



T. C.

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

SIÇAN MODELİNDE YAĞ GREFTİ VE TROMBOSİTTEN ZENGİN  
FİBRİNİN PERİNÖRAL ADEZYON VE SKAR DOKUSU OLUŞUMUNA  
KOMBİNE ETKİSİ

Dr. Menekşe KASTAMONİ

UZMANLIK TEZİ

BURSA – 2019



T. C.

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

SIÇAN MODELİNDE YAĞ GREFTİ VE TROMBOSİTTEN ZENGİN  
FİBRİNİN PERİNÖRAL ADEZYON VE SKAR DOKUSU OLUŞUMUNA  
KOMBİNE ETKİSİ

Dr. Menekşe KASTAMONİ

Danışman: Prof. Dr. Güzin Yeşim ÖZGENEL

UZMANLIK TEZİ

BURSA-2019

## İÇİNDEKİLER

	<b>Sayfa</b>
Özet	ii
İngilizce Özet	iii
Giriş	1
I. Periferik Sinir Sistemi	2
I.A. Embriyoloji	2
I.B. Histofizyoloji	3
I.C. Periferik Sinir Kanlanması	5
II. Periferik Sinir Yaralanmalarının Sınıflandırılması	6
III. Tedavi	9
III.A. Konservatif Tedavi	9
III.B. Cerrahi Tedavi	9
IV. Yağ Grefti	11
V. Trombositten Zengin Plazma ve Fibrin	12
Gereç ve Yöntem	15
I. Cerrahi İşlem	15
II. Deney Sonuçlarının Değerlendirilmesi	17
Bulgular	21
Tartışma ve Sonuç	34
Kaynaklar	42
Teşekkür	48
Özgeçmiş	49

## ÖZET

Periferik sinir cerrahisinin sonucunu olumsuz etkileyen en önemli faktörlerden biri, cerrahi sonrası meydana gelen epinöral ve ekstranöral skar dokusu oluşumudur. Epinöral skar dokusu oluşumunu engellemeye yönelik bir çok cerrahi yöntem, farmakolojik ajan ve kimyasal madde kullanılmıştır, fakat klinik uygulamalarında memnun edici sonuçlar alınamamıştır.

Bu çalışmada, olgun sıçan modelinde sıçan siyatik sinirinin etrafına sarılan yağ grefti ve trombositten zengin fibrinin (PRF) epinöral skar dokusu oluşumu üzerine kombine etkisinin araştırılması amaçlandı. Çalışmada, 24 adet Sprague-Dawley cinsi dişi sıçan kullanıldı. Cilt insizyonlarından sonra sağ ve sol siyatik sinir, dikkatli bir şekilde diseke edilip gluteal kaslardan uzaklaştırıldı. Her iki sinire de 0.5 cm çevresel epinörektomi uygulandı. Sıçanın sağ siyatik siniri yağ grefti ve PRF karışımı ile sarılıp deney grubu olarak kullanıldı. Sol siyatik sinire ise herhangi bir girişim yapılmayıp sham grubu olarak belirlendi. Bu sıçanlardan rastgele seçilen 12 tanesi erken dönem epinöral skar dokusu oluşumunun incelenmesi açısından 4. haftada sakrifiye edilip histopatolojik inceleme yapıldı. Diğer 12 tanesi ise geç dönem sonuçlar için 8. haftada sakrifiye edilip histopatolojik incelemeye gönderildi.

Sonuç olarak çalışmada; yağ grefti+PRF kombinasyonunun epinörektomi yapılan sinirlerde cerrahi sonrası oluşan yapışıklığı ve skar dokusu oluşumunu hem erken hem de geç dönemde azalttığı görülmüştür.

**Anahtar kelimeler:** Epinöral Skar Dokusu, Yağ Grefti, PRF, Trombositten Zengin Fibrin, Sinir Adezyonu

## SUMMARY

### **Combined Effect of Fat Graft and Platelet-Rich Fibrin on Perineural Adhesion and Scar Formation in a Rat Model**

One of the most important factors that adversely affect the outcome of peripheral nerve surgery is the formation of epineural and extraneural scar tissue after surgery. Many surgical methods, pharmacological agents and chemical agents have been used to prevent the formation of epineural scar tissue, but satisfactory results have not been achieved in clinical applications.

The aim of this study was to investigate the combined effect of fat graft and platelet-rich fibrin (PRF) on the formation of epineural scar tissue in the mature rat model. Twenty-four Sprague-Dawley female rats were used in the study. After skin incisions, the right and left sciatic nerves were carefully dissected and removed from the gluteal muscles. 0.5 cm circumferential epineurectomy was performed on both nerves. The right sciatic nerve was wrapped with fat graft and PRF mixture and used as experimental group. The left sciatic nerve was determined as the sham group without any intervention. Twelve randomly selected rats were sacrificed at 4th week for histopathological examination of early epineural scar formation. The other 12 rats were sacrificed at the 8th week for late results and sent for histopathological examination.

As a result; combination of fat graft + PRF decreased postoperative adhesion and scar tissue formation in epineurectomy nerves both early and late.

**Key words:** Epineural Scar Tissue, Fat Graft, PRF, Platelet Rich Fibrin, Nerve Adhesion

## GİRİŞ

Periferik sinir hasarlarının travma, tümör invazyonu, tuzak nöropatiler ve uygulanan cerrahi girişimler gibi birçok farklı sebebi vardır. Periferik sinir aksonlarını kendi kendine onarma, elektriksel uyarının devamlılığını yeniden sağlama ve distal hedef organı yeniden uyarabilme kapasitesine sahip olmasına rağmen periferik sinir hasarına sebep olan çoğu durum periferik sinirin kendi kendini onarma kapasitesinin ötesine geçer. Böyle durumlarda mikrocerrahi tekniklerle onarım gerekli hale gelir (1-6).

Periferik sinir cerrahisinin sonucunu olumsuz etkileyen en önemli faktörlerden biri, cerrahi öncesi tahmin edilemeyen ve cerrahi sonrası kontrol dışı gelen epinöral ve ekstranöral skar dokusu oluşumudur (7-11). Cerrahi sonrası gelişen skar dokusu ve yapışıklıklar, fonksiyonel kayba ve sinirin izlediği yol boyunca geçmeyen ağrılara neden olmaktadır. Örneğin; karpal tünel cerrahisi sonrası skara bağlı bası bulgularının oluşma sıklığı %7-20 arasında bulunmuştur (12).

Sinir sistemi ayrılmaz bir bütün olsa da periferik sinir sistemi ve santral sinir sistemi olmak üzere iki alt başlıkta incelenir. İlk defa MÖ. 3. yy'da Herophilus sinirleri medulla spinalise kadar takip edip motor-duyu ayırımı yapmış olsa da sinir-tendon karışıklığı 16. yy'a kadar sürmüştür. 17. yy'a gelindiğinde Virchow ve Swan gibi otörler kesik sinirlerin kendilerini iyileştirdiğine inanmışlardır. 18. yy ortalarındaki inanış, kesik sinir uçlarının dikilmesinin kötü sonuçlar getirdiği yönündeydi. Çünkü sinir tamirinden hemen sonra beklenen fonksiyon dönüşü gözlenemiyordu. Tüm yanlış görüş ve akımları Cruikshank ve Haighton'un sinirin tekrar fonksiyon kazanabilmesi için anatomik devamlılığının sağlanması gerektiğini gösteren çalışmaları değiştirmiştir. 19. yüzyılda sinirin mikroskopik anatomisinin ortaya konması da, sinir iyileşmesini daha iyi anlamamıza yardım etti. Günümüzde yaygın olarak kullanılan epinöral suture tekniği Hueter tarafından 1873'de bulunmuştur (13). 1960'larda mikroskop kullanımının başlaması ile sinir onarımlarının kalitesi de artmıştır (14).

Her ne kadar cerrahi tekniklerde ve cerrahi sonrası rehabilitasyonda

gelişmeler hızla artsa da, periferik sinir cerrahisi sonrası oluşan epinöral ve ekstranöral skar dokusu oluşumu önemli bir problem olarak karşımıza çıkmaktadır. Epinöral skar dokusunun gelişim etyolojileri arasında; periferik sinir hasarının oluşum nedeni (travma, tümör invazyonu, cerrahi vb.), hastanın kişisel özellikleri (diabetes mellitus, hipotiroidi, obezite, hipertrofik skar öyküsü vb.) ve cerrahi etkenler (operasyonla ilgili doku hasarı ve kanama, iatrojenik sinir kesisi, enfeksiyon vb.) yer almaktadır (15, 16).

Periferik sinir hasarı ve cerrahisi sonrasında oluşan epinöral skar dokuları sinirde basıya neden olur. Bu da mekanik etki ile sinirde iskemik bir sürecin başlamasına ve buna bağlı olarak endonöryum ödemi, sinir dokusu hasarı, bası distalinde perinöryum ve epinöryumda kalınlaşma, akson sayısı ve kalınlığında azalma, myelin kılıf kalınlığında azalma ve en son olarak ileti problemleri ortaya çıkmasına neden olur (15-17).

Periferik sinir onarımı sonrası oluşan skar dokusuna bağlı ortaya çıkan ağrı ve fonksiyonel kaybın önüne geçebilmek için çeşitli cerrahi teknikler (ven grefti, bukkal mukoza grefti ya da fasya dokusu gibi çeşitli doğal materyaller ile sinir etrafının sarılması, serbest vaskülarize omentum ile sinirin kanlandırılmasının artırılması gibi) denenmiştir, fakat tatmin edici sonuçlar elde edilememiştir. Hasarlanmış sinirin etrafına insan amniyotik membran ve hyalüronik asit enjeksiyonu, okside rejenere selüloz-heparin kombinasyonları, 5-fluorourasil, GORE-TEX® ve Contractubex®, siklosporin A gibi biyolojik ürünlerin kullanıldığı son çalışmalar da mevcuttur (18-24).

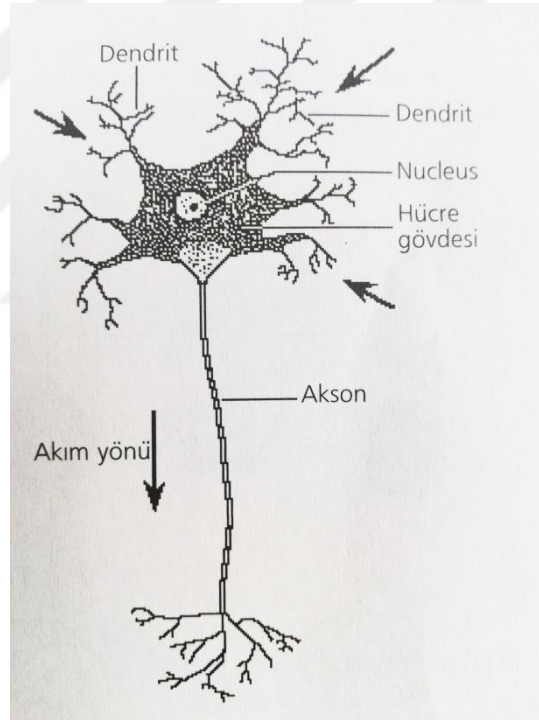
## **I. Periferik Sinir Sistemi**

### **I.A. Embriyoloji**

Sinir sistemi, ektodermal germ yaprağından embriyogenezisin 3. haftasının sonunda gelişir. 25. günde kranial nöropor gelişir, 27. günde ise kaudal nöropor oluşur. 4. haftada; hem motor sinir hücreleri spinal kordun ön boynuzundan köken alıp erişkindeki normal yerlerine ulaşırlar hem de duyu sinirleri innerve ettiği dermatom alanına ulaşırlar (25-27).

## I.B. Histofizyoloji

Uyarılar, periferden merkezi sinir sistemine veya merkezi sinir sisteminden perifere, periferik sinirler aracılığıyla taşınır (27). Periferik sinirin mikroskopik yapısını ilk ortaya koyan Antonie Van Leeuwenhoek'tur. Periferik sinir; nöronlar, satellit hücreleri ve Schwann hücrelerinden oluşur. "Nöron" isimli hücreler, sinir sisteminin primer fonksiyonel birimleridir ve soma veya hücre gövdesi, dendritler ve akson yapılarından oluşmaktadır (Şekil-1). Aksonlar ise longitudinal uzanarak fasikülleri oluşturur. Bir periferik sinir içinde ortalama 3-5 adet fasikül bulunur. "Schwann hücreleri" akson boyunca birbiri ardına dizilerek miyelin kılıfı oluştururlar (19).



Şekil-1: Periferik sinir hücresi (27).

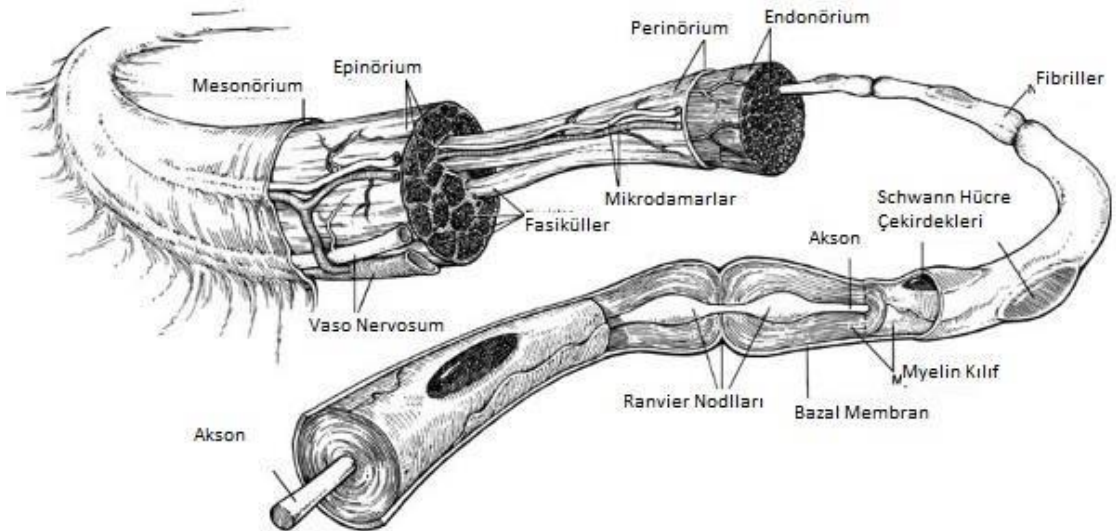
"Ranvier boğumu" Schwann hücreleri arasındaki boğumlardır. Miyelinli liflerde elektriksel iletim bu Ranvier boğumlarının üzerinde atlayarak olur, böylece iletinin hızlanması sağlanır. Myelinsiz liflerde Ranvier boğumu olmadığından ileti hızı daha yavaştır (28-30).

Nöronlar, akson ve dendrit denilen sitoplazmik uzantıları ile diğer



nöronlar ve iletim yaptıkları son organ arasında iletişim kurmaktadır. Gelen sinyaller nöronal dentritlerdeki veya hücre gövdesindeki sinapslar aracılığıyla nörona girerler. Diğer taraftan çıkış sinyalleri tek aksonda yol alarak nöronu terk ederler, fakat bu akson merkezi sinir sisteminin diğer kısımlarına veya vücudun periferik bölümlerine gitmek üzere pek çok dallara ayrılır (31) (Şekil-1).

