

**TÜRKİYE CUMHURİYETİ**  
**KIRIKKALE ÜNİVERSİTESİ**  
**SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

**PERİFERAL SİNİR REJENERASYONUNDA TROMBİNDEN ZENGİN**  
**FİBRİNİN ETKİNLİĞİ**

**ARŞ.GÖR.DT.FATMA ŞENSES KUŞKAYA**

**AĞIZ ,DİŞ VE ÇENE CERRAHİSİ**

**ANABİLİM DALI**

**DOKTORA TEZİ**

**DANIŞMAN**

**PROF.DR.UMUT TEKİN**

**Bu tez Kırıkkale Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Kordinasyon Birimi tarafından, 2012-99 proje numarası ile desteklenmiştir.**

**KIRIKKALE-2014**

**TÜRKİYE CUMHURİYETİ  
KIRIKKALE ÜNİVERSİTESİ  
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

**PERİFERAL SİNİR REJENERASYONUNDA TROMBİNDEN ZENGİN  
FİBRİNİN ETKİNLİĞİ**

**ARŞ.GÖR.DT.FATMA ŞENSES KUŞKAYA**

**AĞIZ ,DİŞ VE ÇENE CERRAHİSİ**

**ANABİLİM DALI**

**DOKTORA TEZİ**

**DANIŞMAN**

**PROF.DR.UMUT TEKİN**

**Bu tez Kırıkkale Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Kordinasyon Birimi  
tarafından, 2012-99 proje numarası ile desteklenmiştir.**

**KIRIKKALE-2014**

Kırıkkale Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Ağız Diş ve Çene Cerrahisi  
Anabilim Dalı Doktora Programı çerçevesinde yürütülmüş olan bu çalışma aşağıdaki  
jüri üyeleri tarafından Doktora Tezi olarak kabul edilmiştir.

Tez Savunma Tarihi:05/06/2014

Prof.Dr. Figen Çizmeci Şenel

Karadeniz Teknik Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi

Jüri Başkanı

Prof.Dr. Umut TEKİN

Kırıkkale Üniversitesi

Diş Hekimliği Fakültesi

Üye

Prof .Dr.Hakan TÜZ

Hacettepe Üniversitesi

Diş Hekimliği Fakültesi

Üye

Doç. Dr. İsmail Doruk KOÇYİĞİT

Kırıkkale Üniversitesi

Diş Hekimliği Fakültesi

Üye

Yrd. Doç. Dr. Fethi ATIL

Kırıkkale Üniversitesi

Diş Hekimliği Fakültesi

Üye

## İÇİNDEKİLER

Kabul ve Onay	II
İçindekiler	III
Önsöz	VI
Kısaltmalar	VII
Şekiller	IX
Çizelgeler	XI
ÖZET	1
SUMMARY	2
1.GİRİŞ	3
1.1 SİNİR YARALANMALARINI SINIFLAMASI, TEDAVİSİ VE HİSTOPATOLOJİSİ	4
1.2 TARİHÇE	4
1.3 SİNİR ANATOMİSİ	5
1.3.1Siyatik Sinir Anatomisi	7
1.4 SİNİR FİZYOLOJİSİ	7
1.4. 1Schwann Hücreleri ve Miyelin Kılıf	9
1.4.2 Bağ Doku Yapısı	10
1.5 SİNİR YARALANMALARINI	12
1.5.1SEDDON SINIFLAMASI	13
1.5.1.1Nöropraksi	13
1.5.1.2Aksonotmezis	14
1.5.1.3Nörotmezis	14
1.5.2 SUNDERLAND SINIFLAMASI	15
1.5.2.1 I.derece yaralanma(Nöropraksi)	15
1.5.2.2II.derece yaralanma(Aksonotmezis)	15
1.5.2.3III.derece yaralanma(Endonörotmezis)	15

1.5.2.4IV.derece yaralanma(Perinörotmezis)	15
1.5.2.5V.derece yaralanma(Epinörotmezis)	15
1.6 SİNİR DEJENERASYONU	16
1.6.1Waller Dejenerasyonu	16
1.6.2Aksonal Dejenerasyon	17
1.6.3Segmental Demiyelinizasyon	18
1.6.4Travmatik Periferik Sinir Zararlanmalar	18
1.7SİNİR REJENERASYONU	19
1.7.1Sinir Hücre Gövdesinde Rejenerasyon	20
1.8 SİNİR İYİLEŞMESİNİ ETKİLEYEN FAKTÖRLER	21
1.8.1Nörotrofik Faktörler	21
1.9SİNİR TAMİR TEKNİKLERİ	22
1.9.1UÇ UCA ONARIM	23
1.9.1.1Epinöral Onarım	23
1.9.1.2Grup Fasiküler Onarım	24
1.9.1.3Fasiküler Onarım	25
1.9.2UÇ YAN ONARIM	25
1.9.3SİNİR GREFTİ İLE ONARIM	25
1.9.3.1Otojen Sinir Grefti ile Onarım	26
1.9.3.2Vaskülarize Sinir Greftleri	26
1.9.3.3Sinir Allogreftleri	27
1.9.4YAN YAN ONARIM	27
1.10İYİLEŞME TAKİBİ VE DEĞERLENDİRİLMESİ	28
1.11ORAL VE MAKSİLLOFASİYAL BÖLGEDE PERİFERİK SİNİR YARALANMALARI VE TEDAVİSİ	29
<b>2.LAZER</b>	35
2.1LAZERİN SINIFLANDIRILMASI	35

2.2LAZERİN DİŞ HEKİMLİĞİNDE KULLANIM ALANLARI	36
2.3LAZERİN AVANTAJLARI	37
2.4LAZERİN DEZAVANTAJLARI	37
2.5SOFT LAZERLER	37
<b>3.TROMBOSİTTEN ZENGİN FİBRİN</b>	<b>39</b>
3.1TZF’NİN HAZIRLANIŞI	39
3.2TZF’NİN MAKSİLLOFASİYAL CERRAHİDE KULLANIM ALANLARI	40
3.2.1TZF nin Sert Dokuda Kullanımı	40
3.2.2TZF nin Yumuşak Dokuda Kullanımı	41
3.3BÜYÜME FAKTÖRLERİ VE YARA İYİLEŞMESİNDEKİ ROLLERİ	43
3.4TROMBOSİTLERİN SİNİR REJENERASYONUNDAKİ ROLÜ	46
<b>4.GEREÇ VE YÖNTEM</b>	<b>47</b>
4.1CERRAHİ YÖNTEM	50
4.2DEĞERLENDİRME YÖNTEMLERİ	57
4.2.1Yürüyüş Yolu Analizi ve Siyatik Fonksiyonel İndeksi (SFİ)	57
4.2.2Elektrofizyolojik Testler	59
4.2.3Histolojik Değerlendirme	61
4.3İSTATİSTİKSEL ANALİZ	62
<b>5.BULGULAR</b>	<b>63</b>
5.1Yürüyüş Yolu Analizi Bulguları	63
5.2Elektrofizyolojik Değerlendirme Bulguları	63
5.3Histopatolojik Bulgular	68
<b>6.TARTIŞMA VE SONUÇ</b>	<b>76</b>
<b>KAYNAKÇA</b>	<b>83</b>
<b>ÖZGEÇMİŞ</b>	<b>97</b>

## ÖNSÖZ

Doktora eğitimim boyunca her konuda desteğini gördüğüm çalışmalarımı mesleki bilgi ve tecrübesinden yararlanarak yaptığım, üzerimde çok büyük katkıları olan, çok sevdiğim değerli hocam sayın **Prof. Dr. Umut TEKİN**'e teşekkürü bir borç bilirim.

Bilgi ve tecrübelerini aktararak pek çok şeyi öğrenmemi sağlayan sayın **Prof. Dr. Hakan TÜZ**, sayın **Doç. Dr. İsmail Doruk KOÇYİĞİT** ve sayın **Yrd. Doç. Dr. Fethi ATIL**'a sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Doktora çalışmamda elektrofizyolojik bulguların değerlendirilmesinde yardımlarını esirgemeyen Kırıkkale Üniversitesi Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı öğretim üyeleri sayın **Prof. Dr. Gülümser AYDIN** ve sayın **Yrd. Doç. Dr. Elem İNAL**'a sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Doktora çalışmamda histopatolojik incelenmelerin yapılmasında yardımlarını esirgemeyen Kırıkkale Üniversitesi Veterinerlik Fakültesi öğretim üyelerinden sayın **Oğuz KUL**'a teşekkürlerimi sunarım.

Doktora hayatım boyunca birlikte çalışma fırsatı bulduğum bütün Kırıkkale Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Ağız Diş Çene Cerrahisi Anabilim Dalı **personeline, hemşire** ve **asistan** arkadaşlarıma sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Eğitim hayatım boyunca hiçbir fedakarlıktan kaçınmayan bugünlere gelmemi sağlayan, her zaman varlıklarını yanımda hissettiğim canım **annem** ve **babama**,

Tez çalışmamın her aşamasında yardımını esirgemeyen, her konuda desteğini aldığım ve hep yanımda hissettiğim canım eşim **İHSAN KUŞKAYA**'ya sonsuz teşekkür ve sevgilerimi sunarım.

Tezime maddi destek sağlayan **Kırıkkale Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Kordinasyon Birimi**'ne teşekkür ederim.

## KISALTMALAR

- ADP** : Adenozin difosfat
- ATP** : Adenozin trifosfat
- BFGF** : Bazik fibroblast büyüme faktörü
- BKAP** : Bileşik kas aksiyon potansiyeli
- DSAP** : Duyusal sinir aksiyon potansiyeli
- EGF** : Epidermal büyüme faktörü
- EMG** : Elektromyografi
- EST** : Elektrik stimülasyonu testi
- Gr** : Gram
- GAP** : Growth-associated protein
- IGF** : İnsülin benzeri büyüme faktörü
- Kg** : Kilogram
- LLL** : Low level lazer
- LTT** : Basit temas testi
- MAG** : Miyelin ilişkili glikoprotein
- µM** : Mikrometre
- m** : Metre
- mm** : Milimetre
- NGF** : Sinir büyüme faktörü
- NCV** : Sinir iletim hızı
- NT** : Nörotrofin
- PDGF** : Trombositten köken alan büyüme faktörü
- Po** : Protein zero
- PMP** : Periferik miyelin protein
- PP TPD** : İki nokta ayırım testi



- SFİ** : Siyatik fonksiyonel indeksi
- Sn** : Saniye
- T** : İğne dokunma testi
- TGF** : Transforme edici büyüme faktörü
- TST** : Isısal uyarı testi
- TZF** : Trombinden zengin fibrin
- TZP** : Trombinden zengin plazma
- YDR** : Yönlendirilmiş doku rejenerasyonu
- YKR** : Yönlendirilmiş kemik rejenerasyonu

## ŞEKİLLER

**Şekil 1.1:** Sinir Hücresi Yapısı.

**Şekil 1.2:** Uzantılarına göre nöronların sınıflandırılması.

**Şekil 1.3:** Sinir hücresi yapısı.

**Şekil 1.4:** Schwann hücresi.

**Şekil 1.5:** Seddon Sunderland sınıflaması şematik gösterimi.

**Şekil 1.6:** Sinir uçlarının hazırlanması ve uç uca epinöral onarım.

**Şekil 1.7:** Uç uca grup fasiküler onarım.

**Şekil 1.8:** Sinir grefti ile onarım.

**Şekil 4.1:** Denek yüz üstü pozisyonda tespit tahtasına yerleştirildikten sonra, deneklerin glutea ve uyluk bölgeleri traş edilmesi ve cilt yüzeyi povidin iyot (Betadine®,Kansuk Lab. İst.) ile dezenfekte edilmesi.

**Şekil 4.2:** Sol uyluk posteriorundan yapılan oblik insizyon.

**Şekil 4.3:** Biseps femoris kasının künt diseksiyonla açılıp siyatik sinire ulaşılması.

**Şekil 4.4:** Siyatik Sinir.

**Şekil 4.5:** Grup 1: Siyatik sinir lazer ile kesildikten sonra 10.0 sutur ile suture edilmesi.

**Şekil 4.6:** Grup 2: Siyatik sinir lazer ile kesildikten sonra elde edilen prf membran şeklinde sutur hattının üzerine sarılması.

**Şekil 4.7:** Grup3: Siyatik sinir 2 mm boşluk bırakılarak dikilmesi.

**Şekil 4.8:** Grup 3: 2mm boşluk bırakılarak dikilen sinire elde edilen TZF membran şeklinde uygulandı.

**Şekil 4.9:** Cilt kesisi 4.0 ipek sutur kullanılarak dikilmesi.

**Şekil 4.10:** Ramların kuyruk veninden alınan kan ile PRF elde edilmesi.

**Şekil 4.11:** Elde edilen TZF (JEL ŞEKLİNDE).

**Şekil 4.12:** Elde edilen TZF (MEMBRAN ŞEKLİNDE).

**Şekil 4.13:** Siyatik sinirin sakrifiye edilmesi.

**Şekil 4.14:** Hazırlanan yürüyüş düzeneği ve ratların ayak izleri.

**Şekil 4.15:** Deneklerin EMG ile hız ve latansının ölçülmesi.

**Şekil 4.16:** Uzun dönem sinir iyileşmesi sonrası sinir görünümü.

**Şekil 5.1:** TZF uygulanmayan gruptan alınan EMG kayıt örnekleri.

**Şekil 5.2:** TZF uygulanan gruptan alınan EMG kayıtları örnekleri.

**Şekil 5.3:** Arada defekt oluşturularak TZF uygulanan gruptan alınan EMG kayıt örnekleri.

**Şekil 5.4:** Her grubun sağlam sağ siyatik sinirlerinden örnek alınarak oluşturulan sham grubunun histolojik kesiti.

**Şekil 5.5:** TZF uygulanmayan 1. gruptan alınan histolojik kesit.

**Şekil 5.6:** TZF uygulanan 2. gruptan alınan histolojik kesit.

**Şekil 5.7:** Defekt oluşturularak TZF uygulanan gruptan alınan histolojik kesit.

## **ÇİZELGELER**

**Çizelge1:** Perifer sinir telinde iyileşme derecesi ve inflamasyon, sekonder komplikasyonlar için kullanılan semikantitatif skorlama tablosu.

**Çizelge2:** Yürüyüş yolu analizi sonuçları.

**Çizelge3:** Elektrofizyolojik değerlendirme sonuçları.

**Çizelge4:** Histopatolojik değerlendirme sonuçlar



## ÖZET

Sinir hasarı ağız diş ve çene cerrahisi pratiğinde sık görülen bir durumdur. Bazı cerrahi yaklaşımlar parestezi veya anestezi ile sonuçlanabilir. Ağız diş ve çene cerrahisindeki en son yeniliklerden birisi trombosit zengin fibrin (PRF) kullanılmasıdır. TZF doğal kan dokusundan elde edilen, yapısında bol miktarda trombosit ve lökosit içeren fibrin yapısıdır.

Çalışmada 30 adet diş wistar rat kullanılmış ve denekler cerrahiden sonra yapılacak işlemlere göre her grupta 10'ar denek olacak şekilde 3 gruba ayrıldı. **1. Grup (n:10):** Sol siyatik sinirleri lazer ile kesilip sinir uçları uç uca gelecek şekilde suture edilen ve sutur hattına hiçbir işlem uygulanmayan kontrol grubu, **2. Grup (n:10):** Sol siyatik sinirleri lazer ile kesilip sinir uçları uç uca dikilip suture edilen bölgeye TZF membran olarak uygulanan çalışma grubu (TZF). **3. Grup (n:10):** Sol siyatik sinirleri lazer ile kesilip sinir uçları arasında 2 mm lik boşluk bırakılarak dikilen ve boşluk bölgesine TZF membran olarak uygulanan grup (TZF+2mm boşluk). Her gruptan 4'er deneğin herhangi bir cerrahi işlem uygulanmayan sağ siyatik sinirleri alınarak sham grubu oluşturuldu. 3 aylık takip sonucunda deneklere siyatik fonksiyonel index (SFİ) ve elektromiyografi (EMG) uygulandı. EMG işlemi sonrasında denekler genel anestezi altında sakrifiye edilerek biyopsi alındı ve örnekler histopatolojik olarak değerlendirildi.

SFİ, EMG bulgularına göre anlamlı bir sonuç çıkmazken, histopatolojik bulgulara göre grup 1 de daha iyi iyileşme gözlenmiştir.

## ABSTRACT

Nerve damage is the most common condition in oral and maxillofacial surgery practice. Some surgical procedures cause a paresthesia or anesthesia.

A recent innovation in oral and maxillofacial surgery is the use of Platelet-rich fibrin (PRF). PRF is derived from an autogenous preparation of concentrated platelets without any manipulation. In platelets a lot of growth factors were found and these growth factors are involved in wound healing and nerve regeneration.

In this study, it was shown how the PRF effects on nerve regeneration. Thirty female Wistar rats were divided randomly into experimental groups: group 1, group 2, group 3 and sham group. In the group 1 the left sciatic nerve was under anesthesia through gluteal muscle incision and sciatic nerve transection was performed and sutured (n=10) in group 2 (n=10) the left sciatic nerve was exposed the same way sciatic nerve transection was performed and sutured and PRF was used as a membrane; in group 3 (n=10) the left sciatic nerve was exposed the same way and transected and sutured, leaving a 2 mm gap and PRF was used as a nerve guide. A functional, histopathologic and electromyographic evaluation was made in 30 rats at 90 days.

As a result of the EMG and functional index, statistically there were no significant differences among the groups. But histopathologically there was seen more healing in group 1.

## 1. GİRİŞ

Maksillofasiyal bölgede tedavi sırasında veya çeşitli nedenlerle sinir sistemini de etkileyebilecek değişik derecede hasarlar oluşabilmektedir. Gömülü yirmi yaş dişi operasyonları, enjeksiyonlar, implant uygulamaları, endodontik tedavi, temporomandibular eklem (TME) artroskopisi, ortognatik cerrahi, künt ve delici travmalar ve benzerleri sinir hasarı oluşturan nedenler arasında sayılabilir. Oluşan hasarların tedavisinde; farmakolojik ve cerrahi teknikler kullanılmaktadır. Ancak yapılan bazı çalışmalar sonucunda sinir iyileşmesinin tam olarak gerçekleşmemesi, doku üzerinde iyileşmeyi artıran nörotrofik faktörlerin kullanılmasını gündeme getirmiştir.

Trombositten zengin fibrin (TZF) içerdiği immün sistem elemanları ve salgıladığı büyüme faktörleri sayesinde, doku iyileşmesini hızlandırmak amacıyla, oral ve maksillofasiyal cerrahide kullanılmaktadır. TZF'nin yara iyileşmesi üzerine olumlu etkilerinin olduğunu bildiren çalışmalar olmakla birlikte TZF'nin sinir iyileşmesi üzerine etkisini gösteren bir çalışma bulunmamaktadır. Ancak TZF içerisindeki büyüme faktörleri ve bu faktörlerin nörotrofik etkileri TZF'nin sinir iyileşmesi üzerinde olumlu etkisinin olabileceğini düşündürmektedir.



## 1.1. SİNİR YARALANMALARININ SINIFLAMASI, TEDAVİSİ VE HISTOPATOLOJİSİ

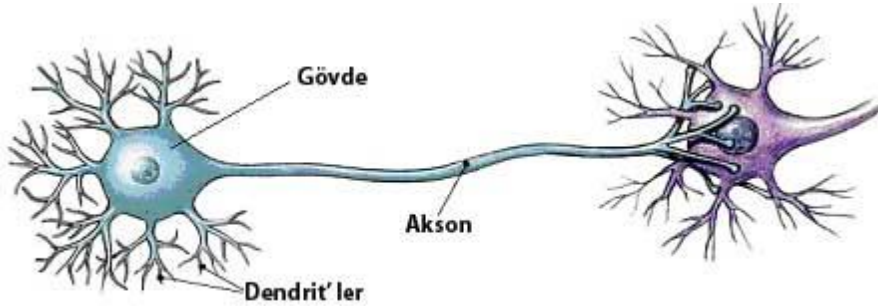
### 1.2. TARİHÇE

Periferik sinir sistemine ait ilk tanımlamalar Hippokrat'a (MÖ 460–370) ait “olmasına karşın, periferik sinir yaralanmaları üzerine ilk çalışmaları Galen (MS 130–200) yaparak, bazı sinirlerin kesilmesi sonrası his duyusunda, bazılarında ise kas gücünde azalma olduğunu saptamıştı. Bu yıllarda sinirin iyileşemeyeceği düşünülmekteydi ve bu düşünce 18. yüzyıla kadar hakimiyetini korudu. Periferik sinir sütürasyonuna ait ilk kayıtlar 13. yüzyılda William Saliceto'ya aittir. Sinir sistemi ile ilgili detaylı bilgiler ise 16. ve 17. yüzyıllardan sonra elde edilmeye başlamıştır. Glisson (1597–1677) uyarılabilir doğalarını keşfetmiş, Van Leewenhoek (1632–1723) ise mikroskopik yapılarını tanımlamıştır. Fontana (1730–1805) akson ve miyelin kılıf yapısını detaylandırmıştır. Fonksiyonel yapıya yönelik en erken çalışmalardan biri Galvani'ye (1737–1798) aittir. “Schwann isimli araştırmacı 1839'da Schwann hücresini tanımlayarak kendi adını vermiştir. Sinirin primer onarımı ile ilgili en erken kayıtlardan biri Paget'ye aittir. Paget, 1847 yılında 11 yaşında bir hastanın median sinir kesisini primer onarmış ve fonksiyonel geri dönüşün tam olduğunu göstermiştir. Waller, 1850 yılında sinir hasarını anlamaya yönelik çalışmalar yapmış ve bu çalışmalar sonucunda, aksonların hasar alanı distalinde dejenere, proksimalinde ise rejenere olmaya başladıklarını saptamıştır. Golgi ve Cajal, 1906 yılında sinir sisteminin birbirine fonksiyonel olarak bağlı sinir hücrelerinden oluşan bir ağdan ibaret olduğunu açıklayan çalışmaları ile Nobel ödülünü almışlardır. Sherrington ise, 1906 yılında sinaps adı verilen sinir hücrelerinin fonksiyonel bağlantı noktalarını tanımlamıştır. Periferik sinir cerrahisinde, bugün modern sinir cerrahisinin temelini oluşturan ilk bilimsel çalışmalar Seddon tarafından 1948 yılında yapılmıştır. Seddon, sinir hasar mekanizmalarının, yaralanma derecelerinin, takip ve tedavi seçeneklerinin üzerine çalışmalar yapmış ve sinir hasar derecesini belirtmek için Seddon sınıflamasını geliştirmiştir. Sunderland, 1945 ile 1968 yılları arasında yaptığı pek çok çalışmada, sinir hasar mekanizmalarını daha da detaylandırmış ve çeşitli onarım tekniklerini

geliştirmiştir. Ek olarak periferik sinir internal topoğrafik anatomisi üzerine de incelemeler yapmıştır. Millesi sinir onarımında gerginliğin olumsuz etkilerini vurgulayarak; Terzis ise tedavi tekniklerini geliştirip çeşitlendirerek, periferik sinir cerrahisinin gelişimine önemli katkılarda bulunmuşlardır.

### 1.3 SİNİR ANATOMİSİ

Sinir sistemini fonksiyonel ünitesi sinir hücresidir (nöron). Her bir sinir hücresi hücre gövdesi (perikaryon, soma), dendrit ve akson olmak üzere 3 kısımdan oluşur. Motor sinirlerin hücre gövdeleri omurilik ön boynuzda, duyu sinirlerinininki ise arka kök ganglionlarında yerleşiktir. Hücre gövdesinde yerleşik reseptör fonksiyonu gören çok sayıdaki sitoplazmik çıkıntı dendrit olarak adlandırılır. Dendritler, çevreden gelen uyarıları hücre gövdesine iletirler ve nöronlar arasındaki iletişimi sağlarlar. Sinir hücrelerinin perifer ile iletişimini sağlayan uzantı ise aksondur. Sıklıkla her bir sinir hücresinin pek çok dendriti olmasına karşın, tek bir aksonu vardır. Aksonlar, orijinal hücre gövde çapının binlerce katı kadar uzunlukta perifere uzanım gösterebilirler.

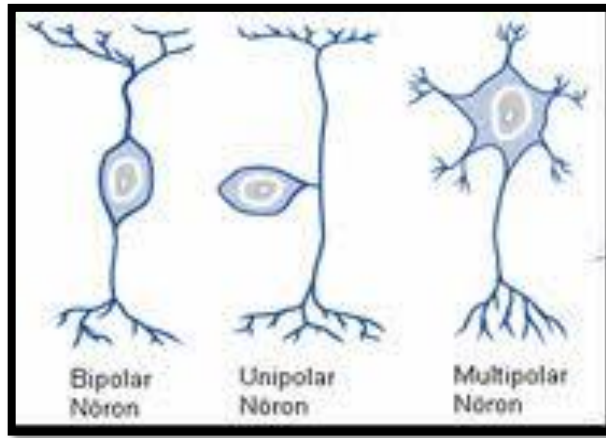


**Şekil 1.1:** Sinir Hücresi Yapısı

Sinir hücresinde metabolik olaylar, hücre gövdesinde gerçekleşir; bu nedenle sinirin fonksiyonunu yapabilmesi için, periferik aksonal uzantılar ile sinir gövdesinin devamlılık göstermesi gerekir. Aksonun gövde ile ilişkisi herhangi bir nedenle kesintiye uğrarsa, aksonda sinir fonksiyonunun devamlılığı için gereken metabolik olaylar gerçekleşemediği için, distal kısımları dejenerasyona uğrar.

Her bir sinir hücresi içerisinde tek bir çekirdek ve birden fazla çekirdekçik bulunur. En belirgin sitoplazmik organeller golgi cisimcikleri ve mitokondrilerdir. Bu organeller nöronal uyarı iletiminde enerji kaynakları olarak görev yaparlar. Bazofilik Nissl cisimcikleri ve granüllü endoplazmik retikulum da gövdede mevcuttur ve bu yapılar, sinir rejenerasyonu gibi metabolik hızın arttığı durumlarda sayıca artış gösterirler.

Nöronlar içerdikleri akson ve dendritlerin sayısı, uzunluk ve şekillerine göre unipolar, bipolar ve multipolar olmak üzere 3 gruba ayrılırlar.



**Şekil 1.2:** Uzantılarına göre nöronların sınıflandırılması (Berry M. 1995).

Hücre sitoplazmasının akson içerisindeki eş değeri aksoplazmadır. Aksoplazmada, çeşitli proteinler, hücre iskeletini oluşturan mikrotübüller ve nörofilamanlar bulunur. Bunlar yapısal bütünlüğün devamının sağlanmasında ve aksonal iletimde önem taşırlar. Aksonlar, miyelinli ya da miyelinsiz olabilirler. Miyelin kılıf periferik sinir sisteminde Schwann hücreleri tarafından yapılır. Aksoplazma içerisinde mitokondri, düz endoplazmik retikulum, lizozom ve veziküller gibi organellerin bulunmasına karşın, protein sentezi yapabilen golgi cisimcikleri ya da granüllü endoplazmik retikulumlar yoktur. Bu nedenle canlılıklarını koruyabilmek için hücre gövdesi ile devamlılıklarının korunması gerekir.

Sinirin akson terminalinde, başka bir sinir hücresi, kas ya da salgı bezi ile yaptığı bağlantıya sinaps adı verilir. Sinaps ile sinir üzerinde ilerleyen uyarı hedef organa iletilmiş olur.

### 1.3.1 Siyatik Sinir Anatomisi

Siyatik sinir L4, L5, L6 ve S1'den gelen spinal sinirlerin oluşturduğu lumbosakral trunkustan çıkar ve sıçanlardaki en kalın periferik sinirdir. Değişkenlik göstermekle birlikte sıklıkla L5, L6 ve S1'den kaynaklanan liflerin birleşmesinden oluşmaktadır. Pelvis içerisinde siyatik sinir adını alıp, iskiyumun dorsal kenarı ile kuyruk sokumu arasındaki derin olukta ilerler ve siyatik çentikten çıktıktan sonra piriform kasın ventralinde seyrederek. Sırt derisinin yarıya yakın kısmını ve arka bacak kaslarının çoğunu inerve eden, siyatik sinirin ana gövdesi piriformis kas seviyesinin 1-2 mm aşağısında kuadratus femoris kasının üzerinden ilerleyerek, abduktor femoris fasyasının üzerinde oblik olarak bacağa doğru iner. Piriformis seviyesinde siyatığın ana gövdesiyle birlikte çıkan ince bir dalcık ventrale doğru kuadratus femoris altından geçer ve biceps femoris, semitendinöz ve semimembranöz kaslarının motor inervasyonunu sağlar.

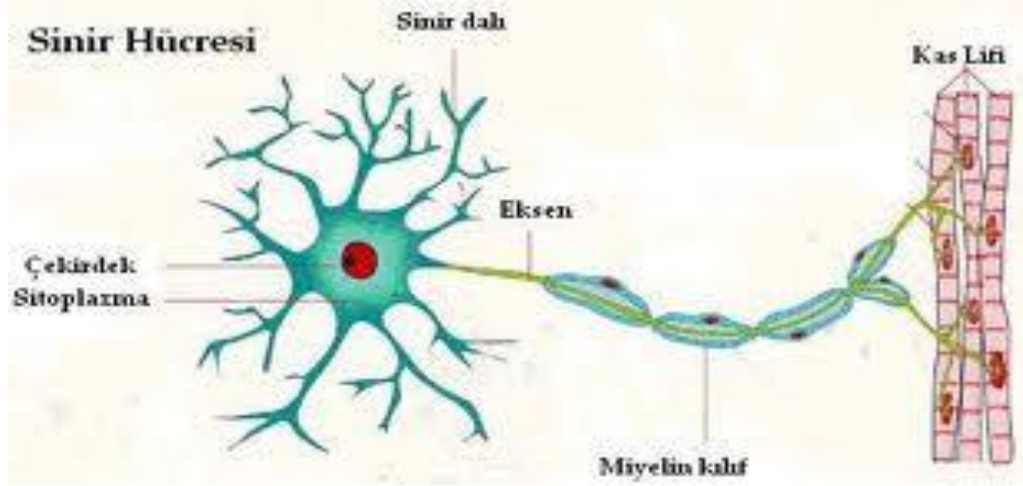
Siyatik sinir, diz eklemi seviyesinin yaklaşık yarım santimetre üzerinde ventrale doğru seyreden kalın tibial sinir ve dorsale doğru seyreden ince peroneal (fibular) sinir dallarına ayrılır. Peroneal sinir daha aşağıya doğru gastroknemiusun lateral karnını ve derin parmak fleksörlerini çaprazlayıp önce daha ince olan peroneus longus dalını verir ve daha sonra yüzeysel ve derin peroneal sinirlere ayrılarak sonlanır. Yüzeysel dal peroneus longus ve brevis kaslarını ve parmak ekstansörlerini inerve edip, ayak sırtı ve parmaklarının bir bölümünün duyusunu sağlar.

Derin dal ise tibialis anterior ve uzun parmak ekstansörlerini inerve ederek ikinci parmak arası bölgeye ulaşır. Ventrale doğru uzanan tibial sinir ise, ilk dalı olan sural siniri, ayırım noktasının 1-2 mm proksimalinde popliteaya girmeden hemen önce gastroknemiusun iki başı arasında verir ve plantaris, soleus, gastroknemiuslar, fleksör hallucis longus, fleksör digitorum longus ve tibialis posteriorları inerve eder. Bu dallardan hemen sonra ayak bileğinin üzerinde lateral ve medial plantar sinirlere ayrılarak sonlanır.

