

**T.C.
İNÖNÜ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ**

**PERİFERİK SİNİR YARALANMALARINDA SİNİR,
DAMAR VE KIKIRDAK GREFTLERİNİN KULLANILDIĞI
REKONSTRÜKSİYON METODLARININ
KARŞILAŞTIRILMASI VE YENİ BİR TEKNİĞİN ANALİZİ**

UZMANLIK TEZİ

**Dr. Yılmaz GEYİK
PLASTİK, REKONSTRÜKTİF VE ESTETİK CERRAHİ
ANABİLİM DALI**

**TEZ DANIŞMANI
Yrd.Doç.Dr. Cemal FIRAT**

MALATYA – 2012

**T.C.
İNÖNÜ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ**

**PERİFERİK SİNİR YARALANMALARINDA SİNİR,
DAMAR VE KIKIRDAK GREFTLERİNİN KULLANILDIĞI
REKONSTRÜKSİYON METODLARININ
KARŞILAŞTIRILMASI VE YENİ BİR TEKNİĞİN ANALİZİ**

UZMANLIK TEZİ

**Dr. Yılmaz GEYİK
PLASTİK, REKONSTRÜKTİF VE ESTETİK CERRAHİ
ANABİLİM DALI**

**TEZ DANIŞMANI
Yrd.Doç.Dr. Cemal FIRAT**

**Bu tez, İnönü Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon
Birimi tarafından 2011/172 proje numarası ile desteklenmiştir.**

ÖNSÖZ

Eğitimim ve tez çalışmam sırasında her türlü yardım ve desteğinesirgemeyen tez danışmanım Sayın Yrd. Doç. Dr. Cemal FIRAT'a, uzmanlık eğitimim süresince tüm sorunlarımıza anlayışla yaklaşan, bilgi ve birikimlerini bizden esirgemeyen Sayın Bölüm Başkanım Doç. Dr. Bilge TÜRK BİLEN'e ve hocalarım Sayın Doç. Dr. Hıdır KILINÇ'a, Sayın Doç. Dr. Yusuf Kenan ÇOBAN'a

Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalından Doç.Dr. Mehmet Gül'e, Biyoistatistik Anabilim Dalından Prof. Dr. Saim YOLOĞLU'na, birlikte çalıştığım asistan arkadaşlarıma, Sayın Nazire BULAM'a

Eğitimim sırasında benden desteklerini ve sevgilerini eksik etmeyen değerli eşime ve aileme

Sonsuz teşekkür ederim...

Dr. Yılmaz GEYİK

İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ	
ÇİZELGELER DİZİNİ	II- III
ŞEKİLLER DİZİNİ	III
RESİMLER DİZİNİ	IV-VI
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ	VII
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
3. GEREÇ VE YÖNTEM	37
4. BULGULAR	46
5. TARTIŞMA	93
6. SONUÇ VE ÖNERİLER	105
7. ÖZET	107
8. SUMMARY	109
9. KAYNAKLAR	111

ÇİZELGELER DİZİNİ

- Tablo 1:** Periferik Sinir Sisteminin Yapısı ve Fonksiyonları.
- Tablo 2:** Siyatik Fonksiyon İndeksinin hesaplanması kullanılan yürüme şablonu.
- Tablo 3:** Bain-Mackinnon-Hunter siyatik fonksiyon indeksi formülü.
- Tablo 4:** Deneklerin Siyatik Fonksiyon indeksi (SFİ) değerleri.
- Tablo 5:** Gruplar arasında ortalama SFİ değerlerinin karşılaştırılması.
- Tablo 6:** Deneklerin latans değerleri (ms).
- Tablo 7:** Gruplar arasında ortalama latans değerlerinin karşılaştırılması.
- Tablo 8:** Deneklerin amplitüt değerleri (mv).
- Tablo 9:** Gruplar arasında ortalama amplitüt değerlerinin karşılaştırılması.
- Tablo 10:** Deneklerin Gastrokinemus Kas ağırlığı değerleri.
- Tablo 11:** Gruplar arasında ortalama gastrokinemus kas kitlesi değerlerinin karşılaştırılması.
- Tablo 12:** Deneklerin Miyelinizasyon Oranları (Miyelinli akson yok = 0, Nadir miyelinli akson = 1, Seyrek, düzensiz, ince miyelinli akson = 2, Sık, düzenli, kalın miyelinli akson = 3).
- Tablo 13:** Deneklerin Fibrozis Oranları (Fibrozis yok = 0, hafif fibrozis = 1, orta derecede fibrozis = 2, yoğun fibrozis = 3).
- Tablo 14:** Deneklerin Ödem Miktarı (ödem yok = 0, hafif ödem = 1, orta derecede ödem = 2, yaygın ödem = 3).
- Tablo 15:** Deneklerin Mast Hücre yoğunluğu (mast hücresi yok = 0, 1-2 mast hücresi = 1, 3-4 mast hücresi = 2, 5 ve daha fazla mast hücresi = 3).
- Tablo 16:** Deneklerin Proksimal Anastomoz Miyelinizasyon Oranları.
- Tablo 17:** Deneklerin Proksimal Anastomoz fibrozis Oranları.
- Tablo 18:** Deneklerin Proksimal Anastomoz Ödem Oranları.
- Tablo 19:** Deneklerin Proksimal Anastomoz Mast Hücre Yoğunluğu Oranları.
- Tablo 20:** Deneklerin Greft Miyelinizasyon Oranları.
- Tablo 21:** Deneklerin Greft Fibrozis Oranları.
- Tablo 22:** Deneklerin Greft Ödem Oranları.
- Tablo 23:** Deneklerin Greft Mast Hücre Yoğunluğu Oranları.
- Tablo 24:** Deneklerin Distal Anastomoz miyelinizasyon Oranları.
- Tablo 25:** Deneklerin Distal Anastomoz Fibrozis Oranları.
- Tablo 26:** Deneklerin Distal Anastomoz Ödem Oranları.

Tablo 27: Deneklerin Distal Anastomoz Mast Hücre Yoğunluğu Oranları.

Tablo 28: Deneklerin Distal Anastomoz Distali Miyelinizasyon Oranları.

Tablo 29: Deneklerin Distal Anastomoz Distali Fibrozis Oranları.

Tablo 30: Deneklerin Distal Anastomoz Distali Ödem Oranları.

Tablo 31: Deneklerin Distal Anastomoz Distali Mast Hücre Yoğunluğu Oranları.

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1:Nöronun Yapısı.

Şekil 2:Normal periferik sinir anatomisi.

Şekil 3:Periferik Sinirlerin fasikül Yapıları.

Şekil 4: Periferik Sinir Yapısı.

Şekil 5:Periferik sinirin vasküler yapısı.

Şekil 6:Mackinnon tarafından önerilen sinir hasarlanmasına ilişkin sınıflamanın şematik gösterimi.

Şekil 7:Periferik sinir dejenerasyonu ve rejenerasyonu.

Şekil 8:Epinöral onarım.

Şekil 9:Perinöral onarım.

Şekil 10:Grup Fasiküler Onarım

RESİMLER DİZİNİ

Resim 1: A: Ototogreft, B: Doğranmış Kıkırdak greft, C: Kıkırdak Konduit Greft, D: Allojen Aort grefti.

Resim 2: Ototogreft ile Onarım.

Resim 3: Allojen Aort Grefti ile Onarım.

Resim 4: Allojen aort greftinin içine doğranmış kıkırdak konularak yapılan onarım.

Resim 5: Kıkırdak konduit kullanılarak yapılan onarım.

Resim 6: Kontrol Grubu: Işık ve Elektron mikroskop Görünümü (A: Hematoksilen eosin ile boyanmış ışık mikroskopik görünüm x20, B: Toluidine blue ile boyanmış ışık mikroskopik görünüm x40, C: Elektron mikroskop görünüm x 6300, D: Elektron mikroskop görünüm x 8000).

Resim 7: Grup-1 Proksimal Anastomoz: Işık ve Elektron mikroskop Görünümü (A: Hematoksilen eosin ile boyanmış ışık mikroskopik görünüm x20, B: Toluidine blue ile boyanmış ışık mikroskopik görünüm x40, C: Elektron mikroskop görünüm x 6300, D: Elektron mikroskop görünüm x 6300).

Resim 8: Grup-2 Proksimal Anastomoz: Işık ve Elektron mikroskop Görünümü (A: Hematoksilen eosin ile boyanmış ışık mikroskopik görünüm x40, B: Toluidine blue ile boyanmış ışık mikroskopik görünüm x40, C: Elektron mikroskop görünüm x 6300, D: Elektron mikroskop görünüm x 6300).

Resim 9: Grup-3 Proksimal Anastomoz: Işık mikroskop Görünümü (A: Hematoksilen eosin ile boyanmış ışık mikroskopik görünüm x10, B: Hematoksilen eosin ile boyanmış ışık mikroskopik görünüm x40, C: Toluidine blue ile boyanmış ışık mikroskopik görünüm x40).

Resim 10: Grup-3 Proksimal Anastomoz: Elektron mikroskop Görünümü (D: Elektron mikroskop görünüm x 6300, D: Elektron mikroskop görünüm x 6300).

Resim 11: Grup-4 Proksimal Anastomoz: Işık ve Elektron mikroskop Görünümü (A: Hematoksilen eosin ile boyanmış ışık mikroskopik görünüm x20, B: Toluidine blue ile boyanmış ışık mikroskopik görünüm x40, C: Elektron mikroskop görünüm x 6300, D: Elektron mikroskop görünüm x 6300).

Resim 12: Grup-1 Greft: Işık ve Elektron mikroskop Görünümü (A: Hematoksilen eosin ile boyanmış ışık mikroskopik görünüm x40, B: Toluidine

blue ile boyanmış ışık mikroskopik görünüm x40, C: Elektron mikroskop görünüm x 6300, D: Elektron mikroskop görünüm x 6300).

Resim 13: Grup-2 Greft: Işık mikroskop Görünümü (A: Hematoksilen eosin ile boyanmış ışık mikroskopik görünüm x20, B: Hematoksilen eosin ile boyanmış ışık mikroskopik görünüm x40 C: Toluidine blue ile boyanmış ışık mikroskopik görünüm x40).

Resim 14: Grup-2 Greft: Elektron mikroskop Görünümü (D: Elektron mikroskop görünüm x 6300, E: Elektron mikroskop görünüm x 6300).

Resim 15: Grup-3 Greft: Işık mikroskop Görünümü (A: Hematoksilen eosin ile boyanmış ışık mikroskopik görünüm x10, B: Hematoksilen eosin ile boyanmış ışık mikroskopik görünüm x40, C: Hematoksilen eosin ile boyanmış ışık mikroskopik görünüm x40 D: Toluidine blue ile boyanmış ışık mikroskopik görünüm x40).

Resim 16: Grup-3 Greft: Elektron mikroskop Görünümü (E: Elektron mikroskop görünüm x 6300, F: Elektron mikroskop görünüm x 6300).

Resim 17: Grup-4 Greft: Işık mikroskop Görünümü (A: Hematoksilen eosin ile boyanmış ışık mikroskopik görünüm x20, B: Hematoksilen eosin ile boyanmış ışık mikroskopik görünüm x40, C: Toluidine blue ile boyanmış ışık mikroskopik görünüm x40).

Resim 18: Grup-4 Greft: Elektron mikroskop Görünümü (E: Elektron mikroskop görünüm x 6300, F: Elektron mikroskop görünüm x 6300).

Resim 19: Grup-1 Distal Anastomoz: Işık ve Elektron mikroskop Görünümü (A: Hematoksilen eosin ile boyanmış ışık mikroskopik görünüm x40, B: Toluidine blue ile boyanmış ışık mikroskopik görünüm x40, C: Elektron mikroskop görünüm x 6300, D: Elektron mikroskop görünüm x 6300).

Resim 20: Grup-2 Distal Anastomoz: Işık ve Elektron mikroskop Görünümü (A: Hematoksilen eosin ile boyanmış ışık mikroskopik görünüm x20, B: Toluidine blue ile boyanmış ışık mikroskopik görünüm x40, C: Elektron mikroskop görünüm x 6300, D: Elektron mikroskop görünüm x 6300).

Resim 21: Grup-3 Distal Anastomoz: Işık ve Elektron mikroskop Görünümü (A: Hematoksilen eosin ile boyanmış ışık mikroskopik görünüm x20, B: Toluidine blue ile boyanmış ışık mikroskopik görünüm x40, C: Elektron mikroskop görünüm x 6300, D: Elektron mikroskop görünüm x 6300).

Resim 22: Grup-4 Distal Anastomoz: Işıık ve Elektron mikroskop Görünümü (A: Hematoksilen eosin ile boyanmış ışıık mikroskopik görünüm x40, B: Elektron mikroskop görünüm x 6300, C:Elektron mikroskop görünüm x 6300).

Resim 23: Grup-1 Distal Anastomoz Distali: Işıık ve Elektron mikroskop Görünümü (A:Hematoksilen eosin ile boyanmış ışıık mikroskopik görünüm x20, B: Elektron mikroskop görünüm x 6300, C:Elektron mikroskop görünüm x 6300).

Resim 24: Grup-2 Distal Anastomoz Distali: Işıık ve Elektron mikroskop Görünümü (A:Hematoksilen eosin ile boyanmış ışıık mikroskopik görünüm x40, B: Toluidine blue ile boyanmış ışıık mikroskopik görünüm x40, C: Elektron mikroskop görünüm x 6300, D: Elektron mikroskop görünüm x 6300).

Resim 25: Grup-3 Distal Anastomoz Distali: Işıık ve Elektron mikroskop Görünümü (A:Hematoksilen eosin ile boyanmış ışıık mikroskopik görünüm x40, B: Toluidine blue ile boyanmış ışıık mikroskopik görünüm x40, C: Elektron mikroskop görünüm x 6300, D: Elektron mikroskop görünüm x 6300).

Resim 26: Grup-4 Distal Anastomoz Distali: Işıık ve Elektron mikroskop Görünümü (A:Hematoksilen eosin ile boyanmış ışıık mikroskopik görünüm x40, B:Elektron mikroskop görünüm x 6300, C: Elektron mikroskop görünüm x 6300).

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

NGF: Nerve Growth Factor
ILGF:İnsülin- Like Growth Factor
MAG: Miyelin İlişkili Glikoprotein
EMG: Elektromiyografik
TEM:Transmission Elektron Mikroskop
CNTF: Ciliary Neurotrphic Factor
BDNF: Brain Derived Neurotrphic Factor
FGF: Fibroblast Growth Factor
TGF: Tümör Growth Factor
PGA: Poliglikolik asit
SFİ:Siyatik Fonksiyon İndeksi
PL: Print Length
TS: Toe Spread
IT: Intermediate Toe Spread
H-E: Hematoksilen-eozin (H-E)
T-B:Toluidine blue
IL-1:İnterleukin-1
mv: Milivolt
mm: Milimetre
v.b: ve benzeri
α: Alfa
β: Beta
γ: Gama
δ: Sigma
μ: Mikro

GİRİŞ

Periferik sinir yaralanmalarının tedavisi günümüzde halen önemli bir sorun olarak devam etmektedir. Sinir yaralanmalarından sonra istenilen fonksiyonel sonuçların elde edilmesi amacıyla birçok klinik ve deneysel çalışma yapılmaktadır. Mikrocerrahi tekniklerindeki gelişmeler ve sinir rejenerasyonu ile ilgili moleküler düzeydeki bilgilerin artması sinir onarımlarının ve sonuçlarının başarısını artırmaktadır.

Yaralanma sonrası denerve dokularda rehabilitasyon sağlamak için ideal bir sinir tamiri gerçekleştirmek şarttır. Sinir onarımlarında; yaralanma proksimalindeki aksonların rejenere olarak orijinal distal uçlarına ulaşmaları ve son organda innervasyonu sağlamaları amaçlanmaktadır.

Periferik sinir yaralanmalarında ideal olan proksimal ve distal uçların karşılıklı olarak gerilimsiz şekilde yeterli koaptasyonun sağlanması ve nörotrofik faktörlerin onarım hattında korunmasıdır. Bunun yanında uç-uca onarımın mümkün olmayacağı, yüksek enerjili yaralanmalar gibi klinik durumlarda sinir uçları arasında defekt oluşabilmektedir. Sinir defekti oluşan durumlarda altın standart otogreft olmasına rağmen donör alandaki denervasyon, skar ve nöroma oluşumu gibi istenmeyen sonuçlar nedeniyle periferik sinir kayıplarında onarım için morbiditesi daha az, daha kolay ve daha iyi fonksiyonel sonuçlar sağlayacak yöntemler ile ilgili birçok çalışma yapılmaktadır.

Defekt oluşan periferik sinir yaralanmalarında birçok iletili tüp (konduit) deneysel ve klinik olarak kullanılmış ve başarılı sonuçlar alınmıştır. Sinir greftlerine benzer şekilde çeşitli doğal veya sentetik tüp yapı kullanımı ile de aksonal rejenerasyon ve ilerleme için uygun mikro-ortam sağlanmaktadır. Bunun için doğal yapılardan en sık kullanılanlar ven ve arter greftleridir.

Bu yapılar ile yapılan defektif sinir onarımlarında farklı düzeylerde aksonal rejenerasyon ve fonksiyonel iyileşme gösterilmiştir. Otojen dokuların yanında silikon ve poliglikolik asid v.b sentetik tüpler de defektif sinir onarımlarında kullanılmış ve başarılı sonuçlar alınmıştır.

Çalışmamızda; 1 cm lik defekt oluşturulmuş rat siyatik sinirinde otogref, arter grefti, arter grefti içine doğranmış kartilaj greft ve tübularize kartilaj kullanılarak onarım yapılmış ve özellikle kartilaj dokunun sinir iyileşmesi üzerine olan etkileri fonksiyonel ve histomorfolojik yöntemler ile değerlendirilmiştir.

GENEL BİLGİLER

TARİHÇE

Periferik sinirler ile ilgili ilk yazılı veriler hippocrates (M.Ö. 460-370) tarafından günümüze aktarılmıştır. Sinir yaralanmalarına ve sonuçlarına ait en eski çalışmalar ise Galen (M.S. 130-200) tarafından yapılmıştır. Galen sinir kesilerinden sonra end organlarda duysal ve motor kayıplar olduğunu bildirmiştir(1). 9. yüzyılın başlarında ise İbn-i Sina periferik sinirlerin onarımı ile ilgili olarak çalışmalarda bulunmuş ve bunlar yazılı veriler olarak günümüze aktarmıştır(2). 18.yüzyıla kadar yapılan sinir onarımlarının genellikle başarısız olması nedeniyle sinir rejenere olmaz görüşü benimsenmiştir. Cruikshank (1795) köpekler üzerinde yaptığı deneysel çalışmalarında vagotomi sonrası köpeklerin yaşadığını gözlemlemiş ve periferik sinirlerde rejenerasyon olabileceği fikrini belirtmiştir.

Sinir dokusunun uyarılabilidiğini Glisson (1597-1677), akson ve myelin kılıflarını Fontana (1774-1842), anatomik yapılarını Bell (1774-1842), akson ve nöron bağlantılarını ise Von Purkinje (1787-1869) yaptıkları çalışmalar sonrasında göstermişlerdir. Schwan, 1839'da kendi adı verdiği schwan hücrelerini tanımlamıştır. 1850 li yıllarda August Waller deneysel çalışmasında kurbağaları kullanmış, hipoglossal ve glossofaringeal sinirlerde oluşturulan kesi sonrası distaldeki sinir yapısının değişime uğradığını (Wallerian dejenerasyonu) tarif ederek sinir yaralanmalarından sonra oluşan histopatolojik değişimlerin anlaşılmasına katkıda bulunmuştur. Daha sonraki yıllarda Waller yaralanma alanından distale doğru sinirde rejenerasyon olduğunu tanımlanmıştır(2).

Epinöral sütün tekniği ile ilk sinir onarımı 1873'te Hueter tarafından yapılmıştır. Langley ve Hashimoto ise perinöral onarım tekniğini 1917 yılında geliştirmişlerdir. Hemholtz ve Duchenne sinirlerin elektriksel ileti potansiyellerini değerlendirmiş ve bunun klinik sonuçları hakkında çalışmalar yapmışlardır. Golgi ve Cajal, 1906'da sinir sisteminin yapısını, birbirleri ile ilişkileri ve fonksiyonel bağlantıları ile ilgili çalışmalarıyla Nobel Tıp Ödülü'nü kazanmışlardır. Hoffman ve Tinel 1915'te yaralanma sonrasında rejenere olan sinirin duyu alanında parestezi oluşabileceğini bildirmişlerdir. Erlanger ve Gasser, sinir iletişim fizyolojisi, aksiyon potansiyelleri, , refrakter peryot gibi sinir liflerinin elektrofizyolojik özellikleri ile ilgili çalışmaları ile Nobel Tıp Ödülü'nü 1944 yılında kazanmışlardır(3, 4).

Sinir onarımında en önemli organize çalışmalar ve bilgiler 2. Dünya savaşıyla birlikte başlamaktadır. Seddon ve Woodhall sinir greftleri, primer ve sekonder sinir iyileşmesi ile ilgili çalışmalar yapmışlardır. Sir Sydney Sunderland'in majör periferel sinirlerin internal yapıları hakkındaki çalışmaları ile sinir onarımı anatomik bilgiler ışığında yapılmaya başlanmıştır. 1964 yılında Kurze ve Smith cerrahi mikroskop kullanarak sinir onarımı yapmışlardır.

Sinir greftleri ilk olarak 1876 da Eduard Albert tarafından uygulanmasına rağmen uzun süre kullanımı yaygınlaşmamıştır. Birinci Dünya Savaşı sırasında birçok sinir grefti uygulama şansı bulan cerrahlar, bu yöntemin faydasız olduğu fikrini savunmuşlardır. Enfeksiyonun yaygın olması Seddon'a göre başarısızlığın temel nedeni olarak belirtilmiştir. Huber 1920 yılında otojen sinir greftini 279 vakada uygulamış ve elde ettiği başarılı sonuçları yayınlamıştır. 1970 ler de Millesi ve Julia Terzis sinir iyileşmesi üzerinde yaptıkları çalışmalarıyla gerilimsiz onarımın faydalarını göstermiş, gerilim altında gerçekleştirilen onarımda fibrozisin arttığını deneysel olarak göstermişlerdir. Gergin bir onarım yerine sinir grefti ile daha iyi sonuçlar alınabileceğini savunmuşlardır(5, 6).

SİNİR SİSTEMİ

Sinir sistemi, ağ şeklinde tüm vücudumuzu saran, reseptörlerden elde edilen bilgilerin taşınması ve analizi sonrasında; viseral, motor, endokrin, mental aktiviteler ile organizasyon ve koordinasyon sağlayan ana sistemimizdir(7).

Sinir sistemi anatomik olarak; merkezi sinir sistemi ve periferik sinir sistemi (periferik gangliyonlar, sinirler, sinir uçları, reseptörler ve vücudun efektör yapıları) olmak üzere iki bölüme ayrılır. Merkezi sinir sisteminin temel yapısı nöronlar ve glia hücrelerinden oluşmaktadır. Periferik sinir sisteminde ise merkezi sinir sisteminin glia hücrelerine benzer şekilde satellit hücreleri ve Schwann hücreleri adı verilen destekleyici hücreleri vardır.

SİNİR SİSTEMİNİN EMBRİYOLOJİK GELİŞİMİ

Primitif ektodermden gelişen merkezi sinir sistemi nöral tüpün farklılaşması ile oluşur. Epitelyum yapısındaki nöral plak, disk şeklinden silindirik şekline dönüşerek nöral tüp oluşumunu sağlar. Bu duruma nöralizasyon adı verilir. Nöral tüpten ve yüzeyel ektodermden ayrılan nöral krest, nöral tüp oluşumu sırasında nöral plağın özel bir bölgesinden oluşur. Gelişimin ilerleyen aşamalarında nöral krest, gangliyonları oluşturan nöronları ve sinir sisteminin diğer bölümlerini oluşturur.

Nöral krest hücreleri nöral tüpten ayrılarak kraniyal ve arka kök gangliyonları ile surrenal bez medullasının kromafin hücrelerini oluştururlar. Ayrıca nöral krestten arka kök gangliyonunda bulunan Schwann hücreleri ve satellit hücreleri de gelişmektedir. Schwann hücreleri, periferik sinir sisteminde myelinazyondan sorumlu iken Satellit hücreleri ise özellikle arka kök gangliyondaki nöron gövdelerini sarmaktadır.

İmmatür nöronlar, ventrikül bölgesinden ara bölgeye göç ederler. Bölünme yetenekleri sonlanan bu nöronlar fonksiyon görecektel olan nöronlara farklılaşırlar. Bu farklılaşma olayında hücrelerin seçiciliği bulunmaktadır. Yani nöronlar ya çeşitlilik oluşturmak üzere değişim gösterirler ya da yok olurlar. Ara bölgede oluşmuş olan postmitotik nöronlar, kortikal bölgenin dış tabakasında farklılaşmaya devam ederler. Germinal veya ventrikül hücreleri ile gliyoblastları oluştururlar. Gliyoblastlar ise astrositlere, ependimoblastlara ve oligodendrositlere farklılaşır. Merkezi sinir sistemindeki ventrikül boşluklarını

döşeyen ependim hücreleri ve koroid pleksustaki koroid epitelyum hücreleri ependimoblastlar tarafından oluşturulur.

Merkezi sinir sistemindeki vasküler yapıların ve kan hücrelerinin gelişimi ile birlikte monositlerden mikrogliya hücreleri gelişir. Mikrogliya hücreleri yaralanma sonrası inflamatuvar cevap gösterir ve fagositoz özelliği kazanır. Daha sonraki gelişim aşamalarında glioblastlar, oligodentrositleri oluşturarak merkezi sinir sisteminde miyelinizasyonun başlamasını sağlarlar. Glia hücreleri ve glioblastlar, nöronların aksine bölünme ve çoğalma özelliklerini kazanırlar.

PERİFERİK SİNİR SİSTEMİ

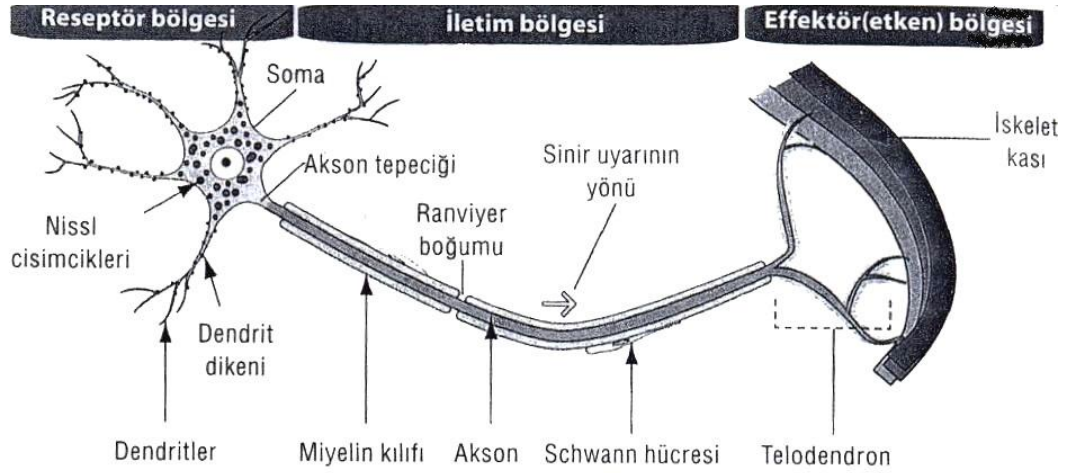
Sinir sisteminin temel fonksiyonel birimini, uyarılabilme yeteneğine sahip olan nöronlar oluşturur. Uyarı sonrasında nöronlar membranlarının iç ve dış yüzeyleri arasındaki elektrik potansiyellerini değiştirerek cevap verirler. Nöronlar, hücre gövdesi(soma), dentritler ve akson olmak üzere üç temel bölümden oluşur(şekil 1)(8).

Dentritler, hücre gövdesinden çıkan çok sayıdaki uzantılardır. Bunlar diğer aksonlarla sinaptik bağlantıların kurulmasını sağlayan yapılarıdır.

Her nöronun tek bir aksonu vardır ve Nissl cisimciğinden yoksun olan perikaryonun akson tepciği adı verilen kısmından çıkar. Bu bölge tetikleyici bölge olarak adlandırılır ve aksiyon potansiyelinin oluştuğu başlangıç bölgesidir. Hücre gövdesi ve dentrit uzantılarının yüzey membranı, uyarıların alımı ve düzenlenmesi için özelleşirken, sinir impulsu şeklinde bilginin iletimi ve oluşturulacak tepkiyi de aksonlar sağlamaktadır.

Motor, duyu ve otonom olmak üzere periferik sinirler üçe ayrılmaktadır. Bunlardan motor sinirlerin hücre gövdeleri medulla spinalis ön boynuzunda, duyu sinirlerinin hücre gövdeleri ise dorsal spinal arka kökler içerisinde yerleşmiştir. Duyusal ve motor lifler içeren periferik sinirler, dorsal ve ventral spinal köklerin birleşmesinden oluşmaktadır. Otonom sinir sistemine ait nöronlar ise santral sinir sistemi içinde ve dışında bulunan, nükleus ve ganglionlarda bulunmaktadır.

Nöronun; çekirdek, mitokondri ve endoplazmik retikulum dışındaki organelleri aksoplazmada yer alır. Aksoplazmada mikrofilamanlar ve nörotübüllerden oluşan bir iletim sistemi vardır.

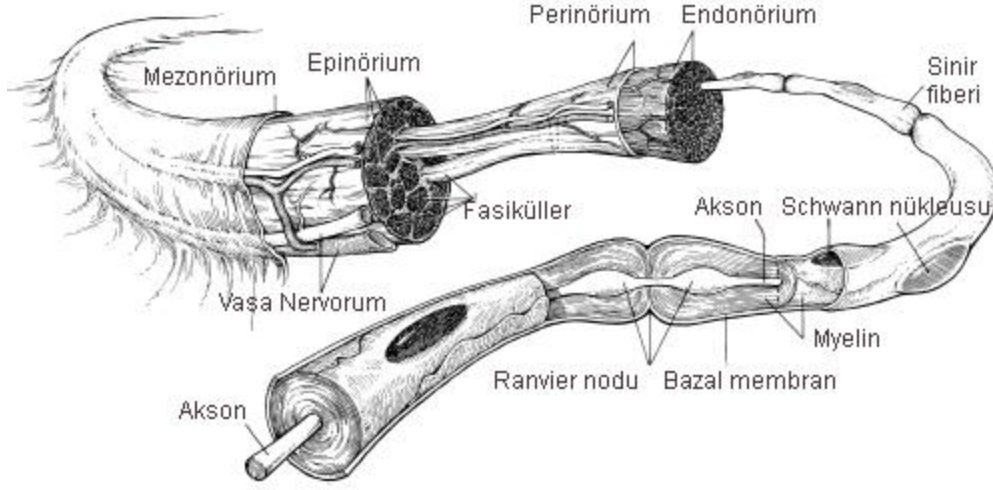


Şekil 1: Nöronun Yapısı(8).

Akson içinde antegrad olarak hem hızlı, hem yavaş taşıma sistemleri, retrograd yönde ise sadece hızlı taşıma sistemi mevcuttur(9,10,11). Nöronlardaki hızlı iletinin temelini oluşturan elektriksel aktivite Na-K ATP'az pompaları yardımı ile olmaktadır. İmpuls nöronun aksonla birleştiği myelinsiz olan ve daha fazla Na-K ATP'az pompası içeren konik bölgeden başlar(12). Tubulin, aktin gibi major yapısal proteinler yanında mikrotübül, nörofilament ve mikrofilament komponentleri yavaş antegrad taşıma sistemiyle taşınır. Bunlar, aksonun büyüme ve devamlılığını sağlarlar. Ayrıca rejenerasyon için gereklidirler. Rejenerasyon hızına hemen hemen eşit olan yavaş antegrad transport sistemi ATP az'dan bağımsız olarak çalışır ve günde 1-6 mm hızla işler(9,10,11).

Periferik sinir sistemi myelinli ve myelinsiz olarak da ikiye ayrılabilir. Merkezi sinir sisteminde miyelinli sorumlu olan hücreler oligodentrositler iken periferik sinirlerde Schwann hücreleri tarafından miyelin kılıfı oluşturulur(şekil 2). Miyelin kılıfı aksonun başlangıç kısmından başlar ve terminal dallarına kadar boğumlar oluşturarak devam eder. Miyelin kılıfının oluşturduğu boğumlar arası bölge internodal bölge olarak tanımlanır. Internodal bölgeler arasındaki periyodik aralıklar ise Ranvier boğumları olarak adlandırılır. Ranvier boğumları, miyelinli internodal bölümleri arasındaki myelinsiz akson alanlarıdır. Yüksek konsantrasyonda sodyum kanallarını içeren bu bölgeler, atlama tarzında (saltatorik ileti) aksiyon potansiyelinin oluştuğu

bölgelerdir(13).Satellit hücreleri ise periferik sinir sisteminin duyu ve otonomik gangliyonlardaki hücre gövdelerini çevreleyen destek hücreleridir.



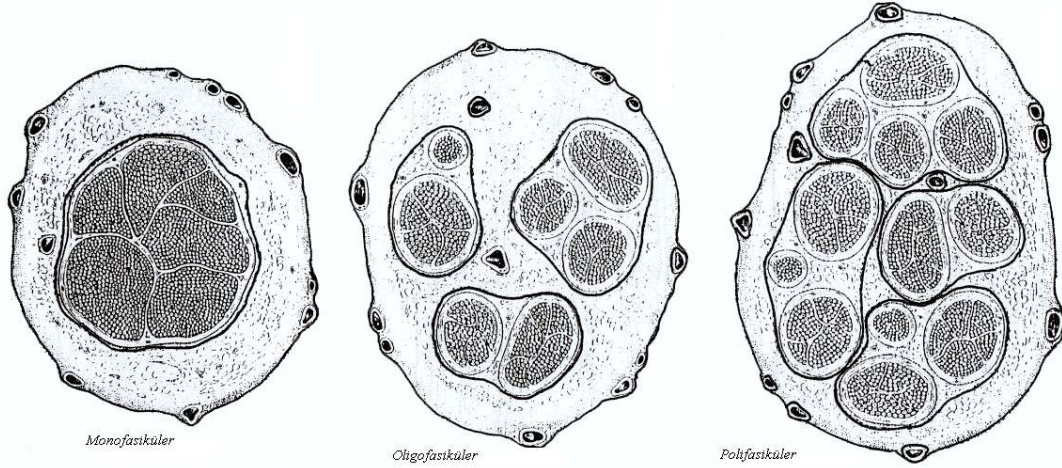
Şekil 2: Normal periferik sinir anatomisi(14).

Periferik sinir lifleri miyelinli ya da miyelinsiz olabilirler fakat her sinir lifinde aksonlar mutlaka devamlılık gösterecek şekilde dizilmiş Schwann hücreleri ile sarılmışlardır. Miyelinli liflerde her akson tek bir Schwann hücresi tarafından sarılırken, miyelinsiz liflerde birden fazla aksonu Schwann hücresi çevreleyebilmektedir. Ayrıca Schwann hücreleri tarafından üretilen, kollajen tip IV ve lamininin gibi ekstraselüler matriks proteinlerinden oluşan bazal membran sinir lifini çevrelemektedir. Bu laminar yapı sinir rejenerasyon için oldukça önemlidir(15).

Çapları büyük olan somatik sinir liflerinin hemen hepsi miyelinli iken, 1 µm'den küçük aksonlar genellikle miyelinsizdir. Memelilerde dorsal spinal köklerin ve kutanöz sinirlerin yaklaşık %75'i, kas liflerinin %50'si ve postganglionik otonomik liflerin tamamına yakını miyelinsizdir. Aksiyon potansiyelinin iletim hızı miyelinli sinirlerde, miyelinsiz sinirlere göre daha fazladır.

Periferik sinirler fasiküler yapılarına göre üç sınıfa ayrılırlar.(Şekil 3)

1. Monofasiküler sinir: Birçok sinir lifi içeren tek bir fasikül içerir.
2. Oligofasiküler sinir: Birkaç büyük fasikül bulunur.
3. Polifasiküler sinir: Çok sayıda fasikül bulunmaktadır.



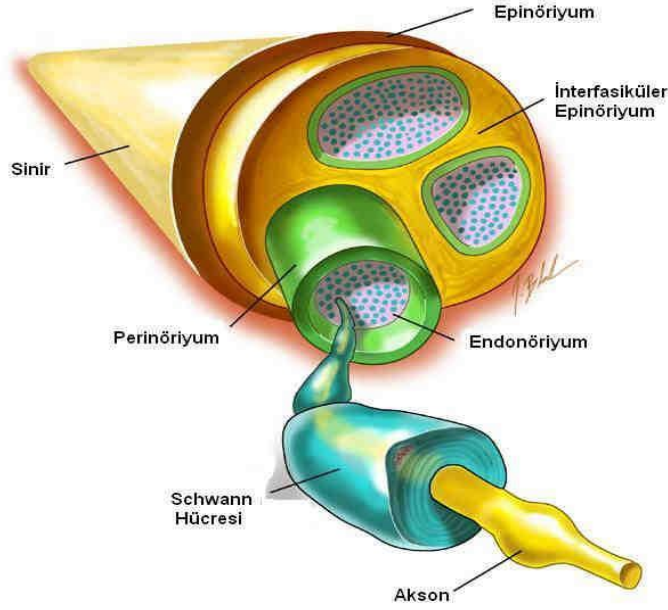
Şekil 3: Periferik Sinirlerin fasikül Yapıları(16).

Periferik sinirlerde iletim; aksoplazmik transport ve elektrik akımlarının hücre membranında hareketi şeklinde iki yolla olmaktadır. Periferik sinirler ileti hızlarına, kalınlıklarına ve fonksiyonlarına göre sınıflandırılmıştır. Sinirler fibrillerine, çaplarına ve ileti hızlarına göre ayrılmışlardır.

Miyelinli fibrilleri grup A ve grup B olarak, miyelinsiz olanları ise grup C olarak sınıflandırılmıştır. Grup A fibriller miyelinli afferent ve efferent somatik sinirleri içerip, çapları küçüldükçe α , β , γ , δ olarak tanımlanmıştır. Grup B fibriller, miyelinli otonomik (visceral) lifleri içerirken, grup C olanlar miyelinsiz hem somatik hem otonomik fibrilleri içerir.(Tablo 1).

Grup	Çapı (μ)	İleti hızı (m/saniye)	Fonksiyonu
A(α β γ δ)	2.5-22	15-100	Miyelinli somatik afferent ve efferent
B	3	3-15	Miyelinli preganglionik otonomik
C	0.2-1.5	0.3-1.6	Miyelinsiz somatik afferent ve otonomik Postganglionik efferent

Tablo1: Periferik Sinir Sisteminin Yapısı ve Fonksiyonları



Şekil 4: Periferik Sinir Yapısı(17).

Periferik sinirlerde, histolojik olarak dıştan içe doğru üç ayrı kılıf bulunmaktadır. (şekil4).

1. Epinörium
2. Perinörium
3. Endonörium

Epinörium: Fasikül adı verilen demetler, periferik sinir lifleri ve Schwann hücre kompleksinin bir araya gelerek oluşturduğu yapılardır. Fasiküller; sinir lifleri, kollajen ve retikülin lifleri ile birlikte mukopolisakkaritten oluşan temel maddenin içinde bulunurlar. Bu yapının temel hücresi kollajen üretiminden sorumlu olan fibroblastlardır. Tip I kollajen ve fibroblastlardan oluşan epinörium tüm siniri çevreler. Epinöriumun gevşek kollajenöz bağ dokusuna sahiptir, iç ve dış olmak üzere iki tabakası bulunur. Epinöriumun dış tabakası, grup fasikülleri çevreler ve siniri mekanik etkilerden korur. Mezonörium ile etrafındaki dokulara bağlanarak fasiküler gerilme olmaksızın sinirin longitudinal hareketine izin verir. Epinörium oranı eklem yerleri gibi sinirin mekanik etkilere maruz kaldığı bölgelerde yüksektir. Epinörium iç tabakası ise, perifasiküler ve interfasiküler

bölgelerin arasını doldurur ve fasiküller arasındaki eksternal basınçlara karşı destek görevi görür(16).

Epinörium, longitudinal dizili vasküler kanallarla iyi gelişmiş bir vasküler pleksusa sahip olup endonöral kapiller pleksusu beslemektedir. Sinire ait lenfatiklerde bu tabakada bulunur. Kronik enflamasyonda sinirin epinöral dış tabakasında, hasara şiddetli yanıt veren epinöral fibroblastlar nedeniyle kalınlaşma olmaktadır.

Perinörium: Bazal membran ve bunun etrafındaki hücre dizilerinin lamellerinden oluşan ve fasikülleri çevreleyen bağ dokusudur. Perinörium, iskelet desteği sağlayarak fasikülleri korur, proksimalden distale doğru olan aksoplazmik akımı intrafasiküler basıncı devam ettirerek kolaylaştırır. Periferik sinirlerdeki kan-nöron bariyeri, sinirin spinal korddan ayrıldığı yerden kan-beyin bariyerinin devamı olarak oluşmaktadır. Kan-nöron bariyeri distalde endotel tabakası ve perinörium tarafından yapılır(18). İyon geçişi bu bariyer tarafından kontrol edilir ve bu bariyer sinir liflerinin iç dengesinin korunmasını sağlamaktadır. Bu özellik nedeniyle oluşacak herhangi bir enfeksiyonun sinir boyunca yayılmasını da engellemiş olur. Sinir yaralandığında intrafasiküler basınç nedeniyle fasiküller yumuşar ve jölemsi bir doku şeklinde perinörium ağzından dışarıya doğru taşarlar. Perinörium hasarı iletim kaybıyla sonuçlanır. Perinörium sağlam kaldığı sürece, gerilime uğrayan sinirin elastik özelliği korunmaktadır.

Endonörium: Elastin içermeyen aksonlar arasındaki destek dokusudur. İçeriğinde fibroblast, mast hücreleri, kapiller kan damarları ve kollajenöz gibi ara maddeler bulunur. Aynı zamanda Schwann hücrelerinin ve myelinli aksonların oluşturdukları tüpün yapısına da katılırlar. Endonöral kollajen de sinire uygulanan longitudinal gerginliğe karşı direnç göstermektedir(4).

