil, Fatma Betül Ak Bozkırlı, **Murat Enes Sağlam**, İpek Allı, Kübra Bi, Ramazan Erkin Ünlü. Birinci Dorsal Metakarpal Arter Flebi İle Başparmak Yumuşak Doku Defekti Onarımı. Türk Plastik Rekonstrüktif ve Estetik Cerrahi Derneği 41. Ulusal Kurultayı, 26-30 Ekim 2019, Poster Sunumu, P- 092

6. Uğur Öner, Atakan Baş, **Murat Enes Sağlam**, Arda Kavas, Ömercan Yağız Öksüz, Rabican Alkanat, Ahmet Kaplan, İpek Allı, Çağdaş Duru, Ahmed Şamil Güvel. Major Uzuv Replantasyonları Ve Yönetimi. Türk Plastik Rekonstrüktif ve Estetik Cerrahi Derneği 42. Ulusal Kurultayı, 22-25 Ekim 2020, Poster Sunumu, P- 053
7. Ömer Faruk Yıkılmaz, Rabican Akkanat, Çağdaş Duru, Uğur Öner, Okan Acicbe, **Murat Enes Sağlam**, Hasan Murat Ergani, Burak Yaşar, Ramazan Erkin Ünlü. Meningomyelosel Onarım Sonrası Oluşan Doku Defektlerinin Lokal Ve Bölgesel Flepler İle Onarımı. Türk Plastik Rekonstrüktif ve Estetik Cerrahi Derneği 43. Ulusal Kurultayı, 10- 14 Kasım 2021, Sözel Bildiri, S-007
8. Çağdaş Duru, Uğur Öner, Okan Acicbe, **Murat Enes Sağlam**, Ramazan Erkin Ünlü, Burak Yaşar. Pediatrik ekstremite defektlerinin onarımlarında perforatör flep deneyimlerimiz. Türk Plastik Rekonstrüktif ve Estetik Cerrahi Derneği 43. Ulusal Kurultayı, 10- 14 Kasım 2021, Sözel Bildiri, S-104
9. **Murat Enes Sağlam**, Ahmed Şamil Güvel, Mehmet Ali Yıldırım, Ömer Faruk Yıkılmaz, Süleyman Can Ceylan, Burak Yaşar. Erişkin Alt Ekstremite Kompleks Yumuşak Doku Defektlerinin Perforatör Fleplerle Rekonstrüksiyonuna Dair Klinik Tecrübelerimiz. Türk Plastik Rekonstrüktif ve Estetik Cerrahi Derneği 43. Ulusal Kurultayı, 10- 14 Kasım 2021, Sözel Bildiri, S-115
10. Pınar Özbilgehan, Çağdaş Duru, Uğur Öner, Okan Acicbe, **Murat Enes Sağlam**, Burak Yaşar. Geriatrik hastalarda alt göz kapağı maligniteleri sebebi ile lokorejyonel fleplerle total alt göz kapağı rekonstrüksiyonu-3 olgudan yapılan çıkarımlar. Türk Plastik Rekonstrüktif ve Estetik Cerrahi Derneği 43. Ulusal Kurultayı, 10- 14 Kasım 2021, Poster Sunumu, P-010
11. Ramazan Erkin Ünlü, Arda Kavas, Okan Acicbe, **Murat Enes Sağlam**, Melih Çakaroğlu, Pınar Özbilgehan, Burak Yaşar, Hasan Murat Ergani. Olgu Sunumu: Noma. Türk Plastik Rekonstrüktif ve Estetik Cerrahi Derneği 43. Ulusal Kurultayı, 10- 14 Kasım 2021, Poster Sunumu, P-099
12. Hasan Murat Ergani, Burak Yaşar, Mahmut Nedim Aytekin, Çağdaş Duru, **Murat Enes Sağlam**, Ramazan Erkin Ünlü. Kemik Tümörleri Rezeksiyonu Sonrasında Biyolojik Rekonstrüksiyon Yöntemi: “Hot Dog”. 9. Ulusal Rekonstrüktif Mikrocerrahi Kongresi & 2. Ulusal Acil El Cerrahisi ve Mikrocerrahi Kongresi, 18-21 Mayıs 2022, Sözel bildiri, S-006

