

**T.C.**  
**KOCAELİ ÜNİVERSİTESİ**  
**TIP FAKÜLTESİ**

**EPİNÖRAL YAPIŞIKLIĞIN ÖNLENMESİNDE TOPİKAL MITOMİSİN  
C VE DAUNORUBİSİN'İN ETKİLERİNİN ARAŞTIRILMASI**  
**(DENEYSEL ÇALIŞMA)**

Dr. Emin VURAL

BEYİN VE SİNİR CERRAHİSİ UZMANLIK TEZİ

**KOCAELİ 2009**

**T.C.  
KOCAELİ ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ**

**EPİNÖRAL YAPIŞIKLIĞIN ÖNLENMESİNDE TOPIKAL MITOMİSİN  
C VE DAUNORUBİSİN'İN ETKİLERİNİN ARAŞTIRILMASI  
(DENEYSEL ÇALIŞMA)**

**Dr. Emin VURAL**

**BEYİN VE SİNİR CERRAHİSİ UZMANLIK TEZİ**

**KOCAELİ 2009**

## TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimi gördüğüm süre boyunca modern, huzur ve saygı dolu bir klinikte çalışma ortamı sağlayan, Nöroşirurji alanında günümüzde kullanılan yenilikleri uygulama imkanı tanıyan, bilimsel tartışmalara açık bir ortamda yetişmeye katkısı olan değerli hocam ve anabilim dalı başkanımız **Prof. Dr. Savaş CEYLAN**'a

Tez danışmanım ve tez çalışmam boyunca yardımını esirgemeyen değerli hocam **Doç. Dr. Konuralp İLBAY**'a

Asistanlık eğitimim süresince tecrübe ve bilgilerini paylaşan hocalarım; **Doç. Dr. Volkan ETUŞ**, **Yrd.Doç. Dr. Kenan KOÇ** ve **Yrd.Doç. Dr. İhsan ANIK**'a

Tez çalışmamda gösterdikleri ilgi ve yardımlar için Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji A.D. öğretim üyesi **Prof. Dr. Kürşat YILDIZ**'a, Fizyoloji A.D. öğretim üyesi **Yrd.Doç.Dr. Gül İLBAY**'a

Birlikte geçirdiğimiz eğitim süresince gösterdikleri sevgi, saygı ve sabır için ihtisas arkadaşlarım; **Uzm. Dr. Murat YILMAZ**, **Dr. Mehmet KORKMAZ**, **Dr. Nezih YASA**, **Dr. Güliz GÜLTEKİN** , **Dr. Hamza GENÇ**, **Dr.Ümit ÇELAKIL**, **Dr.Batıhan ÜYE**'ye teşekkür ederim.

Başta sevgili eşim **Aslı VURAL**'a, sevgili kızım **Rabia Ceren**'e ve ailemin tüm üyelerine hayatımın her anında gösterdikleri destek ve sabır için teşekkür ederim.

Dr. Emin VURAL

**T.C.  
KOCAELİ ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ**

**EPİNÖRAL YAPIŞIKLIĞIN ÖNLENMESİNDE TOPİKAL MITOMİSİN  
C VE DAUNORUBİSİN'İN ETKİLERİNİN ARAŞTIRILMASI  
(DENEYSEL ÇALIŞMA)**

**Dr. Emin VURAL**

**BEYİN VE SİNİR CERRAHİSİ UZMANLIK TEZİ**

**Tez Danışmanı: Doç. Dr. Konuralp İLBAY**

**Beyin ve Sinir Cerrahisi A.D. Başkanı: Prof Dr. Savaş CEYLAN**

**Etik kurul onayı: 24.06.2008 tarih HAEK 10/1 sayı**

**KOCAELİ 2009**

# İÇİNDEKİLER

	<b>Sayfa no</b>
İÇİNDEKİLER	i
SİMGELER VE KISALTMALAR	iii
ŞEKİLLER DİZİNİ	iv
TABLolar DİZİNİ	v
1.AMAÇ VE KAPSAM	1
2.GENEL BİLGİLER	2
2.1.Tarihçe	2
2.2.Anatomi	2
2.3.Fizyoloji	5
2.4.Patoloji	6
2.4.1. Yara iyileşmesinin tanımı	7
2.4.2. Yara iyileşmesinin mekanizmaları	9
2.4.2.1. Hücre dışı matriks ve Hücre-Matriks ilişkileri	10
2.4.2.2. Kollagen yapımı, parçalanması ve yara gücü	10
2.5. Daunorubisin	12
2.5.1. Etki bölgesi	12
2.5.1.1. DNA yapısına katılmaları	12
2.5.1.2. Hücre zarlarına bağlanmaları	12
2.5.1.3. Lipid peroksidasyonu sonucu oluşan oksijen radikalleri	12
2.5.2. Tedavideki yeri	12
2.5.3. Farmakokinetik özellikleri	13
2.5.3.1. Uygulama ve dağılım	13
2.5.3.2. Yıkılım	13
2.5.3.3. Yan etkileri	13

2.6. Mitomisin C	13
2.6.1. Tedavideki yeri	14
2.6.2. Farmakokinetik özellikleri	14
2.6.2.1. Uygulama	14
2.6.2.2. Yıkılım	14
2.6.2.3. Yan etkileri	14
3.GEREÇ VE YÖNTEM	15
3.1. Cerrahi işlem	16
3.2. İnceleme	17
3.2.1. Postoperatif ve Anatomik Değerlendirmeler	17
3.2.2. Makroskopik İnceleme	17
3.2.3 Histopatolojik İnceleme	18
3.2.3.1. Masson Trikrom boyası ile inceleme	18
3.2.3.2. İstatistiksel İnceleme	19
4.BULGULAR	20
4.1. Klinik Bulgular	20
4.2 Anatomik Bulgular	20
4.3 Histopatolojik Bulgular	22
5.TARTIŞMA	26
6.SONUÇLAR VE ÖNERİLER	30
7.ÖZET	31
8.ABSTRACT	32
9.KAYNAKLAR	33

## **SİMGELER VE KISALTMALAR**

MMC: Mitomisin C

DNR: Daunorubisin

## ŞEKİLLER DİZİNİ

	<b>Sayfa No</b>
Şekil 1-2 : Periferik Sinirin mikroskopik görünümü ve yapısının şematik görünümü	4
Şekil 3-4 : Birincil birleşme (sol) ve ikincil birleşme ile yara iyileşme basamakları	9
Şekil 5 : Yara iyileşmesi safhalarının grafiksel gösterimi	11
Şekil 6 : Daunorubisinin moleküler yapısı	13
Şekil 7: MitomisinC'nin moleküler yapısı	15
Şekil 8 : Masson trikrom ile boyanarak sayılan fibroblastlar görülmektedir(x400).	19
Şekil 9 : Kontrol grubu	20
Şekil 10 : Mitomisin C uygulanmış deney grubu	20
Şekil 11 : Daunorubisin uygulanmış deney grubu	21
Şekil 12: Kontrol grubuna ait sinir kesiti çevresinde artmış fibröz bağ dokusu ve genç fibroblastlar izlenmektedir .	23
Şekil 13: Mitomisin uygulanan hayvanlara ait sinir kesitlerinde nispeten daha az olan fibrozis izlenmektedir	23
Şekil 14: Daunorubisin uygulanan hayvanlara ait sinirlerde nispeten daha az olan fibrozis izlenmektedir	24



## TABLolar DİZİNİ

	<b>Sayfa No</b>
Tablo 1: Çalışmada kullanılan sıçanların gruplandırılması	16
Tablo 2: Peterson ve ark tarafından tanımlanan gros değerlendirme için sayısal gradeleme şeması	17
Tablo 3 : Masson Trikrom boyanması sonrası fibroblast sayısının histopatolojik değerlendirilmesinde kullanılan skala	18
Tablo 4: Grupların gros anatomik değerlendirme sonuçları	21
Tablo 5: Gruplar arasında kas-fasya değerlendirmesinin Ki-kare ile yapılmış istatistiksel değerleri	22
Tablo 6: Gruplar arasında sinir yapışıklığının istatistiksel değerlendirilmesi	22
Tablo 7: Gruplar arasında sinir ayrılabilirliğinin istatistiksel değerlendirilmesi	22
Tablo 8: Perinöral skar dokusunun kantitatif histolojik analiz sonuçları	24
Tablo 9: Granülasyon çapı/Sinir çapı (Skar doku oluşum indeksi) oranlarının Kruskal-Wallis ile yapılan istatistiksel veri analizi	25
Tablo 10: Skar doku oluşum indeksinin istatistiksel değerlendirilmesi	25
Tablo 11: Perinöral skar yoğunluğunun skorları	25
Tablo 12: Perinöral skar yoğunluğunun istatistiksel değerlendirilmesi	25



## 1. AMAÇ VE KAPSAM

Periferik sinir cerrahisinden sonraki başarısızlığın en büyük sebebi postoperatif yapışıklık ve perinöral skar'dır. İntraoperatif sinir yaralanması, operasyon sahasında kanama ya da sinirde basit manipülasyon epinöryumun kalınlaşması ile karakterize adhezif skar dokusu oluşumu ile sonuçlanabilir. Postoperatif skarın neden olduğu sinir kompresyonu, fonksiyonel kayıp ve ağrı ile sonuçlanabilir. Örnek olarak karpal tünel sendromu cerrahisi sonrasında rekürren semptomlarla gelen hastaların % 7-20' sinden skar dokusu sorumludur (1).

Perinöral skar oluşumunu engellemek ve azaltmak için birçok cerrahi teknik geliştirilmiştir; mikroşirurjikal teknikler, endoskopik teknik, sinir transpozisyonu, dermofasyal yağ greftleri, damar katlanmaları ve kas flebi (2). Bu cerrahi tekniklerin uygulanması bile postoperatif yapışıklıkların azaltılmasında yeterli derecede etkili olmamaktadır. Silikon membran gibi fiziksel bariyerler sinir ile sinir yatağı arasına girmektedir. Bununla birlikte bu sentetik absorbe olmayan materyaller, yabancı cisim doku reaksiyonu ya da cismin migrasyonu gibi komplikasyonlar oluşturabilirler (1).

Bu nedenle bioabsorbabl materyallerin kullanımı tercih edilmektedir. Naturel polimer bazlı bioabsorbabl adezyon bariyeri halen klinik kullanım mevcut olan bir üründür ve sinir cerrahisi ve lomber cerrahiden sonra skar formasyonunu engellediği birçok klinik çalışmada gösterilmiştir (3, 4, 5, 6, 7). Yine de bu ürünlerin etkileriyle ilgili karşıt görüşler mevcuttur (8).

Bu çalışmada, Wistar sıçanlarda siyatik sinir iki taraflı olarak ortaya konuldu ve steril teknik ile çevre dokulardan disseke edildi. Tibial ve peroneal komponentler küt disseksiyonla ayrıldı. Naylon diş fırçası ile biceps femoris kas yüzeyinde tekrarlayan sürtme hareketi ile abrazyon hasarı sağlandı. Deney gruplarından birincisine topikal mitomisin, ikincisine topikal daunorubisin, kontrol grubuna da topikal salin solüsyon uygulandı. Cerrahiden 8 hafta sonra kör cerrahi disseksiyon ile deney grubu ve kontrol grubunda nörolizis alanları makroskopik skalalarla gross anatomik olarak ve histopatolojik yöntemlerle kalitatif ve kantitatif olarak değerlendirildi (1, 9).

Bu çalışmada amaç sıçanlarda deneysel olarak epinöral skar oluşturulmasından sonra topikal uygulanan mitomisin ve daunorubocinin postoperatif epinöral skar gelişiminin önlenmesindeki etkilerinin araştırılmasıdır.

## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1. Tarihçe

Periferik sinir cerrahisinde kayıtlı tıp tarihine bakıldığında, Galen (M.S. 2.YY) zamanında sinir rejenerasyonunun mümkün olmadığı düşünülüyordu. Sinir onarımı konsepti tamamlandıktan sonra pek çok cerrahi teknik de buna paralel olarak denenmiş ve geliştirilmiştir. Bunlardan bazıları; epinöral flep sütürleme, sütürden önce tanjansiyel olarak bölünmesi ve side-to-side onarımdı. Zaman içerisinde 1795 yılında Haighton, 1842 yılında Muller, 1906'da Sherren ve 1917 yılında Mayo-Rabson periferik sinir cerrahisi konusunda oldukça değerli çalışmalar yapmış ve yayınlamışlardır. Ancak sinir onarımında sürekli ve tutarlı bir başarılı sonucun alınmaması 19. yüzyıl boyunca bu alandaki ilginin fazlaca artmamasına neden olmuştur. Silas Weir Mitchell, I. Dünya savaşı sırasındaki sinir yaralanmalarıyla ilgili deneyimlerini "Injuries of Nerves" isimli kitabında toplamıştır. Tinel yine I. Dünya savaşı döneminde, hasarlanan sinir trasesinde sinire uygulanan perküsyonla ortaya çıkan sinir rejenerasyonunun belirtisi olarak düşündüğü "karıncalanma" bulgusunu tariflemiştir. II. Dünya savaşı sırasında ise Sir Herbert Seddon ve Barnes Woodhall primer sinir onarımı, sekonder sinir onarımı ve sinir greftleme sonuçları ve çeşitliliği üzerinde çalışmışlardır. Sir Sydney Sunderland, sinir cerrahisi ile uğraşan klinisyenlere oldukça önemli katkılar sağlayan, çeşitli periferik sinirlerin iç yapısını ayrıntılarıyla tariflemiştir (10).