## 1.4 SİNİR FİZYOLOJİSİ

Elektriksel uyarıyı ileten akson, sinirin en basit fonksiyonel birimidir. Akson, bir hasarı takiben, hasar bölgesinin distalinde dejenerasyon, proksimalinde ise aşırı bir metabolik cevap gösterir. Aksonlar, endonöryum denilen bir bağ dokusu ile çevrilidir ve bunlar fasyalar oluşturacak şekilde gruplaşırlar. Bu grupları ise perinöryum sarar. Sinirler bir veya daha fazla fasya içerebilirler. Fasiyal sinirin kemik içindeki fasyasında tek bir fasya bulunurken, mandibular sinirde bu sayı 18-21 arasındadır. Sinirin dışında ise epinöryum bulunur. Sinirin temel kan ihtiyacı epinöryum içindeki damarlar ile karşılanır. Bir sinirin kesitinin %22 ile %88'inde epinöryum bulunabilir. Fasyaların içine kadar ilerler ve burada intranöral epinöryum adını alır. Sinirin çapında ne kadar epinöryum varsa sinirin kuvvetlere karşı koyma gücü artar, hasara uğrama riski de azalır. Mandibular ve lingual sinir çok az intranöral epinöryum içerir. Duyu sinir hücreleri, medulla spinalisin dışındaki dorsal ganglionlardan çıkarlar. Periferal duyu sinirleri çıplak sinir uçları ve özel reseptörlerin algıladığı afferent impulsları dorsal ganglionlardan medulla spinalisin dorsal boynuzundaki duyu köklerine getirirler.

Hem duyu hem motor aksonlar Schwann hücreleri ile ilişkiindedir. Gruplar halindeki miyelinsiz aksonlar Schwann hücre sitoplazmaları ile çevrelenmiştir. Miyelinli aksonlar, aksonların uzunluğuna göre dizilmiş Schwann hücrelerince çevrilidir. Schwann hücre membranı, miyelini oluşturacak şekilde aksonların üzerini örter. Bu miyelinli fibriller Ranvier düğümleri denilen boşluklara sahiptir. Ranvier düğümleri sayesinde sinir aksiyon potansiyeli düğümden düğüme atlar (Saltator ileti). Miyelinli fibriller 40-70m/sn, miyelinsiz fibriller 0.5-2m/sn iletim hızına sahiptirler. Akson boyutları arttıkça, miyelin kalınlığı ve düğümler arası mesafe artar. En büyük fibriller impulsları daha iyi iletirler. Her sinir, fibril demetlerinden oluşur. Multipl fibriller, damar ve bağ dokusu içeren epinöryum tarafından bir arada tutulur. Her fibril perinöryum tarafından çevrilir. Miyelinli ve miyelinsiz aksonlarda bağ dokusu, küçük kapillerler ve ekstrasellüler sıvı endonöryumu oluşturur. Siniri travma ve kompresyona karşı koruyan, gerilebilme özelliğine sahip, uzunlamasına konumlanan endonöryal, çevresel perinöryal ve epinöryal kollajendir.

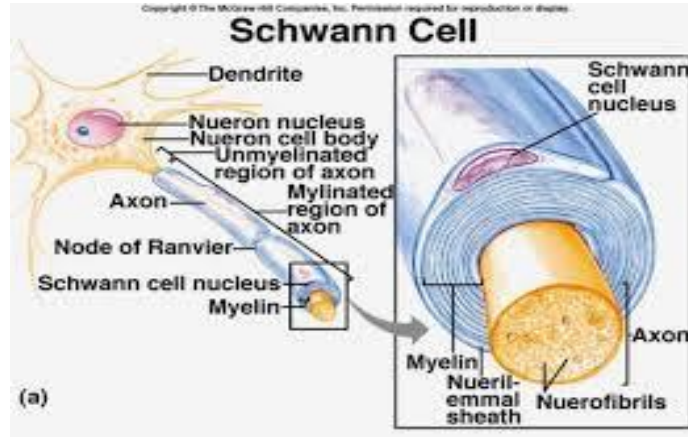


Şekil 1.3: Periferik sinir yapısı.

#### 1.4.1. Schwann Hücreleri ve Miyelin Kılıf

Schwann hücreleri, akson etrafında yer alan, iyon dengesinin sağlanmasına, nörotransmitterlerin dağılımına ve aksolemma boyunca sodyum kanallarının yerleşimine katkıda bulunan hücrelerdir. Nöroektodermal kökenli bu hücreler, periferik sinir sisteminin uydu hücreleridir ve akson çevresinde konsantrik karakterde fosfolipid bir tabaka olan miyelin kılıfını sentezlerler. Miyelinli ya da miyelinsiz olsun, her sinir lifinde aksonlar ucuca dizilmiş Schwann hücreleri ile sarılmışlardır. Miyelinli liflerde her bir Schwann hücresi tek bir aksonu çevrelerken, miyelinsiz liflerde bir Schwann hücresi birden fazla aksonu çevrelemektedir. Ayrıca Schwann hücreleri tip 4 kollajen ve lamininden oluşan bir bazal membran üretirler ve bu da sinir lifini çevreler. Bu bazal membranın sinir rejenerasyonundaki rolü çok önemlidir, özellikle sinir rejenerasyonu sırasında, yeni büyümekte olan aksonal tomurcukların distal sinir güdüğüne uzanımları sırasında rehberlik görevi görür. Miyelin yapısı diğer hücre zarlarına benzemesine karşın içeriği farklıdır. Biyokimyasal olarak %75 lipid ve %25 proteinden meydana gelir. Miyelin tabaka içerisinde bulunan lipidlerin %20-%30'unu oluşturan kolesterol, multilamellar yapının stabilizasyonunu sağlamaktadır. Miyelin içeriğindeki diğer lipidler, glikolipid yapısında olan galaktoserebrozid, sülfatid ve gangliosiddir. Miyelin kılıfının %25'ini oluşturan proteinler ise glikoprotein yapısında olup; bunların başlıcaları protein zero(Po), periferik miyelin protein 22 kDa (PMP 22), miyelin ilişkili glikoprotein (MAG),epitelial kadherin ve periaksindir. Büyük çaplı sinirlerin

hemen hepsi miyelinli iken, çapı 1 mikrometreden ( $\mu\text{m}$ ) küçük aksonlar genellikle miyelinsizdir. Memelilerde dorsal spinal köklerin ve kutanöz sinirlerin yaklaşık %75'i, kasa giden liflerin %50'si ve postganglionik otonomik liflerin tamamına yakını miyelinsizdir. Miyelinli aksonların da miyelinsiz kısımları vardır. Bu kısımlar, iki Schwann hücresi arasında kalan bölge olan Ranvier düğümleri ve akson çıkış bölgesi olan akson tepeciğidir. Bu bölgeler sinir ileti hızı açısından önem taşır. Ranvier düğümleri, uyarının sıçrayıcı (saltator) şekilde iletimi ile çok hızlı taşınmasını sağlar. Bir sinirin miyelinli olması aksiyon potansiyelinin iletim hızını arttırmaktadır. Miyelin kılıfın kalınlığı da iletim hızını etkiler. Miyelinsiz liflerde çap 0.2–1.5  $\mu\text{m}$  ve iletim hızı 0.4–2.0 m/sn (metre/saniye) iken; kalın miyelinli sinirlerde çap 12–20  $\mu\text{m}$  ve iletim 72–120 m/sn gibi yüksek hızlardadır.



**Şekil1.4:** Normal periferik sinir anatomisi

Sinir lifleri iletim hızları ve çaplarına göre 3 gruba ayrılır:

- A grubu lifler: Miyelinli somatik afferent ve efferent liflerdir. Çapları 2.5–22  $\mu\text{m}$ , ileti hızları 15–100 m/sn arasındadır.
- B grubu lifler: Miyelinli otonomik preganglionik liflerdir. Çapları 3  $\mu\text{m}$ , ileti hızları 3–15 m/sn kadardır.
- C grubu lifler: Miyelinsiz somatik ve visseral afferent lifler ile postganglionik liflerdir. Çapları 0.2–1.5  $\mu\text{m}$ , ileti hızları 0.3–1.6 m/sn kadardır.

### 1.4.2. Bağ Doku Yapısı

Periferik sinirler birbirinden bağımsız 3 farklı destek doku ile çevrenmiştir. Epinörium, perinörium, endonörium. Her bir sinir lifi, en içte endonörium denen mezoderm kaynaklı bir bağ doku ile çevrenmiştir. Endonörium, mukopolisakkarit ana madde içerisinde yer alan kollajen ve retiküler liflerden, fibroblast, makrofaj, mast hücreleri gibi hücrelerden ve kapiller sistemden oluşan bir bağ dokudur; elastin içermez ve sinir lifi boyunca uzunlamasına organize olmuştur. Endonöriumun çevrelediği alan içerisindeki bölge sinir işlevleri için uygun bir ortam sağlar.

Miyelinli ve miyelinsiz sinir liflerinin bir araya gelerek oluşturduğu yapı fasiküldür. Her fasikülü çevreleyen bağ dokuya perinörium adı verilir. Yassı perinöral hücreler tarafından oluşturulmuş çok katlı bir tabaka olup, travmalara karşı asıl koruyuculuğu üstlenir. Bu koruyucu fonksiyonun yanı sıra, kan-sinir bariyerini oluşturur. Perinöral kılıf sinirin distaline doğru gidildikçe incelik ve en distalde hücre tabakası tek kat kalır. Perinörium, epinöral damarlar ile endonöral damarları birleştiren anastomotik arteriol ve venüllerle delinir. Kan-sinir bariyeri, perinöral hücreler ile endonöriumdaki endotel hücreleri arasındaki sıkı bağlantı noktalarından meydana gelir. Bu bariyer, endonörium içindeki aksonal çevre ile vücuttaki ekstrasellüler boşluğu ayıran bir difüzyon bariyeri olup, aksonlar için uygun fizikokimyasal mikroçevreyi sağlar. Travmaya ve iskemiye karşı oldukça dirençlidir. Bu bariyer bir şekilde zarar görürse, periferik sinir sistemi zararlı maddelere karşı savunmasız kalır ve endonöral ödem gelişir.

Ezilme tarzı sinir yaralanmalarında kan-sinir bariyerinin bozulduğu ve yaklaşık yedinci günde aşamalı olarak tekrar düzeldiği gözlenmiştir. Sinir kılıfının en dış tabakası epinöriumdur. Epinörium tip 1 ve tip 3 kollajen liflerden, elastik liflerden, fibroblastlardan ve değişen oranlarda yağ dokudan meydana gelir. Esas görevi, fasikülleri ekstremite hareketi esnasında travmalara karşı korumaktır. Bu nedenle özellikle eklem bölgelerinde oldukça kalındır.

Fonksiyonel olarak epinörium iki tabakadan oluşur. Derin tabaka internal (interfasiküler) epinörium olup, fasikülleri tek tek sarar ve bunları gevşek şekilde bir arada tutar. Eksternal (epifasiküler) epinörium, en dışta yer alan ve fasiküllerin üzerinden kolaylıkla sıyrılabilen bağ doku yapısıdır. Epinöriumun kalınlığı kişiden kişiye, sinirden sinire ve sinir kesitinin alındığı bölgeye göre kesit alanının %25-%75'i arasında değişir. Ekstremitelerde yüzeysel seyreden ya da eklemleri geçen sinir



kısımlarında bağ doku daha kalındır. Bunun nedeni de tekrarlayan travmalara karşı koruyuculuğu arttırmaktır.

Epinöriyumda sinirin beslenmesini sağlayan vasküler bir ağ bulunmaktadır.

Lenfatik yapılar da yine bu tabaka içinde uzanır.

Periferik sinirler fasikül yapılarına göre 3 gruptur;

- 1) Monofasiküler sinir: Birçok sinir lifi içeren tek bir fasikül.
- 2) Oligofasiküler sinir: Birkaç büyük fasikülden oluşan sinir.
- 3) Polifasiküler sinir: Çok sayıda fasikülden oluşan sinir.

## 1.5. SİNİR YARALANMALARI

Sinir hasarlarının ana türleri laserasyon, dış basınç, çekme veya bu kuvvetlerin kombinasyonları sonucu oluşan hasarlar olarak basit şekilde sınıflandırılabilir. Laserasyonda sinir bir bıçak, bir cam parçası veya kemiğin keskin bir kısmı ile tamamen veya kısmen kesilmiştir. Dış basınç ise, sinirin sert bir cisim ve altında bulunan kemik arasında sıkışması ile kabaca sinire bası yapılmasıdır. Bazen de bu etki tekrarlayan hareketler sonucu kümülatif bir etki oluşturarak kendini gösterir. Sinirler kendilerine komşu fibröz dokuların, skarların veya anormal kas fonksiyonları sonucu kronik olarak baskı altında kalabilirler. Sinirler iskemi, soğuk veya radyasyon sonucu, kendi içlerine madde enjekte edilerek, fibröz, enflamasyon, neoplastik doku ve hematoma tarafından infiltre edildiklerinde de hasara uğrayabilirler. Benign ve malign sinir tümörleri de sinir fibrillerine zarar verebilir. Ayrıca sinir kılıfında meydana gelen kanama da akut bir sinir disfonksiyonunun nedeni olabilir. Sinirler ayrıca ya iğne ile direkt temas sonucu ya da anestezi maddenin nörotoksik etkisi nedeniyle lokal anestezi uygulaması sonucunda da hasara uğrayabilir. Fakat bu oran çok düşüktür. Ayrıca hemorajilerden kaynaklı sinir hasarlarının, çoğunlukla kanama problemi olan veya antikoagülan kullanan hastalarda, büyük hematomların pleksuslar veya kapalı ve sınırlı alanlardaki tek sinirin üzerine bası yapması sonucu meydana geldiği bildirilmiştir. Sinir içine kanama ise çok nadir görülen bir durum olup, başta hemofilik hastalarda olmak üzere özellikle mandibular anestezinin uygulanması esnasında karşılaşılabilecek bir komplikasyondur. Sinirleri hasar gören hastalar hekime innervasyon bölgesindeki hissizlik, uyuşukluk, karıncalanma, ağrı, kaşınma ya da batma gibi şikayetlerle

başvurmaktadırlar. Yakınmalar duyuşal bozukluklarda olduğu kadar fonksiyonel işlevde de kendisini göstermektedir. Bu tür yakınmalarla başvuran hastalarda yapılacak ilk iş, şikayetin türünü, lokalizasyonunu, mümkünse hasarın nasıl oluştuğunu ve tipini belirlemeye çalışmaktır.

Bu amaçla uygulanan testler şu başlıklar altında özetlenebilir:

#### **İki Nokta Ayırım Testi (TPD)**

İki nokta ayırım testinde, farklı iki noktanın bir noktadan farklı hissedilmesini sağlayan minimum uzaklığın tespiti esasına dayanır. Bir daire etrafına belirli aralıklarla (2-20 mm) kör uyaranlar yerleştirilir. Bölge üzerine sabit bir basınçla uygulanır ve hastanın kaç uyaran hissettiği sorulur

#### **İğne Dokunma Testi (PPT)**

Prick deri testi ise 150 nm (15gr)'lık bir kuvvet uygulayabilen bir alet yardımı ile gerçekleştirilir.

#### **Basit Temas Testi (LTT)**

Basit dokunma testinde ise Von Frey tüyleri yardımıyla yaklaşık 20 nm kuvvet uygulayabilen bir aletten faydalanılır. Bu kuvvetten daha fazla basınç uygulandığında tüy bükülür.

#### **Elektrik Stimulasyonu Testi (EST)**

#### **Isısal Uyarı Testi (TST)**

Termal testlerde ise bir pamuk çubuğa etil klorür damlatılır ve hemen dokuya temas ettirilir. Her testte hastanın gözleri kapalı olmalı, her bölge diğer taraf ile kontrol edilmelidir.

Sinir yaralanmaları ile ilgili ilk sınıflama, Seddon tarafından 1948 yılında yapılmıştır. Bu sınıflamada 3 tip sinir hasarı tanımlanmıştır: Nöropraksi, aksonotmezis, nörotmezis. Sunderland, 1951 yılında bu sınıflamayı detaylandırarak, 1 ile 5 arasında değişen 5 grup sinir yaralanma tipi tanımlamıştır. 1988 yılında Mackinnon birkaç tip sinir hasarını bir arada içeren 6. derece sinir hasarını bu sınıflamaya dahil etmiştir.

### 1.5.1. SEDDON Sınıflaması (1948)

**1.5.1.1. Nöropraksi:** Geçici segmental iletim bloğu ile karakterize olup, anatomik bütünlük ve aksonal devamlılık korunmuştur. Spontan iyileşir ve iyileşme tam olur ancak iyileşme zamanı 5 gün ile 3 ay arasında değişir (ortalama 6–8 hafta). Histolojik olarak en sık demiyelinizasyon görülür. Sinir yapısı ve yaralanma distalindeki kasların uyarılabilirliği korunduğu için dejenerasyon görülmez. Geçici kompresyon, traksiyon ve künt travma ile oluşabilir. Örnek olarak turnike paralizisi ve cumartesi gecesi paralizisi (Saturday night palsy) gösterilebilir. Aksonal bir hasar olmadığı için, sinir tomurcuklanmasını (rejenerasyonu) gösteren Tinel bulgusu yoktur. Nöropraksi tedavisinde cerrahiye gerek yoktur. İyileşme kendiliğinden olur ve tamamen düzelir.

**1.5.1.2. Aksonotmezis:** Ciddi kompresyon veya gerilim tipi yaralanmalarda, aksonal devamlılıkta bozulma oluşabilir. Sadece miyelin kılıf ve akson devamlılığında bir kesinti vardır; schwann hücrelerinin bazal membranı, endonörium, perinörium ve epinörium sağlamdır. Böyle bir yaralanma sonrası eğer sinir hücresi ölmezse, lezyon seviyesi distalinde Wallerian dejenerasyon, proksimalinde ise aksonal tomurcuklanma görülür. Endonöral doku ve bazal membran, schwann hücreleri için kılavuz tüp görevi görerek proliferasyon olmalarını sağlar. Destek bağ dokular sağlam olduğu için prognoz iyidir ve fonksiyonel geri dönüş tamdır. İyileşme süresi hastanın yaşına, uç organa, lezyon ile uç organ arası mesafeye ve rejenerasyon hızına bağlı olarak değişmektedir. Rejenerasyon günde 1–2 mm hızla olur, ancak iyileşme süresince uyarılmayan kaslarda denervasyon atrofisi gelişebilir.

Endonöral kılıf bütünlüğü korunduğu için aksonlarda yanlış yöne büyüme olmaz. Spontan rejenerasyon beklenen bu tip yaralanmada tinel bulgusu vardır ve aksonal rejenerasyon ilerledikçe, bu bulgu da distale doğru ilerler.

**1.5.1.3. Nörotmezis:** En ciddi yaralanmalardır. Anatomik olarak sinirde ciddi hasarlanma vardır. Distalde daha fazla olmak üzere, hem distalde hem de proksimalde dejenerasyon vardır. Sinir elemanlarının bazılarının ya da tamamının devamlılığı bozulmuştur. Endonörium, perinörium ve epinörium hasarlanmıştır. Sunderland bu gruptaki lezyonları, kılıfların katılımlarına göre 3. , 4. , 5. tip hasarlar

olmak üzere ayrı ayrı sınıflamıştır. Spontan rejenerasyon mümkün olmadığı için cerrahi onarım şarttır. Lezyon distalinde denervasyona bağlı tüm fonksiyonlarda kayıp izlenir. Etiyolojik faktör tam kat bir kesi olabileceği gibi, iletimi engelleyen ya da siniri infiltre eden bir tümör veya skar dokusu da olabilir. Sinir devamlılığı bazı durumlarda görülebilirse de, sinirin içyapısındaki bozulma nedeniyle sinirde fonksiyon yoktur. Sinir fasikülünün iç yapısı, aksonlardaki yıkım ve Wallerian dejenerasyon nedeniyle bozulur. Endonöral kılıf bütünlüğü de çeşitli derecelerde bozulur ve ek olarak kanama, ödem, inflamatuvar reaksiyonlar sonucu fibrozis kaçınılmaz hale gelir (Gentili F, Neurosurgery, 1996).

Nörotomezis tarzında yaralanan bir periferik sinirde, tam fonksiyonel iyileşme beklenmez.

#### **1.5.2. SUNDERLAND sınıflaması:**

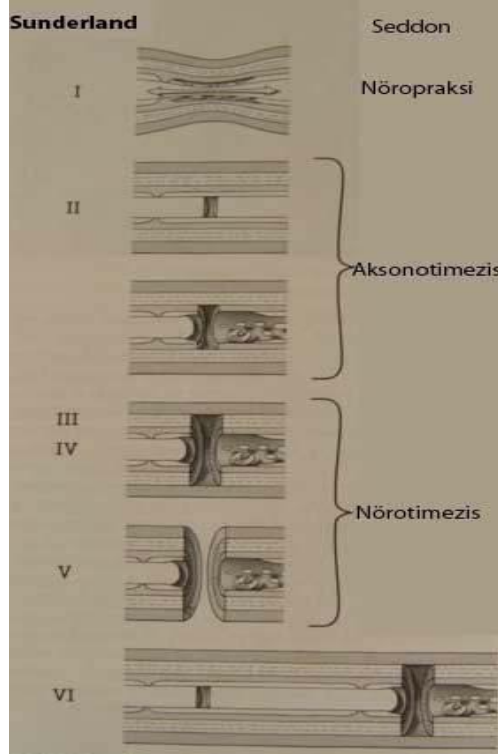
**1.5.2.1. I derece yaralanma (Nöropraksi):** Aksonal akım durmuştur, etiyolojik faktör ortadan kalkınca sinir fonksiyonları tam olarak geri döner.

**1.5.2.2. II. derece yaralanma (Aksonotmezis):** Aksonal kopma vardır. Yaralanmanın seviyesinden motor son plağa kadar olan bölgede Wallerian dejenerasyon gelişmiştir. Sinir bütünlüğü tamdır ve sebep ortadan kalkınca normal fonksiyona döner. Günlük aksonal rejenerasyon miktarı 1 mm/gün olarak kabul edilir.

**1.5.2.3. III. derece yaralanma (Endonörotmezis):** Endoneurium defekti de olduğu için daha ağır bir yaralanmadır. İyileşme sürecinde akson yanlış endoneurium içine doğru rejenerasyon gösterebilir (misdirection) ve tam olmayan iyileşmeler meydana gelebilir.

**1.5.2.4. IV. derece yaralanma (Perinörotmezis):** Sinirde daha da ağır lezyon vardır. Yanlış iyileşmeler daha fazla oranda olmaktadır.

**1.5.2.5. V. derece yaralanma (Epinörotmezis):** Burada sinirde tam kopma söz konusudur. Kopan uçların, uç-uca getirilmediği sürece iyileşme şansı yoktur. Mackinnon Sunderland'ın sınıflandırmasına, aynı sinirde farklı seviyelerde ve farklı tiplerde yaralanmayı 6. grup olarak ekleyip bu sınıflandırmayı modifiye etmiştir.



Şekil 1.5: Seddon-Sunderland sınıflaması şematik gösterimi

## 1.6. SİNİR DEJENERASYONU

Periferik sinir hücresinin başlıca üç tip hasarlanma modeli söz konusudur:

1) Waller dejenerasyonu 2) Aksonal dejenerasyon 3) Segmental demiyelinizasyon

### 1.6.1. Waller dejenerasyonu

Periferik sinirin aksonunun herhangi bir yerinde, herhangi bir nedenle (travma, infarktüs, uzamış veya şiddetli baskı gibi) hasar oluşması ve buna bağlı olarak da sinir bütünlüğünün bozulması olarak tanımlanabilir. 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 Waller dejenerasyonunun gelişimi belirli bir zaman alır. Bu süre 4 - 11 gün arasında değişir. Akson ne kadar distalde kesintiye uğrarsa Waller dejenerasyonu o kadar erken gelişir. Waller dejenerasyonunda, ilk günlerde akson hasarının distalinde kalan kısmı elektrikle tamamen normal olarak uyarılabilir. Daha sonra hasar yerinin aksonun ucuna mesafesine göre değişen bir süre içinde, 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.

### **1.6.2. Aksonal dejenerasyon**

Periferik sinir hücre gövdesinin veya aksonunun hasarı söz konusudur. Nedeni çoklukla metabolik veya toksikdir. Rahatsızlık 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 ya da aylar içinde fonksiyonuna kavuşabilir. Eğer aksonun bütünlüğü bozulduysa Waller dejenerasyonunda olduğu gibi, yavaş bir rejenerasyon süreci izler. Aksonal dejenerasyonda sinir ileti incelemelerinde sinir hala uyarılabilir durumdaysa, ileti hızı normal veya normale yakın değerlerde bulunurken, aksonal dejenerasyonun olduğu motor sinirde Birleşik Kas Aksiyon Potansiyeli (BKAP) amplitüdü, duysal sinirde ise Duysal Sinir Aksiyon Potansiyeli (DSAP) amplitüdü düşük bulunur. Daha ileri aşamada ise, motor veya duysal sinir uyarımıyla hedeften potansiyel kaydedilmez. İğne EMG incelemesinde, aksonal dejenerasyonun 10 gün ya da daha sonrasında, denervasyonun neden olduğu spontan potansiyeller (fibrilasyon, pozitif keskin dalga, kompleks ardışık boşalım) kaydedilir. Parsiyel dejenerasyonun olduğu durumlarda (bir kısım aksonun fonksiyonel kaldığı durumlarda kas içinde kollateral filizlenme yoluyla denerve kas liflerinin sağlam aksonlarca reinnervasyonu sonucu) 1-2 ay sonrasında nörojenik motor ünite potansiyelleri (polifazik, geniş süreli, normal veya büyük amplitüdü) kaydedilir. Daha ilerleyen dönemde ise bu potansiyeller daha büyük amplitüd kazanırlar. Maksimal kasılmada ekranda aynı anda gözlenen farklı motor ünite potansiyel sayısı azalmıştır (seyrelme paterni). Prognozu en kötü olan hasarlanma tipidir.

### **1.6.3. Segmental demiyelinizasyon:**

Miyelinli sinir liflerinde, periferik sinir aksonunda bir hasar olmaksızın etrafındaki Schwann hücresinde ve 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 söz konusu olabilir. Miyelin, yenilenebilir bir yapıdır. Bu nedenle, 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 kısadır. 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 çok az olarak kaydedilir veya hiç kaydedilemez. Buna "ileti bloğu" adı verilir. İğne EMG incelemesinde, sıklıkla spontan denervasyon aktivitesi kaydedilmezken, fibrilasyon veya pozitif keskin dalga aktivitesinin görülmesi şaşırtıcı değildir. Motor ünite potansiyelleri, eğer kaydedilebiliyorlarsa, her dönemde normal dalga formlarını sıklıkla korurlar. Bununla birlikte erken evrede polifazik motor ünite potansiyelleri sık olmayarak kaydedilebilir (erken polifazi).

### **1.6.4. Travmatik Periferik Sinir Zararlanmaları**

Periferik sinirlerde her tür travma (ateşli silah yaralanması, kesici aletle yaralanma, elektrik çarpması, yanıklar, ezilmeler gibi), en hafifinden en ağıra değişik derecelerde sinir zararlanmasına yol açar. Periferik sinir içindeki tüm sinir lifleri aynı derecede zararlanmaya uğrayabileceği gibi, zararlanmanın şiddetine ya da tipine göre, aynı sinir içindeki farklı lifler farklı türde zararlanmaya da uğrayabilir. Seddon ve Sunderland bu tür zararlanmalar için sınıflamalar önermişlerdir.

## 1.7. SİNİR REJENERASYONU

Periferik sinirde iyileşme süreci, rejener olmuş aksonların periferdeki hedef organlarla fonksiyonel bağlantı oluşturması ile sonlanır. Sinirin iyileşme düzeyi, bu olaylar dizisinde fonksiyonun yeniden tamiri ve uygun bağlantıların sağlanması için ekstraselüler ve selüler nöronal elementlerin ortak etkilerine bağlıdır. Bu elementler; ekstraselüler matriks, nörotrofik ve nörotropik faktörlerdir. Yine bu elementler; etkilenmiş aksonların canlı kalmalarını, aksonal uzanım ve onun miktarını, etkinliğini ya da hedef organ innervasyonunun spesifikliğini sağlarlar. Nöron dışı çevrede iyileşme sürecine katkıda bulunur. Nöronun efektif rejeneratif cevabı; retrograd aksonal reaksiyon sonucunda oluşmaktadır. Yaralanmayı takiben, birçok nöronda kromatolitik değişiklikler gözlenmektedir. Bu olay nöron gövdesinde meydana gelmektedir ve aksonal rejenerasyonun güçlenmesi için önceden zorunludur. Hücrede hacim artışı ve nükleusun perifere yerleşimi ile sitoplazmada bazofili kaybı olur. Sinir yaralanmasını takiben, aksonal büyümeyi artırmak için bazı proteinlerin sentezi gerekmektedir. Örnek olarak; mikrotübül ve mikro filament proteinlerinin her ikisi de aksonal büyüme ve fonksiyon artışı için gereklidir. Nörofilament sentezi aksonal uzama için gerekli değildir fakat akson hedef hücre ile birleştiği zaman nöron, aksonun çapını artırmak için nörofilamentlere ihtiyaç duyacaktır. Benzer olarak nörotransmitter ve enzim sentezi sinaptik aktarım için gereklidir fakat aksonal uzama için gerekli değildir. Aksonotomiyi takiben, motor ve duyuşsal nöronların bir kısmı ölmektedir. Yenidoğan ve gençlerde, nöronların nörotrofik faktörlerle olan hedefe bağımlılıklarının daha fazla olması nedeniyle, sinir kesilmesinden sonra nöron ölümü daha fazladır. Siyatik sinir kesisinden sonra, L5 dorsal kök gangliyonlarında aksotomili nöronların %30-50'si ölmektedir. Motor nöron ölümü ise akson kesisini takiben %30 olarak bildirilmiştir. Bu durum; sinir kesisini takiben, fonksiyonel iyileşmeye major etki yapabilmektedir. Motor sinirlerin kesilmesi sonucunda, kas liflerinde atrofi oluşmaktadır ve tersi olarak hedef kaybı sonucunda, nöronal atrofi meydana gelmektedir. Prenatal çalışmalar sonucu, nöronların gelişmeleri için nörotrofik maddelere bağımlı, bunlarında hedeflere bağı olduğu ve retrograd olarak transport edildiği gösterilmiştir.



