

T.C.
DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ORTOPEDİ VE TRAVMATOLOJİ
ANABİLİM DALI

SIÇAN DEFEKLİ SİYATİK SİNİR
ONARIMINDA YENİ BİR BİYOLOJİK TÜP
UYGULAMASI
(DENEYSEL ÇALIŞMA)

DR. SERCAN ÇAPKIN

UZMANLIK TEZİ

İZMİR-2013

T.C.
DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ORTOPEDİ VE TRAVMATOLOJİ
ANABİLİM DALI

SIÇAN DEFEKTİLİ SİYATİK SİNİR
ONARIMINDA YENİ BİR BİYOLOJİK TÜP
UYGULAMASI
(DENEYSEL ÇALIŞMA)

DR. SERCAN ÇAPKIN

UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI
PROF. DR. A. KADİR BACAKOĞLU

Bu tez, Dokuz Eylül Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi tarafından
2013. KB. SAG. 009 nolu proje olarak desteklenmiştir.

TEŞEKKÜR

Asistanlık eğitimim boyunca deneyimlerinden ve bilgilerinden büyük fayda gördüğüm sayın hocalarım; başta Anabilim Dalı Başkanımız Prof. Dr. Hasan Havıtcıoğlu, Prof. Dr. Emin Alıcı, Prof. Dr. Şükrü Araç, Prof. Dr. Osman Karaoğlu, Prof. Dr. Ahmet Ekin, Prof. Dr. Halit Pınar, Prof. Dr. Haluk Berk, Prof. Dr. İzge Hakan Günel, Prof. Dr. Önder Baran, Prof. Dr. Vasfi Karatosun, Prof. Dr. Mustafa Özkan, Prof. Dr. Ömer Akçalı, Prof. Dr. Can Koşay, Yard. Doç. Dr. Mehmet Erduran, Yard. Doç. Dr. İsmail Safa Satoğlu, Uz. Dr. Onur Hapa, Uz. Dr. Ahmet Karakaşlı'ya;

Beni her konuda destekleyen; tez konumun seçilmesi, yürütülmesi ve tamamlanmasında yardımlarını esirgemeyen, danışman hocam Prof. Dr. A. Kadir Bacakoğlu'na;

Tezimin elektrofizyolojik kayıtlarının alınmasında ve değerlendirilmesinde yardımcı olan, ayrıca tezimin tüm aşamalarında her türlü yardım ve desteği sağlayan Fizyoloji Anabilim Dalı Öğretim üyesi Yard. Doç. Dr Mustafa Akhisaroğlu'na;

Tezimin histolojik preparatlarının hazırlanmasında ve değerlendirilmesinde bana yardımcı olan Histoloji ve Embriyoloji Ana Bilim Dalı Öğretim üyelerinden Doç. Dr. H. Alper Bağrıyanık ve Doç. Dr. Bekir Uğur Ergür'e ayrıca yüksek lisans öğrencisi Nevin Ersoy'a;

Birlikte çalışmaktan büyük keyif aldığım asistan arkadaşlarım, hemşirelerimiz ve diğer klinik çalışanlarına;

Hayatım boyunca her zaman yanımda olan, beni yüreklendiren ve her koşulda destekleyen anneme ve babama;

Hayatımdaki en değerli varlık olan sevgili eşim Füsün Çapkın'a;

Sonsuz sevgi ve şükranlarımı sunarım.

DR. SERCAN ÇAPKI

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	İ
GRAFİK LİSTESİ	V
RESİM LİSTESİ	VI
ŞEKİL LİSTESİ	VII
TABLO LİSTESİ	VIII
KISALTMALAR VE SİMGELER	X
ÖZET	1
SUMMARY	2
1. GİRİŞ.....	3
2. GENEL BİLGİLER.....	7
2.1. TARİHÇE	7
2.2. PERİFERİK SİNİR ANATOMİSİ VE MORFOLOJİSİ	8
2.2.1. Nöron	9
2.2.2. Akson ve Aksonal İletim	10
2.2.3. Schwann Hücreleri ve Miyelin Kılıf.....	11
2.2.4. Sinir Lifi Yapısı ve Organizasyonu	12
2.3. PERİFERİK SİNİR YARALANMALARI	16
2.4. PERİFERİK SİNİR DEJENERASYONU VE REJENERASYONU	19
2.4.1. Sinir Hücre Gövdesi	19
2.4.2. Proksimal Segment.....	20
2.4.3. Distal Segment	20

2.5. SİNİR İYİLEŞMESİNDE MAKROFAJ VE SCHWANN HÜCRELERİ’NİN ROLÜ	22
2.6. PERİFERİK SİNİR ONARIMLARI	24
2.6.1. Primer ve Sekonder Onarımlar.....	24
2.7. PERİFERİK SİNİR DEFEKTLERİNİN ONARIMI.....	27
2.7.1. Otojen Sinir Greftleri	27
2.7.2. Vaskülarize Sinir Greftleri.....	29
2.7.3. Ven Greftleri.....	30
2.7.4. Allogreftler	31
2.7.5. Alternatif Greftler.....	31
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	34
3.1. Cerrahi Öncesi Hazırlık.....	36
3.2. Sıçan Sıyatik Sinir Anatomisi	37
3.3. Cerrahi İşlem	38
3.4. Deney ve Kontrol Grupları	38
3.5. Grupların Şematik Gösterimi ve Fotoğrafları	39
3.6. Değerlendirme Yöntemleri	41
3.6.1. Elektronöromiyografik Değerlendirme	41
3.6.2. Histomorfolojik Değerlendirme	43
3.6.3. İstatiksel Değerlendirme	45
4. BULGULAR	46
4.1. Elektrofizyolojik Değerlendirme Bulguları	46
4.2. Histomorfolojik Değerlendirme Bulguları.....	56
4.2.1. Işık Mikroskopi Bulguları	56
4.2.2. Histomorfometrik Analiz Bulguları.....	62

4.2.3. Elektron Mikroskopi Bulguları.....	81
5. TARTIŞMA.....	89
6. SONUÇ.....	97
KAYNAKLAR.....	98

GRAFİK LİSTESİ

Grafik 1. Grupların ölçülen latans değerleri ortalamasının dağılımı.	49
Grafik 2. Grup 2-3-4'ün latans ölçüm değerleri ortalamasının denek/sağlam oranları.	50
Grafik 3. Grupların ölçülen P-P değerleri ortalamasının dağılımı.	54
Grafik 4. Grup 2-3-4'ün P-P ölçüm değerleri ortalamasının denek/sağlam oranları.	55
Grafik 5. Grup 2-3-4'ün greft orta alan kesitlerindeki akson sayımının istatistiksel analizi.	64
Grafik 6. Grup 2-3-4'ün distal koaptasyon alan kesitlerindeki akson sayımının istatistiksel analizi.	67
Grafik 7. Grup 2-3-4'ün greft orta alan kesitlerindeki akson çapı değerlerinin istatistiksel analizi.	70
Grafik 8. Grup 2-3-4'ün distal koaptasyon alan kesitlerindeki akson çapı değerlerinin istatistiksel analizi.	74
Grafik 9. Grup 2-3-4'ün greft orta alan kesitlerindeki miyelin kalınlığı değerlerinin istatistiksel analizi.	77
Grafik 10. Grup 2-3-4'ün distal koaptasyon alan kesitlerindeki miyelin kalınlığı değerlerinin istatistiksel analizi.	80

RESİM LİSTESİ

Resim 1. Sıçanların deney süresince barındırıldıkları standart kafesler	35
Resim 2. Çalışmanın gerçekleştirildiği cerrahi masanın görüntüsü.	36
Resim 3 (a) (b). Sıçanların tespit ve dezenfeksiyon sonrası görünümü.	37
Resim 4. Sıçan siyatik sinir anatomisi.	37
Resim 5. Vena jugularis externa'nın alınmadan önceki fotoğrafı.	40
Resim 6 (A-B-C). Elektrofizyolojik kayıtların alınması.	42
Resim 7. Normal periferik sinirin histolojik görünümü.	56
Resim 8. Grup 1 distal kesit(x40 büyütme).	57
Resim 9. Grup 2 orta kesit(x40 büyütme).....	58
Resim 10. Grup 2 distal kesit(x40 büyütme).	58
Resim 11. Grup 3 orta kesit(x40 büyütme).....	59
Resim 12. Grup 3 distal kesit(x40 büyütme).	60
Resim 13. Grup 4 orta kesit(x40 büyütme).....	61
Resim 14. Grup 4 distal kesit(x40 büyütme).	61
Resim 15. Grup 1 distal kesit (A: x8000, B: x8000).	82
Resim 16. Grup 2 orta kesit (A: x2000, B: x10000).....	83
Resim 17. Grup 2 distal kesit (A: x2000, B: x10000).	84
Resim 18. Grup 3 orta kesit (A: x6300, B: x6300).....	85
Resim 19. Grup 3 distal kesit (A: x6300, B: x10000).	86
Resim 20. Grup 4 orta kesit (A: x8000, B: x6300).....	87
Resim 21. Grup 4 distal kesit (A: x8000, B: x8000).	88

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1. Periferik sinir duyu ve motor köklerin şematik çizimi [54].....	9
Şekil 2. Sinir hücre anatomisi [54].....	10
Şekil 3. Normal sinir lifi yapısı ve organizasyonu [57]	12
Şekil 4. Periferik sinirin intranöral mikrovasküler görünümü [64].	14
Şekil 5. Periferik sinirlerin fasiküler yapılarına göre sınıflandırılması [66].	15
Şekil 6. Periferik sinir yaralanmalarının sınıflandırılması [78].	18
Şekil 7. Epinöral dikiş tekniği.	26
Şekil 8. Fasiküler dikiş tekniği.	26
Şekil 9. İdeal periferik sinir konduitinin şematik görünümü.	32
Şekil 10. Siyatik sinirde standart 10 mm’lik sinir defekti oluşturulan ve sinir onarımı yapılmayan “sinir defekti grubu”(P: proksimal, D: distal).	39
Şekil 11. Siyatik sinirde standart 10 mm’lik sinir defekti oluşturulmasını takiben eksizye edilen siyatik sinir segmentinin 180 derece ters çevirilerek (cranio-caudal) aynı yere greft olarak suture edildiği “sinir grefti grubu”(P: proksimal, D: distal).	39
Şekil 12. Siyatik sinirde standart 10 mm’lik sinir defekti oluşturulmasını takiben aynı taraf v.jugularis externa’ndan alınan ven greftinin sinir defektini onarmak için kullanıldığı “ven grefti grubu”(P: proksimal, D: distal) (ven grefti ters çevirilerek uygulandı, cranio-caudal).	40
Şekil 13. Siyatik sinirde standart 10 mm’lik sinir defekti oluşturulmasını takiben aynı taraf v.jugularis externa’ndan alınan ven greftinin içine çıkarılan 10 mm’lik sinir ufak parçalara ayrılarak yerleştirilip sinir defektini onarmak için kullanıldığı “içi parçalanmış sinir ile doldurulmuş ven grefti grubu”(P: proksimal, D: distal) (ven grefti ters çevirilerek uygulandı, cranio-caudal).	41
Şekil 14. EMG kayıtlarında değerlendirilen parametreler.	43
Şekil 15. Deney grupları ve alınan histolojik kesitlerin şematik gösterimi.	44

TABLO LİSTESİ

Tablo 1. Sinir yaralanmalarının sınıflandırılması [60, 75].	16
Tablo 2. Üst ekstremitede sinir hasar bölgesine göre rejenerasyon hızları.	21
Tablo 3. Farklı türde konduit bileşenlerinin avantaj ve dezavantajları.	33
Tablo 4. Kullanılan alet ve malzemeler listesi.	35
Tablo 5. Grup 1 latans ölçüm değerleri.	46
Tablo 6. Grup 2 latans ölçüm değerleri.	46
Tablo 7. Grup 3 latans ölçüm değerleri.	47
Tablo 8. Grup 4 latans ölçüm değerleri.	47
Tablo 9. Grupların latans değerlerinin ortalama, standart deviasyon ve standart hataları.	48
Tablo 10. Grup 1 P-P ölçüm değerleri.	51
Tablo 11. Grup 2 P-P ölçüm değerleri.	51
Tablo 12. Grup 3 P-P ölçüm değerleri.	52
Tablo 13. Grup 4 P-P ölçüm değerleri.	52
Tablo 14. Grupların P-P değerlerinin ortalama, standart deviasyon ve standart hataları.	53
Tablo 15. Grup 2'nin greft orta alanındaki kesitlerden yapılan akson sayımı.	62
Tablo 16. Grup 3'ün greft orta alanındaki kesitlerden yapılan akson sayımı.	62
Tablo 17. Grup 4'ün greft orta alanındaki kesitlerden yapılan akson sayımı.	63
Tablo 18. Grup 2-3-4'ün greft orta alanındaki kesitlerden yapılan ortalama akson sayımı.	63
Tablo 19. Grup 2'nin distal koaptasyon alanındaki kesitlerden yapılan akson sayımı.	65
Tablo 20. Grup 3'ün distal koaptasyon alanındaki kesitlerden yapılan akson sayımı.	65
Tablo 21. Grup 4'ün distal koaptasyon alanındaki kesitlerden yapılan akson sayımı.	65
Tablo 22. Grup 2-3-4'ün distal koaptasyon alan kesitlerinden yapılan ortalama akson sayımı.	66
Tablo 23. Grup 2'nin greft orta alan kesitinden seçilen 10 adet miyelinli aksonun ortalama çapı.	68

Tablo 24. Grup 3'ün greft orta alan kesitinden seçilen 10 adet miyelinli aksonun ortalama çapı.	68
Tablo 25. Grup 4'ün greft orta alan kesitinden seçilen 10 adet miyelinli aksonun ortalama çapı.	69
Tablo 26. Grup 2-3-4'ün greft orta alan kesitindeki ortalama miyelinli akson çapları.	69
Tablo 27. Grup 2'nin distal koaptasyon alan kesitinden seçilen 10 adet miyelinli aksonun ortalama çapı.	71
Tablo 28. Grup 3'ün distal koaptasyon alan kesitinden seçilen 10 adet miyelinli aksonun ortalama çapı.	72
Tablo 29. Grup 4'ün distal koaptasyon alan kesitinden seçilen 10 adet miyelinli aksonun ortalama çapı.	72
Tablo 30. Grup 2-3-4'ün distal koaptasyon alan kesitindeki ortalama miyelinli akson çapları.	73
Tablo 31. Grup 2'nin greft orta alan kesitinden seçilen 10 adet miyelinli aksonun ortalama miyelin kalınlığı.	75
Tablo 32. Grup 3'ün greft orta alan kesitinden seçilen 10 adet miyelinli aksonun ortalama miyelin kalınlığı.	75
Tablo 33. Grup 4'ün greft orta alan kesitinden seçilen 10 adet miyelinli aksonun ortalama miyelin kalınlığı.	76
Tablo 34. Grup 2-3-4'ün greft orta alan kesitlerindeki ortalama miyelin kalınlığı.	76
Tablo 35. Grup 2'nin distal koaptasyon alan kesitinden seçilen 10 adet miyelinli aksonun ortalama miyelin kalınlığı.	78
Tablo 36. Grup 3'ün distal koaptasyon alan kesitinden seçilen 10 adet miyelinli aksonun ortalama miyelin kalınlığı.	78
Tablo 37. Grup 4'ün distal koaptasyon alan kesitinden seçilen 10 adet miyelinli aksonun ortalama miyelin kalınlığı.	79
Tablo 38. Grup 2-3-4'ün distal koaptasyon alan kesitindeki ortalama miyelin kalınlığı.	79

KISALTMALAR VE SİMGELER

Asetilkolin Esteraz	AChE
Beyin Kaynaklı Nörotrofik Faktör	BDNF
Karbonik Anhidraz	CA
Siliyer Nörotrofik Faktör	CNTF
Epidermal Büyüme Faktörü	EGF
Elektromiyografi	EMG
Elektronöromiyografi	ENMG
Fibroblast Büyüme Faktörü	FGF
Büyüme ile ilişkili proteinler	GAPs
Glial Kökenli Büyüme Faktörü	GDGF
Glial Büyüme Faktörü	GGF
İnsülin Benzeri Büyüme Faktörü-1	IGF-1
İnsülin Benzeri Büyüme Faktörü-2	IGF-2
İnterlökin-1	IL-1
Büyük Doku Uygunluk Kompleksi	MHC
Milattan önce	MÖ
Milattan sonra	MS
Sinir Büyüme Faktörü	NGF
Trombosit Kökenli Büyüme Faktörü	PDGF
Vasküler Endoteliyal Büyüme Faktörü	VEGF
Tümör Nekroz Faktör	TNF
Angström	Å
Arkadaşları	Ark
Dakika	dk
Santimetre	cm
Gram	gr
Miliamper	mA
Miligram/kilogram	mg/kg
Miligram/mililitre	mg/ml

Milimetre	mm
Milimetre/gün	mm/gn
Metre/saniye	m/sn
Milisaniye	ms
Nanogram/mililitre	ng/ml
Mikrogram/mililitre	µg/ml
Mikrometre	µm
Mikrometrekare	µm²
Pozitif ve negatif pikler arası mesafe	P-P (peak to peak)
Vena	v
Volt	V

ÖZET

SIÇAN DEFEKTLİ SİYATİK SINİR ONARIMINDA YENİ BİR BİYOLOJİK TÜP UYGULAMASI

Periferik sinir defektlerinin onarımında, günümüzde bilinen en başarılı uygulama otojen sinir greftlemesidir. Bununla birlikte çok çeşitli biyolojik ve sentetik iletilici tüp yapı örnekleri deneysel ve klinik çalışmalarda sinir defektleri onarımında denenmektedir. Ancak otojen sinir greftlemesinin yerini alacak yeni bir uygulama bulunamamıştır. Çalışmamızın amacı, periferik sinir defektlerinin onarımında en sık kullanılan yöntem olan otojen sinir greftlemesinin yerini alabilecek yeni bir uygulama arayışdır.

Çalışmamızda yaklaşık 300 gr ağırlığında, Wistar Albino cinsi, 28 adet erkek sıçan kullanıldı. Sıçanlar 7'şerli dört gruba ayrıldı ve her bir gruba farklı işlem uygulandı. Tüm sıçanlarda siyatik sinirde standart 10 mm'lik defekt oluşturuldu. Grup 1'de onarım yapılmadı. Grup 2'de otojen sinir grefti ile Grup 3'de içi boş ven grefti ile Grup 4'de içi parçalanmış sinir ile doldurulmuş ven grefti ile onarım yapıldı. Onarım yapıldıktan 12 hafta sonra sıçanların siyatik sinirlerinden açık olarak elektrofizyolojik kayıtlar alındı. Elektrofizyolojik kayıtlardan latans süreleri ve tepe-tepe potansiyelleri ölçüldü. Elektrofizyolojik kayıtlar alındıktan sonra histomorfolojik inceleme amacıyla biyopsi örnekleri alındı. Alınan biyopsi örnekleri ışık ve elektron mikroskopunda değerlendirildi.

Grup 1'de siyatik sinir devamlılığı olmadığından elektrofizyolojik kayıt alınamadı. Grup 2-3 ve 4'ün latans süreleri ve tepe-tepe potansiyelleri istatistiksel olarak karşılaştırıldı. Grup 2 latans süresinin, Grup 3 latans süresinden anlamlı olarak kısa olduğu görüldü. Grup 2 tepe-tepe potansiyelinin Grup 3 tepe-tepe potansiyelinden anlamlı olarak daha fazla olduğu görüldü. Grup 2 ile Grup 4 ve Grup 3 ile Grup 4 latans süreleri ve tepe-tepe potansiyelleri istatistiksel olarak karşılaştırıldığında aradaki fark anlamsız bulundu. Aksonal rejenerasyonu değerlendirmek amacıyla akson sayısı, akson çapı ve miyelin kalınlığı gruplar arasında istatistiksel olarak karşılaştırıldı. Grup 2 ve 4'deki aksonal rejenerasyonun Grup 3'den daha iyi olduğu görüldü. Grup 2 ve 4'deki aksonal rejenerasyon özellikleri benzer bulundu.

Sonuç olarak; içi parçalanmış sinir ile doldurulmuş ven grefti uygulamasının, sinir grefti uygulamasıyla benzer özellikler göstermesi bu tekniğin sinir greftinin bir alternatifi olabileceğini göstermiştir.

Anahtar kelimeler: biyolojik tüp, sinir defekti, ven grefti

SUMMARY

A NEW APPLICATION OF BIOLOGICAL TUBE REPAIR ON DEFECTED RATS SCIATIC NERVE

Autogenous nerve grafting is known as the most successful application at repairing peripheral nerve defects. However, many biological and synthetic conductor tubes were tested in experimental and clinical studies. But so far there is no new application found better than autogenous nerve grafting. The purpose of this study is to describe a new application on repairing defected peripheral nerves against autogenous nerve grafting.

In our study; 28 adult male Wistar Albino rats weighing approximately 300 g were used. Rats were divided in to four groups which each group have seven rats and each group was applied a different transaction. Standard 10 mm defect was created in the sciatic nerve in all rats. Defected sciatic nerves in the first group were not repaired. Rats in the second group, were repaired with an autogenic nerve graft. The rats in the third group were repaired with a conventional vein graft. The rats in the fourth group were repaired with vein graft filled with shattered nerves. 12 weeks after nerve repairing, electrophysiological recordings were taken. Latency times and peak-to-peak potential were measured from electrophysiological recordings. After electrophysiological recording process is completed, a biopsy was performed for histopathological examination. Biopsy samples were evaluated by light and electron microscopy.

In first group, there were no electrophysiological records because of the defect of the sciatic nerve. Group 2-3-4, latency times and peak-to-peak potential were statistically compared. In Group 2 latency times were statistically significantly shorter than Group 3. In Group 2 peak-to-peak potentials were higher than Group 3. There was no statistically significant difference between Group 2-4, Group 3-4. For examining axonal regeneration; number of axon, axon diameter, myelin thickness were measured. Group 2 and Group 4 have better axonal regeneration than Group 3. Group 2 and 4 had similar axonal regenerations.

As a result, the application of inta-venous graft filled with shattered nerves have similar results with application of autogenous nerve graft. These results show, us that technique could be an alternative to the autogenous nerve graft.

Key Words: biological tube, nerve defects, vein graft.

1. GİRİŞ

Periferik sinir yaralanmaları; akut delici-kesici alet yaralanmalarından kronik kompresyon nöropatilerine, doğum travmalarından iyatrojenik yaralanmalara kadar geniş bir yelpazede karşımıza çıkmaktadır [1].

Delici-kesici aletlerle olan sinir yaralanmalarında ideal onarım şekli mümkün olan en kısa zamanda kesik sinir uçlarının uç-uca dikilmesidir. Ancak her zaman istenilen onarımı sağlamak mümkün değildir. Travmatik kayıplar ya da tümör cerrahisi ile oluşan kayıplar sonrasında periferik sinirlere rekonstrüktif mikrocerrahi işlemler uygulanma ihtiyacı doğar [1]. Günümüzde bu amaçla otojen sinir grefti uygulaması sinir kayıplarının onarımında tercih edilmektedir [2, 3]. Birçok iletici-yapı (sinir konduiti) örnekleri de (biyolojik veya sentetik tüpler) deneysel olarak sinir kayıpları onarımlarında denenmişlerdir. Bunlara örnek olarak; otojen ven greftleri [4] , arter greftleri [5] , mezotelyal iletici-yapılar [6] , sentetik tüpler [7] , bazal membranlar [8] , fasyal sinovyal tüpler [9, 10] , kas dokusu [11, 12] , ven-kas birlikte kullanımları, epinöral kılıf [13] veya amniyotik zardan tüp oluşturma [14] tekniklerini sayabiliriz.

Periferik sinir hasarlarında erken primer onarım istenen ideal rekonstrüksiyon yöntemidir ve uzun dönem sonunda iyi bir fonksiyonel sonuç elde edilir [1]. Ancak primer onarım sadece küçük defektlerde ve gerilim olmadan primer onarıma imkân tanıyan durumlarda uygulanabildiği için bu yöntem genellikle sınırlı sayıda vakada kullanılabilmektedir [15]. Sinir dokusunun kaybı, operasyonun herhangi bir nedenle gecikmesi, birlikte bulunan ek yaralanmalar erken primer onarımı olumsuz etkileyen faktörlerdir [16]. Primer onarımın mümkün olmadığı büyük defektlerde mikrocerrahi yöntemlerle sinir otogreftleri ile onarım, standart tedavi yaklaşımıdır [15, 16]. Donör sinir greftinin çapı ve yoğunluğu alıcı sahadaki sinirle uyumluluk gösteriyorsa mükemmel fonksiyonel sonuçlar elde edilmesi mümkündür [17]. Bununla birlikte otojen sinir greftleri donör alan morbiditesine yol açabilmektedir [15, 18-20]. Skar oluşumu, multipl cerrahi gereksinimi, fonksiyon kaybı, nöroma formasyonu, greft elde edilmesinde güçlük, var olan hastalığın yayılımını arttırması riski, sekonder deformite oluşumu, doku yapı ve boyutunda farklılıklar ya da ekstremitenin distal ucunda soğuk intoleransı gelişmesi gibi dezavantajlar nedeniyle kullanım alanları sınırlıdır [21, 22]. Bu nedenle periferik sinir defektlerinin onarımlarında kan damarları, kas dokusu, tüp membran ve diğer doğal biyolojik aktif materyaller kullanılmaya başlanmıştır [16, 20, 23].

Periferik sinir defektlerinde defektli alanda köprü oluşturmak amacıyla birçok farklı konduit denenmiştir [24-26]. Konduit'ler biyolojik materyallerden elde edilebildiği gibi (örneğin; venler, iskelet kasları veya kas-ven birleşimi, laminin, fibronektin, dekalsifiye kemik kanallar gibi) , sentetik materyallerden de elde edilebilirler (örneğin; kollajen veya dekalsifiye silikon tüp, kemik tüp, jelatin, agar, naylon fiber tüp, metal, poliüretan tüp) [15, 17, 20, 27, 28]. Doğal materyaller; doku uyumu bulunan, toksik etkileri olmayan, Schwann hücreleri gibi destekleyici hücrelerin artışı sağlayan moleküllerdir. Biyolojik olmayan materyaller vücut içerisinde yıkıma uğramazlar. Bu nedenle vücutta yabancı cisim reaksiyonu oluşturma riskleri bulunmaktadır. Otojen materyaller ise vücut dokularıyla iyi bir uyum gösterirler. Bununla birlikte tübüler kollaps, kötü rejenerasyon, skar dokusu oluşumu ve iskemi sonrası adezyon oluşumu gibi potansiyel problemler içermektedirler [25].

Birçok çalışmada konduit lümenlerinin içerisine çeşitli nörotrofik ve nörotropik mediatörler yerleştirilerek sinir rejenerasyonunun arttırılması hedeflenmiştir [15, 20, 29]. Bu amaçla sinir defektlerinde birçok intralüminal bileşen uygulanmış ve sinir rejenerasyonunda farklı sonuçlar elde edilmiştir [23]. Konduit lümeninde yer alan substratlar ve ekstrasellüler matriks komponentleri sinir iyileşmesinde oldukça etkili moleküllerdir [30, 31]. İntralüminal konduit bileşeni olarak; Schwann hücreleri, fibroblastlar, laminin, fibronektin, kollajen gibi ekstrasellüler matriks molekülleri kullanılmıştır. Ayrıca fibroblast büyüme faktörü (FGF), sinir büyüme faktörü (NGF), glial büyüme faktörü (GGF), siliyer nörotrofik faktör (CNTF), vasküler endotelyal büyüme faktörü (VEGF) gibi çeşitli nörotrofik faktörler de kullanılmıştır. 2001 yılında Chen ve ark. tavşan tibial sinirinde 4 cm'lik defekt oluşturmuşlar ve Schwann hücrelerini otojen ven greftinin içerisine yerleştirerek defekt onarımını sağlamışlardır [15]. Silikon tüp içerisine yerleştirilen Schwann hücreleri kombinasyonu ile rejenerasyonda benzer şekilde artış saptamışlardır [32]. Laminin, fibronektin ve kollajenin bazı formları gibi erimeyen ekstrasellüler matriks molekülleri de aksonal uzamayı başlatır ve konduit lümeniyle çok iyi bir şekilde bütünleşirler [16, 29, 33]. Fibroblastlar; insan vücudunda çok çeşitli dokularda, bağ dokusu hücrelerinin formasyonunda görevli önemli elemanlardan biridir. Sinir kesisinden sonraki ilk haftada, sinir ucundaki sıvı salınımının primer komponentleri fibroblast ve makrofajlardır [34]. 5 mm'lik rat siyatik sinir defektinde konduitin içerisine yerleştirilen fibroblastların nöral rejenerasyonu arttırdığı gösterilmiştir [15]. Nörotrofik faktörler sinir iyileşmesi ve farklılaşmasında önemli bir yere sahiptir. Bu faktörler periferik sinir kesilerinde sinir son uçlarından salınan maddelerdir [15]. Eriyen nörotrofik ve nörotropik faktörler direkt olarak konduit lümeni içerisine yerleştirilerek kullanılabilirler [18, 25, 35].

Sinir onarımında FGF kullanımına dair ilk veriler 1992 yılında rat kavernöz sinir defektinde kullanılarak erektil disfonksiyonun düzeltilmesine aittir. Li ve Cao's 2000 yılında yaptıkları çalışmada ven greft konduiti içerisine bFGF solüsyonu kullanarak aksonal rejenerasyonun kontrol grubuna kıyasla anlamlı ölçüde arttığını gözlemlemişlerdir [36]. Daha sonraki çalışmalarda FGF'nin diğer yapısal komponentlerle kombinasyonu üzerine çalışılmıştır. Midha ve ark. 10 µg/ml FGF-1 ve kollajen matriks eklenmiş sentetik tüp köprü materyalini 10 mm'lik sinir defektinde kullanmış ve sadece kollajen matriks kullanan gruba kıyasla rejenerasyonda artış saptamışlardır [15]. NGFs nörotrofin ailesinin bir üyesidir ve sinir iyileşmesi doğal proçesinde ve rejenerasyonunda önemli bir role sahiptir [15]. Aksotomi sonrasında, distal sinir segmentindeki Schwann hücrelerinde NGF reseptör yoğunluğu artış göstermektedir [6, 37]. 1989 yılında Rich ve ark. NGF'nin silikon tüp içerisine enjeksiyonunun ardından miyeline akson sayısının yaklaşık 2 kat arttığını, miyelin kılıfın kalınlığının % 58 oranında arttığını saptamışlardır. 2003 yılında Lee ve ark. ise NGF ve heparin kullanarak rat siyatik sinirindeki 13 mm'lik defektte izogreftle elde edilene yakın sonuçlar elde etmişlerdir [15]. GGF nörondan üretilen ve Schwann hücre proliferasyonunu uyaran bir maddedir [15]. Periferik sinir iyileşmesinde nöronal ve glial hücreler arasındaki etkileşimde rolü bulunmaktadır [30]. GGF tavşan peroneal sinirinde 2-4 cm'lik defektlerde konduit içerisine uygulandığında yeni oluşan Schwann hücrelerinin sayısında artış, aksonal rejenerasyonda önemli derecede artış ve kontrol grubuna kıyasla kas kitlesi kaybında anlamlı derecede azalmaya yol açmıştır [15]. Siliyer nörotrofik faktör (CNTF) sinir rejenerasyonunda önemli bir trofik faktördür [15]. CNTF miyelinli Schwann hücrelerinin sitoplazmalarında bulunur [30]. Nöron çevresinden direkt olarak salınır. CNTF 10 mm'lik rat siyatik sinir defektinde silikon konduit içerisinde kullanılmış ve akson çapı ile akson sayısında artış oluşturmuştur. Miyelinizasyonu arttırmış, motor sinir iletim hızını arttırmış ve anterior tibial kas incelemesinde, kas aksiyon potansiyel amplitüdünde kontrol grubuna oranla artış oluşturmuştur [15]. VEGF, primer olarak vasküler dokuda role sahiptir ancak sinir rejenerasyonunda da olumlu etkilerinin olduğu saptanmıştır. 2000 yılında Hobson, rat siyatik sinirinde 1 cm'lik defekt oluşturulan modelde silikon konduit içerisine laminin bazlı jel (matrigel) ile VEGF (500-700 ng/ml) uygulamıştır [38]. VEGF uygulamasıyla sinir hücresi etrafına kan damarı penetrasyonunun arttığını, aksonal rejenerasyon ve Schwann hücresi migrasyonunun arttığını gözlemlemiştir [38].

Araştırmacılar ven konduitinin periferik sinir rejenerasyonunda etkili bir materyal olduğunu savunmaktadırlar [4, 30, 37]. Ven greftinin en sık gözlenen dezavantajı ise kıvrılma ve kollaps riski içermesi ve fibrotik kontraksiyona uğramasıdır [18, 30, 39]. Kollaps, dejenerasyon ve ven fibrozisi gelişmesi durumunda sinir iyileşmesi bloke olacaktır [30, 37, 40]. Bu nedenle ven konduitlerinin içerisine stent amacıyla intralüminal materyallerin kullanımı denenmiştir [30, 37]. 1993 yılında Brunelli, ven konduiti içerisine kas segmenti yerleştirerek kollaps riskinin azaltılabileceğini öne sürmüştür. 1993 yılında Wang ve ark. ven konduiti içerisine kollajenden zengin adventisya yerleştirmiş ve erken rejenerasyon ile vaskülarite artışı saptamıştır, miyelinizasyonun da standart ven konduitlerine oranla daha fazla olduğunu gözlemlemişlerdir [18, 30, 37]. Tüm bu çalışmalar, kısa sinir defektlerinde ven konduitlerinin kullanışlı olduğunu düşündürmektedir [30, 40]. Ven konduitleri kısa sinir defektlerinde kullanıldığında duyu fonksiyonunda kabul edilebilir düzelme sağlamaktadırlar [29, 41, 42]. Ven otogreftleri kolaylıkla elde edilebilen materyallerdir, sinir greftlerine oranla daha az donör alan morbiditesi yaratırlar [37, 41, 43]. Sinir defektinin 2.0-4.5 cm arasında olduğu durumlarda kullanışlı bir seçenektirler [37].

Görüldüğü gibi periferik sinir kayıplarını en iyi şekilde onarmak ve en iyi iyileşmeyi sağlayabilmek için birçok yöntem üzerinde çalışılmıştır. Bu çalışmaların çoğunda değişik derecelerde başarılı sonuçlar sunulmuştur ancak hiçbir onarım yöntemi geleneksel otojen sinir grefti uygulamasına üstün bulunmamıştır ve günlük klinik uygulamalarda sinir greftinin yerini alamamıştır. Sinir grefti günümüzde en iyi teknik olarak kabul görmüş olmasına rağmen halen iyileşme sonuçlarının mükemmelden uzak olduğu genel kabul görmektedir [44-46].

Biz de bu çalışmamızda klinikte rutin olarak kullanılan periferik sinir defektli onarım yöntemlerinden daha üstün bir onarım yöntemine ulaşmak amacı ile ven grefti içine sinir parçacıklarını yerleştirerek yeni bir biyolojik tüp uygulamayı planladık. Bu uygulamayla hem ven greftinin sağladığı mikroçevreden yararlanmayı hem de sinir parçacıklarında bulunan nörotrofik ve nörotropik faktörlerden yararlanmayı hedefledik.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. TARİHÇE

Periferik sinir sistemine ait ilk tanımlamalar Hippokrat'a (MÖ 460-370) aittir. Ancak periferik sinir yaralanmaları üzerine ilk çalışmaları Galen (MS 130-200) yapmıştır. Bazı sinirlerin kesilmesi sonrası his duyusunda, bazılarında ise kas gücünde azalma olduğunu saptamıştır. Bu yıllarda sinirin iyileşemeyeceği düşüncesi yaygındı ve bu düşünce 18. yüzyıla kadar hakimiyetini korumuştur. Sinir sistemi ile ilgili detaylı bilgiler ise 16. ve 17. yüzyıllardan sonra elde edilmeye başlamıştır. Glisson (1597-1677) sinirlerin uyarılabilir doğalarını keşfetmiş, Van Leewenhoek (1632-1723) ise mikroskopik yapılarını tanımlamıştır. Fontana (1730-1805) akson ve miyelin kılıf yapısını detaylandırmıştır. Fonksiyonel yapıya yönelik en erken çalışmalardan biri Galvani'ye (1737-1798) aittir. Galvani yaptığı kurbağa deneylerinde, sinir liflerinin elektrik stimülasyonuna yanıt verdiğini saptamıştır. Anatomik organizasyonlarının ve sinir hücreleri ile ilgili detayların tanımlanması; 18. yüzyılın başlarında Bell, Magendie, Remark ve Von Purkinje gibi çeşitli araştırmacılar ile sağlanmıştır. Schwann isimli araştırmacı 1839'da Schwann hücresini tanımlayarak kendi adını vermiştir [47]. Sinirin primer onarımı ile ilgili en erken kayıtlardan biri Paget'e aittir. Paget, 1847 yılında 11 yaşında bir hastanın median sinir kesisini primer onarmış ve fonksiyonel geri dönüşün tam olduğunu göstermiştir [48]. Waller 1850 yılında sinir hasarını anlamaya yönelik çalışmalar yapmış ve bu çalışmalar sonucunda; aksonların hasar alanı distalinde dejenere, proksimalinde ise rejenere olmaya başladıklarını saptamıştır. Aynı yıllarda Bernard, kürar ile nöromusküler blokaj konusunda yaptığı çalışmalar ile sinir iletiminin biyokimyasal temelleri hakkında ilk bilgileri ortaya koymuştur [47]. Golgi ve Cajal 1906 yılında sinir sisteminin birbirine fonksiyonel olarak bağlı sinir hücrelerinden oluşan bir ağdan ibaret olduğunu açıklayan çalışmaları ile Nobel ödülünü almışlardır. Sherrington ise 1906 yılında sinaps adı verilen sinir hücrelerinin fonksiyonel bağlantı noktalarını tanımlamıştır. Bir başka Nobel ödülünü ise Erlanger ve Gasser, 1944 yılında her bir sinir hücresinin ve bağlantılarının farklılaşmış fonksiyonları olduğunu tanımlayarak ve bunların fonksiyonlarını açıklayan elektrofizyolojik çalışmalar yaparak almışlardır. Bu bilgileri kullanarak 1948 yılında Hodes, Larrabee ve German isimli araştırmacılar klinikte uygulanabilir elektrofizyolojik sinir testlerini geliştirmişlerdir [47]. Periferik sinir cerrahisinde, bugün ki modern sinir cerrahisinin temelini oluşturan ilk bilimsel çalışmalar Seddon tarafından 1942 yılında yapılmıştır [49].

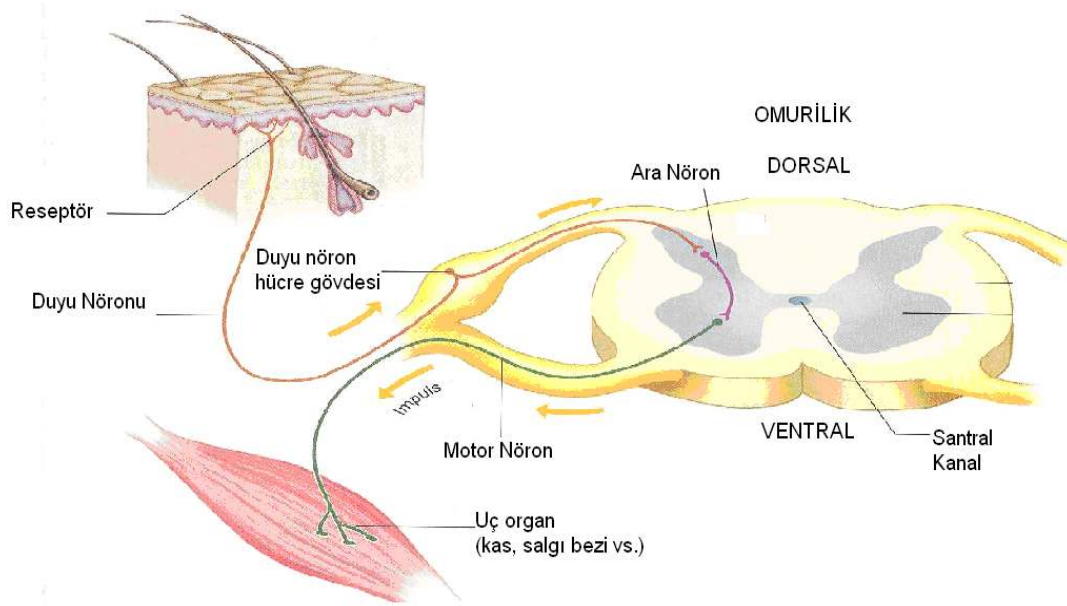
Seddon; sinir hasar mekanizmalarının, yaralanma derecelerinin, takip ve tedavi seçeneklerinin üzerine çalışmalar yapmış ve sinir hasar derecesini belirtmek için Seddon sınıflamasını geliştirmiştir [49]. Sunderland 1945 ile 1968 yılları arasında yaptığı pek çok çalışmada, sinir hasar mekanizmalarını daha da detaylandırmış ve çeşitli onarım tekniklerini geliştirmiştir. Ek olarak periferik sinir internal topografik anatomisi üzerine de incelemeler yapmıştır [50, 51]. Millesi sinir onarımında gerginliğin olumsuz etkilerini vurgulayarak ilk sinir greftlemesini yapmıştır [52]. Terzis ise tedavi tekniklerini geliştirip çeşitlendirerek önemli katkılarda bulunmuştur [47].

