

T.C
KAHRAMANMARAŞ SÜTÇÜ İMAM ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
BEYİN VE SİNİR CERRAHİSİ ANABİLİM DALI

PERİFERİK SİNİR KESİ TAMİRİNDE KLASİK SÜTUR TEKNİĞİ
İLE SİYANOAKRİLAT UYGULAMASININ REGENERASYON
ÜZERİNE ETKİLERİNİN ARAŞTIRILMASI
(HAYVAN DENEYİ)

TIPTA UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI

DOÇ. DR. KASIM ZAFER YÜKSEL

DR. İDİRİS ALTUN

KAHRAMANMARAŞ - 2011

T.C
KAHRAMANMARAŞ SÜTÇÜ İMAM ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
BEYİN VE SİNİR CERRAHİSİ ANABİLİM DALI

PERİFERİK SİNİR KESİ TAMİRİNDE KLASİK SÜTUR TEKNİĞİ
İLE SİYANOAKRİLAT UYGULAMASININ
REGENERASYON ÜZERİNE ETKİLERİNİN ARAŞTIRILMASI
(HAYVAN DENEYİ)

TIPTA UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI

DOÇ. DR. KASIM ZAFER YÜKSEL

DR. İDİRİS ALTUN

KAHRAMANMARAŞ - 2011

TEŞEKKÜR

Kahramanmaraş Sütçüimam Üniversitesi Tıp Fakültesi Beyin ve Sinir Cerrahisi Ana Bilim Dalı'nda yaptığım asistanlık eğitimim süresince bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım, her konuda bilimsel ve manevi desteğini gördüğüm ve bu tez çalışmasının oluşturulmasında büyük katkıları bulunan değerli hocam Beyin ve Sinir Cerrahisi Ana Bilim Dalı Başkanı Doç. Dr. K. Zafer YÜKSEL'e,

Asistanlık eğitimim süresince desteğini hiçbir zaman esirgemeyen, deneyimlerinden faydalandığım değerli hocam Doç. Dr. Mehmet ŞENOĞLU'na,

Rotasyonlarımı yaptığım K.S.Ü Tıp Fakültesi Dekanı ve Genel Cerrahi A.D. başkanı Prof. Dr. İlhami Taner KALE'ye, Anesteziyoloji ve Reanimasyon A.D Başkanı Doç. Dr. Hafize ÖKSÜZ'e, Patoloji A.D. Başkanı Doç. Dr. Sevgi BAKARIŞ'a ve Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji A.D. başkanı Prof. Dr. Ali ÖZDEMİR ERSOY' a,

Tez çalışmamdaki katkılarından dolayı Patoloji A.D. öğretim üyesi Doç. Dr. Harun ÇIRALIK'a, Gastroenteroloji Bölümü öğretim üyesi Doç. Dr. Ali ÇETİNKAYA'ya,

Tüm zorlukları birlikte aştığımız, iyi ve kötü günleri paylaştığımız ve tez çalışmam sırasında desteklerini esirgemeyen tüm asistan arkadaşlarıma, tüm hemşire, sağlık personeline ve poliklinik sekreterimize,

Bu zorlu süreçte bütün sıkıntılara ve sevinçlerime ortak olan, desteğini hiç esirgemeyen eşim Hatice ALTUN'a sonsuz saygı ve teşekkürlerimi sunarım.

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	II
KISALTMALAR	IV
TABLO LİSTESİ.....	V
ŞEKİL LİSTESİ.....	VI
ÖZET.....	VIII
ABSTRACT	X
1. GİRİŞ VE AMAÇ	11
2. GENEL BİLGİLER.....	13
3. GEREÇ VE YÖNTEM	42
4. BULGULAR	52
5. TARTIŞMA	64
6. SONUÇLAR	71
7. KAYNAKLAR.....	73

KISALTMALAR

RNA	: Ribonukleik asit
GAPs	: Growth Associated Proteins
GAP-43	: Growth Associated Protein -43
NGF	: Nerve Growth Factor
MCA	: Metil-siyanoakrilat
ECA	: Etilsiyanoakrilatlar
ICA	: İzobütülsiyanoakrilat
BCA	: N-bütülsiyanoakrilat
OCA	: Oktil-siyanoakrilatın
COOR	: Alkiloksikarbonil grubu
CN	: Nitrit grubu
OH	: Hidroksil
NH₂	: Nitrithidroksil
CA	: Siyanoakrilat
Mm	: Mikron
FDA	: Amerikan Gıda ve İlaç Yönetimi
H&E	: Hematoksilen eozin
SPSS-15	: Statistical Package for Social Science; Chicago, IL, USA

TABLO LİSTESİ

- Tablo 1.** Sinir liflerinin iletim hızı ve kalınlıklarına göre sınıflandırılması.....
- Tablo 2.** Sinir yaralanmalarının sınıflandırılması
- Tablo 3:** Kontrol ve deneysel gruplardan elde edilen kas ağırlığı değerleri.
- Tablo 4.** Grupların lezyon bölgesine uyan bölge ve çevresinde sinir liflerinde vakuolar dejenerasyon, yabancı cisim tipi doku reaksiyonu ve fibrozis değerlendirilmesi
- Tablo 5.** Deneysel grupların histopatolojik değerlendirmesi
- Tablo 6.** Sütür ve siyanoakrilat grubunun histopatolojik değerlendirmesi
- Tablo 7.** Sütür ve kombine gruplarının histopatolojik değerlendirmesi
- Tablo 8.** Siyanoakrilat ve kombine gruplarının histopatolojik değerlendirmesi

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1. Periferik sinir gövdesi

Şekil 2. Miyelinli ve miyelinsiz bir periferik sinir yapısı

Şekil 3. Periferik sinir kesiti

Şekil 4. Fasikül paternleri

Şekil 5. Alt ekstremite sinirlerinin önden ve arkadan görünüşü

Şekil 6. Sıçan siyatik sinir anatomisi

Şekil 7. Periferik sinir dejenerasyonu ve rejenerasyonu

Şekil 8. Epinöral onarım

Şekil 9. Perinöral onarım

Şekil 10. İnterpozisyonel sinir grefti ile defekt onarımı

Şekil 11. Nöroma in continuity

Şekil 12. Deneyde kullanılan hayvanlar

Şekil 13. Deneklerin cerrahi öncesi pozisyonları

Şekil 14. Cilt insizyonu

Şekil 15. Biseps femoris kasının künt diseksiyon ile açılması sonucu sinirin ortaya çıkarılması

Şekil 16. Siyatik sinir diseksiyonu

Şekil 17. Serbestleştirilmiş siyatik sinir

Şekil 18. Keskin makasla kesilen sinir uçları

Şekil 19. Kesilmiş siyatik sinir

Şekil 20. 90 derece açılar ile geçilen dört adet epinöral dikiş ile onarımı

Şekil 21. Siyanoakrilatla yapıştırma

Şekil 22. 180 derece açılar ile geçilen iki adet epinöral dikiş ile onarım +siyanoakrilatla yapıştırma

Şekil 23. Hayvanların yara yeri onarımı sonrası anesteziden uyanması

Şekil 24. Kas ağırlıkları yardımıyla kas iyileşme oranının hesaplanması

Şekil 25. Kontrol sol bacak ve deneysel sağ bacak gastroknemius kaslarının makroskopik görünümü

Şekil 26. 6 haftalık takip sonrası sütur grubu siyatik sinirinin makroskopik görünümü

Şekil 27. 6 haftalık takip sonrası siyanokrilat grubu siyatik sinirinin makroskopik görünümü

Şekil 28. 6 haftalık takip sonrası kombine grubu siyatik sinirinin makroskopik görünümü

Şekil 29. 6 haftalık takip sonrası kontrol grubu siyatik sinirinin makroskopik görünümü

Şekil 30. Kontrol grubu normal sinir kesitinin histopatolojik görünümü

Şekil 31. Sütur grubu sinir hücre sitoplazmalarında belirgin vakuolar dejenerasyon ve proliferasyon

Şekil 32. Kombine grubu sinir hücre sitoplazmalarında belirgin vakuolar dejenerasyon ve proliferasyon

Şekil 33. Sütur grubunda şiddetli derecede izlenen yabancı cisim tipi doku reaksiyonu ve yabancı cisim tipi dev hücreler

Şekil 34. Siyanoakrilat grubunda şiddetli derecede izlenen yabancı cisim tipi doku reaksiyonu ve yabancı cisim tipi dev hücreler

Şekil 35. Sütur grubunun sinir hücreleri komşuluğunda yaygın fibrozis alanları

Şekil 36. Siyanoakrilat grubunun sinir hücreleri komşuluğunda yaygın fibrozis alanları

Şekil 37. Kombine grubunun sinir hücreleri komşuluğunda yaygın fibrozis alanları

ÖZET

Bu çalışmada, sinir tamirinde siyanoakrilat uygulaması ile klasik mikrosütür tekniklerinin, sinir rejenerasyonuna etkisinin histopatolojik olarak değerlendirilmesi ve periferik sinir cerrahisi tedavisinde güvenli bir şekilde kullanılıp kullanılmayacağına araştırılması amaçlanmıştır.

Çalışmada Wistar Albino cinsi erişkin dişi sıçanlar kullanılmıştır. Sağ bacak siyatik siniri serbestleştirilen deney hayvanları cerrahi işlemler için 4 ayrı gruba ayrılmıştır.

Grup 1: Kontrol grubu (n=7): Eksternal sirkumferensiyel nöroliz.

Grup 2: Deney grubu (n=7): Dört adet epinöral dikiş ile onarım.

Grup 3: Deney grubu (n=7): Siyanoakrilat ile onarım

Grup 4: Deney grubu (n=7): İki adet epinöral dikiş ile onarım + siyanoakrilat ile onarım (kombine grup)

Altı haftalık takip sonrası sinirlerin makroskopik ve histopatolojik değerlendirmesi yapılmıştır.

Makroskopik olarak, tüm grupların kontrol sol bacak gastroknemius kaslarının görünümü normal olup, gruplar arasında belirgin fark bulunmamıştır. Sağ bacak gastroknemius kaslarında ise tüm deneysel gruplarda minimal atrofik görünüm saptanmıştır. Kontrol grubunda yer alan deneklere ait sinirlerde suture hattına uyan bölgelerde, çevre dokuya yapışıklık ve nöroma izlenmemiştir. Çalışma gruplarına ait sinirlerde ise çevre dokuya yapışıklık görülürken belirgin bir nöroma saptanmamıştır. Histopatolojik olarak, kontrol grubundaki deneklerinin sinir liflerinde vakuolar dejenerasyon, yabancı cisim tipi doku reaksiyonu ve fibrozis görülmemiştir. Kontrol grubu dışındaki, deneysel grupların sinir liflerinde vakuolar dejenerasyon, yabancı cisim tipi doku reaksiyonu ve fibrozis bulguları birbirine benzer şekilde bulunmuştur. Ancak vakuolar dejenerasyon, fibrosiz ve yabancı cisim tipi doku reaksiyonu grade sonuçları bakımından kontrol grubu ile klasik suture, siyanoakrilat, kombine grupları karşılaştırıldığında aralarında istatistiksel olarak anlamlı farkın olduğu belirlenmiştir ($p<0.05$).

Çalışma sonucunda, siyanoakrilatın, cerrahi dikiş atılmasının zor olduğu durumlarda bile rahatça uygulanabilen bir yöntem olması, sinir uçlarına uygulanan travmayı azaltması, kirli ve primer tamir yapılamayacak vakalarda sinir uçlarının sekonder tamir sırasında kolay bulunabilmesini sağlaması, işlem süresini kısaltması, maliyetinin düşük

olması, kolay öğrenilebilir olması nedeniyle periferik sinir cerrahisi tedavisinde uygulanabilecek bir yöntem olduğu düşünülmektedir.

Anahtar kelimeler: Sinir tamiri, siyanoakrilat, rejenerasyon, periferik sinir

ABSTRACT

In this study, it was aimed to assess effect of classical micro-suturing techniques combined with cyanoacrylate, used in nerve repair, on nerve regeneration in histopathological manner and to evaluate whether it could be safely used in peripheral nerve surgery.

Adult Wistar-Albino female rats were used in this study. Animals, in which sciatic nerves were released in right limbs, were assigned into 4 groups for surgical processes as follows:

Group 1: Control group (n=7); External circumferential neurolysis

Group 2: Experiment group (n=7); Repair with 4 epineural sutures.

Group 3: Experiment group (n=7); Repair with cyanoacrylate

Group 4: Experiment group (n=7); Repair with 2 epineural sutures + repair with cyanoacrylate (combined group)

Macroscopic and histopathological evaluations were performed after 6 week follow-up.

In the macroscopic evaluation, it was found that appearance of gastrocnemius muscle at left limb was normal and there was no significant difference across groups. However, minimal atrophic appearance was detected at gastrocnemius muscles in right limb in all experiment groups. In the nerves of subjects in the control group, no adhesion to adjacent tissues and neuroma were observed at the site, which corresponds to suture line. Histopathologically, it was seen that there was no vacuolar degeneration, foreign body type tissue reaction or fibrosis in the nerves of subjects in the control group. Moreover, it was found that there were findings of vacuolar degeneration, foreign body type tissue reaction and fibrosis in all experiments group in a similar manner. However, it was found that there was a statistically significant difference regarding grade results of vacuolar degeneration, fibrosis and foreign body type tissue reaction between control group and classical suturing, cyanoacrylate or combined groups ($p < 0.05$).

In conclusion, it has been thought that cyanoacrylate is a feasible method for peripheral nerve surgery; as it can be easily applied at conditions where surgical suturing is challenging; it reduces the trauma exposed by nerve endings; it provides easy identification of nerve endings during secondary repair, which are contaminated and could not be primarily repaired; it shortens the procedure time; it is cost-effective and; it easy to learn.

Key words: Neural Repair, cyanoacrylate, regeneration peripheral nerve

1.GİRİŞ VE AMAÇ

Periferik sinirler, omurilik ön boynuzdaki motor nöronların, dorsal ganglionlardaki duyuusal nöronların ve sempatik ganglionlardaki sempatik nöronların destek bağ doku ile çevrili aksonal uzantılarından oluşan ve sonlandıkları hedef organa göre motor, duyu ya da otonomik fonksiyonları olan yapılardır. Periferik sinir yaralanmaları sık karşılaşılan ve uzun dönemde işlevsel defisitlerle sonuçlanan klinik bir sorundur. Bu yaralanmalar, sıklıkla travma, ezilme, bası, laserasyon, kimyasal irritasyon veya gerilme gibi birçok nedenle oluşabilirler (1, 2).

Sinir iyileşmesini artırmak için yapılan geniş çaplı deneysel çalışmalara rağmen periferik sinir yaralanmalarında iyileşme sonuçları nadiren tatmin edicidir. Periferik sinir cerrahisinde proksimal ve distal kesi uçları arasındaki anatomik onarımın sağlanması amacıyla değişik fiziksel ve kimyasal modalitelerin kullanıldığı çok sayıda yöntem üzerinde çalışılmıştır. Yapılan deneysel ve klinik çalışmalarda, kesi yerinde oluşan ve sinir rejenerasyonu üzerine olumsuz bir etkiye sahip olan konnektif doku birikimi ile karakterize nöroma oluşumunun azaltılması amacıyla değişik sütür yöntemlerinin yanısıra, çeşitli doku yapıştırıcılarının uygulandığı sütürsüz yöntemler kullanılmıştır (3,4,5).

Periferik sinir tamiri sonrası fonksiyonel sonucu geliştirmek için sinire özel adeziv teknikler bulunmaktadır. Bu adeziv maddeler, kolay uygulanabilmeli, yapıştırıcı etkisi güçlü olmalı, ıslak çevre ile yapışabilmeli, geri dönüşümlü ve doku ile uyuşabilme özelliğine sahip olmalıdır. Henüz doku ile bu özellikleri gösteren adeziv yoktur. Çalışmalarda doku yapıştırıcısı olarak fibrin yapıştırıcısı ve siyanoakrilat kullanılmaktadır. Fibrin yapıştırıcıların kullanıldığı bazı çalışmalarda, sinir rejenerasyonu üzerinde olumlu etkilerinin olduğu saptanmıştır. Fibrin yapıştırıcıları kandan üretilmekte ve bu nedenle kan ürünlerinden geçebilen enfeksiyon riski taşımaktadırlar. Mikrovasküler anastomozda kullanılan sentetik ve resorbe olabilen siyanoakrilat ile yüz güldürücü sonuçlara varılmıştır (6,7).

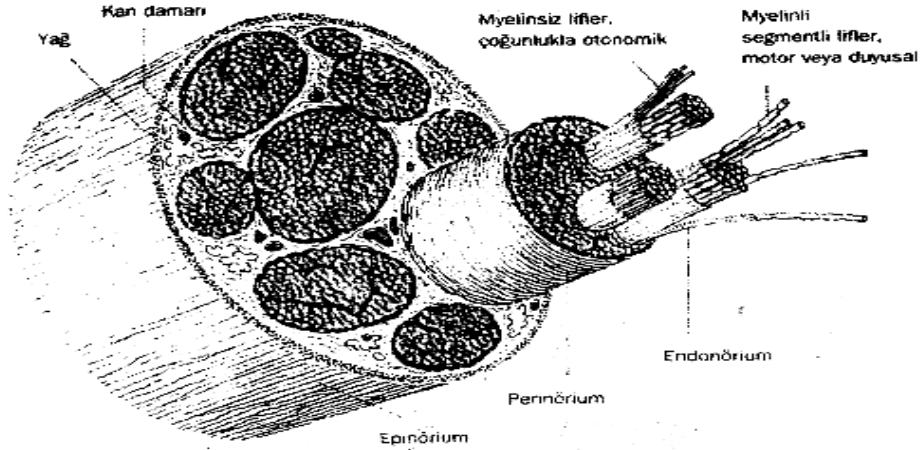
Siyanoakrilatlar katı, sıvı maddeler ya da dokulara temas halinde polimerize olan sentetik yapıştırıcılardır. Bu sentetik doku yapıştırıcısının etkili hemostaz sağlama, kolay uygulanabilme, bakteriostatik özelliklere sahip olma, yumuşak ve sert dokulara uygulandığında hızlı bir yapışma sağlama gibi, klasik dikiş uygulamalarına göre avantajlar sunduğu ifade edilmektedir (8,9).

Bu çalışmanın amacı, sıkça ve güvenle birçok alanda yapıştırıcı olarak kullanılan siyanoakrilatın sinir cerrahisinde de uygulanması ve klasik mikrostr teknikleri ile karşılaştırılarak periferik sinir cerahisi tedavisinde de güvenli bir şekilde kullanılıp kullanılmayacağının araştırılmasıdır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Periferik Sinir Anatomisi

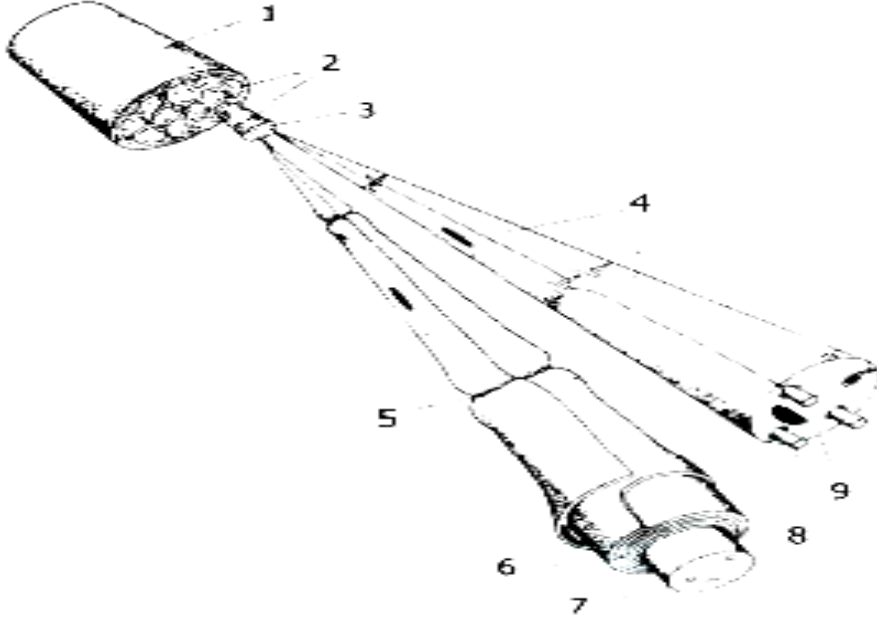
Periferik sinirler, dorsal kök ganglionlarındaki sensorial, omurilikteki motor ve postganglionik otonomik nöronların periferik uzantılarının oluşturduğu yapılardır. Nöronların uzantıları bir araya gelip üzeri kollajenden zengin bir kılıfla kaplanarak fasikülleri oluştururlar. Fasiküllerde bir araya gelip daha gevşek kollajen içeren bir kılıfla sarılarak periferik sinir haline gelir. Fasiküllerin içindeki her bir nöronal uzantı fasikül içerisindeki seyri sırasında sık sık yer değiştirerek, aynı komşu lifin, kendi elektriksel uyarımlarından etkilenmesini engeller. Bu lifler aynı zamanda sinüzoidal ondulasyonlar da yaparlar. Bu ondülasyonlar hareketler sırasında sinirin gerilmesine bağlı lif harabiyetini engeller. Fasiküller de seyirleri esnasında yer değiştirerek ve birbirlerine dallar vererek ağ şeklinde bir yapı oluştururlar. Periferik sinirden ayrılan yüzlerce küçük lif, kasları, damarları, yüzeysel ve derin duyuları alan reseptörleri ve organları innerve eder (1,2). Periferik sinir gövdesi sinir lifleri, bağ dokusu, sinir fasikülleri, kan damarları, lenfatikler ve nevri nervorumlardan oluşmaktadır (Şekil 1).



Şekil 1. Periferik sinir gövdesi (Junqueira LC, Carneiro J, Kelley RO: Sinir dokusu. Basic Histology, Seventh Ed. Appleton & Lange. 1992).

2.1.1. Sinir Lifleri

Bir sinir hücresine ait akson ve dendrit gibi hücre uzantılarına sinir lifi adı verilmektedir. Sinir lifleri periferik sinirin yapısında yer alan sinir demetlerinin temel yapı taşıdır. Sinir lifleri, en dışta yer alan bağ dokusu kılıf tabakasının mevcudiyetine göre ise; miyelinli ve miyelinsiz olarak iki tipe ayrılmaktadır (Şekil 2). Miyelinli sinir lifleri, schwann hücresi olarak bilinen destek hücreleri tarafından oluşturulan bir miyelin kılıf ile kuşatılmış olan sinir lifleridir. Miyelin kılıfı ranvier düğümleri adı verilen aralıklar ile kesintiye uğratılan segmentler şeklinde olup her bir segmentte sadece bir schwann hücresi yer almaktadır. Bir sinir lifinde, aksonun büyüklüğü arttıkça miyelin kılıfının kalınlığı da artış göstermektedir. Miyelinsiz sinir lifleri, tek bir schwann hücresini paylaşan ve bir oluk içinde yer alan çok sayıda aksondan oluşmakta olup ranvier düğümleri mevcut değildir (2,10,11,12).



Şekil 2. Miyelinli ve miyelinsiz bir periferik sinir yapısı 1- Epineurium, 2- Perineurium, 3- Endoneurium, 4- Schwann hücresi, 5- Ranvier düğümü, 6- Miyelin kılıfı, 7- Miyelinli akson, 8- Miyelinsiz akson, 9- Schwann hücresi sitoplazması (Snell R.S. Clinical Neuroanatomy for Medical Students, Little Brown and Company, Boston. 1980; pp: 87-114).

Periferik sinir lifleri, iletim hızlarına ve lif kalınlıklarına göre de 3 ayrı grupta sınıflandırılmaktadır (12).

Tablo 1. Sinir liflerinin iletim hızı ve kalınlıklarına göre sınıflandırılması.

Lif tipi	İletim hızı (m/sn)	Sinir lifi çapı (µm)	Miyelin
A lifleri			
Alfa	70-120	12-20	Var
Beta	30-70	5-12	Var
Gamma	15-30	3-6	Var
Delta	10-30	2-5	Var
B lifleri	3-15	1.5-3.0	Var
C lifleri	0.5-2.0	0.4-1.2	Yok

2.1.2. Bağ dokusu

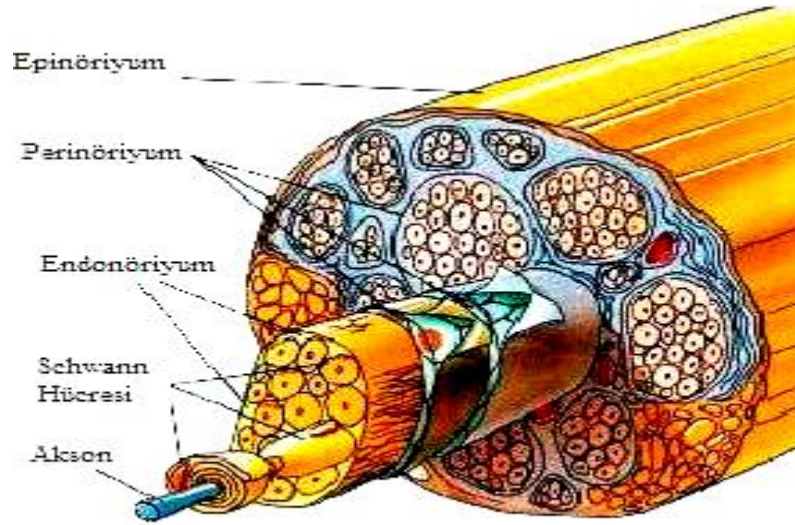
Sinir lifleri, bağ dokusu tarafından sarılarak fasikül adı verilen demetleri oluştururlar. Sinir gerilme gücünü bu bağ dokusu oluşturur. Değişik sinir kesitlerinde bağ dokusu oranının %25-85 olduğu gözlenmiştir (13). Periferik sinirlerde epineurium, perineurium ve endoneurium şeklinde 3 farklı bağ dokusu bulunmaktadır (Şekil 3).