### 1.7.1. Sinir Hücre Gövdesinde Rejenerasyon

Aksonal yaralanma sonrasında, altı saat içerisinde sinir hücre gövdesinde hacim artar, hücre çekirdeği perifere 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 ile 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. Rejenere olan akson tomurcuklarının oluşturdukları büyüme konisinin ana komponenti olan aktin, tübulin 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. 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. Sinir hücrelerinde oluşan bu değişikliklerin derecesi, hasarın şiddeti ve yaralanmanın ne kadar proksimalde olduğu ile ilişkilidir. Hücre gövdesine çok yakın yaralanmalar hücre ölümüne neden olabilir. Maggie ve ark.'nın rat siyatik sinir kesisi ile yaptıkları çalışmada, hasar proksimalde yerleşirse nöron kayıp oranı %27 saptanırken, hasar distalde olduğunda nöron kaybı %7'lere kadar düşmektedir (Maggie ve ark 2003). 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. Dorsal kök ganglionlarında aksonotomezis tipi yaralanmalar sonrasında, apoptozis ilişkili hücre ölümü insidansı %20 ile %50 arasında değişmektedir (Lundborg G.2000).

## **1.8. SİNİR İYİLEŞMESİNİ ETKİLEYEN FAKTÖRLER**

Sinir iyileşmesi, birçok faktörden etkilenmektedir. Lokal sinir mikroçevresi, “Schwann” hücresi gibi hücresele komponentler, ekstraselüler yapı elemanları, nörotropik faktörler bunlardan bazılarıdır. Travmayı takiben sinir rejenerasyonu ile birlikte normal olarak, sinir hücrelerinin yaşamı için esas olan mikroçevrede kompleks nörokimyasal etkileşimler olur. Akson rejenerasyonu için sinir hücresinin yaşamı mutlaka gereklidir ve rejenerasyon birçok kaynak tarafından üretilen nörotrofik faktörler ile kolaylaştırılır. Sinir rejenerasyonunu, kimyasal etkenlerin yanında yerel fiziksel faktörler, onarıma kadar geçen zaman ve hastanın yaşı da etkilemektedir. Yaş ilerledikçe aksonal iyileşme kötüleşmekte ve sinir yaralanmalarından alınan sonuçların kalitesi düşmektedir. Sinir iyileşmesini olumlu yönde etkileyen faktörler dört ana grupta incelenebilir.

1. Nörotrofik faktörler
2. Neurite-promoting faktörler
3. Matriks faktörleri
4. Metabolik ve diğer faktörler

### **1.8.1. NÖROTROFİK FAKTÖRLER**

Son yıllarda sinir iyileşmesinde nörotrofik faktörlerin önemi üzerinde sıklıkla durulmaya başlamıştır. Hasarlanmış sinirde ve hedef organlarda bu faktörler, travma sonrası ortaya çıkarak ve akson boyunca retrograd taşıyıp sinir rejenerasyonuna katkıda bulunmaktadır. Pek çok deneysel çalışmada, bu faktörlerin sinir hasarında kullanımıyla, sinir hücresinin canlılığında ve aksonal büyümede artış saptanmıştır (Lundborg ve ark 2000, Terenghi G ve ark 1999).

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, LIF) ve interlökin-6 (IL-6) bulunmaktadır. Bunların yanı sıra, sinir rejenerasyonunun değişik aşamalarında etkili olan, FGF, IGF-1 ve 2, TGF, GDNF, TNF, VEGF, EGF ve PDGF gibi büyüme faktörleri de vardır. Nörotrofinler 'RTK' olarak adlandırılan yüksek affiniteli tirozin kinaz reseptörlerine ve 'p75' olarak adlandırılan düşük affiniteli NGF reseptörlerine bağlanarak etkilerini gösterirler. Reseptörlerle etkileşim sonucu hücre içi sinyaller iletilir ve hücre cevabı oluşur. Farklı nörotrofinlere spesifik olan, üç farklı RTK reseptörü saptanmıştır. Sadece yüksek affiniteli reseptör içeren (RTK-A) nöronlar NGF'e yanıt verebilir. Motor nöronlarda RTK-B ve RTK-C reseptörleri bulunduğu ve RTK-A reseptörü olmadığı için NGF motor nöronlar üzerinde etkili değildir. BDNF, RTK-B ve RTK-C üzerinden, NT-3, RTK-C üzerinden ve NT-4/5, RTK-B üzerinden etkilerini gösterir (Lundborg ve ark 2000, Terenghi G ve ark. 1999).

## **1.9. SİNİR TAMİR TEKNİKLERİ**

Sinir onarımındaki temel prensipler şunlardır:

- 1- Güdüğün hazırlanması yapılır ve mikroskop altında yaralanma bölgesi tamamen debride edilir. Gerekirse interfasiküler diseksiyon da yapılır.
- 2- Sinir uçları, uygun gerginlikte olacak şekilde bir araya getirilir.
- 3- Fasiküller optimum kontakt olacak şekilde, sinir uçlarının koaptasyonu yapılır.
- 4- Uygun kalınlıkta sütürler kullanılarak, koaptasyonun devam ettirilmesi sağlanır.

Periferik sinir onarım teknikleri şunlardır:

### **a) Uç-uca onarım**

- Epinöral Onarım
- Grup Fasiküler Onarım
- Fasiküler Onarım

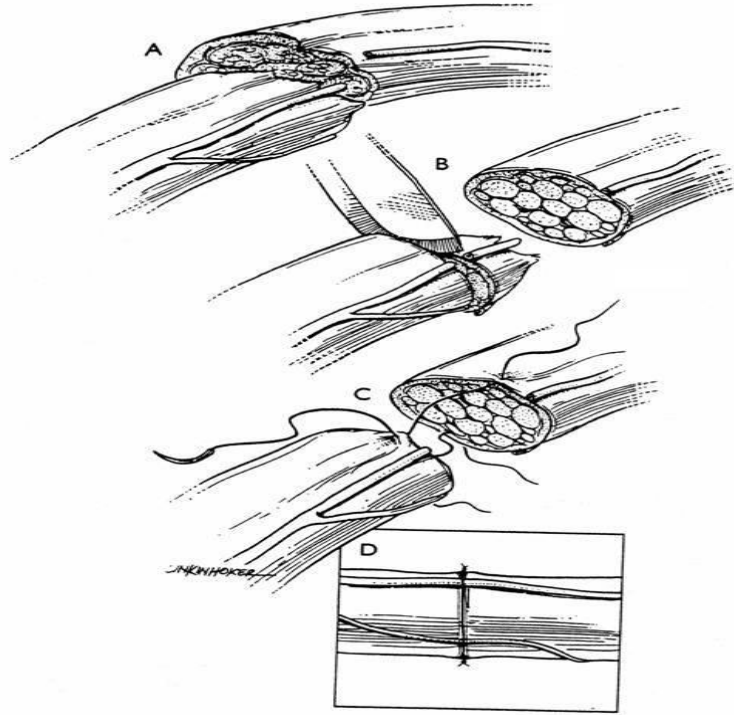
### **b) Sinir greftleri ile onarım**

### **c) Uç-yan onarım**

### **d) Yan-yan onarım**

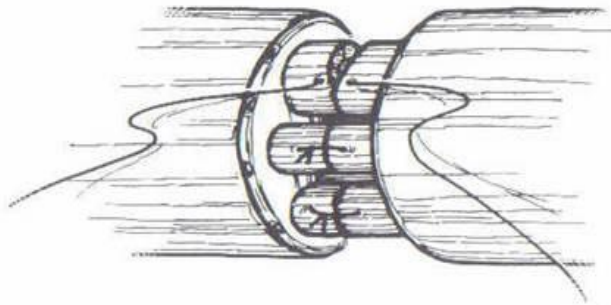
## 1.9.1. UÇ UCA ONARIM

**1.9.1.1. Epinöral Onarım:** Lupla veya mikroskopla büyütme kullanılarak yapılmalıdır. Epinöral onarım, standart hale gelmiş bir tekniktir. Öncelikle onarılabacak sinir uçları, yaralanma bulguları kaybolacak şekilde tazelenmelidir. Normal rotasyonel uzanım ile birlikte, gerginlik olmayacak şekilde onarım yapılmalıdır. Rotasyonel düzgün dizilim, epinöral damarlarla ayarlanabilir. Sinir onarımı nonabsorbe sütürlerle yapılmalıdır. İnce sinirler için 10/0 ve kalın sinirler için 8/0 sütürler kullanılabilir. Epinöral onarımda, sinir uçlarının hazırlanması en önemli basamaktır. Sinir uçları, sinir aksına dik bir şekilde ve aynı hizada kesilmelidir. Sinir uçlarını keserken keskin bir bıçak kullanılmalı ve bu işlem bir seferde yapılmalıdır. Böylece, uzunluğuna seyreden epinöral damarların ve fasiküllerin dizilimi mümkün olan en iyi pozisyonda sağlanmış olur. Epinöral onarım şu şekilde yapılır; sinir uçları çevre dokudan sinire doğru atravmatik bir şekilde diseke edilir. Sinirin iki ucu, daha sonra en az gerginlik olacak şekilde karşı karşıya getirilir. Bu işlemler yapılırken, gerektiğinde epinöral kenarlar mikro forsepsle tutulabilir. Onarımı yapan cerrah, ilk etapta 180° açı ile 2 adet 8-0 naylon sütürü epinöriyumun tüm katlarına, alttaki fasikülleri yaralamayacak şekilde yerleştirir. Sütürler sinirin düz uçları birbirine hafifçe temas edecek şekilde dikkatlice bağlanır. Eğer bu iki adet 8-0 sütürlarla onarım hattı uç uca bir arada tutulamıyorsa, onarım yerinin gergin olduğu ve greft gerektiği düşünülmelidir. Periferik sinir onarımından sonra ekstremitelere, 3-4 hafta süresince sinirin gergin olmadığı pozisyonda atele alınmalıdır. Eğer sinir uçlarını bir araya getirmek için, eklem fleksiyonu gerekli olmuş ise; atel sonlandırıldıktan sonra haftada 10 -15° olacak şekilde, ilgili eklem yavaş yavaş ekstansiyona getirilmelidir.



Şekil 1. 6: Sinir uçlarının hazırlanması ve uç uca epinöral onarım ( H. Hunt Batjer 2002).

**1.9.1.2. Grup Fasiküler Onarım:** Daha etkili bir tedavi protokolüdür. Fasiküler gruplar belirlenir ve diseke edilir. İnterfasiküler epinöral suture tekniği ile fasiküller grup haline getirilir. Bu teknikte hata oranı daha düşüktür, çünkü aynı fasikül içinde kalan aksonlar karşıya geçebilir ve uygun alanları inerve ederler. Grup fasiküler onarımda; interfasiküler anatomik bütünlük ve düzen, fasiküler onarıma göre daha iyidir. Fakat teknik olarak daha zordur ve epinöral onarıma göre daha iyi bir büyütme gereklidir.



Şekil 1.7: Uç uca grup fasiküler onarım (Gelberman,1991).

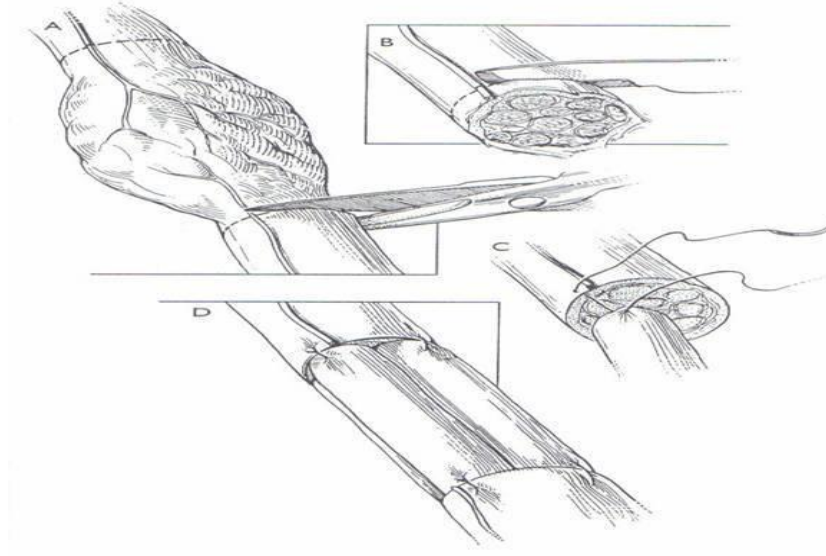
**1.9.1.3. Fasiküler Onarım:** Bu onarım tekniği, birkaç tane geniş fasikülü olan sinirlerde faydalıdır. Fasiküller, tek tek perinöriyuma konan sütürlerle birleştirilir. Sinir uçları izole edildikten sonra, yüzeysel epinöral tabaka bir insizyonla, sinir ucunun birkaç mm gerisinden çevresel olarak eksize edilir. Daha sonra her bir fasikül çevre bağ dokusundan serbestleştirilir. Kötü görünümlü, fibrotik sinir uçları, normal sinir dokusuna ulaşıncaya kadar eksize edilir. Fasikül sadece birkaç mm diseke edilmelidir ve aşırı diseksiyondan kaçınılmalıdır. Çünkü aşırı diseksiyon, intranöral skar oluşumuna neden olmaktadır.

## **1.9.2. UÇ YAN ONARIM**

Periferik sinirlerde uç yan onarım, 1800'lü yılların sonlarında sinir onarım tekniği olarak kullanılmıştır. Uç yan onarım; sağlam donör sinirde hasar yaratmaksızın, distal hedef organların reinnervasyonuna olanak sağlayan bir tekniktir. Sağlam donör sinirden, hasarlanmış sinirin distal ucuna aksonların rejenerasyonu ve son organdaki reinnervasyonların lateral filizlenme yoluyla olduğu, deneysel olarak tespit edilmiştir.

## **1.9.3 SİNİR GREFTİ İLE ONARIM**

Uç uca sinir tamirinin yapılamadığı durumlarda; proksimal ve distal güdükler arasında defekt olduğunda kullanılan bir tekniktir.



**Şekil 1. 8:** Sinir grefti ile onarım (H. Hunt Batjer 2002).

### 1.9.3.1. Otojen Sinir Greftleri

Otojen sinir grefti kullanmanın amacı Schwann hücreleri ile birlikte bazal lamina çatısından oluşan bir kanal sağlamaktır. Canlı Schwann hücreleri içeren sinir greftleri (taze sinir greftleri) yalnız bazal lamina çatısından oluşan sinir greftlerinden daha etkili bir şekilde akson rejenerasyonunu destekler. Bu bulgular nörotrofik faktör sentezleme kapasitesi olan Schwann hücrelerinden yoksun greftler için sürpriz değildir. Sinir greftlerinin bazal lamina çatısındaki laminin ve fibronektinin önemi birçok araştırmacı tarafından vurgulanmıştır.

Otojen sinir grefti olarak sural sinir, medial ve lateral antebrakiyal kutanöz sinir, C4' ün duyu dalları, "great" aurikuler sinir, posterior interosseöz sinir ve lateral femoral kutanöz sinir kullanılabilir. Otojen sinir greftinin tamamı "Wallerian" dejenerasyona uğrayacaktır, fakat aksonların büyüme konisi için kritik olan bağ dokusu çatısı kalacaktır. Donör sinirin vaskülarizasyonunun, etraftaki Schwann hücreleri ile bazik fibroblast büyüme faktörü (bFGF) ve sinir büyüme faktörü (NGF) gibi büyüme faktörlerinin etkileri sonucu ortaya çıkan anjiyogenez vasıtasıyla olduğu farz edilir.

### **1.9.3.2. Vaskülarize Sinir Greftleri**

Vasküler pediküle sahip sinir greftlerine vaskülarize sinir grefti denir. Genellikle sural ve ulnar sinirlerden elde edilir. Bu özellikli greftler, damarlanması bozuk yatak, yoğun cilt defekti varlığı ve uzun sinir defektleri gibi uç olgularda kullanılması önerilmiştir. Rutin olgularda vaskülarize sinir greftlerinin otojen sinir greftlerinden üstünlüğünü gösteren veri yoktur. Bahsedilen özel durumlarda kullanılabilirler.

### **1.9.3.3. Sinir Allogreftleri**

Aksonal rejenerasyon başarısızlığı ve doku reddinden kaçınmak için ağır immüsupresyon gerektirmesi nedeniyle kullanımı kısıtlı kabul edilen ve sadece deneysel çalışmalarda kullanılan allogreftler; FK506 gibi yeni immüsupresif ajanların ve monoklonal antikor tedavisinin uygulanmaya başlaması, doku mühendisliği teknikleri kullanılarak antijenitesi azaltılmış daha az selüler allogreftlerin ortaya çıkarılması nedeniyle sinir otogreftlerine kuvvetli alternatif olmaya başlamıştır. Sinir grefti ile rekonstrüksiyon ihtiyacı olan ve allogreft uygulanan 7 hastalı bir klinik çalışmada, sınırlı süre immüsupresyon uygulanarak sonuçlar takip edilmiş ve 6 hastada duyuşal ve motor inervasyonda düzelmeler sağlanmıştır. Bir hastada ise immüsupresyona rağmen allogreft reddedilmiştir. İmmüsupresyon, sinir rejenerasyonu tamamlanana kadar allogreftin sinir iletkeni olarak görev yapmasına ve rejenerasyon için hücreşel ve matriks destek sağlmasına izin verir. Uzun süreli immüsupresyona gerek yoktur.

### **1.9.4. YAN YAN ONARIM**

İlk olarak Yüksel ve arkadaşları tarafından yapılan bu sinir onarımı tekniğı uç-yan sinir tamirine alternatif olarak sunulmuştur. Proksimali bulunamayan sinirlerde yan yan onarım, uç-yan onarımda olduğı gibi yapılabilir. Ayrıca bu teknikle bir sinirden greft alınması gerekiyorsa, bu sinir daha önce sağlam bir sinire yan yana nörorafi yapılarak, üç hafta beklenilmesi sonrasında greft ablasyonu yapıldığında distaldeki hedef organların reinnervasyonunu sağlayabileceğı ratlarda yapılan çalışmalarda gösterilmiştir (Yüksel F ve ark 1999).



## 1.10. İYİLEŞME TAKİBİ VE DEĞERLENDİRMESİ

Elektrodiagnostik testler klinik muayene ve değerlendirmenin yanısıra hasarın yeri ve şiddetini belirlemekte son derece yararlıdır. Elektromiyografi (EMG), sinir iletim hızı (NCV), somatosensori uyarılmış potansiyeller, uygulanan elektrodiagnostik testlerdir. Elektromiyografi kasın istirahat ve faaliyet esnasındaki norofizyolojik yanıtlarını inceleyerek sinir fonksiyonu hakkında bilgi verir. Yaralanma sonrası bu fazların süresi, amplitüdü, sayısı değişir ve bu değişikliklerin türü sinir hasarının şiddetini gösterir. Sinir ileti çalışmalarında, bir periferik sinirin inerve ettiği kasa kayıt elektrodu yerleştirilerek, çeşitli noktalardan elektrik şokları ile uyarılır ve kasın verdiği yanıtların zamanı kaydedilir. Bu yanıtlara birleşik kas aksiyon potansiyeli (BKAP) denir. EMG esnasında kaydedilen aksiyon potansiyelinin 3 önemli komponenti vardır: Latans, ileti hızı, amplitüd. Latans, sinirin stimüle edildiği andan kasta aksiyon potansiyelin ortaya çıkma zamanına dek geçen süreye denir. Motor sinirlerde latans, sinirin ileti hızına, kas-sinir kavşağı ileti kabiliyeti ve hızına, kas içi potansiyelin dağılım hızına bağlıdır. İleti hızı, sinir boyunca potansiyelin ilerleme süratidir ve mesafe/zaman olarak gösterilir. Amplitüd, stimülasyon takiben kasta ortaya çıkan maksimum elektrik deşarjıdır. Amplitüd, akson sayısına, her aksonun stimüle ettiği kas lifi sayısına, kas liflerin ileti kabiliyetine bağlıdır. BKAP' lerinin ortaya çıkma zamanı (latans) ve sinirin ileti hızı, miyelinizasyonla ilgilidir. Demiyelinizasyonun olduğu durumlarda latans uzar, ileti hızı azalır. Sinirin aksonu ile ilgili patolojilerde ise BKAP'nin amplitüdü azalır. Nöroprakside motor birimin faaliyet potansiyelindeki değişiklikler hemen hasar sonrası ortaya çıkar. Nöroprakside akson hasarı olmadığı için motor birimi faaliyet potansiyeli görünümünde bir değişiklik olmaz. Tam hasar oluştuktan sonra tüm motor birimi faaliyet potansiyelleri kaybolur. Sinir iyileşmesi akson rejenerasyonu ile gerçekleşir. Akson rejenerasyonun ilk belirtisi küçük polifazik faaliyet potansiyelleridir. Aksonların oluşması ( sprouting ) ise mevcut motor birimi faaliyet potansiyelinin şeklindeki değişiklikler ile kendini gösterir. Faaliyet potansiyelinin amplitüdü artar ve süresi uzar, miyelinizasyon oluşması sırasında ileti hızı artar (latans süresi kısalır). Bunların hepsi genelde 3. haftada kaydedilebilir. "Nerve Conduction Velocity"(NCV) (Sinir İletim Hızı) yönteminde elektrik akımının bir sinir trasesinde ilerleme hızı ölçülür. Motor sinirler için bir elektrot, kas üzerine konulup

sinir iki farklı noktada stimule edilir ve iletimin bu iki nokta arasındaki mesafeyi katetme süresi hesaplanır. Mesafe gereken zamana bölünerek standart metre/saniye birimi elde edilir ve bu normal değerler ile karşılaştırılır. NCV özellikle hasarın yerini belirlemek için yararlı bilgiler verir.

**Motor Sinir İleti İncelemeleri:** Amaç, incelenecek motor veya mikst (duyusal-motor) sinirin en hızlı ileten motor liflerinin ileti hızını ölçmek ve hedef kasa giden motor liflerin ne kadarının fonksiyon gördüğünü yaklaşık olarak belirlemektir. Bu amaçla, kas üzerine kayıt elektrodu yerleştirilip kası inerve eden motor sinir yeterli şiddette elektriklerle uyarıldığında kastan bir aksiyon potansiyeli kaydedilir. Bu potansiyele BKAP adı verilir. BKAP'ın çeşitli elektrofizyolojik özellikleri ölçülür. Elektrik uyarım verildiği andan potansiyelin başlangıcına kadar geçen süre distal latans (milisaniye olarak) adını alır. Distal latans, söz konusu sinir içindeki en hızlı ileten sinir liflerinin iletisini gösterir.

**Duyusal sinir incelemeleri:** Amaç, incelenecek duysal veya mikst (duyusal motor) sinirin en hızlı ileten duysal liflerinin ileti hızını ölçmek ve hedef deri bölgesine giden duysal liflerin bütünlüğünün tamamen veya kısmen korunup korunmadığını anlamaktır. Duysal sinir aksiyon potansiyeli (DSAP) duysal sinir liflerinden kalın miyelinli hızlı iletenlerin aksiyon potansiyellerinin toplamını yansıtır. DSAP'nin parametreleri amplitüd, süre, ileti hızı ve distal latansdır. İleti hızı, motor sinirlerin ileti hızından farklı olarak, doğrudan doğruya uyarım noktasıyla kayıt yeri (katod) arasındaki mesafeye dayanarak ölçülür (mesafe [milimetre] / latans [milisaniye] = ileti hızı [metre/saniye]). Bundan dolayı, motor sinir ileti hızı ölçümü için sinir trasesi üzerinde en az iki farklı uyarım yeri gerekliyken, duysal sinir ileti hızı ölçümü tek bir yerden uyarımla yapılabilir. Motor sinir incelemesinde kayıtlanan BKAP'den farklı olarak, amplitüd çok daha küçüktür, ileti hızı daha fazladır ve BKAP, motor liflerin çoğunluğunu yansıtırken DSAP duysal liflerin en hızlı ileten sayıca küçük bir kısmını yansıtır.

## **1.11. ORAL VE MAKSİLLOFASİYAL BÖLGEDE PERİFERİK SİNİR YARALANMALARI VE TEDAVİSİ**

Maksillofasiyal bölgede tedavi sırasında veya travma gibi çeşitli nedenlerle sinir sistemini de etkileyebilecek değişik derecede hasarlar oluşabilmektedir. Gömülü 20 yaş dışı operasyonları, enjeksiyonlar, implant uygulamaları, endodontik tedavi, temporomandibuler eklem (TME) artroskopisi, ortognatik cerrahi, künt ve delici travmalar ve benzerleri; hasar oluşturan nedenler arasında sayılabilir. Oluşan hasarların tedavisinde; farmakolojik ve cerrahi teknikler kullanılmaktadır.

Maksillofasiyal alandaki periferik sinir yaralanmalarının sıklığına ilişkin 165 hastada yapılan 12 yıllık bir çalışmada, yaralanmaların %66'sının gömülü yirmi yaş dışı operasyonları, %12'si enjeksiyon, %10'unun ostektomi, %5'inin implant uygulamaları ve %3'ünün endodontik tedavi sırasında meydana geldiğini belirtilmiştir (Caissie R ve ark. 2005).

### **Gömülü Diş Operasyonları:**

Sinir yaralanması kullanılan cerrahi teknik ile ilişkilidir; yöntemin şekli, operasyon bölgesi, cerrahın el becerisi ile oluşan hasarlar arasındaki bağlantıyı gösteren pek çok çalışma bulunmaktadır.

Bukkal mukoperiosteal flebin kaldırılması sırasında da mental sinir hasarı oluşabilmektedir. Ayrıca üst çenedeki palatal flep elevasyonu sonucu nasopalatin sinir yaralanabilmektedir. Alt 20 yaş operasyonu sırasında eksternal oblik çizgide yapılan insizyonla yanak içinde anesteziye neden olan bukkal sinir hasarı olabilir.

Lingual ayırma tekniği kullanılarak yapılan 20 yaş dışı cerrahisinde mylohyoid sinir hasarı meydana gelebilmektedir. Ostektomi işlemlerinin lingual sinir hasarı riskini arttırdığı fakat kalıcı lezyonların çok seyrek olduğu belirtilmiştir.

Avendano ve ark. 173 hastada yaptıkları araştırmada kadınlarda çekim sonrası komplikasyon sıklığını daha fazla bulmuşlardır (Avendano ve ark. 2005).

535 oral ve maksillofasiyal cerrahın yaptıkları anket çalışmasına göre, inferior alveolar sinir hasarlarının %78'inin, lingual sinir yaralanmalarının ise %46'sının kalıcı olduğunu ifade etmişlerdir (Robert RC 2005).

### **Enjeksiyon Yaralanmaları:**

Lokal ve reyonel anestezi sırasında gerek tekniğin doğru kullanılmayışı, iğnenin yapısal özellikleri (ucun kıvrıklığı veya fabrikasyon hataları) ve gerekse enjeksiyon solüsyonunun içeriği sonucunda inferior alveolar/lingual sinir hasarı ortaya çıkabilmektedir. Bu oran % 0.6 - %3 arasında bildirilmiştir.

Brann ve ark. 20 yaş dişı operasyonlarında meydana gelen inferior alveolar sinir ve lingual sinir hasarının, genel anesteziye oranla lokal anestezi altındaki operasyonlarda 5 kez daha fazla olduğunu belirtmişler (Brann CR 1999), Rehman ve arkadaşları ise anestezi tipinin istatistiksel olarak anlamlı olmadığını ifade etmiştir.(Rehman K 2002).

### **İmplant Uygulaması:**

İmplant uygulamaları sırasında mandibular kanalın yerinin iyi hesap edilmemesi nedeniyle lingual, mental ve inferior alveolar sinire hasar verilebilir.(Kraut RA 2002)

### **Endodontik Tedavi:**

Endodontik tedavi sırasında sinir yaralanmaları kanal aletleri, kanal dolgu materyalleri veya kimyasal ajanların neden olduğu direkt travma, baskı veya nörotoksik etki ile inferior alveolar sinirde, üst keser dişlerin endodontik tedavisinde kullanılan sodyum hipoklorit ise infraorbital paresteziye neden olabileceği belirtilmiştir (Witton R ve ark. 2005).

### **Maksillofasiyal Travma:**

Çene yüz bölgesine gelen travma sonucu oluşan mandibula kırıklarının %8 ile %66.7'sinde, orta yüz kırıklarının %15-46'sında sinir hasarı oluşabilmektedir. Submandibular bölge cerrahisinde de fasiyal sinirin marjinal mandibular dalına, lingual sinire ve hypoglossal sinire hasar verebilir.(Ichimura K ve ark. 1997)

### **TME Artroskopisi:**

Artroskopi sırasında auriculotemporal sinir yaralanmaları oluşabilir. Yapılan bir çalışmada bu oranın %23,4 olduğu bildirilmiştir.(Weinberg S ve ark. 1996)

### **Ortognatik Cerrahi**

Ortognatik cerrahide gerek klasik cerrahi işlemlerde gerekse distraksiyon osteogenezisi işlemlerinde direkt travma ile ya da indirekt olarak cerrahi işlem sırasında oluşan germe kuvvetleri veya operasyon sonrası oluşan ödemin baskısı ile sinir hasarı meydana gelebilmektedir. Mandibuladaki distraksiyon sırasında %27-52 arasında olan sinir hasarı oranı mandibuler osteotomi ile %70'lere çıkmaktadır.(Gratt BM ve ark.1995) Yapılan çalışmalarda bilateral saggital split osteotomisinde, inferior alveolar sinirin direkt travması %1-4 arasında bulunmuştur ve en düşük yaralanma oranının Obwegeser yaklaşımın ait olduğu bildirilmiştir.(Teltzrow T ve ark. 2005)

### **Diğer Nedenler:**

Periferik sinir yaralanmalarının ayrıca tonsillektomi, entübasyon, laringoskopi, submandibular bez operasyonu veya tükürük bezi cerrahisi sırasında da meydana gelebileceği bildirilmiştir.

### **TEDAVİ**

Periferik sinir yaralanmalarında cerrahi tedavi dışında veya buna ek olarak özel farmakolojik tedavi de söz konusudur. Bu yaralanmalarda kullanılan ilaçların amacı hala canlılığını ve distal nöronlarla bağlantısını sürdürmekte olan lezyon bölgesindeki nöronları korumak, dayanıklılıklarını arttırmak ve bunlara zarar verecek patolojik süreçleri durdurmaktır.

Bunun için kullanılacak farmakolojik ajanlar:

**Kortikosteroidler:** Doku ödemi ve enflamasyonu azaltarak sekonder yaralanmayı azaltabileceği ve ayrıca membran stabilize edici etkisi ile normal hemostazı sağlayabileceği düşünülmektedir.

Seo ve ark. sagital split osteotomisi uyguladığı ve 4 farklı gruba ayırdığı 27 hastaya farklı sürelerde steroid tedavisi uygulamış ve tedaviden 4 hafta sonra değerlendirilen sonuçlarda steroid kullanımının sinir yaralanmalarının iyileşmesinde anlamlı etkisi olduğunu belirtmişlerdir (Seo ve ark 2004).

**Antioksidanlar:** Steroidin antioksidan etkisinin sağlanması ve istenmeyen yan etkilerinden kurtulmak için kullanılır (Palaoğlu S ve ark 2006, Hall ED ve ark 2004).

**Gangliosidler:** MSS'de bol miktarda bulunan glikolipidlerdir. Sinir rejenerasyonu ve nörit gelişimini hızlandırmakta ve dejenerasyonu engellemektedir. Travmayı takiben 72 saat içinde verilebilmektedir. Geç dönemde rejenerasyonu arttırarak iyileşmeyi daha iyi hale getirdiği bildirilmiştir ( Palaoğlu S ve ark 2006, Werner PC ve ark 1997, Mocchetti I ve ark.2005).

**Kaspaz inhibitörleri:** Nörolojik hasar oluşmasından sorumlu apoptik hücre ölümünü bloke etmektedir (Thompson ve ark 2006).