Sütür materyallerinin, özel cerrahi aletlerin ve cerrahi büyütme cihazlarının geliştirilmesi sinir cerrahisinde de büyük gelişmelere neden olmuştur. Yine de periferik sinir cerrahisi sonrası epinöral skar dokusu oluşumu önemli bir sorundur.

### 2.2. Anatomi

Periferik sinirdeki bağ dokusu örtülerinden, tüm siniri kuşatan en dıştaki bağ dokusu kılıfına epinöryum denir. Traktusları saran bu örtüde kollagen ve elastik lifler ile fibroblastlar ve damarlar bulunur. Gevşek bir bağ dokusu katmanı olan epinöryum, fasikülleri sararak ve bir nevi yastık görevi üstlenerek bunları dış travmaya karşı korur. Bu tabakanın yoğunlaşmış harici kısmı dış epinöryomu

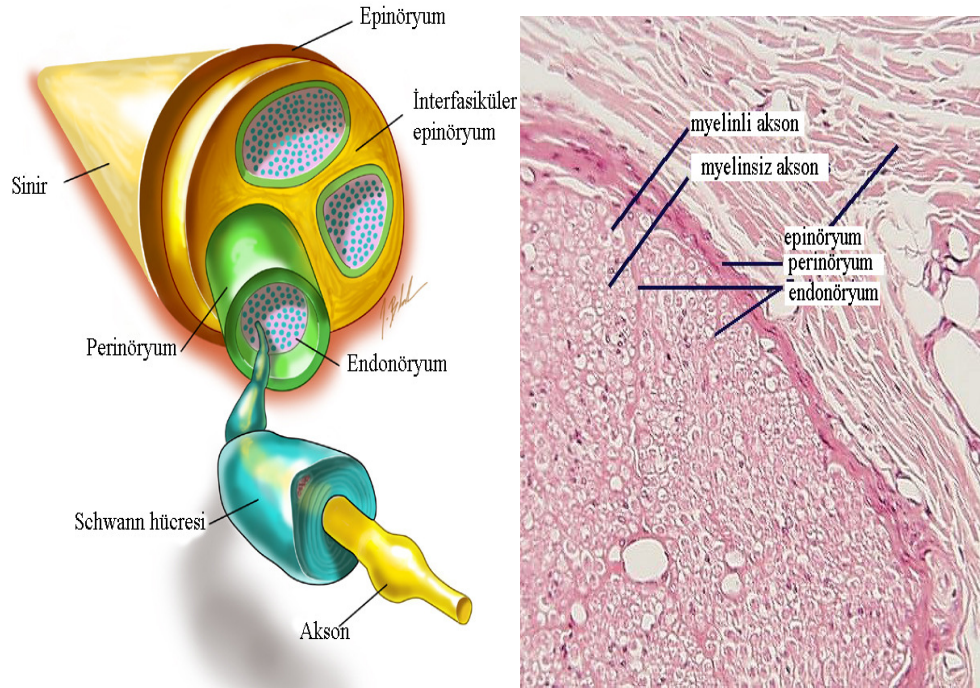
oluşturur. Sinirin içine doğru uzanan ve fasiküler grupları belirleyen kesimine iç epinöryum adı verilir. Dış epinöryum dokulara çok gevşek bir şekilde tutunur ve bu sayede sinirin longitudinal düzeyde bir miktar hareket edebilmesine ve longitudinal stresi absorbe edebilmesine olanak sağlar. Epinöryumun kalınlığı sinir trasesi boyunca değişiklik gösterir. Siniri kompresyondan ve sürtünmeden korumak için özellikle eklem yerlerinde oldukça kalındır (10,11). Bu bağ dokusu içinde, binlerce sinir lifinin bir araya gelmesiyle oluşan sinir lifleri demetlerinin ayrı ayrı sıkıca saran bağ dokusu örtüsüne perinöryum adı verilir. Güçlü bir konektif doku tabakası olan perinöryum her bir fasikülü saran ve nöral mekanik bütünlüğü sağlar. Perinöryum endonöral boşluğu travmaya karşı koruyan önemli bir mekanik bariyerdir ve bir diffüzyon bariyeri gibi fonksiyon görür (12). Her bir aksonu saran kollajenöz doku tabakası endonöryum olarak bilinir. Bu doku, longitudinal strese karşı direnir ve endonöriyal tübün formasyonuna katkıda bulunur (10). Sinirin kesimine bakıldığında; sinir liflerinin, sinirin yapı ve lokalizasyonuna göre kesitin %25 ile %75'ini oluşturduğu görülür (Şekil 1-2 ).

Periferik sinirler santral sinir sistemi ile duyu organları ve efektör organlar arasında bağlantı kurar, aynı zamanda hem afferent hem de efferent sinir liflerini taşır. Afferent lifler çevre ya da vücudun içinden elde edilen bilgileri merkeze getirir. Efferent lifler ise santral sinir sisteminden kalkan impulsları uygun efektör organlara götürür. Eğer periferik sinir yalnız afferent lifleri içeriyorsa sensitif (sensoriyal), yalnız efektör organlara impuls taşıyan liflerden oluşmuşsa motor sinir adını alır. Çoğu sinir her iki tip lifi birlikte taşır, bunlara da karışık (mikst) sinir denir (13, 14).

Sinir lifleri myelinli ya da myelinsiz olabilirler. Myelinli sinir liflerinin çapı 2um ile 25um arasında iken, myelinsiz liflerin çapı 0.2 ile 3.0 um arasındadır (15). Lif kalınlığı arttıkça uyarı iletimi daha hızlı olur. Total olarak sinir lifinin çapı impuls iletim hızıyla ilişkilidir (13).

Periferik sinirler sonlanacakları bölgelere doğru dallanır ve incelikler. Periferik sinirlerin dallanmaları fasikulusların ayrılmasıyla olur. Fasikül, periferik sinirin görülebilen ve cerrahi olarak disseke edilebilen en küçük birimidir. Endonöriyal konektif dokuda aksonlardan oluşturulur ve perinöryum ile sarılmıştır. Fasiküllerin çapları 0.04 ile 3mm arasında değişir (10). Periferik sinirler monofasiküler, oligofasiküler ve polifasiküler olarak alt gruplara ayrılırlar. Digital sinirlerin terminal dalları gibi monofasiküler sinirler, çok sayıda sinir lifi içeren bir

büyük fasikülden oluşurlar. Bu tip sinirler ya sadece motor ya da sadece duysal sinirlerdir. Oligofasiküler sinirler, az sayıda fasikülden oluşturulmuşlardır ve saf duysal,motor ya da mikst liflerden oluşurlar. Polifasiküler sinirler ise çok sayıda küçük fasiküllerden oluşurlar, bunlara örnek üst radial sinir gösterilebilir. Bir sinirin seyri boyunca internal anatomisi değişkenlik gösterebilir. Örneğin, ulnar sinir aksillada polifasiküler iken elde monofasikülerdir (16, 17, 18, 19). Dallanma ve yeniden fasikulusların toplanması ile sinir pleksusu oluşur. Sinirlerin çeşitli kılıfları sinir dallandıkça yavaş yavaş kaybolur. Önce sinir demetleri birbirinden uzaklaşır, sonra her demet daha küçük demetlere ayrılır. Sonuçta kılıfları ve bir parça endonöral bağ dokusu ile birlikte tek tek sinir lifleri kalır. Sinir birbiri arkasına birkaç veya birçok kez daha dallanarak incelmesini sürdürür. Son dallanmalarda myelin kılıfı da kaybolur. Schwann kılıfı ise lifin sonlandığı yere kadar sürer. Bir sinir lifi diğer bir nöron ya da nöron olmayan bir efektör hücre üzerinde sonlanır (13, 16).



**Şekil 1-2** : Periferik Sinirin 40X mikroskopik büyütmede görünümü (Hematoksilen Eosin ile boyanma ) ve periferik sinir yapısının şematik görünümü.

Periferik sinirlerin beslenmeleri nispeten zengindir, iyi gelişmiş bir kollateral ağları vardır (20). Kanlanmaları, anastomoz yapmış subepinöral longitudinal yerleşimli bir damar şebekesi tarafından sağlanır (21). Periferik sinirlere kan iki kaynaktan temin edilir; ekstrinsik sistemi oluşturan epinöral boşluktaki arteriol ve venüller ile intrinsik sistemi oluşturan endonöryumdaki kapillerlerin oluşturduğu pleksus yapısı. Ekstrinsik dolaşımdaki kan akımı adrenerjik uyarı (22), epinefrin ve lokal anestetiklerin lokal uygulaması (23, 24) ve az ölçüde arteriyel CO<sub>2</sub>'den etkilenir. İntrinsik dolaşım sistemi ise metabolik çevredeki değişimlerden etkilenmez. İki dolaşım sistemi, perinöryumu geçen anastomotik mikrodamarlarla bağlanmıştır. Bu vasküler yapının oryantasyon ve birbirleriyle bağlantıları, sinirlerin bariz intranöral iskemi olmaksızın uzun mesafeler boyunca mobilize edilebilmelerine olanak tanır (25, 26).

### 2.3. Fizyoloji

Sinir iletiminde hücre membranı anahtar rol oynar. Nöron membranının iç yüzeyi negatif, dış yüzeyi ise pozitif elektrik yükü taşır. Bu nedenle membranın her iki tarafı arasında bir elektriksel gerilim farkı mevcuttur. Bu gerilim farkı istirahat potansiyeli olarak tanımlanır ve sinir lif membranında -50 ile -70 mV civarındadır (27). Bu potansiyel, hücre membranını geçen belirli iyonların konsantrasyon farkına dayanır. En önemli rolü Na ve K oynar. K hücre içi, Na ise hücre dışında daha yoğun konsantrasyonda bulunur. Hücre içi, dış çevreye göre negatiftir. Sinir membranı eşik değerin üzerinde bir uyarı ile bir noktadan uyarıldığı zaman membranın Na'a karşı geçirgenliği artar ve Na hücre içine girer. Bu durum membranın iç yüzünü pozitif, dış yüzünün ise negatifleşmesiyle sonuçlanır, yani membran depolarize olur. Na'a karşı gerginlik artışının yaklaşık 1 ms. sonrasında membranın Na'a karşı geçirgenliği azalır, K'a karşı geçirgenliği ise artar. Hücre dışına doğru güçlü bir K iyon boşalımı gerçekleşir. Membran potansiyelinin istirahat düzeyini düşmesi ile K geçirgenliği giderek azalır ve normal değerine ulaşır. Sonuç olarak, sinir membranının bir noktasında oluşan uyarım bir aksiyon potansiyelinin doğmasına yol açacaktır.

Aksiyon potansiyeli sinir lifinin özelliğine uygun olarak iki şekilde yayılım gösterir (28). Miyelinsiz sinir liflerinde ileti "lokal devre uzaması" şeklindedir. Aksiyon potansiyelinin başlangıç noktasında Na'un hücre içine girişi K'un hücre

dışına çıkışı ile membranın iç yüzü pozitif, dış yüzü negatif olmuştur. Komşu noktada ise membranın iç yüzü negatif, dış yüzü pozitifdir. Yani her iki bölge arasında bir potansiyel farkı vardır. Sonuç olarak aktif depolarize bölgeden inaktif polarize bölgeye hücre içi sıvı akışı ile yakın membran segmentinin de elektriksel yükü değişir, depolarize olur. Miyelinli liflerde ise depolarizasyon Ranvier boğumları adını alan miyelinsiz noktada gerçekleşir. Bir Ranvier boğumu aktif, diğeri inaktif ise birinden diğesine ileti sıçrama tarzındadır ve bu yüzden daha hızlıdır. Miyelinli liflerde iletim hızı akson çapının karekökü ile doğru orantılıdır (100-150 cm/sn) (29, 30). Hücre gövdesinde sentezlenen protein ve polipeptidler nöronun en uçtaki noktasına, akson terminaline kadar iletilirler. Aksonal transport adını alan bu olay akson terminaline doğru (anterograd) veya akson terminalinden hücre gövdesine doğru (retrograd) olmak üzere iki yönlüdür.

Retrograd transport sistemi akson içindeki protein ve nöroiletken döngüsünü ve ekstrasöral maddelerin akson ucundan nöron gövdesine hareketini sağlar. Retrograd aksoplazmik transport oldukça hızlıdır (29, 30). Anterograd akım ise yavaş ve hızlı fazlarda gerçekleşir. Taşınan maddeler nöroiletken metabolizmasının enzimleri, peptid nöroiletkenler ve nöromodülatörlerdir. Maddeler endoplazmik retikulumun küçük vezikülleri veya mitokondrilerde taşınırlar. Hızlı aksonal transport, yüksek enerji fosfat bileşiklerine (ATP) ihtiyaç duyulan bir süreçtir. Bu nedenle nöronun oksijenizasyonu yeterli olmalıdır. Mitokondrial oksidatif fosforilasyondaki herhangi bir sorun aksoplazmik akım ve transportun durmasına neden olur. Tubulin, aktin ve nörofilamentoz proteinler gibi yapısal proteinler yavaş aksonal taşınma ile iletilirler. Yavaş transportun mekanizması açık değildir. Transport miyelini ve miyelinsiz liflerde aynı hızdadır.

Sonuç olarak, aksonal transport nöronun bütünlüğünün korunması, en uzak noktalara kadar materyal desteğinin sağlanması ve post-sinaptik hücrenin morfolojik ve işlevsel bütünlüğünün sürekliliğinde görev yapar. Hızlı transport (100 mm/gün) nöroiletken madde taşınması ile ilişkiliyken, yavaş transport (1 mm/gün) bizzat aksonun kendisinin kitlesel büyümesi ile ilişkili görülmektedir (28).