Sinir lifleri, **epineurium** adı verilen fibröz bağ dokusundan ibaret bir kılıf ile kuşatılmış olup fasiküller için destekleyici ve koruyucu bir role sahiptir. Epineurium kalın kollajen ve elastik liflerden oluşmuştur. Bunlar arasında, kollajen lifleri çoğunlukta olup epineuriumun kalınlığının yarısından çoğunu oluşturan komponent, kollajen liflerdir. Kollajen liflerinin çoğu longitudinal ve geri kalan küçük bir bölümü ise oblik bir seyir göstermektedir. Bağ dokusu elemanları, periferik sinirin kompresyon ve gerilme gibi çevresel etkenlere karşı direncinden sorumlu olan elastikiyet özelliği ve dalgalı bir görünüme sahip olmasından sorumlu yapılardır (2,10,12,13).

Birkaç sinir lifi bir araya gelerek **perineurium** adı verilen bağ dokusu tarafından sarılır. Böylece sinir demeti adını verdiğimiz ünite oluşur. Fibroblast kaynaklı yassılaştırmış poligonal hücrelerden oluşan lameller yapısı vardır. Lameller farklı özellik gösterirler. Yüzey lamelleri geçirgen özellikler taşıırken derin lameller kan-sinir bariyeri içeren vasküler yapılara ve özelliklere sahiptir. Perineurium kapillerleri sıkı bağlantılar yapan özelliktedir. Aynı kan beyin bariyerinde olduğu gibi kan-sinir bariyeri de osmotik ajanlarla geçici olarak açılabilir. Perineurium normalde hafif derecede intertisiyel basınç nedeniyle çevresel bir gerginlik altındadır. Travmalar nedeniyle perineurium iç basıncı önemli derecelerde artabilir. Yüksek basınç perineuriumu belli alanlarda parçalayabilir ve sinir lifleri bu alanlardan dışarı herniye olarak demiyelinize olabilirler. Perineurium

aynı zamanda longitudinal germe kuvvetlerinin de etkisi altındadır. Sinirin gerilmelere karşı direncinin önemli bir bölümü perineurium ile sağlanır (1,2,10).

Her bir sinir lifi arasında ise, **endoneurium** denilen ince bir gevşek bağ dokusu desteği yer almaktadır. Endoneuriumda yer alan kollajen liflerinin yapımının (retiküler lifler) schwann hücrelerinde gerçekleştirildiği düşünülmektedir (14,15). Fasikül içinde yer alan sinir lifleri dalgalı bir seyir göstermekte olup, bu özelliğin sinir gövdesinin gerilme ve yüklenme gibi etkilere karşı koruyucu bir mekanizma olduğu ve endonöral kılıfa elastikiyet kazandırdığı düşünülmektedir (16).



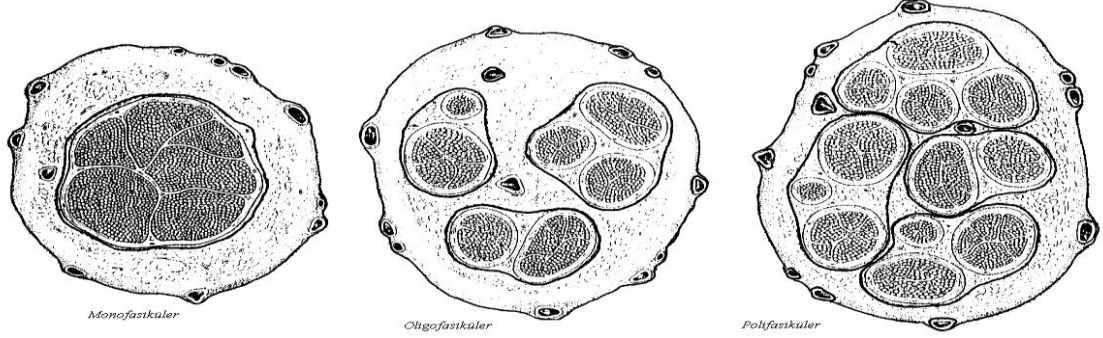
Şekil 3. Periferik sinir kesiti (Junqueira LC, Carneiro J. Nevre tissue and Nervous System. Basic Histology Tenth Edition. Lange.1993).

2.1.3. Fasikül

Periferik sinir gövdesi bir veya daha fazla fasikülden oluşur. Fasikül, ince ama güçlü hücre tabakaları ve perineurium ile çevrelenmiş sinir liflerinin kümesidir. Fasiküler yapının, sinir gövdesi kesitlerinde uca doğru gidildikçe değiştiği gözlenir. Fasiküler yapı dallanarak şekil değiştirir. Sürekli uca doğru dallanır. Aynı düzeydeki değişik sinir gövdelerinin fasiküler biçimi, karşı kenar aynı düzeyden alınan sinir gövdesi fasiküler yapıları ile büyük ölçüde farklılık gösterir. İnsandaki periferik fasiküllerinin çapı, 0.04 mm'den 20 mm'ye kadar değişir (1,2,17).

Üç çeşit fasiküler patern mevcuttur:

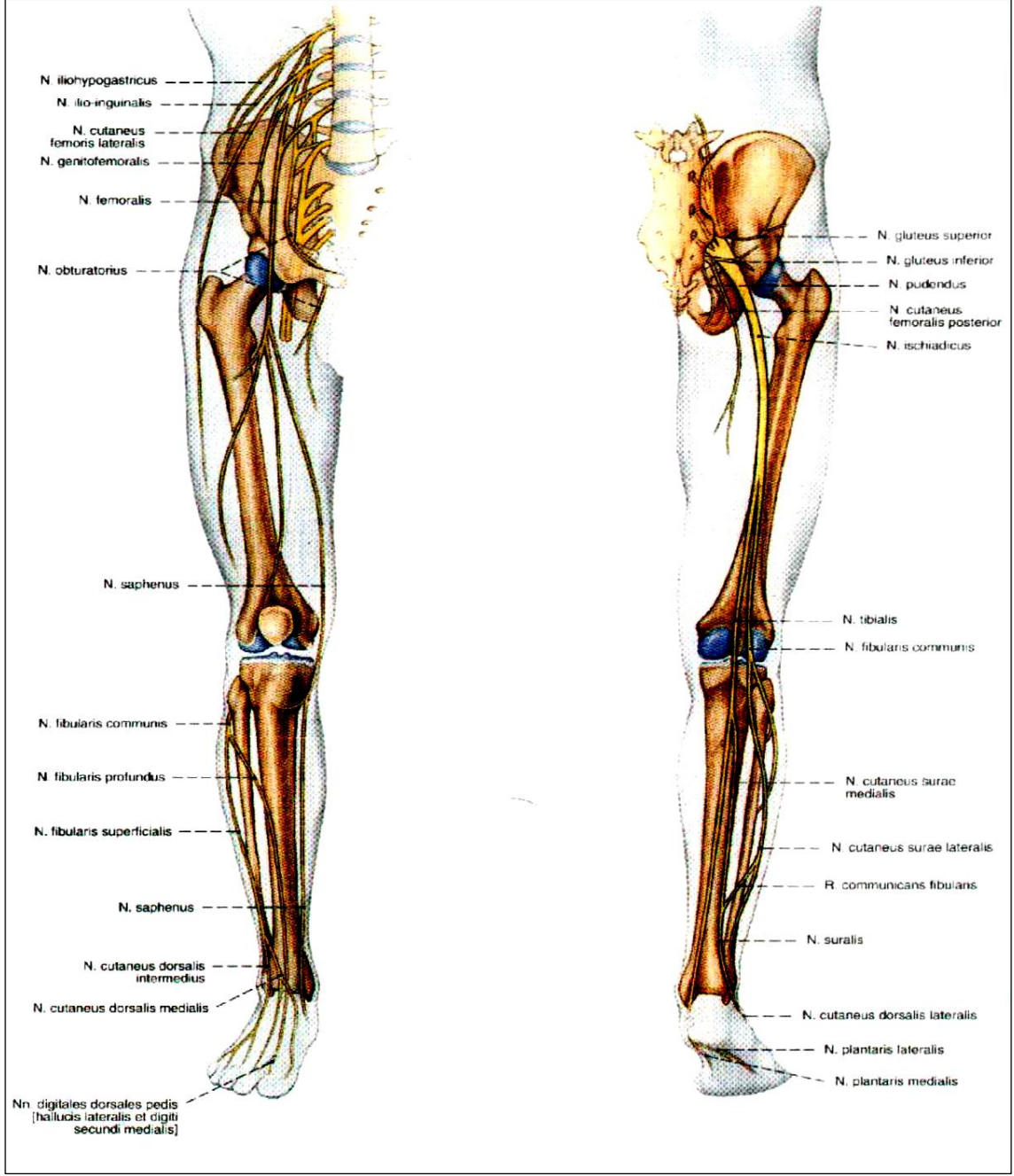
1. Monofasiküler yapı; tek fasiküler yapı çevresinde perinörium ve en dista epinörium bulunur.
2. Oligofasiküler yapı; sinir kesitlerinde az sayıda (8–10 adet) ve geniş fasiküller vardır.
3. Polifasiküler yapı; büyük ve küçük çok sayıda fasikülden oluşur (Şekil 4).



Şekil 4. Fasikül Paternleri (Nevre Injury and Repair. Lundborg G. Churchill Livingstone. Edinburgh. 1998).

2.1.4. Siyatik Sinir Anatomisi

İnsan vücudunun en büyük ve en geniş siniridir. L4'den gelen küçük bir dal, L5, S1, S2, S3 spinal sinirlerinin ön dallarının piriformis kasının ön yüzünde birleşmesi ile oluşur. Buradan sonra bu kasın altından siyatik foremeden aşağıya doğru ilerler ve gluteal bölgeye ulaşır. Bu bölümü geçtikten sonra uyluğun arka yüzü boyunca ilerler. Sinir uyluğun alt yarısını geçip popliteal fossaya yaklaşınca uç dallarını verir. Bunlar, tibial sinir ile ortak peroneal sinirlerdir. Tibial sinir bacak arkasındaki tüm kasları innerve eder. Tibial sinir, medial ve lateral plantar sinirlere ayrılarak sonlanır. Ortak peroneal sinir, popliteal fossayı geçtikten sonra peroneus superfisialis ve peroneus profundus dallarına ayrılır (18) (Şekil 5).



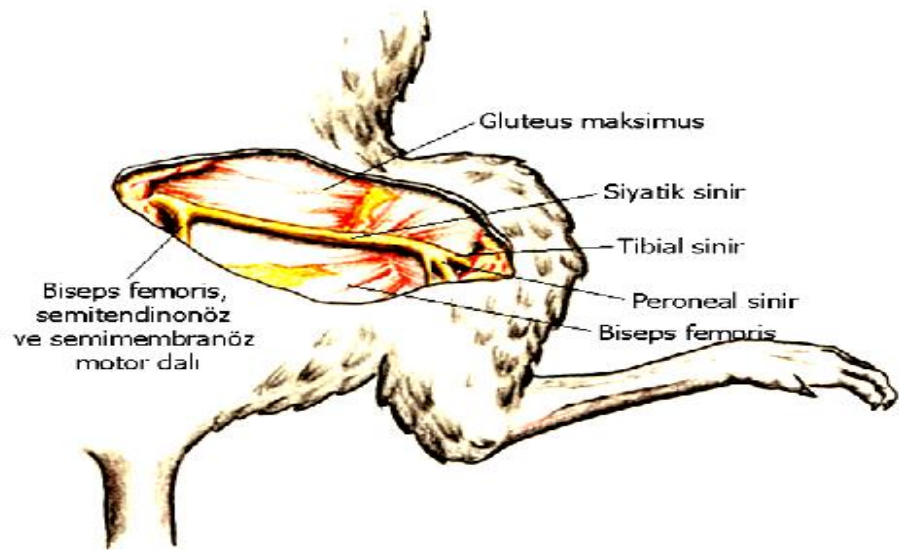
Şekil 5. Alt extremite sinirlerinin önden ve arkadan görünüşü

2.1.5. Sıçan Siyatik Sinir Anatomisi

L4, L5, L6 ve S1'den gelen spinal sinirlerin oluşturduğu lumbo-sakral trunkustan çıkan siyatik sinir, sıçandaki en kalın periferik sinirdir. Varyasyon gösterebilmekle birlikte L5, L6 ve S1'den kaynaklanan liflerin birleşmesi ile oluşur. Pelvis içinde siyatik sinir adını alıp iskiyumun dorsal kenarı ile kuyruk sokumu arasındaki derin olukta ilerler ve siyatik çentikten çıktıktan sonra piriform kasın ventralinde izlenir. Sırt derisinin yarıya yakın kısmını ve arka bacak kaslarının çoğunu inerve eder. Siyatik sinirin ana gövdesi,

piriform kas seviyesinin 1-2 mm aşağısında kuadratus femoris kasının üzerinde ilerleyerek abduktör femoris fasyasının üzerinde oblik olarak bacağa doğru ilerler. Piriformis seviyesinde siyatiksin ana gövdesiyle birlikte çıkan ince bir dalcık ventrale doğru kuadratus femoris altından geçer ve biceps femoris, semitendinöz ve semimembranöz kasların motor sinirlerini sağlar (19).

Siyatik sinir, diz eklemi seviyesinin yaklaşık yarım santimetre üzerinde ventrale doğru seyreden kalın tibial sinir ve dorsale doğru seyreden ince peroneal sinir dallarına ayrılır. Peroneal sinir daha aşağıya doğru gastroknemiusun lateral karnını ve derin parmak fleksörlerini çaprazlayıp önce ince peroneus longus dalını verir ve daha sonra yüzeysel ve derin peroneal sinirlere ayrılarak sonlanır. Yüzeysel dal peroneus longus ve brevis kaslarını ve parmak ekstansörlerini innerve edip ayak sırtı ve parmakların bir bölümünün duyusunu sağlar. Derin dal ise tibialis anterior ve uzun parmak ekstansörlerini innerve ederek ikinci parmak arası bölgeye ulaşır. Derin dal insandakine benzer şekilde dorsal dijital sinirlerle devam ettiği kesin olarak gösterilememiş olmasına rağmen böyle bir dağılım paterni ileri sürülmektedir. Ventrale doğru uzanan tibial sinir ise, ilk dalı olan sural siniri, ayırım noktasının 1-2 mm distalinde popliteaya girmeden hemen önce gastroknemiusun iki başı arasında verir ve plantaris, soleus, gastroknemiuslar, fleksör hallusis longus, fleksör digitorum longus ve tibialis posteriorları innerve eder. Bu dallardan sonra ayak bileğinin hemen üzerinde duyusal ağırlıklı lateral ve medial plantar sinirlere ayrılarak sonlanır (19) (Şekil 6).



Şekil 6. Sıçan siyatik sinir anatomisi. (Popesco P, Rajtova R, Horak J: A colour atlas of small laboratory animals volume 2, Rat, mouse, hamster. Wolfe s:306-440, 1988).

2.2. Periferik Sinir Yaralanması

Periferik sinirler, mekanik travmadan (bası, gerim, şiddet) etkilenebilecekleri gibi termal, iskemik ve kimyasal etkenler gibi çok değişik etkenler ile yaralanabilirler. Fakat bu yaralanmaların en sık olanı travmatik yaralanmalardır. Periferik sinir yaralanmaları hayati tehlike oluşturmamalarına rağmen sonuçta kişinin fonksiyonlarını ileri derecede kısıtlayabilmesi, sosyoekonomik ve psikolojik durumunu etkilemesi açısından önemlidir. Periferik sinir yaralanması sonrası istenilen amaç sinir iyileşmesinin en kısa sürede sağlanmasıdır. Bu iyileşmenin hızlı ve istenilen şekilde olması hasar tipi, derecesi ve uygulanan tedaviye bağlıdır (1,2,10).

Periferik sinir hasarı, uygulanan kompresyonun süresine ve kuvvetine göre değişiklik gösterir. Fazla miktarda bir bağ dokusu ile sarılı çok sayıda fasikül içeren sinirler, az miktarda bağ dokusu ile sarılı tek fasikül içeren sinirlere göre daha az kompresyondan etkilenir. Sinir içindeki fasiküllerin yerleşimine göre de değişiklik gösterir. Büyük lifler küçük liflere göre kompresyon ve iskemiye daha fazla duyarlıdır. Ayrıca yüzeysel yerleşimli fasiküller derin yerleşimli olanlara oranla daha fazla kompresyona duyarlıdır. Ayrıca, kalın perineurium içine gömülü küçük lifler, ince perineurium içine gömülü kalın liflere oranla daha az kompresyona duyarlıdır (20,21).

2.2.1. Periferik Sinir Hasarının Sınıflandırılması

Periferik sinir yaralanmasının şiddeti veya derecelendirmesi yaralanmaya sebep olan gücün büyüklüğü ve süresi ile ilişkilidir. Periferik sinir yaralanmalarında yapısal hasarın boyutunun değerlendirildiği, altta yatan travma mekanizmasının tanımlandığı fonksiyonel sonucun önceden bilindiği ve uygun tedavi planının oluşturulduğu 2 tip sınıflama vardır (10,22).

1. Seddon sınıflaması: Periferik sinir yaralanmalarına ait ilk sınıflandırma 1941 yılında Cohen tarafından yapılmıştır ve daha sonra bu sınıflandırma 1947 yılında Seddon tarafından popüler hale getirilmiştir. Seddon sinir hasarını nöropraksi, aksonotmezis ve nörotmezis olarak 3 gruba ayırmıştır.

Nöropraksi, aksonal bütünlük bozulmaksızın sinir segmentindeki iletimin azalması veya tam olarak kesilmesidir. Gerçek bir rejenerasyonun olmadığı en hafif dereceli sinir yaralanmasıdır. Wallerian dejenerasyon yoktur. Sinir iletimi lezyonun proksimal ve distalinde korunmuştur ancak ileti lezyondan karşıya geçememektedir. Nöropraksi,

direk mekanik bası, vasküler olaya ikincil iskemi, metabolik yetersizlik ve sinirde demiyelinizasyona yol açan hastalıklar ve toksinlerden kaynaklanmaktadır. Metabolik yetersizlik düzeltilir ve remiyelinizasyon oluşturulur ise iletim yeniden sağlanmış olmaktadır. Nöropraksik yaralanmalar genellikle geri döner. Tam iyileşme günler ve haftalar içerisinde oluşmaktadır.

Aksonotmezis, aksonal rejenerasyonu destekleyen çevre bağ dokusunun korunduğu, aksonların kesildiği, Wallerian dejenerasyonun olduğu, iyileşmenin tam olduğu ve nöropraksiye göre daha şiddetli derecede periferik sinir yaralanmasıdır, Aksonlarda distal Wallerian dejenerasyon oluşuktan sonra distaldeki sinirin direk olarak elektrikle uyarılması sinir ileti ve adale uyarımına yol açmayacaktır. Travma yerine distal sinir iletimi travma sonrası 24-72 saat içinde kaybolmakta ve motor, duyu ve sempatik fonksiyonların tamamını içermektedir. Konnektif doku ağının korunması sonucu gelişen aksonal rejenerasyon aracılığıyla iyileşme sağlanmaktadır. Schwann hücreleri çoğalmakta ve rejenere olan aksonlar boyunca longitudinal kanallar (Bungner bantları) oluşturmaktadır. Aksonotmetik yaralanmalarda iyileşme, genellikle ay ve/veya aylar içerisinde oluşmaktadır.

Nörotmezis, sinirin akson, myelin ve konnektif dokusunun parçalanması ile karakterize en şiddetli periferik sinir yaralanmasıdır. Bu nedenle rejenerasyon aracılığıyla iyileşme gerçekleşmez. Bu derece yaralanmalar sinirin eksternal bütünlüğünün korunduğu sinir içi fibrozisle aksonal rejenerasyonun engellendiği yaralanmaları ve devamlılığı tam olarak kaybolan yaralanmaları içermektedir. Aksonal rejenerasyonda sinirin devamlılığını yeniden sağlamak için skar dokusunun cerrahi olarak kaldırılması gereklidir (10,22).

2. Sunderland sınıflaması: Sunderland 1951 yılında periferik sinir yaralanmalarını 5 derecede değerlendiren yeni bir sınıflandırma önermiştir. Bu sınıflandırmada birinci ve ikinci derece yaralanma, Seddon sınıflamasındaki nöropraksi ve aksonotmezise karşılık gelmektedir.

1. derece yaralanma: Seddon sınıflamasındaki nöropraksiye eşdeğer olan bu tip hasarda, sinir dokusunun bütünlüğü devam etmektedir. Aksonlar ve sinir kılıf yapıları intaktır. Ancak travma alanındaki sinir segmentinde iletim kaybı söz konusudur. Elektrofizyolojik olarak tespit edilebilen bu iletim bloğu, sadece lezyon alanında sınırlıdır ve distalde iletim normaldir. Motor fonksiyonlarda daha fazla olmak üzere duyu ve motor kayıp gözlenir. Klinikte turnike kullanımı gibi lokal basınç yaratan

durumlar ve kompresyon nöropatilerin erken dönemlerinde ortaya çıkan sinir hasarı bu grupta incelenmektedir. Altı, sekiz hafta içinde aksonal iletim tam olarak düzelir.

2. derece yaralanma: Seddon'un sınıflamasındaki aksonotmezise eşdeğerdir. Sinir kılıf yapıları sağlam olmakla birlikte, akson bütünlüğü kesintiye uğramıştır ve distal segmentte Wallerian dejenerasyon gelişir. Schwann hücre kılıfı sağlam olduğundan prognozu iyidir. Ancak iyileşme 1. derece hasara oranla daha uzun süre alır.

3. derece yaralanma: Endonöral tabaka ve Schwann hücrelerinin bazal laminası ve akson harabiyetini içermektedir. Perinörium sağlamdır ve bu nedenle sinirin fasiküler yapısı korunmaktadır. Wallerian dejenerasyon vardır ancak retrograd dejenerasyon çok şiddetlidir. Eşlik eden kanama, ödem ve iskemi sonucu gelişen interfasiküler fibrozis aksonal rejenerasyon için bir engel oluşturduğu için iyileşme tam değildir. Rejenere aksonlar kendi orijinal fasikülleri ile çevrili ancak kendi endonöral tabakaları içinde değildir. Yanlış yönde tehlikeli bir iyileşmeye yol açar. Üçüncü derece yaralanma sonrası iyileşme belirgin olarak gecikmiştir.

4. derece yaralanma: Perinöriumdaki yaralanmayı ve böylece parçalanmış fasikülleri tanımlamaktadır. Bu yaralanmada sinir gövdesinin bütünlüğü korunmuştur ancak solid skar dokusu (nöroma) oluşumu giderek artan düzeylerde dir. Retrograd dejenerasyon üçüncü derece yaralanmadan daha şiddetlidir ve çok az sayıda rejenere akson bulunur. Çok az sayıda akson uygun sonlanma göstermektedir. Fonksiyonel iyileşme var ise oldukça sınırlıdır. Dördüncü derece yaralanmalar mevcut segmentin cerrahi olarak eksizyonunu ve uygun olarak sinir onarımını gerektirmektedir.

5. derece yaralanma: Epinöral bütünlük ve devamlılık bozulmuştur ve nörotmezise karşılık gelmektedir. Ayrılan sinir uçları ayrı kalabilecekleri gibi fibroblastlar, Schwann hücreleri ve rejenere aksonlardan oluşan skar köprüsü ile birleşebilirler. Proksimal nöroma ve distal soğan oluşumuna yol açan skar, rejenerasyon için en büyük engeldir. Rezeksiyon ve sinir onarımı ile tam iyileşme, akson kaybı ve yanlış yönelimli aksonlar nedeniyle yetersizdir. Olumlu yönde iyileşme şansı belirgin olarak uygun cerrahi onarımla artmaktadır.

6. derece yaralanma: Farklı derecede yaralanmaların kombinasyonunun temsil edildiği yaralanma tipi, Mackinnon ve Dellon tarafından ileri sürülmüştür (10,22).

Yaralanmanın derecesinin bilinmesi tedavinin planlanması açısından önemlidir. Birinci, ikinci ve üçüncü derece yaralanmalarda geri dönüş olur, cerrahiye gerek yoktur,

dördüncü ve beşinci derece yaralanmalarda ise cerrahisiz geri dönüş olmaz. Altıncı derece yaralanmalarda ise geri dönüş değişik derecelerde olabilir (23).