13. **Murat Enes Sağlam**, Hasan Murat Ergani, Burak Yaşar, Atakan Baş, Çağdaş Duru, Ramazan Erkin Ünlü. Alt Ekstremite Kompleks Yumuşak Doku Defektlerinin Perforatör Fleplerle Rekonstrüksiyonuna Dair Klinik Tecrübelerimiz. 9. Ulusal Rekonstrüktif Mikrocerrahi Kongresi & 2. Ulusal Acil El Cerrahisi ve Mikrocerrahi Kongresi, 18-21 Mayıs 2022, Sözel bildiri, S-008
14. **Murat Enes Sağlam**, Uğur Öner, Bora Özkale, Özge Utku, Ömer Faruk Yıkılmaz, Furkan Temizayak, Hasan Murat Ergani, Burak Yaşar, Ramazan Erkin Ünlü. Radial Önkol Flebinin Farklı Anatomik Bölgelerde Bulunan Defektlerin Rekonstrüksiyonunda Kullanımı. 9. Ulusal Rekonstrüktif Mikrocerrahi Kongresi & 2. Ulusal Acil El Cerrahisi ve Mikrocerrahi Kongresi, 18-21 Mayıs 2022, Sözel bildiri, S-050
15. Arda Kavas, Çağdaş Duru, **Murat Enes Sağlam**, Pınar Özbilgehan, Ahmed Şamil Güvel, Rıza Türk, Burak Yaşar, Hasan Murat Ergani, Ramazan Erkin Ünlü. Kompleks El Defektlerinin Rekonstrüksiyonu. 9. Ulusal Rekonstrüktif Mikrocerrahi Kongresi & 2. Ulusal Acil El Cerrahisi ve Mikrocerrahi Kongresi, 18-21 Mayıs 2022, Sözel bildiri, S-075
16. Melih Çakaroğlu, Mehmet Ali Yıldırım, **Murat Enes Sağlam**, Furkan Yıldırım, Tibet Kaan Uysal, Burak Yaşar, Hasan Murat Ergani, Ramazan Erkin Ünlü. İlerlemiş Mandibular Ameloblastom Olgularında Tedavi ve Rekonstrüksiyon Tecrübelerimiz. Türk Plastik Rekonstrüktif ve Estetik Cerrahi Derneği 44. Ulusal Kurultayı, 02 - 06 Kasım 2022, Sözel Bildiri, SB-087
17. Arda Tınaz, Süleyman Can Ceylan, Melih Çakaroğlu, Mehmet Ali Yıldırım, **Murat Enes Sağlam**, Ramazan Erkin Ünlü, Burak Yaşar, Hasan Murat Ergani. Karapandzic Yapılan Hastaların Uzun Dönem Sonuçlarının Değerlendirilmesi. Türk Plastik Rekonstrüktif ve Estetik Cerrahi Derneği 44. Ulusal Kurultayı, 02 - 06 Kasım 2022, Poster Sunumu, P-002
18. Mert Şen, Okan Acicbe, **Murat Enes Sağlam**, Melih Çakaroğlu, Pınar Özbilgehan, Hasan Murat Ergani, Burak Yaşar, Ramazan Erkin Ünlü. Nadir Olgu: Tek Yumurta İkizlerinde Meme Redüksiyonu. Türk Plastik Rekonstrüktif ve Estetik Cerrahi Derneği 44. Ulusal Kurultayı, 02 - 06 Kasım 2022, Poster Sunumu, P-143