#### **2. 4. Patoloji**

Çoğalamayan parankima hücrelerinin hasarında bağ dokusu ile onarımında hücre büyüme ve farklılaşması iki merkezi önemli olaydır. Bu sonuçta skarı oluşturur. Bu olayın dört birimi vardır:

1. Fibroblastların göçü ve proliferasyonu



2. Hücre dışı matriks depolanması
3. Yeni kan damarları oluşumu (anjiogenezis)
4. Skarın yeni bir model oluşturmak üzere organizasyonu ve olgunlaşması(matürasyon)

Zedelenmeden 24 saat geçince fibroblast ve damar endotel hücreleri çoğalmaya başlayarak iyileşmenin belirtisi olan özel bir dokuyu oluşturur. Bu dokuya granülasyon dokusu adı verilir ve histolojik niteliği yeni küçük kan damarları ve fibroblast çoğalması ile belirlenir.

Zedelenme kenarlarında fibroblastların göçü kuşkusuz platelet türevi büyüme faktörü (PTBF), epidermal büyüme faktörü (EBF), fibroblast büyüme faktörü (FBF), transforme edici büyüme faktörü-beta (TGF-Beta) gibi büyüme faktörleri ve makrofajlardan köken alan fibrojenik sitokinlerce sağlanır. Bu büyüme faktörlerinin bazıları aynı zamanda kolagen yapımını ve diğer bağ dokusu moleküllerinin yapımını uyarır. Erken evrelerde öncelikle öncelikle proteoglikanlar oluşur; daha sonra kollagen hakim olur.

Fibroblastlar gelişim süresince ve erişkin organizmasında pek çok vital fonksiyonu olan mezenkimal hücrelerdir. Bağ dokuda ekstraselüler matriks sentezinin büyük bir kısmından sorumludur ve yara iyileşmesinde önemli rol oynar. Fibroblastlar ya etiyolojilerinde doğrudan yer alarak ya da dokuda diğer hücre tiplerinin hasarına eşlik eden fibroziste rol oynamak suretiyle pek çok hastalıkla ilişkilidirler. Her ne kadar fibroblastlar normal memeli hücre tipleri içinde en çok elde edilebilen ve in vitro kültürüne en yatkın olsalar da hala moleküler durumlarda zor tanımlanmaktadır. Uygulamada fibroblastlar genelde iğsi-şekilli morfolojileri, plastik kültür damarlara yapışabilme kabiliyeti ve diğer hücre ailelerinin belirteçlerinin olmayışları ile ayırt edilirler (13, 31).

Granülasyon dokusunun sonucunda inaktif görümlü, iğsel-biçimli fibroblastlar, yoğun kollagen, elastik doku parçaları ve hücre dışı matriks ve çok az sayıda damardan oluşan skar gelişir.

#### **2. 4. 1. Yara iyileşmesinin tanımı**

En az komplike yara iyileşmesi örneği cerrahi suturelerle kapatılan enfekte olmayan, temiz cerrahi insizyonun onarımıdır (Şekil 3-4). Bu iyileşme primer birleşme veya iyileşme olarak adlandırılır. Bu insizyon sınırlı sayıda epitel ve bağ doku hücrelerinin ölümüne ve epitel bazal membran devamlılığının bozulmasına yol

açar. Dar insizyon mesafesi fibrin ve kan hücreleri içeren kan tıkaçı ile dolar; yüzeydeki tıkaç dehidratasyonla yara üzerini örten çok iyi bilinen kabuğu oluşturur.

24 saat içinde, insizyon kenarında fibrin tıkaçı doğru hareket eden nötrofiller görülür. Kesi kenarında epidermis bazal tabakası mitozla çoğalarak kalınlaşmaya yol açar. 24-48 saat içinde epitel hücreleri kenarlardan göç ederek ve kesik kenarı boyunca büyüyerek bazal membran yapılarını depolarlar. Yüzeydeki kabuk altında orta hatta kaynaşarak sürekli fakat ince bir epitel tabaka oluştururlar.

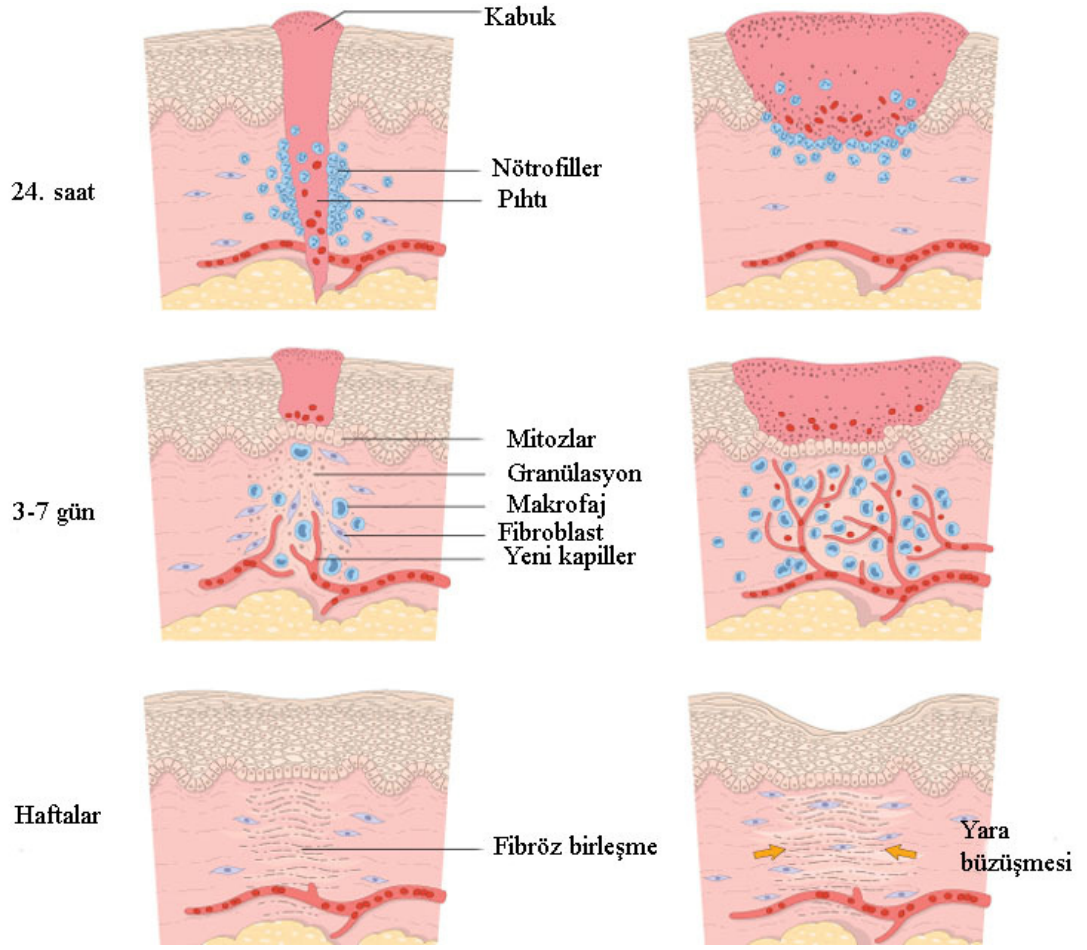
Üçüncü gün, içinde nötrofillerin yerini büyük ölçüde makrofajlar alır. Granülasyon dokusu insizyon mesafesini giderek invaze eder. İnsizyon kenarlarında kollajen lifler görülür, fakat başlangıçta bunlar vertikal olarak yönlendirilmiştir ve insizyonu geçmezler. Epitel hücre çoğalması devam eder ve epidermis örtücü tabakası kalınlaşmıştır.

Beşinci gün içinde insizyon mesafesi granülasyon dokusuyla dolar ve neovaskülarizasyon üst hududa çıkar. Epidermis normal kalınlığına ulaşır ve yüzeydeki hücreler keratinizasyonla olgun epidermis yapısı kazanırlar.

İkinci hafta süresince kollagen ve fibroblast çoğalması devam eder. Lökosit infiltrasyonu, ödem ve damarlanma artışı büyük ölçüde kaybolur. Bu sırada uzun bir süreç olan beyazlaşma başlar, bu insizyon skarlarında kollagen birikimi artışı damarsal kanalların gerilemesi ile gerçekleşir.

Birinci ayın sonunda skar, epidermisle örtülü iltihapsiz hücresel bağ dokusudur. Deri ekleri insizyon çizgisi boyunca sürekli olarak kaybedilmiştir. Daha sonra yaranın direnci artar, fakat en üst güç düzeyine ulaşması aylar alır.

Parankima hücrelerinin rejenerasyonu tam anlamıyla orijinal yapıyı sağlayamaz. Onarımı tamamlamak üzere fazla miktarda granülasyon dokusu kenarlardan ilerler. Bu tip yara iyileşmesine sekonder birleşme veya iyileşme denir. Primer iyileşmeden en büyük farkı büyük yüzey yaralarında görülen yara büzülmesidir (kontraksiyon).



**Şekil 3-4 :** Birincil birleşme (sol) ve ikincil birleşme ile yara iyileşme basamakları

#### 2. 4. 2. Yara iyileşmesinin mekanizmaları

Yara iyileşmesi belirli bir düzen içinde karmaşık çok iyi yönetilen parankima hücreleri rejenerasyonu, hem parankima hem bağ doku hücrelerinde çoğalma ve göçü eksternal selüler matriks(ESM) proteinleri yapımı bağ dokusu ve parankima elemanlarının yeniden model oluşumu kollagenizasyon ve yara gücünün kazanılmasını içeren bir olaylar dizisidir. Bu olayların altındaki mekanizmalar embriogenez sırasında olanlara benzer ve aynı zamanda kanserdeki anormal büyüme ile de ilişkilidir. Epitel hücrelerinin göçü, çoğalması ve farklılaşmasında, bağ dokusu oluşumunda ve yeni damarların oluşumunda büyüme faktörlerinin rolü vardır. Eşit derecede yara iyileşmesinde hücreler arası ve aynı olayda hücre dışı matriks ilişkileri( göç, çoğalma ve farklılaşma) önemlidir.

### **2. 4. 2. 1. Hücre dışı matriks ve Hücre-Matriks ilişkileri**

Herhangi bir doku volümünün büyük kısmını oluşturan ve proteoglikanlar ve glikozamino glikanlardan oluşan bir jel içine fibröz yapısal proteinler ve yapıştırıcı(adhesif) glikoproteinler içeren ekstraselüler matrikstir. Ekstraselüler matriksin (ESM) üç birimi vardır.

1. Gly-x-y tekrarlayan dizilimine sahip üç polipeptid alfa zincirinin üçlü heliksinden oluşan kollagen. Kollageni oluşturan başlıca amino asitler; glisin (%33.5), prolin (%12), hidroksiprolin (%10) dir. Kollagenin tanımlanmış pek çok alt grupları vardır. Bazı kollagen tipleri fibriller yapar (interstisyel veya fibriller kollagenler, tip I, III ve V gibi), diğerleri (tip IV ) fibrilsizdir ve bazal mebrana katılırlar(14,32). İnterstisyel kollagenler iyileşen yaradaki bağ dokusunun özellikle skarın büyük kısmını oluştururlar.

2. Adhesif glikoproteinler; büyük çoğunluğu hücre dışı matriks komponentlerini tutan diğer taraftan spesifik integral hücre membran proteinlerini bağlayan farklı iki yapısal protein niteliği taşır, böylece ESM komponentlerini birinden diğerine ve hücrelere bağlar. Bu grup fibronektin, laminin, tenassin ve diğerlerini içerir.

3. Proteoglikanlar ESM'nin üçüncü komponentini oluşturur. Proteoglikanlar dermatan sülfat ve heparan sülfat gibi glikozaminoglikanlar içerir. Bağ dokusu yapı ve permabilitesini düzenlemede farklı rol oynarlar. Proteoglikanlar aynı zamanda hücre büyüme ve farklılaşmasını düzenleyen integral membran proteinleridir.