2.2. PERİFERİK SİNİR ANATOMİSİ VE MORFOLOJİSİ

Embriyolojik olarak periferik sinirler “ektoderm” tabakasından gelişir. Gestasyonun üçüncü ve dördüncü haftalarında nöral krest hücreleri “nöroektoderm” i oluştururlar ve bu yapı mezoderm içine göç eder. Burada dorsal kök gangliyonlarına, Schwann hücrelerine ve diğer nöroblastik hücrelere dönüşürler. Spinal kord geliştikçe bazal plaktaki motor nöron aksonları mezodermal tabakadan gelişen kas dokusu içine dağılırlar. Dorsal kök gangliyonlarından da periferik doğru dağılım başlar. Fetal yaşamın yaklaşık dördüncü ayında Schwann hücreleri bu dağılan aksonların miyelinizasyonuna başlarlar. Bazı motor nöronlarda ise bu miyelinizasyon süreci doğum sonrası birinci yıla kadar uzayabilir [53].

Periferik sinir sistemi; sinir hücreleri ile çevre destek bağ dokusunun ve uç organların birlikte hareket ettiği karmaşık bir sistemdir. Periferden merkezi sinir sistemine uyarıları taşıyarak sempatik ve otonomik yollarla çevresel değişiklikleri düzenler. Merkezi sinir sistemi bu şekilde periferdeki dokularla ilişkidir. Afferent liflerle alınan duyu mesajları arka kök gangliyonlarına gelir ve buradan motor iletiler omurilik ön boynuz hücrelerinden periferdeki uç organlara uzanır. Periferik sinirler duysal, motor ve sempatik liflerden oluşur [47]. Motor sinirlerin hücre gövdeleri medulla spinalis ön boynuzunda, duyu sinirlerinin hücre gövdeleri medulla spinalisin arka boynuzu içerisine yerleşmiştir. Duyu ve motor lifleri içeren periferik sinirler, dorsal ve ventral spinal köklerin birleşmesinden oluşmaktadır (**Şekil 1**). Otonom sinir sistemine ait nöronlar ise merkezi sinir sistemi içinde ve dışında bulunan nükleus ve ganglionlarda toplanmışlardır [48].

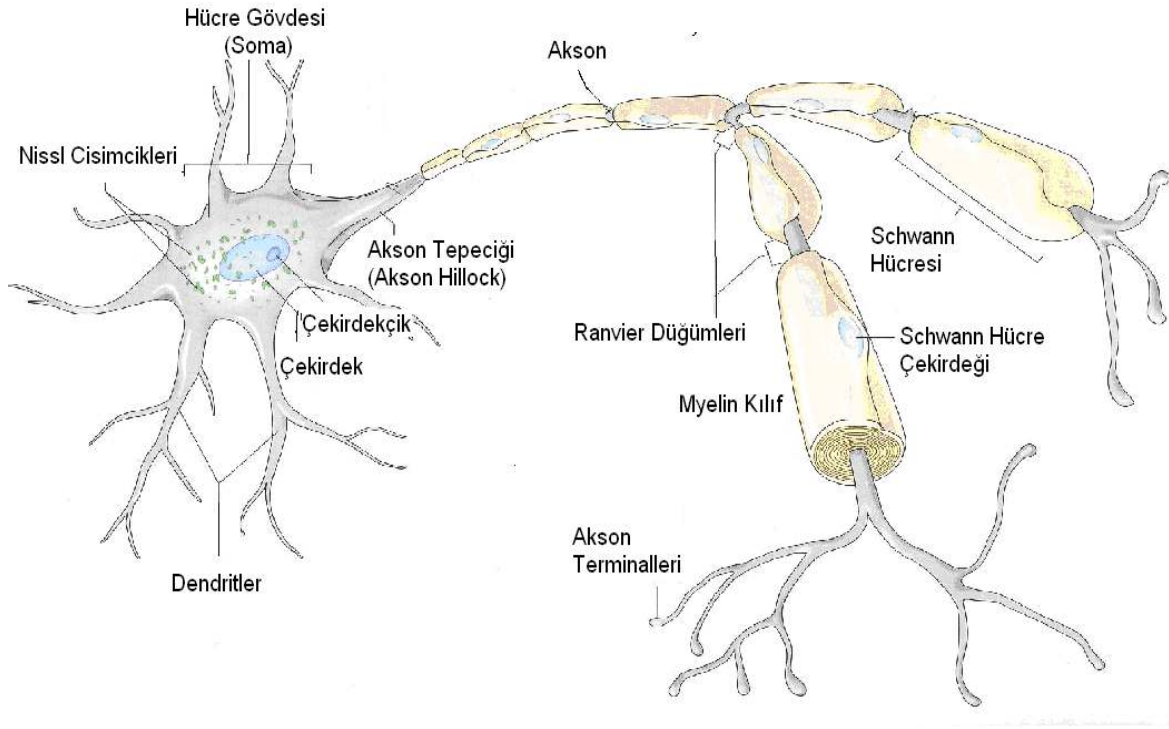
Şekil 1. Periferik sinir duyu ve motor köklerin şematik çizimi [54].



2.2.1. Nöron

Sinir sisteminin fonksiyonel ünitesi sinir hücresi yani nöronlardır. Her bir sinir hücresi hücre gövdesi (perikaryon, soma), dendrit ve akson olmak üzere 3 kısımdan oluşur (**Şekil 2**). Motor sinirlerin hücre gövdeleri omurilik ön boynuzda, duyu sinirlerinin hücre gövdeleri ise omurilik arka boynuzda yerleşmişlerdir. Hücre gövdesine yerleşmiş reseptör fonksiyonu gören çok sayıda sitoplazmik çıkıntı dendrit olarak adlandırılır. Dendritler, çevreden gelen uyarıları hücre gövdesine iletirler ve nöronlar arasındaki iletişimi sağlarlar. Sinir hücrelerinin perifer ile iletişimini sağlayan uzantı ise aksonlardır. Sıklıkla her bir sinir hücresinin pek çok dendriti olmasına karşın tek bir aksonu vardır. Aksonlar, orjinal hücre gövde çapının binlerce katı kadar uzunlukta olup perifere uzanım gösterebilirler. Sinir hücresindeki metabolik olaylar hücre gövdesinde gerçekleşir bu nedenle sinirin fonksiyonunu yapabilmesi için periferik aksonal uzantılar ile sinir gövdesinin devamlılık göstermesi gerekir. Aksonun gövde ile ilişkisi herhangi bir nedenle kesintiye uğrarsa, aksonda sinir fonksiyonunun devamlılığı için gereken metabolik olaylar gerçekleşemediği için, distal kısımlar dejenerasyona uğrar [47, 55]. Her bir sinir hücresi içerisinde tek bir çekirdek ve birden fazla çekirdekçik bulunur. En belirgin sitoplazmik organeller, golgi cisimcikleri ve mitokondrilerdir. Bu organeller nöronal uyarı iletiminde enerji kaynakları olarak görev yaparlar. Bazofilik Nissl cisimcikleri ve granüllü endoplazmik retikulumda gövdede mevcuttur ve bu yapılar, sinir rejenerasyonu gibi metabolik hızın arttığı durumlarda sayıca artış gösterirler [47].

Şekil 2. Sinir hücre anatomisi [54].



2.2.2. Akson ve Aksonal İletim

Akson; hücre gövdesinden huni şeklinde bir genişleme (akson tepeciği) ile çıkan sinir uzantısıdır. Akson aksolemma adı verilen fosfolipid içeriği yüksek trilaminar bir membranla sarılıdır. Aksolemma istirahat potansiyelinin devamlılığını sağlayabilecek özelliklere sahiptir [47]. Hücredeki sitoplazmanın karşılığı aksonda aksoplazmadır. Aksoplazmada; hücre iskeletini oluşturan mikrotübüller, nörofilamanlar ve çeşitli proteinler bulunur. Ayrıca aksoplazma içerisinde mitokondri, düz endoplazmik retikulum, lizozom gibi organeller ve içerisinde çeşitli nörotransmitterler bulunan veziküller bulunur. Ancak protein sentezi yapabilen golgi cisimcikleri ve granüllü endoplazmik retikulum bulunmaz. Bu nedenle canlılıklarını koruyabilmeleri için hücre gövdesi ile devamlılıklarını sürdürmeleri gerekir[47]. Sinirin akson terminalinde başka bir sinir hücresi, kas ya da salgı bezi ile yaptığı bağlantıya sinaps adı verilir. Sinaps ile sinir üzerinde ilerleyen uyarı hedef organa iletilmiş olur [48].

Aksonal iletim sistemi iki yönlüdür. Anterograd (somatofugal) taşıma ile sinir hücre gövdesinde sentezlenen pek çok madde farklı hızlarda akson boyunca taşınır. İki farklı hızda anterograd taşıma vardır:

1) Yavaş taşıma: 1-6 mm/gün hız ile aksonların sitoskeletal elemanları taşınır. Aktin, tübülün gibi mikrotübül proteinleri ile nörofilaman ve mikrofilamanlar bu yolla taşınırlar.

2) Hızlı taşıma: Yaklaşık 400 mm/gün hız ile glikoprotein, lipid gibi hücre zarı bileşenleri, çeşitli enzimler ve nörotransmitter içeren veziküller taşınır.

Retrograd (somatopedal) taşıma; akson terminalinden hücre gövdesine doğru olan taşıma sistemidir. Ortalama hız 240 mm/gün kadardır. Retrograd taşıma ile içerisinde nörotransmitter bulunan veziküllerin ve intra-aksonal proteinlerin geri dönüşümü sağlanır. Ayrıca akson terminalindeki ya da kesilmiş akson ucundaki sinir büyüme faktörü gibi nörotrofik faktörler ve herpes simpleks , polio gibi virüsler de geriye doğru taşınabilirler [47, 55, 56].

2.2.3. Schwann Hücreleri ve Miyelin Kılıf

Schwann hücreleri; iyon dengesinin sağlanmasına, nörotransmitterlerin dağılımına ve aksosoma boyunca sodyum kanallarının yerleşimine katkıda bulunan hücrelerdir. Nöroektodermal kökenli bu hücreler, periferik sinir sisteminin uydu hücreleridir ve akson çevresinde konsantrik karakterde fosfolipid bir tabaka olan miyelin kılıfını sentezlerler. Miyelinli ya da miyelinsiz olsun her bir sinir lifinde aksonlar uç-uca dizilmiş Schwann hücreleri ile sarılmışlardır. Miyelinli liflerde her bir Schwann hücresi tek bir aksonu çevrelerken, miyelinsiz liflerde bir Schwann hücresi birden fazla aksonu çevrelemektedir. Ayrıca Schwann hücreleri tip 4 kollajen ve lamininden oluşan bir bazal membran üretirler ve bu da sinir lifini çevreler. Bu bazal membranın sinir rejenerasyonundaki rolü çok önemlidir. Özellikle sinir rejenerasyonu sırasında yeni büyümekte olan aksonal tomurcukların distal sinir güdüğüne uzanımları sırasında rehberlik görevi görür [47].

Miyelin yapısı diğer hücre zarlarına benzemesine karşın içeriği farklıdır. Biyokimyasal olarak %75 lipid ve %25 proteinden meydana gelir. Büyük çaplı sinirlerin hemen hepsi miyelinli iken, çapı 1 mikrometreden (μm) küçük aksonlar genellikle miyelinsizdir [47, 48]. Memelilerde dorsal spinal köklerin ve kutanöz sinirlerin yaklaşık %75'i, kasa giden liflerin %50'si ve postganglionik otonomik liflerin tamamına yakını miyelinsizdir. Miyelinli aksonların da miyelinsiz kısımları vardır. Bu kısımlar; iki Schwann hücresi arasında kalan bölge olan Ranvier boğumları ve akson çıkış bölgesi olan akson tepciğidir. Ranvier boğumları, uyarının sıçrayıcı (saltatuar) şekilde iletimi ile çok hızlı taşınmasını sağlarlar [47, 48]. Bir sinirin miyelinli olması aksiyon potansiyelinin iletim hızını arttırmaktadır.

Miyelin kılıfın kalınlığı da iletim hızını etkiler. Kalın miyelinli liflerde iletim hızı ince liflere oranla daha fazladır. Miyelinsiz liflerde çap 0.2-1.5 μm ve iletim hızı 0.4-2.0 m/sn iken; kalın miyelinli sinirlerde çap 12-20 μm ve iletim hızı 72-120 m/sn gibi yüksek hızlardadır [48]. Sinir lifleri iletim hızları ve çaplarına göre 3 gruba ayrılır [47]:

1- A grubu lifler: Miyelinli somatik afferent ve efferent liflerdir. Çapları 2.5-22 μm , ileti hızları 15-100 m/sn arasındadır.

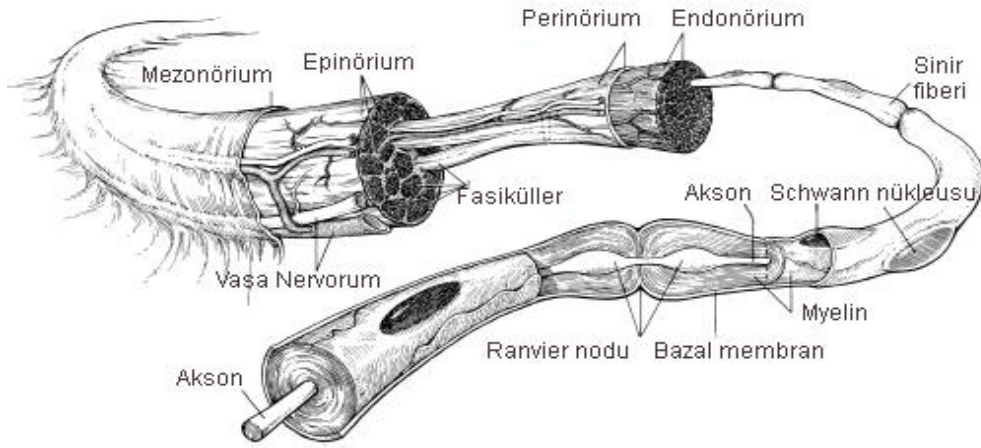
2- B grubu lifler: Miyelinli otonomik preganglionik liflerdir. Çapları 3 μm , ileti hızları 3-15 m/sn kadardır.

3- C grubu lifler: Miyelinsiz somatik ve visseral afferent lifler ile postganglionik liflerdir. Çapları 0.2–1.5 μm , ileti hızları 0.3–1.6 m/sn kadardır.

2.2.4. Sinir Lifi Yapısı ve Organizasyonu

Periferik sinirler içten dışa endonöryum, perinöryum, epinöryum ve en dışta kan damarlarını içeren mezonöryum adı verilen bağ dokusu tabakalarıyla sarılmıştır (**Şekil-3**).

Şekil 3. Normal sinir lifi yapısı ve organizasyonu [57] .



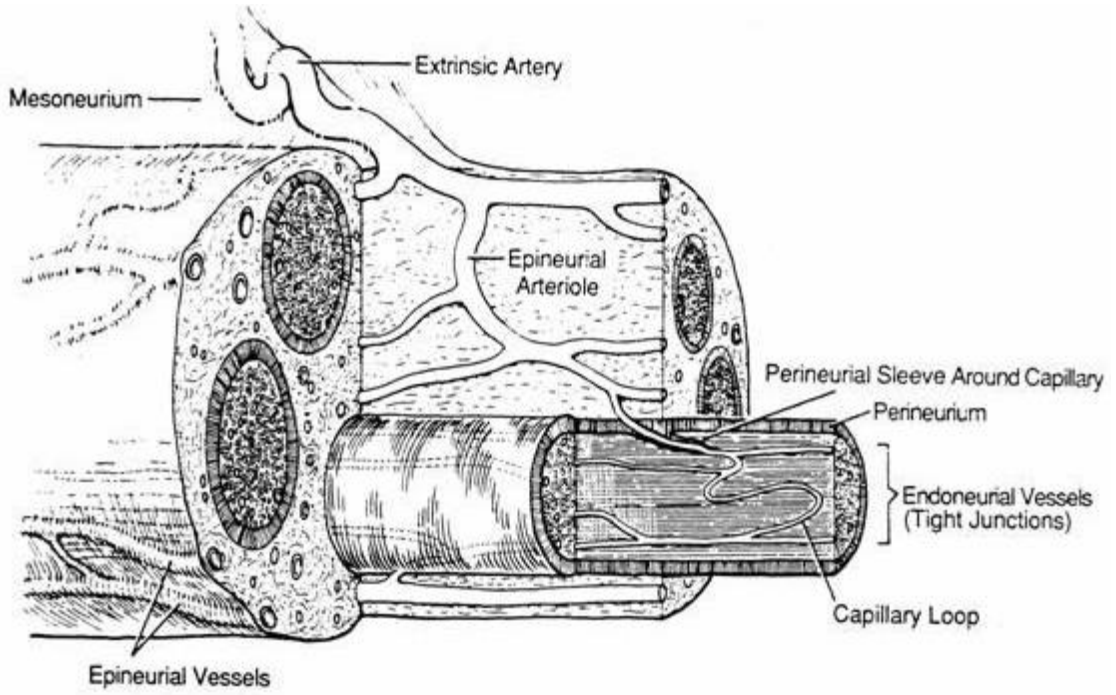
Periferik sinir lifleri en içte endonöryum adı verilen mezoderm kaynaklı bir bağ dokuyla çevrelenmiştir. Endonöryum; mukopolisakkarit ana madde içerisinde yer alan kollajen ve retiküler liflerden, fibroblast, makrofaj, mast hücreleri gibi hücrelerden ve kapiller sistemden oluşan bir bağ dokudur. Elastin içermez ve sinir lifi boyunca uzunlamasına organize olmuştur. Endonöryum çevreden izole iyonik bir ortam sağlamada önemlidir [47, 56]. Miyelinli ve miyelinsiz sinir liflerinin bir araya gelerek oluşturduğu yapı fasiküldür. Her fasikülü çevreleyen bağ dokuya perinöryum adı verilir Perinöryum hem mekanik bariyer hem de elektrolit dengesini sağlayan bir diffüzyon bariyeridir [58, 59]. Yassı perinöral hücreler tarafından oluşturulmuş çok katlı bir tabaka olup travmalara karşı asıl koruyuculuğu üstlenir. Bu koruyucu fonksiyonun yanı sıra kan-sinir bariyerini oluşturur. Perinöral kılıf sinirin distaline doğru gidildikçe incelik ve en distalde hücre tabakası tek kat kalır. Perinöryum, epinöral damarlar ile endonöral damarları birleştiren anastomotik arteriol ve venüllerle delinir [56].

Sinir kılıfının en dış tabakası epinöryumdur. Epinöryum; tip 1 ve tip 3 kollajen liflerden, elastik liflerden, fibroblastlardan ve değişen oranlarda yağ dokudan meydana gelir. Esas görevi fasikülleri ekstremitelerin hareketi esnasında travmalara karşı korumaktır. Bu nedenle özellikle eklem bölgelerinde oldukça kalındır [55, 56]. Fonksiyonel olarak epinöryum iki tabakadan oluşur. İç katman daha çok perinöral aralıklara septalarla tutunarak stabilizasyonu sağlarken, dış katman yoğun bağ dokusu ile koruyucu kılıfı oluşturmaktadır [46, 60].

Mezonöryum artık birçok araştırmacı tarafından da kabul gören en dış katmanı oluşturmaktadır. Mezonöryum, perinöral vasküler pleksusu taşımaktadır ve sinir fasikülünün hareketle oluşan sürtünmeden zarar görmesini engellemektedir. Periferik sinirlerin beslenme paterni Bridenbach ve Terzis tarafından araştırılmıştır. Yapılan araştırmada periferik sinirler; dominant pedikülün tek olması, olmaması veya çok sayıda olmasına göre sınıflandırılmıştır [17]. Bu vasküler pediküller mezonöryum içinde seyrederek ve valv benzeri yapılar taşırlar. Kan akımı bu damarlardan vasa nervorumlara akmaktadır ve böylece sinirin kanlanması sağlanmaktadır [18].

Periferik sinirlerde uyarının aksonal iletimi için gerekli olan enerji; epinöryum, perinöryum ve endonöryum tabakalarında bulunan ve birbiri ile yakın bağlantılı olan bir vasküler ağ sayesinde sağlanır [61]. Periferik sinirlerde oldukça zengin bir vasküler yapı mevcuttur [62]. Vasküler yapı ekstresek ve intrinsek olmak üzere iki ayrı sistemden oluşmaktadır. Bu iki sistem birbiriyle bütünleşmiş şekilde olup fonksiyonel olarak birbirinden bağımsız iki ayrı sistem şeklinde çalışmaktadır (**Şekil 4**). Ekstresek sistem, sinirin dış yüzeyindeki gevşek bağ doku içerisinde bulunan damarlardan oluşur. Bu bölgeye vasa nervorum denir ve bu dallar mezonöryum denen gevşek bağ doku kılıfı içerisinde uzanırlar. Vasa nervorumlar sinirlere yandaş seyreden damarlardan gelen besleyici dallardan oluşur. Ayrıca kasa giden perforan damarlar ve periosteal damarlar da bu sisteme katkıda bulunurlar. Bu sistem sempatik uyarılar ve lokal ilaçlardan etkilenir. Mezonöryumda uzunlamasına seyreden damarlar mezonöryumu yer yer delerek intrinsek sistemle anastomozlar yaparlar. İntrinsek sistem; epinöryum, perinöryum ve endonöryum içerisinde yer alan vasküler pleksuslardan meydana gelir. Bu sistem metabolik olaylardan, sempatik uyarılardan ve lokal ilaçlardan etkilenmez. Bu iki sistem arasındaki dengeleyici bazı mekanizmalar siniri vasküler problemlere karşı korur [47, 55, 61, 63].

Şekil 4. Periferik sinirin intranöral mikrovasküler görünümü [64].



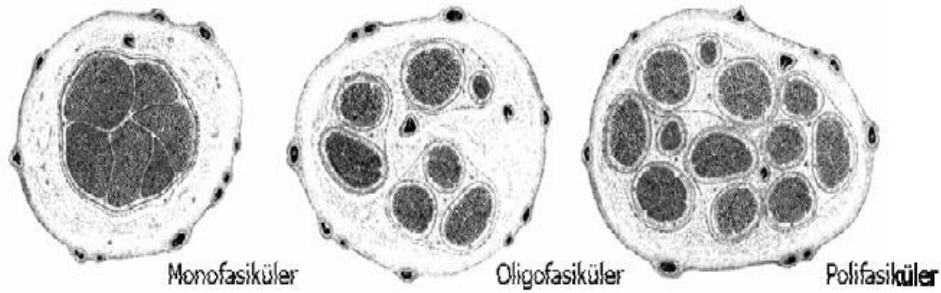
Epinöryumun derin ve yüzeyel katları içerisinde uzanım gösteren epinöral damarlar her fasiküle besleyici dallar gönderirken değişik seviyelerde perinöral vasküler pleksuslarla da anastomozlar yaparlar. Uzunlamasına seyreden perinöral damarlar, birçok alanda oblik olarak perinöryumun iç tabakasını delerek endonöral aralığa geçerler ve endonöral vasküler pleksusu oluştururlar. Endonöral vasküler yatak, fasiküller boyunca devamlı anastomotik ağlar oluşturur ve bu sayede sabit bir fasiküler kan akımı sağlanır. Bu bölgedeki dolaşım, perinöryumun daha dış tabakalarında geçerli olan sempatik innervasyonun aksine lokal perfüzyon basıncı ile dengede tutulmaktadır [55, 56, 61]. Periferik sinirlerdeki damarlar sinüzoidal ve kıvrımlı bir yapıya sahiptirler. Bu sinüzoidal ve kıvrımlı yapısal özellikleri sayesinde vasküler sistem gerilme tipi travmalarda hasardan korunur [47, 56, 61]. Periferik sinirlerde klasik bir lenfatik sistem yoktur; ancak perinöryum dışında ve endonöryum içinde lenfatiklere benzer taşıma görevi yapan kanalların olduğu bilinmektedir. Endonöral boşlukta klasik bir lenfatik sistem olmadığı için travma sonrasında oluşan ödem erken dönemde fasikül içerisindeki basıncı arttırarak sinirin normal fonksiyonunun devamı için gereken mikroçevreyi bozar. İleri evrede ise fibrozis ve skar oluşumu ile problem yaratır. Normalde endonöral damarlar geçirgen değildir ancak travma sonucu geçirgenliklerinin artması ile oluşan endonöral ödem yine endonöral mikrodolaşım ile temizlenir [63, 65].

Periferik sinirlerin cerrahi olarak müdahale edilebilen en küçük yapısal ünitesine fasikül denir. Endonöryum tarafından paketlenmiş bir grup aksonun perinöryum tarafından sarılması ile oluşmuştur. Fasiküller sinir boyunca kablo halinde ilerlemezler. Seyirleri boyunca diğer fasiküller ile bağlantı kurarlar. Sunderland'e göre fasiküller arası bağlantılar proksimal periferik sinir bölümlerinde daha fazla sayıdadır [48]. Proksimalde fasiküller arası gruplaşma daha azdır ve daha karmaşık yapı hakimdir. Ancak distale gidildikçe fasiküller arası bağlantılar azalır ve grup fasiküller düzenine geçilir [48].

Periferik sinirler fasikül yapılarına (**Şekil 5**) göre 3 gruptur [48, 56]:

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

Şekil 5. Periferik sinirlerin fasiküler yapılarına göre sınıflandırılması [66].



Sinirdeki fasikül sayısı, sinir boyunca ve bireysel olarak farklılıklar göstermektedir ve birbirleriyle bağlantılar kurarak intranöral pleksuslar oluşturmaktadırlar [67, 68]. Duyu sinirleri özelleşmiş duyu reseptörlerinde, motor sinirler ise motor son plaklarda sonlanmaktadırlar. Sherirington bir sinir lifi ve innerve ettiği kas lifi grubunu motor ünite olarak tanımlamıştır. Burada sözü edilen alfa motor siniri olup her bir sinir lifi için 10-1000 arası ektrafuzal kas lifi düşmektedir. Aralığın bu kadar geniş olması kas grubunun görev ve uyarılara yanıt verme hızına bağlıdır [47, 69, 70]. Miyelinli alfa motor nöronları kasa girdiği lokalizasyonda motor ünitenin fonksiyon özelliğine göre çok sayıda dala ayrılır. İntramusküler dallanmadan sonra sinir lifleri miyelinsizdir. Bununla birlikte Schwann hücreleri, akson uçlarını çevre bağ dokudan ayırmaya devam etmektedir. Akson terminalinde, aksolemma ile sarkolemma arasında 200-500 Å alanda sinaptik boşluk denilen bölgeler oluşmaktadır. Bu terminal uçlar çok sayıda asetilkolin vezikülleri ve mitokondriler içermektedir. Bu motor son plaklar, aksonda oluşan depolarizasyonun kasa iletiliği fonksiyonel ünitelerdir [47, 67, 71-73].

2.3. PERİFERİK SİNİR YARALANMALARI

Periferik sinir yaralanmaları çeşitli şekillerde karşımıza çıkmaktadır. Burada önemli olan travmanın sinirin içyapısında oluşturduğu hasarın derecesinin belirlenmesidir. İyileşme düzeyi yaralanmanın derecesi ile yakından ilişkilidir. Periferik sinir yaralanmaları; 1947 yılında Seddon ve 1951 yılında Sunderland tarafından [55] hasarlanan sinir komponentlerine, fonksiyonlarına ve spontan iyileşme olup olmamasına göre sınıflandırılmıştır. Klinikte sinir yaralanmaları her zaman Seddon sınıflamasına karşılık gelmediğinden Sunderland bu sınıflamayı modifiye ederek sinirin fasiküler yapısının önemliliğini daha çok vurgulayan ve 5 gruptan oluşan yeni bir sınıflama tarif etmiştir [74] (**Tablo-1**).

Tablo 1. Sinir yaralanmalarının sınıflandırılması [60, 75].

Seddon	Sunderland	Patoloji	Prognoz
Nörapraksi	1.Derece	Miyelin hasarı	Haftalar, aylar içinde mükemmel düzelme
Aksonotmezis		Akson kaybı Değişik derecede bağ doku hasarı	Destek dokuların bütünlüğünün korunmasına ve kasa olan mesafeye bağlı olarak iyiden kötüye değişebilen prognoz
	2.Derece	Akson kaybı Endonöral tüpler sağlam Perinöryum sağlam Epinöryum sağlam	Kasa olan mesafeye bağlı olarak iyi prognoz
	3.Derece	Akson kaybı Endonöral tüpler hasarlı Perinöryum sağlam Epinöryum sağlam	Kötü prognoz Aksonlar hatalı yöne gidebilir Cerrahi gerekebilir
	4.Derece	Akson kaybı Endonöral tüpler hasarlı Perinöryum hasarlı Epinöryum sağlam	Kötü prognoz Aksonlar hatalı yöne gidebilir Cerrahi sıklıkla gerekir
Nörotmezis	5.Derece	Akson kaybı Endonöral tüpler ağır hasarlı Perinöryum ağır hasarlı Epinöryum ağır hasarlı	Spontan iyilik olmaz Cerrahi gereklidir Cerrahiden sonra prognoz belirlenir

Seddon sinir lifi hasarını nörapraksi, aksonotmezis ve nörotmezis olarak üçe ayırmıştır [67]:

Nöropraksi: Seddon'un orijinal sınıflamasına göre nöropraksi; komplet motor paralizi varken, duyu ve sempatik fonksiyonların devam etmesini tanımlar. Nöropraksi lokal iletim bloğudur. Aksonların devamlılığı mevcuttur. Sinir makroskopik ve mikroskopik olarak normaldir. Hasarın distalindeki sinir normal kalır ve Wallerian dejenerasyon görülmez. Kompresyon nöropatilerinden sonrada görülebilen akut lokal demiyelinizasyon bloğudur. Kronik kompresyon ya da traksiyon, künt travma yada yüksek hızlı mermi yaralanmalarının indirek etkileri örnek verilebilir. Lokal miyelin onarımı gerçekleşince mevcut klinik düzelir (haftalar veya aylar alabilir). Nöropraksi tedavisinde cerrahiye gerek yoktur, iyileşme kendiliğinden olur ve tamamen düzelir [76].

Aksonotomezis: Hasar bölgesinde aksonal devamlılıkta bozulma vardır. Buna rağmen endonöral tüpler sağlamdır. Daha ciddi kompresyon yaralanmaları, crash yaralanmalar, traksiyon yaralanmaları sonucu oluşabilir. Fizyolojik olarak sinirde şiddetli bir hasar sonucu komplet distal Wallerian dejenerasyon görülür. Böylece lezyonun distalinde tam bir motor, duyu ve otonomik fonksiyon kaybı oluşur. Aksonometrik yaralanmalarda sağlam endonöral tüpler boyunca miyelin kılıf oluşumu ve aksonal büyümeyle birlikte spontan rejenerasyon görülür. Fonksiyonların geri dönmesi; son organ ve lezyon arasındaki mesafeye, hasarın şiddetine, hastanın yaşına ve rejenerasyon miktarına (1-2 mm / gün) bağlıdır.

Nörotomezis: Sinirin tam kesilmesi veya yaralanma bölgesinde sinirin iç anatomisindeki yapıların (perinörium, endonöral tüpler) destrüksiyonudur. Klinik ve ENMG kayıtları aksonotomezis ile aynı olabilir. Nörotomezis; motor, duyu, otonomik fonksiyonların tam kaybı ve distal denervasyonu içerir. Bu tip hasarın yaygın nedenleri; laserasyon, direkt mermi yaralanmaları, ciddi ezilme, traksiyon, kimyasal madde enjeksiyonu ve şiddetli iskemik yaralanmalardır. Spontan rejenerasyon mümkün değildir ve sinirin cerrahi olarak tamir edilmesi gerekir. Sinir tam ayrıldığında proksimal uçta meydana gelen aksonal rejenerasyon bir nöroma oluşturur. Sinirin iyileşebilmesi için cerrahi onarım şarttır. Prognoz; hastanın yaşına, paralizinin süresine, lezyonun seviyesine, hasarlanmış sinire, cerrahinin yapıldığı zamana ve tekniğe bağlıdır. Nörotomezis tarzında yaralanan bir periferik sinirde tam fonksiyonel iyileşme beklenmez [77].

Sunderland sınıflaması ise temel olarak benzerdir ancak sinirin anatomik katmanlarını içeren 5 adet yaralanma derecesi ile tanımlanmıştır. Mackinnon 1988 yılında bu sınıflandırmaya değişik derecelerde ve düzeylerde yaralanmaların kombinasyonlarını içeren altıncı grubu eklemiştir (**Şekil-6**) [78]:

1. Birinci derece hasar: Seddon sınıflandırmasındaki nöropraksi ile uyumludur. Segmental demiyelinizasyon sebebi ile lokal aksonal iletim blokları vardır. Aksonlar sağlam olduğu için cerrahi gerekmez ve 12 hafta içinde tamamen iyileşir.

2. İkinci derece hasar: Akson kopması vardır. Yaralanma seviyesinin distalinde Wallerian dejenerasyon gelişir. Destek dokular sağlam olduğundan sinir bütünlüğü korunmuştur ve sebep ortadan kalkınca uygun iyileşme görülür.

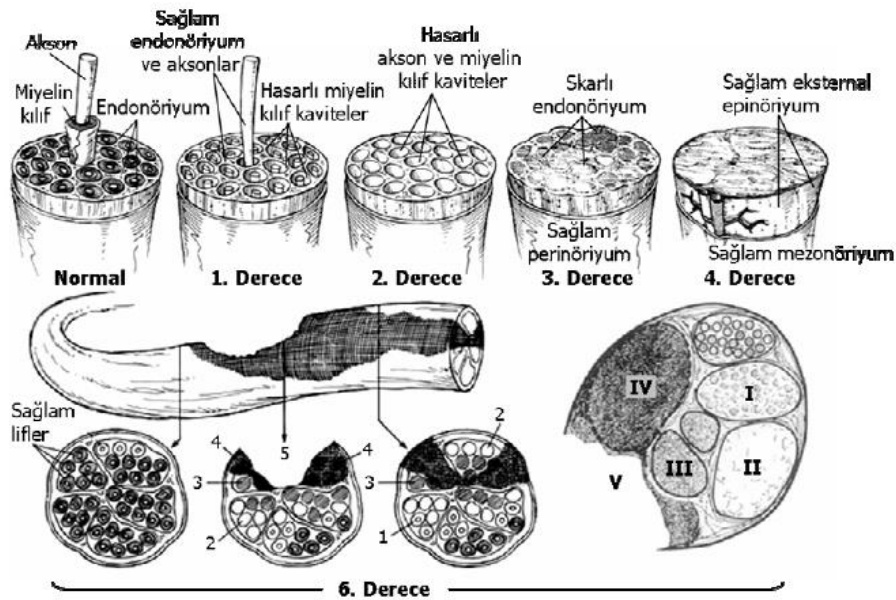
3. Üçüncü derece hasar: Endonöryum defekti de olduğundan daha ağır bir yaralanmadır. İyileşme sürecinde akson yanlış endonöryum içine doğru rejenerasyon gösterebilir ve inkomplet iyileşmeler meydana gelebilir.

4. Dördüncü derece hasar: Perinöryum da travmaya katılır. Sinir devamlılığı sağlam olan epinöryum ile sağlanır. Daha çok fibrozis ve iyileşme bozuklukları görülür. Fibrozis eksize edilmedikçe iyileşme beklenmez.

5. Beşinci derece hasar: Epinöryum da olaya katılır ve sinirde tam kopma söz konusudur. Kopan uçlar uç-uca getirilmediği sürece iyileşme şansı yoktur. Kopan uçlar karşı karşıya onarılsa bile iyileşme hiçbir zaman tam bir iyileşme olmayacaktır.

6. Altıncı derece hasar: Bir periferik sinir içinde, değişik derecelerde veya farklı seviyelerde birden çok hasarın birlikte bulunduğu karışık yaralanma şekilleridir.

Şekil 6. Periferik sinir yaralanmalarının sınıflandırılması [78].



2.4. PERİFERİK SİNİR DEJENERASYONU VE REJENERASYONU

Periferik sinir yaralanmalarında, yaralanma bölgesinin yanı sıra yaralanma bölgesinin proksimalinde, distalinde ve sinir hücresinin gövdesinde bir takım yapısal ve işlevsel değişiklikler meydana gelir. Hasar distalindeki tüm miyelinli veya miyelinsiz sinir lifleri Wallerian dejenerasyona uğrar [79].

2.4.1. Sinir Hücre Gövdesi

Aksonal yaralanmayı takiben altı saat içerisinde sinir hücre gövdesinde bazı değişiklikler ortaya çıkar. Hacim artar, hücre çekirdeği perifere doğru yer değiştirir, nissl cisimcikleri ve granüllü endoplazmik retikulumlar yıkılır ve sitoplazmanın yapısı değişir. Bu değişikliklerin tümüne birden ‘kromatoliz’ denir. Bu reaksiyonel değişiklikler hasar sonrası 2 ile 3. haftalarda en yüksek değerine ulaşır. Bu değişikliklerin amacı kaybolan aksoplazmik hacmi yerine koymaktır. RNA içeren yapılarda protein sentezindeki hızlanmayı yansıtacak şekilde bir artış olur [55, 80].

Rejenere olan akson tomurcuklarının oluşturdukları büyüme konisinin ana komponenti olan aktin, tubulin ve akson büyümesi için gereken yapısal proteinlerin (growth-associated proteins; GAPs) sentezi artarken, transport fonksiyonunda rolü olan nörofilaman proteinlerinin sentezi azalır. Özellikle GAP 43 akson boyunca taşınan bir fosfoproteindir ve rejenere olmakta olan aksonlardaki büyüme konilerinde, akson hasarı sonrası miktarı yaklaşık 100 kat artar ve rejenerasyon tamamlandıktan sonra normal düzeyine döner [74, 81].

Sinir hasarı sonrasında ortaya çıkan kromatoliz temel olarak rejenerasyonu göstermekle birlikte aynı zamanda sinir hücresinin travmadan ne şiddetle etkilendiğinin de bir göstergesidir. Geniş aksoplazmik hacim kayıplarında oluşan kromatoliz ile hücre onarım mekanizmaları başlasa dahi hücre ölümü meydana gelebilir [82]. Hücre ölümü duyu nöronları için daha tipiktir. Duyu nöronlarında gerçekleşen hücre ölümünün hasar sonrası ilk 24 saat içinde gerçekleştiğine dair çeşitli bilgiler vardır ve bu bilgiler ışığında tedavinin ilk 24 saat içerisinde başlaması gerekmektedir. Motor nöronlarda duyu nöronları ile kıyaslandığında hücre ölümü daha az gerçekleşmektedir [81]. Dorsal kök ganglionlarında aksonotomezis tipi yaralanmalar sonrasında ilişkili hücre ölümü insidansı %20 ile %50 arasında değişmektedir [74]. Sinir hücresinde oluşan bu değişikliklerin derecesi, hasarın şiddeti ve yaralanmanın ne kadar proksimalde olduğu ile ilişkilidir. Maggie ve ark.’nın rat siyatik sinir kesisi ile yaptıkları çalışmada; hasar proksimalde yerleşikse nöron kayıp oranı %27 iken, hasar distalde ise nöron kayıp oranı %7’lere kadar düşmektedir [56].

2.4.2. Proksimal Segment

Periferik sinir rejenerasyon kapasitesini, ilk kez Cajal isimli araştırmacı 1928 yılında kedilerin omuriliklerinde yaptığı çalışmalarda göstermiştir. Aksotomiye takiben proksimal uçta pek çok tomurcuğun oluştuğunu ve bunların distale uzanarak rejenerasyonu sağladığını saptamıştır. Cajal ayrıca rejenere olan aksonların, diğer dokulardan ziyade distal sinir segmentine doğru tercih edilir bir büyüme paterni gösterdiklerini de ortaya koymuştur (nörotropizm) [74, 82]. Aksonal tomurcukların sayısı zamanla azalır, bazıları distal segment ile bağlantı yaparken bazıları da regrese olur. Bağlantıyı yapabilenler matüre olurlar. Uç organlardan salgılanan trofik maddeler bu yönlenmeyi düzenlerler [55].

Aksonal yaralanma seviyesinin proksimalinde, birkaç internodal segment boyunca ilerleyen ve distal segmenttekine benzer bir dejenerasyon görülür. 24 saatlik bir latent period sonrası proksimal kesik uçta terminal ve kollateral aksonal tomurcuklanmalar meydana gelir. Anterograd ilerleyen bu büyümede kollateral tomurcuklar aksonun sağlam olduğu Ranvier düğümlerinden köken alırken, terminal tomurcuklar zedelenen aksonun proksimal ucundan çıkar. Hasarlanmış sinirde akson ucundan tomurcuklanma ilk 6 saat içinde başlamasına rağmen bu ilk tomurcuklar genelde rezorbe olurlar. İnternal sitoskeletal yapıları olan kalıcı tomurcuklar genelde ilk 24 saatin sonunda belirmeye başlarlar. Bu şekilde uzanan her bir tomurcuğa ‘rejenerasyon ünitesi’ denir. Her bir tomurcuğun ucundaki kısma ise ‘büyüme konisi’ denir [47, 55, 74]. Büyüme konisi; düz endoplazmik retikulum, mikrotübül, mikrofilaman, mitokondri, lizozom ve diğer veziküler yapılardan zengindir. Aktin filamanları ve miyozin içerir. Bu yapılar, büyüme konisinin filapoid çıkıntılar yaparak hareketli olmasını sağlarlar. Distal sinir segmentindeki Schwann hücre kolonları (Büngner bantları) ve Schwann hücrelerinin bazal laminaları, büyüme konisinin ilerlemesi için uygun ortam sağlarlar. Büyüme konisinin, Schwann hücre bazal laminasında bulunan fibronektin ve laminine affinitesi vardır ve aksonal tomurcukların büyüme yönünü belirleyen faktörlerden biri de bu affinitedir [47, 56].