9. EKLER

EK 1. TEZ KONUSU ONAYI

vr ak Tarih ve Sayısı: 17.02.2023-215591

T.C.
SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
Gülhane Tıp Fakültesi Dekanlığı

Sayı : E-86241737-100--215591 17.02.2023
Konu : GTF Tez İnceleme ve Değerlendirme Akademik Kurulu Kararları

DAĞITIM YERLERİNE

Gülhane Tıp Fakültesi Tez İnceleme ve Değerlendirme Akademik Kurulu 09.02.2023 tarihinde saat 14:00'da Gülhane Tıp Fakültesi Dekan Yardımcısı Doç.Dr.Özhan ÖZDEMİR başkanlığında üyelerin uzaktan dijital ortamda online katılımı ile toplanmıştır. Toplantıda, Dekanlığımızla afiliye olan SUAM'larda görevli 87 (seksen yedi) uzmanlık öğrencisine ait tez incelenerek değerlendirilmiş olup; tezlerle ilgili Ek'teki kararların alınmasına oy birliği ile karar verilmiştir. Bilgilerinizi ve gereğini rica ederim.

Prof. Dr. Mehmet ÖZLER
Dekan V.

Ek:Karar

Dağıtım:
Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı Başkanlığına
Üroloji Anabilim Dalı Başkanlığına
Kalp ve Damar Cerrahisi Anabilim Dalı Başkanlığına
Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilimdalı Başkanlığına
Kardiyoloji Anabilim Dalı Başkanlığına
Aile Hekimliği Anabilim Dalı Başkanlığına
Sualtı Hekimliği ve Hiperbarik Tıp Anabilim Dalı Başkanlığına
Nükleer Tıp Anabilim Dalı Başkanlığına
Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı Başkanlığına
Fizyoloji Anabilim Dalı Başkanlığına
Ankara Atatürk Sanatoryum Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi Müdürlüğüne
Ankara Dışkapı Yıldırım Beyazıt Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi Müdürlüğüne
Ankara Dr. Abdurrahman Yurtaslan Onkoloji Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi Müdürlüğüne
Ankara Gülhane Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi Müdürlüğüne
Ankara Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi Müdürlüğüne
Ankara Şehir Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi Müdürlüğüne
Gaziler Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi Müdürlüğüne

Bu belge, güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.

Belge Doğrulama Kodu :*BSR5MRE82B* Pin Kodu :66352 Belge Takip Adresi : https://www.turkiye.gov.tr/sbu-ebys

Adres:Sağlık Bilimleri Üniversitesi Gülhane Yerleşkesi Emrah Mah. 0618 Etlik/Keçiören/ANKARA
Telefon:0 312 304 61 73 Faks:0 312 304 61 90
Web:http://sbu.edu.tr
Kep Adresi:sbu@hs01.kep.tr