SİNİRİN VASKÜLER YAPISI

Periferik sinirlerin kan dolaşımı intrensik ve ekstrensik olmak üzere iki ana sistemden oluşmaktadır(Şekil 5). Ekstrensek sistem, sinirin dış tabakasındaki adventisyal doku içerisinde seyreden damarlardan oluşmaktadır. Periferik sinirler ile birlikte seyreden damarlardan gelen besleyici dallardır. Mezonörium denilen gevsek bir kılıf içerisinde ilerleyen bu damarlar vaso nervorum olarakta adlandırılırlar. intrensek sistem ise endonörium, perinörium

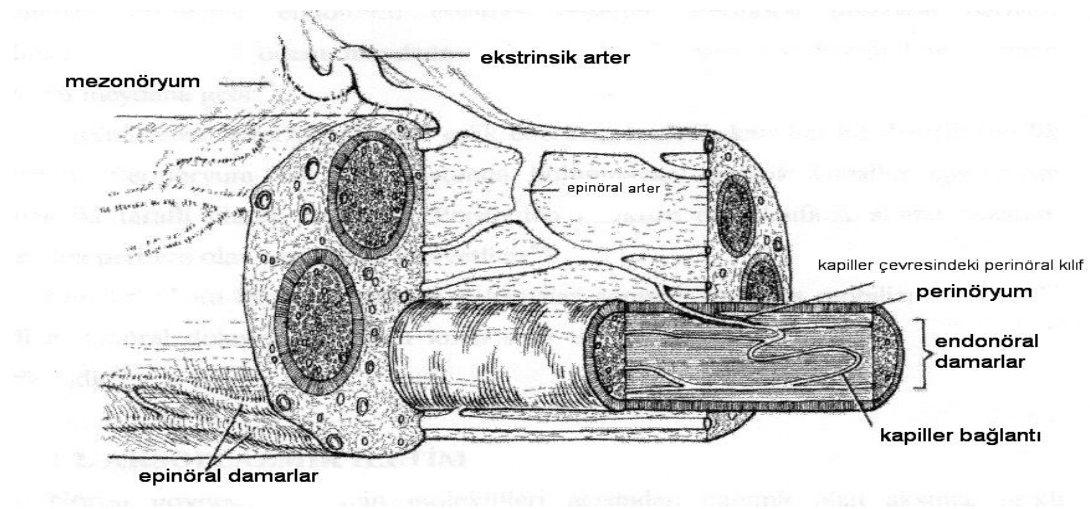
ve epinörium tabakalarında bulunan vasküler pleksuslardan meydana gelmektedir. Longitudinal olarak ilerleyen vaso nervorumlar, mezonöriyumu delerek intrinsik sistem ile anastomozlar yaparlar. Bu sistemler arasındaki etkileşim ve kompanzatuvar mekanizmalar sinirde oluşabilecek dolaşım problemlerine karşı korumaktadır(19). Ekstrensik dolaşım besleyici sistem olarak çalışır ve intrinsik sisteme anastomozlar ile akışı sağlar. Hücre metabolizması ve fonksiyonlarından ise intrinsik sistem sorumludur. Ekstrensik sistemden köken alan vasa nervorumlar internal sistemde sonlanırlar(20).

Periferik sinirlerin dolaşımı musküler ya da fasya fleplerine benzer şekilde Breidenbach ve Terzis sınıflamasına göre 3'e ayrılır(21,22).

Tip 1 de dominant pedikül yoktur. Sinirin dolaşımı intrinsik sistemden ya da fasyo-kutanoz ve muskülo-kutanoz perforatörlerden direk olarak sinire giren damarlar sayesinde olmaktadır. Bu tip sinirlerde sinir boyunca eşlik eden damar yoktur.(femoral kutanoz sinir ile medial brakial kutanoz sinirler gibi)

Tip 2 de tek dominant pedikül vardır. Sural (a.suralis süperficialis) ve Süperficial radial sinirlerde (a.radialis) olduğu gibi.

Tip 3 sinirlerde birden fazla dominant pedikül vardır. Ulnar sinir (a.ulnaris ve a.collateralis ulnaris süperficialis) tipik olarak örnek verilebilir.



Şekil 5: Periferik sinirin vasküler yapısı(1)

PERİFERİK SİNİR YARALANMALARI

Birçok nedenden dolayı oluşabilen periferik sinir yaralanmalarında önemli olan travmanın sinirde oluşturduğu hasarın derecesidir. Oluşan sinir hasarı, yaralanmanın şekli ve hastanın yaşı gibi birçok faktöre bağlı olarak değişmektedir. Yaralanmanın derecesi ile iyileşme düzeyini doğrudan etkilemektedir.

Periferik sinir yaralanmalarında kullanılan en basit sınıflama Seddon tarafından tanımlanmıştır(12,23).

1. Nöropraksi:Sinir yaralanmalarının en hafif şekli olup, sinirde oluşan geçici fonksiyon kaybı olarak tanımlanmıştır. Lokalize iletim kaybı segmental demiyelinizasyona bağlı olarak oluşmaktadır. Klinik olarak künt travma, traksiyon ve geçici kompresyon nöropraksiye neden olabilmektedir. Genellikle cerrahi işlem gerekmez ve akson intakt olduğu için sinir ortalama 6-8 hafta içerisinde tam olarak iyileşir.

2. Aksonotmezis:Sinirin belli bir bölgesinde miyelin kılıf ve akson devamlılığında bozulma vardır. Lezyon distalinde sinirde dejenerasyon mevcuttur. Endonörium, perinörium, epinörium ve Schwann hücrelerinin bazal membranı sağlamdır. Bu yaralanmalarda, lezyon seviyesinin proksimal ucunda aksonal tomurcuklanma, distalinde Wallerian dejenerasyon görülmektedir(24). Endonöral doku ve bazal membran, Schwann hücreleri için kılavuz tüp görevi görürler ve Schwann hücrelerini proliferasyon ederek yeni kolonlar oluşturmasını sağlarlar. Mesafeye bağlı motor son plakta uzamış denervasyon olmadığı sürece prognoz iyidir ve iyileşme tam olacaktır.

3. Nörotmezis:Sinirde anatomik devamlılık tamamen bozulmuştur. Cerrahi onarım gereklidir ve yapılmazsa fonksiyonel gelişme genellikle beklenmez.

Diğer bir sınıflandırma ise Mackinnon'un önerdiği Sunderland tarafından sinir yaralanmalarında fasikül yapısına göre yapılan sınıflandırma(Şekil6)(25).

1.derece yaralanma:Seddon sınıflamasındaki nöropraksiyle uyumludur. Sinir dokusunun bütünlüğü devam etmektedir. Aksonlar ve sinir kılıf yapıları sağlamdır. Sadece lezyon alanında lokal iletim bloğu vardır ve distalde iletim normaldir. İyileşme tam olarak sağlanır.

2.derece yaralanma:Seddon'un sınıflamasındaki aksonotmezis ile uyumludur. Sinir kılıf yapıları sağlam fakat akson bütünlüğü bozulmuştur. Lezyonun

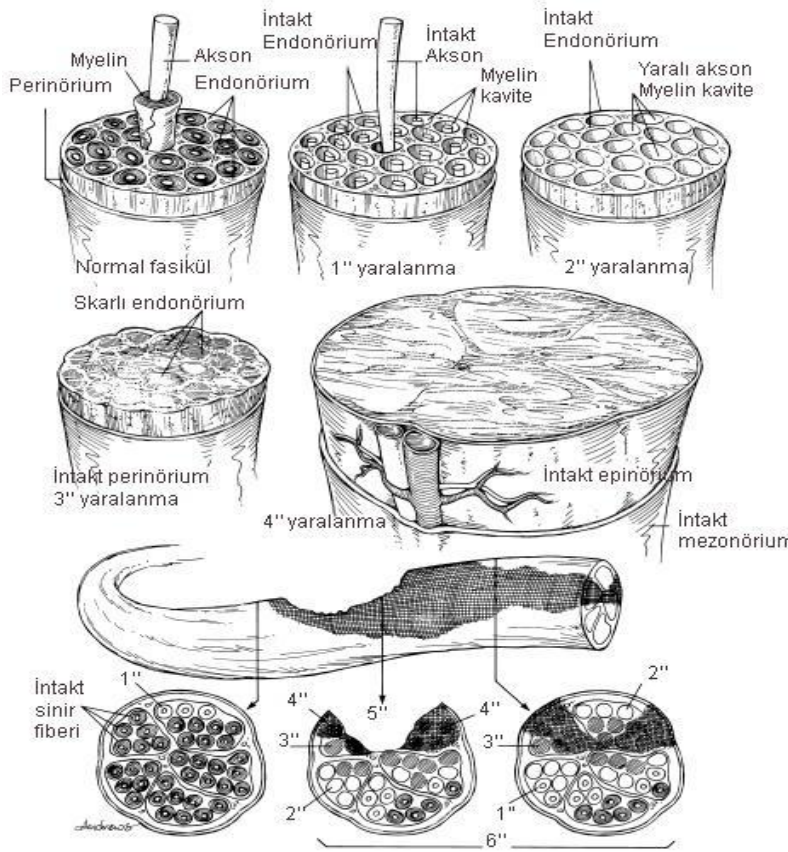
distalinde Wallerian dejenerasyon gelişir. Schwann hücre kılıfı sağlam ve bağ dokusu yaralanmadığı için prognozu iyidir ve iyileşmenin tam olması beklenir. Tinnel belirtisinin distale doğru ilerlemesi sinir rejenerasyonunu gösterir

3.derece yaralanma:Schwann hücre kılıfı, endonörium ve aksonun devamlılığı bozulmuştur. Wallerian dejenerasyon ile beraber endonöriumda bir miktar fibrozis vardır. İyileşme tam olmaz. Rejenerasyon sırasında nöroma oluşması veya duysal lifler ile motor liflerin karışması sık görülen bir problemdir.

4.derece yaralanma:Fiziksel olarak sinir bütünlüğü devam etmekle birlikte epinörium dışındaki tüm tabakaların devamlılığı bozulmuştur. Skar dokusu nedeniyle oluşan blok rejenerasyonu engeller ve yaralanma seviyesinde nöroma oluşumuna sebep olur. Bu tip yaralanmalarda cerrahi onarım endikasyonu vardır. Bloğa neden olan skar ortadan kaldırıp sinir onarımı yapılmadığı sürece rejenerasyon oluşmayacaktır.

5.derece yaralanma:Sinir devamlılığı tam olarak bozulmuştur.Seddon'un sınıflamasındaki nörotmezise uymaktadır. Cerrahi tedavi iyileşme için mutlaka gereklidir.

6.derece yaralanma: Sinir boyunca yaralanma, fasikülden fasiküle değişiklik gösterebilir. Sinir traktı boyunca değişik seviyelerde ve farklı derecelerde sinir hasarları bir arada bulunmaktadır. Özellikle yüksek enerjili yaralanmalarda oluşur.



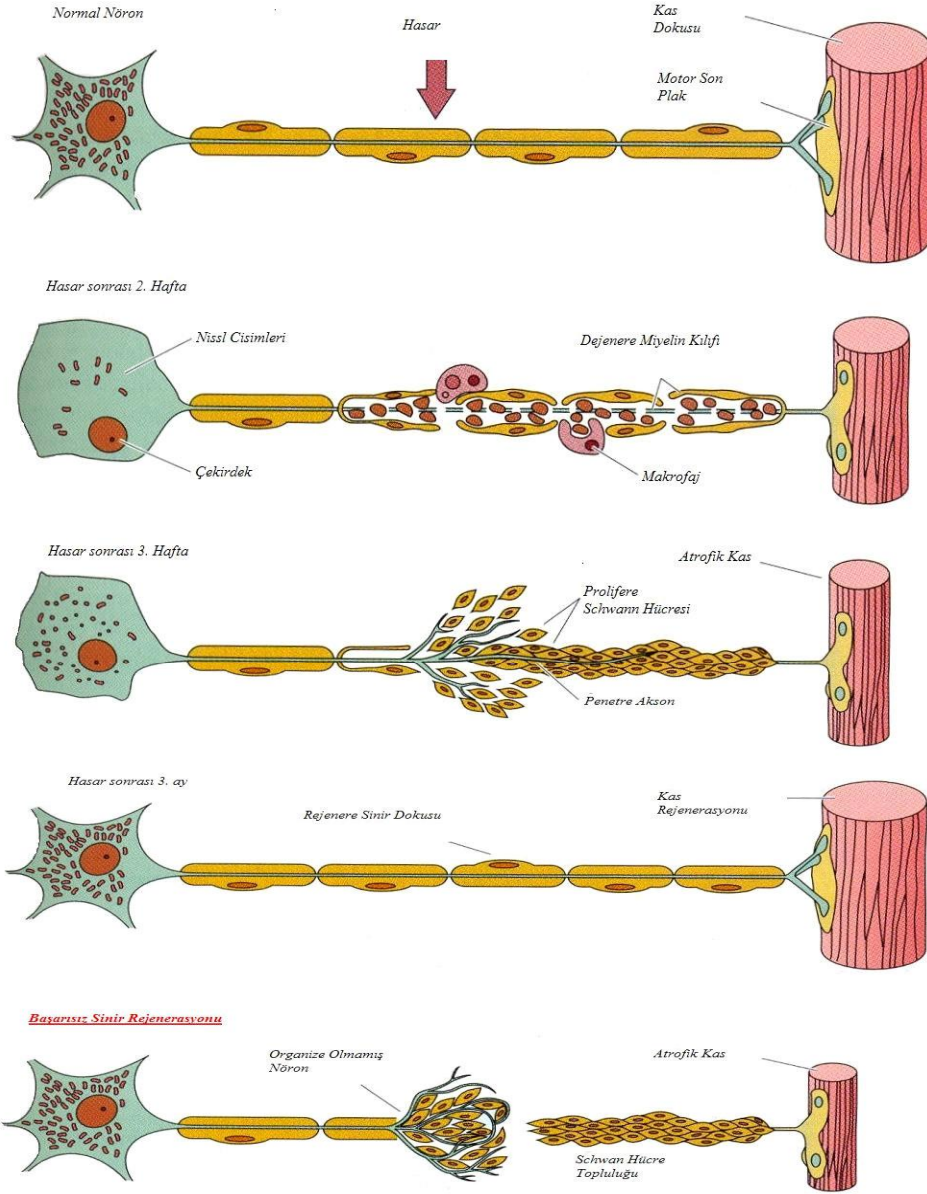
Şekil 6: Mackinnon tarafından önerilen sinir hasarlanmasına ilişkin sınıflamanın şematik gösterimi(26).

SİNİR DEJENERASYONU VE REJENERASYONU

Periferik sinir yaralanmaları sonrasında proksimal ve distal segmentlerde değişiklikler oluşmaktadır(Şekil 7). Sinir gövdesinde aksonal hasara bağlı olarak bazı değişiklikler oluşur. Sitoplazmik bazofilide azalma ve nissl cisimlerinde çözülme sonucu santral kromatolizis oluşur. Birkaç saat içinde sinir hücresi gövdesinin boyutları artar. Bu metabolik değişiklikler ile nöronun rejenerasyonu için gerekli yapı proteinlerinin üretimi sağlanmaktadır. Yaralanma seviyesinin proksimaline bakıldığında, dejenerasyon travmanın şiddetine göre değişik uzunlukta olabilmektedir. Genellikle en son Ranvier boğumuna kadar distalde görülen dejenerasyonun aynısı oluşur, bu bölgedeki aksonlarda birkaç internodal segment boyunca ilerleyebilen bir dejenerasyon olduğu görülür. Buna retrograd dejenerasyon adı verilir ve bu segmentte endoneurium boş bir tüp haline gelir. Yaralanmayı takip eden birkaç gün içerisinde, bu segmentte

distale doğru ilerleyen terminal ve kollateral aksonal tomurcuklanmalar oluşmaya başlar. Kollateral tomurcuklar aksonun sağlam olduğu bölgedeki Ranvier düğümlerinden köken alırken, terminal tomurcuklar ise zedelenen aksonun proksimal ucundan rejenerasyon konisi şeklinde gelişmektedir. Bu dönemde oluşan rejenerasyon üniteleri, çok sayıda miyelinsiz akson demetlerinden oluşmaktadır. Proksimal güdükteki kesik akson uçlarının, mini fasiküller halinde gruplar oluşturmalarına kompartman fenomeni denir(27). Bu tomurcuklar schwann hücre bazal laminası boyunca ilerler. Rejenerasyon ile birlikte RNA oranı, protein sentezi, glikolitik ve solunum enzimleri artar. Rejenere olan aksonal tomurcukların uç kısımlarına ise büyüme konisi adı verilir. Büyüme konisinin büyüme ve gelişme için gerekli çok sayıda veziküller içerdiği bilinmektedir. Büyüme konisi, sivri uç şeklinde (filopodia) veya membranları geçecek şekilde (lamellopodia) hareket edebilir(5). Schwann hücre kolonları ve Schwann hücre bazal laminası, büyüme ve hareketin etkin bir şekilde gerçekleşmesi için uygun bir ortam sağlarlar.

Distal segment Wallerian dejenerasyona uğrar(28,29). Wallerian dejenerasyonda yaralanmanın distalindeki aksoplazma ve myelin temizlenir. Bu işlem kalsiyuma bağlı proteolitik enzimlerle yapılır, akson rejenerasyonu için yol hazırlanır(30). Wallerian dejenerasyon, makrofajların artması ve Schwann hücrelerinin proliferasyonunun tetiklemesi ile başlar. Bu proliferasyon 3. gün pik yapar, 2 hafta sürer. Artan makrofajlar Schwann hücre tüpü debrislerini temizlerler(31). Aynı zamanda interleukin-1 (IL-1) üreterek rejenerasyon için gerekli olan Nerve Growth Faktör (NGF), insülin- Like Growth Faktör (ILGF) gibi nörotrofik faktörlerin salınması için stimulus yaratırlar. Prolifere olan Schwann hücreleri bazal membran tarafından sınırlanarak longitudinal kolonlar şeklinde birleşerek "Bunger bandı"nı oluştururlar(6,32). Destek hücreleri olarak da bilinen makrofajlar ve Schwann hücreleri, laminin, fibronektin gibi yapısal ve adheziv ekstrasellüler matriks moleküllerini üretirler(33). Aynı zamanda Schwann hücreleri de nörotrofik faktörler salgırlar. Bunger bandı rejenere olan akson için kontakt etkileşim yaratır ve aksonun distale doğru ilerlemesini sağlar.



Şekil 7: Periferik sinir dejenerasyonu ve rejenerasyonu(34).

Rejenere olan aksonların Schwann hücreleri tarafından miyelinasyonu sinir iyileşmesinin önemli basamaklarından biridir. Aksonlar, distal güdüğe doğru ilerleyince, miyelinizasyona uğrar. Miyelinizasyonu başlatan olay aksolemma ile Schwann hücreleri arasındaki temastır. Bununla beraber, bu remiyelinizasyona rağmen, iletim hızı hala yavaştır. Bu yavaşlık, Schwann hücre sayısında artma sonucu miyelin kılıfları arasındaki internodal mesafelerin kısalmasıyla açıklanmaktadır. Schwann hücreleri başlangıçta pek çok aksonu sarar. Bazal lamina tüpleri bu süreçte zamanla yıkıma uğrar ve Schwann hücreleri kendi bazal laminalarını oluşturmaya başlar(11).Miyelin, rejenere olan

aksona, uygun iletim için gerekli yalıtımı sağlar. Yetersiz miyelinizasyon, iletkenlikte düşük seviyeye yol açar. Böylece fonksiyonel iyileşmenin yetersiz kalmasına neden olur. Miyelinasyonla ilgili moloküller, örneğin miyelin ilişkili glikoprotein (MAG), miyelinasyon üzerine upregüle olur ve başlangıçtaki rejenerasyon aşamasında daha küçük bir rol oynarlar. Bununla beraber, miyelinle ilişkili proteinler, özellikle MAG, periferik sinirde aksonal rejenerasyon üzerine inhibitör etki gösterir. Miyelinizasyon yapan Schwann hücreleri, proliferasyondaki piklerine, miyelinasyon yapmayan Schwann hücrelerinden bir gün sonra ulaşırlar. Daha sonra aksonlar distal güdükte proliferer olurken, ikinci bir proliferasyon fazı gerçekleşir. Rejenerer aksonda, normale oranla daha fazla sayıda Schwann hücresi ve internodlar arasında normale göre daha kısa mesafeler ortaya çıkar. Bu da iletim hızını yavaşlatan bir durumdur. Zamanla remodeling oluşur, internodal mesafeler artar, miyelin kalınlaşır ve iletim hızı artar(9,11,35). Ratlarda sinir yaralanmasından 2 hafta sonra, yeni oluşmuş miyelin saptanabilir. Aksonların, Schwann hücrelerince, her Schwann hücresi tek bir aksonu miyeline edecek şekilde yönlendirilmeleri iki farklı hücre tipi arasında iki taraflı iletişimi gerekli kılar. Bu yüzden, hedeften köken alan maddeler, rejenerasyon sonrası miyelinizasyon oranını etkileyebilirler. Aksonlarla Schwann hücreleri arasında, nöroglobulinler ve nörotrofik faktörlerin salgılanmasıyla hızlı bir iletişim kurulduğu gösterilmiştir. Bu iletişim, rejenerasyon esnasında nöron ve glia arasında büyük bir öneme sahip yeni bir etkileşim olasılığını ortaya çıkartmaktadır(11,36,37).

Sinir yaralanması sonrası bifazik tarzda bir nörotrofik faktör olan Nerve Growth Faktör (NGF) sentezlenir. Proksimal ve distal sinir uçlarında gerçekleşen ilk sentezlenme fazı, yaralanmadan sonraki ilk 6 saatte olur. İkinci faz ise, yaralanmadan 2-3 gün sonra proliferer olan makrofaj ve Schwann hücrelerinin sayılarının artmasıyla korele olarak görülür(33). NGF gibi diğer nörotrofik faktörler de, sinirin içinde olup yaralanma sonrası az miktarda açığa çıkarlar. Bunlar bir döngü başlatırlar ve pek çok kaynaktan nörotrofik faktör salınır. Bu faktörler retrograd olarak aksonda ilerleyerek sinir hücresine ulaşırlar ve rejenerasyonu sağlarlar. Nörotrofik faktörler yaralanmadan 3-6 saat sonra pik yapar(32). Nörotropinler kendilerine ait reseptörlere bağlanırlar. Bu reseptörler hücre yüzeyinde olup tirozinkinaz reseptörlerinin bir alt sınıfına aittirler.

Nörotrofik faktörler belirli nöronların ölümünü spesifik reseptörlere bağlanarak etkilerler(38). Denervasyon sonrası zamanla kas atrofisi ve bunun fonksiyonel sonuçları insanlarda ve hayvanlarda deneysel olarak çalışılmıştır. Sunderland ve Ray denerve edilen kasın 60 günde ağırlığının %50-60'ını kaybettiğini, kesit alanının ise %70 azaldığını görmüşlerdir. Fibroblastik proliferasyon 89. günde en yüksek düzeye çıkar. Kollajen birikmesi ise önce perimisyumda ardından endomisyumda olur. İdeal reinnervasyon, denervasyondan 1-3 ay sonra beklenir, fonksiyonel reinnervasyon ise 1 yıla kadar beklenir, 3 yıldan sonra reinnervasyon beklenmez(39).

Denervasyon sonrası kas atrofisinin azalması veya durdurulması için farmakolojik tedavi, elektriksel stimülasyon, nöron transplantasyonu denenmektedir. Sinir tamiri sonrası, nötral proteaz inhibitörü olan Leupeptin kullanımı kasların fonksiyonel reinnervasyonuna yardımcı olur. Elektriksel stimülasyon, denerve kasın atrofisini geciktirir(40). Yine fonksiyonel elektriksel stimülasyonu sağlayan nöron transplantasyonu kas atrofisini engeller(41).

Rejenere olan fibriller doku ve end organ seçiciliği gösterirler ve buna nörotropizm denir(32). Skarda gecikme ise rejenerasyon ünitesinin distale ilerlemesinin yaralanma alanında geri kalması olarak açıklanır. Ratlarda 48 saat olan bu gecikme, insanlarda birkaç haftaya kadar uzayabilmektedir. Bazı rejenere olan aksonlar ise tamir olan alanı geçemezler ve lokal nöroma oluşur. Aksonların rejenerasyon hızı türlere bağlı olarak değişir. Kemirgenlerde 2-3.5mm/gün(42) iken insanlarda bu hız 1-2 mm/gündür(39). Ancak rejenerasyon hızı perifere doğru progressif olarak azalır.

SİNİR İYİLEŞMESİNİ ETKİLEYEN FAKTÖRLER

Yaralanmış sinir uçları arasında gelişen skar formasyonu, aksonun kendi endonöral tünellerine girmesini engeller ve büyüme merkezinin dallanmasına, başka tarafa yönelmesine, geri dönmesine veya sonlanmasına neden olur. Sinir kesilerinde cerrahi onarım sonrası, tomurcuklanan aksonların sadece altı veya sekizde birinin distal uca ulaştığı düşünülmektedir(43)

Sinir onarımı sonrasında gerilim ne kadar az ise onarımın o kadar iyi olmaktadır(5). Rejenere olan akson uçları arasında skar formasyonuna bağlı oluşan mekanik bariyer, akson ve schwan hücrelerini olumsuz olarak etkilemektedir.

Sinir onarımı sonrası fonksiyonel iyileşme, yaşlı hastalara göre genç hastalarda daha iyidir. Yaş ile birlikte akson dejenerasyonu artmakta, miyelinli lifler azalmakta ve iletim hızları düşmektedir. Saf motor veya saf duyu sinirlerin onarım sonrasındaki fonksiyonel iyileşmesinin miks sinirlere kıyasla daha iyi olduğu kabul edilmektedir. Organizmada mevcut sinirlerin hiçbirisi fonksiyonel olarak tek tip değildir. Saf motor olarak bilinen sinirler bile eklem afferentleri, kas afferentleri ve ciltten reseptör lifleri içermektedir. Saf duyu olarak tanımlanan sinirler ise piloerektil kaslar ve vaso vasorum için sempatik motor lifler içermektedir.

Sinir onarımı sonrası fonksiyonel iyileşme için en önemli belirleyici etken kesinin olduğu seviyedir. Proksimal kesilerin prognozu, distal kesilere göre daha kötüdür. Akson kesisi ne kadar proksimalde ise aksonun rejenere olması ve matürasyonu için gerekli süre de o kadar fazladır. Bu süre uzadıkça distal aksonda ve end organda atrofi ve dejenerasyon gibi geri dönüşümü olmayan ve fonksiyonel yetersizliğe yol açan değişikliklerin meydana gelme olasılığını artırmaktadır. Proksimal sinir gövdesinde motor ve duyu aksonları, fasiküler ağ içinde rastgele dizilirken, distale doğru gidildikçe aksonal homojenite artmaktadır(1).

Sinir iyileşmesini belirleyen diğer önemli bir sebep sinir hasarına neden olan etkidir. Sinir ne kadar az travmatize olursa fonksiyonel iyileşmesi o kadar iyi olur. Sinirin keskin yaralanmalarında sinir daha az ve lokalize travmatize olur. Ateşli silah yaralanması veya avülsiyon yaralanmaları gibi şiddetli hasarlarda sinirin longitudinal etkilenmesi nedeni ile hasarlı segmentin eksizyonu önerilmektedir.

Erken dönemde yapılan onarımların, geç onarımlara göre daha iyi sonuç verdiği belirtilmektedir(44,45). Geçen süre distal organ ve end organ denervasyonunu olumsuz etkilemektedir.

Uygulanan cerrahi teknik sinir rejenerasyonunu etkileyen önemli faktörlerden biridir. Uygun zamanda mikrocerrahi yöntem ile atravmatik yaklaşım, uygun suture materyali kullanımı ve en az doku reaksiyonu ile daha iyi sinir rejenerasyonu ve fonksiyonel iyileşme sağlanmaktadır. Fibroblast proliferasyonu, kollajen depolanması gibi yara iyileşme mekanizmaları ile rejenere olan akson arasında bir çeşit yarış olduğu düşünüldüğünden aksonun suture hattından geçme süresi çok önemlidir. Suture hattını en kısa zamanda ne

kadar çok akson geçerse sinir iyileşmeside buna paralel olarak daha iyi olacaktır(43).

Sinir rejenerasyonunu etkileyen en önemli faktörlerden biride gerilimsiz sinir onarımı yapılmasıdır. Gergin olmayan uç uca onarımlarda, greft kullanılan vakalara göre daha iyi sonuçlar alınmaktadır. Greft kullanılan vakalar da, uç uca gergin onarımlara kıyasla daha üstündür(26).

SİNİR ONARIMI

Sinir yaralanmalarında onarımın amacı, iletimi sağlayan fasiküllerde devamlılığın sürdürülebilmesi için bu fasiküllerin cerrahi olarak doğru konumlarda karşılıklı getirilmesi, yani sinir uçlarının koaptasyonu dur(46).

Erken primer onarım; yaralanma sonrası ilk 48 saat içinde yapılan onarımdır. Yaralanmadan sonraki ilk 2 hafta içinde yapılan onarım ise gecikmiş primer onarım denilmektedir. 2 aya kadar yapılan onarımlar erken sekonder onarım, 2 aydan daha sonra yapılan onarımlar ise geç sekonder onarım olarak tanımlanmaktadır(3). Başlangıçta cerrahi tamir öncesinde Wallerian dejenerasyonun tamamlanması maksadıyla 3 hafta beklenmesinin gerektiği düşünülmüştür. Ancak, Mackinnon'un(5) erken onarım sonuçlarının daha iyi olduğunu bildirmesiyle bu görüş tamamen değişmiştir. Onarımdaki gecikme endonöral tüplerin ve rejenere olan aksonların çaplarının daralmasına, aksonların matürasyon yeteneğinin azalmasına ve sonuç olarak geri dönüşümsüz end organ değişikliklerine yol açabilmektedir.

Primer Sinir Onarımının Tercih Edildiği Durumlar

- Keskin sinir kesileri
- Yaralanmaların minimal kontaminasyonu
- Sinir yatağının kanlanması iyi olması
- Eşlik eden başka yaralanma olmaması
- Hastanın cerrahiye gidecek metabolik ve emosyonel durumda olması
- Cerrahiye yapacak ekip ve aletlerin yeterli olması

Eğer şartlar uygun değilse sinir onarımı ertelenebilir. Sekonder onarım, uygun olmayan şartlarda yapılan primer onarımdan daha iyidir. Böyle durumlarda planlanan sekonder operasyona yardımcı olmak amacıyla, sinir uçları kabaca birbirine tutturularak elastik retraksiyon engellenmelidir.

Proksimal ve distal sinir uçları onarım için hazırlanır gerekirse kısmi rezeksiyonda yapılabilir. Sinir uçlarının gerginlik olmadan, hatta biraz gevşek fakat tam koaptasyonla karşı karşıya getirilmesi lokal nörotrofik faktörlerin rejenere aksonları yönlendirmesi açısından gereklidir. Proksimal ve distal ucun koaptasyonunda sinirin dış şekli, kan damarlarının yönü, mezonörיוםun yeri, fasiküllerin yapısı ve pozisyonu yol göstericidir.

Orta kalınlıktaki bir sinir, anatomik ve fizyolojik bütünlük bozulmadan % 6 sı kadar gerilebilir. Benzer şekilde, sinir tam kat kesildiğinde retrakte olma özelliği taşır. Bu retraksiyonun oranı kesinin olduğu sinire ve anatomik lokalizasyona göre değişir.

El bileği seviyesinde ulnar veya median sinir kesilerinde 2–4 cm kadar retraksiyon meydana gelmesi beklenir. Siyatik sinir için bu oran 8–14 cm kadardır. Retraksiyon miktarı geçen süre ile birlikte artar ancak 10. günden sonra sabit kalır.

Kesik sinir uçlarının her birinden sinir lifi serbestlemesi 8 cm uzaklığa kadar yapılabilir. İki sinir için toplamda 16 cm lik serbestleştirmenin aşılması durumunda sinirin beslenmesinde sıkıntıya neden olur

Sinir onarımlarında birçok çalışma değerlendirilerek temel prensipler ortaya konulmuştur:

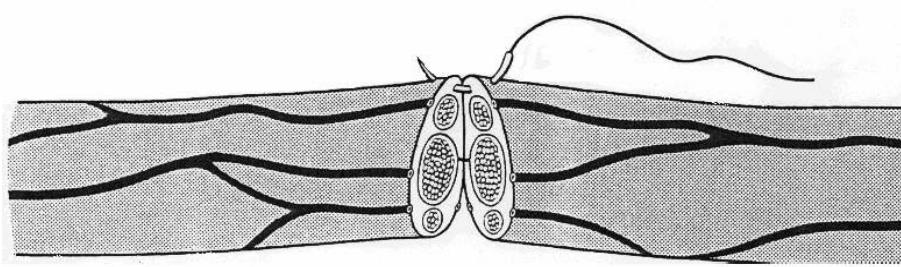
- Preoperatif dönemde, ayrıntılı motor ve duyu muayenesi yapılmalı
- Mikrocerrahi aletler ve mikroskop ile mikrocerrahi teknik kullanılmalı
- Atravmatik cerrahi uygulanmalı
- Yaralanan uçların iyileşmesi sağlanacak şekilde yeterli debridmanın yapılması
- Sinirin proksimal ve distalinde sınırlı devaskülarizasyon yapılmalı
- Sinir uçları karşılıklı getirilirken dikkatli olunmalı
- Mümkün ise primer onarım yapılması
- Gerilimsiz onarım yapılması. Gerilimi azaltmak için postüral manevralar skar oluşumunu artıracığından yapılmamalı

- Yüksek enerjili ileri derece yaralanmalarda onarımın ertelenmesi
- Güvenli bir onarımdan sonra postoperatif erken hareket ile sinirin kayma hareketi yapması. Bu şekilde erken dönemde oluşacak yapışıklıklar önlenabilir
- Yaralanma bölgesinde 2,5 cm den fazla defekt var ise veya gerilimsiz onarım mümkün olmayacaksa sinir greftleri kullanılması önerilmektedir(47,48).

ONARIM TEKNİKLERİ

Epinöral Onarım:En sık kullanılan onarım tekniğidir. Kolay uygulanabilir olması, kısa onarım süresi ve intranöral yapıların intakt kalması gibi avantajlarının yanında fasiküler disorganizasyon oluşma ihtimali bu yöntemin dezavantajıdır.

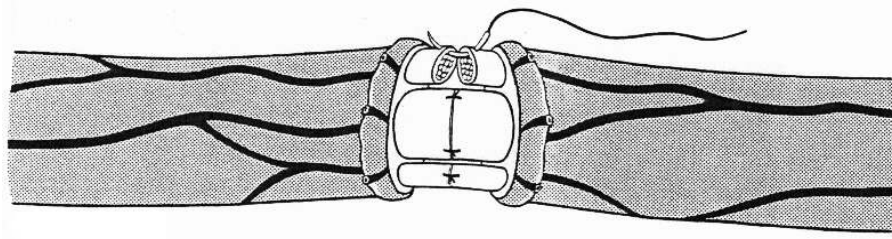
Dikiş proksimal ve distal uçlardaki epinöriumdan geçirilerek onarım yapılır(Şekil 8). Sinir uçlarının uygun pozisyonda karşı karşıya gelmesini sağlamak için sinir boyunca longitudinal seyreden kan damarları ve fasiküller karşılıklı getirilmeye çalışılır(49). Kalın sinirlerde 8/0, ince sinirlerde 9/0 veya 10/0 dikişler tercih edilebilir. Dikiş materyali olarak emilen ya da emilmeyen dikişler kullanılabilir. Dikiş sayısı sinir uçlarını karşı karşıya getirecek ve gerginlik yaratmayacak şekilde, mümkün olan en az sayıda olmalı ve fasiküllerin dikiş aralarından taşması veya çıkması önlenmelidir.



Şekil 8: Epinöral onarım(50).

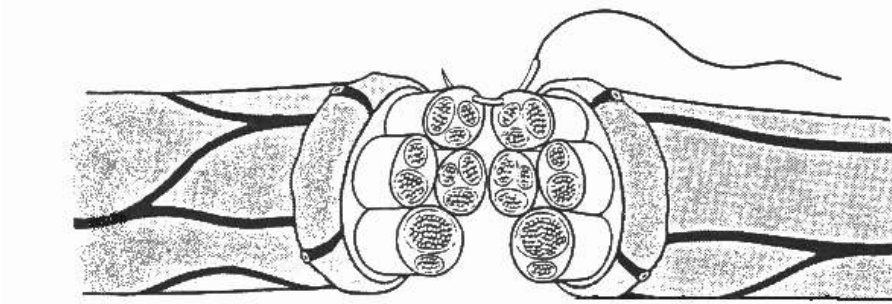
Perinöral (Fasiküler) Onarım: Proksimal ve distal sinir uçlarındaki eş fasiküllerin birbirlerine karşılıklı suture edilmesidir(Şekil 9). Fasiküler onarımda, 2-4 adet dikiş ile her fasikülün tutturulması genellikle yeterli olmaktadır. Epinöral onarıma üstünlüğü halen tartışmalıdır. Yapılan çalışmalar perinöral ve epinöral dikiş tekniklerinin birbirlerine bariz bir üstünlüklerinin olmadığını

gösterilmiştir(51,52). Daha iyi fasiküler uyum sağlaması, distal sinire daha fazla rejenere olan sinirlerin geçmesi ile motor ve duysal iyileşmenin iyi olması avantajlarıdır. Proksimaldeki fasiküllerin distaldeki karşılıklarının bulunması bu tekniğin önemli bir sorunudur. Dezavantajları ise operasyon zamanı daha uzun olması, anastomoz bölgesinde çok fazla suture bulunması ve dolayısıyla suture bölgesinde daha fazla fibrozis oluşması ve besleyici damarlarda daha fazla travma oluşması gibi dezavantajları vardır



Şekil 9: Perinöral onarım(50).

Grup Fasiküler Onarım:Fasikülerlerin büyük miktarda epinöral doku içinde gömülü ve tanımlanmasının kolay olduğu polifasiküler sinirlerde kullanılır. Suture, fasikül grupların çevresindeki rezidüel epinöriumdan, perinöriyuma hasar oluşturmayacak şekilde geçilir(Şekil 10). Daha distalde motor ve duyu liflerinin tanımlanabildiği sinir lezyonlarında yapılan grup fasiküler onarım, fonksiyonel homojenite gösteren fasikül dizilimi sağlar



Şekil 10: Grup Fasiküler Onarım(50).

Diğer Yöntemler:Sinir onarımında alternatif yöntemlerden biri lazer kullanımıdır. Burada kesik sinir uçları karşılıklı yaklaştırılarak iki tespit suture konulur, ardından lazer ışınları ile onarım yapılır. Anastomoz sağlandıktan

sonra tespit dikişleri genellikle alınır. Aksonların tüp dışına çıkmasının önlediği belirtilen bu yöntemin, ne ölçüde tensil kuvvet sağladığı tartışmalıdır(53).

Sinir onarımında kullanılan diğer bir yöntem ise fibrin yapıştırıcılardır. Bu yöntemde lazere benzer şekilde iki adet sütürkonulduktan sonra fibrin yapıştırıcı kullanılmasının daha uygun olduğunu yapılan deneysel çalışmaların sonucunda belirtilmektedir(54). Yeterli tensil kuvvet sağlayamaması ve onarım bölgesinde inflamatuvar reaksiyonu arttırması dezavantajları olarak belirtilmektedir.

Rat siyatik siniri üzerinde Menovsky tarafından yapılan deneysel çalışmada epinöral sütür,fibrin yapıştırıcı ve lazer yöntemleri karşılaştırılmış ve fonksiyonel iyileşme açısından yöntemlerin birbirlerinden üstün olmadıkları belirtilmiştir(55).

Sinir onarımı için siyanoakrilat kullanılmasının, histotoksitesi ve uzun dönemde gelişen skar dokusu nedeniyle sütürle yapılan onarıma göre bir üstünlüğünün olmadığı bildirilmiştir.

SİNİR GREFTLERİ

Sinir onarımları arasında altın standart yöntem uç-uca onarımdır(56). Primer onarımın mümkün olmadığı, defek boyutunun 2,5 cmnin üzerinde olduğu yaralanmalarda en fazla kabul gören yöntem otolog sinir grefti uygulamasıdır(48,56,57). Duyu sinirlere oranla, motor sinirlerin rejenerasyon kapasitesinin daha iyi olduğu çalışmalarda gösterilmiştir(58). Sinir defektlerinin onarımında duyu sinirlerinin greft olarak kullanımının daha başarılı olduğunu bildiren yayınlar olmasına rağmen genel yaklaşım, motor veya miks sinirlerin greft olarak kullanılmasının, saf duyu sinir greftlerinden daha başarılı olduğudur(58,59,60). Bunun nedenleri, motor sinirlerin myelinli olması ve schwann hücreleri ile birlikte bazal membranın konduit fonksiyonu göstermesine bağlanmaktadır. Seimionow ve arkadaşları sinir defekti onarımlarında defekten daha küçük çapta ve defekt oluşan sinirin fasikül sayısından daha az fasikül kullanılarak daha başarılı sonuçlar alındığını belirtmişlerdir(61). Daha az donör alan morbiditesi olan bu çalışmada tek fasikül tekniğini de tanımlamıştır. Tek fasikül tekniğinde beslenmesinin daha kolay, iskemi ve ödem eğiliminin daha az olduğu olduğu düşünülmektedir(61). Diğer konduit seçeneklerine göre sinir greftlerinin en önemli üstünlüğü sadece bir kalıp olmayıp canlı schwann hücrelerinin Bunker bantları aracılığı ile rejenera olan aksonlara rehberlik

yapmasıdır(62). Sinir greftleri yerine konduit görevi görebilecek değişik sentetik yapılar ya da otolog dokular çeşitli çalışmalarda kullanılmıştır. Arter, ven, fasya, dura, kas, omentum ve mezotelyum gibi otojen dokular yanında çeşitli sentetik maddeler kullanılmıştır. Fakat bunlardan hiçbiri yaygınlaşmamış ve genellikle başarı oranları sinir greftine kıyasla düşük kalmıştır(1,63,64,65).

Periferik sinir defektlerinin onarımında ven konduitleri içine sinir dokusunun koyulması nörotrofik faktör ve schwann hücre salınımı için ek bir kaynak oluşturduğu ve geniş defektlerde hasarlanmış sinirin distal güdüğü gibi davranarak nörotropik etki sağladığı belirtilmektedir. Geniş sinir defektlerinde boş konduitlerin kullanımları önerilmemektedir. Bu amaçla, 6 cm'ye kadar olan venöz konduitler içine 1–2 mm'lik sinir greftinin yerleştirilmesi hem trofik faktör kaynağı sağlamakta hem de mekanik destek görevi nedeniyle venin kollabe olmasını engellemektedir. Uzun ve duvarı ince venöz konduitlerde kollaps daha sık görülmektedir. Bu nedenle uzun venöz konduitlerde belli mesafelerle birden fazla sinir grefti kullanımı rejenerasyon kapasitesini artırmakta ve aksonal oryantasyonu sağlamaktadır(66).

SİNİR GREFTİ TİPLERİ

Trunk Greft: Klinik vedeneysel alanda çalışılmış ilk sinir greftleridir. Büyük sinir gövdelerinden tam tabaka olarak alınan segmentlerdir. Revaskülerize olmasındaki zorlukve santral de oluşan fibrozis nedeniyle kullanımı sınırlıdır(4).

Kablo Greft: Defekt oluşan sinirin çapından daha ince bir donör sinirin, defektin uzunluğu kadarbirden fazla kesilip birbirine paralel kablolar şeklinde dizilerek, proksimal ve distal uçlar arasına yerleştirilmesidir. Ancak bu teknikte anatomik fasiküler dizilim aranmaz. Fasiküler dizilimin önemi anlaşıldığından günümüzde bu yöntem artık tercih edilmemektedir.

Pediküllü Sinir Grefti: Özellikle median ve ulnar sinir gibi birbirine yakın iki sinirin birlikte yaralandığı durumlarda kullanılabilmektedir. İlk operasyonda her iki sinirin proksimal uçlarının birbirine suture edilip, birkaç ay sonra yapılan ikinci operasyonda ulnar sinirin daha proksimalden defekti kapatacak şekilde pediküllü olarak transekte edilip median sinirin distal güdüğüne koapüte edilmesi yöntemidir.

İnterfasiküler (Grup Fasiküler) Sinir Grefti: Fasikül grupları, proksimal ve distal güdükte özenli bir şekilde disseke edilip ortaya çıkarılır. Ardından bu fasikül grupları arasına, doğru anatomik planda kablolar halinde sinir grefti yerleştirilir. Anatomik dizilimin ön planda tutulması Kablo greftten farkını ortaya koymaktadır.