**Kalpain inhibitörleri:** Kalpain onarılamayacak kadar hasar görmüş hücrelerin hücre iskeletinin parçalanmasından sorumludur. Hücre apoptozunun yavaşlatılmasını ve hücre iskeletinin şekillenmesini sağlar (Li M ve ark 2000).

**Selektif COX-2 inhibitörleri:** Nöron koruyucu ve klinik iyileşmeyi arttırıcı etkileri vardır ( Palaoğlu S ve ark 2006).

Periferik sinir yaralanmaları sonucunda; sinir bütünlüğünün bozulması; 4 aydan fazla süren anestezi veya hipoestezi gelişme göstermemesi cerrahi tedaviyi gerektirmektedir. Bu onarım üç farklı şekilde yapılabilir:

- 1. Dikiş:** Epinöral veya fasiküler olmak üzere iki şekilde yapılabilir. Epinöral suture, tamamıyla kesik sinirlerde kısa sürede kolayca uygulanabilen klasik bir yöntemdir fakat fasiküllerin tam uç uca yaklaştırılmaması dezavantajdır. Fasiküler dikiş yönteminde ise fasiküler bütünlüğün daha kolay sağlanabilmesine karşılık, daha uzun sürmesi ve uygulanabilirliğinin zor olması dezavantajdır. Yapılan çalışmalarda uç uca anastomozun en iyi

onarım metodu olduğu, bunun mümkün olmadığı durumlarda otojen dondurulmuş kas greftinin sinir greftine tercih edilmesi gerektiği belirtilmiştir (McCarty 1990, Smith KG ve ark 1995).

2. **Greft:** Sinir grefti veya kas grefti kullanılabilir. Greftin uzunluğu gerilim oluşmaması için önemliyken özellikle sinir greftlerinde santral nekrozu önlemek adına greft çapı çok geniş olmamalıdır. Yapılan çalışmalarda 2-4 cm uzunluğundaki defektlerin kas greftlerinin başarısız olduğu bildirilmiştir (Rath EM 2002).
3. **Doku Adezivleri:** Mikronöral anastamoz sağlamada kullanılan bu materyallerin sinir fleksibilitesini ve elastisitesini azalttığı, sitotoksik etkisi ile uygulama bölgesi çevresinde büzölmeye ve progresif fibröz doku reaksiyonuna neden olduğu belirtilmiştir (Chi BH ve ark 2004).

Çalışmalarda fasiyal sinir onarımında epinöral suture ve fibrin yapıştırıcı deneysel olarak kıyaslanmış ve epinöral suturun anastamoz sağlamada fibrin yapıştırıcıya göre etkili ve hızlı olduğu bulunmuştur (Junior ED ve ark 2004).

Sinir defektine kemik iliği stroma hücrelerinin transplante edildiği bir çalışmada sinir liflerinin sayıca ve boyutça arttığı, başka bir çalışmada ise 1 mm'lik sinir defektine sinir büyüme faktörü (NGF) ekilmiş ve sadece termosensitif kısımlarda rejenerasyon gözlenmiş, transplante edilen nörotrofin-3 (NT-3)'ün ise duyuşal ve anatomik fibrillerin uzun dönem fonksiyonel iyileşmesinde negatif etkisi olduğu ifade edilmiştir.

## 2. LAZER

'Light Amplification by Stimulated Emission of Radiation' açılımına sahip olan lazerin temeli 1900'lü yıllarda Einstein'ın geliştirdiği fiziksel prensibe dayanmaktadır. Diş hekimliğinde kullanımı 1960'larda ruby (yakut) lazerin kullanımı ile başlamaktadır.

Lazer tedavileri ABD'de FDA tarafından onaylanarak diş hekimliğinin ayrılmaz bir parçası haline gelmiştir.

Lazer teknolojisi özellikle son 25 yıldır medikal alandaki ilerlemelere bağlı olarak gelişme göstermekte olup, günümüzde son derece popülerdir.

Dental lazerler elementlere, moleküllere ya da stimüle edilmiş çekirdeği (aktif ortam) oluşturan bileşiklere göre isimlendirilmiştir. Bu aktif ortam katı kristal çubuk şeklinde gaz muhafaza eden yer ya da katı haldeki elektronik alet olabilir.

### 2.1. LAZERİN SINIFLANDIRILMASI

**A-Kaynağındaki aktif maddelere göre:**

- 1-Katı maddeler içeren lazerler
- 2-Gaz içeren lazerler
- 3-Uyarılmış asal gaz halojenitleri içeren lazerler
- 4-Boya tanecikleri içeren lazerler
- 5-Yarı iletken çubuklar içeren lazerler

**B-Lazer ışını hareketlerine göre:**

- 1-Devamlı ışın veren
- 2-Nabızsal şekilde ışın verenler
- 3-Dalgalı akım olarak ışın verenler

**C-Lazerler dalga boylarına göre:**

- 1-Ultraviyole
- 2-Enfraruj
- 3-Görünen ışık

**D-Kullanım alanlarına göre:**

**Tip I Lazer** - Argon(rezin polimerizasyonu/diş beyazlatma)



**Tip II Lazer-** Argon (rezin polimerizasyonu/diş beyazlatma ve yumuşak doku lazerleri)

**Tip III Lazer-**Nd: YAG, CO, Diode (Yumuşak doku lazeri)

**Tip IV Lazer-**Er: YAG (sert doku lazeri)

**Tip V Lazer-**Er, Cr: YSGG (sert doku/yumuşak doku/diş beyazltma)

### **Medikal ve dental lazerler, enerji seviyelerine göre:**

-Yumuşak doku lazerler (580-680nm)

-Sert doku lazerler olarak sınıflandırılabilirler(680-2100nm)

Duşuk enerji sağlayan yumuşak lazerler dolaşımı ve hüresel aktiviteyi uyarırlar.

Oral ve Maksillofasiyal cerrahide kullanılan lazer tipleri;

-Karbondioksit

-Nd: YAG,

-Er: YAG,

-KTP,

-Argon,

-Ho: YAG,

-Kopper vaper,

-Diyot Lazerler,

-Gold vaper,

-Excimer,

-Helium neon lazerlerdir.

## **2.2. LAZERİN DİŞ HEKİMLİĞİNDE KULLANIM ALANLARI**

- Sürmemiş dişlerin açığa ıkartılması.

- Benign, premalign, malign lezyonların tedavisi.

- TME cerrahisi.

- Sinir hasarı ve mikro cerrahisi.

- Duyusal bozuklukların tedavisi.

- İmplant uygulamaları.

- Kistlerin cerrahi tedavisi.

- Periodontal tedavi.

- Gingivektomi, gingivoplasti.
- Apikal cerrahi işlemler.
- Preprotetik cerrahi.
- Operasyon esnasında ve sonrasında hemostaz.
- Çürük temizliği.
- Kavite preperasyonları.
- Kanal dezenfeksiyonu.
- Kompozit polimerizasyonu.
- Diş beyazlatma.

### **2.3. AVANTAJLARI**

- Anestezi ihtiyacının azalması ya da hiç gerek olmaması.
- Operasyon esnasında ve sonrasında hemostaz.
- Operasyon sonrası ağrı ve şişliğin azalması.
- Dikişe gerek duyulmaması.
- Tedavi ve iyileşme süresi kısa.
- Atravmatik olması.
- Antibakteriyel etkinlik.

### **2.4. DEZAVANTAJLARI**

- Oküler hasar.
- Termal hasar.
- Parlak yüzeylerde yansıma.
- Solunum yoluyla ortaya çıkan zararlar.
- Maliyetin yüksek olması.

### **2.5. SOFT LAZERLER**

Bu lazerler hücresel aktiviteyi uyaran dalga boylarında, soğuk (atermik) ve düşük enerji yayan kaynaklardır. Doku rejenerasyonuna yardımcı olarak, tıp ve diş

hekimliği alanında ağrının azaltılması ile iyileşmenin hızlandırılması amacıyla kullanılmaktadır.

Soft lazerlerin yara iyileşmesini hızlandırıcı etkisinin fibroblastların uyarılması sonucunda kollojen yapımının artmasına bağlı olduğu öne sürölmekte.

### **3. TROMBOSİTTEN ZENGİN FİBRİN**

Trombinden zengin fibrin (TZF) ilk defa Fransa'da Choukroun tarafından, ikinci kuşak trombosit konsantrasyon ürünü olarak tanımlanmıştır. TZF doğal kan dokusundan elde edilen, yapısında bol miktarda trombosit ve lökosit içeren fibrin yapısıdır (Dohan ve ark. 2009, Koçyiğit ve ark. 2012). TZP tekniğinden farklı olarak antikoagülan ve trombin kullanılmaması elde edilen fibrin dokusunun doğal fibrin çatısına sahip olmasını ve büyüme faktörlerinin proteolizinin önlenmesini sağlamaktadır (Ling ve ark. 2009, Koçyiğit ve ark. 2012).

Yapılan çalışmalarda TZF'nin büyüme faktörlerini TZP'ye oranla daha yavaş salgıladığı ve etkisinin 14 gün süre ile devam ettiği bildirilmiştir. TZF içerdiği büyüme faktörlerinin yanı sıra yapısında nötrofil ve lökositde içermektedir. İçeriği sayesinde yara iyileşmesini hızlandırmakla birlikte immün sistemi de desteklediği bildirilmiştir (Ling ve ark. 2009).

#### **3.1. TZF'NİN HAZIRLANIŞI**

Hastanın kendisinden alınan venöz kan (10 ml) herhangi bir antikoagülan içermeyen cam kaplı silikon ya da cam tüpe hemen yerleştirilir. Antikoagülan yokluğunda platelet aktivasyonu ve fibrin polimerizasyonu hemen tetikleneceğinden, vakit geçirilmeden tüp daha önce 3000 RPM (400G)'e ayarlanmış santrifüje yerleştirilerek 10 dk. santrifüj edilir. Santrifüj işleminden sonra tüpün alt kısmında toplanan kırmızı kan hücreleri katmanı, tüpün üst kısmında trombositten fakir asellüler plazma, tüpün orta kısmında ise trombositten zengin fibrin yani TZF pıhtısı oluşur. TZF kompleks üç boyutlu bir fibrin matris oluşturur. Bu fibrin matrisinde, alınan kanın platelet ve lökositlerinin büyük bir kısmı toplanmıştır. Oluşan pıhtı nazik bir şekilde presel ile tüpten alınarak bu şekilde de kullanılabilir ya da TZF pıhtısı steril iki gazlı bez arasına alınarak basınçsız bir şekilde sıkıştırılarak membran haline getirilebilir (Choukroun ve ark. 2006a, Raja ve Naidu 2007, Kobayashi ve ark. 2012).

Antikoagülan ve trombin kullanılmaması tekniğin daha kolay ve çabuk uygulanmasını sağlamaktadır. Antikoagülan kullanılmamasından dolayı kan alımından hemen sonra tüp yüzeyine yakın bölgelerde pıhtılaşma mekanizması

harekete geçmekte kan pıhtılaşmaya başlamaktadır bu nedenle tekniğin başarılı bir şekilde uygulanabilmesi için kan alımının ardından santrifüj işlemine hızlı bir şekilde başlanmalıdır (Dohan ve ark. 2006a).

### **3.2. TZF'nin Oral ve Maksillofasiyal Cerrahide Kullanım Alanları**

TZF içerdiği immün sistem elemanları ve salgıladığı büyüme faktörleri sayesinde oral ve maksillofasiyal cerrahide, doku iyileşmesini hızlandırmak amacıyla, diş çekimi sonrasında, kist enükleasyonu sonrasında, kemik defektlerinin greftlenmesinde greft materyali ya da membran olarak , dermal ogmentasyon ve akne tedavisinde kullanılmaktadır (Choukroun ve ark. 2006a, Chouckroun ve ark. 2006b).

#### **3.2.1. TZF'nin Sert Dokuda Kullanımı**

##### **TZF'nin Diş Çekimi Sonrasında Kullanımı**

Diş çekiminden sonra soket içerisindeki TZF ile doldurulması ile nörovaskülarizasyon ve epitelizasyon daha hızlı meydana gelmektedir. Yapılan klinik gözlemlerde TZF'nin soketin daha hızlı iyileşmesini sağladığı, TZF kullanılan olgularda iyileşme esnasında ağrı, alveolit, iltihabi komplikasyonların gözlenmediği bildirilmiştir (Choukroun ve ark. 2006a).

##### **TZF'nin Kist Enükleasyonu Sonrasında Kullanımı**

Kist enükleasyonundan sonra kist kavitesinin içerisinde kan pıhtısı oluşmakta ve iyileşme başlamaktadır. Kan pıhtısı içerisinde büyüme faktörü miktarı TZF'ye oranla çok daha azdır. Bu da kavitenin 6-12 ay içerisinde yüksek bir rezorbsiyonla iyileşmesi anlamına gelmektedir. Kist enükleasyonundan sonra kist kavitesi kan pıhtısına oranla daha iyi organize TZF ile doldurulursa kavitenin 6-12 ay yerine 2 ay gibi kısa bir sürede iyileşeceği belirtilmiştir (Choukroun ve ark. 2006a).

### **TZF'nin Greft Materyali İle kombine Olarak Kullanımı**

Trombositten zengin plazma gibi TZF'de greft materyalleri ile kombine olarak kemik defektinin rekonstrüksiyonunda kullanılabilir. Yapılan bir çalışmada, tavşan kalvaryası üzerinde oluşturulan bir defekt alanı silk fibrin ile kombine olarak TZF ile kapatılmış, tavşanların diğer tarafında oluşturulan defekt ise rekonstrükte edilmeden bırakılmıştır. Çalışmanın sonucunda operasyondan 6 hafta sonra yapılan bilgisayarlı tomografi ve histomorfometrik analizlerde iyileşme açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamamış fakat 1 hafta sonra yapılan değerlendirmelerde TZF ile rekonstrükte edilen alanda kemik iyileşmesinin diğer tarafa oranla istatistiksel olarak anlamlı oranda hızlandığı gözlenmiştir (Lee ve ark. 2010).

Tavşanların denek olarak kullanıldığı bir başka çalışmada implant ve kemik arasında oluşturulan defekte TZF ile silk fibrin yerleştirilmiş. Operasyondan 8 hafta sonra yapılan histomorfometrik incelemede TZF uygulanan grupta yeni kemik oluşumu % 43.07 kontrol grubunda ise % 15.37 olduğu gözlenmiş ve yapılan istatistiksel değerlendirmede elde edilen sonuçlar TZF grubu lehine anlamlı oranda yüksek bulunmuştur. Aynı çalışmada implant kemik arasındaki kontakt TZF uygulanan grupta daha yüksek bulunmuş, bu çalışmanın sonucuna göre de özellikle dış çekiminden hemen sonra implant yerleştirilen olgularda oluşan defektler TZF ve silk fibrin kullanılarak kapatılabilir sonucuna varılmıştır (Jang ve ark. 2010).

### **3.2.2. TZF'İN YUMUŞAK DOKUDA KULLANIMI**

#### **TZF' nin Membran Olarak Kullanımı**

İkinci nesil trombositten zengin plazma olarak adlandırılan TZF yapısı gereği membran olarak kullanılabilir esnekliktedir. Fibrin dokusunun membran olarak kullanılacağı durumlarda fibrin dokusu ıslak iki spanç arasında aletler veya parmak basıncı ile sıkıştırılarak genişletilir, inceltir ve ardından membran olarak kullanılmaya hazır hale getirilir. TZF'den elde edilen membran, kullanılması allojenik materyallere karşı gelişebilecek otoimmün reaksiyon ve enfeksiyon riskinin en aza indirgenmesini sağlamaktadır. Ayrıca greft materyalinin üzerinin fibrin

dokusu ile örtülmesi greftin ekspoz olmasını dolayısıyla rezorbsiyonu önlemektedir (Şençimen ve ark.2009).

Periodontal plastik cerrahi uygulamalar ile birlikte PRF membran Yönlendirilmiş Doku Rejenerasyonu (YDR) ve Yönlendirilmiş Kemik Rejenerasyonu (YKR) uygulamalarında da rezorbe olabilen membran olarak kullanım alanı bulmaktadır. Ayrıca YDR uygulamalarında PRF membran haline getirilmeden de greft materyali şeklinde uygulanabilmektedir.

Elde edilmişinin ve uygulanmasının kolay olması, büyüme faktörleri ve savunma hücreleri açısından zengin oluşu PRF'nin önemli avantajları arasındadır. Yapılan çoğu klinik çalışmada da PRF olumlu sonuçlar vermiştir. Buna rağmen PRF'nin araştırılması gereken çok sayıda yönü de vardır. Bundan sonraki çalışmalar, PRF'nin yumuşak ve sert dokuda ne kadar süre ile etkisini gösterdiği, büyüme faktörlerinin dokuları ne kadar süre ile etkilediği, elde edilen membran kalınlığının yeterli olup olmadığı ve çift katlı uygulamaların gerekip gerekmediği ilk sorulacak sorular arasında gözükmektedir.

### **TZF'nin Dermal Augmentasyonda Kullanımı**

Yapılan klinik çalışmalarda nasolabial sulkusun TZF kullanılarak augmented edilmesi ile 2 hafta içerisinde bölgede gözle görünür miktarda belirginleşme gözlenmiştir. Bu teknikte intradermal olarak TZF bölgeye enjekte edilmektedir. Enjeksiyondan sonra bölgede birkaç gün süre ile ekimoz ve ödem gözlenmektedir. Tedaviden 1-2 hafta sonra bölgede ciddi bir kozmetik gelişme olduğu kaydedilmektedir (Sclafani 2009).

### **TZF'nin Sivilce ve Skar Tedavisinde Kullanımı**

Sivilce skar dokusunun tedavisinde ciddi sıkıntılar yaşanmakta, dermabrazyon tedavisi ile de her zaman yüz güldüren sonuçlar alınamamaktadır. Bu nedenle bu tip durumlarda TZF enjeksiyonu son yıllarda tercih edilen bir yöntem olarak ön plana çıkmaktadır. Teknikte ortalama 3cc TZF, subdermal olarak skar dokusu içerisine enjekte edilmekte ve enjeksiyon sonrası bölgede ekimoz ve ödem gözlenmektedir. Tedavinin sonuçları 1-3 hafta içerisinde görülebilmektedir (Sclafani 2009)

### 3.3. BÜYÜME FAKTÖRLERİ VE YARA İYİLEŞMESİNDEKİ ROLLERİ

Yara iyileşmesi esnasında, doku tamirini arttırmak için çok sayıda büyüme faktörü uyum içinde çalışmaktadır. Hayvanlarda yapılan çalışmalarda trombosit kaynaklı büyüme faktörünün (platelet derived growth factor-PDGF), epidermal büyüme faktörünün (epidermal growth factor-EGF), transforme edici büyüme faktörünün (transforming growth factor-TGF), fibroblast büyüme faktörünün (fibroblast growth factor-FGF), insülin büyüme faktörünün (insülin growth factor-IGF) doku tamirini hızlandırdığı gösterilmiştir (Lynch ve ark. 1999, Liu ve ark. 2008, Kaunshasky ve ark. 2010).

Yara iyileşmesinde önemli rol oynayan büyüme faktörleri trombositlerin  $\alpha$ -granüllerinden salınırlar. Seviyeleri kişiden kişiye olduğu gibi yaşa ve sağlık durumuna göre de değişiklik gösterir. ELISA tekniği kullanılarak büyüme faktörlerinin seviyeleri belirlenebilmektedir (Alkan ve Esen 2005).

Yara iyileşmesi karmaşık bir olaydır. Çeşitli hücreler, büyüme faktörleri ve proteinler bir diğeri tarafından uyarılarak, yaranın kısa zamanda ve yeterli tamirini sağlarlar. Yaralanma yada cerrahi müdahale sonucu damar bütünlüğü bozulduğunda, trombositler açığa çıkan kollojen proteinlerine yapışarak, adenosin difosfat (ADP), serotonin ve tromboksan içeren granülleri açığa çıkarırlar. Bu moleküller hemostatik mekanizmaya katılarak pıhtı oluşumunu başlatırlar. Diğer trombositler de bu bölgeye çekilerek trombosit tıkaçı oluştururlar. Bu tıkaç, fibrin olarak adlandırılan çözünmeyen protein fibril ağı ile güçlendirilerek pıhtılaşma sürecini tamamlarlar. Trombositler, yara iyileşmesini başlattıkları gibi aktif olarak bazı büyüme faktörlerini salgılayarak yara tamirini başlatır ve desteklerler. Yaralanmayı takiben, trombositten komşu dokuya PDGF, TGF- $\beta$ , IGF-I, EGF, anjiogenezis faktör gibi maddeler salınmaktadır (Kaushansky ve ark. 2010).

#### **Trombositten Köken Alan Büyüme Faktörü (PDGF)**

Trombositten köken alan büyüme faktörü (PDGF) 30.000 dalton ağırlığında, A ve B zincirleri olarak adlandırılan disülfid kaplı 2 polipeptid zincirinden oluşan bir moleküldür. Bu zincirler farklı genler tarafından kodlanmıştır. Hem homodimer (PDGF-AA, PDGF-BB) hem de heterodimer (PDGF-AB) formları bulunmaktadır. PDGF'nin asıl kaynağı trombositlerdeki  $\alpha$  granülleridir. Ancak monositler,



makrofajlar, fibroblastlar, endotelial hücreler gibi farklı hücre ve dokulardan da izole edilmiştir. PDGF mezenşimal orijinli fibroblast, glial, düz kas ve kemik hücrelerini stimüle eder. PDGF hücre proliferasyonunda bir yeterlilik faktörüdür ve IGF gibi ilerletme faktörleri ile sinerjik etki gösterir. PDGF mitojenik ve kemotaktik aktiviteleri ile bağ dokusu büyümesini ve protein sentezini stimüle ederek yara iyileşmesinde önemli rol oynar (Dohan ve ark. 2006b).

### **İnsülin Benzeri Büyüme Faktörü (IGF)**

İnsülin benzeri büyüme faktör (IGF-I ve IGF-II) ailesi proinsülin ile %49 homoloji gösteren, tek zincirli serum proteinleridir. IGF-I ve II birbirleri ile %62 homoloji gösterir ve karaciğer, plasenta, kemik ve düz kas gibi dokularda sentezlenir. IGF üreten ve bu faktörlere duyarlı olan kemik hücreleri, inaktif formdaki IGF'ler için bir depodur. RNA sentezi ve iletiminin etkinliğinde artış ve protein yıkımında azalma gibi pleotropik etkilere sahiptir. IGF'ler insüline benzer biyokimyasal ve fonksiyonel özellikler gösteren, mitojenik büyüme faktörleridir. Fibroblast kökenli dokuların rejenerasyonunda ilerletici faktör olarak rol alırlar. Kemik hücrelerinde IGF'ler pre- osteoblastların hem proliferasyonu hem de tip1 kollojen sentezi ile birlikte osteoblastlara farklılaşmasını aktive ederler. Böylece sentezlenen kemikteki hücre sayısını ve her bir hücrede depolanan ekstrasellüler matriks miktarını arttırırlar (Dohan ve ark. 2006b, Trippel 1998).

### **Transforme Edici Büyüme Faktörü (TGF)**

Transforme edici büyüme faktörü alfa (TGF-  $\alpha$ ) ve beta (TGF-  $\beta$ ) sağlıklı ve neoplastik dokularda izole edilmektedir. TGF- $\alpha$  tek zincirli bir polipeptid iken, TGF- $\beta$  disülfid bağlı iki aminoasit zincirine sahip, dimerik bir polipeptittir. TGF- $\beta$ 'nın ana kaynağı trombositler ve kemik olmasına rağmen pek çok doku tarafından sentezlenebilmektedir. Hücre replikasyonu ve farklılaşması için majör düzenleyici olan TGF- $\beta$ , çift fonksiyonlu ve pleotropiktir. Bu nedenle hücre büyümesini stimüle ya da inhibe eder. Genel olarak TGF- $\beta$  tüm hücre tiplerinin matriks sentezini arttırır. Kemik hücreleri için kemotaktiktir. Ayrıca tip 1 kollojen ve fibronektin biyosentezini arttırır, kemik matriks depozisyonunu indükler. TGF- $\beta$ 'nın kemik hücre proliferasyonunda, hücrelerin farklılaşma durumu, kültür koşulları ve konsantrasyona

bağlı olarak, artış ve azalmaya neden olduğu gösterilmiştir. İn vitro olarak kemiğin yakınına enjekte edildiğinde, yeni kıkırdak veya kemik oluşumunu arttırdığı, ancak kemik alanının uzağına enjekte edildiğinde, yeni kemik oluşumunu hızlandırmadığı gösterilmiştir.

### **Epidermal Büyüme Faktörü (EGF)**

Epidermal büyüme faktörü (EGF) tek zincirli, 53 aminoasit içeren bir proteindir ve yapısal olarak TGF- $\alpha$  ile benzerdir. EGF'nin asıl kaynağı üriner ve tükürük bezleridir. Ayrıca trombositler ile serebrospinal ve amniyotik sıvılardan da izole edilebilmektedir. EGF, epitelyum, endotel, mezodermal kaynaklı hücrelerin DNA sentezini ve hücre büyümesini uyarır (Dohan ve ark. 2006b).

### **ADP (Adenozin Difosfat) ve ATP (Adenozin Trifosfat)**

TZP içerisinde yüksek miktarda ADP ve ATP bulunmaktadır. Yapılan çalışmalarda ADP ve ATP'nin PDGF ve IGF gibi büyüme faktörleri ile sinerjik bir ilişki içerisinde olduğu ve osteoblast proliferasyonunu arttırdığı bildirilmiştir (Morisson ve ark. 1998).

### **Anjiopoetin-2**

Anjiopoetin-2 vasküler endotelin iyileşmesini hızlandıran büyüme faktörüdür. Anjiopoetin, endotel proliferasyonunu arttırmaz ancak damar destabilizasyonunu ve remodelasyonunu sağlamaktadır.

### **Faktör V, XI, XIII, Fibrinojen, Von Willebrand Faktör**

Faktör V, XI, XIII, fibrinojen ve Von Willebrand Faktör pıhtılaşma mekanizmasında, pıhtının oluşmasında dolayısıyla doku iyileşmesinin başlamasında ana rolü üstlenmektedir.

### 3.4. TROMBOSİTLERİN SİNİR REJENERASYONUNDAKİ ROLÜ

Sinir iyileşmesi üzerine TZF uygulanılarak yapılmış bir çalışma mevcut değildir. Özellikle PDGF'ün nörotrofik aktivitesi gösterildikten sonra, TZP'nin ve TZF nin sinir iyileşmesinde de etkili olabileceği üzerinde durulmaya başlanmıştır. Farrag ve ark.'nın sıçan fasiyal sinir rejenerasyonu modelinde, kesi ve onarım hattına TZP uygulanmış ve takip sonucu TZP uygulanan grupta fonksiyonel sonuçların daha iyi olduğu gözlenmiştir (Farrag 2007). Sarıgüney'in tez çalışmasında ise, sıçan siyatik sinirin kesilip epinöral onarım yapılan alanına, TZP tek doz şeklinde uygulanmış ve sinir rejenerasyonunun olumlu yönde etkilendiği saptanmıştır (Sarıgüney 2006).

Bunların yanı sıra, sinir rejenerasyonunun değişik aşamalarında etkili olan, FGF, IGF-1 ve 2, TGF, GDNF, TNF, VEGF, EGF ve PDGF gibi büyüme faktörleri de vardır.

Çalışmamız TZP ile yapılan sinir rejenerasyonu çalışmalarının olumlu sonuçları baz alınarak, içerisinde büyüme faktörleri içeren TZF'nin sinir rejenerasyonunda olumlu etkiler gösterebileceği üzerine bir hipotez oluşturularak kurgulanmıştır.

Amaç: TZF'nin sinir rejenerasyonu üzerinde nasıl bir etki oluşturacağını histopatoloji, EMG, SFİ testleri kullanılarak değerlendirilmesidir.

#### 4. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma, Kırıkkale Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon Birimi'nin 2012/99 numaralı projesi ile desteklendi. Çalışmanın deneyleri kapsayan bölümü Kırıkkale Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu'nun 16.02.2012 tarihli ve 12/15 sayılı kararı ile Kobay Deney Hayvanları laboratuvarında gerçekleştirildi.

Çalışmada, 30 adet 9-12 aylık ve ortalama 250-350 gr ağırlığında rat kullanıldı. Ratlar, yeterli sağlık koşullarının sağlanması, enfeksiyondan korunmaları, yeni yerlerine uyum sağlamaları ve sağlık durumlarının kontrolü için cerrahi operasyon öncesinde 1 ay süre ile Kobay Deney Hayvanları Laboratuvarında gözlem altında tutuldu. Su ve yeme rahat ulaşabilmeleri, yeterli hareket alanına sahip olmaları ve stressiz ortam sağlanması açısından her biri ayrı kafeslerde olacak şekilde  $22\pm 2^{\circ}\text{C}$  sıcaklıkta ve 12 saat aydınlık ve 12 saat karanlık ortamın sağlandığı koşullarda barındırıldı ve standart laboratuvar yemi ( kuru pellet) ve su verilerek beslendi.

Denekler, her grupta 10'ar denek olacak şekilde 3 gruba ayrıldı.

**1. Grup (n:10):** Sol siyatik sinirleri lazer ile kesilip sinir uçları uç uca gelecek şekilde suture edilen ve sutur hattına hiçbir işlem uygulanmayan grup (Kontrol grubu).

**2. Grup (n:10):** Sol siyatik sinirleri lazer ile kesilip sinir uçları uç uca dikilip suture edilen bölgeye TZF membran sarılan grup (TZF grubu).

**3. Grup (n:10):** Sol siyatik sinirleri lazer ile kesilip sinir uçları arasında 2 mm lik boşluk bırakılarak dikilen ve boşluk bölgesine TZF membran olarak uygulanan grup (TZF+2mm boşluk grubu).

Çalışmanın sonunda her gruptan 4'er deneğin herhangi bir cerrahi işlem uygulanmayan sağ siyatik sinirleri alınarak **Sham grubu** oluşturuldu.

Kan alınması ve diğer cerrahi işlemler, intraperitoneal 100 mg/kg Ketamin-HCl (Ketalar® Pfizer) ve 5 mg/kg Ksilazin-HCl (Rompun®, Bayer) ile sağlanan anestezi altında gerçekleştirildi. TZF için gereken kan sıçanların kuyruk veninden elde edildi. (Şekil 4.1) 90 günlük uzun dönem takip sonunda genel anestezi altında elektrofizyolojik kayıtlar alındı ve histopatolojik incelemeler için sinir biyopsileri alındıktan sonra, sıçanlar servikal dislokasyon ile sakrifiye edildi.

### **TZF Hazırlanması**

TZF ratların kuyruk veninden alınan 2 ml kanın 3000 rpm de 10 dak santrifüj edilmesi ile elde edildi (Şekil 4.2). Tüpün orta kısmında oluşan TZF uzun bir kanül yardımı ile eritrositlerden ve TZP'den ayrıldı (Şekil 4.3). Elde edilen TZF iki adet ıslak spanç arasına alınarak membran haline getirildi (Şekil 4.4).