2.4.3. Distal Segment

Distal sinir segmentinde akson ve miyelin kılıfta meydana gelen hücresel dejeneratif değişikliklere ‘Wallerian dejenerasyon’ denir. İlk kez 1850 yılında Waller isimli araştırmacı kurbağa hipoglossal sinirinde, sinirin kesilmesi sonrasında distal segmentte oluşan değişiklikleri gözlemlemiş ve bu dejeneratif sürece Wallerian dejenerasyon ismini vermiştir.

Wallerian dejenerasyon ile akson ve miyelin kökenli maddelerin temizlenmesi sağlanırken, rejenere olan aksonun büyümesi için uygun ortam oluşturulur. Prolifere ve diferansiye olan pluripotent Schwann hücreleri bazal lamina boyunca dizilerek Büngner bantlarını oluştururlar. Ortada oluşan içi boş tüp yapısına endonöral tüp denir [74, 81, 83]. Aksoplazmik hücresel iskelet proteolitik enzimler ile yıkılır. Bu işlem kalsiyum bağımlıdır. Aksoplazmada nörofilaman yıkımı, kalsiyum ile aktive olan proteolitik enzimlerle meydana gelir. Miyelin, Schwann hücreleri ve makrofajlar tarafından fagosite edilir. Bu fiziksel değişikliklerin büyük bir kısmı ilk birkaç hafta içerisinde tamamlanır ancak tüm debrisin temizlenmesi birkaç ayı bulur [55, 81]. Bazı özel yöntemlerle, Schwann hücre proliferasyonunun üçüncü günde en yüksek değerlere ulaştığı ve hasar sonrası ikinci haftanın sonuna dek azalarak devam ettiği gösterilmiştir [55, 74]. Endonöral tüp kılıfı, Schwann hücre bazal laminalarında kollajen birikimine sekonder kalınlaşmaya başlar ve giderek distal segmentte endonöral tüpün genişliği azalır. Eğer endonöral tüp rejenere olan akson ile penetre olamazsa ilerleyici fibrozis sonucunda tüp tamamen oblitere olur. Endonöral tüpler hasarlanma sonrası ilk 3 ay içinde orjinal çaplarının %10-20'si kadar bir oranda daralır [80]. Tomurcuklar proksimal sinir güdüğünden distale doğru ilerlerler. Bu hareketlenme sinir iyileşmesinin başarısını etkileyen en önemli olaydır. Bazı tomurcuklar bağ doku içerisine doğru uzanabilirler ki, bu nörinom oluşumu ile sonuçlanır. Tomurcuklar Büngner bantlarını takip ederek periferik doğru uzanıp hedeflerini bulurlar. Başlangıçta proksimal segmentteki tomurcuklanan akson sayısı distal segmentteki mevcut akson sayısından daha fazladır, ancak zaman içerisinde periferik bağlantıyı yapamayan tomurcuklar dejenere olur ve akson sayıları eşitlenir [55, 80]. Hayvan deneylerinde distal segmentin rejenerasyon hızının nörotomezis tipi yaralanma sonrası 2.0-3.5 mm/gün, aksonotomezis tipi yaralanma sonrası 3.0-4.5 mm/gün olduğu saptanmıştır. İnsanlarda ise ortalama aksonal rejenerasyon hızı günde 1-2 mm'dir [55]. Proksimalden distale doğru ilerledikçe rejenerasyon hızı azalmaktadır. Rejenerasyon hızı, hasar alanının sinir hücre gövdesine uzaklığı ile ters orantılıdır (**Tablo 2**) [47].

Tablo 2. Üst ekstremitede sinir hasar bölgesine göre rejenerasyon hızları.

Sinir Hasar Bölgesi	Günlük Rejenerasyon Hızı
Kol	8.5 mm/gün
Proksimal ön kol	6 mm/gün
El bilek	1-2 mm/gün
El	1-1.5 mm/gün

Distal sinir segmentinin vasküler ağı da yaralanmaya cevap olarak, önce vazokonstrükte olur daha sonra vazodilate olur ama en başarılı aksonal rejenerasyondan sonra bile orjinal kan akımının ancak %60-80'ine ulaşabilir [78].

Özet olarak; periferik sinirlerin yollarını bulma ve doğru topografiye ulaşma bilgilerine sahip olmalarına rağmen kendi haline bırakılan kesik uçlar karşılıklı gelmedikleri sürece aksonlar yollarını bulamazlar. Proksimal ve distal sinir uçlarının uygun bir teknikle doğru bir şekilde karşı karşıya getirilmeleri periferik sinir cerrahisinin temel prensibidir.

2.5. SINİR İYİLEŞMESİNDE MAKROFAJ VE SCHWANN HÜCRELERİ'NİN ROLÜ

Normal bir periferik sinirde makrofajlar normal endonöral hücre topluluğunun %5'inden azını oluşturmaktadır. Sinirin kesi ya da ezilme şeklinde hasarlanmasından sonra endonöral hücre içeriği hızla artar. Bu hücrelerin bir kısmı Schwann hücreleri, fibroblast ve endotel hücreleri iken bir kısmı da distal güdükte hasar alanına infiltre olan myelomonositik hücrelerdir [79].

Aksonal rejenerasyon; sinir elemanları dışındaki diğer bağ doku yapılarından ziyade akson distal güdüğüne doğru bir büyüme gerçekleştirir. Bu olay 'nörotropizm' olarak adlandırılır. Bu aksonlarca tercih edilir büyüme yönü salınan çeşitli nörotrofik faktörler ve Schwann hücrelerinin migrasyonu ile sağlanır [81]. Aksotomiden sonra distal sinir güdüğündeki Schwann hücrelerinde hücresel adezyon molekülleri artmaktadır. Özellikle glikoprotein L-1, nöral hücre adezyon molekülü ve N-kaderin artmakta ve bunlarda akson tomurcuklarının nörotropizmini desteklemektedir [56]. Ayrıca NGF reseptörlerinin de hücre yüzey adezyon molekülü olarak etki ettiği, NGF'ün ise akson üzerinde oluşan NGF reseptörleri ve Schwann hücreleri arasında köprü oluşturarak sinir hücrelerine destek verdiği düşünülmektedir [83].

Sinir hasarı sonrası Schwann hücreleri NGF dışında; IGF-1, silier nörotrofik faktör (Ciliary neurotrophic factor, CNTF) ve beyin kaynaklı nörotrofik faktör (Brain derived neurotrophic factor, BDNF) gibi büyüme faktörleri de oluşturarak büyümeye katkı sağlarlar [82]. Hasar sonrası proliferen olan Schwann hücreleri farklılaşarak bazal lamina üzerinde dizilirler ve Büngner bantlarını oluştururlar. Büngner bantlarının bazal laminaları diğer bazal laminalar gibi bol miktarda laminin ve fibronektin içerir. Bu iki molekül, kültürlerde akson tomurcuklarının büyümesinde oldukça etkili faktörler olarak saptanmışlardır [82, 83].

Schwann hücre proliferasyonu ile makrofajların bölgeye toplanması eş zamanlı seyreder; bu da Schwann hücre proliferasyonunda makrofajların tetikleyici bir rolü olduğunu göstermektedir. Makrofajlar profesyonel fagositik hücrelerdir ve sinir hasarı sonrası primer görevleri miyelin debrisin temizlenmesidir. Deneysel çalışmalarda makrofajların endonöryuma infiltrasyonu engellendiğinde, dejenerasyon evresinin akut fazında Schwann hücreleri tarafından miyelinin yıkımı gerçekleşmemekte ve debrisin temizlenmesi oldukça yavaş olmaktadır. Benzer şekilde deneysel olarak Schwann hücrelerinin bölünmeleri bloke edilirse, yine sinir dejenerasyonu ve takip eden rejenerasyon oldukça yavaş seyreder. Aktive makrofajlar ayrıca hasar alanına endotel hücre migrasyonunu da arttıırırlar. Tümör nekrozis faktör (TNF) gibi kapiller endotelial hücrelerin davranışlarını etkileyen bazı büyüme faktörlerinin sentez ve sekresyonunu uyararak anjiogenezisi desteklerler [79]. Makrofajlar kadar etkin olmamakla beraber Schwann hücreleri de fagositik etkili davranarak miyelin yıkımına yardım ederler. Schwann hücrelerinin hasar sonrası major histokompatibilite antijeni (MHC) klas 2 pozitif hale gelerek, miyelinin bazı komponentlerini makrofajlara sunup makrofajları daha da etkin hale getirdikleri saptanmıştır. Benzer şekilde miyelin debrisin fagosit eden makrofajlar da miyelin kökenli ürünleri Schwann hücrelerine sunarak bu hücrelere mitojenik etki ederler ve bu artıkların remiyelinizasyonda kullanımını sağlarlar [79, 83]. Normal periferik sinirde NGF ve NGF reseptörü çok az bulunur ancak makrofaj göçü ile interlökin-1 (IL-1) seviyesi artar; bu da Schwann hücresinde NGF transkripsiyonunu ve NGF reseptör dansitesini arttırır. NGF reseptör ekspresyonu aksonal kontakt ile kontrol edilmekte olup, distal güdük ile temas sağlandığında Schwann hücrelerindeki reseptör sayıları azalmaktadır. Ek olarak miyelini sindiren makrofajların, Schwann hücreleri için mitojenik olan PDGF ve FGF sentezledikleri de saptanmıştır [81-83].

Nöral rejenerasyonda rol alan nörotrofinler; NGF, beyin kaynaklı nörotrofik faktör (Brain derived neurotrophic factor, BDNF), nörotrofin-3, nörotrofin-4, epidermal büyüme faktörü (Epidermal growth factor, EGF), IGF-1 ve 2, glial kökenli nörotrofik faktör (Glial derived neurotrophic factor, GDNF), Schwann hücreleri tarafından aksonal hasara cevap olarak salınırlar ve NGF reseptörlerine bağlanırlar. Bu şekilde aksonun büyüme konisinde rejenerasyonunu desteklerler [56] .

Sonuç olarak Schwann hücreleri rejenerasyonu üç farklı yolla desteklerler. Birincisi; hücre yüzey adezyon moleküllerinin sentezinin arttırılmasıdır. İkincisi; laminin, fibronektin, heparan sülfat gibi ekstrasellüler matriks proteinlerini içeren bazal membranın oluşturulmasıdır. ncs sinir büyümesini destekleyen pek çok büyüme faktörü ve reseptörlerinin üretiminin arttırılmasıdır [45].

2.6. PERİFERİK SİNİR ONARIMLARI

Yaralanmış periferik sinirin onarım tekniğinin planlanmasında; sinirin fonksiyonel önemi, duyuşal ve motor liflerinin oranı, fasiküllerin sayısı ve çapı ile epinöral dokunun miktarı, yaralanmanın tipi ve sinirin yaralanma derecesi önemli rol oynar [74, 75, 84].

2.6.1. Primer ve Sekonder Onarımlar

Primer sinir onarımı, yaralanmadan sonra saatler içinde yapılan onarımlardır. “Gecikmiş primer onarım” tanımı ilk yedi gün içinde yapılan sinir onarımları için kullanılır. Yaralanmadan bir hafta geçtikten sonra yapılan her türlü sinir onarımına “sekonder onarım” denilir. Sekonder onarımlar aslında savaş cerrahisi döneminde kirli yaralanmalar ve hayati öncelik durumları için önerilerek ortaya çıkmıştır. Ancak sonraları siviller için de yaralanmadan iki ile üç hafta sonra onarım yapılmasını savunanlar olmuştur. Teorik olarak bu dönemde sinir hücresinin metabolik aktivitesinin en st düzeyde olduğu ve yeniden gelişmesinin daha iyi olacağı ne sürülmüştür. Sonraları sıçan [85] , tavşan [86] ve maymun [87] çalışmalarında primer onarımın daha üstün olduğu ortaya konulmuştur. Klinik olarak da ulnar ve median sinir kesilerinde primer onarım daha üstün bulunmuştur [88].

Primer onarım her zaman öncelikli olarak dşnlmelidir. Ancak primer onarım yapılabilmesi için yaralanmanın bazı kriterlere uygun olması gereklidir [88]:

- 1- Keskin bir aletle oluşan düzgün kesi olmalıdır. Künt, ezilme veya avülsiyon tipi yaralanmalarda uygun değildir.
- 2- İyi kan akımı olan kaslar, tenosynovium, yağ ve canlı bir yatak varlığı gereklidir. Ezilmiş ve cansız dokular bulunmamalıdır. İlerleyen nekroz şüphesi olmamalıdır.
- 3- Dolaşımı bozacak ek yaralanmalar olmamalı, yumuşak doku problemi veya kemik kırıkı olmamalıdır.
- 4- Cerrahi mikroskop bulunmalı ve mikrocerrahi deneyimi olmalıdır.
- 5- Hastanın genel durumu anesteziye uygun olmalı ve ek problemleri olmamalıdır.

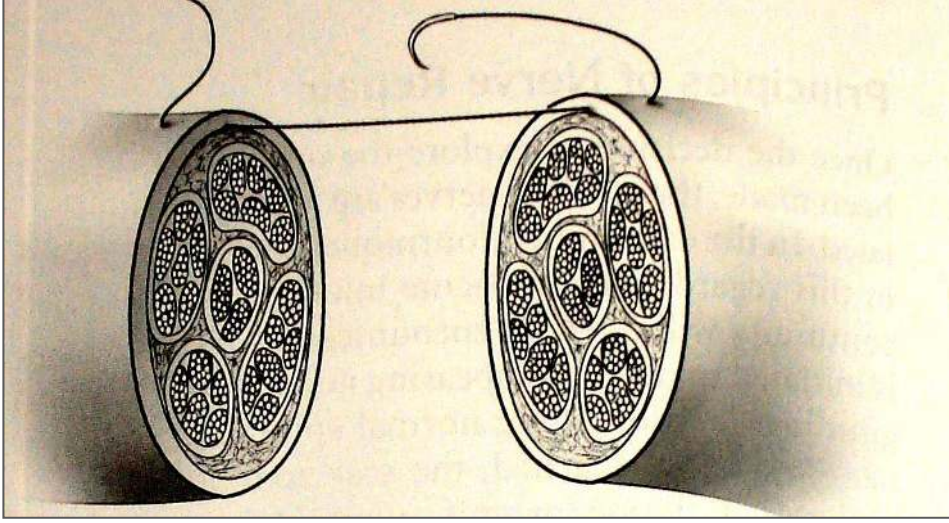
Bu koşullar mevcut değilse hasta uygun koşullar oluşana kadar sekonder sinir onarımı için bekletilir. Ancak yine de erken dönemde en azından sinir uçlarına geri kaçıışı engellemek amacı ile yaklaştıracı birkaç dikiş konulmasında fayda vardır [88].

Periferik sinir onarımında, uç-uca onarım ideal standart prosedürdür. Uç-uca periferik sinir onarımı, “epinöral suture”, “grup fasiküler suture” ya da “tek tek fasiküler suture” gibi birkaç farklı yöntemle yapılabilir. Epinöral suture tekniğinde, kesik sinirin proksimal ve distal güdükleri çevre dokulardan serbestleştirilir. Epinöral damarlar ya da uygun çaptaki fasikül grupları gibi devamlılığı olan anatomik yapılar karşılıklı getirilir ve güdüklerin epinöryumları birbirine suture edilir. Fasiküler grup tekniğinde, proksimal ve distal güdükteki fasikül grupları intranöral diseksiyonla ortaya çıkarılır. Her iki uçtaki uygun gruplar karşılıklı getirilerek fasikül grubu etrafındaki internal epinöryumlar karşılıklı suture edilir. Tek tek fasiküler suture tekniğinde ise, intranöral diseksiyonla fasiküller ortaya çıkarılır ve fasiküller karşılıklı tek tek suture edilir. Bu işlem epinöral suturele de desteklenebilir [74, 75, 84].

2.6.1.1. Epinöral Dikiş Tekniği

Bu teknikte her iki uçta dış epinöryumlar kibarca, fazla baskı uygulamadan, her tarafında eşit miktarda basınç olacak şekilde karşı karşıya getirilerek dikilirler. Güdükler sinir uzun aksına dik olacak şekilde kesilerek temizlenmelidir. Tüm hasarlanmış dokular uzaklaştırılmalıdır. Onarım hattında araya diğer dokuların girmemesine özen gösterilmelidir. Uygun yönde onarım için her iki uçta damar seyirleri ve fasikül gruplaşmaları yol göstericidirler. Dikiş hattından dışarıya sinir fasiküllerinin taşmamasına özen gösterilmelidir. İlk dikişin cerrahtan en uzak kenara atılmasında fayda vardır. İkinci dikiş ilk dikişin 180 derece uzağına atılır. Dikişlerin dengeli bir şekilde sıkılması ve uçların her dikişte eşit basınçla yaklaştırılması önemlidir. Aksi halde lifler zayıf olan bölüme kaçma eğilimi gösterirler. İlk iki dikiş kalın sinirlerde 8/0 ile konulur ve uçları yönlendirme için uzun bırakılırlar. Eğer 8/0 dikiş uçları yaklaştırmada yetersiz ise ya pozisyon yenilenmelidir ya da bu durum greft gerekliliğini gösterir. Kalın sinirlerde diğer dikişler ve ince sinirlerde tüm dikişler 10/0 ile atılmalıdır (**Şekil 7**) [89].

Şekil 7. Epinöral dikiş tekniği.



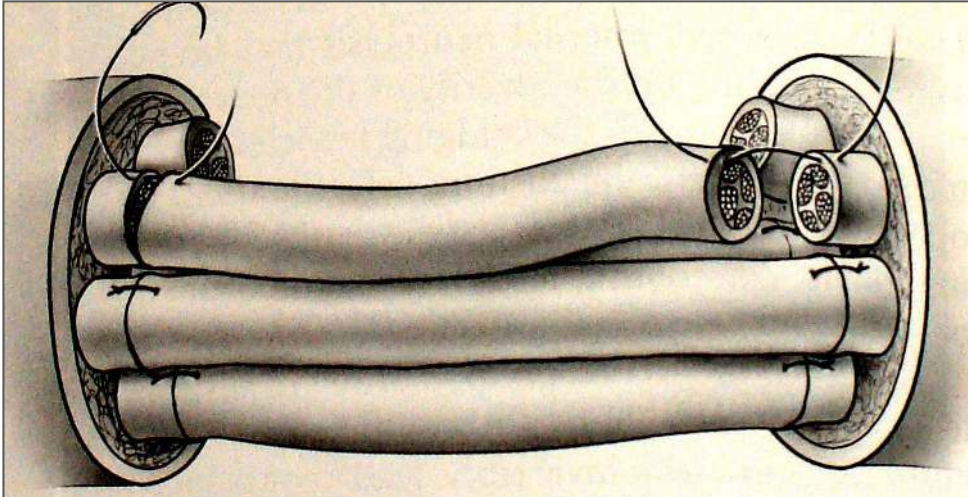
2.6.1.2. Grup Fasiküler Dikiş Tekniği

Bu teknik epinöral teknikten daha yüksek mikroskopik büyütme ve daha ince cerrahi alet gerektirir. Gerginlik durumunda atılması zordur. Dış epinöryum hafifçe kendi üzerine çevirilerek proksimal ve distal uçlarda fasikül grupları belirlenir. Aynı grup içindeki fasiküller birbirleri ile ilişkilidirler ve birlikte hareket ederler. Komşu gruplar ise birbirleri üzerinde kayma hareketi yaparlar. Proksimal ve distal uçlarda fasikül grupları eşlenirler. Dikişler internal epinöryuma veya perinöryuma konulurlar [89].

2.6.1.3. Fasiküler Dikiş Tekniği

Benzer disseksiyonlarla sinir uçlarında fasiküller belirlenir. Bu teknikte farklı olarak fasiküller tek tek karşılıklı dikilirler. 10/0 dikiş ile 0-180 derece dikiş koymak yeterlidir. Fasiküller arası bağlantıların ayrılmamasına özen gösterilmelidir (**Şekil 8**) [89]

Şekil 8. Fasiküler dikiş tekniği.



2.6.1.4. Fasikül Eşleme Teknikleri:

Bu tekniklerin farkı; proksimal ve distalde doğru motor-motor ve duysal-duysal fasikül adaptasyonu yapmak için ameliyat sırasında sinir uyarılması veya histokimyasal tanımlama işlemlerinin uygulanmasıdır. Ameliyat sırasında sinir uyarılmasının uyanık hastada uygulanması Hakstian tarafından tanımlanmıştır [90]. Teknikte Bier bloğu ve yara kenarları lokal anesteziyi takiben turnike şişirilir. Sinir uçları hazırlanır. Turnike 15 dk için indirilerek sinir iskemisinin geri dönmesi beklenir. Hasta hafif sedasyonda iken uyarılma işlemleri yapılır. Proksimal uçta her bir fasiküle 0.2-0.5 mA akımlar verilerek hastaya hissettiği duygular sorgulanır. Duysal dallarda fasiküllere göre deri haritalanması yapılır. Proksimal uçta motor fasiküller düşük doz ile uyarıldıklarında bir sonuç olmayacaktır. Yüksek doz ile uyarıldıklarında ise yeri belirsiz ağrı duygusu oluşacaktır. Distal uçta ilk 3 gün içinde motor hareket görülür. Haritalama tamamlanınca hastaya genel anestezi uygulanarak grup fasiküler veya fasiküler onarıma geçilir. Bu teknik aslında sadece proksimal duysal fasiküller ve distal motor fasikülleri bulmakta faydalıdır. Histokimyasal tanımlama ile proksimal uçta sonsuz, distal uçta ise aksonotomiden dokuz güne kadar fasiküllerde motor-sinir tanımlaması yapılabilir [91]. Bunun için asetilkolinesteraz (AChE) ve karbonik anhidraz (CA) kullanılır [92, 93]. Asetilkolinesteraz miyelinli motor aksonlarda bulunur, miyelinli duysal aksonlarda yoktur. Karbonik anhidraz ise miyelinli duysal aksonlarda bulunur. Tekniğin zorluğu boyama süresi ile ilgilidir. Boyanması ve aksonların belirlenmeleri 2 saat kadar sürer. Sadece motor/duysal ayrımı yapar, yerleşimleri hakkında bilgi vermez.

2.7. PERİFERİK SİNİR DEFEKTLERİNİN ONARIMI

Primer onarımın mümkün olmadığı büyük defektlerde mikrocerrahi yöntemler kullanılarak sinir otogreftleri ile onarım standart tedavi yaklaşımıdır [15-17, 21, 44].

2.7.1. Otojen Sinir Greftleri

İlk deneysel sinir greftleme çalışmaları Phillipeaux ve Vulpian tarafından bildirilmiştir. Köpekte 2 cm'lik lingual sinir kaybı için hypoglossal sinirden hazırlanan sinir grefti kullanmışlardır. Klinik ilk uygulamalar ise Primacy'e aittir [94]. İlk başarılı sonuçlar Mayo-Robinson tarafından 1988'de bildirilmiştir. Ancak burada yazar duyunun operasyondan 36 saat sonra geri geldiğini ve üç yıl sonraki kontrol sonuçlarının da mükemmel olduğunu yazmıştır [95]. Sherren yeni yüzyılın başında iki olguda tam iyileşme bildirmiştir [96]. Birinci Dünya Savaşı döneminde sinir grefti uygulamalarında gelişmeler olmasına rağmen sonuçlar yüz güldürücü olmamıştır. Seddon bu dönemdeki kötü sonuçları enfeksiyona bağlamıştır [97].

Huber 1920'deki çalışmasında otojen sinir greftlerini homogreft ve heterogreftlere üstün bulmuş ve sinir defektlerinin duysal sinir kablo greftleri ile onarılması gerektiğini savunmuştur [98]. Bunnell 1927 ve 1939'da önkol ve elde başarılı uygulamalar bildirmiştir [99]. İkinci Dünya Savaşı sırasında Sanders ve Young otojen sinir greftlemesini savunmuşlardır [100]. Seddon bu dönemde sonuçlarını yayınlamış ve otojen greftleme ile 67 hastada %68 oranında iyileşme bildirmiştir ve otojen greftlemenin kullanılması gereken, faydalı ve güvenilir bir sinir onarım tekniği olduğunu söylemiştir [70]. Millesi savaş sonrası dönemdeki çalışmaları ile bugünkü teorik bilgilerimizin oluşmasını sağlamıştır. Gergin onarımlar ile rahat onarımları karşılaştırmış ve gergin yapılan sinir onarımları yerine interfasiküler sinir grefti uygulanmasını savunmuştur [101].

Sunderland ve Ray ideal sinir grefti şartlarını şöyle belirtmişlerdir [60];

1. İnterfasiküler konnektif doku az olmalı,
2. Fasiküller ayrı ve birbirine paralel olmalı veya interfasiküller bağlantılar az olmalı,
3. Kabul edilebilir bir lokalizasyonda olmalı,
4. Uzun dal vermeyen bir segment olmalı,
5. Aksonlar büyük kalibreli olmalı,
6. Uzunluğu boyunca büyük çapta olmalı,
7. Duyu donör alanında duyu defekti minimal olmalı ve bası yüzlerinde skar olmamalı.

Uç-uca onarımın mümkün olmadığı defektli periferik sinir yaralanmalarında en yaygın olarak kullanılan teknik otojen sinir greftleri ile onarımdır [102].

Otojen sinir greftinin kullanılmasının amacı bazal lamina ile birlikte Schwann hücrelerini içeren bir tüp sağlanmasıdır. Böylece proksimal sinir ucundan rejenere olan aksonlar bu tüp aracılığıyla distal güdüğe ulaşırlar. Distal güdüğe ulaştıktan sonra bunun içinde ilerleyerek hedef organa varırlar. Schwann hücrelerinin sentezlediği nörotrofik faktörlerin de bu rejenerasyona katkısı olduğu düşünülür [60]. Schwann hücrelerini içeren taze sinir greftleri, sadece bazal lamina içeren greftlerden aksomal rejenerasyon açısından daha başarılıdır. Schwann hücrelerinin nörotrofik faktörleri sentezleme yeteneği ile bu sonuç sürpriz değildir. Sinir greftlerindeki laminin ve fibronektinin bazal laminadaki varlığı pek çok araştırmacı tarafından önemle vurgulanmıştır [103]. Sinir greftlenmesinde önemli olan faktör greftin kalınlığıdır. Neovaskülarizasyon oluncaya dek Schwann hücrelerinin diffüzyonla besleneceği yüzey alanına sahip olması gerekir. Bu nedenle trunkal greftlerde santral nekroz görülebilir. Sinir grefti uzunluğu daima defektin uzunluğundan %15 oranında daha uzun olmalıdır.

Kutanöz sinirlerin greft donör alanı olarak kullanılması en idealidir. Çünkü çap yüzey oranları en uygun olan sinirler bunlardır. Kutanöz sinir greft donör alanları; sural sinir, safen sinir, lateral femoral kutanöz sinir, medial antebrakial kutanöz sinir, medial brakial kutanöz sinir, lateral antebrakial kutanöz sinir, dorsal antebrakial kutanöz sinir, süperfisiyel radial sinir, servikal pleksusun kutanöz dalları, interkostal sinirlerdir [104]. Alıcı ve verici sinirler, hazırlanan kesik sinir uçlarına gevşek ve rahat bir şekilde epinöral dikişlerle yerleştirilirler. Tüm bu otojen sinir greftleri Wallerian dejenerasyona gideceklerdir, ancak ilerleyen akson büyüme tomurcuğuna yeterli bağ dokusu iskeleti sağlayacaklardır [105].

2.7.1.1. Sinir Greftinin Kanlanması

Greft kanlanması konusundaki ilk çalışmalar Tarlov ve Epstein'a ait olan 1945'de yayınladıkları köpek siyatik sinir grefti ile ilgili çalışmalarıdır [106]. Üçüncü günde greftin proksimal ve distal uçlarından damar girişi olduğu ve yedinci günde çevre dokulardan grefte damar büyümesi olduğunu göstermişlerdir. Haftalar sonra doku yatağından beslenmenin ana sinirden beslenmeye göre daha belirgin olduğunu belirtmişlerdir. Ayrıca tüm sinir greftlerinde merkezi nekroz olduğunu söylemişlerdir. Çevre dokulardan yeniden kanlanmasının dominant olduğu daha sonra Samii ve ark. tarafından da tavşan siyatik sinir greftinde gösterilmiştir [107]. Greftler ilk 2-3 gün çevreden diffüzyonla, 3.-4. günlerde proksimal ve distal güdükten damarların penetre olması ile 6-8. günlerde ise çevre dokudan beslenirler.

Birkaç hafta sonra sinir yatağından beslenme daha dominanttır [17]. Wood ve arkadaşları köpekler üzerinde yaptıkları çalışmalarda sinir greftlemesi sonrası safen vene mikrosfer enjekte etmişler ve greftleme sonrası 4. günde epinöryumda, 6. günde endonöryumda dolaşımın olduğunu tespit etmişlerdir [108]. Üzerinde çalışılan modelden bağımsız olarak denilebilir ki serbest greftler iki veya üç gün kanlanma olmadan difüzyon ile beslenerek yaşayabilirler. Bu göreceli iskemi dönemi küçük greftler için zararsızdır ve hücrel yaşam korunabilir [109].

2.7.2. Vaskülarize Sinir Greftleri

Sinirdeki defekt büyük ise ya da kötü vaskülarize alıcı yatağa greft konması gerekiyorsa vaskülarize sinir greftleri tercih edilir [109, 110]. Vaskülarize sinir grefti için önerilen donör sinirler; yüzeyel radial sinir (radial arter), ulnar sinir (üst ulnar kollateral arter), sural sinir (yüzeyel sural arter), yüzeyel peroneal sinir (yüzeyel peroneal arter), safen sinir (safen arter) dir [75, 111].

Vaskülarize sinir greftleri tek bir trunkal greft şeklinde kullanılabileceği gibi yine aynı pedikülden beslenen iki ya da üç paralel kablo greft gibi kullanılabilir. Vaskülarize sinir greftlerinin klinik kullanımı oldukça kısıtlıdır; çünkü büyük arterler harcanır ve bu tekniğin uygulaması zordur. Literatürde vaskülarize sinir greftlerinin, vaskülarize olmayan greftlere sinir iyileşmesi açısından bir üstünlüğü olmadığını belirten yayınlar vardır [60]. Ama sinir defektinin büyük olduğu durumlarda, masif deri defektlerinde ve alıcı alanın vaskülarizasyonu kötü olduğunda ise vaskülarize sinir grefti kullanımı gerekmektedir [112].

2.7.3. Ven Greftleri

Sinir bütünlüğünü sağlamak için kullanılan diğer bir otolog doku ise ven greftleridir. Otolog ven greftleri klinik ve deneysel olarak kullanılmıştır. Chiu ve arkadaşları ven grefti ile sinir onarımı yaptıkları 13 vakada iyi sonuç aldıklarını bildirmişlerdir [4]. Walton ve arkadaşları da, interpozisyonel ven grefti ile 18 vakada dijital sinir defekti onarmışlar ve sonuçlarının iyi olduğunu yayınlamışlardır [113]. Ven grefti kullanımının dijital sinir onarımında en uygun yöntem olduğu literatürde belirtilmektedir [40]. Özek ve arkadaşlarının ratlar üzerinde yaptığı çalışmada ise sinirin çapına uygun ven grefti ile epinöral onarım yapılabileceği, sinirin çapından daha küçük çaplı ven greftleri kullanılacak ise de fasiküller onarım tekniğinin kullanılmasının uygun olduğu belirtilmiştir [114]. Daha sonraki deneysel ve klinik çalışmalarda, uzun ven greftlerinde oluşan kollaps nedeniyle iyi sonuçların ancak 3 cm ve altındaki sinir defektlerinin onarımında elde edilebildiği gösterilmiştir [115].

Bazı araştırmacılar ven greftlerindeki kollapsı engellemek amacıyla ven greftinin içini sinir [42, 116, 117] ya da kas dokusu [118, 119] ile doldurarak kullanmışlar ve bu kombine teknikle 3 cm'nin altındaki defektlerde iyi sonuçlar elde etmişlerdir [42, 116, 118]. Rejenere sinir sonlanmalarından gelen sinir filizlerinin aksonal migrasyonu sağlayacak iskelet yapısını oluşturabilmesi, ekstrasellüler matriks içeriğine sahip olması ve gereğinde çeşitli büyüme faktörlerinin takviyesi eşliğinde kullanılabilmesi, ven greftinin sinir tüp (nerve conduit) modelleri için gerekli tüm şartlara sahip olduğunu gösterir [82]. Bu tür sinir defektlerinin onarılmasında kullanılan resorbe olabilen pek çok sinir tüpü modellerinin aksine ven greftleri biyolojik geçirgenliklerinin olması nedeni ile uzun defektlerde sinir greftinin alternatifi olarak kullanılabilir durumdadırlar. Mevcut bu biyolojik geçirgenlik, salınan nörotrofik faktörlerin diffüzyonuna izin vermesi ve buna karşılık fibröz dokunun infiltrasyonunu engelleyebilecek yapıda olması açısından da avantaj sağlar [120]. Günümüzde halen sentetik ve resorbe olabilen sinir tüpü modellerinin ve doku mühendislerinin en önemli sorunu biyolojik geçirgenliği sağlayabilme çalışmalarıdır [120].

Otojen sinir grefti uygulamalarında mevcut olan donör saha morbiditesi ven grefti uygulamalarında çok daha az ve kabul edilebilirdir. Ancak ven grefti ile sinir defektlerinin onarımındaki en büyük sorun özellikle uzun defektlerde kullanılan ven greftlerinin kollabe olma sorunudur [115].

2.7.4. Allogreftler

Otolog sinir greftlerinin yerine allogreft sinir kullanılması halen deneysel aşamadır. Çünkü rejeksiyonun önlenmesi için immünosupresyon gerekir. Siklosporin ile immünosupresyon sağlandığında Schwann hücreleri yaşar ve mükemmel sinir rejenerasyonu olur. Akson perifere ulaştıktan sonra immünosupressan kesilirse allogreft Schwann hücreleri ölür ve fonksiyon kaybı olur. Ratlarda Schwann hücrelerinin bölünmesi ve migrasyonu ile fonksiyon geri döner. Ancak insanlarda Schwann hücrelerinin bölünmesi ve migrasyonu tespit edilememiştir [82]. Mackinnon, 12 yaşında bir erkek hastaya trafik kazasına sekonder tibial sinirde 20 cm'lik defekt nedeni ile kazadan 4 ay sonra 8 kez allogreft uygulamıştır. Dört ay prednizolon ve siklosporin ile immünosupresyon yapılmıştır. Sonuç olarak duysal reinnervasyonun olduğu görülmüş ancak motor reinnervasyon görülmemiştir [121]. Son yapılan çalışmalarda standart allogreftlerin yerine desellülerize allogreftler kullanılmaktadır. Desellülerize allogreftlerde Schwann hücreleri olmadığından rejeksiyon olmaz ve immünosupresyon gerektirmez. Schwann hücreleri olmadığından reinnervasyon etkilenir ancak bazal membran proteinleri korunduğundan ve etrafta daha az skar oluşturduğundan boş tüplere kıyasla daha avantajlı gözükmetedirler [122, 123].

2.7.5. Alternatif Greftler

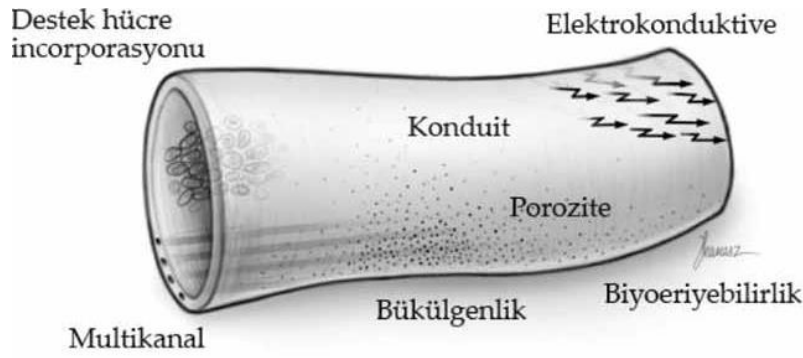
Sinir defektlerinin kapatılması için pek çok biyolojik ve sentetik konduit kullanılmıştır. Sinir rekonstrüksiyonu için kullanılacak konduitlerde dört ana komponent bulunmalıdır;

- a) Aksonal migrasyonu sağlayacak iskelet yapı
- b) Destek hücreleri (Schwann hücreleri ve makrofajlar)
- c) Growth faktörler
- d) Ekstrasellüler matriks

Şu ana kadar yapılan çalışmalarda uygun birleşim ve etkileşimi sağlayacak etkin bir alternatif konduit bilinmemektedir [82].

İdeal bir konduit bükülebilir olmalı, rejenerasyonu olumsuz yönde etkileyecek bir içeriğe sahip olmamalı, uygulama esnasında ya da sonrasında kollapsa uğramamalıdır. İnflamatuar cevabı az olmalı, doku uyumu olmalı, immünreaksiyon ya da sitotoksik etkisi olmamalıdır [31, 37, 124]. İnsan hücreleri ile yeterli teması sağlamalı, destekleyici hücrelerin içine inkorpore olabilmeli, Schwann hücre migrasyonunu ve akson rejenerasyonunu arttırmalı, kolaylıkla sterilize edilebilmeli ve enfeksiyon oluşum riskini arttırmamalıdır [16, 31, 37, 124]. Poröz kanallar içermeli, biyoaktif moleküllerin geçişine izin vermeli, elektriksel aktiviteyi ileten özelliğe sahip olmalıdır [37, 124, 125] (**Şekil 9**).

Şekil 9. İdeal periferik sinir konduitinin şematik görünümü.



Konduit aracılığıyla sinir defekti alanında köprü oluşturmak amacıyla birçok farklı yöntem denenmiştir [24-26]. Konduit'ler biyolojik materyallerden elde edilebildiği gibi (örneğin venler, iskelet kasları veya kas-ven, laminin, fibronektin, dekalsifiye kemik kanallar); sentetik materyallerden de elde edilebilir (örneğin kollajen veya dekalsifiye silikon tüp, kemik tüp, jelatin, agar, naylon fiber tüp, metal, poliüretan tüp) [17, 20, 27, 28, 126].

Doğal materyaller doku uyumu bulunan, toksik etkileri olmayan, Schwann hücreleri gibi destekleyici hücrelerin artışı sağlayan moleküllerdir. Biyolojik olmayan materyaller vücut içerisinde yıkıma uğramazlar. Bu nedenle vücutta yabancı cisim reaksiyonu oluşturma riskleri bulunmaktadır. Otojen materyaller ise vücut dokularıyla iyi bir uyum gösterirler. Bununla birlikte tübüler kollaps, kötü rejenerasyon, skar dokusu oluşumu ve iskemi sonrası adezyon oluşumu gibi potansiyel problemler içermektedirler [25].

Tablo 3. Farklı türde konduit bileşenlerinin avantaj ve dezavantajları.

KONDUİT BİLEŞENİ	AVANTAJ	DEZAVANTAJ
Kas	Elde edilme kolaylığı, tüp içinde direnç az, istenen çap ve boyutta hazırlanabilir	Donör alan morbiditesi
Arter	Kullanışlı	Donör alan morbiditesi
Ven	Kısa sinir defektinde kullanışlı, kolay elde edilebilme	Kıvrılma, kollaps, fibrotik Reaksiyon
Tendon	Donor alan morbiditesi az	Uzun sinir defektlerinde Kullanışsız
Slikon	Kısa sinir defektlerinde kullanışlı	Geçirgen değil, fibrotik kapsül, inflamatuvar cevap, ikinci cerrahi riski, irritasyon, kronik sinir basısı
Kollajen	Sensöryel aksonal rejenerasyonu artırır	Motor liflerde etkisi az
Jelatin	Ucuz, antijenik değil, kolay elde edilir, doku uyumu iyi	Uzun sinir defektlerinde kullanışlı değil
Poliglikolik asit	Eriyen, bükülgen, operasyon süresi kısa	5 cm'den büyük defektlerde etkisi tartışmalı, pahalı
PLGA	Poröz	Isı ve kimyasallara dayanıksız
Hyaluronik asit	Skar oluşumunu azaltır, sitotoksitesi az, emilebilir poröz	Uzun defektlerde etkisi tartışmalı
Polyester, kopolyester	Erime, doku uyumu	10 mm'den büyük defektlerde kullanışsız
Aljinat	Biyoabsorbsiyon	Uzun defektlerde etkisi tartışmalı

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma için; her biri yaklaşık 300 gr ağırlığında, Wistar albino cinsi, 28 adet erkek sıçan kullanıldı. Çalışma iki cerrahi aşama üzerinden planlandı. Birinci cerrahi aşamada sinir defekti oluşturma ve aynı seansta sinir onarımı uygulama olarak planlandı. İkinci cerrahi aşamanın 3 ay sonra yapılması planlandı. İkinci cerrahi aşama; deneklerden ENMG kayıtlarının alınması, histomorfolojik inceleme için örnek alınması ve deneklerin sakrifiye edilmesi şeklinde planlandı. Çalışmaya başlamadan önce T.C Dokuz Eylül Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu'ndan Etik Kurul onayı alındı. Bu çalışmanın; cerrahi bölümü, sıçanların barındırılması, ENMG kayıtlarının alınması ve sıçanların sakrifiye edilmesi işlemi 'Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Deney Hayvanları Araştırma Laboratuvarı Usul Ve İşleyiş Esasları' doğrultusunda Dokuz Eylül Üniversitesi Deney Hayvanları Laboratuvarı'nda yapıldı. Çalışmanın histomorfolojik inceleme bölümü olan örneklerin ışık ve elektron mikroskobunda incelenmesi Dokuz Eylül Üniversitesi Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı laboratuvarında gerçekleştirildi.