### **2. 4. 2. 2. Kollagen yapımı, parçalanması ve yara gücü**

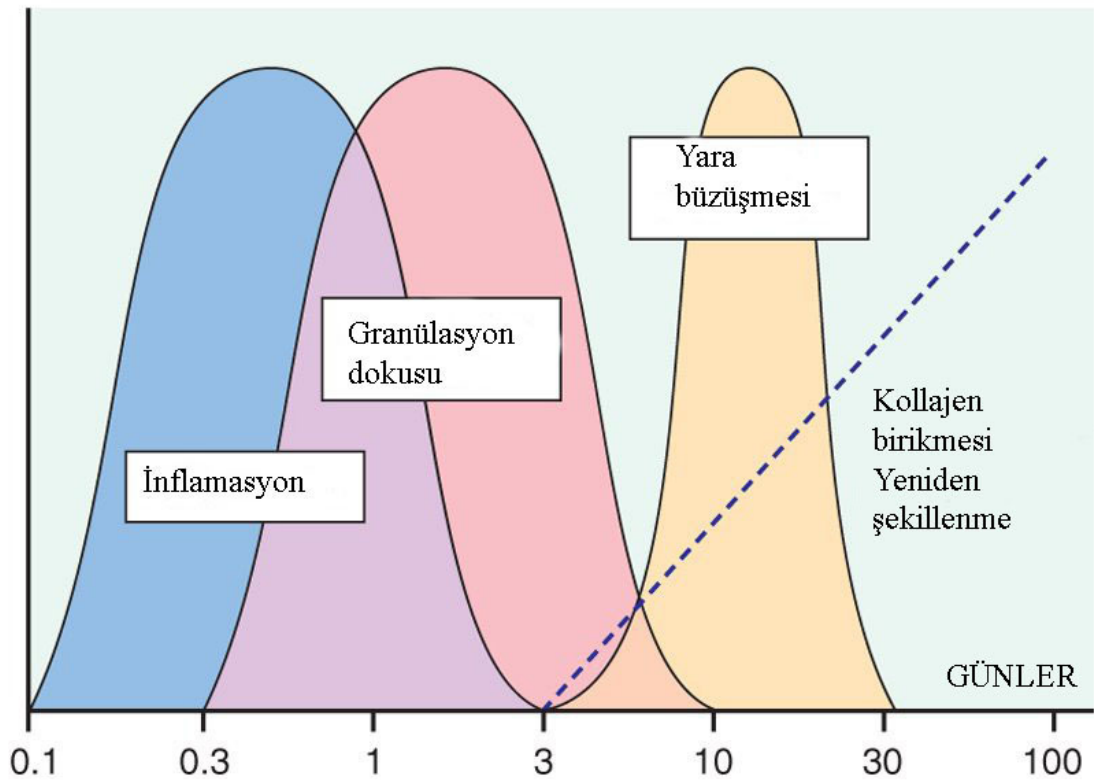
Yara iyileşmesinde yaranın gücü ve skarlaşma primer olarak kollagen depolanması ile ilişkilidir. Fibroblastlar tarafından kollagen yapımı yara iyileşmesinde 3-5 günde erkenden başlar ve yaranın boyutuna bağlı olarak haftalar boyunca sürer. Kollagen yapımı; iyileşen yarada lökositler tarafından salgılanan büyüme faktörleri ve sitokinleride içeren çeşitli faktörlerce uyarılır.

Kollagen birikimi yalnızca yapıma bağlı değil aynı zamanda kollagen parçalanmasına da bağlıdır.

Kollagen parçalanması kollagenaz başta olmak üzere çinkolu metalloproteinazlar tarafından gerçekleştirilmektedir. Çeşitli hücre tipleri tarafından (fibroblast, makrofajlar, nötrofiller, sinovial hücreler ve bazı epitel hücreleri) yapılan kollagenaz normal fizyolojik koşullarda kollageni üçlü heliks yapısından eşit olmayan ve diğer proteazların sindirimine daha duyarlı iki parçaya ayırır. Parçalanma zedelenen

alanda artıkların uzaklaştırılması ve defektin kapatılmasında gereken bağ dokusu onarımı için model oluşturmada yardımcıdır (Şekil 5).

Dikkatle dikilmiş yaralar cerrahiden hemen sonra özellikle dikiş alanlarında gücün %70'ini kazanırlar. Dikişler çoğu kez birinci haftanın sonunda alınınca yara gücü % 10 kazanılır, fakat sonraki 4 hafta içinde bu hızla artar. Artış hızı daha sonra yavaşlar orijinal insizyondan ortalama 3 ay sonra bir plato oluşturur. Bu güç eğrisi yaranın kollagen artışına paralel değildir, fakat oluşan kollagen tipi ile ilişkili olabilir. Yetişkin doku kollajeni tip I ise de granülasyon dokusunda ilk biriken kollagen embriona özgü tip III' tür. Skar olgunlaşırken tip III kollajenin yerini tip I almaktadır.



**Şekil 5 :** Yara iyileşmesi safhalarının grafiksel gösterimi (31)

## **2. 5. Daunorubisin**

Daunorubisin (DNR) Streptomyces peuceticus adlı bakteriden izole edilmiş, antrasiklin antibiyotikler sınıfından kemoterapotik bir ilaçtır. DNR'nin moleküler ağırlığı 527.52 g/mol olup, moleküler formülü C<sub>27</sub>H<sub>29</sub>NO<sub>10</sub>'dır (Şekil 6).

### **2. 5. 1. Etki bölgesi**

Antrasiklinlerin hücre tipine göre değişen üç önemli etkileri vardır; bu etkilerin en belirgin olduğu dönem S ve G<sub>2</sub> fazıdır.

#### **2. 5. 1. 1. DNA yapısına katılmaları**

Bu ilaçlar seçicilik göstermeksizin, birbirine yakın baz çiftlerinin arasına girerek DNA'nın şeker-fosfat yapısına bağlanırlar ve DNA ile RNA sentezini engellerler. İlacın DNA yapısına katılması topoizomerez II enziminin katalizlediği DNA zincirinin kesilmesi ve farklı noktalardan tekrar birleştirilmesi işlemini engelleyerek DNA zincirinde tamir edilmesi mümkün olmayan kırılmalara neden olurlar (33).

#### **2. 5. 1. 2. Hücre zarlarına bağlanmaları**

Bu özellikleri, fosfatidilinositol aktivasyonuna bağlı transport mekanizmalarını bozar.

#### **2. 5. 1. 3. Lipid peroksidasyonu sonucu oluşan oksijen radikalleri**

Sitokrom P-450 redüktaz enzimleri (hücre çekirdeğinin zarlarında bulunur) antrasiklinlerin serbest radikallere indirgenmesini sağlarlar. Bu radikaller oksijen molekülünü indirgeyerek DNA zincirini parçalayan süperoksit iyonları ve hidrojen peroksidin oluşmasını sağlarlar. Süperoksit dismutaz (SOD) veya glutatyon peroksidaz enzimlerinin yüksek miktarlarının bulunduğu hücreler bu etkilere dirençlidir. Tümör hücrelerinde ve kalp hücrelerinde SOD düşük miktarlarda bulunmaktadır. Aynı zamanda kalp dokusunda katalaz enzimi de bulunmadığından hidrojen peroksidi hücre dışına atamamaktadır. Antrasiklinlerin kardiyotoksik olmalarının nedeni budur.

### **2. 5. 2. Tedavideki yeri**

DNR akut lenfositik ve myelositik lösemilerin tedavisinde kullanılmaktadır. Ayrıca oftalmolojide fibroblast proliferasyon aktivasyonunu inhibe ettiğine ilişkin bulgular nedeniyle pterygium eksizyonundan sonra, glokom cerrahisinde ve strabismus cerrahisinde topikal kullanımı önerilmektedir (34, 35, 36, 37).

### 2. 5. 3. Farmakokinetik özellikleri

#### 2. 5. 3. 1. Uygulama ve dağılım

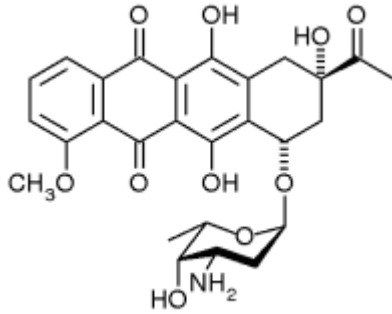
Gastrointestinal sistemde inaktive olduğundan intravenöz uygulanması gerekmektedir. İlacın çevre dokulara sızması doku nekrozuna neden olduğundan ciddi problemlere neden olmaktadır. Bu ilaç plazma proteinlerine ve dokulara bağlandığından tüm vücuda dağılır ancak serebrospinal sıvıya geçemez.

#### 2. 5. 3. 2. Yıkılım

En önemli atılım yolu safradır ve karaciğer fonksiyonları bozuk olan hastalarda doz ayarlanması yapılmalıdır. İlacın bir kısmı da böbreklerden atılmasına rağmen böbrek yetmezliği olan hastalarda doz ayarlamasına gerek yoktur. İdrarı kırmızıya boyarlar.

#### 2. 5. 3. 3. Yan etkileri

En ciddi yan etkisi, serbest radikallere bağlı olarak ortaya çıkan kalıcı ve doza bağımlı kardiyotoksik etkisidir. Geçici kemik iliği depresyonu, stomatite ve dispeptik şikayetlere neden olabilir. Alopesi genellikle ağır seyreder (33).



Şekil 6 : Daunorubisinin moleküler yapısı

### 2. 6. Mitomisin C

Mitomisin C (MMC) Hata ve arkadaşları tarafından 1955' te Kitasato araştırma laboratuvarlarında streptomyces caespitosus'tan izole edilmiş mor renkli bir antrasiklin antibiyotik sınıfındadır (38). Klinik deneylere 1960' ların sonlarında ABD' de başlanmıştır. MMC, invivo ortamda alkilleyici bir ajana aktive olarak, alkilleyici ajanlara benzer şekilde DNA'ya bağlanarak kroslinke yol açar ve

DNA'nın sentez ve fonksiyonunu inhibe eder. MMC hücre döngüsünde faza özgü olmayan bir ajandır(39). Hem antineoplastik hem antiproliferatif özellikleri vardır. MMC molekül ağırlığı 334.327 g/mol olup moleküler formülü C<sub>15</sub>H<sub>18</sub>N<sub>4</sub>O<sub>5</sub>'dir (Şekil 7).

### **2. 6. 1. Tedavideki yeri**

Asıl kullanım alanı antitümör aktivitesinden dolayı yaygın adenokarsinomlar ve genitoüriner sistemin değişken hücreli karsinomlarıdır. Antifibroblast etkisi nedeniyle oftalmolojide yaygın olarak kullanılmaktadır.(40,41). Ayrıca spinal ve periferik sinir cerrahisinde deneysel düzeyde topikal kullanımının skar önleyici etkileri gösterilmiştir (9, 42).

### **2. 6. 2. Farmakokinetik özellikleri**

#### **2. 6. 2. 1. Uygulama**

Gastrointestinal sistemde inaktive olduğundan intravenöz uygulanması gerekmektedir.

#### **2. 6. 2. 2. Yıkılım**

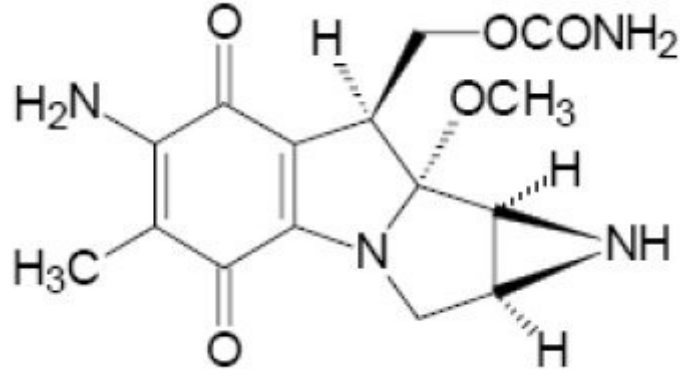
En önemli yıkılım yeri karaciğerdir.

#### **2. 6. 2. 3. Yan etkileri**

En önemli yan etkilerinden birisi geçici kemik iliği toksisitesidir. Ancak uzun süreli kullanımda kalıcı kemik iliği toksisitesi gelişebilir. Aynı zamanda akciğer fibrosisine ve böbrek hasarına yol açabilir.

Antifibroblastik aktiviteyi inhibe eder ve apoptozis (programlı hücre ölümü) yoluyla fibrosiz ve skar oluşumunu baskılar. Çeşitli cerrahi girişimlerden sonra postoperatif fazda mukozal ve epitelyal büyümede hasar yapmaksızın fibroblast proliferasyonunu inhibe ettiği gösterilmiştir (43, 44). İn vitro ortamda MMC'nin fibroblastları inhibe etme yeteneği, adezyon ve darlıkların gelişiminin önlenmesinde standart cerrahi girişimler esnasında kullanımını cazip hale getirmiştir (45).





**Şekil 7:** MitomisinC'nin moleküler yapısı

### 3.GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma, Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi, etik kurulun 24/06/2008 tarihli HAEK 10/1, proje no:22 sayılı izni ile Kocaeli Üniversitesi Deneysel Tıp Araştırma ve Uygulama Birimi laboratuvarı (DETAB) ve Patoloji Anabilim Dalı laboratuvarında gerçekleştirildi. Deneysel çalışmada kullanılan sıçanlar, Kocaeli Üniversitesi Deneysel Tıp Araştırma ve Uygulama Birimi'nden sağlandı.

Bu çalışmada onbeş adet 200-280 gr ağırlığında genç erişkin erkek Wistar sıçanlar kullanıldı. Oda sıcaklığında 12-24 saatlik aydınlık ve karanlık ortamın sağlandığı laboratuvarlarda standart sıçan yemi ve musluk suyu verilerek takip edildi. Deneysel çalışma, sıçanlar 5'er adetlik 3 gruba ayrılarak yapıldı. Birinci grup kontrol grubu , ikinci grup MMC, üçüncü grup DNR uygulanmış tedavi grupları olarak değerlendirildi. Her üç gruptan da 5'er adet sıçana makroskopik ve histopatolojik inceleme için gruplandı (Tablo 1).