Tablo 2. Sinir yaralanmalarının sınıflandırılması.

Seddon	Sunderland	MacKinnon	Tanımlama	Anatomik Lezyon
Nöropraksia	1.derece yaralanma		Lokal ileti kaybı	Akson hasarı yok
Aksonotmezis	2.derece yaralanma		Wallerian dejenerasyonu ile birlikte akson hasarı	Akson
	3.derece yaralanma		Skar dokusu ile sınırlı rejenerasyon, tam olmayan geri dönüş	Akson, myelin, endoneurium
	4.derece yaralanma		Epineurium korunmuş, aşırı skar, geri dönüş tam değil, cerrahi	Akson, myelin, endoneurium, perineurium
Nörotmezis	5.derece yaralanma		En ciddi yaralanma, tam kesi, cerrahi	Akson, myelin, endoneurium, perineurium, epineurium
		6.derece yaralanma	Tedavisi zor	Tüm 5 dokuda çeşitli seviyede hasar

2.3. Sinir Dejenerasyonu ve Rejenerasyonu

Periferik sinir yaralanmalarında, yaralanma bölgesinin yanı sıra, sinir hücresinin gövdesinde, yaralanma bölgesinin proksimalinde ve distalinde bir takım yapısal ve işlevsel değişiklikler meydana gelir (24,25).

2.3.1. Sinir Hücre Gövdesi

Aksonal yaralanma sonrasında, 6 saat içerisinde sinir hücre gövdesinde hacim artar, hücre çekirdeği periferik doğru yer değiştirir, nissl cisimcikleri ve granüllü endoplazmik retikulumlar yıkılır ve sitoplazmanın yapısı değişir. Bu değişikliklerin tümüne birden 'kromatoliz' denir. Bu reaksiyonel değişiklikler hasar sonrası 2 ila 3. haftalarda en yüksek değerine ulaşır. Bu değişikliklerin amacı kaybolan aksoplazmik hacmi yerine koyabilmektir. RNA içeren yapılarda, protein sentezindeki hızlanmayı yansıtacak şekilde bir artış olur (26). Rejenere olan akson tomurcuklarının oluşturdukları büyüme konisinin ana bileşeni olan aktin, tubulin ve akson büyümesi için gereken yapısal proteinlerin (growth-associated proteins; GAPs) sentezi artarken, transport fonksiyonunda rolü olan nörofilaman proteinlerinin sentezi azalır. Özellikle GAP 43, akson boyunca taşınan bir fosfoproteindir ve rejenere olmakta olan aksonlardaki büyüme konilerinde, akson hasarı sonrası miktarı yaklaşık 100 kat artar, rejenerasyon tamamlandıktan sonra normal düzeyine döner (27,28). Sinir hasarı sonrasında ortaya çıkan kromatoliz, temel olarak rejenerasyonu göstermekle birlikte, aynı zamanda sinir hücresinin travmadan ne şiddetle etkilendiğinin de bir göstergesidir ve geniş aksoplazmik hacim kayıplarında oluşan kromatoliz ile hücre onarım mekanizmaları başlasa bile, hücre ölümü meydana gelebilir (29).

Sinir hücresinde oluşan bu değişikliklerin derecesi, hasarın şiddeti ve yaralanmanın ne kadar proksimalde olduğu ile ilişkilidir. Hücre gövdesine çok yakın yaralanmalar hücre ölümüne neden olabilir (26,28,30). Maggie ve ark.'nın rat siyatik sinir kesisi ile yaptıkları çalışmada, hasar proksimalde yerleşirse nöron kaybı %27 oranında saptanırken, hasar distalde olduğunda nöron kaybı %7'lere kadar düşmektedir(31).

Hücre ölümü duyu nöronları için daha tipiktir. Duyu hücre gövdelerinde gerçekleşen hücre ölümünün, hasar sonrası ilk 24 saat içinde gerçekleştiğine dair çeşitli bilgiler vardır ve bu bilgiler ışığında tedavinin ilk 24 saat içerisinde başlaması gerekmektedir. Motor nöronlarda duyu nöronları ile kıyaslandığında hücre ölümü daha az gerçekleşmektedir (27). Dorsal kök ganglionlarında aksonotomezis tipi yaralanmalar sonrasında, apoptozis ilişkili hücre ölümü insidansı %20 ile %50 arasında değişmektedir (29).

2.3.2. Proksimal Segment

Aksonal yaralanma seviyesinin proksimalinde, birkaç internodal segment boyunca ilerleyen ve distal segmenttekine benzer bir dejenerasyon görülür. 24 saatlik bir latent period sonrası, proksimal kesik uçta terminal ve kollateral aksonal tomurcuklanmalar meydana gelir. Anterograd ilerleyen bu büyümede, kollateral tomurcuklar aksonun sağlam olduğu ranvier düğümlerinden köken alırken, terminal tomurcuklar zedelene aksonun proksimal ucundan çıkar. Hasarlanmış sinirde akson ucundan tomurcuklanma ilk 6 saat içinde başlamasına karşın, bu ilk tomurcuklar genelde rezorbe olurlar. İnternal sitoskeletal yapıları olan kalıcı tomurcuklar, genelde ilk 24 saatin sonunda belirmeye başlarlar. Bu şekilde uzanan her bir tomurcuğa 'rejenerasyon ünitesi' denir. Her bir tomurcuğun ucundaki kısma ise 'büyüme konisi' denir (28,30).

Büyüme konisi, düz endoplazmik retikulum, mikrotübül, mikrofilaman, mitokondri, lizozom ve diğer veziküler yapılardan zengindir. Aktin filamanları ve myozin içerir. Bu yapılar, büyüme konisinin filapoid çıkıntılar yaparak hareketli olmasını sağlar. Distal sinir segmentindeki schwann hücre kolonları (Büngner bantları) ve schwann hücrelerinin bazal laminaları, büyüme konisinin ilerlemesi için uygun ortam sağlarlar. Büyüme konisinin, schwann hücre bazal laminasında bulunan fibronektin ve laminine affinitesi vardır ve aksonal tomurcukların büyüme yönünü belirleyen faktörlerden biri de bu affinitedir (30,31).

Periferik sinir rejenerasyon kapasitesini, ilk kez Cajal isimli araştırmacı 1928 yılında kedilerin omuriliklerinde yaptığı çalışmalarda göstermiştir. Aksonotomiyi takiben proksimal uçta pek çok tomurcuğun oluştuğunu ve bunların distale uzanarak rejenerasyonu sağladığını saptamıştır. Cajal ayrıca rejenere olan aksonların, diğer dokulardan ziyade distal sinir segmentine doğru tercih edilir bir büyüme patterni gösterdiklerini de ortaya koymuştur (nörotropizm) (28,29).

Aksonal tomurcukların sayısı zamanla azalır, bazıları distal segment ile bağlantı yaparken; diğerleri regrese olur. Bağlantıyı yapabilenler mature olurlar. Uç organlardan salgılanan trofik maddeler bu yönlendirmeyi düzenlerler (32).

2.3.3. Distal Segment

Distal sinir segmentinde akson ve myelin kılıfta meydana gelen hücresel dejeneratif değişikliklere 'Wallerian dejenerasyon' denir. İlk kez 1850 yılında Waller isimli araştırmacı kurbağa hipoglossal sinirinde, sinirin kesilmesi sonrasında distal segmentte oluşan değişiklikleri gözlemlemiş ve bu dejeneratif sürece Wallerian dejenerasyon ismini vermiştir. Wallerian dejenerasyon ile akson ve myelin kökenli maddelerin temizlenmesi sağlanırken, rejenere olan aksonun büyümesi için uygun ortam oluşturulur. Prolifere ve diferansiye olan pluripotent schwann hücreleri, bazal lamina boyunca dizilerek Büngrer bantlarını oluştururlar. Ortada oluşan içi boş tüp yapısına endonöral tüp denir (25,27,28).

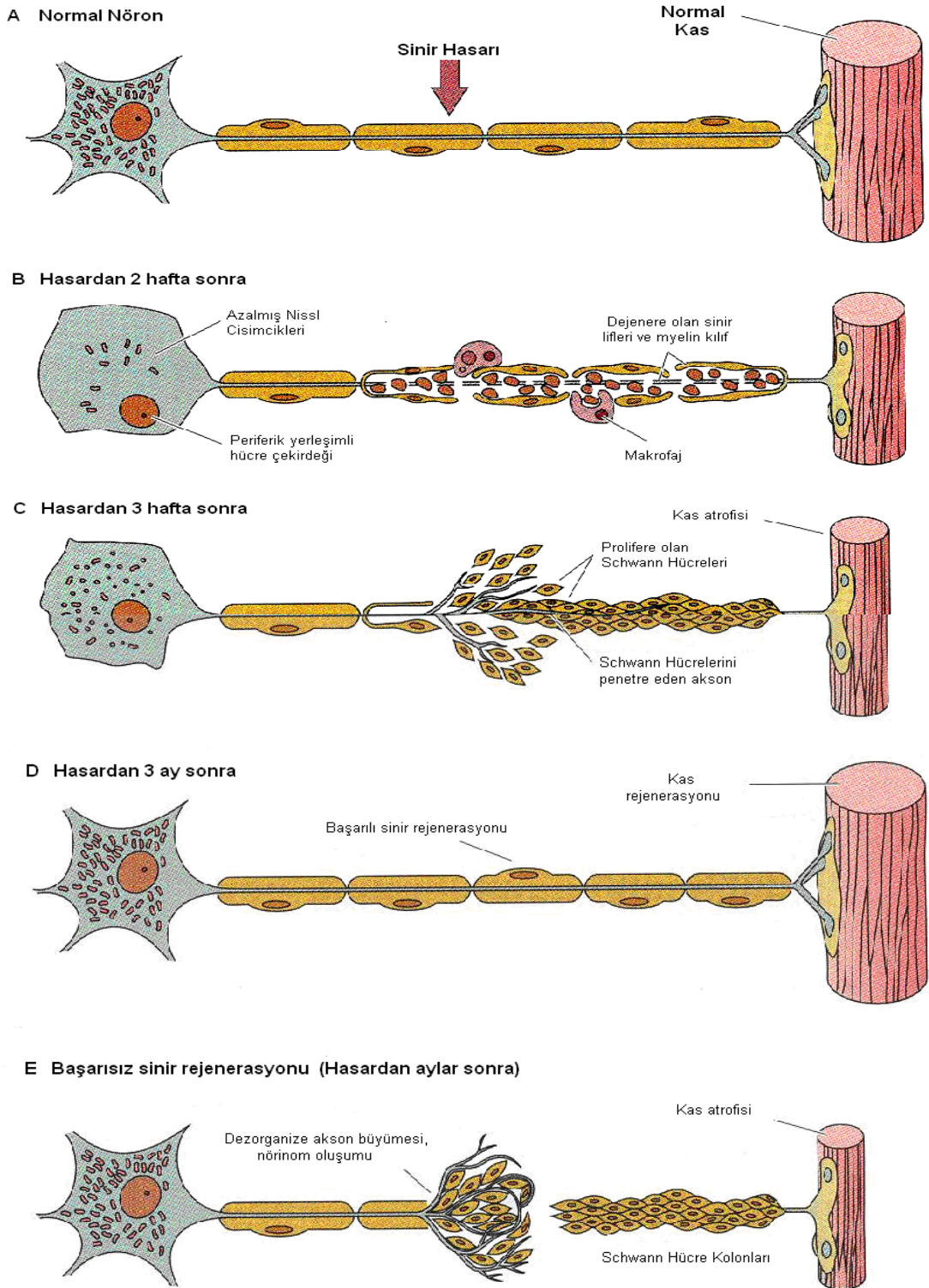
Aksoplazmik hücresel iskelet, proteolitik enzimler ile yıkılır. Bu işlem kalsiyum bağımlıdır. Aksoplazmada nörofilaman yıkımı, kalsiyum ile aktive olan proteolitik enzimlerle meydana gelir. Myelin, schwann hücreleri ve makrofajlar tarafından fagosite edilir. Bu fiziksel değişikliklerin büyük bir kısmı ilk birkaç hafta içerisinde tamamlanır, ancak tüm debrisin temizlenmesi birkaç ayı bulur (27).

Özel radyografik tekniklerle, schwann hücre proliferasyonunun üçüncü günde en yüksek değerlere ulaştığı ve hasar sonrası ikinci haftanın sonuna dek azalarak devam ettiği gösterilmiştir (28). Endonöral tüp kılıfı, schwann hücre bazal laminalarında kollajen birikimine sekonder kalınlaşmaya başlar ve giderek distal segmentte endonöral tüpün genişliği azalır. Eğer endonöral tüp rejenere olan akson ile penetre olamazsa, ilerleyici fibrozis sonucunda tüp tamamen oblitere olur. Endonöral tüpler, hasarlanma sonrası ilk 3 ay içinde orijinal çaplarının %10-20'si kadar bir oranda daralırlar (26).

Tomurcuklar proksimal sinir güdüğünden distale doğru ilerlerler. Bu hareketlenme sinir iyileşmesinin başarısını etkileyen en önemli olaydır. Bazı tomurcuklar bağ doku içersine doğru uzanabilirler ki, bu nörinom oluşumu ile sonuçlanır. Tomurcuklar Büngrer bantlarını takip ederek, perifere doğru uzanıp hedeflerini bulurlar. Başlangıçta proksimal segmentteki tomurcuklanan akson sayısı, distal segmentteki mevcut akson sayısından daha fazladır, ancak zaman içerisinde periferik bağlantıyı yapamayan tomurcuklar dejenere olur ve akson sayıları eşitlenir (26,31).

Periferik sinir yaralanmalarında aynı zamanda yaralanma bölgesinde nörotrofik ve nörotropik değişiklikler de meydana gelmektedir. Nörotrofizm yeni aksonun gelişimi ve

maturasyonu için salgılanan faktörlerle, nörotropizm ise belli bir hedefe doğru ilerleyen aksonun büyümesi ve rehberliği ile ilgilidir (2,32)



Şekil 7. Periferik sinir dejenerasyonu ve rejenerasyonu (Gartner LP, Hiatt JL. Color textbook of histology. 2nd ed. Philadelphia: Saunders Elsevier; 2001:216).

2.3.4. Sinir rejenerasyonunu etkileyen faktörler

Proksimal ve distal sinir uçları arasında, yara iyileşmesinin bir sonucu olarak gelişen skar formasyonu, aksonun ileri yönde büyümesini engeller ve büyüme merkezinin dallanmasına, başka yöne sapmasına, geri dönmesine ya da sonlanmasına neden olur. Sinir kesisi ve onarım sonrası, tomurcuklanan aksonların sadece altı veya sekizde birinin distal uca ulaştığı düşünülmektedir (33).

Genç hastalarda sinir onarımı sonrası fonksiyonel iyileşme, yaşlı hastalara göre daha iyidir. Yaş ilerledikçe miyelinli lifler azalmakta, akson dejenerasyonu insidansı artmakta ve iletim hızları düşmektedir. Saf duyu veya saf motor sinirin onarımının fonksiyonel iyileşmesinin mikst sinirlere göre daha iyi olarak kabul edilir.

Sinir onarımı sonrası fonksiyonel iyileşme için en önemli belirleyici etken kesinin meydana geldiği seviyedir. Proksimal kesilerin prognozu, distal kesilere göre daha kötüdür. Akson kesisi ne kadar proksimalde ise aksonun rejenere olması ve matürasyonu için gerekli süre de o kadar fazladır. Bu süre uzadıkça distal aksonda ve hedef organda atrofi ve dejenerasyon miktarı, geri dönüşümü olmayan değişikliklerin meydana gelme olasılığını artırmaktadır. Proksimal sinir gövdesinde motor ve duyu aksonları, fasiküler ağ içinde rastgele dizilirken, distale doğru gidildikçe aksonal homojenite artmaktadır (30).

Sinir rejenerasyonunu belirleyen diğer önemli bir sebep sinir hasarına neden olan etkidir. Sinir ne kadar az travmatize olursa fonksiyonel iyileşmesi o kadar iyi olur. Sinirin keskin yaralanmalarında sinir daha az ve lokalize travmatize olur. Atesli silah yaralanması veya avülsiyon yaralanmaları gibi şiddetli hasarlarda sinirin uzunlamasına etkilenmesi nedeni ile hasarlı kısmın rezeksiyonu önerilmektedir (34).

Sinir rejenerasyonunu etkileyen en önemli ve kontrol edilebilir faktör, uygulanan cerrahi tekniktir. Uygun zamanlama ile mikroskop altında, uygun sütür materyali ve teknik kullanıldığında en az doku reaksiyonu ile iyileşme sağlanacaktır. Bazı çalışmalar ile elektrik alanı ve trofik faktörler ile sinir rejenerasyon hızını artırma denenmiştir. İlerleyen akson ile fibroblast proliferasyonu, kollajen depolanması gibi yara iyileşme mekanizmaları arasında bir çeşit yarış olduğundan aksonun sütür hattından geçme süresi çok önemlidir. Sütür hattını ne kadar çok akson en kısa zamanda geçerse genel iyileşme daha iyi olacaktır (33).

Son yıllarda sinir iyileşmesinde nörotrofik faktörlerin önemi üzerinde sıklıkla durulmaya başlanmıştır. Hasarlanmış sinirde ve hedef organlarda bu faktörler, travma

sonrası ortaya çıkarak ve akson boyunca retrograd taşınıp sinir rejenerasyonuna katkıda bulunmaktadır. Pek çok deneysel çalışmada, bu faktörlerin sinir hasarında kullanımıyla, sinir hücre yaşayabilirliğinde ve aksonal büyümede artış saptanmıştır (29,32).

Yaralanma sonrasında aksonların canlılıklarını sürdürmelerinde ve aksonal büyümede etkili olan endojen kaynaklı çok sayıda faktör tanımlanmıştır. Akson ile Schwann hücreleri arasındaki ilişkinin bozulması, bu faktörlerin sentez ve salınımında artışa neden olmaktadır. Nörotrofik faktörler reseptörlerine göre 2 gruptur. Birinci grubu oluşturan nörotrofinler, NGF, BDNF, nörotrofin-3, nörotrofin-4/5 ve son yıllarda bulunan nörotrofin-6'dır. İkinci grup ise nöropoetik sitokinler olarak anılır ve bu grupta CNTF, lökemi inhibitör faktör (Leukemia inhibitory factor) ve interlökin-6 bulunmaktadır. Bunların yanı sıra, sinir rejenerasyonunun değişik aşamalarında etkili olan birçok büyüme faktörleri de vardır (10,23,29,35,36).

2.4. Sinir Onarımları

2.4.1. Onarım Zamanı

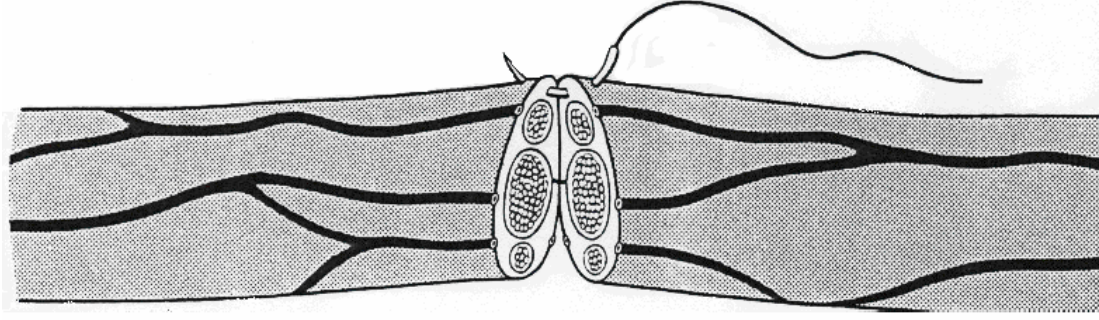
Sinir onarımı zamanlamasına göre dörde ayrılabilir. **Primer onarım**, yaralanmadan sonra saatler içinde yapılan onarımdır. 5-7 gün içinde yapılan onarıma **gecikmiş primer onarım**, bir haftayı geçen onarımlara **sekonder onarım**, üç aydan sonra yapılan onarıma ise **geç sekonder onarım** adı verilir. Yapılan çalışmalar ile yaralanma sonrası primer onarımın, gecikmiş onarımlara üstünlüğü gösterilmiştir (23,34).

Primer onarım, tedavi şartlarının uygun olduğu en kısa zamanda yapılmalıdır. Bazı durumlarda primer onarım mümkün olmaz. Ezici ve koparıcı tipte olan sinir yaralanmaları, yaranın çok kirli ve enfekte olması, geniş kemik veya yumuşak doku defektleri, yaralanma bölgesinde dolaşım problemi bulunması, mikrocerrahi koşullarının uygun olmaması ve hastaların genel durumunun cerrahiye uygun olmaması gibi durumlarda gecikmiş onarım yapılır. Primer onarım şartlarının yeterli olmadığı hallerde yapılan sekonder onarımın tedavi sonuçları daha iyi olmaktadır. Sekonder onarımlardaki esas sorun, oluşan sinir kayıplarının nasıl giderileceği konusundadır. Sinir segmentlerinin onarım hattında karşılıklı bir araya getirilememesi, ara bölgeye greft konulmasını gerektirir. Bu greftler ven veya sinir grefti olabileceği gibi gelecekte doku mühendisliği ürünleri de olabilir (2, 23).

2.4.2. Onarım teknikleri

Sinir onarımının amacı sütür hattında minimal sinir lif kaybı ile rejenere olan lifleri başarılı bir şekilde distal sinir ucuyla buluşturmaktır. Bir sinir onarımının başarısı duysal, motor ve otonomik aksonların distal endorganlarıyla uygun konneksiyon yapmalarına bağlıdır. Sinir onarımının sonuçları, hasarlanmanın tipi, lokalizasyonu, derecesi, seviyesi, cerrahi teknik ve hastaya bağlı faktörler olmak üzere pek çok parametreden etkilenir. Kavramsal olarak sinir onarımı sağlıklı fasiküllerin, minimal tansiyon altında, iyi vaskülarize bir doku yatağı içinde uygun hizada ve açıyla karşı karşıya getirilmeleri ile sonuçlanmalıdır. Erken onarımda bu sayılanların bir ya da birkaçı yerine getirilemiyorsa gecikmiş onarım daha uygun olabilir. Sinir hasarlanmasından sonra fonksiyonel iyileşmenin derecesi, sinir rejenerasyonunun miktarına ve hedef dokuların yeterli reinnervasyonuna bağlıdır. Periferik sinir cerrahisi, sinir devamlılığını restore etmek ve sinirin rejenerasyonu ve fonksiyonel düzelmeyi optimal düzeyde oluşturabilmek amacıyla yapılmalı ve planlanmalıdır. Çünkü rejenerasyonda iki anahtar faktör önemli rol oynar; devamlılık (rejenerasyonu teşvik etmek için bir rehber görevi görür) ve uygun diziliş (duysal lifler uygun duysal hedeflere, motor lifler uygun kaslara yönlendirilir). Sinir onarım metodları; direkt onarım (nrorafi) ve greft ile onarım tekniği olarak ikiye ayrılır. Direkt onarım ise; epinöral onarım, grup fasiküler onarım ve fasiküler onarım olarak ayrılır. Greft ile onarım, hastanın kendisinden alınan (otojen) duysal sinir segmentleri ile yapılır (2,23,37). Ayrıca sinir onarımında bu yöntemler dışında farklı teknikler üzerinde çalışmalar yapılmaktadır.

1. Epinöral Onarım: En sık kullanılan onarım metodudur. Epinryumu uç uca strlayarak yapılan nrorafi şeklidir. Sinir uçlarının kolayca yakınlıştırılabildiği hasarlanmalarda tercih edilir. Sinir uçları dikkatli ve nazik bir şekilde mobilize edilirler ve epinöryumun görünmesini engelleyebilecek yumuşak doku parçacıklarından temizlenerek arındırılırlar. Uygun oryantasyon ve rotasyonel sapmadan kaçınmak için, epinryumdaki longitudinal kan damarları gibi periferik sinirlerin eksternal işaretlerine ve bunların karşı karşıya gelmelerine dikkat edilmelidir. Buna ek olarak internal nöral topografinin inspeksiyonu da fasikülleri uygun şekilde karşı karşıya getirmede yardımcı olacaktır. Eğer st ve alt eklem uzunluğunun % 15'inden fazla bir sinir defekti varsa primer uç uca birleştirme olası ya da mantıklı değildir. Bu durumda da sinir grefti kullanmak gereklidir (2,23,37,38).

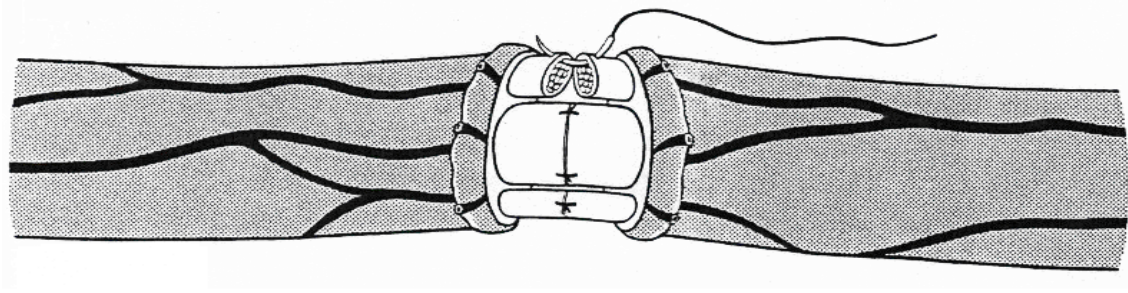


Şekil 8. Epinöral onarım. (Seckel BR. Current Status of Peripheral Nerve Surgery, Perspective in Plastic Surgery. 1990;4: 94).