Bir periferik sinirin transvers kesitine bakıldığında; fasikül içindeki her bir aksonun etrafını saran ve fibroblast, mast hücreleri, kapiller kan damarları ile kollajenöz ara maddelerden oluşan bağ dokusu tabakası *endonöryum* olarak adlandırılır. Endonöryum lenfatik kanal içermez. Her bir fasikülü saran ve ince kollojen lifler içerip longitudinal gerilmeye en dayanıklı olan nöron tabakası *perinöryum* olarak adlandırılır. Perinöryum kan-sinir bariyerinin olduğu tabakadır. Periferik siniri en dıştan saran ve fasiküllere hareketlerinde destek olup travmalara karşı koruyan gevşek areolar tabaka *epinöryum* olarak adlandırılır. İç ve dış olarak iki katmanı vardır. İç katman daha çok perinöral aralıklara septalarla tutunarak stabilizasyonu sağlarken, dış katman yoğun bağ dokusu ile koruyucu kılıfı oluşturmaktadır. Perinöral vasküler pleksusu taşıyan *mezonöryum* en dış katman kabul edilir (32-35) (Şekil-2).



Şekil-2 : Periferik Sinir Kesiti (36)

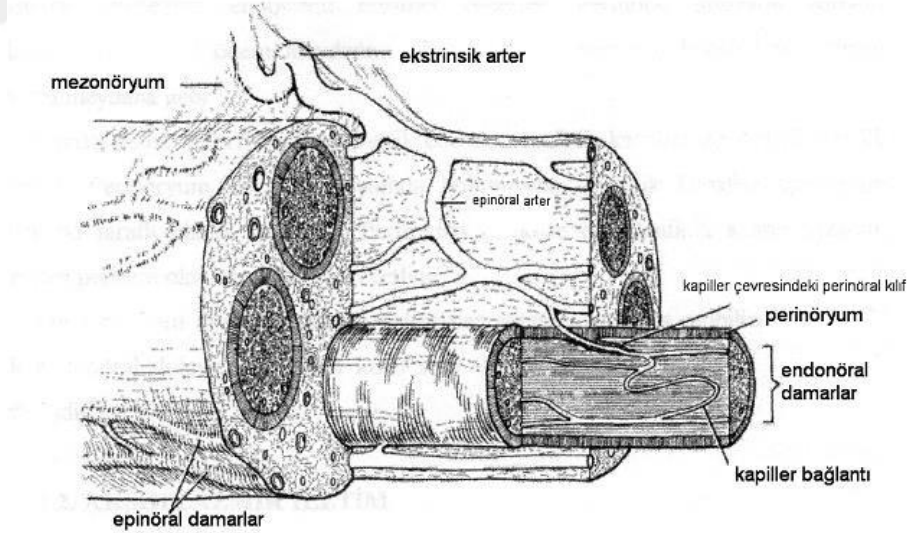
### I.C. Periferik Sinir Kanlanması

Bridenbach ve Terzis tarafından periferik sinirin kanlanma paterni araştırılmıştır. Mezonöryum içinde sinirleri besleyen vasküler pediküller seyrederek ve valv benzeri yapıları sayesinde kan akımı vazo nervorumlara akmaktadır (37).

Periferik sinirler ekstrinsik ve intrinsik kan desteklerine sahiptirler (Şekil-3). Periferik sinir kanlanması 3 paternden birine ait olacak şekilde sınıflandırılır:

- 1) Dominant bir pedikülü olmayan segmental kanlanma,
- 2) Sinirle birlikte longitudinal devam eden tek bir dominant pedikül,
- 3) Sinirin seyri boyunca multiple dominant pediküller (38).

Periferik sinir sisteminde ven yapıları arterlere eşlik ederler. Lenfatik kanallar ise epinöryum boyunca uzanırlar. Endonöryum lenfatik içermez. Bu nedenle endonöral sıvının hacmini devam ettirmesi aksoplazmik akıma bağlıdır (39).



Şekil-3: Periferik sinir vasküler anatomisi (40)

## II. Periferik Sinir Yaralanmalarının Sınıflandırılması

Periferik sinir nöropatilerini anlayabilmemiz için sinir yaralanmalarını iyi bilmemiz gerekir. 1941 yılında Cohen, periferik sinir yaralanmalarının sınıflandırılması üzerine çalışmalar yapmış, sonrasında 1943 yılında Seddon; **nöropraksi**, **aksonotmezis** ve **nörotmezis** olarak üçlü sınıflandırmayı tariflemiştir (41).

*Nöropraksi*, etkilenen segmentte impuls iletim bozukluğu ile sonuçlanan orta derecedeki nöral zedelenmeyi tanımlar ve geri dönüşümlüdür. *Aksonotmezis*, endonöriyal ve diğer destekleyici konnektif doku yapılarının korunması ile aksonun fiziksel olarak hasarlanmasında görülür. Fonksiyonel iyileşme Wallerian dejenerasyon ve nöral rejenerasyonun görülme zamanına bağlıdır. *Nörotmezis* ise bir sinirin hasarlanabileceği en yüksek derecedeki hasarı içerir ve tüm destekleyici konnektif doku yapıları tamamen hasarlanmıştır. Nöron tamamen ayrılmıştır, süreklilik yoktur ve tam olarak fonksiyonel iyileşmesi çok zayıftır (42).

Daha sonra bu sınıflamanın tüm yaralanmaları içermediği görülmüş ve Sunderland tarafından beş kategoriden oluşan daha kapsamlı bir sınıflandırma yapılmıştır (43). Ancak bu iki sınıflamanın bir çok sinir lifinden oluşan periferik sinir yaralanmalarını ve kombine yaralanmaları yeteri kadar kapsamadığını düşünen Mackinnon ve Dellon, Sunderland sınıflamasına 6. derece yaralanmayı eklemişlerdir (44).

Bu sınıflamaya göre;

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

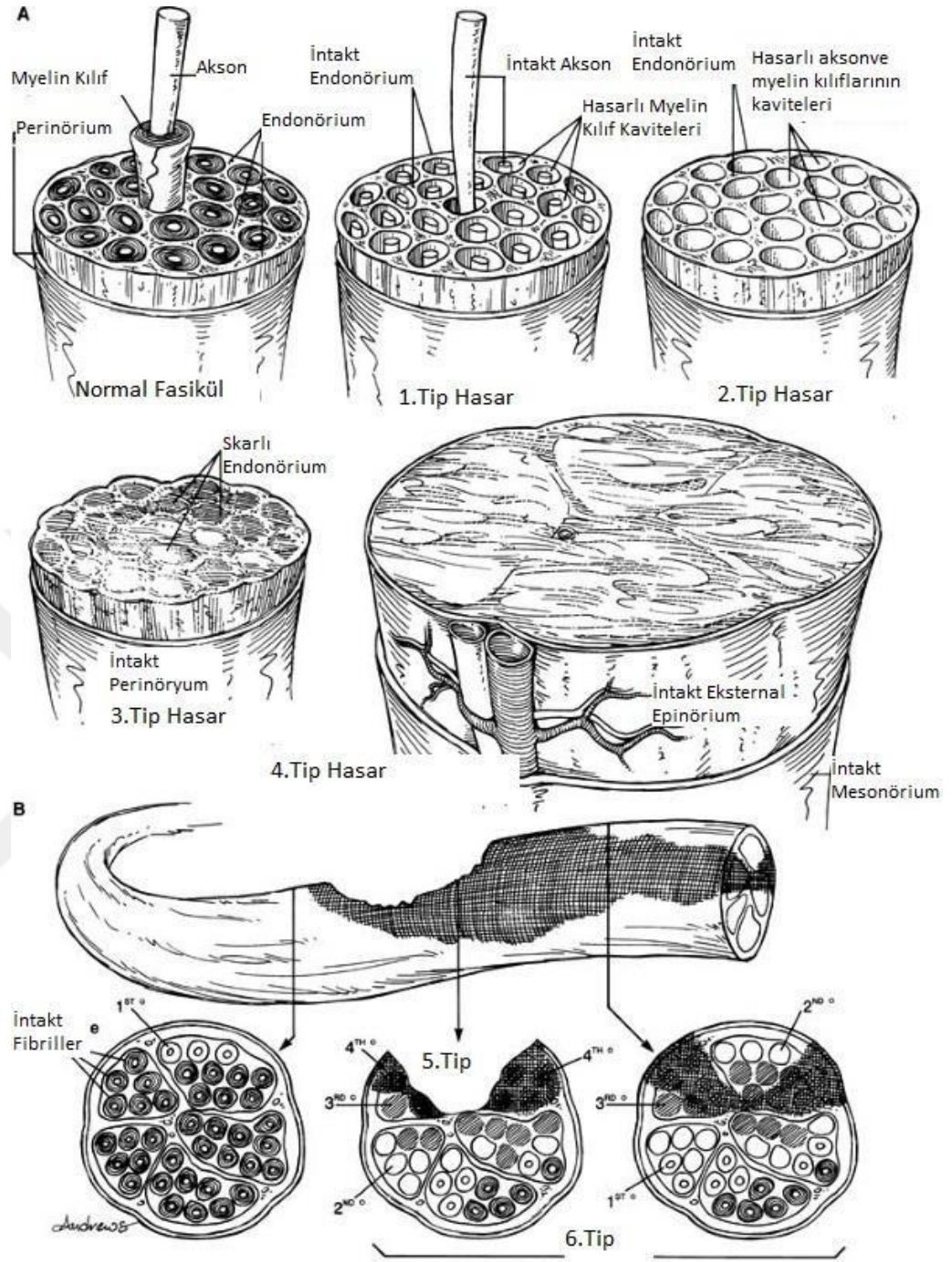
**Sunderland 2. derece yaralanma (aksonotmezis):** Perinöryum ve epinöryumun kısmen veya tamamen korunmasına rağmen aksonal devamlılığın bozulması sonucu kompleks motor, duyu ve otonom fonksiyon kaybının olduğu yaralanma durumudur. Sadece iletim bloğu değil aynı zamanda distal aksonal dejenerasyon görülür.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

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

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

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

**6. derece yaralanma:** Sunderland sınıflandırılmasında yer almayan yukarıda tarif edilen yaralanmaların kombinasyonlarıdır (41-45).



**Şekil-4:** Sunderland sistemine göre periferik sinir hasarlanması (36)

### **III.Tedavi**

Periferik sinir hasarları, motor ve duyu iyileşmeyi sağlamak ve ağrıyı en aza indirmek için düzgün bir biçimde ele alınmalıdır (36). Tedavide amaç hastanın şikayetlerini en kısa sürede gidermek ve şikayetlere sebep olan etkenin ortadan kaldırılması olmalıdır. Konservatif ve cerrahi olmak üzere periferik sinir nöropatilerinin tedavisi ikiye ayrılır.

#### **III.A. Konservatif Tedavi**

Sinirin tuzaklanmasına sebep olan tekrarlayıcı hareketlerin yapılmaması, ekstremitelerin normal anatomik pozisyonda kullanılması ve ödemli durumlarda ödem azaltıcı tedavilerin düzenlenmesi konservatif tedavide yer alan yaklaşımlardır. Sinovyal hipertrofi durumlarında lokal anti-inflamatuvar ilaç tedavisi, steroid kullanılması, B6 vitamin takviyesi ve gerekirse atel kullanılması önerilir (46). Sinirde ileri derecede sıkışma varsa ve sinir bütünlüğü bozulmuşsa cerrahi tedavi esastır.

#### **III.B. Cerrahi Tedavi**

Periferik sinir onarımında sonucu etkileyen bazı önemli faktörler vardır. Bunlar; hasarlı sinirin fonksiyonel önemi, hasarlanmış duysal ve motor liflerin oranı, fasiküllerin sayısı ve çapı, yaralanmanın tipi, hasarlanmış epinöral doku miktarı ve sinirin yaralanma derecesidir (19).

Periferik sinirin tam kat kesilerinin onarımında uç-uca onarım şekli en ideal cerrahi yöntemdir (11). Bunu ilk kez 1873'te Hueter epinöral dikiş tekniği ile tanımlamıştır (13). Hasarlı periferik sinirde defekt mevcut ise onarımda bir çok teknik tanımlanmıştır. Otojen ya da vaskülarize sinir grefti ile onarım, otojen ven grefti ile onarım, sentetik tüplerin kullanımı ve uç-yan anastomozlar bunlardan bazılarıdır (11, 46). En sık kullanılan yöntem sinir grefti ile onarımdır (47).

İlk 24 saatte yapılan sinir onarımına primer onarım denilir. 1 hafta içinde yapılırsa geç primer onarım, 1 haftadan daha geç yapılırsa sekonder onarım diye adlandırılır (48).

Periferik sinirin vücuttaki seyri sırasında herhangi bir yerde sıkışmasına bağlı patolojilerde (karpal ve kübital tünel sendromu gibi) öncelikle konservatif tedavi uygulanmalıdır. Şikayetlerinde klinik ve/veya elektrofizyolojik gerileme olmayan hastalarda cerrahi tedavi uygulanır. Tuzaklanan sinirin serbestleştirilmesinde cerrahi tedavinin amacı; yeni yol veya yatak oluşturulması, sıkışmaya neden olan dokuların eksizyonu ve sinir bütünlüğünün yeniden oluşturulmasıdır. Bazı olgularda; sinirin sıkıştığı noktadaki epinöryumunda dejeneratif değişikliklerin başlamış olduğu görülebilir. Böyle durumlarda epinörotomi veya epinörektomi gerekebilir (15).

Hangi yöntem kullanılırsa kullanılsın onarım alanında skar dokusu gelişmektedir ve cerrahi sonrası gelişen intranöral ve ektranöral fibrozis ve yapışıklıkların önlenmesi, önemli bir problem olarak karşımıza çıkmaktadır. Epinöral skar oluşumu dikiş hattında aksonal büyümeyi engelleyen mekanik bir bariyer etkisi oluşturur. Ektranöral skar oluşumu ise sinirlerin komşu dokulara yapışmasına neden olarak sinirin hareket kabiliyetini azaltır. Bu da sinirin vasküler pedikülünde vazospazma ve gerginliğe bağlı yaralanmalara neden olmaktadır. Böylece sinirde iskemik değişiklikler ve geri dönüşümsüz hasarlanmalar oluşmaktadır. Skar dokusu oluşumu normal yara iyileşmesi sürecinin bir parçasıdır ve sinir onarımının başarısı skar oluşumunun kontrol altında tutulmasına bağlıdır (49, 50).

Cerrahi sonrası gelişen fibrozis ve yapışıklıkların önlenmesini amaçlayan bir çok teknik kullanılmıştır. Hasarlanan sinirin etrafının ven grefti, fasya, bukkal mukoza grefti veya sentetik materyallerle sarılması epinöral skar dokusunu azaltmak ve sinir rejenerasyonunu hızlandırmak için kullanılan yöntemlerden bazılarıdır. Ayrıca hasarlı sinir bölgesine lokal olarak anti-transforming growth faktor-beta antikoru, aprotinin, hyalüronik asit, insan amniyon sıvısı, 5-fluorourasil ve yağ grefti gibi maddelerin uygulandığı ve olumlu sonuçlar alındığı bazı çalışmalar da mevcuttur (18-24, 38).

#### IV. Yağ Grefti

Günümüzde, cerrahi girişimler sırasında yağ greftinin kullanılmasının sıklığı ve önemi giderek artmaktadır. Avantajları; verici alanda fonksiyonel morbiditeye yol açmaması, vücudumuzun yağdan zengin olması, kolay uygulanabilmesi ve en önemlisi otolog bir kaynak olmasıdır. Dezavantajları ise; uygulandığı bölgelerde farklı emilim oranları olması ve tutarlı sonuçlar alınamamasıdır.

Yağ grefti ile ilgili ilk yayın Neuber tarafından 1893 yılında yapılmıştır. İlk yıllarda yağ grefti dokuya açık insizyonla yerleştirildiği için istenilen sonuçlar elde edilememiştir. Peer 1950'lerin sonuna doğru açık insizyonla yapılan nakillerin yerine küçük parçalar halinde yağın transferinde daha fazla sağ kalımın gerçekleştiğini gözlemiştir (36).