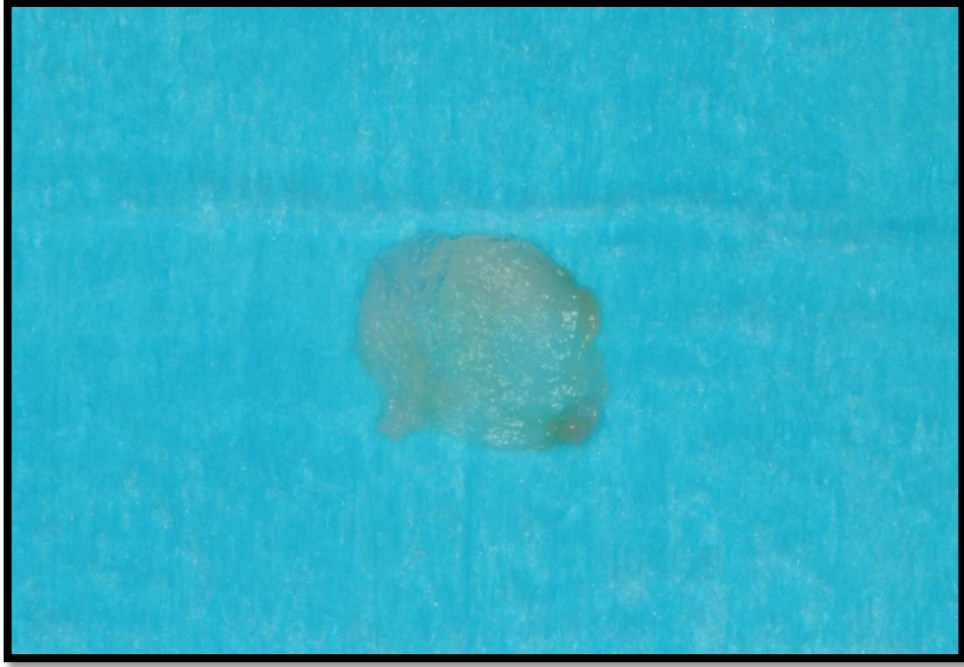
**Şekil 4.1:** TZF elde edilmesi için ratların kuyruk veninden kan alınması.



Şekil 4.2: Santrifüj cihazı



Şekil 4.3: Elde edilen TZF (Jel formu)



**Şekil 4.4:** Elde edilen TZF (Membran formu)

#### **4.1. CERRAHİ YÖNTEM**

Cerrahi işlemler Kobay Deney Hayvanları Laboratuvarında gerçekleştirildi. Tüm cerrahi işlemler %10'luk Ketamin HCL (50mg /kg Alfamine ® IM) ve ksilazin HCL (2.5 mg/kg Roumpun ® IM) ile genel anestezi sağlandıktan sonra steril koşullarda aynı cerrah tarafından gerçekleştirildi. Denekler yüz üstü pozisyonda tespit tahtasına yerleştirildikten sonra, deneklerin glutea ve uyluk bölgeleri traş edilip ve cilt yüzeyi povidin iyot (Betadine®,Kansuk Lab. İst.) ile dezenfekte edildi. (Şekil 4.5) Kanamayı azaltmak için operasyon bölgesine 0.5 ml 1/100000'lik adrenalin içeren artikain (Ultracain DS-forte® ) enjeksiyonu yapıldı.



**Şekil 4.5:** Denekler yüz üstü pozisyonda tespit tahtasına yerleştirildikten sonra, deneklerin glutea ve uyluk bölgeleri traş edilmesi ve cilt yüzeyinin povidin iyot ile dezenfekte edilmesi.

Sol uyluk posteriorundan yapılan oblik insizyonla cilt açıldı (Şekil 4.6) ve biceps femoris kası küt diseksiyonla açılıp siyatik sinire ulaşıldı (Şekil 4.7). Daha sonra sinir mikrocerrahi penset ve mikrocerrahi makas yardımı ile siyatik çentikten sinir dallanma bölgesine kadar dikkatli bir şekilde zarar vermeden çevre dokulardan serbestleştirildi (Şekil 4.8). Sinir kesisini standardize edebilmek için Low Level Lazer (LLL) kullanılarak siyatik sinir trifurkasyonunun 10 mm yukarisından sinir kesisi tamamlandı. Gruplara göre aşağıda tanımlanan cerrahi işlemler gerçekleştirildikten sonra cilt 4.0 ipek suturla kapatıldı.

**1. Grup (n:10):** Sol siyatik sinirleri lazer ile kesilip sinir uçları uç uca gelecek şekilde suture edilen ve sutur hattına hiçbir işlem uygulanmayan grup (Kontrol grubu) (şekil 4.9).

**2. Grup (n:10):** Sol siyatik sinirleri lazer ile kesilip sinir uçları uç uca dikilip suture edilen bölgeye TZF membran sarılan grup (TZF grubu) (Şekil 4.10).

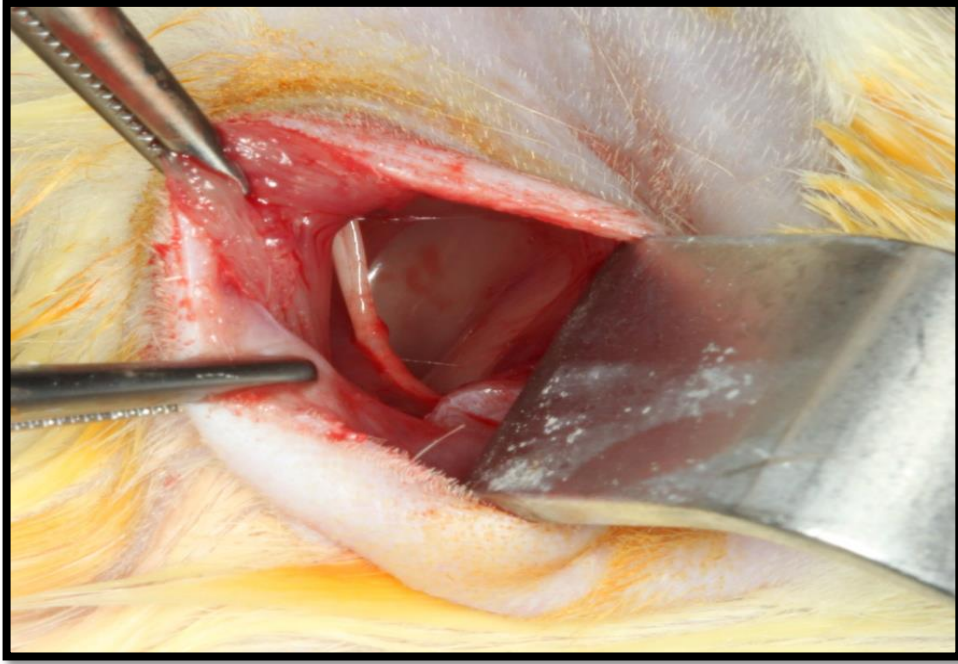


**3.Grup (n:10):** Sol siyatik sinirleri lazer ile kesilip sinir uçları arasında 2 mm lik boşluk bırakılarak dikilen ve boşluk bölgesine TZF membran olarak uygulanan grup (TZF+2mm boşluk grubu) (Şekil 4.11-12).

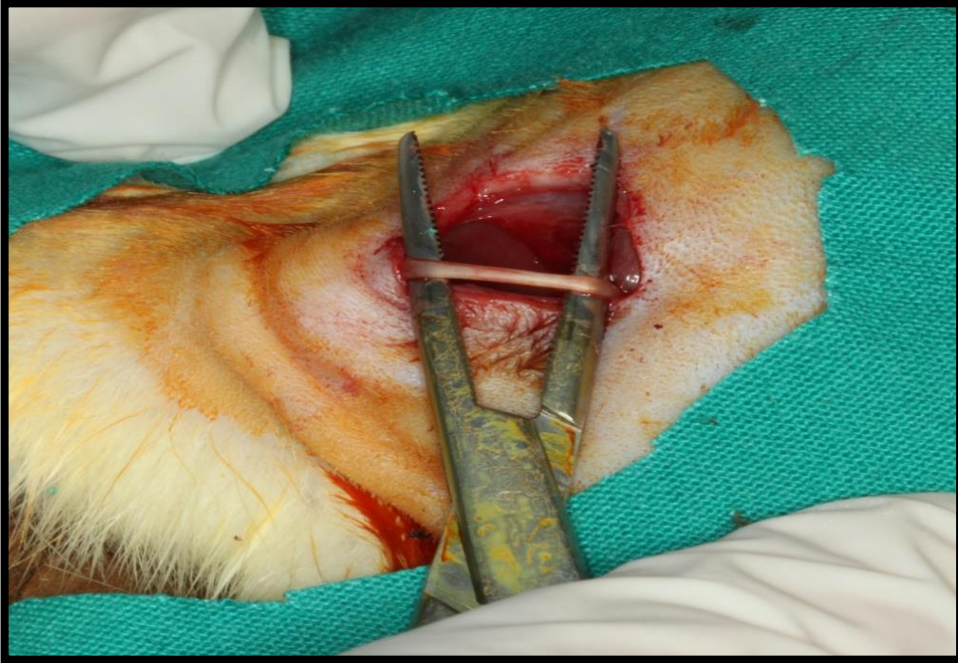
Çalışmanın sonunda her gruptan 4'er deneğin herhangi bir cerrahi işlem uygulanmayan sağ siyatik sinirleri alınarak **Sham grubu** oluşturuldu.



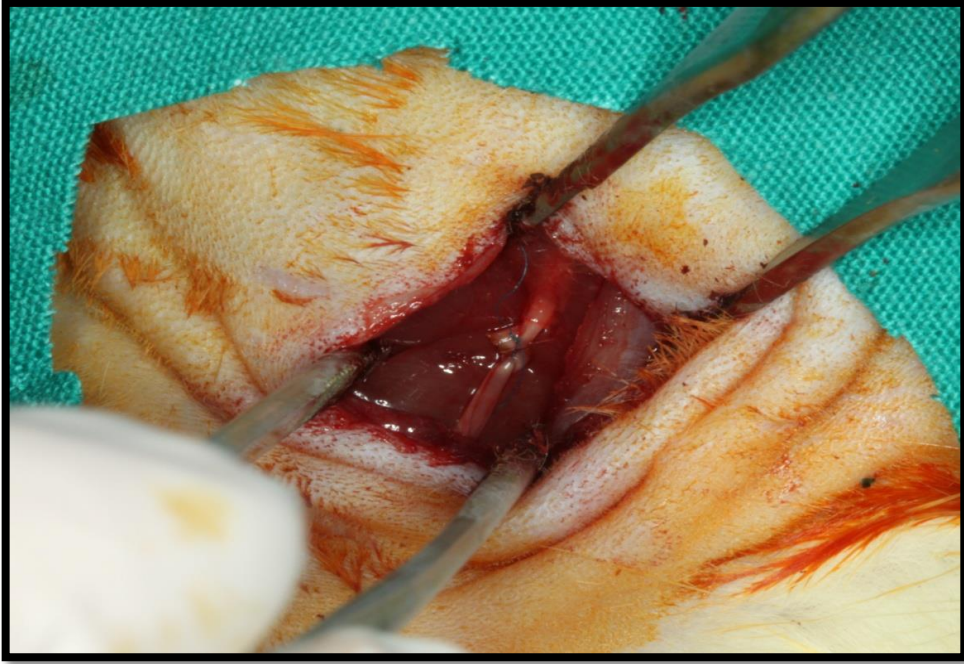
**Şekil 4.6:** Sol uyluk posteriorundan yapılan oblik insizyon



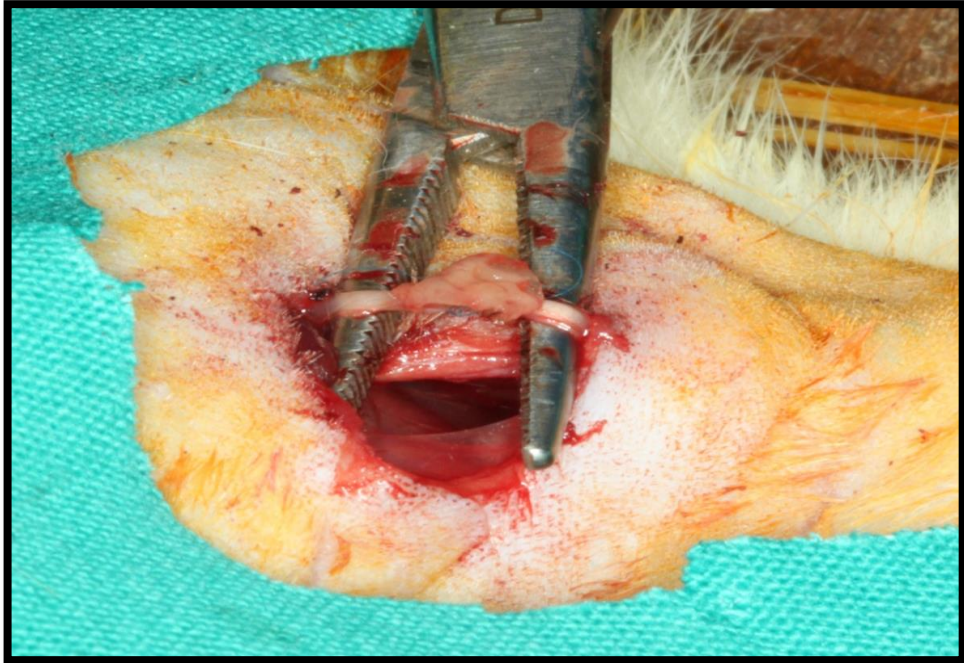
**Şekil 4.7:** Biceps femoris kası künt diseksiyonla açılıp siyatik sinire ulaşılması



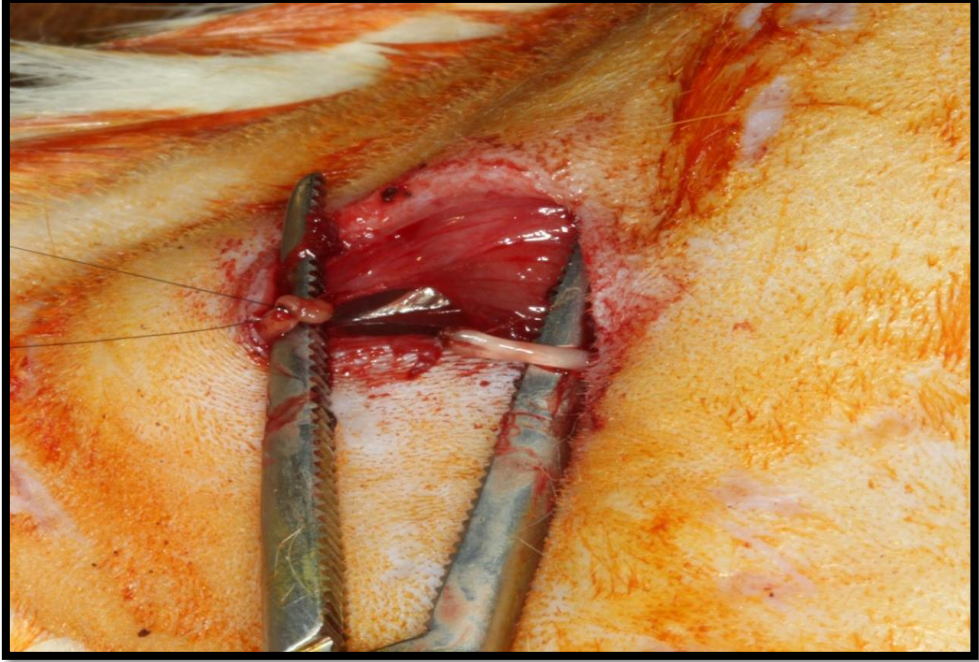
**Şekil 4.8:** Diseksiyon sonrası siyatik sinirin görüntüsü



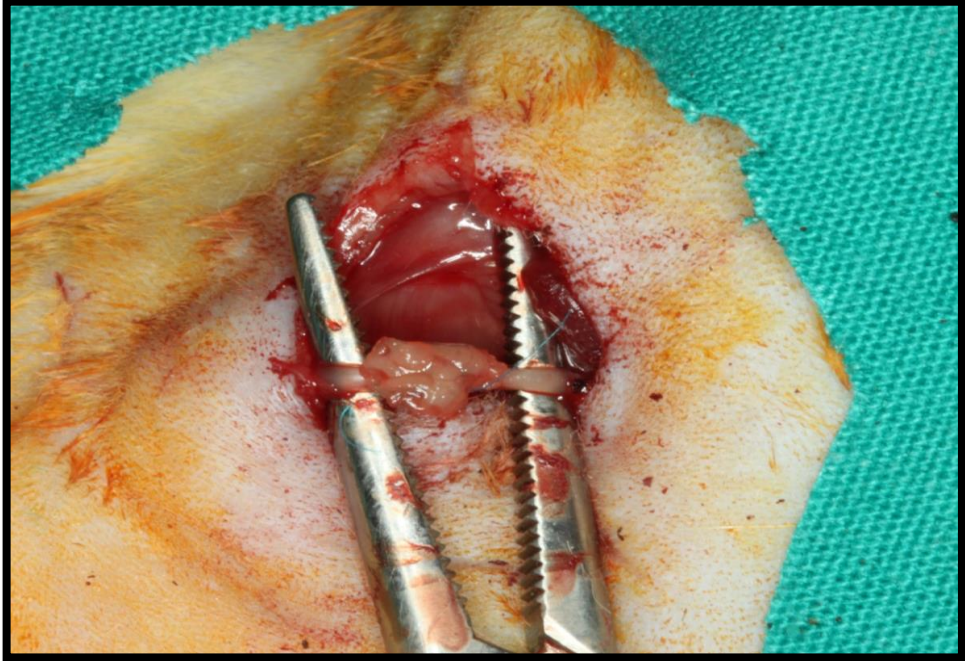
Şekil 4.9: Grup 1: Lazer ile kesilen sinir uçlarının 10.0 sutur ile dikilmesi.



Şekil 4.10: Grup 2: Lazer ile kesilen sinir uçlarının dikildikten sonra TZF membran ile sarılması.



**Şekil 4.11:** Grup3: Lazer ile kesilen sinir uçlarının 2mm boşluk bırakılarak dikilmesi.



**Şekil 4.12:** Grup 3: Lazer ile kesilen sinir uçlarının 2 mm bırakılarak dikildikten sonra boşluk alanına TZF membranının sarılması.

### **Operasyon Sonrası Bakım**

Operasyon sonrasında deneklerin bakım ve korunmaları için laboratuvar şartlarında 5 gün boyunca enrofloksasin (Baytril-K® 2.5 mg/kg IM) ve meloksikam (Maxicam ®1mg/kg IM) enjeksiyonu yapıldı. Sakrifikasyon öncesi deneklere yürüyüş testi ve EMG uygulandı.

### **Sakrifikasyon İşlemi**

Sakrifikasyon işlemi 3 aylık iyileşme periyodunu tamamlamış deneklere genel anestezi altında servikal dislokasyon yapılarak gerçekleştirildi. Daha sonrasında siyatik sinir cerrahi olarak sakrife edildi. (Şekil 4.13) Örnekler histopatolojik incelemeler için, % 10'luk tamponlu formaldehitte 48-72 saat boyunca tespit edildi, sonrasında histopatolojik incelemeler yapıldı.



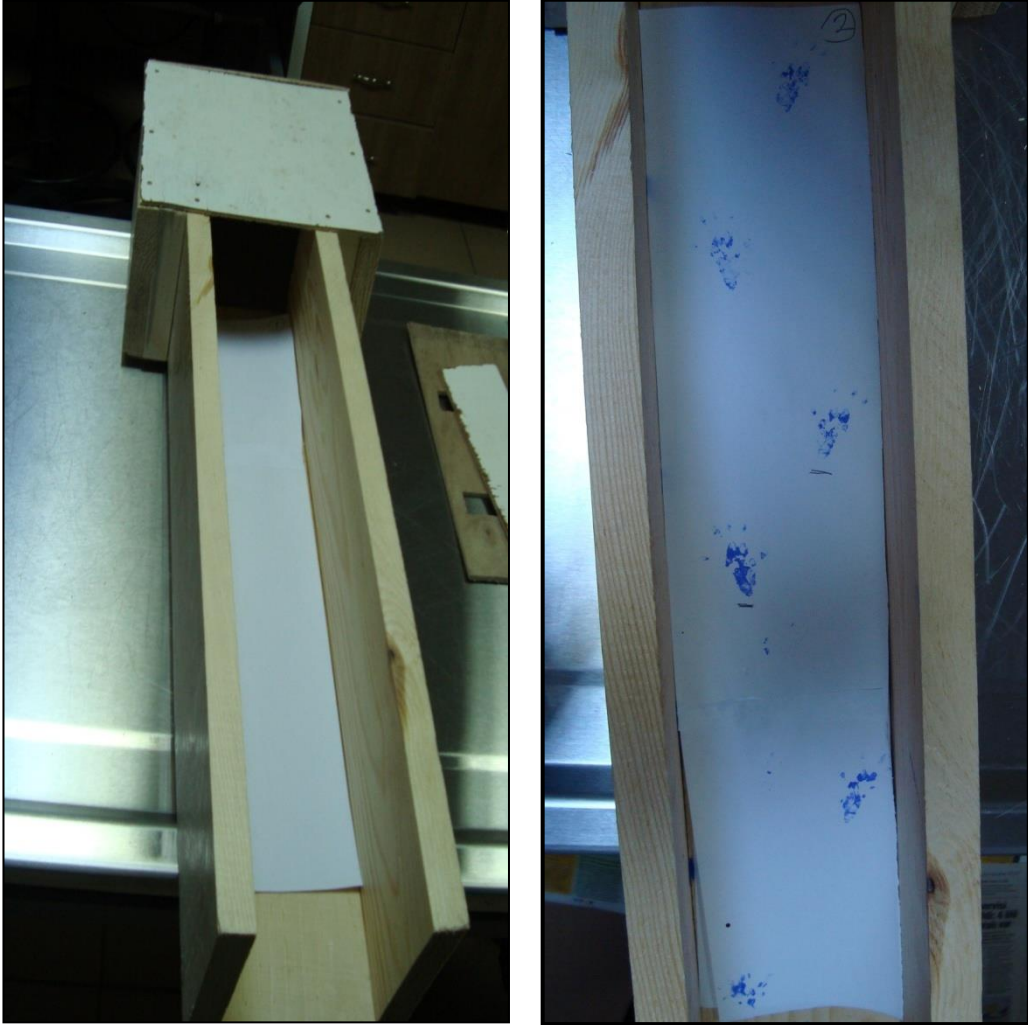
**Şekil 4.13:** Uzun dönem takip sonrası siyatik sinir sakrifikasyonu

## 4.2. DEĞERLENDİRME YÖNTEMLERİ

### 4.2.1. FONKSİYONEL DEĞERLENDİRME

#### 4.2.1.1. Yürüyüş Yolu Analizi ve Siyatik Fonksiyonel İndeks (SFİ)

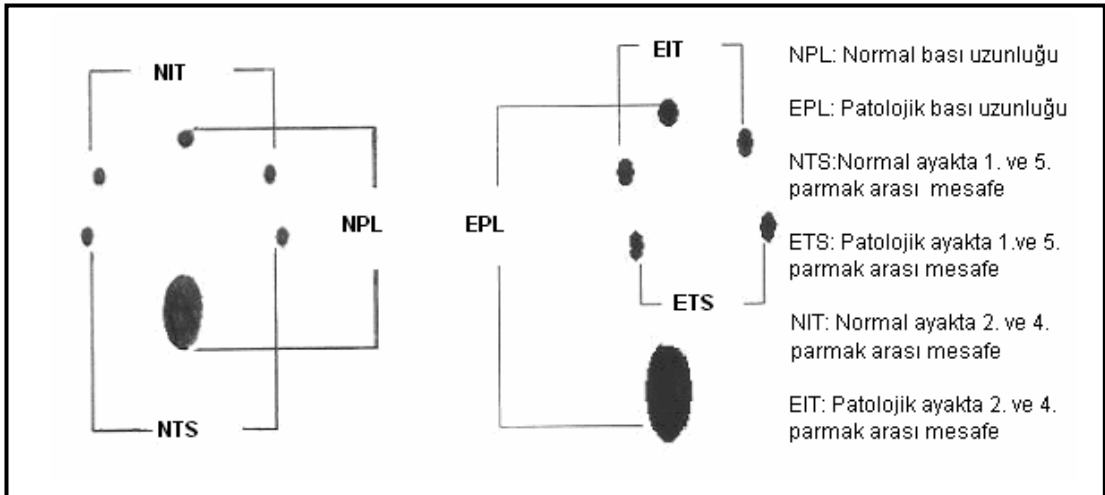
Deneklerin motor fonksiyonlarının değerlendirilmesi için yürüyüş yolu analizi kullanıldı. Sıçanların aynı doğrultuda yürümelerini sağlamak için 8,2 cm eninde 42 cm uzunluğunda, kenarları 12 cm yükseklikte olan bir yürüyüş yolu düzeneği hazırlandı (Şekil 4.14).



Şekil 4.14: Hazırlanan yürüyüş düzeneği ve ratların ayak izleri

Yürüme düzeneği içine düzenek ile aynı boyutta kesilerek hazırlanan beyaz kağıtlar yerleştirildi (Ozmen S ve ark. 2002). Sıçanların her iki arka ayakları siyah mürekkep emdirilmiş ıstampaya bastırıldı ve hazırlanan düzende yürütülerek ayak izleri alındı. Kayıtlar alınmadan önce hayvanlar birkaç kez yürüyüş yolunda eğitim amaçlı yürütüldü ve ayak izleri alındı (Şekil 4.14). Genellikle belirgin ve temiz bir ayak izi elde edilebilene kadar birkaç kez örnekleme yapılması gerekti.

Kağıt şeritlerdeki en uygun ayak izleri kullanılarak, topuk ve parmak ucu arasındaki mesafe-bası uzunluğu [print length (PL)], birinci ve beşinci parmaklar arası mesafe-adım genişliği [(toe spread (TS)], ikinci ve dördüncü parmaklar arası mesafe- adım ortası genişlik [intermediate toe spread (ITS)] milimetrik cetvel yardımı ile ölçüldü (Şekil 4.15).



Şekil 4.15: SFİ hesaplasında kullanılan değerler.

Ölçümler ile elde edilen değerler De Medinaceli tarafından geliştirilen ve daha sonra Brain ve ark. tarafından modifiye edilen formüle yerleştirilerek SFİ hesaplandı. Sıfır ile -100 arası elde edilen değerlerde, sıfır normal fonksiyonu gösterirken, -100 tam fonksiyon kaybına işaret etmektedir. Elde edilen SFİ değerlerinde gruplar arası istatistiksel olarak anlamlı bir fark olup olmadığı araştırıldı (De medinaceli ve ark. 1982, Brain JR ve ark. 1989) (Şekil 4.16).

$$SFİ = -38.3 \frac{(EPL-NPL)}{NPL} + 109.5 \frac{(ETS-NTS)}{NTS} + 13.3 \frac{(EIT-NIT)}{NIT} - 8.8$$

Şekil 4.16: SFİ hesaplamasının şematik gösterimi

#### 4.2.2. ELEKTROFİZYOLOJİK TESTLER

Deney sonrası 90. günde ratlara genel anestezi altında sinir rejenerasyonun değerlendirilmesi için elektrofizyolojik testler planlandı. Siyatik sinir motor iletimini değerlendirmek için elektrofizyolojik incelemeler 22 derecelik oda ısısında Medelec Synergy Elektromiyografi (EMG) cihazı (Oxford Medical Instruments, Old Working, United Kingdom) ile yapıldı. Kayıt amaçlı tek kullanımlık iğne elektrot (çapı 0.46 mm; kayıt alanı 0.07 mm<sup>2</sup>) gastroknemius kası içine yerleştirildi. Siyatik sinir bipolar yüzeysel elektrot (Medelec Small, Ref. 16894T; Oxford Instruments Medical, Old Woking, UK) kullanılarak biri kesi (operasyon skarı) distalinden (her bir rat için kayıt elektrota 1.8 cm mesafeden), diğeri siyatik çentikten olmak üzere iki noktada stimüle edildi (Şekil 4.17). Elektriksel stimülasyon 0.2 msn durasyon ve supramaksimal yanıt elde edecek şekilde artan yoğunlukta (2 Hz-10 kHz filtre genişliği, 50 msn süpürme hızı) uygulandı. Elde edilen bileşik kas aksiyon potansiyelleri değerlendirilerek distal latans ve motor sinir iletim hız değerleri incelendi. Stimülasyon başlangıcından ilk defleksiyonun başlangıcına kadar olan mesafe latans olarak kabul edildi. Motor iletim hızı, distal ve proksimal uyarı noktaları arasındaki mesafenin iki uyarım latansı arasındaki farka bölünerek hesaplandı.

Diseksiyon tahtası üzerine örtü konularak deney süresince hayvanların vücut ısıları korunmaya çalışıldı. İntraperitoneal olarak uygulanan genel anestezi altında, elektrofizyolojik kayıtlar alındı. EMG kayıtları tamamlandıktan sonra zaten genel anestezi altında olan deneklerden histomorfometrik analizler için, sinir biyopsileri alındı ve daha sonra denekler servikal dislokasyonla sakrifiye edildi (Şekil 4.18).





Şekil 4.17: Deneklerin EMG ile siyatik sinirin iletim hızı ve latanslarının ölçülmesi



Şekil 4.18: Uzun dönem takip sonrası sinirin iyileşme görüntüsü.

### 4.2.3. HİSTOLOJİK DEĞERLENDİRME

Her bir deney grubunda, deney sonunda sakrifiye edilen ratlardan alınan siyatik sinir dokuları, % 10'luk tamponlu formaldehitte 48-72 saat boyunca tespit edildi. Sonrasında, bu örnekler 1 gece boyunca akan çeşme suyu altında yıkamaya alındı ve sırasıyla 50°, 70°, 80°, 90°, 96° ve mutlak alkol serilerinden 1'er saat süreyle geçirilerek dehidrasyon yapıldı ve 3x1saat ksilol serilerinde tutularak şeffaflaştırıldı. 56 °C'de Parafin-ksilol (eşit oranda karışım) ve parafin aşamalarında 2 şer saat işlendikten sonra yine parafin içerisine bloklandı.

Parafin bloklardan 5-6 µm kalınlığında 5'er adet kesit rotary mikrotom yardımıyla 3-aminopropyl triethoxysilane kaplı adeziv lamlara alındı. Rutin olarak hematoksilin ve eozin ile boyandıktan sonra trinoküler araştırma mikroskopunda (Leica DM5000 B) incelemeler yapıldı ve dijital kamera (Leica DFC 425C) ile mikrofotoğrafları çekildi.

Histolojik değişiklikler her bir olgu için, Çizelge 1'de açıklanan (Borin Ave ark 2006) uyarlanan skorlama kriterleri göz önüne alınarak değerlendirildi ve değişikliklerin şiddeti ve yaygınlığına göre 0 ile 3 puan arasında semikantitatif olarak skorlandı. Buna göre; herbir olgu aldığı toplam puan üzerinden perifer sinir telinde yangısal hücre ve makrofaj aktivitesi, reparasyon ve akson rejenerasyonu yönünden aşağıdaki şekilde skorlandı. Toplam skoru, 0-5: Rejenrasyon/reparasyon şekillenmemiş; 6-10: Orta derecede ve komplikasyonlu tam olmayan iyileşme; 11-15: tam iyileşme olarak kaydedildi (Çizelge 1).