Sinir onarımına, magnifikasyon altında epinöryuma 180 derece aralıkla konan 8/0- 10/0 absorbe olmayan 2 naylon suture yerleştirilmesiyle başlanır. Bu sayede sinirin rotasyonu engellenmiş olur. Suturen perinöryuma geçmemesine dikkat edilmelidir. Sinirde fibrozis gelişme şansını minimize için mümkün olan en az sayıda suture kullanılarak onarım yapılmalıdır. Suturelerin konmasından sonra sinir yüzleri karşı karşıya gelmeli ancak üst üste binmemelidir. Birçok polifasiküler sinir epinöral onarımla suture edilir. Eğer sinir mobilizasyonu ile ya da hafif eklem hareketleri ile sinir uçlarında tansiyon engellenemiyorsa bu durumda greft ile onarım gereklidir. Epinöral onarım; daha hızlı, kolay ve daha az manipülasyon gerektiren bir tekniktir. Ancak çok dikkatli cerrahi manipülasyonda bile fasiküllerin karşılıklı düzgün dizilişi sağlanamayabilir (37).

2. Perinöral (Fasiküler) Onarım: Fasiküler onarım, optimal sinir oryantasyonu ve rejenerasyonunu sağlamak için uygulanır. Bu onarım şeklinde fasiküller tek tek ya da grup olarak suture edilirler. Bu tür onarım, fasiküllerde motor ve kutanöz duysal dalların ayrılabilirdiği durumlarda kullanılabilir. Fasiküller arasında bol miktarda doku bulunan bir oligofasiküler sinirde fasikülleri ayırmak için internal nöroliz yapıldıktan sonra fasiküler onarım yapılır. Bu polifasiküler sinirde çok daha zordur çünkü bunlarda interfasiküler doku daha azdır ve fasiküllere zarar verme riski daha çoktur. Eksternal epinöryumun onarımı cerrahi sırasında tansiyonu azaltmada faydalı olabilir. İnternal epinöryuma gerekli olan en az sayıda (genellikle iki) suture konur. Tek tek fasikül tamiri için fasiküllerin izolasyonu gereklidir. Fasikül, cerrahi olarak manipüle edilebilen, sinir dokusunun en küçük ünitesidir. Buradaki sinir tamiri de fasiküler grup onarımındaki cerrahi prosedür ile aynı özelliktedir. Fasiküler onarım perinöryuma konan 10/0 naylon sutureler aracılığıyla gerçekleştirilir. Fasiküler onarımın avantajı sağlam fasiküllere

dokunulmadan, sadece hasarlanan fasiküllerin onarımına imkan verebilmesidir (selektif onarım). Ayrıca fasiküllerin karşılıklı sütürlenmesinde optimal oryantasyon sağlar. Bununla, beraber fasiküler onarımın dezavantajları da vardır. İlki bu prosedürün oldukça uzun zaman gerektirmesidir. Bu tür onarımda daha fazla sütür kullanılır ve perinöryuma konan bu süturlar rejenerasyonu kısıtlayan fibrozis oluşum riskini artırabilir. İnterfasiküler liflere zarar verebilme şansının daha fazla olması, besleyen damarları hasarlandırma oranının da daha fazla olması gibi dezavantajları vardır (2,23,37,38).



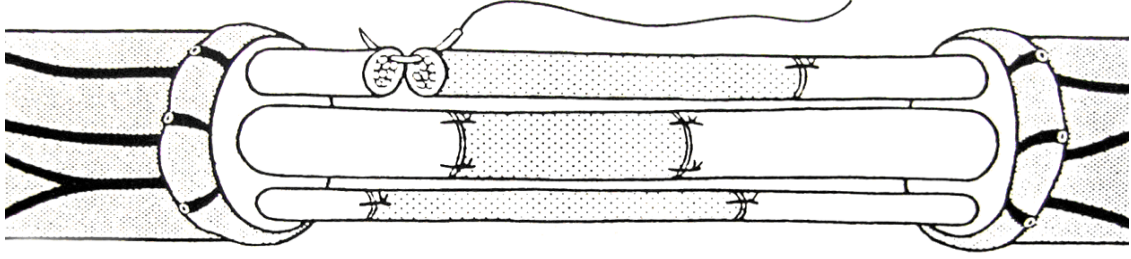
Şekil 9. Perinöral onarım. (Seckel BR. Current Status of Peripheral Nerve Surgery, Perspective in Plastic Surgery. 1990;4: 94)

Yapılan çalışmalar epinöral ve perinöral dikiş tekniklerinin birbirlerine bariz bir üstünlüğünün olmadığını göstermiştir (38).

3. Grup fasiküler onarım terimi ise fasiküllerin gruplar halinde karşılıklı olarak dikilmesi için kullanılan bir terimdir.

4. Sinir Greftleri ile Onarım

Modern sinir greftleme teknikleri Milesi'nin 1970'lerde yaptığı çalışmalara dayanır. Milesi, 2 cm'den büyük gaplarda sinir greftlemesi yapılmasını önerir. Dijital sinirler için 1 cm'den fazla defektlerin sinir greftleri ile onarımı tavsiye edilmektedir. Onarım hattında defekt bulunduğu en iyi yöntem günümüzde interpozisyonel sinir greftidir. Sinir grefti için en sık sural sinir kullanılır. İkinci sırada ise kolun medial kutanöz siniri gelmektedir (2,23,37).



Şekil 10. İnterpozisyonel sinir grefti ile defekt onarımı (Terzis JK, Smith KL. Repair and Grafting of the periferal nevre: Plastic Surgery. McCarthy JG(ed),WB Saunders, Philadelphia.1990).

5. Diğer Yöntemler: Periferik sinir yaralanmalarının cerrahi onarımında kullanılan dikiş materyalleri ve cerrahi manipülasyon sırasındaki travmaya ikincil gelişen fibrozis, dikiş kullanılmadan yapılacak olan onarım yöntemleri üzerinde bir arayışa neden olmuştur. ‘Lazer’ ve ‘doku yapıştırıcıları (fibrin yapıştırıcı ve siyanoakrilat)’ kullanılarak birçok çalışma yapılmaktadır (5,6).

2.4.3. Nöral Fibrozis

Travmatik periferik sinir lezyonu gibi sinir gövdesi ve çevre doku hasarının söz konusu olduğu değişik patolojilerde, sütür hattı boyunca reaktif bir skar dokusu gelişmektedir (39).

Böyle bir olayda, önce hasara uğrayan dokulardaki fibroblastların sayıları artmakta ve daha sonra kollajen lifleri salgılanmaktadır. Epineurium’daki kollajen liflerinin, endoneuriumda yer alan liflere kıyasla daha kalın ve miktar olarak da daha fazla olduğu saptanmıştır. Kural olarak, travmanın şiddeti ne kadar fazla ise, hasar bölgesinde oluşan skar dokusu da o denli fazla olmaktadır. Yine, vasküler doku hasarı, hematoma, enfeksiyon ve iskemi gibi patolojik durumların mevcut olduğu hallerde de nöral fibrozis miktarı artış göstermektedir. Hatta, epinöral sütür amacıyla kullanılan materyalinin kendisinin de skar oluşumunu stimüle ettiği bile iddia edilmektedir (15).

2.4.4. Nöroma

Nöroma oluşumu periferik sinir cerrahisinde karşılaşılan ve hala kesin çözüme kavuşturulamamış cerrahi bir sorundur. Çoğu kez diseksiyon şeklindeki bir travmatik hasar sonrası sinirin soğansı bir genişleme göstermesiyle karakterize non-neoplastik bir antitedir (4).

Hasarlı sinirlerin anormal ve disorganize rejenerasyonu sonucu oluşan, yanlış yerleşimli akson yumağıdır. Nöroma, yaralanmadan sonra retrograd reaksiyonla nöronun düzelmesinden sonra proksimal güdükteki büyüyen aksonların perifere kaçmasıyla başlar. Proksimal güdükteki skar dokusu etraf dokular içine doğru ne kadar yaygınsa büyüyen akson ve schwann hücreleri de o kadar geniş olmaktadır. Eğer skar proksimal güdüğü sıkıca kapatmışsa, sıkışmış lifler kendi etraflarında daireler oluştururlar, hatta bazen geriye doğru dönerek proksimal güdükte kendi üzerlerinde spiraller yaparlar. Yanlış yönlendirilmiş rejenerasyon olan aksonlar hiç durmadan büyümeye devam ederler ve klinik olarak görülebilir bir tümör halini alırlar. Sinir güdüğüne olan kan akımının şekli, nöroma oluşumuna etki etmemesine rağmen enfeksiyon varlığı, yabancı cisim, basınç veya sürtmeden dolayı oluşan tekrar eden irritasyonlar nöroma boyutunu artırmaya eğilimlidir. Sinir onarımı sonrası oluşan spontan ağrının en sık sebebidir. Onarım hattına uygulanan perküsyon ile meydana gelen zonklayıcı ağrı, nöromaya özel bulgulardandır. Nöroma kaynaklı ağrı için birçok mekanizma ortaya atılmıştır. Ağrı impulslarının nöromadan dağılan rejenerasyon miyelinsiz liflerden başladığı belirtilmiştir. Skar dokusunda gömülü nöromaların, kan akımı bozulduğundan hipoksik çevrenin ağrı impulsunu tetiklediği öne sürülmüştür. Bununla beraber bütün nöromaların ağrıya neden olmadığı ve deriden, amputasyon güdüğü skarından uzakta ya da kemik ve kas derisinde olanlarda semptom oluşmadığı gösterilmiştir. Nöroma tedavisinde cerrahi ve cerrahi olmayan yöntemler önerilmesine rağmen tam bir başarı sağlanması oldukça zordur. Cerrahi tedavi olarak, nöromanın rezeksiyonlu veya rezeksiyonsuz bağlanması, kas veya kemik içine gömmek, epinöral tüpün bağlanması, nörorafinin tekrarlanması ve sinir grefti kullanılması yöntemleri uygulanmaktadır (40, 41).

Nöroma, sinirin proksimal ve distalde yer alan kesik uçlarının herbirinde ya da anastomoz bölgesi içinde gelişebilmektedir. Nöroma dokusu histolojik olarak, aksonlar, schwann hücreleri, fibroblastlar ve kollajen liflerinden oluşmaktadır. Nöroma oluşumunun büyüklüğü, çevre komşu doku içine uzanım gösteren sürgün şeklindeki aksonal dallanmaların sayısı ile schwann hücresi ve fibroblast proliferasyonu ile pozitif korelasyon göstermektedir (15).

2.4.5. Nöroma in continuity

Parsiyel sinir hasarında veya daha önce onarım yapılan sinirde, sinirin bir parçasının fonksiyon görüp diğer parçasının fonksiyon görmediği durumlarda oluşur.

Tedavi sırasında dikkatli bir preoperatif değerlendirme ile hangi fasikülün fonksiyon gördüğü ve korunması gerektiği belirlenebilir. Onarım sırasında fonksiyonel komponentin zarar görmemesine özen gösterilmelidir.



Şekil 11. Nöroma in continuity (Sherrell J. Aston, Robert W. Beasley, Charles H. M. Thorne. Grabb and Smith's Plastic Surgery. Lippincot-Raven. New York 1997: 79–89).

Onarım sırasında nöroma in continuity, sinirin tüm çevresini sardığı için nöroma proksimali ve distalindeki her bir fasikül mikronöroliz tekniğiyle ayrılmalıdır. Uygun fasiküler tanımlama yapılarak motor ve duyu lifleri ayrılmalıdır. Cerrahi esnasında fonksiyonel fasikülleri hasara uğratmamaya dikkat göstermelidir.

2.5. Doku Yapıştırıcıları

Çağımızda teknolojinin gelişimine paralel olarak bu alanda ki hızlı gelişmeler sonucu günümüzde biyolojik ve sentetik doku yapıştırıcıları tıbbın hizmetine sunulmuştur. Doku yapıştırıcılarının yara kapatmada dikiş ipliklerine alternatif olması giderek artmaktadır (42,43).

İdeal bir doku yapıştırıcı; yapıştırıcısının mekaniksel özellikleri ile sağlam dokunun mekaniksel performansı aynı olmalı, dokuları yeterli bir şekilde ve sürede birbirine bağlamalı, dokularda toksik reaksiyona neden olmamalı ve yeni doku gelişimini engellememeli, doku yapıştırıcısının yıkılma ürünleri dokular için zararlı olmamalıdır (44).

Günümüze kadar iki tip doku yapıştırıcısının mikrovasküler cerrahi alanında kullanılması araştırılmıştır. Bunlar:

1. Fibrin yapıştırıcı
2. Siyanoakrilatlar

2.5.1. Fibrin Yapıştırıcı

Fibrinin yapıştırıcı özelliği ilk kez 1909 yılında Bergel tarafından fark edilmiştir. Karaciğer ve beyin kanamalarında kullanımı ise 1915'te Grey tarafından gerçekleştirilmiştir (45). Tamamen doğal olan fibrin yapıştırıcılar, uygulandıkları yüzeyde pıhtılaşma mekanizmasını çalıştırarak iş görürler. Zaten fibrinin kendisi de pıhtılaşma mekanizmasını son basamağında aktive olmuş trombinin, trimer yapıdaki fibrinojeni fibrin monomerlerine parçalamasıyla ortaya çıkar. Bu aşamada Faktör XIII, fibrin monomerlerinin kovalent bağlarla bağlanıp sağlam bir pıhtı oluşmasını sağlar. Fibrin yapıştırıcı hazırlamak için gerekli olan fibrinojen, değişik kaynaklardan elde edilebilir:

1. Donör kriyopresipitat havuzu
2. Tek donörün kriyopresipitat
3. Yapıştırıcının kullanılacağı kişinin kendi plazması

Birinci maddedeki gibi, pek çok kişinin plazmasının toplandığı havuzda hazırlanan fibrin yapıştırıcılar, viral hastalık bulaştırma riski yaratacağı düşüncesiyle 1978 yılında FDA tarafından onaylanmamıştır (46).

Yeni sterilizasyon teknikleri sayesinde, günümüzde kullanılan fibrin yapıştırıcıların viral hastalık bulaştırma riski olmadığı kabul edilmektedir (47). Söz konusu mamuller, FDA tarafından da kabul görmüştür. Tek donörden ya da yapıştırıcının kullanılacağı kişinin kendi plazmasından elde edilen fibrin yapıştırıcılar, 1 yıla kadar kullanılabilir. Ancak bu işlem pratik değildir ve özel birkaç merkez dışında terk edilmiştir (48).

2.5.2. Siyanoakrilat

Siyanoakrilat ilk kez 1949 yılında Alan Airds tarafından sentezlenmiştir ve Krazy Glue® ticari ismiyle plastik, cam, metal gibi malzemelerin yapıştırılmasında kullanılmıştır (44,49). 1959 yılında siyanoakrilatların yapıştırıcı özelliklerini tanımlanarak, siyanoakrilatların doku yapıştırıcısı olarak cerrahide kullanılabileceği ileri sürülmüştür (8,9,50,51).

Bu sentetik doku yapıştırıcısının etkili hemostaz sağlama, kolay uygulanabilme, bakteriyostatik özelliklere sahip olma, yumuşak ve sert dokulara uygulandığında hızlı bir yapışma sağlama gibi, klasik dikiş uygulamalarına göre avantajlar sunduğu ifade edilmektedir (8,9).

İlk olarak sentezlenen siyanoakrilat türevi metil-siyanoakrilat (MCA) ve etilsiyanoakrilatlar (ECA) 1960 yılında cerrahi alanda doku yapıştırıcısı olarak

kullanılmıştır (8,51,52). Yapılan çalışmalarda, MCA ve ECA'nın dokular için toksik olduğu belirlenmiş ve cerrahi alanda kullanımını kısıtlı kalmıştır (8,9,53). Siyanoakrilatların dokularda formaldehit ve siyanoasetata yıkımlanmaları sonucu, yıkımlanma ürünlerinden formaldehidin toksik etkiye neden olduğu sanılmaktadır. MCA ve ECA gibi kısa zincirli 1. jenerasyon siyanoakrilat türevlerinin, çok çabuk yıkımlanmaları sonucu dokularda biriken formaldehit miktarı fazla olmakta ve daha yavaş yıkımlanan uzun zincirli 2. ve 3. jenerasyon siyanoakrilat türevlerine göre dokularda oluşturdukları toksite daha fazla olmaktadır (9).

Uzun yıllar süren çalışmaların ardından karbon atom sayısı fazla, uzun zincirli, dokular için daha az toksik etkiye sahip 2. jenerasyon siyanoakrilat türevleri; izobütilsiyanoakrilat (ICA) ve N-bütül-siyanoakrilat (BCA) geliştirilmiştir (53). ICA ve BCA aynı karbon atomuna sahip olmasına karşın, ICA'nın BCA' dan daha toksik etkiye neden olmasından dolayı 1970 'li yıllarda BCA popülerite kazanarak başta deri ensizyonların kapatılması olmak üzere bir çok cerrahi alanda doku yapıştırıcısı olarak başarıyla kullanılmıştır (9,50,53,54). BCA, bu başarılı kullanımının yanında, düşük gerilme kuvvetine sahip olması, uygulandığı doku yüzeyinde polimerizasyondan sonra gevrek bir yapı kazanarak hareketli bölgelerde, uzun ensizyon ve laserasyonlarda kullanıldığı zaman kırılmaya maruz kalması gibi dezavantajları olduğu bildirilmektedir. Bu nedenlerle son yıllarda performansı geliştirilen daha uzun zincirli bir siyanoakrilat türevi olarak üretilen oktil-siyanoakrilatın (OCA), laserasyonların ve cerrahi ensizyonların kapatılması amacıyla eksternal kullanımına 1998 yılında FDA tarafından izin verilerek medikal kullanıma sunulmuştur (9,50). En yeni ve en uzun zincirli 3. jenerasyon siyanoakrilat türevi olan sıvı monomer yapıştırıcı OCA, deri yüzeyindeki nem ile temas edince polimerize olarak deri yüzeyine güçlü bir şekilde bağlanarak normal iyileşme süresince yara dudaklarını bir arada tutmaktadır (9,49,50). OCA diğer siyanoakrilat türevleriyle karşılaştırıldığında;

_ Üretimi sırasında içine ilave edilen plastiker bir maddeden dolayı kırılğan olmayıp daha esnek bir yapıya sahip olması, böylece daha uzun laserasyonların ve ensizyonların kapatılmasına olanak sağlaması (9,50,54,55),

_ Daha uzun zincirli kimyasal yapıya sahip olduğu için dokularda daha yavaş yıkımlanması (9) ve topikal uygulamasına ilişkin toksik ve kanserojenik etkisinin bulunmaması (54,55),

_ Diğer siyanoakrilatlar +4 C' de muhafaza edilmesine rağmen OCA'nın oda ısısında muhafaza edilebilmesi (59),

_ Polimerizasyon sırasında açığa çıkan ısının, kısa zincirli siyanoakrilat türevlerinden daha düşük olması (44),

_ 2. jenerasyon BCA'dan 3-4 kez daha fazla gerilim kuvvetine (44,50,59,60), kontrol edilebilir polimerizasyon, daha güçlü yapışma ve daha az buharlaşma özelliğine sahip olması gibi avantajlara sahiptir (55).

2.5.3. Siyanoakrilatların fiziksel ve kimyasal özellikleri

Siyanoakrilat monomerleri düşük molekül ağırlıklı, renksiz, saydam sıvılardır. Bir alkiloksikarbonil grubu (COOR) ve nitrit grubu (CN) ile birleştirilmiş etilen türevi alkil-2-siyanoakrilat monomerini oluşturmaktadır R; metil, etil, isobutil, butil, n-heptil, trifluoroisopropil, pentil, heksil, oktil veya dekil olabilir (61).

Genellikle formaldehit ve alkilsiyanoasetatın esas katalize edilmiş birleşimi ile bu ortaya çıkan polisiyanoasetat, bir monomer oluşturmak üzere hemen depolarize olur. Bu safhada ortamdaki suyun eliminasyonu önemlidir. Ortamda su bulunması polimerizasyonu indukler. Polimerizasyon inhibitörü olarak sıvı ya da gaz formunda birçok inhibitör kullanılır. Bunlardan en sık kullanılanları nitrik oksit, sülfür dioksit, fosfor pentoksit ve O-sülfobenzoik anhidrit'tir.

Elektronegatif olan monomerler, anyonların varlığında hızla polimerize olarak katı hale geçerler. Polimerize olup katı hale geçmeleriyle yapıştırıcı özelliği kazanırlar. Suyun OH grubu veya doku proteininin bir NH₂ grubu polimerizasyon için gerekli olan anyonlardır. Polimerizasyon alkali yüzeylerde hafif asidik yüzeylere nazaran daha hızlı gerçekleşir. Siyanoakrilat doku yapıştırıcılarının çoğu ısı uygulanması, çözücünün buharlaşması, basınç veya katalizör ilavesi ile sıvı halden katı hale geçerler. Polimerizasyon hızını belirleyen faktör, ne kadar monomer yüzeyinin substrata maruz kaldığıdır. Polimerizasyon bir asit grubunun ilavesine ya da monomerin yerini alıncaya kadar devam eder. Böylece yapıştırıcının ince bir tabakası hızlı, kalın bir tabakası veya büyük bir damlası daha yavaş polimerize olur (62).

Polimerizasyon alkil zincirlerinin uzunluğuna göre kontrol edilebilir. Kısa zincirli siyanoakrilatlarda polimerizasyon süresi daha kısa iken, uzun zincirli siyanoakrilatlarda polimerizasyon süresi daha uzundur. Polimerizasyon süresinin uzun olması doku yapıştırıcısının daha kontrol edilebilir bir şekilde uygulanmasını sağlar (64).

Aşırı su varlığında polimerizasyon çok hızlıdır. Böylece iki yüzeyi yapıştırmak için bir araya getirmeye zaman kalmaz. Polimerizasyon reverzibl bir kimyasal reaksiyondur.

Oluşan polimer formaldehit ve siyanoasetat oluşturmak üzere ayrışabilir. Siyanoakrilat yapıştırıcılar bir yıldan daha uzun bir sürede metabolize olarak idrar ve feçesle atılırlar. Doku yüzeyine sürülen siyanoakrilat yanlış yere uygulandığında veya açılmak istenildiğinde aseton, asetohidril veya su + etil alkol karışımı ile yumuşatılarak dokudan ayrılabilir (62).

2.5.4. Siyanoakrilatların yıkılması ve toksitesi

Siyanoakrilat polimerlerinin yıkılma özellikleri, alkil yan zincirlerinin büyüklüğüne göre yavaş veya hızlı olmaktadır. Yıkılma, polimerin molekül ağırlığına bağlıdır. Düşük molekül ağırlıklı (kısa alkil yan zincirli) siyanoakrilat polimerleri çok çabuk, yüksek molekül ağırlıklı (uzun alkil yan zincirli) siyanoakrilat polimerleri daha yavaş bir şekilde yıkılanarak formaldehit salınımına neden olmaktadır (61,63,64).

Siyanoakrilat (CA) dokulara uygulandıkları zaman dokulara karşı toksitesi, polimerizasyon sırasında açığa çıkan ısıdan ve yıkılma ürünlerinden meydana gelmektedir (59,63).

Siyanoakrilatların histotoksik etkisi, alkil yan zincirlerinin uzunluğuna, dokuların damarsal yapısına ve kullanılan siyanoakrilatın miktarına da bağlıdır (59,63,65). Uzun zincirli CA türevlerinin yavaş yıkılma sonucu açığa çıkan formaldehit dokular tarafından tolere edilebilmektedir (65). Kısa zincirli CA türevlerinin hızlı yıkılma sonucu meydana gelen ürünlerden formaldehitin dokularda birikimi daha fazla olmakta ve fazla miktardaki formaldehit dokular için toksik etki göstererek akut yangı ve ardından da yabancı cisim reaksiyonuna neden olmaktadır (61,64,66). Yıkılma ürünleri ise yabancı cisim dev hücreleri tarafından fagosite edilmektedir (63).

Siyanoakrilat polimerlerinin yıkılma ürünü olan formaldehitlerin tek başlarına histotoksik etkiden sorumlu tutulamayacağı da ifade edilmektedir. Bunun sebebi olarak ta siyanoakrilat polimerlerinin canlı dokularda yıkılma sırasında açığa çıkan formaldehit konsantrasyonu oldukça düşük seviyede olduğu için, vücut metabolizması tarafından veya fizyolojik sıvı akışı ile bölgeden uzaklaştırılabileceği ve dokuda birikmesinin önlenilebileceği savunulmaktadır. Ayrıca formaldehitin fizyolojik bir metabolit olduğu ve konsantrasyonunun düşük olmasından dolayı canlı organizma için toksik bir etkiye neden olmadığı da belirtilmektedir (44).