	Makroskopik İnceleme (a)	Histopatolojik İnceleme (b)
Grup 1 : Kontrol (5 sıçan)	5 sıçan (10 siyatik sinir)	5 sıçan (10 siyatik sinir)
Grup 2: Mitomisin C uygulanmış grup (5 sıçan)	5 sıçan (10 siyatik sinir)	5 sıçan (10 siyatik sinir)
Grup 3: Daunorubicin uygulanmış grup (5 sıçan)	5 sıçan (10 siyatik sinir )	5 sıçan (10 siyatik sinir)

**Tablo 1:** Çalışmada kullanılan sıçanların gruplandırılması

### 3.1.Cerrahi işlem

Genel anestezi (40 mg/kg )ketamin intraperitoneal ve xylazin (5mg/kg) inhalasyon yoluyla verilerek sağlandı. Siyatik sinir steril teknik ile iki taraflı olarak ortaya konuldu ve çevre dokulardan disseke edildi. Peroneal ve tibial komponentler siyatik foramene doğru künt disseksiyonla ayrıldı. Naylon diş fırçası ile biceps femoris kas yüzeyinde tekrarlayan sürtme hareketi ile abrazyon hasarı sağlandı. Bu süreç içerisinde sinirler dikkatli bir şekilde retrakte edilerek korundu. Kontrol grubundaki beş sıçanın her iki taraf siyatik sinirleri çevresinde salin emdirilmiş pediler 5 dk. süre tutuldu. Birinci deney grubunda her iki taraf siyatik sinirleri çevresinde MMC 0,5mg/ml emdirilmiş 1cm x 1cm boyutlarındaki pamuk pediler 5 dk süre ile bekletildi. İkinci deney grubunda ise her iki taraf siyatik sinirlerin çevresine yine DNR 0,2 mg/ml emdirilmiş 1cm x 1cm boyutlarındaki pamuk pediler 5 dk süre ile bekletildi. Takiben tüm sıçanların fasyaları 3/0 vicryl, ciltleri de stapler ile kapatıldı. Sekiz hafta sonra hayvanların hepsi derin eter anestezisi altında sakrifiye edildi . Her üç gruptan 5'er adet sıçan (toplam 30 adet siyatik sinir) makroskopik inceleme yapıldı. Daha sonra histopatolojik inceleme için siyatik sinir ve çevreleyen skar dokusu bütünüyle çıkarıldı ve bir gece %10 nötral

formalin çözeltilisinde immerse edilerek histopatolojik değerlendirme için Patoloji Anabilim Dalı'na verildi.

### 3.2 İnceleme

Değerlendirmeler makroskopik ve histopatolojik yöntemlerle yapıldı.

#### 3.2.1 Postoperatif ve Anatomik Değerlendirmeler

Operasyon sonrası sıçanlar haftada iki kez olmak üzere yakın takibe alındı. Yara yeri iyileşmesi ve anormal ayak postürü, düşük ayak, ayak dorsofleksiyonu ve plantar fleksiyonu içeren siyatik sinir fonksiyonları ayrıntılı incelendi. Süreç içerisinde herhangi bir yara yeri sorunu ve nörolojik defisit saptanmadı.

#### 3.2.2 Makroskopik İnceleme

Cerrahiden 8 hafta sonra derin eter anestezi altında sıçanlar sakrifiye edildikten sonra kör cerrahi disseksiyon ile grup 1 (kontrol grubu), grup 2 (MMC uygulanmış deney grubu) grup 3 (DNR uygulanmış deney grubu) sıçanlarda nörolizis alanları değerlendirildi. Epinöral adhezyonlar anatomik diseksiyon sırasında Peterson ve arkadaşları tarafından tanımlanan sayısal gradeleme şemasına göre değerlendirildi (Tablo 2).

Doku	Grade	Tanımlama
Cilt ve kas fasia	1	Cilt veya kas fasia tamamen kapalı
	2	Cilt veya kas fasia kısmen açık
	3	Cilt veya kas fasia tamamen açık
Sinir adhezyonu ve sinir ayrılabilirliği	1	Diseksiyon yok veya hafif künt diseksiyon
	2	Bir miktar künt diseksiyon
	3	Keskin diseksiyon gerekli

**Tablo 2:** Peterson ve ark tarafından tanımlanan gros değerlendirme için sayısal gradeleme şeması (46).

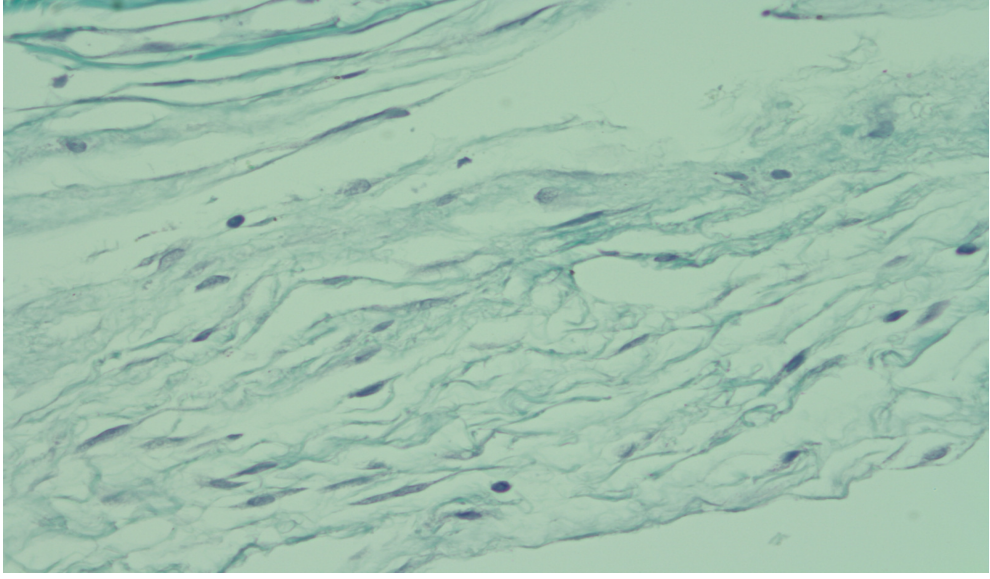
### 3.2.3 Histopatolojik İnceleme

#### 3.2.3.1 Masson Trikrom boyası ile inceleme

Sinir dokuları 24 saat %4'lük formaldehid içinde tespit edildikten sonra lezyon bölgesinden enine kesitler alınarak rutin doku takibi yapıldı. Parafine gömülen dokular 5 mikron kalınlığında kesitler alınarak Hematoksilen Eozin ve Masson Trikrom boya ile boyandı. Sinir kesitleri fibroblast sayısı ve fibrozis kalınlığının sinir çapına oranı açısından tek tek değerlendirildi. Masson trikrom boyasındaki kesitlerde Olympus BX51 marka mikroskopta 10X10 grid kullanılarak her büyük büyütme alanına düşen fibroblastlar sayıldı (Şekil 8). Her bir örnek daha önce literatürde bildirilen skalaya göre değerlendirildi (Tablo 3). Oküler mikrometre ile fibrozis kalınlığı ve aynı alandaki sinir çapı ölçülerek birbirine oranlandı (46).

Grade 1	100'den az fibroblast
Grade 2	100-150 fibroblast
Grade 3	150'den fazla fibroblast

**Tablo 3** : Masson Trikrom boyanması sonrası fibroblast sayısının histopatolojik değerlendirilmesinde kullanılan skala (9).



**Şekil 8 :** Masson trikrom ile boyanarak sayılan fibroblastlar görülmektedir(x400).

#### **3.2.3.2. İstatistiksel İnceleme**

Gruplar arasındaki farklılık için Ki-kare ve Mann-Whitney U testi kullanıldı.  $p < 0.05$  anlamlı kabul edildi. İstatistiksel hesaplamalar bilgisayar ile Windows XP altında, SPSS 16 software'ı kullanılarak yapıldı.

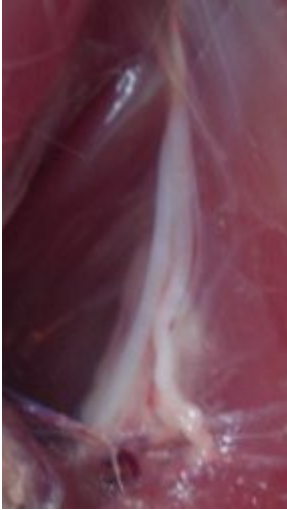
## 4.BULGULAR

### 4.1 Klinik Bulgular

MMC ve DNR uygulanmış deney gruplarıyla kontrol grubu arasında yara sahasının iyileşmesi ve bacağın nörolojik fonksiyonu açısından anlamlı bir fark bulunamadı (  $p>0.05$ ).

### 4.2 Anatamik Bulgular

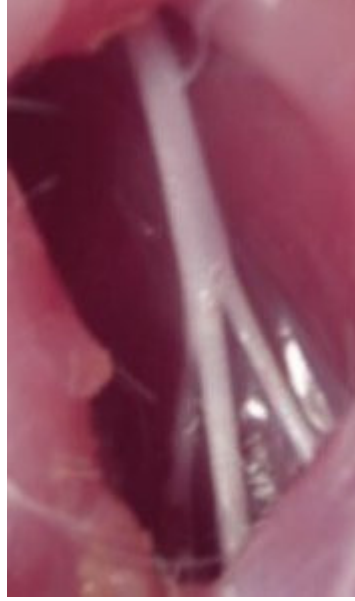
Dört haftanın sonunda cilt sütürleri alındı ve orjinal insizyon alanları dikkatlice tekrar açıldı ve değerlendirildi. Enfeksiyon veya inflamatuar reaksiyon bulgusuna rastlanmadı. MMC ve DNR uygulanmış deney gruplarındaki tüm sinirlerin çevresindeki epinöral adhezyonlar kontrol grubundan anlamlı şekilde azdı (Şekil 9-10-11). Grupların Petersen'in sayısal gradeleme şemasına göre gros anatomik değerlendirme sonuçları tablo 4'de özetlenmiştir. Petersen'in sayısal gradeleme şemasına göre cilt, kas ve derin fasya kapanmasında gruplar arasında anlamlı farklılık görülmedi (Tablo 5). Ki-kare testi kullanılarak gruplar değerlendirildi. MMC ve DNR uygulanmış deney gruplarındaki hayvanlarda sinir yapışıklığı ve ayrılabilirliği kontrol grubundan anlamlı düşüktü. Her iki deney grubu arasında ise istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunamadı (Tablo 6, Tablo 7).



Şekil 9 :Kontrol grubu



Şekil 10 : Mitomisin C uygulanmış deney grubu



**Şekil 11** : Daunorubisin uygulanmış deney grubu

Salin uygulanmış kontrol grubundaki sinirin çevresinde ileri derecede yapışıklık olmasına karşın, MMC ve DNR gruplarında sinirlerin yapışıklığı daha az, ayrılabilirlikleri daha belirgin gözlenmektedir (Şekil 9-10-11).

SİNİR NO	CİLT KAPANMASI			KAS-FASYA			SİNİR DOKUSU			AYRILABİLİRLİK		
	K	MMC	DNR	K	MMC	DNR	K	MMC	DNR	K	MMC	DNR
1	1	1	1	1	1	1	2	1	1	2	1	1
2	1	1	1	1	1	1	2	1	1	3	1	1
3	1	1	1	1	2	2	3	2	1	2	1	1
4	1	1	1	1	2	1	2	1	2	2	1	1
5	1	1	1	1	2	2	3	1	1	2	1	1
6	1	1	1	2	1	2	2	1	1	3	2	1
7	1	1	1	2	1	2	2	1	1	3	1	1
8	1	1	1	2	2	1	3	2	1	3	1	1
9	1	1	1	1	2	2	3	1	2	2	1	1
10	1	1	1	1	2	2	2	1	1	3	1	1

**Tablo 4:** Grupların gros anatomik değerlendirme sonuçları(Petersen)

	MMC	DNR
Kontrol	P=0,185	P=0,185
MMC		P=0,675

**Tablo 5:** Gruplar arasında kas-fasya değerlendirmesinin Ki-kare ile yapılmış istatistiksel değerleri

	MMC	DNR
Kontrol	P=0,001	P=0,001
MMC		P=0,709

**Tablo 6:** Gruplar arasında sinir yapışıklığının istatistiksel değerlendirilmesi

	MMC	DNR
Kontrol	P<0,001	P<0,001
MMC		P=0,5

**Tablo 7:** Gruplar arasında sinir ayrılabilirliğinin istatistiksel değerlendirilmesi

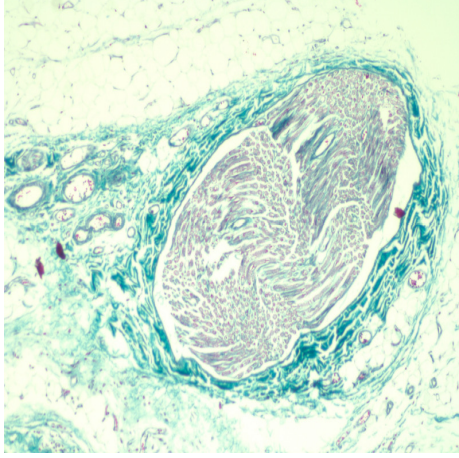
### 4.3 Histopatolojik Bulgular

Salin uygulanmış kontrol grubu sinirlerinde çevresel, kalın bant şeklinde, yoğun epinöral konnektif doku ile MMC ve DNR uygulanmış deney grubu sinirlerin çevre dokusu 40x büyütme ışık mikroskopunda karşılaştırmalı olarak gösterildi (Şekil 12-13-14).