Liposakşının plastik cerrahiye girişiyle birlikte yağ greftleri çok daha kolay ulaşılabilir hale gelmiştir; fakat, ilk sonuçlar hiç de tatmin edici olmamıştır (51). Yağ grefti elde edilmesinde daha az travmatik yöntemlerin geliştirilmesi ve kullanılmaya başlanması sonucu %50'ye varan uzun dönem sağ kalım oranlarıyla tatmin edici sonuçlar alınmaya başlanmıştır (52, 53). Uygulanan yağ greftinin yaşayabilmesi için ise yağın alınmasında kullanılan teknik, alıcı doku, alındıktan sonra işleme süreci ve alıcı alana transferinde kullanılan yöntem son derece önemlidir (36).

Yağ greftinin dokudan alınmasında uygulanan temel iki yöntem vardır; birincisi dokudan yağın direk insizyonla alınması, ikincisi ise günümüzde daha sık kullanılan vakumlu yağ alma tekniğidir. Yağ elde edildikten sonra greft dokuya ya doğrudan ya da santrifüjden geçirildikten sonra verilir. Coleman'ın kendi tekniğinde alınan yağ greftleri santrifüje edilerek, sıvı haldeki yağ, kan ve diğer sıvı bileşenlerinden ayrılır. Böylece hem greft sağ kalım oranının arttığı hem de öngörülebilir sonuçların elde edilebildiği belirtilmiştir (36, 52, 54).

Yağ greftinin uygulanacağı cerrahi alanda, hangi plana yağın verileceği de önemlidir. Yağ greftinin difüzyonla besleneceği göz önüne alınırsa verileceği alanın iyi kanlanıyor olması gerekmektedir. Ayrıca kanülle



verilecekse bir alana gereğinden fazla yağ greftinin verilmesi yine difüzyonu olumsuz yönde etkileyebilir (38).

Yağ dokusu içinde bulunan yağ dokusu kaynaklı kök hücreler, yağ greftlerine olan ilgiyi artıran diğer bir konudur. Yağ dokusu kaynaklı kök hücreler morfolojik ve fenotipik olarak diğer kök hücrelerden farklı değildirlir. Hatta yağ doku kaynaklı kök hücrelerin kolay elde edilebilmeleri, kemik iliğindeki mezenkimal kök hücrelere kıyasla daha yüksek oranda bulunmaları ve belirgin olarak daha hızlı çoğalabilmeleri gibi kendilerine özgü avantajları da vardır (55, 56). Dokunun stroma-vasküler kısmında bulunurlar. Yağ dokusunda bulunan kök hücrelerin insülin benzeri büyüme faktörü, hepatosit büyüme faktörü, dönüştürücü B1 büyüme faktörü, vasküler endotelial büyüme faktörü salgıladığı bilinmesine rağmen moleküler mekanizması tam olarak açıklığa kavuşturulamamıştır (57). Yağ dokusu kaynaklı kök hücreleri mezoderm kaynaklı olsa da adipojen, osteojen, kondrojen, myojen, kardiyomyojen ve nörojenik hücrelere dönüşüm potansiyeli olduğu gösterilmiştir (58, 59). Güncel çalışmalar ayrıca yağ dokusu kaynaklı kök hücrelerin nöral hücreler, hepatosit, pankreas hücreleri, endotelial hücreler ve epitelial hücrelere dönüşebildiğini göstermiştir (59, 60).

#### **V. Trombositten Zengin Plazma ve Fibrin (Platelet Rich Plasma-PRP ve Platelet Rich Fibrin Matrix-PRF)**

Trombositten zengin plazma, kişinin kendi kanının santrifüjüyle hazırlanır ve normal kan konsantrasyonunun 4 ila 7 katı kadar yoğun trombosit içerir (61-63). 1970'lerden bu yana yara iyileşmesinde kullanılan PRP'nin büyüme faktörleri ve sekretuar proteinleri yüksek oranda içerdiği bilinmektedir. Bu faktörler doku rejenerasyonunun hücre toplanması, proliferasyonu ve farklılaşması aşamalarını destekler (64). Trombosit içinde bulunan alfa granülleri; plateletten derive edilmiş büyüme faktörü-PDGF (PDGFaa, PDGFbb, PDGFab), transforming büyüme faktörü beta (TGFβ1 ve β2), epitelial büyüme faktörü (EGF) ve vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF) olmak üzere 7 temel büyüme faktörü içerir. Bu büyüme

faktörlerinin hücre çoğalmasını, farklılaşmasını, anjiogenezi ve kemotaksisi modüle ettikleri gösterilmiştir. Yine bu hücrelerin kapsamında bulunan yoğun granüller serotonin, histamin, dopamin, kalsiyum ve adenozin gibi biyoaktif faktörler de içerir. Bu biyoaktif faktörler membran geçirgenliğini artırır ve inflamasyonu modüle eder (64, 65).

Trombositlerin bahsedilen özelliklerinden yaralanmak için geliştirilen zenginleştirme metodlarından en fazla tercih edilenleri, klasik PRP ve PRF'dir. Klasik PRP üretiminde, kanın pıhtılaşmasını engellemek için kullanılan ajanlar yara iyileşmesini olumsuz etkiler. Bu nedenle bilim insanları bundan kaçınmanın yollarını aramışlardır. Takip eden yıllarda yapılan çalışmalar, koagülasyon sırasında oluşan gevşek fibrin matriksin büyüme faktörlerini yakaladığını ve yedi gün boyunca salınımlarını sağladığını göstermiştir. Ayrıca koagülasyon zincirinde görülen trombosit aktivasyonu, büyüme faktörleri ve diğer sekretuar maddelerin daha uzun süre ve kararlı olarak salınmasını sağlar (65). PRP ve PRF'nin salgıladıkları faktörler ile yağ doku kaynaklı kök hücreleri aktive etmeleri in vitro çalışmalarda gösterilmiştir (66).

PRF, taze tam kanın santrifüj edilmesiyle elde edilen fibrin ağdır ve ilk defa Choukroun tarafından tanımlanan ikinci kuşak bir trombosit konsantrasyonudur (67). PRF canlıda en az morbidite ve immünolojik yanıt oluşturan ve aynı zamanda düşük maliyetle kök hücrenin nakledilebildiği biyomateryaldir (68, 69). PRF içerisinde bulunan insülin benzeri büyüme faktörü-1 (IGF-1) reseptörleri, periferik sinir aksonlarında, sinir sonlanmalarında, motor sinirlerin schwann hücre gövdelerinde bulunur. IGF-1 sinirin uzamasını tetiklemekte ayrıca motor, duysal ve sempatik sinirlerde apoptozisi önlemektedir (70, 71). Yine PRF içinde bulunan dönüştürücü büyüme faktörü 2-3 (TGF-2-3) Schwann hücre çoğalmasında ve farklılaşmasında kilit rol oynamaktadır (72). Sinir içi damarsal yapılar her ne kadar iyileşme esnasında istenmese de fibrin matriks içerisindeki VEGF damarlanmayı tetiklemektedir (67, 73).

PRF yukarıda bahsedilen avantajları nedeniyle daha etkili bulunmuştur. Yağ greftlemesi ya da yumuşak doku büyütmelerinde, uzun

sürelî faktör salımı sağladığı için PRF daha çok tercih edilir olmuştur. Son dönemlerde PRP ve PRF, transplante edilen kök hücrelerin özelliklerini geliştirme ve hücreleri çoğaltmada yeni bir matriks olarak uygulanmaktadır (64).

PRF, ilk zamanlarda klasik PRP'ye trombin, kalsiyum gibi prokoagülan maddeler eklenmesiyle elde edilmiştir. Güncel çalışmalarda ise kanın alınmasından hemen sonra santrifüj edilmesiyle trombositlerin ayrılması ve kanın yabancı yüzey ile karşılaştığında kendiliğinden başlayan pıhtılaşma süreci birleştirilmiştir. Bu sayede hiçbir madde eklenmeden PRF üretilebilir (65).

Yağ doku kaynaklı kök hücrelerin ortamda trombosit kaynaklı büyüme faktörleri olması durumunda daha aktif oldukları laboratuvar ortamında yapılan çalışmalarda gösterilmiştir. Bizim çalışmamızın amacı, trombositlerin yağ doku kaynaklı kök hücrelerini uyarıcı ve doku onarımını artırıcı etkisini kullanarak, sinirlerde cerrahi sonrası oluşan yapışıklığı ve skar oluşumunu azaltmaktır.

## GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmaya Uludağ Üniversitesi Etik Kurulu'nun 30.04.2019 tarihli ve 2019 - 05/03 no'lu kararı ile başlandı. Çalışmada 24 adet, 250-300 gr ağırlığında, 3 aylık dişi Sprague-Dawley tipi sıçanlar kullanıldı. Denekler; 12 saat aydınlık, 12 saat karanlık, % 65 (+/-5) nem'de, 21 (+/-3C) derece ısıda, standart sıçan yemi ile beslenerek takip edildi. Deneklerin bir haftalık gözlemi takiben sağlıklı olduklarına kanaat getirildi. Cilt insizyonlarından sonra sağ ve sol siyatik sinir, dikkatli bir şekilde diseke edilip gluteal kaslardan uzaklaştırıldı. Her iki sinire de 0.5 cm çevresel epinörektomi uygulandı. Sıçanın sağ siyatik siniri yağ grefti ve PRF karışımı ile sarılıp deney grubu olarak kullanıldı. Sol siyatik sinire ise herhangi bir girişim yapılmayıp sham grubu olarak belirlendi. Bu sıçanlardan rastgele seçilen 12 tanesi erken dönem epinöral skar dokusu oluşumunun incelenmesi açısından 4. haftada sakrifiye edilip makroskopik ve histopatolojik inceleme yapıldı. Diğer 12 tanesi ise geç dönem sonuçlar için 8. haftada sakrifiye edilip makroskopik ve histopatolojik inceleme yapıldı.

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

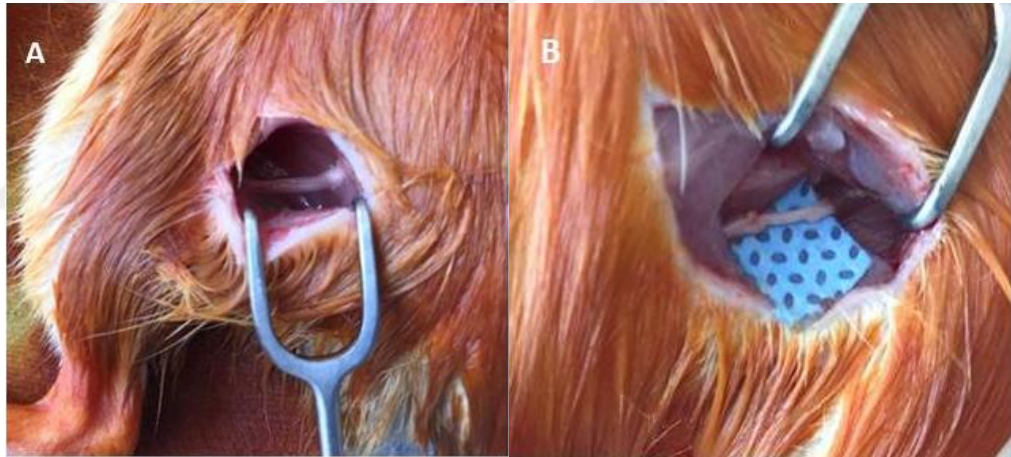
### I. Cerrahi İşlem

Genel anesteziyi takiben denekler supin pozisyonda yatırıldı. İlk olarak sıçan kuyruk arterinden yaklaşık 1 cc kan alınarak PRF hazırlanması için uygun devirde santrifüj edilmek üzere cihaza yerleştirildi. Daha sonra sıçan pron pozisyonuna döndürüldü. Her iki gluteal bölgenin % 10 'luk povidon-iyot ile sterilizasyonu sağlandı (Şekil-5). Longitudinal cilt insizyonunu takiben gluteus maksimus ve biceps femoris kasları arasından girilerek künt disseksiyon ile her iki taraf siyatik sinire farklı kesilerden ulaşıldı. Sağ ve sol siyatik sinirde, siyatik çentik ve bifurkasyon arasındaki segmentin disseksiyonunu takiben ortalama 0.5 cm'lik segmentte çevresel epinörektomi yapıldı (Şekil-6). Sol siyatik sinire başka bir girişim uygulanmadan kas ve

fasya 5/0 yuvarlak poliglaktik asit (Vicryl) ile, cilt ise 5/0 yuvarlak propilen (Prolene) ile kapatıldı.



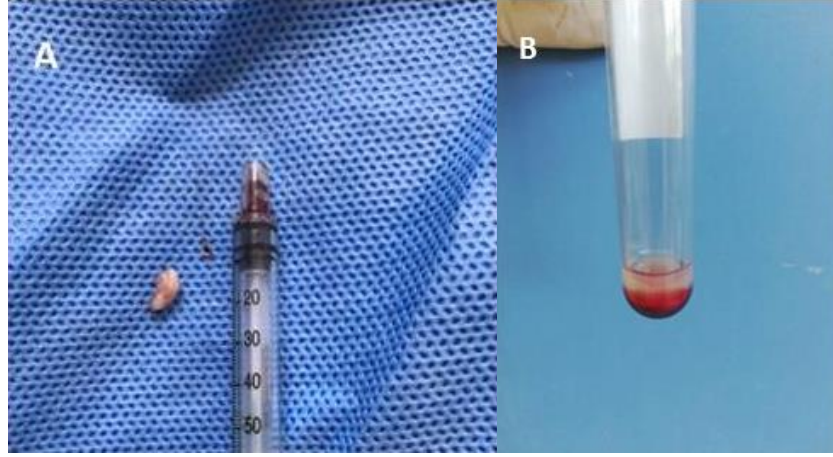
**Şekil-5:** Her iki gluteal bölgenin operasyon için hazırlanması.



**Şekil-6:** A. Sıçan siyatik siniri. B. Siyatik sinirin 0.5 cm'lik epinörektomi yapıldıktan sonraki görüntüsü.

Sağ siyatik sinir için insizyon popliteal bölgeye uzatılıp bu bölgede bulunan yağ dokusundan yaklaşık 10x10x0.5 mm<sup>3</sup>'lük yağ greftleri hazırlandı (Şekil-7). Bu sırada santrifüjü bitip hazır olan PRF ile popliteal bölgeden elde edilen yağ grefti karıştırılıp epinörektomi alanına çevresel sarıldı (Şekil-8). Sonrasında başka bir girişim uygulanmadan kas ve fasya 5/0 yuvarlak poliglaktik asit (Vicryl) ile, cilt ise 5/0 yuvarlak propilen (Prolene) ile kapatıldı.

Tüm cerrahi işlemler aynı cerrah tarafından x4.5 büyütme lup ile mikrocerrahi aletleri kullanılarak yapıldı.



**Şekil-7:** A. Sağ poplitea posteriorundan hazırlanan yağ grefti. B. Hazırlanan PRF.



**Şekil-8:** Aynı denek üzerinde sol siyatik sinire sadece epinörektomi uygulanması, sağ siyatik sinire epinörektomi sonrası yağ grefti ve PRF karışımının uygulanması.