Çalışmada kullanılan sıçanlar 7'şerli 4 gruba ayrıldı. Her grubun kendi içinde sağ tarafı denek sol tarafı kontrol grubu olarak belirlendi. Grup 1'de sağ taraf siyatik sinirde 10 mm'lik sinir defekti oluşturularak defekt uçları çevre kaslar içine gömüldü. Grup 2'de sağ taraf siyatik sinirde 10 mm'lik defekt oluşturuldu ve defekt 180 derece ters çevirilip (cranio-caudal) aynı alana sinir grefti olarak uygulandı. Grup 3'de sağ taraf siyatik sinirde oluşturulan 10 mm'lik defektli alana aynı taraf external juguler venden alınan yaklaşık 10 mm'lik ven segmenti ters çevirilerek (cranio-caudal) interpozisyonel ven grefti olarak uygulandı. Grup 4'de sağ taraf siyatik sinirde oluşturulan 10 mm'lik defektli alana aynı taraf external juguler venden alınan yaklaşık 10 mm'lik ven grefti içine sinir parçacıkları yerleştirildi ve ven grefti ters çevirilerek (cranio-caudal) içi dolgun bir şekilde interpozisyonel greft olarak uygulandı.

Çalışmada kullanılan 28 adet sıçan 7'şerli 4 gruba ayrıldı. Her bir gruptaki sıçanlar 4'erli ve 3'erli olacak şekilde iki adet standart kafeste barındırıldı. Sınırsız yiyecek (kuru pellet) ve içme suyu sağlanan denekler, gece-gündüz döngüsüne tabi tutuldu (**Resim 1**).

Resim 1. Sıçanların deney süresince barındırıldıkları standart kafesler



Tablo 4. Kullanılan alet ve malzemeler listesi.

Kullanılan Alet ve Malzemeler:	
Ketamin HCL (Ketalar 50 mg/ml, Pfizer)	Portegü
Xylazine (Alfazine %2 20 mg/ml, Bayer)	4/0 polypropylene dikiş
Enjektör 5 ml	10/0 naylon dikiş
Tıraş bıçağı	Mikromakas
Steril gazlı bez	Dişsiz mikromakas
Savlon	Dişsiz mikropenset
Povidon-İodine (Glividone, Bikar İlaç Sanayi, İstanbul)	Mikro dilatör penset
Flaster	Mikroportegü
Karnovsky solüsyonu	Mikrodamar klembi
11 numara bistüri	Tartı aleti
Adson penset	Dijital fotoğraf makinesi (Canon PowerShot A800)
Steven's doku makası	Cerrahi Mikroskop (ZEİSS,S3)
Dikiş kesme makası	

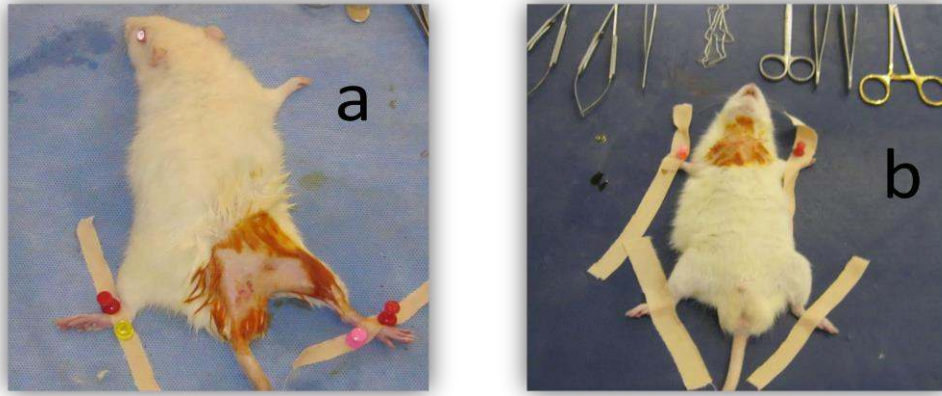
Resim 2. Çalışmanın gerçekleştirildiği cerrahi masanın görüntüsü.



3.1. Cerrahi Öncesi Hazırlık

Tüm sıçanlara 10 mg/kg xylazine (Alfazine %2 20 mg/ml, Bayer) ve 100 mg/kg ketamin (Ketalar 50 mg/ml, Pfizer) kombinasyonu intraperitoneal yolla uygulanarak anestezi sağlandı. Anestezi uygulandıktan sonra Grup 1 (sinir defekti grubu) ve Grup 2 (sinir grefti grubu)'deki sıçanların sadece sağ gluteal bölgelerindeki tüyleri savlon ile silinerek traşlandı. Sıçanlar operasyon masasına yüzüstü pozisyonda yatırılarak flasterle tespit edildi. Traşlanan bölge povidon-iodine solüsyonu ile silinerek dezenfeksiyon sağlandı (**Resim 3 a**). Grup 3 (ven grefti grubu) ve Grup 4 (içi parçalanmış sinir ile doldurulmuş ven grefti grubu)'deki sıçanların sağ gluteal bölgeleri ve sağ boyun ön yüzlerindeki tüyleri savlonla silinerek traşlandı. Bu iki gruptaki sıçanlar ameliyat masasına boyunlarından juguler ven grefti almak amacı ile önce sırt üstü yatırıldılar. Traşlanan boyun bölgesi povidone-iodine solüsyonu ile silinerek dezenfeksiyon sağlandı (**Resim 3 b**). Boyundaki cerrahi işlem bittikten sonra sıçanlar yüzüstü pozisyona çevrildiler. Traşlanan gluteal bölge povidone-iodine solüsyonu ile silindi ve ameliyatın sinir onarımı bölümüne geçildi.

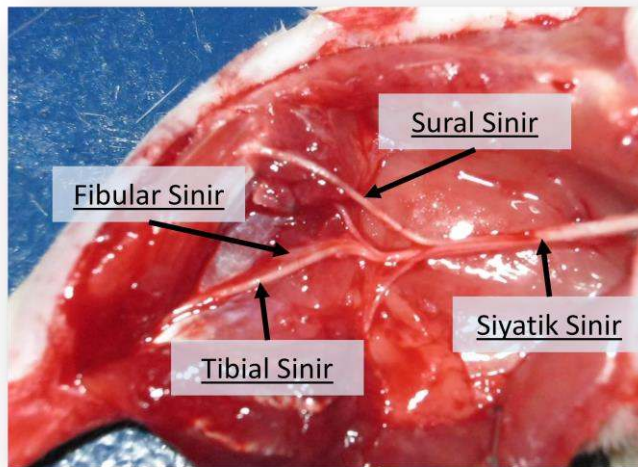
Resim 3 (a) (b). Sıçanların tespit ve dezenfeksiyon sonrası görünümü.



3.2. Sıçan Siyatik Sinir Anatomisi

Lumbosakral trunkustan çıkan siyatik sinir varyasyon gösterebilmekle beraber sıklıkla 4. , 5. ve 6. lomber spinal sinirlerin füzyonu ile oluşur ve en kalın periferik sinirdir. Pelvis minör içinde siyatik sinir adını alarak iskiyumun dorsal kenarı ile kuyruk sokumu arasındaki derin olukta ilerler. Siyatik çentikten çıktıktan sonra piriform kasın ventralinde seyrederek ve uyluk arkasına ilerler. Sırt derisinin yarıya yakın kısmını ve arka bacak kaslarının çoğunu innerve eder. İlk önce biceps femoris, semitendinöz ve semimembranöz kaslarını innerve eden ince bir motor dal verir. Daha sonra diz ekleminin yaklaşık 0.5 santimetre proksimalinde tibial, peroneal(fibular) ve bunlardan hemen önce sural olarak 3 dala ayrılır (**Resim 4**). Peroneal sinir; tibialis anterior ve ekstensör digitorum longus kaslarını innerve ederken tibial sinir; plantar fleksörleri, ayak parmak fleksörlerini ve tibialis posterior kasını innerve eder.

Resim 4. Sıçan siyatik sinir anatomisi.



3.3. Cerrahi İşlem

Tüm cerrahi işlemler aynı cerrah tarafından uygulandı. Tüm sıçanlarda sağ taraf siyatik sinir deney için kullanılırken, sol taraf siyatik sinir kontrol grubu olarak belirlendi. Tüm sinir koaptasyonları steril şartlarda cerrahi mikroskop altında 10/0 naylon suture (Ethilon 10/0, Ethicon Ltd U.K.) dikiş kullanılarak yapıldı. Sinir ve ven grefti uygulamaları 60 derecelik açılar ile epinöral teknikte, toplam 6 suture içerecek şekilde yapıldı. Cilt insizyonları 4/0 polypropylene (Prolene, Ethicon, Ltd, Somerville, NJ) ile primer suture edildi. Opere edilen tüm sıçanlar 12. haftada aynı yöntemle anestezi uygulandıktan sonra direkt sinir görülerek ENMG çalışması yapıp, histolojik örnekler alındıktan sonra eter fanusunda sakrifiye edildi. Çalışmanın değerlendirilmesinde elektrofizyolojik testlerden ENMG, histomorfolojik inceleme amacı ile de ışık ve elektron mikroskopisi yapıldı.

3.4. Deney ve Kontrol Grupları

Tüm deneklerde sağ gluteal bölgeden uyluk posterioruna uzanan yaklaşık 3 cm uzunluğunda longitudinal cilt insizyonu yapıldı. Yüzeysel gluteal ve biceps femoris kaslarının bileşke hattı ve çevreleyen fasya üzerinden yapılan künt disseksiyon ile siyatik sinir ortaya çıkarıldı. Siyatik sinir; siyatik foramenden, tibial ve peroneal dalların ayrıldığı noktaya kadar olan bölümünde üzerindeki membranöz yapılardan ayrıştırılarak çevre dokulardan izole edildi. Siyatik sinirin siyatik foramen çıkışına 7 mm ve tibial-peroneal dalların ayrıldığı noktaya 7 mm mesafede olan başlangıç ve bitiş bölümleri sağlam bırakılmak şartıyla 10 mm 'lik orta kısmı defekt oluşturmak üzere mikromakas ile kesilerek çıkartıldı. Grup 3 ve Grup 4' deki deneklerin; ek olarak sağ boyun bölgesine 3 cm'lik vertikal cilt insizyonu yapıldıktan sonra dikkatli disseksiyon ile v. jugularis externa'larına ulaşıldı ve yaklaşık 10 mm'lik ven, greft olarak elde edildi. Daha önceden 7'şerli gruplara ayrılmış olan denekler aşağıdaki işlemlere tabi tutularak deney grupları belirlendi.

Grup 1: Siyatik sinirde standart 10 mm'lik sinir defekti oluşturulan ve sinir onarımı yapılmayan "sinir defekti grubu" (sinirin her iki ucu komşu kaslar içine gömüldü).

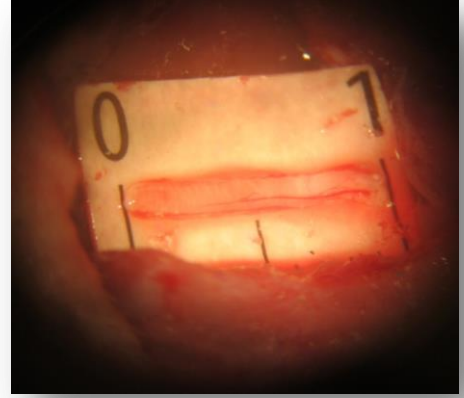
Grup 2: Siyatik sinirde standart 10 mm'lik sinir defekti oluşturulmasını takiben eksizye edilen siyatik sinir segmentinin 180 derece ters çevirilerek (cranio-caudal) aynı yere greft olarak suture edildiği "sinir grefti grubu".

Grup 3: Siyatik sinirde standart 10 mm'lik sinir defekti oluşturulmasını takiben aynı taraf v.jugularis externa'dan alınan ven greftinin sinir defektini onarmak için kullanıldığı "ven grefti grubu"(ven grefti ters çevirilerek uygulandı, cranio-caudal).

Grup 4: Siyatik sinirde standart 10 mm’lik sinir defekti oluşturulmasını takiben aynı taraf v.jugularis externa’ dan alınan ven greftinin içine çıkarılan 10 mm’lik sinir ufak parçalara ayrılarak yerleştirilip sinir defektini onarmak için kullanıldığı “içi parçalanmış sinir ile doldurulmuş ven grefti grubu” (ven grefti ters çevirilerek uygulandı, cranio-caudal).

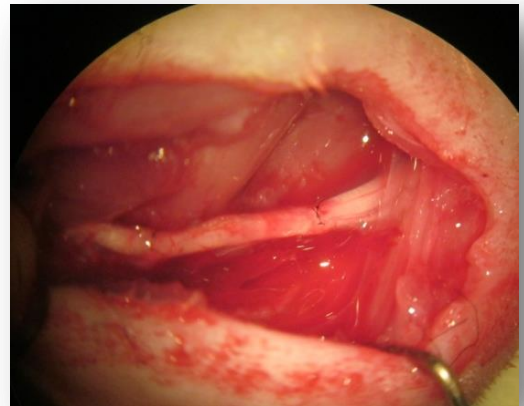
3.5. Grupların şematik Gösterimi ve Fotoğrafı

Grup 1: Siyatik sinirde standart 10 mm’lik defekt oluşturulan grup.



şekil 10. Siyatik sinirde standart 10 mm’lik sinir defekti oluşturulan ve sinir onarımı yapılmayan “sinir defekti grubu”(P: proksimal, D: distal).

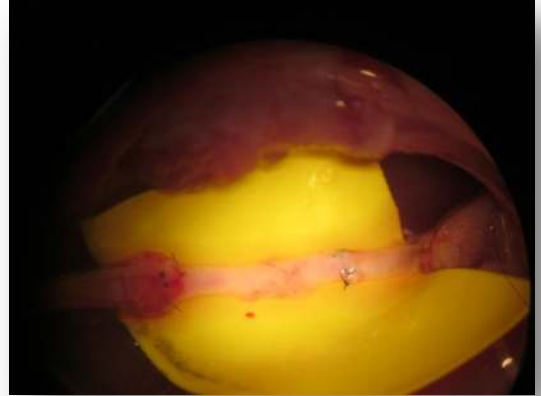
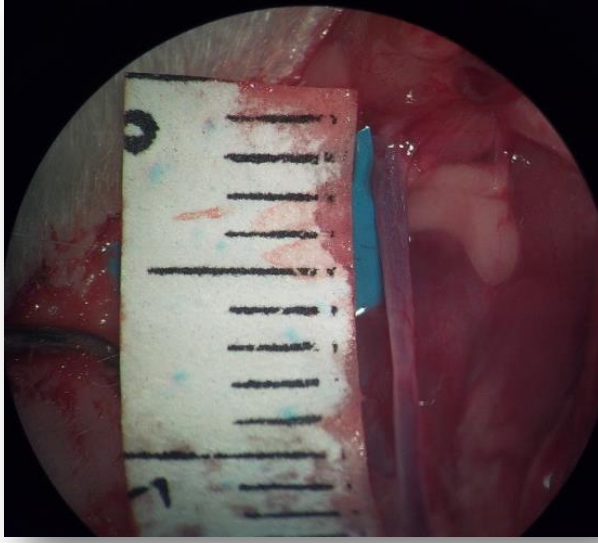
Grup 2: Sinir grefti grubu.



şekil 11. Siyatik sinirde standart 10 mm’lik sinir defekti oluşturulmasını takiben eksize edilen siyatik sinir segmentinin 180 derece ters çevirilerek (cranio-caudal) aynı yere greft olarak suture edildiği “sinir grefti grubu”(P: proksimal, D: distal).

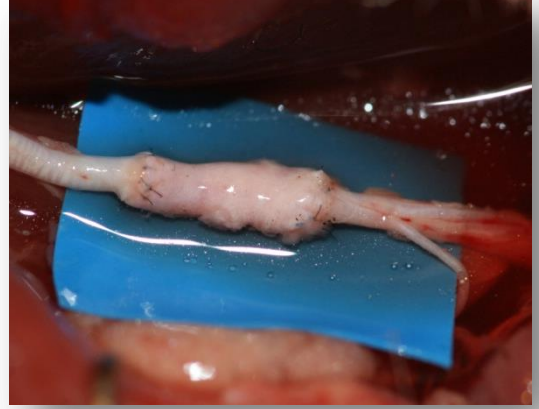
Grup 3: Ven grefti grubu.

Resim 5. Vena jugularis externa'nın alınmadan önceki fotoğrafı.



Şekil 12. Siyatik sinirde standart 10 mm'lik sinir defekti oluşturulmasını takiben aynı taraf v.jugularis externa'dan alınan ven greftinin sinir defektini onarmak için kullanıldığı “ven grefti grubu”(P: proksimal, D: distal) (ven grefti ters çevirilerek uygulandı, cranio-caudal).

Grup 4: İçi parçalanmış sinir ile doldurulmuş ven grefti grubu.



Şekil 13. Siyatik sinirde standart 10 mm’lik sinir defekti oluşturulmasını takiben aynı taraf v.jugularis externa’ndan alınan ven greftinin içine çıkarılan 10 mm’lik sinir ufak parçalara ayrılarak yerleştirilip sinir defektini onarmak için kullanıldığı “içi parçalanmış sinir ile doldurulmuş ven grefti grubu”(P: proksimal, D: distal) (ven grefti ters çevirilerek uygulandı, cranio-caudal).

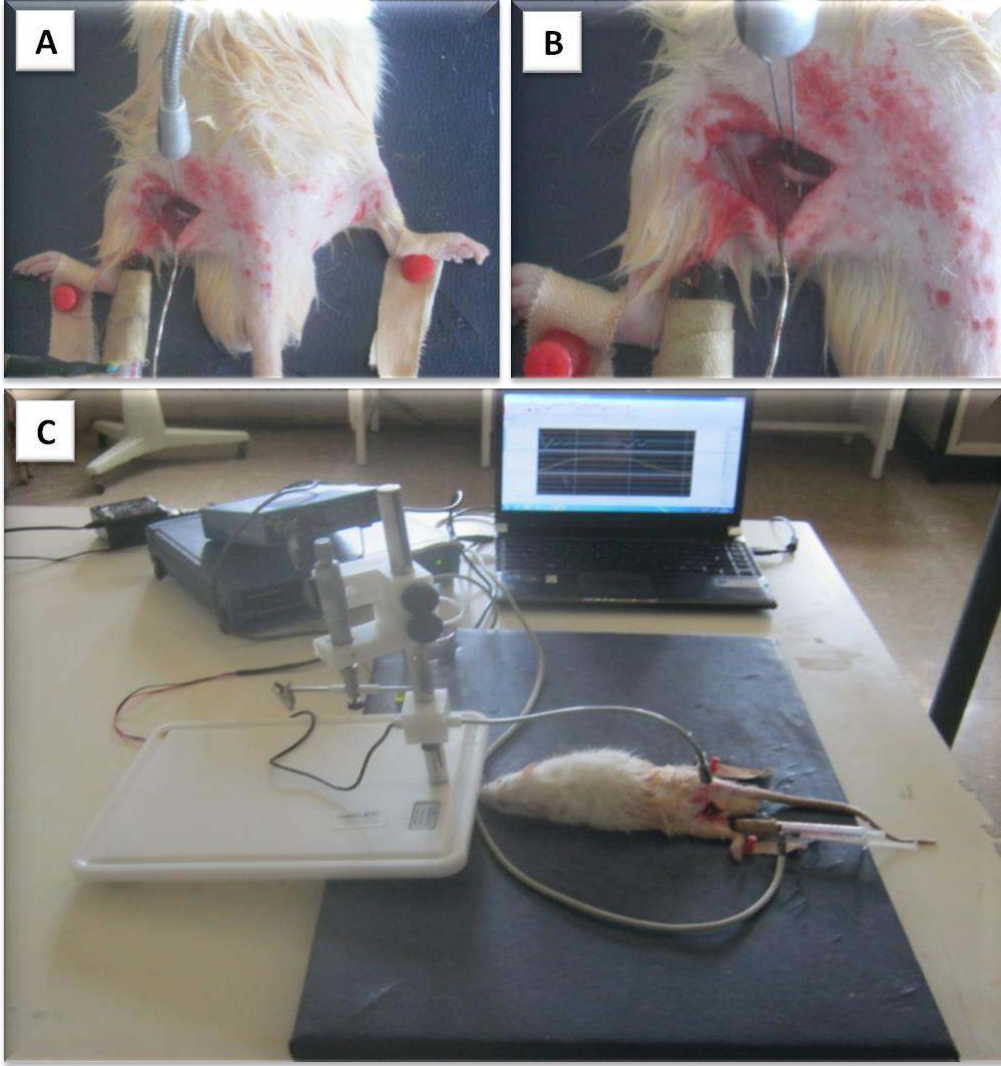
3.6. Değerlendirme Yöntemleri

Çalışmanın değerlendirmesinde elektrofizyolojik testlerden ENMG (elektronöromiyografi), histomorfolojik inceleme amacı ile de ışık ve elektron mikroskopisi yapıldı.

3.6.1. Elektronöromiyografik Değerlendirme

Sıçanlarda siyatik sinir operasyonlarından 12 hafta sonra rejenerasyonu değerlendirmek amacıyla intraperitoneal anestezi altında ilgili sinirin proksimalinden uyarı verildi ve gastrokinemius kasından ENMG kayıtları alındı (**Resim 7 A-B-C**). Bu aşamada, deri yüzeyinden sinire elektriksel uyarı uygulama yöntemi, uyarının doğru noktaya seçici olarak verilemeyecek olması nedeniyle tercih edilmedi. Deri yüzeyinden uyarı verilmesi durumunda, elektrik akımı düşük dirençli çevre doku ve vücut sıvılarından yayılarak EMG yanıtı oluşturabilirdi.

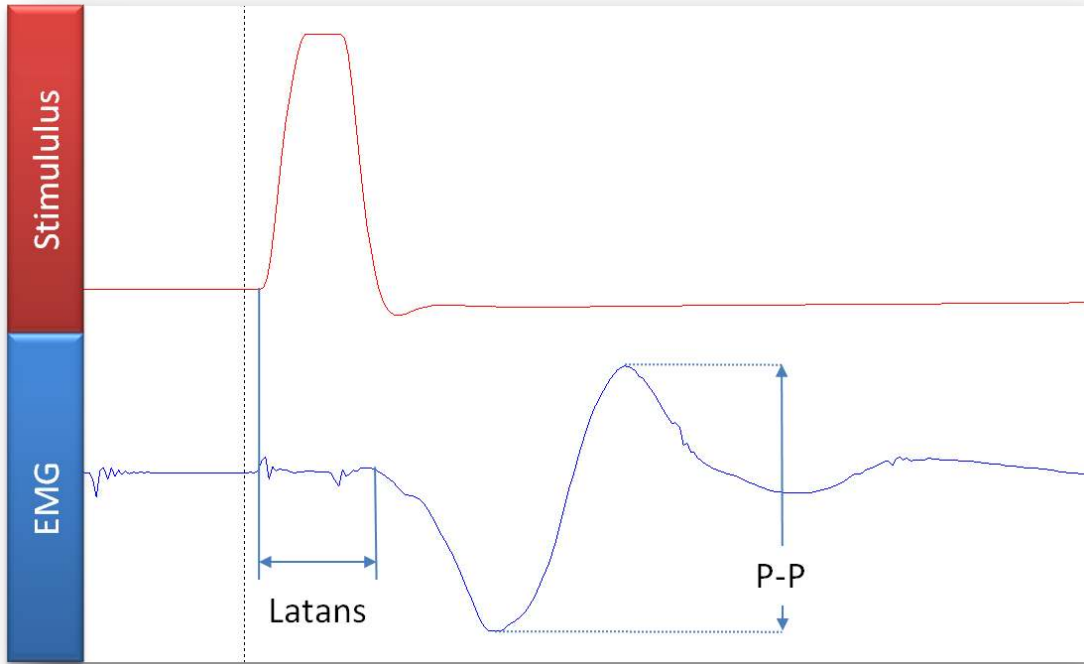
Resim 6 (A-B-C). Elektrofizyolojik kayıtların alınması.



Sıçanların hem sağlam hem de opere taraf siyatik sinirleri, eski insizyon hattından girilerek siyatik çentikten trifukasyon bölgesine kadar disseke edildi ve etraf dokulardan serbestleştirildi. Siyatik sinir açığa çıkarıldıktan sonra uyarı elektrotları koaptasyon alanının yaklaşık 5 mm proksimaline kayıt elektrotları olan iğne elektrotlar ise gastroknemius kasının orta kısmına ve insersiyosuna cilt üzerinden geçilecek şekilde yerleştirildi. Bu uygulamada, uyarı süresi 0.1 ms olarak seçildi. Ayrıca her denekte uyaran genliği 0.3 V'tan kademeli olarak yükseltilerek maksimum kas yanıtını sağlayan minimum uyarı şiddeti saptandı. Bu değerdeki uyarı en az üç kez tekrarlanarak kas yanıtları kaydedildi.

Latans, uyarı ile yanıt oluşumu arasındaki süre (ms) olarak tanımlanmaktadır. **Tepe-tepe potansiyeli** (peak-to-peak, **P-P**), ENMG yanıtlarında pozitif ve negatif tepeler arasındaki genlik farkı (V) olarak tanımlanmaktadır. Latans süresi ne kadar kısa ise uyarı iletimi de bir o kadar hızlıdır ve tepe-tepe potansiyeli ne kadar fazla ise akson rejenerasyonu bir o kadar daha iyidir. Gastroknemius kasına ulaşan uyarının oluşturduğu ENMG yanıtlarının latans süreleri ve tepe-tepe potansiyelleri (peak-to-peak) değerlendirme parametrelerini oluşturdu (**Şekil 14**).

Şekil 14. EMG kayıtında değerlendirilen parametreler.

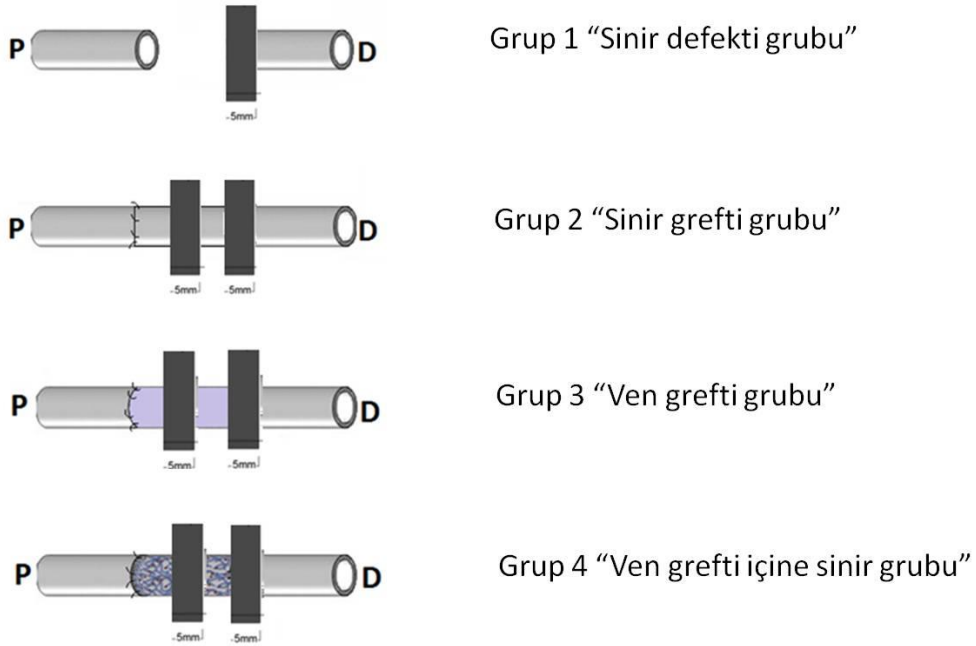


Her sıçanın hem sağlam hem de deney uygulanmış olan bacaklarından üçer adet aksiyon potansiyeli eğrileri çizdirilerek ortalama değerler alındı ve bu değerler istatistiksel olarak birbirleri ile karşılaştırıldı. Kayıt ve analiz aşamalarında dört kanallı poligraf sistemi (Biopac MP35, SantaCruz, ABD) ve bilgisayar programı (Biopac BSL Pro Software 3,7 SantaCruz, ABD) kullanıldı.

3.6.2. Histomorfolojik Değerlendirme

Elektrofizyolojik ölçümleri takiben histomorfolojik inceleme için sıçanlardan siyatik sinir biyopsi örnekleri alındı. Biyopsi örnekleri alındıktan sonra sıçanlar eter fanusta sakrifiye edildi. Grup 1'de defektli siyatik sinirin distal bölümünden yaklaşık 5 mm'lik biyopsi örneği alındı. Grup 2-3 ve 4'de greft bölgelerinin tam ortalarından ve distal koaptasyon hattının 5 mm distalinden olacak şekilde biyopsi örnekleri alındı (**Şekil 15**).

Şekil 15. Deney grupları ve alınan histolojik kesitlerin şematik gösterimi.



Karnovsky solüsyonuna (pH: 7.4) konulan dokular + 4°C’de 48 saat bekletildi. Örnekler daha sonra 0.1 M sodiumphosphate buffer ve 0.1 M sucrose karışımında 3 kez 15 dakika bekletildi. %2 sodiumphosphate buffered osmium tetroxide (pH: 7.4) solüsyonu ile 90 dakika postfiksasyon için muamele edildi. 0.1 M sodiumphosphate buffer (pH: 7.4) ile 3 kez 15 dakika yıkandı. %50 oranında hazırlanmış aseton ile 2 kez 15 dakika dehidratasyonu yapıldı. Dokular %70 aseton, %0.5 uranyasetat ve %1 phosphotungstic acid karışımında kontrastlama amacıyla + 4°C’ de 1 gece bekletildi. Daha sonra sırasıyla %80, 90 ve 96’lık aseton ile 2 kez 15 dakika muamele edilen dokular %100’lük asetonunda 2 kez 20 dakika tutuldu. Propilen oksitte 2 kez 15 dakika bekletilen dokular sırasıyla 30 dakika 2:1, 1:1 ve 1:2 oranında hazırlanan propilen oksit/epon karışımlarında bekletildi. Epon solüsyonunda + 4°C’de 1 gece bekletildi. 3. gün hazırlanan yeni epon solüsyonunda 48 saat 65°C’lik etüvde polimerizasyon için bekletildi. Örneklerden 1 µm kalınlığında yarı ince kesitler ultratom (Leica Ultracut R-Germany) ile alınarak Toluidin blue ile boyandı.

Gridlere alınan ince kesitler ise uranil asetat ve kurşun sitratla kontrastlandıktan sonra Carl Zeiss Libra 120 EFTEM (Germany) transmisyon elektron mikroskobu ile dijital olarak fotoğraflanarak ince yapı olarak değerlendirildi. Elektron mikroskobik incelemede akson çapı, miyelin kalınlığı, miyelin lamellerin düzeni, miyelin ile akson arasındaki mesafe, Schwann hücrelerin morfolojik özellikleri ve bağ dokusu özellikleri değerlendirildi.

Histomorfometrik analiz için İmage-Tool (UTHSSA for Windows 3.00 Texas, ABD) programı kullanıldı. Bu analiz için gerekli görüntüler, Olympus DP-41 dijital kamera monte edilmiş Olympus CX-41 ışık mikroskobu kullanılarak elde edildi. Her bir biyopsi örneği için x4, x10, x20, x40'lık büyütmede maksimum çözünürlükte JPEG formatında dijital fotoğraflar elde edildi.

İmage-Tool programı kullanılarak 40'lık büyütmede $5000 \mu m^2$ üç ayrı alan belirlendi. Her bir denek için belirlenen $5000 \mu m^2$ 'lik üç ayrı alanda akson sayımı yapıldı. Belirlenen $5000 \mu m^2$ 'lik alan içinde 10 adet miyelinli akson bulundu. Miyelinli aksonların çapı ve miyelin kalınlığı üç farklı noktadan ölçülerek ortalama ve standart hataları hesaplandı.

3.6.3. İstatiksel Değerlendirme

Tüm istatiksel analizler SPSS 15.0 istatiksel analiz programı kullanılarak yapıldı. Veriler non-parametrik testlerden Kruskal-Wallis testi ile analiz edildi. En az bir grupta farklılık olduğu görülen analizlerde farkın nereden kaynaklandığını bulmak için, gruplar ikişerli olarak yine non-parametrik testlerden olan Mann-Whitney U testi ile değerlendirildi. $P < 0.05$ ise sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

4.1. Elektrofizyolojik Değerlendirme Bulguları

ENMG kayıtları sonrasında, uyarı verilmesi ile yanıt arasındaki süre ölçülerek latans (sinir ileti hızı) değerleri bulundu. Her sıçanın hem sağlam hem de denek tarafında ölçümler en az üç kez yapıldı. Bu üç ölçümlere ait veriler Tablo 5-6-7-8 gösterilmektedir. Grup 1'in denek tarafında siyatik sinir devamlılığı olmadığından ENMG kaydı yapılamadı. Diğer tüm grupların hem sağlam hem de denek tarafından ENMG kayıtları elde edildi.

Tablo 5. Grup 1 latans ölçüm değerleri.

Denek No	Sağlam				Denek			
	1. Ölçüm	2. Ölçüm	3. Ölçüm	Ortalama	1. Ölçüm	2. Ölçüm	3. Ölçüm	Ortalama
1	1,25	1,50	1,30	1,35	Ø	Ø	Ø	Ø
2	1,30	1,45	1,20	1,32	Ø	Ø	Ø	Ø
3	1,45	1,40	1,50	1,45	Ø	Ø	Ø	Ø
4	1,50	1,55	1,45	1,50	Ø	Ø	Ø	Ø
5	1,45	1,50	1,35	1,43	Ø	Ø	Ø	Ø
6	1,45	1,55	1,50	1,50	Ø	Ø	Ø	Ø
7	1,40	1,45	1,40	1,42	Ø	Ø	Ø	Ø

Tablo 6. Grup 2 latans ölçüm değerleri.

Denek No	Sağlam				Denek			
	1. Ölçüm	2. Ölçüm	3. Ölçüm	Ortalama	1. Ölçüm	2. Ölçüm	3. Ölçüm	Ortalama
1	1,40	1,50	1,45	1,45	1,65	1,75	1,65	1,68
2	1,65	1,50	1,60	1,58	2,30	2,40	2,35	2,35
3	1,45	1,50	1,25	1,40	2,30	2,35	2,40	2,35
4	1,40	1,45	1,45	1,43	2,25	2,20	1,95	2,13
5	1,55	1,45	1,40	1,47	1,95	1,85	2,05	1,95
6	1,55	1,60	1,45	1,53	2,25	2,50	2,15	2,30
7	1,40	1,50	1,55	1,48	2,25	2,20	2,30	2,25

Tablo 7. Grup 3 latans ölçüm değerleri.

Denek No	Sağlam				Denek			
	1. Ölçüm	2. Ölçüm	3. Ölçüm	Ortalama	1. Ölçüm	2. Ölçüm	3. Ölçüm	Ortalama
1	1,35	1,25	1,35	1,32	4,10	4,15	4,00	4,08
2	1,35	1,30	1,50	1,38	4,05	4,10	4,10	4,08
3	1,30	1,40	1,45	1,38	2,30	2,20	2,35	2,28
4	1,50	1,65	1,55	1,57	2,65	2,70	2,70	2,68
5	1,65	1,70	1,60	1,65	2,70	2,65	2,65	2,67
6	1,50	1,35	1,45	1,43	2,95	3,00	2,95	2,97
7	1,35	1,35	1,40	1,37	3,00	2,95	2,90	2,95

Tablo 8. Grup 4 latans ölçüm değerleri.

Denek No	Sağlam				Denek			
	1. Ölçüm	2. Ölçüm	3. Ölçüm	Ortalama	1. Ölçüm	2. Ölçüm	3. Ölçüm	Ortalama
1	1,70	1,60	1,55	1,62	2,80	2,90	2,80	2,83
2	1,25	1,65	1,40	1,43	2,15	2,00	2,50	2,22
3	1,00	1,10	1,00	1,03	2,50	2,70	2,50	2,57
4	1,15	1,50	1,40	1,35	2,85	2,90	2,95	2,90
5	1,70	1,80	1,85	1,78	2,60	2,55	2,50	2,55
6	1,50	1,75	1,75	1,67	2,50	2,35	2,35	2,40
7	1,65	1,25	1,40	1,43	2,35	2,30	2,40	2,35

Sıçanların hem denek hemde sağlam tarafından en az 3 kez yapılan ölçümler ile elde edilen latans değerlerinin ortalama, standart deviasyonu ve standart hataları hesaplandı. Tablo 9’da hesaplanan değerler gösterilmektedir.

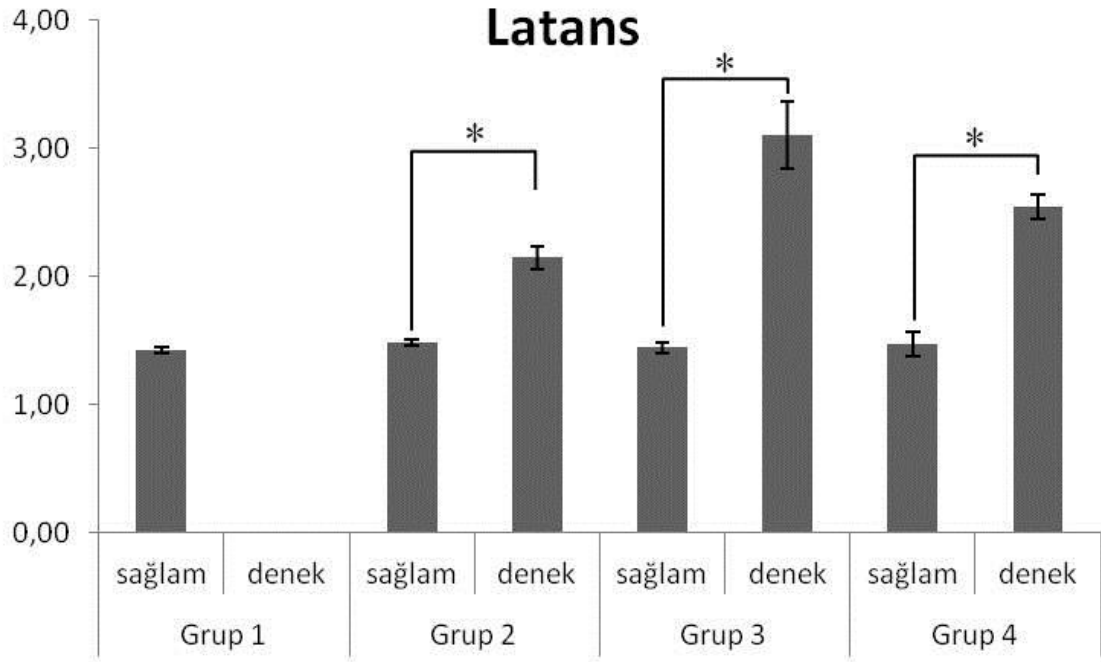
Tablo 9. Grupların latans değerlerinin ortalama, standart deviasyon ve standart hataları.

Denek No	Grup 1		Grup 2		Grup 3		Grup 4	
	Sağlam	Denek	Sağlam	Denek	Sağlam	Denek	Sağlam	Denek
1	1,35	Ø	1,45	1,68	1,32	4,08	1,62	2,83
2	1,32	Ø	1,58	2,35	1,38	4,08	1,43	2,22
3	1,45	Ø	1,40	2,35	1,38	2,28	1,03	2,57
4	1,50	Ø	1,43	2,13	1,57	2,68	1,35	2,90
5	1,43	Ø	1,47	1,95	1,65	2,67	1,78	2,55
6	1,50	Ø	1,53	2,30	1,43	2,97	1,67	2,40
7	1,42	Ø	1,48	2,25	1,37	2,95	1,43	2,35
Ort	1,42	Ø	1,48	2,15	1,44	3,10	1,47	2,55
SD	0,07	Ø	0,06	0,25	0,12	0,71	0,25	0,25
SH	0,03	Ø	0,02	0,09	0,05	0,27	0,09	0,09

Grup 1'in sağlam tarafında sinir ileti hızının ortalaması= 1.42 ± 0.03 olarak bulundu. Grup 1'in denek tarafında sinir devamlılığı olmadığından sinir ileti hızı ölçülemedi. Grup 2'nin sağlam tarafında sinir ileti hızının ortalaması= 1.48 ± 0.02 olarak bulundu. Grup 2'nin denek tarafında sinir ileti hızının ortalaması= 2.15 ± 0.09 olarak bulundu. Grup 3'ün sağlam tarafında sinir ileti hızının ortalaması= 1.44 ± 0.05 olarak bulundu. Grup 3'ün denek tarafında sinir ileti hızının ortalaması= 3.10 ± 0.27 olarak bulundu. Grup 4'ün sağlam tarafında sinir ileti hızının ortalaması= 1.47 ± 0.09 olarak bulundu. Grup 4'ün denek tarafında sinir ileti hızının ortalaması= 2.55 ± 0.09 olarak bulundu.

Dört grubun hem sağlam hemde denek tarafından yapılan ölçümler sonrası elde edilen latans değerlerinin ortalaması alındı. Bu ortalama değerlerin dağılımı Grafik 1'de gösterilmektedir.

Grafik 1. Grupların ölçülen latans değerleri ortalamasının dağılımı.