Tek Fasiküler Sinir Grefti: Her bir sinir fasikülü ayrı ayrı greftlenmektedir. Nadiren yapılır. Distal dijital sinir ve tenar motor dal gibi önemli terminal sinirler için endike olabilir.

Serbest Vaskülarize Sinir Grefti: Taylor ve Ham tarafından iskemiye bağlı sinir kaybını önlemek için geliştirilmiştir. Nonvaskülarize sinir greftlerine göre sonuçlarının çok farklı olmaması ve operasyon süresinin uzun olması nedeniyle, sadece yoğun skarlı bölgelerdeki greftlemelerde kullanılabilir. Ayrıca uzun sinir defektlerinde ilgili ekstremitenin kan desteğini artırmak gerektiğinde ve proksimal sinir defektlerinde de tercih edilebilir. Klinik kullanımı tanımlanmış sinir greftleri arasında sural sinir, süperfisiyal radial sinir, safen sinir, süperfisiyal peroneal sinir ve derin peroneal sinir bulunmaktadır(1)

KIKIRDAK DOKUSU

Kıkırdak, temelinde proteoglikan, kollajen ve sudan oluşan ve ekstraselüler matriksi içinde kondrositlerin oluşturduğu basit ancak yüksek oranda özelleşmiş bir yapıya sahip avasküler bağ doku elemanıdır. Matriks kıkırdak hacminin %95'inden fazlasını oluşturur. Sayıca az olmalarına rağmen kondrositler, matriksin üretimi ve devamlılığı için önemlidir. Matriks içerisinde kan damarları bulunmaz, içeriğindeki glikozaminoglikanların tip II kollajen liflere olan oranı, vaskülarize çevre bağ doku ile arasında madde diffüzyonuna olanak sağlayacak düzeydedir.

Kıkırdağın sınıflandırılmasında, liflerin tipi ve miktarı ile temel makromoleküllerin kimyasal özellikleri esas alınır.

Genel olarak 3 tip kıkırdak görülür:

1-Hyalen Kıkırdak

En sık rastlanan kıkırdak tipidir ve çoğunu Tip II kollajen oluşturur. Kostaların ventral uçları, solunum sisteminin burun, trakea, bronş gibi bölgelerinde, dış kulak yolunda, eklem yüzeylerinde yerleşik bir dokudur.

Taze olarak bakıldığında mavi-beyaz renkte olup yarı saydamdır. Embriyonun iskeleti tamamen hyalin kıkırdaktan oluşmuştur. Gelişmenin ileri aylarında iskelet sistemindeki kıkırdak yerini yavaş yavaş kemik dokuya bırakır. Hyalin kıkırdağın büyümesi interstisiyel ve apozisyonel şekilde olmaktadır. Kalsifikasyon, hyalen kartilajın ossifikasyonu için gereklidir(67).

2-Elastik Kıkırdak

Yapısında Tip II kollajen fibriller ve hyalin kıkırdaktan farklı olarak demetler halinde bol miktarda elastik lif bulunur. Kulak kepçesi, epiglottis, lareks gibi bölgelerde bulunur. Taze halde bakıldığında sarımsı bir renkte olduğundan hyalin kıkırdaktan kolayca ayırt edilebilir. Yapısal olarak hyalin kıkırdağa benzemekle beraber lifleri farklılık göstermektedir. Elastik özelliktedir. İçerdiği elastin, Orcein gibi özel boyalarla gösterilebilir. Hücreleri yuvarlak ve kapsüllüdür. Hyalin kıkırdağa oranla elastik kıkırdak hücrelerinin sitoplasmasında daha az yağ ve glikojen varlığı dikkati çeker. Bu tip kıkırdakta daperikondrium vardır. Elastik kartilajda dejenerasyon da daha az görülmekle birlikte ossifikasyon olmamaktadır(68).

3-Fibröz Kıkırdak

Bu tür kıkırdak yapısında çok yoğun kollajen (tip I kollajen) liflerin yer almasıyla tipiktir. Aynı zamanda sıkı bağ dokusu ile hyalin kıkırdak dokusu arasında geçiş tipi olarak da sınıflandırılır. Dokunun amorf maddesi fazla değildir, tam anlamıyla bir perikondrium da görülmez. Simfizis pubiste, bazı ligamanların bağlandıkları kartilajla kaplı kemik yüzeylerinde ve İntervertebral disklerde bulunur. Yoğun kollajen demetleri hücreler arası matrikste bol miktarda bulunur. Kondrositlerin boyutları küçük aynı zamanda seyrekler. Bu haliyle fibröz bağ dokusu ile benzerlik gösterir. Fibröz kartilaj ile bağ dokusu arasındaki sınır, fibröz kartilajın yoğun bağ dokusu ile ilişkisi nedeniyle belirgin değildir(68,69).

KIKIRDAK DOKUSUNUN HİSTOLOJİSİ

Temel görevi yumuşak dokuyu desteklemek olan kıkırdak bağ dokusunun özelleşmiş bir şeklidir. Kıkırdak, kondrosithücreleri ile proteoglikan ve glikozaminoglikanlardan oluşan ekstraselüler matriksten oluşur. Bu makromoleküller elastik lifler ve kollajen ile etkileşirler. Koyu kıvamdaki matriks, mekanik zorlamalar karşısında esnekliği sağlayarak kalıcı şekil bozukluklarının oluşmasını önler. Kıkırdak dokusunun rejenerasyonu sınırlı olarak kabul edilir. Kıkırdak dokusunun karakteristik 3 özelliği vardır(69).

1. Diferansiasyonda farklı aşamalardan geçen kondrosit hücreleri vardır.
2. Kan damarları ve sinir bulunmaz.
3. Kendine özgü ekstrasellüler matriks proteinleri bulunmaktadır.

Kıkırdağa ait olan kollejenler tip 2, 9, 10 ve 11 dir. Kıkırdak dokusunun ana bileşenlerinden biri olan olan agrekan, hyaluronan ve link proteine bağlanarak büyük kümeler oluşturmaktadır.

%70 i su dan oluşan kıkırdağın matriksi, kondrositler tarafından sentezlenmektedir. Kuru ağırlığının % 40-70'i kollajen, % 15-40'ı proteoglikan ve % 5'i ise kondrositten oluşmaktadır. Eklem yüzeyleri dışında, kıkırdak sıkı bağ dokusunda oluşan ve vaskülarizasyonu zengin olan perikondrium adı verilen bir tabaka ile sarıdır. Kondroblast adı verilen bağ doku hücreleri iç tabaka bulunur. kondroblastlar kolaylıkla farklılaşarak kondrositleri oluştururlar. Perikondrium, avasküler olan kıkırdak dokusunun beslenmesini, korunmasını ve rejenerasyonunu sağlar. Lenfatik damar ve sinirler de kıkırdağın yapısında bulunmaz. Perikondriumdaki kapillerler yoluyla beslenen kıkırdak doku, ayrıca eklem boşluklarının sinovial sıvıdan difüzyonuyla da beslenirler. Kondrositlerde bütün avasküler dokuların hücrelerine benzer şekilde düşük metabolik aktivite gösterirler(68).

Yaralanmış kıkırdağın onarımı, çok erken yaşlar dışında, oldukça güçtür ve çoğunlukla yetersiz kalır. Kıkırdak yaralandığında perikondriumdaki kondroblastlar lezyon bölgesine göç ederek yeni kıkırdak oluşumunu sağlarlar. Kıkırdakta oluşan geniş yaralanmalarda perikondrium, yeni kıkırdağın oluşacağı yerde yara iyileşmesini artıran ve yoğun bağ dokusundan oluşan bir örtü oluşturur.

KIKIRDAK HÜCRELERİ

Kıkırdakta, kondrojenik hücreler, kondroblastlar ve kondrositler olarak 3 hücre tipi bulunmaktadır. Kondrojenik hücreler, mezenşimal hücrelerden köken alan iğ şekilli hücrelerdir. Ovoid çekirdekleri, 1-2 çekirdekçikleri olan bu hücreler, küçük bir Golgi kompleksi, az sayıda mitokondriyon, biraz granüler endoplazmik retikulum ve bol miktarda serbest ribozomlar içerir. Kondroblastlar, mezenşimal hücrelerden ve kondrojenik hücrelerden gelişir. Protein sentezi için gerekli organellere sahip bazofilik hücrelerdir. Elektron mikroskopta, zengin granüler endoplazmik retikulum ağı, iyi gelişmiş Golgi kompleksi, çok sayıda mitokondriyon ve sekretuar veziküller içerdiği görülür. Kondrositler, matriks içerisinde küçük kavilerin ya da lakünaların içinde yerleşmişlerdir. Hücreler genellikle ovoid veya sferikaldir. Eğer birkaç hücre bir arada bulunuyorsa temas yüzeyleri yassılaştırmıştır. Her bir hücre, merkezi yerleşmiş, büyük, sferikal çekirdeğe sahiptir, çekirdekçik ise tek veya daha fazla olabilir. Sitoplasma sahip olduğu fazla miktarda serbest ribozomlardan ve nispeten iyi gelişmiş granüler endoplazmik retikülünden dolayı orta derece bazofiliktir. Görünümü ince granüller yapıdadır. Ek olarak, sitoplasmada, büyük hacimli mitokondriyonlar, vakuoller, yağ damlacıkları ve bir miktar glikojen bulunur. Canlı kıkırdakta kondrositler lakünaları tamamen doldurur fakat parafin kesitlerinde fiksasyon ve dehidratasyondan dolayı lakünalarla hücre arasında boşluk görülür; hücre büzüşmüştür, çok ender olarak lakünaların şeklidir. Yetişkinde kıkırdak dokusu içinde hücreler gruplar halinde bulunabilir. Her bir grup tek bir ana kondrositin ürünüdür. Bir laküna içinde yerleşmiş bir ana hücreden köken almış olan bu hücreler grubuna izogen grup ya da hücreler yuvası denir. Kondrositlerin, izogen gruplar şeklinde bulunmaları yeni bölündüklerinin işaretidir. Golgi aygıtında belirgin büyüme ve sitoplasmada bazofilleşme, kondrositlerin yeni matriks üreteceklerine ait bir belirtidir. Benzer şekilde granüler endoplazmik retikulum da belirginleşir. Granüler endoplazmik retikulumda üretilip golgiden salınan vakuollerin flamant ve granüller içerdikleri görülmektedir. Kondrosit yüzeyinde de rastlanabilen bu vakuoller içeriklerini matrikse boşaltırlar. Kıkırdak dokuda büyüme ve onarım durursa golgi ve granüllü endoplazmik retikulumdaki değişiklikler geriler(70).

KIKIRDAK MATRİKSİ

Kıkırdak matriksi taze durumda iken homojendir. Matriksteki kollajen fibriller diğer kollajenlerden farklı olarak çaprazlaşma göstermezler. Çok ince yapıda olan bu fibriller tüm matriks boyunca ağ şeklinde düzenlenirler(70). Deri ve tendonların aksine kıkırdaktaki kollajen tipi oldukça farklıdır. Tip II kollajen üç α -1 proteini içeren triple helikslerden oluşmuştur. Tip II kollajen ve proteoglikanlar hyalin kıkırdağın ana yapısını oluşturular. Hyalin kıkırdakta bulunan kollajen diğer bağ dokularındakinden daha az polimerizedir. Düşük yoğunluklarda kıkırdak hücrelerinin kültürleri yapıldığında, önemli değişiklikler gözlemlenmektedir. Tip II kollajen yerine fibroblastlardaki gibi tip I kollajen üretmeye başlarlar. Yani kondrositler fibroblastlara farklılaşmıştır. Temel madde proteoglikan molekülleri tarafından oluşturulan oldukça yüksek oranda hidrate olan jel benzeri materyallerden oluşmuştur. Proteoglikanlar protein yapısına sahip polisakkarit glikozaminoglikanlardan oluşurlar. Kollajen lifler matriks içerisinde organize olmuşlardır ve proteoglikanların akuöz fazları besin maddeleri, düzenleyici maddeler ve metabolitlerin kan ile kıkırdak hücreleri arasında diffüzyonuna izin verir. Proteoglikanların, katyonları bağladıkları ve bu şekilde su ve elektrolitlerin matriks içinde taşınmasına yardımcı olurlar.

Embriyolojik dönemde, proteoglikanlar kıkırdakların her yerinde yaygın olarak bulunurlar, ancak yetişkin kıkırdaklarında proteoglikanlar değişik bölgelerde yoğunlaşırlar. Kapsüler yani periselüler matriks, kondrositin hemen etrafında boyanmış bir halka şeklinde çok yoğun olarak gözlenir. En fazla sülfatlanmış proteoglikanlar, biglikanlar hyaluronan ve bazı glikoproteinler bu bölgede bulunmaktadır. Kapsüler matrikste, kondrositlerin etrafını saran tip VI kollajen, hücre yüzeyindeki integrin reseptörlerine bağlanarak kondrositleri matrikse bağlamaktadırlar. Tip IX kollajen de periselüler matrikste yüksek konsantrasyonda bulunmaktadır. Territorial matriks, lakünaların hemen çevresinde bulunmakta ve kapsüler matriksten daha az proteoglikan ile az miktarda tip IX kollajen ile rastgele düzenlenmiş Tip II kollajen liflerini içermektedir. İnterterritorial matriks ise lakünaların arasında yerleşen matriks tipidir. Granüler endoplazmik retikülüm de proteoglikanların protein kısımları yapılıdır. Golgi kompleksinde ise sülfat grupların eklenir daha sonra salgı vesikülleri halinde salınırlar.

Bütün kıkırdaklarda bulunan spesifik proteoglikanlar, kondroitin 4-sülfat, kondroitin 6-sülfat, keratan sülfat ve az miktarda hyaluronik asittir. Merkezi

proteinin bir ucunda yerleşen polipeptit halkada glikozaminoglikan bulunmaz. Bu uca hyaluronik asit bağlanır. Buradaki proteoglikanlar bağlayıcı bir protein yardımı ile belli aralıklarla hyaluronik asit moleküllerine bağlanmaktadır(70).

KIKIRDAĞIN GELİŞMESİ VE BÜYÜMESİ

Diğer destek dokuları gibi kıkırdakta mezenşimden gelişir. Kıkırdağın gelişeceği bölgede mezenşimal hücreler uzantılarını kaybedip yuvarlaklaşır ve sıkıca biraraya gelerek kümeler oluşturur, aynı zamanda kollajen lifler hücreler arası madde içerisinde depolanır. Bu şekilde küme oluşturmuş hücre gruplarına, kıkırdaklaşma merkezi denir. Hücrelere de artık kondroblast adı verilir(70). Kondroblastlardan salınan temel madde kollajen lifleri çevirir ve maskeler. Etrafında matriksin oluşmasından dolayı hücreler nisbeten birbirlerinden ayrılır ve gittikçe laküna olarak adlandırılan küçük boşluklar içerisinde yerleşim gösterirler. Daha fazla differansiyasyona uğrayarak olgun bir kıkırdak hücresi ya da kondrosit karakterini kazanırlar. Bu hücreler vakuol, lipid ve glikojen yönlerinden zengin hale geçer. Genişleyen kıkırdak yığınları etrafındaki mezenşim baskıya uğrar ve kıkırdağın fibröz zarı olan perikondriumu oluşturur. Bu zar bir tarafta kıkırdak ile diğer tarafta ise bağ dokusu ile birleşir. Kan damarları ve sinirler çevredeki gevşek bağ dokusundan perikondriuma girerler. Kondositlerin beslenmesi, perikondriumda yerleşen kapillerlerden veya eklem kavitelerindeki sinovyal sıvıdan besinlerin diffüzyonu ile sağlanır. Benzer şekilde artık maddeler de hücrelerden vasküler perikondriuma geçer. Perikondriumun kıkırdak oluşturma yeteneği sınırlı bir süre devam eder, ama erişkinde bu fonksiyonu yoktur(70)

Kıkırdaktaki sürekli büyüme iki farklı yolla sağlanır:

- 1-İnterstisyel (Endogenous) Büyüme
- 2-Appozisyonel (Exogenous) Büyüme

İnterstisyel (Endogenous) Büyüme

Bölünme yeteneğine sahip olan, genç kondrositler proliferer olur ve yeni matriks meydana getirirler. Kendi içerisinde genişleme olan bu tip kıkırdak büyümesi, endogenous (interstisyel) kıkırdak büyümesidir ve yalnızca nisbeten genç kıkırdaklarda görülür. Genç kıkırdaklar genişleyerek şekil alabilirler. Hücre grupları ya da hücre yuvalarının olgun kıkırdak içerisinde görülmesi interstisyel

büyümenin durduğunu belirtir. Başlangıçta bölünen kondrositten kaynaklanan yavru hücreler tek bir laküna içerisinde yerleşmişlerdir. Yeni matriks salgılandıkça, hücreler arasında ayrılma görülmekte ve her hücre kendi lakünası içerisinde kalmaktadır. Devam eden matriks salgılaması sonucunda, hücreler birbirinden uzaklaşmaktadırlar. İnterstisyel büyüme uzun kemiklerin uzamalarını sağlayan epifizyal plaklarda ve endokondral kemik gelişimindeki kıkırdak modelin ortaya çıkışında önemli rol oynar.

Appozisyonel (Exogenous) Büyüme

Kıkırdığın hacmini artışa neden olan ikinci tip exogen (appozisyonel) büyüme, perikondriumda ki hücrelerin farklılaşması ile gerçekleşen bir büyüme şeklidir. Aktivite perikondriumun iç tabakasından başlar. Buradaki hücreler hem şekil hem de perikondriumun tip I kollajen içeriğini salgılama fonksiyonu açısından fibroblastlara benzerler. Kıkırdak büyümesi başladığında, hücreler SOX-9 transkripsiyon faktörün ekspresyonu sayesinde differansiye olurlar; çekirdek yuvarlaklaşır, sitoplazmik uzantılar kaybolur ve sitoplasma miktarı artar. Hücreler kondroblastlara farklılaşırlar. Kondroblastlar, tip II kollajen dahil kıkırdak matriksini salgılamaktadırlar. Exogenous büyüme şekli yetişkin kişilerde ancak kıkırdak onarımının gerektiği durumlarda görülür.

KIKIRDAK İYİLEŞMESİ

Normal koşullarda kıkırdak doku da tıpkı kemik gibi bir yıkım ve yeniden yapım süreci (Turn-over) içindedir. Matriksin yıkım ve yeniden yapımı katabolik ve anabolik medyatörler tarafından yönetilir.

Kıkırdak lezyonlarında rejenerasyon perikondriumun etkisi ile gerçekleşmektedir. Kıkırdak hasarında, perikondriumdaki kondroblastlar hasara uğramış bölgeye doğru göç ederek yeni kıkırdak oluşumunu sağlarlar. Büyük lezyonlarda ise perikondrium yeni kıkırdak oluşumu yerine bağ dokusundan skar oluşturmaktadır(68).

Eklem kıkırdağındaki defektlerin rejenerasyonu ile ilgili olarak yapılan deneysel çalışmalarda; eklem kıkırdağındaki tam kat defektlerde subkondral kemik ve kemik iliğinin kondrojenik cevabı tetiklediği, subkondral mezenkimal hücrelerin granülasyon dokusunu ürettiği, zamanla fibrokartilaj dokuya veya hyalin benzeri kıkırdağa dönüştüğü tespit edilmiştir. Yüzeyel defektlerde ise defektin subkondral kemiğe kadar ulaşmamasından dolayı kanlanmasının

olmadığı bu nedenle de inflamatuvar cevabın oluşmadığı ve kırık onarımının yetersiz olduğu tespit edilmiştir(71,72). Lester yaptığı çalışmalar sonucunda, kırıktan ayrılan perikondriumun yeni kırık oluşumuna neden olduğunu bildirmiş(73). Daha sonraki çalışmalarda bunun nedeninin kırıktan ayrılan perikondriumda, kontakt inhibisyonunun ayrılma sebebiyle ortadan kalktığı bunun sonucunda da yeni kırık oluşturduğu belirtilmektedir(74,75).

KÖK HÜCRE

Kök hücre, bölünerek kendini yenileyebilen ve kan, karaciğer, kas ve sinir gibi dokuları oluşturabilecek biçimde farklılaşabilen hücrelerdir. Yenilenebilme ve farklılaşabilme yetenekleri bu hücreleri diğerlerinden ayıran başlıca özelliklerdir. Okuma ve arkadaşları çalışmalarında, tekli hücrelerden elde edilen embriyonik kök hücre serilerinin 300–400 döngü boyunca çoğalabildiklerini göstermişlerdir(76).

Kromozomların uç kısmında bulunan ve telomer olarak adlandırılan DNA zincirleri hücrelerin bölünme kapasitelerini belirler. Telomerlerin uzunluğu ile hücrelerin bölünebilirliği arasında doğru orantı bulunmaktadır. Telomeraz enzimi sayesinde telomerler uzun kalmaktadırlar. Hücrede telomeraz enzimi ne kadar aktif ise telomer uzunluğu da o kadar korunmaktadır. Kök hücrelerinde de çok aktif telomeraz enzim aktivitesi bulunmakta ve buna bağlı olarak kök hücrelerde birden çok bölünme sağlanmaktadır. Kök hücreler, birden fazla hücre tipine farklılaşabilirler. Farklılaşma kabiliyetlerine göre totipotent, pluripotent ve multipotent hücreler olmak üzere üç grupta incelenirler(77).

KÖK HÜCRE TÜRLERİ

Totipotent Kök Hücreler

Her yönde farklılaşma ve farklı yönlere gidebilme yeteneğinde olan kök hücrelerdir. Zigot, vücuttaki tüm hücrelere dönüşebilecek potansiyele sahip ilk embriyonel hücredir. Bu hücreye her şeyi yapabilen anlamına gelen totipotent hücre denir. Bu terim embriyonun 5. gününe kadar tüm blastomerleri için geçerlidir. Bu hücrelerin her birinden ayrı birey elde edilebilir(77).

Pluripotent Kök Hücreler

Gebeliğin 5. gününde blastosol şekillenir. Embriyo bu dönemde blastosist olarak tanımlanır. Trofoblast, Blastosöl, Nodus embriyonalis denilen bu üç yapıyı içeren blastosist hücreler pluripotent kök hücreler olarak sınıflandırılabilir. Bu hücreler, vücuttaki bütün dokulara farklılaşabilir, fakat yeni bir birey meydana getiremezler(77).

Multipotent kök hücreler

Fetal dönemde hücreler, biraz daha özelleşmiş erişkin kök hücrelerine dönüşür. Bu erişkin kök hücreleri de tipik olarak bulundukları dokunun hücre tipini üretirler. Yani multipotent kök hücrelerin farklılaşması, daha sınırlı sayıda hücreye olur. Hematopoetik kök hücreler bu tür hücrelere en iyi bilinen örnektir(77).

Mezanşimal Kök Hücre

Mezanşimal kök hücreler, başta konnektif doku kökenli hücreleri (kemik, kıkırdak, yağ, tendon, stroma) olmak üzere birçok farklı doku hücresine (kalp, karaciğer, pankreas, sinir sistemi) farklılaşarak veya solübl faktörler sentezleyerek doku ve organ rejenerasyonuna katkıda bulunması, in vitro ortamda kök hücre özelliklerini koruyarak kolaylıkla çoğaltılabilmesi, hematopoezi destekleyerek kemik iliği, kök hücre grefti reddini önlemesi, immünosupresif özellikleri nedeniyle greft versus host hastalığının önlenmesi ve tedavisinde, otoimmün hastalık tedavisi, ayrıca gen aktarımı kolaylığı nedeniyle başta kalıtsal hastalıklar olmak üzere birçok klinik alanda uygulama potansiyeline sahiptir. Mezanşimal kök hücreler, bu biyolojik özellikleri nedeniyle hasarlı organ tamiri için önemli bir potansiyel oluşturmaktadır(78).

RAT SİYATİK SİNİR ANATOMİSİ

Siyatik sinir L4, L5, L6 ve S1'den gelen spinal sinirlerin oluşturduğu lumbo-sakral trunkustan çıkar. Değişkenlik göstermekle birlikte 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 seyreder. Sırt derisinin yarıya yakın kısmını ve arka bacak kaslarının çoğunu innerve eden siyatik sinirin ana gövdesi piriform kas seviyesinin 1-2

mmaşağısında kuadratus femoris kasının üzerinden ilerleyerek abduktor femoris fasyasının üzerinde oblik olarak bacağa doğru iner. Piriformis seviyesinde siyatiğin 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, ayrım noktasının 1-2 mm proksimalinde popliteaya girmeden hemen önce gastroknemiusun iki başı arasında verir ve plantaris, soleus, gastroknemiuslar, fleksör hallusis longus, fleksör digitorum longus ve tibialis posteriorları inerve eder. Bu dallardan hemen sonra ayak bileğinin üzerinde lateral ve medial plantar sinirlere ayrılarak sonlanır.

GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışma; İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Deney Hayvanları Etik Kurulu'ndan alınan onay ile,ağırlıkları 200-250 gram arasında değişen 28 adet Wistar Albino tipi erkek ratkullanılarak İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Deney Hayvanları Araştırma Merkezinde gerçekleştirilmiştir.

Rat anestezisinde 10 mg/kg xylazine (Alfazine %2 20 mg/ml, Bayer) ve 100 mg/kg ketamin (Ketalar 50 mg/ml, Pfizer) kombinasyonu ile intraperitoneal uygulanarak anestezi sağlanmıştır. Anestezi altında sıçan yüzüstü pozisyonda operasyon masasına yatırılarak tespit edilmiştir. Cerrahi sahanın tüylerden temizlenmesi sağlandıktan sonra cilt ve ciltaltı geçilip kaslar splite edilerek siyatik sinire ulaşıp siyatik sinir diseke edilmiştir. Tüm cerrahi işlemler aynı cerrah tarafından ve operasyon mikroskobu altında standart mikrocerrahi teknikler uygulanarak gerçekleştirildi.

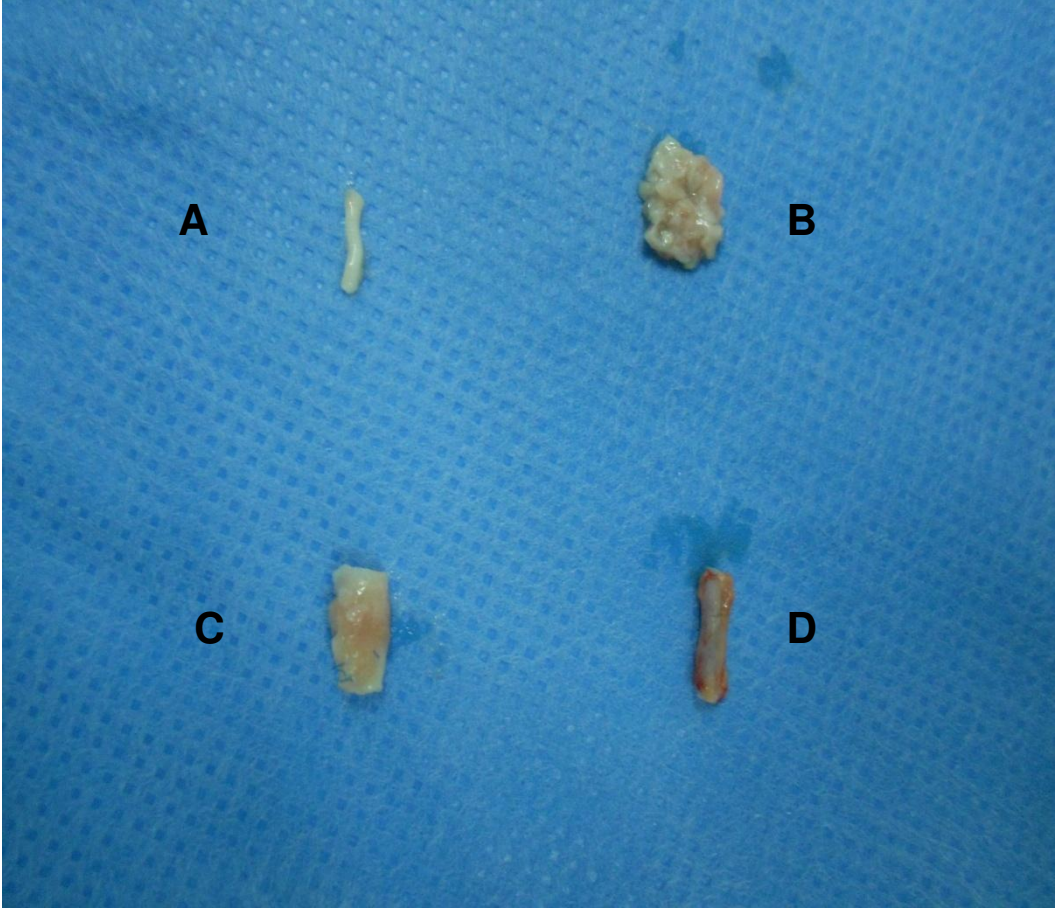
Ratlar pre-post operatif dönemde standart laboratuvar şartlarında, uzman veteriner kontrolünde,3'erli ve 4'erli gruplar halinde kafeslerde izlendi, yem ve su ihtiyaçları düzenli olarak karşılandı. Günlük bakımları sırasında insizyon bölgelerine povidone iyot ile pansuman yapıldı

Deneyde kullanılan tüm ratlara 12 hafta sonunda yürüme testi ve EMG analizi yapıldıktan sonra yüksek doz anestezik madde verilerek sakrifiye edilmiştir. Ardından histomorfometrik analiz için siyatik sinirden biopsi alınması ve gastrokinemus kas kitlesi ölçümü yapılmıştır.

GRUPLAR

Her grupta 7 adet rat olacak şekilde, rastgele seçim yapılarak 4 grup oluşturuldu. Tüm grupların sol taraf siyatik sinirlerinde çalışıldı, sağ taraf siyatik sinirlere dokunulmadı ve kontrol grubu olarak kullanıldı.

Gruplarda; otogreft, allojen aort grefti, kıkırdak konduit ve doğranmış kıkırdak greftleri kullanılmıştır(Resim 1).



Resim 1: A: Otogreft, B: Doğranmış Kıkırdak greft, C: Kıkırdak Konduit greft, D: Allojen Aort grefti

Grup 1: Siyatik sinirde 1 cm'lik sinir segmenti greft olarak eksize edildikten sonra tekrar aynı yerine uç-uca otogreft olarak 10/0 naylon sütür ile epinöral olarak onarılmıştır (Resim 2).



Resim 2: Otogreft ile onarım

Grup 2: Siyatik sinirde 1 cm'lik defekt oluşturuldu ve defekt allojen aort grefti kullanılarak 10/0 naylon sütür ile onarıldı (Resim 3).



Resim 3: Allojen aort grefti ile onarım

Grup 3: Siyatik sinirde 1 cm'lik defekt oluşturuldu. Rat kulağından alınan kıkırdak greftler doğrandıktan sonra allojen aort greftinin içine yerleştirilerek defekt 10/0 naylon sütür ile onarıldı (Resim 4).



Resim 4: Allojen aort greftinin içine doğranmış kıkırdak konularak yapılan onarım

Grup 4: Siyatik sinirde 1 cm'lik defekt oluşturuldu. Rat kulağından alınan otojen kıkırdak greft tp haline getirilerek defekt 10/0 naylon sütür ile onarıldı (Resim5).



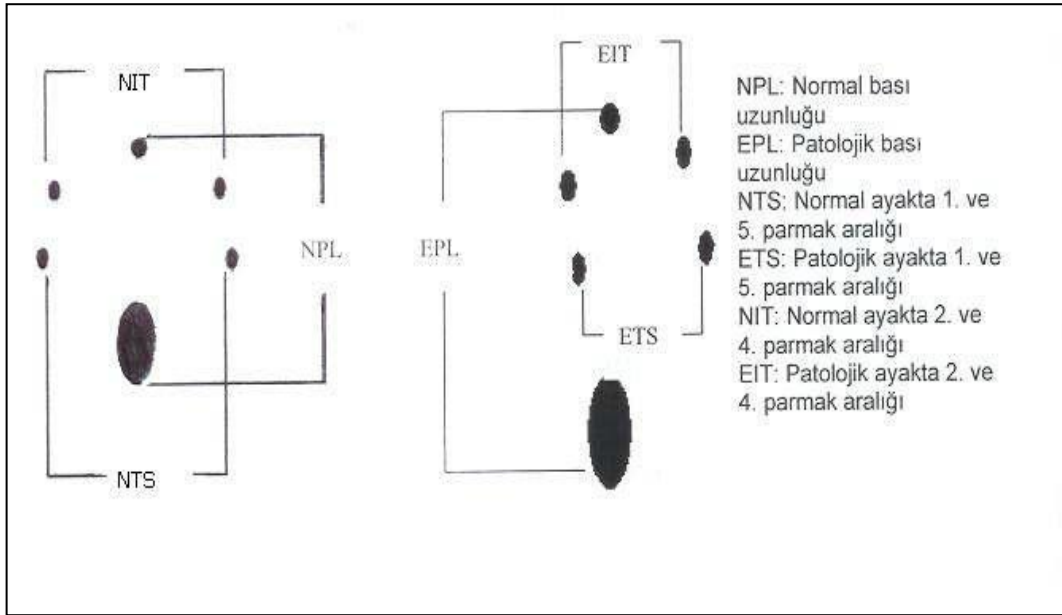
Resim 5: Kıkırdak konduit kullanılarak yapılan onarım

DEĞERLENDİRME

Tüm gruptaki ratların sol alt ekstremitelerine, deney protokolüne uygun şekilde uygulanan cerrahi işlemten 12 hafta sonra; önce yürüme testi uygulandı ardından her iki alt ekstremitte elektromiyografik (EMG) olarak değerlendirildi. Tüm denekler sakrifiye edildikten sonra sol taraf siyatik sinirlerden histopatolojik inceleme için örnekler alındı.

Yürüme Analizi ve Siyatik Fonksiyon İndeksi:

Tüm ratlar 12. hafta sonunda 10x10x100 cm boyutlarında yürüme kulvarı olan ve karanlık oda şeklinde sonlanan yürüme düzeneği hazırlandı. Yürüme kulvarına her rat için ayrı emici kağıt yerleştirildikten sonra, her iki arka ayaklar siyah mürekkep emdirilmiş ıstampaya bastırılarak yürütüldü. Kâğıt üzerinde oluşan arka ayak izleri kaydedildi ve ölçümler yapıldı.



Tablo 2: Siyatik fonksiyon indeksinin hesaplanmasıkullanılan yürüme şablonu

Her rat için elde edilen kağıt şeritteki ayak izlerinde, topuk ile üçüncü parmak ucu arasındaki mesafe [print length (PL)], birinci ve beşinci parmaklar arasındaki mesafe [toe spread (TS)], ikinci ve dördüncü parmaklar arasındaki

mesafe [intermediate toe spread (IT)] yürüme şablonundaki (Tablo 2) gibi milimetrik cetvel yardımıyla ölçüldü.

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

Tablo 3: Bain-Mackinnon-Hunter siyatik fonksiyon indeksi formülü

Ölçümler sonucu elde edilen veriler siyatik fonksiyonel indeks formülüne uyarlandı. Bain-Mackinnon ve Hunter tarafından geliştirilen bu multiple lineer regresyon formülü yardımıyla Siyatik Fonksiyon indeksleri (SFI) hesaplandı (Tablo 3). Elde edilen SFI değerleri gruplar arasındaki farklılıklar açısından istatistiksel olarak değerlendirildi. Siyatik Fonksiyon indeksinin sıfır olması normal fonksiyon, -100 olması ise tam fonksiyon kaybı olarak değerlendirilmektedir.

Elektromiyografik Değerlendirme (EMG):

Deneklerin EMG değerlendirmeleri inönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji Ana Bilim Dalı tarafından yapılmıştır. Postoperatif 12. Hafta sonunda, yürüme analizlerinin tamamlanmasından sonra tüm sıçanlar kapalı iğne tekniği ile elektrofizyolojik değerlendirmeye alındılar. Değerlendirmeye alınan hayvanlarda anestezi, kas içi enjeksiyonların sonuçları etkileyebileceği göz önüne alınarak intraperitoneal yoldan verilen 50 mg/kg Ketamine-HCl (Alfamine®) ile sağlandı.

Deney uygulanan solve sağlam olan kontrol sağ bacaklardaki gastroknemius kaslarının CMAP'(CMAP=compound maximal action potential) lerinin amplitüd ve latans değerleri ölçülerek deneysel bacak/kontrol bacak oranları hesaplandı ve oranlar istatistiksel olarak karşılaştırıldı.

Histomorfometrik Değerlendirme:

Tüm ratların, 12. hafta sonunda işlem yapılan sol taraf siyatik sinirlerden; proksimal anastomoz, greft, distal anastomoz ve distal anastomoz distali olacak şekilde 4 bölgeden alınan sinir dokusu örnekleri ışık mikroskopik inceleme için

% 10'luk formaldehit ile 24 saat tespit edildi. Tespit işlemini sonrasında sinir dokusu örnekleri rutin histolojik doku takip prosedüründen geçirildikten sonra parafin bloklara gömüldü. Parafin bloklardan mikrotom yardımıyla 6 µm kalınlığında kesitler hazırlandı. Lamlar üzerine alınan kesitler hematoksil-e-eozin (H-E) ile boyandıktan sonra Leica DFC 280 ışık mikroskobu ve Leica Q Win Görüntü Analiz Sistemi (Leica Microsystems Imaging Solutions, Cambridge, UK) ile incelenerek fotoğraflar çekildi. İncelenen kesitlerde miyelinizasyon (Miyelinli akson yok = 0, Nadir miyelinli akson = 1, Seyrek, düzensiz, ince miyelinli akson = 2, Sık, düzenli, kalın miyelinli akson = 3), fibrozis (Fibrozis yok = 0, hafif fibrozis = 1, orta derecede fibrozis = 2, yoğun fibrozis = 3) ve ödem (ödem yok = 0, hafif ödem = 1, orta derecede ödem = 2, yaygın ödem = 3) ve mast hücresi yoğunluğu((x40 objektif büyütme alanında),(mast hücresi yok = 0, 1-2 mast hücresi = 1, 3-4 mast hücresi = 2, 5 ve daha fazla mast hücresi = 3)) skorlandı.

Elektron mikroskobik inceleme için alınan 2 mm uzunluğundaki sinir dokusu örnekleri % 2.5 gluteralehit ve % 1 osmium tetroksit ile tespit edildikten sonra aseton ile dehidrate edilerek araldit bloklar içine gömüldü. Araldit bloklardan ultramikrotom ile 1 µm kalınlığında yarı ince kesitler lamlar üzerine ve 80 nm kalınlığındaki ince kesitler ise bakır gridler üzerine alındı. Yarı ince kesitler toluidine blue ile boyandıktan sonra Leica DFC 280 ışık mikroskobu ve Leica Q Win Görüntü Analiz Sistemi ile incelenerek fotoğraflar çekildi. İnce kesitler ise uranil asetat ve kurşun sitrat ile kontrastlama işlemini takiben Zeiss Libra 120 Transmission elektron mikroskop (TEM) ile incelenerek fotoğraflar alındı.

İstatistiksel Yöntemler:

Tüm denek gruplarının fonksiyonel ve histomorfolojik olarak değerlendirilmesi ile elde edilen veriler, istatistiksel değerlendirme için SPSS for Windows v.10.0 programına (Statistical Package for the Social Sciences) aktarıldı. Gruplar arasındaki farklılıkların genel karşılaştırması nonparametrik bir test olan Kruskal-Wallis testi ile gruplar arası ikili karşılaştırmalar da Conover testi ile İnönü üniversitesi Bioistatistik Anabilim Dalından yardım alınarak gerçekleştirilmiştir. Değerlendirmelerde $p < 0.05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Yürüme Yolu Analizi:

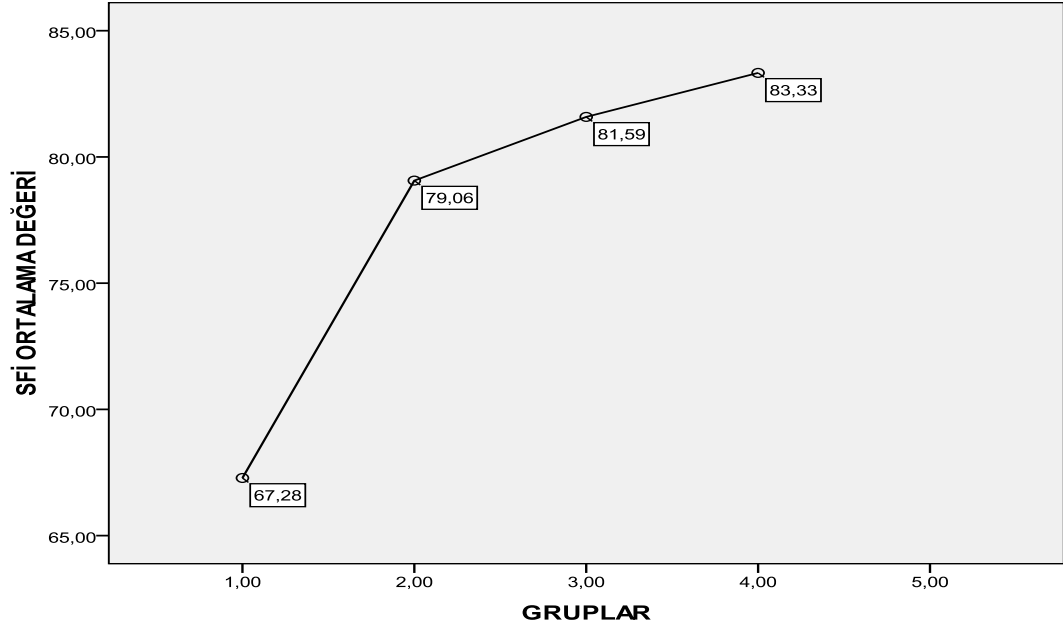
Tüm gruplara 12. hafta sonunda yürüme yolu analizi yapılarak veriler kaydedildi ve siyatik fonksiyon indeksi (SFİ) değerleri hesaplandı.

SFİ değerleri grup 1 de ortalama $-67,28 \pm 4,46$, grup 2 de ortalama $-79,06 \pm 6,98$, grup 3 de ortalama $-81,59 \pm 4,04$, grup 4 de ortalama $-83,33 \pm 6,57$ olarak hesaplanmıştır (Tablo 4).

DENEK	GRUP1	GRUP 2	GRUP 3	GRUP 4
1	-61,46	-82,51	-77,44	-87,69
2	-63,22	-82,80	-79,28	-75,33
3	-71,97	-65,89	-76,90	-89,35
4	-69,62	-87,62	-85,38	-82,66
5	-64,67	-76,69	-85,27	-91,87
6	-66,87	-81,61	-86,47	-75,59
7	-73,17	-76,32	-80,36	-80,81
Ortalama	-67,28	-79,06	-81,59	-83,33
SD	4,46	6,98	4,04	6,57

Tablo 4: Deneklerin Siyatik Fonksiyon indeksi (SFİ) değerleri.

Gruplar arasında, SFİ leri Kruskal-Wallis test analizi ile değerlendirildiğinde otogreft uygulanan birinci grup ile diğer deney grupları arasında istatistiksel olarak fark olduğu saptandı ($p=0,0024$). Connover test analizi sonrası ise diğer deney grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark gözlenmemiştir ($p<0,05$) (Tablo 5).