## II. Deney Sonuçlarının Değerlendirilmesi

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

### II.A. Makroskopik Değerlendirme

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

**Tablo-1:** Peterson'nun sayısal evrelendirme tablosu (74).

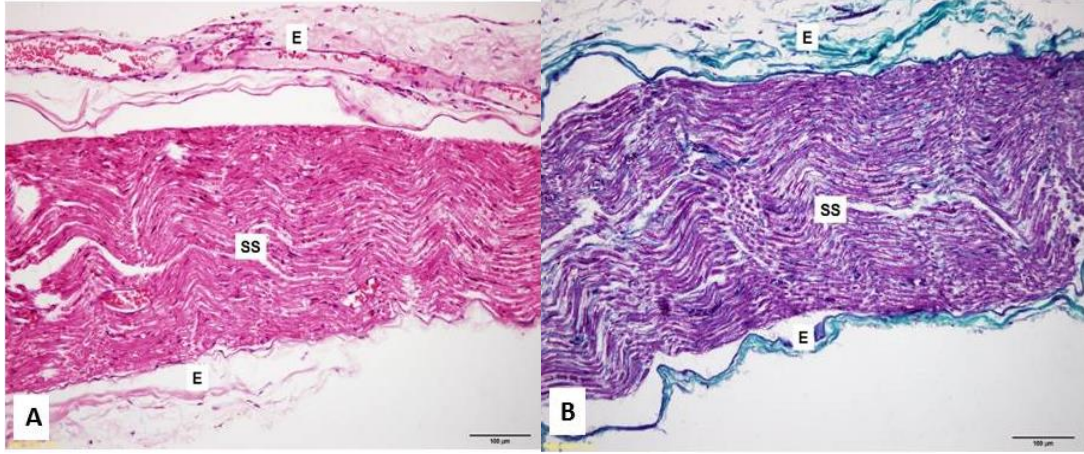
Doku	Evre	
Cilt ve kas fasyası kapanması	1	cilt ve kas fasyası tam kapanmış
	2	cilt ve kas fasyası kısmi olarak açık
	3	cilt ve kas fasyası tamamen açık
Sinir yapışıklılığı ve ayrılabilirliği	1	diseksiyona gerek yok veya hafif künt diseksiyon gerekli
	2	daha ciddi künt diseksiyon gerekli
	3	keskin diseksiyon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

## **II.B. Histopatolojik Değerlendirme**

Rastgele seçilen 12 adet sıçan 4.haftada, diğer 12 adet sıçan ise 8.haftada sakrifiye edildi. Eski kesi yerlerinden insizyon yapılarak her iki siyatik sinire ulaşıldı. Her iki siyatik çentikten popliteal fossaya kadar olan sinir segmenti etraf dokudan fazla disseke edilmeden blok halinde çıkarıldı. Deneklerden çıkarılan sağ (deney grubu) ve sol (sham grubu) siyatik sinir dokuları %10'luk formalin ile fikse edildikten sonra rutin doku takibine alınarak parafin blok haline getirildi. Parafin bloklardan 5 µm kalınlığında alınan kesitler, genel morfolojik değerlendirme için Hematoksilen-Eozin (H&E) ile ve fibrozis değerlendirmesi için Masson Trikrom ile boyandı. Hiçbir işlem yapılmayan bir denekten alınan dokular ise, sağlam siyatik sinir yapısını görmek ve diğer gruplar ile karşılaştırma yapmak amacıyla kullanıldı (Şekil-9).

Epinöral skar dokusu, sinirde rejenerasyon, inflamasyon, neovaskülarizasyon ve vakuolizasyon iki araştırmacı tarafından bağımsız olarak X4, X10, X20 ve X40 büyütme ışık mikroskobu ile değerlendirildi. Bir çok çalışmada olduğu gibi fibrosis, inflamasyon, neovaskülarizasyon ve vakuolizasyon 3 üzerinden derecelendirildi (75). Sinir ve sinir etrafındaki rejeneratif değişiklikler ise 5 üzerinden derecelendirildi (76) (Tablo-2).





**Şekil-9:** Sağlam siyatik sinirin boyuna kesitte histolojik görüntüsü (**E:** Epinöryum, **SS:** Siyatik sinir) **A:** H&E. **B:** Masson Trikrom

**Tablo-2:** Sinirde histopatolojik değerlendirme parametreleri (75, 76).

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



## II.C. İstatiksel Değerlendirme

Ölçüm değerleri ortalama ( $\bar{X}$ ) ve standart sampa (s.s.) şeklinde hesaplanmıştır. Her grup için makroskopik bulgular ve histopatolojik değerlerindeki değişimlerin 4. ve 8. haftalara göre farklılığının araştırılması amacıyla Mann – Whitney U testi ile analiz yapılmıştır. Makroskopik bulguların ve histopatolojik değerlerin erken ve geç dönem sonuçlarının ayrı ayrı değerlendirilmesi için Wicoxon İşaretli Sıralar Testi kullanılmıştır. Çalışmada 0,05'den küçük p değerleri istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir. Analizler SPSS 22.0 paket programı ile yapılmıştır.



## BULGULAR

### I. Makroskopik Bulgular

Siyatik sinirler cilt sütürlerinin alınmasını takiben 4. ve 8. haftalarda eski insizyon hatlarından girilerek aıġa çıkarıldı. Denekler yara yeri enfeksiyonu ve dikiş reaksiyonu açısından deġerlendirildi. Hiçbir sıçanın insizyon yerinde enfeksiyon veya dikişlerde açılma görülmedi. Daha sonra cilt ve kas fasyasının btnlġ, perinöral skar dokusun varlıġı ve görünümü, siyatik sinirin etraf dokudan ayrılabilirliġi makroskopik olarak Peterson evrelendirmesine (Tablo-1)'e göre deġerlendirilip not edildi (74). Erken ve geç dönem makroskopik bulgular Tablo-3, Tablo-4 ve Tablo-5'de özetlendi.

#### I.A. Cilt Kapanması

*Erken dönem:* 12 sıçanın sadece epinörektomi uygulanan sol guteal alanın cilt kapatımı için ortalama Peterson evrelendirme deġeri 1 (1-1), epinörektomi + yaġ grefti-PRF uygulanan saġ gluteal alan için ise 1 (1-1) olarak bulundu. Gruplar arasında istatistiksel açıdan fark bulunamadı ( $p=0.99$ ).

*Geç dönem:* 12 sıçanın sadece epinörektomi uygulanan sol guteal alanın cilt kapatımı için ortalama Peterson evrelendirme deġeri 1 (1-1), epinörektomi + yaġ grefti-PRF uygulanan saġ gluteal alan için ise 1 (1-1) olarak bulundu. Gruplar arasında istatistiksel açıdan fark bulunamadı ( $p=0.99$ ).

#### I.B. Kas Fasyası Kapanması

*Erken dönem:* 12 sıçanın sadece epinörektomi uygulanan sol guteal alanın kas fasyası kapatımı için ortalama Peterson evrelendirme deġeri 1 (1-1), epinörektomi + yaġ grefti-PRF uygulanan saġ gluteal alan için ise 1 (1-1) olarak bulundu. Gruplar arasında istatistiksel açıdan fark bulunamadı ( $p=0.99$ ).

*Geç dönem:* 12 sıçanın sadece epinörektomi uygulanan sol guteal alanın kas fasyası kapatımı için ortalama Peterson evrelendirme deġeri 1

(1- 1), epinörektomi + yağ grefti-PRF uygulanan sağ gluteal alan için ise 1 (1-1) olarak bulundu. Gruplar arasında istatistiksel açıdan fark bulunamadı (p=0.99).

### **I.C. Sinir Yapışıklığı ve Ayrılabilirliği**

*Erken dönem:* 12 sıçanın sadece epinörektomi uygulanan sol siyatik sinirin yapışıklığı için ortalama Peterson evrelendirme değeri 1.92 (1-2), epinörektomi + yağ grefti-PRF uygulanan sağ siyatik sinir için ise 1.17 (1-2) olarak bulundu. Erken dönemde deney grubunda siyatik sinirde yapışıklığın daha az olduğu görüldü. Gruplar arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark olduğu görüldü (p=0.01)

*Geç dönem:* 12 sıçanın sadece epinörektomi uygulanan sol siyatik sinirinin yapışıklığı için ortalama Peterson evrelendirme değeri 1.25 (1-2), epinörektomi + yağ grefti-PRF uygulanan sağ siyatik sinir için ise 1.83 (1-3) olarak bulundu. Geç dönemde deney grubunda siyatik sinirde yapışıklığın daha fazla olduğu görüldü. Gruplar arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark olduğu görüldü (p=0.04)

**Tablo-3:** Erken dönem makroskopik bulguların istatistiksel analizi.

<b>Ölçüm</b>	<b>X</b>	<b>s.s.</b>	<b>P**</b>
<b>Sol Cilt Ve Kas Fasyası Kapanması</b>	1,00	0,01	0,99
<b>Sağ Cilt Ve Kas Fasyası Kapanması</b>	1,00	0,01	
<b>Sol Sinir Yapışıklığı Ve Ayrılabilirliği</b>	1,92	0,29	<b>0,01*</b>
<b>Sağ Sinir Yapışıklığı Ve Ayrılabilirliği</b>	1,17	0,39	

\*\*Wilcoxon İşaret Sıralı Testi \*Anlamlı düzeyde farklılığı gösterir.

**Tablo-4:** Geç dönem makroskopik bulguların istatistiksel analizi.

Ölçüm	X	s.s.	P**
<b>Sol Cilt Ve Kas Fasyası Kapanması</b>	1,00	0,01	0,99
<b>Sağ Cilt Ve Kas Fasyası Kapanması</b>	1,00	0,01	
<b>Sol Sinir Yapışıklığı Ve Ayrılabilirliği</b>	1,25	0,45	<b>0,04*</b>
<b>Sağ Sinir Yapışıklığı Ve Ayrılabilirliği</b>	1,83	0,58	

\*\*Wilcoxon İşaret Sıralı Testi \* Anlamlı düzeyde farklılığı gösterir.

**Tablo-5:** Erken ve geç dönem makroskopik bulguların karşılaştırılması.

Ölçüm	Hafta	n	X	s.s.	P**
<b>Sol Cilt Ve Kas Fasyası Kapanması</b>	4.Hafta	12	1,00	0,01	0,99
	8.Hafta	12	1,00	0,01	
<b>Sol Sinir Yapışıklığı Ve Ayrılabilirliği</b>	4.Hafta	12	1,92	0,29	<b>0,01*</b>
	8.Hafta	12	1,25	0,45	
<b>Sağ Cilt Ve Kas Fasyası Kapanması</b>	4.Hafta	12	1,00	0,01	0,99
	8.Hafta	12	1,00	0,01	
<b>Sağ Sinir Yapışıklığı Ve Ayrılabilirliği</b>	4.Hafta	12	1,17	0,39	<b>0,01*</b>
	8.Hafta	12	1,83	0,58	

\*\*Mann Whitney U testi \* Anlamlı düzeyde farklılığı gösterir.

Erken ve geç dönem makroskopik bulgular karşılaştırıldığında cilt ve kas fasyası kapanması açısından deney (sağ) ve sham (sol) grubu benzer özellikler göstermiş, istatistiksel açıdan fark bulunamamıştır ( $p=0,99$ ) Sinir yapışıklığı ve ayrılabilirliği karşılaştırıldığında ise sol siyatik sinir grubunda erken dönemde daha fazla sinir yapışıklığı olduğu görülmüş ve istatistiksel açıdan anlamlı fark bulunmuştur ( $p=0,01$ ) Sağ siyatik sinir grubunda ise geç dönemde daha fazla sinir yapışıklığı olduğu görülmüş ve istatistiksel açıdan anlamlı fark bulunmuştur ( $p=0,01$ ).

## II. Histopatolojik Bulgular

Histolojik inceleme iki araştırmacı tarafından bağımsız olarak X4, X10, X20 ve X40 büyütme ışık mikroskobu ile yapıldı. Bütün spesimenler tek tek fibrozis yoğunluğu, sinirde rejeneratif değişiklikler, inflamasyon, neovaskülarizasyon ve vakuolizasyon açısından değerlendirildi. Histopatolojik sonuçlar Tablo-6, Tablo-7, Tablo-8 ve Tablo-9'da özetlenmiştir. Histolojik kesitler Şekil-10, Şekil-11, Şekil-12 ve Şekil-13'de gösterilmiştir.

### II.A. Fibrozis

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

*Erken dönem:* 12 sıçanın sadece epinörektomi uygulanan sol siyatik sinirinin etrafında ortalama skar dokusu 2.42 (1-3), epinörektomi + yağ grefti-PRF uygulanan sağ siyatik sinir alanındaki ortalama skar dokusu ise 1,50 (0-3) olarak bulundu. Erken dönemde, yağ grefti-PRF ile sarılan siyatik sinirlerde daha az skar dokusu oluştuğu görüldü ve gruplar arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark bulundu ( $p=0.01$ ).

*Geç dönem:* 12 sıçanın sadece epinörektomi uygulanan sol siyatik sinirinin etrafında ortalama skar dokusu 2.08 (1-3), epinörektomi + yağ grefti-PRF uygulanan sağ siyatik sinir alanındaki ortalama skar dokusu ise 0.75 (0-2) olarak bulundu. Geç dönemde, yağ grefti-PRF ile sarılan siyatik sinirlerde daha az skar dokusu oluştuğu görüldü ve gruplar arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark bulundu ( $p=0.01$ ).

### II.B. İnflamasyon

*Erken dönem:* 12 sıçanın sadece epinörektomi uygulanan sol siyatik sinirinin etrafında oluşan ortalama inflamasyon değeri 2.58 (1-3), epinörektomi + yağ grefti-PRF uygulanan sağ siyatik sinir alanındaki ortalama inflamasyon değeri ise 1.83 (1-3) olarak bulundu. Erken dönemde, yağ grefti-PRF ile sarılan siyatik sinirlerde daha az inflamasyon oluştuğu görüldü ve gruplar arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark bulundu ( $p=0.03$ ).

*Geç dönem:* 12 sıçanın sadece epinörektomi uygulanan sol siyatik sinirinin etrafında oluşan ortalama inflamasyon değeri 1.75 (0-3), epinörektomi + yağ grefti-PRF uygulanan sağ siyatik sinir alanındaki ortalama inflamasyon değeri ise 1.08 (0-2) olarak bulundu. Geç dönemde, yağ grefti-PRF ile sarılan siyatik sinirlerde daha az inflamasyon oluştuğu görüldü ve gruplar arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark bulundu ( $p=0.03$ ).

### **II.C. Sinirde Rejenerasyon**

*Erken dönem:* 12 sıçanın sadece epinörektomi uygulanan sol siyatik sinirinin etrafında oluşan ortalama rejenerasyon değeri 2.33 (2-3), epinörektomi + yağ grefti-PRF uygulanan sağ siyatik sinir alanındaki ortalama rejenerasyon değeri ise 3.00 (2-4) olarak bulundu. Erken dönemde, yağ grefti-PRF ile sarılan siyatik sinirlerde daha fazla rejenerasyonun oluştuğu görüldü ve gruplar arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark bulundu ( $p=0.01$ ).

*Geç dönem:* 12 sıçanın sadece epinörektomi uygulanan sol siyatik sinirinin etrafında oluşan ortalama rejenerasyon değeri 3.08 (2-4), epinörektomi + yağ grefti-PRF uygulanan sağ siyatik sinir alanındaki ortalama rejenerasyon değeri ise 4.08 (3-5) olarak bulundu. Geç dönemde, yağ grefti-PRF ile sarılan siyatik sinirlerde daha fazla rejenerasyonun oluştuğu görüldü ve gruplar arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark bulundu ( $p=0.01$ ).

### **II.D. Vakuolizasyon**

*Erken dönem:* 12 sıçanın sadece epinörektomi uygulanan sol siyatik sinirinin etrafında oluşan ortalama myelin vakuolizasyonu değeri 1.92 (0-3), epinörektomi + yağ grefti-PRF uygulanan sağ siyatik sinir alanındaki ortalama myelin vakuolizasyonu değeri ise 1.00 (0-2) olarak bulundu. Erken dönemde, yağ grefti-PRF ile sarılan siyatik sinirlerde daha az myelin vakuolizasyonu oluştuğu görüldü ve gruplar arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark bulundu ( $p=0.03$ ).

*Geç dönem:* 12 sıçanın sadece epinörektomi uygulanan sol siyatik sinirinin etrafında oluşan ortalama myelin vakuolizasyonu değeri 2.08 (1-3), epinörektomi + yağ grefti-PRF uygulanan sağ siyatik sinir alanındaki ortalama myelin vakuolizasyonu değeri ise 0.92 (0-2) olarak bulundu. Geç dönemde, yağ grefti-PRF ile sarılan siyatik sinirlerde daha az myelin vakuolizasyonu oluştuğu görüldü ve gruplar arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark bulundu ( $p=0.01$ ).