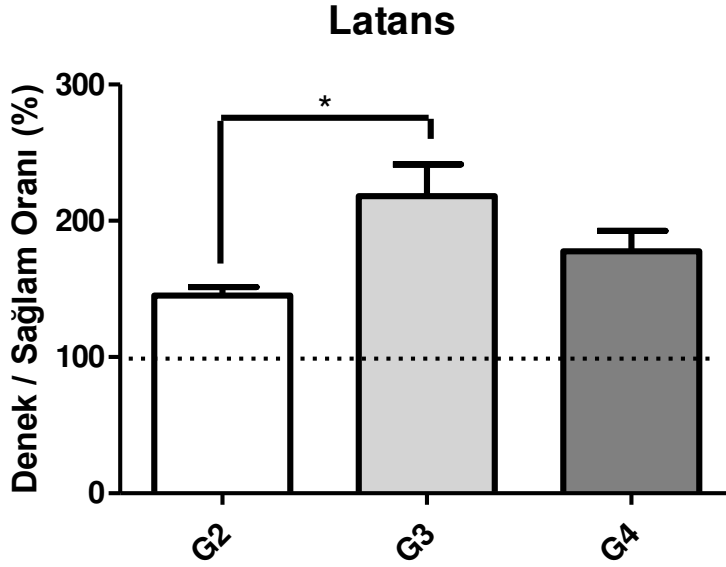


Grup 2-3-4'ün sağlam ve denek tarafından ölçülen latans değerlerinin ortalaması Mann Whitney U testi ile istatistiksel olarak karşılaştırıldı. Grup 1'in denek tarafından elektrofizyolojik kayıt alınmadığından sağlam taraf ile karşılaştırma yapılamadı. Grup 2'nin sağlam tarafı ile denek tarafından ölçülen latans değerlerinin ortalaması karşılaştırıldığında aradaki fark sağlam taraf yönünde istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p= 0.0006$). Grup 3'ün sağlam tarafı ile denek tarafından ölçülen latans değerlerinin ortalaması karşılaştırıldığında aradaki fark sağlam taraf yönünde istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p= 0.0021$). Grup 4'ün sağlam tarafı ile denek tarafından ölçülen latans değerlerinin ortalaması karşılaştırıldığında aradaki fark sağlam taraf yönünde istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p= 0.0021$).

Grup 2-3 ve 4'den elde edilen latans değerlerinin ortalaması kullanılarak her bir grup için ayrı ayrı denek ve sağlam oranları; $(\text{denek/sağlam}) \times 100$ formülü ile hesaplandı. Grup 2 için denek tarafı latans değerleri ortalaması ile sağlam taraf latans değerleri ortalaması oranlandı ve denek/sağlam oranı= $\%145.1 \pm 6.2$ olarak bulundu. Grup 3 için denek tarafı latans değerleri ortalaması ile sağlam taraf latans değerleri ortalaması oranlandı ve denek/sağlam oranı= $\%218.0 \pm 23.3$ olarak bulundu. Grup 4 için denek tarafı latans değerleri ortalaması ile sağlam taraf latans değerleri ortalaması oranlandı ve denek/sağlam oranı= $\%177.7 \pm 15.0$ olarak bulundu.

Grup 2-3 ve 4'den elde edilen latans ölçüm değerlerinin ortalaması kullanılarak hesaplanan denek/sağlam oranları Grafik 2'de gösterilmektedir.

Grafik 2. Grup 2-3-4'ün latans ölçüm değerleri ortalamasının denek/sağlam oranları.



Grup 2-3-4'ün latans değerleri ortalamasının denek/sağlam oranları Kruskal Wallis testi ile karşılaştırıldığında en az bir grubun istatistiksel olarak anlamlı farkının olduğu görüldü ($p=0.012$). Farkın nereden kaynaklandığını bulmak için gruplar arasında ikişerli olarak Mann Whitney U testi yapıldı. Grup 2 ve 3'ün latans değerleri ortalamasının denek/sağlam oranları karşılaştırıldığında aradaki fark Grup 2 yönünde istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p=0.0023$). Bu anlamlılık; Grup 2 (sinir grefti grubu)'nin Grup 3 (ven grefti grubu)'den daha başarılı bir yöntem olduğunu göstermektedir. Grup 2 ve 4'ün latans değerlerinin ortalamasının denek/sağlam oranları karşılaştırıldığında aradaki fark istatistiksel olarak anlamsız bulundu ($p=0.1282$). Grup 2 (sinir grefti grubu) ve Grup 4 (İçi parçalanmış sinir ile doldurulmuş ven grefti grubu) arasındaki farkın istatistiksel olarak anlamsız bulunması her iki yöntemin benzer sonuçlarının olduğunu göstermektedir. Grup 3 ve 4'ün latans değerleri ortalamasının denek/sağlam oranları karşılaştırıldığında aradaki fark istatistiksel olarak anlamsız bulundu ($p=0.1549$). Grup 3 (ven grefti grubu) ve Grup 4 (İçi parçalanmış sinir ile doldurulmuş ven grefti grubu) arasındaki farkın istatistiksel olarak anlamsız bulunması her iki yöntemin benzer sonuçlarının olduğunu göstermektedir.

Sıçanların hem denek hemde sağlam tarafından en az 3 kez yapılan ölçümler ile elde edilen tepe-tepe potansiyellerinin (peak to peak, P-P) değerleri Tablo 10-11-12-13’de gösterilmektedir.

Tablo 10. Grup 1 P-P ölçüm değerleri.

Denek No	Sağlam				Denek			
	1. Ölçüm	2. Ölçüm	3. Ölçüm	Ortalama	1. Ölçüm	2. Ölçüm	3. Ölçüm	Ortalama
1	4,98	4,93	5,11	5,01	Ø	Ø	Ø	Ø
2	4,44	4,32	4,38	4,38	Ø	Ø	Ø	Ø
3	7,21	8,19	7,16	7,52	Ø	Ø	Ø	Ø
4	0,97	1,01	0,99	0,99	Ø	Ø	Ø	Ø
5	0,98	1,02	1,03	1,01	Ø	Ø	Ø	Ø
6	8,91	8,19	7,53	8,21	Ø	Ø	Ø	Ø
7	4,47	4,32	4,37	4,39	Ø	Ø	Ø	Ø

Tablo 11. Grup 2 P-P ölçüm değerleri.

Denek No	Sağlam				Denek			
	1. Ölçüm	2. Ölçüm	3. Ölçüm	Ortalama	1. Ölçüm	2. Ölçüm	3. Ölçüm	Ortalama
1	4,27	4,54	4,77	4,53	2,16	2,16	2,20	2,17
2	3,10	3,58	3,44	3,37	2,09	2,09	1,92	2,03
3	4,89	4,12	6,27	5,09	2,47	2,55	2,47	2,50
4	4,50	4,42	4,47	4,46	3,13	3,79	4,10	3,67
5	3,06	2,71	3,17	2,98	2,24	1,95	2,24	2,14
6	6,42	6,54	6,45	6,47	1,51	1,52	1,26	1,43
7	3,01	2,82	2,82	2,88	2,09	2,09	1,90	2,03

Tablo 12. Grup 3 P-P ölçüm değerleri.

Denek No	Sağlam				Denek			
	1. Ölçüm	2. Ölçüm	3. Ölçüm	Ortalama	1. Ölçüm	2. Ölçüm	3. Ölçüm	Ortalama
1	5,48	7,42	6,55	6,48	0,49	0,28	0,62	0,46
2	5,45	3,59	5,96	5,00	0,92	0,89	0,82	0,88
3	2,99	1,62	1,39	2,00	0,90	0,71	0,90	0,84
4	3,18	3,55	3,20	3,31	1,78	1,72	1,99	1,83
5	5,36	5,42	5,96	5,58	1,50	1,34	1,60	1,48
6	8,19	7,16	8,19	7,85	2,57	1,97	1,92	2,15
7	4,47	4,17	4,37	4,34	0,88	0,95	0,68	0,84

Tablo 13. Grup 4 P-P ölçüm değerleri.

Denek No	Sağlam				Denek			
	1. Ölçüm	2. Ölçüm	3. Ölçüm	Ortalama	1. Ölçüm	2. Ölçüm	3. Ölçüm	Ortalama
1	2,09	2,90	2,84	2,61	1,99	2,01	1,99	2,00
2	1,63	1,63	1,58	1,61	1,40	1,33	1,40	1,38
3	7,55	4,61	5,65	5,94	2,64	2,80	2,54	2,66
4	3,94	4,31	8,63	5,63	1,74	1,65	1,71	1,70
5	5,37	5,83	5,70	5,86	1,77	2,00	1,59	1,79
6	6,58	6,51	6,55	6,55	1,40	1,45	1,39	1,41
7	1,83	0,77	1,17	1,26	1,33	1,45	1,37	1,38

Sıçanların hem denek hemde sağlam tarafından en az 3 kez yapılan ölçümler ile elde edilen peak to peak değerlerinin ortalama, standart deviasyonu ve standart hataları hesaplandı.

Tablo 14’de hesaplanan değerler gösterilmektedir.

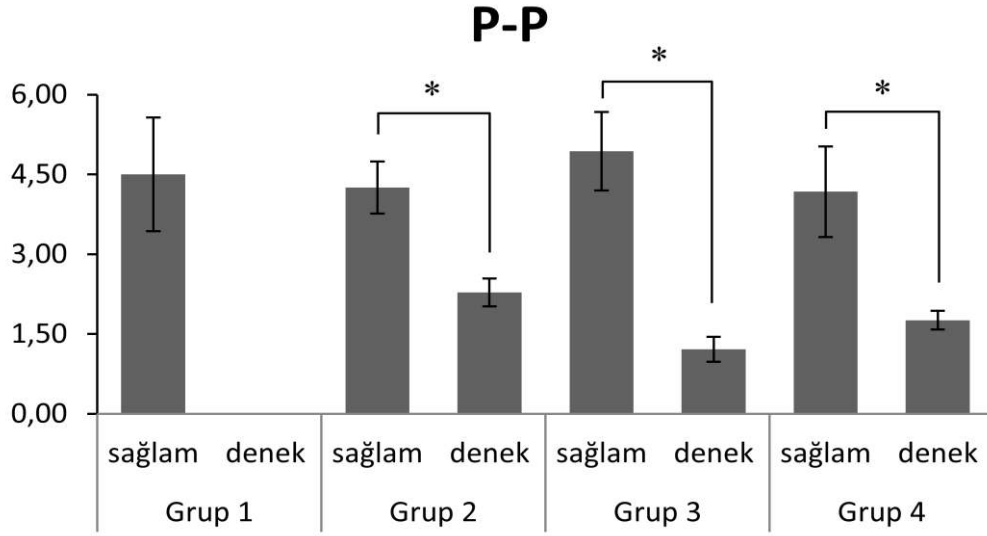
Tablo 14. Grupların P-P değerlerinin ortalama, standart deviasyon ve standart hataları.

Denek No	Grup 1		Grup 2		Grup 3		Grup 4	
	Sağlam	Denek	Sağlam	Denek	Sağlam	Denek	Sağlam	Denek
1	5,01	Ø	4,53	2,17	6,48	0,46	2,61	2
2	4,38	Ø	3,37	2,03	5	0,88	1,61	1,38
3	7,52	Ø	5,09	2,5	2	0,84	5,94	2,66
4	0,99	Ø	4,46	3,67	3,31	1,83	5,63	1,7
5	1,01	Ø	2,98	2,14	5,58	1,48	5,63	1,79
6	8,21	Ø	6,47	1,43	7,85	2,15	6,55	1,41
7	4,39	Ø	2,88	2,03	4,34	0,84	1,26	1,38
Ort	4,50	Ø	4,25	2,28	4,94	1,21	4,18	1,76
SD	2,82	Ø	1,29	0,69	1,95	0,62	2,26	0,46
SH	1,07	Ø	0,49	0,26	0,74	0,23	0,85	0,17

Grup 1'in sağlam tarafından ölçülen tepe-tepe potansiyelinin ortalaması= 4.50 ± 1.07 olarak bulundu. Grup 1'in denek tarafında sinir devamlılığı olmadığından tepe-tepe potansiyeli ölçülemedi. Grup 2'nin sağlam tarafından ölçülen tepe-tepe potansiyelinin ortalaması= 4.25 ± 0.49 olarak bulundu. Grup 2'nin denek tarafından ölçülen tepe-tepe potansiyelinin ortalaması= 2.28 ± 0.26 olarak bulundu. Grup 3'ün sağlam tarafından ölçülen tepe-tepe potansiyelinin ortalaması= 4.94 ± 0.74 olarak bulundu. Grup 3'ün denek tarafından ölçülen tepe-tepe potansiyelinin ortalaması= 1.21 ± 0.23 olarak bulundu. Grup 4'ün sağlam tarafından ölçülen tepe-tepe potansiyelinin ortalaması= 4.18 ± 0.85 olarak bulundu. Grup 4'ün denek tarafından ölçülen tepe-tepe potansiyelinin ortalaması= 1.76 ± 0.17 olarak bulundu.

Dört grubun hem sağlam hemde denek tarafından yapılan ölçümler sonrası elde edilen P-P değerlerinin ortalaması alındı. Bu ortalama değerlerin dağılımı Grafik 3'de gösterilmektedir.

Grafik 3. Grupların ölçülen P-P değerleri ortalamasının dağılımı.

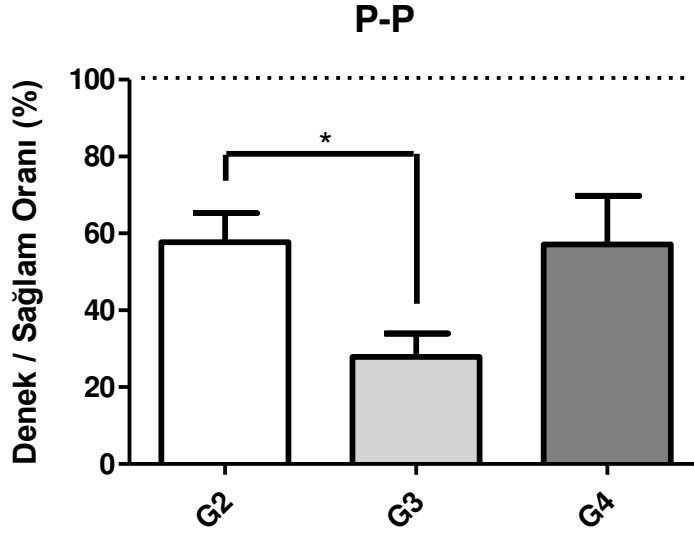


Grup 2-3-4'ün sağlam ve denek tarafından ölçülen P-P değerlerinin ortalaması Mann Whitney U testi ile istatistiksel olarak karşılaştırıldı. Grup 1'in denek tarafından elektrofizyolojik kayıt alınamadığından sağlam taraf ile karşılaştırma yapılamadı. Grup 2'nin sağlam tarafı ile denek tarafından ölçülen P-P değerlerinin ortalaması karşılaştırıldığında aradaki fark sağlam taraf yönünde istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p= 0.0041$). Grup 3'ün sağlam tarafı ile denek tarafından ölçülen P-P değerlerinin ortalaması karşılaştırıldığında aradaki fark sağlam taraf yönünde istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p= 0.0012$). Grup 4'ün sağlam tarafı ile denek tarafından ölçülen P-P değerlerinin ortalaması karşılaştırıldığında aradaki fark sağlam taraf yönünde istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p= 0.1248$).

Grup 2-3 ve 4'den elde edilen P-P değerlerinin ortalaması kullanılarak her bir grup için ayrı ayrı denek ve sağlam oranları; $(\text{denek/sağlam}) \times 100$ formülü ile hesaplandı. Grup 2 için denek tarafı P-P değerleri ortalaması ile sağlam taraf P-P değerleri ortalaması oranlandı ve denek/sağlam oranı= $\%57.7 \pm 7.6$ olarak bulundu. Grup 3 için denek tarafı P-P değerleri ortalaması ile sağlam taraf P-P değerleri ortalaması oranlandı ve denek/sağlam oranı= $\%27.9 \pm 6.1$ olarak bulundu. Grup 4 için denek tarafı P-P değerleri ortalaması ile sağlam taraf P-P değerleri ortalaması oranlandı ve denek/sağlam oranı= $\%57.2 \pm 12.7$ olarak bulundu.

Grup 2-3-4'den elde edilen P-P ölçüm değerlerinin ortalaması kullanılarak hesaplanan denek/sağlam oranları Grafik 4'de gösterilmektedir.

Grafik 4. Grup 2-3-4'ün P-P ölçüm değerleri ortalamasının denek/sağlam oranları.



Grup 2-3-4'ün P-P değerleri ortalamasının denek/sağlam oranları Kruskal Wallis testi ile karşılaştırıldığında en az bir grubun istatistiksel olarak anlamlı farkının olduğu görüldü ($p=0.0388$). Farkın nereden kaynaklandığını bulmak için gruplar arasında ikişerli olarak Mann Whitney U testi yapıldı. Grup 2 ve 3'ün P-P değerleri ortalamasının denek/sağlam oranları karşılaştırıldığında aradaki fark Grup 2 yönünde istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p=0.0175$). Bu anlamlılık; Grup 2 (sinir grefti grubu)'nin Grup 3 (ven grefti grubu)'den daha başarılı bir yöntem olduğunu göstermektedir. Grup 2 ve 4'ün P-P değerlerinin ortalamasının denek/sağlam oranları karşılaştırıldığında aradaki fark istatistiksel olarak anlamsız bulundu ($p=0.9015$). Grup 2 (sinir grefti grubu) ve Grup 4 (İçi parçalanmış sinir ile doldurulmuş ven grefti grubu) arasındaki farkın istatistiksel olarak anlamsız bulunması her iki yöntemin benzer sonuçlarının olduğunu göstermektedir. Grup 3 ve 4'ün P-P değerleri ortalamasının denek/sağlam oranları karşılaştırıldığında aradaki fark istatistiksel olarak anlamsız bulundu ($p=0.530$). Grup 3 (ven grefti grubu) ve Grup 4 (İçi parçalanmış sinir ile doldurulmuş ven grefti grubu) arasındaki farkın istatistiksel olarak anlamsız bulunması her iki yöntemin benzer sonuçlarının olduğunu göstermektedir.

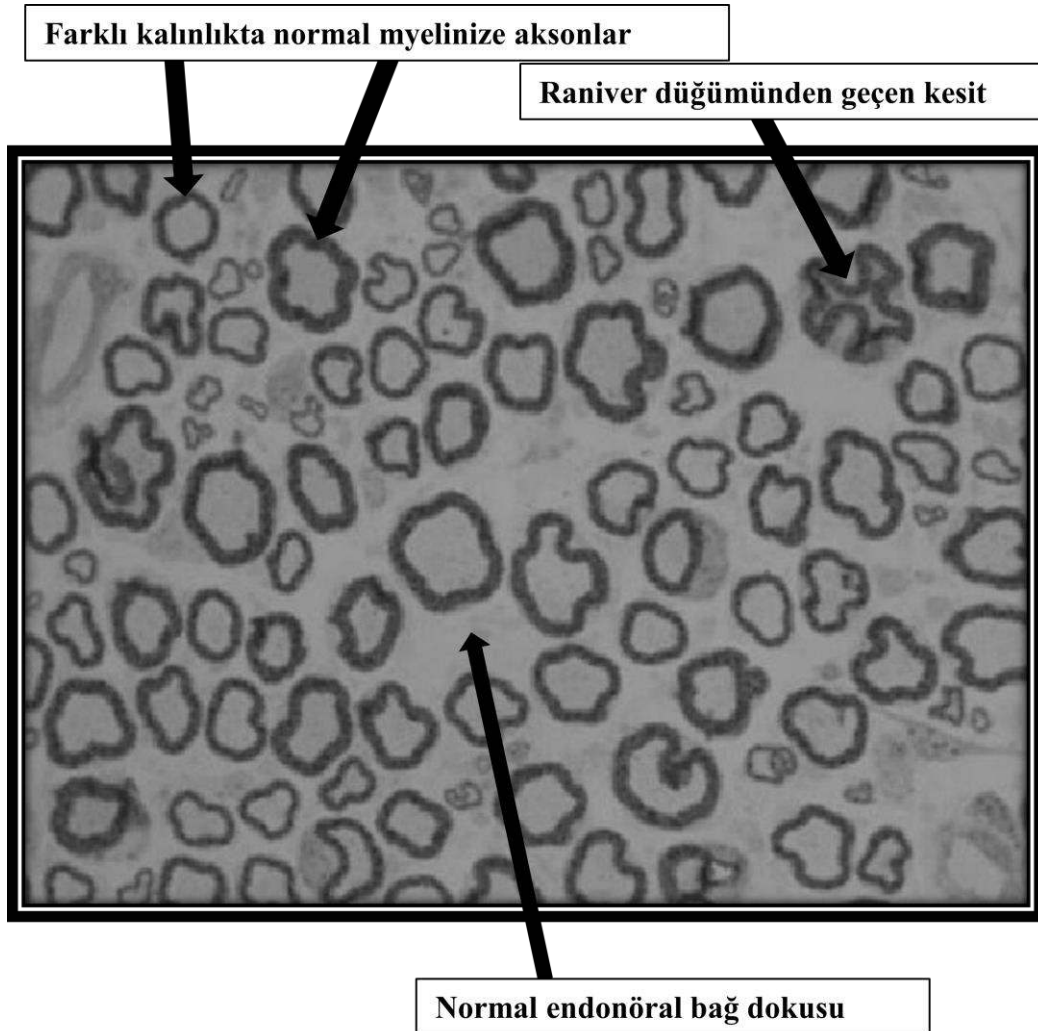
4.2. Histomorfolojik Değerlendirme Bulguları

Dokuların takip işlemleri tamamlandıktan sonra elde edilen görüntüler ışık ve elektron mikroskopunda değerlendirildi.

4.2.1. Işık Mikroskopi Bulguları

Hazırlanan preparatlar ışık mikroskopunda (Olympus CX-41) sırasıyla x4, x10, x20, x40'lık büyütmede değerlendirildi. Normal bir periferik sinirin ışık mikroskopunda değerlendirilmesi Resim 7'de gösterilmektedir. Ranvier düğümünden geçen kesitlerde, miyelin kılıfının yıldızvari görüntüsü dikkat çekmektedir. Değişik çapta normal miyelinize aksonlar ile normal endonöral bağ dokusu görülmektedir.

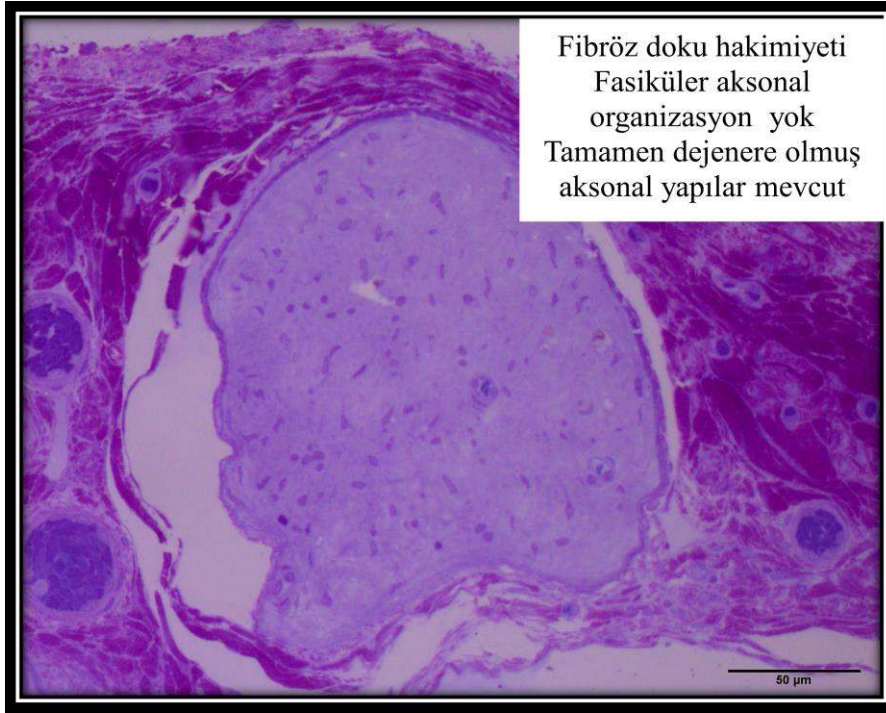
Resim 7. Normal periferik sinirin histolojik görünümü.



Grup 1 (sinir defekti grubu):

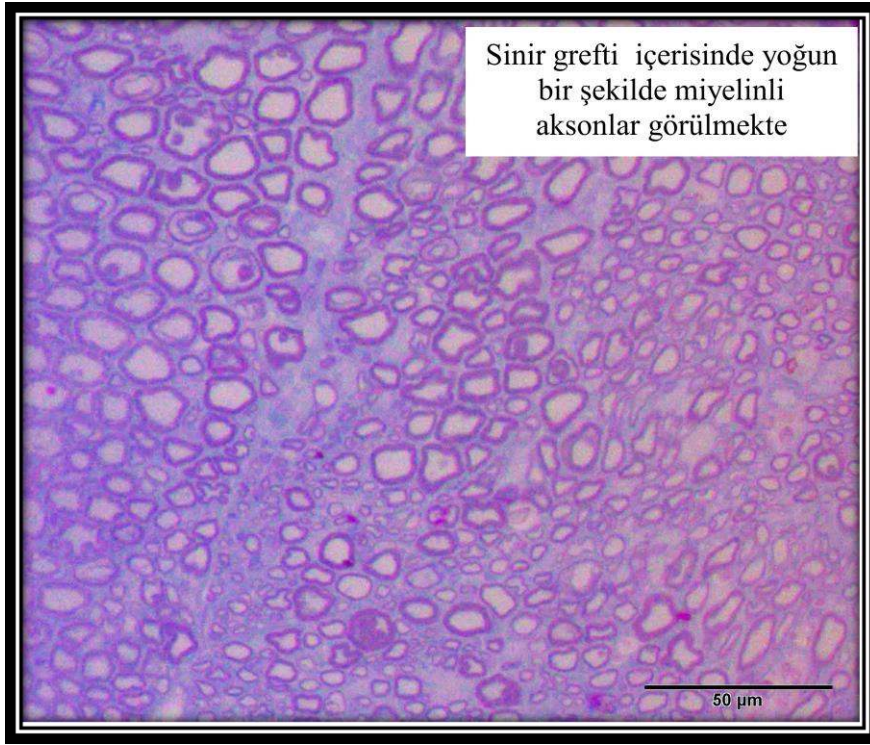
Distalden geçen kesitlerde; skar dokusuna uyan fibröz doku artışı ve yok denecek kadar az sayıda dejenere aksona rastlandı.

Resim 8. Grup 1 distal kesit(x40 büyütme).

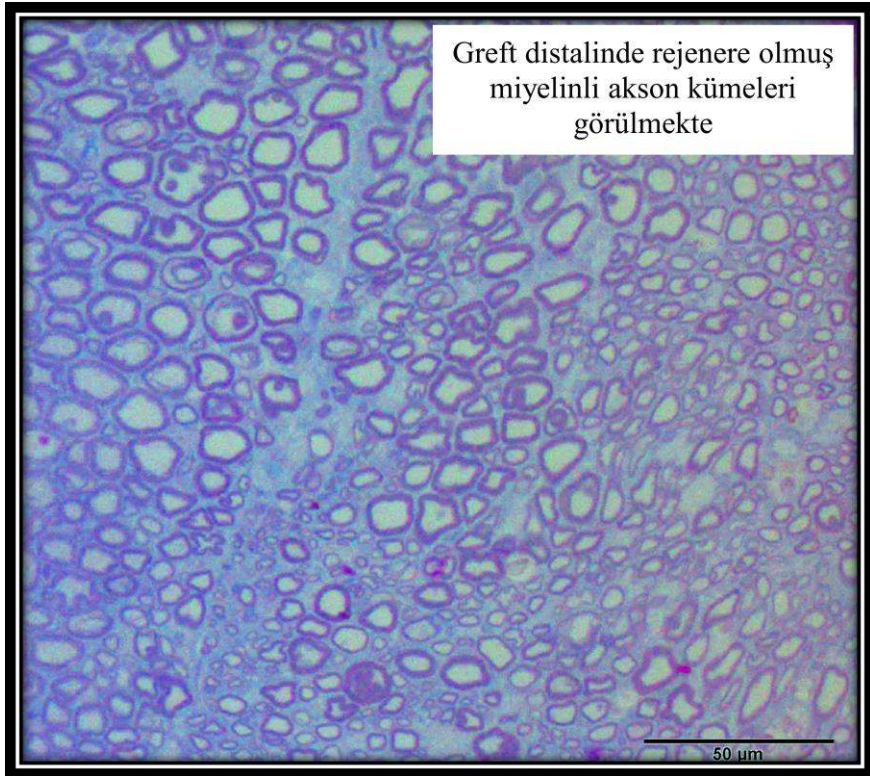
**Grup 2 (sinir grefti grubu):**

Grup 2 yani sinir grefti uygulanan grupta, greftten ve greftin distalinden geçen kesitler incelendi. Greftten geçen kesitlerde aralarda seyrek olarak miyelinsiz aksonlar bulunmasına rağmen normale yakın sayıda ve çapta düzenli bir şekilde organize olmuş miyelinli aksonlar görüldü. Distalden geçen kesitlerde ise rejenere miyelinli akson kümeleri ve aralarda seyrek olarak dejenere aksonlara rastlandı.

Resim 9. Grup 2 orta kesit(x40 büyütme).



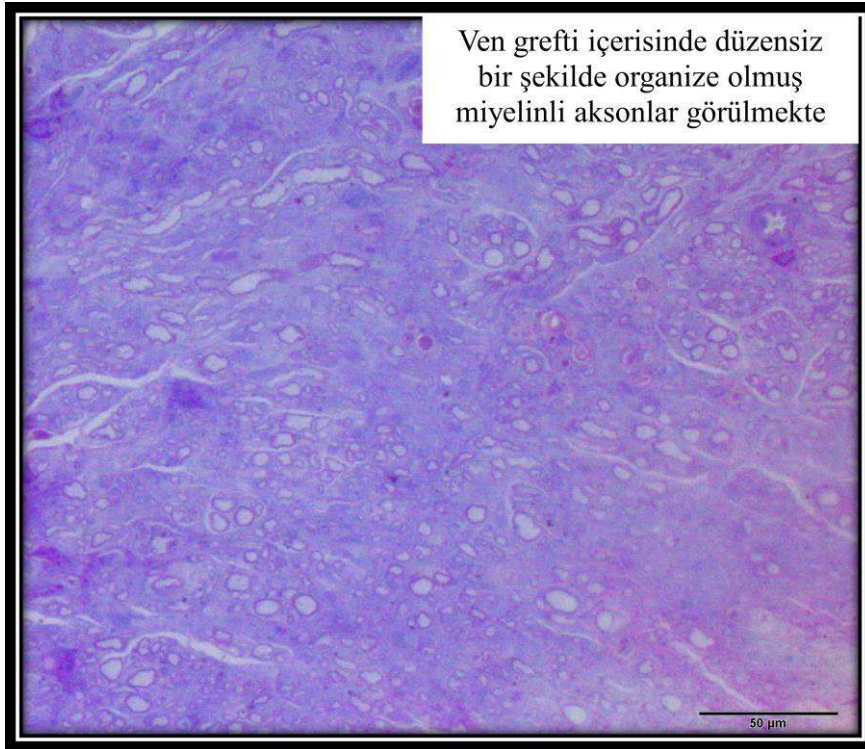
Resim 10. Grup 2 distal kesit(x40 büyütme).



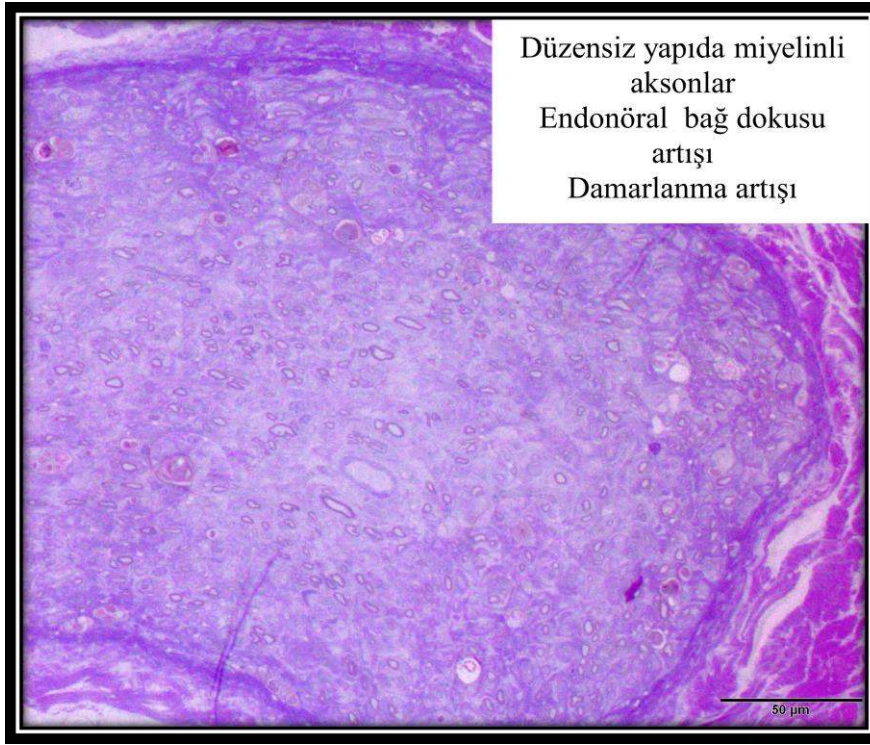
Grup 3 (ven grefti grubu):

Grup 3 yani ven grefti uygulanan grupta, greftten ve greftin distalinden geçen kesitler incelendi. Ven greftinden geçen kesitler incelendiğinde; düzensiz organize olmuş miyelinli aksonlar, bazı alanlarda demiyelinize aksonlar ve periferde damarlanma artışına rastlandı. Ven grefti distalinden geçen kesitlerde; az sayıda miyelinli aksona rastlandı. Bu miyelinli aksonların çapının ve miyelin kalınlığının azalmış olduğu görüldü. Ayrıca bazı alanlarda fibrozis ve damarlanma artışına rastlandı.

Resim 11. Grup 3 orta kesit(x40 büyütme).



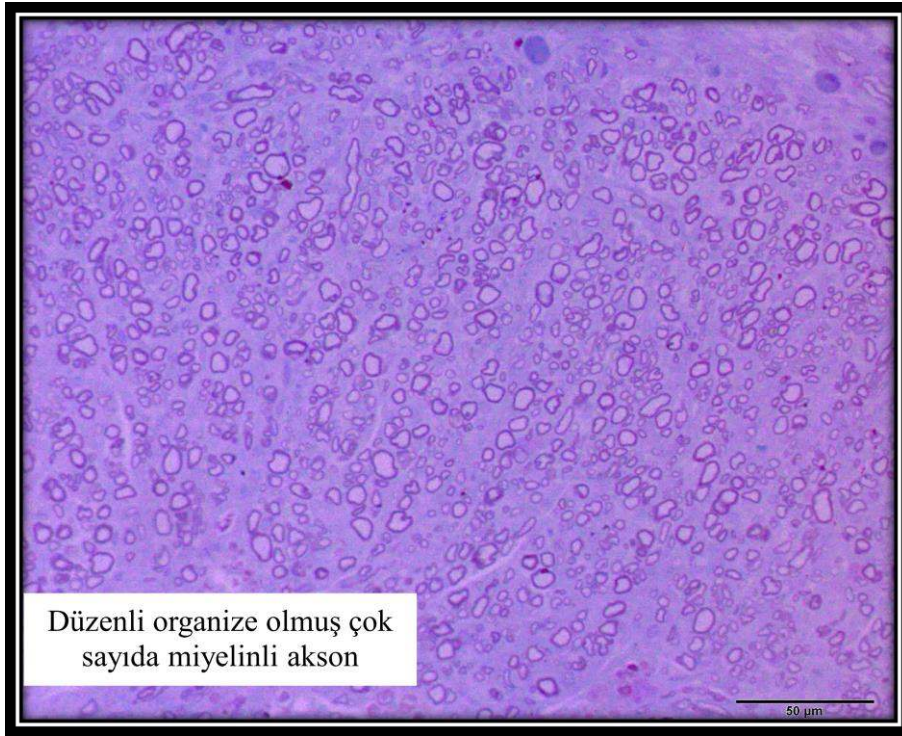
Resim 12. Grup 3 distal kesit(x40 büyütme).



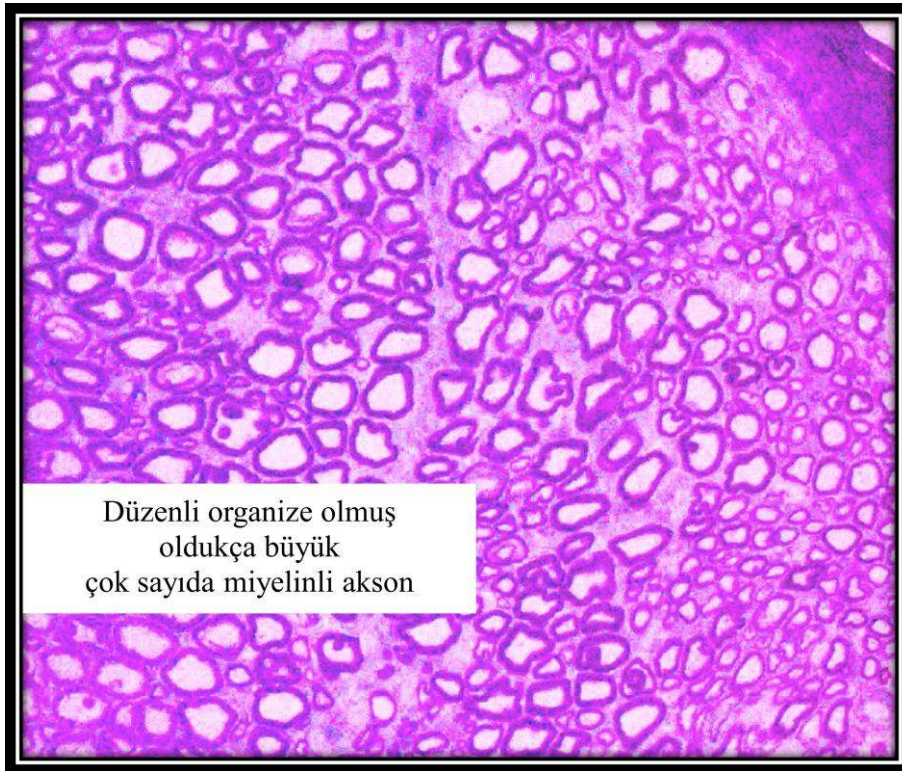
Grup 4 (içi parçalanmış sinir ile doldurulmuş ven grefti grubu):

Greftten ve greftin distalinden geçen kesitler incelendi. Greftten geçen kesitlerde, düzenli organize olmuş çok sayıda miyelinli aksone rastlandı. Miyelin kalınlığı ve akson çapının büyük olması dikkat çekiciydi. Distalden geçen kesitlerde miyelin kalınlığı ve akson çapı greft kesiti kadar büyük hatta bazı alanlarda daha büyüktü.

Resim 13. Grup 4 orta kesit(x40 büyütme).



Resim 14. Grup 4 distal kesit(x40 büyütme).



4.2.2. Histomorfometrik Analiz Bulguları

Işık mikroskobunda x40'lık büyütmeden elde edilen görüntüler İmage-Tool programı ile analiz edildi. Bu analizde x40'lık büyütmede 5000 μm^2 'lik üç farklı alan üzerinde akson sayımı yapıldı. Grup 1'in distal kesitlerinden elde edilen görüntülerde büyük oranda dejenerasyon saptandığından akson sayımı yapılamadı. Grup 2-3 -4'ün greft orta alanından ve distal koaptasyon alanından elde edilen kesitlerden akson sayımı gerçekleştirildi. Grup 2'nin greft orta alanındaki kesitlerden yapılan akson sayımı Tablo 15'de, Grup 3'ün greft orta alanındaki kesitlerden yapılan akson sayımı Tablo 16'de ve Grup 4'ün greft orta alanındaki kesitlerden yapılan akson sayımı Tablo 17'de gösterilmektedir.

Tablo 15. Grup 2'nin greft orta alanındaki kesitlerden yapılan akson sayımı.

Denek No	1. Ölçüm	2. Ölçüm	3. Ölçüm	Ortalama
1	127	117	112	118,7
2	107	111	104	107,3
3	113	119	105	112,3
4	87	96	89	90,7
5	72	68	81	73,7
6	71	87	82	80,0
7	105	96	97	99,3

Tablo 16. Grup 3'ün greft orta alanındaki kesitlerden yapılan akson sayımı.

Denek No	1. Ölçüm	2. Ölçüm	3. Ölçüm	Ortalama
1	69	77	60	68,7
2	63	45	57	55,0
3	56	67	61	61,3
4	77	85	79	80,3
5	54	57	51	54,0
6	44	52	41	45,7
7	76	64	69	69,7

Tablo 17. Grup 4'ün greft orta alanındaki kesitlerden yapılan akson sayımı.

Denek No	1. Ölçüm	2. Ölçüm	3. Ölçüm	Ortalama
1	72	74	77	74,3
2	98	95	103	98,7
3	91	87	93	90,3
4	93	86	90	89,7
5	106	100	102	102,7
6	87	85	91	87,7
7	105	94	99	99,3

Grup 2-3 ve 4'deki her bir denek için greft orta alan kesitlerindeki üç farklı alandan yapılan ölçümler sonrası elde edilen akson sayımının ortalama değerleri hesaplandı. Hesaplanan ortalama değerlerden grupların ortalama akson sayısı belirlendi. Grupların ortalama akson sayısı ve standart hataları Tablo 18'de gösterilmektedir.

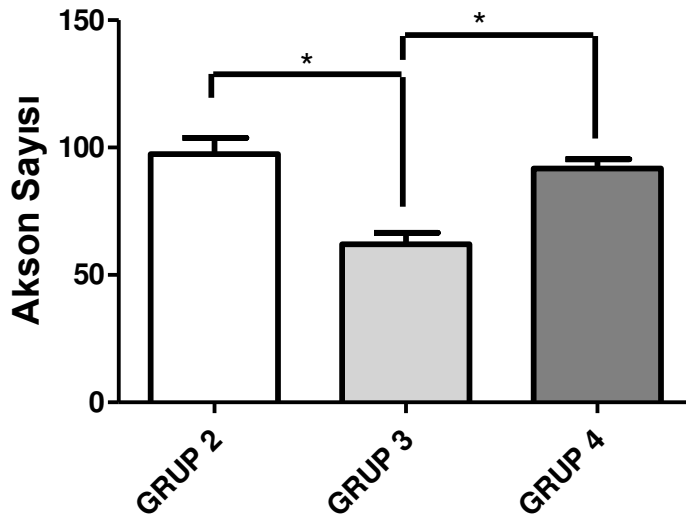
Tablo 18. Grup 2-3-4'ün greft orta alanındaki kesitlerden yapılan ortalama akson sayımı.