<b>Periferal sinir kolunun iyileşme derecesi ve değerlendirmede dikkate alınan kriterler</b>	Distal ve Proksimal uç arasında akson devamlılığı	Zayıf ve değişik yönlerde seyreden akson tomurcukları	+1
		Orta Derecede	+2
		İyileşme hattı boyunca kesintisiz	+3
	Fibroblast/Kollojen oluşumu	Yoğun	+1
		Orta Derecede	+2
		Normal İnteristisyum	+3
	Aksonlarda Miyelin Tabakası	İnce veya yok	+1
		Vakuoler ve Zayıf	+2
		Akson etrafında sirküler-homojen	+3
	Yangısal Hücre İnfiltrasyonu (×40 mikroskop sahası)	10 ve üzeri	+1
		1-9 hücre	+2
		Yok	+3
	Kapillar Damar (×20 mikroskop sahası)	6 ve daha fazla	+1
		3-6	+2
		1-3	+3

**Çizelge 1:** Perifer sinir telinde iyileşme derecesi ve inflamasyon, sekonder komplikasyonlar için kullanılan semikantitatif skorlama tablosu.

### 4.3. İSTATİSTİKSEL ANALİZ

Bu çalışmada elde edilen veriler SPSS 20.0 paket programı ile değerlendirildi. Normallik testi ile, gruplar arasındaki farklılık incelendi. İki'den fazla gruplarda normal dağılmayan değişkenlerde ise Bonferroni düzeltmeli Kruskal Wallis H Testi kullanılmıştır. İstatistiksel analizlerin sonucunda anlamlılık düzeyi 0,05 olarak belirlendi.

## 5. BULGULAR

### 5.1. YÜRÜYÜŞ YOLU ANALİZİ BULGULARI

Gruplar arasında fonksiyonel değerlendirme açısından istatistiksel olarak anlamlı derecede farklılık tespit edilmedi ( $p>0.05$ ). Ancak, istatistiksel olarak anlamlı olmamakla birlikte, fonksiyonel değerlendirme testi sonucunun, 1. Grupta daha yüksek olduğu görüldü. Fonksiyonel değerlendirme testi sonucunda TZF uygulanmayan grupta daha az fonksiyon kaybı olduğu bulundu ancak bu istatistiksel olarak anlamlı değildi (Çizelge 2).

		Grup						Kruskal Wallis H Testi		
		n	Mean	Median	Min	Max	SS	Sıra Ort.	H	p
<b>Fonksiyonel Değerlendirme</b>	Grup 1	10	-49.29	-52.56	-92.43	8.99	30.63	19.40	4.493	0.106
	Grup 2	10	-61.66	-65.84	-87.63	-28.56	22.35	16.00		
	Grup 3	10	-76.21	-72.52	-106.72	-58.32	14.52	11.10		
	Toplam	30	-62.39	-68.80	-106.72	8.99	25.24			

Çizelge 2 :Yürüyüş yolu analizi sonuçları.

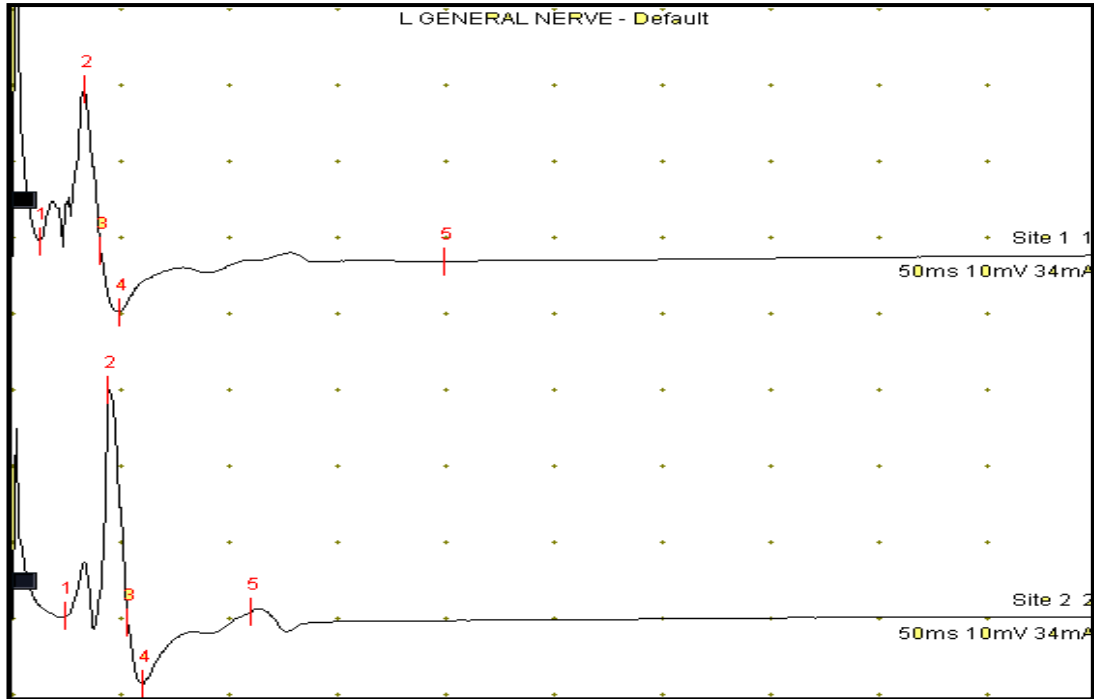
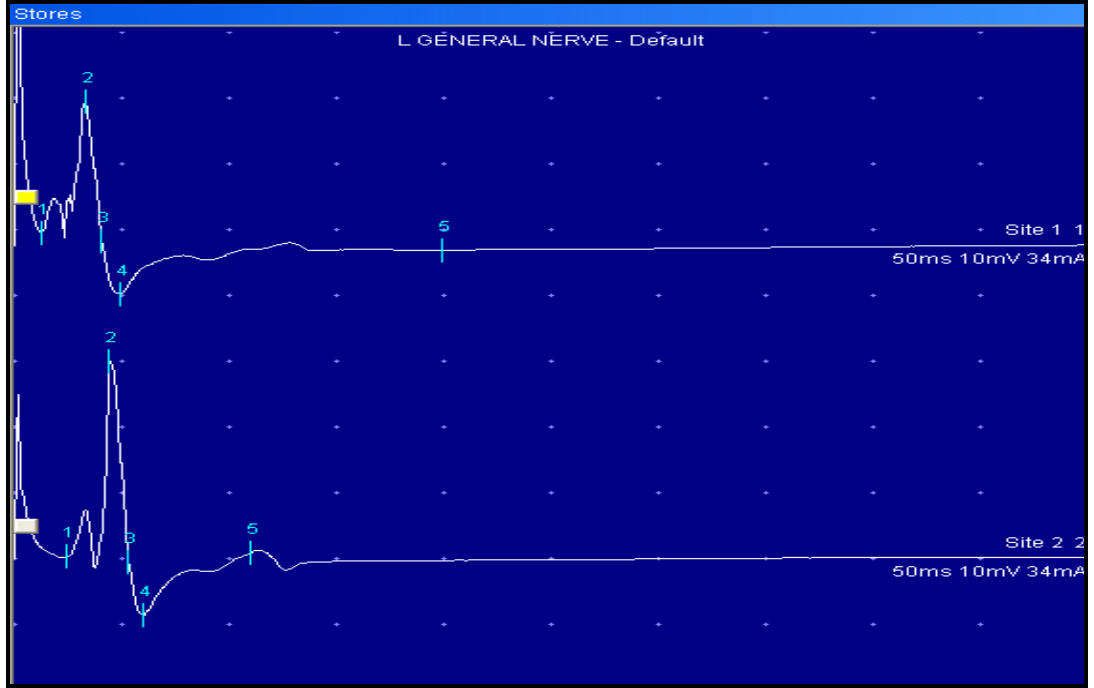
### 5.2. ELEKTROFİZYOLOJİK DEĞERLENDİRME BULGULARI

Gruplar arasında Latans ve Hız değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı derecede farklılık bulunmadı ( $p>0.05$ ). İstatistiksel olarak anlamlı olmamakla birlikte Latans değerleri 2. Grupta, Hız değerleri ise 1. Grupta en yüksek bulundu (Çizelge 3). Bu sonuç 2. Grupta sinir uyarıya cevabının uzadığını ve hızını azaldığını birinci grupta ise sinir iletim hızının arttığını yani sinir iletimimim daha iyi olduğunu gösterdi.

		Grup					Kruskal Wallis H Testi			
		n	Mean	Median	Min	Max	SS	Sıra Ort.	H	p
<b>Latans (ms)</b>	Grup 1	10	1.87	1.90	1.10	2.60	0.49	13.70	1.095	0.578
	Grup 2	9	2.13	2.00	1.20	3.10	0.56	17.44		
	Grup 3	10	2.05	1.85	1.50	3.50	0.60	14.10		
	Toplam	29	2.01	1.90	1.10	3.50	0.54			
<b>Hız (m/s)</b>	Grup 1	10	33.14	27.00	21.80	51.40	12.17	16.90	1.115	0.573
	Grup 2	9	29.50	30.00	16.20	40.00	8.88	15.22		
	Grup 3	10	26.59	27.20	19.20	32.70	4.92	12.90		
	Toplam	29	29.75	27.70	16.20	51.40	9.25			

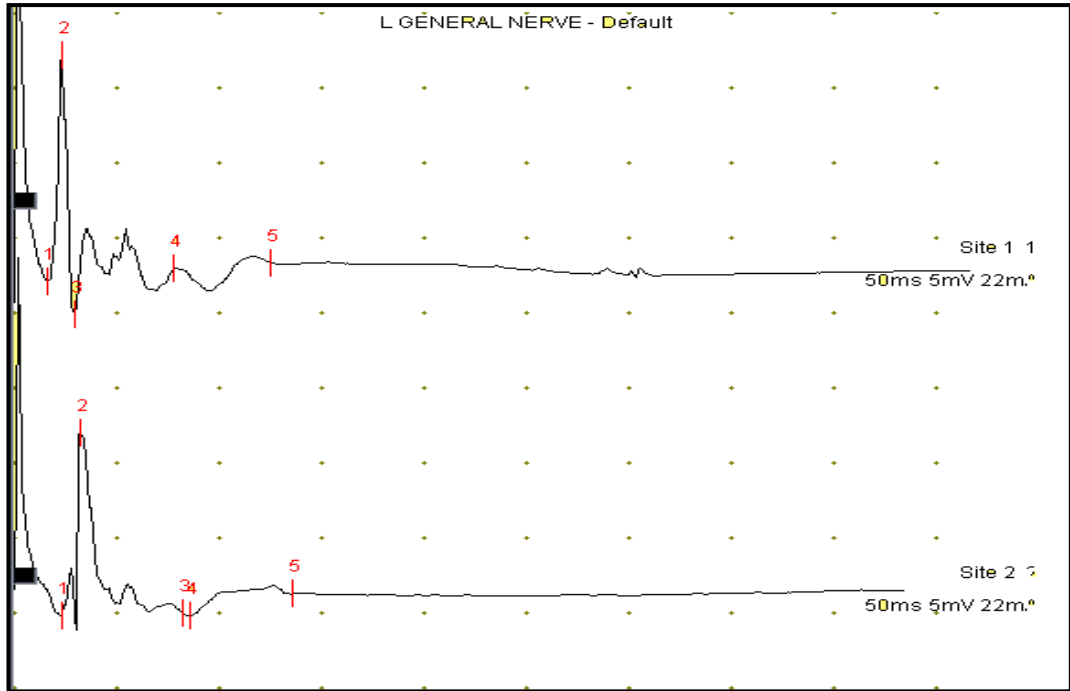
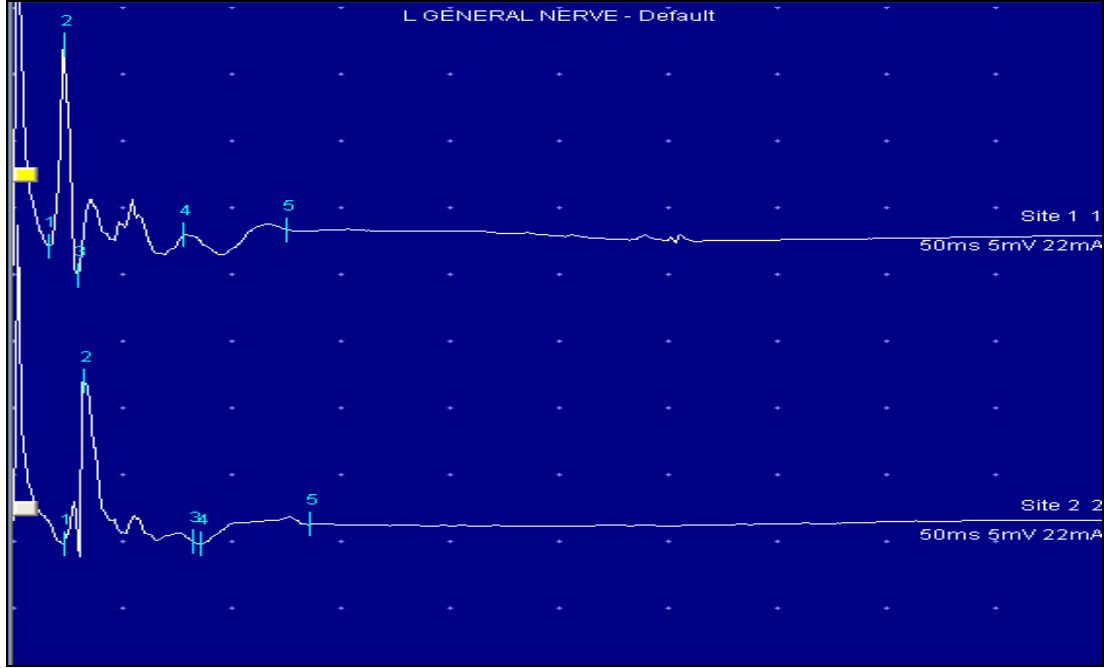
**Çizelge 3:** Elektrofizyolojik değerlendirme sonuçları

## GRUP1



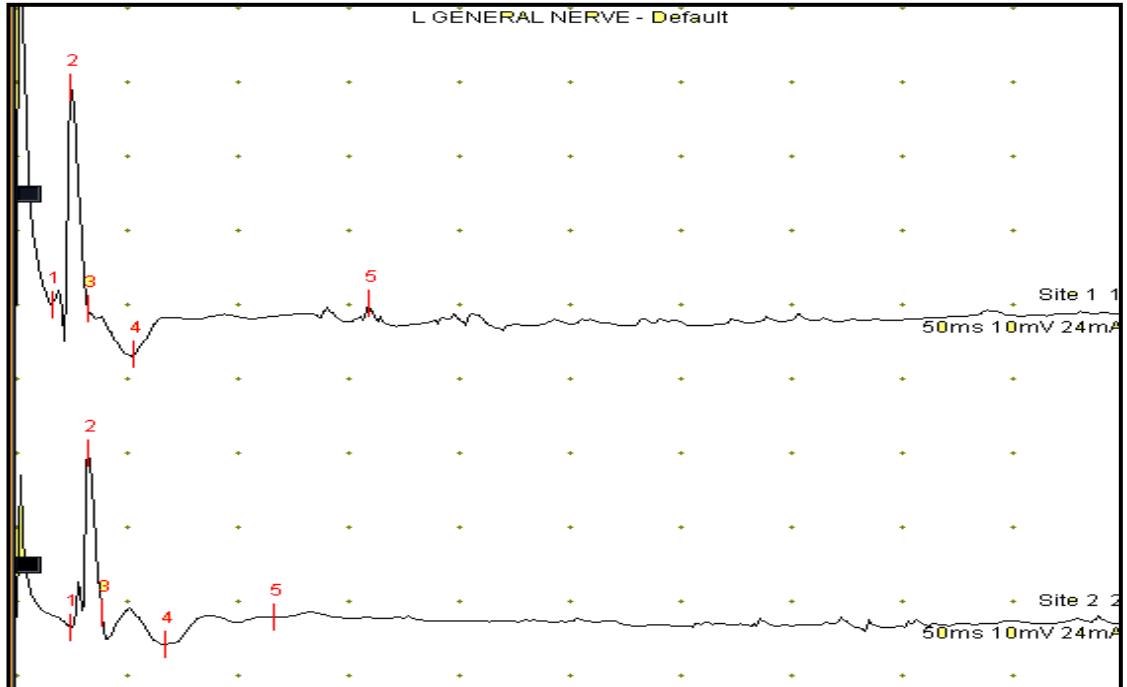
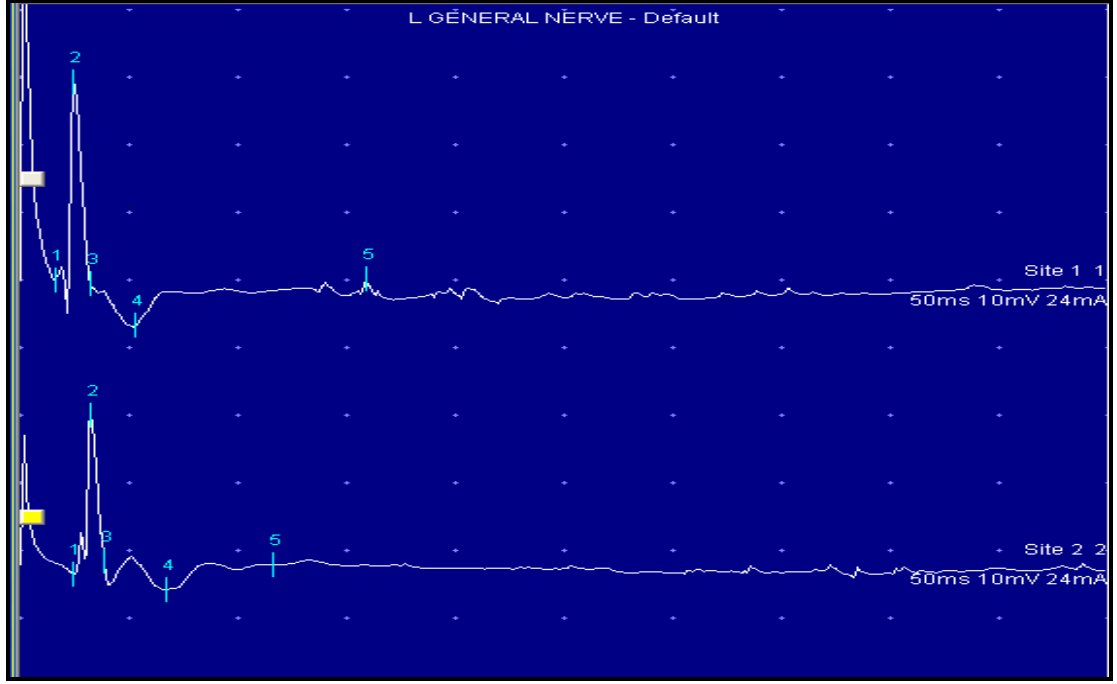
Şekil 5.1: Grup 1' den alınan EMG kayıt örnekleri.

## GRUP 2



Şekil 5.2: Grup 2' den alınanEMG kayıtları örnekleri.

### GRUP 3



Şekil 5.3: Grup 3' ten alınan EMG kayıt örnekleri.



### 5.3. HİSTOPATOLOJİK BULGULAR

**Grup 1:** İyileşme hattında yangı hücrelerinin minimal olduğu, akson uzantılarının kesintisiz distal bölüme ulaştığı, bununla birlikte fokal alanlar halinde yine dikiş materyallerinin etrafında şekillendiği düşünülen, oldukça sınırlı ve non-reaksiyonel 3-5 dev hücreli yabancı cisim alanlarına rastlandı. Bu alanlar haricinde Waller dejenerasyonunun tüm gruplar içerisinde en başarılı şekilde gerçekleştiği izlendi. Miyelin tabakasının, hem iyileşme bölgesi hem de distal bölgelere doğru zayıf ve vakuollü görünümde olduğu, bu alanlarda schwan hücrelerinin yoğun olduğu gözlemlendi. Yangısal hücrelere sıklıkla dikiş materyalinin çevresinde rastlanırken, bazı olgularda yalnızca çevre destek dokuların damar lümenlerinde görüldü.

Bazı olgularda ise (Olgu No 1-3, 1-4, 1-9); iyileşme bölgesindeki akson tomurcuklarının miyelin kılıfının eksikliği haricinde tam iyileşmenin şekillendiği tespit edildi.

Bir olguda (Olgu 1-5), siyatik sinirin çevresini çepeçevre saran ve kas dokuya kadar infiltre olmuş nötrofil, lökosit ve makrofajlardan zengin, nekrotik yangı gözlemlendi, ancak bu yangısal reaksiyon sınırlı bir alan boyunca rejeneratif sinir dokusunun içine infiltre olduğu görüldü. Bu olguda aksonların iyileşme hattı boyunca longitudinal uzanmakta ve kesintisiz bir iyileşme hattı şekillendirmekte olduğu dikkati çekti. Bir olguda (olgu no 1-10) ise; akson demetlerinin düzensiz olarak dağıldığı, bağ dokuda granülasyon dokusunun ve yangı hücrelerinin yoğun olduğu, amputasyon nöromu mevcuttu.

Bu grupta yer alan örneklerde, sinir tellerinde rejeneratif sürecin büyük oranda komplikasyonsuz olarak gerçekleştiği ve 3 olguda (Olgu No 1-3, 1-4, 1-9) kontrol grubuna oldukça benzer görünüm kazandığı kaydedildi.

**Grup 2:** İyileşme alanında, sütur materyali etrafında şekillenmiş yoğun granülasyon dokusu, mononükleer hücreler, değişen derecelerde bağ dokusu mevcut, diğer alanlarda ise akson demetlerinin süreklilik gösterdiği ve değişen derecelerde vakuoler yapıların görüldüğü dikkat çekti. Kesi hattı çevresinde yer yer yabancı

cisim granülomlarının olduğu, distale uzayan iyileşme alanında aksonların değişik yönlere doğru bir seyir izlediği ve altta kalan bölgeyle kesintisiz bağlantı kurdukları görüldü. Yangısal hücre değişiklikleri ve akson dejenerasyonları dikiş bölgesinde daha yoğundu.

Bir olguda (Olgu No 2-7) yoğun yangı ve kesit alanında amputasyon nöromu izlendi.

Genel olarak 2 nolu deney grubunda dikiş materyalinin çevresinde yangı ve granümatöz reaksiyona bağlı olarak iyileşmenin engellendiği ve proksimal uçtan distal uca doğru Schwann ve akson proliferasyonlarının kesintiye uğradığı, yer yer yarıklanmalar tarzında boşluklar olduğu gözlemlendi.

**Grup 3:** İyileşme hattında, çok sayıda makrofaj, nötrofil lökosit ve lenfositlerden oluşan yangısal hücre infiltrasyonu ve stromaya destek veren neo-vaskülarizasyon alanları tespit edildi. Bağdoku proliferasyonu zayıf da olsa sinir doku çevresinde değişen derecelerde mevcuttu. Doku çevresi ödemli ve yer yer kanamalara rastlandı. Çeşitli yönlerde Schwann hücre proliferasyonları var olmasına rağmen, sinir dokunun iyileşme hattı boyunca yoğun lenfositik kümelerin mevcut olduğu görüldü.

Distal uçtan alınan koronal kesitlerde, sinir telinin periferinde makrofaj ve granülasyon dokusu benzeri yapının devam ettiği, akson rejenerasyonunun minimal düzeyde olduğu gözlemlendi. İki olguda (3-2, 3-4) iyileşme bölgesi boyunca rezorbe olmamış dikiş iplikleri, hemen etrafında granülasyon dokusu, değişik yöne seyreden akson demetleri, Schwann hücre proliferasyonu ile karakterize amputasyon nöromu gözlemlendi. Dikiş ipliklerinin olduğu bölgede granülasyon dokusu ve yabancı cisim dev hücrelerin yanı sıra, iyileşme hattı boyunca kısmen düzenli seyreden akson tomurcukları, vakuoler miyelin tabakasına sahipti.

Akson miyelin kılıfında aşırı derecede vakuoler değişiklik, kısmen düzenli seyreden akson tomurcuklarının yer yer girdaplar yaptığı gözlemlendi. Birkaç alanda, dejenere akson demetleri ve nekrotik materyalin tamamen makrofajlar tarafından fagosite edilerek boşluklar oluştuğu ve bunun etrafında yangısal değişiklikler kaydedildi.

Bu grup örneklerde; iyileşme hattında yangısal değışikliklerin ileri derecede olduğu, rejenerasyon sağlamak üzere proliferen olan akson tomurcuklarının düzensiz ve zayıf oldukları ve tüm deney grupları ile karşılaştırıldığında; en düşük düzeyde ve tam olmayan bir iyileşme şekillendiği saptandı. Gruplar arasında Akson Devamlılığı, Fibroblast /Kollagen, Miyelin Kalınlığı, Yangısal Hücre, Kapillar Damar ve Toplam Skor değeri açısından istatistiksel olarak anlamlı derecede farklılık görüldü ( $p<0.05$ ).

Akson devamlılığı, Fibroblast/Kollagen, Yangısal Hücre sham grubunda 1., 2. ve 3. gruplara göre anlamlı derecede daha yüksekti.

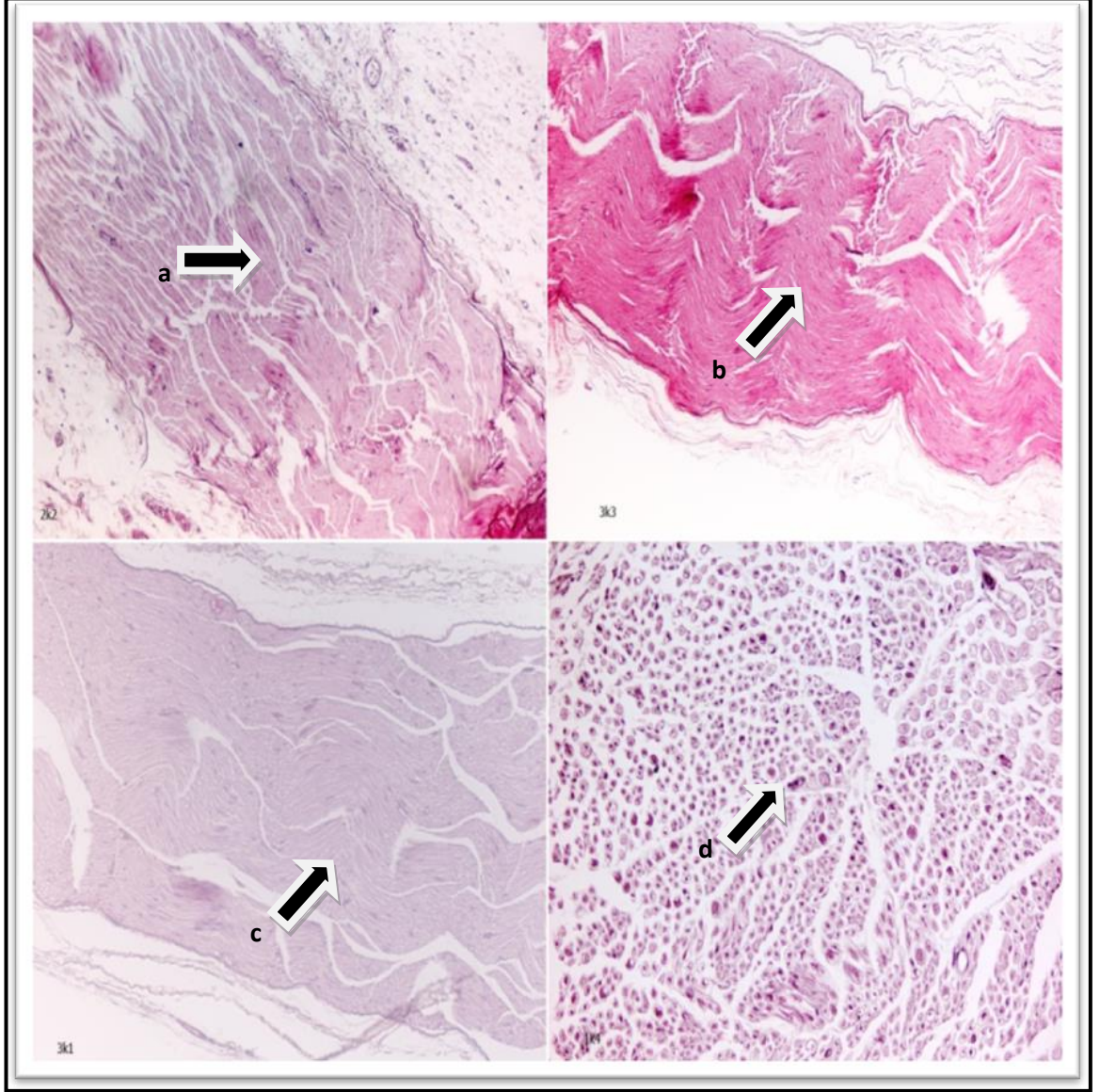
Miyelin kalınlığı, kapillar damar 3. grupta 1. gruba göre anlamlı derecede daha düşüktür. 4. grupta ise 1., 2., ve 3. gruba göre anlamlı derecede daha yüksekti.

Toplam skor ise 1. grupta 2. Ve 3. gruba göre anlamlı derecede daha yüksekti. Aynı zamanda toplam skor 4. grupta 1. Ve 3. gruba göre anlamlı derecede daha yüksek bulundu.