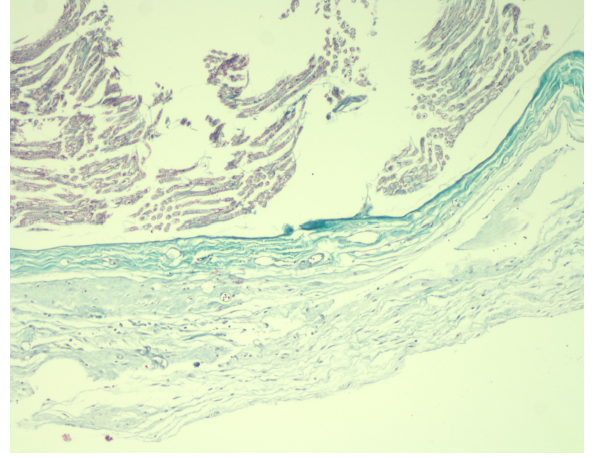
Sinirlerin çevresindeki bağ dokusu yoğunluğunun niceliksel değerlendirilmesi (skar doku oluşum indeksi) tablo 8’de özetlenmiştir. Kruskal-Wallis testiyle değerlendirilen kontrol grubu ve deney grupları arasında istatistiksel anlamlı farklılık görüldü ( $p<0.001$ ) (Tablo 9). Mann-Whitney U testi kullanılarak gruplar kendi arasında değerlendirildi. Kontrol grubu ile deney grupları arasında anlamlı bir farklılık görülürken deney grupları arasında anlamlı farklılık saptanmadı (Tablo 10). Perinöral skar yoğunluğunun skorlanması tablo 11’de özetlenmiştir. Ki-kare testi ile değerlendirilen gruplar arasında kontrol grubunda



fibroblast/fibrosit sayısı MMC ve DNR uygulanan grublardan anlamlı yüksekti. Deney grupları arasında ise istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmadı (Tablo 12).

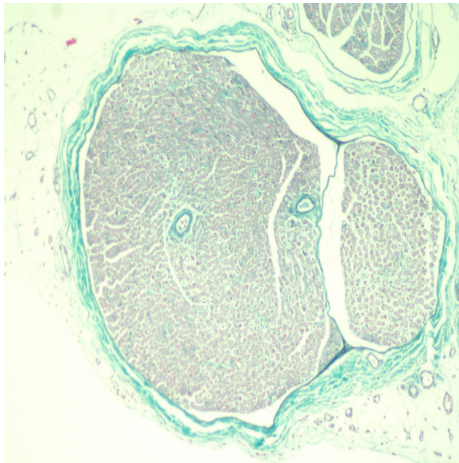


**a**

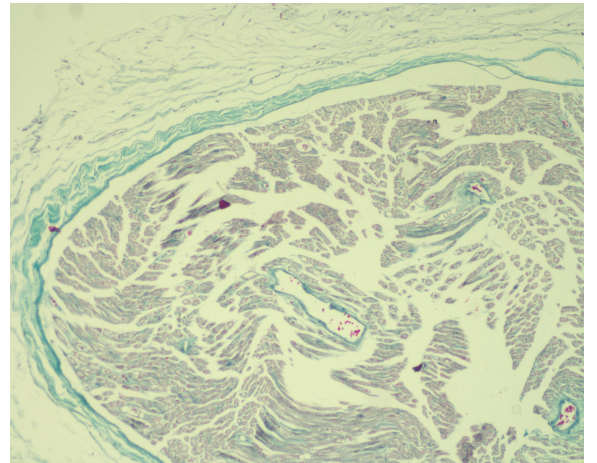


**b**

**Şekil 12:** Kontrol grubuna ait sinir kesiti çevresinde artmış fibröz bağ dokusu ve genç fibroblastlar izlenmektedir (a: Masson Trikrom x100 ve b: Mason Trikrom x200).

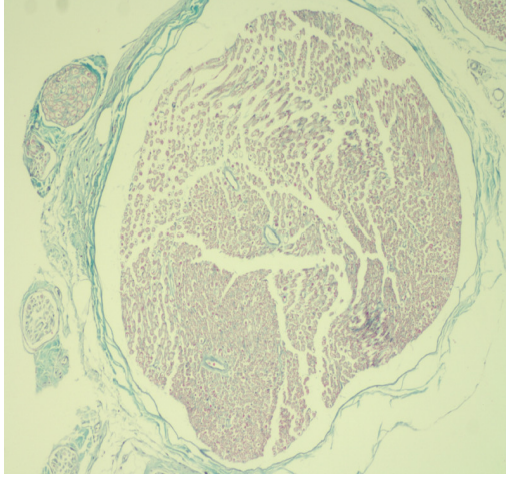


**a**

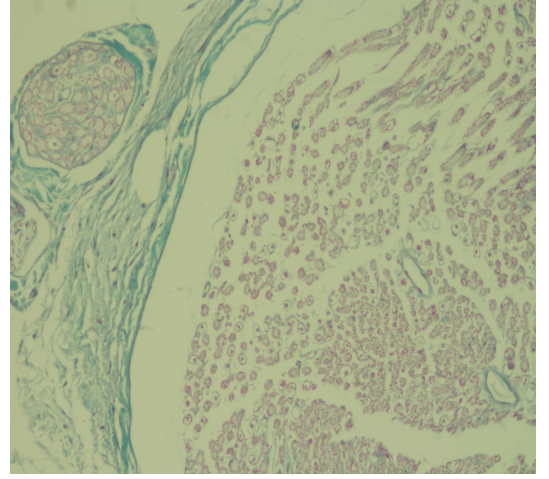


**b**

**Şekil 13:** Mitomisin uygulanan hayvanlara ait sinir kesitlerinde nispeten daha az olan fibrozis izlenmektedir (a: Masson Trikrom x100 b: Mason Trikrom x 200).



**a**



**b**

**Şekil 14:** Daunorubisin uygulanan hayvanlara ait sinirlerde nispeten daha az olan fibrozis izlenmektedir (a: Masson Trikrom x100 b: Mason Trikrom x 200).

**Tablo 8:** Perinöral skar dokusunun kantitatif histolojik analiz sonuçları

SİNİR NO	KONTROL	MMC	DNR
1	0.300	0.151	0.142
2	0.160	0.090	0.080
3	0.250	0.102	0.052
4	0.192	0.060	0.045
5	0.200	0.070	0.053
6	0.175	0.060	0.080
7	0.210	0.040	0.047
8	0.280	0.062	0.060
9	0.230	0.054	0.028
10	0.150	0.065	0.050

	Kontrol	MMC	DNR
Sinir sayısı	10	10	10
Ortalama (Mean)	0,214	0,075	0,063
Standart Hata (SEM)	0,015	0,01	0,01
Standart Sapma (SD)	0,05	0,031	0,03
Varyans	0,003	0,001	0,001
Minimum	0,15	0,040	0,028
Maksimum	0,30	0,151	0,142

**Tablo 9:** Granülasyon çapı/Sinir çapı (Skar doku oluşum indeksi) oranlarının Kruskal-Wallis ile yapılan istatistiksel veri analizi.

	MMC	DNR
Kontrol	P<0,001	P<0,001
MMC		P=0,165

**Tablo 10:** Skar doku oluşum indeksinin istatistiksel değerlendirilmesi

**Tablo 11:** Perinöral skar yoğunluğunun skorları

SİNİR NO	KONTROL	MMC	DNR
1	2	1	1
2	2	1	1
3	3	1	1
4	3	1	3
5	3	1	1
6	1	1	1
7	2	1	2
8	3	2	1
9	3	3	1
10	3	3	1

	MMC	DNR
Kontrol	P=0,024	P=0,007
MMC		P=0,81

**Tablo 12:** Perinöral skar yoğunluğunun istatistiksel değerlendirilmesi

## 5. TARTIŞMA

Postoperatif adezyon sıklığı ile ilgili henüz net bir istatistiksel veri olmamakla birlikte, bu oranın %30 civarında olduğu tahmin edilmektedir (47). İngiltere’de yapılan bir çalışmada alt batin ameliyatlarından sonra ilk yılda adezyonla yeniden cerrahi geçirenlerin oranı % 7.2’dir (47). Parker ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada(48), 10 yıl içinde hastaların % 32.6’sı ortalama 2.2 kez potansiyel adezyonlarla ilişkili sorunlar için hastanelere başvuru yapmışlardır. Bu başvuruların %25.4’ü postoperatif ilk 1 yıl içerisinde gerçekleşmiştir. Grant ve ekibinin bir araştırmasında ise (49), abdominal cerrahi geçiren çocukların adezyonla ilişkili reoperasyon gereksinimleri incelenmiş ve 5 yaşından küçüklerin yeniden başvuru oranı % 4.2 16 yaşından büyük çocuklar için % 1.1 olarak bulunmuştur.

Periferik sinir cerahisinden sonra da karşılaşılan en önemli sorunlardan biri postoperatif yapışıklıktır. Cerrahi başarıyı da etkileyen bu sorun, eğer ciddi boyutlarda ise ağrıya, motor ve duyu bulgularına yol açabilir Bu durum, ya sinirin skar dokusu tarafından gerilmesiyle, ya da skar dokusunun doğrudan basısıyla olur (50, 51). Bu yüzden postoperatif adezyonlar klinik açıdan ciddi sonuçlar doğurmaktadır ve ek tedavi maliyetleri meydana getirmektedir (52, 47, 53).

Adezyonlar dokular ve organlar arasındaki anormal birleşmelerdir. Nedeni cerrahi ve cerrahi olmayan travmalara karşı gelişen inflamatuvar bir sürecin aktif hale gelmesidir (54, 55) ve dinamik fibroproliferatif inflamatuvar bir yanıttır (56, 57). Bu durum aslında normal yara iyileşmesinin de bir parçasıdır (52, 58, 59, 60, 61). Bu nedenle, adezyonların önlenmesindeki amaç tamamen yok edilmeleri değil daha yoğun ve ayrılması güç adezyonlar yerine daha az yoğun, ince ve ayrılmasının cerrahi olarak kolay olduğu adezyonlar elde etmek olmalıdır.

Postoperatif adezyonlar, postoperatif ağrının, barsak tıkanıklığının, infertilitenin ve hastanedeki kalma süresinde artışın en büyük sebebidir (62, 63).

Adezyonların önlenmesinde, iyi bir cerrahi teknik, mümkün olduğunca dokuya itinalı davranmak, minimal invaziv yöntemleri tercih etmek adezyon sıklığını ve yol açacağı komplikasyonları azaltmaktadır. Yine operasyon sırasında yüzeyler yabancı maddelerle ne kadar az temas ettirilirse ve manipulasyon sınırlandırılırsa adezyonlar da o oranda azalmaktadır. İyi bir kanama kontrolü her zaman tercih edilmelidir.

Postoperatif adezyonlar çeşitli mekanizmalarla önlenmeye çalışılmıştır. Birincil inflamatuvar yanıtın ve sonraki eksudatif salınımın azaltılması

pıhtılaşmanın engellenmesi, fibronolitik aktivitenin uyarılması, fibrinle kaplı yüzeylerin mekanik ayırımı, fibrinoblastik proliferasyonunun ve kollajen sentezinin azaltılması bu mekanizmaların bazılarıdır (64, 65, 66).

Adezyon sürecinin ilk basamağına yönelik birçok çalışma yapılmıştır. Çoğundan olumlu sonuçlar alınmışsa da her yöntemin istenmeyen etkilerinin de olduğu görülmüştür. Bu erken inflamasyon fazının ardından gelen geç dönemde ise fibroblastlar ortamdaki baskın hücre tipini oluşturduğundan, bu hücrelerin çoğalmasını, göçünü ya da aktivitesini engelleyecek ajanların kullanımı adezyonların önlenmesinde yeni ufuklar açmıştır. İnflamasyon aşamasında fibrinojen oluşumunu takiben, ortama göç eden fibroblastlar kollajen sentezine yön vererek kalıcı adezyon oluşumunu sağlamaktadır. Bu evrede fibroblastlar, bir yandan henüz oluşmuş taze adezyonların fibrinolizis mekanizmasıyla yok edilmesini engellerken, diğer yandan da kollajen sentezini sağlayarak adezyonların fibröz bantlar haline gelişini gerçekleştirmektedir. Bu yüzden fibroblastların çoğalmasının engellenmesi, ortama göçünün ve aktivasyonunun sınırlandırılması ile adezyon oluşumu kalıcı olarak engellenecektir.

Periferik sinir cerrahisinde postoperatif yapışıklığı önlemek için muhtelif yöntemler uygulanmıştır. Örneğin sekonder nörolizis, mikrocerrahi teknikler, endoskopik teknikler, sinir transpozisyonu, dermofasial yağ greftleri, ven paketlemesi ve kas flepleri gibi cerrahi yöntemler denenmiştir (67, 68). Çeşitli ajanlar da yapışıklığı önlemek üzere kullanılmıştır. Bunlar arasında hyaloid jel, ADCON, cis-hydroxyproline, antitransforming growth factor- $\beta$  antibody, aprotinin, human amniotic fluids, düşük doz radyasyon ve MMC uygulanması sayılabilir (9, 46, 69, 70, 71, 72, 73). Ancak tüm bu yöntemlerin yararlı olduğunu gösteren büyük klinik seriler yoktur.

Bizim çalışmamızda tek doz topikal MMC 0.5 mg/ml dozunda ve DNR 0.2 mg/ml dozunda uygulanmış ve her iki ilaç da perinöral skar dokusu oluşumunu engellemede oldukça etkili bulunmuştur. Cilt kapanması her üç grupta da tam idi ve tedavi gruplarında fasya-kas kavitesinin kapanmasında bir defekt yoktu. Gross anatomik değerlendirmede hem MMC, hem de DNR'nin siyatik sinirin çevreye yapışıklığını belirgin ölçüde azalttığı gözlemlendi. Sinir çevre kas dokusundan kolayca ayrılabilirdi. Kontrol grubunda ise belirgin epinöral skar dokusu vardı ve sinir dokusunu çevre dokulardan ayırabilmek için aşırı künt ya da keskin disseksiyon gerekiyordu.