Denek No	GRUP 2	GRUP 3	GRUP 4
1	118,7	68,7	74,3
2	107,3	55,0	98,7
3	112,3	61,3	90,3
4	90,7	80,3	89,7
5	73,7	54,0	102,7
6	80,0	45,7	87,7
7	99,3	69,7	99,3
Ortalama	97,4	62,1	91,8
Standart hata	6,3	4,4	3,6

Grup 2'nin greft orta alanındaki kesitlerden yapılan ölçümler sonrası ortalama akson sayısı= 97.4 ± 6.3 olarak bulundu. Grup 3'ün greft orta alanındaki kesitlerden yapılan ölçümler sonrası ortalama akson sayısı= 62.1 ± 4.4 olarak bulundu. Grup 4'ün greft orta alanındaki kesitlerden yapılan ölçümler sonrası ortalama akson sayısı= 91.8 ± 3.6 olarak bulundu.

Grup 2-3-4'ün greft orta alanındaki kesitlerden yapılan ölçümler sonrası elde edilen ortalama akson sayıları Kruskal Wallis testi ile karşılaştırıldığında en az bir grubun istatistiksel olarak anlamlı farkının olduğu görüldü ($p=0.0024$). Farkın nereden kaynaklandığını bulmak için gruplar arasında ikişerli olarak Mann Whitney U testi yapıldı. Grup 2 ve 3'ün greft orta alan kesitlerindeki ortalama akson sayıları karşılaştırıldığında aradaki fark Grup 2 yönünde istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p=0.0023$). Bu anlamlılık; Grup 2 (sinir grefti grubu)'nin, Grup 3 (ven grefti grubu)'den daha başarılı bir yöntem olduğunu göstermektedir. Grup 2 ve 4'ün greft orta alan kesitlerindeki ortalama akson sayıları karşılaştırıldığında aradaki fark istatistiksel olarak anlamsız bulundu ($p=0.4057$). Grup 2 (sinir grefti grubu) ve Grup 4 (İçi parçalanmış sinir ile doldurulmuş ven grefti grubu) arasındaki farkın istatistiksel olarak anlamsız bulunması her iki yöntemin benzer sonuçlarının olduğunu göstermektedir. Grup 3 ve 4'ün greft orta alan kesitlerindeki ortalama akson sayıları karşılaştırıldığında aradaki fark Grup 4 yönünde istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p=0.0012$). Bu anlamlılık; Grup 4 (İçi parçalanmış sinir ile doldurulmuş ven grefti grubu)'ün, Grup 3 (ven grefti grubu)'den daha başarılı bir yöntem olduğunu göstermektedir.

Grafik 5. Grup 2-3-4'ün greft orta alan kesitlerindeki akson sayımının istatistiksel analizi.



Grup 2'nin distal koaptasyon alanındaki kesitlerde yapılan akson sayımı Tablo 19'da, Grup 3'ün distal koaptasyon alanındaki kesitlerden yapılan akson sayımı Tablo 20'da ve Grup 4'ün distal koaptasyon alanındaki kesitlerden yapılan akson sayımı Tablo 21'de gösterilmektedir.

Tablo 19. Grup 2'nin distal koaptasyon alanındaki kesitlerden yapılan akson sayımı.

Denek No	1. Ölçüm	2. Ölçüm	3. Ölçüm	Ortalama
1	123	126	132	127
2	107	100	119	108,7
3	95	103	90	96
4	94	92	100	95,3
5	76	72	69	72,3
6	119	117	111	115,7
7	89	106	93	96,0

Tablo 20. Grup 3'ün distal koaptasyon alanındaki kesitlerden yapılan akson sayımı.

Denek No	1. Ölçüm	2. Ölçüm	3. Ölçüm	Ortalama
1	63	86	66	71,7
2	60	59	73	64,0
3	51	62	43	52,0
4	44	47	50	47,0
5	55	52	49	52,0
6	59	72	65	65,3
7	76	83	79	79,3

Tablo 21. Grup 4'ün distal koaptasyon alanındaki kesitlerden yapılan akson sayımı.

Denek No	1. Ölçüm	2. Ölçüm	3. Ölçüm	Ortalama
1	111	117	103	110,3
2	57	66	69	64,0
3	92	97	93	94,0
4	74	69	75	72,7
5	76	92	79	82,3
6	80	85	80	81,7
7	72	84	83	79,7

Grup 2-3 ve 4'deki her bir denek için distal koaptasyon alan kesitlerindeki üç farklı alandan yapılan ölçümler sonrası elde edilen akson sayımının ortalama değerleri hesaplandı. Hesaplanan ortalama değerlerden grupların ortalama akson sayısı belirlendi. Grupların ortalama akson sayısı ve standart hataları Tablo 22'de gösterilmektedir.

Tablo 22. Grup 2-3-4'ün distal koaptasyon alan kesitlerinden yapılan ortalama akson sayımı.

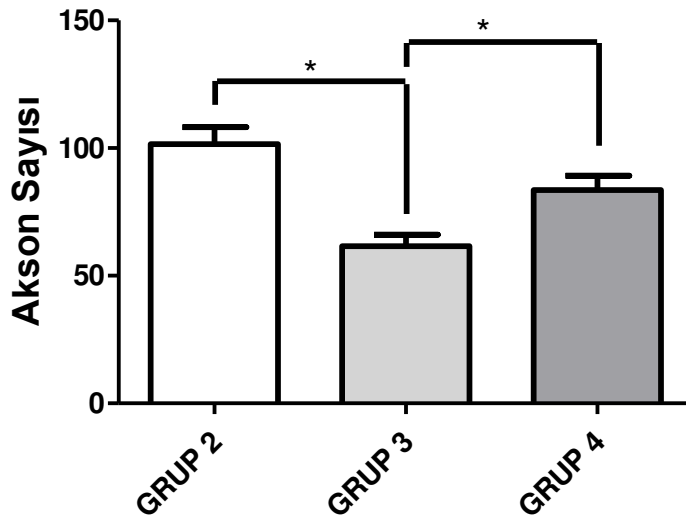
Denek No	GRUP 2	GRUP 3	GRUP 4
1	127,0	71,7	110,3
2	108,7	64,0	64,0
3	96,0	52,0	94,0
4	95,3	47,0	72,7
5	72,3	52,0	82,3
6	115,7	65,3	81,7
7	96,0	79,3	79,7
Ortalama	101,6	61,6	83,5
Standart hata	6,6	4,5	5,7

Grup 2'nin distal koaptasyon alanındaki kesitlerden yapılan ölçümler sonrası ortalama akson sayısı= 101.6 ± 6.6 olarak bulundu. Grup 3'ün distal koaptasyon alanındaki kesitlerden yapılan ölçümler sonrası ortalama akson sayısı= 61.6 ± 4.5 olarak bulundu. Grup 4'ün distal koaptasyon alanındaki kesitlerden yapılan ölçümler sonrası ortalama akson sayısı= 83.5 ± 5.7 olarak bulundu.

Grup 2-3-4'ün distal koaptasyon alanındaki kesitlerden yapılan ölçümler sonrası elde edilen ortalama akson sayıları Kruskal Wallis testi ile karşılaştırıldığında en az bir grubun istatistiksel olarak anlamlı farkının olduğu görüldü ($p=0.0019$). Farkın nereden kaynaklandığını bulmak için gruplar arasında ikişerli olarak Mann Whitney U testi yapıldı. Grup 2 ve 3'ün distal koaptasyon alan kesitlerindeki ortalama akson sayıları karşılaştırıldığında aradaki fark Grup 2 yönünde istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p=0.0156$). Bu anlamlılık; Grup 2 (sinir grefti grubu)'nin, Grup 3 (ven grefti grubu)'den daha başarılı bir yöntem olduğunu göstermektedir. Grup 2 ve 4'ün distal koaptasyon alan kesitlerindeki ortalama akson sayıları karşılaştırıldığında aradaki fark istatistiksel olarak anlamsız bulundu ($p=0.0733$).

Grup 2 (sinir grefti grubu) ve Grup 4 (İçi parçalanmış sinir ile doldurulmuş ven grefti grubu) arasındaki farkın istatistiksel olarak anlamsız bulunması her iki yöntemin benzer sonuçlarının olduğunu göstermektedir. Grup 3 ve 4'ün distal koaptasyon alan kesitlerindeki ortalama akson sayıları karşılaştırıldığında aradaki fark Grup 4 yönünde istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p=0.0125$). Bu anlamlılık; Grup 4 (İçi parçalanmış sinir ile doldurulmuş ven grefti grubu)'ün, Grup 3 (ven grefti grubu)'den daha başarılı bir yöntem olduğunu göstermektedir.

Grafik 6. Grup 2-3-4'ün distal koaptasyon alan kesitlerindeki akson sayımının istatistiksel analizi.



40'lık büyütmede İmage-Tool programı kullanılarak Grup 2-3-4'ün greft orta alanından ve distal koaptasyon alanından elde edilen kesitlerden 10'ar adet miyelinli akson seçildi ve seçilen bu aksonların çapı (μm) ölçüldü. Ölçümler her bir akson için üç farklı alandan yapıldı ve ortalama akson çapı hesaplandı. Grup 2'nin greft orta alan kesitinden seçilen 10 adet miyelinli aksonunun ortalama çapı Tablo 23'de, Grup 3'ün greft orta alan kesitinden seçilen 10 adet miyelinli aksonunun ortalama çapı Tablo 24'de ve Grup 4'ün greft orta alan kesitinden seçilen 10 adet miyelinli aksonunun ortalama çapı Tablo 25'de gösterilmektedir.

Tablo 23. Grup 2'nin greft orta alan kesitinden seçilen 10 adet miyelinli aksonun ortalama çapı.

Denek No	1	2	3	4	5	6	7
1. Akson	5,38	6,6	6,02	7,04	8,44	9,99	6,41
2. Akson	5,16	6,2	6,6	7,2	8,1	10,72	6,77
3. Akson	5,06	5,64	6,94	6,94	8,64	10,51	6,29
4. Akson	5,04	5,47	6,45	5,83	8,09	10,8	6,91
5. Akson	5,22	6,51	6,64	5,8	8,22	10,95	6,72
6. Akson	5,11	5,63	6,25	7,34	9,01	10,84	6,44
7. Akson	6,25	5,35	6,7	5,75	9	10,38	6,36
8. Akson	4,95	5,31	7,05	5,74	9,57	10,95	6,26
9. Akson	7,73	5,24	7,21	7,44	9,78	10,79	6,4
10. Akson	4,82	5,47	7,35	5,7	9,9	10,44	6,2

Tablo 24. Grup 3'ün greft orta alan kesitinden seçilen 10 adet miyelinli aksonun ortalama çapı.

Denek No	1	2	3	4	5	6	7
1. Akson	4,68	5,6	5,08	4,96	5,9	4,99	4,97
2. Akson	4,58	4,75	5,15	5,65	4,38	5,12	5,97
3. Akson	4,53	5,83	5,43	4,01	5,21	5,41	5,16
4. Akson	5,23	5,37	5,02	5,76	5,91	5,08	6,37
5. Akson	5,01	5,35	5,19	4,72	5,47	5,03	5,92
6. Akson	4,9	5,22	5,74	5,92	6,2	4,87	6,26
7. Akson	5,03	5,67	5,91	5,62	6,75	4,96	5,65
8. Akson	4,68	4,98	6,11	5,6	6,52	5,9	6,78
9. Akson	4,91	5,11	6,36	5,56	6,39	6,03	4,44
10. Akson	5,21	5,11	6,67	4,23	6,2	6,17	6,05

Tablo 25. Grup 4'ün greft orta alan kesitinden seçilen 10 adet miyelinli aksonun ortalama çapı.

Denek No	1	2	3	4	5	6	7
1. Akson	6,96	6,93	7,77	8,41	7,88	6,65	6,18
2. Akson	7,76	6,79	6,53	7,18	7,18	6,33	5,93
3. Akson	7,86	6,39	7,64	8,81	7,61	6,43	5,82
4. Akson	7,78	7,06	7,34	7,98	8,09	6,38	7,23
5. Akson	7,55	7,75	6,5	8,05	7,95	5,85	6,41
6. Akson	7,6	6,12	7,06	7,32	7,18	5,76	7,68
7. Akson	7,34	6,43	7,61	7,81	7,3	6,28	7,75
8. Akson	7,05	7,51	6,36	7,67	8,18	6,5	6,87
9. Akson	8,26	6,02	7,65	7,76	8,23	6,29	6,49
10. Akson	6,52	7,68	7,7	6,92	8,19	5,84	6,24

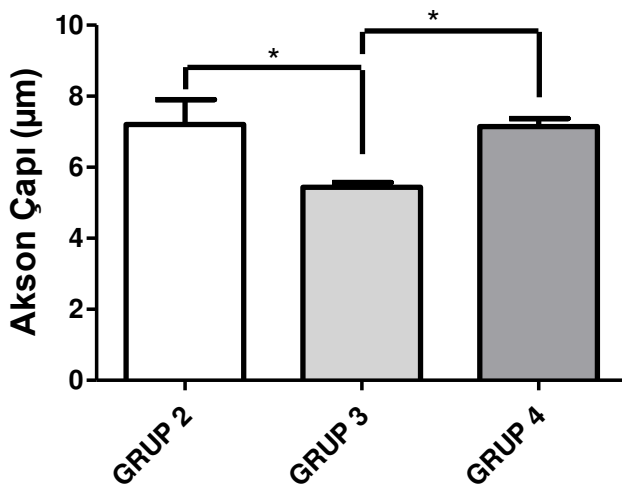
Grup 2-3 ve 4'deki her bir denek için greft orta alan kesitindeki 10 adet miyelinli aksonun çapı ölçülerek deneklerin ortalama miyelinli akson çapı hesaplandı. Tablo 26'de Grup 2-3-4'ün greft orta alan kesitinden yapılan ölçümler sonrası elde edilen ortalama akson çapları gösterilmektedir.

Tablo 26. Grup 2-3-4'ün greft orta alan kesitindeki ortalama miyelinli akson çapları.

Denek No	GRUP 2	GRUP 3	GRUP 4
1	5,47	4,88	7,47
2	5,74	5,30	6,87
3	6,72	5,67	7,22
4	6,48	5,20	7,79
5	8,88	5,89	7,78
6	10,64	5,36	6,23
7	6,48	5,76	6,66
Ortalama	7,20	5,44	7,14
Standart hata	0,7	0,1	0,2

Grup 2'nin greft orta alanındaki kesitlerden yapılan ölçümler sonrası ortalama miyelinli akson çapı= 7.20 ± 0.7 olarak bulundu. Grup 3'ün greft orta alanındaki kesitlerden yapılan ölçümler sonrası ortalama miyelinli akson çapı= 5.44 ± 0.1 olarak bulundu. Grup 4'ün greft orta alanındaki kesitlerden yapılan ölçümler sonrası ortalama miyelinli akson çapı= 7.14 ± 0.2 olarak bulundu. Grup 2-3-4'ün greft orta alanındaki kesitlerden yapılan ölçümler sonrası elde edilen ortalama akson çapı değerleri Kruskal Wallis testi ile karşılaştırıldığında en az bir grubun istatistiksel olarak anlamlı farkının olduğu görüldü ($p=0.0034$). Farkın nereden kaynaklandığını bulmak için gruplar arasında ikişerli olarak Mann Whitney U testi yapıldı. Grup 2 ve 3'ün greft orta alan kesitlerindeki ortalama akson çapı değerleri karşılaştırıldığında aradaki fark Grup 2 yönünde istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p=0.0111$). Bu anlamlılık; Grup 2 (sinir grefti grubu)'nin, Grup 3 (ven grefti grubu)'den daha başarılı bir yöntem olduğunu göstermektedir. Grup 2 ve 4'ün greft orta alan kesitlerindeki ortalama akson çapı değerleri karşılaştırıldığında aradaki fark istatistiksel olarak anlamsız bulundu ($p=0.4557$). Grup 2 (sinir grefti grubu) ve Grup 4 (İçi parçalanmış sinir ile doldurulmuş ven grefti grubu) arasındaki farkın istatistiksel olarak anlamsız bulunması her iki yöntemin benzer sonuçlarının olduğunu göstermektedir. Grup 3 ve 4'ün greft orta alan kesitlerindeki ortalama akson çapı değerleri karşılaştırıldığında aradaki fark Grup 4 yönünde istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p=0.0006$). Bu anlamlılık; Grup 4 (İçi parçalanmış sinir ile doldurulmuş ven grefti grubu)'ün, Grup 3 (ven grefti grubu)'den daha başarılı bir yöntem olduğunu göstermektedir.

Grafik 7. Grup 2-3-4'ün greft orta alan kesitlerindeki akson çapı değerlerinin istatistiksel analizi.



Grup 2'nin distal koaptasyon alan kesitinden seçilen 10 adet miyelinli aksonun ortalama çapı Tablo 27'de, Grup 3'ün distal koaptasyon alan kesitinden seçilen 10 adet miyelinli aksonun ortalama çapı Tablo 28'de ve Grup 4'ün distal koaptasyon alan kesitinden seçilen 10 adet miyelinli aksonun ortalama çapı Tablo 29'da gösterilmektedir.

Tablo 27. Grup 2'nin distal koaptasyon alan kesitinden seçilen 10 adet miyelinli aksonun ortalama çapı.

Denek No	1	2	3	4	5	6	7
1. Akson	8,68	7,88	6,11	7,75	9,88	6,68	8,56
2. Akson	8,22	8	6,23	7,46	10,96	6,17	8,91
3. Akson	6,06	7,23	6,56	7,34	7,55	6,37	9,25
4. Akson	6,23	7,01	7,18	6,72	9,86	7,29	8,28
5. Akson	6,69	6,01	6,79	6	8,37	6,81	9,22
6. Akson	6,73	6,1	5,89	5,48	10,85	7,97	8,3
7. Akson	6,62	7,54	5,48	6,76	8,22	7,99	8,96
8. Akson	5,83	7,43	5,72	8,2	11,03	7,05	8,86
9. Akson	6,92	6,81	6,95	5,82	9,33	6,67	8,48
10. Akson	6,57	7,18	6,4	6,9	7,75	6,05	7,69

Tablo 28. Grup 3'ün distal koaptasyon alan kesitinden seçilen 10 adet miyelinli aksonun ortalama çapı.

Denek No	1	2	3	4	5	6	7
1. Akson	6,79	4,31	3,64	4,81	4,19	5,33	5,32
2. Akson	4,87	4,77	4,37	3,51	4,06	6,15	4,99
3. Akson	5,15	4,13	3,2	3,3	3,77	4,13	5,03
4. Akson	3,93	3,51	3,39	2,49	5,92	4,31	4,72
5. Akson	5,75	4,9	4,89	3,16	4,8	4,85	5,05
6. Akson	5,71	4,54	3,42	3	4,46	4,55	3,97
7. Akson	5,13	4,9	3,49	3,38	4,83	4,86	3,63
8. Akson	5,78	4,29	3,2	2,6	4,28	4,44	4
9. Akson	5,68	4,03	3,07	4,49	4,18	5,84	3,6
10. Akson	5,31	3,83	3,8	3,89	4,92	5,48	3,91

Tablo 29. Grup 4'ün distal koaptasyon alan kesitinden seçilen 10 adet miyelinli aksonun ortalama çapı.

Denek No	1	2	3	4	5	6	7
1. Akson	6,27	9,25	6,36	6,74	7,14	6,98	8,34
2. Akson	7,01	9,45	6,22	6,35	7,81	6,96	8,11
3. Akson	6,05	10,35	6,42	6,26	6,82	7,84	8,07
4. Akson	6,4	9,38	6,84	5,99	6,32	6,88	8,18
5. Akson	7,3	10,77	6,74	6,27	5,99	7,16	7,75
6. Akson	6,29	9,55	6,15	5,93	7,28	6,49	8,33
7. Akson	6,71	10,84	6,26	5,79	6,67	7,21	7,14
8. Akson	6,37	9,83	6,36	6,52	6,52	7,45	8,39
9. Akson	6,2	9,86	7,04	6,12	6,12	7,42	7,68
10. Akson	6,4	10,28	6,51	6,2	6,2	6,96	7,77

Grup 2-3 ve 4'deki her bir denek için distal koaptasyon alan kesitindeki 10 adet miyelinli aksonun çapı ölçülerek deneklerin ortalama miyelinli akson çapı hesaplandı. Tablo 30'da Grup 2-3-4'ün distal koaptasyon alan kesitinden yapılan ölçümler sonrası elde edilen ortalama miyelinli akson çapları gösterilmektedir.

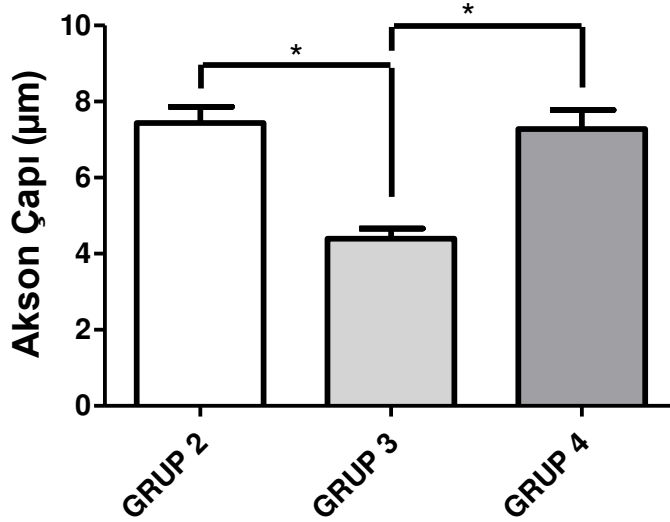
Tablo 30. Grup 2-3-4'ün distal koaptasyon alan kesitindeki ortalama miyelinli akson çapları.

Denek No	GRUP 2	GRUP 3	GRUP 4
1	6,86	5,41	6,50
2	7,12	4,32	9,96
3	6,33	3,65	6,49
4	6,84	3,46	6,22
5	9,38	4,54	6,69
6	6,91	4,99	7,14
7	8,65	4,42	7,98
Ortalama	7,44	4,40	7,28
Standart hata	0,4	0,3	0,5

Grup 2'nin distal koaptasyon alanındaki kesitlerden yapılan ölçümler sonrası ortalama miyelinli akson çapı= 7.44 ± 0.4 olarak bulundu. Grup 3'ün distal koaptasyon alanındaki kesitlerden yapılan ölçümler sonrası ortalama miyelinli akson çapı= 4.40 ± 0.3 olarak bulundu. Grup 4'ün distal koaptasyon alanındaki kesitlerden yapılan ölçümler sonrası ortalama miyelinli akson çapı= 7.28 ± 0.5 olarak bulundu. Grup 2-3-4'ün distal koaptasyon alanındaki kesitlerden yapılan ölçümler sonrası elde edilen ortalama akson çapı değerleri Kruskal Wallis testi ile karşılaştırıldığında en az bir grubun istatistiksel olarak anlamlı farkının olduğu görüldü ($p=0.0012$). Farkın nereden kaynaklandığını bulmak için gruplar arasında ikişerli olarak Mann Whitney U testi yapıldı. Grup 2 ve 3'ün distal koaptasyon alan kesitlerindeki ortalama akson çapı değerleri karşılaştırıldığında aradaki fark Grup 2 yönünde istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p=0.0006$). Bu anlamlılık; Grup 2 (sinir grefti grubu)'nin, Grup 3 (ven grefti grubu)'den daha başarılı bir yöntem olduğunu göstermektedir. Grup 2 ve 4'ün distal koaptasyon alan kesitlerindeki ortalama akson çapı değerleri karşılaştırıldığında aradaki fark istatistiksel olarak anlamsız bulundu ($p=0.620$). Grup 2 (sinir grefti grubu) ve Grup 4 (İçi parçalanmış sinir ile doldurulmuş ven grefti grubu) arasındaki farkın istatistiksel olarak anlamsız bulunması her iki yöntemin benzer sonuçlarının olduğunu göstermektedir.

Grup 3 ve 4'ün distal koaptasyon alan kesitlerindeki ortalama akson çapı değerleri karşılaştırıldığında aradaki fark Grup 4 yönünde istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p=0.0006$). Bu anlamlılık; Grup 4 (İçi parçalanmış sinir ile doldurulmuş ven grefti grubu)'ün, Grup 3 (ven grefti grubu)'den daha başarılı bir yöntem olduğunu göstermektedir.

Grafik 8. Grup 2-3-4'ün distal koaptasyon alan kesitlerindeki akson çapı değerlerinin istatistiksel analizi.



40'luk büyütmede İmage-Tool programı kullanılarak Grup 2-3 ve 4'ün greft orta alanından ve distal koaptasyon alanından elde edilen kesitlerden 10'ar adet miyelinli akson seçildi ve seçilen aksonların miyelin kalınlığı (µm) ölçüldü. Ölçümler her bir akson için üç farklı alandan yapıldı ve ortalama miyelin kalınlığı hesaplandı. Grup 2'nin greft orta alan kesitinden seçilen 10 adet miyelinli aksonun ortalama miyelin kalınlığı Tablo 31'de, Grup 3'ün greft orta alan kesitinden seçilen 10 adet miyelinli aksonun ortalama miyelin kalınlığı Tablo 32'de ve Grup 4'ün greft orta alan kesitinden seçilen 10 adet miyelinli aksonun ortalama miyelin kalınlığı Tablo 33'de gösterilmektedir.

Tablo 31. Grup 2'nin greft orta alan kesitinden seçilen 10 adet miyelinli aksonun ortalama miyelin kalınlığı.

Denek No	1	2	3	4	5	6	7
1. Akson	1,09	1,13	1,39	1,59	1,81	1,97	1,29
2. Akson	1,24	1,07	1,1	1,49	1,8	1,79	1,24
3. Akson	0,8	1,5	1,17	1,17	1,76	1,7	1,21
4. Akson	0,87	1,34	1,02	0,96	1,8	1,74	1,05
5. Akson	1,16	1,03	1,36	1,19	1,96	1,73	1,13
6. Akson	1,25	1,47	1,18	1,44	1,73	1,89	1,08
7. Akson	1,13	1,27	1,11	1	1,69	1,92	1,06
8. Akson	1,12	1,47	1,2	1,09	1,77	1,92	1,07
9. Akson	1,07	1,34	0,99	1,12	1,78	1,84	1,04
10. Akson	1,1	1,32	1,06	0,99	2,08	1,69	1,13

Tablo 32. Grup 3'ün greft orta alan kesitinden seçilen 10 adet miyelinli aksonun ortalama miyelin kalınlığı.

Denek No	1	2	3	4	5	6	7
1. Akson	0,79	0,79	0,94	0,83	0,95	0,86	0,8
2. Akson	0,87	0,73	0,82	0,85	0,86	0,93	0,85
3. Akson	0,72	0,75	0,83	0,99	0,99	0,91	0,84
4. Akson	0,6	0,73	0,76	0,96	0,81	0,68	0,74
5. Akson	0,85	0,77	0,91	0,98	0,8	0,93	0,81
6. Akson	0,98	0,84	1,03	1,05	0,84	1,09	0,74
7. Akson	0,74	0,85	0,74	0,76	0,82	0,73	0,84
8. Akson	0,79	0,72	0,83	0,77	0,9	1,06	0,83
9. Akson	0,96	0,89	0,84	0,86	0,78	0,7	0,98
10. Akson	1,01	0,77	0,8	0,79	0,83	1,01	0,86

Tablo 33. Grup 4'ün greft orta alan kesitinden seçilen 10 adet miyelinli aksonun ortalama miyelin kalınlığı.

Denek No	1	2	3	4	5	6	7
1. Akson	2,2	1,06	1,18	2,12	1,13	1,48	1,07
2. Akson	2,28	1,05	1,1	1,98	1,14	1,39	1,41
3. Akson	2,27	1,01	0,98	1,78	1,1	1,31	1,16
4. Akson	2,01	1,11	1	2,28	1,42	1,2	1
5. Akson	2,28	1,04	1,25	2,09	1,19	1,13	1,1
6. Akson	2,04	1,01	1,15	2,05	1,11	1,2	1,1
7. Akson	1,87	1,01	1,2	2,01	1,17	1,2	1,23
8. Akson	2,21	0,94	1,09	1,85	1,15	1,37	1,1
9. Akson	2,07	1,08	1,13	1,83	1,17	1,25	1,24
10. Akson	2,02	1,05	1,28	1,75	1,27	1,42	1,07

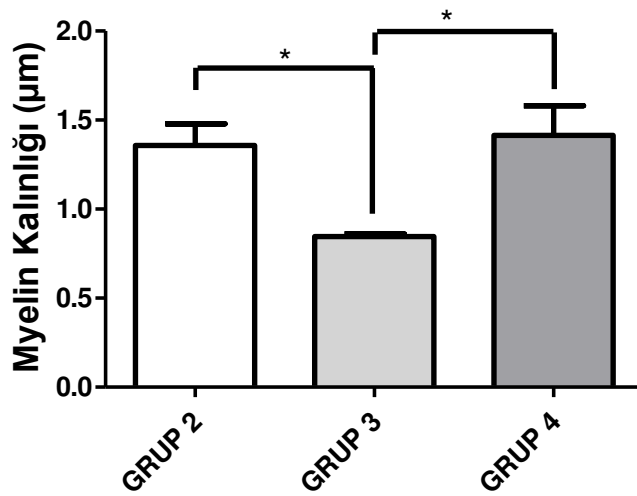
Grup 2-3 ve 4'deki her bir denek için greft orta alan kesitlerindeki 10 adet miyelinli aksonun miyelin kalınlığı ölçülerek deneklerin ortalama miyelinli kalınlığı hesaplandı. Tablo 34'de Grup 2-3-4'ün greft orta alanındaki kesitlerden yapılan ölçümler sonrası elde edilen ortalama miyelin kalınlığı gösterilmektedir.

Tablo 34. Grup 2-3-4'ün greft orta alan kesitlerindeki ortalama miyelin kalınlığı.

Denek No	GRUP 2	GRUP 3	GRUP 4
1	1,08	0,83	2,13
2	1,29	0,78	1,04
3	1,16	0,85	1,14
4	1,20	0,88	1,97
5	1,82	0,86	1,19
6	1,82	0,89	1,30
7	1,13	0,83	1,15
Ortalama	1,36	0,85	1,41
Standart hata	0,1	0,01	0,2

Grup 2'nin greft orta alanındaki kesitlerden yapılan ölçümler sonrası aksonların ortalama miyelin kalınlığı= 1.36 ± 0.1 olarak bulundu. Grup 3'ün greft orta alanındaki kesitlerden yapılan ölçümler sonrası aksonların ortalama miyelin kalınlığı= 0.85 ± 0.01 olarak bulundu. Grup 4'ün greft orta alanındaki kesitlerden yapılan ölçümler sonrası aksonların ortalama miyelin kalınlığı= 1.41 ± 0.2 olarak bulundu. Grup 2-3-4'ün greft orta alanındaki kesitlerden yapılan ölçümler sonrası elde edilen ortalama miyelin kalınlığı değerleri Kruskal Wallis testi ile karşılaştırıldığında en az bir grubun istatistiksel olarak anlamlı farkının olduğu görüldü ($p=0.0012$). Farkın nereden kaynaklandığını bulmak için gruplar arasında ikişerli olarak Mann Whitney U testi yapıldı. Grup 2 ve 3'ün greft orta alan kesitlerindeki ortalama miyelin kalınlığı değerleri karşılaştırıldığında aradaki fark Grup 2 yönünde istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p=0.0006$). Bu anlamlılık; Grup 2 (sinir grefti grubu)'nin, Grup 3 (ven grefti grubu)'den daha başarılı bir yöntem olduğunu göstermektedir. Grup 2 ve 4'ün greft orta alan kesitlerindeki ortalama miyelin kalınlığı değerleri karşılaştırıldığında aradaki fark istatistiksel olarak anlamsız bulundu ($p=0.9015$). Grup 2 (sinir grefti grubu) ve Grup 4 (İçi parçalanmış sinir ile doldurulmuş ven grefti grubu) arasındaki farkın istatistiksel olarak anlamsız bulunması her iki yöntemin benzer sonuçlarının olduğunu göstermektedir. Grup 3 ve 4'ün greft orta alan kesitlerindeki ortalama miyelin kalınlığı değerleri karşılaştırıldığında aradaki fark Grup 4 yönünde istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p=0.0006$). Bu anlamlılık; Grup 4 (İçi parçalanmış sinir ile doldurulmuş ven grefti grubu)'ün, Grup 3 (ven grefti grubu)'den daha başarılı bir yöntem olduğunu göstermektedir.

Grafik 9. Grup 2-3-4'ün greft orta alan kesitlerindeki miyelin kalınlığı değerlerinin istatistiksel analizi.



Grup 2'nin distal koaptasyon alan kesitlerinden seçilen 10 adet miyelinli aksonun ortalama miyelin kalınlığı Tablo 35'de, Grup 3'ün distal koaptasyon alan kesitlerinden seçilen 10 adet miyelinli aksonun ortalama miyelin kalınlığı Tablo 36'da ve Grup 4'ün distal koaptasyon alan kesitlerinden seçilen 10 adet miyelinli aksonunun ortalama miyelin kalınlığı Tablo 37'de gösterilmektedir.

Tablo 35. Grup 2'nin distal koaptasyon alan kesitinden seçilen 10 adet miyelinli aksonun ortalama miyelin kalınlığı.

Denek No	1	2	3	4	5	6	7
1. Akson	1,09	1,25	1,39	1,35	1,86	1,51	1,56
2. Akson	1,07	1,11	1,25	1,65	1,66	1,48	1,37
3. Akson	1,16	1,57	1,15	1,39	1,5	1,4	1,47
4. Akson	1,1	1,28	1,25	1,75	1,18	1,4	1,37
5. Akson	1,19	1,44	1,44	1,62	1,16	1,41	1,48
6. Akson	1,08	1,28	1,4	1,62	1,22	1,21	1,34
7. Akson	1,02	1,58	1,3	1,65	1,42	1,35	1,52
8. Akson	1,06	1,56	1,21	1,7	1,3	1,19	1,62
9. Akson	1,07	1,33	1,25	1,52	1,66	1,27	1,27
10. Akson	1,05	1,35	1,49	1,39	1,58	1,4	1,34

Tablo 36. Grup 3'ün distal koaptasyon alan kesitinden seçilen 10 adet miyelinli aksonun ortalama miyelin kalınlığı.

Denek No	1	2	3	4	5	6	7
1. Akson	0,94	0,86	0,78	0,76	0,93	0,82	0,85
2. Akson	0,77	0,9	0,78	0,82	0,95	0,79	0,81
3. Akson	0,73	0,82	0,63	0,76	0,68	0,72	0,89
4. Akson	0,76	0,91	0,82	0,72	0,89	0,68	0,65
5. Akson	0,82	0,72	0,84	0,81	0,76	0,81	0,92
6. Akson	0,68	0,81	0,73	0,78	0,79	0,8	0,69
7. Akson	0,79	0,88	0,73	0,76	0,86	0,77	0,81
8. Akson	0,86	0,97	0,75	0,82	0,81	0,86	0,86
9. Akson	0,67	0,9	0,72	0,83	0,86	0,79	0,82
10. Akson	0,84	0,9	0,74	0,85	0,87	0,79	0,61

Tablo 37. Grup 4'ün distal koaptasyon alan kesitinden seçilen 10 adet miyelinli aksonun ortalama miyelin kalınlığı.

Denek No	1	2	3	4	5	6	7
1. Akson	1,81	1,96	1,31	1,72	1,03	1,06	1,84
2. Akson	1,26	1,93	1,43	1,79	1,36	1,29	1,82
3. Akson	1,49	1,76	1,23	1,61	1,36	1,7	1,84
4. Akson	1,08	2,05	1,32	1,93	1,5	1,55	1,8
5. Akson	1,43	2,12	1,19	1,55	1,42	1,59	1,55
6. Akson	1,13	2,24	1,09	1,52	1,2	1,16	1,41
7. Akson	1,45	2	1,04	1,75	1,67	1,5	1,51
8. Akson	1,25	2,01	1,51	1,72	1,11	1,62	1,54
9. Akson	1,49	1,81	1,37	1,64	1,31	1,53	1,74
10. Akson	1,3	2,33	1,11	1,92	1,09	1,22	1,84

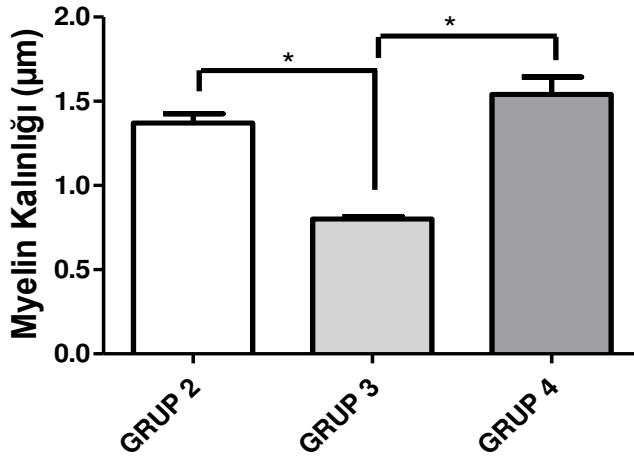
Grup 2-3 ve 4'deki her bir denek için distal koaptasyon alan kesitindeki 10 adet miyelinli aksonun miyelin kalınlığı ölçülerek deneklerin ortalama miyelin kalınlığı hesaplandı. Tablo 38'de Grup 2-3-4'ün distal koaptasyon alan kesitinden yapılan ölçümler sonrası elde edilen ortalama miyelin kalınlığı gösterilmektedir.

Tablo 38. Grup 2-3-4'ün distal koaptasyon alan kesitindeki ortalama miyelin kalınlığı.

Denek No	GRUP 2	GRUP 3	GRUP 4
1	1,09	0,79	1,37
2	1,38	0,87	2,02
3	1,31	0,75	1,26
4	1,56	0,79	1,72
5	1,45	0,84	1,31
6	1,36	0,78	1,42
7	1,43	0,79	1,69
Ortalama	1,37	0,80	1,54
Standart hata	0,1	0,01	0,1

Grup 2'nin distal koaptasyon alanındaki kesitlerden yapılan ölçümler sonrası aksonların ortalama miyelin kalınlığı= 1.37 ± 0.1 olarak bulundu. Grup 3'ün distal koaptasyon alanındaki kesitlerden yapılan ölçümler sonrası aksonların ortalama miyelin kalınlığı= 0.80 ± 0.01 olarak bulundu. Grup 4'ün distal koaptasyon alanındaki kesitlerden yapılan ölçümler sonrası aksonların ortalama miyelin kalınlığı= 1.54 ± 0.1 olarak bulundu. Grup 2-3-4'ün distal koaptasyon alanındaki kesitlerden yapılan ölçümler sonrası elde edilen ortalama miyelin kalınlığı değerleri Kruskal Wallis testi ile karşılaştırıldığında en az bir grubun istatistiksel olarak anlamlı farkının olduğu görüldü ($p=0.0011$). Farkın nereden kaynaklandığını bulmak için gruplar arasında ikişerli olarak Mann Whitney U testi yapıldı. Grup 2 ve 3'ün distal koaptasyon alan kesitlerindeki ortalama miyelin kalınlığı değerleri karşılaştırıldığında aradaki fark Grup 2 yönünde istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p=0.0006$). Bu anlamlılık; Grup 2 (sinir grefti grubu)'nin, Grup 3 (ven grefti grubu)'den daha başarılı bir yöntem olduğunu göstermektedir. Grup 2 ve 4'ün distal koaptasyon alan kesitlerindeki ortalama miyelin kalınlığı değerleri karşılaştırıldığında aradaki fark istatistiksel olarak anlamsız bulundu ($p=0.535$). Grup 2 (sinir grefti grubu) ve Grup 4 (İçi parçalanmış sinir ile doldurulmuş ven grefti grubu) arasındaki farkın istatistiksel olarak anlamsız bulunması her iki yöntemin benzer sonuçlarının olduğunu göstermektedir. Grup 3 ve 4'ün distal koaptasyon alan kesitlerindeki ortalama miyelin kalınlığı değerleri karşılaştırıldığında aradaki fark Grup 4 yönünde istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p=0.0021$). Bu anlamlılık; Grup 4 (İçi parçalanmış sinir ile doldurulmuş ven grefti grubu)'ün, Grup 3 (ven grefti grubu)'den daha başarılı bir yöntem olduğunu göstermektedir.

Grafik 10. Grup 2-3-4'ün distal koaptasyon alan kesitlerindeki miyelin kalınlığı değerlerinin istatistiksel analizi.



4.2.3. Elektron Mikroskopi Bulguları

Hazırlanan preparatlar Carl Zeiss Libra 120 EFTEM (Germany) transmisyon elektron mikroskobu ile değerlendirildi.