Bilgi için: Levent YILDIRIM
Unvanı: Uzman

				çalışma zamanının değiştirilmesi koşuluyla.
39.	Dr. Enes ÇAY)	Ankara Şehir SUAM	Acil servise başvuran ve tüm vücut BT çekilen Pediatrik travma hastalarında saptanan patolojiler ve yaralanma mekanizmalarının retrospektif değerlendirilmesi	Kabul edildi.
40.	Dr. Murat Enes SAĞLAM	Ankara Şehir SUAM	Periferik Sinir Onarımında Sarılmış Otolog Fasya Grefti ve Maresin 1 Kullanımının Ratlarda Siyatik Sinir Onarımına Etkisi	Kabul edildi.
41.	Dr. Elif KARAGÖZ	GTF Aile Hek.AD.Bşk.lığı	Tıp fakültesi öğrencilerinin uyku hijyeni davranışı ile uyku kalitesi arasındaki ilişkinin değerlendirilmesi	Kabul edildi.
42.	Dr.Elgin HACIZADE	GTF Kalp Damar Cerr.AD.Bşk.lığı	Ozaki tekniği ile aotr kapak neoküspidizasyonu yapılan hastaların kısa ve orta dönem sonuçlarının değerlendirilmesi	Kabul edildi.
43.	Dr. Melih KAHYAOĞLU	Ankara Şehir SUAM	Bilateral diz osteoartritli hastalarda izokinetik egzersiz programının denge ve yürüme analizi, ağrı şiddeti ve yaşam kalitesine etkilerinin karşılaştırılması	Kabul edildi.
44.	Dr.Tuna DEMİRKIRAN	GTF Kalp Damar Cerr.AD.	Sol anterior torokotomi ile minimal invaziv koroner arter bypass cerrahisi tek merkez klinik sonuçlarımız ve konvansiyonel koroner arter bppass cerrahisi ile karşılaştırılması	Kabul edildi.
45.	Dr Elmas Hande TOPDAŞ	Ankara Atatürk Sanatoryum SUAM	Pulmoner tromboembolide rezolüsyon süresini etkileyen faktörler	Kabul edildi.
46.	Dr. Merve AKYÜREK	Ankara Atatürk Sanatoryum SUAM	Göğüs hastalıkları yoğun bakım ünitesinde yatan hastalarda mortaliteyi etkileyen faktörler	Kabul edildi.
47.	Dr. Şeyma HANDAN AKYÖN	Ankara Şehir SUAM	Polifarmasi ve Uygunsuz İlaç Kullanımını Azaltmaya ve Akılcı İlaç Kullanımını Desteklemeye Yönelik Yapay Zeka Destekli WEB Uygulama Tasarımı ve Geliştirilmesi '	Kabul edildi.
48.	Dr. Hande YAKAR	Ankara Şehir SUAM	Subakut Dönem İskemik İnmeli Hastalarda Hızlandırılmış (Accelere) Repetitif Transkranial Magnetik Stimulasyonun Depresyon Semtomları Üzerine Etkisi	Kabul edildi.
49.	Dr. Adem Alem BİRKAN	Ankara Şehir SUAM	'Türkiye'de Aile Hekimliği Anabilim Dalları ve Kliniklerinde Yapılmış Olan Sigara İle İlgili Tez Analizi	Kabul edildi.
50.	Dr. Barış AYDIN	Ankara Şehir SUAM	Abdominal myomektomi operasyonu geçiren primer infertil kadınlarda gebelik oranlarını etkileyen faktörlerin incelenmesi '	Kabul edildi.
51.	Dr. Merve GENCER BİRBİLEN	Ankara Şehir SUAM	Sjögren sendromlu hastalarda galektin 3 düzeyinin inflamatuar markılar organ tutulumu ve hastalık aktivite indeksi ile ilişkisi	Kabul edildi.
52.	Dr. Menekşe İNAL ÖZEN'	Ankara Sağlık SUAM	Tilte optik disk varlığının tera konusu ayırıcı arasındaki yeri ve önemi	Kabul edildi: Dosya hazırlığının yetersiz olduğu, protokolün detaylı olmadığı, literatür desteğinin yetersiz olduğu değerlendirilmiş olup, belirtilen konularda revizyon yapılması koşuluyla.
53.	Dr. Şeyma IŞIK	Ankara Dışkapı Yıldırım Beyazıt SUAM	Şizofreni tanılı erkek bireylerde psikotik atak ve tedavi yanıtı sonrası serum oksitosin seviyesinin kognitif fonksiyonlar ve sosyal bilişsel fonksiyonlar ile ilişkisinin incelenmesi	Kabul edildi.
54.	Dr. Fatma YAMAN YILMAZ	Ankara Dışkapı Yıldırım Beyazıt	SBÜ Dışkapı Yıldırım Beyazıt Eğitim ve Araştırma Hastanesi Aile Hekimliklerine başvuran erişkinlerde	Kabul edildi.