Tablo 5: Gruplar arasında ortalama SFİ değerlerinin karşılaştırılması.

- ✓ Grup 1 ile diğer gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu ($p=0,0024$).
- ✓ Grup 2-3, grup 2-4 ve grup 3-4 arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamadı ($p<0,05$).
- ✓ Grup 1-2, grup 1-3, grup 1-4, arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu ($p<0,05$).

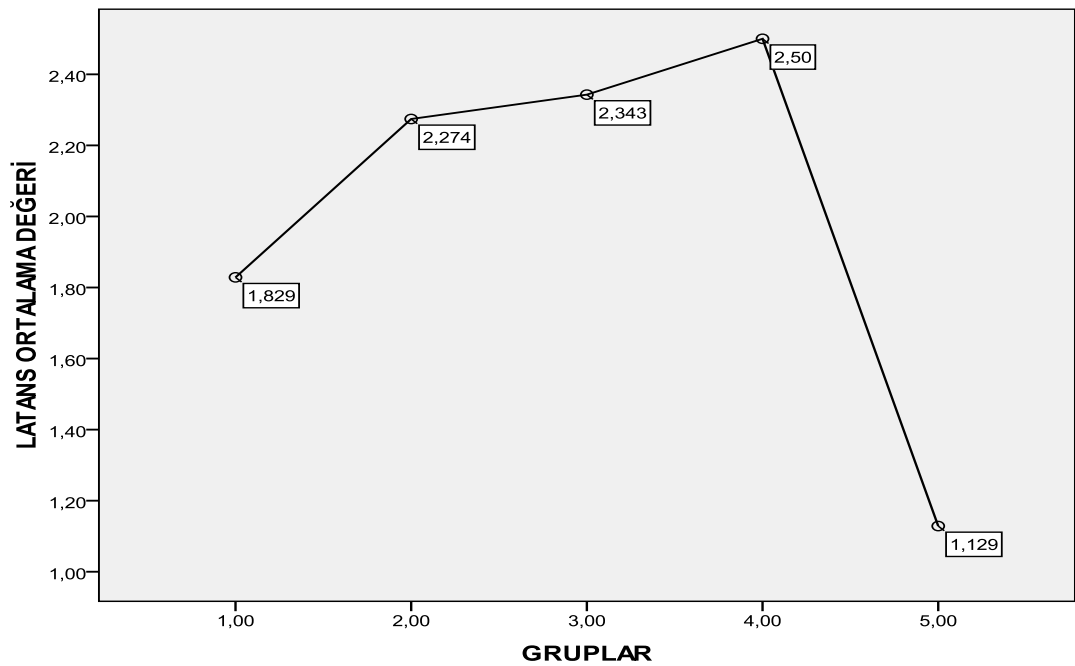
Elektromiyografik Değerlendirme (EMG):

Deneklerin tümüne; 12. hafta sonunda yürüme analizlerinin tamamlanmasından sonra kapalı iğne tekniği ile elektrofizyolojik değerlendirme yapılmıştır. Latans süreleri grup 1 de ortalama $1,83\pm0,20$, grup 2 de ortalama $2,27\pm0,45$, grup 3 de ortalama $2,34\pm0,21$, grup 4 de ortalama $2,50\pm0,34$ iken kontrol grubunda ise ortalama $1,13\pm0,19$ olarak hesaplanmıştır (Tablo 6).

DENEK	GRUP 1	GRUP 2	GRUP 3	GRUP 4	KONTROL
1	1,90	2,72	2,10	2,10	1,10
2	1,80	1,70	2,20	2,20	1,30
3	2,10	1,90	2,10	2,30	0,80
4	2,00	2,60	2,50	2,50	1,30
5	1,50	1,80	2,60	3,10	1,10
6	1,80	2,50	2,50	2,60	1,30
7	1,70	2,70	2,40	2,70	1,00
Ortalama	1,83	2,27	2,34	2,50	1,13
SD	0,20	0,45	0,21	0,34	0,19

Tablo 6: Deneklerin latans değerleri(ms).

Gruplar arasında, latans ortalamaları Kruskal-Wallis test analizi ile değerlendirildiğinde gruplar arasında istatistiksel olarak fark olduğu saptandı. ($p=0,0001$). Diğer deney grupları Conover testi ile değerlendirilmiştir($p<0,05$). Grup 1 kontrol grubuna en yakın grup olarak değerlendirilirken diğer gruplar arasında anlamlı fark gözlenmemiştir (Tablo 7).



Tablo 7: Gruplar arasında ortalama latans değerlerinin karşılaştırılması

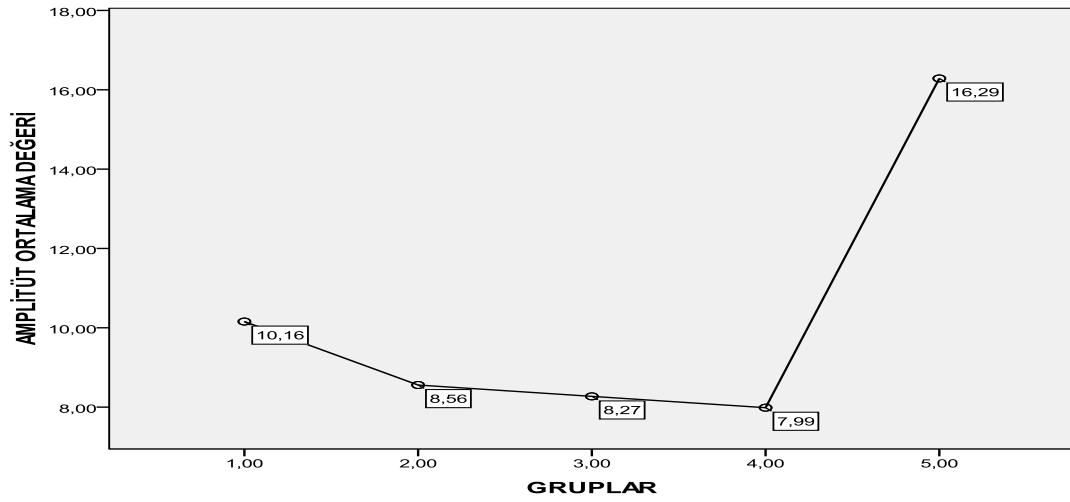
- ✓ Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu ($p=0,0001$).
- ✓ Grup 2-3, 2-4 ve 3-4 arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamadı ($p<0,05$).
- ✓ Grup 1-2, grup 1-3, grup 1-4, grup 1-5, grup 2-5, grup 3-5, grup 4-5 arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu($p<0,05$).

Amplitüt değerleri grup 1 de ortalama $10,16\pm2,17$, grup 2 de ortalama $8,56\pm0,70$ grup 3 de ortalama $8,27\pm0,66$, grup 4 de ortalama $7,99\pm0,67$ iken kontrol grubunda ise ortalama $16,29\pm1,89$ olarak hesaplanmıştır (Tablo 8).

DENEK	GRUP 1	GRUP 2	GRUP 3	GRUP 4	KONTROL
1	11,00	8,00	8,00	8,80	17,00
2	12,00	9,80	8,20	8,20	17,00
3	7,00	8,60	9,20	7,30	15,00
4	7,10	7,90	8,40	8,50	13,00
5	11,00	9,20	7,20	7,10	16,00
6	11,00	8,10	8,90	8,50	19,00
7	12,00	8,30	8,00	7,50	17,00
Ortalama	10,16	8,56	8,27	7,99	16,29
SD	2,17	0,70	0,66	0,67	1,89

Tablo 8: Deneklerin amplitüt değerleri(mv).

Gruplar arasında, amplitüt ortalamaları Kruskal-Wallis test analizi ile değerlendirildiğinde kontrol grubu ile diğer deney grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark olduğu saptandı ($p=0,0009$). Connover test analizi sonrası ise kontrol grubu dışındaki diğer deney grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark gözlenmemiştir($p<0,05$) (Tablo 9).



Tablo 9: Gruplar arasında ortalama amplitütdeğerlerinin karşılaştırılması.

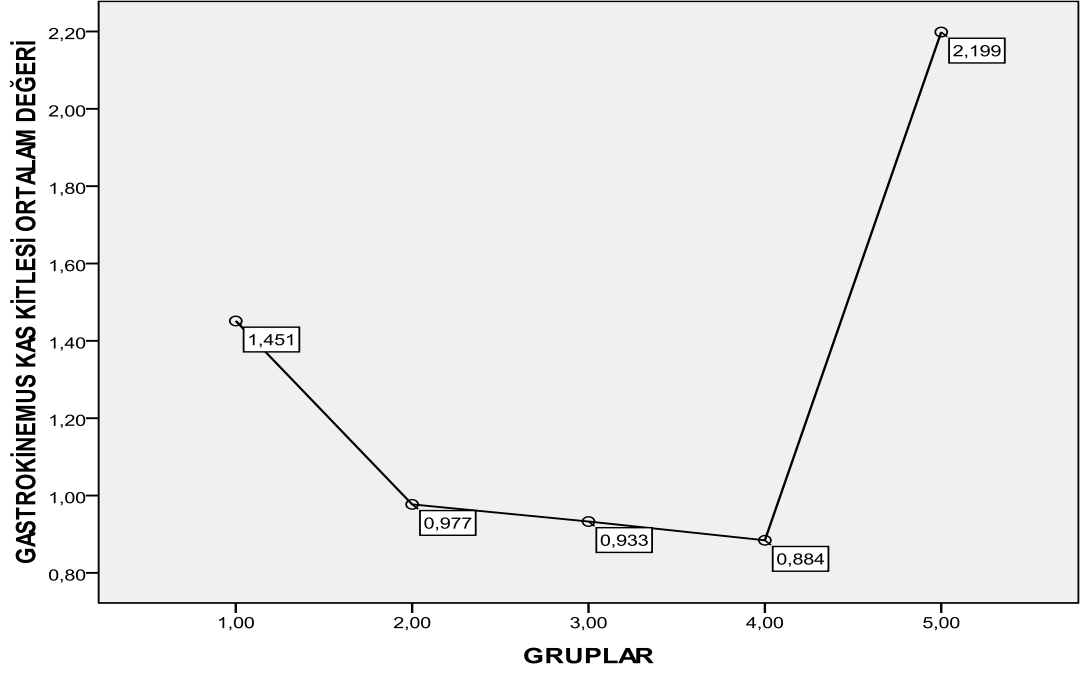
- ✓ Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu ($p=0,0009$).
- ✓ Grup 5 ile diğer deney grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu ($p<0,05$).
- ✓ Grup1-2, grup 1-3, grup 1-4, grup 2-3, grup 2-4 ve grup 3-4 arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p<0,05$).

Gastrokinemus kas kitlesi değerleri grup 1 de ortalama $1,45\pm0,19$, grup 2 de ortalama $0,98\pm0,10$ grup 3 de ortalama $0,93\pm0,17$, grup 4 de ortalama $0,88\pm0,13$ iken kontrol grubunda ise ortalama $2,20\pm0,22$ olarak hesaplanmıştır (Tablo 10).

DENEK	GRUP1	GRUP 2	GRUP 3	GRUP 4	KONTROL
1	1,44	0,83	1,11	0,94	2,39
2	1,49	0,97	0,71	1,07	2,44
3	1,29	1,16	1,18	0,88	1,92
4	1,38	0,98	0,97	1,02	2,35
5	1,53	0,89	0,80	0,66	2,27
6	1,19	1,03	0,77	0,87	1,81
7	1,84	0,98	0,99	0,75	2,21
Ortalama	1,45	0,98	0,93	0,88	2,20
SD	0,19	0,10	0,17	0,13	0,22

Tablo 10: Deneklerin Gastrokinemus Kas ağırlığı değerleri.

Gruplar arasında, gastrokinemus kas kitlesi ortalamaları Kruskal-Wallis test analizi ile değerlendirildiğinde gruplar arasında istatistiksel olarak fark olduğu saptandı ($p<0,0001$). Diğer deney grupları Connover testi ile değerlendirilmiştir($p<0,05$). Grup 1 kontrol grubuna en yakın grup olarak değerlendirilirken diğer gruplar arasında anlamlı fark gözlenmemiştir (Tablo 11).



Tablo 11: Gruplar arasında ortalama gastrokinemus kas kitlesideğerlerinin karşılaştırılması.

- ✓ Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu ($p<0,0001$).
- ✓ Grup 2-3, grup 2-4 ve grup 3-4 arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamadı ($p<0,05$).
- ✓ Grup 1-2, grup 1-3, grup 1-4, grup 1-5, grup 2-5, grup 3-5 ve grup 4-5 arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu($p<0,05$).

Histomorfolojik Değerlendirme:

Tüm ratların, 12. hafta sonunda işlem yapılan sol taraf siyatik sinirlerden; proksimal anastomoz, greft, distal anastomoz ve distal anastomoz distali olacak şekilde 4 bölgeden alınan sinir dokusu örneklerine ışık ve elektron mikroskopik inceleme yapıldı. İncelenen kesitlerde miyelinizasyon (Tablo12), fibrozis (Tablo13), ödem(Tablo 14) ve mast hücre yoğunluğu (Tablo 15) değerlendirilmiştir.

GRUPLAR	DENEK	Proksimal Anastomoz	Greft	Distal Anastomoz	Distal Anastomoz Distali
GRUP 1	1	3,00	2,00	1,00	2,00
	2	2,00	1,00	1,00	1,00
	3	2,00	1,00	1,00	1,00
	4	2,00	2,00	2,00	1,00
	5	3,00	2,00	1,00	1,00
	6	3,00	1,00	2,00	2,00
	7	3,00	1,00	1,00	2,00
	Ortalama	2,57	1,43	1,29	1,43
	SD	0,53	0,53	0,49	0,53
GRUP 2	1	3,00	2,00	1,00	2,00
	2	2,00	1,00	1,00	1,00
	3	2,00	1,00	1,00	1,00
	4	2,00	2,00	2,00	1,00
	5	3,00	2,00	1,00	1,00
	6	3,00	1,00	2,00	2,00
	7	3,00	1,00	1,00	2,00
	Ortalama	2,57	1,43	1,29	1,43
	SD	0,53	0,53	0,49	0,53
GRUP 3	1	1,00	1,00	1,00	1,00
	2	2,00	2,00	1,00	1,00
	3	2,00	1,00	1,00	1,00
	4	1,00	2,00	2,00	2,00
	5	2,00	1,00	1,00	2,00
	6	2,00	2,00	1,00	1,00
	7	1,00	1,00	2,00	2,00
	Ortalama	1,57	1,43	1,29	1,43
	SD	0,53	0,53	0,49	0,53
GRUP 4	1	2,00	0,00	1,00	0,00
	2	2,00	2,00	0,00	2,00
	3	1,00	1,00	1,00	0,00
	4	1,00	0,00	1,00	0,00
	5	2,00	0,00	0,00	1,00
	6	2,00	1,00	1,00	1,00
	7	2,00	1,00	0,00	1,00
	Ortalama	1,71	0,71	0,57	0,71
	SD	0,49	0,76	0,53	0,76

Tablo 12: Deneklerin Miyelinizasyon Oranları (Miyelinli akson yok = 0, Nadir miyelinli akson=1,Seyrek, düzensiz, ince miyelinli akson = 2,Sık, düzenli, kalın miyelinli akson=3)

GRUPLAR	DENEK	Proksimal Anastomoz	Greft	Distal Anastomoz	Distal Anastomoz Distali
GRUP 1	1	0,00	0,00	0,00	0,00
	2	0,00	1,00	1,00	1,00
	3	0,00	0,00	0,00	0,00
	4	1,00	1,00	0,00	0,00
	5	0,00	0,00	0,00	0,00
	6	0,00	0,00	0,00	0,00
	7	0,00	0,00	0,00	0,00
	Ortalama	0,14	0,29	0,14	0,14
	SD	0,38	0,49	0,38	0,38
GRUP 2	1	0,00	1,00	2,00	1,00
	2	2,00	1,00	1,00	2,00
	3	0,00	2,00	1,00	1,00
	4	1,00	1,00	2,00	1,00
	5	0,00	1,00	1,00	1,00
	6	0,00	2,00	1,00	2,00
	7	0,00	2,00	2,00	1,00
	Ortalama	0,43	1,43	1,43	1,29
	SD	0,79	0,53	0,53	0,49
GRUP 3	1	2,00	2,00	2,00	2,00
	2	1,00	2,00	2,00	2,00
	3	1,00	1,00	2,00	2,00
	4	2,00	2,00	2,00	1,00
	5	1,00	1,00	1,00	1,00
	6	1,00	1,00	2,00	2,00
	7	2,00	2,00	2,00	1,00
	Ortalama	1,43	1,57	1,86	1,57
	SD	0,53	0,53	0,38	0,53
GRUP 4	1	1,00	2,00	2,00	2,00
	2	0,00	1,00	2,00	1,00
	3	0,00	2,00	2,00	2,00
	4	0,00	2,00	2,00	2,00
	5	1,00	2,00	2,00	2,00
	6	0,00	2,00	2,00	2,00
	7	1,00	2,00	2,00	2,00
	Ortalama	0,43	1,86	2,00	1,86
	SD	0,53	0,38	0,00	0,38

Tablo 13: Deneklerin Fibrozis Oranları (Fibrozis yok = 0, hafif fibrozis = 1, orta derecede fibrozis = 2, yoğun fibrozis = 3).

GRUPLAR	DENEK	Proksimal Anastomoz	Greft	Distal Anastomoz	Distal Anastomoz Distali
GRUP 1	1	1,00	0,00	1,00	0,00
	2	0,00	0,00	0,00	2,00
	3	0,00	0,00	0,00	1,00
	4	0,00	0,00	0,00	0,00
	5	0,00	0,00	1,00	0,00
	6	0,00	0,00	0,00	1,00
	7	0,00	1,00	1,00	0,00
	Ortalama	0,14	0,14	0,43	0,57
	SD	0,38	0,38	0,53	0,79
GRUP 2	1	0,00	1,00	1,00	1,00
	2	1,00	1,00	1,00	1,00
	3	1,00	1,00	0,00	0,00
	4	0,00	2,00	2,00	1,00
	5	0,00	1,00	1,00	1,00
	6	0,00	1,00	0,00	1,00
	7	0,00	0,00	1,00	0,00
	Ortalama	0,29	1,00	0,86	0,71
	SD	0,49	0,58	0,69	0,49
GRUP 3	1	1,00	1,00	1,00	2,00
	2	1,00	0,00	1,00	1,00
	3	1,00	1,00	0,00	1,00
	4	0,00	0,00	0,00	2,00
	5	1,00	1,00	2,00	1,00
	6	1,00	1,00	1,00	1,00
	7	1,00	0,00	1,00	1,00
	Ortalama	0,86	0,57	0,86	1,29
	SD	0,38	0,53	0,69	0,49
GRUP 4	1	1,00	2,00	2,00	1,00
	2	0,00	1,00	1,00	1,00
	3	1,00	1,00	1,00	2,00
	4	0,00	2,00	2,00	2,00
	5	1,00	2,00	2,00	1,00
	6	0,00	1,00	1,00	2,00
	7	1,00	1,00	1,00	1,00
	Ortalama	0,57	1,43	1,43	1,43
	SD	0,53	0,53	0,53	0,53

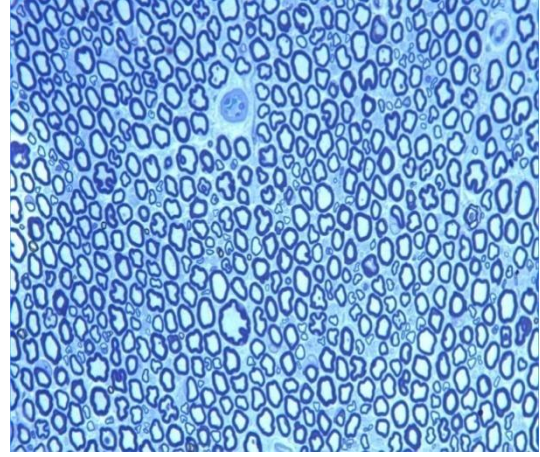
Tablo 14: Deneklerin Ödem Miktarı(ödem yok = 0, hafif ödem = 1, orta derecede ödem = 2, yaygın ödem = 3).

GRUPLAR	DENEK	Proksimal Anastomoz	Greft	Distal Anastomoz	Distal Anastomoz Distali
GRUP 1	1	0,00	0,00	1,00	2,00
	2	0,00	0,00	0,00	0,00
	3	0,00	0,00	1,00	0,00
	4	1,00	1,00	0,00	0,00
	5	0,00	0,00	0,00	1,00
	6	0,00	0,00	0,00	0,00
	7	1,00	1,00	0,00	0,00
	Ortalama	0,29	0,29	0,29	0,43
	SD	0,49	0,49	0,49	0,79
GRUP 2	1	0,00	1,00	0,00	0,00
	2	2,00	3,00	1,00	0,00
	3	0,00	1,00	1,00	1,00
	4	1,00	0,00	2,00	0,00
	5	0,00	0,00	1,00	1,00
	6	0,00	1,00	1,00	0,00
	7	0,00	2,00	0,00	1,00
	Ortalama	0,43	1,14	0,86	0,43
	SD	0,79	1,07	0,69	0,53
GRUP 3	1	0,00	2,00	0,00	1,00
	2	1,00	1,00	1,00	0,00
	3	0,00	0,00	1,00	0,00
	4	0,00	1,00	1,00	0,00
	5	1,00	1,00	0,00	2,00
	6	1,00	0,00	0,00	0,00
	7	0,00	0,00	1,00	2,00
	Ortalama	0,43	0,71	0,57	0,71
	SD	0,53	0,76	0,53	0,95
GRUP 4	1	0,00	1,00	0,00	2,00
	2	1,00	0,00	2,00	0,00
	3	0,00	0,00	1,00	1,00
	4	0,00	2,00	0,00	0,00
	5	0,00	1,00	3,00	1,00
	6	2,00	2,00	1,00	0,00
	7	0,00	0,00	2,00	0,00
	Ortalama	0,43	0,86	1,29	0,57
	SD	0,79	0,90	1,11	0,79

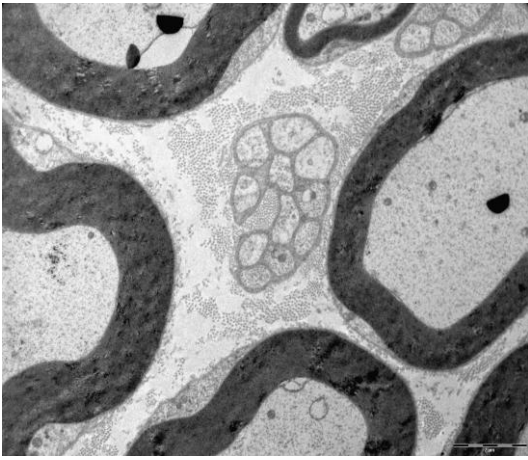
Tablo 15: Deneklerin Mast Hücre yoğunluğu (mast hücresi yok = 0, 1-2 mast hücresi = 1, 3-4 mast hücresi = 2, 5 ve daha fazla mast hücresi = 3).



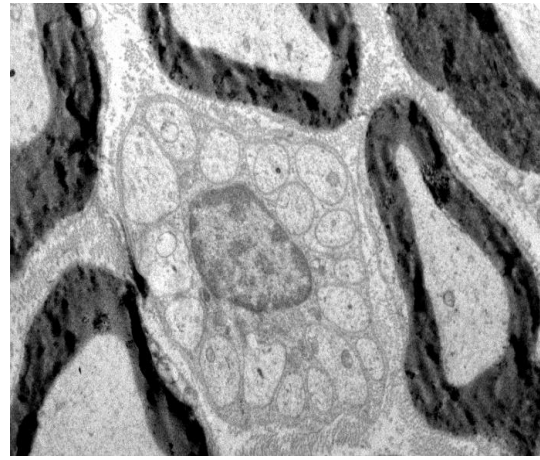
A:Hematoksilen eosin x20



B:Toluidine blue. x40



C:TEM x6300



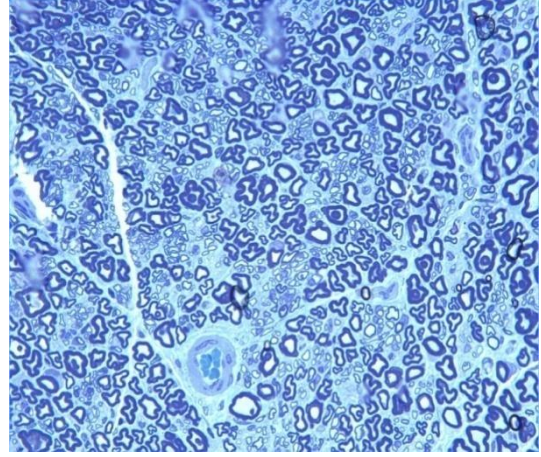
D:TEM x8000

Resim 6: Kontrol Grubu: Işık ve Elektron mikroskop Görünümü (A:Hematoksilen eosin ile boyanmış ışık mikroskopik görünüm x20,B: Toluidine blue ile boyanmış ışık mikroskopik görünüm x40,C: Elektron mikroskop görünüm x 6300,D: Elektron mikroskop görünüm x 8000).

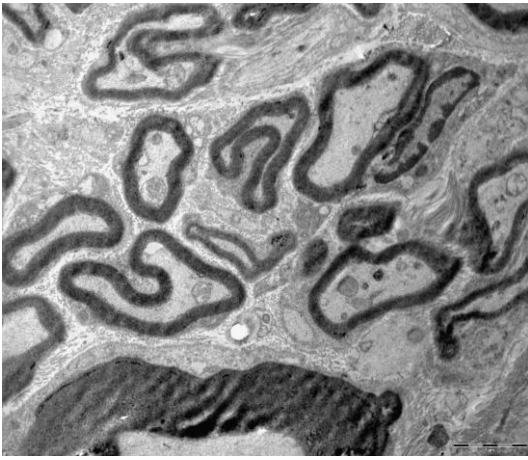
Kontrol Grubu: Sinire ait H-E ile boyanmış transvers kesitlerde en dışta epinörium çevriliydi. Epinörium kılıf içerisinde fasiküller şeklinde bir araya gelmiş akson demetleri etrafında perinörium tabakası ve en içte aksonlar etrafında ince-gevşek bağ dokusundan endonörium tabakası izleniyordu (Resim 6(A)). Toluidine blue ile boyanmış olan kesitlerde miyelinli aksonların miyelin kılıfları değişik çaplarda ve farklı kalınlıklarda koyu mavi renkte boyanmış olarak izlendi (Resim 6(B)). Elektron mikroskopik kesitlerin incelenmesinde farklı kalınlıklarda düzenli miyelin kılıfla sarılmış miyelinli aksonlar ve Schwann hücre kılıfı ile sarılmış miyelinsiz aksonlar izlendi. Aksonlar, Schwann hücreleri ve endonöriuma ait yapıların normal ultrastrüktürel görünümde oldukları değerlendirildi (Resim 6(C,D)).



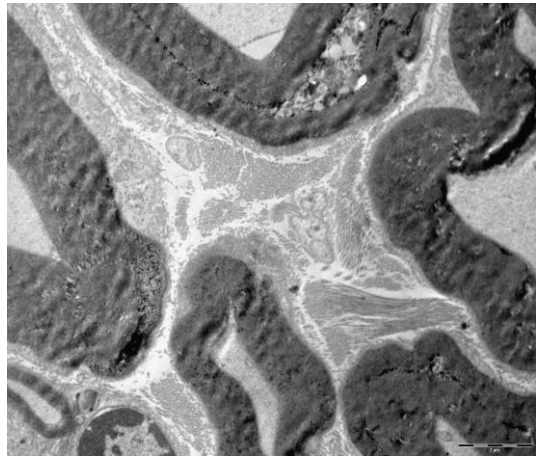
A:Hematoksilen eosin x20



B:Toluidine blue. x40



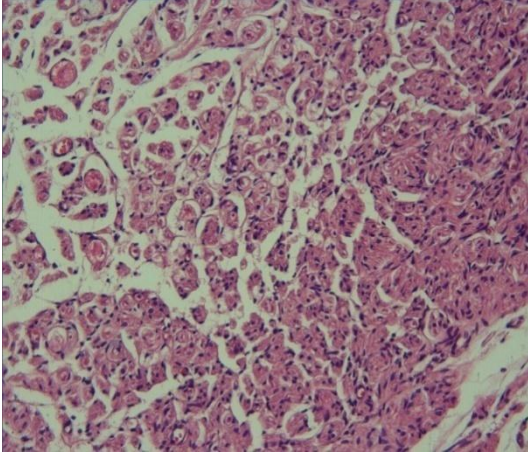
C:TEM X6300



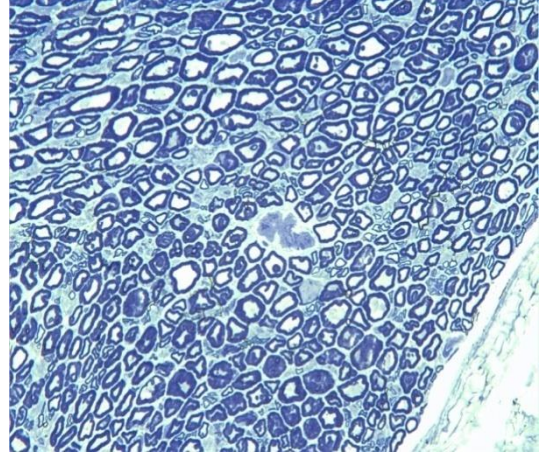
D:TEM X6300

Resim 7: Grup-1 Proksimal Anastomoz: Işık ve Elektron mikroskop Görünümü (A: Hematoksilen eosin ile boyanmış ışık mikroskopik görünüm x20, B: Toluidine blue ile boyanmış ışık mikroskopik görünüm x40, C: Elektron mikroskop görünüm x 6300, D: Elektron mikroskop görünüm x 6300).

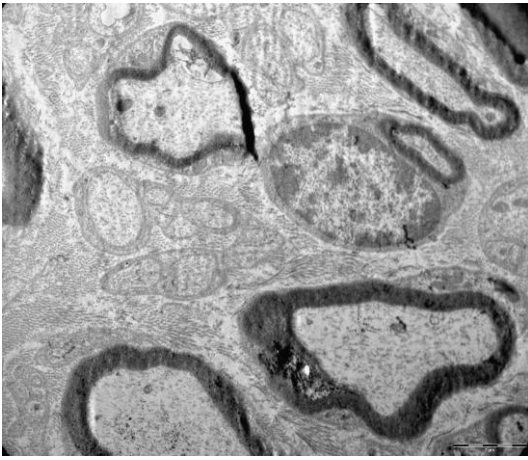
Grup 1 Proksimal Anastomoz: Hematoksilen eosin ile boyanmış transvers kesitlerde sinire ait bağ dokusu kılıfları olağan yapısında izlendi. Aksonlar arasındaki alanlarda genişlemeler endonörium tabakasında minimal düzeyde ödem olarak değerlendirildi (Resim 7(A)). Toluidine blue ile boyanmış olan sinir kesitlerinde miyelin kılıflardaki düzensizlik-ondülasyon ve kalınlıklarındaki farklılıklar ile ince miyelin kılıflı aksonların sayısındaki artış dikkati çekti (Resim 7(B)). Elektron mikroskopik kesitlerin incelenmesinde kalın miyelin kılıflarda yer yer tabakalar şeklinde ayrılmalar dikkati çekti. Kesitlerde miyelinli aksonlar arasında Schwann hücre kılıfı ile sarılmış miyelinsiz aksonlar mevcuttu. Schwann hücreleri ve endonörium normal ultrastrüktürel yapıda değerlendirildi (Resim 7(C,D)).



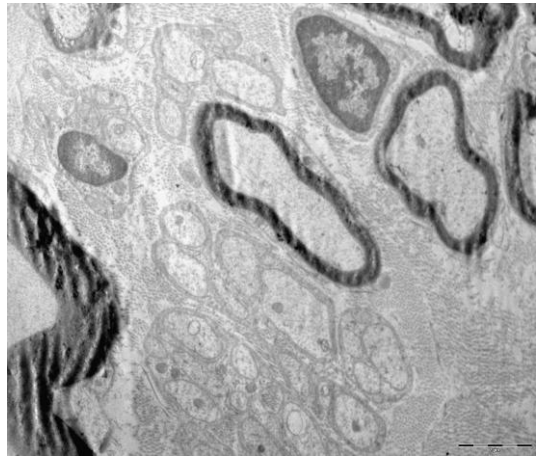
A:Hematoksilen eosin x40



B:Toluidine blue x40



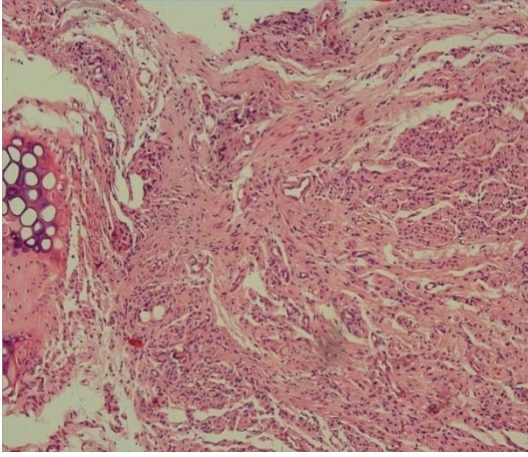
C:TEM X6300



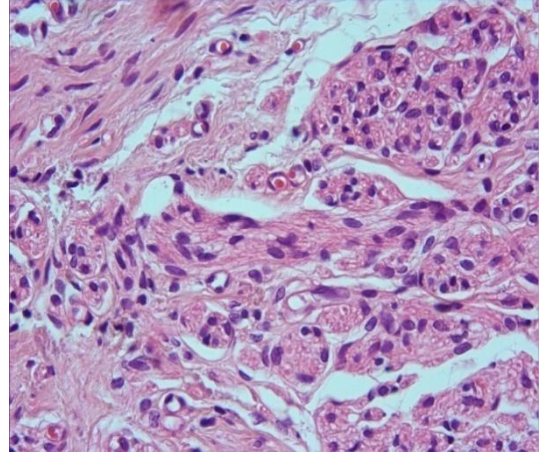
D:TEM X6300

Resim 8: Grup-2 Proksimal Anastomoz: Işık ve Elektron mikroskop Görünümü (A: Hematoksilen eosin ile boyanmış ışık mikroskopik görünüm x40, B: Toluidine blue ile boyanmış ışık mikroskopik görünüm x40, C: Elektron mikroskop görünüm x 6300, D: Elektron mikroskop görünüm x 6300).

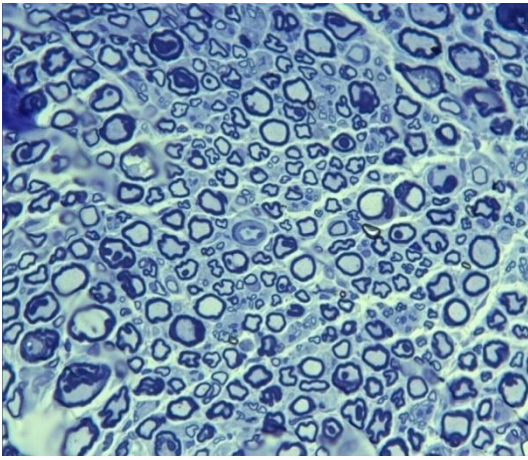
Grup 2 Proksimal Anastomoz: Hematoksilen eosin ile boyanan kesitlerde sinir kesitinin periferik bölgesinde fibrotik yoğunlaşma ve bu fibrotik doku içerisinde küçük çaplı akson yapıları saptandı. Sinir kesitinin merkezi bölgesinde fibrozis izlenmiyordu ve bu alandaki aksonların genel olarak daha kalın çapta oldukları görüldü(Resim 8(A)). Toluidine blue ile boyanan kesitlerde orta kalınlıktaki miyelin kılıfların çoğunlukta olduğu saptandı. Miyelin kılıflarda yer yer düzensizlik-ondülasyon mevcuttu (Resim 8(B)). Elektron mikroskopik kesitlerin incelenmesinde ince ve kalın miyelin kılıflı aksonlar görüldü. Miyelin kılıflarda yer yer düzensizlikler ve periaksonal vakuolizasyon izlendi. Aksonlar arasındaki endonöral dokuda minimal düzeyde fibrozis saptandı. Kesitlerde ayrıca miyelinsiz aksonlara da rastlandı(Resim 8(C,D)).



A: Hematoksilen eosin x10



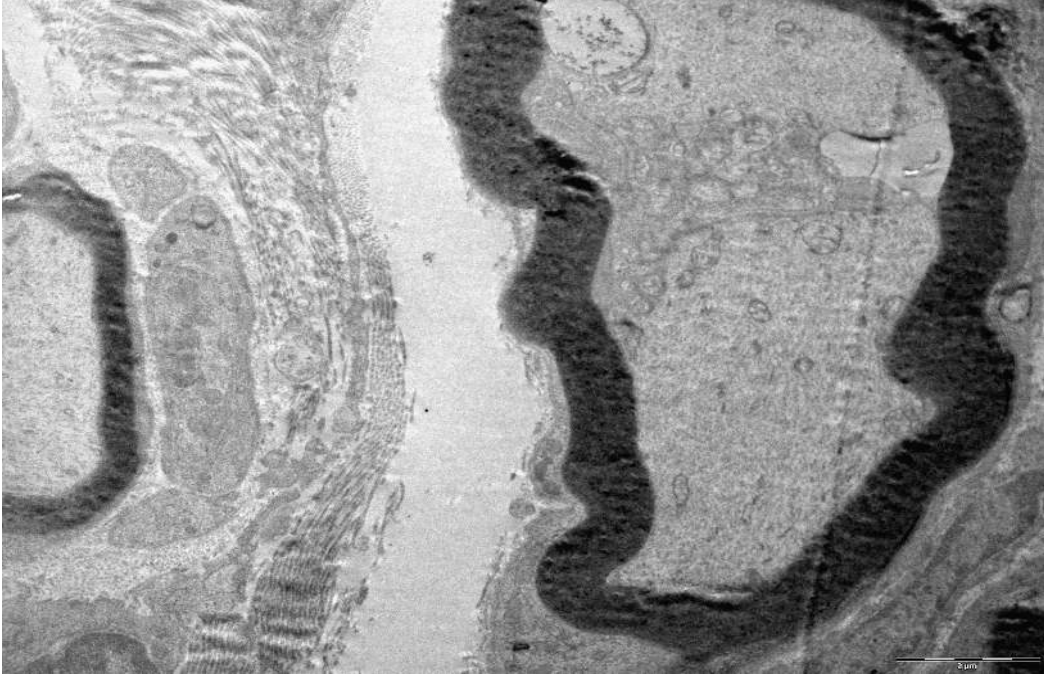
B: Hematoksilen eosin x40



C: Toluidine blue x40

Resim 9: Grup-3 Proksimal Anastomoz: Işık mikroskop Görünümü (A: Hematoksilen eosin ile boyanmış ışık mikroskopik görünüm x10, B: Hematoksilen eosin ile boyanmış ışık mikroskopik görünüm x40, C: Toluidine blue ile boyanmış ışık mikroskopik görünüm x40).

Grup 3 Proksimal Anastomoz: Hematoksilen eosin ile boyanan kesitlerde kıkırdak parçalarına ait kesitler, fibröz bağ dokusu demetleri ve bağ dokusu içerisinde düzensiz dağılım gösteren sinir teli kesitleri izlendi. Ayrıca Schwann hücrelerindeki artış dikkati çekti (Resim 9(A,B)). Toluidine blue ile boyanan kesitlerde ağırlıklı olarak ince-düzensiz miyelin kılıflı orta çaplı akson yapıları görüldü (Resim 9(C)). Elektron mikroskopik kesitlerin incelenmesinde değişik çaplarda ve farklı kalınlıklarda miyelin kılıfla sarılı aksonlar görüldü. Bazı aksonlarda aksolemma ile miyelin kılıf arasındaki bölgelerde değişik büyüklüklerde vakuoller dikkati çekti. Endonörium içerisinde orta derecede ödematöz alanlar mevcuttu (Resim 10(D,E)).

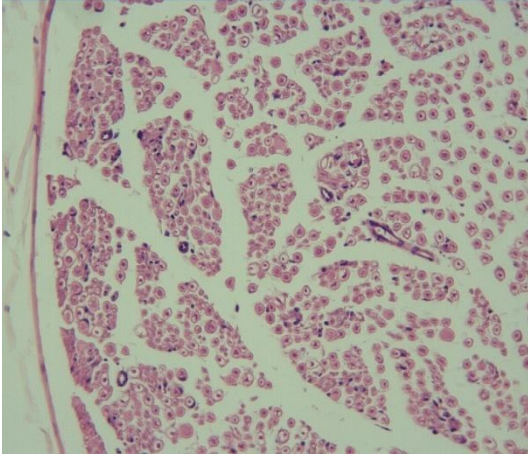


D:TEMx6300

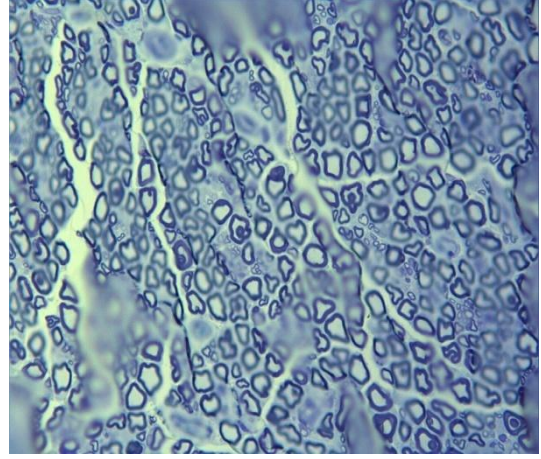


E:TEMx6300

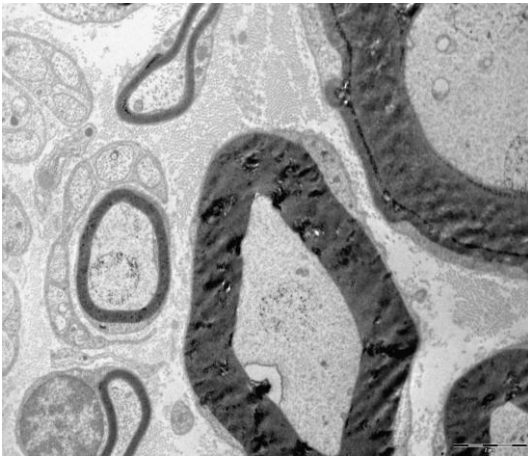
Resim 10: Grup-3 Proksimal Anastomoz: : Elektron mikroskop Görünümü (D: Elektron mikroskop görünüm x 6300, D: Elektron mikroskop görünüm x 6300).