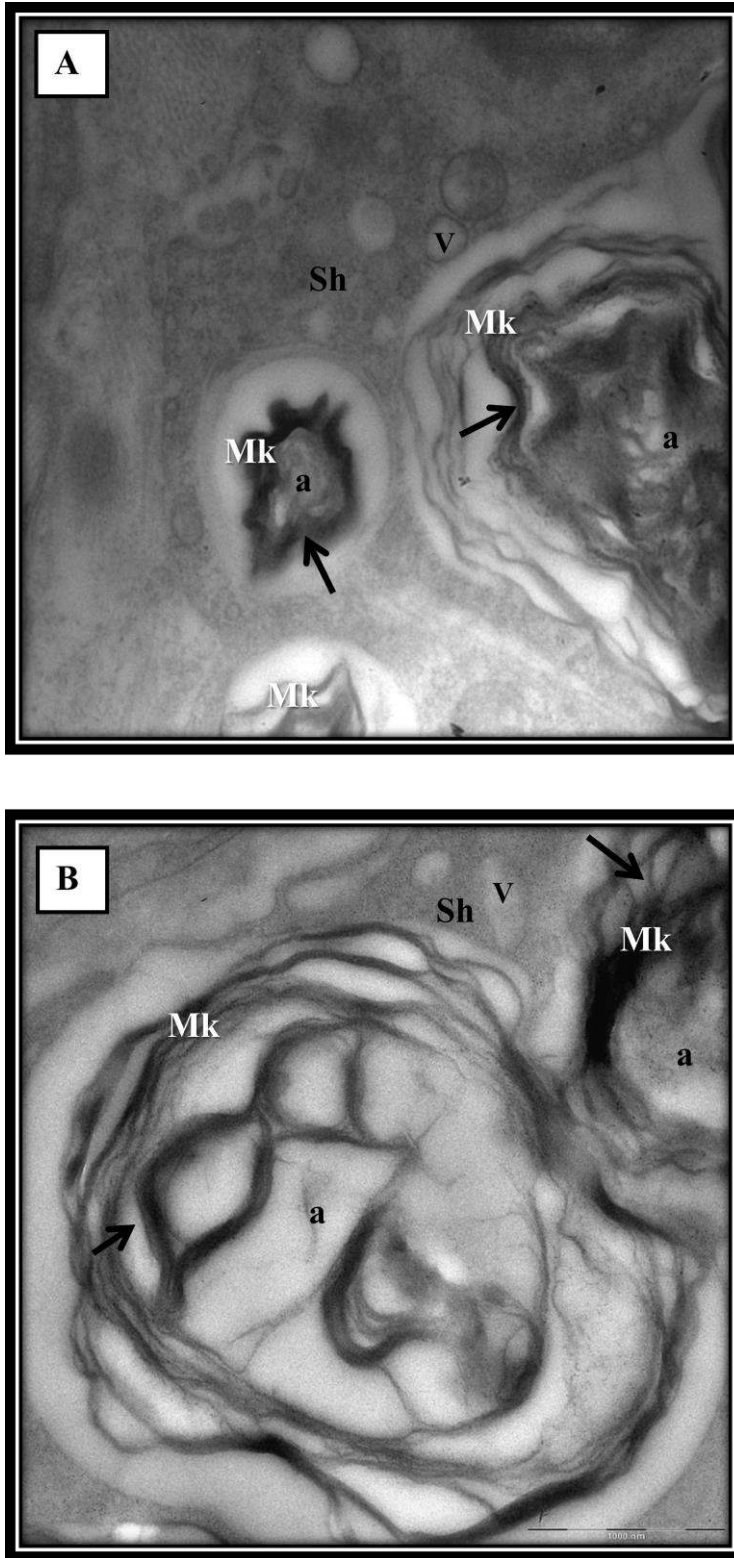
Grup 1 yani sinir onarımı yapılmayan grupta distalden geçen kesitler incelendi. Yok denecek kadar az sayıda akson tespit edildi. Tespit edilen aksonların ve miyelin kılıfının ileri derece dejenere olduğu, Schwann hücrelerinin sitoplazmalarında vakuolizasyon olduğu görüldü. Ayrıca Schwann hücrelerinin dejeneratif görüntü sergilediği ve kollajen yoğunluğunda belirgin artış saptandı.

Grup 2 yani sinir grefti uygulanan grupta greft orta alanından ve distal koaptasyon alanından geçen kesitler incelendi. Her iki kesit görüntüleri benzer özellikler göstermekteydi. Aralarda nadir olarak miyelinsiz aksonlara rastlanılmasına rağmen normale yakın sayıda ve çapta miyelinli aksone rastlandı. Miyelinli sinir liflerinde akson ve miyelin kılıfın normal yapılarını korudukları izlendi. Schwann hücrelerinin miyelinli ve miyelinsiz sinir liflerini sardıkları, miyelinsiz liflerde bir hücrenin birden fazla aksonu aynı anda sardığı görüldü.

Grup 3 yani ven grefti uygulanan grupta greft orta alanından ve distal koaptasyon alanından geçen kesitler incelendi. Her iki kesit görüntüleri benzer özellikler göstermekteydi. Miyelinli ve miyelinsiz aksonlar arasında endonöral bağ dokusunda artış tespit edildi. Miyelinli sinir liflerinde akson ve miyelin kılıfın dejenere olduğu dikkat çekiciydi. Miyelinli sinir liflerinin önemli bir kısmında miyelin kılıfın akson içerisine doğru invajine olduğu ve miyelin kılıf lamellerinin yer yer birbirinden ayrıldığı görüldü.

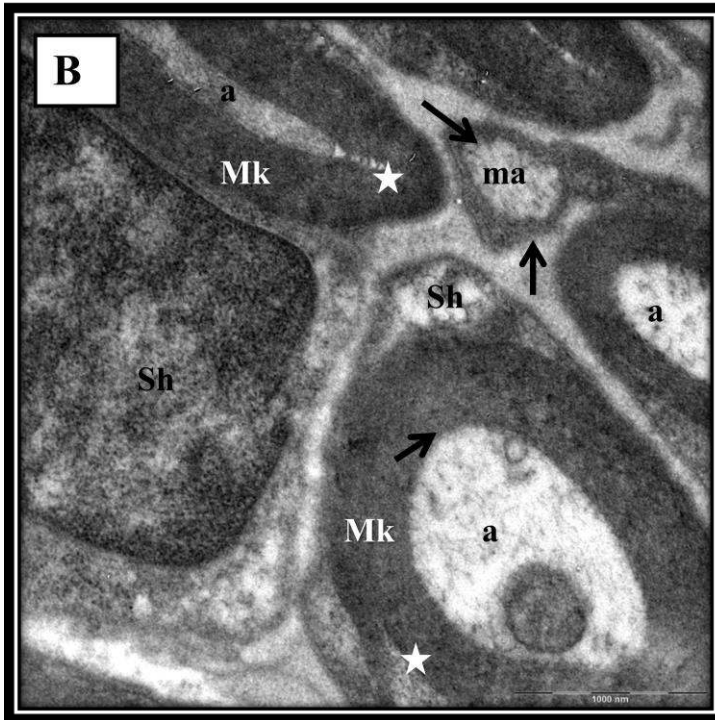
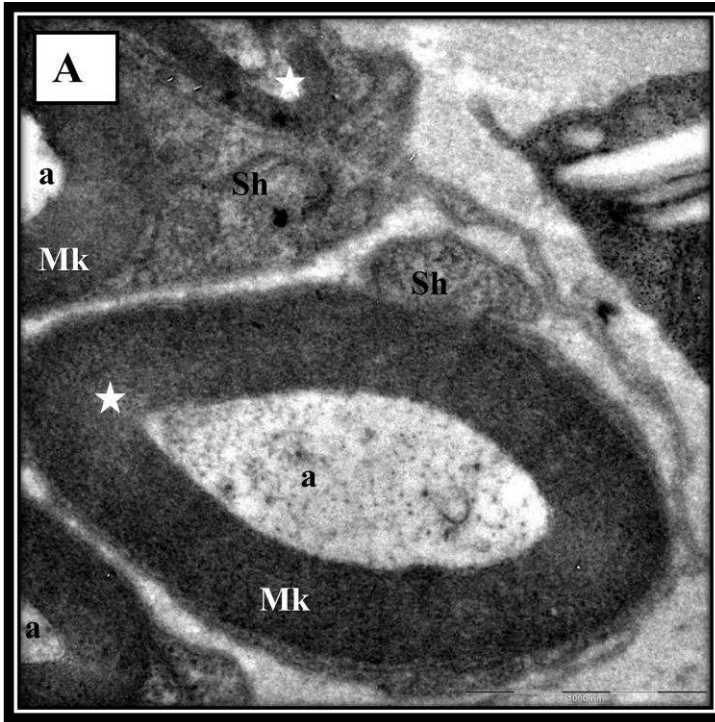
Grup 4 yani içi parçalanmış sinir ile doldurulmuş ven grefti ile onarım yapılan grupta greft orta alanından ve distal koaptasyon alanından geçen kesitler incelendi. Her iki kesit görüntüleri benzer özellikler göstermekteydi. Ayrıca Grup 4'ün elektron mikroskopik görüntüleri Grup 2'ye benzer özellikteydi. Miyelinli sinir liflerinde akson ve miyelin kılıfın normal yapılarını korudukları görüldü. Sinir liflerinin aralarında yer yer kollajen lifler tespit edildi. Schwann hücrelerinin miyelinli ve miyelinsiz sinir liflerini sardıkları, miyelinsiz liflerde bir hücrenin birden fazla aksonu aynı anda sardığı görüldü.

Resim 15. Grup 1 distal kesit (A: x8000, B: x8000).



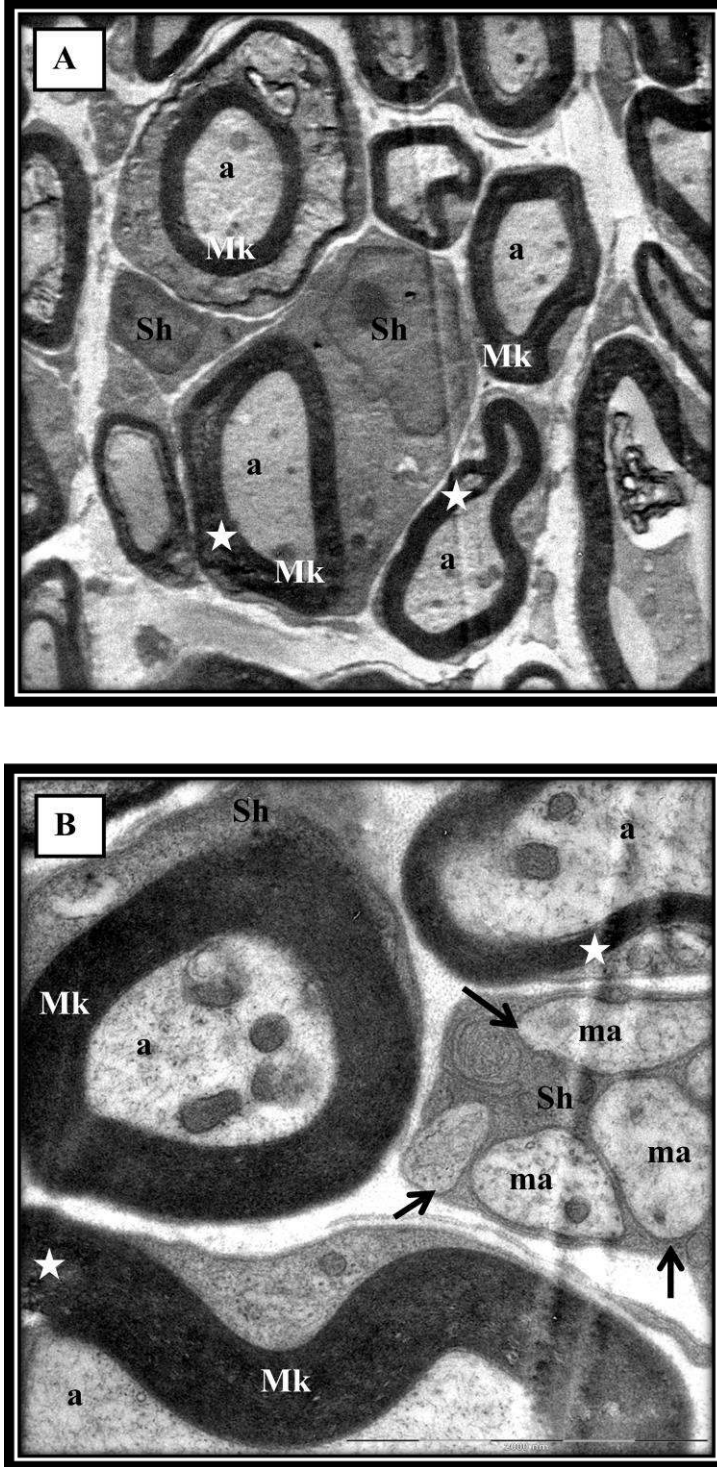
Miyelinli sinir liflerinden bazılarında akson (a) ve miyelin kılıfın (Mk) ileri derecede dejenere olduğu dikkati çekmektedir (oklar). Schwann hücrelerinin (Sh) sitoplazmasında vakuolizasyon (V) olduğu izlenmektedir.

Resim 16. Grup 2 orta kesit (A: x2000, B: x10000).



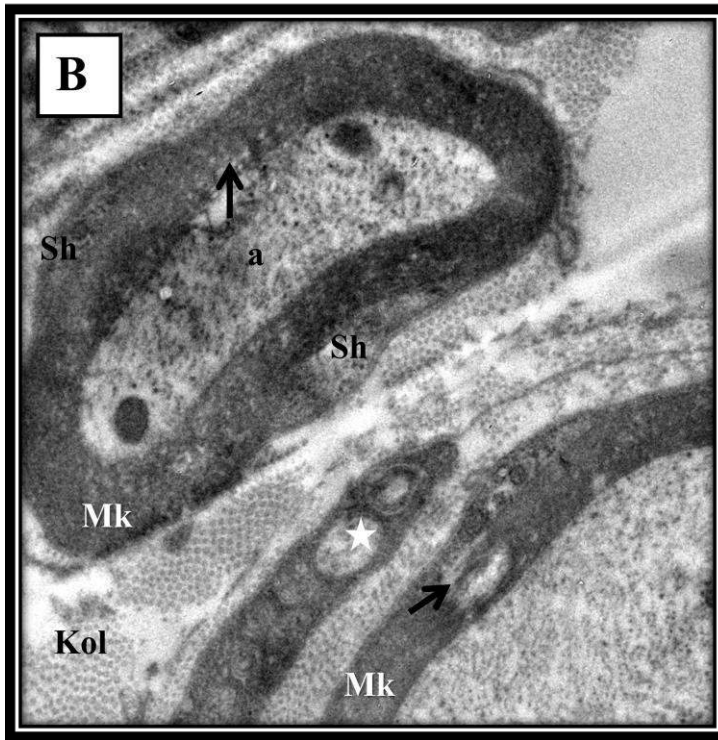
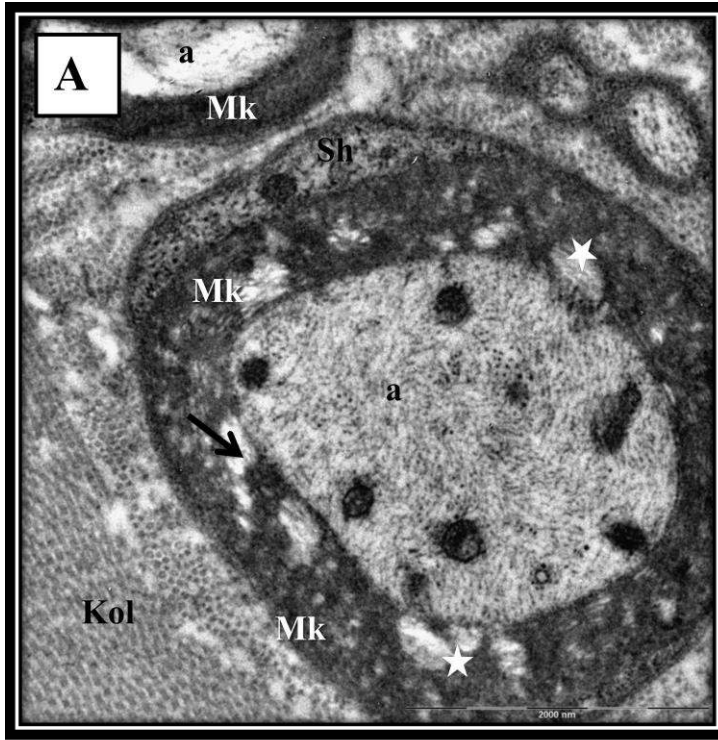
Miyelinli sinir liflerinde hafif miyelin değişiklikleri izlenmektedir (yıldız). Miyelinli sinir liflerinde akson (a) ve miyelin kılıfın (Mk) genellikle normal yapılarını korudukları izlenmektedir. Schwann hücrelerinin (Sh) miyelinli ve miyelinsiz sinir liflerini (ma) sardıkları gözlenmektedir (oklar).

Resim 17. Grup 2 distal kesit (A: x2000, B: x10000).



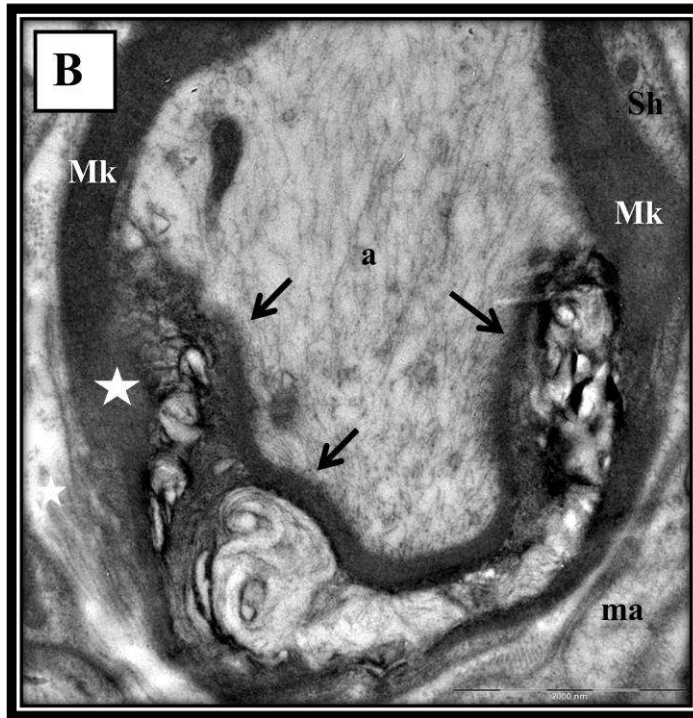
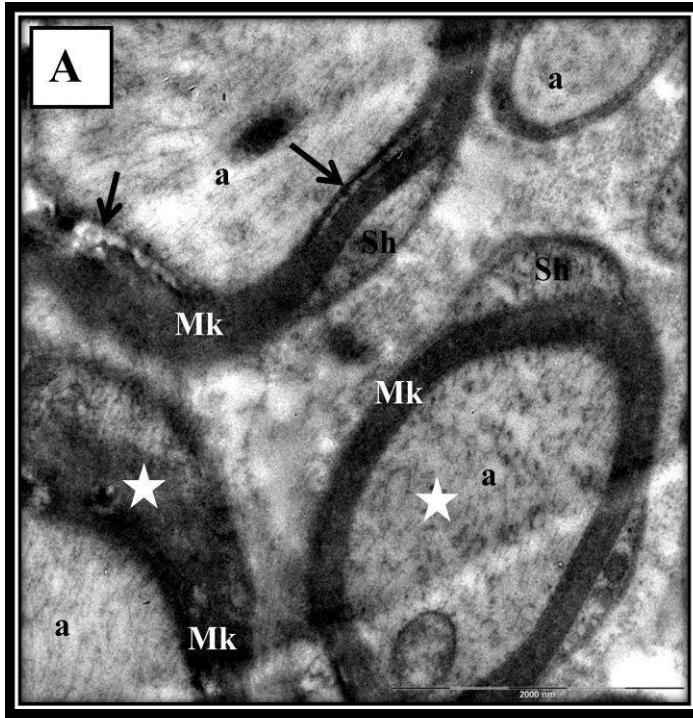
Miyelinli sinir liflerinde hafif miyelin değışiklikleri izlenmektedir (yıldız). Miyelinli sinir liflerinde akson (a) ve miyelin kılıfın (Mk) genellikle normal yapılarını korudukları izlenmektedir. Schwann hücrelerinin (Sh) miyelinli ve miyelinsiz sinir liflerini (ma) sardıkları, miyelinsiz liflerde bir hücrenin birden fazla aksonu aynı anda çevrelediğı görölmektedir (oklar).

Resim 18. Grup 3 orta kesit (A: x6300, B: x6300).



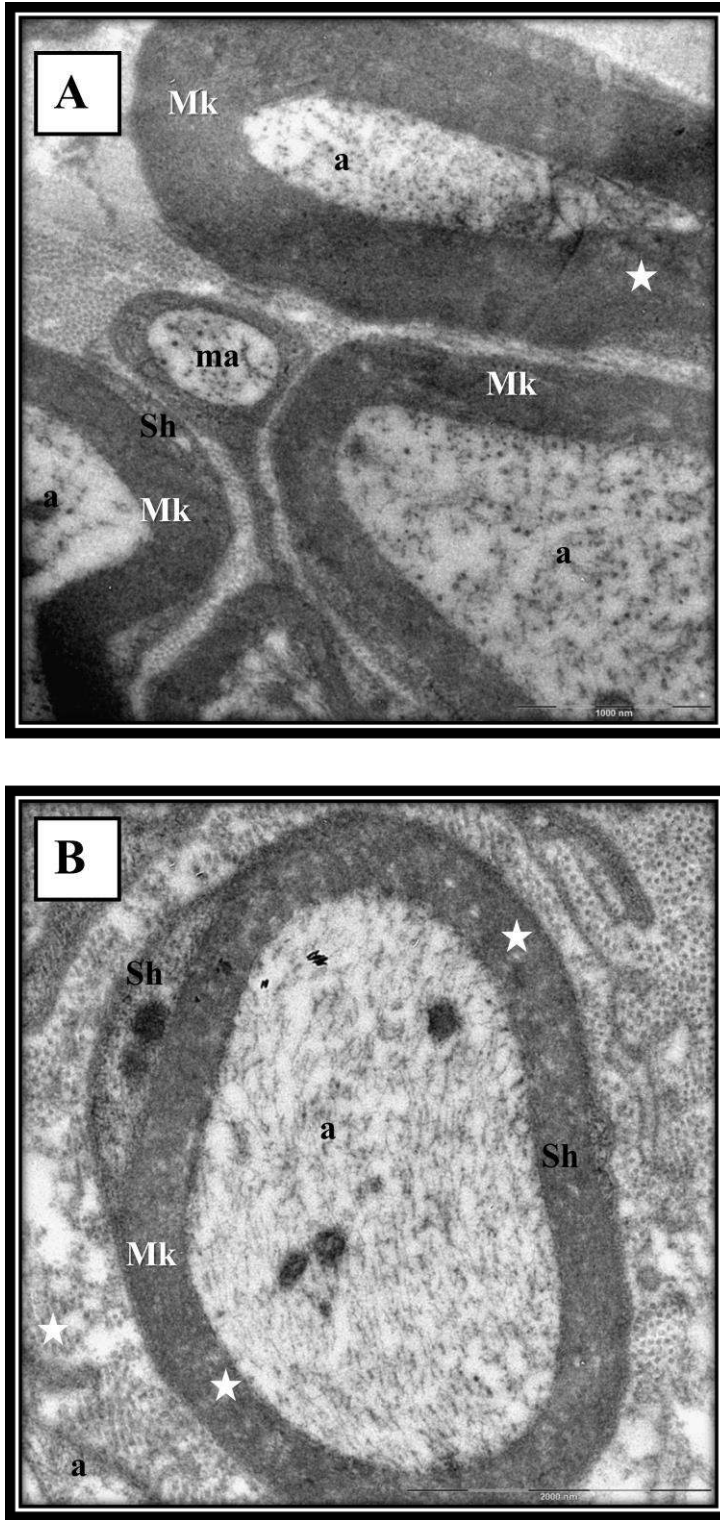
Miyelinli sinir liflerinde akson (a) ve miyelin kılıfın (Mk) dejenere olduğu dikkati çekmektedir (yıldız). Schwann hücreleri (Sh) izlenmektedir. Miyelin kılıf lamellerinin yer yer birbirinden ayrıldığı dikkati çekmektedir (oklar). Sinir liflerinin aralarında kollajen lifler (Kol) yer almaktadır.

Resim 19. Grup 3 distal kesit (A: x6300, B: x10000).



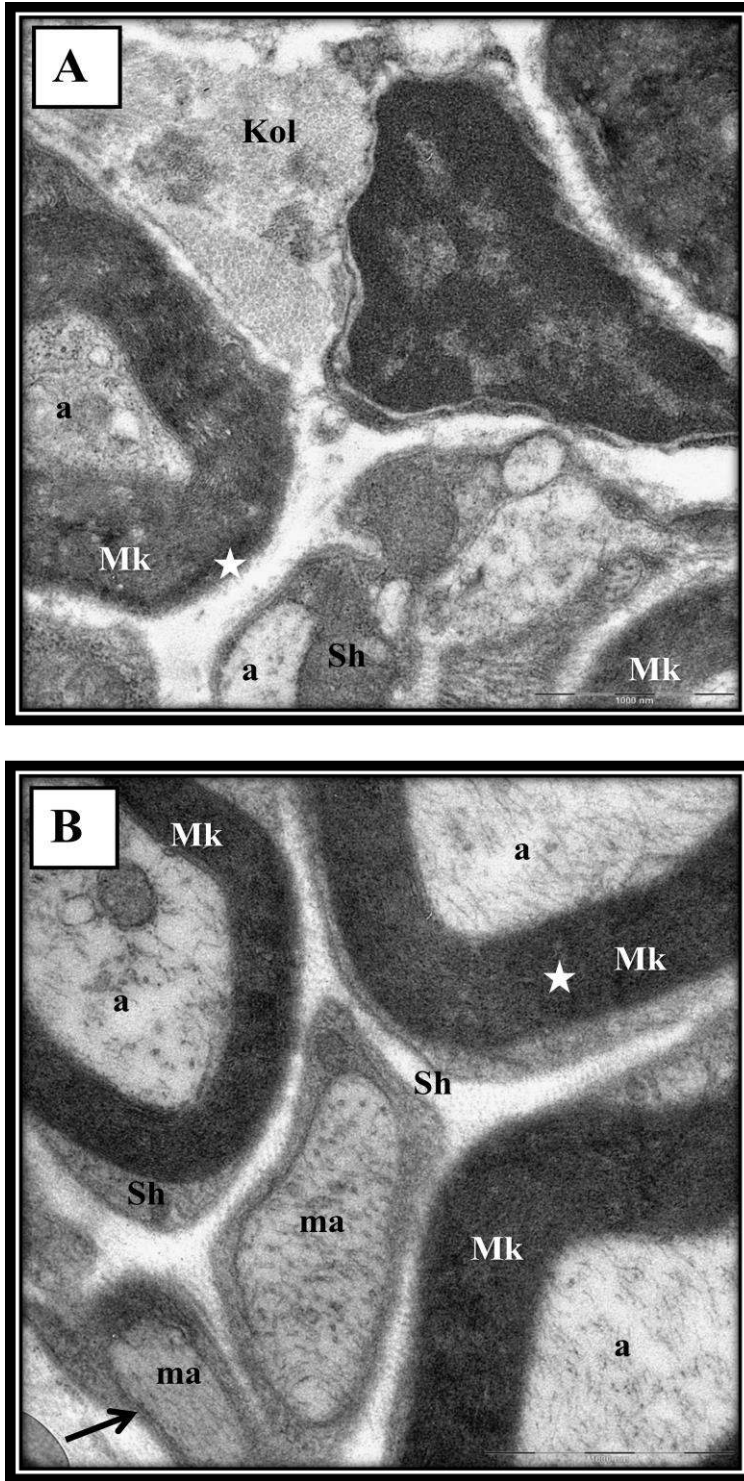
Miyelinli sinir liflerinde akson (a) ve miyelin kılıfın (Mk) ileri derecede dejenere olduğu dikkati çekmektedir (yıldız). Schwann hücreleri (Sh) izlenmektedir. Miyelinli sinir liflerinin önemli bir kısmında miyelin kılıfın (Mk) akson (a) içerisine doğru invajine olduğu ve miyelin kılıf lamellerinin yer yer birbirinden ayrıldığı dikkati çekmektedir.

Resim 20. Grup 4 orta kesit (A: x8000, B: x6300).



Miyelinli sinir liflerinde hafif miyelin değişiklikleri izlenmektedir (yıldız). Miyelinli sinir liflerinde akson (a) ve miyelin kılıfı (Mk) genellikle normal yapılarını korudukları izlenmektedir. Schwann hücrelerinin (Sh) miyelinli ve miyelinsiz sinir liflerini (ma) sardıkları gözlenmektedir.

Resim 21. Grup 4 distal kesit (A: x8000, B: x8000).



Miyelinli sinir liflerinde hafif miyelin değışiklikleri izlenmektedir (yıldız). Miyelinli sinir liflerinde akson (a) ve miyelin kılıfın (Mk) genellikle normal yapılarını korudukları izlenmektedir. Schwann hücrelerinin (Sh) miyelinli ve miyelinsiz sinir liflerini (ma) sardıkları, miyelinsiz liflerde bir hücrenin birden fazla aksonu aynı anda çevrelediği görülmektedir (oklar). Sinir liflerinin aralarında kollajen lifler (Kol) yer almaktadır.

5. TARTIŞMA

Periferik sinir yaralanmalarına neden olan faktörler arasında en sık karşılaşılan etkenin travma olduğu bilinmektedir. Bununla birlikte; iskemik olaylar, infeksiyon, iyonize radyasyon, traksiyon, eksternal kompresyon, yanık ve elektrik çarpması gibi etkenlerde periferik sinir hasarına yol açabilmektedir. Yaralanmanın nedeninden bağımsız olarak sinir dokusunda iyileşmenin tam olmaması ya da sinir rejenerasyonunun anormal olması; sıklıkla kaslarda fonksiyon kaybı, duyu kaybı ve ağrılı nöropatiler ile sonuçlanmaktadır [10].

Bugün için periferik sinir onarımlarında belirlenen strateji kesik olan sinir uçlarının bir araya getirilerek uç-uca suture edilmesi ve aksonal rejenerasyon için bir rehber yol sağlanmasıdır. Klinikte ideal periferik sinir onarım yöntemi primer onarımdır [25]. Yaralanmadan sonraki ilk 48 saat içinde yapılan onarıma erken primer onarım, yaralanmadan sonraki ilk bir hafta içinde yapılan onarıma gecikmiş primer onarım denir. Yaralanmadan sonra 2 aya kadar yapılan onarıma erken sekonder onarım, 2 aydan sonra yapılan onarıma ise geç sekonder onarım adı verilir [127].

Günümüzde periferik sinir defektlerinin onarımı için deneysel hayvan çalışmaları hızla devam etmektedir. Bu tip deneysel hayvan çalışmalarında sıçanlar sıklıkla kullanılmaktadır. Kolay elde edilebilirliği, ucuz olması ve sinir trunkuslarının insanlardakine benzerliği, bu hayvanların sık kullanılmasının nedenleri arasında sayılabilir. Özellikle sıçan siyatik sinirinin; uzun seyri, disseksiyonunun kolay olması ve manipülasyon için uygun bir alana sahip olması, bu siniri sinir çalışmalarında vazgeçilmez kılmaktadır. İnsanlarda siyatik sinir yaralanmaları nadir olmasına karşın deneysel modellerde bu sinirin tercih edilmesindeki bir diğer neden de, polifasiküler mikst tip bir sinir olması ve farklı boyut ve tiplerde aksonları içermesi nedeniyle kapsamlı bir araştırma olanağı sağlamasıdır. Bu şekilde hem duyu hem de motor fonksiyonları aynı anda değerlendirmeye olanak tanır [128-131].

Son zamanlarda yapılan araştırmalarda periferik sinir yaralanması sonrası meydana gelen anatomik, histolojik, patolojik ve elektrofizyolojik değişikliklerin anlaşılması aynı zamanda gelişen rekonstrüktif mikrocerrahi yöntemler periferik sinir yaralanmalarının tedavisine önemli katkı sağlamıştır. Ancak yapılan tüm çalışmalara rağmen periferik sinir defektlerinin onarılmasında halen eksiklikler söz konusudur. Şu an için periferik sinir defektlerinin onarımında ideal onarım yöntemi otojen sinir greftlemesidir [13].

Otojen sinir grefti kullanılmasının amacı, bazal lamina ile beraber Schwann hücreleri içeren bir rehber yol sağlamasıdır. Schwann hücrelerini içeren taze sinir greftleri sadece bazal lamina içeren greftlerden aksonal rejenerasyon açısından daha başarılıdır. Schwann hücrelerinin nörotrofik faktörleri sentezleme yeteneği ile bu sonuç süpriz değildir.

Sinir greftlerindeki laminin ve fibronektinin bazal laminadaki varlığı pek çok araştırmacı tarafından önemle vurgulanmıştır [103]. Sinir greftlenmesinde önemli olan faktör greftin kalınlığıdır. Neovaskülarizasyon oluncaya dek Schwann hücrelerinin difüzyonla besleneceği yüzey alanına sahip olması gerekir. Bu nedenle trunkal greftlerde santral nekroz görülebilir. Sinir grefti uzunluğu daima defektten %15 oranında uzun olmalıdır [105]. Ancak sinir greftleri uygulamalarının ve sonuçlarının da eksik yönleri bulunmaktadır. Donör sahada anestezi, parestezi, nöroma oluşumu, ağrı ve ek yara izleri oluşturma gibi dezavantajları vardır [132]. Ayrıca alıcı sinir ile greft arasında oluşabilecek çap uyumsuzlukları ve ameliyat süresinin uzun olması otojen sinir grefti uygulamasının sayılabilecek diğer dezavantajlarıdır [132]. Dolayısıyla periferik sinir defektlerinin onarımı için morbiditesi daha az, daha kolay ve daha iyi fonksiyonel sonuçlar sağlayacak bir yöntem bulma çalışmaları devam etmektedir. Bu amaçla çeşitli doğal ve sentetik tüpler ile sinir defekti alanını dolduracak iletici yapı araştırmalarında son yıllarda artış olmuştur. Yapılan deneysel çalışmalar göstermektedir ki otojen sinir greftine benzer özelliklerde çeşitli doğal veya sentetik iletici tüplerle de aksonal rejenerasyon için çok uygun bir mikroçevre sağlanabilmektedir [133, 134]. Bu tür doğal iletici yapılar içinde en sık kullanılanı ven greftleridir. Ancak amniyon tüpler ve epinöral kılıftan hazırlanan tüpler de deneysel olarak kullanılmış ve başarılı sonuçlar bildirilmiştir. İnsan amniyonunun sinir rejenerasyonunu in vivo ve in vitro ortamda arttırdığı gösterilmiştir [14]. Epinöral kılıfın kaydırılması veya ters çevrilmesi ile hazırlanan tüp greftlerde deneysel çalışmalarda kullanılmıştır [13, 133]. Bunların yanında birçok eriyebilen veya erimeyen sentetik tüp deneysel ve klinik çalışmalarda kullanılmıştır. Periferik sinir defekti onarımlarında kullanılmış olan tüm bu tübulizasyon teknikleri ile ilgili çalışmalar değişik derecelerde deneysel başarı içermektedir. Ancak uygulanan bu deneysel tekniklerin bilinen tekniklere üstünlüğü kanıtlanamamıştır. Muhtemel uygulama sırasında yaşanan zorluklar ve bazılarının pahalı yöntemler olması nedeniyle rutin kullanım içinde yer alamamışlardır.

Tüp tipi iletici yapılardan sadece ven greftleri rutin klinik kullanım imkânı bulmuştur. Otojen ven greftleri deneysel ve klinik olarak geçerliliği kabul görmüş, sinir liflerinin rejenerasyonu ve olgunlaşması için destekleyici tünellerdir [4, 74, 135].

Rejenere sinir sonlanmalarından gelen sinir filizlerinin aksonal migrasyonunu sağlayacak iskelet yapısını oluşturabilmesi, ekstrasellüler matriks içeriğine sahip olması ve gereğinde çeşitli büyüme faktörlerinin takviyesi eşliğinde kullanılabilmesi; ven greftinin sinir tüpü modelleri için gerekli tüm şartlara sahip olduğunu gösterir [74]. Giriş bölümünde ayrıntılı bir şekilde belirtildiği gibi Chiu [4] ve Walton [113] bu konuda başarılı sonuçlar bildirmişlerdir.

Ven greftleri non-immünojenik oldukları için daha az inflamatuvar reaksiyon oluştururlar. Elde edilmeleri sinir greftlerinden daha kolaydır ve bioabsorbabl sinir tüplerinden daha uzun ömürlüdürler. Çap uyumu için pek çok alternatifleri vardır [136]. Sinir rejenerasyonundan sonra otojen doku olması sebebiyle venin cerrahi sahadan uzaklaştırılması gerekmez [4]. Venlerin üç tabakasıda lamininden zengindir ve bu da normal ya da travmatize sinir liflerini çevreleyen bazal lamina ile benzerlik gösterir. Laminin sinir hücrelerinin adezyon, multiplikasyon ve farklılaşmasında rol alır [137]. Tüm bu avantajlarına rağmen ven greftlerinin en sık gözlenen dezavantajı kıvrılma ve kollaps riski içermesi ve de fibrotik kontraksiyona uğramasıdır [18, 30, 39].

Ven greftleri tek başlarına kullanılmalarının yanı sıra aksonal büyümeye faydalı olduğu düşünülen birçok ek uygulama ile birlikte de kullanılmışlardır. Bunlar arasında ven içine kas hücresi yerleştirme, sinir grefti yerleştirme ve Schwann hücre ekimi gibi yöntemler vardır. Ven grefti uygulamalarında ki olumsuzlukları azaltmak ve ven greftinin oluşturduğu mikroçevreden faydalanmak amacı ile Keskin ve arkadaşları ven grefti içine sinir grefti yerleştirerek iletici yapı oluşturmayı denemişlerdir. Yapılan fonksiyonel, elektrofizyolojik ve histomorfometrik değerlendirme sonucunda sinir grefti sonuçları ile istatistiksel olarak anlamlı fark saptamamışlardır [117]. Yapılan bu çalışmanın bizim çalışmamızdan farklı olup olmadığını anlayabilmek için ayrı bir deneysel çalışmaya ihtiyaç vardır. Benzer şekilde ven greftlerinin içine denatüre veya taze kas dokusu yerleştirerek elde edilen iletici yapı çalışmaları da mevcuttur [138, 139]. Ancak bu çalışmalarda da elde edilen sonuçlarda konvansiyonel sinir greftlerine göre belirgin üstünlük bulunamamıştır. Ven içine ek uygulama yapılan bir başka çalışmada da Feng Zhang ve arkadaşları, tavşan tibial sinir defektinde içine Schwann hücreleri ekilmiş ven grefti kullanmışlardır. Bu iletici yapıyı geleneksel ven grefti ile karşılaştırmışlardır. İçine Schwann hücresi ekimi yapılan ven grefti grubunda belirgin şekilde akson rejenerasyonu ve gelişmesinde iyileşme saptamışlardır [140].

Görüldüğü gibi ven greftleri ile beraber hücre kültürleri, kas dokusu ve bir bütün olarak sinir dokusu kullanılmıştır. Ancak hiç birisi konvansiyonel sinir grefti uygulamasına belirgin üstünlük kuramamış ve klinik uygulamalarda sinir greftlemesinin yerini alamamıştır.

Akson rejenerasyonu için gerekli olan mikroçevreyi oluşturması ve biyolojik bir tüp olmasından dolayı çalışmamızda ven grefti kullanıldı. Ancak asıl grubumuz olan Grup 4’de; ven greftindeki kollaps sorununu aşmak ve akson rejenerasyonu için gerekli olan nörotrofik ve nörotropik faktörleri sağlamak için ven greftleri, içine parçalanmış sinirler konulduktan sonra uygulandı.

Aksonal rejenerasyonun ve matürasyonun değerlendirilmesi 12. haftanın sonunda yapıldı. Bu süre sıçan siyatik sinir modelinde aksonal rejenerasyonun optimal zamanını 12 hafta olarak kabul eden benzer çalışmalar örnek alınarak belirlendi [129, 141, 142]. Aksonal rejenerasyonu değerlendirmek için 12. haftanın sonunda sıçanların hem sağlam hem de denek taraf siyatik sinirlerine açık olarak ENMG yapıldı. ENMG kayıtları alındıktan sonra histomorfometrik analiz amacıyla sıçanların deney uygulanan taraflarından biyopsi örnekleri alındı. Grup 1 (sinir defekti grubu)’ in denek tarafında siyatik sinir devamlılığı olmadığından ENMG kaydı alınamadı. Grup 2-3 ve 4’ de yapılan ENMG kayıtlarından latans ve P-P değerleri ölçülerek gruplar arasında istatistiksel olarak karşılaştırıldı. Grup 2 (sinir grefti grubu) ve Grup 3 (ven grefti grubu) latans süreleri istatistiksel olarak karşılaştırıldığında, sinir grefti grubunda latans süresinin ven grefti grubundan daha kısa olduğu gözlemlendi. Bu sinir grefti grubunda uyarı iletiminin ven grefti grubundan daha hızlı olduğunu göstermektedir. Ayrıca Grup 2 ve 3’ün tepe-tepe potansiyeli değerleri istatistiksel olarak karşılaştırıldığında, sinir grefti grubunda tepe-tepe potansiyeli değerlerinin ven grefti grubundan daha yüksek olduğu gözlemlendi. Bu sinir grefti grubunda daha etkin bir aksonal ilerleme sonucunda daha etkin bir aksiyon potansiyeli iletimiyle daha yüksek kas tepe-tepe potansiyeli oluştuğunu düşündürmektedir. Grup 2 (sinir grefti grubu) ve Grup 4 (içi parçalanmış sinir ile doldurulmuş ven grefti grubu) latans süreleri ve tepe-tepe potansiyeli değerleri karşılaştırıldığında, istatistiksel olarak farkın anlamsız bulunması her iki yöntemin birbirlerine üstünlüğünün olmadığını göstermektedir. Grup 3 (ven grefti grubu) ve Grup 4 (İçi parçalanmış sinir ile doldurulmuş ven grefti grubu)’ün latans süreleri ve tepe-tepe potansiyeli değerleri karşılaştırıldığında, istatistiksel olarak farkın anlamsız bulunması her iki yöntemin birbirlerine üstünlüğünün olmadığını göstermektedir.