Siyanoakrilat monomerlerinin doku yüzeyinde polimerizasyonu sırasında lokal ısı artışına bağlı olarak dokularda hafif hasara yol açmaktadır (50,63). Reaksiyon sırasında meydana gelen ısı artışı dokularda nekroz oluşturacak düzeye ulaşmaz. Dokuya uygulandığı zaman polimerizasyon sırasında kısa zincirli siyanoakrilatlarda yapıştırıcının ısısında 4°C, uzun zincirli siyanoakrilatlarda ise 2°C lik bir ısı artışı meydana gelmektedir (44)

Siyanoakrilatların doku reaksiyonlarının iyi vaskularize dokularda daha fazla, vaskularizasyondan fakir dokularda daha az olduğu tespit edilmiştir (64).

MCA gibi kısa zincirli siyanoakrilat türevlerinin, uzun zincirli siyanoakrilat türevlerine göre, buharlaştırıcı ve göz yaşartıcı etkileri daha fazladır (44,52).

Park ve ark.(49), 6 farklı siyanoakrilat türevlerinin in vitro toksitesini araştırdığı bir çalışmada, OCA' nın diğer derivelere göre daha yavaş yıkımlandığını ve toksik etkisinin minimal olduğunu bildirmektedirler. Bu sonuca göre araştırmacılar tarafından OCA' nın doku yapıştırıcısı olarak kullanılabilceği ifade edilmektedir.

2.5.5. Siyanoakrilatların yapıştırma güçleri

Yapılan çalışmalarda, siyanoakrilat derivelerinin dokuya yapışma mekanizmasının, dokudaki hidroksil iyonu ile reaksiyona girmeleri sonucunda polimerize olarak dokunun girinti ve çıkıntılarına tutunması olduğu tespit edilmiştir. Yine hemostatik etkisinin kesi yüzeyine yapışıp açık damarları tıkaması olduğu düşünülmektedir (67,68).

Doku yapıştırıcılarının yapıştırma gücünü ve süresini birkaç faktör etkilemektedir. Bu faktörler arasında; yapıştırıcının tipi, yapıştırıcının saflığı, uygulanan yüzeyin tabiatı, yapıştırıcının uygulanma tekniği bulunur. Yapıştırma güçlerini belirleyen faktör öncelikle uygulama şeklidir. Kalın tabaka halinde uygulandıklarında esneklikleri azalır, kırılganlıkları artar. Bu da yapışma özelliklerini düşürür. Yapıştırıcıyı dokuya uygulamadan önce iyi tamponize edilmesi ve yüzeylerin kısa sürede polimerizasyon gerçekleştiği için karşılıklı getirilmesi gerekmektedir. Siyanoakrilat polimerize olduktan sonra organik eriticilerde çözünmez. Sıkı bir yapıştırma için iki kuru, düz ve temiz yüzey arasında ince bir yapıştırıcı tabakası uygulanması gerekmektedir. Böylece hızla polimerizasyon meydana gelir ve sıkı bir yapışma gerçekleşir. Substrat, bir kez monomere maruz bırakıldıktan ve polimerizasyon oluştuktan sonra, daha fazla monomerin tekrar uygulanması sağlam bir yapışma olmasını engeller. Fazla nem veya suyun varlığında, monomer beyazlanır ve toz şekline gelir, epitelyal yüzey yapışmayı

devam ettiremez . Siyanoakrilatın daha yüksek monomeri, dokuda en iyi yapışma gücü sağlar (56,62,70).

Yapıştırıcı uygulandıktan sonra polimerizasyon birkaç saniye içinde başladığı için parçalar hemen birleştirilmelidir. Yapıştırıcının açıkta kalma süresi, bağıl neme, yapışma yüzeylerindeki neme, yapıştırıcıya ve ortam sıcaklığına bağlıdır. Siyanoakrilat yapıştırıcılar özellikle küçük parçaların yapıştırılması için uygundur. Siyanoakrilat yapıştırıcılar yalnızca bir yüzeye sürülmelidir. En iyi yapışma için boşluğu dolduracak kadar yapıştırıcı uygulanması şarttır (70)

2.5.4. Siyanoakrilatların cerrahide kullanılmaları

Önceleri deri, kemik ve kırıkta greftlerinin yapıştırılmaları için, zamanla kornea ve göz kapağı operasyonlarında ve beyin omurilik sıvısı fistülleri ile özofagus varisleri ve arteriovenöz malformasyon kaçaklarını durdurmada kullanılmıştır (71).

Siyanoakrilatlar Göğüs cerrahisi, Kalp ve Damar Cerrahisi, Genel Cerrahi, Gastroenteroloji, Oftalmoloji Çocuk Cerrahisi, Üroloji, Nöroşirurji, Ortopedi, Plastik Cerrahi, Girişimsel Radyoloji, Diş Hekimliği ve KBB cerrahisinin cerrahi operasyonlarda kullanılmaktadır (9,59,65,66,71,72,73,74,75).

2.5.5. Komplikasyonları

Genel olarak 5 tip komplikasyon tanımlanmıştır.

- 1- Sistemik inflamatuvar reaksiyonlar,
- 2- Ağrı, ateş,
- 3- Lokal doku nekrozu ve yabancı cisim reaksiyonu,
- 4- Tromboembolik komplikasyonlar, intravenöz olarak kullanıldığında damar duvarında nekroz,
- 5- Septik komplikasyonlar (64,76,77).

3. GEREÇ ve YÖNTEMLER

3.1. Çalışma Grupları

Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Tıp Fakültesi Deney Hayvanları Etik Kurulu tarafından onaylanan (10.06.2010 tarih, 2010-10 protokol numaralı) bu çalışma, Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Tıp Fakültesi Deney Hayvanlarını Üretme ve Araştırma Laboratuvarında yapılmıştır.

Çalışma, ağırlıkları ortalama 150-200 gr olan, 12-24 aylık, 28 adet Wistar Albino cinsi erişkin dişi sıçanlar kullanılarak gerçekleştirilmiştir. Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Deneysel Araştırma Laboratuvarından sağlanan bu denekler, deney süresince Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Deneysel Araştırma Laboratuvarında 22 °C oda ısısında ve % 45-75 nemde, 12 saat aydınlık ve karanlık dönemlerle, serbest su ve gıda sağlanarak araştırmaya alınmıştır. Yem ve su günlük olarak değiştirilmiştir. Çalışma süresince hayvanlar, kenarları sert plastik ve üstünde çelik ızgara bulunan deney grubuna göre işaretlenmiş 19x12x12 cm ölçülerindeki kafeslerde tutulmuştur (Şekil 12).



Şekil 12. Deneyde kullanılan hayvanlar

Çalışmada kullanılan deney hayvanları cerrahi işlemler için 4 ayrı gruba ayrılmıştır. Her grupta 7 sıçan kullanılmıştır.

Grup 1: Kontrol grubu (n=7): Eksternal sirkumferensiyel nöroliz.

Grup 2: Deney grubu (n=7): Dört adet epinöral dikiş ile onarım.

Grup 3: Deney grubu (n=7): Siyanoakrilat ile onarım

Grup 4: Deney grubu (n=7): İki adet epinöral dikiş ile onarım + siyanoakrilat ile onarım (kombine grup)

3.2. Hayvanların Hazırlanması

Ratlara 0. dakikada 1.5 mg Xylazine hidroklorid ve 3. dakikada 15 mg Ketamin HCL verilerek anestezi uygulandı. Daha sonra her sıçan sağ bacağı traşlanarak işleme hazır hale getirildi. 10% povidoneiodine solüsyonu ile antisepsi sağlanarak 10mg/kg Sefazolin Na preoperatif antibiyotik profilaksisi olarak intramusküler zerk edildi (Şekil 13).



Şekil 13. Deneklerin cerrahi öncesi pozisyonları

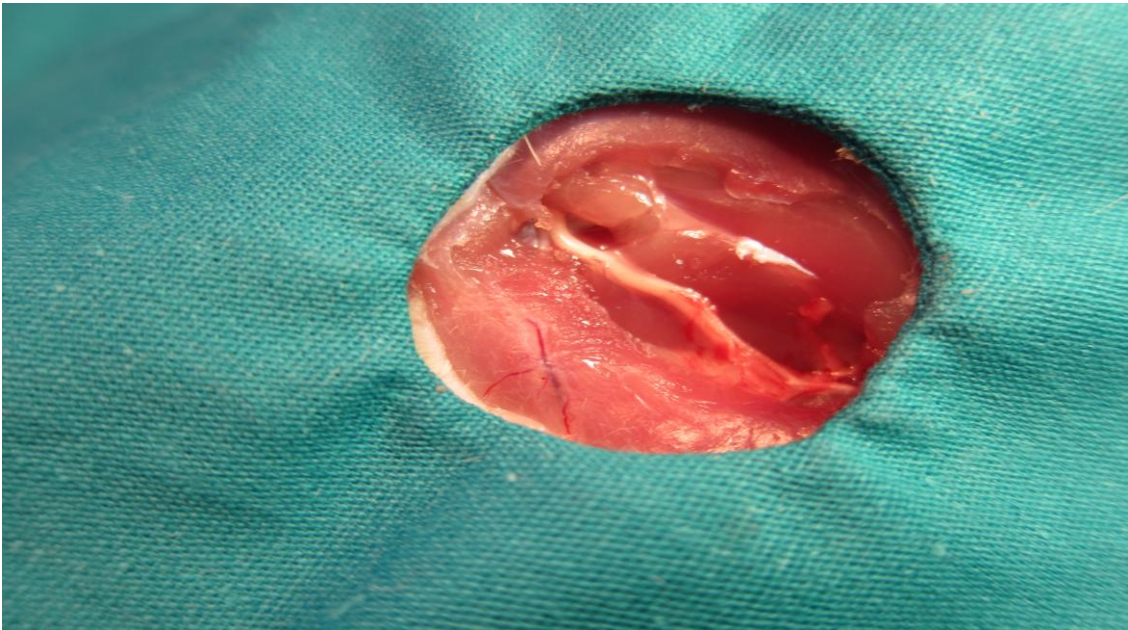
3.3. Cerrahi Teknik

İşleme hazır hale getirilen sıçanlara, sağ alt ekstremitede kalça eklemi katlantısını izleyecek şekilde oblik gluteal insizyon yapıldı (Şekil 14).



Şekil 14. Cilt insizyonu

Cilt kenarları ekarte edilerek biceps femoris kasına ulaşıldı. Biceps femoris kası, femur ve diz eklemi posterior sınırı boyunca künt diseksiyonla açıldı ve kenarları ekarte edilerek siyatik sinir ortaya çıkarıldı (Şekil 15).



Şekil 15. Biceps femoris kasının künt diseksiyon ile açılması sonucu sinirin ortaya çıkarılması

Daha sonra sinir, ince uçlu bir diseksiyon makası yardımıyla, siyatik çentikten popliteal alandaki dallanma bölgesine kadar çevre dokulardan serbestleştirildi. Bu aşamada popliteal dallanma noktasının yaklaşık 2 cm proksimalinde siyatik sinirden ayrılan ve biceps femoris, semitendinöz ve semimembranöz kasların innervasyonunu sağlayan ince motor dal korundu (Şekil 16).



Şekil 16. Serbestleştirilmiş siyatik sinir

Siyatik sinirin çevre dokulardan serbestleştirilmesinden sonraki basamaklar gruplara göre planlandı.

Grup 1: Kontrol grubu (n=7): Bu grupta siyatik sinire yönelik ek bir cerrahi işlem uygulanmadı (Şekil 17).

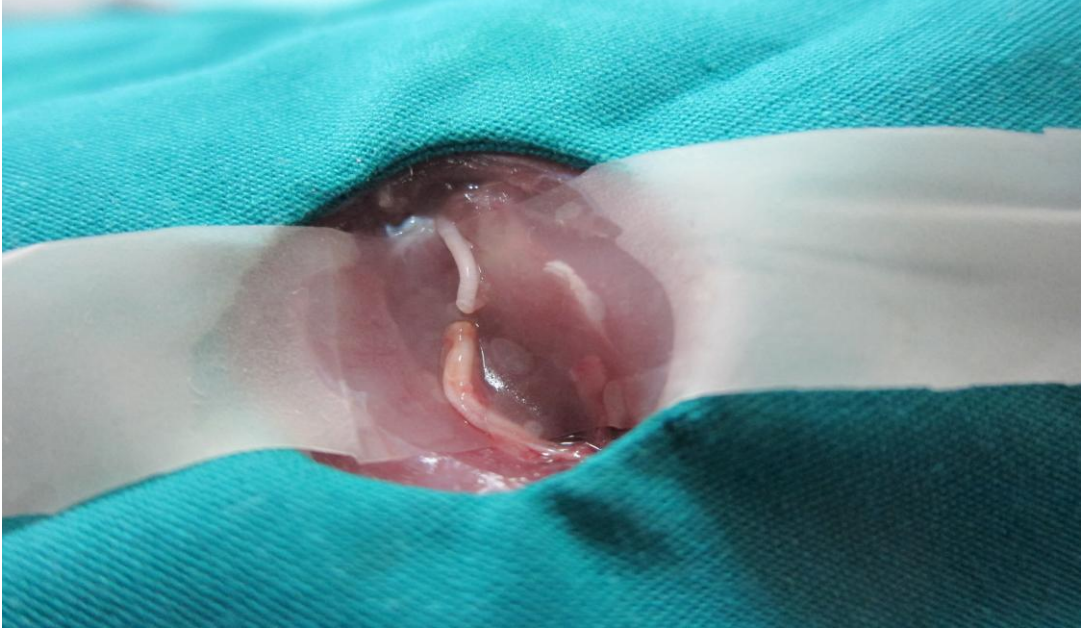


Şekil 17. Serbestleştirilmiş siyatik sinir

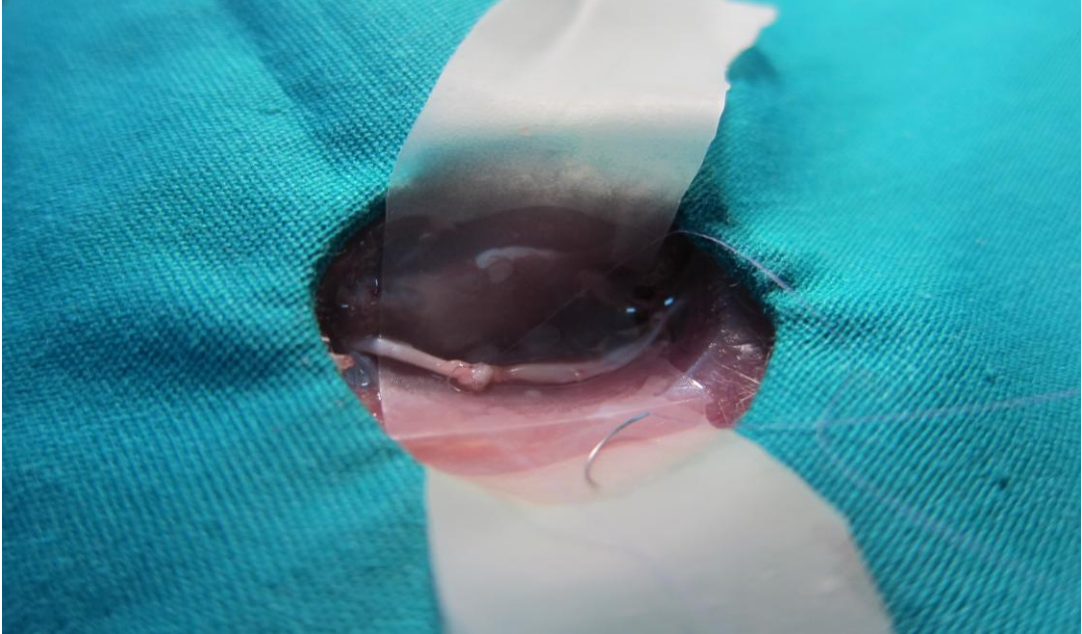
Grup 2: Sütür grubu (n=7): Siyatik sinir, anastamoz seviyesi olarak belirlenen tibial ve peroneal sinirlerin ayırım noktasının 1 cm proksimalinden keskin bir mikromakas yardımıyla tam kat kesildi (Şekil 18-19). Serbest sinir uçları 8/0 Ethilon dikiş (W2870) kullanılarak 90 derece açılarla geçilen dört adet epinöral dikiş ile onarıldı (Şekil 20).



Şekil 18. Keskin makasla kesilen sinir uçları

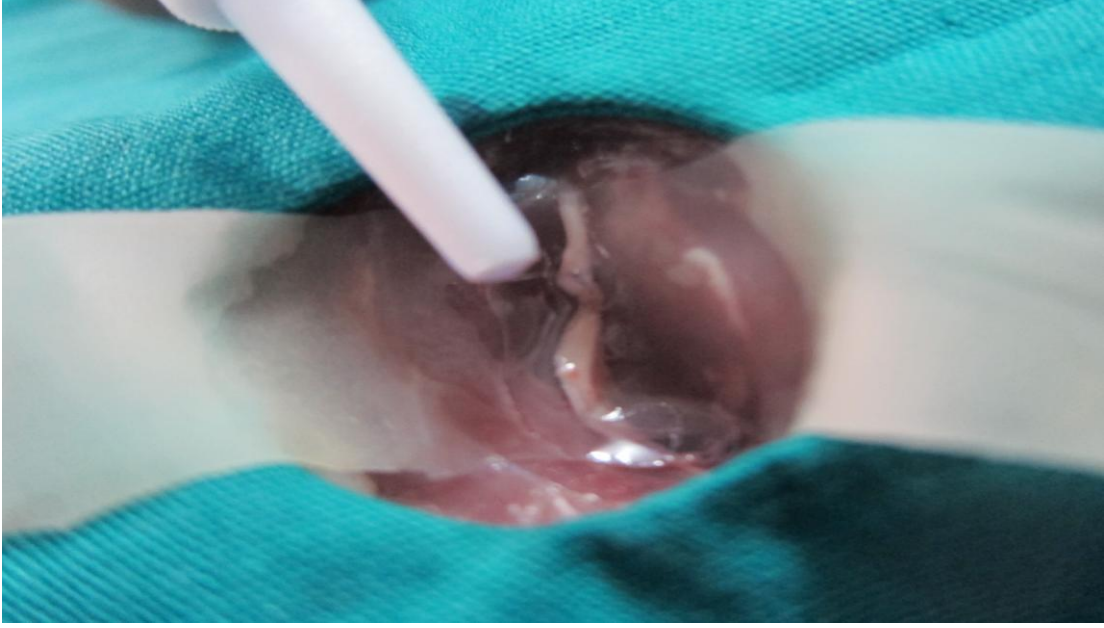


Şekil 19. Kesilmiş siyatik sinir



Şekil 20. 90 derece açılar ile geçilen dört adet epinöral dikiş ile onarım

Grup 3: Siyanoakrilat grubu (n=7): Siyatik sinir, anastamoz seviyesi olarak belirlenen tibial ve peroneal sinirlerin ayırım noktasının 1 cm proksimalinden keskin bir mikromakas yardımıyla tam kat kesildi. Sinir siyanoakrilat ile yapıştırıldı (Şekil 21).



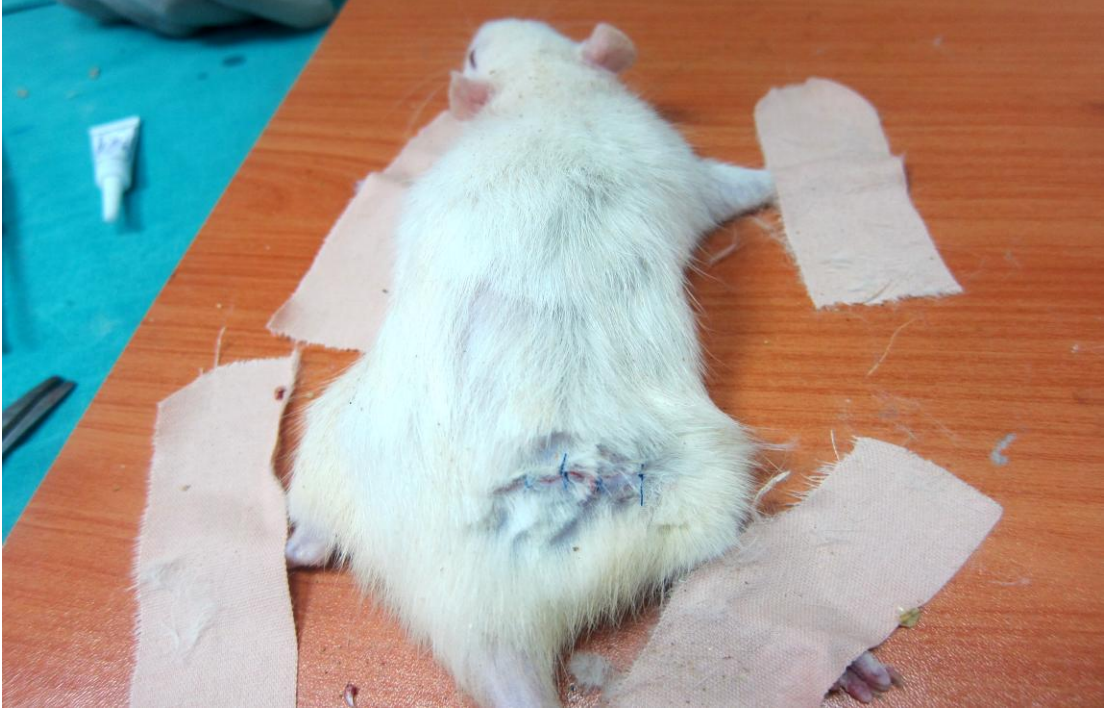
Şekil 21. Siyanoakrilatla yapıştırma

Grup 4: Kombine grub (n=7): Siyatik sinir, anastamoz seviyesi olarak belirlenen tibial ve peroneal sinirlerin ayırım noktasının 1 cm proksimalinden keskin bir mikromakas yardımıyla tam kat kesildi. Serbest sinir uçları 8/0 Ethilon dikiş (W2870) kullanılarak 180 derece açılarla geçilen iki adet epinöral dikiş ile onarıldı. Daha sonra suture edilmiş sinir siyanoakrilat ile yapıştırıldı (Şekil 22).



Şekil 22. 180 derece açılar ile geçilen iki adet epinöral dikiş ile onarım +siyanoakrilatla yapıştırma

Tüm deneklerde, sinirler ile ilgili cerrahi işlemlerin tamamlanmasının ardından, kaslar 5/0 vicryl, cilt ise 5/0 prolene dikiş kullanılarak onarıldı (Şekil 23). İnsizyon alanına povidone iyot ile pansuman yapılan hayvanların vücut ısıları korunarak anesteziden uyanmaları beklenildi.



Şekil 23. Hayvanların yara yeri onarımı sonrası anesteziden uyanması

DEĞERLENDİRME YÖNTEMLERİ

A. GENEL DEĞERLENDİRME

Altı haftalık takip süresince 28 sıçanın değerlendirilmesi yapıldı. Değerlendirmeye alınan hayvanlarda çalışma sürecinde gözlenen genel değişiklikler belirlendi.

B. KASLARIN HİSTOMORFOMETRİK DEĞERLENDİRİLMESİ

Her iki bacakta gastroknemius kasları eksize edildi. Kasların makroskopik incelemeleri, renk -görünüm açısından ve ıslak ağırlıkları ölçülerek yapıldı.

B.1 - Makroskopi

Gastroknemius kaslarında denervasyona bağlı olarak gelişen atrofik değişiklikler makroskopik olarak değerlendirildi.

B.2 - Kas Ağırlık Ölçümü

Gastroknemius kası her iki arka ekstremitede eksize edilerek ıslak kas ağırlığı hassas dijital terazi ile ölçüldü. Her hayvanda, deney yapılan sağ bacak gastroknemius kas ağırlığı, opere edilmeyen sol bacakta gastroknemius kas ağırlığına bölünerek iyileşme oranı hesaplandı (Şekil 24). Gruplar arasında iyileşme oranları açısından istatistiksel farklılık arandı.

$$\text{Kas iyileşme oranı (\%)} = \frac{\text{Sağ bacak gastroknemius kas ağırlığı}}{\text{Sol bacak gastroknemius kas ağırlığı}} \times 100$$

Şekil 24. Kas ağırlıkları yardımıyla kas iyileşme oranının hesaplanması.

3.5. SINIRLERİN HİSTOMORFOMETRİK DEĞERLENDİRİLMESİ

1 - Makroskopi

Siyatik sinirlerde görülen makroskopik değişiklikler tespit edildi. Sinirlerin serbestleştirilmeleri sırasında çevre dokulara yapışıklık gösterip göstermedikleri ve koaptasyon hattında makroskopik olarak görülebilen bir nöroma olup olmadığı değerlendirildi.