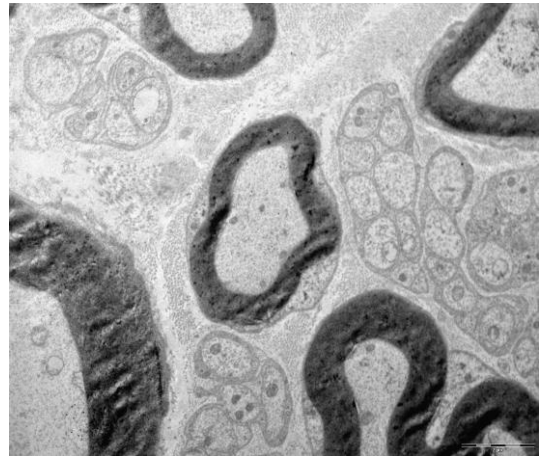
A: Hematoksilen eosin x20



B: Toluidine blue. x40



C: TEMx6300

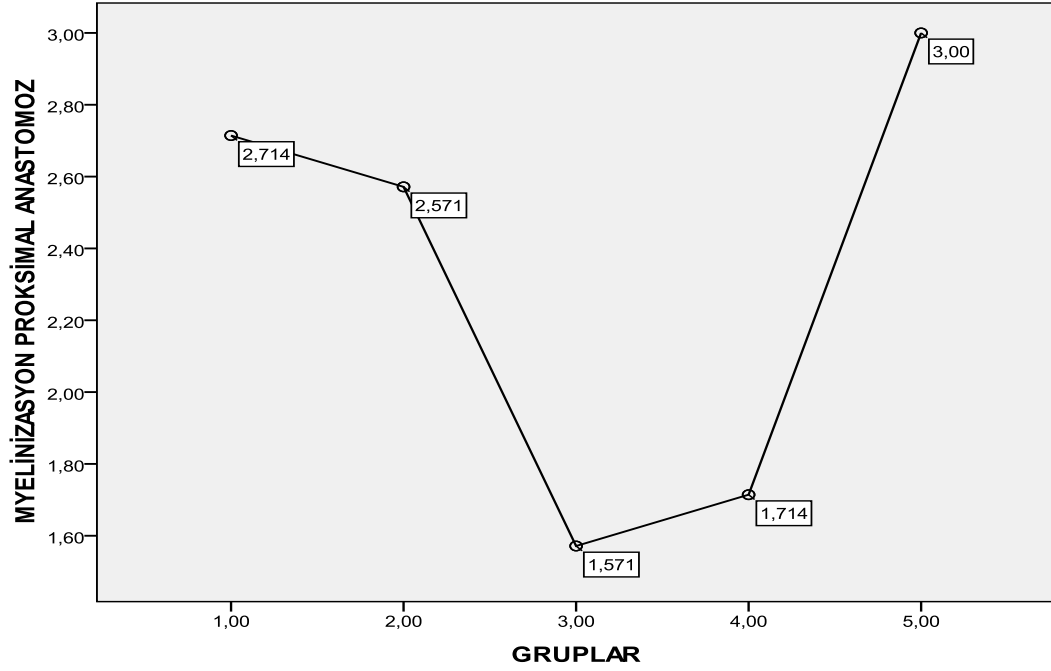


D: TEMx6300

Resim 11: Grup-4 Proksimal Anastomoz: Işık ve Elektron mikroskop Görünümü (A: Hematoksilen eosin ile boyanmış ışık mikroskopik görünüm x20, B: Toluidine blue ile boyanmış ışık mikroskopik görünüm x40, C: Elektron mikroskop görünüm x 6300, D: Elektron mikroskop görünüm x 6300).

Grup 4 Proksimal Anastomoz: Hematoksilen Eosin ile boyanan kesitlerde aralarında minimal düzeyde ödematöz alanlar bulunan değişik çaplarda akson kesitleri saptandı (Resim 11(A)). Toluidine blue ile boyanan kesitlerde genellikle düzenli miyelin kılıfla çevrilmiş ağırlıklı olarak orta çapta miyelinli aksonlar görüldü (Resim 11(B)). Elektron mikroskopik kesitlerin incelenmesinde değişik çaplarda ve farklı kalınlıklarda miyelin kılıfla sarılı aksonlar görüldü. Bazı miyelinli aksonlarda aksolemma ile miyelin kılıf arasındaki alanlarda vakuoller dikkati çekti. Miyelinli aksonlar yanında miyelinsiz akson kesitleri de mevcuttu (Resim 11(C,D)).

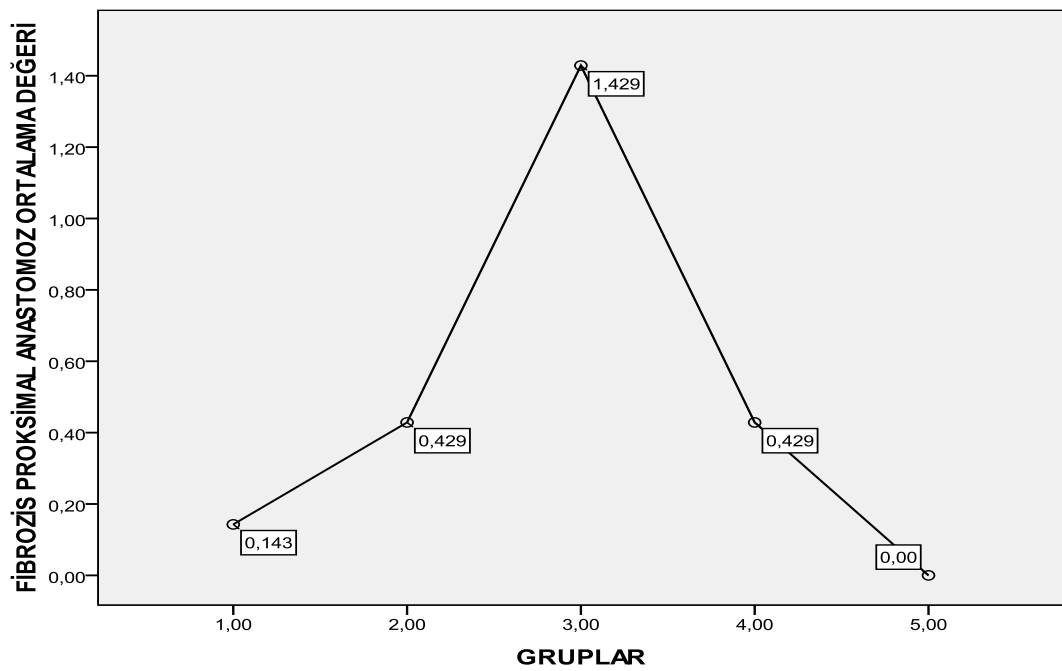
Gruplar arasında, proksimal anastomoz miyelinizasyon ortalamaları Kruskal-Wallis test analizi ile değerlendirildiğinde gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark olduğu saptandı ($p=0,0001$). Connover test analizi sonrası ise grup 1, grup 2 ve grup 5 arasında, grup 3 ile grup 4 arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark gözlenmemiştir ($p<0,05$) (Tablo 16).



Tablo 16: Deneklerin Proksimal Anastomoz Miyelinizasyon Oranları.

- ✓ Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark olduğu saptandı ($p=0,0001$)
- ✓ Grup 1-2, grup 2-5 ve grup1-5 arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamadı ($p<0,05$).
- ✓ Grup 3ve grup 4 arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamadı ($p<0,05$).
- ✓ Grup 1-3, grup 1-4, grup 2-3, grup 2-4, grup 3-5 ve grup 4-5 arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu ($p<0,05$).

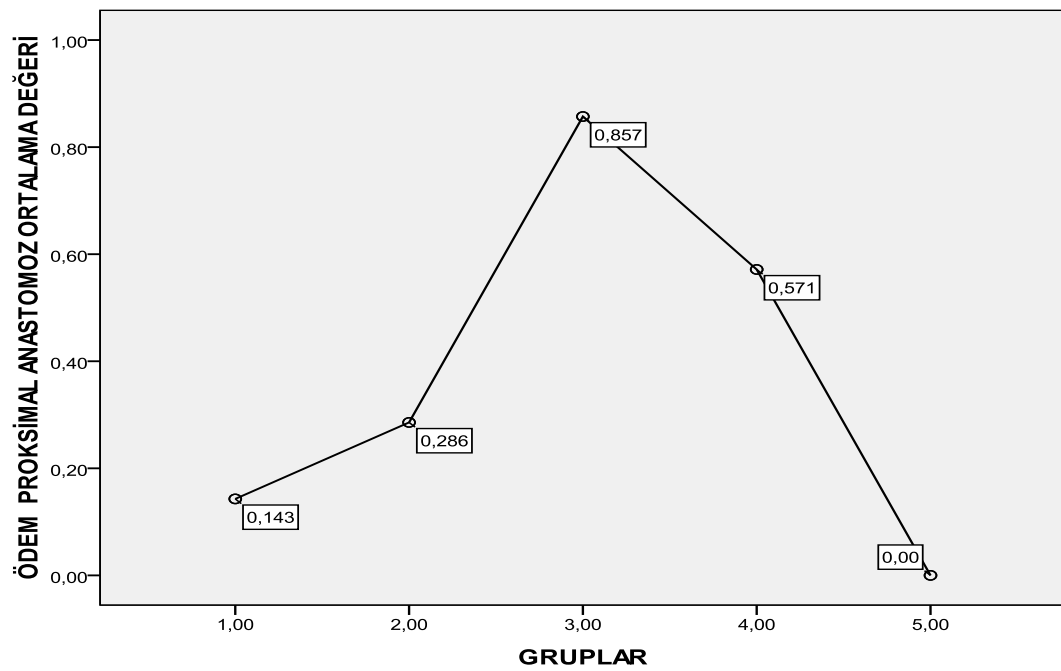
Gruplar arasında, proksimal anastomoz fibrozis ortalamaları Kruskal-Wallis test analizi ile değerlendirildiğinde gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark olduğu saptandı ($p=0,0011$). Connover test analizi sonrası ise grup 1, grup 2, grup 4 ve grup 5 arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark gözlenmemiştir ($p<0,05$) (Tablo 17).



Tablo 17: Deneklerin Proksimal Anastomoz fibrozis Oranları.

- ✓ Grup 3 ile diğer gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark olduğu saptandı ($p=0,0011$)
- ✓ Grup 1, grup 2, grup 4 ve grup 5 arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamadı ($p<0,05$).
- ✓ Grup 1-3, grup 2-3, grup 3-4, grup 3-5 arasında istatistiksel olarak anlamlı fark olduğu saptandı ($p<0,05$).

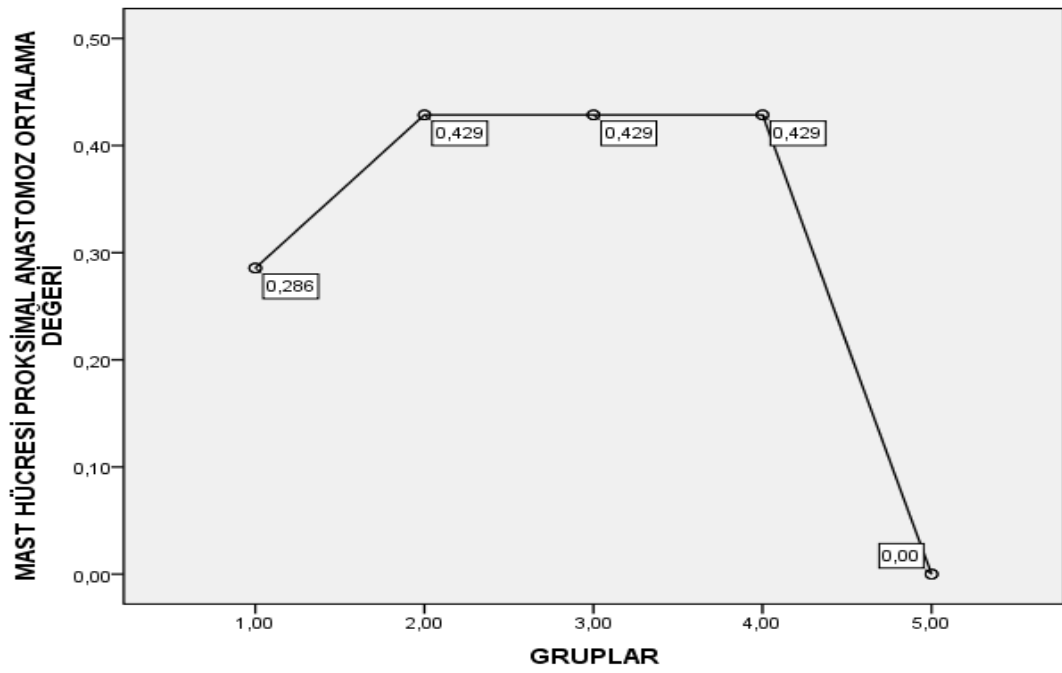
Gruplar arasında, proksimal anastomoz ödem ortalamaları Kruskal-Wallis test analizi ile değerlendirildiğinde gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark olduğu saptandı ($p=0,0080$). Connover test analizi sonrası ise grup 1, grup 2 ve grup 5 arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark gözlenmemiştir ($p<0,05$) (Tablo 18).



Tablo 18: Deneklerin Proksimal Anastomoz Ödem Oranları.

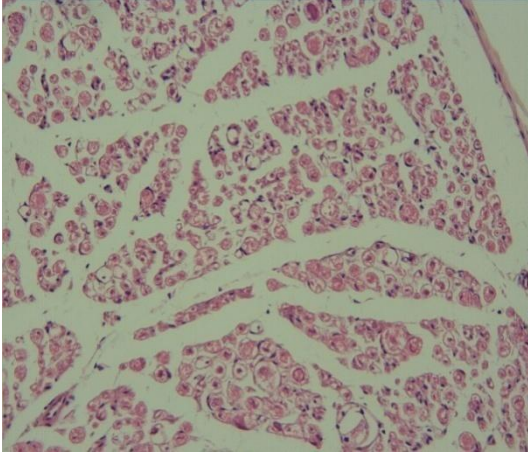
- ✓ Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark olduğu saptandı ($p=0,0001$)
- ✓ Grup 1-2, grup 1-4, grup 1-5, grup 2-4 ve grup 2-5 arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamadı ($p<0,05$).
- ✓ Grup 3 ve grup 4 arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamadı ($p<0,05$).
- ✓ Grup 1-3, grup 2-3, grup 3-5 ve grup 4-5 arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu ($p<0,05$).

Gruplar arasında, proksimal anastomoz mast hücre yoğunluğu ortalamaları Kruskal-Wallis test analizi ile değerlendirildiğinde gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p=0,5171$)(Tablo 19).

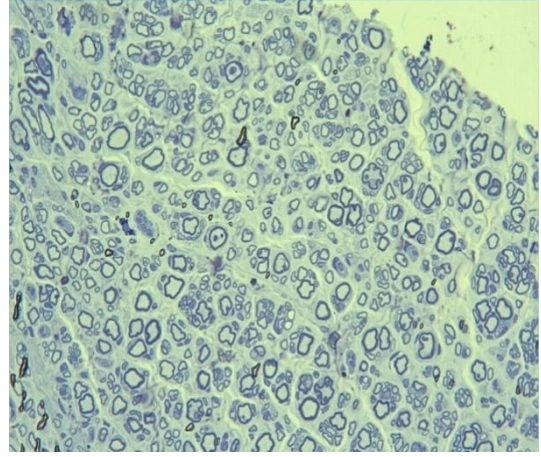


Tablo 19: Deneklerin Proksimal Anastomoz Mast Hücre Yoğunluğu Oranları.

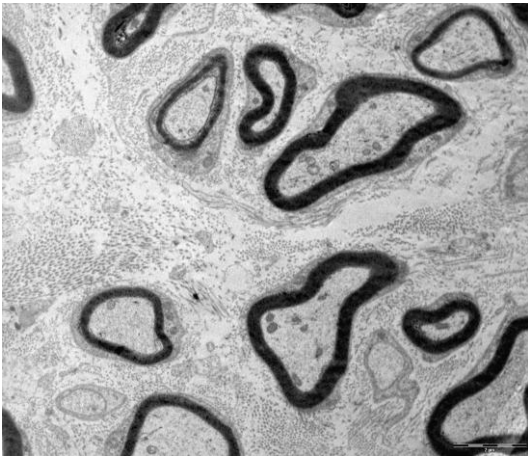
✓ Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p=0,5171$).



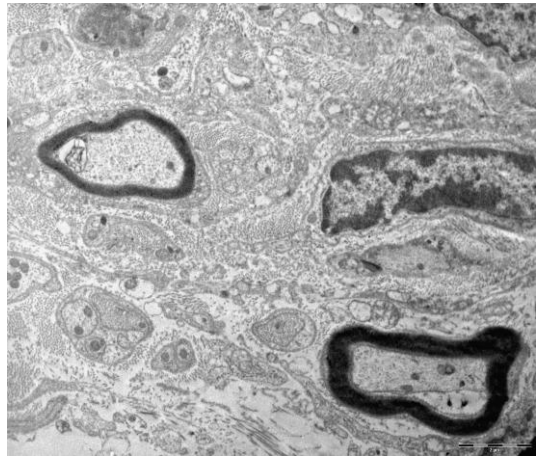
A:Hematoksilen eosin x40



B:Toluidine blue x40



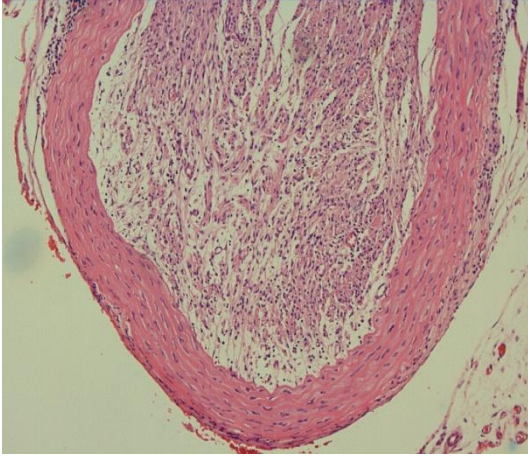
C:TEM X6300



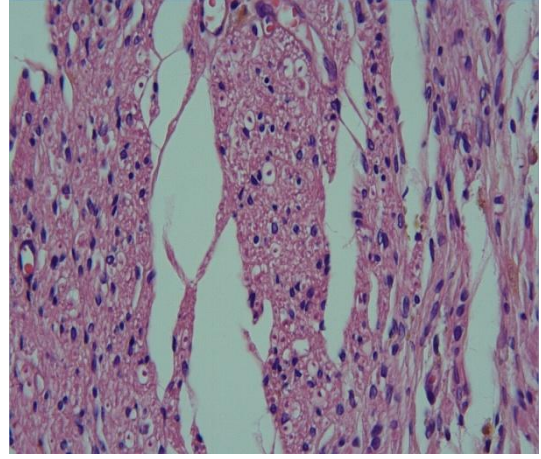
D:TEM X6300

Resim 12: Grup-1 Graft: Işık ve Elektron mikroskop Görünümü (A: Hematoksilen eosin ile boyanmış ışık mikroskopik görünüm x40, B: Toluidine blue ile boyanmış ışık mikroskopik görünüm x40, C: Elektron mikroskop görünüm x 6300, D: Elektron mikroskop görünüm x 6300).

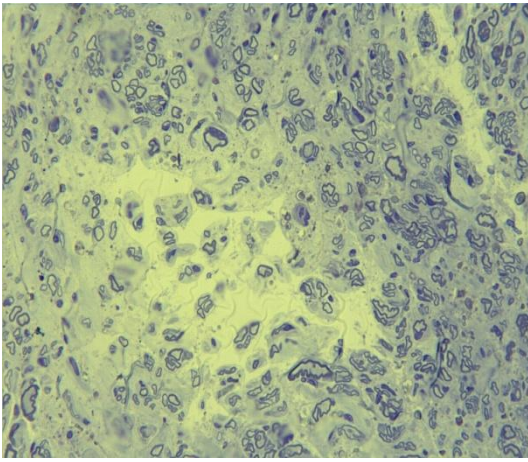
Grup 1 Graft: Hematoksilen eosin ile boyanan kesitlerde sinire ait bağ dokusu kılıfları olağan yapısında izlendi. Aksonlar arasındaki alanlarda genişlemeler, perinörium ve endonörium tabakalarında minimal düzeyde ödem olarak değerlendirildi (Resim 12(A)). Toluidine blue ile boyanan kesitlerde miyelin kılıflardaki düzensizlik-ondülasyon ve kalınlıklarındaki farklılıklar ile küçük çaplı-ince miyelin kılıflı aksonların çoğunlukta olduğu dikkati çekti (Resim 12(B)). Elektron mikroskopik kesitlerin incelenmesinde miyelinli aksonların yoğunluğunda azalma ve miyelin kılıflarında incelmeye dikkati çekti. Ayrıca bazı miyelinli akson kesitlerinde periaksomal vakuolizasyon mevcuttu. Aksonlar arasındaki bağ dokuda orta derecede fibrotik değişiklikler saptandı. Kesitlerde çok sayıda miyelinsiz aksonlar da görüldü (Resim 12(C,D)).



A: Hematoksilen eosin x20



B: Hematoksilen eosin x40



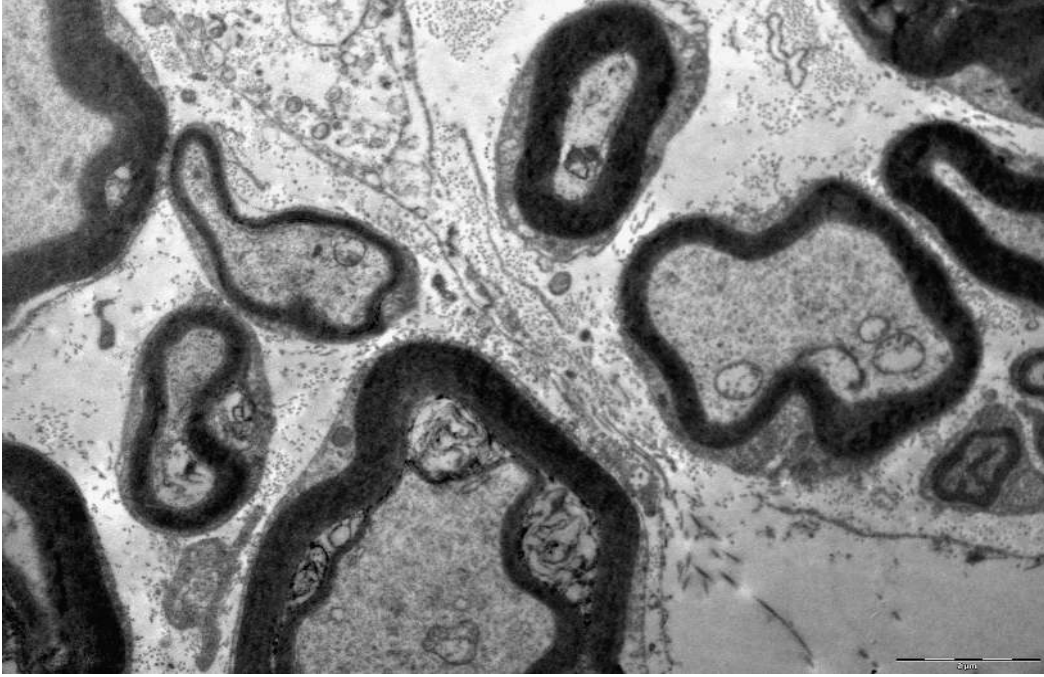
C: Toluidine blue x40

Resim 13: Grup-2 Greft: Işık mikroskop Görünümü (A: Hematoksilen eosin ile boyanmış ışık mikroskopik görünüm x20, B: Hematoksilen eosin ile boyanmış ışık mikroskopik görünüm x40 C: Toluidine blue ile boyanmış ışık mikroskopik görünüm x40).

Grup 2 Greft: Hematoksilen eosin ile boyanan kesitlerde vasküler media tabakası ile çevrili lümen içerisinde gevşek bağ dokusu özelliğinde doku izlendi(Resim 13(A)). Bu bağ dokusu alanları daha büyük büyütmelelerde incelendiğinde içerisinde değişik çaplarda akson yapıları tespit edildi(Resim 13(B)). Toluidine blue ile boyanan kesitlerde yer yer küçük gruplar halinde, ince miyelin kılıflar saptandı (Resim 13(C)). Elektron mikroskopik kesitlerin incelenmesinde değişik çaplarda ve farklı kalınlıklarda miyelin kılıfla sarılmış akson yapıları izlendi. Miyelin kılıflarda yer yer düzensizlikler ve periaksonal vakuolizasyon saptandı. İncelenen alanlarda çok sayıda Schwann hücresine rastlandı. Aksonlar arasındaki endonöriumda fibrotik değişiklikler ve ödematöz alanlar dikkati çekti. Kesitlerde ayrıca miyelinsiz aksonlara da rastlandı (Resim 14(D,E)).

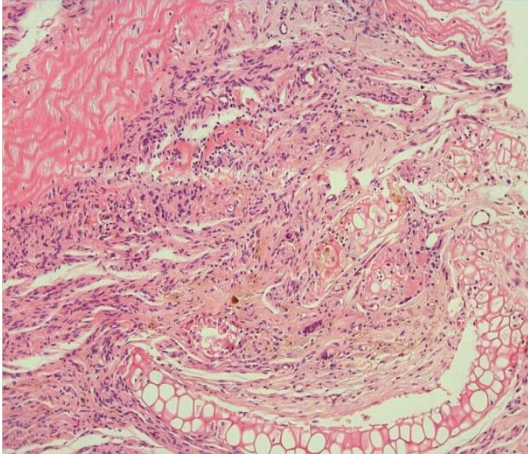


D: TEM x6300

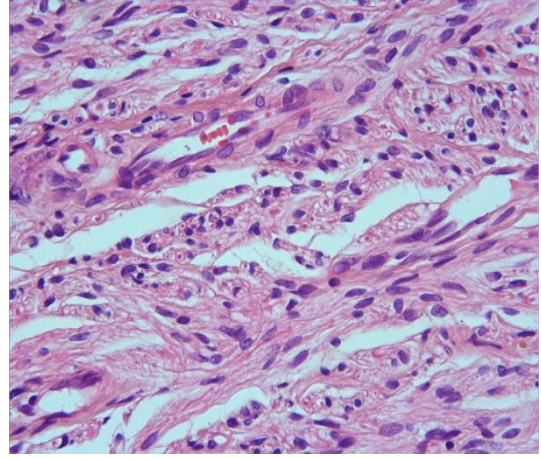


E: TEM x6300

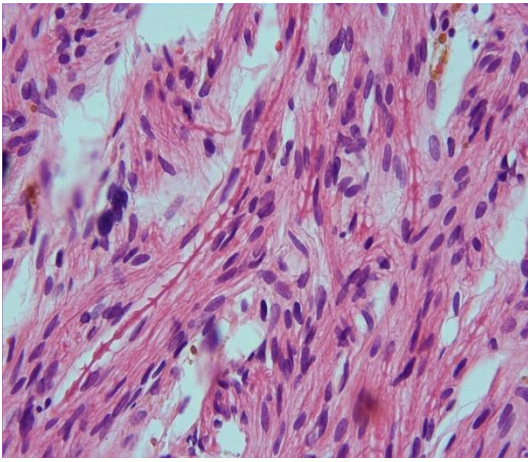
Resim 14: Grup-2 Greft: Elektron mikroskop Görünümü (D: Elektron mikroskop görünüm x 6300, E: Elektron mikroskop görünüm x 6300).



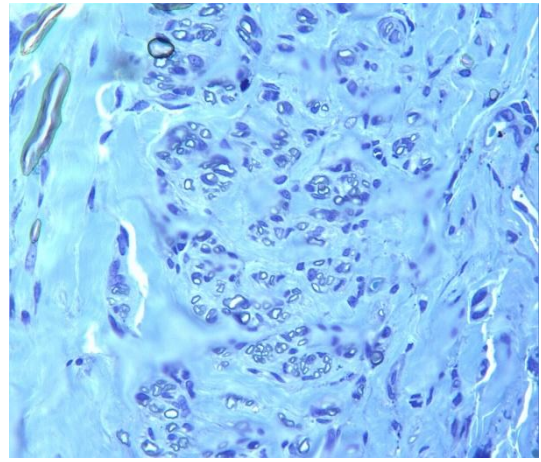
A: Hematoksilen eosin x10



B: Hematoksilen eosin x40



C: Hematoksilen eosin x40

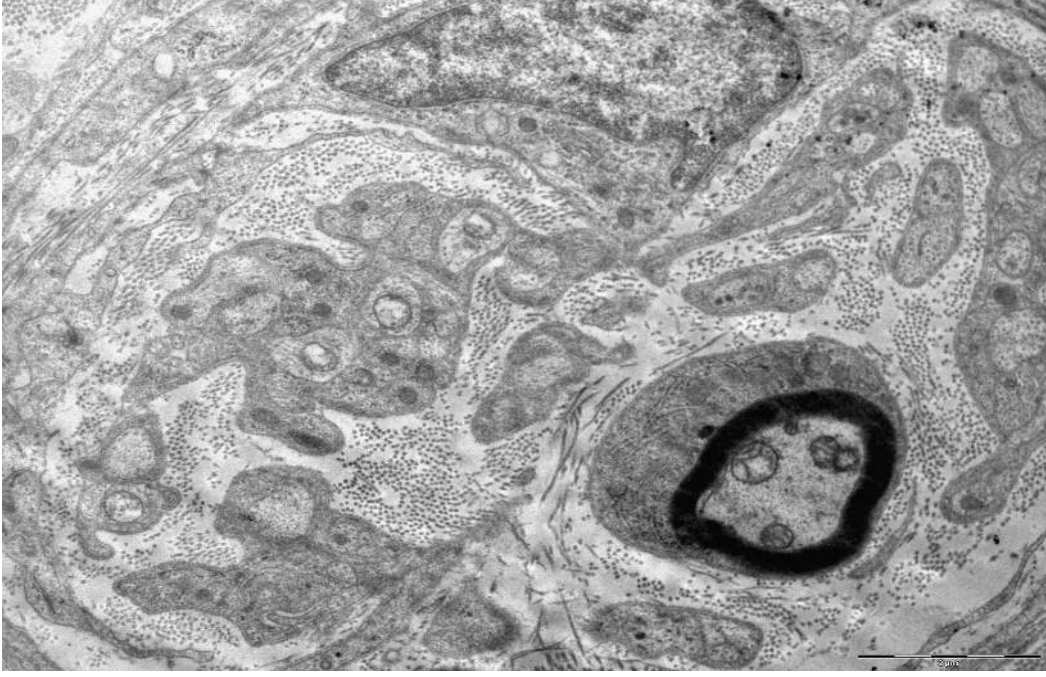


D: Toluidine blue x40

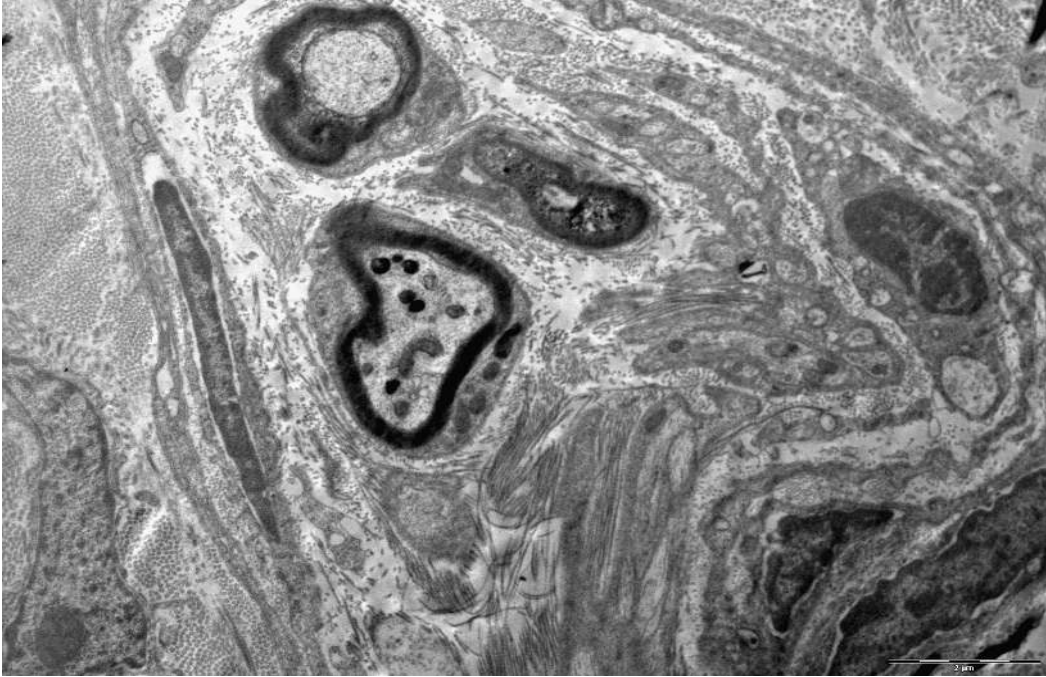
Resim 15: Grup-3 Greft: Işık mikroskop Görünümü (A: Hematoksilen eosin ile boyanmış ışık mikroskopik görünüm x10, B: Hematoksilen eosin ile boyanmış ışık mikroskopik görünüm x40, C: Hematoksilen eosin ile boyanmış ışık mikroskopik görünüm x40 D: Toluidine blue ile boyanmış ışık mikroskopik görünüm x40).

Grup 3 Greft: Hematoksilen eosin ile boyanan kesitlerde periferde vasküler media tabakasına ait alanlar ile kıkırdak doku alanları ve bunların arasını dolduran fibröz bağ dokusu izlendi (Resim 15(A)). Transvers kesitlerde fibröz bağ dokusu içerisinde ve kıkırdak dokusu çevresinde gruplar şeklinde küçük çaplı akson demetleri saptandı (Resim 15(B)). Longitudinal kesitlerde yer yer miyelin kılıflı akson yapıları görüldü (Resim 15(C)) . Ayrıca bağ dokusu alanlar içerisinde iri nükleuslu hücrelerin yoğunluğundaki artış Schwann hücre hiperplazisi yönünde değerlendirildi (Resim 15(B,C)). Toluidine blue ile boyanan kesitlerde ağırlıklı olarak ince-düzensiz miyelin kılıflı küçük çaplı akson yapıları

görüldü (Resim 15(D)). Elektron mikroskopik kesitlerin incelenmesinde yoğun fibrotik doku içerisinde nadir olarak küçük çaplı miyelinli aksonlara ve yer yer miyelinsiz akson kesitlerine rastlandı. Bazı miyelinli aksonların aksoplazmaları içinde elektron yoğun granüller tespit edildi. Tüm kesit alanlarında minimal ödem dikkati çekti (Resim 16(E,F)).

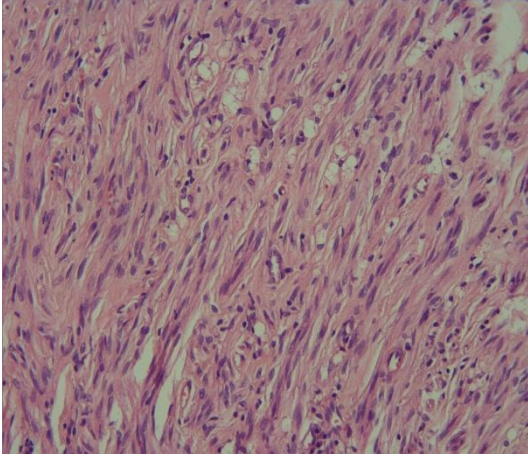


E:TEMx6300

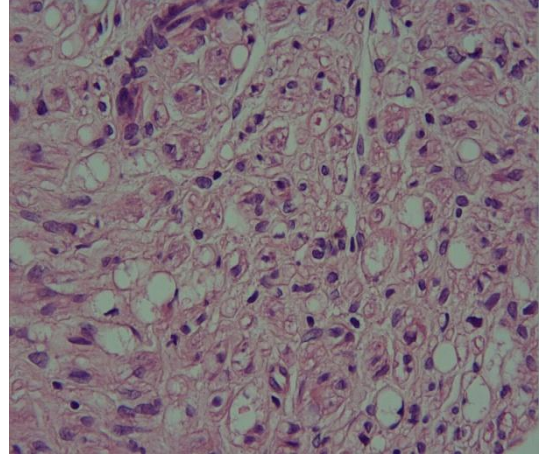


F:TEMx6300

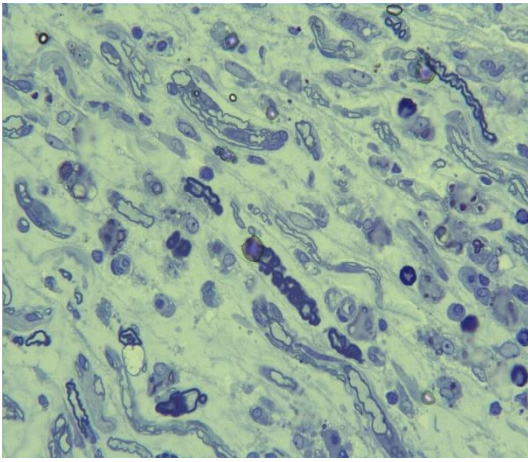
Resim 16: Grup-3 Greft: Elektron mikroskop Görünümü (E: Elektron mikroskop görünüm x 6300, F: Elektron mikroskop görünüm x 6300).



A:Hematoksilen eosin x20



B: Hematoksilen eosin x40



C:Toluidine blue x40

Resim 17: Grup-4 Greft: Işık mikroskop Görünümü (A: Hematoksilen eosin ile boyanmış ışık mikroskopik görünüm x20, B: Hematoksilen eosin ile boyanmış ışık mikroskopik görünüm x40,C: Toluidine blue ile boyanmış ışık mikroskopik görünüm x40).

Grup 4 Greft: Hematoksilen eosin ile boyanan kesitlerde fibröz bağ dokusu alanları içinde seyrek olarak küçük çaplı aksonlar görüldü. Bu bağ dokusu alanlar içerisinde kıkırdak lakuner boşluklarına benzer vakuol toplulukları izlendi (Resim 17(A,B)). Toluidine blue ile boyana kesitlerde yer yer ince-düzensiz miyelin kılıflı aksonlar görüldü (Resim 17(C)). Elektron mikroskopik kesitlerin incelenmesinde tüm kesit alanının yoğun fibrotik doku karakterinde olduğu (Resim 18(D)) ve bu fibrotik doku içerisinde seyrek olarak küçük miyelinli aksonlara, Schwann hücrelerine ve miyelinsiz akson kesitlerine rastlandı (Resim 18(E)).



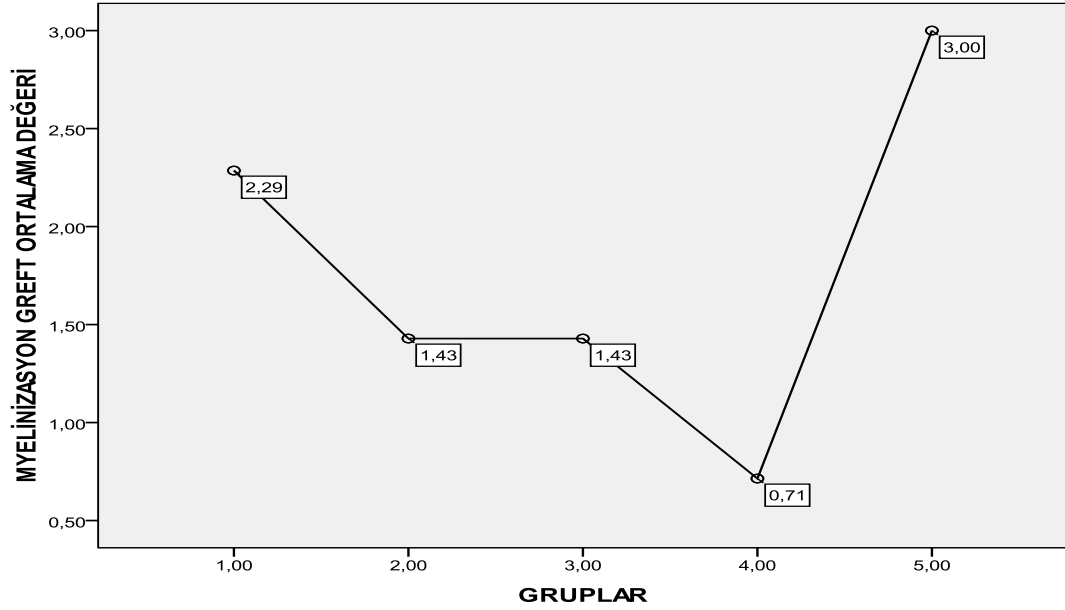
D:TEM x6300



E:TEM x6300

Resim 18: Grup-4 Greft: Elektron mikroskop Görünümü (E: Elektron mikroskop görünüm x 6300, F: Elektron mikroskop görünüm x 6300).

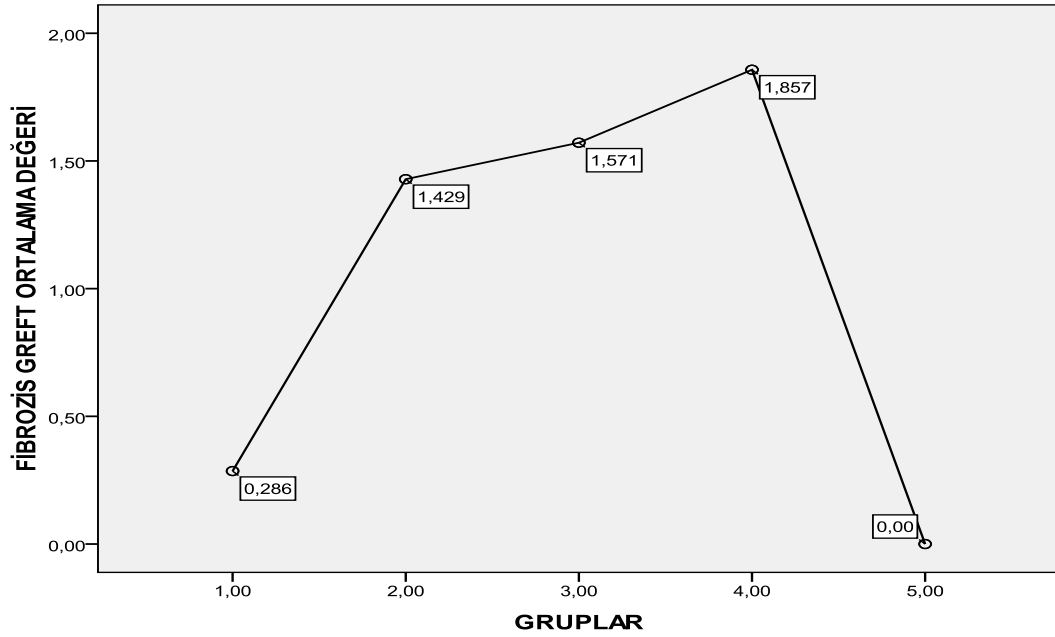
Gruplar arasında, greft miyelinizasyon ortalamaları Kruskal-Wallis test analizi ile değerlendirildiğinde gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark olduğu saptandı ($p=0,0001$). Connover test analizi sonrası ise grup 2 ve grup 3 arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark gözlenmemiştir ($p<0,05$). Kontrol grubuna en yakın miyelinizasyon oranı grup 1 olarak değerlendirildi (Tablo 20).



Tablo 20: Deneklerin Graft Miyelinizasyon Oranları.

- ✓ Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark olduğu saptandı ($p=0,0001$)
- ✓ Grup 1-2, grup 1-3 grup 1-4, grup 1-5, grup 2-4, grup 2-5, grup 3-4, grup 3-5 ve grup 4-5 arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu ($p<0,05$).
- ✓ Grup 2 ve grup 3 arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamadı ($p<0,05$).