Rejenerasyon ünitesi kavramı, miyelinli aksondan kaynaklanan ve endonöral tüp içerisine doğru ilerleyen aksonal filizlenmelerden oluşmaktadır. Sinir onarım bölgesinde histolojik olarak çok sayıda akson görülebilmektedir ancak bu aksonlar uygun reseptörlere ulaşmadıkları takdirde fonksiyonel iyileşme tam olmamaktadır [143]. Ancak yeterli sayıda ve nitelikteki akson, doğru duysal/motor hedefe ulaşırsa fonksiyonel iyileşme oluşmaktadır [144]. Akson sayısı deneysel grupta fazla çıkabilir. Aksonlar distal hedeflerle uygun bağlantı yaptıktan sonra gereğinden fazla ve uygunsuz olanlar (uygun uç organı bulamayan ve fasikül dışına yönelenler) atrofiye gitmektedirler. Bu süreç yıllar içerisinde oluşabilmektedir. Sıçan modelinde sinir onarımının distalindeki akson sayısının onarımı takiben ilk birkaç ayda belirgin olarak arttığı, 3. ayda normalin iki katına çıktığı ve sinir onarımı sonrası ancak 2 yıl içinde göreceli olarak normal değerlere düştüğü gösterilmiştir [145]. Akson çapı sinirin kaynağına ve olgunluğuna bağlıdır. Miyelinizasyonun derecesi de aksonun olgunluğu ile ilişkili olabilmektedir [146]. Miyelinizasyon, akson hedef organa ulaşmadan önce oluşur ve fonksiyon ile ilişkili olmayabilir. O nedenle miyelinli aksonların oranı rejenerasyon sürecinin değerlendirilmesinde daha iyi bir göstergedir [147, 148].

12. haftanın sonunda ENMG kayıtlarının alınmasının ardından sıçanların denek taraf siyatik sinirlerinden histomorfometrik analiz amacıyla biyopsi örnekleri alındı. Histomorfometrik analizde miyelinli akson sayısı, miyelinli aksonların çapı ve miyelin kalınlığı ölçüldü. Grup 1 (sinir defekti grubu)'de sinir devamlılığı oluşmadığından aksonal rejenerasyonu değerlendirmek için distal alan değerlendirmeye tabi tutuldu. Grup 1 distal alan histomorfometrik analizinde yoğun bir şekilde sinir dejenerasyonu ile karşılaşıldı. Bu nedenle miyelinli akson sayımı, akson çapı ve miyelin kalınlığı ölçülemedi. Grup 2-3 ve 4'ün hem greftin orta bölgesinden hem de distal koaptasyon alanından yapılan ölçümler istatistiksel olarak analiz edildi.

Grup 2 (sinir grefti grubu), Grup 3 (ven grefti grubu) ve Grup 4 (İç parçalanmış sinir ile doldurulmuş ven grefti grubu)'ün greft orta alan kesitlerindeki ortalama akson sayıları istatistiksel olarak karşılaştırıldığında Grup 2 ve 4'deki ortalama akson sayıları Grup 3'deki ortalama akson sayısından daha fazla bulundu. Grup 2 ve 4'ün ortalama akson sayıları karşılaştırıldığında aradaki fark istatistiksel olarak anlamsız bulundu. Graft orta alan kesitlerinde, Grup 2'deki ortalama akson sayısının Grup 3'deki ortalama akson sayısından daha fazla bulunması ve bu fazlalığın istatistiksel olarak anlamlı olması sinir grefti uygulamasının ven grefti uygulamasından daha başarılı bir uygulama olduğunu göstermektedir.

Grup 4'deki ortalama akson sayısının Grup 3'deki ortalama akson sayısından daha fazla bulunması ve bu fazlalığın istatistiksel olarak anlamlı olması içi parçalanmış sinir ile doldurulmuş ven grefti uygulamasının içi boş ven grefti uygulamasından daha başarılı bir uygulama olduğunu göstermektedir. Grup 2 ve Grup 4'deki ortalama akson sayıları arasında istatistiksel olarak anlamlı farkın olmaması içi parçalanmış sinir ile doldurulmuş ven grefti uygulamasının sinir grefti uygulaması kadar başarılı bir uygulama olduğunu göstermektedir.

Grup 2 (sinir grefti grubu), Grup 3 (ven grefti grubu) ve Grup 4 (İçi parçalanmış sinir ile doldurulmuş ven grefti grubu)'ün greft orta alan kesitlerindeki ortalama akson çapı değerleri istatistiksel olarak karşılaştırıldığında Grup 2 ve 4'deki ortalama akson çapı değerleri, Grup 3'deki ortalama akson çapı değerlerinden daha fazla bulundu. Grup 2 ve 4'ün ortalama akson çapı değerleri karşılaştırıldığında aradaki fark istatistiksel olarak anlamsız bulundu. Greft orta alan kesitlerinde, Grup 2'deki akson çapı değerlerinin Grup 3'deki akson çapı değerlerinden daha fazla bulunması ve bu fazlalığın istatistiksel olarak anlamlı olması sinir grefti uygulamasının ven grefti uygulamasından daha başarılı bir uygulama olduğunu göstermektedir. Grup 4'deki akson çapı değerlerinin Grup 3'deki akson çapı değerlerinden daha fazla bulunması ve bu fazlalığın istatistiksel olarak anlamlı olması içi parçalanmış sinir ile doldurulmuş ven grefti uygulamasının içi boş ven grefti uygulamasından daha başarılı bir uygulama olduğunu göstermektedir. Grup 2 ve Grup 4'deki ortalama akson çapı değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farkın olmaması içi parçalanmış sinir ile doldurulmuş ven grefti uygulamasının sinir grefti uygulaması kadar başarılı bir uygulama olduğunu göstermektedir.

Grup 2 (sinir grefti grubu), Grup 3 (ven grefti grubu) ve Grup 4 (İçi parçalanmış sinir ile doldurulmuş ven grefti grubu)'ün greft orta alan kesitlerindeki ortalama miyelin kalınlığı değerleri istatistiksel olarak karşılaştırıldığında Grup 2 ve 4'deki ortalama miyelin kalınlığı değerleri, Grup 3'deki ortalama miyelin kalınlığı değerlerinden daha fazla bulundu. Grup 2 ve 4'ün ortalama miyelin kalınlığı değerleri karşılaştırıldığında aradaki fark istatistiksel olarak anlamsız bulundu. Greft orta alan kesitlerinde, Grup 2'deki miyelin kalınlığı değerlerinin Grup 3'deki miyelin kalınlığı değerlerinden daha fazla bulunması ve bu fazlalığın istatistiksel olarak anlamlı olması sinir grefti uygulamasının ven grefti uygulamasından daha başarılı bir uygulama olduğunu göstermektedir.

Grup 4'deki ortalama miyelin kalınlığı değerlerinin Grup 3'deki ortalama miyelin kalınlığı değerlerinden daha fazla bulunması ve bu fazlalığın istatistiksel olarak anlamlı olması içi parçalanmış sinir ile doldurulmuş ven grefti uygulamasının içi boş ven grefti uygulamasından daha başarılı bir uygulama olduğunu göstermektedir. Grup 2 ve Grup 4'deki ortalama miyelin kalınlığı değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farkın olmaması içi parçalanmış sinir ile doldurulmuş ven grefti uygulamasının sinir grefti uygulaması kadar başarılı bir uygulama olduğunu göstermektedir.

Grup 2 (sinir grefti grubu), Grup 3 (ven grefti grubu) ve Grup 4 (İçi parçalanmış sinir ile doldurulmuş ven grefti grubu)'ün distal koaptasyon alan kesitlerindeki ortalama akson sayıları istatistiksel olarak karşılaştırıldığında, Grup 2 ve 4'deki ortalama akson sayıları Grup 3'deki ortalama akson sayısından daha fazla bulundu. Grup 2 ve 4'ün ortalama akson sayıları karşılaştırıldığında aradaki fark istatistiksel olarak anlamsız bulundu. Distal koaptasyon alan kesitlerinde, Grup 2'deki ortalama akson sayısının Grup 3'deki ortalama akson sayısından daha fazla bulunması ve bu fazlalığın istatistiksel olarak anlamlı olması sinir grefti uygulamasının ven grefti uygulamasından daha başarılı bir uygulama olduğunu göstermektedir. Grup 4'deki ortalama akson sayısının Grup 3'deki ortalama akson sayısından daha fazla bulunması ve bu fazlalığın istatistiksel olarak anlamlı olması içi parçalanmış sinir ile doldurulmuş ven grefti uygulamasının içi boş ven grefti uygulamasından daha başarılı bir uygulama olduğunu göstermektedir. Grup 2 ve Grup 4'deki ortalama akson sayıları arasında istatistiksel olarak anlamlı farkın olmaması içi parçalanmış sinir ile doldurulmuş ven grefti uygulamasının sinir grefti uygulaması kadar başarılı bir uygulama olduğunu göstermektedir.

Grup 2 (sinir grefti grubu), Grup 3 (ven grefti grubu) ve Grup 4 (İçi parçalanmış sinir ile doldurulmuş ven grefti grubu)'ün distal koaptasyon alan kesitlerindeki ortalama akson çapı değerleri istatistiksel olarak karşılaştırıldığında Grup 2 ve 4'deki ortalama akson çapı değerleri, Grup 3'deki ortalama akson çapı değerlerinden daha fazla bulundu. Grup 2 ve 4'ün ortalama akson çapı değerleri karşılaştırıldığında aradaki fark istatistiksel olarak anlamsız bulundu. Distal koaptasyon alan kesitlerinde, Grup 2'deki akson çapı değerlerinin Grup 3'deki akson çapı değerlerinden daha fazla bulunması ve bu fazlalığın istatistiksel olarak anlamlı olması sinir grefti uygulamasının ven grefti uygulamasından daha başarılı bir uygulama olduğunu göstermektedir. Grup 4'deki akson çapı değerlerinin Grup 3'deki akson çapı değerlerinden daha fazla bulunması ve bu fazlalığın istatistiksel olarak anlamlı olması içi parçalanmış sinir ile doldurulmuş ven grefti uygulamasının, içi boş ven grefti uygulamasından daha başarılı bir uygulama olduğunu göstermektedir.

Grup 2 ve Grup 4'deki ortalama akson çapı değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farkın olmaması içi parçalanmış sinir ile doldurulmuş ven grefti uygulamasının sinir grefti uygulaması kadar başarılı bir uygulama olduğunu göstermektedir.

Grup 2 (sinir grefti grubu), Grup 3 (ven grefti grubu) ve Grup 4 (İçi parçalanmış sinir ile doldurulmuş ven grefti grubu)'ün distal koaptasyon alan kesitlerindeki ortalama miyelin kalınlığı değerleri istatistiksel olarak karşılaştırıldığında Grup 2 ve 4'deki ortalama miyelin kalınlığı değerleri, Grup 3'deki ortalama miyelin kalınlığı değerlerinden daha fazla bulundu. Grup 2 ve 4'ün ortalama miyelin kalınlığı değerleri karşılaştırıldığında aradaki fark istatistiksel olarak anlamsız bulundu. Distal koaptasyon alan kesitlerinde, Grup 2'deki miyelin kalınlığı değerlerinin Grup 3'deki miyelin kalınlığı değerlerinden daha fazla bulunması ve bu fazlalığın istatistiksel olarak anlamlı olması sinir grefti uygulamasının ven grefti uygulamasından daha başarılı bir uygulama olduğunu göstermektedir. Grup 4'deki ortalama miyelin kalınlığı değerlerinin Grup 3'deki ortalama miyelin kalınlığı değerlerinden daha fazla bulunması ve bu fazlalığın istatistiksel olarak anlamlı olması içi parçalanmış sinir ile doldurulmuş ven grefti uygulamasının içi boş ven grefti uygulamasından daha başarılı bir uygulama olduğunu göstermektedir. Grup 2 ve Grup 4'deki ortalama miyelin kalınlığı değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farkın olmaması içi parçalanmış sinir ile doldurulmuş ven grefti uygulamasının sinir grefti uygulaması kadar başarılı bir uygulama olduğunu göstermektedir.

Özet olarak; içi parçalanmış sinir ile doldurulmuş ven grefti ile konvansiyonel ven grefti ve sinir greftinin aksonal rejenerasyona etkilerini elektrofizyolojik ve histomorfometrik bulgulara göre karşılaştırdığımız çalışmamızda onarım uygulanmayan sinir defekti grubunda ileri derecede aksonal dejenerasyon saptanmış ve herhangi bir aksonal büyüme bulgusu görülmemiştir. Gruplar arasında sinir iyileşmesi histomorfometrik olarak değerlendirildiğinde ise sinir grefti ve içi parçalanmış sinir ile doldurulmuş ven grefti uygulamasının, konvansiyonel ven grefti uygulamasından daha başarılı olduğu görüldü. Ayrıca içi parçalanmış sinir ile doldurulmuş ven grefti uygulamasının konvansiyonel sinir grefti uygulaması kadar başarılı bir uygulama olduğu hem elektrofizyolojik hem de histomorfometrik olarak kanıtlanmış oldu.

6. SONUÇ

Bu deneysel çalışmayla, siyatik sinir defektinin içi parçalanmış sinir ile doldurulmuş ven greftiyle onarımının yapılması sağlanmış ve bu teknik ile konvansiyonel ven grefti uygulamasından daha iyi sonuçlar elde edilmiştir. Böylelikle ven grefti ile onarım tercih edilen olgularda ven grefti uygulamasında büyük bir sorun olarak karşımıza çıkan ven greftinin kollabe olması durumu bu teknikle ortadan kaldırılmıştır. Literatür gözden geçirildiğinde ven greftinin kollabe olma sorununun 3 cm'nin üzerindeki greft uygulamalarında ortaya çıktığı düşünülürse çalışmamız sayısal olarak literatür verilerine örnek olamaz. Ancak çalışmanın yapıldığı sıçanlarda siyatik sinirin toplam uzunluğunun yaklaşık 3 cm olduğu ve uygulanmış olan ven greftinin çapı göz önüne alındığında literatür verileriyle birebir uyum göstermemesi normaldir.

Ayrıca içi parçalanmış sinir ile doldurulmuş ven grefti uygulamasının sinir grefti uygulamasıyla benzer özellikler göstermesi bu tekniğin sinir greftinin bir alternatifi olabileceğini göstermiştir. Ancak klinikte uygulanabilmesi için daha ileri deneysel çalışmalara ve klinik çalışmalara ihtiyaç vardır.

KAYNAKLAR

1. Chehrazi B, Peripheral nerve injuries: principles of surgical management and outcome. J Neurotrauma, 1989; 6(3): 191-6.
2. Donzelli R, Benvenuti D, Schonauer C, ve ark., Microsurgical nervous reconstruction using autografts: a two-year follow-up. J Neurosurg Sci, 1998; 42(2): 79-83.
3. Terzis JK, Sun DD, and Thanos PK, Historical and basic science review: past, present, and future of nerve repair. J Reconstr Microsurg, 1997; 13(3): 215-25.
4. Chiu DT, Janecka I, Krizek TJ, ve ark., Autogenous vein graft as a conduit for nerve regeneration. Surgery, 1982; 91(2): 226-33.
5. Weiss P, Nerve reunion with sleeves of frozen-dried artery in rabbits, cats, and monkeys. Proceedings of the Society of Experimental Biology, 1943; 54: 274-277.
6. Lundborg G, Dahlin LB, Danielsen NP, ve ark., Reorganization and orientation of regenerating nerve fibres, perineurium, and epineurium in preformed mesothelial tubes - an experimental study on the sciatic nerve of rats. J Neurosci Res, 1981; 6(3): 265-81.
7. Mackinnon SE and Dellon AL, Clinical nerve reconstruction with a bioabsorbable polyglycolic acid tube. Plast Reconstr Surg, 1990; 85(3): 419-24.
8. Ide C, Tohyama K, Yokota R, ve ark., Schwann cell basal lamina and nerve regeneration. Brain Res, 1983; 288(1-2): 61-75.
9. Lundborg G and Hansson HA, Nerve regeneration through preformed pseudosynovial tubes. A preliminary report of a new experimental model for studying the regeneration and reorganization capacity of peripheral nerve tissue. J Hand Surg Am, 1980; 5(1): 35-8.
10. Mackinnon SE, Dellon AL, Hudson AR, ve ark., Nerve regeneration through a pseudosynovial sheath in a primate model. Plast Reconstr Surg, 1985; 75(6): 833-41.
11. Keynes RJ, Hopkins WG, and Huang LH, Regeneration of mouse peripheral nerves in degenerating skeletal muscle: guidance by residual muscle fibre basement membrane. Brain Res, 1984; 295(2): 275-81.
12. Kong JM, Zhong SZ, Bo S, ve ark., Experimental study of bridging the peripheral nerve gap with skeletal muscle. Microsurgery, 1986; 7(4): 183-9.

13. Ayhan S, Yavuzer R, Latifoglu O, ve ark., Use of the turnover epineurial sheath tube for repair of peripheral nerve gaps. *J Reconstr Microsurg*, 2000; 16(5): 371-8.
14. Davis GE, Blaker SN, Engvall E, ve ark., Human amnion membrane serves as a substratum for growing axons in vitro and in vivo. *Science*, 1987; 236(4805): 1106-9.
15. Chen MB, Zhang F, and Lineaweaver WC, Luminal fillers in nerve conduits for peripheral nerve repair. *Ann Plast Surg*, 2006; 57(4): 462-71.
16. Ciardelli G and Chiono V, Materials for peripheral nerve regeneration. *Macromol Biosci*, 2006; 6(1): 13-26.
17. Hadlock T, Elisseeff J, Langer R, ve ark., A tissue-engineered conduit for peripheral nerve repair. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*, 1998; 124(10): 1081-6.
18. Weber RA, Breidenbach WC, Brown RE, ve ark., A randomized prospective study of polyglycolic acid conduits for dijital nerve reconstruction in humans. *Plast Reconstr Surg*, 2000; 106(5): 1036-45; discussion 1046-8.
19. Bini TB, Gao S, Xu X, ve ark., Peripheral nerve regeneration by microbraided poly(L-lactide-co-glycolide) biodegradable polymer fibers. *J Biomed Mater Res A*, 2004; 68(2): 286-95.
20. Sufan W, Suzuki Y, Tanihara M, ve ark., Sciatic nerve regeneration through alginate with tubulation or nontubulation repair in cat. *J Neurotrauma*, 2001; 18(3): 329-38.
21. Dellon AL and Mackinnon SE, An alternative to the classical nerve graft for the management of the short nerve gap. *Plast Reconstr Surg*, 1988; 82(5): 849-56.
22. Inada Y, Morimoto S, Takakura Y, ve ark., Regeneration of peripheral nerve gaps with a polyglycolic acid-collagen tube. *Neurosurgery*, 2004; 55(3): 640-6; discussion 646-8.
23. Hadlock T, Sundback C, Hunter D, ve ark., A polymer foam conduit seeded with Schwann cells promotes guided peripheral nerve regeneration. *Tissue Eng*, 2000; 6(2): 119-27.
24. Matsumoto K, Ohnishi K, Kiyotani T, ve ark., Peripheral nerve regeneration across an 80-mm gap bridged by a polyglycolic acid (PGA)-collagen tube filled with laminin-coated collagen fibers: a histological and electrophysiological evaluation of regenerated nerves. *Brain Res*, 2000; 868(2): 315-28.
25. Evans GR, Challenges to nerve regeneration. *Semin Surg Oncol*, 2000; 19(3): 312-8.

26. Yannas IV and Hill BJ, Selection of biomaterials for peripheral nerve regeneration using data from the nerve chamber model. *Biomaterials*, 2004; 25(9): 1593-600.
27. Navissano M, Malan F, Carnino R, ve ark., Neurotube for facial nerve repair. *Microsurgery*, 2005; 25(4): 268-71.
28. Strasberg SR, Mackinnon SE, Genden EM, ve ark., Long-segment nerve allograft regeneration in the sheep model: experimental study and review of the literature. *J Reconstr Microsurg*, 1996; 12(8): 529-37.
29. Hudson TW, Evans GR, and Schmidt CE, Engineering strategies for peripheral nerve repair. *Orthop Clin North Am*, 2000; 31(3): 485-98.
30. Doolabh VB, Hertl MC, and Mackinnon SE, The role of conduits in nerve repair: a review. *Rev Neurosci*, 1996; 7(1): 47-84.
31. Taras JS, Nanavati V, and Steelman P, Nerve conduits. *J Hand Ther*, 2005; 18(2): 191-7.
32. Nakamura T, Inada Y, Fukuda S, ve ark., Experimental study on the regeneration of peripheral nerve gaps through a polyglycolic acid-collagen (PGA-collagen) tube. *Brain Res*, 2004; 1027(1-2): 18-29.
33. Lundborg G, Dahlin L, Dohi D, ve ark., A new type of "bioartificial" nerve graft for bridging extended defects in nerves. *J Hand Surg Br*, 1997; 22(3): 299-303.
34. Wang X, Hu W, Cao Y, ve ark., Dog sciatic nerve regeneration across a 30-mm defect bridged by a chitosan/PGA artificial nerve graft. *Brain*, 2005; 128(Pt 8): 1897-910.
35. Matsumoto K, Ohnishi K, Sekine T, ve ark., Use of a newly developed artificial nerve conduit to assist peripheral nerve regeneration across a long gap in dogs. *ASAIO J*, 2000; 46(4): 415-20.
36. Li CY and Cao DC, [Experimental study on repair of peripheral nerve defect by basic fibroblast growth factor combined with autogenous vein graft conduit]. *Zhongguo Xiu Fu Chong Jian Wai Ke Za Zhi*, 2000; 14(1): 14-6.
37. Dodla MC. *Tissue Engineered Scaffolds for Nerve Regeneration: Gradients of Molecules Enhance Nerve Regeneration*. VDM Verlag, 2008.
38. Hobson MI, Increased vascularisation enhances axonal regeneration within an acellular nerve conduit. *Ann R Coll Surg Engl*, 2002; 84(1): 47-53.
39. Suematsu N, Atsuta Y, and Hirayama T, Vein graft for repair of peripheral nerve gap. *J Reconstr Microsurg*, 1988; 4(4): 313-8.

40. Chiu DT and Strauch B, A prospective clinical evaluation of autogenous vein grafts used as a nerve conduit for distal sensory nerve defects of 3 cm or less. *Plast Reconstr Surg*, 1990; 86(5): 928-34.
41. Heijke GC, Kloppe PJ, and Dutrieux RP, Vein graft conduits versus conventional suturing in peripheral nerve reconstructions. *Microsurgery*, 1993; 14(9): 584-8.
42. Tang JB, Vein conduits with interposition of nerve tissue for peripheral nerve defects. *J Reconstr Microsurg*, 1995; 11(1): 21-6.
43. Geuna S, Tos P, Battiston B, et al., A stereological study of long-term regeneration of rat severed sciatic nerve repaired by means of muscle-vein-combined grafts. *Ital J Anat Embryol*, 2000; 105(2): 65-73.
44. Seckel BR, Current status of peripheral nerve surgery. *Perspect Plast Surg*, 1990; 4: 91.
45. Frostick SP, Yin Q, and Kemp GJ, Schwann cells, neurotrophic factors, and peripheral nerve regeneration. *Microsurgery*, 1998; 18(7): 397-405.
46. Lundborg G, Dahlin L, Danielsen N, et al., Trophism, tropism, and specificity in nerve regeneration. *J Reconstr Microsurg*, 1994; 10(5): 345-54.
47. Terzis JK, Smith, KL, Repair and grafting of the peripheral nerve. In: J.G. McCarthy, May JW, Litter WJ, Editor. *Plastic Surgery*. 1: Philadelphia: WB Saunders; 1990. p. 630-97.
48. Shenaq SM, Kim JYS, Repair and grafting of peripheral nerve. In: S.J. Mathes, Editor. *Plastic surgery*. 1: Philadelphia: Saunders Elsevier; 2006. p. 719-743.
49. Seddon HJ, A Classification of Nerve Injuries. *Br Med J*, 1942; 2(4260): 237-9.
50. Sunderland S, A classification of peripheral nerve injuries producing loss of function. *Brain*, 1951; 74(4): 491-516.
51. Sunderland S, The connective tissues of peripheral nerves. *Brain*, 1965; 88(4): 841-54.
52. Millesi H, Microsurgical nerve grafting. *Int Surg*, 1980; 65(6): 503-8.
53. Sadler TW. Embryonic period: Third to eight week. . In: J. Langman, Editor. *Langman's medical embryology*: Baltimore: Williams and Wilkins; 1990. p. 61-66 356-362.
54. Shier D, Butler J, and Lewis R. *Hole's essentials of human anatomy and physiology*. 9th ed. Boston: McGraw-Hill, 2006; xviii, 590 p.

55. Lundborg G, Nerve regeneration and repair. A review. *Acta Orthop Scand*, 1987; 58(2): 145-69.
56. Maggi SP, Lowe JB, 3rd, and Mackinnon SE, Pathophysiology of nerve injury. *Clin Plast Surg*, 2003; 30(2): 109-26.
57. Myckatyn TM, Mackinnon, S.E. Microsurgical Repair of Peripheral Nerves and Nerve Grafts. In: C.T. Thorne, Editor. *Grabb and Smith's Plastic Surgery*; 2007. p. 74.
58. Shanthaveerappa TR and Bourne GH, Perineural epithelium: a new concept of its role in the integrity of the peripheral nervous system. *Science*, 1966; 154(3755): 1464-7.
59. Larson DL, Rodin AE, Roberts DK, ve ark., Perineural lymphatics: myth or fact. *Am J Surg*, 1966; 112(4): 488-92.
60. Avcı G, Akan M, Yildirim S, Aköz T, Sinir Onarımı ve Greftleme. *T Klin Tıp Bilimleri*, 2002; 22: 428-437.
61. Winograd JM, Mackinnon SE, Peripheral nerve injuries: Repair and reconstruction. In: S.J. Mathes, Editor. *Plastic surgery*. 7: Philadelphia: Saunders Elsevier; 2006. p. 47-514.
62. Lundborg G, The intrinsic vascularization of human peripheral nerves: structural and functional aspects. *J Hand Surg Am*, 1979; 4(1): 34-41.
63. Lundborg G, Structure and function of the intraneural microvessels as related to trauma, edema formation, and nerve function. *J Bone Joint Surg Am*, 1975; 57(7): 938-48.
64. Terzis JK SK. Repair and Grafting of the Peripheral Nerve. In: M.C. JG, Editor. *Plastic Surgery*: Philadelphia, PA: W.B. Saunders Company; 1990. p. 630-697.
65. Rempel D, Dahlin L, and Lundborg G, Pathophysiology of nerve compression syndromes: response of peripheral nerves to loading. *J Bone Joint Surg Am*, 1999; 81(11): 1600-10.
66. Lundborg Gr. Nerve injury and repair. Edinburgh ; New York: Churchill Livingstone, 1988; 222 p., 4 p. of plates.
67. Seckel BR, Enhancement of peripheral nerve regeneration. *Muscle Nerve*, 1990; 13(9): 785-800.
68. Loescher AR and Robinson PP, The effect of surgical medicaments on peripheral nerve function. *Br J Oral Maxillofac Surg*, 1998; 36(5): 327-32.

69. Donaghy R. History of microsurgery. In: S.S. Rengachary, Editor. *Neurosurgery*: New York: McGraw-Hill Book Co; 1985. p. 20-26.
70. Seddon HJ, *Peripheral Nerve Injuries*, in Medical Research Council Special Report 1954.
71. Thomas PK, Ochoa J, Berthold CH, Microscopic anatomy of the peripheral nervous system. In: P.K. Dyck, Editor. *Peripheral Neuropathy*. 2: Philadelphia: WB Saunders; 1993. p. 28-92.
72. Carroll WR, Nerve grafting and neuromuscular transfers. *Otolaryngol Clin North Am*, 1994; 27(1): 125-38.
73. Wong BJ and Crumley RL, Nerve wound healing. An overview. *Otolaryngol Clin North Am*, 1995; 28(5): 881-95.
74. Brushart TM. Nerve repair and grafting. In: D.P. Green, Hotchkiss RN, Pederson WC, Editor. *Green's operative hand surgery*. 2: Philadelphia: Churchill Livingstone; 1999. p. 1381- 403.
75. Payne SH Jr, Nerve repair and grafting in the upper extremity. *J South Orthop Assoc*, 2001; 10(3): 173-89.
76. Batjer HH, Loftus CM, *Textbook of Neurological Surgery Principles and Practice*. Lippincott Williams & Wilkins, 2002.
77. Robinson LR, Traumatic injury to peripheral nerves. *Muscle Nerve*, 2000; 23(6): 863-73.
78. Brandt KE, Mackinnon SE, Microsurgical repair of peripheral nerves and nerve grafts. In: S.J. Aston, Beasley, R.W., Thorne, C.H.M., Editor. *Grabb and Smith Plastic Surgery*: Philadelphia: Lippincott-Raven; 1997. p. 79-90.
79. Hall SM, Regeneration in the peripheral nervous system. *Neuropathol Appl Neurobiol*, 1989; 15(6): 513-29.
80. Burnett MG and Zager EL, Pathophysiology of peripheral nerve injury: a brief review. *Neurosurg Focus*, 2004; 16(5): E1.
81. Dahlin LB, The biology of nerve injury and repair. *Journal of the American Society for Surgery of the Hand*, 2004; 4(3): 143-155.
82. Lundborg G, A 25-year perspective of peripheral nerve surgery: evolving neuroscientific concepts and clinical significance. *J Hand Surg Am*, 2000; 25(3): 391-414.

83. Fawcett JW and Keynes RJ, Peripheral nerve regeneration. *Annu Rev Neurosci*, 1990; 13: 43-60.
84. Sunderland S, The anatomy and physiology of nerve injury. *Muscle Nerve*, 1990; 13(9): 771-84.
85. Van Beek A, Glover JL, and Zook E, Primary versus delayed-primary neurorrhaphy in rat sciatic nerve. *J Surg Res*, 1975; 18(3): 335-9.
86. Bolesta MJ, Garrett WE Jr, Ribbeck BM, et al., Immediate and delayed neurorrhaphy in a rabbit model: a functional, histologic, and biochemical comparison. *J Hand Surg Am*, 1988; 13(3): 352-7.
87. Grabb WC, Median and ulnar nerve suture. An experimental study comparing primary and secondary repair in monkeys. *J Bone Joint Surg Am*, 1968; 50(5): 964-72.
88. Birch R and Raji AR, Repair of median and ulnar nerves. Primary suture is best. *J Bone Joint Surg Br*, 1991; 73(1): 154-7.
89. McGillicuddy JE. Techniques of nerve repair. In: Wilkins RH, Rengachary SS, Editor. *Neurosurgery*. 3: New York: McGraw-Hill Professional Publishing; 1985. p. 1871-1880.
90. Hakstian RW, Funicular orientation by direct stimulation. An aid to peripheral nerve repair. *J Bone Joint Surg Am*, 1968; 50(6): 1178-86.
91. Sanger JR, Riley DA, Matloub HS, et al., Effects of axotomy on the cholinesterase and carbonic anhydrase activities of axons in the proximal and distal stumps of rabbit sciatic nerves: a temporal study. *Plast Reconstr Surg*, 1991; 87(4): 726-38; discussion 739-40.
92. Riley DA and Lang DH, Carbonic anhydrase activity of human peripheral nerves: a possible histochemical aid to nerve repair. *J Hand Surg Am*, 1984; 9A(1): 112-20.
93. Gruber H, Identification of motor and sensory funiculi in cut nerves and their selective reunion. *Br J Plast Surg*, 1976; 29(1): 70-3.
94. Davis L and Cleveland DA, Experimental Studies in Nerve Transplants. *Ann Surg*, 1934; 99(2): 271-83.
95. Mayo-Robson AW, Nerve Grafting as a Means of Restoring Function in Limbs Paralysed by Gunshot or Other Injuries. *Br Med J*, 1917; 1(2926): 117-8.
96. Sherren J, Some points in the surgery of peripheral nerves. *Edinburgh Med J*, 1906; 20 297-332.

97. Seddon HJ, Nerve Grafting. *J Bone Joint Surg Br*, 1963; 45: 447-61.
98. Huber C, Repair of peripheral nerve injuries. *Surg Gynecol Obstet*, 1920; 30: 464-471.
99. Bunnell S, Boyes JH, Nerve grafts. *Am J Surg*, 1939; 44: 64.
100. Sanders FK and Young JZ, The degeneration and re-innervation of grafted nerves. *J Anat*, 1942; 76(Pt 2): 143-166 7.
101. Millesi H, Meissl G, and Berger A, Further experience with interfascicular grafting of the median, ulnar, and radial nerves. *J Bone Joint Surg Am*, 1976; 58(2): 209-18.
102. J IJ-P, Jansen K, Gramsbergen A ve ark., Transection of peripheral nerves, bridging strategies and effect evaluation. *Biomaterials*, 2004; 25(9): 1583-92.
103. Gulati AK, Evaluation of acellular and cellular nerve grafts in repair of rat peripheral nerve. *J Neurosurg*, 1988; 68(1): 117-23.
104. Millesi H. Basic principles of nerve grafting. In: Georgiade SG, Riefkohl R, Levin LS, Editor. *Plastic, Maxillofacial and Reconstructive Surgery*: Baltimore: Williams&Wilkins; 1997. p. 65-73.
105. Millesi H, Indications and techniques of nerve grafting, in *Operative nerve repair and reconstruction*, Gelberman RH, Editor. 1991, JB Lippincott: Philadelphia. p. 525-43.
106. Tarlov IM, Epstein JA, Nerve grafts: The importance of an adequate blood supply. *J Neurosurg*, 1945; 2: 49.
107. Penkert G, Bini W, and Samii M, Revascularization of nerve grafts: an experimental study. *J Reconstr Microsurg*, 1988; 4(4): 319-25.
108. Daly PJ and Wood MB, Endoneural and epineural blood flow evaluation with free vascularized and conventional nerve grafts in the canine. *J Reconstr Microsurg*, 1985; 2(1): 45-9.
109. Breidenbach WC and Terzis JK, Vascularized nerve grafts: an experimental and clinical review. *Ann Plast Surg*, 1987; 18(2): 137-46.
110. Breidenbach WC, Vascularized nerve grafts. A practical approach. *Orthop Clin North Am*, 1988; 19(1): 81-9.
111. Millesi H. Techniques for nerve grafting. *Hand Clin*, 2000; 16(1): 73-91, viii.
112. Millesi H. The anatomy of free vascularized nerve grafts. In: J.K. Terzis, Editor. *Microreconstruction of nevre injuries*: Philadelphia: WB Saunders; 1987. p. 101-16.

113. Walton RL, Brown RE, Matory WE, Jr., ve ark., Autogenous vein graft repair of dijital nerve defects in the finger: a retrospective clinical study. *Plast Reconstr Surg*, 1989; 84(6): 944-9; discussion 950-2.
114. Özek C, Çelik N, Bilkay U, Zhan F, Lineaweaver WC, Newlin L, Buncke HJ, Ratlardaki siyatik sinir defektlerinde kullanılabilecek ven greftleri çaplarının araştırılması. *Türk Plast Rekons ve Est Cerr Derg*, 2001; 9(3): 194-7.
115. Chiu DT, Autogenous venous nerve conduits. A review. *Hand Clin*, 1999; 15(4): 667-71, ix.
116. Tang JB, Group fascicular vein grafts with interposition of nerve slices for long ulnar nerve defects: report of three cases. *Microsurgery*, 1993; 14(6): 404-8.
117. Keskin M, Akbas H, Uysal OA, ve ark., Enhancement of nerve regeneration and orientation across a gap with a nerve graft within a vein conduit graft: a functional, stereological, and electrophysiological study. *Plast Reconstr Surg*, 2004; 113(5): 1372-9.
118. Battiston B, Tos P, Cushway TR ve ark., Nerve repair by means of vein filled with muscle grafts I. Clinical results. *Microsurgery*, 2000; 20(1): 32-6.
119. Battiston B, Tos P, Geuna S ve ark., Nerve repair by means of vein filled with muscle grafts. II. Morphological analysis of regeneration. *Microsurgery*, 2000; 20(1): 37-41.
120. Hudson TW, Evans GR, and Schmidt CE, Engineering strategies for peripheral nerve repair. *Clin Plast Surg*, 1999; 26(4): 617-28, ix.
121. Mackinnon SE, Nerve allotransplantation following severe tibial nerve injury. Case report. *J Neurosurg*, 1996; 84(4): 671-6.
122. Giusti G, Willems WF, Kremer T, ve ark., Return of motor function after segmental nerve loss in a rat model: comparison of autogenous nerve graft, collagen conduit, and processed allograft (AxoGen). *J Bone Joint Surg Am*, 2012; 94(5): 410-7.
123. Moore AM, MacEwan M, Santosa KB, ve ark., Acellular nerve allografts in peripheral nerve regeneration: a comparative study. *Muscle Nerve*, 2011; 44(2): 221-34.
124. Huang YC and Huang YY, Biomaterials and strategies for nerve regeneration. *Artif Organs*, 2006; 30(7): 514-22.
125. Kim SM, Lee SK, and Lee JH, Peripheral nerve regeneration using a three dimensionally cultured schwann cell conduit. *J Craniofac Surg*, 2007; 18(3): 475-88.

126. Brunelli GA, Vigasio A, and Brunelli GR, Different conduits in peripheral nerve surgery. *Microsurgery*, 1994; 15(3): 176-8.
127. Brunelli G and Brunelli F, Strategy and timing of peripheral nerve surgery. *Neurosurg Rev*, 1990; 13(2): 95-102.
128. Luis AL, Amado S, Geuna S, ve ark., Long-term functional and morphological assessment of a standardized rat sciatic nerve crush injury with a non-serrated clamp. *J Neurosci Methods*, 2007; 163(1): 92-104.
129. Varejao AS, Meek MF, Ferreira AJ, ve ark., Functional evaluation of peripheral nerve regeneration in the rat: walking track analysis. *J Neurosci Methods*, 2001; 108(1): 1-9.
130. Varejao AS, Cabrita AM, Meek MF, ve ark., Functional and morphological assessment of a standardized rat sciatic nerve crush injury with a non-serrated clamp. *J Neurotrauma*, 2004; 21(11): 1652-70.
131. Martins RS, Siqueira MG, da Silva CF ve ark., Correlation between parameters of electrophysiological, histomorphometric and sciatic functional index evaluations after rat sciatic nerve repair. *Arq Neuropsiquiatr*, 2006; 64(3B): 750-6.
132. Mackinnon SE, Surgical management of the peripheral nerve gap. *Clin Plast Surg*, 1989; 16(3): 587-603.
133. Fu SY and Gordon T, The cellular and molecular basis of peripheral nerve regeneration. *Mol Neurobiol*, 1997; 14(1-2): 67-116.
134. Mohammad J, Shenaq J, Rabinovsky E ve ark., 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(2): 660-6.
135. Smahel J and Jentsch B, Stimulation of peripheral nerve regeneration by an isolated nerve segment. *Ann Plast Surg*, 1986; 16(6): 494-501.
136. Foidart-Dessalle M, Dubuisson A, Lejeune A, ve ark., Sciatic nerve regeneration through venous or nervous grafts in the rat. *Exp Neurol*, 1997; 148(1): 236-46.
137. Thanos PK, Okajima S, and Terzis JK, Ultrastructure and cellular biology of nerve regeneration. *J Reconstr Microsurg*, 1998; 14(6): 423-36.
138. Whitworth IH, Dore C, Hall S ve ark., Different muscle graft denaturing methods and their use for nerve repair. *Br J Plast Surg*, 1995; 48(7): 492-9.
139. Brunelli GA, Battiston B, Vigasio A, ve ark., Bridging nerve defects with combined skeletal muscle and vein conduits. *Microsurgery*, 1993; 14(4): 247-51.

140. Zhang F, Blain B, Beck J ve ark., Autogenous venous graft with one-stage prepared Schwann cells as a conduit for repair of long segmental nerve defects. *J Reconstr Microsurg*, 2002; 18(4): 295-300.
141. Koka R and Hadlock TA, Quantification of functional recovery following rat sciatic nerve transection. *Exp Neurol*, 2001; 168(1): 192-5.
142. Dellon AL and Mackinnon SE, Selection of the appropriate parameter to measure neural regeneration. *Ann Plast Surg*, 1989; 23(3): 197-202.
143. Kanaya F, Firrell JC, and Breidenbach WC, Sciatic function index, nerve conduction tests, muscle contraction, and axon morphometry as indicators of regeneration. *Plast Reconstr Surg*, 1996; 98(7): 1264-71, discussion 1272-4.
144. Saray A, Can B, Akbiyik F, ve ark., Ischaemia-reperfusion injury of the peripheral nerve: An experimental study. *Microsurgery*, 1999; 19(8): 374-80.
145. Mackinnon SE, Dellon AL, and O'Brien JP, Changes in nerve fiber numbers distal to a nerve repair in the rat sciatic nerve model. *Muscle Nerve*, 1991; 14(11): 1116-22.
146. Zenzai K, Shibata M, Okado H, ve ark., Newly-formed axonal branches of rat sciatic neurons sprouting in the spinal cord after peripheral axotomy. *Scand J Plast Reconstr Surg Hand Surg*, 2004; 38(3): 129-34.
147. George LT, Myckatyn TM, Jensen JN, ve ark., Functional recovery and histomorphometric assessment following tibial nerve injury in the mouse. *J Reconstr Microsurg*, 2003; 19(1): 41-8.
148. Keilhoff G and Fansa H, Successful intramuscular neurotization is dependent on the denervation period. A histomorphological study of the gracilis muscle in rats. *Muscle Nerve*, 2005; 31(2): 221-8.