## **II.E. Neovaskülarizasyon**

*Erken dönem:* 12 sıçanın sadece epinörektomi uygulanan sol siyatik sinirinin etrafında oluşan ortalama neovaskülarizasyon odağı değeri 1.33 (1-2), epinörektomi + yağ grefti-PRF uygulanan sağ siyatik sinir alanındaki ortalama neovaskülarizasyon odağı değeri ise 2.33 (2-3) olarak bulundu. Erken dönemde, yağ grefti-PRF ile sarılan siyatik sinirlerde daha fazla neovaskülarizasyon odaklarının oluştuğu görüldü ve gruplar arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark bulundu ( $p=0.01$ ).

*Geç dönem:* 12 sıçanın sadece epinörektomi uygulanan sol siyatik sinirinin etrafında oluşan ortalama neovaskülarizasyon odağı değeri 1.50 (1-3), epinörektomi + yağ grefti-PRF uygulanan sağ siyatik sinir alanındaki ortalama neovaskülarizasyon odağı değeri ise 2.17 (1-3) olarak bulundu. Geç dönemde, yağ grefti-PRF ile sarılan siyatik sinirlerde daha fazla neovaskülarizasyon odaklarının oluştuğu görüldü ve gruplar arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark bulundu ( $p=0.02$ ).

**Tablo-6:** Erken dönem histopatolojik bulguların istatistiksel analizi.

<b>Ölçüm</b>	<b>X</b>	<b>s.s.</b>	<b>p**</b>
<b>Sol Rejenerasyon</b>	2,33	0,49	<b>0,01*</b>
<b>Sağ Rejenerasyon</b>	3,00	0,60	
<b>Sol Neovaskülarizasyon</b>	1,33	0,49	<b>0,01*</b>
<b>Sağ Neovaskülarizasyon</b>	2,33	0,49	
<b>Sol İnflamasyon</b>	2,58	0,67	<b>0,03*</b>
<b>Sağ İnflamasyon</b>	1,83	0,72	
<b>Sol Vakuolizasyon</b>	1,92	1,00	<b>0,03*</b>
<b>Sağ Vakuolizasyon</b>	1,00	0,74	
<b>Sol Fibrozis</b>	2,42	0,67	<b>0,01*</b>
<b>Sağ Fibrozis</b>	1,50	1,00	

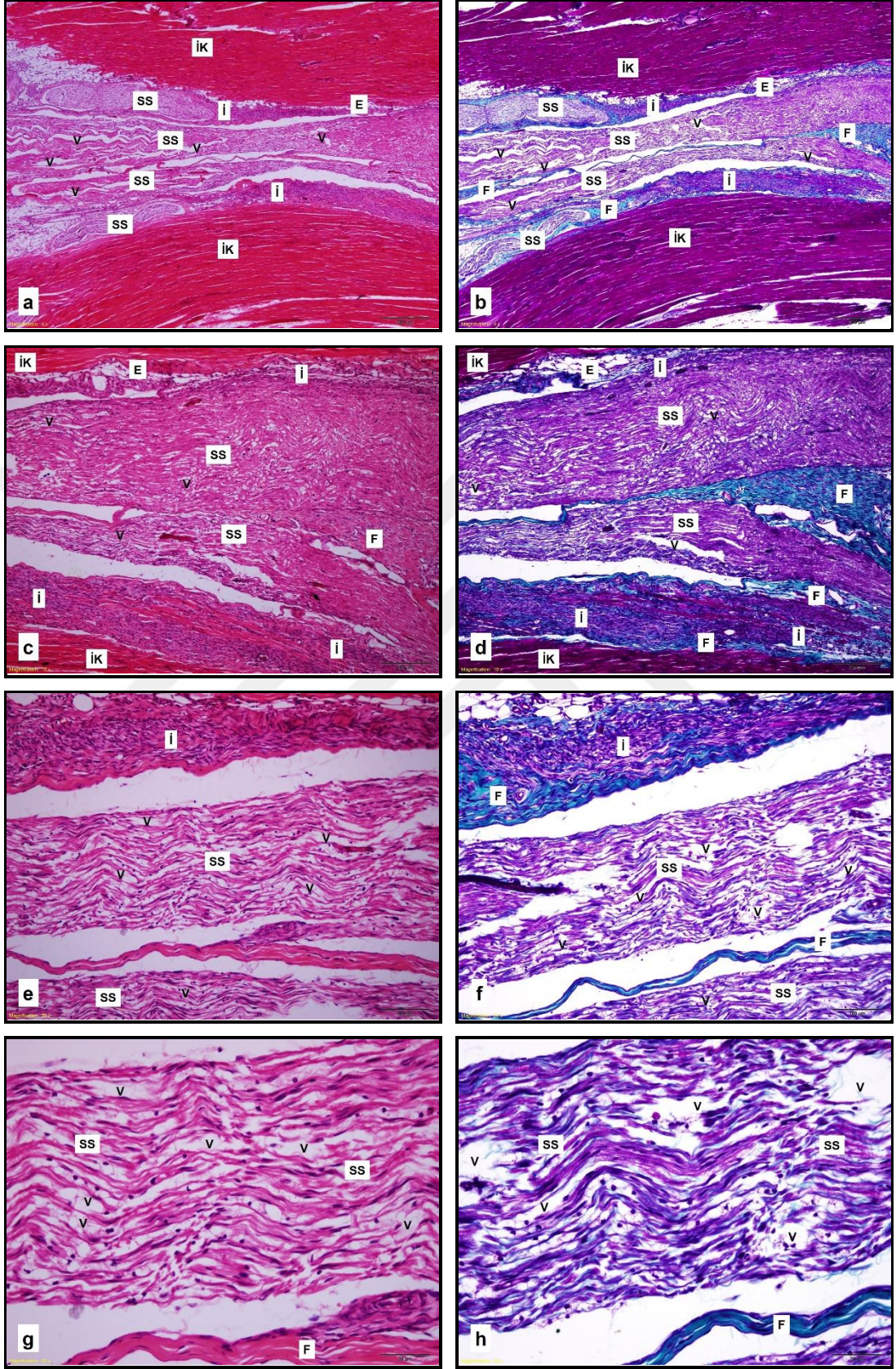
\*\*Wilcoxon İşaret Sıralı Testi \*Anlamlı düzeyde farklılığı gösterir.

**Tablo-7:** Geç dönem histopatolojik sonuçların istatistiksel analizi.

<b>Ölçüm</b>	<b>X</b>	<b>s.s.</b>	<b>p**</b>
<b>Sol Rejenerasyon</b>	3,08	0,67	<b>0,01*</b>
<b>Sağ Rejenerasyon</b>	4,08	0,79	
<b>Sol Neovaskülarizasyon</b>	1,50	0,67	<b>0,02*</b>
<b>Sağ Neovaskülarizasyon</b>	2,17	0,58	
<b>Sol İnflamasyon</b>	1,75	0,97	<b>0,03*</b>
<b>Sağ İnflamasyon</b>	1,08	0,67	
<b>Sol Vakuolizasyon</b>	2,08	0,67	<b>0,01*</b>
<b>Sağ Vakuolizasyon</b>	0,92	0,79	
<b>Sol Fibrozis</b>	2,08	0,79	<b>0,01*</b>
<b>Sağ Fibrozis</b>	0,75	0,75	

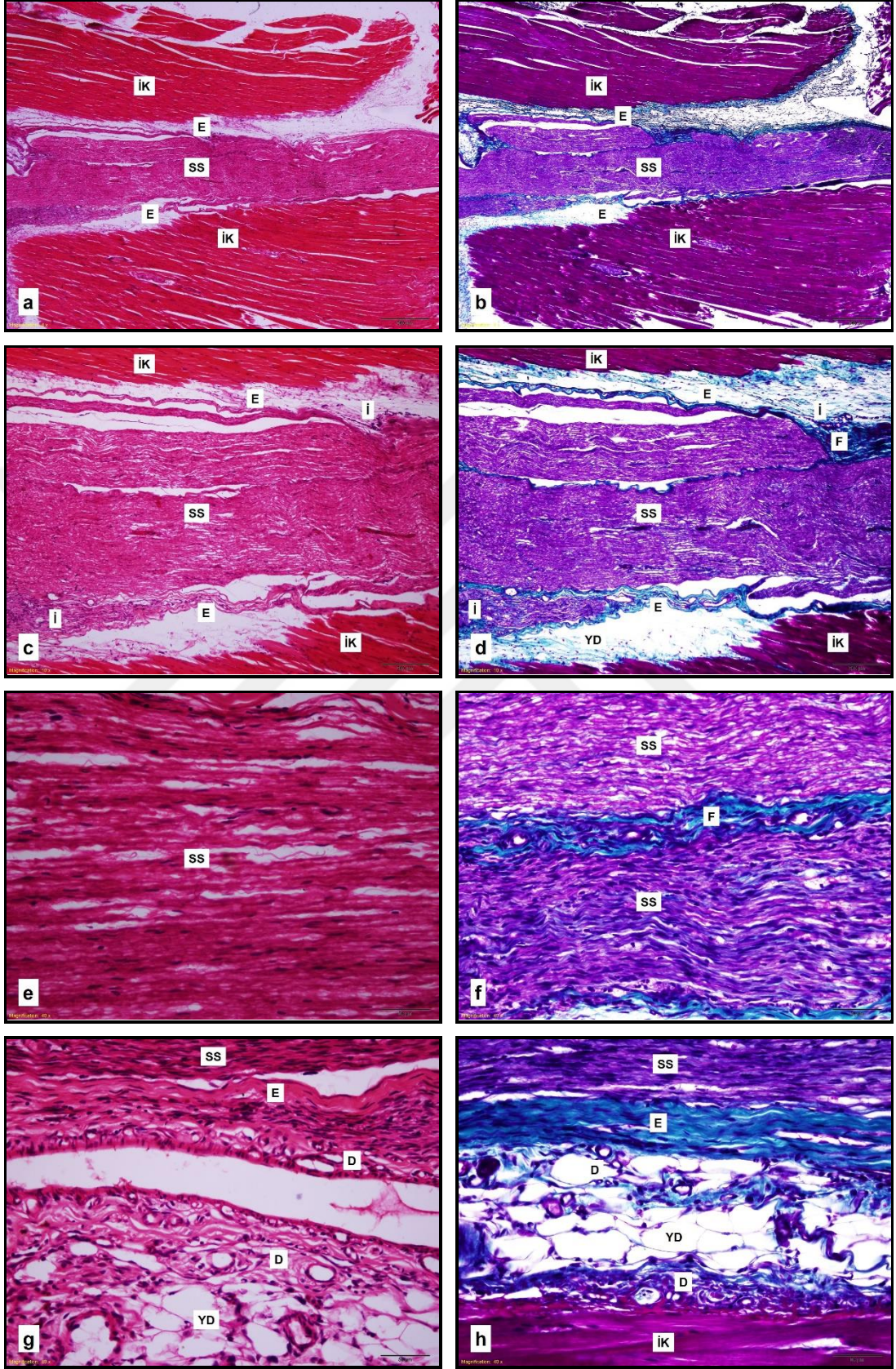
\*\*Wilcoxon İşaret Sıralı Testi \*Anlamlı düzeyde farklılığı gösterir.





**Şekil-10:** Erken dönem sol siyatik sinirin boyuna kesitte histolojik görüntüsü. (E: Epinöryum F: Fibrozis İ: İnflamasyon alanları İK: İskelet kası SS: Siyatik sinir V: Vakuolizasyon) a, c, e, g: H&E. b, d, f, h: Masson Trikrom





**Şekil-11:** Erken dönem sağ siyatik sinirin boyuna kesitte histolojik görüntüsü. (D: Neovaskülarizasyon alanları E: Epinöryum F: Fibrozis İ: İnflamasyon alanları İK: İskelet kası SS: Siyatik sinir YD: Yağ dokusu) a, c, e, g: H&E. b, d, f, h: Masson Trikrom

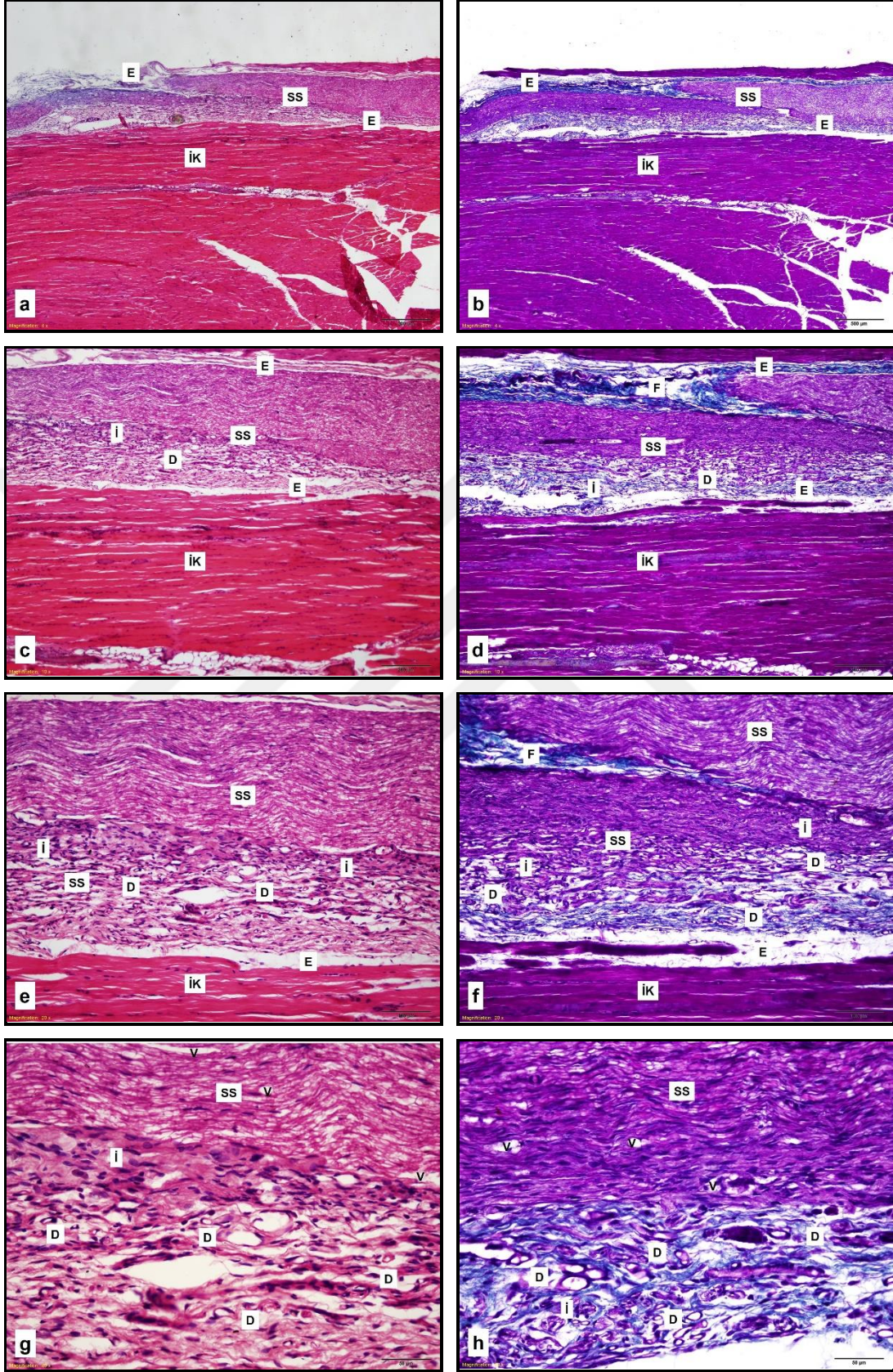
**Tablo-8:** Sham grubunun erken ve geç dönem histopatolojik bulgularının karşılaştırılması.