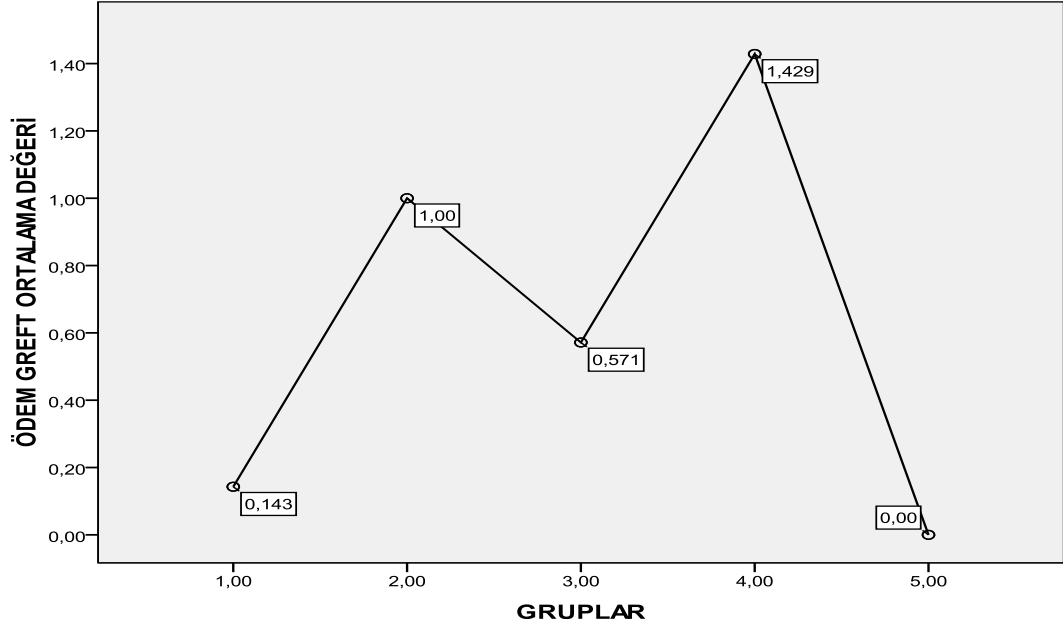
Gruplar arasında, greft fibrozis ortalamaları Kruskal-Wallis test analizi ile değerlendirildiğinde gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark olduğu saptandı ($p<0,0001$). Connover test analizi sonrası ise grup 2 ve grup 3 arasında, grup 1 ve grup 5 arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark gözlenmemiştir($p<0,05$) (Tablo 21).



Tablo 21: Deneklerin Graft Fibrozis Oranları.

- ✓ Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark olduğu saptandı ($p<0,0001$)
- ✓ Grup 1-2, grup 1-3 grup 1-4, grup 2-4, grup 2-5, grup 3-5 ve grup 4-5 arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu ($p<0,05$).
- ✓ Grup 1 ve grup 5 arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı($p<0,05$).
- ✓ Grup 2 ve grup 3 arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p<0,05$).

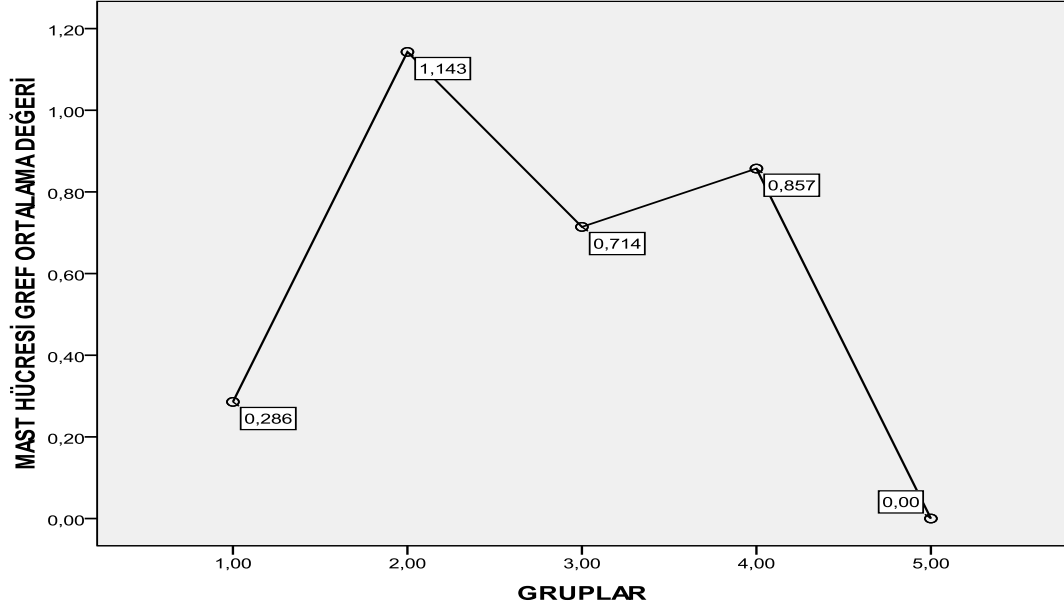
Gruplar arasında, greft ödem ortalamaları Kruskal-Wallis test analizi ile değerlendirildiğinde gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark olduğu saptandı ($p=0,0002$). Connover test analizi sonrası ise grup 2 ve grup 4 arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark gözlenmemiştir($p<0,05$) (Tablo 22).



Tablo 22: Deneklerin Graft Ödem Oranları.

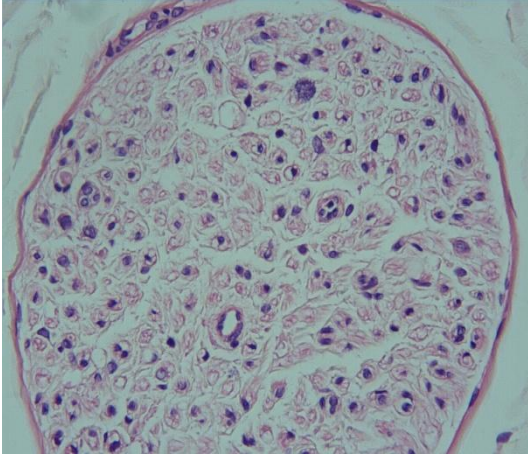
- ✓ Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark olduğu saptandı ($p=0,0002$)
- ✓ Grup 1-2, grup 1-4, grup 2-5, grup 3-4, grup 3-5 ve grup 4-5 arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu ($p<0,05$).
- ✓ Grup 1-3, grup 1-5, grup 2-3 ve grup 2-4 arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı($p<0,05$).

Gruplar arasında, greft mast hücre yoğunluğu ortalamaları Kruskal-Wallis test analizi ile değerlendirildiğinde gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark olduğu saptandı ($p=0,0517$). Conover test analizi sonrası ise grup 2-5 arasında ve grup 4-5 arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark gözlenmiştir ($p<0,05$) (Tablo 23).

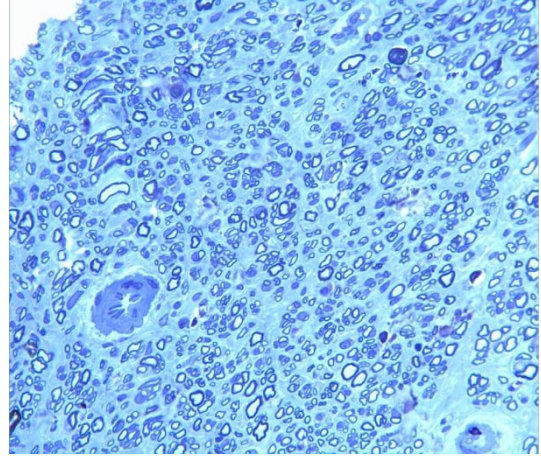


Tablo 23: Deneklerin Graft Mast Hücre Yoğunluğu Oranları.

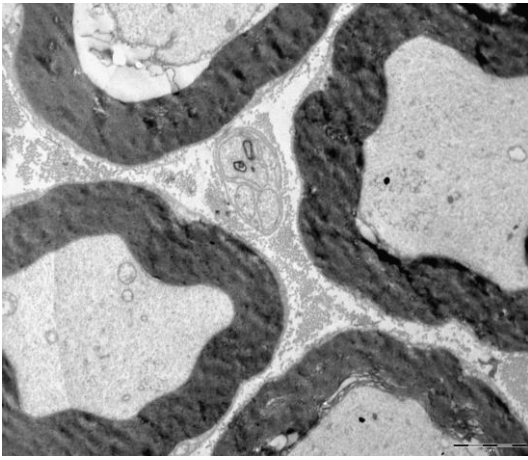
- ✓ Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark olduğu saptandı ($p=0,0517$)
- ✓ Grup 2-5 ve grup 4-5 arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu ($p<0,05$).
- ✓ Grup 1-2, grup 1-3, grup 1-4, grup 1-5, grup 2-3, grup 2-4, grup 3-4 ve grup 3-5 arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p<0,05$).



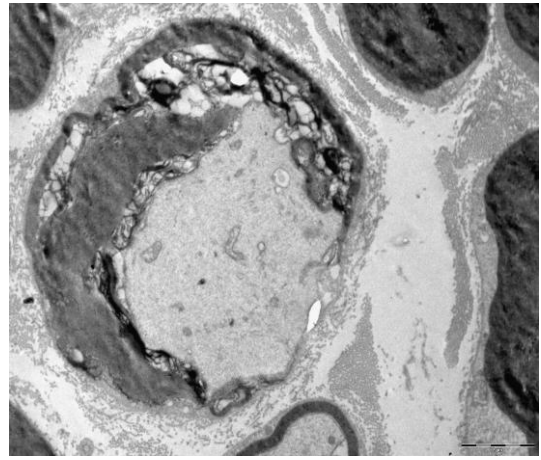
A:Hematoksilen eosin x40



B:Toluidine blue x40



C:TEM X6300

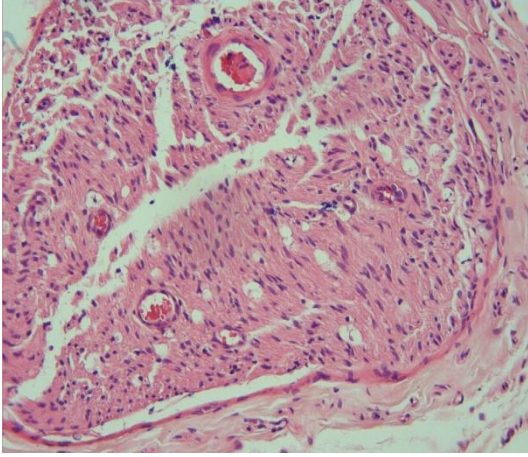


D:TEM X6300

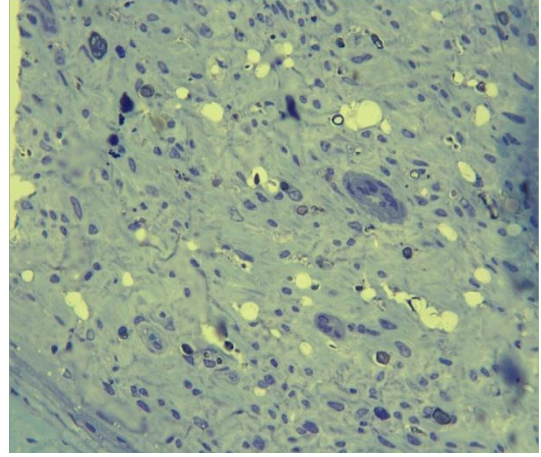
Resim 19: Grup-1 Distal Anastomoz: Işık ve Elektron mikroskop Görünümü (A: Hematoksilen eosin ile boyanmış ışık mikroskopik görünüm x40, B: Toluidine blue ile boyanmış ışık mikroskopik görünüm x40, C: Elektron mikroskop görünüm x 6300, D: Elektron mikroskop görünüm x 6300).

Grup 1 Distal Anastomoz: Hematoksilen eosin ile boyanan kesitlerde sinire ait bağ dokusu kılıfları olağan yapıda izlendi. Akson ve çevre miyelin tabakasının eozinofilik boyanma yoğunluğunda azalma saptandı. Kesitlerdeki artmış nükleus yoğunluğu Schwann hücre hiperplazisi yönünde değerlendirildi(Resim 19(A)). Toluidine blue ile boyanan kesitlerde miyelin kılıflardaki düzensizlik-ondülasyon ve kalınlıklarındaki farklılıklar ile küçük çaplı-ince miyelin kılıflı aksonların çoğunlukta olduğu dikkati çekti (Resim 19(B)). Elektron mikroskopik kesitlerin incelenmesinde farklı kalınlıklarda miyelin kılıflı aksonlar görüldü. Kalın miyelin kılıfların çoğunda değişik derecelerde miyelin düzensizliği ve dejenerasyonu tespit edildi. Ayrıca bazı aksonlarda aksolemma ile iç miyelin tabakası arasında geniş vakuoller saptandı. Aksonlar arasındaki bağ dokuda

minimal fibrotik değişiklikler ve ödem mevcuttu. Kesitlerde değişik çaplarda çok sayıda miyelinsiz aksonlara da rastlandı (Resim 19(C,D)).



A:Hematoksilen eosin x20



B:Toluidine blue x40



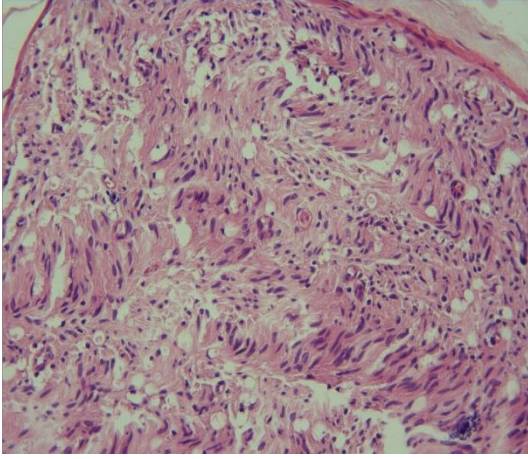
C:TEM X6300



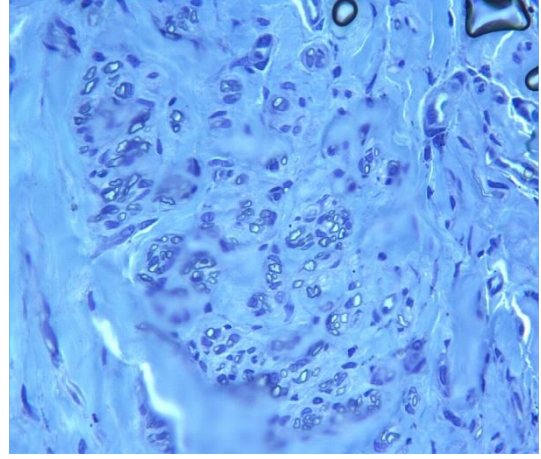
D:TEM X6300

Resim 20: Grup-2 Distal Anastomoz: Işık ve Elektron mikroskop Görünümü (A: Hematoksilen eosin ile boyanmış ışık mikroskopik görünüm x20, B: Toluidine blue ile boyanmış ışık mikroskopik görünüm x40, C: Elektron mikroskop görünüm x 6300, D: Elektron mikroskop görünüm x 6300).

Grup 2 Distal Anastomoz: Hematoksilen eosin ile boyana kesitlerde fibrotik doku içerisinde yer yer küçük çaplı akson yapıları izlendi (Resim 20(A)). Toluidine blue ile boyana kesitlerde nadir olarak ince miyelin kılıflı küçük akson yapıları ile fibrotik doku içerisinde mast hücreleri ve Schwann hücreleri görüldü (Resim 20(B)). Elektron mikroskopik kesitlerin incelenmesinde seyrek olarak ince miyelin kılıflı aksonlar içeren alanlar yanında miyelinli akson içermeyen, miyelinsiz aksonlar ve Schwann hücreleri içeren alanlarda orta derecede fibrotik yoğunlaşma saptandı (Resim 20(C,D)).



A: Hematoksilen eosin x20



B: Toluidine blue x40



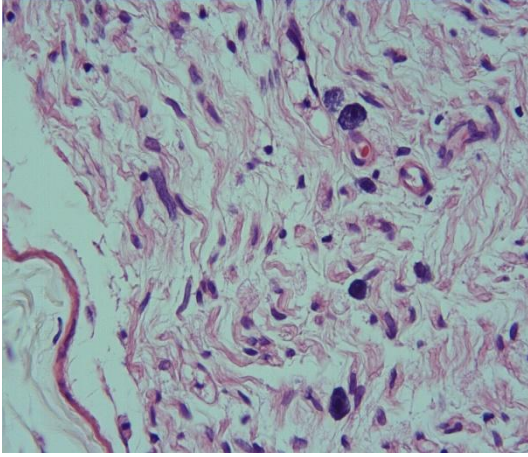
C: TEMx6300



D: TEMx6300

Resim 21: Grup-3 Distal Anastomoz: Işık ve Elektron mikroskop Görünümü (A: Hematoksilen eosin ile boyanmış ışık mikroskopik görünüm x20, B: Toluidine blue ile boyanmış ışık mikroskopik görünüm x40, C: Elektron mikroskop görünüm x 6300, D: Elektron mikroskop görünüm x 6300).

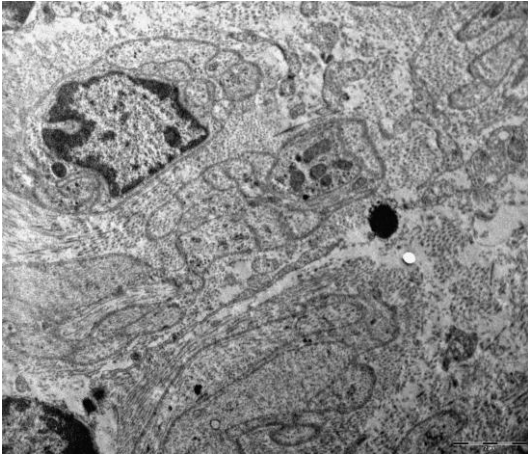
Grup 3 Distal Anastomoz: Hematoksilen eosin ile boyanan kesitlerde fibröz bağ dokusu alanları içinde seyrek olarak küçük çaplı aksonlar görüldü (Resim 21(A)). Toluidine blue ile boyana kesitlerde bazı alanlarda küçük gruplar şeklinde ağırlıklı olarak ince-düzensiz miyelin kılıflı küçük çaplı akson yapıları görüldü (Resim 21(B)). Elektron mikroskopik kesitlerde yoğun fibrotik doku içerisinde seyrek olarak ince miyelin kılıfla çevrili değişik çaplarda miyelinli aksonlar ve yer yer Schwann hücre kılıfı ile çevrili ince miyelinsiz akson kesitleri saptandı (Resim 21(C,D)).



A: Hematoksilen eosin x40



B:TEM x6300

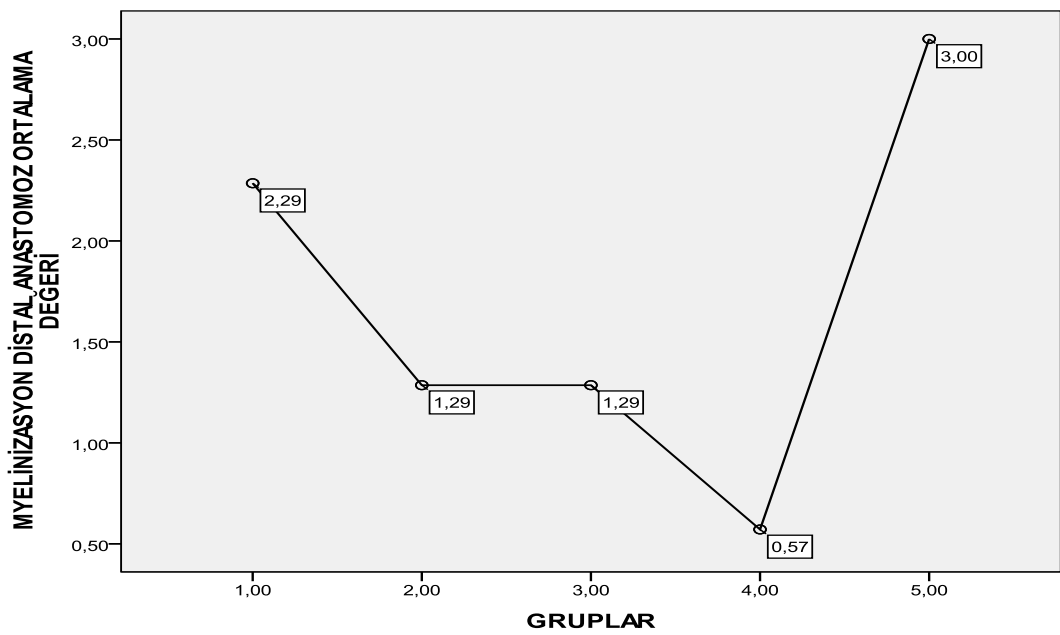


C:TEM x6300

Resim 22: Grup-4 Distal Anastomoz: Işık ve Elektron mikroskop Görünümü (A: Hematoksilen eosin ile boyanmış ışık mikroskopik görünüm x40, B: Elektron mikroskop görünüm x 6300, C:Elektron mikroskop görünüm x 6300).

Grup 4 Distal Anastomoz: Hematoksilen eosin boyanan kesitlerde yaygın olarak gevşek fibröz bağ dokusu izlendi (Resim 22(A)). Bu bağ dokusu içerisinde mast hücreleri görüldü. Elektron mikroskopik kesitlerin incelenmesinde düzensiz fibrotik doku içerisinde seyrek olarak miyelinli aksonlar, Schwann hücreleri ve miyelinsiz akson kesitleri görüldü (Resim 22(B,C)).

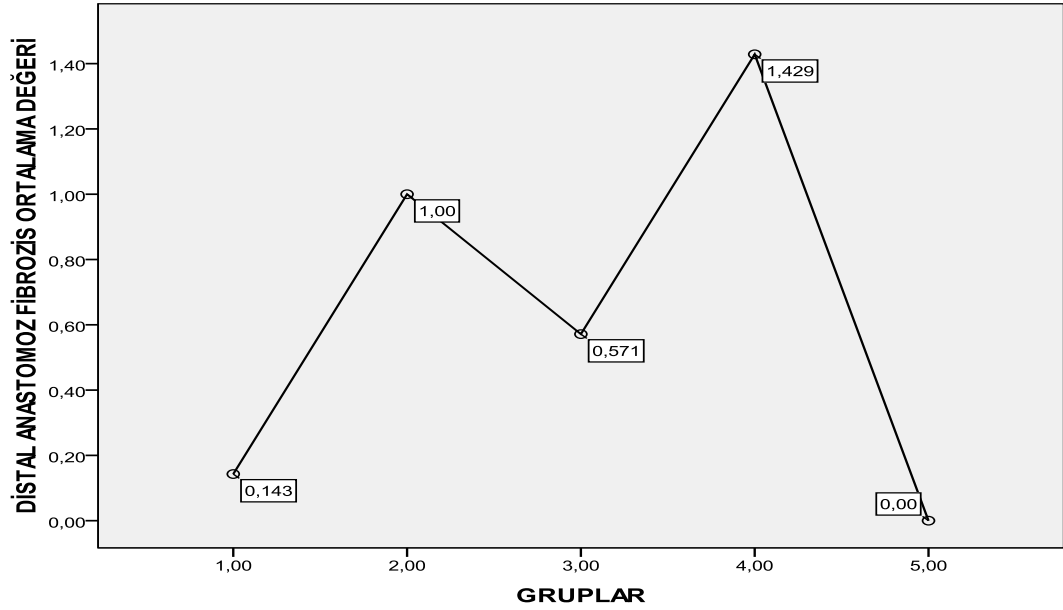
Gruplar arasında, distal anastomoz miyelinizasyon ortalamaları Kruskal-Wallis test analizi ile değerlendirildiğinde gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark olduğu saptandı ($p<0,0001$). Connover test analizi sonrası ise grup 2 ve grup 3 arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark gözlenmemiştir ($p<0,05$) (Tablo 24).



Tablo 24: Deneklerin Distal Anastomoz miyelinizasyon Oranları.

- ✓ Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark olduğu saptandı ($p<0,0001$).
- ✓ Grup 2 ve grup 3 arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p<0,05$).
- ✓ Grup 1-2, grup 1-3, grup 1-4, grup 1-5, grup 2-4, grup 2-5, grup 3-4, grup 3-5 ve grup 4-5 arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu ($p<0,05$).

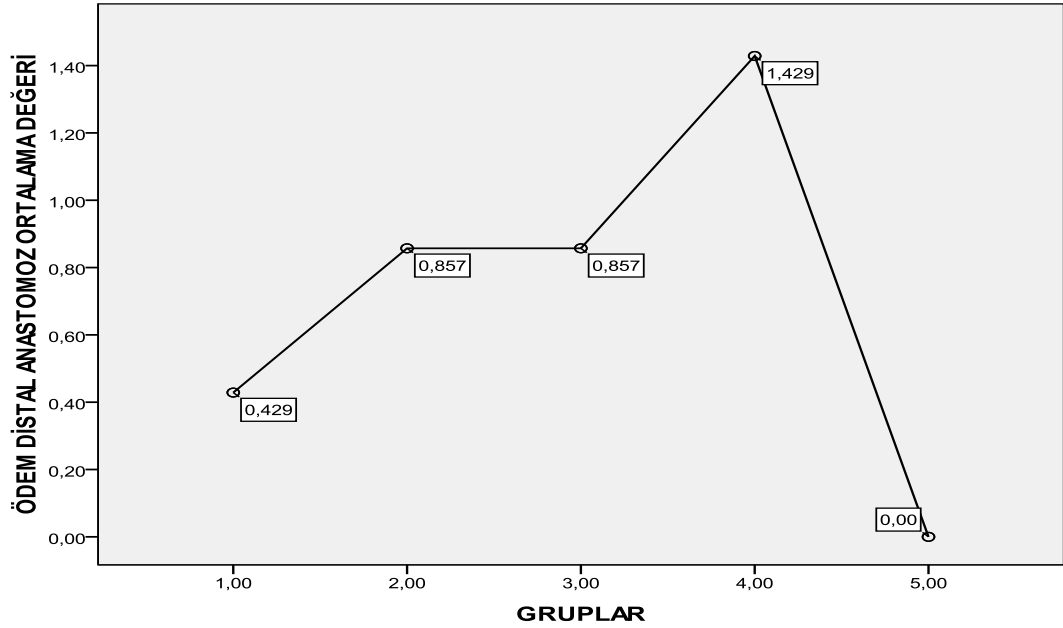
Gruplar arasında, distal anastomoz fibrozis ortalamaları Kruskal-Wallis test analizi ile değerlendirildiğinde gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark olduğu saptandı ($p<0,0001$). Connover test analizi sonrası ise grup 1 ile grup 5 arasında ve grup 3 ve grup 4 arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark gözlenmemiştir ($p<0,05$) (Tablo 25).



Tablo 25: Deneklerin Distal Anastomoz Fibrozis Oranları.

- ✓ Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark olduğu saptandı ($p<0,0001$).
- ✓ Grup 1 ve grup 5 arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p<0,05$).
- ✓ Grup 3 ve grup 4 arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p<0,05$).
- ✓ Grup 1-2, grup 1-3, grup 1-4, grup 2-3, grup 2-4, grup 2-5, grup 3-5 ve grup 4-5 arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu ($p<0,05$).

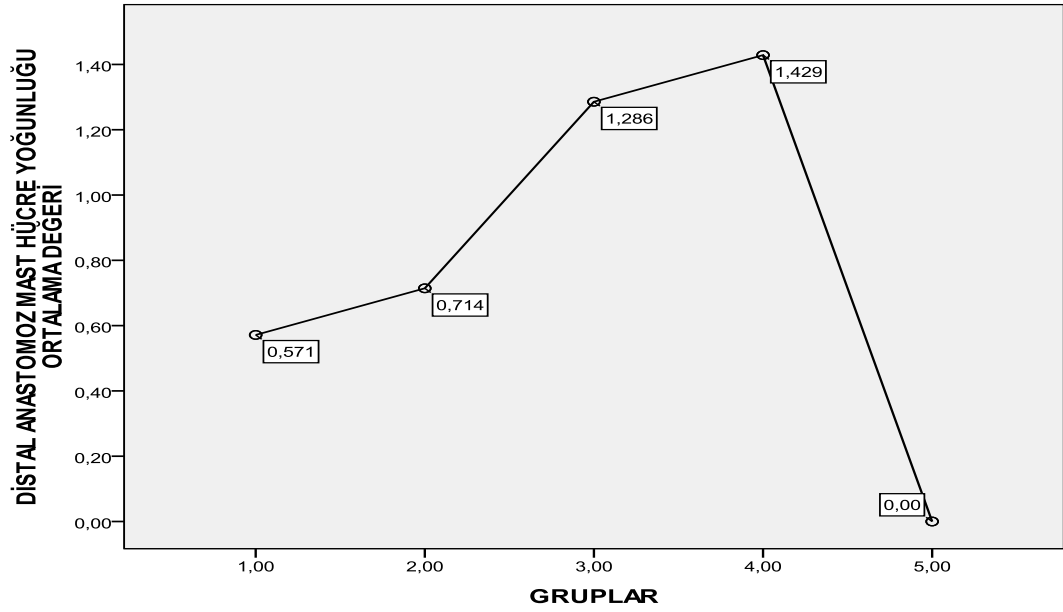
Gruplar arasında, distal anastomoz ödem ortalamaları Kruskal-Wallis test analizi ile değerlendirildiğinde gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark olduğu saptandı ($p=0,0024$). Connover test analizi sonrası ise grup 2, grup 3 ve grup 4 arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark gözlenmemiştir ($p<0,05$). (Tablo 26)



Tablo 26: Deneklerin Distal Anastomoz Ödem Oranları.

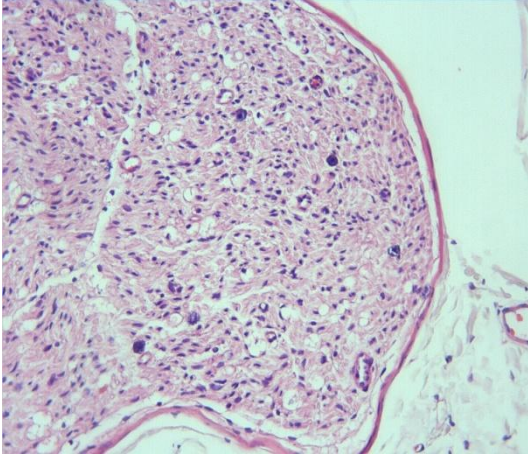
- ✓ Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark olduğu saptandı ($p=0,0024$).
- ✓ Grup 1-2, grup 1-3, grup 1-5, grup 2-3, grup 2-4 ve grup 3-4 arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p<0,05$).
- ✓ Grup 1-4, grup 2-5, grup 3-5 ve grup 4-5 arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu ($p<0,05$).

Gruplar arasında, distal anastomoz mast hücre yoğunluğu ortalamaları Kruskal-Wallis test analizi ile değerlendirildiğinde gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark olduğu saptandı ($p=0,0216$). Connover test analizi sonrası ise grup 2, grup 3 ve grup 4 arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark gözlenmemiştir ($p<0,05$) (Tablo 27).

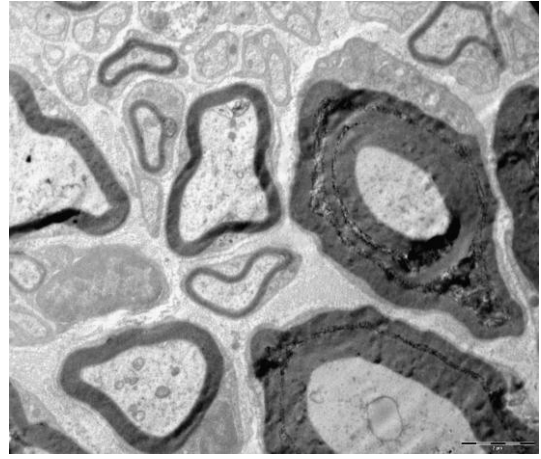


Tablo 27: Deneklerin Distal Anastomoz Mast Hücre Yoğunluğu Oranları.

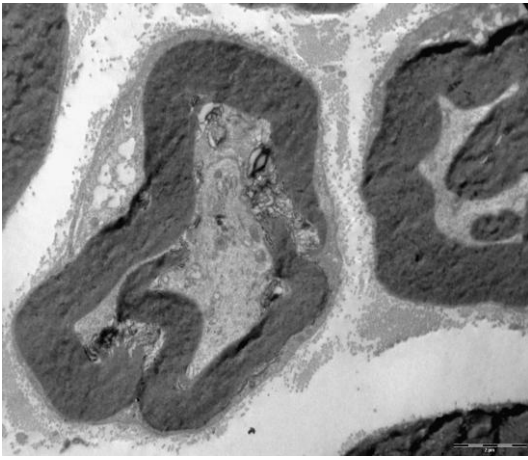
- ✓ Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark olduğu saptandı ($p=0,0216$).
- ✓ Grup 1-2, grup 1-3, grup 1-5, grup 2-3, grup 2-4, grup 3-4 ve grup 3-5 arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p<0,05$).
- ✓ Grup 1-4, grup 2-5 ve grup 4-5 arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu ($p<0,05$).



A:Hematoksilen eosin x20



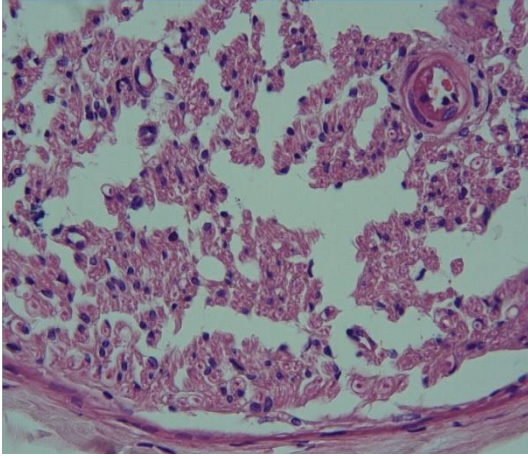
B:TEMx6300



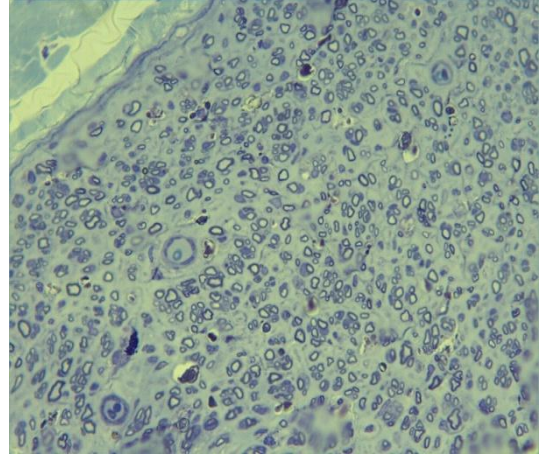
C: TEMx6300

Resim 23: Grup-1 Distal Anastomoz Distali: Işık ve Elektron mikroskop Görünümü (A:Hematoksilen eosin ile boyanmış ışık mikroskopik görünüm x20, B: Elektron mikroskop görünüm x 6300, C:Elektron mikroskop görünüm x 6300).

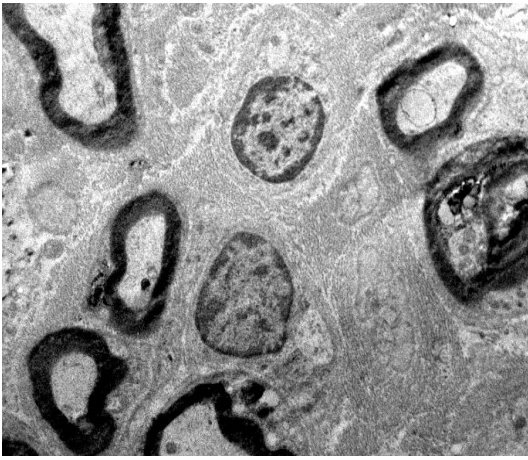
Grup 1 Distal Anastomoz Distali: Hematoksilen eosin ile boyanan kesitlerde dışta epinörium tabakası olağan yapısında olmakla birlikte perinörium ve endonörium tabakalarında fibrotik yoğunlaşma mevcuttu. Ayrıca kesitlerde çok sayıda mast hücresi tespit edildi (Resim 23(A)). Toluidine blue ile boyanan kesitlerde distal güdük segmentine benzer şekilde miyelin kılıflardaki düzensizlik-ondülasyon ve kalınlıklarındaki farklılıklar ile küçük çaplı-ince miyelin kılıflı aksonların çoğunlukta olduğu dikkati çekti. Elektron mikroskopik kesitlerin incelenmesinde ince ve kalın miyelin kılıflı aksonlar görüldü. Kalın miyelin kılıflarda tabakalar şeklinde ayrılma ve dejenerasyon dikkati çekti. Aksonlar arasındaki bağ dokuda minimal fibrotik değişiklikler ve ödem saptandı. Kesitlerde miyelinli aksonlar arasında çok sayıda miyelinsiz aksonlara da rastlandı (Resim 23(B,C)).



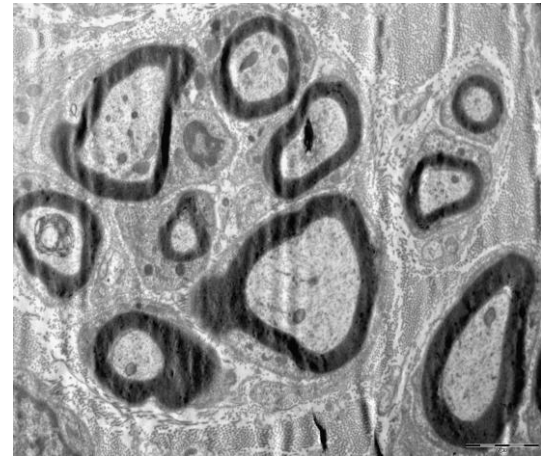
A:Hematoksilen eosin x40



B:Toluidine blue x40



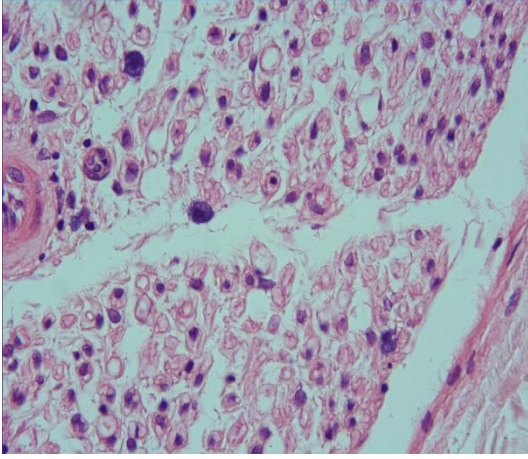
C:TEMx6300



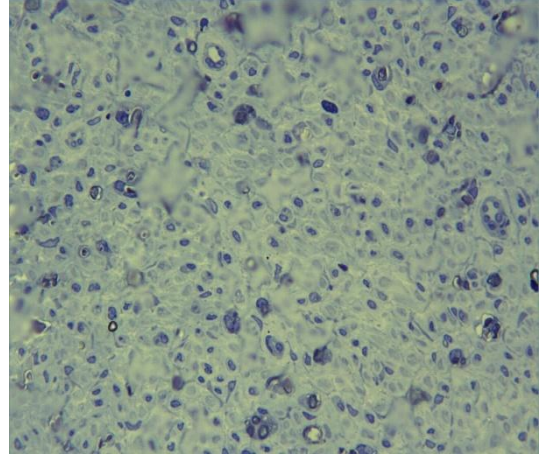
D:TEMx6300

Resim 24: Grup-2 Distal Anastomoz Distali: Işık ve Elektron mikroskop Görünümü (A:Hematoksilen eosin ile boyanmış ışık mikroskopik görünüm x40, B: Toluidine blue ile boyanmış ışık mikroskopik görünüm x40, C: Elektron mikroskop görünüm x 6300, D: Elektron mikroskop görünüm x 6300).

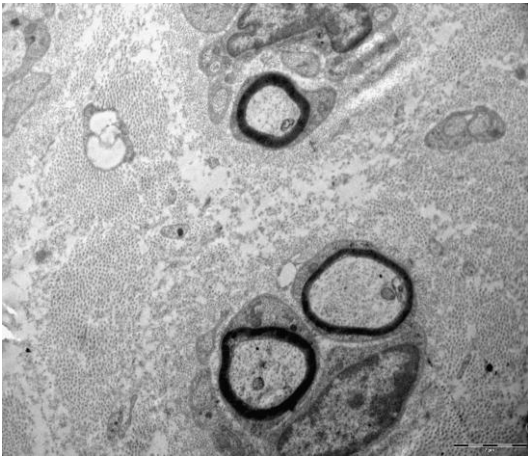
Grup 2 Distal Anastomoz Distali: Hematoksilen eosin ile boyana kesitlerde aralarında ödematöz alanların bulunduğu küçük çaplı akson yapıları izlendi. Ayrıca Schwann hücrelerindeki artış dikkati çekti(Resim 24(A)). Toluidine blue ile boyana kesitlerde ince-düzensiz miyelin kılıflı küçük akson yapıları ve yer yer mast hücreleri görüldü(Resim 24(B)).Elektron mikroskopik kesitlerin incelenmesinde seyrek olarak ince miyelin kılıflı aksonlar, yer yer miyelin dejenerasyonu ile birlikte görülen aksonal dejenerasyonlar ve aksoplazma içinde miyelin figür oluşumları dikkati çekti. Kesitlerde çok sayıda Schwann hücrelerine rastlandı. Endonörium bağ dokusunda minimal düzeyde fibrozis saptandı (Resim 24(C,D)).



A:Hematoksilen eosin x40



B: Toluidine blue x40



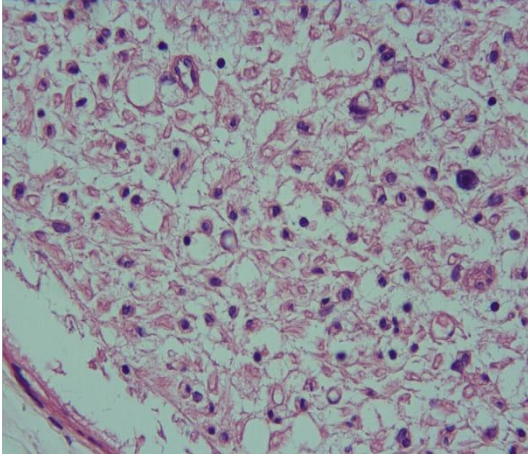
C:TEMx6300



D:TEMx6300

Resim 25: Grup-3 Distal Anastomoz Distali: Işık ve Elektron mikroskop Görünümü (A:Hematoksilen eosin ile boyanmış ışık mikroskopik görünüm x40, B: Toluidine blue ile boyanmış ışık mikroskopik görünüm x40, C: Elektron mikroskop görünüm x 6300, D: Elektron mikroskop görünüm x 6300).