2 – Mikroskopi

Histopatolojik değerlendirme için tüm sıçanlardan, siyatik sinir koaptasyon bölgesinin 7 mm proksimali ve 7 mm distali olacak şekilde alındı. Histopatolojik inceleme için ayrılan sinir dokuları Kahramanmaraş Sütçüimam Üniversitesi Patoloji Anabilim Dalında değerlendirildi. Ayrılan sinir doku örnekleri %10 formol içeren kavanozlarda patolojik değerlendirme yapıncaya kadar saklandı. Örnekler değerlendirme öncesinde musluk suyu altında yıkandı. Daha sonra dokuların dehidratasyonları amacıyla %70, %80, %90'lık yükselen alkol serisine alındı. % 100 absole alkollerden geçti. Sonra 3 kap ksilolden geçirilen örnekler 60 derece ısıdaki 3 kap parafinden geçirildi. Tespiti biten dokular parafin ile bloklandı. Mikrotom ile kesilmeye hazır hale getirilen bloklar 4-5 µm (mikron) kalınlığında ve transvers kesit elde edilecek şekilde kesildi. Tam olarak açılan kesitler polilizinli lamlara alınarak oda ısısında kurumaları sağlandı. Daha sonra deparanizasyon için etüvde 70 derecede 1 saat tutuldu. Departanizasyon işlemi biten dokular boya öncesi tespit için 3 kap ksilolden geçirildikten sonra rutin boya H&E boyandı. Özel boya olarak Masson's Trichrom boyamaları yapıldı ve Olympus BX50 (Tokyo-Japanya) ışık mikroskobunda incelendi. Lezyon bölgesine uyan bölge ve çevresinde sinir liflerinde vakuolar dejenerasyon, yabancı cisim tipi doku reaksiyonu ve fibrozis değerlendirildi.

İSTATİKSEL DEğERLENDİRME

İstatistiksel değerlendirmeler "SPSS (Statistical Package for Social Sciences) for Windows 15.0" paket programında yapılmıştır. Histopatolojik sonuçlar bakımından grupların karşılaştırılmasında Kruskal Wallis varyans analizi, sadece işlem gruplarının karşılaştırılmasında Mann-Whitney U testi kullanılmıştır. İstatistik değerlendirme sonucunda hesaplanan p değeri $p < 0.05$ ise sonuç istatistik olarak anlamlı kabul edilmiştir.

4. BULGULAR

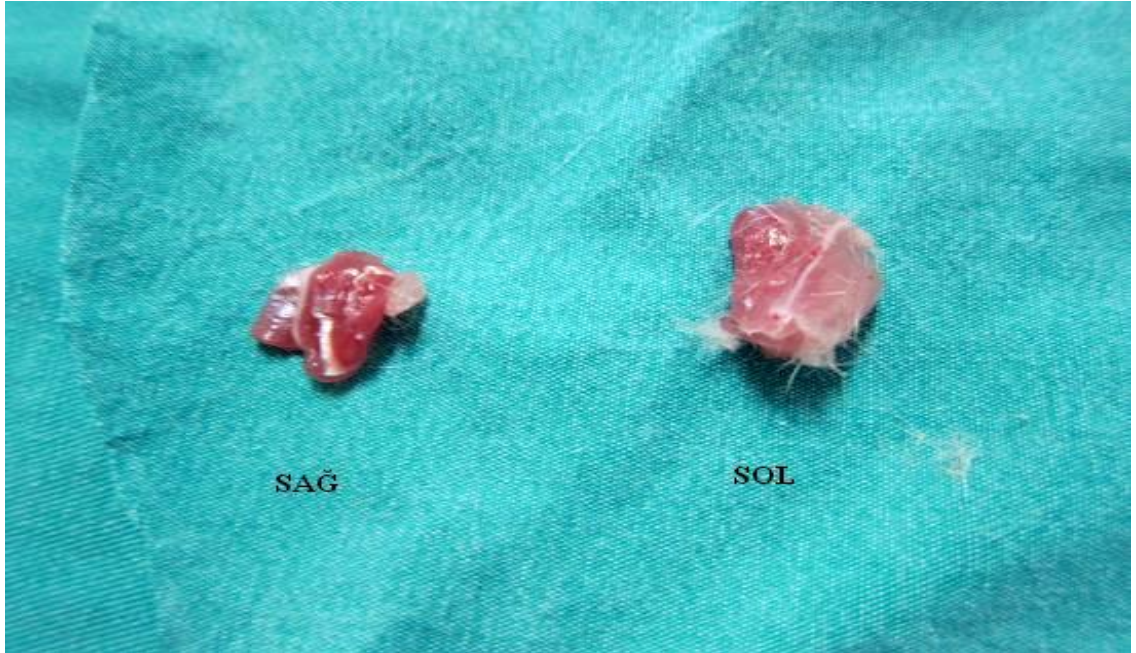
4.1. Genel değerlendirme bulguları

Altı haftalık takip süresi içerisinde deneysel grupların hiç birinde ölüm ya da başka bir komplikasyon gerçekleşmedi.

4.2 Kasların makroskopik olarak değerlendirme sonuçları

Makroskopi

Tüm gruplarda kontrol sol bacak gastroknemius kaslarının makroskopik görünümü normaldi ve gruplar arasında belirgin fark yoktu. Sağ bacak gastroknemius kaslarında ise tüm deneysel gruplarda minimal atrofik görünüm mevcut idi (Şekil 25).



Şekil 25. Kontrol sol bacak ve deneysel sağ bacak gastroknemius kaslarının makroskopik görünümü

Islak Kas Ağırlıkları

Tüm gruplarda deney uygulanan sağ bacak gastroknemius kası ıslak ağırlığı, kontrol sol bacak gastroknemius kası ıslak ağırlığına oranlanarak kas iyileşme oranları hesaplandı.

Kas iyileşme oranları kontrol grubunda ortalama $0,94 \pm 0,17$, primer sütür grubunda ortalama $0,53 \pm 0,16$, Siyanoakrilat grubunda ortalama $0,28 \pm 0,11$ ve Kombine grubunda ortalama $0,50 \pm 0,20$ bulundu (Tablo 3)

Tablo 3. Kontrol ve deneysel gruplardan elde edilen kas ağırlığı değerleri

	Kontrol	Sütür	Siyanoakrilat	Kombine
Kas iyileşme oranı	$0,94 \pm 0,17$	$0,53 \pm 0,16$	$0,28 \pm 0,11$	$0,50 \pm 0,20$

Deneysel bacak/kontrol bacak kas ağırlık oranı açısından kontrol grubu deneysel gruplarına göre istatistiki olarak anlamlı yüksek bulundu ($p < 0,05$). Deneysel gruplar kendi aralarında değerlendirildiğinde siyanoakrilat grubu ile sütür grubu arasında istatistiki olarak anlamlı fark saptandı ($p < 0,05$). Siyanoakrilat grubu ile kombine grup ve sütür grubu ile kombine grup arasında istatistiki anlamlı fark bulunmadı ($p > 0,05$).

4.3. Sinirlerin Makroskopik Değerlendirmesi

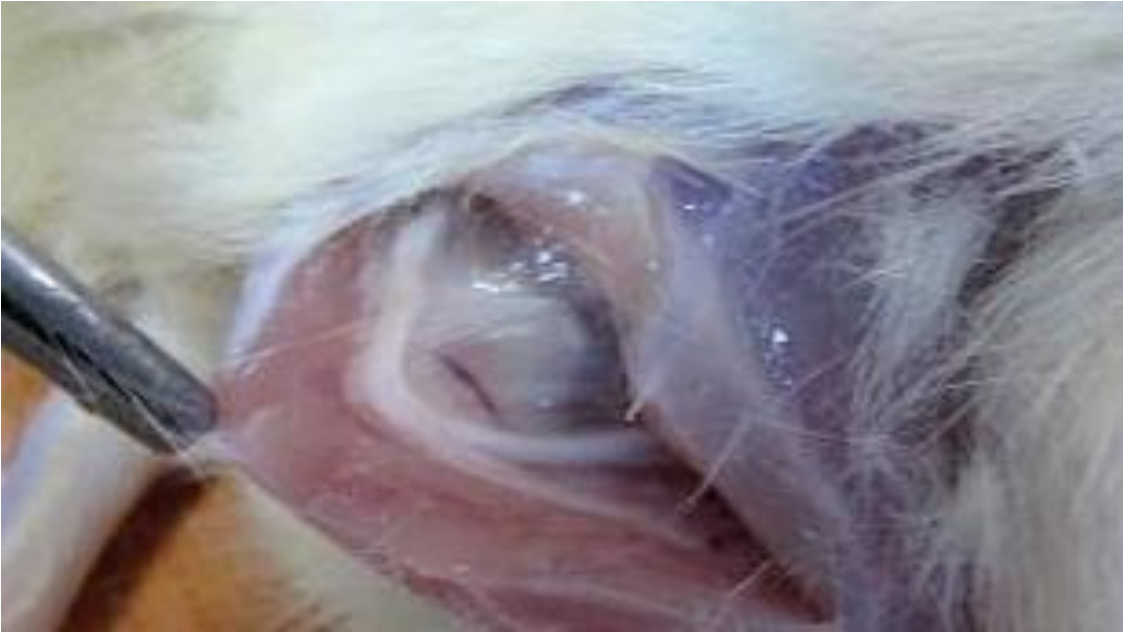
Tüm gruplara ait siyatik sinir dokularının cerrahi eksplorasyon sonrası yapılan makroskopik değerlendirmesinde; kontrol grubunda yer alan deneklerde makroskopik olarak çevre dokuya yapışıklık ve nöroma izlenmezken, çalışma gruplarına ait sinirlerde sütür hattına uyan bölgelerde çevre dokuya yapışıklık görülürken belirgin bir nöromanın olmadığı saptandı (Şekil 26-27-28-29).



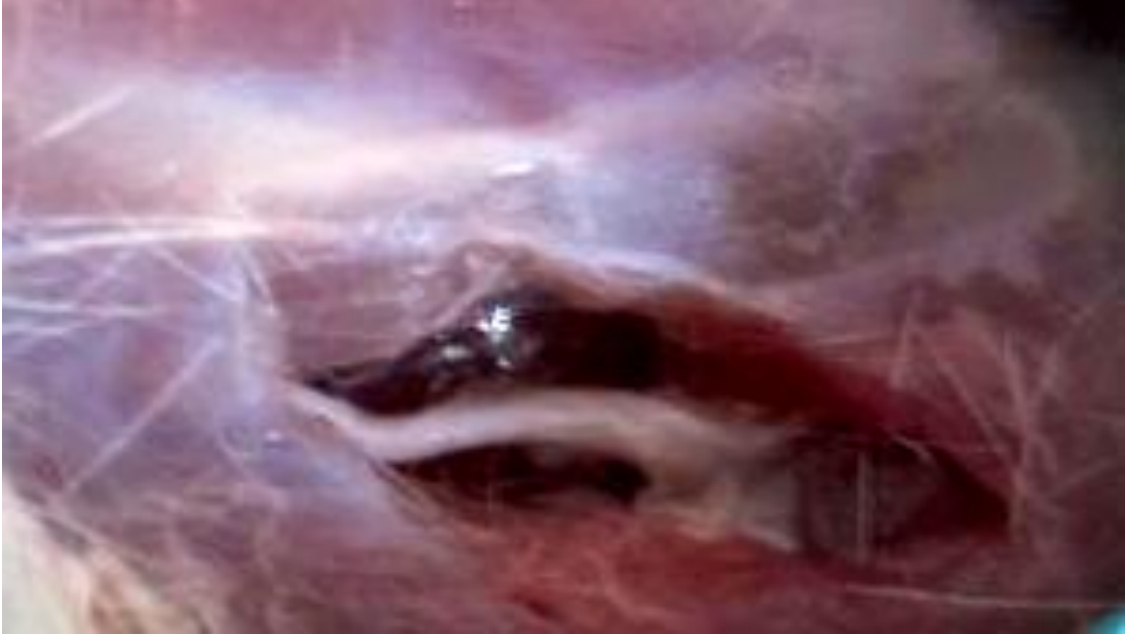
Şekil 26. 6 haftalık takip sonrası sütür grubu siyatik sinirinin makroskopik görünümü



Şekil 27. 6 haftalık takip sonrası siyanokrilat grubu siyatik sinirinin makroskobik görünümü



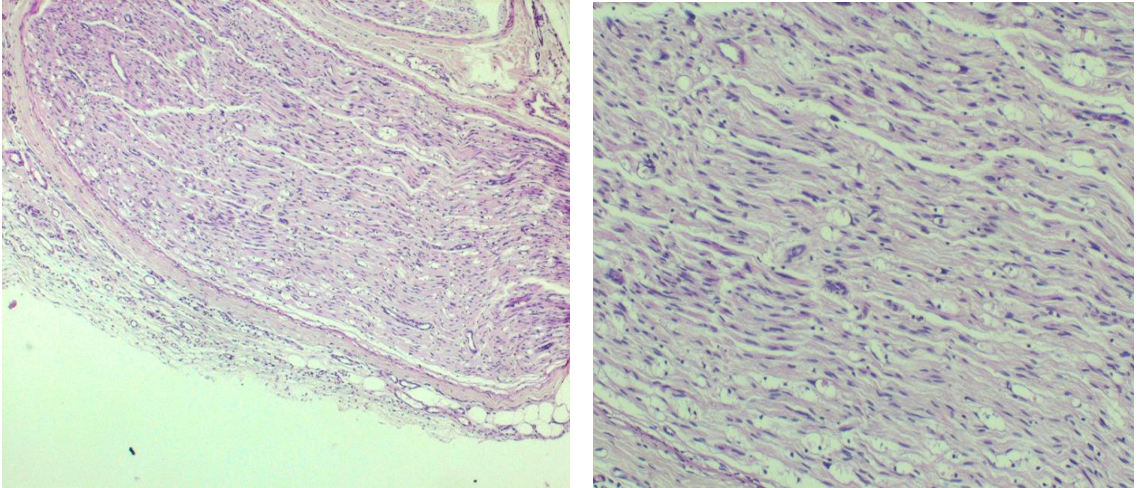
Şekil 28. 6 haftalık takip sonrası kombine grubun siyatik sinirinin makroskobik görünümü



Şekil 29. 6 haftalık takip sonrası kontrol grubu siyatik sinirinin makroskobik görünümü

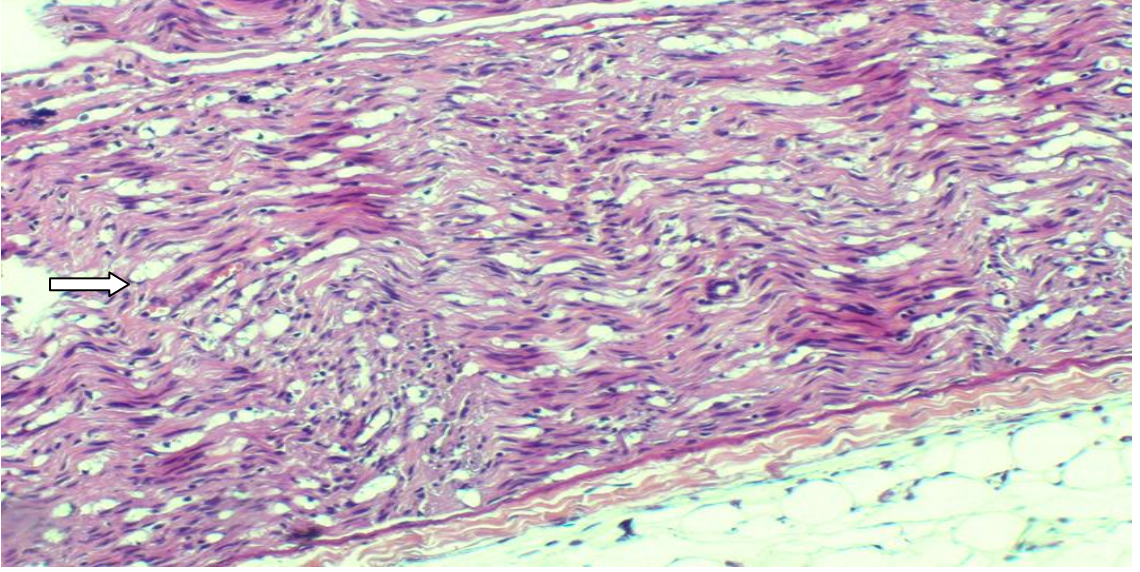
4.4. Sinirlerin ışık mikroskopisinde değerlendirme sonuçları

Lezyon bölgesine uyan bölge ve çevresinde sinir liflerinde vakuolar dejenerasyon, yabancı cisim tipi doku reaksiyonu ve fibrozis değerlendirildi. Kontrol grubundaki deneklerinin sinir liflerinde vakuolar dejenerasyon, yabancı cisim tipi doku reaksiyonu ve fibrozis görülmedi (Şekil 30).

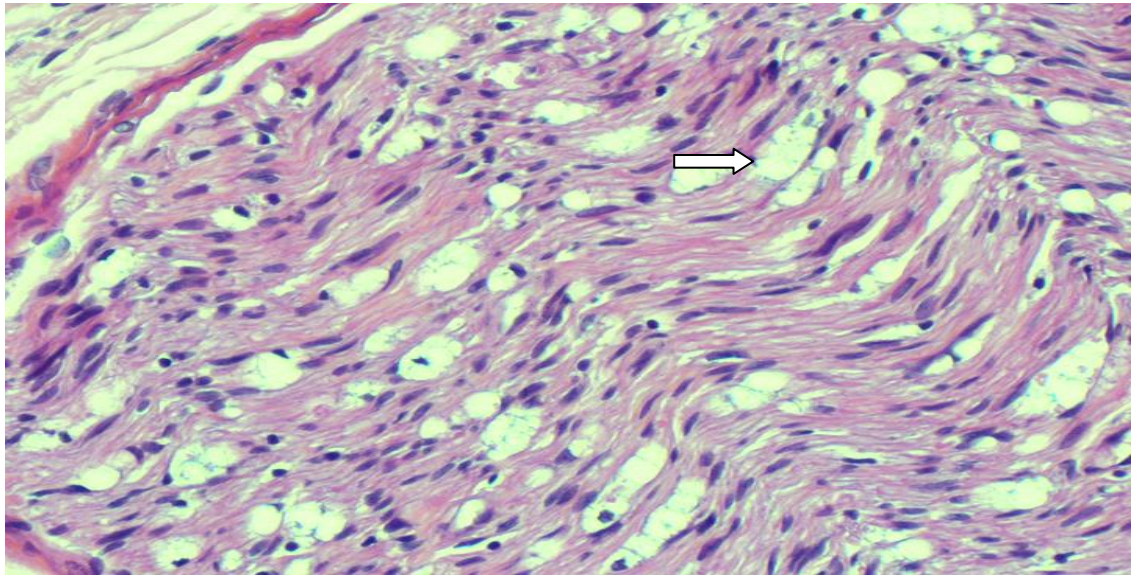


Şekil 30. Kontrol grubunda görülen normal sinir kesitinin histopatolojik görünümü

Tüm deneysel grupların sinir liflerinde vakuolar dejenerasyon birbirine benzer şekilde bulundu (Şekil 31-32).

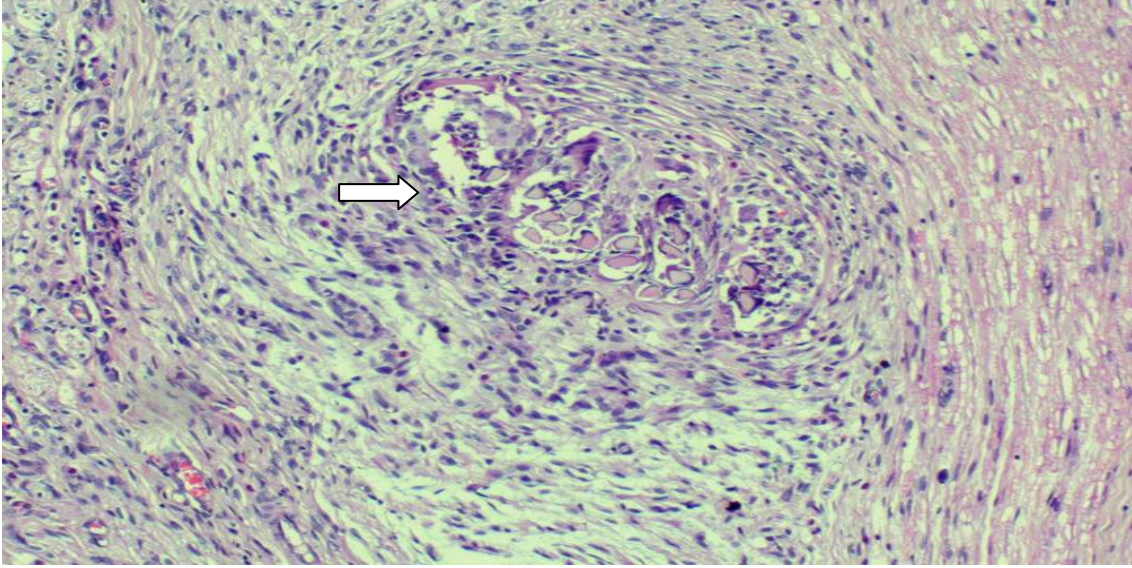


Şekil 31. Sütur grubu sinir hücre sitoplazmalarında belirgin vakuolar dejenerasyon ve proliferasyon (okla görülmektedir)

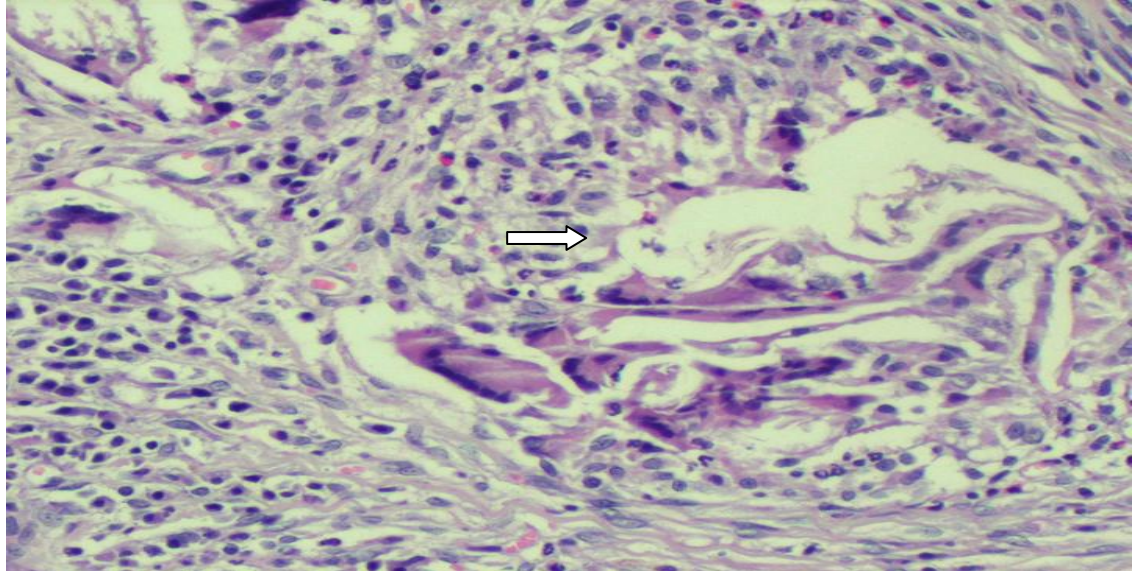


Şekil 32. Kombine grubu sinir hücre sitoplazmalarında belirgin vakuolar dejenerasyon ve proliferasyon (okla görülmektedir)

Tüm deneysel grupların sinir liflerinde yabancı cisim tipi doku reaksiyonu birbirine benzer şekilde bulundu (Şekil 33-34).