Ölçüm	Hafta	X	s.s.	p**
Sol Rejenerasyon	4.Hafta	2,33	0,49	<b>0,01*</b>
	8.Hafta	3,08	0,67	
Sol Neovaskülarizasyon	4.Hafta	1,33	0,49	0,50
	8.Hafta	1,50	0,67	
Sol İnflamasyon	4.Hafta	2,58	0,67	<b>0,02*</b>
	8.Hafta	1,75	0,97	
Sol Vakuolizasyon	4.Hafta	1,92	1,00	0,64
	8.Hafta	2,08	0,67	
Sol Fibrozis	4.Hafta	2,42	0,67	0,28
	8.Hafta	2,08	0,79	

\*\*Mann Whitney U testi \* Anlamlı düzeyde farklılığı gösterir.

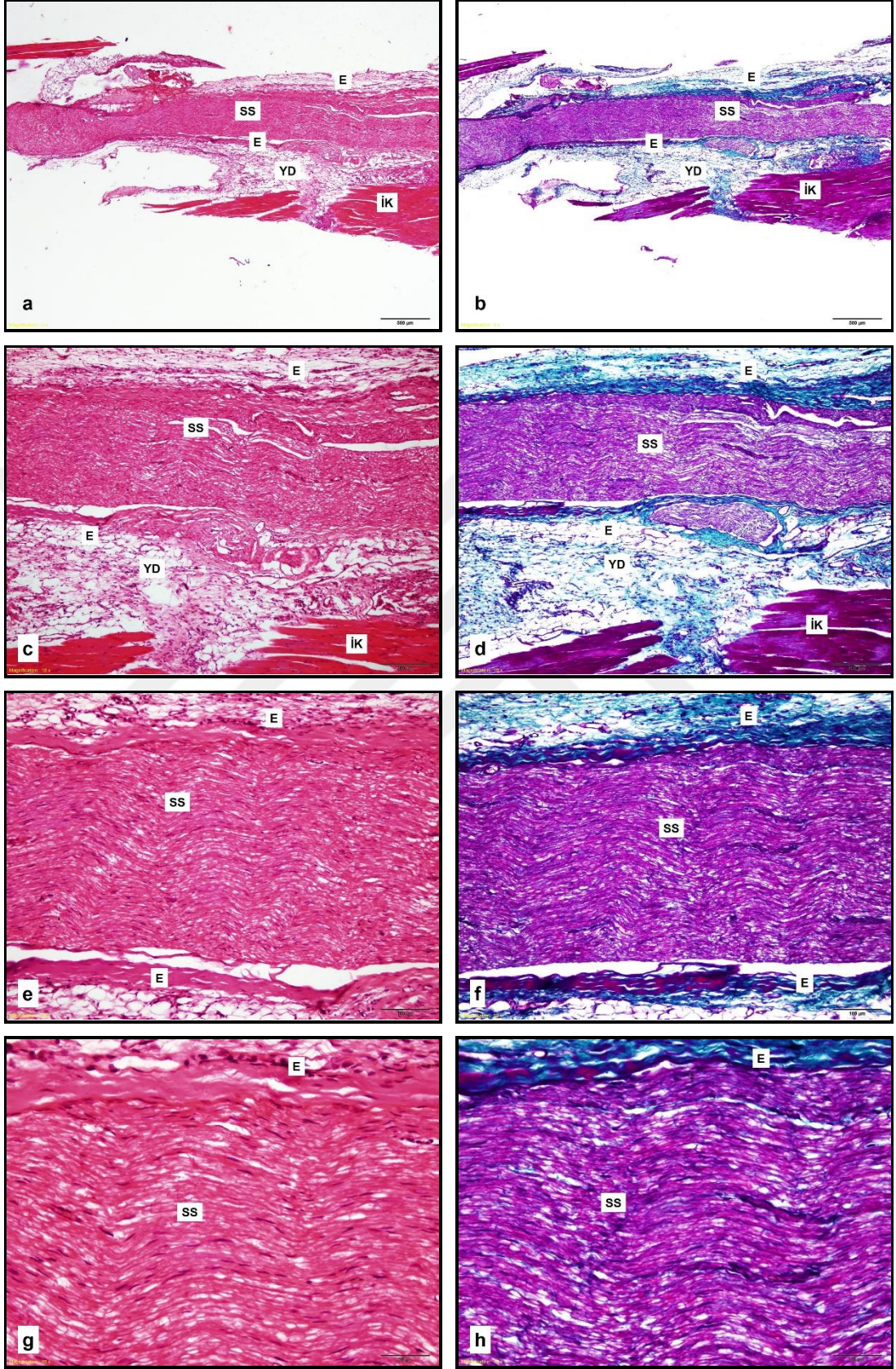
Sham grubunun erken ve geç dönem histopatolojik bulguları karşılaştırıldığında; neovaskülarizasyon geç dönemde daha fazla, myelin vakuolizasyonu oluşumu geç dönemde daha fazla ve skar oluşumu erken dönemde daha fazla görülmüştür. Bu parametrelerde istatistiksel açıdan anlamlı fark bulunmamıştır. Sinir rejenerasyonu geç dönemde daha fazla görülmüş ve istatistiksel açıdan anlamlı bulunmuştur (p=0.01). İnflamasyon erken dönemde daha fazla görülmüş ve istatistiksel açıdan anlamlı bulunmuştur (p=0.02).





**Şekil-12:** Geç dönem sol siyatik sinirin boyuna kesitte histolojik görüntüsü. (D: Neovaskülarizasyon alanları E: Epinöryum F: Fibrozis İ: İnflamasyon alanları İK: İskelet kası SS: Siyatik sinir V: Vakuolizasyon) a, c, e, g: H&E. b, d, f, h: Masson Trikrom





**Şekil-13:** Geç dönem sağ siyatik sinirin boyuna kesitte histolojik görüntüsü. (E: Epinöryum İK: İskelet kası SS: Siyatik sinir YD: Yağ dokusu) a, c, e, g: H&E. b, d, f, h: Masson Trikrom

**Tablo-9:** Deney grubunun erken ve geç dönem histopatolojik bulgularının karşılaştırılması.

Ölçüm	Hafta	X	s.s.	p**
Sağ Rejenerasyon	4.Hafta	3,00	0,60	<b>0,01*</b>
	8.Hafta	4,08	0,79	
Sağ Neovaskülarizasyon	4.Hafta	2,33	0,49	0,45
	8.Hafta	2,17	0,58	
Sağ İnflamasyon	4.Hafta	1,83	0,72	<b>0,01*</b>
	8.Hafta	1,08	0,67	
Sağ Vakuolizasyon	4.Hafta	1,00	0,74	0,79
	8.Hafta	0,92	0,79	
Sağ Fibrozis	4.Hafta	1,50	1,00	0,05
	8.Hafta	0,75	0,75	

\*\*Mann Whitney U testi \* Anlamlı düzeyde farklılığı gösterir.

Deney grubunun erken ve geç dönem histopatolojik bulguları karşılaştırıldığında; neovaskülarizasyon erken dönemde daha fazla, myelin vakuolizasyonu oluşumu erken dönemde daha fazla ve skar oluşumu erken dönemde daha fazla görülmüştür. Bu parametrelerde istatistiksel açıdan anlamlı fark bulunmamıştır. Sinir rejenerasyonu geç dönemde daha fazla görülmüş ve istatistiksel açıdan anlamlı bulunmuştur (p=0.01). İnflamasyon erken dönemde daha fazla görülmüş ve istatistiksel açıdan anlamlı bulunmuştur (p=0.01).

## TARTIŞMA VE SONUÇ

Periferik sinir cerrahisinin amacını anlamak için, öncelikle periferik sinirlerde oluşan patolojileri iyi anlamak gerekir. Periferik sinir hücresinin başlıca dört tip yaralanma modeli söz konusudur;

- 1) Wallerian dejenerasyonu,
- 2) Aksonal dejenerasyon,
- 3) Segmental demiyelinizasyon (Şekil-14),
- 4) Nöronopatiler.

### **Wallerian Dejenerasyonu**

Periferik sinirin aksonunun herhangi bir yerinde, herhangi bir nedenle (travma, infarktüs, uzamış veya şiddetli baskı gibi) görülen ve akson bütünlüğünün bozulması sonucunda oluşan yaralanmadır. Aksonun kesintiye uğradığı yerin distalinde, akson ve ardından çevresindeki miyelin kılıf dejenere olur, makrofajlarla fagosite edilir. Aksonun hasar yerinin proksimalinde kalan kısmı ve periferik sinir hücre gövdesi sağlam kalır. Periferik sinir hücresinin aksonu kesintiye uğradığında wallerian dejenerasyonunun gelişimi belirli bir zaman alır. Bu süre 4 - 11 gün arasında değişir. Akson ne kadar distalde kesintiye uğrarsa wallerian dejenerasyonu o kadar erken gelişir. Wallerian dejenerasyonunda ilk günlerde, hasarın distalinde kalan akson kısmı elektrikle tamamen normal olarak uyarılabilir. Daha sonra değişen bir süre içinde (hasar yerinin aksonun ucuna mesafesine göre), sinirin uyarılabilirliği azalır, en çok 11 gün içinde sinir uyarılamaz hale gelir. Motor sinirlerde ise sinir uyarımını takiben kastan alınan yanıt, nöromüsküler kavşağın periferik sinirden iki gün daha önce dejenere olması nedeniyle, hasarın en geç dokuzuncu gününde kaybolur. Sinir kılıfının devamlılığının korunmuş olması halinde dejenerasyonu takiben sinir, hasarlandığı yerin distaline doğru günde yaklaşık 1 mm hızla rejenere olur. Aksonun kesintiye uğrayan kısmından distale doğru rejenere olan kısım

aksonun ilk haline göre daha ince miyelinlidir ve internodal aralıklar daha kısadır (77).

### **Aksonal Dejenerasyon**

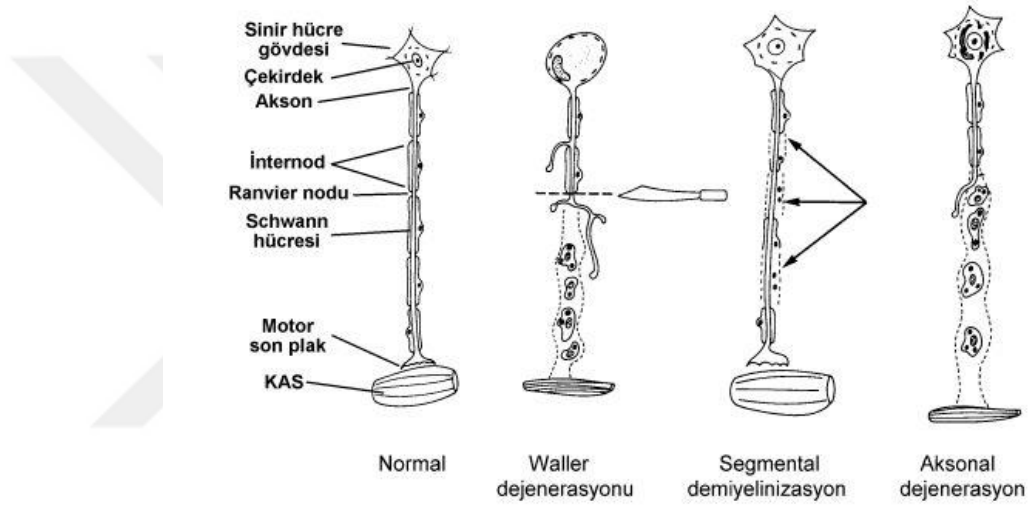
Periferik sinir hücre gövdesinin veya aksonunun hasarı söz konusudur. Nedeni çoğunlukla metabolik veya toksikdir. Hasar periferik sinir hücre gövdesini doğrudan etkileyen bir nedenle (poliomiyelit gibi) olabileceği gibi, aksonun bütününe etkileyen bir nedenle (Vincristine isimli sitostatik ilacın aksonal transportu engellemesi sonucu olduğu gibi) de olabilir. Periferik sinir hücresi canlılığını yitirdiyse artık geri dönüş yoktur. Eğer neden, aksonun bütünlüğü bozulmadan ortadan kaldırılırsa akson haftalar - aylar içinde fonksiyonuna geri dönebilir. Eğer aksonun bütünlüğü bozulduysa wallerian dejenerasyonunda olduğu gibi, yavaş bir rejenerasyon süreci görülür. Aksonal dejenerasyonda, yapılan sinir ileti incelemelerinde sinir hala uyarılabilir durumdaysa ileti hızı normal veya normale yakın değerlerde bulunur. Aksonal dejenerasyonun görüldüğü motor sinirde Birleşik Kas Aksiyon Potansiyel (BKAP) amplitüdü, duysal sinirde ise Duysal Sinir Aksiyon Potansiyel (DSAP) amplitüdü düşük bulunur. Daha ileri aşamalarda motor veya duysal sinir uyarımı ile hedeften potansiyel kaydedilmez. Prognozu en kötü olan yaralanma tipidir (77).

### **Segmental Demiyelinizasyon**

Miyelinli sinir liflerinde, periferik sinir aksonunda bir hasar olmaksızın etrafındaki Schwann hücresinde ve/veya miyelin kılıfında hasar söz konusudur. Demiyelinizasyon, herediter nöropatilerde olduğu gibi tüm sinir boyunca olabilir veya edinsel demiyelinizan durumlarda (Guillain-Barré Sendromu veya kronik inflamatuvar demiyelinizan polinöropati gibi) belirli bir sinir segmentinde görülebilir. Miyelin, yenilenebilir bir yapıdır. Dolayısıyla, nedeni ortadan kalktığında, demiyelinizasyon tümüyle geri dönüşü olan bir süreçtir. Demiyelinizasyonu takiben 15 gün ile 6 ay arasında remiyelinizasyon tamamlanır. Bununla birlikte, remiyelinize olan segmentlerde miyelin, öncekine göre daha ince ve internodal aralıklar daha



kıtsadır. Demiyelinize segmentte ileti hızı yavaşlamıştır. Duysal sinir ileti incelemesinde DSAP sıklıkla elde edilmez. Motor ileti incelemesinde ise sıklıkla normal ya da normale yakın amplitüdde BKAP elde edilirken demiyelinize segmentte sinir ileti hızı yavaşlamıştır. Eğer demiyelinizasyon, sınırlı bir bölümde ise, bunun distalinden uyarımla normal motor ya da duysal yanıt kaydedilir. Bu bölgenin proksimalinden uyarımla ise, demiyelinizasyonun ağırlığına göre yanıt düşük olarak kaydedilir veya hiç kaydedilemez. Buna "ileti bloğu" adı verilir (77).



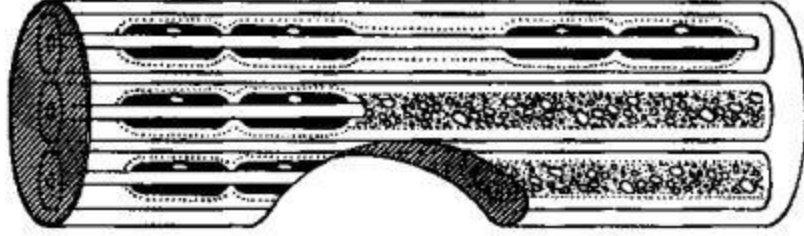
Şekil-14: Periferik sinir yaralanma modelleri (77).

## Nöronopatiler

Nöronopatilerde primer olarak etkilenen kısım sinir hücre gövdesidir. Spinal müsküler atrofilerde ön boynuzdan çıkan sinirler primer etkilenerek, motor nöropatlere sebep olur. Sinir hücresinde yaralanma olduğunda geri dönüşü kötüdür. Böyle durumlarda ataksiya, propriyosepsiyon duyusunda bozukluk ve ağrı duyusunda azalma gibi klinik semptomlar görülür (38).