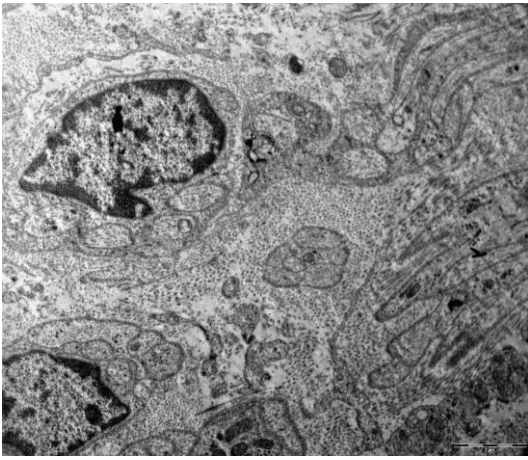
Grup 3 Distal Anastomoz Distali: Hematoksilen Eosin ile boyanan kesitlerde, aralarındaki ödematöz alanlarla ayrılmış, miyelin kılıfları ileri derecede düzensiz-dejenere akson yapıları görüldü ve mast hücreleri görüldü (Resim 25(A)). Toluidine blue ile boyana kesitlerde aksonlar etrafındaki miyelin kılıfların kaybolduğu ve nörokeratin ağ şeklinde kaldığı saptandı (Resim 25(B)). Elektron mikroskopik incelemede distal güdük segmenti ile benzer şekilde yoğun fibrotik doku içerisinde seyrek olarak ince miyelin kılıfla çevrili değişik çaplarda aksonlar ve Schwann hücre kılıfı ile çevrili miyelinsiz akson kesitleri izlendi (Resim 25(C,D)).



A: Hematoksilen eosin x40



B:TEM x6300

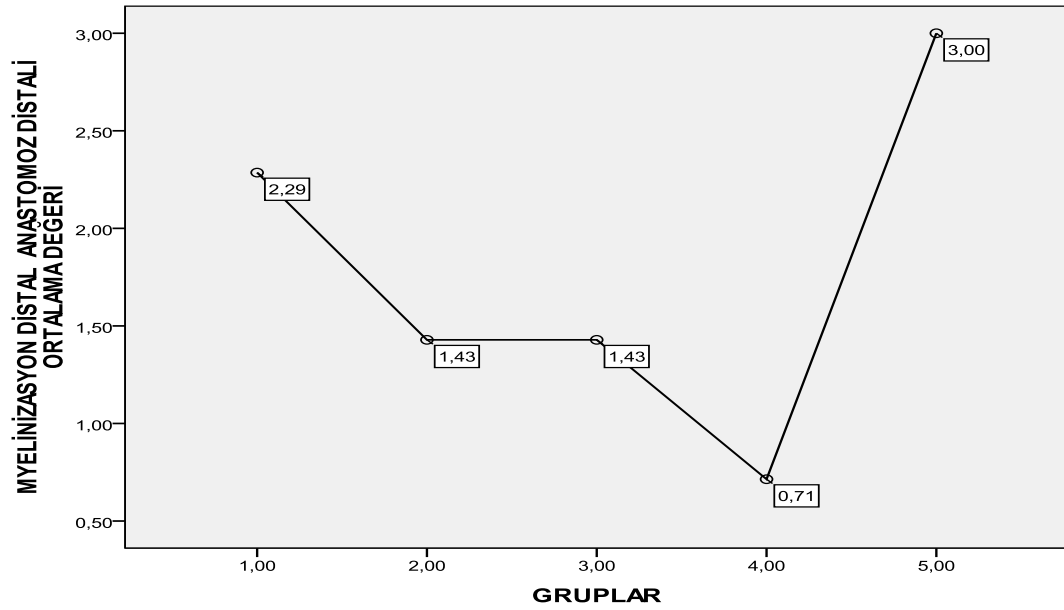


C:TEM x6300

Resim 26: Grup-4 Distal Anastomoz Distali: Işık ve Elektron mikroskop Görünümü (A:Hematoksilen eosin ile boyanmış ışık mikroskopik görünüm x40, B: Elektron mikroskop görünüm x 6300, C: Elektron mikroskop görünüm x 6300).

Grup 4 Distal Anastomoz Distali: Hematoksilen eosin kesitlerin incelenmesinde dejenere akson yapıları arasında ödematöz boşluklar ve mast hücreleri izlendi (Resim 26(A)). Elektron mikroskopik kesitlerin incelenmesinde bu gruba ait distal güdük segmentine benzer yapıda düzensiz fibrotik doku içerisinde Schwann hücreleri ve miyelinsiz akson kesitleri ve nadir olarak miyelinli aksonlar görüldü (Resim 26(B,C)).

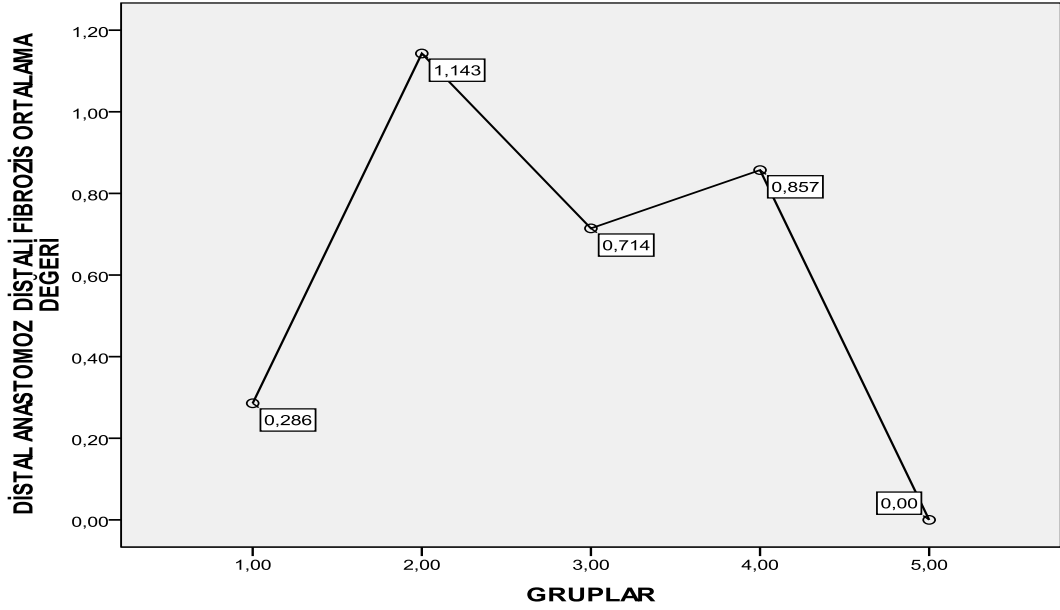
Gruplar arasında, distal anastomoz distali miyelinizasyon ortalamaları Kruskal-Wallis test analizi ile değerlendirildiğinde gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark olduğu saptandı ($p=0,0001$). Connover test analizi sonrası ise grup 2 ve grup 3 arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark gözlenmemiştir ($p<0,05$) (Tablo28).



Tablo 28: Deneklerin Distal Anastomoz Distali Miyelinizasyon Oranları.

- ✓ Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark olduğu saptandı ($p=0,0001$).
- ✓ Grup 2 ve grup 3 arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p<0,05$).
- ✓ Grup 1-2, grup 1-3, grup 1-4, grup 1-5, grup 2-4, grup 2-5, grup 3-4, grup 3-5 ve grup 4-5 arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu ($p<0,05$).

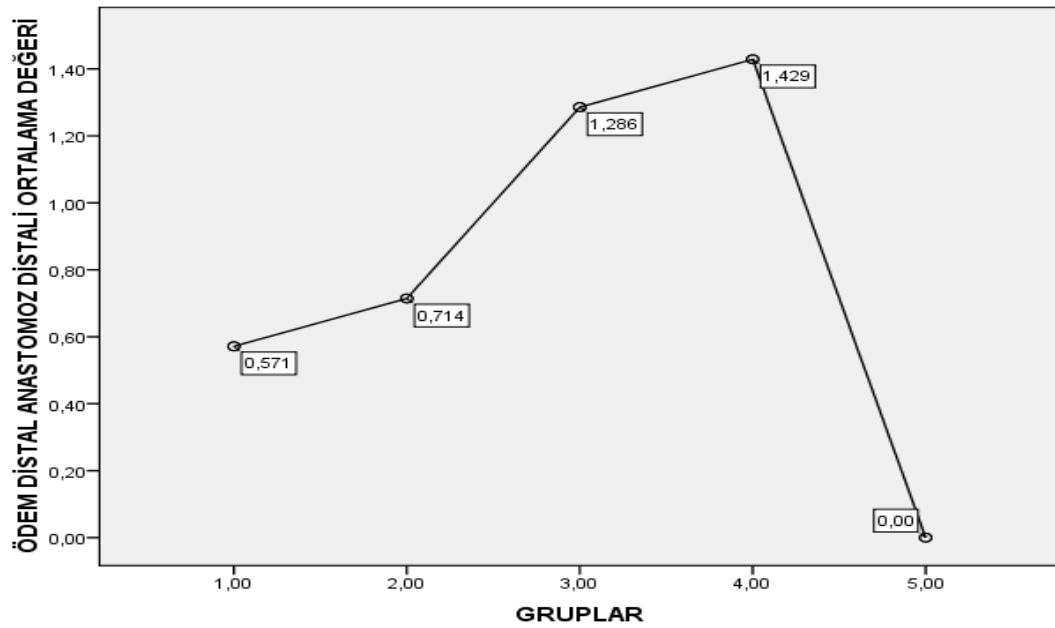
Gruplar arasında, distal anastomoz distali fibrozis ortalamaları Kruskal-Wallis test analizi ile değerlendirildiğinde gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark olduğu saptandı ($p<0,0001$). Connover test analizi sonrası ise grup 1 ve grup 5 arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark gözlenmemiştir ($p<0,05$) (Tablo 29).



Tablo 29: Deneklerin Distal Anastomoz Distali Fibrozis Oranları.

- ✓ Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark olduğu saptandı ($p<0,0001$).
- ✓ Grup1-5, grup 2-3 ve grup 3-4 arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p<0,05$).
- ✓ Grup 1-2, grup 1-3, grup 1-4, grup 2-4, grup 2-5, grup 3-5 ve grup 4-5 arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu ($p<0,05$).

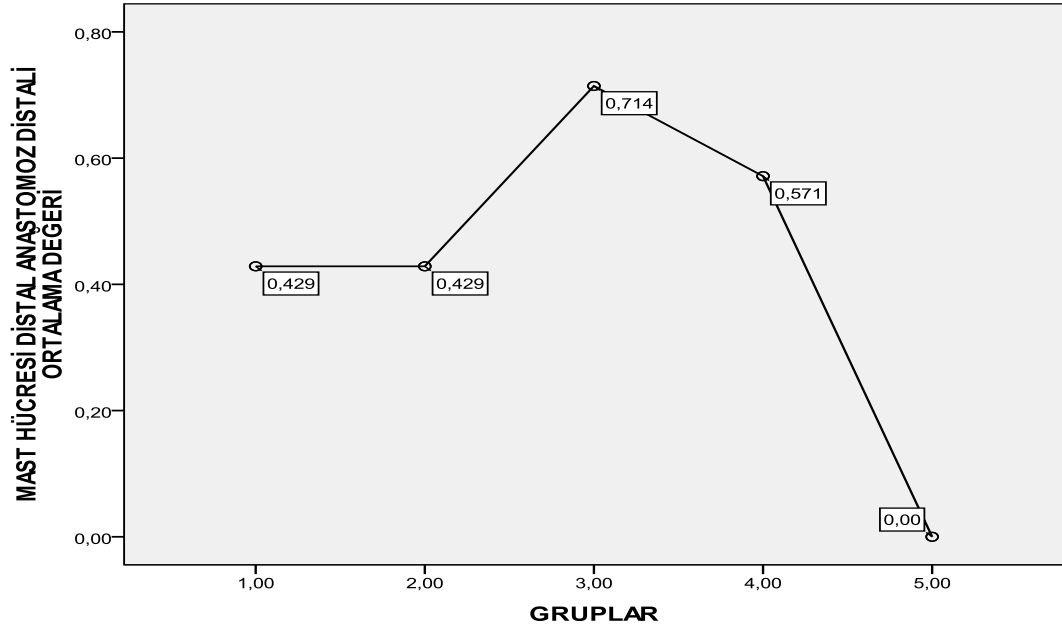
Gruplar arasında, distal anastomoz distali ödem ortalamaları Kruskal-Wallis test analizi ile değerlendirildiğinde gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark olduğu saptandı ($p=0,0007$). Connover test analizi sonrası ise grup 1 ve grup 2 ile grup 3 ve grup 4 arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark gözlenmemiştir ($p<0,05$) (Tablo 30).



Tablo 30: Deneklerin Distal Anastomoz Distali Ödem Oranları.

- ✓ Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark olduğu saptandı ($p=0,0007$).
- ✓ Grup 1-2, grup 1-5, grup 2-3 ve grup 3-4 arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p<0,05$).
- ✓ Grup 1-3, grup 1-4, grup 2-4, grup 2-5, grup 3-5 ve grup 4-5 arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu ($p<0,05$).

Gruplar arasında, distal anastomoz mast hücre yoğunluğu ortalamaları Kruskal-Wallis test analizi ile değerlendirildiğinde gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p=0,3720$) (Tablo31).



Tablo 31: Deneklerin Distal Anastomoz Distali Mast Hücre Yoğunluğu Oranları.

✓ Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p=0,3720$).

TARTIŞMA

Genellikle travmaya bağlı oluşan periferik sinir yaralanmaları; tümörler, inflamatuvar hastalıklar, konjenital nedenler, enfeksiyon ve cerrahi girişimler gibi nedenlerle de oluşabilmektedir. Yaralanmadan sonra yapılacak cerrahi işlem, yaralanmanın etyolojisine, şekline ve anatomik bölgesine göre değişmektedir. Sinir yaralanmalarının tedavisinde ana amaç yaralanmanın distalinde duyu ve motor kayba bağlı olarak oluşan fonksiyon kaybını en aza indirmektir. Yaralanmanın nedeninden bağımsız olarak sinir dokusunda iyileşmenin tam olmaması veya sinirin anormal rejenerasyonu, sıklıkla fonksiyonel kayıp ve ağrı ile sonuçlanmaktadır.

Sinir yaralanmasından sonra miyelin dejenerasyonu ilk 6 saat içerisinde başlar ve 6-12. saat içinde sinir-kan bariyeri bozulur. Schwann hücreleri ise yaralanmayı takiben 24 saat içinde aktif hale geçerek, çekirdek ve sitoplazmik büyüme gösteren hücreler hızla bölünerek, dejenerasyon ve tamir yoluna yardım edecek bir çok molekülü eksprese ederler(38,79). Bu değişiklikler yaralanma sonrası 1-2 saat içinde başlasa da, distal güdükte morfolojik değişiklikler 2-3 gün içinde görünür hale gelir. Aksonal şişmeyi takiben miyelin fragmente olur. Miyelin sistemlerin kollapsı, sinir kesisini takip eden 72. saatte görülmeye başlar(80). Distal segment Wallerian dejenerasyona uğrar. Wallerian dejenerasyonda yaralanmanın distalindeki aksoplasma ve myelin, Schwann hücreleri ve makrofajlar tarafından fagosit edilir. Bu şekilde akson rejenerasyonu için yol hazırlanır(52). Wallerian dejenerasyon, makrofajların artması ve Schwann hücrelerinin proliferasyonunun tetiklemesi ile başlar. Üçüncü gün pik yapan bu proliferasyon yaklaşık olarak 2 hafta sürer.

Schwan hücre tüpü debrisleri artan makrofajlar tarafından temizlenir(31). Makrofajlar interleukin-1 (IL-1) üreterek rejenerasyon için gerekli olan insülin-Like Growth Factor (ILGF) ve Nerve Growth Faktör (NGF) gibi nörotrofik faktörlerin salınmasını stimüle ederler. Kendilerine spesifik reseptörlere bağlanarak etki eden nörotropinlerin, bu reseptörleri hücre yüzeyinde olup tirozinkinaz reseptörlerinin subgruplarıdır. Spesifik reseptörlere bağlanarak belirli nöronların ölümünü etkilerler(38).

Bazal membran tarafından sınırlandırılan prolifer Schwan hücreleri, Bunge bandı'nı oluşturmak için longitudinal kolonlar şeklinde birleşirler(32). Rejenere olan akson için kontakt etkileşim sağlayan bunge bandı, aksonun distale doğru ilerlemesini sağlar. Hücre yüzeyindeki reseptör sayısı artan Schwann hücreleri ile makrofajlar, sinir rejenerasyonu için gerekli hücreler olup, rejenerasyon sürecinde sayıları artar ve biyoaktif moleküller salgılayarak akson migrasyonu için gerekli olan temel yapıyı oluştururlar(81).

Önemli bir nörotrofik faktör olan Nerve Growth Faktör (NGF) Sinir yaralanması sonrası bifazik tarzda sentezlenir. Yaralanmadan sonraki ilk 6 saatte olan ilk sentezlenme fazı, proksimal ve distal sinir uçlarında gerçekleşir. İkinci faz ise, yaralanmadan 2-3 gün sonra prolifer olan makrofaj ve Schwann hücrelerinin sayılarının artması ile doğru orantılı olarak artmaktadır(81). Nörotrofik faktörler retrograd olarak aksonda ilerleyerek sinir hücresine ulaşırlar ve rejenerasyonu sağlarlar. Yaralanmış akson filizleri Bunge bandı boyunca distale end organa doğru ilerleyerek, reinnervasyonun oluşmasını sağlarlar. Rejenere olan fibriller doku ve end organ seçiciliği gösterirler ki buna "nörotropizm" denir(32).

Travma sonrası, rejenerasyon filizleri yaralanmanın proksimal kısmının en distalindeki Ranvier düğümünden başlar. Daha büyük travmalar da ise rejenerasyon filizleri zarar görmüş sinirin birkaç santim proksimalinden başlar. Bir aksondan başlayıp distale uzanan filizlere rejenerasyon ünitesi adı verilir(39).

Endonörium ve perinöriumda fibroblast aktivitesine bağlı olarak kollajen sentezi oluşur. Yeni oluşan endonöral kollajen Schwann hücre bazal laminasının dışında oluşarak endonöral tüp kalınlığında artışa neden olur. Reinnervasyon süresindeki uzama kollajen yoğunluğunda artışa ve buna bağlı olarakta endonöral tüpte daralmaya yol açar. Yara iyileşmesinin bir süreci olarak skar formasyonunda gelişir(82). Rejenerasyon ünitesinin distale ilerlemesi

yaralanma bölgesinde kesintiye uğrar ve bu da skarda gecikme olarak adlandırılır. Bu gecikme ratlarda 48 saat, insanda ise birkaç haftaya kadar uzayabilir(83). Türlerle bağı olarak aksonların rejenerasyon hızı değişir. Bu hız insanlarda 1-2 mm/gün iken(39), kemirgenlerde 2-3.5mm/gündür(42). Ancak rejenerasyon hızı periferde doğru progressif olarak azalır. Reinnervasyonun, denervasyondan 1-3 ay sonra başlaması beklenir, fonksiyonel reinnervasyon 1 yıla kadar beklenir, 3 yıldan sonra reinnervasyon beklenmez(39)

İstenilen innervasyon için yaralanma bölgesinden aksonların distale ulaşması yanında kendi orijinal tüplerine yönelmeleri gereklidir. Distalde aksonların farklı nörotübüllere yönelmeleri fonksiyonel olmayan sonuçlar ortaya çıkaracaktır. Yapılan çalışmalar sonucunda büyük oranda aksonların orijinal tübüllerine ulaştıkları ve bu mekanizmanında nörotrofik ve moleküler düzeyde lokal biyokimyasal faktörlerin etkilediği, merkez ve perifer arasındaki anterograd ve retrograd aksonal transport sistemi ile doğrudan ilişkili olduğu belirtilmiştir(16). Nörotrofik faktörler distalden yani hedef organdan gelen ve proksimaldeki aksonal ilerlemeyi sağlamak için salınan faktörlerdir. Ciliary neurotrphic factör (CNTF)(84), brain derived neurotrphic factör (BDNF)(85), fibroblast growth factör (FGF)ve nevre growth factör (NGF) tanımlanmış nörotrofik faktörler arasında sayılabilir.

Sinir grefti ile birlikte NGF kullanılarak yapılan çalışmada; sinir rejenerasyon hızının ve oranının artışı yanında düzgün miyelinli akson sayısında da artış olduğu belirtilmiştir(86). Ayrıca inhibitor peptide TGF-β1 kullanılarak yapılan deneysel bir çalışmada sinir rejenerasyonuna katkı sağladığı gösterilmiştir(87).

Distal kısımda schwan hücre tübüllerinin kendisi ile ve kendi bazal laminasında bulunan laminin trofik etki oluşturarak aksonal rejenerasyon için mesaj görevi görürler(88). Aksonun distaldeki kendi tübülüne ilerleyip tanınması için seçicilik denilen bir kavram kullanılmaktadır. Bu kavram doku seçiciliği, motor ve duyu seçiciliği ve topografik seçicilik şeklinde olabilir. Yapılan çalışmalarda tropizm ve aksonal rejenerasyon seçiciliği değerlendirilmiş, rejenere olan aksonların büyüme tomurcuklarının normal seyirleri yanında alternatif yollarda oluşturduğu belirlenmiştir(6,89)

Onarım hattında gerginlik ve sütür sinir rejenerasyonunun ciddi şekilde bozmaktadır(90). Mackinnon sinir onarımlarında sütür hattındaki aşırı gerilimin

bağ dokusu proliferasyonunu tetikleyerek skar oluşumuna neden olduğunu ve bunun sonucu olarakta aksonal rejenerasyonun engellendiğini belirtmiştir(5). Ayrıca sinir uçlarının yeterli koaptasyonun sağlanması, nörotrofik faktörlerin onarım hattında korunması, minimal yabancı cisim reaksiyonu ve fibrozis gibi faktörlerde rejenerasyonun başarısını etkileyen önemli etmenlerdir(2,91). Bunun yanında kanlanma miktarıda sinir rejenerasyonunu etkileyen önemli faktörlerden biridir(92). Aksonal eşleşmenin tam olmaması, nörotrofik faktörlerin ortamda tutulmaması, atılan sütürlerin sebep olduğu fibrozis ve yabancı cisim reaksiyonu rejenerasyonun ve dolayısıyla fonksiyonel iyileşmenin kalitesini düşürecektir. Onarım için gerekli şartların tam olarak sağlanamadığı durumlarda periferik dağılacak aksonlara bağlı olarak nöroma oluşumu gözlenecektir.

Rat siyatik sinirinde 3,6,9 mm lik defektler oluşturulduktan sonra primer onarım yapılan bir çalışmada, kontrol grubuna göre yapılan değerlendirmede defekt boyutuyla onarım hattında gerginliğin ve dolayısıyla oluşan skar formasyonunun doğru orantılı olarak arttığını ve sinir iyileşmesinin fonksiyonel sonuçlarının da belirgin olarak azaldığı deneysel olarak ortaya konmuştur(93). Sıçan siyatik sinir yaralanması modelinde yapılan diğer bir çalışmada 2mm lik greftleme ile sinirin primer onarımı karşılaştırılmasında eşdeğer sinir iletimi bulguları elde edilmiş. 6 mm lik defektlerin sinir grefti olmadan tamirinin, iletim hızını önemli ölçüde düşürdüğü belirtilmiştir(6).

Periferik sinir yaralanmaları sonrasında oluşmuş olan büyük defektlerde altın standart otolog sinir grefti ile onarımdır(19,94,95,96). Bununla birlikte, defektin boyutu kullanılan otogreft için sınırlayıcı faktör olabilir. Tamir sırasında, greftte değişmiş fasiküler mimari, aksonlarda saçılmaya yol açması nedeniyle sinir rejenerasyonunu engelleyebilir(94). Diğer sınırlamalar greftin alınması için kullanılan donör alan morbiditesidir. Duyu kaybı, donör alan sinir fonksiyon kaybı, ağrılı nöroma gibi önemli sorunlar oluşabilir(94,97,98). Bu dezavantajları düşünülerek otolog sinir greftlerine alternatif bir yöntem olarak periferik sinir kayıplarında onarım için morbiditesi daha az, daha kolay ve daha iyi fonksiyonel sonuçlar sağlayacak yöntemler ile ilgili birçok çalışma yapılmaktadır.

Sıçan periferik sinirinin anatomik yapısının iyi bilinmesi, kolay çalışılabilir olması ve histolojik yapısının insan periferik sinirlerine benzemesinden dolayı, sıçanlar periferik sinir cerrahisi çalışmalarında sıkça kullanılmaktadır(99). Bizde yaptığımız deneysel çalışmada Wistar cinsi erişkin sıçanlar kullandık.

Periferik sinir yaralanmalarında yapılan deneysel çalışmalarda rejenerasyonunun değerlendirilmesinde yürüme yolu analizi, elektrofizyolojik, morfolojik ve histolojik yöntemler kullanılmaktadır.

Yaptığımız çalışmanın değerlendirilmesi sonucunda, literatürlere benzer şekilde kontrol grubuna en yakın ve sinir rejenerasyonunun en iyi olduğu otogreft kullandığımız grup 1 olarak belirlenmiştir. Histomorfolojik olarak değişik çaplarda miyelinli aksonlar ile bu aksonlar arasındaki bağ dokuda orta derecede fibrotik değişiklikler yanında bir miktar ödem ve mast hücre yoğunluğunda artış saptanmıştır. Diğer gruplarda da sinir rejenerasyonu histomorfolojik olarak gösterilmiştir.

Sinir iyileşmesinin fonksiyonel açıdan değerlendirilmesi için kullanılan yürüme yolu analizi değerli bir parametredir. Medinacelli tarafından 1982 yılında tanımlanan “siyatik fonksiyonel indeksi” fonksiyonel sinir iyileşmesini değerlendirmede kullanılmış(100). Daha sonradan da Bain, Mackinnon ve Hunter tarafından değiştirilen yürüme analizi en çok kullanılan değerlendirme yöntemlerinden biri olmuştur(101,102). Çalışmamızda da fonksiyonel iyileşmenin değerlendirilmesi amacıyla 12. hafta sonunda yürüme analizleri yapılmış ve hesaplanan SFI leri istatistiksel olarak karşılaştırılmıştır. Otogreft uygulanan grupta en iyi sonuç elde edilirken diğer 3 grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır.

Periferik sinir rejenerasyonun elektromiyografi ile değerlendirilmesi sinirin fonksiyonları hakkında önemli veriler elde edilebilen bir yöntemdir. Sinir liflerine verilen uyarının kas liflerinden geçerken oluşan aksiyon potansiyelinine elektrik sinyallerinin bir amplikatör yardımı ile büyütülerek değerlendirilmesi esasına dayanan bu yöntemdir. Değerlendirmede bileşik kas aksiyon potansiyelinin amplitüdü, latansı ve alan ölçümleri kullanılmaktadır. Aktif kas liflerinin elektroda ulaşabilen depolarizasyon dalgalarının toplamı amplitüd olarak adlandırılır. Aktif nöron sayısı ile doğrudan ilişkili olan amplitüd, uyarılan en geniş motor ünite ile ilgili bilgi verir(103).

Uyarım ile kasılma potansiyelinin başlaması arasında geçen süre Latans değeri olarak adlandırılır. Latans değeri ile sinir lifleri ve schwann hücrelerinin değerlendirilmesi yanında miyelinizasyon için önemli bir gösterge olarak kabul edilmektedir(104).

Bizim çalışmamızda 12. hafta sonunda yürüme testi sonrası elektromyografik değerlendirme yapılmış latans ve amplitütü değerlerinin sonuçlar istatistiksel olarak karşılaştırılmıştır. Latans ortalamaları açısından otogreft uygulanan birinci grubun kontrol grubuna en yakın grup olduğu ve latans süresi açısından diğer gruplardan belirgin dercede kısa olduğu belirlenmiştir. Diğer gruplar arasında ise istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır.

Amplitüt oranlarının karşılaştırılmasında ise kontrol grubu dışındaki diğer deney grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark gözlenmemiştir.

Çalışmada diğer bir değerlendirme kriteri olarak gastrokinemus kas kitlesi ölçümü yapılmış ve yapılan istatistiksel değerlendirme sonucunda otogreft uygulanan grup 1 de, kontrol grubuna yakın bir sonuç çıkmasına karşın diğer gruplar arasında anlamlı fark saptanmamıştır.

Çalışmamızın değerlendirilmesindeki en önemli parametrelerden biri olan histomorfolojik değerlendirme 12. hafta sonunda yürüme yolu analizi ve elektromyografik değerlendirme sonrası ratların, deneyde çalışılan sol siyatik sinirlerinde farklı seviyelerden(proksimal anastomoz, greft, distal anastomoz, distal anastomoz distali) örnekler alınmış ve bu örneklerde miyelinizasyon, fibrozis, ödem ve mast hücre yoğunluğu ışık ve elektron mikroskopisi ile değerlendirilerek bir skala oluşturulmuştur. Literatürde genellikle tek seviyeden alınan örneklerle histomorfolojik inceleme uygulanmıştır. Bizim çalışmamızda ise 4 ayrı seviyeden örnekler alınarak incelenmiştir. Bu şekilde aksonal rejenerasyonun daha iyi değerlendirilebileceği düşünülmüştür.

Akson end organa ulaşmadan önce miyelinizasyon oluşmaktadır(105). Miyelinizasyonun derecesi aksonun matürasyonu ile doğrudan ilişkilidir(106).

İncelenen kesitlerde tüm gruplarda özellikle grup 3 ve 4 de proksimalden distale doğru gidildiğinde myelinli akson ve schwan hücre sayısında azalma fibrozis ve ödem miktarında artış tespit edilmiştir.

Proksimal anastomoz olarak yapılan değerlendirmede kontrol grubu ile otogreft kullanılarak onarım yapılan grup 1 ve allojen damar grefti kullanılarak onarım yapılan grup 2 arasında miyelinizasyon açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır. Buna karşın allojen damar grefti içine doğranmış kıkırdak konulan grup 3 ile kıkırdağın tüp şeklinde kullanıldığı grup 4 arasında da fark saptanmamış fakat miyelinizasyon diğer gruplara oranla daha düşük seviyede

bulunmuştur. Fibrosiz oranının grup 3 de en fazla olarak bulunmuş. Diğer gruplar arasında ise istatistiksel olarak anlamlı fark gözlenmemiştir.

Ödem oranları daha fazla olan grup 3 ve grup 4 de sonuçlar benzer şekilde bulunmuş. Diğer grupların kendi aralarındaki karşılaştırılmasında fark bulunmaması ile birlikte daha az ödem tespit edilmiştir. Mast hücre yoğunluğu açısından tüm gruplarda benzer sonuçlar bulunmuştur.

Histomorfolojik olarak en önemli verilerin alınacağı düşünülen greft seviyesinden alınan kesitlerde, allojen damar grefti kullanılan grup 2 deki ve damar grefti içine doğranmış kıkırdak konulan grup 3 deki miyelinizasyon ve schwan hücre oranları arasında istatistiksel olarak fark bulunmamıştır. Grup 4 de myelinizasyonun ve schwan hücreleri gösterilmesine karşın diğer gruplara oranla daha seyrek ve düzensiz olarak değerlendirilmiştir.

Minimal ödem ve fibrozisin eşlik ettiği ve kontrol grubuna en yakın sonuçların alındığı grup 1 de, farklıkalınlıklarındaki miyelin kılıflı aksonların sayısında artışın olduğu ve incelenen Kesitlerde miyelinli aksonlar arasında Schwann hücre kılıfı ile sarılmış miyelinsiz aksonlarında olduğu görülmüştür

Fibrozis oranı en fazla grup 4 de tespit edilmesine karşın, grup 2 ve 3 de benzer sonuçlar bulunmuştur. Fibrozis oranının çok düşük olduğu grup 1 deki sonuçlar kontrol grubu ile benzer bulunmuştur. Ödem oranları grup 1 ve 3 de daha az iken ödem miktarının fazla olduğu grup 2 ve 4 de benzer sonuçlar elde edilmiştir. Mast hücre yoğunluğu ise grup 2 de daha fazla bulunmuştur.

Distal anastomoz kesitleri incelendiğinde miyelinizasyon için grup 2 ve 3 de benzer sonuçlar elde edilmiş. Grup 4 de myelinizasyon miktarı düşük bulunmuştur. Fibrozis grup 3 de ve 4 de daha fazla ve benzer bulunmuş. Ödem ve mast hücre yoğunluğu oranları grup 2 ,3 ve 4 de benzer bulunmuştur.

Yapılan deneysel çalışmalar göstermiştir ki otojen sinir greftlerine benzer şekilde çeşitli doğal veya sentetik tüp yapı kullanımı ile de aksonal rejenerasyon ve ilerleme için uygun mikro-ortam sağlanmaktadır(107,108,109). Ancak conduitlerin insanlarda kullanımı 30 mm kadar olan defektler ile sınırlıdır(98,110,111). 40 mm gap oluşturularak yapılan bir çalışmada, defekt poly ve kollejen tüpler kullanılarak onarılmış fakat aksonal rejenerasyon gösterilememiştir(112). Fakat 4 cm kadar olan defektlerde poliglikolik asit tüpleri kullanılarak başarı elde edildiğini belirten çalışmalarda bulunmaktadır(113). Bu tip doğal biyolojik materyaller içinde en sık kullanılan ven greftleri olmasına

rağmen fasya(114), dura(12), pseudosinovia(115) amniyon ve epinöral kılıftan hazırlanan tüpler de deneysel olarak kullanılmış ve başarılı sonuçlar bildirilmiştir. İnsan amniyonunun sinir rejenerasyonunu in vitro ve in vivo ortamda arttırdığı gösterilmiştir(116). Epinöral kılıftan hazırlanan tüp greftleri de önce Atabey ve arkadaşları ile Ayhan ve arkadaşları tarafından deneysel olarak kullanılmış yöntemlerdir(19). Bunların yanında birçok eriyebilen (polyglactin, polyglycolic acid, collagen, polylactide-caprolactone) veya erimeyen (silicon, polytetrafluoroethylene, polyethylene, polyvinyl, polyester, kauçuk) sentetik tüp şeklinde sinir iletici yapı da tanımlanmış ve deneysel veya klinik olarak kullanılmıştır. Fakat erimeyen sentetik tüplerin sekonder sinir sıkışması ve 2. bir operasyonla çıkarılmaları gereksinimi önemli dezavantajlarıdır(117).

Periferik sinir defekti onarımlarında kullanılmış olan doğal tübülizasyon yöntemlerinden ven greftleri ile onarım birçok çalışmada yapılmıştır(118,119,120). Ven grefti ile nörotrofik bir matriks oluşturacak patent bir kanal ile skar oluşumunu engelleyerek aksonal rejenerasyonu sağlamak amaçlanmaktadır(121).

Bunger köpek siyatik sinirindeki defekti, insan brakial arteri kullanarak onarmıştır. Platt ise 1919 yılında fasya ve ven conduitini kullandığı ilk klinik çalışmayı yayımlamıştır(122). Chiu ve arkadaşları çalışmalarında rat siyatik sinirinde oluşturdukları 1 cm lik sinir defektini ven grefti ile onarmış ve sinir rejenerasyonu histolojik ve elektrofizyolojik olarak kanıtlamışlardır(123). Chiu ve Strauch sonraki çalışmalarında; akut veya geçikmiş vakalarda 3 cm den küçük dijital sinir defektlerinin ven grefti ile başarılı bir şekilde onarılabilceğini belirtmişlerdir(124). Pabari ve arkadaşları ise, 3 cm den küçük defektlerde, donör sinir morbiditesi oluşturmaksızın ven grefti ile başarılı bir şekilde onarım yapılabileceğini savunmuşlardır(125).

Kanlanmanın iyi olması sinir rejenerasyonuna artırmaktadır(92). Damarların adventisyasındaki vasküler yapılar kanlanma için kaynak oluşturarak neovaskülarizasyonu artırmaktadırlar(126). Bizim çalışmamızda grup 2 teki ratlarda oluşturulan 1 cm lik siyatik sinir defekti allojen damar grefti ile onarılmış, yapılan fonksiyonel ve histolojik değerlendirme sonucunda sinir rejenerasyonun olduğu gösterilmiştir ve otogreftte en yakın grup olarak değerlendirilmiştir.

Sinir rejenerasyonunda etkinliklerinin araştırılması amacıyla ven greftleri birçok ek uygulama ile birlikte de kullanılmışlardır. Ven içine sinir grefti ve kas hücresi yerleştirme ile Schwann hücre ekimi bu yöntemler arasında sayılabilir. Keskin ve arkadaşları çalışmalarında, sinir ve ven greftlerinin tek başlarına kullanımlarında gözlemlenen olumsuzlukları azaltmak ve ven greftinin oluşturduğu mikro-çevreden faydalanmak amacı ile ven tüp greft içine sinir grefti yerleştirerek onarımı denemişlerdir. Ancak değerlendirme sonucunda sinir otogrefti ile istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır(127). Ven greftlerinin kollapsını önlemek amacıyla içine denature veya taze kas dokusu yerleştirerek yapılan çalışmalarda da elde edilen sonuçlarda konvansiyonel sinir greftlerine göre üstünlük bulunamamıştır(128,129,130,131). Ayrıca conduit olarak damar grefti olmaksızın taze kas dokusunun kullanıldığı çalışmalarda bulunmaktadır(96,132,133,134). Ancak bu yöntemin önemli bir dezavantajı; sinir rejenerasyonu sırasında, kas liflerinin dışarıya doğru büyüme riski nedeniyle end organa ulaşacak akson sayısında azalmayla sonuçlanabilmesidir(124).

Feng Zhang ve arkadaşlarının, ven grefti içine Schwan hücreleri ekilerek tavşan tibial sinir kaybında uyguladıkları çalışmalarında, bu yöntemi ven grefti ile karşılaştırmışlardır. İçine Schwann hücresi ekimi yapılan ven grefti grubunda belirgin şekilde aksonal rejenerasyon saptamışlardır(135). Diğer bir çalışmada ven grefti içine hyalüronik asit doldurularak sinir onarımı yapılmış, sinir grefti ve içi boş ven grefti ile onarıma göre sinir rejenarasyonu belirgin olarak düşük bulunmuştur. Li ve Cao's bFGF solüsyonunu ven grefti içine enjekte ederek onarım yapmış kontrol grubuna göre aksonal rejenerasyonda artış tespit etmişlerdir(136).

Diğer bir klinik çalışmada ven grefti içine taze kas dokusu konularak defektif dijital sinir onarımı yapılmış, immünolojik uyumluluk ve maliyet düşünülürse diğer yöntemlere alternatif olabileceği vurgulanmıştır(137).

Benedetto ve arkadaşlarının, otogreft, ven grefti ve ven grefti içine şerit şeklinde perinörinum konularak sinir rejenerasyonunu araştırdıkları deneysel çalışmalarında, en iyi sonucun otogreft ile alınmasına rağmen, yalnızca ven grefti kullanılan gruba göre daha iyi sonuçlar elde edilen ven grefti içine perinorium konulan grupta; perinoriumun aksonal rejenerasyon için uygun bir mikroçevre oluşturduğunu belirtmişlerdir(138).

Siemionow ve arkadaşlarının beş grup oluşturarak yaptıkları deneysel çalışmalarında; kontrol ve otogreft dışındaki gruplarda, rat siyatik sinirinden eksize ettikleri 1,2 cm lik segmentin, epinöriumunu disseke ederek epinöral kılıf greft elde etmişler ve tek strip, iki strip ve full epinöral kılıf greft şeklinde kullanarak defekt onarımı yapmışlardır. Bu şekilde epinöral kılıf miktarı ile doğru orantılı olarak artan sinir rejenerasyonunu göstermiş ve donör alan moribitesi oluşturmayan bu yöntemin alternatif olarak kullanılabileceğini belirtmişlerdir(139).

Bizim çalışmamızda grup 3 teki ratlarda oluşturulan 1 cm lik siyatik sinir defekti damar greftinin içine doğranmış kıkırdak dokusu konularak onarım yapılmış. Fonksiyonel ve histomorfolojik değerlendirme yöntemleri ile sinir rejenerasyonun olduğu gösterilmiştir. Ancak sadece damar grefti kullanılarak yapılan onarımla aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamamıştır.

Braga-Silva J. Ve arkadaşları; silikon tüp içine kemik iliği mononükleer hücre konularak yapılan sinir onarımının, sadece silikon tüp kullanılarak yapılan onarıma üstün olduğu sundukları klinik çalışmalarında belirtmişlerdir(140). Murakami ve arkadaşlarının periferik sinir defektlerinde nöral kaynaklı kök hücrelerin kullanımının Schwann hücrelerine benzer şekilde destek hücrelerine dönüşerek anlamlı derecede aksonal rejenerasyon sağladığını rapor edilmişlerdir(141). Choi ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada, oluşturulan siyatik sinir defekti ven grefti ile onarılmış vedeney tarafına ven grefti içine kültüre edilmiş kemik iliği stromal hücreleri aktarılmıştır. Yapılan histomorfolojik değerlendirmede; rejenere olan akson sayısı, fiber çapları ve miyelin kılıf kalınlıkları karşılaştırıldığında akson sayılarında anlamlı derecede artış tespit edilmiştir(142).

İletici tüpler içine laminin enjekte edilerek sinir defekti onarımı yapılmış deneysel çalışmalarda; laminin sinir rejenerasyonunu olumlu olarak etkilediği sonucuna varılmıştır(143).

Rich ve arkadaşlarının çalışmasında, NGF 1 mg/mL saline enjekte edilmiş silikon tüp kullanılarak onarım yapılmış ve miyelinli akson sayısı yaklaşık iki katına, miyelin kılıf kalınlığının ise % 58 normal saline göre artmış olduğunu histolojik olarak tespit etmişlerdir(144). Daha sonra yapılan çalışmalarda bu bulguları desteklemiştir(145,146).Diğer bir çalışmada aselüler nevre allogreft ile

schwan hücre kombinasyonu birlikte kullanılmış ve otogreftte benzer sonuçlar alınmıştır(147).

Tübülüzisayondan sonra sinir rejenerasyonunun başarısı, kan damarları, fibroblast ve schwan hücreleri ile yeni bir ekstraselüler matriks oluşumuna bağlıdır(148). Rodriguez ve arkadaşlarının yüksek permeabiliteli poly tüpler kullanarak yaptıkları çalışmalarında nonpermeabiliteli tüplere oranla daha iyi sinir rejenerasyonu elde ettiklerini ve bunun nedenininde permeabil tüplerden, sinir rejenerasyonunu artıran moleküllerin rahatlıkla geçebilmeleri olarak belirtilmiştir(149).

Sinir defektlerinin onarılmasında, sentetik tüpler ile ven greftlerinin kullanıldığı karşılaştırmalı çalışmalarda bulunmaktadır. Ven grefti ile PGA conduit kullanılarak yapılan bir çalışmada iki yöntemin sonuçlarının benzer olduğu belirtilmiştir(120). Ayrıca Silikon tüp kullanılarak median ve unlar sinir onarımlarında başarılı sonuçların alındığı klinik çalışmalar literatürdeki yerini almıştır(117). Benzer şekilde kollejen tüp kullanılarak yapılmış dijital sinir onarımında, rejenerasyon klinik ve histolojik olarak gösterilmiştir(150).

Yapılan bir çalışmada Keratin hidrojel conduit kullanımının schwan hücre proliferasyonunu tetikleyerek aksonal rejenerasyona katkı sağladığı belirtilmektedir(151). Benzer şekilde çalışmamızda kartiaj dokunun schwan hücre proliferasyonunu artırarak sinir rejenerasyonuna olumlu etkide bulunduğunu düşünmekteyiz. Histolojik olarakta grup 3ve 4 te, grup 3 de daha belirgin olmak üzere schwan hücre yoğunluğunda artış tespit edilmiştir.