		Grup					Kruskal Wallis H Testi			İkili Karşılaştırma	
		n	Mean	Median	Min	Max	SS	Sıra Ort.	H		P
<b>Akson Devamlılığı</b>	1/Grup 1	10	2.10	2.00	1.00	3.00	0.57	21.75	26.613	<b>0.000</b>	1-4 2-4 3-4
	2/Grup 2	10	1.40	1.00	1.00	2.00	0.52	11.30			
	3/Grup 3	10	1.70	2.00	1.00	2.00	0.48	15.65			
	4/Sham Grubu	12	2.92	3.00	2.00	3.00	0.29	34.67			
	Toplam	42	2.07	2.00	1.00	3.00	0.75				
<b>Fibroblast /Kollagen</b>	1/Grup 1	10	2.40	2.50	1.00	3.00	0.70	23.05	24.420	<b>0.000</b>	1-4 2-4 3-4
	2/Grup 2	10	1.90	2.00	1.00	3.00	0.57	14.45			
	3/Grup 3	10	1.80	2.00	1.00	2.00	0.42	12.60			
	4/Sham Grubu	12	3.00	3.00	3.00	3.00	0.00	33.50			
	Toplam	42	2.31	2.00	1.00	3.00	0.68				
<b>Miyelin Kalınlığı</b>	1/Grup 1	10	2.20	2.00	2.00	3.00	0.42	22.40	28.578	<b>0.000</b>	1-3 1-4 2-4 3-4
	2/Grup 2	10	1.80	2.00	1.00	2.00	0.42	16.10			
	3/Grup 3	10	1.40	1.00	1.00	2.00	0.52	10.30			
	4/Sham Grubu	12	2.92	3.00	2.00	3.00	0.29	34.58			
	Toplam	42	2.12	2.00	1.00	3.00	0.71				
<b>Yangısal Hücre</b>	1/Grup 1	10	2.30	2.00	1.00	3.00	0.67	22.55	24.832	<b>0.000</b>	1-4 2-4 3-4
	2/Grup 2	10	1.80	2.00	1.00	3.00	0.63	14.95			
	3/Grup 3	10	1.60	2.00	1.00	2.00	0.52	12.00			
	4/Sham Grubu	12	3.00	3.00	3.00	3.00	0.00	34.00			
	Toplam	42	2.21	2.00	1.00	3.00	0.75				
<b>Kapillar Damar</b>	1/Grup 1	10	2.30	2.00	1.00	3.00	0.67	23.30	28.361	<b>0.000</b>	1-3 1-4 2-4 3-4
	2/Grup 2	10	1.80	2.00	1.00	2.00	0.42	15.40			
	3/Grup 3	10	1.40	1.00	1.00	2.00	0.52	10.20			
	4/Sham Grubu	12	3.00	3.00	3.00	3.00	0.00	34.50			
	Toplam	42	2.17	2.00	1.00	3.00	0.76				
<b>Toplam Skor</b>	1/Grup 1	10	11.3	11.50	8.00	14.0	1.89	23.30	32.147	<b>0.000</b>	1-2 1-3 1-4 3-4
	2/Grup 2	10	8.70	9.00	5.00	11.0	1.77	13.75			
	3/Grup 3	10	7.90	8.00	6.00	10.00	1.29	9.55			
	4/Sham Grubu	12	14.83	15.00	14.00	15.00	0.39	36.42			
	Toplam	42	10.88	10.00	5.00	15.00	3.13				

**Çizelge 4:** Histopatolojik değerlendirme sonuçları

## KONTROL GRUBU

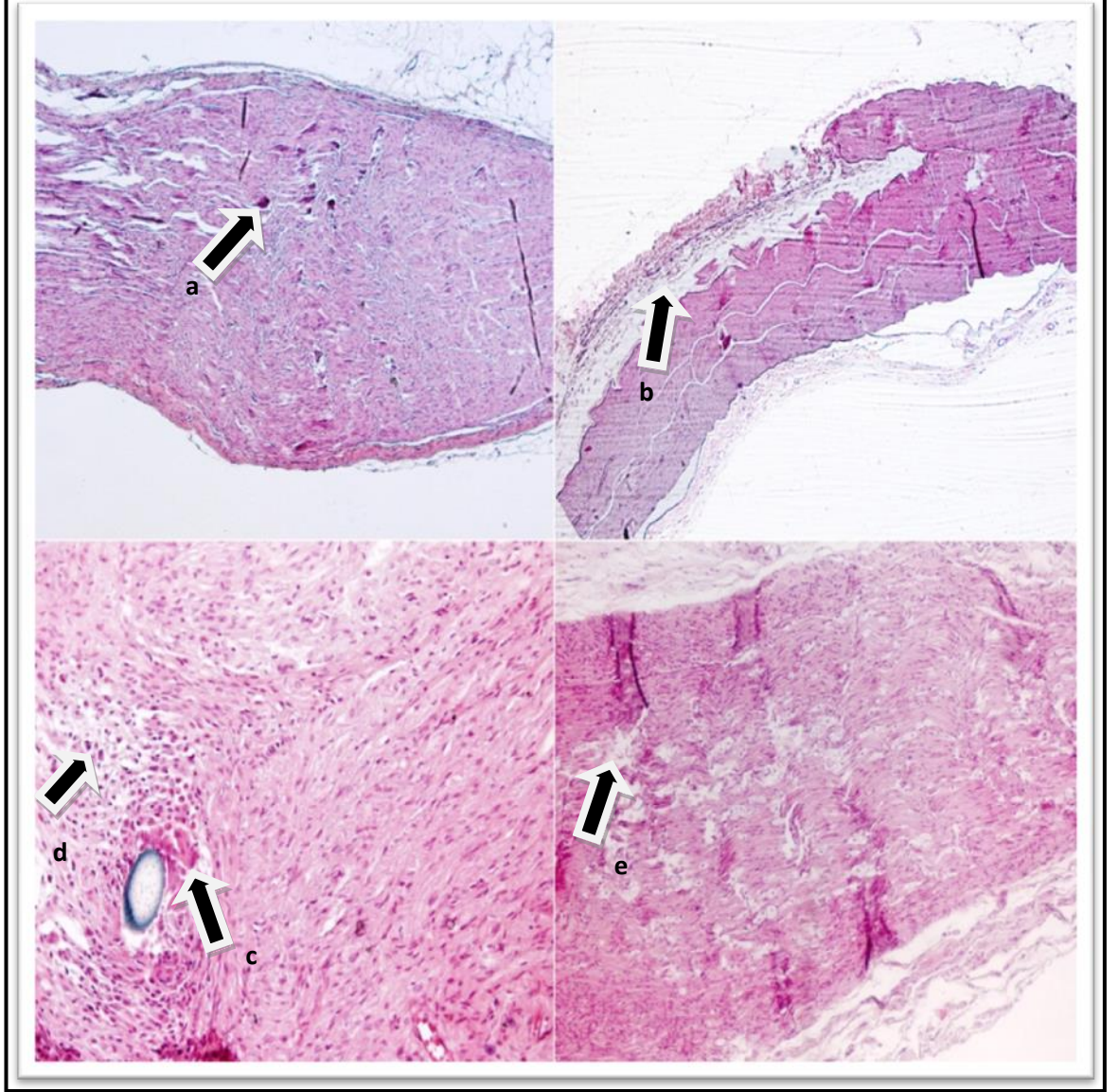


**Şekil 5.4:** Her grubun sağlam sağ siyatik sinirlerinden örnek alınarak oluşturulan sham grubu 5-6  $\mu$  kalınlığındaki hematoksilin-eozin ile boyanmış histolojik kesit.

**a,b,c:**Longitudinal uzanan sinir kesitleri (x10)

**d:** Sinir hücresi enine kesit, myelin (x4)

## GRUP 1

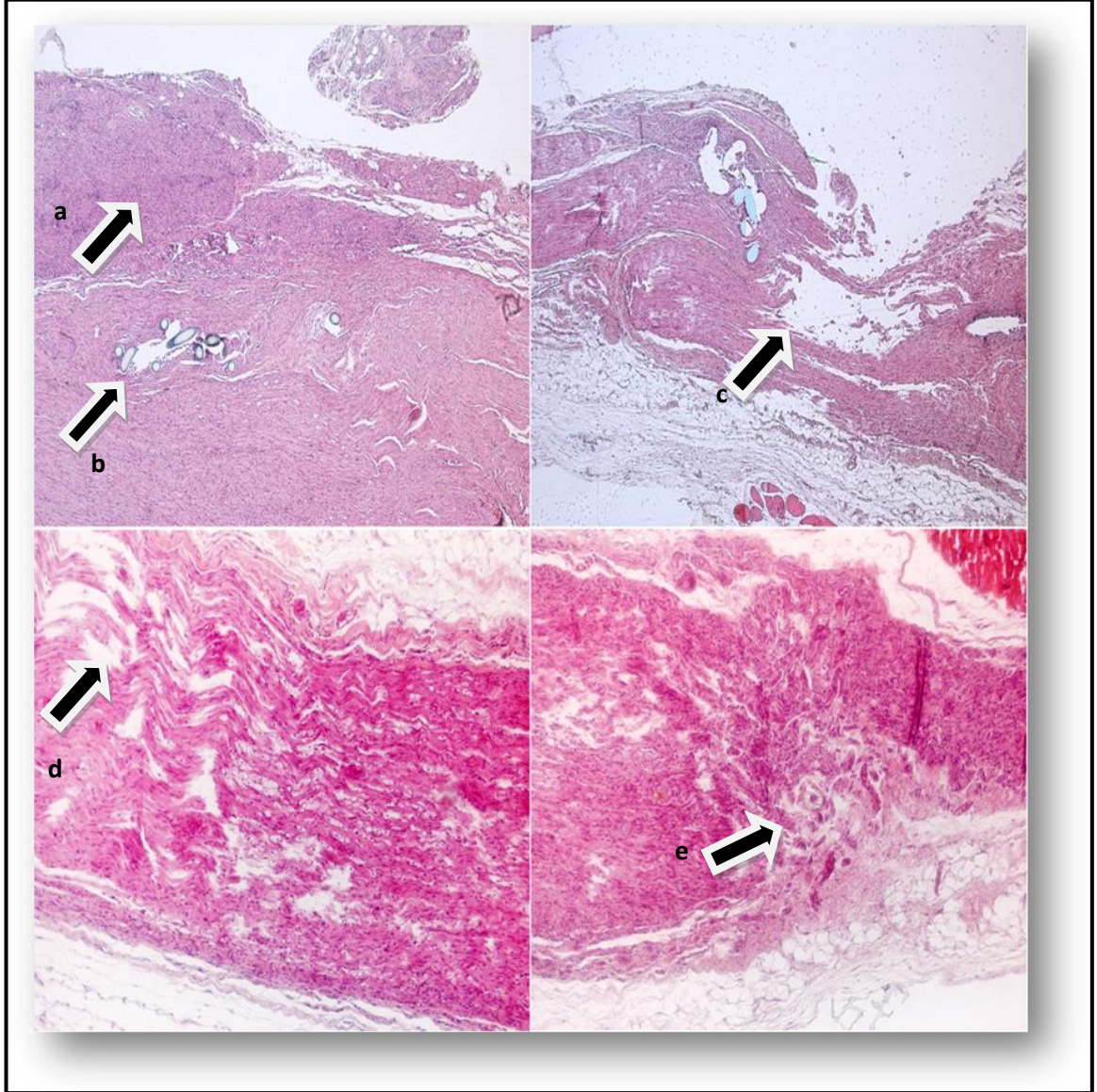


**Şekil 5.5:** TZF uygulanmayan 1. gruptan alınan 5-6  $\mu$  kalınlığındaki hematoksilin-eozin ile boyanmış histolojik kesit.

**a:**Yangısal hücre, **b:**Düzensiz sinir rejenerasyonu(x10)

**c:**Dev hücreli granülom, **d:**Yangısal hücre (x20), **e:**Disorganize akson kılıfları (x10)

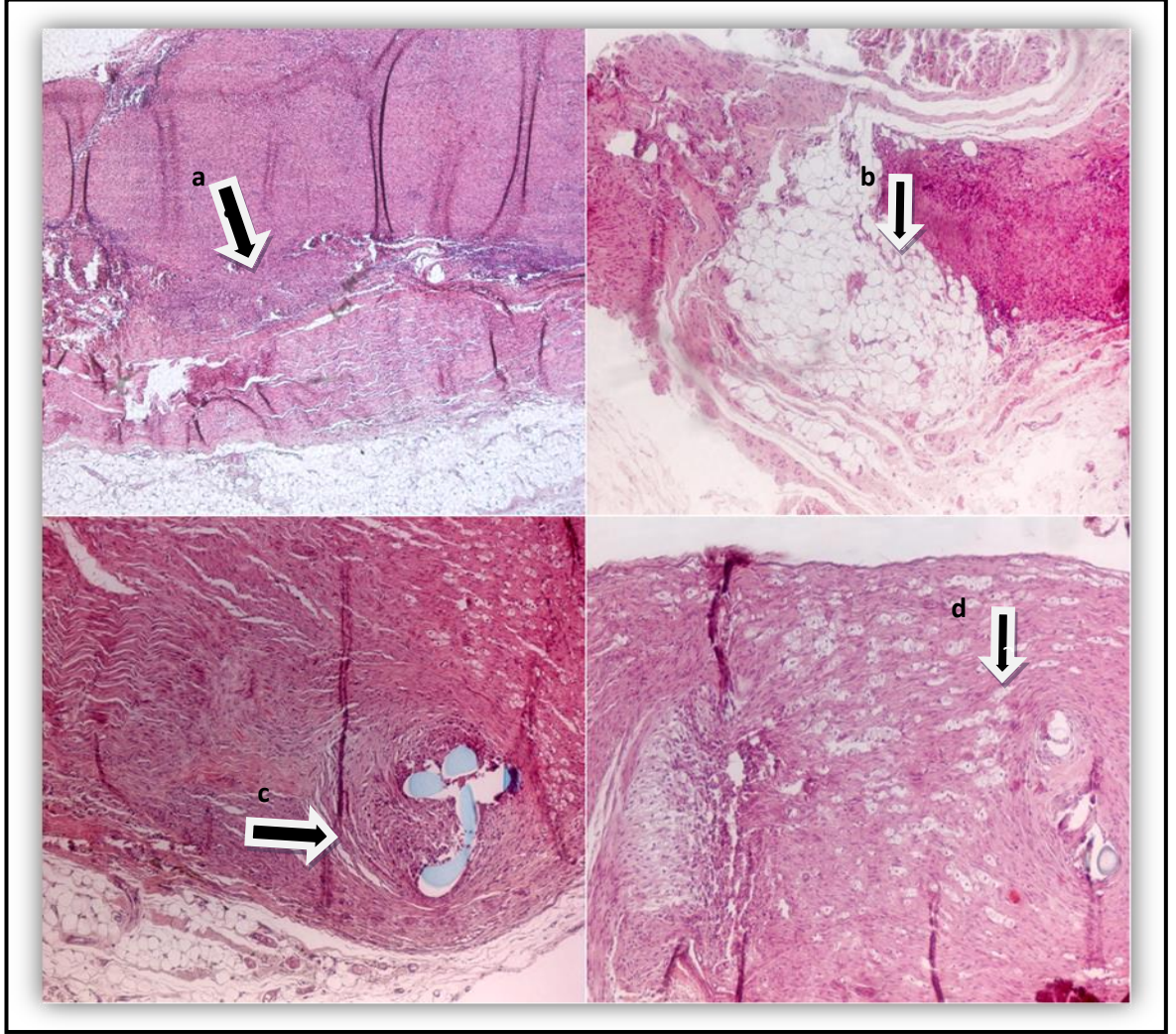
## GRUP 2



**Şekil 5.6:** TZF uygulanan 2. gruptan alınan 5-6  $\mu$  kalınlığındaki hematoxilen-eozin ile boyanmış histolojik kesit.

**a:**Yangı hücreleri, **b:**Granülasyon dokusu (x10), **c,d:**Devamsızlık gösteren reperasyon alanları (x10), **e:**Yoğun bağ dokusu ile seyreden skar dokusu (x10)

### GRUP 3



**Şekil 5.7:** Defekt oluşturularak TZF uygulanan gruptan alınan 5-6  $\mu$  kalınlığındaki hematoxilen-eozin ile boyanmış histolojik kesit

**a:**Fokal alanlar halinde yangısal hücre infiltrasyonu (x10), **b:**Yağ dokusu (x10)

**c:**Fokal alanlar halinde yangısal hücre (x10), **d:**Vakuoler görünümlü myelin oluşmamış yeni akson görüntüsü (x10)



## 6. TARTIŞMA VE SONUÇ

Maksillofasiyal bölgede çeşitli nedenlere bağlı olarak ortaya çıkan sinir hasarlarının onarımında farklı yöntemler kullanılmaktadır. Onarım kimi zaman kendiliğinden, kimi zaman farmakolojik ajanlarla, kimi zaman da cerrahi işlemlerle gerçekleştirilmektedir. Oluşmuş hasarın derecesi ve büyüklüğü klinik ve radyolojik olarak tetkik edildikten sonra en uygun tedavi seçeneği belirlenmelidir.

Son yıllarda, sinir iyileşmesi ile ilgili çalışmaların artmasına bağlı olarak periferik sinir yaralanmalarındaki patofizyolojik mekanizmalar ve moleküler düzeydeki değişimler aydınlatılmaya çalışılmaktadır. Sinir iyileşmesi konusunda yapılan tüm araştırmalara rağmen, ciddi yaralanmalar sonrasında halen istenilen boyutlarda sinir iyileşmesi elde edilememektedir. Pek çok farklı nedenlerle oluşabilen periferik sinir yaralanmalarında tedavideki asıl amaç, sinir bütünlüğünün, dolayısı ile iletinin tekrar sağlanması ve sinirin bağlantılı olduğu uç organ fonksiyonlarının en az kayıpla yerine konulabilmesidir.

Periferik sinir rejenerasyonunu değerlendirmede, rat sıklıkla kullanılan bir denektir. Kolay elde edilebilirliği, ucuz olması ve sinir trunkuslarının insanlardakine benzerliği, bu deneklerin sık kullanılmasının nedenleri arasında sayılabilir. Özellikle rat siyatik siniri, uzun seyri, orta uyluk bölgesinde kolay disseksiyona izin vermesi ve maniplasyon için uygun bir alana sahip olması, nedeniyle sinir rejenerasyon çalışmalarında ratların sıklıkla tercih edilmesine neden olmaktadır. İnsanlarda siyatik sinir yaralanmaları nadir olmasına karşın, deneysel modellerde bu sinirin tercih edilmesindeki bir diğer neden de, polifasiküler mikst tip bir sinir olması ve farklı boyut ve tiplerde aksonları içermesi nedeniyle, hem duyu hem de motor fonksiyonları aynı anda değerlendirmeye olanak sağlamasıdır (Luís AL ve ark. 2007, Varejao AS ve ark. 2001, Varejao AS ve ark. 2004).

Elektrofizyolojik çalışmalar, periferik sinir yaralanmaları sonrasında ve iyileşme döneminde, sinir işlevini en iyi değerlendiren yöntemlerden biridir. Amplitüd, latans ve ileti hızı gibi ölçümleri içeren elektrofizyolojik değerlendirme, sinir iyileşmesinin farklı dönemlerinde aksonların iyileşmesine yönelik bilgiler sağlamasına karşın, yaralanma sonrası erken dönemde aksonlar hedef organa

ulaşmadığı için, bu yöntemin sağladığı bulgular yetersiz kalabilmektedir (Nichols CM ve ark. 2005) .

Ezilme hasarı nedeniyle uzun dönem takip sonrası, rejenere olan liflerin elektrofizyolojik ölçümlerinin hiçbir zaman tam olarak normale dönemediği ortaya konmuştur. Elektrofizyolojik ölçümlerin total sinir fonksiyonunu ölçmekten ziyade, lif çapı ve miyelinizasyon derecesi ile ilişkili olarak, sinir liflerinin fonksiyonları hakkında bilgi verebildiği akılda tutulması gereken bir noktadır (Varejao ve ark. 2001).

Periferik sinir rejenerasyonunu inceleyen çalışmalarda hem fonksiyonel hem de morfolojik değerlendirilmelerin yapılması önerilmektedir (Luís AL, 2007). Deneysel çalışmalarda, sinir hasarı sonrası iyileşmeyi gösterecek en iyi yöntem henüz tespit edilmemiştir. Siyatik sinir rejenerasyonunu değerlendirmek için sık kullanılan SFİ dışında farklı fonksiyonel değerlendirme testleri de geliştirilmiştir (Nichols CM, 2005). Bunlardan bazıları: ayak bileği duruş açısı (ankle stance angle), ( Tetik C, 2000), ayak parmak duruş açısı (toe out angle), (Varejão AS 2003), yürüyüş analizi (gait analysis)( Varejão AS,2001), ekstansör postural duruş (extensor postural thrust) (Koka R, 2001).

Kesi yaralanmalarında, sinirde genelde nörotmezis tarzında yaralanma meydana gelir. Bu tür sinir hasarında tüm sinir gövdesi epinörium da dahil olmak üzere kesilmiştir, aksonları yönlendirecek nöral tüp yoktur ve bu durum cerrahi tamir gerektirir.

Periferik sinir sistemi onarımına ilişkin sinir iyileşmesini desteklemek için farklı ilaç, hormon ya da biyolojik ürünlerin kullanıldığı pek çok çalışma yapılmıştır. İnsan amniyon sıvısı (Özgenel GY, 2004), lokal tiroid hormon enjeksiyonu (Wang KK ve ark. 1998), topikal steroid tedavisi (Galloway EB), immunsupresif bir ajan olan FK506 (Lee M ve ark. 2000), fibrin yapıştırıcı (Naraka A. 1988, Cruz NI ve ark. 1986, Palazzi S ve ark. 1995, Shamel J ve ark. 1987), asetil salisilik asit (Subbana PK ve ark. 2007), trapidil (Kurtoğlu Z ve ark. 2005, Kurtoğlu Z ve ark. 2004), hiperbarik oksijen tedavisi (Haapaniemi T ve ark. 1998) ve lazer uygulaması (Menovsky T ve ark. 2001) bunlardan bir kaçıdır.

Periferik sinir hasarlarında, primer onarım istenen ideal bir rekonstrüksiyon yöntemidir ve uzun dönemde iyi bir fonksiyonel sonuç elde edilir (Michael C ve ark. 2006, Seckel BR ve ark. 1990, Krarup C ve ark. 2002). Fibrin glue ile direkt primer

sütür işlemleri, sinir onarımında en basit yöntemlerden biridir (Mahesh 2000, Kim SM ve ark. 2007, Vaishali B ve ark. 1996). Ancak primer onarım sadece küçük defektlerde ve gerilim olmadan primer onarıma imkan tanıyan durumlarda uygulanabildiği için bu yöntem genellikle sınırlı sayıda vakada kullanılabilir (Vaishali B ve ark. 1996, Mahesh 2000). Sinir dokusunun kaybı, operasyonun herhangi bir nedenle gecikmesi, erken primer onarımın başarısını olumsuz etkileyen faktörlerdir (Ciardelli G 2006, Seckel BR ve ark. 1990). Sinir hasarından sonra geç dönem onarımında genellikle sinir greftleri gerekmektedir. Primer onarımın mümkün olmadığı büyük defektlerde mikrocerrahi yöntemlerle sinir otogreftleri ile onarım, standart tedavi yaklaşımıdır. İnterpozisyonel sinir greftleri ve konduitlelerinin kullanımı oldukça rağbet gören uygulamalardan biridir. Donör sinir greftinin çapı, yoğunluğu alıcı sahadaki sinirle özdeşlik gösteriyorsa mükemmel fonksiyonel sonuçlar elde edilmesi neredeyse kaçınılmazdır. Bununla birlikte otogreftlerin; donör saha morbiditesi nedeniyle bazı dezavantajları mevcuttur. Skar oluşumu, multipl cerrahi gereksinimi, fonksiyon kaybı ve nöroma formasyonu, greft elde edilmesinde güçlük, var olan hastalığın yayılımını artırma riski, sekonder deformite oluşumu, doku yapısı ve boyutunda farklılıklar ya da ekstremitenin distal ucunda soğuk intoleransı gelişmesi gibi dezavantajlar nedeniyle pek tercih edilmezler (Dellon AL ve ark. 1988, Yuji I ve ark. 2004, Tessa H ve ark. 1998). Bu nedenle, periferik sinir onarımlarında kan damarı, kas dokusu, tüp membran ve diğer doğal biyolojik aktif materyaller kullanılmaya başlanmıştır (Sufan W ve ark. 2001, Hadlock T ve ark. 2000).

Sinir defektine kemik iliği stroma hücrelerinin transplante edildiği bir çalışmada, sinir liflerinin sayıca ve boyutça arttığı (Choi BH ve ark. 2005), başka bir çalışmada ise, 1 mm'lik sinir defektine sinir büyüme faktörü (NGF) ekildiği ve sadece termosensitif kısımlarda rejenerasyon gözlemlendiği (Smith KG ve ark. 2004), transplante edilen nörotrofin-3 (NT-3)'ün ise duysal ve anatomik fibrillerin uzun dönem fonksiyonel iyileşmesinde negatif etkisi olduğu ifade edilmiştir (Robinson PP ve ark. 2004).

Bu çalışmada, ratların kesilen sinirleri üzerine hayvanların kendi kanından elde edilen TZF uygulandı, TZF içerisinde mevcut olan ve 14 gün süreyle salınımı devam eden büyüme faktörlerinin iyileştirici etkisinden faydalanmak amaçlandı. Elde edilen

sonuçlar, TZF'nin uzun dönemde nöroma formasyonuna sebep olduğu ve sinir rejenerasyonu üzerine olumsuz etkileri olduğunu destekledi.

TZP'nin diş çekim soketlerindeki iyileşmeye etkisi incelenmiş ve TZP uygulanan tarafta yara iyileşmesinin anlamlı derecede arttığı gözlemlenmiştir. Bu durumun sebebi olarak ise TZP ve TZF içerisindeki büyüme faktörleri gösterilmiştir (Alissa ve ark. 2010).

TZP'nin içerisindeki büyüme faktörlerinin sinir rejenerasyonunda olumlu etkisi olduğu düşünülerek çeşitli çalışmalar yapılmıştır. Yapılan bir çalışmada, ratların siyatik sinirleri üzerine klemp ile ezilme tarzı hasar oluşturulup graplardan birisine TZP uygulanmış ve TZP uygulanan grupta daha iyi iyileşme olduğu gözlenip fonksiyonel ve elektrofizyolojik testlerin histomorfometriyi desteklediği bulunmuştur (Aliye zbayoğlu ve ark. 2008). TZP'nin etkisinin araştırıldığı bir diğer çalışmada, 24 ratın sağ siyatik sinirlerinde ezilme tarzı sinir hasarı oluşturulduktan sonra hayvanlar 3 gruba ayrılmış birinci grup kontrol grubu olup sadece serum uygulanmış, ikinci gruba büyüme faktörlerinden biri olan IGF ve diğer gruba TZP uygulanmıştır. Büyüme faktörünün uygulandığı grupta en iyi iyileşme olduğu ve büyüme faktörlerinin sinir rejenerasyonu üzerine olumlu etkisi olduğu sonucuna varılmıştır (Erhan Mele ve ark. 2011). TZP'nin cavernz sinir üzerine etkisinin araştırıldığı bir çalışmada, TZP uygulanan tarafta control grubuna göre daha iyi ancak sham grubuna göre daha az bir iyileşme gözlenmiş olup, TZP nin periferal sinir iyileşmesinde de klinikte kullanılabileceği ileri sürülmüştür (Xie Gang Dind ve ark. 2009).

Yine başka bir çalışmada, santral sinir sisteminde travmaya yada başka nedenlere bağlı oluşabilecek hasralarda ve sinir sistemi hastalıklarında TZP'nin içinde bulundurduğu büyüme faktörleri ve bu büyüme faktörlerinin sinir iyileşmesindeki olumlu etkileri nedeniyle klinikte kullanılabileceği belirtilmiştir (Yi-Xin Shen ve ark. 2009).

TZP'nin fasiyal sinir üzerinde etkisinin incelindiği bir çalışmada, TZP uygulanan grupta fasiyal sinir rejenerasyonunun en iyi olduğu ortaya konmuştur (Tarık Y ve ark. 2009).

Sinir rejenerasyonunda sutur sayısı ve TZP uygulamasının etkinliğinin araştırıldığı çalışmada ise, altı sutur ve TZP uygulamasının, iki sutur ve TZP uygulanan gruba göre sinir rejenerasyonu açısından daha iyi sonuçlar ortaya koyduğu vurgulanmıştır (Yakup SARIGÜNEY ve ark. 2008).

Ratlarda siyatik sinir rejenerasyonu üzerine TZP' nin etkisinin araştırıldığı bir çalışmada histopatolojik olarak TZP uygulanan grupta axon sayısı anlamlı derecede yüksek bulunmuştur (R.F ELGAZZAR ve ark. 2008).

TZP den daha sonra geliştirilen ve ikinci nesil trombosit konsantrasyonu olarak adlandırılan TZF de sert ve yumuşak dokuda yara iyileşmesini artırmaktadır. Yapılan çalışmalarda, TZF'nin TZP ye oranla daha uzun süre büyüme faktörü salgıladığı bu sebeple doku iyileşmesinde TZP'den daha etkili bir materyal olduğu bildirilmektedir. TZF'nin membran olarak kullanılması da son yıllarda sıklıkla tercih edilmekte ve basit bir prosedür ile hazırlanan TZF sayesinde operasyonun maliyeti ciddi oranda azalmaktadır.

TZF en son geliştirilen trombosit konsantrasyonlarından biri olmasına rağmen, fibrin teknolojisinde en güncel yaklaşımlardandır. Aslında TZF nin iyileştirme kapasitesinden sorumlu olan fibrin molekülünün biyolojik aktivitesidir. TZF bir fibrin biyomateryal olarak dikkate alınmalıdır. TZF'nin düşük trombin konsantrasyonlu moleküler yapısı ,endotel ve fibroblast hücreleri için optimal bir matriks sağlar.

TZF'nin hızlı anjiogenez süreci, daha dirençli bir bağ dokusu oluşumu ve fibrin dokusunun kolay şekillenmesini sağlar. TZF'nin yavaş polimerizasyon süreci ise fizyolojik olarak iyileşme sürecini destekleyen yapıya sahip bir TZF membran oluşumunu sağlar. TZF membranlar tamamen bireye spesifiktir ve allojenik doku grefti olarak kullanılmaz.

TZF basit bir fibrin membran değildir. Optimal iyileşmeye izin veren moleküler ve hücresel elemanları da içerir. Matriks kanda bulunan bileşenleri içerir ve herhangi bir madde ilavesi olmaksızın elde edilir. Bu nedenle iyileştirici bir materyaldir.

TZF ile yapılan bir çok çalışmada, TZF'nin yumuşak doku ve yara iyileşmesi üzerine olumlu etkileri gözlenmiş olup, sinir rejenerasyonu üzerine etkisi ile ilgili bir çalışma bulunmamaktadır. Bu çalışmada, TZP ve TZF'nin aynı büyüme faktörlerini içermesi

ve daha önce yapılan çalışmalarda TZF'nin sinir rejenerasyonuna olumlu etkileri nedeniyle, TZF'nin sinir rejenerasyonu üzerine nasıl bir etki oluşturacağına değerlendirilmesi amaçlandı.

TZF'nin, içinde nötrofil, lökosit ve büyüme faktörlerini barındırması nedeniyle yara iyileşmesini hızlandırdığı bildirilmektedir (Chouckroun ve ark. 2006a, Şençimen ve ark. 2009). TZF'nin bariyer membran olarak kullanıldığı bir çalışmada, TZF membranının kollojen membrana oranla periosteal hücrelerin üretilmesinde in vitro olarak daha uygun bir membran olduğu, doku mühendisliğinde de kullanılabilirliği ve daha biyouyumlu olduğu saptanmıştır (Dohan ve ark. 2009a). İnsan gingival fibroblastları, dermal prekeratonisitleri, preadipositleri, maxillofasiyal osteoblastları ve kemik mezenşimal kök hücreleri üzerinde yapılan in vitro çalışmada, TZF'nin hücrelerin çoğalmasında uyardığı gösterilmiştir (Dohan ve ark. 2009b, Dohan ve ark. 2009c).

TZF ile yapılan deneysel bir çalışmada, diş çekim soketlerine farklı tiplerde greft ve membranlar uygulanmış ve TZF'nin greft ve membran olarak kullanıldığı grupta, 3. haftada tam iyileşme gözlenirken diğer greft materyallerinin kullanıldığı grupta, 12. haftada bile hala mikroskopik olarak greft ve membran partiküllerine rastlanmıştır (Simon BI ve ark. 2009). TZF'nin yara iyileşmesi üzerine etkisini gösteren bir çalışmada, bacak ülseri olan 20 hastada greftleme için 2 alıcı alan oluşturulmuş ve birisi TZF ile kapatılmış, 5. ve 8. gündeki kontrollerde gruplar arasında epitelizasyon, flora ve ağrı açısından anlamlı bir fark görülmemiştir (Dainelsen P ve ark. 2008).