Ateşli silah yaralanması, kesici aletle yaralanma, elektrik çarpması, yanıklar, ezilmeler gibi periferik sinirlerde meydana gelen her tür travma, en

hafifinden en ağıırına değişik derecelerde sinir yaranmasına yol açar. Periferik sinir içindeki tüm sinir lifleri aynı derecede yaranmaya uğrayabileceği gibi, hasarın şiddetine ya da tipine göre, aynı sinir içindeki farklı lifler farklı türde yaranmaya da uğrayabilir (şekil-15) (77).



**şekil-15:** Travmatik periferik sinir yaranması (77).

Sinir iyileşmesi karmaşık bir süreçtir. Periferik sinirler, santral sinir sisteminden farklı olarak, rejenerasyon ve distal hedefleri reinnerve etme kapasitesine sahiptirler. Ancak başarılı bir rejenerasyon için pek çok değişkenin birlikte, uyum içinde işlem görmesi gereklidir. Başarılı bir sinir iyileşmesi ve fonksiyonun geri kazanılması için gerekli koşullar:

- 1) Distalde wallerian dejenerasyon,
- 2) Dejenere akson ve miyelin artıklarının makrofajlar ve Schwann hücreleri tarafından ortadan kaldırılması,
- 3) eşitli nörotrofik faktörlerin, sitokinlerin ve transkripsiyon faktörlerinin salınımı,
- 4) Sinir gövdesinin rejenerasyon için gerekli enzimleri sentezleyen bir hücreye dönüşümü,
- 5) Schwann hücrelerinin proliferasyonu ve demiyelinan forma dönüşümü,
- 6) Schwann hücreleri ve bazal lamina tarafından Bngner bantlarının oluşturulması,
- 7) Proksimalden akson tomurcuklanmaları ve büyüme konileri oluşumu,
- 8) Aksonal elongasyon ve akson ucundan proteazların salınımı,
- 9) Rejenere olan aksonların distaldeki hedeflere doğru olarak yönlenmesi,
- 10) Hedef organlarda geri dönüşsüz değişiklikler oluşmadan reinnervasyonun tamamlanması,

- 11) Rejenere olan aksonların remiyelinizasyonu,
- 12) Miyelin tabakasının oluştuktan sonra olgunlaşp kalınlaşmasıdır (38).

Periferik sinir cerrahisini olumsuz yönde etkileyen intranöral ve ektranöral skar dokusu ile yapışıklıklar, cerrahi öncesi tahmin edilemeyen ve istenmeyen bir durumdur. Skar oluşumunu engellemek için bir çok çalışma yapılmıştır. Mikrocerrahi alanındaki gelişmelere rağmen periferik sinir cerrahisi sonrası fonksiyonel geri dönüş tatmin edici değildir. Bu durum bize sinir iyileşmesinde çevresel faktörlerin de rolünün bulunduğunu göstermektedir (46).

Sinirde skar ve yapışıklık oluşumunun patofizyolojisi tam olarak açıklanamamış olsa da nedenin, fibroblastlar tarafından üretilen aşırı kollojen olduğu düşünülmektedir. Normal bir sinirde epinöral alanda bulunan fibroblastlar, kollojen üretiminin büyük kısmından sorumludurlar. Sinirde herhangi bir hasar meydana geldiğinde bu fibroblastlar toplanıp kollojen üretmeye başlarlar. Oluşan bu kollojen dokusu da sinirin etrafını sararak fonksiyonel bozukluklara neden olur (78).

Sinir yaralanması sonrası sinirin çevresinde makrofajlar toplanır ve Schwann hücreleri proliferer olur. Makrofajlar, salgıladıkları proteolitik enzimler ile ortamdaki debrisleri temizler. Aynı anda İnterlökin-1 (IL-1) üreterek rejenerasyon için gerekli Sinir Büyüme Faktörü (NGF) ve benzeri büyüme faktörleri salgılanır. Destek hücreleri olarak da bilinen makrofajlar ve Schwann hücreleri; laminin, fibronektin gibi yapısal ve adeziv ekstraselüler matriks moleküllerini üretirler (79). Sinir oksijenizasyonunun bozulduğu her durumda (sinir bölgesinde enfeksiyon varlığı, kronik inflamasyon, sinire bası gibi...) rejenerasyonda gecikme görülür (80).

Periferik sinir onarımı sonrası oluşan skar dokusuna bağlı ortaya çıkan ağrı ve fonksiyonel kaybın önüne geçebilmek için ven, bukkal mukoza grefti ve fasya dokusu gibi biyolojik materyaller ile sinir etrafının sarılması, serbest vaskülarize omentum ile sinirin kanlandırılmasının artırılması gibi çeşitli cerrahi teknikler denenmiştir, fakat tatmin edici sonuçlar elde edilememiştir. Son çalışmalarda, hasarlanmış sinirin etrafına insan amniyotik

membran ve hyalüronik asit enjeksiyonu, okside rejenere selüloz-heparin kombinasyonları, 5-fluorourasil, GORE-TEX® ve Contractubex®, siklosporin A gibi biyolojik ürünler de kullanılmıştır (18-24).

Özgenel ve Filiz (18) tarafından yapılan deneysel bir çalışmada; onarılmış sıçan siyatik sinirinin etrafına hyalüronik asit ve hyalüronik asit ile beraber insan amniyon sıvısı topikal olarak uygulanmış, epinöral fibrozisin ve aksonal dejenerasyonun azaldığı gösterilmiştir. Özkan'ın (22) yaptığı deneysel bir çalışmada; siyatik sinirin etrafına uygulanan topikal 5-fluorourasilin, epinörektomi yapılan sıçan siyatik sinirinde epinöral skar dokusunu önlediği gösterilmiştir. Görgülü ve ark.'nın (81) yaptığı deneysel bir çalışmada; düşük doz radyasyonun sinir hasarı sonrası oluşan fibrozisi azalttığı gösterilmiştir. Baltu'nun (15) yaptığı deneysel bir çalışmada ise epinörektomi yapılmış sıçan siyatik sinir çevresine bukkal mukoza grefti sarılmış, bunun cerrahi sonrası oluşan yapışıklığı ve skar dokusunu azalttığı gösterilmiştir.

Sinir çevresine yağ grefti sarma ve yağ dokusundan elde edilip zenginleştirilmiş adipoz kök hücrelerin onarım hattına yerleştirilmesi şeklinde yapılan son çalışmalar mevcuttur. Bu çalışmalar yağ dokusundan elde edilen kök hücrelerinin sinir iyileşmesi üzerine olumlu etkisinin olduğunu göstermiştir. Liu ve ark.'nın (82) yaptığı bir çalışmada, adipoz dokudan zenginleştirilmiş kök hücre ekstresinin sinir iyileşme hızını ve onarım sonrası sinir iletim hızını artırdığı gösterilmiştir.

Son yıllarda yapılan çalışmalar, koagülasyon sırasında oluşan gevşek fibrin matriksin büyüme faktörlerini yakaladığını ve yedi gün boyunca salınımlarını sağladığını göstermiştir. Metineren ve ark.'nın (83) yaptığı bir çalışmada PRF'nin siyatik sinir iyileşme modelindeki etkileri histolojik ve immuno-histokimyasal olarak incelenmiş, PRF'nin periferik sinir iyileşmesinde hızlandırıcı ve tamamlayıcı etkisinin bulunduğu histopatolojik olarak gösterilmiştir. PRP ve PRF'nin saldıkları faktörler ile yağ doku kaynaklı kök hücreleri aktive etmeleri ve hücrelerin kemotaksileri in vitro çalışmalarda gösterilmiştir (66). Son dönemlerde PRP ve PRF, transplante edilen kök hücrelerin özelliklerini geliştirme ve hücreleri çoğaltmada yeni bir matriks

olarak uygulanmaktadır (64).

Periferik sinir cerrahisi konusunda yapılan birçok çalışmada olduğu gibi biz de çalışmamızda periferik sinir hasarı oluşturmak için sıçan siyatik sinir modelini tercih ettik. Model olarak sıçan siyatik sinirinin tercih edilme nedenleri arasında; insan sinir yapısına benzemesi, sıçanların yaşam sikluslarının kısa olup doğurganlıklarının fazla olmasından dolayı kolay elde edilebilmesi ve anatomik lokalizasyonu nedeniyle cerrahi diseksiyon kolaylığı bulunmaktadır (84, 85).

Bu deneysel çalışmamızda; trombositlerin yağ doku kaynaklı kök hücrelerini uyarıcı ve doku onarımını artırıcı etkisini kullanarak sinirlerde cerrahi sonrası oluşan yapışıklığı ve skar oluşumunu azalttığını göstermenin amaçlandığı bir deney modeli oluşturulmuştur. Dolayısıyla bu modelde; siyatik sinirin çevre dokulara yapışıklılığını artırmak için kabul görmüş bir cerrahi teknik olan çevresel epinörektomi, siyatik çentik ile bifürkasyon arasındaki 0.5 cm'lik segmentte uygulandı (86, 87). Daha önce yapılan birçok çalışmada olduğu gibi sıçanlar erken dönem sonuçlar için 4.haftada, geç dönem sonuçlar için 8.haftada sakrifiye edilmişlerdir (18, 19, 22, 88, 89). Çalışmamızda sinire sadece epinörektomi uygulandığından ve bu nedenle sinirde ciddi fonksiyonel patoloji beklenmediğinden deneklere, yürüme testi ve elektrofizyolojik testler uygulanmamıştır.

Çalışmamızda tüm deneklerin her iki siyatik sinirleri de diseke edilip çevresel epinörektomi uygulanmıştır. Sol siyatik sinire epinörektomi sonrası herhangi bir işlem yapılmamış ve sham grubu olarak belirlenmiştir. Sağ siyatik sinire ise epinörektomi alanına hazırlanan yağ grefti ve PRF karışımı çevresel sarılmış, deney grubu olarak belirlenmiştir. Epinöral yapışıklık ve skar dokusunun incelenmesi amacıyla erken dönem sonuçlar için deneklerden rastgele seçilen 12 tanesi 4.haftada, geri kalan 12 tanesi ise geç dönem sonuçlar için 8.haftada sakrifiye edilmiştir.

Makroskopik bulgulara bakıldığında; erken ve geç dönemde cilt ve kas fasyası kapanması açısından gruplar arasında benzer özellikler görülmüş, istatistiksel açıdan anlamlı fark bulunmamıştır. Sinir yapışıklığı ve ayrılabilirliği açısından ise sham grubunda erken dönemde, deney grubunda

ise geç dönemde daha fazla sinir yapışıklığı görölmüştür. Bunlar istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur.

Grupların histopatolojik incelemesinde fibrozis, inflamasyon değişiklikleri, sinirde rejenerasyon, myelin vakuolizasyonu oluşumu ve neovaskülarizasyon değişiklikleri incelenmiştir. Hem erken hem de geç dönemde deney grubunda fibrozis, inflamasyon ve myelin vakuolizasyonu oluşumu daha az görölmüş, sinirde rejenerasyon ve neovaskülarizasyon ise daha fazla bulunmuştur. Tüm parametrelerde istatistiksel olarak sonuç anlamlıdır.

Sıçanlarda yapılan bir çalışmada epinörektomili siyatik sinirin çevresine serbest yağ grefti uygulanmıştır. Yağ greftinin perinöral skar gerginliğini azalttığı gösterilmesine rağmen bazı vakalarda beklenmedik postoperatif dejeneratif değişiklikler görölmüştür (90). Metineren ve ark.nın (83) yaptığı bir çalışmada PRF'nin siyatik sinir iyileşme modelindeki etkileri histolojik ve immuno-histokimyasal olarak incelenmiş, PRF'nin periferik sinir iyileşmesinde hızlandırıcı ve tamamlayıcı etkisinin bulunduğu histopatolojik olarak gösterilmiştir.

Tüm bu çalışmalar göz önüne alınarak yağ grefti+PRF kombine kullanımının, sinir rejenerasyonu, perinöral adezyon ve skar oluşumuna etkisinin araştırılması amaçlanmıştır. Erken ve geç dönemde bakılan tüm parametrelerde bu kombine kullanımının pozitif etkisi olduğu görölmüştür. Beklenen karşılıklı etki oluşup anlamlı sonuç alındığı için yağ grefti+PRF kombinasyonunun kullanım alanları daha fazla araştırılıp artırılabilir.

## KAYNAKLAR

1. Burnett MG, Zager E.L. Pathophysiology of peripheral nerve injury: a brief review. *Neurosurg Focus*. 2004; 16: 1–7.
2. Makwana M, Raivich G. Molecular mechanisms in successful peripheral regeneration. *FEBS Journal*. 2005; 272: 2628–2638.
3. Mackinnon SE, Dvali L.T. Basic pathology of the hand, wrist and forearm: Nerve. In: Berger R.A. and Weiss A-P.C., editors. *Hand Surgery*. Lippincott Williams and Wilkins; 2004: 35-48.
4. Hirasawa Y. Basic research on peripheral nerve injury and regeneration. In: Hirasawa Y, editor. *Treatment of Nerve Injury and Entrapment Neuropathy*. Springer-Verlag Tokyo; 2005: 1-11
5. Abrams M, Widenfalk J. Emerging strategies to promote improved functional outcome after peripheral nerve injury. *Restorative Neurology and Neuroscience* 23 (2005): 367-382.
6. Campbell WW. Evaluation and management of peripheral nerve injury. *Clinical Neurophysiology*. 2008; 119(9): 1951-1965.
7. Hunter JM. Recurrent carpal tunnel syndrome, epineural fibrous fixation, and traction neuropathy. *Hand Clin* 1991; 7: 491-504 .
8. Abercrombie M, Johnson ML. Collagen content of rabbit sciatic nerve during wallerian degeneration. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1946; 9: 113-118.
9. Abercrombie M, Johnson ML. The effect of reinnervation on collagen formation in degenerating sciatic nerves of rabbits. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1947;10: 89-92.
10. Rydevic B, Lundborg G, Nordborg C. Intraneural tissue reactions induced by internal neurolysis: An experimental study on the blood – nerve barrier, connective tissue and nerve fibres of rabbit tibial nerve. *Scand J Plas Recont Surg* 1976;10: 3-8.
11. Sunderland J. The nerve lesions in the carpal tunnel syndrome. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1976;39: 615-26.
12. Cobb TK, Amadio PC, Leatherwood DF, et al. Outcome of reoperation for carpal tunnel syndrome. *J Hand Surg Am* 1996;21: 347-56.
13. Benli K. Periferik sinir cerrahisinin önemi. *Türk Nöroşirürji Dergisi* 2005, Cilt:15, Sayı:3, 196-197.
14. Saleh MS, Jhon YSK. Repair and grafting of the periphreal nerve. In: Mc carty GJ (ed). *Mathes Plastic surgery*. 2th edition. Philadelphia: Saunders Elsevier; 2006: 719-20.
15. Mackinnon SE, Dellon AL, Hudson AR, Hunter DA. A primate model for chronic nerve compression. *J Reconstr Microsurg* 1985; 1: 185-94.
16. Wilgis E. Clinical aspect of nerve gliding in the upper extremity. In: Hunter J, Schneider LH, Mackin E (eds): *Tendon and nerve surgery in the hand*. St. Louis: C.V. Mosby Inc.; 1997;121-24.
17. Prinz RA, Nakamura-Pereira M, De-Ary-Pires B, et al. Axonal and extracellular matrix responses to experimental chronic nerve entrapment. *Brain Res* 2005;24: 164-75.