Bizim çalışmamızda grup 4 teki ratlarda oluşturulan 1 cm lik siyatik sinir defekti, rat kulağından alınan kıkırdak otogreft tüp haline getirilerek onarım yapılmış. 12. hafta sonunda yapılan fonksiyonel ve histomorfolojik değerlendirme sonucunda sinir rejenerasyonunda olumlu bir artış olduğu gösterilmiştir. Tüp haline getirilerek kullanılan kıkırdak greftin, shwan hücre kolonlarının proksimal güdükten distal güdüğe doğru ilerlemesi için conduit etkisiyle oluşturduğu alanın yanında kıkırdak ekstraselüler matriksinin sinir rejenerasyonu için uygun bir mikro çevre oluşturarak schwan hücre proliferasyonuna katkı sağladığı ve mezenşimal kök hücreler gibi davranarak sinir rejenerasyonuna olumlu etkide bulunduğunu düşünmekteyiz.

Periferik sinir cerrahisinde kök hücre kullanımı birçok çalışmada uygulanmıştır. Çevredeki hücrelerden ve ekstraselüler matriksken gelen

moleküler sinyaller kök hücrenin genlerine etki etmekte, kök özelliklerini uyarmaktadır. Kök hücreler yeni ortamda yerel mikro faktörlerin etkisiyle çoğalmakta ve değişim geçirmektedir(152). Kemik iliği stromal hücrelerinin, replike olabilen undiferansiye multipotent hücrelere dönüşebileceği düşünülmektedir. Mezankimal kök hücreler aynı zamanda kondrosit, osteoblast, nöroblast ve myeloblast gibi diğer mezankimal organ ve dokuların prekürsör hücreleridir(153).

Hücresinin köken aldıkları dokuların dışındaki dokulara diferansiye olabilme özelliği kök hücre plastisitesi olarak tanımlanmaktadır. Bunun örnekleri arasında endotele, kas hücrelerine, kalp kasına, hepatositlere ve nöronlara dönüşebilen kemik iliği kökenli hücreler ve pürifiye edilmiş hematopoetik kök hücreler bulunmaktadır(154). Mezanşimal kök hücreler, başta konnektif doku kökenli hücreleri (kemik, kıkırdak, yağ, tendon, stroma) olmak üzere birçok farklı doku hücrelerine (kalp, karaciğer, pankreas, sinir sistemi) farklılaşarak veya çözünür faktörler sentezleyerek doku rejenerasyonuna katkıda bulunma potansiyeline sahiptirler(78). Ayrıca stromal hücrelerin, nöral hücrelere diferansiye olabildiği gösterilmiştir(142). Kemik iliği kök hücreleri nöral dokuya implante edildiklerinde sinir oluşturduğu gösterilmiştir(155,156).

Yapılan diğer bir çalışmada yağ doku kaynaklı kök hücreleri kullanarak hasarlı merkezi sinir sistemine intraserebroventriküler olarak enjekte etmiş ve bu hücrelerin daha çok hasarlı bölgelere göç ettiğini göstermişlerdir(157).

Sanchez-Ramos ve arkadaşları sıçan modelinde, stromal hücrelerinin sıçan mezensefalik ve striatal hücreleri ile kültüre edildiğindenöron benzeri hücrelere farklılaştığını göstermişlerdir(158).

Yapılan bu çalışmalar göstermiştir ki; ven, kas, silikon tüp, poliglikolik asit tüpler v.b. ile bunların kombinasyonları, otogreft alternatif olarak sinir onarımlarında başarılı bir şekilde kullanılabilir(124). Benzer şekilde bizim çalışmamızda damar grefti, rat kulağından alınan kartilaj doku tüp haline getirilerek ve damar grefti içine doğranıp konularak yapılan onarımlarda her grupta farklı oranlarda sinir rejenerasyonun olduğu fonksiyonel ve histomorfolojik olarak gösterilmiştir. Bu çalışmayla kıkırdak dokunun sinir iyileşmesi üzerinde olumlu etkisi olduğu gösterilmiştir. Yapılan bu çalışmanın yeni cerrahi yöntemlere ve araştırmalara yol gösterici olabileceği kanısındayız

SONUÇ VE ÖNERİLER

Yaptığımız çalışmanın değerlendirilmesi sonucunda, tüm gruplarda aksonal rejenerasyon gösterilmiştir. Ototogreft ile yapılan onarım literatürlere benzer şekilde sinir rejenerasyonunun en iyi olduğu grup iken, allojen aort grefti kullanılan grup ile aort grefti içine doğranmış katilaj greft konularak onarım yapılan grubun sonuçları benzer bulunmuştur. Çalışmamızda da fonksiyonel değerlendirme için; Siyatik fonksiyon indeksi, latans ve amplitüt oranları karşılaştırılmış. Ototogreft uygulanan grupta en iyi sonuç elde edilirken diğer 3 grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır. Benzer şekilde gastrokinemus kas kitlesi ölçümü yapılmış benzer sonuçlar elde edilmiştir.

Çalışmamızın değerlendirilmesindeki en önemli parametrelerden biri olan histomorfolojik değerlendirme ratlarından deneyde çalışılan sol siyatik sinirlerinde farklı seviyelerden (proksimal anastomoz, greft, distal anastomoz distal anastomoz distali) örnekler alınmış ve bu örneklerde miyelinizasyon, fibrozis, ödem ve mast hücre hücre yoğunluğu ışık ve elektron mikroskopisi ile değerlendirilerek skorlama yapılmıştır. Bu şekilde aksonal rejenerasyonun daha iyi değerlendirilebileceği düşünülmüştür. Proksimal anastomoz olarak yapılan değerlendirmede kontrol grubu ile otogreft kullanılarak onarım yapılan grup 1 ve allojen damar grefti kullanılarak onarım yapılan grup 2 arasında miyelinizasyon açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır.

Buna karşın allojen damar grefti içine doğranmış kıkırdak konulan grup 3 ile kıkırdığın tüp şeklinde kullanıldığı grup 4 arasında da fark saptanmamış fakat miyelinizasyon diğer gruplara oranla daha düşük seviyede bulunmuştur. Histomorfolojik olarak en önemli verilerin alınacağı düşünülen greft seviyesinden alınan kesitlerde, kontrol grubuna en yakın grup otogreft iken allojen damar grefti kullanılan grup 2 deki ve damar grefti içine doğranmış kıkırdak konulan grup 3 deki miyelinizasyon ve schwan hücre oranları arasında istatistiksel olarak fark bulunmamıştır. Grup 4 de myelinizasyonun ve schwan hücreleri gösterilmesine karşın diğer gruplara oranla daha seyrek ve düzensiz olarak değerlendirilmiştir. Fibrozis oranı en fazla grup 4 de tespit edilmesine karşın, grup 2 ve 3 de benzer sonuçlar bulunmuştur. Distal anastomoz ve distal anastomoz distali kesitleri incelendiğinde miyelinizasyon için grup 2 ve 3 de benzer sonuçlar elde edilmiş. Grup 4 de myelinizasyon miktarı düşük bulunmuştur. Fibrozis grup 3 de ve 4 de daha fazla ve benzer bulunmuştur.

Bu çalışmayla kıkırdak dokunun sinir iyileşmesi üzerinde olumlu etkisi olduğu gösterilmiştir. İmmünitesi düşük olan kartilaj dokunun biyoteknoloji kullanarak conduit şeklinde kullanımının; uygun mikro çevre oluşturarak nörotrofik faktörlerin ortamda tutulmasına ve schwan hücre proliferasyonu ile aksonal rejenerasyonu sağlayacağını düşünmekteyiz. Bu konuda yapılacak araştırmalar ile kartilaj konduitin klinik kullanımına olanak sağlanacağı kanısındayız.

ÖZET

Genellikle travmaya bağlı oluşan periferik sinir yaralanmaları; tümörler, inflamatuvar hastalıklar, konjenital nedenler, enfeksiyon ve cerrahi girişimler gibi nedenlerle de oluşabilmektedir. Yaralanmadan sonra yapılacak cerrahi işlem, yaralanmanın etyolojisine, ęekline ve anatomik bölgesine göre değişmektedir. Sinir yaralanmalarının tedavisinde ana amaç yaralanmanın distalinde duyu ve motor kayba bağlı olarak oluşan fonksiyon kaybını en aza indirmektir. Yaralanmanın nedeninden bağımsız olarak sinir dokusunda iyileşmenin tam olmaması veya sinirin anormal rejenerasyonu, sıklıkla fonksiyonel kayıp ve ağrı ile sonuçlanmaktadır.

Periferik sinir yaralanmalarında ideal olan proksimal ve distal uçların karşılıklı olarak gerilimsiz ęekilde yeterli koaptasyonun sağlanması ve nörotrofik faktörlerin onarım hattında korunmasıdır. Sinir defekti oluşan durumlarda altın standart otogreft olmasına rağmen donör alandaki denervasyon, skar ve nöroma oluşumu gibi istenmeyen sonuçlar nedeniyle periferik sinir kayıplarında onarım için morbiditesi daha az, daha kolay ve daha iyi fonksiyonel sonuçlar sağlayacak yöntemler ile ilgili birçok çalışma yapılmaktadır.

Çalışmamızda; 1 cm lik defekt oluşturulmuş rat siyatik sinirinde grup-1: otogref, grup-2: allojen aort grefti, grup 3: allojen aort grefti içine doğranmış kartilaj greft ve grup-4: tübularize kartilaj kullanılarak onarım yapılmış ve özellikle kartilaj dokunun sinir iyileşmesi üzerine olan etkileri fonksiyonel ve histomorfolojik yöntemler ile değerlendirilmiştir.

Otogreft kullanılarak onarım yapılan grup 1, kontrol grubuna en yakın grup olarak değerlendirilmiş, allojen aort grefti kullanılan grup 2 deki ve allojen aort grefti içine doğranmış kıkırdak konulan grup 3 deki miyelinizasyon ve schwan hücre oranları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır. Grup 4 de myelinizasyonun ve schwan hücreleri gösterilmesine karşın diğer gruplara oranla daha seyrek ve düzensiz olarak değerlendirilmiş, bunun nedeninin özellikle artmış fibrozis olduğu düşünülmüştür.

Tüm gruplarda farklı oranlarda sinir rejenerasyonun olduğu fonksiyonel ve histomorfolojik olarak gösterilmiştir. Bu çalışmayla kıkırdak dokunun sinir iyileşmesi üzerinde olumlu etkisi olduğu gösterilmiştir.

SUMMARY

The peripheral nerve injuries mostly occur due to trauma as well as factors like tumors, inflammatory diseases, congenital deformities, infections and surgical interventions. The surgical procedure to be performed depends on the etiology and type of the injury and the anatomic region. The goal of the treatment is to minimize the loss of function due to motor and sensorial loss on the distal part of the injury. Because the complete nerve regeneration independently from the cause of the injury does not occur, the abnormal nerve regeneration usually results in functional loss and pain.

The optimal treatment of the peripheral nerve injuries is to provide the adequate coaptation of proximal and distal sides without tension, preventing the neurotropic factors in the repair line. Although the gold standard for the nerve defects is autograft use, because of the denervation of the donor site, scarring and neuroma formation, many studies have been conducted for the repair of peripheral nerve injuries aiming to obtain simpler methods to offer better functional results with less morbidity.

In our study, a defect with 1 cm of length on the sciatic nerve of the rat was created. In Group 1: autograft, Group 2: allogeneic aorta graft, Group 3: diced cartilage graft in allogeneic aorta graft and Group 4: tubularized cartilage were used and in particular, the effects of cartilage tissue in nerve regeneration were evaluated by functional and histomorphological methods.

Group 1, where the repair was performed with autograft use was evaluated as the most similar group to the control group. There was not a statistically significant difference in terms of myelination and schwann cell rates between Group 2 where allogeneic aorta graft was used and Group 3 where diced cartilage in allogeneic aorta graft was used. In Group 4, myelination and schwann cell formation were observed, however they were scattered and irregular and it was supposed to be due to increased fibrosis.

In all of the groups, nerve regeneration in various rates were showed both functionally and histomorphologically. This study shows that cartilage tissue has promoting effects in nerve regeneration.

KAYNAKLAR

1. Terzis JK., Smith KL., Repair and Grafting of the Peripheral Nerve, Plastic Surgery, ed: Mc Charty JG. WB Saunders, Philadelphia 1990 Pp: 630-81
2. Tetik C., Ozer K., Ayhan S., Siemionow K., Browne E., Siemionow M. Conventional Versus Epineural Sleeve Technique: Functional and Histomorphometric Analysis. Ann. Plast Surg 2002; 49: 397
3. Seddon HJ (ed). Peripheral Nerve Injuries, Medical Research Council Special Report No.282. London Her Majesty's Stationery Office, 1954
4. Brusthart TM. Nerve Repair and Grafting. Operative Hand Surgery. Green DP (ed) Churchill Livingstone. New York 1999 volume II 1381- 1403
5. Mackinnon SE. Nerve İnjuries: Primary Repair and Reconstruction. Mastery of Plastic and Reconstructive Surg. Cohen M.(ed) Boston 1994 Vol III 1598–624
6. Terzis JK., Faibisoff B., Williams H.B. The Nerve Gap: Suture Under Tension Versus Graft. Plast. Reconstr. Surg. 1975;56:166,
7. Junquiera LC., Carneiro J., Kelley RO., Basic histology, Nerve Tissue, 163-194, 7 th ed. Appleton, Lange 1992
8. Nöronun Yapısı. Histoloji ve Hücre Biyolojisi. Abraham L. Kierszenbaum (ç.ed.) Ramazan Demir. 2006
9. Mackinnon SE., Dvali LT. Basic Pathology of the Hand, Wrist and Forearm:Nerve. In: Berger R.A. and Weiss A-P.C., editors. Hand Surgery. Lippincott Williams and Wilkins; 2004: 35-48
10. Kinney AK. Physiology of the Peripheral Nerve. In: Winn H.R., editor. Youmans Neurological Surgery, 5th edition. Saunders; 2004: 3809-3817.

11. Abrams M., Widenfalk J. Emerging Strategies to Promote Improved Functional Outcome after Peripheral Nerve Injury. *Restorative Neurology and Neuroscience* 23 2005: 367-382.
12. Thomas PK., Ochoa J., Berthold CH., et al. Microscopic Anatomy of the Peripheral Nervous System. In Dyck PK(eds) *Peripheral Neuropathy*, WB Saunders, Philadelphia 1993;Ch (2)2:28–92.
13. Koester J, Siegelbaum S. Local Signaling: Passive Electrical Properties of Neuron. In: Kandel ER, Schwartz JH, Jessel TM, eds. *Principles of Neural Science*, 4th ed. New York: McGraw-Hill; 2000:430-50
14. Brandt KE., Mackinnon SE. Microsurgical Repair of Peripheral Nerves and Nerve Grafts. *Grabb and Smith's Plastic Surgery*, 5.th ed, Aston SJ, Beasley RW, Thorne CHM. (eds) Lippincott-Raven, Philadelphia 1997s:80,
15. Dahlin LB. The Biology of Nerve Injury and Repair. *J Am Soc Surg Hand*.2004; 4(3), 143-55
16. Lundborg G. *Nerve Injury and Repair* New York, Churcill Livingstone 1988
17. Online; Feller A. Recovery and Repair in the Nerves and Spinal Cord.[www.backpainguide.com/Chapter Fig folders/Ch10 Recover Folder/Ch10 Images/10-1 Nerve Struct.jpg](http://www.backpainguide.com/Chapter_Fig_folders/Ch10_Recover_Folder/Ch10_Images/10-1_Nerve_Struct.jpg).
18. Stanthaveerappa TR., Bourne GH. Perineural Epithelium: A New Concept of its Role in the Integrity of the Peripheral Nervous System. *Science* 1966;154:1464
19. Ayhan S., Yavuzer R., Latifoglu O., Atabay K., Use of the Turnover Epineurial Sheath Tube for Repair of Peripheral Nerve Gaps. *J Reconstr Microsurg*. 2000;16(5), 371-7
20. Sunderland S. Blood Supply of the Peripheral Nerves. *Practical Considerations*. *Archives of Neurology and Psychiatry* 1945;54:280.
21. Breidenbach W., Terzis JK. The Anatomy of Free Vascularized Nerve Grafts. *Clin Plast Surg* 1984;11:65-71.
22. Terzis JK., Breidenbach WC. The Anatomy of the Free Vascularized Nerve Grafts In: Terzis JK ed. *Microreconstruction of Nerve Injuries*. Philadelphia: W B Saunders; 1987:101-16.
23. Seddon HJ. *Surgical Disorders of the Peripheral Nerves*. Williams and Willkins, Baltimore, 1972, 35-46

24. Seckle B. Enhancement of the Peripheral Nerve Regeneration. *Muscle Nerve*, 1990;13, 785-800,
25. Mackinnon SE. New directions in Peripheral Nerve Surgery. *Ann Plast Surg*. 1989; 22, 257
26. Myckatyn TM., Mackinnon SE. Microsurgical Repair of Peripheral Nerves and Nerve Grafts. *Grabb and Smith's Plastic Surgery, Sixth Edition* by Charles H. Thorne. 2007:73-81
27. Verfaillie CM. Adult Stem Cells: Assessing The Case For Pluripotency. *Trends in Cell Biology* 2002; 12: 502–508
28. George EB., Glass JD., Griffin JW. Axotomy-induced Axonal Degeneration is Mediated by Calcium Influx Through Ion Specific Channels. *J Neurosci* 1995;15:6445– 6452.
29. Schlaepfer WW., Bunge RP. Effects of Calcium Ion Concentration on the Degeneration of Amputated Axons in Tissue Culture. *J Cell Biol* 1973;59:456–70.
30. Lundborg G. Nerve Regeneration and Repair. A review. *Acta Orthop Scand*. 1987; 58:145-69.
31. Stoll G., Griffin JW., Li CY., Trapp BD. Wallerian Degeneration in the Peripheral Nervous System: Participation of Both Schwann Cells and Macrophages in Myelin Degradation. *J Neurocytol* 1989; 18:671-83.
32. Lundborg G. A 25-Year Perspective of Peripheral Nerve Surgery: Evolving Neuroscientific Concepts and Clinical Significance. *J.Hand Surg* 2000;25(3):391-414.
33. Gregory RDE. Challenges to Nerve Regeneration. *Semin Surg Oncol* 2000; 19(3):312-8.
34. Junqueira LC., Carneiro J. *Nerve Tissue and Nervous System. Basic Histology. Tenth Edition* Lange.1993
35. Weber RA.,Dellon AL. Nerve Laserations: Repair of Acute Injuries. In: Berger R.A. and Weiss A-P.C., editors. *Hand Surgery*. Lippincott Williams andWilkins; 2004: 819-842
36. Terenghi G. Peripheral Nerve Regeneration and Neurotrophic Factors. *J Anat*. 1999; 194: 1–14.
37. Tessa Gordon. The Role of Neurotrophic Factors in Nerve Regeneration. *Journal of Neurosurgery*. 2009; 26 (2) : 1-6.

38. Frostick SP, Kemp GJ. Schwann cells Neurotrophic Factors and Peripheral Nerve Regeneration. *Microsurgery* 1998; 18:397-405.
39. Thomas MB. Nerve Repair and Grafting. In: Green DP, Hotchkiss RN, Pederson WC, eds. *Green's Operative Hand Surgery*. Philadelphia: Churchill Livingstone, 1999;1381-404.
40. Nemoto K, Williams HB, Lough J, Chiu RCJ. The Effects of Electrical Stimulation on Denervated Muscle using Implantable Electrodes. *J Reconstr Microsurg* 1988;4:251-5.
41. Ochi M., Kwong WH., Kimori K., Takemoto S., Chow SP., Ikuta Y. Delay of the Denervation Process in Skeletal Muscle by Sensory Ganglion Graft and its Clinical Application. *Plast Reconstr Surg* 1996; 97: 577-86
42. Daniel N., Lundborg G., Frizell M. Nerve Repair and Axonal Transport: Outgrowth Delay and Regeneration Rate After Transection and Repair of Rabbit Hypoglossal Nerve. *Brain Res* 1986; 376:125-32.
43. Mackinnon SE, Dellon AL; Selection of Optimal Axon Ratio for Nerve Regeneration *Ann. Plast. Surg.* 1989; 23: 129–134
44. Chen H., He Z., Tessier- Laigne M. Axon Guidance Mechanisms: Semaphorins as Simultaneous Repellent and Anti-repellents. *Nature Neurosci* 1998;436-9.
45. Thanos PK., Okajima S., Terzis JK. Ultrastructure and Cellular Biology of Nerve Regeneration. *J. Reconstr. Microsurg* 1998;14(6):423-36.
46. Penkert G., Bini W., Samii M. Revascularization of Nerve Grafts: An Experimental Study. *J Reconstr Microsurg* 1988;4:319-327
47. Watchmaker G., Mackinnon SE. Nerve Injury and Repair. In Peimer CA, ed: *Surgery of hand and upper extremity*. New York, Mc Graw-Hill, 1996:1251–76
48. Mackinnon SE., Dellon AL: *Surgery of the Peripheral Nerve*. New York, Thieme, 1988.
49. Wilgis EFS., *Nerve Repair and Grafting, Operative Hand Surgery*, ed: Green DP., Churchill Livingstone, New York, 1982: 915-38.
50. Seckel BR. Current Status of Peripheral Nerve Surgery, Perspective in Plastic Surgery. 1990;4: 94

51. Bayramiçli M., Sinirde Mikrocerrahi Çalışması, Deneysel Mikrocerrahi Temel Araştırma Doku ve Organ Nakli Modelleri. Argos, İstanbul, 2005 Pp: 339-366.
52. Lundborg G., Nerve Regeneration and Repair, A review. Acta Orthop Scand.,1987;58, 145-69
53. Diao E., Peimer CA., Sutureless Methods of Nerve Repair. Operative Nerve Repair and Reconstruction. ed: Gelberman RH, JB Lippincott, Philadelphia 1991 Pp: 305-311.
54. Smahel J., Meyer VE., Bachem U., Glueing of Peripheral Nerves with Fibrin, Experimental Studies. J Reconstr Microsurg. 1987;3, 211-20
55. Menovsky T., Beek JF., Laser, Fibrin Glue, or Suture Repair of Peripheral Nerves, A Comparative Functional, Histological and Morphometric Study in the Rat Sciatic Nerve. JNeurosurg. 2001;95(4), 694-9
56. Miyamoto Y. Experimental Studies on Repair for Peripheral Nerves. Effects of Tension at Suture Site on Intraneural Circulation. Hiroshima J Med Sci. 1979(28);13
57. Grabb WC., Bement SL., Koepke GH, et al. Comparison of Methods of Peripheral Nerve Suturing in Monkeys. Plast Reconstr Surg.1970;46 31–38
58. Brushart TME. Preferential Reinnervation of Motor Nerves by Regenerating Motor Axons. J Neurosci 1988(8);1026-1031.
59. Madison, R.D., Archibald, S.J., Brushart, T.M.,. Reinnervation Accuracy of the Rat Femoral Nerve by Motor and Sensory Neurons. J. Neurosci. 1996(16); 5698– 5703.
60. Kanje M., Arai T., Lundborg GE . Collateral Sprouting from Sensory and Motor Axons into an End to Side Attached Nerve Segment. NeuroReport 2000;11:2455-2459
61. Siemionow M., Zielinski M., Meirer R. The Single – Fascicle Method of Nerve Grafting. Ann.Plast Surg 2004(52);72-79
62. Fansa J, Keilhoff G, Plogmeier K, et al. Successful Implantation of Schwann Cells in Acellular Muscle. J Reconstr Microsurg 1999(15);61-65.
63. Wong BJ, Crumley RL. Nerve Wound Healing. An overview. Otolaryngol Clin North Am 1995;28(5):881–895.
64. Shenaq SM, Rabinovsky ED. Gene Therapy for Plastic and Reconstructive Surgery. Clin Plast Surg 1996;23(1):157– 171.

65. Lolley RD., Bose WJ., Bastian F., Bassam B., Meyer FN., Anderson LD. Vein, Silastic, Polyglycolic Acid fine Mesh: A Comparative study in Peripheral Nerve Repair. *Ann Plast Surg* 1995(35);266-271.
66. Smanet J., Jentsch B. Stimulation Of Nerve Regeneration by an Isolated Nerve Segment. *Annals of Plastic Surgery* 1986; 16: 6–15
67. Tsao SW., Chuah MI. Development of Bone-Like Substance in Cartilaginous Rat Nasal Septum under Experimental Conditions. *The Anatomical Record*, 1988 221: 834-40
68. Junquera LC., Carneiro J., Kelley RO. Temel Histoloji (Çev: Aytekin Y, Solakoğlu S, Ahıskalı B) s.124-131, Barış Kitabevi, İstanbul, 1995
69. Erkoçak A. Kartilaj Dokusu. Genel Histoloji, 3. Baskı, Ankara Üniv. Tıp Fak. Yayınları 1980, 229-36
70. Akay M. Turan. Genel Histoloji. (4. Baskı). Ankara Palme Yayıncılık 1999
71. Riddle WE. Healing of Articular Cartilage in the Horse. *J Am Vet Med Assoc* 1970;157:1471-1479
72. Desjardins MR., Hurtig MB. Cartilage Healing: A Review with Emphasis on the Equine Model. *Can Vet J* 1990; August, Volume 31.
73. Lester CW. Tissue replacement after subperichondrial resection of costal cartilage: Two Case Reports. *Plast Reconstr Surg* 1959;23:49-54.
74. Ohlsen L., Vedung S. Reconstructing the Antihelix of Protruding Ears by Perichondrioplasty: A Modified Technique. *Plast Reconstr Surg* 1980;65:753-62.
75. Skoog T., Ohlsen L., Sohn SA. Perichondrial Potential for Cartilagenous Regeneration. *Scand J Plast Reconstr Surg* 1972;6:123-125.
76. Kanje M., Skottner A., Lundborg G. Effects of Growth Hormone Treatment on the Regeneration of Rat Sciatic Nerve. *Brain Res* 1998; 475: 254-8.
77. Dvali L., Mackinnon S. Nerve Repair Grafting and Nerve Transfers. *Clin Plast Surg* 2003;30, 203–21.
78. Spinner RJ., Kline DG. Surgery for Peripheral Nerve and Brachial Plexus Injuries or other Nerve Lesions. *Muscle Nerve* 2000;23, 680–95.
79. Pagnotta A., Tos P., Fornaro M., Gigante A., Geuna S., Battiston B. Neurotrophins and their Receptors in Early Axonal Regeneration along Muscle Vein-combined Grafts. *Microsurgery* 2002; 22: 300-3.

80. Hudson AR., Hunter D. Timing of Peripheral Nerve Repair: Important Local Neuropathological Factors. Clin Neurosurg 1977;24:391-405.
81. Gregory RDE. Challenges to Nerve Regeneration.Semin Surg Oncol 2000; 19(3):312-8.
82. Lin YK., Posnick JC., Vasjar J. Fetal Nerve Healing: An Experimental Study. Plast Reconstr Surg 1994; 93(7): 1323-1332.
83. Seddon H: Three Types of Nerve Injury. Brain 1943;66:237-288
84. Barbin G., Manthorpe M., Varon S. Purification of the Chick Eye Ciliary Neuronotrophic Factor. J. Neurochem. 1984 43:1468-78
85. Barde YA., Edgar D., Thoenem H. Purification of a New Neurotrophic Factor From Mammalian Brain. EMBO. J. 1982 1:549-53
86. Gravvanis AI., Lykoudis EG., Tagaris GA., Patralexis CG., Papalois AE., Panayotou PN., Stamatopoulos NC., Ioannovich JD. Microsurgical Repair of Nerve Lesions with Nerve Grafts: the Effect of Nerve Growth Factor 7S. Eur J Plast Surg 2002 25:187–192
87. Gomez R.,Serra J.M., Bergera J., Anso M., Gorria O.,Qiu S.S., Auba C., Hontanilla B. Nerve Regeneration after Local Administration of the Inhibitor Peptide of the TGF- β 1 (P144®). Eur J Plast Surg (2010) 33:135–142
88. Lundborg G., Dahlin LB., Danielsen N., Zhao Q. Trophism, Tropism and Specificity in Nerve Regeneration.J. Reconstr. Microsurgery.10(5):345-54, 1994
89. Tos P., Battiston B., Geuna S., Giacobini-Robecchi MG., Hill M., Lanzetta M., Owen E. Tissue Specificity in Rat Peripheral Nerve Regeneration Through Combined Skeletal muscle and Vein Conduit Grafts. Microsurgery. 2000:20:65-71
90. Millesi H. Reappraisal of Nerve Repair.Surg Clin North Am 61:321–340, 1981.
91. Siemionow M., Tetik C., Ozer K., Ayhan S., Siemionow K., Browne E. Epineural Sleeve Neuroorrhaphy: Surgical Technique And Functional Results- Preliminary Report. Annals of Plastic Surgery 2002; 48: 3–10
92. Radek AJ. Blood Supply of Transected Rabbit Peripheral Nerve after End-to-end Suture or Autogenous Grafting: A Microangiographic study. Scand. J. Plast. Reconstr. Surg. 20:273-77, 1986.

93. Sunderland I.R.P., Brenner M.J., Singham J., Rickman S.R., Hunter D.A., Mackinnon S.E. Effect of Tension on Nerve Regeneration in Rat Sciatic Nerve Transection Model. *Ann Plast Surg* 2004;53: 382–387
94. Ghaznavi AM., Kokai LE., Lovett ML., Kaplan DL., Marra KG. Silk Fibroin Conduits A Cellular and Functional Assessment of Peripheral Nerve Repair. *Ann Plast Surg* 2011;66: 273–279
95. Fields RD., Le Beau JM., Longo FM., Ellisman MH. Nerve Regeneration Through Artificial Tubular Implants. *Prog Neurobiol* 1989 33:87–134
96. Meek M.F, Coert JH. Clinical use of Nerve Conduits in Peripheral-Nerve Repair: Review of the Literature. *J Reconstr Microsurg* 2002; 18:97–109
97. Mackinnon SE: Surgical Management of the Peripheral Nerve Gap. *Clin Plast Surg* 1989;16:587
98. M. Eisenmann-Klein · C. Neuhaus-Lorenz (Eds.) *Innovations in Plastic and Aesthetic Surgery*. Chapter 10. Nerve Reconstruction by Means of Tubulization:78-81
99. Valero-Cabre A., Navarro X. Functional Impact of Axonal mis Direction on Muscle Reinnervation after Peripheral Nerve Resection and Graft or Tube Repair. *J. Neurotrauma* 2002(19);1475–1485
100. Tetik C., Erol B., Çabukoğlu C., Ünsal M. Sıçan Siyatik Sinir Modelinde Fonksiyonel Değerlendirme Yöntemlerinin Yeni bir Sistemle Karşılaştırılması. *Acta Orthop Traumatol Turc.* 2000; 34: 523-527
101. Bain JR., Mackinnon SE., Hunter DA. Functional Evaluation of Complete Sciatic Peroneal and Posterior Tibial Nerve Lesions in the Rat. *Plast Reconstr Surg* 1989;83: 129-138
102. Medinaceli L., Freed WJ., Wyatt RJ. An index of the Functional Condition of Rat Sciatic Nerve Based on Measurements Made from Walking Tracks. *Exp Neurol* 1982 77(3): 634-643,
103. Bronzino JD. *The Biomedical Engineering Handbook*. Second edition. CRC Press, Florida, 2000; Pp: 141-50
104. Baykal S., Boz C., Cakır E., Baytan SH., Karakus M., Kuzeyli K., The Effects of Pentoxifylline in Experimental Nerve Injury. *Turk J Med Sci.* 2002;32, 207-10
105. Rosen JM, Jewett DL. Physiologic Methods of Evaluating Experimental

- Nerve Repair. In: Jewett DL, McCarrol HR eds. Nerve Repair and Regeneration, its Clinical and Experimental Basis. St Louis: Mosby Comp;1980: 150–62.
106. Zenzai K, Shibata M, Okado H. Newly Formed Axonal Branches of Rat Sciatic Neurons Sprouting in the Spinal Cord after Peripheral Axotomy. *Scand J Plast Surg Hand Surg* 2004; 38: 1–6.
 107. Mohammed J, Shenaq J, Robinovsky E, Shenaq S: Modulation of Peripheral Nerve Regeneration: A Tissue Engineering Approach. The Role of Amnion Tube Nerve Conduit Across a 1-centimeter Nerve Gap. *Plast Reconstr Surg* 2000;105:660-666
 108. Battiston B., Geuna S., Ferrero M., Tos P. Nerve Repair by Means of Tubulization: Literature Review and Personal Clinical Experience Comparing Biological and Synthetic Conduits for Sensory Nerve Repair. *Microsurgery* 2005; 25:258-67
 109. Bertleff MJ., Meek MF., Nicolai JP. A Prospective Clinical Evaluation of Biodegradable Neurolac Nerve Guides for Sensory Nerve Repair in the Hand. *J Hand Surg [Am]* 2005;30:513–518
 110. Mackinnon SE., Dellon AL. A Study of Nerve Regeneration Across Synthetic (Maxon) and Biologic (Collagen) Nerve Conduits for Nerve Gaps up to 5 cm in the Primate. *J Reconstr Microsurg* 1990;6:117–121.
 111. Dellon AL., Mackinnon SE. An Alternative to the Classical Nerve Graft for the Management of the Short Nerve Gap. *Plast Reconstr Surg* 1988;82:849–56.
 112. Terzis JK., Konofaos P. Low-Dose FK506 After Contralateral C7 Transfer to the Musculocutaneous Nerve Using Two Different Tubes. *Ann Plast Surg* 2010;64: 622–631
 113. Weber RA., Breidenbach WC., Brown RE., Jabaley ME., Mass DP. A Randomized Prospective Study of Polyglycolic Acid Conduits for Digital Nerve Reconstruction in Humans. *Plast. Reconstr. Surg.* 2000;106;5 dis:1046-48
 114. Lee S., Demacedo AR., Chan E., Wolf P., Han K., Li SJ. Efficacy of Polyglycolic Acid Microsutures in Peripheral Nerve Anastomoses in the Rat, 1. Epineural Suture. *Microsurgery*. 1983;4,120-3

115. Mackinnon SE., Dellon AL., Clinical Nerve Reconstruction with a Bioabsorbable Polyglycolic Acid Tube. *Plast Reconstr Surg.* 1990;85:419-24
116. Davis GE, Blaker SN, Engvall E, et al: Human Amnion Membrane Serves as a Substrate for Growing Axons *Invitro* and *Invivo*. *Science* 1987;236:1106-09
117. Lundborg G., Rosen B., Dahlin L., Holmberg J., Rosen I. Tubular Repair of the Median or Ulnar Nerve in the Human Forearm: a 5-year Follow-up. *J Hand Surg [Br]* 2004;29:100–107
118. Chiu D., Strauch B.A Prospective Clinical Evaluation of Autogenous Vein Grafts Used as a Nerve Conduit for Distal Sensory Nerve Defects of 3cm or Less.*Plast Recon Surg* 1990;86:928-934
119. Cheng HL., Randolph A., Yee D. et al.Characterization of Insulin-Like Growth Factor–I and its Receptor and Binding Proteins in Transected Nerves and Cultured Schwann Cells. *J Neurochem* 1996;66:525-536
120. Rinker B., Liao JY. A Prospective Randomized Study Comparing Woven Polyglycolic Acid and Autogenous Vein Conduits for Reconstruction of Digital Nerve Gaps. *J Hand Surg* 2011;36A:775–781
121. Orfanoti G., Mennie JC. Interposition of Autogenous Venous Nerve Conduit: The Transluminal Stay Stitch. *Plast Recon Surg* 2012;129;1 Viewpoints;202e-203e
122. Bünchner OV. Über die Degenerations und Regenerations Vorgänge am Nerven nach Verletzungen. *Beitr Pathol Anat* 1891;10:321–328
123. Chiu DT., Janecka I., Krizek TJ., Wolff M., Lovelace RE. Autogenous Vein Graft as a Conduit for Nerve Regeneration. *Surgery*1982;91:226–233
124. Colen KL., Choi M., Chiu DTW.Nerve Grafts and Conduits. *Plast. Reconstr. Surg.* 2009.124: 386e,394e
125. Pabari A., Yang SY., Seifalian AM., Mosahebi A.Modern Surgical Management of Peripheral Nerve Gap. *Journal of Plastic, Reconstructive & Aesthetic Surgery* (2010) 63, 1941e1948
126. Wang KK., Costas PD., Bryan DJ., Eby PL., Seckel BR. Inside-out Vein Graft Repair Compared With Nerve Grafting for Nerve Regeneration in Rats. *Microsurgery.* 1995;16:65-70,

127. Keskin M., Akbaş H., Uysal A., Canan S., Ayyıldız M. et al: Enhancement of Nerve Regeneration and Orientation Across a Gap with a Nerve Graft within a Vein Conduit Graft: A Functional Stereological and Electrophysiological Study.2004;Vol113(5):1372-80
128. Brunelli GA., Battiston B., Vigasio A., et al: Bridging Nerve Defects with Combined Skeletal Muscle Muscle and Vein Conduits. Microsurgery1993;14:247-251
129. Battiston B., Tos P., Cushway TR., Geuna S. Nerve Repair by Means of Vein Filled with Muscle Grafts I. Clinical Results. Microsurgery 2000;20:32–36.
130. Geuna S., Tos P., Battiston B., Guglielmone R., Giacobini-Robecchi MG. Morphological Analysis of Peripheral Nerve Regenerated by Means of Vein Grafts Filled with Fresh Skeletal Muscle. Anat Embryol (Berl) 2000;201:475– 482.
131. Tos P., Battiston B., Nicolino S., Raimondo S., Fornaro M., Lee JM., et al. Comparison of Fresh and Predegenerated Muscle-Vein-Combined Guides for the Repair of Rat Median Nerve. Microsurgery 2007;27:48–55.
132. Strauch B. Use of Nerve Conduits in Peripheral Nerve Repair. Hand Clin. 2000;16:123–130.
133. Meek M.F, Varejao AS., Geuna S. Use of Skeletal Muscle Tissue in Peripheral Nerve Repair: Review of the Literature. TissueEng. 2004;10:1027–36.
134. Glasby MA, Gschmeissner SE, Huang CL, De Souza BA. Degenerated Muscle Grafts Used for Peripheral Nerve Repair in Primates. J Hand Surg (Br.) 1986;11:347–351.
135. Zhang F., Blain B., Beck J., Zhang J, Chen Z.,et al: Autogenous Venous Graft with One-stage Prepared Schwann Cells as a Conduit for Repair of Long Segmental Nerve Defects. J of Reconstr Microsurg. 2002;vol18(4):295-302
136. Chen MB., Zhang F., Lineaweaver WC. Luminal Fillers in Nerve Conduits for Peripheral Nerve Repair Ann Plast Surg 2006;57: 462–471)
137. Ignazio M., Adolfo V. Muscle-in-Vein Nerve Guide for Secondary Reconstruction in Digital Nerve Lesions.JHand Surg2010;35A:1418–1426.

138. Benedetto GD.,Grassetti L.,Mazzucchelli R., Scarpelli M.,Bertani A. Peripheral Nerve Regeneration: AutologousConduit of Vein Plus Perineurium. *Eur J Plast Surg* (2009) 32:33–36
139. Siemionow M., Demir Y., Mukherjee A.L. Repair of Peripheral Nerve Defects With Epineural Sheath Grafts. *Ann Plast Surg* 2010;65: 546–554
140. Braga-silva J., Gehlen D., Padoin A.V., Machado D.C., Garicochea B., Costa da Costa J. Can Local Supply of Bone Marrow Mononuclear Cells Improve the Outcome from late Tubular Repair of Human Median and Ulnar Nerves?The *Journal of Hand Surgery (European Volume, 2008)* 33E: 4: 488–93
141. Murakami T., Fujimoto Y., Yasunaga Y., Ishida O., Tanaka N., Ikuta Y., Ochi M. Transplanted Neuronal Progenitor Cells in A Peripheral Nerve Gap Promote Nerve Repair. *Brain Research* 2003; 974: 17
142. Choi BH., Zhu JS., Kim BY., Huh JY., Lee HS., Jung JH. Transplantation of Cultured Bone Marrow Stromal Cells Improve Peripheral Nerve Regeneration. *Int J Oral Maxillofac Surg* 2005; 34: 537
143. Madison RD., da Silva CF., Dikkes P. Entubulation Repair with Protein Additives Increases the Maximum Nerve Gap Distance Successfully Bridged with Tubular Prostheses. *Brain Res.* 1988;447:325–334.
144. Rich KM, Alexander TD., Pryor JC., et al. Nerve Growth Factor Enhances Regeneration through Silicone Chambers. *Exp Neurol.* 1989;105:162–170.
145. Pu LL., Syed SA., Reid M., et al. Effects of Nerve Growth Factor on Nerve Regeneration through a Vein Graft Across a Gap. *Plast Reconstr Surg.*1999; 104:1379 –1385.
146. He C., Chen Z., Chen Z. Enhancement of Motor Nerve Regeneration by Nerve Growth Factor. *Microsurgery.* 1992;13:151–154.
147. Sun XH., Che YQ., Tong XJ., Zhang LX., Feng Y., Xu AH.,Tong L. Jia H., Zhang X.Improving Nerve Regeneration of Acellular NerveAllografts Seeded with SCs Bridging the Sciatic Nerve Defects of Rat. *Cell Mol Neurobiol* (2009) 29:347–353
148. Williams LR., Longo FM., Powell HC., et al. Spatial-Temporal Progress of Peripheral Nerve Regeneration within a Silicone Chamber: Parameters for A Bioassay. *J Comp Neurol.* 1983;218:460–470.

149. Rodríguez FJ., Gomez N., Perego G., et al. Highly Permeable Polylactide caprolactone Nerve Guides Enhance Peripheral Nerve Regeneration through Long Gaps. *Biomaterials*. 1999;20:1489 –1500.
150. Bushnell BD., McWilliams AD., Whitener GB., Messer TM. Early Clinical Experience With Collagen Nerve Tubes in Digital Nerve Repair. *J Hand Surg* 2008;33A:1081 – 1087.
151. Apel PT., Garrett JP, Sierpinski P., Ma J., Atala A., Smith TL., Koman LA., Dyke MEV. Peripheral Nerve Regeneration Using a Keratin-Based Scaffold: Long Term Functional and Histological Outcomes in a Mouse Model. *J Hand Surg* 2008;33A:1541 – 1547.
152. Barry FP., Murphy JM. Review Mesenchymal Stem Cells: Clinical Applications and Biological Characterization. *The International Journal of Biochemistry & Cell Biology* 2004(36); 568–584
153. Sandmaier BM., Storb R., Kinley J. Evidence Of Allogeneic Stromal Engraftment in The Bone Marrow Using Canine Mesenchymal Stem Cells. *Blood* 1998; 116: 85
154. Sahin F., Saydam G., Omay SB. Kök Hücre Plastisitesi ve Klinik Pratikte Kök Hücre Tedavisi. *Türk Hematoloji- Onkoloji Dergisi* 2005;15: 48–54
155. Galli R., Borello U., Gritti A., et al. Skeletal Myogenic Potential of Human and Mouse Neural Stem Cells. *Nat Neurol* 2000(3): 986–991
156. Mezek E., Key S., Vogelsang G., et al. Transplanted Bone Marrow Generates New Neurons in Human Brains. *Proc Natl Acad Sci USA* 2000(100): 1364–1369
157. Kokai LE., Rubin JP., Marra KG. The Potential Of Adipose Derived Adult Stem Cells As A Source Of Neuronal Progenitor Cells. *Plast. Rec. Surg.* 2005;116: 1453
158. Ramos JS., Song S., Pelaez CF., Hazzi C. Adult Bone Marrow Stromal Cells Differentiate into Neuronal Cells in vitro. *Experimental Neurology* 2000;164: 247