TZF'nin ayrıca diş çekimi, kist enükleasyonu, sinüs membranı yükseltme, greftleme gibi işlemlerde sert ve yumuşak dokuda olumlu sonuçlar verdiği çalışmalar da mevcuttur (Chouckroun ve ark. 2006a).

Patellar tendon defektlerinin cerrahi tedavisi sonrası TZF matriks uygulamasının 3. haftada inflamasyonda azalma, daha organize kollojen ve artmış gerilme kuvvetine sebep olduğu görülmüştür (Nitche ve ark. 2008).

TZF membranının diş kök yüzeyine uygulandığı bir çalışmada, diş kök yüzeyinde yumuşak doku oluşturmada etkin olmadığı sonucuna varılmıştır (Aroca S ve ark. 2009).

Yapılan deneysel çalışmalarda, lokal veya intratekal NGF, Nörotrofin 3, IL-3 uygulanmasının nöron ölümünü azalttığı görülmüştür. NGF, Parkinson, Alzheimer hastalığında nöron ölümünü azaltır (Olson L, 1994). Elektromagnetik alanın NGF sentezini arttırdığı görülmüştür (Longo,1999). Hayvan modellerinde hiperbarik oksijen tedavisinin sinir rejenerasyonunu arttırdığı gösterilmiştir (Haapaniemi T, 1998).

Bu çalışmada amaç, hem sinir iyileşme hızının hem de iyileşme kalitesinin değerlendirilmesi olduğu için, hem fonksiyonel, hem elektrofizyolojik testler hemde histopatolojik değerlendirme yapılmıştır.

Tüm veriler incelendiğinde TZF uygulanmış olan 2.ve 3. grupta TZF uygulanmayan 1. grup karşılaştırıldığında SFİ bulgularında anlamlı bir farklılık görülmemekle birlikte ( $p>0.005$ ) 1. grupta daha iyi iyileşme gözlenmektedir.

EMG bulguları sonucunda ise, gruplar arasında Latans ve Hız değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı derecede farklılık görülmemektedir. ( $p>0.05$ ) İstatistiksel olarak anlamlı olmamakla birlikte Latans değerleri 2. grupta, Hız değerleri ise 1. grupta daha yüksektir.

Histopatolojik sonuçları ise toplam skorda 1. grupta 2. ve 3. gruba göre anlamlı derecede daha yüksektir. Aynı zamanda toplam skor 4. grupta 1. ve 3. gruba göre anlamlı derecede daha yüksektir. Bu sonuçlar ışığında TZF uygulanmayan grupta geç dönem iyileşmede toplam skor açısından TZF uygulanan gruba göre daha iyi iyileşme gözlendiği TZF'nin sinir iyileşmesi üzerine olumlu etkisi olmadığı bulunmuştur. Aksine, rejenere olması beklenen sinir dokusu bölgesinde nöroma formasyonuna yol açmak gibi olumsuz sonuçlar gözlenmiştir.

Bu çalışmada, TZF'nin rezorpsiyon süresinin bilinmemesi ve uzun dönemde bölgede yabancı cisim reaksiyonuna neden olarak sinir rejenerasyonunu olumsuz etkilediği düşünülmektedir. Ancak çalışmamızda kullandığımız EMG cihazının taşınabilir olmaması, deneklerin taşınma ve sakrifikasyon işlemleri sırasında karşılaşılan etik problemler ve laboratuvar ortamının sağlanamaması gibi sebeplerden dolayı sinir iyileşmesinin yakın dönem takibi yapılamamış olup TZF ile ilgili yakın dönem takipli hayvan çalışmalarını da içeren daha kapsamlı çalışmalar yapılmasına ihtiyaç duyulmaktadır.

## KAYNAKLAR

A.ALPER PAMPU, MEHMET YILDIRIM, TAMER TÜZÜNER, ÖZGÜL BAYGIN (2013) Comparison of the effects of new folkrolic hemeostatic agent on peripheral nerve function:an electrophysiologic study in rats. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod,;115:e1-e6

ALISSA R, ESPOSITO M, HORNER K, OLIVER R (2010) The influence of platelet-rich plasma on the healing of extraction sockets: an explorative randomised clinical trial. Eur J Oral Implantol, Summer;3(2):121-34

ATILLA AKBAY (2005) Periferik Sinirin Mikroanatomisi ve Sinir Kesilerinde Uygulanan Cerrahi Teknikler Türk Nörosirürji Dergisi, 15:198-201

BAIN JR, MACKINNON SE, HUNTER DA (1989) Functional evaluation of complete sciatic, peroneal, and posterior tibial nerve lesions in the rat. Plast Recon Surg.;83(1):129-38

BORIN A, TOLEDO RN, FARIA SD, TESTA JRG, CRUZ OLM (2006) Behavioral and histologic experimental model of facial nerve regeneration in rats. Rev. Bras. Otorrinolaringol. 72:6”

BRANN CR, BRICLEY MR, SHEPHERD JP (1999) Factor influencing nerve damage during lower third molar surgery. British dental Journal 22;186:514-6

BRUSHART TM (1999) Nerve repair and grafting. Green’s Operative Hand Surgery ; 2: 1387-8.

CAISSIE R, GOULET J, FORTIN M, MORIELLI D (2005) Iatrogenic paresthesia in the third division of the trigeminal nerve: 12 years of clinical experience. J Can Dent Assoc. Mar; 71 (3): 185-90.

CHOI H ,ZHU SJ, KIM BY, HUH JY, LEE SH, JUNG JH (2005)Transplantation of cultured bone marrow stromal cells to improve peripheral nerve regeneration, IntJ Oral Maxillofacial Surg.:34(5);537-542



CHOUCKROUN J, DISS A, SIMONPIERI A, GIRARD MO, SCHOEFFLER C, DOHAN SL, DOHAN AJJ, MUHYI J, DOHAN DM (2006a) Platelet rich fibrin:A second generation platelet concentrate. Part IV:Clinical effects on tissue healing, Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod,101,E56-60

CHOUCKROUNJ, DISS A, SIMONPIERI A, GIRARD MO, SCHOEFFLER C, DOHAN SL, DOHAN AJJ, MUHYI J, DOHAN DM (2006b)Platelet rich fibrin: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,101,299-303

C.A. BALLANCE,The healing of nerve,Editrial Article

CHOI BH, KIM BY, HUH JY, LEE SH, ZHU SJ, JUNG JH, CHO BP (2004) Microneural anastomosis using cyanoacrylate adhesives. Int J Oral Maxillofac Surg. ; 33 (8): 777-80.

CIARDELLI G, CHIONO V (2006) Materials for peripheral nerve regeneration. Macromol Biosci ;6:13-26.

CRUZ NI, DEBS N, FÍOL RE (1986)Evaluation of fibrin glue in rat sciatic nerve repairs. Plast Reconstr Surg.;78(3):369–73.

DANIELSEN P,KALSMARK T, JORGENSEN L, ARGEN MS (2008) Effect of topical autologous platelet rich fibrin versus no intervention on epithelization of donor sites and meshed split thickness skin autografts:a randomized clinical trial. Plast Recons. Surg.:122;1431-1440

De Medinaceli L, Freed WJ, Wyatt RJ (1982) An index of the functional condition of rat sciatic nerve based on measurements made from walking tracks. Exp Neurol, 77: 634–643.

DELLON AL, MACKINNON SE (1988) An alternative to the classical nerve graft for the management of the short nerve gap;82(5):849-56.

DOHAN DM, CHOUCKROUNJ, DISS A, DOHAN SL, DOHAN AJJ, MOUHYI J, GOGLY B (2006a)Platelet rich fibrin:A second generation platelet concentrate Part

I:technological concepts and evaluation, Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod,101,E37-40

DOHAN DM, CHOUCKROUNJ, DISS A, DOHAN SL, DOHAN AJJ, MOUHUYI J, GOGLY B (2006b)Platelet rich fibrin:A second generation platelet concentrate. Part II:platelet related biologic features, Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral RadiolEndod,101,E45-50

DOHAN DM, RAMUSSON L, ALBREKTSSON T (2009) Classification of platelet concentrates:from pureplatelet rich plasma to leucocyte and platelet rich fibrin,Trends in biotechnology,27,158-167

DOHAN DM , DISS A, ODIN G, DOGLIOLI P,HIPPOLYTE MP (2009) In vitro effects of Chouckroun'S PRF on human gingival fibroblast, dermal prekeratinocytes, preadipocytes and maxillofacial osteoblasts in primary cultures, Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral RadiolEndod, 108,341-352

DOHAN DM, DOGLIOLI P, GUISSPE MP, MARCO DC (2010) Chouckroun's PRF stimulatesin vitro proliferation and differentiation of human oral bone mesenchymal stem cell in a dose-dependent way, Arc.Oral Biology,55 ,185-194

ERHAN EMEL, SELMA SÖNMEZ, DİLCAN KOTAN, ESRA BAŞAR GÜRSOY, (2011) Effects of insulin-like growth factor-I platelet-rich plasma on siatic nerve crush injury in a rat model J Neusurg 114:522-528

FARRAG TY, LEHAR M, VERHAEGEN P, CARSON KA, BYRNE PJ (2007) Effect of platelet rich plasma and fibrin sealant on facial nerve regeneration in a rat model. Laryngoscope;117(1):157-65

FATMA ÖZ ATALAY, HÜSEYİN ÜSTÜN (2004) Periferik sinir sisteminde nöronal dejenerasyon, rejenerasyon ve nörodejeneratif hastalıklarda yeni tedavi modaliteleri. Fiziksel Tıp;7(3):157-162

FEREIDOON M(2003) End-to-side neurorrhaphy: an experimental study in rabbits. Microsurgery ; 23: 359-62.

FENG Z (2002) End-to-side neurorrhaphy. Microsurgery ; 22: 122-7.

GALLOWAY EB, JENSEN RL, DAILEY AT, THOMPSON BG, SHELTON C (2000) Role of topical steroids in reducing dysfunction after nerve injury. *Laryngoscope*;110(11):1907–10

GELBERMAN (1991) Operative nerve repair and reconstruction,

HAAPANIEMI T, NYLANDER G, KANJE M, DAHLIN L (1998) Hyperbaric oxygen treatment enhances regeneration of the rat sciatic nerve. *Exp Neurol*; 149:433-8).

HADLOCK T, SUNDBACK C, HUNTER D ET AL (2000) A polymer foam conduit seeded with schwann cells promotes guided peripheral nerve regeneration. *Tissue Eng*;6(2):119-27.

H. HUNT BATJER (2002) Textbook of Neurological Surgery Principles and Practice, s.2235

HALL ED, SPRINGER JE (2004) Neuroprotection and acute spinal cord injury: a reappraisal. *NeuroRx*. ; 1(1): 80-100.

HEIDUSCHKA P, THANOS S (2006) Cortisol promotes survival and regeneration of axotomised retinal ganglion cells and enhances effects of aurintricarboxylic acid. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. ; 244 (11): 1512-21.

JONG-WON LEE, SEONG-GON KIM, JWA-YOUNG KIM, YOUNG-CHAN LEE, JE-YONG CHOI, ROSCA DRAGOS (2011) Restoration of a peri-implant defect by platelet rich fibrin. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*

JOSEPH NASHED, ANDREW HAMILTON, DANIEL W, MATTHEW FARIS (2010) Assessing motor deficits in comprehensive neuropathy using quantitative electromyography. *Journal of Neuro Engineering and Rehabilitation*, 7;39

J.C. SILVA NETO, B.C. DO EGÍTO VASCONCELOS, V.A. SILVE JUNIOR (2009) Functional histopathological and morphometric study of the use of gangliosides in nerve regeneration in rats after axotomy. *Int J. Oral Maxillofac Surg*;38:682-688

JULIA JUNGNICKEL, KRISTINA HAASE, JENS KONITZER, MARCO TIMMER, CLAUDIA GROTHE (2006) Faster Nerve Regeneration after Sciatic Nerve Injury in Mice Over-Expressing Basic Fibroblast Growth Factor. *Journal of Neurobiology*

JUNIOR ED, VALMASEDA-CASTELLON E, GAY-ESCODA C (2004) Facial nerve repair with epineural suture and anastomosis using fibrin adhesive: an experimental study in the rabbit. *J Oral Maxillofac Surg.* ; 62 (12): 1524-9.

KIM SM, LEE SK, LEE JH (2007) Peripheral nerve regeneration using a three dimensionally cultured schwann cell conduit. *J Craniofac Surg* ; 18(3):475-88.

KOBAYASHI M, KAWASE T, HORIMIZU M, OKUDA K, WOLFF LF (2012) A proposed protocol for the standardized preparation of PRF membranes for clinical use, *Biologicals*,5, 323-329

KOÇYIĞIT İD, TUNALI M, ÖZDEMİR H, KARTAL Y, SÜER BT (2012) İkinci nesil trombosit konsantrasyonunun klinik uygulamaları, *Cumhuriyet Dent J* ,15,279-287

KOKA R, HADLOCK TA (2001) Quantification of functional recovery following ratsciatic nerve transection. *Exp Neurol.*;168(1):192–5

KRARUP C, ARCHIBALD SJ, MADISON RD (2002) Factors that influence peripheral nerve regeneration: an electrophysiological study of the monkey median nerve. *Ann Neurol* ; 51:69-81.

KURTOĞLU Z, ÖZTURK AH, BAĞDATOĞLU C, POLAT G, AKTEKİN M, UZMANSEL D, ÇAMDEVİREN H, BAĞDATOĞLU O, SARGON M (2005)Effects of trapidil after crush injury in peripheral nerve. *Acta Med Okayama.* ;59(2):37–44.

KURTOĞLU Z, ÖZTÜRK AH, BAĞDATOĞLU C, TURAÇ A, ÇAMDEVİREN H, UZMANSEL C, AKTEKİN M (2004) Effect of trapidil on sciatic nevre with crush injury: a lightmicroscopic study. *Neuroanatomy.*; 3(1): 54–58.

LEE M, DOOLABH VB, MACKINNON SE, JOST S (2000) FK506 promotes functional recovery in crushed rat sciatic nerve. *Muscle Nerve*. 23(4):633–40

L.SARIKÇIOĞLU, B.M. DEMİRELİ A UTUK (2009) Walking track analysis: an assessment method for functional recovery after sciatic nerve injury in the rat. *Folia Morphol*. 68:1

Lİ M, ONA VO, CHEN M, KAUL M, TENNETİ L, ZHANG X, STIEG PE, LİPTON SA (2000) Friedlander RM. Functional role and therapeutic implications of neuronal caspase-1 and -3 in a mouse model of traumatic spinal cord injury. *Neuroscience*. ; 99 (2): 333-42.

LING H, LIN Y, HU X ,ZHANG Y (2009) A comparative study of platelet rich fibrin and platelet rich plasma on the effect of proliferation and differentiation of rat osteoblast in vitro, *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*, 108,707-713

LONGO FM, YANG T, HAMILTON S, ET AL (1999) Electromagnetic fields influence NGF activity and levels following sciatic nerve transection. *J Neurosci Res* ;55:230-7.

LUIS AL, AMADO S, GEUNA S, RODRIGUES JM, SİMÕES MJ, SANTOS JD, FREGNAN F, RAÍMONDO S, VELOSO AP, FERREIRA AJ, ARMADA-DA-SILVA PA, VAREJÃO AS, MAURÍCIO AC (2007) Long-term functional and morphological assessment of a standardized rat sciatic nerve crush injury with a non-serrated clamp. *J Neurosci Methods*.;163(1):92

LUNDBORG G (2000) A 25-year perspective of peripheral nerve surgery: Evolving neuroscientific concepts and clinical significance. *J Hand Surg [Am]*. ;25(3):391–414.

MACKINNON S, DELLON A (1998) *Surgery of the Peripheral Nerve*. New York, Thieme

MAGGI SP, LOWE JB 3RD, MACKINNON SE (2003) Pathophysiology of nerve injury. *Clin Plast Surg*.;30(2):109–26

MAHESH, C.D (2000) Gradients of Molecules Enhance Nerve Regeneration. In: VDM Verlag Dr. Muller (Ed.) Tissue Engineered Scaffolds for Nerve Regeneration. Tennessee: Georgia Institute of Technology, 1-30

MARTINS RS, SIQUEIRA MG, DA SILVA CF, PLESE JP (2006) Correlation between parameters of electrophysiological, histomorphometric and sciatic functional index evaluations after rat sciatic nerve repair. Arq Neuropsiquiatr;64(3B):750-6.

MATHILDE SAVIGNAT, CONSTANT VODOUBE, ALAIN ACKERMANN, YOUSSEF HAÏKEL (2008) Evaluation of early nerve regeneration using a polymeric membrane functionalized with nerve growth factor(NGF)after a crush lesion of the rat mental nerve. J Oral Maxillofac Surg 66:711-717

MCCARTHY JOSEPH (1990) Plastic Surgery. W.B. Saunders Company, Philadelphia. ; Volume 1.

MC CARTHY (1990) Plastic Surgery General Principles; 1: 681.

M.SAVIGNANT, L. DE DONCKER, C.VODOUHE,J.M. GARZA,(2007) Rat nerve regeneration with the use of a polymeric membrane loaded with NGF

MEHMET TATLI, ASLAN GÜZEL,ALİ İHSAN ÖKTEN, SÜLEYMAN ÇAYLI (2005) Omurilik yaralanmalarının medikal tedavisi Cumhuriyet üniversitesi tıp fak dergisi27(4):165-172

MEHMET BOZKURT, EMİN KAPI, YALÇIN KÜLAHÇI (2009) Periferik sinir onarımlarında konduitygulamaları, temel ve güncel yaklaşımlar. Türk plastik rekonstruktif ve estetik cerrahi dergisi;17:2

MİDHA R (2001) Peripheral nerve repair and grafting techniques : A review Sunnybrook health science centre, University of Toronto;1-7

MICHAEL C, FENG Z, LINEAWEAWE WC (2006) Luminal fillers in nerve conduits for peripheral nerve repair. *Ann Plast Surg*;57(4):462-471

MOCCHETTI I (2005) Exogenous gangliosides, neuronal plasticity and repair, and the neurotrophins. *Cell Mol Life Sci.*; 62 (19-20): 2283-94.

NICHOLS CM, MYCKATYN TM, RICKMAN SR, FOX IK, HADLOCK T, MACKINNON SE (2005) Choosing the correct functional assay: a comprehensive assessment of functional tests in the rat. *Behav Brain Res* ;163:143-58.

NITCHE J, GRECO S, MERRIAM A (2008) Platelet rich fibrin matrix to enhance periarticular tendon to bone healing. The American Orthopedic Society for Sports Medicine 2008 Annual Meeting July 10–13, Orlando, FL;

NARAKAS A (1988) The use of fibrin glue in repair of peripheral nerves. *Orthop Clin North Am.*;19(1):187–99.

OLSON L, BACKMAN L, EBENDAL T, ET AL (1994) Role of growth factors in degeneration and regeneration in the central nervous system; clinical experiences with NGF and Parkinson's and Alzheimer's diseases. *J Neurol*;242:12-5.

OZMEN S, AYHAN S, LATİFOĞLU O, SİEMİONOW M (2002 ) Stamp and paper method: a superior technique for the walking track analysis. *Plast Reconstr Surg.*;109(5):1760

ÖZGENEL GY, FİLİZ G. (2004) Combined application of human amniotic membrane wrapping and hyaluronic acid injection in epineurectomized rat sciatic nerve. *J Reconstr Microsurg.*;20(2):153–7.115

PALAOĞLU S, AKBAY A, BOZKURT G (2006) Akut omurilik yaralanmasının tedavisinde iyileşmeyi hızlandıran farmakolojik ve cerrahi girişimler. *Türkiye fiziksel tıp ve rehabilitasyon dergisi.* ; 48 (6).

PALAZZİ S, VILA-TORRES J, LORENZO JC (1995) Fibrin glue is a sealant and not a nerve barrier. *J Reconstr Microsurg.*1995;11(2):135–9.

PAVITRA RASTOGI, HIMANI SAINI, RAMESHWARI SINGHAL, JAYA DIXIT, (2011). Periodontal regeneration in deep intrabony periodontal defect using hydroxiapatite particle with platelet rich fibrin membrane, Journal of Oral biology and Craniofac research ;1:41-43

RAHIM MOHAMMADI, HADI HEYDARIAN, KEYVAN AMINI ( 2014) Effect of local administration of cyclosporine A on peripheral nerve regeneration in a rat sciatic nerve transection model Chinese Journal of Traumatology;17(1):12-1

RATH EM (2002) Skeletal muscle autograft for repair of the human inferior alveolar nerve: a case report. J Oral Maxillofac Surg. ; 60 (3): 330-4.

REHMAN K, WEBSTER K, DOVER MS (2002) Links between anaesthetic modality and nerve damage during lower third molar surgery. Br Dent J. Jul 13;193(1):43-5.

R.F ELGAZZAR, M.A MUTABAGANI, S.E. ABDELAAL, A. SADAKAH (2008) Platelet rich plasma may enhance peripheral nerve regeneration after cyanoacrylate reanastomosis: a controlled blind study on rats, International Association of Oral and Maxillofacial Surgery;37:748-755

ROBERT RC, BACHHETTI P (2005) Frequency of trigeminal nerve injuries following third molar removal J Oral and Maxillofacial Surg.;63:6,732-5)

ROBINSON PP, YATES JM, SMITH KG (2004) An electrophysiological study into the effect of neurotrophin-3 on functional recovery after lingual nerve repair. Arch Oral Biology;49(10):763-75

ROCHKIND S, EL-ANI D, NEVO Z, SHAHAR A (2009) Nerve regeneration Lasers Surg Med.;41(4):277-281

RYUSHIRO YAMAGUCHI, HIDEO TERASHIMA, SATOSHI YONEYAMA (2010) Effects of platelet rich plasma on intestinal anastomotic healing in rats: PRP concentration is a key factor. Journal of Surgical Research :1-9



SARIGÜNEY Y (2006) Periferik sinir yaralanmalarının onarımında trombositten zengin plazmanın sinir rejenerasyonu üzerine etkisi, Uzmanlık tezi, Ankara.

SALEH M. SHENAQ, MD, FACS JOHN Y. S. KIM, MD. Repair and Grafting of Peripheral Nerve, Mathes Plastic Surgery, Sunders, second edition Vol. 1, 719-743

SCLAFANIAP (2009) Applications of platelet rich fibrin matrix infacial plastic surgery, Facial Plastic Surgery, 25, 270-276

SECKEL BR (1990) Enhancement of peripheral nerve regeneration. Muscle Nerve; 13: 785–800.

SEDDON H (1943) Three types of nerve injury. Brain 1; 66: 237-288

SERPİL UYGUN, AYŞEGÜL APAYDIN (2008) Maksillofasiyal bölgede periferik sinir yaralanmaları ve tedavisi İstanbul Üni Diş Hek. Fak. Dergis, 42: 11-17

SEO K, TANAKA Y, TERUMITSU M, SOMEYA G (2004) Efficacy of steroid treatment for sensory impairment after orthognathic surgery. J Oral Maxillofac Surg. ; 62 (10): 1193-7.

SMİTH KG, ROBINSON PP (1995) The re-innervation of the tongue and salivary glands after lingual nerve repair by stretch, sural nerve graft or frozen muscle graft. J Dent Res. ; 74 (12): 1850-60

SUFAN W, SUZUKİ Y, TANIHARA M ET AL (2001) Sciatic nerve regeneration through alginate with tubulation or nontubulation repair in cat. J Neurotrauma ; 18(3): 329-8.

SMITH KG, YATES JM, ROBINSON PP (2004) The effect of nerve growth factor on functional recovery after injury to the chorda tympani and lingual nerves. Brain Res. 1020(1-2): 62-72

SHENAQ SM, KİM JYS (2006) Repair and grafting of peripheral nevre. In: Mathes SJ, editor. Plastic surgery. 2nd ed. Philadelphia: Saunders Elsevier; 2006. Volume 1,p: 719–43

SMAHEL J, MEYER VE BACHEM U (1987) Glueing of peripheral nerves with fibrin: Experimental studies. J Reconstr Microsurg;3(3):211–20

SUBBANNA PK, PRASANNA CG, GUNALE BK, TYAGİ MG (2007) Acetyl salicylic acid augments functional recovery following sciatic nerve crush in mice. J Brachial Plex Peripher Nerve Inj.;4(2):3.

SUNDERLAND S ( 1951) A classification of peripheral nerve injuries producing loos of function. Brain ;74:491-516

ŞENÇİMEN M, GÜLSES A, ÖZKAYNAK Ö, VAROL A, OKÇU KM, DOĞAN N, (2009) Trombositten zengin fibrin membran kaplı otojen kemik grefti ile tek taraflı alveol yarığı onarımı, HÜ Diş Hek. Fak Dergisi,33,37-42

TAÇKIN ÖZALP, ALAİN –CHARLES MASQUELET (2008) Periferik sinir tamirinde biyolojik membranın sinir iyileşmesini hızlandırıcı etkisi Acta Orthop Traumatol Turc;42(2):130-134

TAKESHİ M. (2000) Peripheral nerve repair and grafting techniques: a review(onarım teknikleri) Neurol Med Chir; 40: 187-99.

TARIK Y.FARRAG, MOHAMED LEHAR, PAULINE VERHAEGEN, KATRYN A (2007) Effect of platelet rich plasma and fibrin sealant on facial nerve regeneration in a rat model. Laryngoscope,117:157-165

TESSA H, ELİSSEFF J, LANGER R ET AL (1998) A tissueengineered conduit for peripheral nerve repair. Arch Otolaryngol Head Neck Surg;124:1081-6.

TERENGHİ G (1999) Peripheral nerve regeneration and neurotrophic factors. J Anat.;194( Pt 1):1–14.

TERZİS JK, SMİTH KL (1990) Repair and grafting of the peripheral nerve. McCarthy JG, May JW, Litter WJ, editors. Plastic surgery. Philadelphia: WB Saunders;.Volume 1, p: 630–97

TETİK C, EROL B, ÇABUKOĞLU C, ÜNSAL M (2000) Comparison of the functional evaluation methods in rat sciatic nerve model by a new system. Acta Orthop Traumatol Turc. 34: 523–7)

THOMPSON SN, GIBSON TR, THOMPSON BM, DENG Y, HALL ED (2006) Relationship of calpain-mediated proteolysis to the expression of axonal and synaptic plasticity markers following traumatic brain injury in mice. Exp Neurol.; 201 (1): 253-65.

THIERRY BURNOUF, HADI ALPHONSE, TIM-MO CHEN (2013) Blood derived biomaterials and platelet growth factors in regenerative medicine Blood Reviews 27:77-89

VAREJÃO AS, CABRITA AM, PATRÍCIO JA, BULAS-CRUZ J, GABRIEL RC, MELO-PINTO P, COUTO PA, MEEK MF (2001) Functional assessment of peripheral nerve recovery in the rat: Gait kinematics. Microsurgery.;1(8):383–8.)

VAREJÃO AS, CABRITA AM, GEUNA S, MELO-PINTO P, FÍLÍPE VM, GRAMSBERGEN A, MEEK MF (2003) Toe out angle: a functional index for the evaluation of sciatic nerve recovery in the rat model. Exp Neurol;183(2):695–9

VAREJÃO AS, MEEK MF, FERREIRA AJ, PATRÍCIO JA, CABRITA AM (2001) Functional evaluation of peripheral nerve regeneration in the rat: Walking track analysis. J Neurosci Methods.;108(1):1–9.

VAREJÃO AS, CABRITA AM, MEEK MF, BULAS-CRUZ J, MELO-PINTO P, RAIMONDO S, GEUNA S, GIACOBINI-ROBECCHI MG (2004) Functional and morphological assessment of a standardized rat sciatic nerve crush injury with a non-serrated clamp. J Neurotrauma.;21(11):1652–70.

VAISHALI B, DOOLABH M, HERTL C ET AL (1996) The role of conduits in nerve repair: a review. Rev Neurosci; 7: 47-84.

VİNCENT RH, CHASE RA (2002) Hand Surgery a Clinical Atlas; 216-25.

VOINESCO F, GLAUSER L, KRAFTSIK R, BARAKAT-WALTER I (1998) Local administration of thyroid hormones in silicone chamber increases regeneration of rat transected sciatic nerve. *Exp Neurol*;150(1):69–81

WANG KK, NEMETH IR, SECKEL BR, CHAKALIS-HALEY DP, SWANN DA, KUO JW, BRYAN DJ, CETRULO CL JR (1998) Hyaluronic acid enhances peripheral nerve regeneration in vivo. *Microsurgery.* ;18(4):270–5.

WERNER PC (1997) New drugs for improving injury outcome in spinal cord injuries. *West J Med*:166;271-2

WITTON R, BRENNAN PA (2005) Severe tissue damage and neurological deficit following extravasation of sodium hypochlorite solution during routine endodontic treatment. *Br Dent J.* Jun 25;198(12):749-50.

XIE-GANG DING, SHI-WEN LI, XIN-MIN ZHENG, LI-QUAN HU (2009) The effect of platelet rich plasma on cavernous nerve regeneration in a rat model. *Asian Journal of Andrology*:215-221

YAKUP SARIGÜNEY, REHA YAVUZER, ÇİĞDEM ELMAS İDİL YENİCESU (2008) Effect of platelet rich plasma on peripheral nerve regeneration *J reconstr Microsurg* 24(3):159-167

YI-XIN SHEN, ZHI-HAI FAN, JIA-GUO ZHAO , PENG ZHANG (2009) The application of platelet- rich plasma may be a novel treatment for central nervous system disease. *Mediacal Hypotheses* ;73:1038-1040

YUJİ I, MORİMOTO S, TAKAKURA Y ET AL (2004) Regeneration of peripheral nerve gaps with a polyglycolic acidcollagen tube. *Neurosurgery*: 55(3):640-8.

YÜKSEL F, KARACAOĞLU E, GÜLER MM (1999) Nerve Regeneration through Side-to-side Neurorrhapy Sites in a Rat Model: A New Concept in Peripheral Nerve Surgery, *Plast Reconst Surg.* : 104: 7: 2092-9 )

ZHE ZHAO, YU WANG, JIANG PENG ZHIWU REN SHENGFENG ZHAN (2011)  
Repair of nerve defect with acellular nerve graft supplemented by bone marrow  
stromal cells in mice Willey Liss inc microsurgery

## ÖZGEÇMİŞ

### **Kişisel Bilgiler:**

Ad-Soyad:Fatma ŞENSES KUŞKAYA

Doğum Tarihi:02/08/1984

Doğum Yeri: KIRIKKALE

Uyruğu: T.C.

Medeni Hali: Evli

### **Öğrenim Bilgileri:**

İlkokul: 1990-1999 Kırıkkale Mustafa Necati İlköğretim Okulu

Lise: 1999-2003 Kırıkkale Anadolu Öğretmen Lisesi

Üniversite: 2003-2009 Hacettepe Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi

Doktora: 2009-2014 Kırıkkale Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Ağız

Diş ve Çene Cerrahisi Anabilim Dalı

### **Rotasyonlar:**

2011 Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Anestezi ve Reanimasyon A.D.

2011 Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Kulak Burun Boğaz A.D.

2013 Sağlık Bakanlığı Kırıkkale Yüksek İhtisas Hastanesi Acil Tıp Bölümü