18. Ozgenel GY, Filiz G. Combined application of human amniotic membrane wrapping and hyaluronic acid injection in epineurectomized rat sciatic nerve. *J Reconstr Microsurg* 2004;20: 153-7.
19. Baltu Y. Epinörektomi yapılan sıçan siyatik sinirin etrafına sarılan bukkal mukoza greftinin epinöral skar dokusu oluşumu üzerine etkisinin araştırılması (Uzmanlık tezi). Bursa: Uludağ Üniversitesi; 2013.
20. Burd DAR, Greco RM, Regauer S, et al. Hyaluronan and wound healing: a new perspective. *Br J Plast Surg* 1991; 44: 579-84.
21. Aytaç S. Periferik sinir cerrahisi sonrası oluşan yapışıklık ve skar dokusu oluşumuna oksidize jenere sellüloz ve oksidize rejener selüloz-heparin kombinasyonunun etkisi (Uzmanlık tezi). Bursa: Uludağ Üniversitesi; 2005.
22. Özkan ÇÖ. Topikal 5-fluorourasil uygulamasının perinörektomi yapılan sıçan siyatik sinir çevresinde skar dokusu oluşumu üzerine etkisinin araştırılması (Uzmanlık tezi). Bursa: Uludağ Üniversitesi; 2012.
23. Kahraman A. Sıçanlarda periferik sinir onarımında skar oluşumunu önlemek için GORE-TEX® ve Contractubex® kullanımı (Uzmanlık tezi). Bursa: Uludağ Üniversitesi; 2009.
24. Yıldız KH, Gezen F, Is M, Cukur S, Dosoglu M. Mitomycin C, 5-fluorouracil, and cyclosporin A prevent epidural fibrosis in an experimental laminectomy model. *Eur Spine J* 2007;16: 1525–30.
25. Sadler TW. Langman's medical embryology. 7th edition. Baltimore: Williams and Wilkis; 1996. 368-369.
26. Kayalı Hİ. İnsan embiyolojisi, Beta Yayınevi, 2. Baskı. İstanbul: Beta Yayınevi; 1984. 254-7.
27. Arıncı K, Elhan A. Anatomi 2. Cilt. İstanbul: Güneş Tıp Kitapevi; 2014. 129, 211-213.
28. Watchmaker G, Mackinnon SE. Nerve injury and repair. In Peimer CA, ed: *Surgery of hand and upper extremity*. New York, Mc Graw-Hill, 1996: 1251–1276.
29. Vizoso AD. The relationship between internodal length and growth in human nerves. *J Anat* 1984; 84: 342.
30. Koester JP. Functional consequences of passive membrane properties of the neuron. In Kandel ER, Schwartz JH, eds: *Principles in neuroscience*. New York, Elsevier, 1985; 222–243.
31. Hall JE. Guyton and Hall textbook of medical physiology, 10th edition. Philadelphia: 2001; 512.
32. Fahri Dere. Nöroanatomi atlası. Cilt 3. İstanbul: Nobel Kitapevi; 2000. 124- 145.
33. Stanthaveerappa TR, Bourne GH. Perineural epithelium: a new concept of its role in the integrity of the peripheral nervous system. *Science* 1966;154:1464.
34. Olsson Y, Rees T. Permeability of vasa nervorum mouse sciatic nerve studies by fluorescence and electron microscopy. *J Neuropathol Exp Neurol* 1971;30:105–119.
35. Larson DL, Rodin AE, Robertson DK, et al. Peripheral lymphatics: myth or fact. *Am J Surg* 1966;12:488.



36. Thorne CH. Grabb and Smith`s Plastic Surgery, 6th edition. Lippincott Williams & Wilkins New York: 2010; 73-75, 480-485.
37. Bridenbach WC, Terzis JK. The blood supply of vascularized nerve grafts. *J Reconstr Microsurg* 1986; 2: 689–707.
38. Ersen B. Sıçan modelinde erken dönem sinir onarımında yağ grefti kullanılmasının sinir iyileşmesi üzerine etkisinin incelenmesi (Uzmanlık tezi). Bursa: Uludağ Ünivesitesi; 2015.
39. Myers RR. Anatomy and microanatomy of peripheral nerve. *Neurosurg Clin N Am* 1991; 2: 1-20.
40. Terzis JK. Repair and Grafting of Peripheral nevre. *Plastic Surgery Vol 1*. McCarthy JG. Saunders Philadelphia. 1990.
41. Seddon HJ. Three types of nerve injury. *Brain* 1943; 66: 237-88.
42. Demiryürek Ş, Demiryürek AT, Babül A. Periferik sinir hasarı ve dejenerasyonu. *FABAD J. Pharm. Sci.* 2002; 27: 43-53.
43. Sunderland S. A classification of peripheral nerve injuries producing loss of function. *Brain*.1951; 74:491.
44. Mackinnon SE, Dellon AL. Surgery of the peripheral nerve. New York: Theime; 1988. 903-16.
45. Genili F, Hudson AR, Midha R. Peripheral nerve injures: Types, causes and grading. Wilkins RH, Rugachery SS(es): *Neurosurgery*, New York: McGraw-Hill, 3105-3114,1996.
46. Payne SH. Nerve repair and grafting in upper extremity. *J South Orthop Assoc* 2001; 10: 173-183.
47. Paassen JI, Jansen K, Gramsbergen A, et al. Transection of peripheral nerves, bridging strategies and effect evaluation. *Biomaterials* 2004; 25: 1583-92.
48. Maser BM. & Vedder N. Nerve Repair and Nerve Grafting. In: Russell RC, editor. *Plastic Surgery. Indications, Operations, and Outcomes. Volume Four (Hand Surgery)* Mosby; 2000: 2103-2119.
49. Lundborg G. A 25 year perspective of peripheral nerve surgery: Evolving neuroscientific concepts and clinical significance. *J Hand Surg* 2000; 391-414.
50. Lin YK, Posnick JC, Vasjar J. Fetal nerve healing: An experimental study. *Plast Reconstr Surg* 1994; 93(7): 1323-13.
51. Ersek RA. Transplantation of purified autologous fat: a 3-years follow-up is disappointing. *Plast Reconstr Surg* 1991; 87: 219-21.
52. Coleman SR. Facial augmentation with structural fat grafting. *Clin Plastic Surg* 2006; 33: 567-77.
53. Coleman SR. Long-term survival of fat transplants: controlled demonstrations. *Aesth Plast Surg* 1995; 19: 421-425.
54. Pu LLQ, Coleman SR, Cui X, Ferguson REH, Vasconez HC. Autologous fat grafts harvested and refined by the coleman technique: a comparative study. *Plast Reconstr Surg* 2008; 122: 932-7.
55. Gimble JM, Katz AJ, Bunnell BA. Adipose derived stem cells for regenerative medicine. *Circ Res* 2007; 100: 1249-60
56. Liao D, Gong P, Li X, Tan Z, Yuan Q. Co-culture with schwann cells is an effective way for adipose-derived stem cells neural transdifferentiation. *Arch Med Sci* 2010; 6: 145-51

57. Matsumoto D, Sato K, Gonda K, et al. Cell-assisted lipo-transfer: Supportive use of human adipose-derived cells for soft tissue augmentation with lipoinjection. *Tissue Eng.* 2006; 12: 3375–3382.
58. Zuk PA, Zhu M, Mizuno H, Huang J, Futrell JW, Katz A. Multilineage cells from human adipose tissue: Implications for cell based therapies. *Tissue Eng:* (2001) 7:211-228
59. Baer PC. Adipose derived stem cells and their potential to differentiate into epithelial lineage. *StemCellsDec.* 2010: 1805-1816
60. Jang S, Cho HH, Cho YB, Park JS, Jeong HS. Functional neural differentiation of human adipose tissue derived stem cells using bFGF and forskolin. *BMCCELLBio.* 2010. 11:25
61. Sommeling CE, Heyneman A, Hoeksema H, Verbelen J, Stillaert FB, Monstrey S. The use of platelet-rich plasma in plastic surgery: a systematic review. *Journal of Plastic Reconstructive and Aesthetic Surgery*, 2013 March; 66(3): 301-11.
62. Leo MS, Kumar AS, Kirit R, Konathan R, Sivamani RK. Systematic review of the use of platelet-rich plasma in aesthetic dermatology. *Journal of Cosmetic Dermatology* 2015; 14(4): 315-23.
63. Tosun Z, Akdağ O. Plateletten Zengin Plazma ve Kök Hücre. *Turkiye Klinikleri Journal of Plastic Surgery Special Topics*, 2017; 6(2): 125-129.
64. Tobita M, Tajima S, Mizuno H. Adipose tissue-derived mesenchymal stem cells and platelet-rich plasma: stem cell transplantation methods that enhance stemness. *Stem Cell Res Ther* 2015; 6: 215.
65. Wang X, Zhang Y, Choukroun J. Effects of an injectable platelet-rich fibrin on osteoblast behavior and bone tissue formation in comparison to platelet-rich plasma, platelets. 2018; 29(1); 48–55
66. Lopez JF, Sarkanen JR, Huttala O. Adipose tissue extract shows potential for wound healing: in vitro proliferation and migration of cell types contributing to wound healing in the presence of adipose tissue preparation and platelet rich plasma, *Cytotechnology*, 2018; 70(4): 1193-1204
67. Choukroun J, Diss A, Simonpieri A, et al. Platelet-rich fibrin (PRF): a second-generation platelet concentrate. Part V: histologic evaluations of PRF effects on bone allograft maturation in sinus lift. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2006; 101: 299-303.
68. Uysal AC, Mizuno H. Tendon regeneration and repair with adipose derived stem cells. *Current stem cell research & therapy* 2010; 5:161-7.
69. Ehrenfest D, David M. Slow release of growth factors and thrombospondin-1 in Choukroun's platelet-richfibrin (PRF): a gold standard to achieve for all surgical platelet concentrates technologies. *Growth Factors* 2009; 27:63-9.
70. Apel PJ, Ma J, Callahan M, et al. Effect of locally delivered IGF-1 on nerve regeneration during aging: an experimental study in rats. *Muscle Nerve* 2010; 41: 335-41.
71. Koriyama Y, Homma K, Sugitani K, et al. Upregulation of IGF-I in the goldfish retinal ganglion cells during the early stage of optic nerve regeneration. *Neurochem Int* 2007; 50: 749-56.

72. Haas SL, Fitzner B, Jaster R, et al. Transforming growth factor-beta induces nerve growth factor expression in pancreatic stellat cells by activation of the ALK-5 pathway. *Growth Factors* 2009; 27:289-99.
73. Rosenstein JM, Krum JM. New roles for VEGF innervous tissue-beyond blood vessels. *Exp Neurol* 2004; 187: 246-53.
74. Peterson J, Russel L, Andrus K, Mackinnon SE, Silver J. Reduction of extraneural scarring by ADCON-T/N after surgical intervention. *Neurosurgery*, 38(5): 976-983, 1996.
75. Barbosa LL, Ottoni SL, da Costa MS, et al. Histological evaluation of an alternative method of neophalloplasty based on two lower abdominal skin flaps and simultaneous buccal mucosa graft in the ventral surface of neophallus (two-stage urethroplasty): experimental study in rabbits. *J Pediatr Urol* 2009; 5: 197-204.
76. Guena S, Raimando S, Ronchi G, et al. Histology of the nerve and changes occurring during nerve regeneration. *Int Rev Neurbiol*. 2009; 87: 27-46.
77. <http://www.itfnoroloji.org/mertas/anatomofizy.htm> (21.08.2019 12.35)
78. Ruch DS, Spinner RM, Koman LA, Challa VR, O'Farrell D, Levin LS. The histologic effect of barrier vein wrapping of peripheral nerves. *J Reconstr Microsurg* 1996; 12: 291-5.
79. Avcı G, Akan M, Yıldırım S, et al. Sinir onarımı ve greftleme (literatürün gözden geçirilmesi). *T Klin Tıp Bilimleri* 2002; 22: 428-37.
80. Gönen E. Periferik sinir kayıplarının, içi hyaluronik asit ile doldurulmuş ven greftleri ile onarımı (Uzmanlık tezi). İstanbul: Şişli Etfal Eğitim Araştırma Hastanesi; 2007.
81. Görgülü A, Uzal C, Doğanay L. The effect of low dose external beam radiation on extraneural scarring after peripheral nerve surgery in rats. *Neurosurg* 2003; 53: 1389-96.
82. Liu GB, Cheng YX, Feng YK, Pang CJ, Li Q, Wang Y, Jia H, Tong XJ. Adipose-derived stem cells promote peripheral nerve repair. *Arch Med Sci* 2011; 7, 4: 592-596.
83. Metineren H, Dülgeroğlu TC, Metineren MH. Trombositten zengin fibrinin periferik sinir iyileşmesi üzerindeki histopatolojik etkileri. *Dicle Tıp Dergisi / Dicle Medical Journal*; 2017, 44 (3): 243-250.
84. Mackinnon SE, Hudson AR, Hunter DA. Histologic assessment of nerve regeneration in the rat. *Plast Reconstr Surg* 1985; 75: 384-8.
85. Ando Y. Experimental study on chronic entrapment neuropathy. *Nihon Seikeigeka Gakkai Zasshi* 1990; 64: 633-47.
86. Ouvrier R, Mcleod G, Pollard JD. *Peripheral neuropathy in childhood*. 2nd edition. London: ICNA; 1999. 26-7.
87. Yamamoto T, Varani J, Soong HK, et al. Effect of 5-fluorouracil and mitomycin C on cultured rabbit subconjunctival fibroblasts. *Ophthalmology* 1990; 97: 1204-10.
88. Jonsson S, Wiberg R, Mcgarth AM, et al. Effect of delayed peripheral nerve repair on nerve regeneration, Schwann cell function and target muscle recovery. *PLoS One* 2013; 2: e56484.
89. Ozgenel GY. Effects of hyaluronic acid on peripheral nerve scarring and regeneration in rats. *Microsurgery* 2003; 23: 575-81.

90. Dumanian GA, McClinton MA, Brushart TM. The effect of free fat grafts on stiffness of the rat sciatic nerve and perineural scar. *J Hand Surg* 1999; 24: 30-6.



## TEŞEKKÜR

Uzun ve yoğun uzmanlık eğitimim boyunca mesleğimiz ve hayat hakkında ilgi, bilgi ve birikimlerini hoőęörü ve sabırla benimle paylaşan Uludağ Üniversitesi Tıp Fakóltesi Plastik, Rekonstrüktif ve Estetik Cerrahi Anabilim Dalı'ndaki saygıdeğer hocalarıma teşekkür ederim.

Tez çalıőmamla bizzat ilgilenen hocam Prof. Dr. Güzin Yeşim Özgenel ve Histoloji & Embriyoloji Anabilim Dalı'ndan Prof. Dr. Semiha Ersoy'a, doktora öğrencisi Senem Esin Yavaş'a ve biyolog Ayőe Akbaő'a teşekkür ederim.

5 yıllık uzmanlık eğitimim süresince birlikte çalıőmaktan büyük keyif aldığım asistan, hemőire ve tüm yardımcı personel arkadaşlarıma teşekkür ederim.

Ve en büyük teőekkürüm beni bugünlere getiren ve bugün de yanımda olan babam Aziz Kastamoni, annem Ayően Kastamoni, ablam Yadigar Kastamoni ve minik yeğenim Almira'ya. Sonsuz teşekkür ve őükranlarımı sunarım.

## ÖZGEÇMİŞ

01 Ocak 1990 Isparta doğumluyum. İlk ve orta öğretimimi Ankara Çizmeci İlköğretim Okulu`nda, lise eğitimimi Ankara Kalaba Anadolu Lisesi`nde tamamladım. 2008 yılında Isparta Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi`nde tıp eğitimime başladım. 2014 yılında tıp fakültesinden mezun oldum. Lise ve üniversite eğitimimi birincilikle bitirdim. 2014 yılında Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Plastik, Rekonstrüktif ve Estetik Cerrahi Anabilim Dalı`nda uzmanlık eğitimime başladım. İngilizce bilmekteyim.