Sinir dokusunun yapışıklığı ve ayrılabilirliği için kullanılan skorlar MMC ve DNR ile tedavi edilen gruplarda kontrol grubuna göre belirgin olarak düşüktü.

Skar dokusunun kantitatif histolojik değerlendirmesinde sonuçlar gross anatomik bulgular ile uyumluydu. Skar dokusunun kalınlığı kontrol grubunda MMC ve DNR tedavisi verilen gruplarla göre belirgin olarak fazlaydı. İlaç verilen gruplarda fibroblast/fibrosit sayısı kontrol grubuna göre anlamlı derecede azalmıştı. Her iki ilacın verildiği gruplar arasında ise, gross anatomik değerlendirme, kantitatif histolojik değerlendirme ve skar dokusunun kalınlığı açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu.

MMC'nin çeşitli invitro ve invivo çalışmalarda fibroblast proliferasyonunu inhibe ettiği gösterilmiştir (9, 74, 75, 76, 77, 78, 79, 80, 81). MMC'nin bu etkisi DNA'da guanidin aracılığıyla DNA replikasyonuna, RNA ve protein sentezinin inhibisyonuna bağlanmaktadır (38).

MMC hızlı ve kolayca hücrelerin içine absorbe olduğu için, cerrahi esnasında yalnızca birkaç dakika içinde sıvı olarak emdirildiği pediyle uygulanması yeterli olmaktadır. MMC'nin lokal kullanımındaki dozlar ve süresi gerek oftalmolojik cerrahide, gerekse deneysel çalışmalarda değişiklikler göstermektedir. Dozlar 0.1 ila 0.5 mg/ml arasında değişmekte, uygulama süresi 2 ila 5 dakika olarak belirlenmektedir (38).

Oftalmolojide MMC yaygın olarak glokom ve pterygium cerrahisinde topikal uygulanmaktadır. Laminektomi sonrası epidural fibrozisi önlemede lokal MMC uygulanmasının belirgin derecede etkin olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur (38, 42)

Tavşan temporamandibular eklemine yapılan bir çalışmada postoperatif fibröz adezyonların oluşumuna MMC'nin etkisi araştırılmış ve MMC'nin intrartiküler fibröz adezyonları önemli derecede azalttığı görülmüştür (82).

Çubukçu ve arkadaşları yaptıkları çalışmalarda intraabdominal adezyonları önlemede MMC'nin etkilerini araştırmışlardır. Bu çalışmada MMC'yi lokal olarak farklı dozlarda kullandıkları hayvan grupları oluşturmuşlar ve çalışma sonucunda MMC'nin etkin bir şekilde intraabdominal adezyonları önlediğini bulmuşlardır. Bunun yanısıra lokal MMC'nin yan etkilerini de araştırmışlar ve MMC'nin en sık yan etkisi olan kemik iliği depresyonu dahil olmak üzere herhangi bir yan etki ile karşılaşmadıklarını bildirmişlerdir (83, 84).

MMC'nin lokal ve sistemik uygulamalarında doz ilişkili komplikasyonlar gelişebilir. Topikal uygulama sonrası bildirilen sistemik komplikasyon yoktur, ancak antiproliferatif etkisinden dolayı hipervaskülarizasyon, hematoma veya nekroz görülebilir. Bizim çalışmamızda 0.5 mg/ml dozun 5 dakika uygulanmasında herhangi bir komplikasyon görülmemiştir.

DNR esas olarak lösemi tedavisinde kullanılan bir antrasiklin antibiyotiktir. Topoizomera 11 enzimlerini inhibe etmek suretiyle DNA ve RNA sentezini inhibe eder. Böylece hücre replikasyon siklusunu farklı noktalarda etkiler. DNR antifibroblastik etkisi çeşitli insan ve hayvan çalışmalarında ve oftalmik cerrahi alanında gösterilmiştir (34).

DNR strabismus cerrahisi, pterygium cerrahisi ve deneysel ve klinik vitreoretinopati cerrahilerinde farklı dozlarda lokal olarak uygulanmış ve reploriferasyonu suprese ettiği gösterilmiştir (34, 35, 36).

Glokomda antifibroblastik etkisi hem deneysel ve hem de klinik olarak gösterilmiştir. DNR oftalmik cerrahide önerilen efektif dozlarının MMC'ye göre daha az toksik olduğu, ancak uzun vadeli yan etkileri için daha ileri çalışmalar yapılması gerektiği ileri sürülmüştür (37).

Bizim çalışmamızda gerek MMC, gerekse DNR uygulanan gruplarda farklılık görülmemiştir. Çalışmamızın sonuçları ve literatür bilgileri gerek MMC'nin gerekse DNR doku fibroblastları üzerinde uzun süreli lokalize etkisi olduğunu göstermektedir.

## **6. SONUÇ VE ÖNERİLER**

Periferik sinir cerrahisinde cerrahi başarıyı etkileyen faktörlerden biri de perinöral skar oluşumudur. Skar oluşumunu önlemede MMC ve DNR birbirine yakın derecelerde etkili olduğu gösterilmiştir. Her ikisi de antineoplastik ajan olan bu ilaçların, bu etkiyi antifibroblast etkileriyle gösterdikleri düşünülmektedir. Farklı çalışmalarda farklı antineoplastik ajanların kullanılması bu konuda yeni açılımları beraberinde getirebilir.



## 7. ÖZET

**Amaç:** Postoperatif adezyon sıklığı ile ilgili henüz net bir istatistiksel veri olmamakla birlikte periferik sinir cerrahisinden sonra da en sık karşılaşılan problemlerden biridir. Özellikle cerrahi başarıyı da etkileyen bu sorun ciddi boyutlarda olduğu takdirde ağrı ve ciddi nörolojik defisitlere yol açabilmektedir. Bu çalışmada amaç, epinöral skar oluşumunun önlenmesinde MMC ve DNR topikal uygulanmasının etkisinin makroskopik ve histopatolojik olarak değerlendirilmesidir.

**Materyal- Metod :** Bu çalışmada onbeş adet sıçandan iki adet deney ve kontrol grupları oluşturularak yapıldı. Her grupta siyatik sinirler iki taraflı olmak üzere ortaya konuldu. Siyatik sinir künt disseksiyonla tibial ve peroneal dallarına ayrıldı. Böylece her bir grup için 10 adet siyatik sinir elde edilmiş oldu. Siyatik sinirin çevresindeki biceps femoris kası üzerinde tekrarlayan sürtme hareketi ile abrazyon yaralanması sağlandı. Kontrol grubunda iki taraflı ortaya konulmuş siyatik sinir üzerine salin emdirilmiş pedi, deney grubunun birincisine MMC emdirilmiş pedi, deney grubunun ikincisine DNR emdirilmiş pediler 5 dk süreyle topikal olarak uygulandı. Cerrahiden sekiz hafta sonra gruplar sakrifiye edilerek siyatik sinirler makroskopik ve histopatolojik olarak değerlendirildi.

**Bulgular:** Çalışmamızda MMC ve DNR topikal olarak uygulanmasında herhangi bir yan etki ile karşılaşmadık. Her üç grupta da cilt ve fascia-kas kavitesinin kapanmasında anlamlı bir farklılık saptanmadı( $p>0.05$ ). Gross anatomik değerlendirmede hem MMC, hem de DNR siyatik sinirin çevreye yapışıklığını belirgin ölçüde azalttığı gözlemlendi. Kontrol grubunda ise yoğun epinöral skar dokusu mevcuttu. Skar dokusunun kalınlığı ve fibroblast/fibrosit sayısı ilaç verilen gruplarda kontrol grubuna göre anlamlı olarak düşüktü( $p<0.001$ ). Her iki ilacın verildiği gruplar arasında ise istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık yoktu.

**Sonuç:** Bizim çalışmamızda gerek MMC, gerekse DNR uygulanan gruplarda farklılık görülmemiştir. Çalışmamızın sonuçları MMC'nin gerekse DNR doku fibroblastları üzerinde uzun süreli lokalize etkisi olduğunu göstermektedir.

**Anahtar Kelimeler:** Epinöral adezyon, Mitomisin C, Daunorubicin

## 8. ABSTRACT

**Objects:** There is no statistical data about the postoperative adhesion frequency. But it is mostly seen problem after the peripheral nerve surgery. If this problem occurs, pain and serious neurological deficits can be seen. Purpose of this study is the evaluation of macroscopic and histopathologic effects of MMC and DNR topical application over the epineural scar formation.

**Material-Methods:** In this study we used 15 rats; made two test groups and one control group. With each group sciatic nerve exposure was made bilaterally. Sciatic nerve was divided to tibial and peroneal branches with blunt dissection. Consequently we get 10 sciatic nerve for each group. Abrasion was made by the friction of biceps femoris muscle around sciatic nerve. We put saline absorbed patties over sciatic nerve in control group, MMC absorbed patties over sciatic nerve in test group one and DNR absorbed patties over sciatic nerve other test group during 5 minutes topically. After the 8 week postoperatively, sciatic nerves of tests and control groups were evaluated macroscopically and histopathologically.

**Findings:** We did not find any adverse effect with topically applied MMC and DNR. Within 3 groups, no significant difference was seen with skin and fascia-muscle cavity closure ( $p>0.05$ ). Macroscopically, MMC and DNR decreased the adhesion of sciatic nerve to adjacent structures. There was a intensive epineural scar formation in control group. Scar tissue thickness and fibroblast/fibrocyte cell number were less in test group compared with control group ( $p<0.001$ ). There is no statistical difference between two test group.

**Result:** In this study we found no difference between MMC and DNR application group. There is a long localized effect of MMC and DNR over the tissue fibroblasts.

**Key Words:** Epineural adhesion, Mitomycin-C, Daunorubicin

## 9.KAYNAKLAR

1. Dam-Hieu P, Lacroix C, Said G, Devanz P, Liu S, Tadie M. Reduction of postoperative perineural adhesions by Hyaloglidle gel: an experimental study in the rat sciatic nerve. *Neurosurgery*. 2005; **56(2 Suppl)**: 425-433
2. Shaw Wilgis EF: Clinical aspect of nerve gliding in the upper extremity, in Hunter JM, Schneider LH, Mackin EJ (eds): *Tendon and Nerve Surgery in the Hand*. St. Louis, C.V. Mosby, Inc., 1997: 121–124.
3. de Tribolet N, Porchet F, Lutz TW, Gratzl O, Brotchi J, van Alphen HA, van Acker RE, Benini A, Strommer KN, Bernays RL, Goffin J, Beuls EA, Ross JS: Clinical assessment of a novel anti-adhesion barrier gel: Prospective, randomized, multicenter, clinical trial of Adcon-L to inhibit postoperative peridural fibrosis and related symptoms after lumbar discectomy. *Am J Orthop* 1998;**27**:111–120
4. Le AX, Rogers DE, Dawson EG, Kropf MA, De Grange DA, Delamarter RB: Unrecognized durotomy after lumbar discectomy: A report of four cases associated with the use of Adcon-L. *Spine* 2001;**26**:115–118
5. McCall TD, Grant GA, Britz GW, Goodkin R, Kliot M: Treatment of recurrent peripheral nerve entrapment problems: Role of scar formation and its possible treatment. *Neurosurg Clin N Am* 2001;**12**:329–339
6. Palatinsky EA, Maier KH, Touhalisky DK, Mock JL, Hingson MT, Coker GT: Adcon T/N reduces in vivo perineural adhesions in a rat sciatic nerve reoperation model. *J Hand Surg [Br]* 1997;**22B**:331–335,
7. Peterson J, Russell L, Andrus K, MacKinnon M, Silver J, Kliot M. Reduction of extraneural scarring by ADCON-T/N after surgical intervention. *Neurosurgery*. 1996; **38**: 976–984.
8. Hieb LD, Stevens DL: Spontaneous postoperative cerebrospinal fluid leaks following application of anti-adhesion barrier gel. *Spine* 2001;**26**:748–751
9. Ilbay K, Etus V, Yildiz K, Ilbay G, Ceylan S. Topical application of mitomycin C prevents epineural scar formation in rats. *Neurosurg Rev*. 2005; **28(2)**: 148-153
10. Payne S H: Nerve repair and grafting in the upper extremity. *Journal of Southern Orthopaedic Association* 2001; **10(3)**

11. Sunderland S: The anatomy and physiology of nerve and nerve injury. *Muscle Nerve* 1990; **13**: 771-784
12. Lundborg G, Dahlin LB: Structure and function of peripheral nerve. Gelberman RH (ed). *Operative Nerve Repair and Reconstruction*. Philadelphia, JB Lippincott 1991
13. Periferik Nöroanatomi Fonksiyonel Klinik. Prof Dr Metin Toprak . İÜ Basımevi ve Film Merkezi. İstanbul 1990.
14. Chang HY, Chi JT, Dudoit S, Bondre C, van de Rijn M, Botstein D, Brown PO. Diversity, topographic differentiation, and positional memory in human fibroblasts. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2002; **99(20)**: 12877-12882.
15. Gibbels E: Morphometry of unmyelinated nerve fibers. *Clini. Neuropathol.* 1989 **8**: 179-187
16. Basic Histology. 6th Edition. Middle East Edition. Junqueira LC, Carneiro J, Kelley RO. A Lange medical book. Appleton&Lange 1989.
17. Millesi H, Meissl G, Berger A: The interfascicular nerve grafting of the median and ulnar nerves. *J Bone Joint Surg. Am* 1972; **54-A**: 727-750
18. Urbaniak JR: Fascicular nerve suture. *Clinical Orthopaedics and Related Research* 1982 ; **163** : 57-64
19. Wilgis EF, Maxwell GP: Distal digital nerve grafts: Clinical and anatomical studies. *J Hand Surg Am* 1979; **4**: 439-443
20. Gu YD, Wu MM, Zheng YL: Arterialized venous free sural nerve grafting. *Ann Plast Surg* 1985; **15**:332-339
21. Belzberg A, Campbell J: *Neurosurgical operative atlas*, in Rengachary SS, Wilkins RH(eds): Peripheral nerve repair. Williams and Wilkins 1993
22. Lundborg G: Ischemic nerve injury. *Scand J Plastic Reconstr surg* 1970;**6**: 30-38
23. Myers RR, Heckman HM: Effects of local anesthetics on nerve blood flow: Studies using lidocaine with and without epinephrine. *Anesthesiology* 1989; **71**: 757-762
24. Selander D, Mansson LG, Karlsson L, Svanvik J: Adrenergic vasoconstriction in peripheral nerves of the rabbit. *Anesthesiology* 1985; **62**:6-10
25. Brushart T: Central course of digital axons within the median nerve of macaca mulatto. *J Comp Neurol* 1991; **311**: 197-209