EK 2. ETİK KURUL ONAYI

T.C.S.B.
Sağlık Bilimleri Üniversitesi
Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi
"Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu Karar Defteri"

Toplantı No: **0074** **31.01.2023**

PROJENİN ADI (Varsa Kodu): Periferik sinir onarımında sarılmış otolog fasya grefti ve maresin.1 kullanımının ratlarda siyatik sinir onarımına etkisi.

SORUMLU ARAŞTIRMACI : Dr.Öğr.Üy.Burak YAŞAR. **Tıpta Uzmanlık Tezi**
Ankara Şehir Hastanesi **Plastik Rekonstrüktif ve Estetik Cerrahi** Kliniği
(Ast.Dr.Murat Enes Sağlam, Dr.Öğr.Üy.Burak Yaşar, Uzm.Dr.Ayşe Dilşat Çağlayan)

ARAŞTIRMAYI DESTEKLEYEN KURULUŞ(LAR): .....

KARAR:

723.Çalışmanın Protokol, usul, yaklaşım ve yöntem yönünden **"ETİK"** değerlendirmesinde **"UYGUN" "OLDUĞUNA"/"~~OLMADIĞI~~NA" "OYBİRLİĞİ" / "~~OYÇOKLUĞU~~"** ile karar verilmiş ve araştırma için belirlenen tüm hayvan, uygulama, tetkik ve girişimlerin bedellerinin araştırma grubunca karşılanması kaydı ile çalışmanın yapılmasına ve Hastanemiz arşiv bilgi ve belgelerinin ve Hayvan Deneyleri Laboratuarı'nın kullanılmasına **"İZİN" "VERİLMİŞTİR" / "V~~ERİLMEMİŞTİR~~"**.

Prof.Dr.Ugur KOÇER

Prof.Dr.Gökhan KOCA

Doç.Dr. Aylin AKBULUT

Ahmet Zeki GÜLER
(Sivil Toplum Örgütü Üyesi)

Gülcan BAŞEĞMEZ
(Sivil Üye)

EK 3. TEZ BENZERLİK RAPORU

SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
GÜLHANE TIP FAKÜLTESİ
TEZ BENZERLİK RAPORU

ÖĞRENCİNİN

Adı Soyadı	:	Murat Enes Sağlam
Bağlı Olduğu Suam	:	Ankara Şehir Hastanesi
Bölümü	:	Plastik, Rekonstrüktif ve Estetik Cerrahi Kliniği

Tez Adı	**: Periferik Sinir Onarımında Sarılmış Otolog Fasya Grefti ve Maresin I Kullanımının Ratlarda Siyatik Sinir Onarımına Etkisi**	
Alıntılar Dahil Taranan Tezin Benzerlik Yüzdesi (%)	**:**	%12
Alıntılar Dahil Gülhane Tıp Fakültesi Benzerlik Ölçütü (%)	**:**	25
Uygunluk	**:**	UYGUNDUR

Yukarıda başlığı/konusu gösterilen tez çalışmamın kapak sayfası, giriş, özet, ana bölümler ve sonuç kısımlarından oluşan toplam 80 sayfalık kısmına ilişkin, 19/06/2023 tarihinde şahsım ve tez danışmanım/Kurum Eğitim Sorumlusu tarafından TURNITIN adlı intihal tespit programında taraması yapılmıştır.

Tez Danışmanımın gözetiminde tamamladığım uzmanlık tezimin azami benzerlik oranlarına göre intihal içermediğini; aksinin tespit edileceği muhtemel durumda doğabilecek her türlü hukuki sorumluluğu kabul ettiğimi ve yukarıda vermiş olduğum bilgilerin doğru olduğunu beyan ederim.
Gereğini saygılarımla arz ederim.

Öğrenci
(Ad, Soyad, İmza)
Dr. Murat Enes SAĞLAM

Tez Danışmanı
(Ad, Soyad, İmza)
Dr. Öğr. Üyesi Burak YAŞAR

KONTROL EDEN
(19/06/2023)
Kurum Eğitim Sorumlusu