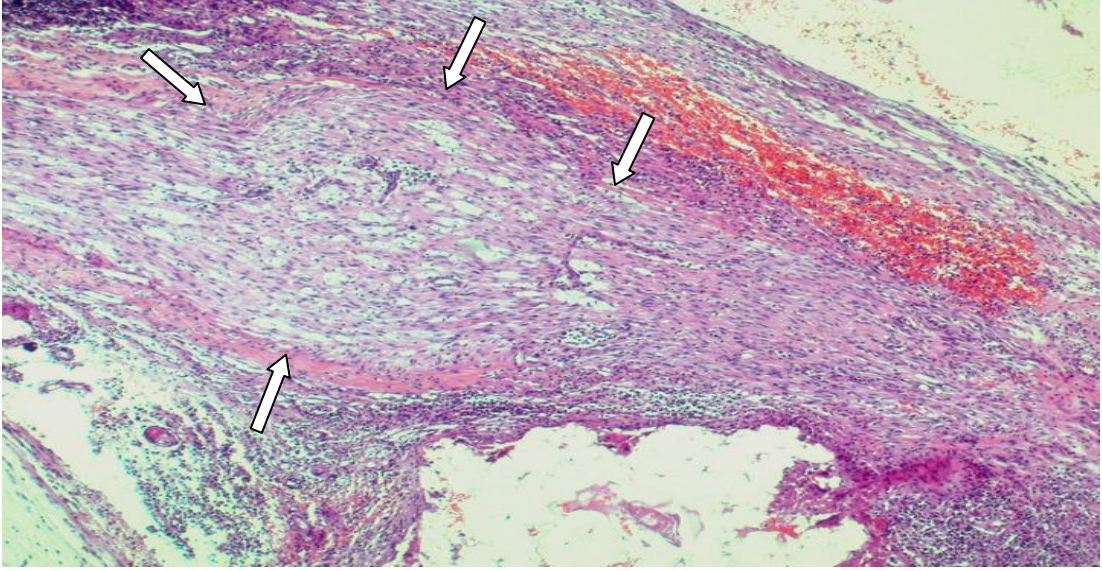


Şekil 33. Sütur grubunda şiddetli derecede izlenen yabancı cisim tipi doku reaksiyonu ve yabancı cisim tipi dev hücreler (okla görülmektedir)

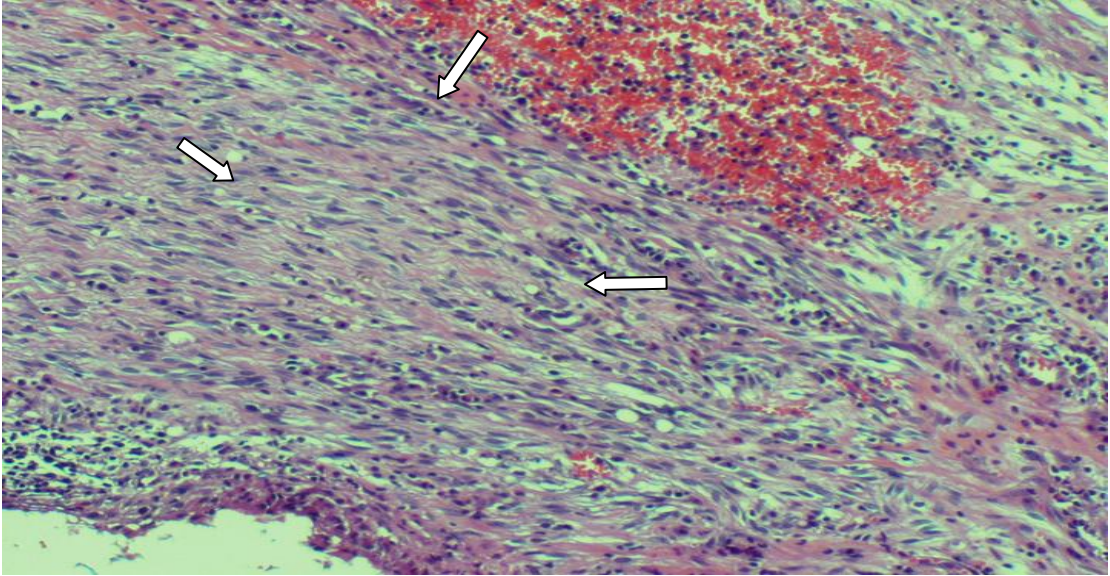


Şekil 34. Siyanoakrilat grubunda şiddetli derecede izlenen yabancı cisim tipi doku reaksiyonu ve yabancı cisim tipi dev hücreler (okla görülmektedir)

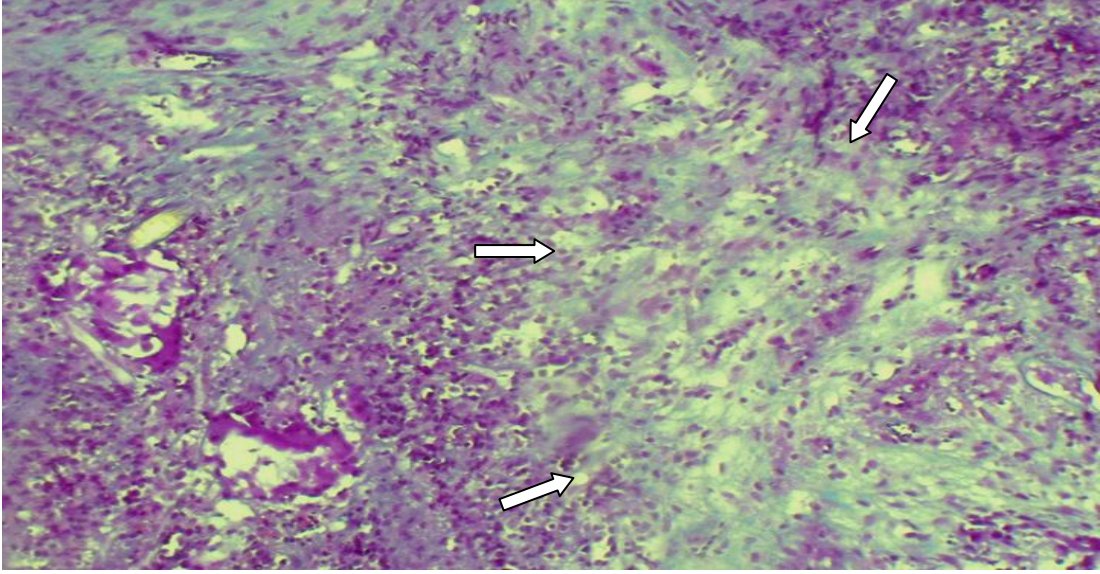
Tüm deneysel grupların sinir liflerinde fibrozis bulguları birbirine benzer şekilde bulundu (Şekil 35-36-37).



Şekil 35. Sütür grubunun sinir hücreleri komşuluğunda yaygın fibrozis alanları (oklarla gösterilmektedir)



Şekil 36. Siyanoakrilat grubunun sinir hücreleri komşuluğunda yaygın fibrozis alanları (oklarla gösterilmektedir)



Şekil 37. Kombine grubunun sinir hücreleri komşuluğunda yaygın fibrozis alanları (oklarla gösterilmektedir)

4.5. Histopatolojik Değerlendirme Sonuçları

Gruplara ait histopatolojik değerlendirme sonuçları Tablo 4'de gösterilmiştir.

Tablo 4: Grupların lezyon bölgesine uyan bölge ve çevresinde sinir liflerinde vakuolar dejenerasyon, yabancı cisim tipi doku reaksiyonu ve fibrozis değerlendirilmesi

	kontrol	sütür	siyanoakrilat	kombine
Vakuolar dejenerasyon				
1 Olgu	0	2	1	2
2 Olgu	0	3	1	1
3 Olgu	0	3	0	2
4 Olgu	0	2	1	2
5 Olgu	0	1	2	1
6 Olgu	0	1	1	2
7 Olgu	0	2	2	2
Yabancı cisim reaksiyonu				
1 Olgu	0	2	2	3
2 Olgu	0	1	3	2
3 Olgu	0	1	0	3
4 Olgu	0	1	1	3
5 Olgu	0	1	3	2
6 Olgu	0	1	1	3
7 Olgu	0	2	3	0
Fibrozis				
1 Olgu	0	0	1	2
2 Olgu	0	1	2	0
3 Olgu	0	0	0	2
4 Olgu	0	0	0	1
5 Olgu	0	0	2	1
6 Olgu	0	0	0	1
7 Olgu	0	1	1	0

Vakuolar dejenerasyon, fibrosiz ve yabancı cisim tipi doku reaksiyonu grade sonuçları bakımından klasik sütür, siyanoakrilat, kombine ve kontrol grupları karşılaştırıldığında aralarında istatistiksel olarak anlamlı farkın olduğu belirlenmiştir ($p < 0.05$) (Tablo5).

Tablo 5. Deneysel grupların histopatolojik değerlendirmesi

		Sütür		Siyanoakrilat		Kombine		Kontrol		p değeri
		sayı	%	sayı	%	sayı	%	sayı	%	
Vakuolar Dejenerasyon	0	0	0	1	14	0	0	0	100	p=0.001
	1	2	29	4	57	2	29	0	0	
	2	3	42	2	29	5	71	0	0	
	3	2	29	0	0	0	0	0	0	
Bağ Doku Gelişimi (Fibrozis)	0	5	71	3	42	2	29	0	100	p=0.032
	1	2	29	2	29	3	42	0	0	
	2	0	0	2	29	2	29	0	0	
	3	0	0	0	0	0	0	0	0	
Yabancı Cisim Tipi Doku Reaksiyonu	0	0	0	1	14	1	14	0	100	p=0.002
	1	5	71	2	29	0	0	0	0	
	2	2	29	1	14	2	29	0	0	
	3	0	0	3	43	4	57	0	0	

Sütür ve siyanoakrilat grupları kendi aralarında karşılaştırıldıklarında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır ($p > 0.05$) (Tablo 6).

Tablo 6. Sütür ve siyanoakrilat grubunun histopatolojik değerlendirmesi

	Sütür	Siyanoakrilat	Karşılaştırma
	ort +ss	ort+ss	
Vakuolar Dejenerasyon	2.00+0.81	1.14+0.69	p=0.065
Bağ Doku Gelişimi (Fibrozis)	0.28+0.48	0.85+0.89	p=0.196
Yabancı Cisim Tipi Doku Reaksiyonu	1.28+0.48	1.85+1.21	p=0.301

Sütür ve kombine grupları kendi aralarında karşılaştırıldıklarında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır ($p > 0.05$) (Tablo 7).

Tablo 7. Sütür ve kombine gruplarının histopatolojik değerlendirmesi

	Sütür	Kombine	Karşılaştırma
	ort +ss	ort+ss	
Vakuolar Dejenerasyon	2.00+0.81	1.71+0.48	p=0.473
Bağ Doku Gelişimi (Fibrozis)	0.28+0.48	1.00+0.81	p=0.080
Yabancı Cisim Tipi Doku Reaksiyonu	1.28+0.48	2.28+1.11	p=0.068

Siyanoakrilat ve kombine grupları kendi aralarında karşılaştırıldıklarında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır ($p > 0.05$) (Tablo 8).

Tablo 8. Siyanoakrilat ve kombine gruplarının histopatolojik değerlendirmesi

	Siyanoakrilat	Kombine	Karşılaştırma
	ort+ss	ort+ss	
Vakuolar Dejenerasyon	1.14+0.69	1.71+0.48	p=0.100
Bağ Doku Gelişimi (Fibrozis)	0.85+0.89	1.00+0.81	p=0.735
Yabancı Cisim Tipi Doku Reaksiyonu	1.85+1.21	2.28+1.11	p=0.492

TARTIŞMA

Periferik sinir yaralanmaları sık karşılaşılan ve uzun dönemde işlevsel kayıplarla sonuçlanan klinik bir sorundur. Periferik sinir yaralanmalarında mikrocerrahi onarımların klinik uygulamaya girmesine rağmen, hedef organda işlevsel iyileşmenin istenilen düzeye ulaşamaması, sinir yaralanması ve iyileşmesinin biyolojisi üzerindeki çalışmaların artmasına neden olmuştur (3,29,78,79).

Son yıllarda, sinir iyileşmesi üzerine yapılan çalışmaların yardımıyla periferik sinir yaralanmalarındaki patofizyolojik mekanizmalar ve moleküler düzeydeki değişimler aydınlanmaya başlamıştır. Sinir iyileşmesi konusunda yapılan tüm araştırmalara rağmen, ciddi yaralanmalar sonrasında halen istenilen boyutlarda sinir iyileşmesi elde edilememektedir (80,81). Bu çalışmada, periferik sinir yaralanmalarında uygulanabilecek uygun tedavi yönteminin araştırılması amaçlanmıştır.

Sinir iyileşmesini değerlendiren çalışmalarda, sinir yaralanması sonrası fonksiyonel değişikliklerin incelenmesi, farklı cerrahi yöntemler ve medikal tedavilerin etkinliğinin araştırılmasında sıçan siyatik siniri yaygın olarak kullanılmaktadır (82). Kolay elde edilebilirliği, ucuz olması, polifasiküler mikst tip bir sinir olması, farklı boyut ve tiplerde aksonları içermesi ve sinir trunkuslarının insanlardakine benzerliği bu hayvanların sık kullanılmasının nedenleri arasında sayılabilir (83,84,85,86). Bu çalışmada, bu özelliklerinden dolayı sinir rejenerasyonunu değerlendirmek için sıçan siyatik siniri kullanılmıştır.

Yaralanan sinirdeki iyileşme ve işlevin geri dönmesi çeşitli faktörlere bağlıdır. Yaralanma ile onarım zamanı arasındaki sürenin uzaması sinir iyileşmesini olumsuz etkileyen faktörlerdendir. Eğer onarım hemen yapılırsa nöronal ölüm azaltılabilmektedir (29,87). Bu çalışmada, tüm onarımlar siyatik sinirin kesilmesinin hemen ardından gerçekleştirilmiştir. Böylelikle bu faktörün, sinir iyileşmesinde oluşturabilecek olası olumsuz etkisi dışlanmıştır.

İyileşmede, kesilen sinirin ve onarımın tipi de etkili olabilmektedir. Sinirin primer olarak uç uca onarılması sonrasındaki iyileşmenin, uç yan ve sinir grefti ile yapılan onarımdaki iyileşmeye göre daha iyi olduğu bildirilmiştir (29,78). Bu nedenle bu çalışmada, siyanoakrilat grubu dışında sinir tamir yöntemi olarak uç uca epinöral dikiş tekniği kullanılmıştır.

İyileşmenin bağlı olduğu faktörlerden birisi de yaralanmanın tipidir. Kesici yaralanmalarda onarım sonrası iyileşen akson hemen yaralanma alanının karşısına geçerken, traksiyon tipi yaralanmalarda, sinirde oluşan hasar doğrultusunda iyileşme gecikmekte veya daha sınırlı kalabilmektedir (88). Bu çalışmada, yaralanma tipindeki farklılığın çalışma sonuçlarını etkilememesi için tüm cerrahi işlemler aynı cerrah tarafından gerçekleştirilmiş ve sinir kesileri keskin makas ile yapılmıştır.

Hedef organda aşırı travma olması, kesilen sinirin tipi, hastanın yaşı ve cerrahi tecrübe de iyileşmede etkili olan faktörlerdendir (3,29,78). Bu faktörleri kontrol edebilmek için, bu çalışmada benzer yaşlarda sıçanlar kullanılmıştır ve diseksiyon aynı cerrah tarafından standart bir teknikle gerçekleştirilmiştir. Bu sayede, sinir iyileşmesini etkilediği bilinen etkenlerden yaralanmanın hedef organdan uzaklığı ve onarım tipinin bu çalışmada daha objektif değerlendirilebildiği düşünülmektedir.

Sinir rejenerasyonunun ölçülmesi, periferik sinir araştırmalarında önemli problemlerden birisidir. Günümüzde periferik sinir rejenerasyonunun değerlendirilmesinde, histolojik, morfometrik, elektrofizyolojik yöntemler ve footprint analizlerinin birlikte korele edilmesinin önemi vurgulanmıştır. Bu incelemelerin hiç biri aslında total sinir fonksiyonunu gösterememektedir. Her bir parametre sinir rejenerasyonunun farklı bir aşaması hakkında bilgi vermektedir. Ayrıca bu parametreler arasında sıklıkla uyumsuzluklarda göze çarpmaktadır. Deneysel modellerde sinir hasar sonrası iyileşmeyi gösterecek henüz iyi bir test tanımlanamamıştır, bu nedenle farklı araştırmacılar çalışmalarında farklı parametreleri kullanarak, sinir rejenerasyonunun farklı aşamalarını test etmektedirler (80,81,83,84,85,86). Bu çalışmada ise, sinir rejenerasyonu değerlendirmek için doku yapıştırıcısı olan siyanoakrilat, primer sütur ve kombine

(siyanoakrilat ve primer sütur) yöntem karılatırılmı ve histopatolojik olarak vakuolar değişiklikler, fibrozis ve yabancı cisim reaksiyonu bulguları değerlendirilmiştir.

Son yıllarda performansı geliştirilen daha uzun zincirli bir siyanoakrilat türevi olan 2-oktil siyano akrilat (Dermabond) 'ın doku toksisitesi diğer türevlere oranla çok daha düşük bulunmuş, laserasyonların ve cerrahi insizyonların kapatılması amacıyla eksternal kullanılmıştır (9,50). OCA'ın diğer siyanoakrilat türevlerinden; daha esnek bir yapıya sahip olması, daha uzun insizyonların kapatılmasına olanak sağlaması, topikal uygulamasına ilişkin toksik ve kanserojenik etkisinin bulunmaması ve 2. jenerasyon BCA'dan 3-4 kez daha fazla gerilim kuvvetine, sahip olması gibi avantajları olduğu bildirilmektedir (54,55,57,59,60,69). Bu çalışmada, siyanoakrilat ile maksimum yapışma ve minimum histotoksisite elde etmek için minimum katkı maddeli ticari siyanoakrilat (2-oktil siyano akrilat) kullanılmıştır.

Bir çok araştırmada (56,66,70,99,100,101), siyanoakrilat doku yapıtırıcısının çabuk ve kolay uygulanması, operasyon süresini kısaltması, hemostaz sağlaması, yara kontaminasyonunu önlemesi ve yara iyileşmesini hızlandırması gibi özelliklere sahip olmasından dolayı dikilere alternatif bir uygulama olabileceği bildirilmektedir. Literatürde periferik sinir kesi tamirinde siyanoakrilatla yapılan çalışmalar az sayıda olup, bazı çalışmalarda siyanoakrilat kullanımının rejenerasyon üzerinde olumlu etkilerinin olduğu bildirilirken bazı çalışmalarda bu sonuç desteklenmemiştir.

El Gazzar ve ark.'nın yaptıkları çalışmada, distal sinir liflerinin rejenerasyonunda siyanoakrilat ile sütur grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıken, kontrol grubu ile karılatırdıklarında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur (102).

Landegren ve ark.'ı siyanoakrilat ile epinöral sütur tekniğini karılatırdıkları çalışmada, iki grup arasında motor ve duyu dallarının aksonal rejenerasyonunda istatistiksel olarak anlamlı bir farkın olmadığını bildirmişlerdir (103).

Angela ve ark'nın yaptıkları çalışmada siyanoakrilat uygulanan grupta aksonal rejenerasyonun sütur grubuna göre daha iyi olduğunu ayrıca siyanoakrilat uygulanan

grupta yürüme analizinin daha hızlı ve daha erken normal hale geldiğini bulmuşlardır. 6 aylık çalışmaları süresince tamir yerinin bir arada tutulmasında uygulanan siyanoakrilatın etkin ve yeterli olduğunu, yapıştırıcı vizkositesinin kesi uçlarının bir arada durmasını sağlayarak gerginlik oluşturmadığını ve toksik etkisinin olmadığını belirtmişlerdir. Yürüme testinin neden daha hızlı normal hale geldiğini açıklayamamakla birlikte aksonların bir arada olması nedeniyle yeterli sinir fleksibilitesini sağlamasından dolayı olabileceğini düşünmektedirler. Uygulanan siyanoakrilatın epinörum etrafında tübüler bir yapı oluşurarak aksonal rejenerasyona katkıda bulunduğunu belirtmişlerdir (104).

Aynı şekilde Dacker ve Hayes yaptıkları çalışmada, siyanoakrilatın temiz ve keskin sinir kesilerinde tübüler bir yapı oluşturarak aksonal rejerasyona ve sinir tamirine olumlu etkilerinin olduğunu belirtmişlerdir (105).

Choi ve ark.'ı çalışmalarında sinir kesisinin proksimal ve distal uçlarını overlapping yaparak sinir tamiri yapmışlar ve böylelikle siyanoakrilat epinöryumun üzerinde kalmış ve fasiküllerin arasına girmemiştir. Sonuçta siyanoakrilat ile sütür grubu arasında rejenerasyon açısından anlamlı fark bulmamışlardır. Aynı zamanda çalışmalarında aksonal rejerasyonunun olumsuz yönde etkilemesini önlemek amacıyla az ve uygun miktarda doku yapıştırıcısının uygulanması gerektiğini eğer fazla miktarda uygulandı ise uzaklaştırılması gerektiğini belirtmişlerdir. Sütür grubunda gerginliğin olduğunu ve bundan dolayı yabancı cisim reaksiyonu ve skar dokusu geliştiğini, siyanoakrilat uygulanan deneklerde ise kısmı yabancı cisim reaksiyonu olduğunu ve fibrozis gelişmediğini belirtmişlerdir (106) .

Nishihira ve ark.'ı çalışmalarında siyanoakrilatın, yabancı cisim varlığına neden olmaması, travma ve gerginlik oluşturmaması nedeniyle sütür tekniğinin zor olduğu durumlarda siyanoakrilat uygulanmasının sütür tekniğine göre avantajlı olduğunu belirtmişlerdir (107).

Roth ve ark.'nın siyanoakrilat ile sütür tekniğini karşılaştırdıkları çalışmalarında, proksimal anastomoz hattı ve distal alanda akson sayısı ve kalınlıklarını değerlendirmişler ve iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı farkın olmadığını tespit etmişlerdir (108) .

Bu çalışmaların aksine literatürde bazı çalışmalarda siyanokrilat türevi yapıştırıcıların sinir kesisinin proksimal ve distaline penetre olarak sinir liflerinin rejenerasyonunu engellediği için kullanılması önerilmemektedir (109,110).

Wieken ve ark.'ı çalışmalarında sinir anastomozunda siyanoakrilat ile fibrin glue yapıştırıcılarını karşılaştırmışlar ve siyanoakrilatın yabancı cisim reaksiyonuna, retraktil fibrozise neden olması ve sinir çapının gelişmesini kısıtlamasından dolayı periferik sinir tamirinde siyanoakrilat kullanılmamasını önermişlerdir (111).

Bu çalışmada vakuolar dejenerasyon, fibrosiz ve yabancı cisim tipi doku reaksiyonu sonuçları bakımından sütür, siyanoakrilat ve kombine grupları ile kontrol grubu karşılaştırıldığında aralarında istatistiksel olarak anlamlı farkın olduğu belirlenmiştir ($p<0.05$). Deneysel gruplar kendi aralarında değerlendirildiğinde ise istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır ($p>0.05$). Bu bulgular literatürle uyumlu bulunmuştur.

Çalışmamız sonucunda deneysel gruplarda belirgin bir nöroma saptanmamıştır. Bu durumun sinir uçlarının uygun bir şekilde karşı karşıya getirilmesinden dolayı olabileceği düşünülmüştür. Çalışma sonucunda deneysel gruplarda çevre dokuya yapışıklığın olduğu ancak sütür grubuyla siyanoakrilat uygulanan grup arasında belirgin bir farkın olmadığı görülmüştür. Bu sonucunun elde edilmesinde siyanoakrilatın uygun ve yeterli miktarda uygulanması, işlemin çevre dokuya siyanoakrilat bulaşmayacak şekilde yapılmış olması ve yapışma için yeterli sürenin beklenmesinden kaynaklanabileceği düşünülmüştür. Bu bulgu Chio ve ark.'nın yaptıkları çalışmayı desteklemektedir.

Sinir hasarı sonrasında kas dokusunda meydana gelen yapısal değişikliklerin incelenmesi, periferik sinir rejenerasyonun değerlendirilmesinde kullanılan diğer bir yöntemdir. Bu çalışmada siyatik sinir ile innerve olan gastroknemius kasında gözlenen değişiklikler makroskopik olarak değerlendirilmiştir. Deneysel bacak/kontrol bacak kas ağırlık oranı açısından kontrol grubu deneysel gruplarına göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulunmuştur ($p<0,05$). Deneysel gruplar kendi aralarında değerlendirildiğinde ise siyanoakrilat grubu ile sütür grubu arasında istatistiksel olarak

anlamli fark saptanmifftir ($p < 0,05$). Siyanoakrilat grubu ile kombine grup ve suture grubu ile kombine grup arasında istatistiksel olarak anlamli fark bulunmamifftir ($p > 0,05$).

Bu califftma sonucunda, periferik sinir tamirinde erken donemde yapilan ve uygun bir sekilde proksimal ve distal sinir uclarinin birlestirilerek yeterli fasikül ve aksonların bir araya getirildiği tamir yöntemlerinin, sinir onarımında optimal rejenerasyonu sağlamada önemli olduğu düşünölmüftür.

Cerrahi tekniğin uygulanabilirliğinin zor olduğu, suture için gerekli mikrocerrahi alet ve gereçlerin olmadığı, suture atma tecrübesi az olan cerrahın ve cerrahi sürenin uzun olduğu durumlarda sinir tamirinde siyanoakrilatın alternatif bir yöntem olabileceği düşünölmüftür.

Kirli yaralanmalarda sekonder tamir yöntemini bekleme sürecinde, sinir uclarinin kas tendon kompleksleri arasında kaybolmaması için ucların hızlıca siyanoakrilatla yaklaştırılması sağlanarak, sinir tamirinde greft kullanımı oranı azaltılabilir. Ayrıca siyanoakrilat uygulamasının tecrübe gerektirmemesi, travmaya ve gerginliğe neden olmaması ve suture tekniğinin zor olduğu durumlarda kullanılmasının suture tamirine göre daha avantajlı olduğu düşünölmüftür.

Literatürde kombine yöntemin (suture ve siyanoakrilat) suture tekniği ile karşılaştırıldığı çalışmaya rastlanılmamifftir. Bu califftma kombine yöntemin karşılaştırıldığı ilk califftma niteliği taşımaktadır. Califftma sonucunda kombine tedavi yönteminin rejenerasyon açısından diğer gruplarla farkının olmadığı saptanmifftir. Bununla birlikte kombine yöntemin işlem süresini kısalttığı, bu nedenle periferik sinir tamirinde uygulanabilecek güvenli bir yöntem olabileceği düşünölmüftür.