26. Jabaley ME, Wallace WH, Heckler FR: Internal topography of major nerves of the forearm and hand :Acurrent view. *J Hand Surg* 1980; **5**: 1-18
27. Siegelbaum SA, Koester J: Ion channels.Kandl ER, Schwartz JH, Jessel TM(eds). *Principles of Neural Science* New York:Elsevier 1991: 66-79
28. Ertekin C: Sinaps Fizyolojisi. *Nörolojide Fizyopatoloji ve Tedavi*. İzmir;1987, 41-55
29. Myers RR: Anatomy and microanatomy of peripheral nerve. *Neurosurgery Clin N Am* 1991; **2**: 1-20
30. Worth RM: Anatomy and physiology of peripheral nerves.Wilkins RH, Rengachary SS (eds). *Neurosurgery*, New York: McGraw-Hill, 1996: 3099-3104
31. Vinay K, Ramzı C., Stanley R., *Basic Pathology*, Philadelphia: W.B. Saunders Company 1995
32. Majmudar PA, Forstot SL, Dennis RF, Nirankari VS, Damiano RE, Brenart R, Epstein RJ. Topical mitomycin-C for subepithelial fibrosis after refractive corneal surgery. *Ophthalmology*. 2000; **107**: 89–94.
33. Mary JM, Richard AH, Pamela C, Bruce DF, Michael C, *Pharmacology 2nd Ed*. JB Lippincott – Raven Publishers 1997
34. Varma D, Sihota R, Agarwal HC. Evaluation of efficacy and safety of daunorubicin in glaucoma filtering surgery. *Eye* 2007; **21**: 784-788
35. Atul K, Sanjeev N, İndranil C, Hem KT, Lalit KV. Role of daunorubicin in inhibiting proliferative vitreoretinopathy after retinal detachment surgery. *Clinical and Experimental Ophthalmology* 2002 ;**30**: 348-351
36. Wiedemann P, Hilgers RD, Bauer P, Heimann K. Adjunctive daunorubicin in the of proliferative vitreoretinopatı: Results of a multicenter clinical trial. *Am J ophthalmol* 1998; **126**:550-559
37. Dadeya S, Kamlesh MS, Fatima S. Preliminary of intraoperative daunorubicin in strabismus surgery. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus* 2002; **39**:340-344
38. Lee JY, Stenzel W, Ebel H, Wedekind C, Ernestus RI, Klug N.Mitomycin C in preventing spinal epidural fibrosis in a laminectomy model in rats. *J Neurosurg* 2004; **100(1 Suppl Spine)**: 52-55

39. Tomasz M, Lipman R, Chowdary D, Pawlak J, Weedinw GL, Nakanishi K. Isolation and structure of a covalent cross-link adduct between mitomycin C and DNA. *Science* 1987; **235(4793)**:1204-1208
40. Chen CW, Huang HT, Bair JS, Lee CC Trabeculectomy with simultaneous topical application of mitomycin-C in refractory glaucoma. *J Ocul Pharmacol* 1990 ;**6**:175–182
41. Cruz OA Evaluation of mitomycin to limit postoperative adhesions in strabismus surgery. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus*1996;**33**:89–92
42. Dogulu F, Kurt G, Emmez H, Erdem O, Memis L, Baykaner K, Ceviker N . Topical mitomycin C-induced inhibition of postlaminectomy peridural fibrosis in rabbits. *J Neurosurg* 2003; **99**:76–79
- 43.Chung JH, Cosenza MJ, Rahbar R. Mitomycin C for the prevention of adhesion formation after endoscopic sinus surgery: a randomized, controlled study. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2002;**126(5)**:468-474.
44. Rahbar R, Waldez TA, Shapshay SM. Preliminary results of intraoperative mitomycin C in the treatment and prevention of glottic and subglottic stenosis. *J Voice* 2000;**14(2)**:282-286
45. Battelino S, Hocevar-Boltezar I, Zargi M. Intraoperative use of mitomycin C in fibrous atresia of the external auditory canal. *Ear Nose Throat* 2005;**84(12)**:776-779
46. Peterson J, Russell L, Andrus K, MacKinnon M, Silver J, Kliot M. Reduction of extraneural scarring by ADCON-T/N after surgical intervention. *Neurosurgery*. 1996; **38**: 976–984.
47. Wilson MS, Mensiez D, Knight AD, Crowe AM. Demonstrating the clinical and cost effectiveness of adhesion reduction strategies. *Colorectal Dis* 2002; **4(5)**: 355-360
48. Parker MC, Ellis H, Moran BJ, Thompson JN, Wilson MS, Menzies D. Postoperative adhesions: ten –year follow-up of 12, 584 patients undergoing lower abdominal surgery. *Dis Colon Rectum* 2001; **44(6)**: 822-829
49. Grant HW, Parker MC, Wilson MS, Menzies D, Sunderland G, Thompson JN. Population-based analysis of the risk of adhesion-related readmissions after abdominal surgery in children. *J Pediatr Surg* 2006; **41(8)**: 1453-1456

50. McLellan DL, Swash M. Longitudinal sliding of the median nerve during movements of the upper limb. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1976; **39**:566–570
51. Wilgis EF, Murphy R. The significance of longitudinal excursion in peripheral nerves. *Hand Clin* 1986; **2**:761–766
52. Holmdahl L, Risberg B. Adhesions: prevention and complications in general surgery. *Eur J Surg* 1997; **163(3)**: 169-174
53. Ellis H, Moran BJ, Thompson JN, Parker MC, Wilson MS, Menzies D. Adhesion-related hospital readmissions after abdominal and pelvic surgery: a retrospective cohort study. *Lancet* 1999; **353(9163)**: 1476-1480
54. Lucas PA. Stem cells for mesothelial repair: An understudied modality. *Int J Artif Organs* 2007; **30(6)**: 550-556
55. Ito T, Yeo Y, Highley CB, Bellas E, Kohane DS. Dextran-based in situ cross-linked injectable hydrogels to prevent peritoneal adhesions. *Biomaterials* 2007; **28(23)**: 3418-3426
56. Christen D, Buchmann P. Peritoneal adhesion after laparotomy: prophylactic measures. *Hepatogastroenterology* 1991; **38(4)**: 283-286
57. Avşar FM, Şahin M, Aksoy F, Avşar AF, Akoz M, Hengirmen S. Effects of diphenhydramine HCL and methylprednisolone in the prevention of abdominal adhesions. *Am J surg* 2001; **181(6)**: 512-515
58. Ellis H. The cause and prevention of postoperative intraperitoneal adhesions. *Surg Gynecol Obstet* 1971; **133(3)**: 497-511
59. Holmdahl L, Risberg B, Beck DE, Burns JW, Chegini N, diZerega GS. Adhesions: pathogenesis and prevention-panel discussion and summary. *Eur J Surg Suppl* 1997; **577**: 56-62
60. Ellis H. The causes and prevention of intestinal adhesions. *Br J Surg* 1982; **69(5)**: 241-243
61. Holmdahl L, Marlier-Bannot S. The prevention of intestinal obstruction related to adhesions. *Ann Chir* 2006; **131(10)**: 647
62. Komatsu K, Fujii A, Higami H. Haemostatic fleece to prevent intrapleural adhesions after thoracotomy: A rat model. *Thorac Cardiovasc Surg* 2007; **55(6)**:385-390

63. Butz N, Muller SA, Treutner KH, Anurov M, Titkova S, Oettinger AP. The influence of blood on the efficacy of intraperitoneally applied phospholipids for prevention of adhesions. *BMC Surg* 2007; **7**: 14
64. diZerega GS. Contemporary adhesion prevention. *Fertil Steril* 1994; **61(2)**:219-235
65. Gomel V, Urman B, Gurgan T. Pathophysiology of adhesion formation and strategies for prevention. *J Reprod Med* 1996; **41(1)**: 35-41
66. Nkere UU, Whawell SA, Sarraf CE, Schofield JB, Thompson JN, Taylor KM. Perioperative histologic and ultrastructural changes in the pericardium and adhesions. *Ann Thorac Surg* 1994; **58(2)**: 437-444
67. Mastronardi L, Pappagallo M, Puzzilli F, Tatta C. Efficacy of the morphine-Adcon-L compound in the management of postoperative pain after lumbar microdiscectomy. *Neurosurgery*. 2002; **50(3)**: 518-525.
68. Turgut M, Uysal A, Pehlivan M, Oktem G, Yurtseven ME. Assessment of effects of pinealectomy and exogenous melatonin administration on rat sciatic nerve suture repair: an electrophysiological, electron microscopic, and immunohistochemical study. *Acta Neurochir(Wien)*. 2005; **147(1)**: 67-77.
69. Gorgulu A, Imer M, Simsek O, Sencer A, Kutlu K, Cobanoglu S. The effect of aprotinin on extraneural scarring in peripheral nerve surgery: an experimental study. *Acta Neurochir (Wien)* 1998; **140**:1303–1307
70. Gorgulu A, Uzal C, Doganay L, Imer M, Eliuz K, Cobanoglu S The effect of low-dose external beam radiation on extraneural scarring after peripheral nerve surgery in rats. *Neurosurgery* 2003;**3**:1389–1395
71. Nachemson AK, Lundborg G, Myrhage R, Rank F Nerve regeneration and pharmacological suppression of the scar reaction at the suture site. An experimental study on the effect of estrogen–progesterone, methylprednisolone-acetate and cis-hydroxyproline in rat sciatic nerve. *Scand J Plast Reconstr Surg* 1985; **19**:255–260
72. Nath RK, Kwon B, Mackinnon SE, Jensen JN, Reznik S, Boutros S Antibody to transforming growth factor beta reduces collagen production in injured peripheral nerve. *Plast Reconstr Surg* 1998;**102**:1100–1106
73. Ozgenel GY, Filiz G Effects of human amniotic fluid on peripheral nerve scarring and regeneration in rats. *J Neurosurg* 2003; **98**:371–317



74. Correa AJ, Reinisch L, Sanders DL, Huang S, Deriso W, Duncavage JA, Garrett CG Inhibition of subglottic stenosis with mitomycin-C in the canine model. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1990;**108**:1053–1060
75. Jampel HD Effect of brief exposure to mitomycin C on viability and proliferation of cultured human Tenon's capsule fibroblasts. *Ophthalmology* 1992;**99**:1471–1476
76. Khaw PT, Doyle JW, Sherwood MB, Grierson I, Schultz G, McGorray S Prolonged localized tissue effects from 5- minute exposures to fluorouracil and mitomycin C. *Arch Ophthalmol* 1993;**111**:263–267
77. Khaw PT, Sherwood MB, Doyle JW, Smith MF, Grierson I, McGorray S, Schultz GS Intraoperative and post operative treatment with 5-fluorouracil and mitomycin-c: long term effects in vivo on subconjunctival and scleral fibroblasts. *Int Ophthalmol* 1992;**16**:381–385
78. Khaw PT, Sherwood MB, MacKay SL, Rossi MJ, Schultz G Five-minute treatments with fluorouracil, floxuridine, and mitomycin have long-term effects on human Tenon's capsule fibroblasts. *Arch Ophthalmol* 1992;**110**:1150–1154
79. Lee DA, Lee TC, Cortes AE, Kitada S Effects of mithramycin, mitomycin, daunorubicin, and bleomycin on human subconjunctival fibroblast attachment and proliferation. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1990;**31**:2136–2144
80. Spector JE, Werkhaven JA, Spector NC, Huang S, Page RN, Baranowski B, Luther M, McGehee B, Reinisch L Preservation of function and histologic appearance in the injured glottis with topical mitomycin-C. *Laryngoscope* 1999;**109**:1125–1129
81. Yamamoto T, Varani J, Soong HK, Lichter PR Effects of 5-fluorouracil and mitomycin C on cultured rabbit subconjunctival fibroblasts. *Ophthalmology* 1990; **97**:1204–1210
82. Aydın E, Uçkan S, Özdemir BH, Uyar P. Mitomycin C effects on fibrous adhesions of rabbit temporomandibular joint. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2005; **133**(5): 672-676
83. Cubukcu A, Alponat A, Gonullu NN, Ozkan S, Ercin C An experimental study evaluating the effect of mitomycin C on the prevention of postoperative intraabdominal adhesions. *J Surg Res* 2001;**96**:163–166

84. Cubukcu A, Alponat A, Gonullu NN Mitomycin-C prevents reformation of intra-abdominal adhesions after adhesiolysis. *Surgery* 2002;**131**:81–84