Epinöral dokuların tamamen birbirine yaklaştırıldığı etkin miktarda ve uygun teknikte uygulanan, kesi alanına kaçırılmayan siyanoakrilat işleminin, tamir hattına uyan alanda suture sonucu gergin yapısı olan ve yabancı cisim reaksiyonu ve fibrozise neden olan klasik suture tamirine alternatif bir yöntem olabileceği düşünölmüftür.

Califftmada kullanılan hayvan sayısının az olması ve işlem süresinin 6 hafta gibi kısa bir süre olması califftmanın kısıtlılığı olarak değerlendirilmiştir. Bu nedenle konuyla ilgili

daha uzun süreli ve daha fazla hayvan sayısının kullanıldığı, histopatoloji ile birlikte morfometrik, elektrofizyolojik ve fonksiyonel yöntemlerin birlikte değerlendirildiği çalışmalara ihtiyaç olduğu düşünülmektedir.

SONUÇLAR

1. Bu çalışmada, histopatolojik olarak vakuolar dejenerasyon, fibrosiz ve yabancı cisim tipi doku reaksiyonu grade sonuçları bakımından sütur, siyanoakrilat ve kombine grupları ile kontrol grubu karşılaştırıldığında aralarında istatistiksel olarak anlamlı farkın olduğu belirlenmiştir ($p<0.05$). Gruplar kontrol grubu olmadan değerlendirildiğinde aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır ($p>0.05$).
2. Bu çalışmada, siyatik sinir ile innerve olan gastroknemius kasının makroskopik olarak değerlendirmesinde, kas dokusunda meydana gelen yapısal değişiklikleri açısından deneysel grupların kontrol grubundan farkı istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p<0,05$). Siyanoakrilat grubu ile kombine grup ve sütur grubu ile kombine grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır ($p>0,05$).
3. Çalışmada kombine ve siyanoakrilat grubu, uygulama süresi açısından sütur grubu ile kıyaslandığında, sinire uygulanan işlem süresini kısalttığı düşünülmüştür.
4. Kirli yaralanmalarda sekonder tamir yöntemini bekleme sürecinde, sinir uçlarının kas tendon kompleksleri arasında kaybolmaması için uçların hızlıca siyanoakrilatla yaklaştırılması sağlanarak, sinir tamirinde greft kullanımını oranı azaltılabilir.
5. Siyanoakrilat ile tamir cerrah için öğrenilmesi kolay ve basit bir yöntemdir. Ayrıca siyanoakrilat, ülkemizde ve pek çok ülkede pazarlanan, cerrahi maliyeti az olan, kolay ulaşılabilen bir üründür.
6. Epinöral dokuların tamamen birbirine yaklaştırıldığı, etkin miktarda ve uygun teknikte uygulanan, kesi alanına kaçırılmayan siyanoakrilat işleminin, tamir hattında sütur sonucu gerginlik oluşturan, yabancı cisim tipi doku reaksiyonu ve fibrozise neden olan sütur tamirine alternatif bir yöntem olabileceği düşünülmektedir.

7. Tekniğin etkinlik ve güvenilirliğinin araştırılması için daha fazla sayıda deneysel ve klinik çalışmalara ihtiyaç vardır.

KAYNAKLAR

1. Akbay A. Periferik sinir mikroanatomi ve sinir kesilerinde uygulanan cerrahi teknikler. Türk Nöroşirurji Dergisi 2005; 15 (3): 198-201.
2. Danyemez MD, Seçer Hİ. Periferik sinir yaralanmaları ve cerrahisi. Temel nöroşirurji. Kofralı E, Zileli M (ed). Türk Nöroşirurji Derneği Yayınları. Ankara 2010; S:1763-1787.
3. Karşıdağ S, Özcan A, Şahin Ş, Karşıdağ S ve ark. Farklı seviyelerde ve onarım tiplerindeki periferik sinir iyileşmesinin elektrofizyolojik ve histopatolojik olarak değerlendirilmesi. Acta Orthop Traumatol Turc. 2008; 42(4): 278-283.
4. Battista A, Cravioto H. Neuroma formation and prevention by fascicle ligation in the rat. Neurosurgery. 1981; 8: 191-204.
5. Menovsky T, Beek JF. Laser, fibrin glue, or suture repair of peripheral nerves: a comparative functional, histological, and morphometric study in the rat sciatic nerve. Journal of Neurosurgery. 2001; 95: 694-699.
6. Martins SR, Siqueira MG, Da Silva FC, Plesea PPJ. Overall assessment of regeneration in peripheral nerve lesion repair using fibrin glue, suture, or a combination of the 2 techniques in a rat model. Which is the ideal choice?. Surgical Neurology. 2005; 64: S1: 10-16.
7. Landegren T, Risling M, Persson JK. Local tissue reactions after nerve repair with ethylcyanoacrylate compared with epineural sutures. Scand J Plast Reconstr Surg Hand Surg. 2007; 41(5): 217-227.
8. Galil KA, Schofield ID, Wright GZ. N-butyl-2-cyanoacrylate (Histoacryl blue) on the healing of skin wounds, J Canad Dent Assn. 1984; 7: 565-569.
9. Eaglstein W, Sullivan T. Cyanoacrylates for skin closure. Dermatol Clin. 2005;23: 193-198.

10. Danyemez MD, Seer Hİ. Periferik sinir yaralanmaları ve fizyopatolojisi. Periferik sinir cerrahisi. Demircan N, Zileli M (ed). Türk Nörosirurji Derneği Yayınları. Ankara 2008; S:99-107
11. Uysal A, Yurtseven M, Baka M, Cireli E, Köktürk İ. Sıçanlarda sinus cavernosus içinde seyreden nervus abducens'e ait myelinli ve myelinsiz aksonların ultrastrüktürel incelenmesi. Ege Tıp Dergisi. 1996; 35: 105-109.
12. Snell RS. Clinical neuroanatomy for medical students. Little Brown and Company, Boston. 1980; pp: 87-114.
13. Thomas PK, Berthold CH, Ochoa J. Microscopic anatomy of the peripheral nervous system. Peripheral Neuropathy. 3rd edition. Dyck P (ed). Philadelphia, WB Saunders 1993; S: 28-80.
14. Eather TF, Pollock M. Collogen synthesis in axotomized peripheral nerve evidence againts schwann cell involment. Experimental Neurology 1987; 96: 214-218.
15. Stevens A, Lowe JS, Human Histology. Mosby, London 1997; pp: 92-94.
16. Sunderland S. Nerve injuries and their repair. A Critical Appraisal, Churhill Livingstone, Edinburg. 1999.
17. Brushart TM. Nevre repair and grafting. In: Gren DP Operative Hand Surgery, Churchill Livingstone Inc. Fourth Ed. 1998; Vol 2, 1381-1403.
18. Okutan Ö. Periferik sinir sisteminin anatomisi. Periferik sinir cerrahisi. Demircan N, Zileli M (ed). Türk Nörosirurji Derneği Yayınları. Ankara 2008; S:7-25
19. Kadioğlu, Sinirde mikrocerrahi alışması. Deneysel Mikrocerrahi Kitabı. 2004;S:342-343.
20. Lundborg G, Dahlin L. The pathophysiology of nerve compression. Rewiew Hand Clin. 1992; 8: 215-227.

21. Lundborg G, Dahlin L. Anatomy, function, and pathophysiology of peripheral nerves and nerve compression. *Review Hand Clin.* 1996; 12: 185-193.
22. Bozkurt G, Benli K. Periferik sinir yaralanmaları: Temel Nörosirurji. 1. Baskı. Benli K (ed) Hacettepe Üniversitesi Hastaneleri Basımevi, Ankara 2004; S: 319-327.
23. Avcı G, Akan M, Yıldırım S, Aköz T. Sinir onarımı ve greftleme. *T Klin Tıp Bilimleri.* 2002; 22: 428-437.
24. Dagum AB. Peripheral nevre regeneration, repair and grafting. *J Hand Ther.* 1998;11:111-7
25. Fawcett JW, Keynes RJ. Peripheral nerve regeneration. *Annu Rev Neurosci.* 1990; 13: 43- 60.
26. Burnett MG, Zager EL. Pathophysiology of peripheral nerve injury: A brief review. *Neurosurg Focus.* 2004; 15: 16(5) E1.
27. Dahlin LB. The biology of nevre injury and repair. *J Am Surg Hand.* 2004; 4(3): 143-55.
28. Brushart TM. Nevre repair and grafting. In. Green DP, Hotchkiss RN, Pederson WC (eds). *Green's operative hand surgery.* 4th edition. Philadelphia, Churchill Livingstone 1999. Volume 2; p: 1381- 403.
29. Lundborg G. A 25-year perspective of peripheral nerve surgery: Evolving neuroscientific concepts and clinical significance. *J Hand Surg [Am].* 2000; 25(3): 391-414.
30. Terzis JK, Smith KL. Repair and grafting of the peripheral nevre. McCarthy JG, May JW, Litter WJ(eds). *Plastic surgery.* Philadelphia, WB Saunders 1990; Volume 1: 630-97.
31. Maggi SP, Lowe JB, Mackinnon SE. Pathophysiology of nerve injury. *Clin Plast Surg.* 3rd edition. 2003; 30(2): 109-26

32. Terenghi G. Peripheral nerve regeneration and neurotrophic factors. *J Anat.* 1999; 194(Pt 1):1-14.
33. Mackinnon SE, Dellon AL. Selection of optimal axon ratio for nerve regeneration. *Ann. Plast. Surg.* 1989; 23: 129-134.
34. Grabb and Smith's Plastic Surgery. Lipincot- Raven New York 1997; p:79- 89.
35. Frostick SP, Yin Q, Kemp GJ. Schwann cells, neurotrophic factors, and peripheral nerve regeneration. *Microsurgery.* 1998; 18(7): 397-405.
36. Berg DK. New neuronal growth factors. *Annu Rev Neurosci.* 1984; 7: 149-70.
37. Vural M, Arslantaş A: Periferik sinir cerrahisi teknikleri. *Temel Nörosirurji.* 1. Baskı. Aksoy K (ed). Türk Nörosirurji Derneği Yayınları Ankara 2005; S: 1262-1271.
38. Bayramiçli M. Sinirde mikrocerrahi çalışması. *Deneysel Mikrocerrahi.* 1. baskı. Argos, İstanbul 2005; S: 339-366.
39. Low CK, Chew SH, Song IC, Ng TH, Low YP, End-to-side anastomosis of transected nerves to prevent neuroma formation. *Clinical Orthopaedics and Related Reserch.* 1999; 369: 327-332.
40. Wu J, Chiu DT. Painful neuromas: A review of treatment modalities. *Ann. Plast. Surg.* 1999; 43: 661-667.
41. Chiu DT, Wu J. Treatment of painful neuromas: A Case Report. *Ann. Plast. Surg.* 2000; 44: 340- 342.
42. Vargas G, Reger TB. An alternative to suture. *Medsurg Nursing.* 2000; 9(2): 83-85.
43. Bruns TB, Worthington JM. Using tissue adhesive for wound repair; A practical guide to dermabond. *American Family Physican.* 2000; 61(5): 1383-1388.

44. Webster I, West J. Adhesives for medical applications, chapter 26, "Polymeric Biomaterials Second Editions Revised Expanded", Dumitriu S (ed), 2nd ed, Marcel Dekker Incorporated, New York 2001
45. Bhanot S, Alex JC. Current applications of platelet gels in facial plastic surgery. *Fac Plast Surg.* 2002; 118: 27.
46. Revocation of fibrinogen licences. *FDA drug Bull.* 1978; 8:15.
47. Josh C. The safety of fibrin sealants. *Cardiovasc Surg.* 2003; 11: 23.
48. Stuart JD, Kenney JG, Lettieri J, Spotnitz W, Baker J, Application of single-donor fibrin glue to burns. *J Burn Care Rehabil.* 1988; 9: 619.
49. Park DH, Kim SB, Ahn KD, Kim EY, Kim YJ, Han DK. In vitro degradation and cytotoxicity of alkyl 2-cyanoacrylate polymers for application to tissue adhesives. *Journal of Applied Polymer Science.* 2003; 89: 3272-3278.
50. Bruns TB, Robinson BS, Smith RJ. A new tissue adhesive for laceration repair in children. *The Journal of Pediatrics.* 1998; 132(6): 1067-1070.
51. Toriumi DM, Raslan WF, Fredman M, Tardy ME. Histotoxicity of cyanoacrylate. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 1990; 116: 546-550.
52. Roberts AC. Tissue bonding adhesives in surgery. *Yorkshire Medicine,* Winter 1991; 12-13.
53. Narang U, Mainwaring L, Spath G, Barefoot J. In-vitro analysis for microbial barrier properties of 2-octyl cyanoacrylate-derived wound treatment films. *Journal Of Cutaneous Medicine And Surgery* 2003; 7(1): 13-19.

54. Vauthier C, Dubernet C, Fattal E, Pinto-Alphandary H, Couvreur P. Poly(alkylcyanoacrylates) as biodegradable materials for biomedical applications. *Advanced Drug Delivery Reviews*. 2003; 55: 519-548.
55. Reece TB, Maxey TS, Kron IL. A prospectus on tissue adhesives. *The American Journal of Surgery*. 2001; 182: 40-44.
56. Singer AJ, Thode HC. A review of the literature on octylcyanoacrylate tissue adhesive. *The American Journal of Surgery*. 2004; 187: 238-248.
57. Singer AJ, Quinn JV, Clark RE, Hollander JE. Closure of lacerations and incisions with octylcyanoacrylate: A multicenter randomized controlled trial. *Surgery*. 2002; 131(3): 270-276.
58. Quinn JV, Maw J, Ramotar K, Wenckebach G, Wells G. Octylcyanoacrylate tissue adhesive versus suture wound repair in a contaminated wound model. *Surgery*. 1997; 122: 69-72.
59. Maw JL, Kartush JM, Bouchard K, Raphael Y. Octylcyanoacrylate: A new medical-grade adhesive for otologic surgery. *American Journal of Otolaryngology*. 2000; 21(3): 310-314.
60. Peteratos BP, Rucker GG, Soslow RA, Felsen D, Poppas DP. Evaluation of octylcyanoacrylate for wound repair of clinical circumcision and human skin incisional healing in a nude rat model. *J Urol*. 2002; 167(2-1): 677-79.
61. Mattick A. Use of tissue adhesives in the management of pediatric lacerations. Review. *Emerg Med J*. 2002; 19: 382-85.
62. Yıldırım İ. Tendonun kemiğe tespitinde siyanoakrilat kullanımının biyomekanik olarak incelenmesi. Tıpta uzmanlık tezi. T.C. Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi. Sivas 2009.
63. Lehnhardt FJ. Report on experience with the application of tissue adhesives in experimental and small animal surgery. *Irish Veterinary Journal*. 2000; 50(2): 99-106.

64. Toriumi DM, Raslan WF, Fredman M, Tardy ME. Variable histotoxicity of histoacryl when used in a subcutaneous site: An experimental study. *Laryngoscope*. 1991; 101: 339-343.
65. Vote BJT, Frako MJE. Cyanoacrylate glue for corneal perforations: a description of a surgical technique and a review of the literature. *Clinical and Experimental Ophthalmology*. 2000; 28: 437-442.
66. Kim YM, Gupta BK. 2-octyl cyanoacrylate adhesive for conjunctival wound closure in rabbits. *Journal of Pediatric Ophthalmology & Strabismus*. 2003; 40(3): 152-155.
67. Garg P, Gopinathan U, Nutheti R, Rao GN. Clinical experience with N-butyl cyanoacrylate tissue adhesive in fungal keratitis. *Cornea*. 2003; 22(5): 405-8.
68. Taravella MJ, Chang CD. 2-Octyl cyanoacrylate. Medical Adhesive in Treatment of a Corneal Perforation. *Cornea*. 2001; 20(2): 220-221.
69. Bernard L, Doyle J, Friedlander SF, Eichenfield LF, Gibbs NF, Cunningham BB. A prospective comparison of octyl cyanoacrylate tissue adhesive (Dermabond) and suture for the closure of excisional wounds in children and adolescents. *Arch Dermatol*. 2001; 137: 1177-1180.
70. Shapiro AJ, Dinsmore RC, North JH. Tensile strength of wound closure with cyanoacrylate glue. *The American Surgeon*. 2001; 67(17): 1113-1115.
71. Ang ES, Tan KC, Tan LH, Ng RT, Song IC. 2-octylcyanoacrylate-assisted microvascular anastomosis: comparison with a conventional suture technique in rat femoral arteries. *J Reconstr Microsurg*. 2001; 17: 193.
72. Akahoshi T, Hashizume M, Shimabukuro R et al: Long term results of endoscopic Histoacryl injection sclerotherapy for gastric variceal bleeding: a 10-year experience. *Surgery*. 2002; 131: 176-81.

73. Aytekin C, Üstündağ Y, Fırat A, Boyvat F, Ağildere AM. Tract embolization with histoacryl and gel-foam after percutaneous hepatobiliary interventions in patients with ascites. *Akademik Gastroent Derg.* 2003; 2(2): 80-83.
74. Tzifa KT, Maxwell EL, Chait P et al. Endoscopic treatment of congenital H-Type and recurrent tracheocephalic fistula with electrocautery and histoacryl glue. *Int J Ped Otolaryngol.* 2006; 70(5): 925-30.
75. Yılmaz C, Kuyurtar F. Fixation of a talar-osteochondral fracture with cyanoacrylate glue. *The Journal of Arthroscopic Surgery.* 2005; 21(8): 1009.
76. Heye S, Maleux G, Wilms G. Pain experience during internal spermatic vein embolization for varicocele: comparison of two cyanoacrylate glues. *Eur Radiol.* 2006; 16(1): 132-6.
77. Liu CH, Tsai FC., Liang PC, Yang PM. Splenic vein thrombosis and Klebsiella pneumoniae septicemia after endoscopic gastric variceal obturation therapy with N-butyl-2-cyanoacrylate. *Gastrointest Endosc.* 2006; 63(2): 336-8.
78. Terzis JK, Sun DD, Thanos PK. Historical and basic science review: past, present, and future of nerve repair. *J Reconstr Microsurg.* 1997; 13: 215-25.
79. West CA, Davies KA, Hart AM, Wiberg M, Williams SR, Terenghi G. Volumetric magnetic resonance imaging of dorsal root ganglia for the objective quantitative assessment of neuron death after peripheral nerve injury. *Exp Neurol.* 2007; 203: 22-33.
80. Kanaya F, Firrell JC, Breidenbach WC. Sciatic function index, nerve conduction tests, muscle contraction, and axon morphometry as indicators of regeneration. *Plast Reconstr Surg.* 1996; 98(7): 1264-71, discussion 1272-4.
81. Wolthers M, Moldovan M, Binderup T, Schmalbruch H, Krarup C. Comparative electrophysiological, functional and histological studies of nerve lesions in rats. *Microsurgery.* 2005; 25(6): 508-19.

82. Varejao AS, Melo-Pinto P, Meek MF, Filipe VM, Blulas-Cruz J. Methods for experimental functional assessment of rat sciatic nerve regeneration. *Neurological Research*. 2004; 26: 186-194.
83. Luís AL, Amado S, Geuna S et al. Long-term functional and morphological assessment of a standardized rat sciatic nerve crush injury with a non-serrated clamp. *J Neurosci Methods*. 2007; 163(1): 92-104.
84. Varejão AS, Meek MF, Ferreira AJ, Patrício JA, Cabrita AM. Functional evaluation of peripheral nerve regeneration in the rat: Walking track analysis. *J Neurosci Methods*. 2001; 108(1): 1-9.
85. Varejão AS, Cabrita AM, Meek MF et al. Functional and morphological assessment of a standardized rat sciatic nerve crush injury with a non-serrated clamp. *J Neurotrauma*. 2004; 21(11): 1652-70.
86. Martins RS, Siqueira MG, Da Silva CF, Plese JP. Correlation between parameters of electrophysiological, histomorphometric and sciatic functional index evaluations after rat sciatic nerve repair. *Arq Neuropsiquiatr*. 2006; 64(3B): 750-6.
87. Wilson AD, Hart A, Brannstrom T, Wiberg M, Terenghi G. Delayed acetyl-L-carnitine administration and its effect on sensory neuronal rescue after peripheral nerve injury. *J Plast Reconstr Aesthet Surg*. 2007; 60: 114-8.
88. Cabaud HE, Rodkey WG, Nemeth TJ. Progressive ultrastructural changes after peripheral nerve transection and repair. *J Hand Surg [Am]*. 1982; 7: 353-65.
89. Siemionow M, Tetik C, Özer K, Ayhan S, Siemionow K, Browne E. Epineural sleeve neurorrhaphy: surgical technique and functional results- preliminary report. *Annals of Plastic Surgery*. 2002; 48: 3-10.
90. Tetik C, Özer K, Ayhan S, Siemionow K, Browne E, Siemionow M. Conventional versus epineural sleeve technique: functional and histomorphometric analysis. *Am Plast Surg*. 2002; 49: 397.

91. Özgenel GY, Filiz G. Combined application of human amniotic membrane wrapping and hyaluronic acid injection in epineurectomized rat sciatic nerve. *J Reconstr Microsurg.* 2004; 20(2): 153-7.
92. Wang KK, Nemeth IR, Seckel BR et al. Hyaluronic acid enhances peripheral nerve regeneration in vivo. *Microsurgery.* 1998; 18(4): 270-5.
93. Voinesco F, Glauser L, Kraftsik R, Barakat-Walter I. Local administration of thyroid hormones in silicone chamber increases regeneration of rat transected sciatic nerve. *Exp Neurol.* 1998; 150(1): 69-81.
94. Galloway EB, Jensen RL, Dailey AT, Thompson BG, Shelton C. Role of topical steroids in reducing dysfunction after nerve injury. *Laryngoscope.* 2000; 110(11): 1907-10.
95. Lee M, Doolabh VB, Mackinnon SE, Jost S. FK506 promotes functional recovery in crushed rat sciatic nerve. *Muscle Nerve.* 2000; 23(4): 633-40.
96. Narakaş A. The use of fibrin glue in repair of peripheral nerves. *Orthop Clin North Am.* 1988; 19(1): 187-99.
97. Subbanna PK, Prasanna CG, Gunale BK, Tyagi MG. Acetyl salicylic acid augments functional recovery following sciatic nerve crush in mice. *J Brachial Plex Peripher Nerve Inj.* 2007; 4(2): 3.
98. Haapaniemi T, Nylander G, Kanje M, Dahlin L. Hyperbaric oxygen treatment enhances regeneration of the rat sciatic nerve. *Exp Neurol.* 1998; 149(2): 433-8.
99. Blondeel PNV, Murphy JW, Debrosse D et al. Closure of long incisions with a new formulation of 2- octylcyanoacrylate tissue adhesive versus commercially available methods. *The American Journal of Surgery.* 2004; 188: 307-313.

100. Santibanez-Gallerani A, Armstrong MB, Thaller SR. New surgical strategy improved esthetic results with fine-tip dermabond application technique. *The Journal of Craniofacial Surgery*. 2004; 15(5): 890-892.
101. Faria MCF, De Almeida FM, Serrao ML, De Oliveria Almeida NK, Labarthe N. Use of cyanoacrylate in skin closure for ovariohysterectomy in a population control programme. *Journal of Feline Medicine and Surgery* 2005; 7: 71-75.
102. El gazzar R, Abdulmajeed I and Mutabbakani M. Cyanoacrylate glue versus suture in peripheral nerve reanastomosis. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2007;104:465-72.
103. Landegren T, Risling M, Brage A, Persson JK. Long-term results of peripheral nerve repair: a comparison of nerve anastomosis with ethyl-cyanoacrylate and epineural sutures. *Scand J Plast Reconstr Surg Hand Surg* 2006;40:65-72.
104. Pineros-Fernández A, Rodeheaver PF and Rodeheaver GT. Octyl 2-Cyanoacrylate for Repair of Peripheral Nerve. *Ann Plast Surg* 2005;55: 188–195.
105. Ducker TB, Hayes GJ. Experimental improvements in the use of Silastic cuff for peripheral nerve repair. *J Neurosurg*. 1968;28:582–587.
106. Choi BH, Kim BY, Huh JY, Lee SH, Zhu SJ, Jung JH, Cho BP. Microneural anastomosis using cyanoacrylate adhesives. *Int J Oral Maxillofac Surg* 2004;33:777-80.
107. Nishihira S and McCaffrey TV. Repair of motor nerve defects: comparison of suture and fibrin adhesive techniques. *Otolaryngol Head Neck Surg* 1989;100:17-21.
108. Roth J, Shtokman J, Shamir MH and et all Regeneration of the transected rat sciatic nerve after suturing or adhesion with cyanoacrylate glue. *J Neurosurg*. 2011 Jan;114(1):245-52. Epub 2010 Aug 27.

109. Boetdts D. A comparative experimental study on nerve repair. Arch Otorhinolaryngol 1987;244:1-6.
110. Lehman CR, Leonard F. Toxicity of alkyl 2-cyanoacrylates. Arch Surg 1966; 93:441-6.
111. Wieken K, Angioi-Duprez K, Lim A, Marchal L, Merle M. Nerve anastomosis with glue: comparative histologic study of fibrin and cyanoacrylate glue. J Reconstr Microsurg 2003;19: 17-20.